

### Литература:

1. Г.Н. Горцев “Аэробика, Фитнесс, Шейпинг” М., 1999г.
2. И.В. Прохорцев “Современная шейпинг-парадигма” М., 2000г.
3. «Здоровье без лекарств» - Популярная энциклопедия Минск, 1994г.
4. «Фитнес, аэробика, шейпинг», К.Л. Абрамова, М.Л. Шукшина, 1999 г.
5. [http:// exstrim.narod. ru](http://exstrim.narod.ru)

## ГЕНЕТИКА РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*К.А. Мима, студентка 3 курса факультета ветеринарной медицины  
Научный руководитель – к.б.н., доцент О.А. Индирикова  
Ульяновская ГСХА*

Одна из наиболее распространенных групп мультифакториальных заболеваний - злокачественные образования. Их распространенность составляет 1:160, а среди лиц среднего возраста и старшего этот показатель увеличивается до 1:10 (2). В мире ежегодно выявляют более 6 миллионов случаев заболеваний раком шести основных органов (легких, желудка, молочной железы, прямой кишки, шейки матки и простаты). Около половины заболевших погибают. В конечном итоге каждый пятый житель развитых стран умирает от онкологических заболеваний. Это само по себе говорит об исключительной важности онкологических исследований даже в чисто прикладных целях. Исследования изменений в функционировании клеток, возникающих при злокачественном перерождении, имеют фундаментальное теоретическое значение.

Хотя рак часто рассматривается как одна болезнь, в действительности, это группа разнообразных заболеваний, затрагивающих широкий круг клеток и тканей.

Опухоль (новообразование, неоплазия, неоплазма) - патологический процесс, представленный новообразованной тканью в которой изменения генетического аппарата клеток проводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки (1). Все опухоли подразделяют в зависимости от их потенции к прогрессии и клинико-морфологических особенностей на две основные группы - доброкачественные и злокачественные опухоли.

Клетки доброкачественных опухолей в процессе опухолевой (неопластической) трансформации утрачивают способность контроля клеточного деления, но сохраняют способность (частично или почти полностью) к дифференцировке. По своей структуре доброкачественные опухоли напоминают ткань, из которой они происходят (эпителий, мышцы, соединительная ткань). Характерно также и частичное сохранение специфической функции ткани. Клинически доброкачественные опухоли проявляются как медленно растущие новообразования различной локализации. Доброкачественные опухоли растут медленно, постепенно сдавливая прилежащие структуры и ткани, но никогда не проникают в них. Они, как правило, хорошо поддаются хирургическому лечению и редко рецидивируют. Для этих опухолей характерен медленный экспансивный рост, отсутствие метастазов, а также отсутствие общего влияния на организм. Добро-

---

качественные опухоли могут малигнизироваться, т.е. превращаться в злокачественные.

Злокачественные (незрелые, гетерологичные) опухоли состоят из умеренно- и малодифференцированных клеток. Они могут утратить сходства с тканью, от которой они исходят. Для злокачественных опухолей характерен быстрый инфильтрирующий рост, метастазирование и рецидивирование, а также наличие общего влияния на организм. Для злокачественных опухолей характерен как клеточный, так тканевой атипизм.

В настоящее время установлено, что рак является генетическим нарушением на клеточном уровне, который включает изменения относительно небольшого числа генов (3). Многие из этих генов в норме регулируют прохождение стадий клеточного цикла, а потеря или инактивация этих генов вызывает неконтролируемое деление клеток и формирование опухолей. Факторы внешней среды также играют роль в генетических изменениях, которые вызывают превращение клеток в раковые.

События клеточного цикла, происходящие между митотическими делениями эукариотической клетки, тесно связаны с генетикой рака.

Клеточный цикл контролируется в двух главных «проверочных пунктах» - на границе между периодами  $G_1/S$  и  $G_2/M$  (3). В обеих точках делается выбор между продолжением или остановкой клеточного цикла. Такой выбор контролируется путем взаимодействия между двумя классами белков. Один из них - ферменты протеинкиназы (CDKs), которые в активном состоянии избирательно фосфорилируют белки-мишени. Второй класс белков — циклины (CDK), контролирующие переход от предыдущей фазы клеточного цикла к последующей.

В результате объединения молекул протеинкиназы и циклина образуется регуляторная молекула, которая контролирует прохождение фаз клеточного цикла.

Мутации, нарушающие любой этап регуляции клеточного цикла - кандидаты на изучение в качестве возможной причины рака. Это могут быть мутации генов, кодирующих CDK и циклины, либо мутации генов, кодирующих белки-мишени. Накапливаются данные (ссылка) о том, что во всех формах опухолевых клеток нарушен контроль прохождения границы  $G_1/S$ . Гены, кодирующие CDK и циклины, являются основными кандидатами на роль генов, отвечающих за злокачественную трансформацию.

Гены, которые в норме стимулируют деление клетки, называются *протоонкогенами*. Эти гены могут быть «включены» или «выключены». Когда они «включены», деление ускоряется. Для остановки деления эти гены и/или их клеточные продукты должны быть инактивированы. Если эти гены становятся постоянно «включенными», клеточное деление становится неконтролируемым, что может привести к развитию опухоли. Мутантные формы протоонкогенов называются *онкогенами*.

Бесконечное размножение клеток способны предотвращать гены-супрессоры опухолей, или антионкогены (3). Если мутация происходит в этом гене, то человек может стать более восприимчивым к развитию злокачественной опухоли той ткани, в которой произошла эта мутация.

Таблица. Количество мутаций, обуславливающее некоторые формы рака

Тип рака	Хромосома	Минимальное количество необходимых мутаций
Ретинобластома	13p	2
Опухоль Вильмса	11p	2
Рак толстой кишки	5p, 12p, 17p, 18p	4-5
Мелкоклеточный рак легких	3p, 11p, 13p, 17p	10-15

Другой ген-супрессор опухолей – белок *p53* - также связан с развитием рака у человека. Известно, что *p53* кодирует ядерный белок, который функционирует как фактор транскрипции (3). Мутации гена *p53* обнаруживаются при многих видах рака, включая рак молочной железы, рак легких, рак мочевого пузыря и толстой кишки (3). В норме белок *p53* содержится в клетках в низкой концентрации и в неактивной, быстро деградирующей форме. Существует несколько типов сигналов, которые могут останавливать деградацию *p53*, что ведет к быстрому увеличению концентрации этого белка в клетке. Сигналы включают химическое повреждение ДНК, двуцепочечные разрывы ДНК, вызванные ионизирующей радиацией или присутствие промежуточных продуктов репарации ДНК, поврежденной при воздействии ультрафиолетового света. Активация белка *p53* имеет несколько последствий, в том числе репарацию ДНК, остановку клеточного цикла и апоптоз — генетически запрограммированную гибель клеток. Это происходит из-за активации генов-мишеней, на которые *p53* действует как транскрипционный фактор. Известно более 20 таких генов.

Вторая группа генов, участвующих в регуляции клеточного цикла - это *протоонкогены*, которые в норме стимулируют деление клетки (3). Для остановки клеточного деления эти гены или их продукты должны быть инактивированы. Мутантные формы этих генов — *онкогены* — индуцируют или поддерживают неконтролируемое размножение клеток.

В отличие от большинства генов-супрессоров опухолей, которые индуцируют опухоли при мутации обоих аллелей гена, для протоонкогенов достаточно мутации одного аллеля.

Онкогены, переносимые вирусами, называются *v-onc*, а нормальный клеточный вариант гена - *c-onc* (он же протоонкоген). Ретровирусы, несущие ген *v-onc*, способны инфицировать определенный тип клеток хозяина и превращать их в опухолевые (3). Ген *v-src*, полученный вирусом RSV из генома кур, обуславливает его способность трансформировать клетки цыплят, превращая их в опухолевые клетки саркомы. Существует клеточный вариант этого гена, обнаруживаемый в геноме кур - *c-src*. В геномах ретровирусов обнаружено более двадцати онкогенов, а всего к настоящему времени идентифицировано более 60 онкогенов (3).

Протоонкогены могут превращаться в онкогены в результате точечных мутаций, транслокаций и избыточной экспрессии. Некоторые из этих событий вызываются вирусами, другие происходят в клетках в отсутствие ретровирусов. Одним из примеров возникновения онкогена путем транслокации является онкоген, связанный с хроническим миелоидным лейкозом (1).

Как минимум, три разных механизма превращения протоонкогенов в онкогены связаны с их сверхэкспрессией. Во-первых, протоонкоген может при-

---

обрести новый промотор, который вызывает повышение уровня транскрипции или активирует «молчащий» локус. Второй механизм сверхэкспрессии связан с приобретением протоонкогенами других регуляторных элементов, в том числе, энхансеров. Третий механизм связан с амплификацией протоонкогенов. В опухолях человека часто амплифицированы онкогены семейства *myc*. В некоторых опухолях человека число копий протоонкогена *c-myc* достигает нескольких сотен.

Ген, вызывающий САП (семейный аденоморфозный полипоз) относится к «генам-смотрителям»; в норме он подавляет рост клеток. В целом, гены-супрессоры опухолей относятся именно к «генам-смотрителям». Если несколько таких генов, а также оба аллеля такого гена мутируют, то развивается специфическая опухоль. При наследственной предрасположенности к определенному типу рака наследуется один мутантный аллель «гена-смотрителя», и для индукции опухоли требуется только одна дополнительная мутация.

«Гены-привратники», в частности, *MSH2* и *MLH1*, обеспечивают целостность генома, в том числе, репарацию ДНК. В норме эти гены исправляют повреждения ДНК, вызванные, например, ультрафиолетом или исправляют ошибки, возникающие при репликации ДНК. Мутации в «генах-привратниках» напрямую не ускоряют формирование опухолей. Но они ведут к генетической нестабильности.

Достиagnутые за последние двадцать лет успехи в области генетики и молекулярной биологии удивляют, а порой приводят в замешательство. Ученые и средства массовой информации в один голос заявляют, что геномное тестирование людей для определения риска различных заболеваний, включая рак, дело недалекого будущего. Перспективы использования молекулярно-генетических методов для мониторинга наследственных заболеваний восхищают. Это, несомненно, поможет выявлять такие заболевания как рак на ранних стадиях развития, и соответственно снизить смертность от этого заболевания.

#### Литература:

1. Жимулев И. Ф. Общая и молекулярная генетика. – Новосибирск: НГУ, 2006.
2. Иванов В. И. Генетика. - М.: ИКЦ «Академкнига», 2006.
3. Уильям С., Каммингс М.Р. Основы генетики. - М.: Техносфера, 2009.