

УДК: 51-76

## Теоретический анализ сигнального пути, активируемого эпидермальным фактором роста в клетках печени, в контроле и под действием алкоголя

Маркевич Н.И.<sup>1,2\*</sup>, Моехрен Г.<sup>1</sup>, Хоек Я.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Университет Томаса Джефферсона, Филадельфия, 19107, США

<sup>2</sup>Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Московская область, 142290, Россия

**Аннотация.** Математическая модель, состоящая из 186 обыкновенных дифференциальных уравнений, была применена для объяснения экспериментальных данных по автофосфорилированию EGF-рецепторов в контроле и после длительного действия этанола. Процедура компьютерного фиттинга была использована для подгонки результатов математической модели к экспериментальным данным, при этом использовались различные гипотезы о сайтах, чувствительных к этанолу. Показано, что модель количественно объясняет экспериментальные данные при предположении о том, что длительное употребление этанола вызывает уменьшение активной фракции EGF-рецепторов в плазматической мембране и приводит к уменьшению скорости димеризации рецепторов. Кроме того, была использована дополнительная гипотеза о том, что этанол вызывает уменьшение активности тирозинных фосфатаз, дефосфорилирующих EGF-рецептор, за счет уменьшения их концентрации и каталитических констант.

**Ключевые слова:** эпидермальный фактор роста, сигнализация, этанол, математическая модель.

### ВВЕДЕНИЕ

Хроническое употребление алкоголя нарушает сигнальные пути, активируемые факторами роста, и замедляет регенерацию печени за счет нарушения баланса между гибелью клеток и их ростом и пролиферацией [1]. Одним из критических медиаторов, регулирующих рост и восстановление гепатоцитов через активацию синтеза ДНК, являются рецепторы эпидермального фактора роста (epidermal growth factor (EGF) receptor (EGFR)) [2]. Стимуляция рецепторов EGFR факторами роста EGF вызывает димеризацию рецептора, его автофосфорилирование и активацию, что приводит к активации целой сети различных сигнальных путей, которые управляют процессами митогенеза и выживания [3]. По крайней мере, три важных сигнальных пути активируются EGF рецепторами в гепатоцитах (рис. 1), каждый из которых может потенциально изменяться при хроническом употреблении алкоголя, приводя к ингибированию синтеза ДНК.

Первый, канонический митогенный EGFR сигнальный путь опосредуется протеинами Shc, Grb2 и Sos и включает следующие важные процессы. Фактор обмена гуанинового нуклеотида Sos встраивается в плазматическую мембрану, связываясь с активированным

---

\*markevich.nick@gmail.com

рецептором EGFR через адапторный протеин Grb2 и комплекс Grb2 с тирозин фосфорилированным Shc (Shc-Grb2 комплекс). Мембранно связанный SOS активирует онкогенный Ras протеин, индуцируя переход Ras из неактивного GDP-связанного состояния (RasGDP) в GTP-связанную форму (RasGTP). Активированный Ras, RasGTP, затем инициирует активацию каскада митоген-активируемых протеинкиназ, Raf, Mek and Erk. Параллельно активации митогенного сигнального пути, EGFR инициирует деактивацию Ras сигнала, опосредованную протеином RasGAP, который активирует GTPase. Активированный EGFR связывает RasGAP, рекрутируя его в плазматическую мембрану. Мембранно-связанный RasGAP инициирует переход Ras протеина из активной формы RasGTP в неактивную RasGDP. Все реакции этого сигнального пути хорошо установлены и были интенсивно изучены (для обзора см. [3, 4]). В дополнение к этому, недавно было показано участие фосфатидной кислоты в EGFR сигнализации. Активированный EGFR инициирует генерацию фосфатидной кислоты (PA) в плазматической мембране, которая может обеспечивать связывающие сайты для Sos [5] и Raf [6]. Встраивание Sos и Raf в плазматическую мембрану приводит к дополнительной активации MAPK каскада.

Второй сигнальный путь, активируемый EGF опосредуется фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K). В этом сигнальном пути адапторный протеин Gab1(Grb2-associated binder) связывается с активированным EGFR через Grb2 и рекрутируется в плазматическую мембрану. Это приводит к тирозиновому фосфорилированию Gab1 и связыванию PI3K, которая также рекрутируется в плазматическую мембрану и активируется. Активированная PI3K инициирует генерацию фосфатидилинозитол-3-фосфата (PIP3), который может связывать и активировать различные сигнальные протеины, включая Akt, которая повышает выживающие сигналы. Кроме того, PIP3 может связывать Gab1, приводя к дополнительному рекрутированию Gab1 в плазматическую мембрану, дальнейшей активации PI3K и большей генерации PIP3, приводя к созданию положительной обратной связи в PI3K сигнальном пути [7].

Третий EGF-активируемый сигнальный путь опосредуется фосфолипазой C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ) и включает прямое связывание PLC $\gamma$  с активированным EGF рецептором с последующим мульти-сайт тирозиновым фосфорилированием и активацией PLC $\gamma$  рецепторной киназой, приводя к формации вторичного мессенджеров IP3 и диацилглицерола (DAG), которые опосредуют активацию Ca<sup>2+</sup> и PKC сигнализацию.

Хроническое употребление алкоголя нарушает EGF-активируемые сигнальные пути в гепатоцитах на различном уровне, включая автофосфорилирование EGF рецептора [8, 9], с последующим ингибированием нижеследующих процессов. В предыдущих исследованиях в нашей лаборатории, мы наблюдали, что различные ветви EGFR сигнального пути, контролируемые Shc/Grb2/Sos и PLC $\gamma$  показывают заметно различную чувствительность к дозам EGF и этанола, сильную для PLC $\gamma$  и слабую для Shc [9]. Более того, тирозиновое фосфорилирование Shc и PLC $\gamma$  показывали различную доза-зависимость для EGF [9]. Фосфорилирование Shc было эффективным при низких концентрациях EGF, в то время как фосфорилирование PLC $\gamma$  показывало высокую чувствительность в доза-зависимости. Эти свойства типичны для нелинейных систем с положительными и отрицательными обратными связями, которые трудно анализировать, основываясь только на экспериментальном изучении. Для понимания регуляторных свойств сигнальных путей требуется дополнительный подход с использованием методов компьютерной системной биологии, для которых отправной точкой является математическая модель EGFR сигнального пути. В последние годы, начиная с нашего начального изучения EGFR пути в гепатоцитах [10], многочисленные модельные исследования были посвящены анализу

регуляции EGFR-активируемой сигнализации во времени и пространстве на молекулярном и системном уровнях (см. обзор [11]). Эти исследования обеспечивают базу для интенсивного количественного анализа молекулярных механизмов, лежащих в основе чувствительности EGFR сигнальной машины к хроническому употреблению алкоголя. В данной работе мы, основываясь на наших предыдущих компьютерных исследованиях EGF-индуцируемых сигнальных ответов в гепатоцитах крыс [10, 12–15], используем комбинационное экспериментальное и теоретическое исследование, чтобы охарактеризовать изменения в EGFR-активируемой сигнализации крыс после долгого нахождения на алкогольной диете.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Экспериментальная основа теоретических исследований

Для оценки параметров математической модели были использованы экспериментальные данные, полученные в нашей лаборатории ранее [9], и еще не опубликованные данные текущих исследований. Эксперименты проводились на изолированных гепатоцитах, выделенных из контрольных крыс и крыс, находящихся на жидкой диете с повышенным содержанием этанола в течение 8 недель (детали изложены в работе [9]). Гепатоциты стимулировались различными дозами EGF (1 and 20 nmol/L) в течение 600 сек. Тирозинное фосфорилирование EGF рецептора и других изучаемых сигнальных протеинов анализировалось с помощью метода Вестерн блот (Western blotting).

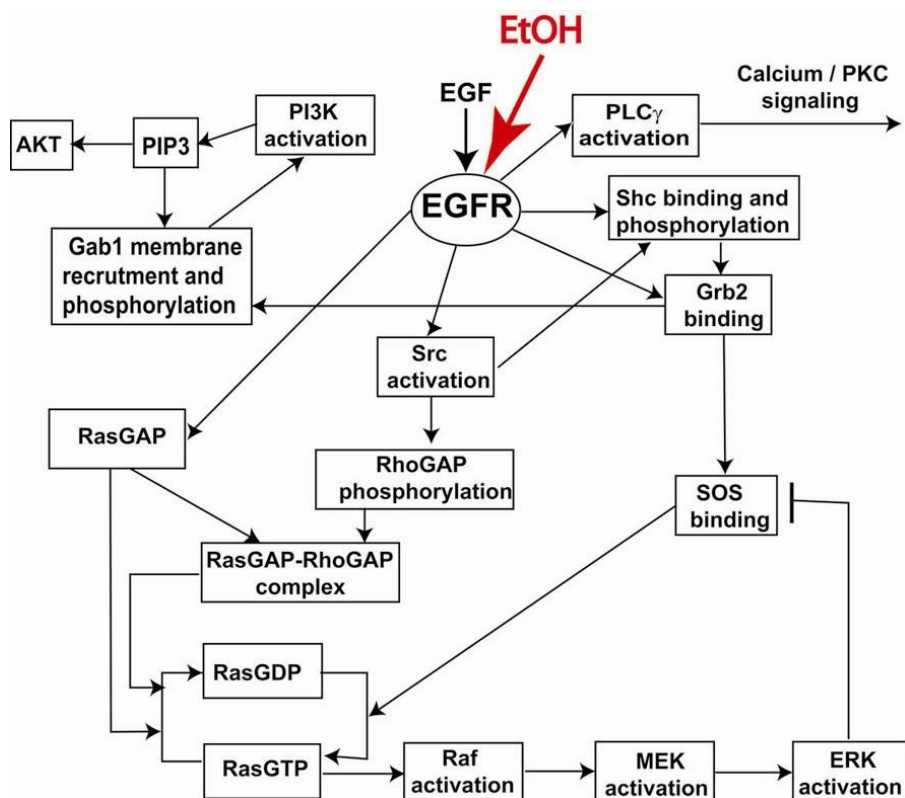
### Разработка и анализ математической модели

Рис. 1 представляет блок-схему EGFR сигнального пути, исследуемого в данной работе. Полная система химических реакций EGFR сигнального пути, соответствующая блок-схеме на рис. 1, представлена в приложении в табл. 1 и табл. 2. Табл. 1 включает детальное описание 237 химических реакций и регуляторных обратных связей. В ней также приведены значения констант скорости для каждой реакции в контроле и под действием хронического этанола. В табл. 2 представлены значения концентраций всех протеинов, участвующих в EGF-индуцируемом сигнальном пути, представленных в компьютерной модели.

Мы предварительно разработали и проанализировали кинетические модели различных ветвей EGFR сигнального пути при различных физиологических условиях [10, 12–15]. Они включают начальную часть EGFR пути [10, 12], Ras активацию [13], цикл фосфорилирования-дефосфорилирования MAPK [14] и глубокую положительную обратную связь в PI3K-Gab1 сигнальном пути [15].

В данной работе мы базируемся на наших предыдущих теоретических исследованиях и вводим некоторые дополнительные реакции в стехиометрическую структуру EGFR сигнального пути по сравнению с предыдущими моделями. Прежде всего, для того, чтобы объяснить действие хронического этанола на EGFR сигнальную машину, мы инкорпорировали экспериментально наблюдаемую [8, 9] необратимую этанол-индуцируемую инактивацию EGF рецептора в модель животных на алкогольной диете. В нашем компьютерном анализе этанол-индуцируемая инактивация EGFR моделировалась уменьшением отношения активных рецепторов к общей концентрации рецепторов. Кроме того, некоторые дополнительные расширения к стехиометрической структуре по фосфорилированию и активации PLC $\gamma$  и Shc протеина у контрольных и вскормленных на алкоголе крыс были сделаны. Мы учли экспериментально наблюдаемое мульти-

фосфорилирование PLC $\gamma$  и Shc EGFR тирозин киназой. Установлено, что PLC $\gamma$  должна быть фосфорилирована по крайней мере по двум тирозиновым остаткам, Y775 и Y783 [16], для полной активации. Адапторный протеин Shc может быть профосфорилирован по также по двум тирозиновым остаткам Y239/240 и Y317 [17]. Детальное описание всех кинетических процессов приведено в приложении в табл. 1 и 2.



**Рисунок 1.** Блок-схема сигнального пути, активируемого эпидермальным фактором роста (EGF). Названия и расшифровка всех реактантов приведены в тексте.

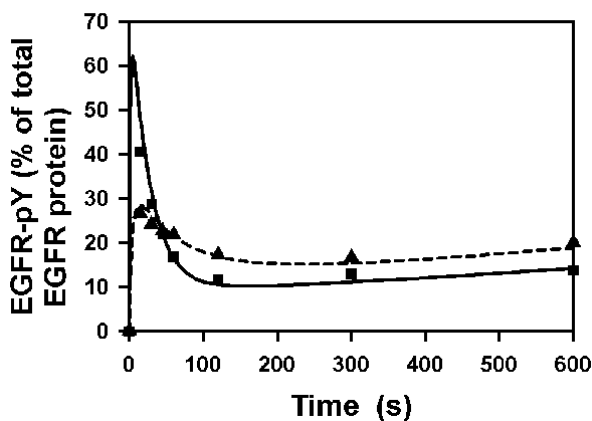
Математическая модель состоит из 186 обыкновенных дифференциальных уравнений, которые прямо вытекают из системы химических уравнений, представленных в таблице 1, с использованием закона действующих масс, уравнений Михаэлиса–Ментен и Хилла для всех 237 химических уравнений. Модель была введена в программный пакет, доступный на вебсайте <http://insysbio.ru>. Численное интегрирование уравнений модели было выполнено с помощью *ODEs solver* пакета DBSolve, а система алгебраических уравнений, соответствующих стационарным состояниям модели, численно решалась с помощью *Implicit solver* пакета DBSolve.

В то время как стехиометрическая структура кинетической схемы, представленной на рис. 1, хорошо установлена, мало что известно о значениях некоторых констант скорости и концентрации протеинов. Для того, чтобы оценить значения всех кинетических параметров модели, была применена процедура компьютерного фитинга, то есть компьютерной минимизации отклонений экспериментальных данных от теоретических путем изменения параметров модели.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Влияние хронического употребления алкоголя на EGF-стимулированное фосфорилирование EGF рецептора**

Для того, чтобы оценить механистическую основу этанол-индуцируемых изменений в EGFR сигнальном пути, мы сделали экспериментальный и теоретический анализ сигнальных ответов EGF рецепторов на действие двух различных концентраций EGF, 1 and 20 nM, в гепатоцитах изолированных из контрольных и опытных (находившихся на алкогольной диете) крыс. Рис. 2 представляет результаты эксперимента и компьютерного моделирования по чувствительности EGF-индуцируемого тирозинового фосфорилирования EGF рецепторов к этанолу при насыщающей концентрации (20 nM) EGF. Из рис. 2 видно, что EGF-индуцируемый пик тирозинового фосфорилирования EGF рецептора уменьшается почти в два раза под действием хронического этанола. Кроме того, длительное воздействие этанола приводит к увеличению стационарного уровня фосфорилирования рецептора.

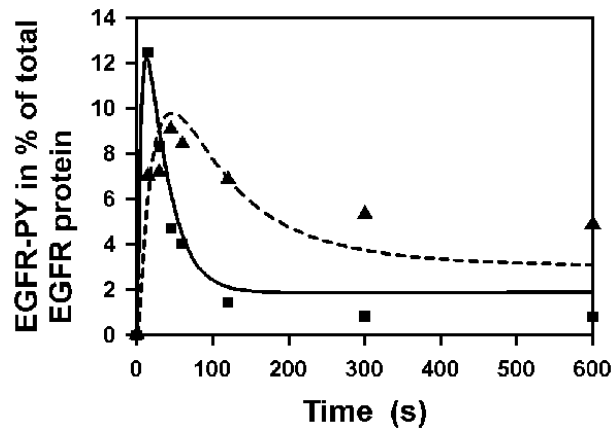


**Рисунок 2.** Ответ во времени тирозинового автофосфорилирования EGF рецептора на насыщающую концентрацию EGF (20 nM) в контроле и под действием этанола. Символы, квадраты и треугольники, это экспериментальные данные, а сплошная и пунктирная линии – результаты компьютерного моделирования для контрольных и кормленных этанолом животных, соответственно. Компьютерное моделирование, то есть численное решение системы дифференциальных уравнений было выполнено при значениях констант скорости и концентрациях протеинов, представленных в приложении в табл. 1 и 2.

Мы оценили также эффект длительного воздействия этанола на EGFR сигнальную систему при малых ненасыщающих концентрациях EGF (1 nM) (рис. 3). Оказалось, что длительное воздействие этанолом также снижает EGF-индуцируемый пик тирозинового фосфорилирования EGF рецептора при малых концентрациях, но значительно меньше (рис. 3).

При этом, стационарный уровень тирозинового фосфорилирования рецептора у опытных крыс значительно повышался по сравнению с контрольными. Данные экспериментов показывают, что длительное воздействие этанола отчасти напоминает снижение концентрации EGF, как например, уменьшение пика фосфорилирования. Однако некоторые эффекты этанола имеют специфические черты, такие как снижение скорости распада начального импульса фосфорилирования и увеличение устойчивого стационарного уровня фосфорилирования у опытных животных по сравнению с

контрольными. Эти данные показывают, что длительное воздействие этанолом имеет более сложный эффект на EGFR сигнальную систему, чем простое снижение уровня EGF. Для того, чтобы прояснить возможные механизмы эффектов длительного воздействия этанолом, мы использовали компьютерное моделирование, то есть численно исследовали математическую модель, состоящую из 186 обыкновенных дифференциальных уравнений при различных условиях. Все сигнальные реакции, представленные в табл. 1 были детально проанализированы с помощью модели. Необходимо отметить, что по техническим причинам в данной статье все результаты экспериментальных и теоретических исследований относятся только к фосфорилированию и активации EGF рецептора. Данные по фосфорилированию и активации промежуточных сигнальных протеинов, таких как Shc, PI3K, PLC $\gamma$ , а также Sos, Ras и Erk сигналов будут представлены в следующей работе.

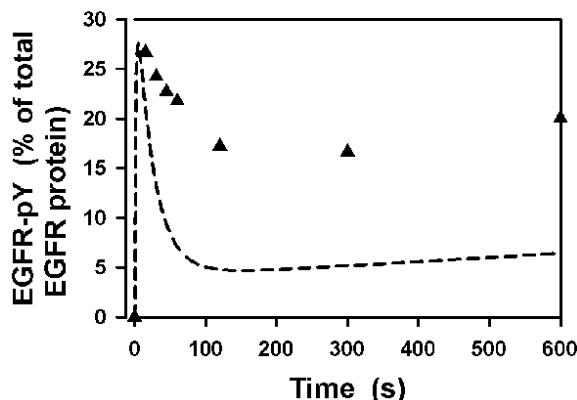


**Рисунок 3.** Ответ во времени тирозинового автофосфорилирования EGF рецептора на малую ненасыщающую концентрацию EGF (1 nM) в контроле и под действием этанола. Символы, квадраты и треугольники, это экспериментальные данные, а сплошная и пунктирная линии – результаты компьютерного моделирования для контрольных и кормленных этанолом животных, соответственно. Условия те же, что и для рис. 2.

### Предполагаемые механизмы изменений в автофосфорилировании EGF рецептора вызываемые длительным воздействием этанола

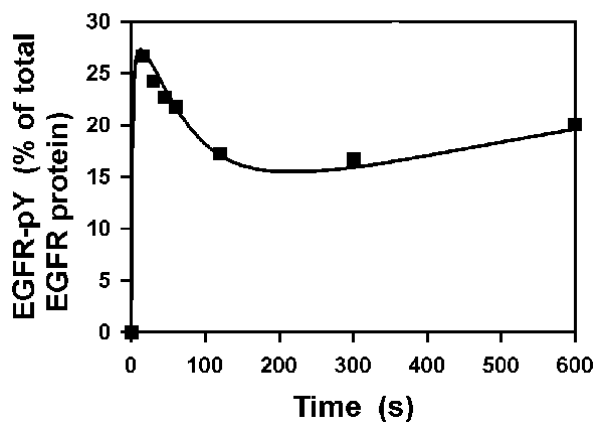
Этанол-индуцируемые изменения в активации EGFR сигнального пути во многих аспектах определяются изменениями в фосфорилировании и активации EGF рецептора. Для того, чтобы объяснить изменения в EGF-зависимом фосфорилировании EGF рецепторов во вскормленных на этаноле животных по сравнению с контрольными (рис. 1 и 2) три основных гипотезы о возможных сайтах, чувствительных к хроническому этанолу, были рассмотрены. Одной из них является этанол-индуцируемая инактивация EGF рецептора. Ранее было показано, что длительное употребление этанола приводит к уменьшению активной фракции мембранно-связанного EGF рецептора [8, 9]. Важно, что общая концентрация EGFR связанного с плазматической мембраной, практически не меняется под действием хронического этанола. Просто часть EGFR становится неспособной связывать EGF после длительного воздействия этанолом [8]. Молекулярные механизмы, ответственные за уменьшение активной фракции EGFR остаются невыясненными, но эти экспериментальные данные позволяют учесть в математической

модели действие хронического этанола как уменьшение отношения активного EGFR к общей EGFR концентрации.



**Рисунок 4.** Компьютерное моделирование ответа EGF рецептора на аппликацию 20 нМ EGF при 2-х кратном уменьшении активной фракции EGFR не объясняет экспериментальные данные у животных, находившихся на алкогольной диете. Треугольники – эксперимент, пунктирная кривая – теоретическое предсказание.

Компьютерный анализ показывает (рис. 4), что только уменьшение активной фракции EGFR не способно объяснить все этанол-зависимые изменения в тирозинном фосфорилировании EGFR.



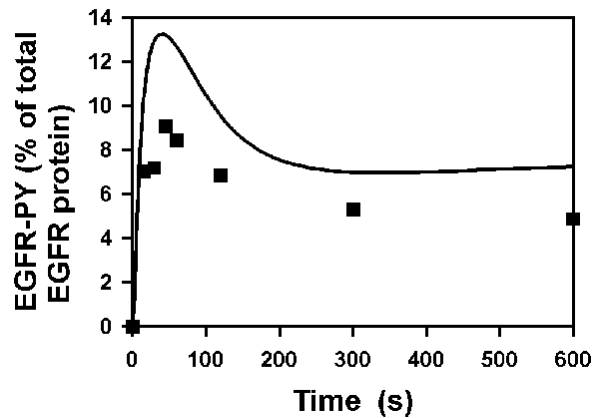
**Рисунок 5.** Компьютерное моделирование ответа EGF рецептора на аппликацию 20 нМ EGF при одновременном уменьшении активной фракции EGFR и уменьшении активности фосфатаз хорошо объясняет экспериментальные данные у животных, находившихся на алкогольной диете. Треугольники – эксперимент, сплошная кривая – теоретическое предсказание.

Результаты математического моделирования предсказывают, что при уменьшении максимума в фосфорилировании EGF рецептора благодаря присутствию неактивного пула рецепторов, должно одновременно происходить уменьшение стационарного уровня фосфорилированного рецептора. Однако это противоречит экспериментальным наблюдениям (рис. 4). Для того, чтобы скомпенсировать инактивацию EGFR, связанную с уменьшением его стационарного уровня, вторая гипотеза была исследована, а именно, что длительное воздействие этанола может дополнительно вызывать инактивацию претинных

тирозин фосфатаз (РТР). Эта гипотеза основана на экспериментальных данных, что многи РТР могут инактивироваться при окислении [18–20]. Поэтому, уменьшение фосфатазной активности может отражать увеличенный окислительный стресс в клетках животных, подверженных длительному действию этанола [21].

Чтобы просимулировать инактивацию фосфатаз мы сделали предположение о том, что длительное воздействие этанолом приводит к уменьшению каталитических констант и снижению общей концентрации фосфатаз.

Рис. 5 показывает, что одновременная 2-х кратная инактивация EGFR, 2-х кратное уменьшение концентрации фосфатазы рецептора и 3-х кратное уменьшение ее каталитической активности может приводить к хорошему количественному соответствию между теоретическими и экспериментальными данными по автофосфорилированию EGFR при 20 nM EGF у животных, находившихся на алкогольной диете.

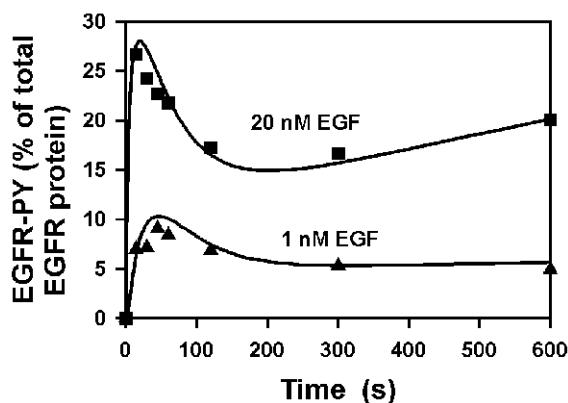


**Рисунок 6.** Компьютерное моделирование ответа EGF рецептора на аппликацию 1 nM EGF при одновременном уменьшении активной фракции EGFR и уменьшении активности фосфатаз не объясняет экспериментальные данные у животных, находившихся на алкогольной диете. Треугольники – эксперимент, сплошная кривая – теоретическое предсказание.

Однако, теоретические предсказания по изменению EGFR автофосфорилирования при малых дозах EGF (1 nM), исходящие из этой комбинированной гипотезы не соответствуют экспериментально наблюдаемым изменениям (рис. 6).

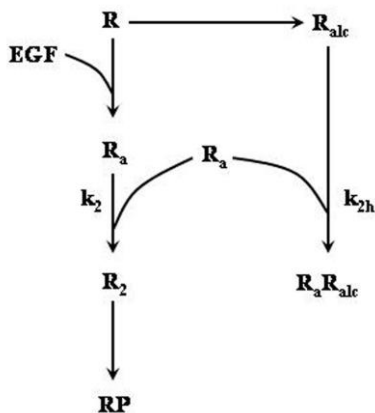
Это интуитивно ожидаемый результат, так как уменьшение уровня активной фракции EGF рецепторов не должно сильно влиять на максимум EGFR фосфорилирования при низких концентрациях EGF далеких от насыщения. Более того, умеренное увеличение в EGFR фосфорилировании при низких EGF следует ожидать исходя их угнетения фосфатазы рецептора, что и видно на рис. 6. Для того, чтобы объяснить этанол-индуцируемое уменьшение в EGFR фосфорилировании при EGF = 1 nM, мы должны дополнительно предположить уменьшение константы димеризации EGFR у животных, находящих на этанольной диете по сравнению с контрольными крысами. При этом мы учитываем, что длительное воздействие этанола не влияет на активность киназы EGF рецептора (9). Результаты компьютерного моделирования показывают, что предположение об уменьшении константы скорости димеризации EGFR вместе с гипотезой об одновременной инактивации EGFR и угнетении активности фосфатазы рецептора, рассмотренной выше, могут хорошо количественно объяснить экспериментальные данные по фосфорилированию EGFR у животных под воздействием этанола как при 1, так и при 20 nM EGF (рис. 7).





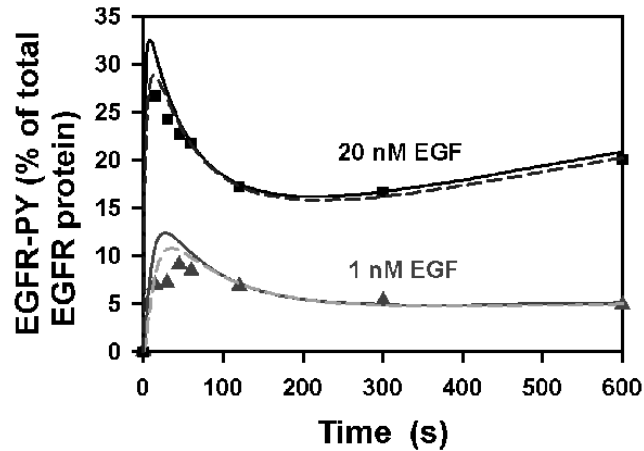
**Рисунок 7.** Компьютерно симулируемая кинетика фосфорилирования EGF рецепторов (сплошные линии) при одновременном уменьшении активной фракции EGFR, активности фосфатазы рецептора и константы скорости димеризации EGFR объясняет экспериментальные данные по фосфорилированию EGFR у животных, находившихся на алкогольной диете (треугольники и квадраты) при 1 и 20 nM EGF. Теоретические результаты были получены при значениях кинетических параметров, представленных в табл. 1 и 2, за следующими исключениями, активная фракция EGFR,  $R = 67$  nM,  $TP_1 = 280$  nM, каталитическая константа  $TP_1$ ,  $k_5 = 0.045$  s<sup>-1</sup>, и константы скорости  $k_2 = 0.003$  s<sup>-1</sup> и  $K_{d2} = 375$  nM, соответственно.

Далее мы исследовали возможные механизмы этанол-зависимого уменьшения скорости димеризации активных мономеров EGF рецептора. Одним из возможных механизмов может быть вмешательство неактивных мономеров в процесс димеризации в результате чего образуются неактивные гетеродимеры, как схематично представлено на рис. 8.



**Рисунок 8.** Предполагаемая кинетическая схема фосфорилирования и димеризации EGF рецептора у крыс на алкогольной диете. Схема соответствует реакциям (1–3) и (172) в табл. 1 (Алкоголь), за исключением гетеродимеризации с константой скорости  $k_{2h}$ . Гетеродимер  $R_a R_{alc}$  неактивен.

Для того, чтобы проверить эту гипотезу, гетеродимеризация активных и неактивных мономеров была введена в математическую модель, описывающую EGFR сигнализацию в клетках животных подверженных длительному действию этанола. Компьютерное моделирование подтверждает эту гипотезу лишь частично, предсказывая 3-х кратное уменьшение кажущейся константы скорости димеризации за счет гетеродимеризации активных и неактивных мономеров (рис. 9). Это несколько меньше, чем получено в результате фитирования модели.



**Рисунок 9.** Теоретическое предсказание влияния гетеродимеризации активных и неактивных мономеров на фосфорилирование EGFR в клетках животных под действием этанола. Эксперимент (квадраты и треугольники) и теоретическое предсказание (линии). Сплошные линии получены без учета гетеродимеризации, пунктирные – с учетом гетеродимеризации и дополнительным 3-х кратным уменьшением в константе димеризации от контрольной  $k_2 = 0.015 \text{ s}^{-1}$  до  $k_2 = 0.005 \text{ s}^{-1}$ .

Результаты компьютерной минимизации теоретических кривых от экспериментальных данных предсказывают 5-кратное уменьшение в константе скорости димеризации у алкогольных животных для того, чтобы количественно объяснить экспериментальные данные. Эти результаты указывают на то, что длительная обработка животных этанолом приводит к изменению в EGFR сигнальной системе как на уровне процессов связывания EGF, так и непосредственно димеризации. Одной из возможных причин такого действия долго действующего этанола может быть сильное увеличение концентрации активных форм кислорода [22].

Работа была поддержана НИН грантами K25 AA016604 (МНИ), AA015311 (ХЯ).

**ПРИЛОЖЕНИЕ.**  
**ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ АКТИВИРУЕМОГО ЭПИДЕРМАЛЬНЫМ ФАКТОРОМ РОСТА В КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ В КОНТРОЛЕ И ПОД ДЕЙСТВИЕМ АЛКОГОЛЯ**

**Таблица 1. Химические уравнения и соответствующие им значения констант скорости**

No	Процессы	Кинетические константы			
		$k_{on}$ (нМ <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup> ) или $k_f$ (·с <sup>-1</sup> )		$K_d$ (нМ) или $K_{eq}$	
		Контроль	Алкоголь	Контроль	Алкоголь
<b>Связывание/диссоциация лиганда, димеризация и фосфорилирование рецептора</b>					
1	$R + EGF = Ra$	$k_1 = 3 \cdot 10^{-3}$	$k_1 = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{d1} = 20$	$K_{d1} = 20$
2	$Ra + Ra = R_2$	$k_2 = 0.015$	$k_2 = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{d2} = 75$	$K_{d2} = 375$
3	$R_2 = RP$	$k_3 = 4$	$k_3 = 4$	$K_{eq3} = 100$	$K_{eq3} = 100$
<b>Дефосфорилирование EGFR тирозинфосфатазой TP<sub>1</sub></b>					
4	$TP_1 + RP = RP-TP_1$	$k_4 = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_4 = 0.015$	$K_{d4} = 155$	$K_{d4} = 151$
5	$RP-TP_1 \rightarrow R_2-TP_1$	$k_5 = 0.135$	$k_5 = 0.054$		
6	$R_2-TP_1 = R_2 + TP_1$	$k_{-6} = 1e^{-4}$	$k_{-6} = 2.7 \cdot 10^{-5}$	$K_{d6} = 26$	$K_{d6} = 26$
<b>Фосфорилирование Src фосфорилированным EGF рецептором</b>					
7	$RP + Src = RP-Src$	$k_7 = 0.1$	$k_7 = 0.07$	$K_{d7} = 10$	$K_{d7} = 10$
8	$RP-Src \rightarrow RP-SrcP$	$k_8 = 10$	$k_8 = 10$		
9	$RP-SrcP = RP + SrcP$	$k_{-9} = 0.1$	$k_{-9} = 0.1$	$K_{d9} = 3282$	$K_{d9} = 5000$
<b>Дефосфорилирование Src тирозинфосфатазой TP<sub>2</sub></b>					
10	$TP_2 + SrcP = TP_2-SrcP$	$k_{10} = 0.01$	$k_{10} = 0.031$	$K_{d10} = 10$	$K_{d10} = 10$
11	$TP_2-SrcP \rightarrow TP_2-Src$	$k_{11} = 0.27$	$k_{11} = 0.57$		
12	$TP_2-Src = Src + TP_2$	$k_{-12} = 1 \cdot 10^{-6}$	$k_{-12} = 1 \cdot 10^{-6}$	$K_{d12} = 15$	$K_{d12} = 15$
<b>Связывание Grb2 и Sos с рецептором</b>					
13	$RP + Grb = RP-G$	$k_{13} = 0.05$	$k_{13} = 0.05$	$K_{d13} = 100$	$K_{d13} = 100$
14	$RP-G + Sos = RP-G-S$	$k_{14} = 0.01$	$k_{14} = 0.01$	$K_{d14} = 144$	$K_{d14} = 140$
15	$RP-G-S = RP + G-S$	$k_{-15} = 2.4 \cdot 10^{-4}$	$k_{-15} = 8 \cdot 10^{-4}$	$K_{d15} = 40$	$K_{d15} = 40$
16	$G-S = Grb + Sos$	$k_{-16} = 0.1$	$k_{-16} = 0.1$	$K_{d16} = 359$	$K_{d16} = 350$
<b>Связывание Shc с рецептором и первое фосфорилирование Shc за которым следует связывание Grb2 и Sos</b>					
17	$RP + Shc = RP-Sh$	$k_{17} = 0.063$	$k_{17} = 0.073$	$K_{d17} = 107$	$K_{d17} = 73$
18	$RP-Sh = RP-ShP1$	$k_{18} = 15$	$k_{18} = 10$	$K_{eq18} = 100$	$K_{eq18} = 100$
19	$RP-ShP1 = ShP + RP$	$k_{-19} = 1.5 \cdot 10^{-3}$	$k_{-19} = 2.2 \cdot 10^{-3}$	$K_{d19} = 1333$	$K_{d19} = 1200$
20	$TP_3 + ShP = TP_3-ShP1$	$k_{20} = 0.014$	$k_{20} = 0.024$	$K_{d20} = 98$	$K_{d20} = 12$
21	$TP_3-ShP1 \rightarrow TP_3-Sh$	$k_{21} = 0.07$	$k_{21} = 0.044$		

22	$TP_3\text{-Sh} = Shc + TP_3$	$k_{-22} = 4.5 \cdot 10^{-4}$	$k_{-22} = 1 \cdot 10^{-6}$	$K_{d22} = 71$	$K_{d22} = 81$
23	$RP\text{-ShP1} + Grb = RP\text{-ShP1-G}$	$k_{23} = 7.8 \cdot 10^{-4}$	$k_{23} = 2.1 \cdot 10^{-4}$	$K_{d23} = 116$	$K_{d23} = 137$
24	$RP\text{-ShP1-G} = RP + ShP\text{-G}$	$k_{-24} = 8.3 \cdot 10^{-5}$	$k_{-24} = 4.7 \cdot 10^{-6}$	$K_{d24} = 3866$	$K_{d24} = 5480$
25	$RP\text{-ShP1-G} + Sos = RP\text{-ShP1-G-S}$	$k_{25} = 6 \cdot 10^{-4}$	$k_{25} = 6 \cdot 10^{-4}$	$K_{d25} = 9$	$K_{d25} = 8.75$
26	$RP\text{-ShP1-G-S} = ShP\text{-G-S} + RP$	$k_{-26} = 5.5 \cdot 10^{-3}$	$k_{-26} = 1.1 \cdot 10^{-3}$	$K_{d26} = 34$	$K_{d26} = 48$
27	$ShP + Grb = ShP\text{-G}$	$k_{27} = 2 \cdot 10^{-5}$	$k_{27} = 1.5 \cdot 10^{-5}$	$K_{d27} = 40$	$K_{d27} = 30$
28	$ShP\text{-G} + Sos = ShP\text{-G-S}$	$k_{28} = 6 \cdot 10^{-5}$	$k_{28} = 5.4 \cdot 10^{-5}$	$K_{d28} = 1028$	$K_{d28} = 1000$
29	$ShP\text{-G-S} = ShP + G\text{-S}$	$k_{-29} = 1 \cdot 10^{-3}$	$k_{-29} = 0.022$	$K_{d29} = 114$	$K_{d29} = 86$
30	$RP\text{-ShP1} + G\text{-S} = RP\text{-ShP1-G-S}$	$k_{30} = 9 \cdot 10^{-3}$	$k_{30} = 0.014$	$K_{d30} = 2.9$	$K_{d30} = 3.4$
<b>Связывание монофосфорилированного Shc с рецептором и второе фосфорилирование Shc за которым следует связывание Grb2 и Sos</b>					
31	$RP + ShP = RP\text{-ShP2}$	$k_{31} = 8 \cdot 10^{-3}$	$k_{31} = 0.076$	$K_{d31} = 11$	$K_{d31} = 10$
32	$RP\text{-ShP2} = RP\text{-ShPP}$	$k_{32} = 1$	$k_{32} = 0.8$	$K_{eq32} = 100$	$K_{eq32} = 100$
33	$RP\text{-ShPP} = ShPP + RP$	$k_{-33} = 2.6 \cdot 10^{-4}$	$k_{-33} = 8 \cdot 10^{-4}$	$K_{d33} = 462$	$K_{d33} = 500$
34	$TP_3 + ShPP = TP_3\text{-ShPP}$	$k_{34} = 0.028$	$k_{34} = 0.1$	$K_{d34} = 33$	$K_{d34} = 48$
35	$TP_3\text{-ShPP} \rightarrow TP_3\text{-ShP2}$	$k_{35} = 0.015$	$k_{35} = 0.03$		
36	$TP_3\text{-ShP2} = ShcP + TP_3$	$k_{-36} = 9.1 \cdot 10^{-6}$	$k_{-36} = 8.2 \cdot 10^{-6}$	$K_{d36} = 155$	$K_{d36} = 34$
37	$RP\text{-ShP2} + Grb = RP\text{-ShP2-G}$	$k_{37} = 7.8 \cdot 10^{-4}$	$k_{37} = 2.1 \cdot 10^{-4}$	$K_{d37} = 116$	$K_{d37} = 137$
38	$RP\text{-ShP2-G} = RP + ShP\text{-G}$	$k_{-38} = 8.3 \cdot 10^{-5}$	$k_{-38} = 4.7 \cdot 10^{-6}$	$K_{d38} = 3866$	$K_{d38} = 5480$
39	$RP\text{-ShP2-G} + Sos = RP\text{-ShP2-G-S}$	$k_{39} = 6 \cdot 10^{-4}$	$k_{39} = 6 \cdot 10^{-4}$	$K_{d39} = 9$	$K_{d39} = 8.75$
40	$RP\text{-ShP2-G-S} = ShP\text{-G-S} + RP$	$k_{-40} = 5.5 \cdot 10^{-3}$	$k_{-40} = 1.1 \cdot 10^{-3}$	$K_{d40} = 34$	$K_{d40} = 48$
41	$RP\text{-ShP2} + G\text{-S} = RP\text{-ShP1-G-S}$	$k_{41} = 9 \cdot 10^{-3}$	$k_{41} = 0.014$	$K_{d41} = 2.9$	$K_{d41} = 3.4$
42	$RP\text{-ShPP} + Grb = RP\text{-ShPP-G}$	$k_{42} = 1.5 \cdot 10^{-3}$	$k_{42} = 4.2 \cdot 10^{-4}$	$K_{d42} = 116$	$K_{d42} = 137$
43	$RP\text{-ShPP-G} = RP + ShPP\text{-G}$	$k_{-43} = 8.3 \cdot 10^{-5}$	$k_{-43} = 4.7 \cdot 10^{-6}$	$K_{d43} = 3866$	$K_{d43} = 5480$
44	$RP\text{-ShPP-G} + Sos = RP\text{-ShPP-G-S}$	$k_{44} = 6 \cdot 10^{-4}$	$k_{44} = 6 \cdot 10^{-4}$	$K_{d44} = 9$	$K_{d44} = 8.75$
45	$RP\text{-ShPP-G-S} = ShPP\text{-G-S} + RP$	$k_{-45} = 5.5 \cdot 10^{-3}$	$k_{-45} = 1.1 \cdot 10^{-3}$	$K_{d45} = 34$	$K_{d45} = 48$
46	$ShPP + Grb = ShPP\text{-G}$	$k_{46} = 4 \cdot 10^{-5}$	$k_{46} = 3 \cdot 10^{-5}$	$K_{d46} = 48$	$K_{d46} = 100$
47	$ShPP\text{-G} + Sos = ShPP\text{-G-S}$	$k_{47} = 6 \cdot 10^{-5}$	$k_{47} = 5.4 \cdot 10^{-5}$	$K_{d47} = 1028$	$K_{d47} = 1000$
48	$ShPP\text{-G-S} = ShPP + G\text{-S}$	$k_{-48} = 1 \cdot 10^{-3}$	$k_{-48} = 0.022$	$K_{d48} = 137$	$K_{d48} = 86$
49	$RP\text{-ShPP} + G\text{-S} = RP\text{-ShPP-G-S}$	$k_{49} = 8 \cdot 10^{-3}$	$k_{49} = 7 \cdot 10^{-3}$	$K_{d49} = 2.9$	$K_{d49} = 3.4$
<b>Фосфорилирование/дефосфорилирование GAB1 и PI3K</b>					
50	$RP\text{-G} + GAB1 = RP\text{-G-GAB1}$	$k_{50} = 0.015$	$k_{50} = 0.022$	$K_{d50} = 2043$	$K_{d50} = 1152$
51	$RP\text{-G-GAB1} = RP\text{-G-GAB1P}$	$k_{51} = 19$	$k_{51} = 16$	$K_{eq51} = 100$	$K_{eq51} = 100$
52	$RP\text{-G-GAB1P} = RP\text{-G} + GAB1P$	$k_{-52} = 0.029$	$k_{-52} = 4.07 \cdot 10^{-3}$	$K_{d52} = 2135$	$K_{d52} = 2058$
53	$RP\text{-G-GAB1P} + PI3K = RP\text{-G-GAB1P-PK}$	$k_{53} = 0.1$	$k_{53} = 0.031$	$K_{d53} = 989$	$K_{d53} = 1051$

54	RP-G-GAB1P-PK = RP-G-GAB1P-PKP	$k_{54} = 20$	$k_{54} = 20$	$K_{eq54} = 100$	$K_{eq54} = 100$
55	RP-G-GAB1P-PKP = RP-G-GAB1P + PI3K	$k_{-55} = 1.3 \cdot 10^{-3}$	$k_{-55} = 0.0156$	$K_{d55} = 5209$	$K_{d55} = 5150$
56	RP-G-S + GAB1 = RP-G-S-GAB1	$k_{56} = 0.015$	$k_{56} = 0.022$	$K_{d56} = 2043$	$K_{d56} = 1152$
57	RP-G-S-GAB1 = RP-G-S-GAB1P	$k_{57} = 19$	$k_{57} = 16$	$K_{eq57} = 100$	$K_{eq57} = 100$
58	RP-G-S-GAB1P = RP-G-S + GAB1P	$k_{-58} = 0.029$	$k_{-58} = 4.07 \cdot 10^{-3}$	$K_{d58} = 2135$	$K_{d58} = 2058$
59	RP-G-S-GAB1P + PI3K = RP-G-S-GAB1P-PK	$k_{59} = 0.1$	$k_{59} = 0.031$	$K_{d59} = 989$	$K_{d59} = 1051$
60	RP-G-S-GAB1P-PK = RP-G-S-GAB1P-PKP	$k_{60} = 20$	$k_{60} = 20$	$K_{eq60} = 100$	$K_{eq60} = 100$
61	RP-G-S-GAB1P-PKP = RP-G-S-GAB1P + PI3K	$k_{-61} = 1.3 \cdot 10^{-3}$	$k_{-61} = 0.0156$	$K_{d61} = 5209$	$K_{d61} = 5150$
62	RP-ShP1-G + GAB1 = RP-ShP1-G-GAB1	$k_{62} = 0.015$	$k_{62} = 0.022$	$K_{d62} = 2043$	$K_{d62} = 1152$
63	RP-ShP1-G-GAB1 = RP-ShP1-G-GAB1P	$k_{63} = 19$	$k_{63} = 16$	$K_{eq63} = 100$	$K_{eq63} = 100$
64	RP-ShP1-G-GAB1P = RP-ShP1-G + GAB1P	$k_{-64} = 0.029$	$k_{-64} = 4.07 \cdot 10^{-3}$	$K_{d64} = 2135$	$K_{d64} = 2058$
65	RP-ShP1-G-GAB1P + PI3K = RP-ShP1-G-GAB1P-PK	$k_{65} = 0.1$	$k_{65} = 0.031$	$K_{d65} = 989$	$K_{d65} = 1051$
66	RP-ShP1-G-GAB1P-PK = RP-ShP1-G-GAB1P-PKP	$k_{66} = 20$	$k_{66} = 20$	$K_{eq66} = 100$	$K_{eq66} = 100$
67	RP-ShP1-G-GAB1P-PKP = RP-ShP1-G-GAB1P + PI3K	$k_{-67} = 1.3 \cdot 10^{-3}$	$k_{-67} = 0.0156$	$K_{d67} = 5209$	$K_{d67} = 5150$
68	RP-ShP1-G-S + GAB1 = RP-ShP1-G-S-GAB1	$k_{68} = 0.015$	$k_{68} = 0.022$	$K_{d68} = 2043$	$K_{d68} = 1152$
69	RP-ShP1-G-S-GAB1 = RP-ShP1-G-S-GAB1P	$k_{69} = 19$	$k_{69} = 16$	$K_{eq69} = 100$	$K_{eq69} = 100$
70	RP-ShP1-G-S-GAB1P = RP-ShP1-G-S + GAB1P	$k_{-70} = 0.029$	$k_{-70} = 4.07 \cdot 10^{-3}$	$K_{d70} = 2135$	$K_{d70} = 2058$
71	RP-ShP1-G-S-GAB1P + PI3K = RP-ShP1-G-S-GAB1P-PK	$k_{71} = 0.1$	$k_{71} = 0.031$	$K_{d71} = 989$	$K_{d71} = 1051$
72	RP-ShP1-G-S-GAB1P-PK = RP-ShP1-G-S-GAB1P-PKP	$k_{72} = 20$	$k_{72} = 20$	$K_{eq72} = 100$	$K_{eq72} = 100$
73	RP-ShP1-G-S-GAB1P-PKP = RP-ShP1-G-S-GAB1P + PI3K	$k_{-73} = 1.3 \cdot 10^{-3}$	$k_{-73} = 0.0156$	$K_{d73} = 5209$	$K_{d73} = 5150$
74	RP-ShP2-G + GAB1 = RP-ShP2-G-GAB1	$k_{74} = 0.015$	$k_{74} = 0.022$	$K_{d74} = 2043$	$K_{d74} = 1152$
75	RP-ShP2-G-GAB1 = RP-ShP2-G-GAB1P	$k_{75} = 19$	$k_{75} = 16$	$K_{eq75} = 100$	$K_{eq75} = 100$
76	RP-ShP2-G-GAB1P = RP-ShP2-G + GAB1P	$k_{-76} = 0.029$	$k_{-76} = 4.07 \cdot 10^{-3}$	$K_{d76} = 2135$	$K_{d76} = 2058$
77	RP-ShP2-G-GAB1P + PI3K = RP-ShP2-G-GAB1P-PK	$k_{77} = 0.1$	$k_{77} = 0.031$	$K_{d77} = 989$	$K_{d77} = 1051$
78	RP-ShP2-G-GAB1P-PK = RP-ShP2-G-GAB1P-PKP	$k_{78} = 20$	$k_{78} = 20$	$K_{eq78} = 100$	$K_{eq78} = 100$
79	RP-ShP2-G-GAB1P-PKP = RP-ShP2-G-GAB1P + PI3K	$k_{-79} = 1.3 \cdot 10^{-3}$	$k_{-79} = 0.0156$	$K_{d79} = 5209$	$K_{d79} = 5150$
80	RP-ShP2-G-S + GAB1 = RP-ShP2-G-S-GAB1	$k_{80} = 0.015$	$k_{80} = 0.022$	$K_{d80} = 2043$	$K_{d80} = 1152$
81	RP-ShP2-G-S-GAB1 = RP-ShP2-G-S-GAB1P	$k_{81} = 19$	$k_{81} = 16$	$K_{eq81} = 100$	$K_{eq81} = 100$
82	RP-ShP2-G-S-GAB1P = RP-ShP2-G-S + GAB1P	$k_{-82} = 0.029$	$k_{-82} = 4.07 \cdot 10^{-3}$	$K_{d82} = 2135$	$K_{d82} = 2058$
83	RP-ShP2-G-S-GAB1P + PI3K = RP-ShP2-G-S-GAB1P-PK	$k_{83} = 0.1$	$k_{83} = 0.031$	$K_{d83} = 989$	$K_{d83} = 1051$
84	RP-ShP2-G-S-GAB1P-PK = RP-ShP2-G-S-GAB1P-PKP	$k_{84} = 20$	$k_{84} = 20$	$K_{eq84} = 100$	$K_{eq84} = 100$
85	RP-ShP2-G-S-GAB1P-PKP = RP-ShP2-G-S-GAB1P + PI3K	$k_{-85} = 1.3 \cdot 10^{-3}$	$k_{-85} = 0.0156$	$K_{d85} = 5209$	$K_{d85} = 5150$
86	RP-ShPP-G + GAB1 = RP-ShPP-G-GAB1	$k_{86} = 0.015$	$k_{86} = 0.022$	$K_{d86} = 2043$	$K_{d86} = 1152$
87	RP-ShPP-G-GAB1 = RP-ShPP-G-GAB1P	$k_{87} = 19$	$k_{87} = 16$	$K_{eq87} = 100$	$K_{eq87} = 100$
88	RP-ShPP-G-GAB1P = RP-ShPP-G + GAB1P	$k_{-88} = 0.029$	$k_{-88} = 4.07 \cdot 10^{-3}$	$K_{d88} = 2135$	$K_{d88} = 2058$
89	RP-ShPP-G-GAB1P + PI3K = RP-ShPP-G-GAB1P-PK	$k_{89} = 0.1$	$k_{89} = 0.031$	$K_{d89} = 989$	$K_{d89} = 1051$

90	RP-ShPP-G-GAB1P-PK = RP-ShPP-G-GAB1P-PKP	$k_{90} = 20$	$k_{90} = 20$	$K_{eq90} = 100$	$K_{eq90} = 100$
91	RP-ShPP-G-GAB1P-PKP = RP-ShPP-G-GAB1P + PI3KP	$k_{-91} = 1.3 \cdot 10^{-3}$	$k_{-91} = 0.0156$	$K_{d91} = 5209$	$K_{d91} = 5150$
92	RP-ShPP-G-S + GAB1 = RP-ShPP-G-S-GAB1	$k_{92} = 0.015$	$k_{92} = 0.022$	$K_{d92} = 1146$	$K_{d92} = 1152$
93	RP-ShPP-G-S-GAB1 = RP-ShPP-G-S-GAB1P	$k_{93} = 19$	$k_{93} = 16$	$K_{eq93} = 100$	$K_{eq93} = 100$
94	RP-ShPP-G-S-GAB1P = RP-ShPP-G-S + GAB1P	$k_{-94} = 0.029$	$k_{-94} = 4.07 \cdot 10^{-3}$	$K_{d94} = 2135$	$K_{d94} = 2058$
95	RP-ShPP-G-S-GAB1P + PI3K = RP-ShPP-G-S-GAB1P-PK	$k_{95} = 0.1$	$k_{95} = 0.031$	$K_{d95} = 989$	$K_{d95} = 1051$
96	RP-ShPP-G-S-GAB1P-PK = RP-ShPP-G-S-GAB1P-PKP	$k_{96} = 20$	$k_{96} = 20$	$K_{eq96} = 100$	$K_{eq96} = 100$
97	RP-ShPP-G-S-GAB1P-PKP = RP-ShPP-G-S-GAB1P + PI3KP	$k_{-97} = 1.3 \cdot 10^{-3}$	$k_{-97} = 0.0156$	$K_{d97} = 5209$	$K_{d97} = 5150$
98	PIP3 + GAB1 = PIP3-GAB1	$k_{98} = 1.9 \cdot 10^{-3}$	$k_{98} = 7 \cdot 10^{-5}$	$K_{d98} = 92$	$K_{d98} = 245$
99	PIP3-GAB1 = PIP3-GAB1P	$k_{99} = 0.029$	$k_{99} = 0.13$	$K_{eq99} = 100$	$K_{eq99} = 100$
100	PIP3-GAB1P = PIP3 + GAB1P	$k_{-100} = 0.064$	$k_{-100} = 0.08$	$K_{d100} = 39$	$K_{d100} = 119$
101	PIP3-GAB1P + PI3K = PIP3-GAB1P-PK	$k_{101} = 0.1$	$k_{101} = 0.031$	$K_{d101} = 989$	$K_{d101} = 1051$
102	PIP3-GAB1P-PK = PIP3-GAB1P-PKP	$k_{102} = 21$	$k_{102} = 20$	$K_{eq102} = 100$	$K_{eq102} = 100$
103	PIP3-GAB1P-PKP = PIP3-GAB1P + PI3KP	$k_{-103} = 1.3 \cdot 10^{-3}$	$k_{-103} = 0.0156$	$K_{d103} = 5209$	$K_{d103} = 5150$
104	TP <sub>4</sub> + PI3KP = TP <sub>4</sub> -PKP	$k_{104} = 7 \cdot 10^{-3}$	$k_{104} = 0.016$	$K_{d104} = 10$	$K_{d104} = 10$
105	TP <sub>4</sub> -PKP → TP <sub>4</sub> -PK	$k_{105} = 0.36$	$k_{105} = 0.29$		
106	TP <sub>4</sub> -PK = PI3K + TP <sub>4</sub>	$k_{-106} = 2.04 \cdot 10^{-3}$	$k_{-106} = 1.7 \cdot 10^{-3}$	$K_{d106} = 10.2$	$K_{d106} = 12.4$
107	TP <sub>5</sub> + GAB1P = TP <sub>5</sub> -GAB1P	$k_{107} = 0.021$	$k_{107} = 3.66 \cdot 10^{-3}$	$K_{d107} = 50$	$K_{d107} = 50$
108	TP <sub>5</sub> -GAB1P → TP <sub>5</sub> -GAB1	$k_{108} = 1.03$	$k_{108} = 3.85$		
109	TP <sub>5</sub> -GAB1 = GAB1 + TP <sub>5</sub>	$k_{-109} = 1 \cdot 10^{-3}$	$k_{-109} = 1 \cdot 10^{-3}$	$K_{d109} = 100$	$K_{d109} = 100$
<b>Синтез и деградация PIP3</b>					
110	PIP2 + (RP-G-GAB1P-PK + RP-G-GAB1P-PKP + RP-G-S-GAB1P-PK + RP-G-S-GAB1P-PKP + RP-ShP1-G-GAB1P-PK + RP-ShP1-G-GAB1P-PKP + RP-ShP1-G-S-GAB1P-PK + RP-ShP1-G-S-GAB1P-PKP + RP-ShP2-G-GAB1P-PK + RP-ShP2-G-GAB1P-PKP + RP-ShP2-G-S-GAB1P-PK + RP-ShP2-G-S-GAB1P-PKP + RP-ShPP-G-GAB1P-PK + RP-ShPP-G-GAB1P-PKP + RP-ShPP-G-S-GAB1P-PK + RP-ShPP-G-S-GAB1P-PKP + PIP3-GAB1P-PK + PIP3-GAB1P-PKP) = PIP3 + (RP-G-GAB1P-PK + RP-G-GAB1P-PKP + RP-G-S-GAB1P-PK + RP-G-S-GAB1P-PKP + RP-ShP1-G-GAB1P-PK + RP-ShP1-G-GAB1P-PKP + RP-ShP1-G-S-GAB1P-PK + RP-ShP1-G-S-GAB1P-PKP + RP-ShP2-G-GAB1P-PK + RP-ShP2-G-GAB1P-PKP + RP-ShP2-G-S-GAB1P-PK + RP-ShP2-G-S-GAB1P-PKP + RP-ShPP-G-GAB1P-PK + RP-ShPP-G-GAB1P-PKP + RP-ShPP-G-S-GAB1P-PK + RP-ShPP-G-S-GAB1P-PKP + PIP3-GAB1P-PK + PIP3-GAB1P-PKP)	$k_{110} = 0.033$	$k_{110} = 0.033$		

111	PIP3 → PIP2	$k_{111} = 0.26$	$k_{111} = 0.14$		
<b>PLC<math>\gamma</math> binding, and phosphorylation / dephosphorylation</b>					
112	RP + PLC $\gamma$ = RP-PL	$k_{112} = 0.013$	$k_{112} = 0.025$	$K_{d112} = 10$	$K_{d112} = 10$
113	RP-PL = RP-PLP1	$k_{113} = 1$	$k_{113} = 1$	$K_{eq113} = 100$	$K_{eq113} = 100$
114	RP-PLP1 = RP + PLP	$k_{-114} = 0.1$	$k_{-114} = 0.1$	$K_{d114} = 1000$	$K_{d114} = 1000$
115	TP <sub>6</sub> + PLP = TP <sub>6</sub> -PLP1	$k_{115} = 0.047$	$k_{115} = 0.095$	$K_{d115} = 135$	$K_{d115} = 99$
116	TP <sub>6</sub> -PLP1 → TP <sub>6</sub> -PL	$k_{116} = 3.3$	$k_{116} = 2.5$		
117	TP <sub>6</sub> -PL = PLC $\gamma$ + TP <sub>6</sub>	$k_{-117} = 1 \cdot 10^{-6}$	$k_{-117} = 1 \cdot 10^{-6}$	$K_{d117} = 380$	$K_{d117} = 380$
118	RP + PLP = RP-PLP2	$k_{118} = 0.1$	$k_{118} = 0.1$	$K_{d118} = 53$	$K_{d118} = 53$
119	RP-PLP2 = RP-PLPP	$k_{119} = 10$	$k_{119} = 10$	$K_{eq119} = 100$	$K_{eq119} = 100$
120	RP-PLPP = RP + PLPP	$k_{-120} = 6.8 \cdot 10^{-4}$	$k_{-120} = 7.7 \cdot 10^{-4}$	$K_{d120} = 3000$	$K_{d120} = 3000$
121	TP <sub>6</sub> + PLPP = TP <sub>6</sub> -PLPP	$k_{121} = 7.8 \cdot 10^{-3}$	$k_{121} = 0.099$	$K_{d121} = 10$	$K_{d121} = 10$
122	TP <sub>6</sub> -PLPP → TP <sub>6</sub> -PLP2	$k_{122} = 0.38$	$k_{122} = 9.9$		
123	TP <sub>6</sub> -PLP2 = PLP + TP <sub>6</sub>	$k_{-123} = 2 \cdot 10^{-4}$	$k_{-123} = 1.5 \cdot 10^{-3}$	$K_{d123} = 785$	$K_{d123} = 785$

<b>Связывание RasGAP с EGFR</b>					
124	RP + GAP = RP-GAP	$k_{124} = 0.1$	$k_{124} = 0.1$	$K_{d124} = 280$	$K_{d124} = 285$
<b>Фосфорилирование RhoGAP активным Src</b>					
125	SrcP + hGAP = SrcP-hGAP	$k_{125} = 6.3 \cdot 10^{-3}$	$k_{125} = 0.05$	$K_{d125} = 10$	$K_{d125} = 10$
126	SrcP-hGAP → SrcP + hGAPP	$k_{126} = 0.17$	$k_{126} = 0.015$		
<b>Дефосфорилирование RhoGAP фосфатазой TP<sub>7</sub></b>					
127	TP <sub>7</sub> + hGAPP = TP <sub>7</sub> -hGAPP	$k_{127} = 4.3 \cdot 10^{-3}$	$k_{127} = 0.099$	$K_{d127} = 10$	$K_{d127} = 10$
128	TP <sub>7</sub> -hGAPP → TP <sub>7</sub> -hGAP	$k_{128} = 0.011$	$k_{128} = 0.018$		
129	TP <sub>7</sub> -hGAP = hGAP + TP <sub>7</sub>	$k_{-129} = 7.5 \cdot 10^{-5}$	$k_{-129} = 2.4 \cdot 10^{-4}$	$K_{d129} = 130$	$K_{d129} = 131$
<b>Связывание RasGAP с RhoGAP, мембранным сайтом (M) и актином (A)</b>					
130	hGAPP + GAP = hGAPP-GAP	$k_{130} = 1 \cdot 10^{-4}$	$k_{130} = 2 \cdot 10^{-4}$	$K_{d130} = 100$	$K_{d130} = 100$
131	hGAPP-GAP + M = M-hGAPP-GAP	$k_{131} = 0.082$	$k_{131} = 0.01$	$K_{d131} = 440$	$K_{d131} = 437$
132	hGAPP-GAP + Act = A-hGAPP-GAP	$k_{132} = 0.093$	$k_{132} = 0.1$	$K_{d132} = 19$	$K_{d132} = 18$
<b>Генерация и деградация фосфатидной кислоты (PA)</b>					
133	→ PA $V_{133} = V_{m144} \cdot [RP]^4 / (K_{m133}^4 + [RP]^4)$	$V_{m133} = 3.6 \text{ nM/s}$	$V_{m133} = 0.58 \text{ nM/s}$	$K_{m133} = 0.3$	$K_{m133} = 0.86$
134 <sup>m</sup>	PA → $V_{134} = V_{m134} \cdot [PA] / (K_{m134} + [PA])$	$V_{m134} = 3.8 \text{ nM/s}$	$V_{m134} = 0.64 \text{ nM/s}$	$K_{m134} = 0.11$	$K_{m134} = 0.67$
<b>Связывание Sos с PA</b>					
135	PA + Sos = PA-S	$k_{135} = 8 \cdot 10^{-3}$	$k_{135} = 0.065$	$K_{d135} = 96$	$K_{d135} = 78$

<b>Ras цикл: активация Ras-GTP</b>					
136 <sup>a</sup>	RasD = GDP + Ras	$k_{-136} = 2.6 \cdot 10^{-4}$	$k_{-136} = 2.2 \cdot 10^{-4}$	$K_{d136} = 0.02$	$K_{d136} = 0.02$
137 <sup>a</sup>	Ras + GTP = RasT	$k_{137} = 0.087$	$k_{137} = 0.087$	$K_{d137} = 0.01$	$K_{d137} = 0.01$
138	RasD + RP-ShP1-G-S = RP-ShP1-G-S-rD	$k_{138} = 3 \cdot 10^{-5}$	$k_{138} = 1.65 \cdot 10^{-5}$	$K_{d138} = 40000$	$K_{d138} = 40000$
139 <sup>a</sup>	RP-ShP1-G-S-rD = GDP + RP-ShP1-G-S-r	$k_{-139} = 0.06$	$k_{-139} = 0.06$	$K_{d139} = 500$	$K_{d139} = 500$
140 <sup>a</sup>	GTP + RP-ShP1-G-S-r = RP-ShP1-G-S-rT	$k_{140} = 6 \cdot 10^{-3}$	$k_{140} = 6 \cdot 10^{-3}$	$K_{d140} = 800$	$K_{d140} = 800$
141	RP-ShP-G-S-rT = RasT + RP-ShP-G-S	$k_{-141} = 5 \cdot 10^{-4}$	$k_{-141} = 5 \cdot 10^{-4}$	$K_{d141} = 28000$	$K_{d141} = 28000$
142 <sup>b</sup>	Ras + RP-ShP1-G-S = RP-ShP1-G-S-r	$k_{142} = 6.25 \cdot 10^{-4}$	$k_{142} = 6.25 \cdot 10^{-4}$	$K_{d142} = 1.6$	$K_{d142} = 1.6$
143	RasD + RP-ShP2-G-S = RP-ShP2-G-S-rD	$k_{143} = 3 \cdot 10^{-5}$	$k_{143} = 1.65 \cdot 10^{-5}$	$K_{d143} = 40000$	$K_{d143} = 40000$
144 <sup>a</sup>	RP-ShP2-G-S-rD = GDP + RP-ShP2-G-S-r	$k_{-144} = 0.06$	$k_{-144} = 0.06$	$K_{d144} = 500$	$K_{d144} = 500$
145 <sup>a</sup>	GTP + RP-ShP2-G-S-r = RP-ShP2-G-S-rT	$k_{145} = 6 \cdot 10^{-3}$	$k_{145} = 6 \cdot 10^{-3}$	$K_{d145} = 800$	$K_{d145} = 800$
146	RP-ShP2-G-S-rT = RasT + RP-ShP2-G-S	$k_{-146} = 5 \cdot 10^{-4}$	$k_{-146} = 5 \cdot 10^{-4}$	$K_{d146} = 128000$	$K_{d146} = 28000$
147	Ras + RP-ShP2-G-S = RP-ShP2-G-S-r	$k_{147} = 6.25 \cdot 10^{-4}$	$k_{147} = 6.25 \cdot 10^{-4}$	$K_{d147} = 1.6$	$K_{d147} = 1.6$
148	RasD + RP-ShPP-G-S = RP-ShPP-G-S-rD	$k_{148} = 3 \cdot 10^{-5}$	$k_{148} = 1.65 \cdot 10^{-5}$	$K_{d148} = 40000$	$K_{d148} = 40000$
149 <sup>a</sup>	RP-ShPP-G-S-rD = GDP + RP-ShPP-G-S-r	$k_{-149} = 0.06$	$k_{-149} = 0.06$	$K_{d149} = 500$	$K_{d149} = 500$
150 <sup>a</sup>	GTP + RP-ShPP-G-S-r = RP-ShPP-G-S-rT	$k_{150} = 6 \cdot 10^{-3}$	$k_{150} = 6 \cdot 10^{-3}$	$K_{d150} = 800$	$K_{d150} = 800$
151	RP-ShPP-G-S-rT = RasT + RP-ShPP-G-S	$k_{-151} = 5 \cdot 10^{-4}$	$k_{-151} = 5 \cdot 10^{-4}$	$K_{d151} = 28000$	$K_{d151} = 128000$
152	Ras + RP-ShPP-G-S = RP-ShPP-G-S-r	$k_{152} = 6.25 \cdot 10^{-4}$	$k_{152} = 6.25 \cdot 10^{-4}$	$K_{d152} = 1.6$	$K_{d152} = 1.6$
153	RasD + RP-G-S = RP-G-S-rD	$k_{153} = 2.3 \cdot 10^{-5}$	$k_{153} = 1.1 \cdot 10^{-4}$	$K_{d153} = 40000$	$K_{d153} = 40000$
154 <sup>a</sup>	RP-G-S-rD = GDP + RP-G-S-r	$k_{-154} = 0.015$	$k_{-154} = 0.015$	$K_{d154} = 500$	$K_{d154} = 500$
155 <sup>a</sup>	GTP + RP-G-S-r = RP-G-S-rT	$k_{155} = 0.01$	$k_{155} = 0.01$	$K_{d155} = 800$	$K_{d155} = 800$
156	RP-G-S-rT = RasT + RP-G-S	$k_{-156} = 1 \cdot 10^{-5}$	$k_{-156} = 1 \cdot 10^{-5}$	$K_{d156} = 128000$	$K_{d156} = 128000$
157 <sup>b</sup>	Ras + RP-G-S = RP-G-S-r	$k_{157} = 3 \cdot 10^{-3}$	$k_{157} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{d157} = 1.6$	$K_{d157} = 1.6$
158	RasD + PA-S = PA-S-rD	$k_{158} = 3.5 \cdot 10^{-5}$	$k_{158} = 3 \cdot 10^{-5}$	$K_{d158} = 40000$	$K_{d158} = 40000$
159 <sup>a</sup>	PA-S-rD = GDP + PA-S-r	$k_{-159} = 0.06$	$k_{-159} = 0.06$	$K_{d159} = 500$	$K_{d159} = 500$
160 <sup>a</sup>	GTP + PA-S-r = PA-S-rT	$k_{160} = 6 \cdot 10^{-3}$	$k_{160} = 6 \cdot 10^{-3}$	$K_{d160} = 800$	$K_{d160} = 800$
161	PA-S-rT = RasT + PA-S	$k_{-161} = 5 \cdot 10^{-4}$	$k_{-161} = 5 \cdot 10^{-4}$	$K_{d161} = 128000$	$K_{d161} = 128000$
162	Ras + PA-S = PA-S-r	$k_{162} = 6.25 \cdot 10^{-4}$	$k_{162} = 6.25 \cdot 10^{-4}$	$K_{d162} = 1.6$	$K_{d162} = 1.6$
<b>Ras цикл: деактивация Ras-GTP</b>					
163	RasT → RasD	$k_{163} = 1 \cdot 10^{-4}$	$k_{163} = 1 \cdot 10^{-4}$		
164	RP-GAP + RasT = RP-GAP-rT	$k_{164} = 7.5 \cdot 10^{-3}$	$k_{164} = 4.4 \cdot 10^{-3}$	$K_{d164} = 190$	$K_{d164} = 172$
165	RP-GAP-rT → RP-GAP + RasD	$k_{165} = 3.9$	$k_{165} = 11$		
166	M-hGAPP-GAP + RasT = M-hGAPP-GAP-rT	$k_{166} = 0.065$	$k_{166} = 0.03$	$K_{d166} = 19$	$K_{d166} = 10$
167	M-hGAPP-GAP-rT → M-hGAPP-GAP + RasD	$k_{167} = 0.016$	$k_{167} = 0.087$		



Таблица реакций МАРК каскада (продолжение таблицы 1)

<b>Raf activation by RasT and PA</b>					
168	Raf + RasT = Raf-RasT $k_{117} = k_{168} \cdot (1 + k_{PA-Raf} \cdot [PA]) / (K_{mPA-Raf} + [PA])$	$k_{168} = 0.033$ $k_{PA-Raf} = 200$ $K_{mPA-Raf} = 0.14$	$k_{168} = 0.038$ $k_{PA-Raf} = 46$ $K_{mPA-Raf} = 0.24$	$K_{d168} = 215$	$K_{d168} = 183$
169	Raf-RasT → RafS + RasT	$k_{169} = 5.22$	$k_{169} = 6.77$		
<b>Фосфорилирование/дефосфорилирование Raf</b>					
170 <sup>m</sup>	RafS → RafP $V_{170} = V_{m170} \cdot [RafS] / (K_{m170} + [RafS])$	$V_{m170} = 2.2 \text{ nM/s}$	$V_{m170} = 0.727 \text{ nM/s}$	$K_{m170} = 10$	$K_{m170} = 10$
171	RafS → Raf	$k_{171} = 1.7$	$k_{171} = 1.8$		
172	RafP + МКР1 = RafP-МКР1	$k_{172} = 6.4 \cdot 10^{-3}$	$k_{172} = 6.36 \cdot 10^{-3}$	$K_{d172} = 10$	$K_{d172} = 10$
173	RafP-МКР1 → RafS-МКР1	$k_{173} = 2$	$k_{173} = 2$		
174	RafS-МКР1 = RafS + МКР1	$k_{-174} = 9.7 \cdot 10^{-6}$	$k_{-174} = 9.5 \cdot 10^{-5}$	$K_{d174} = 1000$	$K_{d174} = 1000$
<b>Фосфорилирование/дефосфорилирование MEK</b>					
175	MEK + RafP = MEK-RafP	$k_{175} = 0.055$	$k_{175} = 0.055$	$K_{d175} = 18$	$K_{d175} = 18$
176	MEK-RafP → MEKP + RafP	$k_{176} = 1.22$	$k_{176} = 1.2$		
177	MEKP + RafP = MEKP-RafP	$k_{177} = 0.1$	$k_{177} = 0.1$	$K_{d177} = 10$	$K_{d177} = 10$
178	MEKP-RafP → MEKPP + RafP	$k_{178} = 15$	$k_{178} = 15$		
179	MEKPP + МКР2 = MEKPP-МКР2	$k_{179} = 8.9 \cdot 10^{-3}$	$k_{179} = 1.7 \cdot 10^{-3}$	$K_{d179} = 113$	$K_{d179} = 585$
180	MEKPP-МКР2 → MEKP1-МКР2	$k_{180} = 2.35$	$k_{180} = 2.9$		
181	MEKP1-МКР2 = MEKP + МКР2	$k_{-181} = 9 \cdot 10^{-3}$	$k_{-181} = 0.01$	$K_{d181} = 33$	$K_{d181} = 30$
182	MEKP + МКР2 = MEKP2-МКР2	$k_{182} = 9 \cdot 10^{-3}$	$k_{182} = 0.01$	$K_{d182} = 33$	$K_{d182} = 30$
183	MEKP2-МКР2 → MEK-МКР2	$k_{183} = 2$	$k_{183} = 1$		
184	MEK-МКР2 = MEK + МКР2	$k_{-184} = 1 \cdot 10^{-3}$	$k_{-184} = 1 \cdot 10^{-3}$	$K_{d184} = 150$	$K_{d184} = 150$
<b>Фосфорилирование/дефосфорилирование ERK</b>					
185	ERK + MEKPP = ERK-MEKPP	$k_{185} = 0.038$	$k_{185} = 0.066$	$K_{d185} = 27$	$K_{d185} = 15$
186	ERK-MEKPP → ERKP + MEKPP	$k_{186} = 2.25$	$k_{186} = 2.95$		
187	ERKP + MEKPP = ERKP-MEKPP	$k_{187} = 0.1$	$k_{187} = 0.1$	$K_{d187} = 10$	$K_{d187} = 10$
188	ERKP-MEKPP → ERKPP + MEKPP	$k_{188} = 15$	$k_{188} = 15$		
189	ERKPP + МКР3 = ERKPP-МКР3	$k_{189} = 0.045$	$k_{189} = 0.045$	$K_{d189} = 22$	$K_{d189} = 22$
190	ERKPP-МКР3 → ERKP1-МКР3	$k_{190} = 0.065$	$k_{190} = 0.06$		
191	ERKP1-МКР3 = ERKP + МКР3	$k_{-191} = 0.063$	$k_{-191} = 4.7 \cdot 10^{-3}$	$K_{d191} = 16$	$K_{d191} = 214$
192	ERKP + МКР3 = ERKP2-МКР3	$k_{192} = 0.063$	$k_{192} = 0.063$	$K_{d192} = 16$	$K_{d192} = 16$
193	ERKP2-МКР3 → ERK-МКР3	$k_{193} = 0.056$	$k_{193} = 0.04$		
194	ERK-МКР3 = ERK + МКР3	$k_{-194} = 1.22 \cdot 10^{-3}$	$k_{-194} = 1 \cdot 10^{-4}$	$K_{d194} = 80$	$K_{d194} = 80$

<b>Синтез EGF-рецептора</b>					
195	$\rightarrow R$	$V_{195} = 8 \cdot 10^{-3} \text{ nM/s}$	$V_{195} = 8 \cdot 10^{-3} \text{ nM/s}$		
<b>Интернализация и лизис рецептора</b>					
196	$R = R_i$	$k_{196} = 3 \cdot 10^{-4}$	$k_{196} = 2.6 \cdot 10^{-4}$	$K_{eq196} = 0.375$	$K_{eq196} = 0.325$
197	$R_i \rightarrow$	$k_{197} = 2 \cdot 10^{-4}$	$k_{197} = 2 \cdot 10^{-4}$		
198	$R_a = R_{ai}$	$k_{198} = 1 \cdot 10^{-3}$	$k_{198} = 1 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq198} = 2$	$K_{eq198} = 2$
199	$R_{ai} \rightarrow \text{EGF}$	$k_{199} = 5 \cdot 10^{-4}$	$k_{199} = 5 \cdot 10^{-4}$		
200	$R_2 = R_{2i}$	$k_{200} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{200} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq200} = 10$	$K_{eq200} = 6$
201	$R_{2i} \rightarrow \text{EGF} + \text{EGF}$	$k_{201} = 5 \cdot 10^{-4}$	$k_{201} = 5 \cdot 10^{-4}$		
202	$RP = R_{Pi}$	$k_{202} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{202} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq202} = 10$	$K_{eq202} = 6$
203	$R_{Pi} \rightarrow \text{EGF} + \text{EGF}$	$k_{203} = 5 \cdot 10^{-4}$	$k_{203} = 5 \cdot 10^{-4}$		
<b>Интернализация Shc-, Grb- и Sos-содержащих комплексов</b>					
204	$RP\text{-}Sh = RP\text{-}Sh_i$	$k_{204} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{204} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq204} = 10$	$K_{eq204} = 6$
205	$RP\text{-}ShP1 = RP\text{-}ShP1_i$	$k_{205} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{205} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq205} = 10$	$K_{eq205} = 6$
206	$RP\text{-}ShP1\text{-}G = RP\text{-}ShP1\text{-}G_i$	$k_{206} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{206} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq206} = 10$	$K_{eq206} = 6$
207	$RP\text{-}ShP1\text{-}G\text{-}S = RP\text{-}ShP1\text{-}G\text{-}S_i$	$k_{207} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{207} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq207} = 10$	$K_{eq207} = 6$
208	$RP\text{-}ShP2 = RP\text{-}ShP2_i$	$k_{208} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{208} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq208} = 10$	$K_{eq208} = 6$
209	$RP\text{-}ShP2\text{-}G = RP\text{-}ShP2\text{-}G_i$	$k_{209} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{209} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq209} = 10$	$K_{eq209} = 6$
210	$RP\text{-}ShP2\text{-}G\text{-}S = RP\text{-}ShP2\text{-}G\text{-}S_i$	$k_{210} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{210} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq210} = 10$	$K_{eq210} = 6$
211	$RP\text{-}ShPP = RP\text{-}ShPP_i$	$k_{211} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{211} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq211} = 10$	$K_{eq211} = 6$
212	$RP\text{-}ShPP\text{-}G = RP\text{-}ShPP\text{-}G_i$	$k_{212} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{212} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq212} = 10$	$K_{eq212} = 6$
213	$RP\text{-}ShPP\text{-}G\text{-}S = RP\text{-}ShPP\text{-}G\text{-}S_i$	$k_{213} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{213} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq213} = 10$	$K_{eq213} = 6$
214	$RP\text{-}G = RP\text{-}G_i$	$k_{214} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{214} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq214} = 10$	$K_{eq214} = 6$
215	$RP\text{-}G\text{-}S = RP\text{-}G\text{-}S_i$	$k_{215} = 5 \cdot 10^{-3}$	$k_{215} = 3 \cdot 10^{-3}$	$K_{eq215} = 10$	$K_{eq215} = 6$
<b>Диссоциация эндоплазматических комплексов</b>					
216	$R_{Pi} + Shc = RP\text{-}Sh_i$	$k_{216} = 0.063$	$k_{216} = 0.073$	$K_{d216} = 1070$	$K_{d216} = 730$
217	$RP\text{-}ShP1_i = R_{Pi} + ShP$	$k_{217} = 1.5 \cdot 10^{-3}$	$k_{217} = 2.2 \cdot 10^{-3}$	$K_{d217} = 1333$	$K_{d217} = 1200$
218	$RP\text{-}Sh1P\text{-}G_i = R_{Pi} + ShP\text{-}G$	$k_{218} = 1.3 \cdot 10^{-5}$	$k_{218} = 4.7 \cdot 10^{-6}$	$K_{d218} = 3866$	$K_{d218} = 5480$
219	$RP\text{-}ShP1\text{-}G\text{-}S_i = R_{Pi} + ShP\text{-}G\text{-}S$	$k_{219} = 5.5 \cdot 10^{-3}$	$k_{219} = 1.1 \cdot 10^{-3}$	$K_{d219} = 34$	$K_{d219} = 48$
220	$RP\text{-}ShP2_i = R_{Pi} + ShP$	$k_{220} = 1.5 \cdot 10^{-3}$	$k_{220} = 2.2 \cdot 10^{-3}$	$K_{d220} = 1333$	$K_{d220} = 1200$
221	$RP\text{-}ShP2\text{-}G_i = R_{Pi} + ShP\text{-}G$	$k_{221} = 1.3 \cdot 10^{-5}$	$k_{221} = 4.7 \cdot 10^{-6}$	$K_{d221} = 3866$	$K_{d221} = 5480$
222	$RP\text{-}ShP2\text{-}G\text{-}S_i = R_{Pi} + ShP\text{-}G\text{-}S$	$k_{222} = 5.5 \cdot 10^{-3}$	$k_{222} = 1.1 \cdot 10^{-3}$	$K_{d222} = 34$	$K_{d222} = 48$
223	$RP\text{-}ShPP_i = R_{Pi} + ShPP$	$k_{223} = 2.3 \cdot 10^{-4}$	$k_{223} = 8 \cdot 10^{-4}$	$K_{d223} = 462$	$K_{d223} = 500$
224	$RP\text{-}ShPP\text{-}G_i = R_{Pi} + ShPP\text{-}G$	$k_{224} = 1.3 \cdot 10^{-5}$	$k_{224} = 4.7 \cdot 10^{-6}$	$K_{d224} = 3866$	$K_{d224} = 5480$

225	$RP\text{-}ShPP\text{-}G\text{-}Si = RPi + ShPP\text{-}G\text{-}S$	$k_{-225} = 5.5 \cdot 10^{-3}$	$k_{-225} = 1.1 \cdot 10^{-3}$	$K_{d225} = 34$	$K_{d225} = 48$
226	$RPi + Grb = RP\text{-}Gi$	$k_{226} = 0.05$	$k_{226} = 0.05$	$K_{d226} = 100$	$K_{d226} = 100$
227	$RP\text{-}G\text{-}Si = RPi + G\text{-}S$	$k_{-227} = 2.4 \cdot 10^{-4}$	$k_{-227} = 8 \cdot 10^{-4}$	$K_{d227} = 40$	$K_{d227} = 40$

Таблица регуляторных обратных связей (продолжение таблицы 1)

<b>Фосфорилирование Sos киназой ERK</b>					
228 <sup>m</sup>	$Sos + ERKPP \rightarrow SosP + ERKPP$ $V_{228} = k_{228} \cdot [ERKPP] \cdot [Sos] / (K_{m228} + [Sos])$	$k_{228} = 0.2$	$k_{228} = 0.53$	$K_{m228} = 2500$	$K_{m228} = 2500$
<b>Дефосфорилирование Sos фосфатазой Esos</b>					
229 <sup>m</sup>	$SosP + Esos \rightarrow Sos + Esos$ $V_{229} = k_{229} \cdot [Esos] \cdot [SosP] / (K_{m229} + [SosP])$	$k_{229} = 2 \cdot 10^{-3}$	$k_{229} = 0.019$	$K_{m229} = 10$	$K_{m229} = 20$
<b>Ингибирование фосфатазы Esos после активации EGF рецептора</b>					
230	$Esos \rightarrow Esos_{inact}$ $V_{230} = k_{230} \cdot [Esos] \cdot [RP]$	$k_{230} = 1 \cdot 10^{-4}$	$k_{230} = 4.1 \cdot 10^{-4}$		
<b>Дисингибирование Esos</b>					
231	$Esos_{inact} \rightarrow Esos$	$k_{231} = 1 \cdot 10^{-4}$	$k_{231} = 1 \cdot 10^{-4}$		
<b>Угнетение тирозинфосфатазы TP<sub>1</sub> после активации EGF рецептора</b>					
232	$TP_1 \rightarrow TP_{1inact}$ $V_{243} = k_{243} \cdot [TP_1] \cdot [RP]$	$k_{232} = 7 \cdot 10^{-4}$	$k_{232} = 3.9 \cdot 10^{-3}$		
<b>Дисингибирование фосфатазы рецептора</b>					
233	$TP_{1inact} \rightarrow TP_1$	$k_{233} = 5 \cdot 10^{-4}$	$k_{233} = 5 \cdot 10^{-4}$		
<b>Дефосфорилирование интернализованного EGF рецептора</b>					
234	$RPi \rightarrow R2i$	$k_{234} = 2.1 \cdot 10^{-3}$	$k_{234} = 2.1 \cdot 10^{-3}$		
<b>Этанол-индуцированная инактивация и деградация EGF рецептора</b>					
235	$R \rightarrow R_{alc}$	$k_{235} = 0$	$k_{235} = 3.7 \cdot 10^{-5}$		
236	$R_{alc} \rightarrow$	$k_{236} = 0$	$k_{236} = 2.8 \cdot 10^{-5}$		
237	$R \rightarrow$	$k_{237} = 0$	$k_{237} = 2.8 \cdot 10^{-5}$		

<sup>a</sup> – концентрация GDP и GTP принята постоянной (GDP = 500 nM, GTP = 10000 nM).

<sup>m</sup> – уравнение Михаэлиса-Ментен.

В реакциях EGFR сигнального пути, представленных в табл. 1, общая концентрация EGF, рецептора и других протеинов предполагается постоянной. Значения концентраций представлены в табл. 2.

Таблица 2. Общая концентрация реактантов, представленных в модели

Реактант	Контроль (nM)	Этанол (nM)
EGFR	Общий: $R_{total} = 173$ Мембранно-связанный: $R = 133$ ; Интернализованный: $R_i = 40$	Общий: $R_{total} = 176$ Мембранно-связанный: $R = 68$ ; Интернализованный: $R_i = 18$ Мембранно-связанный неактивный: $R_{alc} = 90$
Shc	Общий: $Shc_{total} = 140$ Фосфорилированная фракция Shc: $Shc_a = 110$ Нефосфорилированная фракция Shc: $Shc_n = 30$	$Shc_{total} = 123$ Фосфорилированная фракция Shc: $Shc_a = 108$ Нефосфорилированная фракция of Shc: $Shc_n = 15$
PLC $\gamma$	95	95
PI3K	90	90
Grb2	170	170
Sos	40	50
RAS	100	70
Src	500	490
Gab1	300	300
Actin	500	500
Мембранные сайты, связывающие комплекс RasGAP-pRhoGAP	500	500
RasGAP	10	18
RhoGAP	100	100
PIP2	2000	2000
Raf	100	95
MEK	200	190
ERK	400	360
Фосфатаза рецептора (TP <sub>1</sub> )	350	260
Фосфатаза Shc (TP <sub>3</sub> )	150	150
Фосфатаза PLC $\gamma$ (TP <sub>6</sub> )	133	94
Фосфатаза PI3K (TP <sub>4</sub> )	120	120
Фосфатаза Sos (Esos)	100	100
Фосфатаза Src (TP <sub>2</sub> )	500	500
Фосфатаза Gab1 (TP <sub>5</sub> )	200	200
Фосфатаза RhoGAP (TP <sub>7</sub> )	100	100

АНАЛИЗ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ, АКТИВИРУЕМОГО ЭПИДЕРМАЛЬНЫМ ФАКТОРОМ РОСТА В КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ

Фосфатаза Raf (МКР <sub>1</sub> )	100	100
Фосфатаза MEK (МКР <sub>2</sub> )	198	140
Фосфатаза ERK (МКР <sub>3</sub> )	170	145

## ЛИТЕРАТУРА

1. Diehl A.M. *Am. J. Physiol.* 2005. V. 288. P. G1–G6.
2. Michalopoulos G.K. *J. Cell. Physiol.* 2007. V. 21. P. 286–300.
3. Schlessinger J. *Cell.* 2000. V. 103. P. 211–225.
4. Kolch W. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2005. V. 6. P. 827–837.
5. Zhao C., Du G., Skowronek K., Frohman M.A., Bar-Sagi D. *Nat. Cell. Biol.* 2007. V. 9. P. 706–712.
6. Rizzo M.A., Shome K., Watkins S.C., Romero G. *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 23911–23918.
7. Rodrigues G.A., Falasca M., Zhang Z., Ong S.H., Schlessinger J. *Mol. Cell. Biol.* 2000. V. 20. P. 1448–1459.
8. O'Rourke M.F., Tuma D.J., Casey C.A. *Biochem. Pharmacol.* 1997. V. 53. P. 1445–1450.
9. Saso K., Moehren G., Higashi K., Hoek J.B. *Gastroenterology.* 1997. V. 112. P. 2073–2088.
10. Kholodenko B.N., Demin O.V., Moehren G., Hoek J.B. *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. P. 30169–30181.
11. Kholodenko B.N. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006. V. 7. P. 165–176.
12. Moehren G., Markevich N., Demin O., Kiyatkin A., Goryanin I., Hoek J.B., Kholodenko B.N. *Biochemistry.* 2002. V. 41. P. 306–320.
13. Markevich N.I., Moehren G., Demin O.V., Kiyatkin A., Hoek J.B., Kholodenko B.N. *IEE Systems Biol.* 2004. V. 1. P. 104–113.
14. Markevich N.I., Hoek J.B., Kholodenko B.N. *J. Cell Biol.* 2004. V. 164. P. 353–359.
15. Kiyatkin A., Aksamitiene E., Markevich N.I., Borisov N.M., Hoek J.B., Kholodenko B.N. *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 19925–19938.
16. Kiyatkin A., Aksamitiene E., Markevich N.I., Borisov N.M., Hoek J.B., Kholodenko B.N. *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 19925–19938.
17. Van der Geer P., Wiley S., Gish G.D., Pawson T. *Curr. Biol.* 1996. V. 6. P. 1435–1444.
18. Meng T.C., Fukada T., Tonks N.K. *Mol. Cell.* 2002. V. 9. P. 387–399.
19. Meng T.C., Tonks N.K. *Methods Enzymol.* 2003. V. 366. P. 304–318.
20. Lou Y.W., Chen Y.Y., Hsu S.F., Chen R.K., Lee C.L., Khoo K.H., Tonks N.K., Meng T.C. *FEBS J.* 2008. V. 275. P. 69–88.
21. Wu D., Cederbaum A.I. *Alcohol. Res. Health.* 2003. V. 27. P. 277–284.
22. Маркевич Н.И., Хоек Я. *Математическая биология и биоинформатика.* 2014. Т. 9. № 1. С. 63–88.

Материал поступил в редакцию 03.03.2014, опубликован 11.03.2014.