В работе представлена математическая модель активации белка свертывания крови - фактора Х. Процесс активации ведёт к образованию тромбина, который участвует в остановке кровотечения при сосудистом повреждении. Активация этого фактора происходит на мембранах тромбоцитов, в присутствии фактора IXa, однако точный механизм реакции до сих пор остается не до конца изученным вопросом. Целью данной работы было построить математическую модель, исследовать механизмы активации фактора X фактором IXa, а также оценить роль поверхности тромбоцитов человека в образовании фактора Ха.

Представленная модель включает в себя два пути активации фактора Х: 1) посредством образования мембранного комплекса фактора Х с фактором IXa, где белки встречают друг друга на поверхности тромбоцитов и 2) комплекса, где не связанный с поверхностью фактор IXa взаимодействует напрямую со связанным с мембраной фактором Х. Новизна данной работы заключается в том, что нами впервые была сформулирована математическая модель взаимодействия факторов свёртывания на мембранах тромбоцитов, с использованием новых, современных данных о связывании фактора IXa с поверхностью тромбоцитов.

В основу математической модели были заложены законы действующих масс для описания связывания белков с поверхностью, где переменными были концентрации белков, а для описания связывания белков друг с другом - переменными уже были поверхностные плотности факторов. Таким способом учитывается переход системы из трёхмерного пространства сосуда в двухмерное пространство поверхности тромбоцита. Основным предположением модели является неравновесность процесса, мы считаем, что процессы связывания белков с мембраной и друг с другом, происходят достаточно быстро, не достигая состояния химического равновесия. Константы всех реакций определялись при помощи численных методов на основе имеющихся литературных экспериментальных данных. Чтобы проверить качество подобранных констант, были воспроизведены результаты проведенных ранее экспериментов, и что результаты модели оказываются в согласии с данными1.

В результате исследования модели, были оценены вклады двух путей активации тромбоцитов и роль тромбоцитов в системе. Оказалось, что при увеличении концентрации тромбоцитов, имитирующих тромб - вероятность образования комплекса из раствора постепенно уменьшается, а вот вероятность образования мембранного комплекса фактора X и фактора IXa, имеет нелинейную зависимость. При повышении площади поверхности мембран, концентрация мембранного комплекса, активирующего фактор Х, растёт, однако при повышенной концентрации тромбоцитов (от 5×105 кл/мл до 5×107 кл/мл) поверхностная плотность белков начинает снижаться и происходит ингибирование поверхностью с последующим снижением концентрации мембранного комплекса.

Чтобы проверить результаты, проводилось моделирование при различных соотношениях начальных концентраций факторов Х и IXa и во всех случаях получили куполообразную зависимость концентрации активированного фактора Ха от количества тромбоцитов в диапазоне от 200 нМ до 3000 нМ.

Литература:

1. Scandura JM, Walsh PN. Factor X bound to the surface of activated human platelets is preferentially activated by platelet-bound factor IXa. Biochemistry. 1996