

## СТОХАСТИЧЕСКОЕ ИНТЕГРИРОВАНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТА

Балабин Ф.А., Рогатых Д.А.<sup>1</sup>, Пашенко И.А.<sup>1</sup>, Молоткова Е.А.<sup>1</sup>, Свешникова А.Н.

Центр Теоретических Проблем Физико-химической Фармакологии РАН, 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4

<sup>1</sup>Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Физический факультет, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, строение 2

Ионы кальция играют ключевую роль в активации тромбоцитов, влияя на внутриклеточные механизмы, опосредующие прямо или косвенно остановку кровотечения. Известно, что при активации различными типами активаторов тромбоциты демонстрируют стохастические осцилляции концентрации кальция, при этом фундаментальные закономерности, лежащие в их основе, не вполне ясны. Предлагается минимальная математическая модель, описывающая наблюдаемые в экспериментах последовательности стохастических зубцеобразных пиков концентрации кальция в тромбоцитах.

Цель работы - выявление фундаментальных механизмов, описывающих динамику концентрации кальция в тромбоцитах. Были выполнены следующие задачи: построена система дифференциальных уравнений, описывающих форму пика концентрации кальция, наблюдаемую в эксперименте; был разработан алгоритм, позволяющий выявлять фундаментальные закономерности в экспериментальных последовательностях пиков концентрации кальция; была разработана стохастическая модель, воспроизводящая эти закономерности.

Для описания зубцеобразной формы пика концентрации кальция была модифицирована модель де Янга-Кайзера, в которой были изменены кинетические константы согласно протеому тромбоцита. Было предположено, что для открытия рецептора к инозитолтрифосфату все его четыре субъединицы должны находиться в открытом состоянии и также была учтена буферизация ионов кальция белками в цитозоле. Это позволило нам описать характерную форму пика концентрации кальция с быстрым ростом и медленным спадом.

Мы установили, что в клетках, иммобилизованных на антителах, в клетках, активированных АДФ и коллагеном средние межпиковые интервалы находятся в линейной зависимости от стандартных отклонений, что говорит о том, что процесс возникновения пиков концентрации кальция в тромбоцитах – Пуассоновский. При этом мы установили единство механизмов развития осцилляций в вышеописанных условиях и теоретически обосновали минимальный межпиковый интервал, составивший  $1.6 \pm 0.4$  с.

Наконец, путем использования модифицированного алгоритма Гиллеспи с использованием тау-скачков мы выполнили стохастическое интегрирование ранее полученной нами минимальной модели, что позволило нам воспроизвести описанные выше экспериментальные закономерности с сохранением описания зубцеобразной формы пика концентрации кальция в тромбоците.