

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-227

**НОКАУТ РЕЦЕПТОРНОЙ ТИРОЗИНКИНАЗЫ IRR ВЛИЯЕТ  
НА МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ ПОЧКИ МЫШИ\*****IRR TYROSINE KINASE RECEPTOR KNOCKOUT AFFECTS  
THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE MOUSE KIDNEY**Е. А. Ганцова<sup>1,2</sup>, И. Е. Деев<sup>3</sup>, А. В. Ельчанинов<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва<sup>2</sup>НИИ морфологии человека им А. П. Авцына,

Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва

<sup>3</sup>Институт биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, МоскваE. A. Gantsova<sup>1,2</sup>, I. Y. Deyev<sup>3</sup>, A. V. Elchaninov<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow<sup>2</sup>Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow<sup>3</sup>Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow

✉ gantsova@mail.ru

**Аннотация**

Исследован фенотип нокаутных по гену *insrr* мышей, описаны изменения тканевой структуры, происходящие в почках мышей при отсутствии рН-чувствительного рецептора IRR. Нокаут гена *insrr* не приводил к какому-либо патологическому нарушению строения почек.

**Abstract**

The phenotype of mice knockout for the *insrr* gene was studied, and changes in the tissue structure that occur in the kidneys of mice in the absence of the pH-sensitive receptor IRR were described. Knockout of the *insrr* gene did not lead to any pathological disorder of the kidney structure.

Регуляция уровня кислот и оснований обеспечивается множеством молекулярных механизмов, многие из которых до сих пор не изучены. О существовании в организмах эндогенных рН-сенсоров — молекул, изменяющих свои свойства и активность под действием кислот/оснований, — стало известно не так давно, поэтому активные исследования в этой области продолжаются в настоящее время. Одним из сенсоров щелочного рН является рецептор, подобный рецептору инсулина IRR [1]. Наибольшее количество его было обнаружено в почке, где IRR экспрессируется в  $\beta$ -вставочных клетках, которые секретируют бикарбонат [2].

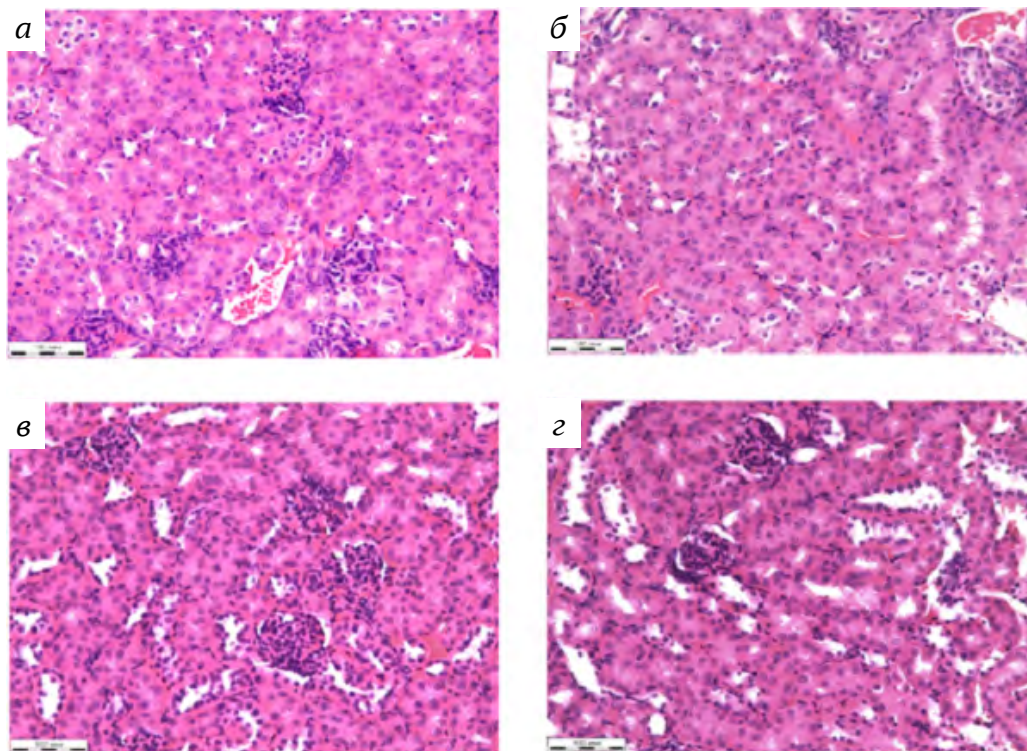
Для определения влияния нокаута гена рецепторной тирозинкиназы IRR на строение почек было проведено обзорное окрашивание гематоксилином и эозином криосрезов почек мышей (см. рисунок). На гистологических срезах почек нокаутных животных, как в условиях нормы, так и при моделировании алкалоза, наблюдали строение типичной паренхимы почек. Можно сделать вывод, что нокаут гена *insrr* не приводил к какому-либо патологическому нарушению строения почек. После получения изображений тканей проводили измерение площади каждого почечного тельца и толщины коркового и мозгового вещества с помощью Image Score M. Обнаружили значительное увеличение площади почечных клубков у животных дикого типа в нормальных условиях по сравнению с нокаутными мышами в условиях щелочного рН. Нокаут гена *insrr* не приводил к изменению площади почечного тельца, однако показано, что моделирование алкалоза, протокол описан в статье [3], приводило к значимому увеличению его площади. Также наблюдали увеличение ширины просвета собирательных трубочек у животных дикого типа в нормальных условиях, нежели в случае с этим же генотипом при щелочной нагрузке. Однако животные дикого типа демонстрируют больший просвет собирательных трубочек, чем нокаутные по гену *insrr*. В целом размер почек у нокаутных мышей оказался меньше, чем у мышей дикого типа.

Для подсчета количества вставочных клеток соединительных трубочек почки провели тройное иммунофлуоресцентное окрашивание на маркерные белки  $\alpha$ - и  $\beta$ -вставочных клеток — AE1, пендрин и E-субъединицу АТФазы V-типа. AE1 является маркером  $\alpha$ -вставочных клеток, которые имеют АТФазу V-типа на апикальной

\* Исследование выполнено при поддержке РФФ (проект № 24-45-00031).

© Е. А. Ганцова, И. Е. Деев, А. В. Ельчанинов, 2024

мембране и анионообменник (АЕ1) на базолатеральной мембране. Пендрин-положительные  $\beta$ -вставочные клетки характеризуются апикальной экспрессией пендрина и базолатеральной экспрессией АТФазы V-типа. Количество  $\alpha$ - и  $\beta$ -вставочных клеток в почках мышей с нокаутом *insrr* не менялось. Также мы не наблюдали каких-либо изменений числа вставочных клеток при щелочной нагрузке у мышей обоих генотипов.



Окрашивание почек гематоксилин-эозин, увеличение 20х: *а* — WT (IRR+/+) в нормальных условиях, *б* — WT (IRR+/+) в условиях бикарбонатной нагрузки, *в* — KO (IRR-/-) в нормальных условиях, *г* — KO (IRR-/-) в условиях бикарбонатной нагрузки. Масштабная линейка — 100 мкм

Популяцию макрофагов почек изучали с помощью определения маркерного белка провоспалительных макрофагов — CD86, а также маркерного белка противовоспалительного макрофага — CD206. Макрофаги, экспрессирующие указанные маркеры, распределены неравномерно между корковым и мозговым веществом.

У животных, нокаутных по гену *insrr*, сохраняется нормальное гистологическое строения почки, что характерно как для физиологических условий, так и для алкалоза. В условиях нормы толщина паренхимы больше у мышей дикого типа, в сравнении с мышами, нокаутными по гену *insrr*. Моделирование алкалоза приводит к увеличению толщины паренхимы как нокаутных, так и диких животных, что сопровождается увеличением площади почечных телец и почечных канальцев. Нокаут гена *insrr* не приводит к провоспалительной активации макрофагов почек, о чем свидетельствует локализация CD86+ только в составе почечных телец, а также одинаковое количество CD206+ макрофагов в почке животных дикого типа и с нокаутом.

### Литература

1. Deyev I.E. et al. Insulin receptor-related receptor as an extracellular alkali sensor // *Cell Metab.* 2011. Vol. 13, No. 6. P. 679–689.
2. Petrenko A.G. et al. Insulin receptor-related receptor as an extracellular pH sensor involved in the regulation of acid-base balance // *Biochimica et Biophysica Acta — Proteins and Proteomics.* 2013. Vol. 1834, No. 10. P. 2170–2175.
3. Gantsova E.A., Serova, O. V., Eladari, D. et al. A Comparative Kidney Transcriptome Analysis of Bicarbonate-Loaded *insrr*-Null Mice // *Current Issues in Molecular Biology.* 2023. Vol. 45, No. 12. P. 9709–9722.