

# Роль протеинкиназ Ras/Raf/MEK/ERK-каскада в механизмах регуляции ангиогенеза ингибиторами гистондеацетилазы

**Сухан Татьяна Олеговна**

*Младший научный сотрудник*

*Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь*

*E-mail: tanyasuhan@mail.ru*

В ряде исследований было продемонстрировано, что ингибиторы гистондеацетилазы (ГДА) способны подавлять ангиогенез, индуцированный гипоксией и васкулярным эндотелиальным фактором роста [1]. Ранее нами было показано, что антиангиогенная активность вальпроиновой кислоты (ВК) связана со способностью ингибировать активность ГДА [2,3]. Известно, что протеинкиназы Ras/Raf/MEK/ERK-каскада (MAP-каскада) играют важную роль в процессах роста, пролиферации и дифференцировки клеток [4, 5]. Целью данной работы явилось выяснение роли протеинкиназ MAP-каскада в молекулярных механизмах антиангиогенного действия ингибиторов ГДА, в частности ВК.

Проведенные *in vitro* исследования на культуре эндотелиальных клеток человека (HUVES) показали, что ВК (1 мМ) вызывает в них активацию протеинкиназы MEK1/2, о чем свидетельствует повышенный уровень фосфорилированной формы протеинкиназы ERK1/2, которая является субстратом фосфорилирования протеинкиназы MEK1/2. Данный вывод подтвержден тем, что активация фосфорилирования протеинкиназы ERK1/2, индуцированного ВК-й, была предотвращена в случае совместного воздействия на ВК (1 мМ) и ингибитора протеинкиназы MEK1/2 – PD98059 (10 мкМ). Однако ВК не влияет на активность в HUVES протеинкиназ Ras и Raf. После воздействия ВК уровень экспрессии фосфорилированной формы протеинкиназы Raf оставался на уровне контроля; в то время, как ингибитор фарнезилтрансферазы (которая активирует белок Ras) – манумицин А (10 мкМ) – вызывал снижение уровня phospho-Raf в HUVES.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ВК (1 мМ) вызывает в эндотелиальных клетках активацию протеинкиназы ERK1/2. Известно, что активация этой киназы ассоциирована с повышенной жизнеспособностью клеток. Однако ранее нами было показано, что инкубация эндотелиальных клеток с ВК (1 мМ) блокирует клеточный рост. Данное противоречие можно объяснить тем, что влияние ВК на активность протеинкиназ MEK1/2 и ERK1/2 в HUVES зависит от наличия белка в инкубационной среде: ВК вызывает активацию данных ферментов только в том случае, если клетка испытывает белковое голодание, т.е. находится в состоянии стресса. Кроме того, проведенные исследования показали, что активация протеинкиназ MEK1/2 и ERK1/2 в эндотелиальных клетках является не универсальной способностью ингибиторов ГДА, а скорее индивидуальной особенностью ВК, поскольку было показано, что другой ингибитор ГДА – трихостатин А – не оказывал влияние на активность данных ферментов. В то время, как производное ВК – R-2-пентил-4-пентаноиновая кислота, которая согласно литературным и нашим данным, не способна ингибировать ГДА, напротив, вызывала активацию протеинкиназ MEK1/2 и ERK1/2.

Таким образом, механизм активации протеинкиназы ERK1/2 в эндотелиальных клетках не связан с подавлением активности ГДА, а антиангиогенный эффект ингибиторов ГДА реализуется через механизм, не связанный с участием протеинкиназ Ras/Raf/MEK/ERK-каскада.

## Литература

1. Kim, M.S. Histone deacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumor suppressor genes / M.S. Kim [et al.] // *Nat. Med.* – 2001 – Vol. 7. – P. 437–443.
2. Michaelis, M. Valproic acid inhibits angiogenesis *in vitro* and *in vivo* / M. Michaelis [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 65, № 3. – P. 520–527.
3. Suhan, T. Valproic acid – inhibitor of angiogenesis / T. Suhan // *Die aktuellen Probleme der Kinderhämatonkologie: Die Materialien der wissenschaftlichen Konferenz in Rahmen des 21. wissenschaftlichen-praktischen Seminars*, Mainz 6–12 Sept. 2004 / Gutenberg-Universität; edited by V. Gerein [et al.]. – Mainz, 2004. – P. 54–57.
4. Cobb M.H. MAP-kinase pathways / M.H Cobb [et al.] // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. – 71. – P.479–500
5. Lewis T.S., Shapiro P.S., Ahn N.G. Signal transduction through MAP kinase cascades / T.S. Lewis, P.S. Shapiro, N.G. Ahn // *Adv. Cancer Res.* – 1998. – Vol. – 74. – P.49–139.