

Исследование сенолитического действия ингибиторов HSP90

Кузеева Анна Александровна

Аспирант

Пушкинский государственный естественно-научный институт, Московская область, Россия

E-mail: akkuzeeva@mail.ru

Известно, что сенесценция - необратимая остановка клеточного цикла в G1, при которой клетки становятся устойчивыми к апоптозу и секретируют целый ряд провоспалительных факторов, влияющих на функционирование соседних клеток, может являться причиной паракринного старения на уровне клеток, тканей, органов и организма в целом. Кроме того, накопление в тканях организма сенесцентных клеток прямо коррелирует с возникновением и развитием различных патологий и болезней, ассоциированных с возрастом. Поэтому поиск новых препаратов, обладающих сенолитическим потенциалом, является перспективным направлением современной геронтологии. Одним из привлекательных мишеней для сенолитической терапии являются белки теплового шока HSP90 [2], обеспечивающие противоапоптотную защиту сенесцентных клеток, а ингибиторы этих белков являются перспективными сенолитиками.

Целью настоящей работы было исследование сенолитического потенциала панингибитора HSP90 - гелданамицина (ГА) [1] - и KUNB31, ингибитора активности HSP9 β , на культурах сенесцентных клеток, полученных после воздействия рентгеновского излучения в дозе 6 Гр.

Было показано, что облучение культур клеток почки, Balb/3T3 и RAW 264.7 приводило к достоверному накоплению сенесцентных клеток в культуре, о чем свидетельствовали повышенные уровни АФК, маркеров сенесценции (активность SA- β -галактозидазы, pH2AX, p21), провоспалительных цитокинов и снижение уровня пролиферации по сравнению с контролем (необлученные клетки). Нокадаун с помощью РНК интерференции генов цитозольных белков теплового шока HSP90 α и HSP90 β (HSP90aa1 и HSP90ab1 соответственно) выявил, что наиболее перспективной мишенью для селективной сенолитической терапии является HSP90beta, вовлеченный в регуляцию p53-p21 сигнального пути. Добавление к культурам облученных клеток как панингибитора ГА, так и изоформ-специфического ингибитора KUNB31 приводило к снижению накопления в культуре маркеров сенесценции SA- β -Gal, γ H2AX, p21, провоспалительных факторов и способствовало нормализации клеточной пролиферации. Интересно, что для выраженного сенолитического действия KUNB31 требовалась концентрация этого препарата в десятки раз ниже, чем для ГА, а его токсичность для контрольных, несенесцентных клеток была существенно ниже.

Таким образом, ингибитор HSP90 β - KUNB31 представляется наиболее перспективным сенолитиком для терапии возраст-ассоциированных заболеваний, сопровождающихся накоплением сенесцентных клеток.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 23-24-00041.

Источники и литература

- 1) Глушкова, О.В., Новоселова, Т.В., Хренов, М.О. Парфенюк, С.Б. и др. 2010. Роль белка теплового шока hsp 90 в формировании защитных ответов при остром токсическом стрессе. Биохимия, 2010. 75(6). 789-795.

- 2) Новоселова Е.Г., Глушкова О.В., Шарапов М.Г., Хренов М.О., Парфенюк С.Б., Лукин С.М., Новоселова Т.В., Мубаракшина Э.К., Гончаров Р.Г., Фесенко Е.Е. Гелданамицин усиливает радиозащитное действие пероксиредоксина 6 в облученных ЗТЗ фибробластах. // Доклады Российской академии наук, 2022; 506, 361-365.