**Реферат на тему:**

**Опухоли**

**ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ**

Клеточный гомеостаз – количественное и качественное постоянство клеточного состава организма.

Поддержание клеточного гомеостаза – за счет процессов:

а) пролиферации;

б) апоптоза.

# РЕГУЛЯЦИЯ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК

**Регуляция деления клеток:**а) эндокринная;

б) паракринная;

в) аутокринная.

**Эндокринная (=гормональная) регуляция пролиферации *–*** за счет продукции желез внутренней секреции (ЖВС). Основные из них: гипофиз, надпочечники, щитовидная, паращитовидная, поджелудочная и половые железы.

**Паракринная регуляция пролиферации *–*** за счет биологически активных веществ, синтезируемых в соседних клетках. Эти биологически активные вещества называются ***митогенные стимуляторы*** или ***ростовые факторы.***

**Аутокринная регуляция пролиферации –** клетка синтезирует ростовые факторы для самой себя, не нуждается в стимулах извне. Результат – автономное, нерегулируемое организмом размножение.

# ПЕРЕНОС ПАРАКРИННОГО МИТОГЕННОГО СИГНАЛА

***Митогенный сигнал –*** сигнал к вступлению в фазу удвоения ДНК (фазу S) и после этого к началу митоза.

***Перенос паракринного митогенного сигнала*** *–* участвуют следующие структуры:

1. Митогенные стимуляторы (ростовые факторы).
2. Рецепторы клеточной мембраны.
3. RAS-белки и их связывание в единый активный мультибелковый комплекс.
4. MAP-киназы – специальные ферменты цитоплазмы, которые переносят митогенный сигнал к ядру клетки.
5. Факторы транскрипции – запускают вхождение клетки в S-фазу.

***Митогенные стимуляторы (ростовые факторы) –*** образуются в соседних клетках. Это небольшие белки с относительно короткой полипептидной цепью (например: эпидермальный фактор роста состоит из 53-х аминокислот). Среди них различают семейства стимуляторов и ингибиторов пролиферации. Молекулы митогенных стимуляторов содержат остатки фосфорной кислоты и, следовательно, способны фосфорилировать молекулы веществ, вступающих с ними в реакцию.

***Рецепторы клеточной мембраны –*** взаимодействуют с ростовыми факторами и в результате активируются. Активированные рецепторы передают сигнал через мембрану внутрь клетки. Пример: тирозинкиназные рецепторы (ТКР). ***Тирозинкиназные рецепторы (ТКР)*** состоят из цепочки молекул тирозина и имеют 3 (три) части. Каждая часть называется доменом.

Домены:

а) внеклеточный или надмембранный;

б) трансмембранный;

в) подмембранный.

Перенос митогенного сигнала начинается со связывания ростового фактора с первой молекулой тирозина надмембранного домена. Результат реакции: присоединение остатка фосфорной кислоты к первой молекуле тирозина в надмембранном домене (ее фосфорилирование). Этот остаток фосфорной кислоты первая молекула тирозина получила от молекулы ростового фактора. После этого остаток фосфорной кислоты передается по цепочке ко 2-ой молекуле тирозина, затем к 3-ей. Происходит последовательное автофосфорилирование всех 3-х доменов. Перенос митогенного сигнала через мембрану заканчивается, когда остаток фосфорной кислоты присоединится к последней молекуле тирозина в подмембранном домене. Начиная с этого момента, митогенный сигнал нужно передать через цитоплазму к ядру клетки.

***RAS-белки и связывание их в единый активный мультибелковый комплекс.*** RAS-белки – это белки, входящие в состав подсемейства G-белков. Они находятся в подмембранном участке цитоплазмы. Эти белки связываются в единый мультибелковый комплекс. Образование этого комплекса – есть следующий этап передачи митогенного сигнала на подмембранном участке цитоплазмы. Стимул - фосфорилирование последней молекулы тирозина в подмембранном домене.

***MAP-киназный каскад.*** В цитоплазме клеток есть 2 (два) фермента. Их название ***MAP-киназы.***

*Стимул для активации MAP-киназ* - объединение в единый комплекс подмембранных RAS-белков.

*Функции MAP-киназ:* перенос митогенного сигнала через цитоплазму к ядру клетки. Митогенный сигнал – суть остаток фосфорной кислоты. MAP-киназы последовательно передают этот остаток фосфорной кислоты через молекулы серина и треонина цитоплазмы к ядру. Другими словами: MAP-киназы обеспечивают последовательное автофосфорилирование молекул серина и треонина в цитоплазме.

*В результате* – остаток фосфорной кислоты достигает ядра клетки. В ядре клетки остаток фосфорной кислоты активирует группу белков под общим названием ***«транскрипционные факторы АР-1».***

***Транскрипционные факторы АР-1.*** *Местонахождение АР-1* – ядро клетки. *Химическая природа АР-1* – белки, причем в их состав входят аминокислоты серин и треонин.

*Способы активации АР-1*. Существуют 2 (два) способа:

1. МАР-киназы доставляют остатки фосфорной кислоты в ядро → фосфорилирование (=присоединение остатка фосфорной кислоты) к серину и треонину АР-1-белков → активация белков АР-1.
2. МАР-киназы активируют гены, кодирующие синтез белков АР-1 → увеличивается образование белков АР-1.

*Функция белков АР-1:* активация генов, отвечающих за вхождение клетки в S-фазу.

*В результате:* гены, отвечающие за вхождение клетки в S-фазу, продуцируют свои белки. Эти белки нужны для синтеза вторых цепочек ДНК при удвоении.

## ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ЗДОРОВОЙ КЛЕТКИ

1. **М (митоз) –** событие,которым начинается и заканчивается клеточный цикл.
2. **G1 –** промежуток или период. В этот период вновь образованная клетка растет и дифференцируется.
3. **S –** фаза синтеза ДНК и удвоения нитей ДНК.
4. **G2 –** период подготовки к митозу. Идет удвоение клеточных структур.
5. **М –** следующий митоз.

### В периодах интерфазы отмечается несколько важных **моментов:**

* 1. **R – точка рестрикции.** Находиться в периоде G1. В момент R решается вопрос о продолжении подготовки к следующему митозу или переходе в состояние относительного покоя G0. Если клетка переходит в состояние G0. Но клетка может вернуться из состояния относительного покоя и продолжить подготовку к очередному митозу.
	2. **G1 / S –момент вхождения в фазу S.** Это граница между периодами G1 и S. В этот момент проверяется целость и неповрежденность ДНК, которая подлежит удвоению. Если в структуре ДНК обнаруживаются ошибки, то процесс приостанавливается и клетка не пропускается в фазу S. Дальнейшая судьба такой клетки: а) включение механизмов репарации (=восстановления) ДНК; б) индукция апоптоза. Механизм такой проверки называется ***«checkpoint».***
	3. **G2 / M – момент вхождения в митоз.** Это граница между периодом G2 и митозом. Здесь также действует механизм checkpoint. Функции: проверка правильности репликации ДНК и удвоения клеточных структур. При обнаружении ошибок поврежденная клетка в митоз не пропускается и уничтожается методом индукции апоптоза.

**СХЕМА ДЕЙСТВИЯ МЕХАНИЗМА «CHECKPOINT»**

Механизм «Chtckpoint» обнаруживает повреждение ДНК. У клеток с поврежденной ДНК: а) приостанавливается клеточный цикл;

б) клетка не пропускается в митоз;

в) клетка подвергается апоптозу, если репарация ДНК невозможна.

***Механизм индукции апоптоза.*** В индукции апоптоза участвуют:

= специальные гены-супрессоры;

= их продукция – белки ***Rb*** и ***р53.***

***Последовательность событий.***

1. Обнаружение повреждения в структуре ДНК.
2. Факт обнаружения ошибки – стимул для активации генов-супрессоров.
3. Гены-супрессоры продуцируют белки Rb и р53.
4. Белки Rb и р53 запускают апоптоз поврежденной клетки. Это – индукторы апоптоза.
5. Белок р53 индуцирует апоптоз в момент G1 / S.
6. Белок Rb индуцирует апоптоз в момент G2 / М

***Биологическая роль генов-супрессоров.*** Гены-супрессоры не пропускают в митоз клетку с поврежденной ДНК. Дефект гена-супрессора ведет к размножению поврежденной клетки. Пролиферация поврежденной клетки – есть основа опухолевого роста.

***Наследование генов-супрессоров.*** В каждой клетке есть по два аллеля любых генов. Значит, в каждой клетке есть 2 (два) гена-супрессора. Дефект одного гена-супрессора повышает риск пропуска в митоз поврежденной клетки. Дефект обоих генов-супрессоров всегда приводит к пропуску в митоз поврежденной клетки и опухолевому росту.

***Пример: наследственная ретинобластома.*** Наследственная ретинобластома – опухоль сетчатой оболочки глаза. Диагностика – в раннем детском возрасте зрачок отсвечивает красным. Этиология – наследственный дефект гена-супрессора Rb → постоянный пропуск в митоз клеток с поврежденной ДНК.

## РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

За регуляцию клеточного цикла отвечают 2 (две) группы веществ:

1. Cdk - циклинзависимые серин-треониновые протеинкиназы.
2. Циклины.

Для активной, рабочей регуляции клеточного цикла необходим ***комплекс «циклин + Cdk».*** Без связи в единый комплекс «циклин + Cdk», циклины и Cdk неактивны.

Существует 3 (три) основных класса циклинов и, следовательно, 3 (три) основных варианта комплекса «циклин + Cdk»:

1. G1 – циклины, для прохождения фазы G1 .
2. S – циклины, для прохождения S-фазы.
3. G2 – циклины, для прохождения фазы G2 и вхождения в митоз.

Циклины синтезируются в строго определенные моменты цикла и распадаются после выполнения своей функции. Например, циклины S синтезируются перед вступлением в фазу S и распадаются после прохождения этой фазы S.

***Для нормальной регуляции клеточного цикла важно точное соблюдение времени синтеза и распада циклинов.***

У трех основных вариантов комплекса «циклин + Cdk» есть подварианты. Принадлежность к тому, или другому подварианту зависит от разновидности Cdk (циклинзависимой протеинкиназы).

**АПОПТОЗ. МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА**

***Определение апоптоза.*** Апоптоз – феномен наследственно запрограммированной смерти клеток. Каждая клетка при своем рождении как бы запрограммирована на самоуничтожение. Условие ее жизни – блокирование этой суицидальной программы.

***Апоптоз реализуется для клеток:***

= старых, отживших свой срок;

= клеток с нарушениями дифференцировки;

= клеток с нарушениями генетического аппарата;

= клеток, пораженных вирусами.

***Морфологические признаки апоптоза.***

= сморщивание клетки;

= конденсация и фрагментация ядра;

= разрушение цитоскелета;

= буллезное выпячивание клеточной мембраны.

***Особенность апоптоза –*** апоптоз не вызывает воспаления в окружающих тканях.Причина - сохранность мембраны и → изоляция повреждающих факторов цитоплазмы до полного завершения процесса (О2- , Н2О2 , лизосомальные ферменты). Эта особенность – важная позитивная черта апоптоза, в отличие от некроза. При некрозе мембрана повреждается (или разрывается) сразу же. Поэтому при некрозе содержимое цитоплазмы высвобождается (О2, Н2О2, лизосомальные ферменты). Возникает повреждение соседних клеток и воспалительный процесс. Важная черта апоптоза - удаление умирающих клеток происходит без развития воспаления.

***Процесс апоптоза -*** может быть разделен на 2 (две) фазы:

1. Формирование и проведение апоптических сигналов – фаза принятия решения.
2. Демонтаж клеточных структур – эффекторная фаза.

1-я фаза – принятия решения (=формирование и принятие апоптических сигналов). Это фаза принятия стимулов для апоптоза. В зависимости от характера стимулов, может быть 2 (два) типа сигнальных путей:

* 1. повреждение ДНК в результате радиации, действия токсических агентов, глюкокортикоидов и т.д.
	2. активация рецепторов «региона клеточной смерти». Рецепторы «региона клеточной смерти» - это группа рецепторов на мембранах любых клеток, которые воспринимают проапоптические стимулы. Если количество и активность таких рецепторов увеличивается, то увеличивается количество апоптически гибнущих клеток. К рецепторам «региона клеточной смерти» относятся: а) TNF-R (связывается с фактором некроза опухолей и активирует апоптоз); б) Fas-R (к ); в) CD45-R (связывается с антителами и активирует апоптоз).

В зависимости от типа сигнала, существует 2 (два) основных способа апоптоза: а) в результате повреждения ДНК;

б) в результате самостоятельной активации рецепторов «региона клеточной смерти» без повреждения ДНК.

2-я фаза – эффекторная (=демонтаж клеточных структур. Основные фигуранты эффекторной фазы:

= цистеиновые протеазы (каспазы);

= эндонуклеазы;

= сериновые и лизосомальные протеазы;

= протеазы, активированные Ca++ (кальпейн)

Но! Среди них основные эффекторы демонтажа клеточных структур – каспазы.

Классификация каспаз - 3 (три) группы:

= эффекторные каспазы - каспазы 3, 6, 7.

= индукторы активации эффекторных каспаз – каспазы 2, 8, 9, 10.

= активаторы цитокинов – каспазы 1, 4, 5, 13.

= Эффекторные каспазы – каспазы 3, 6, 7. Это непосредственные исполнители апоптоза. Эти каспазы находятся в клетке в неактивном состоянии. Активированные эффекторные каспазы начинают цепь протеолитических событий, целью которых является «демонтаж» клетки. Их активируют индукторы активации эффекторных каспаз.

= Индукторы активации эффекторных каспаз – каспазы 2, 8, 9, 10. Основные индукторы – каспазы 8 и 9. Они активируют эффекторные каспазы. Механизм – расщепление аспарагиновых оснований с последующей димеризацией активных субъединиц. Эти каспазы при обычном состоянии в клетках неактивны, существуют в форме прокаспаз.

Активация тех или иных индукторов зависит от типа сигнального пути:

1. При повреждении ДНК задействован сигнальный путь № 1, активируется каспаза № 9.
2. При активации рецепторов клеточной смерти задействован сигнальный путь № 2, активируется каспаза № 8.

Сигнальный путь № 1 (связан с повреждением ДНК)

Повреждение ДНК

Активация гена р53 и продукция соответствующего белка

Активация проапоптических генов семейства BCL-2 (BAX и BID)

Образование белков этих генов

Активация каспазы 9

Активация каспазы 3

Активация других каспаз и протеаз

Апоптоз

Сигнальный путь № 2 (связан с активацией «региона клеточной смерти»)

Лиганд + рецепторы «региона клеточной смерти»

Активация каспазы № 8

Независимая активация каспазы № 3

Активация других каспаз и протеаз

Апоптоз

***Регуляция апоптоза.*** Исследования последних лет привели к созданию модели апоптоза. По этой модели каждая клетка при своем рождении запрограммирована на самоуничтожение. Следовательно, условием ее жизни является блокирование этой суицидальной программы. *Основная задача регуляции апоптоза – держать эффекторные каспазы в неактивном состоянии, но быстро переводить их в активную форму в ответ на минимальное действие соответствующих индукторов.*

Отсюда, понятие ингибиторов и активаторов апоптоза.

Ингибиторы апоптоза (=антиапоптические факторы). К наиболее серьезным ингибиторам апоптоза относятся ростовые факторы. Другие: нейтральные аминокислоты, цинк, эстрогены, андрогены, некоторые белки.

Пример: Белки семейства IAP – подавляют активность каспаз 3 и 9. Запомнить: один из этих белков (Survin) обнаружен в опухолевых клетках. С ним связывают резистентность опухолевых клеток к химиотерапии

Активаторы апоптоза (=проапоптические факторы). Это проапоптические гены и их продукция: а) гены семейства BCL-2 (BAX и BID); б) гены Rb и P53 (запускают апоптоз, если клетка задержана механизмом checkpoint.

Резюме. Патогенез многих заболеваний, в том числе и опухолевых, связан со снижением способности клеток подвергаться апоптозу. Отсюда накопление поврежденных клеток и формирование опухоли.

**ПРИНЦИПЫ ПРФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ**

**Профилактика опухолей**

1. ***Раннее выявление и лечение предраковых заболеваний –*** массовые профилактические осмотры населения, особенно лиц с повышенным риском. Это работники химической промышленности, шахтеры, рентгенологи, работники АЭС.
2. ***Раннее выявление и лечение дисгормональных состояний –*** исходя из значимости эндокринных нарушений в канцерогенезе.
3. ***Борьба за чистоту окружающей среды.***
4. ***Борьба с вредными привычками и обычаями.***

**Принципы лечения опухолей**

1. ***Оперативное вмешательство –*** хирургическое удаление опухоли в пределах здоровых тканей.
2. ***Химиотерапия –*** а) цитостатические препараты; б) противоопухолевые антибиотики.
3. ***Облучение –*** применение ионизирующей радиации.