

Э. В. ДЯТЛОВИЦКАЯ, И. Б. СОРОКИНА, И. П. ГОРЬКОВА, В. М. ТРУСОВА,
член-корреспондент АН СССР Л. Д. БЕРГЕЛЬСОН

ЗАВИСИМОСТЬ ФОСФОЛИПИДНОГО СОСТАВА МИТОХОНДРИЙ И МИКРОСОМ КЛЕТОК ГЕПАТОМ ОТ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛИ

Как было показано в предыдущих сообщениях (¹⁻³), в митохондриях, микросомах, ядрах и плазматических мембранах клеток гепатом и некоторых других опухолей нарушено специфическое распределение фосфолипидов, характерное для субклеточных фракций нормальных тканей: в опухолевых клетках фосфолипидный состав всех органелл оказался выравненным и мало отличался от фосфолипидного состава целой клетки. Поскольку в регенерирующей печени крыс подобных отклонений от нормального распределения фосфолипидов между субклеточными фракциями не наблюдается (¹), это явление, очевидно, присуще не любым быстро пролиферирующим тканям, а только малигнизированным. Представляло интерес выяснить, зависит ли выравнивание фосфолипидного состава органелл от злокачественности опухоли. Для этого необходимо было сравнить опухоли, одинаковые по гистогенезу и отличающиеся по степени злокачественности. Подходящими для этой цели являются ряд гепатом мышей, полученных В. И. Гельштейн в Институте экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (⁴). В настоящей работе изучен фосфолипидный состав митохондрий и микросом двух гепатом этого ряда, а также нормальной печени мышей.

Объектом исследования служили ткань гепатомы 22 (18—20 день после перевивки), гепатомы 48 (85—90 день после перевивки) и нормальной печени мышей линии СЗНА весом 16—18 г. Митохондрии и микросомы выделяли из всех тканей методом дифференциального центрифугирования, как указано в (¹). Суспензии субклеточных фракций и гомогенаты тканей трижды экстрагировали смесью хлороформ : метанол (2 : 1). В объединенных экстрактах количество фосфолипидов определяли по содержанию фосфора (⁵). Для разделения фосфолипидов на индивидуальные фракции использовали двухмерную хроматографию в тонком слое силикагеля в системах хлороформ : метанол : вода (65 : 25 : 4, первое направление) и хлороформ : метанол : аммиак (14 : 6 : 1, второе направление). Количественное определение фосфолипидов проводили, как указано в (⁶).

Использованные в настоящей работе для изучения фосфолипидного состава субклеточных частиц гепатома 22 и гепатома 48, первично индуцированные *o*-аминоазотолуолом (⁴), отчетливо отличаются друг от друга по степени злокачественности. Отличия между ними проявляются в скорости роста (⁴), межклеточных контактах (⁷⁻¹⁰), физико-химическом состоянии клеточной поверхности (⁷⁻⁹) и в ряде морфологических (⁴), электронно-микроскопических (^{11, 12}), иммунологических (¹³) и биохимических (¹⁴) признаков. Так, гепатома 22 при подкожной перевивке появляется на 5—7 день, в то время как гепатома 48 имеет латентный период 1,5—2 месяца. Продолжительность жизни животных-опухоленосителей в первом случае около 1 месяца, а во втором — 1 год. Гепатома 22 морфологически представляет собой анапластическую карциному с солидным типом роста, в то время как гепатома 48 является трабекулярной гепатомой, клетки ко-

торой в значительно большей степени сохраняют особенности гепатоцитов. Все эти различия свидетельствуют о том, что гепатома 48, относящаяся к гепатомам с минимальными отклонениями, значительно менее злокачественна, чем гепатома 22.

Изучение фосфолипидного состава гепатом показало, что они по содержанию индивидуальных фосфолипидов довольно близки друг другу и отличаются от нормальной печени повышенным содержанием кислых фосфолипидов (в особенности фосфатидилсерина) и пониженным количеством лецитина (табл. 1). В то же время указанные гепатомы значительно различаются по фосфолипидному составу митохондрий и микросом.

Как видно из данных табл. 1, митохондрии и микросомы быстро растущей гепатомы 22 значительно отличаются по своему фосфолипидному составу от соответствующих субклеточных частиц нормальной печени. Так, в митохондриях гепатомы 22 найдены значительные количества сфингомиелина и фосфатидилсерина, отсутствующих в митохондриях нормальной печени; в микросомах этой гепатомы обнаружено 6,3% кардиолипина, который отсутствует в микросомах нормальной печени. По количеству фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина митохондрии и микросомы гепатомы 22 резко отличаются от соответствующих органелл нормальной печени. В то же время гепатома 48, т. е. гепатома с минимальными отклонениями, по фосфолипидному составу митохондрий и микросом намного ближе к нормальной печени (табл. 1). Правда, микросомы этой гепатомы также содержат кардиолипин, однако количество его (2,1%) в три раза меньше, чем в микросомах быстро растущей гепатомы 22. По содержанию фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина митохондрии и микросомы гепатомы 48 сравнительно мало отличаются от соответствующих органелл печени.

Отмеченные различия в субклеточном распределении индивидуальных фосфолипидов более наглядно выявляются при рассмотрении «факторов обогащения» (отношение содержания индивидуального фосфолипида в сумме фосфолипидов субклеточной фракции к его содержанию в сумме фосфолипидов целой клетки). Как видно из рис. 1, митохондрии и микросомы

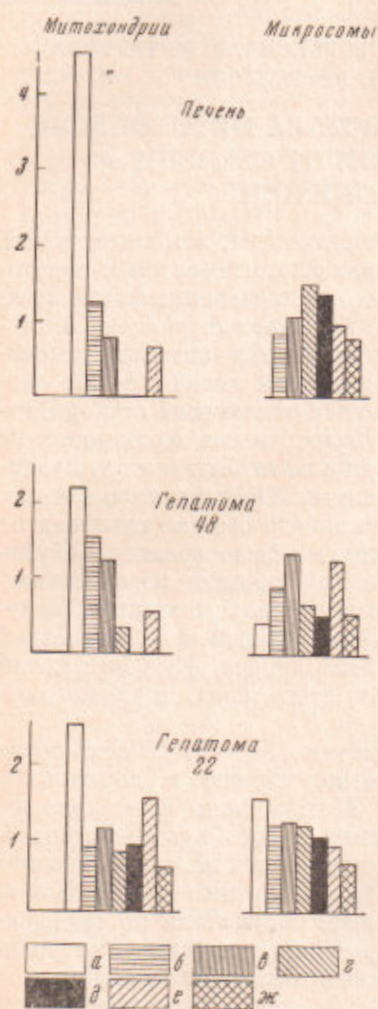


Рис. 1. «Факторы обогащения» индивидуальных фосфолипидов субклеточных частиц. а — кардиолипин, б — фосфатидилэтаноламин, в — фосфатидилхолин, г — сфингомиелин, д — фосфатидилсерин, е — фосфатидилинозит, ж — лизолецитин

нормальной печени по факторам обогащения существенно отличаются друг от друга, тогда как в гепатоме 22 они выравниваются и в большинстве случаев близки к единице, т. е. фосфолипидный состав митохондрий и микросом мало отличается от фосфолипидного состава гомогената. Факторы обогащения митохондрий и микросом гепатомы 48 занимают промежуточное положение и в целом значительно ближе к факторам обогащения субклеточных фракций печени. Таким образом, отмеченное нами ранее (^{2, 3}) яв-

Таблица 1

Фосфолипидный состав (Р, %) митохондрий, микросом и целых клеток гепатомы 22, гепатомы 48 и нормальной печени мышей линии СЗНА*

Фосфолипиды	Целые клетки			Митохондрии			Микросомы		
	печень	гепатома 48	гепатома 22	печень	гепатома 48	гепатома 22	печень	гепатома 48	гепатома 22
Кардиолипин	3,8	5,7	4,0	18,3	12,8	10,2	—	2,1	6,3
Фосфатидилэтаноламин	26,3	23,9	28,5	33,4	36,8	26,7	24,9	20,2	30,2
Фосфатидилхолин	54,7	41,8	38,2	43,9	43,5	37,4	58,0	56,0	39,5
Сфингомиелин	4,4	8,4	10,2	—	2,2	7,7	6,3	5,4	10,1
Фосфатидилсерин	2,1	9,5	9,2	—	—	6,4	2,9	4,5	7,1
Фосфатидилинозит	6,8	9,3	8,5	4,4	4,7	11,0	6,5	11,1	6,3
Лизолецитин	1,9	1,4	1,4	—	—	0,6	1,4	0,7	0,5

* Приведены средние значения из двух опытов (40—50 животных в каждом опыте). Отклонения от средних значений не превышают $\pm 0,6$.

ление выравнивания фосфолипидного состава различных мембран в опухолевой клетке прямо зависит от степени злокачественности опухоли.

Выражаем глубокую признательность В. И. Гельштейн за предоставление штаммов гепатом.

Институт химии природных соединений
Академии наук СССР
Москва

Поступило
2 XI 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Э. В. Дятловицкая, Т. И. Торховская и др., Биохимия, 34, 367 (1969).
² Э. В. Дятловицкая, Т. И. Торховская, Л. Д. Бергельсон, ДАН, 186, 948 (1969).
³ L. D. Bergelson, E. V. Dyatlovitskaya et al., Biochim. et biophys. acta, 210, 287 (1970).
⁴ В. И. Гельштейн, Цитология, 13, 3 (1971).
⁵ G. R. Bartlett, J. Biol. Chem., 234, 466 (1959).
⁶ Э. В. Дятловицкая, Т. И. Торховская, Л. Д. Бергельсон, Биохимия, 34, 177 (1969).
⁷ А. Г. Маленков, Е. А. Модянова, Цитология, 10, 1087 (1968).
⁸ А. Г. Маленков, Е. В. Штамм, Цитология, 7, 414 (1965).
⁹ Е. А. Модянова, Цитология, 12, 35 (1970).
¹⁰ Ю. С. Ченцов, Л. В. Ольшевская, Цитология, 8, 604 (1966).
¹¹ Э. И. Пылдвере, В. М. Бреслер, Цитология, 7, 372 (1965).
¹² Э. И. Пылдвере, В. М. Бреслер, Цитология, 8, 597 (1966).
¹³ V. I. Gelstein, N. I. Khramkova, Neoplasma, 12, 241 (1965).
¹⁴ В. М. Бреслер, В. И. Воробьев и др., Цитология, 8, 555 (1966).