

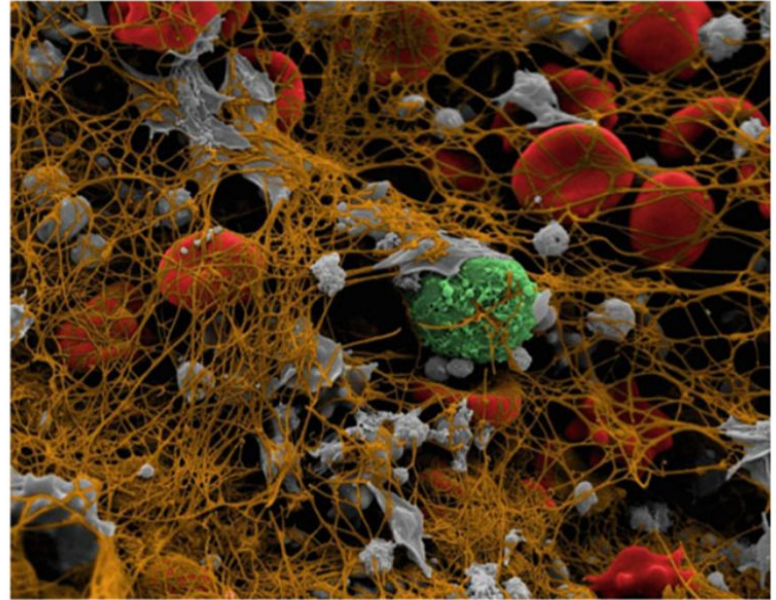
Модель начального этапа свертывания крови, дополненная скейлинговой моделью полимеризации фибрина

*А.А Сибирякова
А.И. Лобанов
С.В. Панюков*

ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ

Тромбообразование - сложный, многостадийный и многофакторный биофизический процесс, который является результатом работы системы свертывания крови.

Различают по механизму образования белые(тромбоцитарные) и красные (фибриновые) тромбы.



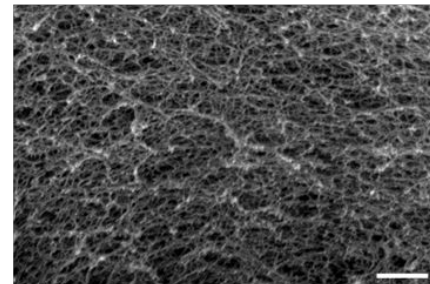
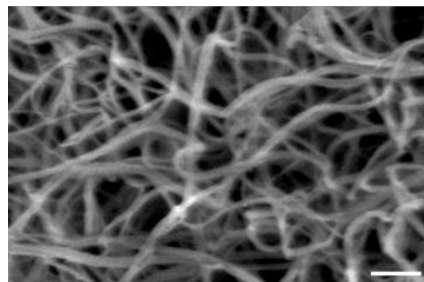
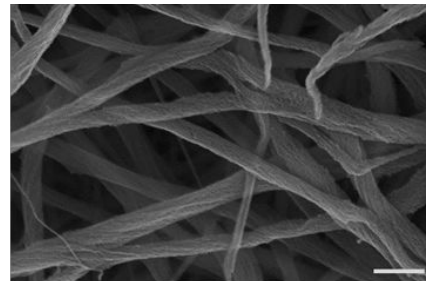
Litvinov RI, Pieters M, de Lange-Loots Z, Weisel JW. Fibrinogen and Fibrin. Subcell Biochem. 2021;96:471-501. doi: 10.1007/978-3-030-58971-4_15. PMID: 33252741.

ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ КАК ОСНОВА ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ

Тромбообразование - сложный, многостадийный и многофакторный биофизический процесс, который является результатом работы системы свертывания крови.

Тромбы белые (фибрин: 40-60%) и красные (фибрин ~ 90%).

Полимеризация фибрина - реакция, с которой играет важную роль и в том и в другом сценарии.



Li Y, Li Y, Prince E, Weitz JI, Panyukov S, Ramachandran A, Rubinstein M, Kumacheva E. Fibrous hydrogels under biaxial confinement. Nat Commun. 2022 Jun 7;13(1):3264. doi: 10.1038/s41467-022-30980-7. PMID: 35672320; PMCID: PMC9174476.

Цели исследования

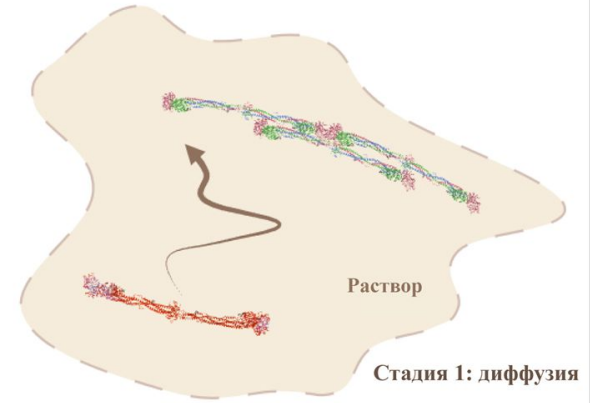
Численно реализовать модель полимеризации фибрина, совместив её с моделью каскада свертывания крови.

Проанализировать численные результаты кинетики первого этапа полимеризации фибрина.

Построить гипотезы о возможном влиянии распространённых нарушений (гемофилии А, постинфарктного состояния и тромбоцитопении) на формирование полимерной сети фибрина на ранних этапах.

Модель полимеризации фибрина

- На начальных этапах полимеризация определяется кинетикой. Она протекает в 2 последовательных стадии: диффузия реагентов и далее реакция между ними
- Диффузионно-лимитируемый процесс:
 $\tau_{\text{диф}} \gg \tau_{\text{р}}$
- Необратимая полимеризация: $\epsilon_{\text{св}} \gg kT$



Модель полимеризации фибрина

$$\frac{dc_{n,a}}{dt} = k_l a c_{n-1,a} c_1 + k_b (a - 1) c_{n-1,a-1} c_1 - (k_l + k_b) a c_{n,a} c_1$$

Общий вид уравнений кинетики первого этапа полимеризации фибрина.

n - количество мономеров в растущих полимерах фибрина, a - количество активных групп, k_l - кинетическая константа удлинения цепи полимера, k_b - кинетическая константа ветвления, $c_{n,a}$ - концентрации растущих полимеров в системе.

Модель полимеризации фибрина

$$\frac{\partial C(p, q)}{\partial t} = [p(1 + \kappa q) - (1 + \kappa)]k_l q \frac{\partial C(p, q)}{\partial q} c_1 + p^2 q^2 (1 + \kappa q)k_l c_1^2 - \sum_{1 < n < 7} k_n c_n \left[A p^n q^2 + (1 - p^n) q \frac{\partial C(p, q)}{\partial q} \right]$$

Уравнение первого этапа полимеризации фибрина в представлении производящей функции.

p, q - параметры распределения Мелина, κ - отношение кинетических констант k_p/k_l (вероятность ветвления), A - полная концентрация активных групп в системе.

Модель полимеризации фибрина

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dA}{dt} = \kappa k_l A c_1 + (2 + 3\kappa) k_l c_1^2 - 2A(k_2 c_2 + k_3 c_3 + k_4 c_4 + k_5 c_5 + k_6 c_6) \\ \frac{dc_1}{dt} = -(1 + \kappa) k_l (2c_1 + A) c_1 + k_{cat} F_{g_0} [II_a] \left(1 - \frac{c_0}{F_{g_0}} \right) \\ \frac{dc_0}{dt} = k_{cat} F_{g_0} [II_a] \left(1 - \frac{c_0}{F_{g_0}} \right) \end{array} \right.$$

Система дифференциальных уравнений первого этапа полимеризации фибрина.

$[II_a]$ - концентрация тромбина, c_0 - полная концентрация мономеров фибрина, F_{g_0} - концентрация фибриногена, k_{cat} - кинетическая константа ферментативного расщепления фибриногена.

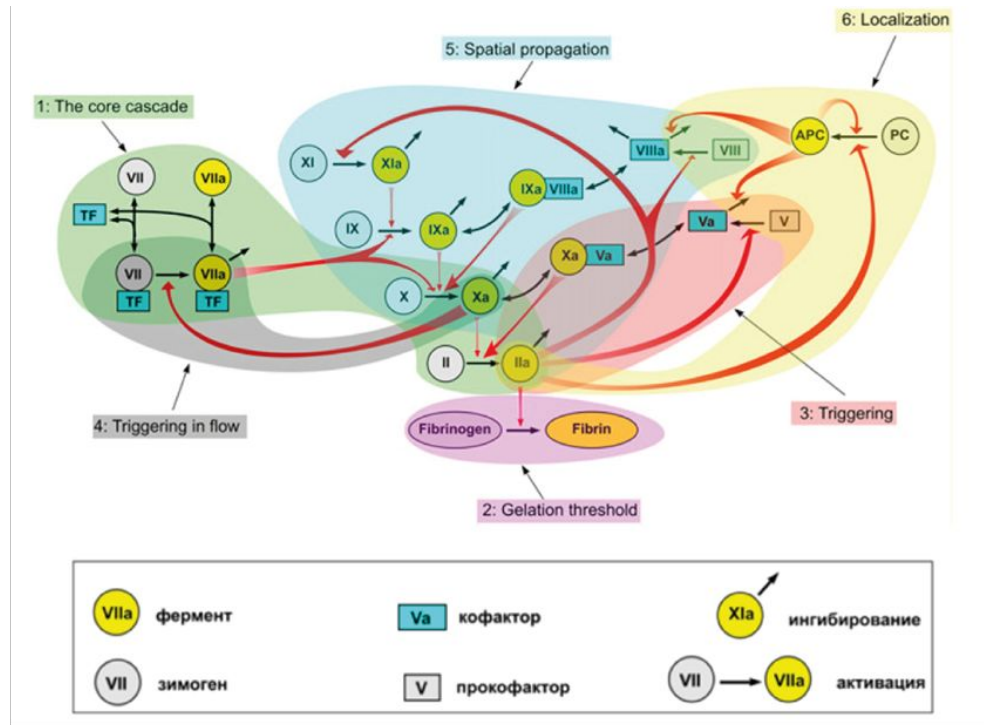
$$C(t) = \sum_{n>1, a>2} c_{n,a} = \frac{(1 + \kappa)A(t) - \kappa[c_0(t) - c_1(t)]}{2 + \kappa}$$

концентрация кластеров

$$A(t) = \sum_{n>1, a>2} a c_{n,a} = \left. \frac{\partial C(p, q)}{\partial q} \right|_{p, q=1}$$

концентрация активных групп

Модель каскада свертывания крови



Panteleev MA, Balandina AN, Lipets EN, Ovanesov MV, Ataulakhanov FI. Task-oriented modular decomposition of biological networks: trigger mechanism in blood coagulation. Biophys J. 2010 May 19;98(9):1751-61. doi: 10.1016/j.bpj.2010.01.027. PMID: 20441738; PMCID: PMC2862209.

Модель каскада свертывания крови

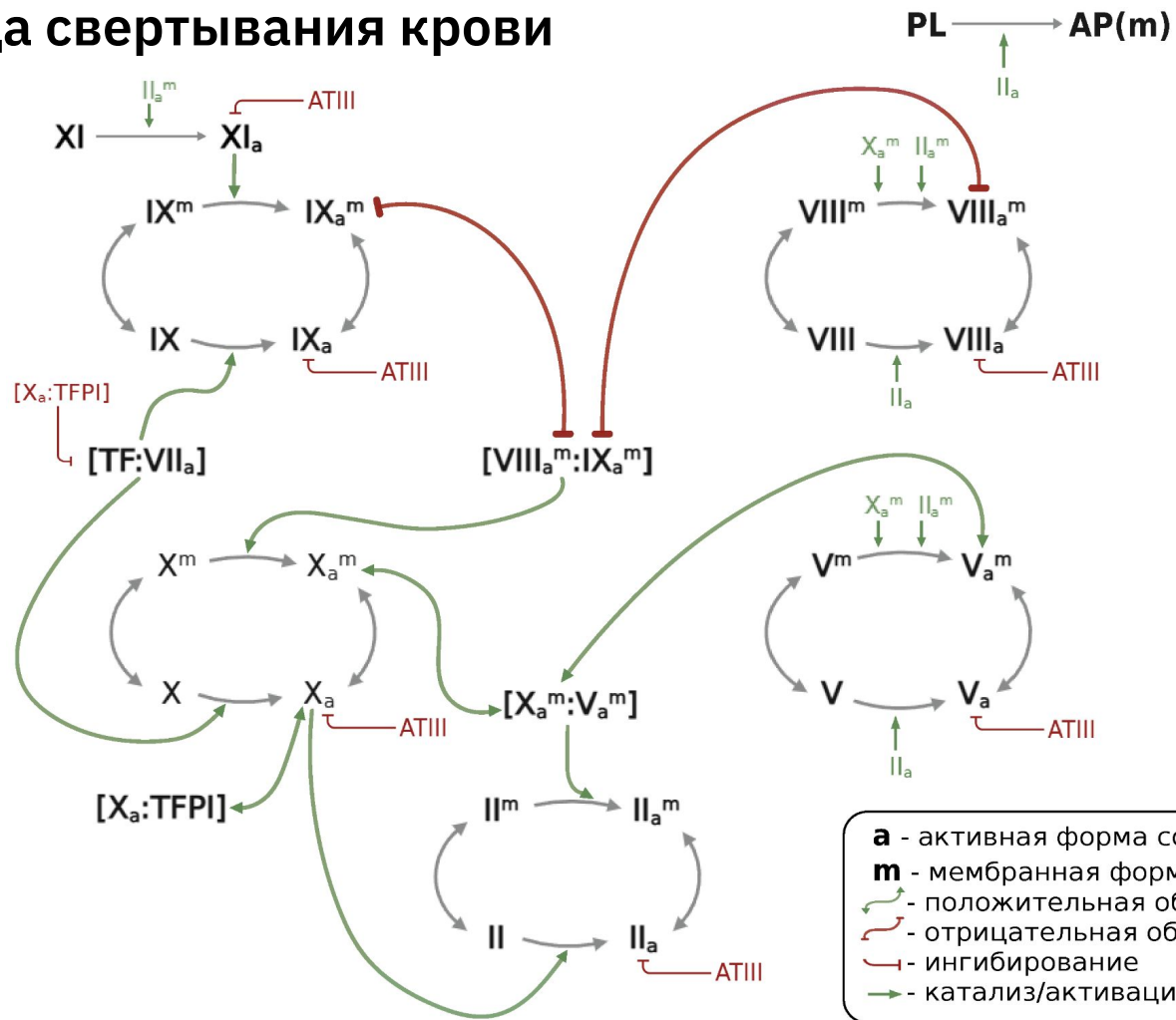


Схема адаптирована
из работ А.В.
Николаева, ИФХ РАН

Модель каскада свертывания крови



Схема адаптирована
из работ А.В.
Николаева, ИФХ РАН

Редукция модели каскада свертывания крови

$$\frac{d[II_a]}{dt} = k_2^T [X_a](Pt(0) - [II_a]) - h_2[ATIII][II_a]$$

$$\frac{d[XI]}{dt} = -\frac{k_{11}^{cat}[XI][II_a]}{K_{11M} + [XI]}$$

$$\frac{d[XI_a]}{dt} = \frac{k_{11}^{cat}[XI][II_a]}{K_{11M} + [XI]} - h_{11}[ATIII][XI_a]$$

$$\frac{d[IX]}{dt} = -\frac{k_{9,11}^{cat}[IX][XI_a]}{K_{9,11M} + [IX]}$$

Динамика концентрации тромбина зависит от функционирования части каскада свертывания крови, в которой принимаются во внимание только те петли обратной связи, которые включаются на раннем этапе и влияют на процесс полимеризации.

Редукция модели каскада свертывания крови

$$\frac{d[IX_a]}{dt} = \frac{k_{9,11}^{cat}[IX][XI_a]}{K_{9,11M} + [IX]} + \frac{k_{9,t}^{cat}[IX]g(t)}{K_{9,tM} + [IX]} - h_9[ATIII][IX_a]$$

$$\frac{d[X]}{dt} = -\frac{k_{10}^{cat}[X][IX_a][VIII]k_{ten}^+}{(K_{10M} + [X])k_{ten}^-}$$

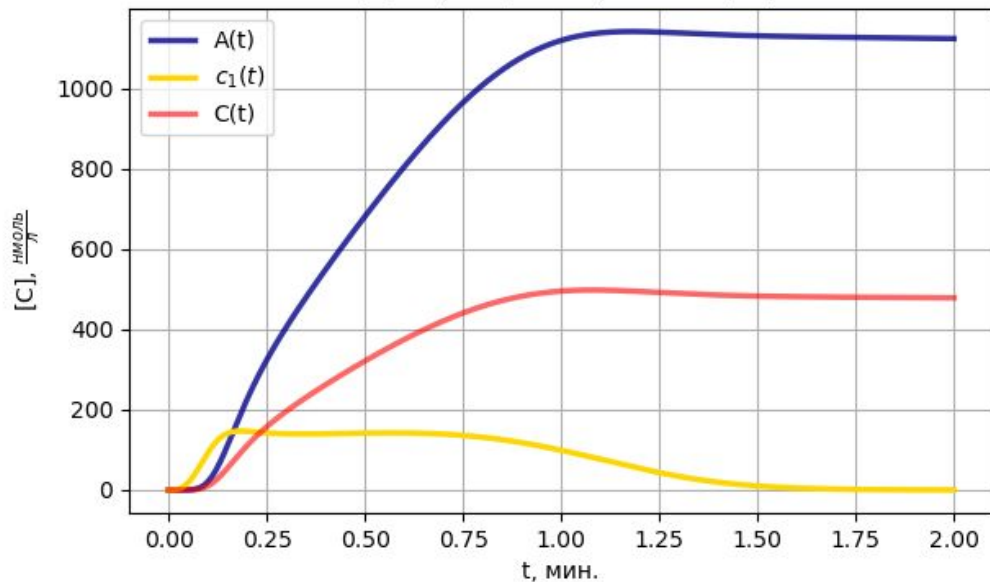
$$\frac{d[X_a]}{dt} = \frac{k_{10}^{cat}[X][IX_a][VIII]k_{ten}^+}{(K_{10M} + [X])k_{ten}^-} + \frac{k_{10,t}^{cat}[X]g(t)}{K_{10M} + [X]} - h_{10}[ATIII][X_a]$$

$$\text{где } g(t) = [TF(0)](1 - e^{k_{7t}^+ t})$$

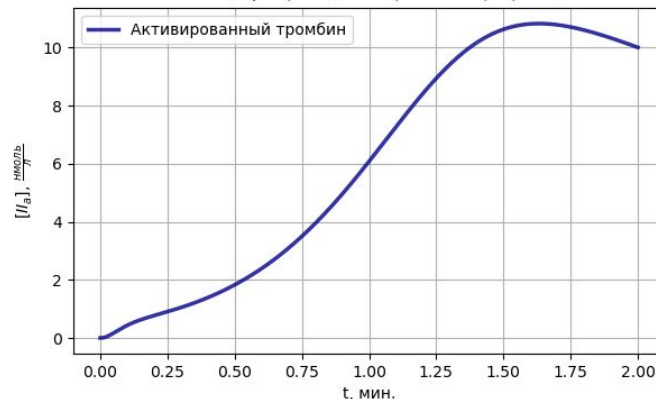
В результате такого описания возможно моделирование таких физиологических отклонений, как гемофилия А, постинфарктное состояние и тромбоцитопения.

Результаты численного моделирования

$\kappa, k_I = (0.02, 0.06 \text{ (нМ*мин)}^{-1})$



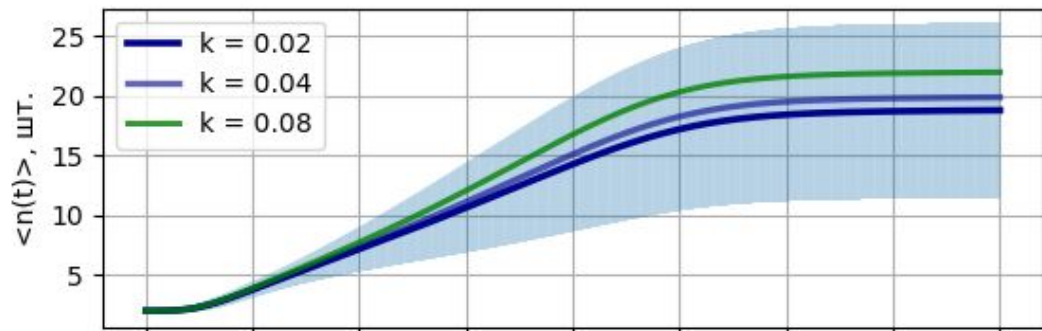
$\kappa, k_I = (0.02, 0.06 \text{ (нМ*мин)}^{-1})$



Динамика основных фазовых переменных системы.

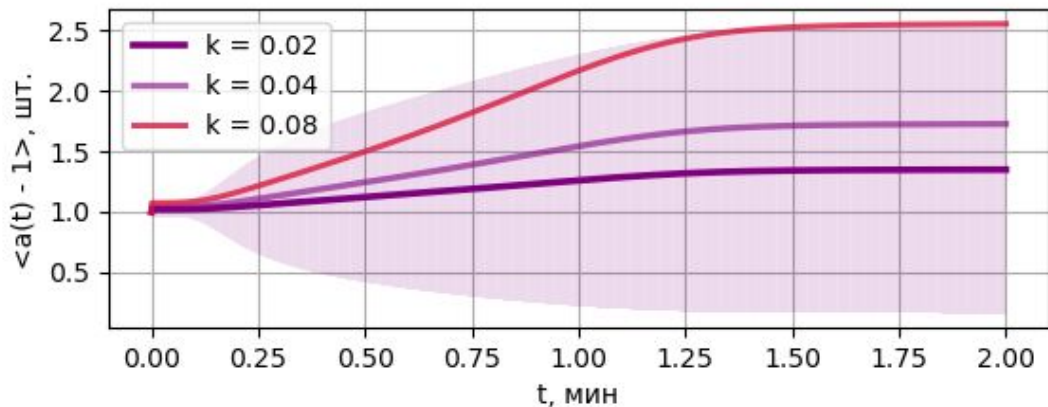
$C(t)$ - концентрация кластеров фибрина, $A(t)$ - полная концентрация активных групп, $c_1(t)$ - концентрация свободных мономеров фибрина.

Результаты численного моделирования

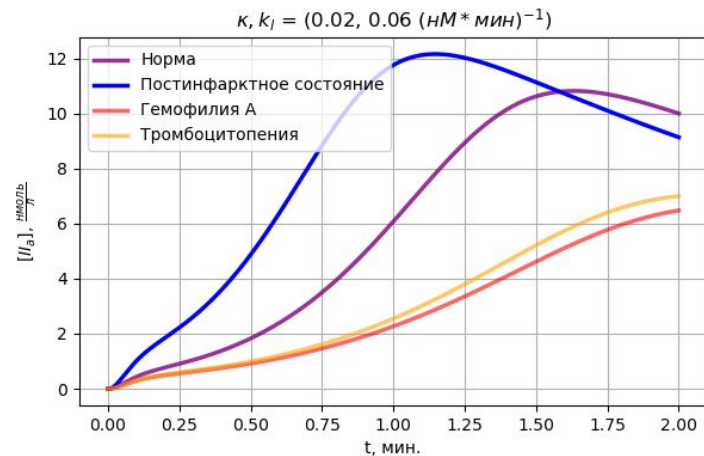
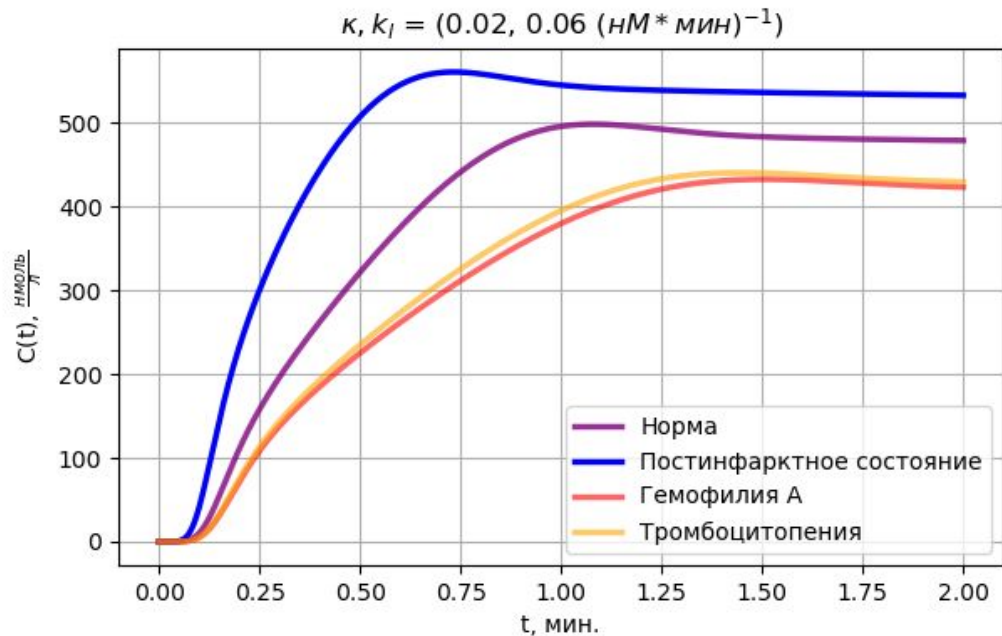


Временная динамика удельных величин полимеризации фибрина.

$\langle n(t) \rangle$ - среднее количество мономеров на полимерную структуру, $\langle a(t) - 1 \rangle$ - среднее количество ветвлений на структуру, k - вероятность ветвления.



Результаты численного моделирования



Сравнительный анализ временной динамики концентрации кластеров в случае различных отклонений от физиологической нормы.

Выводы

- Определено, что при вероятности ветвления $k \sim 0.02$ действительно преимущественно образуются линейные полимеры, но каждая 4-3 полимерная структура имеет одно дополнительное ветвление.
- Можем качественно исследовать влияние различных отклонений от физиологической нормы на полимеризацию фибрина и тромбообразование.
- Влияние патологий значительно коррелирует с динамикой концентрации активированного тромбина.

Благодарю за внимание!