

Исследование эффекта клеточного протектора с антиапоптотическим действием

Зенина Анастасия Денисовна

Студент (магистр)

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

E-mail: asyazen@mail.ru

Апоптоз - программируемая клеточная гибель. Его функция заключается в уничтожении дефектных клеток, в том, числе, опухолевых.

Ключевую роль в нем играет p53. В ходе исследований библиотеки структур, регулирующих взаимодействие p53 с его E3-лигазой MDM2 нами было идентифицировано соединение, оказывающее нетривиальное действие на клетки (рис.).

Поскольку ранее соединение продемонстрировало способность стимулировать клеточный рост, в данной работе оценили его влияние на жизнеспособность клеток в присутствии протапоптотических агентов - ресвератрола и нутлина-3а. Ресвератрол - это полифенольное соединение, присутствующее в различных растениях, например, в винограде. Оно способно снижать риск развития множественной лекарственной устойчивости посредством воздействия на множество клеточных мишеней, участвующих в канцерогенезе и формировании химио- и радиорезистентности. Нутлин-3а - ингибитор белок-белкового взаимодействия p53-MDM2, вызывающий апоптоз.

Изучение эффектов соединений проводилось на клеточной линии HCT116 (аденокарцинома толстой кишки человека, p53⁺) и H1299 (клетки немелкоклеточного рака легкого, p53⁻).

Для оценки воздействия изучаемых веществ клетки были высеяны на 96-луночный планшет с дальнейшей обработкой различными концентрациями и сочетаниями соединений. В качестве контроля использовались клетки, не обработанные исследуемыми веществами. Вещества исследовали в диапазонах концентраций, вызывающих гибель 10÷90% клеток: ресвератрол - 20÷200 мкМ, нутлин-3а - 10÷100 мкМ. Спустя 48 часов клетки обрабатывали раствором МТТ. Кристаллы формазана, образующиеся под действием ферментов жизнеспособных клеток за 3 часа инкубирования, растворяли в ДМСО, для спектрофотометрического анализа использовали мультимодальный ридер CLARIOstar.

Полученные данные свидетельствуют о протекторных свойствах рассматриваемого соединения. В концентрации 100 мкМ оно достоверно повышало количество клеток HCT116, выживающих при обработке проапоптотическими агентами во всем диапазоне концентраций. В случае линии H1299 подобный эффект не наблюдался, что свидетельствует о p53-опосредованном механизме действия протектора.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 21-73-00296).

Иллюстрации

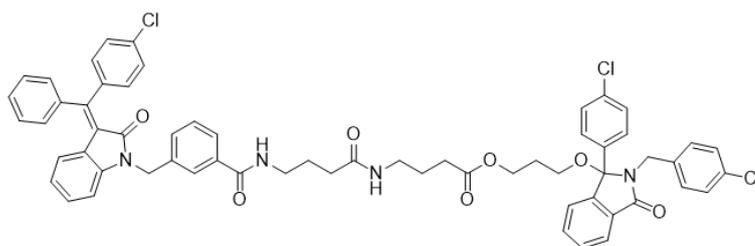


Рис. : Структура идентифицированного протектора