



ОНКОБЕЛКИ

Авторы: Н. Л. Лазаревич

ОНКОБЕЛКИ (от греч. *ὄγκος* – ком, опухоль, нарост и *белки*), белки, кодируемые онкогенами и способствующие трансформации нормальных клеток в опухолевые, или *онкогенезу*. Осн. часть О. представлена аналогами нормальных клеточных белков – протоонкобелков, кодируемых протоонкогенами, контролирующими процессы регуляции роста, пролиферации и дифференцировки клеток. Кроме того, О. могут кодироваться онкогенными ДНК- или РНК-содержащими вирусами, интегрировавшимися в геном клетки в результате инфекции. Превращение протоонкобелков в О. может осуществляться благодаря мутациям в отд. участках кодирующих их генов, увеличению числа копий (амплификации) протоонкогена, транслокациям (перемещениям) отд. участков хромосом, в результате чего происходит нарушение регуляции экспрессии соответствующих генов либо образуется химерный белок с новыми свойствами, кодируемый частями разл. генов. Напр., установлено, что при перестройке участков 8 и 14 хромосом при лимфоме Беркитта онкоген *c-MYC* попадает под контроль регуляторных элементов, усиливающих его экспрессию, транслокация между хромосомами 9 и 22, способствующая развитию хронич. миелоидного лейкоза, приводит к образованию химерного белка *Bcr/Abl*, способствующего усилению пролиферации и препятствующего естеств. гибели клеток – апоптозу.

Причиной онкогенного действия О. может служить повышение их содержания в опухолевых клетках либо изменение структуры, приводящее к приобретению новых свойств, которые способствуют усилению пролиферации и выживаемости клеток, повышению их подвижности и способности к метастазированию, ослаблению механизмов контроля за стабильностью генома, что ведёт к накоплению мутаций. Действие вирусных О. основано на их способности модифицировать функцию нормальных клеточных белков – продуктов протоонкогенов и препятствовать

образованию опухолевых белков-супрессоров. Так, развитие рака шейки матки в 98% случаев связано с инфицированием некоторыми типами вируса папиллом человека (HPV). Кодированные ими О. (E6, E7) взаимодействуют с определёнными опухолевыми супрессорами и инактивируют их, нарушая контроль клеточного цикла и генетич. стабильность, а О. E5 активирует ряд внутриклеточных процессов, индуцирующих пролиферацию. Одновременная экспрессия нескольких онкогенов при заражении онкогенными вирусами значительно повышает вероятность развития некоторых форм злокачеств. новообразований.

Для злокачеств. трансформации клетки обычно требуется активация нескольких О. Описано более ста О. человека. Как правило, для разл. типов ткани характерен определённый набор О., способствующих возникновению конкретных форм опухолей. Это может быть связано с тканевой специфичностью действия онкогенных вирусов, повышенной вероятностью хромосомных перестроек (напр., в В-лимфоцитах), особенностями действия и значимостью отд. протоонкобелков в определённых типах нормальных тканей. В то же время для опухолей одного и того же типа характерен индивидуальный набор О. и опухолевых супрессоров, что определяет необходимость разработки персонализированных методов терапии злокачеств. новообразований.

В зависимости от локализации в клетке среди О. различают секреторные факторы, мембранные рецепторы, цитоплазматич., митохондриальные и ядерные белки. Для некоторых О. описано изменение внутриклеточной локализации. Так, белок β -катенин, участвующий вместе с белками семейства кадхеринов в формировании адгезионных контактов в большинстве эпителиальных тканей, в некоторых типах опухолей может перемещаться в ядро, где выступает в роли транскрипционного фактора, индуцирующего синтез активаторов клеточного цикла.

Исходя из функции О., среди них выделяют факторы роста, трансмембранные рецепторы, обладающие протеинкиназной (тирозинкиназной) активностью, растворимые цитоплазматич. тирозинкиназы, компоненты внутриклеточных сигнальных систем – гуанозинтрифосфат(ГТФ)-связывающие белки, транскрипционные факторы, влияющие на уровень экспрессии генов.

Разрабатываются методы направленной (таргетной) противоопухолевой терапии за

счёт подавления функции конкретных О. в трансформированных клетках (напр., ингибирование О. HER2/NEU в опухолях молочной железы человека с помощью специфич. антител или малых молекул). Значит. успехи в профилактике рака шейки матки достигнуты благодаря введению программ вакцинации против онкогенных типов вируса папиллом человека.

Литература

Лит. см. при ст. [Онкогенез](#).