



Модель адгезии тромбоцитов к фактору фон Виллебранда в нестационарном сдвиговом потоке жидкости

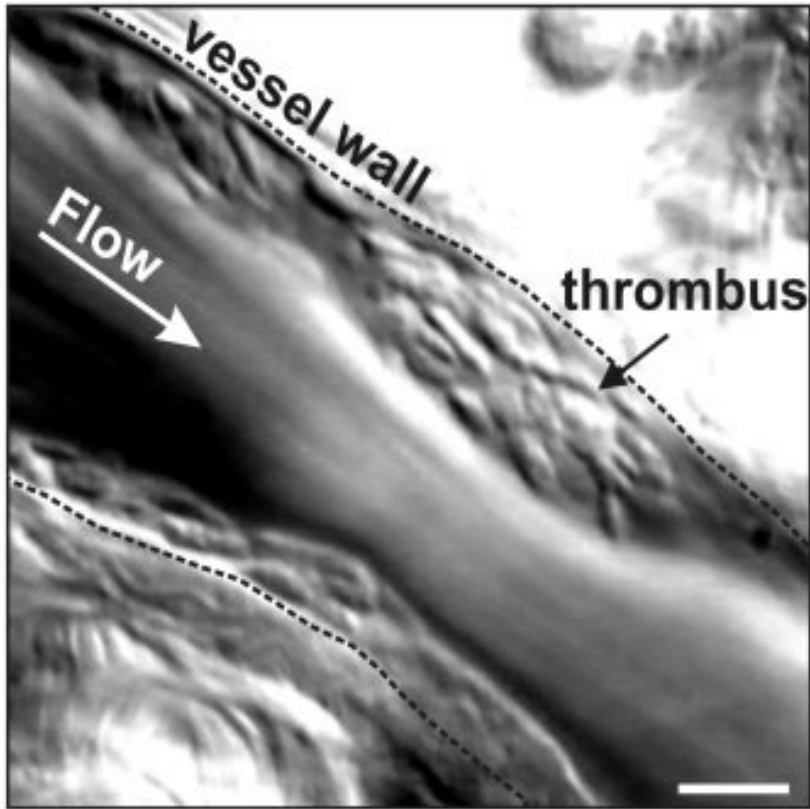
к.ф.-м.н. А.В. Беляев

ст.н.с., кафедра биофизики,
Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова

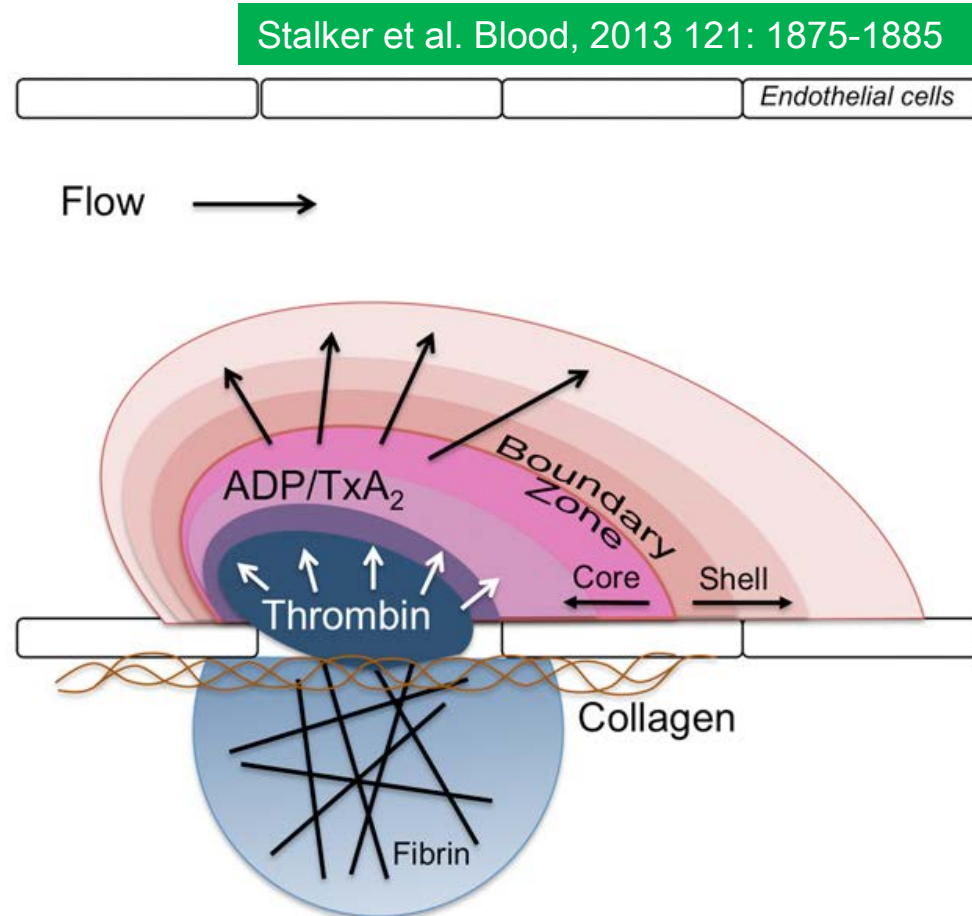
XV конференция
«Математические модели и численные методы в биологии и медицине»

Москва, 3 ноября 2023

Введение. Клеточный гемостаз



Maxwell et al. Blood, 2007 109: 566-576

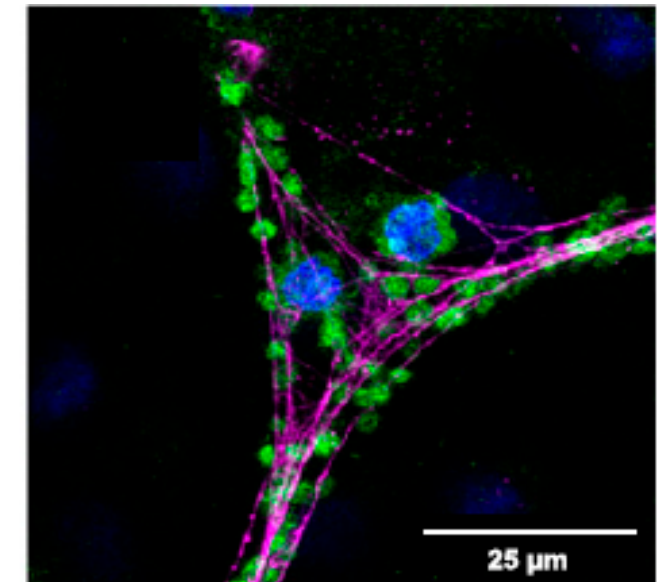
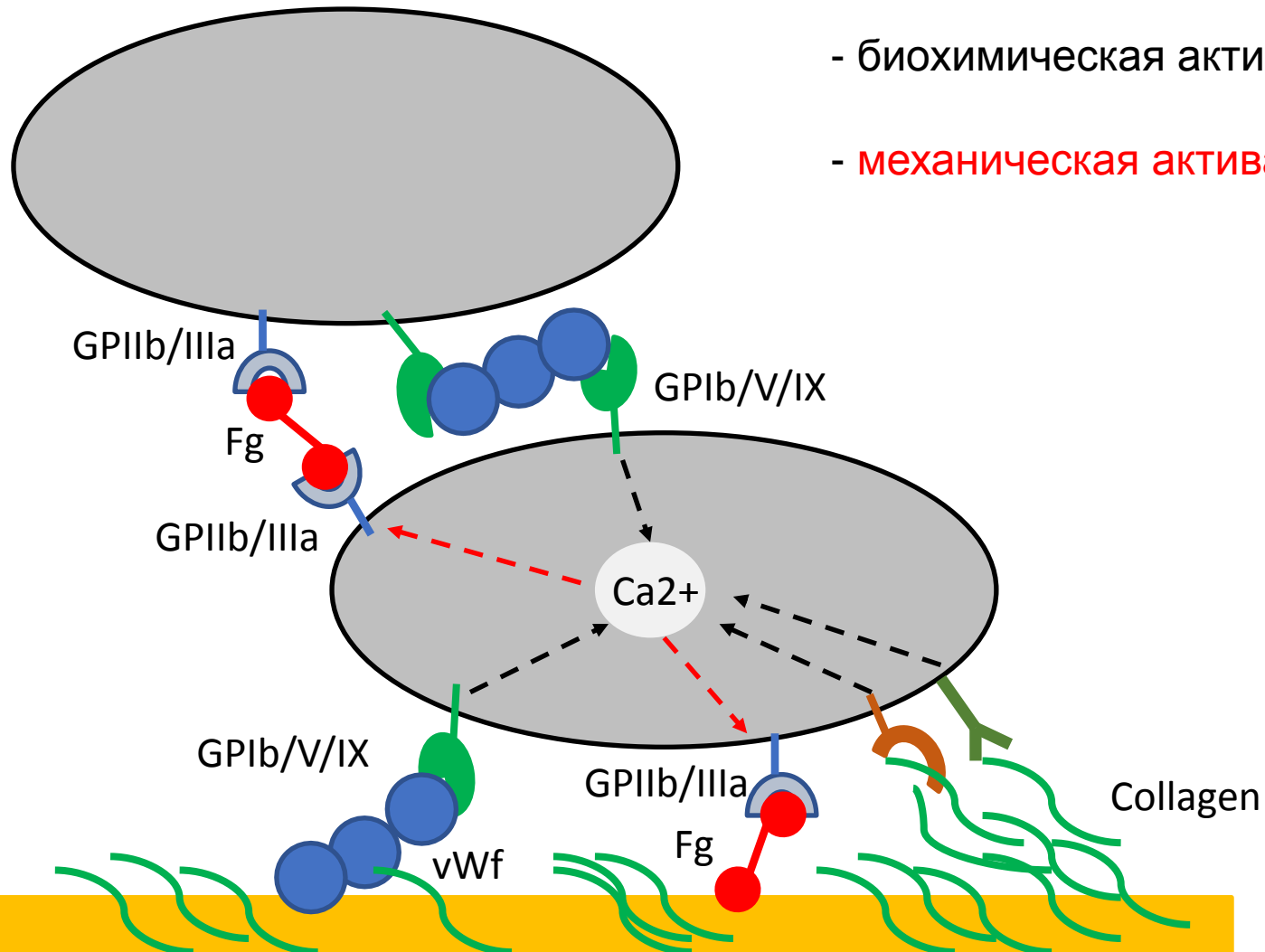


- Ответ на повреждение сосуда
- Сначала тромбоциты, затем - фибрин (в артериях, артериолах)

Введение. Агрегация тромбоцитов

- биохимическая активация

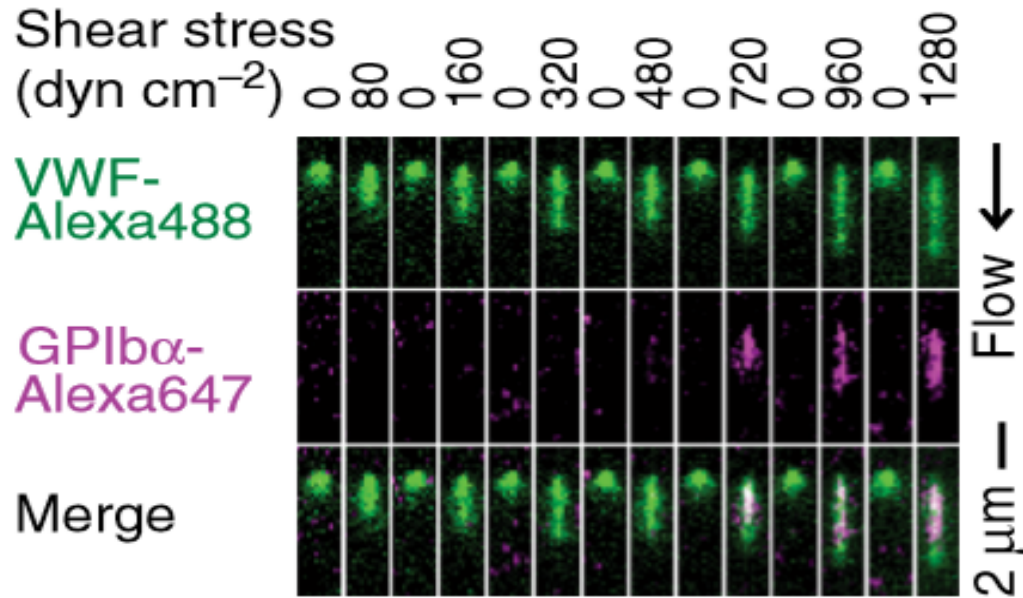
- **механическая активация**



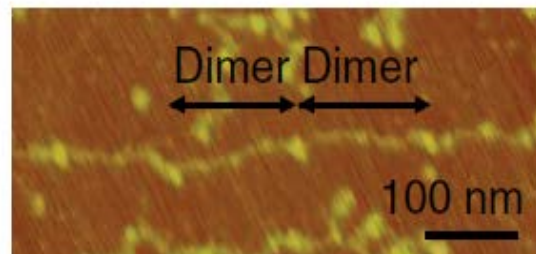
Platelets/monocytes (green), ULVWF (magenta), monocyte nuclei (blue)

Popa et al // PNAS (2018) 115: E5556-E5565

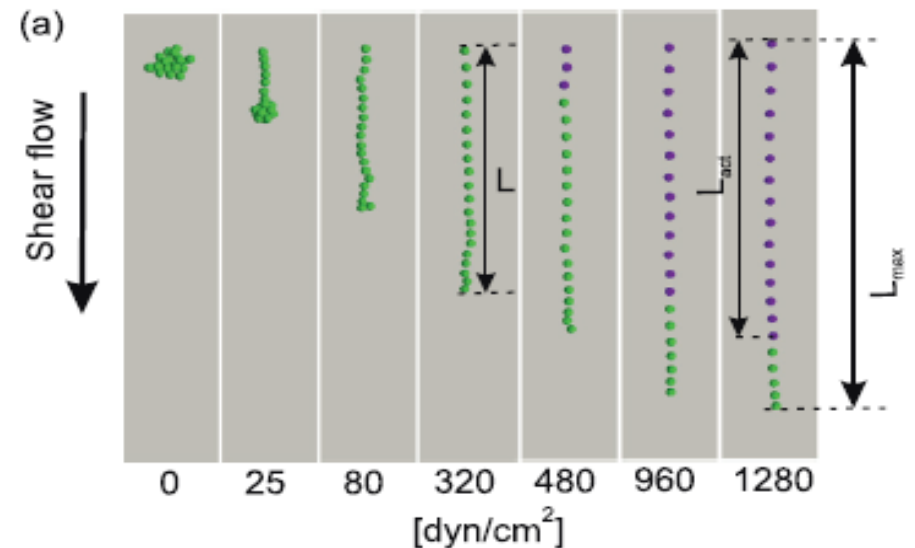
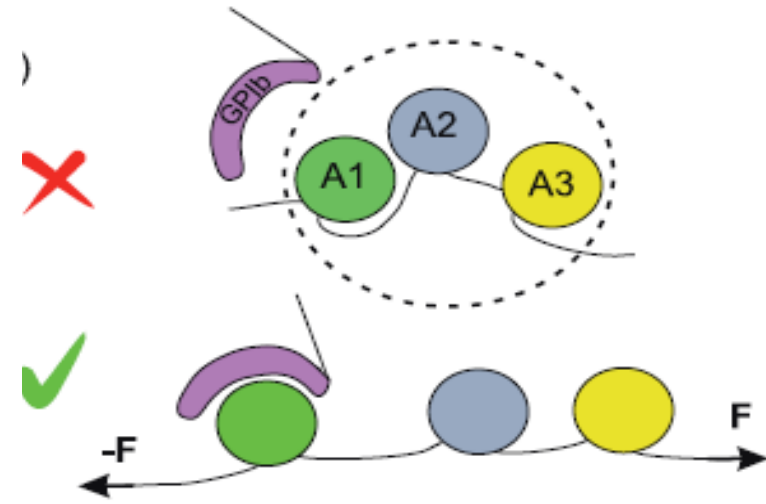
Введение. Механическая активация VWF



Fu et al. // Nature Comm. (2017)

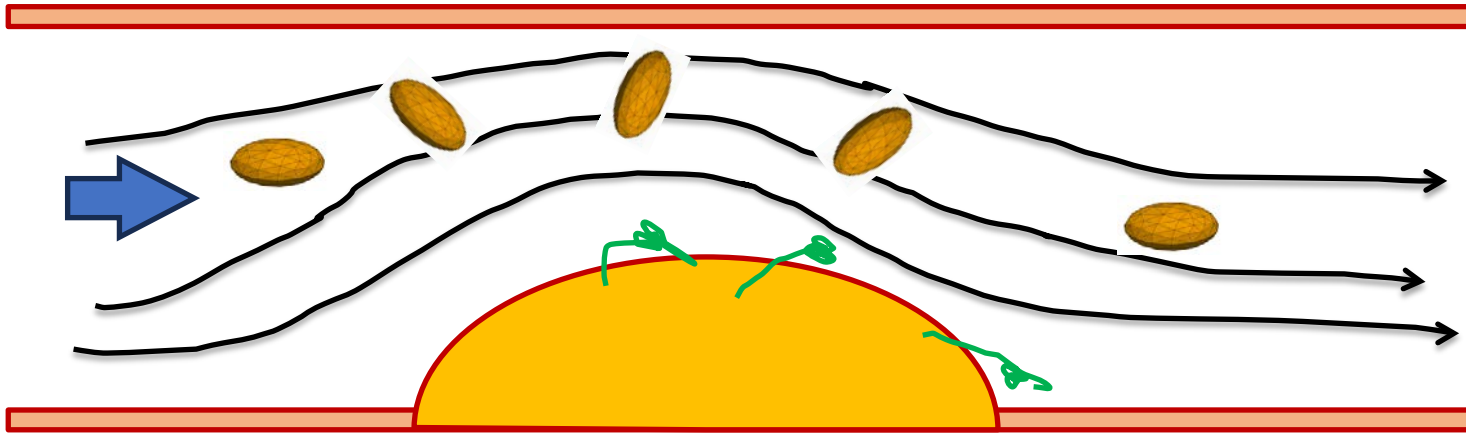


T. A. Springer. PNAS 2014

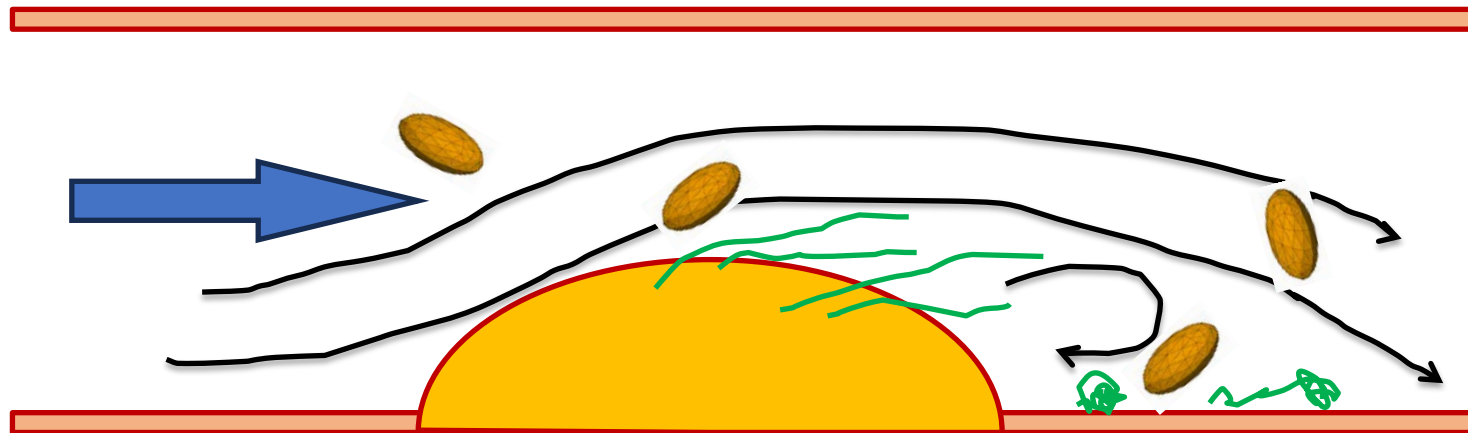


Kushchenko & Belyaev // J Theor Biol (2020)

Введение. Пульсации и осцилляции кровотока



Изменение скорости сдвига и напряжения сдвига на поверхности поврежденной части сосуда



Изменение направления течения.

Зоны рециркуляции.

Секреция VWF эндотелием.

Цель работы:

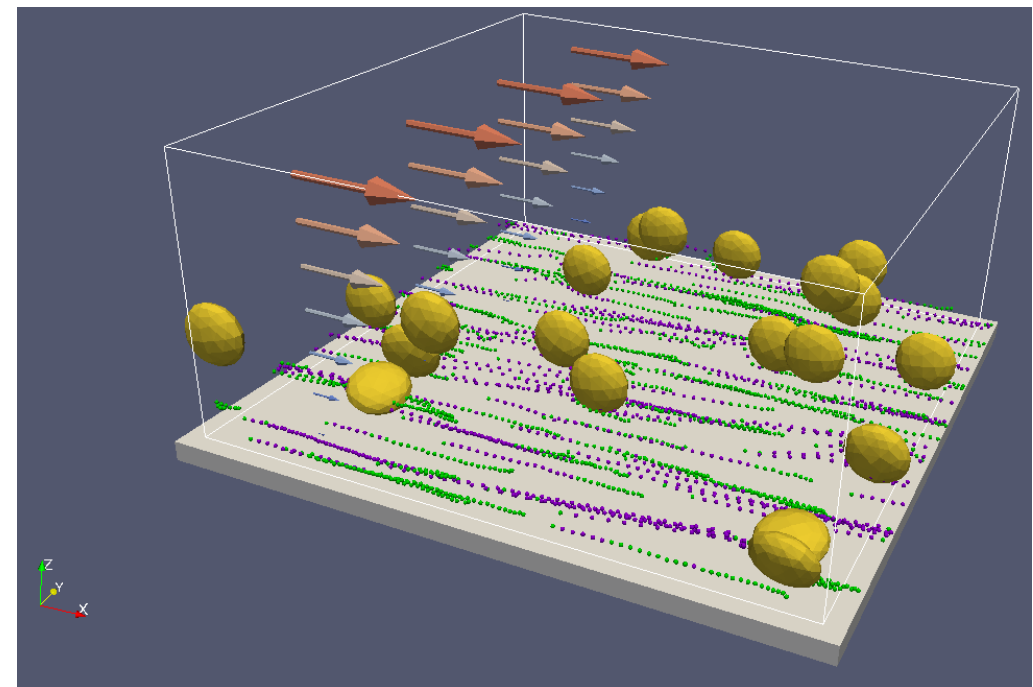
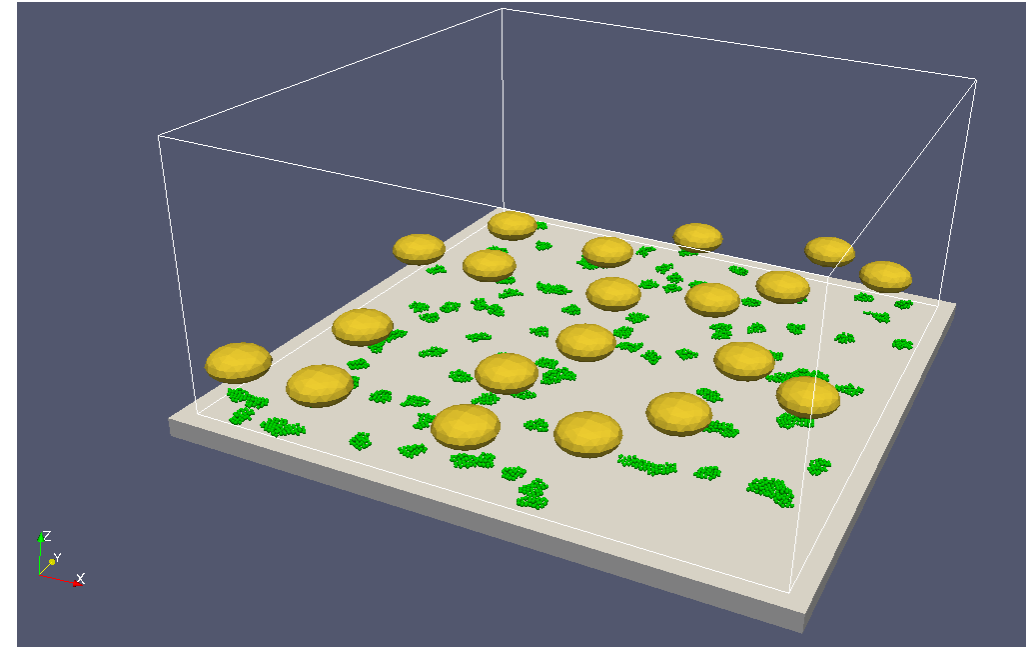
Выяснить отличия динамики VWF-зависимой агрегации тромбоцитов в пульсирующей кровотоке от стационарного случая.

Задачи:

- Усовершенствовать модель – нестационарность течения жидкости.
- Изучить влияние частоты на количество активированных мультимеров фактора Виллебранда.
- Исследовать зависимость числа прикрепленных тромбоцитов от частоты и формы пульсации.

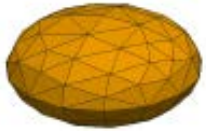
Модель

- 3D компьютерная симуляция на клеточном масштабе (с явным учетом белков VWF и рецепторов GPIIb).
- Континуальная жидкость
- Поток Куэтта с переменной скоростью на верхней стенке.
- Реалистичная форма и динамика тромбоцитов.
- Учет конформации VWF и механическая активация.



Компьютерная модель

Типичные «объекты»

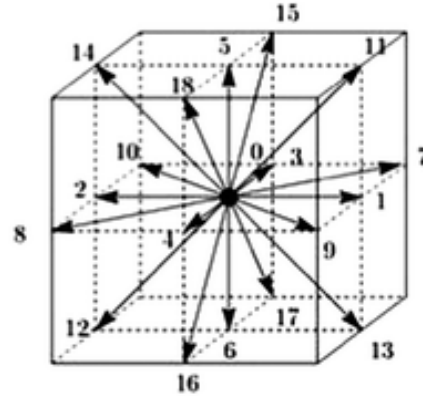


Тромбоцит



VWF

Динамика жидкости



$$\frac{\partial f}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla f + \frac{\mathbf{F}}{m} \cdot \nabla_{\mathbf{v}} f = -\frac{f - f_0}{\tau}$$

Lattice Boltzmann с флуктуациями

Динамика частиц

$$\dot{\mathbf{r}}_p = \mathbf{v}_p, \quad m_p \dot{\mathbf{v}}_p = \mathbf{F}_p - \xi_p [\mathbf{v}_p - \mathbf{u}(\mathbf{r}, t)] + \mathbf{R}_p(t),$$

$$\langle \mathbf{R}_p \rangle = 0$$

$$\langle \mathbf{R}_p(t) \mathbf{R}_q(t') \rangle = 2\xi_p kT \delta_{pq} \delta(t - t') \mathbf{I},$$

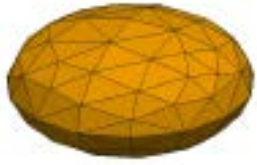
Потенциалы для взаимодействий между частицами (связанные и несвязанные).

Сила вязкости для связи жидкости и частиц.

Succi (2001). *The Lattice Boltzmann Equation for fluid dynamics and beyond*. Clarendon Press.

Dunweg & Ladd. (2008). *Lattice Boltzmann simulations of soft matter systems*

Модель клеток



102 частицы

$$\frac{d\mathbf{v}_{LSP}}{dt} = \frac{\sum_i \mathbf{F}_i}{m}, \quad \frac{d\mathbf{r}_{LSP}}{dt} = \mathbf{v}_{LSP}$$

$$\sum_i \mathbf{F}_i = \mathbf{F}_{elast} + \mathbf{F}_{int} + \mathbf{F}_{visc}$$

$$\mathbf{F}_{elast} = \mathbf{F}_{sp} + \mathbf{F}_b + \mathbf{F}_a + \mathbf{F}_v$$



10-100 частиц

Растяжение

$$\mathbf{F}_{sp} = k_s \frac{\Delta l}{1 - \left(\frac{\Delta l}{\Delta L_{max}}\right)^2}$$

(finitely extensible
nonlinear elastic,
FENE)

Изгиб

$$\mathbf{F}_b = k_b \frac{\Delta \vartheta}{\vartheta_0} \mathbf{n}_b$$

Сохранение площади

$$\mathbf{F}_a = -k_{al} \frac{\Delta S_i}{(S_i^0)^{0.5}} \mathbf{w} - k_{ag} \frac{\Delta S_g}{S_g^0} \mathbf{w}$$

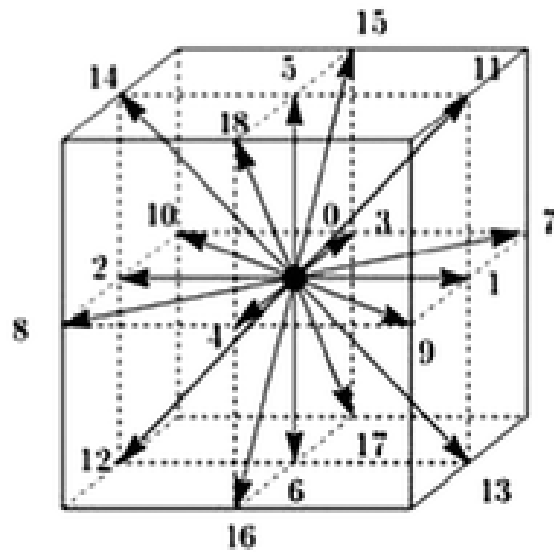
Сохранение объема

$$\mathbf{F}_v = -k_v \frac{\Delta V}{V_0} S_i \mathbf{n}_b$$

Belyaev. Computer modelling of initial platelet adhesion during microvascular thrombosis. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling* 2019; 34(5):1–11

Cimrak et al., Modelling and simulation of processes in microfluidic devices for biomedical applications. *Computers Math. Appl.* 64 (2012), No. 3, 278–288

Lattice Boltzmann



D3Q19

$$\nu = c_s^2(\tau - \Delta t/2)$$

Succi, Sauro (2001). *The Lattice Boltzmann Equation for fluid dynamics and beyond*. Clarendon Press.

Dunweg & Ladd. (2008). *Lattice Boltzmann simulations of soft matter systems*

$$\frac{\partial f}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla f + \frac{\mathbf{F}}{m} \cdot \nabla_{\mathbf{v}} f = -\frac{f - f^{\text{eq}}}{\tau}.$$

$$\rho = \int f d\mathbf{v}, \quad \rho \mathbf{u} = \int f \mathbf{v} d\mathbf{v}.$$

Дискретный аналог:

$$f_i(\mathbf{x} + \mathbf{c}_i \Delta t, t + \Delta t) - f_i(\mathbf{x}, t) = -\frac{\Delta t}{\tau} [f_i(\mathbf{x}, t) - f_i^{\text{eq}}(\mathbf{x}, t)] + \Delta t \cdot F_i(\mathbf{x}, t) + \chi_i(\mathbf{x}, t),$$

$$F_i(\mathbf{x}, t) = \left(1 - \frac{\Delta t}{2\tau}\right) w_i \left[\frac{\mathbf{c}_i - \mathbf{u}}{c_s^2} + \frac{\mathbf{c}_i \cdot \mathbf{u}}{c_s^4} \mathbf{c}_i \right] \cdot \mathbf{F},$$

Схема расчетов:

$$\tilde{f}_i(\mathbf{x}, t + \Delta t) = f_i(\mathbf{x}, t) - \frac{\Delta t}{\tau} [f_i(\mathbf{x}, t) - f_i^{\text{eq}}(\mathbf{x}, t)] + \Delta t \cdot F_i(\mathbf{x}, t) + \chi_i(\mathbf{x}, t)$$

$$f_i(\mathbf{x} + \mathbf{c}_i \Delta t, t + \Delta t) = \tilde{f}_i(\mathbf{x}, t + \Delta t).$$

$$\rho \mathbf{u} = \sum_i \mathbf{c}_i f_i + 0.5 \cdot \Delta t \cdot \mathbf{F}$$

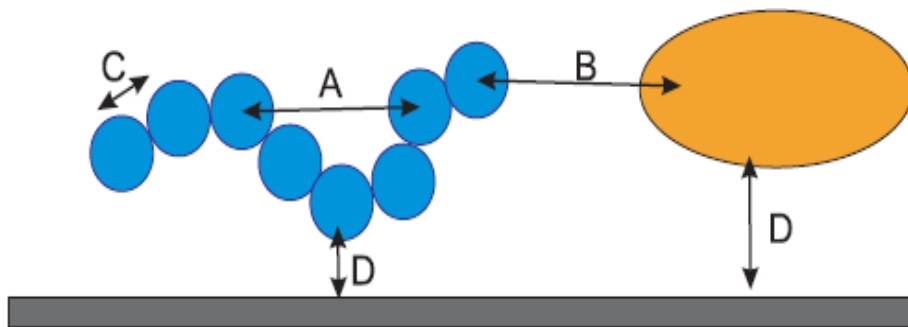
Модель несвязанных взаимодействий

VWF притяжение субъединиц

$$U_{\text{VWF-VWF}}(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] + U_{\text{shift}}$$

Взаимодействие рецепторов тромбоцитов с VWF

$$U_i^s(r) = A_i^s \cdot \left[\{1 - e^{-\alpha(r-r_{\min})}\}^2 - 1 \right]$$

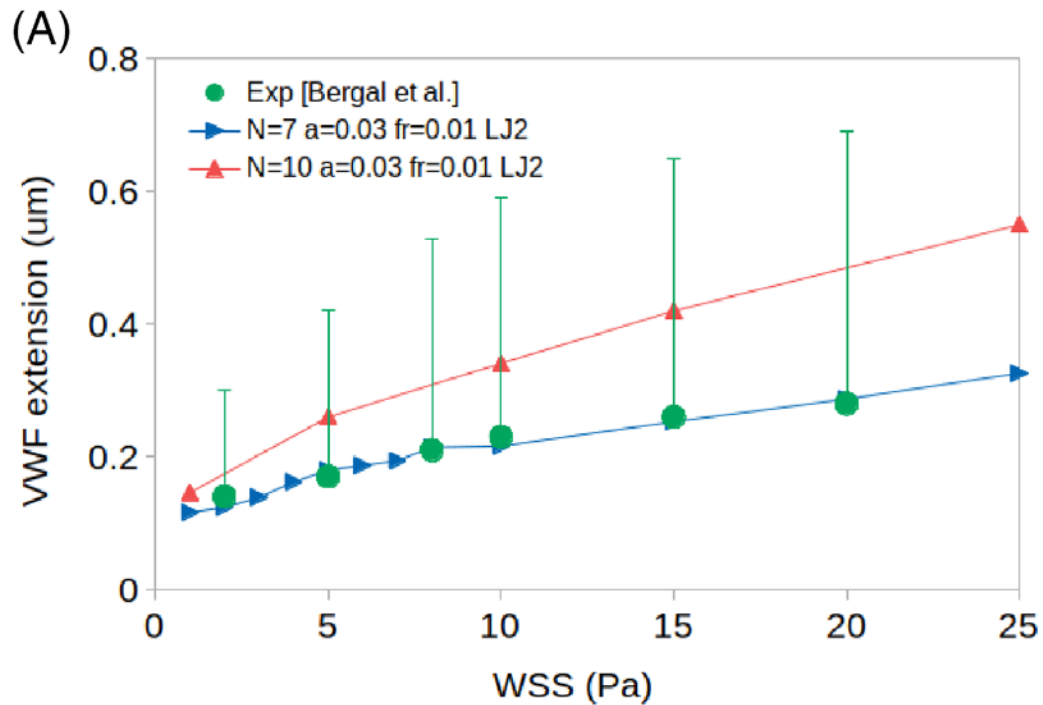


Отталкивание от стенок

$$U^{\text{rep}}(r) = U_0^{\text{rep}} \cdot (r - r_{\text{off}})^{-n}$$

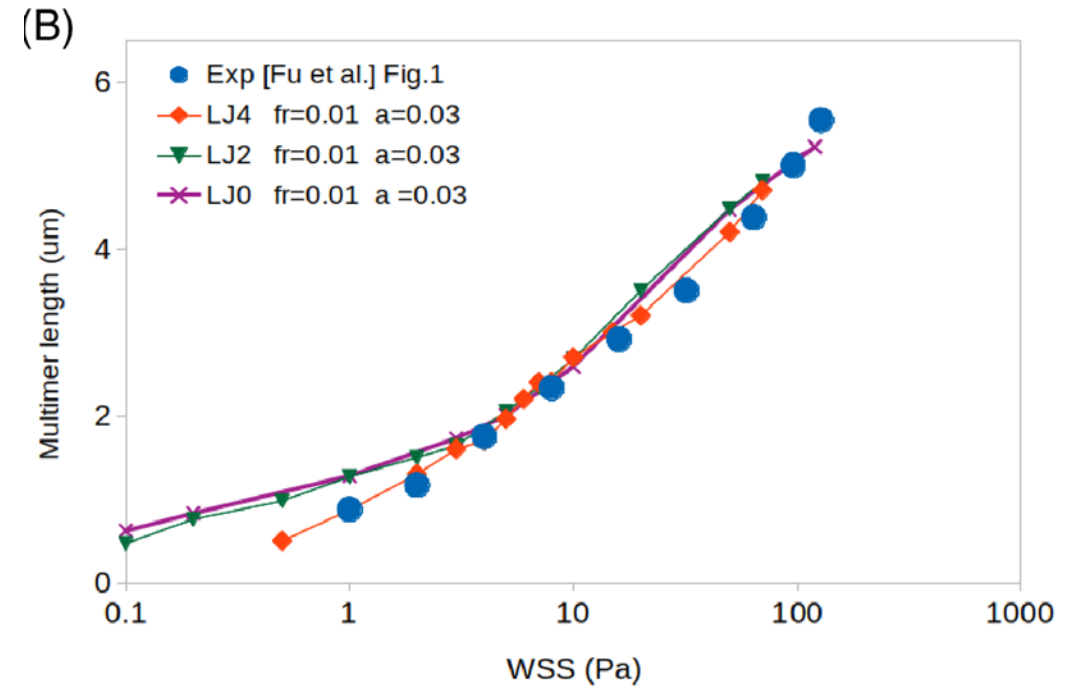
Валидация модели VWF

Свободный мультимер VWF



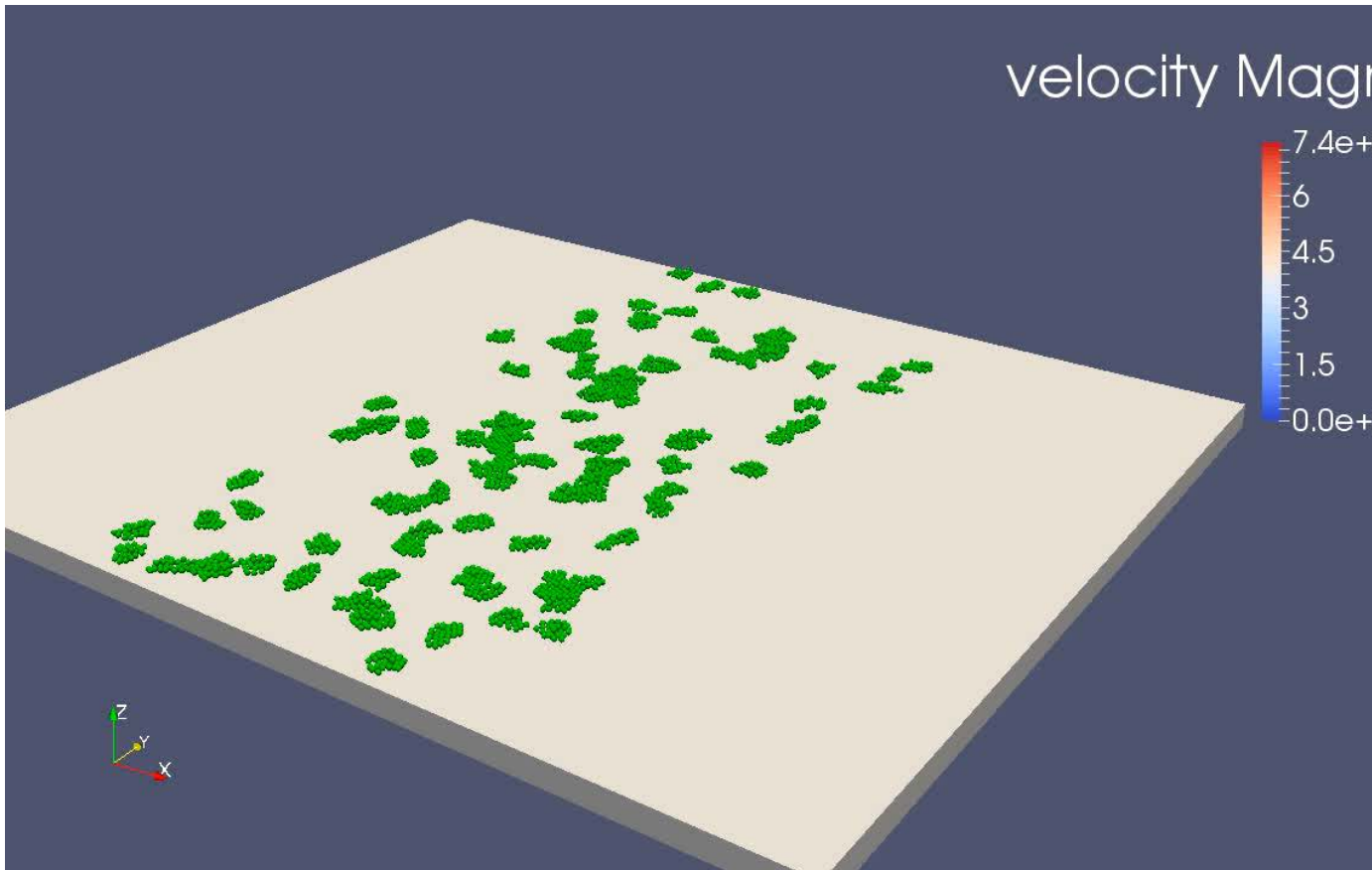
Tsyu & Belyaev // Int J Numer Meth Biomed Engng.(2023)

Закрепленный мультимер VWF

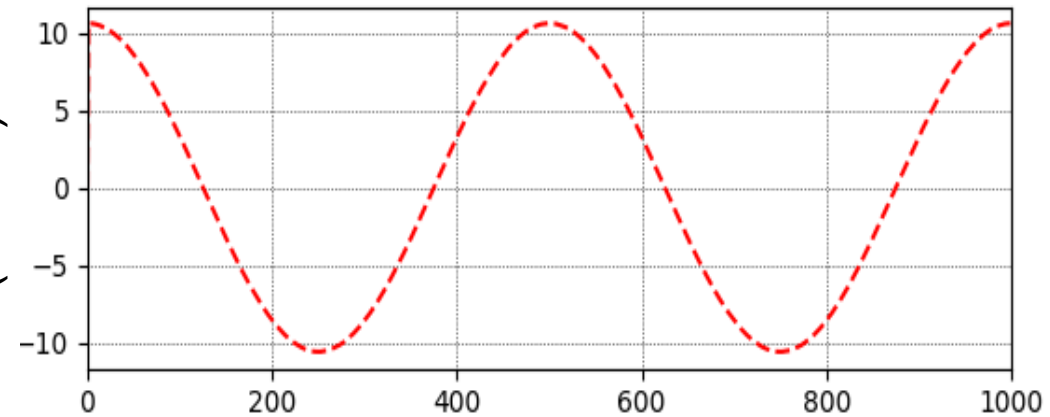


Kushchenko & Belyaev // J Theor Biol (2020)

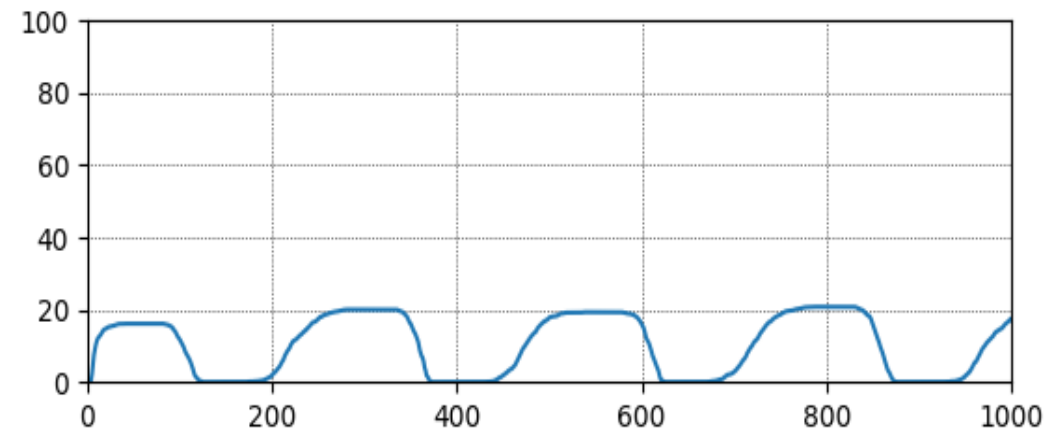
Зависимость числа активных VWF от времени



Скорость сдвига
(1000/c)

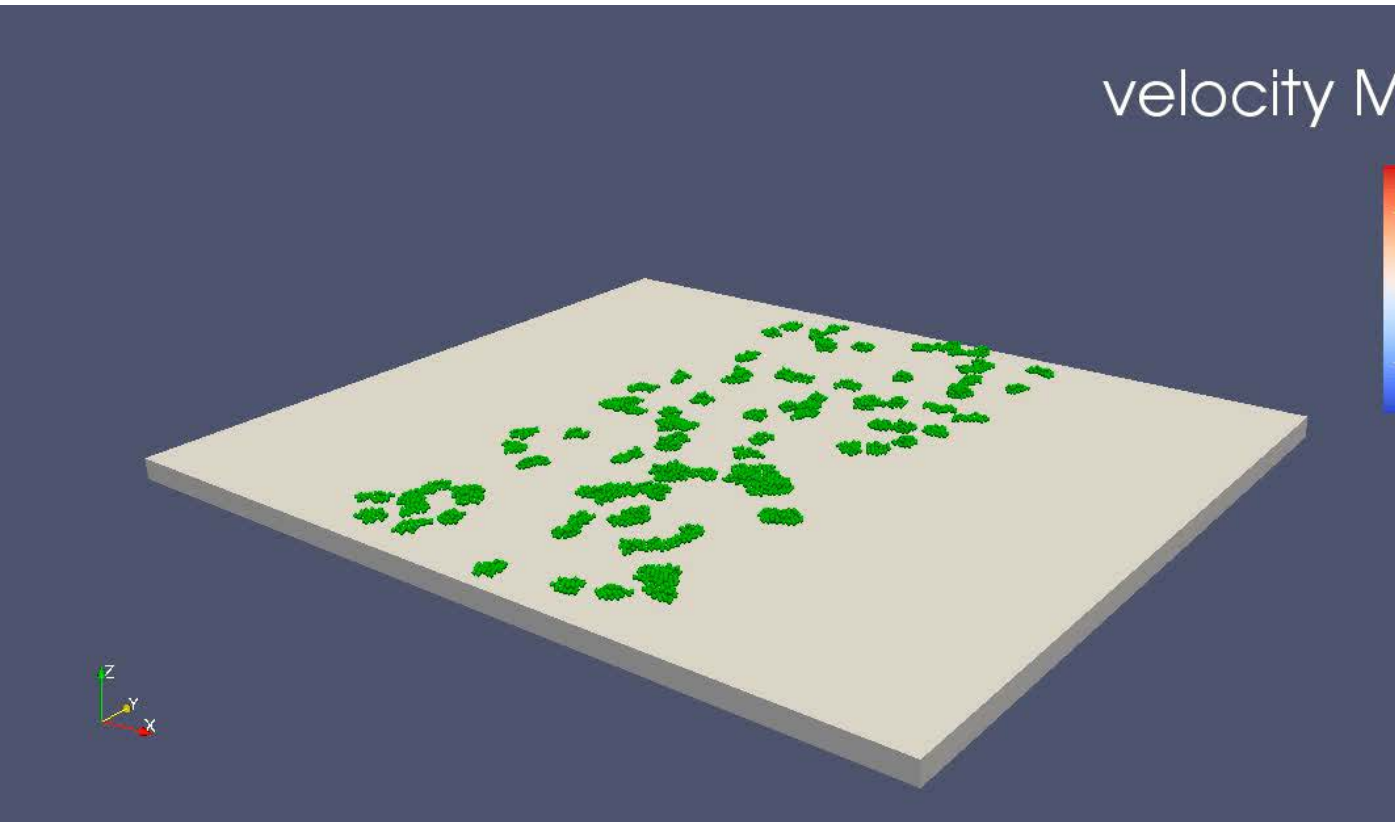


% актив. VWF

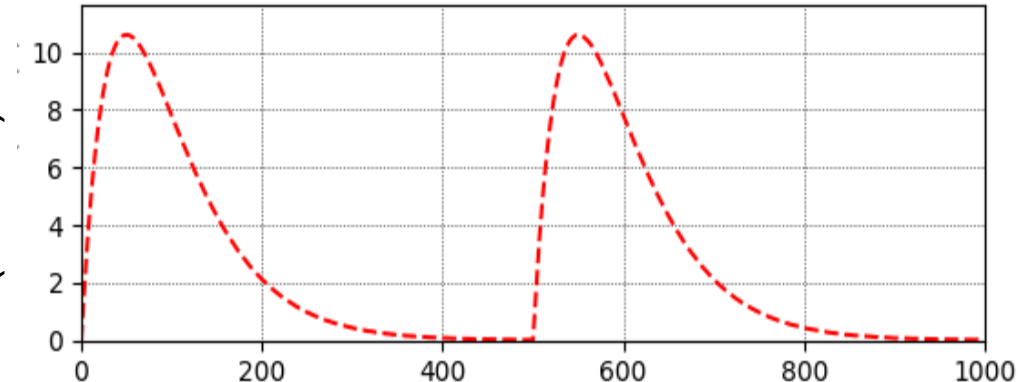


Время (мс)

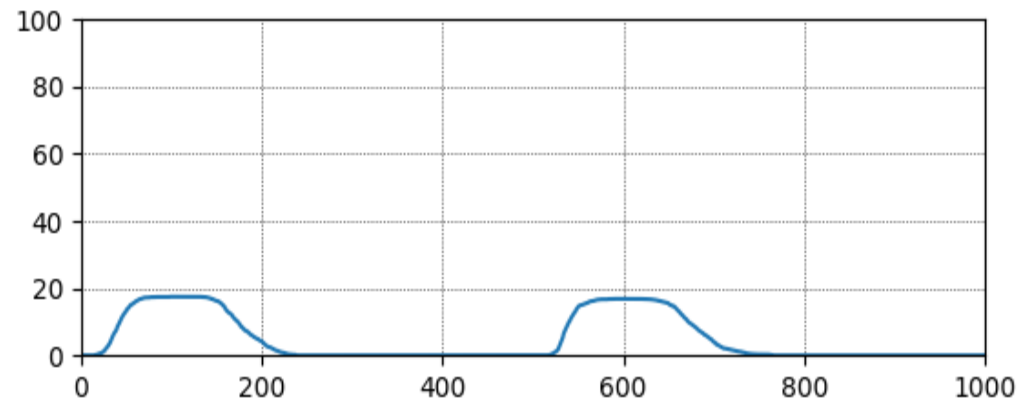
Зависимость числа активных VWF от времени



Скорость сдвига
(1000/c)

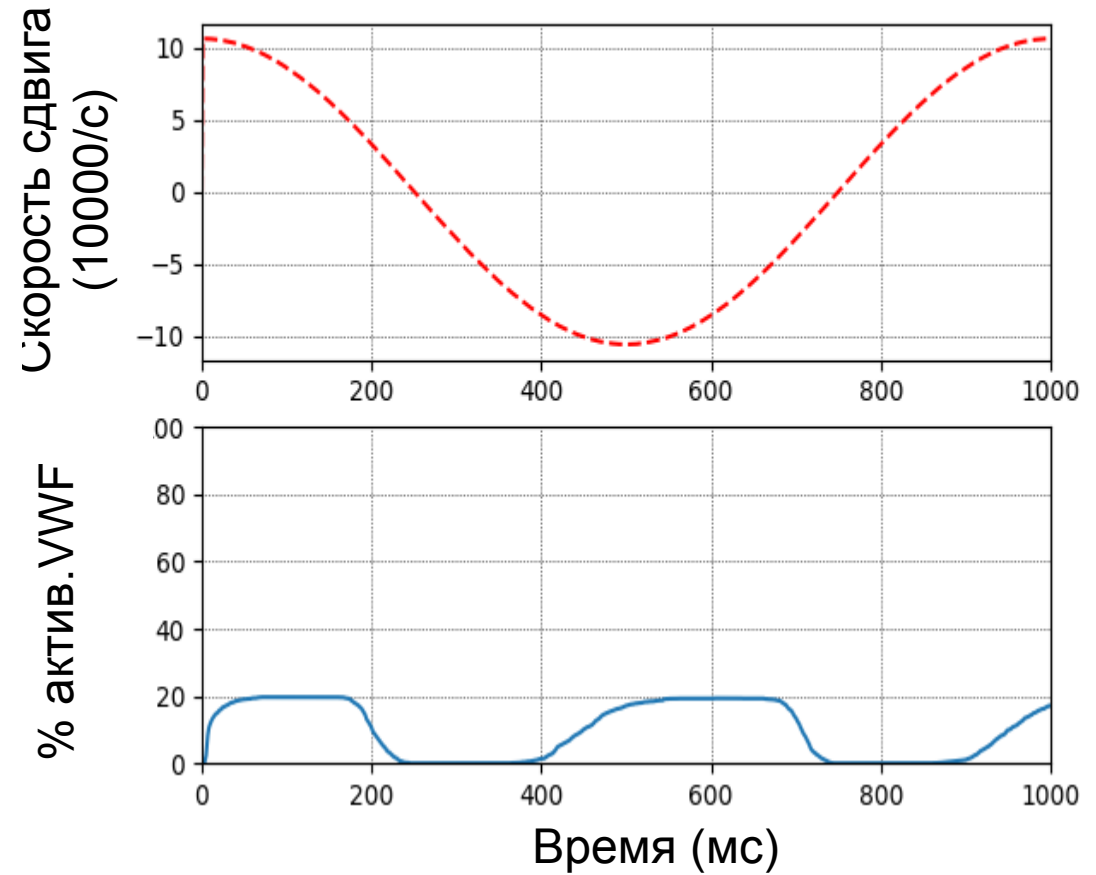
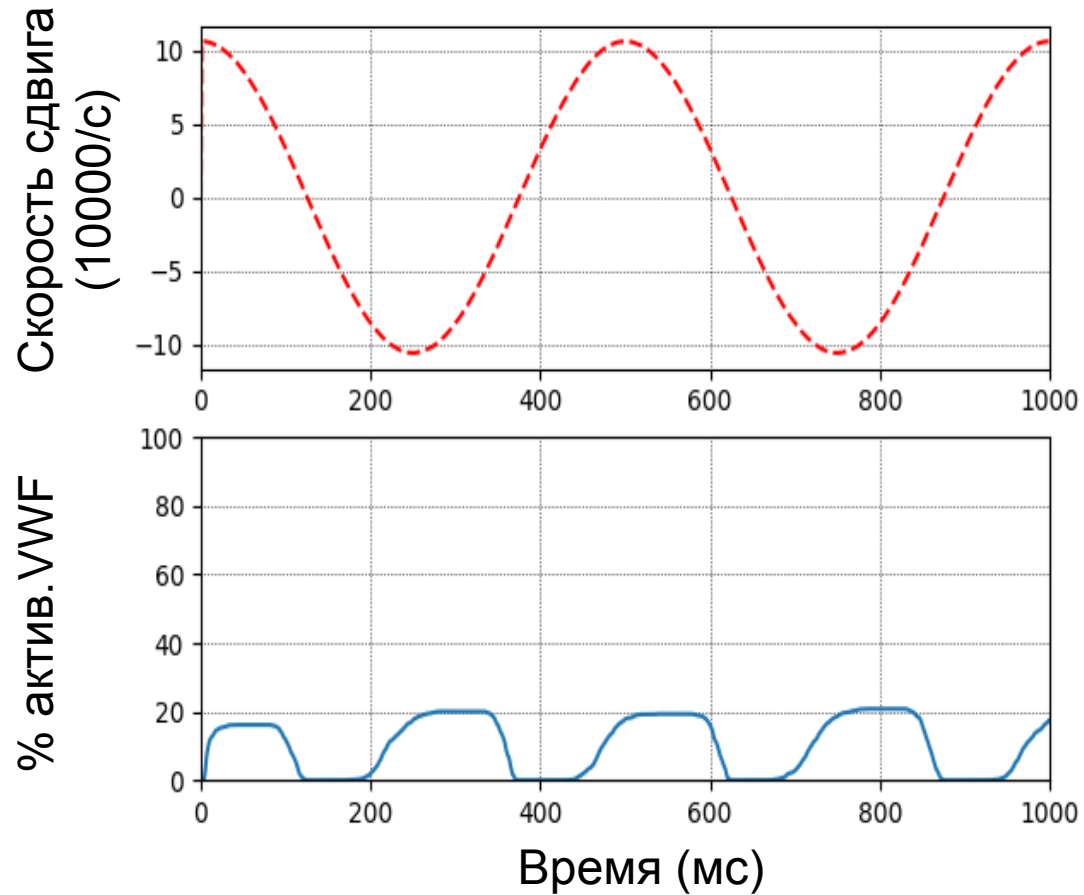


% актив. VWF

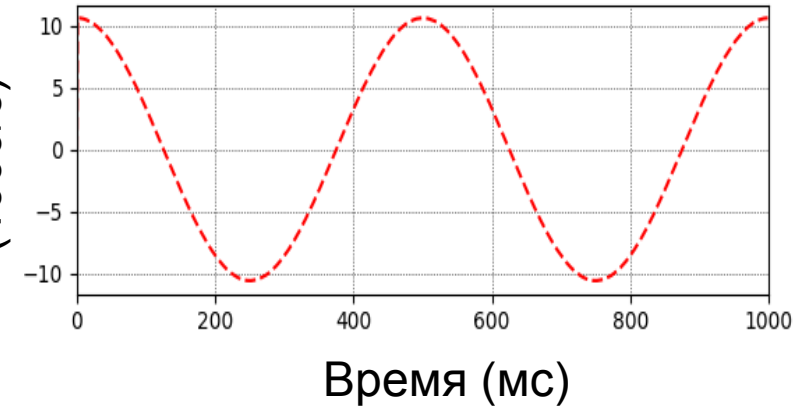
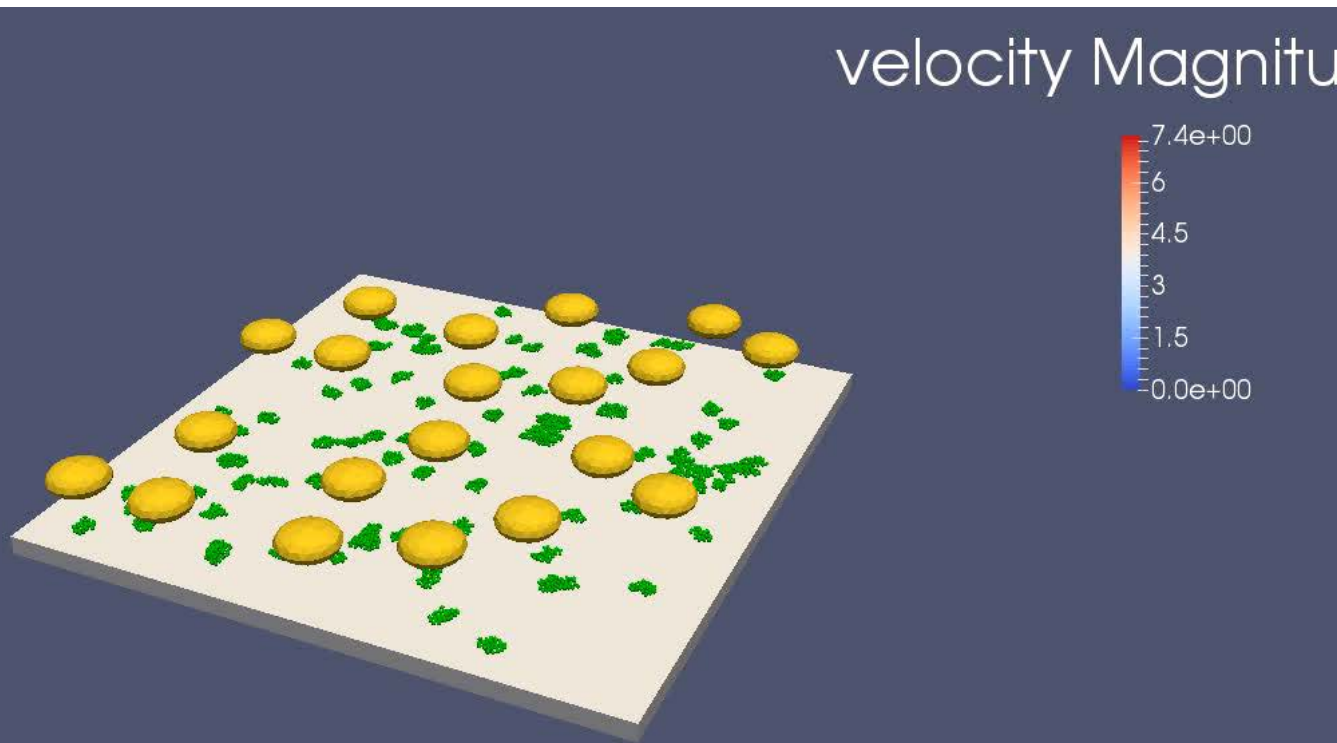


Время (мс)

Зависимость числа активных VWF от частоты



Зависимость числа прикрепленных тромбоцитов от времени

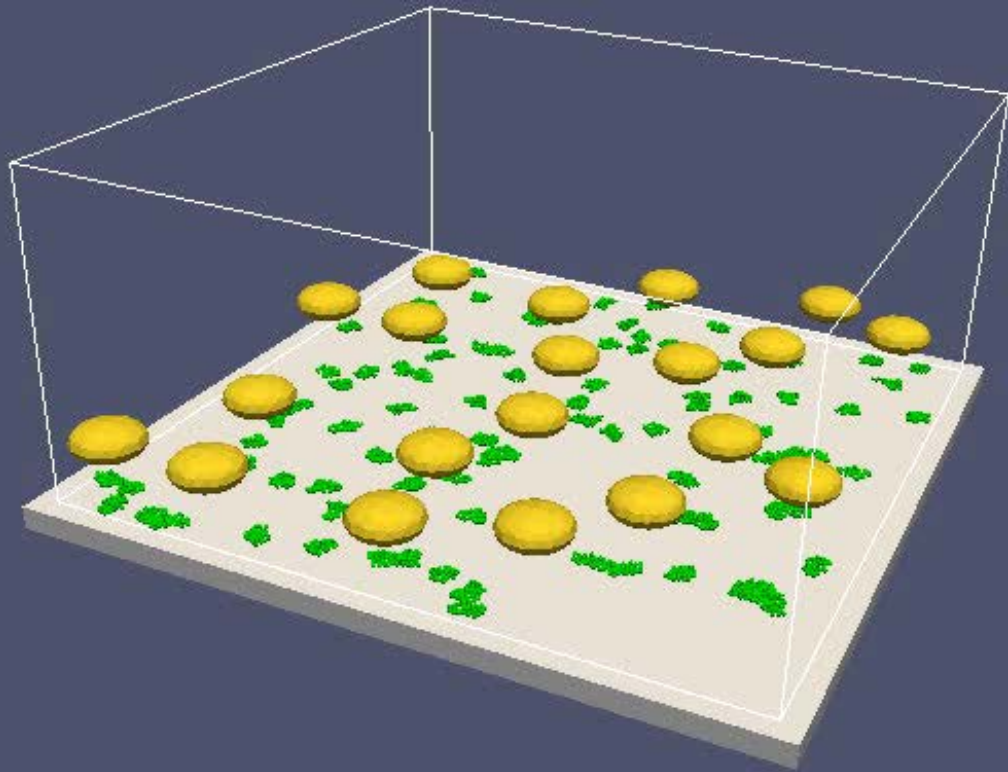


Тромбоциты смываются противотоком

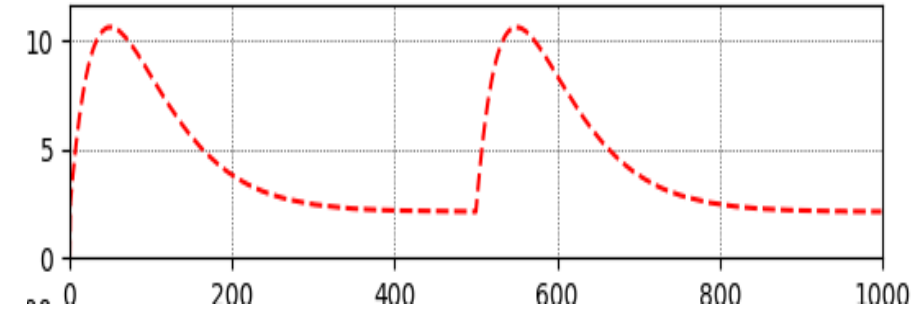
VWF деактивируется



Зависимость числа прикрепленных тромбоцитов от формы пульсации



Скорость сдвига
(1000/c)

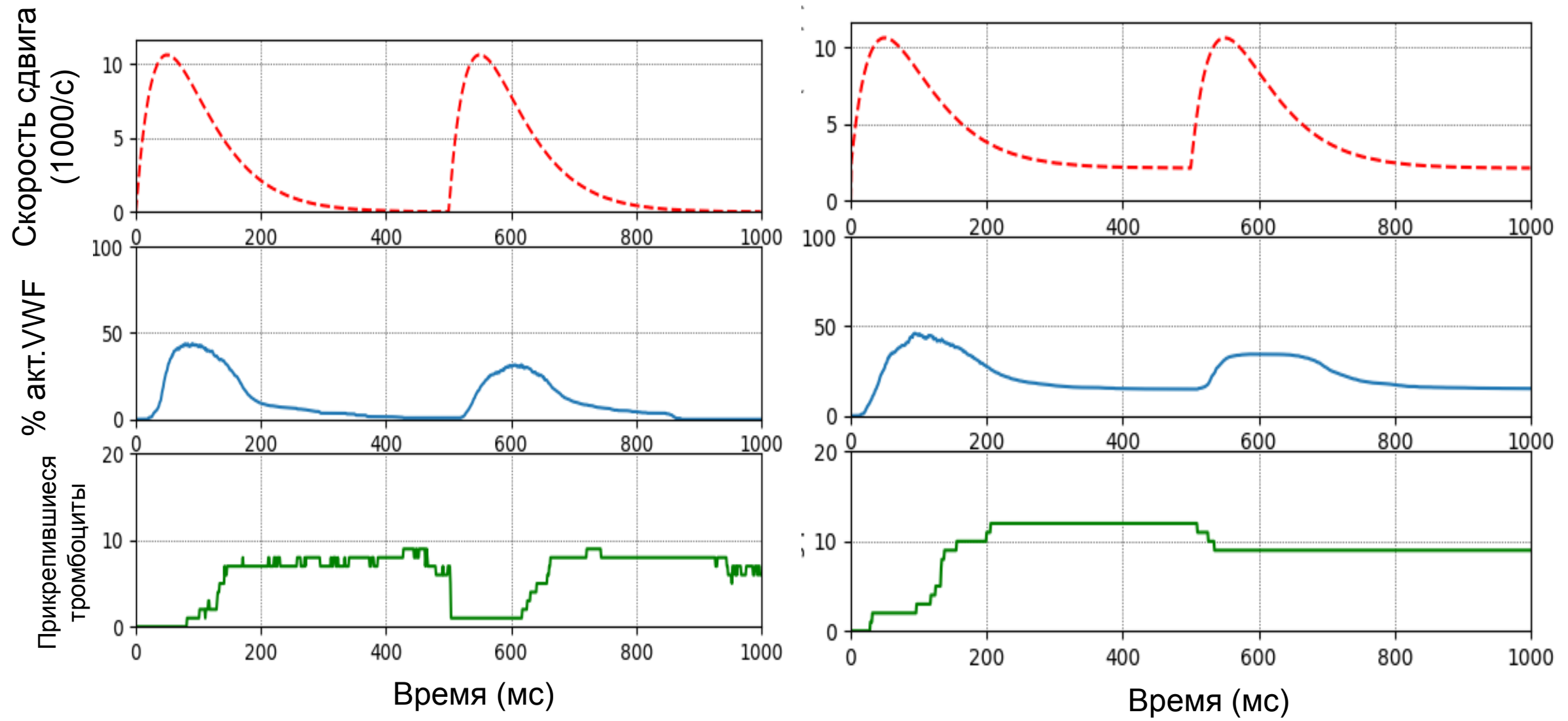


Время (мс)

Тромбоциты не смываются

VWF остается
активированным

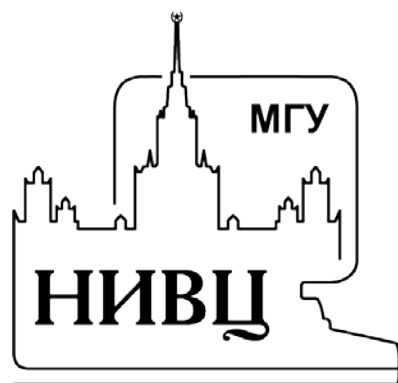
Зависимость от минимальной скорости сдвига



Результаты и выводы

- Разработана модель адгезии тромбоцитов к фактору фон Виллебранда в нестационарном сдвиговом потоке вязкой жидкости.
- Активация VWF происходит по мере преодоления порогового напряжения сдвига синхронно с изменением скорости сдвига.
- Число прикрепленных тромбоцитов зависит от минимального напряжения сдвига в системе.
- Осциллирующее течение (знакопеременная скорость) размывает агрегаты тромбоцитов.
- Пульсирующее течение сохраняет некоторые тромбоциты прикрепленными.

Благодарю за внимание



№ 22-21-00221

Российский
научный
фонд