

В. КОРДЮМ

## У СВІТЛІ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ГЕНЕТИКИ

### Сучасні уявлення про основні механізми онкогенезу

*Приблизно тридцять років тому онкологи дійшли висновку, що «рак знахабнів і помолодшав». Відтоді ці його властивості невпинно прогресують, хоча зусиль на боротьбу з ним витрачається з кожним роком дедалі більше. У чому ж проблема? На цю тему написано десятки тисяч монографій і вичерпних оглядів. Перебрано всі можливі і неможливі варіанти. Внести щось нове видається просто неможливим. Втім, на проблему варто поглянути під іншим кутом зору.*

### ІНТЕЛЕКТУАЛЬНИЙ ДИСКОМФОРТ

Якщо почати аналізувати проблему онкогенезу начебто збоку, тобто оцінювати її загалом, з урахуванням усіх етапів пізнання, то одразу виникає якийсь дивний інтелектуальний дискомфорт.

Спробуймо спершу розібратися у ньому — сформулювати його суть. Для цього почнемо з деяких реперних точок у ланцюгу безперервних відкриттів, появи і зміни домінуючих уявлень, цілих парадигм. Спочатку все здавалося зрозумілим. Загалом, звичайно. Існують збудники різних хвороб. Злоякісні пухлини — наслідок ураження людини певним збудником. Він поки що невідомий, але треба його пошукати. Ця концепція зазнала кількох хвиль злетів і падінь. І сьогодні відомі віруси, які у разі їх розвитку в організмах тварин надійно кваліфікуються як етіологічні фактори пухлиноутворення. Що ж до людини, то і для неї вірус є безумовним етіологічним фактором, однак його одного часто недостатньо для того, щоб утворилася пухлина.

Згодом були відкриті канцерогени і стало очевидним, що пухлини — це «порушення метаболізму». Справді, якщо тривалий час змащувати загривок миші метилхолантrenom, то у неї виникне рак. Почали шукати конкретно ці «порушення метаболізму». І дивна річ — майже все, що виявляли у пухлинах, кількісно відрізнялося від того, що є у нормальних тканинах. А те конкретне, що запускає і підтримує онкогенний ріст, — власне онкогенні «ендокринні регуляторні ланцюги» — знайти не вдавалося. Інтерес до цього напрямку згас.

Невдовзі головним об'єктом уваги стали мутації. Малігнізацію почали пов'язувати з мутагенезом. Той же метилхолантрен — мутаген. І якщо його не економити, змащуючи ним загривки мишей, то він спричинить мутації. Але час минав, експериментальний матеріал нагромаджувався, і знову виникли ті ж самі сумніви — мутацій у пухлинних клітинах виявилось дуже багато. А от яка з них викликає пухлинний ріст і в який спосіб, — залишалось невідомим. Інтерес до мутагенної концепції онтогенезу також почав згасати.

Тоді настав час онкогенів. Вірніше, розвиток молекулярної біології і молекулярної генетики забезпечив той рівень експериментальних можливостей, на якому методично вдалося вивчати онкогени. Почалося все з *sarc*-гена вірусу саркоми Рауса. Виявилось, що

звичайна нормальна клітина звичайної нормальної тварини містить майже ідентичний за нуклеотидним складом клітинний гомолог вірусного гена *sarc*. Насправді, як з'ясувалося пізніше, усе навпаки: це у вірусі міститься трохи змінений гомолог клітинного гена. Але істина дуже часто починає пізнаватися з протилежного кінця. Головне, що прорив стався, і ринула справжня злива робіт. Доки кількість відкритих онкогенів становила одиниці, все здавалося зрозумілим.

Мутація призводить до того, що нормальний клітинний (тепер уже конкретно ідентифікований) ген виходить з-під регулярного контролю і викликає нестримний ріст клітин — «процес пішов». Але протоонкогенів (тобто клітинних попередників, які після відповідних мутацій перетворюються на онкогени) відкривали дедалі більше. Спершу їх були одиниці, потім десятки. Сьогодні, якщо зібрати всі, хоч якось змінені гени, котрі можуть спричинити появу пухлини, то рахунок піде вже на сотні. З'явився перший каталог генів людини, спадкові дефекти яких за певних умов зумовлюють виникнення пухлин [1]. А процес відкриття кандидатів у протоонкогени (первинних, вторинних, незабаром — третинних тощо) успішно триває. Стало ясно, що хоча онкогени, звичайно ж, існують і відіграють певну роль, проте пояснити лише (або навіть переважно) їхньою дією малігнізацію, онкогенез, злоякісний ріст та інші загрозливі властивості пухлин неможливо.

І тут з'явилися антионкогени. Їх відкриття було результатом удачі, наперед визначеної колективною працею фахівців ряду галузей — медичної генетики, молекулярної біології, онкології тощо. Внаслідок виявлення молекулярного дефекту рідкісної спадкової хвороби — ретинобластоми — було ідентифіковано, виділено і вивчено ген, який відповідає за цю патологію. З'ясувалося, що його продукт контролює клітинний поділ. Більше того, якщо цей поділ починає виходити з-під контролю внаслідок функціонування онкогена, то ген ретинобластоми блокує його функцію. Не завжди, зрозуміло, і не всіх онкогенів, але часто блокує. Проте, якщо він сам інактивований мутацією в обох алелях, то навіть без онкогена, тільки внаслідок того, що знято контроль за звичайними нормальними клітинними процесами, пов'язаними з поділом, починається злоякісний ріст. Таким чином, ген ретинобластоми діє проти онкогенезу, будучи його антиподом — антионкогеном.

Завдяки відкриттю антионкогенів картина знову начебто прояснилася. Загалом, звичайно. Онкогенів багато, але їх контролюють антионкогени. Доки вони є — клітина перебуває під самоконтролем. Ну, а якщо мутують і антионкогени, особливо в обох алелях (відразу або по черзі), тоді нічого не вдієш — злоякісна клітина виникає в організмі з пні мутацій. Проте експериментальний матеріал нагромаджувався, і ясності ставало дедалі менше. Виявилось, що часто і антионкогени є, а пухлина все одно росте, наче на дріжджах. Та й самих антионкогенів відкривали дедалі більше. Досі їх відомо, мабуть, менше, ніж онкогенів, але рахунок уже пішов на десятки. За такої кількості онкогенів та антионкогенів до їх категорії поступово почали залучатися всі гени, продукти яких беруть участь у клітинному поділі. Схоже, тільки ступінь вивченості відрізняє «просто» гени циклів, які беруть участь у проліферації, від тих, які вже описуються як протоонкогени та антионкогени.

А тут ще дуже голосно заявив про себе апоптоз. Як нормальне явище запрограмованої загибелі клітин апоптоз був відомий давно. Він абсолютно необхідний за ембріогенезу, диференціації, та й просто для існування майже всіх багатоклітинних організмів. Але виявилось, що апоптоз є також одним з ключових контрольних механізмів самознищення клітини, в якій розпочалися неконтрольовані процеси, здатні спричинити злоякісний ріст. Тільки дуже вже небезпечний апоптоз для клітини! Існує багато контрольних елементів на шляху від сигналу (команди до апоптозу) до початку незворотного процесу (деградації

геному клітини). На кожний з цих контрольних елементів, у свою чергу, задіяні ланцюжки нормальних процесів, які блокують апоптоз. І гени елементів сигнальних ланцюгів, і гени контрольних елементів, як будь-які інші, можуть мутувати. Тому апоптоз часто не спрацьовує.

У світлі всіх цих відкриттів, уявлень і парадигм усе почало сприйматися як надзвичайно багатоланкове, взаємо... не те, що пов'язане, а взаємопереплутане, взаємопереплетене. І тому між такими явищами, як малігнізація, онкогенез, злоякісний ріст, пухлина тощо, знову втрачається чіткий причинно-наслідковий зв'язок, який можна було б простежити від початку і до кінця. І основою невловимої ясності стає дедалі більше експериментально підтверджуване розуміння того, що найунікальніша за своєю досконалістю контрольна система організму ні за яких мутацій просто не може допустити появу пухлини. Вона вимкне, перекриє, зашунтує шлях до неї. Знищить будь-які мутанти, будь-яку клітину ще на далеких підступах до небезпечного переродження. Не повинна виникати пухлина за жодних умов. А вона виникає. І знову вчені повертаються до феноменології, тільки тепер уже на молекулярному рівні.

Спробуймо все почати спочатку, з рівня цієї молекулярної феноменології. Але при цьому поглянемо на все трохи з інших позицій. Отже, пухлина не може ні виникнути, ні існувати, ні прогресувати поза організмом. Феноменологія на рівні організму повинна бути нерозривно пов'язана з феноменологією молекулярною. То як же все відбувається?

## ПУХЛИНА

Згідно із загальноприйнятими уявленнями, для пухлини головною, принциповою ознакою, котра, зрештою, зумовлює її властивості як патології, є розмноження клітин, яке виходить з-під контролю організму. А швидкість розмноження, ступінь неконтрольованості і, власне кажучи, не пов'язане безпосередньо з темпами мультиплікації поширення по всьому організму (тобто ступінь злоякісності) — то лише кількісні прояви головної ознаки. Проте ця ознака охоплює велику кількість, хоча і взаємопов'язаних, але водночас досить самостійних за своїми конкретними механізмами подій. Тож яка з-поміж них головна?

Хоча на перший погляд це здається парадоксальним, але головне — вихід клітини з-під контролю організму. Парадоксальне тут те, що розмноження клітин (у тому числі й дуже швидке) є абсолютно нормальною, обов'язковою властивістю всього живого — такою, що визначає як саму появу організму, так і його подальше існування. Без розмноження клітин організм ані з'явитися, ані існувати не може. Однак при цьому обов'язковою умовою є строга контрольованість проліферації. Контрольованість того, де, коли, яким клітинам і як розмножуватися. І оскільки клітинна репродукція — основа життя будь-якого індивідуума, то всі елементи такої репродукції багаторазово, надійно і всебічно взаємопов'язані і взаємоконтрольовані. Цей контроль відбувається на двох якісно різних рівнях (хоч і нерозривно взаємопов'язаних) — внутрішньоклітинному та організмовому.

Організмний рівень — це все те, що перебуває поза кожною конкретною індивідуальною клітиною. Проте все позаклітинне створюється також клітинами — тільки іншими (переважно), ніж кожна конкретна клітина. Тому позаклітинне спочатку обов'язково долає стадію внутрішньоклітинного.

Сьогодні невідомо, скільки генів безпосередньо (тобто тих, чиї продукти беруть участь у прямих ланцюгах метаболізму нуклеїнового обміну), а скільки опосередковано (у ланцюгах, які забезпечують інші потреби клітинної репродукції) беруть участь у поділі

кожної індивідуальної клітини. Невідомо також, скільки генів в інших клітинах забезпечують узгоджені синтетичні ланцюги, які, у свою чергу, забезпечують усе різноманіття зовнішніх сигналів у їх тонкій динаміці — сигналів, які дозволяють, включають, контролюють, забороняють тощо клітинну проліферацію як нормальний процес, причому не проліферацію взагалі, а кожної конкретної індивідуальної клітини. Але вже зрозуміло, що коли все це буде вивчено, ми рахуватимемо такі гени тисячами (якщо не десятками тисяч). Адже весь організм людини являє собою взаємоузгоджену систему багатьох десятків мільярдів клітин, які безперервно взаємодіють між собою, репродукуються у різних частинах тіла, диференціюються, відмирають тощо. Будь-які перебої внутрішньоклітинних процесів, будь-які мутації неминучі у такому багатомільярдному клітинному утворенні. Їх безліч — завжди і постійно. І яку б ймовірність мутаційної події ми не розглядали —  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$  на ген за добу, сумарна їх величина виявиться такою, що будь-яка система майже відразу після своєї появи за прямої екстраполяції наслідків піде у рознос. Але цього, як правило, не відбувається. Чому?

Погляньмо з цих позицій на загальноприйнятні механізми онкогенезу — онкогени і антионкогени. Онкоген — це те, що походить від протоонкогена і стає причиною злоякісного росту клітини. А протоонкоген — не що інше, як абсолютно необхідний для появи і нормального існування клітини ген. Абсолютно необхідний! Як онкогени у чистому вигляді, тобто гени, єдиною (або, принаймні, основною) функцією яких є малігнізація, вони присутні лише у деяких вірусів: *sarc* — у вірусу саркоми Рауса, *Ets* — у складі злитого білка Gag-Myb-Ets у вірусу еритробластозу тощо [2]. Їхні гомологи є у всіх ссавців (а деякі — ледь не у всіх багатоклітинних організмів взагалі).

Інтегрувавшись у геном клітини, вірус, який несе «чистий» онкоген під автономною вірусною регуляцією, забезпечує безперервний синтез білка, призначеного стимулювати проліферацію всупереч усім клітинним регуляторам, а разом блокує апоптоз. Це — один крайній варіант. Але навіть за такого варіанта онкоген — не єдина причина малігнізації! Він лише видима (і тому така, що здається очевидною) верхівка айсберга функцій, здійснюваних вірусними генами для того, щоб відбувся онкогенез. Сам по собі онкоген не спрацює. Необхідна система його примусової (щодо клітини) експресії. Для цього потрібна автономна енансерно-промоторна система. І ще щось, що не дасть можливості клітині її вимкнути (хоча б універсальним шляхом метилювання). Абсолютно необхідно придушити апоптоз, інакше він знищить клітину, яка стала небезпечною. Слід блокувати дію зовнішніх контрольних систем. В іншому — також крайньому — варіанті вірус вбудовується у певний сайт — мішень, поруч з клітинним протоонкогеном, викликаючи його конститутивну експресію.

Так, наприклад, є вірус, який індукує у мишей певної лінії рак молочної залози. Вірус вбудовується у регуляторну ділянку протогена *Fgf-3*, викликаючи його нестримну експресію [3]. Він перешкоджає проходженню як внутрішньоклітинних, так і команд іззовні на самознищення клітини, яка вийшла з-під контролю організму. Формально до таких же наслідків призведе введення у клітину (з наступною інтеграцією у хромосому) генетичної конструкції із звичайним клітинним геном, котрий бере участь у поділі клітини, але під сильним автономним промотором, який не реагує на контрольні сигнали. Подібне утворення пухлини майже завжди можливе у культурі клітин та ще й за вдалої селекції. А ось тварина навіть після введення їй уже готових малігнізованих клітин захворіє лише за наявності багатьох умов. Передусім для цього необхідно, щоб її генотип був особливим (приміром, таким, який робить неможливим розвиток тимуса). Крім того, потрібні різні додаткові впливи. Інакше навіть готові ракові клітини не приживуться — організм їх знищить. На модельних тваринах у модельних умовах онкогенний потенціал

можна продемонструвати. А от реальний онкогенез, що виникає природним шляхом, не відбудеться. Тому і різноманіття онкогенів, які виявляють у реальних пухлинах, дуже велике.

Коли пишуть про активацію продуктів онкогенів, то майже завжди з'ясовується, що вона відбувається лише у частини даних типів пухлин. А у решти цього немає або є щось інше. Так, наприклад, в одній з робіт досліджували рівень експресії генів родини протоонкогенів *ras* — одного з можливих факторів раку молочної залози людини. З 27 спорадичних (тобто генетично не детермінованих) випадків раку молочної залози людини у 18 було виявлено 2—4-разове підсилення експресії *ras* у пухлинній тканині. А у дев'яти випадках (тобто у третини) взагалі цього не спостерігалось [4]. Отож не зрозуміло, чи завжди підвищена експресія онкогена (у реальних природних пухлинах!) стає причиною їх злоякісності (і тим більше, єдиною), чи часто це тільки маркер або обтяжливий фактор, а причина криється у чомусь іншому?

Ще більшу невизначеність спостерігаємо у випадку антионкогенів. Тут, мабуть, максимальна повна ясність з'являється лише за повної втрати сильного антионкогена в обох алелях. Найбільш явно це пов'язано з генами ретинобластоми (RB) і p53. Якщо в обох алелях один з них відсутній — починається канцерогенез. Але навіть у такому випадку він може лише розпочатися! А для того, щоб з'явилася пухлина, щоб клітина стала злоякісною і розмножилася, потрібно, щоб не працювали апоптоз і позаклітинні механізми контролю. Самі лише мутації у RB і p53 такого не забезпечать. Поза цим крайнім варіантом взагалі можливо все, навіть таке, що й вигадати важко.

Так, можлива ситуація, коли ген RB присутній, але перебуває в якійсь мутантній формі. А оскільки мутація — це все що завгодно — від звичайнісінької заміни основи до будь-яких внутрішньогенних або міжгенних рекомбінаційних подій, — то спектр мутацій охоплює все ймовірно й багато чого з неймовірного. І між мутаціями у гені RB і клінічною картиною ретинобластоми діапазон дуже широкий. З геном p53 справи ще складніші. Те, що втрата обох алелей p53 — це погано, звичайно, зрозуміло. Але, виявляється, p53 може мутувати так, що стає небезпечнішим за його повну відсутність (p53<sup>-/-</sup>). Принаймні, в одному з таких варіантів мутантний білок мутантного гена p53 перетворюється на трансактиватор протоонкогена *c-myc*, надаючи йому таким чином статусу активного онкогена. Таким чином, домінуючий антионкоген може перетворюватися на домінуючий онкоген! Можливі й інші варіанти.

Мутація у гені p53 здатна спричинити втрату пухлинною клітиною сприйнятливості до команди на апоптоз з боку організму, наприклад виникнення стійкості до TNF. Більше того, дедалі частіше пишуть про те, що взагалі надлишкова експресія p53 корелює з гіршим прогнозом для хворих на рак і саркому [5, 6]. Не кращим, а гіршим! Ось такий він, антионкоген! Загалом відомі вже, мабуть, десятки антионкогенів. Сьогодні стає очевидним, що будь-який ген, продукт якого бере участь у контролі клітинного циклу з боку обмеження (тобто контролює його вмикання, даючи дозвіл на нього тільки на певному етапі), є антионкогеном, а порушення функції такого гена може викликати появу пухлини.

Так, p53 бере участь у контролі зміни фаз клітинного циклу, апоптозу тощо. Не всього циклу зміни фаз росту або апоптозу, а лише певної його ланки. Проте ланки можуть бути різної значущості, різної задубльованості. У p53 — ланка одна з ключових. Однак і за її повноцінності та нормального функціонування все одно виникають пухлини. Тільки у 20—30 % остеосарком людини виявлені порушення у генах p53 і RB, тобто найсильніших антионкогенах. У 70—80 % ці гени не заважають розвитку пухлин. А є випадки, коли і

неключова ланка може виявитися визначальною. Так, у деяких хворих з плоскоклітинним раком голови і шиї у клітинах не експресується один з генів головного комплексу гістосумісності — HLA-B7. І цього виявляється досить для онкогенезу.

Те, що називають спадковою схильністю до пухлин, може і не реалізуватися. Дуже висока схильність до пухлини, принаймні, у випадку ретинобластоми, має місце за спадкової гетерозиготності гена  $RB^{+/-}$ , коли в усіх клітинах організму відсутній один алель  $RB$ . У цьому разі за реальної частоти мутацій постійно виникатимуть клітини з дефектами у тій копії, яка залишилася, що призведе врешті-решт до сумних наслідків. Схожа ситуація, мабуть, виникне і за аналогічної гетерозиготності по  $p53^{+/-}$ . В усякому разі, у мишей з  $p53^{+/-}$  онкогенез «висить у повітрі». А якщо їх ще й опромінити, то відразу у багатьох тварин починають розвиватися тимусні лімфоми [7]. А у небагатьох, виходить, існує якийсь фактор, котрий перешкоджає (принаймні за той же час) появі пухлин.

Для людської популяції характерний поліморфізм гена  $p53$ . І якщо у нього у положенні 72 присутній аргінін замість проліну (який зустрічається частіше), то у жінок у 7 разів зростає вірогідність появи асоційованого з папіломами людини раку шийки матки. Припускають, що це відбувається внаслідок швидшого руйнування продукту  $p53$  у результаті його контакту з білком Е6 даного вірусу [8]. Зростання вірогідності у 7 разів — це, звісно, багато. Але де в кого (за такої ж зміни!) пухлина все одно не розвивається. Тобто у одних є щось, що сприяє, а у решти — те, що перешкоджає появі пухлини навіть у випадку порушень у  $p53$ .

Добре відома роль у канцерогенезі ізоформ цитохромів  $p450$ , які беруть участь у детоксикації ксенобіотиків, а також низки продуктів ендogenousного походження. Експериментальним шляхом виявлено, що посилення експресії рибосомного білка S3a спричиняє трансформацію клітин NJH 3T3, які внаслідок ін'єкції мишам безтимусної лінії Nude викликають розвиток пухлини [9]. Та лише цієї лінії! Еволюційно консервативні білки, які наявні мало не в усіх еукаріот, координуючи у них транскрипцію, у разі порушення їхніх функцій викликають у деяких індивідуумів утворення різних пухлин. Якщо відбувається мутація у регуляторному факторі інтерферону IRF-2, гістоновий ген H4 миші та його аналог у людини набувають потенціалу онкогена [10].

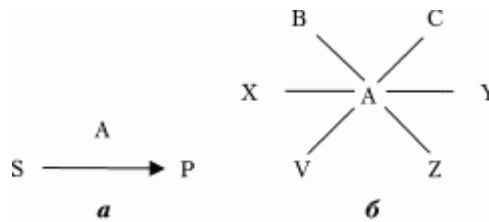
Подібних прикладів відомо дуже багато, і їхня кількість дедалі зростає. Однак якщо аналізувати таку схильність (можливо, за винятком крайніх варіантів типу  $RB^{+/-}$ ), впадає в око дуже важлива особливість: ідеться про ймовірність, а не неминучість, навіть коли є обтяжуючий зовнішній фактор, який реалізує (також лише ймовірно!) таку схильність. Це свідчить про наявність додаткових, дублюючих ланок і ланцюгів (сигнальних і метаболічних), які перешкоджають реалізації одиничної схильності у пухлину. Просто поки що вони нам мало відомі. Лише в тому випадку, коли в них також є дефекти, якщо всі ці ланки і ланцюги послаблені, схильність перетворюється на детермінацію і реалізується.

Для того, щоб виникла пухлина (ще раз повторимо — за винятком крайніх варіантів), необхідно, аби сталося багато взаємодоповнювальних подій. Остання з них — апоптоз — система самознищення клітини. Вона реалізується шляхом виконання двох основних програм: каспазного шляху і порушення функції клітинних органел. Але крім цього захисту на шляху перетворення клітини на злоякісну, апоптоз відіграє ключову роль в ембріогенезі, рості і диференціюванні. Генів, які регулюють апоптоз, багато, і дефекти навіть не найважливіших з них спричиняють найтяжчі наслідки.

Так, у гетерозиготних за геном  $E_{yal}$  (гомолог людського  $EYA_1$ ) мишей виникають аномалії розвитку нирок і втрата слуху. А у гомозиготних  $E_{yal}^-$  взагалі не було вух і нирок, що пов'язано з порушенням апоптозу у зародкових органах [11]. Якби не апоптоз, то ми б мали у дорослому стані і зяброві дуги, і третє (тім'яне) око, і хвост, і багато іншого, через що проходимо в ембріогенезі, демонструючи наше багате еволюційне минуле.

З другого боку, якщо апоптоз почнеться у здорових, потрібних організму клітинах, то наслідки також можуть бути трагічними. Тому він контролюється численними сигнальними і метаболічними ланцюгами: взаємопов'язаними, задубльованими, підстрахованими тощо. Просто так він не вмикається. Блокування апоптозу можливе на багатьох етапах безлічі сигнальних шляхів. Нині в уявленнях про молекулярну біологію клітини відбувається чергова зміна парадигм. Вона полягає у тому, що в реальній системі молекул і процесів, сукупність яких і є клітиною, у нормі принципово неможлива ситуація, за якої будь-який білок, структурний фрагмент чи регулятор діяв би сам по собі. Загалом і раніше було відомо, що для кожного ферменту існує, принаймні, інгібітор, який угамовує його каталітичний темперамент. Але тепер картина взаємодії білків ускладнилася настільки, що її взагалі важко простежити.

Однак найістотніше, мабуть, те, що внаслідок конкретних білково-білкових взаємодій індивідуальна молекула конкретного білка може не лише змінювати рівень своєї активності і складним чином регулюватися, а й змінювати функціональне значення (див. рисунок). Тому і спрацьовує апоптоз не завжди, навіть тоді, коли це потрібно. На шляху до злоякісності перед ним обов'язково виникає якийсь блок. Бо там, де немає жодного блоку, там і злоякісності немає: механізм самознищення реалізується ще до її виникнення.



Еволюція уявлень про функціонування білків: *а* — традиційне уявлення (функцією білка А є перетворення речовини S на речовину P); *б* — постгеномне уявлення (функція білка А в контексті його взаємодії з іншими білками в клітині)

Так чому ж усі ці багаторазово задубльовані, абсолютно необхідні для нормального існування (тобто нормальні!) системи, ланцюги, ланки іноді все-таки перестають бути нормальними, і клітина перетворюється на злоякісну? Адже надійність забезпечується перекриванням, багаторівневими контрольними механізмами, системою самознищення тощо, і вона мала б блокувати будь-яку мутацію, не допускаючи навіть найменшої можливості канцерогенезу.

Однак злоякісні пухлини виникають. І не так уже й рідко. Чому? Знову почнемо з феноменології. Спершу тільки з молекулярної. Кількісних відмінностей між нормальною і пухлинною клітиною дуже багато. Майже за будь-якою ферментативною активністю, структурними білками, енергетикою тощо можна знайти відмінності (переважно кількісні, як виняток — якісні). Але всі вони розпочинаються з якихось відмінностей в експресії геному. Тому, якщо шукати першооснови, потрібно уважніше, у порівняльному аспекті проаналізувати саме геноми пухлинної і нормальної клітин.

За такого аналізу на тлі величезного різноманіття активності експресії різних генів у пухлинній і нормальній клітинах впадає в око одна принципова особливість. Практично в усіх пухлинних клітинах завжди наявна нестабільність геному — найрізноманітніша і по-

різному виражена. Така нестабільність охоплює всі теоретично можливі форми: мутації різних генів, ампліфікацію окремих генів, цілих генних кластерів і великих ділянок хромосом, найрізноманітніші транслокації всіх варіантів (внутрішньохромосомні, міжхромосомні, «стрибаючі»), втрати локусів різних розмірів у різних хромосомах, нестабільність мікросателітів, втрати цілих хромосом. Але ця нестабільність має певні ознаки хаотичності. Не буває такого, щоб в одного типу пухлин були якісь одні порушення, а в другого — інші. Навіть у випадку класичних онкогенів та антионкогенів існує дивна безсистемність.

У багатьох випадках гетерогенність і ступінь її невизначеності виражені дуже сильно. Так, наприклад, мутації класичного і дуже сильного гена-супресора p53 знайдені тільки у 20 % BRCA-залежних пухлин молочної залози [12]. При аналізі великої вибірки малігнізованих пухлин периферичного периневрію на кожному цитологічному препарат від одного хворого виявлено в середньому по 11 хромосомних аберацій. Статистично ж достовірна кореляція із злоякісністю (яка визначається за критерієм «поганого прогнозу») мала місце лише для двох втрат гетерозиготності [13], а інші дев'ять (в середньому) навіть кореляційно були начебто і не причетні.

Матеріалів про таку дивну гетерогенність і нестабільність нагромадилося дуже багато. Але є вже й багато уточнень: коли пухлини прогресують у метастазах, гетерогенність посилюється і з'являються хромосомні порушення, яких на початку (або у первинній пухлині) взагалі не було. Слабка кореляція онкогенності з локусами, які нібито повинні її детермінувати, матиме місце у тих випадках, коли нестабільність геному виникає як загальна неспецифічна подія. Нестабільність спричинятиме силу-силенну випадкових подій, які у своїй основній масі і не зумовлюють злоякісності, оскільки геном дуже великий. Але деякі порушення (внаслідок хаотичності порушень як невід'ємної властивості нестабільності) виникатимуть і у ділянках, пов'язаних з процесами клітинної проліферації, у контрольних ланках апоптозу тощо.

Це дуже добре видно у тих випадках, коли відстежується нестабільність ділянок, явно не пов'язаних з канцерогенезом або пов'язаних (хоча б гіпотетично) з побічними ефектами, наприклад стійкістю до хіміотерапії. Зокрема, у ряду пухлин (із серії однотипних) нестабільність досліджуваних ділянок (не взагалі нестабільність геному пухлинних клітин, а лише конкретних ділянок конкретних хромосом!) реєстрували, а у деяких — ні [14, 15]. Така невибіркова, хаотична нестабільність є ключем до розуміння всієї проблеми. Вона пояснює, чому за всіх надійних, досконалих, задубльованих, таких, що перекриваються, тобто нормальних механізмів проліферації, і за наявності системи самознищення — налагодженої, відшліфованої і вивіреної сотнями мільйонів років еволюції — пухлини все одно виникають.

Загалом-то нестабільність геному теж є однією з нормальних і необхідних для самого існування властивостей будь-якого геному будь-якого організму. Проте така нестабільність зазвичай невелика за своїми абсолютними значеннями, особливо для критичних подій (серед яких найзначущими є двонитчасті розриви), або строго локалізована і, звісно, теж надійно контролюється. Так, під час гаметогенезу нестабільність потрібна для кросинговеру. І її забезпечують спеціальні механізми. При формуванні антитілотвірних клітин нестабільність необхідна практично впродовж усього життя, але вона локалізована строго у районі розташування генів антитіл. Крім того, всі теоретично можливі порушення геному (тобто точкові у просторі і часі флуктуації нестабільності) виникають постійно і за умови нехай мізерної, але цілком реальної неточності всіх ферментів нуклеїнового обміну, а також внаслідок пошкоджуючих факторів навколишнього середовища. Тому якийсь зв'язок нестабільності геному,



порушень у ньому з пухлинними клітинами постійно обговорюється у літературі, але здебільшого як щось додаткове до чогось головного, що визначає пухлинний процес, або взагалі як просто супутнє. Лише у небагатьох працях нестабільність розглядають як ключовий і невід'ємний елемент пухлиноутворення [16—24]. Але і в них їй відводять роль процесу, котрий вмикає (або вимикає) якусь одну функцію або їх споріднену групу — онкоген, антионкоген, гени репарації тощо.

Подивимося, як можна собі уявити безпосередній причинно-наслідковий зв'язок між нестабільністю геному і пухлиною з урахуванням реального існування надійних систем, які перешкоджають її появі.

Навіть в оптимальних умовах у будь-якої людини в різних клітинах з якоюсь частотою виникають мутації, які не усуваються. У кожній клітині людини (за винятком еритроцитів) існує приблизно сто тисяч генів. Сюди слід додати ще й регуляторні ділянки. В результаті загальний обсяг кодуєчих і регулюєчих послідовностей у геномі людини становить приблизно  $3,5 \cdot 10^8$  пар нуклеотидів на диплоїдний набір хромосом, тобто на геном соматичної клітини. Це означає, що вже у процесі ембріогенезу і в перші місяці постнатального розвитку за реальних темпів мутацій у людини не буде двох повністю ідентичних за кодуєчими і регулюєчими нуклеотидними послідовностями клітин. У результаті всі клітини однієї тканини одного організму і в один час якось різнитимуться за активністю тих чи інших генів. І це, у свою чергу, позначиться на темпах наступних мутацій.

Так, виявлена експериментально частота мутацій в СА повторах у різних сублініях нормальних фібробластів коливалася (залежно від сублінії) від  $3,1 \cdot 10^{-8}$  до приблизно  $4,5 \cdot 10^{-7}$  мутацій на одну клітину за один клітинний поділ. Таким чином, зафіксовано більш як 10-разову різницю, котра сприймається як нормальне явище [25].

Зовнішні фактори можуть дуже істотно вплинути на цей процес. Так, куріння призводить до значного збільшення рівня геномної нестабільності. Власне кажучи, це було відомо давно. Але останніми роками з'ясувалося, що така нестабільність має універсальний характер — вона властива навіть клітинам шляху гаметогенезу. Внаслідок куріння у здорових (за загальноприйнятими показниками) чоловіків у спермі достовірно зростала кількість дисомій і диплоїдів по 1-й і 7-й хромосомах [26]. Це не означає, що в інших хромосомах не було нестабільності. Просто у даному дослідженні їх не аналізували.

Усі ці закономірності стосуються «нормального життя». А за різних фізіологічних стресів в організмі, як виявилось, може знижуватися точність реплікації і репарації ДНК [27]. Що ж до мутагенних (навіть максимально контрольованих) впливів, то за їх наявності геномна нестабільність зростає багаторазово. Так, у робітників уранових рудників середня кількість лімфоцитів периферичної крові з хромосомними аберациями була втричі більшою, ніж у контрольній групі. Крім того, спостерігалася поява взагалі відсутніх у контрольних індивідуумів лімфоцитів з множинними аберациями [28]. Як же це пов'язано з утворенням пухлин? Ось один з можливих шляхів, описаний у літературі [29].

Гени сімейства *bcl-2* регулюють захист клітин від окислювального стресу, який виникає внаслідок запалення. Під час хронічних запалень (а вони дуже часто виникають з різних причин у різних тканинах) ці гени активуються. Крім захисту від окислювального стресу, вони ще й перешкоджають апоптозу. З біологічного погляду це виправдано: запалення зникне — клітина залишиться, а якщо кожне запалення вмикатиме апоптоз — від організму може нічого не залишитися. Однак за хронічного запалення в умовах блокування апоптозу (під захистом такого блокування) починають нагромаджуватися і

потенційно небезпечні мутації, які у нормі апоптоз знищив би (разом з клітиною). А в даному разі гени *bcl-2* його блокують. І під нормальним захистом нормальної контрольної системи можуть розпочатися ненормальні процеси. Не відразу. Адже у клітині все потенційно небезпечно перебуває під багаторазовим і надійним контролем. Та все-таки небезпека існує. І вже у загальних рисах зрозуміло, які конкретно події і яким чином можуть вмикати заборонені стани на шляху до малігнізації за строгим причинно-наслідковим зв'язком.

Для того, щоб почався канцерогенез, має виникнути нестабільність геному, яка не піде у небуття разом з клітиною, запустивши механізм її самознищення. У нормі саме таке самознищення найімовірніше, оскільки несанкціонована нестабільність потенційно небезпечна і має або бути знищена своїми власними механізмами, які її контролюють (усі варіанти репарації та реплікації), або викликати апоптоз і зникнути разом з клітиною. Однак нестабільність може виникати або поступово, поетапно, або як подія, котра радикально блокує апоптоз чи різко підвищує поріг його вмикання.

У випадку поетапного виникнення нестабільності це може бути спершу просте зростання мутабельності. Мутації випадкові. Якась з них може зачепити небезпечну ланку, і в клітині увімкнеться команда на самознищення. Інша зачепить регуляцію апоптозу. Вимкнути відразу вона його не зможе (надто висока надійність регуляції), але знизить чутливість до небезпечних процесів. Підвищена нестабільність може призвести до порушень контрольних систем, вищих за поріг чутливості вмикання команди на самознищення. Команди пройдуть. Ця клітина елімінує. В іншій клітині підвищена нестабільність вимкне ще якусь ланку в ланцюгу команд на самознищення. І можливими стануть мутації, які підвищують мутабельність. Нестабільність наростатиме. Оскільки це хаотичний процес, то він зачіпатиме і гени, які контролюють проліферацію. Розпочнеться нагромадження змін, котрі стосуватимуться і активності протоонкогенів. Ушкоджуватимуться механізми, необхідні для нормального існування цієї клітини, і вона елімінуватиме. Щоправда, інші клітини залишаться життєздатними. Однак процес нестабільності геному, який розпочався, поступово прискорюватиметься, вимикаючи і апоптоз, і антионкогени, перетворюючи протоонкогени на онкогени і т.д.

Хоч якими б багатоперекривальними, багатопідстраховувальними і високонадійними були системи контролю та блокування несанкціонованої проліферації, вони нічого не можуть вдіяти проти нестійкості геному, якщо вона вже виникла. І це не просто припущення.

Під час вивчення епітеліальних клітин раку молочної залози у межах однієї пухлини виявлено субпопуляції клітин, які різко різняться за своєю відповіддю на ключові події, контролюють несанкціоновану інактивацію гена-супресора, стійкість до інгібіторів росту, несприйнятливості до команд на апоптоз тощо [30]. Коли виникла досить висока нестабільність геному, будь-які контрольні системи стають безсилими, а поява пухлини — лише справа часу. Якщо геном від початку спадково не пошкоджений, якщо всі системи захисту цілі, якщо на життєвому шляху не трапляються уранові шахти, Чорнобиль, брудна хімія та інші не найкращі атрибути цивілізації, пухлина і не виникне. Для цього і ста років буде мало. Але якщо вже від народження існують дефекти репарації, протиоксидантного захисту, ізоформи цитохромів p450, які перетворюють не лише ксенобіотики, а й свої власні, природні метаболіти на канцерогени, то навіть за ідеальних умов життя виникнення пухлини неминуче. А «час очікування» буде обернено пропорційним ступеню реалізації процесів і подій, які сприяють нестабільності геному: у даній тканині, у даному органі або взагалі в усіх клітинах організму.

Нестабільність геному — безперервний і за своєю молекулярною природою нецілеспрямований процес. Внаслідок хаотичного створення хаотично змінених генотипів утворюються змінені клітинні фенотипи, що мають бути знищені. Але знищуються лише ті з них, які розпізнаються системами знищення.

Таким незвичайним шляхом нестабільність геному як внутрішньоклітинний процес проявляється на організмовому рівні. Нецілеспрямований внутрішньоклітинний процес перетворюється, за логікою подій, на цілеспрямований пошук клітинами з нестабільними геномами щілин у захисних системах організму. І, знищуючи все, крім того, що відповідає цим щілинам, тобто слабким місцям у системі захисту даного організму в даний момент, організм сам веде передпухлину, а потім і пухлину шляхом її розвитку. У даному організмі і в даний момент! Організм — керманіч онкогенезу!! А нестабільність геному — мотор онкогенезу!!! Поза організмом пухлина не може існувати. І в культурі тканин росте не пухлина, а пухлинні клітини, адаптовані до даного середовища, які набули властивостей необмеженої в ньому проліферації. У живильному середовищі, що міститься у флаконі, немає керма, тобто селективного добору з боку організму. І якщо такі клітини не несуть у собі онкогенного вірусу (який в організмі призвів би до появи пухлини), то за достатньої кількості пасажів вони, залишаючись за всіма ознаками пухлинними, не викличуть у тварини пухлини. Хіба що у лінії безтимусних мишей.

Інша справа — наявність онкогенного вірусу. Тоді такі клітини, потрапивши в організм, можуть викликати пухлину. Але причиною буде онкогенний вірус. Запустивши процес, він надалі стає вже не потрібним. Саморозгін геномної нестабільності, який відбувся, за його внутрішньою логікою і під селективним тиском організму в напрямі пошуку слабких місць (щілин) у системі захисту доведе справу до сумного фіналу.

За багатьох аутоімунних патологій збудник якоїсь хвороби лише запускає процес, який надалі переходить у самопідтримувальний стан. Те ж саме відбувається і за онкогенезу: якщо вірус запустив геномну нестабільність і вона набуде стану саморозгону, то вірус більше не потрібний — «процес пішов».

Цікаво проаналізувати, порушення яких генів викликають нестійкість геному. Оскільки першим її етапом може бути збільшення кількості навіть точкових мутацій, логічно очікувати, що за це відповідатимуть гени, продукти яких (білки) беруть участь у нуклеїновому обміні. У нормі точність і чутливість таких білків винятково високі. Мутації знижують точність репарації.

Мутація — це будь-яка зміна в гені (або групі генів), коли у критичних точках (активний центр, сайт, який бере участь у самоскладанні, тощо) може повністю зникнути функціональна активність продукту. Але можуть бути (і вони виникають значно частіше) точкові мутації, які лише злегка змінюють активність кодованого продукту (йдеться про амінокислотні заміни, що не радикально змінюють структуру і функцію білка). Тому в популяції немінуче має бути різноманітність щодо активності ідентичних генів. Аналіз великої кількості людей за генами репарації XRCC1 (репарація радіаційних ушкоджень), XRCC (репарація дволанцюгових розривів), ERCC1, XRCC1, XPD, XPF (система ексцизійної репарації) дав змогу виявити дев'ять амінокислотних заміन, з них шість — у неконсервативних амінокислотах, тобто там, де вони могли впливати на функціональну активність. Такі заміни траплялися з частотою від 0,04 до 0,45 у популяції здорових (за прийнятими критеріями) людей [31]. Особливість появи пухлин у тому й полягає, що людина здорова, здорова, а потім раптом — канцер.

І це лише стосовно п'яти генів. А в нуклеїновому обміні беруть участь, за різними оцінками, сотні генів. І якщо середню частоту відхилень від того рівня, який прийнято за оптимальний (за функціональною активністю продукту) оцінити навіть у 0,1, то й тоді у кожної людини (природно, ймовірно) кілька десятків генів нуклеїнового обміну вже не оптимальні за їх активністю або специфічністю. А генів у людини приблизно 100000.

Який же вплив на нестабільність геному справляють інші гени, що не належать безпосередньо до нуклеїнового обміну? Тут даних настільки мало, що більш-менш повно проаналізувати їх роль у схильності до появи пухлин неможливо. Здається очевидним, що потенційну роль (можливо, опосередковану) у становленні і прогресії нестабільності геному відіграють гени контрольних і метаболічних ланцюгів, які беруть участь в апоптозі (або в його блокуванні). Але схоже на те, що нехай не прямо, а опосередковано в нестабільності геному беруть участь і мутації багатьох інших генів, які, здавалося б, не мають безпосереднього відношення ні до нуклеїнового обміну, ні до проліферації, ні до апоптозу.

Існує ще одна дуже важлива особливість геному людини (втім, тією чи іншою мірою і всіх інших організмів). Геном людини містить приблизно 20 % (від загального його об'єму) рештків рухливих елементів (в основному ретровірусів). Усі ці елементи можуть мати реальну (чи потенційну) експресію білків, які забезпечують їх рухливість, а можуть містити сайти розпізнавання для таких білків. Усе, що робить кожного з нас людиною, всі кодуєчі «людські» послідовності, становлять не більше 5 % геному. Таким чином, виходячи зі спадкового матеріалу, будь-яка особистість лише на 5 % людина «у чистому вигляді», на 20 % — «нащадок» ретровірусів та їх похідних і на 75% — взагалі невідомо що (досі). А загалом — та реальна людина, якою вона є. Якщо всі ці рухливі елементи почали б переміщуватися, то наш геном перемішався б, перетасувався, розсипався, перекомпонувався. До того ж усе це відбулося б одночасно.

Цілком зрозуміло, що має існувати дуже потужна, багатоярусна, задубльована система, яка блокує цю можливість як таку. Бо якщо приведення у рух геному і реалізується, то тільки у вигляді системи самознищення клітини. Але при розвитку нестабільності частина такого потенціалу може реалізуватися. Так, у людини виявлені крихкі сайти, які часто змінюються в разі виникнення раку. Вони навіть в абсолютно нормальній клітині з усім необхідним і нормально функціонуючим блокуванням нестабільності стають якщо не «гарячими», то, принаймні, «теплыми» точками порушень геному. Якщо ж нестабільність починає розвиватися (в деяких випадках, можливо, ініціюючись саме з них), то вони можуть стати для неї матеріалом, який сприятиме саморозгону. А далі все відбувається за класикою — несприйнятливість до апоптозу, активація онкогенів, інактивація антионкогенів, вихід з-під імунного контролю і т.д., тобто все те, що й прийнято вважати малігнізацією.

*(Далі буде)*

1. *Mulvihill J.J., Talley K.V.* Catalog of human cancer genes: McKusick's Mendelian inheritance in man for clinical and research oncologists (Onco—Min). Hardcover, 1999.
2. *Prasad D.K.* Est oncogene family // *Indian J. Esp. Biol.* — 1997. — **35**, N 4. — P. 315—322.
3. *Morris D.W., Dutra J.C.* Identification of a MMTV insertion mutation within the coding region of the Fgf-3 protooncogene // *Virology.* — 1997. — **238**, N 1. — P. 161—165.

4. *Miyakis S., Sourvinos G., Spandidos D.A.* Differential expression and mutation of the ras family genes in human breast cancer // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* — 1998. — **251**, N 2. — P.609—612.
5. *Howells R.E.J., Dhar K.K., Redman C.W.E., Ayres K., Holland T., Hand P.R., Musgrove C., Aldersea J., Hoban P., Jones P.W.* P53 expression in ovarian cancer. Association with glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 genotypes and survival: Abstrs Spring Sci. Meet. (Liverpool, May, 1999) // *Brit. J. Obstet and Gynaecol.* — 1999. — **106**, N 9 — P. 997—998.
6. *Maciel M.S., Maia M.A.C., Ferreira F., Mourao M., Veigas L.C.* Breast sarcoma: p53 and clinicopathological study: [Pap.] Int. Union Against Cancer 17th Int. Cancer Congr. (Rio de Janeiro, Aug. 23—28, 1998) // *J. Surg. Oncol.* — 1999. — **70**, N 2. — P. 139.
7. *Aizawa S., Kamisaku H., Watanabe K., Yoshida K., Hirabayashi Y., Inoue T.* Role of loss of wild-type p53 gene in radiation-induced thymic lymphomagenesis from p53 heterozygous (-/+) mice: Abstrs 41st Annu. Meet. Jap. Radiat. Res. Soc. (Nagasaki, Dec. 2—4, 1998) // *J. Radiat. Res.* — 1998. — **39**, N 4. — P. 404.
8. *Zur Hausen H.* Papillomavirus and p53 // *Nature (Gr. Brit.)*. — 1998. — **393**, N 6682. — P. 217.
9. *Naora H., Takai I., Adachi M., Naora H.* Altered cellular responses by varying expression of a ribosomal protein gene: Sequential coordination of enhancement and suppression of ribosomal protein 53a gene expression induced apoptosis // *J. Cell Biol.* — 1998. — **141**, N 3. — P. 741—753.
10. *Vaughan P.S., van der Meijden C.M.j., Aziz F., Harada H., Taniguchi T., van Wijnen A.J., Stein J.I., Stein G.S.* Cell cycle regulation of histone H4 gene transcription requires the oncogenic factor IRF-2 // *J. Biol. Chem.* — 1998. — **273**, N 1. — P. 194—199.
11. *Xu P.-X., Adams J., Peter H., Brown M.C., Heaney S., Maas R.* Eya 1-deficient mice lack ears and kidneys and show abnormal apoptosis of organ primordials // *Nature Genet.* — 1999. — **29**, N 1. — P. 113—117.
12. *Schlichtholz B., Bouchind'homme B., Pages S., Martin E., Liva S., Magdelenat H., Saste-Garau X., Stoppa-Lyonnet D., Soussi T.* P53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer // *Lancet.* — 1998. — **352**, N 9128. — P. 622.
13. *Schmidt H., Wurl P., Taubert H., Meze A., Bache M., Holyhausen H.-J., Hinye R.* Genomic imbalances of 7p and 17q in malignant peripheral nerve sheath tumors are clinically relevant // *Genes, Chromosomes and Cancer.* — 1999. — **25**, N 3. — P. 205—211.
14. *Yokoyama Y., Sato S., Tsuchida S., Saito Y.* Prognostic significance of glutathione S-transferase p and c-Jun in epithelial ovarian cancers // *Int. J. Clin. Oncol.* — 1998. — **3**, N 5. — P. 281—286.
15. *Nikiforov Y.E., Nikiforova M., Fagin J.A.* Prevalence of minisatellite and microsatellite in radiation-induced post-Chernobyl pediatric thyroid carcinomas // *Oncogene.* — 1998. — **17**, N 15. — P. 1983—1988.

16. *Popescu N.C.* Chromosome fragility and instability in human cancer // *Crit. Rev. Oncog.* — 1994. — **5**, N 2—3. — P. 78—86.
17. *Jasin M.* Chromosome breaks and genomic instability // *Cancer Invest.* — 2000. — **18**, N 1.— P. 78—86.
18. *Schmutte C., Fishel R.* Genomic instability: first step to carcinogenesis // *Anticancer Res.* — 1999. — **19**, N 6A. — P. 4665—4696.
19. *Coleman W.B., Tsongalis G.J.* The role of genomic instability in human carcinogenesis // *Anticancer Res.* — 1999. — **19**, N 6A. — P. 4645—4664.
20. *Pihan G.A., Doxcey S.Y.* The mitotic machinery as a source of genetic instability in cancer // *Semin. Cancer Biol.* — 1999. — **9**, N 4. — P. 289—302.
21. *Bevilacqua R.A., Nunes D.N., Stroun M., Anker P.* The use of genetic instability as a clinical tool for cancer diagnosis // *Semin Cancer Biol.* — 1998. — **8**, N 6. — P. 447—453.
22. *Coleman W.B., Tsongalis G.J.* Multiple mechanisms account for genomic instability and molecular mutation in neoplastic transformation // *Clin. Chem.*— 1995. — **41**, N 5. — P. 644—657.
23. *Donehower L.A.* Genetic instability in animal tumorigenesis models // *Cancer Surv.* — 1997. — **29**. — P. 329—352.
24. *Diculescu G.L.* The sources of variation in the human genome instability in human cancers // *Rom. J. Physiol.* — 1997. — **34**, N 1—4. — P. 3—17.
25. *Boyer J.C., Farber R.A.* Mutation rate of a microsatellite sequence in normal human fibroblasts // *Cancer Res.* — 1998. — **58**, N 17. — P. 3946—3949.
26. *Harkonen K., Viitanen T., Larsen S.B., Bonde J.P., Lahdetie J.* Aneuploidy in sperm and exposure to fungicides and life stale factors // *Environ. and Mol. Mutagenes.* — 1999. — **34**, N1.— P. 39—46.
27. *Humayun M.Z.* SOS and Mayday: Multiple inducible mutagenic pathways in *Escherichia coli* // *Mol. Microbiol.* — 1998. — **30**, N 5. — P. 905—910.
28. *Кокабаев А.А., Шарипов И.К., Берсимбаев Р.И.* Цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови рабочих урановых рудников: Тез. докл. Всерос. симпоз. «Биол. клетки в культуре» (С.-Петербург, 20—22 окт., 1998) // *Цитология.* — 1999. — **41**, № 3—4. — С. 274.
29. *Frommel T.O., Zarling E.J.* Chronic inflammation and cancer. Potential role of Bcl-2 gene family member as of regulators of cellular antioxidant status // *Med. Hypotheses.* — 1999. — **52**, N 1. — P. 27—30.
30. *Wynford-Thomas D., Blaydes J.* The influence of cell context on the selection pressure for p53 mutation in human cancer // *Carcinogenesis.* — 1998. — **19**, N 1. — P. 29—36.

31. Shen M.R., Jones I.M., Mohrenweiser H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans // *Cancer Res.* — 1998. — **58**, N4.— P. 604—608.

---

*V. Kordyum*

У світлі молекулярної генетики  
(Сучасні уявлення про основні  
механізми онкогенезу)

Резюме

В огляді проблема онкогенезу розглядається з позицій молекулярної генетики. Особливу увагу приділено нестабільності геному як основній причині виникнення злоякісного росту клітин. Відзначається, що нестабільність геному постачає матеріал для добору. Імунний нагляд, прибираючи все, що він у змозі прибрати, формує у кожного хворого «свою» пухлину, яка не сприймається ним (імунним наглядом) як така, що підлягає знищенню.

*V. Kordyum*

From the point of view of molecular genetics (Modern conceptions about  
basic mechanisms of oncogenesis)

Summary

The problem of oncogenesis from the point of view of molecular genetics is analyzed. The special attention is paid to the genome instability as the main reason of the malignant cell growth. It is pointed out the genome instability provides the material for the selection. An immune control system destroys everything, what it can destroy. But at the same time it creates the «own» tumor for each patient, which is not recognized by the immune control system as a harmful one.

---

© КОРДЮМ Віталій Арнольдович. Член-кореспондент НАН України. Завідувач відділу Інституту молекулярної біології і генетики НАН України (Київ). 2002.