

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ТРАНСПОРТА ЭЛЕКТРОНОВ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ С УЧАСТИЕМ РЕДОКС-АКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ

Е. Н. ГОЛУБЕВА, Г. Г. МАРИНОВИЧ

In our investigations the production of reactive oxygen species (ROS) in human larynx carcinoma cells HEP-2 was observed. Mitochondria were established to be the main source of ROS in HEP-2 cells. ROS formation was caused by the forward electron transport in complex I. Supplement of physiological concentrations of ascorbic acid (AA) changed the direction of electron transfer in complex I of the mitochondrial respiratory chain. In presence of AA at physiological concentrations a decrease in ascorbate- and antimycin-induced ROS generation was also observed

Ключевые слова: митохондрии, электрон-транспортная цепь, редокс-активные молекулы

Митохондрии играют ключевую роль в метаболизме и биоэнергетике клетки. Во многих биомедицинских технологиях митохондрии рассматриваются в качестве основной мишени фармакологического действия. Перспективной является разработка препаратов, способных влиять на межмолекулярный перенос электронов в электрон-транспортной цепи митохондрий и, тем самым, осуществлять регуляцию функциональной активности митохондрий. Настоящее исследование посвящено изучению механизмов физико-химической регуляции митохондриального транспорта электронов в опухолевых клетках карциномы гортани человека линии HEP-2 с участием редокс-активных молекул.

В работе использовались клетки карциномы гортани человека линии HEP-2. Культуры клеток линии HEP-2 были приобретены в Институте эпидемиологии и микробиологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь. При выполнении работы использован комплекс флуоресцентных, микроскопических и биохимических методов анализа.

В результате исследований показано, что в клетках карциномы гортани человека линии HEP-2 наблюдается генерация активных форм кислорода (АФК). Показано, что основным источником АФК в клетках карциномы гортани человека линии HEP-2 являются митохондрии. Механизм образования АФК обусловлен прямым переносом электронов в электрон-транспортной цепи митохондрий. Установлено, что генерация АФК в митохондриях клеток линии HEP-2 происходит в результате образования супероксидных анион-радикалов с участием комплексов I и III электрон-транспортной цепи митохондрий; скорость антимицин- и ротенон-индуцированной генерации АФК увеличивается при увеличении концентрации указанных ингибиторов. Установлено, что в присутствии физиологических концентраций аскорбиновой кислоты в суспензии клеток HEP-2 происходит изменение направления переноса электронов в комплексе I электрон-транспортной цепи митохондрий. Ротенон ингибирует образование АФК в клетках HEP-2. Аскорбиновая кислота и антимицин А усиливают образование АФК в клетках карциномы гортани человека линии HEP-2. В присутствии физиологических концентраций аскорбиновой кислоты наблюдается уменьшение аскорбат- и ротенон-индуцированной генерации АФК. Показано, что аскорбиновая кислота индуцирует высвобождение ионов кальция из митохондрий опухолевых клеток. Аскорбиновая кислота приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ионов H^+ . Величина внутриклеточного pH зависит от концентрации аскорбиновой кислоты. Установлено, что аскорбиновая кислота усиливает генерацию АФК комплексом III дыхательной цепи митохондрий. Усиление образования АФК в митохондриях активирует высвобождение ионов кальция в цитозоль клеток HEP-2 вероятно в результате открытия пор высокой проводимости. Открытие пор высокой проводимости сопровождается деполяризацией внутренней мембраны митохон-

дрий и приводит к освобождению цитохрома с и апоптоз-индуцирующего фактора АIF, что является начальной стадией апоптоза. Таким образом, аскорбиновая кислота, способная регулировать одновременно кислотнo-основное и окислительно-восстановительное состояние опухолевых клеток, может служить прототипом для создания новых противоопухолевых агентов бинарного действия.