

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АКТИВАЦИИ ФАКТОРА X ПО ВНЕШНЕМУ ПУТИ

Коваленко Т.А., Пантелеев М.А., Свешникова А.Н.

Физический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 2. Центр Теоретических Проблем Физико-химической Фармакологии РАН, Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина 4.

Свертывание крови – процесс, предотвращающий вытекание крови из поврежденного сосуда. Этот процесс условно разделяется на сосудисто-тромбоцитарное и плазменное звенья, последнее представляет собой каскад биохимических реакций, идущих в плазме крови. Свертывание крови инициируется при контакте плазмы с клетками организма, несущими на поверхности тканевый фактор (TF). TF – это трансмембранный белок, который образует комплекс с сериновой протеазой плазмы крови фактором VIIa. Комплекс TF/VIIa, называемый внешней теназой, локализован на мембране клетки и активирует фактор X, таким образом катализируя первую реакцию каскада свертывания крови. Активация фактора X внешней теназой является одним из ключевых звеньев каскада свертывания и построение его математической модели, учитывающей все критически важные стадии реакции, абсолютно необходимо для моделирования каскада свертывания.

Целью настоящей работы было сравнение трех математических моделей активации фактора X комплексом TF/VIIa: гомогенной точечной модели, в которой все факторы свертывания и фосфолипиды считались равномерно растворенными в объеме реакции; гетерогенной точечной модели, в которой факторы считались распределенными между фосфолипидной мембраной и раствором; и распределенной пространственной модели, в которой была учтена диффузия факторов свертывания. Точечные модели представляли собой системы 12 ОДУ и интегрировались методом Дормана-Принса в пакете Matlab2015b. Пространственная модель представляла собой систему уравнений в частных производных и была решена в COMSOL Multiphysics4.3a.

В результате работы было показано, что для всех трех моделей наблюдаемая каталитическая константа и константа Михаэлиса реакции растут с ростом концентрации липидов в заданном диапазоне [1]. Однако наилучшее количественное и качественное описание данных [1] было достигнуто с помощью гетерогенных моделей. Таким образом, было показано, что для математического моделирования функционирования внешней теназы важен учет перехода факторов свертывания из раствора (трехмерной фазы, в которой количество факторов описывается их пространственными концентрациями) на мембрану (двухмерную фазу, где количество факторов описывается их поверхностными плотностями).

Литература.

1. Krishnaswamy S., Field K.A., Edgington T.S., Morrissey J.H., Mann K.G. Role of the Membrane Surface in the Activation of Human Coagulation Factor X// J Biol Chem 267, 36, 1992. Стр. 26110–26120.