

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ АКТИН-ПОЛИМЕРИЗАЦИИ

В. В. Баранов

ВВЕДЕНИЕ

Процесс формирования нитевидных полимеров белка актина (актин-филамент) играет ключевую роль в работе клеток: формировании цитоскелета, движении клеток и их делении. Кроме того, некоторые патогенные организмы, например *Listeria monocytogenes*, используют актин-полимеризацию для движения в зараженных клетках [1]. Подвижность раковых клеток и метастазирование опухолей в значительной степени обусловлены этим процессом. Динамика процесса актин-полимеризации достаточно сложна и объединение мономеров в филаменты трудно описываемо. Поэтому наши представления об основных характерных особенностях развития типичных молекулярных систем, способах образования филамент (нуклеации), и, в особенности, о количественных оценках параметров актин-полимеризации могут быть получены лишь косвенным путем, в первую очередь, путем фитинга экспериментальных данных результатами численного моделирования.

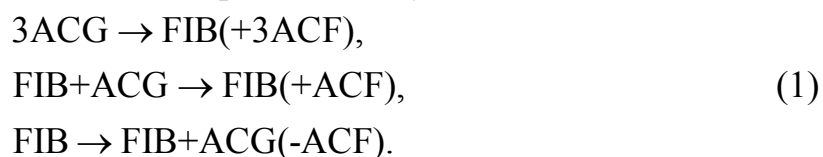
Целью данной работы является построение универсального алгоритма моделирования процесса актин-полимеризации с помощью численного решения системы дифференциальных уравнений, анализ полученных решений.

1. МЕХАНИЗМЫ АКТИН-ПОЛИМЕРИЗАЦИИ

Актин – это один из самых распространенных белков, являющийся основой клеточного скелета. Актины формируют длинные нитевидные полимеры – филаменты. Он может быть представлен в двух формах: глобулярный актин (G-актин, ACG), являющийся мономером, и F-актин (ACF), входящий в состав филаменты.

Филамента – полимер, нить, состоящая из нескольких связанных актинов. Считается, что минимальная длина филаменты – три актина (потому что двухактиновые филаменты являются крайне неустойчивыми).

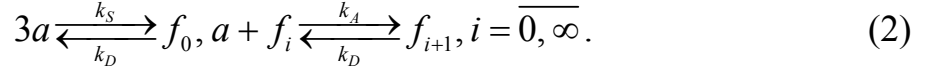
Мы будем рассматривать простейшую модель актин-полимеризации, в которой возможны следующие реакции: нуклеация (формирование) филамент, рост филамент, диссоциация филамент, разрушение коротких филамент (состоящих из трех актинов) вследствие диссоциации. В соответствии со стандартными обозначениями эти реакции могут быть записаны в виде:



Здесь использованы следующие обозначения:

ACF – F-актин (в любой форме), ACG – G-актин (в любой форме), FIB – barbed конец филаменты (в любой форме).

Уточним описание системы, и будем рассматривать филаменты разных длин как разные реагенты. Кроме того, для краткости будем обозначать ACG актины и их концентрацию через a , а филаменты длины $i + 3$ и их концентрации – через $f_i, i = \overline{0, \infty}$. тогда система будет описываться следующими реакциями:



Здесь введены следующие скорости реакций: k_A – скорость ассоциации, k_D – скорость диссоциации, k_S – скорость нуклеации.

2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ

Дифференциальные уравнения для концентраций легко получить из (2). Они будут выглядеть так:

$$\begin{cases} \frac{da}{dt} = -3k_S a^3 - k_A a \sum_{i=0}^{\infty} f_i + k_D (\sum_{i=0}^{\infty} f_i + 2f_0), \\ \frac{df_0}{dt} = -(k_A a + k_D) f_0 + k_D f_1 + k_S a^3, \\ \frac{df_i}{dt} = -(k_A a + k_D) f_i + k_D f_{i+1} + k_A a f_{i-1}, i = \overline{1, \infty}. \end{cases}, \quad (3)$$

Путем сложения уравнений для всех f_i легко получить выражение для полной концентрации филамент, то есть FIB ($\frac{dF}{dt} = k_S a^3 - k_D f_0$), обозначив ее для краткости через F ; кроме этого, ограничим число выражений для отдельных филамент в (3) некоторым конечным n . В итоге получим:

$$\begin{cases} \frac{da}{dt} = -3k_S a^3 - k_A a F + k_D (F + 2f_0), \\ \frac{dF}{dt} = k_S a^3 - k_D f_0, \\ \frac{df_0}{dt} = -(k_A a + k_D) f_0 + k_D f_1 + k_S a^3, \\ \frac{df_i}{dt} = -(k_A a + k_D) f_i + k_D f_{i+1} + k_A a f_{i-1}, i = \overline{1, n-1}, \\ \frac{df_n}{dt} = -(k_A a + k_D) f_n + k_A a f_{n-1}. \end{cases}, \quad (4)$$

Начальные условия были выбраны в виде:

$$(a, F, f_0, f_1, \dots)^T (t=0) = (a_0, 0, 0, 0, \dots), \quad (5)$$

Задача решалась методом Рунге-Кутты 45 [2].

3. ПРИЛОЖЕНИЕ К ТИПИЧНОЙ СИСТЕМЕ

Параметры системы выберем такими, чтоб результат моделирования находился в наилучшем согласовании с доступными экспериментальными данными:

$$k_A = 8 \text{ с}^{-1} (\text{мкМ})^{-1}, \quad k_D = 1 \text{ с}^{-1}, \quad k_S = 1.25 \cdot 10^{-8} \text{ с}^{-1} (\text{мкМ})^{-2}, \quad a_0 = 6 \text{ мкМ}.$$

Максимальное время моделирования $t_{\max} = 1000 \text{ с}$.

Вначале отметим, что взвешенные остатки двух решений системы, полученных при максимальной длине филамент $n = 5$ и 500 , находятся в пределах $\pm 2 \cdot 10^{-4} (\text{мкМ})^{1/2}$ на всем промежутке вычислений.

Мы видим, что различие незначительно. Это объясняется тем, что для всего процесса полимеризации $k_D \ll k_A a$, то есть филаменты длины $i + 1$ практически не превращаются в филаменты длины i .

В последующем для проверки мы будем сравнивать наши результаты с экспериментальными данными и с результатами, полученными с помощью полуэмпирического метода моделирования, разработанного в [3].

Сравнивались не непосредственные концентрации реагентов, а интенсивность флуоресценции от образца, имеющего заданные параметры. Интенсивность флуоресценции I вычисляется следующим образом:

$$I(t) = (I_0 - B) \frac{N(t - T)}{\max(N)} + B, \quad (6)$$

где I_0 – максимальная экспериментальная интенсивность флуоресценции, B – фоновая интенсивность флуоресценции, T – временной сдвиг; для $t < T$ $N(t - T)$ полагается равным нулю; для последующих вычислений приняты $B = 50$ (относительных единиц), $T = 1000 \text{ с}$, $I_0 = 1280$.

Максимальное отличие данных (имеет место при $t = T$), смоделированных методом [3], от экспериментальных составляет 1,5; решения системы (4) для прежних параметров, и для $n = 500$, от экспериментальных данных – 20.

4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Мы видим, что решение системы (4) несколько отличается от экспериментального (хотя и находится в хорошем согласии с ним).

Выделим возможные причины расхождения:

1. упрощенное описание начальной стадии образования филамент, ведь на самом деле сначала соединяются 2 актина, потом добавляется третий, и с этого момента нить растет, как и предполагается в модели,

2. неадекватная модель динамики длинных филамент (то есть отсутствие учета таких факторов, как различие скоростей реакций для филамент разных длин, ветвление филамент и т.п.).

Учитывая результаты [4], можно заключить, что в нашем случае наиболее вероятнейшей причиной расхождения является упрощенное описание начальной стадии образования филамент.

Литература

1. *Soo F. S., Theriot J. A.* Large-scale quantitative analysis of sources of variation in the actin polymerization-based movement of *Listeria monocytogenes* // *Biophys. J.* 2005. V. 89. P. 703–723.
2. *Бахвалов Н.С., Жидков Н.П., Кобельников Г.М.* Численные методы. М.: Наука, 1987, 630 с.
3. *Petr V. Nazarov et al.* Developing mathematical models, algorithms and programming tools for analysis of actin based motility // *FNR Report.* 2007.
4. *Sept David, McCammo J. Andrew.* Kinetics of Actin Filament Nucleation // *Biophys. J.* 2001. V. 81. P. 667–674.

ИЗМЕРЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ КООРДИНАТ ТОЧЕК ПОВЕРХНОСТИ ОБЪЕКТА

**А. А. Беспальцев, Д. П. Лопатин, Д. В. Бобров,
П. В. Петров, Н. Н. Кольчевский**

Восстановление трехмерных изображений объектов является актуальной и сложной научно технической задачей. Для получения трехмерных изображений объектов используют томографы принцип действия, которых состоит в обработке большого количества двумерных изображений объекта. Современный томограф представляет собой сложное компьютеризированное устройство стоимость которого может составлять более 500 тыс. долларов США и позволяет восстанавливать трехмерные изображения поверхности объекта с субмикронной точностью. В Республике Беларусь подобные устройства не производятся, и для многих задач не требуется такой высокой точности.

Целью данной работы являлось разработка и изготовление системы измерения пространственных координат точек поверхности объекта.

Задача измерения трехмерного изображения поверхности объекта решена с использованием стереопары, позволяющей фиксировать двумерные координаты объекта с двух различных точек пространства. В качестве стереопары выбраны web-камеры, позволяющие измерять координаты