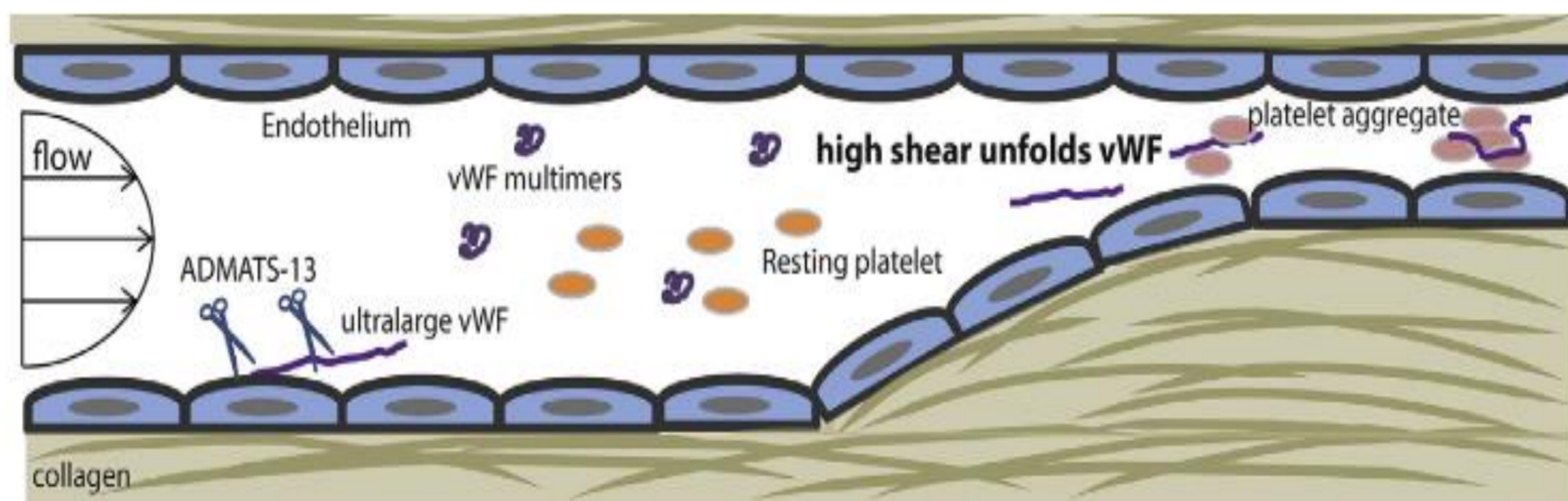




Разворачивая the Rolling Stone

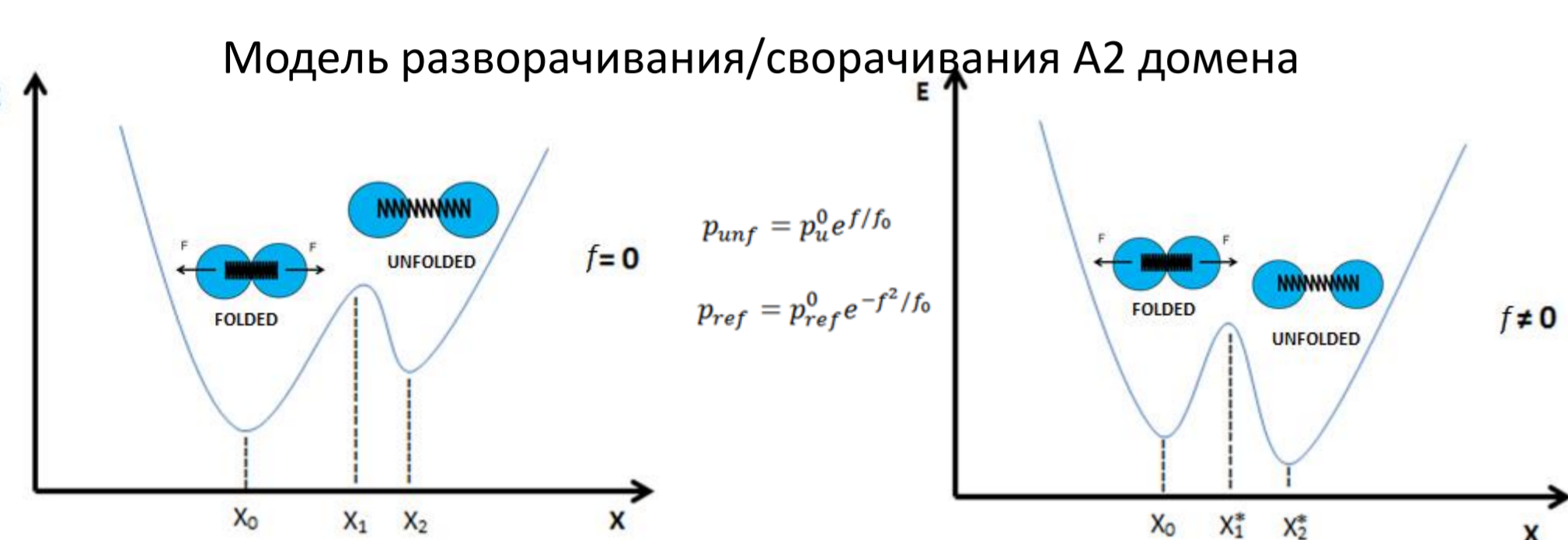
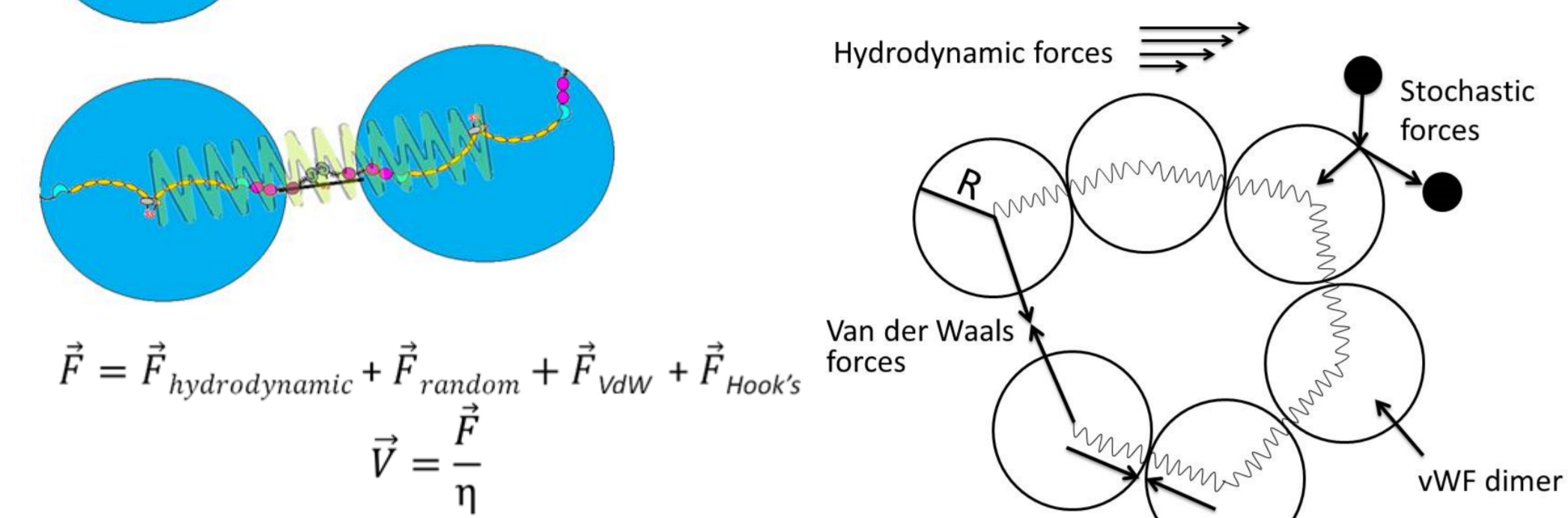
Введение

Фактор фон Виллебранда (vWF), большой мультимерный белок, играет ключевую роль в образовании артериальных тромбов, которые могут приводить к осложнениям с низким шансом выживания. В настоящее время, подобные осложнения остаются основной причиной инвалидности и смерти в развитых странах, однако сам механизм образования тромбов все еще остается неясным. Предположительно, этот механизм связан с разворачиванием vWF в экстремальных гидродинамических условиях стеноза (сужения) сосуда^{1,2}. В данном исследовании мы использовали компьютерные модели и экспериментальные данные в целях изучения динамики vWF в различных условиях потока крови.

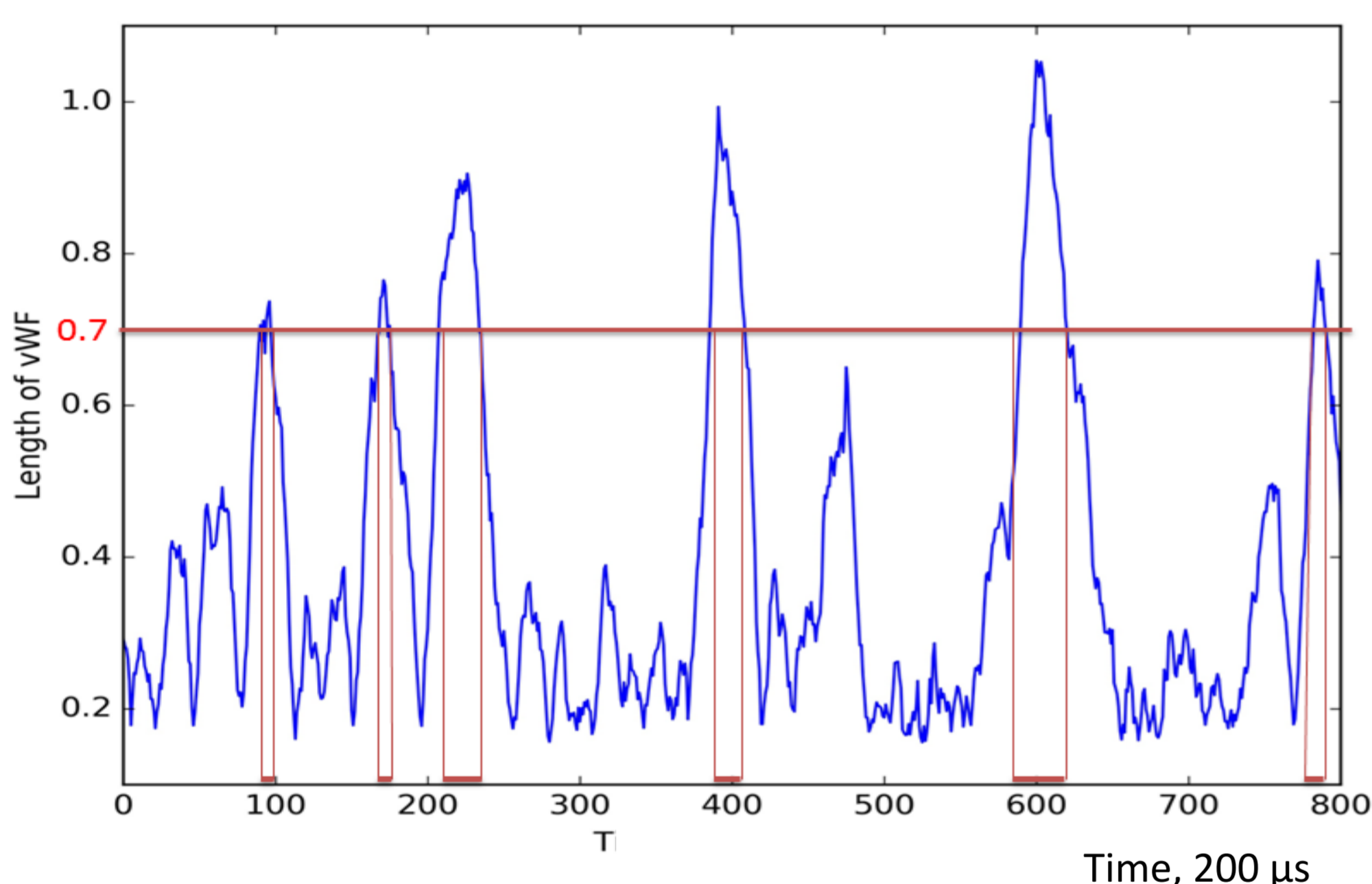


Методы

Схематическое представление нашей модели: vWF-мультимер представлен N димерами, связанными друг с другом гармоническим потенциалом. Считается, что физиологически значимыми являются мультимеры³ с N>20.

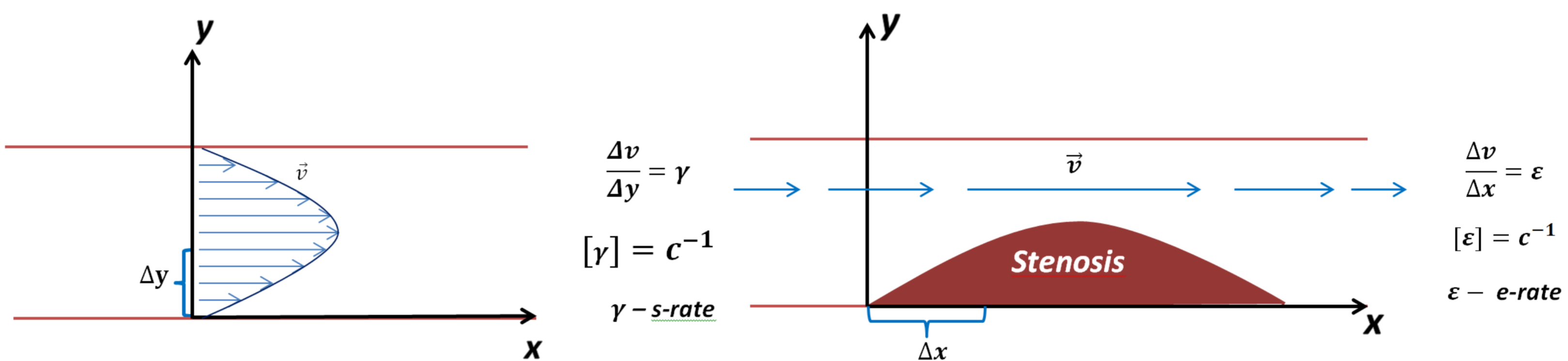


Представление нескольких устойчивых состояний A2 домена в нашей модели. Мы используем модель с двумя состояниями, где вероятность разворачивания растет экспоненциально вместе с силой разворачивания, а вероятность сворачивания уменьшается с этой силой. Параметры модели были взяты из экспериментальной работы⁴.



Цели

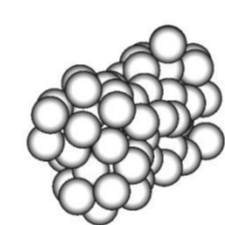
Нашей основной целью было изучение влияния разворачивания A2 доменов vWF на его конформационную динамику в различных условиях потока крови. Для этого мы намеревались построить и проанализировать новую модель vWF, включающую возможность разворачивания A2 доменов.



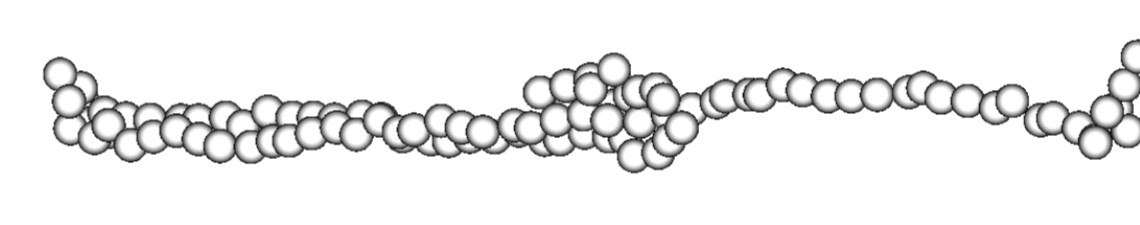
Локальный поток крови может быть описан несколькими параметрами. Скорость сдвига и скорость элонгации являются самыми важными из таких параметров. Ускоряющийся поток, характеризующийся скоростью элонгации, встречается около суженной части сосуда (стеноза).

Результаты

В целях сравнения новой модели с классической мы провели анализ динамики vWF для различных гидродинамических условий. Результаты моделирования демонстрируют, что разворачивание A2 домена может значительно влиять на конформационную динамику больших мультимеров vWF, увеличивая вероятность их разворачивания как в сдвиговом, так и в ускоряющемся потоках.



Свернутый vWF



Частично развернутый vWF

Доля времени, которую белок проводит в развернутом состоянии (*unf*) – важная величина, описывающая среднюю конформационную динамику в данных условиях.

Ссылки

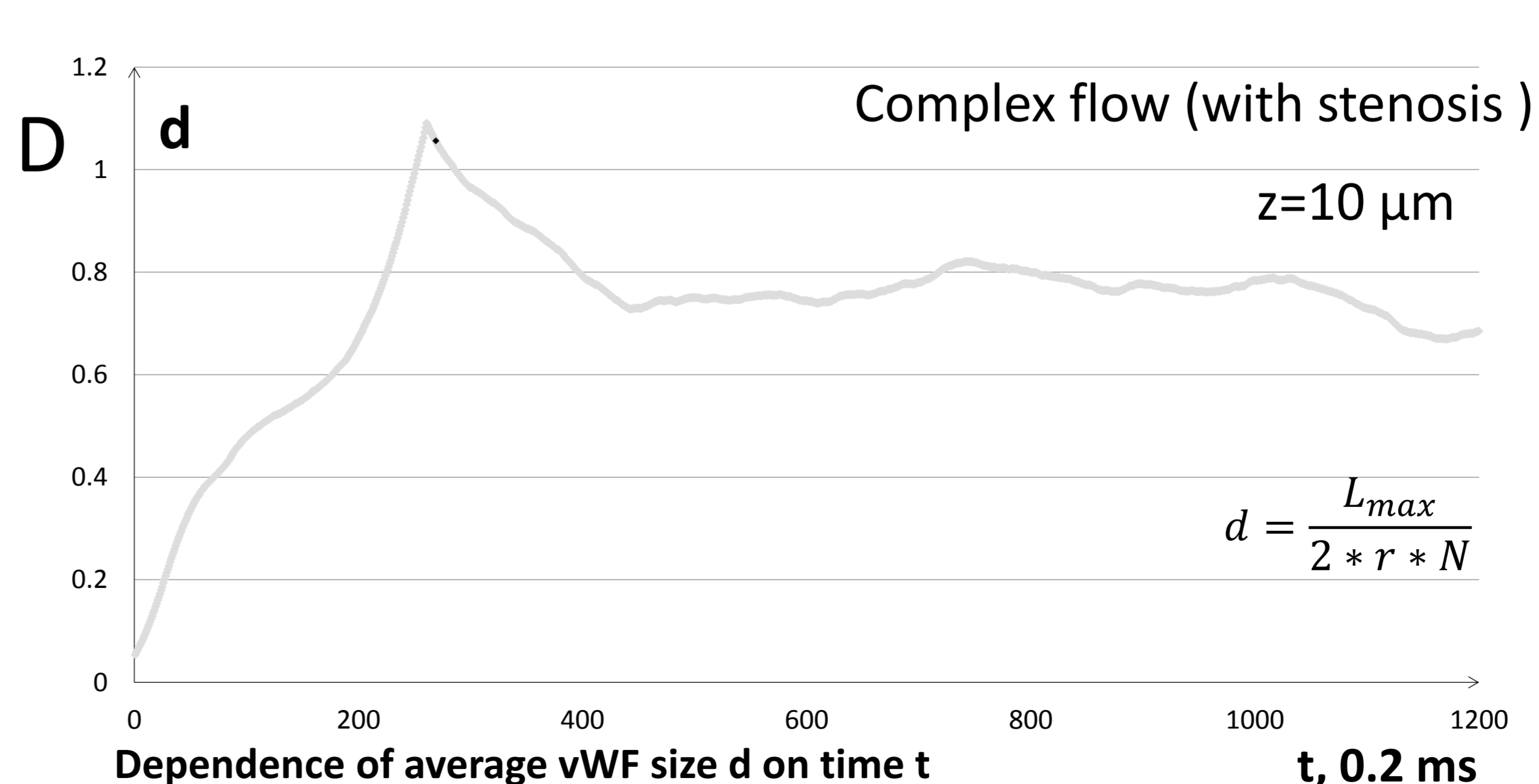
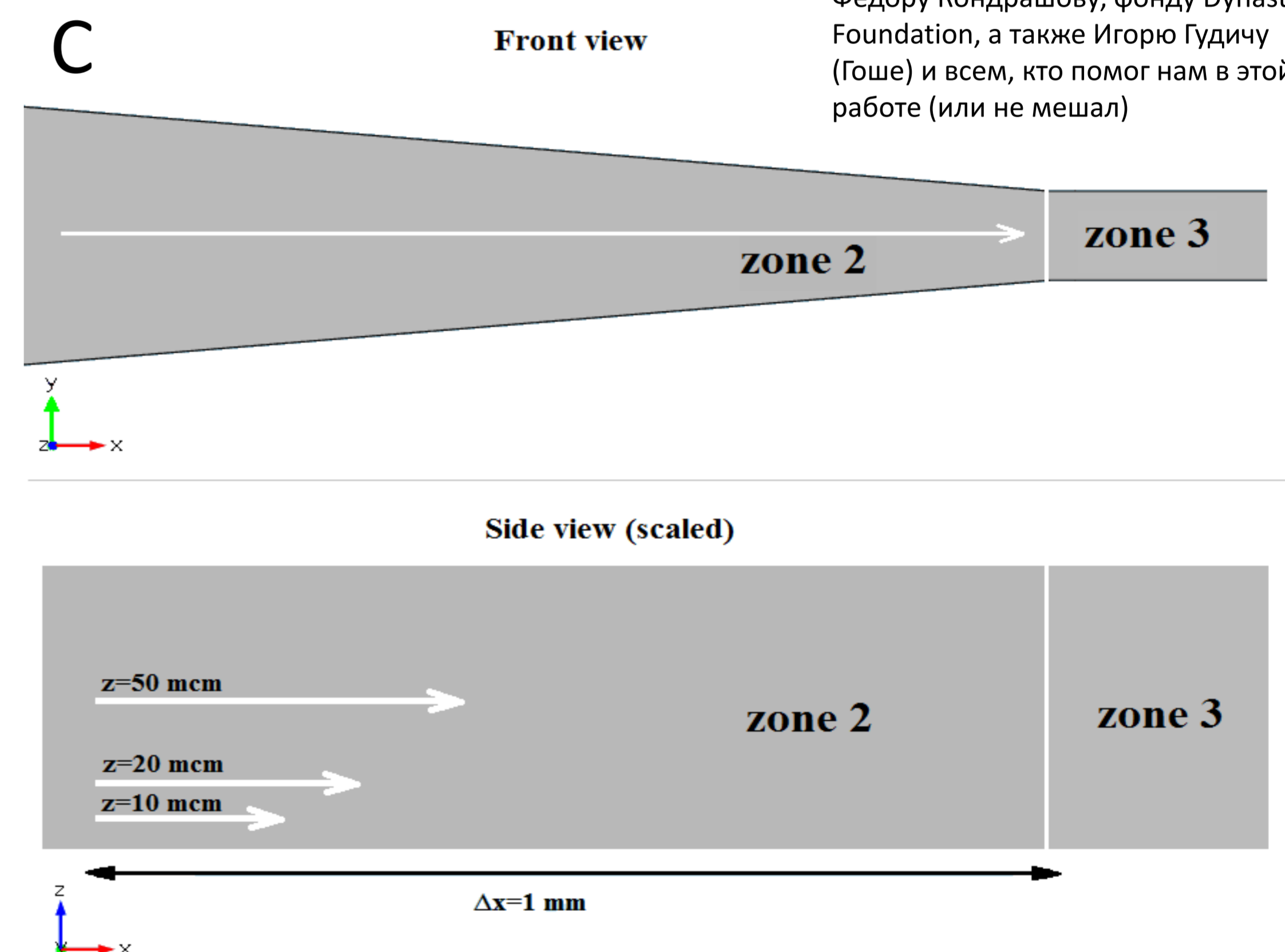
- 1) Springer, Timothy A. "von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream." *Blood* 124, no. 9 (2014): 1412-1425.
- 2) Schneider, S. W., S. Nuschele, A. Wixforth, C. Gorzelanny, A. Alexander-Katz, R. R. Netz, and M. F. Schneider. "Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, no. 19 (2007): 7899-7903.
- 3) Lippok, Svenja, Tobias Obser, Jochen P. Müller, Valentin K. Stierle, Martin Benoit, Ulrich Budde, Reinhard Schneppenheim, and Joachim O. Rädler. "Exponential size distribution of von Willebrand factor." *Biophysical journal* 105, no. 5 (2013): 1208-1216.
- 4) Zhang, Xiaohui, Kenneth Halvorsen, Cheng-Zhong Zhang, Wesley P. Wong, and Timothy A. Springer. "Mechanoenzymatic cleavage of the ultralarge vascular protein von Willebrand factor." *Science* 324, no. 5932 (2009): 1330-1334.

Благодарности

Мы выражаем особую благодарность Федору Кондрашову, Фонду Dynasty Foundation, а также Игорю Гудичу (Гоше) и всем, кто помог нам в этой работе (или не мешал)

(A) Соотношение между частотой разворачивания белка в новой модели (сплошная линия) и в старой модели (пунктирная линия). Разворачивание показано по оси ординат, а скорость сдвига по оси абсцисс. Более высокая частота разворачивания в новой модели вызвана разворачиванием A2 домена. Также частота разворачивания увеличивается вместе со скоростью сдвига и с количеством димеров в мультимере.

(B) Соотношение между разворачиванием белка при увеличении скорости сдвига при постоянной скорости элонгации (50 с⁻¹) в старой и в новой модели. Более высокая частота разворачивания в новой модели также вызвана разворачиванием A2 домена



Мы также провели моделирование динамики vWF в специально сконструированных проточных камерах, моделирующих стеноз сосуда.

(C) Моделирование показывает, что vWF обладает максимальной элонгацией на входе в узкую часть камеры, однако при данных параметрах не наблюдается раскрытия A2 доменов.

Выводы

Наши результаты показывают, что разворачивание A2 домена фактора фон Виллебранда может влиять на конформационную динамику мультимеров vWF в широком диапазоне гидродинамических условий, особенно в предполагаемых условиях стеноза артерий.

Для того, чтобы исследовать взаимодействие vWF-мультимеров со стенкой сосуда и vWF-vWF взаимодействия мы построили соответствующие модели, которые будут использованы в дальнейшей работе. Видео, показывающие динамику vWF находятся по ссылке, зашифрованной в QR-коде справа.



- Conrad Cardona
- Daniil Bobrovskii
- Denis Yarotski
- Eric Matamoros Morales
- Tatiana Kurakina
- Varvara Isidorova
- Vasily Alferov

- Ilya Krauz
- Igor Gudich
- Vladislav Kuznetsov
- Dmitry Nechipurenko