

ЛЕКЦИИ

© МАЙБОРОДА А.А. — 2013
УДК: 616.89-008.441.13

ГЕНЫ И БЕЛКИ ОНКОГЕНЕЗА

Аскольд Александрович Майборода

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра медицинской биологии, зав. — д.б.н., проф. А.А. Майборода)

Резюме. В лекции расшифровывается генетическая природа рака, как следствие разнообразных мутаций наследственного материала. На молекулярном уровне проиллюстрирована работа онкогенов и генов супрессоров.

Ключевые слова: онкогенез, генетика, гены онкогенеза, белки онкогенеза.

GENES AND PROTEINS OF CARCINOGENESIS

Askold A. Mayboroda

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The lecture deals with the process of carcinogenesis and the genes that define it. The modern concept of gene mutation that determines the risk of developing tumors has been described. The meaning of oncogenes, protooncogenes and genes- suppressors of oncogenesis is defined. Particular attention is paid to the proteins of carcinogenesis.

Key words: carcinogenesis, genetics, genes tumorigenesis, proteins of carcinogenesis.

Очевидно, что исследование генетических болезней (рак — генетическая болезнь) обречено на последовательный и комплексный анализ на различных генетических и фенотипических уровнях:

Ген ↔ белок, клетка, ткань, целый организм.

Гены мутируют → Нарушается функция белка → Неуправляемая пролиферация клеток → Рак (Злокачественность)

Прорастание в соседние ткани

2. Белковые продукты генов пишут прямым шрифтом с заглавной буквы (например, Src).

3. Гены располагаются в определенных сегментах хромосом. Сами сегменты и районы, которым они принадлежат, обозначаются порядковыми числами, причем центромера служит исходной точкой для цифровой схемы. Для обозначения любого отдельного сегмента используется четыре метки: номер хромосомы, символ плеча (p, g), номер района и номер сегмента в пределах этого района. Номер района и сегмента в нем пишут без точки или с точкой 1.3. Например, запись 10p33 (10p3.3) обозначает, что в коротком плече 10 хромосомы обозначается район 3 и сегмент 3.

Гены мутируют спонтанно или под воздействием мутагенных факторов. Для генов онкогенеза характерны следующие способы мутации:

1. Точечные мутации
2. Амплификация генов
3. Внутрехромосомные транслокации
4. Межхромосомные транслокации
5. Для вирусных онкогенов главным событием является встраивание в клеточную хромосому.

Хорошо известно, что мутации вызывают болезнь одним из четырех способов **нарушения функции белка**:

1. Уменьшения функции белка
2. Прироста функции
3. Приобретения мутантным белком новых свойств
4. Экспрессией гена в неправильное время (гетерохроническая экспрессия) и в неправильном месте (эктопическая экспрессия).

Все четыре способа изменения биохимического фенотипа участвуют в развитии онкогенных состояний. Белки с нарушенной функцией (мутантные белки) регулируют кардинальные процессы клеточного цикла, репарацию ДНК и апоптоза. Именно участие мутантных белков на различных этапах регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза лежит в основе возникновения и развития рака.

При написании генов и их продуктов используют следующие правила:

1. Гены обозначают курсивом, причем для генов человека все буквы заглавные (например, SRC), а для генов животных — строчные (src). Буквы обозначающие ген, являются начальными буквами английской транскрип-

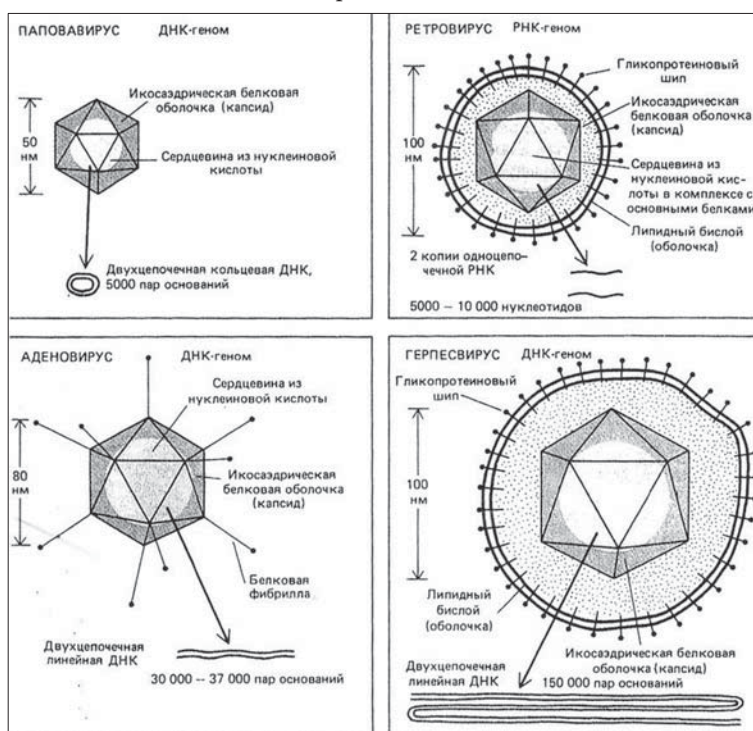


Рис. 1. Четыре основных вида вирусов, вызывающих опухоли. Капсиды ретровирусов и герпесвирусов окружены мембраной из двойного липидного слоя.

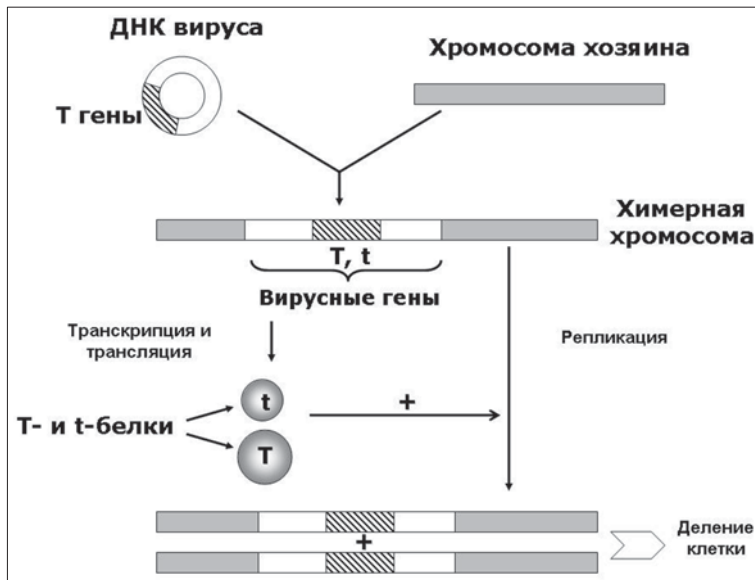


Рис. 2. Механизмы репликации клеточной ДНК под действием онкогенов паповавирусов.

Хромосомные транслокации обозначают номерами хромосом в последовательности возрастания, с предшествующей буквой *t*, *t* (9;22). Для более точной характеристики указывают плечо (*p* или *g*), а также номер района и сегмента. Хромосомная транслокация при хроническом миелолейкозе обозначается *t* (9;22) (*g11*; *g24*).

Онкогены и гены супрессоры.

Опухоли возникают от вирусных инфекций и как следствие мутаций, происходящих случайно или же под действием химических канцерогенов или облучения, поэтому в генезе опухолей выделяют **вирусные гены** и **клеточные гены**. Классификация генов онкогенеза основана прежде всего на характере действия генов. Поэтому в современной онкологии различают:

1. Вирусные онкогены
2. Клеточные онкогены
3. Гены супрессоры
4. Гены апоптоза

Принято считать, что в клетках человеческого организма находится около 23 тыс. генов. К генам онкогенеза относят около 120-150 генов человеческого генома и некоторое количество вирусных генов. На долю протоонкогенов приходится около 100 генов и порядка 20 на долю опухолевых супрессоров.

Онкогены.

Онкогены приводят к малигнизации путем изменения функции или экспрессии гена. Как было оговорено выше, в современной онкологии различают вирусные и клеточные онкогены. Установлено, что вирусные онкогены гомологичны по некоторым последовательностям ДНК нормальным клеткам млекопитающих. Например, вирусные онкогены: *abl*, *ras*, *mys* гомологичны клеточным протоонкогенам *ABL*, *RAS*, *MYS*. Считается общепризнанным, что вирусные онкогены произошли в результате встраивания мРНК клеточных генов в геном ретровирусов. Очевидно, что деление на вирусные и клеточные онкогены кроме отражения истории изучения проблемы, имеет практический смысл, ибо для вирусных онкогенов главным мутационным событием является **встраивание в клеточную хромосому**. Вирусы вызывают опухоли не сами по себе, а потому, что вносят онкоген в генетический аппарат клетки и закрепляют его там.

1. Гены вирусного онкогенеза.

В классификации вирусов существенное значение имеет ДНК- или РНК-содержание. Кроме того в геноме ДНК-содержащих вирусов различают варианты линейного и кольцевого состояния.

Известно четыре основных типа вирусов, вызывающих опухоли (рис. 1). Паповавирусы могут вызывать папилломы кожи, ретровирусы — лейкемии, герпесви-

русы — инфекционный мононуклеоз, адено-вирусы — контагиозный моллюск.

Показано существенное различие роли ДНК или РНК генома вируса в развитии тех или иных опухолей. Однако имеется одна общая для всех видов особенность: опухолевому перерождению клетки предшествует встраивание вирусных генов в одну из ее хромосом. Клеточная хромосома в составе которой имеются вирусные гены называется **химерной**.

Паповавирусы. Эти вирусы содержат двучепочную кольцевую молекулу ДНК. Обычно паповавирусы функционируют без интеграции своей ДНК в хромосомы зараженной клетки. Развивается **продуктивная инфекция** — образование новых вирусных частиц и разрушение клетки-хозяина. В редких случаях с частотой примерно 1 клетка на 10^5 геному вируса или его онкогенам удается внедриться в одну из хромосом клетки-хозяина.

Таковыми онкогенами в ДНК паповавирусов являются *t* и *T*-гены. *t* и *T*-гены при обычной продуктивной инфекции запускают репликацию вирусной ДНК.

Считают, что после интеграции этих генов в клеточный геном, продукты этих генов (белки) приобретают способность бесконтрольно стимулировать репликацию клеточной ДНК (рис. 2).

Ретровирусы. У этих вирусов в качестве генома содержится цепь (+) РНК. Для жизненного цикла этих вирусов **обязательна** интеграция вирусных генов в хромосому клетки хозяина.

В цитоплазме инфекционной клетки происходит **обратная транскрипция**. Синтез (-) цепи ДНК на вирусной (+) РНК, разрушение вирусной РНК в составе гибрида РНК-ДНК и синтез (+) цепи ДНК с образованием кольцевой двучепочной ДНК. Проникновение и встраивание этой ДНК в ту или иную хромосому.

Транскрипция вирусных генов идет с образованием двух типов м-РНК. м-РНК первого типа обеспечивает трансляцию вирусных белков (капсомеров). м-РНК второго типа идет на образование новых вирусных частиц.

Некоторые вирусные белки могут оказывать онкогенное действие. В частности в геноме вируса саркомы Рауса имеется ген *v-Src*, почти **идентичный** гену *SRC* человека. Продуктами этих генов является нерецепторная тирозинкиназа (белок *Src*), передающий сигнал на каскады митогенактивируемых протеинкиназ (МАПК). Но вирусный белок из-за некоторого различия в первичной структуре, не чувствителен к регуляторным воздействиям и все время находится в активном состоянии, непрерывно стимулирует каскады МАПК и заставляет клетку постоянно делиться (рис. 3).

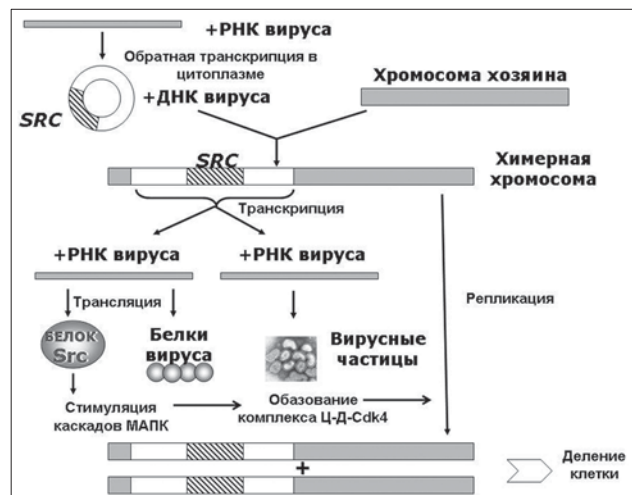


Рис. 3. Онкогенное действие ретровирусов.

2. Клеточные онкогены.

Протоонкогены регулируют нормальное поведение клетки. **Онкогены** — это мутантные протоонкогены, изменение функции или экспрессии которых приводит к аномальной стимуляции клеточного деления и пролиферации. Онкогены имеют доминантный эффект на клеточном уровне. Когда онкоген активирован и избыточно экспрессируется, достаточно единственного мутантного аллеля для перехода фенотипа клетки из нормального в злокачественный.

При любой форме рака нарушаются нормальные ограничения пролиферации клеток. Пролиферация клеток регулируется через механизм, заставляющий клетку начинать очередной цикл деления: действие факторов роста, цитоплазматических сигнальных белков, факторов транскрипции и ингибиции генов апоптоза (рис. 4).

Очевидно, что значительное место в патогенезе ракового перерождения занимают нарушения регуляции клеточного цикла. Клеточный цикл включает строго детерминированный ряд последовательных процессов. В клеточном цикле различают **интерфазу** и **собственно митоз** (М-фаза) (рис. 5). Период репликации ядерной ДНК называют S-фазой клеточного цикла. Между концом митоза (М-фазой) и началом синтеза ДНК имеется интервал, названный фазой- G_1 . Другой интервал, названный фазой- G_2 , отделяет конец синтеза ДНК от начала следующей М-фазы.

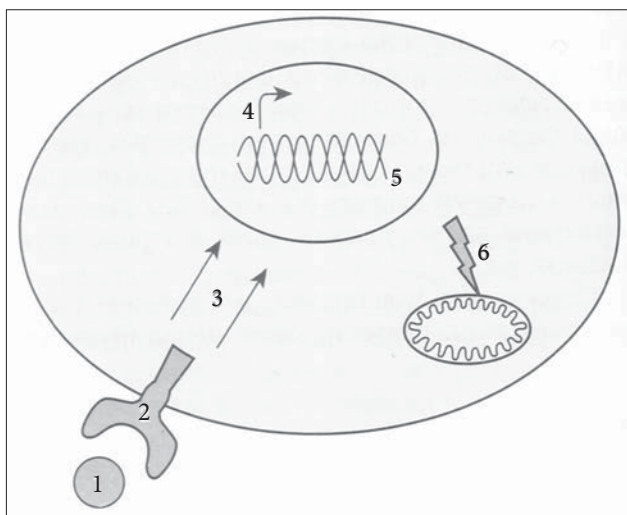


Рис. 4. Опухоли могут быть образованы как следствие мутаций в генах, кодирующих факторы роста (1), их рецепторы (2) или внутриклеточные сигнальные пути (3); нерегулируемая экспрессия факторов транскрипции и трансляции (4), нарушения в теломеразе (5) и в апоптозных белках митохондрий.

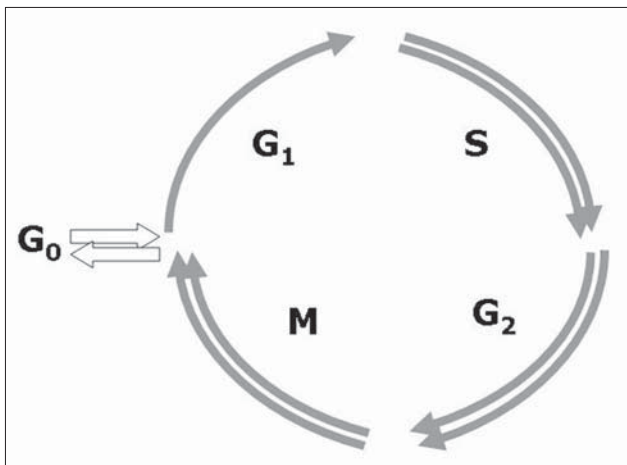


Рис. 5. Фазы митоза.

Таким образом, интерфаза состоит из последовательности фаз G_1 , S и G_2 и обычно занимает около 90% всего времени клеточного цикла. Длительность клеточного цикла у высших эукариот сильно варьирует. Различия в основном зависят от продолжительности фазы G_1 . Как только клетка прошла через G_1 , она уже неизбежно и без задержки проходит фазы S, G_2 и M независимо от условий среды.

Клеточный цикл регулируется белками: **циклин-зависимыми киназами (Cdks)**. Термин «циклинзависимые» подчеркивает зависимость **протеинкиназ** от циклина. Cdks состоят из двух субъединиц, каждая из которых в отдельности не активна. Для активации Cdk требуется связывание с ней белка **циклина**. В активной форме протеинкиназы представляют собой комплексы **циклин-Cdk (Ц-Cdk)**, где циклин служит активаторной, а Cdk — каталитической субъединицей (рис. 6).



Рис. 6. Объяснение в тексте.

Протеинкиназы играют ключевую роль в **поочередной смене фаз клеточного цикла**. Для каждой фазы клеточного цикла имеются разные сочетания конкретных циклинов и конкретных Cdk. Разные циклины обозначаются латинскими буквами, а разные Cdk — арабскими цифрами. Различают циклины: A, B, D, E и протеинкиназы: Cdk-1, Cdk-2, Cdk-4,6 и др.

Запускают клеточный цикл комплексы **циклин D-Cdk-4** или **циклин D-Cdk-6**. Эти комплексы функционируют на начальной стадии G_1 -периода, вызывая соответствующие внутриклеточные события и способствуют переходу клеткой «**точки рестрикции**». Вторая половина G_1 -периода происходит под влиянием комплекса циклинов E-Cdk-2. В фазе S Cdk-2 последовательно соединяется с циклином A и B. В фазе G_2 циклин B связывается с Cdk-1 и вводит клетку в митоз (рис. 7).

Точка рестрикции (R). Показано, что быстро делящиеся клетки млекопитающих в культуре задерживаются на какое-то время в фазе G_1 , в точке рестрикции (рис. 8). Если белковый синтез блокирован, то они могут оставаться в этой точке неопределенно долгое время, но если клетка прошла через G_1 , она без задержек проходит фазы S, G_2 и M.

Контрольные «**точки рестрикции**» или «**сверочные точки**» имеются в каждом из четырех периодов цикла (G_1 -, S-, G_2 -периоды и митоз) **контролю подвергается состояние наследственного материала**. От состояния которого выбирается один из вариантов последующих событий:

1. Быстрый переход к следующей стадии цикла;
2. Задержка на текущей стадии — для исправления обнаруженных дефектов.
3. Запуск механизма **апоптоза**, если выявленные нарушения невозможно исправить.

Состояние клетки определяется двумя независимыми параметрами: 1) фазой хромосомного цикла; 2) наличием или отсутствием молекул, разрешающих деление, т. е. определяющих пролиферативное состояние клетки. Клетка, не имеющая сигнала к делению, не способна пройти точку рестрикции и останавливается в этой точке.

Активизация протоонкогенов путем хромосомной транслокации наиболее изученный вариант активизации. Описано более 40 онкогенных хромосомных транслокаций при спорадических лейкозах и лимфомах, и при некоторых соединительнотканых саркомах. Показательно превращение протоонкогена c-ABL в онкоген у пациентов с **хромосомным миелолейкозом**.

Протоонкоген ABL в норме локализован в 9 хромосоме (9g). Белок c-ABL — **тирозинкиназа** с двойной

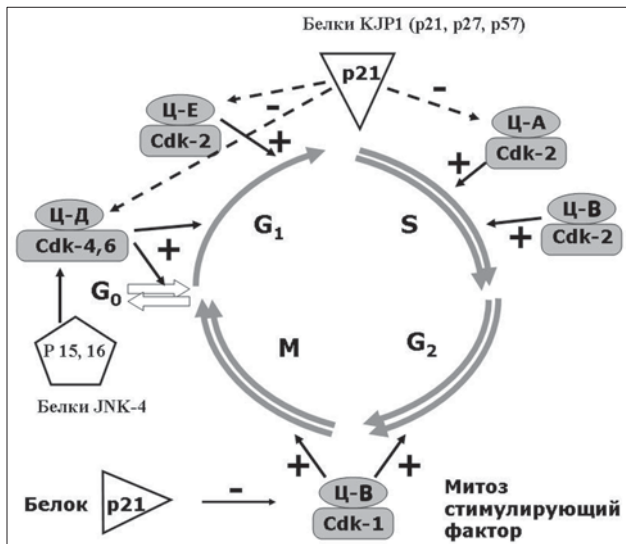
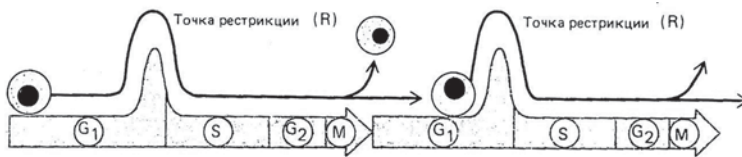


Рис. 7. Регуляция фаз клеточного цикла.

Белки семейства INK4 (p15 и p16) и KIP1 (p21, p27, p57) ингибиторы комплексов циклин-Сдк. Белки p15,16 связываются с Cdk4,6 и препятствуют образованию комплексов Ц-Д- Cdk4,6; белки p21, p27, p57 связываются с уже сформированными комплексами (ингибирование).

функцией: она активирует белок p53 в ходе апоптоза и компоненты МАПК (митозактивируемые протеинкиназы), стимулируя деление клеток. Внутриклеточная тирозинкиназа в норме активируется под воздействием факторов роста и находится под его контролем (рис. 4).

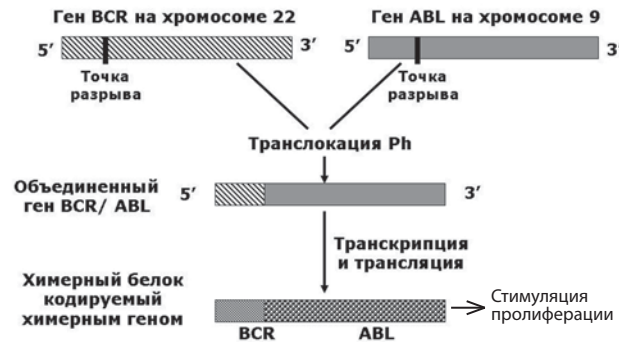
Рис. 8. Точка рестрикции (R) в поздней G₁ фазе клеточного цикла.

Транслокация переносит протоонкоген *ABL* в 22 хромосому в ген *BCR* (от англ. Breakpoint cluster region) (рис. 9). Соседнее размещение *BCR* и *ABL* образует химерный ген, кодирующий химерный белок, более длинный, чем белок *ABL* и с повышенной тирозинкиназной активностью. Усиление тирозиназной активности нового белка, кодируемого химерным геном, активирует компоненты МАПК, стимулируя неконтролируемую пролиферацию лейкоцитов. Возникает начальная стадия хронического миелолейкоза.

По мере развития хронический миелолейкоз становится все более агрессивным, и пациент приобретает дополнительные хромосомные изменения: трисомии 17 или 19 хромосом, вторую филадельфийскую хромосому, мутации других протоонкогенов и мутации генов супрессоров.

Роль хромосомных aberrаций в превращении протоонкогена в онкоген, хорошо иллюстрирует **лимфома Беркитта**. Лимфома Беркитта — опухоль клеток челюсти, с географическим распространением в Экваториальной Африке, у детей. В большинстве опухолей этого типа протоонкоген *MYC* переносится из своего нормального положения в хромосоме 8g24 в положение 14g32 в позицию дистальнее локуса тяжелой цепи иммуноглобулина. Цитогенетически эта мутация проявляется как визуально сбалансированная транслокация 8; 14 (рис. 10). Предполагают, что транслокация переносит активизирующую транскрипционную последовательность, в норме связанную с геном иммуноглобулина, к гену *MYC*.

Функция белка Мус расшифрована не полностью, но известно, что это — фактор транскрипции с мощным влиянием на экспрессию множества генов, участвующих в пролиферации клеток, а также в экспрессии тело-

Рис. 9. Превращение протоонкогена *ABL* в онкоген у пациентов с хроническим миелолейкозом.

меры. Транслокация гена *MYC* переводит его в новое хромосомное окружение, вызывая его неконтролируемую экспрессию (рис. 11).

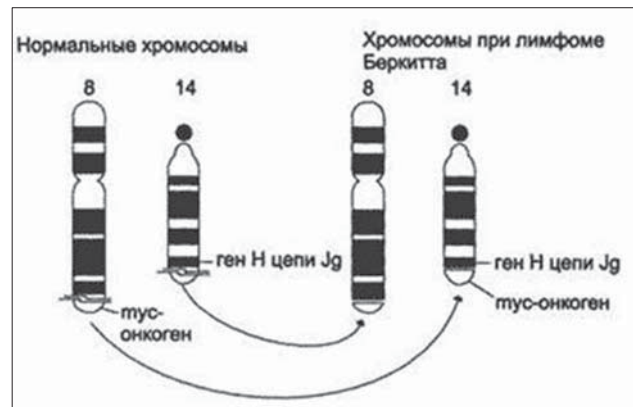
Постоянная экспрессия гена *MYC* приводит к синтезу белка Мус, который влияет на активность ряда генов. Белок Мус тормозит экспрессию гена белка p-27, который является ингибитором ряда комплексов Циклин-Сдк (рис. 11). Одновременно белок Мус активирует ген *Cdc25a*, который кодирует специфическую фосфатазу. Фосфатаза активирует киназы *Cdk4* и *Cdk2*. В результате в клетке формируются активные комплексы *D-Cdk4,6*, запускающие клетку в непрерывный процесс деления.

Гены супрессоры

Онкогены и гены супрессоры имеют главное отличие по принципу действия: первые приводят к малигнизации после изменения функции или экспрессии гена, а вторые после утраты активности гена.

Среди способов «выключения» генов супрессоров различают разные мутации, в результате которых происходит потеря функции обоих аллелей гена. При этом учитывается, что гетерозиготное состояние сохраняет функцию гена, а гомозиготное реализует его потерю. Ген-супрессор — доминантный ген. Гетерозиготность по данному локусу страхует от возникновения опухолей, в случае, если индивид наследует от одного из родителей мутацию в локусе гена-супрессора.

Однако в соматических клетках идет мутационный процесс, который может затронуть доминантную аллель и перенести локус в гомозиготное состояние. Гомозиготность снимает супрессию онкогенности. Это явление называется **потеря гетерозиготности**. Употребляется как синоним — **потеря гена**.

Рис. 10. Транслокация (8;14). Дефектные хромосомы обнаруживаются при лимфоме Беркитта. Дефектная хромосома 8 утрачивает с-тус и приобретает вариабельный район иммуноглобулинов. Локус с-тус транслируется на хромосому 14, где он располагается вблизи константного района γ иммуноглобулинов.

Описано много синдромов, при которых потеря гетерозиготности ведет к злокачественным новообразованиям. В таблице 1 приведены примеры с потерей гетерозиготности конкретных генов, в конкретных хромосомах, которыми мы будем иллюстрировать дальнейшее изложение.

Таблица 1

Примеры хромосомных регионов с частой регулярной потерей гетерозиготности при конкретных опухолях

Хромосомный регион	Заболевания	Связанный ген-супрессор опухоли
5g	Семейный полипоз толстого кишечника; колоректальная карцинома	APC
10g23	Глиобластома; рак простаты	PTEN
13g	Ретинобластома; рак груди; остеосаркома	RBL
17p	Колоректальная карцинома; рак груди	TP53
18g	Колоректальная карцинома	DCC

Наиболее частым генетическим изменением, наблюдаемым при спорадических и семейных опухолях, является соматическая мутация, вызывающая **утрату функции обоих аллелей гена TP53**. Ген локализован в 17 хромосоме в участке p13.1. Делеция сегмента хромосомы, включающие TP53, часто и многократно встречаются при разнообразных спорадических опухолях: яичников, мочевого пузыря, шеи, пищевода, кожи, карциномы легких, молочной железы, глиобластомы мозга, остеогенной саркоме, гепатоцеллюлярной карциноме, колоректальной опухоли.

Среди разнообразных процессов регуляции продукт гена TP53 — белок p53 (при возрастании активности и содержания) вызывает остановку клеточного цикла. Остановка клеточного цикла на стадии G₁-периода является обязательным условием для проверки целостности ДНК. Остановка клеточного цикла происходит благодаря активации гена P21, продукт которого белок p21 ингибирует комплексы Ц-D-Cdk-4 и Ц-B-Cdk-1, ответственные за прохождение клеткой периодов интерфазы (рис. 7).

В клетках с неповрежденной ДНК остановка клеточного цикла в G₁-периоде событие кратковременное. Однако при двуцепочечных разрывах ДНК, обнаруживающих их ДНК-протеинкиназа фосфорилирует p53, освобождает его от ингибирующего влияния белка Mdm2 и делает p53 активным (рис. 12).

Активный белок p53, являясь **транскрипционным фактором**, активирует ген белка p21. Белок p21 ингибирует всех комплексов **циклин-Cdk** (рис. 12).

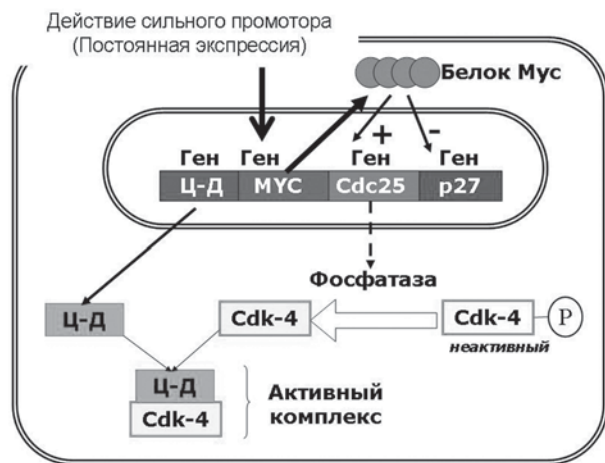


Рис. 11. Активация онкогена Мус действием сильного промотора иммуноглобулина.

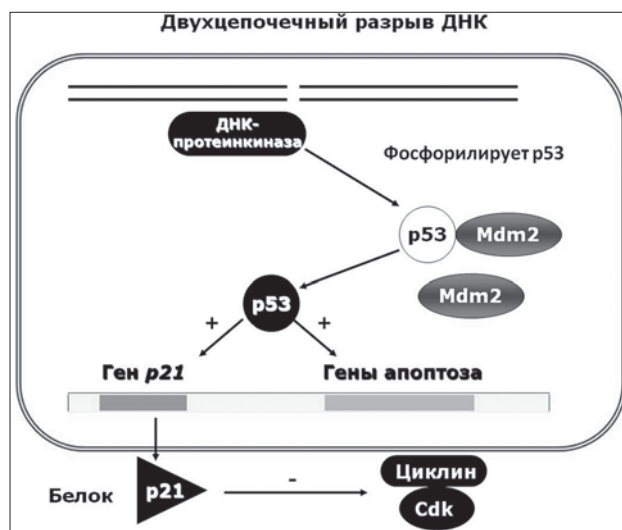


Рис. 12. Механизм остановки цикла при двуцепочечных разрывах ДНК.

Если повреждения хромосом достаточно велики и исправление затягивается, то длительно сохраняющий высокую активность белок p53 начинает стимулировать серию других генов — **запускающих апоптоз**. Апоптоз приводит к элиминации клеток с дефектным геном.

Таким образом ген TP53 является опухолевым супрессором, белковый продукт которого противодействует митогенным сигналам и обеспечивает развитие апоптоза. При «**выключении**» гена TP53 вероятность опухолевой трансформации резко возрастает.

Синдром Ли-Фраумени.

Существуют «раковые семьи» с наличием множества разных форм рака: несколько типов саркомы костей и мягких тканей, рак груди, рак мозга, лейкоemia и др. Эти формы наследуются по аутосомно-доминантному типу и поражают членов семей в необычайно раннем возрасте (рис. 13). Этот разнообразный фенотип известен как **синдром Ли-Фраумени**.

В настоящее время путем ДНК-анализа показана роль гена супрессора TP53 в развитии синдрома. Установлено, что больные в 70% семей с синдромом Ли-Фраумени несут мутантную форму гена TP53, как унаследованную мутацию. Одна из двух мутаций, необходимых для инактивации гена TP53, присутствует в половых клетках, а при спорадических опухолях обе мутации происходят в соматических клетках.

Белок p53 — ядерный белок, связанный с ДНК, важный компонент клеточного ответа на повреждение ДНК. P53 как фактор транскрипции активирует транскрипцию генов, останавливающих клеточное деление, что обеспечивает репарацию ДНК (для репарации необходимо время). В случае непоправимых дефектов ДНК белок p53 запускает систему апоптоза.

Утрата функции белка p53, позволяет клеткам с поврежденной ДНК выжить и делиться, распространяя потенциально онкогенные мутации.

Потеря гетерозиготности региона TP53 в p плече 17 хромосомы проиллюстрирована в нашей предыдущей публикации [5].

Ген ретинобластомы RBL также часто изменяется при многих опухолях. Ген RBL находится в 13 хромосоме (13 g 14). Ген клонирован в 1986 году, он состоит из 180 ТПН и кодирует белок (Rb) с молекулярной массой 110 kDa.

Белок Rb осуществляет свою работу путем **гипо- и гиперфосфорилирования** на разных этапах клеточного цикла. В гипофосфорилируемом состоянии он блокирует клеточный цикл между G₁ и S периодами, тормозя вход в S фазу. Когда белок становится более фосфорилирован, он высвобождает факторы транскрипции, допуская вход в S-фазу, затем последовательно дефосфо-

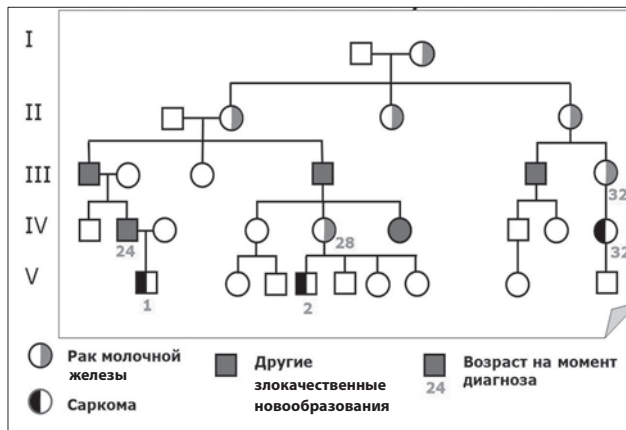


Рис. 13. Родословная при синдроме Ли-Фраумени, с развитием рака груди, сарком и других злокачественных опухолей.

рируется в течении клеточного цикла, что позволяет ему снова функционировать, блокируя переход в S-фазу следующего цикла. Очевидно, что утрата гена RB1 лишает клетку возможной контрольной точки и приводит к неконтролируемой пролиферации. Функция этого белка состоит в ингибировании **транскрипционного фактора (E2F — DP)**.

В неделящихся клетках белок Rb, имея высокое сродство к комплексу E2F-DP, соединяется с комплексом и блокирует его (рис. 14 А).

Под действием циклин D-Cdk 4,6 (протеинкиназные комплексы G_1 -периода) белок pRB фосфорилируется и теряет сродство к E2F-DP (рис. 14Б). В результате комплекс E2F-DP становится активным и способным выполнять функцию транскрипционного фактора и активирует целый ряд генов:

а) Гены циклинов E, A и киназ Cdk-2, Cdk-1 (компоненты следующих стадий цикла);

б) Гены ключевых ферментов синтеза дезоксирибонуклеотидов и репликации ДНК (ДНК-полимеразы, белка HCNА и др.).

в) Генов стимулирующих в конце G_1 -периода экспрессию **циклинов В**, которые характерны для S и G_2 -периодов.

Циклины следующих стадий цикла постоянно фосфорилируют белок Rb, поддерживая таким образом высокую активность комплекса **E2F-DP**. В результате клетка неоднократно проходит **точку рестрикции** и вступает в состояние непрограммированной пролиферации (рис. 15).

Если оба гомологичных гена в клетке находятся в мутантном состоянии, белок Rb не синтезируется и не блокирует комплекс DP/E2F, который переводит клетку в S-период и заставляет ее делиться чаще объективной потребности пролиферации.

Известен вариант блокады белка Rb ДНК вирусом SV40 при инфицировании пациента при сохранении гетерозиготности и нормальной продукции pRb, вирусный белок связывается с pRb и блокирует его взаимодействие с E2F/DP1, что приводит к аналогичным

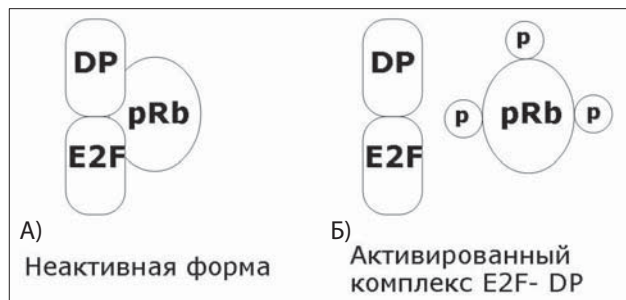


Рис. 14. Роль белка Rb1 в регуляции активности транскрипционного фактора E2F-DP.

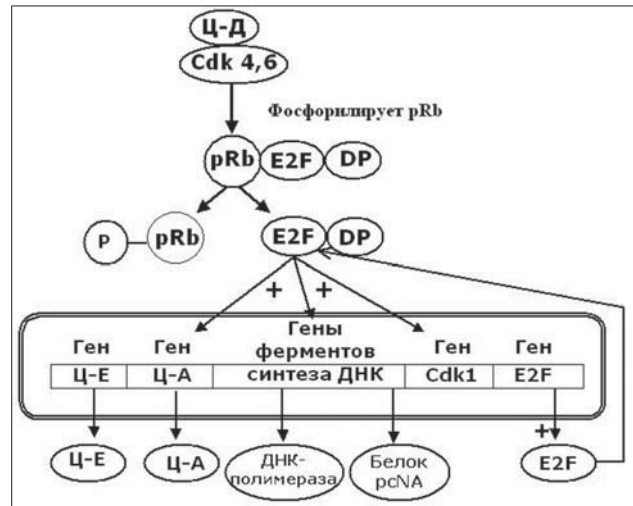


Рис. 15. Потеря гена RB1 переводит клетку в S период и заставляет ее постоянно делиться.

последствиям неуправляемой клеточной пролиферации.

Ретинобластома, образец болезни, вызываемой мутацией в гене-супрессоре опухолевого роста. Известно две формы ретинобластомы: наследственная и спорадическая. При наследственной форме множественные опухоли возникают в обоих глазах, при спорадической форме возникает только одна опухоль, и только в одном глазу.

40% случаев ретинобластомы — наследственная форма, при которой ребенок наследует один мутантный аллель RB1. К развитию опухоли приводит соматическая мутация в одной единственной клетке сетчатки, приводящая к потере гетерозиготности. Таким образом, ретинобластома возникает **по двухударному механизму**: одна мутация происходит в гаметах, другая в соматических клетках. «Двухударная» модель, впервые описанная для ретинобластомы, теперь используется при анализе патогенеза других наследственных опухолей (семейный полипоз толстой кишки, семейный рак груди, нейрофибритоз, наследственная непиллозная карцинома кишечника, синдром Ли-Фраумени и др.). 60% случаев ретинобластомы — ненаследственные (спорадические). В этих случаях оба аллеля RB1 в одной клетке сетчатки инактивируются независимо друг от друга (две соматические мутации). Очевидно, что два таких события в одной клетке — редкий случай, поэтому наблюдается

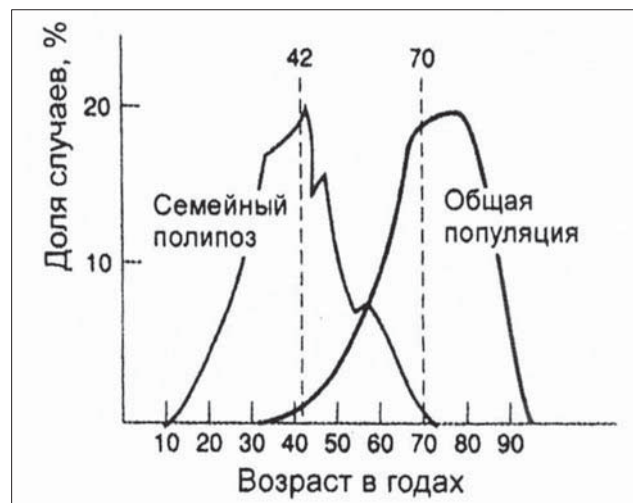


Рис. 16. Распределение по возрасту пациентов с разными формами рака толстой кишки.

Таблица 2

TP53 и RB1 — гены супрессоры опухолевого роста

Ген	Продукт и возможные функции гена	Болезни с патологией гена	
TP53	p53 Регуляция клеточного цикла	Семейный рак. Синдром Ли-Фраумени	Спорадический рак. Рак яичников, мочевого пузыря, пищевода, кожи, карциномы лёгких, молочной железы, глиобластомы мозга, остеогенной саркомы, гепатоцеллюлярной карциномы, колоректальной опухоли.
RB1	p110 Регуляция клеточного цикла	Ретинобластомы	Ретинобластомы, мелкоклеточная карцинома лёгкого, рак груди и др.

только монолокальная опухоль и только в одном глазу.

Выжившие дети с наследственной формой ретинобластомы имеют повышенный в **400 раз** риск развития других опухолей. Риск значительно выше, если ребенок получал лучевую терапию. Пациенты с наследственной формой уже несут мутацию в одном аллеле *RB1* во всех клетках их тела, они подвержены другим опухолям вследствие потери гетерозиготности.

Ген *RB1* экспрессируется во многих тканях, однако потеря *RB1* вызывает опухоли в детстве только в сетчатке, а в более позднем возрасте — в тканях мезенхимального происхождения.

В таблице 2 показано участие генов *TP53* и *RB1* и их белков в наиболее изученных процессах онкогенеза.

Рак в семье. Больные с наследственными синдромами рака составляют около 7% всех больных раком. Идентификация генетической основы их болезни имеет большое значение для своевременной клинической помощи семье и для понимания рака в целом. В частности, хорошо известно, что для наследственных форм рака характерно их раннее начало и позднее начало при спорадических формах одноименных раков (рис. 16). Поэтому семейная история рака должна вызывать подозрение у врача относительно здоровья родственников первой-второй степени родства. Эта настороженность позволяет поставить ранний, а значит своевременный диагноз.

Представление о «двухударной» модели рака — следствие многочисленных исследований наследственных форм рака. Эта модель послужила основой современных представлений о том, что для возникновения рака единственной мутации недостаточно, и для его развития требуется от трех до семи случайных независимых событий.

Примечательно, что из всех известных сегодня онкогенов, при наследственных синдромах рака обнаружено наследование только некоторых из этих протоонкогенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Албертс Б. и др. Молекулярная биология клетки. — Т. I, II, III. — М.: Мир, 1994.
2. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. — М.: Мир, 1988. — Т. 2. — 368 с.
3. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирницина С.А. Клиническая генетика. /Под ред. Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 592 с.
4. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. — Новосибирск: Сиб. универс. изд-во, 2003. — 478 с.
5. Майборода А.А. Молекулярно-генетические основы онкогенеза. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — Т. 116. №1. — С. 134-138.
6. Мушкамбаров Е.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. — М.: МИА, 2007. — 536 с.
7. Роберт Л., Ньюсбаум и др. Медицинская генетика. — Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
8. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. Пер. с англ. — М.: Мир, 1989. — Т. 1. — 312 с.

Информация об авторе: Майборода Аскольд Александрович — заведующий кафедрой, профессор, д.б.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.