



Компьютерная модель адгезии нейтрофилов и тромбоцитов к воспаленному эндотелию микрососуда

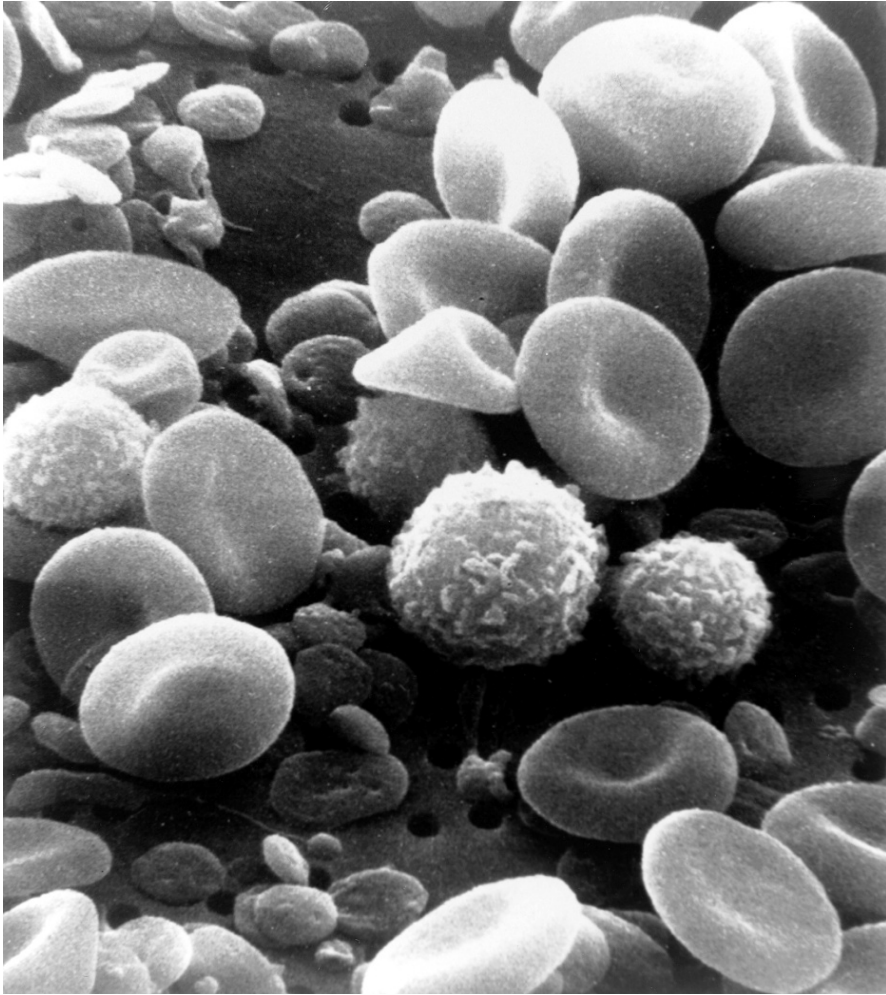
А.В. Беляев

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

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

Москва, 17 октября 2025

Кровь



- Эритроциты (RBCs) = 8 мкм
- Лейкоциты = 10-12 мкм
- Тромбоциты = 2-3 мкм

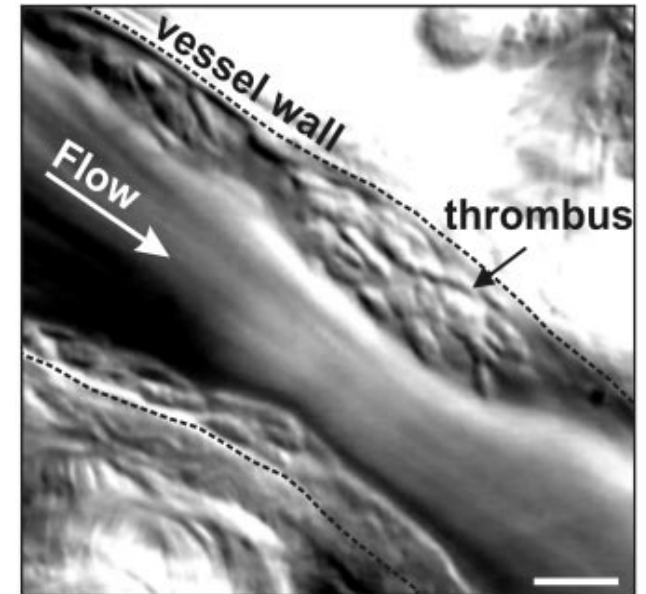
- Плазма: вязкая ньютоновская жидкость

Форменные
элементы

Сплошная
среда

Тромбоз (триада Вирхова):

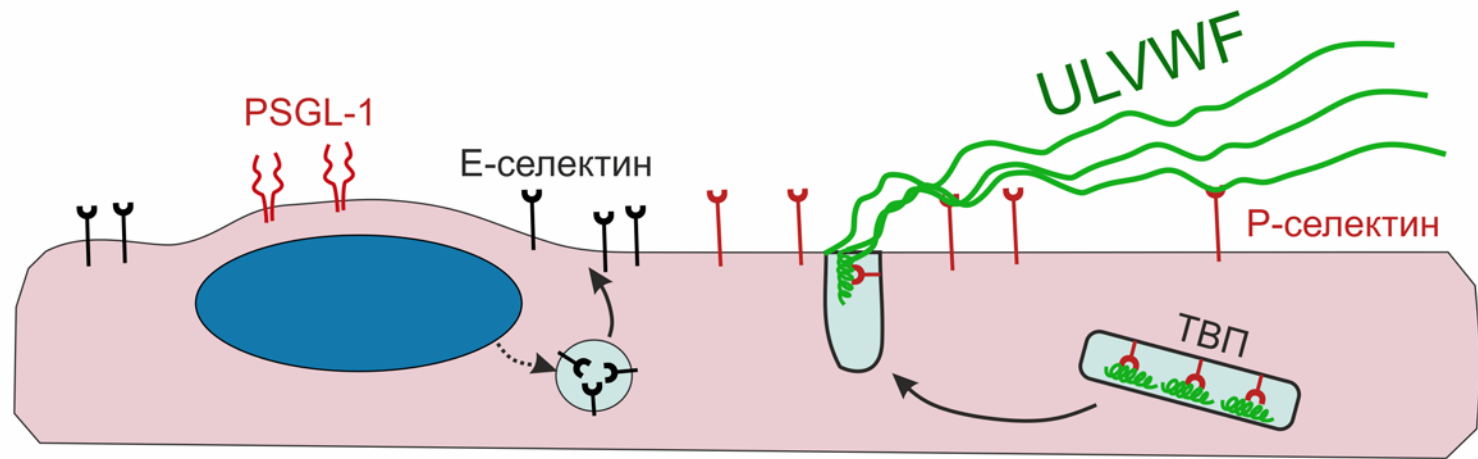
1. Повреждение стенки сосуда.
2. Замедление кровотока.
3. Гиперкоагуляция плазмы.



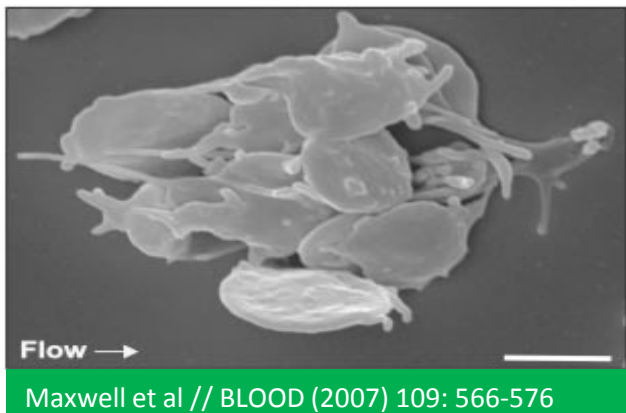
Maxwell et al. *Blood*, 2007 109: 566-576

"SEM blood cells" by Bruce Wetzel (photographer). Harry Schaefer (photographer) - Image and description: National Cancer Institute. Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons

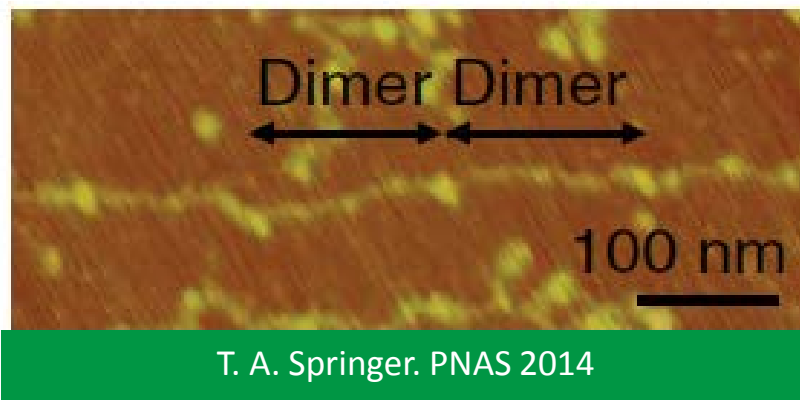
Тромбовоспаление



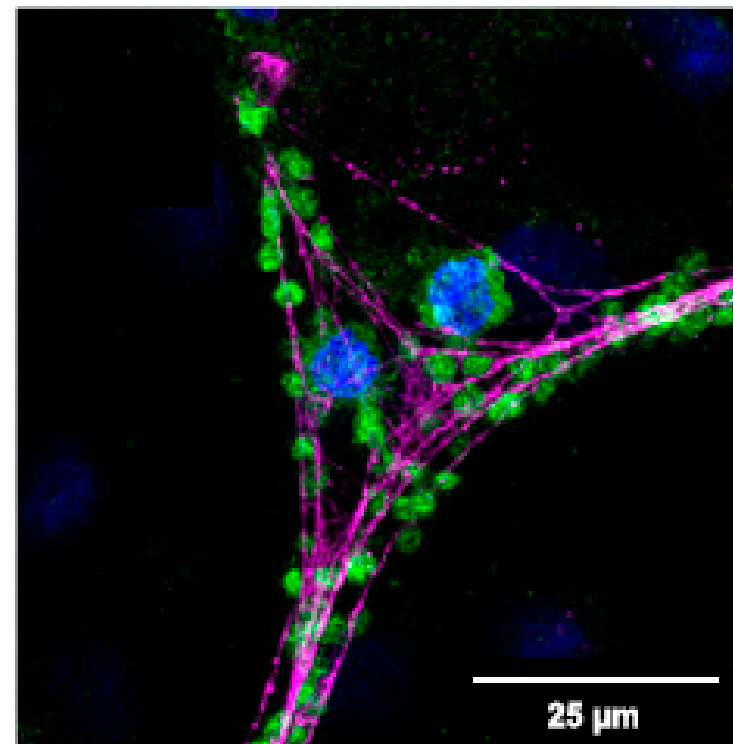
Агрегация тромбоцитов



Фактор фон Виллебранда (VWF)

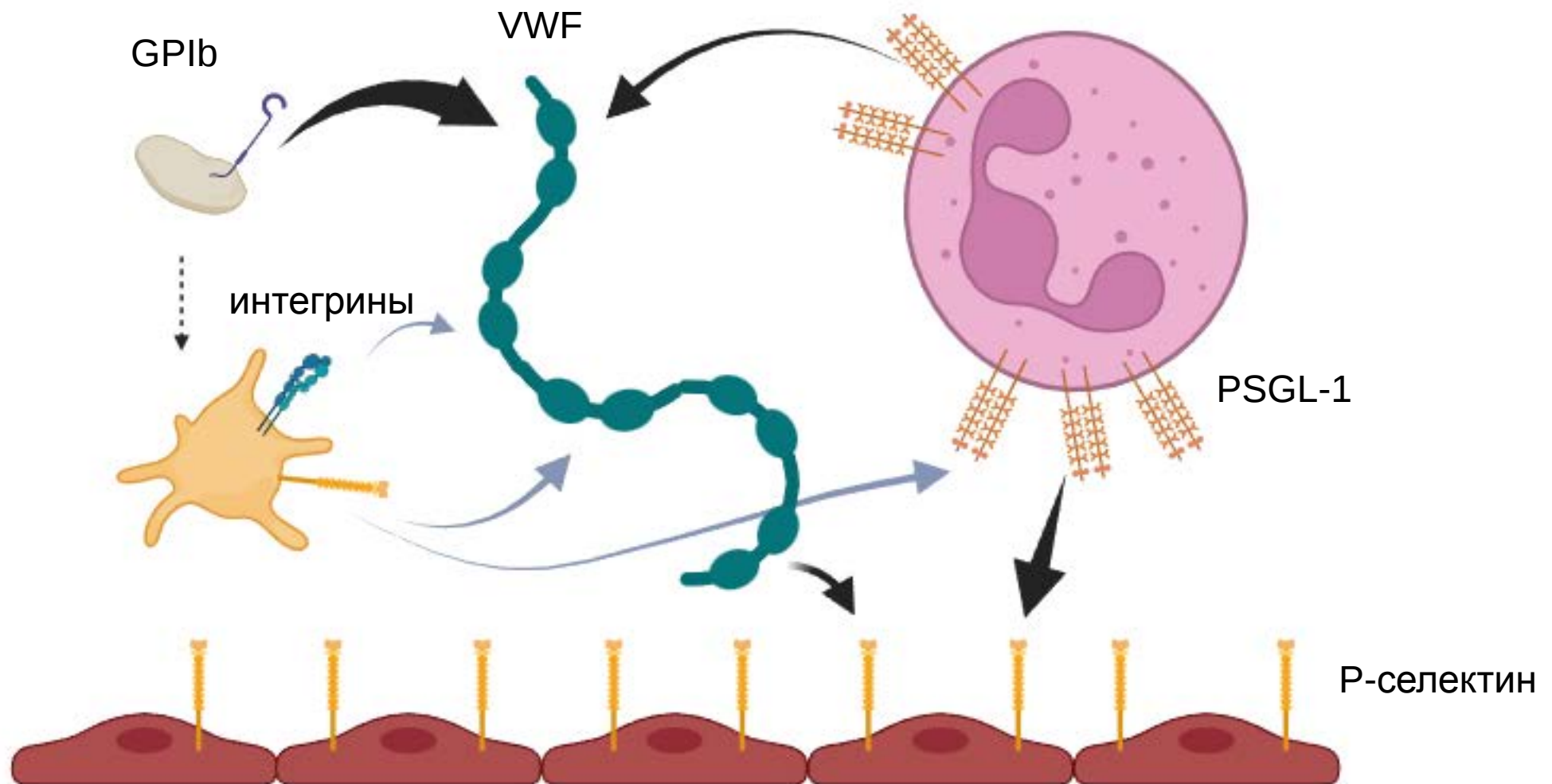


Привлечение лейкоцитов (моноцитов и нейтрофилов)



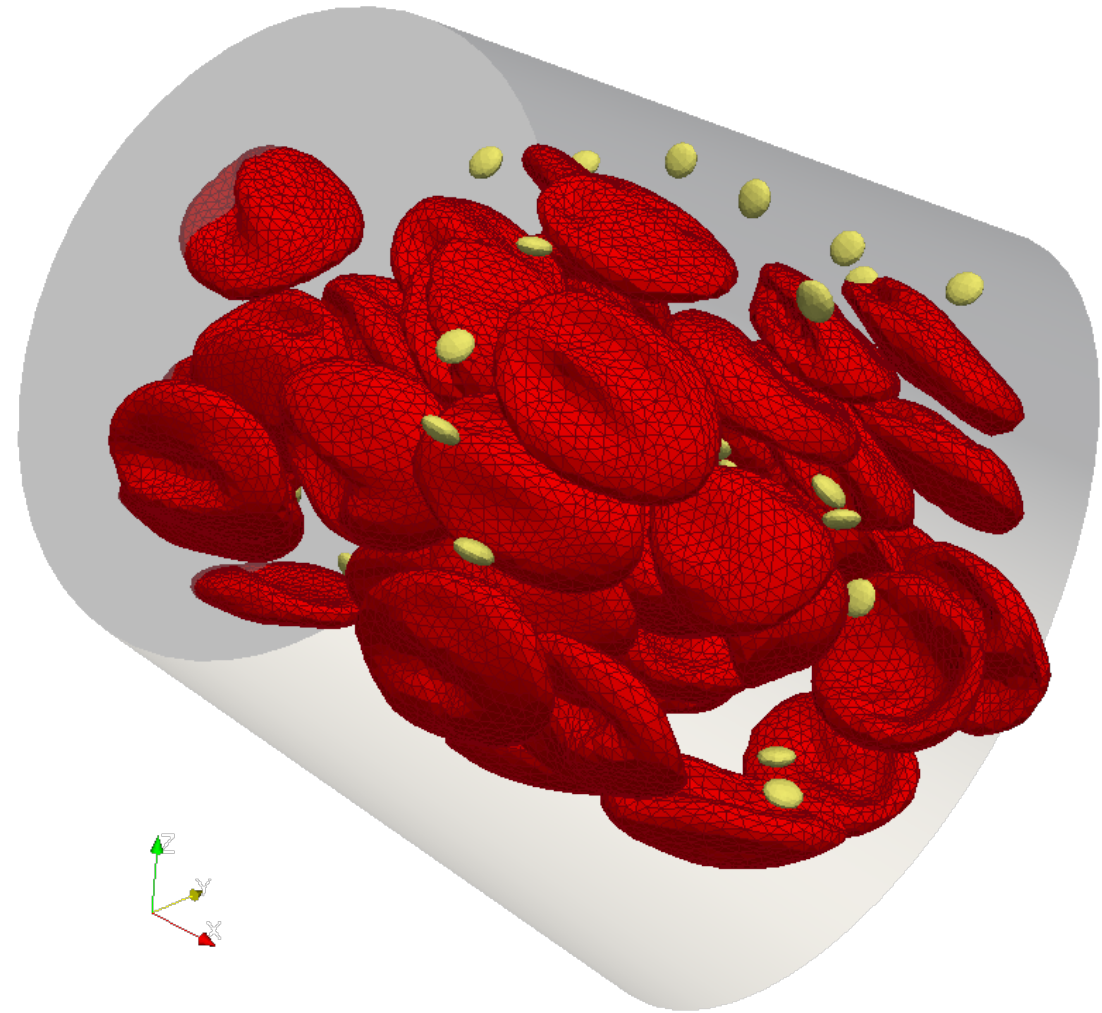
Platelets/monocytes (green). ULVWF
Popa et al // PNAS (2018) 115: E5556–E5565

Молекулы клеточной адгезии



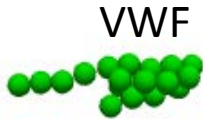
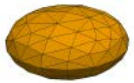
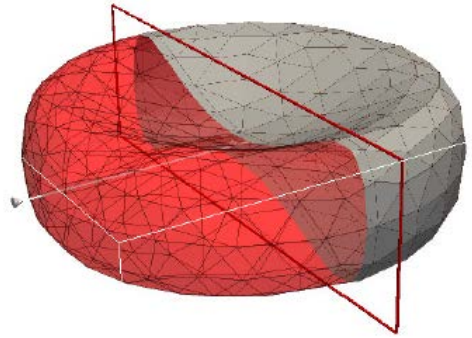
Модель

- 3D компьютерная симуляция на клеточном масштабе (с явным учетом белков VWF и рецепторов GPIIb).
- Континуальная жидкость (Lattice Boltzmann)
- Поток Пуазейля с постоянной разностью давлений.
- Деформируемые нейтрофилы.
- Реалистичная форма и динамика тромбоцитов.
- Учет механической активации VWF.

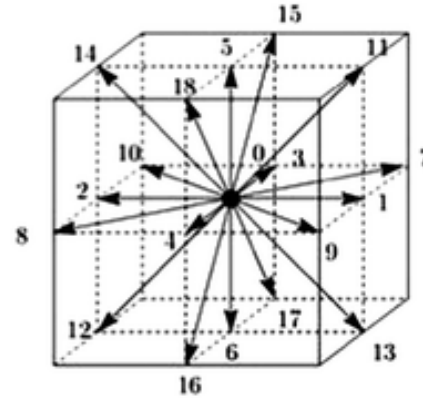
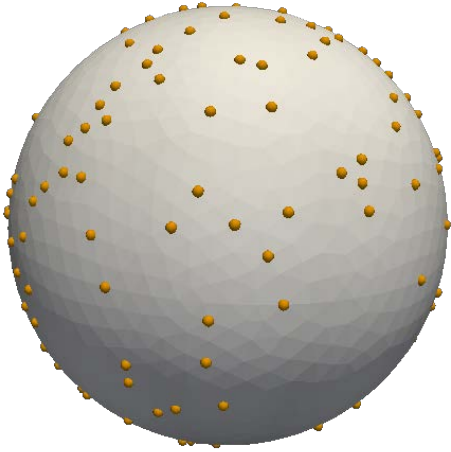


Компьютерная модель

Динамика жидкости



VWF



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

Lattice Boltzmann

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

Динамика частиц

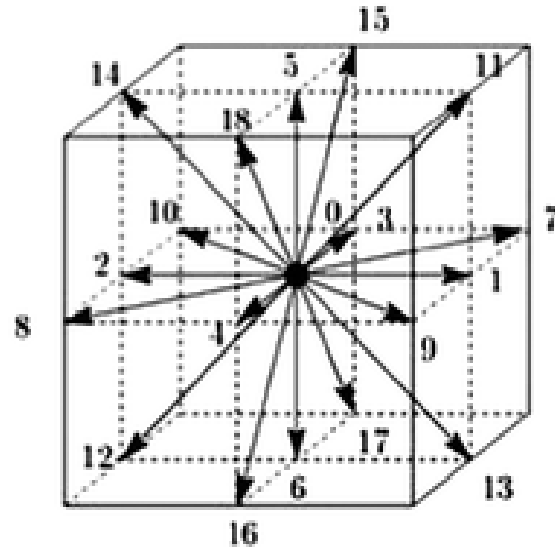
$$\frac{d\mathbf{v}}{dt} = \frac{(\mathbf{F}_{\text{elast}} + \mathbf{F}_{\text{int}} + \mathbf{F}_{\text{visc}})}{m}, \quad \frac{d\mathbf{r}}{dt} = \mathbf{v}$$

Потенциалы для взаимодействий между частицами (связанные и несвязанные).

Сила вязкого трения для связи жидкости и частиц.

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

Lattice Boltzmann



D3Q19

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

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

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

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:

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

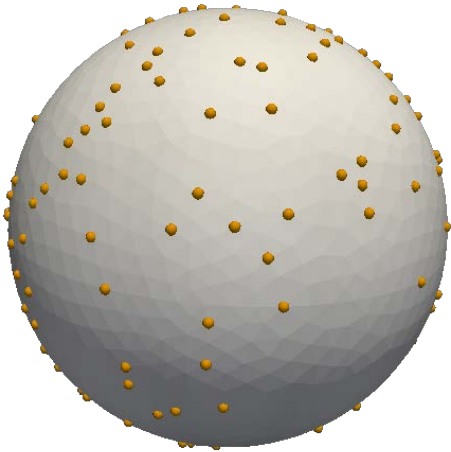
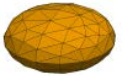
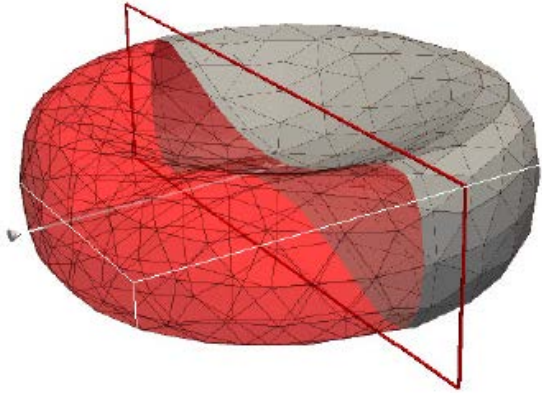
$$f_i(\mathbf{x} + \mathbf{c}_i \Delta t, t + \Delta t) = \tilde{f}_i(\mathbf{x}, t + \Delta t).$$

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

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

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

Модель мембран клеток



$$\frac{d\mathbf{v}}{dt} = \frac{(\mathbf{F}_{\text{elast}} + \mathbf{F}_{\text{int}} + \mathbf{F}_{\text{visc}})}{m}, \quad \frac{d\mathbf{r}}{dt} = \mathbf{v}$$

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

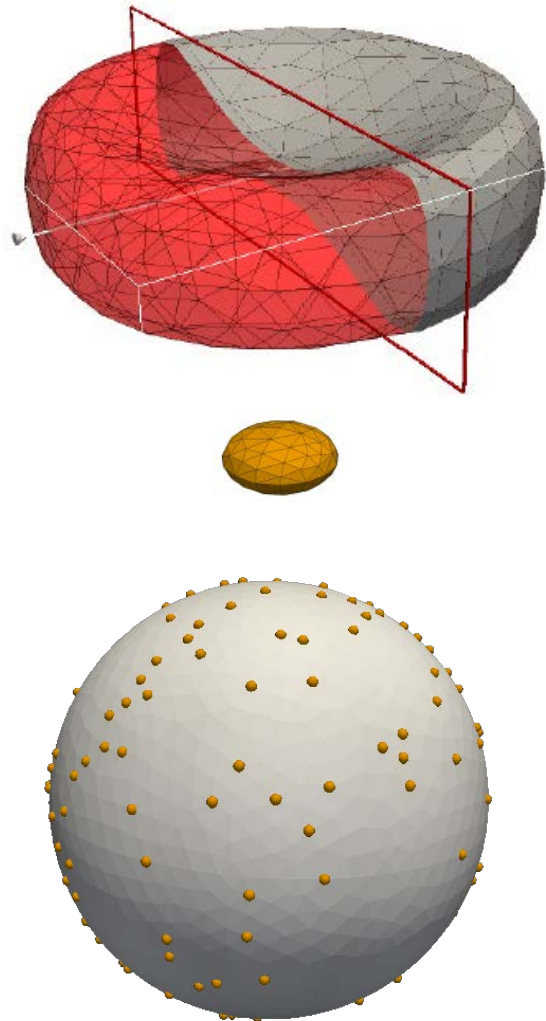
Растяжение $\mathbf{F}_s = \frac{k_s \Delta l}{1 - \left(\frac{\Delta l}{\Delta l_{\text{max}}} \right)^2} \mathbf{n}$

Изгиб $\mathbf{F}_b = k_b (\vartheta - \vartheta_0) \mathbf{n}_b$

Сохранение площади $\mathbf{F}_a = -k_{\text{al}} \frac{\Delta S_i}{(S_i^0)^{1/2}} \mathbf{w} - k_{\text{ag}} \frac{\Delta S_g}{S_g^0} \mathbf{w}$

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

Модель мембран клеток



$$\frac{d\mathbf{v}}{dt} = \frac{(\mathbf{F}_{\text{elast}} + \mathbf{F}_{\text{int}} + \mathbf{F}_{\text{visc}})}{m}, \quad \frac{d\mathbf{r}}{dt} = \mathbf{v}$$

$$\mathbf{F}_{\text{int}} = -\nabla U$$

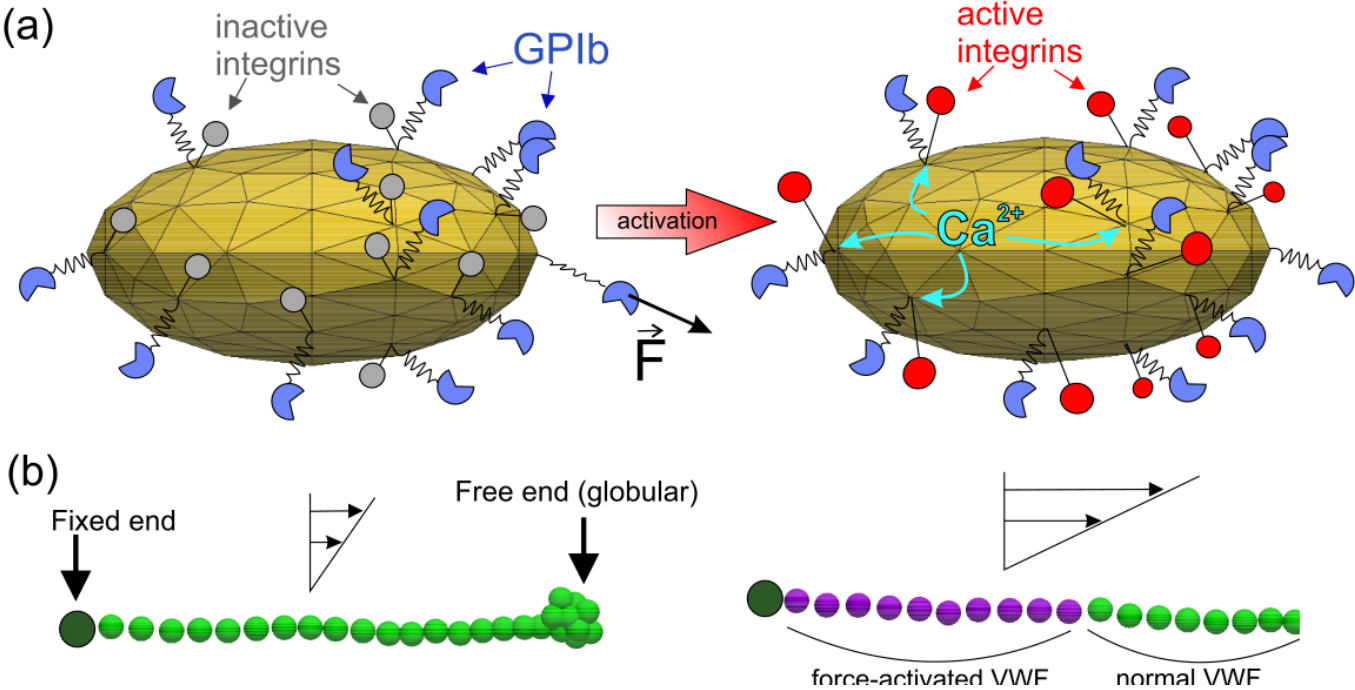
$$U_{\text{LJ}}^{\text{self}}(r) = 4\epsilon_{\text{self}} \left[\left(\frac{\sigma_{\text{self}}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{\text{self}}}{r} \right)^6 \right] + U_{\text{shift}}^{\text{self}}, \quad r \leq r_{\text{cut}}^{\text{self}}$$

$$U_{\text{rep}}^{i,j}(r) = \frac{B_{i,j}}{(r + r_{\text{off}}^{i,j})^n}, \quad r < r_{\text{cut}}^{i,j}.$$

$$\mathbf{F}_{\text{visc}} = -\xi_i [\mathbf{v}_i - \mathbf{u}(\mathbf{r}, t)]$$

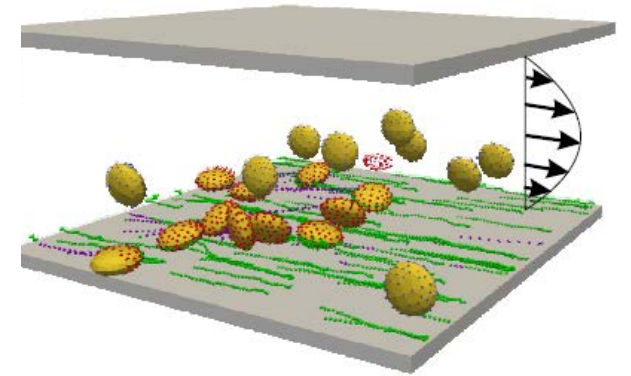
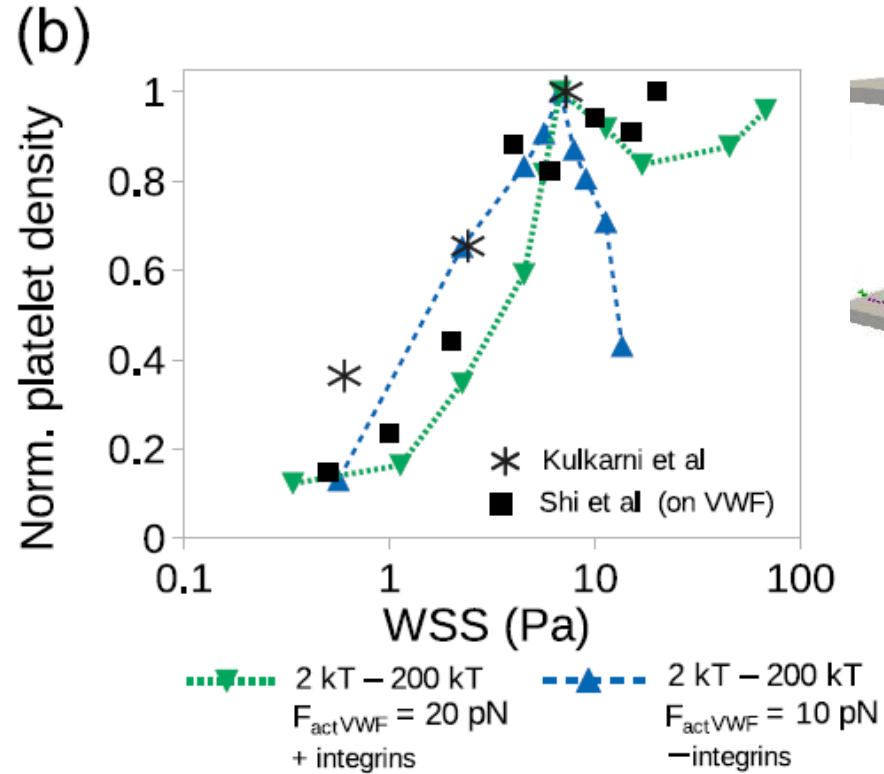
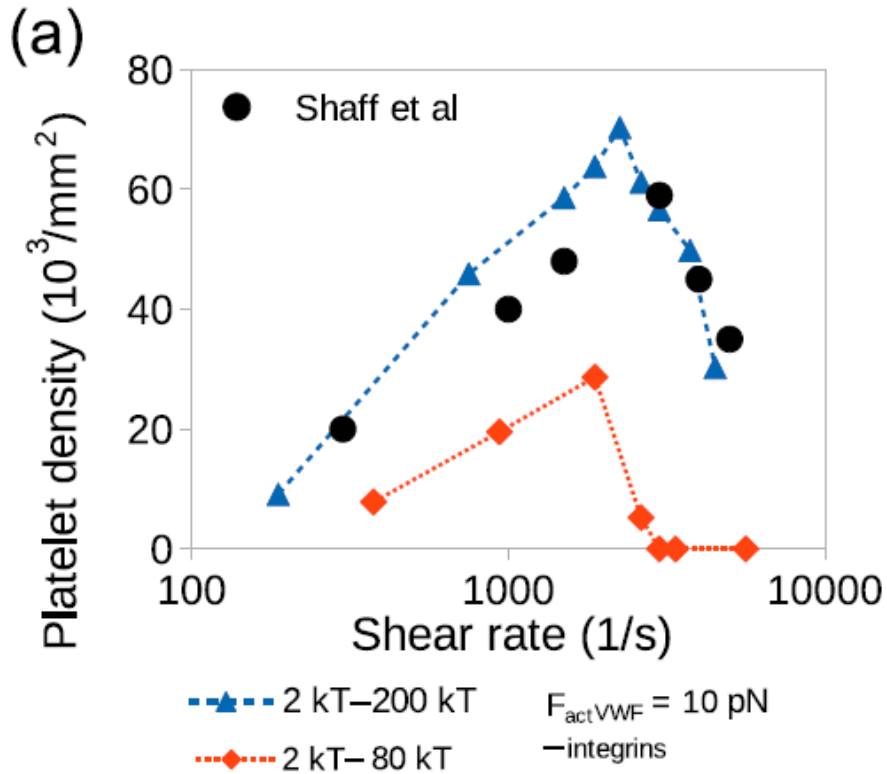
Модель адгезионных взаимодействий

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



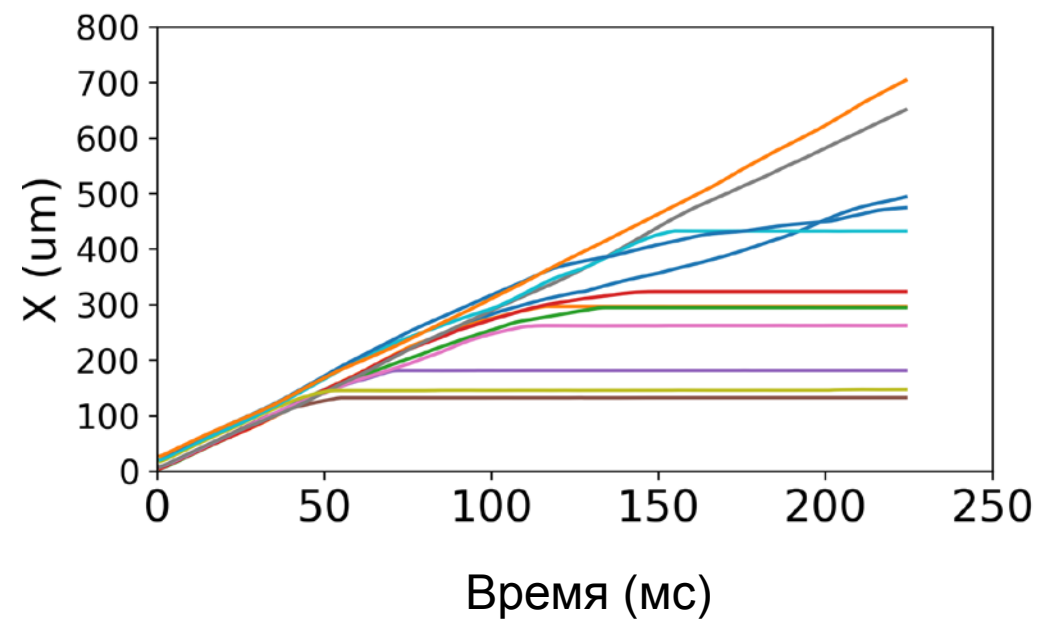
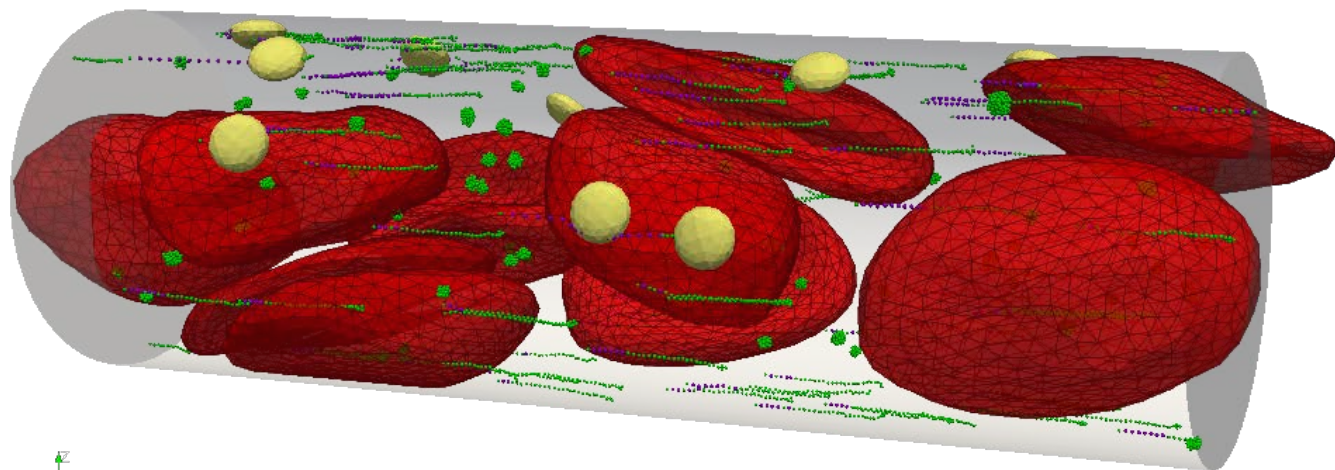
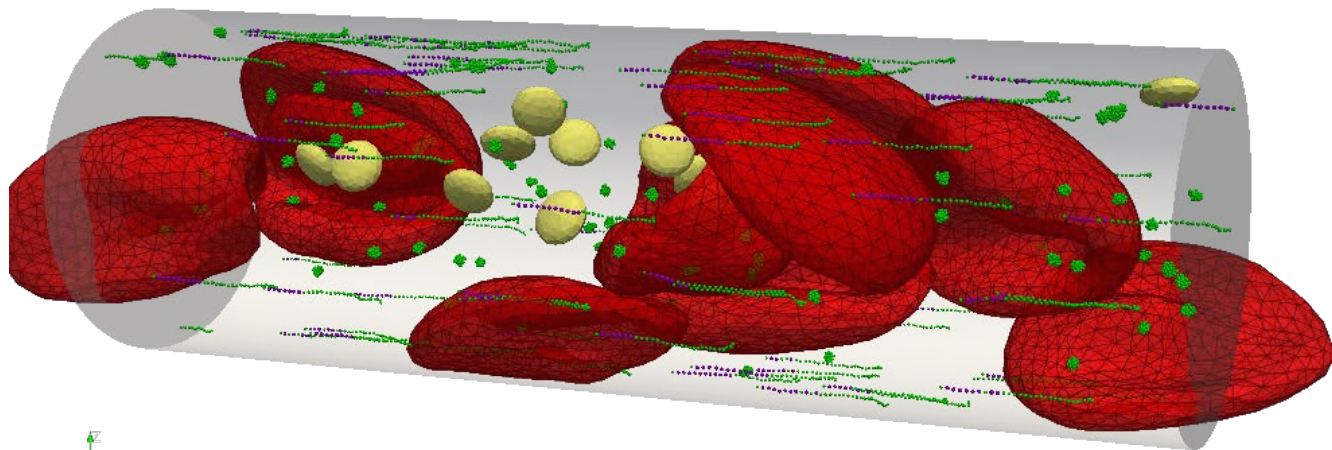
Type 1	Type 2	A_i^s	α	$r_{\min}$	r_{cut}
GPIb	inact. VWF	A_{GPIb}^{na}	100	$2a$	$3a$
GPIb	act. VWF	A_{GPIb}^{act}	100	$2a$	$3a$
inact. $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$	any VWF	0	-	-	-
act. $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$	any VWF	A_{int}	100	$2a$	$3a$
act. $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$	act. $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$	$A_{\text{int}}^{\text{self}}$	100	$2a$	$3a$
GPIb	any $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$	0	-	-	-
GPIb	GPIb	0	-	-	-

Проверка модели: адгезия тромбоцитов

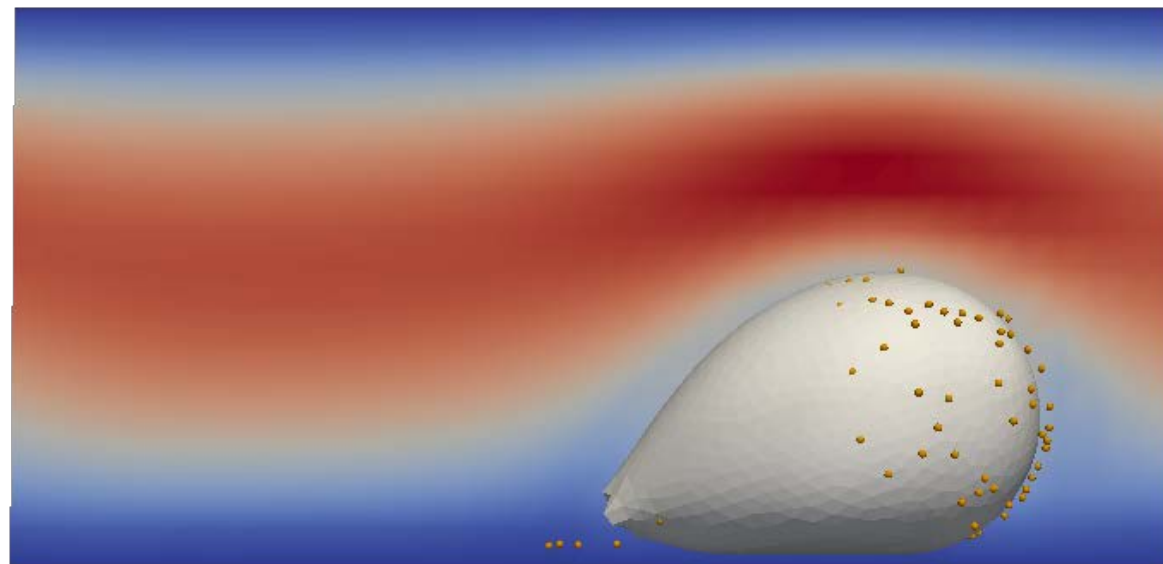
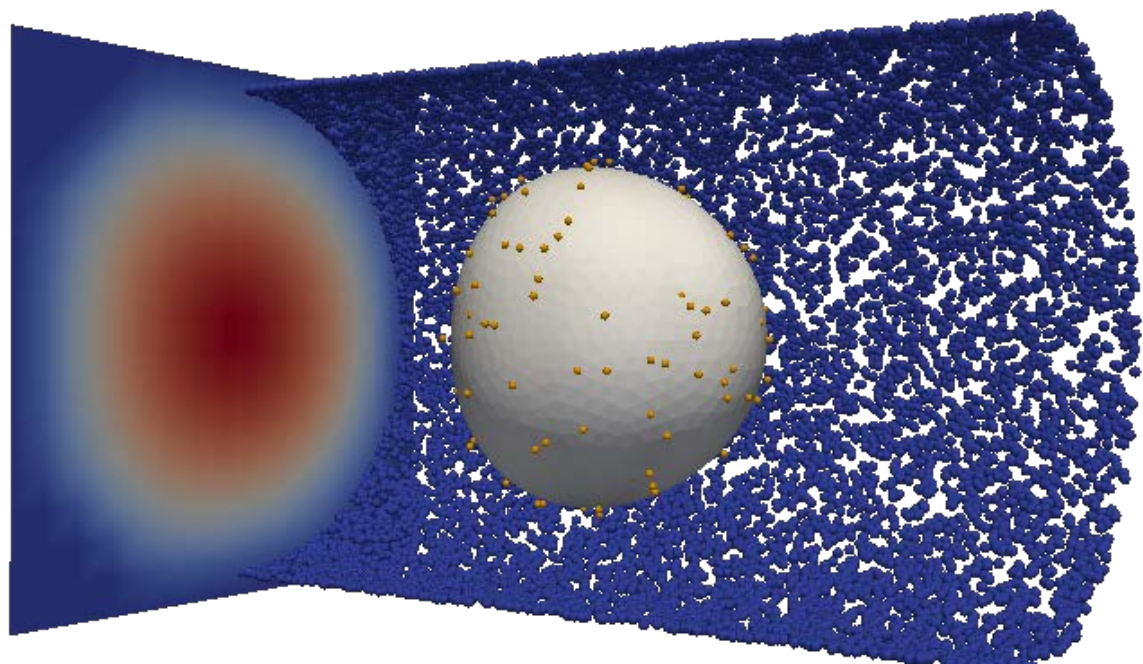


Модель удовлетворительно описывает немонотонную зависимость количества прикрепленных тромбоцитов от скорости/напряжения сдвига

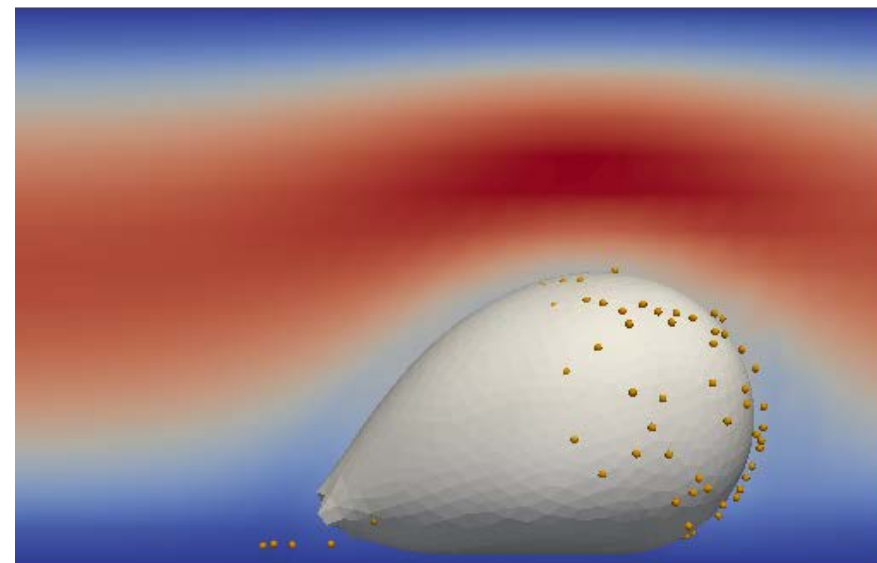
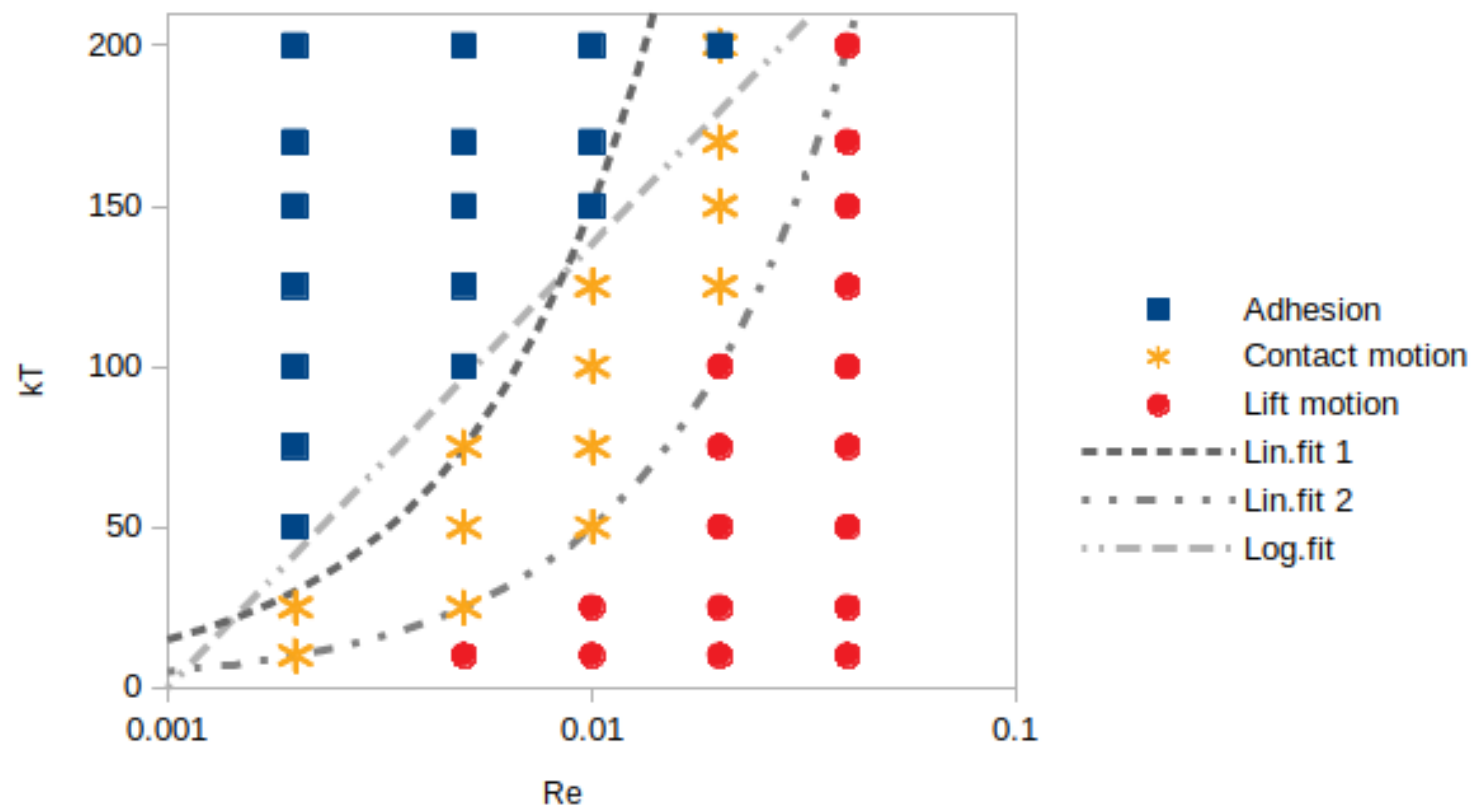
Адгезия тромбоцитов в присутствии эритроцитов



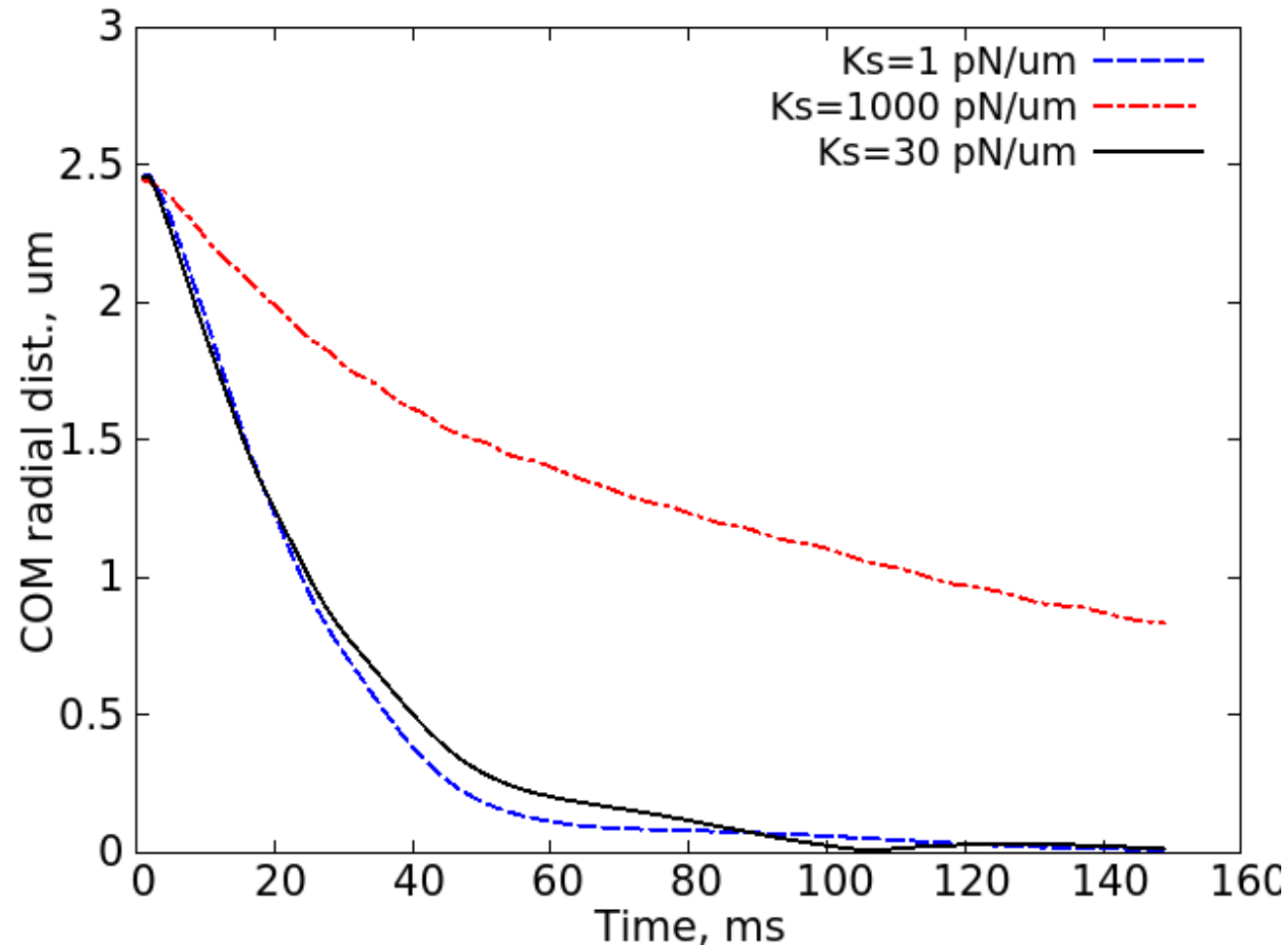
Адгезия нейтрофила к Р-селектину



Адгезия нейтрофила к Р-селектину



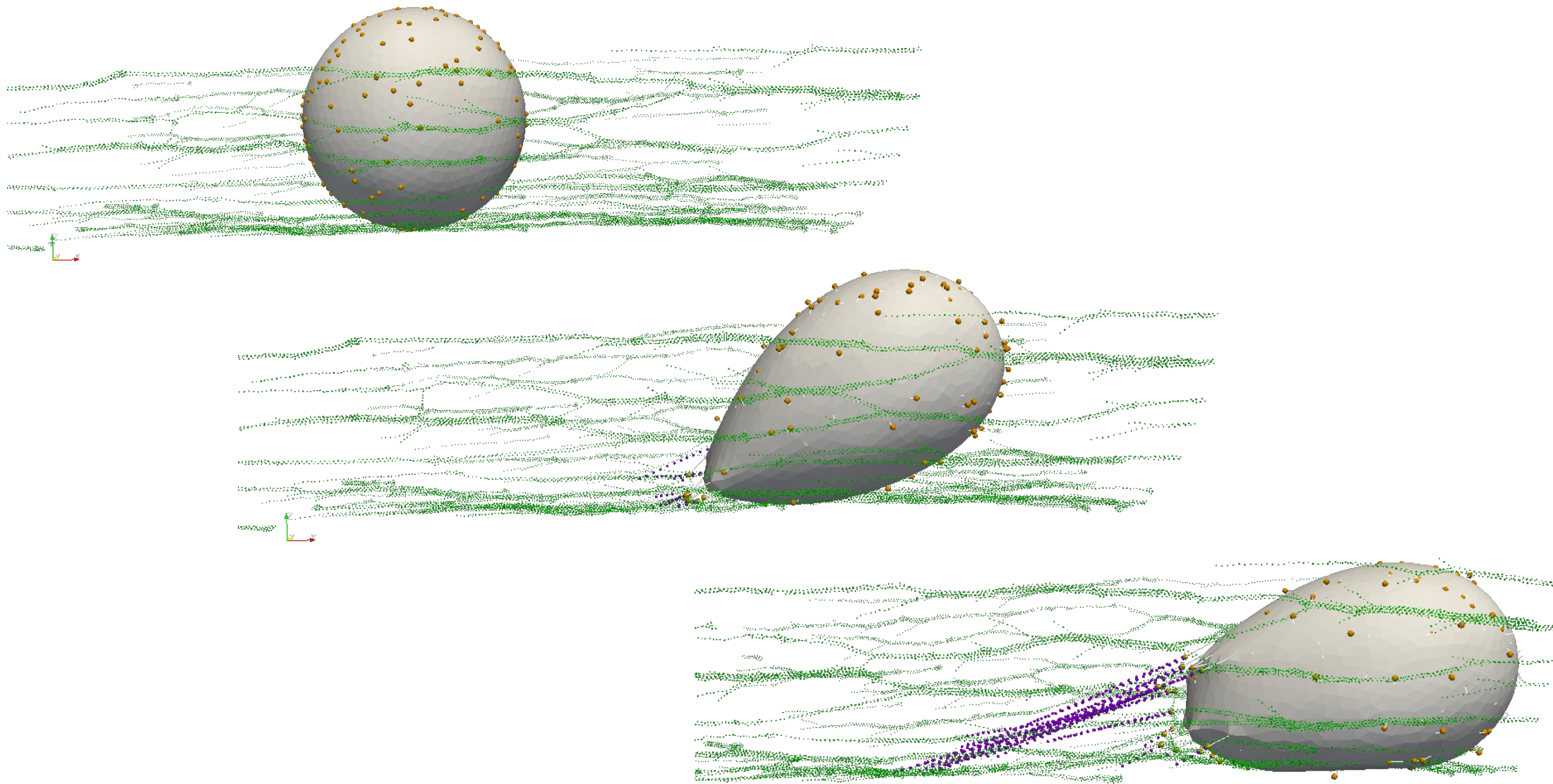
Подъемная сила вблизи стенки



Нейтрофил отталкивается
от стенки в присутствии
сдвигового потока жидкости

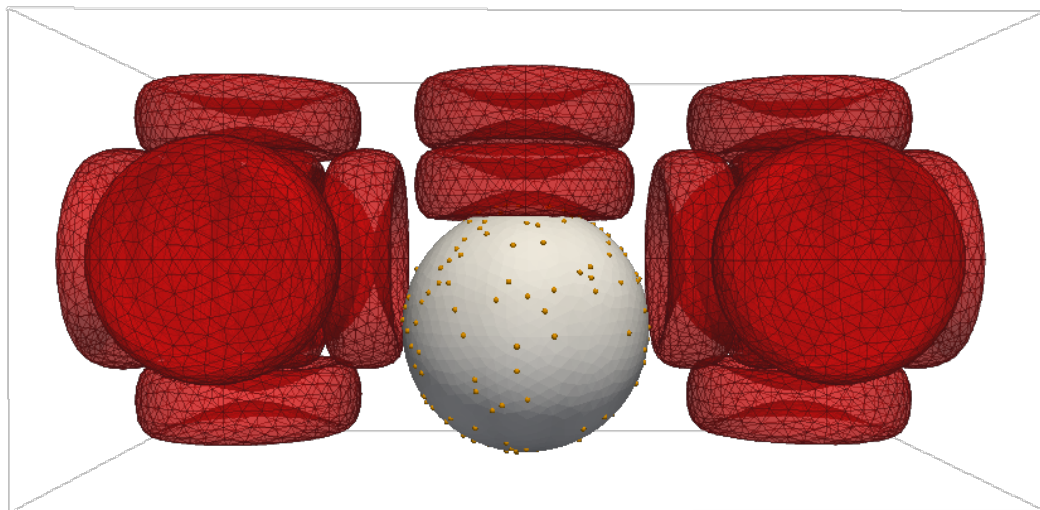
Эффект зависит от
жесткости мембраны и
деформируемости клетки

Адгезия нейтрофила к VWF

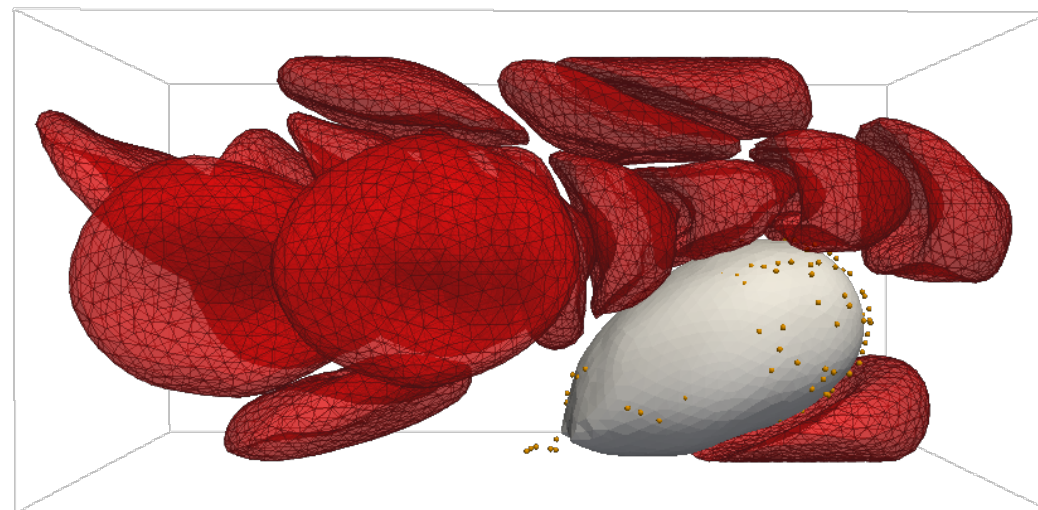


Адгезия нейтрофила в присутствии эритроцитов

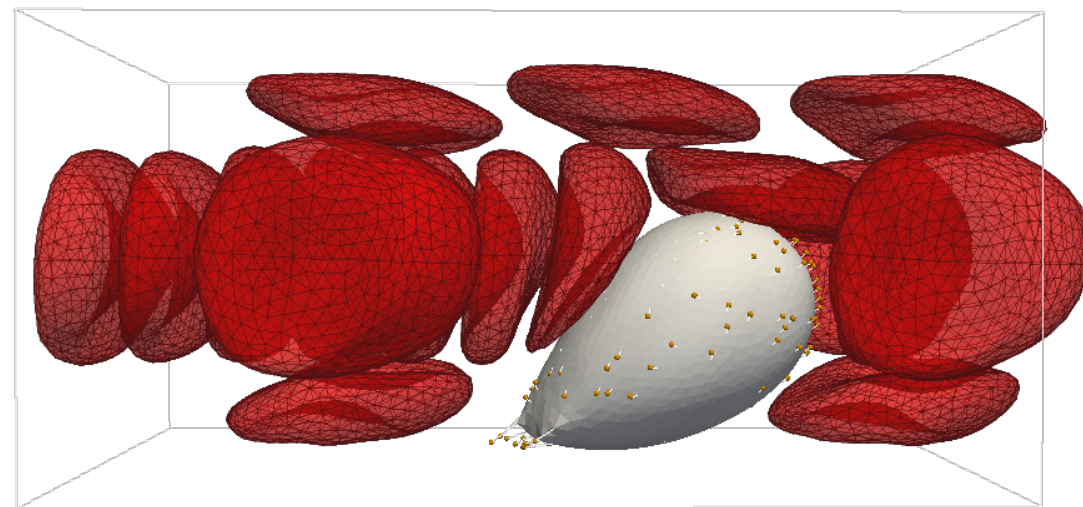
1



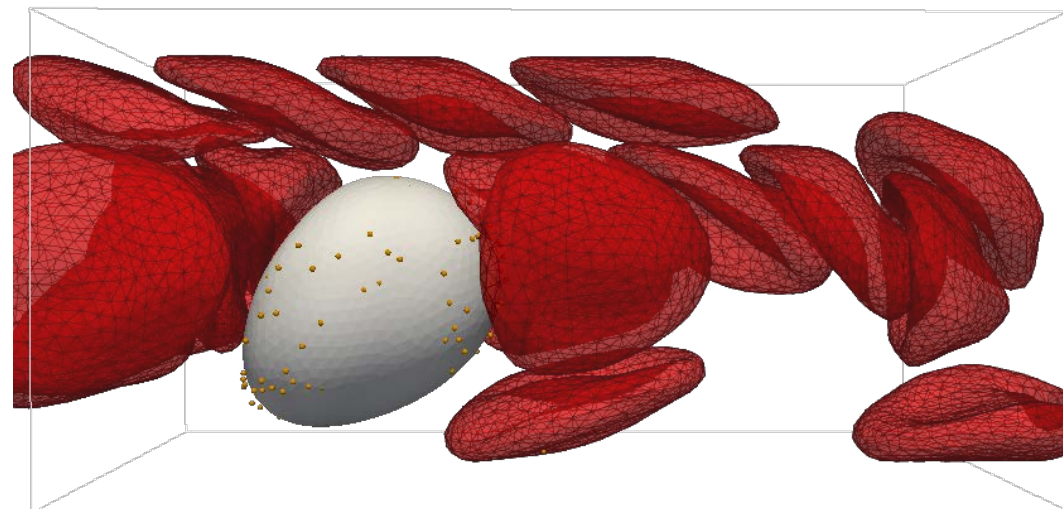
3



2



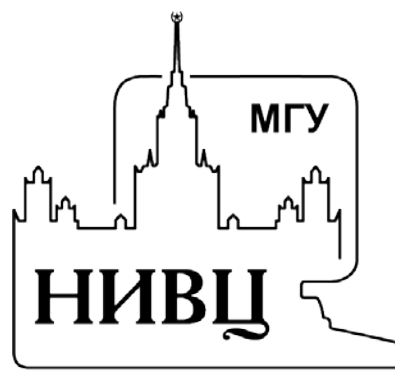
4



Результаты и выводы

1. Траектория нейтрофила определяется балансом сил адгезии, сил упругости, силами вязкого трения и гидродинамической подъемной силой.
2. В отсутствие адгезии и эритроцитов нейтрофил в модели стремится подняться от стенки сосуда к центру.
3. Построена карта режимов адгезии нейтрофила для различных энергий адгезионного взаимодействия и гидродинамических условий.
4. Эластичность и растяжимость рецепторов и лигандов существенно важна для стабильной адгезии.
5. Эритроциты не всегда способствуют вытеснению (маргинации) нейтрофилов к стенке: при высоком гематокрите случайные столкновения в пристеночном слое способствуют отрыву нейтрофилов от стенки.

Благодарю за внимание



№ 24-21-00182

Российский
научный
фонд