

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ, ПРОИСХОДЯЩИХ ПРИ АКТИВАЦИИ ФАКТОРА X ПО ВНЕШНЕМУ ПУТИ

Коваленко Т.А.^{1,2}, Пантелеев М.А.^{1,2}, Свешникова А.Н.^{1,2}

¹Физический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова,
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 2.

²Центр Теоретических Проблем Физико-химической Фармакологии РАН,
Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина 4.
Тел.: 8(903)253-43-09; e-mail: after-ten@yandex.ru

Свертывание крови – это процесс, предотвращающий потерю крови при повреждении сосуда. Этот процесс условно разделяется на сосудисто-тромбоцитарное и плазменное звенья, последнее представляет собой каскад биохимических реакций, идущих в плазме крови. В частности, его инициация происходит по так называемому внешнему пути, когда плазма крови контактирует с тканями организма, клетки которых экспрессируют тканевый фактор (TF) – трансмембранный белок, который образует комплекс с сериновой протеазой плазмы крови фактором VIIa. Основным субстратом фермента VIIa/TF, называемого внешней теназой, является фактор X, который образует с ней тройной комплекс и активируется. Факторы X и Xa обладают способностью присоединяться к отрицательно заряженной фосфолипидной мембране, причем величина константы связывания зависит от радиуса кривизны фосфолипидной мембраны и от фосфолипидного состава мембраны [1]. Кинетика активации фактора X, находящегося в плазме крови, мембранно-зависимой внешней теназой существенно зависит от того, по какому пути происходит доставка фактора – по мембране или из раствора [2].

Целью настоящей работы было построение математической модели инициации свертывания плазмы крови по внешнему пути с учетом зависимости связывания факторов X и Xa с мембраной от радиуса кривизны мембраны. Математическая модель представляет собой систему из 13 ОДУ и интегрировалась методом Рунге-Кутты 4 порядка в пакете Matlab.

В результате работы показано, что основным путем доставки субстрата к внешней теназе является доставка по поверхности. Скорость формирования фактора Xa от концентрации липидов зависит как логарифм, при этом соответствующая константа Михаэлиса реакции уменьшается при увеличении радиуса кривизны поверхности и растет при уменьшении концентрации отрицательно заряженных фосфолипидов, в соответствии с экспериментальными данными [1;2]. Таким образом показано, что кажущиеся параметры внешней теназы не являются истинными параметрами фермента.

Литература.

- 1) Shaw A.W., Pureza V.S., Sligar S.G., Morrissey J.H. The Local Phospholipid Environment Modulates the Activation of Blood Clotting // *J Biol Chem* **282**, 9, 2007. Стр. 6556–6563.
- 2) Hathcock J.J., Rusinova E., Andree H., Nemerson Y. Phospholipid surfaces regulate the delivery of substrate to tissue factor: VIIa and the removal of product // *Blood Cells, Mol. and Dis.*, 36, 2006. Стр. 194-198.