

Model gustoće molekularnih motora na mikrotubulima

Marija Turković, F-3508

mentor: doc. dr. sc. Matko Glunčić

Ovaj rad je podijeljen na nekoliko dijelova. U prvom dijelu se detaljno proučavaju svojstva mikrotubula, te se upoznaje sa biološkim specifičnostima motornih proteina. Definiraju se pretpostavke modela ponašanja motora na rastućim mikrotubulima. Iz modela se vrši računalna simulacija ponašanja sustava. Nakon provedene kontrole rješenja, bilo je moguće dodati novi (difuzni) član u model, te promatrati kakvo on ima djelovanje na sustav. Dodatno se upoznaje s metodom rješavanja diferencijalnih jednadžbi - Laplaceovim transformatom. Također se razmatraju neke specifičnosti numeričkog deriviranja, odnosno određene prednosti i nedostaci pojedine metode.

UVOD

Mikrotubuli i dinamička nestabilnost

Mikrotubuli su unutarstanične strukture koje omogućavaju gibanje unutar stanice. Nalaze se u citoplazmi eukariotskih stanica, te u nekim bakterijama. Sudjeluju u diobi stanice, organizaciji i održavanju unutarstanične strukture (odnosno, osiguravaju mehaničku potporu), te međustaničnom transportu. Mikrotubuli tvore citoskelet, koji se odnosi na kompleksnu mrežu filamenata i tubula koje se nalazi u citoplazmi i proteže se od jezgre do stanične membrane. U eukariotima, citoskelet je dinamična struktura koja se sastoji od proteina koji su sposobni brzo narasti ili se razložiti ovisno o zahtjevima stanice u nekom vremenu. Struktura, funkcije i dinamično ponašanje citoskeleta može biti vrlo različito ako se radi o različitim tipovima stanice. Glavna funkcija citoskeleta je uglavnom davanje oblika i mehaničke otpornosti na deformacije.

Sve eukariotske stanice proizvode tubulin - protein od kojega se grade mikrotubuli u strukturu dugog i šupljeg cilindra. Stanice imaju najmanje dva tipa tubulina - alfa i beta tubulin koji se spontano vežu u lančaste strukture.

Kada su uvjeti pogodni, nastale strukture tubulina se slažu u mikrotubule, koji mogu biti veličine i do 50 mikrometara, vanjskog promjera 24nm, te unutarnjeg promjera od 12nm. Za usporedbu, polumjer vodikovog atoma iznosi 0.1nm, virusi imaju raspon veličina između 30 i 120nm, a veličina eukariotskih stanica može iznositi od 10 do 100 μ m.

Mikrotubuli imaju određenu polarnost koja je nužna za njihovu biološku funkcionalnost. Polarnost nastaje zbog svojstva grupiranja alfa i beta tubulina u veće strukture, te posljedično u mikrotubulu jedan kraj ima izložene alfa, a drugi beta tubuline [1].

Također, mikrotubuli su sposobni rasti i smanjivati se kako bi generirali silu. U ravnotežnim uvjetima, mikrotubuli su naizgled potpuno stabilni, no zbog njihovog smanjenja i rasta, postoje oscilacije tih dviju faza. Rast se odvija tako da se strukture alfa i beta tubulina dodaju na kraj mikrotubula, a smanjenje ako pak napuste mikrotubule. Moguća je situacija i da jedna alfa-beta struktura tubulina napusti MT, te da se odmah vrati. Pošto naizgled stabilni mikrotubuli imaju ravnotežnu nestabilnost, promatraju se kao u dinamičkoj ravnoteži.

Motorni proteini

U stanicama se male molekule poput glukoze prenose difuzijom u područja gdje je potrebno. Velike molekule koje se sintetiziraju u stanici (poput mitohondrija ili Golgijevih tijela) su prevelike da bi proces difuzije funkcionirao, te se prenose drugim mehanizmima.

Molekularni motori su proteinski strojevi koji pretvaraju kemijsku energiju u kretanje, odnosno mehanički rad. Na primjer, mnogo proteinskih molekularnih motora koristi energiju oslobođenu hidrolizom ATP-a (adenozin trifosfat - molekula zaslužna za pohranu energije) te ju pretvara u mehaničku energiju gibanja. Molekularni motori prenose široki spektar tereta do njihovih odredišta, daju energiju staničnom kretanju, te pogone staničnu diobu. U većim strukturama omogućavaju kretanje organizma, što se između ostalog može prikazati na primjeru kontrakcije mišića.

Određena klasa molekularnih motora koja posjeduje mogućnost gibanja po nekoj određenoj površini naziva se motorni protein.

Najproučavaniji motorni proteini su proteini citoskeleta koji se dijele u dvije kategorije prema svojstvima površine po kojima se gibaju (aktinski miozin, te mikrotubularni kinezin i dinein).

Mikrotubularni motori se pak dijele na dvije kategorije pozitivnih i negativnih motora s obzirom na smjer kojim "hodaju", što je moguće zbog svojstva polarnosti mikrotubula. Dinein i kinezin se pomiču po mikrotubulima interakcijom s tubulinom, te putuju samo jednim specifičnim smjerom.

Citoplazmatski dinein je zadužen za transport organela i slaganje centrosoma. On se pomiče po mikrotubulu s dvije "nožice", od kojih je jedna uvijek pričvršćena za mikrotubule i na taj način dinein može prijeći vrlo značajne udaljenosti. Sastoji se od dva ili tri teška lanca i velikog broja pridruženih lakih lanaca, a teret prenosi "šetnjom" po mikrotubulima - pri svakom koraku se odvija hidroliza (cijepanje kemijskih veza u reakciji s vodom) jedne molekule ATP-a, te tako dinein dobiva potrebnu energiju koju pretvara u mehanički rad. Dinein prenosi stanični teret pomičući se po mikrotubulima iz pozitivnog prema negativnom kraju mikrotubula (koji se obično nalazi u centru stanice).

Dinein se koristi kako bi razmjestio neke organele u stanici, ali isto tako pomaže pri transportu tereta koji je potreban za normalni rad i funkcioniranje stanice. Dinein je također odgovoran za pomicanje kromosoma.

Kinezin je protein koji pripada klasi mikrotubularnih motornih proteina koji se mogu naći u eukariotskim stanicama. On se giba po mikrotubulima na isti način kao i dinein, samo što se kinezin uglavnom kreće prema pozitivnom kraju mikrotubula, dakle od centra stanice prema proteinskoj membrani.

Kinezin je od presudne važnosti za separaciju kromosoma tijekom diobe stanica. Također, neki virusi (npr. HIV) iskorištavaju kinezin kako bi se prenosio, te je proučavanje mehanizma prijenosa tereta proteinskim motorima od iznimne važnosti.

Osim spomenutih proteinskih motora, postoji još mnogo tipova proteina koji mogu generirati silu, odnosno torziju unutar stanice. Jedan od zanimljivijih primjera je protein koji ima mogućnost direktne pretvorbe napona u silu, te posjeduje piezoelektrična svojstva, no to nije predmet proučavanja ovog rada.

Distribucija motora na mikrotubulu

Model se sastoji od jednog mikrotubula konačne duljine, koji raste konstantnom brzinom. Još se promatraju i molekularni motori koji se gibaju po mikrotubulu konstantnom brzinom. Također je uzeto u obzir da se motori vežu i oslobađaju s mikrotubula različitim vjerojatnostima.

Model gustoće $\rho(x, t)$ molekularnih motora na mikrotubulu dan je jednačinom:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \alpha \theta(v_g t - x) - \beta \rho - v_m \frac{\partial \rho}{\partial x}$$

Ovdje v_g označava brzinu produljenja mikrotubula, a v_m je brzina motora. Konstante α i β govore o učestalosti vezanja, odnosno oslobađanja motora s mikrotubula.

Step funkcija $\theta(v_g t - x)$ se odnosi na činjenicu da se motori mogu vezati samo za postojeći dio mikrotubula, koji se u trenutku t proteže do $x = v_g t$. Step funkcija θ iznosi 1 za područje između 0 i $v_g t$, odnosno 0 za područje manje od 0 i veće od $v_g t$.

Detaljni izvod rješenja diferencijalne jednačine pomoću Laplaceovog transformata se može pogledati u dodatku A.

Laplaceov transformat

Laplaceov transformat je imenovan po Pierre-Simon Laplaceu, koji je koristio sličan transformat (danas se naziva z-transformat, a radi se o diskretiziranoj verziji Laplaceovog transformata) tijekom rada na teoriji vjerojatnosti. Također su ga u 19. stoljeću koristili poznati matematičari tog doba, primjerice Abel i Heaviside.. Laplaceov transformat daje alternativni opis koji pojednostavljuje proces analize ponašanja sistema.

Laplaceov transformat se koristi u onom trenutku kada diferencijalne jednačine postaju komplicirane. Njegovo rješavanje se može dosta zakomplicirati, no i to je u mnogim slučajevima jednostavnija opcija rješavanja od direktnog rješavanja diferencijalne jednačine. Laplaceov transformat je drugi najrašireniji tip transformata koji se koristi prilikom rješavanja fizikalnih problema. Koristan je posebno prilikom rješavanja linearnih diferencijalnih jednačini (primjerice, onih koje se javljaju prilikom analize strujnih krugova).

Za jednostavnije diferencijalne jednačine nije potrebno koristiti Laplaceov transformat, jer bi rješavanje tom metodom bilo znatno teže od rješavanja npr. metodom varijacije parametara.

Radi se o transformatu koji je vrlo sličan Fourierovom transformatu, no dok je Fourierov transformat funkcije - kompleksna funkcija realne varijable, Laplaceov transformat funkcije je kompleksna funkcija kompleksne varijable. Uobičajen uvjet na Laplaceov transformat funkcije t je $t > 0$. Posljedica tog uvjeta je da je Laplaceova funkcija holomorfná (kompleksna funkcija koja je kompleksno diferencijabilna u okolini svake točke funkcije), te za razliku od Fourierovog transformata - Laplaceov transformat ima dobro ponašanje.

Postojanje kompleksne derivacije u okolini je vrlo strogi uvjet, koji implicira da je bilo koja holomorfna funkcija zapravo cijela diferencijabilna.

Ako je funkcija $f(t)$ definirana u području $0 \leq t < \infty$, gdje su t i $f(t)$ realni, funkcija $F(s)$ je definirana Laplaceovim integralom [2]:

$$F(s) = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt$$

gdje je s kompleksan, a funkcija $F(s)$ se naziva Laplaceov transformat funkcije $f(t)$. Također se zapisuje:

$$F(s) = \mathcal{L}\{f(t)\}$$

Jedno od svojstava Laplaceovog transformata je da dvije funkcije koje su identične u području $0 \leq t < \infty$, ali se razlikuju van tog intervala, imaju isti transformat.

Na primjer, može se izračunati Laplaceov transformat step funkcije, koji iznosi:

$$\mathcal{L}\{S(t)\} = \int_0^{\infty} e^{-st} dt = \frac{1}{s}$$

Laplaceov transformat funkcije $f(t) = 1$ ima jednaku vrijednost kao i za step funkciju.

Važno svojstvo koje Laplaceov transformat posjeduje je i svojstvo translacije, koje glasi:

$$\mathcal{L}\{f(t-a)S(t-a)\} = e^{-as} \mathcal{L}\{f(t)S(t)\}$$

Ovdje je vrlo važno naglasiti uvjet da a mora biti pozitivan, jer inače svojstvo translacije ne vrijedi.

Jedno od najvažnijih svojstava Laplaceovog transformata je relacija između $\mathcal{L}\{f(t)\}$ te transformata derivirane funkcije (uz pretpostavku da postoji $\mathcal{L}\{f'(t)\}$).

Ta relacija se zove svojstvo derivacije:

$$\mathcal{L}\{f'(t)\} = s \mathcal{L}\{f(t)\} - f(0)$$

Način rješavanja problema ovom metodom svodi se na nekoliko osnovnih koraka. Relacija koja je zadovoljena nepoznatom funkcijom $f(t)$ je podvrgnuta Laplaceovom transformatu. Rezultat je relacija koja je zadovoljena s $F(s) = \mathcal{L}\{f(t)\}$. Iz ove relacije moguće je (uglavnom) odrediti funkciju $F(s)$.

Uobičajena je praksa da ako ovaj korak nije jednostavan – nema ni smisla koristiti Laplaceov transformat. Glavni (i uglavnom najteži) korak je pronalazak nepoznate funkcije $f(t)$ iz njenog transformata $F(s)$, što se naziva inverzna Laplaceova transformacija.

RJEŠENJA MODELA

Usporedba analitičkog rješenja s numeričkim

Model gustoće $\rho(x, t)$ molekularnih motora na mikrotubulu je bio zadan diferencijalnom jednačom [3]:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \alpha \theta(v_g t - x) - \beta \rho - v_m \frac{\partial \rho}{\partial x}$$

Diferencijalnu jednačom je bilo moguće riješiti analitički uz uporabu Laplaceovog transformata. Detaljan izvod dan je u dodatku A.

Analitičko rješenje koje određuje distribuciju motora glasi:

$$\rho(x, t) = \frac{\alpha}{\beta} \left[\theta(v_g t - x) \left(1 - e^{\frac{x-v_g t}{v_m} \beta} \right) - \theta(v_m t - x) \left(e^{\frac{-x}{v_m} \beta} - e^{\frac{x-v_g t}{v_m} \beta} \right) \right]$$

Prilikom numeričkog simuliranja vremenske i prostorne ovisnosti gustoće motora bilo je nužno dovesti u pitanje točnost i ograničenja pojedinih metoda. Iz tog razloga je bilo potrebno napraviti usporedbu analitički dobivenog rješenja kako bi se odabrala odgovarajuća metoda derivacije (detaljnije razmatranje može se naći u dodatku B).

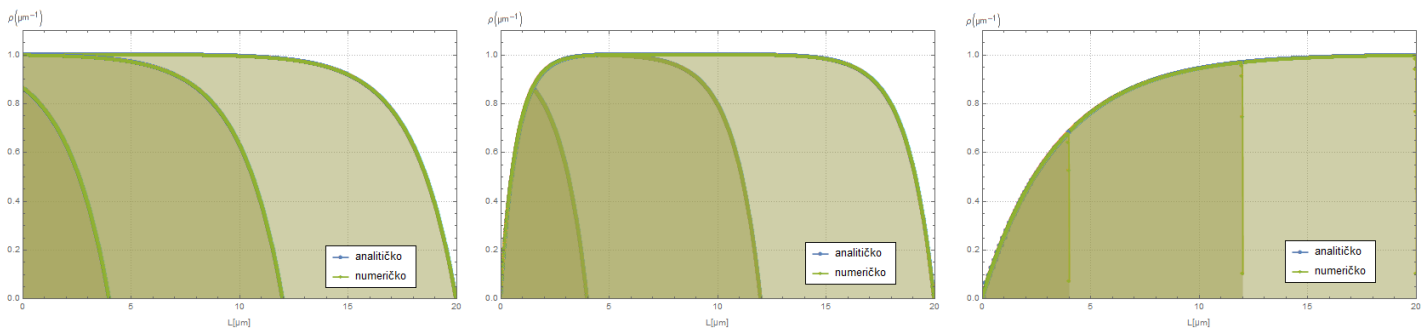
Na slici 1 je prikazana usporedba oba rješenja. Može se primijetiti da se ona iznimno dobro slažu, te da su njihove razlike gotovo neprimjetne.

Promatrani slučajevi razlikovali su se za vrijednosti v_m , jer je bilo bitno provjeriti da se za svaki tip rješenja ($v_m > v_g$, $v_m < v_g$, te $v_m = 0$) dobivaju očekivani rezultati u skladu s analitičkim rješenjem.

Za svaki tip rješenja se promatrala raspodjela gustoće motora za tri različita trenutka, te se ni nakon jako puno vremenskih koraka nije moglo primijetiti neko odstupanje od analitičke funkcije.

Dodatno valja napomenuti da se u obzir nije uzeo efekt saturacije koji proizlazi iz činjenice da gustoća motora ima neku gornju granicu. Eksperimentalni podaci upućuju na to da su gustoće motora na mikrotubulima relativno niske.

Cilj je bio prikazati kako se gustoća motora na mikrotubulu mijenja s vremenom, te potvrditi ispravnost numerički dobivenih rješenja usporedbom s analitičkim rješenjem. Nakon toga je bilo moguće u diferencijalnu jednačom koja opisuje model dodati difuzivno ponašanje, te promotriti kako se ponaša biološki sistem u tom slučaju.



Slika 1: Usporedba analitičkog i numeričkog rješenja za $v_m = 0 \mu\text{m}/\text{min}$, $v_m = 3 \mu\text{m}/\text{min}$ te $v_m = 14 \mu\text{m}/\text{min}$. Za vrijednosti konstanta je uzeto: $v_g = 8 \mu\text{m}/\text{min}$, $\beta = 4 \text{min}^{-1}$ te $\alpha = 4 \mu\text{m}^{-1} \text{min}^{-1}$. Promatra se usporedba raspodjele motora na mikrotubulu za tri različite vrijednosti vremena, odnosno $t = 0.5 \text{min}$, $t = 1.5 \text{min}$ i $t = 2.5 \text{min}$. Drugačije osjenčana područja odgovaraju raspodjeli motora u različitim vremenima.

Dodatak difuznog člana u diferencijalnu jednadžbu

Difuzni član se razmatrao na dva načina. U prvom slučaju se dodao rješenju jednadžbe u obliku *random walk*-a, a drugi slučaj je unutar diferencijalne jednadžbe uključivao član za difuziju.

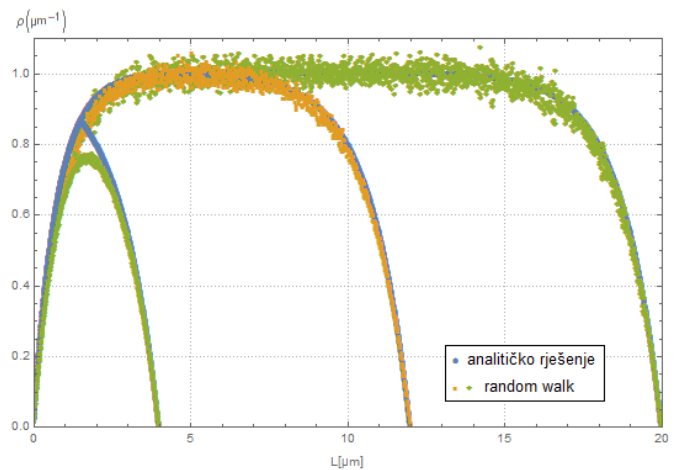
Random walk se odnosi na raspodjelu koju čestice (odnosno u ovom slučaju - maleni postotak gustoće motora) imaju ako prilikom svakog koraka mogu ostati na mjestu ili se pomaknuti u lijevo ili desno. U ovom slučaju se za "konstantu difuzije" uzima samo određeni postotak gustoće motora (posebno za svaku izmjerenu veličinu preko cijelog mikrotubula), te se njemu daje mogućnost promjene položaja u lijevo ili desno. Statičnom dijelu gustoće motora se u svakom vremenskom koraku oduzima, te ponovno dodaje spomenuti postotak motora, što u konačnici za veće konstante difuzije znači i mnogo veću disipaciju.

Za difuziju motora koji se nalaze na krajevima mikrotubula ($x = 0$ te $x = L$) su moguća samo dva ishoda – čestica (odnosno, određena gustoća motora) može ili ostati na mjestu, ili se pomaknuti na onu stranu gdje se nalazi mikrotubul. Time je uvedeno ograničenje da ne postoji odljev motora izvan mikrotubula, te je njihov ukupan broj očuvan i jednak onome koji bi sustav imao da nije uveden dodatni član.

Nekoliko ishoda u ovisnosti o različitim konstantama difuzije prikazano je na slici 2. Također, na slici se može primijetiti svojstvo disipacije čestica – za manju konstantu difuzije disipacija je vrlo malena, no kako se konstanta povećava, tako raste i disipacija.

Za ovaj model je red veličine konstante difuzije iznosio 0.01, djelom zato jer vrlo nefizikalnu vrijednost od recimo 0.9 nema smisla proučavati jer ne daje nikakve značajne informacije, a time ni uvid u ponašanje sistema.

Drugi način na koji se promatrao utjecaj difuzije u raspodjeli motora na mikrotubulima je dodavanjem difuznog člana direktno u diferencijalnu jednadžbu.



Slika 2: Usporedba analitičkog i numeričkog rješenja za $v_m = 3 \mu\text{m}/\text{min}$. Za vrijednosti konstanta je uzeto: $v_g = 8 \mu\text{m}/\text{min}$, $\beta = 4 \text{min}^{-1}$, $\alpha = 4 \mu\text{m}^{-1} \text{min}^{-1}$. Promatra se usporedba raspodjele motora na mikrotubulu za tri različite vrijednosti vremena, odnosno $t = 0.5 \text{min}$, $t = 1.5 \text{min}$ i $t = 2.5 \text{min}$. Svakom vremenu odgovara drugačija konstanta difuzije, konkretno: $D = 0.5\%$, $D = 1\%$ te $D = 1.5\%$.

Jednadžba difuzije (odnosno, drugi Fickov zakon) ima trivijalan izvod - dobiva se iz jednadžbe kontinuiteta i prvog Fickovog zakona i glasi [4]:

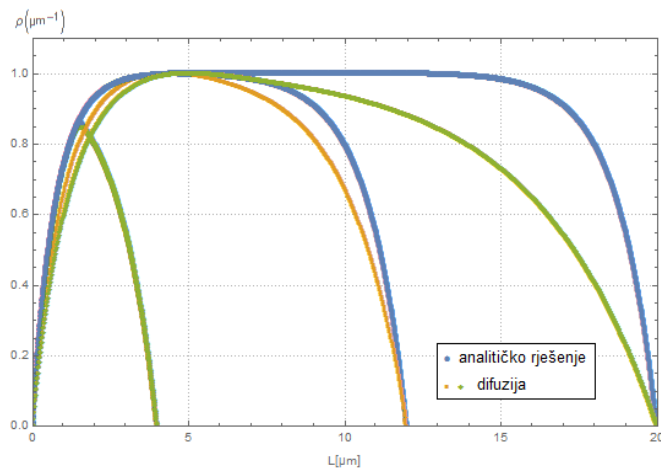
$$\frac{\partial \rho(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 \rho(x, t)}{\partial x^2}$$

Ovdje D označava koeficijent difuzije. Osnovna je pretpostavka da se on ne mijenja s vremenom, niti da ima ikakvu prostornu ovisnost, iako bi se u kompliciranijim sustavima mogla promatrati i raspodjela gustoće u ovisnosti o promjenjivom parametru D .

Prilikom numeričkog rješavanja diferencijalne jednadžbe koja opisuje kako se gustoća molekularnih motora mijenja s vremenom, dodan je difuzni član, odnosno druga derivacija po

prostornoj koordinati koja bi u ovisnosti o veličini D trebala utjecati na izjednačavanje koncentracije i davati "mekši" oblik funkciji raspodjele motora.

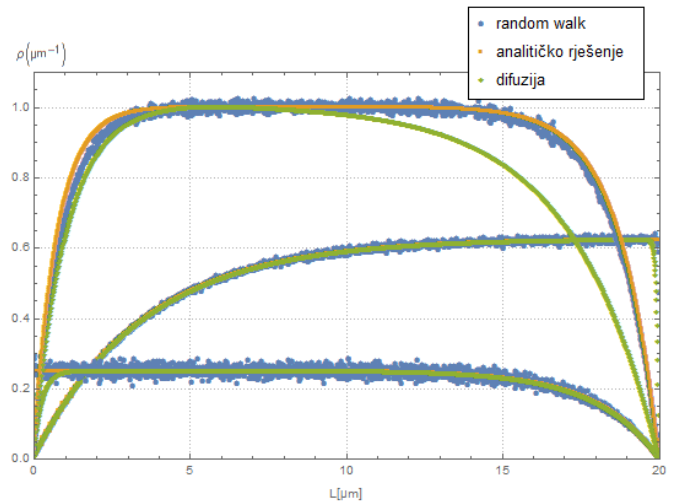
Na slici 3 je prikazano kako dodani član utječe na raspodjelu motora na mikrotubulima u usporedbi s analitičkim rješenjem – za vrlo malu konstantu difuzije dobiva se vrlo dobro poklapanje numeričkog i analitičkog rješenja (difuzija ne utječe puno na raspodjelu motora). Međutim, kako se povećava D , tako se sve više primjećuje zaobljavanje funkcije raspodjele.



Slika 3: Usporedba analitičkog i numeričkog rješenja za $v_m = 3 \mu\text{m}/\text{min}$. Za vrijednosti konstanta je uzeto: $v_g = 8 \mu\text{m}/\text{min}$, $\beta = 4 \text{min}^{-1}$, $\alpha = 4 \mu\text{m}^{-1} \text{min}^{-1}$. Promatra se usporedba raspodjele motora na mikrotubulu za tri različite vrijednosti vremena, odnosno $t = 0.5 \text{min}$, $t = 1.5 \text{min}$ i $t = 2.5 \text{min}$. Svakom vremenu odgovara drugačija konstanta difuzije, konkretno: $D = 0.01$, $D = 0.1$ te $D = 1$.

Usprkos tome, za relevantne biološke sustave moguće je zaključiti da svojstvo difuzije nema mnogo utjecaja na opće ponašanje distribucije motora na mikrotubulima. Na slici 6 prikazana su sva tri slučaja koja su se razmatrala i u prethodnom odlomku bez difuznog člana – kada v_m poprima različite vrijednosti kako bi se dobio uvid u različita ponašanja biološkog sustava.

Prikazan je odnos analitičkog rješenja i dvije numeričke simulacije za tri različita slučaja. Međutim, kako se i očekivalo, može se zaključiti da dodatak difuzije (za biološki značajne vrijednosti konstanti) nema neki veliki utjecaj na raspodjelu gustoće motora.



Slika 4: Usporedba analitičkog i numeričkog rješenja za $v_m = 14 \mu\text{m}/\text{min}$, $v_m = 3 \mu\text{m}/\text{min}$, te $v_m = 0 \mu\text{m}/\text{min}$. Za vrijednosti konstanta je uzeto: $v_g = 8 \mu\text{m}/\text{min}$, $\beta = 4 \text{min}^{-1}$ te $\alpha = 4 \mu\text{m}^{-1} \text{min}^{-1}$. Prikazana je usporedba raspodjele motora na mikrotubulu za analitičko rješenje, te ponašanje nakon uvođenja člana difuzije u numeričko rješenje. Također je prikazana i raspodjela motora ukoliko se promatra *random walk*.

ZAKLJUČAK

Prilikom razmatranja modela distribucije motora na mikrotubulu dobiveni su očekivani rezultati, što se moglo direktno vidjeti usporedbom analitičkog i numeričkog rješenja koje je prikazano na slici 1. Također je razmotreno više slučajeva gdje su se mijenjale vrijednosti konstanti v_m i v_g kako bi se utvrdilo da li model prestaje vrijediti u nekim situacijama.

Što se tiče ograničenja numeričkog deriviranja, ona su uspješno izbjegnuta međusobnom usporedbom svakog modela s analitičkim rješenjem. Za samo jedan način numeričkog deriviranja je uočeno da jako odstupa (iako samo u nekim određenim slučajevima), dok su druga dva načina u svakom slučaju davala iznimno dobro slaganje, a jedan način dovoljno dobro slaganje.

Kako se potvrdila točnost modela, u idućem je koraku bilo je moguće dati predviđanje kako bi funkcionirao ukoliko se doda difuzni član.

Razmotrili su se neki slučajevi s različitom konstantom difuzije u različitim vremenima, te je bilo moguće uočiti da njezino ubacivanje u model ne mijenja puno generalno ponašanje i raspodjelu motora na mikrotubulima.

Trenutno ne postoje eksperimentalni podaci o *in vivo* distribuciji motora na mikrotubulima koji rastu. Kako bi u

budućnosti bila moguća usporedba modela s eksperimentalnim podacima, model se oslanjao samo na veličine koje je moguće izmjeriti unutar stanice.

DODATAK A

Analitičko rješenje modela gustoće molekularnih motora

Model gustoće motora na mikrotubulu je dan izrazom:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \alpha \theta(v_g t - x) - \beta \rho - v_m \frac{\partial \rho}{\partial x}$$

Izraz je moguće riješiti analitički korištenjem Laplaceovog transformata, uz uvjete: $\rho(0, t)v_m = 0$, te $\rho(x, 0) = 0$.

Laplaceov transformat je definiran na slijedeći način:

$$\mathcal{L}\{f(t)\} = \int_0^{\infty} f(t)e^{-st} dt$$

Prvi korak prilikom traženja rješenja $\rho(x, t)$ koje zadovoljava danu diferencijalnu jednadžbu je pronalazak Laplaceovog transformata. Za diferencijalnu jednadžbu vrijedi:

$$\mathcal{L}\left(\frac{\partial \rho}{\partial t}\right) = \mathcal{L}\left(\alpha \theta(v_g t - x) - \beta \rho - v_m \frac{\partial \rho}{\partial x}\right)$$

Ranije se u opisu svojstava Laplaceovog transformata spomenuto je postojanje svojstva derivacije:

$$\mathcal{L}\left(\frac{\partial f(t)}{\partial t}\right) = s\mathcal{L}(f(t)) - f(0)$$

Što se u ovom slučaju može zapisati kao:

$$s\mathcal{L}(\rho) - \rho(x, 0) = \alpha \mathcal{L}\left(\theta(v_g t - x)\right) - \beta \mathcal{L}(\rho) - v_m \frac{\partial \mathcal{L}(\rho)}{\partial x}$$

Moguće je iskoristiti i još jedno svojstvo:

$$\mathcal{L}(\theta(t - c)) = \frac{e^{-cs}}{s}$$

U ovom slučaju, Heaviside theta funkcija $\theta(v_g t - x)$ se može zapisati i kao $\theta(t - x/v_g)$ za slučaj da je $v_g > 0$. Za potrebe ovog modela, ta tvrdnja je uvijek ispunjena.

$$(s + \beta)\mathcal{L}(\rho) + v_m \frac{\partial \mathcal{L}(\rho)}{\partial x} - \alpha e^{-\frac{xs}{v_g}} = 0$$

Dijeljenjem jednadžbe sa v_m , te uz pokrate $y = \mathcal{L}(\rho)$, $a = \frac{s+\beta}{v_m}$,

$b = -\frac{\alpha}{sv_m}$, te $c = -\frac{s}{v_g}$ dobiva se jednadžba:

$$y' + ay + be^{cx} = 0$$

Ovo je linearna diferencijalna jednadžba prvog reda (dakle, oblika: $y' + p(x)y + g(x) = 0$), za koju je bilo moguće izvesti formulu za njeno opće rješenje. Jedini uvjet za pronalazak rješenja bio je da su funkcije $p(x)$ i $g(x)$ kontinuirane, što je ispunjeno u ovom slučaju.

Koristi se pretpostavka da postoji funkcija $\mu(x)$, odnosno faktor integracije. Diferencijalna jednadžba se množi sa funkcijom $\mu(x)$, prvi i drugi članovi jednadžbe se zapišu kao derivacija umnoška, te se dobiva $(\mu(x)y(x))' = \mu(x)g(x)$. Iz ovog međukoraka je moguće integracijom dobiti opće rješenje diferencijalne jednadžbe:

$$y = \frac{\int \mu(x)g(x)dx + C_1}{\mu(x)}$$

Veličina C_1 označava konstantu integracije. Ukoliko se poslužimo formulom za izračun faktora integracije:

$$\mu(x) = e^{\int adx} = e^a$$

te uz poznati $g(x)$, dobiva se da je:

$$\int \mu(x)q(x)dx = \int e^{ax}(-be^{cx})dx = -\frac{b}{a+c}e^{(a+c)x}$$

Uvrštavanjem a , b i c u izraz za $y(x)$, dobiva se izraz za Laplaceov transformat veličine ρ :

$$\mathcal{L}(\rho) = C_1 e^{-\frac{s+\beta}{v_m}x} + \frac{\alpha}{s} \frac{v_g}{\beta v_g + s(v_g - v_m)} e^{-\frac{s}{v_g}x}$$

Za slučaj $v_m > 0$, iz početnih uvjeta proizlazi $\rho(0, t) = 0$, što vodi na jednadžbu:

$$\mathcal{L}(\rho(0, t)) = 0$$

Znači, za vrijednost $x = 0$ moguće je izračunati vrijednost konstante C_1 :

$$C_1 = -\frac{\alpha}{s} \frac{v_g}{\beta v_g + s(v_g - v_m)} e^{-\frac{s}{v_g}x}$$

Laplaceov transformat sada se može jednostavnije zapisati kao:

$$\mathcal{L}(\rho) = C_1 e^{-\frac{s+\beta}{v_m}x} + C_1 e^{-\frac{s}{v_g}x}$$

Ovo je završni korak prvog dijela prilikom traženja rješenja diferencijalne jednadžbe.

Slijedeći korak u procesu rješavanja transformata je invertiranje Laplaceovog transformata kako bi se pronašlo rješenje $\rho(x, t)$:

$$\rho = \mathcal{L}^{-1}\left(C_1 e^{-\frac{s+\beta}{v_m}x} - C_1 e^{-\frac{s}{v_g}x}\right)$$

Laplaceov transformat ima svojstvo linearnosti, odnosno, za njega vrijedi:

$$\mathcal{L}^{-1}(af + bf) = a\mathcal{L}^{-1}(f) + b\mathcal{L}^{-1}(f)$$

Ukoliko se svojstvo linearnosti direktno primjeni na jednadžbu za ρ , dobiva se izraz:

$$\rho = -\alpha v_g e^{-\frac{\beta x}{v_m}} \mathcal{L}^{-1} \left(\frac{1}{s \beta v_g + s(v_g - v_m)} e^{-\frac{s x}{v_m}} \right) + \alpha v_g \mathcal{L}^{-1} \left(\frac{1}{s \beta v_g + s(v_g - v_m)} e^{-\frac{s x}{v_g}} \right)$$

Može se primijetiti da se oba transformata razlikuju samo u eksponencijalnoj funkciji – odnosno, vrijednostima v_m i v_g .

Rješava se izraz za jedan inverzni transformat:

$$\mathcal{L}^{-1} \left(\frac{1}{s \beta v_g + s(v_g - v_m)} e^{-\frac{s x}{v_g}} \right)$$

Ukoliko se uvedu pokrate: $c = x/v_m$, te $a = \beta v_g/2(v_g - v_m)$ prethodni izraz se može svesti na:

$$\frac{1}{a(v_g - v_m)} \mathcal{L}^{-1} \left(e^{-cs} \frac{a}{(s+a)^2 - a^2} \right)$$

Laplaceov transformat ima mnoga svojstva koja ga čine korisnim pri rješavanju nekih problema. Najznačajnija prednost je to što deriviranje i integriranje postaju množenje i dijeljenje s veličinom s . Mnoga svojstva transformata je jednostavno moguće iščitati iz tablica, na primjer [5]:

$$\mathcal{L}(\theta(t-c) f(t-c)) = e^{-cs} F(s) \\ \mathcal{L}(e^{at} f(t)) = F(s-a)$$

Laplaceov transformat je linearan operator. Korištenjem tog svojstva, neki transformati se mogu dobiti direktno iz te definicije.

$$\mathcal{L}(\sinh(\omega t)) = \frac{\omega}{s^2 - \omega^2}$$

Sada je potrebno iz inverznog Laplaceovog transformata pronaći rješenje diferencijalne jednadžbe – i s time završava i drugi (i zadnji) korak prilikom procesa rješavanja transformata.

$$\mathcal{L}^{-1} \left(e^{-cs} \frac{a}{(s+a)^2 - a^2} \right) = \theta(t-c) e^{-a(t-c)} \sinh[a(t-c)]$$

Uvrštavanjem u izraz za ρ , napokon se dobiva rješenje diferencijalne jednadžbe, odnosno analitičko rješenje za gustoću motora na mikrotubulu:

$$\rho(x, t) = \frac{\alpha}{\beta} \left[\theta(v_g t - x) \left(1 - e^{\frac{x-v_g t}{v_m} \beta} \right) - \theta(v_m t - x) \left(e^{\frac{-x}{v_m} \beta} - e^{\frac{x-v_g t}{v_g - v_m} \beta} \right) \right]$$

Taj izraz korišten je za usporedbu s numeričkim rješenjem diferencijalne jednadžbe.

DODATAK B

Numeričko rješenje parcijalnih diferencijalnih jednadžbi

Metoda konačnih razlika je numerička metoda rješavanja diferencijalnih jednadžbi. Vrlo je jednostavna, a algoritmi se mogu primijeniti na kompleksnije diferencijalne jednadžbe iz kojih je moguće naći rješenje diskretizacijom.

Uz pretpostavku da funkcija čiju derivaciju računamo ima lijepo ponašanje, moguće je napraviti razvoj u red:

$$f(x_0 + h) = f(x_0) + \frac{f^{(1)}(x_0)}{1!} h + \frac{f^{(2)}(x_0)}{2!} h^2 + \dots + R_n(x)$$

Ovdje $R_n(x)$ označava razliku između Taylorovog reda stupnja n i originalne funkcije. Aproksimacija za prvu derivaciju se može zapisati i kao:

$$f(x_0 + h) = f(x_0) + h f'(x_0) + R_1(x)$$

Dijeljenjem funkcije sa h , te rješavanjem za $f'(x_0)$ dobiva se:

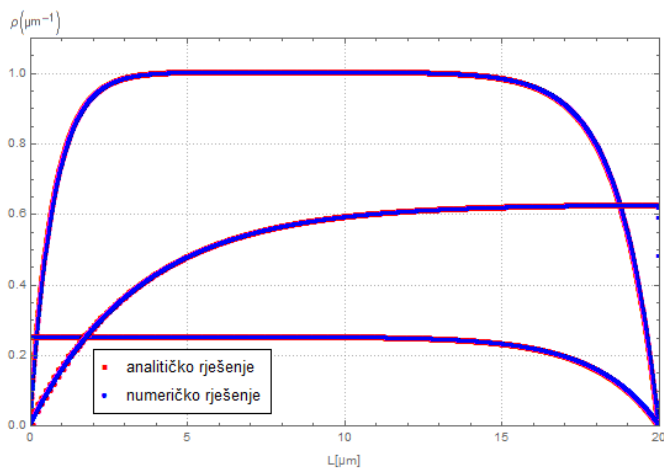
$$f'(x_0) \approx \frac{f(x_0 + h) - f(x_0)}{h}$$

Ovdje se pretpostavilo da je $R_1(x)$ zanemarivo malen.

Na sličan način je moguće izvesti izraz za prvu derivaciju po vremenu, te prvu derivaciju po prostoru. Tako se može doći do *upwind* metode parcijalnog deriviranja [6]. Tom metodom se lako može izračunati derivacija u trenutku $n + 1$ eksplicitno iz vrijednosti koje je funkcija imala u trenutku n . U ovom slučaju se vrijednost h za derivaciju po vremenu zapisuje kao dt , a za derivaciju po prostoru kao dx . Veličina n se odnosi na vremenski korak, a j na prostorni.

$$u_j^{n+1} = u_j^n - \frac{v_m dt}{dx} (u_j^n - u_{j-1}^n)$$

Na slici 5 je dana usporedba numeričkog i analitičkog rješenja za *upwind* metodu. Može se primijetiti vrlo dobro preklapanje funkcija.



Slika 5: Usporedba numeričkog i analitičkog rješenja za *upwind* metodu numeričkog deriviranja. Za vrijednosti konstanta je uzeto: $\beta = 4 \text{ min}^{-1}$, $t = 2.5 \text{ min}$, $v_g = 8 \text{ } \mu\text{m/min}$. Na grafu su prikazana tri slučaja – kada je v_m manji ($v_m = 3 \text{ } \mu\text{m/min}$) i veći ($v_m = 14 \text{ } \mu\text{m/min}$) od v_g , te kada v_m iščezava ($v_m = 0 \text{ } \mu\text{m/min}$). Za ta tri slučaja također su uzete različite konstante α kako bi postojala razlika u amplitudama radi bolje preglednosti. $\alpha = 4 \text{ } \mu\text{m}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\alpha = 2.5 \text{ } \mu\text{m}^{-1} \text{ min}^{-1}$ te $\alpha = 1 \text{ } \mu\text{m}^{-1} \text{ min}^{-1}$.

Još jedna metoda parcijalne derivacije se dobiva računanjem Taylorovog reda za $x_j \pm dx$. Oduzimanjem dva izraza, te dijeljenjem sa $2dx$ moguće je eliminirati član prvog reda. FTCS (*forward-time-centered-space*) metoda koristi aproksimaciju prvog reda za derivaciju po vremenu, te aproksimaciju drugog reda za prostornu derivaciju, te se dobiva:

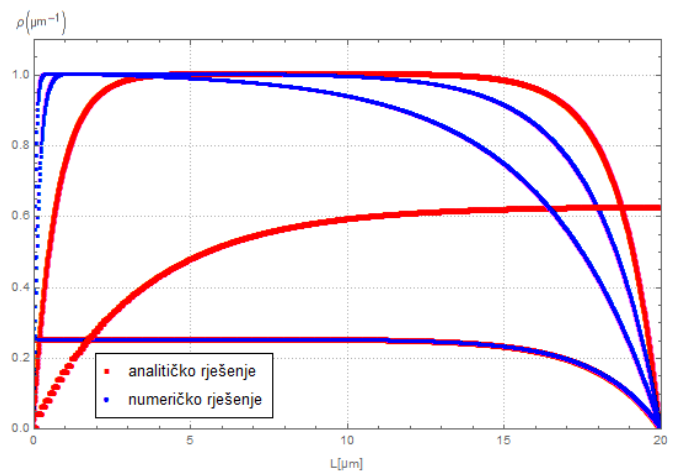
$$u_j^{n+1} = u_j^n + \frac{v_m dt}{2 dx} (u_{j+1}^n + u_{j-1}^n)$$

FTCS metoda nije stabilna – što znači da će numeričko rješenje nagomilavati greške u svakom koraku, te ne reproducira vjerne rezultate osim za vrlo maleni raspon vrijednosti. Zbog toga se FTCS metoda rijetko koristi.

Na slici 6 se može primijetiti vrlo dobro slaganje numeričkog i analitičkog rješenja kada veličina v_m iščezava, no što više v_m raste, to je manje preklapanje funkcija. Najgore slaganje imamo za $v_m = 14 \text{ } \mu\text{m/min}$, gdje funkcija ima skroz drugačiji oblik od očekivanog.

Rješenje problema stabilnosti s kojim se suočava FTCS metoda prvi su predložili Lax i Friedrichs. Ideja se sastoji na zamjeni člana u_j^n s njegovim prostornim prosjekom, konkretno:

$$u_j^n = \frac{1}{2} (u_{j+1}^n + u_{j-1}^n)$$



Slika 6: Usporedba numeričkog i analitičkog rješenja za FTCS metodu numeričkog deriviranja. Za vrijednosti konstanta je uzeto: $\beta = 4 \text{ min}^{-1}$, $t = 2.5 \text{ min}$, $v_g = 8 \text{ } \mu\text{m/min}$. Na grafu su prikazana tri slučaja – kada je v_m manji ($v_m = 3 \text{ } \mu\text{m/min}$) i veći ($v_m = 14 \text{ } \mu\text{m/min}$) od v_g , te kada v_m iščezava ($v_m = 0 \text{ } \mu\text{m/min}$). Za ta tri slučaja također su uzete različite konstante α kako bi postojala razlika u amplitudama radi bolje preglednosti. $\alpha = 4 \text{ } \mu\text{m}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\alpha = 2.5 \text{ } \mu\text{m}^{-1} \text{ min}^{-1}$ te $\alpha = 1 \text{ } \mu\text{m}^{-1} \text{ min}^{-1}$.

što vodi na jednadžbu:

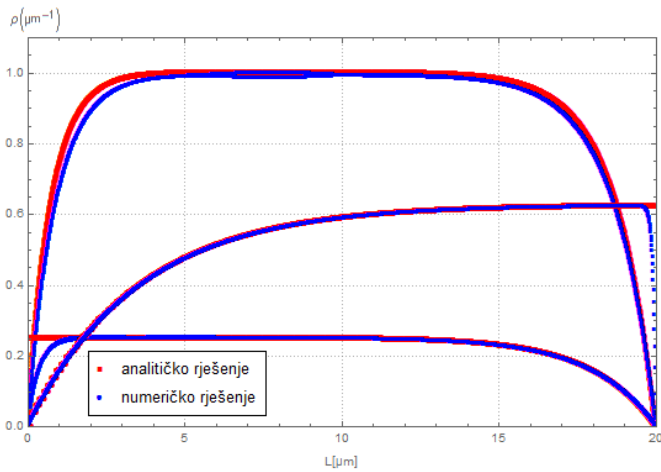
$$u_j^{n+1} = \frac{1}{2} (u_{j+1}^n + u_{j-1}^n) - \frac{v_m dt}{2 dx} (u_{j+1}^n - u_{j-1}^n)$$

Lax-Friedrichs metoda je uvjetno stabilna. Uvedena korekcija je ekvivalentna uvođenju numeričke disipacije – zapisivanjem jednadžbe tako da oduzmemo jednadžbu s lijeve i s desne strane sa u_j^n . Disipativni član teži nuli kako smanjujemo korak, te algoritam konvergira dobrom rješenju funkcije. Greška se javlja ukoliko je korak relativno velik. U tom slučaju dolazi do smanjenja amplitude.

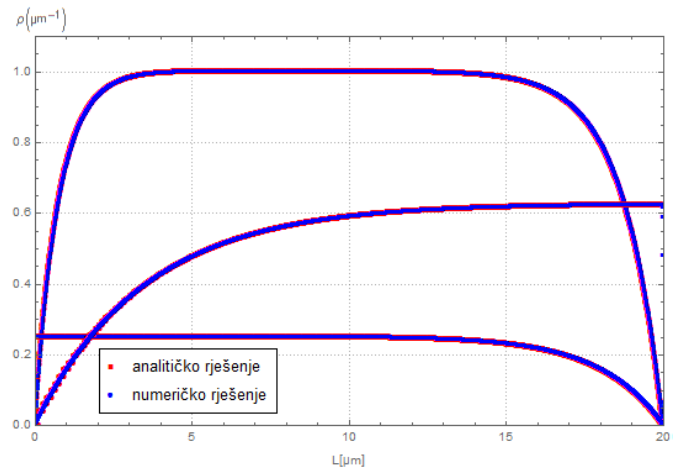
Na slici 7 se može primijetiti relativno dobro slaganje analitičkog i numeričkog rješenja. Također, u ovom slučaju je primijećen trend opadanja preciznosti na rubovima funkcije – odnosno, analitičko i numeričko rješenje se sve više razlikuju zbog spomenute disipacije.

Za vrijednost koraka dx je uzeta vrlo mala veličina, odnosno $dx = 0.01$. Usporedbom navedenih numeričkih metoda, Lax-Friedrichs u odnosu na *upwind* i FTCS ima određenu manu, a to je da točnost jako ovisi o veličini koraka. Tamo gdje je su *upwind* i FTCS imale vrlo precizne izračune za vrlo velike korake, Lax-Friedrichs je davao mnogo manje amplitude.

Lax-Wendroff metoda se izvodi iz Lax-Friedrichs metode. Zbog toga je također moguća disipacija amplitude, iako ne u tolikoj mjeri.



Slika 7: Usporedba numeričkog i analitičkog rješenja za Lax-Friedrichs metodu numeričkog deriviranja. Za vrijednosti konstanta je uzeto: $\beta = 4 \text{ min}^{-1}$, $t = 2.5 \text{ min}$, $v_g = 8 \text{ } \mu\text{m}/\text{min}$. Na grafu su prikazana tri slučaja – kada je v_m manji ($v_m = 3 \text{ } \mu\text{m}/\text{min}$) i veći ($v_m = 14 \text{ } \mu\text{m}/\text{min}$), od v_g , te kada v_m iščezava ($v_m = 0 \text{ } \mu\text{m}/\text{min}$). Za ta tri slučaja također su uzete različite konstante α kako bi postojala razlika u amplitudama radi bolje preglednosti. $\alpha = 4 \text{ } \mu\text{m}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\alpha = 2.5 \text{ } \mu\text{m}^{-1} \text{ min}^{-1}$ te $\alpha = 1 \text{ } \mu\text{m}^{-1} \text{ min}^{-1}$



Slika 7: Usporedba numeričkog i analitičkog rješenja za Lax-Friedrichs metodu numeričkog deriviranja. Za vrijednosti konstanta je uzeto: $\beta = 4 \text{ min}^{-1}$, $t = 2.5 \text{ min}$, $v_g = 8 \text{ } \mu\text{m}/\text{min}$. Na grafu su prikazana tri slučaja – kada je v_m manji ($v_m = 3 \text{ } \mu\text{m}/\text{min}$) i veći ($v_m = 14 \text{ } \mu\text{m}/\text{min}$), od v_g , te kada v_m iščezava ($v_m = 0 \text{ } \mu\text{m}/\text{min}$). Za ta tri slučaja također su uzete različite konstante α kako bi postojala razlika u amplitudama radi bolje preglednosti. $\alpha = 4 \text{ } \mu\text{m}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $\alpha = 2.5 \text{ } \mu\text{m}^{-1} \text{ min}^{-1}$ te $\alpha = 1 \text{ } \mu\text{m}^{-1} \text{ min}^{-1}$

Lax-Wendroff metoda glasi:

$$u_j^{n+1} = u_j^n - \frac{v_m dt}{2 dx} (u_{j+1}^n - u_{j-1}^n) + \frac{v_m dt}{2 dx} (u_{j+1}^n - 2u_j^n + u_{j-1}^n)$$

Na slici 8 je dana usporedba analitičkog i numeričkog rješenja navedene metode. Ono što se može primijetiti je vrlo dobro slaganje analitičkog i numeričkog rješenja.

Što se tiče korištenja pojedinih metoda prilikom rješavanja diferencijalne jednadžbe po kojoj se modeliralo ponašanje motora na mikrotubulima, važno je napomenuti da su se koristile isključivo Lax-Wendroff i *upwind* metoda. Obje metode su prilikom istovremenog prikazivanja na grafovima davale međusobno minimalna odstupanja, te su se pokazale najboljim izborom za ovaj tip derivacije.

Za jednadžbu difuzije se nije posebno razmatrala točnost metoda i usporedba s analitičkim rješenjem, te nije isključena mogućnost da postoji i neko odstupanje prilikom računanja druge derivacije.

LITERATURA

- [1] Jonathon Howard - Mechanics of motor Proteins and the Cytoskeleton; Sinauer Associates, Inc. (2001)
- [2] Eugene Butkov – Mathematical Physics, Chapter 5 The Laplace Transformation, Page 179; Addison-Wesley Publishing Company, St. John's University, New York 1973
- [3] Christian Tischer, Pieter Rein ten Wolde, Marileen Dogterom - Providing Positional Information with Active Transport on Dynamic Microtubules; Biophysical Journal Volume 99, Pages 726–735; August 2010
- [4] Morten Hjorth-Jensen - Computational Physics, Chapter 15 – Partial differential equations; University of Oslo, 2006
- [5] Williams, J. (1973), Laplace Transforms, Problem Solvers, George Allen & Unwin
- [6] Luciano Rezzolla - Numerical Methods for the Solution of Partial Differential Equations; Lecture Notes for the COMPSTAR School on Computational Astrophysics, Caen, France, September 2011.