

Влияние ингибиторов ZMPSTE24 на пролиферативную активность и подвижность клеток *in vitro*

Научный руководитель – Киреев Игорь Игоревич

Иванова Анастасия Вячеславовна

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра клеточной биологии и гистологии, Москва, Россия

E-mail: ivanovaanastasia97@gmail.com

Ядерная ламина представляет собой сеть, связанную с внутренней поверхностью ядерной оболочки и состоящую из ламин и ламин-ассоциированных белков. Ядерная ламина участвует в широком спектре клеточных процессов, включая регуляцию репликации ДНК, механотрансдукцию и клеточную подвижность [1]. Нарушения в строении ламин, вызывающие разнообразные системные и тканеспецифичные патологии, неизбежно оказывают влияние на эти функции ламин.

Ингибирование протеазы ZMPSTE24, участвующей в процессинге ламин А, приводит к образованию незрелого фарнезилированного ламин А - преламин. Накопление преламин приводит к нарушению структуры ядерной оболочки и регуляции экспрессии генов. Результатом является нарушение ядерно-цитоскелетных взаимодействий, механотрансдукции и миграции клеток [2]. Исследуя клеточную миграцию при применении ингибиторов ZMPSTE24, можно оценить перспективы использования этих веществ в качестве терапии при лечении опухолей.

В исследовании использовались ингибиторы протеазы ZMPSTE24 лопинавир и батимастат, подобранные при помощи методов макромолекулярного докинга. Был определен диапазон концентраций ингибиторов, не оказывающих токсического воздействия на клетки. Эффективность накопления преламин при использовании разных концентраций ингибиторов оценивалась при помощи вестерн-блоттинга. Влияние нарушений созревания ламин А на клеточную подвижность было оценено на модели миграции клеток в камере Бойдена. Также была проведена оценка скорости обмена ламин А при помощи метода FRAP на клеточной линии, стабильно экспрессирующей ламин А, конъюгированный с GFP.

Результаты исследования показывают, что инкубация с ингибиторами ZMPSTE24 в течение 1 и 2 суток приводит к накоплению преламин. По данным миграционного анализа можно утверждать, что лопинавир приводит к уменьшению клеточной миграции при использовании как мембран с порами 3 мкм, так и 8 мкм после 24 часов инкубации. Также было показано, что ингибирование ZMPSTE24 при воздействии лопинавира приводит к увеличению скорости восстановления флуоресценции при наблюдении короткой кинетики белков ядерной ламин. Таким образом, ингибирование протеазы ZMPSTE24 может рассматриваться как фактор, замедляющий клеточную миграцию и потенциально препятствующий метастазированию.

Источники и литература

- 1) Dobrzynska A. et al. The nuclear lamina in health and disease //Nucleus. – 2016. – Т. 7. – №. 3. – С. 233-248.
- 2) Casasola A. et al. Prelamin A processing, accumulation and distribution in normal cells and laminopathy disorders //Nucleus. – 2016. – Т. 7. – №. 1. – С. 84-102.