

## ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ ОНКОПАТОЛОГИИ

О.Г. Макеев, А.В. Коротков, И.Х. Измайлов, С.В. Костюкова,  
А.А. Тарасевич, М.П. Ананьев

Уральская государственная медицинская академия

В возникновении онкопатологии ведущее значение отводится повреждениям генетического аппарата клеток (мутациям). Однако в подавляющем большинстве случаев связать нарушение, выявляемое в геноме, и онкологическое заболевание не представляется возможным. Это может быть обусловлено скрытностью изменчивости, характерной для ядерной ДНК человека, включающей лишь 5% кодирующих участков, что составляет примерно 35 тысяч генов, место и локализация которых остается неопределенной. В то же время в самостоятельной ДНК митохондрий (мтДНК) протяженностью 16569 пар оснований известно 37 генов, кодирующих ключевые энергетические ферменты аэробного метаболизма, а отсутствие диплоидности, рекомбинации, мейоза и некодирующих участков обеспечивает неизбежную проявляемость мутаций мтДНК в виде той или иной патологии.

С мутациями мтДНК в настоящее время связывается более 50 патологических синдромокомплексов человека, в том числе злокачественные опухоли различной локализации. Принято считать, что аэробные процессы в опухолевой ткани находятся на следовом уровне, хотя показано, что в опухоли выявляется в 6-7 раз большее количество мтДНК по сравнению с нормальными клетками, а мутации мтДНК определяются во всех опухолевых клетках (Jones J.B., Song J.J. et al.: Detection of Mitochondrial DNA Mutation in Pancreatic Cancer Offers a «Mass»-ive Advantage over Detection of Nuclear DNA Mutations. // Predoctoral Program in Human Genetics, Departments of Oncology, Pathology and Biostatistics, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland 21231). Одновременно в работах отдела молекулярной генетики Вашингтонского университета (Formation and Repair of Oxidative DNA Damage in Nuclear and Mitochondrial DNA) доказано, что накопление повреждений в мтДНК в виде точечных мутаций и делеций генов прямо коррелирует с фенотипическими проявлениями старения и ростом онкопатологии.

Среди известных мутаций мтДНК выявляются 14, появление которых сопровождается возникновением опухолей различных локализаций:

- в положении нуклеотида 710 тимин (Т) заменен на цитидин (С), вследствие чего изменяются свойства кодируемого вещества – 12sРНК;
- в положение 1738, замена Т-С, или в положении 1967, Т-С, или в положении 2299, замена Т на аденин (А), что приводит к изменению параметров кодируемого вещества – тяжелой 16s рибосомальной РНК (1671-3229); а так же:
- 3308, замена Т-С или делеция 264 оснований 3323/3588, кодируемое вещество – НАДН-дегидрогеназа 1;
- 6264, замена гуанина (G) на А, кодируемое вещество – цитохром-С-оксидаза 1;
- 8009, замена G-A, цитохром-С-оксидаза 2;
- 9949, замена G-A, цитохром-С-оксидаза 3;
- 10563, замена Т-С, НАДН-дегидрогеназа 4L;
- 12300, замена G-A, транспортная РНК лейцина 2;
- 12418, замена А-АА со сдвигом рамки считывания, НАДН-дегидрогеназа 5;
- 14985, G-A или 15572, Т-С, цитохром В.

При исследовании мтДНК жителей Восточно-Уральского радиационного следа Свердловской области в процессе амплификации семью праймерами были выявлены 46 несовпадений (мутаций) мтДНК у 291 пары мать-дитя. Наиболее часто мутации определялись на участках генов, ответственных за синтез комплекса цитохром-С-оксидаз (праймер D1D) –

19 несовпадений, НАДН-дегидрогеназы (праймер D7) – 10 несовпадений, тяжелой 16s рибосомальной РНК (праймер D17R) – 6 несовпадений, НАДН-дегидрогеназ 5 и 4 (праймеры D и DX) – по 3 несовпадения и АТФ-синтетазы (праймер D11) – 5 несовпадений.

Важно отметить, что мутации в этих участках мтДНК наиболее часто сопровождаются такой патологией как идиопатическая анемия, иммунодефицитные состояния, синдромы Лейта, Ретта и ускоренного старения, нейропатией Лебера, болезнями Альцгеймера и Паркинсона, энцефало- и кардиомиопатией.

Вместе с тем, какую бы из приведенных мутаций мы не рассматривали, все они приводят косвенно (синтез митохондриальных белков) или прямо (нарушение функций ферментов митохондрии) к снижению энергетического обеспечения организма на 20-60% в зависимости от уровня нарушения. При этом будут страдать пластические процессы энергозависимых систем таких как:

- системы поддержания постоянства ядерной ДНК (системы репаративного синтеза) в результате чего мутация может быть не исправлена (онкопатология);
- систем, контролирующих рост клеток и постоянство антигенного состава организма (иммунная, нейроэндокринная и система неэффективного поэза);
- систем, ответственных за элиминацию канцерогенов и препятствующих их проникновению в организм (детоксикация).

Таким образом, полученные результаты и литературные данные могут свидетельствовать о том, что повреждение мтДНК у жителей ВУРС и развивающийся поэтому энергодефицит способны в той или иной степени объяснить возрастание онкопатологии в популяции населения, регистрируемое в последние годы.

## **СВОЙСТВА ПОВЕРХНОСТИ ВОЛОКОН АСБЕСТА И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ АГРЕССИВНОСТЬ**

**Л.Н. Пылев, Л.А. Васильева**

НИИ канцерогенеза Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина, РАМН

В настоящее время ответственными за биологическую агрессивность асбеста считают прежде всего размеры волокон и физико-химические свойства их поверхности. Однако эта гипотеза далека от разрешения.

Данная работа ставила целью изучить электрические свойства поверхности волокон асбеста и увязать их с различными видами его токсичности, а также с помощью разных режимов обработки попытаться получить асбесты со сниженной канцерогенностью.

Баженовский хризотил марки ПРЖ 1-50 (образец 1А3) подвергали различной обработке. Исходный асбест прокаливали в течение 24 часов при 210° (образец 2А3), автоклавировали острым паром в течение 72 часов при 180° и давлении 10 атм. (3А3). Образец 4А3 прокаливали 24 часа при 210°, а затем автоклавировали острым паром 72 часа (185°, 10 атм.).

Волокна изучены кристаллографическими методами, а также на содержание положительно и отрицательно заряженных центров на поверхности с помощью отрицательно заряженных (эозин) и положительно (родамин) люминофоров. Определяли также соотношение зарядов обоого знака. Изучали мутагенность в микроядерном тесте на клетках костного мозга мышей, индукцию свободных радикалов кислорода на перитонеальных макрофагах крысы, гемолитическую активность, а также канцерогенность

Канцерогенность исследовали на крысах обоого пола линии Вистар с помощью внутриплеврального введения 20 мг образца в 0,5 мл физиологического раствора.

Поверхность всех образцов несет как положительно, так и отрицательно заряженные центры. Первые из них задаются главным образом "свободными" протонами гидроксильных