

Скейлинговая теория полимеризации фибрина

С.В. Панюков

ФИАН им. П.Н.Лебедева, МФТИ

Модели полимеризации фибрина

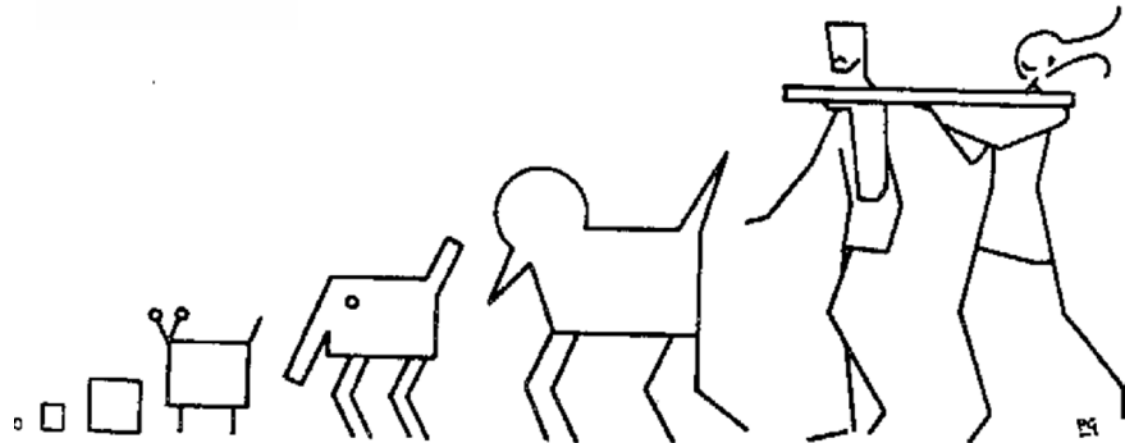
Система ОДУ

Name	Value	Units
k_{pp}	0.012	$nM^{-1}s^{-1}$
k_{p2}	0.017	s^{-1}
k_{T7}^+	0.0032	$nM^{-1}s^{-1}$
k_{T7}^-	0.0031	s^{-1}
k_{T7a}^+	0.023	$nM^{-1}s^{-1}$
k_{T7a}^-	0.0031	s^{-1}
k_{T77}	0.00044	$nM^{-1}s^{-1}$
$k_{10,7}$	0.013	$nM^{-1}s^{-1}$
$k_{2,7}$	0.000023	$nM^{-1}s^{-1}$
h_7^{AT}	0.00000045	$nM^{-1}s^{-1}$
h_7^{TP}	0.05	$nM^{-1}s^{-1}$
$k_{7,9}$	0.26	s^{-1}
$K_{7,9M}$	243.0	nM
h_9	0.0002223	$nM^{-1}s^{-1}$
$k_{7,10}$	1.15	s^{-1}
$K_{7,10M}$	450.0	nM
h_{10}^{AT}	0.00000305	$nM^{-1}s^{-1}$
h_{10}^{TP+}	4.381	$nM^{-1}s^{-1}$
h_{10}^{TP-}	0.00000005293	$nM^{-1}s^{-1}$
k_{2t}	0.0000075	$nM^{-1}s^{-1}$
h_2	0.000179	$nM^{-1}s^{-1}$
k_8	0.9	s^{-1}
K_{8M}	147.0	nM
h_8	0.0037	s^{-1}
k_5	0.233	s^{-1}
K_{5M}	71.7	nM
h_5	0.0028	s^{-1}
k_9^+	0.01	$nM^{-1}s^{-1}$
k_9^-	0.0257	s^{-1}
k_{TEN}^+	0.01	$nM^{-1}s^{-1}$
k_{TEN}^-	0.005	s^{-1}
k_{10}^+	0.029	$nM^{-1}s^{-1}$
k_{10}^-	3.3	s^{-1}
k_{10}	8.3	s^{-1}

Параметры (очень)
упрощенной модели

Скейлинговая модель

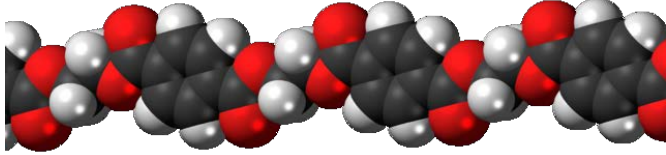
Name	Value	Units
K_{10M}	63.0	nM
k_{PRO}^+	0.4	$nM^{-1}s^{-1}$
K_{PRO}	0.2	s^{-1}
k_2^+	0.01	$nM^{-1}s^{-1}$
k_2^-	5.9	s^{-1}
k_2	22.4	s^{-1}
K_{2M}	1060.0	nM
k_8^+	0.0043	$nM^{-1}s^{-1}$
k_8^-	0.00246	s^{-1}
k_8^m	0.9	s^{-1}
K_{8M}^m	200.0	nM
k_{8t}^m	0.023	s^{-1}
K_{8M}^m	20.0	nM
k_5^+	0.057	$nM^{-1}s^{-1}$
k_5^-	0.17	s^{-1}
k_5^m	0.23	s^{-1}
K_{5M}^m	71.7	nM
k_{5t}^m	0.046	s^{-1}
K_{5M}^m	10.4	nM
k_f	59.0	s^{-1}
K_{fM}	3160.0	nM
K_{14}	1400.0	nM
N_x	25000	—
N_{II}	30000	—
N_{IIa}	1000	—
N_{IX}	250	—
N_{IXa}	550	—
N_V	2700	—
N_{VII}	750	—
C_{10}^+	120	nM
β	0.66	—
k_p	0.00066	$nM^{-1}s^{-1}$
K_{lat}	0.0004	$nM^{-1}s^{-1}$
k_{vol}	10000	s^{-1}



Различные животные пытаются следовать скейлинговому закону (© Де Женн)

- 1) Физика на больших шкалах не зависит от мелкомасштабной структуры объектов
- 2) Нахождение *аналитических* зависимостей

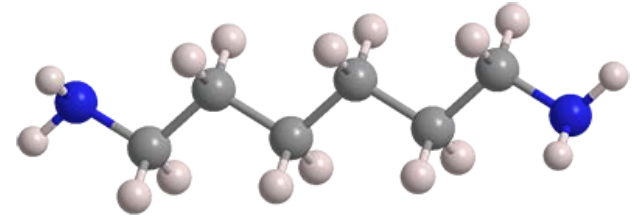
Упрощенные (coarse-grained) модели



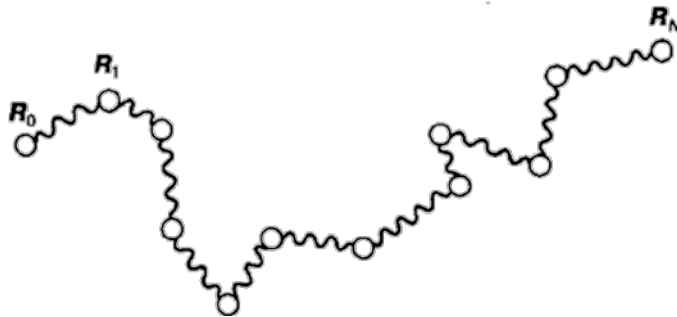
РЕТ ($C_{10}H_8O_4$)



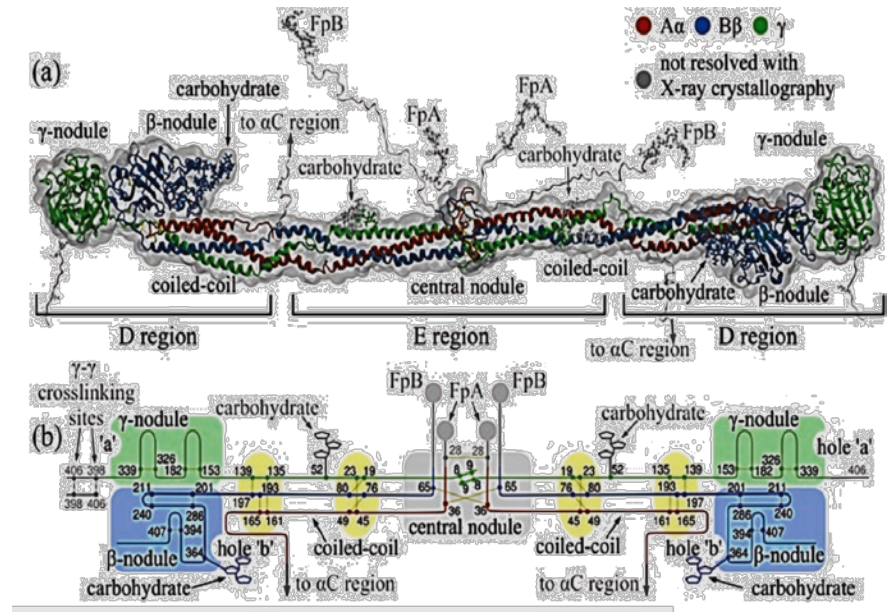
Полиэтилен



Гексаметилнедиамин

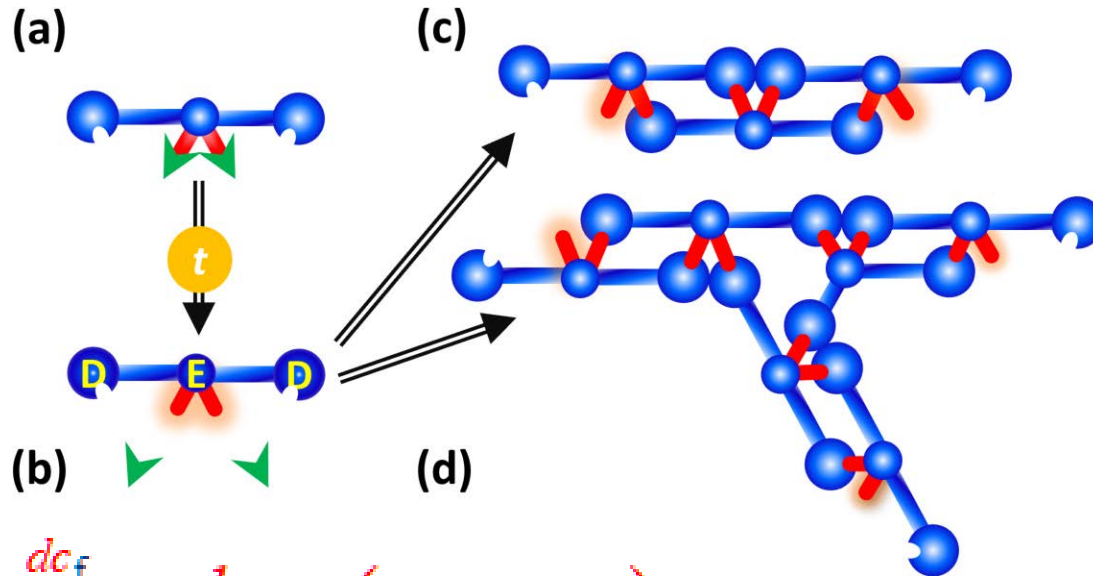


Гауссовая полимерная цепочка



Мономер фибрина

Knob-to-hole модель полимеризации



Концентрации:

c_{Fg0} - фибриногена

c_f - фибрина

$c_{n,a}$ - олигомера с

n мономерами и

a выступами (knobs)

$$\frac{dc_f}{dt} = k_{cat} c_t (c_{Fg0} - c_f)$$

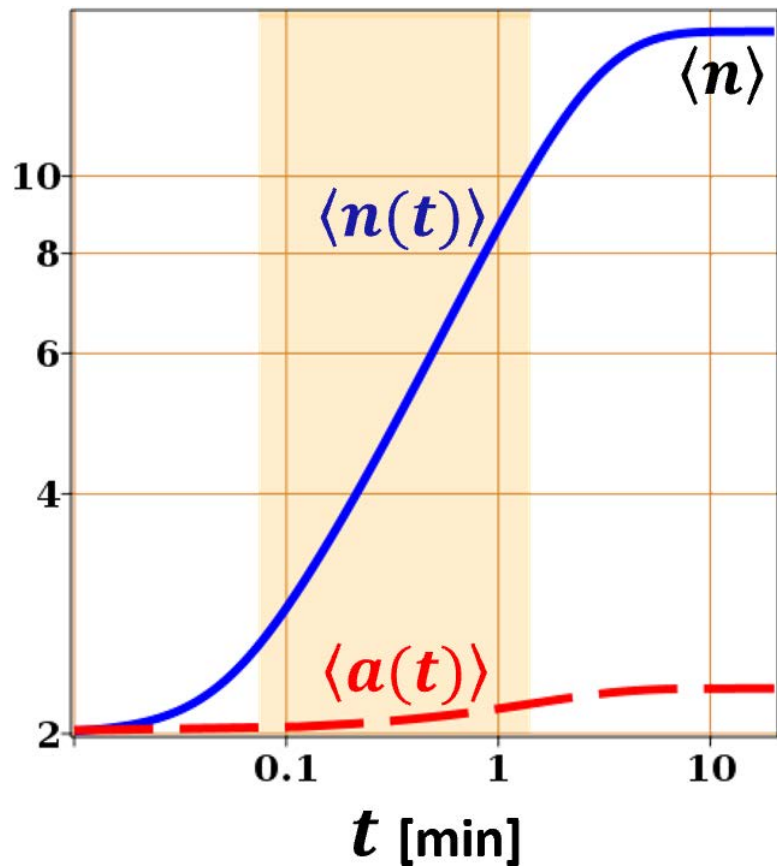
Диффузно-контролируемые реакции мономеров с олигомерами

$$\begin{aligned} \frac{dc_{n,a}}{dt} = & k_1 a c_{n-1,a} c_1 + k_b (a-1) c_{n-1,a-1} c_1 \\ & - (k_1 + k_b) a c_{n,a} c_1 \end{aligned}$$

Заданы начальные концентрации фибриногена

c_{Fg0} (в единицах mg/L) и тромбина c_t (в единицах U/ml)

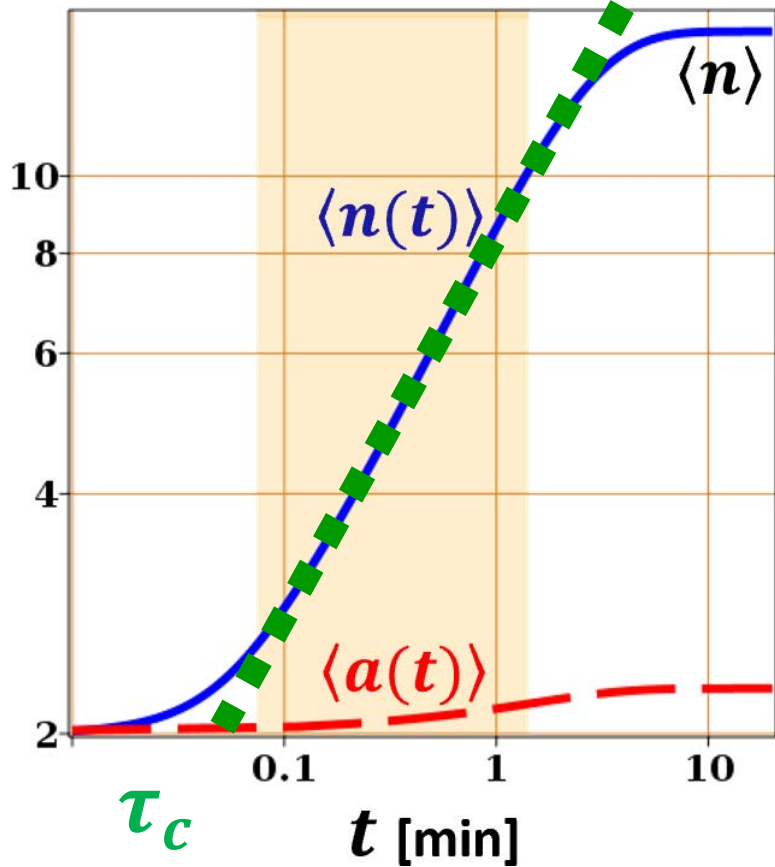
Численное решение Knob-to-hole модели



$n(t)$ – число мономеров олигомера

$a(t)$ – число выступов олигомера

Аналитическое решение Knob-to-hole модели



Полимеризация начинается только спустя время τ_c

τ_c определяет также скорость полимеризации

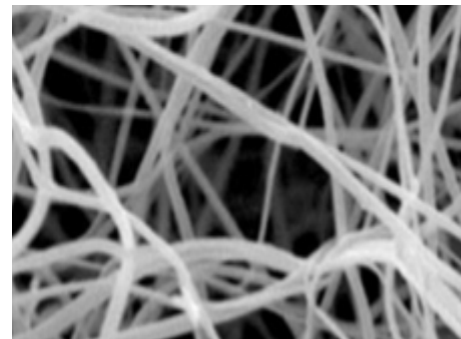
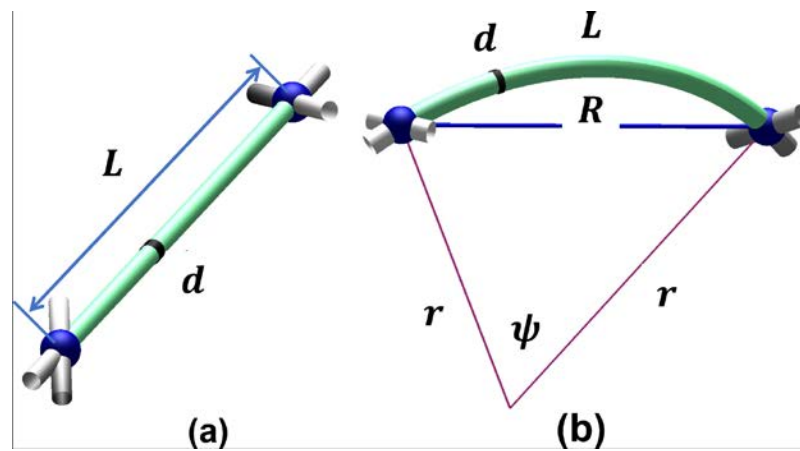
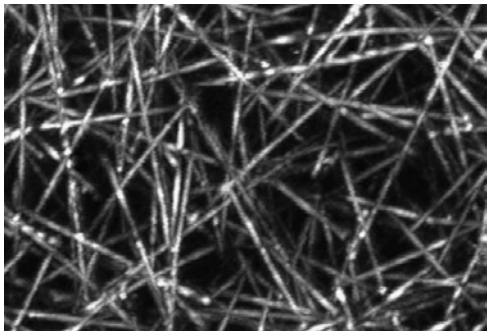
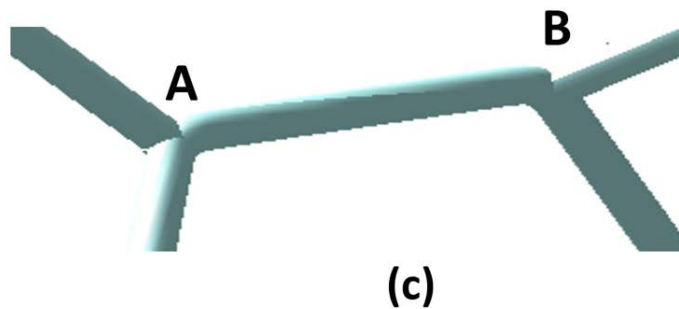
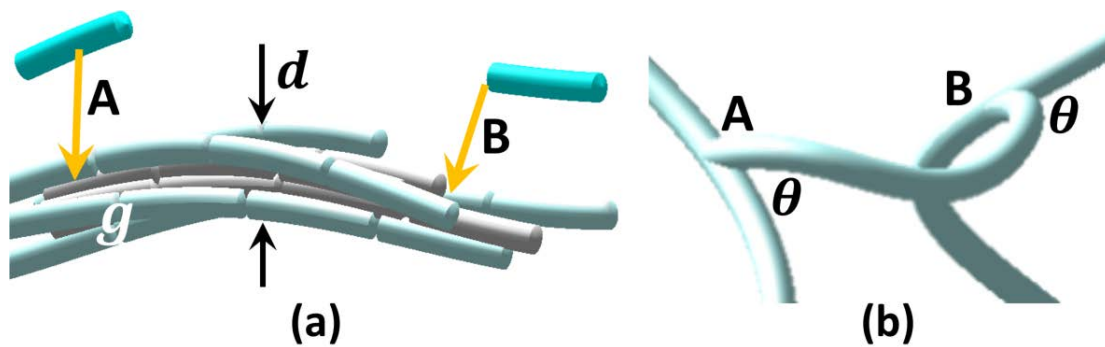
$$\langle n(t) \rangle \simeq \left(\frac{t}{\tau_c} \right)^{2/3},$$

$$\tau_c \simeq (k_1 k_{\text{cat}} c_{Fg0} c_t)^{-1/2}$$

Фибриновый клей – при высоких концентрациях

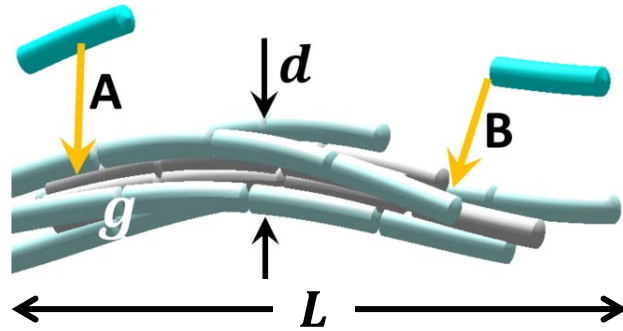
c_{Fg0} и c_f

Структура сеток

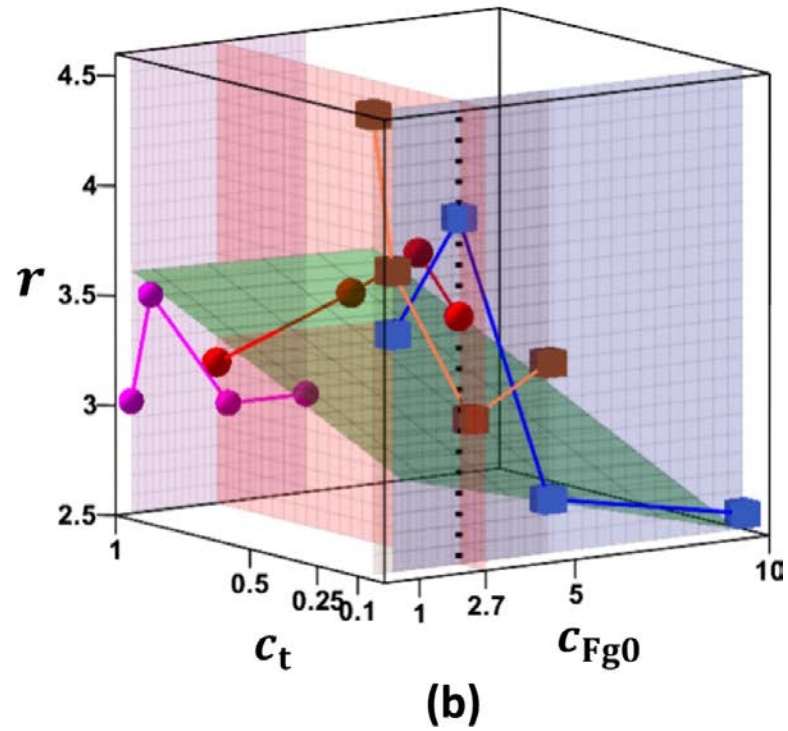
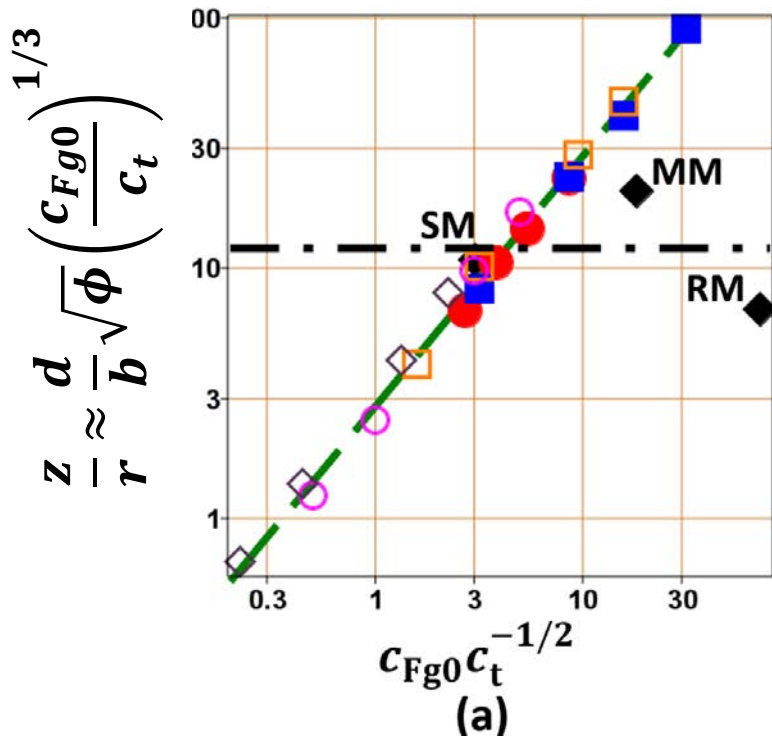


Параметры сеток

$$z = g \frac{b\langle n \rangle}{L}$$



$$r = \sqrt{\rho V_0}$$



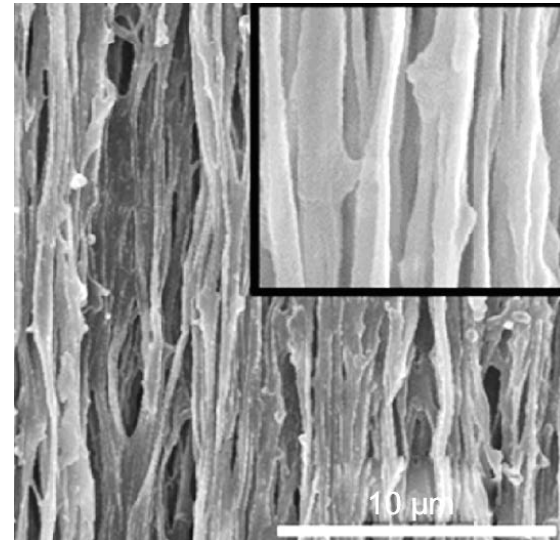
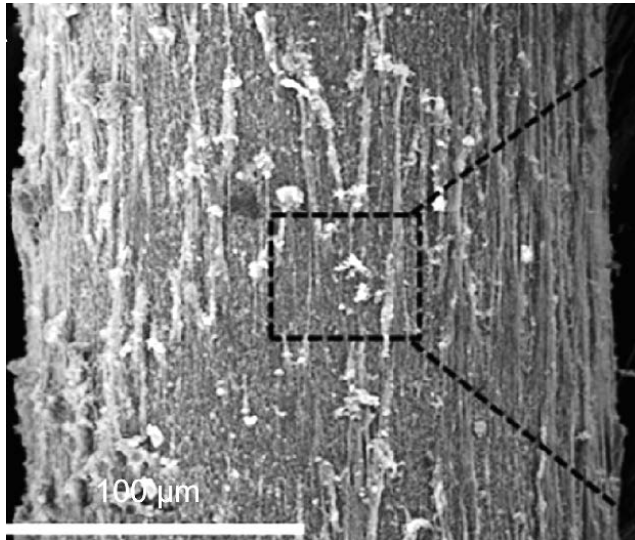
$$z/r \approx 2.8 C_{Fg0} C_t$$

Фрактальная структура $D_f = 1.3$

Параметры сеток

$$z = g \frac{b \langle n \rangle}{L}$$

$$r = \sqrt{\rho v_0}$$



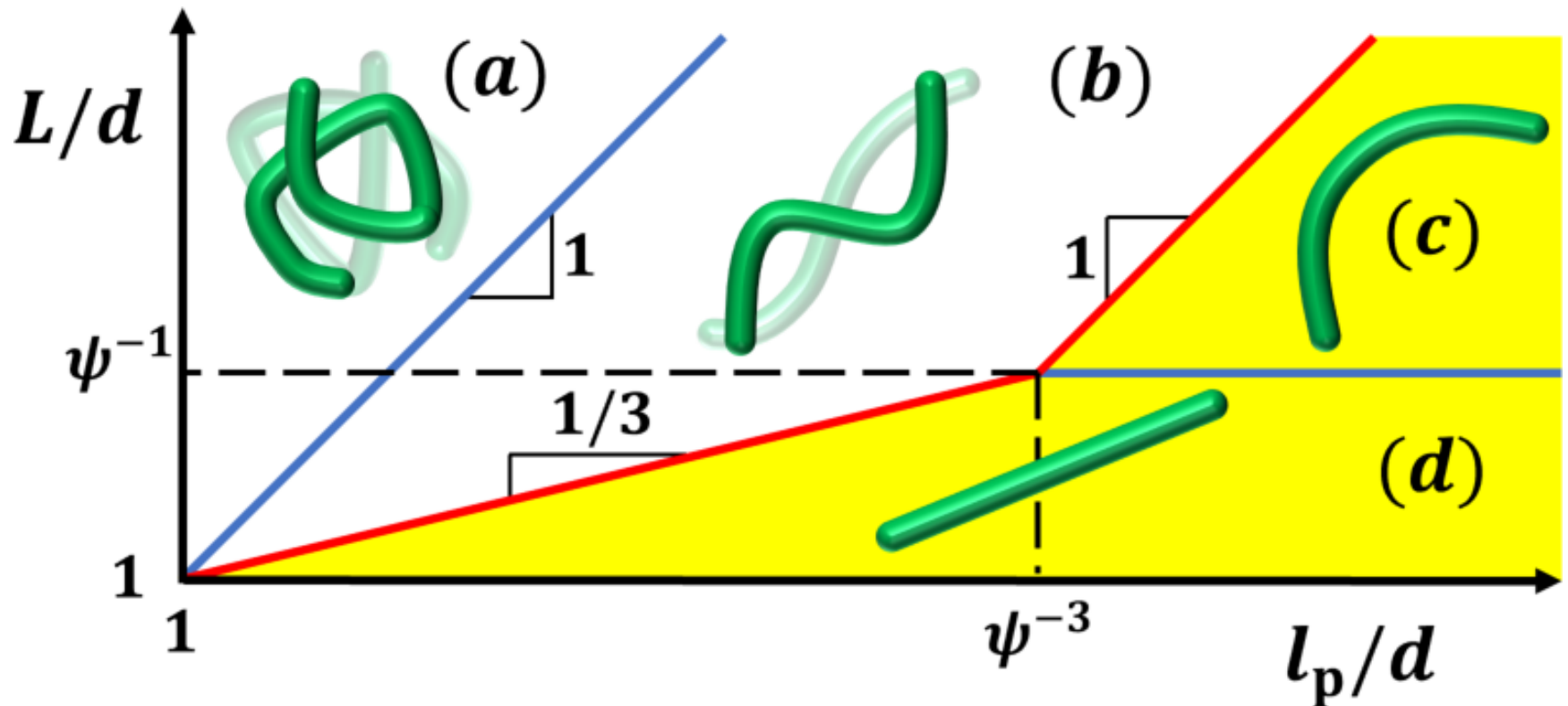
$$d \approx \frac{zb}{r \langle n \rangle} \frac{v_0}{b^3 \sqrt{\phi}}$$

$$\xi \approx L \approx \frac{zb}{\langle n \rangle} \frac{v_0}{b^3 \phi}$$

	Purified Fibrinogen	
	Increasing Fibrinogen	Increasing Thrombin
SEM Diameter	↑	↓
Pore Size	↓	↓
% Area	↑	↑
Fiber Length	↓	↓

Упругий модуль сеток

$$G \simeq \frac{k_B T}{\xi^2} \frac{l_p^2}{L^3 + l_p (d^2 + L^2 \psi^2)}$$



Основные выводы

- 1) Построена **простая аналитическая теория** фибринных сеток.
- 2) Протофибриллы образуются в результате **диффузионно-контролируемых** реакций со свободными мономерами.
- 3) Вычислена зависимость длины **протофибрилл** от концентраций фибриногена и тромбина.
- 4) **Вычислены параметры Z и r** , определяющие **продольное и латеральное** упорядочение волокон.
- 5) **Вычислена зависимость структуры сетки** от концентраций фибриногена и тромбина: При малом отношении концентраций образуются редкие сетки из толстых и длинных волокон, при большом - плотные сетки из тонких и коротких волокон.
- 6) Предсказанные количественные зависимости **согласуются с экспериментальными данными**.
- 7) Построена фазовая диаграмма фибринных сеток.