

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВНЕШНЕЙ ТЕНАЗЫ: РОЛЬ ДИФФУЗИИ И МНОГОСТАДИЙНОСТИ РЕАКЦИИ

Коваленко Т.А., Пантелеев М.А.¹, Свешникова А.Н.¹

Центр Теоретических Проблем Физико-химической Фармакологии РАН, Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина 4. 8 (495) 938-25-33, rla2001@mail.ru

¹Физический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 2. +7 495 939-16-82, info@physics.msu.ru

Свертывание крови – это процесс, который препятствует вытеканию крови из поврежденного сосуда. Свертывание инициируется при контакте плазмы крови с тканевым фактором (TF), трансмембранным белком клеток вне кровеносного сосуда. TF образует комплекс (внешнюю теназу), с протеазой плазмы крови фактором VIIa. Комплекс TF/VIIa локализован на мембране клетки и активирует протеазу плазмы крови фактор X, который способен обратимо связываться с фосфолипидной мембраной. Таким образом, активация фактора X внешней теназой является многостадийным процессом. Значение отдельных стадий данной реакции в различных экспериментальных условиях и роль диффузии в функционировании внешней теназы остаются неизученными.

Цель работы. Анализ роли диффузии факторов свертывания и отдельных стадий реакции в функционировании внешней теназы.

Методы. Были построены три математические модели возрастающей сложности. 1) Гомогенная однофазная модель (все реагирующие вещества равномерно распределены в объеме в виде их объемных концентраций); 2) Гомогенная двухфазная модель, (вещества в растворе учитывались как их объемные концентрации, связанные с мембраной – как поверхностные плотности); 3) Гетерогенная модель (учитывалась двухфазность системы и диффузия факторов в растворе и на мембране) Системы уравнений были решены в Matlab (2015b) и COMSOL Multiphysics 4.3a

Результаты. Три модели способны описать экспериментальные данные [1], однако для моделей (2) и (3) одинаковое качество описание достигается при различных кинетических константах для связывания фактора X с мембраной, что может быть объяснено исходя из диффузионной лимитированности процесса связывания. При помощи модели (3) был предложен эксперимент, позволяющий определить, является ли связывание фактора X с мембраной диффузионно-лимитированным процессом. Анализ чувствительности моделей показал, что при различной поверхностной плотности TF скорость активации фактора X лимитирована различными стадиями реакции. При низкой поверхностной плотности (30 молекул TF/ μm^2) скорость реакции лимитирована скоростью формирования комплекса TF/VIIa, при высокой (1000 молекул TF/ μm^2) - скоростью связывания фактора X с фосфолипидной мембраной. Работа поддержана грантом РФФИ 18-34-20026.

Литература.

1. Hathcock J.J. et al. Phospholipid Regulates the Activation of Factor X by Tissue Factor/Factor VIIa (TF/VIIa) via Substrate and Product Interactions // *Biochemistry*, 44, 2005. 8187-8197