

ВЛИЯНИЕ 2-АМИНОЭТОКСИДИФЕНИЛ-БОРАТА НА ДЕПОЗАВИСИМЫЙ ВХОД Ca^{2+} В ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГАХ

© 2019 г. Л. С. Миленина¹*, З. И. Крутецкая¹**, В. Г. Антонов², Н. И. Крутецкая¹

¹Кафедра биофизики Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, 199034 Россия

²Кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-Медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044 Россия

*E-mail: cozy@mail.ru

**E-mail: z.krutetskaya@spbu.ru

Поступила в редакцию 07.06.2019 г.

После доработки 17.07.2019 г.

Принята к публикации 19.07.2019 г.

Депозависимый вход Ca^{2+} является универсальным механизмом регулируемого входа Ca^{2+} в клетки эукариот. Для выяснения фармакологических характеристик депозависимого входа Ca^{2+} , исследовали влияние 2-аминоэтоксидифенил-бората (2-АРВ) на депозависимый вход Ca^{2+} в перитонеальных макрофагах крысы, вызываемый ингибиторами эндоплазматических Ca^{2+} -АТФаз тапсигаргином и циклопязониковой кислотой, а также дисульфидсодержащими иммуномодуляторами глутоксимом и моликсаном. С использованием флуоресцентного Ca^{2+} -зонда Fura-2AM впервые показано, что в перитонеальных макрофагах крысы, как и в клетках других типов, 2-АРВ оказывает дозозависимое модулирующее влияние на депозависимый вход Ca^{2+} . В концентрации 25 мкМ 2-АРВ вызывает потенциацию входа Ca^{2+} , в то время как в концентрациях 50 и 100 мкМ эффективно подавляет депозависимый вход Ca^{2+} в макрофаги. Кроме того, полученные данные дополнительно подтверждают, что вход Ca^{2+} , индуцируемый глутоксимом или моликсаном, происходит по депозависимому механизму.

Ключевые слова: 2-аминоэтоксидифенил-борат, перитонеальные макрофаги, депозависимый вход Ca^{2+}

DOI: 10.1134/S0041377119110063

Депозависимый или “емкостной” вход Ca^{2+} , впервые описанный Джеймсом Патни более тридцати лет назад, является повсеместным механизмом регулируемого входа Ca^{2+} в клетки эукариот, активируемым при опустошении внутриклеточных Ca^{2+} -депо (Putney, 1990, 2017). Депозависимый вход Ca^{2+} участвует в регуляции широкого спектра клеточных процессов (экзоцитоз, экспрессия генов, рост и пролиферация клеток и др.) в норме и патологии (Putney, 2011; Prakriya, Lewis, 2015).

Функциональной единицей депозависимого входа Ca^{2+} является мультимолекулярный белковый комплекс (store-operated calcium influx complex, SOCC), компоненты которого обладают высокой мобильностью, и взаимодействия между ними жестко регулируются (Vaca, 2010; Moreno, Vaca, 2012). Основными компонентами комплекса, необходимыми и достаточными для активации депозависимого входа Ca^{2+} , являются Ca^{2+} -каналы Orai1 в плазмалемме и Ca^{2+} -сенсор STIM1 в мембране Ca^{2+} -депо (Prakriya, Lewis, 2015). При опустошении Ca^{2+} -депо,

STIM1 олигомеризуется, транслоцируется в участки эндоплазматического ретикулаума, расположенные у плазмалеммы, и прямо взаимодействует с белками Orai1, вызывая депозависимый вход Ca^{2+} (Nwokonko et al., 2017; Nguyen et al., 2018; Lunz et al., 2019).

После обнаружения важной роли депозависимых Ca^{2+} -каналов в патогенезе тяжелых заболеваний человека, таких как тяжелый комбинированный иммунодефицит (severe combined immunodeficiency, SCID), назальный полипоз, ревматоидный артрит, эктодермальная дисплазия, тромбоз, острый панкреатит, аутоиммунные и аллергические заболевания (Shaw, Feske, 2013; Lacruz, Feske, 2015; Feske, 2019) возрос интерес исследователей к разработке низкомолекулярных блокаторов депозависимых Ca^{2+} -каналов.

Из различных фармакологических модуляторов депозависимых Ca^{2+} -каналов лучше других исследован 2-аминоэтоксидифенил-борат (2-АРВ). 2-АРВ широко использовался в качестве инструмента исследования механизмов функционирования депозависимых Ca^{2+} -каналов (Putney, 2001; Bootman et al., 2002; Putney, 2010). Показано, что 2-АРВ модулирует депозависимый вход Ca^{2+} в клетках разных

Принятые сокращения: 2-АРВ – 2-аминоэтоксидифенил борат, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ – внутриклеточная концентрация Ca^{2+} .