

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СИГНАЛИЗАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ЧЕРЕЗ P2Y<sub>12</sub> РЕЦЕПТОР.

Шатурный В. И., Шахиджанов С.С., Свешникова А.Н.<sup>1</sup>, Пантелеев М.А.<sup>1</sup>

Физический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Российская Федерация, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 2, 8-916-756-03-87, e-mail: [msuff@mail.ru](mailto:msuff@mail.ru).

<sup>1</sup> ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Российская Федерация, 117198, Москва, Саморы Машела, 1.

Для поддержания нормального гемостаза — остановки кровотечения в случае повреждения сосуда — необходимы специализированные клетки, тромбоциты. Активация тромбоцитов различными агонистами приводит к их адгезии к стенкам сосуда и агрегации. Два типа рецепторов активации тромбоцитов, P2Y<sub>1</sub> и P2Y<sub>12</sub>, активируются ADP. Кроме обычной активации, существует явление гиперактивации тромбоцитов, когда часть популяции выставляет на внешней стороне мембраны фосфатидилсерин и приобретает свойство на порядки ускорять свертывание плазмы крови. Гиперактивация вызывается сильными активаторами - коллагеном и тромбином, а ADP не вызывает гиперактивацию и считается слабым активатором. Однако было показано, что сигнализация через P2Y<sub>12</sub> влияет на разделение тромбоцитов на субпопуляции [1].

Целью настоящей работы является исследование внутриклеточной сигнализации в тромбоците от P2Y<sub>12</sub> рецептора с помощью математической модели, адекватно описывающей разделение тромбоцитов на две субпопуляции для предсказания ответа тромбоцита при его одновременной активации от ADP и тромбина, а также проверка построенной модели на основе экспериментальных данных.

Сигнализация через P2Y<sub>12</sub> рецептор представляет собой сложный каскад внутриклеточных событий, поэтому для построения корректной модели полный каскад был разбит на несколько блоков, каждый из которых был подтвержден на основе литературных данных. Модель описывается системой обыкновенных дифференциальных уравнений, которая решается с помощью пакета MatLab.

В настоящей работе теоретически показано, что при активации P2Y<sub>12</sub> уровень cAMP (циклический аденозинмонофосфат) специфическим образом падает при повышении концентрации ADP в физиологическом диапазоне, что подтверждается известными экспериментальными данными. Согласно теоретическим результатам колебания кальция, полученные в модели, также согласуются по частоте и амплитуде с экспериментальными. Разделение тромбоцитов на субпопуляции моделируется варьированием количества рецепторов P2Y<sub>12</sub> на поверхности тромбоцита. Построенная модель адекватно описывает активацию тромбоцита через P2Y<sub>12</sub> и разделение тромбоцитов на две субпопуляции в зависимости от количества ADP.

Работа поддержана грантом РФФИ № 12-04-31401.

### Литература.

1. Kotova Y.N., Ataullakhanov F.I., Panteliev M.A. Formation of coated platelets is regulated by the dense granule secretion of adenosine 5-diphosphate acting via the P2Y<sub>12</sub> receptor // *J. Thromb. Haemost.*, **6**, 9, 2008, 1603-1605.