

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ УЧАСТИЯ КАНАЛА ПАННЕКСИН-1 В АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТА.

Степанян М.Г., Мартьянов А.А.¹⁻³, Свешникова А.Н.²⁻³

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, физический факультет, Россия, 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д.1, стр.2,
m.stepa24@gmail.com

¹ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (ИБХФ РАН), Россия, 119334, Москва, ул. Косыгина 4

²Национальный медицинский исследовательский центр им. Д. Рогачева, 117997, Москва, ул.Саморы Машела, д.1. 117198

³Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина 4

Тромбоциты – безъядерные клетки крови, основной задачей которых является образование агрегата в месте повреждения сосуда. Недавно было показано, что на активацию тромбоцита влияет канал для АТФ паннексин-1 [1]. Открытие канала паннексин-1 может индуцироваться его фосфорилированием тирозин киназами Fyn и Lyn [2], которые, в свою очередь, активируются в каскаде рецептора GPVI. Недавние исследования показали, что активации тромбоцитов коллагеном (рецептор GPVI) может задействовать паннексин-1 в случае, когда внеклеточный АТФ активирует тромбоциты через P2X₁ и P2Y₁₂ [3]. Целью настоящей работы является теоретическое определение роли паннексина-1 в GPVI-индуцированной активации тромбоцита.

Была построена математическая модель активации тромбоцита, учитывающая рецепторы GPVI и P2X₁, а также канал PNX1. Математическая модель представляла собой систему ОДУ. Интегрирование модели проводилось методом LSODA. Экспериментальные данные для валидации модели были получены методом проточной цитофлуориметрии для загруженных флуорофором Fura Red человеческих тромбоцитов.

Результаты проведенных вычислительных экспериментов показывают заметное снижение времени активации тромбоцита через рецептор GPVI в результате открытия канала паннексин-1. Наблюдалась зависимость эффекта от доли активированных каналов и количества P2X₁ рецепторов на тромбоците. Наблюдаемые в вычислительном эксперименте эффекты позволяют объяснить наблюдаемую среди здоровых доноров вариабельность реакции тромбоцитов на активацию через рецептор GPVI. Таким образом, паннексин-1 может вносить значимый вклад в регуляцию активации тромбоцита.

Работа поддержана стипендией Президента РФ СП-2675.2019.4.

Литература

1. Molica, F, et al. Int J Mol Sci 2017; 18(4): 850.
2. Taylor KA, et al. Biochem Soc Trans 2015; 43(3): 502-507.
3. Taylor, KA, et al. J Thromb Haemost 2014; 12: 987– 98.