

Литература

1. Панасенко, О.М. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах / О.М. Панасенко, И.В. Горудко, А.В. Соколов // Успехи биологической химии. – 2013. – Т. 53. – С. 195-244.
2. Hypochlorous acid-induced oxidative damage of human red blood cells: effects of *tert*-butyl hydroperoxide and nitrite on the HOCl reaction with erythrocytes / I.B. Zavodnik [et al.] // Bioelectrochemistry. – 2002. – Vol. 58, № 2. – P. 127-135.
3. Ванин, А.Ф. Динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами: физикохимия, биология, медицины / А.Ф. Ванин. – Москва: Ин-т комп. исследований, 2015. – 219 с.
4. Шамова, Е.В. Регуляция функциональных и механических свойств тромбоцитов и эритроцитов донорами монооксида азота / Е.В. Шамова [и др.] // Биофизика. – 2011. – Т. 56, вып. 2. – С. 265-271.

О РОЛИ ФАЗОВЫХ СТРУКТУРНЫХ ПЕРЕСТРОЕК В ФОСФОЛИПИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КАНЦЕРОГЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Киселев П.А.

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Гипотеза о существовании генерализованного механизма регуляции в биологических мембранах была высказана С.В. Коневым в 1965 году и получила дальнейшее развитие и экспериментальное подтверждение в ряде последующих работ его и его учеников. Основные ее положения, связанные с функциональной значимостью, обусловленных этим процессов, представлены в монографии С.В. Конева «Структурная лабильность биологических мембран и регуляторные процессы», вышедшей в издательстве «Наука и техника» в 1987 году. Очевидно, что выдвинутая концепция существенно дополняет существовавшие к тому времени представления о регуляции мембран. Она носит универсальный характер и ее можно использовать для описания поведения всех мыслимых клеточных процессов. Вместе с тем, приложение общего подхода к конкретной ситуации часто приводит к выявлению ряда нюансов, которые важны при направленной регуляции функциональной активности. Такой ситуацией, на наш взгляд,

являются канцерогенные процессы и возможность их фосфолипидной регуляции. Последнее и стало продолжительным интересом и приложением сил автора данного доклада.

Сразу оговоримся, что работа выполнялась как у нас в стране, так и в ряде известных зарубежных центров, таких как Институт биофизической химии общества М. Планка, Центр молекулярной медицины им. М. Дельбрюка (известного еще и тем, что в его становлении самое активное участие принимал Тимофеев-Рессовский), Университет им. Гумбольдта при участии ученых не только Германии, но и Финляндии, США, Австралии.

Очень упрощая, можно сказать, что возникновение злокачественного новообразования определяется результатом противостояния протоонкогенов и генов супрессоров. Нарушения этого баланса возможны как под влиянием факторов внешней среды, так и в связи с геномной нестабильностью. На данный момент известен ряд факторов, способствующих канцерогенезу, условно разделенных на три группы, имеющих химическую, физическую или биологическую природу. Вместе с тем, несмотря на значительный прогресс в этой области на протяжении XX века и до настоящего времени многие аспекты проблемы остаются неясными. В частности, речь идет о пусковых механизмах патологического процесса. Согласно данным ряда исследователей одним из пусковых механизмов последующего изменения генетического аппарата и нарушений регуляции митотического цикла клетки может быть первичное изменение свойств цитоплазматической мембраны под влиянием канцерогенных углеводов или онкогенных вирусов. Действительно, нарушенное поведение опухолевых клеток как в зеркале отражается в измененных клеточных мембранах. Как оказалось, опухолевые клетки имеют больший отрицательный заряд по сравнению с нормальными клетками. Наконец, одним из заключительных этапов канцерогенеза является метастазирование опухолевых клеток, обусловленное нарушением их цитоскелета и, соответственно, межклеточного взаимодействия, инвазивностью, способностью предварительного формирования в отдаленных органах «ниш» для опухолевых клеток за счет продукции цитокинов и хемокинов. Известно, что наряду с нейраминовой кислотой отрицательный заряд клетке придают фосфолипиды (ФЛ) и потому могут выступать в качестве регуляторов патологического процесса. Еще одним и не менее важным компонентом являются белки. Не вызывает сомнения, что белки и липиды созданы для нормального функционирования клетки и организма, в целом. В частности, это свойственно монооксигеназной ферментной системе, основная функция которой заключается в первичной трансформации ксенобиоти-

ков с целью их последующего вывода из организма, например, полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), относящихся к наиболее опасным экотоксикантам. Однако для проявления своего канцерогенного эффекта ПАУ нуждаются в метаболической активации, которая осуществляется той же монооксигеназной системой.

Поэтому основное внимание в настоящей работе было посвящено блоку –липидным, белок-белковым и липид-липидным взаимодействиям в биологических мембранах, включающих белки, участвующие в канцерогенезе. Для характеристики кооперативных перестроек были созданы везикулярные системы на базе цитохрома P450 (цит450) и различных типов природных и синтетических ФЛ, а их анализ проводился методами разностной сканирующей микрокалориметрии, ЭПР, флуоресценции (ФЛУ) и анизотропии флуоресценции (АФЛУ) в стационарном и кинетических режимах.

В частности, для исследования специфичности взаимодействия цит450 с различными типами ФЛ в настоящей работе в качестве зондов были синтезированы и использованы пирен- и броммеченые производные липидов. Последние по своим геометрическим параметрам практически не отличаются от соответствующих ФЛ, несущих ненасыщенные жирнокислотные остатки, и являющихся основными липидными компонентами биомембран. Наличие атомов брома обеспечивает динамическое тушение белковой ФЛУ за счет столкновения с флуорофором, находящемся в возбужденном состоянии, что позволяет оценить распределение фосфолипидных молекул вблизи поверхности белка. Поскольку «общемембранные события разыгрываются на фоне и даже при прямом участии постоянно протекающих динамических процессов внутри общей конструкции» (С.В. Конев), потому одним из этапов стало определение роли ФЛ составляющей во вращательной диффузии цитP450, которую характеризовали путем измерения параметров затухания АФЛУ конъюгата белка с дийодфлуоресцеином.

Базовыми субстратами для оценки влияния фосфолипидов на процесс канцерогенной активации стали бенз(а)пирен, (-)- и (+)-trans-7,8-дигидрокси-7,8-дигидро-бенз(а)пирен ((-)- и (+)-7,8-диол), 17 β -эстрадиол и эстрон.

Анализ полученных результатов позволяет утверждать, что все положения концепции академика С.В. Конева о роли метастабильного состояния биологических мембран в регуляции клеточных процессов находят полное подтверждение в случае фосфолипидной регуляции канцерогенеза и могут быть основой для поиска высокоэффективных и

высокоспецифичных веществ для профилактики патологии, в т.ч.с учетом генетических особенностей отдельных индивидуумов.

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ γ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЛИПОСОМАХ, СФОРМИРОВАННЫХ ИЗ ПРИРОДНЫХ ЛИПИДОВ

Климович М.А.¹, Парамонов Д.В.², Трофимов В.И.², Шишкина Л.Н.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, г. Москва, ² Научно-технический центр «Лекбиотех», г. Москва

Общепризнанной является роль клеточных мембран в регуляции метаболизма. Состав мембран определяет её структуру и соответственно функцию. Одним из основных структурных компонентов мембран являются фосфолипиды, имеющие в своём составе жирные кислоты, в том числе ненасыщенные. Поэтому клеточные мембраны являются основными мишенями действия низкоинтенсивных ионизирующих излучений. Однако биологические мембраны клеток имеют сложноорганизованную многокомпонентную структуру и для выявления вклада её липидной компоненты в формировании радиобиологических эффектов нами были использованы водные дисперсии липосом, которые являются удобными модельными системами.

Механизм радиационно-химического повреждения биологических мембран является предметом многих исследований. Многостадийные процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), индуцированные активными формами кислорода (АФК), имеют цепной характер с вырожденным разветвлением, одним из конечных продуктов которого являются продукты, реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты). Последовательность процессов ПОЛ выглядит следующим образом: нативные липиды (ЛН)→рост содержания диеновых конъюгатов (ДК) и кетодиенов (КД)→пероксиды (ROOH)→ТБК-АП.

Целью данной работы являлось изучение влияния физико-химических характеристик интактных липосом на их радиационные эффекты.

Источниками природных липидов для формирования липосом являлись липиды печени и головного мозга самок половозрелых беспородных мышей. Физико-химические характеристики липидов печени (П) и головного мозга (М) животных модифицировали проведением экспериментов в