

Особенности регуляции сокращения сосудов при активации серотониновых 2В рецепторов

Научный руководитель – Авдонин Павел Владимирович

Миронова Галина Юрьевна

Кандидат наук

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия

E-mail: wereshelen@gmail.com

Серотониновые 2В рецепторы (5-НТ_{2В}) относятся к семейству рецепторов, сопряженных с G белком. При активации 5-НТ_{2В} происходит увеличение внутриклеточной концентрации кальция, что обуславливает их физиологические эффекты. Хорошо известна функция данных рецепторов в эндотелии (ЭК), где их активация приводит к расслаблению сосуда. Сравнительно малоизучена функция данных рецепторов в регуляции сократительной деятельности гладкой мускулатуры (ГМК) сосудов. Вазоконстрикторный эффект 5-НТ_{2В} проявляется только в патологических состояниях, таких как диабет 2 типа [2], ДОКА-солевая гипертензия [1] и др. Ранее в нашей лаборатории было показано, что сдвиг баланса тирозинового фосфорилирования/дефосфорилирования в ГМК сосудов приводит к демаскировке сократительного эффекта [2]. Целью данного исследования было изучить и выявить другие ключевые элементы сигнального пути 5-НТ_{2В}, имеющие вклад в сократительный ответ.

В качестве объектов исследования использовались ГМК, выделенные из аорты крысы, ЭК, выделенные из пупочной вены человека, изолированная брыжеечная артерия крысы. В ходе исследования применяли методы детектирования образования внутриклеточного кальция и активных форм кислорода (АФК) с помощью флуоресцентных зондов, измерение сокращения изолированных сосудов с помощью миографа.

В ходе экспериментов было установлено, что ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) подавляют увеличение внутриклеточной концентрации кальция в ГМК в ответ на агонист 5-НТ_{2В} BW723C86. Аналогично наблюдали подавление сокращения брыжеечной артерии крысы в ответ на BW723C86 при предварительной инкубации с ингибиторами PI3K. Было выявлено, что изменение внутриклеточной концентрации кальция и сократительная функция 5-НТ_{2В} тесно связаны с системой NADPH-зависимого образования АФК. Таким образом, были выявлены новые ранее не изученные элементы сигнального пути 5-НТ_{2В}, отвечающие за вазоконстрикторное действие. Параллельно были проведены исследования на ЭК, которые выявили аналогичные особенности реализации сигнального пути 5-НТ_{2В}. Полученные данные имеют значение как для понимания основ регуляции сократительного ответа 5-НТ_{2В} в сосудах, так и для дальнейших фармакологических исследований и разработок.

Работа выполнена по гранту РФФИ №18-15-00417 и частично по разделу Государственного задания ИБР РАН № ГЗ 0108-2019-0002.

Источники и литература

- 1) Banes A.K., Watts S.W. Arterial expression of 5-HT_{2B} and 5-HT_{1B} receptors during development of DOCA-salt hypertension // BMC Pharmacology, 2003
- 2) Mironova G.Y., Avdonin P.P., Goncharov N.V., Jenkins R.O., Avdonin P.V. Inhibition of protein tyrosine phosphatases unmasks vasoconstriction and potentiates calcium signaling in rat aorta smooth muscle cells in response to an agonist of 5-HT_{2B} receptors BW723C86 // Biochemical and Biophysical Research Communications, 2017

- 3) Nelson P.M., Harrod J.S., Lamping K.G. 5HT_{2A} and 5HT_{2B} Receptors Contribute to Serotonin-Induced Vascular Dysfunction in Diabetes // Exp. Diabetes Research, Volume 2012, 2012