

**Шпаковский А. Ю.**

**КАНЦЕРОГЕНЕЗ КАК ФАКТОР НАРУШЕНИЯ АКТИВНОСТИ ГЕНОВ  
ДНК-ПОЛИМЕРАЗ**

**Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. Новик Т. П.**

*Кафедра биологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

В геномах млекопитающих кодируются пятнадцать различных видов ДНК-полимераз, специализирующихся на репликации, репарации и обеспечении устойчивости ДНК к повреждениям. Как в нормальных, так и в раковых клетках ДНК подвержена повреждениям из многих источников. Наиболее известными источниками «травм» являются естественное ионизирующее излучение, ультрафиолетовое излучение солнца, активные формы кислорода, диспластин, полициклические ароматические углеводороды.

Целью работы являлось изучение основных механизмов устранения повреждений ДНК при помощи ферментов ДНК-полимераз, а также поведения ДНК-полимераз при воздействии на них различных раковых клеток на основе анализа литературных данных отечественных и зарубежных авторов.

Актуальность темы обусловлена тем, что ДНК-полимераза является мощным дупликатором генома и выполняет ряд важнейших функций. Рассмотрение влияния различных видов и типов рака на экспрессию и супрессию генов, кодирующих ДНК, является необходимым для определения роли ДНК-полимераз в качестве эффективных мишеней при химиотерапии.

Многие мутагенные и токсические последствия сводятся к минимуму за счет эксцизионной репарации ДНК и транслезионного синтеза ДНК. В ходе эксцизионной репарации оснований происходит узнавание и вырезание поврежденных оснований. При эксцизионной репарации нуклеотидов происходит удаление поврежденного нуклеотида и полимераза POL $\delta$  или POL $\epsilon$  заполняет образовавшийся пробел. Многие повреждения ДНК способны блокировать образование репликационной вилки, из-за чего может произойти рассинхронизация репликации, что может привести к образованию «коллапса» вилки репликации и разрывам ДНК, что увеличивает частоту рака. Одним из наиболее эффективных способов обхождения блокировки репликационной вилки является подключение POL $\zeta$ , которая осуществляет транслезионный синтез ДНК. Этот механизм основан на синтезе поврежденной нити ДНК либо на основании неповрежденной цепи, либо на основании вставки основания и продолжении синтеза в месте разрыва. Однако, несмотря на эффективность данного способа, может быть произведена вставка ошибочного основания, что приводит к возникновению точечных мутаций.

Было установлено, что различные типы и виды рака способны приводить к супрессии и экспрессии определенных генов ДНК-полимераз, что может усугубить течение заболевания за счет нарушения протекания процессов дупликации генома, репарации и транслезионного синтеза в нормальных клетках или усиление деления в раковых. При колоректальном раке, немеланомном раке кожи, спорадическом раке, карциномах желудка, матки, предстательной железы, легочной аденоме происходят существенные изменения в активности генов ДНК-полимераз.

Именно поэтому ДНК-полимеразы являются эффективными мишенями при химиотерапии из-за их повышенной или пониженной активности при различных видах рака. Вследствие этого ингибиторы этих ферментов, такие как оксалиплатин, аналоги пиримидина и гидроксимочевина, очень широко применяются в терапевтических целях.