

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ПОПУЛЯЦИИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ТИРЕОГЛОБУЛИНОВЫХ ПОЛИРИБОСОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ

Маматкулов Д.А

Профессор кафедры “Зоология и анатомия” Ташкентского Государственного педагогического Университета им. Низами к.б.н

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7241460>

Аннотация. В данной статье описывается механизм появления опухолей на щитовидной железе и факторы влияющие на него. Синтез ТГмРНК в нормальных и опухолевых клетках и основных белках щитовидной железы имеет важное значение для открытия молекулярных механизмов ТГ, установления методов раннего выявления и профилактики заболеваний щитовидной железы. Таким образом, расстройства экспрессии генов ТГ играют важную роль в патогенезе тиреоидных клеток и являются одним из факторов формирования опухоли в щитовидной железе, поэтому ее можно использовать в качестве маркера ранней диагностики заболевания.

Ключевые слова: щитовидная железа, опухоль, онкогенный вирус, медулярная клетка, нуклеотид, полирибосома, инициация, элонгация или терминация, трансляция.

DETERMINATION OF POPULATION SIZE OF INDIVIDUAL TIREOGLOBULINOM POLYRIBOSOME OF THE THYROID GLAND IN VARIOUS TUMORS

Abstract. The article analyzes appearing of mechanisms of tumour cells in thyroid gland and factors affecting it. The disclosure of the molecular mechanism of TG and the synthesis of TG mRNA in normal cells and tumour ones is important in the development of methods for the early diagnosis and prevention of diseases. This violations (damages) of regulation of TG gene expression have an important place in the pathogenesis of thyroid cell neoplasms and are one of the factors that cause thyroid cell tumors and therefore (this factor) can be used as a marker for early diagnosis of the disease.

Keywords: thyroid gland, tumor, oncogenic virus, medullary cell, nucleotide, polyribosome, initiation, elongation or termination, translation.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение процесса канцерогенеза является ключевым моментом, как для понимания природы опухолей, так и для нахождения новых и эффективных методов лечения онкологических заболеваний. Канцерогенез – сложный многоэтапный процесс, ведущий к глубокой опухолевой реорганизации нормальных клеток. Из всех теорий канцерогенеза мутационная теория заслуживает наибольшего внимания. Согласно этой теории, опухоли являются генетическими заболеваниями, патогенетическим субстратом которых является повреждение генетического материала клетки (точковые мутации, хромосомные aberrации, структурно-функциональные нарушения хроматина, изменение содержания индивидуальных полирибосом и т.п.). Повреждение специфических участков ДНК приводит к нарушению механизмов контроля пролиферации и дифференцировки клеток и, в конце концов, к возникновению опухоли.[1]

Опухоли щитовидной железы занимают 0,5-3% в структуре заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями. Проблема рака щитовидной железы остается актуальной в связи с тем, что узловой зоб встречается более чем у 4% населения и более

чем в 90% случаев рак щитовидной железы при обследовании выявляется как аденома. Как известно, картина развития злокачественных опухолей щитовидных желез остается неполной, не определены факторы, влияющие на трансформацию этих клеток. Остается не ясным, является ли связь рака щитовидной железы с доброкачественными узелковыми образованиями и зобом реальным, как происходят процессы репликации, транскрипции и мутирования ДНК при злокачественном перерождении клеток, по каким критериям можно установить диагноз в ранние сроки развития опухолей щитовидной железы. Основной злокачественной трансформацией клеток щитовидной железы является накопление повреждений в генах, отвечающих за процессы регуляции клеточной пролиферации.

МЕТОД И МЕТОДОЛОГИЯ

ТГ – основной белок, синтезируемый клетками щитовидной железы играющий ключевую роль в метаболизме тиреоидных гормонов. Одним из факторов образования опухолей щитовидной железы является резкое нарушение синтеза ТГ. Для изучения процессов опухолеобразования в клетках щитовидной железы необходимо иметь индивидуальные полирибосомы и выделенные из них нативные мРНК, поэтому исследование структуры, функции и содержания индивидуальных полирибосом и мРНК можно считать одним из механизмов опухолеобразований в клетках щитовидной железы.

Нарушение экспрессии генов на различных уровнях является причиной не только наследственных болезней, но и причиной образования опухолей. Образование недостаточного количества белка или синтез его в неактивной форме неминуемо сопровождается развитием болезни. При ряде заболеваний щитовидной железы содержание ТГ в тиреоидной ткани сильно изменяется, отмечаются изменения и в структуре ТГ. Низкий уровень ТГ при различных опухолях щитовидной железы можно объяснить нарушениями, происходящими на одном из этих этапов регуляции биосинтеза белка: 1) транскрипция ТГ гена, 2) созревание ТГ мРНК в ядре, 3) транспорт ТГ мРНК из ядра и вхождение в полирибосомы, 4) размер индивидуальных ТГ полирибосом, 5) трансляция ТГ мРНК. Как видно мРНК является одной из главных составляющих белок-синтезирующего аппарата клетки и определяет как набор синтезируемых клеткой белков, так и их количество.

Процесс созревания и транспорта мРНК в полирибосомы является сложным, многоэтапным процессом, включающим в себя ядерное посттранскрипционное полиаденилирование, частичный распад в ядре, собственно транспорт в цитоплазму и образование полирибосом. Процесс поступления мРНК в полирибосомы может быть охарактеризован константой синтеза мРНК, а процесс распада – константой распада мРНК.

Концентрация мРНК в клетке является одним из критических параметров определяющим абсолютную скорость синтеза белков и зависит от равновесия двух одновременно протекающих процессов - синтеза и распада мРНК. Изменение скорости одного из этих процессов приводит к изменениям абсолютной скорости синтеза белка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Регуляция биосинтеза белка на уровне трансляции может осуществляться в трех параметрах: 1) регуляции процесса перехода неактивных мРНК в функционирующие

полирибосомы, 2) на функционирующих полирибосомах (на стадии инициации, элонгации или терминации трансляции), 3) регуляции стабильности мРНК (100).

При изучении механизма образования опухолей щитовидной железы, для разработки методов ранней диагностики особое место занимает вопрос о размере популяции индивидуальных полирибосом, поскольку именно количество транслируемых молекул мРНК и определяет скорость синтеза белка.

Основой злокачественной трансформации клеток щитовидной железы является накопление повреждений в генах, отвечающих за процессы регуляции клеточной пролиферации. Молекулярно – генетические факторы образования опухолей щитовидной железы – это мутантные протоонкогены, способствующие пролиферации, нарушение регуляции экспрессии гена ТГ, мутационные изменения в гене ТГ, размер индивидуальных полирибосом. Для изучения процессов опухолеобразования в клетках щитовидной железы необходимо иметь индивидуальные полирибосомы и выделенные из них нативные мРНК, поэтому исследование структуры, функции и содержания индивидуальных полирибосом и мРНК можно считать одним из механизмов опухолеобразования в клетках щитовидной железы.

Для корректного определения размера популяции индивидуальных полирибосом требуется, во-первых, количественно выделить все полирибосомы клетки в нативном виде; во-вторых, истощить исследуемую полирибосомную фракцию по индивидуальным полирибосомам; в-третьих, проводить измерение при минимальном уровне неспецифической сорбции. Учитывая все эти требования, был определен размер популяции индивидуальных ТГ полирибосом во фракциях суммарных полирибосом, выделенных из клеток щитовидной железы при различных опухолях.

Все патологические щитовидные железы, также как и контрольные подвергали гистологическому исследованию. Полирибосомы выделяли из ткани каждого случая опухоли магниевым методом, с помощью которого удалось добиться оптимального выхода полисом. В основе метода лежит свойство полирибосом преципитировать из раствора под воздействием высоких концентраций ионов Mg. [1]

Из данных таблицы 1 видно, что выделенные суммарные полирибосомы по физико-химическим свойствам могут быть использованы в исследованиях по определению размера популяции индивидуальных ТГ полирибосом в клетках щитовидной железы при различных опухолях. Нами было использовано 20 образцов ткани щитовидной железы, из них: папиллярная аденокарцинома (12 случаев), фолликулярная аденокарцинома (8 случаев).

Для определения количества ТГ-синтезирующих полирибосом готовили серии инкубационных тканей, содержащих фиксированное количество полирибосом и разное количество “сэндвич”-сорбента ПАБЦ-ТГ:аТГ (табл. 1.) [1]

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования количества ТГ-синтезирующих полирибосом в тотальной популяции полирибосом из клеток нормальной тиреоидной ткани приведены в таблице 2. Из данных таблицы видно, что содержание индивидуальных ТГ полирибосом в клетках нормальной тиреоидной ткани равно 16%. Нами было проведено определение содержания ТГ полирибосом при фолликулярной аденокарциноме.

Таблица 1

Состав инкубационных смесей

№	Полирибосомы мл*	ПАБЦ-ТГ:аТГ мл**	Буфер	Инкубационная смесь содержит:			
				Полирибосомы		ПАБЦ-ТГ:аТГ	
				мг	мг/мл	мг	мг/мл
1	0,12	0,012	0,0175	0,016	1,0	0,125	1,2
2	0,12	0,025	0,005	0,016	1,0	0,25	0,64
3	0,12	0,025	0,005	0,016	1,0	0,5	0,32
4	0,12	0,05	--	0,016	1,0	1,0	0,16

*- концентрация полирибосом в исходном растворе 1,2 мг\мл

** - концентрация иммуносорбента 10 мг\мл в 1 и 2 точках, 20мг\мл в 3 и 4 точках.

Фолликулярная аденокарцинома микроскопически представлена микрофолликулами и фолликулами средних размеров, заполненных жидким коллоидом. Эпителий, выстилающий опухолевые фолликулы, имеют крупные пузырьвидные или гиперхромные ядра. Как правило, фолликулярная аденокарцинома прорастает фиброзную капсулу.

Таблица 2

Размер популяции ТГ полирибосом в клетках нормальной тиреоидной ткани

№	D ₂₇₀	D ₂₉₀	ΔD	Сорбированные полирибосомы (мкг)	Сорбированные полирибосом, %
1	0,055	0,053	0,002	0,74±0,02	1,8±0,8
2	0,059	0,056	0,003	1,1±0,09	2,1±0,4
3	0,194	0,125	0,069	15,4±1,2	15,8±1,4
4	0,199	0,129	0,07	15,8±1,34	16,0±1,2

Результаты определения размера популяции ТГ полирибосом в клетках щитовидной железы при фолликулярной аденокарциноме представлены в таблице

Таблица 3

Размер популяции индивидуальных ТГ полирибосом в клетках щитовидной железы при фолликулярной аденокарциноме

№	ПАБЦ-ТГ:аТГ, мг	Полирибосомы, сорбированные на ПАБЦ-ТГ:аТГ	
		мкг	%
1	0,125	1,8±0,2	1,1±0,22
2	0,25	3,7±0,28	2,3±0,3
3	0,5	9,2±0,8	5,4±0,25
4	1,0	9,2±1,2	5,4±0,24

Из данных таблицы видно, что размер популяции ТГ полирибосом при фолликулярной аденокарциноме составляет 5,4%. В следующей серии экспериментов

нами было проведено определение содержания ТГ полирибосом при папиллярной аденокарциноме. Папиллярная аденокарцинома – наиболее распространенная форма рака щитовидной железы, составляющая 60-80% злокачественных новообразований. Это заболевание имеет относительно благоприятное течение, которое зависит от места расположения опухоли, размеров и степени инфильтрующего роста-. Папиллярная аденокарцинома представляет собой фокус без четких границ, серого цвета, плотоноэластической консистенции размерами от нескольких миллиметров до поражения всей железы. Микроскопически формирует папиллярные структуры, выстланные призматическим эпителием с гиперхромными или светлыми пузырьвидными ядрами.

ВЫВОД

В таблице 4 представлены данные по определению размера популяции ТГ полирибосом при папиллярной карциноме. Из данных таблицы видно, что размер популяции ТГ полирибосом в клетках щитовидной железы при папиллярной карциноме составляет 0,07%. [2]

Таблица 4

Размер популяции индивидуальных ТГ полирибосом в клетках щитовидной железы при папиллярной аденокарциноме

№	ПАБЦ-ТГ:аТГ (мг)	Полирибосомы, сорбированные на ПАБ-ТГ:аТГ	
		мкг	%
1	0,125	0,04±0,01	0,02±0,01
2	0,25	0,08±0,02	0,03±0,02
3	0,5	0,12±0,05	0,07±0,03
4	1,0	0,12±0,04	0,07±0,03

Отсутствие ТГ – синтезирующих полирибосом при опухолях щитовидной железы указывает на то, что при данных заболеваниях ТГ мРНК либо практически отсутствует, либо образуется, но не способна транслироваться. Расшифровка молекулярных механизмов синтеза ТГ мРНК и основного белка щитовидной железы - ТГ в нормальных и опухолевых клетках имеет важное значение для разработки методов ранней диагностики и профилактики опухолевых заболеваний щитовидной железы.

REFERENCES

1. Д.Кадырова., Д.А.Маматкулов - Нарушение регуляции экспрессии гена тиреоглобулина – один из маркеров диагностики опухолей щитовидной железы.Ж. Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2010.- № 1(60).
2. Маматкулов Дониёр Анварович - автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Структурно-функциональная организация и закономерности экспрессии гена тиреоглобулина при опухолеобразовании в клетках щитовидной железы»
3. Кадырова Д.А., Маматкулов Д.А., Ялалова И.Р., Абдуллаева М.И -Содержание последовательностей гена тиреоглобулина во фракциях ДНК с различной транскрипционной активностью в клетках щитовидной железы при различных опухолях . Назарий ва клиник тиббиёт журналы 2010 йил 4- сон.