

Кальциевая сигнализация в ответ на действие норадреналина нарушена в линии иммортализованных мезенхимных стромальных клеток, полученных из жировой ткани

Научный руководитель – Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич

Чечехин В.И.¹, Иванова А.М.²

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

Мезенхимные стромальные клетки (MSC) содержатся в большинстве тканей организма и играют ключевую роль во многих процессах, например, в обновлении жировой ткани. Одним из ключевых регуляторов функциональной активности MSC является норадреналин. Ранее в нашей лаборатории на культуре первичных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани (adMSC) был продемонстрирован феномен «гетерологической сенситизации», который заключается в переключении внутриклеточной сигнализации с β -адренорецепторов на α 1A-адренорецепторы. Из-за высокой гетерогенности первичных MSC для дальнейшего исследования сигнальных механизмов наиболее оправданно было использовать иммортализованные линии MSC, происходящие из жировой ткани (hTERT-MSC), которые являются гомогенной популяцией.

В данной работе мы исследовали чувствительность hTERT-MSCs к норадреналину, а также способность этих клеток регулировать чувствительность к данному гормону. С помощью иммунофлуоресцентного окрашивания с последующим использованием конфокальной микроскопии было показано, что hTERT-MSCs экспрессируют α 1A, α 1B, α 2A, α 2B, β 1, β 2 и β 3 адренорецепторы. Анализ с помощью проточной цитометрии показал, что процент клеток, содержащих конкретные изоформы адренергических рецепторов, был ниже по сравнению с первичными культурами, а также, подобно первичным клеткам, α 1A-адренорецептор оказался наиболее распространенным в hTERT-MSC, хотя и на более низком уровне. При исследовании чувствительности hTERT-MSCs к норадреналину путем регистрации Ca^{2+} -ответа мы продемонстрировали, что процент клеток, отвечающих на норадреналин, был в 4 раза ниже по сравнению с первичными adMSC, то есть hTERT-MSC функционально гетерогенная популяция. Используя ингибиторный анализ, мы показали, что hTERT-MSCs отвечают на норадреналин кальций-зависимым путем через α 1-адренорецепторы. Исследуя наличие феномена «гетерологической сенситизации» у hTERT-MSCs, было продемонстрировано, что данная культура клеток практически не показывает способности регулировать чувствительность к норадреналину по сравнению с первичными adMSC. Это связано с тем, что, как мы показали при помощи метода ELISA, норадреналин стимулирует синтез цАМФ в первичных adMSC, тогда как в hTERT-MSC при наличии бета-адренорецепторов нейромедиатор этого не делает. Таким образом, hTERT-MSCs проявляют ослабленную способность реагировать на норадреналин, а также регулировать чувствительность к данному гормону. hTERT-MSC обладают большим потенциалом в качестве источника клеток для различных клеточных терапевтических подходов в регенеративной медицине и биомедицинских технологиях, поэтому понимание того, насколько они схожи с первичной культурой клеток и взаимозаменяемы с ней для использования в клеточной терапии, является важной научной задачей. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-80018.