

Шпаковский А.Ю., Волонцевич В.А.

ЗНАЧИМОСТЬ ТРАНСЛЕЗИОННОГО СИНТЕЗА ДНК В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Научный руководитель: ст. преп. Чепелев С.Н.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

ДНК-полимеразы являются очень важными ферментами, выполняющими аутосинтетическую функцию генома, а также обладают значительной репаративной активностью, поэтому они способны предотвращать различного рода мутации и канцерогенез. По своей структуре ДНК-полимеразы являются холоферментами, имеющими вид своеобразной руки, которые обхватывают двойную цепочку ДНК в процессе репликации. На основании структуры выделяют основные семейства ДНК-полимераз: А, В, X, Y, представители которых встречаются у эукариот, а также RT, или обратные транскриптазы, синтезирующие ДНК на основании РНК (теломеразы).

Различного рода мутации могут быть индуцированы УФ-излучением, ионизирующим излучением, поражением активными формами кислорода по свободнорадикальному механизму, воздействием различных химических веществ эндогенного и экзогенного происхождения.

И, соответственно, репаративная активность ДНК-полимераз и заключается в их способности к исправлению подобных повреждений путем эксцизионной репарации оснований и нуклеотидов, репарации ошибочно связанных нуклеотидов, путем гомологичного и негомологичного соединения концов, а также путем транслезионного синтеза ДНК.

При мутации же ферментов и, в частности ДНК-полимераз, может вызываться триходистрофия, различные неврологические нарушения, рак кишечника, пигментная ксеродерма, синдром Туркота, при котором наблюдается возникновение рака в толстом кишечнике и опухолеобразование в мозге.

Транслезионный синтез ДНК, является одним из главных механизмов, функционирующих при нарушении основных способов репарации. К полимеразам транслезионного синтеза относятся POL ζ , POL η , POL ι , POL κ , которые по своей структуре являются достаточно крупными ферментами с очень большим и неспецифичным активным центром, который неизбирательно связывается с любыми участками как матричной, так и дочерней лидирующей и отстающей цепями. Основным их преимуществом является их быстродействие и широкий спектр действия в сравнении с основными способами репарации. При наличии какой-либо точечной мутации, повреждения основания, нуклеотида или даже ошибочно вставленного нуклеотида, полимеразы транслезионного синтеза POL ι , POL κ , POL η способны вставлять напротив поврежденного основания определенный нуклеотид, поэтому их называют инсертными, а полимеразы POL ζ продолжает синтез на неповрежденной цепи.

Антибиотики дигидроальтенузин, эйкозопантотеновая кислота являются ингибиторами ДНК-полимераз транслезионного синтеза. POL ζ , POL β за счет способности к транслезионному синтезу и эксцизионной репарации подавляют рост опухолевых клеток. REV3L, POL κ и POL ι используются в качестве очень перспективных терапевтических мишеней при лечении опухолевых заболеваний.

Таким образом, ДНК-полимеразы транслезионного синтеза играют важную роль в обеспечении генетической стабильности, однако, защищая клетки от повреждений ДНК, они сами являются источником мутаций в организме. В настоящее время накапливается все больше данных о вовлеченности высоко ошибочных ДНК-полимераз транслезионного синтеза не только в процессы канцерогенеза, но и в развитие резистентности опухолей к препаратам химиотерапии. Конкретные механизмы индукции мутагенеза и канцерогенеза, связанные с нарушением функций ДНК-полимераз транслезионного синтеза или их неконтролируемой активности, по-прежнему остаются не до конца изученными.