

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕХАНИЗМА ДОСТАВКИ СУБСТРАТА К КОМПЛЕКСУ ПРОТРОМБИНАЗЫ НА ПОВЕРХНОСТИ ФОСФОЛИПИДНЫХ ВЕЗИКУЛ

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

Московский государственный университет им.М.В. Ломоносова,
физический ф-т, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2

¹Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Россия, 119991,
Москва, Косыгина 4

²Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Д. Рогачева, Россия, 117997, Москва, Саморы Машела 1

Плазменная система свертывания представляет собой каскад ферментативных реакций сериновых протеиназ. Основная задача каскада – предотвращение кровотечения – реализуется посредством образования фибринового сгустка. Ключевую роль в каскаде играет комплекс протромбиназы, активирующий белок протромбин до тромбина, благодаря которому образуется фибрин. Комплекс протромбиназы состоит из фактора Ха, Va, ионов кальция и отрицательно заряженных фосфолипидных поверхностей, предоставляемых в основном активированными тромбоцитами.

Целью настоящей работы было определение пути доставки субстрата к ферментативному комплексу. Для достижения этой цели была построена математическая модель на основе закона действующих масс, описывающая активацию протромбина протромбиназой на поверхности фосфолипидных везикул. Полученные 11 дифференциальных уравнений интегрировались в Wolfram Mathematica с помощью метода StiffnessSwitching. Валидация модели проводилась на экспериментальных данных зависимости скорости генерации тромбина от концентрации фосфолипидов для везикул радиуса 100 нм. Согласно предсказаниям модели, доставка субстрата в данных условиях осуществляется из раствора. Так как при изменении радиуса везикулы параметры связывания факторов с фосфолипидами также изменяются, верность этого утверждения была проверена для больших везикул. С помощью зависимости констант диссоциации для связывания фактора Ха [1] и протромбина [2] с везикулами от их диаметра была получена теоретическая зависимость скорости активации протромбина от концентрации фосфолипидов для везикул диаметра 800 нм. Согласно модели, в данных условиях доставка субстрата также осуществляется из раствора. Работа поддержана грантами РФФИ 17-00-00138 и 18-34-20026.

Литература.

[1] Kovalenko T.A., Panteleev M.A., Sveshnikova A.N. Substrate delivery mechanism and the role of membrane curvature in factor X activation by extrinsic tenase // *Journal of Theoretical Biology* 435, 2017. 125–133.

[2] Lu Y., Nelsestuen G.L. Dynamic Features of Prothrombin Interaction with Phospholipid Vesicles of Different Size and Composition: Implications for Protein–Membrane Contact // *Biochemistry* 35, 25, 1996. 8193–8200.