

Oscilacije jezgre pokretane dineinima

Agneza Bosilj, F-3787
Mentor: izv. prof. dr. sc. Nenad Pavin
Fizički odsjek, PMF, Bijenička cesta 32, 10 000 Zagreb

30. siječnja 2015.

Sažetak

Stanice kvasca *S. pombe* primjer su bioloških organizama kod kojih do miješanja genetskog materijala tijekom mejoze dolazi uslijed oscilacija jezgre. Istraživačka grupa sa izv. prof. dr. sc. Pavinom na čelu razvila je teorijski model koji opisuje mehanizme koji stoje iza oscilacija jezgre u stanicama kvasaca. Cilj ovog seminara bio je pronaći numerička rješenja za razvijeni teorijski model te provesti linearnu analizu stabilnosti. Kao rezultat analize pronađena su numerička rješenja i teorijske vrijednosti parametara koje uvrštene u model daju eksperimentalno uočeno oscilatorno gibanje jezgre stanica.

Biološka motivacija

Ključni aspekt života svih bioloških organizama je seksualna reprodukcija, a ona uključuje miješanje genetskog materijala tijekom mejoze, tj. stanične diobe. Kod nekih organizama uspješno miješanje i rekombinacija kromosoma (genetskog materijala) zahtijeva koordinirano gibanje stanične jezgre. Na primjer, kod stanica kvasca *S. pombe*, tijekom mejoze, dvije stanice suprotnog spola se fuzioniraju u zigotu oblika banane, koja zatim počinje oscilirati. Fenomen takvog oscilatornog gibanja unutar stanica navođen je molekularnim motorima, dineinima koji uz pomoć mikrotubula potiču jezgru na gibanje.

Promatrani biološki sustav

Spindle pole body

Oscilacije jezgre (poznatije kao *horsetail nuclear movement*) prate oscilatorno gibanje *spindle pole bodyja* (SPB-a). SPB je centar za organizaciju mikrotubula u stanicama kvasaca, funkcionalno ekvivalentan centrosomima (ne sadrži centriole). SPB organizira mikrotubularni skelet koji uz mnoge druge važne uloge formira diobeno vreteno tijekom diobe stanice.

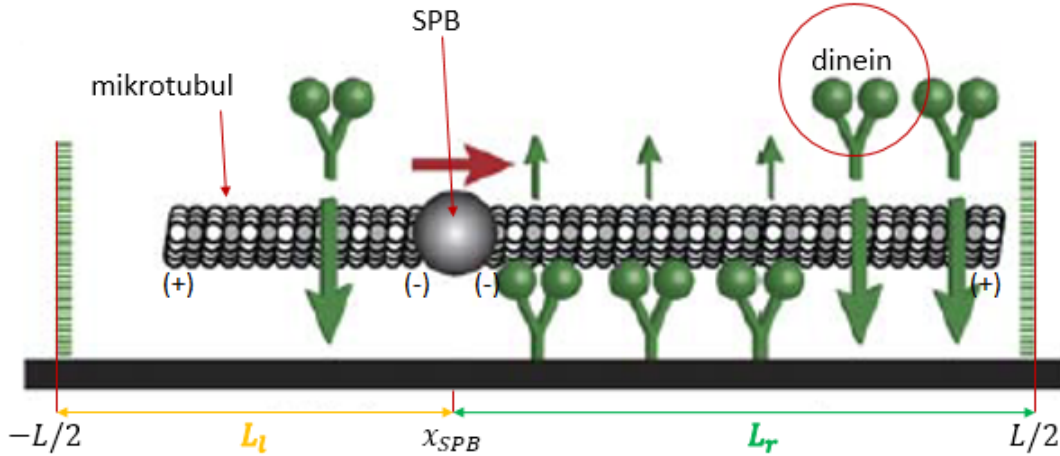
Mikrotubuli

Mikrotubuli su dio staničnog skeleta te se nalaze u citoplazmi stanice. Osnovna građevna jedinica im je protein tubulin (sastavljen od α i β dimera) pri čemu se u polimerizaciji javlja brzorastući "plus" kraj na kojem je izložen β -tubulin, dok je na spororastućem "minus" kraju vlakna izložen α -tubulin ("plus" i "minus" ne predstavljaju naboj pojedinog kraja mikrotubula). Mikrotubuli su oblika ravne šuplje cjevčice te rastu potrošnjom GTP energije i formacijom protofilamenata. U stanici kvasca, glavno organizacijsko središte mikrotubula je SPB. Uloga mikrotubula i njihovih pratećih organizacijskih proteina i mikrotubularnih motora (dineina i kinezina) je prijenos tvari unutar stanice, staničnim i unutarstaničnim gibanjima te u diobi stanica.

Dineini

Dineini su proteinski motori (molekularni motori) u stanicama, koji pretvaraju kemijsku energiju spremeljenu u ATP molekulama u mehaničku energiju. Dineini transportiraju različiti stanični teret, "hodanjem" uzduž mikrotubula koji čine stanični skelet.

Eksperimentalno je utvrđeno da je oscilatorno gibanje jezgre u biološkom sustavu stanice kvasca posljedica gibanja *spindle pole bodyja* čije gibanje navode mikrotubuli i njihovi motorni proteini, dineini. Shematski prikaz stanice kvasca sa staničnim tvorbama koje su odgovorne za oscilacije jezgre dan je na slici 1. Na slici 1, položaj SPB-a duž stanične longitudinalne osi označen je sa x_{SPB} , sa $-L/2$ i $L/2$ označeni su položaji rubova stanice (gdje je L ukupna duljina stanice), a $L_{l,r}$ su duljine lijevog i desnog mikrotubula.



Slika 1: Shematski crtež stanice kvasca u kojoj promatramo oscilacije jezgre, sa staničnim tvorbama koje pokreću oscilacije: SPB-om, mikrotubulima i dineinima [1]

Na slici 1 vidimo kako se mikrotubuli u stanici protežu od SPB-a u suprotnim smjerovima, sa "minus" krajem okrenutim prema SPB-u, a sa "plus" krajem prema periferiji stanice, dok se dineini akumuliraju na mikrotubulima. Konkretno, do oscilacija SPB-a dolazi uslijed redistribucije dineina sa mikrotubula koji se nalazi iza jezgre u gibanje, na mikrotubul ispred jezgre te se tako generira asimetrična distribucija motora, tj. posljedično vučna sila na SPB. Eksperimentalno je uočeno, da ako je više dineina pričvršćeno na desni mikrotubul, oni vuku SPB na desno. Kako se SPB giba, motori na lijevom mikrotubulu su pod velikim opterećenjem te su stimulirani na otpuštanje sa lijevog mikrotubula i staničnog korteksa te je time povećana asimetrija u broju motora na dva rastuća mikrotubula, što rezultira u bržem gibanju SPB-a. Brže gibanje povećava asimetriju u opterećenju na motore, no kako je stanica konačnih dimenzija, desni mikrotubul će se početi skraćivati i gubiti motore. Kada broj motora na desnom i lijevom mikrotubulu postane jednak, SPB se ne giba, no pošto je lijevi mikrotubul duži od desnog, on akumulira više motora pa SPB mijenja smjer gibanja i oscilacija se nastavlja.

Definicija modela

Za eksperimentalno opaženo gibanje SPB-a razvijen je teorijski model koji omogućava bolje razumijevanje nastanka oscilatornog gibanja jezgre u stanicama [1]. Pošto je poznato da mikrotubuli rastu i da se skraćuju za vrijeme oscilacija jezgre, njihova dinamika je opisana izrazom (1), u kojem su $L_{l,r}$ duljine lijevog i desnog mikrotubula, a v_g i v_s brzine njihovog rasta odnosno skraćivanja. Prijelaz iz rasta u skraćivanje se događa na rubovima stanice.

$$\frac{dL_{l,r}}{dt} = v_{g,s} \quad (1)$$

Gibanje SPB-a u citoplazmi, zbog sila viskoznog trenja najbolje opisujemo u *overdamped* režimu (gibanje SPB-a u citoplazmi zamišljamo kao da vučemo malu kuglicu kroz med), tj. linearnom ovisnošću sile o brzini. Sile viskoznog trenja $F_{l,r}$ koje djeluju na lijevi i desni mikrotubul su uravnotežene te vrijedi (2) gdje je x_{SPB} pozicija SPB-a duž stanične longitudinalne osi, ξ je koeficijent trenja za sustav koji se sastoji od jezgre, SPB-a i mikrotubula, a sile $F_{l,r}$ vrše pričvršćeni dineini na pojedinom mikrotubulu. U izrazu (3) $N_{l,r}$ je ukupan broj dineinskih motora pričvršćeni na lijevi i desni mikrotubul i stanični korteks,

a $f_{l,r}$ su sile generirane od pojedinačnog dineina na lijevi i desni mikrotubul.

$$\xi \frac{dx_{SPB}}{dt} = F_l + F_r \quad (2)$$

$$F_{l,r} = N_{l,r} \cdot f_{l,r} \quad (3)$$

Ovisnost brzine gibanja dineina o sili koju vrše na mikrotubule dana je linearnom ovisnošću (4) i (5), gdje je brzina u odsutnosti sile dana sa v_0 , a f_0 je sila otpora dineinskih motora. Također, brzina motora u odnosu na mikrotubul je dana sa (6), gdje je v_{SPB} brzina gibanja SPB-a.

$$v = v_0 (1 + f_l/f_0) \quad (4)$$

$$v = v_0 (-1 + f_r/f_0) \quad (5)$$

$$v = -v_{SPB} = -\frac{dx_{SPB}}{dt} \quad (6)$$

Za opis dinamike dineinskih motora uvodimo linearne gustoće motora prihvaćene na lijevi i desni mikrotubul (7). Promjena linearnih gustoća dana je karakterističnim jednadžbama koje opisuju odvajanje i prijanjanje motora sa ili na mikrotubule (8), gdje je c citoplazmatska koncentracija motora, k_{on} je karakteristična brzina prijanjanja motora na mikrotubule, a k_{off} je brzina odvajanja motora ovisna o opterećenju motora dana sa (9). Tada je k_0 brzina odvajanja u odsutnosti opterećenja, a f_c je karakteristična sila.

$$n_{l,r} = N_{l,r}/L_{l,r} \quad (7)$$

$$\frac{dn_{l,r}}{dt} = k_{on}c - k_{off}(\mp f_{l,r})n_{l,r} \quad (8)$$

$$k_{off}(f) = k_0 \exp(f/f_c) \quad (9)$$

Da bi na ovakvom modelu od 5 običnih nelinearnih diferencijalnih jednadžbi jednostavnije proveli analizu ovisnu o nekoliko parametara, diferencijalne jednadžbe koje opisuju dinamiku mikrotubula (1) zamjenjujemo sa (10) te u preostale diferencijalne jednadžbe uvrštavamo linearnu vezu sile i brzine te brzinu motora zapisujemo u odnosu na mikrotubule. Ono što preostaje nakon takvih transformacija je zatvoren sustav od 3 obične diferencijalne jednadžbe, koji opisuje promjene položaja SPB-a (11) i linearnih koncentracija dineina na lijevom i desnom mikrotubulu (12).

$$L_{l,r} = L/2 \pm x_{SPB} \quad (10)$$

$$\frac{dx_{SPB}}{dt} = \frac{v_0 f_0 [n_r (\frac{L}{2} - x_{SPB}) - n_l (\frac{L}{2} + x_{SPB})]}{\xi v_0 + f_0 [n_r (\frac{L}{2} - x_{SPB}) + n_l (\frac{L}{2} + x_{SPB})]} \quad (11)$$

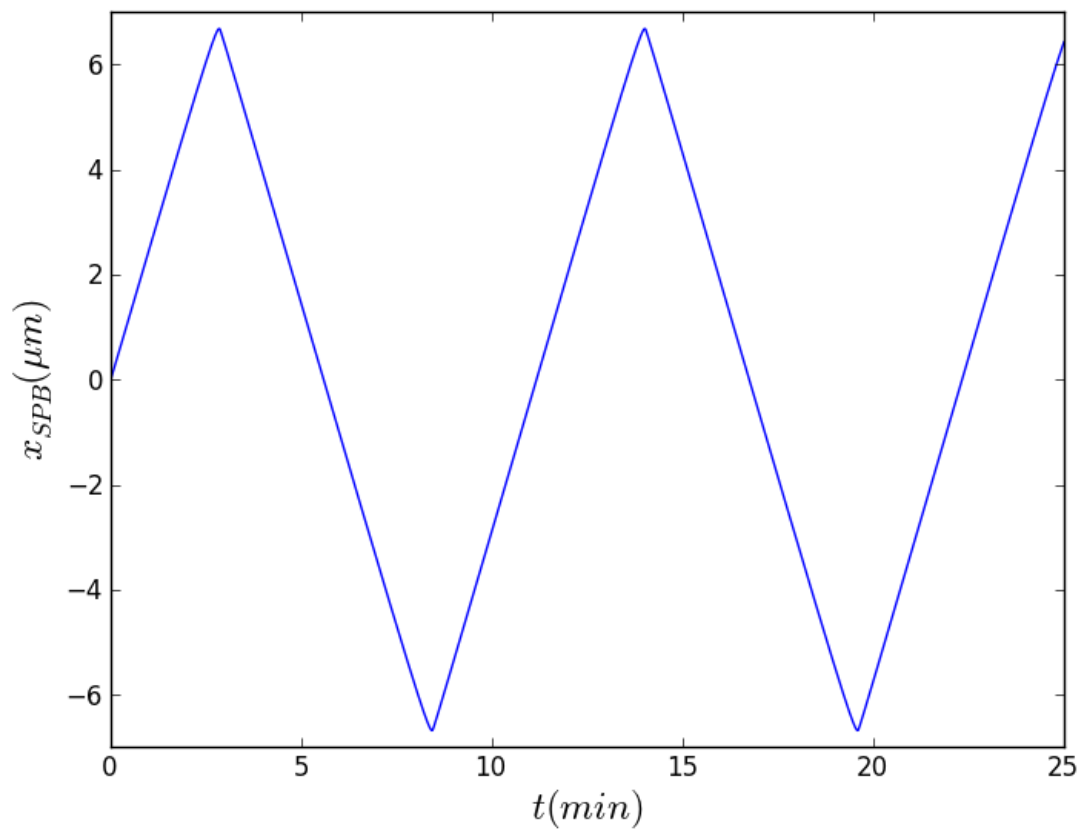
$$\frac{dn_{l,r}}{dt} = k_{on}c - n_{l,r}k_0 \cdot \exp \left\{ \frac{f_0}{f_c} \left[1 \pm \frac{f_0 [n_r (\frac{L}{2} - x_{SPB}) - n_l (\frac{L}{2} + x_{SPB})]}{\xi v_0 + f_0 [n_r (\frac{L}{2} - x_{SPB}) + n_l (\frac{L}{2} + x_{SPB})]} \right] \right\} \quad (12)$$

Rješenja modela

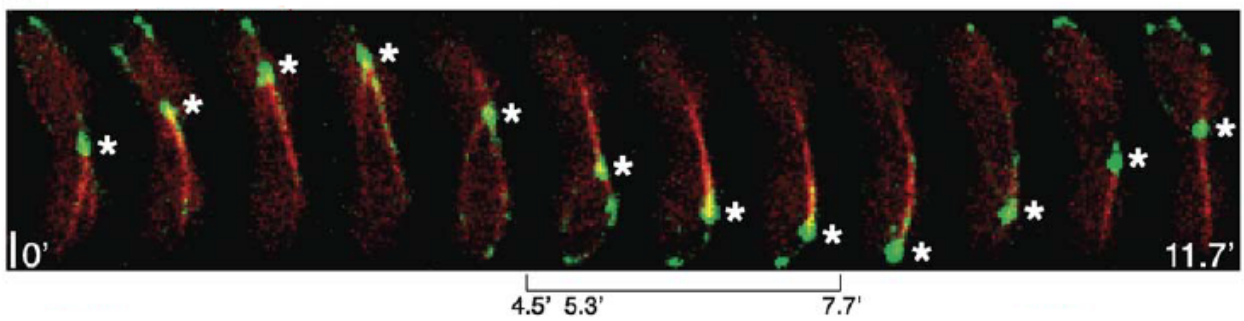
Rješenja jednadžbi (11) i (12) pronađena su numeričkim metodama [2] za vrijednosti parametara dane u tablici 1. Rezultat modela su oscilacije SPB-a (slika 2) koje imaju gotovo triangularnu formu te odgovaraju eksperimentalno uočenim oscilacijama SPB-a danima na slici 3, dok je brzina gotovo pravokutna (slika 4). Ukupan broj dineina (slika 5) koji veže mikrotubule na stanični korteks ovisi o brzini SPB-a; kada se smjer gibanja SPB-a promijeni, broj dineina prihvaćen na vodeći mikrotubul se povećava i simultano, broj dineina na sada vučenom mikrotubulu opada. Brzo otpuštanje dineina sa vučenog mikrotubula rezultat je velike sile opterećenja koju osjećaju dineini koji se suprotstavljaju gibanju SPB-a. Iz rješenja modela vidimo da su oscilacije pokretane promjenama u brzini odvajanja koja ovisi o opterećenju, dok proces spajanja ne ovisi o tome da li je mikrotubul vodeći (nalazi se ispred SPB-a u gibanju) ili vučeni (nalazi se iza SPB-a u gibanju).

Tablica 1: Vrijednosti parametara [1]

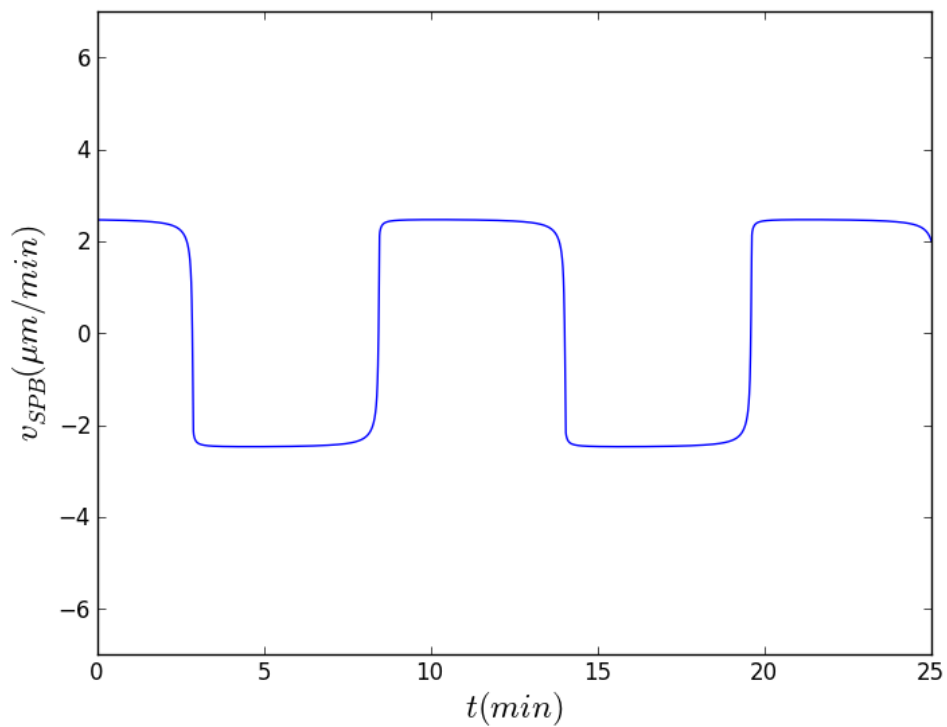
L	v_0	f_0	$k_{on}c$	k_0	f_c	ξ
$14\mu m$	$2.5\mu m/min$	$7pN$	$0.1\mu m^{-1}s^{-1}$	$0.01s^{-1}$	$2pN$	$100pNs\mu m^{-1}$



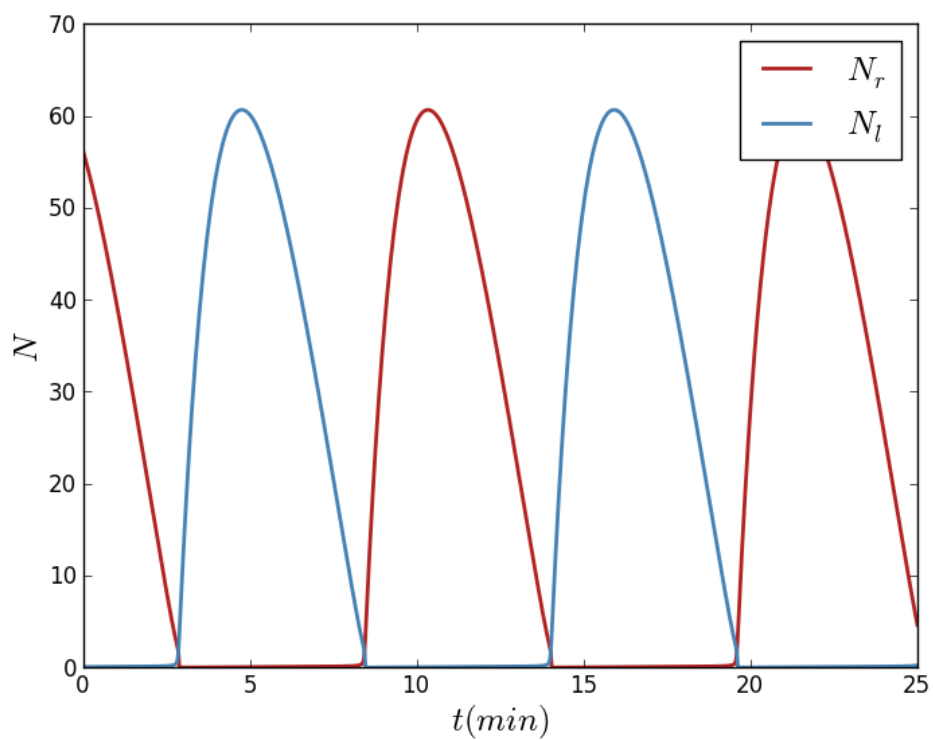
Slika 2: Oscilacije SPB-a u vremenu



Slika 3: Eksperimentalno snimljene oscilacije SPB-a u stanici (SPB je označen sa zvijezdicom, a zeleni signal dolazi od nakupine dineina)[1]



Slika 4: Brzina SPB-a u vremenu



Slika 5: Promjene ukupnog broja dineina na lijevom (plavo) i desnom (crveno) mikrotubulu u vremenu

Parametarski prostor

Općenito, nelinearni dinamički sustavi koji ovise o parametrima, poput sustava jednadžbi koji opisuje oscilacije jezgre, mogu pokazivati vrlo komplicirana ponašanja u slučaju promijene nekog od parametara. Rješenja modela prikazana na slikama 2, 4 i 5 pokazuju oscilatorno ponašanje za neki skup parametara u skladu sa fenomenom oscilacije koji je uočen u živoj stanici. Cilj ovog seminara bio je proučiti ponašanje sustava opisanog sa jednadžbama (11) i (12) u slučaju kada variramo neke od parametara. Pošto u živoj stanici opažamo oscilacije, kao krajnji rezultat seminara htjeli bismo pronaći područje, regiju u parametarskom prostoru u kojoj će se u sustavu pobuđivati oscilacije.

U analizu ovisnosti dinamičkog sustava o parametrima krećemo metodom analize linearne stabilnosti. Linearizacijom smatramo pronalaznje linearne aproksimacije za željenu funkciju u fiksnoj točki. Kod dinamičkih sustava linearizacija je metoda određivanja lokalne stabilnosti fiksne (ravnotežne) točke sustava nelinearnih diferencijalnih jednadžbi. Dinamički sustav ((11), (12)) u modelu oscilacije jezgre je oblika ((13),(14),(15)) i za njega je potrebno pronaći fiksnu točku (ili točke, ako ih je više). Za pronalazak fiksne točke (x^*, y^*, z^*) potrebno je riješiti sustav od 3 jednadžbe (16).

$$\dot{x} = f_1(x, y, z) \quad (13)$$

$$\dot{y} = f_2(x, y, z) \quad (14)$$

$$\dot{z} = f_3(x, y, z) \quad (15)$$

$$(\dot{x} = 0, \dot{y} = 0, \dot{z} = 0) \longrightarrow (x^*, y^*, z^*) \quad (16)$$

Nakon pronalaska fiksne točke uvodimo male perturbacije ((17), (18), (19)). Da bi pronašli kako perturbirana rješenja evoluiraju u vremenu moramo ih ponovno supstituirati u originalne diferencijalne jednadžbe uzевši u obzir da derivacija fiksne točke iščezava u vremenu (fiksne točke su neovisne o vremenu). Kada vratimo perturbirana rješenja u originalne diferencijalne jednadžbe, zapišemo Taylorov razvoj funkcija $f_1(x, y, z)$, $f_2(x, y, z)$, $f_3(x, y, z)$ do 1. reda (jer se radi o linearnoj aproksimaciji) i uvažimo činjenicu da je derivacija fiksne točke jednaka nuli te takvim postupkom dobivamo novi skup jednadžbi koji zapisujemo u formi (20).

$$x(t) = x^* + \hat{x}(t) \quad (17)$$

$$y(t) = y^* + \hat{y}(t) \quad (18)$$

$$z(t) = z^* + \hat{z}(t) \quad (19)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \hat{x}(t) \\ \hat{y}(t) \\ \hat{z}(t) \end{pmatrix} = \left(\begin{array}{ccc} \frac{\partial f_1}{\partial x} & \frac{\partial f_1}{\partial y} & \frac{\partial f_1}{\partial z} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x} & \frac{\partial f_2}{\partial y} & \frac{\partial f_2}{\partial z} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x} & \frac{\partial f_3}{\partial y} & \frac{\partial f_3}{\partial z} \end{array} \right) \Bigg|_{F.P.} \begin{pmatrix} \hat{x}(t) \\ \hat{y}(t) \\ \hat{z}(t) \end{pmatrix} \quad (20)$$

U izrazu (20) 3×3 matricu izvrijednjenu u fiksnoj točki nazivamo Jacobijanom. Za dani skup parametara svi elementi Jacobijana su konstante te u tom slučaju skup diferencijalnih jednadžbi (20) postaje linearni sustav diferencijalnih jednadžbi, a za linearni sustav rješenje je poznato i dano u obliku (21). U izrazu (21) λ_1 , λ_2 i λ_3 su svojstvene vrijednosti Jacobijana, a pripadajući vektori stupci su odgovarajući svojstveni vektori Jacobijana. Proizlazi da općenito rješenje sustava (20) može biti eksplicitno zapisano pronalaskom svojstvenih vrijednosti i svojstvenih vektora Jacobijana. Ovakva analiza nam omogućava da istražimo stabilnost fiksne točke.

$$\begin{pmatrix} \hat{x}(t) \\ \hat{y}(t) \\ \hat{z}(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \hat{x}^{(1)} \\ \hat{y}^{(1)} \\ \hat{z}^{(1)} \end{pmatrix} e^{\lambda_1 t} + \begin{pmatrix} \hat{x}^{(2)} \\ \hat{y}^{(2)} \\ \hat{z}^{(2)} \end{pmatrix} e^{\lambda_2 t} + \begin{pmatrix} \hat{x}^{(3)} \\ \hat{y}^{(3)} \\ \hat{z}^{(3)} \end{pmatrix} e^{\lambda_3 t} \quad (21)$$

Hopfova bifurkacija

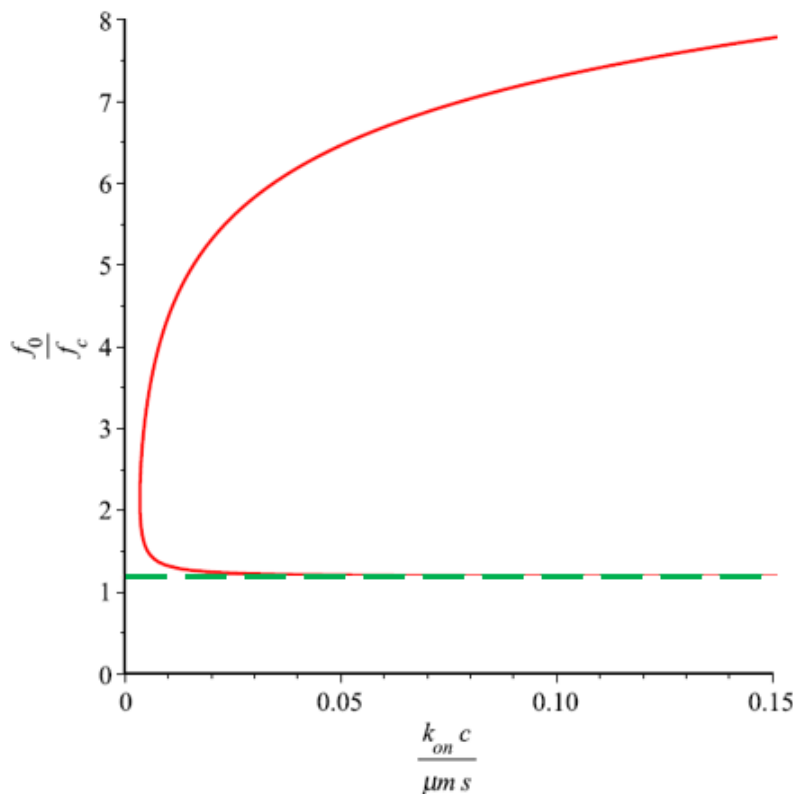
Iz oblika rješenja (21) proizlazi da iznos svojstvenih vrijednosti direktno utječe na ponašanje modela. Na primjer, u slučaju da neka od svojstvenih vrijednosti ima pozitivni realni dio, tada iz oblika rješenja (21) proizlazi da će perturbacija rasti s vremenom, tj. fiksna točka će biti nestabilna. Svojstvene vrijednosti općenito ovise o parametrima sustava te variranjem parametara mijenjamo iznos svojstvenih vrijednosti te time dobivamo promjenu stabilnosti fiksne točke i periodičnosti rješenja. Pošto želimo da model daje stabilna periodična rješenja jer takva opažamo u živoj stanici, istražiti ćemo pojavu Hopfove bifurkacije.

Hopfova bifurkacija (*Poincaré–Andronov–Hopf bifurcation*)[3],[4] je lokalna bifurkacija u kojoj fiksna točka dinamičkog sustava gubi stabilnost, kako par kompleksno konjugiranih svojstvenih vrijednosti dobivenih iz linearizacije sustava jednadžbi oko fiksne točke prelazi imaginarnu os u kompleksnoj ravni. Tada možemo očekivati pojavu *limit cyclea* (zatvorene periodične trajektorije) koji proizlazi iz fiksne točke. Istovremeno, kroz lokalne promjene u svojstvima stabilnosti fiksne točke dolazi do nestajanja ili do pojave periodične orbite. Kako bi došlo do pojave Hopfove bifurkacije nužno je da sve svojstvene vrijednosti imaju negativni realni dio osim para čisto kompleksno konjugiranih svojstvenih vrijednosti. Iz toga slijedi, da ukoliko želimo istražiti postojanje periodičnih putanja u modelu, moramo istražiti pod kojim uvjetima (za koje vrijednosti parametara) se za naš sustav pojavljuje Hopfova bifurkacija.

Model opisan sa (11) i (12) sadrži nekoliko parametara, od kojih su 3 varijabilna. Vrijednosti parametara L , v_0 , f_0 i ξ mjerene su u eksperimentu i dane su u tablici 1. Od preostala 3 parametra za koja ne postoje izmjerene vrijednosti, variranjem parametra k_0 (brzine otpuštanja dineina u odsutnosti opterećenja) unutar intervala $(0.001 - 0.1)s^{-1}$ ne dolazi do znatne promjene u ponašanju modela, tj. rješenja će i dalje biti oscilatorna. Tako nam preostaje varirati parametre k_{onc} i f_c i odrediti područje u parametarskom prostoru za koje ćemo dobiti oscilatorna rješenja. Svojstvene vrijednosti u ovisnosti o ta dva parametra mogu se zapisati u općenitoj formi (22), gdje su u_j i v_j ovisni o izboru vrijednosti parametara k_{onc} i f_c . Iz zahtjeva za pojavu Hopfove bifurkacije proizlazi da svojstvene vrijednosti moraju prijeći u formu danu sa (23). Primjenom takvog uvjeta na svojstvene vrijednosti dobivamo sliku parametarskog prostora, slika 6. Na slici 6 prikazana je krivulja koja predstavlja skup vrijednosti parametara k_{onc} i f_0/f_c za koje će doći do pojave Hopfove bifurkacije (korišten je omjer f_0/f_c radi lakše manipulacije izrazima, vrijednost f_0 je konstantna i dana u tablici 1; zelena iscrtkana linija je asimptota krivulje).

$$\lambda_j = u_j(k_{onc}, f_c) + i \cdot v_j(k_{onc}, f_c) \quad j = 1, 2, 3 \quad (22)$$

$$\lambda_1 \rightarrow -\alpha \quad \lambda_{2,3} \rightarrow \pm i\beta \quad \alpha, \beta > 0 \quad (23)$$



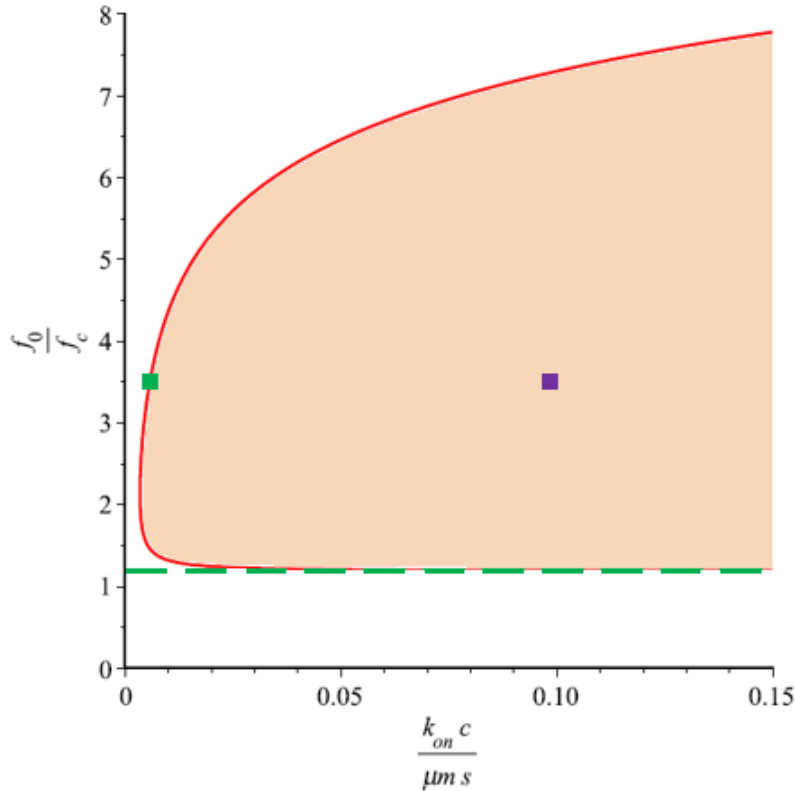
Slika 6: Skup vrijednosti u parametarskom prostoru za koje dolazi do pojave Hopfove bifurkacije (crvena linija); asimptota krivulje (zelena linija)

Na slici 7, osjenčano je područje u parametarskom prostoru za koje će sustav jednadžbi dati oscilatorna rješenja; ljubičastim kvadratićem je označena točka u parametarskom prostoru koja odgovara rješenjima

prikazanima na slikama 2, 4 i 5 te je ona očekivano u području stabilnih oscilatornih rješenja. Zelenim kvadratićem označena je točka u parametarskom prostoru, koja označava bifurkacijsku vrijednost parametra k_{onc} za koju će rješenja sustava dana sa parametrima u tablici 2 prestati pobuđivati oscilacije te početi trnuti. Za vrijednosti parametara u tablici 2, bifurkacijska točka je $(k_{onc}, f_0/f_c) = (0.00567, 3.5)$.

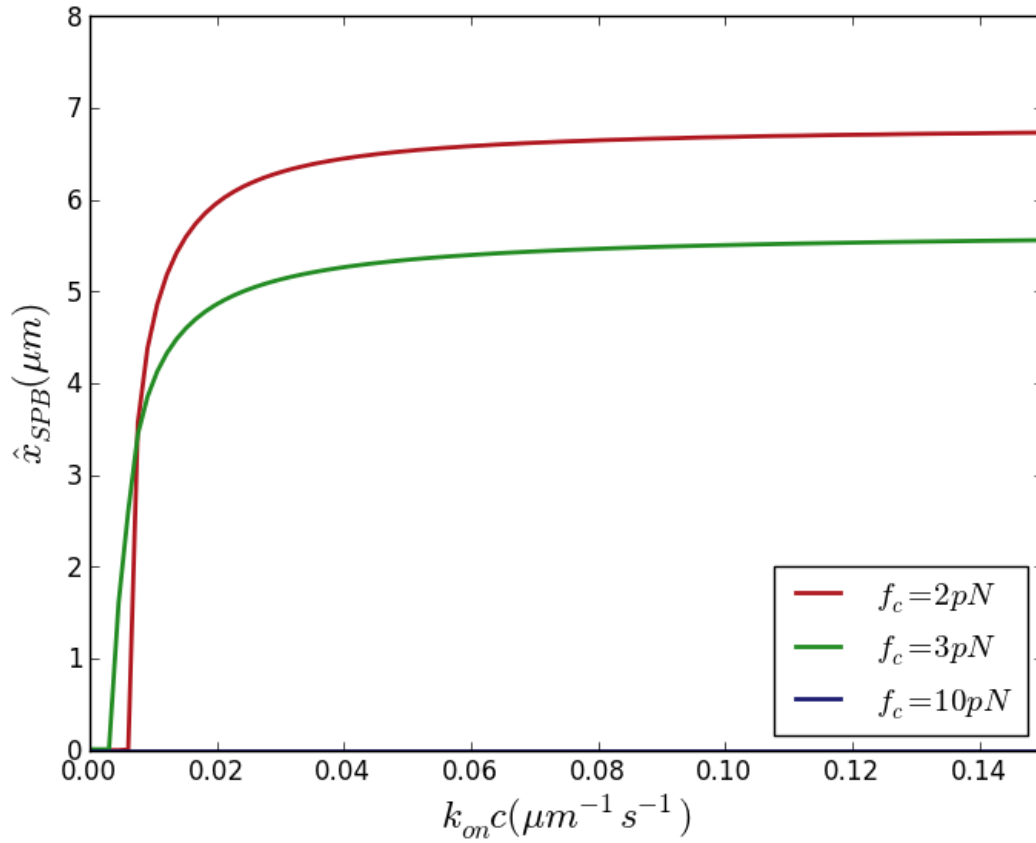
Tablica 2: Vrijednosti parametara za izračun bifurkacijske točke

L	v_0	f_0	k_0	f_c	ξ
$14\mu m$	$2.5\mu m/min$	$7pN$	$0.01s^{-1}$	$2pN$	$100pNs\mu m^{-1}$

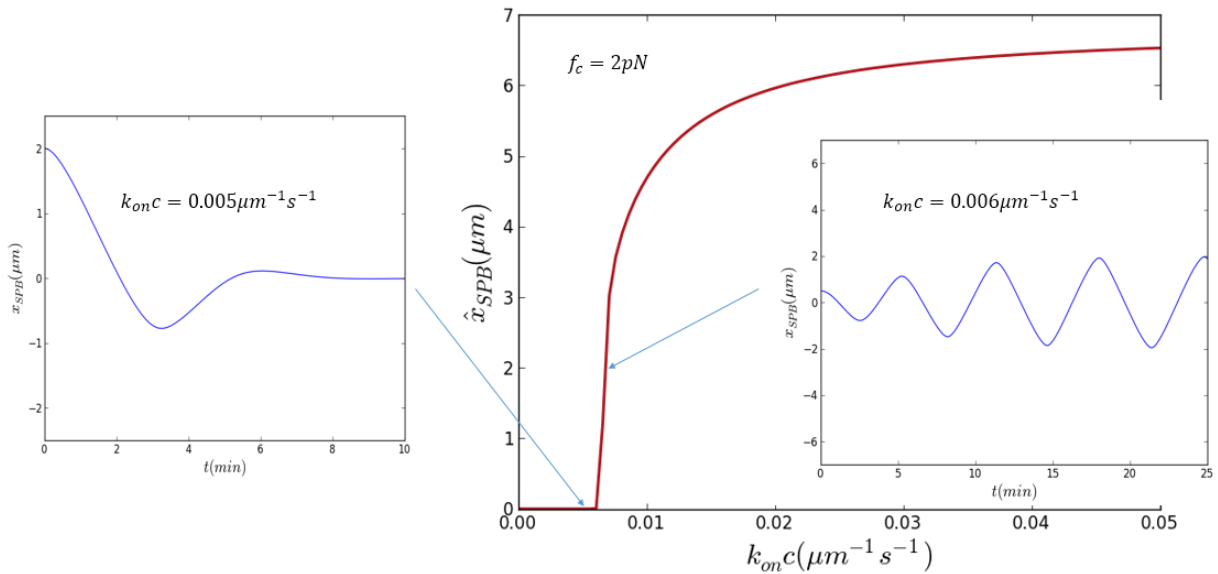


Slika 7: Osjenčano područje u parametarskom prostoru predstavlja skup oscilatornih rješenja; zeleni kvadratić je bifurkacijska točka za parametre u tablici 2, $(k_{onc}, f_0/f_c) = (0.00567, 3.5)$; ljubičasti kvadratić je točka u parametarskom prostoru koja odgovara rješenjima na slici 2

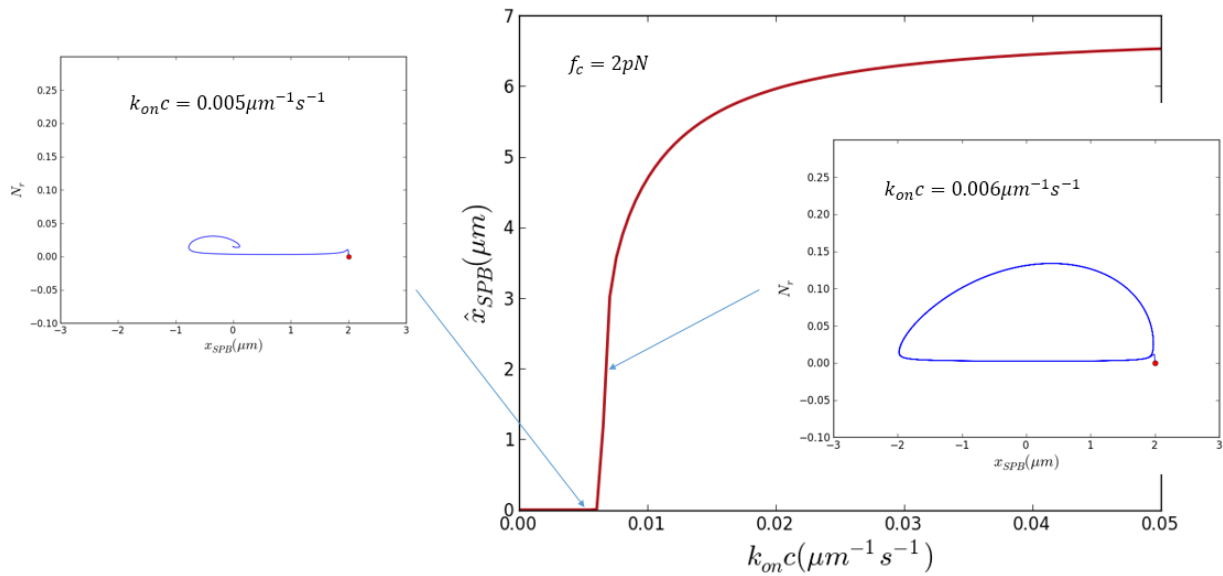
Na slici 8, prikazana je ovisnost amplitude oscilacija \hat{x}_{SPB} o promjeni parametra k_{onc} za odabrane vrijednosti parametra f_c . Za $f_c = 2pN$ i $f_c = 3pN$ vidljivo je kako za vrijednosti parametra k_{onc} manje od bifurkacijske vrijednosti nema pobude oscilacija u sustavu, dok s prijelazom bifurkacijske vrijednosti dolazi do naglog razvoja stabilnih oscilacija. Za vrijednosti f_0/f_c ispod asimptotske vrijednosti, tj. za $f_c = 10pN$ oscilacije se nikad ne pobuđuju. Također, sa slike 8 vidimo da za $f_c = 2pN$ vrijednost k_{onc} kod koje dolazi do pobude oscilacija odgovara izračunatoj bifurkacijskoj vrijednosti $k_{onc} = 0.00567\mu m^{-1}s^{-1}$; za $f_c = 3pN$ ta vrijednost je nešto manja i iznosi $k_{onc} = 0.00344\mu m^{-1}s^{-1}$. Na slici 9 ponovo je prikazana ovisnost amplitude oscilacija \hat{x}_{SPB} o promjeni parametra k_{onc} za $f_c = 2pN$ no ovdje vidimo i promjenu režima oscilacije s prelaskom preko bifurkacijske točke $k_{onc} = 0.00567\mu m^{-1}s^{-1}$. Za vrijednost $k_{onc} = 0.005\mu m^{-1}s^{-1}$ (malo ispod bifurkacijske vrijednosti) bez obzira na početne uvjete oscilacije će brzo utrnuti, dok za vrijednost $k_{onc} = 0.006\mu m^{-1}s^{-1}$ (malo iznad bifurkacijske vrijednosti) čak i uz vrlo malu početnu vrijednost položaja x_{SPB} , oscilacije će se pobuditi i nastaviti se stabilno periodičko gibanje jezgre. Također, na slici 10, uz ovisnost amplitude oscilacija \hat{x}_{SPB} o promjeni parametra k_{onc} za $f_c = 2pN$, prikazana je parametarska ovisnost položaja, x_{SPB} o ukupnom broju dineina na desnom mikrotubulu, N_r za iste vrijednosti k_{onc} kao i na slici 9 te je kao rezultat uočen razvoj limit cyclea, tj. stabilne periodičke putanje, s prelaskom preko bifurkacijske točke $k_{onc} = 0.00567\mu m^{-1}s^{-1}$.



Slika 8: Ovisnost amplitude oscilacija \hat{x}_{SPB} o promjeni parametra k_{onc} za odabrane vrijednosti parametra f_c



Slika 9: Ovisnost amplitude oscilacija \hat{x}_{SPB} o promjeni parametra k_{onc} za $f_c = 2\text{pN}$ i promjena režima oscilacije s prelaskom preko bifurkacijske točke $k_{onc} = 0.00567\mu\text{m}^{-1}\text{s}^{-1}$



Slika 10: Ovisnost amplitude oscilacija \hat{x}_{SPB} o promjeni parametra $k_{on}c$ za $f_c = 2pN$ i razvoj limit cyclea s prelaskom preko bifurkacijske točke $k_{on}c = 0.00567\mu m^{-1}s^{-1}$

Zaključak

Numeričkim rješavanjem modela koji opisuje oscilacije jezgre pokretane dineinskim motorima i linearnom analizom stabilnosti dobivene su teorijske vrijednosti parametara $k_{on}c$ i f_c (za koje nisu postojale izmjenjene vrijednosti), koje uvrštene u model, daju stabilna periodička rješenja. Područje u parametarskom prostoru koje daje traženo ponašanje modela dano je na slici 6 i 7.

Zahvala

Zahvaljujem mentoru izv. prof. dr. sc. Nenadu Pavinu za svu pomoć pri izradi ovog rada, od samog odabira teme do svih konstruktivnih razgovora i kritika.

Literatura

- [1] Vogel SK, Pavin N, Maghelli N, Jülicher F, Tolić-Nørrelykke IM (2009) Self-organization of dynein motors generates meiotic nuclear oscillations. *PLoS Biol* 7(4):e1000087. doi:10.1371/journal.pbio.1000087
- [2] <http://connor-johnson.com/2014/02/21/numerical-solutions-to-odes/>
- [3] Marsden JE, McCracken M (1976) *The Hopf bifurcation and its applications*. Springer-Verlag New York Inc.
- [4] Kuznetsov YA (2004) *Elements of applied bifurcation theory*. Springer-Verlag New York Inc.