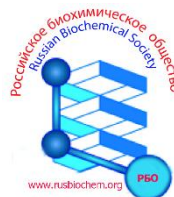

МЕЖДУНАРОДНАЯ АССОЦИАЦИЯ АКАДЕМИЙ НАУК (МААН)
СОЮЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ СТРАН СНГ
ФЕДЕРАЦИЯ ЕВРОПЕЙСКИХ БИОХИМИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ (FEBS)
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО БИОХИМИКОВ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОНД
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ИНСТИТУТ ИММУНОФИЗИОЛОГИИ



II ОБЪЕДИНЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ

VI СЪЕЗД ФИЗИОЛОГОВ СНГ

VI СЪЕЗД БИОХИМИКОВ РОССИИ

IX РОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ «БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ»

НАУЧНЫЕ ТРУДЫ

Под редакцией

*Р.И. Сепиашвили, В.А. Ткачука, А.Г. Габимова,
А.И. Григорьева, В.Т. Иванова, М.А. Островского*

Сочи – Дагомыс, Россия
1–6 октября 2019

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДЕГИДРОЗИНГЕРОНА

О.В. Бондарь, Р. Карут, М. Фаррух, Р.С. Павельев, Ю.Г. Штырлин

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Настоящая работа посвящена исследованию биологических свойств новых азагетероциклических аналогов дегидрозингерона (ферулоил метана), который представляет собой половину молекулы куркумина. В тестах на панели опухолевых клеточных линий синтезированные аналоги проявили сопоставимую с доксорубицином и куркумином, но большую чем у дегидрозингерона цитотоксичность. В частности, IC₅₀ лидерных соединений 5b и 5g для опухолевых клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7 составила порядка 3.9 и 1.1 мМ соответственно, у доксорубицина IC₅₀ – 1.2 мМ, у дегидрозингерона и куркумина – 31 и 8 мМ соответственно. Дальнейшие исследования механизма действия лидерных соединений показали, что они индуцируют апоптоз опухолевых клеток посредством индукции внутриклеточных активных форм кислорода, деполаризации мембран митохондрий и, в случае 5g, посредством нарушения целостности цитоплазматической и ядерной мембраны. Также было установлено, что исследуемые соединения, как и дегидрозингерон, инициируют арест клеточного цикла в фазе G2/M и ингибируют дальнейший переход клеток в фазу G0/G1. Исследуемые соединения значимо подавляют миграционную активность опухолевых клеток и, следовательно, снижают их инвазивность и злокачественность. По данным белкового вестерн-блоттинга 5g значимо повышает в опухолевых клетках экспрессию белка адгезии и межклеточных контактов E-кадгерина, что объясняет его ингибирующее влияние на миграцию. Также установлено, что 5g повышает экспрессию проапоптотического белка Вах и понижает содержание антиапоптотического белка Bcl-2. Также было установлено, что исследуемые соединения в нетоксичных концентрациях значительно увеличивают противоопухолевую активность доксорубицина и паклитаксела за счет синергетического эффекта. Можно заключить, что полученные соединения представляют несомненный интерес в качестве противоопухолевых агентов и могут быть в дальнейшем исследованы на моделях опухолей в комбинации с интеркаляторами (доксорубинин) и разобщителями деления клеток (паклитаксел). Эта работа выполнена при поддержке государственного задания № 1.5086.2017/7.8 Министерства образования и науки РФ, а также программы развития Казанского (Приволжского) федерального университета.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ФОТОАФИННОГО МЕЧЕНИЯ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ МИШЕНЕЙ ГИДРОФОБНОГО БЛОКА ПЛЮРОНИКОВ

А.А. Ежов¹, А.Е. Жирнов², Е.В. Нам³, Г.А. Бадун², А.В. Романюк⁴, Н.С. Мелик-Нубаров², И.Д. Гроздова²

¹Физический факультет и ²Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; ³Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, University of Queensland, Brisbane, Australia; ⁴Department of Chemistry, Aarhus University, Aarhus, Denmark

Известно, что синтетические блок-сополимера полиэтиленоксида и полипропиленоксида (плюроники) являются ингибиторами (хемисенсибилизаторами) множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Такое ингибирование делает опухолевые клетки чувствительными к терапевтическим дозам лекарств. Целью работы было выявление молекулярных мишеней для связывания гидрофобного полипропиленоксидного (ППО) блока плюроники в живых клетках и определение того, как эффективность хемосенсибилизации зависит от связывания плюроники с молекулярными мишенями. Метод фотоафинного мечения (фотореактивного зондирования) был успешно применен для обнаружения молекулярных мишеней, с которыми связывается гидрофобный ППО блок синтетического плюроника в живых клетках. Обработка клеток неионогенным блок-сополимером, меченным фоточувствительным зондом (производным трифторметилдизазирина), выявила связывание гидрофобного ППО блока с клеточными липидами. Авторадиография клеток, обработанных блок-сополимерами, содержащими блок ППО, показала присутствие этих блок-сополимеров в плазматической мембране и подтвердила, что именно липиды выступают в качестве основных мишеней для плюроники в клетках. Насколько нам известно, это первая прямая демонстрация взаимодействия гидрофобного блока ППО плюроники с липидным слоем клеточных мембран. Установлено, что использование флуоресцеина в качестве маркера, присоединенного к плюронику изменяет внутриклеточные мишени плюроника и придает ему способность взаимодействовать с нерастворимыми в спирте клеточными компонентами. Связанные таким образом молекулы плюроника с присоединенным флуоресцеином не участвуют в обращении МЛУ. Показано что наименьшая концентрация блок-сополимера, достаточная для подавления МЛУ, может быть использована в качестве количественного параметра его хемосенсибилизирующей активности. Значения наименьшей концентрации уменьшаются по мере увеличения сродства плюроника к липидам и усиления его флипазной активности. Таким образом, взаимодействие гидрофобного блока ППО с липидами плазматической мембраны и его флипазная активность являются основной причиной подавления МЛУ плюрониками. Работа поддержана грантом РФФИ 18-03-01234.

МИКРОСКОПИЯ СВЕРХВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАРГЕТНОГО ДЕЙСТВИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

А.Н. Шкарина¹, А.С. Гаранина², И.Б. Алиева³

¹МГУ им. Ломоносова, факультет биоинженерии и биоинформатики; ²Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»; ³НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Несмотря на прогресс современной медицины, онкологические заболевания являются одной из наиболее распространенных причин смертности населения во всем мире. Высокая летальность при лечении онкологических больных связана с несовершенством современных методов терапии, отсутствием персонализированных подходов, а также с осложнениями, развивающимися в результате лечения. Поиск новых подходов к подбору препаратов (с учетом лекарственной чувствительности кон-