

Переключение инсулин-зависимых сигнальных каскадов в мезенхимных стромальных клетках при инсулинорезистентности, связанной со старением

Научный руководитель – Чечехина Елизавета Сергеевна

Каменков Семён Сергеевич

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: kams200303@gmail.com

Нарушения метаболизма и обновления жировой ткани являются ключевым звеном в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний, таких как метаболический синдром и ожирение. Мезенхимные стромальные клетки (МСК) играют ключевую роль в обновлении и поддержании гомеостаза жировой ткани. Однако с возрастом они теряют свой дифференцировочный потенциал и регуляторную активность, что может способствовать развитию ожирения гипертрофического типа и инсулинорезистентности. Кроме того, МСК сами становятся менее чувствительными к регуляторным стимулам, среди которых одним из основных является инсулин. Настоящее исследование посвящено изучению механизмов изменения инсулиновой чувствительности МСК в процессе старения.

Ранее мы показали связанное с повышением базального уровня активации PI3K и MAPK сигнальных каскадов снижение адипогенного потенциала сенесцентных МСК [2]. При анализе экспрессии участников сигнальных каскадов инсулина мы обнаружили значимое увеличение ключевого регулятора PI3K каскада - PTEN. С помощью иммуноцитохимического анализа и вестерн-блоттинга с разделением фракций, мы показали, что повышение PTEN происходит преимущественно за счет ядерной фракции. В ядре PTEN участвует в поддержании стабильности хромосом и восстановлении ДНК [1]. При этом основные механизмы транслокации PTEN в ядро требуют участия Ca^{2+} [3]. Проанализировав Ca^{2+} -ответы клеток, мы обнаружили, что сенесцентные МСК сильнее отвечают на инсулин повышением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} по сравнению с МСК здоровых доноров, преимущественно за счет осцилляций.

Таким образом, нами было показано переключение инсулин-зависимого ответа на неканонический Ca^{2+} каскад в сенесцентных МСК. Наблюдаемые Ca^{2+} осцилляции в ответ на инсулин, появляющиеся в сенесцентных клетках, могут активировать механизмы транслокации белка PTEN в ядро. Возможно, данные изменения являются следствием адаптации клеток и служат для поддержания клеточного гомеостаза в условиях старения. Данный феномен может иметь важное значение для понимания механизмов старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний, а также для разработки стратегий, направленных на модуляцию сигнальных путей в сенесцентных клетках.

Данная работа поддержана грантом РНФ #19-75-30007 Фундаментальные проблемы регенеративной медицины: регуляция обновления и репарации тканей человека (<https://rscf.ru/project/19-75-30007/>)

Источники и литература

- 1) Ho J. et al. PTEN Nuclear Functions // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2020. Vol. 10, N 5. P. a036079.
- 2) Voynova E. et al. Declined adipogenic potential of senescent MSCs due to shift in insulin signaling and altered exosome cargo // Front. Cell Dev. Biol. 2022. Vol. 10. P. 1050489.

- 3) Yu Z. et al. PTEN Associates with the Vault Particles in HeLa Cells* // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277, N 43. P. 40247–40252.