

Участие Vnр3 в ответе на гипоксию и некроптозе

Научный руководитель – Животовский Борис Давидович

Зайцева В.А.¹, Горбунова А.С.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Кафедра фармакологии, Москва, Россия, *E-mail: zaytseva-victoria-pharm14-15@mail.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Кафедра экологической и экстремальной медицины, Москва, Россия, *E-mail: gorbunovaanna94@gmail.com*

Гипоксия - неотъемлемая составляющая микроокружения клеток солидных опухолей, которая провоцирует геномную нестабильность и склонность раковых клеток к метастазированию [1]. Транскрипционный фактор HIF-1 α - ключевой медиатор в клеточном ответе на гипоксию. HIF-1 α повышает экспрессию гена белка BNIP3, который обладает как про-, так и антиапоптотическими функциями, а также участвует в системе контроля качества митохондрий [2]. Известно, что гипоксия может вызывать HIF-1 α -зависимый апоптоз [3], однако появились данные о том, что HIF-1 α также может индуцировать некроптоз (программируемую форму некроза) [4]. Как отмечено выше, BNIP3 задействован в регуляции апоптоза, однако его роль в регуляции некроптоза остается невыясненной. Не исключено, что регуляция некроптоза за счет HIF-1 α может быть опосредована BNIP3. Дело в том, что данный белок в определенных условиях выполняет антиапоптотические функции, что может стимулировать некроптоз.

Нами исследована роль BNIP3 в условиях имитации гипоксии, а также при индуцировании некроптоза в клеточных линиях аденокарциномы легких человека A549 дикого типа и нокаутной по BNIP3. ПЦР в реальном времени показал, что в нокаутных по BNIP3 клетках уровень мРНК HIF-1 α выше как при нормоксии, так и гипоксии. Вестерн-блот анализ подтвердил, что уровень транскрипционной мишени HIF-1 α - фермента гликолиза гексокиназы-2 - выше в нокаутных по BNIP3 клетках. Также с помощью вестерн-блот анализа было выявлено, что в условиях повреждения ДНК нокаутные по BNIP3 клетки имеют более высокий уровень фосфорилирования RIP1, основной киназы, регулирующей некроптоз. Исходя из этого можно предположить, что нокаутные по BNIP3 клетки более склонны к некроптозу при генотоксическом стрессе.

Таким образом, полученные результаты показывают, что BNIP3 может являться негативным регулятором уровня HIF-1 α и некроптоза. Это позволяет рассматривать BNIP3 как перспективную мишень для повышения чувствительности клеток аденокарциномы к некроптозу, что особенно актуально для апоптоз-резистентных опухолей.

Источники и литература

- 1 Pezzuto, Aldo; Carico, Elisabetta. Role of HIF-1 in Cancer Progression: Novel Insights // *Curr Mol Med*, Vol. 18. 2018. N. 6. pp. 343-351.
- 2 J. Zhang and PA Ney. A. Role of BNIP3 and NIX in cell death, autophagy, and mitophagy // *Cell Death Differ*, Vol. 16. 2009. pp. 939-946.
- 3 A. E. Greijer, E. van der Wall. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis // *J Clin Pathol*. Vol. 57. 2004. N. 10. pp. 1009–1014.

- 4 Xiao-Sa Yang, Tai-Long Yi, Sai Zhang, Zhong-Wei Xu, Ze-Qi Yu, Hong-Tao Sun, Cheng Yang, Yue Tu & Shi-Xiang Cheng. Hypoxia-inducible factor-1 alpha is involved in RIP-induced necroptosis caused by in vitro and in vivo ischemic brain injury // Sci Rep, Vol. 5818. N. 7. 2017.