

Структурно-функциональные нарушения митохондрий у апоптоз-резистентных клеток острого миелоидного лейкоза в *in vitro* модели гиперклеточного провоспалительного микроокружения

Научный руководитель – Кобякова Маргарита Игоревна

Нехочина Полина Сергеевна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биотехнологический факультет, Москва, Россия

E-mail: polinanekh@yandex.ru

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой агрессивное гематологическое злокачественное заболевание. В настоящее время, применение химиотерапевтических препаратов остается основным способом лечения данного заболевания. Однако формирование лекарственной устойчивости у клеток ОМЛ ограничивает эффективность их применения. Митохондрии представляют собой клеточные органеллы, регулирующие ключевые функции нормальных и злокачественно-трансформированных клеток, а также играют одну из ключевых ролей в инициации, прогрессировании, метастазировании злокачественных новообразований, а также в формировании лекарственной резистентности у опухолевых клеток [1].

Целью данной работы является исследование дисфункции митохондрий у клеток острого миелоидного лейкоза ТНР-1, устойчивых к индукции клеточной гибели, в *in vitro* модели гиперклеточного провоспалительного микроокружения.

В работе использовали клетки ОМЛ человека линии ТНР-1, которые культивировали в условиях низкой плотности (ТНР-1НПК, апоптоз-чувствительный фенотип) и высокой плотности (далее ТНР-1ВПК, апоптоз-резистентный фенотип) [2]. Ультраструктуру и морфологию митохондрий определяли с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Митохондриальную массу определяли методом проточной цитометрии. Определение количества копий митохондриальной ДНК проводили с помощью количественной ПЦР. Определение содержания белков PINK1, Parkin, Mfn1 и Drp1 проводили методом Вестерн-блоттинга.

Выявлено, что в условиях гиперклеточного провоспалительного микроокружения, моделируемого в долговременных трехмерных высокоплотных культурах, у апоптоз-резистентных клеток ТНР-1 не изменялись митохондриальная масса и содержание мтДНК в цитозольной фракции, но снижалось содержание регуляторных белков митофагии PINK1 и Parkin, а также увеличивалось содержание белка DRP1, регулирующего процесс деления митохондрий, на фоне увеличения доли мелких митохондрий и появления митохондрий с патологическими ультраструктурными изменениями.

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что формирование апоптоз-резистентного фенотипа у клеток ОМЛ в условиях *in vitro*, моделирующих гиперклеточное провоспалительное микроокружение, ассоциировано со структурно-функциональными нарушениями митохондрий. Выявленные молекулярные изменения могут рассматриваться в качестве перспективных мишеней для фармакологической коррекции резистентных форм острого миелоидного лейкоза.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-00224-26-00.

Источники и литература

- 1) Hsu, C. C., Tseng, L. M., & Lee, H. C. Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression // *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.). 2016; 241(12), 1281–1295.
- 2) Kobyakova M, Lomovskaya Y, Senotov A, Lomovsky A, Minaychev V, Fadeeva I, Shtatnova D, Krasnov K, Zvyagina A, Odinkova I, et al. The Increase in the Drug Resistance of Acute Myeloid Leukemia THP-1 Cells in High-Density Cell Culture Is Associated with Inflammatory-like Activation and Anti-Apoptotic Bcl-2 Proteins // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(14):7881.