Model gustoće molekularnih motora na mikrotubulima

Marija Turković

mentor: doc. dr. sc. Matko Glunčić

Kratki pregled

- svojstva mikrotubula
- motorni proteini
- Laplaceov transformat
- pretpostavke modela
- nadogradnja modela
- ograničenja
- zaključak

Opis i funkcija mikrotubula

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

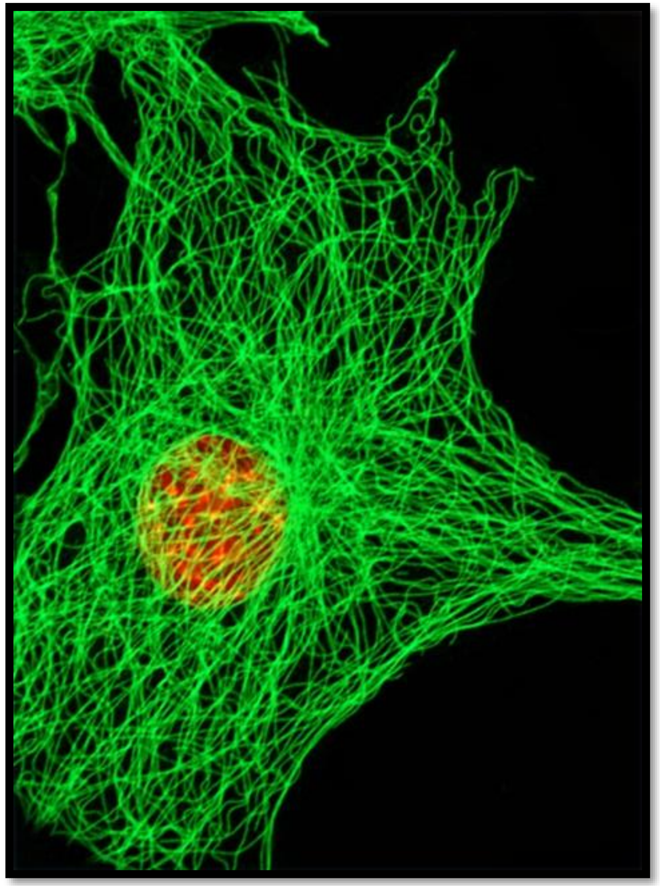
Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- unutarstanične strukture, nalaze se u citoplazmi eukariota
- citoskelet:
  - kompleksna mreža filamenata i mikrotubula
  - proteže se od jezgre do stanične membrane
- funkcije mikrotubula:
  - dioba stanice
  - organizacija i održavanje strukture
  - međustanični transport



prikaz mreže mikrotubula u stanici pluća

Dinamička ravnoteža - α i β tubulin

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

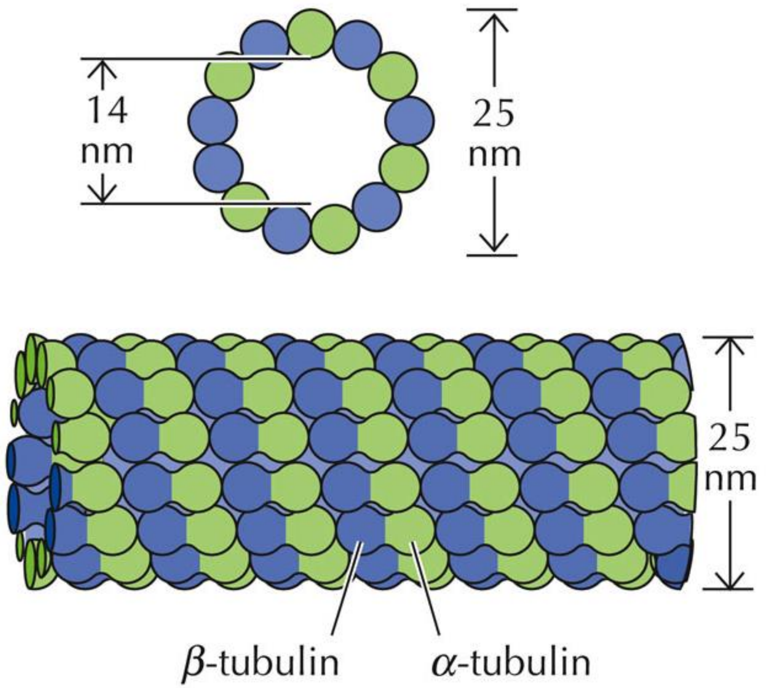
Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- tubulin
  - vezanje u lančaste strukture
- polarnost
  - proizlazi iz specifičnog načina grupiranja tubulina u lančaste strukture
- generiranje sile
  - rast i smanjenje mikrotubula
  - dinamička ravnoteža



Prijenos tvari unutar stanice

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

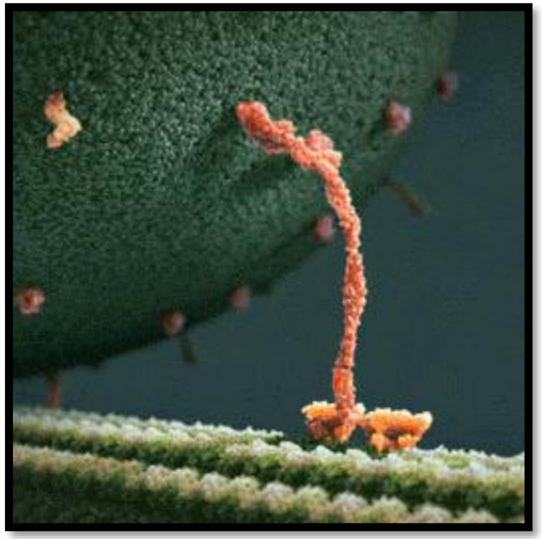
Pretpostavke modela

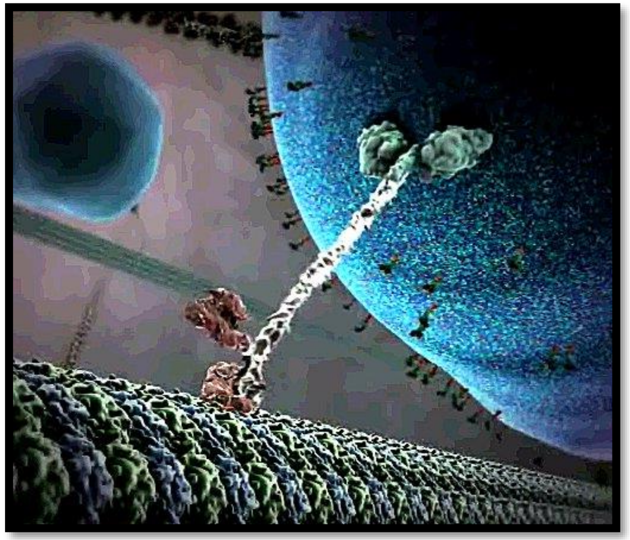
Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- gibanje:
  - male molekule difuzijom
  - velike unutarstanične strukture – **molekularni motori**
- proteinski strojevi koji pretvaraju kemijsku energiju u mehanički rad





Molekularni motori

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- koristi se energija oslobođena hidrolizom ATP-a
  - jedna molekula za svaki korak
- kretanje organizma (primjer kontrakcije mišića)
- neki virusi iskorištavaju motore za propagaciju
- postoji mnogo tipova proteina koji mogu generirati silu unutar stanice

- **motorni proteini**
  - mogućnost gibanja po određenoj površini
  - široki spektar tereta
  - vrlo velike udaljenosti
  - pogone staničnu diobu

Motorni proteini

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

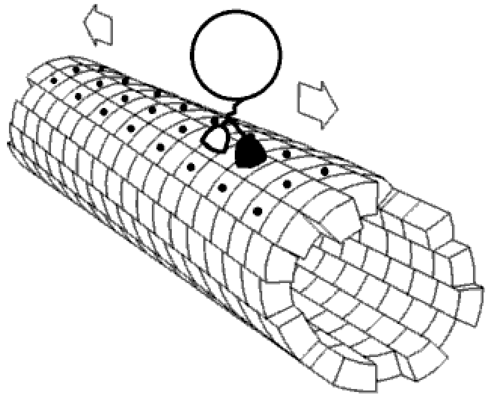
Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- mikrotubularni motori
  - prenošenje staničnog tereta
  - "šetnja" po mikrotubulu

- podjela na dvije kategorije ovisno o smjeru hoda:
  - pozitivni motori (od centra prema membrani)
  - negativni motori (od membrane prema centru)



Distribucija motora na mikrotubulu

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- **mikrotubul konačne duljine**
  rast konstantnom brzinom
- **molekularni motori**
  gibanje po mikrotubulu konstantnom brzinom
  vezanje i oslobađanje s mikrotubula različitim vjerojatnostima

- model gustoće molekularnih motora na mikrotubulu dan je jednadžbom:

$$\frac{\partial \rho(x,t)}{\partial t} = \alpha \Theta\left(v_g t - x\right) - \beta \rho(x,t) - v_m \frac{\partial \rho(x,t)}{\partial x}$$

- Heaviside step-funkcija
  motori se mogu vezati samo ako mikrotubul postoji

Laplaceov transformat

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- Pierre-Simon Laplace, 18. stoljeće
- rješavanje fizikalnih problema (analiza strujnih krugova)
- Laplaceov integral: $F(s) = \int_0^\infty e^{-st} f(t) dt$
- način rješavanja:
  - nepoznata funkcija $f(t)$
  - Laplaceov transformat
  - inverzni Laplaceov transformat
  - pronalazak rješenja za $f(t)$

Analitičko rješenje modela gustoće motora

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- prvi korak - pronalazak Laplaceovog transformata

$$\frac{\partial\rho}{\partial t} = \alpha\Theta\left(v_g t - x\right) - \beta\rho - v_m \frac{\partial\rho}{\partial x} \qquad \mathcal{L}\{f(t)\} = \int_0^\infty f(t)e^{-st}dt$$

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

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

- uvrštavanje početnog uvjeta: $\rho(x,0) = 0$

Analitičko rješenje modela gustoće motora

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- rješavanje: $\mathcal{L}\left(\frac{\partial\rho}{\partial t}\right) = \mathcal{L}\left(\alpha\Theta\left(v_g t - x\right) - \beta\rho - v_m\frac{\partial\rho}{\partial x}\right)$
- svojstvo: $\mathcal{L}\left(\Theta(t-c)\right) = \frac{e^{-cs}}{s}$
- dobiva se: $(s+\beta)\mathcal{L}(\rho) + v_m\frac{\partial L(\rho)}{\partial x} - \frac{\alpha\, e^{-\frac{xs}{v_g}}}{s} = 0$
- jednadžba se svodi na: $y' + ay + be^{cx} = 0$

$$y = \frac{\int \mu(x)g(x)dx + C_1}{\mu(x)} \qquad \mathcal{L}(\rho) = C_1 e^{-\frac{s+\beta}{v_m}x} + \frac{\alpha}{s}\frac{v_g}{\beta v_g + s\left(v_g - v_m\right)}e^{-\frac{s}{v_g}x}$$

Analitičko rješenje modela gustoće motora

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- iz drugog početnog uvjeta: $\mathcal{L}\big(\rho(0,t)\big) = 0$

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

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

- imamo izraz za Laplaceov transformat:

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

Analitičko rješenje modela gustoće motora

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- drugi korak - invertiranje Laplaceovog transformata

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

- svojstvo linearnosti: $\mathcal{L}^{-1}(af + bf) = a\mathcal{L}^{-1}(f) + b\mathcal{L}^{-1}(f)$
- iz tablica:

$$\mathcal{L}\big(\Theta(t-c)\, f(t-c)\big) = e^{-cs}F(s)$$

$$\mathcal{L}\big(e^{at}\, f(t)\big) = F(s-a)$$

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

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

Analitičko rješenje modela gustoće motora

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- za diferencijalnu jednadžbu:

$$\frac{\partial \rho(x,t)}{\partial t} = \alpha \Theta\left(v_g t - x\right) - \beta \rho(x,t) - v_m \frac{\partial \rho(x,t)}{\partial x}$$

- dobiva se rješenje:

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

Distribucija motora na mikrotubulu

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- numerička simulacija vremenske i prostorne ovisnosti gustoće motora

$$\frac{\partial \rho(x,t)}{\partial t} = \alpha \Theta\left(v_g t - x\right) - \beta \rho(x,t) - v_m \frac{\partial \rho(x,t)}{\partial x}$$

- potrebno analitičko rješenje za provjeru točnosti

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

Distribucija motora na mikrotubulu

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

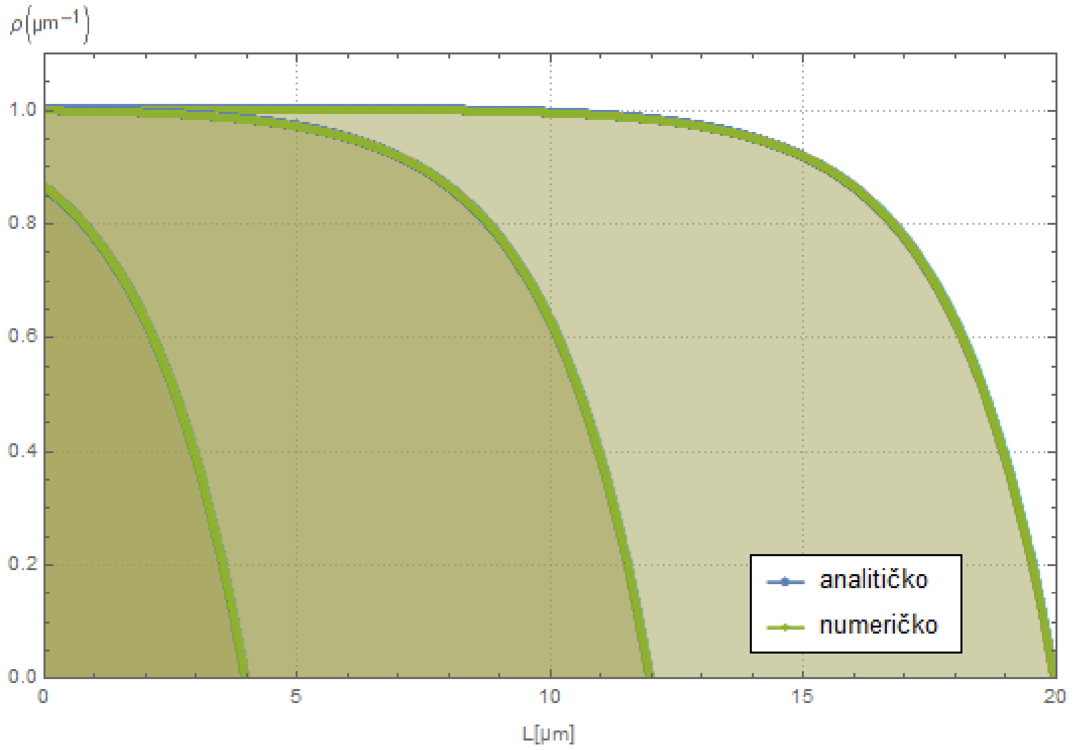
Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

$$\frac{\partial\rho(x,t)}{\partial t} = \alpha\Theta\left(v_g t - x\right) - \beta\rho(x,t) - v_m\frac{\partial\rho(x,t)}{\partial x}$$



$\boldsymbol{v_m = 0\,\mu m/min}$

$v_g = 8\,\mu m/min$

$\alpha = 4\,\mu m^{-1} min^{-1}$

$\beta = 4\,min^{-1}$

$t = 0.5min, 1.5min, 2.5min$

Distribucija motora na mikrotubulu

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

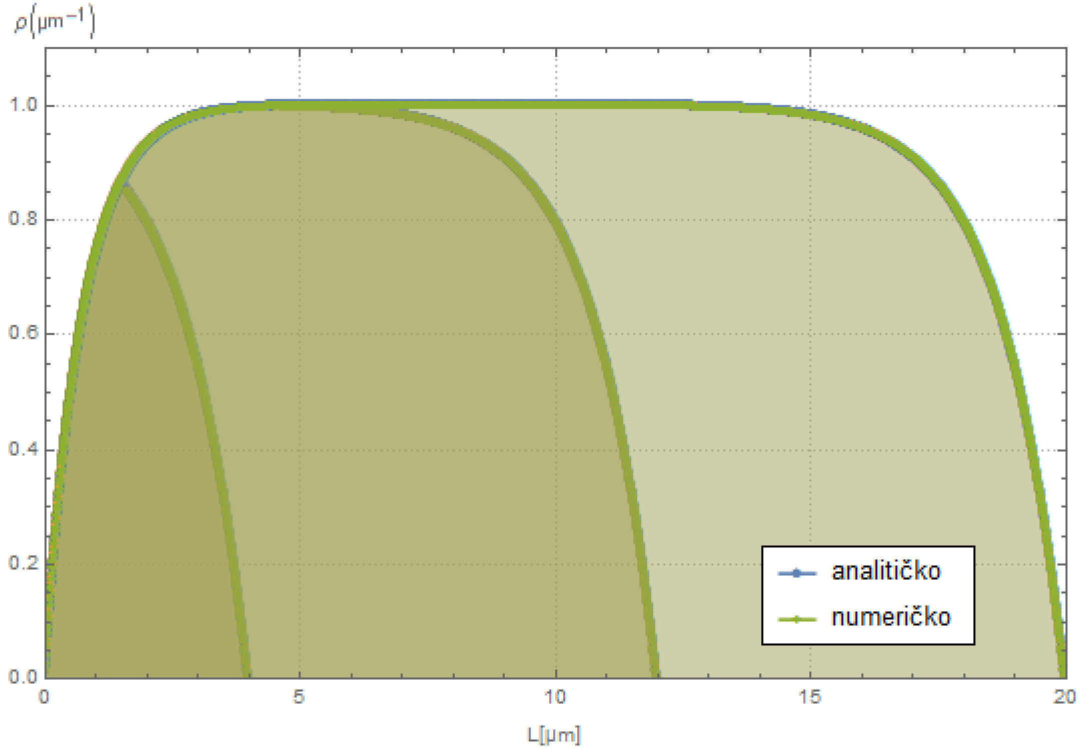
Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

$$\frac{\partial \rho(x,t)}{\partial t} = \alpha \Theta\left(v_g t - x\right) - \beta \rho(x,t) - v_m \frac{\partial \rho(x,t)}{\partial x}$$



$\boldsymbol{v_m = 3\,\mu m/min}$

$v_g = 8\,\mu m/min$

$\alpha = 4\,\mu m^{-1} min^{-1}$

$\beta = 4\,min^{-1}$

$t = 0.5min, 1.5min, 2.5min$

Distribucija motora na mikrotubulu

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

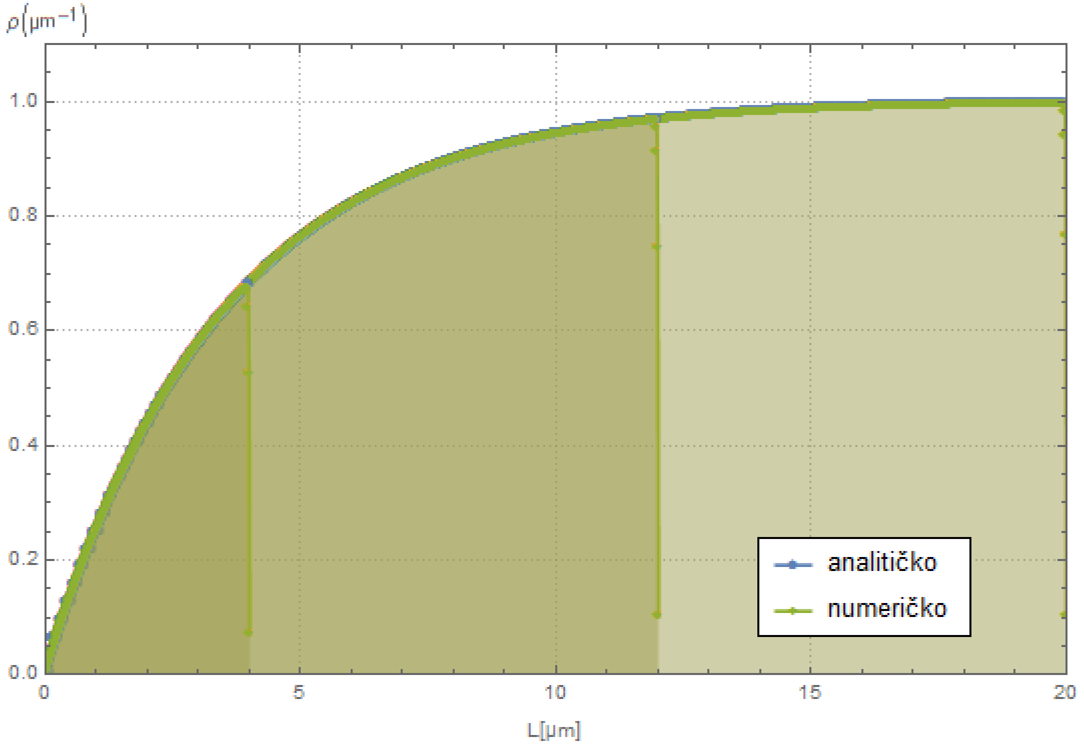
Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

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



$\boldsymbol{v_m = 14\ \mu m/min}$

$v_g = 0\ \mu m/min$

$\alpha = 4\ \mu m^{-1} min^{-1}$

$\beta = 4\ min^{-1}$

$t = 0.5min, 1.5min, 2.5min$

Dodatak difuznog člana

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

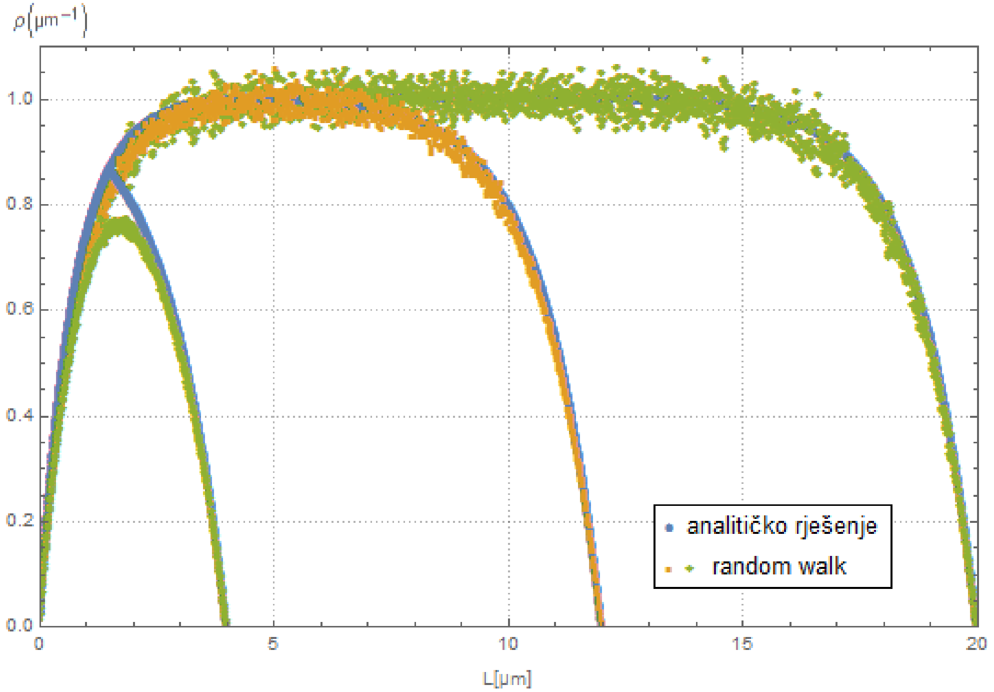
Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

random walk

- uzima se maleni postotak gustoće motora ("konstanta difuzije")
- mogući slučajevi: pomak lijevo, desno ili ostanak na mjestu
- na krajevima mikrotubula ($x = 0$, $x = \mathrm{L}$) - ograničenje



$v_m = 3\,\mu m/min$

$v_g = 8\,\mu m/min$

$\alpha = 4\,\mu m^{-1} min^{-1}$

$\beta = 4\,min^{-1}$

$t = 0.5min, 1.5min, 2.5min$

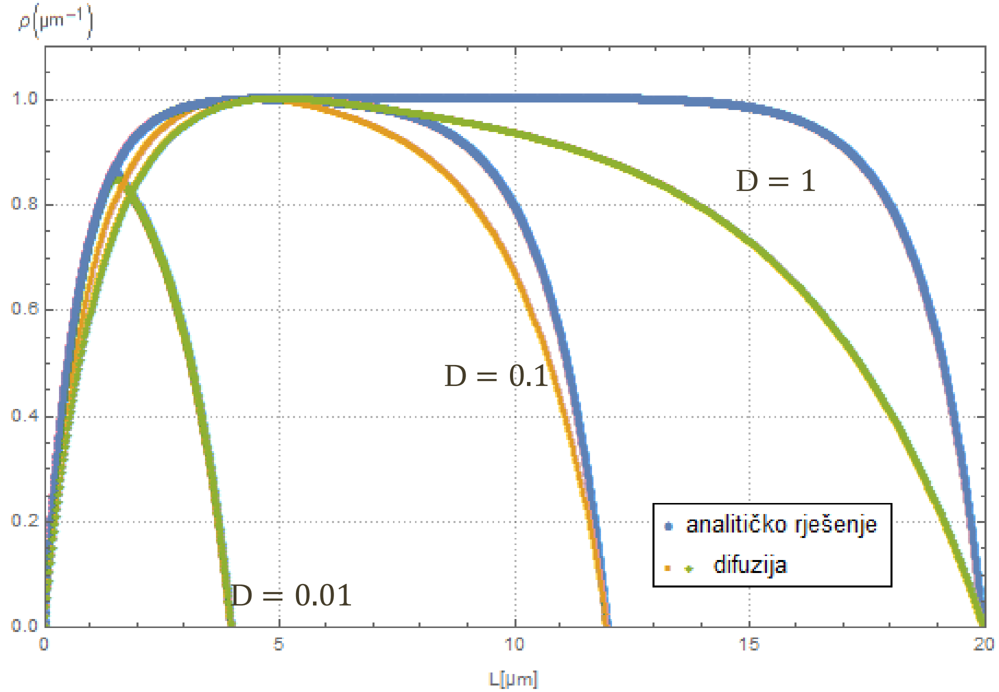
Dodatak difuznog člana

- Svojstva mikrotubula
- Motorni proteini
- Laplaceov transformat
- Pretpostavke modela
- **Nadogradnja modela**
- Ograničenja
- Zaključak

jednadžba difuzije

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

- D označava koeficijent difuzije
- očekivanje: izjednačavanje koncentracije i davanje "mekšeg" oblika funkciji raspodjele



$v_m = 3\,\mu m/min$

$v_g = 8\,\mu m/min$

$\alpha = 4\,\mu m^{-1} min^{-1}$

$\beta = 4\,min^{-1}$

$t = 0.5min, 1.5min, 2.5min$

Dodatak difuznog člana

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

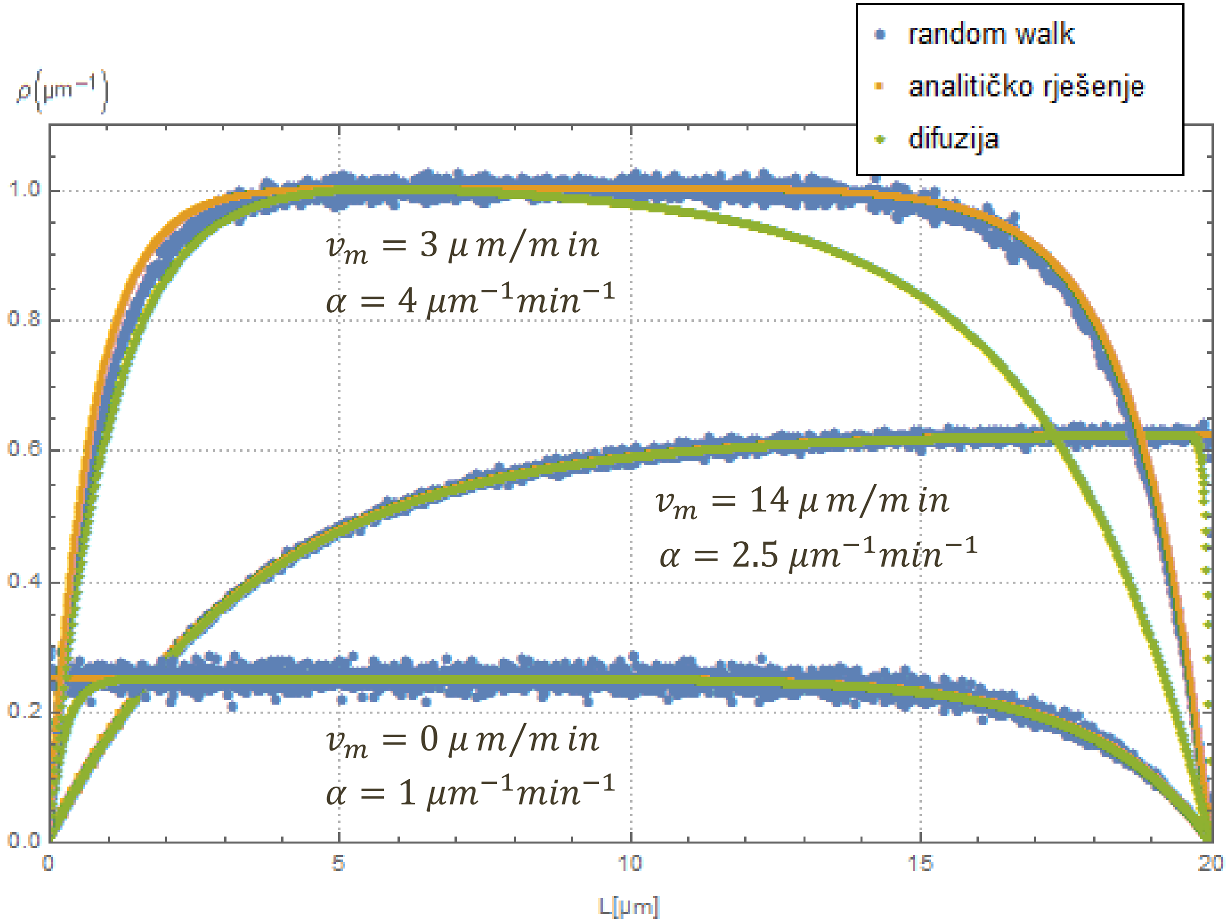
Zaključak

jednadžba difuzije i *random walk*

$v_g = 8\,\mu m/min$

$\beta = 4\,min^{-1}$

$t = 2.5 min$



Metode numeričkog deriviranja

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

metoda konačnih razlika:

- vrlo jednostavna
- moguća primjena na kompleksnije diferencijalne jednadžbe

razvoj u red:

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

aproksimacija prve derivacije:

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

rješavanje za $f'(x_0)$:

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

Metode numeričkog deriviranja

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

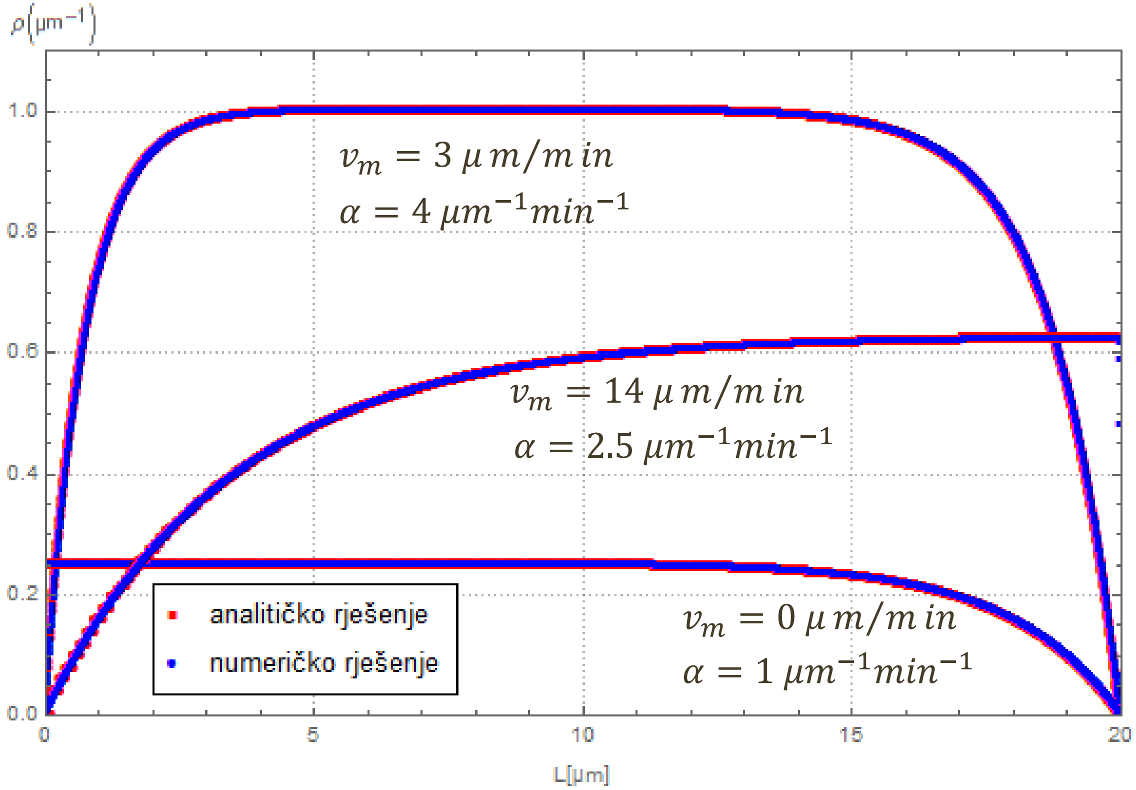
Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- ***upwind*** **metoda**

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



$v_g = 8\ \mu m/min$

$\beta = 4\ min^{-1}$

$t = 2.5 min$

Metode numeričkog deriviranja

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

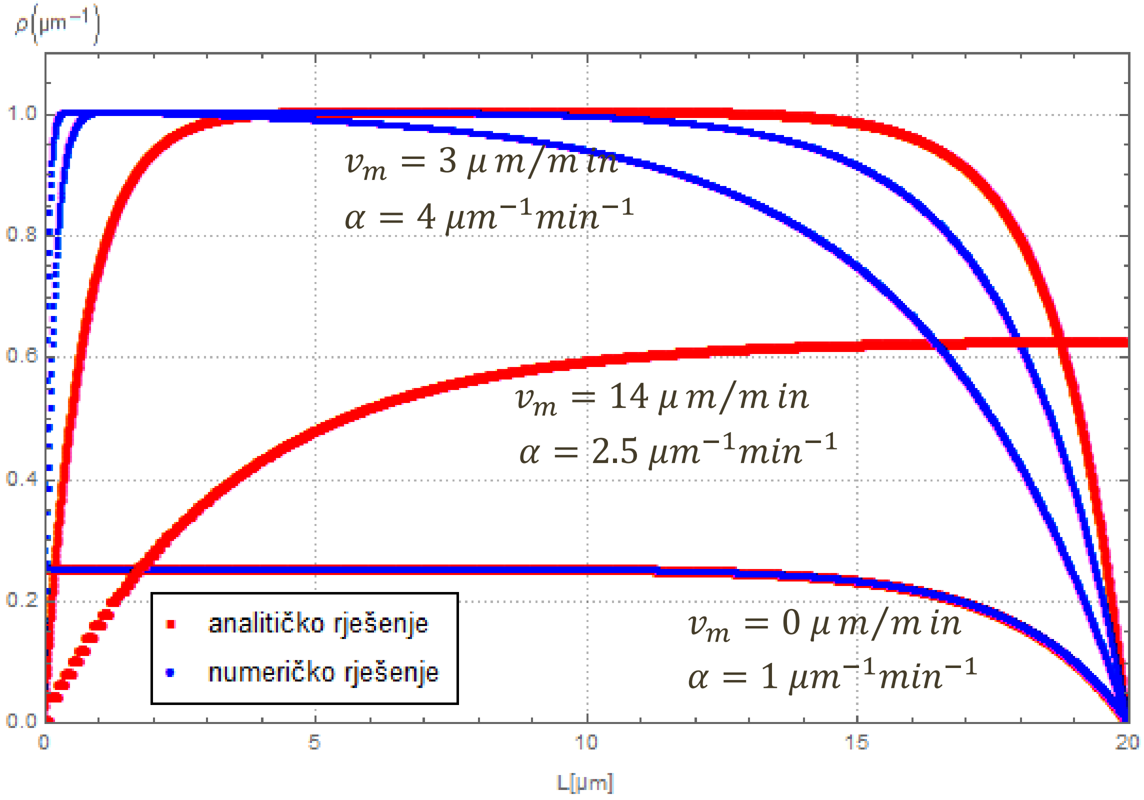
Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- **FTCS (*forward-time-centered-space*) metoda**

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



$v_g = 8\,\mu m/min$

$\beta = 4\,min^{-1}$

$t = 2.5 min$

Metode numeričkog deriviranja

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

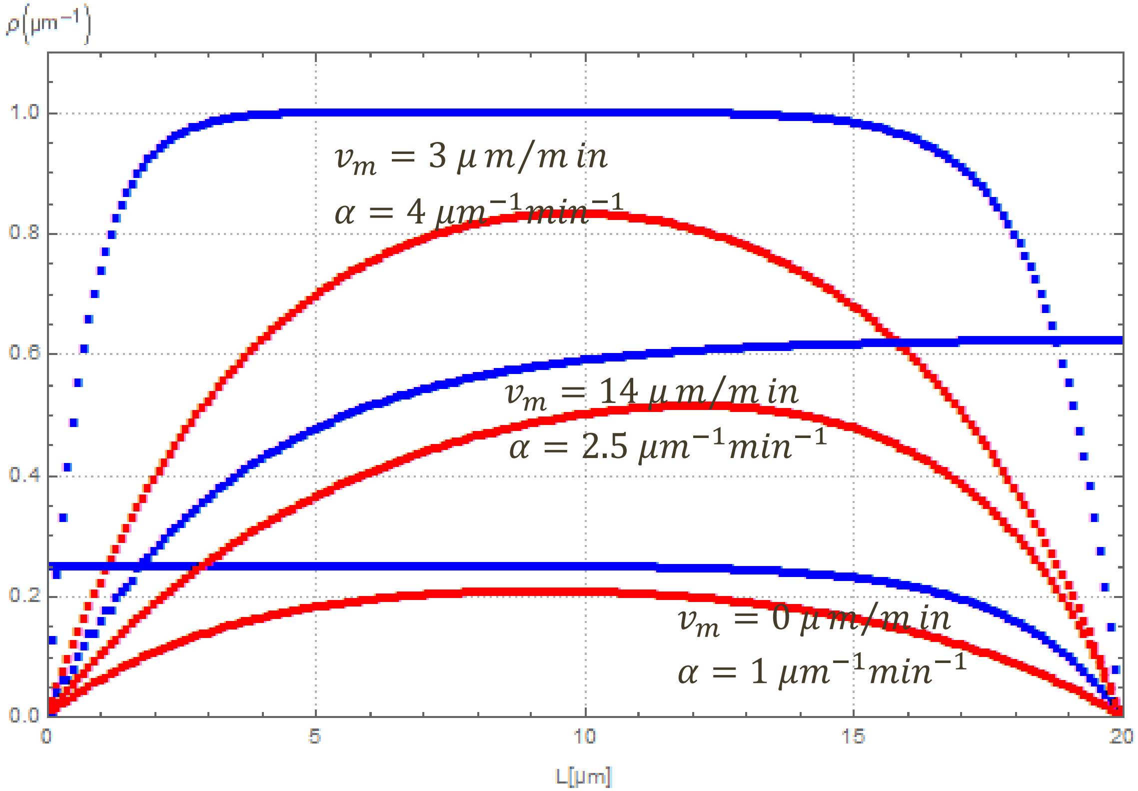
Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- **Lax-Friedrichs metoda**

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



$v_g = 8\,\mu m/min$

$\beta = 4\,min^{-1}$

$t = 2.5 min$

Metode numeričkog deriviranja

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

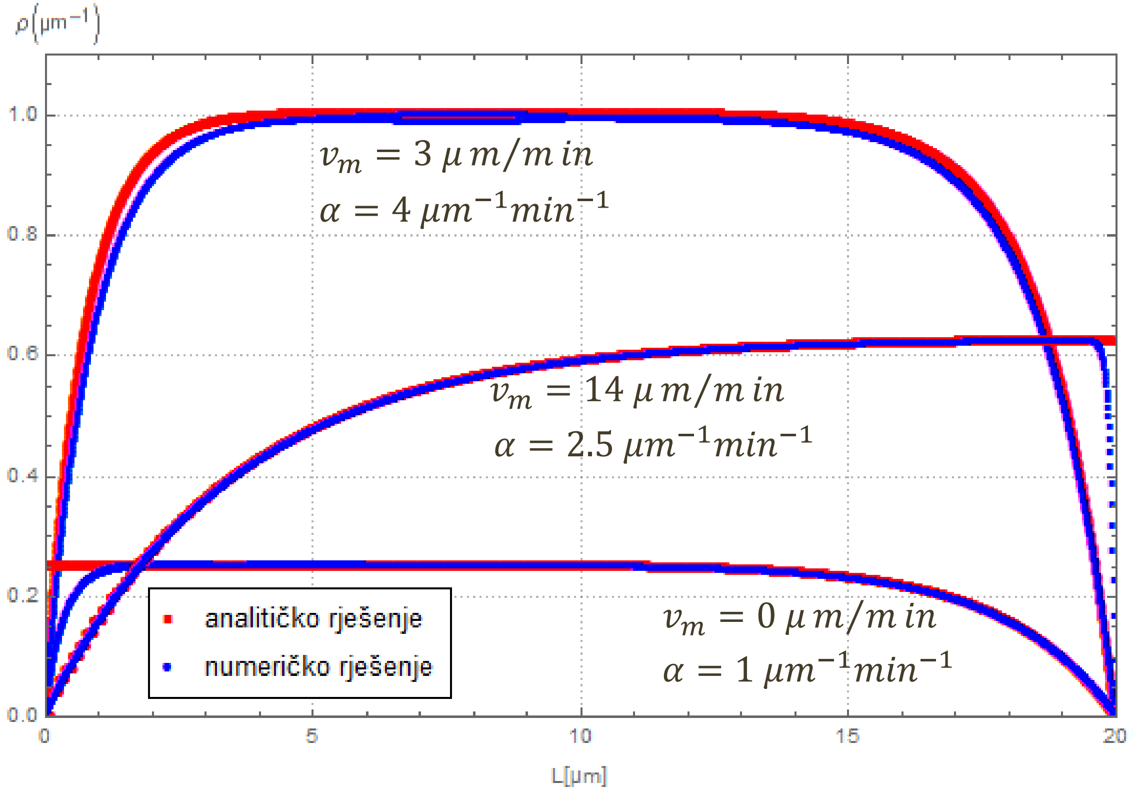
Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- **Lax-Friedrichs metoda**

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



$v_g = 8\ \mu m/min$

$\beta = 4\ min^{-1}$

$t = 2.5 min$

Metode numeričkog deriviranja

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

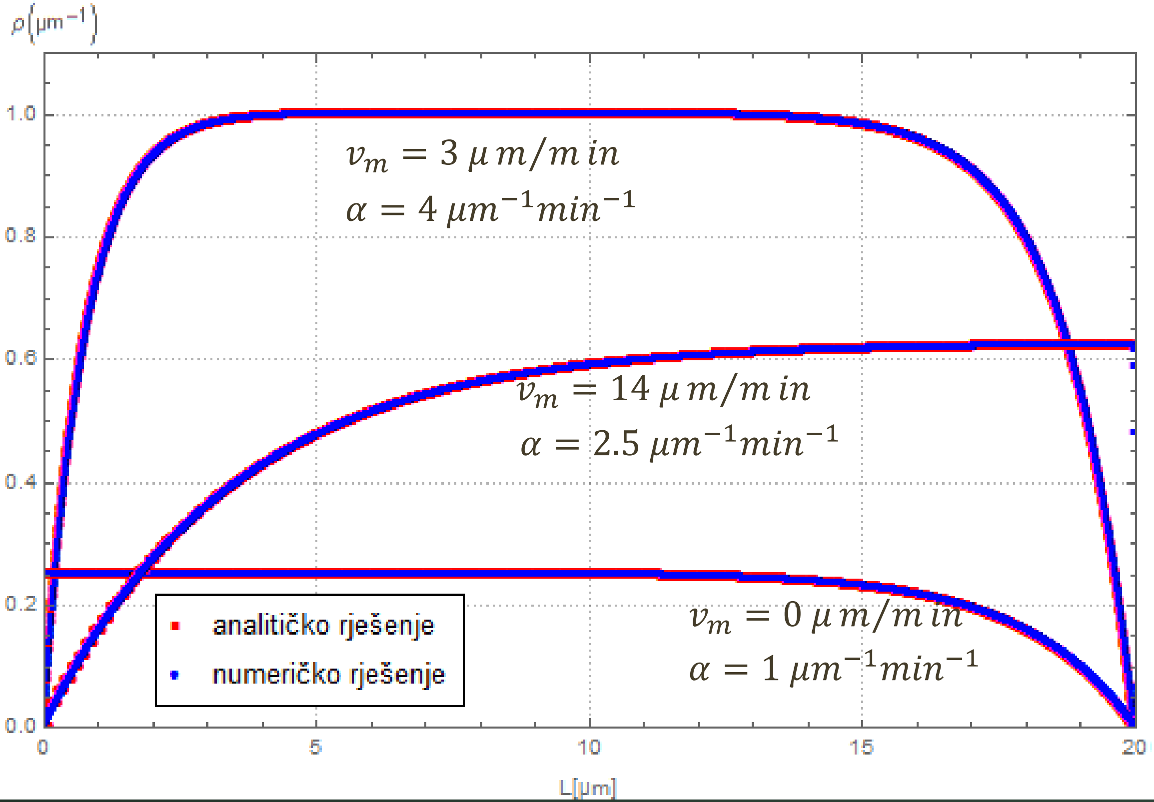
Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- **Lax-Wendroff metoda**

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

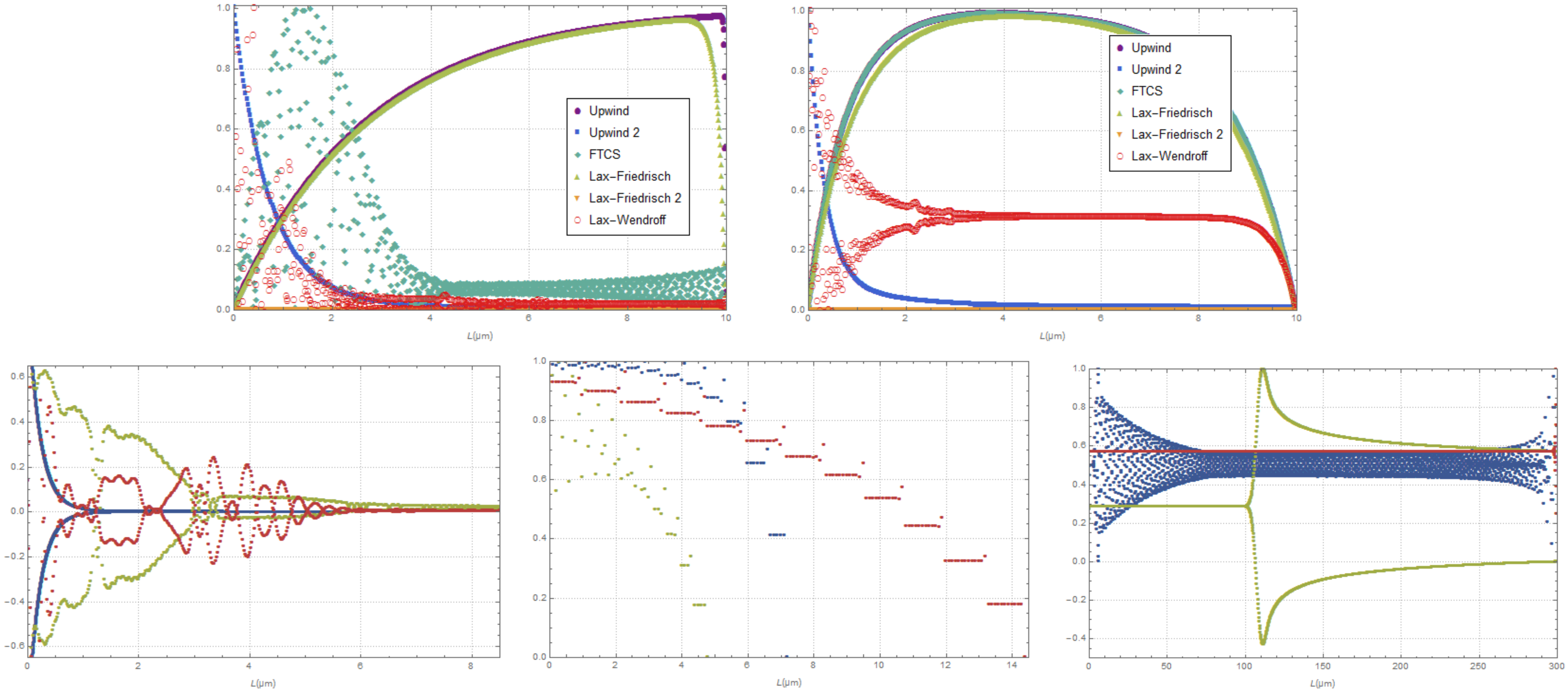


$v_g = 8\,\mu m/min$

$\beta = 4\,min^{-1}$

$t = 2.5 min$

Metode numeričkog deriviranja



Zaključak

Svojstva mikrotubula

Motorni proteini

Laplaceov transformat

Pretpostavke modela

Nadogradnja modela

Ograničenja

Zaključak

- razmatranje modela distribucije motora na mikrotubulu
  - dobiveni očekivani rezultati
  - mijenjanje vrijednosti konstanti – da li model prestaje vrijediti za neke slučajeve?

- ograničenja numeričkog deriviranja
  - izbjegnuta međusobnom usporedbom

- predviđanje – kako funkcionira model ukoliko se doda difuzni član
  - različita konstanta difuzije
  - ne mijenja se ponašanje motora

Hvala na pažnji!