

ГЕНЕТИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ РАЗВИТИЯ МЕЛАНОСАРКОМ У ЛОШАДЕЙ СЕРОЙ МАСТИ

В.С.Коновалов

Институт разведения и генетики животных УААН

Изложена генетико-биохимическая концепция развития меланосарком у лошадей серой масти.

доминантный эпистаз, масть, меланосаркомы, малигнизация, тирозиназа, кислая фосфатаза, лошади

Меланосаркомы – сопутствующий негативный фактор формирования масти серых лошадей. Учитывая доминантность формирования серой масти у лошадей очевидно, что частота встречаемости серой масти у более чем 250 пород может быть весьма значительна. В этой связи интерес к пониманию механизмов развития меланосарком у лошадей является очевидным.

Как правило, в ветеринарной литературе приводится описание патологии без интерпретации возможных механизмов ее развития.

Основываясь на знании генетики наследования основных типов масти лошадей, понимании филогенетических процессов малигнизации пигментных клеток, целью настоящего сообщения является ознакомление зооветспециалистов с генетико-биохимической концепцией автора о возможном механизме развития меланосарком у лошадей серой масти.

Исходными предпосылками для формирования концепции являются факты преимущественной локализации меланосарком серых лошадей на границе слабо и интенсивно пигментированных участков. Эти факты свидетельствуют о различиях в специфике биосинтеза меланиновых пигментов на рядом расположенных участках кожи. Именно эти различия приводят к развитию своеобразного метаболического конфликта на уровне отдельных пигментных клеток. Наиболее выражено дестабилизирующие процессы происходят у старых кобыл светлой масти в области вульвы.

Для рассмотрения генетических предпосылок развития меланосарком вспомним, что серая окраска формируется вследствие одновременного действия на биосинтез пигмента меланина двух генов (гена **C**-color и гена **I**-ингибитора). Биохимический механизм процесса состоит в том, что контролируемый аллелями локуса **C** фермент тирозиназа (К.Ф.1.14.18.1) разрушается специфической кислой фосфатазой, синтез которой контролируется геном-ингибитором **I**. Вследствие происходящего процесса деструкции в волосяном фолликуле меланинсинтезирующего фермента происходит частичное образование пигмента формирующего серую окраску. По мере старения животного процесс нарушения пигментообразования в волосяной луковице усиливается вплоть до полной депигментации волоса.

Эпистатическое действие гена **I** носит доминантный характер и оказывает свое ингибирующее действие даже в одной дозе. В этой связи все генотипы с фенотипическим радикалом **C_I_** имеют серую масть.

Для того, чтобы понять как же "наличие-отсутствие" пигмента может обуславливать процесс озлокачествления пигментной клетки необходимо учитывать особенности процесса био и аутосинтеза молекулы меланина. Образование молекулы меланина проходит более чем 10 свободно-радикальных стадий, которые и приводят к накоплению в пигментной клетке долгоживущих радикалов (ДСР). Высокая химическая реактивность свободных радикалов обуславливает формирование устойчивости внутриклеточных структур меланоцита к мутирующему действию свободных радикалов [1]. Таким образом, активно синтезирующие меланин пигментные клетки (Па) имеют устойчивость к агрессивному действию (ДСР), а пограничные пигментные клетки (По) волосяного фолликула, локализованного на границе с интенсивной меланизацией кожи вульвы, подобной защиты не имеют. Считаем, что они более склонны к мутагенезу или регуляторному блокированию.

Анализ литературных источников по специфике эволюции биосинтеза меланиновых пигментов, результаты собственных исследований автора позволили выявить значительное сходство в осуществлении процесса синтеза меланина у организмов, находящихся на различных уровнях биологической организации [2]. На основании установленных коррелятивных связей между биологическими процессами, протекающими в пигментных клетках и окружающих их тканях, а также в организме в целом, нам представляется возможным сформулировать рабочую концепцию о механизмах и последовательности малигнизации пигментных клеток.

Образующиеся в процессе биосинтеза меланина промежуточные метаболиты являются не только селективным ситом для микроэволюции внутриклеточных белков пигментной клетки, но одновременно выполняют роль пусковых механизмов канцерогенеза. Эти диаметрально противоположные по эволюционной направленности функции долгоживущие свободные радикалы проявляют в процессе всего онтогенеза пигментной клетки. Процесс малигнизации происходит в несколько стадий. Вследствие отрицательного хемотаксиса меланоциты располагаются в различных слоях кожи равномерно. В случае же нарушения взаимодействия меланоцитов с окружающими их эпителиальными клетками различных слоев кожи ослабляется регуляция митотической активности со стороны меланокитарных кейлонов эпителиальных клеток. Меланоциты начинают усиленно размножаться, что приводит к появлению различных пигментных образований, клинически классифицируемых как пигментные невусы. В пигментных невусах меняется уровень белкового гомеостезиса, значительно уменьшается альбумино-глобулиновый коэффициент [3].

Возникшая популяция пигментных клеток обладает определенной автономной саморегуляцией. Для анализа этого свойства пигментных клеток меланоциг следует рассматривать как специализированную соматическую клетку, филогенетическая эволюция которой шла по пути уменьшения

энергетических затрат на синтез меланина. Определяющую роль в этой эволюции играла способность утилизировать не только свободный, но и связанный в деградирующих белках тирозин. Как и во всех самонастраивающихся системах, в меланоците данный процесс носит колебательный характер, благодаря чему меланинообразующая система оптимально использует субстрат. Наблюдаемый процесс можно интерпретировать как результат медленной селекции меланоцитов на каталитическую стабильность изоферментного спектра тирозиназы к возрастающим концентрациям промежуточных метаболитов меланинового обмена. По качественной характеристике этот период можно отнести к предраковому и подразделить на две стадии. На первой стадии в меланоцитах пигментного образования повышается устойчивость к действию конечных метаболитов меланинового обмена превышая уровень устойчивости исходных пигментных клеток. Латентный период малигнизации пигментных новообразований зависит от травм, избыточной инсоляции, нарушения гормонального баланса и т.д. [3].

Учитывая, что в основе рассматриваемой адаптивной субстратной эволюции лежит обеспеченность ферментативного процесса тирозином и ДОФА, по нашему мнению, действие всех этих факторов сводится к нарушению субстратного равновесия в пигментных образованиях и окружающих тканях. Избыточное количество субстрата активирует утилизацию тирозина тирозиназой, определяя тем самым дальнейшую адаптивную субстратную селекцию. В результате наступает вторая стадия предракового периода. Повышенная потребность пигментных клеток в субстрате способствует прорастанию их дендритов в верхние слои дермы, что является неблагоприятным признаком, характерным для внутриэпидермальных невусов. Последствия подобного рода "убегания" невусных элементов из эпидермиса показывают, что такие невусы предрасположены к малигнизации.

Постепенное качественное изменение тирозиназной системы приводит к дисбалансу количественного содержания о-хинонов в клетке, вследствие чего часть внутриклеточных белков денатурируется, становясь "пищей" катаболических ферментов. Односторонняя эволюция на оптимальность функционирования катаболических систем разрегулирует гомеостазис пигментной клетки. Наблюдаемая при этом деспирализации X-хромосомы повышает надежность транскрипции и синтеза роли утраченных в процессе озлокачествления белков. На основании этих фактов мы с филогенетических позиций можем рассматривать усиление синтеза меланина как результат дополнительного включения локализованных в X-хромосоме генов меланогенеза. Эти гены картированы в X-хромосоме таких эукариотов, как насекомые, птицы и млекопитающие.

В условиях большей субстратной обеспеченности возрастание функциональной активности субклеточной структуры пигментной клетки - меланосомы приводит к изменению ее структурной организации. Как уже говорилось, высокая гетерозиготность белкового полиморфизма обеспечивает соответствующий темп «отбора», в результате чего сохраняются такие

премеланосомы, у которых при формировании меланосомального белкового матрикса уже не происходит характерной для нормальных премеланосом полимеризации синтезируемых промежуточных метаболитов меланинового обмена. Образующиеся в результате аномального функционирования премеланосом о-хиноны нерегулируемо взаимодействуют как с цитоплазматическими, так и с ядерными компонентами пигментной клетки, в конечном счете разрегулировав ее до уровня метаболического хаоса.

В образующейся популяции аномальные пигментные клетки с повышенной концентрацией недоокисленных производных ДОФА (обладающих цитостатическим и иммунодерепрессивным действием) по типу отрицательной обратной связи угнетают функционирование нормальных меланоцитов, которые быстро деградируют. Малигнизующие меланоциты, характеризуются более примитивным уровнем регуляции. Они интенсивно делятся. По качественной характеристике это уже **раковый период**. На этом этапе происходит селекция геномов пигментной клетки на их способность функционировать в автономных условиях. Под влиянием различных провоцирующих факторов (избыток субстрата, гормональной индукции со стороны МСГ, нервные стрессы, напряженный тренинг и пр.) отмечается нарушение катехоламинового обмена. Процессы малигнизации ускоряются.

После прохождения этого скрытого периода, т.е. фазы замедленного роста, начинается фаза экспотенциального роста пигментной опухоли.

Обсуждая вопрос развития меланосарком необходимо учитывать, что интенсивность развития опухоли зависит от качества синтезируемого пигмента-эумеланина (черный) или феомеланинового пигмента (желтый). Возможность расчета частот предраположенности различных генотипов серых лошадей к развитию меланосарком позволяет идентифицировать их в группы риска.

Библиографический список

1. Коновалов В.С. Механизмы плеiotропного действия генов меланиновой окраски у различных организмов. Докторская диссертация.- К., 1984.- С.3-320.

2. Коновалов В.С. Промеланины, их радиопротекторные и мутагенные свойства. Критерии необходимых и достаточных тест-систем для идентификации потенциальных мутагенных и канцерогенных факторов в окружающей среде. - М., 1978.-С.95-96.

3. Коновалов В.С., Давиденко А.В., Попова Н.А., Каганская Д.А. Возможный механизм действия меланинстимулирующего гормона на пигментные клетки и его содержание у человека в норме и при патологии //Материалы республиканской научной конференции декабрь. 1978г./Вопросы онкогенетики."Здоровье".- Киев, 1978.- С.96-100.

Изложена генетико-биохимическая концепция развития меланосарком у лошадей серой масти.

The concept of development melanoma at the equines of grey colouring Enunciated