

АУТОФАГИЯ В КЛЕТКАХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ-29 ПРИ РАЗДЕЛЬНОМ И СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ КАРБОНАТА ЛИТИЯ И РАПАМИЦИНА

© 2019 г. Ю. С. Таскаева^{1,2, *}, Н. П. Бгатова¹, А. О. Соловьева¹

¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, 630060 Россия

²Лаборатория бор-нейтронозахватной терапии физического факультета Новосибирского национального исследовательского государственного университета, Новосибирск, 630090 Россия

*E-mail: inabrite@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.02.2019 г.

После доработки 25.02.2019 г.

Принята к публикации 26.02.2019 г.

Роль аутофагии в развитии и прогрессировании гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) неоднозначна и недостаточно изучена. Стимуляция аутофагии может представлять особый интерес в противоопухолевой фармакотерапии ГЦК. Рапамицин и литий являются признанными индукторами аутофагии. Цель настоящего исследования заключалась в сравнительной оценке уровня аутофагии в клетках ГЦК 29 (клетки Г-29) при раздельном и совместном применении карбоната лития и рапамицина. С помощью трансмиссионной электронной микроскопии и иммунофлуоресцентного анализа было выявлено более значительное образование аутолизосом и повышение экспрессии маркеров аутофагии LC3-beta и LAMP1 в популяции клеток Г-29 в условиях совместного введения карбоната лития и рапамицина. Эта комбинация препаратов может являться перспективной стратегией для химиотерапии ГЦК, поскольку позволит интегрировать различные клеточные сигнальные пути, регулирующие аутофагию и апоптоз в опухолевых клетках.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома-29, карбонат лития, рапамицин, аутофагия

DOI: 10.1134/S0041377119050055

Аутофагия – это внутриклеточный механизм изоляции и деградации субклеточных компонентов в лизосомах для снабжения клетки энергией и пластическим материалом (Parzych, Klionsky, 2014; Bento et al., 2016). Выделяют три типа аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и шаперон-опосредованная аутофагия (Parzych, Klionsky, 2014).

При микроаутофагии деградируемый груз попадает непосредственно в лизосому путем инвагинации лизосомальной мембраны. Шаперон-опосредованная аутофагия характеризуется высокой специфичностью: при этом типе аутофагии субстрат, предназначенный для деградации, содержит специфическую аминокислотную последовательность, которая распознается белком-шапероном HspA8 (heat shock protein 8), и с его помощью субстрат доставляется в лизосому (Cuervo, Wong, 2014; Parzych,

Klionsky, 2014). При макроаутофагии предназначенный для деградации материал (груз) сначала ограничивается изолирующей мембраной (фагофором), которая, расширяясь и удлиняясь, секвестрирует груз с образованием двумембранной структуры – аутофагосомы, последняя затем сливается с лизосомой с образованием аутолизосомы, где полученный груз деградирует под действием лизосомных ферментов (Yang, Klionsky, 2009; Bento et al., 2016).

Роль макроаутофагии (далее: аутофагии) в канцерогенезе неоднозначна (Avalos et al., 2014; Li et al., 2017). С одной стороны, известно, что аутофагия может способствовать выживаемости раковых клеток в условиях стресса или недостатка питательных веществ; с другой стороны, аутофагия может выступать в роли опухолевого супрессора, стимулируя аутофагическую гибель раковых клеток (Zhi, Zhong, 2015).

Наиболее известными индукторами аутофагии являются рапамицин, карбамазепин, вальпроат натрия, верапамил, амиодарон, лоперамид и литий (Sarkar et al., 2009). Рапамицин ингибирует серинтреонинкиназу mTOR (mammalian target of rapamycin), что вызывает активацию аутофагии (Sarkar et al., 2009). Литий является селективным ингибитором глико-

Принятые сокращения: ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; Г-29 – клетки ГЦК-29; АКТ – протеинкиназа В; GSK-3β – гликогенсинтазакиназа 3β; IMPase – инозитолмонофосфатаза; IP3 – инозитол-1,4,5-трифосфат; IP3R – рецептор IP3; mTOR – мишень млекопитающих для рапамицина; PI3K – фосфатидилинозитол 3-киназа; TSC 1/2 – комплекс туберозного склероза 1/2.