

## КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И МЕХАНИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА В СДВИГОВОМ ПОТОКЕ ВЯЗКОЙ ЖИДКОСТИ

Кущенко Ю.К., Беляев А.В.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
Ленинские горы, д.1, г. Москва, 199991, РФ; e-mail: al\_belyaev@inbox.ru  
Поступила в редакцию: 25.07.2019

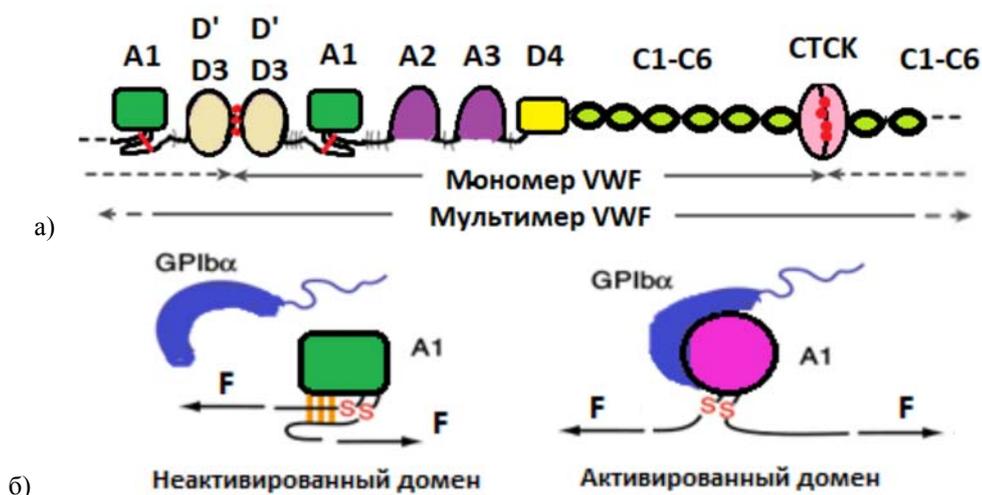
**Аннотация.** На начальной стадии гемостаза или тромбоза тромбоциты крови прикрепляются к месту повреждению и иммобилизируются на поверхности сосудов. Эта начальная агрегация тромбоцитов обеспечивает основу для дальнейших биохимических реакций, упрочнения тромба и остановки кровотечения. Поэтому детальное изучение первых стадий адгезии и агрегации тромбоцитов представляет собой актуальную задачу. Механизм первичной адгезии тромбоцитов в артериальных условиях, основан, главным образом, на специфическом взаимодействии «ключ-замок» между трансмембранным гликопротеином GPIb на поверхности тромбоцитов и белком плазмы крови – фактором фон Виллебранда (ФВ), – который обеспечивает адгезию тромбоцитов к травме в артериях и микрососудах. В настоящей работе представлена трехмерная компьютерная модель, которая позволяет явно описывать динамику, конформационные изменения и активацию ФВ гидродинамическими силами. Модель основана на сочетании метода решеточных уравнений Больцмана с флуктуациями для моделирования гидродинамики и крупно-зернистой модели динамики частиц для описания динамики полимерной цепочки в вязкой жидкости. Модель была верифицирована путем сравнения результатов расчетов с экспериментальными данными, найденными в литературе. Численные результаты показывают, что контурная длина мультимера ключевым параметром, регулирующим тромбогенность ФВ в крови. Также модель показала, что прикрепление к поверхности способствует активации ФВ и адгезии тромбоцитов. Полученные результаты могут быть использованы при многомасштабном компьютерном моделировании роста тромба в кровеносных сосудах.

**Ключевые слова:** фактор фон Виллебранда, тромбоз, гемостаз, гидродинамическая активация, механохимическая регуляция, компьютерное моделирование.

Фактор фон Виллебранда (ФВ) – крупнейший белок плазмы крови, участвующий в регуляции первичной адгезии тромбоцитов при артериальном и микрососудистом гемостазе [1]. При больших вязких сдвиговых напряжениях, наблюдаемых в артериолах, венах и артериях, процесс тромбобразования определяется агрегацией тромбоцитов и инициируется благодаря прикреплению (адгезии) тромбоцитов крови к обнаженному субэндотелию, основу которого составляет коллаген. На первичной стадии гемостатических и тромботических процессов тромбоциты прикрепляются к фактору Виллебранда и иммобилизируются на поверхности сосудов [2, 3]. Эта начальная агрегация тромбоцитов обеспечивает основу для дальнейших биохимических реакций, упрочнения тромба и остановки кровотечения. Тромбоциты активируются после первоначального прикрепления, что обеспечивает их необратимую адгезию к коллагену и формирует своеобразный фундамент для прикрепления новых тромбоцитов и роста тромбоцитарного агрегата. Таким образом, иммобилизация первого слоя тромбоцитов в месте повреждения является ключевым этапом артериального и микрососудистого гемостаза.

Механизм первичной адгезии тромбоцитов в артериальных условиях, основан, главным образом, на специфическом взаимодействии трансмембранного гликопротеина GPIb на поверхности тромбоцитов и белка плазмы крови фактора фон Виллебранда. Димеры фактора фон Виллебранда массой около 500 кДа за счет дисульфидных связей сшиваются в линейные цепочки (мультимеры) длиной в десятки димеров [1]. Такие конструкции, называемые конкатамерами или мультимерами, оказываются чувствительными к локальным сдвиговым напряжениям в жидкости и способны изменять свою конформацию под действием гидродинамических сил. Ранние экспериментальные исследования показали, что физиологическая активность ФВ имеет пороговый характер. При нормальных скоростях сдвига ( $<5000$  /с) в плазме конформация мультимера ФВ соответствует плотной глобуле, в то время как при более высоких (патологических) скоростях сдвига ( $>5000$  /с) мультимеры ФВ вытягиваются и приобретают нитевидную конформацию, благоприятную для прикрепления тромбоцитов [4]. Недавние исследования показали, что, с механической точки зрения, определяющим фактором является не кинематическая величина – пристеночная скорость сдвига  $\dot{\gamma} = du_x/dz$ , а величина вязких сдвиговых напряжений в плазме крови  $\Sigma = \mu\dot{\gamma}$ , где  $\mu$  – динамическая вязкость [5]. Можно предположить, что ФВ практически не прикрепляется к тромбоцитам при нормальных гемодинамических условиях, в противном случае это бы приводило к патологическим состояниям: системному тромбозу и закупорке кровеносных сосудов. Таким образом, необходимым условием связывания ФВ с рецепторами тромбоцита является его механическая активация гидродинамическими силами.

Механизмы чувствительности ФВ к гидродинамическому потоку, по всей видимости, обусловлены его иерархической молекулярной структурой. Каждый димер ФВ состоит из нескольких доменов, при этом каждый



**Рисунок 1.** Доменная структура димера фактора фон Виллебранда (а) и предполагаемый механизм активации домена А1 механическим натяжением (б)

домен выполняет одну или несколько функций (рис. 1а). Ключевыми для регуляции первичного гемостаза и тромбоза являются домены А. Домен А1 способен при активации связываться с гликопротеином Ib тромбоцитов, тем самым обеспечивать прикрепление тромбоцитов к месту повреждения их качение и адгезию. Соседний домен А2 содержит протеолитический сайт для металлопротеиназы ADAMTS-13. Посредством этого фермента регулируется длина молекулы ФВ. Домен А3 служит для прикрепления к субэндотелиальному с коллагену. Цистеиновый узел, расположенный на С-конце белка обеспечивает поддержание димерной структуры ФВ, связывая два мономера в димер [1, 5]. В силу близкого расположения друг к другу, некоторые домены ФВ могут влиять на структуру и свойства соседних доменов, осуществляя регуляцию работы белка на молекулярном уровне. Так, согласно литературным данным [6], активация VWF связана с соответствующим пространственным расположением доменов А1 и А2. При отсутствии каких-либо внешних сил воздействующих на субъединицу ФВ, домен А2 блокирует часть поверхности домена А1, тем самым мешая ему взаимодействовать с рецептором тромбоцитов GPIb. Кроме того, по данным работы [5], к локальному изменению конформации белка также приводят водородные связи между участками домена А1 и цепочками-линкерами, соединяющими его с соседними доменами. Этот аутоингибирующий механизм предотвращает чрезмерное связывание ФВ с тромбоцитами при малых значениях сдвиговых скоростей, когда агрегация тромбоцитов не требуется. Если субъединица ФВ растягивается (например, потоком жидкости), область вокруг домена А1 изменяет конформацию, домены А1 и А2 разделяются, и домен А1 оказывается доступным для связывания с рецепторами тромбоцита (рис. 1б).

Таким образом, биохимическая активность ФВ обуславливается рядом конформационных изменений, связанных с локальными механическими (точнее – гидродинамическими) характеристиками жидкой среды, окружающей белок. Мультимеры ФВ претерпевают ряд структурных изменений при изменении интенсивности кровотока. До сих пор нет единого понимания, в какой мере описанные выше процессы влияют на способность ФВ прикреплять тромбоциты к месту повреждения сосуда.

С целью достичь более детального понимания механизмов гидродинамической активации ФВ и получить численные данные о пороговых значениях гидродинамических параметров авторами настоящей статьи была разработана и верифицирована трехмерная компьютерная модель, описывающая динамику мультимера ФВ в вязкой жидкости.

### ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

В настоящей работе использована крупно-зернистая модель полимера (рис. 2). В качестве метода расчетов используется комбинация метода решеточных уравнений Больцмана (LB) [7] с методом лагранжевой динамики частиц (LPD) [8].



**Рисунок 2.** Стоп-кадры компьютерного моделирования в последовательные моменты времени (поток жидкости направлен слева направо, градиент скорости направлен из рисунка), активированный мономер обозначен фиолетовым цветом

Мультимер ФВ представлен как свободно-сопряженная полимерная цепочка, состоящая из сферических субъединиц радиусом  $a$ , соединенных упругими элементами. Для описания упругих (ковалентных) связей между субъединицами используется потенциал следующего вида:

$$U_{FENE}(r) = -0.5 K (\Delta r_{max})^2 \ln \left[ 1 - \left( \frac{r-r_0}{\Delta r_{max}} \right)^2 \right], \quad (1)$$

где  $K$  – коэффициент жесткости;  $\Delta r_{max}$  – максимальное растяжение;  $r_0 = 2a$  – равновесная длина упругого элемента. Из экспериментальных данных по растяжению димера ФВ с помощью атомно-силового микроскопа [9] были найдены значения  $K = 0.06$  нН/мкм и  $\Delta r_{max} = 300$  нм.

Гидрофобные взаимодействия, благодаря которым ФВ принимает компактную конформацию в отсутствие гидродинамического потока, учтены в модели неявным образом. Для этого был использован потенциал Леннарда-Джонса:

$$U_{LJ}(r) = 4\varepsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right], \quad (2)$$

где  $r$  – расстояние между центрами частиц;  $\varepsilon$  – глубина потенциальной ямы;  $\sigma$  – расстояние, на котором энергия взаимодействия становится равной нулю, – подобран так, чтобы положение равновесия соответствовало расстоянию между центрами двух контактирующих шариков  $r_0 = 2a$ . Потенциал (2) обрезался на расстоянии  $3a$  и сдвигался так, чтобы значение в точке обрезки равнялось 0. Амплитуда «гидрофобного» взаимодействия  $\varepsilon$  варьировалась в ходе нашего исследования, чтобы определить наиболее реалистичное значение этого параметра. Из сравнения с экспериментами [5] было установлено, что  $\varepsilon = 4$  кТ дает вполне реалистичные численные результаты.

Критерием активации субъединиц фактора фон Виллебранда в нашей модели является критическое значение удлинения пружины, соединяющей димеры. Таким образом, если расстояние между димерами превышает 0,2 мкм, они считаются активированными.

Метод решеточных уравнений Больцмана (LB) является быстрым, точным, легко масштабируемым методом расчета динамики жидкости при малых числах Рейнольдса ( $Re < 1$ ). Этот подход в настоящее время широко используется в вычислительной гемодинамике [10]. Метод основан на кинетическом уравнении Больцмана, которое описывает пространственно-временные изменения одночастичной функции распределения частиц по скоростям и координатам  $f(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t)$ , определенной в 6-мерном фазовом пространстве:

$$\frac{\partial f}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \frac{\partial f}{\partial \mathbf{x}} + \frac{\mathbf{F}}{m} \cdot \frac{\partial f}{\partial \mathbf{u}} = \Omega, \quad (3)$$

где  $\Omega(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t)$  – интеграл столкновений;  $\mathbf{F}$  – внешняя сила. При дискретизации в скоростном и координатном пространстве жидкость представляется как пакеты частиц, движущихся от одного узла к соседнему узлу трехмерной периодической кубической сетки  $\{\mathbf{x}\}$  в 19 возможных направлениях  $\{\mathbf{c}_i\}$  (использована схема дискретизации D3Q19). Дискретная функция распределения  $f_i(\mathbf{x}, t)$  подчиняется следующему уравнению:

$$f_i(\mathbf{x} + \mathbf{c}_i \Delta t, t + \Delta t) = f_i(\mathbf{x}, t) + \Omega_i(\mathbf{x}, t) + \chi_i \quad (4)$$

где

$$f_i(\mathbf{x}, t) \equiv f(\mathbf{x}, \mathbf{c}_i, t) \quad (5)$$

$$\Omega_i(\mathbf{x}, t) = -[f_i(\mathbf{x}, t) - f_i^{eq}(\mathbf{x}, t)]/\tau \quad (6)$$

$$\mathbf{c}_i = c \times \begin{cases} (0,0,0) & i = 0 \\ (\pm 1,0,0), (0, \pm 1,0), (0,0, \pm 1) & i = 1,2, \dots, 6 \\ (\pm 1, \pm 1,0), (0, \pm 1, \pm 1), (\pm 1,0, \pm 1) & i = 7,8 \dots 18, \end{cases} \quad (7)$$

где  $c$  – единица измерения скорости (решеточная скорость звука);  $\tau$  – характерное время релаксации, определяющее кинематическую вязкость жидкости;  $\chi_i$  – случайная величина, учитывающая тепловые флуктуации, амплитуда которых определяется флуктуационно-диссипативной теоремой [11]; а  $f_i^{eq}(\mathbf{x}, t)$  – равновесная функция распределения, определяемая законом Максвелла-Больцмана. Решение уравнения (4) относительно  $f_i(\mathbf{x}, t)$  позволяет найти плотность жидкости и гидродинамическую скорость следующим образом:

$$\rho = \sum_i f_i, \quad \mathbf{u}_{ж} = \frac{1}{\rho} \sum_i f_i \mathbf{c}_i \quad (8)$$

В качестве граничных условий предполагалось отсутствие гидродинамического скольжения на твердой стенке при  $z = 0$  и условие постоянной скорости жидкости  $\mathbf{u} = \mathbf{u}_{top}$  при  $z = b_z$ . На остальных границах расчетной области предполагались периодические граничные условия.

Для связи между полимерной цепочкой и жидкостью в модель лагранжевой динамики частиц была добавлена сила вязкого трения, пропорциональная скорости движения частиц полимера относительно жидкости

$$\mathbf{F}_{тр} = -\xi(\mathbf{V}_п - \mathbf{u}_ж), \quad (9)$$

при этом сила противоположного направления локально сообщалась жидкости.

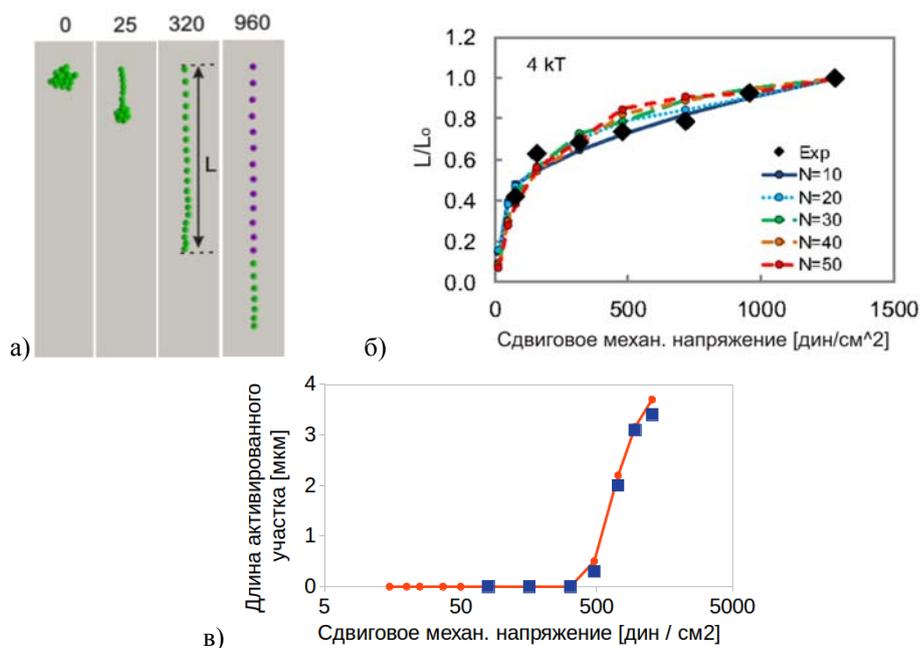
В рамках представленной модели исследована динамика фактора фон Виллебранда в сдвиговом потоке жидкости (течение Куэтта). Были рассмотрены две конфигурации: 1) цепочка, закрепленная на плоской непроницаемой стенке; 2) свободно взвешенная в жидкости цепочка. Размеры модельной системы составляли  $8 \times 8 \times 16$  микрометров. Все параметры и физические значения в модели были нормированы в соответствии с определенной системой единиц:  $[L] = 10^{-6}$  м,  $[F] = 10^{-9}$  Н,  $[t] = 10^{-4}$  с.

Для калибровки модели использовались экспериментальные результаты из работы [5]. Мультимер ФВ был прикреплен одним концом к поверхности и погружен в буфер вязкой жидкости с динамической вязкостью  $\mu = 58$  сП. Высокое значение вязкости позволяло получить те же значения сдвиговых напряжений при меньших скоростях жидкости, что позволяло увеличить шаг интегрирования при численных расчетах без вреда для устойчивости численной схемы. При этом полимерная цепочка вытягивалась вдоль вертикальной оси, и ей давалось время на принятие глобулярной конформации. Затем в системе было установлено сдвиговое течение Куэтта, и напряжение сдвига варьировалось от 0 до 1280 дин / см<sup>2</sup>. Моделирование динамики полимерной цепочки под действием гидродинамического потока происходило в течении 1000 мс физического времени, затем еще 1000 мс проводилось моделирование релаксации полимера в отсутствие сдвигового потока.

Одна из задач настоящей работы заключалась в определении коэффициента трения  $\xi$  и гидродинамического радиуса  $r_h$  димера ФВ. Согласно закону Стокса,  $\xi = 6\pi\eta r_h$ . При вязкости модельной жидкости  $\mu = 58$  сП мы определили, что совпадение с экспериментальными данными, найденными в литературе, достигается, если коэффициент трения  $\xi = 10$  нН·с/м (или 0,1 в безразмерных единицах). Рассчитанное значение гидродинамического радиуса субъединицы ФВ составляет  $r_h \approx 11 - 13$  нм. Отметим, что вязкость реальной плазмы крови в 20 раз меньше, а в силу линейности закона Стокса при расчетах в физиологическом диапазоне вязкости величина коэффициента трения  $\xi$  должна быть уменьшена в соответствующее число раз.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

Была проведена серия расчетов для разных длин полимерной цепи от  $N = 10$  до 50 мономеров. Длины этих цепочек соответствуют контурной длине цепочки  $2aN$  в диапазоне от 1 до 5 мкм, что является типичным значением для здорового ФВ, циркулирующего в крови.



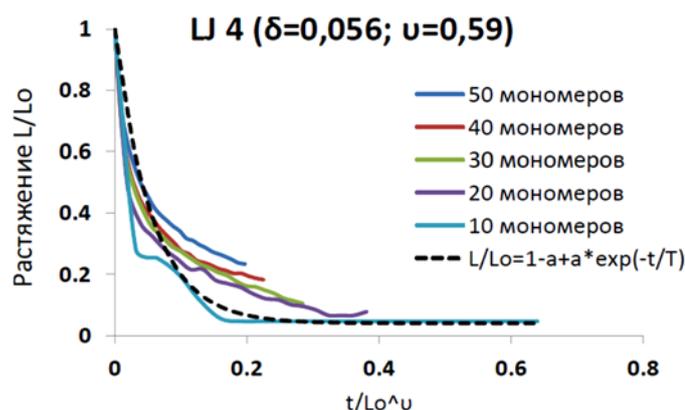
**Рисунок 3.** (а) Равновесная конформация мультимера ФВ, прикрепленного за один конец к твердой стенке, в потоке Куэтта в модельных расчетах при различных сдвиговых напряжениях (цифры соответствуют дин/см<sup>2</sup>); фиолетовым обозначены активированные субъединицы. Сравнение расчетов с экспериментальными данными по удлинению (б) и активации (в) мультимера из работы [5]

На рисунке 3 представлены результаты моделирования для закрепленной полимерной цепочки. Видно, что компьютерная модель хорошо описывает экспериментальные данные. При отсутствии потока структура остается глобулярной. С увеличением потока происходит разворачивание глобулы и удлинение полимера. При сдвиговых напряжениях  $> 500$  дин/см<sup>2</sup> происходит активация мономеров.

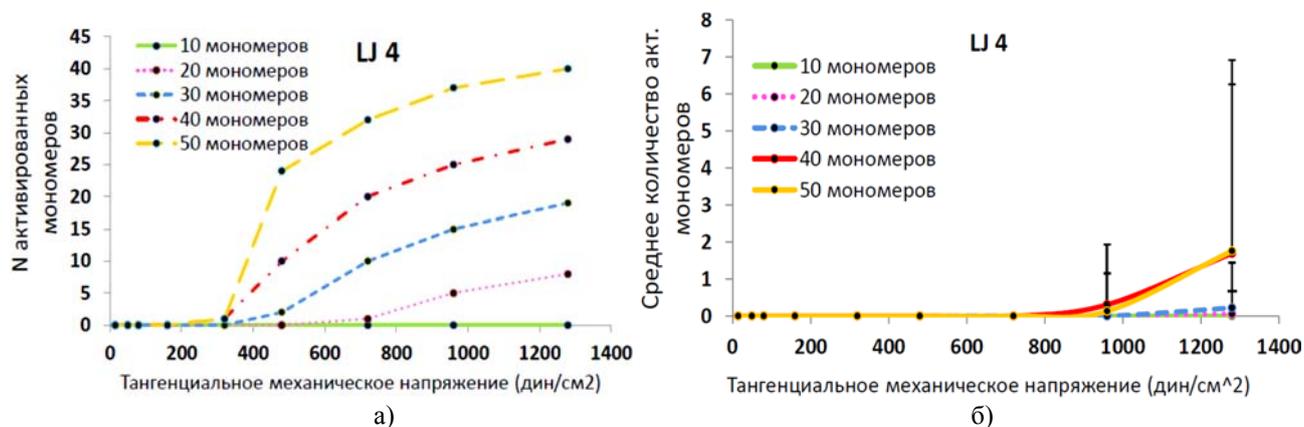
Также были построены зависимости длины мультимера от времени при релаксации в глобулярное состояние растянутого мультимера после отключения гидродинамического потока (рис. 4). Результаты показывают, что независимо от длины полимера релаксация происходит по экспоненциальному закону, однако короткие цепочки релаксируют быстрее. Также было получено неплохое сходство с экспериментом.

В ходе работы было подсчитано количество активировавшихся мономеров фактора фон Виллебранда при различных значениях тангенциального механического напряжения, вызванного вязким трением в присутствии сдвигового потока жидкости. Согласно полученным численным результатам (рис. 5а), более длинные мультимеры ФВ активируются при меньших сдвиговых напряжениях. Графики зависимости активации от величины сдвигового потока наглядно демонстрируют, что более длинные мультимеры более восприимчивы к гидродинамическим условиям, чем более короткие. Это подразумевает вывод о том, что более длинные цепи ФВ являются более тромбогенными, чем короткие при одинаковых сдвиговых напряжениях. В рамках нашей модели число активированных мономеров для свободного фактора фон Виллебранда оказалось на порядок меньше, чем для привязанного при тех же гидродинамических условиях (рис. 5б). Кроме того, критические сдвиговые напряжения, при которых начинает активироваться свободный фактор Виллебранда существенно выше, чем сдвиговые напряжения, активирующие прикрепленный полимер.

Полученные результаты могут быть использованы при многомасштабном компьютерном моделировании роста тромба в кровеносных сосудах. Модель хорошо откалибрована и применима для изучения конформации фактора Виллебранда в различных гидродинамических условиях *in vivo* и *in vitro*. Результаты работы позволили уточнить механизм первичного гемостаза. Ранее считалось, что активация фактора Виллебранда связана только с его разворачиванием (переходом из глобулярного состояния в нитевидное). В настоящей работе показано, что механо-химическая активация мультимеров ФВ – многостадийный процесс: сначала происходит закрепление



**Рисунок 4.** Релаксация полимерных цепочек при отключении сдвигового потока.  $L_0$  – максимальная фактическая длина полимера, наблюдаемая в расчетах. Черный пунктир соответствует регрессии экспериментальных данных из работы [5]



**Рисунок 5.** Зависимость количества активированных мономеров прикрепленного (а) свободно взвешенного в жидкости (б) мультимера ФВ от величины вязкого сдвигового напряжения. Для рассмотрения были взяты усредненные по времени значения. Планки погрешностей на панели (б) соответствуют среднеквадратичному отклонению при усреднении по времени. Погрешность на панели (а) соответствует размеру символа

ФВ на ране (субэндотелиальном коллагене), затем развертывание глобулы в нитевидную конформацию, и только после этого происходит растяжение димеров и активация их способности улавливать тромбоциты. Последний этап достигается только, если пристеночные сдвиговые напряжения больше порогового значения 480 дин /см<sup>2</sup>. Активация мультимера ФВ, прикрепленного к стенке сосуда (или проточной камеры) наступает при меньших скоростях, чем для свободно взвешенного в плазме крови мультимера ФВ. Этот механизм, в свою очередь, предохраняет организм от нежелательного срабатывания агрегации тромбоцитов в русле неповрежденного сосуда.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (проекты № 19-31-70002-мол\_а\_мос; № 19-02-00480-а). Расчеты проводились на суперкомпьютерном комплексе НИИЦ МГУ (СК «Ломоносов-2» и «Ломоносов»).*

#### **Список литературы / References:**

1. Springer T. von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream. *Blood*, vol. 124, pp. 1412-1425.
2. Maxwell M.J., Westein E., Nesbitt W.S., Giuliano S., Dopheide S.M., Jackson S.P. Identification of a 2-stage platelet aggregation process mediating shear-dependent thrombus formation. *Blood*, 2007, vol. 109, pp. 566-576.
3. Jackson S.P., Nesbitt W.S., Westein E. Dynamics of platelet thrombus formation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009, vol. 7, no. 1, pp. 17-20.
4. Schneider S.W., Nuschele S., Wixforth A., Gorzelanny C., Alexander-Katz A., Netz R.R., Schneider M.F. Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2007, vol. 104, pp. 7899-7903.
5. Fu H., Jiang Y., Yang D., Schefflinger F., Wong W.P., Springer T.A. Flow-induced elongation of von Willebrand factor precedes tension-dependent activation. *Nature Communications*, 2017, vol. 8, p. 324. DOI: 10.1038/s41467-017-00230-2.
6. Aponte-Santamaria C., Huck V., Posch S., Bronowska A.K., Grassle S., Brehm M.A., Obser T., Schneppenheim R., Hinterdorfer P., Schneider S.W., Baldauf C., Gräter F. Force-sensitive autoinhibition of the von Willebrand factor is mediated by interdomain interactions. *Biophysical Journal*, 2015, vol. 108, pp. 2312-2321.
7. Succi S. *The Lattice Boltzmann Equation for Fluid Dynamics and Beyond (Numerical Mathematics and Scientific Computation)*. Oxford University Press, USA, 2001
8. Dunweg B., Ladd A.J.C. Lattice Boltzmann simulations of soft matter systems, in: *Adv. in Polymer Sci.*, Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp.1-78.
9. Müller J.P., Mielke S., Löf A., Obser T., Beer C., Bruetzel L.K., Pippig D.A., Vanderlinden W., Lipfert J., Schneppenheim R., Benoit M. Force sensing by the vascular protein von Willebrand factor is tuned by a strong intermonomer interaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016, vol. 113, no. 5, pp. 1208-1213. DOI: 10.1073/pnas.1516214113.
10. Mountrakis L., Lorenz E., Malaspinas O., Alwayyed S., Chopard B., Hoekstra A.G. Parallel performance of an IB-LBM suspension simulation framework. *Journal of Computational Science*, 2015, vol. 9, pp. 45-50.
11. Adhikari R., Stratford K., Cates M.E., Wagner A.J. Fluctuating lattice Boltzmann. *Europhys. Lett.*, 2005, vol. 71, pp. 473-479. DOI: 10.1209/epl/i2004-10542-5.

## **CONFORMATION CHANGE AND MECHANICAL ACTIVATION OF VON WILLEBRAND FACTOR PROTEIN IN A SHEAR FLOW OF VISCOUS FLUID STUDIED BY COMPUTER SIMULATIONS**

**Kushchenko Yu.K., Belyaev A.V.**

Lomonosov Moscow State University

*Leninskiye gory, 33, Moscow, 119991, Russia; e-mail: al\_belyaev@inbox.ru*

**Abstract.** At the initial stage of hemostasis or thrombosis, blood platelets attach to the injury and become immobilized on vascular surface. This initial platelet aggregation provides the basis for biochemical reactions, hardening of the blood clot and cessation of bleeding. Therefore, a detailed study of the first stages of adhesion and platelet aggregation is an urgent task. The mechanism of primary platelet adhesion in arterial hydrodynamic conditions is based mainly on the specific key-lock interactions between the transmembrane platelet glycoprotein GPIb and the plasma protein von Willebrand factor. The von Willebrand factor (VWF) is a multimeric plasma protein that provides platelet adhesion to injury in the arteries and microvessels. This paper presents a three-dimensional computer model that allows one to explicitly describe the dynamics, conformational changes, and activation of VWF by hydrodynamic forces. The model is based on the combination of the Boltzmann lattice method with fluctuations to simulate hydrodynamics and a coarse-grained particle dynamics model for describing the dynamics of a polymer chain in a viscous fluid. The model was verified by comparing the results of calculations with experimental data found in the literature. Numerical results show that the contour length of the multimer is an important parameter regulating the thrombogenicity of VWF in the blood. The model also showed that attachment to the surface contributes to the activation of VWF and platelet adhesion. The results can be used in a multiscale computer simulation of the growth of blood clots in blood vessels.

**Key words:** *von Willebrand factor, thrombosis, hemostasis, hydrodynamic activation, mechano-chemical regulation, computer simulations.*