

UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH
PRÍRODOVEDECKÁ FAKULTA

EFEKT OTVORENÝCH HRANÍC PRI OPISE KONTRAKCIE
TENKÉHO SRDCOVÉHO SVALOVÉHO VLÁNKA
ISINGOVÝM MODELOM

Prehlásenie

Čestne prehlasujem, že som predloženú prácu spracoval samostatne s použitím uvedenej literatúry a ďalších informačných zdrojov.

Košice 2020

.....

Pod'akovanie

Na úvod by som sa chcel poďakovať môjmu skvelému vedúcemu práce, doc. Strečkovi, za jeho neoceniteľnú pomoc a rady počas môjho bakalárskeho a magisterského štúdia, či už išlo o môj vedecký rozvoj, vedenie záverečnej práce alebo dôležité rozhodnutia. Ďakujem mu za všetok čas, ktorý mi venoval. Som veľmi rád, že som mohol byť pod jeho vedením.

Abstrakt

V tejto práci využijeme exaktné riešenie modelu Isingovho typu na teoretické štúdium vplyvu vápenatých katiónov na svalovú kontrakciu tenkých srdcových svalových filamentov pri uvažovaných periodických a otvorených hraničných podmienkach. Poukážeme na rozdielnosť prístupov pre výpočet štatistických veličín v oboch jednotlivých prípadoch a porovnáme získané výsledky so známymi experimentálnymi údajmi. Našou snahou je poukázať na efekt hraníc, ktoré sa prejavia v relatívne dobre rozpoznaťnej zmene závislosti normovanej kontrakčnej sily tenkého srdcového myofilamentu v závislosti na koncentrácii vápenatých katiónov. Vplyv otvorených hraničných podmienok sa na kontrakčnej sile svalového vlákna prejaví zoslabením synergického efektu, ktorý je zapríčinený menším počtom susedných kooperatívnych jednotiek na hraniciach tenkého srdcového svalového vlákna. V práci sme exaktne vypočítali a podrobne preskúmali Shannonovu informačnú entropiu, ktorou vieme merať rôznorodosť všetkých možných usporiadaní systému. Okrem strednej hodnoty fyzikálnej veličiny, ktorá je priamo úmerná normovanej kontrakčnej sile, Shannonova informačná entropia závisí od ďalších stredných hodnôt, ktorých jednotlivé príspevky sme podrobne analyzovali. Voľba otvorených hraničných podmienok nie len že zmení fitováciu sadu parametrov pre normovanú kontrakčnú silu tenkého srdcového svalového vlákna f_p , ale ako vyplynie zo závislosti Shannonovej entropie na jednu troponínovú-tropomyozínovú jednotku, celkovo posúva prvé náznaky kontrakčného procesu do oblasti nižších koncentracii vápenatých katiónov.

Abstract

In this work we will use the exact solution of the Ising-type model for a theoretical study of the influence of calcium cations on the muscle contraction of thin cardiac muscle filaments under the considered periodic and open boundary conditions. We will point out the differences of approaches for the calculation of statistical quantities in both individual cases and compare the obtained results with known experimental data. Our aim is to point out the effect of boundaries, which will be reflected in a relatively well-recognizable change in the dependence of the normalized contractile force of the thin cardiac myoflament depending on the concentration of calcium cations. The influence of open boundary conditions on the contractile force of the muscle fiber is manifested by a weakening of the synergistic effect, which is caused by a smaller number of neighboring cooperative units at the boundaries of the thin cardiac muscle fiber. In this work, we have exactly calculated and examined in detail Shannon's information entropy, which we can use to measure the diversity of all possible configurations of the system. In addition to the mean value of a physical quantity, which is directly proportional to the normalized contractile force, the Shannon information entropy depends on other mean values, the individual contributions of which we have analyzed in detail. The choice of open boundary conditions not only changes the fitting set of parameters for the normalized contractile force of the thin cardiac muscle fiber f_p , but as it follows from the dependence of Shannon entropy on one troponin-tropomyosin unit, generally shifts the first signs of the contraction process to lower calcium cation concentrations.

Obsah

1	Úvod	1
2	Tenké srdcové myofilamenty	3
2.1	Zjednodušený model kontrakcie myofilamentov	6
2.2	Tenký srdcový myofilament ako jednorozmerný isingovský model	11
2.3	Periodické hraničné podmienky	14
2.4	Otvorené hraničné podmienky	17
2.5	Shannonova entropia	20
3	Diskusia výsledkov	24
3.1	Normovaná kontrakčná sila tenkého srdcového vlákna	24
3.2	Stredné hodnoty a Shannonova entropia	27
4	Záver	34
	Literatúra	35

1 Úvod

Jeden z najspoľahlivejších pravidelných mechanizmov v tele stavovcov, vďaka ktorému je umožňovaný tok živín vo vnútri tela, je kontrakcia priečne pruhovaného srdcového tkaniva. Toto tkanivo je zložené z veľkého počtu svalových vlákien, ktoré vykazujú veľkú citlivosť na koncentráciu vápenatých katiónov. Táto skutočnosť sa zvykne opisovať Hillovou rovnicou [1], ktorú poznáme z oblasti biochémie či farmakológie. Meraním, ktoré uskutočnili Dobesh a kolektív [2] sa ale ukázalo, že Hillova rovnica nepopisuje kontrakciu srdcového vlákna dokonale. Na základe tohoto poznatku vznikla motivácia pokúsiť sa o dokonalejší opis kontrakcie srdcového svalového vlákna. Srdcové vlákno sa skladá z menších, opakujúcich sa častí, ktoré sú medzi sebou určitým spôsobom previazané, vykazujú kooperatívne správanie a vytvárajú štruktúru jednorozmerného reťazca so zložitejšou priestorovou štruktúrou.

Na modely v podobe jednorozmerného reťazca vieme častokrát aplikovať exaktné riešiteľné modely štatistickej fyziky [4] [5]. Tieto modely opisujú správanie a vlastnosti fyzikálnych systémov bez chýb vznikajúcich použitím aproximatívnych (približných) metód. Medzi najznámejšie presne riešiteľné modely interagujúcich mnohočasticových systémov patrí jednorozmerný Isingov model, korektne z historických dôvodov nazývaný aj ako Lenzov-Isingov model [6], ktorý prvý krát navrhol Lenz [7] a ktorého jednorozmernú verziu neskôr presne vyriešil Ising [8]. Tento mriežkovo-štatistický model je analyticky presne riešiteľný, napríklad, pomocou metódy matice prechodu [4]. Výhodou jednorozmerného Isingovho spinového reťazca je, že exaktné riešenie pre tento modelový systém možno nájsť aj v nenulovom vonkajšom magnetickom poli [8]. V tejto práci si ukážeme ako možno popísať kontrakciu tenkého srdcového svalového vlákna práve pomocou presne riešiteľného jednorozmerného modelu isingovského typu.

Prečo je vhodné použiť Lenzov-Isingov model na popis kooperatívneho javu pozorovaného biologického systému je možné vysvetliť poukázaním na nasledovné skutočnosti. Tenké srdcové svalové vlákno pozostáva z určitého množstva podjednotiek usporiadaných do podoby jednorozmerného reťazca. Každú podjednotku je možné charakterizovať na základe dvoch informácií. V oboch prípadoch ide o pridelenie jedného z dvoch možných

stavov rovnako ako vieme elektrónu prideliť spinový moment hybnosti. Prvá informácia nám hovorí, či na väzbovom mieste jednotlivých podjednotiek je naviazaný vápenatý kation Ca^{2+} alebo nie. Druhá informácia nám udáva konformačné usporiadanie troponín-tropomyozínového komplexu. Konformáciu nazývame aktívnou, ak dovoľuje vytvorenie spojenia umožňujúceho kontrakciu svalového vlákna a pasívnou, ak vytvoreniu tohoto spojenia bráni. Naša motivácia pochádza z práce Rice a kolektív [9], v ktorej autori opísali závislosť kontrakčnej sily tenkého srdcového vlákna od koncentrácie vápenatých kationov Ca^{2+} modelom Isingovho typu. Svoj výpočet si pritom zjednodušili uvažovaním uzavretých (periodických) hraničných podmienok, čo ale neodpovedá fyziológii srdca ani podmienkam pri experimentálnom meraní [2]. Cieľom tejto práce je zaviesť a exaktne vyriešiť realistickejší model Isingovho typu, ktorý by opísal kontrakciu tenkého srdcového svalového vlákna v závislosti od koncentrácie vápenatých kationov Ca^{2+} uvažovaním otvorených hraničných podmienok a poukázať pritom na nezanedbateľný efekt hraníc.

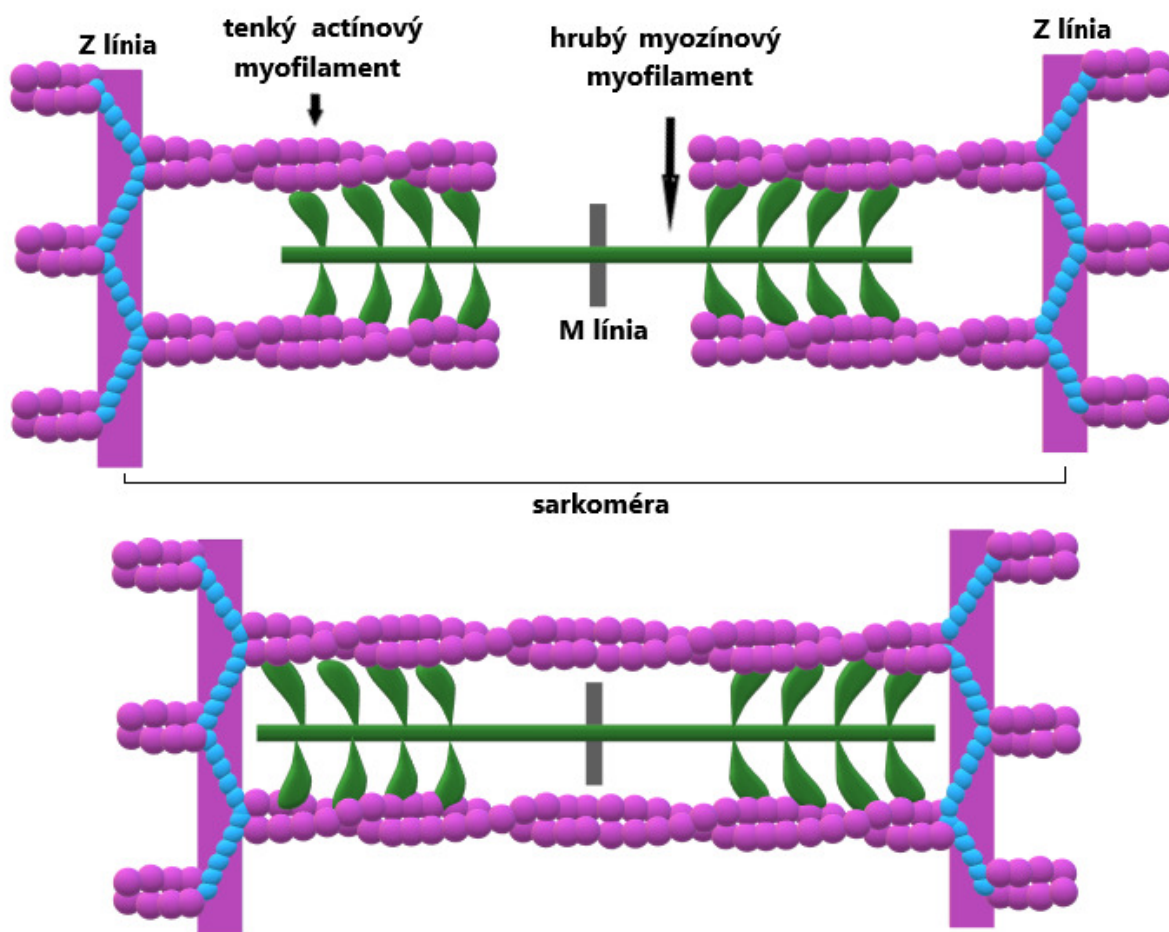
Isingov model je mriežkovo-štatistickým modelom, ktorý súčasne umožňuje preskúmať informáciu o náhodnosti usporiadania tenkého srdcového svalového vlákna. Mieru náhodnosti usporiadania tenkého srdcového svalového vlákna opísaným štatistickým modelom nám umožňuje opisovať Shannonova informačná entropia. Shannonovu entropiu možno vyjadriť pomocou stredných hodnôt dvoch fyzikálnych veličín, ktoré nesú informáciu o konformačnom stave troponínovej-tropomyozínovej jednotky a prítomnosti vápenatého kationu, a taktiež dvoch párových korelačných funkcií opisujúcich kooperatívne správanie v tenkom srdcovom vlákne.

2 Tenké srdcové myofilamenty

Priečne pruhované srdcové svalové tkanivo je zložené z kardiomyocytov (srdcové svalové bunky). Kardiomyocyty sú pretiahle, na koncoch rozvetvené bunky. Sú dlhé 85-100 μm , v priemere merajú približne 15 μm . V optickom mikroskope je na pozdĺžnom priereze svalových vlákien pozorovateľné priečne pruhovanie, kde možno rozlíšiť striedajúce sa svetlé a tmavé pružky. Na priečnom priereze sarkoplazmy by sme mohli vidieť, že obsahuje pozdĺžne uložené myofibrily, ktoré v priemere merajú 1-2 μm . Ak by sme sa na myofibrily pozreli pomocou elektrónového mikroskopu, zistili by sme, že sú zložené z dvoch druhov myofilamentov, ktoré vytvárajú sarkoméru (viď obrázok 1). Nachádzame tenké aktínové a hrubé myozínové filamenty. Usporiadanie tenkých a hrubých srdcových myofilamentov je rovnaké ako u priečne pruhovaného kostrového svalstva [10].

Mechanizmus svalovej kontrakcie spočíva v zasúvaní („klzaní“) tenkých myofilamentov medzi hrubé myofilamenty. Myofilamenty si zachovávajú pôvodnú dĺžku, neskracujú sa. Základom svalovej kontrakcie je interakcia aktínu a myozínu. Väzbové miesta pre globulárne časti myozínových molekúl na aktínových molekulách sú blokované troponín-tropomyozínovým komplexom (viď obrázok 2). Ak je v okolí myofilamentov dostatočné množstvo vápenatých katiónov Ca^{2+} , tieto katióny sa viažu na podjednotku troponínu označovanú aj ako troponín C (TnC) a tým sa zmení priestorové usporiadanie troponínových jednotiek. Molekula tropomyozínu je vtiahnutá hlbšie medzi molekuly aktínu, čím sa odkryjú väzbové miesta pre myozín na globulárnych jednotkách aktínu. Aktín je potom schopný interakcie s globulárnou časťou myozínovej molekuly prostredníctvom kyseliny adenozíntrifosforečnej (ATP). V počiatočnom štádiu obsahuje myozínová hlavica fosfátovú skupinu a energiu uloženú z predošlého kontrakčného cyklu vo forme kyseliny adenozíndifosforečnej (ADP). Po spojení medzi globulárnou časťou molekuly myozínu a podjednotky aktínu (vytvorenie tzv. „cross-bridge“) sa fosfátová skupina odpojí a globulárna časť molekuly myozínu spotrebuje ADP. Táto energia umožní deformáciu, ohnutie malého úseku tyčinkovitej časti molekuly myozínu a dislokáciu k nej pripojenej globulárnej časti [13]. Aktín je pevne viazaný ku globulárnej časti molekuly myozínu a preto globulárna časť molekuly so sebou posunie aj aktínový (tenký) myofilament. Po ukon-

čení posunu sa na globulárnu časť myozínovej molekuly naviaže molekula ATP, ktorá uvoľní spojenie medzi hlavicou myozínu a aktínom. Molekula ATP svojím rozkladom na molekulu ADP a pyrofosfát uvoľní energiu, ktorá pripraví myozínovú hlavicu na ďalší cyklus. Kontinuálne opakovanie tohoto procesu umožňuje svalovým vláknam posúvať sa spôsobom, akým poznáme z biológie. Spoluprácou skupiny tenkých a hrubých srdcových filamentov dôjde ku kontrakcii sarkoméry (úsek svalového vlákna) ako vidieť na obrázku 1.



Obr. 1: Schematické znázornenie štruktúry sarkoméry pred kontrakciou a po nej.

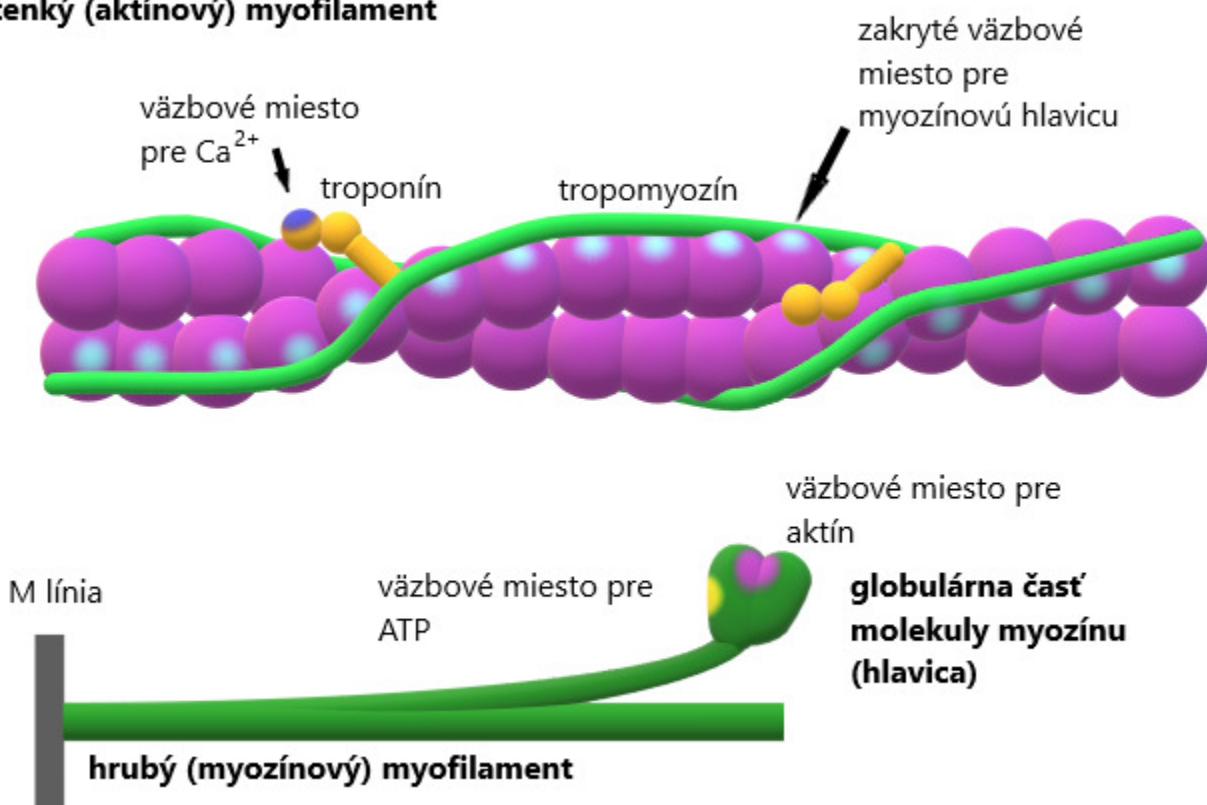
Pre umožnenie procesu svalovej kontrakcie je esenciálna prítomnosť Ca^{2+} iónov. Z oblasti biochémie a farmakológie vieme, že sila kontrakcia svalového vlákna závisí od ich koncentrácie. Túto závislosť opisuje známa Hillova rovnica, ktorá vyjadruje závislosť sily kontrakcie od koncentrácie voľných vápenatých katiónov $[\text{Ca}^{2+}]$ prostredníctvom rovnice

[1]

$$F = \frac{1}{1 + \left(\frac{[Ca_{50}]}{[Ca]}\right)^{N_H}}. \quad (1)$$

V Hillovej rovnici (1) vystupujúci výraz $[Ca_{50}]$ označuje koncentráciu Ca^{2+} iónov produkujúcich polovicu (50%) maximálnej sily kontrakcie svalového vlákna a N_H je Hillov koeficient. Meraním, ktoré uskutočnili Dobesh a kolektív [2] sa neskôr ukázalo, že Hillova rovnica (1) nepopisuje kontrakciu srdcového vlákna dokonale. Na základe tohoto poznatku vznikla motivácia pokúsiť sa o dokonalejší opis.

tenký (aktínový) myofilament



Obr. 2: Štruktúra tenkého a hrubého srdcového myofilamentu.

Ako možno vidieť na obrázku 2, v tenkom srdcovom svalovom vlákne (myofilamente) môžeme pozorovať pravidelné členenie. Každý tropomyozín, ktorého priestorové usporiadanie riadi troponín, obopína sedem aktínových jednotiek na aktínovom vlákne. Uvažujme takúto opakujúcu sa štruktúru ako podjednotku, ktorú budeme označovať ako T/T (troponín/tropomyozínová) jednotku. Na každý troponín sa môže naviazať práve jeden Ca^{2+}

katión. Tieto jednotky môžu byť v stave aktívnom (ang. „permissive“) alebo pasívnom („nonpermissive“), pričom pomer aktívnych jednotiek primárne určuje veľkosť kontrakčnej sily tenkého srdcového filamentu. Experimentálne sa ukázalo, že na tenkom srdcovom vlákne dochádza k synergickému efektu, pri ktorom T/T jednotky preferujú zaujať rovnaký stav (aktívny/pasívny) ako ich susedia. V dôsledku týchto úvah môžeme na tenké srdcové svalové vlákno nazerať ako na jednorozmerný reťazec pozostávajúci z konečného počtu (N) T/T jednotiek, ktoré vykazujú kooperatívne správanie. Keďže tenký myofilament je dlhý rádovo $1 \mu m$ [10], môžeme uvažovať svalové vlákno pozostávajúce najviac 26 T/T jednotiek.

2.1 Zjednodušený model kontrakcie myofilamentov

Vzťahy popisujúce naväzovanie katiónov vápnika na troponín a zmenu aktívneho stavu na pasívny, či naopak, sme schematicky znázornili pomocou diagramu zobrazenom na obrázku 3.

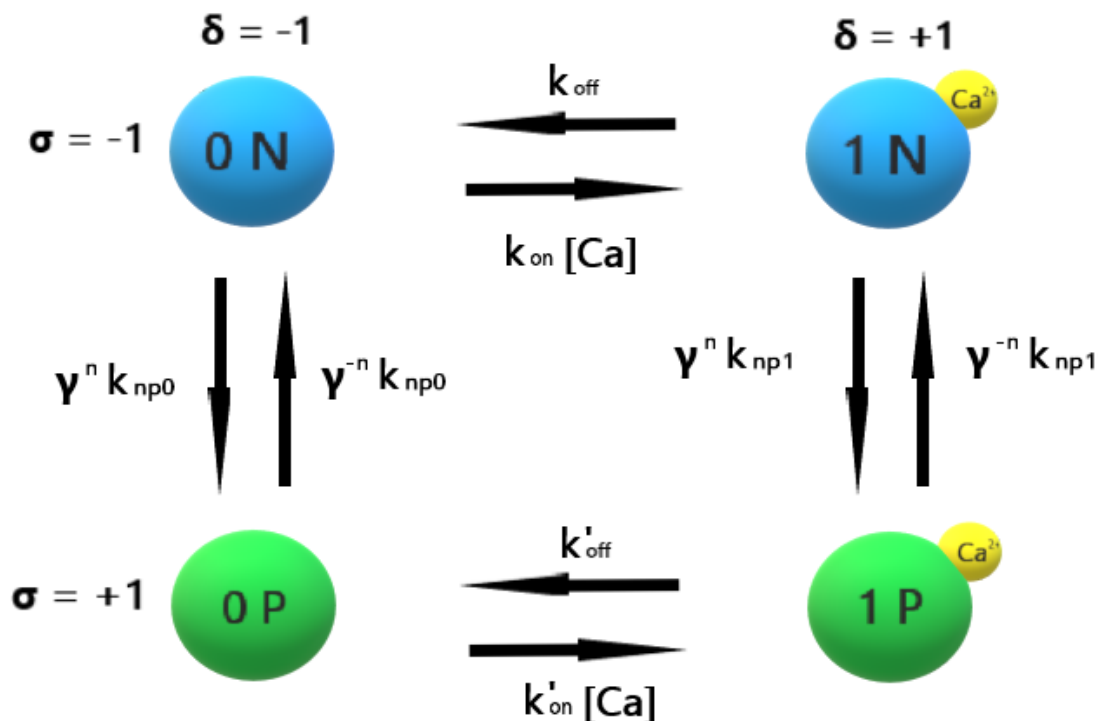
Predpokladáme, že naväzovanie vápenatého katiónu Ca^{2+} spĺňa chemickú kinetiku reakcií prvého rádu. Rýchlosť priamej chemickej reakcie je limitovaná difúziou a nezávislá od konformačného stavu T/T jednotky, t.j. $k_{on} = k'_{on}$. Rýchlosť spätnej chemickej reakcie je závislá od konformačného stavu T/T jednotky. Experimentálne merania ukazujú, že afinita troponínu pre vápenaté katióny Ca^{2+} rastie v prítomnosti cyklických spojení tzv. cross-bridge, kedy T/T jednotky zaujmú aktívny konformačný stav. V našom modeli preto môžeme predpokladať $k_{off} > k'_{off}$. Vzťah medzi k_{off} a k'_{off} môžeme určiť pomocou parametra $\mu > 1$, ktorý vyjadruje súvislosť rovnovážnych konštánt nasledovným spôsobom:

$$K_d = \frac{k_{off}}{k_{on}} \quad (2)$$

$$K'_d = \frac{k'_{off}}{k'_{on}} = \frac{k_{off}/\mu}{k_{on}} = \frac{K_d}{\mu}, \quad (3)$$

pričom pomery rýchlostí prechodu K_d a K'_d poznáme z chémie ako disociačné konštanty [9].

Mnoho bádateľov došlo k poznatku, že silná korelácia medzi koncentráciou vápenatých katiónov Ca^{2+} a kontrakčnou silou srdcového svalového vlákna má pôvod v interakciách



Obr. 3: Stavy jednotlivých T/T jednotiek a prechody medzi nimi. Čísla 0 a 1 označujú stav, v ktorom je katión Ca^{2+} naviazaný na väzbové miesto T/T jednotky, resp. naň naviazaný nie je. Písmeno P (z ang. permissive) reprezentuje aktívny konformačný stav a písmeno N (z ang. non-permissive) reprezentuje pasívny konformačný stav. K formovaniu cross-bridge spojenia dôjde, ak T/T jednotka zaujme aktívny konformačný stav. Kinetika chemickej reakcie pre naväzovanie katiónu Ca^{2+} je charakterizovaná disociačnými konštantami $k_{\text{on}[\text{Ca}]}$ a k_{off} pre pasívny konformačný stav, $k'_{\text{on}[\text{Ca}]}$ a k'_{off} pre aktívny konformačný stav. Kinetika prechodu z pasívneho konformačného stavu do aktívneho závisí od základnej rýchlosti a kooperatívnych členov. Základné rýchlosti sú dané disociačnými konštantami $k_{\text{np}x}$ a $k_{\text{pn}x}$, kde x nadobúda hodnoty 0 a 1 v závislosti od toho, či je katión Ca^{2+} naviazaný resp. nenaviazaný na T/T jednotku. Základné rýchlosti sú modifikované kooperatívnymi členmi γ^n a γ^{-n} , kde n označuje celkový počet najbližších susedných T/T jednotiek v aktívnom konformačnom stave. V rovnovážnom stave je stav i -tej T/T jednotky charakterizovaný dvojstavovými isingovskými spinovými premennými δ_i a σ_i . Spinová premenná δ_i nadobúda hodnotu -1 ak katión Ca^{2+} nie je naviazaný na T/T jednotku a naopak $+1$ ak naviazaný je. Spinová premenná σ_i nadobúda hodnotu -1 pre T/T jednotku v pasívnom konformačnom stave a $+1$ v aktívnom konformačnom stave.

medzi T/T jednotkami pozdĺž tenkého srdcového svalového vlákna. Aby sme boli v súlade s týmto experimentálne zisteným kooperatívnym mechanizmom, započítame do nášeho modelu závislosť rýchlosti prechodu medzi aktívnym a pasívnym konformačným stavom T/T jednotiek v závislosti od konformačného stavu ich najbližších susedných T/T jednotiek. Interakciu medzi najbližšími susednými T/T jednotkami budeme reprezentovať pomocou parametra γ , ktorý v závislosti od celkového počtu n a najbližších susedných T-T jednotiek v aktívnom konformačnom stave nadobudne tvar γ^n . Parameter n môže prirodzene nadobudnúť hodnotu $n = 0$, ak žiadna susedná T/T jednotka nie je v aktívnom stave, $n = 1$ ak len jedna susedná T/T jednotka je v aktívnom stave a nakoniec $n = 2$, ak obidve susedné T/T jednotky zaujmú aktívny konformačný stav. Potom členy typu γ^n budú zvyšovať rýchlosť prechodu z pasívneho konformačného stavu do aktívneho, kedy najbližších n T/T jednotiek bude taktiež v aktívnom stave. Obdobne členy typu γ^{-n} budú znižovať rýchlosť prechodu z aktívneho konformačného stavu do pasívneho. Môžeme očakávať, že T/T jednotka bude náchylnejšia prejsť do aktívneho konformačného stavu ak obe susedné T/T jednotky budú v aktívnom konformačnom stave. Rovnako môžeme očakávať opačný prípad, že T/T jednotka bude náchylnejšia prejsť do pasívneho konformačného stavu ak obe susedné T/T jednotky budú v pasívnom konformačnom stave. Členy γ^n a γ^{-n} budú z tohto dôvodu podporovať uniformné správanie T/T jednotiek pozdĺž tenkého srdcového myofilamentu, v ktorom sa T/T jednotky snažia zaujať rovnaký konformačný stav ako ich najbližší susedia. Parameter γ môžeme alternatívne interpretovať ako zmenu v prechodovej energetickej bariéry medzi pasívnym a aktívnym stavom, ktorá je vyvolaná susednými T/T jednotkami. Konkrétne môžeme napísať vzťah

$$\gamma = e^{-\Delta E/2}, \quad (4)$$

kde ΔE označuje zmenu rozdielu voľnej energie spôsobenú obidvoma susednými T/T jednotkami v aktívnom konformačnom stave [9].

Kooperatívny efekt sme už započítali, ale potrebujeme definovať základnú rýchlosť pre prechod medzi aktívnym a pasívnym konformačným stavom. V prípade, že je na TnC naviazaný vápenatý kation Ca^{2+} , môžeme vyjadriť základnú rýchlosť prechodu z

pasívneho stavu T/T jednotky do aktívneho rovnicou

$$k_{np1} = Qk_{basic}. \quad (5)$$

V prípade, že na TnC vápenatý kation Ca^{2+} naviazaný nie je, môžeme vyjadriť základnú rýchlosť prechodu z pasívneho stavu T/T jednotky do aktívneho rovnicou

$$k_{np0} = k_{np1}/\mu = Qk_{basic}/\mu. \quad (6)$$

Člen k_{basic} je rýchlosť v jednotkách s^{-1} a Q je koeficient, pre ktorý v tomto modeli tenkého srdcového myofilamentu predpokladáme, že je väčší ako 1. Spôsob konštrukcie rovníc (5) a (6) možno vysvetliť následovne. V prípade rovnice (6), ak vápenatý kation Ca^{2+} nie je naviazaný, si môžeme všimnúť, že prechod z pasívneho konformačného stavu do aktívneho je spomalený faktorom μ . Z toho vyplýva, že pasívny konformačný stav T/T jednotky je preferovaný, ak vápenatý kation Ca^{2+} nie je naviazaný. Platí aj opačné tvrdenie. Prítomnosť vápenatého kationu Ca^{2+} bude mať za následok vyššiu pravdepodobnosť, že T/T jednotka prejde do aktívneho konformačného stavu. Zvolením faktora μ v rovniciach (5) a (6) bude systém spĺňať mikroskopickú reverzibilitu pre každú hodnotu parametra n . Podobná konštrukcia schematického modelu znázorneného na obrázku 3 bola použitá v práci Dobrunz a kolektív v roku 1995 [12]. Všimnime si, že parameter μ má dve úlohy a to inhibovať prechod T/T jednotky do aktívneho konformačného stavu ak vápenatý kation Ca^{2+} nie je naviazaný na TnC a podporiť naväzovanie vápenatých kationov Ca^{2+} ak T/T jednotka je v aktívnom konformačnom stave. Celkovým efektom zvyšovania parametra μ je zosilňovanie náchylnosti T/T jednotiek zaujať pasívny konformačný stav pri nízkej koncentrácii vápenatých kationov Ca^{2+} a aktívny konformačný stav pri vysokej koncentrácii vápenatých kationov Ca^{2+} .

Predpokladáme, že základná rýchlosť pre rýchlosť prechodu z aktívneho konformačného stavu T/T jednotky do pasívneho nezávisí od toho, či je vápenatý kation Ca^{2+} na TnC naviazaný alebo nie (t.j. $k_{np0} = k_{np1}$). Napriek tomu použijeme γ na určenie týchto rýchlosti nasledujúcim vzťahom:

$$k_{pn0} = k_{pn1} = \gamma^2 k_{basic}. \quad (7)$$

Aby sme porozumeli spôsobu konštrukcie rovnice (7), uvažujme niektoré konkrétne konfigurácie tenkého srdcového myofilamentu. V prvom prípade uvažujme celé tenké srdcové svalové vlákno v pasívnom konformačnom stave ($n = 0$ pre všetky T/T jednotky). Potom v prípade naviazaného vápenatého katiónu Ca^{2+} na T/T jednotku využitím vzťahov (5) a (7), pre pomer rýchlosti prechodu z pasívneho stavu T/T jednotky do aktívneho a rýchlosti prechodu z aktívneho stavu do pasívneho (viď. 3) môžeme písať

$$k_{np1}\gamma^n/k_{pn1}\gamma^{-n} = k_{np1}/k_{pn1} = Q/\gamma^2. \quad (8)$$

Za predpokladu, že $\gamma^2 \gg Q > 1$, pasívne konformačné stavy T/T jednotiek sú vysoko uprednostňované a tenké srdcové svalové vlákno je blízke plne relaxovanému stavu (všetky T/T jednotky zaujmú pasívny konformačný stav). V druhom prípade bude tenké srdcové svalové vlákno plne aktívne, teda pre všetky T/T jednotky budú aj susedné T/T jednotky v aktívnom konformačnom stave ($n = 2$). Potom v prípade naviazaného vápenatého katiónu Ca^{2+} na T/T jednotku využitím vzťahov (5) a (7), pre pomer rýchlosti prechodu z pasívneho stavu T/T jednotky do aktívneho a rýchlosti prechodu z aktívneho stavu do pasívneho (viď. 3) môžeme písať

$$k_{np1}\gamma^n/k_{pn1}\gamma^{-n} = k_{np1}\gamma^2/k_{pn1}\gamma^{-2} = Q\gamma^2. \quad (9)$$

Za rovnakého predpokladu, že $\gamma^2 \gg Q > 1$, tentokrát aktívne konformačné stavy T/T jednotiek sú vysoko uprednostňované a tenké srdcové svalové vlákno je blízke plne aktívovanému stavu (všetky T/T jednotky zaujmú aktívny konformačný stav).

Teraz uvažujme tenké srdcové svalové vlákno v stave, v ktorom prvá polovica T/T jednotiek je v aktívnom konformačnom stave a druhá polovica T/T jednotiek v pasívnom konformačnom stave. Tento prípad odpovedá polovici maximálnej kontrakčnej sily v zmysle štandardnej svalovej fyziológie. V tejto situácii v dôsledku štatistickej povahy uvažovaného problému nebude pre všetky T/T jednotky počet susedných T/T jednotiek v aktívnom konformačnom stave $n = 1$ (táto hodnota predstavuje iba štatistickú strednú hodnotu), ale pre túto chvíľu urobíme takýto predpoklad (aproximáciu). Pre pomer rýchlosti prechodu z pasívneho stavu T/T jednotky do aktívneho a rýchlosti prechodu z aktívneho stavu do pasívneho môžeme písať

$$k_{np1}\gamma^n/k_{pn1}\gamma^{-n} = k_{np1}\gamma/k_{pn1}\gamma^{-1} = Q. \quad (10)$$

Ak predpokladáme, že $Q > 1$, potom aktívne konformačné stavy T/T jednotiek sú preferované pred pasívnymi. Parameter Q môžeme považovať za ovplyvňujúci člen, ktorý pri rastúcej koncentrácii vápenatých katiónov Ca^{2+} posunie systém k plne aktívnemu. S rastúcim faktorom Q systém inklinuje k ľahšej aktivácii a pomer aktívnych T/T jednotiek sa pri vysokej koncentrácii vápenatých katiónov Ca^{2+} bude približovať ku 1. S faktorom Q klesajúcim k hodnote $Q = 1$, pomer aktívnych T/T jednotiek sa pri vysokej koncentrácii vápenatých katiónov Ca^{2+} bude približovať k hodnote 0.5.

Konštrukcia modelu a definované rýchlosti prechodu medzi stavmi T/T jednotiek najlepšie korešpondujú s predstavami vyvinutými z experimentálnych charakteristík svalovej fyziológie. V stave termodynamickej rovnováhy je jednou z možností riešenia modelu použitie Isingovho prístupu, kde na tenké srdcové svalové vlákno budeme nahliadať ako na jednorozmerný mriežkovo-štatistický model. Pravdepodobnosť, že systém zaujme určitú konfiguráciu, bude úmerná

$$p \propto e^{-\beta \mathcal{H}}, \quad (11)$$

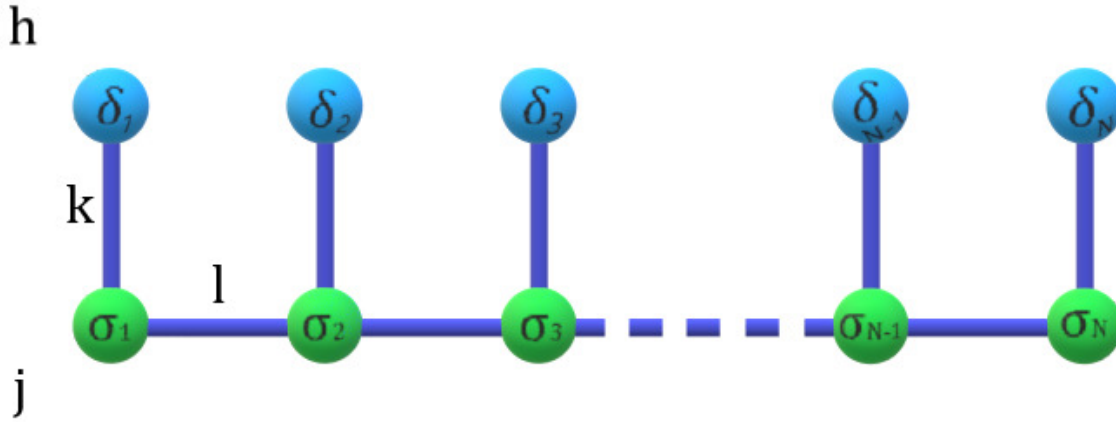
kde \mathcal{H} je hamiltonová funkcia, ktorej podobu si bližšie rozoberieme v nasledujúcej časti.

2.2 Tenký srdcový myofilament ako jednorozmerný isingovský model

V predchádzajúcej časti sme spomenuli, že tenké srdcové svalové vlákno sa skladá z 26 T/T jednotiek, ktoré obsahujú väzbové miesto pre vápenaté katióny Ca^{2+} . Na opis obsadenosti väzbového miesta vápenatých katiónov Ca^{2+} si zavedme lokálnu dvojstavovú premennú δ_i , ktorá nadobúda hodnotu $\delta_i = +1$, ak vápenatý katión Ca^{2+} obsadí väzbové miesto T/T jednotky a $\delta_i = -1$, ak nie. Pre jednoduchosť uvažujme, že časť troponínu TnC, na ktorú sa vápenatý katión Ca^{2+} naväzuje, obsahuje práve jedno väzbové miesto pre katión vápnika Ca^{2+} . Naväzovanie vápenatého katiónu Ca^{2+} spĺňa kinetiku chemických reakcií prvého rádu, avšak uvoľňovanie katiónu Ca^{2+} je ovplyvnené stavom T/T jednotky, ktorý môže byť dvojakého typu v závislosti od toho, či sa môže alebo nemôže vytvoriť väzba medzi myozínovou hlavicou a aktínovou jednotkou, tzv. „cross-bridge“. Stav, ktorý vytvorenie väzby dovoľuje nazveme stav aktívny (ang. „permissive“) a na-

opak stav, ktorý vytvoreniu väzby bráni nazveme stav pasívny (ang. „nonpermissive“). Na rozlíšenie aktívneho stavu od pasívneho si definujeme inú lokálnu dvojstavovú premennú σ_i , ktorá bude nadobúdať hodnoty $\sigma_i = +1$, ak T/T jednotka bude v aktívnom stave a nadobudne hodnotu $\sigma_i = -1$, ak T/T jednotka bude v pasívnom stave. Ukazuje sa, že jednotlivé T/T jednotky vykazujú kooperatívne správanie pri svalovej kontrakcii. Po zohľadnení týchto skutočností a využítí zavedenia dvojstavových premenných σ_i a δ_i môžeme skonštruovať jednorozmerný mriežkovo-štatistický model Isingovho typu znázornený na obrázku 4, ktorý môžeme popísať Hamiltonovou funkciou v tvare

$$\mathcal{H} = - \sum_{i=1}^N (h\delta_i + j\sigma_i + k\delta_i\sigma_i + l\sigma_i\sigma_{i+1}). \quad (12)$$



Obr. 4: Schematické znázornenie tenkého srdcové svalového vlákna ako jednorozmerný model Isingovho typu.

Za účelom väčšej všeobecnosti budeme predpokladať N T/T jednotiek, ktoré môžu nadobúdať pasívny alebo aktívny konformačný stav s celkovo N väzbovými miestami pre Ca^{2+} katión, pričom na konci výpočtu budeme uvažovať tenké srdcové svalové vlákno pozostávajúce z $N = 26$ T/T jednotiek. Fyzikálnu interpretáciu parametrov vystupujúcich v hamiltoniáne (12) možno získať prechodom od kinetického modelu opísaného v predchádzajúcej časti k Isingovmu formalizmu. Použijeme zákon rovnováhy (z angl. the principle of detailed balance) [3], podľa ktorého platí rovnosť $w_{xy}p_y = w_{yx}p_x$, kde w_{xy} (w_{yx}) je pravdepodobnosť prechodu zo stavu y do stavu x za jednotku času (resp. opačne), pričom p_x a p_y označujú rovnovážne pravdepodobnosti stavov x a y . Ak uvážime, že rýchlosť prechodu k_{xy} zo stavu y do stavu x je úmerná pravdepodobnosti prechodu za jednotku

času w_{xy} , tak z rovnovážneho zákona nám plynie vzťah

$$\frac{k_{xy}}{k_{yx}} = \exp[-\beta(\mathcal{H}(x) - \mathcal{H}(y))]. \quad (13)$$

Pravdepodobnosť stavu x je daná v Isingovom formalizme boltzmanovským faktorom (12), pričom je nutné uvážiť konkrétny tvar hamiltoniánu, odpovedajúci stavu x . Pravá strana rovnice (13) sa vzťahuje na Isingov model, zatiaľ čo ľavá strana rovnice (13) sa vzťahuje na rýchlosti prechodu v kinetickom modeli. Pomocou rovnice (13) teda môžeme nájsť vzťahy, ktoré umožnia dať do súvisu parametre hamiltonovej funkcie Isingovho modelu (12) s parametrami kinetického modelu.

Ako príklad uvažujme prechod zo stavu $x = 1N$ ($\delta_i = 1$, $\sigma_i = -1$) do stavu $y = 0N$ ($\delta_i = -1$, $\sigma_i = -1$). Ľavá strana rovnice (13) nám v takomto prípade dáva $k_{on}[Ca]/k_{off}$ alebo za použitia rovnice (2) $[Ca]/K_d = Ca$. Energetický rozdiel medzi stavmi x a y je potom $\mathcal{H}(x) - \mathcal{H}(y) = 2(k - h)$. Za použitia rovnice (13) následne získavame vzťah

$$\beta h = \beta k + \frac{1}{2} \ln Ca, \quad (14)$$

kde Ca je koncentrácia vápenatých katiónov Ca^{2+} (ozn. $[Ca]$) predelená disociačnou konštantou K_d pre komplex TnC v pasívnom konformačnom stave. Podobným spôsobom môžeme získať aj zvyšné vzťahy:

$$\beta k = \frac{1}{4} \ln \mu \quad (15)$$

$$\beta l = \frac{1}{2} \ln \gamma \quad (16)$$

$$\beta j = -\beta k + \frac{1}{2} \ln Q. \quad (17)$$

Vo vzťahoch (14) až (17) nachádzame interpretáciu parametrov vystupujúcich v hamiltoniáne (12). Parameter k bude rovnako ako μ spôsobovať, že pasívny konformačný stav T/T jednotky bude preferovaný, ak vápenatý katión Ca^{2+} nie je naviazaný. Alebo obrátene, prítomnosť vápenatého katiónu Ca^{2+} bude mať za následok vyššiu pravdepodobnosť toho, že T/T jednotka prejde do aktívneho konformačného stavu. Parameter l bude predstavovať mieru kooperativity susedných T/T jednotiek. Čím vyššia hodnota parametra l bude, tým viac budú susedné T/T jednotky nútené zaujať rovnaký konformačný stav. S

rastúcim parametrom h , ktorý je determinovaný koncentráciou vápenatých katiónov Ca^{2+} a veľkosťou parametra μ , bude narastať pravdepodobnosť naviazania vápenatého katiónu Ca^{2+} . S rastúcou kladnou hodnotou parametra j nám bude narastať pravdepodobnosť prechodu T/T jednotky do aktívneho konformačného stavu.

Budeme uvažovať, že všetky T/T jednotky obsahujú práve jedno väzbové miesto pre vápenaté katióny Ca^{2+} . Partičná funkcia jednorozmerného modelu tenkého srdcového svalového vlákna, ktorý je opísaný hamiltoniánom (12), je potom definovaná predpisom

$$\mathcal{Z} = \sum_{\{\sigma\}} \sum_{\{\delta\}} e^{-\beta\mathcal{H}}. \quad (18)$$

Partičná funkcia (18) v sebe zahŕňa úplnú štatistickú informáciu o vplyve vápenatých katiónov Ca^{2+} na kontrakciu tenkých srdcových svalových vlákien. Výpočet partičnej funkcie v práci Rice a kolektív [9] sa zakladá na zjednodušení, že tenké srdcové svalové vlákno je uvažované s periodickými hraničnými podmienkami, t.j. zacyklené, čo ale nezodpovedá fyzikálnej realite korešpondujúcej otvoreným hraničným podmienkam. V našom prípade si ukážeme, že partičnú funkciu (18) je možné vypočítať aj pri uvažovaní otvorených hraničných podmienok, čo odpovedá realistickejšiemu popisu kontrakcie tenkého srdcového svalového vlákna. V nasledujúcich častiach si ukážeme rozdielnosť jednotlivých prístupov v závislosti od voľby hraničných podmienok a porovnáme ich vplyv na opis závislosti kontrakcie tenkého myofilamentu od vplyvu koncentrácie vápenatých katiónov Ca^{2+} .

2.3 Periodické hraničné podmienky

V tejto časti veľmi stručne opíšeme prístup presného riešenia jednorozmerného modelu Isingovho typu, ktorý umožňuje štúdium vplyvu vápenatých katiónov Ca^{2+} na kontrakciu tenkého srdcového myofilamentu pri uvažovaní periodických hraničných podmienok podľa práce Rice a kolektív [9]. Keďže pôjde len o reprodukciu publikovaného postupu a výsledkov, uvedieme iba najdôležitejšie myšlienky a kroky tohto výpočtu.

Jednou z možností ako získať exaktné riešenie partičnej funkcie (18) pri uvažovaní periodických okrajových podmienok je aplikovať metódu matice prechodu [4], ktorá umožňuje vyjadriť partičnú funkciu ako stopu z N -tej mocniny matice prechodu

$$\mathcal{Z} = \text{Tr } \mathbf{T}^N, \quad (19)$$

ktorá je definovaná vzťahom

$$\mathbf{T} = \begin{pmatrix} e^{\beta(-j+l)} 2 \cosh \beta(h-k) & e^{\beta(-j-l)} 2 \cosh \beta(h-k) \\ e^{\beta(j-l)} 2 \cosh \beta(h+k) & e^{\beta(j+l)} 2 \cosh \beta(h+k) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} V_1 & V_3 \\ V_4 & V_2 \end{pmatrix}. \quad (20)$$

Príslušné elementy tejto matice sme si z dôvodu kompaktnosti ďalších výpočtov formálne označili výrazmi V_1 až V_4 , definovanými nasledujúcimi vzťahmi:

$$\begin{aligned} V_1 &= e^{\beta(-j+l)} 2 \cosh \beta(h-k) \\ V_2 &= e^{\beta(j+l)} 2 \cosh \beta(h+k) \\ V_3 &= e^{\beta(-j-l)} 2 \cosh \beta(h-k) \\ V_4 &= e^{\beta(j-l)} 2 \cosh \beta(h+k). \end{aligned} \quad (21)$$

Po vypočítaní vlastných hodnôt matice prechodu \mathbf{T}

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= \frac{1}{2} \left(V_1 + V_2 + \sqrt{(V_1 - V_2)^2 + 4V_3V_4} \right) \\ \lambda_2 &= \frac{1}{2} \left(V_1 + V_2 - \sqrt{(V_1 - V_2)^2 + 4V_3V_4} \right), \end{aligned} \quad (22)$$

môžeme partičnú funkciu podľa rovnice (19) zapísať v tvare

$$\mathcal{Z} = \lambda_1^N + \lambda_2^N. \quad (23)$$

Na určenie stredného počtu T/T jednotiek v aktívnom resp. pasívnom konformačnom stave využijeme výpočet strednej hodnoty premennej σ_i podľa vzťahu

$$\langle \sigma_i \rangle = \sum_{\{\sigma\}} \sum_{\{\delta\}} \sigma_i p(\{\sigma\}, \{\delta\}), \quad (24)$$

kde $p(\{\sigma\}, \{\delta\})$ označuje pravdepodobnostnú distribučnú funkciu pre jednotlivé mikrostavy tenkého srdcového svalového vlákna.

Jeden zo spôsobov ako získať strednú hodnotu $\langle \sigma_i \rangle$ je pomocou derivácie prirodzeného logaritmu partičnej funkcie $\ln \mathcal{Z}$ podľa parametra, ktorý sa nachádza v hamiltoniáne \mathcal{H} pri sume príslušnej fyzikálnej veličiny, ktorej strednú hodnotu chceme vypočítať, pričom tento parameter prenasobíme faktorom β . V našom prípade to teda bude parameter j

$$\frac{\partial \ln \mathcal{Z}}{\partial (\beta j)} = \left\langle \sum_{i=1}^N \sigma_i \right\rangle. \quad (25)$$

Po tejto derivácii získame strednú hodnotu súčtu všetkých hodnôt $\sum_{i=1}^N \sigma_i$, čo vzhľadom na translačnú invariantnosť systému nie je nič iné ako stredná hodnota $\langle \sigma_i \rangle$ zo vzťahu (24) pre násobená celkovým počtom T/T jednotiek N . Hľadanú strednú hodnotu teda môžeme vyjadriť ako

$$\langle \sigma_i \rangle = \frac{1}{N} \frac{\partial \ln \mathcal{Z}}{\partial (\beta j)}. \quad (26)$$

Pre jednoduchosť iba uvedieme výsledný vzťah pre hľadanú strednú hodnotu $\langle \sigma_i \rangle$

$$\langle \sigma_i \rangle = \frac{V_2 - V_1}{\sqrt{(V_2 - V_1)^2 + 4V_3V_4}} \frac{\lambda_1^N - \lambda_2^N}{\lambda_1^N + \lambda_2^N}, \quad (27)$$

V rovnovážnom stave by mal byť pomer cyklicky sa opakujúcich prepojení myozinových hlavíc s aktívnymi molekulami primárne určený aktivačným stavom tenkého srdcového filamentu resp. pomerom aktívnych T/T jednotiek. V tomto modeli neuvažujeme možné prekrývanie srdcových filamentov. Za predpokladu, že normovaná sila je rovná pomeru aktívnych jednotiek, potom analytické riešenie pre silu môžeme odvodiť pomocou Isingovho modelu. Ako môžeme vidieť na schematickom obrázku 3 v časti Zjednodušený model kontrakcie myofilamentov, stav každej z 26 T/T jednotiek môže byť aktívny ($\sigma_i = +1$) alebo pasívny ($\sigma_i = -1$). Teda stredná hodnota spinovej premennej σ pre celý systém, označená ako $\langle \sigma_i \rangle$ bude nadobúdať hodnoty medzi -1 a $+1$. Potom pomer aktívnych jednotiek, fp môžeme určiť vzťahom

$$fp = \frac{\langle \sigma_i \rangle + 1}{2}. \quad (28)$$

Okrem strednej hodnoty veličiny $\langle \sigma_i \rangle$ vieme tiež vypočítať strednú hodnotu veličiny $\langle \delta_i \rangle$ obsahujúcu informáciu o strednej obsadenosti T/T jednotky vápnikových katiónom v tvare

$$\langle \delta_i \rangle = \sum_{\{\sigma\}} \sum_{\{\delta\}} \delta_i p(\{\sigma\}, \{\delta\}). \quad (29)$$

Podobne vieme tiež zadefinovať stredné hodnoty $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle$, ktorá vypovedá o kooperácii pri zaujatí konformačného stavu susedných T/T jednotiek a $\langle \sigma_i \delta_i \rangle$, ktorá hovorí o vzťahu konformačného stavu T/T jednotky a prítomnosti katiónu vápnika pomocou vzťahov

$$\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle = \sum_{\{\sigma\}} \sum_{\{\delta\}} \sigma_i \sigma_{i+1} p(\{\sigma\}, \{\delta\}), \quad (30)$$

$$\langle \sigma_i \delta_i \rangle = \sum_{\{\sigma\}} \sum_{\{\delta\}} \sigma_i \delta_i p(\{\sigma\}, \{\delta\}). \quad (31)$$

Rovnako, ako v prípade strednej hodnoty $\langle \sigma_i \rangle$ vo vzťahu (26) vieme stredné hodnoty (29), (30), (31) získať ako parciálnu deriváciu logaritmu partičnej funkcie \mathcal{Z} definovanú vzťahom (23) podľa parametra, ktorý sa nachádza v hamiltoniáne \mathcal{H} určeného rovnicou (12) pri sume príslušnej fyzikálnej veličiny, ktorej strednú hodnotu chceme vypočítať, normovanú na počet skúmaných jednotiek.

$$\langle \delta_i \rangle = \frac{1}{N} \frac{\partial \ln \mathcal{Z}}{\partial (\beta h)} \quad (32)$$

$$\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle = \frac{1}{N} \frac{\partial \ln \mathcal{Z}}{\partial (\beta l)} \quad (33)$$

$$\langle \sigma_i \delta_i \rangle = \frac{1}{N} \frac{\partial \ln \mathcal{Z}}{\partial (\beta k)} \quad (34)$$

Pri počítaní strednej hodnoty $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle$ si treba uvedomiť, že v prípade voľby periodických okrajových podmienok máme N dvojíc, pričom posledná dvojica pozostáva z poslednej a prvej T/T jednotky. V prípade otvorených hraníc budeme normovať počtom $N - 1$ jednotiek.

Aby sme vzťah (28) mohli použiť ako fitovací model pre experimentálne namerané dáta, potrebujeme prejsť do alternatívneho vyjadrenia prostredníctvom veličín Ca ($[Ca] / K_d$), μ , γ a Q . Potom výrazy (21) môžeme za použitia vzťahov (14) až (17) prepísať do tvaru

$$\begin{aligned} V_1 &= \mu^{\frac{1}{4}} Q^{-\frac{1}{2}} \gamma^{\frac{1}{2}} \left(Ca^{\frac{1}{2}} + Ca^{-\frac{1}{2}} \right) \\ V_2 &= Q^{\frac{1}{2}} \gamma^{\frac{1}{2}} \left(\mu^{\frac{1}{4}} Ca^{\frac{1}{2}} + \mu^{-\frac{3}{4}} Ca^{-\frac{1}{2}} \right) \\ V_3 &= \mu^{\frac{1}{4}} Q^{-\frac{1}{2}} \gamma^{-\frac{1}{2}} \left(Ca^{\frac{1}{2}} + Ca^{-\frac{1}{2}} \right) \\ V_4 &= Q^{\frac{1}{2}} \gamma^{-\frac{1}{2}} \left(\mu^{\frac{1}{4}} Ca^{\frac{1}{2}} + \mu^{-\frac{3}{4}} Ca^{-\frac{1}{2}} \right). \end{aligned} \quad (35)$$

2.4 Otvorené hraničné podmienky

Na rozdiel od výpočtu partičnej funkcie (18) v predchádzajúcej časti pre periodické hraničné podmienky, v prípade otvorených hraničných podmienok ($\sigma_{N+1} \neq \sigma_1$) už nie je možné získať partičnú funkciu ako stopu matice prechodu (20). Preto sa musíme posunúť o krok späť a pokúsiť sa o iný prístup. Po dosadení modifikovaného hamiltoniánu v tvare

$$\mathcal{H} = - \sum_{i=1}^{N-1} (h\delta_i + j\sigma_i + k\delta_i\sigma_i + l\sigma_i\sigma_{i+1}) - h\delta_N - j\sigma_N - k\delta_N\sigma_N. \quad (36)$$

do partičnej funkcie, vieme najskôr vykonať sumáciu cez všetky možné konfigurácie isingovských spinových premenných $\{\delta_i\}$

$$\mathcal{Z} = \sum_{\{\sigma_i\}} 2 \cosh [\beta (h + k\sigma_N)] e^{\beta j\sigma_N} \prod_{i=1}^{N-1} e^{\beta(j\sigma_i + l\sigma_i\sigma_{i+1})} 2 \cosh [\beta (h + k\sigma_i)]. \quad (37)$$

Môžeme si všimnúť, že činiteľ uvedený za znakom násobenia sa zhoduje s elementom matice prechodu (20). Pre kompaktnosť si formálne označíme výraz $e^{\beta j\sigma_N} 2 \cosh [\beta (h + k\sigma_N)] \equiv g(\sigma_N)$. Partičnú funkciu potom môžeme prepísať do skrátenej podoby a vysčítat' do podoby

$$\mathcal{Z} = \sum_{\{\sigma_i\}} g(\sigma_N) \prod_{i=1}^{N-1} \mathbf{T}(\sigma_i, \sigma_{i+1}) = \sum_{\sigma_1=\pm 1} \sum_{\sigma_N=\pm 1} \mathbf{T}^{N-1}(\sigma_1, \sigma_N) g(\sigma_N). \quad (38)$$

Na tomto mieste vzniká otázka ako vypočítať $N-1$ mocninu matice prechodu \mathbf{T} . Z funkcionálnej analýzy vieme túto maticu rozložiť pomocou spektrálnej dekompozície

$$\mathbf{T}(\sigma_i, \sigma_{i+1}) = \lambda_1 |v_1\rangle \langle v_1| + \lambda_2 |v_2\rangle \langle v_2|, \quad (39)$$

pričom rozklad pozostáva len z dvoch členov obsahujúcich projekčné operátory $|v_s\rangle \langle v_s|$ ($s = 1, 2$) do ortogonálnych podpriestorov generovaných vlastnými vektormi $|v_s\rangle$. Keďže matica prechodu (20) je rozmeru 2×2 , má teda práve dve rôzne vlastné hodnoty λ_1 a λ_2 , ktoré sme vypočítali v predchádzajúcej časti 2.3 a sú vyjadrené rovnicami (22). Použitím explicitného vyjadrenia (22) vlastných hodnôt λ_1 a λ_2 a výrazov V_1 až V_4 určených vzťahmi (21), vieme získať vlastné vektory v tvare

$$v_1 = \frac{1}{\sqrt{(\lambda_1 - V_2)^2 + V_4^2}} \begin{pmatrix} \lambda_1 - V_2 \\ V_4 \end{pmatrix}, \quad v_2 = \frac{1}{\sqrt{(\lambda_2 - V_2)^2 + V_4^2}} \begin{pmatrix} \lambda_2 - V_2 \\ V_4 \end{pmatrix}. \quad (40)$$

Je možné ukázať, že ľubovoľnú funkciu akéhokoľvek operátora \hat{A} možno vyjadriť pomocou spektrálnej dekompozície príslušného operátora $f(\hat{A}) = f(\lambda_1) |v_1\rangle \langle v_1| + f(\lambda_2) |v_2\rangle \langle v_2| + \dots + f(\lambda_n) |v_n\rangle \langle v_n|$ pomocou príslušných vlastných vektorov $|v_i\rangle$ ($i = 1, 2, \dots, n$). Využitím tohto poznatku môžeme $N-1$ mocninu matice prechodu \mathbf{T} napísať v tvare

$$\mathbf{T}^{N-1}(\sigma_1, \sigma_N) = \lambda_1^{N-1} |v_1\rangle \langle v_1| + \lambda_2^{N-1} |v_2\rangle \langle v_2|. \quad (41)$$

Pre elementy $N-1$ mocniny matice prechodu (20), ktorých tvar získame dosadením vlastných vektorov matice prechodu (40) do rovnice (41), si pre kompaktnosť zavedieme následovné označenie:

$$\begin{aligned}
a &\equiv \mathbf{T}^{N-1}(-1, -1) = \lambda_1^{N-1} \frac{(\lambda_1 - V_2)^2}{(\lambda_1 - V_2)^2 + V_4^2} + \lambda_2^{N-1} \frac{(\lambda_2 - V_2)^2}{(\lambda_2 - V_2)^2 + V_4^2} \\
b &\equiv \mathbf{T}^{N-1}(-1, +1) = \mathbf{T}^{N-1}(+1, -1) = \\
&= \lambda_1^{N-1} \frac{V_4(\lambda_1 - V_2)}{(\lambda_1 - V_2)^2 + V_4^2} + \lambda_2^{N-1} \frac{V_4(\lambda_2 - V_2)}{(\lambda_2 - V_2)^2 + V_4^2} \\
c &\equiv \mathbf{T}^{N-1}(+1, +1) = \lambda_1^{N-1} \frac{V_4^2}{(\lambda_1 - V_2)^2 + V_4^2} + \lambda_2^{N-1} \frac{V_4^2}{(\lambda_2 - V_2)^2 + V_4^2}.
\end{aligned} \tag{42}$$

Vypočítaním elementov $N-1$ mocniny matice prechodu (42) sme vlastne ukončili exaktný výpočet partičnej funkcie, ktorú možno zapísať v následnej finálnej podobe

$$\mathcal{Z} = (c + b) g(\sigma_N = +1) + (a + b) g(\sigma_N = -1). \tag{43}$$

Ďalší postup výpočtu strednej hodnoty počtu T/T jednotiek v aktívnom resp. pasívnom konformačnom stave je analogický ako v predchádzajúcej časti 2.3. Rovnica pre strednú hodnotu isingovskej premennej σ_i určujúcej prostredníctvom rovnice (26) stredný počet T/T jednotiek v aktívnom resp. pasívnom konformačnom stave po dosadení partičnej funkcie (43) nadobúda tvar

$$\langle \sigma_i \rangle = \frac{\mathcal{A}}{N\mathcal{Z}}, \tag{44}$$

pričom sme kvôli zjednodušeniu zápisu zaviedli veličinu \mathcal{A} v tvare

$$\mathcal{A} = [(c + b) g'(+1) + (c + b)' g(+1) + (a + b) g'(-1) + (a + b)' g(-1)]. \tag{45}$$

Symbol $'$ predstavuje v danom prípade deriváciu $\frac{\partial}{\partial(\beta_j)}$ a pôvodný zápis členov $g(\sigma_N = \pm 1)$ sme skrátli na $g(\pm 1)$. Zložitejšími algebraickými úpravami vypočítame príslušné derivácie.

Rovnakou úvahou ako v predchádzajúcej časti 2.3 na základe informácie o strednej hodnote počtu T/T jednotiek v aktívnom resp. pasívnom konformačnom stave vzťah pre normovanú silu kontrakcie srdcového svalového vlákna. Dosadením strednej hodnoty (44) do rovnice (28) a využitím skráteneho zápisu \mathcal{A} (45) získame následovný vzťah pre normovanú silu fp

$$fp = \frac{1}{2} \left\{ 1 + \frac{\mathcal{A}}{N\mathcal{Z}} \right\}. \tag{46}$$

Stredné hodnoty $\langle \delta_i \rangle$, $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle$, $\langle \sigma_i \delta_i \rangle$, vieme rovnako ako v prípade periodických hraničných podmienok získať z rovníc (33) a (34), pričom pre otvorené hraničné podmienky si treba uvedomiť, že počet dvojíc T/T jednotiek, ktorým normujeme je $N - 1$. Rovnicu (44) by sme mohli teda formálne použiť aj pre vyjadrenie ostatných stredných hodnôt.

$$\langle \delta_i \rangle = \frac{\mathcal{A}}{N\mathcal{Z}}, \quad (47)$$

$$\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle = \frac{\mathcal{A}}{(N-1)\mathcal{Z}}, \quad (48)$$

$$\langle \sigma_i \delta_i \rangle = \frac{\mathcal{A}}{N\mathcal{Z}}. \quad (49)$$

V jednotlivých prípadoch vo výraze \mathcal{A} definovaného vzťahom (45) budeme pod označením $'$ rozumieť deriváciu podľa parametra, ktorý sa nachádza v hamiltoniáne \mathcal{H} (12) pri príslušnej náhodnej veličine, ktorej strednú hodnotu chceme vypočítať.

Pre porovnanie našich výsledkov s experimentálnymi údajmi, rovnako ako v predošlej časti pomocou vzťahov (14) až (17), prejdeme na konci výpočtu k vyjadreniu prostredníctvom premenných Ca ($[Ca]/K_d$), μ , γ a Q . Člen $g(\sigma_N)$ môžeme potom prepísať ako

$$g(\sigma_N) = Q^{\frac{\sigma_N}{2}} \left(Ca^{\frac{1}{2}} \mu^{\frac{1}{4}} + Ca^{-\frac{1}{2}} \mu^{\frac{-1-2\sigma_N}{4}} \right) \quad (50)$$

2.5 Shannonova entropia

Shannon vo svojej práci [14] definoval entropiu H (veľké grécke písmeno eta, ktoré kvôli zameniteľnosti so značením hamiltoniánu v našej práci nahradíme písmenom S), diskkrétnej náhodnej premennej X s možnými hodnotami $\{x_1, \dots, x_n\}$ a pravdepodobnostnú funkciu $P(X)$ ako

$$S(X) = E[I(X)] = E[-\log_b(P(X))], \quad (51)$$

kde E je operátor strednej hodnoty a I je informačný obsah diskkrétnej náhodnej premennej X . $I(X)$ je teda tiež náhodná premenná. Použitím strednej hodnoty entropiu môžeme písať v tvare

$$S(X) = - \sum_i^n P(x_i) \log_b P(x_i), \quad (52)$$

kde písmeno b označuje základ algoritmu. V prípade, ak ide o informáciu v binárnom reťazci, volí sa základ logaritmu $b = 2$, keďže člen reťazca môže byť práve jedna z dvoch hodnôt, 0 alebo 1.

V mieste uvažovania pravdepodobnosti realizácie náhodnej veličiny budeme uvažovať našu distribúciu pravdepodobnosti konfigurácie tenkého srdcového vlákna

$$p(\{\sigma\}, \{\delta\}) = \frac{1}{\mathcal{Z}} e^{-\mathcal{H}} \quad (53)$$

Každá T/T jednotka je charakterizovaná dvoma dvojstavovými premennými δ_i a σ_i , teda môže celkovo nadobúdať jeden zo štyroch stavov. Preto v našom prípade položíme základ logaritmu v definícii entropie (52) rovnú $b = 4$. Potom entropiu vieme zapísať v podobe

$$S = - \sum_{\{\sigma\}} \sum_{\{\delta\}} p(\{\sigma\}, \{\delta\}) \log_4 p(\{\sigma\}, \{\delta\}), \quad (54)$$

pričom sčítavame cez všetky stavy $\{\sigma\}, \{\delta\}$. Po dosadení pravdepodobnostnej distribučnej funkcie $p(\{\sigma\}, \{\delta\})$ (53) do rovnice (54) vieme informačnú entropiu S upraviť do tvaru

$$S = \frac{1}{\mathcal{Z} \ln 4} \sum_{\{\sigma\}} \sum_{\{\delta\}} \mathcal{H} e^{-\mathcal{H}} + \frac{\ln \mathcal{Z}}{\ln 4}. \quad (55)$$

Môžeme si všimnúť, že v rovnici (55) nám po odvodení opäť vystupuje distribučná funkcia $p(\{\sigma\}, \{\delta\})$ (53). Nahradením výrazu vyjadrujúcu pravdepodobnosť konkrétneho usporiadania tenkého srdcového svalového vlákna za distribučnú funkciu $p(\{\sigma\}, \{\delta\})$ a využitím všeobecnej definície strednej hodnoty fyzikálnej veličiny v tvare

$$\langle \mathbf{A} \rangle = \frac{1}{\mathcal{Z}} \sum_{\{\sigma\}} \sum_{\{\delta\}} \mathbf{A} p(\{\sigma\}, \{\delta\}),$$

vieme v rovnici (55) nahradiť prvý člen Shannonovej entropie strednou hodnotou hamiltoniánu $\langle \mathcal{H} \rangle$. Tento člen si vieme v analógii s termodynamikou predstaviť ako príspevok vnútornej energie tenkého srdcového svalového vlákna, keďže závisí od usporiadania tenkého srdcového svalového vlákna.

$$S = \frac{\langle \mathcal{H} \rangle}{\ln 4} + \frac{\ln \mathcal{Z}}{\ln 4}. \quad (56)$$

Druhý člen v Shannonovej entropii $\frac{\ln \mathcal{Z}}{\ln 4}$ si vieme podobne predstaviť ako príspevok voľnej energie.

Dosadením rovnice (36) za hamiltonián \mathcal{H} v rovnici (55) pri voľbe otvorených hraničných podmienok získame entropiu S v podobe

$$S = \frac{\ln \mathcal{Z}}{\ln 4} - \frac{Nj}{\ln 4} \sum_{\{\sigma\}} \sum_{\{\delta\}} \sigma_i p(\{\sigma\}, \{\delta\}) - \frac{(N-1)l}{\ln 4} \sum_{\{\sigma\}} \sum_{\{\delta\}} \sigma_i \sigma_{i+1} p(\{\sigma\}, \{\delta\}) - \frac{Nk}{\ln 4} \sum_{\{\sigma\}} \sum_{\{\delta\}} \sigma_i \delta_i p(\{\sigma\}, \{\delta\}) - \frac{Nh}{\ln 4} \sum_{\{\sigma\}} \sum_{\{\delta\}} \delta_i p(\{\sigma\}, \{\delta\}), \quad (57)$$

kde N je počet T/T jednotiek na tenkom srdcovom svalovom vlákne.

V rovnici pre Shannonovu entropiu (57) nachádzame definície stredných hodnôt definované vzťahmi (24), (30), (31) a (29). Náhradou príslušných členov v rovnici (57) strednými hodnotami $\langle \sigma_i \rangle$, $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle$, $\langle \sigma_i \delta_i \rangle$, $\langle \delta_i \rangle$ možno Shannonovu entropiu vyjadriť rovnicou

$$S = \frac{\ln \mathcal{Z}}{\ln 4} - \frac{Nj}{\ln 4} \langle \sigma_i \rangle - \frac{(N-1)l}{\ln 4} \langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle - \frac{Nk}{\ln 4} \langle \sigma_i \delta_i \rangle - \frac{Nh}{\ln 4} \langle \delta_i \rangle. \quad (58)$$

Z rovnice (58) možno vidieť, že stredné hodnoty jednotlivo prispievajú ku celkovej Shannonovej entropii, pričom miera jednotlivých stredných hodnôt je úmerná veličinám j , l , k a h .

Aby sme získali informáciu o strednom počte stavov jednej T/T jednotky, rovnicu (58) pre Shannonovu entropiu normujeme počtom T/T jednotiek a zavedieme normovanú Shannonovu entropiu na jednu T/T jednotku v podobe

$$s = \frac{\ln \mathcal{Z}}{N \ln 4} - \frac{j}{\ln 4} \langle \sigma_i \rangle - \frac{(N-1)l}{N \ln 4} \langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle - \frac{k}{\ln 4} \langle \sigma_i \delta_i \rangle - \frac{h}{\ln 4} \langle \delta_i \rangle. \quad (59)$$

V prípade voľby periodických hraničných podmienok, pre ktoré je isingovský reťazec opísaný hamiltoniánom (12) vieme analogickým postupom vypočítať Shannonovu entropiu S v tvare

$$S = \frac{\ln \mathcal{Z}}{\ln 4} - \frac{Nj}{\ln 4} \langle \sigma_i \rangle - \frac{Nl}{\ln 4} \langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle - \frac{Nk}{\ln 4} \langle \sigma_i \delta_i \rangle - \frac{Nh}{\ln 4} \langle \delta_i \rangle. \quad (60)$$

a Shannonovu entropiu na jednu T/T jednotku s

$$s = \frac{\ln \mathcal{Z}}{N \ln 4} - \frac{j}{\ln 4} \langle \sigma_i \rangle - \frac{l}{\ln 4} \langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle - \frac{k}{\ln 4} \langle \sigma_i \delta_i \rangle - \frac{h}{\ln 4} \langle \delta_i \rangle. \quad (61)$$

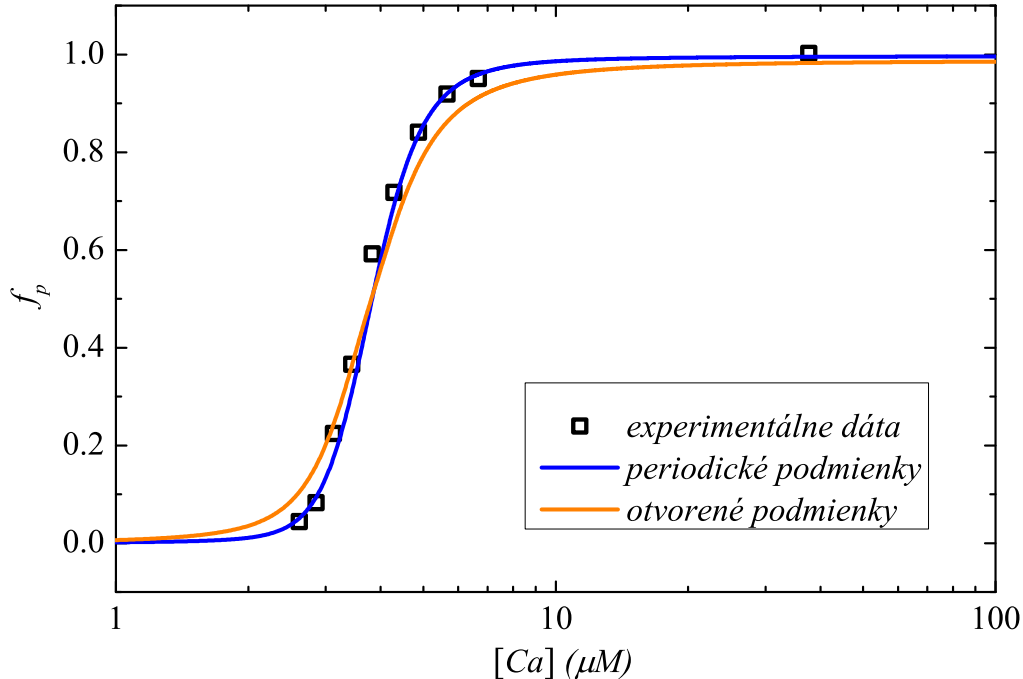
Porovnaním rovníc pre entropiu pre periodické a otvorené hraničné podmienky si môžeme všimnúť, že sa líšia iba členom, ktorý je úmerný strednej hodnote $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle$. Tento

rozdiel je v súlade s naším očakávaním, keďže sa voľbou otvorených hraničných podmienok zmenšil počet dvojíc $\sigma_i\sigma_{i+1}$ na isingovskom reťazci z N na $N - 1$.

Pomocou vzťahov (14) až (17), prejdeme na konci výpočtu k vyjadreniu prostredníctvom premenných Ca ($[Ca]/K_d$), μ , γ a Q .

3 Diskusia výsledkov

3.1 Normovaná kontrakčná sila tenkého srdcového vlákna



Obr. 5: Experimentálne údaje publikované v práci Dobesh a kolektív [2] normované na maximálnu nameranú hodnotu kontrakčnej sily a závislosti normovanej kontrakčnej sily srdcového svalového vlákna f_p od koncentrácie voľných vápenatých katiónov $[Ca]$ pre periodické a otvorené hraničné podmienky určené rovnicami (28) a (46) s hodnotami parametrov $\mu = 15$, $Q = 1.5$ $\gamma = 40$ a $K_d = 2.125$.

Prejdime teraz k diskusii najzaujímavejších výsledkov získaných analýzou rovníc (28) a (46). Na obrázku 5 sú zobrazené experimentálne namerané údaje, fitované oboma teoretickými modelmi závislostí normovanej kontrakčnej sily srdcového svalového vlákna f_p od koncentrácie voľných vápenatých katiónov $[Ca]$ pre periodické a otvorené hraničné podmienky. Zobrazené experimentálne údaje pochádzajú z publikovanej práce Dobesh a kolektív [2], v ktorej boli pripravené srdcové svalové vlákna krysy zbavené sarkolémy, pričom dĺžka sarkoméry bola udržiavaná na hodnote $2.05\mu m$. Pre vybranú sadu parametrov teoretického modelu sme znázornili výsledky na obrázku 5, pričom model s uvažovanými periodickými hraničnými podmienkami opisuje príslušné experimentálne údaje s

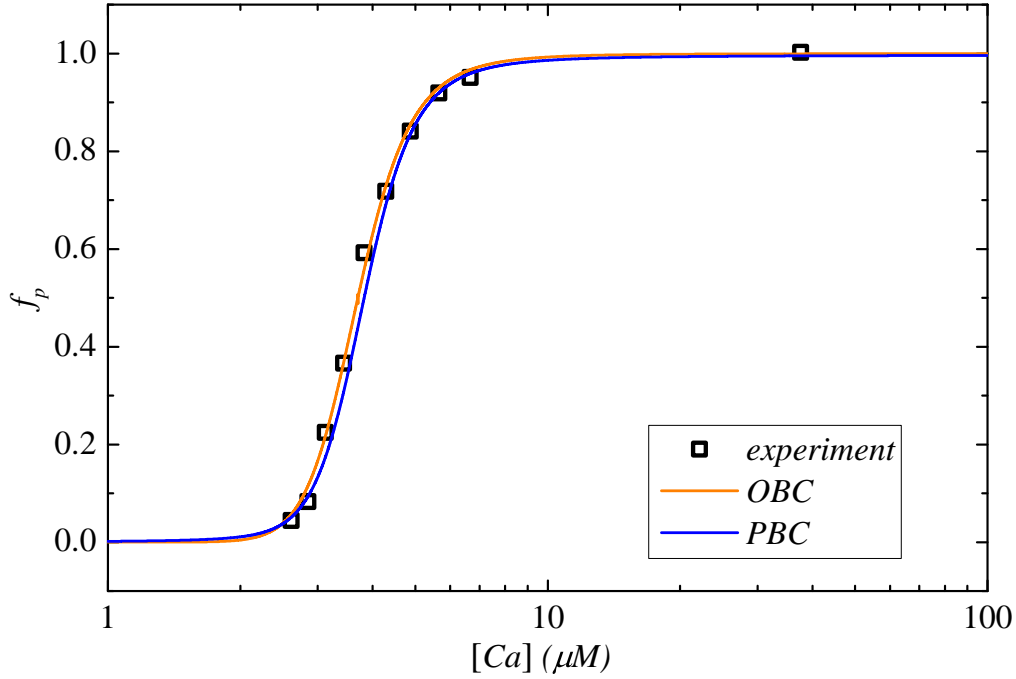
uspokojivou presnosťou. Pri nezmenených hodnotách parametrov teoretického modelu s uvažovanými otvorenými hraničnými podmienkami už nedochádza k takej dobrej zhode s experimentálnymi údajmi. Z funkčnej histológie vieme, že otvorené hraničné podmienky odpovedajú reálnejšej predstave tvaru svalového vlákna [10].

Z tohto dôvodu má preto zmysel hľadať novú sadu parametrov, pre ktorú teoretický model s voľbou otvorených hraničných podmienok dáva dobrú zhodu s výsledkami experimentálnych meraní v práci Dobesh a kolektív [2]. Jednou z možností, ako nájsť novú sadu fitovacích parametrov μ , γ , Q a K je použitie optimalizačnej metódy známej pod názvom „hill-climbing“. Na začiatku zvolíme inicializačnú sadu parametrov, v našom prípade sme prevzali ako inicializačnú sadu parametrov sadu z práce Rice a kolektív [9] $\mu = 15$, $\gamma = 40$, $Q = 1.5$ a $K = 2.125$. V každej iterácii vykonáme náhodný ohraničený krok pre každý parameter a novú sadu parametrov prijmeme, ak teoretický model bude mať vzhľadom na experimentálne namerané hodnoty menšiu chybu normovanú sumou štvorcov experimentálne nameranými hodnotami normovanej sily. Tento postup opakujeme, kým chyba nebude dostatočne malá (menšia aspoň ako chyba teoretického modelu s voľbou periodických hraničných podmienok pre inicializačnú sadu parametrov). Relatívnu chybu, ktorú označíme písmenom R , možno vypočítať pomocou vzorca

$$R = \frac{(f_p^{exp}([Ca]) - f_p^{teor}([Ca]/K))^2}{(f_p^{exp}([Ca]))^2}, \quad (62)$$

kde $[Ca]$ sú hodnoty koncentrácie vápenatých iónov v μM , pre ktoré bola experimentálne meraná normovaná kontrakčná sila $f_p^{exp}([Ca])$. V prípade výpočtu normovanej kontrakčnej sily použitím isingovského modelu pre dané koncentrácie $f_p^{teor}([Ca]/K)$, vstupuje koncentrácia vápenatých iónov v podobe $Ca = [Ca]/K$ ako bezrozmerná veličina.

Je cenné poznamenať, že v prípade voľby periodických okrajových hraničných podmienok závislosť normovanej kontrakčnej sily na koncentrácii vápenatých iónov znázornená na obrázku 5 je relatívna chyba $R = 0.003409$. Použitím „hill-climbing“ metódy získavame po dostatočnom počte akceptovaných iterácií (rádovo 10^4) nasledovnú sadu fitovacích parametrov $\mu = 5000$, $\gamma = 50000$, $Q = 1.377$, $K = 1.394$ s relatívnou chybou teoretického modelu $R = 0.000694$, čo je približne 5-krát menšia chyba ako pre model s periodickými okrajovými podmienkami.



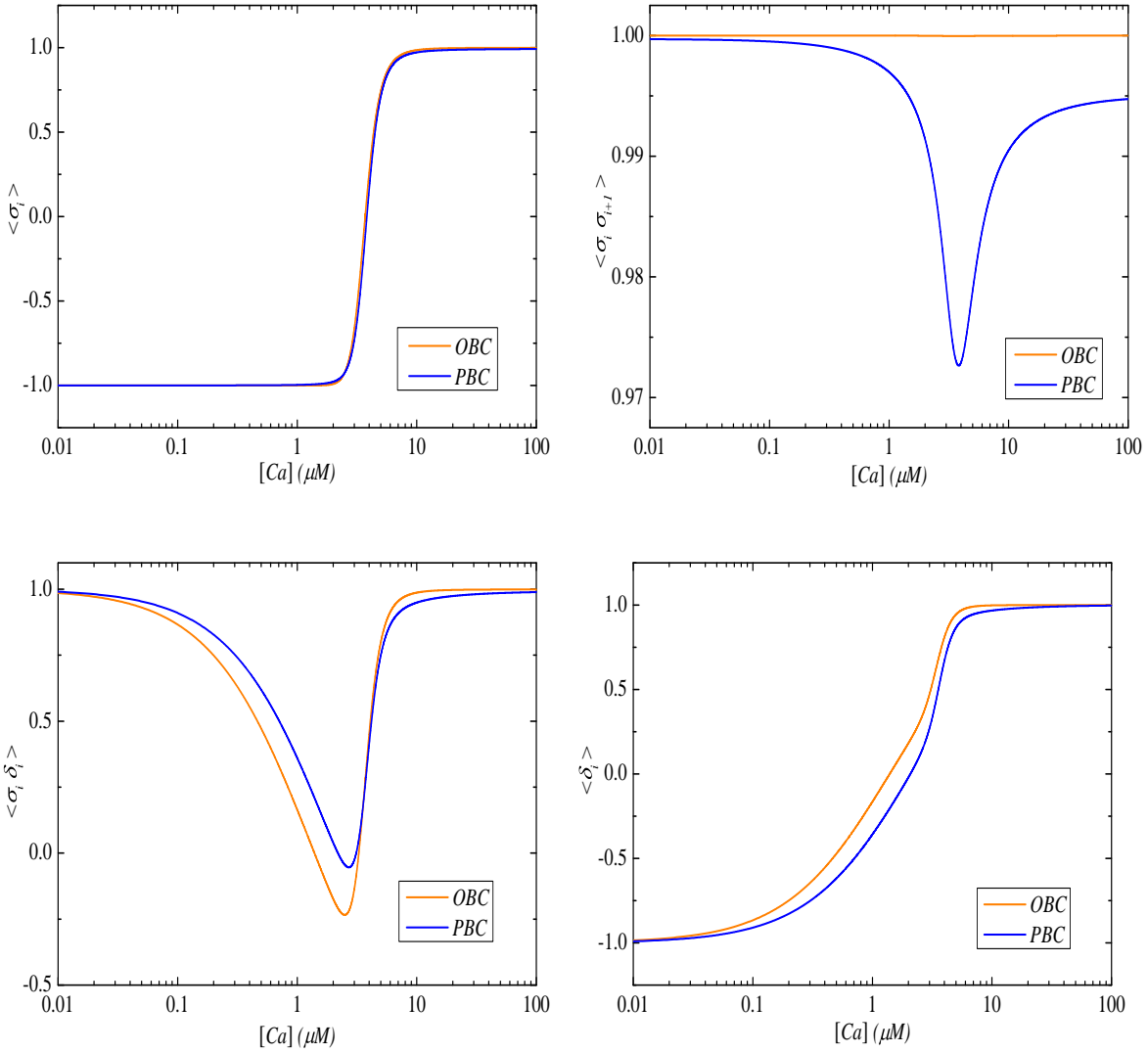
Obr. 6: Experimentálne údaje publikované v práci Dobesh a kolektív [2] pre závislosť kontrakčnej sily srdcového svalového vlákna f_p normovanej na svoju maximálnu hodnotu od koncentrácie voľných vápenatých katiónov $[Ca]$ pre periodické hraničné podmienky (s hodnotami parametrov $\mu = 15$, $Q = 1.5$, $\gamma = 40$ a $K_d = 2.125$) a pre otvorené hraničné podmienky (s hodnotami parametrov $\mu = 5000$, $\gamma = 50000$, $Q = 1.377$ a $K = 1.394$) určené rovnicami (28) a (46).

Na znázornenej závislosti normovanej kontrakčnej sily na koncentrácii vápenatých iónov f_p pre otvorené hraničné podmienky (pre sadu parametrov získanú „hill-climbing“ metódou) a periodické hraničné podmienky ($\mu = 15$, $\gamma = 40$, $Q = 1.5$ a $K = 2.125$) na obrázku 6, vieme dokonca pozorovať, že prípad s otvorenými hraničnými podmienkami lepšie opisuje experimentálne namerané hodnoty normovanej kontrakčnej sily. Podarilo sa nám teda nájsť teoretický model, ktorý nám dovoľuje vypočítať normovanú kontrakčnú silu závislú na koncentrácii voľných vápenatých iónov pri uvažovaní tenkého srdcového svalového vlákna s otvorenými hraničnými podmienkami, ktoré realistickejšie odpovedajú fyziologickému opisu tenkého srdcového svalového vlákna.

3.2 Stredné hodnoty a Shannonova entropia

Keďže náš teoretický model je štatistického typu, dovoľuje nám skúmať náhodnosť usporiadania tenkého srdcového svalového vlákna. Shannonova informačná entropia je jednou z možností ako merať náhodnosť usporiadania systému. Ako sme ukázali v časti 2.5 Shannonova entropia na jednu T/T jednotku opísaná rovnicou (59) pozostáva z príspevkov úmerných stredným hodnotám $\langle \sigma_i \rangle$, $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle$, $\langle \sigma_i \delta_i \rangle$, $\langle \delta_i \rangle$ a logaritmu partičnej funkcie \mathcal{Z} . Začnime preto diskusiu výsledkov závislosťami stredných hodnôt, ktoré prispievajú k Shannonovej entropii. Následne sa pozrieme na ich príspevok k Shannonovej entropii normovanej na jednu T/T jednotku a porovnáme prípad periodických hraničných podmienok so sadou parametrov z práce Rice a kolektív [9] a otvorených hraničných podmienok so sadou parametrov, ktorú sme získali pomocou „hill-climbing“ metódy. Výhodou Shannonovej entropie je, že okrem informácie o náhodnosti usporiadania tenkého srdcového svalového vlákna nám dáva aj informáciu o tom, v ktorej oblasti koncentrácie vápenatých katiónov Ca^{2+} sa kontrakčný cyklus začína prejavovať.

Normovaná kontrakčná sila je priamo úmerná strednej hodnote $\langle \sigma_i \rangle$ v tvare $f_p = \frac{1 + \langle \sigma_i \rangle}{2}$. Pre vysvetlenie tvaru krivky pre strednú hodnotu $\langle \sigma_i \rangle$ sa preto možno odvolať na diskusiu závislosti normovanej kontrakčnej sily zobrazenej na obrázku 6 v predchádzajúcej časti 3.1. Môžeme preto rovno prejsť ku diskusii závislosti strednej hodnoty korelačnej funkcie $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle$ od koncentrácie vápenatých katiónov Ca^{2+} zobrazenú na obrázku 7. Kladnú hodnotu pre párovú korelačnú funkciu $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle$ možno interpretovať ako priemernú kooperáciu T/T jednotiek v snahe nadobudnúť rovnaký konformačný stav ako susedná T/T jednotka. Naopak, jej záporné hodnoty by svedčili o antagonistickej snahe susedných T/T jednotiek zaujať opačné stavy. V prípade periodických hraničných podmienok vidíme, že už hodnota $\gamma = 40$ spôsobuje veľkú mieru kooperativity susedných T/T jednotiek pri v snahe zaujať rovnaký konformačný stav. V oblasti nízkych koncentrácií vápenatých katiónov Ca^{2+} sú takmer všetky T/T jednotky v pasívnom konformačnom stave, preto možno v tejto oblasti očakávať strednú hodnotu $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle \approx 1$. V oblastiach vysokých koncentrácií vápenatých katiónov Ca^{2+} všetky T/T jednotky postupne nadobúdajú aktívny konformačný stav, preto stredná hodnota sa limite vysokých koncentrácií vápenatých katiónov bude blížiť k 1. Krivky vykazujú pokles, až k bodu, kedy počet T/T jednotiek v aktívnom a pasívnom



Obr. 7: Stredné hodnoty $\langle \sigma_i \rangle$, $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle$, $\langle \sigma_i \delta_i \rangle$ a $\langle \delta_i \rangle$ pre periodické hraničné podmienky (skr. PBC z ang. periodic boundary conditions) s hodnotami parametrov $\mu = 15$, $Q = 1.5$ $\gamma = 40$ a $K_d = 2.125$ a otvorené hraničné podmienky (skr. OBC z ang. open boundary conditions) s hodnotami parametrov $\mu = 5000$, $\gamma = 50000$, $Q = 1.377$ a $K = 1.394$.

konformačnom stave je rovnaký. Po presiahnutí minima, bude opäť jeden z konformačných stavov dominantný a teda krivka bude narastať. V bode odpovedajúcom vypnutiu efektívneho poľa vidíme, že stredná hodnota $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle$ je minimálna, avšak stále blízka 1. Ak by sme si priblížili graf závislosti $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle$ od koncentrácie vápenatých katiónov Ca^{2+} , uvideli by sme, že v prípade otvorených hraničných podmienok má krivka rovnaký trend, avšak posunutý do hodnôt bližších hodnote 1. Tento posun možno vysvetliť nárastom parametra $\gamma = 50000$ ($l = \ln 50000$), ktorý zodpovedá veľkej miere kooperativity susedných T/T jednotiek v snahe nadobudnúť rovnaký konformačný stav ako susedná T/T jednotka. Závislosť strednej hodnoty $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle$ od koncentrácie vápenatých katiónov Ca^{2+} naznačuje, že počas kontrakcie tenkého srdcového svalového vlákna dochádza k veľmi silnej spolupráci T/T jednotiek pre ľubovoľnú koncentráciu. Avšak tento náznak sa mohol prejaviť aj v dôsledku počtu stupňov voľnosti parametrov pri fitovaní experimentálnych údajov. Do budúcnosti by bolo preto vhodné vykonať experiment, ktorý by nám dovolil znížiť počet stupňov voľnosti (fixne stanoviť jeden z parametrov) alebo experiment, ktorý by priamo vedel merať mieru kooperativity počas kontrakcie pozdĺž tenkého srdcového svalového vlákna.

Vplyvom parametra μ sa s rastúcim počtom T/T jednotiek v aktívnom konformačnom stave zväčšuje šanca naviazania vápenatého katiónu Ca^{2+} na T/T jednotku. S nárastom parametra μ na hodnotu $\mu = 5000$ ($h = \ln \mu + \ln Ca$) v prípade otvorených hraničných podmienok môžeme očakávať, že tento efekt zosilnie. Na závislosti strednej hodnoty $\langle \delta_i \rangle$ od koncentrácie voľných vápenatých katiónov Ca^{2+} zobrazenej na obrázku 7 možno vidieť, že v prípade otvorených hraničných podmienok stredná hodnota $\langle \delta_i \rangle$ nadobúda vyššie hodnoty ako v prípade periodických hraničných podmienok pri rovnakých koncentráciách Ca^{2+} .

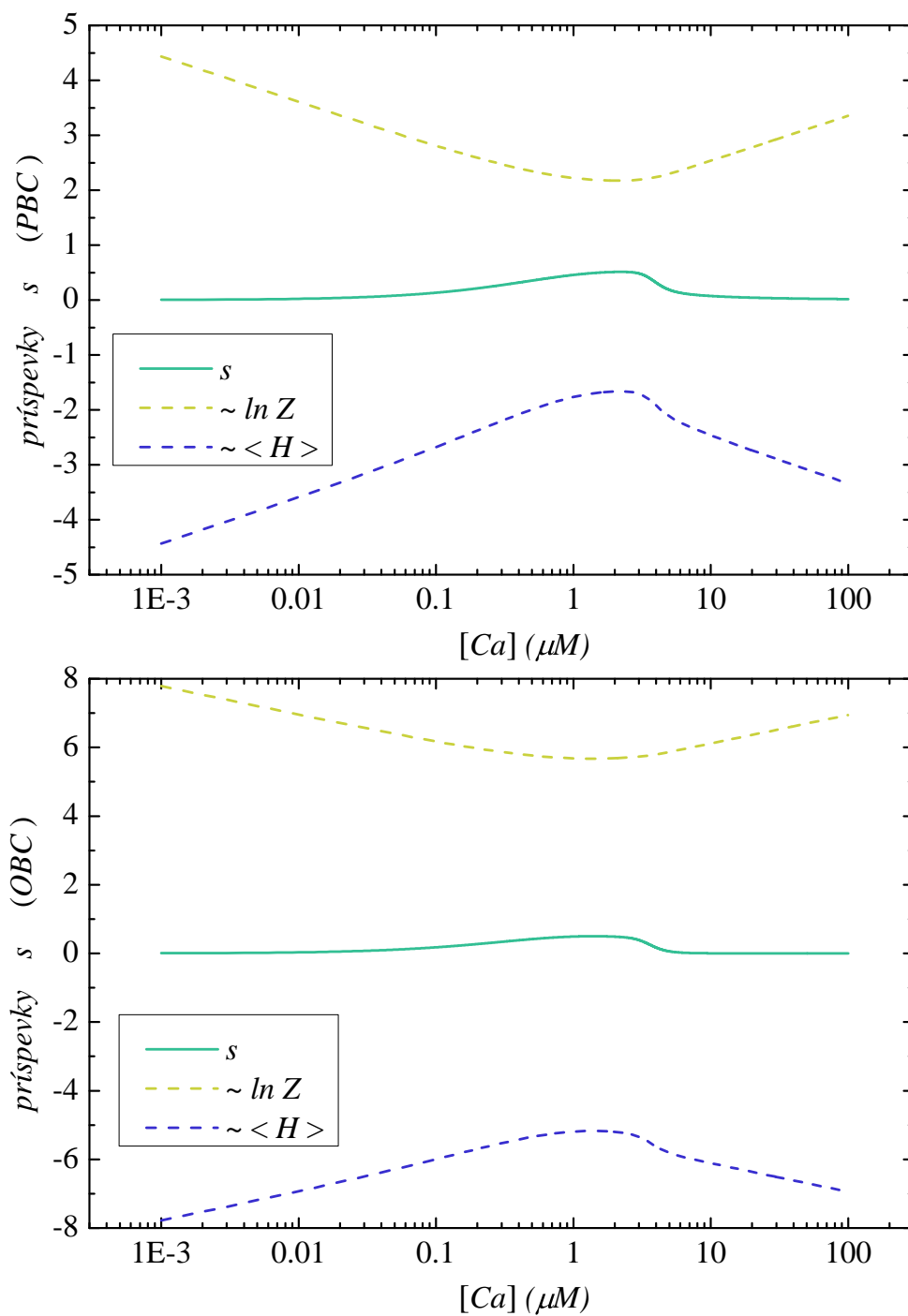
Druhá úloha parametra μ spočíva v inhibovaní prechodu T/T jednotky z pasívneho do aktívneho konformačného stavu ak vápenatý katión Ca^{2+} nie je naviazaný na T/T jednotku. Tento efekt možno pozorovať na závislosti strednej hodnoty ďalšej párovej korelačnej funkcie $\langle \delta_i \sigma_i \rangle$ od koncentrácie voľných vápenatých katiónov Ca^{2+} zobrazenej na obrázku 7. Konkrétne v oblasti nízkych koncentrácií vápenatých katiónov Ca^{2+} , kedy je naviazaný vápenatý katión na menej ako polovicu T/T jednotiek. Po presiahnutí prahovej

koncentrácie vápenatých katiónov Ca^{2+} , pri ktorej je vápenatý katión naviazaný práve na polovicu T/T jednotiek, sa opäť začne prejavovať prvá úloha parametra μ , teda ak väčšina T/T jednotiek je v aktívnom konformačnom stave, zväčšuje sa šanca naviazania vápenatého katiónu na T/T jednotku. Samotný trend krivky možno vysvetliť následovne. Zatiaľ čo počet T/T jednotiek v aktívnom konformačnom stave v oblasti nízkej koncentrácie vápenatých katiónov Ca^{2+} je takmer nulový a rastie veľmi pomaly, počet T/T jednotiek s naviazaným vápenatým katiónom narastá. Bude teda dochádzať k poklesu strednej hodnoty párovej korelačnej funkcie $\langle \delta_i \sigma_i \rangle$ resp. k inhibícii naväzovania vápenatých katiónov, čo možno vidieť na obrázku 7 až po bod, kedy je polovica T/T jednotiek v aktívnom konformačnom stave, t.j. $\langle \sigma_i \rangle = 0$ (minimum na obrázku 7). Stredná hodnota párovej korelačnej funkcie $\langle \delta_i \sigma_i \rangle$ začne s počtom T/T jednotiek v aktívnom konformačnom stave narastať a naväzovanie vápenatých katiónov na T/T jednotky sa urýchli (obr. 7).

Shannonova entropia sa skladá z dvoch hlavných častí. Prvú tvorí príspevok úmerný $\ln \mathcal{Z}$, ktorý prispieva k náhodnosti usporiadania systému, teda prispieva k entropii kladne ako možno vidieť na závislostiach jednotlivých príspevkov k informačnej entropii od koncentracii vápenatých katiónov zobrazených na obrázkoch 8. V analógii s termodynamikou si môžeme tento príspevok predstaviť ako voľnú energiu.

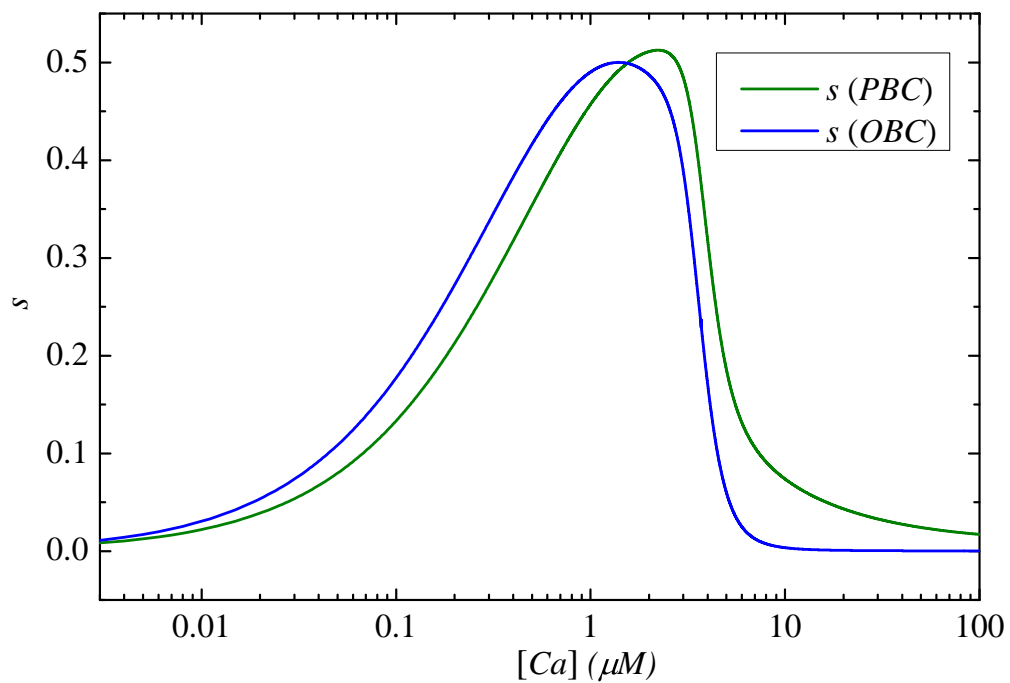
Druhú časť tvoria príspevky úmerné stredným hodnotám $\langle \sigma_i \rangle$, $\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle$, $\langle \sigma_i \delta_i \rangle$ a $\langle \delta_i \rangle$, ktoré spoločne tvoria strednú hodnotu hamiltoniánu \mathcal{H} . V analógii s termodynamikou si môžeme tento príspevok predstaviť ako príspevok vnútornej energie, ktorá súvisí s koreláciou T/T jednotiek pozdĺž tenkého srdcového svalového vlákna. Zvyšovanie veľkosti príspevku vnútornej energie znamená zníženie voľnosti systému, preto je tento príspevok k entropii záporný. Porovnaním závislostí príspevkov pre periodické a otvorené hraničné podmienky vidíme, že veľkosť voľnej energie sa zväčšila v prípade voľby otvorených hraničných podmienok. Na druhej strane v prípade otvorených hraničných podmienok narástla aj vnútorná energia, ktorá kompenzuje nárast voľnej energie a teda entropia na jednu T/T jednotku sa na obore hodnôt kvalitatívne neposunie.

Prejdime teraz na opis závislosti samotnej Shannonovej entropie normovanej na jednu T/T jednotku s od koncentrácie vápenatých katiónov Ca^{2+} , zobrazenej na obrázku 9. V limite nízkych a vysokých koncentracii vápenatých katiónov Ca^{2+} sa entropia limitne blíži



Obr. 8: Závislosť príspevkov k Shannonovej entropii s opísané rovnicou (56) od koncentrácie voľných vápenatých katiónov $[Ca]$ pre periodické hraničné podmienky (s hodnotami parametrov $\mu = 15$, $Q = 1.5$, $\gamma = 40$ a $K_d = 2.125$) a pre otvorené hraničné podmienky (s hodnotami parametrov $\mu = 5000$, $\gamma = 50000$, $Q = 1.377$ a $K_d = 1.394$).

k nule, keďže máme úplnú informáciu o T/T jednotkách. V oblasti nízkych koncentrácií vápenatých katiónov Ca^{2+} sú takmer všetky T/T jednotky v pasívnom konformačnom stave bez prítomnosti vápenatého katiónu. V oblasti vysokých koncentrácií vápenatých katiónov Ca^{2+} sú takmer všetky T/T jednotky v aktívnom konformačnom stave s naviazaným vápenatým katiómom. V hodnote koncentrácie vápenatých katiónov Ca^{2+} , ktorá odpovedá rovnakému zastúpeniu všetkých skupín T/T jednotiek, je najviac možností usporiadania tenkého srdcového svalového vlákna, preto entropia bude dosahovať maximum. Mimo tejto hodnoty nastáva prevaha jednej zo skupín T/T jednotiek a teda počet možných usporiadaní sa znižuje. Na závislosti Shannonovej entropie na jednu T/T jednotku s od koncentrácie vápenatých katiónov Ca^{2+} zobrazenej na obrázku 9 možno vidieť, že voľba otvorených hraničných podmienok nám posunie začiatok kontrakčného procesu do oblasti nižších koncentrácií. Rast entropie naznačuje, že pribúdajú nové skupiny T/T jednotiek (naviazaný katión vápnika/aktívny konformačný stav), ktoré naznačujú začiatok kontrakčného cyklu. Vidíme teda, že voľba otvorených hraničných podmienok, nemá vplyv len na závislosť normovanej kontrakčnej sily f_p od koncentrácie voľných vápenatých katiónov Ca^{2+} , ale celkovo posúva prvé náznaky kontrakčného procesu do oblasti nižších koncentrácií.



Obr. 9: Závislosť Shannonovej entropie s od koncentrácie voľných vápenatých katiónov $[Ca]$ pre periodické hraničné podmienky (s hodnotami parametrov $\mu = 15$, $Q = 1.5$, $\gamma = 40$ a $K_d = 2.125$) a pre otvorené hraničné podmienky (s hodnotami parametrov $\mu = 5000$, $\gamma = 50000$, $Q = 1.377$ a $K = 1.394$) vypočítanej podľa rovníc (61) a (59).

4 Záver

Táto práca je venovaná exaktnému riešeniu jednorozmerného modelu Isingovho typu, ktorý sme aplikovali na opis kontrakcie tenkého srdcového svalového vlákna pozostávajúceho z 26 T/T jednotiek v závislosti od koncentrácie voľných vápenatých katiónov Ca^{2+} . Model sme osobitne vyriešili pre dva rôzne prípady uvažovaných hraničných podmienok, konkrétne periodických a otvorených. Skúmali sme, ako sa zmena hraničných podmienok prejaví na kontrakčnej sile srdcového svalového vlákna.

Náš rigorózný postup sa v prípade použitia periodických okrajových podmienok opieral o možnosť pomerne jednoduchého výpočtu partičnej funkcie pomocou metódy matice prechodu. V prípade otvorených hraničných podmienok, kde partičnú funkciu už nie je možné jednoducho získať ako stopu matice prechodu, sme využili spektrálnu dekompozíciu, pomocou ktorej vieme formálne vypočítať ľubovoľnú funkciu matice prechodu.

Na tenkom srdcovom svalovom vlákne dochádza k synergickému efektu vďaka vzájomným interakciám medzi susednými T/T jednotkami. Pri vyšetrení normovanej kontrakčnej sily srdcového svalového vlákna sme zistili, že otvorené hraničné podmienky skutočne zmenia správanie tejto závislosti, ktoré sa prejaví ako zoslabenie synergického efektu nárastu kontrakčnej sily s rastúcou koncentráciou vápenatých katiónov Ca^{2+} . Tento výsledok možno vysvetliť menším počtom interagujúcich T/T jednotiek na hraniciach srdcového svalového vlákna.

Nakoniec môžno podotknúť, že voľba otvorených hraničných podmienok nielen že zmení optimálnu fitováciu sadu parametrov pre kontrakčnú silu tenkého srdcového svalového vlákna, ale ako dokazuje závislosť Shannonovej informačnej entropie od koncentrácie voľných vápenatých katiónov Ca^{2+} , celkovo posúva prvé náznaky kontrakčného procesu do oblasti nižších koncentrácií vápenatých katiónov Ca^{2+} .

Literatúra

- [1] HILL, T. L. - EISENBERG, E. - GREENE, L. , *Theoretical model for the cooperative equilibrium binding of myosin subfragment 1 to the actin-troponin-tropomyosin complex*. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1980, vol. 77, no. 6, p. 3186–3190.
- [2] DOBESH, D. P. - KONHILAS, J. P. - DE TOMBE, P. P. , *Cooperative activation in cardiac muscle: impact of sarcomere length*. In *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2002, vol. 282, no. 3, p. 1055–1062.
- [3] O'HAGAN, A. - FORSTER, J. J. , *Kendall's Advanced Theory of Statistics, volume 2B: Bayesian Inference, second edition*. New York: Oxford University Press, 2004. p. 263. ISBN 978-0-340-80752-1.
- [4] BAXTER, R. J. , *Exactly Solved Models in Statistical Mechanics* New York: Academic Press, 1982. ISBN 0-12-083180-5.
- [5] THOMPSON, C. J. *Mathematical Statistical Mechanics*. New Jersey: Princeton University Press, 1972. 177-207 s. ISBN 0-691-08220-0.
- [6] BRUSH, S. G. , *History of the Lenz-Ising Model*. In *Reviews of Modern Physics*, 1967, vol. 39, no. 4, p. 883-893.
- [7] LENZ, W., *Beitrag zum Verständnis der magnetischen Erscheinungen in festen Körpern*. In *Z. Phys.*, 1920, vol. 21, p. 613.
- [8] ISING, E., *Beitrag zur Theorie des Ferromagnetismus*. In *Zeitschrift für Physik*, 1925, vol. 31, 253-258.
- [9] RICE, J. J. - STOLOVITZKY, G. - TU, Y. - DE TOMBE, P. P. , *Ising model of Cardiac Thin Filament Activation with Nearest-Neighbor Cooperative Interactions*. In *Biophysical Journal*, 2003, vol. 84, no. 2, p. 897-909.
- [10] KONRÁDOVÁ, V. - UHLÍK, J. - VAJNER, L. , *Funkční histologie*. Jinočany: H&H Vyšehradská, 2000. 86-97 s. ISBN 80-86022-80-3.

- [11] ZHAO, H. - ZHOU, J. - ZHANG, A. - SU, G. - ZHANG, Y. *Self-organizing Ising model of artificial financial markets with small-world network topology*. In *Europhysics Letters*, 2013, vol. 101, no. 1, p. 18001.
- [12] DOBRUNZ, L. E. - BACKX, P., H. - YUE, D. T. *Steady-State $[Ca^{2+}]_i$ -Force Relationship in Intact Twitching Cardiac Muscle: Direct Evidence for Modulation by Isoproterenol and EMD 53998*. In *Biophysical Journal*, 1995, vol. 69, no. 7, p. 189-201.
- [13] ALBERTA EDUCATION, *Biology 20* [online]. 2008 ISBN 978-0-7741-2953-4 Dostupné z: <http://moodle2.rockyview.ab.ca/course/view.php?id=1237>
- [14] SHANNON, C. E. , *A Mathematical Theory Of Communication*. In *Bell System Technical Journal*, 1948, vol. 27, no. 3, p. 379-423.