

Секция «Фундаментальная медицина»

PI3-киназный путь передачи сигнала участвует в регуляции миграции и пролиферации NIH-3T3 фибробластов по редокс-зависимому механизму Сагарадзе Г.Д.¹, Тюрин-Кузьмин П.А.², Воротников А.В.³, Сухова А.А.⁴
1 - Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, 2 - Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, 3 - Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет, 4 - Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия
E-mail: sagaradze_g@mail.ru

При заживлении ран продукция активных форм кислорода (АФК), связанная с воспалением, и регенерация ткани пересекаются во времени и пространстве (Shaw and Martin, 2009). Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) (Heldin and Westermark, 1999) и эпидермальный фактор роста (EGF) регулируют пролиферацию и/или миграцию участвующих в регенерации клеток, вовлекая в процесс PI3-киназный и Ras/ERK1/2 MAP-киназный каскады (Heldin and Westermark, 1999; Wells, 1999). Пероксид водорода, основной метаболит АФК, регулирует клеточные эффекты некоторых факторов роста (Suzuki et al., 2005; Woolley et al., 2013), которые могут запускать сборку комплексов NADPH-оксидазы (NOX) – эндогенного источника H₂O₂ (Brown and Giendling, 2009). Данная работа посвящена изучению участия NOX/H₂O₂ в регуляции миграции и пролиферации NIH-3T3 фибробластов под действием факторов роста.

Опыты проведены на культуре NIH-3T3 фибробластов. Основные использованные методы: «миграция в рану», анализ пролиферации, прижизненное измерение концентрации H₂O₂.

PDGF и EGF стимулируют пролиферацию NIH-3T3 фибробластов; только PDGF стимулирует их миграцию. В фибробластах PDGF запускает передачу сигнала, по крайней мере, по трем интересующим нас путям: NOX/H₂O₂, PI3-киназному и Ras/ERK1/2 MAP-киназному. При помощи внутриклеточного генетически кодируемого биосенсора, чувствительного к H₂O₂, мы наблюдали за изменением внутриклеточного уровня H₂O₂ в PDGF-стимулированных клетках. Оказалось, что PDGF активирует долговременную продукцию эндогенного H₂O₂, которая подавляется ингибитором NOX апоцинином. В то же время, EGF, активируя NIH-3T3 фибробласты, не запускает синтез H₂O₂ и PI3-киназный сигнальный каскад. Для лучшего понимания связи NOX/H₂O₂ и PDGF установлено влияние PDGF-стимулированной продукции H₂O₂ на PI3-киназные и Ras/ERK1/2 MAP-киназные пути передачи сигнала. Согласно результатам, активация системы NOX/H₂O₂ ведет к усилению как амплитуды PI3-киназного пути, так и продолжительности его активации. И PDGF, и EGF активируют Ras/ERK1/2 MAP-киназный каскад по редокс-независимому механизму.

Таким образом, редокс-зависимая активация PI3-киназного сигнального пути участвует в регуляции PDGF-опосредованных миграции и пролиферации фибробластов.

Литература

1. Brown, D.I., and K.K. Griendling. 2009. Nox proteins in signal transduction. *Free Radic Biol Med.* 47:1239-1253.
2. Heldin, C.H., and B. Westermark. 1999. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev.* 79:1283-1316.
3. Shaw, T.J., and P. Martin. 2009. Wound repair at a glance. *J Cell Sci.* 122:3209-3213.
4. Suzuki, Y.J., H. Nagase, K. Nie, and A.M. Park. 2005. Redox control of growth factor signaling: recent advances in cardiovascular medicine. *Antioxid Redox Signal.* 7:829-834.
5. Wells, A. 1999. EGF receptor. *Int J Biochem Cell Biol.* 31:637-643.
6. Woolley, J.F., A. Corcoran, G. Groeger, W.D. Landry, and T.G. Cotter. 2013. Redox-Regulated Growth Factor Survival Signaling. *Antioxid Redox Signal.*

Слова благодарности

Благодарю своего научного руководителя Петра Алексеевича Тюрина-Кузьмина за помощь в выполнении данной работы. Благодарю своих коллег по работе: Воротникова А.В., Ждановскую Н.Д., Морозова Я.И., Сухову А.А., принимающих активное участие в изучении данной темы. Выражаю благодарность заведующему кафедрой биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова Всеволоду Арсеньевичу Ткачуку за предоставленную возможность выполнить данную работу.