**Механические проявления мутаций фактора фон Виллебранда в процессе адгезии тромбоцитов**

***Федотова Ирина Вячеславовна***

*Студент*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,физический факультет, Москва, РоссияE–mail: [*fedotova.iv18@physics.msu.ru*](mailto:fedotova.iv18@physics.msu.ru)

При повреждении кровеносного сосуда в организме запускается процесс остановки кровотечения, одним из этапов которого является клеточный гемостаз. В ходе клеточного гемостаза тромбоциты соединяются с белками субэндотелиального матрикса и образуют агрегат, закрывающий место повреждения сосуда. В сосудах с высоким напряжением сдвига – артериях и артериолах – для прикрепления к белкам субэндотелиального матрикса тромбоцитам необходимо снизить свою скорость. Важное значение в этих процессах имеет взаимодействие белка фактора фон Виллебранда (VWF) и рецептора гликопротеина Ib (GPIb) на мембране тромбоцитов [1]. Связываясь с тромбоцитами, VWF обеспечивает снижение скорости клеток до их полной остановки возле места повреждения сосуда.

При отсутствии мутаций данные белки демонстрируют сложное биомеханическое поведение, балансируя между прочным связыванием и разрушением связи между молекулами. Мутации в структурах указанных белков, представляющие собой замену одной или нескольких аминокислот на другие, могут существенно влиять на динамику их взаимодействия и приводить к болезни Виллебранда – наследственному нарушению агрегации тромбоцитов [2]. Разработка методов лечения подобных заболеваний требует детального понимания причин изменения процесса взаимодействия указанных молекул и биохимических механизмов, лежащих в его основе.

В настоящей работе методами молекулярной динамики исследуется взаимодействие GPIb и домена А1 VWF дикого типа, а также белковых структур с мутациями, приводящими к болезни Виллебранда типов 2M и 2B. В программном пакете GROMACS с использованием суперкомпьютера Ломоносов-2 построена полноатомная модель, реализующая растяжение белкового комплекса GPIb–A1VWF сдвиговыми силами в условиях, близких к физиологическим условиям в кровотоке. Методом анализа взвешенных гистограмм вычислен потенциал средней силы для притягивающих взаимодействий белков GPIb и VWF дикого типа и их мутаций. Получены силовые характеристики и проведен анализ механо-химических особенностей процессов диссоциации связи для различных мутантных структур VWF, соответствующих болезни Виллебранда типов 2M и 2B.

В будущем планируется использовать предложенный в работе подход для численного анализа потенциально опасных мутаций белков, обеспечивающих агрегацию тромбоцитов.

Работа поддержана грантом РНФ № 24-21-00182.

**Литература**

1. Springer T.A. von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream // Blood. 2014, №124(9). p. 1412-1425.
2. Yago T., Lou J., Wu T., et al. Platelet glycoprotein Ibalpha forms catch bonds with human WT vWF but not with type 2B von Willebrand disease vWF // The Journal of clinical investigation. 2008, №118(9). p. 3195-3207.