

МОДЕЛЬ КАЛЬЦИЕВОГО ОТВЕТА ТРОМБОЦИТА НА АКТИВАЦИЮ

Балабин Ф.А., Пащенко И.А.¹, Свешникова А.Н.¹

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

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

Ионы кальция - основными вторичные мессенджеры при активации тромбоцитов - необратимого процесса, обеспечивающего формирование тромбов для предотвращения кровотечений. Из экспериментальных данных известно, что в зависимости от концентрации и типа активатора тромбоциты могут формировать различные кальциевые ответы: стабильно низкий уровень, осцилляции с количеством пиков, возрастающим при увеличении концентрации активатора, и стабильно высокий уровень. Предлагается модель, качественно и количественно описывающая динамику концентрации кальция в тромбоцитах без потери предсказательной силы.

Цель работы - выявление механизмов, описывающих динамику концентрации кальция в тромбоцитах. Были выполнены следующие задачи: построена система дифференциальных уравнений, описывающих динамику концентрации кальция в тромбоцитах здоровых доноров; поведение модели было исследовано путем изменения параметров, ответственных за метаболические функции клетки; роль диффузии в распространении кальция в цитоплазме тромбоцита была изучена путем анализа реакционно-диффузионной системы, полученной добавлением диффузионного члена в уравнение скорости изменения концентрации кальция.

Была модифицирована модель Кейзера-де Янга для осцилляций концентрации кальция, вызванных ростом концентрации инозитол-3-фосфата, вторичного мессенджера, проводящего сигнал от клеточной мембраны к ЭПР. Эта модель не может описать форму кальциевого пика и среднее количество пиков в единицу времени, характерные для тромбоцитов. Кооперативность работы рецепторов к инозитолтрифосфату вместе с включением цитозольных кальциевых буферов позволили описать экспериментальные данные. Модель предсказывает форму пиков с резким ростом, медленным спадом и средней частотой колебаний 0,4 Гц.

Тромбоциты неодинаковы по размеру, возрасту и концентрации АТФ. Уменьшение объема и значения параметра, связанного с концентрацией АТФ, приводит к увеличению частоты осцилляций и средней концентрации кальция. Добавление диффузионного члена в уравнение для динамики концентрации кальция позволило описать экспериментальные данные: кальциевые волны распространяются со скоростью до 5 мкм/с.

Таким образом, формирование кальциевого ответа в тромбоците контролируется способом высвобождения ионов кальция из внутриклеточных хранилищ, при этом форма пика и частота осцилляций концентрации кальция определяются буферизацией кальция в цитозоле.

Работа поддержана грантом РФФИ 17-74-20045.