

В.А. Святный<sup>1</sup>, д-р техн. наук, проф.,  
Н. Г. Гуськова<sup>1,2</sup>, аспирант,

<sup>1</sup>Донецкий национальный технический университет, г. Покровск, Украина  
<sup>2</sup>Институт Макса Планка динамики сложных технических систем, г. Магдебург, Германия  
vsvjatnyj@gmail.com, huskovanadiia@gmail.com

## Оптимизация параметров распределенной модели массового взаимодействия

*В работе проведены исследования, связанные с взаимодействием белков актина и миозина в процессе сокращения клетки. Основной целью является построение распределенной математической модели взаимодействия и обоснование оптимальной размерности разностной схемы на основе значения силы напряжения. Также были введены агрегированные величины концентраций сложенных и несложенных нитей актина, что позволило значительно сократить размерность системы уравнений, не утратив при этом точность численных решений, характеризующих реакции взаимодействия. Получены зависимости для оценки чувствительности результата к изменению кинетических параметров модели, которые подтверждаются результатами лабораторных экспериментов.*

**Ключевые слова:** оптимизация параметров, распределенная модель, взаимодействие, белок, актин, миозин, биохимический цикл, чувствительность.

### Введение

Работа посвящена проблемам моделирования процесса взаимодействия актин-миозин пространственных структур в изотропных вязкоупругих средах. Актин является одним из основных сократительных белков, который обеспечивает вместе с миозином выполнение специализированной двигательной функции - мышечного сокращения [1]. Миозин представляет собой фибриллярный белок, один из главных компонентов сократительных волокон. При соединении миозина с другим белком миофибрилл (актином) образуется актомиозин — основной структурный элемент сократительной системы мышц. Миозин расщепляет аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ) [1-2], благодаря чему химическая энергия макроэргических связей АТФ превращается в механическую энергию мышечного сокращения.

Цель этой работы направлена на построение математических моделей, которые бы объясняли ряд проведенных экспериментов (in vitro), связанных с рассмотрением поведения взаимодействия отдельных головок миозина в вязкоупругой среде и массовым взаимодействием, влияющим на процессы фибрилляции, изменения концентрации аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Разработанные модели должны объяснять динамику взаимодействия белков актина и

миозина, в том числе, под воздействием наркотических веществ.

Накопленные в последнее время экспериментальные данные свидетельствуют о том, что конкретные способы организации и функционирования актина в различных клетках определяются взаимодействующими с актином белками [2-3]. Данные эксперименты проводились в исследовательских центрах Института Макса Планка динамики сложных технических систем (Германия). Изучение актин-связывающих белков и механизмов их взаимодействия необходимо для понимания изменения формы клеток, перераспределения поверхностных рецепторов и других процессов.

Материал данной статьи основан на использовании классической (сосредоточенной) пространственной изотропной модели взаимодействия актина и миозина в вязкоупругой среде [3] и является продолжением работ [4-5], в которых рассматривались вопросы стабилизации взаимодействия белков, и осуществлялась оптимизация размерности модели с распределенными параметрами, описываемой системой дифференциальных уравнений в частных производных.

В работе [4] была детально описана трансформация сосредоточенной модели в распределенную, обоснованы введенные балансовые соотношения и определены параметры концентрации несложенных нитей актина, приводящие к стабилизации системы за приемлемое время. Одной из задач настоящей

работы является численная реализация полученной распределенной модели при фиксированной концентрации (АТФ), а также определение оптимального количества расчетных точек на основе анализа максимальной силы напряжения.

### Распределенная модель взаимодействия

Исследуемая распределенная модель [4], описываемая уравнениями баланса, оценивает поведение белков актина и миозина в ходе реакции, протекающей между ними (рис. 1). Особенностью модели является наличие внутренней координаты, определяющей число головок миозина, прикрепленные к нити актина в конкретный момент времени.

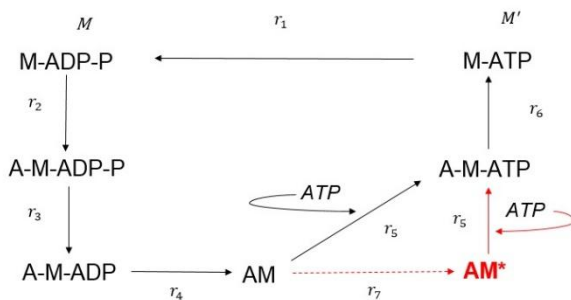


Рисунок 1 – Биохимический цикл со сломленными нитями актина

При построении математической модели, описывающей распределенную динамику процесса взаимодействия, введены следующие переменные:

$M_{prime}$  - концентрация M-ATP,

$M$  - концентрация M-ADP-P,

$AMS_i$  - концентрация несломленных нитей актина, вступивших в реакцию,

$AMstar_i$  - концентрация сломленных нитей актина, образовавшихся в ходе реакции.

Система балансовых уравнений для распределенной модели взаимодействия актина и миозина представлена в [4] соотношениями для  $M_{prime}$  и  $M$  вида:

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

Что касается концентраций  $AMS_i$  и  $AMstar_i$ , то их представление зависит от положения расчетного узла с индексом  $i$  (начальный,

внутренний, конечный) и размерности расчетного поля.

В целом, присоединение к нити актина может осуществить произвольное число головок миозина с текущей размерностью  $i \rightarrow \infty$ . Тем не менее, при численном моделировании необходимо ограничиться конечным максимальным числом присоединенных головок миозина  $i = N$ . Подходящее значение для  $N$  должно быть определено в ходе численного моделирования [6-8]. Искомое значение при этом должно быть выбрано достаточно большим, с тем, чтобы дальнейший рост размерности  $N$  не оказывал значительного воздействия на результаты моделирования.

### Выбор оптимального числа точек на основе значения силы напряжения

Для получения оптимальной оценки количества расчетных точек было проведено два типа экспериментов. В первом случае для получения требуемой размерности величина  $N$  изменялась на каждой осуществляемой симуляции. Таким образом, в момент, когда применяемое и предшествующее ему значение оказывали одинаковый (в пределах допустимой погрешности) эффект на поведение системы, считалось, что искомое значение определено. Проведенный таким образом анализ чувствительности переменных модели к введеному числу расчетных точек позволил грубо локализовать искомое значение.

Альтернативным методом исследования послужила оценка зависимости между выбранным количеством точек и максимальной силой напряжения, возникающей в моменты прикрепления головок миозина к нитям актина, и их последующему движению. Поскольку сила напряжения возникает только в те моменты, когда между белками происходит взаимодействие, было принято решение исследовать именно этот показатель, представляющий полную картину того, как с течением реакции между белками изменяется поведение всей модели. Для оценки необходимого показателя  $N$  из множества, определяющего значения силы в расчетные моменты времени, выбиралось максимальное значение, которое являлось определяющим. Максимальное значение силы указывало на существование допустимой величины сжатия, определяющей, продолжится ли реакция между актином и миозином, или нить будет сломлена.

Анализ отношений между силой напряжения и числом точек дает более полную картину. Было произведено несколько этапов моделирования, в каждом из которых изменялось количество точек. Результаты эксперимента приведены в табл. 1.

Таблица 1. Соотношения количества точек

Число точек	5	10	15	25	100	1000
Максимальная сила напряжения	8	9	10	12,5	12,3	12

Таким образом, отсутствует необходимость в использовании слишком большого количества точек, поскольку это усложнит уравнения и увеличит время вычислений. Оптимальным является набор из 25 точек.

**Выбор оптимальной концентрации АТФ**

В оригинальной статье, положенной в основу этой работы [3], приведена таблица зависимости между концентрацией АТФ в клетках и возникновением соединения акто - миозина. При использовании слишком высоких доз АТФ реакция происходит слишком быстро, до того, как головки миозина закрепятся на полотне актина. При недостаточной концентрации система сталкивается с недостатком энергии, что ведет к невозможности взаимодействия. Для того, чтобы экспериментально доказать это предположение, в работе было произведено несколько экспериментов, результаты которых качественно описывают поведение модели.

Однако наибольший интерес представляет собой использование математического алгоритма, задача которого состоит в изменении концентрации АТФ в ходе реакций. Таким образом, изменяя величину концентрации вещества и производя повторные симуляции, был достигнут эффект, описанный в [3].

Таблица 2. Концентрация АТФ и возникновение взаимодействия между актином и миозином

Концентрация АТФ	Возникновение взаимодействия
0	no
0,1	yes
0,3	yes
1	yes
10	no
12,5	no
25	no
50	no
100	no

Для лучшего понимания полученных модельным путем результатов следует дать некоторые пояснения. Каждой реакции соответствует определенный параметр, являющийся численным выражением результата реакции.

Изменение параметров предполагает увеличение или уменьшение коэффициентов реакции.

Для того чтобы оценить чувствительность результата к изменению параметров, решено было использовать результаты моделирования в качестве номинала. Номинальные значения приведены в статье [3], а результаты моделирования с использованием этих параметров – на рис. 2-5. На рис. 2 изображена зависимость силы от концентрации АТФ. Следует помнить, что сила возникает только тогда, когда молекулы миозина начинают прикрепление к нити актина. Таким образом, именно сила является показателем осуществления реакции между ее элементами. Из рис. 2 видно, что взаимодействие возникает, если только концентрация АТФ находится в пределах, обозначенных в табл. 2.

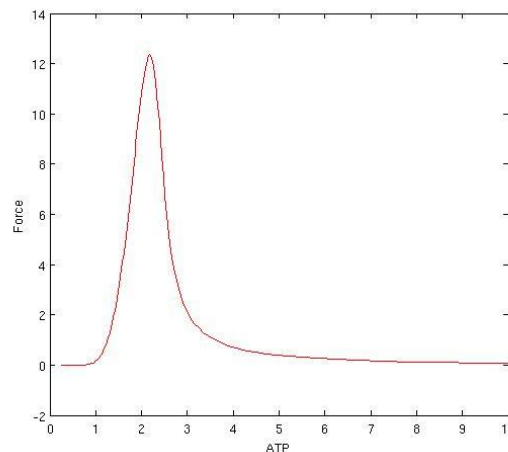


Рисунок 2 - Зависимость между концентрацией АТФ и силой

В ходе эксперимента предполагается определить поведение сосредоточенной модели при изменении параметров, а также – оценить чувствительность полученных результатов.

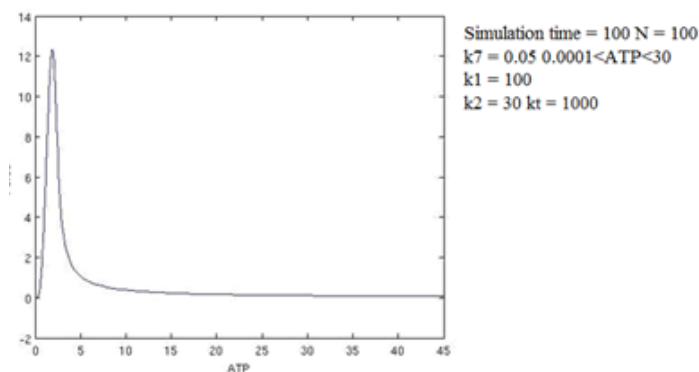


Рисунок 3 - Увеличение коэффициента реакции k5

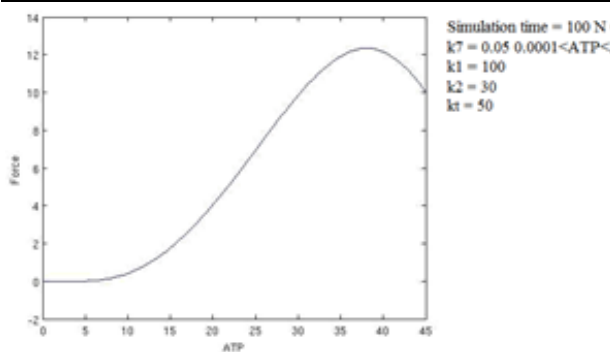


Рисунок 4 - Уменьшение коэффициента реакции k5

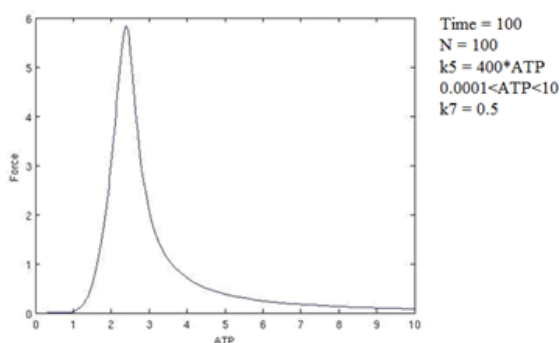


Рисунок 5 - Уменьшение коэффициента реакции k7

Таблица 3. Чувствительность результатов модели к изменению параметров

Параметр	Изменение	Предельное значение силы	Размер окна
Реакция 1 – k1	+	+	+
	-	-	-
Реакция 2 – k2	+	+	+
	-	-	-
Реакция 5 – k5	+	Не изменяется	Не изменяется
	-	Не изменяется	Не изменяется
Реакция 7 – k7	+	-	+
	-	+	-

Таким образом, разработанная модель позволила подтвердить результаты взаимодействия, полученные экспериментальным путем. Как неоднократно упоминалось в работе, главной целью было исследование зависимости между концентрацией АТФ в клетках и возникновением реакции между актином и миозином. Благодаря использованию средств моделирования, были получены

результаты, подтверждающие предположение о том, что взаимодействие при номинальных параметрах возможно только при использовании концентрации АТФ в пределах от 0.1 до 10. В тех случаях, когда концентрация слишком велика или мала, не происходит гидролиза АТФ, что влечет за собой отсутствие реакции.

**Выводы**

В работе проведены исследования, связанные с процессами моделирования взаимодействия белков актина и миозина в процессе сокращения клетки. Основной целью является построение распределенной математической модели взаимодействия и изучение зависимостей между концентрацией кислот и силой напряжения, которая возникает в моменты сжатия клетки. Основываясь на базовой модели, в работе 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 определены границы интервалов концентрации кислот, обеспечивающих взаимодействие между молекулами миозина и нитями актина. В математическую модель, описывающую оригинальный цикл взаимодействия, введена дополнительная стадия, описывающая процессы разрыва нитей актина под тяжестью головок миозина, что позволило значительно усилить адекватность модели. Для разработанной модели обоснована оптимальная размерность разностной схемы на основе значения силы напряжения. Также были введены агрегированные величины концентраций сломленных и несломленных нитей актина, что позволило значительно сократить размерность системы уравнений, не утратив при этом точность численных решений, характеризующих реакции взаимодействия. Получены зависимости для оценки чувствительности результата к изменению кинетических параметров модели, которые подтверждаются результатами лабораторных экспериментов. Программная реализация была выполнена в Институте моделирования динамики сложных систем Макса Планка и основана на использовании математической среды PROMOT (Process Modeling Tool).

**Список литературы**

1. Cramer L. Myosin is involved in postmitotic cell spreading / L. Cramer, T. Mitchison // Journal of Cell Biology. – 1995. – Vol. 131, №5. – P. 179–189.

2. Kohler S. Structure formation in active networks / S. Kohler, V. Schaller, A. Bausch // Nature Materials journal. – 2011. – Vol. 10. – P. 462–468.
3. Vogel S. K. Myosin motors fragment and compact membrane-bound actin filaments [Electronic resource] / S. K Vogel, Z. Petrasek, F. Heinemann. – 2013. – Access mode: <https://elifesciences.org/content/2/e00116>
4. Святный В.А. Разработка и реализация математической модели стабилизации взаимодействия белков актина и миозина / В.А. Святный, Н.Г. Гуськова // Наукові праці ДонНТУ. Серія "Інформатика, кібернетика та обчислювальна техніка" (КОТ-2016). – 2016. – №1(22). – С. 146-151.
5. Святный В.А. Оптимизация размерности модели взаимодействия с распределенными параметрами/ В.А. Святный, Н.Г. Гуськова // //Тези доповідей VII міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні проблеми і досягнення в галузі радіотехніки, телекомунікацій та інформаційних технологій», м. Запоріжжя, 21-23 вересня 2016 р. – Запоріжжя: ЗНТУ, 2016. – 184-186.
6. Дмитриева О.А. Параллельні різницеві методи розв'язання задачі Коші. – Донецьк: ДонНТУ. – 2011. – 265 с.
7. Дмитриева О.А. Высокоэффективные алгоритмы управления шагом на основе параллельных коллокационных блочных методов // Искусственный интеллект. – 2012. – № 4. – С. 77 – 88.
8. 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 25.09.2016

**В.А. СВЯТНИЙ<sup>1</sup>, Н. Г. ГУСЬКОВА<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Донецький національний технічний університет, м Покровськ, Україна

<sup>2</sup>Інститут Макса Планка динаміки складних технічних систем, м Магдебург, Німеччина

#### **ОПТИМІЗАЦІЯ ПАРАМЕТРІВ РОЗПОДІЛЕНОЇ МОДЕЛІ МАСОВОЇ ВЗАЄМОДІЇ**

В роботі проведені дослідження, пов'язані із взаємодією білків актину і міозину в процесі скорочення клітин. Основною метою є побудова розподіленої математичної моделі взаємодії і обґрунтування оптимальної розмірності різницевої схеми на основі значення сили напруги. Також були введені агреговані величини концентрацій зламаних і незламаних ниток актину, що дозволило значно скоротити розмірність системи рівнянь, не втративши при цьому точність чисельних розв'язань, що характеризують реакції взаємодії. Отримано залежності для оцінки чутливості результату до зміни кінетичних параметрів моделі, які підтверджуються результатами лабораторних експериментів.

**Ключові слова:** оптимізація параметрів, розподілена модель, взаємодія, білок, актин, міозин, біохімічний цикл, чутливість.

**V.A. SVYATNYI<sup>1</sup>, N.G. GUSKOVA<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Donetsky National Technical University, Pokrovsk, Ukraine

<sup>2</sup>Max-Planck-Institute of the Dynamics of Complex Technical Systems, Magdeburg, Germany

#### **OPTIMIZATION OF PARAMETERS OF DISTRIBUTED MASS INTERACTION MODEL**

This work is a research related to the interaction of actin and myosin proteins during cell contraction. The main objective is the development of a distributed mathematical model and justification of optimal dimension of the difference scheme based on the voltage strength. We also introduced the aggregate value of the concentration of broken and unbroken actin filaments, which significantly reduce the dimensionality of the system, without losing the accuracy of numerical solutions, describing the reaction. The dependencies are obtained for assessing the sensitivity of results to changes in the kinetic parameters of the model, which are confirmed by the results of laboratory experiments.

**Keywords:** optimization of parameters, distributed model, interaction, protein, actin, myosin, biogeochemical cycle, sensitivity.