

БИОФИЗИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДВУХФАЗНОГО АДАПТАЦИОННОГО ОТВЕТА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

Г. Г. Мартинович, В. В. Войнаровский, И. В. Мартинович

Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

В последние годы выяснено, что ключевую роль в адаптационных процессах большинства клеток при окислительном стрессе играет фактор транскрипции Nrf2, активность которого регулируется с участием редокс-зависимого белка Keap1 [1]. В нормальных условиях Keap1 нековалентно связывает Nrf2, что обуславливает направленный транспорт и деградацию белка в протеасоме 26S. Умеренный окислительный стресс и электрофильные агенты нарушают взаимодействие в комплексе Nrf2-Keap1, в результате Nrf2 активирует транскрипцию сотен генов, участвующих в защите и адаптации клеток к окислительному стрессу. Однако при превышении определенного порога активации Nrf2 запускается экспрессия генов, продукты которых способствуют развитию окислительного стресса и последующей гибели клеток [2].

Наличие порога для активации защитного действия через фактор транскрипции Nrf2 позволяет предположить, что зависимости доза-эффект для модуляторов системы Nrf2-Keap1 будут являться двухфазными: иметь область роста и область снижения клеточного отклика при увеличении действующей дозы [3]. Для количественного анализа немонотонного двухфазного клеточного ответа, индуцированного модуляторами системы Nrf2-Keap1, предложена биофизическая модель образования комплексов фактора транскрипции Nrf2 с двумя сайтами ДНК. При не высоких концентрациях в ядре фактор транскрипции Nrf2 связывается с высокоаффинным сайтом ДНК, регулирующим экспрессию защитных генов, а при высоких концентрациях – с низкоаффинным сайтом, продукты экспрессии которого способствуют гибели клеток. Согласно предложенной модели различия в аффинности участков связывания формируют количественную основу для преобразования одним и тем же фактором транскрипции длительности стрессовых воздействий в противоположно направленные клеточные ответы (адаптация и гибель). В опухолевых клетках при увеличении аффинности связывания Nrf2 с сайтами ДНК из-за мутаций происходит сдвиг максимума гормезиса в направлении более низких концентраций лиганда в сравнении с нормальными клетками.

На основе количественного анализа селективной хемосенсибилизации опухолевых клеток фенольными антиоксидантами с использованием разработанной биофизической модели образования комплексов фактора транскрипции Nrf2 с сайтами ДНК показано, что при определенных концентрациях один и тот же регулятор индуцирует развитие окислительного стресса в опухолевых клетках и активацию адаптационных процессов в нормальных. Таким образом, различия в опухолевых и нормальных клетках величины константы диссоциации фактора транскрипции Nrf2, регулирующего стрессовые ответы клеток, могут служить основой для разработки новой стратегии таргетной противоопухолевой терапии.

Библиографические ссылки

1. Mazes of Nrf2 regulation / N. K. Zenkov [et al.] // Biochemistry (Moscow). 2017. Vol. 82. P. 556–564.
2. Nrf2 amplifies oxidative stress via induction of Klf9 / S. N. Zucker [et al.] // Mol. Cell. 2014. Vol. 53. P. 916–928.
3. Chemosensitization of tumor cells by phenolic antioxidants: The role of the Nrf2 transcription factor / G. G. Martinovich [et al.] // Biophysics. 2020. Vol. 65. P. 920–930.