

Изучение нейропротекторной роли рецептора RAGE

Научный руководитель – Абрамов Андрей Юрьевич

Серёгина Евгения Сергеевна

Аспирант

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

E-mail: kaumi-chan777@rambler.ru

RAGE (рецептор конечных продуктов гликирования) представляет собой мембранный белок из семейства иммуноглобулиновых рецепторов, способный взаимодействовать с различными агонистами. Исследователи обращают внимание на RAGE из-за его роли в патологических процессах, которая, однако, до конца не определена. Так, показано, что активация RAGE может способствовать развитию воспаления, окислительного стресса и повреждения тканей, что является ключевым для развития сахарного диабета, сосудистых заболеваний и нейродегенерации. С другой стороны, имеются данные о проекторной функции RAGE, указывающие его важное значение для поддержания клеточного и тканевого гомеостаза, а также защиты от стрессовых воздействий. Такая неоднозначность является следствием сложности экспериментального изучения функции RAGE, активация которого происходит под влиянием различных агонистов с множественностью механизмов влияния на клеточный метаболизм. В связи с этим особый интерес представляют селективно активирующие RAGE синтетические фрагменты рецептора, для которых ранее была показана способность к стимулированию сохранения пространственной памяти и снижению уровня бета-амилоида ($A\beta$) на мышинной модели болезни Альцгеймера.

Цель работы - изучение роли активации RAGE как мишени потенциальной нейропротекции для защиты клеток нейрон-глиальной культуры коры головного мозга. В качестве возможных активаторов RAGE использовали синтетические фрагменты V-домена рецептора, включающие 16 (П1 (60–76) и П6 (Ac-(60–76)-NH₂)), а также 3 (П3 (60–62)) аминокислоты. Последний использовали в качестве контроля.

Одним из факторов развития патологических процессов при нейродегенеративных заболеваниях является окислительный стресс, характеризующийся дисбалансом генерации и утилизации активных форм кислорода (АФК). Экспериментальные исследования с использованием флуоресцентного зонда дигидроэтидий (HEt) показали, что фрагменты П1 и П6 способны стимулировать производство АФК. Применение ингибиторов НАДФН-оксидазы DPI и антагониста RAGE FPS-ZM1 показало, что это обусловлено активацией рецептора, что напрямую увеличивает активность НАДФН-оксидазы. Несмотря на незначительное снижение уровня восстановленного глутатиона и увеличение окисления липидов после воздействия фрагмента П1, жизнеспособность клеток сохраняется, что подтверждает отсутствие окислительного стресса. К тому же при инкубации клеток в присутствии $A\beta$ и фрагмента П1 наблюдается значимое снижение уровня некроза по сравнению с культурой, которую подвергали воздействию только с $A\beta$, что показывает нейропротекторный эффект активации рецептора фрагментом (60-76).

Исследования позволяют предположить, что RAGE может быть важной терапевтической мишенью и играть важную роль в лечении болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний. Его фрагменты могут быть использованы при разработке ключевых компонентов новых лекарственных средств.

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства РФ № 075–15-2022-1095.