

ПОЧЕМУ И КАК ВОЗНИКАЕТ РАК ?

В.А. Овсянников

Санкт-Петербург, Россия

По современным представлениям в основе первичных изменений в живых клетках, приводящих к их трансформации в раковые, лежат изменения генетических свойств, а именно, превращение участков генома протоонкогенов в активные онкогены в результате воздействия на организм внешних канцерогенных факторов. В дальнейшем на этих участках начинается создание белковых структур с новыми атипичными живой клетке свойствами – онкобелков, которые постепенно перестраивают внутренние структуры клетки, она утрачивает ряд свойств нормальной клетки живого организма и одновременно приобретает свойства раковой клетки, в том числе, способность бесконтрольного деления. Совокупность образовавшихся раковых клеток превращается в злокачественное новообразование, а перенос раковых клеток в другие участки организма ведет к возникновению метастазов.

Причины возникновения злокачественных новообразований, так называемые канцерогенные факторы, хорошо исследованы [1]. Их сотни, и их действие на организм чрезвычайно различно. Но механизм их взаимодействия с геномом клеток долгое время оставался загадкой. Так, некоторые канцерогенные факторы не проникают внутрь клеток (имплантанты), некоторые не производят какого-либо химического действия на живые ткани, некоторые способны производить воздействие на организм дистанционно (радиоволны).

Отметим парадоксальную ситуацию: все исследования указывали на то, что возникновение онкологических заболеваний связано с изменениями в геноме клеток, а сами эти изменения в геноме обнаружить не удавалось. Никаких характерных мутаций в геномах раковых клеток не нашли [2] , более того, было установлено, что последовательности оснований при трансформации клеток в раковые могут не изменяться [3].

Наиболее успешным для выяснения механизма превращения клеток в раковые оказалось энергетическое рассмотрение процессов изменения генетических свойств [4 – 6]. Оно позволило показать, что изменение свойств генома без его разрушения и даже без перестройки последовательности оснований в геномных ДНК возможно и происходит оно в процессах поглощения энергии в ультрафиолетовом (УФ) диапазоне.

Если внешнее воздействие приводит к изменению генетических свойств клетки, то есть, к изменениям в молекулах, составляющих клеточный геном, то энергия этого воздействия, должна прямо или опосредованно поглощаться этими молекулами. (I-ый закон фотобиологии.) Известно, что спектр поглощения молекул ДНК расположен в УФ области, с длинами волн 160 нм – 310 нм, которым соответствует энергия квантов излучения от 7 эВ до 4 эВ. Кванты большей энергии способны приводить к ионизационному разрушению участков ДНК, кванты с меньшей энергией ими не поглощаются. Отметим, что границы этого диапазона указываются различными авторами с некоторым разбросом. В процессах одноквантового поглощения УФ излучения происходит возбуждение внутримолекулярных связей атомов в ДНК, но не происходит разрушения (ионизации) этих участков ДНК.

Излучение этого диапазона обладает канцерогенными свойствами. В 1995 году справедливость этого утверждения для естественного и техногенного УФ излучения была подтверждена результатами целенаправленных исследований, проведенных международным агентством по исследованию рака в ряде стран мира [7].

Экспериментальные и теоретические исследования показали, что участками, которые поглощают УФ излучение, в ДНК являются пуриновые и пиримидиновые основания, так как сахаро-фосфатные цепочки ДНК имеют более прочные внутримолекулярные связи [8].

Фотопроцессы в ДНК под воздействием УФ излучения хорошо известны - это образование димеров оснований, гидратов оснований, сшивок ДНК – белок, разрывов сахаро-фосфатных цепей [9]. Такие изменения в геноме губительны для живых клеток и при делении дочерним клеткам не передаются, поэтому играть решающую роль в канцерогенезе не могут.

Однако есть еще один процесс, на который предыдущие исследователи не обращали достаточного внимания. Основания ДНК могут находиться в различных, стабильных формах, различающихся или пространственным расположением одних и тех же атомов в структуре молекулы (стереоизомерия молекул), или перестановками отдельных атомов в молекулярной структуре (таутоизомеризация молекул) [10]. После поглощения кванта УФ излучения в возбужденном состоянии основания ДНК могут изменить свою молекулярную структуру. Примеры перестроек молекулярных структур участков (остатков) этих оснований ДНК, взятые из работы [10], приведены на рис. 1.

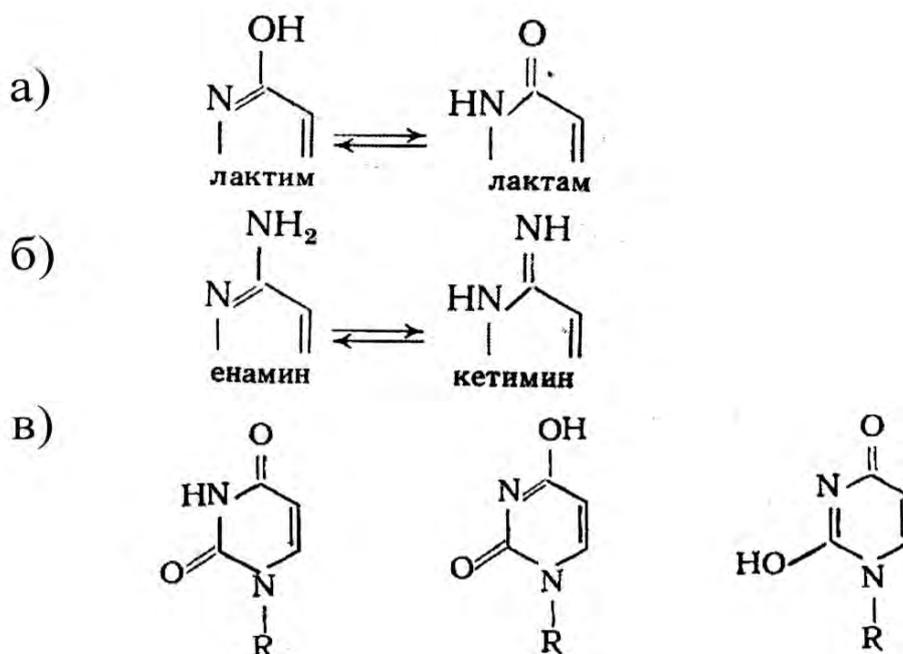


Рис. 1.

Примеры возможных структурных перестроек остатков оснований ДНК [10]

а - лактим - лактамное превращение,

б - енамин - кетимин превращение,

в - возможные формы урацильного остатка в урдине.

Переход оснований ДНК из одной формы в другую с перестройками молекулярной структуры возможен только через возбужденные состояния, так как этот процесс связан с изменением энергии межмолекулярных связей. Поэтому варианты конечных стабильных состояний оснований ДНК могут отличаться от начального состояния суммарной внутренней энергией.

Расчеты показали, что “после поглощения энергии УФ излучения основаниями ДНК благодаря изменениям конфигурации электронного облака этих оснований у них в I -ом возбужденном состоянии повышается вероятность образования обычно редких таутомерных форм” [11]. Возбуждение способствует сдвигу равновесия в системе к редкой лактимной форме у гуанина, тимина и к иминой форме у аденина, цитозина.

Законы физики утверждают, что наиболее стабильной будет структурная форма молекулы (в данном случае оснований ДНК) с минимальным запасом внутренней энергии (с наиболее прочными связями). Поэтому логично полагать, что она свойственна нормальным живым клеткам. При переходе оснований ДНК в другие стабильные формы они должны переходить в новые структурные формы, имеющие менее прочные энергетические связи, поэтому, химически более активные, но менее устойчивые к внешним воздействиям.

В реакциях с химическими канцерогенами также возможны изменения молекулярной структуры ДНК и, конечно, структуры оснований ДНК. Но на начальной стадии этих реакций на молекулы ДНК должна быть передана энергия достаточная для разрыва или возбуждения энергетических связей – это также энергия УФ диапазона. Примером может служить реакция гуанина с радикалом. Рис 2.

безызлучательно передавать молекулам ДНК энергию необходимую для возбуждения. Механизмы реализации этой энергии различны для каждого канцерогенного фактора. Они приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Механизмы реализации УФ энергии различными причинами канцерогенеза.

Канцерогенные факторы	Механизмы УФ излучения или энерговыделения
1. Солнечное излучение	1. УФ составляющая солнечного излучения.
2.Ионизирующие излучения	1. Выделение УФ излучения в процессах диссипации энергии квантов ионизирующего излучения. 2. Выделение УФ излучения в процессах рекомбинации продуктов ионизации. 3. Разрушение и гибель клеток в облученных тканях, и выделение УФ излучения в процессе гибели клеток. 4. Выделение энергии при восстановлении разрывов в хромосомных ДНК, возникающих от ионизирующего излучения.
3. Мощные радио и оптические излучения	1. Патологические процессы в организме, вызываемые такими воздействиями, приводящие к деградации и гибели клеток, сопровождаемые УФ излучением.
4.Химические канцерогены	1. Прямая трансформация некоторыми канцерогенами видимого излучения в УФ излучение. 2. Выделение энергии в УФ диапазоне в процессах ступенчатого окисления некоторых канцерогенов в живом организме. 3. Выделение энергии достаточной для начальной стадии химических реакций с ДНК. 4. Выделение УФ излучения, сопровождающего процессы гибели и деградации живых клеток в результате воздействия на них некоторых канцерогенов. 5. Выделение УФ энергии в процессах репарации разрывов в молекулах ДНК, инициируемых канцерогенами.
5. Имплантация в живые ткани инородных тел.	1. Выделение УФ излучения в процессах гибели и деградации живых клеток, происходящих на границе ткань-имплантант.
6.Длительно незаживающие язвы, раны, ожоги...	1. Выделение УФ излучения, сопровождающего процессы гибели и деградации живых клеток в этих участках.
7.Некоторые заболевания, в том числе, вирусные, приводящие к гибели живых клеток.	1. Выделение УФ излучения, сопровождающего процессы гибели и деградации живых клеток, в результате этих заболеваний.
8. Процессы репарации разрывов сахаро-фосфатных цепочек ДНК, например, при переносах генетического материала.	1. При воссоединении разрывов цепочек ДНК происходит выделение энергии в УФ диапазоне, которая может передаваться на участки ДНК, соседние с разрывом.
9.Ослабление репарационных и иммунных систем организма с возрастом, заболеваниями, наследственно...	1. Всегда существующий фон различных канцерогенных факторов, который постоянно вызывает в организме изменения генетических свойств живых клеток.

Приведем некоторые пояснения к этой таблице.

То, что действие ионизирующих излучений сопровождаются УФ излучением, общеизвестно. При взаимодействии с живыми тканями ионизированные биомолекулы могут репарироваться или элиминироваться из организма. Если интенсивность этих излучений не велика, то организм

сохраняет жизнеспособность. Но в нём остаётся большое количество возбуждённых молекул, так как в УФ диапазон переходит до одной трети энергии ионизирующих излучений.

Некоторые из химических канцерогенов способны превращать видимое излучение в УФ излучение. Это было показано экспериментально на примере канцерогенных веществ группы полициклических ароматических углеводородов [13].

Известно, что в процессах многоступенчатого окисления в организме многие из канцерогенов выделяют энергию в УФ диапазоне [14, 15].

Обратим внимание на факт, что сравнительно малая часть этих факторов способна оказывать прямое воздействие на геномы клеток, зато, значительная часть канцерогенов вызывает поражение живых клеток химическим воздействием. Если учесть, что гибель или даже деграция живых клеток приводят к испусканию ими УФ излучения [15, 16], то создается мнение, что решающим фактором в возникновении злокачественных новообразований являются длительно существующие в живом организме участки гибнущих или деградирующих живых клеток из-за болезней, механических травм, химических отравлений, вредного воздействия различных излучений. Канцерогенные воздействия, способные оказывать прямые воздействия на геномы клеток и лишь дополняют картину.

Это мнение полностью соответствует высказыванию онкологов, что рак редко возникает в полностью здоровом организме.

В исследованиях по ионизационному разрушению ДНК было показано, что на разрыв одной цепи (нити) ДНК требуется энергия порядка 10 эВ. Но никто не обращал внимания на то, что при воссоединении концов такого разрыва цепи ДНК такая же энергия должна выделиться излучательным или безизлучательным путем. Это энергия также лежит в УФ диапазоне. Даже если она делится поровну на две части и мигрирует по цепи ДНК в разные стороны, то ближайшие к месту разрыва цепи ДНК участки хромосомы будут подвергаться воздействиям с энергией порядка 5 эВ. Это следует принимать во внимание во всех процессах связанных с разрывами и воссоединениями основных сахаро-фосфатных цепочек ДНК.

Ранее рассматривались лишь процессы одноквантового поглощения энергии. Но с ростом интенсивности воздействия (в данном случае, излучения) увеличивается вероятность протекания процессов многоквантового поглощения. Поэтому интенсивные излучения и более длинноволновых диапазонов, вплоть до радиодиапазона, могут приводить к подобным изменениям генетических свойств.

Попробуем сделать оценки интенсивности и продолжительность УФ воздействия на организм, которое может привести к возникновению онкологических заболеваний.

По оценкам интенсивность УФ солнечной компоненты для средних широт России в диапазоне $\lambda = 220 \text{ нм} - 300 \text{ нм}$ на поверхности Земли составляет порядка 10^{-9} Вт/м^2 . С другой стороны, при исследовании процесса деления клеток *in vitro* с помощью ФЭУ интенсивность, испускаемого ими УФ излучения достигала величины порядка 10^{-11} Вт/м^2 . Хотя эти оценки достаточно приблизительны, можно предположить, что живые организмы на Земле существуют в сравнительно узком диапазоне интенсивности УФ излучения.

Некоторые практические рекомендации.

Против воздействия солнечного УФ излучения у человека имеется универсальная защита – меланин, который находится в коже и вырабатывается у белых людей при загаре. В малых дозах загар полезен. Но, если при загаре происходит поражение кожи и достаточно длительное время, то вместо пользы солнечное излучение может нанести вред.

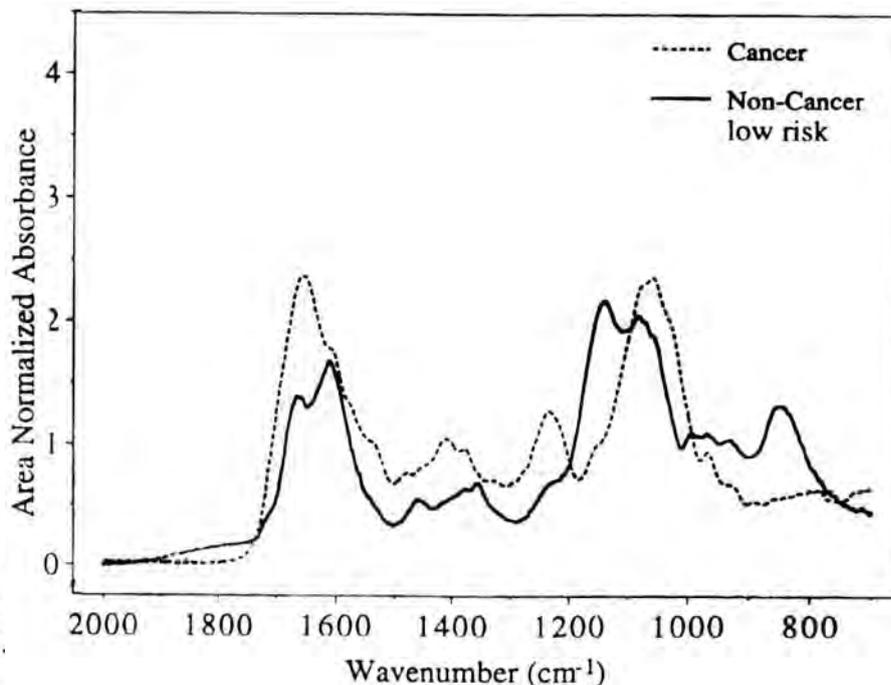
Радиоизлучение обычно не является вредным фактором. Но при высоких интенсивностях, например, оно может оказаться фактором, поражающим живые клетки. Возможно, поэтому, как установили недавно корейские исследователи, у детей, проживающих вблизи антенн радиопередающих станций, вероятность возникновения лейкемии и опухолей головного мозга в десятков раз превышает средние уровни.

Как отмечалось выше, длительно существующие в организме очаги гибнущих или деградирующих клеток являются участками повышенного уровня УФ излучения. Отсюда вывод: для профилактики раковых заболеваний необходимо избегать перехода в хронические любых заболеваний.

Рассмотрим кратко экспериментальные результаты, подтверждающие предложенный механизм.

1. Во-первых, он не имеет противоречий с результатами и клинических и экспериментальных исследований.
2. Предсказанная нестабильность онкогенных участков генома установлена экспериментально [17].
3. Исследования «дефектов внутренней структуры» ДНК показали, что в ДНК, выделенной из раковых клеток, таких дефектов в 2 – 3 раза больше, чем у ДНК, выделенной из нормальных клеток [18].
4. Экспериментально найдены различия спектрах поглощения ДНК, выделенных из нормальных и раковых тканей [19]. Показано, что эти изменения появляются задолго до появления злокачественных новообразований. Это прямо свидетельствует о том, что развитие заболевания начинается с перестройки молекулярной структуры отдельных участков геномных ДНК.

А



Б

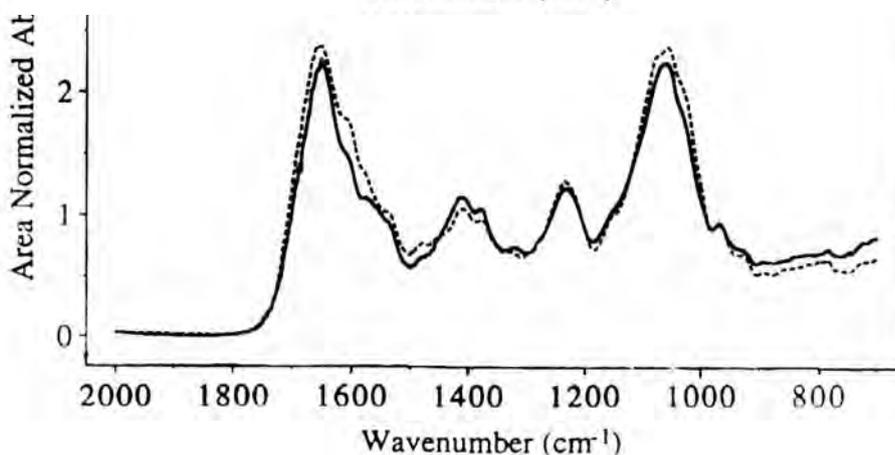


Рис.3. Спектры поглощения излучения ДНК выделенной из клеток пациентов "повышенного риска" - А, пациентов "пониженного риска" – Б и из клеток онкологических пациентов ----[19].

5. При длительном облучении кристаллической ДНК в ее спектрах поглощения появляются новые линии, сдвинутые в длинноволновую область [20].
6. Установлена корреляция расположения участков активных онкогенов вблизи разрывов в ДНК [21].
7. Установлена зависимость вероятности возникновения некоторых форм онкологических заболеваний от расстояния проживания от антенн радиопередающих станций, что указывает на канцерогенный характер воздействия интенсивного излучения радиодиапазона.

Итак:

1. Латентной стадией канцерогенеза является подавление канцерогенными факторами защитных систем организма. Исходное состояние этих систем в организме определяет устойчивость организма к канцерогенным нагрузкам.
2. Начальной стадией заболевания являются перестройки внутренней молекулярной структуры отдельных участков хромосомных ДНК, для которых требуются энергетические воздействия в УФ диапазоне.
3. Все канцерогенные факторы способны производить на ДНК такие УФ энергетические воздействия.
4. Начальной стадией трансформации протоонкогенов в активные онкогены может быть перестройка молекулярных структур оснований хромосомных ДНК с последующим изменением их связей с соседними молекулами.
5. Одновременно с изменением биохимических (генетических) свойств этих участков хромосомных ДНК (приобретение способностей трансформировать клетку в злокачественную), должны изменяться и их физические свойства, в частности, спектры поглощения.

Литература

1. Худoley В.В. Канцерогены: характеристики закономерности механизмы развития. - С.-Петербург, 1999.
2. Олиници К.Д. Хромосомы при раке.: Пер. с румынск. М., Медицина, 1982.
3. Friedberg E.C., Walker G.C., Siede W. DNA Repair and Mutagenesis. American Society for Microbiology. – Washington, DC, 1995.
4. Овсянников В.А. Энергетическая модель канцерогенеза. – Вопросы онкологии. Т. 51 в. 1, 2005, с. 34- 40
5. Овсянников В.А. Энергетическая модель канцерогенеза: подтверждения. – Вопросы онкологии. Т. 51 в. 2, 2005, с. 154 – 158.
6. Овсянников В.А. Безопасность лазерной терапии с точки зрения энергетической теории возникновения раковых заболеваний. – Лазерная медицина в. 8 (1-2), 2004, с. 76 – 87.
7. Solar and Ultraviolet Radiation. – IARC, Vol. 55.- Lyon.- 1992.
8. Ладик Я. Квантовая биохимия для химиков и биологов.: Пер. с венгерск. М., Мир, 1975.
9. Friedberg E.C., Walker G.C., Siede W. DNA Repair and Mutagenesis. American Society for Microbiology. – Washington, DC, 1995.
10. Шабарова З.А., Богданов А.А. Химия нуклеиновых кислот и их компонентов. - М., 1978.
11. Конев С.В., Вологовский И.Д. Фотобиология. Минск, 1979.
12. Malins D.C. Precancerous diagnostics for breast cancer by studying free-radical damage to DNA. – Optical Engineering Reports.- No. 135.- p.1 - 3.- USA, Bellingham.- 1995.
13. Каннегиссер Н.Н. Митогенетические свойства канцерогенных веществ. // Бюлл. эксп. биологии и медицины.-1937.- № 6.- С. 554-556.
14. Гурвич А.Г. Митогенетическое излучение. - М., 1934.
15. Родионов С., Франк Г. Физическое исследование митогенетического излучения мышц и некоторых окислительных моделей. - В кн. Франк Г.М. Биофизика живой клетки. М., Наука, 1982, С. 167 – 185.
16. Казначеев В.П., Михайлова Л.П. Сверхслабые излучения в межклеточных взаимодействиях. - Новосибирск, 1965.
17. Канцерогенез. - М., 2000.
18. Жижина Г.П., Скалацкая С.И., Бунина Е.Ф., Круглякова К.Е.. О природе дефектов вторичной структуры ДНК опухолевых клеток.// Докл. АН СССР.-1982.- т. 265.- № 5 - С.1268-1272.
19. Malins D.C., Polissar N.L., Nashikida K. et al. The Etiology and Prediction of Breast Cancer. – CANCER Jan. 15, 1995, Vol.75, No. 2, p. 503- 517.
20. Рубин Ю.В., Благой Б.П. Об одной из возможных причин фотоканцерогенеза.-Всесоюзное совещание "Биофизика рака", Сб. тезисов докладов с.13.- Черногловка, 1987.
21. Горбунова В.Н. Роль доминантных и рецессивных онкогенов в этиологии онкогенных заболеваний. - В кн.: Бреслеровские чтения, С.-Петербург, 2002, с.106 – 113.