

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛОВ ОТ PAR И P2Y РЕЦЕПТОРОВ В ТРОМБОЦИТАХ

Балабин Ф.А., Пантелеев М.А., Свешникова А.Н.

МГУ имени М.В. Ломоносова, физический факультет, 119991, ГСП-1, Москва,
Ленинские горы, 1/2. E-mail: fedpost19@mail.ru

Тромбоциты – безъядерные клетки, находящиеся в кровотоке и способные к адгезии и агрегации при их активации различными агонистами (тромбин, коллаген, ADP), появляющимися при повреждении сосуда. Активация тромбоцита индуцируется агонист-специфичными трансмембранными рецепторами, большинство из которых относится к классу серпентинов, при этом запускаются внутриклеточные сигнальные каскады, различные как по составу, так и по кинетике проходящих в них процессов. В физиологических условиях активация тромбоцита происходит одновременно несколькими агонистами и малоизученным вопросом является интерференция их внутриклеточных сигналов.

Целью данной работы было построение компьютерной модели активации тромбоцита одновременно тромбином и ADP. В основу работы легли модели, описывающие активацию тромбоцита рецепторами PAR1-PAR4 (тромбин), и P2Y₁₂ (ADP) [1]. При построении модели учитывалась способность рецепторов тромбоцита к димеризации на поверхности мембраны. Модель представляет собой систему ОДУ, интегрируемую в среде COPASI методом тау-скачков.

При активации тромбоцитов ADP наблюдаются отдельные спайки концентрации кальция в цитозоле, при активации тромбином – осцилляции концентрации кальция. При одновременной активации наблюдаются осцилляции концентрации кальция, визуально неотличимые от активации одним тромбином, однако при подробном исследовании имеющие большую частоту и приводящие к заметному увеличению доли сверхактивированных тромбоцитов (с коллапсированными митохондриями). Полученные результаты хорошо описывают известные экспериментальные данные, что говорит о достоверности построенной модели. Взаимодействие сигнальных путей происходит на уровне пула G_q белков и совместной регуляции активности фосфолипазы C кальцием и cAMP.

Литература

1. Shakhidzhanov S. S. et al. Modulation and pre-amplification of PAR 1 signaling by ADP acting via the P 2 Y 12 receptor during platelet subpopulation formation //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. – 2015. – Т. 1850. – №. 12. – С. 2518-2529.