

# КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ КАЛЬЦИЕВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

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

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,  
Москва, Россия*

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) – мультипотентные стволовые клетки, способные к пролиферации, самовосстановлению и дифференцировке в ткани различных типов. Регуляция ответа МСК на внешнее воздействие может происходить повышением концентрации свободных ионов кальция в цитозоле [1]. В частности, кальциевый ответ в МСК индуцируется агонистами сопряженных с G-белком (GPCR) рецепторов, например, нейромедиаторами. Однако механизмы кальциевой сигнализации в МСК все еще полностью не известны.

*Целью* настоящей работы является построение достоверной компьютерной модели кальциевой сигнализации мезенхимальных стромальных клеток.

Компьютерная модель гомогенной системы представляет собой систему ДАУ, описывающую реакции внутриклеточной сигнализации. Модель содержит два структурных модуля: кальциевый модуль, описывающий концентрации вторичных мессенджеров (инозитол-1,4,5-трисфосфат (ИФ3) и ионы кальция), и мембранный модуль, описывающий работу рецепторов к внешним раздражителям (норадреналину). Для валидации данной компьютерной модели был проведен ряд экспериментов по измерению концентрации ионов свободного кальция в цитозоле. Исследования были выполнены с помощью флуоресцентной микроскопии при загрузке МСК жировой ткани человека флуоресцентным зондом Fura-2.

Путем последовательного построения модели было получено, что при отсутствии влияния со стороны кальция на динамику вторичных мессенджеров и работу рецепторов наблюдается выход кальция из ЭПР и переход к новому устойчивому состоянию. Добавление рецепторов к ИФ3 1, 2 и 3 типов позволяет изменить характер кальциевого ответа на малых временах, а также реализовать режим осцилляций в системе. Включение положительных и отрицательных обратных связей (кальций-индуцируемый синтез и деградация ИФ3), а также потоков ионов кальция через внешнюю мембрану дает возможность получить ответ по типу «все-или-ничего», наблюдаемый в эксперименте. Также было обнаружено, что величина кальциевого ответа зависит от активности рецепторов к ИФ3 и АТФазы SERCA, а также от концентрации субстрата для производства ИФ3, в то время как концентрация внешнего активатора (норадреналина) влияет на время ответа. Аналогичные результаты для МСК встречаются в ответ на АТР [2].

Таким образом, в результате работы была построена математическая модель внутриклеточной сигнализации мезенхимальных стромальных клеток, достоверно описывающая экспериментальные наблюдения по ответу на действие норадреналина. Работа поддержана стипендией Президента РФ СП-2903.2019.4.

## **Библиографические ссылки**

1. Tyurin-Kuzmin P.A. et al. Angiotensin receptor subtypes regulate adipose tissue renewal and remodelling // FEBS Journal. 2020. V.287. P. 1076-1087.
2. Kotova P.D. et al. Coupling of P2Y receptors to  $Ca^{2+}$  mobilization in mesenchymal stromal cells from the human adipose tissue // Cell Calcium. 2018. V.71. P. 1-14.