

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАБОТЫ ВНУТРЕННЕЙ ТЕНАЗЫ НА ФОСФОЛИПИДНЫХ ВЕЗИКУЛАХ

Свешникова А.Н., Пантелеев М.А.

МГУ имени М.В. Ломоносова, физический факультет, 119991, ГСП-1, Москва,
Ленинские горы, 1/2.

В классическом представлении свертывание плазмы крови происходит в результате каскада биохимических реакций, в котором последовательно активируются находящиеся в плазме неактивные протеазы (зимогены), в конечном итоге приходя к протеолитическому расщеплению фибриногена тромбином и его последующей полимеризации. Однако уже давно известно, что все ключевые ферменты этого каскада функционируют только на фосфолипидных мембранах, причем их активность зависит от состава мембраны. Ферментативный комплекс внутренней теназы состоит из активированных факторов VIII и IX и его функция состоит в активации фактора X, который дальше активирует тромбин в комплексе с V фактором. С нарушениями работы внутренней теназы связаны такие патологии системы гемостаза как гемофилии A и B типов. Тем не менее, механизм функционирования внутренней теназы еще не до конца исследован.

Целью настоящей работы является построение математической модели, описывающей мембранно-зависимые реакции активации фактора X на поверхности фосфолипидных микровезикул различного состава комплексом внутренней теназы. Модель представляет собой систему из 10 дифференциальных уравнений в частных производных, интегрируемую в среде VCell (<http://www.nrcam.uchc.edu/>).

Построенная модель описывает связывание факторов с поверхностью микровезикул и образование бинарных и тернарных комплексов на поверхности, наблюдаемое в эксперименте [1]. В результате работы показано, что присоединение фактора X к теназе происходит с поверхности везикулы, причем этот процесс является скорость-лимитирующим. Показано, что вследствие спонтанной деактивации фактора VIII на поверхности, время функционирования теназы исчисляется минутами и зависит от концентрации липидов. Остановка реакции активации X фактора лимитируется концентрацией сайтов связывания на поверхности везикулы, при этом недостаточно быстрая диссоциация фактора Xa может приводить к преждевременной остановке работы внутренней теназы. Интегрирование системы методом Гиллеспи [2] показывает, что одновременно на поверхности везикулы даже в оптимальных условиях находится на более ста теназ, следовательно, процесс является вероятностным и должен рассматриваться в стохастическом приближении.

1. Panteliev M. A. et al. Factor VIIIa regulates substrate delivery to the intrinsic factor X [U+2010] activating complex //FEBS Journal. – 2006. – Т. 273. – №. 2. – С. 374-387.

2. Gillespie D. T. Stochastic simulation of chemical kinetics //Annu. Rev. Phys. Chem. – 2007. – Т. 58. – С. 35-55.