

Prírodovedecká fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Ústav fyzikálnych vied, Katedra teoretickej fyziky a astrofyziky

Efekt otvorených hraníc pri opise kontrakcie tenkého srdcového svalového vlákna Isingovým modelom

Maroš Jevočin

Študentská vedecká konferencia 2020



Motivácia

Nájsť model popisujúci kooperatívne správanie

- Dobesh a kolektív 2002: meranie a opis kontrakcie srdcového myofilamentu

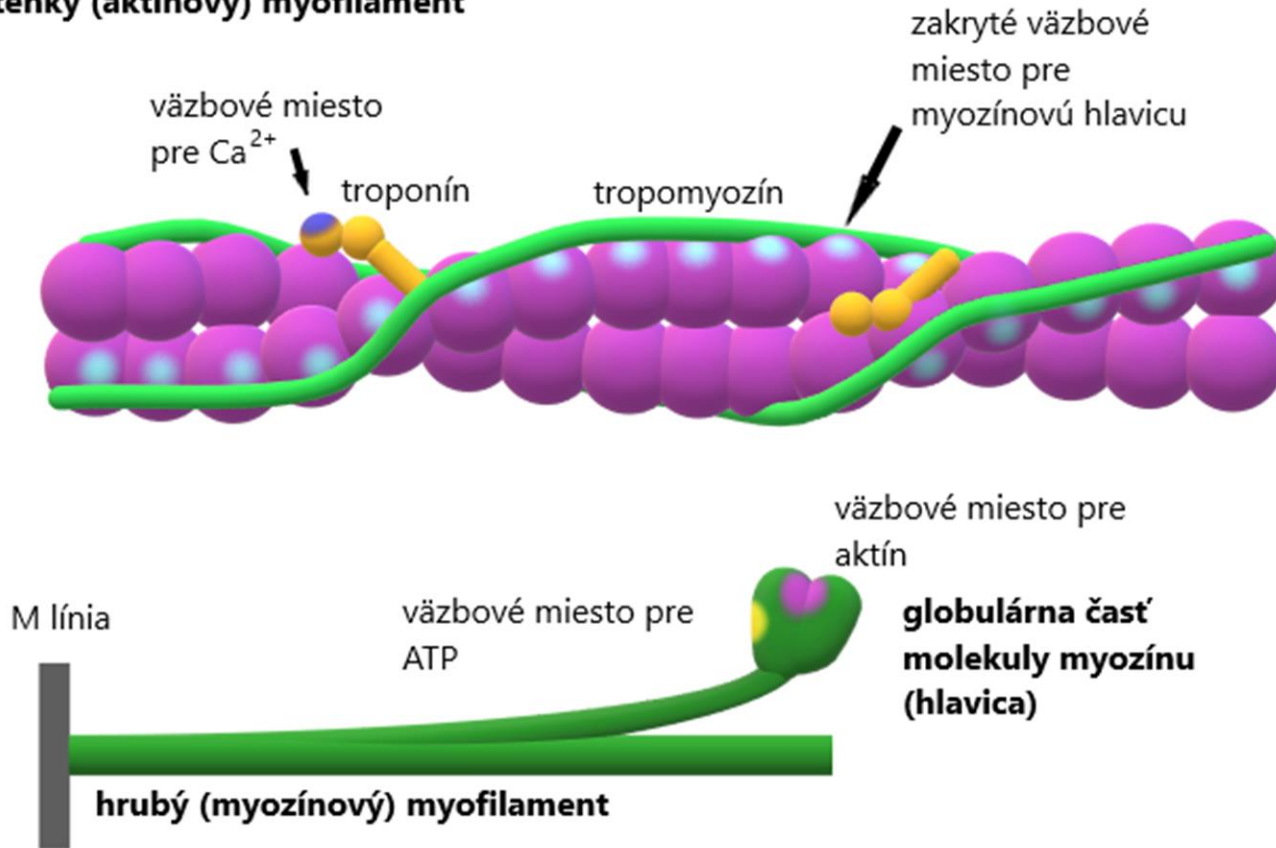
$$F = \frac{1}{1 + \left(\frac{[Ca_{50}]}{[Ca]} \right)^{N_H}}$$

- Využitie Hillovej rovnice

- Rice a kolektív 2003: isingovský model
 - srdcové vlákno uvažovali s periodickými okrajovými podmienkami
 - presnejší opis experimentálne nameraných údajov
- **Naša úloha:** získať fitovací model odpovedajúci reálnejšiemu opisu kontrakcie srdcového svalového vlákna
 - > uvažovanie otvorených hraničných podmienok

Tenký srdcový myofilament

tenký (aktínový) myofilament



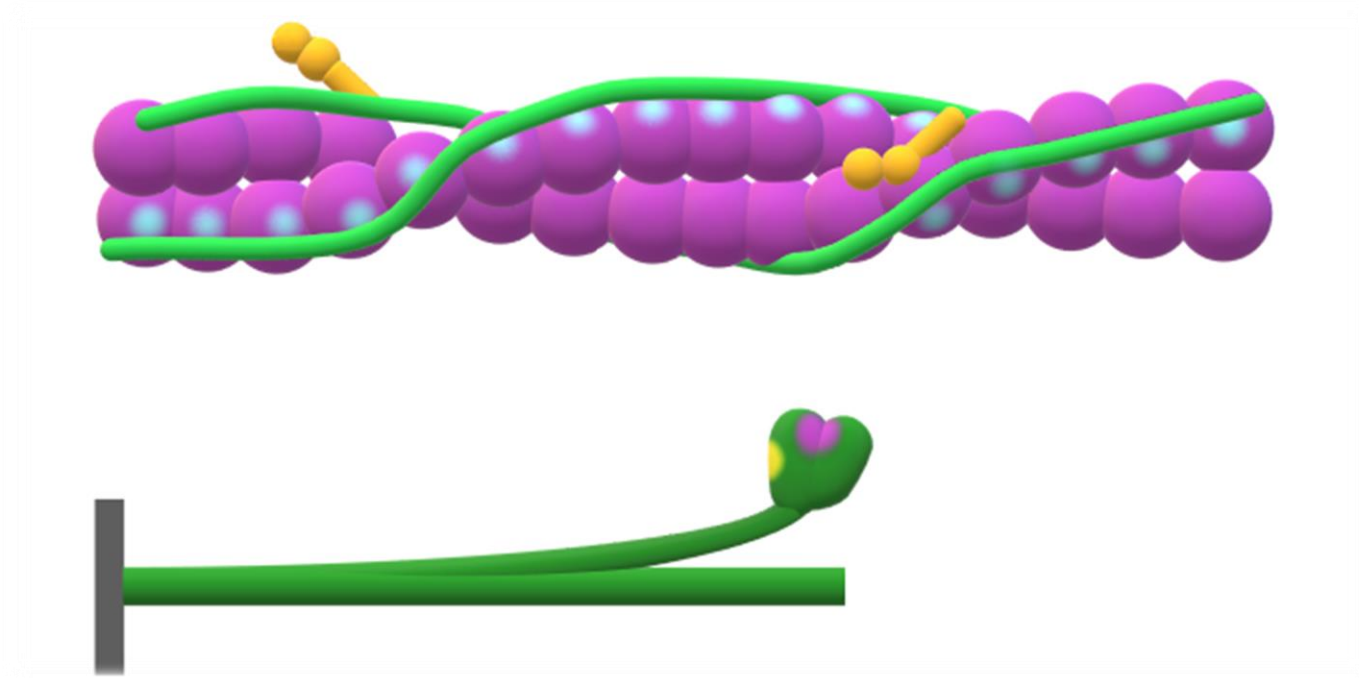
Troponín-tropomyozínová jednotka T/T

- 7 aktínových jednotiek
- Troponín
- Tropomyozín

Tenký srdcový myofilament

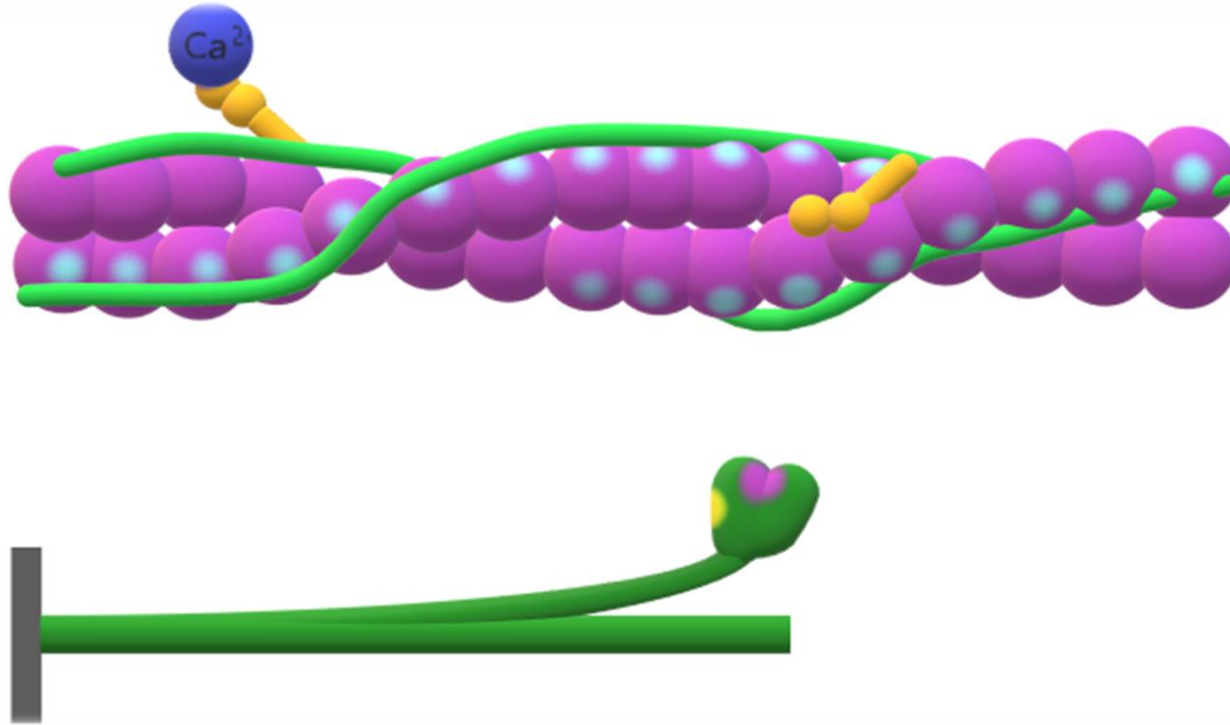
- 26 T/T jednotiek, ktoré jednotlivo prispievajú ku celkovej kontrakcii
- pozorovaný synergický efekt

Svalová kontrakcia na mikroskopickej úrovni



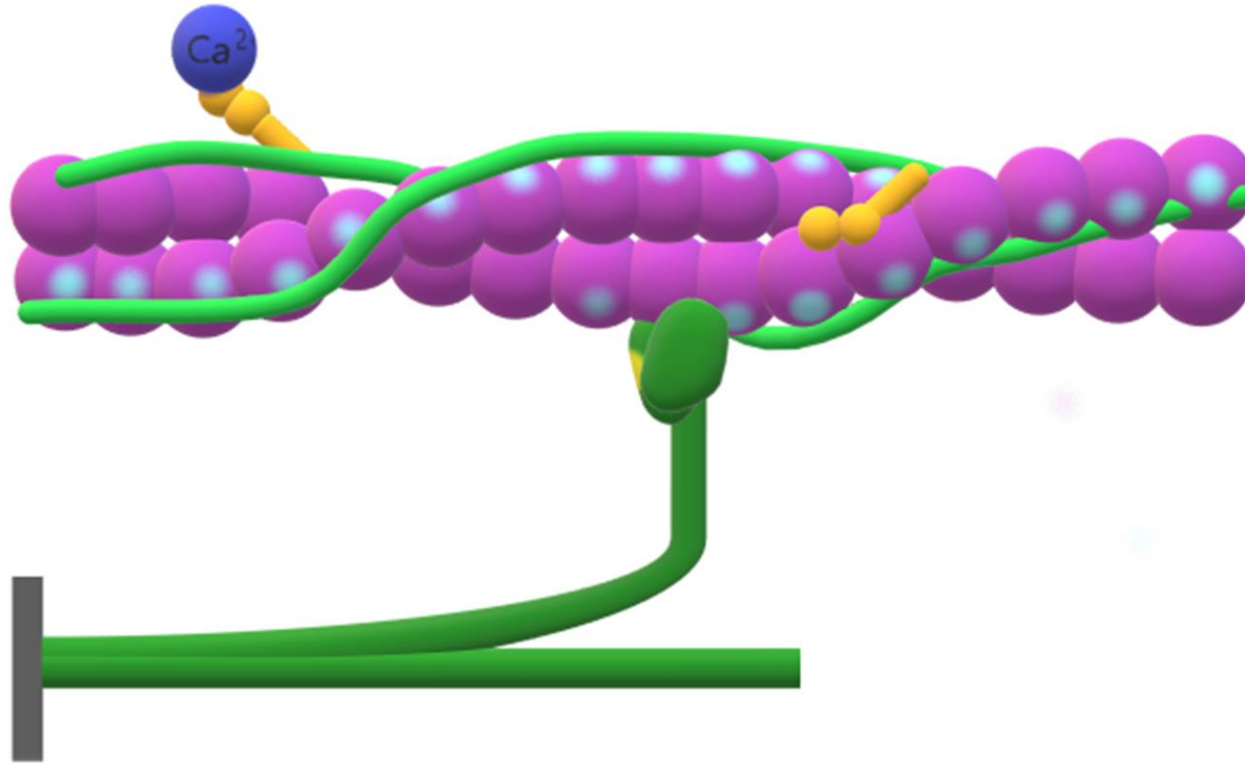
- začiatkový stav

Svalová kontrakcia



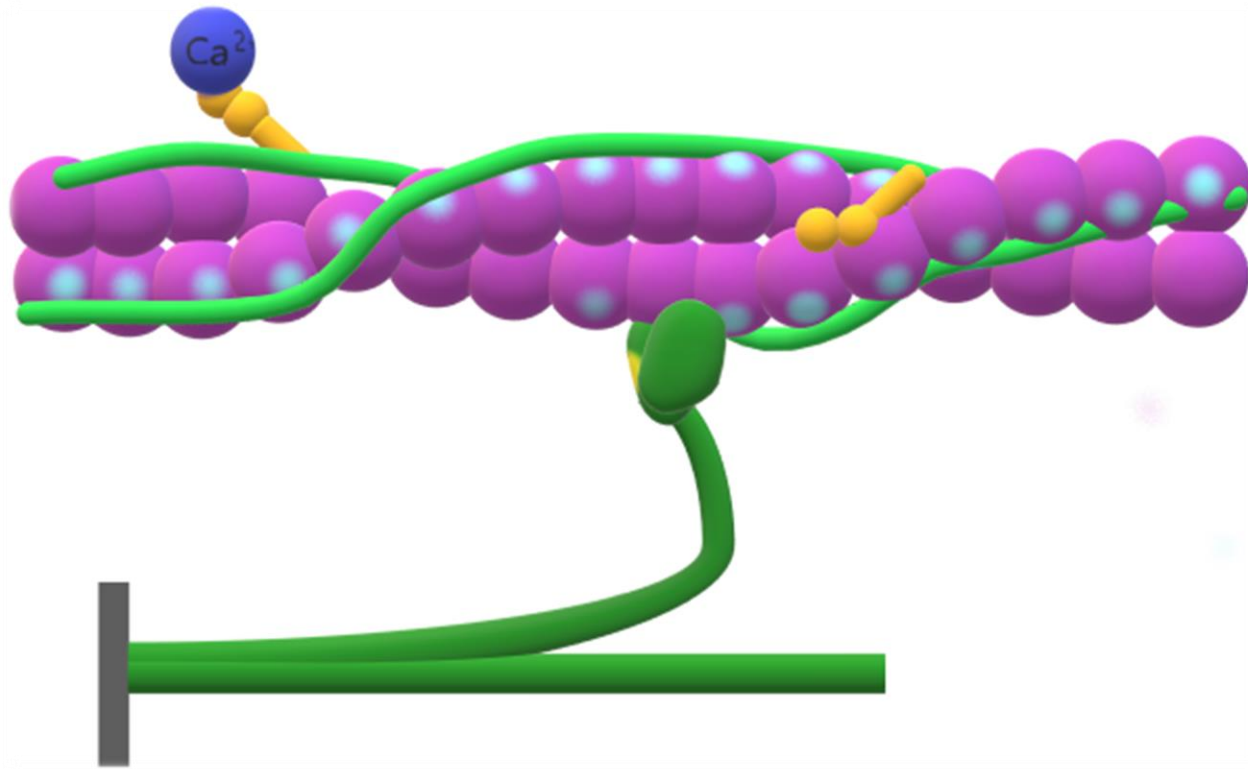
- väzba Ca^{2+} na TnC
- zmena konformačného usporiadania tropomyozínu
- odkrytie väzbových miest na aktínových jednotkách

Svalová kontrakcia



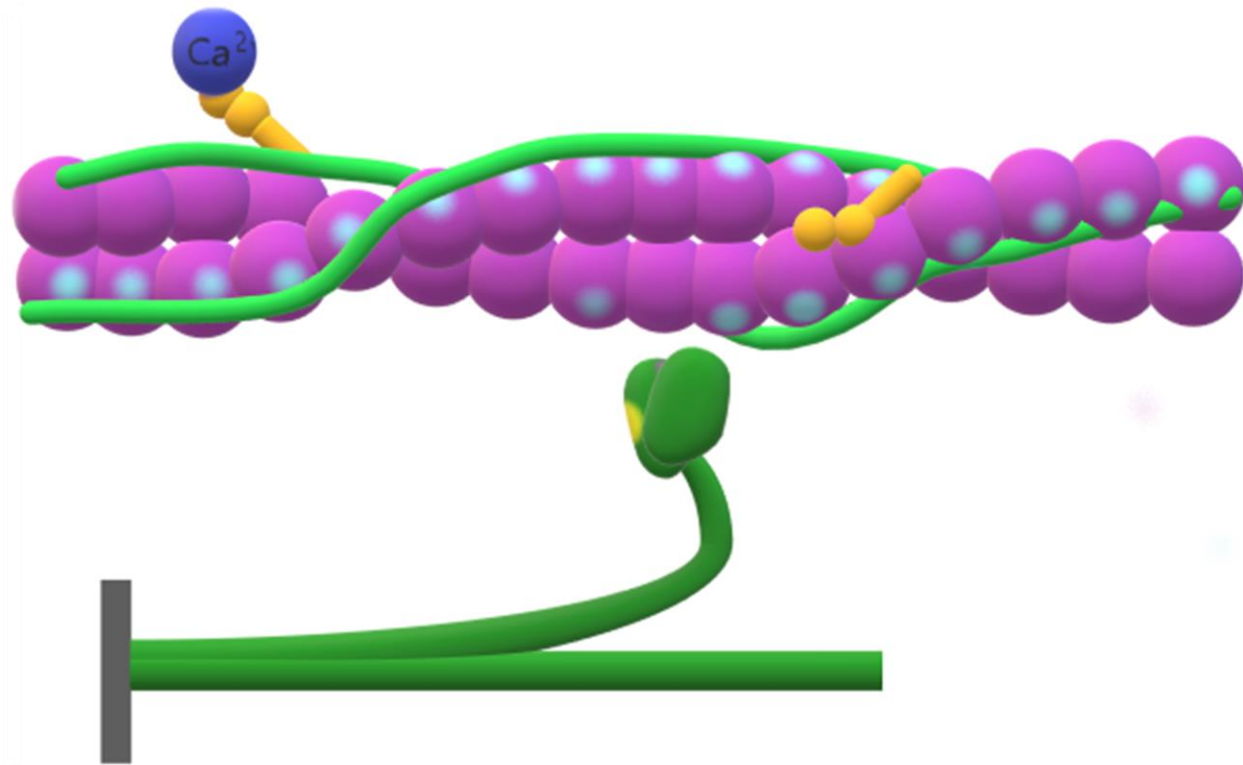
- Pripojenie myozínovej hlavice na aktínovú jednotku

Svalová kontrakcia



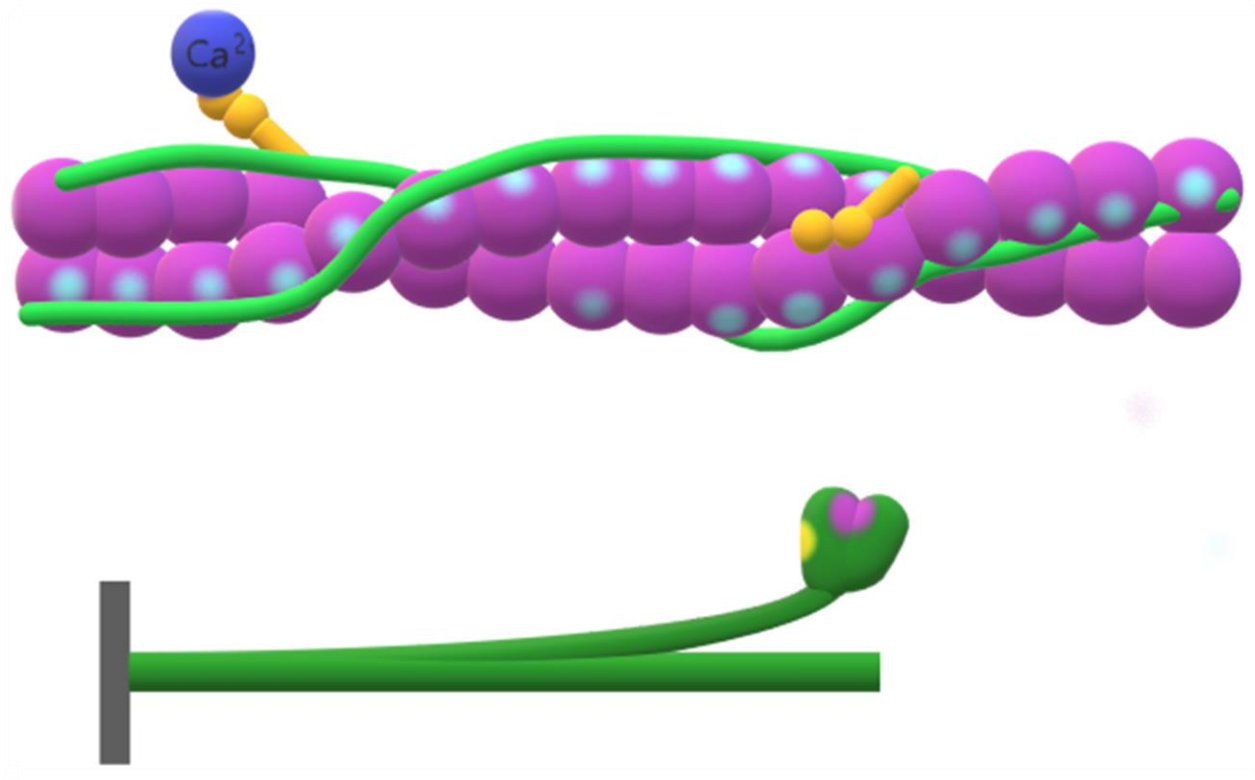
- spotreba ADP na pohyb myozínovej hlavice
-> posun aktínového vlákna

Svalová kontrakcia



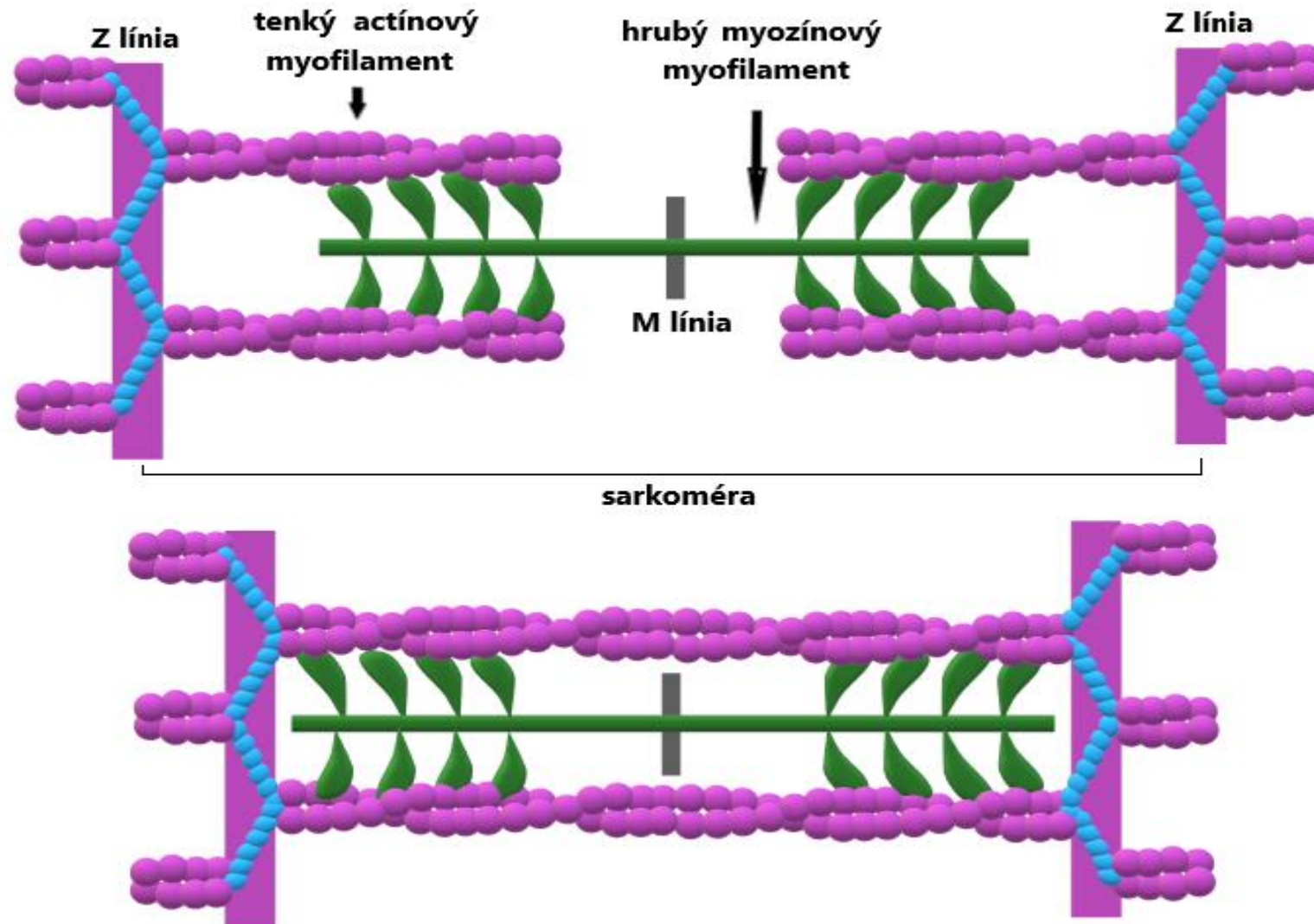
- naviazanie ATP a uvoľnenie myozínovej hlavice

Svalová kontrakcia

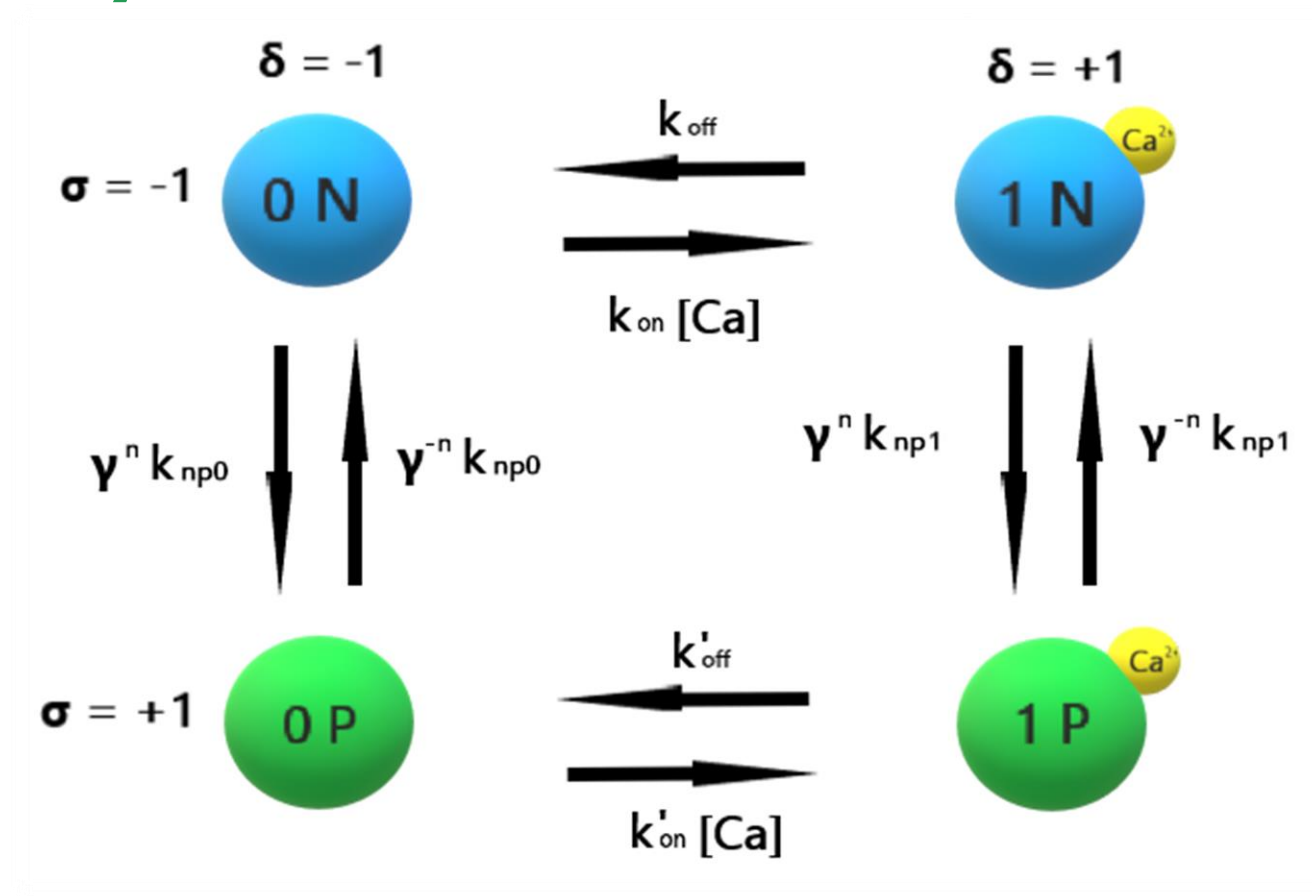


- energia získaná rozštiepením ATP sa spotrebuje na prípravu myozínovej hlavice na ďalší cyklus

Svalová kontrakcia



Zjednodušený model kontrakcie myofilamentov



- Zavedenie spinových premenných σ_i a δ_i
- Parametre γ , μ , K_d a Q definované vzťahmi:

$$K_d = \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}}$$

$$K'_d = \frac{k'_{\text{off}}}{k'_{\text{on}}} = \frac{k_{\text{off}}/\mu}{k_{\text{on}}} = \frac{K_d}{\mu},$$

$$k_{\text{np1}} = Q k_{\text{basic}} \quad \gamma = e^{-\Delta E/2}$$

$$k_{\text{np0}} = k_{\text{np1}}/\mu = Q k_{\text{basic}}/\mu$$

Prechod k Isingovmu formalizmu

- Jednorozmerný model isingovského typu opisujúci tenký srdcový myofilament zložený z 26 T/T jednotiek
- Z podmienky chemickej rovnováhy:

$$\beta h = \beta k + \frac{1}{2} \ln Ca$$

$$\beta k = \frac{1}{4} \ln \mu$$

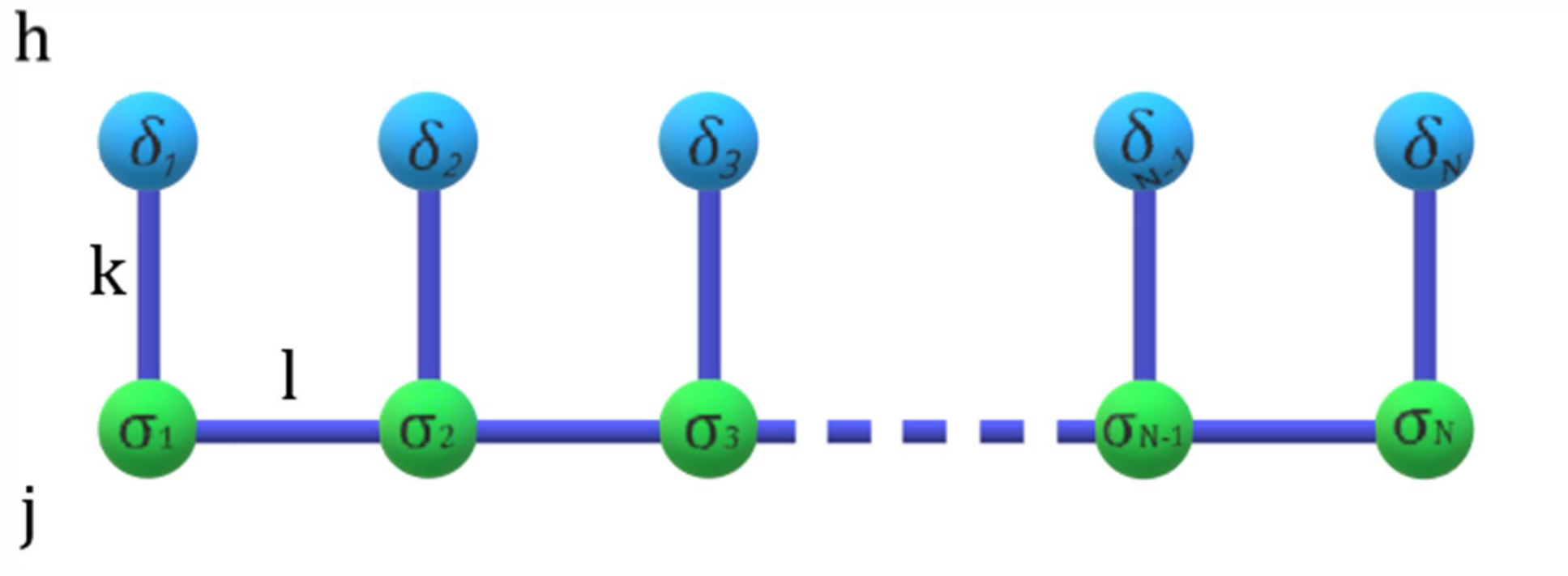
$$\beta j = -\beta k + \frac{1}{2} \ln Q$$

$$\beta l = \frac{1}{2} \ln \gamma$$

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

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

Prechod k Isingovmu formalizmu



Výpočet. Periodické okrajové podmienky

Podľa práce Rice a kolektív [1]

Biophys. J. 84 (2003) 897

- Výpočet partičnej funkcie pre periodické okrajové podmienky
-> Metóda matice prechodu

$$\mathcal{Z} = \text{Tr } \mathbf{T}^N = \lambda_1^N + \lambda_2^N$$

$$\mathbf{T} = \begin{pmatrix} V_1 & V_3 \\ V_4 & V_2 \end{pmatrix}$$

$$V_1 = e^{\beta(-j+l)} 2 \cosh \beta(h - k)$$

$$V_2 = e^{\beta(j+l)} 2 \cosh \beta(h + k)$$

$$V_3 = e^{\beta(-j-l)} 2 \cosh \beta(h - k)$$

$$V_4 = e^{\beta(j-l)} 2 \cosh \beta(h + k)$$

Výpočet. Periodické okrajové podmienky

Podľa práce Rice a kolektív [1]

Biophys. J. 84 (2003) 897

- Normovaná kontrakčná sila je určená pomerom T/T jednotiek v aktívnom konformačnom stave

$$fp = \frac{\langle \sigma_i \rangle + 1}{2}$$

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

Výpočet. Periodické okrajové podmienky

Naša práca

- Stredné hodnoty a Shannonova informačná entropia

$$S = - \sum_{\{\sigma\}} \sum_{\{\delta\}} p(\{\sigma\}, \{\delta\}) \log_4 p(\{\sigma\}, \{\delta\})$$
$$S = \frac{\langle \mathcal{H} \rangle}{\ln 4} + \frac{\ln \mathcal{Z}}{\ln 4}$$
$$\langle \delta_i \rangle = \frac{1}{N} \frac{\partial \ln \mathcal{Z}}{\partial (\beta h)}$$
$$\langle \sigma_i \sigma_{i+1} \rangle = \frac{1}{N} \frac{\partial \ln \mathcal{Z}}{\partial (\beta l)}$$
$$\langle \sigma_i \delta_i \rangle = \frac{1}{N} \frac{\partial \ln \mathcal{Z}}{\partial (\beta k)}$$

Výpočet. Periodické okrajové podmienky

Naša práca

- Stredné hodnoty a Shannonova informačná entropia

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

Výpočet. Otvorené hraničné podmienky

- Výpočet partičnej funkcie

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

$$V_1 = e^{\beta(-j+l)} 2 \cosh \beta(h - k)$$

$$V_2 = e^{\beta(j+l)} 2 \cosh \beta(h + k)$$

$$V_3 = e^{\beta(-j-l)} 2 \cosh \beta(h - k)$$

$$V_4 = e^{\beta(j-l)} 2 \cosh \beta(h + k)$$

$$\mathbf{T} = \begin{pmatrix} V_1 & V_3 \\ V_4 & V_2 \end{pmatrix}$$

$$e^{\beta j \sigma_N} 2 \cosh [\beta (h + k \sigma_N)] \equiv g(\sigma_N)$$

Výpočet. Otvorené hraničné podmienky

- Spektrálna dekompozícia matice prechodu

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

- Polynomiálna funkcia N-1 stupňa

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

Výpočet. Otvorené hraničné podmienky

- Výsledný tvar partičnej funkcie

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

$$a \equiv \mathbf{T}^{N-1}(-1, -1) = \lambda_1^{N-1} \frac{(\lambda_1 - V_2)^2}{(\lambda_1 - V_2)^2 + V_4^2} + \lambda_2^{N-1} \frac{(\lambda_2 - V_2)^2}{(\lambda_2 - V_2)^2 + V_4^2}$$

$$b \equiv \mathbf{T}^{N-1}(-1, +1) = \mathbf{T}^{N-1}(+1, -1) =$$

$$= \lambda_1^{N-1} \frac{V_4(\lambda_1 - V_2)}{(\lambda_1 - V_2)^2 + V_4^2} + \lambda_2^{N-1} \frac{V_4(\lambda_2 - V_2)}{(\lambda_2 - V_2)^2 + V_4^2}$$

$$c \equiv \mathbf{T}^{N-1}(+1, +1) = \lambda_1^{N-1} \frac{V_4^2}{(\lambda_1 - V_2)^2 + V_4^2} + \lambda_2^{N-1} \frac{V_4^2}{(\lambda_2 - V_2)^2 + V_4^2}$$

Výpočet. Otvorené hraničné podmienky

- Normovaná kontrakčná sila je určená pomerom T/T jednotiek v aktívnom konformačnom stave

$$fp = \frac{\langle \sigma_i \rangle + 1}{2}$$

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

Výpočet. Otvorené hraničné podmienky

- Stredné hodnoty a Shannonova informačná entropia

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

$$S = \frac{\langle \mathcal{H} \rangle}{\ln 4} + \frac{\ln \mathcal{Z}}{\ln 4}$$

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

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

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

Výpočet. Otvorené hraničné podmienky

- Stredné hodnoty a Shannonova informačná entropia

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

Výsledky

- Prechod do veličín γ , μ , Ca a Q
- $Ca = [Ca]/K_d$

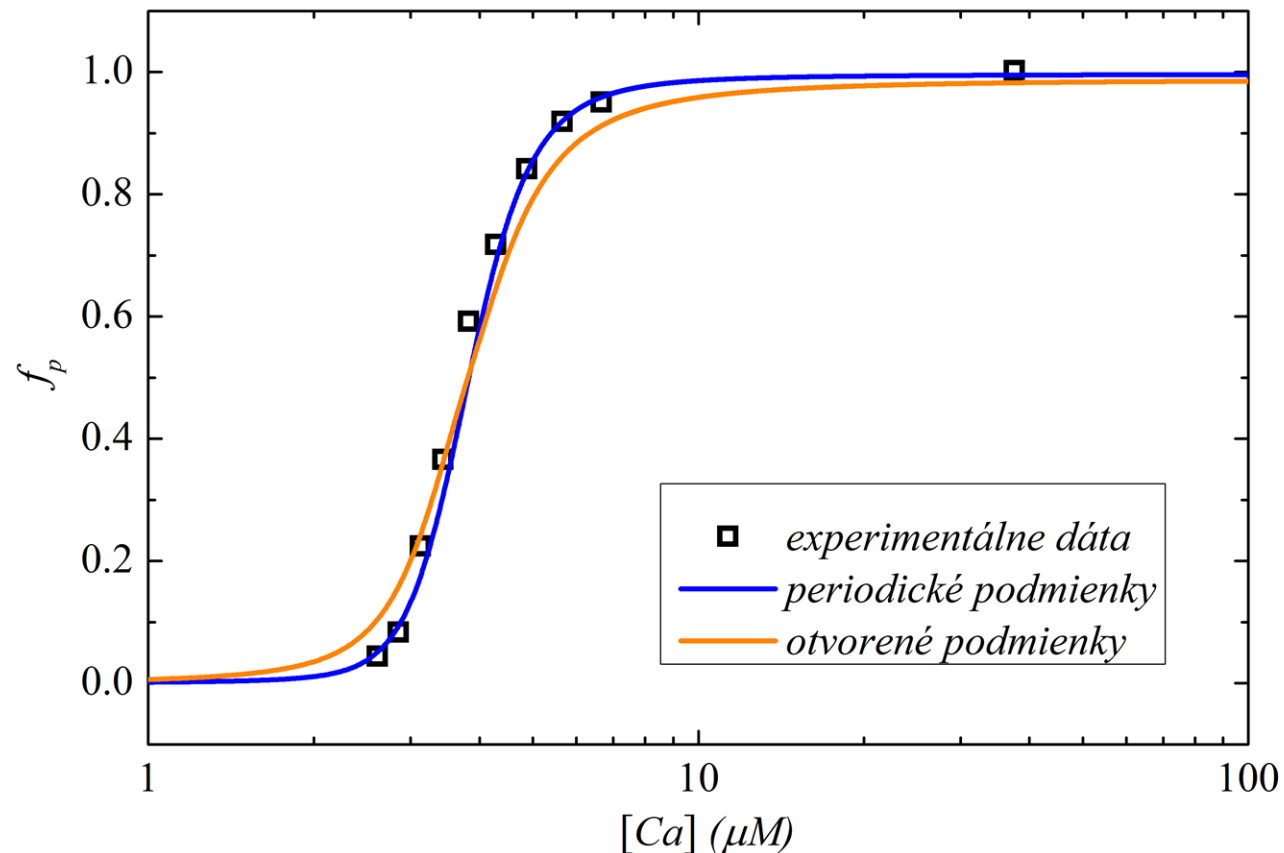
$$V_1 = \mu^{\frac{1}{4}} Q^{-\frac{1}{2}} \gamma^{\frac{1}{2}} \left(Ca^{\frac{1}{2}} + Ca^{-\frac{1}{2}} \right)$$

$$V_2 = Q^{\frac{1}{2}} \gamma^{\frac{1}{2}} \left(\mu^{\frac{1}{4}} Ca^{\frac{1}{2}} + \mu^{-\frac{3}{4}} Ca^{-\frac{1}{2}} \right)$$

$$V_3 = \mu^{\frac{1}{4}} Q^{-\frac{1}{2}} \gamma^{-\frac{1}{2}} \left(Ca^{\frac{1}{2}} + Ca^{-\frac{1}{2}} \right)$$

$$V_4 = Q^{\frac{1}{2}} \gamma^{-\frac{1}{2}} \left(\mu^{\frac{1}{4}} Ca^{\frac{1}{2}} + \mu^{-\frac{3}{4}} Ca^{-\frac{1}{2}} \right)$$

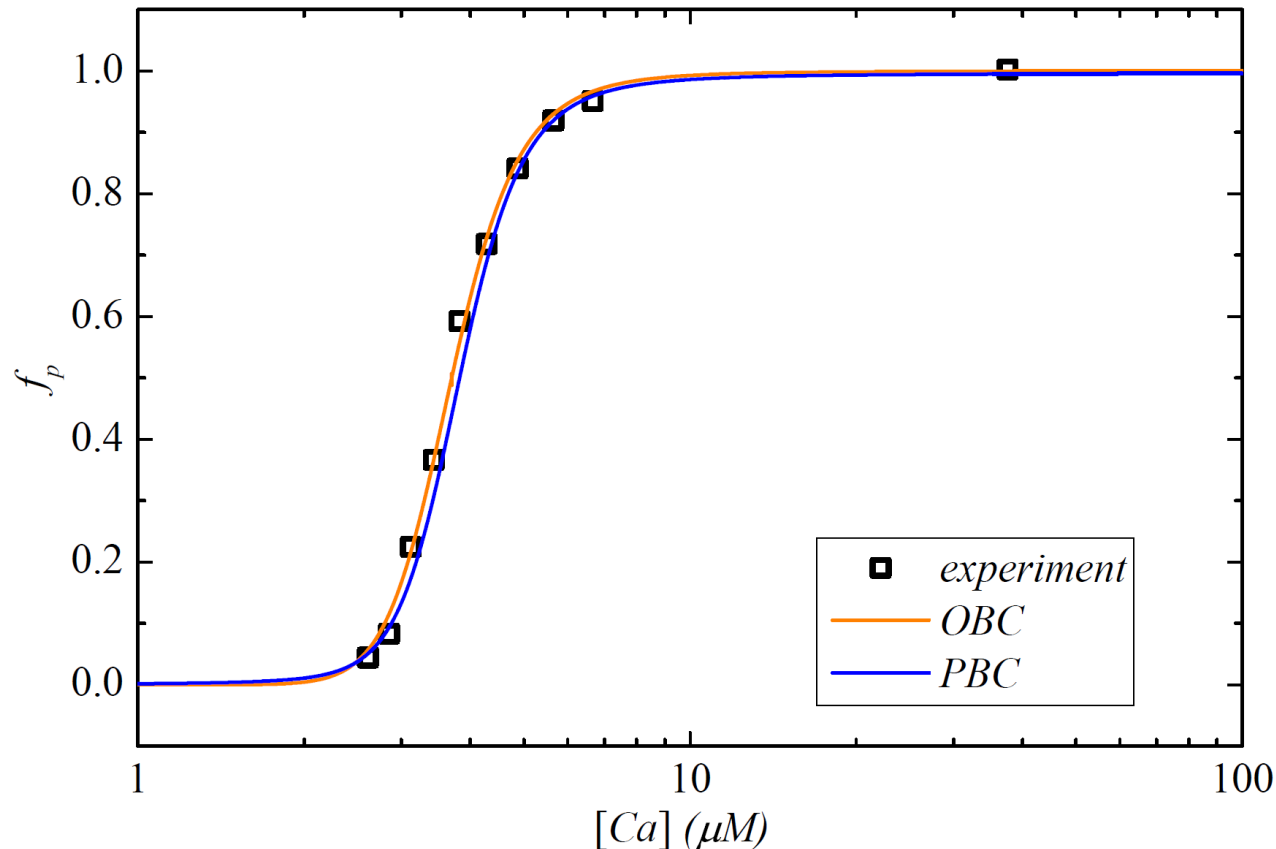
Teoretické modely a Experiment



- V prípade otvorených hraničných podmienkach už pre model s nezmenenými γ , μ , Ca a Q už nedochádza k takej dobrej zhode s experimentálnymi údajmi
- $\gamma = 40$, $\mu = 15$, $Q = 1.5$, $Kd = 2.125$ (Rice et. al.)
- Experimentálne údaje z práce Dobesh a kolektív [2]

Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 282
(2002) 1055

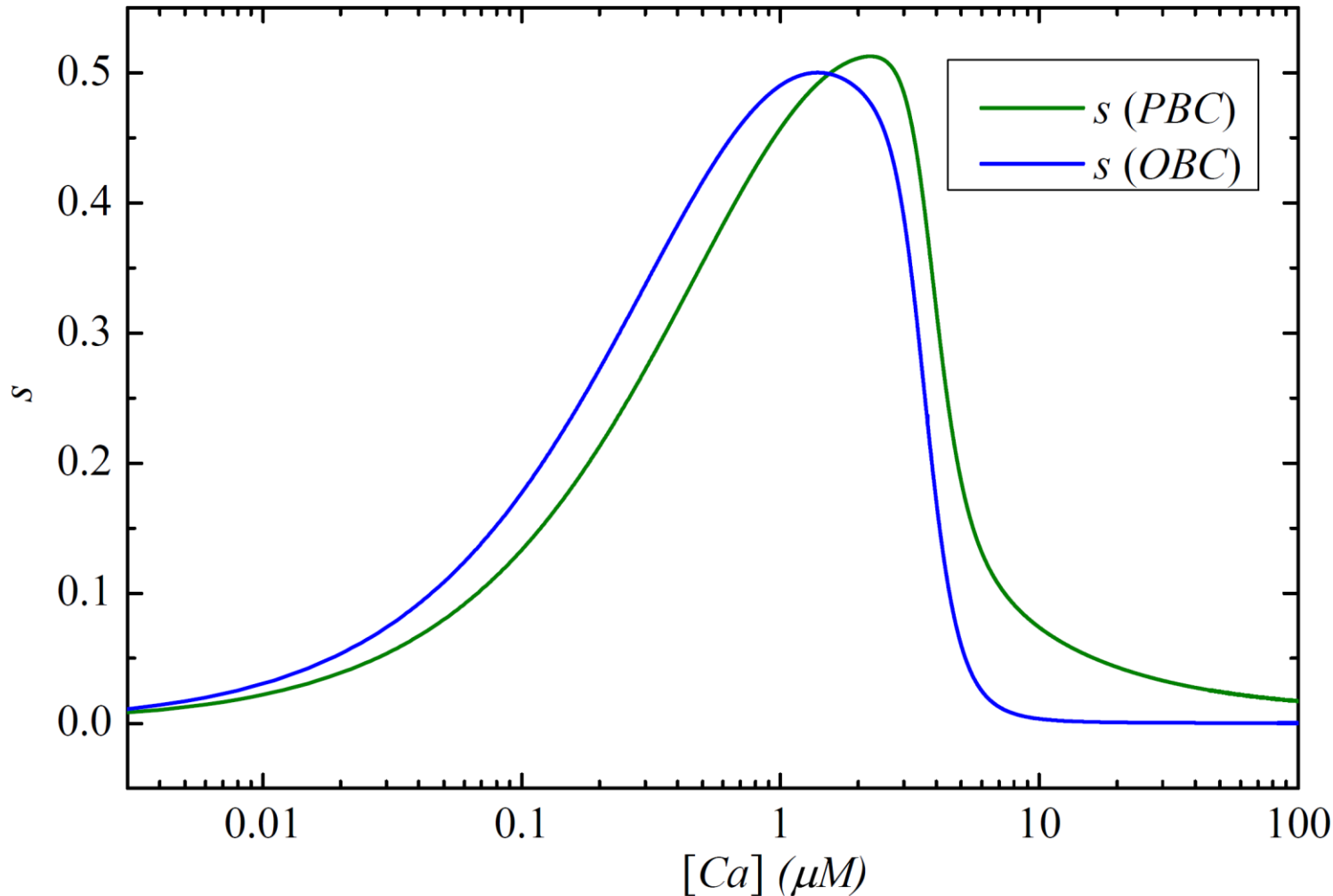
Teoretické modely a Experiment



- Nová sada parametrov získaná “hill-climbing” metódou
 - $\gamma = 50\,000$, $\mu = 5\,000$,
 $Q = 1.377$, $K_d = 1.394$
- $R_{PBC} = 0.003409$
- $R_{OBC} = 0.000694$ (5x menej)

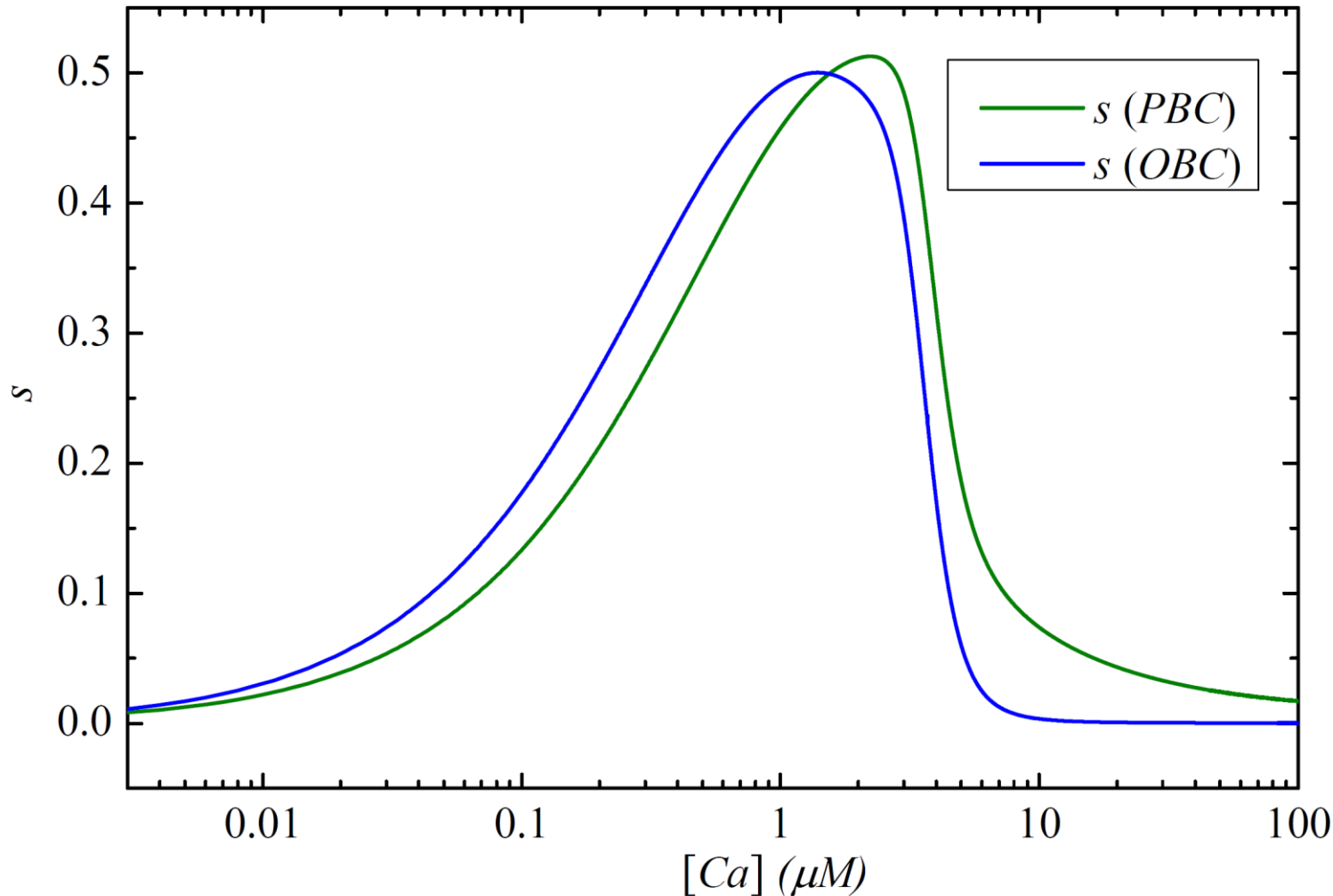
$$R = \frac{(f_p^{exp}([Ca]) - f_p^{teor}([Ca]/K))^2}{(f_p^{exp}([Ca]))^2}$$

Shannonova informačná entropia



- v limitných prípadoch koncentrácie entropia nulová
 - máme kompletnú informáciu o všetkých T/T jednotkách
- maximum v oblasti koncentracii $[Ca]$ odpovedajúcej rovnakému zastúpeniu všetkých stavov T/T jednotiek

Shannonova informačná entropia



- voľba otvorených hraničných podmienok celkovo posúva prvé náznaky kontrakčného procesu do oblasti nižších koncentrácií

Záver

- *Ukázali sme pozorovateľný efekt v kontrakčnej sile tenkého srdcového svalového vlákna pri zmene hraničných podmienok*
- *Zo Shannonovej informačnej entropie je možné vidieť, že voľba otvorených hraničných podmienok celkovo posúva prvé náznaky kontrakčného procesu do oblasti nižších koncentrácií*

Zdroje

[1]

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.

[2]

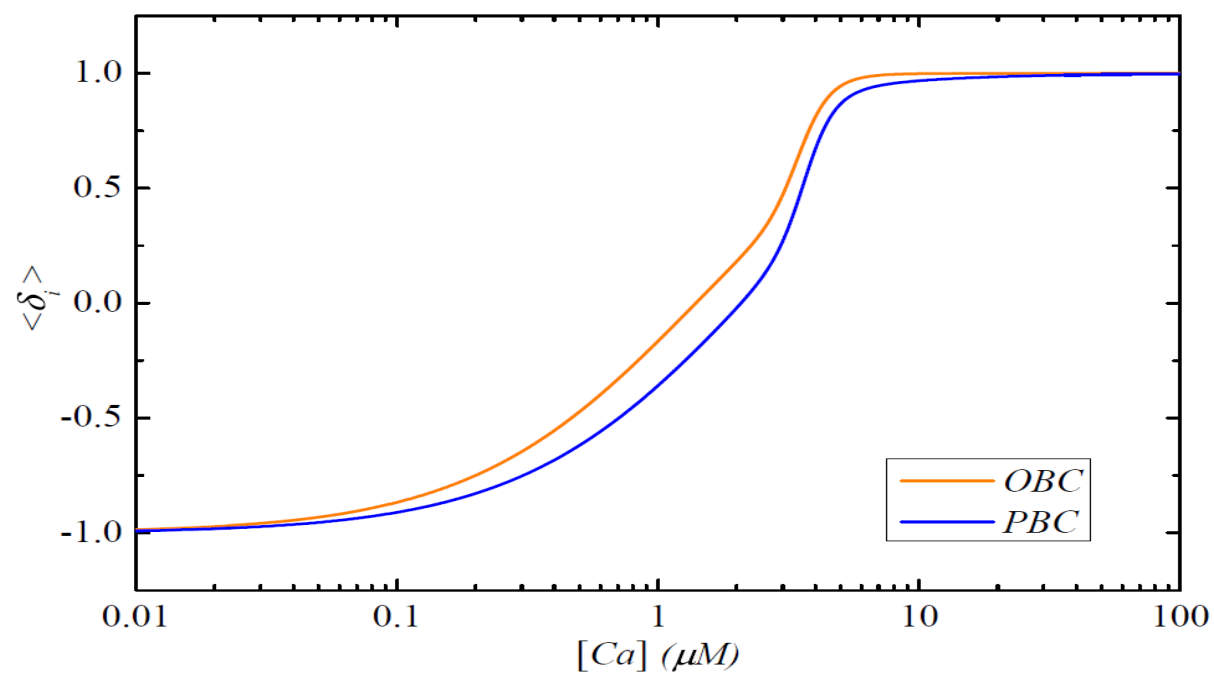
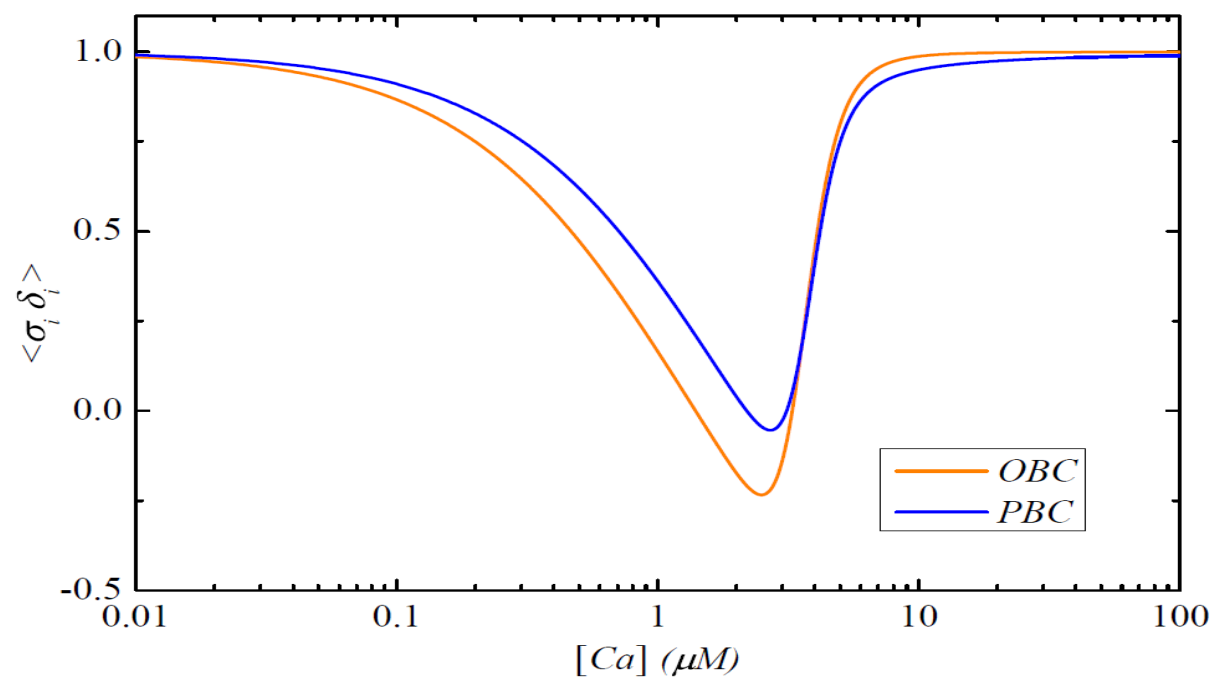
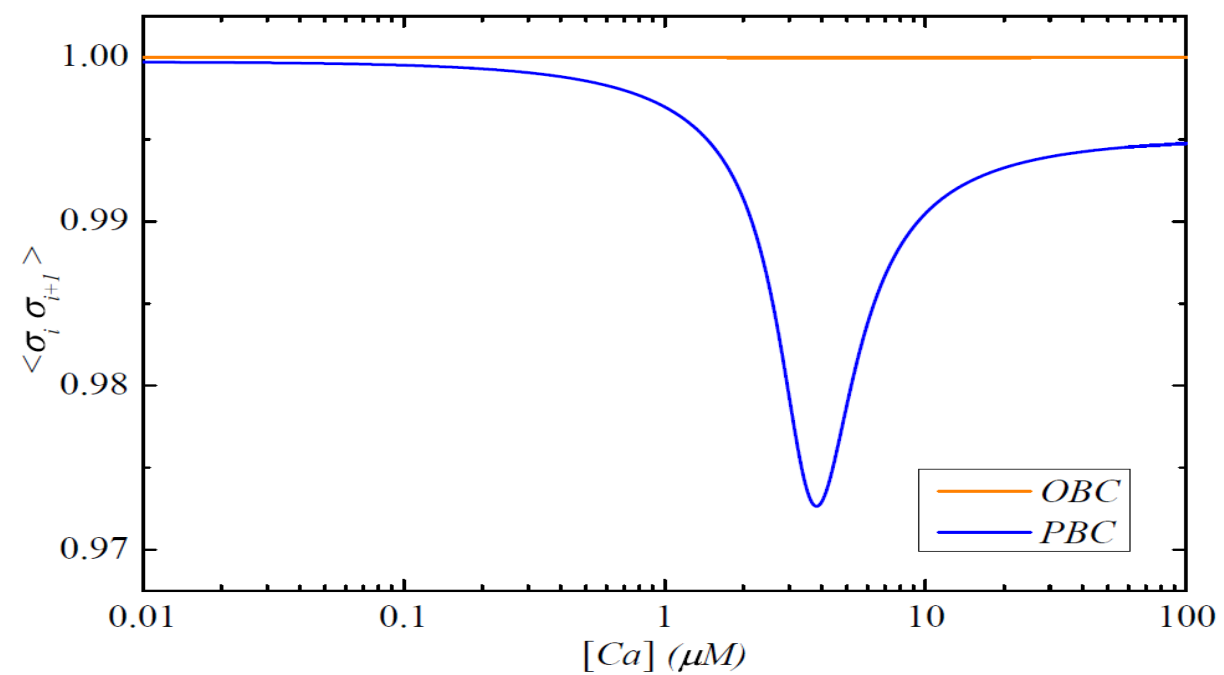
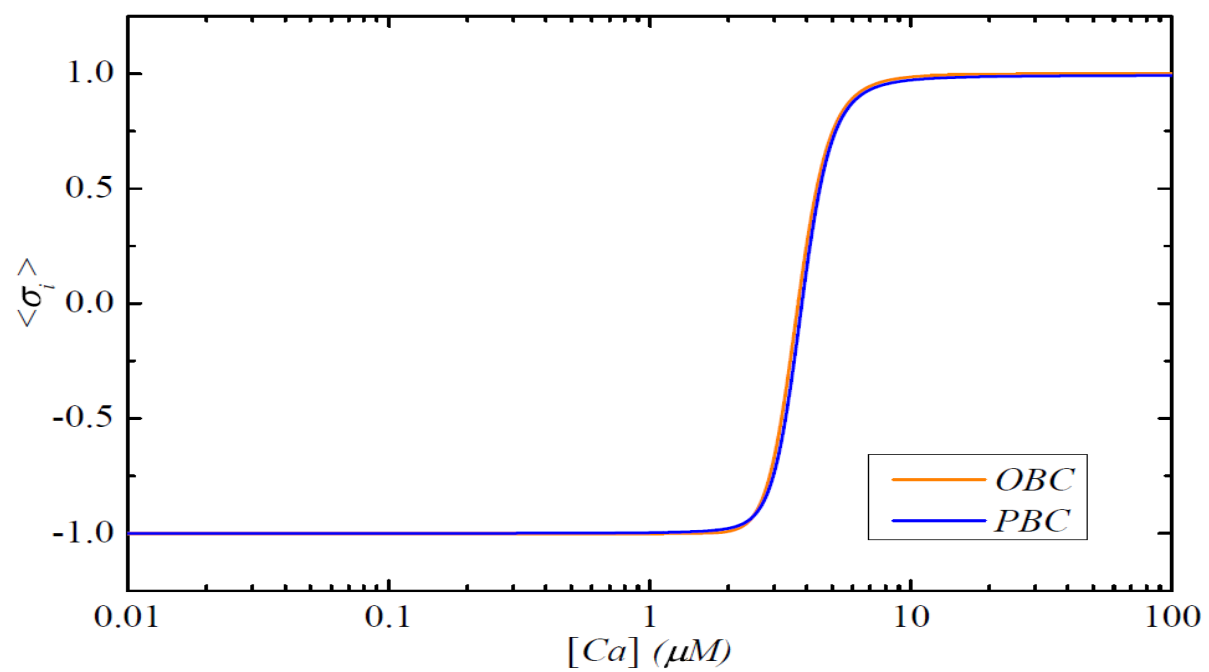
DOBESH, D. P. - KONHILAS, J. P. - DE TOMBE, P., P. , *Cooperative activation in cardiac muscle: impact of sarcomere length*. In *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2002, vol. 282, no. 3, p. 1055–1062.



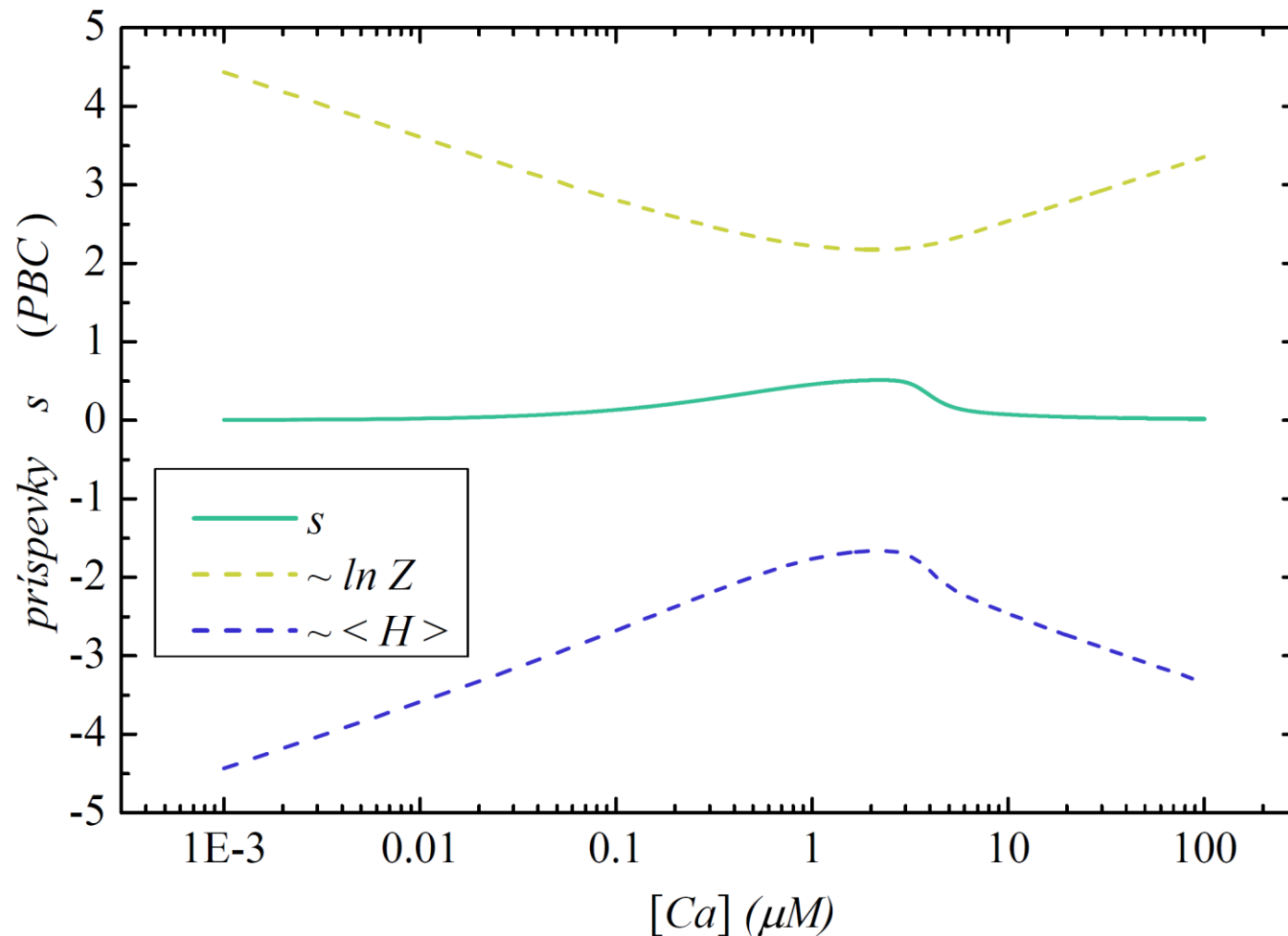
Ďakujem za pozornosť



Stredné hodnoty

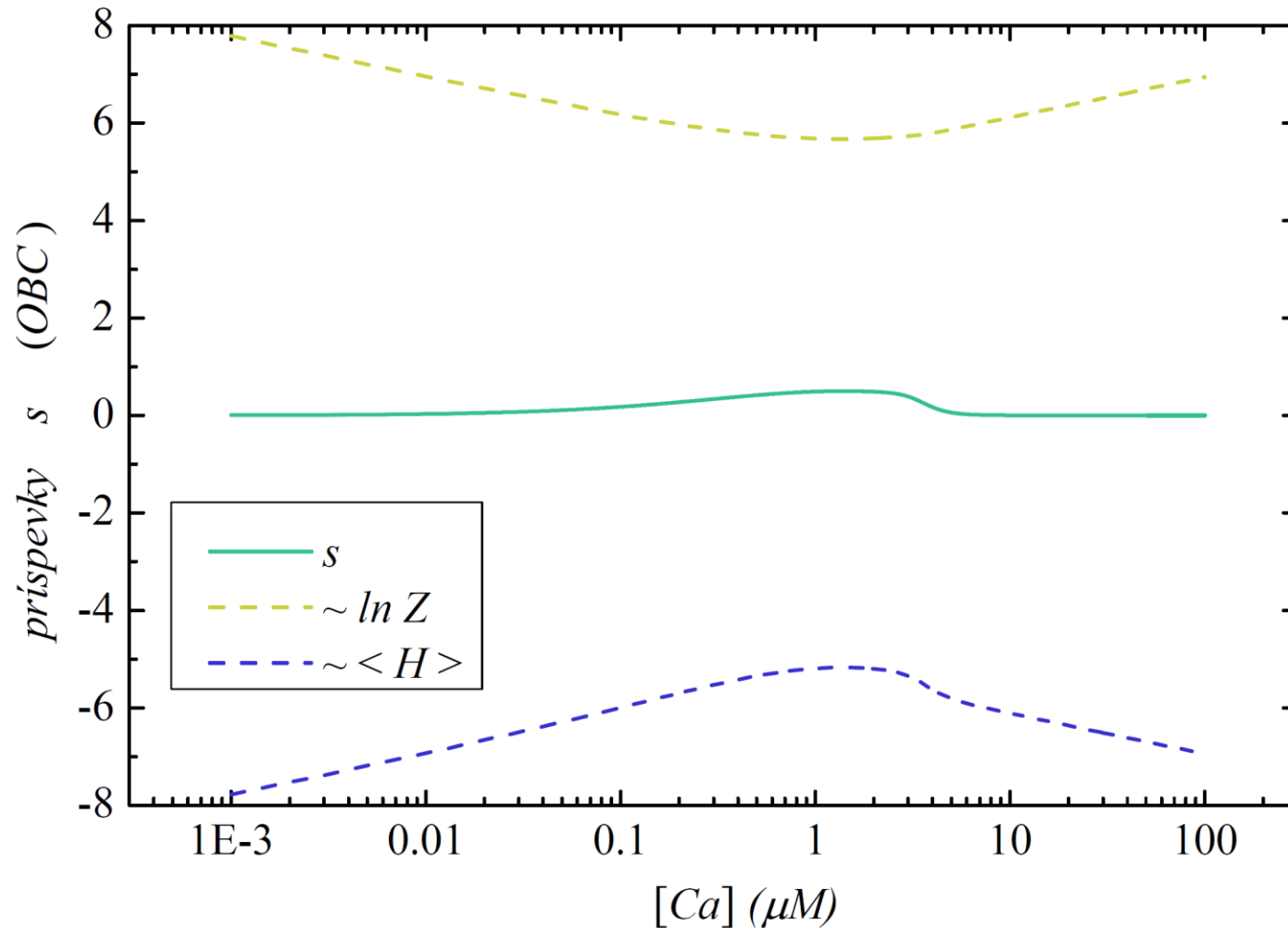


Shannonova informačná entropia



- entropia na jednu T/T jednotku (PBC)
- dva príspevky
 - $\sim \ln Z$
 - $\sim \langle H \rangle$ (kontribúcia stredných hodnôt)

Shannonova informačná entropia



- entropia na jednu T/T jednotku (OBC)
- dva príspevky
 - $\sim \ln Z$
 - $\sim \langle H \rangle$ (kontribúcia stredných hodnôt)