

Пептидный фрагмент последовательности 60-76 из рецептора конечных продуктов гликозилирования стимулирует кальциевый сигнал в нейронах.

Научный руководитель – Вольпина Ольга Марковна

Камынина Анна Владимировна

Выпускник (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоорганической химии, Москва, Россия

E-mail: kamynina.av@mipt.ru

Рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE) играет важную роль в развитии болезни Альцгеймера (БА) и участвует в процессах воспаления и гибели клеток. Ранее нами был выявлен фрагмент внеклеточного V-домена RAGE последовательности 60-76, который предотвращал потерю пространственной памяти мышей с экспериментально индуцированной формой БА, а также восстанавливал другие биохимические проявления БА у животных [1]. Было также показано, что пептид 60-76 защищал нейроны и астроциты от бета-амилоидной токсичности в опытах на первичной культуре клеток, выделенной из гиппокампа и коры мозга крыс [2]. Однако механизм протективного действия этого пептида оставался неясным. В связи с этим, в настоящей работе мы изучили действие синтетического фрагмента RAGE последовательности 60-76 на кальциевый сигнал в клетках первичной культуры и пути его возникновения.

В данном исследовании мы показали, что добавление к первичной культуре нейронов и астроцитов гиппокампа и коры мозга крыс пептида RAGE 60-76 вызывает возникновение кальциевого сигнала в нейронах, но не в астроцитах. Этот сигнал полностью блокировался в присутствии высокоаффинного антагониста RAGE (FPS-ZM1). В то же время в бескальциевой среде сигнал в ответ на добавление пептида 60-76 также исчезал. Мы использовали ингибиторы различных нейрональных рецепторов, являющихся кальциевыми каналами, и показали, что только присутствие в среде антагонистов NMDA и AMPA рецепторов блокировало кальциевый сигнал в нейронах в ответ на действие пептида RAGE. Таким образом, индуцируемый пептидом 60-76 кальциевый сигнал опосредован действием глутаматных рецепторов. Более того, мы показали, что предварительная обработка клеток конканамицином А, вызывающим высвобождение глутамата из глутаматных везикул, также препятствовала возникновению кальциевого сигнала в ответ на добавление пептида RAGE.

Таким образом, наши данные показали, что кальциевый сигнал в нейронах в ответ на добавление пептидного фрагмента RAGE последовательности 60-76 возникает в результате активации рецептора RAGE и ассоциирован с высвобождением глутамата и последующей активацией глутаматных рецепторов.

Пептидный синтез и обработка данных были выполнены при поддержке гранта РФФ 20-64-46027, исследования на клетках были выполнены при поддержке гранта РФФИ 19-015-00064.

Литература.

Источники и литература

- 1) 1. Volpina O.M., Samokhin A.N., Koroev D.O., Nesterova I.V., Volkova T.D., Medvinskaya N.I., Nekrasov P.V., Tatarnikova O.G., Kamynina A.V., Balasanyants S.M., Voronina T.A., Kulikov A.M., Bobkova N.V. Synthetic Fragment of Receptor for Advanced Glycation End Products Prevents Memory Loss and Protects Brain Neurons in Olfactory Bulbectomized Mice // J. Alzheimers Dis.; 2018. V. 61. P. 1061–1076.

- 2) 2. Камунина А.В., Esteras N., Koroev D.O., Bobkova N.V., Balasanyants S.M., Simonyan R.A., Avetisyan A.V., Abramov A.Y., Volpina O.M. Synthetic Fragments of Receptor for Advanced Glycation End Products Bind Beta-Amyloid 1-40 and Protect Primary Brain Cells From Beta-Amyloid Toxicity // *Frontiers in Neuroscience*. 2018. 12.