

**Механизм действия прогестерона на пролиферацию клеток ВхРСЗ через мембранные рецепторы.**

**Научный руководитель – Смирнова Ольга Вячеславовна**

**Гончаров Алексей Игоревич**

*Аспирант*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия

*E-mail: alex-goncharov.07041989@yandex.ru*

Прогестины, включающие природный гормон прогестерон и его синтетические аналоги, активно используются в контрацепции и гормональной терапии. Эти стероидные гормоны оказывают свои эффекты через ядерные рецепторы, а также через разные субтипы мембранных рецепторов. Мембранные рецепторы были открыты позже ядерных и эффекты, осуществляемые через них стероидами, плохо изучены. Поскольку существуют противоречивые данные о действии прогестинов на пролиферацию и апоптоз через разные типы рецепторов, целью нашей работы было выявление эффектов прогестерона на пролиферацию клеток, опосредуемых мембранными рецепторами, и изучение активируемых при этом внутриклеточных сигнальных каскадов.

Для достижения поставленной цели мы прежде всего провели работу по выявлению удобного объекта исследования, для чего изучили 16 клеточных линий на содержание в них мембранных и ядерных рецепторов прогестерона [1]. Максимальное количество мембранных рецепторов при отсутствии экспрессии ядерных рецепторов было обнаружено в клетках линии ВхРСЗ аденокарциномы поджелудочной железы, которая и стала объектом нашего исследования.

Мы изучали процесс передачи сигнала с рецептора на эффекторное звено с использованием ингибиторов различных сигнальных путей. Для этих целей мы использовали ингибитор р38 МАРК и ингибитор JNK, воздействуя на их фоне различными концентрациями прогестерона (1мкМ, 5мкМ и 20мкМ) [2]. Эффект прогестерона через мембранные рецепторы изучали посредством хтт-теста на общую жизнеспособность клеток.

Во-первых, был обнаружен антипролиферативный эффект прогестерона на клетки линии ВхРСЗ - их жизнеспособность снижалась под действием 5 и 20мкМ прогестерона.

Во-вторых, на фоне ингибитора р38 МАРК действие прогестерона усилилось и начало проявляться даже в низких концентрациях в 1мкМ. По-видимому, данный ингибитор может облегчать и усиливать антипролиферативное действие прогестерона и его аналогов. Таким образом, р38 МАРК препятствует сигнальным путям мембранных рецепторов прогестерона.

В-третьих, на фоне ингибитора JNK мы наблюдали действие только высокой (20мкМ) концентрации прогестерона, и оно было значительно слабее, чем в контроле без ингибитора. Из чего можно сделать вывод что прогестерон, активируя мембранные рецепторы, действует через JNK, так как её ингибитор ослабляет или вовсе отключает эффект прогестерона.

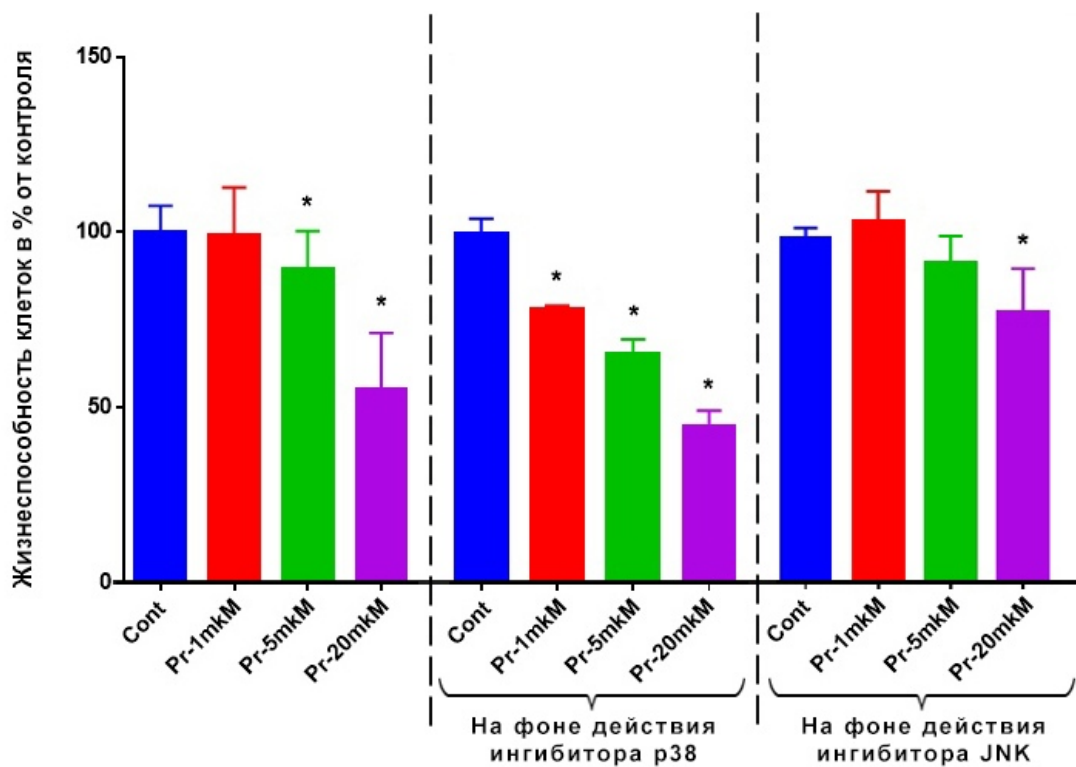
Проведенное исследование показало, что прогестерона оказывает антипролиферативное действие через мембранные рецепторы, активируя при этом JNK киназу.

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-04-00234

### Источники и литература

- 1) 1. A.I. Goncharov, A.A. Maslakova, et al. 2017. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 165, 293-304
- 2) 2. Charles N.J., Thomas P., Lange C.A. 2010. Horm. Cancer. 1, 167–176

### Иллюстрации



\* - значимое различие в сравнении с контролем ( $P < 0,05$ ) (ANOVA, Sidak's, не менее трех независимых экспериментов)

**Рис. 1.** Жизнеспособность клеток VxPC3 под действием различных концентрации прогестерона без или на фоне воздействия ингибитора p38, либо JNK