

ХІТОЗАН ЯК ЧИННИК НЕКРОЗУ ТА АПОПТОЗУ ПУХЛИННИХ КЛІТИН

А. В. Оберемко

Хітозан є деацетилованим похідним хітину – другого (після целюлози) за поширеністю на Землі карбогідратного полімеру, який входить до складу ракоподібних, комах, павуків, клітинної стінки грибів і характеризується біосумісністю, відсутністю токсичності та здатністю до біодеградації. Однією з найбільш важливих областей використання хітину і хітозану є біотехнологія та біомедицина. Хітозан може бути чинником некрозу та апоптозу пухлинних клітин.

Розуміння механізмів цитотоксичної дії хітозану залишається неясним. Апоптоз, або програмована клітинна загибель, викликається різними позаклітинними стимулами й призводить до звільнення цитохрому с з мембран мітохондрій або активації рецепторів смерті. Цитохром с активує каспазу-9, тоді як активація рецепторів смерті викликає відщеплення каспази-8 від так званого «домену смерті», цитоплазматичної послідовності рецепторів смерті. Каспази – це внутрішньоклітинні цистеїнові протеази, які взаємодіють в протеолітичних каскадах, самоактивуючись або активуючи одна одну. В результаті відбувається контрольоване знищення клітинних компонентів. Хітозан може викликати активацію рецепторів смерті (Takimoto et al., 2004).

Також була запропонована гіпотеза, згідно якої некроз є механізмом, що відповідає за клітинну загибель, коли пухлинні клітинні контактують з хітозановими наночастками (Qi et al., 2005). На відміну від апоптозу, некроз характеризується втратою цілісності плазматичної мембрани, в результаті чого звільнюються ендогенні сигнали небезпеки, або «асоційовані з небезпекою молекулярні набори», які є потенційними стимуляторами запалення. Довгий час некроз розглядався як наслідок травми або пошкодження, енергетично незалежний процес, в якому клітина є пасивною жертвою. Тоді як апоптоз вважався «клітинною смертю шляхом самогубства». Але класичні маркери апоптозу можуть бути і маркерами некрозу і навпаки, наприклад, фактор некрозу пухлин. Некроз і апоптоз є морфологічними проявами спільної біохімічної сітки, і при зменшенні активності каспаз та внутрішньоклітинної АТФ апоптоз може переходити в некроз. Катіонні наноносії, такі як катіонні ліпосоми та хітозан, індукують гострий клітинний некроз через взаємодію з Na^+/K^+ -АТФазою і пошкодження мітохондрій (Wei et al., 2015). Клітини гинуть в результаті внутрішньоклітинного накопичення іонів натрію.

В результаті проведених досліджень було виявлено, що цитотоксичний ефект хітозанових розчинів є концентраційно-залежним, і адгезивність може розглядатись як одна з причин цитотоксичності поряд з апоптозом і некрозом.

Література

1. Qi LF, Xu ZR, Li Y, Jiang X, Han XY (2005) In vitro effects of chitosan nanoparticles on proliferation of human gastric carcinoma cell line MGC803 cells. *World J Gastroenterol.*, 11(33):5136-41.
2. Takimoto H, Hasegawa M, Yagi K, Nakamura T, Sakaeda T, Hirai M (2004) Proapoptotic effect of a dietary supplement: water soluble chitosan activates caspase-8 and modulating death receptor expression. *Drug Metab Pharmacokinet.*, 19(1):76-82.
3. Wei X, Shao B, He Z, Ye T, Luo M, Sang Y, et al. (2015). Cationic nanocarriers induce cell necrosis through impairment of Na^+/K^+ -ATPase and cause subsequent inflammatory response. *Cell Res.*, 25(2):237-53.