

РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСПОРТНОЙ АКТИВНОСТИ БЕЛКОВ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ В ЛИМФОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА

Тамашевский А.В.

*ГНУ “Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси”,
Минск, Беларусь*

Известно, что основным методом лечения онкогематологических заболеваний является интенсивная химиотерапия. Однако, несмотря на высокий процент ремиссий, количество пациентов-долгожителей оказывается не таким значительным. Кроме того, что химиотерапия может являться причиной тяжёлых побочных эффектов, особенно у пожилых людей, её неэффективность может обуславливаться феноменом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) – невосприимчивости клеток опухоли одновременно к целому ряду лекарственных средств с широким спектром механизмов воздействия на внутриклеточные мишени. Это явление связывают с функционированием АТФ-зависимых транспортеров суперсемейства ABC, которые снижают внутриклеточную концентрацию лекарственных соединений путем их выброса из клеток с использованием энергии гидролиза АТФ. К настоящему времени у человека выявлено 48 представителей ABC суперсемейства с различными физиологическими функциями и лишь три из них (Р-гликопротеин (Р-gr), белок множественной лекарственной резистентности 1 (MRP1) и белок, ответственный за резистентность клеток рака молочной железы (BCRP)) непосредственно связаны с фенотипом МЛУ.

Конститутивная экспрессия транспортеров МЛУ отмечена во многих органах и тканях человеческого организма, в том числе и в лимфоцитах периферической крови (за исключением BCRP), однако их физиологическая функция до сих пор точно не определена. Тем не менее, значимость роли ABC транспортеров в поддержании клеточного гомеостаза подчеркивает тот факт, что почти треть дефектных ABC генов человека связана с заболеваниями.

В наших работах, где в качестве объектов исследований были выбраны лимфоциты периферической крови здоровых доноров и пациентов при хроническом В-лимфоцитарном лейкозе (В-ХЛЛ), впервые был установлен характер регуляции функциональной активности Р-gr и MRP1 с помощью окислительно-восстановительного баланса (ОВБ). Обнаружено, что в интактных клетках как в норме, так и при лейкозе увеличение пула активных форм кислорода (АФК) способно активировать, а его снижение – ингибировать транспортную активность Р-gr и MRP1. При изменении содержания АФК относительно физиологического диапазона в В-лимфоцитах доноров происходила инверсия в характере регуляции активности белков МЛУ. В тоже время в лейкозных В-клетках Р-gr и MRP1 были способны сохранять установленный характер регуляции в более широких диапазонах изменения ОВБ по сравнению с В-лимфоцитами доноров. Также было показано, что изменение ОВБ, вызванное воздействием применяемых при терапии В-ХЛЛ лекарственных средств, способно контролировать жизнеспособность В-лимфоцитов доноров в большей степени, чем лейкозных В-клеток.

Установлено, что функциональная активность мембранных белков Р-gr и MRP1 в лимфоцитах здоровых доноров, зависит от концентрации и латерального распределения холестерина в их мембранах. Причем, транспортная активность Р-gr лишь частично определяется содержанием холестерина, в то время как функционирование MRP1 в значительной степени зависит от концентрации свободного холестерина в плазматических мембранах лимфоцитов. Таким образом, различия в регуляции транспортной активности исследуемых белков МЛУ в лимфоцитах доноров и пациентов с В-ХЛЛ могут определяться как изначальным содержанием в них АФК, так и структурно-функциональным состоянием их мембран.