

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-злокачественному» 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.