

© 1995 г. Ф.И. АТАУЛЛАХАНОВ, Д.А. МОЛЧАНОВА, А.В. ПОХИЛКО

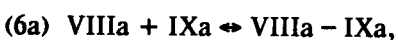
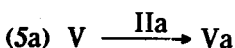
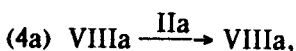
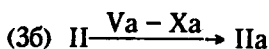
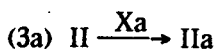
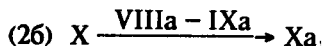
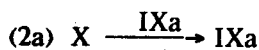
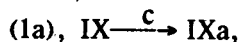
ИМИТАЦИОННАЯ МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВНУТРЕННЕГО ПУТИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Построена математическая модель внутреннего пути свертывания крови, основанная на схеме каскада реакций с двумя положительными обратными связями. Модель количественно описывает все известные нам экспериментальные данные по кинетике факторов системы свертывания плазмы крови при разных уровнях активации и при различных концентрациях кальция. В пределах экспериментальных вариаций значений констант скоростей отдельных стадий процесса, полученных в разных работах [5-12], хорошее согласие расчетов с экспериментами наблюдается для двух дискретных наборов констант. Наличие пороговых свойств при активации свертывания кальцием модель однозначно связывает с существованием порога по активации. Модель позволяет сделать численные оценки величины пороговой активации при различных концентрациях кальция. При концентрации кальция 2 мМ, соответствующей нормальному содержанию кальция в крови, порог по активации равен 0,00016 нМ и 0,0019 нМ фактора XIa для первого и второго набора параметров системы соответственно.

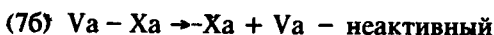
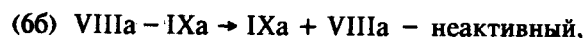
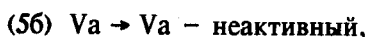
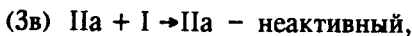
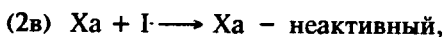
Существующие математические модели системы свертывания крови качественно описывают кинетику процесса свертывания. Так, они предсказывают наличие пороговых свойств по величине активирующего воздействия [1,2]. Однако ни одна из существующих моделей не описывает количественно результаты экспериментов. В работе было проведено изучение кинетики активации факторов XI и II во внутреннем пути свертывания [3] при разных концентрациях кальция. Полученные серии кинетических зависимостей позволяют провести детальный количественный анализ соответствия данных, полученных для отдельных факторов системы, с ее поведением в целом. Такой анализ может послужить базой для углубления и уточнения наших знаний о механизмах свертывания крови.

Математическая модель. Ниже изображена схема биохимических превращений во внутреннем пути свертывания крови:

АКТИВАЦИЯ



ИНАКТИВАЦИЯ



Этой схеме соответствует система уравнений:

$$dy_9/dt = K_9 C - h_9 y_9 - K_{8,9} y_8 y_9 + h_{8,9} z + h_8 z,$$

$$dy_{10}/dt = K_{10} y_9 + \bar{K}_{10} z - h_{10} y_{10} - K_{5,10} y_5 y_{10} + h_{5,10} w + h_5 w,$$

$$dy_2/dt = K_2 y_{10} + \bar{K}_2 w - h_2 y_2,$$

$$dy_8/dt = K_8 y_2 - h_8 y_8 - K_{8,9} y_8 y_9 + h_{8,9} z,$$

$$dy_5/dt = K_5 y_2 - h_5 y_5 - K_{5,10} y_5 y_{10} + h_{5,10} w,$$

$$dz/dt = K_{8,9} y_8 y_9 - h_{8,9} z - h_8 z,$$

$$dw/dt = K_{5,10} y_5 y_{10} - h_{5,10} w - h_5 w,$$

где y_i – концентрации активных факторов IXa, Xa, IIa, Va, VIIIa ($i = 9, 10, 2, 5, 8$) соответственно; z, w – концентрации тиназы и протромбиназы соответственно; C – концентрация фактора XIa; K_i ($i = 2, 5, 8, 9, 10$), K_2, K_{10} – константы активации соответствующих факторов; $K_{8,9}, K_{5,10}, h_{8,9}, h_{5,10}$ – константы скоростей сборки и диссоциации тиназы и протромбиназы соответственно; h_i ($i = 2, 9, 10$) – константы скоростей инактивации активных факторов ингибиторами плазмы, h_5, h_8 – константы скоростей разрушения кофакторов Va и VIIIa в плазме как в свободном состоянии, так и в составе комплексов. Все концентрации выражены в нМ, время – в мин. Значения констант приведены в таблице.

Активация системы. В модели активация свертывания задается постоянной концентрацией фактора XIa (в уравнениях – константа C), которая не зависит от времени. Экспериментально показано, что уровень фактора XIa зависит от материала, с которым контактирует плазма, или концентрации активатора, внесенного в систему. Показано, что концентрация фактора XIa не зависит от концентрации кальция. Уровень активации этого фактора устанавливается менее, чем за 20 с и не меняется со временем. В экспериментах [3] уровень активации составлял 0,05–0,07 нМ фактора XIa и соответствовал кварцевому стеклу.

Активация кофакторов V и VIII тромбином. В очищенной системе для реакции активации кофактора V тромбином [13] в предположении, что кинетика реакции следует схеме Михаэлиса, получены следующие кинетические константы:

$K_2 = 14 \text{ мин}^{-1}$ – константа скорости, $K_{m1} = 72 \text{ нМ}$ – константа Михаэлиса

В плазме тромбин участвует одновременно в нескольких реакциях. С учетом конкурентной реакции расщепления фибриногена тромбином, для которой $K_{m2} = 2 \text{ мкМ}$ – константа Михаэлиса, имеем:

$$K_{\text{eff}} = K_2 [V] / ([V] + K_{m1} (1 + [F] / K_{m2})),$$

где K_{eff} – результирующая эффективная константа скорости активации кофактора V, $[F]$ – концентрация фибриногена, $[V]$ – концентрация кофактора V в плазме.

При $[V] = 30 \text{ нМ}$ и $[F] = 10 \text{ мкМ}$ $K_{\text{eff}} = 1 \text{ мин}^{-1}$.

Однако конкуренция за тромбин между всеми тремя субстратами (факторы V, VIII, F) может привести к дальнейшему снижению значения K_{eff} . На величину K_{eff} влияют кинетические параметры реакции активации кофактора VIII тромбином.

Поскольку значения этих констант не известны, то в модели константы K_5 и K_8 варьировали в относительно широком диапазоне.

Значения констант h_5, h_8 (инактивация кофакторов Va и VIIIa) выбраны на основании кинетических данных по образованию кофакторов Va и VIIIa при запуске внешнего пути свертывания [12]. Использовался факт исчерпания пред-

№ реак- ции	Кинетические константы		Ссылки и примечания
	Первый набор	Второй набор	
(1а)	$K_9 = 20 \text{ мин}^{-1}$	$K_9 = 20 \text{ мин}^{-1}$	[8]
(1б)	$h_9 = 0,1 \text{ мин}^{-1}$	$h_9 = 0,2 \text{ мин}^{-1}$	[9]
(2а)	$K_{10} = 0,002 \text{ мин}^{-1}$	$K_{10} = 0,008 \text{ мин}^{-1}$	[7]
(2б)	$\bar{K}_{10} = 500 \text{ мин}^{-1}$	$\bar{K}_{10} = 500 \text{ мин}^{-1}$	[7]
(2в)	$h_{10} = 1 \text{ мин}^{-1}$	$h_{10} = 3 \text{ мин}^{-1}$	[10]
(3а)	$K_2 = 2,3 \text{ мин}^{-1}$	$K_2 = 2,3 \text{ мин}^{-1}$	[5]
(3б)	$\bar{K}_2 = 2000 \text{ мин}^{-1}$	$\bar{K}_2 = 2000 \text{ мин}^{-1}$	[5]
(3в)	$h_2 = 1,3 \text{ мин}^{-1}$	$h_2 = 3 \text{ мин}^{-1}$	[11]
(4а)	$K_8 = 0,00016 \text{ мин}^{-1}$	$K_8 = 0,074 \text{ мин}^{-1}$	Варьировалась, объясне- ния в тексте
(4б) (6б)	$h_8 = 2 \text{ мин}^{-1}$	$h_8 = 2 \text{ мин}^{-1}$	[12], Объяснения в тексте
(5а)	$K_5 = 1,93 \text{ мин}^{-1}$	$K_5 = 0,002 \text{ мин}^{-1}$	Варьировалась, объясне- ния в тексте
(5б) (7б)	$h_5 = 0,2 \text{ мин}^{-1}$	$h_5 = 0,2 \text{ мин}^{-1}$	[12], Объяснения в тексте
(6а)	$K_{8,9} = M \frac{[\text{Ca}]^4}{0,75 + [\text{Ca}]^4}$ $M = 100 \text{ мин}^{-1} \text{ нМ}^{-1}$ $h_{8,9} = 100 \text{ мин}^{-1}$	$K_{8,9} = M \frac{[\text{Ca}]^3}{0,5 + [\text{Ca}]^3}$ $M = 100 \text{ мин}^{-1} \text{ нМ}^{-1}$ $h_{8,9} = 100 \text{ мин}^{-1}$	Объяснения в тексте
(7а)	$K_{5,10} = N \frac{[\text{Ca}]^4}{0,75 + [\text{Ca}]^4}$ $N = 100 \text{ мин}^{-1} \text{ нМ}^{-1}$ $h_{5,10} = 100 \text{ мин}^{-1}$	$K_{5,10} = N \frac{[\text{Ca}]^3}{0,5 + [\text{Ca}]^3}$ $N = 100 \text{ мин}^{-1} \text{ нМ}^{-1}$ $h_{5,10} = 100 \text{ мин}^{-1}$	Объяснения в тексте

шественников при такой сильной активации. Предполагалось, что разрушение кофакторов Va и VIIIa является мономолекулярной реакцией, т.е. скорость их разрушения зависит только от их концентрации.

В работах [5-7,15] показано, что зависимость концентрации протромбиназы и тиназы от концентрации кальция имеет сигмоидный характер. Предполагая, что скорость диссоциации комплексов не зависит от концентрации кальция, из этих экспериментальных данных получаем, что константы скорости сборки комплексов хорошо аппроксимируются функцией вида:

$$K_{5,10} = N \frac{[\text{Ca}]^r}{P + [\text{Ca}]^r}, \quad (1)$$

где $P, r > 0$ – положительные параметры, $N = 100 \text{ нМ}^{-1} \text{ мин}^{-1}$ – константа скорости сборки протромбиназы при насыщающих концентрациях кальция [17].

$$K_{8,9} = M \frac{[\text{Ca}]^r}{P + [\text{Ca}]^r}, \quad (2)$$

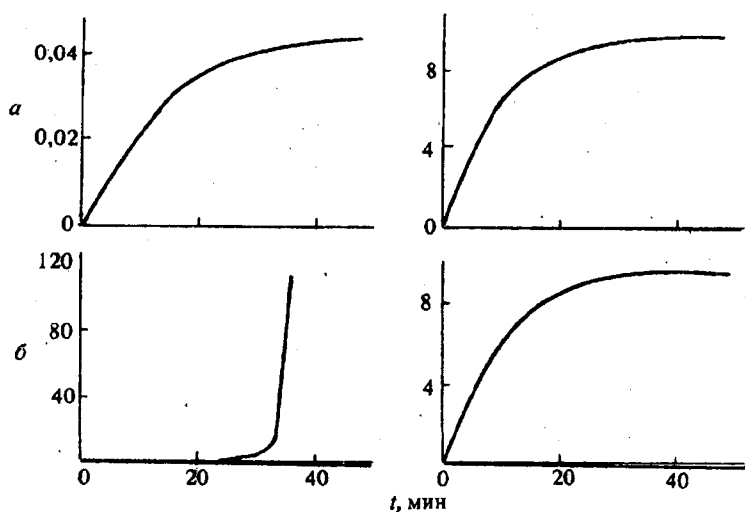


Рис.1. Кинетики образования факторов IXa (справа) и Pa (слева) при допороговой (0,15 мкМ) (а) и надпороговой (0,28 мкМ) (б) концентрации кальция. По оси ординат – концентрации факторов в нМ

где $M = N = 100 \text{ нМ}^{-1}\text{мин}^{-1}$, концентрация кальция выражена в мМ.

Константа диссоциации протромбиназы при насыщающих концентрациях кальция 2 мМ равна 1 нМ [6,8]. Следовательно, с учетом значения $K_{5,10}$ получаем: $h_{5,10} = 100 \text{ мин}^{-1}$. Константы скоростей диссоциации комплексов $h_{5,10}$ и $h_{8,9}$ не зависят от концентрации кальция, предполагается, что $h_{5,10} = h_{8,9} = 100 \text{ мин}^{-1}$. Значения всех переменных: y_i ($i = 2, 5, 8, 9, 10$), z , w в начальный момент времени $t = 0$ равны 0. Для численного решения системы дифференциальных уравнений использовался пакет прикладных программ «Трах», (Левитин В.В., ИМПБ РАН, (г.Пушино, Московской области)).

Исследование кинетики активации тромбина в работе [3] проводили, регистрируя аминотетилкумарин (АМС) – флуоресцентный продукт расщепления тромбином синтетического олигопептидного субстрата BOC-Ala-Pro-Arg-AMC [21]. Измерения производились до момента достижения концентраций АМС уровня 32–40 мкМ. Этот момент совпадает с появлением первых нитей фибрина, т.е. с началом образования фибринового сгустка.

В модель введено дополнительное уравнение для концентрации АМС ($y_{\text{АМС}}$):

$$d(y_{\text{АМС}})/dt = K_{\text{АМС}}y_2, \quad (3)$$

где $K_{\text{АМС}} = 7,8 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$ – константа скорости расщепления субстрата [21].

Интегрирование системы дифференциальных уравнений проводилось до момента достижения переменной $y_{\text{АМС}}$ уровня 32,5 мкМ (если время интегрирования не указано отдельно).

Результаты. На рис.1 изображена кинетика переменных y_2 и y_9 для двух близких значений концентрации кальция. Видно, что активация фактора IX не зависит от концентрации кальция. Скорость этой реакции монотонно падает и значение y_9 достигает плато. Кинетика остальных переменных, входящих внутрь петель положительных обратных связей, качественно отличается от кинетики y_9 . При допороговой концентрации кальция (рис.1,а) для y_2 и остальных автокаталитических переменных $y_5, y_8, y_9, y_{10}, w, z$ наблюдается выход на стационарные значения концентраций. Эти значения малы (менее 0,1 нМ). При надпороговой концентрации кальция кинетика всех переменных системы кроме y_9 имеет почти экспоненциальный характер (рис.1,б). Взрывная кинетика образования тромбина, полученная в эксперименте [3] и в модели при надпороговой концентрации

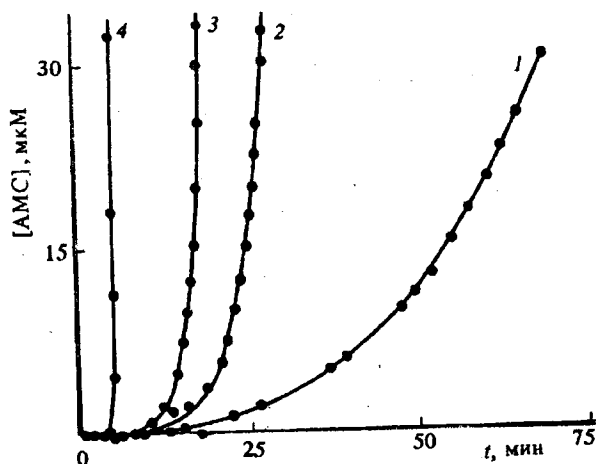


Рис.2. Экспериментальные данные по кинетике АМС и аппроксимирующие их функции. Номера кривых соответствуют экспериментальным данным при различных концентрациях кальция: 1 – 0,24 мМ, 2 – 0,26 мМ, 3 – 0,28 мМ, 4 – 1,44 мМ), сплошные линии – аппроксимирующие функции

кальция, достаточно хорошо аппроксимируется экспоненциальной зависимостью вида:

$$y_2(t) = A(e^{\alpha t} - 1), \quad (4)$$

$$y_{\text{АМС}}(t) = \frac{7,8A(e^{\alpha t} - 1)}{\alpha} - 7,8At. \quad (5)$$

На рис.2 приведены экспериментальные данные по кинетике АМС вместе с аппроксимирующими их функциями. Каждая кинетическая кривая описывается двумя числовыми характеристиками: показателем экспоненты – α и показателем предэкспоненты – A . На рис.3 символами изображена зависимость этих характеристик от концентрации для трех серий экспериментов. В этих экспериментах уровень активации соответствовал концентрации фактора X_{1a} равной 0,05–0,07 нМ. Аппроксимация экспериментальных данных экспонентой дала зависимости A и α от концентрации кальция. Эти же зависимости, полученные из модели варьировали до получения наилучшего согласия с экспериментом, изменяя параметры в уравнениях системы и значения P и r в функциях (1) и (2). Оптимизация показала неединственность решения поставленной задачи в рамках существующей информации. В результате были получены два набора значений параметров системы, которые приведены в таблице. $P = 0,75$, $r = 4$, $K_5 = 1,93$, $K_6 = 0,00016$ – для первого набора, для второго набора – $P = 3$, $r = 0,5$, $K_5 = 0,002$, $K_6 = 0,074$. Зависимости характеристик A и α для этих двух оптимальных наборов приведены на рис.3 вместе с экспериментальными данными.

На рис.4,а приведены зависимости пороговой концентрации кальция от уровня концентрации фактора X_{1a} (C), характеризующей уровень активации системы для обоих наборов параметров системы.

В свою очередь, пороговое значение активации будет зависеть от концентрации кальция. Зависимости пороговой концентрации фактора X_{1a} от концентрации кальция для обоих наборов параметров системы приведены на рис.4,б. Видно, что при насыщающих концентрациях кальция (более 2 мкМ) величина порога по активации системы составляет 0,00016 нМ фактора X_{1a} для первого набора параметров системы и 0,0019 нМ – для второго.

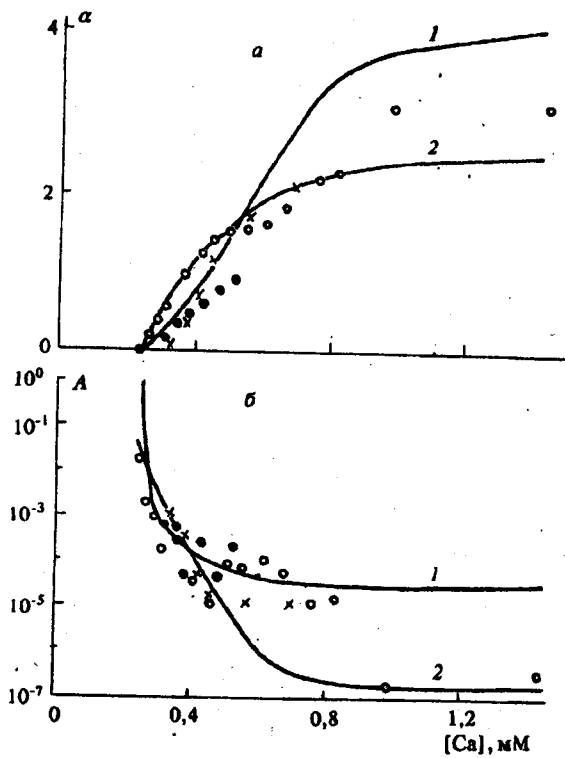


Рис.3. Зависимости величин показателей экспоненты α (а) и предэкспоненты A (б) от концентрации свободного кальция в системе. Символами изображены зависимости, полученные экспериментально (разные символы соответствуют разным образцам плазмы); сплошные линии – расчетные кривые для двух наборов параметров (кривая 1 – для первого набора, кривая 2 – для второго набора) (пояснения в тексте)

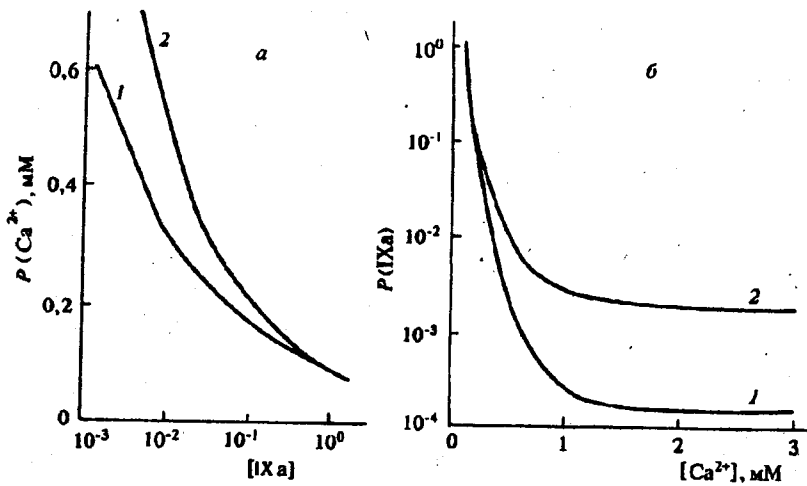


Рис.4. Зависимости пороговой концентрации ($P(\text{Ca}^{2+})$) кальция от уровня концентрации фактора XIa (нМ) для обоих наборов параметров системы (а): кривая 1 – для первого набора, кривая 2 – для второго набора. Зависимости пороговой концентрации фактора XIa ($P(\text{XIa})$) (нМ) от концентрации кальция для обоих наборов параметров системы (б): кривая 1 – для первого набора, кривая 2 – для второго набора

Обсуждение. Представленная математическая модель внутреннего пути свертывания крови основана на известной схеме каскада реакций с двумя положительными обратными связями с нулевыми начальными условиями. Система демонстрирует пороговое поведение при изменении концентрации кальция и величины активирующего воздействия. Пороговое поведение характеризуется наличием двух качественно различных режимов работы системы. При допороговых значениях этих параметров в системе устанавливаются очень низкие стационарные значения концентрации всех автокаталитических переменных, в том числе и тромбина. Это соответствует жидкому состоянию плазмы. При надпороговой активации концентрации факторов IIa и Xa и кофакторов Va и VIIIa почти экспоненциально растут во времени, что влечет за собой образование сгустка.

Величина порога в изучаемой системе обусловлена, в основном, соотношениями между константами активации кофакторов тромбина (силой обратных связей) и константами инактивации активных факторов.

Анализ литературных данных по кинетике отдельных реакций данной системы показал, что для реакций прямого каскада известны все кинетические константы, необходимые для построения модели. Относительно же величин кинетических констант реакций, образующих петли обратных связей в рассматриваемой системе, мало что известно. Многие работы посвящены качественным аспектам активации кофакторов и сборки комплексов, т.е. выяснению условий, необходимых для протекания этих реакций, однако нет достаточного количества экспериментов по прямым измерениям кинетических констант этих реакций. В частности, если для константы скорости сборки и диссоциации протромбиназы можно сделать косвенные оценки на основании экспериментальных данных [6,18], то относительно констант скорости сборки и диссоциации тиназы имеются лишь косвенные указания на сходство этих двух комплексов по ряду параметров [21]. Поэтому при рассмотрении математической модели мы предполагаем, что константы скоростей сборки и диссоциации обоих комплексов одинаковы. Для уточнения модели мы варьировали константы скорости активации кофакторов V и VIII тромбином, а также функцию зависимости скоростей сборки комплексов от концентрации кальция. Исходя из результатов экспериментов в очищенных системах [5-7], функция зависимости скоростей сборки комплексов от концентрации кальция варьировалась в классе сигмоидных функций. В результате было получено соответствие модели с экспериментальными данными по кинетике образования тромбина при запуске свертывания различными концентрациями кальция [3].

Следует отметить, что кинетические константы реакций каскада в первом и втором наборе параметров системы уравнений мало отличаются как друг от друга, так и от литературных данных (см. таблицу). Однако при поиске оптимальных наборов параметров мы получали две существенно различные пары констант K_5 и K_8 . Анализ системы уравнений показывает, что хорошее соответствие с экспериментальными данными по кинетике тромбина при различных концентрациях кальция получается только тогда, когда активация одного из кофакторов тромбином происходит с существенно более низкой скоростью, чем другого. В первом случае кофактор V активируется быстрее VIII, во втором - VIII быстрее V. При этом в первом случае концентрация фактора Xa растет существенно медленнее концентрации тромбина, а во втором - примерно с той же скоростью. В случае же когда кофакторы в модели активируются тромбином примерно с одинаковой скоростью, концентрация тромбина растет существенно быстрее, чем в эксперименте.

Для дальнейшего уточнения параметров и функций этой модели необходимы дополнительные экспериментальные данные по кинетике этой системы. В частности, изучение кинетики Xa и IIa в одинаковых условиях позволило бы

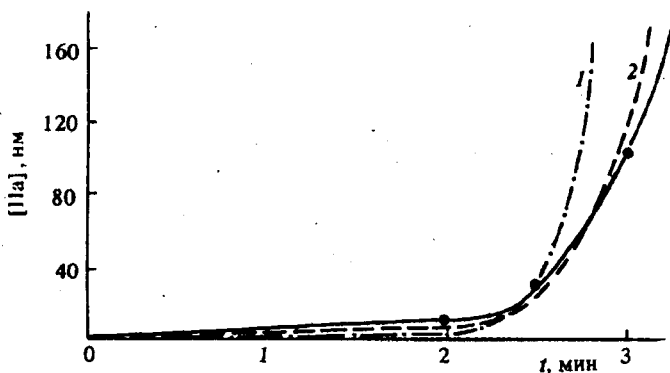


Рис.5. Кинетика образования тромбина при запуске внутреннего пути свертывания добавлением раствора каолина и раствора кальция насыщающей концентрации (кружками обозначена экспериментальная кривая; кривая 1 получена из модели при первом наборе констант, уровень активации - 0,3 пкМ фактора IXa; кривая 2 получена из модели при втором наборе констант, уровень активации - 10 пкМ фактора IXa)

установить, какая именно петля обратной связи является определяющей, и определить параметры K_5 и K_8 , характеризующие интенсивность этих петель.

Построенная модель описывает не только экспериментальные данные [3] по зависимости кинетики системы от концентрации кальция, но и находится в хорошем соответствии с экспериментальными данными по кинетике активации факторов IX и X [19].

Кроме того, модель описывает кинетику образования тромбина при запуске внутреннего пути свертывания добавлением раствора каолина и раствора кальция насыщающей концентрации (рис.5). При этом описание экспериментов проводится только для начального этапа свертывания, до образования сгустка. Это связано с тем, что в дальнейшие события вовлечены процессы истощения предшественников, инактивации кофакторов Va и VIIIa, активированные протеином C, которые не учитываются в нашей модели. В модели предполагается, что инактивация кофакторов в плазме происходит неспецифически, причем ее скорость одинакова и для свободных, и для связанных в комплексе форм кофакторов.

Другим предположением является отсутствие ограничений на скорости реакций, протекающих на фосфолипидной поверхности, связанных с ее нехваткой. Применительно к рассмотренным экспериментам [3,20] такое предположение обосновано, т.к. в обоих случаях в пробы добавлялись фосфолипидные везикулы.

Построенная математическая модель не только позволяет описать существующие экспериментальные данные по кинетике внутреннего пути свертывания, но и делает возможным прогнозирование ее поведения в различных условиях. Так например, гипотеза о наличии в данной системе порога по активирующему воздействию была рассмотрена в математических моделях Ханина и Семенова [1,2], в которых авторами был произведен качественный анализ поведения соответствующих систем дифференциальных уравнений. Однако на сегодняшний день остается открытым вопрос об экспериментальном определении величины этого порога, поскольку при нормальной концентрации кальция кровь *in vitro* всегда активирована выше порога. Предложенная математическая модель дает возможность оценить величину этого порога.

Из рассмотрения модели однозначно следует важный вывод. В норме эффективно управляет кинетикой процесса только одна из петель обратной связи. Мы полагаем, что экспериментальное исследование кинетики фактора X при активации может дать ответ, какая из петель играет доминирующую роль.

Авторы выражают благодарность Левитину В.В.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ханин М.А., Семенов В.В. // Биофизика. 1990. Т.35, вып.1. С.139.
2. Khanin M.A., Semenov V.V. // J. Theor. Biol. 1989. V.136. P.127.
3. Атауллаханов Ф.И., Волкова Р.И., Похилко А.В., Синауридзе Е.И. // Биофизика. 1994, №4, С.713.
4. Mann K.G., Nesheim M.E., Church W.K., Haley P., Krishnaswamy S. // Blood. 1990. V.76, N1. P.1.
5. Rosing J., Tans G., Govers-Riemslog J.W.P., Zwaal R.F.A., Hemker H.C. // J. Biol. Chem. 1980. V.255. P.274.
6. Nesheim M.E., Taswell J.B., Mann K.G. // J. Biol. Chem. 1979. V.254. P.10952.
7. Dieijen G.V., Tans G., Rosing J., Hemker H.C. // J. Biol. Chem. 1981. V.256, N7. P.3433.
8. Osternd B., Bouma B.N., Griffin J.H. // J. Biol. Chem. 1978. V.253, N17. P.5946.
9. Rosenberg J.S., McKenna P.W., Rosenberg R.D. // J. Biol. Chem. 1985. V.250, N23. P.8883.
10. Jesty J. // Analytical Biochem. 1986. V.152, N2. P.402.
11. Smith G.F. // The thrombin. / Ed. Machovich R. Boca Raton, CRC Press, 1984. V.1. P.55.
12. Pieters J., Lindhout T., Hemker H.C. // Blood. 1989. V.74, N3. P.1021.
13. Monkovic D.V., Tracy P.B. // Biochemistry. 1990. V.29. P.1118.
14. Hultin M.B., Nemerson Y. // Blood. 1978. V.52, N5. P.928.
15. Lollar P., Knutson G.J., Fass D.N. // Biochem. 1985. V.24. P.8056.
16. Neuenschwander P., Jesty J. // Blood. 1988. V.72, N5. P.1761.
17. Krishnaswamy S., Jones K.C., Mann K.G. // J. Biol. Chem. 1988. V.263. P.3823.
18. Krishnaswamy S. // J. Biol. Chem. 1990. V.265. P.3708.
19. McNeely T.B., Griffin M.J. // Blood. 1985. V.65, N5. P.1226.
20. Beguin S., Lindhout T., Hemker H.C. // Hemostasis. 1988. V.60. P.457.
21. Kawabata S., Muira T., Morita T. at all. // Eur. J. Biochem. 1988. V.172. P.17.

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Поступила в редакцию
25.04.1994

MATHEMATICAL MODEL OF THE BLOOD COAGULATION SYSTEM INTRINSIC PATHWAY

F.I.ATAULLAKHANOV, D.A.MOLCHANOVA, A.V.POKHILKO

Haematology Research Centre, Russian Acad. Med. Sci., Moscow

A mathematical model of the blood coagulation system intrinsic pathway is developed based on a reaction cascade scheme with two positive feedbacks. The model describes quantitatively well-known experimental data on blood plasma coagulation kinetics for various levels of activation and varying calcium concentrations. In the limit of experimental variety of the values of the rate for individual stages of coagulation cascade, obtained in [5-12], a good agreement with experimental data was shown for two discrete sets of the constants. The model relates unambiguously the threshold properties in coagulation activation by calcium with existence of the activation threshold. The model allows numerical estimates of the threshold activation values for various calcium concentrations. At calcium concentration of 0,2 mM, corresponding to normal calcium content in blood, the activation threshold is equal to 0,00016 nM and 0,0019 nM of Factor XIa for the first and the second sets of the system parameters, respectively.