

Индукцибельная экспрессия генов цитохрома р450 семейства CYP1 в культурах клеток остеогенной саркомы человека

Научный руководитель – Воронцова Юлия Евгеньевна

Акишина Ангелина Александровна

Аспирант

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия

E-mail: ilitiri@bk.ru

Ферменты системы цитохрома р450 (CYP) участвуют в метаболизме гормонов, ксенобиотиков и лекарств. Известно, что для многих опухолевых клеток характерно изменение соотношения различных изоформ CYP и их индуцибельности по сравнению с неопухолевыми, что может сильно влиять на эффективность лечения противоопухолевыми препаратами. Изучение особенностей регуляции экспрессии CYP в опухолевых клетках поможет скорректировать схемы онкотерапии, увеличивая лечебный эффект препаратов [4].

Ксенобиотик-опосредованная активация ряда генов семейства *CYP1* зависит от рецептора AHR (Aryl hydrocarbon receptor). Попадая в цитоплазму клетки, лиганд-ксенобиотик взаимодействует с AHR, который далее перемещается в ядро, где вместе с ARNT (AHR Nuclear Translocator) формирует транскрипционный комплекс для активации *CYP1* [2-3].

Целью нашей работы было сравнительное изучение конститутивной и индуцибельной экспрессии мРНК генов семейства *CYP1* (*Cyp1A1*, *Cyp1A2*, *Cyp1B*) и генов, участвующих в их регуляции (*AHR*, *ARNT*), в часто используемых клеточных культурах остеосаркомы (MG63, U2OS, SAOS2, HOS). Для активации применяли известные индукторы AHR: индол-3-карбинол, индирубин и бета-нафтофлавонон.

Результаты наших экспериментов показали, что только в двух (MG63 и HOS) из четырех проанализированных линиях сигнальный путь AHR/CYP работает правильно. В клетках этих линий была наибольшая концентрация AHR и положительная индуцибельная экспрессия хотя бы одного из генов *CYP1*. Мы отметили, что морфологически клетки этих культур были наиболее близки к первичным культурам остеогенных сарком [1]. В клетках линии SAOS2 концентрация белка AHR была низкая, а в U2OS он отсутствовал совсем и индукции экспрессии *CYP1* в этих линиях не происходило. Мы полагаем, что линию U2OS можно использовать как линию с «нулевой» мутацией гена *AHR*, например, в контрольных экспериментах по исследованию функций этого рецептора.

Изучение особенностей сигнального пути AHR/CYP в культурах клеток остеосарком приблизит нас к пониманию молекулярного механизма агрессивного течения данного типа злокачественных опухолей, и откроет новые направления его терапии.

Работа выполнена в рамках раздела Государственного задания ИБР РАН 2021 года № 0108-2019-0001 “Молекулярно-генетические механизмы регуляции клеточной дифференцировки и морфогенеза”.

Источники и литература

- 1) Воронцова Ю.Е., Акишина А.А., Черезов Р.О., Симонова О.Б. Функциональная активность арил-гидрокарбонического рецептора в первичных культурах клеток остеогенной саркомы человека // Вестник Моск. ун-та, Сер. 16. Биология. 2020. Т. 75. No. С. 291-295.
- 2) Denison M.S., Pandini A., Nagy S.R., Baldwin E.P., Bonati L. Ligand binding and activation of the Ah receptor // Chem. Biol. Interact. 2002. V. 141. P. 3-24.

- 3) Rodriguez-Antona, C.; Ingelman-Sundberg, M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer // *Oncogene*. 2006. V. 25. P. 1679–1691.
- 4) Vorontsova, J.E.; Cherezov, R.O.; Kuzin, B.A.; Simonova, O.B. Aryl-Hydrocarbon Receptor as a Potential Target for Anticancer Therapy // *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B*. 2019. V. 13. P. 36–54.