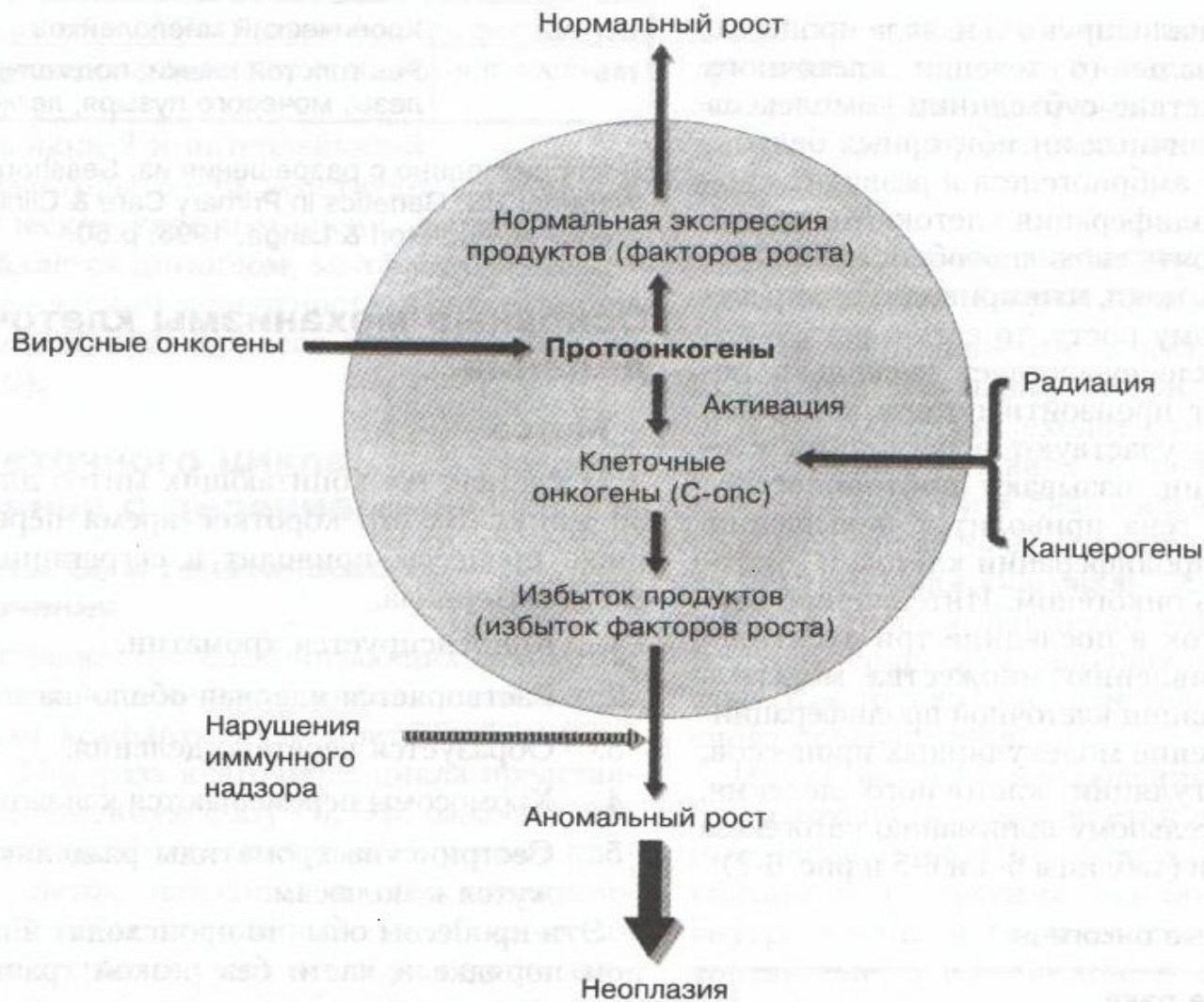


Тема: Онкогенетика

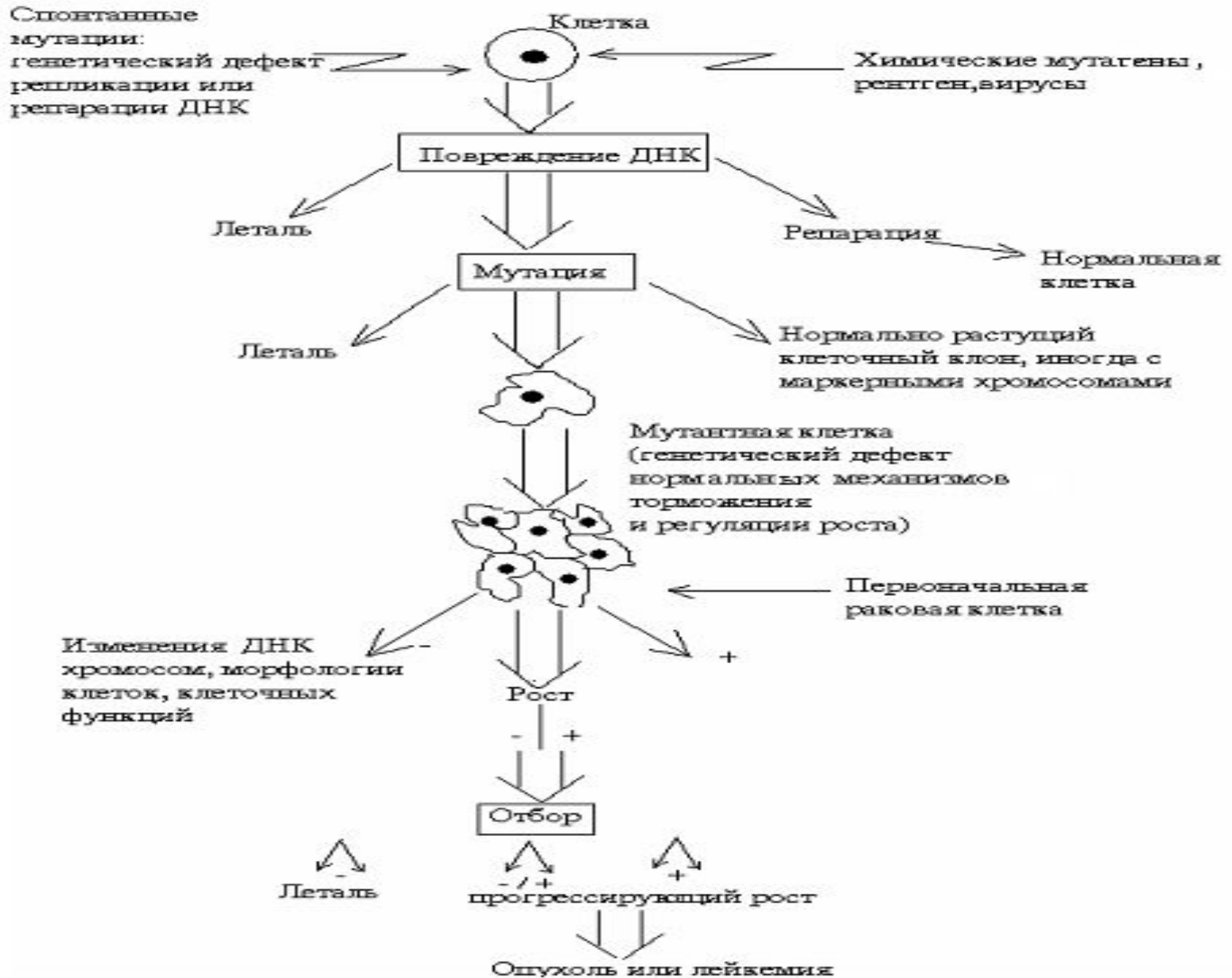
План лекции:

1. Канцерогенез, определение, стадии опухолевой трансформации клеток.
2. Канцерогенные факторы, классификация, характеристика.
3. Протоонкогены, онкогены, характеристика, их роль в канцерогенезе.
4. Вирусный онкогенез.
5. Гены – супрессоры опухолей (ГСО), характеристика.
6. Биологические особенности и свойства злокачественных опухолевых клеток.



Нарушение регуляции клеточного цикла и развитие рака. Эта схема показывает два вида взаимосвязи между генетическим составом и клеточным циклом: сохранение протоонкогенов и нормальный клеточный рост (вверху) и активация онкогенов и аномальный клеточный рост (внизу). (Воспроизведено с изменениями из: Chandrasoma P Taylor CR. Concise Pathology, 2nd ed. Appleton & Lange, 1995.)

Соматическая мутация, вызывающая рак.



Некоторые представители опухолеродных вирусов

Геном вируса	Семейство вирусов	Вызываемые опухоли
ДНК – линейная, двухцепочечная.	Вирусы герпеса Вирусы оспы	Инфекционный мононуклеоз Контагиозный моллюск
ДНК – кольцевая молекула	Папова вирусы	Папилломы
РНК -одноцепочечная,(+цепь)	Ретровирусы	Лейкемии (у человека), Саркома Рауса (у птиц)

Протоонкогены и их онкогены

Протоонкоген	Функция кодируемого им белка	Изменения гена, ведущие к онкогенезу	Новообразования
<i>ЭФР-R</i> (<i>EGF-R</i>, <i>ERBB1</i>)	Белок ЭФР-R – рецептор ЭФР (эпидермального фактора роста); обладает тирозинкиназой активностью	Аmplификация и гиперэкспрессия гена	Нейрогенные опухоли: глиобластома и др.
<i>RAS</i> (различают гены К-,N- и H- <i>RAS</i>)	Ras – адаптерный белок , передающий сигнал от ростовых факторов или от ПК-С на каскады МАПК. В активном состоянии связывает ГТФ, а разрушая его, инактивируется	Мутации в трех кодонах гена Мутантная форма белка постоянно находится в активном состоянии (видимо из-за утраты ГТФазной активности)	Указанные мутации наблюдаются а) в 70% рака поджелудочной железы, б) а также в ряде других опухолей
<i>SRC</i>	Белок <i>SRC</i> – нерецепторная тирозинкиназа ; передает сигнал от интегринов (при прикреплении клетки к опоре) на каскады МАПК	Мутации в кодоне 531. Мутантная форма белка постоянно находится в активном состоянии Так же образовался аналогичный ген (<i>v-src</i>) вируса саркомы Рауса	Некоторые опухоли толстого кишечника на поздних стадиях Саркома Рауса культивируется (путем перевивок) у животных
<i>c-ABL</i>	Белок <i>c-Abl</i> – тирозинкиназа с двойной функцией: она активирует а) не только белок p53 в ходе апоптоза; б) но и компоненты МАПК, стимулируя деления клетки	Перемещение гена из хромосомы 9 в хромосому 22. Образуется т.н. филадельфийская хромосома и в ней – химерный ген <i>BCR-ABL</i> , который постоянно стимулирует пролиферацию клеток	а) все хронические миелолейкозы . б) часть острых лимфолейкозов

<p>Ген β- катенина (CTNNB)</p>	<p>β-Катенин–транскрипционный фактор, который при отсутствии сигнала от кадгеринов (о межклеточном контакте) участвует в активизации генов митоза</p>	<p>Мутации, снижающие сродство β-катенина к кадгеринам</p> <p>Отсутствие контактного торможения</p>	<p>Наследственный аденоматозный полипоз толстой кишки; многие формы других опухолей</p>
<p>Гены семейств <i>FOS</i> (хромосома 2) и <i>JUN</i></p>	<p>Гены раннего ответа при мутагенной стимуляции, чьи продукты – транскрипционные факторы для генов позднего ответа.</p>	<p>Из-за делеции в гене FOS его м- РНК оказывается очень стабильной</p>	<p>Связь с различными опухолями – на стадии излучения</p>
<p>Ген циклинаD1 (<i>PRAD</i>)</p>	<p>Комплекс циклин <i>D-Cdk4(6)</i> инициирует события G₁- фазы цикла (путем инактивации ингибитора pRb)</p>	<p>Амплификация и (или) гиперэкспрессия гена</p>	<p>Рак молочных и слюнных желез</p>
<p><i>BCL2</i></p>	<p>Белок Bcl2: закрывая каналы митохондрий, препятствует развитию апоптоза</p>	<p>Перемещение гена <i>BCL2</i> из одной хромосоме в другую – под контроль регуляторных элементов иммуноглобулинов</p>	<p>Фолликулярная лимфома</p>
<p><i>MDM2</i></p>	<p>Белок Mdm2: выключает фактор p53 («диспетчер» апоптоза) – снижает его активность и ускоряет распад</p>	<p>Амплификация и (или) гиперэкспрессия гена</p>	<p>Некоторые остеосаркомы мягких тканей</p>

Супрессорные гены (белки) и их функции

Супрессорный ген	Функции кодируемого им белка	Новообразования
<i>TbR – II</i>	Белок TAP_{β} -R (TGF_{β} -R) – рецептор трансформирующего фактора роста, который ингибирует деление многих клеток	Инактивация гена при раках толстой кишки (наследственных и спорадических)
<i>SMAD2, SMAD3</i>	Белки SMAD2 и SMAD3 при действии TAP_{β} (ингибирующего деление) передают сигнал от мембранного рецептора на SMAD4	Раки толстой кишки, легкого, поджелудочной железы
<i>SMAD4</i>	Белок SMAD4 : стимулирует синтез белков p15 и p21 – ингибиторов Cdkс и их комплекса	Юношеский полипоз желудка и кишечника; другие опухоли
<i>APC</i>	Белок APC (анафазу обеспечивающий комплекс) – убиквитинлигаза , ускоряющая распад стимуляторов митоза – циклина В и β -катенина	Опухоли толстой кишки: наследственный аденоматоз и др.
<i>INK4 (p16)/ ARF</i>	Благодаря варьированию рамки считывания, ген кодирует 2 белка: а) p16 – ингибитор комплекса <i>циклин D – Cdk4</i> (6) и б) ARF – ингибитор распада белка p53	Наследственные меланомы и многие спорадические (ненаследуемые опухоли)
<i>Rb</i> (в хромосоме)	Белок pRb – ингибитор транскрипционных факторов E2F и DP , запускающих G_1 - фазу цикла	При делеции в гене – наследственная ретинобластома (Rb) и многие спорадические опухоли
<i>NF1</i>	Белок NF1 (нейрофибромин) – член семейства GAP ; переводит белок Ras из активной формы в неактивную	Нейрофиброматоз (первого типа)

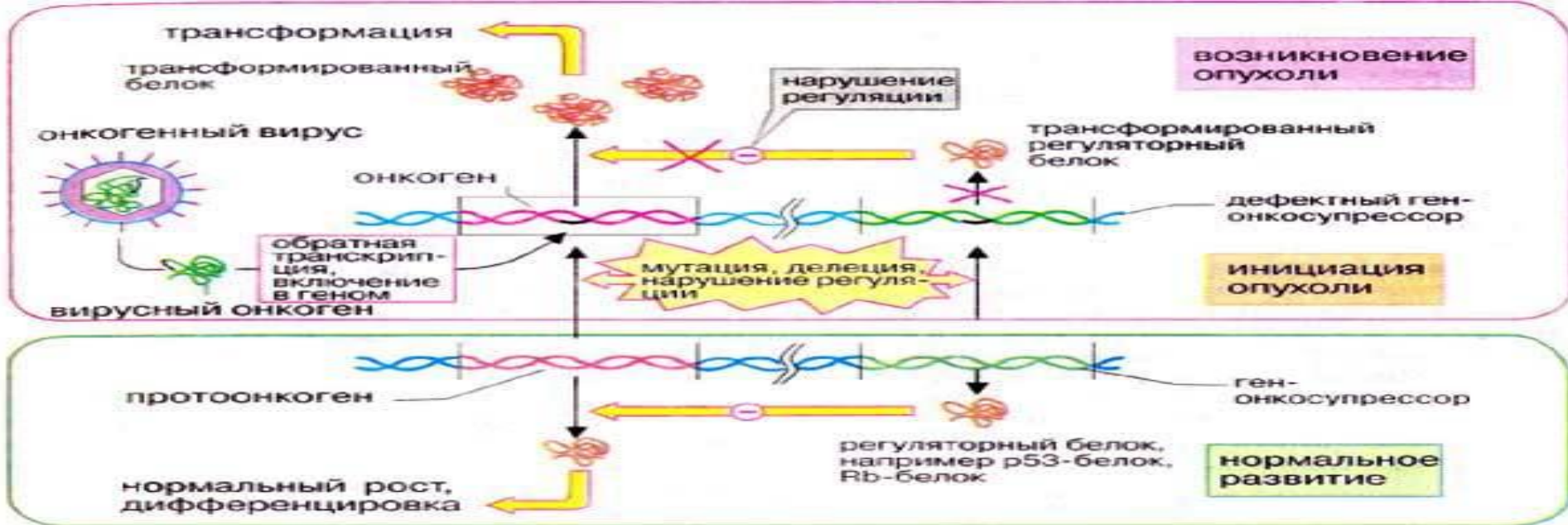
VHL	Белок VHL подавляет экспрессию генов эндотелинов или факторов роста эндотелия, которые (гены) активируются при гипоксии	При инактивации гена VHL – множественные наследственные гемангиомы , а также спорадические опухоли почек (светлоклеточные карциномы)
E - Кадгерин	С помощью кадгеринов устанавливаются межклеточные контакты. В тканях, где таких контактов быть не должно, сигнал от кадгерина останавливает деление и инициирует апоптоз	Наследственные раки желудка ; многие спорадические опухоли
p53	Белок p53 – транскрипционный фактор , участвующий в развитии многих видов апоптоза	а) большинство спорадических опухолей б) наследственный синдром Ли-Фраумени
WT1 (в хромосомах)	Белок WT1 – транскрипционный фактор: связывается с белком p53 и усиливает его эффекты	При делеции в гене – опухоль Вильмса (наследственная нефробластома)
BRCA (1.2)	Продукты данных генов участвуют в узнавании и (или) репарации повреждений ДНК, а при неустранимости повреждений активируют белок p53	Наследственные опухоли молочной железы и яичников б) Ряд спорадических опухолей
PTEN//MMAC 1	Белок PTEN – протеинфосфатаза с проапоптозным влиянием	а) многие опухоли б) наследственная болезнь Коудена
PML (в хромосоме)	Белок PML а) участвует в индукции апоптоза (активируя ряд каспаз и белок Вах), б) тормозит клеточный цикл в) стимулирует дифференцировку кроветворных клеток	При транслокации в хромосому 17 образуется химерный ген PML / RAR- α^1 , продукт которого ингибирует нормальный белок PML. Это наблюдается при некоторых гемобластозах

Процессы, которые могут вести к изменению активности генов и вызывать онкогенез.

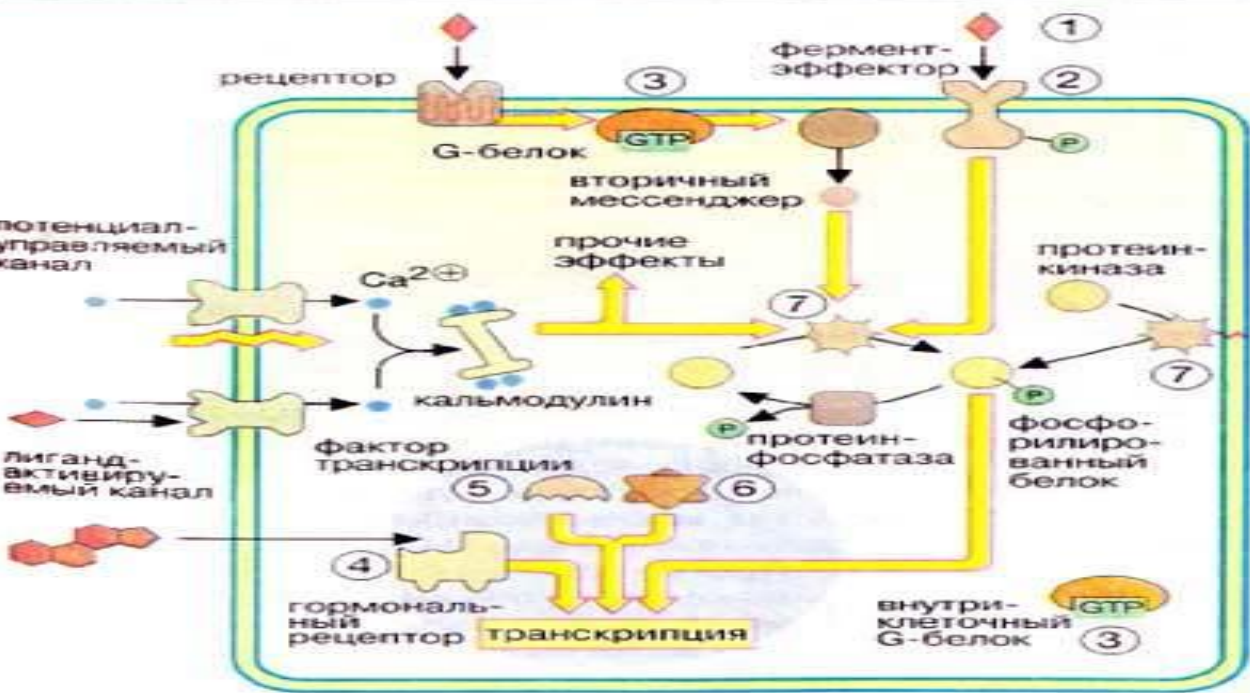


Характеристики некоторых вирусных онкогенов и протоонкогенов [Alberts et al., 1994. P.1276]

Онко- ген	Функции протоонкогена	Источник вируса	Опухоль, индуцируемая данным вирусом
abl	Протеинкиназа (тирозин)	Мышь, Кошка	Лейкемия, саркома
erb- B	Протеинкиназа (тирозин): рецептор эпидермального фактора роста (EGF). Мутантный рецептор фактора роста непрерывно пересылает сигналы к пролиферации	Курица	Эритролейкемия, фибросаркома
fes	Протеинкиназа (тирозин)	Кошка, Курица	Саркома
fms	Протеинкиназа (тирозин): рецептор колониестимулирующего фактора (M-CSF)	Кошка	Саркома
fos, jun	Ассоциирующиеся продукты, образующие ген, регулирующий белок AP1	Мышь, Курица	Остеосаркома фибросаркома
kit	Протеинкиназа (тирозин)	Кошка	Саркома
raf	Протеинкиназа (серин/ треонин), активируемый белком RAS	Курица/ Мышь	Саркома
myc	Ген, регулирующий белок из семейства HLH. Ядерный фактор, активность которого ведет к непрерывному делению клеток	Курица	Саркома, миелоцитомы, карцинома, лейкоз птиц и многие опухоли человека и животных
H-ras, K-ras	GTR – связывающий белок, цитоплазматический активированный передатчик сигналов в клетку, ведущий к ее пролиферации	Крыса	Саркома, эритролейкемия
rel	Ген, регулирующий белок, связанный с NFkB	Индейка	Ретикулоэндомиелоз
sis	Ростовой фактор тромбоцитов – PDGF	Мартышка	Саркома
src	Протеинкиназа (тирозин), активированный передатчик сигналов в клетку, ведущий к ее пролиферации	Курица	Саркома птиц и млекопитающих



A. Протоонкогены: биологическая роль



Продукты онкогенов (примеры)

- ①** Лиганды
sis, hst, int-2, wnt-1
- ②** Рецепторы
fms, trk, trkB, ros, kit, mas, neu, erbB
- ③** GTP-связывающие белки
Ha-ras, Ki-ras, N-ras
- ④** Ядерные рецепторы гормонов
erbA, NGF1-B
- ⑤** Ядерные онко-супрессоры
Rb, p53, wt1, DCC, APC
- ⑥** DNA-связывающие белки
jun, fos, myc, N-myc, myb, fra1, egr-1, rel
- ⑦** Протеинкиназы
src, yes, fps, abl, met, mos, raf
- гены

B. Продукты онкогенов: биохимические функции

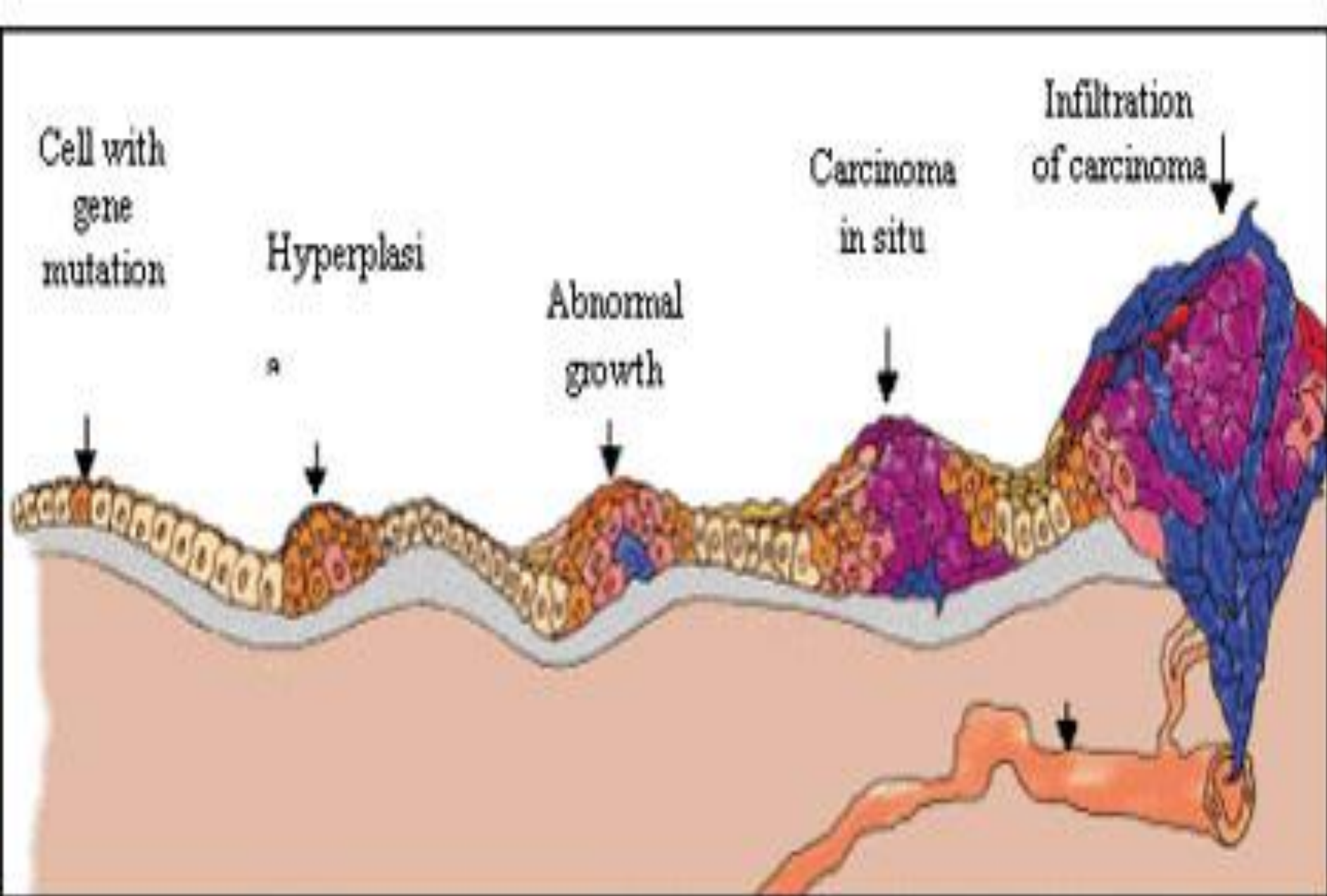


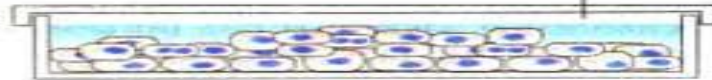
Figure 1. Stages of carcinogenesis occur and development

контактное торможение



нормальные клетки

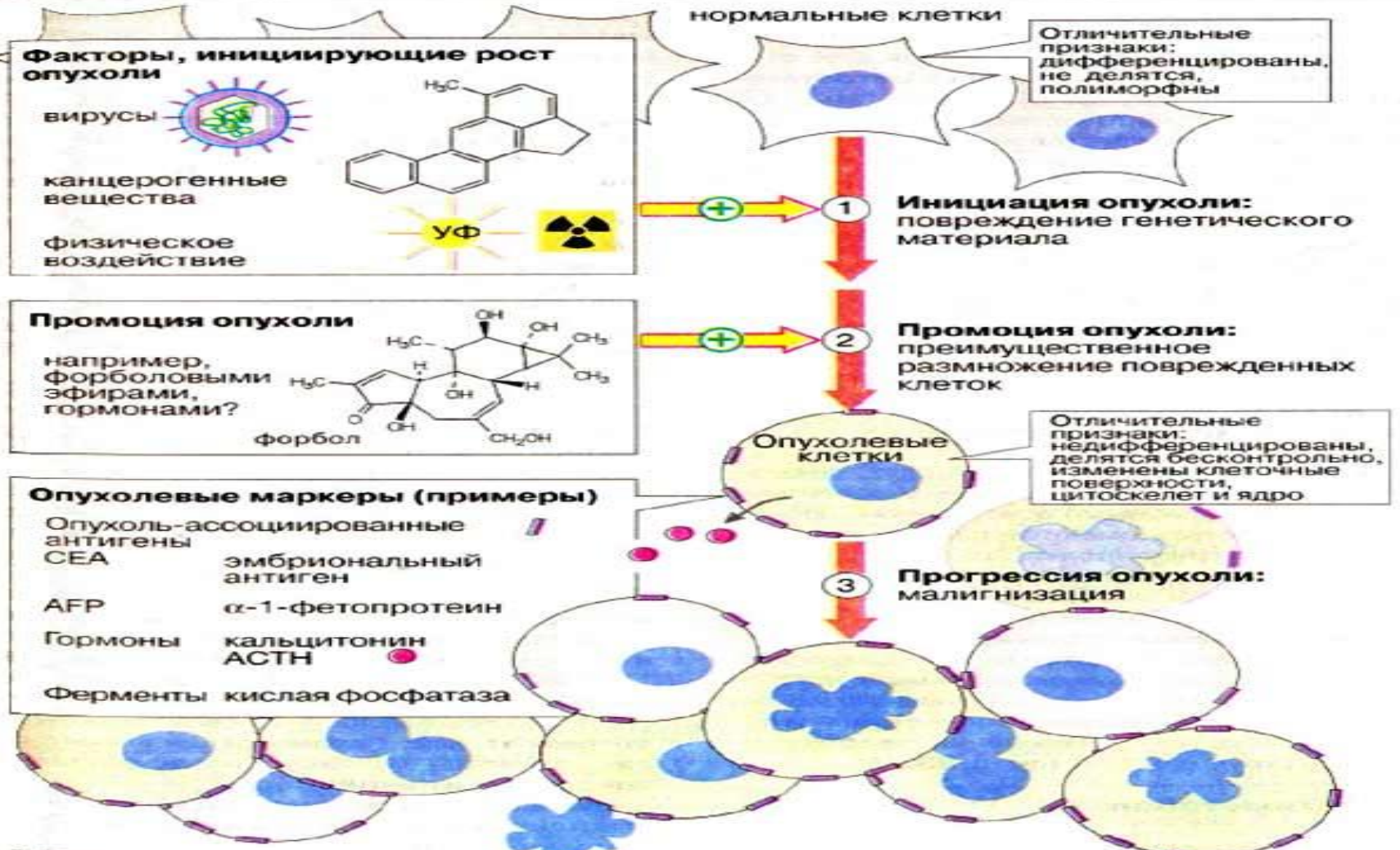
неконтролируемая пролиферация клеток



опухолевые клетки

питательная среда

А. Особенности деления клеток



Б. Трансформация клеток

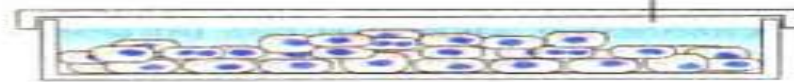
Схема многостадийного канцерогенеза

контактное торможение



нормальные клетки

неконтролируемая пролиферация клеток



опухолевые клетки

питательная среда

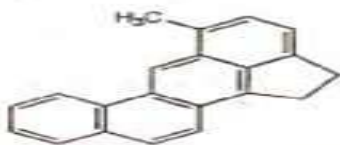
А. Особенности деления клеток

Факторы, инициирующие рост опухоли

вирусы



канцерогенные вещества



физическое воздействие

УФ



нормальные клетки

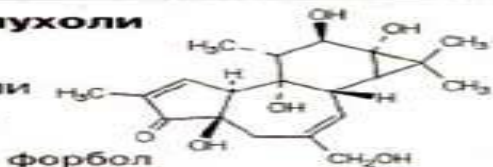
Отличительные признаки:
дифференцированы, не делятся, полиморфны

1

Инициация опухоли:
повреждение генетического материала

Промоция опухоли

например, форболовыми эфирами, гормонами?



форбол

2

Промоция опухоли:
преимущественное размножение поврежденных клеток

Опухолевые маркеры (примеры)

Опухоль-ассоциированные антигены	CEA	эмбриональный антиген
	AFP	α-1-фетопротейн
Гормоны	кальцитонин	АСТН
Ферменты	кислая фосфатаза	

Опухолевые клетки

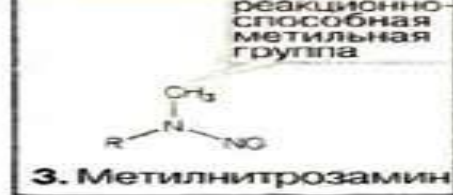
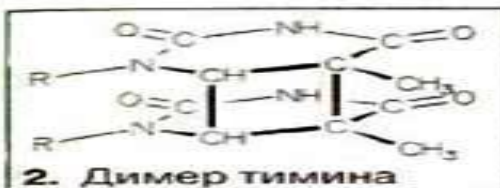
Отличительные признаки:
недифференцированы, делятся бесконтрольно, изменены клеточные поверхности, цитоскелет и ядро

3

Прогрессия опухоли:
малигнизация

Б. Трансформация клеток

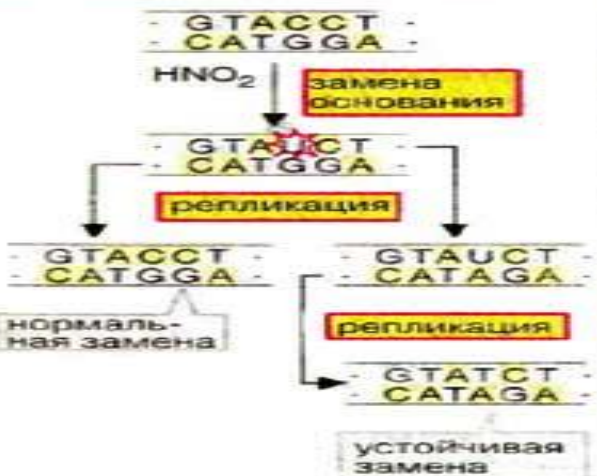
1.



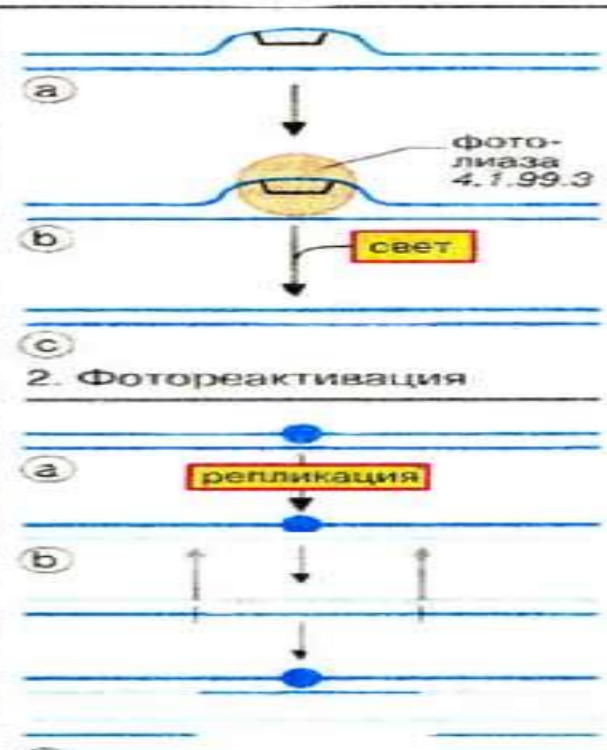
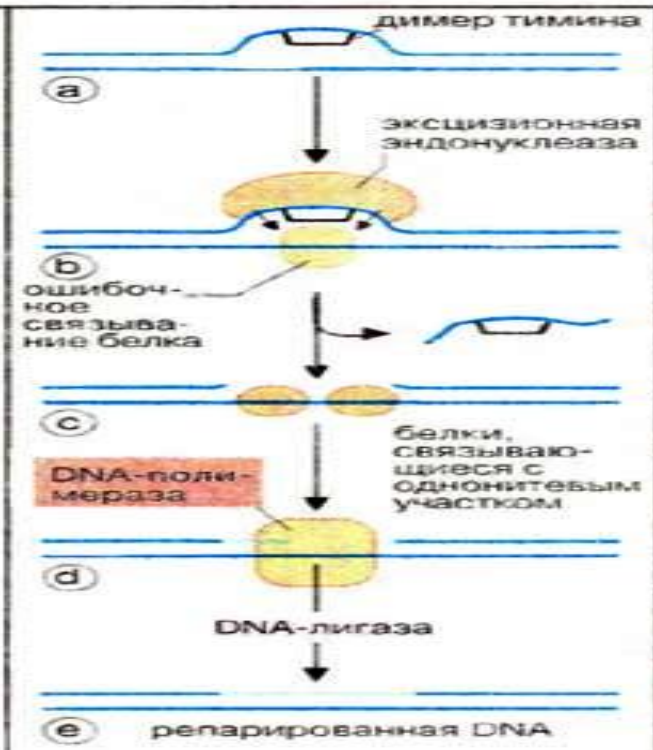
делеции или вставки из-за неправильной рекомбинации

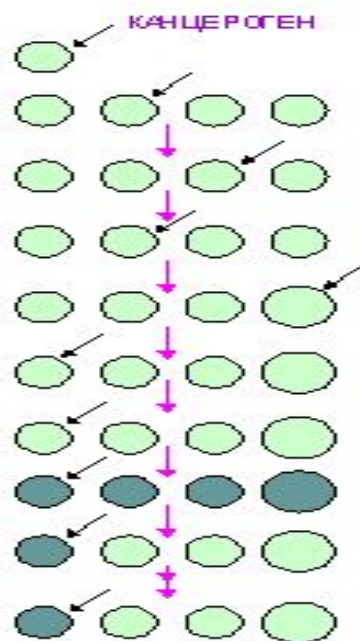


A. Мутагенные агенты

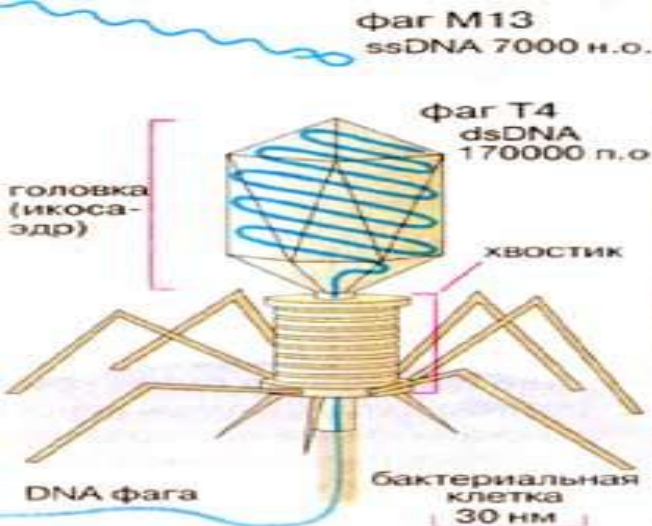


Б. Результат действия мутагенов





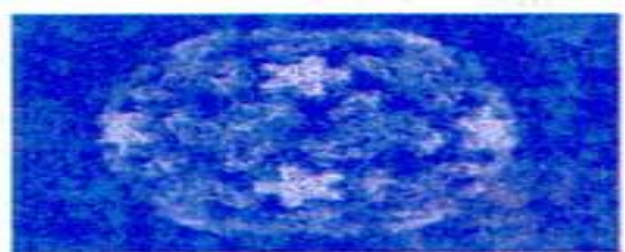
1. Мутация в опухолеиницирующем гене. Преимущество в росте
2. Мутация. Дальнейшее преимущество в росте
3. Мутация. Независимость от факторов роста. Маленькая опухоль
4. Мутация. Приобретение мутаторного фенотипа. Нестабильность хромосом. Дефект репараций.
5. Большая опухоль. Преодоление центральной гипоксии. Мутация в p53. Преодоление апоптоза.
6. Мутация. Приобретение бессмертия. Иммуортализация: неспособность к senescence. Мутация в p16/p53.
7. Мутация. Преодоление смерти за счет укорочения теломер. Активация теломеразы
8. Мутация. Преодоление недостатка кровоснабжения. Ангиогенез.
9. Мутация. Независимость от контактного торможения окружающим матриксом. Способность к инвазии.
10. Мутация. Способность к метастазированию.



1. Бактериофаги
А. Примеры вирусов



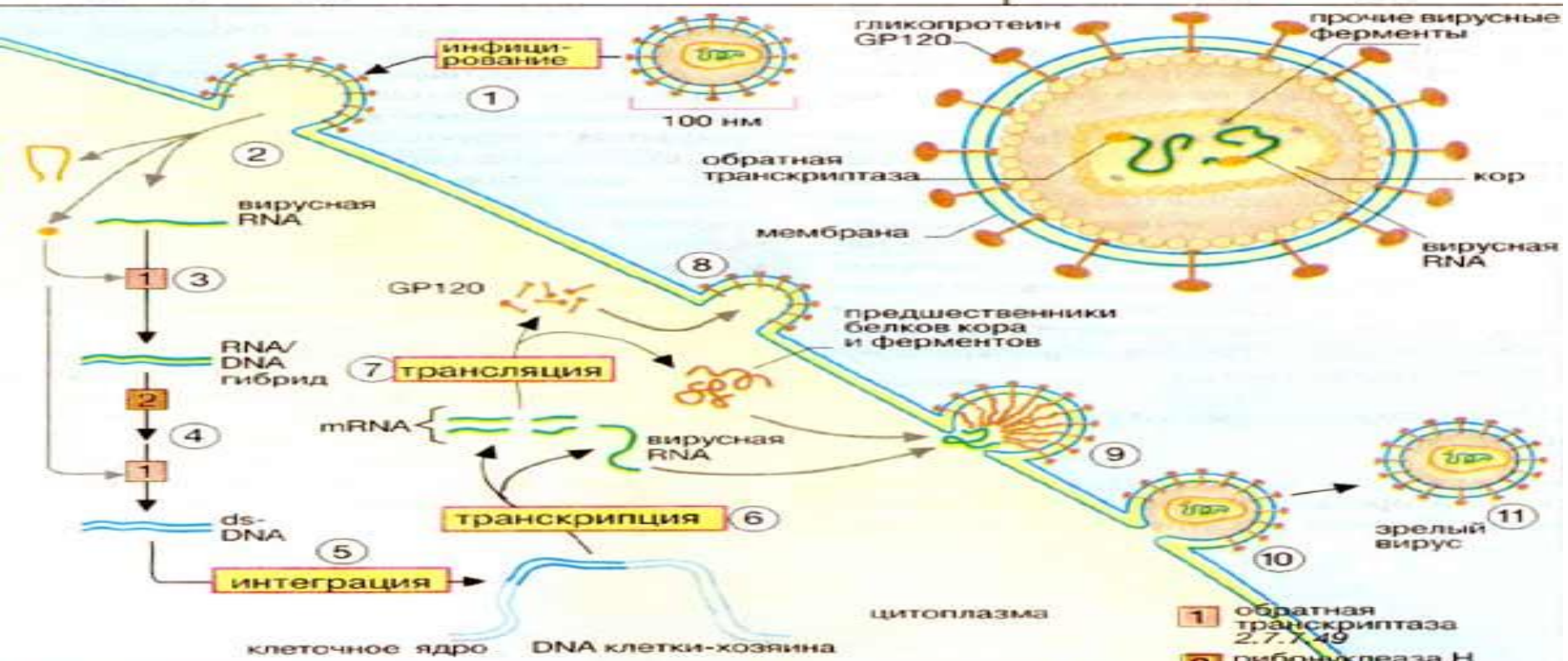
2. Патогенные вирусы растений и животных



1. Строение вируса

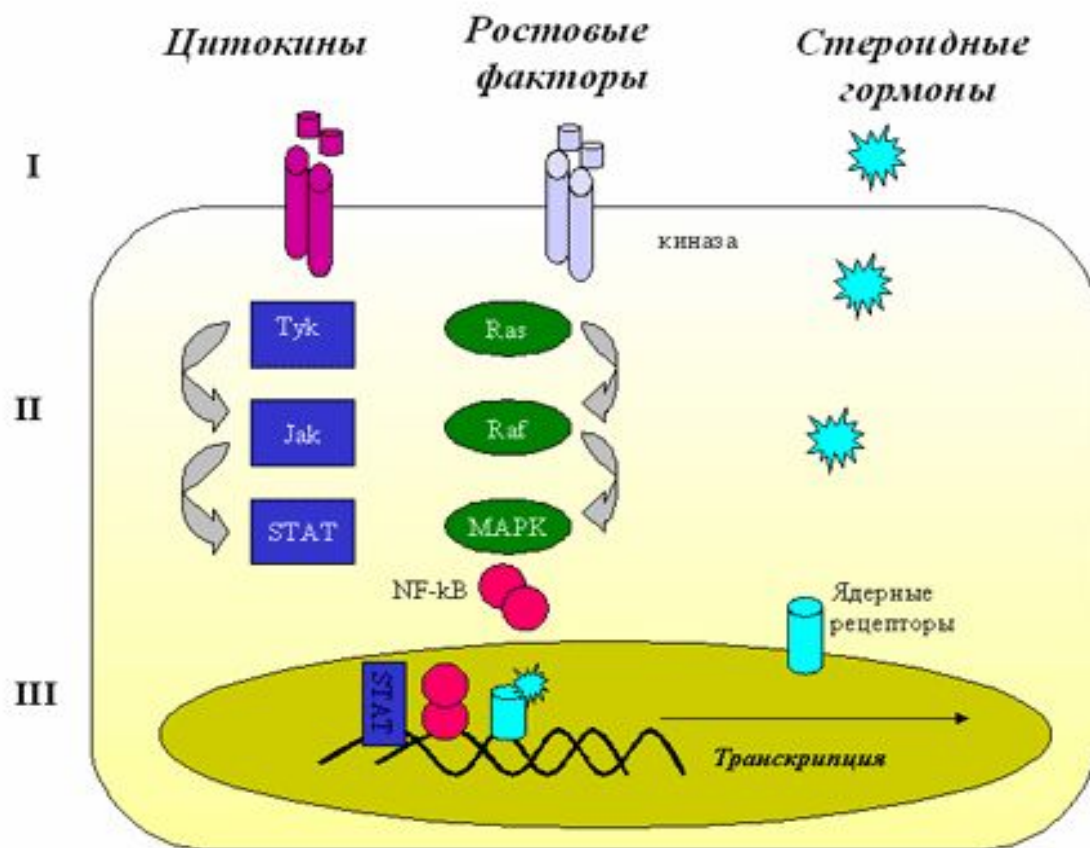


2. Модель вируса
Б. Капсид риновируса
икосаэдр из 180 мономеров



В. Жизненный цикл вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)

Механизм развития рака молочной железы



Литература:

1. Агол В.И. Генетически запрограммированная смерть клеток. Соросовский Образовательный Журнал, № 6, 1996.
2. Васильев Ю.М. Социальное поведение нормальных клеток и антисоциальное поведение опухолевых клеток. I. Сигнальные молекулы, вызывающие размножение и гибель клеток. Соросовский Образовательный Журнал, № 4, 1997.
3. Васильев Ю.М. Социальное поведение нормальных клеток и антисоциальное поведение опухолевых клеток. II. Клетки строят ткань. Соросовский Образовательный Журнал, № 5, 1997.
4. Введение в молекулярную медицину. Под ред. Пальцева М.А. М., 2004.
5. Генетика. Под ред. Иванова В.И. М., 2006.
6. Муминов Т.А., Куандыков Е.У. Основы молекулярной биологии (курс лекций). Алматы, 2007.
7. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. М., 2003.
8. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. М., 2003.

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Что такое протоонкогены?
2. При каких условиях протоонкогены превращаются в онкогены?
3. Каковы особенности деления клеток при канцерогенезе?
4. Что такое контактное торможение?
5. Каковы механизмы вирусного онкогенеза?