

ИНГИБИТОР САУ10603 ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ HDAC6 ВЫЗЫВАЕТ G₁/S БЛОК КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА И СПОСОБСТВУЕТ СТАРЕНИЮ ФИБРОБЛАСТОВ МЫШИ, ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ ОНКОГЕНАМИ E1A И cHa-ras

© 2019 г. А. Н. Кукушкин¹, *, С. Б. Светликова¹

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064, Россия

*E-mail: kan@incras.ru

Поступила в редакцию 27.09.2018 г.

После доработки 14.11.2018 г.

Принята к публикации 15.11.2018 г.

Для фибробластов мыши, трансформированных онкогенами E1A и cHa-ras, вещество САУ10603 (САУ) является эффективным ингибитором гистондеацетилазы HDAC6, когда происходит деацетилирование субстрата α -тубулина. В низких концентрациях САУ вызывает блок клеточного цикла на границе фаз G₁/S этих клеток, замедляет их пролиферацию, но не провоцирует апоптотическую гибель. Обработка САУ в сочетании с бутиратом натрия приводит к ускоренному старению трансформантов E1A+cHa-ras. Также при действии САУ происходит накопление аутофагических вакуолей и аутофагосомного белка LC3 в цитоплазме клеток E1A+cHa-ras, что может свидетельствовать об участии HDAC6 в индукции аутофагии в этих трансформированных клетках.

Ключевые слова: HDAC6, САУ10603, трансформированные фибробласты E1A+cHa-ras

DOI: 10.1134/S0041377119020068

Гистондеацетилаза HDAC6 относится к классу Pb деацетилаз с преимущественно цитоплазматической локализацией в клетке и она деацетилирует негистоновые белки, такие как тубулин, кортактин, Hsp90, HSF1, Ku70 и др. (Verdel, Khochbin, 1999; Hubbert et al., 2002; Matsuyama et al., 2002; Zhang X. et al., 2007; Aldana-Masangkay, Sakamoto, 2011; Kerr et al., 2012; Li et al., 2013). В качестве энзима, деацетилирующего сократительные белки (тубулин и кортактин), HDAC6 регулирует многие клеточные процессы, в которых участвуют микротрубочки и микрофиламенты: подвижность и поддержание формы клеток, клеточный цикл, аутофагию (Zhang Y. et al., 2003; Zhang X. et al., 2007; Li et al., 2013; Yan et al., 2013). Ингибирование активности HDAC6 и повышение уровня ацетилирования тубулина приводит к стабилизации структуры микротрубочек (Matsuyama et al., 2002; Asthana et al., 2013). Наряду с двумя каталитическими деацетилазными доменами молекула HDAC6 обладает С-концевым доменом с цинковыми пальцами, который способен связывать убиквитин и убиквитинированные белки. Таким образом, HDAC6 вовлечена в деградацию мутантных или агрегированных белков как на протеосомах, так и в аутофаголизосомах, способствуя слиянию аутофагосом и

лизосом (Seigneurin-Berny et al., 2001; Hook et al., 2002; Lee et al., 2010). Белок HDAC6 интенсивно экспрессируется во многих опухолевых клетках, обуславливая активацию Ras-сигнального пути и поддержание трансформированного фенотипа (Lee et al., 2010; Namdar et al., 2010; Aldana-Masangkay, Sakamoto, 2011; Kanno et al., 2012), поэтому уровень экспрессии HDAC6 может считаться прогностическим маркером онкогенеза (Zhang Z. et al., 2004). В этой связи представляет интерес возможность использования специфичных для HDAC6 фармакологических ингибиторов (SAHA, тубацина, тубастатина А), которые вызывают гиперацетилирование субстратов HDAC6 и нарушения жизнедеятельности опухолевых клеток (остановку клеточного цикла, апоптоз, деструктивную аутофагию) (Haggarty et al., 2003; Lee et al., 2010; Namdar et al., 2010; Kerr et al., 2012; Bai et al., 2015). Было показано, что ингибиторы HDAC6 усиливают действие ДНК-повреждающих агентов (этопозида, доксорубина) по продуцированию двуцепочечных разрывов ДНК, что приводит к гибели трансформированные клетки, тогда как нормальные клетки выживают, репарируя такие разрывы ДНК (Lee et al., 2010; Namdar et al., 2010).

Одним из новых специфических ингибиторов HDAC6 является вещество САУ10603 (N-[4-[3-[[[7-(Hydroxyamino)-7-oxoheptyl]amino]carbonyl]-5-isox-

Принятые сокращения: ПААГ — полиакриламидный гель; САУ — САУ10603; HDAC6 — гистондеацетилаза 6.