

УДК 57.083

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ УЧАСТИИ КОНТАКТНОЙ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Шавлюгин Е.А., Ханин М.А.

*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН,
Москва, e-mail: eshavlyugin@gmail.com*

Система комплемента играет исключительно важную роль в защите организма от патогенных микроорганизмов, инфицированных и трансформированных клеток. Известны три пути активации системы комплемента: классический, альтернативный и лектиновый. Однако в результате биохимических исследований получены результаты, свидетельствующие о возможности активации системы комплемента ферментами (фактор Хагемана и калликреин), входящими в контактную систему свертывания крови. Целью работы является исследование четвертого пути активации системы комплемента с участием контактной системы. Исследование проведено методом математического моделирования. Особенностью работы является теоретическое определение неизвестных кинетических констант с помощью оптимизационного метода. Исследована чувствительность системы комплемента к изменению кинетических констант и концентраций ферментов.

Ключевые слова: система комплемента, фактор Хагемана, калликреин, математическая модель динамики активации, оптимизационная модель, теоретическое определение кинетических констант

MATHEMATICAL MODEL OF COMPLEMENT SYSTEM ACTIVATION WITH THE PARTICIPATION OF CONTACT SYSTEM OF BLOOD COAGULATION

Shavlyugin E.A., Khanin M.A.

*Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology,
Moscow, e-mail: eshavlyugin@gmail.com*

The complement system plays important role in immune defense against pathogen microorganisms, infected and transformed cells. Three pathways of complement system activation are known: classic, alternative and lectine. The results of biochemical research provide an evidence of possibility of fourth pathway of the complement system activation which is initiated by the contact system – the part of the intrinsic pathway of blood coagulation cascade. The purpose of this work is to study fourth pathway of complement system activation initiated by the contact system. A mathematical modeling method was used in this study. Theoretical method was used to evaluate values of unknown kinetic constants. Sensitivity of the complement system to variation of kinetic constants and substrates concentrations was also studied.

Keywords: complement system, Hageman factor, kallikrein, mathematical modeling, optimization model, theoretical evaluation of kinetic constants

Система комплемента является чрезвычайно важной частью иммунной системы. Ее физиологическая роль заключается в уничтожении патогенных микроорганизмов или трансформированных клеток путем индукции осмотического лизиса. Известны 3 механизма активации системы комплемента: классический, альтернативный и лектиновый пути. Однако имеются результаты биохимических исследований, свидетельствующие о том, что контактная система свертывания крови также может активировать систему комплемента. Было показано, что дважды активированный фактор Хагемана (фактор beta-XIIa) способен активировать комплемент C1 [1]. Кроме того, калликреин активирует комплементы C3 и C5 [1, 2]. С другой стороны, известно, что фактор Хагемана активируется на отрицательно заряженных поверхностях. К числу таких поверхностей относятся мембраны некоторых патогенных микроорганизмов. Таким образом, имеются основания высказать гипотезу, согласно которой контактная

система свертывания крови способна инициировать активацию системы комплемента, формируя четвертый путь активации этой системы.

В последние годы в научной литературе активно обсуждается вопрос о физиологической роли контактной подсистемы системы свертывания крови [3]. Было показано, что у мышей, нокаутированных по фактору XII, не наблюдаются геморрагии [10]. С другой стороны, у этих мышей не формируются патологические тромбы [4]. Таким образом, есть серьезные основания считать, что контактная система не вносит существенного вклада в формирование гемостатических тромбов. В поиске физиологического назначения контактной системы первое место занимает исследование эффективности этой системы как инициатора активации системы комплемента. Целью работы является исследование динамики активации системы комплемента, инициируемой контактной системой, являющейся частью внутреннего пути свертывания кро-

ви. Исследование проведено методом математического моделирования.

Взаимодействие этих систем осуществляется путем активации компонентов C1, C3 и C5 активированными факторами контактной системы (XIIa и калликреин). Первично происходит активация фактора XII на отрицательно заряженных мембранах патогенных микроорганизмов. Далее активируется прекалликреин с участием высокомолекулярного кининогена в качестве кофактора. Реакция активации прекалликреина является реципрокной, т.е. калликреин, формирующийся при активации прекалликреина, в свою очередь, способен активировать фактор Хагемана. Часть схемы, приведенной на рис. 1 и относящейся к системе комплемента, аналогична схеме системы, приведенной в работе [6]. Система комплемента представляет собой каскад ферментативных реакций, дополненный реакциями второго порядка. В итоге активации системы комплемента формируется мембрано-атакующий комплекс. Терми-

нальной структурой мембрано-атакующего комплекса является «кольцо», состоящее из компонентов C9. Мембрано-атакующий комплекс обладает способностью создавать поры в клеточной мембране. Когда число пор достигает некоторого критического значения, клетка-мишень погибает в результате осмотического лизиса.

Материалы и методы исследования

Основным методом исследования, примененным в предлагаемой работе, является математическое моделирование динамики сложных биохимических систем.

Описание математической модели

В приложении приведена математическая модель динамики активации системы комплемента с учетом иницилирующей роли контактной системы. Математическая модель представляет собой систему обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений первого порядка. В модели учтены ферментативные реакции, реакции второго порядка (формирование комплексов, ингибирование), а также конкуренция субстратов за фермент. В табл. 1 приведены кинетические константы биохимических реакций системы комплемента.

Таблица 1

Величины кинетических констант

Биохимическая реакция	Величина кинетической константы
1	2
Константа формирования комплекса C4b2	2,5 $\mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C4b2	2 мин^{-1}
Константа диссоциации комплекса C4b2a	0,35 мин^{-1}
Константа формирования комплекса C4b2a3b	96 $\mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C4b2a3b	0,28 мин^{-1}
Константа формирования комплекса C5b6	3,6 $\mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C5b6	0 мин^{-1}
Константа формирования комплекса C5b67	44 $\mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C5b67	0 мин^{-1}
Константа формирования комплекса C5b678	66 $\mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C5b678	0 мин^{-1}
Константа формирования комплекса C5b6789	170 $\mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C5b6789	0 мин^{-1}
Константа диссоциации комплекса C3bBb	0,46 мин^{-1}
Константа гидролиза C3	0,28 мин^{-1}
Константа диссоциации комплекса C3bBbP	10 ⁻⁴ мин^{-1}
Константа диссоциации комплекса C3bP	0,028 мин^{-1}
Константа диссоциации комплекса C3(H ₂ O)Vb	0,03 мин^{-1}
Константа формирования комплекса C3bV	0,54 мин^{-1}
Константа диссоциации комплекса C3bV	11 $\mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа формирования комплекса C3bP	0,2 мин^{-1}
Константа формирования комплекса C3bBb3b	180 $\mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации C5b	210 $\mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа скорости реакции активации комплемента C4 комплексом AgAbC1est	3,6 $\mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа Михаэлиса реакции активации комплемента C4 комплексом AgAbC1est	9,6 мин^{-1}
Константа скорости реакции активации комплекса C4b2 комплексом AbAbC1est	4,1 · 10 ³ мин^{-1}
Константа Михаэлиса реакции активации комплекса C4b2 комплексом AbAbC1est	7,2–12 μM

1	2
Константа скорости реакции активации комплемента C5 классической C5 конвертазой	0,66–1,86 мин ⁻¹
Константа Михаэлиса реакции активации комплемента C5 классической C5 конвертазой	0,001–0,015 μМ
Константа скорости реакции инактивации комплекса C3bH фактором I	5,8 мин ⁻¹
Константа Михаэлиса реакции инактивации комплекса C3bH фактором I	0,9 μМ
Константа скорости реакции активации комплекса C3bV ферментативным фактором D	210 мин ⁻¹
Константа Михаэлиса реакции активации комплекса C3bV ферментативным фактором D	1,8 μМ
Константа скорости реакции инактивации комплекса C4b-C4bp фактором I	5,8 мин ⁻¹
Константа Михаэлиса инактивации комплекса C4b-C4bp фактором I	0,9 μМ
Константа скорости реакции автоактивации фактора Хагемана на декстран-сульфате	130 мин ⁻¹
Константа Михаэлиса реакции автоактивации фактора Хагемана на декстран-сульфате	0,19 μМ
Константа скорости реакции активации прекалликреина фактором XIIa	6,0 μМ ⁻¹ мин ⁻¹
Константа Михаэлиса реакции активации прекалликреина фактором XIIa	1,0 мин ⁻¹
Константа ингибирования фактора XIIa C1 ингибитором	1 мин ⁻¹
Константа ингибирования калликреина C1 ингибитором	2,4 μМ
Константа ингибирования активированного фактора Хагемана Антитромбином-III	6 мин ⁻¹
Константа ингибирования калликреина Антитромбином-III	11 μМ
Константа ингибирования фактора XIIaα2-антиплазмином	1,08 мин ⁻¹
Константа скорости активации комплемента C1 дважды активированным фактором Хагемана	8,4 мин ⁻¹ μМ ⁻¹
Константа скорости активации комплемента C3 калликреином	7,5 мин ⁻¹ μМ ⁻¹
Константа скорости активации комплемента C5 калликреином	95 мин ⁻¹ μМ ⁻¹

Источниками информации о численных значениях кинетических констант являются результаты биохимических исследований, а также величины, полученные с помощью оптимизационного метода в работе [6]. Неизвестными являются следующие кинетические константы: $k_{catC1}^{\beta XIIa}$, $K_{mC1}^{\beta XIIa}$, k_{catC3}^K , K_{mC3}^K , k_{catC5}^K , K_{mC5}^K . В табл. 2 приведены концентрации проферментов контактной системы и системы комплемента в начальном (т.е. фоновом) состоянии.

Таблица 2
Концентрации проферментов

Название субстрата	Концентрация	Молекулярный вес
Фактор комплемента C1	0,29	620
Фактор комплемента C2	0,2	102
Фактор комплемента C3	7	185
Фактор комплемента C4	2,9	205
Фактор комплемента C5	0,37	190
Фактор комплемента C6	0,54	120
Фактор комплемента C7	0,50	110
Фактор комплемента C8	0,36	152
Фактор комплемента C9	0,90	69
Фактор В	2,1	93
Фактор D	0,8	24
Фактор I	0,4	88
Фактор H	3,2	155
C4bp	0,53	467
Кластерин	0,87	80
Пропердин	0,42	53
C1 ингибитор	1,7	104
Фактор Хагемана	0,37	76
Прекалликреин	0,59	88
Антитромбин-III	3,4	60

Таким образом, для конкретизации модели оканчивается необходимым определением указанных неизвестных констант с помощью оптимизационного (теоретического) метода.

Оптимизационный метод определения численных значений неизвестных кинетических констант

В работах [5–6] был предложен метод определения неизвестных величин кинетических констант биохимических реакций, основанный на критерии минимального потребления белков биохимической системы. В рассматриваемом случае критерий оптимальности имеет вид

$$S = \sum_{i=1}^N \mu_i [C_i] \rightarrow \min. \quad (1)$$

В работе принята гипотеза, согласно которой кинетические константы системы комплемента определяются решением обратной оптимизационной задачи для классического и альтернативного путей системы комплемента, т.е. при активации комплемента комплексом антиген-антитело. Эта гипотеза обосновывает возможность использования при решении рассматриваемой задачи величин кинетических констант, определенных в работе [6]. Таким образом, должны быть определены только кинетические константы биохимических реакций, входящих в систему комплемента ($k_{catC1}^{\beta XIIa}$, $K_{mC1}^{\beta XIIa}$, k_{catC3}^K , K_{mC3}^K , k_{catC5}^K , K_{mC5}^K), а также кинетические константы биохимических реакций активации ключевых белков системы комплемента ферментами контактной системы. В число неизвестных констант не входит кинетическая константа автоактивации фактора Хагемана. Эта константа варьировалась вблизи известной величины, полученной в биохимических исследованиях, в которых инициатором автоактивации являлась поверхность декстран-сульфата. В табл. 1 приведены величины кинетических констант автоактивации фактора Хагемана, полученные различными авторами.

Таким образом, при решении обратной оптимизационной задачи необходимо определить 5 кинетических констант на основе условия совпадения эмпирических и оптимальных (теоретических) величин двух концентраций. Другими словами, система уравнений, решение которых определит кинетические константы, является недоопределенной. В связи с этим для решения задачи был применен метод наименьших квадратов Гаусса, т.е. было использовано дополнительное условие: сумма квадратов отклонений $\rightarrow \min$.

При поиске условного экстремума были использованы следующие ограничения:

(i) условие выполнения биохимической системой ее физиологического назначения;

(ii) устойчивость начального (фонового) состояния системы.

Физиологическое назначение системы комплемента заключается в уничтожении клеток-мишеней за достаточно короткий промежуток времени с тем, чтобы скорость уничтожения существенно превышала скорость размножения популяции клеток-мишеней. Для случая *borreliaburgdorferi* [8, 9] время, за которое уничтожается популяция в неразведенной сыворотке крови, было равно 2,3 мин. Эта величина получена путем пересчета экспериментальных данных, соответствующих действию сыворотки крови, разведенной в 5 раз.

Для рассматриваемой задачи уравнения Лагранжа имеют вид:

$$\begin{aligned} \varphi(C, K, t_{cr}^0) &= 0; \\ \frac{\partial S}{\partial C_i} + \lambda \frac{\partial \varphi}{\partial C_i} &= 0, \end{aligned} \quad (2)$$

где $\varphi(C, K, t_{cr}^0) = t_{cr}^{MAC}(C, K) - t_{cr}^0$;

$t_{cr}^{MAC}(C, K)$ – зависимость времени достижения критической концентрации мембрано-атакующих комплексов от векторов концентраций (C) и кинетических констант (K). Функция $t_{cr}^{MAC}(C, K)$ определяется решением системы обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка, приведенных в Appendix B;

t_{cr}^0 – время, за которое СК уничтожает популяцию патогенных микроорганизмов, определенное экспериментальными методами. В рассматриваемой задаче были использованы результаты исследований бактерицидного эффекта СК на популяции *borreliaburgdorferi* [9]. В цитированной работе исследование проводилось на разведенной сыворотке крови, которая использовалась как источник белков системы комплемента и антител, направленных против антигенов *borreliaburgdorferi*. Затем математическая модель, представленная в Appendix 1, позволила определить время уничтожения популяции под действием неразведенной сыворотки; λ – множитель Лагранжа; C – вектор концентраций проферментов (XII, PK, C5);

K – вектор кинетических констант биохимических реакций активации ключевых белков системы комплемента активированными факторами контактной системы (калликреином и фактором Хагемана).

В предлагаемом исследовании оптимизационный метод был применен для определения неизвестных кинетических констант. Для формулировки первого ограничения были использованы результаты исследования действия системы комплемента на популяцию боррелиябургсдорфери (возбудитель болезни Лайма). Константы, определенные с помощью оптимизационного метода, приведены в табл. 1.

Результаты исследования и их обсуждение

Влияние кинетической константы автоактивации фактора Хагемана на мембране клетки-мишени на формирование мембрано-атакующих комплексов

Представляется очевидным, что константа активации фактора Хагемана на мембранах патогенных микроорганизмов может изменяться в широких пределах в зависимости от особенностей популяций микроорганизмов. На рис. 1 представлена зависимость концентрации мембрано-атакующих комплексов от константы автоактивации фактора Хагемана.

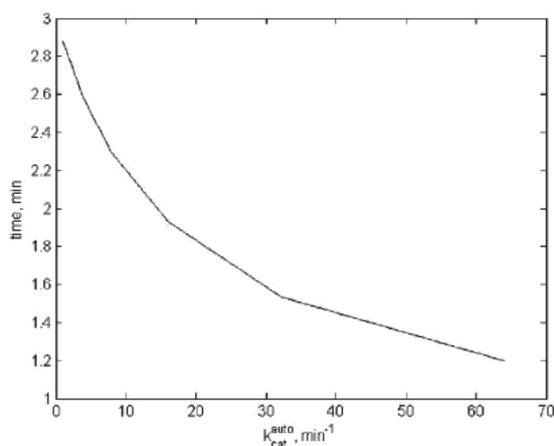


Рис. 1. Зависимость времени достижения критического числа мембрано-атакующих комплексов от константы автоактивации фактора Хагемана

Как видно из рис. 1, при увеличении кинетической константы автоактивации фактора XII в 60 раз время достижения критического числа МАКов уменьшается в 3 раза. Малая чувствительность к изменению кинетических констант и концентраций проферментов является общим свойством биохимических систем организма. Приведенные данные свидетельствуют о том, что в рассмотренных пределах изменения кинетической константы активации фактора Хагемана находятся возможные

реальные величины этой константы для случая активации фактора XII на отрицательно заряженных мембранах различных популяций патогенных микроорганизмов. При константе скорости автоактивации фактора Хагемана порядка 10 min^{-1} достигается реальное время порядка 2–3 мин [9].

Влияние изменения концентраций прекалликреина, C1inh, фактора Хагемана и C5 на время достижения критического числа мембрано-атакующих комплексов

Рис. 2–5 иллюстрируют чувствительность основной физиологической функции системы комплемента к дефицитам проферментов контактной системы и белков C3 и C5, входящих в систему комплемента.

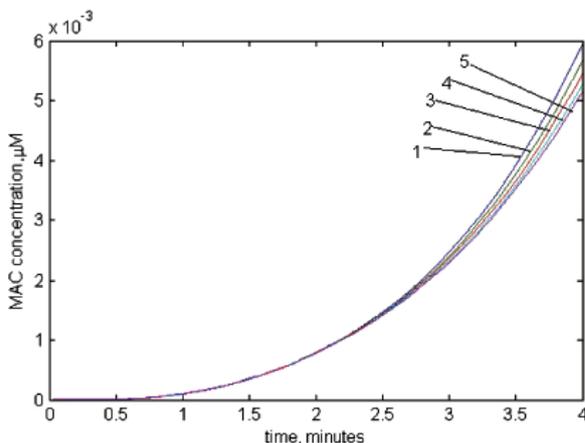


Рис. 2. Зависимость концентрации мембрано-атакующих комплексов от времени. Кривые 1–5 относятся к относительным концентрациям фактора C3, равным 1,0; 0,8; 0,6; 0,4; 0,2 соответственно

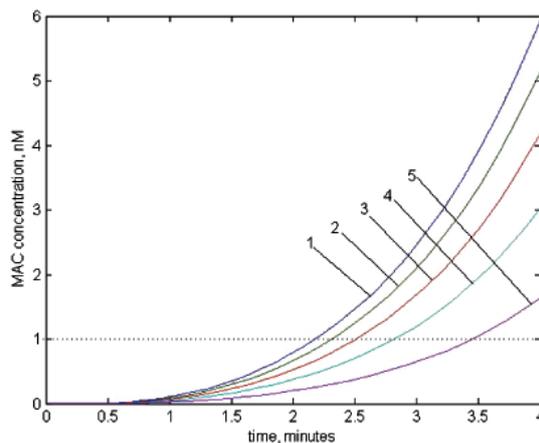


Рис. 3. Зависимость концентрации мембрано-атакующих комплексов от времени. Кривые 1–5 относятся к относительным концентрациям фактора C5, равным 1,0; 0,8; 0,6; 0,4; 0,2 соответственно

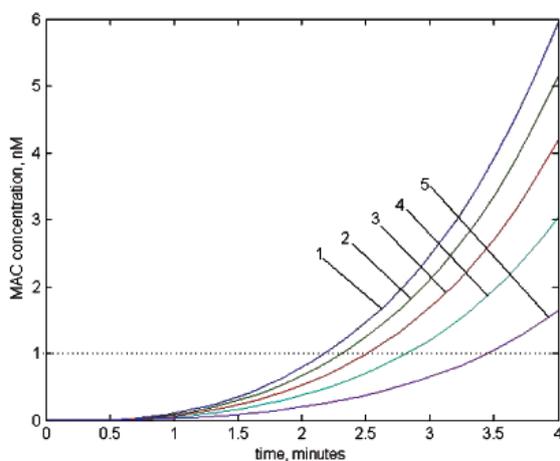


Рис. 4. Зависимость концентрации мембрано-атакующих комплексов от времени. Кривые 1–5 относятся к относительным концентрациям фактора XII, равным 1,0; 0,8; 0,6; 0,4; 0,2 соответственно

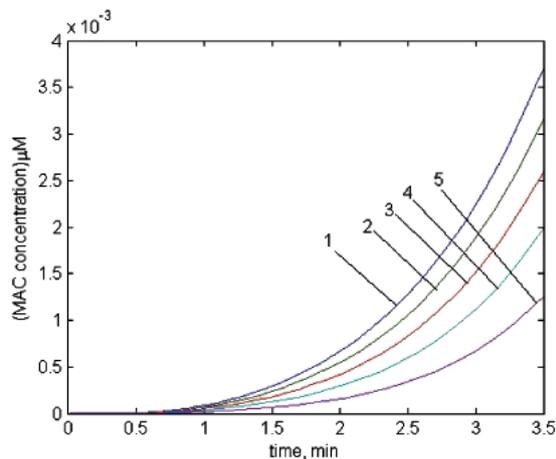


Рис. 5. Зависимость концентрации мембрано-атакующих комплексов от времени. Кривые 1–5 относятся к относительным концентрациям калликреина, равным 1,0; 0,8; 0,6; 0,4; 0,2 соответственно

Для проферментов: фактора C5, прекалликреина и фактора Хагемана чувствительность к дефициту оказывается сравнительно небольшой. При уменьшении концентрации профермента в 5 раз время ($t_{кр}$), необходимое для достижения критического числа МАК, возрастает от 2,3 до 3,5 мин (на 30–40% в зависимости от профермента). Исключение составляет компле-

мент C3, для которого t в тех же условиях возрастает менее чем на 1%.

Заключение

Биохимические системы организма должны обладать высокой надежностью. В ходе эволюции возникли различные способы обеспечения надежности биохимических систем:

(i) обеспечение слабой чувствительности биохимических систем к дефициту концентраций субстратов, а также к изменению величин кинетических констант;

(ii) включение в схему биохимической системы нескольких параллельных ветвей;

(iii) наличие нескольких альтернативных механизмов активации системы.

Поскольку бактерицидная функция иммунной системы чрезвычайно существенна с точки зрения выживания популяции, представляется естественным наличие нескольких параллельных путей активации системы комплемента. Предлагаемая работа подтверждает возможность функционирования четвертого пути активации системы комплемента (помимо классического, альтернативного и лектинового) – контактного пути, инициируемого автоактивацией фактора Хагемана на отрицательно заряженных мембранах патогенных микроорганизмов.

Известны три биохимические реакции активации системы комплемента ферментами, входящими в состав контактной системы свертывания крови [1, 2]. В работе [3] приведен обзор результатов, полученных в этой области. Именно, было установлено, что два фермента, участвующих в контактной системе – фактор Хагемана и калликреин, – способны активировать белки системы комплемента – C1, C3 и C5, которые являются ключевыми участниками каскада ферментативных реакций, образующего систему комплемента. Представля-

ется интересным исследование активации системы комплемента контактной системой свертывания крови при наличии в плазме крови патогенных микроорганизмов с отрицательно заряженными мембранами. Поскольку численное значение константы скорости автоактивации фактора Хагемана на мембранах бактерий неизвестно, в предлагаемой работе эта величина варьирована вблизи значения, измеренного на декстран-сульфате. Установлено, что при величинах констант активации C1, C3, C5 ферментами контактной системы, определенных с помощью оптимизационной модели, четвертый путь активации комплемента играет сопоставимую роль с другими путями активации (классическим и альтернативным).

Контактная система может активироваться при контакте фактора Хагемана и коллагена. Таким образом, при активации внешнего пути коагуляции активируется также и внутренний путь, что приведет и к активации системы комплемента. Это взаимодействие систем коагуляции и комплемента представляется физиологически оправданным, т.к. при повреждении сосуда может возникнуть потребность в иммунной защите от проникших в рану патогенных бактерий.

Система уравнений динамики активации системы комплемента при инициации контактной системой

Модель контактной системы:

$$\begin{aligned} \frac{\partial[PK]}{\partial t} &= -k_{cat_aXIIa_PK} \cdot \frac{[\alpha XIIa][PK]}{K_{m_aXIIa_PK} + [PK]}; \\ \frac{\partial[K]}{\partial t} &= k_{cat_aXIIa_PK} \cdot \frac{[\alpha XIIa][PK]}{K_{m_aXIIa_PK} + [PK]}; \\ \frac{\partial[XII]}{\partial t} &= -k_{cat_K_XII} \cdot \frac{[K][XII]}{K_{m_K_XII} + [XII]} - k_{cat_aXIIa_XII} \cdot \frac{[\alpha XIIa][XII]}{K_{m_aXIIa_XII} + [XII]}; \\ \frac{\partial[XII]}{\partial t} &= -k_{cat_K_XII} \cdot \frac{[K][XII]}{K_{m_K_XII} + [XII]} - k_{cat_aXIIa_XII} \cdot \frac{[\alpha XIIa][XII]}{K_{m_aXIIa_XII} + [XII]}; \\ \frac{\partial[\alpha XIIa]}{\partial t} &= k_{cat_K_XII} \cdot \frac{[K][XII]}{K_{m_K_XII} + [XII]} + k_{cat_aXIIa_XII} \cdot \frac{[\alpha XIIa][XII]}{K_{m_aXIIa_XII} + [XII]} - \\ &\quad - k_{cat_K_aXIIa} \cdot \frac{[\alpha XIIa][K]}{K_{m_K_aXIIa} + [\alpha XIIa]}; \\ \frac{\partial[\beta XIIa]}{\partial t} &= k_{cat_K_aXIIa} \cdot \frac{[\alpha XIIa][K]}{K_{m_K_aXIIa} + [\alpha XIIa]}. \end{aligned}$$

Уравнения динамики активации белков системы комплемента C1, C3, C5.

$$\frac{\partial[C1]}{\partial t} = -k_{cat_bXIIa_C1} \cdot \frac{[C1][\beta XIIa]}{K_{m_bXIIa_C1} + [C1]};$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial[C1est]}{\partial t} &= k_{cat_ \beta XIIIa_ C1} \cdot \frac{[C1][\beta XIIIa]}{K_{m_ \beta XIIIa_ C1} + [C1]} - K_{C1estC1inh}^+ [C1est][C1inh]; \\ \frac{\partial[C3]}{\partial t} &= -k_{cat_ K_ C3} \frac{[K][C3]}{K_{m_ K_ C3} + [C3]} - k_{cat_ C3bBb_ C3} \frac{[C3]([C3bBb] + [C3bBbP])}{K_{m_ C3bBb} + [C3]} - \\ &\quad - k_{cat_ C4b2a_ C3} \frac{[C4b2a][C3]}{K_{m_ C4b2a_ C3} + [C3]}; \\ \frac{\partial[C3b]}{\partial t} &= k_{cat_ K_ C3b} \frac{[K][C3]}{K_{m_ K_ C3b} + [C3]} + k_{cat_ C3bBb_ C3} \frac{[C3]([C3bBb] + [C3bBbP])}{K_{m_ C3bBb} + [C3]} + \\ &\quad + k_{cat_ C4b2a_ C3} \frac{[C4b2a][C3]}{K_{m_ C4b2a_ C3} + [C3]} - K_{C3bP}^+ [C3b][P] + K_{C3bP}^- [C3bP] - \\ &\quad - K_{C3bH}^+ [H][C3b] + K_{C3bH}^- [C3bH] - K_{C3bB}^+ [C3b][B] + K_{C3bB}^- [C3bB] - \\ &\quad - K_{C4b2a3b}^+ \cdot [C4b2a][C3b] + K_{C4b2a3b}^- [C4b2a3b] - K_{C3bBb3b}^+ [C3b]([C3bBbP] + \\ &\quad + [C3bBb]) - K_{C3bBb3bP}^- ([C3bBb3bP] + [C3bBb3b]); \\ \frac{\partial[C5]}{\partial t} &= -k_{cat_ C3bBb3bP_ C5} \cdot \frac{[C3bBb3bP][C5]}{K_{m_ C3bBb3bP_ C5} + [C5]} - k_{cat_ C3bBb3b_ C5} \cdot \frac{[C3bBb3b][C5]}{K_{m_ C3bBb3b_ C5} + [C5]} - \\ &\quad - k_{cat_ C4b2a3b_ C5} \cdot \frac{[C4b2a3b][C5]}{K_{m_ C4b2a3b_ C5} + [C5]} - k_{cat_ K_ C5} \cdot \frac{[K][C5]}{K_{m_ K_ C5} + [C5]}; \\ \frac{\partial[C5b]}{\partial t} &= k_{cat_ C3bBb3bP_ C5} \cdot \frac{[C3bBb3bP][C5]}{K_{m_ C3bBb3bP_ C5} + [C5]} + k_{cat_ C3bBb3b_ C5} \cdot \frac{[C3bBb3b][C5]}{K_{m_ C3bBb3b_ C5} + [C5]} + \\ &\quad + k_{cat_ C4b2a3b_ C5} \cdot \frac{[C4b2a3b][C5]}{K_{m_ C4b2a3b_ C5} + [C5]} + k_{cat_ K_ C5} \cdot \frac{[K][C5]}{K_{m_ K_ C5} + [C5]} - K_{C5b6}^+ [C5b][C6] + K_{C5b6}^- [C6]. \end{aligned}$$

Список литературы

1. Ghebrehiwet B., Silverberg M., Kaplan A.P. Activation of the classic pathway of complement by Hageman factor fragment // *J. Exp. Med.* – 1981. – №153. – P. 665–676.
2. DiScipio R.G. The activation of the alternative pathway C3 convertase by human plasma kallikrein // *Immunology.* – 1982. – №45. – P. 587–595.
3. Schmaier A.H. The elusive physiologic role of Factor XII // *J. Clin. Invest.* – 2008 Sep. – №118(9). – P. 3006–3009.
4. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII // T. Renne, et al. // *J. Exp. Med.* – 2005. – №202. – P. 271–281.
5. Tyurin K.V., Khanin M.A. Optimality principle and determination of kinetic constants for biochemical reactions // *Math. Med. Biol.* – 22 (2005). – №1. – P. 217–229.
6. Korotaevskiy A.A., Hanin L.G., Khanin M.A. Non-linear dynamics of the complement system activation // *Math. Biosci.* – 222 (2009). – №127. – P. 3197–3205.
7. Silverberg M., Kaplan A.P. Enzymatic activities of activated and zymogen forms of human Hageman factor (factor XII) // *Blood.* – 1982 Jul. – №60(1). – P. 64–70.

8. Complement-mediated serum sensitivity among spirochetes that cause Lyme disease–Infect / A.P. van Dam, A. Oei, R. Jaspars, C. Fijen, B. Wilske, L. Spanjaard, J. Dankert // *Immun.* – 65 (1997). – №228. – P. 101–108

9. Kochi S.K., Johnson R.C. Role of immunoglobulin G in killing of *Borrelia burgdorferi* by the classical complement pathway // *Infect. Immun.* – 56 (1988). – P. 249–255.

10. Renné T., Nieswandt B., Gailani D. The intrinsic pathway of coagulation is essential for thrombus stability in mice // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2006 Mar-Apr. – №36(2). – P. 148–51.

Рецензенты:

Домницкая Т.М., д.м.н., профессор кафедры функциональной диагностики ФПК МР РУДН, г. Москва;

Якобовский М.В., д.ф.-м.н., зав. сектором Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.