

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ БЕТА-КАЗОМОРФИНА-7 НА МОНОЦИТЫ

Воронин Д. А.¹

Научный руководитель – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Муругина Н. Е.¹

¹ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

4141a41@mail.ru

Введение

Белок β -Казоморфин-7 (БКМ-7) представляет собой биоактивный опиоидный пептид, образующийся при протеолитическом расщеплении β -казеина коровьего молока генетического варианта А1 в желудочно-кишечном тракте человека. Высвобождение БКМ-7 обусловлено заменой пролина на гистидин в позиции 67 β -казеина: в генетическом варианте А1 данный участок легче подвергается протеолизу с образованием β -казоморфина-7. В генетическом варианте А2 наличие пролина стабилизирует структуру и существенно ограничивает его высвобождение при переваривании [1, 2].

По литературным данным, БКМ-7 обладает опиоидной активностью и взаимодействует преимущественно с μ -опиоидными рецепторами [3]. М-Опиоидные рецепторы экспрессируются не только в структурах центральной нервной системы, но и на клетках иммунной системы, включая моноциты и макрофаги, где они участвуют в регуляции внутриклеточных сигнальных каскадов и продукции провоспалительных цитокинов [4, 5]. Влияние БКМ-7 на функциональную активность клеток врождённого иммунитета человека остаётся недостаточно изученным.

Основная часть

Целью настоящей работы являлась оценка влияния БКМ-7 на продукцию фактора некроза опухоли (ФНО) моноцитами человека и анализ вклада опиоидных рецепторов в реализацию данного эффекта.

Объектом исследования послужили здоровые доноры (количество доноров $n=7$). От каждого донора были получены мононуклеарные клетки методом выделения на градиенте фиколла, затем выделены моноциты путем культивирования на адгезионном пластике в присутствии АВ сыворотки. Моноциты стимулировали агонистом Толл-рецепторов 4 типа (липополисахарид, ЛПС) в концентрации 100 нг/мл, в присутствии БКМ-7 (1 мкг/мл) и без. Для оценки вклада опиоидных рецепторов применяли блокатор опиоидных рецепторов налоксон (10^{-5} М). Было проведено исследование продукции ФНО методом ИФА через 24 часа и оценено влияние БКМ-7 на экспрессию мРНК ФНО методом ПЦР в реальном времени в точках 1, 4, 8 часов.

Добавление БКМ-7 в отсутствие ЛПС не вызывало значимого повышения продукции ФНО моноцитами периферической крови человека. Однако добавление БКМ-7 к моноцитам, активированным ЛПС, приводило к увеличению продукции ФНО в 1,46 раз ($p<0,01$) и экспрессии мРНК ФНО в точке 1 час в 2,73 раза ($p<0,05$). Добавление налоксона не оказывало влияние на эти эффекты. Результаты ПЦР и ИФА в данном случае согласуются.

Выводы

β -Казоморфин-7 не оказывает выраженного самостоятельного стимулирующего действия на продукцию ФНО моноцитами человека. В условиях ЛПС-индуцированной активации БКМ-7 усиливает продукцию ФНО моноцитами периферической крови человека. Отсутствие эффекта фармакологической блокады опиоидных рецепторов налоксоном указывает возможно участие других, не описанных ранее эффектов

регуляции воспалительного ответа БКМ-7. Полученные данные обосновывают необходимость дальнейших исследований механизмов действия БКМ-7 на клетки врождённого иммунитета.

Литература

1. Ul Haq M.R., Kapila R., Saliganti V., Kapila S. Digestion of beta-casein variants and release of beta-casomorphin-7 // Food Chemistry. – 2014. – Vol. 146. – P. 321–326.
2. Asledottir T., Le T.T., Poulsen N.A. et al. Release of β -casomorphin-7 from bovine milk of different β -casein variants after ex vivo gastrointestinal digestion // Food Chemistry. – 2018. – Vol. 240. – P. 1091–1098.
3. Teschemacher H., Koch G., Brantl V. Milk protein-derived opioid receptor ligands // Biopolymers. – 1997. – Vol. 43, № 2. – P. 99–117.
4. Eisenstein T.K. The role of opioid receptors in immune system function // Frontiers in Immunology. – 2019. – Vol. 10. – Article 2904.
5. Machelska H., Celik M.Ö. Opioid receptors in immune and glial cells: implications for pain control // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – Article 300.