



УДК 614.2+575.191-616.006

РОЛЬ И ФУНКЦИИ ГЕНОВ И БЕЛКОВ *BRCA1*, *BRCA2* И *ATM* В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Р. Акильжанова

РГП «Национальный центр биотехнологии Республики Казахстан» КН МОН РК,
Астана, Казахстан

BRCA1 (ген восприимчивости рака молочной железы 1) и BRCA2 – гены, подавляющие опухоль, мутантные фенотипы которых предрасполагают к развитию рака молочной железы и яичников. Интенсивные исследования показали, что BRCA белки вовлечены во множество основных клеточных процессов. В частности, оба гена участвуют в репарации ДНК и транскрипционном регулировании в ответ на повреждение ДНК. Результаты недавних исследований позволяют полагать, что BRCA белки необходимы для поддержания хромосомной стабильности, таким образом защищая геном от повреждений. Новые данные также показывают, что BRCA регулируют некоторые гены, вовлеченные в репарацию ДНК, клеточный цикл и апоптоз. Многие из этих функций запускаются большим количеством клеточных белков, взаимодействующих с BRCA. Функции BRCA белков также связаны с процессами определенного фосфорилирования, однако определить, какой путь молекулярного фосфорилирования соотносится с активностью подавления роста опухоли, остается неясным. Наконец, причины, почему мутации в BRCA генах ведут к развитию раковых заболеваний молочной железы и яичников, не совсем понятны. Изучение точных молекулярных функций BRCA генов позволит улучшить наше понимание патогенетических механизмов как наследственного, так и спорадического рака молочной железы.

Исследования в области биологической химии, молекулярной биологии и генетики открывают новые возможности диагностики, прогнозирования и лечения рака молочной железы (РМЖ), основанные на генетической характеристике каждой опухоли. Среди большого количества биологически значимых показателей, которые могут помочь в прогнозе раннего РМЖ и выборе адъювантной терапии при распространенном процессе, особое место отводится поиску молекулярных маркеров, ассоциированных с прогнозом заболевания. Сложность исследования и интерпретации данных одновременного анализа многих прогностических факторов не позволяет широкому внедрению в практику полученных данных. До 1980 г. изучение генетической предрасположенности к РМЖ было ограничено описанием больших семей, в которых, по меньшей мере, одна женщина в каждом поколении страдала РМЖ. Позже была выделена особая нозологическая единица – наследственный рак молочной железы (НРМЖ), в рамках которого возможно существование различных генетически детерминированных форм и синдромов.

В 1990 г. был выявлен первый наследственный ген BRCA1 [1] по РМЖ, а в 1995 – BRCA2 [2, 3]. Гены BRCA1 и BRCA2 были впервые идентифицированы как гены, врожденные мутации которых ассоциированы с наследственными формами РМЖ [4-6]. Гены BRCA 1 и BRCA 2 являются супрессорными генами с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью в пределах одной семьи [4-6].

У женщин с герминальными мутациями одного из аллелей гена BRCA1 риск развития в течение жизни РМЖ составляет около 85% (этот риск несколько варьирует в зависимости от местоположения и/или типа мутаций) [5]. Для опухолей яичника такой риск несколько меньше – около 50%. У носителей врожденных мутаций гена BRCA1 выше также вероятность развития опухолей толстого кишечника и простаты [7]. При герминальных мутациях гена BRCA2 риск развития опухолей молочной железы несколько ниже, чем при мутациях BRCA1. Отличительными чертами мутаций BRCA2 являются более частое возникновение рака молочной железы у мужчин и меньший риск развития опухолей яичника



[8]. Наследственные мутации гена BRCA1 обуславливают 56-87% риска развития РМЖ в возрасте 70 лет и 33-50% в возрасте 50 лет [5-8]. Риск развития контралатерального РМЖ у носителей мутаций гена BRCA1 составляет 64% в возрасте 70 лет, рака яичников – 44% [9]. Мутации гена BRCA2 отвечают за 65-95% риска развития РМЖ (доля двустороннего РМЖ составляет 5-20%) [10].

Sato T., et. al. [11], Jensen R et. al. [12] полагают, что гены BRCA являются супрессорами клеточной пролиферации при РМЖ, а также несут дополнительный рецептор, теоретически доступный для лекарственной терапии.

Гены BRCA1 и BRCA2 ведут себя как классические опухолевые супрессоры: для инициации опухолевого роста, помимо врожденной мутации в одном из аллелей, необходима и инактивация второго аллеля, которая происходит уже в соматической клетке [13]. Как правило, мутации в генах BRCA1 и BRCA2 ведут к прекращению синтеза полноразмерного белка (protein truncating mutations). Особенностью мутаций генов BRCA1 и BRCA2 является то, что они характерны для наследственных форм новообразований и значительно реже обнаруживаются в ненаследственных опухолях той же локализации. Гены BRCA1 и BRCA2 кодируют ядерные фосфобелки (соответственно 1863 и 3495 аминокислот) (рисунок 1), которые за счет разнообразных белок-белковых взаимодействий участвуют в регуляции репарации ДНК и размножения клеток (рисунок 2) [14].

Ген BRCA1 состоит из 24 экзонов, занимая 100 кб геномной ДНК (5592 пар оснований), кодирующих 1863 аминокислот соответствующего белка. Ген BRCA2 также большой ген, состоящий из 27 экзонов, кодирующих белок из 3495 аминокислот [14].

Роль в репарации ДНК

Белок BRCA1 связывает белки, ответственные за гомологичную рекомбинацию и репарацию двунитевых разрывов ДНК (Rad50, Rad51, BRCA2), компоненты систем

репарации неспаренных оснований ДНК (MSH2, MSH6, MLH1, ATP-MSH2 и др.), транскрипционные факторы (базальные - HDAC, p300/CBP, SWI/SNF; и сиквенс-специфические - p53, Мус, E2F, ZBRK1, ATF, рецептор эстрогенов, рецептор андрогенов), а также ряд других белков - pRb, BARD1 (опосредует убиквитинирование), BAP1 (ответственен за деубиквитинирование), Nm23 (компонент centrosомы) и т.д. (таблица 1, рисунки 2, 3).

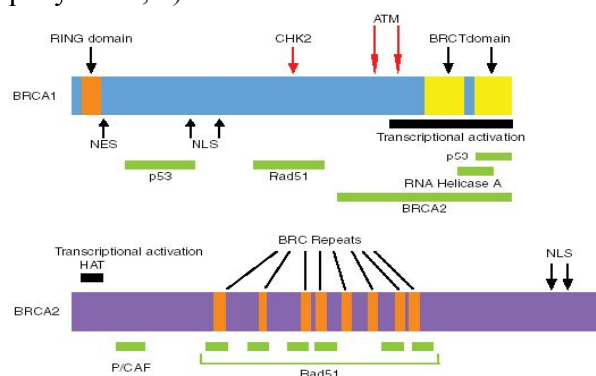


Рис. 1. Схематическая структура и особенности BRCA белков. BRCA1 содержит кольцевую область (ring domain) на N-конце, сигналы локализации ядра (NES), и два BRCT области на C-конце. Взаимодействующие белки показаны ниже (зеленые полосы). Участки, фосфорилируемые CHK2 или ATM также обозначены (красные стрелки). BRCA2 содержит восемь повторов BRC мотива (красные полосы). Rad51 непосредственно связывает шесть из восьми повторов BRC (зеленые полосы) [14].

Таблица 1
Белки, взаимодействующие с BRCA1

Репарация ДНК	ATM, CHK2, ATR, BRCA2, RAD51, RAD50/MRE11/NBS1, BASC, PCNA, H2AX, c-Abl
Транскрипция	RNA polymerase II holoenzyme (RNA helicase A, RPB2, RPB10 α), HDAC1, HDAC2, E2F, CBP/p300, SWI/SNF complex, CtIP, p53, androgen receptor, ATF1, STAT1, estrogen receptor α, c-Мус, ZBRK1
Клеточный цикл	RB, CDK2, p21, p27, BARD1
Другие	BAP1, BIP1, BRAP2, importin α

Начальное свидетельство о роли BRCA1 в репарации поврежденной ДНК было получено из наблюдения того, что BRCA1 гиперфосфорилируется в ответ на повреждение ДНК и перемещается к местам



репликации, отмеченных ядерным антигеном пролиферирующей клетки (PCNA) [15, 16]. В ответ на воздействие ионизирующей радиации BRCA1 связывается и фосфорилируется киназой гена ATM (Атаксии телеангиэктазии) [17, 18] (рис. 1). Главной мишенью для ATM фосфорилирования после воздействия ионизирующей радиации является остаток - Ser1387 BRCA1. В ответ на ультрафиолетовое излучение прежде всего фосфорилируется Ser1457 главным образом ATM-связанной киназой (ATR) [19]. Чекпоинт киназа 2, CHK2, контролирующая фазы G2/M клеточного цикла, фосфорилирует BRCA1 в положении Ser988 в ответ на воздействие ионизирующей радиации [20, 21] (рис. 1). Вероятно, что в гене BRCA1 существует несколько мест для фосфорилирования различными киназами в ответ на повреждение ДНК (рис. 2). Однако, как каждый тип фосфорилирования затрагивает функции BRCA1, остается неясным.

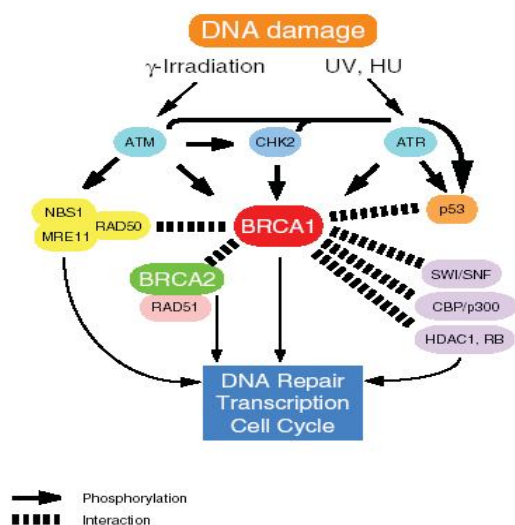


Рис. 2. Функции BRCA белков в ответ на повреждение ДНК. При повреждении ДНК BRCA белки взаимодействуют с многочисленными другими белками, запуская репарацию, транскрипцию ДНК и клеточный цикл [14].

Последовательные исследования продемонстрировали причастность BRCA1 и BRCA2 в комплексах, которые активируют репарацию двухцепочечных разрывов ДНК и инициируют гомологичную рекомбинацию, поддерживая геномную целостность в онкосупрессии. BRCA1 и BRCA2 соединяются с Rad51, образуя комп-

лексы [22, 23] (рис. 3). Rad51 покрывает единичную цепь ДНК, формируя ядерно-протеиновый филамент, который объединяется с гомологичным участком в двойной ДНК, потом активизирует обмен цепей ДНК, вызывая достраивание поврежденной цепи [24, 25]. Колокализация белков BRCA с Rad51 на участках рекомбинации и сайтах повреждения ДНК доказывают роль BRCA белков в обнаружении и репарации двухцепочечных разрывов ДНК [22] (рис. 3).

Другие исследования показали, что BRCA1 взаимодействует с Rad50, вместе с его партнерами Mre11 и NBS1 [26, 27]. BRCA1, очевидно, функционирует как регулятор комплекса Rad50-Mre11-NBS1 [28]. Mre11 кодирует деятельность нуклеазы, которая пересекает свободные концы двухцепочечного разрыва ДНК для образования ssDNA цепей [29]. BRCA1 связывает ДНК непосредственно и предотвращает эту деятельность Mre11, регулируя длину и постоянство образования ss-ДНК на участках повреждения ДНК [30] (рис. 3). Так как ss-ДНК является субстратом для репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, BRCA1 может играть существенную роль в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, инактивируя Mre11.

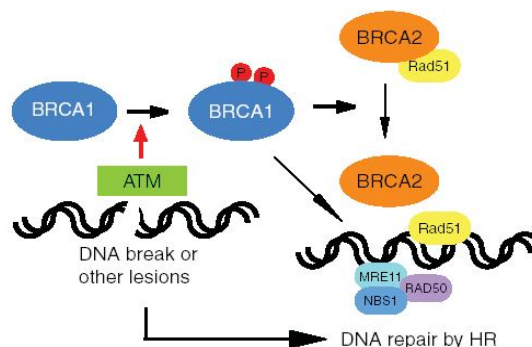


Рис. 3. Роль BRCA белков в восстановлении поврежденной ДНК. BRCA1 фосфорилируется ATM в ответ на двуниевые повреждения ДНК. Фосфорилированный ген BRCA1 активизирует ремонт ДНК через гомологичную рекомбинацию в сотрудничестве с BRCA2 и Rad51. BRCA1 также прикрепляет комплекс Rad50-Mre11-NBS к участкам повреждения ДНК [14].

Роли, играемые BRCA1 и BRCA2 в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации, отличаются. BRCA2 играет прямую роль. Пока-



зано, что BRCA2-дефицитные клетки более чувствительны к ионизирующей радиации, указывающей на дефект репарации ДНК, тогда как контроль клеточного цикла и апоптоза остаются интактными [31, 32]. Кроме того, BRCA2-дефицитные клетки накапливают хромосомные разрывы. Недавние исследования показали, что BRCA2 регулирует внутриклеточную локализацию и функцию Rad51 [33].

Роль в транскрипции

Транскрипционная функция BRCA1 заключается в его способности репрессировать одни сиквенс-специфические факторы транскрипции (Мус, E2F, рецептор эстрогенов и др.) и активировать другие (p53 и др.) и модулировать, таким образом, активность генов, регулируемых этими факторами. При генотоксических стрессах (γ-облучение и др.) транскрипционная функция BRCA1 направлена на индукцию остановки клеточного цикла по нескольким механизмам [13]. Так, она обеспечивает усиление активности p53; включение дублирующих, p53-независимых, путей активации некоторых p53-респонсивных генов (p21Waf1/Cip1, GADD45), вызывающих задержку соответственно в G1 и G2; подавление активности Мус, E2F и т.д. Одновременно активированный BRCA1, взаимодействуя с белками репарационных систем, стимулирует восстановление нормальной структуры ДНК. Рекрутируя комплексы Rad50/Mre11/NBS1, он стимулирует процессирование концов разорванной ДНК, подготавливая их либо для гомологичной рекомбинации, либо для воссоединения «конец в конец» - двух основных путей репарации двунитевых разрывов ДНК. Взаимодействуя с комплексом Rad51/BRCA2, он увеличивает эффективность процесса гомологичной рекомбинации ДНК (рис. 3). Связываясь с белками MSH2, MSH3, MSH6 и др., BRCA1 участвует, очевидно, также и в работе системы репарации неспаренных оснований (исправляет ошибки репликации ДНК и неправильную репарацию двунитевых разрывов ДНК) [34].

Помимо контроля повреждений ДНК и поддержания целостности генома, BRCA1 выполняет и ряд других функций. Так, он связывает рецептор эстрогенов и репрессирует его транскрипционную функцию, сдерживая, таким образом, избыточную пролиферацию клеток молочной железы и других эстроген-зависимых органов, в частности, при половом созревании и беременности. Кроме того, BRCA1, взаимодействуя с компонентами centrosом (Nm23 и др.), принимает участие в обеспечении правильной сегрегации хромосом во время митоза.

Исходя из столь многочисленных функций гена BRCA1, становятся понятными последствия его инактивации. В клетках с дефектным геном BRCA1 наблюдается сильная генетическая нестабильность, т.е. повышение частоты возникновения спонтанных или индуцированных мутагенами генетических изменений - генных мутаций, хромосомных транслокаций, анеуплоидии и т.д. Кроме того, прекращается сдерживание пролиферации эстроген-зависимых клеток, что и объясняет, очевидно, возникновение опухолей именно молочной железы и яичника.

Функции белка BRCA2 изучены хуже. Как и BRCA1, он обладает репарационными и транскрипционными активностями. Связывая Rad51 (гомолог бактериального белка RecA), BRCA2 увеличивает его способность катализировать рекомбинации ДНК, обеспечивающие репарацию двунитевых разрывов ДНК [35, 36]. Транскрипционная функция BRCA2 связана, очевидно, со способностью рекрутировать P/CAF (p300/CBP Associated Factors), ацетилирующие гистоны и ремоделирующие хроматин. Однако физиологические гены-мишени BRCA2 пока не идентифицированы. Тем не менее, о важности транскрипционной активности BRCA2 для его супрессорной функции может свидетельствовать тот факт, что обнаруживаемые в опухолях молочной железы мутации поражают именно транскрипционный домен. У мышей гомозиготный нокаут резко уменьшает жизнеспособность эмбрионов, а у выживших животных раз-



виваются злокачественные тимомы. На клеточном уровне инактивация BRCA2 приводит к гиперчувствительности к различным генотоксическим агентам (УФ- и γ -облучению, химическим мутагенам), повышению частоты встречаемости нерепарированных двунитевых разрывов ДНК и различных перестроек хромосом.

Механизмы специфического возникновения у пациентов с герминальными мутациями BRCA2 опухолей молочной железы, яичника и простаты пока не установлены.

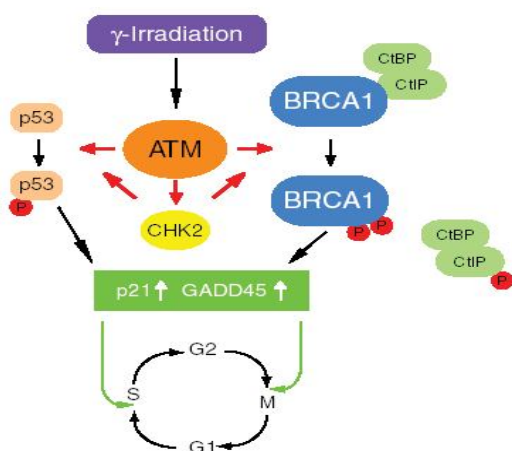


Рис. 4. Роль BRCA1 в транскрипционном регулировании при воздействии ионизирующей радиации (γ -irradiation). ATM активизирован ионизирующей радиацией и фосфорилирует CtIP для прерывания комплексов CtIP-CtBP-BRCA1. BRCA1 тогда высвобождается и активизирует p21 и GADD45. Активация чекпоинтов клеточного цикла вызывает остановку репликации для возможности репарации повреждения ДНК [14].

Ключевую роль в интеграции сигналов от поврежденной ДНК и их дальнейшей передаче к разнообразным эффекторам играют специфические протеинкиназы ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated), ATR (ATM Related), NBS1, CHK1 и CHK2 (чекпойнт-киназы 1, 2) [37-39]. Белок ATM, имеющий структурное сходство с фосфатидилинозит-3-киназой (PI3K), накапливается в местах повреждений и приобретает киназную активность, связывая фосфорилированные белки хроматина (H2AX и др.) и белки-сенсоры нарушений структуры ДНК. Причем, ATM активируется в ответ на возникновение двунитевых разрывов ДНК

(вызываются γ -облучением, ингибиторами топоизомераз и т.д.), тогда как другие нарушения структуры ДНК (например, сшивки оснований, вызываемые УФ-облучением или повреждения, индуцируемые алкилирующими соединениями) не активирует ATM. В этих случаях, как и при ингибировании синтеза ДНК, наблюдается функциональная активация гомолога ATM, белка ATR. Активированные формы ATM и ATR фосфорилируют ряд своих мишеней, в частности, p53, Mre11, NBS1, CHK1, CHK2 и BRCA1.

Причем для фосфорилирования CHK2 необходимо предварительное фосфорилирование белков комплекса Mre11/NBS1/Rad50, который, локализуясь в местах повреждений, рекрутирует к ним различные молекулы, в том числе CHK2, BRCA1, E2F и PCNA. Привлечение PCNA вызывает переключение с репликативного синтеза ДНК на репарационный и остановку клеточного цикла в S фазе; к блокированию входа и продвижения по S ведет и подавление функции E2F. Фосфорилированные чекпойнткиназы CHK1/2, в свою очередь, фосфорилируют и инактивируют белки семейства Cdc25, что вызывает подавление активности регулируемых ими циклинзависимых киназ и быструю остановку клеточного цикла в G1 (если Cdc25A не активирует Cdk2) или в G2 (когда Cdc25C не активирует Cdc2). Кроме того, CHK1 и CHK2 амплифицируют сигналы к p53 и BRCA1, что способствует длительной задержке в G1 или G2 и, кроме того, активизирует системы репарации ДНК.

Герминальные инактивирующие мутации обоих аллелей гена ATM вызывают атаксию-телангиэктазию (АТ) - тяжелое заболевание, характеризующееся нейродегенерацией, иммунодефицитом и повышенным риском возникновения новообразований. Примерно у 10% пациентов с АТ в молодом возрасте развиваются лимфоидные опухоли из Т- или В-клеток (лимфосаркомы, лимфогрануломатоз, различные формы лейкозов), а также рак молочной железы. Соматические гомозиготные мутации гена ATM характерны и для некоторых форм ненаследственных лимфолейкозов (Т-клеточного пролимфо-



цитарного лейкоза, В-клеточного хронического лимфолейкоза и др.). Гомозиготный нокаут гена ATM у мышей также значительно увеличивает вероятность развития лимфоидных неоплазий. У индивидуумов с герминальными мутациями только одного из двух аллелей гена ATM несколько повышена частота возникновения рака молочной железы. Онкогенный потенциал мутаций ATM связан, очевидно, с нарушениями реакций клетки на повреждения ДНК и возникающей в связи с этим генетической нестабильностью [37-39]. Так, после γ -облучения в клетках с дефектным ATM не происходит полноценной активации чекпойнтов и остановки клеточного цикла в G1, S или G2. Кроме того, в них блокирована активизация системы репарации двунитевых разрывов ДНК. В результате при инактивации ATM резко увеличивается вероятность размножения клеточных вариантов с различными генетическими нарушениями.

Различия в молекулярном патогенезе между BRCA-ассоциированными и наследственными опухолями молочной железы предполагают, что эти опухоли могут кардинальным образом различаться по фенотипическим и прогностическим признакам, а герминальные мутации BRCA можно рассматривать как молекулярно-генетические маркеры, имеющие прогностическое значение [13].

Что касается прогноза течения заболевания, то до недавнего времени считалось, что наследственный РМЖ характеризуется лучшей выявляемостью по сравнению со sporadическим РМЖ. Скорее всего, это обусловлено большей настороженностью по отношению к возникновению рака, как врачей, так и самих пациентов из онкологически отягощенных семей. Внедрение молекулярно-генетических методов дало возможность изучения выявляемости больных, классифицированных по генотипи-

ческим вариантам генов предрасположенности – BRCA1 и BRCA2.

Таким образом, наличие герминальных мутаций генов предрасположенности BRCA1 и BRCA2 у пациентов является фактором риска развития РМЖ, РЯ и других злокачественных новообразований.

Заключение

К настоящему времени идентифицировано несколько десятков генов, инактивация которых приводит к развитию новообразований. Большинство из них, регулируя клеточный цикл, апоптоз или репарацию ДНК, предотвращают накопление в организме клеток с генетическими и некоторыми другими аномалиями. Выявлены опухолевые супрессоры и с другими функциями, в частности, контролирующие морфогенетические реакции клетки и ангиогенез. Обнаруженные гены далеко не исчерпывают список существующих опухолевых супрессоров. Уже сейчас в хромосомах человека картировано более сотни участков, закономерно делетирующихся при различных новообразованиях и, следовательно, содержащих потенциальные опухолевые супрессоры. Их идентификация, вероятно, приведет к обнаружению и других путей подавления опухолевого роста. Причины, почему мутации в BRCA генах ведут к развитию раковых заболеваний молочной железы и яичников, не совсем ясны. Изучение частоты мутаций генов BRCA 1/2 и ATM у женщин с РМЖ и у здоровых женщин, точных молекулярных функций генов BRCA и ATM позволит улучшить наше понимание патогенетических механизмов как наследственного, так и sporadического РМЖ, а также позволит прогнозировать развитие и прогрессирование болезни, разработать методы скрининга женщин на предмет развития рака молочной железы, выработать тактику лечения.

Литература

1. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21 // *Science* 1990; 250: 1684–9.



2. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13 // *Science*. - 1994. - 265-2088-90.
3. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 // *Nature*. - 1995. - 378 - 789-92.
4. Rosen EM, Fan S, Pestell RG, Goldberg ID. BRCA1 gene in breast cancer // *J Cell Physiol*. - 2003. - 196 - 19-41.
5. Neuhausen SL, Marshall CJ. Loss of heterozygosity in familial tumors from three BRCA1-linked kindreds // *Cancer Res*. - 1994. - 54 - 6069-72.
6. Rahman N, Stratton MR. The genetics of breast cancer susceptibility // *Annu Rev Genet*. - 1998. - 32 - 95-121.
7. Ford D, Easton D, Bishop D et al. Consortium BCL. Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers // *Lancet*. - 1994. - 343 - 592-5.
8. Ford D, Easton D, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet*. - 1998. - 62 - 676-89.
9. Williams W, Anderson D. Genetic epidemiology of breast cancer, analysis of 200 Danish pedigrees // *Genet Epidemiol*. - 1984. - 1 - 7-20.
10. Couch F.J., et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer // *N. Engl. J. Med*. - 1997. - 336 - 1409-1415.
11. Sato T, Akiyama F, Sakamoto G et al. Accumulation of genetic alterations and progression of primary breast cancer // *Cancer Res*. - 1991. - 51 - 5-94.
12. Jensen R, Thompson M et al. BRCA1 is increased and exhibits properties of a granin // *Nat Genet*. - 1996. - 12 - 303-8.
13. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 // *Science*. - 1994. - 266 - 66-71.
14. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage // *Cancer Sci*. - 2004. - 95:11 - 866-873.
15. Scully R, Chen J, Ochs RL, et al. Dynamic changes of BRCA1 subnuclear location and phosphorylation state are initiated by DNA damage // *Cell* 1997; 90: 425-35.
16. Thomas JE, Smith M, Tonkinson JL, et al. Induction of phosphorylation on BRCA1 during the cell cycle and after DNA damage // *Cell Growth Differ*. - 1997; 8: 801-9.
17. Cortez D, Wang Y, Qin J, Elledge SJ. Requirement of ATM-dependent phosphorylation of brca1 in the DNA damage response to double-strand breaks. *Science* 1999; 286: 1162-6.
18. Gatei M, Scott SP, Filippovitch I, et al. Role for ATM in DNA damage-induced phosphorylation of BRCA1. *Cancer Res* 2000; 60: 3299-304.
19. Gatei M, Zhou BB, Hobson K, et al. Ataxia telangiectasia mutated (ATM) kinase and ATM and Rad3 related kinase mediate phosphorylation of Brca1 at distinct and overlapping sites. *In vivo* assessment using phospho-specific antibodies. *J Biol Chem* 2001; 276: 17276-80.
20. Chaturvedi P, Eng WK, Zhu Y, et al. Mammalian Chk2 is a downstream effector of the ATM-dependent DNA damage checkpoint pathway. *Oncogene* 1999; 8: 4047-54. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome // *Science*. - 1999; 286: 2528-31.
21. Scully R, Chen J, Plug A, et al. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells // *Cell*. - 1997; 88: 265-75.
22. Chen J, Silver DP, Walpita D, et al. Stable interaction between the products of the BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes in mitotic and meiotic cells // *Mol Cell*. - 1998; 2: 317-28.
23. Sung P. Catalysis of ATP-dependent homologous DNA pairing and strand exchange by yeast RAD51 protein // *Science*. - 1994; 265: 1241-3.
24. Baumann P, Benson FE, West SC. Human Rad51 protein promotes ATP-dependent homologous pairing and strand transfer reactions *in vitro* // *Cell*. - 1996; 87: 757-66.
25. Zhong Q, Chen CF, Li S, et al. Association of BRCA1 with the hRad50-hMre11-p95 complex and the DNA damage response // *Science*. - 1999; 285: 747-50.
26. Wang Y, Cortez D, Yazdi P, et al. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures // *Genes Dev*. - 2000; 14: 927-39.
27. Wu X, Petrini JH, Heine WF, et al. Independence of R/M/N focus formation and the presence of intact BRCA1 // *Science*. - 2000; 289: 11.



28. Haber JE. The many interfaces of Mre11. *Cell* 1998; 95: 583–6.
29. Paull TT, Cortez D, Bowers B, et al. Direct DNA binding by Brca1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6086–91.
30. Yu VP, Koehler M, Steinlein C, et al. Gross chromosomal rearrangements and genetic exchange between nonhomologous chromosomes following BRCA2 inactivation // *Genes Dev.* - 2000; 14: 1400–6.
31. Moynahan ME, Pierce AJ, Jasin M. BRCA2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks // *Mol Cell.* - 2001; 7: 263–72.
32. Davies AA, Masson JY, McIlwraith MJ, et al. Role of BRCA2 in control of the RAD51 recombination and DNA repair protein // *Mol Cell.* - 2001; 7: 273–82.
33. Scully R, Chen J, Plug A, et al. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells // *Cell.* - 1997. – 88- 265–75.
34. Davies AA, Masson JY, McIlwraith MJ, et al. Role of BRCA2 in control of the RAD51 recombination and DNA repair protein // *Mol Cell.* - 2001. – 7 - 273–82.
35. Venkitaraman AR. Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage // *J Cell Sci.* - 2001; 114: 3591–8.
36. Gatei M, Scott SP, Filippovitch I, et al. Role for ATM in DNA damage-induced phosphorylation of BRCA1 // *Cancer Res.* – 2000. – 60 - 3299–304.
37. Gatei M, Zhou BB, Hobson K, et al. Ataxia telangiectasia mutated (ATM) kinase and ATM and Rad3 related kinase mediate phosphorylation of Brca1 at distinct and overlapping sites. *In vivo* assessment using phospho-specific antibodies // *J Biol Chem.* – 2001. – 276 - 17276–80.
38. Chaturvedi P, Eng WK, Zhu Y, et al. Chk2 is a downstream effector of the ATM-dependent DNA damage checkpoint pathway // *Oncogene.* – 1999. – 18 - 4047–54.

Түйін

BRCA1 және BRCA2 – ісікті тежейтін гендер, олардың мутантты фенотиптері сүт бездері мен аналық бездері қатерлі ісігінің дамуына бейімді. Қарқынды зерттеулер BRCA ақуыздарының көптеген негізгі жасушалық үрдістерге қатысатындығын көрсетті. Екі ген де ДНҚ репарациясы мен ДНҚ зақымданғанда пайда болатын жауап кезіндегі транскрипциялық реттеуге қатысады. Жақында жүргізілген зерттеулердің нәтижесі BRCA ақуыздары хромосомалық тұрақтылықты сақтауға қажет, осылайша геномды зақымданулардан сақтайды деген болжамға келуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, алынған нәтижелер BRCA ДНҚ репарациясына, жасушалық цикл және апоптозға қатысатын кейбір гендерді реттейтінін көрсетеді. Осы функциялардың көбісі BRCA-мен өзара байланыста болатын, үлкен көлемдегі жасушалық ақуыздармен орындалады. BRCA ақуыздарының функциялары, сонымен қатар, белгілі бір фосфорлау үрдістерімен байланысты, бірақ молекулалық фосфорлаудың қандай жолы ісіктің дамуын тежейтін активтілікпен байланысты екенін анықтайтыны әлі белгісіз. Қорыта келгенде, BRCA гендеріндегі мутациялардың сүт безі мен аналық безінің қатерлі ісігінің дамуына әкелетін себептері түсініксіз. BRCA гендерінің нақты молекулалық функцияларын зерттеу тұқымқуалайтын және спорадикалық сүт безі қатерлі ісігінің патогенетикалық механизмдер ұғымын тереңірек түсінуге мүмкіндік береді.

Summary

BRCA1 and BRCA2 are tumor suppressor genes, the mutant phenotypes of which predispose to breast and ovarian cancers. Intensive research has shown that BRCA proteins are involved in a multitude of pivotal cellular processes. In particular, both genes contribute to DNA repair and transcriptional regulation in response to DNA damage. Recent studies suggest that BRCA proteins are required for maintenance of chromosomal stability, thereby protecting the genome from damage. New data also show that BRCA transcriptionally regulate some genes involved in DNA repair, the cell cycle, and apoptosis. Many of these functions are mediated by a large number of cellular proteins that interact with BRCA. The functions of BRCA proteins are also linked to distinct and specific phosphorylation events; however, the extent to which phosphorylation-activated molecular pathways contribute to tumor suppressor activity remains unclear. Finally, the reasons why mutations in BRCA genes lead to the development of breast and ovarian cancers are not clearly understood. Elucidation of the precise molecular functions of BRCA is expected to improve our understanding of hereditary as well as sporadic mammary carcinogenesis.