

Переключение внутриклеточной сигнализации в мезенхимных стромальных клетках под действием серотонина

Научный руководитель – Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич

Иванова А.М.¹, Чечехин В.И.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия, *E-mail: anast.ivanova96@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия, *E-mail: v-chech@mail.ru*

Мезенхимные стромальные клетки (МСК) выявляются в большинстве тканей организма и играют ключевую роль в процессах репарации, регенерации и поддержании гомеостаза. Функциональная активность МСК регулируется гормонами и нейромедиаторами, а одним из ключевых является норадреналин. Ранее мы показали, что при стимуляции сигнального пути бета-адренорецепторы/Gs-белок/аденилатциклаза/цАМФ через 6 часов происходит повышение уровня экспрессии альфа1А-адренорецепторов и, как следствие, повышение чувствительности МСК к этому гормону.

В данной работе мы изучали, способны ли другие стимулирующие аденилатциклазу нейромедиаторы изменять чувствительность МСК к норадреналину, а также механизм данного феномена. Мы выбрали нейромедиаторы, рецепторы которых могут активировать аденилатциклазу, и методом ПЦР установили, что в МСК экспрессируются мРНК рецепторов аденозина (A2a, A2b), дофамина (DRD1, DRD5), гистамина (HRH2) и серотонина (HTR6, HTR7). Затем мы стимулировали ими МСК и через 6 часов анализировали их чувствительность к норадреналину и установили, что серотонин повышает число клеток, отвечающих на норадреналин. Гистамин, дофамин и аденозин - не изменяют. Путем вестерн-блоттинга мы также установили, что через 6 часов после преинкубации с серотонином в МСК повышается уровень экспрессии альфа1А-адренорецепторов. Кроме того, мы выяснили сигнальные механизмы гетерологической сенситизации и показали с помощью ингибиторного анализа и ИФА, что серотонин, действуя через HTR6 рецептор, активирует аденилатциклазу, синтез цАМФ и протеинкиназу А, а в дальнейшем CREB и EPAC, которые способны регулировать транскрипцию. Нейромедиаторы, не вызывающие гетерологической сенситизации, ингибируют аденилатциклазу несмотря на то, что имеют изоформы рецепторов, сопряженные с Gs-белком.

Таким образом, сопряжение адренергических рецепторов с кальциевой сигнализацией за счет повышения уровня экспрессии альфа1а-адренорецепторов путем HTR6/Gs-белок/аденилатциклаза/цАМФ/РКА/CREB и EPAC в МСК регулируется серотонином. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-015-00421.