БІОФІЗИКА КЛІТИНИ

УДК 57.043

ФИЗИКО – МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОСЕСИММЕТРИЧНАЯ МОДЕЛЬ АДСОРБЦИОННОГО ЭНДОЦИТОЗА. II. ИЗМЕНЕНИЕ ФОРМЫ КЛЕТКИ НА ЭТАПЕ ОБЕЗВОЖИВАНИЯ

Е.В. Тимофеева, Е.А. Гордиенко

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, 61015, Харьков, ул. Переяславская, 23

Поступила в редакцию 1 декабря 2003г.

В данной работе, исходя из принципа минимума свободной энергии деформации изгиба клеточной мембраны, рассчитано изменение формы клетки, в которой образовался белковый домен, состоящий из молекул с большой отрицательной спонтанной кривизной, в процессе ее обезвоживания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндоцитоз, физико-математическая модель, свободная энергия деформации, форма мембраны.

В работе [1] получены дифференциальные уравнения, которые описывают изменение формы осесимметричной клетки в процессе эндоцитоза. В работе [2] сформулирована физическая модель неспецифического эндоцитоза, которая опирается на представления о периодическом изменении объема клеток, возникающем за счет внутриклеточных метаболических процессов. В соответствии с этой моделью оводнение клетки приводит к образованию домена, состоящего из интегральных белков с отрицательной спонтанной кривизной. Последующее обезвоживание клетки в силу принципа минимума свободной энергии, как предполагалось в работе [2], должно приводить к образованию внутриклеточного мембранного пузырька, отшнуровывающегося от клеточной мембраны за счет тепловых флуктуаций. В работе [2], однако, не проведен расчет изменения формы обезвоживающихся клеток.

Целью данной статьи является расчет изменения формы первоначально сферической клетки, которая имеет радиус R, с образовавшимся в ее мембране белковым доменом на стадии обезвоживания клетки. Этот расчет опирается на результаты работ [1] и [2] и дополняет их.

Форма контура мембраны обезвоженной клетки определяется необходимыми условиями минимума функционала (при заданном объеме клетки)

$$F_D = \int\left\{\frac{\Gamma_{эфф}h^2}{2}\left[\frac{1}{2}\left(2\pi\rho\frac{d\theta}{d\Sigma}+\frac{\cos\theta}{\rho}\right)-\widetilde{H}\right]^2+\frac{\alpha}{2}\rho\cos\theta+\gamma(\Sigma)\left(2\pi\rho\frac{d\rho}{d\Sigma}\sin\theta\right)\right\}d\Sigma$$

где $\widetilde{H}$ -средняя кривизна недеформированной мембраны, которая зависит от положения рассматриваемой точки на мембране, $\Gamma_{эфф}h^2$ - модуль изгиба клеточной мембраны, который имеет размерность энергии, $d\Sigma$ - элемент площади поверхности клеточной мембраны, θ - угол между касательной к контуру поверхности мембраны в рассматриваемой точке и положительным направлением оси симметрии z, ρ - расстояние от оси симметрии до рассматриваемой точки мембраны, α и γ - неопределенные множители Лагранжа, $d\Sigma = 2\pi\rho ds$, s - расстояние вдоль контура мембраны обезвоженной клетки от нижней точки пересечения поверхности мембраны с осью симметрии клетки до рассматриваемой точки на контуре мембраны. В безразмерных переменных

$$\Sigma^* = \frac{\Sigma}{4\pi R^2},\ \rho^* = \frac{\rho}{R},\ x = R\left(H-\widetilde{H}\right),\ z^* = \frac{z}{R},\ y^* = 4\pi R^3\frac{d}{d\Sigma}\left(H-\widetilde{H}\right),$$

где $H = \frac{1}{2}\left(\frac{d\theta}{ds}+\frac{\cos\theta}{\rho}\right)$, система уравнений, описывающих форму контура клетки в процессе ее обезвоживания, имеет вид

$$\begin{cases} \dfrac{d}{d\Sigma^*}y^* - 4\dfrac{\sin\theta}{\rho^{*2}}y^* - \dfrac{A}{\rho^{*2}} + \dfrac{A}{\rho^*\cos\theta}\left[x + R\tilde{H}\right] + 4\dfrac{\mathrm{tg}\theta}{\rho^*}\left[x + R\tilde{H}\right]y^* - 8\dfrac{\cos\theta}{\rho^{*3}}\left[x^2 + x\left(R\tilde{H} - \dfrac{\cos\theta}{\rho^*}\right)\right] = 0 \\ \dfrac{dx^*}{d\Sigma^*} = y^* \\ \dfrac{d\rho^*}{d\Sigma^*} = -2\dfrac{\sin\theta}{\rho^*} \\ \dfrac{d\theta}{d\Sigma^*} = \dfrac{2}{\rho^*}\left[2x + 2R\tilde{H} - \dfrac{\cos\theta}{\rho^*}\right] \\ \dfrac{dz^*}{d\Sigma^*} = 2\dfrac{\cos\theta}{\rho^*} \end{cases} \qquad (1)$$

где $A = \dfrac{\alpha}{16\pi^2\Gamma_{эфф}h^2}$.

Если процесс обезвоживания происходит достаточно быстро, то форма клетки изменяется так, чтобы была минимальной свободная энергия изгиба при заданном распределении мембранных компонентов вдоль поверхности мембраны.

Спонтанную кривизну молекул, составляющих белковый домен, обозначим как $-\dfrac{1}{r}$. При обезвоживании клетки, ее объем уменьшается на величину

$$\Delta V = \frac{4}{3}\pi\left(\frac{\tilde{\Sigma}_1 + \tilde{\Sigma}_2}{4\pi}\right)^{3/2}\left[\left(\frac{1}{R_0K_2}\right)^3 - \left(\frac{r}{R_0}\right)^3\right]$$

где $R_0 = \sqrt{\dfrac{\tilde{\Sigma}_1 + \tilde{\Sigma}_2}{4\pi}}$, $\tilde{\Sigma}_2$ - площадь поверхности участка мембраны, не занятого белковым доменом, $\tilde{\Sigma}_1$ - площадь белкового домена, K_2 - спонтанная кривизна бислойной мембраны вне домена. Введем обозначения

$$p = \frac{\tilde{s}_2(1) - \tilde{s}_2(n_2)}{\tilde{s}_2(n_2)},$$

$\tilde{s}_2$ - площадь, которую занимает на срединной поверхности мембраны одна молекула белка, из которого состоит домен, $n_2 = \dfrac{N_2}{N_1}$, N_1 и N_2 – число молекул в белковом домене и вне домена соответственно. Очевидно,

$$K_2 = \left[\left(\frac{4\pi}{\tilde{\Sigma}_1 + \tilde{\Sigma}_2}\right)^{1/2} + \frac{N_2\tilde{s}_2(1)}{(\tilde{\Sigma}_1 + \tilde{\Sigma}_2)(1+p)r}\right]\frac{1}{1 - \dfrac{N_2\tilde{s}_2(1)}{(\tilde{\Sigma}_1 + \tilde{\Sigma}_2)(1+p)}}.$$

Форма контура недеформированной мембраны представлена на рис 1. На рис. 2 и 3 для примера показана форма контура бислойной мембраны в плоской полярной системе координат ρ, z, рассчитанная по уравнениям (1) в зависимости от степени обезвоживания клетки $\dfrac{\Delta V}{4\pi R_0^3}$ при различных значениях параметров $\tilde{\Sigma}_1 + \tilde{\Sigma}_2$ и $\tilde{s}_2(1)$.

Как показывают результаты расчета, при обезвоживании первоначально сферической клетки, в которой образовался домен, состоящий из интегральных белков, которые имеют большую отрицательную собственную кривизну, на мембране клеток спонтанно образуется замкнутая мембранная инвагинация, соединенная с основной частью мембраны узким перешейком, состав которой определяется составом указанного выше белкового домена. Площадь поверхности мембранного пузырька, очевидно, практически совпадает с площадью белкового домена. В области перешейка из-за его малого радиуса кривизны, сопоставимого с толщиной мембраны, сосредоточена значительная часть свободной энергии деформации, которая значительно уменьшается при разрыве перешейка. Поэтому этот перешеек самопроизвольно разрушается и мембранный пузырек отщепляется от основной части мембраны.

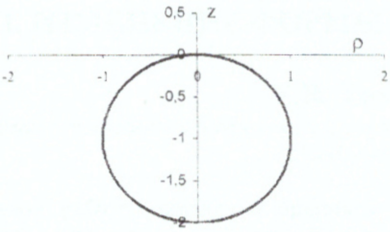

Рис.1. Форма контура недеформированной мембраны

а

б

в

Рис. 2. Форма контура бислойной мембраны, рассчитанная по уравнениям (1) в зависимости от степени обезвоживания клетки $\frac{\Delta V}{4\pi R_0^3}$ при значениях параметров:

$\tilde{\Sigma}_1 + \tilde{\Sigma}_2 = 10^{-12}$ м², p=0.05, $N_2 =$ 10000; $\tilde{s}_2 = 10^{-18}$м² (а); 3×10^{-18}м² (б); 5×10^{-18} м² (в).

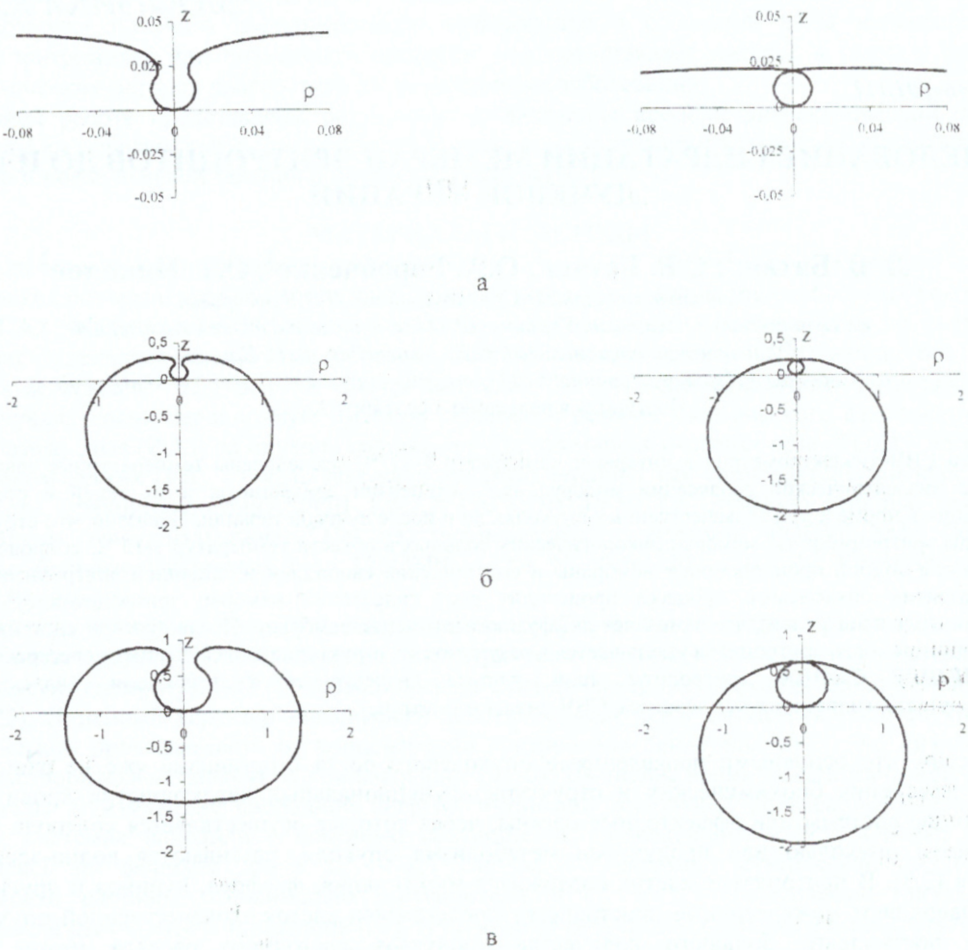

Рис. 3. Форма контура бислойной мембраны, рассчитанная по уравнениям (1) в зависимости от степени обезвоживания клетки $\dfrac{\Delta V}{4\pi R_0^3}$ при значениях параметров:

$N_2 = 10000$; $\tilde{s}_2 = 10^{-18}$м²; p=0.05; $\tilde{\Sigma}_1 + \tilde{\Sigma}_2 = 10^{-10}$м² (а); 10^{-12}м² (б); 10^{-13} м² (в).

Таким образом, точный численный расчет подтверждает предположения, выдвинутые в работе [2]. В целом представленные в данной статье и в работах [1] и [2] результаты составляют количественную основу разработанной нами физико-математической модели неспецифического эндоцитоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гордиенко Е.А., Тимофеева Е.В. Физико-математическая осесимметричная модель адсорбционного эндоцитоза. 1. Уравнения, определяющие форму клетки // Біофіз. Вісник. – 2002. – Вип. 1(10). – С. 58-61.
2. Гордиенко Е.А., Тимофеева Е.В. Физическая модель неспецифического эндоцитоза // Біофіз. Вісник. – 2003. – Вип. 1(12). – С. 79-85.