

مدل سازی فیزیکی سنتز و تقسیم رشته های پروتئینی

امیرمحمد قلی زاد ، سپیده میرحسینی ، بهنود بندی ، سروش شعبانی

Amir.M.Gholizad@gmail.com

پروتئین ها و تشکیل آنها یکی از مباحث جذاب فیزیک زیستی بوده است. پروتئین ها حاصل در هم پیچیده شدن آمینواسیدها هستند که شامل قسمت های آگریز و آبدوست می باشند. حین تشکیل پروتئین ها این امکان وجود دارد که بخش های آگریز در ناحیه بیرونی و در تماس با آب قرار گیرند. اگر چنین اتفاقی رخ دهد، پدیده ای جالب اتفاق می افتد که نتیجه آن تشکیل رشته هایی پروتئینی به اسم فیبریل است. چنین پروتئین هایی برای پوشاندن بخش های آگریز خود با پروتئین های از نوع خود پیوند برقرار می کنند و تشکیل فیبریل می دهند. طول فیبریل ها از اهمیت خاصی برخوردار است؛ به طوری که تجمع فیبریل های با طول مشخص ممکن است باعث بروز بیماری هایی همچون آلزایمر، دیابت نوع II و پارکینسون شود. در این گزارش ما سعی کرده ایم تا با دید فیزیکی سنتز فیبریل ها را مدل سازی کنیم و امکان شکستن آنها را بررسی نماییم.

برای شروع، محلولی آبی را فرض می کنیم که تعدادی پروتئین درون آن آزادانه در حرکت اند. دمای سیستم را مشابه دمای بدن (37°) و در تعادل فرض می کنیم. غلظت مونومرهای آزاد (پروتئین های فیبریل نشده) را با $M(t)$ نمایش می دهیم که با زمان متغیر است. تعداد کل فیبریل ها را با $U(t)$ و تعداد مونومرهای درون فیبریل ها را با $P(t)$ نمایش می دهیم. اگر فرض کنیم فیبریل های با طول j برای ما مهم باشد، تعداد این نوع فیبریل ها را با $N(t, j)$ نشان می دهیم. برای تغییر تعداد فیبریل های مضر نسبت به زمان معادله مستر را بدست می آوریم که به شکل زیر است

$$\begin{aligned} \frac{\partial N(t, j)}{\partial t} = & \gamma M(t) k_+ N(t, j-1) - \gamma M(t) k_+ N(t, j) - k_-(j-1) N(t, j) \\ & + \gamma k_- \sum_{i=j+1}^{\infty} N(t, i) + k_n M(t)^n \delta_{n, j} \end{aligned} \quad (1)$$

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

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

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

$$\frac{d U(t)}{dt} = (k_- - \gamma n k_-)U(t) + k_- P(t) + k_n M(t)^n \quad (۳)$$

$$\frac{d P(t)}{dt} = (\gamma k_+ M(t) - k_- n(n-1))U(t) \quad (۴)$$

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

سه معادله اخیر را در میپل وارد می‌کنیم

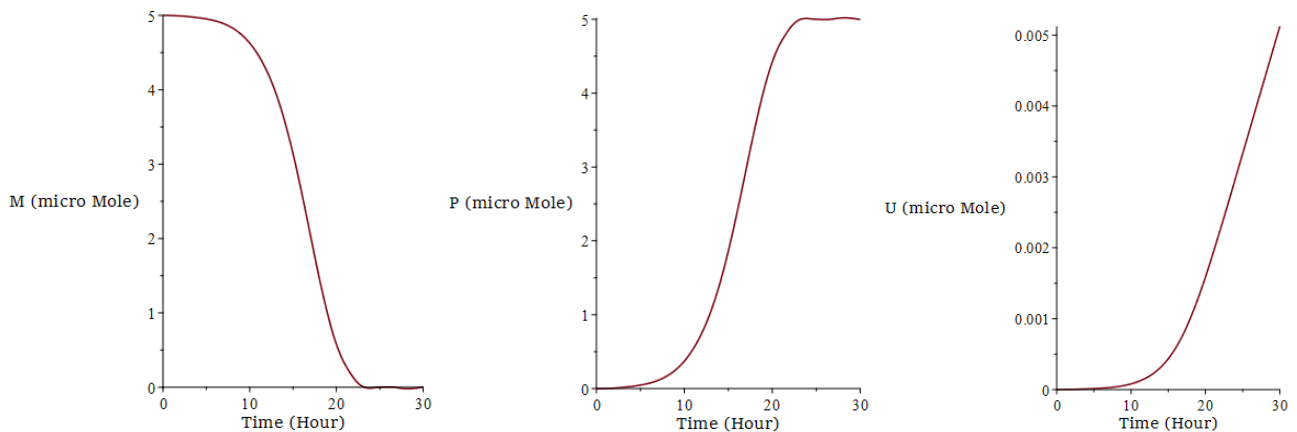
$$eq := \left\{ \frac{d}{dt} u(t) = (k_- - 2 \cdot k_- \cdot n) \cdot u(t) + k_- \cdot p(t) + k_n \cdot (m(t))^n, \frac{d}{dt} p(t) = (2 \cdot k_+ \cdot m(t) - k_- \cdot n \cdot (n-1)) \cdot u(t), \frac{d}{dt} m(t) = -\frac{d}{dt} p(t) \right\}$$

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

$$\begin{aligned} k_+ &:= 5 \cdot 10^4; \\ k_- &:= 2 \cdot 10^{-8}; \\ n &:= 2; \\ k_n &:= 2 \cdot 10^{-5}; \end{aligned}$$

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

معادله را به روش عددی حل می‌کنیم و در نهایت نمودارهای مربوط به P, U, M را برای یک بازه ۳۰ ساعته (۱۰۸,۰۰۰ ثانیه) 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 کاملاً 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

$$u(t) = \frac{m_{tot}}{\gamma n - 1} - m_{tot} \cdot k_- e^{-(\gamma n - 1)k_- t} \times Ei(-C_+ e^{\mu t}) + B_{\gamma} e^{-(\gamma n - 1)k_- t} \quad (۶)$$

$$p(t) = m_{tot} (1 - \exp(-C_+ e^{\mu t} + C_- e^{-\mu t} + k_n \cdot m_{tot}^{n-1} \cdot k_-^{-1})) \quad (۷)$$

ضرایب و مقادیر جدید نیز به صورت زیر تعیین می‌شوند

$$m_{tot} = M(t) + p(t) = M(\cdot) = 5 \times 10^{-6} M$$

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

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

$$C_{\pm} = k_+ \frac{u(\cdot)}{\mu} \pm \frac{p(\cdot)}{\gamma m_{tot}} \pm (k_n \cdot m_{tot}^{n-1}) \gamma k_-$$

(۸)

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

$$k_+ := 2.9 \cdot 10^4 :$$

$$k_- := 2.1 \cdot 10^{-9} :$$

$$n := 2 :$$

$$k_n := 22.8 \cdot 2.1 \cdot 10^{-9} :$$

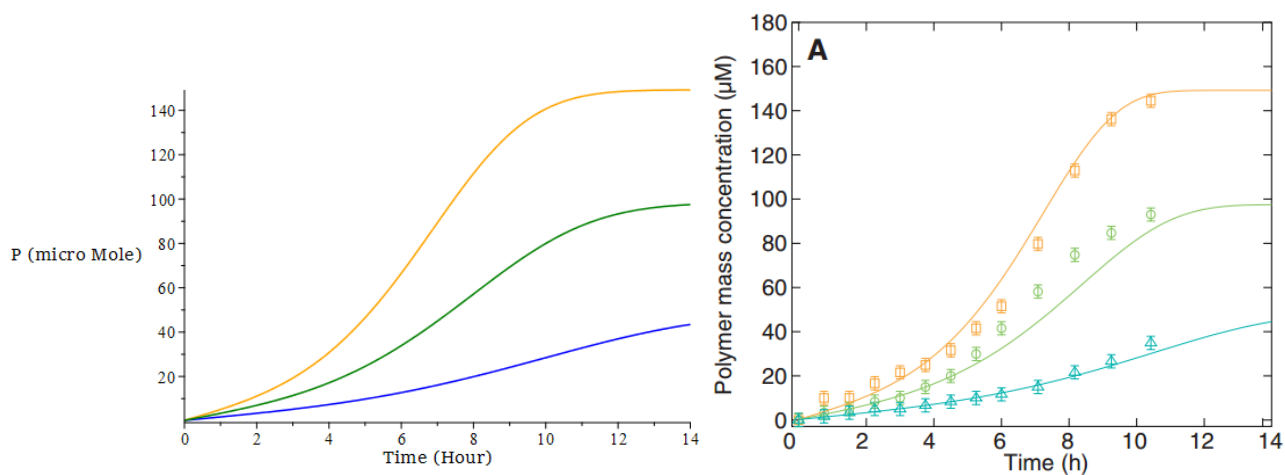
$$eq := \frac{d}{dt} U(t) = (k_- - 2 \cdot k_- \cdot n) \cdot U(t) + k_- \cdot P(t) + k_n \cdot (M(t))^n, \quad \frac{d}{dt} P(t) = (2 \cdot k_+ \cdot M(t) - k_- \cdot n \cdot (n-1)) \cdot U(t), \quad \frac{d}{dt} M(t) = - \frac{d}{dt} P(t) :$$

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

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

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

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 در مورد 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.

- **An Analytical Solution to the Kinetics of Breakable Filament Assembly**
Tuomas P. J. Knowles
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Fibril>
- https://en.wikipedia.org/wiki/Beta_sheet
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Amyloidosis>