

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего профессионального образования
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии
Кафедра биофизики

Модели коллективной самоорганизации в многоуровневых клеточных системах

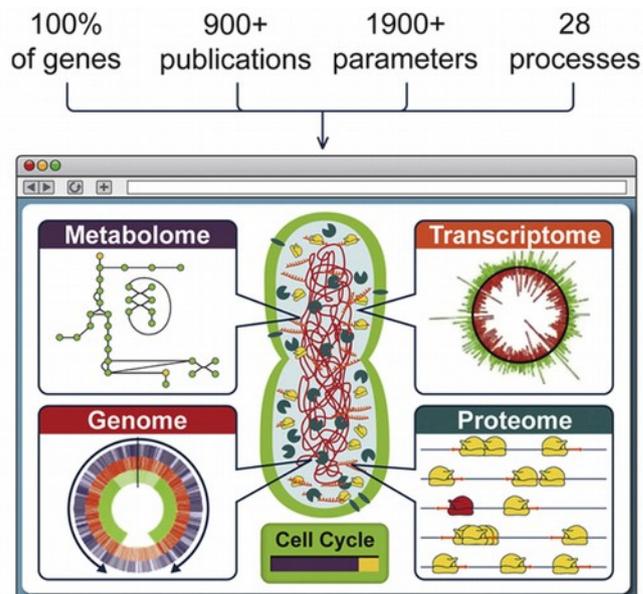
Аспирант кафедры биофизики СФУ
Иван Андреевич Денисов

Руководитель:
д.ф.-м.н. **Петр Иванович Белобров**

Красноярск, 2013

Проблематика и актуальность

Требуются физические модели клетки, для чего необходимо развивать методы моделирования иерархических систем.



- Проверка новых биологических гипотез о внутриклеточном устройстве
- Теоретические численные эксперименты по проверке новых лекарств
- Последовательное проектирование новых биологических экспериментов

Рис.1. Схема модели клетки (Karr et al. // Cell, 2012)



Рис.2. Уровни организации в естественных науках

Проблемы (нерешенные задачи)

Цель — разработать методы анализа взаимодействия модельных частиц нескольких уровней организации

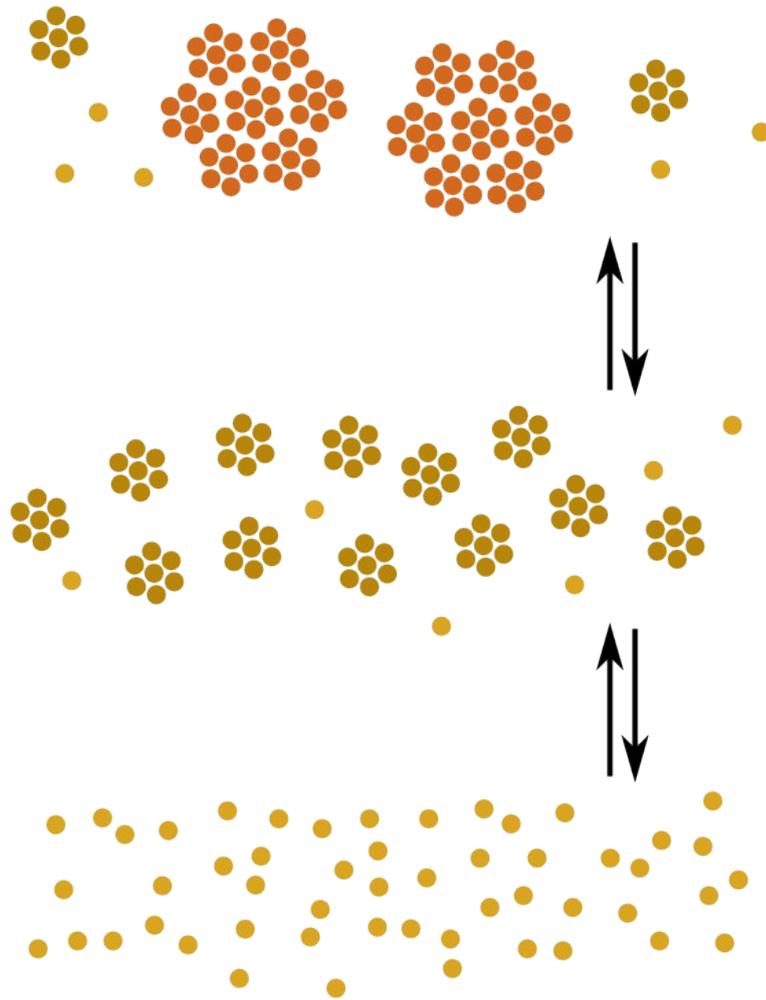
Задачи

- 1) разработать метод аналитического описания процессов организации в многоуровневых системах на основе потенциалов биологических взаимодействий;
- 2) рассмотреть коллективные электронные эффекты в модельных системах;
- 3) рассмотреть трехуровневую модель динамики микротрубочек как части цитоскелета с точки зрения аналитического описания многоуровневых систем.

1. Разработан метод аналитического описания процессов организации в многоуровневых системах на основе потенциалов биологических взаимодействий

- введение уровней организации;
- определение биочастиц разных уровней организации;
- модель связей на основе потенциалов взаимодействия между частицами (различных уровней организации);
- построение уравнений движения;
- численная верификация разработанного метода.

Уровни организации



Методы аналитического описания многоуровневых биологических систем для задач исследования свойств клеток, связанных с иерархичностью.

1. нахождение причин формирования и свойств объекта на уровне $L+1$ по свойствам объектов на уровне L ;
2. нахождение характерной динамики и стационарных режимов многоуровневой системы, по известными свойствам объектов

Рис.3. Концепция модели

Объект организации

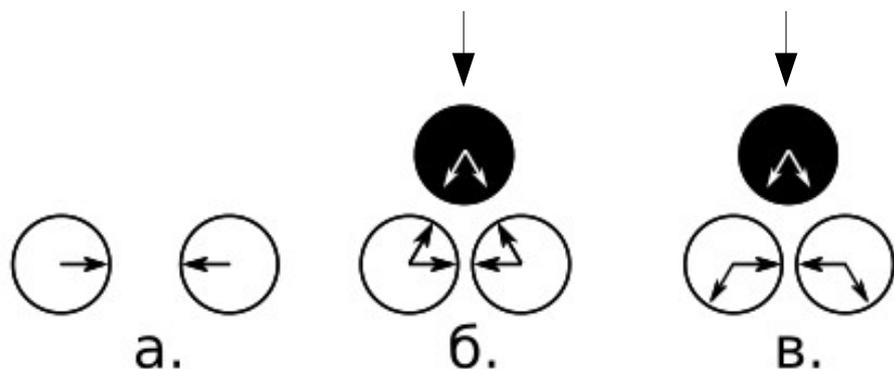


Рис.4. Объект организации для моделирования связи

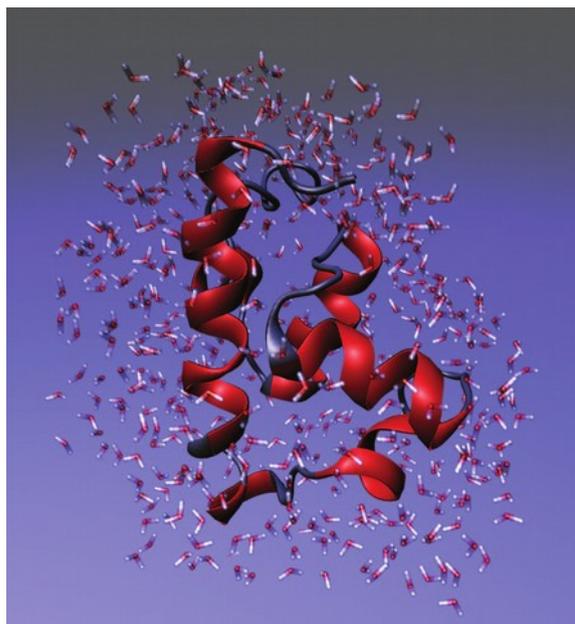


Рис.5. Белок с гидратной оболочкой (Leitner D.M. et al. HFSP journal. 2008)

Для описания связи в ансамбле в систему добавляется эффективный объект организации, который вносит поправку в потенциалы родительских и во взаимодействие нового ансамбля с окружением.

Биологическая частица — это определенная в пространстве структура, которая устойчива (не теряет свойства) на характерных временах своего уровня организации и обладает биологической функцией.

Пример для комплекса белков

Охонин.... Новые подходы в экологическом моделировании... Горбань, Обходы равновесия (последняя глава)...

Фет...

Проблема элементарный акт и интегральный эффект...

Базовая модель многоуровневой системы

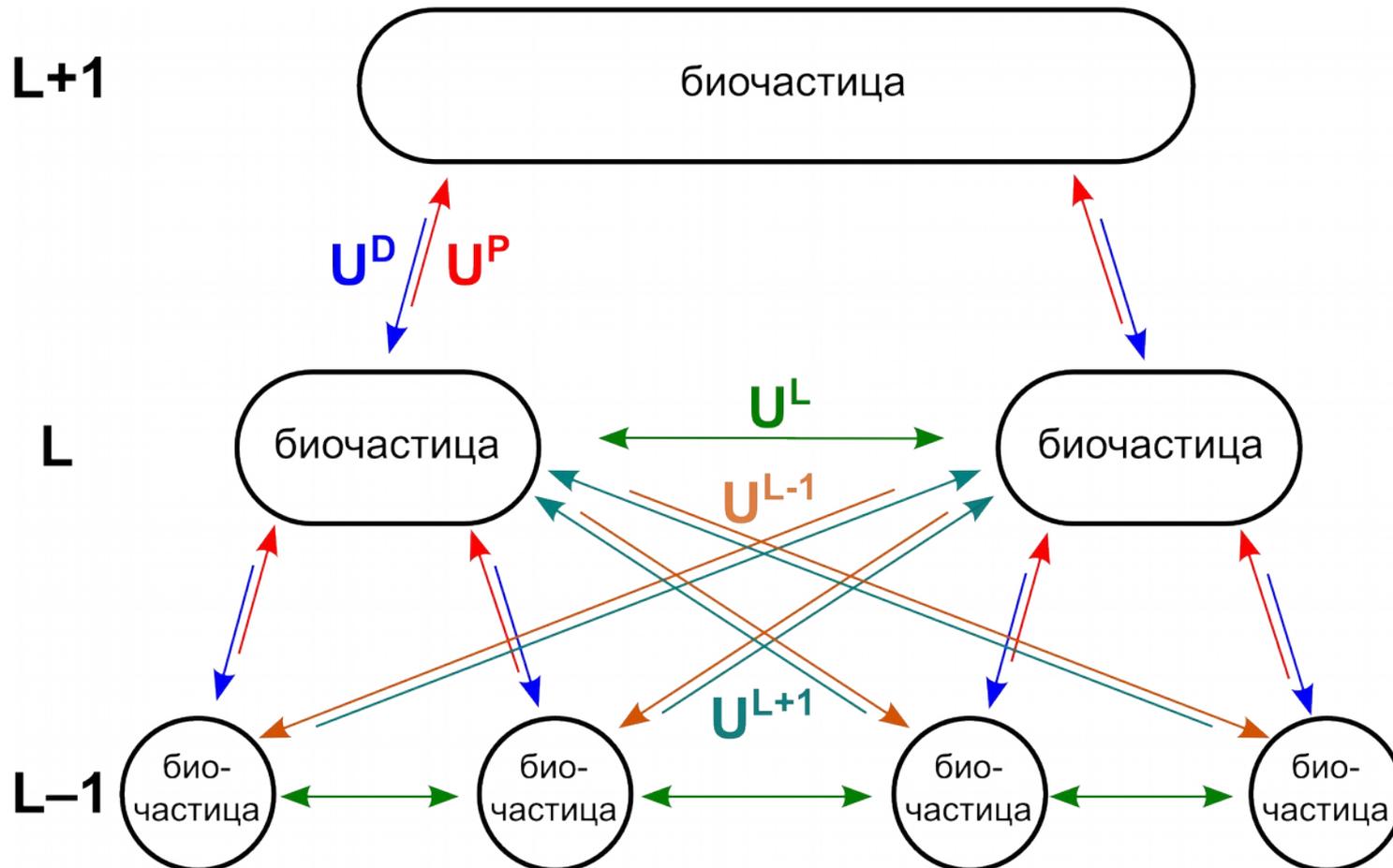


Рис. 6. Схематическое изображение многоуровневой концепции

Аналитическое описание многоуровневой системы

$$\left\{ \begin{aligned}
 H = & \sum_{i,j} \mathcal{T}_j^i \left(\frac{(p_j^i)^2}{2m_j^i} + \sum_{k \neq i} \mathcal{T}_j^k U_j^L(q_j^i, q_j^k) + \right. \\
 & + \sum_{k \notin D_j^i} \mathcal{T}_{j+1}^k U_j^{L+1}(q_j^i, q_{j+1}^k) + \sum_{k \notin P_j^i} \mathcal{T}_{j-1}^k U_j^{L-1}(q_j^i, q_{j-1}^k) + \\
 & \left. + \sum_{k \in P_j^i} \mathcal{T}_{j-1}^k U_j^P(q_j^i, q_{j-1}^k) + \sum_{k \in D_j^i} \mathcal{T}_{j+1}^k U_j^D(q_j^i, q_{j+1}^k) \right),
 \end{aligned} \right.$$

Алгоритмические функции — функция триггера и функция сукцессора (наследования).

Приложение для анализа динамики

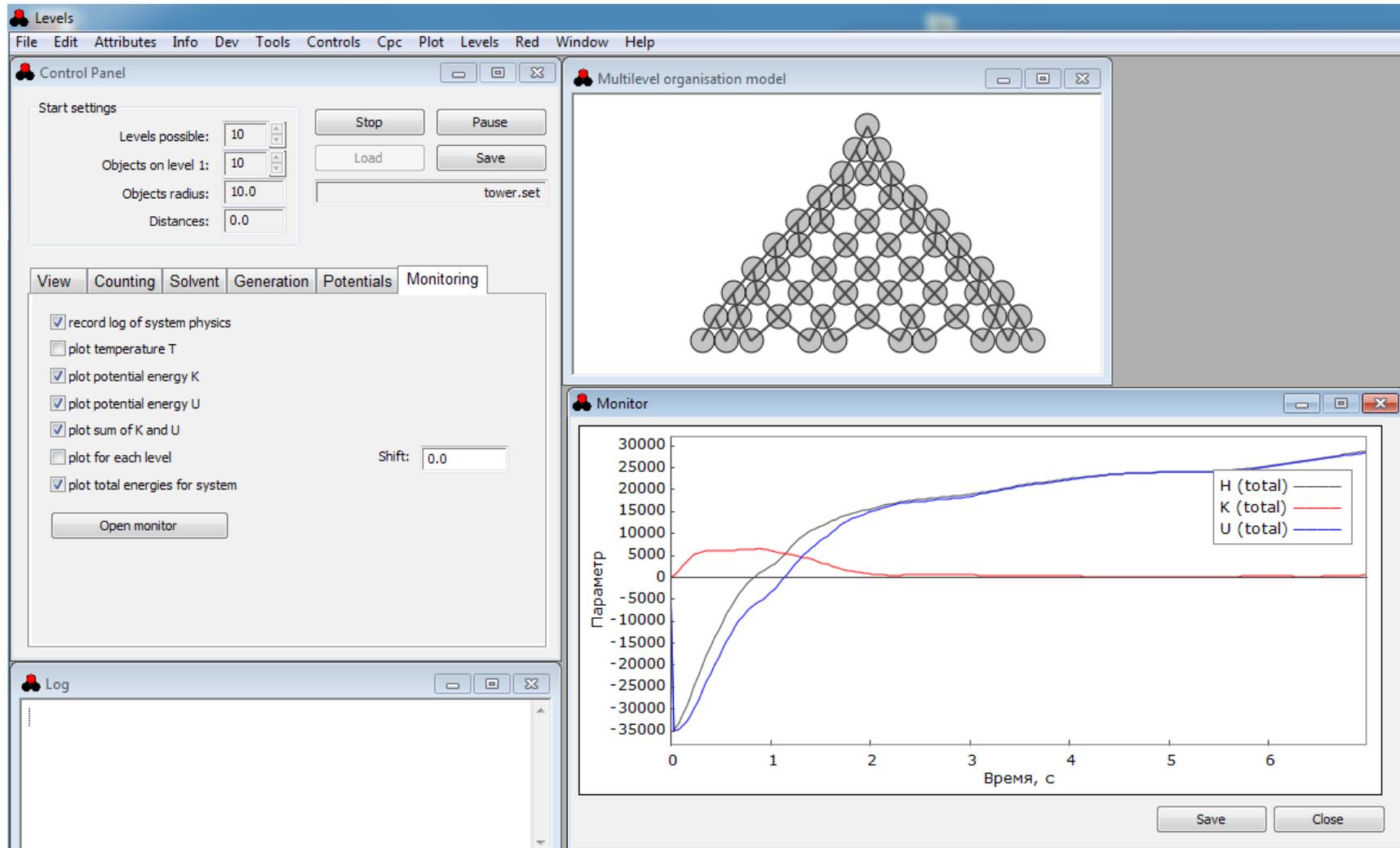


Рис. 7. Интерфейс приложения для исследования многоуровневых систем

Примеры решения уравнений организации

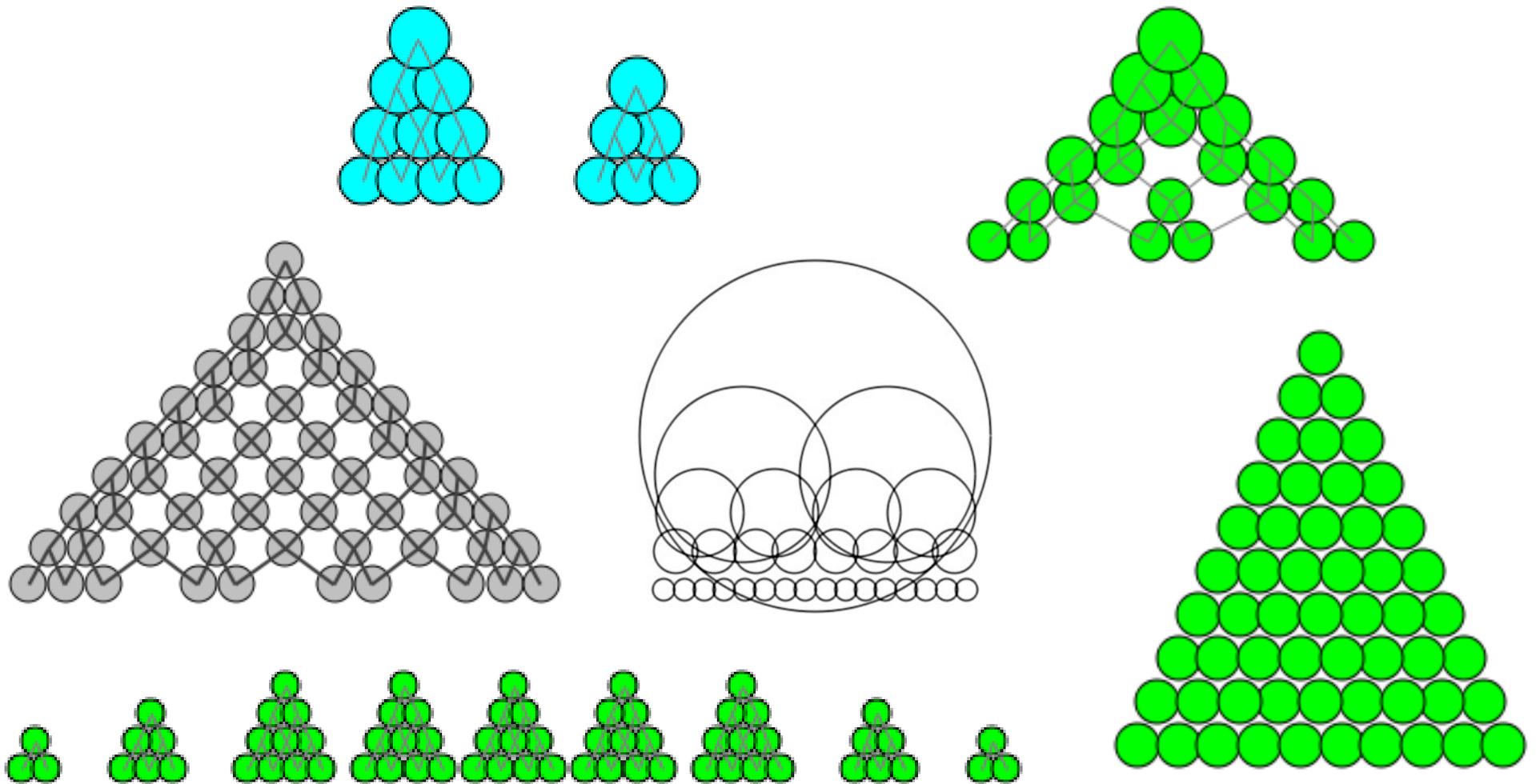


Рис. 8. Решения уравнений движения для различных потенциалов, правил рождения и наследования свойств объектов

Энергия системы с появлением новой связи в ансамбле

Без диссипации энергии

С диссипацией энергии системы

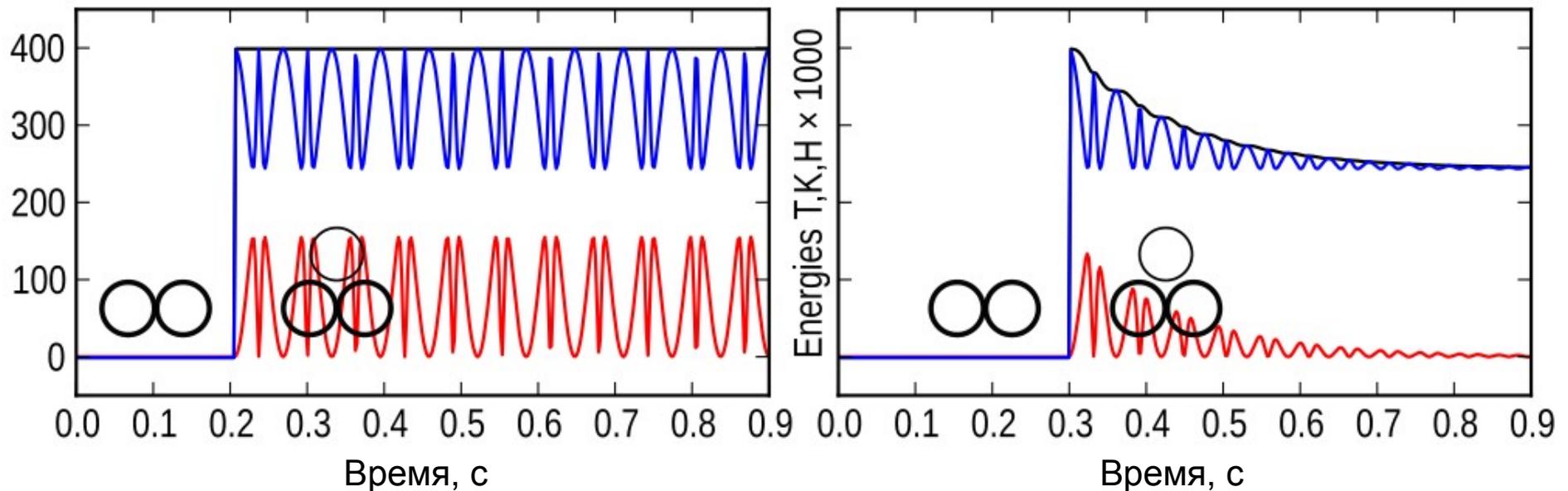


Рис. 9. Примеры решений для двух объектов с диссипацией и без диссипации энергии в системе, скачок суммарной энергии соответствует разнице химических потенциалов комплекса и его составляющих

Изменение энергии системы при образовании и распаде комплексов

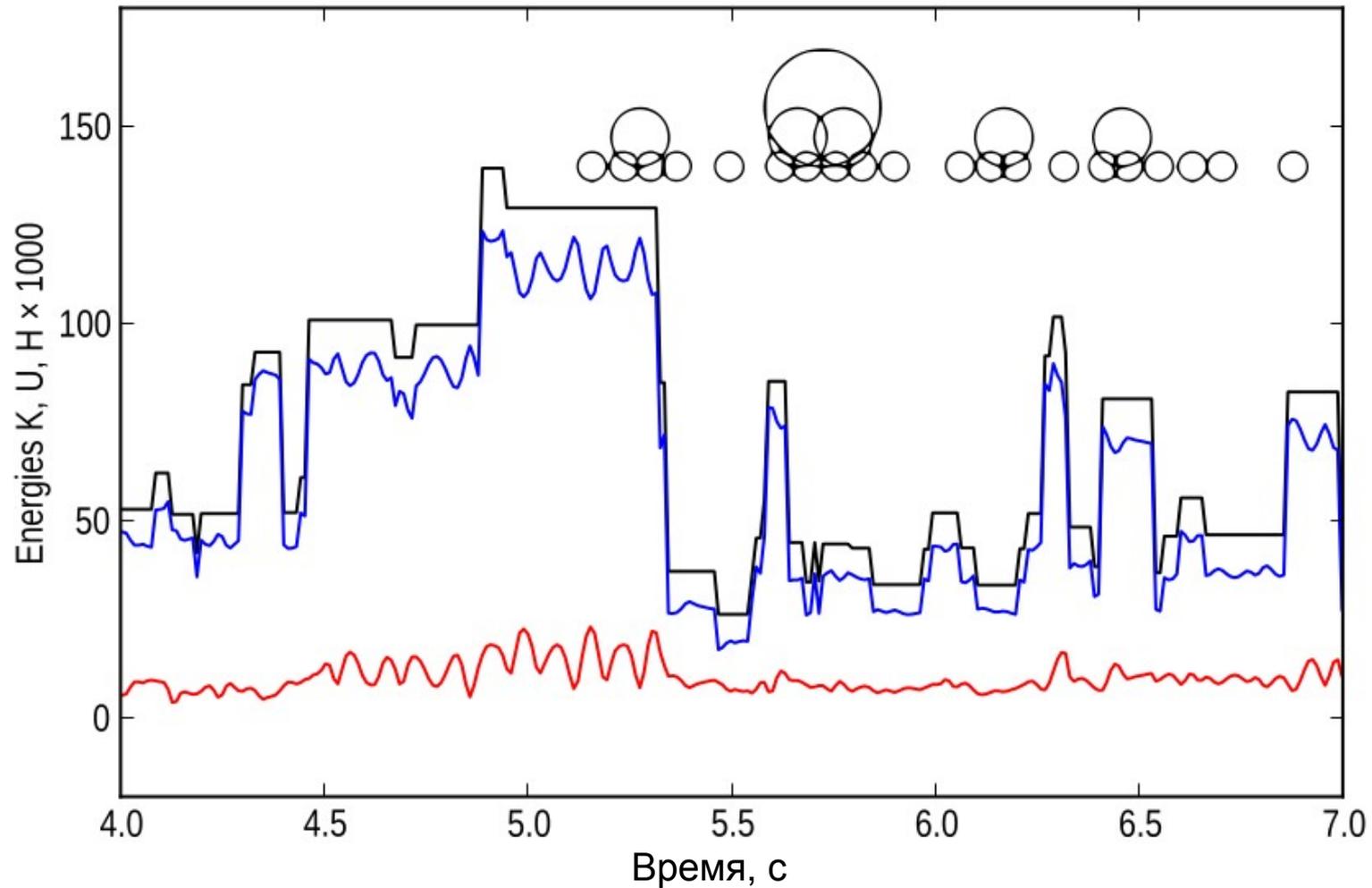


Рис. 10. Суммарная потенциальная (синим), кинетическая (красным) энергии и их сумма (черным) в зависимости от времени, при образовании и распаде комплексов

2. Появление неспаренных спинов в конденсированной фазе углерода определяется коллективными подповерхностными электронными состояниями в валентной зоне

- представление задачи в виде двух приближений;
- точное квантовомеханическое решение одномерной задачи;
- решение трехмерной задачи для малых частиц из первых принципов;
- формирование представлений о свойствах системы на основе полученных решений.

Коллективные состояния Тамма и Фаризо при сжатии поверхности частицы

$$dr(r) = \frac{-a}{\left(s - \frac{rs}{R}\right)^2 + 1},$$

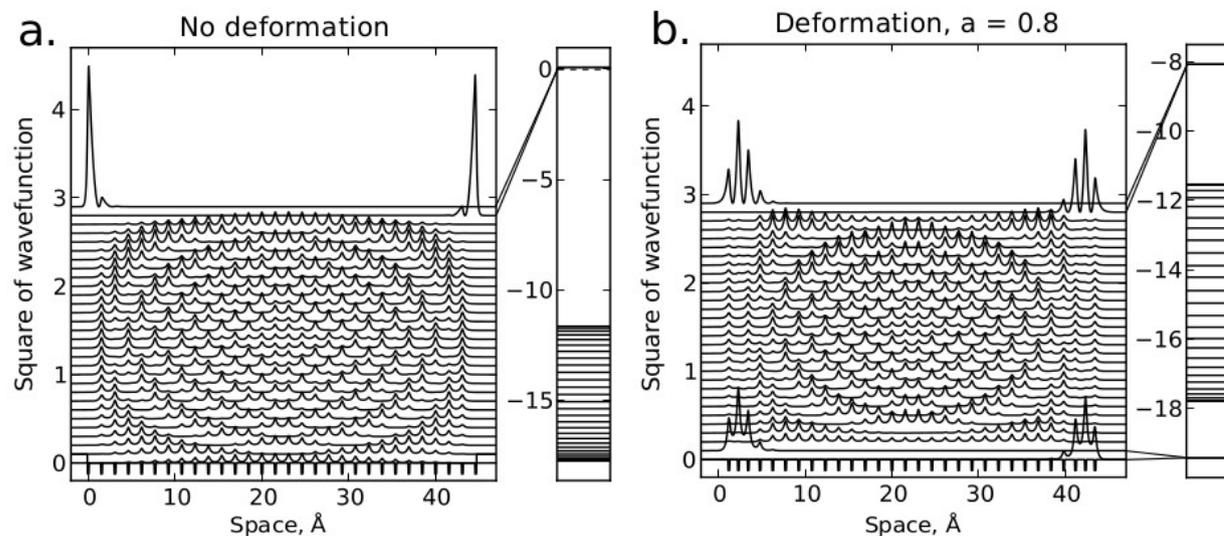


Рис. 11. Волновые функции и спектры энергий для электронных состояний Тамма (слева) и Фаризо (справа) для 1D цепочек

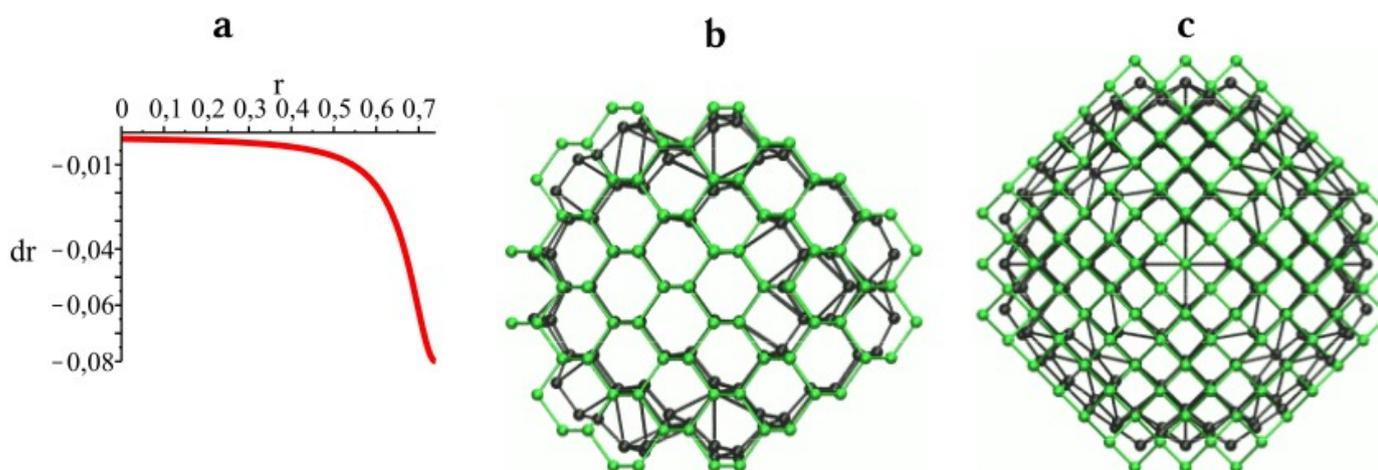


Рис. 12. а) Функция деформации б,с) трехмерные алмазоиды до (зеленым) и после (черным) деформации

Коллективные волновые функции повторяют морфологию атомных орбиталей

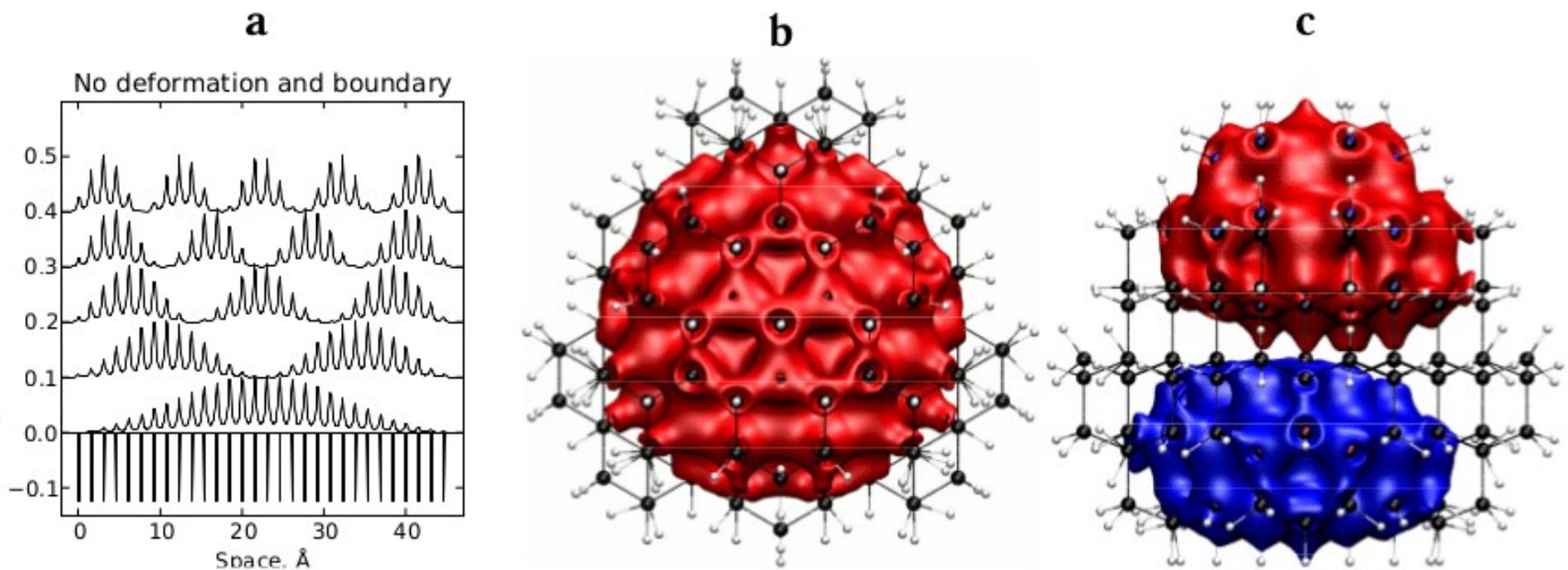


Рис. 13. а) Волновые функции частицы в гребенке повторяют морфологию частицы в потенциальной яме b, с) нижние связывающие орбитали алмазоида повторяют морфологию орбиталей атома водорода

Подповерхностные состояния электронов

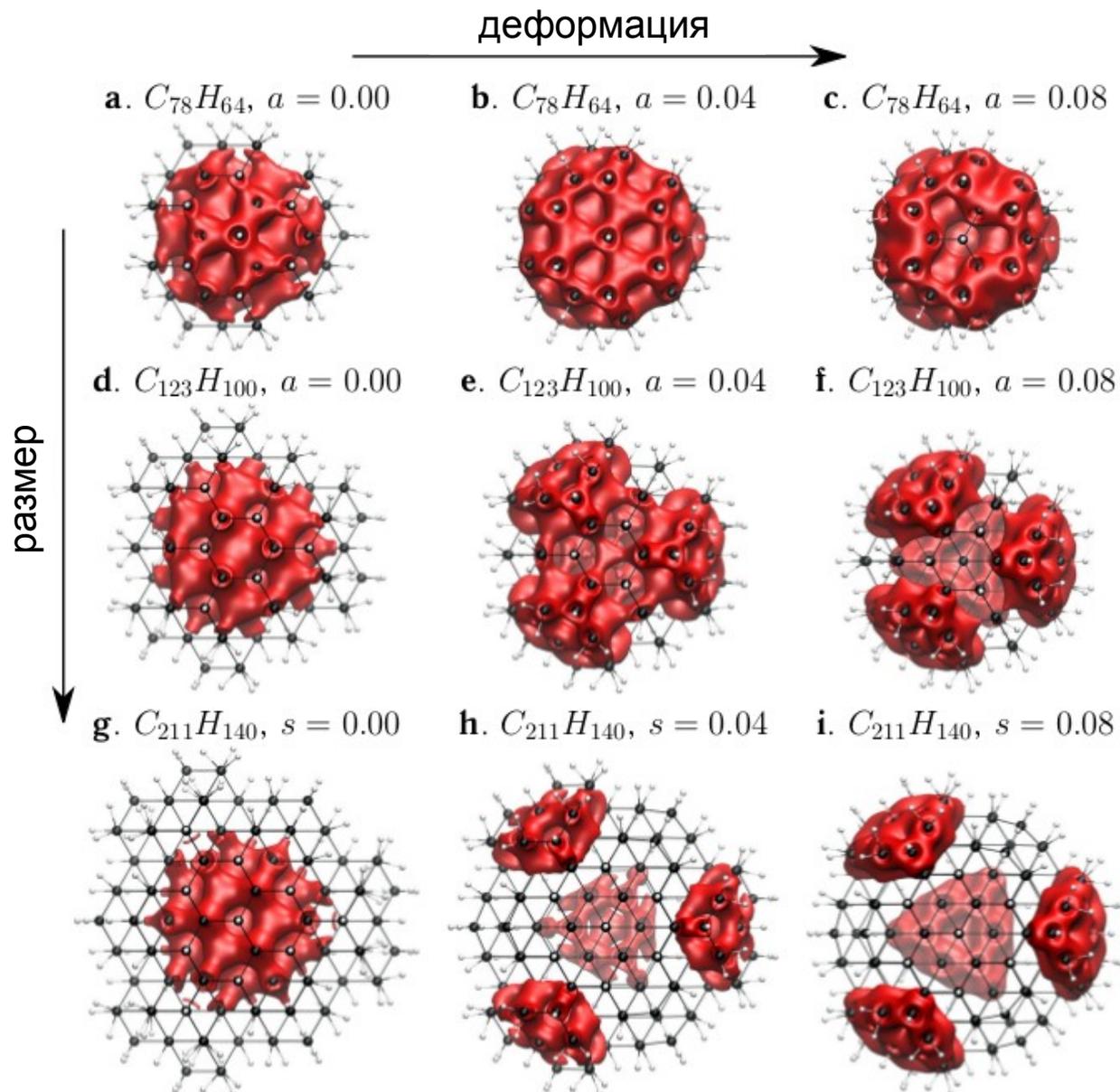


Рис. 14. Нижние связывающие орбитали алмазоидов в зависимости от размера и степени сжатия поверхности

Коллективные электронные эффекты

Неспаренные спины как результат флуктуации спиновой плотности коллективных подповерхностных электронных состояний.

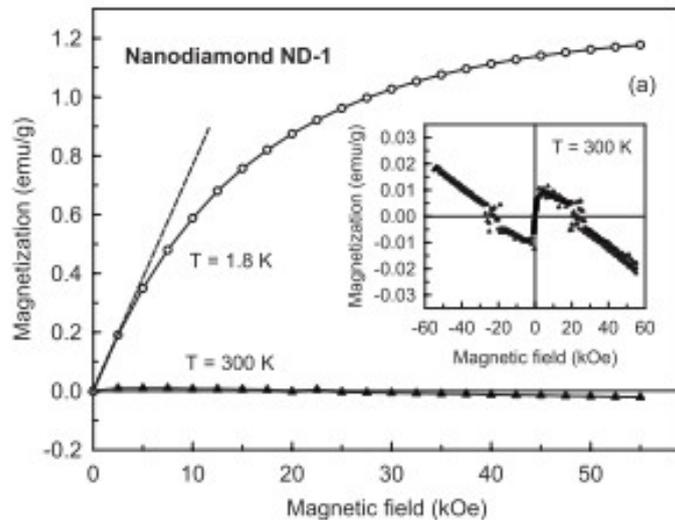


Рис. 16. Магнитная восприимчивость (Levin, 2008)

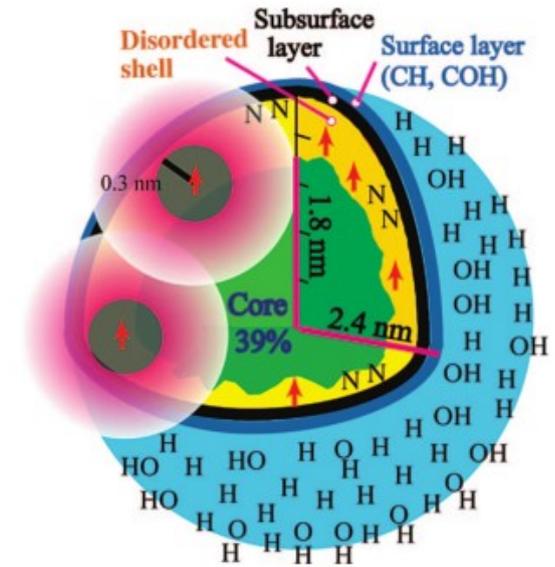


Рис. 15. Модель наноалмаза на основе данных ЯМР ^{13}C (Fang, 2009)

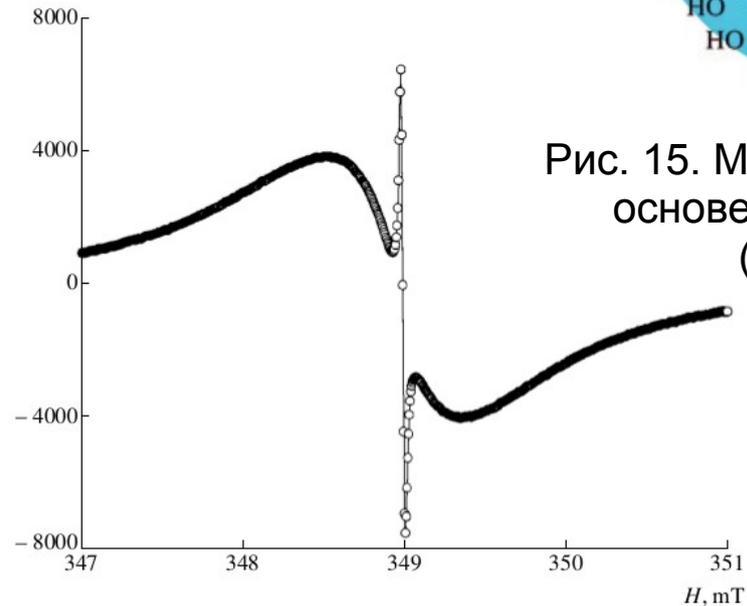


Рис. 17. ЭПР спектр наноалмаза и литиевого стандарта (Belobrov, 2001)

3. В трехуровневой системе микротрубочек биологические эффекты определяются многоуровневой организацией физических полимеров цитоскелета

- на основе уравнений диффузии-реакции и химической кинетики разработана модель ансамбля микротрубочек;
- произведено исследование модели и сравнение динамики с учетом диффузии и без учета диффузии тубулина;
- модель верифицирована на по известным экспериментам;
- ряд явлений (бимодальность, конкуренция, коллективные осцилляции) в поведении микротрубочек вытекает из учета многоуровневых аспектов их организации;
- проведена интерпретация решения с точки зрения аналитического описания многоуровневых систем.

Модель коллективного поведения цитоскелета

Микротрубочки – основа цитоскелета, собираются из димеров тубулина, участвуют в передвижении клетки, транспорте органелл и клеточном делении. Микротрубочки обладают характерной динамикой.

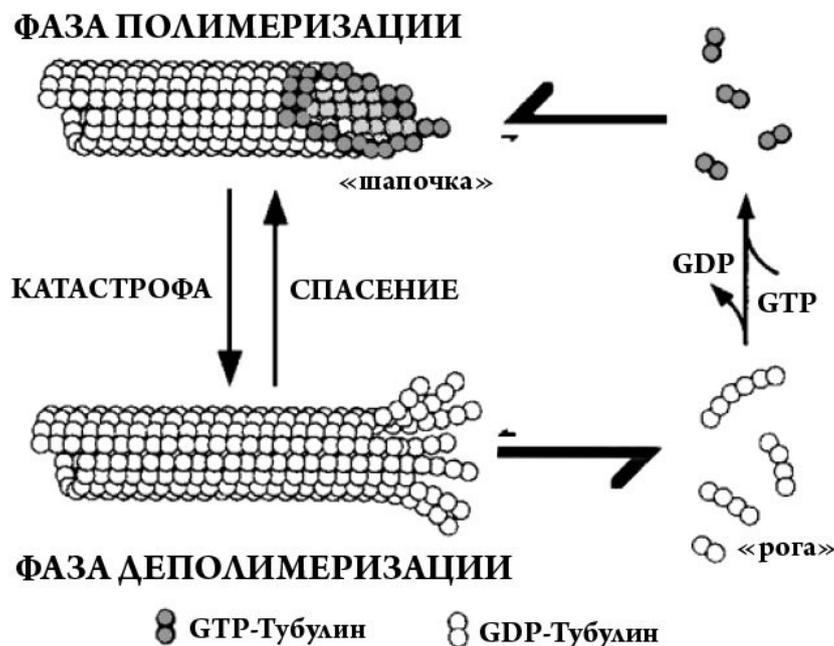


Рис. 18. Схема переключения динамических режимов, используемая для качественной формулировки модели (Desaj, 1997)

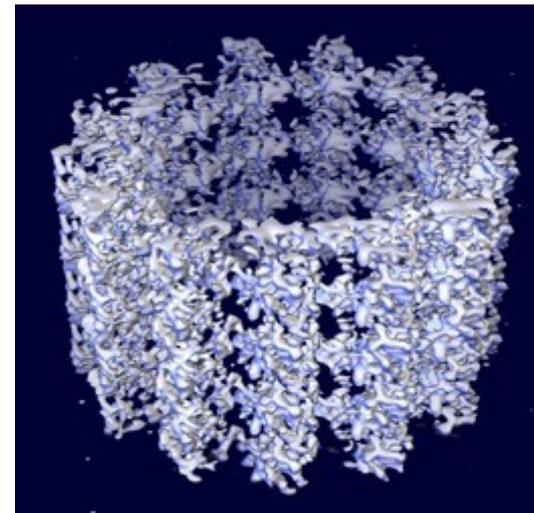


Рис. 19. Криоэлектронная фотография микротрубочки

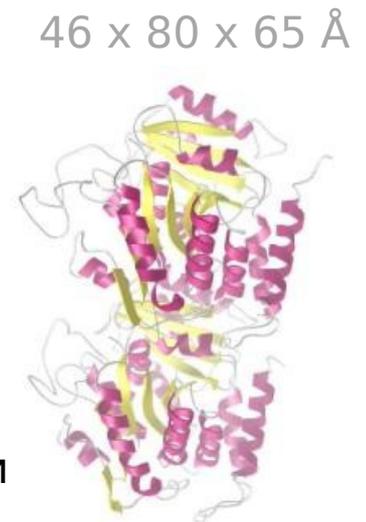
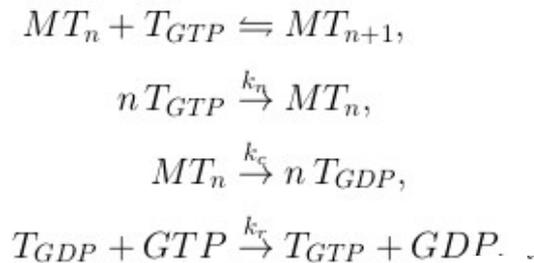


Рис. 20. 3D-структура димера тубулина

Математическая модель динамики микротрубочек



где MT_n — микротрубочка из n субъединиц;

T_{GTP} — молекула GTP-тубулина;

T_{GDP} — молекула GDP-тубулина;

GTP — молекула гуанозинтрифосфата;

GDP — молекула гуанозиндифосфата;

k_r — скорость фосфорилирования T_{GDP} ;

k_n — константа нуклеации;

k_c — константа распада микротрубочки.

$$\begin{cases}
 \dot{T}_{GTP} = -k_p T_{GTP} + k_{GDP} T_{GDP}, \\
 \dot{T}_{GDP} = -k_{GDP} T_{GDP} + V H(d - L_{GTP}), \\
 \dot{L}_{GTP} = k_p T_{GTP} / Q_{LT} - V_{GDP}, \\
 \dot{L} = (k_p T_{GTP} - V H(d - L_{GTP})) / Q_{LT},
 \end{cases} \quad (8)$$

где T_{GTP} — концентрация димеров тубулина в комплексе с GTP;

T_{GDP} — концентрация неактивных димеров тубулина в комплексе с GDP;

L_{GTP} — длина стабильной части микротрубочки («шапочки»);

L — длина микротрубочки;

k_p — константа полимеризации микротрубочки;

d — длина димера тубулина;

Q_{LT} — количество тубулина, необходимое для прироста микротрубочки на единицу длины;

k_{GTP} — константа скорости перехода тубулина в активную форму;

V — скорость быстрого распада микротрубочки;

V_{GDP} — скорость гидролиза GTP до GDP в составе микротрубочки;

$H(d - L_{GTP})$ — функция Хевисайда равна 1 при $L_{GTP} < d$ и 0 при $L_{GTP} > d$.

Изменение длины микротрубочки и концентрации тубулинов

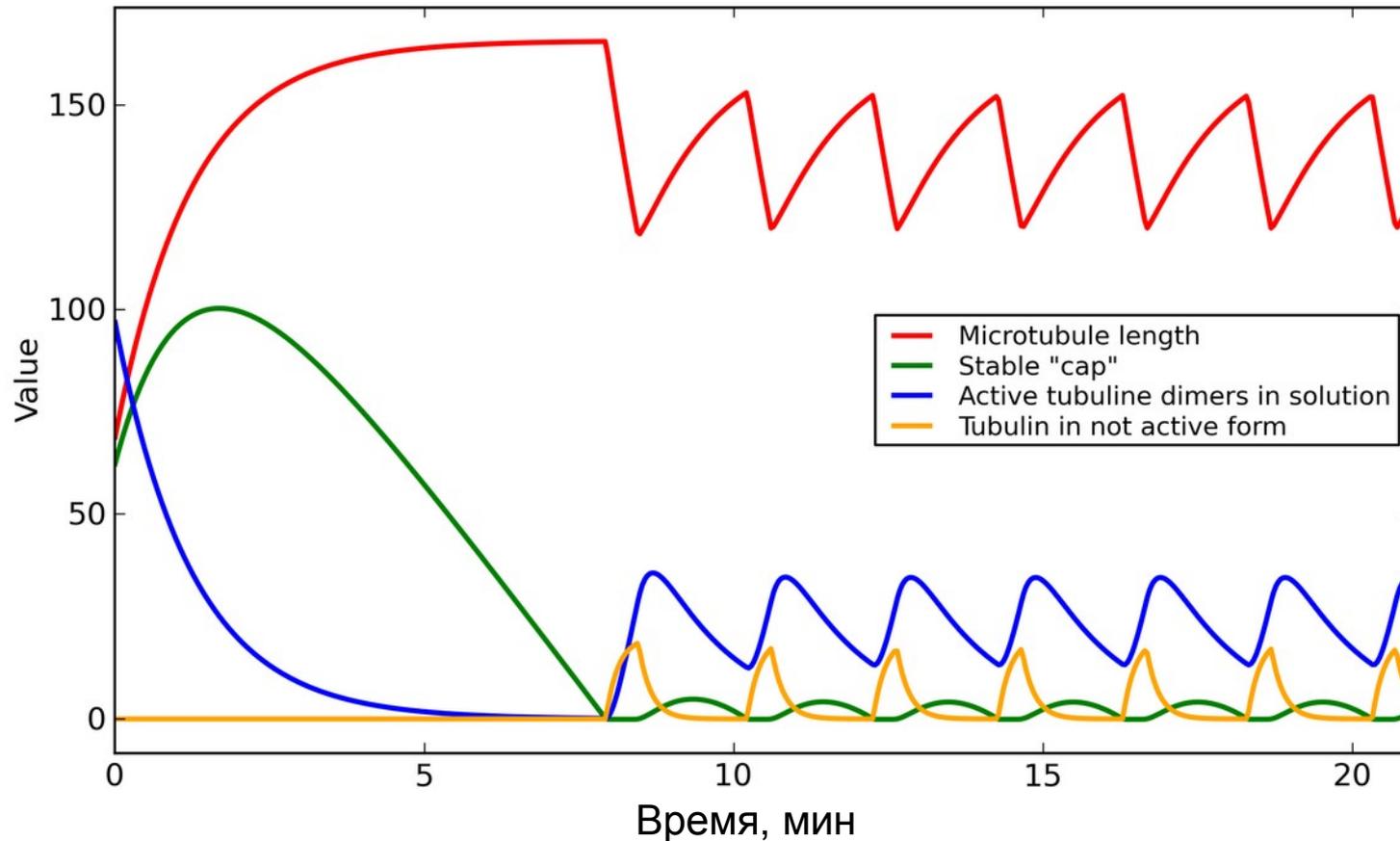


Рис. 21. Изменение длины микротрубочки и тубулинов. Рост, стационарное состояние и осцилляции.

Динамика коллективного роста 500 микротрубочек в среде без диффузии

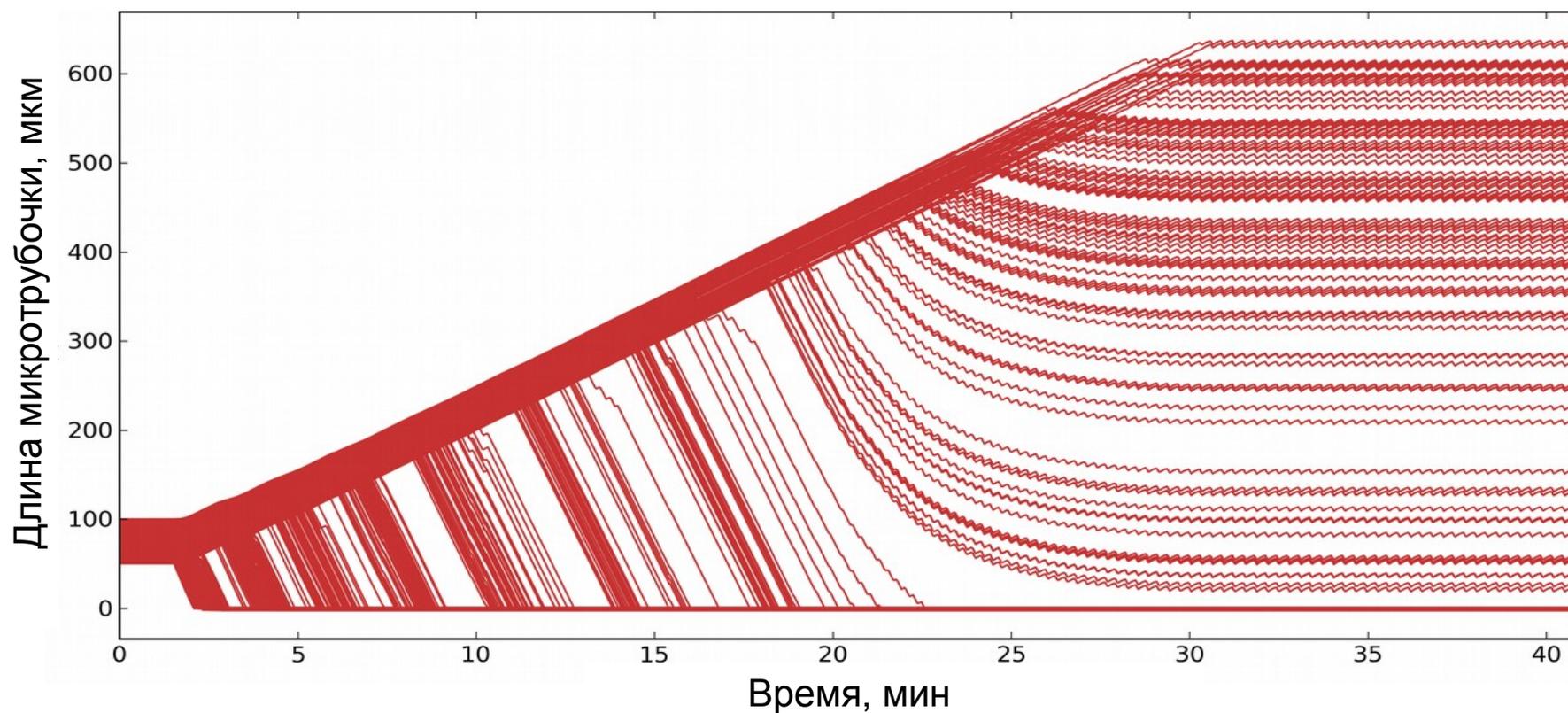


Рис. 22. Динамика коллективного роста 500 микротрубочек в среде без диффузии. Часть трубочек проигрывают конкуренцию за субстрат, остальные распределяются по длинам

Математическая модель для ансамбля микротрубочек в среде с диффузией

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} T_{GTP}(\vec{r}, t) = D\Delta T_{GTP} + k_{GTP}T_{GDP} - k_p T_{GTP} \sum_{i=1}^N l(\vec{r}, \vec{M}^i), \\ \frac{\partial}{\partial t} T_{GDP}(\vec{r}, t) = D\Delta T_{GDP} - k_{GTP}T_{GDP} + V \sum_{i=1}^N l(\vec{r}, \vec{M}^i)H(d - L_{GTP}^i), \\ \dot{L}_{GTP}^i = k_p T_{GTP}(\vec{M}^i)/Q_{LT} - V_{GDP}, \\ \dot{L}^i = \left(k_p T_{GTP}(\vec{M}^i) - V H(d - L_{GTP}^i) \right) / Q_{LT}, \\ \vec{M}^i = \vec{M}^{i_0} + \vec{n}^i L(t), \end{array} \right. \quad (18)$$

где \vec{M} — координаты «+»-конца микротрубочки;

\vec{M}_0 — координаты «-»-конца микротрубочки;

\vec{n} — вектор задающий направление микротрубочки в R .

Для составления уравнения введена специальная функция, локализирующая концы микротрубочек в уравнении диффузии

$$\begin{cases} l(\vec{a}, \vec{b}) = 1, & \vec{a} = \vec{b}, \\ l(\vec{a}, \vec{b}) = 0, & \vec{a} \neq \vec{b}. \end{cases}$$

Коллективные осцилляции ансамбля из 900 микротрубочек в среде с диффузией тубулина

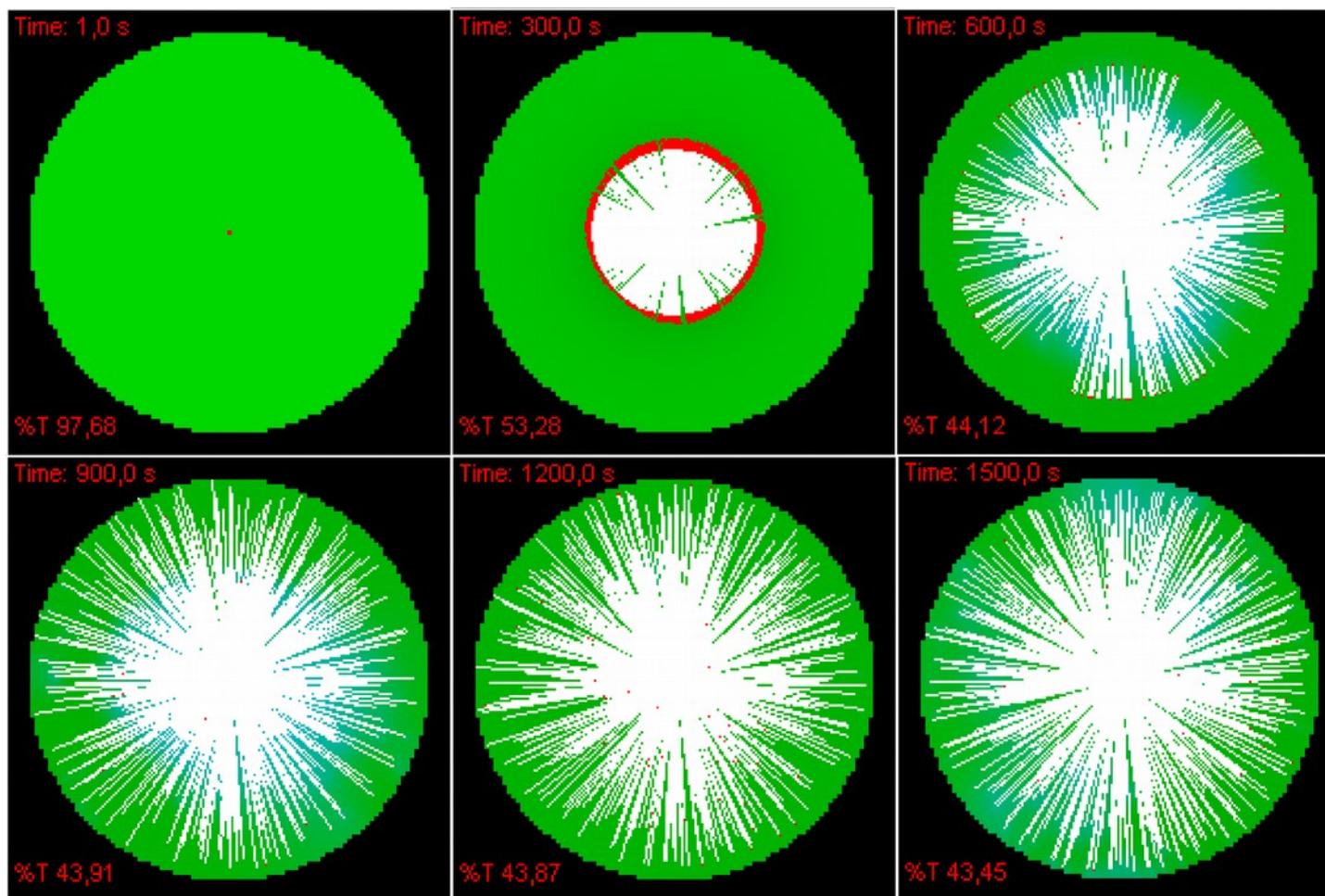


Рис. 23. Снимки точных решений распределения радиального ансамбля микротрубочек по длинам в клетке радиусом 50 мкм толщиной 1 мкм с учетом диффузии тубулина

Сравнение различных моделей

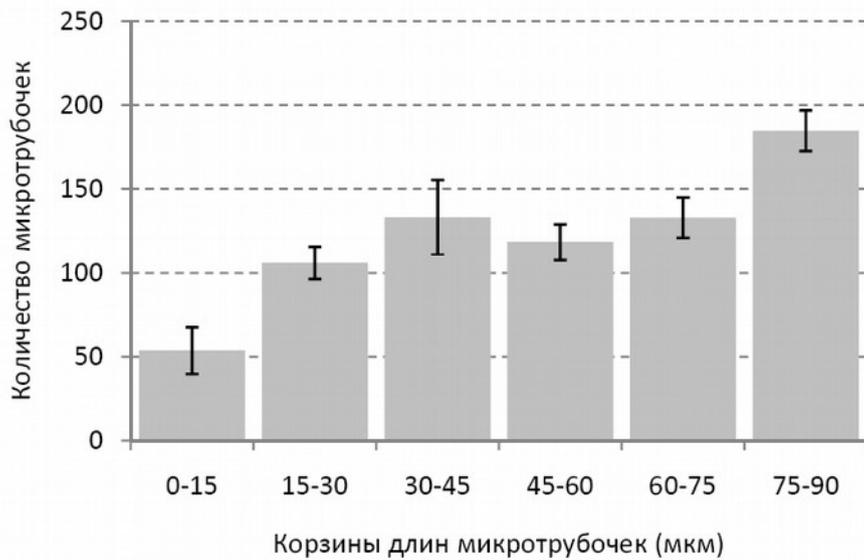


Рис. 24. Распределение микротрубочек по длинам в нашей трехуровневой модели

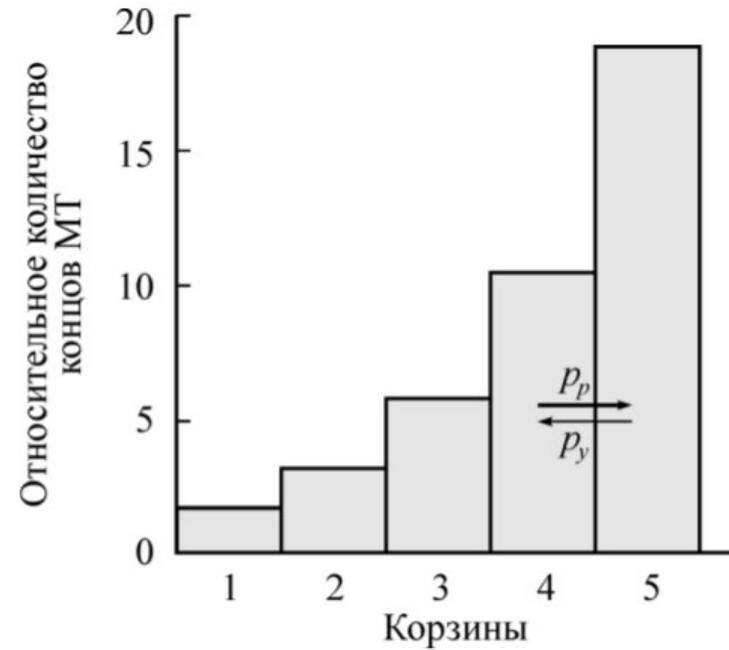


Рис. 25. Распределение микротрубочек по длинам в модели диффузии концов (Воробьев, 2008)

Результат интерпретации
позволяет предложить план новых расчетов,
добавив еще один уровень организации

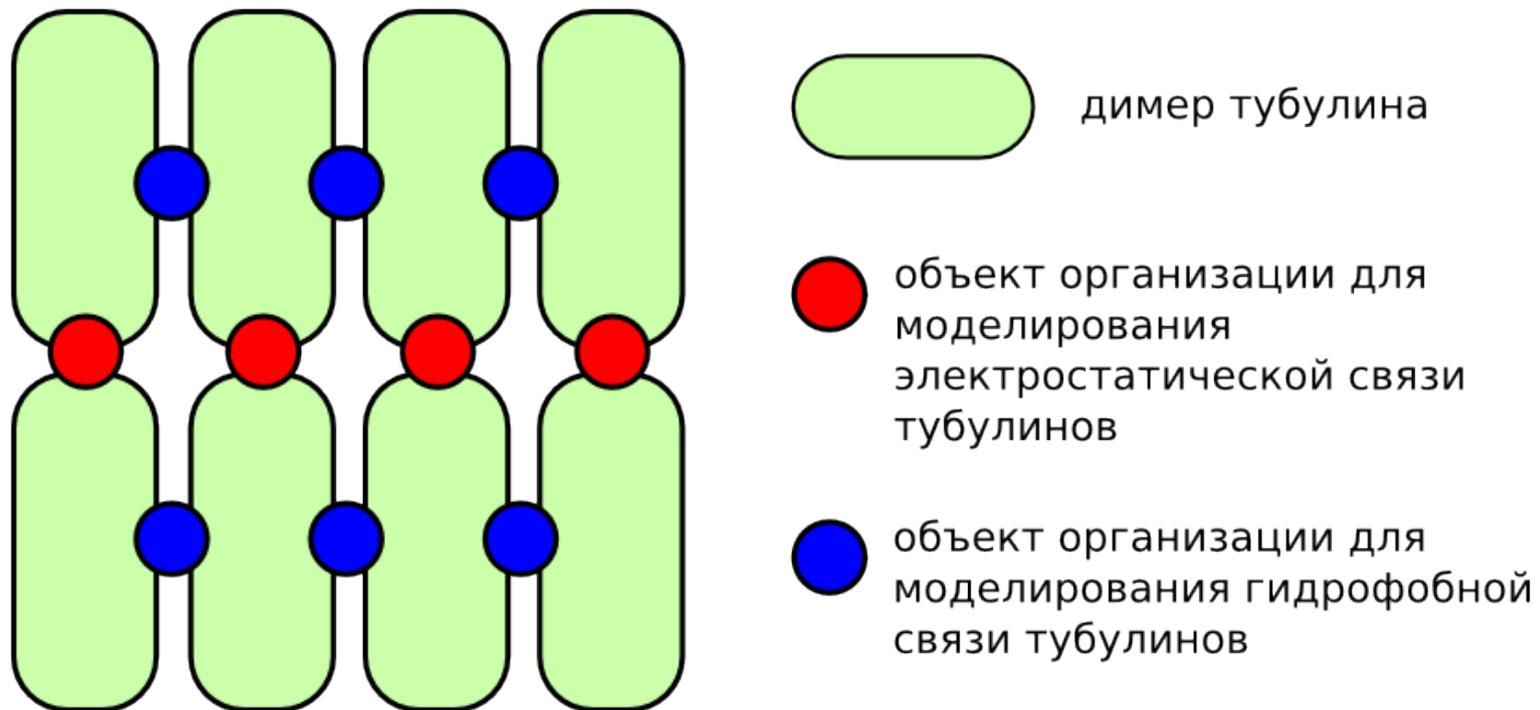


Рис. 26. Схема нового численного эксперимента с использованием объектов организации для описания связей

Положения выносимые на защиту

1. Разработан метод аналитического описания процессов организации в многоуровневых системах на основе потенциалов биологических взаимодействий.
2. Появление неспаренных спинов в конденсированной фазе углерода определяется коллективными подповерхностными электронными состояниями в валентной зоне.
3. В трехуровневой системе микротрубочек биологические эффекты бимодального распределения, конкуренции за субстрат и коллективных осцилляций определяются многоуровневой организацией физических полимеров цитоскелета.

Статьи

1. Huerta-Cepas J., Capella-Gutierrez S., Prysycz L.P., Kormes D., Denisov I.A., Marcet-Houben M., Gabaldon T. PhylomeDB v3.0: an expanding repository of genome-wide collections of trees, alignments and phylogeny-based orthology and paralogy predictions, *Nucleic Acids Research*. 2011; vol. 39, pp. 556-560.
2. Киселёв Н.И., Великанов Д.А., Корчагина С.Б., Петраковская Э.А., Васильев А.Д., Соловьёв Л.А., Балаев Д.А., Баяков О.А., Денисов И.А., Цегельник С.С., Ерёмин Е.В., Знак Д.А., Шайхутдинов К.А., Шубин А.А., Шестаков Н.П., Волков Н.В., Гордеев С.К., Белобров П.И. Электрические и магнитные свойства композитов из наноалмаза и пироуглерода // *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева)*, 2012, т. LVI, No 1-2, с. 55-58.
3. Гордеев С.К., Коноплева Р.Ф., Чеканов В.А., Корчагина С.Б., Беляев С.П., Голосовский И.В., Денисов И.А., Белобров П.И. Особенности изменения электросопротивления углеродных нанокompозитов на основе наноалмазов при нейтронном облучении // *Физика твердого тела*, 2013, т. 55, выпуск 7, С. 1380-1385.
4. Gordeev S.K., Konopleva R.F., Chekanov V.A., Korchagina S.B., Belyaev S.P., Golosovskii I.V., Denisov I.A. and Belobrov P.I. Specific features in the change of electrical resistivity of carbon nanocomposites based on nanodiamonds under neutron irradiation // *Physics of the Solid State*. 2013. Vol. 55, № 7. P. 1480–1486.
5. Беляев С.П., Гордеев С.К., Чеканов В.А., Коноплева Р.Ф., Голосовский И.В., Корчагина С.Б., Денисов И.А., Белобров П.И. Электрофизические свойства углеродных нанокompозитов на основе наноалмазов, облученных быстрыми нейтронами // *Физика твердого тела*, 2014, т. 56, вып. 1, С. 151-155.

Препринты

- Denisov I.A., Belobrov P.I. Nanodiamond Collective Electron States and their Localization // *Journal of Siberian Federal University. Mathematics & Physics* (Arxiv preprint arXiv:1307.4633v2. 2013)
- Denisov I.A., Mezhevikin V.V. Bioluminescent Kinetic Analysis using Artificial Neural Networks // *Sensors and Actuators B: Chemistry*

Апробация результатов

- Денисов И.А., Надеждина Е.С., Белобров П.И. Модель динамической организации микротрубочек внутри клетки // Моделирование неравновесных систем: Материалы XIII Всероссийского семинара / под ред. В.В. Слабко, Г.М. Садовская. Красноярск: Сибирский федеральный университет, 2010. С. 43-49.
- Denisov I.A., Belobrov P.I. Tamm surface states of 5 nm diamond ball // Moscow International Symposium on Magnetism (MISM) 21-25 August. Moscow: Faculty of Physics M.V. Lomonosov MSU, 2011. Vol. 15, № 2001. P. 307–308.
- Denisov I.A., Belobrov P.I. Tamm floating electrons at nanodiamond // The 5th forum Nano and Giga Challenges in Electronics, Photonics and Renewable Energy. Moscow, 2011. P. 57.
- Denisov I.A., Belobrov P.I. Novel pathway of nanodiamond-protein docking // Nanobiophysics: fundamental and applied aspects 6-9 October 2011, Kiev, Ukraine.
- Денисов И.А., Белобров П.И. Коллективные поверхностные состояния Тамма в алмазном шаре диаметром 5 нм // Сборник тезисов 18й Всероссийской научной конференции студентов-физиков и молодых ученых: Тезисы докладов: Красноярск: изд-во АСФ России, 2012. — С. 211–213.
- Денисов И.А. Коллективные эффекты в электронно-колебательной структуре молекулы наноалмаза // 50-я юбилейная Международная научная студенческая конференция «Студент и научно-технический прогресс» г. Новосибирск, 2012 г. с. 20.
- Денисов И.А. Многоуровневая модель самоорганизации наночастиц и биомолекул // Региональная научно-техническая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Наноматериалы и нанотехнологии», г. Красноярск, 3 октября, 2012.
- Denisov I.A., Zimin A.A., Belobrov P.I. Multilevel collective self-organization of biological particles // Материалы V Междунар. науч.-практ. конф., г. Ростов-на-Дону, 3–5 октября 2013 г. Издательство Южного федерального университета, 2013. — с. 15–16.
- Denisov I.A., Zimin A.A., Belobrov P.I. Subsurface collective electron states in nanodiamond // Nanobiophysics: fundamental and applied aspects, 7-10 October 2013, Kharkov, Ukraine, P. 69.