

Роль нейромедиаторов в регуляции сигнальной активности мезенхимных стромальных клеток

Научный руководитель – Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич

Иванова А.М.¹, Чечехин В.И.¹

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

Мезенхимные стромальные клетки (МСК) входят в состав соединительной ткани и играют ключевую роль в процессах ее репарации, регенерации и поддержания гомеостаза. МСК способны дифференцироваться в остеобласты, хондробласты и адипоциты. Регенерацией тканей МСК управляют секретируя множество паракринных факторов, включая факторы роста и цитокины [1]. Функциональная активность МСК регулируется гормонами и нейромедиаторами [2, 3]. Норадреналин, гормон и нейромедиатор симпатической нервной системы, регулирует секреторную активность и дифференцировку МСК [3]. Ранее мы показали, что в МСК экспрессируются все основные изоформы адренорецепторов, но большинство из них не сопряжены с системой внутриклеточной сигнализации [4]. При стимуляции сигнального пути $[U+1D6FD]$ -адренорецепторы/Gs-белок/аденилатциклаза/цАМФ происходит транзиторное повышение уровня экспрессии $[U+1D6FC]$ 1A-адренергических рецепторов и их сопряжение с кальций-зависимыми путями передачи внутриклеточного сигнала. Как следствие, через 6 часов после стимуляции МСК норадреналином наблюдается повышение чувствительности клеток к этому гормону [4].

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 рецепторы, активирующие аденилатциклазу: дофамина DRD1, DRD5, гистамина HRH2, серотонина HTR4, HTR6, HTR7, аденозина A2b, A2a. Методом ПЦР мы установили, что в МСК экспрессируются мРНК рецепторов A2a, A2b, DRD1, DRD5, HRH2, HTR6, HTR7. Функциональную активность этих рецепторов мы проверили путем регистрации изменения внутриклеточного уровня кальция при помощи красителя Fluo8. 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 норадреналин, серотонин и дофамин повышают чувствительность МСК к норадреналину, а гистамин и аденозин - не изменяют. Таким образом, функциональная активность мезенхимных стромальных клеток регулируется нейромедиаторами норадреналином, серотонином и дофамином.

Источники и литература

- 1) Kalinina N, Kharlampieva D, et al. Characterization of secretomes provides evidence for adipose-derived mesenchymal stromal cells subtypes. *Stem Cell Res Ther* 2015, 6:221.
- 2) Kotova PD, Sysoeva VY, et al. Functional expression of adrenoreceptors in mesenchymal stromal cells derived from the human adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2014, 1843(9):1899-1908.
- 3) Mendez-Ferrer S, Michurina TV, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature* 2010, 466(7308):829-834.

- 4) Tyurin-Kuzmin PA, Fadeeva JI, et al. Activation of beta-adrenergic receptors is required for elevated alpha1A-adrenoreceptors expression and signaling in mesenchymal stromal cells. Sci Rep 2016, 6:32835.