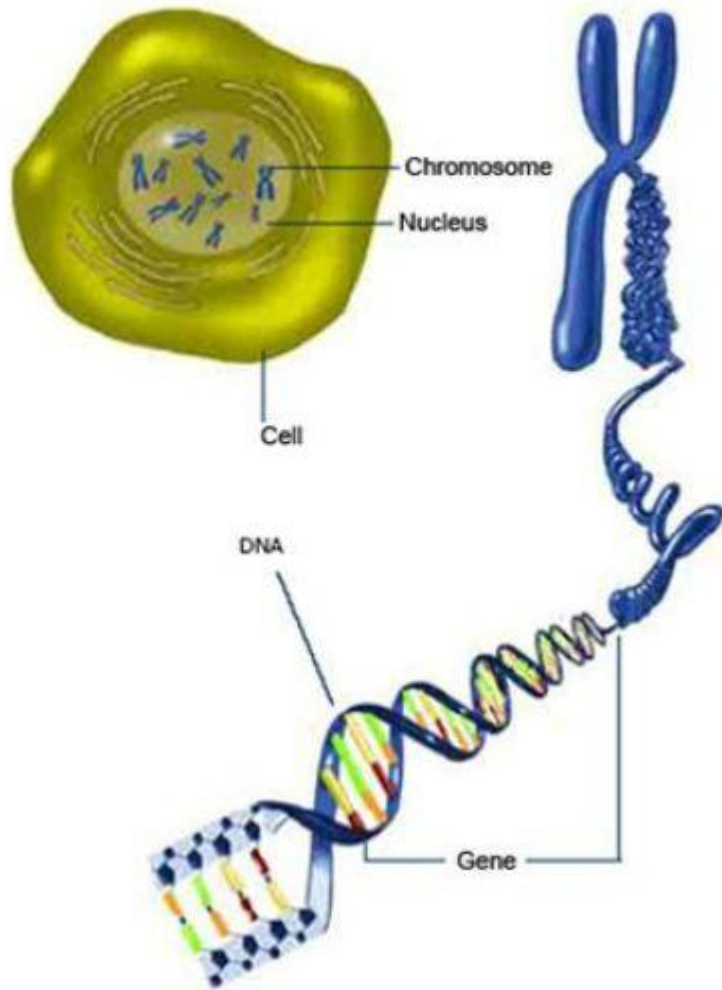


АО «Медицинский университет Астана»

Генная теория онкогенеза

Подготовила : Альпейсова М
586 ОМ

Астана 2017



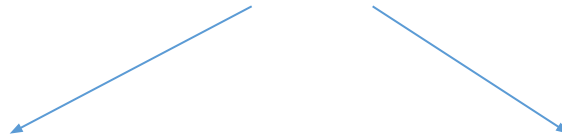
**Ген (в узком смысле слова)
– это участок ДНК, в
котором закодирована
информация о строении
одного белка.**

**Термин «ген» предложил В.
Йогансен
в 1909 г.**

**Ген в более широком
смысле слова – это участок
ДНК, который кодирует
первичную структуру белка,
рРНК, тРНК, или регулирует
транскрипцию другого гена.**

Классификация генов.

В зависимости от выполняемых функций выделяют две группы генов



Структурные гены – это гены, которые кодируют белок или РНК (рРНК, тРНК или др. вид РНК)

Регуляторные гены – гены, которые регулируют процессы биосинтеза белка (у эукариот промоторы – место присоединения РНК-полимеразы, энхансеры – ускоряют транскрипцию, сайленсеры - тормозят)

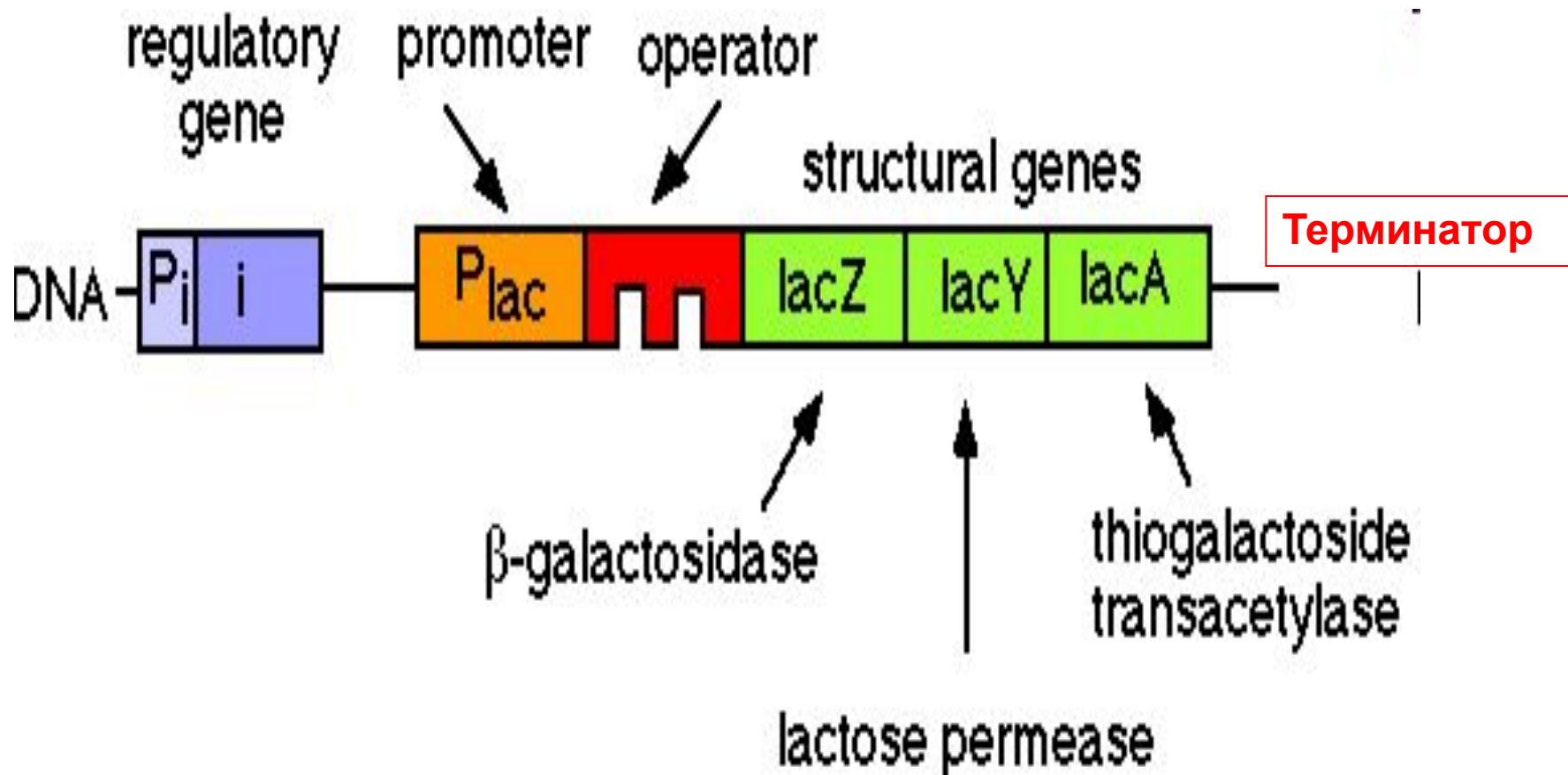
Свойства гена

1. дискретность — несмешиваемость генов;
2. стабильность — способность сохранять структуру;
3. лабильность лабильность — способность многократно мутировать;
4. множественный аллелизм — многие гены существуют в популяции во множестве молекулярных форм;
5. аллельность — в геноме диплоидных организмов только две формы гена;
6. специфичность — каждый ген кодирует свой признак;
7. плейотропия — множественный эффект гена;
8. экспрессивность — степень выраженности гена в признаке;
9. пенетрантность пенетрантность — частота проявления гена в фенотипе;
10. амплификация — увеличение количества копий гена

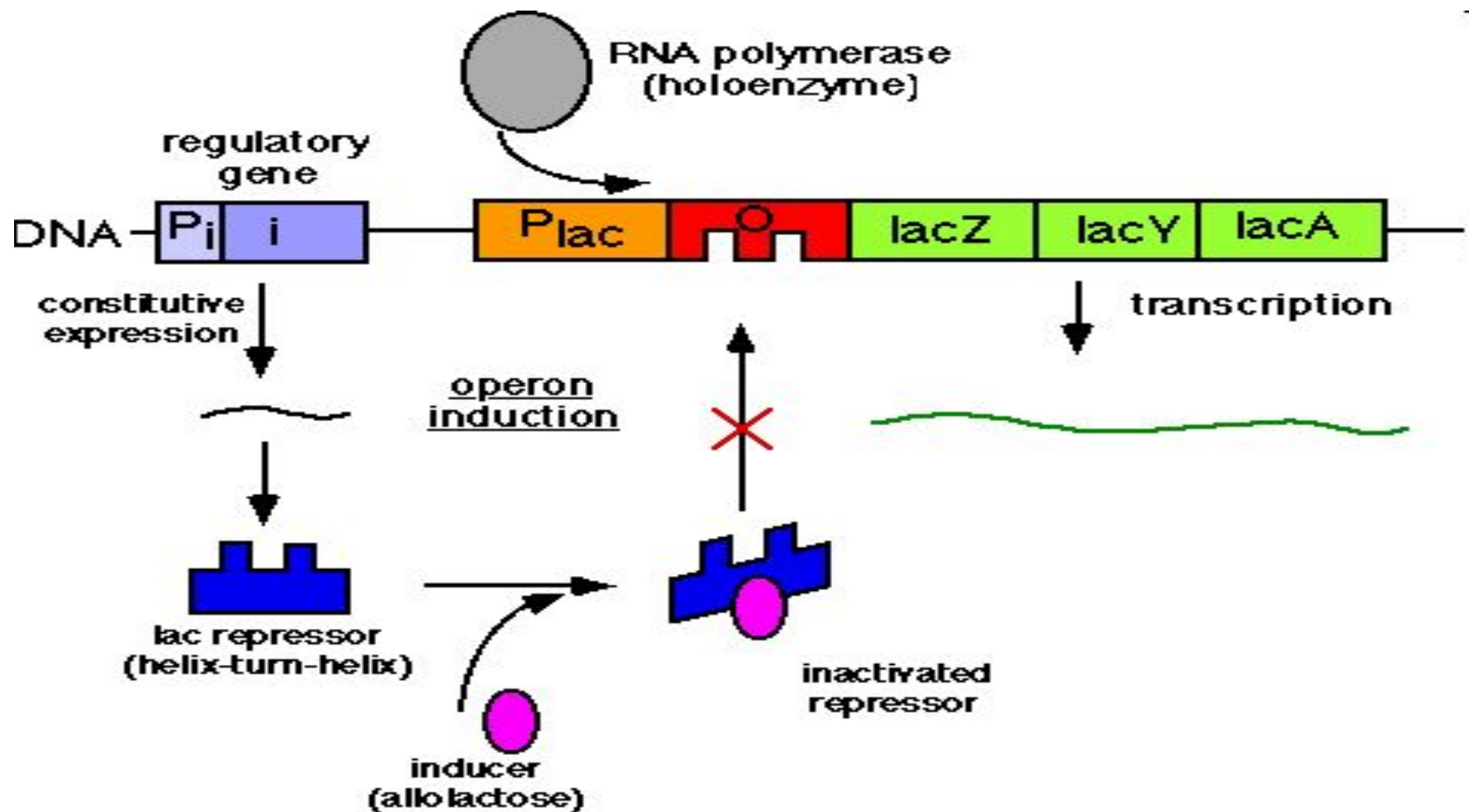
Регуляция экспрессии генов у прокариот

Схема строения лактозного оперона
кишечной палочки. Открыли Ф. Жакоб и Ж.Моно в 1961 г.

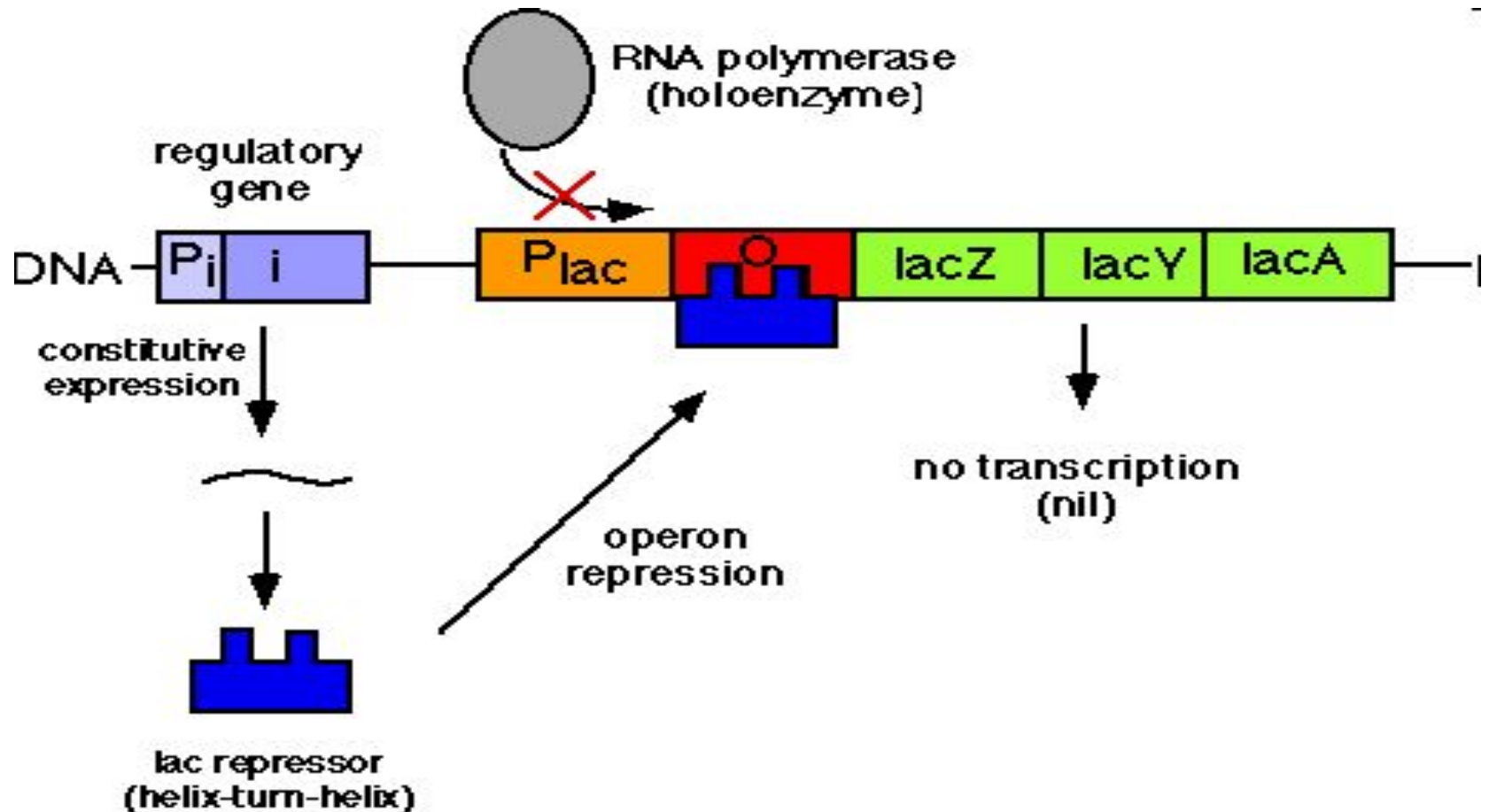
(удостоены Нобелевской премии в 1965 году)



Оперон в активном состоянии если в клетку попадает лактоза. Она соединяется с белком-репрессором и инактивирует его. Начинается синтез трех ферментов.



Оперон инактивирован, если белок-репрессор соединен с геном-оператором

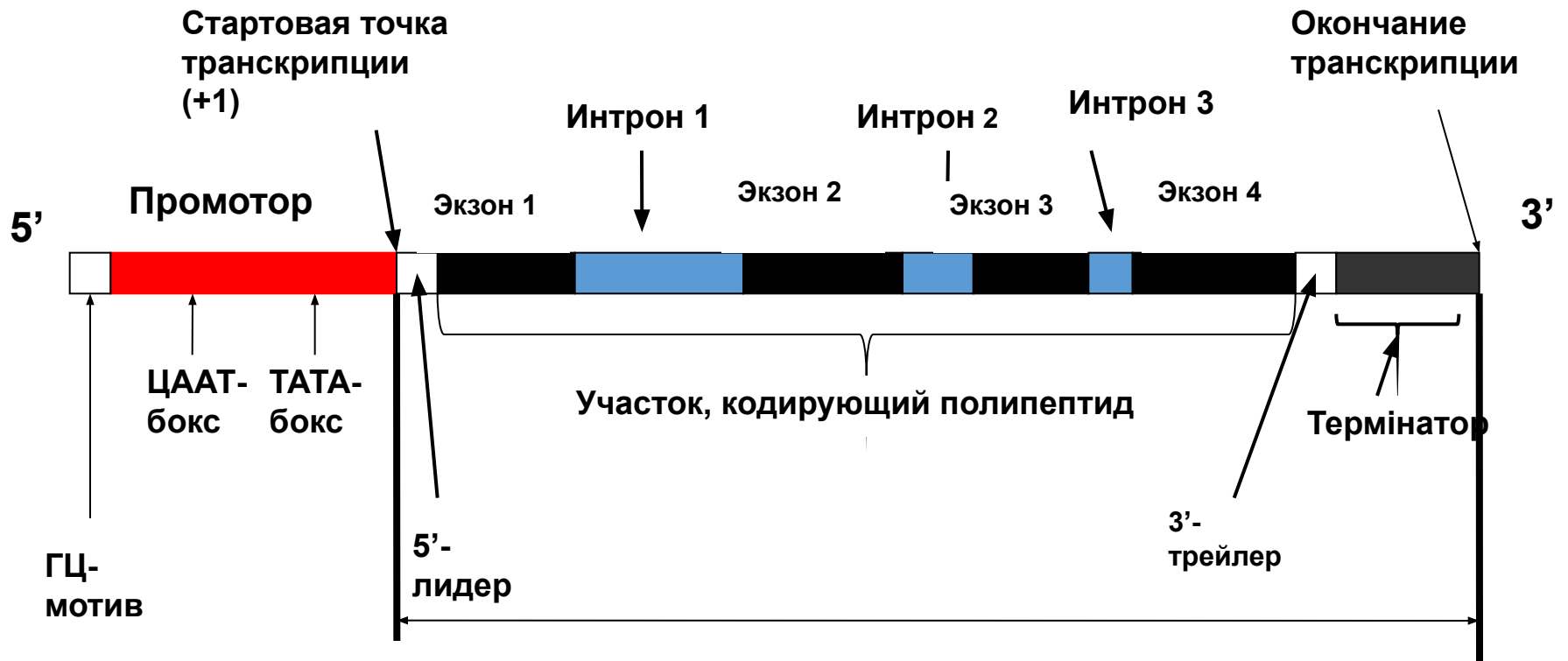


Отличия организации генома и экспрессии генов у прокариот и эукариот

Прокариоты	Эукариоты
ДНК кольцевидной формы, не соединена с белками, расположена в цитоплазме	ДНК линейная, соединяется с гистоновыми и негистоновыми белками, находится в ядре клетки
В генах нет интронов	Есть интроны
Мало генов (у кишечной палочки около 4000)	Много генов (у человека до 30000)
Есть опероны	Нет оперонов Каждый ген окружен группой регуляторных генов

Регуляция экспрессии гена у эукариот

- В каждой клетке у эукариот экспрессируется 7-10% всех генов. Остальные гены находятся в репрессированном (неактивном) состоянии. У эукариот преобладает так называемый позитивный генетический контроль, при котором основная часть генома репрессирована, и регуляция идет путем активации необходимых генов.



Транскриптон – участок гена, который транскрибируется

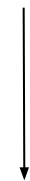
1 этап – синтез про- и РНК, которая полностью комплементарна ДНК(гену)

2 этап – процессинг (созревание иРНК)

Экзон1 Интрон Экзон2



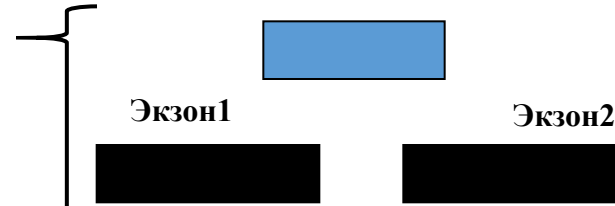
Транскрипция



Про-иРНК



Сплайсинг -
вырезание
интронов и
соединение
экзонов



Зрелая иРНК



7-Метилгуанозин-трифосфат

Поли -А-хвост

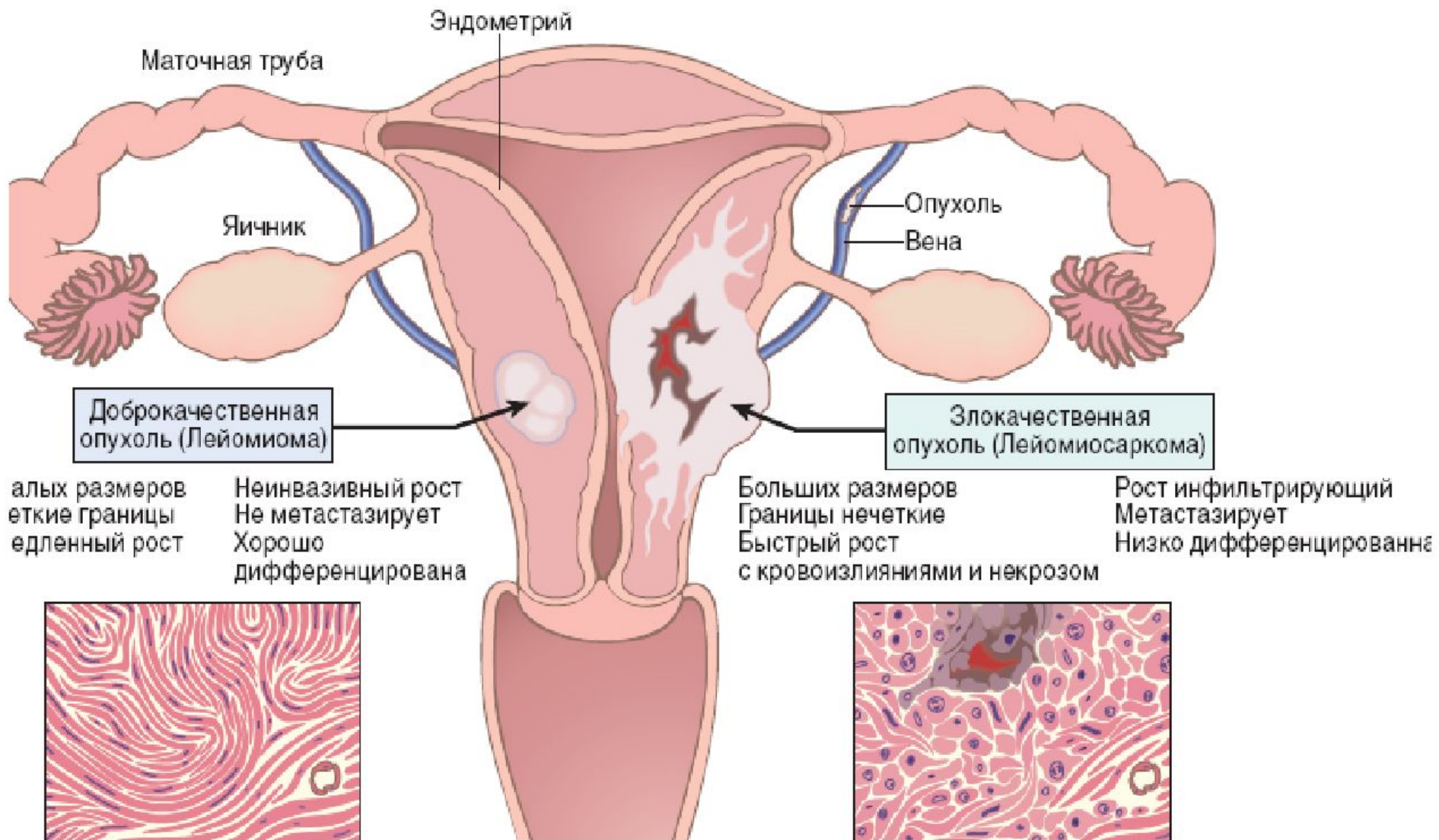
Регуляция на уровне транскрипции

На уровне транскрипции регуляция может идти следующими путями:

- Амплификация (увеличение числа копий) гена;
- Связывание с промотором факторов транскрипции - белков, облегчающих или затрудняющих транскрипцию;
- С помощью регуляторных генов -энхансеров и сайленсеров;
- Влияние гормонов, которые часто служат активаторами транскрипции;
- Метилирование нуклеотидов ДНК, в основном, в области богатой ГЦ-парами; это делает невозможным присоединение факторов транскрипции к промотору и выключает ген;
- Ацетилирование белков гистонов, что уменьшает степень связывания с ними ДНК и облегчает транскрипцию.

- **Опухоль** (син.: новообразование, неоплазия)
— патологический процесс, представленный новообразованной тканью, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки.
- Все опухоли подразделяют в зависимости от их потенций к прогрессии и клинико-морфологических особенностей на две основные группы:
 - доброкачественные опухоли,
 - злокачественные опухоли.

Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей миометрия



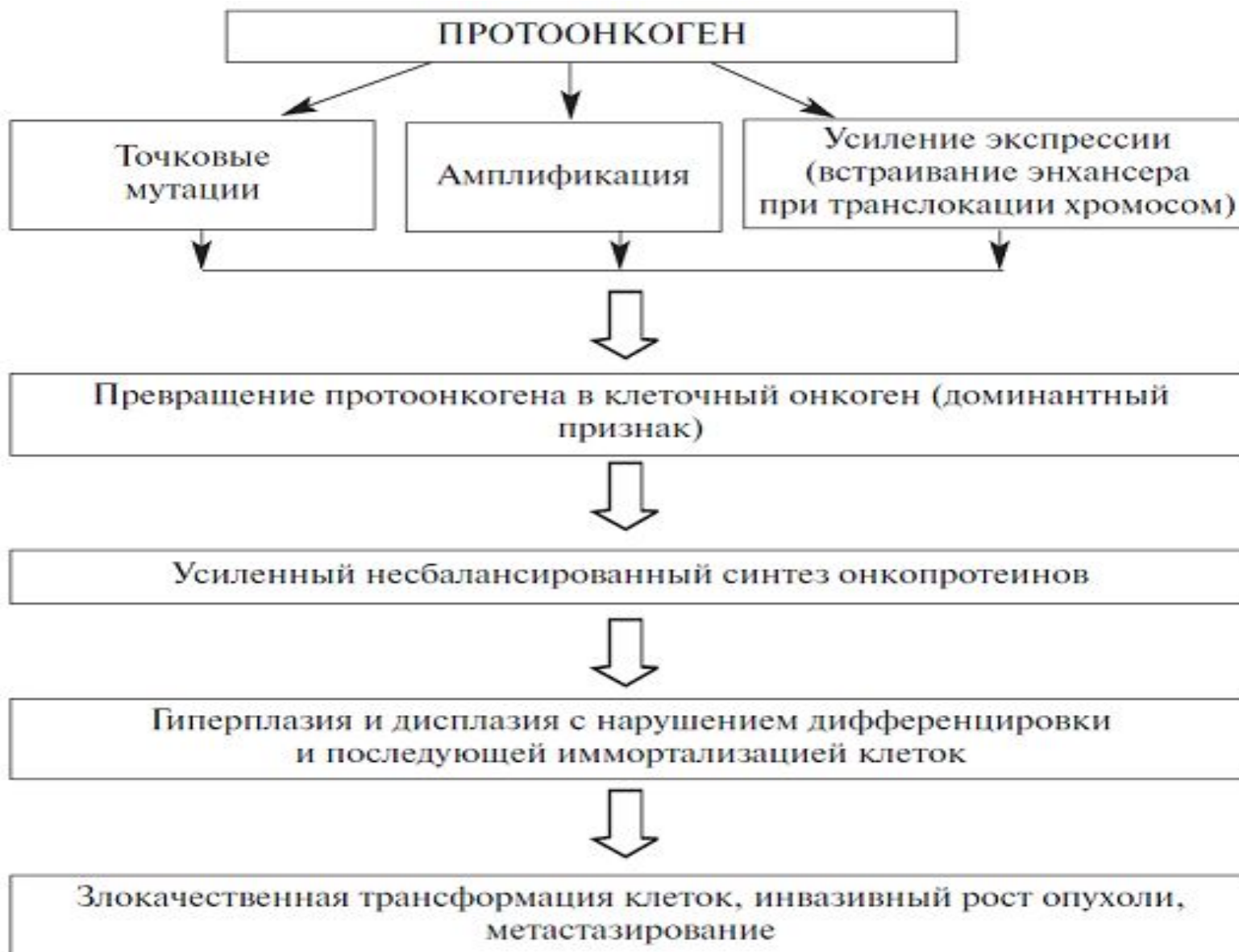
Концепции происхождения рака

- мутационная теория рака;
- эпигенетическая теория рака;
- хромосомная теория рака;
- теория раковых стволовых клеток;
 - вирусная теория рака;
 - иммунная теория рака;
- теория химического канцерогенеза;
 - эволюционная теория рака.

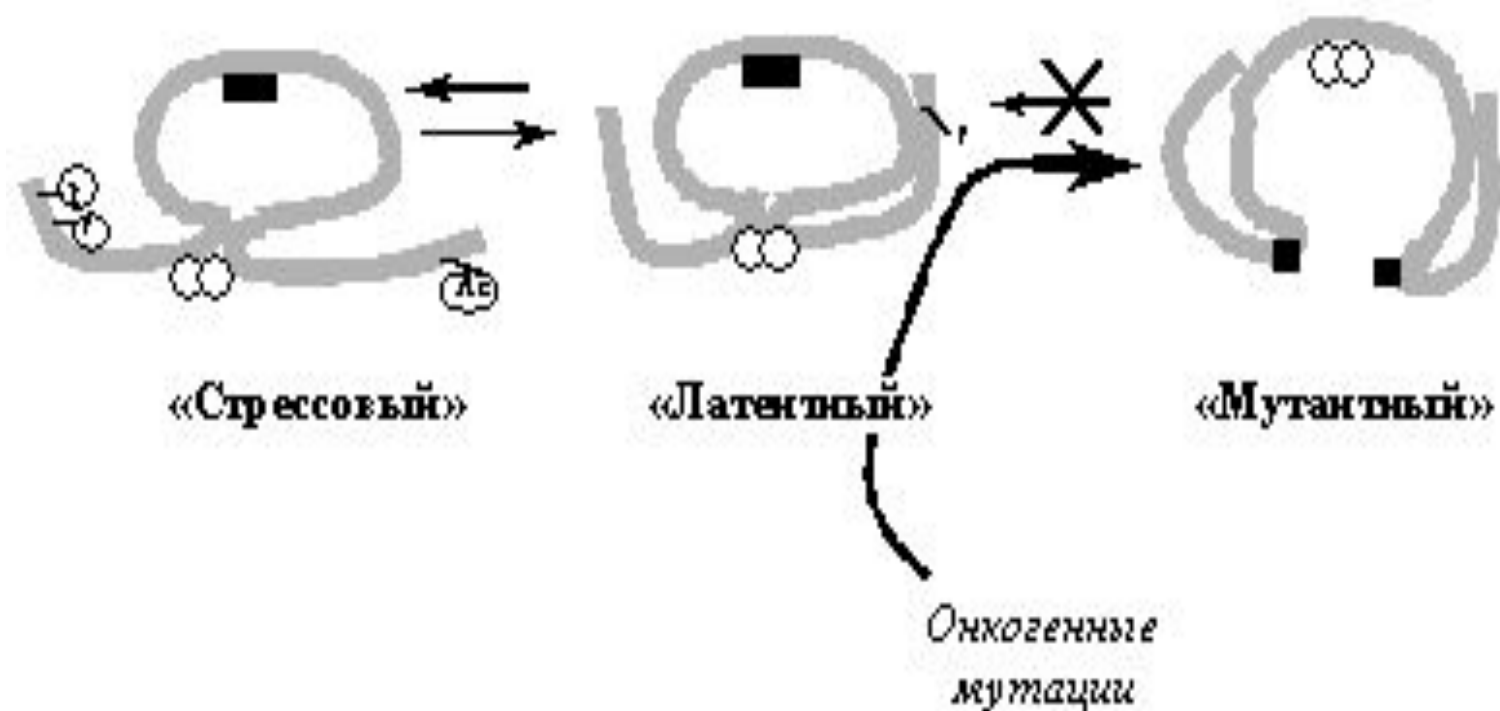
ГЕНЫ-МИШЕНИ КАНЦЕРОГЕННЫХ АГЕНТОВ

- протоонкогены, регуляторы пролиферации и дифференцировки клеток
- гены супрессоры опухолей (антионкогены), ингибирующие пролиферацию клеток
- гены, участвующие в гибели клеток путем апоптоза
- гены, отвечающие за процессы репарации ДНК

Механизмы активации протоонкогенов



- ○ Доступные для антител эпитопы
■ Недоступные/разрушенные эпитопы



активация протоонкогена в семействах ras и raf.

Эти гены участвуют в управлении клеточным циклом и являются центральными регуляторами пролиферации и выживания клеток. Точечные мутации этих генов в онкотрансформированных клетках приводят к постоянной стимуляции пролиферации клеток, что способствует росту и инвазии опухоли и развитию метастазов. Мутации одного из генов семейства ras: H-ras, K-ras или N-ras обнаруживаются примерно в 15 % случаев злокачественных новообразований у человека. У 30 % клеток аденокарцином лёгкого и у 80 % клеток опухолей поджелудочной железы обнаруживается мутация в онкогене ras, что ассоциируется с плохим прогнозом протекания заболевания. Мутации генов ras и raf , например, наблюдаются в более 90% клинических случаев меланомы человека. Существуют 3 основные формы мутаций в гене raf: A-raf, B-raf, C-raf. Формирование B-raf мутации играет ключевую роль в патогенезе меланомы. Мутантный белок BRAF постоянно активирует митоген-активируемые протеинкиназы ERK, которые регулируют клеточный цикл. Это стимулирует пролиферацию клеток. Подобные мутации наблюдаются приблизительно в 60-70 % первичных меланом и в 40-70 % случаев метастатических меланом.

Таким образом, система протоонкогенов и генов-супрессоров формирует сложный механизм контроля темпов клеточного деления, роста, дифференцировки и программируемой гибели.

Многоступенчатая модель канцерогенеза

