

**ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ
С ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ
В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА**

Корсун Е.В., Корсун В.Ф.

Кафедра фитотерапии Российского университета дружбы народов, Москва,
Россия, www.fitokor

Эпигенетическая регуляция (ЭР) – (над-регуляция) – важнейший адаптационный механизм управления экспрессией генов ДНК, который позволяет изменять реализацию биологической программы и функции организма, ткани, клетки в зависимости от внешних и внутренних условий, потребностей, этапов развития. Эпигенетика и ее раздел нутригеномика (наука о влиянии питания человека на экспрессию генов) сейчас является быстро развивающейся отраслью современной генетики, в дополнение к традиционной модели генетики.

Некоторые растения, влияющие на регуляцию экспрессии генов, изучаются и как средства профилактики и лечения опухолей. За последние 15-20 лет было установлено, что метилирование в раковых клетках значительно изменяется по сравнению с нормальными клетками, причем тотальное деметилирование генома сопровождается увеличением активности метилтрансферазы и локальным гиперметилированием CpG (цитозин-гуаниновых)-островков (например в области опухолевых генов-супрессоров, тем самым блокируется их активность). Эти нарушения могут изменять структуру хроматина и функции ДНК, внося тем самым значительный вклад в создание генетической и фенотипической нестабильности опухолевой клетки. При опухолях нередко имеет место не только аномальное гиперметилирование генов-супрессоров опухолей, кодирующих ядерные рецепторы, регуляторы клеточного цикла, индукторы апоптоза и др., но и аномальная модификация гистонов и модификации микроРНК, что в конечном итоге также способствует канцерогенезу.

Известны цитостатики азануклеозиды, устраняющие гиперметилирование супрессорных генов. Ввиду миелосупрессивного эффекта этих цитостатиков

и их активности только в S-фазе клеточного цикла, они имеют ограниченное применение. Это делает актуальным поиск иных ингибиторов метилирования ДНК.

Исследованы свойства желтого пигмента куркумы куркумина по влиянию на торможение метилтрансферазы-1 клеток острого миелоидного лейкоза [2] с целью активации генов-промоторов супрессии опухоли. Таким образом, куркумин выступает как мощный гипометилирующий агент, подавляющий экспрессию генов острого миелоидного лейкоза как *in vivo*, так и *in vitro*, за счет блокирования каталитического тиолата C1226 метилтрансферазы-1. Куркумин способствовал деметилированию при SiHa плоскоклеточном раке шейки матки и HeLa аденокарциномы шейки матки (Jha AK et al., 2010), куркумин вызвал остановку клеточного деления вследствие усиления ацетилирования тубулина и последовавший за этим апоптоз клеток медуллобластомы человека DAOY, D283 Med, D341 (Lee et al., 2011).

Диаллилсульфид чеснока и его активный метаболит S-аллилмеркаптоистеин превращаются в конечный метаболит аллиловый меркаптан и другие вещества. Все эти перечисленные соединения индуцируют ацетилирование гистонов, ингибируя таким образом рост клеток эритролейкемии мышей DS19 (Thakur SV et al., 2013).

Некоторые компоненты растений способны к интеркаляции (обратимому включению молекулы) в ДНК в качестве лиганда ДНК. Это относится к растительному бензофенантридиновому алкалоиду чистотела большого и разных видов маклеи сангвинарину [5]. Об интеркаляции сангвинарина в ДНК исследователи судили, в частности, по снятию сверхскрученности с отрицательно сверхскрученных ковалентно-замкнутых в кольцо двухспиральных молекул фаговой ДНК, полной релаксации кольца и затем появлению правой сверхскрученности с ростом числа молекул сангвинарина в комплексах с фаговой ДНК. Сангвинарин модифицирует двойную спираль ДНК и поэтому ингибирует ферментативные реакции, зависящие от структуры ДНК.

Подобные данные получены в настоящее время и для других бензофенантридиновых алкалоидов. Результаты обсуждаются в связи с высоким малигнотоксическим потенциалом бензофенантридиновых алкалоидов и полученных на их основе препаратов "украин" и "сангвиритрин". Поясним, что ДНК интеркаляторы используются при химиотерапии как средства, ингибирующие репликацию ДНК в быстрорастущих раковых клетках,

например, доксорубин (адриамицин) и даунорубин (оба применяются для лечения болезни Ходжкина), и дактиномицин (применяют для лечения нефробластомы, саркомы Юинга и рабдомиосарком).

Повреждение ДНК металлами переменной валентности может быть косвенно уменьшено с помощью различных фенольных соединений, хелатирующих окисленное в присутствии кислорода или гидроксильного радикала железо.

В последнее время большое внимание привлечено к изучению роли в процессах регуляции генетической активности малых некодирующих РНК (miRNA). МикроРНК могут изменять стабильность и трансляцию мРНК путём комплементарного связывания с 3'-нетранслируемым участком мРНК. Проантоцианидины экстракта виноградных косточек и экстракта какао, изолированный эпигаллокатехингаллат зеленого чая оказывают влияние на экспрессию микроРНК в клетках гепатомы G2 с сохраненными реакциями глюкоронизации, сульфирования и метилирования [1]. На сегодняшний день известно более 15 000 микроРНК, считается, что эти крошечные молекулы могут регулировать примерно 30% всей клеточной транскрипции, регулирующие синтез рецепторов к инсулину, холестерина, триглицеридов и др., участвующих в дифференцировке и развитии. Поэтому рекомендации обогащать ежедневный рацион блюдами и напитками, содержащими растительные пигменты окрашенных ягод и фруктов является нашей обязательной рекомендацией большинству пациентов.

Соевый изофлавоон генистеин (Thakur VS et al., 2013) также обладает возможностью модулировать активность микроРНК при раке яичников (UL-3A и UL-3D клетки), раке поджелудочной железы, раке простаты LNCaP и PC-3, увеальной меланомы C918 (Thakur VS et al., 2013).

Сульфорафан (метаболит растительного глюкозинолата глюкорафанина) и индол-3-карбинол (метаболит глюкобрассицина) крестоцветных (кресс-салат, брюссельская капуста) ингибируют рост рака простаты, являются индукторами апоптоза.

Предупреждает повреждение ДНК связывание канцерогенных метаболитов (полициклических ароматических углеводородов табачного дыма – бензпирена и др.) с глутатионом. Этот процесс осуществляется в печени с помощью фермента глутатион-8-трансферазы. Глутатион-8-трансфераза (ГТ-аза) – детоксифицирующий фермент, который катализирует реакцию взаимодействия глутатиона с токсичными электрофильными соединениями, приводя к образованию менее ядовитых и более растворимых в воде

компонентов, которые могут быть легко экскретированы из организма. Компоненты, стимулирующие активность ГТ-азы, рассматриваются как ингибиторы злокачественного процесса. Вещества, способные стимулировать деятельность ГТ-азы, включают фталиды в семенах сельдерея, аллилсульфиды в чесноке и луке, дитиотионы и изотиоцианаты в брокколи и других овощах, лимонноиды в цитрусовых. В цитрусовых имеется приблизительно 40 лимонноидов. Эти компоненты частично придают вкус плодам.

Лимонноиды обладают способностью тормозить формирование опухоли, стимулируя ГТ-азу. Кроме того, терпеноиды типа лимонена, гераниола, ментола и кариона также действуют как антиканцерогенные вещества, стимулируя детоксицирующий фермент ГТ-азу. Индуцирование активности этого фермента кверцетином лука снижает риск развития рака легких у курильщиков [3]. Это относится и к другим флавоноидам и флавонам. Также кверцетин может предотвратить канцерогенез путем ингибирования экспрессии P450. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что кверцетин ингибирует В (а) Р-индуцированное повреждение ДНК в клетках гепатомы человека G2 Нер, изменяя экспрессию гена CYP1A1 [3] ингибирует 7,12-диметилбенз(а)-антрацен- и N-нитрозометилмочевина-индуцированный рак молочной железы у самок крыс Sprague-Dawley [4].

Литература:

1. **Arola-Arnal A., Blade C.** Proanthocyanidins Modulate MicroRNA Expression in Human HepG2 Cells. PLoS One. Oct. 2011, V. 6, issue 10. P. 1- 7.
2. **Jianhua Y.et al.** Curcumin down-regulates DNA methyltransferase 1 and play as anti-leukemic myeloid leukemia acute in role. – Plos One/ 2013; 8.
3. **Lam T.K., Shao S., Zhao Y., Marincola F., Pesatori A., Bertazzi P.A., Caporaso N.E., Wang E., Landi M.T.** Influence of Quercetin-Rich Food Intake on microRNA Expression in Lung Cancer Tissues. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev December 2012 21; 2176.
4. **Verma AK, Johnson JA, Gould MN, Tanner MA.** Inhibition of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene- and N-nitrosomethylurea-induced rat mammary cancer by dietary flavonol quercetin. Cancer Res. 1988 Oct 15;48(20):5754-8.
5. **Фаддеева М. Д., Беляева Т. Н., Леонтьева Е. К., Моженок Т. П.** Способность к ДНК-интеркаляции растительных бензофенантридиновых алкалоидов и их полусинтетических производных.
<http://www.library.biophys.msu.ru>.