

РОЛЬ КАЛЬЦИЕВОЙ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ФОСФОЛИПАЗЫ – С В АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТА.

Балабин Ф.А., 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, Физический Факультет
Тел.: (495)939-30-25, факс: (495)939-11-95,
E-mail: fa.balabin@physics.msu.ru

Фосфолипаза-С(PLC) – мембранный фермент, гидролизующий фосфатидилинозитол(4,5)-бифосфат (PIP₂) - фосфолипид, находящемся во внутреннем слое плазматической мембраны тромбоцита – на два основных вторичных мессенджера (инозитолтрифосфата (IP₃) и диацилглицерола (DAG)), участвующих в сигнальных каскадах активации тромбоцита, индуцированных рядом рецепторов (P2Y₁, PAR₁, PAR₄, TR и прочими). На основе работы Дж. Бланка и соавторов [1], активность PLC регулируется концентрацией ионов кальция по кинетике Хилла. Однако, обычно эта связь не учитывается при исследовании кальциевой сигнализации клеток.

Цель работы - исследовать влияние положительной обратной связи через фосфолипазу-С на динамику концентрации ионов кальция в цитоплазме тромбоцита.

Исследования динамики концентрации кальция проводилось посредством компьютерного моделирования. За основу была взята модель активации тромбоцита через PAR₁ рецептор из работы [2]. Модель представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений, интегрируемых методом LSODA в среде COPASI.

В модели активации тромбоцита [2] была сделана замена уравнения, описывающего кинетику IP₃, с закона действующих масс на уравнение Хилла. Благодаря этому, появляется новый инструментарий для анализа свойств PLC: можно варьировать константу полуактивации фермента и хилловский коэффициент. Метод моделирования заключается в варьировании одного из вышеназванных параметров при фиксированном другом. При этом критерием достоверности результатов считалось сохранение колебаний концентрации цитоплазматического кальция в тромбоците, которые достоверно наблюдались в нескольких экспериментальных работах. В качестве выходных результатов были сняты три группы графиков. В первой фиксировалась константа полуактивации на уровне 100 нМ и варьировался хилловский коэффициент в пределах от 0.1 до 2. Во второй и третьих группах варьировалась константа полуактивации в пределах 50 – 325 нМ.

В результате было показано, что физиологические результаты достигаются при отрицательной и нейтральной кооперативности (коэффициент Хилла 0.5 или 1), при этом положительная обратная связь дает увеличение числа и продолжительности колебаний концентрации кальция.

1. J.L. Blank, A.H. Ross, J.H. Exton. Purification and characterization of two G-proteins that activate the beta 1 isozyme of phosphoinositide-specific phospholipase C. Identification as members of the Gq class// *J Biol Chem*, 1991, 266, 18206-18216

2. A. Golomysova and M.A. Panteleev. Systems biology of platelet activation: a stepped hierarchy of responses arises from the calcium interplay between cytosol, dense tubular system and mitochondria // *J Thromb Haemost*, 2013, 11 (Suppl. 2), 776-777