

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-181

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ТРОМБОЦИТАРНОЙ АГРЕГАЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА: МОДЕЛИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ КОМПЛЕКСА A1 VWF – GPIb^{*}

MECHANISMS OF PLATELET AGGREGATION DISORDER IN VON WILLEBRAND DISEASE: MOLECULAR DYNAMICS MODELING OF THE A1 VWF – GPIB COMPLEX

И. В. Федотова

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

I. V. Fedotova

Lomonosov Moscow State University

✉ fedotova.iv18@physics.msu.ru

Аннотация

Важное значение на начальных этапах остановки кровотечения в артериях и артериолах имеет взаимодействие рецептора тромбоцитов GPIb и домена A1 VWF. Точечные мутации в A1 VWF могут вызывать болезнь Виллебранда — наследственное нарушение агрегации тромбоцитов. Результаты моделирования молекулярной динамики взаимодействия A1 VWF и GPIb показывают, что такой эффект мутаций может обеспечиваться за счет их влияния на физические свойства этих макромолекул.

Abstract

The interaction of the platelet receptor GPIb and the A1 domain of VWF is important in the initial stages of stopping bleeding in arteries and arterioles. Point mutations in A1 VWF can cause von Willebrand disease, an inherited disorder of platelet aggregation. The results of molecular dynamics modeling of the A1 VWF and GPIb interaction show that such an effect of mutations can be provided by their influence on the physical properties of these macromolecules.

Повреждение стенки кровеносного сосуда инициирует процесс гемостаза, обеспечивающий остановку кровотечения путем адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам и формирования агрегата клеток. В артериях, венулах и артериолах — сосудах с высоким напряжением сдвига — для осуществления адгезии тромбоцитов необходимо вначале обеспечить снижение их скоростей. Важное значение на этом этапе гемостаза имеет гликопротеин плазмы крови фактор фон Виллебранда (VWF), циркулирующий в кровотоке в глобулярной мультимерной форме. В области ранения VWF присоединяется к субэндотелиальному коллагену и под действием гидродинамических сил разворачивается, открывая для взаимодействия с тромбоцитами домен A1 — лиганд альфа-субъединицы мембранныго рецептора клеток гликопротеина Ib (GPIb). GPIb обратимо связывается с доменом A1 VWF посредством электростатических нековалентных взаимодействий, за счет чего тромбоциты осуществляют качение вдоль мультимера VWF, уменьшают свою скорость и останавливаются в области повреждения сосуда [1].

Было установлено, что под воздействием гидродинамических сил кровотока связь указанных белков дикого типа усиливается [2]. Такой адаптивный механизм позволяет избежать тромбообразования в здоровых сосудах и обеспечить адгезию тромбоцитов в патологических ситуациях. Однако наличие точечных мутаций в аминокислотной последовательности A1 VWF может нарушать реализацию этого механизма и приводить к наследственно му нарушению агрегации тромбоцитов — болезни Виллебранда подтипов 2B и 2M, соответственно характеризующихся повышенной и пониженной агрегацией клеток. Исследование кинетики взаимодействия GPIb и A1 VWF дикого типа важно как для понимания принципа усиления адгезии тромбоцитов в условиях высоких сдвиговых напряжений, так и для уточнения теоретических представлений о механизмах клеточной адгезии в целом, а изучение влияния точечных мутаций A1 VWF на динамику взаимодействия GPIb и A1 VWF может способствовать разработке лекарственных средств против болезни Виллебранда.

В настоящей работе методами молекулярной динамики изучается взаимодействие GPIb и A1 VWF дикого типа, а также двух мутантных вариантов с аминокислотными заменами V1316M и F1369I, которые, согласно известным данным, приводят к болезни Виллебранда подтипов 2B и 2M соответственно [3, 4]. В программном пакете GROMACS с использованием силового поля CHARMM36 построена полноатомная молекулярная модель

* Исследование выполнено при поддержке Фонда развития теоретической физики и математики «Базис» (проект № 24-2-10-4-1).

связанного комплекса GPIb и A1 VWF дикого типа и мутантных вариантов. С помощью методов управляемой молекулярной динамики был смоделирован процесс диссоциации комплекса GPIb и A1 VWF под воздействием внешней растягивающей силы, которая имитирует действующую на тромбоцит гидродинамическую силу кровотока. Параметры управляемой молекулярной динамики, а также ограничения позиции определенных участков белков в процессе моделирования подбирались в соответствии с физиологическими условиями: в кровотоке домен A1 закреплен в цепи мультимера VWF, а внешняя гидродинамическая сила воздействует на тромбоцит.

Был проведен ряд запусков моделирования молекулярной динамики для каждого комплекса белков. В ходе моделирования растяжения комплекса GPIb и A1 VWF выявлены этапы разрушения связи между макромолекулами, включающие конформационные изменения белков, в частности деформацию концевых линкеров A1 VWF, переключение сайтов связывания. Был проведен анализ солевых мостиков, задействованных в поддержании связи GPIb и A1 VWF на различных этапах моделирования, для белков дикого типа и мутантных вариантов. Получены силовые характеристики и потенциал средней силы для процессов диссоциации связи GPIb и A1 VWF дикого типа и мутаций V1316M и F1369I и проведен их сравнительный анализ.

Результаты иллюстрируют возможный механизм усиления агрегации тромбоцитов при наличии аминокислотных замен, вызывающих болезнь Виллебранда подтипа 2В. Этот механизм, предположительно, может позволять A1 VWF релаксировать к положению, обеспечивающему более прочное связывание с GPIb, за счет изменения физической жесткости глобулы белка.

Литература

1. Springer T.A. von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream // Blood. 2014. Vol. 124 (9). P. 1412–1425.
2. Yago T., et al. Platelet glycoprotein I α forms catch bonds with human WT vWF but not with type 2B von Willebrand disease vWF // J. Clin. Invest. 2008. Vol. 118 (9). P. 3195–3207.
3. Wohner N. et al. Shear stress-independent binding of von Willebrand factor-type 2B mutants p.R1306Q & p.V1316M to LRP1 explains their increased clearance // J. Thromb. Haemost. 2015. Vol. 13 (5). P. 815–20.
4. Tischer A. et al. Misfolding of vWF to pathologically disordered conformations impacts the severity of von Willebrand disease // Biophys. J. 2014. Vol. 107 (5). P. 1185–1195.