

УДК 616-006.66(092.19)

DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-112-121

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ЦИТОХРОМА С У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, С.А. Ильченко, В.А. Бандовкина,
И.В. Нескубина, Ю.А. Петрова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

Понимание механизмов развития и прогрессирования колоректального рака важно для улучшения лечения. Как источник энергии эукариотической клетки митохондрии играют значимую роль в гомеостазе кишечника.

Цель. Изучить уровень цитохрома С в митохондриях, изолированных из клеток различных отделов толстой кишки мужчин и женщин.

Материалы и методы. Были изучены материалы, полученные от 132 больных раком толстой кишки Т2-3N0M0 (52 женщины, 80 мужчин). Митохондрии из клеток тканей кишки и опухоли человека выделяли дифференциальным центрифугированием. Далее методом ИФА определяли концентрацию цитохрома С.

Результаты. При изучении содержания цитохрома С в ткани опухоли различных отделов толстой кишки мужчин установлено, что в митохондриях опухолей прямой, сигмовидной кишок и восходящего отдела ободочной кишки уровень цитохрома С был выше, чем в митохондриях клеток соответствующих тканей, в 1,8, 1,5 и 2,0 раза соответственно. У женщин в митохондриях опухолей тех же отделов толстой кишки уровень цитохрома С был выше, чем в митохондриях соответствующих тканей, в 2,9, 1,4 и 2,0 раза соответственно.

Выводы. Общим патологическим признаком, характеризующим митохондрии опухолевых клеток всех отделов кишечника, явилось высокое содержание цитохрома С, что, возможно, связано с интенсификацией процессов клеточного дыхания в опухоли для усиления ее роста.

Ключевые слова: митохондрии, колоректальный рак, мужчины, женщины, цитохром С, ткань опухоли, ткань кишки.

Введение. Колоректальный рак (КРР) является третьей по значимости причиной смерти от рака в мире после рака легких и предстательной железы у мужчин и рака легких и молочной железы у женщин [1–3]. В последние годы эпидемиологические исследования показали, что правосторонний рак толстой кишки (RCC), развивающийся в слепой, восходящей ободочной кишках или изгибе печени, характеризуется худшим прогнозом по сравнению с левосторонним (LCC), возникающим в изгибе селезенки, нисходящей, сигмовидной и ректосигмоидной кишках [4]. Пол пациента также может влиять на прогноз исхода колоректального рака, при этом выживаемость мужчин ниже [5]. Уровень циркулирующих эстрогенов, оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, диета, физическая активность и разнообразие микробиома были

предложены в качестве факторов, ответственных за снижение заболеваемости колоректальным раком и смертности от него среди женщин [6]. Однако у женщин чаще диагностируется более агрессивная правосторонняя проксимальная опухоль [7]. Причина этого различия неизвестна, но вполне вероятно существование разной биологии колоректального рака у двух полов.

Злокачественные опухоли характеризуются высокой скоростью пролиферации и сопутствующим повышенным энергетическим метаболизмом. Хотя повышенный гликолиз является общепризнанным вариантом выработки энергии при раке, считается, что важную роль играют и митохондрии, влияющие на энергетический баланс злокачественных клеток. Действительно, возникновение изменений митохондрий, вызванных раком, было

установлено во многих исследованиях [8, 9]. Так, трансформации раковых клеток были связаны с мутациями митохондриальной ДНК, влияющими на активность дыхательных и антиапоптотических белков, изменениями в мембранном потенциале митохондрий и образованием активных форм кислорода. Сообщалось также о других связанных с раком изменениях метаболических и сигнальных функций митохондрий [10, 11].

Понимание механизмов развития и прогрессирования КРР необходимо для улучшения его лечения. Как источник энергии эукариотической клетки митохондрии играют важную роль в гомеостазе кишечника. Митохондрии запускают врожденные и адаптивные иммунные реакции, стимулируя воспаление и пути самозащиты. Митохондрии имеют большое значение для сохранения надлежащей целостности эпителиального барьера во время воспаления и занимают центральное место в онкогенезе [12].

Цитохром С, имея двойное назначение в жизни и гибели клеток, является ключевым металлопротеином в митохондриальном метаболизме и гомеостазе [13]. В условиях гомеостаза цитохром С действует как переносчик электронов в дыхательной цепи митохондрий, представляя собой важный фактор «сборки» и функционирования дыхательных суперкомплексов [14]. Дополнительный уровень регуляции активности процесса окислительного фосфорилирования посредством посттрансляционного фосфорилирования цитохрома С может иметь существенное значение для контроля потребления кислорода и образования вредных активных форм во время гомеостаза и патологии [15].

Цель исследования. Изучение уровня цитохрома С в митохондриях, изолированных из клеток различных отделов толстой кишки мужчин и женщин.

Материалы и методы. Были изучены материалы, полученные от 132 больных раком толстой кишки T2-3N0M0 (52 женщины и 80 мужчин). Средний возраст составил 66 (58–73) лет, 68 (51,5 %) чел. находились в возрасте старше 65 лет, 64 (48,5) чел. – в воз-

расте до 65 лет. Раком сигмовидной кишки страдали 46 (34,8 %) чел., в т.ч. 19 женщин, раком прямой кишки – 44 (33,7 %) чел., в т.ч. 18 женщин, а раком восходящего отдела ободочной кишки – 42 (31,5 %) чел., в т.ч. 15 женщин. Степень дифференцировки опухоли у всех больных соответствовала G2. Никто из участников исследования до операции не получал адьювантного лечения. Хороший статус показателей (ECOG 0 или 1) имелся у 98,5 % больных. Все больные были прооперированы.

Во время операции после лапаротомии выполняли мобилизацию пораженного опухолю участка толстой кишки с перевязкой и пересечением питающих кровеносных сосудов, далее производили лимфодиссекцию и выполняли резекцию пораженного органа (правостороннюю гемиколэктомию, левостороннюю гемиколэктомию, резекцию сигмовидной кишки, резекцию прямой кишки) с удалением злокачественной опухоли. Часть опухолевого материала и фрагмент ткани кишки по линии резекции сразу помещали в холодную стерильную среду выделения, содержащую 0,22 М маннитола, 0,3 М сахарозы, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4. Операция завершилась наложением межкишечного анастомоза, дренированием брюшной полости и ушиванием лапаротомной раны.

Митохондрии из клеток тканей опухоли и кишки выделяли дифференциальным центрифугированием на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E (Beckman Coulter, USA) по методу М.В. Егоровой и С.А. Афанасьева, А.П. Гуреев, А.В. Кокина [16, 17]. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тefлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера – Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл стерильной среды выделения. Ткани гомогенизировали и центрифугировали: первый раз в течение 10 мин при скорости 1000 g, температуре 0–2 °С, второй и третий – в течение 20 мин при 20000 g и той же температуре. Между процедурами цен-

трифугирования проводили ресуспендирование осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, пероксисом, меланосом и т.п., центрифугируя в 23 % градиенте Перколла. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколла, центрифугировали 15 мин при 21000 g, после чего наблюдали разделение на 3 фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали его средой выделения. Следующую промывку митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 мин при 15000 g, температуре 0–2 °С. Полученные митохондриальные образцы до анализа хранили при -80 °С. Перед проведением анализа образцы разводили до концентрации белка 6 г/л [16]. Концентрацию цитохрома С (нг/мг белка) определяли методом ИФА (Bioscience, Austria).

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. От

всех пациентов получено подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально полезных целях.

Статистический анализ результатов проводили с применением пакета программ Statistica 10.0. Распределение нормальности оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) осуществляли с использованием критериев Стьюдента и Манна – Уитни. Значение $p < 0,05$ было сохранено в качестве предела статистической значимости. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение. Результаты изучения содержания цитохрома С в митохондриях, изолированных из тканей различных отделов толстой кишки, представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Содержание цитохрома С в митохондриях клеток ткани толстой кишки мужчин и женщин, нг/мг белка

Mitochondrial cytochrome C content in colon tissue cells in men and women, ng/mg protein

Образцы Samples	Мужчины Men	Женщины Women
Ткань прямой кишки Rectal tissue		
Интактные митохондрии Intact mitochondria	4,1±0,13	2,4±0,1 $p^2=0,0000$
Митохондрии опухоли Tumor mitochondria	7,2±0,37 $p^1=0,0000$	7,0±0,55 $p^1=0,0000$
Ткань сигмовидной кишки Sigmoid colon tissue		
Интактные митохондрии Intact mitochondria	5,0±0,16	3,6±0,13 $p^2=0,0000$
Митохондрии опухоли Tumor mitochondria	7,7±0,31 $p^1=0,0000$	5,1±0,36 $p^1=0,0003$ $p^2=0,0000$

Ткань восходящего отдела ободочной кишки Ascending colon tissue		
Интактные митохондрии Intact mitochondria	5,1±0,27	2,9±0,35 p ² =0,0000
Митохондрии опухоли Tumor mitochondria	10,4±0,52 p ¹ =0,0000	5,8±0,46 p ¹ =0,0000 p ² =0,0000

Примечание. Статистически значимые различия по отношению к: p¹ – показателю соответствующей ткани по линии резекции; p² – показателю у мужчин.

Note. p¹ – the differences are statistically significant compared with the parameter of the corresponding tissue along the resection line; p² – the differences are statistically significant compared with the parameter in men.

При изучении содержания цитохрома С в ткани опухоли различных отделов толстой кишки мужчин установлено, что в митохондриях опухолей прямой, сигмовидной кишок и восходящего отдела ободочной кишки уровень цитохрома С был выше, чем в митохондриях клеток соответствующих тканей, в 1,8, 1,5 и 2,0 раза соответственно. У женщин в митохондриях опухолей тех же отделов толстой кишки уровень цитохрома С был выше, чем в митохондриях соответствующих тканей, в 2,9, 1,4 и 2,0 раза соответственно. При сравнении уровней цитохрома С у мужчин и женщин было установлено, что в митохондриях опухоли прямой кишки концентрации цитохрома С не имели статистически значимых отличий, в митохондриях опухолей сигмовидной кишки и восходящего отдела ободочной кишки содержание цитохрома С у мужчин было в 1,5 и 1,8 раза выше, чем у женщин, соответственно.

Таким образом, установлено, что в митохондриях опухоли различных отделов толстой кишки содержание цитохрома С было выше, чем в соответствующей интактной ткани, вне зависимости от пола больных. Практически во всех изученных тканях (кроме опухоли прямой кишки) митохондрии мужчин содержали больше цитохрома С, чем митохондрии женщин.

Митохондрии действуют как источник энергии для здоровых клеток, поскольку они потребляют питательные вещества, такие как глюкоза, и вырабатывают большую часть энергии клетки за счет окислительного фосфорилирования [18]. Однако в опухолевых

клетках митохондрии вырабатывают меньше энергии, а питательные вещества реорганизуются в «строительные блоки» для поддержания роста опухолевых клеток. Метаболические различия между нормальными и злокачественными клетками изучаются для выявления новых потенциальных целевых терапевтических подходов. В клетках КРР, по сравнению со клетками здоровых тканей толстой кишки, количество митохондрий увеличено, что приводит к росту максимальной частоты дыхания [19]. Однако метаболическое перепрограммирование все еще происходит на ранней стадии аденомы и приводит к индукции эффекта Варбурга [20]. Усиленное митохондриальное дыхание способствует пролиферации клеток рака толстой кишки и способствует онкогенезу и прогрессированию опухоли [21, 22]. Клетки рака толстой кишки используют митохондриальное дыхание как основной источник энергии для поддержки своей пролиферации и инвазии, тем самым способствуя злокачественности и прогрессированию заболевания [23].

Таким образом, зафиксированное нами повышение уровня цитохрома С косвенно подтверждает данные литературы об увеличении частоты дыхания в опухолевых клетках. Найдены и гендерные отличия между уровнями цитохрома С в митохондриях клеток ткани различных отделов толстой кишки, особенно выраженные в опухолях. Так, у мужчин особенно «активными» были митохондрии клеток ткани опухоли восходящего отдела толстой кишки, а у женщин – митохондрии клеток ткани опухоли прямой кишки.

Когда-то предполагалось, что биологическая функция цитохрома С ограничена митохондриями и его способностью соединять комплексы III и IV в цепи переноса электронов. Функциональность этого белка действительно контролируется *in vivo* несколькими посттрансляционными модификациями [24]. Однако такая каноническая функция белка была поставлена под сомнение с открытием того, что цитохром С высвобождается из митохондрий в цитозоль при обработке клеток индуктором апоптоза. Несмотря на то что митохондрии являются ключевыми для контроля гомеостаза и судьбы клетки, их роль в реакции повреждения ДНК обычно рассматривается просто как триггер апоптоза. Однако появляется все больше свидетельств того, что митохондриальные факторы модулируют ядерные функции. Примечательно, что после повреждения ДНК цитохром С взаимодействует в ядре клетки со множеством хорошо известных шаперонов гистонов, активность которых

конкурентно ингибируется белком-переносчиком гема 1. Поскольку цитохром С подавляет активность сборки/разборки гистоновых шаперонов в нуклеосомах, это действительно может влиять на динамику хроматина и отложение гистонов в ДНК [25].

Заключение. В представленном исследовании определены межполовые особенности митохондриальной локализации цитохрома С в различных отделах кишечника. При этом общим патологическим признаком, характеризующим митохондрии опухолевых клеток всех отделов кишечника, явилось высокое содержание цитохрома С, что возможно связано с интенсификацией процессов клеточного дыхания в опухоли для усиления ее роста. Полагаем, что обнаруженные межполовые и межтканевые особенности распределения цитохрома С в митохондриях клеток тканей кишки и опухоли могут способствовать лучшему прогнозированию течения и исхода колоректального рака в зависимости от пола больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Научное редактирование: Кит О.И.

Написание текста, анализ и интерпретация данных: Франциянц Е.М.

Проверка критически важного интеллектуального содержания: Ильченко С.А.

Анализ и интерпретация данных: Бандовкина В.А.

Техническое редактирование, оформление библиографии: Нескубина И.В.

Статистическая обработка данных: Петрова Ю.А.

Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70: 7–30. DOI: 10.3322/caac.21590.
3. Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., Геворкян Ю.А., Сагакянц А.Б., Тимошкина Н.Н. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2021; 2 (2): 50–56. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>.
4. Petrelli F., Tomasello G., Borgonovo C., Ghidini M., Turati L., Dallera P. Prognostic survival associated with left-sided versus right-sided colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (2): 211–219. DOI: 10.1001/jama.oncol.2016.4227.
5. Schmuck R., Gerken M., Tiegen E.M., Krebs I., Klinkhammer-Schalke M., Aigner F. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic factors and outcomes in 185,967 patients with colon cancer. *Surgery of Langenbeck's Arch.* 2020; 405 (1): 71–80. DOI: 10.1007/s00423-019-01850-6.

6. Grassadonia A., Carletti E., De Luca A., Vici P., Di Lisa F.S., Filomeno L. Prognostic value of sex and primary tumor site in metastatic colorectal cancer. *J Cancer*. 2023; 14 (15): 2751–2758. DOI: 10.7150/jca.85748.
7. Lee M.S., Menter D.G., Kopetz S. Right and left colon cancer biology: integration of consensus molecular subtypes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15 (3): 411–419. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0038.
8. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Немайкалова Л.А. Влияние варианта развития меланомы B16/F10 на содержание цитохрома С в митохондриях различных органов самок мышей. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2020; 27 (4): 46–52. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-46-52.
9. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И., Каплиева И.В., Немайкалова Л.А., Треницаки Л.К. Состояние системы факторов апоптоза в митохондриях клеток кожи и опухоли при стандартном и стимулированном росте меланомы B16/F10 у самок мышей C57BL/6. *Исследования и практика в медицине*. 2021; 8 (1): 8–19. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-1>.
10. Zikhri S.B., Kolusheva S., Shames A.I., Shnaiderman E.A., Poggio J.L., Stein D.E., Dubidzhensky E., Levy D., Orynbaeva Z., Jelinek R. Mitochondrial membrane transformations in colon and prostate cancer and their biological consequences. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2021; 1863 (1): 183471. DOI: 10.1016/j.bbamem.2020.183471.
11. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Новикова И.А., Водолажский Д.И., Шуликов П.Б. Некоторые молекулярно-биологические особенности метастатического колоректального рака. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 3: 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26362> (дата обращения: 26.09.2024).
12. Jackson D.N., Theiss A.L. Gut bacteria signaling to mitochondria in intestinal inflammation and cancer. *Gut Microbes*. 2020; 11 (3): 285–304. DOI: 10.1080/19490976.2019.1592421.
13. González-Arzola C., Díaz-Quintana A., Rivero-Rodriguez F., Velázquez-Campoy A., De la Rosa M.A., Díaz-Moreno I. Activity of the Arabidopsis thaliana histone chaperone NRP1 is blocked by cytochrome C. *Nucleic Acids Research*. 2017; 45: 2150–2165.
14. Pessoa J. Cytochrome C in cancer therapy and prognosis. *Biosci Rep*. 2022; 42 (12): BSR20222171. DOI: 10.1042/BSR20222171.
15. Pérez-Mejías G., Guerra-Castellano A., Díaz-Quintana A., De la Rosa M.A., Díaz-Moreno I. Cytochrome C: Surfing Off of the Mitochondrial Membrane on the Tops of Complexes III and IV. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019; 17: 654–660. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.05.002.
16. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26 (1-1): 22–28.
17. Гуреев А.П., Кокина А.В., Сыромятникова М.Ю., Попов В.Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мыши. *Вестник ВГУ. Серия: Химия, биология, фармация*. 2015; 4: 61–65.
18. Spinelli J.B., Haigis M.K. Multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Natural Cell Biology*. 2018; 20: 745–754. DOI: 10.1038/s41556-018-0124-1.
19. Kaldma A., Klepinin A., Chekulaev V., Mado K., Shevchuk I., Timokhina N. Study of bioenergetic properties of human colorectal cancer in situ: regulation of mitochondrial respiration and distribution of flux control between ATP synthasome components. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014; 55: 171–186. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.09.004.
20. Sato K., Yahida S., Sugimoto M., Oshima M., Nakagawa T., Akamoto S. Global metabolic reprogramming of colorectal cancer occurs at the adenoma stage and is induced by MYC. *Natl Acad Sci USA*. 2017; 114: E7697–E7706. DOI: 10.1073/pnas.1710366114.
21. Lin S.S., Liu L.T., Ou L.H., Pan S.C., Lin Q.I., Wei Y.H. Role of mitochondrial function in human colon cancer cell invasiveness. *Rep Oncol*. 2018; 39 (1): 316–330. DOI: 10.3892/or.2017.6087.
22. Wen Y., Xiong H., Scott T., Li A.T., Wang S., Weiss H.L. Mitochondrial retrograde signaling regulates Wnt signaling to promote tumorigenesis in colon cancer. *Cell death varies*. 2019; 26 (10): 1955–1969. DOI: 10.1038/s41418-018-0265-6.
23. Zhu Z., Hou Q., Wang B., Li X., Liu L., Gong W., et al. A novel mitochondria-related gene signature for controlling mitochondrial respiration and proliferation of colon cancer cells. *Hum Cell*. 2022; 35 (4): 1126–1139. DOI: 10.1007/s13577-022-00702-8.

24. Guerra-Castellano A., Marquez I., Perez-Mejias G., Diaz-Quintana A., De la Rosa M.A., Diaz-Moreno I. Cytochrome c post-translational modifications in cell survival and disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 8483.
25. González-Arzola K., Guerra-Castellano A., Rivero-Rodríguez F., Casado-Combreras M.Á., Pérez-Mejías G., Díaz-Quintana A. Mitochondrial cytochrome c shot towards histone chaperone condensates in the nucleus. *FEBS Open Bio.* 2021; 11 (9): 2418–2440. DOI: 10.1002/2211-5463.13176.

Поступила в редакцию 28.10.2024; принята 25.11.2024.

Авторский коллектив

Кит Олег Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Ильченко Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, заместитель генерального директора по образовательной деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: ilchenkosergei@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>.

Бандовкина Валерия Ахтямовна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Нескубина Ирина Валерьевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: nes Kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Петрова Юлия Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

Образец цитирования

Кит О.И., Франциянц Е.М., Ильченко С.А., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Петрова Ю.А. Особенности распределения митохондриального цитохрома С у больных колоректальным раком. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 4: 112–121. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-112-121.

CHARACTERISTICS OF MITOCHONDRIAL CYTOCHROME C DISTRIBUTION IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

**O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, S.A. Il'chenko, V.A. Bandovkina,
I.V. Neskubina, Yu.A. Petrova**

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russia

Understanding the mechanisms of colorectal cancer development and progression is important for disease management. Mitochondria being the energy source of eukaryotic cells play a significant role in intestinal homeostasis.

Objective. The aim of the study is to examine cytochrome C level in mitochondria isolated from cells of different parts of the colon in men and women.

Materials and Methods. The authors analyzed the materials obtained from 132 patients with colon cancer T2-3N0M0 (52 women and 80 men). Mitochondria from human intestinal and tumor tissue cells were isolated by differential centrifugation. Then, cytochrome C concentration (ng/mg protein) was determined by ELISA.

Results. When studying the cytochrome C level in tumor tissue from various parts of the colon in men, we found that cytochrome C level in tumor mitochondria of the rectum, sigmoid colon and ascending colon was higher than that in the mitochondrial cells of the corresponding tissues by 1.8, 1.5 and 2.0 times, respectively. In women, cytochrome C level in the mitochondrial tumors of the same parts of the colon was higher than that in the mitochondria of the corresponding tissues by 2.9, 1.4 and 2.0 times, respectively.

Conclusion. A common pathological characteristics of tumor mitochondria in all parts of the colon was a high cytochrome C level. It may be associated with the intensification of cellular respiration processes in the tumor contributing to its growth.

Key words: mitochondria, colorectal cancer, men, women, cytochrome C, tumor tissue, colon tissue.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Scientific editing: Kit O.I.

Text writing, data analysis and interpretation: Frantsiyants E.M.

Checking essential intellectual content: Il'chenko S.A.

Data analysis and interpretation: Bandovkina V.A.

Technical editing, references: Neskubina I.V.

Statistical data processing: Petrova Yu.A.

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70: 7–30. DOI: 10.3322/caac.21590.
3. Kit O.I., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., Gevorkyan Yu.A., Sagakyants A.B., Timoshkina N.N. Molekulyarno-geneticheskaya klassifikatsiya podtipov kolorektal'nogo raka: sovremennoe sostoyanie problem [Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2021; 2 (2): 50–56. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6> (in Russian).
4. Petrelli F., Tomasello G., Borgonovo C., Ghidini M., Turati L., Dallera P. Prognostic survival associated with left-sided versus right-sided colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (2): 211–219. DOI: 10.1001/jama.oncol.2016.4227.
5. Schmuck R., Gerken M., Tiegen E.M., Krebs I., Klinkhammer-Schalke M., Aigner F. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic factors and outcomes in 185,967 patients with colon cancer. *Surgery of Langenbeck's Arch.* 2020; 405 (1): 71–80. DOI: 10.1007/s00423-019-01850-6.
6. Grassadonia A., Carletti E., De Luca A., Vici P., Di Lisa F.S., Filomeno L. Prognostic value of sex and primary tumor site in metastatic colorectal cancer. *J Cancer.* 2023; 14 (15): 2751–2758. DOI: 10.7150/jca.85748.
7. Lee M.S., Menter D.G., Kopetz S. Right and left colon cancer biology: integration of consensus molecular subtypes. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15 (3): 411–419. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0038.
8. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Surikova E.I., Nemashkalova L.A. Vliyanie varianta razvitiya melanomy B16/F10 na sodержanie tsitokhroma S v mitokhondriyakh razlichnykh organov samok myshey [Influence of B16/F10 melanoma growth variant on the level of cytochrome C in mitochondria in various organs of female mice]. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova.* 2020; 27 (4): 46–52. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-46-52 (in Russian).

9. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Surikova E.I., Shikhlyarova A.I., Kaplieva I.V., Nemashkalova L.A., Trepitaki L.K. Sostoyanie sistemy faktorov apoptoza v mitokhondriyakh kletok kozhi i opukholi pri standartnom i stimulirovannom roste melanomy V16/F10 u samok myshey S57VL/6 [The state of apoptosis factor system in mitochondria of skin and tumor cells in standard and stimulated growth of B16/F10 melanoma in female C57BL/6 mice]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2021; 8 (1): 8–19. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-1> (in Russian).
10. Zikhri S.B., Kolusheva S., Shames A.I., Shnaiderman E.A., Poggio J.L., Stein D.E., Dubidzhensky E., Levy D., Orynbaeva Z., Jelinek R. Mitochondrial membrane transformations in colon and prostate cancer and their biological consequences. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2021; 1863 (1): 183471. DOI: 10.1016/j.bbmem.2020.183471.
11. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Novikova I.A., Vodolazhskiy D.I., Shulikov P.B. Nekotorye molekulyarno-biologicheskie osobennosti metastaticheskogo kolorektal'nogo raka [Some molecular and biological characteristics of metastatic colorectal cancer]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 3: 3. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26362> (accessed: September 26, 2024) (in Russian).
12. Jackson D.N., Theiss A.L. Gut bacteria signaling to mitochondria in intestinal inflammation and cancer. *Gut Microbes*. 2020; 11 (3): 285–304. DOI: 10.1080/19490976.2019.1592421.
13. González-Arzola C., Díaz-Quintana A., Rivero-Rodríguez F., Velázquez-Campoy A., De la Rosa M.A., Díaz-Moreno I. Activity of the Arabidopsis thaliana histone chaperone NRP1 is blocked by cytochrome C. *Nucleic Acids Research*. 2017; 45: 2150–2165.
14. Pessoa J. Cytochrome C in cancer therapy and prognosis. *Biosci Rep*. 2022; 42 (12): BSR20222171. DOI: 10.1042/BSR20222171.
15. Pérez-Mejías G., Guerra-Castellano A., Díaz-Quintana A., De la Rosa M.A., Díaz-Moreno I. Cytochrome C: Surfing Off of the Mitochondrial Membrane on the Tops of Complexes III and IV. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019; 17: 654–660. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.05.002.
16. Egorova M.V., Afanas'ev S.A. Vydelenie mitokhondriy iz kletok i tkaney zhivotnykh i cheloveka: Sovremennye metodicheskie priemy [Isolation of mitochondria from animal and human cells and tissues]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 26 (1-1): 22–28 (in Russian).
17. Gureev A.P., Kokina A.V., Syromyatnikova M.Yu., Popov V.N. Optimizatsiya metodov vydeleniya mitokhondriy iz raznykh tkaney myshi [Optimization of methods for mitochondria isolation from different mice tissues]. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya, biologiya, farmatsiya*. 2015; 4: 61–65 (in Russian).
18. Spinelli J.B., Haigis M.K. Multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Natural Cell Biology*. 2018; 20: 745–754. DOI: 10.1038/s41556-018-0124-1.
19. Kaldma A., Klepinin A., Chekulaev V., Mado K., Shevchuk I., Timokhina N. Study of bioenergetic properties of human colorectal cancer in situ: regulation of mitochondrial respiration and distribution of flux control between ATP synthasome components. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014; 55: 171–186. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.09.004.
20. Sato K., Yahida S., Sugimoto M., Oshima M., Nakagawa T., Akamoto S. Global metabolic reprogramming of colorectal cancer occurs at the adenoma stage and is induced by MYC. *Natl Acad Sci USA*. 2017; 114: E7697–E7706. DOI: 10.1073/pnas.1710366114.
21. Lin S.S., Liu L.T., Ou L.H., Pan S.C., Lin Q.I., Wei Y.H. Role of mitochondrial function in human colon cancer cell invasiveness. *Rep Oncol*. 2018; 39 (1): 316–330. DOI: 10.3892/or.2017.6087.
22. Wen Y., Xiong H., Scott T., Li A.T., Wang S., Weiss H.L. Mitochondrial retrograde signaling regulates Wnt signaling to promote tumorigenesis in colon cancer. *Cell death varies*. 2019; 26 (10): 1955–1969. DOI: 10.1038/s41418-018-0265-6.
23. Zhu Z., Hou Q., Wang B., Li X., Liu L., Gong W., et al. A novel mitochondria-related gene signature for controlling mitochondrial respiration and proliferation of colon cancer cells. *Hum Cell*. 2022; 35 (4): 1126–1139. DOI: 10.1007/s13577-022-00702-8.
24. Guerra-Castellano A., Marquez I., Perez-Mejias G., Diaz-Quintana A., De la Rosa M.A., Diaz-Moreno I. Cytochrome c post-translational modifications in cell survival and disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 8483.
25. González-Arzola K., Guerra-Castellano A., Rivero-Rodríguez F., Casado-Combreras M.Á., Pérez-Mejías G., Díaz-Quintana A. Mitochondrial cytochrome c shot towards histone chaperone condensates in the nucleus. *FEBS Open Bio*. 2021; 11 (9): 2418–2440. DOI: 10.1002/2211-5463.13176.

Information about the authors

Kit Oleg Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director General, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

Frantsiyants Elena Mikhailovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Il'chenko Sergey Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Oncologist, Department of Abdominal Oncology No. 1, Deputy Director General for Educational Activities, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: ilchenkosergei@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>.

Bandovkina Valeriya Akhtyamovna, Doctor of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Neskubina Irina Valer'evna, Doctor of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: nes kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Petrova Yuliya Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

For citation

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Il'chenko S.A., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Petrova Yu.A. Osobennosti raspredeleniya mitokhondrial'nogo tsitokhroma S u bol'nykh kolorektal'nym rakom [Characteristics of mitochondrial cytochrome C distribution in patients with colorectal cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 4: 112–121. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-112-121 (in Russian).