

УДК 004.942

В.А. Святный¹, д-р техн. наук, проф.,
Н. Г. Гуськова^{1,2}, аспирант¹Донецкий национальный технический университет, г. Красноармейск, Украина²Институт Макса Планка динамики сложных технических систем, г. Магдебург, Германия

vsvjatnyj@gmail.com, kostyukova_ns@mail.ru, huskovanadiia@gmail.com

Разработка и реализация математической модели стабилизации взаимодействия белков актина и миозина

Работа посвящена исследованию взаимодействия белков актина и миозина в процессе сокращения клетки. Основной целью является построение математической модели стабилизации взаимодействия и изучение зависимостей между концентрацией кислот и силой напряжения, которая возникает в моменты сжатия клетки. На основе базовой модели рассмотрен биохимический цикл взаимодействия описанных белков. При компьютерном моделировании были внесены существенные изменения в диапазоны вариации параметров и учтена вероятность разрыва нитей актина под воздействием общей силы. В результате моделирования были определены границы интервалов концентрации кислот, обеспечивающих взаимодействие между молекулами миозина и нитями актина.

Ключевые слова: математическая модель, белок, актин, миозин, биохимический цикл, концентрация, напряжение, взаимодействие.

Введение

Данная работа основана на использовании классического подхода к теоретическому обоснованию процессов взаимодействия белков актина и миозина в процессе сокращения клеток [1] и направлена на исследование возможностей и особенностей моделирования таких процессов для оценивания параметров стабилизации взаимодействия. Основная цель исследования состоит в моделировании зависимости между концентрацией аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и силой напряжения, возникающей в момент взаимодействия молекул миозина и нитей актина [2]. В работе представлено теоретическое исследование биологических процессов, происходящих в ходе реакции взаимодействия актина и миозина. Кроме того, произведен анализ результатов с использованием оригинальной [3] и разработанной моделей. Актин – главный компонент тонких нитей. На протяжении всего цикла молекулы миозина движутся по поверхности актина. Миозин – одна из разновидностей белка, содержащегося в клетках и принимающего участие в сокращении мышц. Перемещение молекул миозина происходит за счет гидролиза АТФ [4].

Основываясь на базовой модели [5] в работе рассмотрен биохимический цикл взаимодействия описанных белков. При моделировании были внесены существенные

изменения в диапазоны изменения параметров [6] и учтена вероятность разрыва нитей актина под воздействием общей силы.

Цель работы состоит в разработке и обосновании модели взаимодействия, приводящей к стабилизации системы, проведении модельных экспериментов и исследовании зависимости между концентрацией АТФ в клетках и величиной силы, возникающей во время реакции.

Теоретическое обоснование модели

Актин и миозин являются нитчатными белками, которые функционируют в сократительной системе мышц и во многих немышечных клетках [2,5]. Способность движения является важным свойством всех живых организмов, от самых простых до самых сложных. Сокращение мышц представляет собой преобразование химической энергии, которая высвобождается в процессе гидролиза АТФ, в механическую энергию. Актин и миозин – белковые структуры, которые участвуют в гидролизе АТФ и генерации силы. Миозин представляет собой волокнистый белок, который является основным компонентом сокращающихся мышечных волокон – миофибрилл. Миозин составляет около 40-60% от общего количества белков мышц. Если миозин соединяется с другим белком (актином), он образует актомиозин, который является

основным структурным элементом сократительной системы мышц. Актин представляет собой белок, его полимеризованная форма создает микрофиламенты, которые являются компонентами цитоскелета эукариотических клеток. Пучок актина и миозина образует основные сократительные элементы мышц - актомиозиновый комплекс саркомеров [3-5].

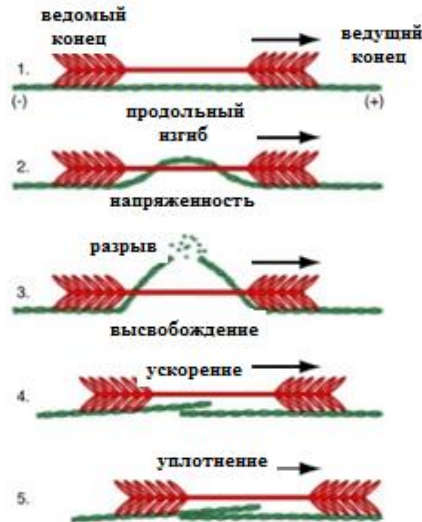


Рисунок 1 – Стадии взаимодействия актина и миозина

На рис. 1 изображены стадии взаимодействия актина и миозина. На первой стадии головки миозина, имеющие два конца – ведущий и ведомый, прикрепляются к нити актина. Молекула актомиозина начинает движение после того, как головки миозина закрепятся на актине. Комплекс осуществляет движение до тех пор, пока предельная сила взаимодействия не превысит нормы. После этого происходит разрыв нити, а цикл повторяется снова. Кроме того, молекулы актина способны образовывать кластеры. Это явление можно наблюдать только при использовании средних значений концентрации АТФ в клетках.

Оригинальный цикл взаимодействия актина и миозина

На рис. 2 приведен оригинальный цикл взаимодействия актина и миозина. Начало цикла происходит на стадии М-АТФ, получившей в модели название M_{prime} . В результате реакции r_1 молекулы миозина и АТФ преобразуются в М-АДП-Р. Эта стадия называется М. После этого в реакцию вступает молекула актина. Реакции r_3 и r_4 протекают слишком быстро и могут быть упрощены в модели. Соединение актина и миозина представляет собой наибольший интерес. Во время реакции r_5 актомиозин реагирует с АТФ, что приводит к образованию

А-М-АТФ.

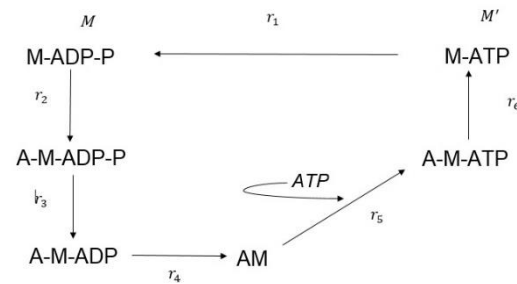


Рисунок 2 – Оригинальный цикл

На следующей стадии А-М-АТФ молекула распадается и М-АТФ снова повторяет цикл. Оригинальная модель [3] является хорошей иллюстрацией процессов, происходящих во время клеточного деления. Тем не менее, исходная модель не учитывает вероятность разрыва нитей актина под тяжестью головок миозина.

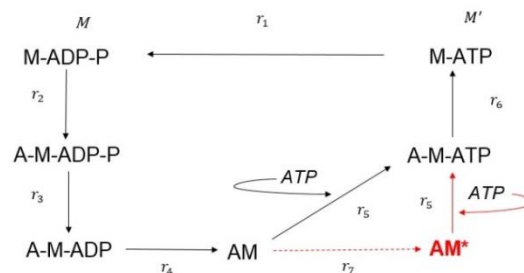


Рисунок 3 – Биохимический цикл со сломленными нитями актина

Именно поэтому было принято решение добавить в модель дополнительный этап. Предложенная в ходе исследования модель, схема которой приведена на рис. 3, лучше объясняет процессы, происходящие во время реакции между актином и миозином. Ожидается, что результаты использования новой модели превзойдут результаты оригинальной за счет того, что происходит исследование дополнительной стадии.

Предположения модели

На первом этапе пространственными зависимостями системы актин-миозин пренебрегают. В ходе моделирования получена система обыкновенных дифференциальных уравнений с уравнениями баланса для всех переменных, принимающих участие в процессе взаимодействия. Полученная в результате модель характеризуется следующими состояниями:

- концентрация М-АТФ, названная M_{prime} ,
- концентрация М-АДП-Р, получившая название М,

- концентрация несломленных нитей актина, вступивших в реакцию - AMS_i ,
- концентрация сломленных нитей актина, образовавшихся в ходе реакции, получившая название - $AMstar_i$.

Уравнение баланса для M_{prime}

$$\frac{dM_{prime}}{dt} = -k_1 * M_{prime} + \sum_{i=1}^N k_t * ATP * AMS_i + \sum_{i=1}^N k_t * ATP * AMstar_i. \quad (1)$$

Первое слагаемое справа в (1) описывает потребление М-молекул АТФ в результате реакции 1. Второе и третье слагаемые описывают высвобождение М - молекулы АТФ из комплекса акто - миозина за счет участия в реакции АТФ. Уравнение баланса для М выглядит следующим образом:

$$\frac{dM}{dt} = k_1 * M_{prime} - \sum_{i=1}^{N-1} k_2 * M * AMS_i - \sum_{i=1}^{N-1} k_2 * M * AMstar_i. \quad (2)$$

Также, как и в предыдущем случае, каждая часть уравнения (2) имеет определенную направленность. Первое слагаемое справа определяет потребление М-молекул АТФ в результате реакции 1. Второе и третье слагаемые описывают процесс высвобождения М-молекулы АТФ из комплекса акто-миозина за счет участия в реакции АТФ.

Для объективной интерпретации результатов моделирования, необходимо формализовать структуру уравнений, которые используются в модели. На примере переменной, отвечающей за концентрацию несломленных нитей актина, вступивших в реакцию, - AMS_i рассмотрим составные части уравнения более подробно. Соответствие каждой составляющей уравнения рассматриваемым биохимическим процессам приведено в табл. 1.

$$\frac{dAM_i}{dt} = \underbrace{k_2 * M * AM_{i-1}}_{S1} - \underbrace{k_2 * M * AM_i + k_t * ATP * AM_{i+1}}_{S2} - \underbrace{k_7 * i * AM_i}_{S3}$$

Рисунок 4 - Составляющие части уравнения

В целом присоединение к нити актина может осуществить произвольное число головок миозина. В уравнении (3) это может соответствовать соотношению $i \rightarrow \infty$.

Таблица 1. Описание составляющих уравнения (рис. 4)

S1	Присоединение головок миозина к полотноу актина
S2	Высвобождение молекул
S3	Поломка нити актина с прикрепленными головками миозина

Тем не менее, в численном моделировании мы должны ограничиться конечным максимальным числом присоединенных головок миозина, обозначенном как N. Подходящее значение для N должно быть определено в ходе численного моделирования. Однако N должно быть выбрано достаточно большим, чтобы увеличение значения N имело незначительное воздействие на результаты моделирования. Получены следующие уравнения для переменных

$$AMS_i, i = 0, \dots, N:$$

Уравнение для AMS_i

$$\frac{dAMS_N}{dt} = k_2 * M * AMS_{N-1} - k_t * ATP * AMS_N - k_7 * N * AMS_N$$

$$AMS_i, \text{ if } i = 0$$

$$\frac{dAMS_0}{dt} = -k_2 * M * AMS_0 + k_t * ATP * (AMS_1 + AMstar_1)$$

$$AMS_i, \text{ if } i = 1, \dots, N - 1$$

$$\frac{dAMS_i}{dt} = k_2 * M * AMS_{i-1} - k_2 * M * AMS_i + k_t * ATP * AMS_{i+1} - k_t * ATP * AMS_i - k_7 * i * AMS_i$$

Уравнения для определения концентрации сломленных нитей актина выглядит следующим образом:

Уравнение для $AMstar_i, \text{ if } i = N$

$$\frac{dAMstar_N}{dt} = k_2 * M * AMstar_{N-1} - k_t * ATP * AMstar_N + k_7 * N * AMS_N$$

$$AMstar_i, \text{ if } i = 1$$

$$\frac{dAMstar_1}{dt} = -k_2 * M * AMstar_1 + k_t * ATP * AMstar_{i+1} - k_t * ATP * AMstar_1 + k_7 * AMS_1$$

$$AMstar_i, \text{ if } i = 2, \dots, N - 1$$

$$\frac{dAMstar_i}{dt} = k_2 * M * AMstar_{i-1} - k_2 * M * AMstar_i + k_t * ATP * AMstar_{i+1} - k_t * ATP * AMstar_i + k_7 * i * AMS_i$$

Следует отметить, что ситуация, в которой существует сломленная нить актина без присоединенных головок миозина, невозможна.

Таким образом, отсутствует уравнение для определения концентрации $AMstar_0$.

Обоснование модификации модели

Сосредоточенная модель [3], как и любая другая модель, имеет некоторые недостатки. Эта модель не может продемонстрировать взаимодействие актина и миозина, так как не имеет пространственной координаты. Именно поэтому было принято решение преобразовать модель и ввести пространственную координату, которая отвечала бы за размещение головок миозина на нити актина. Таким образом, трансформированная модель учитывает не только число присоединенных молекул миозина, но и их размещение в пространстве. Внедрение подобной опции позволит более качественно оценивать полученные результаты.

Составим уравнения для распределенной модели взаимодействия актина и миозина. Поскольку в нынешней модели участвует 2 координаты – внутренняя координата и внешняя (пространственная), необходимо детальнее изучить структуру уравнений. Внутренняя координата определяет число головок миозина, присоединившихся к нити. Внешняя – расположение молекул миозина.

Уравнение баланса для $M_{prime} \frac{\partial M_{prime}}{\partial t} =$

$$M + \sum_{i=1}^N k_t * ATP * AMS_i + \sum_{i=1}^N k_t * ATP * AMstar_i.$$

$$M \frac{\partial M}{\partial t} = \sigma * \frac{\partial^2 M}{\partial z^2} + k_1 * M_{prime} + \sum_{i=0}^{N-1} k_2 * M * AMS_i + \sum_{i=1}^{N-1} k_2 * M * AMstar_i.$$

Также, как и в предыдущем случае, рассмотрим структуру уравнений на примере уравнения для концентрации несломленных нитей актина.

$$\frac{\partial AMS_N}{\partial t} = - \underbrace{\frac{\partial}{\partial z} (V * AMS_N)}_{S1} + \underbrace{\left[\sigma * \frac{\partial^2 AMS_N}{\partial z^2} + k_2 * M * AMS_{N-1} \right]}_{S2} - \underbrace{\left[k_t * ATP * AMS_N \right]}_{S4} - \underbrace{\left[k_7 * N * AMS_N \right]}_{S5}$$

Рисунок 5 - Описание частей уравнения для распределенной модели

Таблица 2. Составляющие части уравнения (рис. 5)

S1	Градиент
S2	Распространение в пространстве
S3	Прикрепление головок миозина к полотну актина
S4	Высвобождение молекул
S5	Поломка нити актина

Баланс для концентрации AMS_i ,
if $i = 1 \dots N - 1$

$$\frac{\partial AMS_i}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial z} * (V * AMS_i) = \sigma * \frac{\partial^2 AMS_i}{\partial z^2} + k_2 * M * AMS_{i-1} - k_2 * M * AMS_i + k_t * ATP * AMS_{i+1} - k_t * ATP * AMS_i - k_7 * i * AMS_i$$

AMS_i , if $i = 0$

$$\frac{\partial AMS_0}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial z} * (V * AMS_0) = \sigma * \frac{\partial^2 AMS_0}{\partial z^2} - k_2 * M * AMS_0 + k_t * ATP * (AMS_{i+1} + AMstar_{i+1})$$

AMS_i , if $i = N$

$$\frac{\partial AMS_N}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial z} * (V * AMS_N) = \sigma * \frac{\partial^2 AMS_N}{\partial z^2} + k_2 * M * AMS_{N-1} - k_t * ATP * AMS_N - k_7 * N * AMS_N$$

Аналогичная ситуация с концентрацией сломленных в ходе реакции нитей актина:

Уравнение для $AMstar_i$, if $i = 2 \dots N - 1$

$$\frac{\partial AMstar_i}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial z} * (V * AMstar_i) = \sigma * \frac{\partial^2 AMstar_i}{\partial z^2} + k_2 * M * AMstar_{i-1} - k_2 * M * AMstar_i + k_t * ATP * AMstar_{i+1} - k_t * ATP * AMstar_i - k_7 * i * AMS_i$$

$AMstar_i$, if $i = 1$

$$\frac{\partial AMstar_1}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial z} * (V * AMstar_1) = \sigma * \frac{\partial^2 AMstar_1}{\partial z^2} - k_2 * M * AMstar_1 + k_t * ATP * AMstar_{i+1} - k_t * ATP * AMstar_1 + k_7 * AMS_1$$

$AMstar_i$, if $i = N$

$$\begin{aligned} \frac{\partial AMstar_N}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial z} * (V * AMstar_N) = \\ = \sigma * \frac{\partial^2 AMstar_N}{\partial z^2} + k_2 * M \\ * AMstar_{N-1} - k_t * ATP \\ * AMstar_N + k_7 * N * AMS_N \end{aligned}$$

Теоретическое обоснование модели вносит некоторую ясность в процессы, протекающие в ходе взаимодействия актина и миозина. Однако для лучшего понимания модели следует провести ряд экспериментов, подтверждающих правильность предположений. Основное из которых заключается в том, что наблюдать взаимодействие между актином и миозином можно лишь в том случае, если концентрация АТФ в клетках находится в пределах, определенных соотношениями $0.01 < \text{АТФ} < 10$.

Эксперименты

Для моделирования использовалась математическая среда PROMOT (Process Modeling Tool), которая представляет собой инструмент объектно-ориентированного моделирования химических, биохимических и внутриклеточных процессов. Основное преимущество выбранного пакета моделирования в том, что происходит упрощение системы перед ее решением. Это позволяет значительно сократить время вычислений. Одной из опций является выбор схемы дискретизации и метода решения системы. В ходе выполнения работы было определено, что наибольший эффект дает использование центральной схемы дискретизации и решателя «Ida». Для построения графиков был использован пакет «MatLab», позволяющий визуализировать полученных результаты в виде графиков, схем и видео.

Эксперименты направлены на стабилизацию системы во времени. Результатом первого эксперимента является определение поведения системы с течением времени. Поочередно исследовалось время, необходимое для стабилизации всех элементов системы. Результаты вычислений показывают, что система стабилизируется по истечению нескольких моментов времени. Все колебания происходят в момент времени от $T = 0$ до $T = 4$. Ниже на рис. 6-9 приведены результаты экспериментов для сосредоточенной модели, при использовании которой не учитывается положение головок миозина на полотне актина. Системе необходимо время для стабилизации. Сделать такой вывод можно при анализе результатов. При использовании нормальной концентрации АТФ в реакции, система стабилизируется в течение

времени. Однако взаимодействие актина и миозина все же происходит. Таким образом, можно утверждать, что система стабилизируется в течение приемлемого времени.

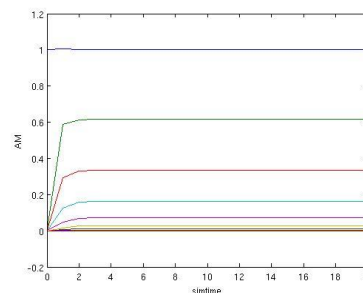


Рисунок 6 – Стабилизация переменной AMS_i

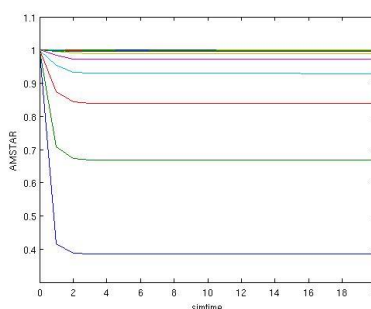


Рисунок 7 – Стабилизация переменной $AMStar_i$

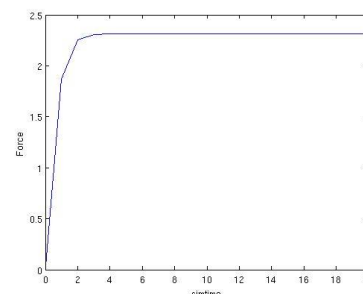


Рисунок 8 – Стабилизация переменной Force

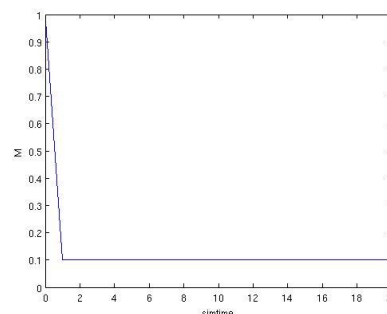


Рисунок 9 – Стабилизация переменной M

Выводы

В данной работе на основе классического подхода к описанию биологических процессов, происходящих в ходе реакции взаимодействия актина и миозина и использования базовой модели была построена модифицированная модель, учитывающая вероятность разрыва

нитей актина под тяжестью головок миозина. Также в модель была введена дополнительная пространственная координата, позволившая промоделировать процессы стабилизации взаимодействия описанных белков актина и

миозина. Использование математической среды PROMOT позволило значительно сократить время вычислений.

Список использованной литературы

1. Lewis, O. Actin-myosin spatial patterns from a simplified isotropic viscoelastic model / O. Lewis, R. Guy, J. Allard // *Biophysical Journal*. – 2014. – Vol. 107, №4. – P. 863-870.
2. Машанов Г. И. Механической взаимодействие актина и миозина скелетных мышц в искусственных подвижных системах / Г. И. Машанов // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Москва: МГУ. – 1997. – 23 с.
3. Gou J. Mathematical model with spatially uniform regulation explains long-range bidirectional transport of early endosomes in fungal hyphae / J. Gou, L. Edelstein-Keshet, J. Allard // *Molecular Biology*. – 2014. – Vol. 25, №16. – P. 2408-2415.
4. Исследование молекулярных механизмов актин-миозинового взаимодействия в сердечной мышце / [Л. В. Никитина, Г. В. Копылова, Д. В. Щепкин С. Р. Набиев, С. Ю. Бершицкий] // *Успехи биологической химии*. – 2015. – Т. 55. – С. 255–288.
5. George U. Mathematical modelling and numerical simulations of actin dynamics in the eukaryotic cell / U. George, A. Stephanou, A. Madzvamuse // *Journal of mathematical biology*. – 2013. – Vol. 66, №3. – P. 547-593.
6. Святный В.А. Моделирование взаимодействия белков актина и миозина / В.А. Святный, Н.Г. Гуськова // Матеріали науково-технічної конференції «Інформатика, математика, автоматика», 18-22 квітня 2016, м. Суми. – Суми: Сумський державний університет. – 2016. – С. 219

Надійшла до редакції 25.04.2016

В.А. СВЯТНЫЙ¹, Н. Г. ГУСЬКОВА^{1,2}

¹Донецький національний технічний університет, м Красноармійськ, Україна

²Інститут Макса Планка динаміки складних технічних систем, м. Магдебург, Німеччина

РОЗРОБКА І РЕАЛІЗАЦІЯ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ СТАБІЛІЗАЦІЇ ВЗАЄМОДІЇ БІЛКІВ АКТИНУ І МІОЗИНУ

Робота присвячена дослідженню взаємодії білків актину і міозину в процесі скорочення клітини. Основною метою є побудова математичної моделі стабілізації взаємодії і дослідження залежностей між концентрацією кислот і силою напруги, яка виникає в моменти стиснення клітини. На основі базової моделі розглянуто біохімічний цикл взаємодії описаних білків. При комп'ютерному моделюванні були внесені істотні зміни в діапазони варіації параметрів і передбачена можливість розриву ниток актину під впливом загальної сили. В результаті моделювання були визначені межі інтервалів концентрації кислот, що забезпечують взаємодію між молекулами міозину і нитками актину.

Ключові слова: математична модель, білок, актин, міозин, біохімічний цикл, концентрація, напруга, взаємодія.

V.A. SVYATNYI¹, N.G. GUSKOVA^{1,2}

¹Donetsky National Technical University, Krasnoarmiysk, Ukraine

²Max Planck Institute for Dynamics of Complex Technical Systems, Magdeburg, Germany

DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF A MATHEMATICAL MODEL OF THE INTERACTION OF STABILIZATION OF PROTEINS ACTIN AND MYOSIN

This paper is devoted to the problem of actin and myosin proteins interaction during cell contraction. The mathematical model of the interaction is built. This model describes stabilization of interaction. The model allows studying relationships between acid concentration and strength of the voltage (this voltage occurs in the cells of the compression points). Biochemical interaction of proteins is described using proposed model. Parameters of variation ranges were changed by computer simulations. Possibility of actin filaments rupture under the influence of the total force was predicted. Intervals for acid concentration limits which provide interaction between the molecules of myosin and actin filaments are defined as a result of simulation.

Key words: mathematical model, protein, actin, myosin, biogeochemical cycle, concentration, tension, interaction.