

УДК 577.2.575

## **РОЛЬ БІЛКІВ BCR I FNBPI У ФАГОЦИТОЗІ ЯК МОДЕЛЬ МЕМБРАННИХ ПЕРЕБУДОВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ**

С.В. АНТОНЕНКО, Д.С. ГУР'ЯНОВ, І.В. КРАВЧУК, М.В. ДИБКОВ, Л.П. ШВАЧКО, Г.Д. ТЕЛЕГЄЄВ

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Україна, 03143, Київ, вул. Акад. Заболотного, 150

E-mail: antonenkoimbg@gmail.com

*Хронічна мієлоїдна лейкемія – це мієлопроліферативне новоутворення, що виникає внаслідок появи аномальних гемопоетичних стовбурових клітин, які несуть онкобілок Bcr-Abl, як результат реципрокної транслокації між 9 та 22 хромосою. Основні елементи патогенезу захворювання обумовлені як підвищеною тирозинкіназною активністю білка Abl, так і роллю Bcr частини гібридного білка. Наявність PH домену в Bcr обумовлює його взаємодію з PI(3)P фагосомальної мембрани. Нами продемонстровано, що ця взаємодія супроводжується колокалізацією Bcr з білком FNBPI у фагосомах клітин макрофагів J774. Представлена модель впливу онкопротеїну Bcr-Abl на утворення надлишку АФК при ХМЛ за рахунок неконтрольованої експресії фагосомальної НАДФ-оксидази.*

**Ключові слова:** хронічна мієлоїдна лейкемія, Bcr-Abl, FNBPI, фагосома, НАДФ-оксидаза.

**Вступ.** Хронічна мієлоїдна лейкемія – це мієлопроліферативне новоутворення, що виникає внаслідок появи аномальних гемопоетичних стовбурових клітин, які несуть онкобілок Bcr-Abl, як результат реципрокної транслокації між 9 та 22 хромосою (Flis, 2019; Namad, 2021; Liu, 2023). Гібридний білок Bcr-Abl має конститутивну тирозинкіназну активність за рахунок Abl частини, що призводить до аномальної трансдукції клітинного сигналу та бластної трансформації (Zhang, 2013; Liu, 2023). Залежно від точки розриву у гені BCR експресуються різні форми Bcr-Abl, зокрема, p190, p210 і p230, які попри однакову тирозинкіназну активність асоціюються з різними типами захворювання – гострою лімфобластною лейкемією, хронічною мієлоїдною лейкемією і відносно доброякісною

хронічною нейтрофільною лейкемією, відповідно (Kang, 2016; Peiris, 2019; Huma, 2021). Різні форми Bcr-Abl характеризуються несподівано великими відмінностями в інтерактомі та тирозиному фосфоротеомі, хоча єдиною структурною відмінністю між ними є наявність чи відсутність доменів DH, PH частини Bcr, тоді як частина Abl залишається постійною (Cutler, 2017; Reckel, 2017a; Antonenko, 2020a). Домен PH взаємодіє з фосфоінозитами, які характерні для ліпідних мембран та комплексу Гольджі, бере участь у клітинному сигналіngu, формуванні везикул ендоцитозу (Lenoir, 2015; Antonenko, 2016; Gurianov, 2016; Reckel, 2017b).

За попередніми результатами мас-спектрометричного аналізу нами було ідентифіковано 23 білки, які є потенційними кандидатами на взаємодію з доменом PH онкобілка Bcr-Abl (Miroshnychenko, 2010). Серед них формін-зв'язуючий білок 1 (FNBPI), також відомий як формін-зв'язуючий білок 17 (FBP17). Вперше FNBPI був ідентифікований як білок, що зв'язується з багатою на пролін областю форміну (Aspenstrom, 2010; Wang, 2022). FNBPI належить до родини білків F-Bar/EFC, яка широко експресується у еукаріотичних клітинах. Шляхом полімеризації актину FNBPI бере участь перебудові примембранного цитоскелету, що є важливою умовою для сигналіngu клітини та опосередкованого рецепторами ендоцитозу (Yoon, 2021). Завдяки складній доменній організації, де N-кінцевий гомологічний домен Fer/CIP4, спіральний домен і збагачений проліном мотив забезпечують тубулярну інвагінацію мембрани клітини, FNBPI регу-

© ІНСТИТУТ КЛІТИННОЇ БІОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ НАН УКРАЇНИ, 2023

лює кривизну мембрани та є білком сенсором її натягу (Kamioka, 2004; Yoon, 2021). FNBP1-опосередкована активація білкового комплексу N-WASP-WIP впливає на формування подосом, фагоцитарних чашок (phagocytic cups), збільшує напругу плазматичної мембрани (Tsujiita, 2015; Wang, 2022). Залучення динаміну-2 до плазматичної мембрани за участю домєну SH3 білка FNBP1 забезпечує формування інвадоподій (Yamamoto, 2011). Таким чином, FNBP1 є одним із ключових факторів регуляції сигналіну фагоцитозу та міграції клітин (Takano, 2008), порушення у функціонуванні якого може бути критичною подією при розвитку злоякісних новоутворень. Відомо, що висока експресія FNBP1 пов'язана з високоінвазивними типами злоякісних новоутворень, зокрема раком молочної залози, шлунка та сечового міхура та корелює із поганим прогнозом для пацієнтів (Wang, 2022). У цьому дослідженні нами було досліджено механізм утворення фагосом за участю білків Bcr і FNBP1. Ці дані можуть виявити потенційну роль Bcr-Abl і FNBP1 у фагоцитозі та сигналіну клітини, визначити яким чином конститутивна тирозинкіназна активність онкобілка сприяє прогресування ХМЛ.

**Матеріали і методи.** *Культура клітин.* Клітини J774 вирощували у середовищі Ігла, модифікованому Дюльбекко DMEM (ThermoFisher Scientific, США), з додаванням 10%-ної ембріональної сироватки великої рогатої худоби («Sigma», США), пеніциліну (50 од/мл) та стрептоміцину (100 мкг/мл). Культуру клітин підтримували в інкубаторі при 37 °С з 5 % CO<sub>2</sub>.

*Умови культивування Saccharomyces cerevisiae.* *Saccharomyces cerevisiae* культивували у середовищі Ігла, модифікованому Дюльбекко DMEM («ThermoFisher Scientific», США), з додаванням 10%-ної ембріональної сироватки великої рогатої худоби («Sigma», США) у шейкер-інкубаторі при температурі 37 °С впродовж 1,5–2 год. Інтенсивне струшування на шейкер-інкубаторі дозволило уникнути утворення дріжджових грудок. Клітини *S. cerevisiae* інактивували шляхом інкубації на водяній бані при 65 °С впродовж 30 хв та фарбували пропідій йодидом.

*Аналіз фагоцитозу.* До клітин J774, які досягли 70–80%-ної конфлюентності вносили інак-

тивовані клітини *S. cerevisiae* у співвідношенні макрофаг/дріжджі 1 : 5. Фагоцитоз проводили протягом 1,5 год при 37 °С у присутності 5 % CO<sub>2</sub>. Після чого клітини J774 ретельно промивали буфером PBS та вивчали за допомогою імунофлуоресцентного аналізу.

*Імунофлуоресцентний аналіз.* Клітини J774 фіксували за допомогою 4%-ного параформальдегіду у PBS з 0,2 % Triton X-100 впродовж 20 хв і блокували 5%-ним БСА в буфері PBS впродовж 1 год. Потім інкубували з первинними антитілами до FBP17 (1 : 100, «Santa Cruz Biotechnology», США) та до Bcr (1 : 200, «Thermo Fisher Scientific», США) впродовж 1 год при кімнатній температурі та вторинними антикролячими Alexa 647 (1 : 200, «ThermoFisher Scientific», США), антимишачими DyLight488 (1 : 200, «ThermoFisher Scientific», США) антитілами у темряві впродовж 1 год при кімнатній температурі. Ядра клітин забарвлювали DAPI впродовж 2 хв. Для збереження флуоресценції препарат на скельцях полімеризували з використанням CitiFluor™ AF1, Mounting Medium («Science Services», Німеччина).

*Конфокальна мікроскопія.* Мікропрепарати вивчали за допомогою лазерного скануючого конфокального мікроскопу Leica SP8 (Німеччина) з використанням 90-кратного масляного імерсійного об'єктиву з числовою апертурою 1,3 у режимі послідовного рядкового сканування. Для збудження DAPI використовували лазер з довжиною хвилі 405 нм, для збудження DyLight488 використовували лазер з довжиною хвилі 488 нм, для збудження пропідій йодиду застосовували лазер з довжиною хвилі 532 нм. Для збудження Alexa647 використовували лазер з довжиною хвилі 633 нм. Фільтри збудження та випромінювання були встановлені в програмному забезпеченні Leica SP8, щоб запобігти перехресному збудженню та спектральному протіканню.

*Візуалізація та кількісний аналіз результатів.* Зображення були оброблені за допомогою програмного забезпечення Fiji. До зображень було застосовано розмиття за Гауссом радіусом 1 піксель. Після цієї операції було виконано деконволюцію в плагіні DeconvolutionLab 2 за допомогою алгоритму Люсі-Річардсона з синтетичною PSF на кожному каналі. Кількість

ітерацій деконволюції було обрано емпірично для досягнення найкращого співвідношення сигнал/шум. Остаточний монтаж зображень виконано в плагіні EzFig. Для кількісної оцінки колокалізації було використано коефіцієнт кореляції Пірсона і коефіцієнт перекриття Мандерса (Antonenko, 2020b), підрахунки були виконані в плагіні JACOP Fiji.

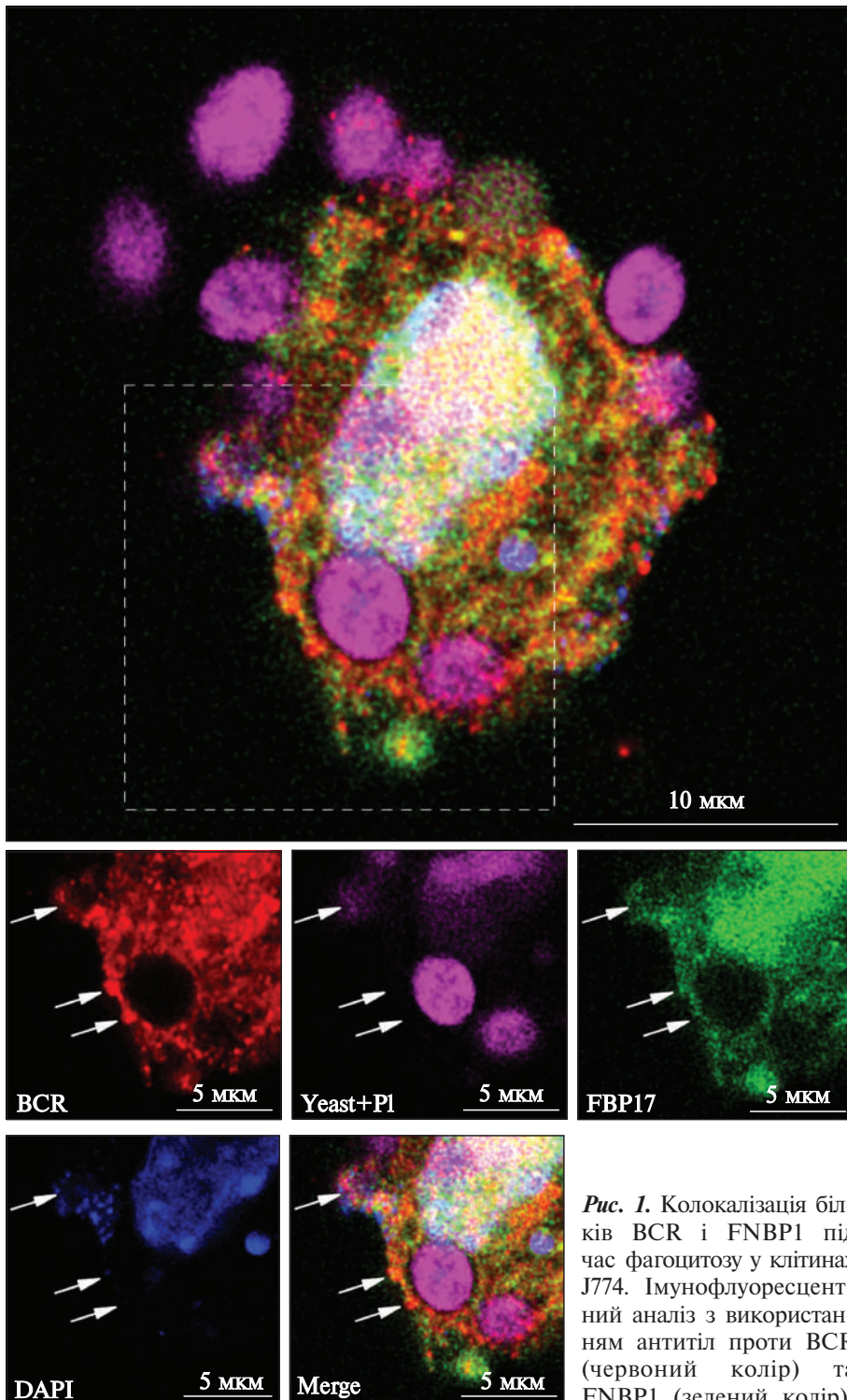
**Статистична обробка результатів.** Діаграми були побудовані за допомогою бібліотеки ggplot мови програмування R в інтегрованому середовищі розробки R. Studio. Результати експериментів представлені у вигляді середнього арифметичного значення із зображенням стандартної похибки ( $\pm$ SE).

**Результати досліджень та їх обговорення.** У даній роботі за допомогою імуофлуоресцентного аналізу з подальшою конфокальною мікроскопією показано, що під час фагоцитозу FNBP1 знаходиться в межах області поглинання дріжджових клітин. Шляхом накладання двох зображень було виявлено точки спільної локалізації між BCR і FNBP1 у фагосомах клітин J774 (рис. 1). Нами встановлено, що коефіцієнт кореляції Пірсона колокалізації між білками BCR і FNBP1 у клітинах J774 становить  $0,75 \pm 0,05$  ( $n = 4$ ). Частка BCR, яка перекриває FNBP1 (коефіцієнт Мандерса M1) становить  $0,70 \pm 0,03$  ( $n = 4$ ), частка FNBP1, яка перекриває BCR (коефіцієнт Мандерса M2), складає  $0,63 \pm 0,16$  ( $n = 4$ ), що вказує на високий рівень спільної локалізації білків BCR і FNBP1 (рис. 2).

Таким чином на основі отриманих експериментальних даних показано новий функціональний зв'язок між білком Vsg та FNBP1 у макрофагах, що дозволяє стверджувати про вплив онкобілка Vsg-Abl на FNBP1-опосередкований фагоцитоз у клітинах хронічної мієлоїдної лейкемії. FNBP1 є білком сенсором натягу мембрани, він здатний змінювати рівень напруги клітинної мембрани, регулювати її кривизну (Yoon, 2021). FNBP1 у комплексі із CIP4 і ТОСА-1 індукує перебудову актинового примембранного цитоскелету, регулює опосередкований рецепторами ендоцитоз, сприяє рухливості везикул і розриву мембрани (Kamioaka, 2004; Suman, 2020). При допомозі активації сигнального шляху N-WASP-WIP білок FNBP1 регулює формування подосом і фагоцитарних

чашок, необхідних для міграції макрофагів. FNBP1-опосередкована деформація мембрани за участю динаміну-2 є важливою умовою формування інвадоподій (Wang, 2022). Одним із ключових факторів регуляції FNBP1 є фосфорилування, що може бути необоротним сигналом для пригнічення його активності. Так, підвищення механічної напруги на клітину викликає фосфорилування білка FNBP1 кіназою c-Abl в межах домену F-BAR, що в свою чергу перешкоджає FNBP1-залежному вгинанню мембрани (membrane bending) та інгібує стресові актинові волокна (Echarri, 2019). Крім, того кіназа Abl бере участь перегрупуванні актину у фагоцитарній чашці шляхом впливу на білок N-WASP із залученням інших білків мішеней (Greuber, 2012). Враховуючи, FNBP1-залежну активацію N-WASP, можна припустити, що саме FNBP1 є одним із таких білків-мішеней. Сигнальний шлях за участю кінази Abl та FNBP1 лежить в основі скоординованого функціонування плазматичної мембрани і цитоскелету, що забезпечує стійкість та виживання клітини в стресових умовах (Echarri, 2019). Тому неконтрольоване фосфорилування FNBP1 може мати критичні наслідки для розвитку злоякісних новоутворень, сприяти стресостійкості та виживанню ракових клітин.

На сьогодні, знання про роль FNBP1 у розвитку злоякісних новоутворень є обмеженими. Зміна рівня експресії FNBP1 є характерною ознакою для різних видів раку, зокрема, раку молочної залози, шлунка, сечового міхура тощо (Yamamoto, 2011; Suman, 2020; Yoon, 2021). Молекулярні підтипи раку молочної залози із високим рівнем експресії FNBP1 є більш агресивними та інвазивними, характеризуються високим рівнем злоякісності, рецидивів, метастазування та поганим прогнозом для пацієнтів (Suman, 2018; Suman, 2020). FNBP1 регулює формування інвадоподії, тобто випинань плазматичної мембрани багатих на F-актин, утворених інвазивними пухлинними клітинами, які відіграють вирішальну роль в інвазії при раку сечового міхура (Yamamoto, 2011). Високий рівень FNBP1 корелює з поганим виживанням пацієнтів та частіше зустрічається при дифузному гістологічному типі раку шлунка, який більш схильний до метастазування і є гіршим



*Рис. 1.* Колокалізація білків BCR і FNBP1 під час фагоцитозу у клітинах J774. Імунофлуоресцентний аналіз з використанням антитіл проти BCR (червоний колір) та FNBP1 (зелений колір), перекриття сигналів локалізації білків (жовтий колір). Клітини дріжджів забарвлені пропідій йодидом (фіолетовий колір). Для візуалізації ядер використано ДНК-зв'язуючий флуоресцентний барвник DAPI (синій колір)

прогностичним фактором (Yoon, 2021). Високий рівень експресії FNBP1 пов'язаний з погіршенням стану у пацієнтів при гліомі, плоскоклітинній карциномі легень, раку нирок, меланомі, тому не має сумнівів, що FNBP1 може відігравати вирішальну роль у прогресуванні деяких видів раку (Wang, 2022). Локалізація ендогенного FNBP1 залежить від типу клітин та форм їх існування, може зустрічатися у різних субклітинних відділах, зокрема плазматичній мембрані, везикулах, лізосомах тощо (Yoon, 2021; Wang, 2022). У мігруючих клітинах під час напруги мембрани FNBP1 накопичується на коротких мембранних інвагінаціях на передньому краї, а після її зниження випадковим чином розподіляються по всій клітині (Tsujiita, 2015). У попередній роботі нами виявлено взаємодію між доменом PH онкобілку Vsg-Abl і FNBP1 у клітинах 293Т (Гур'янов, 2014).

Фізіологічна роль білка BCR різноманітна і визначається великим набором сайтів зв'язування з іншими білками, ліпідами та власною ферментативною активністю. Фагоцитоз починається із взаємодії Fc-рецепторів (FcR),

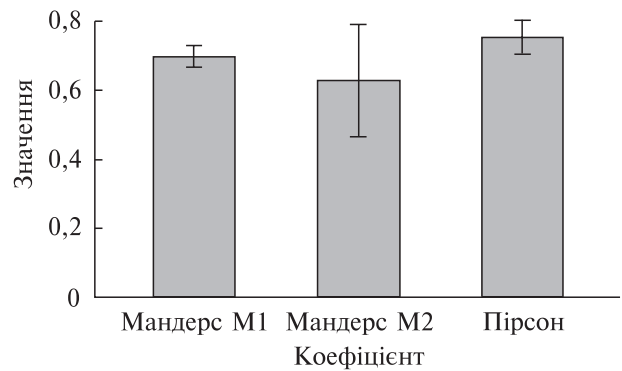


Рис. 2. Результати кількісного аналізу колокалізації BCR і FNBP1 у клітинах J774

розташованих на плазматичній мембрані. Крім FcR, фагоцитоз запускають також рецептори комплементу (CR). Для утворення фагосоми необхідною умовою є реорганізація актинового цитоскелету. Цьому сприяють білки Cdc 42, Rac, WASP, FNBI, фосфоліпаза C тощо (Swanson, 2004). Фагосома, що утворюється, проходить крізь серію подій дозрівання, набуваючи маркерів ранньої та пізньої фагосо-

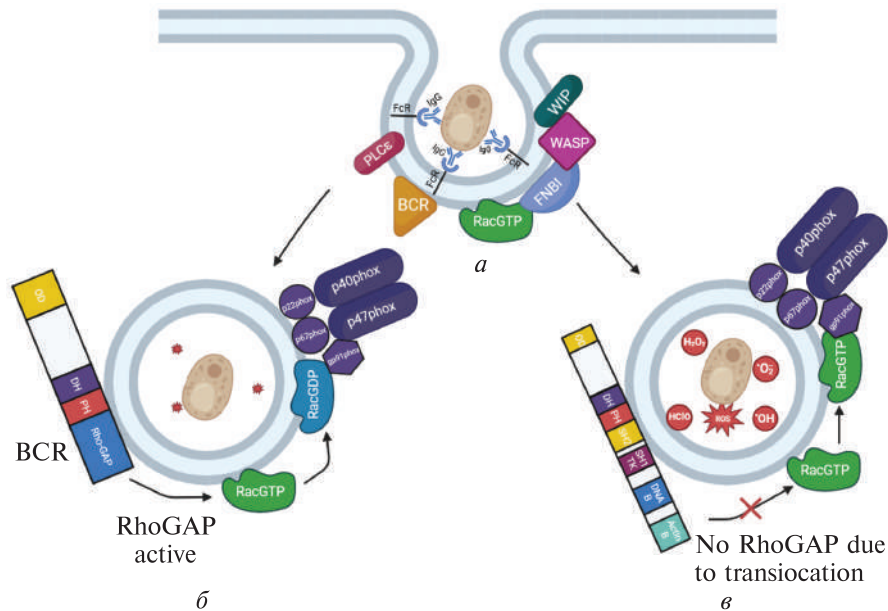


Рис. 3. Модель участі Vsg і FNBP1 у формуванні фагосоми та «окисному вибуху». а – формування фагосоми за участю FNBP1, б – участь Vsg у функціонуванні фагосоми, наявність GAP-домени частини Vsg негативно регулює Rac-GTPase, фізіологічний рівень активних форм кисню, в – участь Vsg-Abl у функціонуванні фагосом, відсутність GAP-домени частини Vsg призводить до неконтрольованої активності Rac-GTPase (підвищення рівня активних форм кисню)

ми (Swanson, 2004). Під час фагоцитозу генується фосфатидилінозитол-3-фосфат (PI(3)P), який є найбільш представленим на ранніх ендосомах (фагосомах) і відіграє вирішальну роль у рекрутуванні мембранних ефекторів (Maupininger, 2012; Marat, 2016). В попередніх роботах нами встановлено, що РН домен Vcr з високою афінністю взаємодіє з фосфатидилінозитолами PI(3)P, PI(4)P та PI(5) (Miroshnychenko, 2010). За рахунок цього передбачається його взаємодія із мембраною фагосом. Фагоцитоз обумовлює захист клітин від зовнішніх патогенів шляхом їх деструкції.

Існує декілька шляхів як досягти такого ефекту. Один з головних – це продукування активних форм кисню (АФК). Він послідовно включає утворення ряду продуктів-супероксид радикал ( $O_2^-$ ) пероксиду водню ( $H_2O_2$ ), гідроксил радикалу ( $OH^-$ ) тощо і починається з формування НАДФ-оксидазного комплексу. Цей комплекс складається з двох субодиниць, зв'язаних з мембраною – gp91phox та p22phox (він же цитохром b558) і чотирьох цитоплазматичних білків – Rac, p40 phox, p47phox та p67phox (Swanson, 2004; Utomo, 2006; Rodrigues, 2008). Злагоджена робота НАДФ-оксидазного комплексу забезпечує зниження рН всередині фагосоми, як це відбувається в нормі. Порушення системи регуляції, а саме активності Rac GTPази, що відбувається, наприклад, в vcr-Null мутантах, призводить до так званого «респіраторного вибуху» respiratory burst-надмірного виробництва активних форм кисню (Voncken, 1995).

Відсутність в гібридному p210 Vcr-Abl протеїні GAP домену, тобто домену, що знижує активність Rac GTPase в НАДФ-оксидазному комплексі призводить до постійної його активації (неконтрольованого накопичення АФК). Це обумовлює подальшу негативну дію на клітину, сприяючи прогресії захворювання (акселерація) і розвитку гострої фази – бластної кризи (рис. 3).

Одним із механізмів підтримання гомеостазу злоякісних клітин є аутофагія. BCR індукує експресії маркерів аутофагії ATG3, LC3BII, p62 на рівні білка та ATG3 і GABARAPL2 на рівні РНК у клітинах хронічної мієлоїдної лейкемії. BCR-опосередкована аутофагія сприяє виживанню злоякісних клі-

тин, що негативно впливає на терапію хронічної мієлоїдної лейкемії (Smith, 2017; Smith, 2020). Механізм утворення аутофагосом пов'язаний із нуклеацією актину, який бере участь у різних стадіях аутофагії починаючи від формування омегасом та ізоляційних мембран до дозрівання аутофагосом. Нуклеація актину має формін опосередкований характер. Білки форміни, як одні із головних факторів нуклеації керують утворенням актинових ниток у часовому та просторовому порядку, визначаючи різноманітність актинових структур та клітинних процесів, в тому числі і при аутофагії (Coutts, 2016). Таким чином, підтверджено колокалізацію білків Vcr і FNBP1 та показано субклітинну локалізацію білкового комплексу Vcr/FNBP1 у фагосомах клітин J774. Отримані результати показують нову роль Vcr у FNBP1-фагоцитозі клітини та ідентифікують FNBP1 як одну з потенційну терапевтичну мішень при лікуванні хронічної мієлоїдної лейкемії. Представлено модель впливу онкопротеїну Vcr-Abl на утворення надлишку АФК при хронічній мієлоїдній лейкемії за рахунок неконтрольованої експресії фагосомальної НАДФ-оксидази.

**Дотримання етичних стандартів.** Ця стаття не містить будь-яких досліджень з використанням людей і тварин як об'єктів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Фінансування.** Це дослідження не отримувало будь-якого конкретного гранту від фінансуючих установ у державному, комерційному або некомерційному секторах.

#### ROLE OF BCR AND FNBP1 PROTEINS IN PHAGOCYTOSIS AS A MODEL OF MEMBRANE REARRANGEMENTS IN CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA

S.V. Antonenko, D.S. Guryanov, I.V. Kravchuk, M.V. Dybkov, L.P. Shvachko, G.D. Telegiev

Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, Akad Zabolotny str., 150, Kyiv, Ukraine, 03143

E-mail: antonenkoimbg@gmail.com

Chronic myelogenous leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm arising from the appearance of abnormal hematopoietic stem cells that carry the

Bcr-Abl oncoprotein, which results from a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22. The main elements of the disease pathogenesis are due to both increased tyrosine kinase activity of the Abl protein and the role of the Bcr part of the hybrid protein. The presence of the PH domain in Bcr determines its interaction with PI(3)P on the phagosomal membrane. We have shown that this interaction is accompanied by colocalization with the FNBPI protein in the phagosomes of J774 macrophage cells. A model of the impact of the Bcr-Abl oncoprotein on the ROS excess formation in CML due to the uncontrolled expression of phagosomal NADPH oxidase is presented.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Antonenko S, Telegeev G (2020a) Inhibition of USP1, a new partner of bcr-abl, results in decrease of Bcr-Abl level in k562 cells. *Experimental Oncology* 42: 109–114. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14533>.
- Antonenko S, Kravchuk I, Telegeev G (2020b) Interaction of Bcr-Abl Oncoprotein with the Glg1 Protein in K562 Cells: its Role in the Pathogenesis of Chronic Myeloid Leukemia. *Cytol Genet* 54(1):48–54. <https://doi.org/10.3103/s0095452720010028>.
- Antonenko S, Gurianov D, Telegeev G (2016) Colocalization of USP1 and PH domain of Bcr-Abl oncoprotein in terms of chronic myeloid leukemia cell rearrangements. *Cytol Genet* 50:352–356. <https://doi.org/10.3103/S0095452716050029>.
- Aspenstrom P (2010) Formin-binding proteins: Modulators of formin-dependent actin polymerization. *Biochim Biophys Acta* 1803:174–182. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2009.06.002>.
- Coutts A, La Thangue NB (2016) Regulation of actin nucleation and autophagosome formation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73:3249–3263. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2224-z>.
- Cutler A, Tahir R, Sreenivasamurthy K (2017) Differential signaling through p190 and p210 BCR-ABL fusion proteins revealed by interactome and phosphoproteome analysis. *Leukemia* 31(7):1513–1524. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.61>.
- Echarri A, Pavyn DM, Sónchez S et al (2019). An Abl-FBP17 mechanosensing system couples local plasma membrane curvature and stress fiber remodeling during mechanoadaptation. *Nat Communicat* 10:5828. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13782-2>.
- Flis S, Chojnacki T (2019) Chronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities. *Drug Design, Development and Therapy* 13:825–843. <https://doi.org/10.2147/dddt.s191303>.
- Greuber K, Pendergast M (2012) Abl Family Kinases Regulate FcγR-Mediated Phagocytosis in Murine Macrophages. *J Immunol* 189(11):5382–5392. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200974>.
- Gurianov D, Antonenko S, Telegeev G (2016) Colocalization of cortactin and PH domain of BCR in HEK293T cells and its potential role in cell signaling. *Biopolym Cell* 32(1):26–33. <https://doi.org/10.7124/bc.000909>.
- Gurianov D, Lysetska T, Antonenko S et al (2014) Role of PH domain of BCR protein in cellular processes that determine the phenotype of Ph<sup>+</sup>-positive myeloproliferative disorders. *Fact Experim Evolut Organ* 15:44–48.
- Hamad M (2021). Contribution of BCR-ABL molecular variants and leukemic stem cells in response and resistance to tyrosine kinase inhibitors: a review. *F1000Research*. 10:1288. <https://doi.org/10.12688/f1000research.74570.1>.
- Huma A, Suhaib A (2021) Characteristics of BCR-ABL gene variants in patients of chronic myeloid leukemia. *Open Med* 16(1):904–912. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0309>.
- Kamioka Y, Fukuhara S, Sawa H et al (2004) A Novel Dynamamin-associating Molecule, Formin-binding Protein 17, Induces Tubular Membrane Invaginations and Participates in Endocytosis. *J Biol Chem* 279 (38):40091–40099. <https://doi.org/10.1074/jbc.m404899200>.
- Kang J, Liu F, Xu Z et al (2016) The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chinese. J Cancer* 35(1):48. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0108-0>.
- Lenoir M, Kufareva I, Abagyan R et al (2015) Membrane and Protein Interactions of the Pleckstrin Homology Domain Superfamily. *Membranes* 5(4):646–663. <https://doi.org/10.3390/membranes5040646>.
- Liu Y, Zhang M, Jang H, Nussinov R (2022) Higher order interactions of Bcr-Abl can broaden chronic myeloid leukemia (CML) drug repertoire. *Protein Science* 32(1):e4504. <https://doi.org/10.1002/pro.4504>.
- Marat A, Haucke V (2016) Phosphatidylinositol 3-phosphates-at the interface between cell signalling and membrane traffic. *EMBO J* 35:561–579. <https://doi.org/10.15252/embj.201593564>.
- Mayninger P (2012) Molecular and Cell Biology of Lipids Phosphoinositides and vesicular membrane traffic. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 1821 (8):114–1113. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2012.01.002>.
- Miroshnychenko D, Dubrovska A, Maliuta S et al (2010) Novel role of pleckstrin homology domain of the Bcr-Abl protein: Analysis of protein-protein and protein-lipid interactions. *Exp Cell Rs*. 316(4):50–542. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.11.014>.
- Peiris N, Li F, Donoghue J (2019) BCR: a promiscuous

- fusion partner in hematopoietic disorders. *Oncotarget*. 10(28):278–2754. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26837>.
- Reckel S, Hamelin R, Georgeon S et al (2017a) Differential signaling networks of Bcr-Abl p210 and p190 kinases in leukemia cells defined by functional proteomics. *Leukemia*. 31(7):1502–1512. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.36>.
- Reckel S, Gehin C, Tardivon D et al (2017b) Structural and functional dissection of the DH and PH domains of oncogenic Bcr-Abl tyrosine kinase. *Nre Communics*. 8:2101. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02313-6>.
- Rodrigues S, Reddy M, Sattler M (2008) Cell Cycle Regulation by Oncogenic Tyrosine Kinases in Myeloid Neoplasias: From Molecular Redox Mechanisms to Health Implications. *Antioxidants & Redox Signalig*, 10(10):1813–1848. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2071>.
- Smith L, Karydis L, Ashton-Key M (2017) Regulation and Impact of BCR Induced Autophagy in Chronic Lymphocytic Leukemia, *Blood*, 130(1):1717. [http://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl\\_1.1717.1717](http://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.1717.1717).
- Smith L, Minton A, Blunt M et al (2020) BCR signaling contributes to autophagy regulation in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 34(2):640–644. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0557-y>.
- Suman P, Mishra S, Chander H (2018) High expression of FBP17 in invasive breast cancer cells promotes invadopodia formation. *Mal Oncy*. 35(5):71. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1132-5>.
- Suman P, Mishra S, Chander H (2020) High formin binding protein 17 (FBP17) expression indicates poor differentiation and invasiveness of ductal carcinomas. *Scientific Repors*. 10(1):11543. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68454-9>
- Swanson A, Hoppe D (2004) The coordination of signaling during Fc receptor-mediated phagocytosis. *of Leukocyte Biy*, 76(6):1093–1103. <https://doi.org/10.1189/jlb.0804439>.
- Takano K, Toyooka K, Suetsugu S (2008) EFC/F-BAR proteins and the N-WASP–WIP complex induce membrane curvature-dependent actin polymerization. *EMBOJ*, 27(21):2817–2828. <https://doi.org/10.1038/emboj.2008.216>.
- Tsujita K, Takenawa T, Itoh T (2015) Feedback regulation between plasma membrane tension and membrane-bending proteins organizes cell polarity during leading edge formation. *Nre Cell Biy*. 17(6):79–758. <https://doi.org/10.1038/ncb316>.
- Utomo A, Cullere X, Glogauer M et al (2006) Vav Proteins in Neutrophils Are Required for FcγR-mediated signaling to Rac GTPases and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase component p40(phox). *J Immunol* 177(9):6388–6397. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.9.6388>.
- Voncken J, Schaick H, Kaartinen M et al (1995) Increased neutrophil respiratory burst in bcr-null mutants *Cell Pres*. 80(5):79–728. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90350-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90350-x).
- Wang Z, Tian Z, Song X et al (2022). Membrane tension sensing molecule-FNBP1 is a prognostic biomarker related to immune infiltration in BRCA, LUAD and STAD. *BMC Immunol* 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12865-021-00475-z>.
- Yamamoto H., Sutoh M, Hatakeyama S et al (2011) Requirement for FBP17 in Invadopodia Formation by Invasive Bladder Tumor Cells. *of Uroloy*. 185(5):1930–1938. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.027>.
- Yoon BK, Hwang N, Chun H et al (2021) Sp1-Induced FNBP1 drives rigorous 3d cell motility in emt-type gastric cancer cells. *Inter J Mol Sci* 22(13):6784. <https://doi.org/10.3390/ijms22136784>.
- Zhang H, Li S (2013) Molecular mechanisms for survival regulation of chronic myeloid leukemia stem cells. *Protein Cell* 4(3):186–196. <https://doi.org/10.1007/s13238-013-2115-0>.

Надійшла в редакцію 04.03.23  
Після доопрацювання 08.03.23  
Прийнята до друку 18.07.23