

**Серотонин вызывает гетерологическую сенситизацию альфа1A-адренорецепторов в мезенхимных стволовых/стромальных клетках**

**Чечехин Вадим Игоревич**

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

*E-mail: v-chech@mail.ru*

Мезенхимные стволовые/стромальные клетки (МСК) выявляются в большинстве тканей организма и играют ключевую роль в процессах репарации, регенерации и поддержании их гомеостаза. МСК способны дифференцироваться в клетки соединительной ткани, такие как остеобласты, хондробласты и адипоциты. МСК также обладают секреторной функцией. МСК секретируют паракринные факторы, регулируя процессы репарации и регенерации тканей. Функциональная активность МСК регулируется гормонами и нейромедиаторами, а одним из ключевых регуляторов функций МСК является норадреналин. Ранее мы показали, что в МСК экспрессируются все основные изоформы адренорецепторов, но большинство из них не сопряжены с кальций-зависимой системой внутриклеточной сигнализации. Это сопряжение регулируется при участии бета-адренорецепторов. При стимуляции сигнального пути бета-адренорецепторы/Gs-белок/аденилатциклаза/цАМФ через 6 часов происходит транзиторное повышение уровня экспрессии альфа1A-адренорецепторов и, как следствие, повышение чувствительности МСК к этому гормону.

В данной работе мы изучали, способны ли другие стимулирующие аденилатциклазу нейромедиаторы, кроме норадреналина, изменять чувствительность МСК к катехоламинам. Путем анализа сигнальных путей, активируемых основными нейромедиаторами, мы выбрали следующие нейромедиаторы, рецепторы которых могут активировать аденилатциклазу: дофамин (DRD1, DRD5), гистамин (HRH2), серотонин (HTR4, HTR6, HTR7), аденозин (A2b, A2a). Методом ПЦР мы установили, что в МСК экспрессируются мРНК рецепторов A2a, A2b, DRD1, DRD5, HRH2, HTR6, HTR7. Для проверки влияния выбранных нейромедиаторов на функциональную активность МСК мы стимулировали ими клетки и через 6 часов анализировали их чувствительность к норадреналину. Мы установили, что серотонин, так же как и норадреналин, повышает число клеток, отвечающих на норадреналин кальций-зависимым путем. Гистамин, дофамин и аденозин - не изменяют. Для выяснения механизма обнаруженного феномена мы проверили, изменяется ли уровень белка альфа1A-адренорецепторов после стимуляции клеток серотонином. Путем вестерн-блоттинга мы установили, что через 6 часов после преинкубации с серотонином в МСК повышается уровень экспрессии альфа1A-адренорецепторов. Кроме того, мы выяснили сигнальные механизмы гетерологической сенситизации альфа1A-адренорецепторов под действием серотонина и норадреналина. Мы показали с помощью ингибиторного анализа и иммуноферментного анализа, что серотонин и норадреналин активируют аденилатциклазу, синтез цАМФ и протеинкиназу А. Нейромедиаторы, не вызывающие гетерологической сенситизации, ингибируют аденилатциклазу, несмотря на то, что имеют изоформы рецепторов, сопряженные с Gs-белком.

Мы обнаружили, что при стимуляции серотонином сигнального пути HTR/Gs-белок/аденилатциклаза происходит повышение уровня экспрессии альфа1A-адренорецепторов, что ведет к повышению чувствительности МСК к норадреналину. Таким образом, сопряжение адренергических рецепторов с кальциевой сигнализацией в мезенхимных стромальных клетках

специфически регулируется нейромедиаторами норадреналином и серотонином. Работа проводилась при поддержке Грантов Президента России МК-3167.2017.7 и РФФ 14-15-00439.