

УДК 576.311.32 + 57.  
©Коллектив авторов

## **СОСТОЯНИЯ ЦИТОСКЕЛЕТА: СВЯЗЬ С “КИСЛОРОДНО-ПЕРЕКИСНЫМИ” ЭФФЕКТАМИ В НОРМЕ, ПРИ КЛЕТОЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ И АПОПТОЗЕ**

*Б.Н. Лю, С.Б. Исмаилов\*, М.Б. Лю*

Научный центр противoinфекционных препаратов, Алматы, Казахстан, 050008,  
г. Алматы, ул. Ауэзова 84; тел.: +7-3272-469571; факс: +7-3272-700869;  
эл. почта: sanzhar73@mail.ru

Элементы цитоскелета, особенно система микротрубочек, ответственны за образование опорной системы клетки, создание глобальной пространственной организации и порядка в ней, в том числе за эффективность транспортных процессов. По микротрубочкам перемещаются прикрепленные к ним митохондрии, пероксисомы, микросомы, лизосомы, аппарат Гольджи, “пузырьковые” структуры, некоторые ферменты, адгезивные молекулы и, предположительно, O<sub>2</sub>-депонирующие соединения. При дезорганизации по тем или иным причинам микрофиламентов и микротрубочек митохондрии, как основные потребители внутриклеточного O<sub>2</sub>, лишаются бесперебойной “адресной” доставки к ним субстратов окисления и O<sub>2</sub>, а также необходимых для их биогенеза компонентов, что может быть одним из значимых факторов недостаточности митохондриального дыхания, возникновения и/или усиления в клетках гипероксии и окислительного стресса. С ними ассоциируются кислородно-перекисные эффекты при окислительном митогенезе нормальных клеток, при некоторых клеточных патологиях, в частности, канцерогенезе, а также при апоптозе. Для опухолевых клеток апоптогенными являются как стабилизирующие, так и дезорганизующие микротрубочки агенты. Последние, в отличие от антиоксидантных и прооксидантных факторов, приводящих в указанных клетках к двум разным апоптозным уровням окислительного стресса, могут быть причастны к такому “парадоксальному” проявлению лишь косвенно, через изменение структуры цитоскелета и соответственно скорости утилизации O<sub>2</sub> митохондриями.

**Ключевые слова:** цитоскелет, микротрубочки, митохондрии, окислительный стресс, пролиферация, канцерогенез, апоптоз.

### **1. НЕКОТОРЫЕ ИСХОДНЫЕ ФАКТЫ И ПОЛОЖЕНИЯ.**

Цитоскелет как совокупность всех фибриллярных компонентов клетки важен для создания внутри нее глобального пространственного порядка. Элементы цитоскелета, особенно микротрубочки как достаточно жесткие структуры, ответственны не только за пространственную организацию и образование опорной системы клетки, но и за эффективность в ней транспортных процессов. Механизм транспорта молекулярных “грузов” к определенным местам их доставки в цитоплазме включает участвующие в организации цитоскелета “моторные” белки: миозин и актин, динеин и кинезин – механоферменты (АТФазы). По некоторым

\* - адресат для переписки

## РОЛЬ ЦИТОСКЕЛЕТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

данным [1], существуют 5 “двигателей” клеточных макромолекул и структур, которые появились в эволюции у примитивных эукариот. Грибы, паразиты, растения и животные различаются по набору моторных инструментов для своих моторных систем. Например, в аксонах дрозофилы таковыми являются кинезин-1 и динеин [2].

Цитоплазматические структуры (микросомы, митохондрии, пероксисомы, лизосомы, аппарат Гольджи) и внутриклеточные соединения в норме располагаются (прикрепляются) и направленно передвигаются вдоль микротрубочек и актиновых филаментов. Так, роль этих элементов цитоскелета в движении митохондрий четко показана в аксонах и дендритах культивированных нейронов гиппокампа, выделенных из плода крысы [3]. Нокодазол, разрушая сеть микротрубочек, останавливал движение по ним митохондрий. Цитохалазин D, индуцирующий агрегацию актиновых филаментов, прекращал движение большей части митохондрий, а деполимеризующий филаменты актина латрункулин В не влиял на их подвижность. Считают, что актин принимает участие не только в двигательной реакции, но также и в координации обменных процессов клетки. В частности, F-актин комплексируется с гликолитическими ферментами, и активность некоторых из них в результате такого взаимодействия меняется [4]. Интересные “детали” двунаправленного транспорта митохондрий при помощи двигательных белков, перемещающихся вдоль антипараллельных микротрубочек приведены в работе [5] на примере дендритов культивируемых нейронов. Высокая мобильность митохондрий позволяет им транспортироваться в специализированные клеточные места. А сам транспорт, происходящий путем взаимодействия с рядом цитоскелетных протеинов, может влиять на форму и функции митохондрий. Все очевиднее становится, что эти органеллы используют цитоскелетные белки как дорожки (рельсовые пути) для своего передвижения, однако морфология и функции митохондрий регулируются цитоскелетом через большей частью неохарактеризованные пути [6].

Интересное развитие эта тема получила в работах Кулика и соавторов [7, 8]. Ими показано, что доля подвижных митохондрий, время и скорость их движения вдоль микротрубочек существенно зависели от состояния актиновых микрофиламентов. При деполимеризации последних латранкулином В показатели подвижности митохондрий увеличиваются. Напротив, стимуляция полимеризации актина, связывающего митохондрии, подавляет их движение. Таким свойством обладает, в частности, белок mDia1 – мишень малой GTPазы RhoA и передатчик сигнала лизофосфатидной кислоты. Последняя осуществляет регулируемый переход митохондрий из подвижного состояния в стационарное. Рассматриваемый механизм имеет, на наш взгляд, более глубокий биохимический смысл, какое-то принципиально важное предназначение, чем просто изменение скоростных и временных показателей движения митохондрий.

Взаимодействие эндоплазматического ретикулума с микротрубочками способствует образованию мембраносвязанных полирибосом и транспорту к последним мРНК, поскольку разрушение микротрубочек приводит к исчезновению мРНК из указанных рибосом [9]. Механоферменты связываются с мембраной органеллы, а их АТФазные “головки” взаимодействуют со стационарной микротрубочкой, что в присутствии АТФ вызывает скольжение по ней органеллы как по рельсу [10]. Новые данные о механизмах движения клеточных органелл при участии микротрубочек и моторных белков освещены и в ряде других работ [1, 11, 12].

На элементах цитоскелета могут локализоваться и передвигаться, как и некоторые внутриклеточные ферменты и адгезивные молекулы [13], различные “пузырьковые” структуры. В частности, обзор [14] посвящен домену VHS – “носильщику” на линиях пузырьков. Этот домен из 140 аминокислотных остатков, содержащийся на N-конце по меньшей мере 60 белков, играет роль в мембранном адресовании и узнавании “груза” при переносе пузырьков. VHS образован

правосторонней сверхспиралью из 8 спиралей с заряженными участками на поверхности, вовлеченными, по-видимому, в белок-белковое узнавание и сближение. Показано, что микротрубочковый цитоскелет необходим для опосредуемой инсулином транслокации пузырьков переносчика GLUT4 глюкозы, которые в базальных условиях ассоциированы с полимеризованными микротрубочками [15]. Пузырьки плазмалеммы (кавеолы) перемещаются в клетках СНО от плазматической мембраны во внутрь их со скоростью 0,3-2 мкм/сек. Это движение прерывается после деполимеризации микротрубочек нокодазолом. При этом формируется примерно в 20 раз больше кавеол [16].

В аспекте обсуждаемой темы следует отметить работу [17], в которой изучали роль различных элементов цитоскелета в локализации митохондрий и регуляции дыхательной функции клетки *in vivo*. Анализ различий между зависимым от экзогенного ADP дыханием изолированных митохондрий *in vitro* и митохондрий в кардиомиоцитах *in situ* показал важную роль структурных факторов внутриклеточного расположения митохондрий в мышечных клетках и значение этих факторов в контроле над проницаемостью наружных мембран митохондрий. При протеолитической обработке дыхательный коэффициент митохондрий снижается из-за нарушения их расположения между саркомерами. В этом случае микроскопия выявила нарушения в строении микротрубочек и некоторых других структурных элементов. В связи с приведенными фактами авторы данного исследования [17] развили мысль о новом направлении в науке – структурной биоэнергетике.

Можно предположить, что по элементам цитоскелета способны передвигаться также O<sub>2</sub>-депонирующие и O<sub>2</sub>-транспортирующие соединения и структуры. В отношении последних пока нет ясности, но таковыми в принципе могут быть, например, каротиноиды и ретиноиды и даже просто микропузырьки, образованные молекулами O<sub>2</sub>. Нетрудно представить себе, какие негативные изменения в биоэнергетике будут вызваны в случае дезорганизации элементов цитоскелета, в частности микротрубочек. Упорядоченные до этого локализация на них и движение по ним митохондрий нарушит адресную доставку к последним субстратов окисления и поступившего в клетку O<sub>2</sub>, до 95-99% которого, как известно, в норме утилизируется именно митохондриями. Речь идет, таким образом, о нормальной организации поточной работы в клетке, когда необходимость фиксированного расположения цитоплазматических структур и транспортных коммуникаций к ним очевидна; иначе, т.е. в случае произвольной локализации в пространстве и пребывания в состоянии броуновского движения, системность и согласованность их действий будут затруднены, неизбежными станут всевозможные диспропорции в протекании множества процессов во времени и пространстве. Более того, некоторые из специфических функций могут оказаться в этих условиях практически нереализуемыми.

Одним из серьезных негативных последствий дезорганизации цитоскелета (сети микрофиламентов и микротрубочек) в клетках животных и человека представляется очевидное возрастание внутриклеточного значения рO<sub>2</sub> вследствие заметного ослабления утилизации поступившего в клетку O<sub>2</sub>. Это положение верно при условии отсутствия каких-либо сильных ограничений на поступление O<sub>2</sub> в клетку.

Здесь необходимо обратить внимание на другое наше весьма существенное положение, суть которого состоит в следующем [18]. Обычно влияние митохондрий на внутриклеточные процессы связывают, главным образом, с продукцией АТФ в ходе реализации в них окислительного фосфорилирования. Однако анализ многочисленных современных исследований показывает, что воздействие митохондрий на многие процессы может вызываться и опосредованно самой их способностью просто быть основным потребителем поступившего в клетку O<sub>2</sub>. В этом смысле митохондрии выполняют антикислородную функцию, так как свободный избыточный O<sub>2</sub> оказывает, как известно, негативное действие

## РОЛЬ ЦИТОСКЕЛЕТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

на многоклеточные организмы. Данная функция митохондрий позволяет поддерживать в норме низкие, но достаточные для дыхания и энергообеспечения значения  $pO_2$  и, следовательно, непосредственно связанные с ними уровни активных форм кислорода и азота (АФК, АФА) и перекисных продуктов.

Следуя указанной логике, можно представить, что изменение мощности “митохондриальной базы” (количества, качества и активности митохондрий), как бы оно ни происходило, служит фактически способом регулирования кислородно-перекисного состояния и зависимых от него сигнальных путей, влияющих на ход всех фундаментальных клеточных процессов. В такой постановке этот, с нашей точки зрения, принципиально важный регуляторный канал до сих пор не являлся предметом должного исследования и обсуждения в научной литературе. По-видимому, происходящие при этом “кислородно-перекисные” сдвиги как, на первый взгляд, побочные и малозначащие не оказались привлекательными, в частности, для биоэнергетиков, биокибернетиков и специалистов в области физико-химической биологии клетки.

АФК, АФА и некоторые продукты пероксидации, как теперь достоверно известно [19-21 и др.], являясь сигнальными молекулами, прямо или опосредованно влияют на активность ряда факторов транскрипции и белков-ферментов, модификацию экспрессии многих генов, с чем связано изменение спектра экспрессируемых инициаторных и эффекторных ферментов. Другими словами, в клетках возникает или же усиливается уже имевший в них место окислительный стресс, который приводит к устойчивому нарушению многих синтетических и регуляторных процессов. Набор таких нарушений достаточно характерен для старения, возрастных болезней, канцерогенеза и ряда других клеточно-патологических проявлений, обусловленных действием “кислородно-перекисного” механизма. В некоторых случаях указанные изменения в ходе эволюции адаптированы и запрограммированы для реализации необходимых в норме позитивных функций, например апоптоза [22-24].

Названные выше эффекты будут происходить в разных типах клеток, очевидно, с различной интенсивностью. К такому выводу приводят данные о разнообразии митохондрий: в клетках разных тканей они различаются количеством, размерами, химическим составом, экспрессией разных изоформ ферментов, в частности, цитохром *c*-оксидазы, АТФ-синтетазы и митохондриального комплекса I, а также специфичностью происходящего в них окислительного фосфорилирования [25]. Поэтому степень снижения утилизации  $O_2$  митохондриями и, как следствие, уровни гипероксии и связанные с ней последствия в разных типах клеток будут зависимыми не только от степени дезорганизации сети микротрубочек, но и от указанных количественно-качественных параметров самих митохондрий. В таком случае чувствительность разнотипных клеток к тем или иным изменениям, в том числе негативным, при дестабилизации микротрубочек может и должна заметно определяться результатами функционирования в них конкретных, “безадресных” теперь митохондрий. Это, прежде всего, количество вынужденно недопотребляемого  $O_2$  в единицу времени – естественная в данных условиях причина, приводящая к внутриклеточным гипероксии и окислительному стрессу.

Представляется уместным и важным здесь сослаться и на оригинальную работу по удалению цитоскелетных филаментов и митохондрий в живых клетках с помощью фемтосекундного лазерного наноножа. Селективное удаление суб-микрометровых регионов цитоскелета и отдельных митохондрий проводили сжатым фокусированием лазерных импульсов малой скорострельности и с низкой энергией без изменения соседствующих структур или нарушения жизнеспособности клеток. Применение этой техники наноединиц позволяет проводить неинвазивные манипуляции со структурой живых клеток с разрешением несколько сотен миллимикрон. Используя указанный подход, авторы данной работы [26] показали, что “митохондрии – структурно независимые

функциональные единицы, и они не формируют непрерывную сеть как было показано несколькими последними работами”.

Указанная выше связь клеточного дыхания с состоянием цитоскелета носит, по всей вероятности, всеобщий, универсальный характер, так как касается не только животных клеток, но и растительных, хотя и с разными последствиями для них. Например, показано влияние ингибиторов полимеризации микротрубочек и микрофиламентов на общее дыхание и его составляющие у листьев проростков озимой пшеницы на фоне их холодового закаливания. В связи с этим обсуждают зависимость функционирования электрон-транспортной цепи митохондрий от состояния белков цитоскелета [27].

Для дальнейшего изложения материалов данной работы нам необходимо рассмотреть на выдвинутые одним из нас следующие представления. В ходе эволюции в клетках, в порядке адаптации к постепенно возраставшему в земной атмосфере содержанию  $O_2$ , могла как-то закрепиться последовательность “специализированных” диапазонов дисбалансов  $\Delta$ (ПО-АО) между их прооксидантными (ПО) и антиоксидантными (АО) составляющими. С каждым из них связана возможность и даже необходимость реализации определенного комплекса биохимических процессов. В частности, для постнатального периода онтогенеза указана возможность градации дисбалансов  $\Delta$ (ПО-АО) с выделением при этом, по меньшей мере, следующих условных диапазонов их значений, которым соответствуют и/или от которых зависит конкретное состояние клетки. В пределах дисбалансов  $\Delta_{П}$ (ПО-АО) и  $\Delta_{К}$ (ПО-АО) реализуются соответственно пролиферация (окислительный митогенез нормальной неопухоловой клетки) и канцерогенез; при дисбалансе  $\Delta_{П}$ (ПО-АО) происходит цитолиз клетки, а в диапазоне дисбалансов  $\Delta_{A1}$ (ПО-АО) и  $\Delta_{A2}$ (ПО-АО) – апоптозы соответственно типа A1 и A2. В сокращенном обозначении указанные “специализированные” дисбалансы располагаются в последовательности:

$$\Delta_{П} < \Delta_{A1} < \Delta_{К} < \Delta_{A2} < \Delta_{Ц} \quad (1)$$

Старение клеток происходит, вероятнее всего, в диапазоне дисбалансов  $\Delta_{С}$ (ПО-АО), который расположен между дисбалансами  $\Delta_{П}$  и  $\Delta_{A1}$ . Тогда, после дополнения, последовательность (1) примет вид:

$$\Delta_{П} < \Delta_{С} < \Delta_{A1} < \Delta_{К} < \Delta_{A2} < \Delta_{Ц} \quad (2)$$

В обоснование и с учетом неравенств (2) нами были сформулированы общие положения кислородно-перекисной концепции развития, старения, возрастных патологий, канцерогенеза и запрограммированной смерти клеток [18, 23, 24]. Центральное место в них занимают митохондрии как критические органеллы для жизни и смерти клеток.

Во всех указанных дисбалансах под их ПО и АО составляющими мы понимаем некие интегральные “проколичественные” показатели – стационарные уровни прооксидантов и антиоксидантов и/или уровни их продукции на момент участия их в индукции процессов и/или подпроцессов пролиферации, старения, канцерогенеза и апоптоза.

## **2. ЦИТОСКЕЛЕТ И ПРОЛИФЕРАЦИЯ (ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МИТОГЕНЕЗ) НОРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК.**

Признаки перестройки элементов цитоскелета и их деструкции отчетливо коррелируют также с переходом эукариотической клетки в стимулированное состояние. В связи с этим высказаны разные мнения о механизме прохождения митогенного стимула от плазматической мембраны к внутриклеточным структурам. Система фибрилл, скорее всего, способствует торможению, а не проведению стимулирующего сигнала, поскольку его прохождение нередко



## РОЛЬ ЦИТОСКЕЛЕТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

связывают именно с дестабилизацией элементов цито- и мембранного скелетов, целостная же структура их соответствует состоянию покоящихся клеток. Организованное внутриклеточное расположение микрофибрилл и микротрубочек изменяет их взаимодействие с геномом таким образом, что это подавляет способность клеток к размножению [28].

Действительно, известные антитубулины колцемид и колхицин синергично увеличивают синтез ДНК в нормальных фибробластах 3Т3, стимулированный эпидермальным фактором роста, что прямо свидетельствует о связи этого синтеза с организацией микротрубочек. По результатам работ, посвященных зависимости прохождения клеточного цикла от состояния микротрубочек, был сделан вывод: разборка микротрубочек – необходимый этап, предшествующий синтезу ДНК и митозу. Более того, по некоторым данным [29], для инициации синтеза ДНК достаточно разрушения небольшой доли клеточных микротрубочек.

В последующие годы факты, подобные указанным выше, приводились в литературе неоднократно. Показано, в частности, что антипролиферативный агент криптофицин в наномолярных концентрациях активно стабилизирует микротрубочки из тубулина мозга быка. В его присутствии угнеталось укорочение микротрубочек и почти прекращался процесс их распада. Предположительно, эффекты криптофицина в клетках-мишенях определяются его способностью активно связываться с концевыми участками микротрубочек. Позднее в этой же исследовательской группе [30] установлено, что в указанных выше концентрациях криптофицин ингибирует митоз раковых клеток, стабилизируя микротрубочки веретена. Он быстро, нековалентно и почти независимо от температуры связывается с тубулином в единственном высокоаффинном центре. При этом подавляется индуцируемая колхицином GTPазная активность тубулина, что отражает его структурную перестройку при связывании с криптофицином. Неслучайна также другая корреляция: белок статмин (метабластин, онкопротеин 18), препятствующий встраиванию тубулина в микротрубочки и вызывающий их разборку, найден во всех размножающихся клетках позвоночных, но особенно высокий уровень его экспрессии обнаружены при разных видах рака, а ингибирование статмина препятствует развитию опухоли [31, 32].

Для поддержания структуры пучков актиновых микрофиламентов необходим постоянный приток энергии, а ограничение синтеза АТФ вызывает обратимое разрушение этих пучков. Косвенно в пользу этого давнего положения свидетельствуют и другие данные. Например, малые АТФазы – члены семейства белков Rho – участвуют в регуляции сборки актинового цитоскелета и мультибелковых комплексов, которые содержат интегрины и опосредуют межклеточную адгезию. Те же АТФазы имеют важное значение и в онкогенезе [33]. Очевидно, при дефиците АТФ функция упомянутых АТФаз окажется недостаточной, а энергозависимые процессы сборки цитоскелета и межклеточных контактных структур – фактически не реализованными.

Не исключено, что к механизму разрушения цитоскелета в стимулированной к пролиферации клетке имеет отношение новое семейство протеинкиназ MARK. Как отмечают авторы исследования [34], эти энзимы фосфорилируют соединенные с микротрубочками белки  $\tau$ , MAP2 и MAP4, приводя к диссоциации комплекса и запуску распада микротрубочек. Два MARK-белка крысы, кодируемые разными генами, оказались Ser/Thr-киназами с мол. м. 81 и 88 кДа. Такие белки широко распространены, а гомологичные им гены обнаружены и у человека. Каталитическая активность MARK-белков зависит, в свою очередь, от фосфорилирования двух аминокислотных остатков в одном из субдоменов. Данную функцию выполняет, по-видимому, какая-то “митогенная” протеинкиназа и, может быть, даже одна из изоформ протеинкиназы C (PKC). В связи с этим уместно вспомнить о другой работе [35], в которой показано, что активация изофермента PKC-3 сопровождалась деполимеризацией микрофиламентов, нарушением их связи с плазматической мембраной.

Здесь важно опять отметить работы Кулика и соавторов [7, 8] о том, что при деполимеризации актиновых микрофиламентов подвижность митохондрий, время и скорость их движения увеличиваются. Связь этих двух, казалось бы, несущественных событий в действительности может иметь достаточно глубокий, прежде всего, биоэнергетический смысл. Он, на наш взгляд, состоит в следующем. Распад микрофиламентов под влиянием, скорее всего, митогенных факторов ведет к нарушению как связи с ними митохондрий, так и транспортных путей от плазматической мембраны до мест стыковки филаментов с микротрубочками. Это расстраивает нормальную доставку  $O_2$  ( $O_2$ -депонирующих соединений и/или микропузырьков из  $O_2$ ) к свободным митохондриям и его утилизации ими. В данной ситуации митохондрии, связанные с целостными микротрубочками, тоже испытывают недостаток в получении  $O_2$ , поступившего в клетку. Все это вместе заметно повышает внутриклеточное  $pO_2$ , а дисбаланс  $\Delta(\text{ПО-АО})$  возрастает до уровня  $\Delta_{\text{П}}(\text{ПО-АО})$ , необходимого для пролиферации нормальной клетки. Чтобы выйти из состояния пролиферации, надо стимулировать полимеризацию актина. Это восстановит транспортные пути на участке “плазматическая мембрана – микротрубочки” и соответственно ускорит потребление  $O_2$  митохондриями, снизит  $pO_2$  и дисбаланс  $\Delta_{\text{П}}(\text{ПО-АО})$ . Таким образом, нами постулируется существование в норме специального регуляторного канала “актиновые микрофиламенты – митохондрии”, с помощью которого за счет указанных изменений в нем в норме достигаются необходимый для окислительного митогенеза уровень дисбаланса  $\Delta_{\text{П}}(\text{ПО-АО})$  или, наоборот, выход из этого диапазона в сторону снижения.

Нарушение транспортных коммуникаций затрудняет доставку к митохондриям и всех других компонентов, необходимых для их нормального функционирования и биогенеза. Это ослабляет общую мощность “митохондриальной базы” и тоже способствует поддержанию несколько повышенного уровня окислительного стресса, в частности “пролиферативного” дисбаланса  $\Delta_{\text{П}}(\text{ПО-АО})$ . При переходе же нормальной клетки из состояния пролиферации к дифференцировке количество митохондрий, как известно, постепенно возрастает. Поэтому потребление ими  $O_2$  заметно усиливается, а значение  $pO_2$  и дисбаланс  $\Delta(\text{ПО-АО})$  в клетке падают до уровня ниже, чем это необходимо для окислительного митогенеза [18].

Зависимость интенсивности митохондриального дыхания и, следовательно, связанных между собой уровней  $pO_2$ , АФК и зависимых от них процессов в клетке от состояния цитоскелета (микротрубочек) достаточно четко просматривается в разных исследованиях с использованием паклитаксела. Последний является представителем группы дитерпеновых таксанов и известен под названием таксол. Его извлекают из коры тихоокеанского тиса *Taxus brevifolia*. Взаимодействие таксола с основным компонентом микротрубочек  $\beta$ -тубулином способствует полимеризации последнего, блокирует разборку микротрубочек и инициацию синтеза ДНК колхицином. Число сторонников установившегося мнения о таксоле, как антипролиферативном агенте, постоянно растет [36-39 и др.]. Паклитаксел (таксол) останавливал рост культивируемых миоцитов артериальной стенки человека, и этот эффект сохранялся при воздействии митогенов или при совместном культивировании миоцитов с эндотелиальными клетками артериальной стенки. По данным иммуно-гистохимического анализа, антипролиферативный ответ миоцитов – результат изменений в них, в основном, микротубулярной сети цитоскелета [36].

Небезынтересно, что таксол селективно ингибирует пролиферацию уже у простейших внутриклеточных паразитов, например *Leishmania donovani* – возбудителей висцерального лейшманиоза из рода жгутиконосцев, приводя в опытах *in vitro* к дозозависимой сборке и стабилизации их микротрубочек [40]. Эпотилоны – новый класс стабилизирующих микротрубочки агентов – обладает сходным с таксолом механизмом действия в отношении индукции полимеризации

тубулина. Они вызывают остановку клеточного цикла на границе G<sub>2</sub>-M [41]. Таксол при воздействии, например, на стареющие нейтрофильные гранулоциты, подавляет генерацию супероксида, а колхицин, разрушающий микротрубочки, наоборот, усиливает эту генерацию [42]. Стабилизируя микротрубочки, таксол обеспечивает, по-видимому, нормальное исполнение ими своих транспортных функций. Митохондрии, имея теперь точное место своей “прописки”, адресно и бесперебойно снабжаются O<sub>2</sub>, что способствует эффективной его утилизации и, следовательно, установлению относительно низких уровней внутриклеточного pO<sub>2</sub> и дисбаланса Δ(ПО–АО).

Интересной нам представляется информация о способности фермента гликолиза пируваткиназы подавлять полимеризацию тубулина и вызывать частичную разборку стабилизированных таксолом микротрубочек с образованием большого количества нитчатых тубулиновых олигомеров [43] и тем самым влиять, например, на развитие эффекта Кребтри. Со свойством пируваткиназы и некоторых других соединений дестабилизировать микротрубочки мы связываем нарушение внутри клеток транспортных путей, следствием которого должны быть дезорганизованность в локализации и функционировании митохондрий, пероксисом и других органелл, ранее прикрепленных к микротрубочкам, и все другие неоднократно упоминавшиеся выше негативные эффекты. В опухолевых клетках эти изменения с участием пируваткиназы происходят, вероятно, легче, так как у них цитоскелет частично уже дестабилизирован (см. ниже).

Сформулированные нами положения будут, естественно, корректироваться с учетом противоречащих им фактов. К числу последних мы относим данные о том, что при целостном цитоскелете дыхательная функция митохондрий ограничена, так как они организованы в крупные скопления – ассоциаты и находятся в естественном структурно-функциональном взаимодействии с ретикуломом [44]. Напротив, разукрупнение указанных ассоциатов, происходящее, очевидно, при дезорганизации цитоскелета, – фактор, усиливающий дыхание [45].

### **3. ЦИТОСКЕЛЕТ И КИСЛОРОДНО--ПЕРЕКИСНЫЙ МЕХАНИЗМ КАНЦЕРОГЕНЕЗА.**

Рассмотрим теперь возможную связь канцерогенеза с нарушением цитоскелета с учетом давних и относительно новых фактов о том, что злокачественно трансформированные клетки характеризуются деструктивными изменениями элементов цитоскелета. Свиткина и Каверина [46], изучая нарушение актинового цитоскелета в неопластически трансформированных эпителиальных клетках, отмечали как изменение спектра актинов и ассоциированных с актиновым цитоскелетом белков, так и нарушение отдельных структур этого цитоскелета. Неоднократно показано уменьшение количества и размера пучков актиновых микрофиламентов. Существенным изменениям при трансформации подвергается и эндоплазматический пласт микрофиламентов. Степень нарушения актинового цитоскелета коррелирует с такими изменениями морфологии, как разрушение межклеточных контактов, ухудшение распластанности клеток неоплазмы.

В связи с указанными данными ещё раз отметим, что деструкция актиновых микрофиламентов увеличивает подвижность митохондрий в клетках [7, 8]. С этих стартовых проявлений начинаются, как неоднократно отмечалось выше, нарушение транспортных путей в системе микрофиламентов и дезорганизация в доставке O<sub>2</sub>-депонирующих соединений и микропузырьков из O<sub>2</sub> к теперь уже несвязанным с филаментами митохондриям. В результате из-за ограниченного потребления ими O<sub>2</sub> значение pO<sub>2</sub> и соответственно уровень дисбаланса Δ(ПО–АО) в клетке несколько возрастают. Однако только этих изменений, вероятно, недостаточно для того, чтобы усилить в клетке окислительный стресс до значений, необходимых для злокачественной трансформации клетки. Переход к более высокому “канцерогенезному” уровню дисбаланса Δ<sub>K</sub>(ПО–АО) и его поддержание достигаются при дестабилизации еще и микротрубочек. А механизм здесь в



принципе все тот же: нарушение транспортных путей уже в системе микротрубочек, недостаточное обеспечение кислородом теперь не связанных с ними митохондрий, дополнительное повышение в клетке  $pO_2$  и дисбаланса  $\Delta(PO-AO)$ .

К настоящему времени известны многие факты, во-первых, о деструкции микротрубочек в активно растущих опухолевых клетках и, во-вторых, о снижении или даже подавлении опухолевого роста при стабилизации микротрубочек различными соединениями. Приведём некоторые из таких фактов.

В клетках гепатомы, индуцированной у взрослых крыс диэтилнитрозамином, нити цитоскелета были повреждены, деполимеризованы и агрегированы. Однако после обработки шинифолином – препаратом из китайских трав - система цитоскелета опухолевых клеток явно восстанавливалась и становилась подобной цитоскелету нормальных гепатоцитов [47]. Микротрубочки в недифференцированных клетках рака прямой кишки человека представляли атипичную организацию; в них по сравнению с дифференцированными клетками отсутствовали некоторые структурные и моторные белки или содержание их было низким [48]. В отличие от нормальных астроцитов, клетки астроцитомы (линия SWO-38) содержали значительно меньше микротрубочек, а большинство микрофиламентов формировали зерно- или корнеобразные актиновые тельца. Кроме того, микротрубочки и микрофиламенты имели тенденцию к сжатию [49].

Изменения цитоскелета, подобные указанным, зафиксированы иммунофлуоресцентным методом в эпителиальных клетках человека HBL-100 в период опухолевой прогрессии [50]. Эти клетки до 30 пассажей не являются опухолевыми, но приобретают свойства таковых при дальнейшем пассировании. Показано, что в нормальных клетках HBL-100 имелись как актиновые филаменты, так и микротрубочки, сконцентрированные около клеточного ядра. По мере же увеличения числа пассажей актиновые филаменты выглядели все более фрагментированными. После 70 пассажей указанные филаменты в клетках HBL-100 оказывались полностью дезорганизованными. Аналогичная картина наблюдалась и в клетках T12, полученных из опухоли, которая была индуцирована введением бестимусным мышам пассированных более 70 раз клеток HBL-100.

Паклитаксел в концентрации до 10 нМ значительно уменьшал рост плоскоклеточной карциномы гортани человека, индуцировал в комбинации с облучением (дозы до 3 Гр) мультиядерные клетки [39], и это, очевидно, происходит не без участия восстанавливаемого паклитакселем цитоскелета. Обработка клеток указанным агентом не приводила к их радиосенсибилизации, что также понятно: действия паклитаксела не направлены на повышение  $pO_2$ , влияющего на радиочувствительность клеток, а также уровней перекисного окисления липидов (ПОЛ) и зависящего от них окислительного митогенеза. Элеутеробин – природный продукт, выделенный из морского коралла, вызывает в клетках карцином толстой кишки человека морфологические изменения, не отличимые от таковых при действии паклитаксела. Как и последний, элеутеробин индуцирует полимеризацию тубулина *in vitro* и гомогенную популяцию длинных, ригидных микротрубочек, увеличивает число микроядер, останавливает митоз [51].

Говоря о паклитакселе, как противоопухолевом агенте, следует иметь в виду, что какая-то часть его может подвергаться метаболизму в системе микросом, и тогда антинеопластический эффект паклитаксела окажется, естественно, сниженным. Метаболизм паклитаксела обнаружен, например, при его инкубации с микросомами печени крысы и человека. Преобладающим метаболитом являлся  $\beta\alpha$ -гидрокси-паклитаксел, причем фенольные антиоксиданты, особенно ресвератрол, эффективно ингибировали метаболизм паклитаксела. С этим связывают возможность обусловленного антиоксидантами пролонгирования противоопухолевого действия паклитаксела [52]. Обобщенные данные о механизме действия лекарств, нацеленных на полимеризацию микротрубочек и актиновых нитей, на динамику этих процессов представлены в обзоре [53], где, в частности, обсужден и вопрос: каким образом препараты, действуя на

## РОЛЬ ЦИТОСКЕЛЕТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

состояние микротрубочек, ингибируют пролиферацию клеток – блокируют митоз при переходе метафаза/анафаза и индуцируют апоптоз.

Достаточно полная информация о действии антитубулиновых лекарств приведена и в работе [54]. Сообщается, в частности, об их активности против лейкозов и солидных опухолей. Механизм действия противоопухолевых агентов связывают с влиянием их на микротубулиновую динамику: рост и укорочение трубочек в низких дозах и агрегация или диссоциация микротрубочек при больших концентрациях. Тубулин имеет дополнительные сайты-мишени для противоопухолевых средств, которые влияют на связывание и функцию белков, ассоциирующихся с микротрубочками и взаимодействующих с моторными белками (кинезином и др.). Многие из этих протеинов имеют необходимые для их нормальной функции АТР-связывающие сайты.

Значение целостности цитоскелета для клеточной трансформации было рассмотрено и ранее в работе [55]. Автор ее считает, что изменения в строении цитоскелета, ведущие к нарушению связи ядра с плазматической мембраной, определяют некоторую функциональную автономию ядра, и в этом усматривает причину трансформации клетки. В качестве препарата для лечения рака он же предлагает использовать циклический аденозинмонофосфат (сАМР), содержание которого в самих опухолевых клетках, как известно [23], низкое. С одной стороны, сАМР стимулирует образование микротрубочек в различных типах клеток, содействуя фосфорилированию тубулина сАМР-зависимой протеинкиназой. Такое фосфорилирование необходимо как для полимеризации, так и для функционирования микротрубочек. С другой стороны, давно известна сАМР-зависимая активация митохондриального дыхания. Современные факты на этот счет обобщены в обзоре [56]. Основное внимание в нем обращено роли сАМР-зависимой протеинкиназы митохондриального матрикса в фосфорилировании комплекса I дыхательной цепи митохондрий. Данная киназа фосфорилирует, в частности, регуляторную субъединицу 18 кДа комплекса I и тем самым способствует повышению активности этого комплекса и дыхательной цепи митохондрий в целом. В опухолевых клетках такое действие протеинкиназы А должно вести к снижению уровней  $pO_2$ , АФК, АФА и дисбаланса  $\Delta\mu$ (ПО-АО).

Здесь хотелось бы еще раз обратить внимание на простую, логически обоснованную и принципиально важную аргументацию наших положений. При указанных выше дефектах цитоскелета нарушаются направленное перемещение внутриклеточного материала вдоль микрофиламентов и микротрубочек и взаимодействие между ранее ассоциированными с ними клеточными органеллами в пространстве. Это не может не отразиться на характере и качестве функционирования этих органелл, на ядерно-цитоплазматических взаимоотношениях. Расстройство упорядоченных внутриклеточной локализации и движения органелл, а также транспорта веществ может служить немаловажным дополнительным фактором, способствующим сужению набора специальных функций, включая специальные белковые синтезы, и тем самым развитию канцерогенеза. Кстати, указанные негативные эффекты могут вызываться не только нарушением самой сети микрофиламентов и микротрубочек, но и изменением функции ассоциированных с ними двигательных белков. В частности, в работе [54] указывается, что агенты, взаимодействующие с моторным белком кинезином, выходят даже на клинические испытания.

Особенно неблагоприятным при нарушении транспортных коммуникаций представляется возможное образование “сопутствующего” пути поддержания в клетках неоплазмы гипероксии, повышенных уровней АФК, АФА и неферментативного перекисного окисления липидов и белков. Искусственно созданное ограничение в доставке  $O_2$ , поступившего в клетку, к митохондриям, микросомам и пероксисомам создает в опухолевых клетках дополнительные затруднения (к уже имеющимся в них из-за частичной дефектности этих органелл [23]) в утилизации  $O_2$ . Напротив, стабилизация микротрубочек может снизить “канцерогенезный” уровень

дисбаланса  $\Delta_K(\text{ПО-АО})$  до апоптозного  $\Delta_{A1}(\text{ПО-АО})$  или даже до  $\Delta_{\Pi}(\text{ПО-АО})$  в норме, понизив бесконтрольное размножение опухолевых клеток или создав необходимые “кислородно-перекисные” условия для их суицида (см. ниже). Об этом свидетельствуют многие факты противоопухолевого действия паклитаксела и доцетаксела в эксперименте и клинике [57-60]. Среди данных такого рода интересной для нас представляется работа [61]. Её авторы ассоциируют цитотоксический эффект паклитаксела со связыванием/стабилизацией микротрубочек. В модельной системе клеток HL-60 паклитаксел ингибировал их рост дозо- и време-зависимым образом. При этом происходило резкое накопление клеток в  $G_2/M$  фазе

Если наши представления о влиянии таксанов на уровень окислительного стресса через микротрубочково-митохондриальный комплекс верны, то становится возможным понять еще один интересный феномен. Речь идет о том, что паклитаксел, поглощаемый клетками эндотелия, оказывает выраженное антиангиогенное действие (показано в эксперименте *in vitro* и у больных распространенным раком). Это действие усиливается при комбинации паклитаксела с ингибитором циклооксигеназы-2 [62]. Такой результат обусловлен, по нашему мнению, тем, что паклитаксел снижает в эндотелиальных клетках дисбаланс  $\Delta_{\Pi}(\text{ПО-АО})$ , необходимый в норме для пролиферации этих клеток и ангиогенеза; ингибитор же циклооксигеназы-2, подавляя ее активность, действует в том же направлении, уменьшает образование АФК и перекисных продуктов в ходе метаболизма арахидоновой кислоты с участием циклооксигеназы-2.

С рассматриваемых нами позиций логичной представляется и следующая важная информация, полученная при изучении биогенеза микротрубочек в клетках остеосаркомы человека линии 143В и клетках из печени крысы RL-34. Деполимеризация микротрубочек нокодазолом или колхицином ингибировала увеличение массы митохондрий и репликацию митохондриальной ДНК. Обработка же клеток таксолом приводила к увеличению массы митохондрий, при этом были выявлены две категории митохондрий – с высоким и низким мембранным потенциалом. Указанное увеличение снималось при совместной обработке клеток таксолом и нокодазолом или таксолом и колхицином [63]. Повторим, что при дестабилизации микротрубочек естественным должно быть нарушение адресного транспорта к митохондриям компонентов, необходимых для их синтеза и функционирования, и, соответственно, ослабление “митохондриальной базы”. Напротив, целостные цитоскелет и, в частности, система микротрубочек создают нормальные в указанном смысле условия для биогенеза митохондрий.

В работе [64] отмечается, что расстройство микротрубочек в клетках остеосаркомы человека 143В, индуцированное окислительным стрессом, является одним из молекулярных событий, участвующих в аномальной пролиферации митохондрий и увеличении митохондриальной массы. Некоторые из приведенных в ней положений не согласуются с развиваемыми нами представлениями. Это относится к выстраиванию последовательности и логики развития событий, приводящих к расстройству микротрубочек и возрастанию митохондриальной массы при обработке клеток 143В  $H_2O_2$ . Мы полагаем что воздействию  $H_2O_2$  подвергаются, прежде всего, весьма чувствительные к окислительному повреждению митохондрии и особенно их внутренняя мембрана, содержащая легкоокисляемый фосфолипид кардиолипин и липид-зависимые дыхательные ферменты. В результате исходные недостатки митохондриального дыхания и синтеза АТФ в опухолевых клетках усугубляются. Это должно негативно отразиться на АТФ-зависимом процессе полимеризации микротрубочек. Иными словами, деполимеризация микротрубочек не индуцируется непосредственно окислительным стрессом, но является в основном косвенным результатом высокой степени дисфункции митохондрий. Эта же дисфункция, а также неупорядоченная доставка необходимых материалов для биогенеза митохондрий нарушает их

способность в норме “правильно” размножаться, чтобы нейтрализовать токсическое действие избыточного  $O_2$ . Это и приводит к аномальной пролиферации и накоплению массы по-видимому дефектных, митохондрий.

Для онкологии, прежде всего теоретической, принципиальными представляются данные о нормализации цитоскелетных структур и морфологии трансформированных клеток *in vitro*. Как отмечают Бершадский и Ставровская [65], “в ходе опухолевой прогрессии в результате тех или иных воздействий в популяциях малигнизированных клеток могут появляться варианты с нормализованным фенотипом. Нормализация происходит по ряду параметров: прививаемости, росту в полужидкой среде, скорости размножения, морфологии. Механизмы нормализации опухолевых клеток остаются неясными. Ряд наблюдений свидетельствует о том, что ревертанты, полученные в ходе разных процедур отбора, нередко отличаются от исходных клеток увеличением размеров”. С целью проверки подобных фактов эти авторы с помощью методов клеточной инженерии увеличили размеры исходных трансформированных клеток. При этом оказалось, что такие существенные качественные проявления, как распластывание клеток на субстрате и организация актинового скелета, неизменно возвращаются к близкому к норме состоянию. По итогам исследований они выдвинули гипотезу: одним из важных механизмов нормализации опухолевых клеток является восстановление их цитоскелета и контактов с субстратом в связи с увеличением размеров и изменением количественных соотношений между компонентами поверхности и цитоплазмы клеток.

Рассматриваемый феномен есть, очевидно, следствие увеличения не просто объема малигнизированных клеток, но и содержания определенных внутриклеточных соединений и образований, от функционирования которых прямо или косвенно зависит формирование цитоскелета, контактных и иных структур. Прежде всего, к числу возрастающих по количеству и размерам органелл относятся, по-видимому, все те же митохондрии. При нормализации цитоскелета (микротрубочек) как транспортной системы, участника организованных локализации и движения митохондрий (см. выше), и повышении энергетической мощности интенсифицируются потребление  $O_2$  и синтез АТФ, снижаются внутриклеточное  $pO_2$ , уровень ПОЛ и связанные с ними негативные эффекты.

Наконец, несомненна значимость элементов цитоскелета в обеспечении взаимоотношений цитоплазмы и ядра, в том числе в опухолевых клетках, а по аналогии с цитоскелетом роль помощника в сборке сложных комплексов и регулятора ферментативных процессов может играть и ядерный скелет [4]. В связи с рассмотрением с позиций биоэнергетики проблемы клеточной дифференцировки и пролиферации нами обсуждено положение о том, что цитоскелет и ядерный матрикс переходят в состояние дестабилизации по триггерному принципу [23]. Тогда целостному цитоскелету должна соответствовать слабо выраженная скелетная структура ядра, а высокоразвитому ядерному матриксу – деструктурированный цитоскелет [66].

#### **4. СОСТОЯНИЕ СЕТИ МИКРОТРУБОЧЕК И АПОПТОЗ НЕОПУХОЛЕВЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК.**

По мнению некоторых исследователей [67], причина апоптотических событий, индуцированных определенными агентами при их взаимодействии с микротрубочками, пока не понятны. Согласно кислородно-перекисной концепции, нарушение микротрубочек в нормальных (неопухолевых) пролиферирующих клетках может в принципе привести их к апоптозу  $A_1$  вследствие некоторого усиления окислительного стресса и возрастания дисбаланса  $\Delta_{II}$  до  $\Delta_{A_1}$ . Примером такого рода можно, вероятно, считать активацию апоптоза культивируемых гепатоцитов крыс антагонистами микротрубочек винбластином или колхицином [68].

Наглядный эффект продемонстрирован и на клетках СНО, стабильно трансфицированных кДНК рецепторов гормона роста крыс. Обработка этих клеток гормоном роста человека в течение 30 мин значительно стимулировала



полимеризацию всех 4 изоформ тубулина (особенно  $\beta$ - и  $\gamma$ -тубулинов), причем такая стимуляция не сопровождалась возрастанием общего уровня тубулина. В то же время гормон роста тормозил деполимеризацию микротрубочек, стабилизировал их сеть и защищал клетки от апоптоза, которые индуцировались колхицином [69]. Разборка микротрубочек и дефосфорилирование стабилизирующего их  $\tau$ -белка на ранней стадии апоптоза показаны также в другой работе [70]. Здесь при обосновании связанности этих эффектов были использованы таксол или оадаевая кислота для ингибирования разборки микротрубочек или дефосфорилирования белка  $\tau$  соответственно.

Что касается опухолевых клеток, то их апоптоз может индуцироваться как при деполимеризации, так и при полимеризации микротрубочек. Примером первого из этих двух, казалось бы, парадоксальных вариантов может служить такой. Компоненты S-аллилмеркаптоцитин и диаллилдисульфид, полученные из чеснока, приводили к апоптозу раковые клетки кишки человека SW80 путём индуцирования деполимеризации микротрубочек. Эти вещества непосредственно связывались с тубулином, нарушая сборку микротрубочек и запуская опосредованные митохондриями сигнальные пути, ведущие к апоптозу [71], который, по нашим представлениям, относится к типу A2.

Более часто в литературе приводятся факты запуска апоптоза опухолевых клеток агентами, восстанавливающими сеть микротрубочек, в частности таксанами. Мы полагаем, что они индуцируют апоптоз A1 путем непрямого снижения уровней  $pO_2$ , АФК и АФА, а также дисбаланса  $\Delta_K$  до  $\Delta_{A1}$  даже при известной отчасти дефектной дыхательной цепи в митохондриях этих клеток. Так, на линиях клеток лимфомы Jurkat, лимфом ВJAB и Raji с помощью микроскопии, проточной цитометрии и гель-электрофореза ДНК показано, что таксол ингибирует рост и индуцирует апоптоз опухолевых клеток всех трех линий [72].

К такого же рода апоптозу относится, по-видимому, и индуцированный в опытах *in vivo* на мышах *nude*. Здесь таксол (10 мг/кг, 1 раз в день, в/бр, в течение 10 дней) достоверно подавлял рост клеток гепатомы человека SMMC-7721, уменьшал на 11-й день объем опухолей более чем на 90% с остановкой митоза и апоптозом клеток [73]. По данным работы [74], при действии паклитаксела на интактные клетки нейробластомы человека SK-N-SH непосредственное влияние его на митохондрии приводило к повышению ими продукции АФК, причем высвобождение цитохрома *c* происходило раньше, чем активация каспаз. Но нам думается, что здесь все же не обходится без прямого воздействия таксола на состояние связи цитоскелета с митохондриями. Именно поэтому таксол способствует каспазозависимому изменению (усилению) действия этих органелл по утилизации  $O_2$  в сторону индукции апоптоза A1 на ранних его стадиях, до активации каспаз.

В экспериментах на клеточной линии чешуйчато-клеточной карциномы рта человека HSC-3 доцетаксел также индуцировал апоптоз, способствуя образованию АФК в митохондриях, снижению в них мембранного потенциала и высвобождению цитохрома *c* в цитозоль; преинкубация же клеток с антиоксидантами N-ацетил-цистеином и дитиокарбамат-пирролидином защищала их от опосредованного доцетакселем апоптоза [60]. Обработка паклитакселем клеток рака молочной железы MGA-MB-435 ассоциировалась с образованием АФК, падением трансмембранного потенциала и активацией каспазы-3. Антиоксидант глутатион противодействовал проявлению этих эффектов [75]. Такие же примерно данные приведены в отношении клеток рака мочевого пузыря, обработанных доцетакселем [67].

В приведенных выше примерах [60, 67, 74, 75] важно, на наш взгляд, понять принципиальный момент: почему, несмотря на образование АФК в ходе функционирования дыхательной цепи митондрий, дисбаланс  $\Delta_K$ (ПО-АО) в опухолевой клетке снижается до апоптозного диапазона  $\Delta_{A1}$ (ПО-АО)? Сразу ответить на этот вопрос затруднительно. По-видимому, эти “митохондриальные”

## РОЛЬ ЦИТОСКЕЛЕТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

АФК, если в указанных работах речь идет о них, по своей количественной значимости заметно уступают эффекту снижения в клетке уровней  $pO_2$  и соответственно АФК, вызванного налаживанием доставки  $O_2$  к митохондриям вследствие стабилизации микротрубочек паклитакселем.

В системе лейкозных клеток HL-60 апоптозный потенциал паклитаксела авторы работы [61] объясняют также непосредственным влиянием его на митохондрии. При этом доля апоптозных клеток возрастала до 37-41% против 2% в норме. Кроме того, изменялась экспрессия 277 генов, из них 121 ген с позитивной и 156 с негативной регуляцией. По всей видимости, при переходе дисбаланса  $\Delta_K$  в “специализированный” апоптозный диапазон  $\Delta_{A1}$ (ПО-АО) активируются адаптированные именно к этому диапазону АФК- и АФА-зависимые факторы транскрипции и ферментные системы. Они существенным образом изменяют спектр экспрессируемых генов, тем самым направляя регуляторные и синтетические процессы в клетке в данном случае в сторону апоптоза А1. В свете изложенных выше фактов понятным становится и запатентованный метод лечения рака с помощью паклитаксела в комбинации и  $\beta$ -лапахоном [76]. Комбинация этих препаратов оказывала аддитивный эффект в снижении размеров опухолей по сравнению с введением их по отдельности. Синергизм в действиях указанных препаратов объясняется, с нашей точки зрения, тем, что они оба снижают в опухолевых клетках дисбаланс  $\Delta_K$ (ПО-АО), причем  $\beta$ -лапахон делает это непосредственно, как антиоксидант.

Реальными представляются также варианты проапоптозного действия таксанов в зависимости от степени деградации сети микротрубочек в опухолевых клетках и от того, к какой границе в них дисбаланс приближен – нижней или верхней в пределах диапазона  $\Delta_K$ (ПО-АО). Если микротрубочки дестабилизированы незначительно и значение дисбаланса сдвинуто к нижней границе “канцерогенезного” диапазона  $\Delta_K$ , то для улучшения состояния системы микротрубочек и осуществления перехода  $\Delta_{A1} \leftarrow \Delta_K$  достаточно будет низких концентраций таксанов. Если же сеть микротрубочек повреждена более серьезно, а дисбаланс в диапазоне  $\Delta_K$ (ПО-АО) приближен к верхней его границе, то соответственно потребуются уже высокие концентрации таксанов, чтобы восстановить нарушенную сеть микротрубочек и реализовать тот же переход  $\Delta_{A1} \leftarrow \Delta_K$ . Не исключено, что по этому или близкому к нему сценарию происходят процессы, описанные в работе [77]. Здесь апоптоз чувствительных клеток рака молочной железы человека MDA-MB-435 индуцировали низкие концентрации паклитаксела и доцетаксела. Резистентные же клетки рака молочной железы человека NCI-ADR-RES подвергались апоптозу высокими концентрациями указанных таксанов. В обоих случаях происходила активация каспазы-3 и каспазы-9, но высвобождение цитохрома *c* происходило только в клетках NCI-ADR-RES.

Не менее вероятен и вариант с апоптозом А2: стабилизация микротрубочек в клетках в гипероксических условиях *in vitro* по тем же причинам ограничивает верхний уровень дисбаланса  $\Delta_K$ (ПО – АО), предотвращая тем самым возрастание его с  $\Delta_K$  сразу до значений окислительного цитолиза  $\Delta_{II}$ , однако возможность более умеренного повышения с  $\Delta_K$  до  $\Delta_{A2}$ (ПО-АО) в этих условиях сохраняется. С точки зрения приведенных аргументов, индукция таксоллом апоптозов А1 или А2 клеток различных раковых линий, в том числе клеток раков пищевода [78] и желудка человека [79], Т- и В-клеточных лимфом линий Jurkat, BJAB и Raji [72], в принципе, понятна. Привлекательными представляются также данные о высокой противоопухолевой активности NTI-286 – синтетического аналога природного продукта гемаистерлина. В отличие от стабилизации микротрубочек паклитакселем, NTI-286 и гемаистерлин в микромолярных концентрациях деполимеризуют эти структуры [80]. В таком случае в опухолевой клетке должно иметь место возрастание дисбаланса  $\Delta_K$  до урона  $\Delta_{A2}$  или даже до  $\Delta_{II}$ .

“Микротрубочковый” вариант индукции и/или поддержания апоптоза по кислородно-перекисному механизму нашел определенное подтверждение и в

следующем исследовании [81]. Фрагментация ДНК в клетках мегакариобластного лейкоза (линия СМК-7) при апоптозе, индуцированном актиномицином D, ускоряется в присутствии колцемида и цитохалазина – ингибиторов полимеризации соответственно тубулина и актина. Снижение трансмембранного потенциала в митохондриях, выход из них цитохрома *c* в цитозоль и появление вследствие этого активной формы каспазы-3 более выражены в клетках, обработанных актиномицином D с добавлением колцемида и цитохалазина, чем в клетках после воздействия только одного актиномицина. Это означает, что разрушение цитоскелета стимулирует повреждение мембран митохондрий и выход в цитозоль цитохрома *c*, причем изменения цитоскелета, как полагают авторы работы [81], оказывают решающее действие на ранние биохимические и поздние морфологические процессы при апоптозе, индуцированном актиномицином D.

Таким образом, апоптоз нормальных ростстимулированных клеток чаще всего индуцируется при повышении  $\Delta_{\Pi}$  до  $\Delta_{A1}$ , а опухолевых клеток как при снижении  $\Delta_K$  до  $\Delta_{A1}$ , так и при возрастании  $\Delta_K$  до  $\Delta_{A2}$ . Признание этого принципиально важного положения позволяет понять, казалось бы, парадоксальные факты, когда в одних случаях опухолевые клетки подвергаются апоптозу при воздействии антиоксидантов, снижающих окислительный стресс, а в других – наоборот, при усилении этого стресса прооксидантами. [23, 24]. Рассмотренные в данном разделе парадоксальные материалы о том, что как стабилизирующие, так и дезорганизирующие микротрубочки агенты являются апоптогенными, фактически отражают неявную причастность этих агентов к окислительному стрессу на уровне дисбалансов  $\Delta_{A1}$  и  $\Delta_{A2}$ . Последние, а точнее соответствующие им уровни АФК и АФА, выполняющих функцию сигнальных молекул, прямо или косвенно запускают комплекс ферментативных, в основном протеолитических, процессов, которые быстро осуществляют “демонтаж” клетки, но многие тонкости этого феномена остаются пока неясными. Особенно важным представляется установление различия в механизмах реализации апоптозов A1 и A2. Предположительно, различные АФК, АФА и пероксиды, действующие в пределах дисбалансов  $\Delta_{A1}$  и  $\Delta_{A2}$ , приводят к активации или инактивации сходных наборов про- и антиапоптозных онкобелков, каспаз, протеинкиназ и ещё каких-то исполнительных звеньев, но различающихся изоформами и их соотношением.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**

1) Из ряда известных структурно-функциональных значений целостного цитоскелета в данной работе основное внимание уделено связывающим и транспортным функциям ее элементов. При расстройстве микрофиламентов и микротрубочек, прикрепленные к ним митохондрии, являясь главными потребителями  $O_2$ , испытывают трудности в адресной доставке и утилизации  $O_2$ . В итоге создаются условия для возникновения и/или усиления в клетке окислительного стресса разного уровня и реализации связанных с ним фундаментальных биохимических процессов, включая негативные. Это принципиально важное, с нашей точки зрения, положение логически увязывается со способностью митохондрий фактически выполнять защитную антикислородную функцию, поддерживая в клетке низкие, но достаточные для энергообеспечения концентрации  $O_2$ . Это обстоятельство мудрая природа использовала для решения и другой не менее важной внутриклеточной задачи – регуляторной. Она опять-таки логически вытекает из возможности прямо или опосредованно влиять на очевидную четко выраженную способность митохондрий определять (устанавливать) в клетке определенные значения  $pO_2$  и соответствующие ему уровни окислительного стресса. В одном случае это достигается непосредственным воздействием на активность (интенсивность) дыхательной цепи в митохондриях, в во втором – косвенно на транспорт по элементам цитоскелета  $O_2$  и компонентов, необходимых для нормального функционирования и биогенеза митохондрий.

2) Для достижения в клетке умеренно повышенного уровня дисбаланса  $\Delta_{\Pi}$ (ПО-АО), необходимого для пролиферации (окислительного митогенеза)

нормальных клеток, достаточно, по-видимому, незначительного ослабления митохондриального дыхания и/или деполимеризации актиновых микрофиламентов на участке от плазматической мембраны до мест стыковки их с микротрубочками. Все другие “специализированные” дисбалансы  $\Delta(\text{ПО-АО})$ , превышающие значения  $\Delta_{\text{П}}(\text{ПО-АО})$ , отнесены нами к разряду “патологических”. Исключение составляют дисбалансы  $\Delta_{\text{А1}}(\text{ПО-АО})$  и  $\Delta_{\text{А2}}(\text{ПО-АО})$ , которые адаптированы эволюцией для выполнения в целом позитивных функций – поддержания тканевого гомеостаза путем устранения дефектных и ставших ненужными клеток. Для получения высоких уровней дисбаланса  $\Delta(\text{ПО-АО})$  необходимы более серьезные нарушения в митохондриях, вплоть до снижения общей мощности митохондриальной базы и/или дополнительно дестабилизация сети микротрубочек.

3) Сам по себе факт дезорганизации микротрубочек не является непосредственной первопричиной возникновения в клетках патологических дисбалансов  $\Delta(\text{ПО-АО})$ . Первичные негативные изменения происходят прежде всего в митохондриях, влияя отчасти и на расстройство сети микротрубочек. Дезорганизация последних в этом случае создает лишь положительную обратную связь по устойчивому поддержанию уже действующих в опухолевых и апоптозных клетках соответствующих уровней дисбалансов  $\Delta(\text{ПО-АО})$ . Однако при искусственной (принудительной) деполимеризации микротрубочек экзогенными соединениями возникающие дисбалансы вполне могут быть первопричиной для злокачественной трансформации и апоптоза клеток. Но такие факты нам пока неизвестны, в отличие от данных, по которым восстановление сети микротрубочек определенными препаратами оказывает противоопухолевый и антиапоптозный эффекты. При рассмотрении связи клеточных патологий с нарушениями цитоскелета мы ограничились пока канцерогенезом, хотя имеются приемлемые факты и по некоторым другим патологиям. В стороне остались также покоящиеся клетки ввиду недостаточной разработанности применительно к ним затронутой нами проблемы.

4) В настоящее время, однако, независимо от выяснения первичных причин, приводящих к окислительному стрессу (что само по себе важно), более насущной задачей исследований представляется установление конкретных исполнительных звеньев, действие которых так или иначе определяется кислородно-перекисной ситуацией в клетке. Различные АФК, АФА и некоторые перекисные продукты, действующие в пределах соответствующих дисбалансов в качестве сигнальных молекул, прямо или косвенно влияют на активность определенных факторов транскрипции, изменяют спектр экспрессируемых белков и направленность синтетических и регуляторных процессов. Эффекты одних исполнительных звеньев непосредственно определяются уровнями указанных сигнальных молекул, а другие, наоборот, сами влияют на эти уровни. Различия в исполнительных звеньях при апоптозах А1 и А2 пока неизвестны. Скорее всего, дисбалансы  $\Delta_{\text{А1}}(\text{ПО-АО})$  и  $\Delta_{\text{А2}}(\text{ПО-АО})$  приводят к активации или инактивации сходных наборов про- (Bax, Bak, Bid и др.) и антиапоптозных (Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>, Mcl-1 и др.) онкобелков, но различающихся изоформами и их соотношением. Это касается и каспаз, и участвующих на промежуточных этапах апоптоза различных протеинкиназ. При этом некоторые из исполнительных звеньев, в частности, онкобелки и каспазы, могут прямо или косвенно активироваться или инактивироваться, по-видимому, только в диапазоне дисбалансов  $\Delta_{\text{А1}}(\text{ПО-АО})$  или  $\Delta_{\text{А2}}(\text{ПО-АО})$  действующими в этих пределах уровнями АФК, АФА и перекисей липидов и белков.

5) При изложении материалов данной статьи важно было учитывать логическую компоненту в протекании сложных взаимосвязанных процессов в клетке. Такого методического подхода к исследованиям придерживаются, например, и авторы статьи [82]. Живая клетка как информационная система рассматривается ими как с позиций физико-химической реализации, так и логической ее организации. Логический подход к организации системы требует



## РОЛЬ ЦИТОСКЕЛЕТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

определенного уровня абстракции от физико-химической ее структуры, чего в большинстве современных исследований нет, даже в работах, посвященных процессам регуляции. Один из нас всегда старался учитывать этот момент в своих работах. И это способствовало получению новых синтетических знаний приоритетного характера. Большинство из них нашло отражение в его монографии [23]. Можно думать, что и происходящие в системе цитоскелет – митохондрии – окислительный стресс регуляторные процессы, причастные к важнейшим как позитивным, так и негативным внутриклеточным эффектам, организованы природой логически безупречно, а исследователям остается только все это понять и по возможности доказать.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Vale R.D.* (2003) *Cell*, **112**, 467-480.
2. *Pilling A.D., Horiuchi D., Lively C.M., Saxton W.M.* (2006). *Mol. Biol. Cell*, **17**, 2057-2068.
3. *Ligon L.A., Steward O.* (2000) *J. Compar. Neurol.*, **427**, 351-361.
4. *Поглазов Б.Ф.* (1996) *Биохимия*, **61**, 1941-1947.
5. *Gennerich A., Schild D.* (2006) *Phys. Biol.*, **3**(1), 45-53.
6. *Anesti V., Scorrano L.* (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, **1757**, 692-699.
7. *Кулик А.В.* (2006) Автореф. дис. на соис. уч. степ. канд. физ.-мат. наук. Долгопрудный (Моск. обл.): Моск. физ.-тех. ин-т. – 23 с.
8. *Кулик А.В., Некрасова О.Е., Минин А.А.* (2006) *Биол. мембраны*, **23**, 42-51.
9. *Walker P.R., Whitfield J.F.* (1985) *J. Biol. Chem.*, **260**, 765-770.
10. *Васильев А.Е.* (1996) *Журн. общей биол.*, **57**(3), 293-325.
11. *Hales K.D.* (2004) *Mitochondrion*, **4**(4), 285-308.
12. *Hollenbeck P.J., Saxton W.M.* (2005) *J. Cell Sci.*, **118**, 5411-5419.
13. *Torres M., Coates Th.D.* (1999) *J. Immunol. Meth.*, **232**(1-2), 89-109.
14. *Lohi O., Poussu A., Mao Y., Quijcho F., Lehto V.-P.* (2002) *FEBS Lett*, **513**(1), 19-23.
15. *Olson A.L., Trumbly A. R., Gibson G.V.* (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 10706-10714.
16. *Mundy D.I., Machleidt Th., Ying Y.-S., Anderson R.G.W., Bloom G.S.* (2002) *J. Cell Sci.*, **115**, 4327-4339.
17. *Appaix F., Kuznetsov A.V., Usson Y., Kay L., Andrienko T., Olivares J., Kaambre T., Sikk P., Margreiter R., Saks V.* (2003) *Exp. Physiol.*, **88**(1), 175-190.
18. *Лю Б.Н., Лю М.Б., Исмаилов Б.И.* (2006) *Усп. совр. биол.*, **126**, 388-398.
19. *Турнаев К.Т.* (2002) *Биохимия*, **67**, 339-352.
20. *Allen R.G., Tresini M.* (2000) *Free Radic. Biol. Med.*, **28**, 463-499.
21. *Klaunig J.E., Kamendulis L.M.* (2004) *Annual Review of Pharmacology Toxicology. Palo Alto (Calif.)*, **44**, pp. 239-267.
22. *Лю Б.Н.* (2001) *Успехи совр. биол.*, **121**, 488-501.
23. *Лю Б.Н.* (2003) *Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция)*. Алматы, Деуир, 808 с.
24. *Лю Б.Н., Лю М.Б.* (2005). *Успехи совр. биол.*, **125**, 567-578.
25. *Kunz W.S.* (2003) *Exp. Physiol.*, **88**(1), 149-154.
26. *Shen N., Datta D., Schaffer C.B., LeDuc P., Ingber D.E., Mazur E.* (2005) *Mech. Chem. Biosyst.* **2**(1), 17-25.
27. *Абдрахманова А.Ф., Бачурина А.С.* (2000) *Материалы Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов"*. М., Вып. 4, 7.
28. *Епифанова О.И., Терских В.В., Полуновский В.А.* (1983) *Покоящиеся клетки*. М., Наука., 176 с.
29. *Bershadsky A., Chausovsky A., Becker E.* (1995) *Curr. Biol.*, **6**, 1279-1289.

30. *Panda D., Ananthnarayan V., Larson G., Shin Ch., Jordan M.A., Wilson L.* (2000) *Biochemistry*, **39**, 14121-14127.
31. *Надеждина Е.С., Зиновкина Л.А.* (1999) Усп. биол. химии, **39**, 187-224.
32. *Mistry S.J., Atweh G.F.* (2002) *Mount Sinai J. Med.*, **69**, 299-304.
33. *Hotehin N.A., Hall A.* (1996) *Cell Signall.* - Cold Spring Harbor, N.-Y., pp. 311-322.
34. *Drewes G., Ebneith A., Preuss U., Mandelkow E.M., Mandelkow E.* (1997) *Cell*, **89**, 297-308.
35. *Jaken S., Leach K., Klauck T.* (1989) *J. Cell. Biol.*, **109**, 697-704.
36. *Axel D.I., Kunert W., Guggelmann Ch., Oberhoff M., Herbeg Ch., Kyttner A., Wild D.H., Berhm B.R., Riessen R., Koverker G., Rasch K.R.* (1997) *Circulation*, **96**, 636-645.
37. *Giannakakou P., Sackett D.L., Kang Y.-K., Zhan Z., Buters J.T.M., Fojo T., Poruchynky M.S.* (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**, 17118-17125.
38. *Mullins D.W., Koci M.D., Burger C.J., Elgert K.D.* (1998) *Immunopharmacol. Immuotoxicol.*, **20**, 473-492.
39. *Preseisler V.K., Stopper H., Schindler D., Friedel R., Pfreund-Stopper H., Hoppe F., Hagen R.* (1998) *Acta oto-laryngol.*, **118**, 600-605.
40. *Kapoor P., Sachdeva M., Madhubata R.* (1999) *FEMS Microbiol. Lett.*, **176**, 429-435.
41. *Bollag D.M., McQueney P.A., Zhu Jian Koupa L., Liesch J., Goetz M., Lazarides E., Woods C.M.* (1995) *Cancer Res.*, **55**, 2325-2333.
42. *Piazzolla G., Tortorella C., Serrone M., Jirillo E., Antonaci S.* (1998) *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **20**(2), 251-266.
43. *Vértessy B.G., Bánkfalvi D., Kovács J., Löw P., Lehotzky A., Ovadi J.* (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **254**, 430-435.
44. *Gasnier F., Ardail D., Febvay G., Simonot C., Lerme F., Guillaud J., Louisot P., Gateau-Roesch O.* (1993) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **195**, 1365-1370.
45. *Кондрашова М.Н., Сирота Т.В., Темнов А.В., Белоусова Ж.В., Петруняк В.В.* (1997) *Биохимия*, **62**, 154-163.
46. *Свиткина Т.М., Каверина И.Н.* (1989) *Цитология*, **31**, 1441-1447.
47. *Wu J., Zhang Y., Bai J.* (1996) *Beijing zhongyiyao daxue xuebao = J. Beijing Univ. Tradit. Chin. Med.*, **19**(Suppl.), 38-39.
48. *Chazaud B., Muriel M.-P., Aubery M., Cassio D.* (1998) *C.r. Acad. Sci. Ser. 3*, **321**(1), 11-18.
49. *Yang C.-H., Luo Sh.-Q.* (2001) *Gi-yi junyi daxue xuebao = J. First Mil. Med. Univ.*, **21**(5), 336-337.
50. *Decloitre F., Cassingena R., Estarde S., Martin M.* (1989) *Cytotechnology*, **2**(Suppl.), 14.
51. *Long B.H., Carboni J.M., Wasserman A.J., Cornell L.A., Casazza A.M., Jensen P.R., Lindel Th., Fenical W., Fairchild C.R.* (1998) *Cancer Res.*, **58**, 1111-1115.
52. *Vaclavikova R., Ozgova S., Stiborova M., Gut I.* (2001) *Toxicol. Lett.*, **123**, прил. 1, 85.
53. *Jordan M. A., Wilson L.* (1998) *Curr. Opinion Cell Biol.*, **10** (1), 123-130.
54. *Pellegrini F., Budman D.R.* (2005) *Cancer Invest.*, **23**, 264-273.
55. *Scott J.A.* (1984) *J. Theor. Biol.*, **106**, 183-188.
56. *Papa S., Scacco S., Sardanelli A. M., Petruzzella V., Vergan R., Signorile A., Technikova-Dobrova Z.* (2002) *Biosci. Repts.*, **22**, 3-16.
57. *Boruta D.M., Fowle W.C., Gehrig P.A., Boggess J.F., Walton L.A., Van Le L.* (2003) *Cancer Invest.*, **21**, 675-681.
58. *Miglietta A., Bocca C., Gabriel L.* (2002). *Chem. Biol. Interact.* **139**(3), 283-299.
59. *Juan O., Albert A., Villarroya T., Zanchez R., Casan R., Caranana V., Campos J.M., Alberola V.* (2003) *Neoplasma*, **50**(3), 204-209.
60. *Taniguchi T., Takahashi M., Shinohara F., Sato T., Echigo S., Rikiishi H.* (2005) *Int. J. Mol. Med.*, **15**, 667-673.

РОЛЬ ЦИТОСКЕЛЕТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

61. *Wan Yun-Feng, Guo Xue-Ging, Wang Zheng-Hua, Ying K., Yao Ming-Hui.* (2004) *Acta Pharmacol. Sin.*, **25**, 378-384.
62. *Merchan J.R., Jayaram D.R., Supko J.G., He X., Bublely G.J., Sukhatme V.P.* (2005) *Int. J. Cancer*, **113**, 490-498.
63. *Karbowski M., Spodnik J.N., Teranishi M., Wozniak M., Nishizawa Y., Usukura J., Wakabayashi T.* (2001) *J. Cell Sci.*, **114**, 281-292.
64. *Lee C.F., Liu C.Y., Hsieh R.H., Wei Y.H.* (2005) *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, **1042**, 246-254.
65. *Бершадский А.Д., Ставровская А.А.* (1988) *Цитология*, **30**, 1123-1126.
66. *Збарский И.Б.* (1988) *Организация клеточного ядра*, М., Медицина, 358 с.
67. *Fabbri F., Carloni S., Brigliadori G., Zoli W., Lapalombella R., Marini M.* (2006) *BMC Cell Biol.* **7**, 6.
68. *Tsukidate K., Yamamoto K., Shyder J.W., Farber J.L.* (1993) *Amer. J. Pathol.*, **146**, 918-925.
69. *Goh E.L.K., Pircher T.J., Lobie P.E.* (1998) *Endocrinology*, **139**, 4364-4373.
70. *Mills J.C., Lee V.M.-Y., Pittman R.N.* (1998) *Amer. J. Physiol.*, **111**, 625-636.
71. *Xiao D., Pinto J.T., Gundersen G.G., Weinstein I.B.* (2005). *Mol. Cancer Ther.*, **4**, 1388-1398.
72. *Zhou X., Zhang T., He K., Xu L., Li X., Zhu W., Lin A.* (1999) *Chin. J. Cancer Res.*, **11**(2), 105-110.
73. *Yuan J.-H., Zhang R.P., Zhang R.G., Guo L.X., Wang X.W., Luo D., Xie Y., Xie H.* (2000) *J. Gastroenterol.*, **6**(2), 210-215.
74. *Andre N., Carre M., Brasseur G., Pourroy B., Kovacic H., Briand C., Braguer D.* (2002) *FEBS Lett.*, **532**, 256-260.
75. *Fawcett H., Mader J.S., Robichaud M., Hoskin D.W.* (2005) *Int. J. Oncol.*, **27**, 1717-1726.
76. *Pardee A.B., Chiang J., Li Y.* Патент 6875745 США, МПК<sup>7</sup> А61К 31/70, А61К 31/519; Dana Farber Cancer Inst. Inc. – № 10/683199; Заявл. 09.10.03; Оpubл. 05.04.05; НПК 514/25.
77. *Kovar J., Koc M., Ehrlichova M., Truska J., Nad'ova Z.* (2005) *Cell Proliferat.* **38**(5), 323.
78. *Peng W.-D., Zhang J., Cao Y.-X., Hui H.-X., Lin M., Wang Ch.-J.* (1998) *Zhongguo yaolixue tongbao = Chin. Pharmacol. Bull.*, **14**, 402-406.
79. *Lin H.-L., Chang Y.-F., Liu T.-Y., Wu C.-W., Chi C.-W.* (1998) *Anticancer Res.*, **18**, 3443-3449.
80. *Krishnamurthy G., Cheng W., Lo M.-C., Aulabaugh A., Razinkov V., Ding W.-D., Loganzo F., Zask A., Ellestad G.* (2003) *Biochemistry*, **42**, 13484-13495.
81. *Yamazaki Y., Tsugura M., Zhou D., Fujita Y., Shang X., Dang Y., Kawasaki K., Oka S.* (2000) *Exp. Cell Res.*, **259**, 64-78.
82. *Тарасов Д.С., Акберова Н.И.* (2005) *Учен. зап. Казан. гос. ун-та*, **147**(ч.2), 180-195.

Поступила: 05. 02. 2007.

**THE STATE OF CYTOSKELETON AND ITS LINKS “OXYGEN-PEROXIDE” EFFECTS  
IN SOME PATHOLOGIES AND APOPTOSIS**

*B.N. Lyu, S.B. Ismailov, M.B. Lyu*

Scientific Centre of Antiinfectious Drugs, Auezova ul., 84, Almaty, 050008 Kazakhstan;  
tel.: +7 (3272) 46-95-71; fax: +7 (3272) 70-08-69; e-mail: sanzhar73@mail.ru

The cytoskeleton elements, especially the system of the microtubules, are responsible for production of cell backbone system, creation the global spatial ordered organization for efficient transport processes. Microtubules are involved into transportation of mitochondria, peroxisomes, microsomes, lysosomes, Golgi apparatus, vesicular structures, some enzymes, adhesion molecules and, possibly, O<sub>2</sub>-depoting compounds. During disorganization of microtubules, mitochondria (principal consumers of intracellular O<sub>2</sub>), lose uninterrupted “address” delivery oxidizing substrates and O<sub>2</sub>. This may be one of important factors underlying mitochondrial dysfunctions accompanied by a rise and/or intensification of cells hyperoxia and oxidative stress. These impairments are obviously responsible for oxygen-peroxide effects in aging, age-related pathologies, carcinogenesis and apoptosis. The agents, both stabilizing and disorganizing microtubules appear to be apoptogenic for the tumors cells.

**Key words:** cytoskeleton, microtubules, mitochondria, oxidative stress, proliferation, carcinogenesis, apoptosis.