

**SELENOM-нокдаун усиливает защитный эффект раковых клеток A-172 против MSA-индуцированного ER-стресса и стауроспорин-индуцированного апоптоза.**

*Рогачев Владимир Владимирович*

*Студент (магистр)*

Пушчинский государственный естественно-научный институт, Московская область, Россия

*E-mail: vladimirrogachev6@gmail.com*

SELENOM — высококонсервативный белок, встречающийся у разных видов и классов животных и принадлежащий к семейству белков с тиоредоксин-подобной укладкой: он имеет консервативный мотив CXXU в каталитическом центре (где С — цистеин, Х — любые две аминокислоты, U - селеноцистеин). SELENOM человека экспрессируется во многих тканях, но в большей степени в головном мозге [1], он наиболее чувствителен к дефициту селена (Se) в этом органе и может служить молекулярным биомаркером Se-статуса, также участвует в регуляции нейрогенеративных заболеваний человека [2]. Кроме того, сверхэкспрессия SELENOM в клетках HT22 и C8-D1A повышала концентрацию цитозольного кальция в ответ на окислительный стресс и, возможно, участвовала в регуляции апоптоза, блокируя или задерживая его [3]. Поскольку SELENOM является одним из семи селенопротеинов, локализующихся в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), важно было проследить как снижение его активности влияет на ключевые процессы, происходящие в данном компартменте клетки.

Целью данной работы было изучение последствий SELENOM-нокдауна в клетках глиобластомы человека (линия A-172): изменение экспрессии ключевых маркеров трех сигнальных путей UPR (unfolded protein response-ответ на мисфолдинг), изменение концентрации ионов кальция в ЭР и его влияние на жизнеспособность данных раковых клеток.

В работе было показано, что SELENOM-нокдаун способствовал снижению количества апоптотических клеток A-172 после их 24 ч или 48 ч обработки хорошо изученным индуктором апоптоза стауроспорином. Также было замечено достоверное уменьшение числа некротических клеток через 48 ч обработки этим индуктором. Снижение активности SELENOM приводило к снижению  $Ca^{2+}$ -буферной емкости ЭР и влияло на уровень экспрессии мРНК ключевых маркеров ЭР-стресса в клетках глиобластомы человека.

В этом исследовании использовали Se-содержащий индуктор ЭР-стресса - метилселениновую кислоту (МСК), так как ранее на примере различных раковых клеток были подобраны концентрации этого индуктора, вызывающие адаптивный и пролонгированный ЭР-стресс [4]. В отсутствие ЭР-стресса нокдаун SELENOM способствовал усилению защитного эффекта клеток A-172 от окислительного стресса, вызванного увеличением экспрессии мРНК ATF-4-фактора транскрипции и одного из ключевых маркеров UPR. Однако в условиях ЭР-стресса, индуцированного действием МСК, снижение активности данного селенопротеина, наоборот, подавляло экспрессию этого транскрипционного фактора. Таким образом, SELENOM может выполнять защитную антиоксидантную функцию клеток глиобластомы человека в условиях ЭР-стресса, вызванного МСК.

Исследование проводилось при поддержке гранта Президента РФ МД-752.2022.1.4.

### **Источники и литература**

- 1) Zhou J.C., Zhao H., Tang J-Y., Li J.G., Liu X.L., Zhu Y.M. Molecular cloning, chromosomal localization and expression profiling of porcine selenoprotein M gene // Genes Genom. 2011, №33. p.529–534.

- 2) Huang J.Q., Ren F.Z., Jiang Y.Y., Lei X. Characterization of Selenoprotein M and Its Response to Selenium Deficiency in Chicken Brain // Biol Trace Elem Res. 2016, №170. p. 449–458.
- 3) Hwang D.Y., Sin J.S., Kim M.S., Yim S.Y., Kim Y.K., Kim C.K., Kim B.G., Shim S.B., Jee S.W., Lee S.H., Bae C.J., Lee B.C., Jang M.K., Cho J.S., Chae K.R. Overexpression of human selenoprotein M differentially regulates the concentrations of antioxidants and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, the activity of antioxidant enzymes, and the composition of white blood cells in a transgenic rat // Int. J. Mol. Med. 2008, №21. p. 169–179.
- 4) Varlamova, E.G., Golyaev, M.V., Mal'tseva, V.N., Turovsky, E.A., Sarimov, R.M., Simakin, A.V., Gudkov, S.V. Mechanisms of the Cytotoxic Effect of Selenium Nanoparticles in Different Human Cancer Cell Lines // Int. J. Mol. Sci. 2021, №22. p. 7798.