

Изучение функционального состояния лизосом при метаболическом ограничении и лекарственном воздействии

Научный руководитель – Ильинский Николай Сергеевич

Назарова Софья Федоровна

Студент (магистр)

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: nazarova.sf@phystech.edu

Лизосомы участвуют в регуляции клеточного ответа на стресс. Известно, что их состояние влияет на выживаемость клетки в условиях метаболического стресса [2] и воздействии химиотерапевтических агентов [1]. При этом адаптация клетки к стрессу может происходить как через уменьшение активности лизосом, так и через усиление. Целью работы было исследовать взаимосвязь между лизосомной кислотностью, функциональной активностью лизосом и путем адаптации клеток при голодании и воздействии химиотерапевтических агентов.

Исследование проводили на клеточных линиях НСТ116 и НЕК293q. Метаболический стресс моделировали культивированием клеток в среде без факторов роста в течение 6 и 24 ч. Кислотность лизосом оценивали с использованием LysoTracker методом проточной цитометрии, клеточную гибель по включению ToPro3, распределение по фазам клеточного цикла по окрашиванию пропидий йодидом (PI). Функциональную активность лизосом измеряли по динамике ответа на индуцированное защелачивание с использованием родопинового белка Lyso-NsXeR и pH-чувствительного сенсора pHluorin.

Показано, что при 24-часовом голодании время релаксации лизосом к кислому состоянию после индуцированного защелачивания сокращается с 6,49 до 3,17 мин ($p < 0,01$). Амплитуда относительного прироста флуоресценции pHluorin при защелачивании увеличилась с 64% в контроле до 108% через 6 ч голодания ($p < 0,05$) и до 161% через 24 ч ($p < 0,0001$).

По данным проточной цитометрии при голодании возрастала доля клеток с выраженным кислым лизосомным фенотипом среди жизнеспособной популяции. Обработка хлорохином приводила к дополнительному увеличению данной субпопуляции как в полной среде, так и при голодании, при этом эффект был более выражен в условиях метаболического ограничения.

Воздействие доксорубицина и его комбинации с хлорохином сопровождалось перераспределением клеток с кислыми лизосомами между фазами клеточного цикла, что указывает на связь лизосомального фенотипа с пролиферативным статусом клеток.

Полученные данные свидетельствуют о том, что сохранение и повышение лизосомной кислотности и функциональной активности ассоциировано с адаптацией клеток к метаболическому и химиотерапевтическому стрессу.

Авторы работы выражают благодарность Министерству науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-03-2026-305, проект FSMG-2024-0012).

Источники и литература

- 1) Gotink K.J. et al. Lysosomal sequestration of Sunitinib: a novel mechanism of drug Resistance // Clinical Cancer Research. 2011. Vol. 17, № 23. P. 7337–7346.
- 2) Walton Z.E. et al. Acid Suspends the Circadian Clock in Hypoxia through Inhibition of mTOR // Cell. 2018. Vol. 174, № 1. P. 72-87.e32.