

## ОБЗОРЫ

© А.О.ВЕРШИНИН, А.Н.КАМНЕВ, 1995  
УДК 615.277.3:547.979.8].015.4.07

### МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ КАРОТИНОИДОВ

А.О.ВЕРШИНИН, А.Н.КАМНЕВ

Институт океанологии им. П.П.Ширшова РАН, Москва, 117218, ул.Красикова, 23

В ряде случаев химического канцерогенеза каротиноиды могут ингибировать процесс инициации в силу своих антиоксидантных свойств. Однако, провитаминные и антиоксидантные свойства этих природных пигментов в значительном числе случаев не являются причиной их противоопухолевого действия. При обсуждении этого вопроса следует учитывать еще одно свойство каротиноидов — их способность сильно влиять на физические параметры биомембран, в первую очередь снижать текучесть липидного бислоя. Опухолевые клетки характеризуются повышенным уровнем текучести мембран и очень чувствительны к его снижению; именно на этом механизме основано действие соединений группы тамоксифена. Есть основания полагать, что первичным эффектом при действии каротиноидов на стадиях промоции и прогрессии опухолей также является снижение текучести клеточных мембран.

**Ключевые слова:** каротиноиды, канцерогенез, антиоксиданты, мембраны.

Антиканцерогенная активность каротиноидов — природных липофильных пигментов, являющихся нормальными компонентами пищи растительного происхождения и морепродуктов, — хорошо доказанный факт. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований, как проспективных, так и ретроспективных, демонстрируют роль различных каротиноидов в снижении риска раковых заболеваний. Однако каротиноиды дают не только превентивный, но и терапевтический эффект: значительное число экспериментальных работ, выполненных на животных моделях и культурах клеток, свидетельствует об их способности ингибировать процессы канцерогенеза на этапах от инициации до роста сформировавшейся опухоли, в ряде случаев вызывая регрессию новообразования [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Возможно, противоопухолевое действие каротиноидов частично обусловлено их иммуномодулирующей активностью [9]. Но каротиноиды проявляют антиканцерогенные свойства и в экспериментах с клеточными культурами, следовательно, они должны непосредственно воздействовать на раковые клетки. Известен ряд следствий применения каротиноидов на разных стадиях канцерогенеза, проявляющихся на клеточном уровне: снижение орнитиндекарбоксилазной активности [10, 11], увеличение числа межклеточных щелевых контактов [2]. Данные процессы коррелируют со снижением вероятности развития опухоли; тем не менее в каждом из этих случаев неясно, каким образом воздействуют каротиноиды на клетку, чтобы привести к указанным последствиям, т.е. основной вопрос — о первичном эффекте каротиноидов — остается нерешенным.

Естественно, что гипотезы о возможных механизмах первичного эффекта базируются на известных свойствах каротиноидов. Предпринимались попытки связать противоопухолевое действие этих пигментов с их провитаминной активностью, поскольку ретиноиды, образующиеся при расщеплении каротиноидов, в ряде случаев также демонстрируют способность ингибировать канцерогенез [12]. Эта идея не нашла подтверждения, так как каротиноиды, не являющиеся предшественниками витамина А (зеаксантин, кантаксантин, фитоин и др.), также обладают противоопухолевыми свойствами [13, 14].

В ряде случаев химического канцерогенеза каротиноиды могут ингибировать процесс инициации в силу своих антиоксидантных свойств. Показано, что они тушат синглетный кислород, генерируемый при метаболизации бенз(а)пирена и метилхолантрена [15]. Также они могут ингибировать систему цитохрома Р-450 в печени, снижая интенсивность метаболической активации предшественников канцерогенов и направляя их тем самым по пути детоксикации [16]. Вообще, каротиноиды, как и другие мощные антиоксиданты, являются одновременно антимутагенами и, соответственно, антиканцерогенами, но очевидно, что антиоксидантные свойства этих пигментов не

могут объяснить их активности на стадиях промоции и прогрессии опухолей, а также в случаях вирусного канцерогенеза [17, 18, 19].

Таким образом, наиболее известные свойства каротиноидов — провитаминные и антиоксидантные — в весьма значительном числе случаев не являются причиной противоопухолевого действия этих пигментов. В настоящее время все большую поддержку находят идеи о каталитическом либо гормоноподобном действии каротиноидов, т.е. подразумевается, что в основе активности лежат некие специфические черты стерической структуры их молекул. Так, выдвинуто предположение, что при предотвращении злокачественной трансформации в культуре 10T1/2 каротиноиды взаимодействуют с рецепторами в ядрах клеток, что приводит к усиленной транскрипции генов субъединичных белков межклеточных щелевых контактов [2]. Такой механизм аналогичен действующему в случае ретиноидов [20]. Очевидно, что предложенная гипотеза просто предлагает наиболее непосредственную связь применения каротиноидов с последующим изменением состояния клеток. Однако, ядерных мишеней каротиноидов пока не обнаружено.

При обсуждении возможных эффектов каротиноидов в клетках млекопитающих до сих пор не учитывалось еще одно свойство каротиноидов — их способность модифицировать физические характеристики клеточных мембран. При встраивании уже небольшого количества каротиноидов (порядка 0,1 моль%, т.е. одна молекула каротиноида на тысячу молекул липидов) в модельную липидную мембрану повышается упорядоченность ее структуры, при содержании каротиноидов в мембране порядка 1-10 моль% заметно снижается ее текучесть (повышается вязкость); при дальнейшем повышении концентрации мембрана становится хрупкой, могут появляться ионные утечки [21, 22, 23]. В случае каротиноидов этот эффект проявляется более чем в 3 раза сильнее, чем в случае наиболее известного агента такого рода — холестерина.

Мембраномодифицирующая активность каротиноидов обусловлена той же основной чертой молекулярной структуры, что и их антиоксидантные свойства, — длинной линейной цепочкой сопряженных двойных связей. Такая структура исключает вращение вокруг углерод-углеродных связей и любые скелетные изгибы, поэтому каротиноиды в мембране можно уподобить жестким арматурным прутьям, пронизывающим гидрофобную зону липидного бислоя.

Под термином “текучесть мембраны” обычно подразумевается ряд физических характеристик — константы латеральной, вращательной и межслойной диффузии липидов и белков, свобода колебаний частей скелета молекул и др.; значения всех этих параметров меняются под действием каротиноидов в сторону более ригидной мембраны. От уровня текучести мембраны зависит активность многих мембранных белков — ионных каналов и насосов, переносчиков, рецепторов, а также скорость диффузии воды, кислорода через мембрану [24]. В митохондриях текучесть внутренней мембраны определяет скорость диффузии хинонного пула, контролируя интенсивность электронного транспорта; снижая ее, каротиноиды способны ингибировать окислительное фосфорилирование [25].

Описанные свойства каротиноидов лежат в основе их функций у многих видов бактерий, микоплазм, грибов [26, 27, 22, 28], а также ряда групп животных, таких, как моллюски, асцидии и, возможно, земноводные [29]: концентрация каротиноидов в клеточных мембранах регулирует уровень их текучести, например при изменении температуры среды.

Поддержание высокого уровня текучести мембраны особенно важно для активно растущих и пролиферирующих клеток, быстро меняющих свою форму и нуждающихся в “подвижной” мембране, как это показано для растущих миоцитов [30], метастазов различных опухолей [31, 32], культуры HeLa [33]. Видимо, данное рассуждение применимо ко всем злокачественным клеткам. Тогда встраивание каротиноидов в их мембраны должно ингибировать пролиферацию с момента начала злокачественной трансформации. Именно на этом механизме (снижение текучести мембран) основано противоопухолевое действие соединений группы тамоксифена [34].

По поводу локализации каротиноидов в опухолевых клетках данных не имеется, но в клетках небольшого числа исследованных животных они сосредоточены преимущественно в плазмалемме [35, 29]; то же показано для млекопитающих [36]. Таким образом, молекулы каротиноидов, достигшие опухолевых клеток, должны, по всей видимости, встраиваться в их мембраны и, при достаточной концентрации, ингибировать



их пролиферацию. Интересно отметить, что в одном из немногих экспериментов, в которых контролировалось содержание каротиноидов в исследуемых клетках (трансформируемая культура 10T1/2) [37], при концентрации  $\beta$ -каротина в среде  $10^{-5}$  М он накапливался в клетках до  $0,6 \cdot 10^{-6}$  нг/ $10^{-6}$  клеток, что, как показал Крински [4], соответствует концентрации в липидах  $1,3 \cdot 10^{-2}$  М или приблизительно 1,3 моль% в мембранах, при такой концентрации каротиноиды, как правило, понижают текучесть мембраны.

Уровень текучести мембраны может влиять на значительное число клеточных процессов, и, возможно, ключевыми в механизме действия каротиноидов являются некие события, опосредованные первичным эффектом — снижением текучести мембраны. В любом случае способность каротиноидов влиять на физическое состояние клеточных мембран заслуживает изучения в аспекте их противоопухолевой активности.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1 Каротиноиды в онкологии: Материалы симпозиума / Отв. ред. И.К.Бухарова. — М., 1992.
- 2 Bertram J.S., Pung A., Churley M. et al. // *Carcinogenesis*. — 1991. — Vol. 12. — P. 671-678.
- 3 Gerster H. // *Int. J. Vitamin Nutr. Res.* — 1993. — Vol. 63. — P. 93-121.
- 4 Krinsky N.I. // *Amer. J. Clin. Nutr.* — 1991. — Vol. 53. — P. 238-246.
- 5 Peto R., Doll R., Buckley J.D., Sporn M.B. // *Nature*. — 1981. — Vol. 290. — P. 201-208.
- 6 Temple N.J., Basu T.K. // *Nutr. Res.* — 1988. — Vol. 8. — P. 685-701.
- 7 Ziegler R.G. // *J. Nutr.* — 1989. — Vol. 119. — P. 116-122.
- 8 Ziegler R.G. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1993. — Vol. 691. — P. 110-119.
- 9 Watson R.R., Rybski J. // *Nutrition and Immunology* / Ed. R.K. Chandra — New York, 1988. — P. 87-99.
- 10 Okuzumi J., Nishino H., Murakoshi M. et al. // *Ibid.* — 1992. — Vol. 49. — P. 492-497.
- 11 Philips R.W., Kikendall J.W., Luk G.D. et al. // *Cancer Res.* — 1993. — Vol. 53. — P. 3723-3725.
- 12 Kummert T., Meyskens F.L. // *Seminars Oncol.* — 1983. — Vol. 10. — P. 281-289.
- 13 Bertram J.S. // *Pure Appl. Chem.* — 1994. — Vol. 66. — P. 1025-1032.
- 14 Matthews-Roth M.M. // *Oncology*. — 1982. — Vol. 39. — P. 33-37.
- 15 Osada K., Furukawa Y., Komai M. et al. // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 1993. — Vol. 14. — P. 1-6.
- 16 Tan B., Chu F.L. // *Amer. J. Clin. Nutr.* — 1991. — Vol. 53. — P. 1071-1075.
- 17 Rettura G., Stratford F., Levenson S.M., Seifter E. // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1982. — Vol. 69. — P. 73-77.
- 18 Schwartz J.L., Tanaka J., Khandekar V. et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 29. — P. 207-213.
- 19 Seifter E., Rettura G., Padawer J., Levenson S.M. // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1982. — Vol. 68. — P. 835-840.
- 20 Ross A.C., Ternus M.E. // *J. Amer. Diet. Ass.* — 1993. — Vol. 93. — P. 1285-1290.
- 21 Gruszecki W.I., Sielewiesiuk J. // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1990. — Vol. 1023. — P. 405-412.
- 22 Rohmer M., Bouvier P., Ourisson G. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1979. — Vol. 76. — P. 847-851.
- 23 Subczynski W.K., Markowska E., Gruszecki W.I., Sielewiesiuk J. // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1992. — Vol. 1105. — P. 97-108.
- 24 Vandermeer B.W. // *Acta Pharm Jugosl.* — 1991. — Vol. 41. — P. 311-326.
- 25 Chaturvedi V.K., Ramakrishna-Kurup C.K. // *Biochim. biophys. Acta*. — 1986. — Vol. 860. — P. 286-282.
- 26 Chamberlain N.R., Mehrtens B.G., Xiong Z. et al. // *Infect. and Immun.* — 1993. — Vol. 59. — P. 4332-4337.
- 27 Hsiao K.C., Moller I.M. // *Physiol. Plant.* — 1984. — Vol. 62. — P. 167-174.
- 28 Rottem S., Markowitz O. // *J. Bact.* — 1979. — Vol. 140. — P. 944-948.
- 29 Vershinin A. // *Comp. Biochem. Physiol.* — 1995.
- 30 Yechel E., Barenholz Y. // *J. biol. Chem.* — 1985. — Vol. 260. — P. 9123-9131.
- 31 Bougnoux P., Chajes V., Leroy V. et al. // *Bull. Cancer*. — 1990. — Vol. 77. — P. 161-164.
- 32 Kier A.B., Franklin C. // *Invas. and Metastas.* — 1991. — Vol. 11. — P. 25-37.
- 33 Burns N.J., Gugger E.T., Johnston P.V., Erdman J.W. // *Nutr. Res.* — 1991. — Vol. 11. — P. 643-648.
- 34 Custodio J.B.A., Almeida L.M., Madeira V.M. // *Ibid.* — 1993. — Vol. 1150. — P. 123-129.
- 35 Paschenko V.Z., Vershinin A.O., Churin A.A. // *J. Photochem. Photobiol. B*. — 1993. — Vol. 18. — P. 127-130.
- 36 Busse E., Zimmer G., Kornhuber B. // *Drug Res.* — 1993. — Vol. 431. — P. 378-381.
- 37 Pung A.O., Rundhaug J.E., Yoshizawa C.N., Bertram J.S. // *Carcinogenesis*. — 1988. — Vol. 9. — P. 1533-1539.

#### MECHANISMS OF THE ANTICARCINOGENIC ACTION OF CAROTENOIDS.

A.O.Vershinin, A.N.Kamnev

P.P.Shirsov Institute of Oceanology, Krasikova 23, Moscow 117218, Russia

Carotenoids are shown to inhibit the initiation phase of carcinogenesis due to their antioxidant activity. But neither antioxidant nor pro-vitamine properties of these pigments can explain their antitumor action in many cases. Studying this problem another property of carotenoids must be accounted: their ability to modify biomembranes reinforcing lipid bilayer and decreasing its fluidity. High level of membrane fluidity is characteristic of the tumor cells and they are very sensitive to its decrease. Suppressing of membrane fluidity is the mechanism for anticancer action of tamoxifen-related compounds, and there are strong reasons to suggest the same mechanism for carotenoids.

Key words: carotenoids, cancerogenesis, antioxidants, membranes.