

МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ ЛАМЕЛЛОПОДИЙ ТРОМБОЦИТОВ

Коробкина Ю.Д.Д., Свешникова А.Н.¹

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. Д. Рогачева, Москва

В течение минуты после активации тромбоцитов они изменяют форму с образованием новых актиновых структур – ламеллоподий и филоподий. Данные органеллы состоят из густой динамической сети актиновых филаментов, способных проталкивать мембрану клетки. Считается, что распластывание тромбоцита зависит от формирования именно ламеллоподий. При активации тромбоцитов мономеры глобулярного (G) актина полимеризуются с образованием филаментозного (F) актина. Нуклеация и полимеризация актина регулируются широким спектром белков, включающим комплекс Arp2/3 , который осуществляет ветвление филаментов.

В настоящей работе мы адаптируем ранее опубликованную компьютерную модели роста псевдоподии нейтрофила [1] для описания начальных стадий образования ламеллоподии тромбоцита. Модель представляет собой стохастический алгоритм полимеризации актина с возможностью зависящего от Arp2/3 ветвления в окрестности мембраны клетки. Интегрирование модели происходило с помощью Python 3.8. Рассчитанная скорость роста ламеллоподии сравнивалась с существующими экспериментальными данными для здоровых доноров и пациентов с мутациями в гене ARPC1B , кодирующем одну из субъединиц комплекса Arp2/3 .

В существующих экспериментальных данных по росту ламеллоподий тромбоцитов протрузия вырастала за 8-10 минут на 1,5-2 мкм, что соответствует предсказаниям модели. При этом модельная максимальная скорость роста составила 0,6 мкм/мин, что сравнимо с экспериментальными 0,5 мкм/мин. Таким образом, предложенная модель успешно описывает характерные размеры и скорости роста ламеллоподии. При уменьшении константы ветвления в 3 раза рост ламеллоподий прекращался. Это согласуется с данными об отсутствии формирования ламеллоподий тромбоцитов у пациентов с дефицитом ARPC1B . Однако модель не может описать экспериментально наблюдаемую остановку роста ламеллоподий через 8-10 минут.

Таким образом, модель успешно описывает только первые стадии роста ламеллоподий в тромбоцитах человека. Включение механизмов остановки роста ламеллоподии, например, истощение пула G-актина, в модель является предметом дальнейших исследований. Работа поддержана грантом РФФИ № 21-74-20087.

Литература

1. Korobkin, J.; Garcia, A.; Sveshnikova, A. A Minimal Mathematical Model of Neutrophil Pseudopodium Formation during Chemotaxis. SBPReports 2021, 1, 10