

ЗАВИСИМОСТЬ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ RAS-ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ КЛЕТОК ОТ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИТОХОНДРИЙ, ВЫЗВАННОГО ДЕЙСТВИЕМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ

© 2020 г. Е. Ю. Кочеткова¹, *, Г. И. Блинова¹, А. С. Бойцов¹, В. А. Поспелов¹, Т. В. Поспелова¹

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

*E-mail: lena.linnaea@gmail.com

Опухолевые клетки, экспрессирующие белок Ras, относятся к числу трудно поддающихся терапии, так как способны восстанавливать жизнеспособность в ответ на действие противоопухолевых агентов, активируя цитопротективные процессы. Поиск новых мишеней для более эффективной терапии показал, что такой мишенью могут быть митохондрии, так как Ras-экспрессирующие клетки получают АТФ преимущественно за счет окислительного фосфорилирования, а не гликолиза, как многие другие типы опухолевых клеток. В работе исследована способность рентгеновского облучения вызывать гибель опухолевых клеток, экспрессирующих онкогенный Ras, в сравнении с действием ингибитора целостности митохондрий АВТ199 (венетоклакса). Показано, что клетки демонстрируют разные варианты ответа во времени на действие повреждающих агентов. На ранних сроках (2–24 ч после повреждения) активируется аутофагия, которая элиминирует поврежденные митохондрии и повышает жизнеспособность клеток, тогда как появление стареющих клеток через 72 ч относится к позднему ответу, подавляющему пролиферацию. Ингибирование аутофагии и старения повышает гибель клеток при действии повреждающих агентов, что свидетельствует о ключевой роли этих процессов в подавлении гибели после повреждения митохондрий. Таким образом, ингибирование аутофагии и старения может повысить эффективность уничтожения опухолевых клеток при действии противоопухолевых агентов.

Ключевые слова: аутофагия, митохондрии, ионизирующее облучение, старение, венетоклакс

DOI: 10.31857/S0041377120050041

Процесс злокачественной трансформации связан с существенными изменениями метаболических процессов клеток и приобретением ими новых признаков. Одной из характеристик процесса канцерогенеза является изменение энергетического метаболизма клеток (Hanahan, Weinberg, 2011). Опухолевые клетки характеризуются особым типом гликолиза, который протекает интенсивно, несмотря на достаточный уровень кислорода (аэробный гликолиз, известный как эффект Варбурга) (Warburg, 1956a, 1956b). Долгое время считалось, что аэробный гликолиз является ключевым источником АТФ для опухолевых клеток. Однако последние данные говорят о том, что митохондрии являются важными участниками поддержания метаболизма и жизнеспособности опухолевых клеток (Rogorato et al., 2018).

Опухолевые клетки демонстрируют метаболическую пластичность в поддержании жизнеспособности для получения АТФ после повреждений. В частности, было показано, что при воздействии на клетки меланомы вемурафениба (ингибитора серинтреониновой киназы BRAF) клетки переключаются с гликолиза на окислительное фосфорилирование, что повышает их устойчивость к вемурафенибу, в то время как ингибитор компонентов электронотранспорт-

ной цепи митохондрий повышает клеточную гибель в ответ на действие вемурафениба (Trotta et al., 2017).

Зависимость жизнеспособности от работы митохондрий была показана для опухолевых клеток, характеризующихся наличием онкогенных мутаций в генах, кодирующих малую ГТФазу Ras (Weinberg et al., 2010; Guo et al., 2011; Viale et al., 2014). Эти клетки получают АТФ преимущественно за счет окислительного фосфорилирования в митохондриях, а не гликолиза (Weinberg et al., 2010). Онкогенные мутации *ras* обнаружены примерно в 30% известных опухолей человека (Fernández-Medarde, Santos, 2011). Как было показано, эти опухоли трудно поддаются терапии за счет активации аутофагии, ведущей к восстановлению жизнеспособности и приобретению толерантности к действию противоопухолевых препаратов (Quadir et al., 2008; Altman et al., 2014; Sergano et al., 2016). Для Ras-трансформированных клеток жизненно важным является поддержание пула функционирующих митохондрий, обеспечивающих клетку достаточным уровнем энергии. Важную роль в поддержании пула митохондрий играет аутофагия. Поврежденные митохондрии могут удаляться за счет специфической формы аутофагии – митофагии, которая позволяет таким образом восстановить жизне-