

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГЕПАТОЦИТОВ К ИНСУЛИНУ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДИСФУНКЦИИ КАЛЬЦИЕВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ

Тилинова О.М.¹, Самарина Е.А.¹, Ямашев М.В.², Докукина И.В.¹, Грачев Е.А.²

¹Саровский физико-технический институт НИЯУ МИФИ,

¹Россия, 607184, Нижегородская обл., г.Саров, ул. Духова, д.6

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,

³Россия, 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы 1, стр.2 Email: IVDokukina@mephi.ru

Способность клеток печени переключаться из состояния запасания глюкозы в состояние высвобождения глюкозы в кровь зависит от корректного функционирования кальциевой сигнализации. В период голодания организма глюкагон стимулирует стимуляции гепатоциты и, тем самым, запускает IP₃-зависимое высвобождение Ca²⁺ из депо эндоплазматического ретикулума (ЭР). Повышение уровня цитозольного Ca²⁺ в результате действия сложной цепочки сигналов приводит высвобождению глюкозы из внутренних запасов гепатоцита в кровь. В период последующий приему пищи инсулин останавливает высвобождение Ca²⁺ из ЭР и прекращает высвобождение глюкозы из внутренних запасов, одновременно стимулируя обратный процесс синтеза гликогена.

Ключевыми компонентами сигнализации Ca²⁺ при этом являются корректная модуляция IP₃-рецепторов различными факторами и соответствующее функционирование мембран ЭР, связанных с митохондриями (МСМ).

Развитие печеночной резистентности к инсулину может быть вызвано стрессом ЭР и отклонениями в работе IP₃-рецепторов и МСМ. Однако, приоритет каждого из факторов до сих пор остается не ясен.

Целью данной работы является попытка понять, какой из упомянутых факторов играет более важную роль в развитии резистентности к инсулину. Для этого мы построили математическую модель, которая описывает все ключевые аспекты сигнализации Ca²⁺. Результаты модели хорошо согласуются с доступными экспериментальными данными [1]. Исследование модели позволяет проанализировать роль различных факторов в развитии резистентности к инсулину в гепатоцитах. Результаты моделирования позволяют сделать вывод, что как дисфункция МСМ, так и некорректная регуляция IP₃-рецепторов вместе могут привести к неправильной сигнализации инсулином и вызвать инсулиновую резистентность гепатоцитов.

Литература.

1. Rieusset, J., Fauconnier, J., Paillard, M. et al. Disruption of calcium transfer from ER to mitochondria links alterations of mitochondria-associated ER membrane integrity to hepatic insulin resistance. *Diabetologia* 59, 614-623 (2016).