

Исследование функциональной активности никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на первичной клеточной линии глиобластомы

Научный руководитель – Кудрявцев Денис Сергеевич

Гондаренко Е.А.¹, Кудрявцев Д.С.², Антипова Н.³

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоорганической химии, Москва, Россия, *E-mail: gondarenkoea@gmail.com*;

2 - Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия, *E-mail: kudryavtsevden@gmail.com*; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия, *E-mail: mus.mus.nadine@gmail.com*

Мультиформная глиобластома (GBM) - самая распространенная и агрессивная опухоль головного мозга человека. Рецепторы ацетилхолина, в частности $\alpha 7$ никотиновый ацетилхолиновый рецептор (nAChR), экспрессируются при многих злокачественных опухолях. Есть данные, что повышенная активность этого рецептора связана с пролиферацией раковых клеток [1]. Кроме того, было показано, что некоторые модельные линии GBM лучше пролиферируют в присутствии агонистов nAChR ацетилхолина и никотина [2, 3].

Данное исследование проводилось на первичных клетках глиобластомы человека и модельных клеточных линиях. Так как $\alpha 7$ nAChR проводим для ионов кальция, для регистрации функциональной активности этого рецептора был выбран метод кальциевой визуализации при помощи флуоресцентного красителя Fluo-4 AM. Клетки стимулировали различными агонистами $\alpha 7$ nAChR (PNU282987, никотин, гипафорины 6ID и 6NAM), в том числе в присутствии антагонистов (α -кобратоксин и d-тубокурарин) и селективного положительного модулятора $\alpha 7$ рецептора PNU120596 или без него.

Добавление PNU120596 совместно с агонистами вызывает более заметное увеличение внутриклеточного $[Ca^{2+}]_i$, что указывает на участие в исследуемом процессе именно $\alpha 7$ nAChR. При аппликации никотина после преинкубации с блокаторами α -кобратоксином или d-тубокурарином отмечалась гетерогенность популяции клеток. Вместе с тем, инкубация клеток с PNU282987, PNU120596 и α -нейротоксинами змей приводила к изменению жизнеспособности клеток.

Проведенное исследование показало применимость кальциевой визуализации в качестве системы скрининга функциональной активности nAChR на клетках глиобластомы. Подтверждена перспективность использования низкомолекулярных и пептидных лигандов nAChR для подавления роста некоторых глиобластом человека.

Исследование выполнено за счет средств гранта РФФИ (проект №18-74-10088).

Источники и литература

- 1) Hajiasgharzadeh K., Somi M. H., Sadigh-Eteghad S., Mokhtarzadeh A., Shanebandi D., Mansoori B., Mohammadi A., Doustvandi M. A., Baradaran B. The dual role of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in inflammation-associated gastrointestinal cancers // *Heliyon*. 2020. Т. 6. № 3. С. e03611.
- 2) Pucci S., Fasoli F., Moretti M., Benfante R., Lascio S. D., Viani P., Daga A., Gordon T. J., McIntosh M., Zoli M., Clementi F., Gotti C. Choline and nicotine increase glioblastoma cell proliferation by binding and activating $\alpha 7$ - and $\alpha 9$ - containing nicotinic receptors. // *Pharmacol. Res.* 2021. Т. 163. С. 105336.
- 3) Thompson E. G., Sontheimer H. Acetylcholine Receptor Activation as a Modulator of Glioblastoma Invasion // *Cells*. 2019. Т. 8. № 10. С. 1203.