

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ КАЛЬЦИЕВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Болдова А.Е., Тюрин-Кузьмин П. А., Свешникова А.Н.

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,  
Ленинские горы, д. 1, 119991, Москва, Россия

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) – мультипотентные стволовые клетки, обладающие способностью к пролиферации, миграции и дифференцировке. Клетки данного вида способны дифференцироваться в ткани различных типов, например, костную, адипоциттарную, хрящевую. Потенциал их использования в регенеративной медицине довольно значительный. Регулировка большого числа процессов на внутриклеточном уровне осуществляется посредством изменения уровня кальция в цитозоле.

Целью настоящей работы является построение достоверной математической модели кальциевой сигнализации МСК при стимуляции норадреналином.

В качестве метода исследования была построена компьютерная модель гомогенной системы, описывающей изменение уровня кальция в процессе активации. Система состоит из совокупности нескольких ключевых блоков: кальциевый модуль – отражает изменение концентрации вторичных мессенджеров в клетке; рецепторный модуль – описывает действие рецептора к норадреналину при связывании с лигандом; кинетический модуль – характеризует работу кальциевых каналов на эндоплазматическом ретикулуме. В качестве основы использовались следующие модели: схема Линдермана [1], модель Снейда [2], а также модель Полити [3]. Модель представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений, интегрируемых методом LSODA.

Построенная модель согласуется с известными экспериментальными данными, описывающими изменение концентрации кальция в МСК при активации норадреналином. При рассмотрении выхода кальция из внутренних депо под действием инозитол 1,4,5-трифосфата (IP3) наблюдается переход к новому состоянию с постоянным значением концентрации  $Ca^{2+}$  в цитозоле. Добавление IP3-рецепторов 2 и 3 типов позволило изменить характер кальциевого сигнала на малых временах, однако ответ типа «все-или-ничего», наблюдаемый в эксперименте [4], в данной системе реализован не был. Путем включения положительных и отрицательных обратных связей можно организовать как режим устойчивых осцилляций, так и переход к стационарному уровню. Добавление Са-АТФазы плазматической мембраны позволяет осуществить отток ионов из цитозоля, и тем самым организовать кальциевый ответ, соответствующий эксперименту. Существенной особенностью данной системы является наличие рецептора к норадреналину, благодаря которому возможно провести определенную зависимость между концентрацией активатора и типом кальциевого сигнала.

Таким образом, в результате работы была построена модель кальциевой сигнализации мезенхимальных стромальных клеток, подверженных воздействию норадреналина. Работа поддержана грантом РФФИ 17-74-20045.

## Литература

1. Kinzer-Ursem T. L., Linderman J. J. // Both Ligand-and Cell-Specific Parameters Control Ligand Agonism in a Kinetic Model of G Protein–Coupled Receptor Signaling// PLoS Computational Biology, 2007, Vol. 3, pp. 84-94;
2. Sneyd J., Dufour J.-F. //A dynamic model of the type-2 inositol trisphosphate receptor//PNAS, 2001, Vol.99, pp. 2398–2403;
3. Politi A., Gaspers L. D.//Models of IP3 and  $Ca^{2+}$  Oscillations: Frequency Encoding and Identification of Underlying Feedbacks// Biophysical Journal, 2006, Vol. 90, pp. 3120–3133;
4. 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