

Злокачественное перерождение клеток может произойти сугубо эпигенетическим способом.

(Иллюстрация: Sangharsh Lohakare / Unsplash.com) Открыть в полном размере < >

Непосредственной причиной онкозаболеваний обычно называют мутации. Злокачественные мутации случаются в разных участках генома, где-то это обычные гены, кодирующие белки и служебные РНК, где-то – некодирующие последовательности. Мутации могут отличаться по эффекту: какие-то имеют значение при появлении опухоли, какие-то вступают в силу позже, когда опухоль уже сформировалась. Сейчас одно за другим появляются исследования, в которых всё множество онкомутаций стараются систематизировать – без общей системы сложно понять, как развиваются различные опухоли, почему они по-разному реагируют на лечение, почему метастазируют и т. д. Естественно, сами мутации тоже возникают по каким-то причинам: есть внешние мутагены, вроде табачного дыма, есть избыток молекул-окислителей, которые возникают как побочный продукт внутриклеточных реакций, есть естественные ошибки копирования ДНК. Но, так или иначе, чтобы клетка забыла свои обязанности и начала безудержно делиться, в её генетическом тексте должны появиться ошибки.

Однако есть примеры, когда опухоль возникает без каких-либо мутаций. Проще всего объяснить это тем, что мутации в таких случаях плохо искали, хотя можно задуматься и о другом варианте – может быть, здесь есть какой-то механизм, который делает клетки злокачественными и без мутаций? Как раз такой механизм описывают в *Nature* сотрудники Университета Монпелье вместе с коллегами из Университета Южной Калифорнии, Института биологии гена РАН и Университета Земмельвайса. Мутации меняют активность генов – значит, безмутационный механизм «озлокачествления» тоже должен менять активность генов, причём менять очень и очень надолго.

Возможно, кто-то уже догадался, что речь пойдёт об эпигенетике: эпигенетические «рубильники» могут подавить или простимулировать работу гена на всю оставшуюся жизнь, не затрагивая генетический текст, то есть последовательность ДНК. Таких «рубильников» у клеток есть несколько видов; в данном случае речь идёт о механизме, который использует белки-гистоны. Эти белки взаимодействуют с ДНК, делая её доступной или недоступной для других белков, которые считывают с неё генетическую информацию. Гистоны по-разному работают на разных участках генома; есть гены, которые они упаковывают исключительно плотно, удерживая их в генетическом архиве на протяжении почти всей жизни клетки.

Комплекс гистонов (в центре), на который намотана ДНК. Количество и плотность таких ДНК-гистоновых комплексов влияет на доступность генетической информации. (Иллюстрация: Astrojan / Wikipedia)

Но и сами гистоны зависят от химических меток, которые к ним прикрепляют другие специальные белки. К ним относятся, например, белки группы *polycomb*, управляющие ростом и дифференцировкой тканей во время индивидуального развития. *Polycomb*'ы помогают обзавестись гистонам метильными метками, после чего метилированные гистоны тщательно упаковывают тот или иной участок ДНК. При этом белки *polycomb* довольно консервативны, то есть очень похожи у разных организмов – даже у таких разных, как насекомые и звери. Исследователи экспериментировали с личинками дрозофил, временно понижая у них количество некоторых *polycomb*-белков. Оказалось, что без них у личинок начинается рост опухолей: клетки теряют специализацию, начинают слишком активно делиться, и в целом ткань приобретает аномальную структуру.

Тут можно заметить, что уровень *polycomb*'ов в клетке может упасть из-за мутаций в их генах. Может быть так, но может быть и иначе: всё-таки клетки способны менять активность генов и без мутаций, прислушиваясь к сигналам из внешней среды, от других клеток. Уровень белка может понизиться, а потом его снова станет больше. В случае с белками *polycomb*, как было сказано, их уровень понижали временно, и потом их снова становилось много – но при этом, что важно, опухоли не исчезли.

Пока *polycomb*'ов было мало, активность некоторых генов повышалась; когда *polycomb*'ов снова стало много, активность тех же генов понизилась, но на исходный уровень вернулись не все. Исследователи вышли на цепочку молекулярных сигналов, которые приводят к постоянной активности некоторых белков, необходимых стволовым клеткам: они поддерживают их в стволовом состоянии, а также помогают соответствующим образом настроить обмен веществ и стимулируют регенерацию тканей. Однако, когда те же «стволовые» белки начинают работать всё время, они провоцируют злокачественное перерождение клеток. Эпигенетическая аномалия – временное исчезновение регуляторов *polycomb* – позволяет «стволовым» белкам впасть в самоподдерживающуюся стимуляцию: эпигенетический тормоз, раз отказав, потом уже на них не срабатывает.

Важно ещё раз подчеркнуть, что никаких мутаций тут не происходило, а эпигенетические изменения были обратимы. Тем не менее, в тканях личинок происходили необратимые опухолеподобные изменения. У человека есть близкие аналоги не только белков *polycomb*, но и тех «стволовых» белков, которые вырвались

из-под эпигенетического контроля. Мутации в них связаны с настоящими человеческими опухолями, однако, как видим, эти белки могут начать себя вести «по-злочестивому» и без мутаций. В перспективе результаты всё равно нужно проверить в экспериментах с млекопитающими, хотя, надо сказать, это не первое исследование на тему «рак без мутаций», и некоторые данные тут получены как раз на клетках млекопитающих. Так, мы писали, что опухоли могут метастазировать без каких-либо дополнительных мутаций, что также без лишних мутаций они способны сопротивляться химиотерапии, и что определённую роль в развитии опухолей могут играть модификации белков, которые опять же не связаны с ДНК. Более того, есть эксперименты, в которых подверженность раку переходила от мышей родителей к мышам-детям и мышам-внукам – и переходила она не в виде мутаций, а в виде эпигенетических модификаций на вышеупомянутых белках-гистонах.

Автор: Кирилл Стасевич

Статьи по теме:

#молекулярная биология #рак #ДНК #эпигенетика

Злокачественные опухоли расселяются по телу не столько из-за особых метастазных мутаций, сколько из-за ослабления иммунитета.

Некоторые злокачественные клетки ухитряются выжить после терапии с помощью антиоксидантной защиты.

Онкологическим заболеваниям сопутствуют модификации белковых молекул, которые происходят с ними уже после синтеза.

Изменения в отцовской ДНК сказываются на здоровье детей, даже если сама мутация детям не передаётся.

Несмотря на огромное разнообразие раковых мутаций, их можно уложить в ограниченное число схем, которые проявляются у самых разных видов опухолей.

Некоторые онкологические болезни крови начинаются с мутаций, появившихся ещё в детском возрасте.