Секреция тучных клеток крыс носит PAR1-зависимый однонаправленный характер при аппликации на них как пептида-агониста, так и тромбина.

Научный руководитель – Горбачева Любовь Руфэльевна

Савицкая Дарья Кирилловна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия
E-mail: dsavitskaya@mail.ru

Рецепторы, активируемые протеазой (PAR), относятся к семейству трансмембранных рецепторов, связанных с G-белком, которые активируются протеолитическим расщеплением их N-концов. Эти рецепторы широко представлены в различных типах клеток, в частности, в тучных клетках и макрофагах. Эндогенным высокоспецифичным агонистом PAR1 является тромбин, однако данные рецепторы могут активироваться также пептидными последовательностями, аналогичными по аминокислотному составу «привязанному лиганду» соответствующего типа рецептора [2]. Тромбин, являясь ключевой протеазой гемостаза, через активацию PAR1 способен обеспечивать сопряжение процессов свертывания крови и воспаления [1]. Однако особенность PAR1-зависимого вовлечения иммунокомпетентных клеток – тучных клеток и перитонеальных макрофагов – остается неясной. В настоящем исследовании была изучена PAR1-зависимая секреторная активность тучных клеток и перитонеальных макрофагов крысы. Эксперименты выполнены на самцах крыс линии Wistar (n=6). В работе использовались неиммунные активаторы PAR1: пептид-агонист (Ser-Phe-Leu-Leu-Arg-Asn) в концентрации 10 мкМ и вещество 48/80 (поли(2-метокси-5-N-метиламиноэтил)метиленилфенил) в концентрации 0,05 мкг/мл, а также эндогенный активатор – тромбин в концентрациях 10 нМ и 50 нМ для макрофагов и 100 нМ для тучных клеток. Бета-гексозаминидаза (БГА) является преформированным медиатором в тучных клетках. Нами было показано, что инкубация тучных клеток *in vitro* с дегранулятором 48/80 приводит к повышению секреции БГА тучными клетками до 50% (соотношение секретированной БГА к суммарному количеству секретированной БГА и преформированной БГА, не выделившейся из клеток в процессе инкубации), в то время как спонтанная клеточная активность составляла около 15%. Продемонстрировано, что пептид-агонист PAR1 дозозависимо повышает секрецию тучных клеток, при этом инкубация в присутствии пептида-агониста в концентрации 10 мкМ приводит к росту секреции аналогично эффекту тромбина в концентрации 100 нМ (повышение секреции до 30%, в 2 раза относительно контроля). В то же время повышение секреции тучными клетками в присутствии 100 мкМ пептида-агониста PAR1 было сопоставимо с эффектом вещества 48/80 в концентрации 0,05 мкг/мл. Во второй серии экспериментов было установлено, что тромбин-вызванная секреция перитонеальных макрофагов крыс превышает спонтанную секрецию в 7,2 раза, что значительно превышает тромбин-вызванную секрецию тучных клеток. Таким образом, секреция тучных клеток носит PAR1-зависимый и однонаправленный характер при аппликации на них как пептида-агониста, так и тромбина. Тромбин-зависимая активация секреции более выражена в перитонеальных макрофагах, чем в тучных клетках крысы.

Источники и литература

- 1) Т.Н. Дугина, Е.В. Киселева, И.В. Чистов, Б.А. Умарова, & С.М. Струкова. (2002). Рецепторы семейства PAR – связующее звено процессов свертывания крови и воспаления. БИОХИМИЯ, 67, 77–87.

- 2) 2) Gutierrez-Rodriguez, M., & Herranz, R. (2015). From Multiple PAR1 Receptor/Protein Interactions to their Multiple Therapeutic Implications. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 15(20).