

МОДЕЛЬ РАЗДЕЛЕНИЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ ТРОМБОЦИТОВ, АКТИВИРОВАННЫХ ЧЕРЕЗ РЕЦЕПТОР PAR1

Шахиджанов С.С., Шатурный В.И., Свешникова А.Н.,¹ Пантелеев М.А.¹

Физический факультет, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 2, 8-926-344-40-21, e-mail: schakhidjanov.s@yandex.ru

¹Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Россия, 117977, Москва, ул. Косыгина, 4

В экспериментальных работах было показано, что при активации тромбоцитов сильными активаторами, такими как коллаген и/или тромбин, они разделяются на две субпопуляции, различающиеся по количеству фосфатидилсерина (ФС) на их поверхности [1]. Основным рецептором для тромбина, приводящим к активации тромбоцитов и их разделению на субпопуляции является, сопряженный с G_q -белком, рецептор PAR1.

Целью данной работы является построение математической модели цепи внутриклеточной сигнализации в тромбоците, начинающейся от рецептора PAR1, для предсказания образования той или иной субпопуляции тромбоцитов в зависимости от количества тромбина и рецепторов PAR1 на поверхности тромбоцита, и её проверка на основе имеющихся экспериментальных данных.

Сигнальный каскад был разбит на несколько блоков и работа каждого из них сверялась с имеющимися экспериментальными данными. Модель описывается системой ОДУ, которая решается с помощью метода LSODE. Связывание тромбина с рецептором PAR1 приводит к образованию $G\alpha_q$ -ГТФ субъединиц, которые связываясь с фосфолипазой C, вызывают увеличение её активности. Это в свою очередь приводит к образованию инозитолтрифосфата (IP_3), который приводит к выбросу Ca^{2+} из ЭПР в цитозоль. Это вызывает увеличение концентрации Ca^{2+} в митохондриях, что коррелирует с открытием митохондриальных пор, потерей мембранного потенциала у митохондрий и выставлению ФС [2].

В результате были получены колебания Ca^{2+} по частоте и амплитуде совпадающие с полученными в эксперименте. Теоретически показано возрастание количества IP_3 при активации тромбоцита с помощью тромбина. Были также получены открытие митохондриальных пор, потеря мембранного потенциала у митохондрий, разделение тромбоцитов на субпопуляции с помощью варьирования количества рецепторов на мембране тромбоцита, согласующееся с экспериментальными данными. Таким образом получена компьютерная модель, адекватно описывающая активацию тромбоцита через рецептор PAR1 и разделение тромбоцитов на субпопуляции.

Работа поддержана грантом РФФИ № 12-04-31401.

Литература

1. Dale G.L., Friese P., Batar P., et al. Stimulated platelets use serotonin to enhance their retention of procoagulant proteins on the cell surface // *Nature*, 6868, 2002. Стр. 175-179.
2. Choo H., Saafir T.B., Mkumba L., et al. Mitochondrial calcium and reactive oxygen species regulate agonist-initiated platelet phosphatidylserine exposure // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **32**, 2012. Стр. 2946-2955.