

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ КАЛЬЦИЕВОГО ОТВЕТА «ВСЕ-ИЛИ-НИЧЕГО» МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Болдова А. Е., Свешникова А. Н.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Физический ф-т, Россия, 119992, ГСП-2, г. Москва, Ленинские горы, МГУ имени М.В.Ломоносова, Дом 1, строение 2

Мезенхимальные стромальные клетки (MSC) – недифференцированные мультипотентные клетки, обладающие способностью к самовосстановлению. Важным фактором является изменения концентрации ионов свободного кальция в цитозоле. Повышение концентрации кальция может быть индуцировано норадреналином, который активирует ассоциированные с G-белками (GPCR) адренорецепторы. В результате происходит высвобождение $G\alpha$ -субъединицы, которая, взаимодействует с фосфолипазой $C\beta$ (PLC β) плазматической мембраны. Она катализирует производство инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3), диффундирующего к эндоплазматическому ретикулуму (ER). Происходит связывание со специфичными IP3-рецепторами (IP3R) и открытие кальциевых каналов. В итоге содержание ионов свободного кальция увеличивается. Как показано в работе П.Д.Котовой и соавторов, кальциевый ответ MSC на норадреналин (NA) имеет тип «все-или-ничего» [1].

Целью настоящей работы является построение достоверной компьютерной модели кальциевой сигнализации в MSC при стимуляции норадреналином.

Методом исследования является построение компьютерной модели гомогенной системы, описывающей выход кальция из внутриклеточных депо и вход кальция из внеклеточного пространства в ответ на активацию. В качестве основы была взята общая математическая модель кальциевой сигнализации A. Politi et al. [2]. Модель представляет собой систему дифференциальных уравнений, интегрируемых с помощью программы COPASI (COPASI.org).

Построенная модель описывает экспериментальные данные по кальциевой сигнализации при активации MSC норадреналином [1]. При рассмотрении выхода кальция из внутренних депо наблюдается переход к устойчивому состоянию с постоянным значением кальция в цитозоле. При добавлении в модель положительной обратной связи получены следующие результаты: при низкой активности PLC поведение системы качественно не отличается от модели без обратной связи; повышение параметра приводит к появлению осцилляций кальция в цитозоле; для больших значений коэффициента активности характерен режим быстро затухающих колебаний. При добавлении в модель отрицательной обратной связи может быть реализован как режим осцилляций, так и монотонный переход системы в состояние с постоянной концентрацией кальция. Однако ответ по типу «все-или-ничего» не происходит в условиях данных моделей. При добавлении обмена ионами кальция с внеклеточным пространством наблюдается ответ типа «все-или-ничего» при наличии отрицательной обратной связи.

В результате работы было показано, что кальциевый ответ клеток, действующий по принципу “все-или-ничего” [1], может быть реализован только при наличии отрицательной обратной связи и оттока кальция из цитозоля через внешнюю мембрану.

Литература.

1. Kotova P.D., Turin-Kuzmin P.A. Calcium-induced Calcium Release Mediates All-or-Nothing Responses of Mesenchymal Stromal Cells to Noradrenaline // *Biochemistry* **Volume 8**, Issue 1, 2014, p. 82-88
2. Politi A., Gaspers L.D. Models of IP3 and Ca²⁺ Oscillations: Frequency Encoding and Identification of Underlying Feedbacks // *Biophysical Journal* **Volume 90**, Issue 9, 2006, p. 3120–3133