

Lipidni vesikli v valjasti ograditvi

Jure Lapajne

Mentor: prof. dr. Primož Ziherl

6.9.2018

Lipidni vesikli

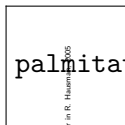
amfifilna
molekula



fosfolipidni dvosloj

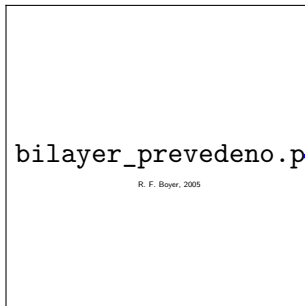


lipidni vesikel

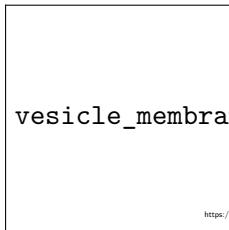


G. Cooper in R. Hausman, 2005

topilo
voda



R. F. Boyer, 2005



<https://www.moh>

membrane celic in celičnih organelov:

- sestava: fosfolipidni dvosloj, proteini
- velik nabor oblik: citoskelet, kemijska sestava membrane in vsebina celice/organela

Mitochondrij

- dve membrani:
notranja in zunanja
- podolgovata oblika,
številni uvihki
- dve stanji mitohondrija:
 - ortodoksno: intenzivno
celično dihanje,
tubularni uvihki
 - kondenzirano: počasno
celično dihanje,
lamelarni uvihki
- notranja membrana tvori
gube - posledica prostorske
ograde?



mitochondrion_electron_micro

J. Nishikura

3d_tomogram.png

Ograjeni vesikli


- površina vesikla večja od površine ograditve
- najpreprostejša ograditev: sfera
- dobro ujemanje med eksperimentalnimi opazovanji ter numeričnimi in analitičnimi izračuni na osnovi teorije elastičnosti

ograjeni_vezikli_primer3.png

Preprost fizikalni model (Kavčič 2014)

motivacija:

- enostaven izračun energije, površine, prostornine...
- analitični izrazi razkrijejo bistvene odvisnosti

 bqr_rezultati.png

značilnosti:

- geometrijsko preproste oblike: sfere, sferne kapice, valjasti odseki...
- tesna ograditev

namen dela

razširitev modela na vesikle v valjasti ograditvi

Parametri za opis vesiklov

parametre definiramo relativno glede na sfero z enako površino kot vesikel

polmer sfere

$$R_s = \sqrt{\frac{A}{4\pi}} = 1$$

reducirana prostornina

$$v = V/(4\pi R_s^3/3)$$

reducirana razlika površin monoslojev

$$\Delta a = \frac{1}{8\pi R_s} \int H dA$$

zeks_svetina_da_veziklov.pr

Brezdimenzijska energija vesikla

- lokalna upogibna energija

$$w_b = \frac{1}{16\pi} \int (2H)^2 dA,$$

pri čemer je H povprečna ukrivljenost

$$H = \frac{1}{2} (1/R_1 + 1/R_2)$$

povprečna_ukriv

- medmembranska interakcija

$$w_a = -\gamma \int_{\text{stične ploskve}} \frac{dA}{4\pi R_s^2}$$

γ : moč medmembranske interakcije

- nelokalna upogibna energija oziroma *Area Difference Elasticity* (ADE) člen

$$w_r = q(\Delta a - \Delta a_0)^2$$

q : razmerje med nelokalno in lokalno upogibno konstanto

Ogradev in modelske oblike

membranski uvihek

valjasta ogradev
brez končnih ploskev
Stenakob.png

polnilno razmerje: $\eta = V/LR^2$
zunanja oblika vesikla V : volumen vesikla
presjek vesikla
robovi z enotnim polmerom r
telo uvihka, odvisno od vrste uvihka

Robovi

trojni rob

zunANJI rob

U rob

torusni rob

$$\alpha = \pi$$

bor_slika_3rob_2.png

zunANJI_rob

urob_3d.pdf

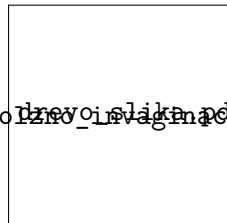
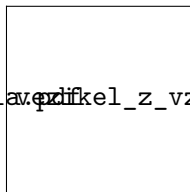
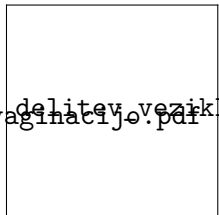
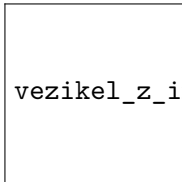
urob_2d.pdf

torusni_rob

uvodni_de

vesikel s prečno steno vesikel s popolnimi prečnimi stenami vesikel z vzdolžno steno drevo tubulov

Modelski vezikli



vezikel_z_prečno_steno.pdf vesikel_s_popolnimi_prečnimi_stenami.pdf vesikel_z_vzdolžno_steno.pdf drevo_tubulov.pdf

Upogibna energija in ADE člen modelskih oblik

all_vesicle_energy_diagram_2008_model_dipole_diskretne_vesikli.pdf

- lokalna upogibna energija
- $\eta = 0.99$, $R = 0.3$
- vesikel z vzdolžno steno
močno izstopa: velika
dolžina robov
- diskretna območja
stabilnosti posameznih
vesiklov
- parabole izvirajo iz ADE
člena: $q(\Delta a - \Delta a_0)^2$

Minimizacija energije

energija vesikla

$$w = \underbrace{\frac{1}{16\pi} \int (2H)^2 dA}_{\text{lokalna upogibna energija}} + \underbrace{q(\Delta a - \Delta a_0)^2}_{\text{nelokalna upogibna energija}} - \underbrace{\gamma \int_{\text{stične ploskve}} \frac{dA}{A}}_{\text{medmembranska interakcija}}$$

q : razmerje med nelokalno in lokalno upogibno konstanto

γ : medmembranska interakcijska konstanta

Δa_0 : ravnovesna vrednost Δa

- konstantna površina $A = 4\pi$ oziroma $R_s = 1$
- konstantna reducirana prostornina
- konstanten polmer ograditve R
- polnilno razmerje η blizu 1

Fazni diagrami: ni medmembranske interakcije

- $q = 0$: fazni diagram ni odvisen od Δa_0
- $v > 0.3$: vesikli s popolnimi in nepopolnimi prečnimi stenami
- dominira vesikel z vzdolžno steno
- $v \approx 0.4$ in $\Delta a_0 \gtrsim 2.5$: vesikel s tubuli

Fazni diagrami: medmembranski odboj

- močna odbojna medmembranska interakcija: območje vesikla s tubuli narašča
- $v < 0.4$: vesikli z vzdolžnimi stenami
- $v \approx 0.425$: mehak prehod med vesikli z nepopolnimi prečnimi stenami
- majhni v : vesikel z vzdolžno steno

Fazni diagrami: $R=0.5$

- ADE člen: energijsko ugodnejši vesikli z delnimi prečnimi stenami

Prevladujoča oblika gub

dve stanji mitohondrija glede na prevladujočo obliko gub

orthodox_condensed.png

minimizacija q_1 \rightarrow P_i q_1

fazni prehod?

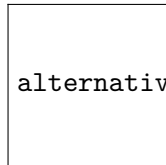
ovzračna kemijska reakcija?

Zaključek in možne razširitve

- sprememba oblike uvihkov → sprememba reducirane prostornine → fazni prehod ali reverzibilna kemijska reakcija
- odbojna interakcija in ADE člen
- gibka ograditev

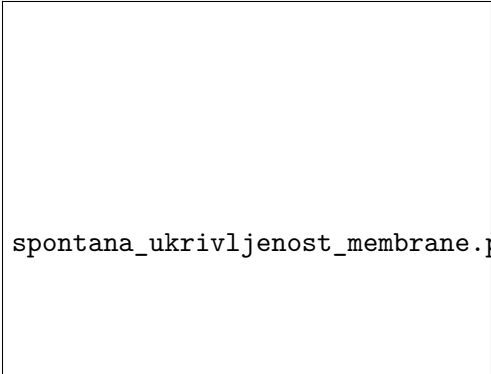
$$W_g = \alpha(A - A_0)^2$$

- večje število prečnih in vzdolžnih sten
- uvihki, sestavljeni iz tubularnih in lamelarnih delov



Spontana ukrivljenost membrane

- vezava klinastih molekul na površino membrane z le ene strani.
- nepropustnost membrane za molekule
- vezavna energija reda $k_B T$



spontana_ukrivljenost_membrane.png

Prva opazovanja

- palade in Sjostrand
- 50-ta leta prejšnjega stoletja
- prva opazovanja ne dajo jasnega odgovora
- število membran
- topologija gub notranje membrane

1d_tomogram.png

Izbira polmera ograditve

→ srednja vrednost $L \approx 3\mu\text{m}$



srednja vrednost $L/R \approx 15$

polnilno razmerje mora biti blizu 1:

$$\eta \approx 0.99 = \frac{4v}{3LR^2} = \frac{4}{3R^3} \frac{R}{L}$$

$$\longrightarrow R = \left(\frac{4}{3\eta} \frac{R}{L} \right)^{1/3} \lesssim \frac{4 \times 0.7}{3 \times 0.99} \frac{1}{15} \approx$$

Energija vesikla

- lokalna upogibna reducirana energija

$$W_b = \frac{k_b}{2} \int (H - C_0)^2 dA + k_s \int K_1 K_2 dA; \quad H = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right)$$

- medmembranska interakcija

$$W_a = -\gamma \int_{\text{stične ploskve}} \frac{dA}{4\pi R_s^2}$$

povprecna_ukrivljenost.pdf

- nelokalna upogibna reducirana energija oziroma *Area difference elasticity* (ADE) člen

$$W_r = \frac{k_r}{2Ah^2} (\Delta A - \Delta A_0)^2$$

Torusni rob

torus_uvodni_del.png torus_prisestje.png torus_razmerje_radij.png

torus_razmerje_radijev2_edited.png

■ torusni rob poenostavimo:
 $R_1 / (R_2 - R_1) \approx 1 \rightarrow R_2 = 2R_1 = 2r$

Parametri za opis vesikov

Parametre definiramo relativno glede na sfero z enako površino kot vesikel.

Polmer sfere

$$R_s = \sqrt{\frac{A}{4\pi}}$$

zeks_svetina_da_veziklov.pr

reducirana prostornina

$$v = V/(4\pi R_s^3/3)$$

razlika površin monoslojev

sfera s polmerom R_s

reducirana razlika
površin monoslojev

$$\Delta A = 2h \int H dA$$



$$\Delta A_s = 8\pi R_s h$$



$$\Delta a = \frac{\Delta A}{\Delta A_s}$$

Fazni diagrami brez medmembranske interakcije

- $q = 0$: fazni diagram ni odvisen od Δa_0
- U rob \rightarrow vesikel s popolnimi prečnimi stenami v območju vesikla z nepopolnimi prečnimi stenami
- stabilizirani vesikli z nepopolnimi prečnimi stenami, tubuli in vzdolžno steno v primerjavi z vesikli s popolnimi prečnimi stenami