

Исследование латеральной агрегации протофибрил методами молекулярного моделирования

И.В. Кириллов, А.А. Жмуров

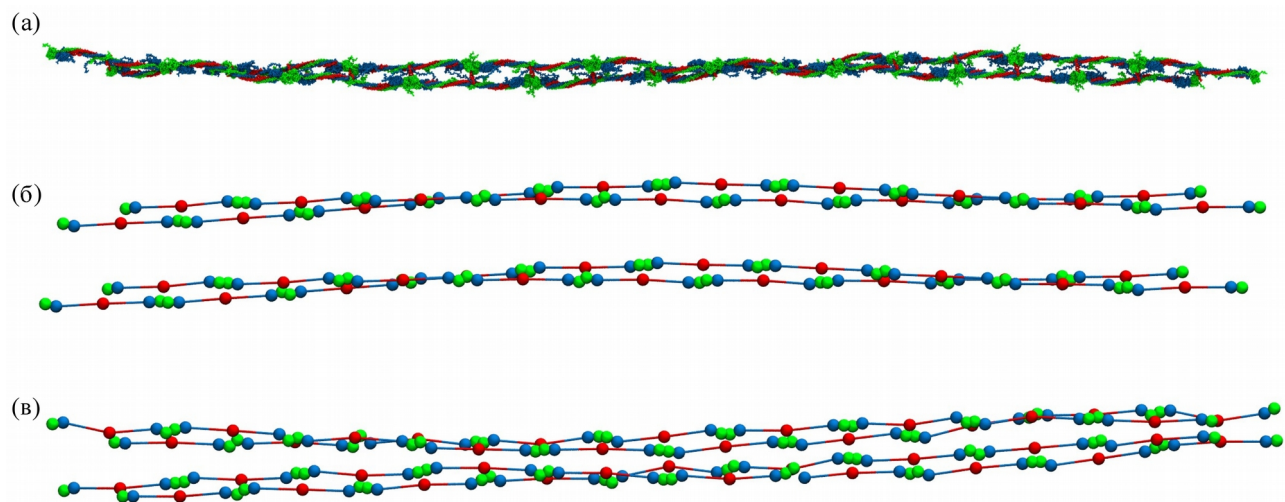
Московский физико-технический институт (государственный университет)

Фибриноген - это большой гликопротеин с тремя парами полипептидных цепей, которые связаны вместе 29-ю дисульфидными связями. Молекула фибриногена представляет собой белок длиной в 45 нм с глобулярными доменами на концах и по середине, которые связаны между собой суперспиральными участками [1]. Фибриноген присутствует в плазме крови в концентрации 2.5 г/литр и имеет существенное значение для гемостаза, заживления ран, ангиогенеза и других биологических функций [2].

Под действием реакций, вызванных травмой или чужеродной поверхностью активизируется тромбин, который инициирует превращение фибриногена в фибрин, после чего формируется сгусток или нерастворимый гель. Такие сгустки необходимы для предотвращения потери крови и заживления ран, участвуют в агрегации тромбоцитов [2].

Полимеризация фибрина протекает в несколько этапов. На первом этапе мономеры фибрина образуют протофибрилы — полимеры, длиной примерно в 10 молекул (~500 нм) и толщиной в две молекулы фибрина. Далее протофибрилы агрегируют латерально, формируя нити фибрина, толщиной до 500 нм. Нити фибрина ветвятся, образуя фибриновый гель — основу кровяного сгустка.

Протофибрила состоит из примерно 10^5 атомов, что существенно затрудняет использование стандартных методов моделирования (например молекулярной динамики). В данной работе была использована упрощённую модель протофибрилы. В данной модели, каждая молекула фибрина была представлена в виде 5 взаимодействующих центров — два β - и два γ - узелка и один центральный узелок. Это позволило существенно сократить количество степеней свободы и увеличить скорость расчета. Для сохранения геометрической формы протофибрилы, все взаимодействующие центры внутри нее были связаны гармоническим потенциалом. Для описания взаимодействий между протофибрилами использовался потенциал Леннарда-Джонса. Разработанная нами модель позволяет наблюдать латеральную агрегацию протофибрил, изучить роль неструктурированных фрагментов в процессе агрегации протофибрил и образования нитей фибрина [3].



Литература

1. *Kollman J. M. et al.* Crystal structure of human fibrinogen // *Biochemistry*. – 2009. – Т. 48. – №. 18. – С. 3877-3886.
2. *Weisel J. W.* "Fibrinogen and fibrin." *Adv. Protein Chem.* – 2005. – V. 70, 247–299с.
3. *Gorkun O. V. et al.* Role of the α C domains of fibrin in clot formation // *Biochemistry*. – 1994. – Т. 33. – №. 22. – С. 6986-6997.

Рис. 1. (а): Молекула протофибрилы в полноатомном разрешении (неструктурированные участки молекулы не отображены). (б-в): Упрощенная модель двух протофибрил в начальном состоянии и после агрегации.