

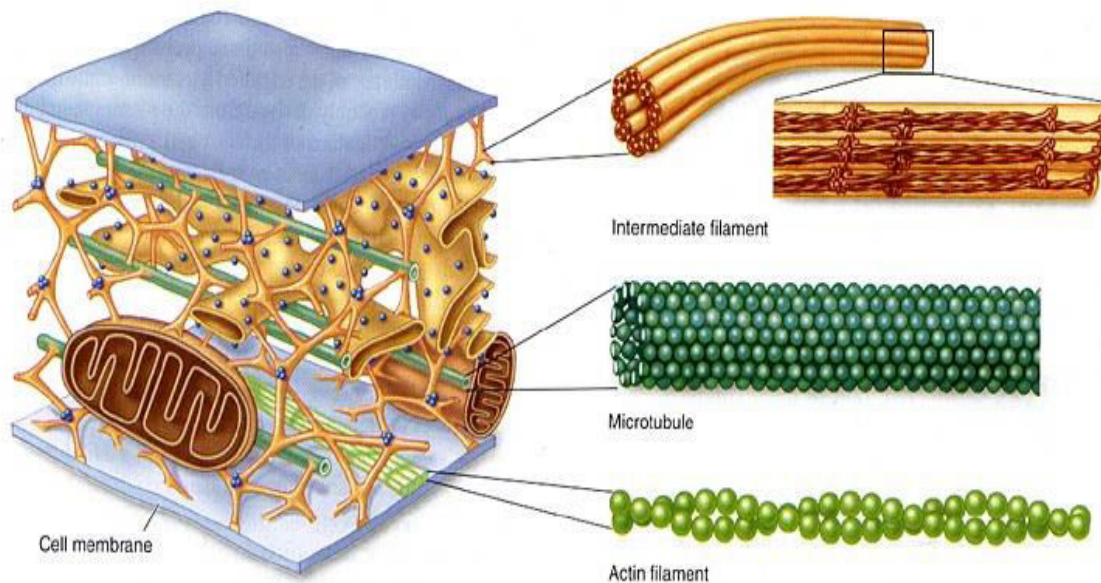
# Modeliranje intermikrotubularne dinamike računalnim stokastičkim metodama

Bruno Buljan

mentor: dr. sc. Matko Glunčić

# Citoskelet

- Aktinska vlakna, intermedijarni filamenti , mikrotubuli
- Statička i dinamička uloga

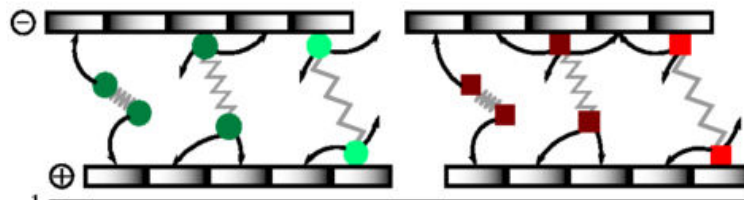


# Mikrotubuli

- Polimeri tubulina
- Plus i minus kraj
- Uloga u diobenom vretenu
- MAP i MAPK proteini
- Parcijalna interdigitacija mikrotubula

# Model mikrotubula

- Par antiparalelno usmjerenih mikrotubula u citoplazmi koji se povezuju sa aktivnim i pasivnim linkerima
- Aktivni i pasivni linkeri su proteini koji se na oba svoja kraja neovisno mogu vezivati na mikrotubul
- Vezivna mjesta kao array tip podataka u C-u
- Proteini kao opruge koje djeluju silom na mikrotubule u viskoznom mediju



# Statističko zadavanje problema

- Nekoliko se procesa može dogoditi pasivnom ili aktivnom linkeru.
- Svaki proces je modeliran frekvencijom događanja u slobodnim uvjetima

Tabela 1 Prikaz mogućih događaja i njihova parametrizacija. (ap - active linker protein, pp - passive linker protein, sb -single binded, db - double binded)

<i>događaj</i>	<i>frekvencija događnja</i>	<i>komentar</i>
<i>occupation</i>		
- ap	$\omega_o^a$	
- pp	$\omega_o^p$	
<i>deattachment</i>		
- sb, ap	$\omega_d^a$	$k_a$ i $k_p$ su Hookeove konstante za aktivne i pasivne proteine. $\xi$ je elongacija linkera. $f_a$ i $f_p$ su karakteristične veličine za silu.
- sb, pp	$\omega_d^p$	
- db, ap	$\omega_d^a \exp(k_a \xi / f_a)$	
- db, pp	$\omega_d^p \exp(k_p \xi / f_p)$	
<i>crosslinking</i>		
- ap	$\frac{\omega_c^a}{\sqrt{2\sigma^2\pi}} \exp\left(-\frac{\xi^2}{2\sigma^2}\right)$	$\sigma$ je karakteristična vrijednost rasapa pozicije vezujućeg kraja u odnosu na vezni kraj linkera.
- pp	$\frac{\omega_c^p}{\sqrt{2\sigma^2\pi}} \exp\left(-\frac{\xi^2}{2\sigma^2}\right)$	
<i>hopping</i>		
- sb, ap	$\gamma$	$\pm$ označava dvije vrijednosti frekventnosti događanja ovisno o tome da li pasivni linker događajem smanjuje ili povećava napetost proteina. Favorizirana je relaksacija.
- sb, pp	$D$	
- db, ap	$\gamma \exp(k_a \xi / f_a)$	
- db, pp	$D \exp(\pm k_p \xi / f_p)$	

# SSA: algoritam fiksnog vremenskog koraka

- $dt$  je fiksna tijekom simulacije
- U pojedinom koraku vjerojatnost da se dogodi proces je :  $\omega dt$
- U većini koraka se ne dogodi ništa
- Plus: vrlo jednostavan algoritam
- Minus:  $dt$  mora biti dovoljno malen da su sve vjerojatnosti  $<1$  i da se u procesu razmatranja uvijek odlučimo za jedan ishod.

# SSA: Gillespijev algoritam

- Ide se od događaja do događaja
- Nakon određivanja vremena kad će se dogoditi događaj, bira se koji.
- Plus: algoritam je “egzaktan”
- Minus: nekad ima jako puno događaja i liste dostupnih događaja se mogu mjenjati ovisno o stanju sistema



# Gillespijev algoritam

$$P = P(\text{nije se dogodio niti jedan događaj}) * P(\text{dogodio se događaj } j \text{ u } dt \text{ trenu kad } t = \tau)$$

$$P = P(\text{nije se dogodio niti jedan događaj}) * \omega_j dt$$

$$P(\tau, j) = \lim_{M \rightarrow \infty} \left(1 - \frac{\sum \omega_j \tau}{M}\right)^M (\omega_j dt) = \exp\left(-\sum \omega_i \tau\right) \omega_j dt \quad \tau = \frac{1}{\sum \omega_j} \ln \frac{1}{r_1}$$

$$W(t_1, t_2) = \int_{t_1}^{t_2} \exp(-t \sum \omega_j) dt = -\frac{1}{\sum \omega_j} [\exp(-t_2 \sum \omega_j) - \exp(-t_1 \sum \omega_j)]$$

$$W(t_1, t_2) = -\frac{1}{\sum \omega_j} (P(t_2) - P(t_1))$$

- $\tau$  – vrijeme do slijedećeg događaja u seriji
- $\omega$  – frekvencije svih mogućih događaja
- $r$  – slučajni broj iz intervala  $[0,1]$

# Dijagram toka

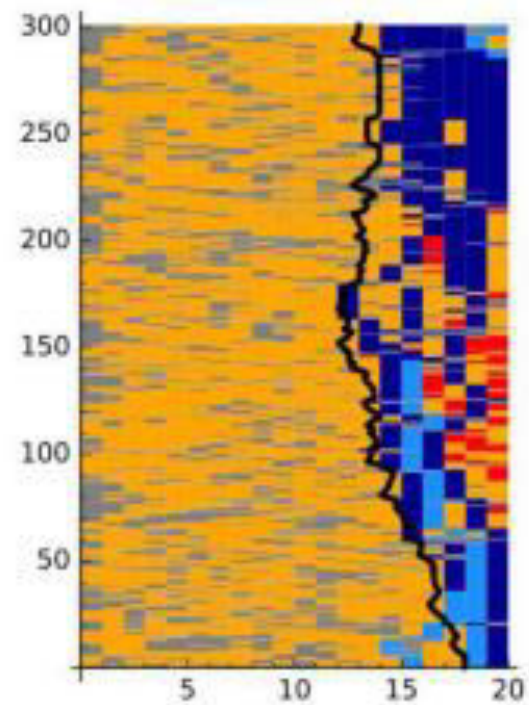
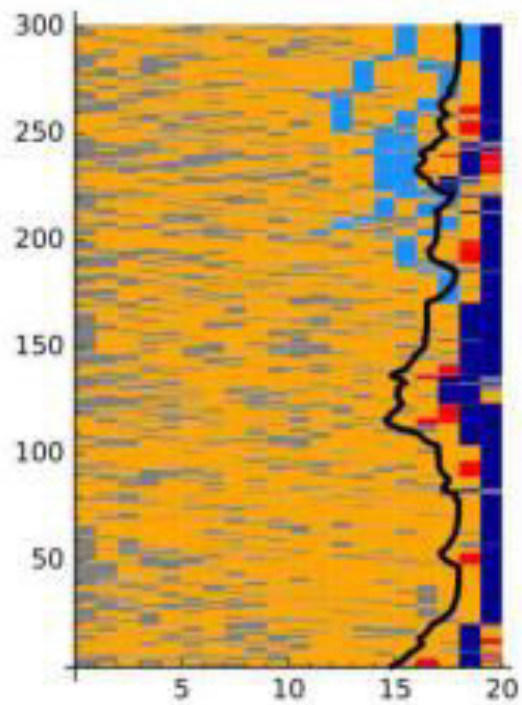
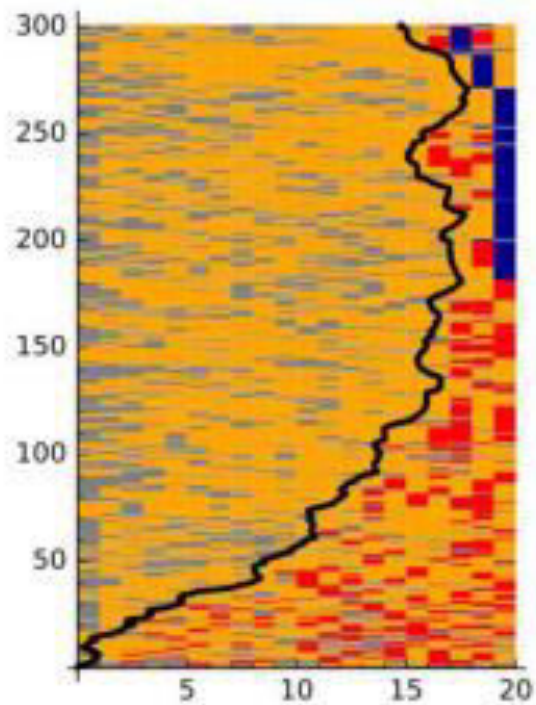
1. Inicijalizacija para mikrotubula (dva prazna antiparalelna mikrotubula posmaknuti za 0nm)
2. Prolaz po svim mjestima mikrotubula
  - a. Razmatranje koji se događaji mogu dogoditi sa zadanim mjestom
  - b. Slučajni odabir događaja sukladno njegovoj vjerojatnosti
  - c. Unošenje promjene u strukturu (implementaciju mikrotubula)
  - d. Prelazak na slijedeće vezivno mjesto
3. Izračun sile na pojednini mikrotubl i njegova pomaka pomoću Hookova zakona
4. Ispis stanja mikrotubula u tekstualnu datoteku
5. Ukoliko nije prošao predviđen broj iteracija, povratak na 2. točku, ukoliko je izlaz iz petlje ispis glavnih podataka na konzolu programa.

# Parametri

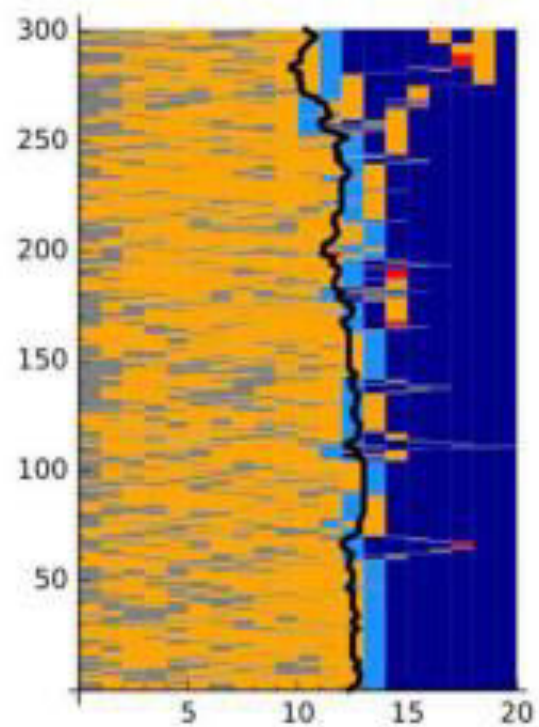
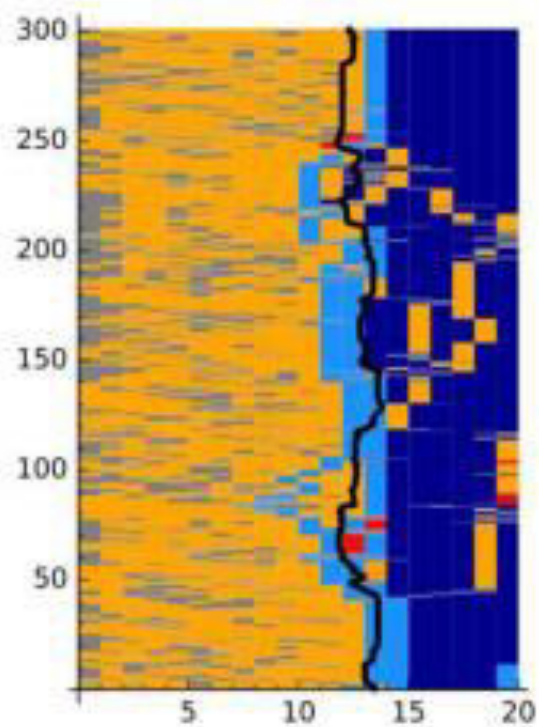
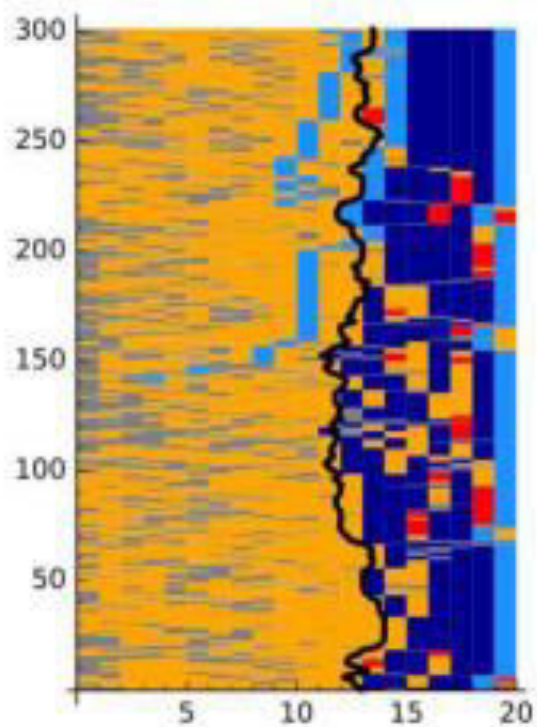
Tabela 2 Prikaz numeričkih vrijednosti parametara korišten u simulaciji

$\omega_o^a$	0.316 Hz	$k_a^*$	0.11 pN/nm	$\mu$	0.1 pNs/nm
$\omega_o^p$	0.0004 Hz	$k_p^*$	0.11 pN/nm	$\gamma dt$	0.001
$\omega_d^a$	1.56 Hz	$f_a^*$	9 pN	$N_{veznih\ mjesti}$	20
$\omega_d^p$	0.0017 Hz	$f_p^*$	9 pN	$N_{iteracija}$	300 000
$\gamma$	12 Hz	$\sigma$	8 nm		
$D$	12 Hz	$l$	8 nm		

# Rezultati

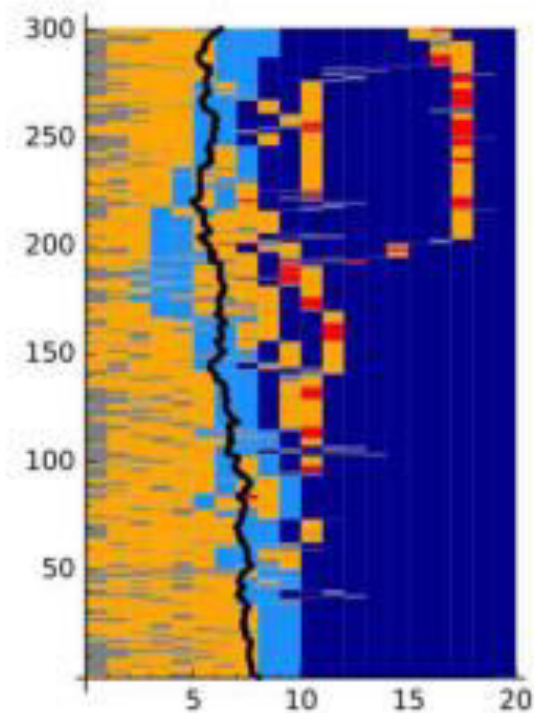
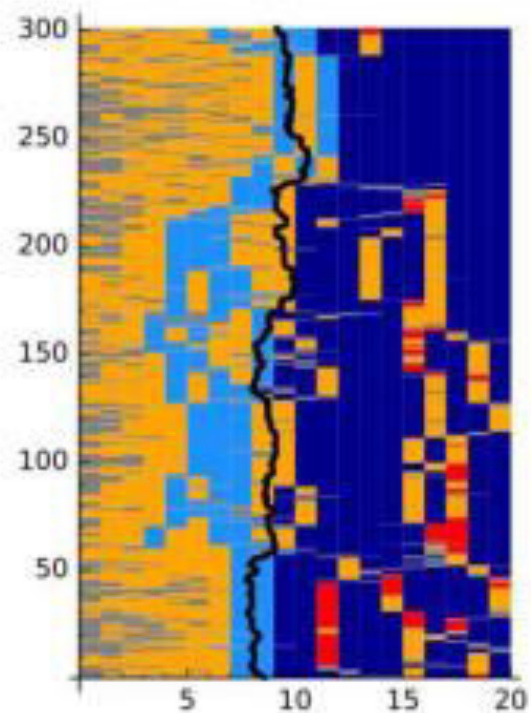
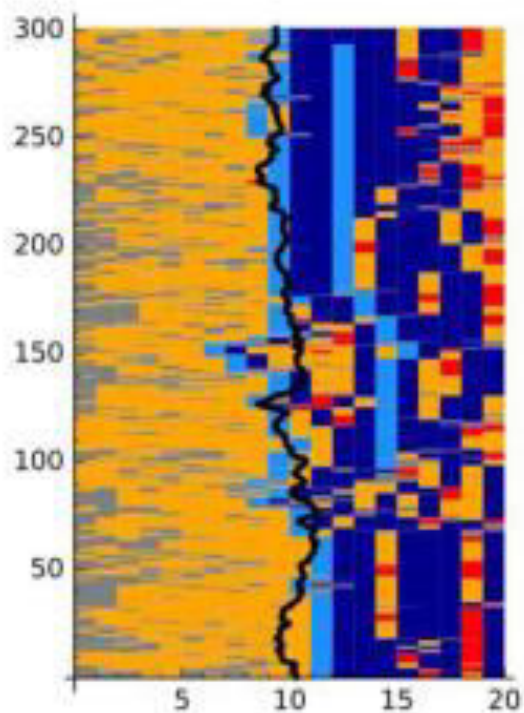


# Rezultati

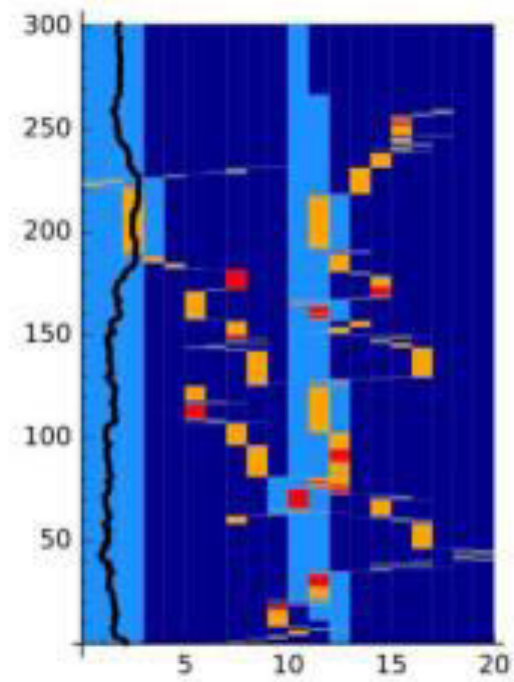
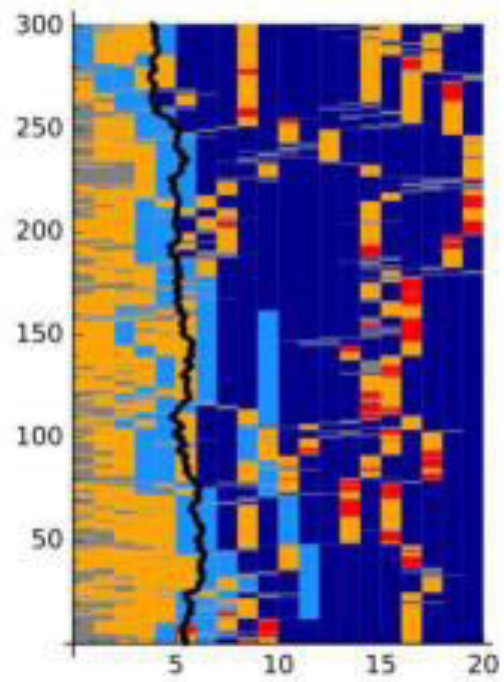




# Rezultati

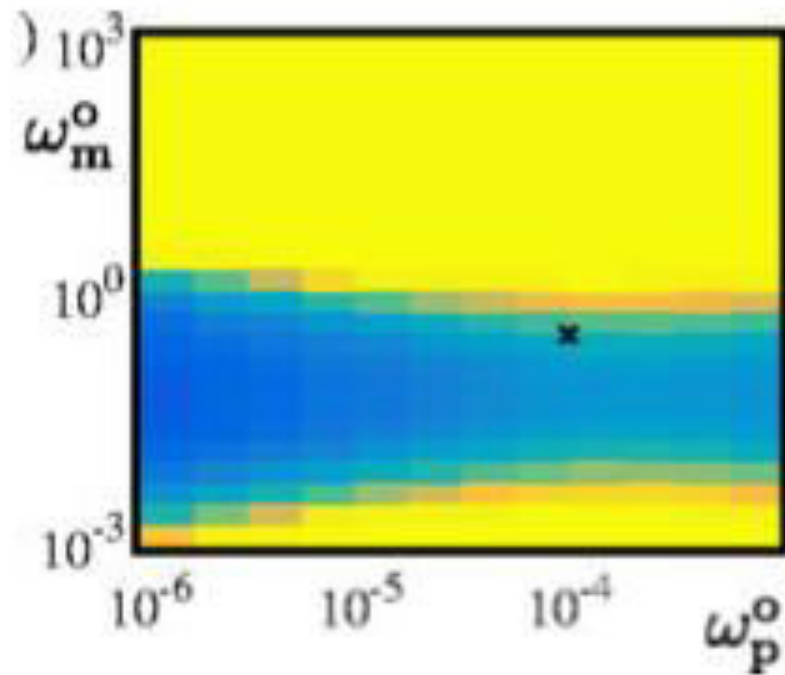


# Rezultati



# Proširenje problema

- [8] Johann et al. : fazni dijagram u prostoru slobodnih parametara





# Zaključak

- Sustav posjeduje dvije vremenske skale
  - kratku – vezanu za aktivne linkere
  - dugačku – vezanu za pasivne linkere
- To je prvenstveno uvjetovano zadanim parametrima sustava

# Literatura

- [1] *Stanica, molekularni pristup, treće izdanje; G.M. Cooper, R.E. Hausman; Medicinska naklada, Zagreb (2004)*
- [2] *Harperova ilustrirana biokemija, dvadesetiosmo izdanje; R.K.Murray et al.; Medicinska naklada, Zagreb (2011)*
- [3] *Particle-based Stochastic Simulation in Systems Biology; D.P. Tolle, N. La Novere; Current Bioinformatics ,1, 000-000 (2006)*
- [4] *A Practical Guide to Stochastic Simulations of Reaction-Diffusion processes; R. Erban, S.J. Chapman, P.K. Maini; arxiv.org (2007)*
- [5] *A Practical Guide to Computer Simulations; A.K. Hartmann, E. Rieger; arxiv.org (2008)*
- [6] *Stochastic Simulation in Systems Biology; T. Sezekly Jr., K. Burrage; Computational and Structural Biotechnology Journal, 12, 14-25 (2014)*
- [7] *Exact Stochastic Simulations of Intracellular Transport by Mechanically Coupled Molecular Motors; J.A. Helmuth, S. Reboux, I.F. Sbalzarini; Journal of Computational Science2, 324-334 (2011)*
- [8] *Generation of Stable Overlaps between Antiparallel Filaments; D. Johann, D. Goswami, K. Kruse; Physical Review Letters, 115, 118103 (2015)*