مدلسازی توزیع ارگانل‌های درون‌سلولی توسط نانوبیوموتورهای مولکولی

فاطمه موید[۱]، فرشته نعیم‌پور*[۲] و یوسف جمالی[۳]

[۱]دانش‌آموخته کارشناسی ارشد دانشکده مهندسي شیمی- دانشگاه علم و صنعت ایران

[۲]استادیار دانشکده مهندسي شیمی- دانشگاه علم و صنعت ایران

[۳]دانش‌آموخته دکترای پژوهشکده علوم و فناوری نانو- پژوهشگاه دانش‌های بنیادی

(تاریخ دریافت۸۷/۸/۸ , تاریخ دریافت روایت اصلاح شده۸۸/۹/۳۰ ، تاریخ تصویب۸۸/۱۲/۲۳)

چکیده

نانوبیوموتورهای مولکولی سیستم‌های پروتئینی، نانومقیاسی هستند که متصدی فرآیند انتقال اجزای درون سلولی هستند و به سه نوع کینزین، داینین و مایوزین تقسیم می‌شوند. در این تحقیق از نگاه ماکروسکوپیک به پدیده انتقال جرم درون سلولی توسط این موتورها نگریسته شده است. برای این هدف از تئوری Dinh و همکاران استفاده شده است. در پژوهش‌های قبل، فقط الگوی توزیع بر مبنای حل یک معادله تقریبی ارائه شده‌است. در حالي که در تحقیق حاضر علاوه بر ارائه نتایج عددي توزیع ارگانل‌های حاصل شده از حل معادله تقریبي، دستگاه معادلات دیفرانسیل پاره‌ای حاکم بر سیستم براي ۱۵ ارگانل مختلف حل شده است. به این ترتیب علاوه بر توزیع کلی ارگانل‌ها، سهم موتورهای مختلف در توزیع ارگانل‌ها نیز به دست آمده است. نتایج حاکی از تفاوت پاسخ‌ها هنگام استفاده از معادله تقریبي و دستگاه معادلات در مرزها، به ویژه مرز هسته است.

واژه‌های کلیدی: زیست‌فناوری، فناوری‌نانو، نانوبیوموتورهای مولکولی، انتقال درون سلولی، کینزین، داینین، مایوزین

مقدمه

محیط اطراف ما مملو از نانو سیستم‌هاي طبیعی پیچیده است که از سیستم‌هاي نانو مقیاس ساخت بشر بسیار پیشرفته‌تر هستند. بررسی ریشه‌های شکل‌گیری فناوری‌نانو در سخنرانی "ریچارد فاینمن" حاکی از آن است که فناوری‌نانو بر پایه الگوبرداری از سیستم‌های زیستی شکل گرفته است [۱]. امروزه نیز تلاش وسیعي در راستاي الگوبرداري از این سیستم‌ها انجام مي‌گیرد. هم اکنون مطالعات فراوانی بر نانوسیستم‌هاي طبیعي انجام مي‌شود که بسیاري از آنها مربوط به جداسازي، استفاده و توضیح خصوصیات موتورهاي مولکولي است [۲].

سلول همچون شهر بزرگي است که کالا و اجناس بسیاري در آن منتقل می‌شود. مواد تولیدشده در سلول و موادی که به آن وارد می‌شوند، در قالب ارگانل‌ها[۱] و وسیکل‌ها[۲] بسته‌بندي مي‌شود تا از محل تولید به محل مصرف منتقل شوند. در سلول يك شبکه ناهمگون چند پروتئینی با نام سایتواسکلتون[۳] براي این هدف در نظر گرفته است. براي این انتقال از سه نوع نانوبیوموتور مولکولی متفاوت با نام‌های کینزین[۴]، داینین[۵] و مایوزین[۶] استفاده می‌شود. این موتورها بر دو مسیر مختلف، با نام‌های میکروتوبول[۷] و اکتین‌فیلامنت[۸] حرکت می‌کنند. نانوبیوموتورهای مولکولي، انرژي شیمیایي نهفته در ATP را به انرژي مکانیکي و حرکت تبدیل مي‌کنند.

میـکروتوبول‌ها (MT)، پروتئین‌هاي دوقطبي هستند که مسیر حرکت موتورهاي کینزین و داینین هستند. کینزین‌ها به سوي سر مثبت میکروتوبول‌ها و داینین‌ها به سمت سر منفي آنها حرکت مي‌کنند [۳]. در بسیاري از سلول‌ها، میکروتوبول‌ها به صورت شعاعي آرایش یافته‌اند و سر منفي آنها در نزدیکي هسته، در جایي به نام مرکز سازماندهي میکروتوبول، جمع مي‌شود [۳]. اکتین‌فیلامنت‌ها (AF) پروتئین‌هاي دیگري هستند که به طور تصادفي در سلول پخش شده‌اند و مسیر حرکت موتورهاي مایوزین هستند [۳]. در برخي موارد، به جاي تفکیک میکروتوبول‌ها و اکتین فیلامنت‌ها از یکدیگر، به مسیر حرکت موتورهاي مولکولي در مجموع فیلامنت‌ها گفته مي‌شود. آرایش متفاوت میکروتوبول‌ها و اکتین‌فیلامنت‌ها، امکان دسترسي به بخش‌هاي مختلف

* نویسنده مسئول : تلفن : ۷۷۲۴۰۵۴۰-۲۷۴۵ ، فاکس : ۷۷۲۴۰۴۹۵ ، Email: fnaeim@iust.ac.ir

سلول را فراهم آورده است. شايان يادآوري است كه مايوزين‌ها نسبت به كينزين‌ها و داينين‌ها در سلول‌هاي محدودتري يافت مي‌شوند.

ارگانل‌ها و وسيكل‌ها، با الگوهاي متفاوتي در سلول توزيع مي‌شوند. نحوه توزيع آنها تابع نوع سلول، نوع ارگانل و وسيكل و وظيفه آن است [٧-٤]. علاوه بر اين عوامل محيطي و برهم‌كنش محلي ميان ارگانل، موتور و مسير حركت نيز بر اين توزيع مؤثر هستند [٨]. در مواردي حفظ يک توزيع خاص براي يك ارگانل، اهميت‌هاي پزشكي دارد [٩].

تلاش‌هاي بسياري براي مدلسازي و شبيه‌سازي رفتار موتورهاي مولكولي انجام گرفته است. اين مدل‌ها را مي‌توان به دو بخش مدل‌هاي منفرد[٩] و مدل‌هاي جمعيتي[١٠] تقسيم‌بندي كرد [١٠]. مدل‌هاي منفرد به بررسي رفتار تك موتورها و ديناميك حركت آنها مي‌پردازند. عملكرد اين مدل‌ها، شبيه مدل‌هاي ميكروسكوپيک مواد است. همان طور كه اين مدل‌ها بر اساس رفتار مولكول‌ها فرمول‌بندي مي‌شوند، مدل‌هاي منفرد نيز بر پايه جزء متحرک نوشته مي‌شوند. در اين مدل‌ها زمان و مكان مي‌توانند گسسته يا پيوسته باشند [١٠]. در مدل‌هاي جمعيتي، توزيع غلظتي ارگانل‌ها مدلسازي شده و به عوامل مؤثر بر آن توجه مي‌شود. در مدل‌هاي جمعيتي، بر خلاف حالت قبل، اجزا به طور واضح مشخص نيستند و تنها دانسيته آنها (تعداد موتورها به ازاي واحد سطح يا حجم) در معادلات وارد مي‌شود. در اين مدل‌ها، زمان و فضا به طور پيوسته در نظر گرفته مي‌شوند و پاسخ از حل معادلات ديفرانسيل پاره‌اي به دست مي‌آيد [١٠]. در اين تحقيق، تمركز بر مدلسازي‌هاي جمعيتي است.

Nédélec و همكاران، ديناميک موتورهاي مولكولي را در سه بعد مختلف (٣ و ٢، d = ١) بررسي كرده‌اند [١١]. پايه تئوري اين مدل، معادلات نفوذ- جا به جايي است و نتايج حاصل از آن به صورت تجربي نيز بررسي شده‌اند. بر اساس اين مدل، موتورها مي‌توانند در يكي از دو حالت چسبيده و يا آزاد باشند. اين مدل براي كينزين و داينين به طور جداگانه حل شده است. Simmons و Smith مدلي يك بعدي ارائه كرده‌اند كه به بررسي ماكروسكوپيك انتقال درون سلولي وسيكل‌ها و ارگانل‌ها توسط موتورهاي مولكولي بر شبكه‌اي از فيلامنت‌هاي موازي مي‌پردازد [١٢]. در اين مدل، وسيكل يا ارگانلي كه به يك يا چند موتور چسبيده، به عنوان يك ذره در حال نفوذ در نظر گرفته شده كه به طور متناوب به فيلامنت مي‌چسبد و پس از آن با سرعت موتور حركت مي‌كند. جهت حركت به قطبيت فيلامنت نسبت داده شده است. اين مدل ساده اما بسيار موثر، مرجع مدلسازي‌هاي بسياري قرار گرفته است. Dinh و همكاران بر اساس اين مدل يک تئوري عمومي براي توزيع فضايي ارگانل‌هاي درون سلولي ارائه كرده‌اند [٨]. در اين مدل، حركت جهت‌مند كينزين و داينين بر ميكروتوبول‌ها و حركت شبه براوني مايوزين بر اكتين‌فيلامنت‌ها به طور همزمان در نظر گرفته شده است. تئوري Dinh و همكاران پيش‌بيني مي‌كند كه ارگانل‌ها با ٤ الگوي مختلف در سلول توزيع مي‌شوند: تجمع[١١]، پراكندگي شعاعي[١٢]، پراكندگي سطحي[١٣] و بيش پراكندگي[١٤]. همه اين الگوها مي‌توانند با دو عامل بدون بعد، اعداد پكلت يک بعدي و دو بعدي، تعيين شوند. بر اساس اين دو عدد، نقشه رژيم الگوهاي مختلف ساخته شده و با گستره وسيعي از مشاهده‌هاي آزمايشگاهي مقايسه شده است. Dinh و همكاران با يک رويكرد تقريبي به اين موضوع نگريسته‌اند. در اين تحقيق سعي شده است كه جزئيات بيشتري از رفتار ارگانل‌ها و موتورهاي مولكولي ارائه شود.

فرمولاسيون

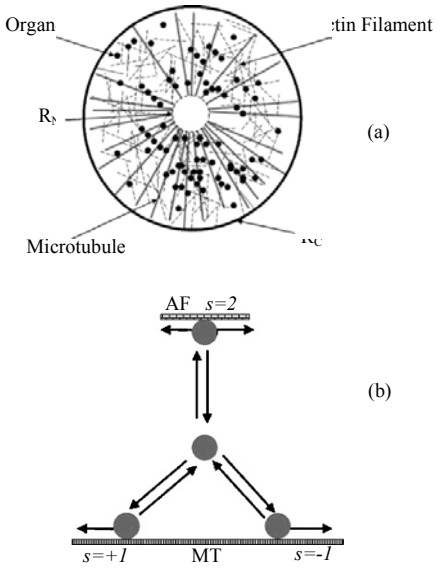
سيستم مورد بررسي Dinh و همكاران در شكل (١a) نمايش داده شده‌است. اين مدل با اين فرضيه‌ها توسعه داده شده‌است:

١. سلول به شكل دايره‌اي به شعاع R_C در نظر گرفته شده‌است كه دايره‌اي به شعاع R_N، به عنوان هسته، در مركز آن واقع شده‌است. اين هندسه شبيه حالتي است كه سلول‌ها، هنگام قرار گرفتن روي يک سطح به خود مي‌گيرند. به طور معمول سلول‌ها در محيط كشت چنين حالتي دارند و مي‌توان از ضخامت آنها در برابر شعاع صرف نظر كرد [٨]. ارگانل‌ها مي‌توانند بين مرز سلول (R_C) و هسته (R_N) حركت كنند.

٢. حركت بر ميكروتوبول‌هاي شعاعي از راه داينين‌ها و كينزين‌ها انجام مي‌شود. اين موتورها ارگانل‌ها را با سرعتي مشخص (V) به ترتيب به سمت مركز سلول و يا ديواره آن منتقل مي‌كنند. اين فرض با مشاهده‌هاي

تجربي سازگاري كامل دارد [۷-۳].

۳. انتقال با كمك مايوزين بر شبكه اكتين‌فيلامنت-ها، انجام مي‌شود. پخش تصادفي اكتين‌فيلامنت‌ها در سطح سلول سبب شده است كه حركت مايوزين شبيه به يک نفوذ تسهيل‌شده[۱۵] در نظر گرفته شود.



شكل ۱: a) نمايش دو بعدي سلول: R_C و R_N به ترتيب نمايشگر مرز سلول و مرز هسته هستند. b) انتقال ميان حالت‌هاي مختلف حركتي: s = 0 براي نفوذ آزاد در سيتوزول، s = +۱ انتقال با كينزين به سمت پايانه مثبت MT، s = -۱ انتقال با دايني به سمت انتهاي منفي MT، s = ۲ انتقال با مايوزين روي AFها. +V و -V سرعت حركت‌هاي وابسته به ميكروتوبول هستند [۸].

۴. ارگانل‌ها به شكل ذرات گسسته مستقلي بر مسيرهاي احتمالي حركت مي‌كنند و همان طور كه در پژوهش‌هاي ديگر نيز لحاظ شده‌است [۱۱و۱۲] به طور پيوسته تحت انتقال‌هاي درجه اول از يک حالت به حالت ديگر تبديل مي‌شوند.

بر اساس اين مدل، يک ارگانل مي‌تواند در يكي از ۴ حالت تعريف شده زير باشد: s = ۰ براي نفوذ آزاد در سيتوزول، s = +۱ انتقال با كينزين به سمت پايانه مثبت ميـكروتوبول، s = -۱ انتقال با دايني به سمت پايانه منفي ميـكروتوبول، s = ۲ انتقال با مايوزين روي AFها. انتقال‌هاي مجاز مدل در شكل (1b) نمايش داده شده-است. فعاليت موتورهاي مولكولي با سرعت چسبيدن ارگانل به فيلامنت و جدا شدن از آن به‌ترتيب با k_s و k_s' نشان داده مي‌شود. ثابت ميل تركيبي $K_s = \frac{k_s}{k_s'}$، بيانگر احتمالي است كه يک ارگانل به يک حالت انتقال مشخص در مي‌آيد. دستگاه معادلات بقاي جرم ماكروسكوپيک براي دانسيته ارگانل‌ها $\tilde{C}_s(r,t)$ (تعداد ارگانل در حالت s در مكان r و در زمان t به ازاي واحد سطح) به شرح زير است:

$$\partial \tilde{C}_0 / \partial t = \left(k'_{-1}\tilde{C}_{-1} + k'_{+1}\tilde{C}_{+1} + k'_2\tilde{C}_2\right) - \left(k_{-1}\tilde{C}_0 + k_{+1}\tilde{C}_0 + k_2\tilde{C}_0\right) + D_0\frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r}\left[r\frac{\partial \tilde{C}_0}{\partial r}\right] \quad (۱-۱)$$

$$\partial \tilde{C}_{+1} / \partial t = \left(k_{+1}\tilde{C}_0 - k'_{+1}\tilde{C}_{+1}\right) - \frac{V_{+1}}{r}\frac{\partial\left(\tilde{C}_{+1}r\right)}{\partial r} \quad (۱-۲)$$

$$\partial \tilde{C}_{-1} / \partial t = \left(k_{-1}\tilde{C}_0 - k'_{-1}\tilde{C}_{-1}\right) - \frac{V_{-1}}{r}\frac{\partial\left(\tilde{C}_{-1}r\right)}{\partial r} \quad (۱-۳)$$

$$\partial \tilde{C}_2 / \partial t = \left(k_2\tilde{C}_0 - k'_2\tilde{C}_2\right) + D_2\frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r}\left[r\frac{\partial \tilde{C}_2}{\partial r}\right] \quad (۱-۴)$$

در اين دستگاه معادله، $V_{\pm 1}$ سرعت حركت‌هاي جهت‌مند به سوي پايانه‌هاي مثبت و منفي ميكروتوبول‌ها بوده و D_0 و D_2 نيز به ترتيب ثوابت نفوذ آزاد و نفوذ تسهيل‌شده مايوزين هستند. بر اساس يكي از روشهاي موجود [۱۳] دستگاه معادلات (۱) با يک معادله نفوذ- ادوكشن[۱۶] براي دانسيته كل ارگانل تقريب زده شده است [۸]. اين معادله با فرض مساوي بودن سرعت حركت كينزين و دايني ($V_{+1} \approx V_{-1} \approx V$) به دست آمده است.

$$\Pi\frac{\partial c}{\partial \tau}N \approx \Phi\frac{1}{\xi}\frac{\partial(c\xi)}{\partial \xi} + \Omega\frac{1}{\xi}\frac{\partial^2(c\xi)}{\partial \xi^2} + \Delta\frac{1}{\xi}\frac{\partial}{\partial \xi}\left[\xi\frac{\partial c}{\partial \xi}\right] \quad (۲)$$

$$\tilde{C}(r,t) = \sum \tilde{C}_s(r,t), c = \frac{\tilde{C}}{C_0}, \xi = \frac{r}{R_c}, \tau = \frac{tV}{R_c}, K_s = \frac{k_s}{k_s'},$$

$$\xi_N = \frac{r_N}{R_c}, \tilde{D}_2 = \frac{D_2}{VR_c}, \tilde{D}_0 = \frac{D_0}{VR_c}, \Pi = 1 + K_{+1} + K_{-1} + K_2$$

$$\Phi = K_{-1} - K_{+1}, \Delta = \tilde{D}_2 K_2 + \tilde{D}_0$$

$$\Omega = \frac{V}{R_c}\left(\frac{K_{+1}}{k'_{+1}}\left(1+\frac{\Phi}{\Pi}\right)^2 + \frac{K_{-1}}{k'_{-1}}\left(1-\frac{\Phi}{\Pi}\right)^2 + \frac{K_2}{k'_2}\left(\frac{\Phi}{\Pi}\right)^2\right)$$

روش حل معادلات

با توجه به اينكه از اين مدل هيچ داده عددي گزارش نشده است، در تحقيق حاضر علاوه بر حل دوباره معادله (۲)، دستگاه معادلات (۱) نيز حل شده‌است. حل دستگاه

معادلات مي‌تواند جزئيات رفتار موتورهاي مختلف را به طور جداگانه در دسترس قرار دهد.

مشاهده‌هاي ما حاكي از حساسيت بسيار زياد پاسخ، نسبت به انتخاب شرايط مرزي است. به عبارت ديگر گلوگاه حل معادلات (١) و (٢)، انتخاب شرايط مرزي است. گزارش محققان ديگر نيز حاكي از اين موضوع است [١٠]. معادله (٢) با فرض نفوذناپذير بودن مرزها حل شده‌است [٨]، يعني شار خروجي از مرزها برابر صفر قرار داده شده‌اند (N=0). ازاين رو براي حل دستگاه معادلات (١) نيز شرايط مرزي به نحوي انتخاب شده‌اند كه مجموع شار خروجي از مرزها صفر باشد. در اين راستا شرايط مختلفي بررسي شده‌اند. حالت منتخب كه با الگوگيري از رويكرد مرجع [١٣] به دست آمده، در معادلات (٣-١) تا (٣-٤) نشان داده شده است. در اين معادلات N شار ارگانل در هر يک از حالت‌هاي مختلف است.

$$\begin{cases} N_0 \mid_{r=R_C} = N_{+1} \mid_{r=R_C} \\ N_0 \mid_{r=R_N} = N_{-1} \mid_{r=R_N} \end{cases} \qquad (٣-١)$$

$$N_{+1} \mid_{r=R_N} = 0 \qquad (٣-٢)$$

$$N_{-1} \mid_{r=R_C} = 0 \qquad (٣-٣)$$

$$\begin{cases} N_2 \mid_{r=R_C} = 0 \\ N_2 \mid_{r=R_N} = 0 \end{cases} \qquad (٣-٤)$$

در اين رويكرد مرزهاي سيستم همچون ديوار عمل مي‌كنند و ارگانلي را كه به سوي آنها حركت كرده، از يک حالت به حالت ديگر انتقال مي‌دهند. در مدل حاضر انتقال مستقيم بين تمام حالت‌هاي تعريف شده، مجاز نيست. بر حسب تبديل حالت‌هاي مجاز مدل (شكل 1b)، ارگانل‌هايي كه در حالت‌هاي $s = +1$، $s = -1$ و $s = 2$ قرار مي‌گيرند، به طور مستقيم به يكديگر تبديل نمي‌شوند و براي انتقال از هر يک از اين حالت‌ها به ديگري، ابتدا بايد ارگانل آزاد شود ($s = 0$). ازاين رو تنها انتقال مستقيم مجاز، انتقال به حالت آزاد است. همان طور كه در معادله (٣-١) ديده مي‌شود، فرض شده‌است كه موتورهايي كه حركت جهت‌مند دارند (كينزين و داينين)، پس از رسيدن به انتهاي مسير خود (كه يكي از مرزهاي داخلي يا خارجي است)، از مسير جدا شده و به حالت آزاد درمي‌آيند. به عبارت ديگر، شار جرمي اين نوع موتورها در مرزي كه به سوي آن حركت مي‌كنند، تبديل به شار حالت آزاد مي‌شود. در ساير موارد نيز فرض شده است كه مرزها در برابر ورود و خروج مواد نفوذناپذير هستند (معادلات (٣-٢) تا (٣-٤)). شايان ذكر است كه براي اطمينان از عايق بودن سيستم در اين حالت، جرم كل سيستم در زمان‌هاي مختلف محاسبه شده است. نتايج، حاكي از عدم خروج جرم از سيستم است.

حل معادلات با روش اجزاي محدود[١٧] انجام شده است. حل سيستم براي ارگانل‌هاي مختلف نشان مي‌دهد كه بزرگ‌ترين گام زماني مناسب براي همه ارگانل‌ها، در هر دو حالت حل معادله (٢) و دستگاه معادلات (١)، برابر $\Delta t = 0.1$ است. اما شرايط در مورد گام مكاني متفاوت بوده و مقدار ثابتي براي آن وجود ندارد. به عبارت ديگر براي حل مدل براي هر يک از ارگانل‌ها لازم است، گام مكاني بهينه شود.

نتايج و بحث

در تحقيق حاضر دستگاه معادلات (١) و معادله (٢) (فرم تقريبي)، براي ١٥ ارگانل در ۴ رژيم مختلف، در بازه R_N=١μm تا R_C=٥μm حل شده‌اند.

گزارش Dinh و همكاران براي رژيم‌بندي ارگانل‌هاي مختلف در (شكل پ-١) آمده است (پيوست مقاله). نتايج حاصل از حل معادله (٢) براي برخي از ارگانل‌ها در شكل‌هاي (٢) و (٣) ارائه شده است. اين شكل‌ها از شماره‌هاي اعلام شده در پيوست ١ استفاده شده است.

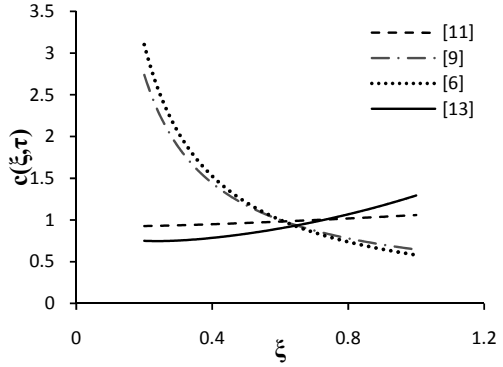
همان طور كه در بخش قبل گفته شد، بخش دوم تحقيق حاضر، حل دستگاه معادلات (١) است. نتايج به دست آمده براي ارگانل‌هاي شماره (١) و (١٢)، با اعمال شرايط مرزي (٣-١) تا (٣-۴) در شكل‌هاي (۴) تا (٩) نشان داده شده است. علت انتخاب اين دو ارگانل براي نمايش، تفاوت رژيم و تعداد موتورهاي حمل‌كننده آنها است. داده‌هاي آزمايشگاهي ارگانل شماره (١) از روي يک سلول بدون مايوزين به دست آمده‌اند، در حالي كه حمل ارگانل شماره (١٢) با مشاركت همزمان هر سه نوع موتور انجام گرفته است. عوامل رفتاري اين دو ارگانل در جدول (١) آمده است.

توزيع مكاني دانسيته ارگانل شماره (١) در حالت‌هاي مختلف و شرايط پايا در شكل (۴) نشان داده شده است. با وجود برابر بودن عوامل انتقال ($k_1 = k_{-1}$ & $k'_1 = k'_{-1}$) شيب تند و شكل نامتقارن نمودار دانسيته ارگانل‌هاي متصل به كينزين و داينين (C1 و C-1) در نگاه اول غير منتظره به نظر مي‌رسد.

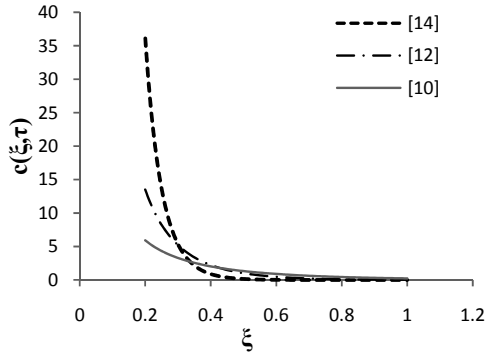
البته Nédélec و همکاران نیز مشابه این رفتار را مشاهده کرده‌اند [۱۱]. آنها (که رفتار کینزین و داینین را به طور جداگانه بررسي کرده‌اند) گزارش کرده‌اند که در هندسه شعاعي حرکت موتورها به سمت درون و بیرون سلول متقارن نیست.

جدول ۱: عوامل رفتاري ارگانل‌هاي شماره ۱ و ۱۲.

Organelle No.	1	12
Organelle/ Conditions	Endosomes/ dextran	Melanosomes/ aggregation
k_1	0.16	0.05-0.2
k_{-1}	0.16	0.6-2
k_2	-	0.1-0.2
k'_1	0.32	5.00
k'_{-1}	0.32	0.6-0.8
k_2	-	0.1-0.3
V	0.35	0.4-0.6
D_0	$\sim 10^{-3}$	$\sim 10^{-3}$
D_2	-	0.0388

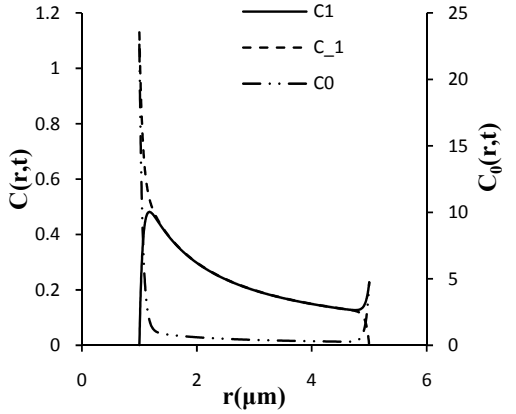


شکل ۲: دانسیته کل برخي ارگانل‌هاي رژیم پراکندگي شعاعي (ارگانل ۱۱ و ۱۳) و پراکندگي سطحي (ارگانل ٦ و ۹) در حالت پایا بر حسب ξ و مبتني بر حل معادله (۲). شماره‌هاي داخل براکت، شماره ارگانل مطابق شکل (پ-۱) است.



شکل ۳: دانسیته کل برخي ارگانل‌هاي رژیم تجمع در حالت پایا بر حسب ξ و مبتني بر حل معادله (۲). شماره‌هاي داخل براکت، شماره ارگانل مطابق شکل (پ-۱) است.

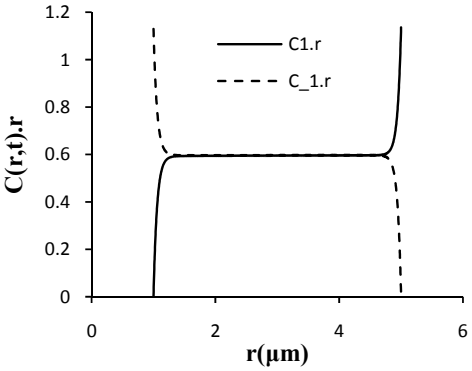
یکي از علل بروز این رفتار، مي‌تواند هندسه استوانه‌اي سیستم باشد، چرا که با کاهش شعاع سیستم، یعني با نزدیک شدن به هسته، دانسیته ارگانل در همه حالت‌ها افزایش مي‌یابد. براي بررسي درستي این موضوع، نمودار C.r این ارگانل در حالت اتصال به کینزین و داینین، رسم شده است (شکل ۵). قرینه بودن نمودار C.r ارگانل شماره (۱) در حالت اتصال به کینزین و داینین، بیانگر آن است که این موضوع ناشي از هندسه استوانه‌اي سیستم باشد. هندسه استوانه‌اي توجیه‌کننده تجمع ارگانل‌ها به دور هسته است. از نگاه فیزیکي نیز، این موضوع ناشي از تجمع میـکروتوبول‌ها به دور هسته است.



شکل ۴: دانسیته ارگانل (۱) در حالت‌هاي مختلف (در شرایط پایا) بر حسب r و مبتني بر حل دستگاه معادلات (۱). C_1 و C_{-1}: محور سمت چپ.

با حذف اثر شعاع از توزیع مکاني دانسیته ارگانل شماره (۱) (شکل ۵)، الگوي تغییرات دانسیته ارگانل متصل به کینزین و داینین، به طور کامل شبیه یکي از حالت‌هایي است که توسط Simmons و Smith گزارش شده‌است [۱۲]. در این حالت ارگانل‌هاي مورد نظر در یک سیستم خطي (که تمثیل یک اکسون عصبي است) و در راستاي محور x، یا به طور آزاد نفوذ مي‌کنند و یا توسط کینزین و داینین بر فیلامنت‌هایي خطي حرکت مي‌کنند. موردي که Simmons و Smith بررسي کرده‌اند، از جهاتي مشابه تحقیق حاضر و از جهاتي با آن متفاوت است. وجه تشابه آن است که عوامل انتقالي کینزین و داینین (k، k´ و V) مساوي در نظر گرفته شده‌اند($k_{+1} = k_{-1}$، $k'_{+1} = k'_{-1}$ و $V_{+1} = V_{-1}$) و این موضوع

به طور دقیق همانند شرایط ارگانل شماره (۱) است (جدول ۱). علاوه بر این، همانند تحقیق حاضر، شار خروجي از سمت چپ سیستم برابر صفر قرار داده شده‌است. اما وجوه تمایز مربوط به فرض $k'_{+1} = k'_{-1} = 0$ و باز بودن مرز سمت راست سیستم است. Simmons و Smith در این حالت فرض کرده‌اند که غلظت ذرات آزاد در سمت راست سیستم ثابت است. تفاوت‌هاي مشاهده شده در دانسیته ارگانل‌هاي آزاد گزارش شده توسط این محققان با آنچه در این تحقیق به دست آمده‌است به احتمال زیاد به دلیل وجوه تمایز این دو تحقیق است.

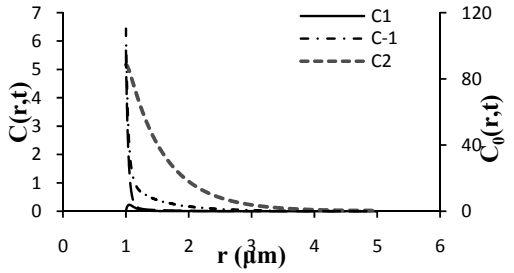


شکل ۵: نمودار تغییرات C.r ارگانل شماره (۱) در حالت s = +۱ و s = -۱، مبتني بر حل دستگاه معادلات (۱).

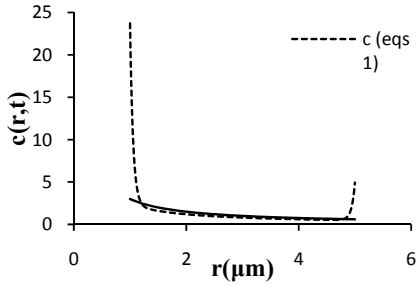
شکل (۶)، توزیع مکاني دانسیته ارگانل شماره (۱۲) را در حالت اتصال به کینزین، دایینین و مایوزین (s = +۱، s = -۱ و s = ۲) نشان مي‌دهد. دانسیته کل حاصل از دستگاه معادلات (۱) و معادله (۲)، برای ارگانل‌های ذکرشده در شکل (۷) (ارگانل شماره (۱)) و (۸) (ارگانل شماره (۱۲)) با یکدیگر مقایسه شده‌اند. نتایج حاکی از تفاوت دانسیته حاصل از حل معادله (۲) و دستگاه معادلات (۱) است. این تفاوت در مرزها، به ویژه مرز هسته قابل توجه است.

به نظر می‌رسد دلیل اصلی این اختلاف، ناشی از تقریب به کار رفته در نوشتن معادله (۲) باشد. این معادله اثرات مرزی را حذف می‌کند. هندسه شعاعی سیستم مورد بررسی، همان طور که سایر محققان نیز گزارش کرده‌اند [۱۱]، سبب تجمع جرم در اطراف هسته می‌شود. مشاهده‌های آزمایشگاهی درباره ارگانل‌هایي که در این مدل توزیع آنها "پراکندگی شعاعی" گزارش شده است نیز حاکی از آن است که دانسیته این ارگانل‌ها در فضاي دور هسته بیشتر است [۴ و ۵].

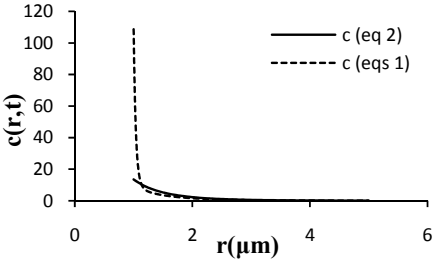
با تغییر شرایط مرزی دستگاه معادلات، پاسخ حاصل از هر دو مجموعه (معادله (۲) و دستگاه معادلات (۱)) به طور دقیق مساوی یکدیگر می‌شود. شرایط مرزی تطابقی با معادلات (٤-۱) تا (٤-٤) نشان داده شده است. بدیهی است که معادلات (٤-۵) و (٤-٦) باید برقرار باشند. ثوابت α_1، α_2، β_1 و β_2 ضرایب عددی بین صفر تا یک هستند. برای سلول‌های بدون مایوزین، همواره $\alpha_1 = \alpha_2 = 1$ و $\beta_1 = \beta_2 = 0$ است. اما در سلول‌هایی که مایوزین دارند، مقدار ثوابت تابع شرایط سلول است. در این سلول‌ها ثوابت، شار یک موتور جهت‌دار رسیده به مرز را، میان مایوزین و موتور جهت مخالف تقسیم می‌کنند.



شکل ۶: دانسیته ارگانل (۱۲) در حالت‌های مختلف (در شرایط پایا) بر حسب r و مبتنی بر حل دستگاه معادلات (۱). C_1، C_2 و C_{-1}: محور سمت چپ.



شکل ۷: مقایسه دانسیته کل ارگانل (۱) در حالت پایا بر حسب r مبتنی بر حل معادلات (۱) و (۲).



شکل ۸: مقایسه دانسیته کل ارگانل (۱۲) در حالت پایا بر حسب r مبتنی بر حل معادلات (۱) و (۲).

$$\begin{cases} N_0 \mid_{r=R_C} = 0 \\ N_0 \mid_{r=R_N} = 0 \end{cases} \quad (۱-٤)$$

$$N_{+1} \mid_{r=R_N} = \alpha_1 . N_{-1} \mid_{r=R_N} \quad (۲-٤)$$

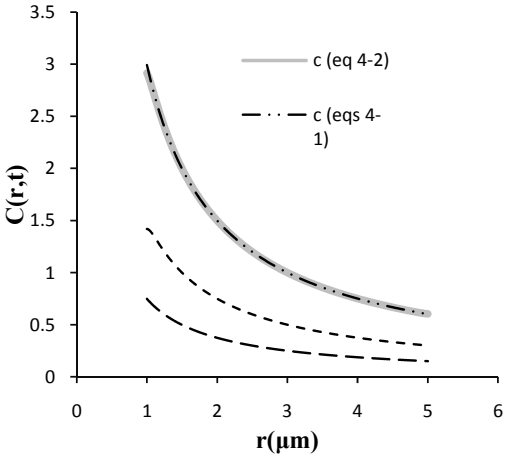
$$N_{-1} \mid_{r=R_C} = \alpha_2 . N_{+1} \mid_{r=R_C} \quad (۳-٤)$$

$$\begin{cases} N_2 \mid_{r=R_C} = \beta_1 . N_{+1} \mid_{r=R_C} \\ N_2 \mid_{r=R_N} = \beta_2 . N_{-1} \mid_{r=R_N} \end{cases} \quad (٤-٤)$$

$$\alpha_1 + \beta_1 = 1 \quad (۵-٤)$$

$$\alpha_2 + \beta_2 = 1 \quad (٦-٤)$$

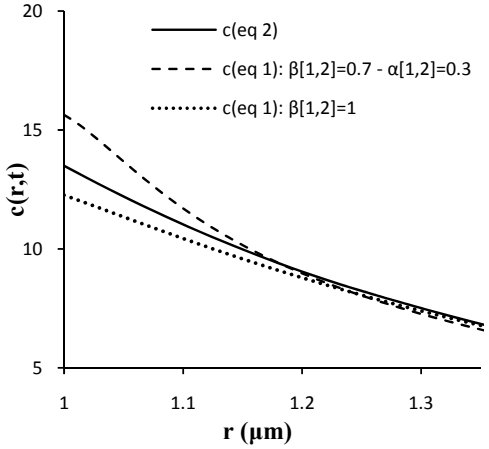
شکل (۹) رفتار ارگانل شماره (۱) را با شرایط مرزی جدید نشان می‌دهد. در این حالت، تطابق کامل دانسیته کل حاصل از دو رویکرد به وضوح مشخص است.



شکل ۹: مقایسه غلظت کل ارگانل (۱) در حالت پایا بر حسب r مبتنی بر حل معادلات (۱) و (۲) با اعمال شرایط مرزی (۴) به ازای $\alpha_1 = \alpha_2 = 0$ و $\beta_1 = \beta_2 = 1$.

توزیع مکانی دانسیته ارگانل شماره (۱۲) در حالت پایا با اعمال شرایط مرزی (۴-۱) تا (۴-۴) در شکل (۱۰) نشان داده شده است. از نظر روی هم افتادگی خطوط، تنها بازه کوچکی از ابتدای مسیر به نمایش درآمده‌است. در این حالت خاص، با قرار دادن $0.5 < \beta_i < 0.7$ و $0.5 < \alpha_i < 0.7$ پاسخ حاصل از دو رویکرد برابر می‌شود.

با وجود آنکه انتقال مستقیم بین فیلامنت‌ها به‌صورت تئوري امکان پذیر است، هیچ گونه مدرک مستدل آزمایشگاهي براي پشتیباني این موضوع به صورت یک قانون کلي وجود ندارد [۸]. تبدیل مستقیم حالت‌های مختلف سیستم به یکدیگر در مدل حاضر تعریف شده نیست. ازاین رو با اینکه معادله (۲)، توزیع یکنواخت‌تری در سیستم می‌دهد، اما فرضیه‌های آن با فرضیه‌های مدل همخوانی ندارند.



شکل ۱۰: مقایسه دانسیته کل ارگانل(۱۲) در حالت پایا بر حسب r مبتنی بر حل معادلات (۱) و (۲) با اعمال شرایط مرزی (۴) به ازای مقادیر مختلف α_i و β_i.

نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر از نگاه مدلسازی، به بررسی عملکرد موتورهای مولکولی در انتقال جرم درون سلولی پرداخته شده است. برای انجام این کار، از مدل Dinh و همکاران که با مدلسازی‌های انتقال جرم مطرح در مهندسی شیمی همخوانی دارد، استفاده شده است. در تحقیق حاضر علاوه بر بازسازی نتایج پژوهش‌های قبلی، دستگاه معادلات نیز برای ۱۵ ارگانل مختلف در شرایط مرزی متفاوت حل شده است. نتایج حاکی از حساسیت شدید سیستم به انتخاب شرایط مرزی است. شرایط مرزی منتخب با توجه به الگوهای مجاز تبدیل صورت گرفته است. با اعمال این شرایط، پاسخ حاصل از حل معادله تقریبی و دستگاه معادلات، اختلاف شدیدی را در مرزها، به ویژه مرز هسته، از خود نشان می‌دهد. در پی مشاهده این اختلاف، به بررسی شرایطی پرداخته شده‌است که اعمال آن سبب تطابق پاسخ حاصل از حل معادله تقریبی و دستگاه معادلات می‌شود. تعیین شرایط مرزی تطابقی، امکان ارزیابی عملکرد معادله تقریبی و دستگاه معادلات را به طور مناسبی فراهم آورد. بررسی‌ها حاکی از آن است که لازمه استفاده از معادله تقریبی آن است که انتقال مستقیم بین فیلامنت‌ها امکان‌پذیر باشد. بر اساس گزارش

Dinh و همکاران، این موضوع به صورت تئوري امکان‌پذیر است، اما هیچ گونه مدرک مستدل آزمایشگاهي براي پشتیباني از این موضوع به صورت یک قانون کلي وجود ندارد. از جنبه پیش‌بینی الگوی توزیع و رژیم‌بندی توزیع ارگانل‌های مختلف، توافق کامل میان نتایج حاصل از معادله تقریبی (Dinh و همکاران) و دستگاه معادلات (تحقیق حاضر) وجود دارد.

مدل مبنا در این تحقیق، پتانسیل مناسبی برای توسعه دارد. عوامل انتخاب شده در این مدل، تابع عملکرد موتورهای نانومقیاس مولکولی و ویژگی‌های محیطی است.

در ادامه این فعالیت می‌توان این جزئیات را در مدل وارد کرده و اثر هر یک را در رفتار ماکروسکوپیک سیستم بررسی کرد. علاوه بر این، علاقمندی‌های فراوانی بر توسعه مدل‌ها با لحاظ کردن همزمان جنبه‌های بیوفیزیکی و بیوشیمیایي انتقال ارگانل‌ها وجود دارد.

نتایج به دست آمده در این تحقیق، بیانگر آن است که استفاده از دستگاه معادلات به جای معادله تقریبی، منجر به پاسخ دقیق‌تر و جزییات بیشتری از توزیع ارگانل-ها بر موتورهای مختلف درون سلولی می‌شود.

مراجع

1- Goodsell, D.S. (2004). *Bionanotechnology, Lessons From Nature*, Chapter 1, Wiley-Liss Pub. Co., California.

2- Lundström, I. and Svensson, S. (2002). "Natural nanosystems." *Current Applied Physics*, Vol. 2, PP. 17–21.

3- Mallik, R. and Gross, SP. (2004). "Molecular motors: strategies to get along." *Current Biology*, Vol. 14, PP. R971–R982.

4- Ebneth, A., Godemann, R., Stamer, K., Illenberger, S., Trinczek, B., Mandelkow, EM. and Mandelkow, E. (1998). "Overexpression of tau protein inhibits kinesin-dependent trafficking of vesicles, mitochondria, and endoplasmic reticulum: implications for alzheimer's disease." *Journal of Cell Biology,*Vol. 143, PP. 777-794.

5- Pangarkar, C., Dinh, A.T. and Mitragotri, S. (2005) "Dynamics and spatial organization of endosomes in mammalian cells."*Physical Review Letter,* Vol. 95, PP. 158101.

6- Luzio, J. P., Poupon, V., Lindsay, M. R., Mullock, B. M., Piper, R. C. and Pryor P. R. (2003). "Membrane dynamics and the biogenesis of lysosomes."*Molecular Membrane Biology*, Vol. 20, PP. 141-154.

7- Schrader, M., King, SJ., Stroh, T.A. and Schroer T.A. (2000). "Real time imaging reveals a peroxisomal reticulum in living cells." *Journal of Cell Science,* Vol. 113, PP. 3663-3671.

8- Dinh, A.T., Pangarkar, C., Theofanous, T. and Mitragotri S. (2006). "Theory of spatial patterns of intracellular organelles." *Biophysical Journal: Biophysical Letters*, PP. L67-L69.

9- Yu Wai Man, C.Y., Chinnery, P.F. and Griffiths P.G. (2005). "Optic neuropathies – importance of spatial distribution of mitochondria as well as function." *Medical Hypotheses,* Vol. 65, PP. 1038–1042.

10- Chowdhury, D., Schadschneider, A. and Nishinari K. (2005). "Physics of transport and traffic phenomena in biology: from molecular motors and cells to organisms." *Physics of Life Reviews*, Vol. 2, PP. 318–352.

11- Nédélec, F., Surrey, T. and Maggsy A. (2001). "Dynamic concentration of motors in microtubule arrays." *Physical Review Letter,* Vol. 86, PP. 3192–3195.

12- Smith, D.A. and Simmons R.M. (2001). "Models of motor-assisted transport of intracellular particles." *Biophysical Journal,* Vol. 80, PP. 45–68.

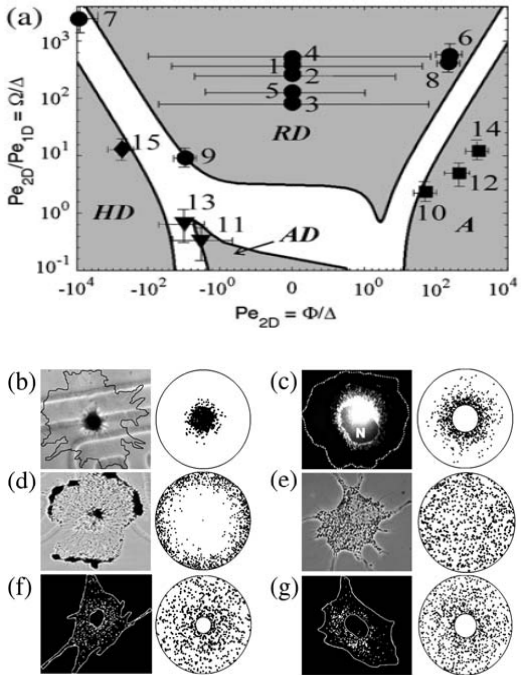
13- Maly, I.V. (2002). "A stochastic model for patterning of the cytoplasm by the saltatory movement." *J. Theor. Biol.* Vol. 216, PP. 59-71.

واژه‌های انگلیسی به ترتیب استفاده در متن

1- Organelle
2- Vesicle
3- Cytoskeleton
4- Kinesin
5- Dynein
6- Myosin
7- Microtubule
8- Actin Filaments
9- Individual-Based Approaches
10- Population-Based Approaches
11- Aggregation
12- Radial Dispersion
13- Areal Dispersion
14- Hyper Dispersion
15- Facilitated Diffusion
16- Advection-Diffusion
17- Finite Element Method

پیوست

Dinh و همکاران تنها بر حل معادله (۲) تمرکز کرده و نتایج آن را بر حسب نوع رژیم گزارش کرده‌اند. آنها با تعریف دو عدد پکلت ($Pe_{1D} = \Phi/\Delta$ و $Pe_{1D} = \Phi/\Omega$) سهم انواع حرکت‌های موجود در سیستم را تقسیم‌بندی کرده‌اند. عدد پکلت یک بعدي، مقیاس زماني حرکت توده‌اي و نفوذي روي میـکروتوبول‌ها را با هم مقایسه مي‌کند و عدد پکلت دو بعدي، مقیاس زماني حرکت توده‌اي روي میـکروتوبول‌ها را با حرکت نفوذي روي سطح سلول قیاس می‌کند. این دو عدد بدون بعد، کنترل‌کننده رژیم‌هاي هستند. گزارش این گروه برای ارگانل‌های مختلف در شکل(پ-۱) آمده است.



شکل پ-۱. a) **نقشه رژیم الگوهای مختلف ارگانل‌ها بر حسب گزارش** Dinh **و همکارانش: تجمع**(A)**، پراکندگی شعاعی** (RD)**، پراکندگی سطحی**(AD) **و بیش پراکندگی** (HD)**. ارگانل‌های نشان داده‌شده عبارتند از: اندوزوم‌های حاوی** dextran **(۱)،** lipoprotein **(۲) و** polyethylenimine-DNA **(۳)؛ لیزوزم در سلول فیبروبلاست انسانی (٤)؛ پراکسیزوم در سلول‌های** COS-7 **و** HepG2 **(۵)؛ اگزوسیتیک در سلول‌های** control CHO **(۷) و** tautransfected CHO **(۸)؛ میتوکندري در سلول‌های** control CHO **(۹) و** tautransfected CHO **(۱۰)؛ ملانوزوم‌ها در سلول‌های ملانوفور فورباغه در دو حالت تجمعی(۱۱) و پراکندگی سطحی (۱۲)؛ ملانوزوم‌ها در سلول‌های ملانوفور ماهی در دو حالت تجمعی(۱۳) و پراکندگی سطحی (۱٤).** (b-g) **مقایسه میان پیش بینی مدل (راست) و مشاهده‌های آزمایشگاهی (چپ).** (b) **ملانوزوم در ملانوفور ماهی زماني که با ملاتونین تحریک شده است.** (c) **میتوکندری در سلول** tautransfected CHO**.** (d) **ملانوزوم در ملانوفور ماهی پس از افزودن داروی پاره‌کننده** AF **و زماني که برای پراکندگی سطحی تحریک شده است.** (e) **ملانوزوم در** Xenopus **ملانوفور زماني که برای پراکندگی سطحی تحریک شده است.** (f) **فیبروبلاست انسانی و** (g) **پراکسیزوم در** Drosophila S2**.**