دانشگاه صنعتی امیرکبیر
(پلی تکنیک تهران)

حل عددی سینتیک رشته‌های پروتئینی تجذیه پذیر

امیرمحمد قلی‌زاد ، سروش شعبانی

Amir.M.Gholizad@gmail.com

پروتئین‌ها و تشکیل آنها یکی از مباحث جذاب فیزیک زیستی بوده‌است. پروتئین‌ها حاصل در هم پیچیده شدن آمینواسیدها هستند که شامل قسمت‌های آبگریز و آبدوست می‌باشند. حین تشکیل پروتئین‌ها این امکان وجود دارد که بخش‌های آبگریز در ناحیه بیرونی و در تماس با آب قرار گیرند. اگر چنین اتفاقی رخ دهد، پدیده‌ای جالب اتفاق می‌افتد که نتیجه آن تشکیل رشته‌هایی پروتئینی به اسم **فیبریل** است. چنین پروتئین‌هایی برای پوشاندن بخش‌های آبگریز خود با پروتئین‌های از نوع خود پیوند برقرار می‌کنند و تشکیل فیبریل می‌دهند. طول فیبریل‌ها از اهمیت خاصی برخوردار است؛ به طوری‌که تجمع فیبریل‌های با طول مشخص ممکن است باعث بروز بیماری‌هایی همچون آلزایمر، دیابت نوع II و پارکینسون شود. در این گزارش ما سعی کرده‌ایم تا با دید فیزیکی سنتز فیبریل‌ها را مدل‌سازی کنیم و امکان شکستن آنها را بررسی نماییم.

برای شروع، محلولی آبی را فرض می‌کنیم که تعدادی پروتئین درون آن آزادانه در حرکت‌اند. دمای سیستم را مشابه دمای بدن (۳۷°) و در تعادل فرض می‌کنیم. غلظت مونومرهای آزاد (پروتئین‌های فیبریل نشده) را با$M(t)$ نمایش می‌دهیم که با زمان متغیر است. تعداد کل فیبریل‌ها را با $U(t)$ و تعداد مونومرهای درون فیبریل‌ها را با$P(t)$ نمایش می‌دهیم. اگر فرض کنیم فیبریل‌های با طول j برای ما مهم باشد، تعداد این نوع فیبریل‌ها را با $N(t.j)$ نشان می‌دهیم. برای تغییر تعداد فیبریل‌های مضر نسبت به زمان **معادله مستر** را بدست می‌آوریم که به شکل زیر است

$$\frac{\partial N(t.j)}{\partial \mathrm{t}} = ۲\, M(t)k_+N(t.j-۱) - ۲\, M(t)k_+N(t.j) - k_-(j-۱)N(t.j) + ۲\, k_-\sum_{i=j+۱}^{\infty} N(t.i) + k_nM(t)^n\delta_{n.j} \qquad (۱)$$

ضرایب k_+ و k_- و k_n به ترتیب ضریب احتمال پیوستن یک مونومر به فیبریل، ضریب گسستن مونومر از فیبریل و ضریب احتمال تشکیل فیبریل اولیه با n مونومر هستند.

برای مقادیر $U(t)$ و $P(t)$ نیز خواهیم داشت

$$U(t) = \sum_{i=n}^{\infty} N(t.j) \;\text{و}\; P(t) = \sum_{i=n}^{\infty} iN(t.j) \qquad (۲)$$

با استفاده از فرمول‌های P . U معادله مستر به شکل‌های زیر در می‌آید

$$\frac{d\,U(t)}{dt} = (k_- - ۲\,nk_-)U(t) + k_-P(t) + k_nM(t)^n \qquad (۳)$$

$$\frac{d\,P(t)}{dt} = \big(۲\,k_+M(t) - k_-n(n-۱)\big)U(t) \qquad (۴)$$

$$\frac{d\,M}{dt} = -\frac{d\,P}{dt} \qquad (۵)$$

سه معادله اخیر را در **میپل** وارد می‌کنیم

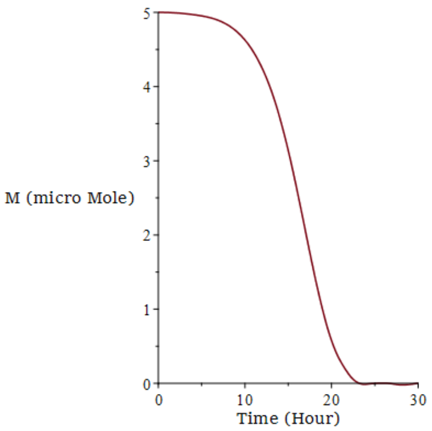
$$eq := \left\{ \frac{d}{dt}\,u(t) = (k_- - 2\cdot k_-\cdot n)\cdot u(t) + k_-\cdot p(t) + k_n\cdot (m(t))^n \;,\; \frac{d}{dt}\,p(t) = (2\cdot k_+\cdot m(t) - k_-\cdot n\cdot(n-1))\cdot u(t) \;,\; \frac{d}{dt}\,m(t) = -\frac{d}{dt}\,p(t) \right\}$$

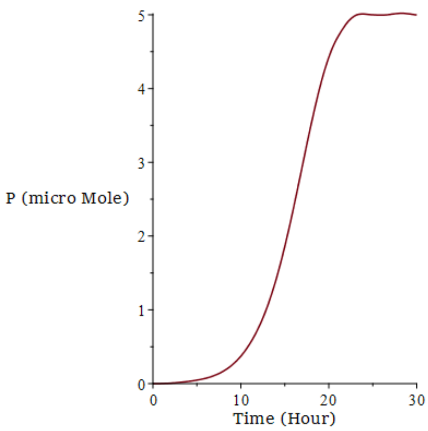
با تعیین کردن مقدار برای ضرایب و اعمال شرایط اولیه، معادله به شکل زیر در می‌آید

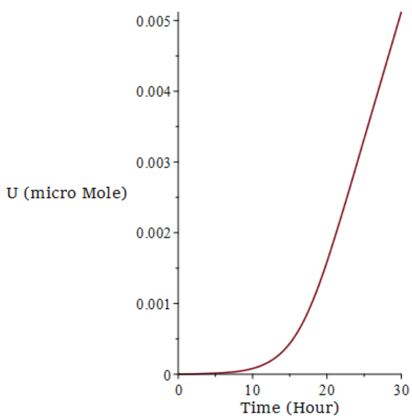
$k_+ := 5\cdot 10^4 :$
$k_- := 2\cdot 10^{-8} :$
$n := 2 :$
$k_n := 2\cdot 10^{-5} :$

$$eq := \left\{ \frac{d}{dt}\,u(t) = (k_- - 2\cdot k_-\cdot n)\cdot u(t) + k_-\cdot p(t) + k_n\cdot (m(t))^n \;,\; \frac{d}{dt}\,p(t) = (2\cdot k_+\cdot m(t) - k_-\cdot n\cdot(n-1))\cdot u(t) \;,\; \frac{d}{dt}\,m(t) = -\frac{d}{dt}\,p(t) \;,\; p(0) = 0 \,,\, u(0) = 0 \,,\, m(0) = 5\cdot 10^{-6} \right\} :$$

معادله را به روش عددی حل می‌کنیم و در نهایت نمودارهای مربوط به $P.U.M$ را برای یک بازه ۳۰ساعته (۱۰۸.۰۰۰ثانیه) رسم می‌کنیم







همانگونه که مشاهده می‌کنیم تعداد مونومرهای درون فیبریل‌ها پس از مدتی به حالت اشباع می‌رسد. دلیل این امر تبدیل شدن تمامی مونومرهای آزاد به فیبریل با طول‌های متفاوت و کاهش سرعت سنتز است. از طرفی با توجه به نمودار در می‌یابیم که تعداد مونومرهای آزاد نیز به مرور کاهش می‌یابد و در نهایت به صفر میل می‌کند؛ که این کاملا منطقیست! با گذشت زمان تمامی مونومرهای آزاد به فیبریل تبدیل می‌شوند و غلظتشان به صفر می‌رسد.

اگر معادلات (۳) و (۴) و (۵) را به صورت تحلیلی حل کنیم می‌رسیم به

$$u(t) = \frac{m_{tot}}{۲\,n-۱} - m_{tot}\cdot k_{-} e^{-(۲\,n-۱)k_{-}t} \times Ei(-C_{+}e^{\mu t}) + B_{۲} e^{-(۲\,n-۱)k_{-}t} \qquad (۶)$$

$$p(t) = m_{tot}(۱ - \exp(-C_{+}e^{\mu t} + C_{-}e^{-\mu t} + k_n \cdot m_{tot}^{n-۱} \cdot k_{-}^{-۱})) \qquad (۷)$$

ضرایب و مقادیر جدید نیز به صورت زیر تعیین می‌شوند

$$m_{tot} = M(t) + p(t) = M(۰) = ۵ \times ۱۰^{-۶}\, M$$

$$\mu = \sqrt{۲\, m_{tot} k_{+} k_{-}}$$

$$Ei(x) = -\int_{-x}^{\infty} \frac{e^{-y}}{y}\, dy$$

$$C_{\pm} = k_{+}\frac{u(۰)}{\mu} \pm \frac{p(۰)}{۲\, m_{tot}} \pm (k_n \cdot m_{tot}^{n-۱})۲\, k_{-}$$

(۸)

حال مقادیر زیر را در حل عددی جایگزین می‌کنیم و سه نوع شرط اولیه با مقادیر $M(۰)$ متفاوت تعریف می‌کنیم

$k_{+} := 2.9\cdot 10^{4}:$
$k_{-} := 2.1\cdot 10^{-9}:$
$n := 2:$
$k_{n} := 22.8\cdot 2.1\cdot 10^{-9}:$

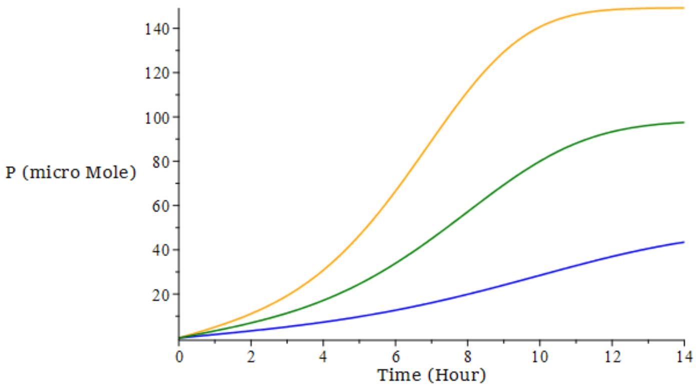
$$eq := \frac{d}{dt}U(t) = (k_{-} - 2\cdot k_{-}\cdot n)\cdot U(t) + k_{-}\cdot P(t) + k_{n}\cdot (M(t))^{n},\ \frac{d}{dt}P(t) = (2\cdot k_{+}\cdot M(t) - k_{-}\cdot n\cdot (n-1))\cdot U(t),\ \frac{d}{dt}M(t) = -\frac{d}{dt}P(t):$$

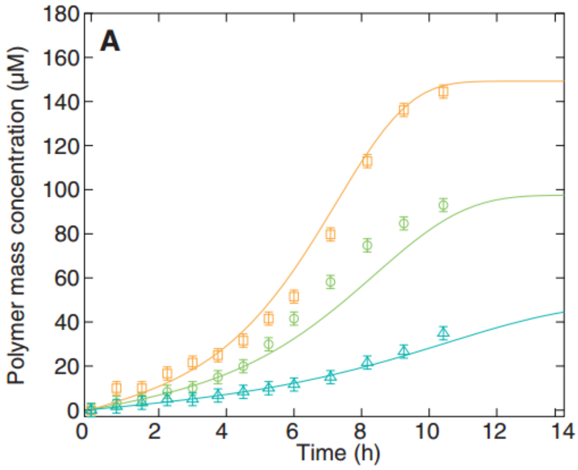
$$initials1 := P(0) = 0.21\cdot 10^{-6},\ U(0) = \frac{0.21\cdot 10^{-6}}{1380},\ M(0) = 149\cdot 10^{-6}:$$

$$initials2 := P(0) = 0.21\cdot 10^{-6},\ U(0) = \frac{0.21\cdot 10^{-6}}{1380},\ M(0) = 98\cdot 10^{-6}:$$

$$initials3 := P(0) = 0.21\cdot 10^{-6},\ U(0) = \frac{0.21\cdot 10^{-6}}{1380},\ M(0) = 49\cdot 10^{-6}:$$

نمودار رسم شده برای این شرایط اولیه و با استفاده از فرمولهای (۶) و (۷) و (۸) از پیش در مقاله (قسمت منابع) رسم شده است. حال ما با استفاده از حل عددی، همان نمودار را رسم و با نمودار درج شده در مقاله مقایسه می‌کنیم





این نمودارها غلظت انسولین فیبریل شده را نشان می‌دهند که با گذشت زمان به حالت اشباع می‌رسند و نرخ تولید تولید آنها به صفر می‌رسد. نکته جالب توجه درمورد این نمودارها این است که هرچه غلظت اولیه مونومرها کمتر باشد، غلظت فیبریل‌ها دیرتر به حالت اشباع می‌رسد. یا به عبارتی دیگر هرچه غلظت اولیه مونومرهای آزاد بیشتر باشد، فیبریل سازی زودتر متوقف می‌شود.

منابع:

- Tuomas P. J. Knowles, “An Analytical Solution to the Kinetics of Breakable Filament Assembly”, 10.1126/science.1178250
- https://en.wikipedia.org/wiki/Fibril
- https://en.wikipedia.org/wiki/Beta_sheet
- https://en.wikipedia.org/wiki/Amyloidosis