

## Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

**Влияние ингибитора р38 MAPK (SB203580) на экспрессию ядерного рецептора PPAR $\beta$  в глиальных клетках мозга при гипергликемии**

**Чистяков Дмитрий Викторович**

*Аспирант*

*Группа системной биологии липидов НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского, Центр "Биоинженерия" РАН, Москва, Россия*

*E-mail: Chistyakof@gmail.com*

Нарушения процессов воспалительных ответов глиальных клеток мозга – астроцитов, при стимуляции Толл-подобных рецепторов (TLR) характерны для большинства нейродегенеративных и инфекционных заболеваний мозга. В настоящее время разрабатывается новый класс противовоспалительных лекарств на базе ингибиторов митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), в первую очередь р38 МАРК. В данной работе исследовано влияние ингибитора SB203580 на экспрессию ядерных рецепторов PPAR $\beta$  и PPAR $\gamma$ . Эти ядерные рецепторы участвуют в регуляции воспалительного ответа астроцитов и метаболизма глюкозы и липидов. Известно, что при гипергликемии происходят нарушения функций мозга, связанных с когнитивными способностями и работой системы врожденного иммунитета. Поэтому нами проведено сравнение действия TLR на экспрессию PPAR в клетках, инкубированных в условиях нормальной (5 мМ) и повышенной (25 мМ) концентрации глюкозы. Оценена роль ингибитора р38 МАРК на изучаемый TLR/PPAR путь. Методы исследования: выделение и культивирование первичных астроцитов крыс; характеристика чистоты клеточной линии на конфокальном микроскопе; ПЦР в реальном времени и иммуноблоттинг для PPAR $\beta$  и PPAR $\gamma$ , оценка ДНК-связывающей активности иммуноферментным методом. Для активации TLR выбраны стимулы: пептидогликан (PGN, агонист TLR1/2), липополисахарид (LPS, агонист TLR4), флагелин (FGL, агонист TLR5), время стимуляции 4 ч. Используемый ингибитор р38 МАРК (SB203580) - добавляли в различных концентрациях за 1 ч до стимуляции TLR. Получено, что активация всех исследованных типов TLR приводит к стимуляции уровня экспрессии PPAR $\beta$  и падению уровня экспрессии PPAR $\gamma$  как в нормальной, так и в высокой концентрации глюкозы. Изменения в экспрессии мРНК коррелировало с изменением уровня белка и ДНК-связывающей активности. Независимо от концентрации глюкозы добавление ингибитора SB203580 не влияло на экспрессию PPAR $\beta$  и несколько снижало экспрессию PPAR $\gamma$  в покоящихся клетках. Однако, при добавлении ЛПС проявлялась принципиальная разница между эффектом ингибитора в условиях нормальной/повышенной глюкозы: понижение уровня экспрессии PPAR $\beta$  в 1.5 раза при нормальной концентрации глюкозы, и увеличение до 3.5 раз при высокой концентрации глюкозы. Получено, что в условиях культивирования клеток при высоких концентрациях глюкозы, добавление ингибитора SB203580 не снимает эффект активации TLR, а наоборот усиливает его. Поскольку ингибиторы р38МАРК предлагаются как противовоспалительные вещества, обнаруженный эффект требует дальнейшего изучения, поскольку может объяснить побочные действия этих веществ или выявить новые механизмы участия TLR глиальных клеток при развитии воспалительных процессов в мозге в условиях гипергликемии. Работа выполнена при поддержке РФФИ (10-04-01-385-а).