



Vilniaus universitetas
Duomenų mokslo ir skaitmeninių
technologijų institutas
L I E T U V A



INFORMATIKA (N009)

METODAI KOMPIUTERINIAM
BIOFIZIKINIŲ PROCESŲ VYKSTANČIŲ
BIOLOGINĖSE MEMBRANOSE
MODELIAVIMUI

Saulius Bucka

2020 m. spalio

Mokslinė ataskaita DMSTI-DS-N009-20-20

Santrauka

Šiame darbe modeliuojami ląstelės biologinės membranos pažeidimai laike, kuriuos sukelia bakterijų ar kitų organizmų gaminami baltymai - poras formuojantys toksinai (angl. pore-forming toxins). Jie prisikabina prie ląstelės membranos, jungiasi tarpusavyje iki kol suformuoja membraną pažeidžiančią porą. Tokie pažeidimai gali būti įvairių ligų priežastis, taigi yra svarbu suprasti kaip tai vyksta. Buvo sukurtas matematinis bei kompiuterinis modeliai, su kuriais bandoma emuliuoti ląstelės pažeidimo procesą laike, tai yra kai monomerai ląstelės paviršiuje jungiasi tarpusavyje iki tam tikro reikalingo pažeidimui oligomero. Kompiuterinio algoritmo apytiksliems skaičiavimams gauti pasitelkta baigtinių elementų Runge-Kutta metodu. Taip pat pateikti modelio simuliacijų rezultatai, jų apibendrinimai ir išvados.

Raktiniai žodžiai: biologinės membranos, kompiuterinis modeliavimas, Runge–Kutta, membranos defektai, monomeras, alfa-hemolizinas

Turinys

1	Įvadas	4
2	Pagrindinė dalis	4
2.1	Modelis su cholesteroliu	4
2.1.1	Koncentracijas apibrėžiančių funkcijų žymėjimai	4
2.1.2	Modelio parametrai	5
2.1.3	Pradinės sąlygos	5
2.1.4	Biocheminės reakcijos schema	6
2.1.5	Modelio su difuzija lygtys	8
2.1.6	Modelio be difuzijos lygtys	9
2.1.7	Kraštinės sąlygos	11
2.2	Modelis be cholesterolio: atvejis kai monomeras – α -Hemolysin	13
2.2.1	Koncentracijas apibrėžiančių funkcijų žymėjimai	13
2.2.2	Pradinės sąlygos	13
2.2.3	Biocheminės reakcijos schema	14
2.2.4	Modelio su difuzija lygtys	15
2.2.5	Modelio be difuzijos lygtys	15
3	Rezultatai	17
3.1	Kompiuterinio modeliavimo rezultatai su cholesteroliu	17
3.2	Kompiuterinio modeliavimo rezultatai kai monomeras - α -Hemolysin	21
4	Išvados	25
	Literatūros sąrašas	26

1 Įvadas

Ląstelė yra apsaugoma nuo išorės aplinkos poveikio (tuo pačiu ir toksinų) per lipidinę membraną. Membrana veikia tarsi filtras, neleidžiantis nepageidaujiantiems svetimkūniams patekti į ląstelę, bet taip pat sudarantis sąlygas patekti ląstelei naudingoms dalelėms, pavyzdžiui maisto medžiagoms įsisavinti ar pasišalinti nenaudingoms. Ląstelės membrana, o kartu ir pati ląstelė būna pažeidžiama, kai tam tikra medžiaga (pvz. bakterijos išskirtas toksinas) paveikia jos lipidinę membraną suformuodamas poras. Tokie pažeidimai gali būti įvairių ligų priežastis, taigi yra svarbu suprasti kaip tai vyksta. Šiame darbe sukurtas kompiuterinis modelis bando emuliuoti ląstelės pažeidimo procesą laike, tai yra kai monomerai ląstelės paviršiuje jungiasi tarpusavyje iki tam tikro reikalingo pažeidimui oligomero. Buvo sumodeliuoti atvejai kai monomerai jungiasi tarpusavyje naudodami cholesterolį, tiek ir kai jungiasi be jo. Iš kompiuterinio modeliavimo pusės tema jau yra įdirbis tiek iš Lietuvos [RPJ⁺19], tiek iš užsienio mokslininkų [Oku14]. Kuo šis tyrimas skiriasi nuo kitų yra tai, kad tyrinėjamas ir modeliuojamas membranos pažeidimas laike, kai kiti tuo tarpu nagrinėja stacionarias būsenas, dažniausiai kai jau būseną būna nusistovėjusi.

2 Pagrindinė dalis

Darysime prielaidą, kad biologinės membranos paviršius yra idealiai lygus kvadratas, kurio kraštinė $a > 0$ (dimensija metrai, galbūt mikrometrai μm). Visos biocheminės reakcijos vyks (ir bus modeliuojamos kompiuteriu) tik ant membranos paviršiaus.

Visos kompiuteriniame modeliavime nagrinėjamos funkcijos (matematinio modelio sprendiniai) priklausys nuo kintamųjų $0 \leq x \leq a$, $0 \leq y \leq a$ (biologinės membranos paviršiaus taškų koordinatėms, dimensija metrai, galbūt centimetrai cm, arba mikrometrai μm) bei $t \geq 0$ (laiko, dimensija sekundės).

Modeliuodami kompiuteriu, pasirinksimė baigtinę modeliavimo trukmę T (dimensija sekundės). Tuomet $0 \leq t \leq T$.

2.1 Modelis su cholesteroliu

2.1.1 Koncentracijas apibrėžiančių funkcijų žymėjimai

Membrana panardinta į tirpalą, kuriame ištirpintas *monomeras* (toksinas – pavyzdžiui, vadinolysin [VLY], pneumolysin [PLY], α -Hemolysin). Pradžioje laikysime, kad monomero koncentracija tirpale pastovi ir lygi konstantai $M^{(0)} \geq 0$, šio dydžio dimensija mol m^{-3} (moliai į kubinį metrą). Ši prielaida realistiška, jeigu monomero koncentracija pakankamai didelė, pvz., $M^{(0)} \approx 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$ (toku atveju galima ignoruoti monomero difuziją tirpale).

Bendresniu atveju (galbūt ateityje) nagrinėsime atvejį, kai monomero koncentracija tirpale

$$M = M(x, y, z, t) = [M]$$

(koordinatė $0 \leq z \leq d_{sol}$ žymi atstumą nuo membranos paviršiaus, čia $d_{sol} > 0$ – tirpalo sluoksnio plotis) nėra pastovi dėl vykstančios monomero difuzijos tirpale.

Toliau darome prielaidą, kad vykstančiame biocheminiame procese dalyvauja koncentracijas apibrėžiančios funkcijos – matematinio modelio sprendiniai:

- $Ch = Ch(x,y,t) = [Ch]$ – *cholesterolio* koncentracija membranos paviršiuje. Atskiru atveju, jeigu cholesterolis tolygiai pasiskirstęs membranos paviršiuje, be to, jo difuzija nevyks, tuomet $Ch = Ch(t)$ (nebeliks priklausomybės nuo kordinačių x ir y);
 - $M_1 = M_1(x,y,t) = [MCh]_1$ – reakcijos metu susidarančio *monomero-cholesterolio komplekso* koncentracija membranos paviršiuje;
 - $M_2 = M_2(x,y,t) = [MCh]_2$ – reakcijos metu susidarančio *dimero* koncentracija membranos paviršiuje;
 - $M_3 = M_3(x,y,t) = [MCh]_3$ – reakcijos metu susidarančio *trimero* koncentracija membranos paviršiuje;
- ir t. t. – iki n -tojo oligomero;
- $M_n = M_n(x,y,t) = [MCh]_n$ – reakcijos metu susidarančio n -tojo *oligomero* koncentracija membranos paviršiuje.

Bus įdomūs atvejai kai, pavyzdžiui, $n = 50$, galbūt ir atvejai su mažesniu susiformavusių oligomerų skaičiumi n .

Visų šių funkcijų (koncentracijų) dimensijos yra mol m^{-3} (moliai į kubinį metrą), galbūt mol l^{-1} (moliai į litrą).

Žymėjimai M_1 (vietoje $[MCh]_1$) etc. naudojami dėl užrašymo trumpumo.

Pastaba. Kadangi koncentracija negali būti neigiama, reikės patikrinti ar kompiuteriniu modeliavimu gautų koncentracijų priklausomybių visos reikšmės neneigiamos:

$$Ch(x,y,t) \geq 0, \quad M_1(x,y,t) \geq 0, \quad M_2(x,y,t) \geq 0, \quad \dots, \quad M_n(x,y,t) \geq 0,$$

visiems diskretiems x , y ir t , kuriems kompiuteriu buvo apskaičiuotos šių funkcijų reikšmės.

2.1.2 Modelio parametrai

Modeliuodami kompiuteriu imsime šias parametrų reikšmes:

- Monomero difuzijos (jeigu ją įskaitysimė) tirpale koeficientas $D_M \in [10^{-6}, 2 \cdot 10^{-6}] \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$.

2.1.3 Pradinės sąlygos

Pradiniu modeliavimo laiko momentu $t = 0$ laikysime, kad cholesterolis tolygiai pasiskirstęs membranos paviršiuje:

$$Ch(x,y,0) \equiv Ch^{(0)}, \quad 0 \leq x \leq a, \quad 0 \leq y \leq a, \quad (2.1)$$

čia $Ch^{(0)} \geq 0$ – duota konstanta (modelio parametras).

Vėliau (bendresniu atveju) modeliuosime ir netolygiai pasisiskirsčiusio (pradiniu laiko momentu $t = 0$) cholesterolio membranos paviršiuje įtaką:

$$Ch(x,y,0) = Ch^{(0)}(x,y), \quad 0 \leq x \leq a, \quad 0 \leq y \leq a, \quad (2.2)$$

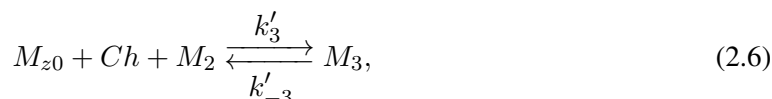
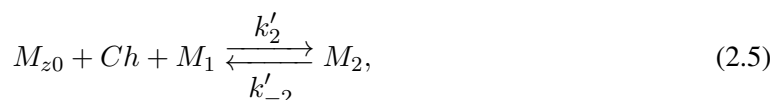
kur $Ch^{(0)}(x,y)$ – duota funkcija (pradinės cholesterolio koncentracijos pasiskirstymas), įgyjanti neneigiamas reikšmes visuose membranos paviršiaus taškuose.

Oligomerai M_j susidarys tik biocheminės reakcijos metu, modeliavimo pradžioje (kai $t = 0$) jų membranos paviršiuje nebus:

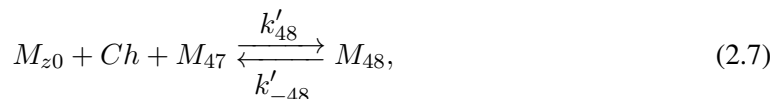
$$M_j(x,y,0) \equiv 0, \quad 0 \leq x \leq a, \quad 0 \leq y \leq a, \quad j = 1, 2, \dots, n. \quad (2.3)$$

2.1.4 Biocheminės reakcijos schema

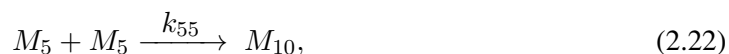
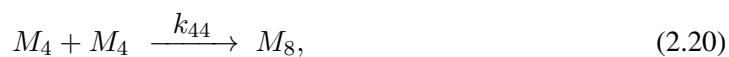
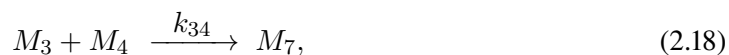
Imkime oligomerą $n=48$ pneumolysiną (PLY). Tarkime, kad reakcijos vyksta tik tarp oligomerų, kurių $n \leq 5$. Matematinis modelis bus sudarytas biocheminės reakcijos, vykstančios biologinės membranos paviršiuje (nei tirpale, nei membranos viduje nevyksta jokia reakcija) pagal schema kai monomeras be cholesterolio membranos paviršiuje M_{z0} jungiasi su cholesteroliu ir kitais oligomerais:



⋮



Taip pat kai oligomerai jau turintys cholesterolius jungiasi tarpusavyje:



Pastebėkime, kad oligomerai, su koeficientu didesniu nei 5 (pvz M_6) su kitais oligomerais modelyje reakcijos nevyksta, taigi $k_{xy} = 0$, kai $x, y > 5$.

Čia

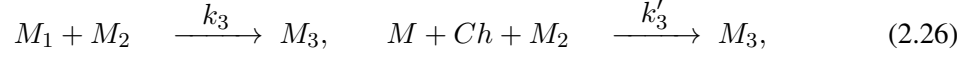
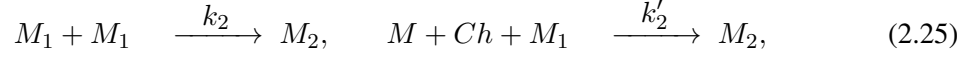
$$k_1, k_{-1}, k'_2, \dots, k'_{48}, k'_{-2}, \dots, k'_{-48},$$

$$k_{11}, k_{12}, k_{13}, k_{14}, k_{15}, k_{22}, k_{23}, k_{24}, k_{25}, k_{33}, k_{34}, k_{35}, k_{44}, k_{45}, k_{55} \geq 0 \quad (2.23)$$

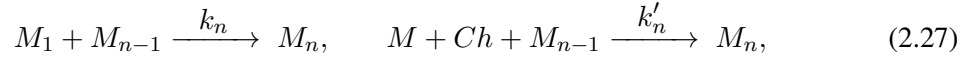
yra atitinkamų reakcijų intensyvumą apibrėžiantys koeficientai – duoti modelio parametrai.

Galimas apibendrinimas. Jeigu monomero (toksino) koncentracija tirpale nėra pastovi, bet išreiškiama funkcija $M(x, y, z, t)$, tuomet (2.4)–(2.7) reakcijose reikia pakeisti konstantą $M^{(0)}$ į

funkciją $M(x,y,0,t)$ (monomero koncentraciją ant membranos paviršiaus – koordinatėje $z = 0$):



⋮



Tokiu atveju monomero difuzijos ant membranos paviršiaus nebus (monomero difuzija vyks tik tirpale, o ant paviršiaus vyks monomero reakcijos).

2.1.5 Modelio su difuzija lygtys

Ant membranos paviršiaus gali vykti cholesterolio Ch difuzija, taip pat ir susidarančio monomero-cholesterolio komplekso M_1 difuzija bei visų kitų oligomerų M_j difuzijos, taip pat biocheminė reakcija pagal (2.4)–(2.7) schemą. Šiuos procesus modeliuoja *netiesinių* reakcijos-difuzijos tipo diferencialinių lygčių dalinėmis išvestinėmis sistema (galiojanti kai $0 < x < a$, $0 < y < a$, $0 < t \leq T$):

$$\begin{aligned} \frac{\partial Ch}{\partial t} = & D_{Ch} \left(\frac{\partial^2 Ch}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 Ch}{\partial y^2} \right) + k_{-1} M_1 - M^{(0)} Ch + \\ & (+k_1 + k'_2 M_1 + k'_3 M_2 + \dots + k'_n M_{n-1}), \end{aligned} \quad (2.28)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial M_1}{\partial t} = & D_1 \left(\frac{\partial^2 M_1}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_1}{\partial y^2} \right) - k_{-1} M_1 + k_1 M^{(0)} Ch - \\ & - (2k_2 M_1 + k_3 M_2 + \dots + k_n M_{n-1} + k'_2 M^{(0)} Ch) M_1, \end{aligned} \quad (2.29)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial M_2}{\partial t} = & D_2 \left(\frac{\partial^2 M_2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_2}{\partial y^2} \right) + k_2 M_1^2 + k'_2 M^{(0)} Ch M_1 \\ & - k_3 M_1 M_2 - k'_3 M^{(0)} Ch M_2, \end{aligned} \quad (2.30)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial M_3}{\partial t} = & D_3 \left(\frac{\partial^2 M_3}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_3}{\partial y^2} \right) + k_3 M_1 M_2 + k'_3 M^{(0)} Ch M_2 - k_4 M_1 M_3 \\ & - k'_4 M^{(0)} Ch M_3, \end{aligned} \quad (2.31)$$

⋮

$$\frac{\partial M_n}{\partial t} = D_n \left(\frac{\partial^2 M_n}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_n}{\partial y^2} \right) + k_n M_1 M_{n-1} + k'_n M^{(0)} Ch M_{n-1}, \quad (2.32)$$

Modelio parametrai – atitinkamų koncentracijų difuzijos (ant membranos paviršiaus) koeficientai

$$D_{Ch}, D_1, D_2, \dots, D_n \geq 0.$$

Pastaba. Oligomerų M_j difuzijos koeficientai D_j eksponentiškai mažės, priklausomai nuo j . Realiai $D_j \approx 0$, kai $j > 10$, t. y. oligomerų M_j , $j > 10$, difuzijos praktiškai nebus.

Analogiškai užrašome lygtis, aprašančias reakcijas (2.24)–(2.27) (galiojančias kai monomero koncentracija tirpale nėra pastovi konstanta $M^{(0)}$, bet funkcija $M = M(x, y, 0, t)$) su atitinkamomis difunduojančiomis koncentracijomis:

$$\frac{\partial M}{\partial t} = k_{-1} M_1 - MCh(k_1 + k'_2 M_1 + k'_3 M_2 + \dots + k'_n M_{n-1}), \quad (2.33)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial Ch}{\partial t} = & D_{Ch} \left(\frac{\partial^2 Ch}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 Ch}{\partial y^2} \right) + k_{-1} M_1 \\ & - MCh(k_1 + k'_2 M_1 + k'_3 M_2 + \dots + k'_n M_{n-1}), \end{aligned} \quad (2.34)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial M_1}{\partial t} = & D_1 \left(\frac{\partial^2 M_1}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_1}{\partial y^2} \right) - eqnk_{-1} M_1 + k_1 MCh - \\ & - eqn(2k_2 M_1 + k_3 M_2 + \dots + k_n M_{n-1} + k'_2 MCh)M_1, \end{aligned} \quad (2.35)$$

$$\frac{\partial M_2}{\partial t} = D_2 \left(\frac{\partial^2 M_2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_2}{\partial y^2} \right) + k_2 M_1^2 + k'_2 MChM_1 - k_3 M_1 M_2 - k'_3 MChM_2, \quad (2.36)$$

$$\frac{\partial M_3}{\partial t} = D_3 \left(\frac{\partial^2 M_3}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_3}{\partial y^2} \right) + k_3 M_1 M_2 + k'_3 MChM_2 - k_4 M_1 M_3 - k'_4 MChM_3, \quad (2.37)$$

⋮

$$\frac{\partial M_n}{\partial t} = D_n \left(\frac{\partial^2 M_n}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_n}{\partial y^2} \right) + k_n M_1 M_{n-1} + k'_n MChM_{n-1}, \quad (2.38)$$

kurios irgi galioja kai $0 < x < a$, $0 < y < a$, $0 < t \leq T$.

2.1.6 Modelio be difuzijos lygtys

Tarkime, monomero koncentracija tirpale pastovi ir lygi konstantai $M^{(0)}$. Jeigu nevyksta nei cholesterolio Ch , nei jokio iš reakcijos metu susidarantių oligomerų M_1, M_2, \dots, M_n difuzija (o taip nutiks esant tolygiam pradinės cholesterolio koncentracijos pasiskirstymui membranos paviršiuje), tuomet lygčių sistema (2.28)–(2.32) supaprastėja:

$$\begin{aligned}
Ch'(t) = & k_{-1} M_1 - M_{z0} Ch(k_1 + k'_2 M_1 + k'_3 M_2 + \cdots + k'_{48} M_{47}) + \\
& + k'_{-2} M_2 + k'_{-3} M_3 + \dots + k'_{-48} M_{48},
\end{aligned} \tag{2.39}$$

$$\begin{aligned}
M'_{z0}(t) = & k_{-1} M_1 - M_{z0} Ch(k_1 + k'_2 M_1 + k'_3 M_2 + \cdots + k'_{48} M_{47}), \\
& + k'_{-2} M_2 + k'_{-3} M_3 + \dots + k'_{-48} M_{48},
\end{aligned} \tag{2.40}$$

$$\begin{aligned}
M'_1(t) = & -k_{-1} M_1 + k_1 M_{z0} Ch - 2k_{11} M_1^2 - k_{12} M_1 M_2 - k_{13} M_1 M_3 - k_{14} M_1 M_4 - \\
& - k_{15} M_1 M_5 - k'_2 M_{z0} Ch M_1 + k'_{-2} M_2,
\end{aligned} \tag{2.41}$$

$$\begin{aligned}
M'_2(t) = & k_{11} M_1^2 - 2k_{12} M_1 M_2 - 2k_{22} M_2^2 - k_{23} M_2 M_3 - k_{24} M_2 M_4 - k_{25} M_2 M_5 + \\
& + k'_2 M_{z0} Ch M_1 - k'_3 M_{z0} Ch M_2 + k'_{-3} M_3 - k'_{-2} M_2,
\end{aligned} \tag{2.42}$$

$$\begin{aligned}
M'_3(t) = & k_{12} M_1 M_2 - k_{13} M_1 M_3 - k_{23} M_2 M_3 - 2k_{33} M_3^2 - k_{34} M_3 M_4 - k_{35} M_3 M_5 + \\
& + k'_3 M_{z0} Ch M_2 - k'_4 M_{z0} Ch M_3 + k'_{-4} M_4 - k'_{-3} M_3,
\end{aligned} \tag{2.43}$$

$$\begin{aligned}
M'_4(t) = & k_{13} M_1 M_3 - k_{14} M_1 M_4 + k_{22} M_2^2 - k_{24} M_2 M_4 - k_{34} M_3 M_4 - 2k_{44} M_4^2 - \\
& - k_{45} M_4 M_5 + k'_4 M_{z0} Ch M_3 - k'_5 M_{z0} Ch M_4 + k'_{-5} M_5 - k'_{-4} M_4,
\end{aligned} \tag{2.44}$$

$$\begin{aligned}
M'_5(t) = & k_{14} M_1 M_4 - k_{15} M_1 M_5 + k_{23} M_2 M_3 - k_{25} M_2 M_5 - k_{35} M_3 M_5 - k_{45} M_4 M_5 - \\
& - 2k_{55} M_5^2 + k'_5 M_{z0} Ch M_4 - k'_6 M_{z0} Ch M_5 + k'_{-6} M_6 - k'_{-5} M_5,
\end{aligned} \tag{2.45}$$

$$\begin{aligned}
M'_6(t) = & k_{15} M_1 M_5 + k_{24} M_2 M_4 + k_{33} M_3^2 + k'_6 M_{z0} Ch M_5 - k'_7 M_{z0} Ch M_6 + k'_{-7} M_7 - k'_{-6} M_6,
\end{aligned} \tag{2.46}$$

$$\begin{aligned}
M'_7(t) = & k_{25} M_2 M_5 + k_{34} M_3 M_4 + k'_7 M_{z0} Ch M_6 - k'_8 M_{z0} Ch M_7 + k'_{-8} M_8 - k'_{-7} M_7,
\end{aligned} \tag{2.47}$$

$$M'_8(t) = k_{35} M_3 M_5 + k_{44} M_4^2 + k'_8 M_{z0} Ch M_7 - k'_9 M_{z0} Ch M_8 + k'_{-9} M_9 - k'_{-8} M_8, \tag{2.48}$$

$$M'_9(t) = k_{45} M_4 M_5 + k'_9 M_{z0} Ch M_8 - k'_{10} M_{z0} Ch M_9 + k'_{-10} M_{10} - k'_{-9} M_9, \tag{2.49}$$

$$M'_{10}(t) = k_{55} M_5^2 + k'_{10} M_{z0} Ch M_9 - k'_{11} M_{z0} Ch M_{10} + k'_{-11} M_{11} - k'_{-10} M_{10}, \tag{2.50}$$

$$M'_{11}(t) = k'_{11} M_{z0} Ch M_{10} - k'_{12} M_{z0} Ch M_{11} + k'_{-12} M_{12} - k'_{-11} M_{11}, \tag{2.51}$$

⋮

$$M'_{47}(t) = k'_{47} M_{z0} Ch M_{46} - k'_{48} M_{z0} Ch M_{47} + k'_{-48} M_{48} - k'_{-47} M_{47}, \tag{2.52}$$

$$M'_{48}(t) = k'_{48} M_{z0} Ch M_{47} - k'_{-48} M_{48}. \tag{2.53}$$

Tai jau paprastųjų diferencialinių lygčių sistema (galiojanti kai $t > 0$), jos kompiuteriniam modeliavimui galima taikyti, pavyzdžiui, Runge–Kutta metoda,

(žr. <https://www.nsc.liu.se/~boein/f77to90/rk.html>),

kurios sprendiniai yra tik nuo laiko t priklausančios funkcijos

$$Ch(t), \quad M_1(t), \quad M_2(t), \quad \dots, \quad M_{48}(t).$$

Pradinės sąlygos šiam modeliui yra (žr. 2.1.3 skyrelį)

$$Ch(0) = Ch^{(0)}, \quad M_{20}(0) = M^{(0)}, \quad M_1(0) = 0, \quad M_2(0) = 0, \quad \dots, \quad M_{48}(0) = 0. \quad (2.54)$$

Ši matematinių modelių galima bandyti spręsti ir analitiškai, tačiau netgi ir sėkmės atveju formulės bus itin grioziškos!

Cholesterolio balanso lygtis. Susumavę (??)–(2.53) lygtis (padaugintas iš atitinkamų koeficientų) gauname

$$Ch'(t) + M_1'(t) + 2 M_2'(t) + 3 M_3'(t) + \dots + n M_{48}'(t) = 0.$$

Vadinasi (jeigu funkcijos $Ch(t) + M_1(t) + 2 M_2(t) + 3 M_3(t) + \dots + n M_{48}(t)$ išvestinė lygi nuliui, tai funkcija yra konstanta – nepriklauso nuo laiko t),

$$Ch(t) + M_1(t) + 2 M_2(t) + \dots + n M_n(t) \equiv Ch(0) + M_1(0) + 2 M_2(0) + \dots + n M_{48}(0).$$

Taigi, dėl pradinių sąlygų (2.54) galioja priklausomybė – *cholesterolio balanso lygtis*

$$Ch(t) = Ch^{(0)} - \sum_{j=1}^{48} j M_j(t). \quad (2.55)$$

Ją galima panaudoti, pavyzdžiui, kompiuteriu apskaičiuotų sprendinių verifikavimui.

Beje, dydis

$$BPK(t) = \sum_{j=1}^{48} j M_j(t) = M_1(t) + 2 M_2(t) + 3 M_3(t) + \dots + 48 M_{48}(t) \quad (2.56)$$

vadinamas *bendruoju prijungtiniu kiekiu*.

2.1.7 Kraštinės sąlygos

Kraštinės sąlygos (ant membranos paviršiaus kraštų) modelyje bus reikalingos tik toms koncentracijoms, kurios difunduos. Jeigu difuzijos nebus, kraštinių sąlygų nereikės, pakaks tik pradinių sąlygų.

Visoms modeliuojamoms koncentracijoms (kurios difunduoja) $\Phi = Ch, M_1, M_2, \dots, M_{48}$ formuluosime atitinkamos koncentracijos srauto nebuvimo membranos paviršiaus kraštuose sąly-

gas (nolinių išvestinių kraštines sąlygas, dar vadinamas Neumann'o kraštinėmis sąlygomis):

$$\left. \frac{\partial \Phi}{\partial x} \right|_{x=0} = \left. \frac{\partial \Phi}{\partial x} \right|_{x=a} = 0, \quad 0 \leq y \leq a, \quad \left. \frac{\partial \Phi}{\partial y} \right|_{y=0} = \left. \frac{\partial \Phi}{\partial y} \right|_{y=a} = 0, \quad 0 \leq x \leq a. \quad (2.57)$$

2.2 Modelis be cholesterolio: atvejis kai monomeras – α -Hemolysin

Jeigu monomeras (toksinas) yra α -Hemolysin, dėl tam tikrų biocheminių prižasčių cholesterolis nedalyvauja reakcijose (nesijungia su monomeru).

Taip pat dėl tam tikrų biocheminių prižasčių šiuo atveju reakcijose dalyvauja būtent 7 ($n = 7$) oligomerai.

2.2.1 Koncentracijas apibrėžiančių funkcijų žymėjimai

Darome prielaidą, kad vykstančiame biocheminiame procese turime koncentracijas apibrėžiančias funkcijas – matematinio modelio sprendinius:

- $M_{z0} = M_{z0}(x,y,t) = M(x,y,0,t) = [M_{\alpha HL}]_{z0}$ – monomero (toksino) α -Hemolysin, tirpale ties membranos paviršiumi ($z = 0$) koncentraciją;
- $M_1 = M_1(x,y,t) = [M_{\alpha HL}]_1$ – monomero (toksino) α -Hemolysin, prisikabinusio prie membranos paviršiaus koncentraciją (atkreipkime dėmesį, kad 2.1.1 skyrelyje M_1 žymėjome monomero-cholesterolio koncentraciją, tačiau šiuo atveju, kadangi cholesterolis reakcijose nedalyvauja, M_1 neturės prisijungusio cholesterolio); M_{z0} ir M_1 yra to paties monomero koncentracijos, tačiau M_{z0} žymi monomero ties membranos paviršiumi (bet neprisikabinusio prie paviršiaus) koncentraciją, tuo tarpu M_1 yra prisikabinusio prie paviršiaus monomero koncentracija;
- $M_2 = M_2(x,y,t) = [M_{\alpha HL}]_2$ – reakcijos metu susidarančio dimero koncentraciją;
- $M_3 = M_3(x,y,t) = [M_{\alpha HL}]_3$ – reakcijos metu susidarančio trimero koncentraciją;
- ir t. t. – iki n-tojo oligomero
- $M_n = M_n(x,y,t) = [M_{\alpha HL}]_n$ – reakcijos metu susidarančio n-tojo oligomero koncentraciją.

Mus domins atvejis kai $n = 7$.

Kita informacija, pastabos ir klausimai analogiški kaip 2.1.1 skyrelyje.

Kraštinės sąlygos bus analogiškos kaip 2.1.7 skyrelyje.

2.2.2 Pradinės sąlygos

Pradiniu modeliavimo laiko momentu $t = 0$ laikysime, kad monomeras α -Hemolysin tolygiai pasiskirstęs ties membranos paviršiumi:

$$M_{z0}(x,y,0) \equiv M^{(0)}, \quad 0 \leq x \leq a, \quad 0 \leq y \leq a, \quad (2.58)$$

čia $M^{(0)} \geq 0$ yra monomero koncentracija tirpale (pradiniu laiko momentu) – duota konstanta (modelio parametras).

Vėliau (bendresniu atveju) galbūt modeliuosime ir netolygiai pasiskirsčiusio (pradiniu laiko momentu $t = 0$) monomero α -Hemolysin ties membranos paviršiumi įtaką:

$$M_{z0}(x,y,0) = M_{z0}^{(0)}(x,y), \quad 0 \leq x \leq a, \quad 0 \leq y \leq a, \quad (2.59)$$

kur $M_{z_0}^{(0)}(x,y)$ – duota funkcija (pradinės monomero koncentracijos pasiskirstymas ties paviršiumi), įgyjanti neneigiamas reikšmes visuose membranos paviršiaus taškuose.

Monomeras M_1 prisikabins prie membranos paviršiaus, o oligomerai M_2, M_3, \dots, M_7 susidarys tik biocheminės reakcijos metu, modeliavimo pradžioje (kai $t = 0$) jų membranos paviršiuje nebus:

$$M_j(x,y,0) \equiv 0, \quad 0 \leq x \leq a, \quad 0 \leq y \leq a, \quad j = 1, 2, \dots, 7. \quad (2.60)$$

2.2.3 Biocheminės reakcijos schema

Tarkime, $n = 7$. Matematinis modelis bus sudarytas biocheminės reakcijos, vykstančios biologinės membranos paviršiuje (nei tirpale, nei membranos viduje nevyksta jokia reakcija) pagal schemą



pagrindu, dar įskaitant ir modeliuojamų koncentracijų funkcijų M_1, M_2, \dots, M_7 difuziją membranos paviršiuje. Čia $k_{ij} \geq 0$ yra atitinkamų reakcijų intensyvumą apibrėžiantys koeficientai – duoti modelio parametrai.

2.2.4 Modelio su difuzija lygtys

Ant membranos paviršiaus gali vykti oligomerų M_1, M_2, \dots, M_7 difuzijos, taip pat biocheminė reakcija pagal (2.61)–(2.73) schemą. Šiuos procesus modeliuoja *netiesinių* reakcijos-difuzijos tipo diferencialinių lygčių dalinėmis išvestinėmis sistema (galiojanti kai $0 < x < a, 0 < y < a, 0 < t \leq T$):

$$\frac{\partial M_{z0}}{\partial t} = -k_{01} M_{z0} + k_{-01} M_1, \quad (2.74)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial M_1}{\partial t} = D_1 \left(\frac{\partial^2 M_1}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_1}{\partial y^2} \right) + k_{01} M_{z0} - k_{-01} M_1 - 2k_{11} M_1^2 - k_{12} M_1 M_2 - k_{13} M_1 M_3 - \\ - k_{14} M_1 M_4 - k_{15} M_1 M_5 - k_{16} M_1 M_6, \end{aligned} \quad (2.75)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial M_2}{\partial t} = D_2 \left(\frac{\partial^2 M_2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_2}{\partial y^2} \right) + k_{11} M_1^2 - k_{12} M_1 M_2 - 2k_{22} M_2^2 - k_{23} M_2 M_3 - \\ - k_{24} M_2 M_4 - k_{25} M_2 M_5, \end{aligned} \quad (2.76)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial M_3}{\partial t} = D_3 \left(\frac{\partial^2 M_3}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_3}{\partial y^2} \right) + k_{12} M_1 M_2 - k_{13} M_1 M_3 - k_{23} M_2 M_3 - 2k_{33} M_3^2 - \\ - k_{34} M_3 M_4, \end{aligned} \quad (2.77)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial M_4}{\partial t} = D_4 \left(\frac{\partial^2 M_4}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_4}{\partial y^2} \right) + k_{13} M_1 M_3 + k_{22} M_2^2 - k_{14} M_1 M_4 - k_{24} M_2 M_4 - \\ - k_{34} M_3 M_4, \end{aligned} \quad (2.78)$$

$$\frac{\partial M_5}{\partial t} = D_5 \left(\frac{\partial^2 M_5}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_5}{\partial y^2} \right) + k_{14} M_1 M_4 + k_{23} M_2 M_3 - k_{15} M_1 M_5 - k_{25} M_2 M_5, \quad (2.79)$$

$$\frac{\partial M_6}{\partial t} = D_6 \left(\frac{\partial^2 M_6}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_6}{\partial y^2} \right) + k_{15} M_1 M_5 + k_{24} M_2 M_4 + k_{33} M_3^2 - k_{16} M_1 M_6, \quad (2.80)$$

$$\frac{\partial M_7}{\partial t} = D_7 \left(\frac{\partial^2 M_7}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M_7}{\partial y^2} \right) + k_{16} M_1 M_6 + k_{25} M_2 M_5 + k_{34} M_3 M_4. \quad (2.81)$$

Modelio parametrai – atitinkamų koncentracijų difuzijos koeficientai $D_1, D_2, \dots, D_7 \geq 0$.

2.2.5 Modelio be difuzijos lygtys

Tarkime, monomero koncentracija tirpale pastovi ir lygi konstantai $M^{(0)}$. Tuomet, kadangi monomero difuzija tirpale nevyksta, tai ir monomero ties membranos paviršiumi koncentracija M_{z0} nepriklausys nuo paviršiaus koordinačių x ir y . Tačiau tokiu atveju prie paviršiaus prisikabinančio monomero M_1 bei reakcijos metu susidarančių oligomerų M_2, M_3, \dots, M_7 koncentracijos bus taip pat tik nuo laiko t priklausančios funkcijos – nepriklausys nuo paviršiaus koordinačių x ir y (kadangi pradinio laiko momentu $t = 0$ koncentracijos M_1, M_2, \dots, M_7 lygios nuliui visame membranos paviršiuje – žr. (2.60)). Taigi, ir koncentracijų M_1, M_2, \dots, M_7 difuzijos nebus.

Vadinasi, jeigu monomeras M_{z0} (ties membranos paviršiumi) pradinio laiko momentu $t = 0$ tolygiai pasiskirstęs (žr. pradinę sąlygą (2.58)), reakcijas (2.61)–(2.73) aprašančiame matemati-

niame modelyje (2.74)–(2.81) difuzijos nariai yra pertekliniai ir lygčių sistema (2.74)–(2.81) supaprastėja:

$$M'_{z_0}(t) = -k_{01} M_{z_0} + k_{-01} M_1, \quad (2.82)$$

$$M'_1(t) = k_{01} M_{z_0} - k_{-01} M_1 - 2k_{11} M_1^2 - k_{12} M_1 M_2 - k_{13} M_1 M_3 - k_{14} M_1 M_4 - k_{15} M_1 M_5 - k_{16} M_1 M_6, \quad (2.83)$$

$$M'_2(t) = k_{11} M_1^2 - k_{12} M_1 M_2 - 2k_{22} M_2^2 - k_{23} M_2 M_3 - k_{24} M_2 M_4 - k_{25} M_2 M_5, \quad (2.84)$$

$$M'_3(t) = k_{12} M_1 M_2 - k_{13} M_1 M_3 - k_{23} M_2 M_3 - 2k_{33} M_3^2 - k_{34} M_3 M_4, \quad (2.85)$$

$$M'_4(t) = k_{13} M_1 M_3 + k_{22} M_2^2 - k_{14} M_1 M_4 - k_{24} M_2 M_4 - k_{34} M_3 M_4, \quad (2.86)$$

$$M'_5(t) = k_{14} M_1 M_4 + k_{23} M_2 M_3 - k_{15} M_1 M_5 - k_{25} M_2 M_5, \quad (2.87)$$

$$M'_6(t) = k_{15} M_1 M_5 + k_{24} M_2 M_4 + k_{33} M_3^2 - k_{16} M_1 M_6, \quad (2.88)$$

$$M'_7(t) = k_{16} M_1 M_6 + k_{25} M_2 M_5 + k_{34} M_3 M_4. \quad (2.89)$$

Tai jau paprastųjų diferencialinių lygčių sistema (galiojanti kai $0 < t \leq T$), jos kompiuteriniam modeliavimui galima taikyti, pavyzdžiui, Runge–Kutta metodą,

(žr. <https://www.nsc.liu.se/~boein/f77to90/rk.html>),

kurios sprendiniai yra tik nuo laiko t priklausančios funkcijos

$$M_{z_0}(t), \quad M_1(t), \quad M_2(t), \quad M_3(t), \quad M_4(t), \quad M_5(t), \quad M_6(t), \quad M_7(t).$$

Pradinės sąlygos (kai $t = 0$) šiam modeliui yra (žr. (2.58) ir (2.60))

$$M_{z_0}(0) = M^{(0)}, \quad M_1(0) = 0, \quad M_2(0) = 0, \quad \dots, \quad M_7(0) = 0. \quad (2.90)$$

Balanso lygtis. Susumavę (2.82)–(2.89) lygtis (padaugintas iš atitinkamų koeficientų) gauname

$$M'_{z_0}(t) + M'_1(t) + 2M'_2(t) + 3M'_3(t) + 4M'_4(t) + 5M'_5(t) + 6M'_6(t) + 7M'_7(t) = 0.$$

Vadinasi (jeigu funkcijos $M_{z_0}(t) + M_1(t) + 2M_2(t) + 3M_3(t) + 4M_4(t) + 5M_5(t) + 6M_6(t) + 7M_7(t)$ išvestinė lygi nuliui, tai funkcija yra konstanta – nepriklauso nuo laiko t):

$$M_{z_0}(t) + M_1(t) + 2M_2(t) + \dots + 7M_7(t) \equiv M_{z_0}(0) + M_1(0) + 2M_2(0) + \dots + 7M_7(0).$$

Taigi, dėl pradinių sąlygų (2.90) galioja priklausomybė – *balanso lygtis*

$$M_{z_0}(t) = M^{(0)} - \sum_{j=1}^7 j M_j(t). \quad (2.91)$$

Ją galima panaudoti, pavyzdžiui, kompiuteriu apskaičiuotų sprendinių verifikavimui.

Beje, dydis

$$BPK(t) = \sum_{j=1}^7 j M_j(t) = M_1(t) + 2 M_2(t) + 3 M_3(t) + 4 M_4(t) + 5 M_5(t) + 6 M_6(t) + 7 M_7(t) \quad (2.92)$$

vadinamas *bendruoju prijungtiniu kiekiu*.

3 Rezultatai

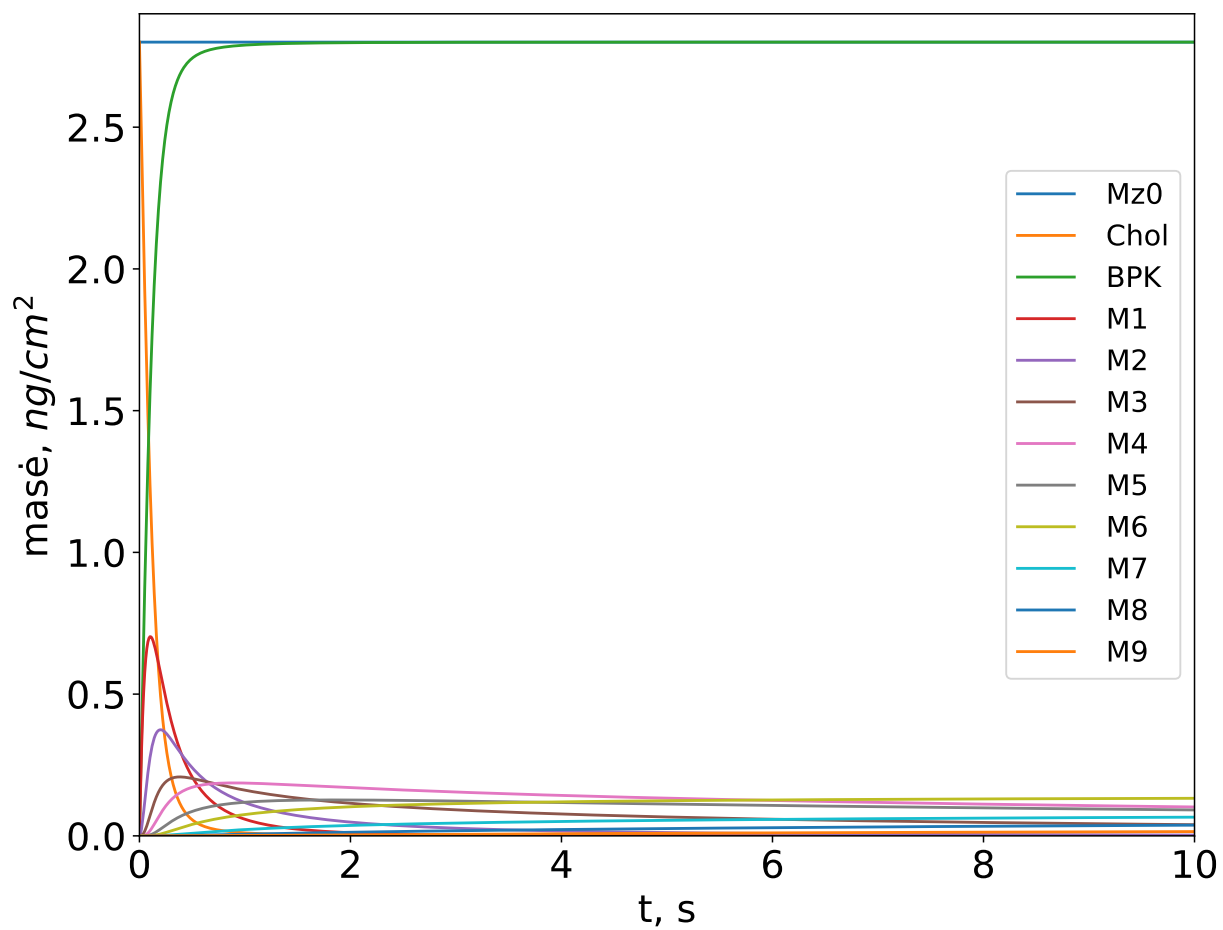
3.1 Kompiuterinio modeliavimo rezultatai su cholesteroliu

Buvo parašyta matematinio modelio (??) – (2.53) su pradinėmis sąlygomis (2.54) kompiuterinio sprendimo realizacija C kalba.

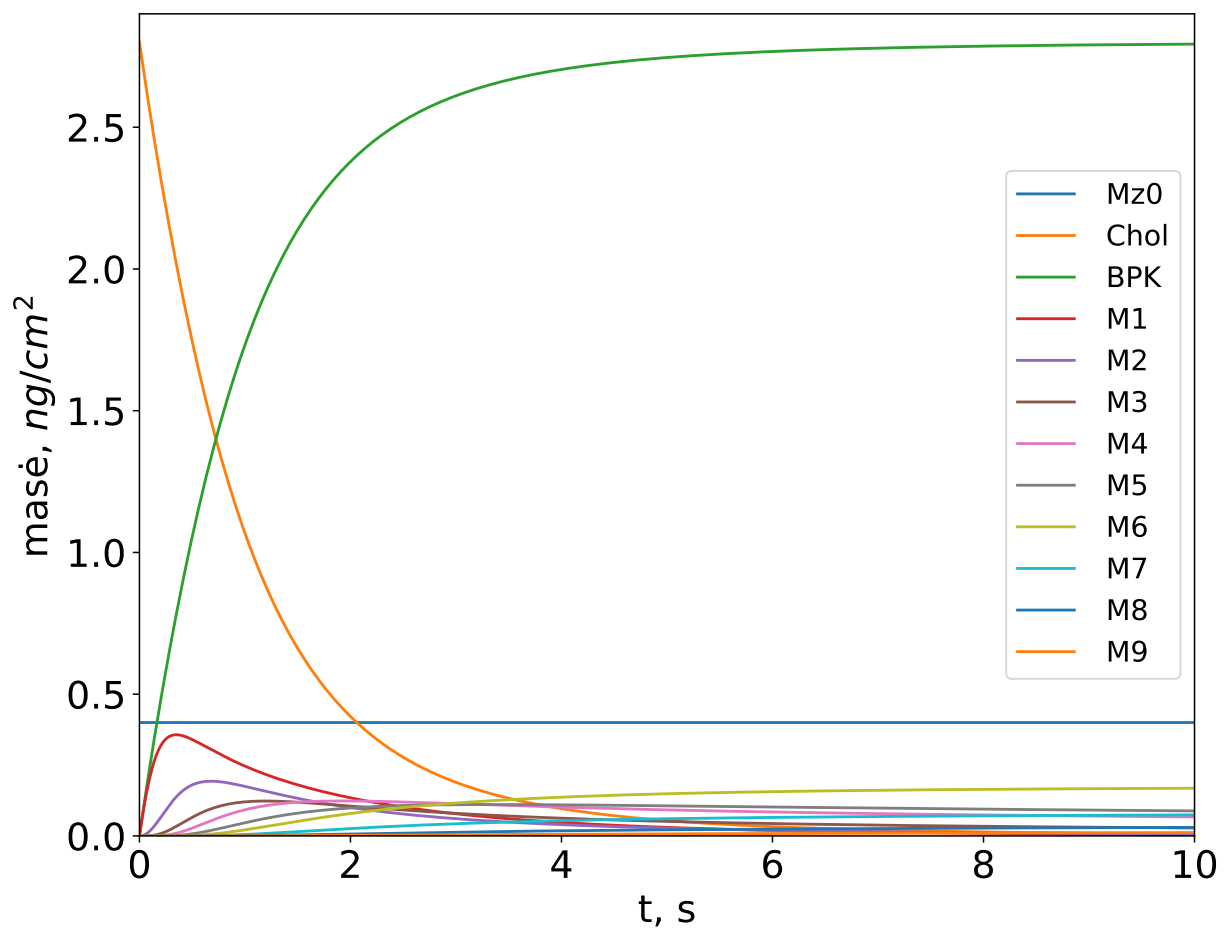
Modelio koeficientai (parametrai):

- Modeliavimo trukmė $T = 10$ s;
- Cholesterolio koncentracija pradiniu laiko momentu $Ch = 2.8$;
- Monomero tirpale ties membranos paviršiumi koncentracija pradiniu laiko momentu $M_{z0} = 2.8$ yra konstanta.
- Reakcijų greičiai (dimensijos kol kas nesukonkretintos) $k_{01} = 2.4$, $k_{-01} = 1.2$,
 $k_{11} = 3.7$, $k_{12} = 3.3$, $k_{13} = 2.9$, $k_{14} = 2.7$, $k_{15} = 2.2$, $k_{22} = 2.4$, $k_{23} = 1.6$, $k_{24} = 0.9$,
 $k_{25} = 0.7$, $k_{33} = 0.4$, $k_{34} = 0.3$, $k_{35} = 0.2$, $k_{44} = 0.1$, $k_{45} = 0.1$, $k_{55} = 0.1$, $k'_n = 1.1$,
 $k'_{-n} = 0.9$, α - kintamasis, siekiant varijuoti k'_{-n} , taigi vietoj k'_{-n} įsistatome $k'_{-n} * \alpha^n$. $\alpha = 0.4$.

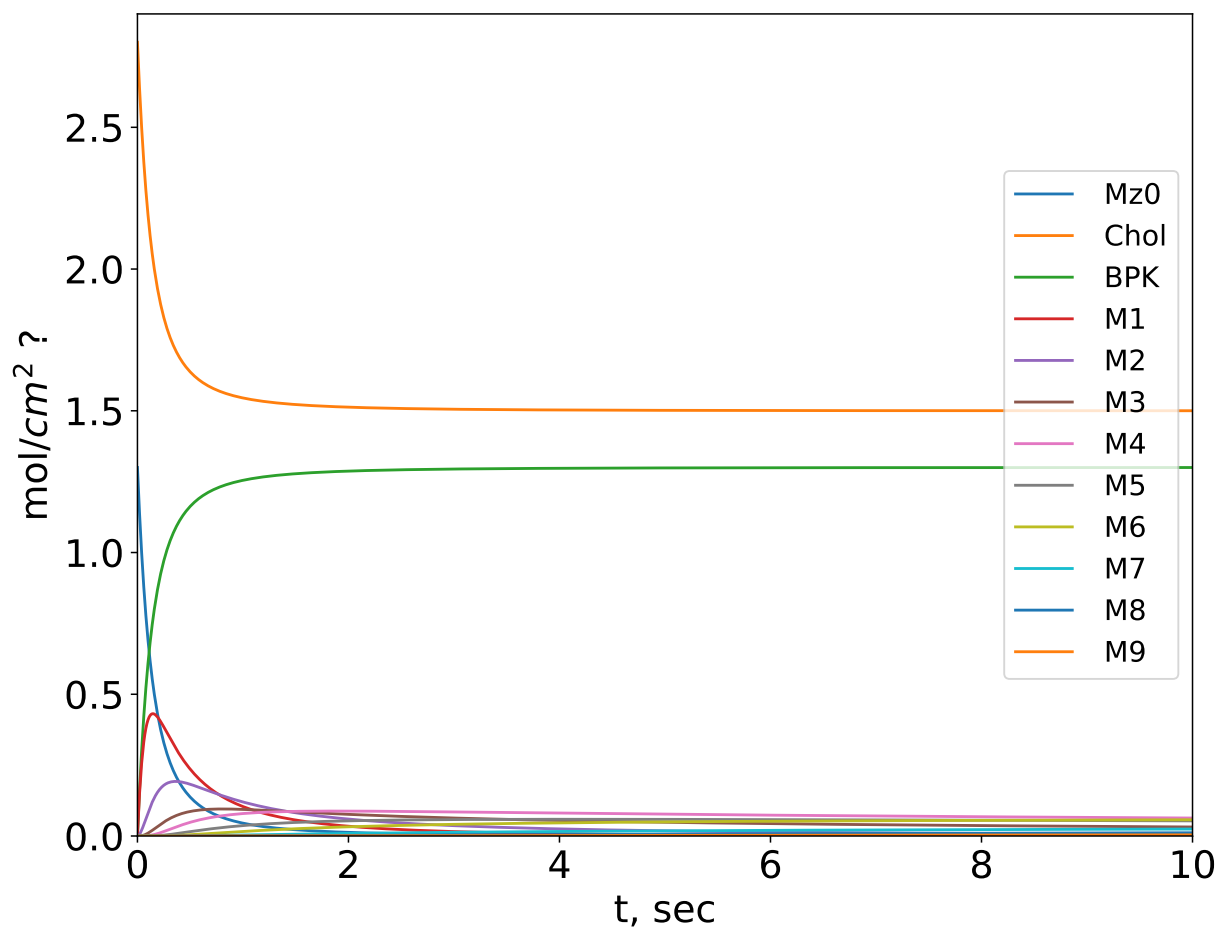
Kompiuterinio modeliavimo rezultatai pateikti 1 pav.



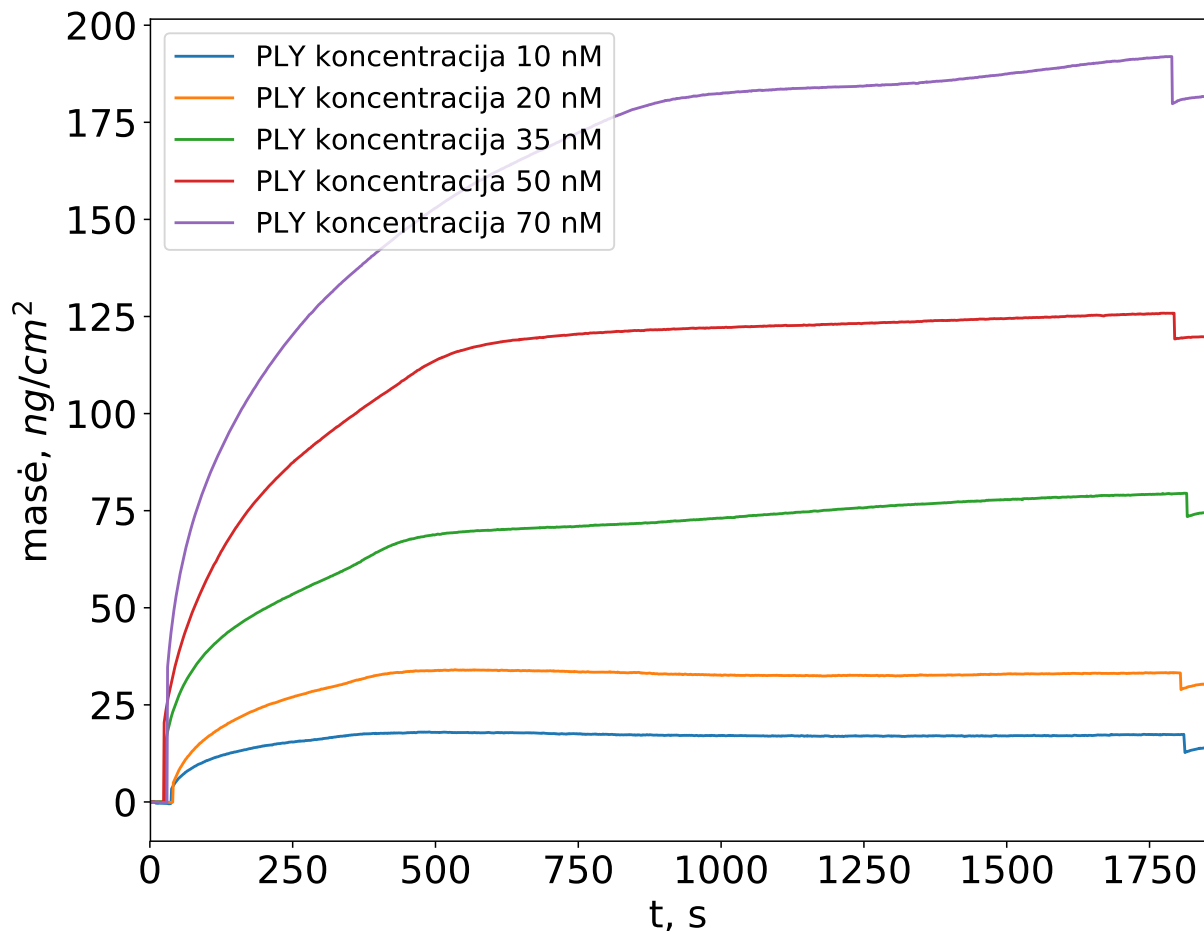
1 pav.: Monomero M_{z0} tirpale ties membranos paviršiumi, monomero M_1 prisikabinusio prie membranos paviršiaus, cholesterolio, bendrojo prijungtinio kiekio ir oligomerų M_2, M_3, \dots, M_9 koncentracijų priklausomybės nuo laiko t . M_{z0} yra 2.8 konstanta.



2 pav.: Sumažiname monomero M_{z0} koncentraciją iki 0.4, vis dar konstanta. Matome kad Ch krenta lėčiau, $M1$ nebepakyla virš 0.5. BPK kyla lėčiau, bet vistiek konverguoja į 2.8.



3 pav.: Taip pat kaip 1 pav, tik $M_{z0} = 1.3$ ir nebe konstanta.



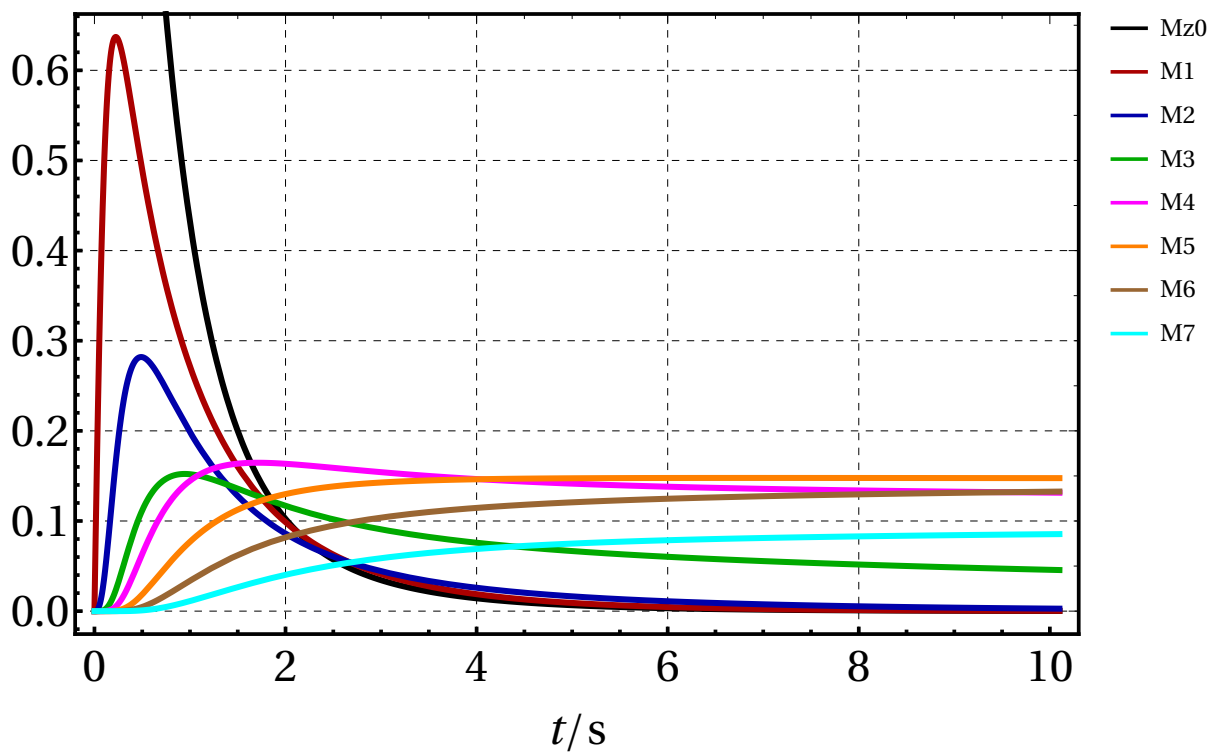
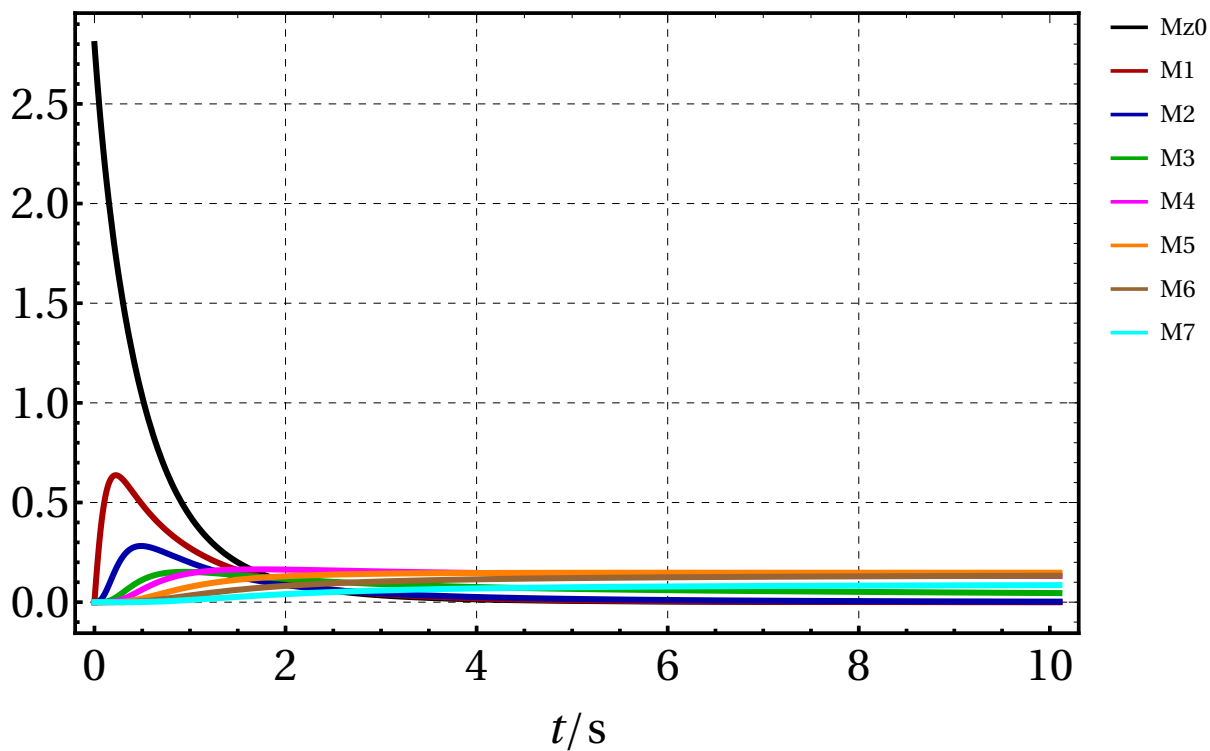
4 pav.: Šios kreivės ne iškart kyba, nes tai realūs duomenys ir reikia pamatyti kokie duomenys eina kai nieko nematuojama, tai yra triukšmo lygį. Gale matomas nukritimas, nes išplaunamas M_{z0} . Matuota su 5 skirtingomis M_{z0} koncentracijomis ir čia gaunamas *BPK*. Dimensija ng/cm^2 .

3.2 Kompiuterinio modeliavimo rezultatai kai monomeras - α -Hemolysin

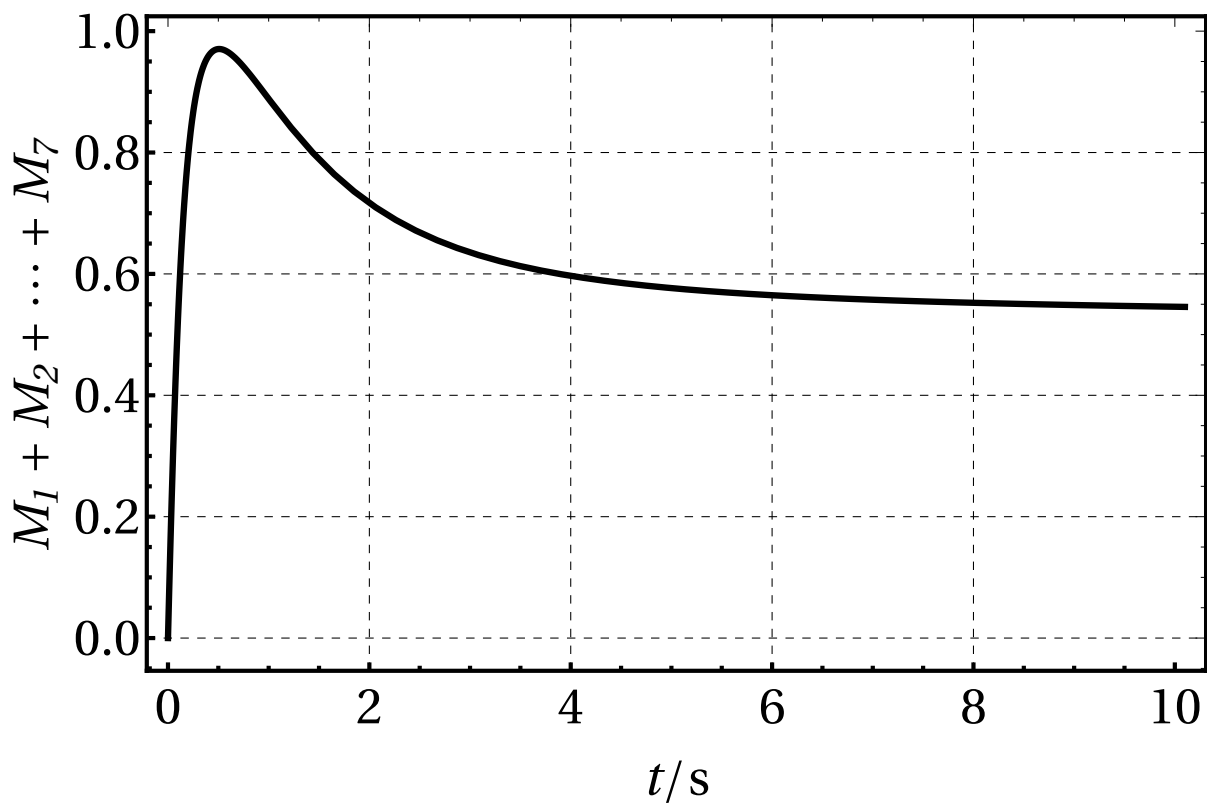
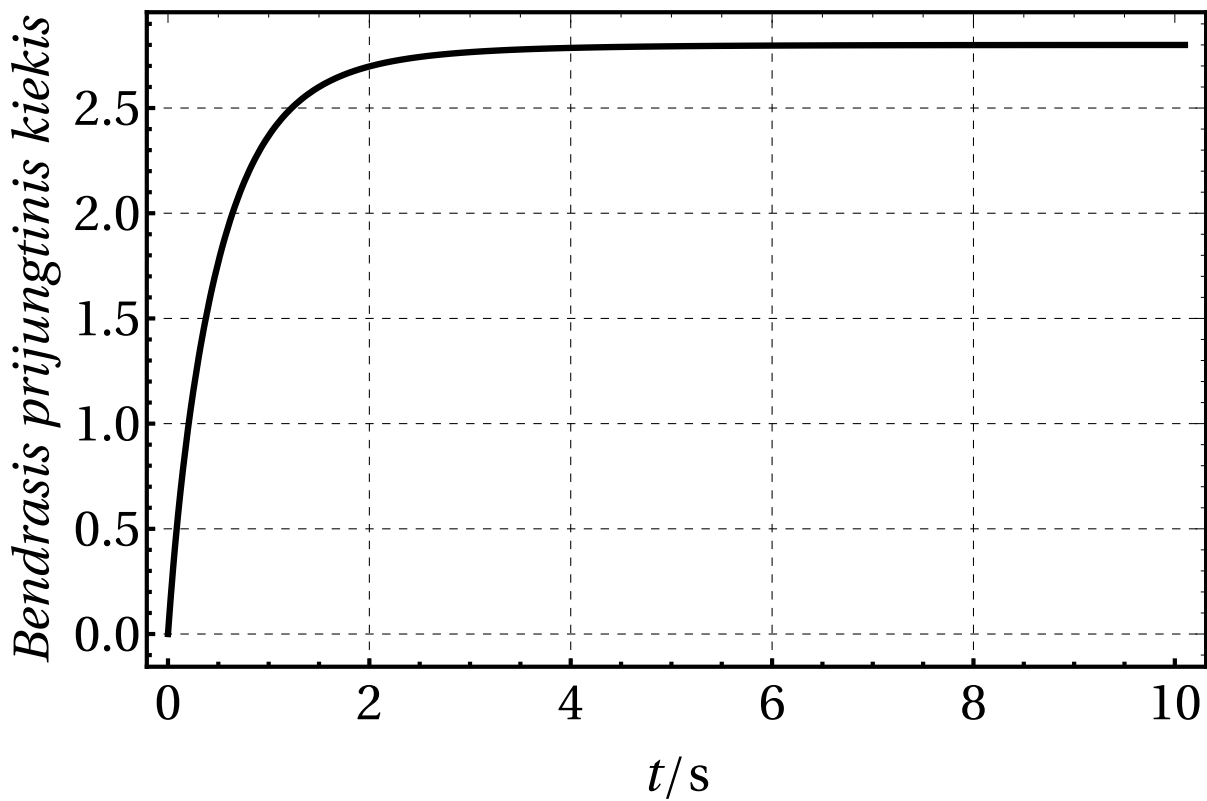
Modelio koeficientai (parametrai):

- Modeliavimo trukmė $T = 10.1$ s;
- Monomero tirpale koncentracija pradiniu laiko momentu $M^{(0)} = 2.8$;
- Reakcijų greičiai (dimensijos kol kas nesukonkretintos) $k_{01} = 2.4$, $k_{-01} = 1.2$, $k_{11} = 3.7$, $k_{12} = 3.3$, $k_{13} = 2.9$, $k_{14} = 2.7$, $k_{15} = 2.2$, $k_{16} = 1.8$, $k_{22} = 2.4$, $k_{23} = 1.6$, $k_{24} = 0.9$, $k_{25} = 0.7$, $k_{33} = 0.4$, $k_{34} = 0.1$.

Kompiuterinio modeliavimo rezultatai pateikti 5 pav. ir 6 pav.



5 pav.: Monomero M_{z0} tirpale ties membranos paviršiumi, monomero M_1 prisikabinusio prie membranos paviršiaus ir oligomerų M_2, M_3, \dots, M_7 (dimensijos kol kas nesukonkretintos) koncentracijų priklausomybės nuo laiko t .



6 pav.: Bendrojo prijungtinio kiekio (2.92) ir sumos $M_1(t) + M_2(t) + \dots + M_7(t)$ priklausomybės nuo laiko t .

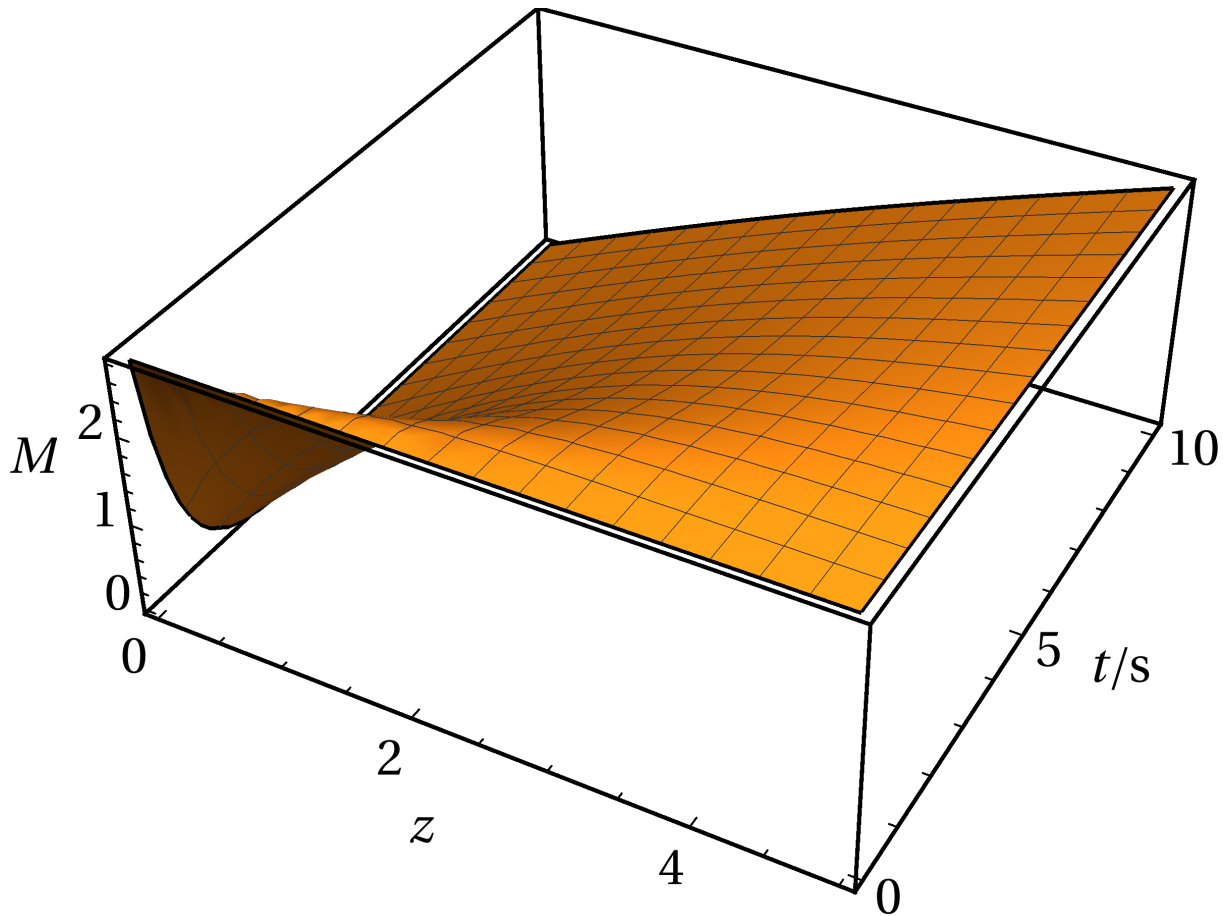
7 pav. pateiktas monomero $M = M(z,t)$ tirpale kinetikos (vykstant difuzijai tik z ašies kryptimi), kurios matematinis modelis

$$\frac{\partial M}{\partial t} = D_M \frac{\partial^2 M}{\partial z^2}, \quad 0 < z < d_{sol}, \quad 0 < t \leq T,$$

$$M(0,t) = M_{z0}(t), \quad M(d_{sol},t) \equiv M^{(0)}, \quad 0 < t \leq T,$$

$$M(z,0) \equiv M^{(0)}, \quad 0 \leq z \leq d_{sol}.$$

kompiuterinio modeliavimo rezultatas esant modelio parametrų vertėms $d_{sol} = 5$, $D_M = 0.79$.



7 pav.: Monomero $M = M(z,t)$ tirpale kinetika (vykstant difuzijai tik z ašies kryptimi), esant modelio parametrų vertėms $d_{sol} = 5$ (tirpalo sluoksnio plotis), $D_M = 0.79$ (difuzijos koeficientas).

4 Išvados

Iš pateiktų grafikų matome, kad kompiuteriu sumodeliuoti duomenų (BPK - bendro prijungtinio kiekio parametro) kreivės yra panašios su realiais duomenimis. Tai leidžia spręsti jog pasirinktas matematinis ir kompiuterinis modelis yra teisingi ir galima toliau su jais dirbti.

Literatūros sąrašas

- [BFV⁺18] Edward Bormashenko, Mark Frenkel, Alla Vilk, Irina Legchenkova, Alexander A. Fedorets, Nurken E. Aktaev, Leonid A. Dombrovsky, and Michael Nosonovsky. Characterization of self-assembled 2d patterns with voronoi entropy. *Entropy*, 20(12), 2018.
- [BIMT18] Svetlana Baoukina, Helgi I. Ingólfsson, Siewert J. Marrink, and D. Peter Tieleman. Curvature-induced sorting of lipids in plasma membrane tethers. *Advanced Theory and Simulations*, 1(8):1800034, 2018.
- [HGC⁺16] William Hoiles, Rini Gupta, Bruce Cornell, Charles Cranfield, and Vikram Krishnamurthy. The effect of tethers on artificial cell membranes: A coarse-grained molecular dynamics study. *PLOS ONE*, 11(10):1–20, 10 2016.
- [Oku14] Witold Okulski. Distribution of defects in lipid membranes. computer simulation. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 65:257–260, 02 2014.
- [RPJ⁺19] Tomas Raila, Tadas Penkauskas, Marija Jankunec, Gintaras Dreižas, Tadas Meškauskas, and Gintaras Valincius. Electrochemical impedance of randomly distributed defects in tethered phospholipid bilayers: Finite element analysis. *Electrochimica Acta*, 299:863 – 874, 2019.
- [VMI12] Gintaras Valincius, Tadas Meškauskas, and Feliksas Ivanauskas. Electrochemical impedance spectroscopy of tethered bilayer membranes. *Langmuir*, 28(1):977–990, 2012. PMID: 22126190.