

Роль бета-3-адренорецепторов и Gi-белок-зависимого пути в эффекте 25-гидроксихолестерина на сократимость предсердий мыши

Научный руководитель – Петров Алексей Михайлович

Одношвикина Юлия Геннадьевна

Кандидат наук

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

E-mail: Odnoshivkina_Y@mail.ru

Показано, что бета-3-адренорецепторы (бета-3-АР) экспрессируются в эндотелиальных клетках сосудов [1], в кардиомиоцитах предсердий и желудочков [2], и вероятно участвуют в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Бета-3-АР преимущественно связаны с передачей сигналов через Gai/цГМФ-путь. Их количество увеличивается при сердечной недостаточности, что приводит к перестройкам в сигнализации и сократительной дисфункции [3]. В тоже время, повышенный риск атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета связывают с увеличением в плазме окисленных производных холестерина - гидроксихолестеринов. Интересен 25-гидроксихолестерин (25-ГХ), его продукция возрастает при развитии воспалительных процессов. Мы обнаружили, что 25-ГХ (1мкМ) снижал положительную инотропную реакцию предсердий на агонист бета-АР - изопротеренол (10-100 нМ) на $115\% \pm 5$ ($n=8$, $p \leq 0,05$) и ослаблял увеличение Ca^{2+} -транзиента и продукцию NO. Частично это депрессантное действие 25-ГХ связано с подавлением активности бета-1-адренорецепторов (бета-1-АР), которая может быть вызвана их десенситизацией из-за повышения активности G-белок-связанной рецепторной киназой (GRK2), которая высоко экспрессируется в сердце. Активность GRK2 определяет степень десенситизации и последующей интернализации бета-АР, баланс между G-белковыми и β -аррестин-зависимыми путями передачи сигналов. Таким образом, целью исследования было оценить вклад бета-3-АР в угнетение инотропной реакции предсердий на изопротеренол при аппликации 25-ГХ, связь с десенситизацией. Регистрацию сократимости (Tissue Bath System) проводили на предсердиях белых мышей. Получили, что в условиях блокирования бета-3-АР с помощью SR ($n=7$, $p \geq 0,05$) и Gi-белка с помощью коклюшного токсина ($n=6$, $p \geq 0,05$), 25-ГХ утрачивал способность ослаблять инотропный эффект на изопротеренол. $\beta\gamma$ -димер Gi-белка может активировать GRK2/3-киназу, способствуя десенситизации преимущественно бета-1-АР. При ингибировании GRK2/3-киназы (Spr101) 25-ГХ также утрачивал депрессантный эффект на инотропную реакцию предсердий на изопротеренол ($n=7$, $p \geq 0,05$). Также 25-ГХ подавлял опосредованный изопротеренолом инотропный эффект в гораздо меньшей степени при блокировании $\beta\gamma$ -димера с помощью Gallein ($n=7$, $p \geq 0,05$), и при блокировании бета-аррестина при аппликации барбадина ($n=7$, $p \geq 0,05$). Мы предполагаем, что депрессантное действие 25-ГХ опосредуется усилением сигнализации через бета-3-АР и Gi-белок-связанные пути, угнетающие активность бета-1-АР. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00396, <https://rscf.ru/project/22-25-00396/>

Источники и литература

- 1) Dessy C. Endothelial beta3-adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization // Circulation. 2004, № 110, P. 948–954
- 2) Gauthier C. Functional beta3-adrenoceptor in the human heart // J. Clin. Investig. 1996, № 98, P. 556–562.

- 3) Moniotte S. Upregulation of beta(3)-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium // *Circulation*. 2001, № 103, P.1649–1655.