

*В.Ф. Чехун
Г.І. Кулик
В.П. Триндяк
І.М. Тодор*

Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: *плазматична мембрана, система сигнальної трансдукції, нормальні та пухлинні клітини, лікування хворих онкологічного профілю.*

МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КЛІТИННОЇ ПОВЕРХНІ ЯК ОСНОВА РОЗВИТКУ НОВОЇ СТРАТЕГІЇ ТЕРАПІЇ РАКУ

Резюме. *Проаналізовані результати досліджень структурних особливостей плазматичних мембран та їх ролі у функціонуванні систем сигнальної трансдукції нормальних і пухлинних клітин. Наголошується, що досягнення молекулярної онкології є основою для розроблення нової стратегії протипухлинної терапії (фармакокорекції диференціювання та апоптозу) і створення протипухлинних препаратів, дія яких спрямована на різні ланки шляхів сигнальної трансдукції клітини. Висока селективність дії таких препаратів має сприяти підвищенню ефективності лікування та покращанню якості життя хворих онкологічного профілю.*

На сьогодні є зрозумілим, що сучасна фармакологія базується на клітинному, субклітинному та молекулярному рівні. При цьому фармакологічний ефект лікарських засобів розглядається як результат складних взаємодій специфічних та неспецифічних захисних реакцій організму. Особливо актуальності набуває цей принцип, коли йдеться про лікування хворих онкологічного профілю. Однією з найважливіших задач сучасної хіміотерапії є розроблення нової стратегії на засадах досягнень молекулярної онкології, що дозволить не лише елімувати пухлинні клітини, гальмувати пухлинний ріст, але й знижувати токсичну дію пошкоджувального агента на організм та посилювати власні захисні реакції останнього [1–3]. При розробленні такої стратегії необхідно враховувати стан сигнальних систем клітин і ті біохімічні та фізико-хімічні зміни, які виникають в процесі трансформації нормальної клітини в пухлинну [4, 5].

ПЛАЗМАТИЧНА МЕМБРАНА ТА ЇЇ РОЛЬ У ФОРМУВАННІ РЕАКЦІЇ КЛІТИНИ НА ЕКЗОГЕННІ ЧИННИКИ

Стрімкий розвиток фізико-хімічної біології в останнє десятиріччя дозволив визначити молекулярні механізми багатьох процесів, що лежать в основі функціонування як окремої клітини, так і організму в цілому. При цьому розвиток прикладних досліджень в біології і медицині істотно відставав від існуючої фундаментальної бази. У результаті практично не враховуються молекулярні механізми, якими зумовлена передача сигналу з клітинної поверхні до геному. Існуючі моделі, як правило, описують кінетичні або селективні властивості окремих процесів і не розглядають вплив типу трансдукції на кінетику функціонування системи в цілому. У зв'язку з цим сучасні медико-біологічні дослідження на-

самперед спрямовані на вивчення процесів сприйняття, передачі і регуляції зовнішніх сигналів і визначення їх ролі в забезпеченні життєдіяльності клітини і організму в цілому [6].

Основоположником досліджень механізмів формування клітинної відповіді на дію агента можна вважати E.Sutherland, який встановив роль циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у формуванні клітинної відповіді при взаємодії їх з гормонами [7]. Синтез цАМФ в клітинах здійснюється за допомогою ферменту аденілатциклази, який є інтегральним мембранним білком, локалізованим на внутрішньому цитоплазматичному боці мембрани. Реалізація впливу екзогенних факторів здійснюється після їх взаємодії з рецепторами, локалізованими на зовнішньому боці плазматичної мембрани [6]. Отже, існує ціла система передачі трансмембранного сигналу, яка регулює утворення цАМФ в клітині [8, 9]. Значний інтерес становлять дані про залежність функції аденілатциклазної системи від ліпідного оточення [10]. Крім цього, клітинні мембрани містять ферментні системи, які забезпечують швидку модифікацію складу фосfolіпідів. Ефектом застосування різних сполук є не лише зміна складу фосfolіпідів і їх плинності, але й порушення реакцій, що відбуваються в цій системі [11]. Розрідження мембран в такій ситуації призводить до збільшення числа зіткнень молекул та зміни активності ферментів. Зниження плинності мембран супроводжується зниженням активності АТФази [10]. Отже, паралельно з формуванням сигналу, ініційованого зовнішнім агентом, в мембрані відбувається велика кількість перебудов, які активують вторинні посередники [12]. Існування таких змін в межах клітинної мембрани свідчить про їх визначальну роль у формуванні відповіді клітин на зовнішні впливи [13].

Біологічні мембрани більшості клітин організму виконують ідентичні функції, які зводяться до бар'єрних властивостей і передачі сигналу з зовнішньої мембрани до ядра [14, 15]. Одна з багатьох різноманітних систем передачі сигналу складається з 3 послідовних ланок: 1-ша — система циклаз, 2-га — система іонного транспорту, 3-тя — система регуляції ліпідної матриці мембрани. Розглядаючи цей процес як систему функцій, слід зазначити, що існує цілий апарат, який генерує медіаторні молекули, що спрацьовують в середині клітини. Цей апарат представлений різноманітними білками, функціонально об'єднаними в загальну систему, і трьома ферментами (аденілатциклазою, гуанілатциклазою і фосфодіестеразою), які асоційовані з внутрішнього боку цитоплазматичної мембрани.

Циклічні нуклеотиди в свою чергу регулюють активність протеїнкіназ в цитозолі, які фосфорилують цілий спектр білків клітини, модифікуючи при цьому їх функції. З активацією циклаз може бути пов'язана активація енергетичного метаболізму, синтез і секреція білків. Отже, на кожному ступені біохімічного каскаду відбувається посилення сигналу. Тому навіть невеликий подразнювальний фактор може істотно змінити метаболізм клітини, шляхом значного підвищення первинного ефекту. У зв'язку з цим останнім часом велику увагу приділяють вивченню цього процесу і найближчим часом можна очікувати істотного прогресу у використанні сигнальних систем як регулятора біологічних процесів у клітині [5, 16].

Під час взаємодії зовнішнього агента (ліганда) зі специфічним рецептором вже на 1-й хвилині відбувається значна модифікація метаболізму мембранних фосfolіпідів за рахунок активації фосfolіпази С (PLC). Найбільш суттєвий ефект, зумовлений активацією PLC, полягає в тому, що фермент «розриває» молекулу інозитолфосфатиду (PIP_2) на дві частини — інозиттрифосфат (IP_3) і діацилгліцерин (DAG) [17]. Обидві молекули можуть бути посередниками між мембраною і цитоплазмою. DAG активує один з класів найважливіших для клітини протеїнкіназ — протеїнкінази С (PKC). В свою чергу IP_3 індукує викид Ca^{2+} з внутрішньоклітинних депо, виступаючи при цьому в ролі індуктора кальцієвого сигналу [18]. Крім того, в активації сигнальних систем значна роль належить внутрішньомембранним G-білкам. Виявлено, що, крім регуляції аденілатциклази та MAP-кіназ, окремі члени сімейства G-білків регулюють метаболізм поліфосфоінозитидів через PLC [19] (рисунок). На сьогодні не можна віддати перевагу жодній з описаних сигнальних систем мембрани в механізмі активації відповіді на подразник. До того ж усі сигнальні системи тісно пов'язані між собою. При зміні активності однієї з них, як правило, відбуваються значні перебудови і в інших [20]. В цілому вже не викликає сумнівів, що перетворення компонентів мембрани може забезпечувати передачу сигналу від рецептора в цитоплазму.

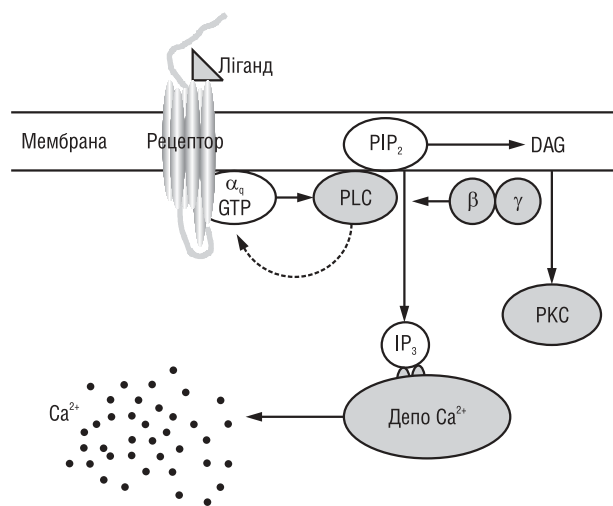


Рисунок. Модифікація метаболізму мембранних фосfolіпідів після зв'язування ліганда зі специфічним рецептором

Ці процеси відбуваються в перші хвилини після взаємодії агента з плазматичною мембраною, коли зміни на генетичному рівні ще не реєструються. Раніше ми встановили, що цисплатин, взаємодіючи з двома та/або більшою кількістю білкових молекул мембрани, ініціює утворення мікроагрегатів мембранних білків [21]. Цей процес співпадає з неселективним підвищенням проникності мембрани для іонів K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , які в подальшому запускають ініціюючі механізми. На основі наведеного можна припустити, що саме мікроагрегати є первинними структурами, які запускають каскад сигнальних процесів, індукують і координують біохімічну ланцюгову реакцію, що призводить до структурно-координаційних змін в мембрані. Конформаційні зміни в мембрані, спричинені дією препарату, можуть призвести до наступного утворення гігантських агрегатів з метою елімінації агрегованих білків, що і є одним із способів самозахисту клітин від пошкоджувальної дії цитостатиків. Отже, зовнішня поверхня плазматичної мембрани виконує не лише функцію датчиків, здатних передавати інформаційний сигнал в середину клітини, але й функцію селективного бар'єра для проникнення зовнішніх агентів. Необхідно враховувати, що в одних і тих самих клітинах вплив цитостатиків може змінювати взаємодію сигнальних систем залежно від зміни фізіологічних умов та/або розвитку патологічного процесу.

РОЗБІЖНОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НОРМАЛЬНИХ І ПУХЛИННИХ КЛІТИН ЯК ОСНОВА СЕЛЕКТИВНОЇ ДІЇ ЦИТОСТАТИКІВ

Механізм селективної токсичності базується на ідеї «магічної кулі», висловленої засновником хіміотерапії П.Ерліхом в кінці XIX століття. Інтенсивні дослідження, проведені у XX столітті, і нові відкриття в області фізико-хімічної біології, молекулярної і клітинної онкології дозволили досягти певних успіхів у пошуку нових ефективних цитостатиків і підвищенні селективності їх дії. В основу пошуку сучас-

них шляхів вирішення зазначеної проблеми необхідно включити положення про те, що злоякісні клітини відрізняються за своїми властивостями від нормальних. При малігнізації і в ході пухлинної прогресії клітина набуває нових властивостей, які в багатьох випадках є наслідком втрати якостей, притаманних нормальному клітинам. Як не парадоксально це звучить, але клітини пухлин мають більше можливостей для репарації пошкоджень та відновлення своїх функцій після хіміотерапії, ніж нормальні.

Давно відомо, що в процесі диференціювання клітини ключова роль належить її поверхні. При макроскопічному і цитохімічному аналізі в пухлинних клітинах на відміну від нормальних виявлені виражені ознаки некомплементарності, а також кількісні та якісні зміни в структурі вуглеводних детермінант. На поверхні клітини зникає адгезивний глікопротеїн (фібронектин), який корелює з їх метастатичним потенціалом; відбуваються зміни і інших адгезивних білків (ламінін, тромбоспондин, тенасцин і т.д.) [22, 23]. Спостерігаються виражені зміни в групі поверхневих рецепторів (інтегринів — трансмембранних глікопротеїнів), які опосередковують взаємодію клітини з іншими клітинами та з позаклітинними адгезивними глікопротеїнами [24, 25]. Крім того, в злоякісних клітинах була виявлена підвищена експресія адгезивних молекул E-кадгерину (рак передміхурової залози) та L1-кадгерину (рак шлунка), що корелює з їх метастатичним потенціалом та інвазивністю цих пухлин [26, 27]. При вивченні глікопротеїнів мікросом і плазматичних мембран печінки та гепатоми Me-29 з допомогою H-фукози встановлено, що в профілі глікопротеїнів пухлинних клітин є фрагменти фукопептидів з більшою молекулярною масою порівняно з нормальними клітинами печінки [28]. Аналіз вмісту вуглеводів у мембранах клітин Me-29 свідчить, що кількість манози і, особливо, фукози в них значно більша, ніж у плазматичних мембранах нормальних клітин. З іншого боку, було встановлено [29] знижену активність α -фукозилтрансферази, яка каталізує перетворення фукози на галактозу, в клітинах раку підшлункової залози. Вважають, що зміна вуглеводних компонентів плазматичних мембран є однією з ранніх подій у пухлинній прогресії [30].

Існують дані, які свідчать про значні відмінності між трансформованими та нормальними клітинами у їх реакції на дію простагландину E_1 [31]. Також зафіксовано підвищення активності циклооксигенази-2, яка бере участь у біосинтезі простагландинів, у клітинах пухлин різного походження. Застосування специфічного інгібітора цього ферменту призвело до апоптозу пухлинних клітин, зниження продукції ними ангіогенного фактора та затримки росту новоутворень [32].

Вивчаючи за допомогою гістологічного методу лектинзв'язувальні властивості нормальних і пухлинних клітин щитовидної залози, було визначено, що зв'язування лектинів значно більше у пухлинних

клітинах [33]. При вивченні місць зв'язування лектину в нормальному яєчнику щура і пухлинах з сертолієвих клітин виявлено, що в нормі флуоресціюючий ізотіоціанат розподіляється в порядкувано і одноманітно. Пухлинні клітини мітили неупорядковано і непостійно. Забарвлення варіювало залежно від ступеня диференціювання і клітини набували вигляду грубих гранул [34]. У разі базальноклітинного раку шкіри спостерігали втрату здатності до зв'язування лектинів ConA та CA-1; здатність зразків плоскоклітинного раку значно варіювала і збільшувалась пропорційно ступеню їх диференціювання [35]. Дані щодо наявності фенотипічних відмінностей нормальних та пухлинних клітин, які отримані з допомогою гісто- і імуногістохімічних методів, підтверджуються також методами електронної мікроскопії. Так, результати ультраструктурного дослідження пухлин молочної залози свідчать про наявність тонкофіламентів, вміст яких у пухлинних клітинах в 2–3 рази вищий, ніж у нормальних. Таке співвідношення різниці спостерігалось і за рівнем кальмодуліну [36, 37]. Також виявлено відмінності пухлинних гепатоцитів від нормальних за розрихленням плазматичної мембрани, набуханням мітохондрій, фрагментацією ендоплазматичного ретикулулу та ін. [37]. Методом заморожування-сколювання вивчали інтрамембранні частинки і клітинні контакти в головному мозку та гліомах. Порівняно з нормальними клітинами в олігодендрогліомах різного ступеня диференціювання кількість інтрамембранних частинок зменшена. В анапластичних гліомах, які складаються в основному з диференційованих клітин, спостерігалось зменшення числа інтрамембранних частинок і зміна структури білків, які зв'язують вуглеводні детермінанти на поверхні мембрани, та втрата міжклітинних контактів. Перетворення нормальної клітини на пухлинну супроводжується зміною поверхневої структури її глікокалікса, підвищенням вмісту сілових кислот, зміною заряду зовнішньої поверхні плазматичної мембрани клітини і цілою низкою інших ознак [38].

При вивченні критеріїв, які визначають розбіжності біохімічних ознак нормальних і пухлинних клітин в тканинах гепатоцелюлярного раку людини, встановлено підвищений вміст РКС, протеїнакинази D (PKD) та інших кіназ більше ніж в 8,5 разу [39]. Існують дані, які підтверджують важливу роль PLC в механізмах злоякісної трансформації клітин [40], зокрема в активації клітинного розподілу через підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} і стимуляцію активності РКС.

Було отримано цікаві дані щодо впливу АТФ на надходження Na^+ , Li^+ , Ca^{2+} , Pb^{2+} до лейкоцитних та відповідних нормальних клітин [41]. Виявилось, що накопичення вищезазначених катіонів під впливом АТФ відбувалося у 3–12 раз активніше в злоякісних клітинах, ніж у нормальних.

Свого часу було встановлено [42], що макромолекули ракових клітин виявляють меншу спорід-

неність до води, ніж нормальні. У ході подальшого дослідження впливу вмісту парамагнітних іонів на час релаксації протонів води (T1) виявлено, що в екстракті ракових клітин T1 вище, ніж у відповідних нормальних клітинах [43].

Трансформовані і нормальні клітини по-різному реагують на деякі статеві гормони, оскільки відрізняються за рівнем експресії поверхневих рецепторів до гормонів. Так, наприклад, якщо 5 α -дигідротестостерон значно стимулював *in vitro* ріст нормальних епітеліальних клітин яєчника людини, то злоякісні клітини і особливо клітини лінії OVCA 433 практично на нього не реагували [44]. Крім того, було виявлено різний ступінь експресії ізоформ ТФР- β (ТФР- β_1 , β_2 , β_3) та реакцію на них *in vitro* злоякісних і нормальних клітин епітелію яєчника. Припускається, що рівень експресії ізоформ ТФР- β , підвищений у трансформованих клітинах, має безпосереднє відношення до регуляції взаємодії злоякісних епітеліальних та стромальних клітин [45]. Підвищення експресії ТФР- β пов'язують з виникненням та прогресією раку яєчника. У клітинах деяких карцином ендометрія та молочної залози була виявлена підвищена у порівнянні з нормальними експресія поверхневого глікопротеїну CD44 (особливо його ізоформи CD44E), рівень експресії CD44 мав тісний зв'язок з метастатичним потенціалом цих карцином [46].

Таким чином, накопичено достатньо результатів експериментальних досліджень, які свідчать, що в процесі трансформації нормальної клітини в злоякісну відбуваються структурно-функціональні зміни різних рівнів клітинної системи. Ці факти доводять перспективність розвитку нового напрямку протипухлинної терапії — спрямованої фармакокорекції проліферативної активності клітин, їх диференціювання та апоптозу. Зневажливе ставлення до сучасних знань про систему регуляторів за принципом зворотного зв'язку в нормальних та пухлинних клітинах гальмує розвиток цього напрямку [47, 48]. Враховуючи це, останнім часом у світовій онкологічній практиці розробляється нова стратегія створення препаратів з протипухлинною активністю. Ця стратегія, ґрунтуючись на останніх досягненнях молекулярної біології злоякісних клітин, використовує нові молекулярно-біологічні мішені для цитотоксичного впливу — різні ланки шляхів сигнальної трансдукції, що запускають проліферацію злоякісних пухлин та регулюють процес апоптозу. Прикладами реалізації такої стратегії в створенні принципово нових протипухлинних засобів є гуманізовані моноклональні антитіла до рецептора HER-2, який зв'язує епідермальний фактор росту (трастузумаб), модулятори сигнальної трансдукції (глібек — «Signal Transduction Inhibitor» STI-571, бристатин, UCN — 01, R 115777). Проходять клінічне дослідження інгібітори рецептора епідермального фактора росту — цетуксимаб (C225), іресса (ZD1839) та інші [49–51]. Таким чином, останні досягнення

в молекулярній біології злоякісних пухлин відкрили нові можливості у створенні патогенетичних протипухлинних препаратів з високою селективністю дії, що є запорукою підвищення ефективності лікування та покращання якості життя хворих зі злоякісними пухлинами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Arvelo F, Merentes E. Pharmacological biomodulation in cancer. *Acta Cient Venez* 2001; **52**: 68–77.
2. Danesi R, De Braud F, Fogli S, et al. Pharmacogenetic determinants of anti-cancer drug activity and toxicity. *Trends Pharmacol Sci* 2001; **22**: 420–6.
3. Чехун ВФ. Проблеми та перспективи розвитку експериментальної онкології на межі тисячоліть. В: Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні. Київ: ДІА, 2001: 17–24.
4. Denny WA. Turning off growth signals in tumours: a new approach to cancer chemotherapy. *N Z Med J* 2001; **114**: 47–8.
5. Чехун ВФ. Фармакокорекція диференціювання та апоптозу клітин при злоякісному процесі. *Журн. АМН України* 1999; **5**: 442–52.
6. Talapatra S, Thompson CB. Growth factor signaling in cell survival: implications for cancer treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; **298**: 873–8.
7. Robinson G, Butcher R, Sutherland E, Cyclic AMP. New York: Acad Press, 1971. 341 p.
8. Schwede F, Maronde E, Genieser H, Jastorff B. Cyclic nucleotide analogs as biochemical tools and prospective drugs. *Pharmacol Ther* 2000; **87**: 199–226.
9. Bamba H, Ota S, Kato A, et al. Effect of prostaglandin E1 on vascular endothelial growth factor production by human macrophages and colon cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; **19**: 219–23.
10. Oram JF, Mendez AJ, Lymp J, et al. Reduction in apolipoprotein-mediated removal of cellular lipids by immortalization of human fibroblasts and its reversion by cAMP: lack of effect with Tangier disease cells. *J Lipid Res* 1999; **40**: 1769–81.
11. Podo F. Tumour phospholipid metabolism. *NMR Biomed* 1999; **12**: 413–39.
12. Payraastre B, Missy K, Giuriato S, et al. Phosphoinositides: key players in cell signalling, in time and space. *Cell Signal* 2001; **13**: 377–87.
13. Maghazachi AA. Intracellular signaling events at the leading edge of migrating cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2000; **32**: 931–43.
14. Putney JW Jr, Broad LM, Braun FJ, et al. Mechanisms of capacitative calcium entry. *J Cell Sci* 2001; **114**: 2223–9.
15. Santagata S, Boggon TJ, Baird CL, et al. G-protein signaling through tubby proteins. *Science* 2001; **292**: 2041–50.
16. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. *Molecular Cell Biology*. 4th ed. New York: W H Freeman & Co; 2000.
17. Banno Y. Cross talk between activation of phospholipase D and phospholipid signaling. *Seikagaku* 2001; **73**: 561–4.
18. Missiaen L, Callewaert G, Parys JB, et al. Intracellular calcium: physiology and physiopathology. *Vèrh K Acad Geneeskld Belg* 2000; **62**: 471–99.
19. Chen CA, Manning DR. Regulation of G proteins by covalent modification. *Oncogene* 2001; **20**: 1643–52.
20. Длесенко АВ. Функциональная роль липидов в экспрессии клеточных онкогенов. *Успехи биол химии* 1993; **33**: 85–106.
21. Чехун ВФ. Роль плазматичних мембран нормальних та пухлинних клітин в механізмі реалізації цитотоксичних ефектів координаційних сполук платини [Автореф д-ра мед наук]. Київ: ІЕПОП НАНУ, 1994. 40 с.
22. Arenas MI, Romo E, de Gaspar I, et al. A lectin histochemistry comparative study in human normal prostate, benign prostatic hyperplasia, and prostatic carcinoma. *Glycoconjug J* 1999; **16**: 375–82.

23. Fernandez-Rodriguez J, Feijoo-Carnero C, Merino-Trigo A, *et al.* Immunohistochemical analysis of sialic acid and fucose composition in human colorectal adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2000; **21**: 153–64.
24. Vonlaufen A, Wiedle G, Borisch B, *et al.* Integrin alpha(v)beta(3) Expression in Colon Carcinoma Correlates with Survival. *Mod Pathol* 2001; **14**: 1126–32.
25. Danen EH, Yamada KM. Fibronectin, integrins, and growth control. *J Cell Physiol* 2001; **189**: 1–13.
26. Loric S, Paradis V, Gala JL, *et al.* Abnormal E-cadherin expression and prostate cell blood dissemination as markers of biological recurrence in cancer. *Eur J Cancer* 2001; **37**: 1475–81.
27. Grotzinger C, Kneifel J, Patschan D, *et al.* LI-cadherin: a marker of gastric metaplasia and neoplasia. *Gut* 2001; **49**: 73–81.
28. Челибонова-Лорер Х, Антонова М, Иванов С. Гликопептиден профил от микрозомални и плазменомембранни гликопротеини от черен дроб и хепатом Мс-29 при пилета. *Обща и сравнит патол* 1988; **24**: 52–8.
29. Aubert M, Panicot L, Crotte C, *et al.* Restoration of alpha(1,2) fucosyltransferase activity decreases adhesive and metastatic properties of human pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2000; **60**: 1449–56.
30. Camby I, Decaestecker C, Gordower L, *et al.* Distinct differences in binding capacity to saccharide epitopes in supratentorial pilocytic astrocytomas, astrocytomas, anaplastic astrocytomas, and glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; **60**: 75–84.
31. Bamba H, Ota S, Kato A, *et al.* Effect of prostaglandin E1 on vascular endothelial growth factor production by human macrophages and colon cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; **19**: 219–23.
32. Fosslien E. Review: molecular pathology of cyclooxygenase-2 in cancer-induced angiogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 2001; **31**: 325–48.
33. Hironobu S, Magaly R, Steven SG. Analysis of lectin binding in benign and malignant thyroid nodules. *Arch Pathol and Lab Med* 1989; **113**: 186–9.
34. Stoica G, O'Leary M. Lectin binding sites in normal rat ovary and ENU-induced sertoli cell tumors of the ovaries. *Anticancer Res* 1989; **9**: 679–85.
35. Ali-Reza A, Roberto G, Robert KV, *et al.* Pectin binding affinity in normal skin and benign, premalignant and malignant cutaneous lesions. *Trans Ill Stat Acad Sci* 1988; **81**: 247–51.
36. Kotanska KM, Holm R, Ottestad L, Nesland JM. An ultrastructural study of benign and malignant breast epithelial cells. A search for tonofilaments. *Submicrosc Cytol and Pathol* 1989; **21**: 469–74.
37. Krishnaraju K, Murugesan K, Sharma S, *et al.* Levels and distribution of calmodulin and its relation with proliferative index in human breast tumours. *Cancer* 1992; **5**: 216–20.
38. Глебов ПН. Биохимия мембран. Эндоцитоз и экзоцитоз. М.: Высш шк, 1987. 95 с.
39. Liu Yi. Protein kinases and phospholipases in human hepatocellular cancer. *Chin J Oncol* 1991; **13**: 242–4.
40. Rillema JA. Possible role of phospholipase C on the regulation of cell division in normal and neoplastic cells. *Mod Hypotheses* 1989; **29**: 1–4.
41. James WS, Dubyak QR. Extracellular adenosine triphosphate increases cation permeability of chronic lymphocytic leukemic lymphocytes. *Blood* 1989; **73**: 1316–23.
42. Arulmozhi V, Narayanan S, Krishnan R, *et al.* Proton magnetic relaxation studies in normal and cancerous breast tissues. *Physiol Chem and Phys and Med NMR* 1988; **20**: 337–43.
43. Ling GN. Further studies on the role of paramagnetic ion contents on the NMR relaxation time T1 of normal tissues and cancer cells. *Physiol. Chem and Phys and Med NMR* 1989; **21**: 15–8.

44. Syed V, Ulinski G, Mok SC, *et al.* Expression of gonadotropin receptor and growth responses to key reproductive hormones in normal and malignant human ovarian surface epithelial cells. *Cancer Res* 2001; **61**: 6768–76.

45. Nilsson E, Doraiswamy V, Parrott JA, Skinner MK. Expression and action of transforming growth factor beta (TGFbeta1, TGFbeta2, TGFbeta3) in normal bovine ovarian surface epithelium and implications for human ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2001; **182**: 145–55.

46. Durst B, Sorg RV, Roder G, *et al.* The influence of hormones on CD44 expression in endometrial and breast carcinomas. *Oncol Rep* 2001; **8**: 987–93.

47. Moller P. Pathophysiological aspects of tumor development. *Stem Cells* 1995; **13** (Suppl 1): 240–7.

48. Pasche B. Role of transforming growth factor beta in cancer. *J Cell Physiol* 2001; **186**: 153–68.

49. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, *et al.* Addition of herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER-2 overexpressing metastatic breast cancer markedly increases anticancer activity. A randomized multinational controller phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: Abstr N377: 98a.

50. Гершанович МЛ. STI 571 (гливек) — новые возможности патогенетической терапии хронического миелолейкоза. В: Тезисы V ежегодной российской онкологической конференции. Москва: 2001: 46–7.

51. Носов ДА. Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста. В: Тезисы V ежегодной российской онкологической конференции. Москва: 2001: 48–50.

MOLECULAR-BIOLOGIC ASPECTS OF THE STRUCTURAL/FUNCTIONAL STATE OF THE CELLULAR SURFACE AS A BASIS FOR DEVELOPING A NEW STRATEGY OF CANCER THERAPY

V.F. Chekhun, G.I. Kulik, V.P. Tryndiak, I.M. Todor

Summary. The paper analyses the findings of studying the structural patterns of plasmatic membranes and their role in the functioning of the signal transduction systems of normal and tumor cells. It is emphasized that recent achievements of molecular oncology can be used as a basis for developing a strategy of antitumor therapy (pharmacocorrection of differentiation and apoptosis) and creating anti-tumor agents targeted at various links of cell's signal transduction. The highly selective action of these agents is expected to improve the efficacy of treatment and the quality of life of cancer patients.

Key Words: plasmatic membrane, signal transduction system, normal and tumor cells, treatment of cancer patients.

Адреса для листування:

Чехун В.Ф.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології НАН України,

E-mail: kul@onconet.kiev.ua