

BNIP3 как регулятор различных типов программируемой гибели клеток аденокарциномы лёгкого

Научный руководитель – Денисенко Татьяна Викторовна

Сизова М.А.¹, Горбучова А.С.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия, *E-mail: smariaal@mail.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия, *E-mail: ankapulimetchitsa@yandex.ru*

Рак лёгкого является основной причиной онкологической смертности в мире и известен как сильно метастазирующий тип рака. В связи с ограничениями традиционных методов лечения онкологических заболеваний, существует необходимость в создании более безопасных и эффективных стратегий лечения, которые включают в себя препараты для таргетной терапии. Главной задачей является поиск потенциальных мишеней для разработки подобных препаратов. BNIP3 - белок семейства Bcl-2, участвует в регуляции аутофагии и других видов клеточной гибели, что даёт основание рассматривать его как потенциального кандидата для таргетной терапии опухолевых заболеваний.

Целью нашего исследования являлось изучение потенциальной роли BNIP3 в регуляции различных типов программируемой гибели клеток (ПГК) аденокарциномы лёгкого (АКЛ).

В работе использовали клетки АКЛ человека А549 дикого типа и полученные нами нокаутные по белку BNIP3 (КО-BNIP3). Для оценки уровня клеточной гибели был произведён анализ накопления фракции Sub-G1 методом проточной цитофлуориметрии как ответа на индукцию химиотерапевтическим препаратом цисплатином в обеих клеточных линиях. Процент клеточной гибели был выше в линии КО-BNIP3, что свидетельствовало об усилении в этих клетках чувствительности к апоптозу. Данные вестерн-блот анализа дополнительно подтвердили этот эффект - наблюдалось усиление выхода цитохрома с из митохондрий в линии КО-BNIP3 и расщепления маркера апоптоза, белка PARP.

Принимая во внимание, что BNIP3 является регулятором митофагии, а митохондрии играют одну из ключевых ролей в регуляции различных форм ПГК, был произведен прижизненный анализ интенсивности работы митохондрий. В линии КО-BNIP3 дыхательная ёмкость была снижена, что согласуется с известной по литературным данным роли BNIP3 как регулятора качества митохондрий. Помимо этого, цитофлуориметрический анализ накопления активных форм кислорода (АФК) подтвердил, что в линии А549 КО-BNIP3 при действии цисплатина аккумулируются АФК в большей степени по сравнению с клетками дикого типа.

В литературе имеются данные о том, что в клетках АКЛ наблюдается высокий уровень активации некроптоза при обработке клеток цисплатином, поэтому был оценён вклад этого вида ПГК по уровню фосфорилирования ключевого регулятора некроптотического процесса - киназы RIP1. В линии КО-BNIP3 наблюдалось снижение фосфорилирования этого белка, что свидетельствовало об ингибировании процесса некроптоза при отсутствии BNIP3.

Вышеперечисленные данные подтверждают, что в отсутствие BNIP3 в клетках снижается митохондриальное дыхание, накапливаются АФК, снижается уровень некроптоза при усилении уровня апоптоза. Таким образом, BNIP3 является потенциальным переключателем между различными типами ПГК, что может быть использовано при создании новых таргетных препаратов и, соответственно, стратегий терапии рака лёгкого.

Работа выполнена с поддержкой грантов РНФ (19-15-00125) и РФФИ (19/015/00332).