

ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ STAT3 И STAT5 В ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК ЭРИТРОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ K562.

Одним из основных путей передачи сигнала с рецептора плазматической мембраны в ядро является Jak/STAT путь, путь сигнальной трансдукции, используемый ростовыми факторами и цитокинами. Известно, что в запуске пролиферативного и иммунного ответа нормальных Т-лимфоцитов человека ведущая роль принадлежит двум белкам семейства STAT — STAT3 и STAT5. Обнаружено, что конститутивная высокая активность STAT3 и STAT5 наблюдается в лимфоидных клетках постоянных линий [1]. В настоящее время ведутся исследования белков семейства STAT в связи с их ролью в развитии разных форм лейкозов. В пролиферирующих культурах клеток эритроидной лейкемии K562 отмечается высокий уровень фосфорилирования белков STAT3 и STAT5, тогда как пролиферирующие Т-клетки линии Jurkat характеризуются высоким уровнем фосфорилирования только STAT3. Фосфорилированные формы белков STAT5 в клетках Jurkat практически не обнаружены.

Следует отметить, что длительное ведение клеточных культур с данным, специфичным для JAK3, ингибитором не сопровождается гибелью клеток. Об этом свидетельствуют дополнительные данные по исследованию в клетках внутреннего содержания основных катионов K^+ и Na^+ .

В работе проведено исследование активности STAT3 и STAT5 (оцениваемой по фосфорилированию по тирозиновым остаткам этих белков) в постоянной культуре клеток эритроидной лейкемии K562 и при действии двух ингибиторов JAK-киназ — тирфостинов AG490 и WHI-131.

Методом проточной ДНК-цитометрии получены данные о распределении клеток K562 в активно пролиферирующей культуре и в состоянии остановки клеточного размножения, вызванного ингибитором JAK3/STAT5 сигнального пути WHI-P131. Установлено, что ингибитор WHI-P131 вызывает блок пролиферации, останавливая клетки K562 на границе фаз клеточного цикла G_2/M . Полученные нами данные о торможении активности белков STAT3 и STAT5 в присутствии WHI-P131 свидетельствуют об участии транскрипционных факторов STAT в поддержании высокого пролиферативного статуса клеток эритроидной лейкемии K562.

Отмечена разная степень подавления фосфорилирования STAT3 и STAT5 при действии ингибиторов JAK-киназ. Подавление STAT3 проявляется в меньшей степени, чем подавление STAT5.

Ингибиторы JAK-киназ тормозят пролиферацию и останавливают её в фазе митоза после синтеза ДНК.

Методом электрофореза и иммуноблоттинга проведена оценка состояния белков STAT3 и STAT5 в клетках активно пролиферирующей постоянной линии K562 и Т-клеток Jurkat. Установлено, что клетки K562 характеризуются высоким уровнем фосфорилирования белков STAT3 и STAT5, тогда как в Т-клетках Jurkat выявлены фосфорилированные формы белка STAT3 и в меньшей степени STAT5.

Таким образом, ингибиторы типа WHI-P131 могут иметь важное значение как фармакологические агенты, обладающие способностью подавлять рост лимфоидных клеток. В литературе описаны случаи подавления опухолевых клеток при выключении JAK/STAT-сигнального пути. Как правило, исследуемые клетки, как и клеточная линия K562, имеют высокий уровень активности белков STAT [2].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Никольский Н.Н., Василенко К.П. 2000. 36(6):504-508.
2. Nagy Z.S., Rui H., Stepkowski S.M., Karras J., Kirken R.A. 2006. The Journal of immunology, 177: 5032-5040.