

Исследование проводили на клетках лимфомы Granta. Индукцию апоптоза анализировали с помощью проточной цитофлуориметрии, цитотоксический эффект определяли путем прямого подсчета клеток. Экспрессию генов *REDD1*, *FKBP51*, *GILZ*, *ALOX* определяли с помощью количественной ПЦР.

Базальный и GC-индуцированный уровень экспрессии *REDD1* снижался после обработки эметинем и CGP60474. Отмечено снижение экспрессии генов *GILZ*, *FKBP51*, *ALOX*, ассоциированных с ТА, при обработке CGP60474 и его комбинацией с Dex. Эметин снижал экспрессию *GILZ* и *FKBP51*, однако эффект не наблюдали в комбинации с Dex. При обработке клеток исследуемыми веществами наблюдали увеличение степени индукции апоптоза, что согласуется с тенденцией к синергизму цитотоксического эффекта комбинации ингибиторов *REDD1* с GC.

Таким образом, показано, что эметин и CGP60474 являются ингибиторами *REDD1*, а также подавляют GR-зависимую ТА. Совместно с выраженным проапоптотическим и антипролиферативным эффектом комбинации данных препаратов с Dex полученные данные демонстрируют перспективность данных исследований для разработки более эффективных протоколов ХТ гемобластозов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 17-75-20124).

Противоопухолевые свойства циклических гидроксамовых кислот – индукторов открытия пор скачка митохондриальной проницаемости

Е.А. Лысова¹, В.Н. Осипов², Е.Ф. Шевцова¹, С.Г. Клочков¹, М.Е. Неганова¹

¹ФГБУН «Институт физиологически активных веществ РАН», Черноголовка, Московская обл.;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

При неопластическом процессе происходит нарушение способности митохондрий активировать процессы, ассоциированные с открытием пор скачка митохондриальной проницаемости (Zamzami N. et al., 2001) и высвобождением проапоптотических факторов, в частности, цитохрома С и апоптоз индуцирующего фактора. В ряде опухолевых клеточных линий показаны гиперполяризация митохондриальной мембраны (Michelakis E. D. et al., 2008), а также различные изменения уровня активных форм кислорода (АФК). Падение продукции АФК приводит к закрытию редокс-зависимых каналов, митохондриальной гиперполяризации и, как следствие, устойчивости к апоптозу.

Поэтому перспективным путем создания противоопухолевых лекарственных средств является сочетание в одной молекуле различных компонентов, способных изменять редокс-статус и влиять на функциональное состояние митохондрий, как ключевого звена запуска апоптотического каскада гибели опухолевых клеток. В качестве таких соединений могут выступать предлагаемые в рамках данной работы производные циклических гидроксамовых кислот (ЦГК) на основе аминокислот и хиназолин-4(3Н)-она или дигидрохиназолин-4(1Н)-она.

Исследовано влияние ЦГК на процесс перекисного окисления липидов гомогената мозга крыс, инициируемое ионами Fe^{2+} , и функциональные характеристики митохондрий: скачок митохондриальной проницаемости и мембранный потенциал. Ряд соединений проявляли прооксидантные свойства. Большинство производных ЦГК усиливали Ca^{2+} -индуцируемое набухание митохондрий на 38–55 %, что может свидетельствовать о возможности проапоптотического эффекта данных соединений, при отсутствии влияния на мембранный потенциал. Полученные данные подтверждают перспективность использования ЦГК в качестве основы для создания потенциальных антинеопластов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-33-01185 мол_а).

Ингибитор взаимодействия Hsp70 с GAPDH как потенциальный противоопухолевый препарат

М.А. Микеладзе, В.Ф. Лазарев, Е.А. Дутьшева, Б.А. Маргулис, И.В. Гужова

ФГБУН «Институт цитологии РАН», Санкт-Петербург

Глиальные опухоли головного мозга остаются актуальной проблемой современного здравоохранения. Опухолевые клетки, в том числе клетки глиомы, находятся в гипоксических условиях. При легкой гипоксии у раковых клеток повышается пролиферативная активность, а при более сильной гипоксии происходит денатурация белков и их агрегация, в результате чего запускаются механизмы апоптоза. Одним из таких белков является глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH), участвующий в гликолизе клетки и составляющий 5–7 % от всех ее белков. Однако в раковых клетках существуют цитопротекторные системы, одна из которых основана на Hsp70, помогающем сохранить белки в нативной конформации в стрессовых условиях и предотвратить их апоптоз. Ранее В.Ф. Лазаревым и соавт. было найдено вещество — производное колхицина (AEAC), ингибирующее шаперонную активность Hsp70. Мы предположили, что при воздействии AEAC на опухоль произойдет разобщение белков GAPDH и Hsp70.