

Исследование динамики репарации ДНК при ингибировании созревания ламина А

Научный руководитель – Киреев Игорь Игоревич

Осипова Вероника Романовна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: osipova.veronika.2003@mail.ru

Метастазирование опухолевых клеток – одна из ключевых проблем в онкологии, обусловленная активацией способности к миграции. Одним из факторов, влияющих на перемещение клеток в плотном межклеточном веществе, является ядро. Его размеры и механические свойства препятствуют свободной миграции клеток. В формировании оболочки ядра важную роль играют промежуточные филаменты – ламины А- и В-типов, которые определяют вязкоупругие свойства ядра. Одним из актуальных подходов для подавления миграционной активности опухолевых клеток могло бы стать воздействие на пластичность ядра через изменение состава ядерной ламины. Формирование зрелого ламина А сопровождается несколькими посттрансляционными модификациями. На одном из этапов ламин А имеет фарнезилную группу на С-конце, обеспечивая его закрепление в липидной мембране. В последствии происходит удаление данной группы под действием цинковой металлопротеиназы ZMPSTE24. Ингибирование фермента приводит к накоплению незрелого ламина А в составе ядерной оболочки и может быть применено в противоопухолевой терапии для снижения инвазивности раковых клеток. Однако помимо регуляции механических свойств ламин А/С также связан с пространственной организацией хроматина и механизмами репарацией ДНК. Накопление непроцессированных форм или мутантных форм ламин А-типа приводит к нарушению данных процессов и сопровождается увеличением повреждений ДНК. Поэтому для применения ингибиторов ZMPSTE24 в терапии, направленной на снижение уровня метастазирования, необходимо исследовать их влияние на систему репарации.

В данной работе была использована клеточная линия фибросаркомы человека HT1080. Для накопления непроцессированной формы ламина А проводили обработку клеток в течение 48 часов широко охарактеризованным ингибитором ZMPSTE24 лопинавиром и новым соединением – фозинаприлом. Для индукции двухцепочечных разрывов клетки были подвержены воздействию низких доз этопозида. Выявление маркеров двухцепочечных разрывов уН2АХ и 53BP1 проводили методом непрямого иммунофлуоресцентного анализа и последующим сканированием препаратов в режиме высокопроизводительного скрининга.

Согласно предварительным данным наблюдается увеличение количества повреждений ДНК. Это может иметь как положительный, так и негативный эффект на дальнейшую судьбу опухолевых клеток. В дальнейших исследованиях планируется исследовать отдаленные эффекты повреждения ДНК.