

Влияние нитрозильного комплекса железа с N-этилтиомочевинной на активацию клеточной гибели и Nrf2-зависимую антиоксидантную систему в опухолевых клетках

Научный руководитель – Балакина Анастасия Александровна

Амозова Вера Игоревна

Аспирант

Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия

E-mail: faithv913@gmail.com

Амозова В.И. 1,@, Ступина Т.С. 1, Санина Н.А. 1,2,3, Балакина А.А. 1 1 Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка 2 Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва 3 Московский государственный областной университет, Мытищи

Разработанный в ИПХФ РАН д. х. н. Н. А. Саниной нитрозильный комплекс железа (НКЖ) с N-этилтиомочевинной обладает за счет ионов железа окислительно-восстановительным потенциалом и является спонтанным донором оксида азота, что делает его перспективным соединением для исследования биологической активности, в том числе на модели опухолевых клеток. Ранее нами была показана цитотоксическая активность комплекса на ряде культур клеток человека. Целью настоящей работы является изучение механизма действия НКЖ с N-этилтиомочевинной на опухолевые клетки. Исследование проводили на клетках линии HepG2 (гепатоклеточная карцинома человека). С помощью метода проточной цитофлуориметрии был изучен профиль клеточного цикла при действии НКЖ и показано накопление клеток в области гистограммы SubG1 и снижение их количества во всех фазах клеточного цикла, что говорит об активации клеточной гибели. Изучение интенсивности окрашивания клеток FITC-меченым аннексином и 7-AAD с помощью проточной цитофлуориметрии показало, что НКЖ существенно (до 42 %) увеличивает содержание апоптотических клеток в популяции. Показано, что при действии комплекса происходит активация каспазы-3 - фермента, принимающего участие в активации процесса апоптоза. Кроме того, установлено, что НКЖ существенно снижает как экспрессию генов семейства IAP's - ингибиторов апоптоза, так и их внутриклеточное содержание. Также была показана активация и ядерная транслокация транскрипционного фактора p53, а также значительное увеличение экспрессии его генов-мишеней - P21 и pMAIP1. Действие комплекса на клетки линии HepG2 сопровождалось существенным (в 6 раз относительно контроля) увеличением внутриклеточного содержания монооксида азота, а также значительным повышением (более, чем в 20 раз) внутриклеточной концентрации АФК, что предполагало его влияние антиоксидантную систему. Было определено, что НКЖ вызывает увеличение внутриклеточного содержания и ядерную транслокацию редокс-чувствительного транскрипционного фактора Nrf2, что сопровождается активацией экспрессии его генов-мишеней, таких как SOD2, TXN1, GPX1, NQO1, HMOX1 и GCLM. Таким образом, цитотоксическое действие нитрозильного комплекса железа с N-этилтиомочевинной на опухолевые клетки сопровождается существенным увеличением внутриклеточной концентрации АФК и NO, активацией каспаз-зависимой апоптотической клеточной гибели, ядерной транслокацией транскрипционного фактора p53 и активацией Nrf2-зависимой антиоксидантной системы клеток. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации № АААА-А19-119092390041-5, АААА-А19-119071890015-6.