

УДК 576.341.1

БИОХИМИЯ

В. Е. КАГАН, М. В. СИТКОВСКИЙ, В. С. ДАНИЛОВ, Ю. П. КОЗЛОВ

ОБРАЗОВАНИЕ ПЕРЕКИСЕЙ В ФОСФОЛИПИДАХ МЕМБРАННЫХ СТРУКТУР КЛЕТКИ И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА

(Представлено академиком С. Е. Севериным 2 V 1972)

Изменения свойств фосфолипидов (¹, ²) могут приводить как к структурным перестройкам мембранных образований, так, вследствие этого, и к изменению параметров метаболических процессов. Поэтому изучение механизмов и факторов, связанных с изменением свойств фосфолипидов, привлекает все большее внимание.

Ранее нами было показано (³), что в процессе злокачественного роста в липидной фазе тканей и клеточных органелл животных-опухоленосителей происходит накопление продуктов свободнорадикального окисления —

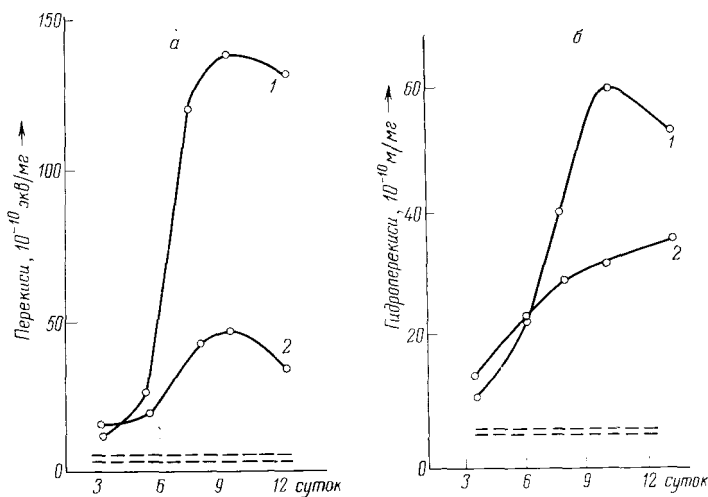


Рис. 1. Динамика накопления перекисей (а) и гидроперекисей (б) в фосфолипидах печени мышей с асцитной карциномой Эрлиха (а — иодометрическое титрование, б — полярография). 1 — кефалин; 2 — лецитин; пунктирные линии — контроль.

липоперекисей, протекающее на фоне увеличения ненасыщенности жирных кислот (⁴) и уменьшения антиокислительной активности липидов (⁵). В дальнейшем интересно было выяснить, в какой степени реакции перекисления затрагивают фосфолипидные компоненты. Поэтому нами была изучена динамика изменений содержания гидроперекисей в фосфолипидах печени в процессе злокачественного роста.

В работе использовались белые беспородные мыши весом 18–20 г, которым внутрибрюшинной инокуляцией трансплантировали взвесь клеток асцитной карциномы Эрлиха (10⁶ клеток), и крысы с трансплантированной солидной лимфосаркомой Плисса. Выделенные общие липиды (⁶) препаративно разделялись на фракции методом тонкослойной хроматографии (⁷). В целях предотвращения автоокисления липидов *in vitro* все операции

выделения и разделения липидов на фракции проводили в специальной герметической камере, заполненной инертным газом. Продукты перекисления определяли методом полярграфии со ртутно-капельным электродом в системе органических растворителей ⁽³⁾, который позволяет судить о качественной природе образующихся продуктов перекисления, и методом подометрии с амперометрической регистрацией точки эквивалентности двумя электродами ⁽⁸⁾, дающим общую характеристику перекисления.

На рис. 1а представлены данные амперометрического анализа содержания продуктов перекисления в фосфолипидах печени в процессе роста

Т а б л и ц а 1

Содержание гидроперекисей в кефалине и лецитине органелл печени на 9 сутки развития лимфосаркомы Плисса (10^{-9} мол. на 1 мг фосфолипидов)

Фосфолипиды	Ядра	Митохондрии	Микросомы	Лизосомы
Лецитин	$\frac{7,8}{10,3}$	$\frac{8,1}{50,9}$	$\frac{12,1}{25,9}$	$\frac{9,9}{21,8}$
Кефалин	$\frac{5,4}{30,1}$	$\frac{9,2}{20,6}$	$\frac{6,6}{38,5}$	$\frac{6,1}{20,1}$

П р и м е ч а н и е. Цифры над чертой — данные для нормы, под чертой — для опыта.

асцитной карциномы Эрлиха, а на рис. 1б — динамика накопления гидроперекисей в кефалине и лецитине печени тех же животных. Видно, что прирост гидроперекисей в кефалине больше, чем в лецитине, что может быть связано с более высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (в особенности пентеновых и гексеновых) во фракции кефалина ⁽⁹⁾. Таким образом, в процессе развития асцитного рака Эрлиха в фосфолипидах печени происходит резкое накопление про-

дуктов перекисления. При этом существенно, что максимальная скорость накопления продуктов перекисления совпадает во времени с периодом экспоненциального роста опухоли (6–8 сутки). К моменту гибели животных содержание липоперекисей в исследованных фосфолипидах во много раз превышает контрольные значения. Для того чтобы изучить, как происходит свободнорадикальное окисление фосфолипидов в мембранных образованиях, в кефалине и лецитине из органелл печени животных с трансплантированной лимфосаркомой Плисса методом полярграфии определяли количество гидроперекисей. Оказалось, что мембранные фосфолипиды всех органелл вовлекаются в свободнорадикальное окисление, однако интенсивность этого перекисления в различных органеллах неодинакова (табл. 1).

Рассмотрим теперь, как усиленное перекисление фосфолипидов может влиять на патогенез злокачественного роста. Накопление перекисленных продуктов свободнорадикального окисления в фосфолипидах органов животных-опухоленосителей может вызывать структурные нарушения в мембранных образованиях клетки. Такая перестройка мембран происходит, вероятно, вследствие «разрыхления» полярными перекисными группировками, образующимися в жирнокислотных остатках фосфолипидов, гидрофобного барьера мембран ⁽¹⁰⁾. Последствия «структурных поломок» в мембранных образованиях клетки становятся ясными из следующих данных. Нами обнаружено накопление перекисей липидов в митохондриях печени животных-опухоленосителей при злокачественном росте ⁽³⁾. Между тем известно, что перекиси жирных кислот разобщают окислительное фосфорилирование и вызывают набухание митохондрий ⁽¹¹⁾. Разобщение окислительного фосфорилирования сопровождается увеличением скорости потребления кислорода ⁽¹²⁾ и, в свою очередь, может приводить к интенсификации свободнорадикального окисления липидов и, следовательно, к накоплению липоперекисей. Таким образом, в процессе роста злокачественного новообразования в органах животного-опухоленосителя (точнее в митохондриях) функционирует цикл с обратной положительной связью между основными звеньями — степенью разобщения окислительного фос-

форилирования и степенью переокисленности фосфолипидов митохондрий. Результатом деятельности этого цикла является прогрессирующее накопление продуктов переокисления и перевод дыхания на свободный путь, т. е. снижение энерговооруженности организма-хозяина.

Установленное нами накопление липоперекисей в лизосомах ⁽¹³⁾ имеет своим следствием утечку литических ферментов ⁽¹⁴⁾, а следовательно, усиление процессов автолиза в тканях и накопление токсических продуктов. При этом весьма существенно, что липопереокисление в микросомах, происходящее при участии микросомальной цепи транспорта электронов, ингибирует систему окислительного гидроксилирования, предназначенную для детоксикации клеточных ядов ⁽¹⁵⁾.

Патогенетическое действие чрезмерного накопления липоперекисей может усиливаться также за счет непосредственного взаимодействия переокисленных фосфолипидов с «встроенными» в мембраны компонентами полиферментных комплексов и окисления сульфгидрильных групп ферментов до сульфонов, не способных реактивироваться. Итак, обнаруженные нарушения окислительного обмена фосфолипидов приводят к серьезным перебоям в функционировании внутриклеточных мембранных структур и могут быть ответственны за многие черты в механизмах патогенеза злокачественного роста.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

Поступило
2 V 1972

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ R. E. Anderson, *Nature*, **227**, 954 (1970). ² L. S. Milner, H. R. Kaback, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **65**, 683 (1970). ³ Ю. П. Козлов, В. С. Данилов и др., In: *First European Biophysics Congress*, Vienna, Austria, 1971, p. 499. ⁴ Е. А. Нейфах, В. З. Ланкин, *Биофизика*, **12**, 1085 (1971). ⁵ Ю. П. Козлов, Б. Н. Тарусов, *Биологические науки*, № 10, 44 (1967). ⁶ Y. Folch, M. Lees, G. H. Sloane-Stanley, *J. Biol. Chem.*, **226**, 497 (1957). ⁷ H. Wagner, L. Hörhammurg, P. Wolff, *Biochem. Zs.*, **334**, 175 (1961). ⁸ Е. А. Нейфах, В. Е. Каян, *Биохимия*, **34**, 511 (1969). ⁹ M. Pascaud, *Biochim. et biophys. acta*, **84**, 517 (1964). ¹⁰ L. A. Witting, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **42**, 908 (1965). ¹¹ A. L. Lehninger, L. F. Remmert, *J. Biol.*, **234**, 2459 (1959). ¹² A. K. Schneider, E. E. Smith, F. Hunter, *Biochemistry*, **3**, 1470 (1964). ¹³ В. С. Данилов, Ю. П. Козлов, Б. Н. Тарусов, *ДАН*, **190**, 1474 (1970). ¹⁴ E. D. Wills, A. E. Wilkinson, *Biochem. J.*, **99**, 657 (1966). ¹⁵ E. D. Wills, *Biochem. J.*, **113**, 315 (1969).