

Proučavanje uloge vezivnih proteina i pivotiranja mikrotubula u formiranju paralelnih svežnjeva mikrotubula koristeći numeričke simulacije

Hrabrić, Eva

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:498610>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
FIZIČKI ODSJEK

Eva Hrabrić

PROUČAVANJE ULOGE VEZIVNIH PROTEINA I
PIVOTIRANJA MIKROTUBULA U FORMIRANJU
PARALELNIH SVEŽNJEVA MIKROTUBULA
KORISTEĆI NUMERIČKE SIMULACIJE

Diplomski rad

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
FIZIČKI ODSJEK

SMJER: PROFESOR FIZIKE

Eva Hrabrić

Diplomski rad

**Proučavanje uloge vezivnih proteina i
pivotiranja mikrotubula u formiranju
paralelnih svežnjeva mikrotubula
koristeći numeričke simulacije**

Voditelj diplomskog rada: izv. prof. dr. sc. Nenad Pavin

Ocjena diplomskog rada: _____

Povjerenstvo: 1. _____

2. _____

3. _____

Datum polaganja: _____

Zagreb, 2016.

Zahvaljujem se izv. prof. dr. sc. Nenadu Pavinu na mentorstvu, konstruktivnim diskusijama i savjetima te mogućnosti da sudjelujem na ovako zanimljivom projektu.

Zahvaljujem se mag. phys. Marcelu Prelogoviću na pomoći i danom vremenu, druženjima i raspravama.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Ivi Tolić, Ani Milas, Lori Winters i Ivani Šarić na eksperimentalnim filmovima i slikama korištenim u ovom radu.

Zahvaljujem se v. pred. dr. sc. Maji Planinić na pomoći pri izradi metodičkog djela

Zahvaljujem se obitelji na beskrajnoj podršci, posebno se zahvaljujem mami.

Zahvaljujem se Domagoju na pomoći, podršci, razgovorima, povjerenju i blizini.

Zahvaljujem se svojim prijateljima na riječima podrške, potpore i smijehu, posebno se zahvaljujem Vedranu, Ani, Victoru, Goranu, Nenadu i Darku.

Sažetak

Tokom mitoze stanica formira se diobeno vreteno, stanični mehanizam koji ima sposobnost samoorganizacije i odgovoran je za pravilnu segregaciju genetskog materijala. Jedni od elemenata koji tvore diobeno vreteno su mikrotubuli, koji pomoću vezivnih proteina, formiraju paralelene i antiparalelene svežnjeve, stabilne strukture unutar diobenog vretena. Mehanizmi iza formacije svežnjeva još nisu do kraja istraženi. Cilj ovoga rada je proučiti formaciju paralelnih svežanja u stanicama kvasca *Schizosaccharomyces pombe*. Dosadašnji modeli opisuju djelovanje mikrotubula zbog vezivnih proteina kao kontinuirano polje sila, no proteini su u stvarnosti diskretne čestice. U ovom radu proučavano je kako diskretna priroda sila koje stvaraju vezivni proteini utječe na proces stvaranja paralelnih svežnjeva. Otkrili smo kako za prirodne vremenske skale, raspodjele proteina na mikrotubulima odstupaju od prosjeka, ali njihov efekt ostaje isti.

Studying the role of cross-linking proteins and microtubule pivoting in formation of parallel bundles using numerical simulations

Abstract

During mitosis, cell forms a spindle, a cellular mechanism that has the ability to self-organise and is responsible for proper segregation of genetic material. Some of the elements that form a spindle are microtubules, forming parallel and antiparallel bundles with cross-linking proteins, stable structures in the spindle. Aim of this thesis was to study the formation of parallel bundles in fission yeast (*Schizosaccharomyces pombe*) cells. Former models describe microtubule interaction as a continuous field of forces, but proteins are discrete particles. In this thesis we have studied how the discrete nature of the forces generated by the cross-linking proteins affects the process of bundle formation and we have discovered that for relevant time scales, protein distribution on microtubules deviate from the average, but their overall effect stays the same.

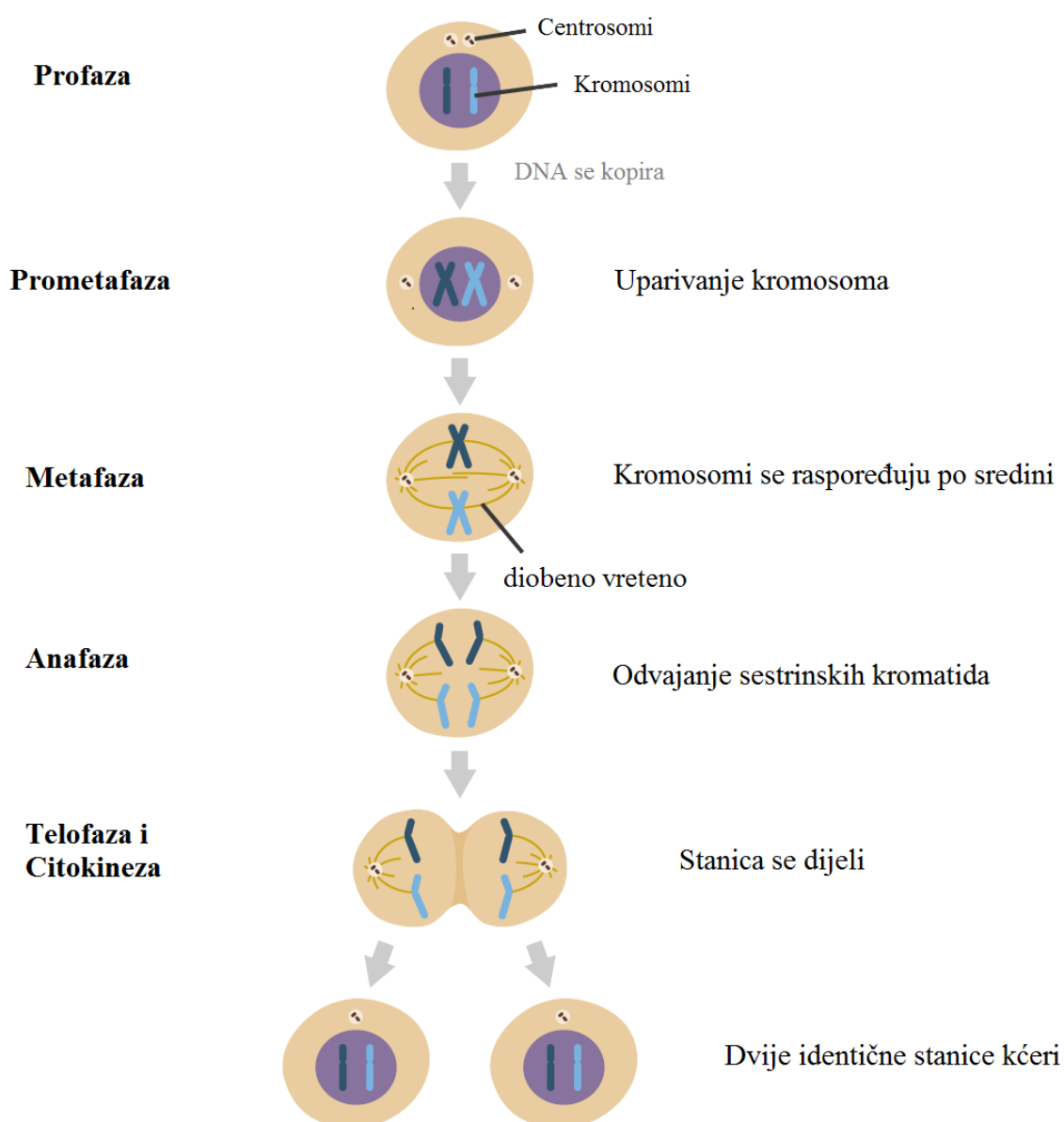
Sadržaj

1	Uvod i biološka motivacija	1
1.1	Mitoza	1
1.1.1	Diobeno vreteno	2
1.1.2	Diobeno vreteno <i>Schizosaccharomyces pombe</i>	3
1.2	Samoorganizacija unutar žive stanice	4
1.2.1	Mikrotubuli	4
1.2.2	Vezivni proteini	5
1.2.3	Strukture nastale međudjelovanjem mikrotubula i vezivnih proteina	6
1.2.4	Formiranje paralelnih svežnjeva mikrotubula	7
2	Nasumično gibanje i difuzija	8
2.1	Nasumično gibanje po sferi	12
3	Numeričke simulacije nasumičnog gibanja	15
3.1	Eulerova metoda	15
3.2	Euler-Mayurama metoda	17
3.3	Numerička simulacija nasumičnog gibanja po sferi	18
4	Teorijski model	19
4.1	Rješenja modela	22
4.2	Aproksimacija srednjeg polja [31]	26
4.3	Raspodjela momenata sile za dane kuteve	28
5	Diskusija	30
6	Metodički dio	32

1 Uvod i biološka motivacija

1.1 Mitoza

Dioba stanice je proces u kojem se genetski materijal stanice dijeli u dvije stanice kćeri. Dioba stanice, poznatija kao mitoza, jedan je od osnovnih procesa zaslužan za održavanje života, a sastoji se od 5 faza (slika 1.1). U prve tri faze formiraju se stanični mehanizmi odgovorni za dijeljenje nosioca genetskog materijala, dok u preostalim fazama dolazi do podjele genetskog materijala. Tijekom metafaze formira se diobeno



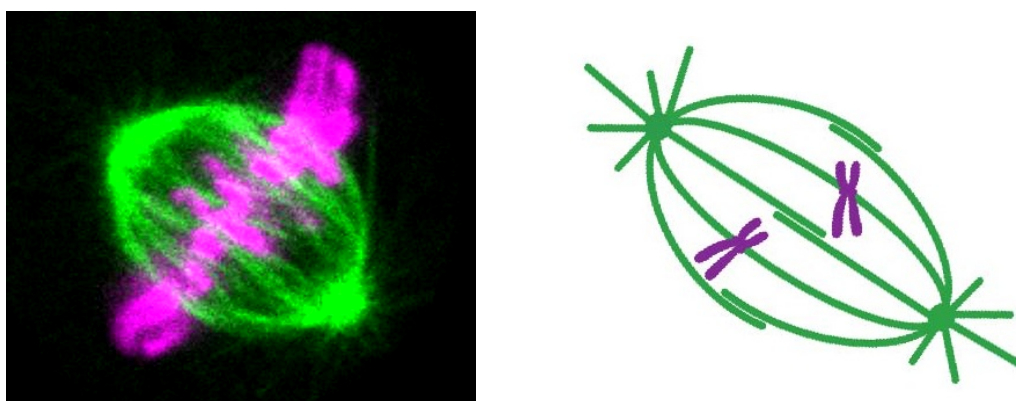
Slika 1.1: Faze mitoze [1]

vreteno, stanični mehanizam koji je zaslužan za podjelu genetskog materijala djeleći kromosome na sestrinske kromatide.

1.1.1 Diobeno vreteno

Diobeno vreteno (Slika 1.2) je stanična tvorevina koja ima sposobnost samoorganizacije i čija je glavna uloga tijekom mitoze podijeliti genetski materijal na dvije stanice kćeri [2]. Iako se konkretni put formiranja diobenog vretena razlikuje ovisno o stanici, u svim slučajevima već formirano diobeno vreteno ima iste strukturalne značajke. Sastoji se od dva pola (centrosoma), iz kojih se protežu mikrotubuli (zeleno) [3] [4] [5] u svim smjerovima.

Mikrotubuli koji rastu iz jednog centrosoma prema drugome, interagiraju međusobno te sa kromosomima (magenta) na ekvatoru diobenog vretena, formirajući tijekom mitoze poznati fuziforman oblik. Interakcija mikrotubula i kromosoma se odvija preko kinetohora, proteinskih kompleksa lociranih u centrometričnoj regiji svake sestrinske kromatide. Taj proces uvjet je za pravilno centriranje kromosoma tijekom metafaze i separaciju sestrinskih kromatida tijekom anafaze. Kriva segregacija genetskog materijala može dovesti do aneuploidije (stanje vezano uz promjenu broja kromosoma u stanici kćeri) ili raka [6]. Da bi proces dijeljenja stanice prošao u redu, prije ulaska u

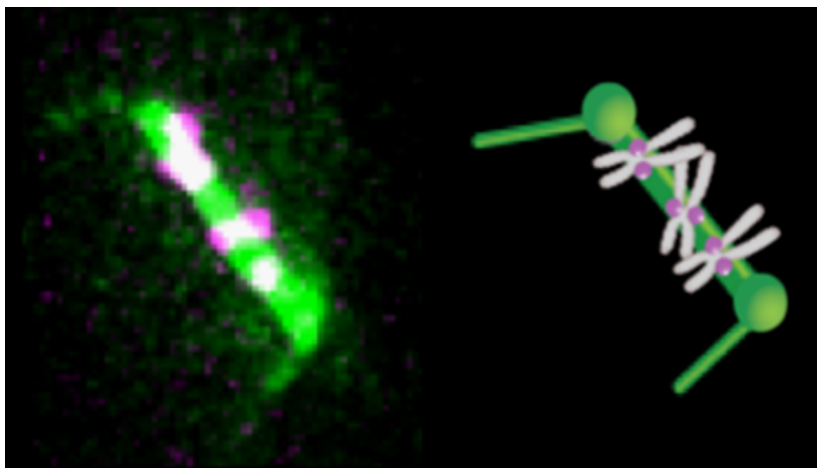


Slika 1.2: Diobeno vreteno HeLa stanice (Tolić lab.), stanice raka grlića maternice, magenta - kromosomi, zeleno - mikrotubuli i centrosomi

anafazu, diobeno vreteno ima ugrađen mehanizam koji signalizira stanici kada su svi kromosomi vezani i raspoređeni. Na bazi toga možemo reći kako je diobeno vreteno sofisticirani makromolekularni stroj koji upravlja procesom dijeljenja stanice [6]. Bitnu ulogu u formiranju diobenog vretena imaju motorni proteini, čija je jedna od funkcija međusobno vezati mikrotubule i regulirati njihovu dinamiku [7].

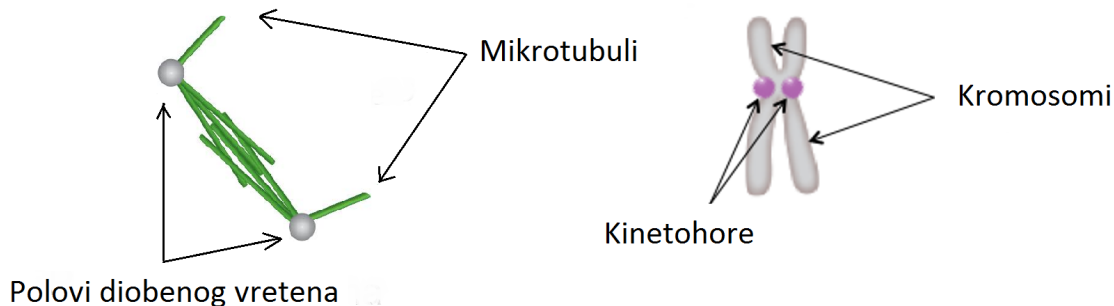
1.1.2 Diobeno vreteno *Schizosaccharomyces pombe*

Diobeno vreteno kvasca, *S. Pombe*, pogodno je za istraživanje zbog svoje veličine te malog broja mikrotubula i kinetohora s obzirom na diobeno vreteno viših eukariota (slika 1.3).



Slika 1.3: Lijevo-Diobeno vreteno kvasca (*S.Pombe*), uočeno svjetlosnim mikroskopom (Tolić lab.). Desno-model diobenog vretena kvasca (*S.Pombe*), zelenom bojom označeni su mikrotubuli, bijelom bojom kromosomi, rozom bojom označene su kinetohore.

Centrosomi iz kojih se protežu mikrotubuli kvasca se nazivaju *polarno tijelo diobenog vretena* (engl. *Spindle Pole Body*). Iz oba pola, kao i u slučaju viših eukariota, protežu se mikrotubuli u svim smjerovima. Diobeno vreteno se formira kada mikrotubuli iz oba pola dođu u kontakt sa kinetohorima na kromosomima te formiraju oblik kao što je prikazano na slici (1.3). Elementi diobenog vretena kvasca prikazani su na slici (1.4).



Slika 1.4: Elementi diobenog vretena *S. Pombe*. Lijevo - mikrotubuli se protežu iz pola diobenog vretena i formiraju diobeno vreteno. Desno - kromosomi sa kinetohorima

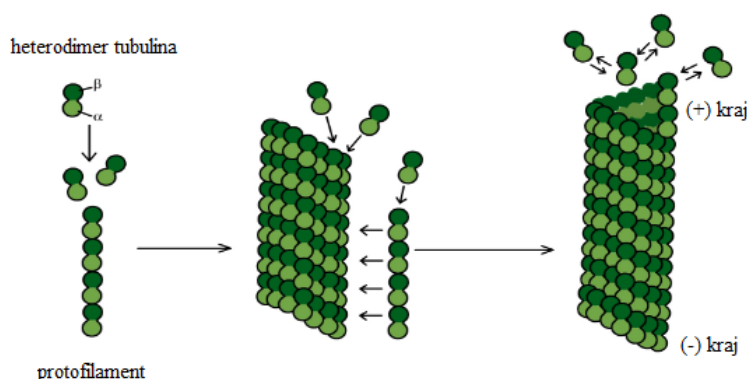
Prije samog nastanka diobenog vretena, mikrotubule se samoorganiziraju u svežnjeve. Mikrotubuli iz istog pola formiraju paralelne svežnjeve, dok mikrotubuli iz različitih polova formiraju antiparalelne svežnjeve [8]. Za formaciju svežnja, ključni su vezivni proteini koji međusobno spajaju mikrotubule [9].

1.2 Samoorganizacija unutar žive stanice

1.2.1 Mikrotubuli

Mikrotubuli (MT) su uz intermedijarne filamente i aktin, glavni citoplazmatski polimeri, što znači da se mogu spontano sastaviti od podjedinica u duge polimere, međusobno vezane nekovalentnim vezama.

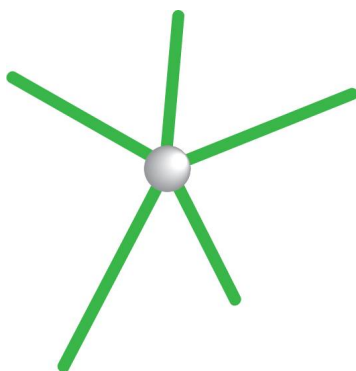
Formirani su polimerizacijom globularnih proteina, α - tubulina i β - tubulina (Slika 1.5). MT se brže polimerizira na (+) kraju nego na (-) kraju ((-) i (+) se ne odnose na naboje, već na polaritet mikrotubula), zato možemo reći da se MT polimerizira od (-) kraja prema (+) kraju. Pošto je heterodimer tubulina orijentiran tako da je α -tubulin na dnu, a β -tubulin na vrhu, na (-) kraju MT će se uvijek nalaziti α -tubulin, a na (+) kraju β -tubulin.



Slika 1.5: Građa mikrotubula. Heterodimeri tubulina slažu protofilamentn (lanac heterodimera [10]).

MT su dinamičke strukture, što znači da iz procesa polimerizacije, mogu prijeći u proces depolimerizacije, izmijeni li se kemijska struktura podjedinica tubulina. Izmjena procesa polimerizacije u depolimerizaciju se događa stohastički i tu promjenu nazivamo *katastrofa*, dok obrnutu promjenu nazivamo *spas* [11].

Nukleacijski centar iz kojeg rastu MT iz stanične strukture koja se grupno zove *Središte organizacije mikrotubula (MTOC)*, čija je zadaća kontrolirati polimerizaciju mikrotubula. U njih spadaju centrioli (kod životinjskih stanica i nekih algi), bazalna tjelešca i centromere kromosoma. (-) kraj mikrotubula vezan je za organizacijsko središte, dok (+) kraj propagira kroz citoplazmu. Glavna organizacijska središta mikrotubula su centrosomi. Iz centrosoma u svim smjerovima rastu mikrotubuli koje zovemo *astralni mikrotubuli* (slika 1.6).



Slika 1.6: Astralni mikrotubuli rastu iz centrosoma u svim smjerovima

MT sudjeluju u raznim procesima, uključujući i formiranje diobenog vretena, podjelu stanice i ekstenziju aksona u neuronima [12]. Kako bi se formirala kompleksna stanična struktura poput diobenog vretena, potrebna su dva centrosoma iz kojih rastu astralni mikrotubuli, koji zatim međusobno interagiraju stvarajući svežnjeve. MT rastu u svim smjerovima, pritom nasumično pivotiraju oko pola diobenog vretena [13] te se skraćuju natrag u centrosome. Zbog takvih dinamičkih karakteristika, eventualno dođu u blizinu mikrotubula koji propagiraju iz drugog centrosoma. U regiji gdje se mikrotubuli preklape, postaju međusobno vezani specifičnim proteinima koje nazivamo *vezivni proteini*.

1.2.2 Vezivni proteini

Vezivne proteine možemo podijeliti u 3 skupine: (i) motorni proteini kao što su Cut7/Eg5/KIF11 [14] [15] [16] koji kližu mikrotubule i udaljavaju centrosome tako da se kreću duž mikrotubula prema (+) kraju (od centrosoma), (ii) motorni proteini kao što su Ncd/HSET/kifC1 [17] [18] [19] koji približavaju centrosome međusobno, tako da se kreću duž mikrotubula prema (-) kraju (prema centrosomu), (iii) proteini kao što su PRC1/Ase1 [20] koji vežu mikrotubule bez specifičnog smjera kretanja.

Najveća skupina vezivnih proteina su motorni proteini. Motorni proteini se razlikuju po tipu filameta za koji se vežu, smjeru u kojem se kreću i teretu kojeg nose. Neki motorni proteini nose organele i vezikule do adekvatne lokacije u stanici, dok drugi potiču filamente da kližu jedne uz druge generirajući silu koja uzrokuje fenomene kao što je dioba stanice.

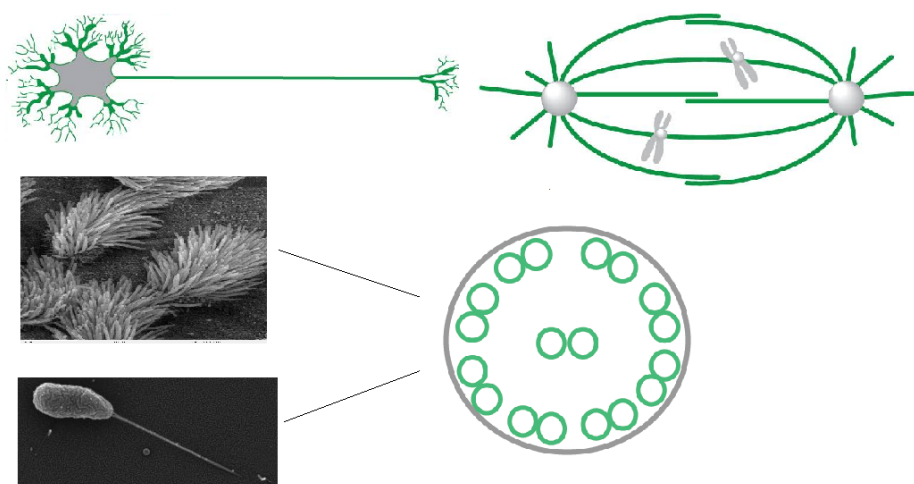
Dio motornog proteina odgovoran za koračanje filamentom naziva se *glava* te on veže i hidrolizira ATP [21]. Protein sa teretom cirkulira iz stanja u kojemu je snažno vezan za filament i stanja u kojemu nije vezan te takvo ponašanje simulira koračanje u kojem jednim korakom protein prelazi duljinu od nekoliko nanometara. Dok je za samo kretanje odgovoran dio proteina koji se naziva *glava*, za identifikaciju tereta (i

time samu biološku funkciju individualnog proteina) odgovoran je dio proteina koji se naziva *rep*. U ovom radu proteine ćemo aproksimirati Hookovim oprugama.

1.2.3 Strukture nastale međudjelovanjem mikrotubula i vezivnih proteina

Govorimo li o višim strukturama koje tvore MT uz vezivne proteine, nužno je podjeliti MT u dvije skupine: (i) stabilni, dugoživi (ii) nestabilni, kratkoživi.

Stabilni mikrotubuli se nalaze u stanicama koje se ne dijele. One uključuju svežnjeve mikrotubula u trepljama i bičevima, ekstenzije stanične membrane koja ritmičkim udaranjem tjera materijal po epitelnoj površini, omogućujući spermijima da se gibaju ili gurajući jajne stanice kroz jajovod (slika 1.7, dolje). Marginalna vrpca stabilnih mikrotubula u eritrocitima i trombocitima omogućuje stanicu da prolazi kroz male krvne žile. U živčanim stanicama (slika 1.7, gore lijevo), sastavni dio aksona su mikrotubule čija je funkcija održavanje strukture i po kojima motorni proteini nose vezikule. Da su mikrotubuli u stabilnim strukturama podložni brzom depolimerizaciji spermiji se ne bi mogli gibati, eritrociti bi izgubili svoju fleksibilnost i aksoni bi se skratili [22].



Slika 1.7: Gore lijevo - neuron; gore desno - diobenno vreteno; dolje lijevo, gornja slika - treplja [23], donja slika - stanica sa bičem [24].

U kontrastu sa stabilnim mikrotubulima, nestabilni mikrotubuli nužni su u stanicama koje se dijele. Tijekom mitoze, mreža vlakana koju čine mikrotubuli, karakteristična za interfazu, depolimerizira se i novonastali tubulin se polimerizira u sastavni dio diobenog vretena koji dijeli kromosome na dvije stanice kćeri (slika 1.7, gore desno). Nakon što mitozu završi, diobenno vreteno se depolimerizira i mreža vlakana se ponovno formira [22].

Motorni proteini bazirani na mikrotubulima nazivaju se *Kinezini* i *Dineini*. Kinezini su motorni proteini koji se kreću duž mikrotubula. Prvi puta su primjećeni u akso-

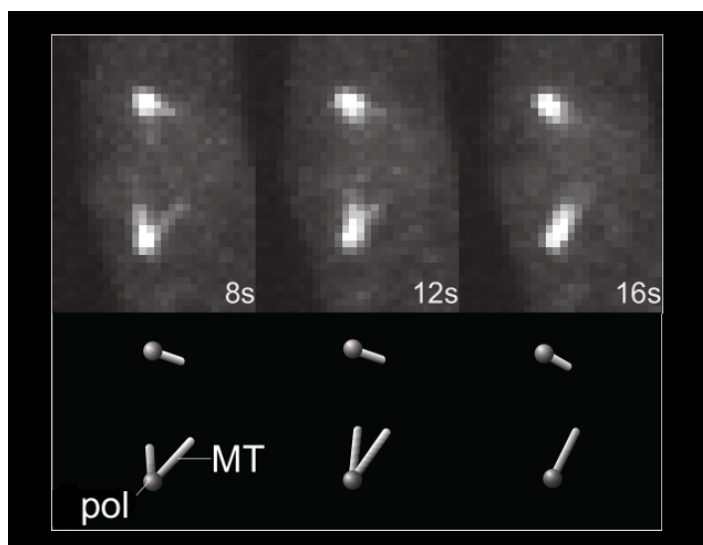
nima lignje gdje prenose organele zatvorene membranom dalje od tijela neuronske stanice prema (+) kraju mikrotubula. Velika su skupina motornih proteina i gotovo svi proteini iz skupine se kreću prema (+) kraju. Većina kinezina se na repu veže uz organele zatvorene membranom ili drugi mikrotubul zbog čega imaju veliku ulogu u stvaranju diobenog vretena tijekom mitoze i diobi stanice [25].

Dineini su motorni proteini koji se kreću prema (-) kraju mikrotubula i razlikujemo dvije glavne grane i jednu manju: (i) citoplazmatski dineini koje možemo naći u svim eukariotskim stanicama i odgovorni su za prijenos vezikula i lokalizaciju golgijevog aparata blizu središta stanice. (ii) Aksonemski dineini, druga velika grana dineina, odgovorni su za brzo i efikasno klizanje mikrotubula, zaslužno za ritmičko udaranje u trepljama i bičevima, (iii) Treća grana dineina, koja dijeli više sličnosti sa citoplazmatskim dineinima, a povezani su sa udaranjem treplja [25].

1.2.4 Formiranje paralelnih svežnjeva mikrotubula

U stanici kvasca *S. Pombe*, diobeno vreteno se sastoji od paralelnih i antiparalelnih svežnjeva [8]. Mikrotubuli rastu iz pola diobenog vretena i pritom pivotiraju [13]. Paralelni svežnjevi formirani su od mikrotubula koji rastu iz istog pola. Dođu li mikrotubuli u međusobnu blizinu, usporedivu sa veličinom vezivnih proteina, formirat će paralelni svežanj. Proteini koji sudjeluju u stvaranju paralelnog svežnja *S.Pombe* su: (i) bez usmjerenog hodanja duž MT, kao što je Ase1/PRC1 [20]; (ii) Cut7/Eg5 [14] [15] koji hodaju prema plus kraju; (iii) oni koji hodaju prema minus kraju, kao što je Ncd [17].

Formacija paralelnog svežnja prikazana je na slici (1.8), gdje na zadnjem kadru možemo primjetiti formirani paralelni svežanj.



Slika 1.8: Prikaz formacije paralelnog svežnja u tri kadra (Tolić lab.). U prva dva kadra mikrotubuli nasumično pivotiraju oko pola diobenog vretena. U trećem kadru mikrotubuli formiraju paralelni svežanj.

2 Nasumično gibanje i difuzija

U prirodi vrlo rijetko nalazimo gibanja koja su isključivo determinističke naravi, već gotovo sva gibanja imaju nasumičnu komponentu. Nasumična gibanja također se pojavljuju u staničnim procesima u koje spada i formacija paralelnog svežnja. MT prilikom rasta iz pola diobenog vretena nasumično pivotiraju .

Nasumično gibanje čestice može biti posljedica nekoliko procesa. Najčešće, nasumično gibanje opisujemo kao posljedicu sudara sa molekulama medija u kojem se promatrano tijelo nalazi, no nasumično gibanje može biti posljedica drugih procesa. U slučaju pivotiranja MT, nasumičnost je posljedica termalnih fluktuacija [13].

Promatramo li česticu koja se nalazi u mediju te radi nasumično gibanje kao posljedicu sudara sa molekulama medija, takvo gibanje čestice naziva se *Brownovo gibanje*, nazvano po Robertu Brownu, koji je prvi primjetio takvo gibanje čestica u otopini.

Nalazi li se čestica u viskoznom materijalu, također će osjećati silu gušenja koja će utjecati na njenu jednadžbu gibanja.

Pogledajmo brzinu čestice koja se nalazi u viskoznom materijalu i izvodi Brownovo gibanje. Masu čestice radi jednostavnosti gledamo kao jediničnu,

$$\dot{v} = -\gamma v + L(t). \quad (2.1)$$

Desna strana jednadžbe (2.1) označava silu kojom molekule fluida djeluju na česticu. Prvi član je gušeni član, koji je proporcionalan sa brzinom v i konstantnom proporcionalnosti γ , koja označava koeficijent gušenja. Drugi član $L(t)$ predstavlja vremenski promjenjivu nasumičnu silu koju zovemo *Langevinova sila* [26], a dolazi od sudara čestice s molekulama medija.

Sila $L(t)$ je nepravilna i promjenjiva u vremenu, no u granici mnoštva čestica, usrednjena svojstva kojim $L(t)$ djeluje na anasambl sličnih sistema (primjerice, čestice u polju čija je međusobna udaljenost dovoljno velika da ne interagiraju međusobno), su relativno jednostavna,

(i) Srednja vrijednost,

$$\langle F(t) \rangle = 0. \quad (2.2)$$

Stohastičke karakteristike $L(t)$ neovisne su o brzini čestice v te se $L(t)$ ponaša kao vanjska sila. Razlog zašto makroskopski ne primjećujemo $L(t)$ je upravo činjenica da usrednjenjem iščezava.

(ii) $L(t)$ poštuje autokorelacijsku funkciju

$$\langle L(t)L(t') \rangle = \sigma \delta(t - t'), \quad (2.3)$$

gdje je σ konstanta koja predstavlja fluktuirajući član.

Izraz (2.3) govori kako su sudari trenutni i nisu međusobno korelirani. Realno gledajući, sudari su konačnog trajanja, no pošto je trajanje samog sudara puno kraće od

drugih promatranih vremenskih skala, δ - funkcija je dobra aproksimacija.

Jednadžba (2.1) naziva se *Langevinova stohastička diferencijalna jednadžba* [26] i ona je prototip diferencijalnih stohastičkih jednadžbi, čije varijable su nasumične funkcije vremena. Ona uključuje silu trenja i nasumičnu silu koju međusobno povezuje *Fluktuacijsko disipacijski teorem*.

Definiramo li početni uvjet $v(0) = v_0$, jednadžba (2.1) ima eksplicitno rješenje,

$$v(t) = v_0 e^{-\gamma t} + e^{-\gamma t} \int_0^t e^{\gamma t'} L(t') dt'. \quad (2.4)$$

Kažemo li kako sve čestice sistema imaju jednaku početnu brzinu v_0 i zatim usrednjimo jednadžbu (2.4) kako bi izračunali srednju brzinu $v(t)$, dobivamo:

$$\langle v(t) \rangle = v_0 e^{-\gamma t}, \quad (2.5)$$

gdje drugi član relacije (2.4) iščezava zbog svojstva (2.2). Želimo li izračunati srednji kvadrat brzine, korištenjem (2.3) i (2.4) dobivamo

$$\begin{aligned} \langle v(t)^2 \rangle &= v_0^2 e^{-2\gamma t} + \sigma e^{-2\gamma t} \int_0^t dt' \int_0^t dt'' e^{\gamma(t'+t'')} \langle L(t') L(t'') \rangle \\ &= v_0^2 e^{-2\gamma t} + \frac{\sigma}{2\gamma} (1 - e^{-2\gamma t}). \end{aligned} \quad (2.6)$$

Kada $t \rightarrow \infty$ sustav ulazi u stanje ravnoteže, prema ekviparticijskom teoremu, u svakom sustavu opisanom klasičnom mehanikom svi neovisni kvadratni članovi energije u toplinskoj ravnoteži nose jednaku srednju energiju $\frac{k_B T}{2}$ te možemo reći:

$$\langle v(\infty)^2 \rangle = \frac{\sigma}{2\gamma} = k_B T. \quad (2.7)$$

Jednadžba (2.7) opisuje fluktuirajući član σ sa koeficijentom gušenja γ i temperaturom. Jednadžba (2.7) je najjednostavnija forma *disipacijskog-fluktuacijskog teorema*. Sa fizikalnog stajališta možemo primjetiti kako fluktuacije nastoje raspršiti v , dok ju gušeni član nastoji vratiti u nulu. Ravnoteža između ove dvije suprotne tendencije je ravnotežna raspodjela.

$L(t)$ je sila poštuje Gaussovu raspodjelu i ima iznos $\sqrt{2k_B T \gamma}$ pa možemo reći kako je $L(t)$ funkcija koja se ponaša kao *Gaussov bijeli šum*, kojeg označavamo sa $\eta(t)$, iznosa $\sqrt{2k_B T \gamma}$. Gaussov bijeli šum ima svojstva

$$\langle \eta(t) \rangle = 0, \quad \langle \eta(t) \eta(t') \rangle = \delta(t - t'). \quad (2.8)$$

$L(t)$ sada možemo zapisati kao,

$$L(t) = \sqrt{2k_B T \gamma} \cdot \eta(t). \quad (2.9)$$

Generalno rečeno, *Langevinova jednadžba* nam govori koliko će se promijeniti neka varijabla u vremenu, djeluje li na nju funkcija determinističkog karaktera i funkcija

nasumičnog karaktera.

Želimo li vidjeti koliko iznosi srednji pomak čestice pod utjecajem nasumične sile, vratit ćemo se u početnu jednadžbu (2.1) i napisat ćemo ju u obliku

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -\gamma \frac{dx}{dt} + L(t), \quad (2.10)$$

te množiti sa x kako bi dobili

$$\frac{1}{2} \frac{d^2(x^2)}{dt^2} - \left(\frac{dx}{dt} \right)^2 = -\frac{\gamma}{2} \frac{d(x^2)}{dt} + L(t)x. \quad (2.11)$$

Nalazimo li se u ansamblu velikog broja čestica, gornju jednadžbu usrednjujemo za pojedinačnu česticu i primjenjujemo ekviparticijski teorem.

Srednja vrijednost $\langle L(t)x \rangle$ iščezava, dok srednju vrijednost $\langle x^2 \rangle$ možemo zapisati kao:

$$\frac{1}{2} \frac{d^2 \langle x^2 \rangle}{dt^2} + \frac{\gamma}{2} \frac{d \langle x^2 \rangle}{dt} = k_B T, \quad (2.12)$$

gdje je rješenje jednadžbe,

$$\frac{d \langle x^2 \rangle}{dt} = \frac{2k_B T}{\gamma} + C e^{-\gamma t}. \quad (2.13)$$

C je konstanta integracije. Kada $t \rightarrow \infty$, drugi član s desne strane jednakosti postaje nula te jednadžba glasi:

$$\frac{d \langle x^2 \rangle}{dt} = \frac{2k_B T}{\gamma}. \quad (2.14)$$

Rješimo li jednadžbu (2.14) u intervalu od (x_0, x) i u vremenskom intervalu $(0, t)$ dobiti ćemo:

$$\langle x^2 \rangle - \langle x_0^2 \rangle = 2 \left(\frac{k_B T}{\gamma} \right) t. \quad (2.15)$$

Napisani izraz označava srednji kvadratni pomak.

Brownovim gibanjem čestice bavio se i Einstein, koji je rekao kako raspodjela vjerojatnosti za pronalazak čestice na koordinati x , u trenutku t , poštuje Gaussovu raspodjelu

$$p(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{x-\mu}{2\sigma^2}}. \quad (2.16)$$

Srednja vrijednost pomaka Brownove čestice je

$$\mu = \langle \Delta x \rangle = 0, \quad (2.17)$$

dok je varijanca jednaka

$$\sigma^2 = \langle \Delta x^2 \rangle = 2D\Delta t. \quad (2.18)$$

Kako je srednji kvadratni pomak jednak varijanci:

$$\langle x^2 \rangle - \langle x_0^2 \rangle = 2Dt, \quad (2.19)$$

kombinirajući izraz (2.15) i (2.19) dolazimo do relacije:

$$\frac{k_B T}{\gamma} = D. \quad (2.20)$$

Time smo povezali difuziju D , koja je makroskopsko svojstvo sa mikroskopskim fluktuacijama, što je također primjer fluktuacijsko-disipacijskog teorema.

Kako bi izrazili Langevinovu jednadžbu u generalnom obliku, promatrai ćemo n -dimenzionalni sustav.

Promatramo fizikalni sustav sa nelinearnom jednadžbom gibanja $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}(\mathbf{x})$, želimo li opisati fluktuacije u sustavu, dodat ćemo *Langevinov član* u opis sustava:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}(\mathbf{x}) + [\mathbf{B}] \cdot \boldsymbol{\eta}(t), \quad (2.21)$$

gdje je koordinata $\mathbf{x}$ jednaka vektoru $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, *Gaussov bijeli šum* je jednak vektoru $\boldsymbol{\eta} = (\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_m)$, a $\mathbf{A}(\mathbf{x})$ je jednak n -dimenzionalnom vektoru. $[\mathbf{B}] = m \times n$ matrica koju i dalje smatramo konstantom.

Ako iznos šuma B nije konstanta, jednadžbu (2.10) možemo opisati u obliku

$$\dot{x} = A(x) + B(x) \cdot \eta(t). \quad (2.22)$$

Jednadžba (2.22) nema dobro definirano značenje. Funkciju $\eta(t)$ možemo vizualizirati kao sekvencu δ -funkcija koje se pojavljuju u nasumičnim trenucima. Svaka δ -funkcija u $\eta(t)$ uzrokuje skok u $x(t)$. Vrijednost funkcije x u trenutku kada se pojavi δ -funkcija je neodređena, time je neodređena i vrijednost $B(x)$. Jednadžba (2.22) ne specificira u kojem trenutku treba uvrstiti $B(x)$: prije skoka u funkciji x , nakon skoka ili srednju vrijednost funkcije x prije i nakon skoka.

Postoje dva pristupa rješavanju jednadžbe:

(i) *Stratonovich* interpretacija, koja uzima srednju vrijednosti funkcije x . U tom slučaju, jednadžbu (2.22) možemo zapisati kao:

$$x(t + \Delta t) - x(t) = A(x(t))\Delta t + B\left(\frac{x(t) + x(t + \Delta t)}{2}\right) \int_t^{t+\Delta t} \eta(t') dt', \quad (2.23)$$

(ii) *Ito* interpretacija, koja uzima vrijednost funkcije x prije sudara

$$x(t + \Delta t) - x(t) = A(x(t))\Delta t + B(x(t)) \int_t^{t+\Delta t} \eta(t') dt'. \quad (2.24)$$

Jednadžba napisana u obliku (2.22) podrazumjeva *Ito* interpretaciju, želimo li ju interpretirati u *Stratonovich* obliku, koristit ćemo notaciju 'o' i zapisati je kao

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}(\mathbf{x}) + \mathbf{B}(\mathbf{x}) \circ \boldsymbol{\eta}(t). \quad (2.25)$$

2.1 Nasumično gibanje po sferi

Nasumično gibanje po sferi unutar viskoznog medija.

U granici nadkritičnog gušenja, jednadžba kojom opisujemo kutno gibanje je

$$\gamma\omega = \mathbf{T} \quad (2.26)$$

gdje je γ jednaka koeficijentu trenja, ω je jednaka kutnoj brzini čestice, $\mathbf{T}$ je moment sile koju čestica osjeća. Moment sile je *Langevinov član* pa ga zapisujemo kao,

$$\mathbf{T} = \sigma (\hat{\mathbf{r}} \times \boldsymbol{\eta}(t)) \quad (2.27)$$

gdje je $\boldsymbol{\eta}(t)$ *Gaussov bijeli šum* koji poštuje (2.8) te čiji je iznos povezan preko ekviparticijskog teorema sa koeficijentom trenja γ kao $\sigma = \sqrt{2k_B T \gamma}$. Koeficijent trenja γ povezan je sa difuzijskom konstantnom D preko *Disipacijskog fluktuacijskog teorema* kao $D = \frac{k_B T}{\gamma}$.

Udaljenost od osi rotacije se ne mijenja već smjer jediničnog vektora koji označava položaj točke na sferi,

$$\frac{d\hat{\mathbf{r}}}{dt} = \boldsymbol{\omega} \times \hat{\mathbf{r}} \quad (2.28)$$

Raspišemo li izraz (2.28) pomoću izraza (2.26) i (2.27) dobit ćemo,

$$\begin{aligned} \frac{d\hat{\mathbf{r}}}{dt} &= (\sigma \hat{\mathbf{r}} \times \boldsymbol{\eta}(t)) \times \hat{\mathbf{r}} \\ &= \left(\sqrt{2D} \hat{\mathbf{r}} \times \boldsymbol{\eta}(t) \right) \times \hat{\mathbf{r}} \end{aligned} \quad (2.29)$$

Gdje je $\boldsymbol{\eta} = (\eta_i)$ 3-dimenzionalni *Gaussov bijeli šum* u Euklidskim koordinatama $i, j = x, y, z$, gdje i i j komponentna u vremenu t i t' poštuju

$$\langle \eta_i(t), \eta_j(t') \rangle = \delta(t - t') \delta_{i,j}.$$

Jednadžbu (2.29) možemo raspisati preko komponenti u Kartezijevim koordinatama kao,

$$\begin{bmatrix} \dot{\hat{r}}_x \\ \dot{\hat{r}}_y \\ \dot{\hat{r}}_z \end{bmatrix} = \sqrt{2D} \begin{bmatrix} 0 & -\hat{r}_z & \hat{r}_y \\ \hat{r}_z & 0 & -\hat{r}_x \\ -\hat{r}_y & \hat{r}_x & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & -\hat{r}_z & \hat{r}_y \\ \hat{r}_z & 0 & -\hat{r}_x \\ -\hat{r}_y & \hat{r}_x & 0 \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} \eta_x \\ \eta_y \\ \eta_z \end{bmatrix}, \quad (2.30)$$

gdje smo trostruki vektorski produkt iz jednadžbe (2.29) prikazali kao produkt anti-simetričnih matrica i vektora, gdje je

$$[\hat{\mathbf{r}}_x] = \begin{bmatrix} 0 & -\hat{r}_z & \hat{r}_y \\ \hat{r}_z & 0 & -\hat{r}_x \\ -\hat{r}_y & \hat{r}_x & 0 \end{bmatrix}, \quad [\hat{\mathbf{r}}_x]^T = \begin{bmatrix} 0 & -\hat{r}_z & \hat{r}_y \\ \hat{r}_z & 0 & -\hat{r}_x \\ -\hat{r}_y & \hat{r}_x & 0 \end{bmatrix}^T.$$

Zanima nas kutno gibanje čestice (θ i ϕ), pošto znamo da sfera po kojoj se giba ne mijenja radijus. Kako bi izrazili gibanje čestice preko kutnih koordinata, potrebno je transformirati koordinate jednadžbe (2.30) u sferne koordinate

$$\begin{bmatrix} \hat{r}_x \\ \hat{r}_y \\ \hat{r}_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sin \theta \cos \phi \\ \sin \theta \sin \phi \\ \cos \theta \end{bmatrix}, \quad \begin{bmatrix} \dot{\hat{r}}_x \\ \dot{\hat{r}}_y \\ \dot{\hat{r}}_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos \theta \cos \phi \dot{\theta} - \sin \theta \sin \phi \dot{\phi} \\ \cos \theta \sin \phi \dot{\theta} + \sin \theta \cos \phi \dot{\phi} \\ -\sin \theta \dot{\theta} \end{bmatrix}. \quad (2.31)$$

Transformacija iz Kartezijevih koordinata u sferne kordinate dana je sa $\hat{e}_\mu = \mathcal{R}\hat{e}_i$, gdje je $\hat{e}_i$ jedinični vektor u Kartezijevom koordinatnom sustavu, a matrica transformacije:

$$\mathcal{R} = \begin{bmatrix} \sin \theta \cos \phi & \sin \theta \sin \phi & \cos \theta \\ \cos \theta \cos \phi & \cos \theta \sin \phi & -\sin \theta \\ -\sin \phi & \cos \phi & 0 \end{bmatrix}.$$

Vektori i tenzori se transformiraju kao $\dot{\mathbf{r}}_S = \mathcal{R}\dot{\mathbf{r}}_C$ i $\left[\dot{\mathbf{r}}_\times\right]_S = \mathcal{R}\left[\dot{\mathbf{r}}_\times\right]_C\mathcal{R}^T$.

Indeks S označava sferne koordinate, a C Kartezijeve koordinate. Transformiramo li sve članove jednadžbe (2.30) dobiti ćemo

$$\dot{\mathbf{r}}_S = \sqrt{2D}\left[\dot{\mathbf{r}}_\times\right]_S\left[\dot{\mathbf{r}}_\times\right]_S^T\boldsymbol{\eta}_S, \quad (2.32)$$

gdje je korišteno $\mathcal{R}^T = \mathcal{R}^{-1}$. Jednadžba (2.3118) sada glasi,

$$\begin{bmatrix} \dot{\theta} \\ \dot{\phi} \end{bmatrix} = \sqrt{2D} \begin{bmatrix} \cos \theta \cos \phi & \cos \theta \sin \phi & -\sin \theta \\ -\frac{\sin \phi}{\sin \theta} & \frac{\cos \phi}{\cos \theta} & 0 \end{bmatrix} \circ \begin{bmatrix} \eta_x \\ \eta_y \\ \eta_z \end{bmatrix} \quad (2.33)$$

Jednadžba (2.33) napisana je u *Stratonovich* obliku jer se u izvodu koristio standardni račun i želimo je transformirati u *Itô* interpretaciju zbog implementacije stohastičke varijable u numeričku simulaciju. Interpretacija u *Stratonovich* obliku nam je utoliko lakša, koliko je pogodna za obavljanje svih algebarskih operacija kao na običnim diferencijalnim jednadžbama. Nije ju moguće implementirati u program jer kako bi izračunali srednju vrijednost funkcije koju bi uvrstili u nasumičnu varijablu, moramo imati *pogled u budućnost*.

Kako bi dobili pravilnu ekvivalentnu *Itô* interpretaciju, šum zapisujemo u obliku $\sum_{i=x,y,z} \mathbf{V}_i \eta_i$ gdje su vektori $\mathbf{V}_i$

$$\mathbf{V}_x = \sqrt{2D} \begin{bmatrix} \cos \theta \cos \phi \\ -\frac{\sin \phi}{\sin \theta} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{V}_y = \sqrt{2D} \begin{bmatrix} \cos \theta \sin \phi \\ \frac{\cos \phi}{\sin \theta} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{V}_z = \sqrt{2D} \begin{bmatrix} -\sin \theta \\ 0 \end{bmatrix}$$

Kako bi transformirali jednadžbu iz *Stratonovich* interpretacije u *Itô* interpretaciju, moramo dodati deterministički član, kojeg računamo kao

$$\mathbf{A}(x) = \frac{1}{2} \sum_{i=x,y,z} \nabla_{\mathbf{V}_i} \mathbf{V}_i, \quad (2.34)$$

gdje je $\nabla_{\mathbf{V}_i} \mathbf{V}_i$ derivacija vektora $\mathbf{V}_i$ duž samog sebe.

Iskoristit ćemo činjenicu da su komponente vektora šuma međusobno neovisne u

Kartezijevim koordinatama kako bi ih zapisali kao linearnu kombinaciju vektora u sfernim koordinatama,

$$\begin{aligned}\eta_\theta &= \cos \theta \cos \varphi \eta_x + \cos \theta \sin \varphi \eta_y - \sin \theta \eta_z \\ \eta_\phi &= -\sin \varphi \eta_x + \cos \varphi \eta_y\end{aligned}\tag{2.35}$$

Također vrijedi da su komponente η_θ i η_ϕ *Gaussovi bijeli šum* pa tako imaju svojstvo $\langle \eta_i \eta_j \rangle = \delta_{i,j}$ za $i, j = \theta, \phi$ i jediničnu varijancu.

Na kraju, jednadžba gibanja tijela koje se nasumično giba po sferi u viskoznom mediju,

$$\begin{bmatrix} \dot{\theta} \\ \dot{\phi} \end{bmatrix} = D \begin{bmatrix} \cot \theta \\ 0 \end{bmatrix} + \sqrt{2D} \begin{bmatrix} \eta_\theta \\ \frac{\eta_\phi}{\sin \theta} \end{bmatrix}.\tag{2.36}$$

Pogledamo li samo promjenu polarnog kuta θ u vremenu, vidimo kako se pojavio deterministički član s desne strane jednakosti koji se zove engl. *spurious drift*. Taj član uvodi usmjereno gibanje u jednadžbu za polarni kut, ali nije posljedica nikakvih dodatnih sila koje djeluju na sustav, nego samo transformacije koordinata. Deterministički član mijenja stacionarnu raspodjelu koja se računa kao

$$p \propto e^{\frac{-2}{\sigma} \int f(x) dx}.\tag{2.37}$$

U slučaju kada nemamo disipacije energije u sustavu, $\sigma = k_B T$, no u našem slučaju $\sigma = \frac{k_B T}{\gamma}$ [27].

3 Numeričke simulacije nasumičnog gibanja

Cilj numerike je pronaći približno rješenje neke jednačbe koju nije jednostavno analitički riješiti. Problemi kojima pristupamo numerički, mogu biti formulirani u obliku algebarskih i transcendentnih jednačbi, običnih ili parcijalnih diferencijalnih jednačbi, u integrabilnom obliku ili kombinacija navedenih oblika. Takvi formalizmi mogu precizno opisivati određenu situaciju, no mogu biti neprimjenjive naravi ili nepogodne za direktnu interpretaciju, zbog čega je cilj numeričke analize primijeniti ili razviti metodu kojom može utjecati na danu interpretaciju i učiniti problem pristupačnijim.

Esencijalni alat znanstvenog modeliranja su diferencijalne jednačbe. Kako bi riješili diferencijalnu jednačbu na intervalu $[0, T]$ numerički, generiramo niz točaka x_k , $k = 0, 1, \dots, T$, u kojima radimo aproksimaciju analitičkog rješenja $x(t_k) = x_k$. Diferencijalna jednačba ima numeričko rješenje u nekoj točki, ako je u okolini te točke dobro definirana i ako su funkcija i njezina prva derivacija kontinuirane.

Numeričko rješenje je približno jednako analitičkom rješenju jednačbe, poanta svake numeričke metode je pružiti rješenje čije odstupanje ne prelazi već unaprijed određenu toleranciju [28].

Veliki problem prilikom numeričkog računanja diferencijalnih jednačbi može predstavljati biranje veličine koraka u evaluaciji funkcije. Pošto u fizici najčešće susrećemo vremenski ovisne diferencijalne jednačbe, korak u funkciji je evaluacija funkcije u $f(t + \Delta t)$, uz prethodno evaluiranu funkciju $f(t)$. Cilj je uzeti malen vremenski korak Δt kako bi funkcija koju računamo numerički bila dobra aproksimacija kontinuirane analitičke funkcije, idealno bi bilo $\Delta t \rightarrow 0$, no dovoljno velik vremenski korak Δt kako bi funkciju izračunali u relanom vremenu. Odabir vremenskog koraka vremenskog koraka na *Euler metodi* u potpoglavlju (3.1).

3.1 Eulerova metoda

Promatramo diferencijalnu jednačbu,

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(t, x), \quad x(t_0) = x_0 \quad (3.1)$$

Radimo Taylorov razvoj u oko točke $x(t_0)$,

$$x(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\partial^n}{\partial t^n} \Big|_{t=t_0} (t - t_0)^n \quad (3.2)$$

gdje je $(t - t_0) = \Delta t$.

Zanima nas linearna aproksimacija funkcije $x(t)$, tako da se zadržavamo na prvom članu,

$$x(t) = x_0 + \frac{\partial x}{\partial t} \Big|_{t=t_0} (t - t_0) + \mathcal{O}(\Delta t)^2 \quad (3.3)$$

Gdje je drugi član s desne strane jednakosti, jednak našoj funkciji f u početnom trenutku t_0 . Jednadžbu (3.3) možemo zapisati kao,

$$x(t) = x_0 + f(t_0, x(t_0))\Delta t + \mathcal{O}(\Delta t)^2 \quad (3.4)$$

Gdje je $\mathcal{O}(\Delta t)^2$ lokalna pogreška. Sve dok je $\Delta t \gg (\Delta t)^2$, član lokalne pogreške možemo zanemariti.

Jednadžba (3.4) nam govori kako implementiramo funkciju $x(t)$ ako nam je poznata funkcija $x(t_0)$ i vremenski korak Δt . Želimo li numerički riješiti jednadžbu (3.1) moramo napisati jednadžbu (3.4) u generalnom obliku, $f(t, x_t)$

$$x_{t+\Delta t} = x_t + f(t, x_t)\Delta t + \mathcal{O}(\Delta t)^2, \quad (3.5)$$

gdje je lijeva strana jednakosti $x_{t+\Delta t}$ evaluacija funkcije u svakoj narednoj točki, a prvi član s desne strane jednakosti $x(t)$ jednak je evaluaciji funkcije u prethodnoj točki, a funkcija $f(t, x_t)$ opisuje nagib krivulje u toj točki.

Jednadžba (3.5) naziva se *Eulerov iterativni proces* [29]. Pri svakoj sljedećoj evaluaciji funkcije $x_{t+\Delta t}$, koristimo evaluaciju funkcije x_t u prethodnoj točki. Rješenje je preciznije što je razlika Δt između prethodne i naredne točke manja, a time i lokalna greška svake iteracije, pošto se ona ovisi o kvadratu vremenskog koraka. Rješenje je egzaktno tek kada $\Delta t \rightarrow 0$. Na danom intervalu, što je korak iteracije manji, a broj koraka potrebnih da dođemo do konačnog rješenja veći, povećava se vrijeme potrebno da računalo dođe do rješenja. Potrebno je naći balans između prihvatljivog broja i veličine koraka, što ponekad može biti izazov.

Primjer 1.,

$$\frac{dx(t)}{dt} = x(t) \quad (3.6)$$

Uz rubni uvjet

$$x(0) = 1$$

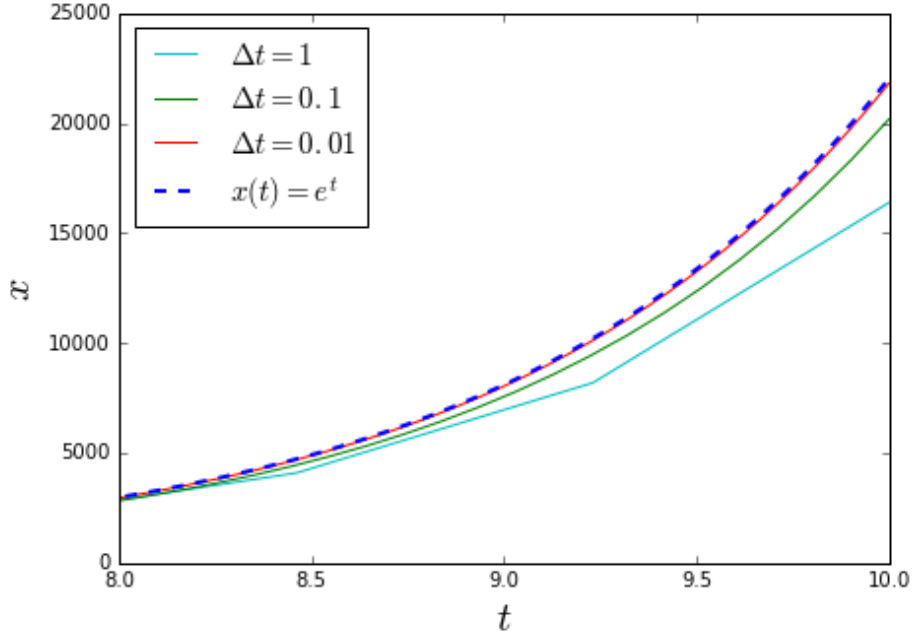
pri čemu Eulerov iterativni proces postaje,

$$\begin{aligned} x_{t+\Delta t} &= x_t + x_t\Delta t \\ &= x_t(1 + \Delta t) \end{aligned} \quad (3.7)$$

Analitičko rješenje jednadžbe (3.1) je $f(t) = e^t$, dok je numeričko rješenje tablica brojeva međusobno povezanih jednadžbom (3.6). Slika (3.1) prikazuje usporedbu analitičkog i numeričkog rješenja jednadžbe (3.1).

Zbog toga jer sljedeću aproksimaciju funkcije uvijek računamo na bazi prethodne aproksimacije, Eulerova metoda se još naziva jednokoračna metoda. Postoji također i dvokoračna verzija Eulerove metode, *Simetrična formula* [29];

$$x_{t+\Delta t} = x_{t-\Delta t} + 2f(t, x_t)\Delta t, \quad k = 0, 1, \dots \quad (3.8)$$



Slika 3.1: Usporedba analitičkog i numeričkog rješenja jednadžbe (3.8) na intervalu $[8, 10]$ za različitu veličinu koraka Δt .

3.2 Euler-Mayurama metoda

Euler-Mayurama je numerička metoda za računanje stohastičkih diferencijalnih jednadžbi napisanih u *Itô* interpretaciji. Možemo reći kako je ona ekvivalent Eulerovoj metodi za stohastičke procese.

Pogledajmo jednadžbu (2.24) koja opisuje Brownovo gibanje u *Itô* interpretaciji. Doprinos pomaku od integrala $\int_t^{t+\Delta t} \eta(t') dt'$ u prosjeku iznosi $\sqrt{\Delta t}$, vidi jednadžbu (2.19). a sama nasumična funkcija $\eta(t)$ ima Gaussovu raspodjelu.

Deterministički dio jednadžbe rješavamo po Eulerovoj shemi i tako dobivamo Euler Mayurama [30] metodu koju pišemo,

$$y_{t+\Delta t} = y_t + A(y_t)\Delta t + B(y_t) \cdot \sqrt{\Delta t} \cdot \mathcal{N}(0, 1), \quad (3.9)$$

gdje $\mathcal{N}(0, 1)$ nasumično odabrani broj koji poštuje Gaussovu raspodjelu sa srednjom vrijednosti $\mu = 0$ i standardnom devijacijom $\sigma = 1$.

Kao i *Eulerova* metoda, *Euler-Mayurama* metoda se bazira na dobro definiranom vremenskom koraku Δt te implementaciji funkcije u trenutku $t + \Delta t$ sa prethodno implementiranom funkcijom u trenutku t .

Numerički riješena stohastička jednadžba ne daje uvijek isti iznos. Ponavljanjem postupka rješavanja dobivamo dovoljno podataka da generiramo distribuciju vjerojatnosti željene funkcije te iz distribucije vjerojatnosti izvedemo zaključke.

3.3 Numerička simulacija nasumičnog gibanja po sferi

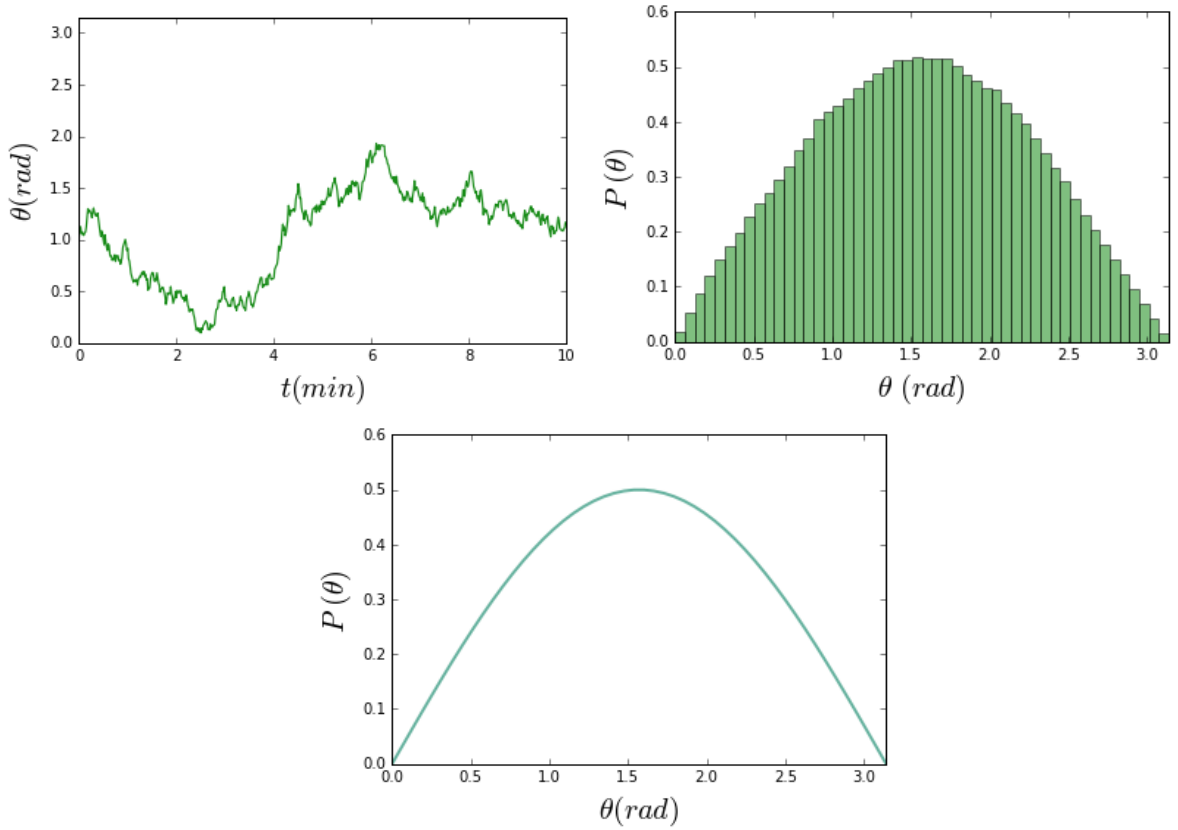
Promotrimo jednadžbu (2.36)

$$\begin{bmatrix} \dot{\theta} \\ \dot{\phi} \end{bmatrix} = D \begin{bmatrix} \cot \theta \\ 0 \end{bmatrix} + \sqrt{2D} \begin{bmatrix} \eta_{\theta} \\ \frac{\eta_{\phi}}{\sin \theta} \end{bmatrix},$$

Želimo li implementirati promjenu polarnog kuta θ u vremenu, upotrijebit ćemo *Euyler-Mayurama* metodu,

$$\theta_t = \theta_{t-\Delta t} + D\Delta t \cdot \cot \theta + \sqrt{2D\Delta t} \cdot \mathcal{N}(0, 1) \quad (3.10)$$

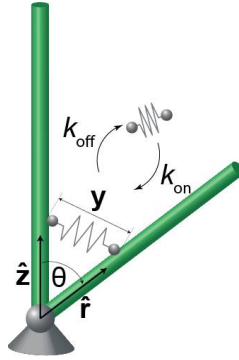
Putanja nasumičnog gibanjau sfernim koordinatama bez prisustva vanjske sile (slika 3.2) ima sinusnu raspodjelu čija je srednja vrijednost raspodjele $\langle \theta \rangle = \frac{\pi}{2}$.



Slika 3.2: Nasumično gibanje u sfernim koordinatama (lijevo). Raspodjela kuteva (desno) odgovara sinusnoj raspodjeli (dolje).

4 Teorijski model

Kako bi opisali formaciju paralelnog svežnja, promatramo sustav koji sadrži mikrotubule i vezivne proteine. Mikrotubule (MT) aproksimiramo tankim štapovima konačne duljine koji rastu iz pola diobenog vretena i jednim svojim krajem su uvijek spojeni za njega, dok je drugi kraj slobodan. MT slobodno pivotiraju oko pola te na taj način dolaze u blizinu jedan drugoga i formiraju paralelni svežanj. Kako bi opisali formaciju paralelnog svežnja dovoljno je promatrati sustav dva MT, od kojih jedan mijenja svoju orijentaciju, a drugi je fiksiran te vezivnih proteina koji ih spajaju.



Slika 4.1: MT su aproksimirani kao tanki štapići koji rastu iz pola diobenog vretena (sivo) i za njega su jednim krajem vezani. Orijentaciju MT koji slobodno pivotira označavamo sa $\hat{\mathbf{r}}$, orijentaciju MT koji ne pivotira označavamo sa $\hat{\mathbf{z}}$, a elongaciju vezivnog proteina koji ih spaja sa y . Stopa spajanja proteina označena je sa k_{on} dok je stopa odspajanja proteina označena sa k_{off} .

Orijentacija prvog mikrotubula u trenutku t , opisana je jediničnim vektorom $\hat{\mathbf{r}}(t)$, dok je promjena orijentacije jediničnog vektora opisana:

$$\frac{\partial \hat{\mathbf{r}}}{\partial t} = \boldsymbol{\omega} \times \hat{\mathbf{r}}, \quad (4.1)$$

Iznos $\hat{\mathbf{r}}$ se ne mijenja. $\boldsymbol{\omega}$ označava kutnu brzinu MT. Orijentacija druge MT fiksirana je duž z-osi u smjeru jediničnog vektora $\hat{\mathbf{z}}$. U granici podkritičnog gušenja, kutno trenje jednako je zakretnom momentu na MT:

$$\gamma \boldsymbol{\omega} = \mathbf{T}, \quad (4.2)$$

gdje γ označava koeficijent kutnog trenja. Ukupni moment sile dan je relacijom:

$$\mathbf{T} = \boldsymbol{\tau} + \sigma(\hat{\mathbf{r}} \times \boldsymbol{\eta}(t)), \quad (4.3)$$

gdje prvi i drugi član s desne strane jednakosti predstavljaju deterministički i stohastički dio ukupnog momenta sile na MT.

Izjednačimo li jednačbe (4.2) i (4.3) dobit ćemo izraz koji glasi

$$\gamma \boldsymbol{\omega} = \boldsymbol{\tau} + \sigma(\hat{\mathbf{r}} \times \boldsymbol{\eta}(t)) \quad (4.4)$$

Pošto je stohastičko gibanje uzrokovano termalnim fluktuacijama [?, 13] $\boldsymbol{\eta} = (\eta_i), i = 1, 2, 3$ je 3-dimenazionalni Gaussov bijeli šum.

Iznos šuma povezan je sa koeficijentom kutnog trenja preko ekviparticijskog teorema kao $\sigma = \sqrt{2k_B T \gamma}$, gdje je $k_B T$ umnožak Boltzmannove konstante i temperature. Kutni difuzijski koeficijent opisan je kao $D = \frac{k_B T}{\gamma}$.

Želimo li iz jednadžbe (4.4) izraziti $\boldsymbol{\omega}$ i kutni difuzijski koeficijent D , pišemo;

$$\boldsymbol{\omega} = \frac{D}{k_B T} \boldsymbol{\tau} + \sqrt{2D} \hat{\mathbf{r}} \times \boldsymbol{\eta}(t), \quad (4.5)$$

Želimo li dobiti jednadžbu gibanja, u izraz (4.1) uvrštavamo izraz (4.5)

$$\frac{\partial \hat{\mathbf{r}}}{\partial t} = \left(\frac{D}{k_B T} \boldsymbol{\tau} + \sqrt{2D} \hat{\mathbf{r}} \times \boldsymbol{\eta}(t) \right) \times \hat{\mathbf{r}}, \quad (4.6)$$

Deterministički dio ukupnog momenta sile u jednadžbi (4.4) posljedica je momenata sila koje vrše vezivni proteini koji spajaju MT,

$$\boldsymbol{\tau} = \sum_{i=1}^n \boldsymbol{\tau}_i \quad (4.7)$$

gdje je $\boldsymbol{\tau}_i$ zakretni moment kojeg koji stvara jedan i -tog proteina na MT, a n je broj vezivnih proteina koji spajaju MT.

Moment sile koji stvara i -ti vezivni protein je vektorski produkt koordinate vezanja na MT, koja predstavlja krak sile, i sile koju i -ti protein proizvodi u točki vezanja na MT (Slika 4.1).

$$\boldsymbol{\tau}_i = \mathbf{r}_i \times \mathbf{f}_i \quad (4.8)$$

gdje je $\mathbf{r}_i$ koordinata spojenog proteina na MT, a $\mathbf{f}_i$ sila koju taj protein generira.

Kako smo protein aproksimirali Hookovom oprugom, sila koji i -ti protein generira dana je kao:

$$\mathbf{f}_i = -k \mathbf{y}_i, \quad (4.9)$$

gdje je k jednak konstanti opruge, a $\mathbf{y}_i$ jednak elongaciji proteina. Relaksacijska duljina proteina $\mathbf{y}_{i_0}$ jednaka je nuli.

Elongaciju opruge $\mathbf{y}_i$ rapisujemo kao,

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{z}_i - \mathbf{r}_i \quad (4.10)$$

gdje su $\mathbf{z}_i$ i $\mathbf{r}_i$ koordinate i -te opruge (proteina) na obje MT (slika 4.1).

Uvrstimo li u jednadžbu (4.7) izraz za elongaciju proteina (4.10) :

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\tau} &= \sum_{i=1}^n (\mathbf{r}_i \times -k(\mathbf{z}_i - \mathbf{r}_i)) \\ &= -k \sum_{i=1}^n (\mathbf{r}_i \times \mathbf{z}_i) \end{aligned} \quad (4.11)$$

Proteini koji stvaraju moment sile početno su se nalazili u nukleoplazmi. Isto tako, proteini koji su spojeni za MT se mogu odspojiti i vratiti u nukleoplazmu. Reći ćemo da proteini mogu biti u stanju,

$$\mathbf{s} = \{s_i\}, \quad s_i = \{on, off\}, \quad (4.12)$$

gdje $\mathbf{s}$ označava vektor stanja, $s_i = \{on\}$ označava stanje proteina spojenog za MT, a stanje $s_i = \{off\}$ označava stanje proteina koji je slobodan, točnije nalazi se u nukleoplazmi.

Vjerojatnost da će se protein vezati za MT dana je sa vjerojatnosti da će prijeći iz stanja $s_i = \{off\}$ u stanje $s_i = \{on\}$ unutar vremenskog intervala Δt ,

$$p(s_{off} \rightarrow s_{on}) = k_{on}\Delta t, \quad (4.13)$$

gdje je k_{on} stopa spajanja proteina. Vjerojatnost da će se već spojeni protein odspojiti, dana je sa vjerojatnosti da će prijeći iz stanja $s_i = \{on\}$ u stanje $s_i = \{off\}$, unutar vremenskog intervala Δt ,

$$p(s_{on} \rightarrow s_{off}) = k_{off}(y_i)\Delta t, \quad (4.14)$$

gdje je k_{off} stopa odspajanja proteina. Stopa odspajanja i -tog proteina ovisi o njegovoj koordinati na MT, točnije, o njegovoj elongaciji y (Slika 4.1) .

$$k_{off}(y_i) = k_0 e^{\frac{|f_i|}{f_c}}. \quad (4.15)$$

Kako smo protein aproksimirali oprugom, sila f_i koju vezani protein osjeća proporcionalna je njegovoj elongaciji y_i :

$$f_i = k|y_i| \quad (4.16)$$

što je iznosom jednako,

$$f_i = 2kr_i \sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (4.17)$$

gdje f_c označava kritičnu silu potrebnu za razbijanje veze između MT i proteina. Vjerojatnost odspajanja sada postaje:

$$p(s_{on} \rightarrow s_{off}) = k_0 e^{\frac{|f_y|}{f_c}} \Delta t, \quad (4.18)$$

gdje je k_0 početna stopa odspajanja.

4.1 Rješenja modela

Aproksimiramo li položaj proteina jednakim na obje MT, ukupni moment sile kojeg stvaraju vezivni proteini, iskazan jednažbom (4.11), postaje:

$$\tau = -k \sum_{i=1}^n \mathbf{r}_i^2 \sin \theta, \quad (4.19)$$

Kako bi bolje razumjeli proces formacije paralelnog svežnja, promatramo kako se polarni kut θ mjenja u vremenu. Želimo li promatrati promjenu kuta θ između MT, jednažbu (4.6), koja opisuje promjenu orijentacije slobodnog MT u vremenu moramo transformirati u sferni koordinatni sustav kao što je opisano u potpoglavlju (2.1).

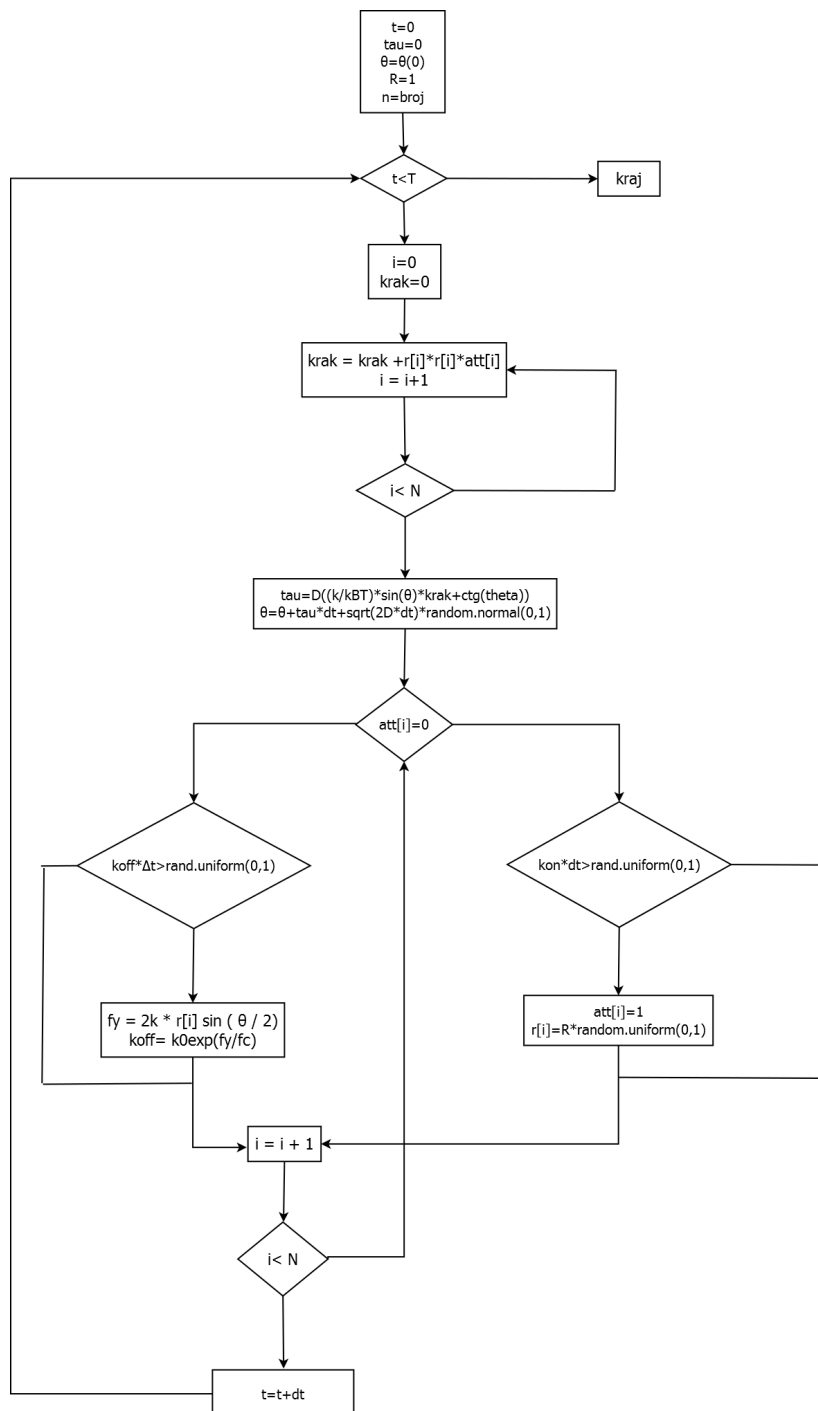
Kao rezultat, dobiti ćemo izraz koji u relaciju (2.36) dodaje deterministički član koji je posljedica djelovanja vezivnih proteina. Krajnji izraz sada u sebi uključuje dva deterministička člana, od kojih jedan dolazi kao posljedica djelovanja vezivnih proteina na MT, a drugi dolazi od transformacije koordinata. Treći član je stohastički član, posljedica termalnih fluktuacija. Krajnji izraz glasi,

$$\begin{bmatrix} \dot{\theta} \\ \dot{\phi} \end{bmatrix} = D \begin{bmatrix} \frac{\tau}{k_B T} \\ 0 \end{bmatrix} + D \begin{bmatrix} \cot \theta \\ 0 \end{bmatrix} + \sqrt{2D} \begin{bmatrix} \eta_\theta \\ \frac{\eta_\phi}{\sin \theta} \end{bmatrix}, \quad (4.20)$$

Iako se orijentacija MT u sfernom koordinatnom sustavu opisuje azimutalnim kutom ϕ i polarnim kutom θ , kako bi opisali proces formacije paralelnog svežnja, dovoljno je opisati promjenu kuta između MT, a to je polarni kut θ . Promjena polarnog kuta $\dot{\theta}$ napisanog u jednažbi (4.20), napisan u *Euler - Mayurama* interpretaciji glasi,

$$\theta_{t+\Delta t} = \theta_t + D \cdot \left(\frac{\tau_t}{k_B T} + \cot \theta \right) \Delta t + \sqrt{2D\Delta t} \cdot \mathcal{N}(0, 1) \quad (4.21)$$

Kako bismo provjerili utjecaj vezivnih proteina na promjenu polarnog kuta, definiramo početni broj proteina u nukleoplazmi N te gledamo koliki će se broj proteina n spojiti na MT. U simulaciji definiramo polje $[att] = 1 \times N$, čiji su elementi stanja svakog proteina u sustavu. Definirali smo da stanje $att[i] = 0 = s\{off\}$ označava slobodan protein, dok stanje $att[i] = 1 = s\{on\}$ označava spojeni protein gdje je $i \in N$. Svakom proteinu koji se spoji za MT, nasumično je pridodana koordinata $r[i]$ koja raste sa duljinom MT. Kažemo da je $r[i] = 0$ na polu diobenog vretena. Time je poznat krak sile kojom i -ti protein djeluje pa je lako izračunati ukupni moment sile. Svaki spojeni protein, može se odspojiti zadovolji li uvjet (4.15). Dijagram toka korištene numeričke simulacije prikazan je na slici (4.2). Tablica korištenih vrijednosti u simulaciji nalazi se u tablici (4.1).



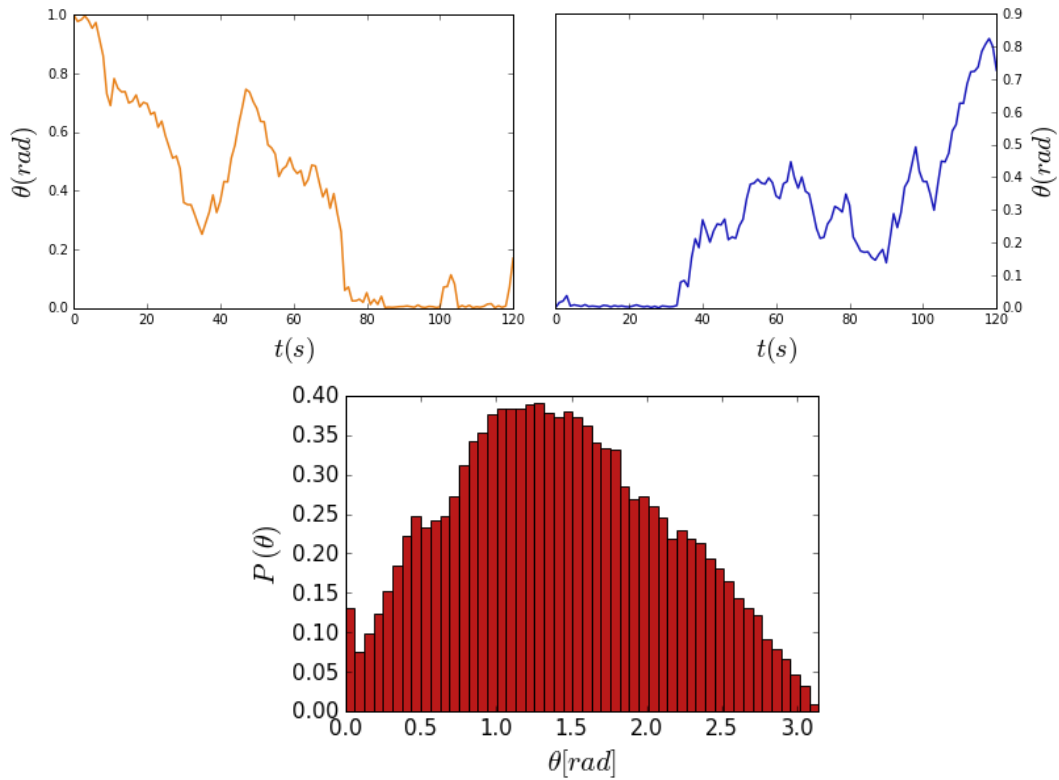
Slika 4.2: Dijagram toka korištene numeričke simulacije.

$k = 500 \frac{pN}{\mu m}$	Vrijednost za Kinezin-1 [32] [34]
$f_c = 3 pN$	Vrijednost za Kinezin-1 [33]
$k_{on} = 0.02 s^{-1}$	Vrijednost za Dinein [35]
$k_0 = 0.1 s^{-1}$	Vrijednost za Dinein [32] [35]
$D = 0.001 \frac{rad^2}{s}$	Difuzija [31]
$R = 1 \mu m$	Duljina MT [31]

Tablica 4.1: Tablica korištenih vrijednosti

U odsustvu vezivnih proteina, MT nasumično pivotiraju (Slika 3.2). U prisustvu vezivnih proteina, MT određeno vrijeme nasumično pivotiraju. Nakon određenog vremena njihovo gibanje postaje ograničeno u području malih kuteva. Kada gibanje postane restriktivno u području malih kuteva, to odgovara formaciji svežnja (Slika 4.3, lijevo).

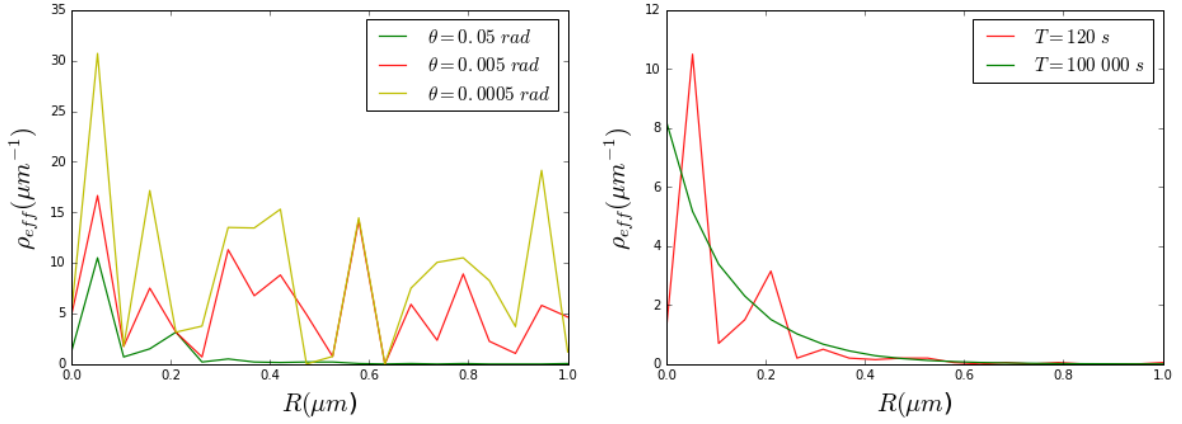
MT iz formacije svežnja mogu opet prijeći u nasumično gibanje. Ograničeno gibanje u području malih kuteva rezultat je privlačnih sila vezivnih proteina koji spajaju MT. Dođu li MT u neposrednu blizinu, vezivni proteini ih mogu vezati i uzrokovati silu koja je orijentirana u smjeru smanjenja kuta između MT, što uzrokuje da se veći broj vezivnih proteina spaja i MT ostaju u formaciji svežnja određeno vrijeme. Pošto je samo spajanje i odspajanje proteina nasumično, MT iz restriktivne formacije svežnja mogu opet prijeći u nasumično gibanje u bilo kojem trenutku (slika 4.3, desno). Raspodjela kuteva poštuje sinusnu raspodjelu (slika 4.3, dolje), no u samoj raspodjeli zbog privlačnih sila očitujemo oštar vrh u neposrednoj blizini kuta $\theta \approx 0$, gdje očekujemo da će se MT zadržati u formaciji svežnja određeno vrijeme.



Slika 4.3: Promatramo sustav od $N = 8$ proteina u nukleoplazmi unutar vremenskog intervala $t \approx 120s$ dostatnog za formaciju paralelnog svežnja. MT iz formacije paralelnog svežnja (gore lijevo) mogu opet prijeći u slobodno pivotiranje (gore desno). Raspodjela kuteva poštuje sinusnu raspodjelu.

Iz izraza (4.17) vidimo kako sila koju protein osjeća u linearnoj ovisnosti sa njegovom koordinatom, što utječe na njegovu stopu odspajanja (4.15). Samim time motivirani smo proučiti raspodjele proteina na MT. Slika (4.4) prikazuje nakupljanja proteina na MT, gdje vidimo kako se vezivni proteini u najvećem broju nakupljaju oko pola diobenog vretena te njihov broj pada sa duljinom MT. Promatrali smo sustav od $N = 50$ proteina u nukleoplazmi za tri različita kuta ($\theta = 0.05, 0.005, 0.0005$) (Slika 4.4, lijevo). Vidimo kako je u granici malih kuteva ukupni broj nakupljenih proteina veći te kako se najviše proteina nakuplja oko pola diobenog vretena.

Na malim vremenskim intervalima funkcija koja opisuje efektivnu gustoću vezivnih proteina izrazito isprekidana, no kako povećavamo vremenski interval simulacije, funkcija postaje sve glađa (Slika 4.4, desno). Možemo usporediti kako se za dani kut ponaša distribucija proteina u granici dugih ($T = 100000s$) i kratkih ($T = 120s$) vremena. Očito je kako u $\lim_{t \rightarrow \infty}$ funkcija u potpunosti glatka te ukupni efekt možemo opisati srednjom aproksimacijom koja bi ukupni doprinos mnoštva efekata koji dolaze od svakog vezivnog proteina posebno, svela na jedan usrednjeni doprinos.



Slika 4.4: Efektivna gustoća za tri različita kuta između MT (desno), promatrano u vremenu od $T = 120s$. Broj proteina u citoplazmi u oba je slučaja $N = 50$. Efektivna gustoća vezivnih proteina duž MT. Pri kutu od $\theta = 0.05 \text{ rad}$ za vrijeme ($T = 120s$) i u granici dugačkih vremena ($T = 100\,000$) (lijevo).

4.2 Aproksimacija srednjeg polja [31]

Kada broj proteina teži $n \rightarrow \infty$ i proteini su kontinuirano raspoređeni duž MT, ukupni efekt možemo aproksimirati srednjim poljem (Prelogović et al.)

Doprinos vezivnih proteina u aproksimaciji srednjeg polja glasi:

$$d\boldsymbol{\tau} = \mathbf{r} \times \mathbf{f} dn(r, z, t) \quad (4.22)$$

gdje je $\mathbf{f}$ sila koju stvara jedan protein, a dn broj proteina koji spaja MT na elementu duljine $[\mathbf{z}, \mathbf{z} + d\mathbf{z}]$ i $[\mathbf{r}, \mathbf{r} + d\mathbf{r}]$

Distribucija proteina duž MT opisana je gustoćom:

$$dN(r, z, t) = \rho(r, z, t) dr dz \quad (4.23)$$

pa tako ukupni doprinos vezivnih proteina dobivamo kombinirajući izraze (4.22) i (4.23)

$$\boldsymbol{\tau} = \int_0^R dr \int_0^\infty dz \rho(r, z, t) (\mathbf{r} \times \mathbf{z}) \quad (4.24)$$

gdje je onoj MT čija se orijentacija ne mijenja dopušteno da se proteže duž z -osi bez ograničenja.

U aproksimaciji srednjeg polja, promjena gustoće proteina u vremenu duž MT, dana je jednačinom:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = k_{on} c_0 - k_{off}(y) \rho \quad (4.25)$$

Kako bi se dodatno pojednostavio model, u svrhu lakšeg proučavanja procesa formiranja i stabilnosti svežnja, uvedena je adijabatska aproksimacija,

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = 0$$

Adijabatsku aproksimaciju možemo uvesti kada je gibanje MT sporije od prilagodbe gustoće proteina na gibanje.

Uvođenjem adijabatske aproksimacije, izraz za gustoću ρ glasi:

$$\rho = \frac{k_{on}c_0}{k_{off}} \quad (4.26)$$

gdje je c_0 efektivna gustoća proteina u nukleoplazmi, gdje je n broj proteina, a R duljina MT.

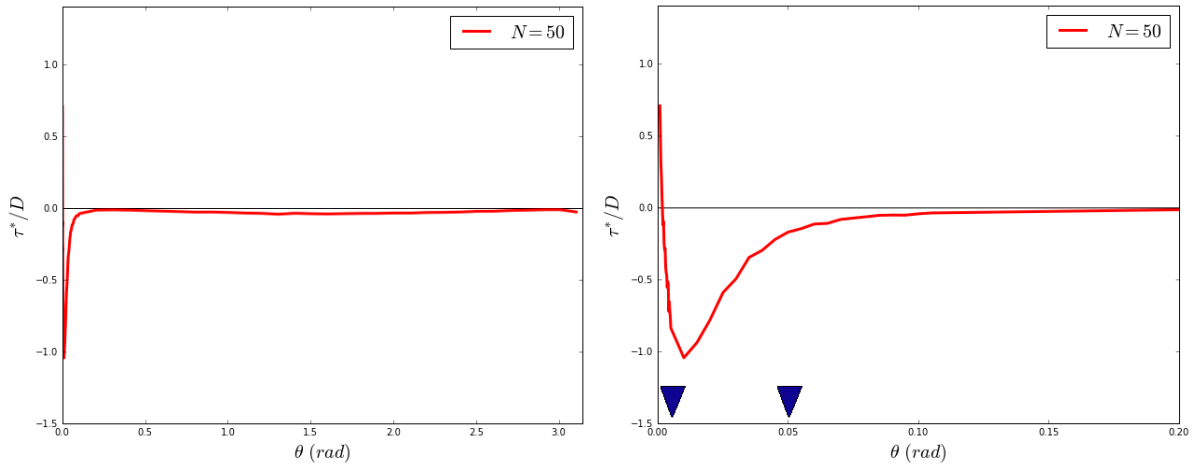
Spojimo li izraze (4.24) i (4.26), izraz za gustoću vezivnih proteina glasi

$$\rho = \rho_0 e^{-\frac{f_y}{f_c}} \quad (4.27)$$

gdje je n broj proteina, k_{on} je stopa spajanja konkretnog proteina, k_0 je stopa odspajanja, f_y sila koju osjećaju proteini vezani za MT.

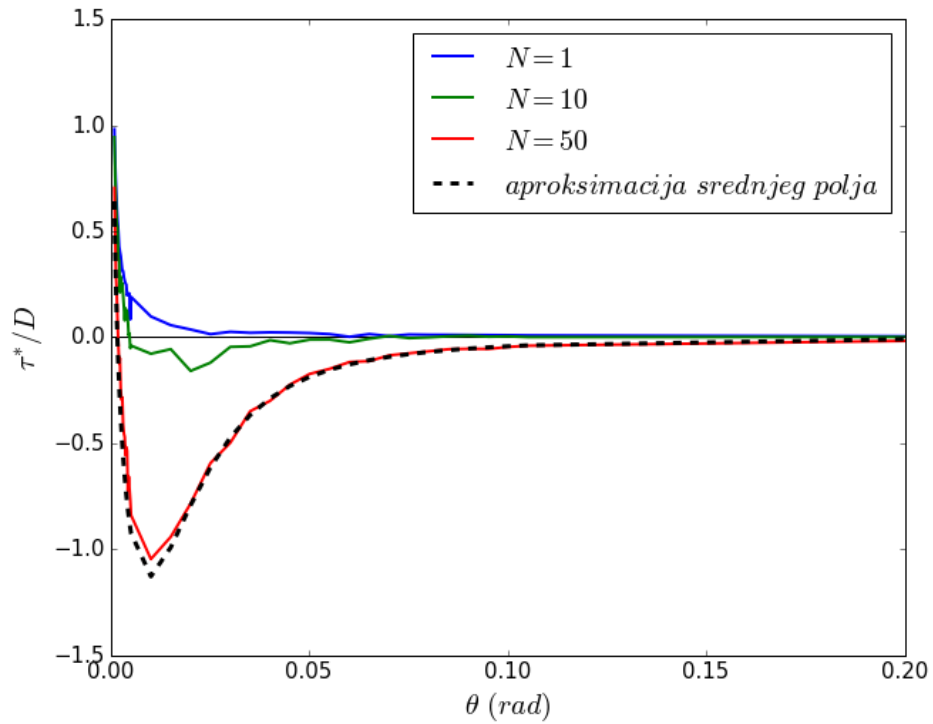
4.3 Raspodjela momenata sile za dane kuteve

Distribucija proteina (Slika 4.4, lijevo) nam govori da očekujemo veliki moment kada MT zatvaraju mali kut θ . Kada kut koji zatvaraju MT postaje veći, proteini se nakupljaju u manjem broju pa tako i moment sile proteina postaje slabiji. Slika (4.5, lijevo) prikazuje moment sile proteina na intervalu od $0 - \pi$ za sustav u kojem početno ima $N = 50$ proteina u nukleoplazmi. Na slici (4.5, desno) prikazan je moment sile vezivnih proteina na intervalu $0 - 0.2 \text{ rad}$, na slici su također označena dva kuta ($\theta = 0.05$, $\theta = 0.005$), čije distribucije proteina smo prikazali na slici (4.4, lijevo). Svi grafovi koji uključuju moment sile prikazuju moment sile τ sa članom koji je posljedica transformacije koordinata, engl. *spurious drift*.



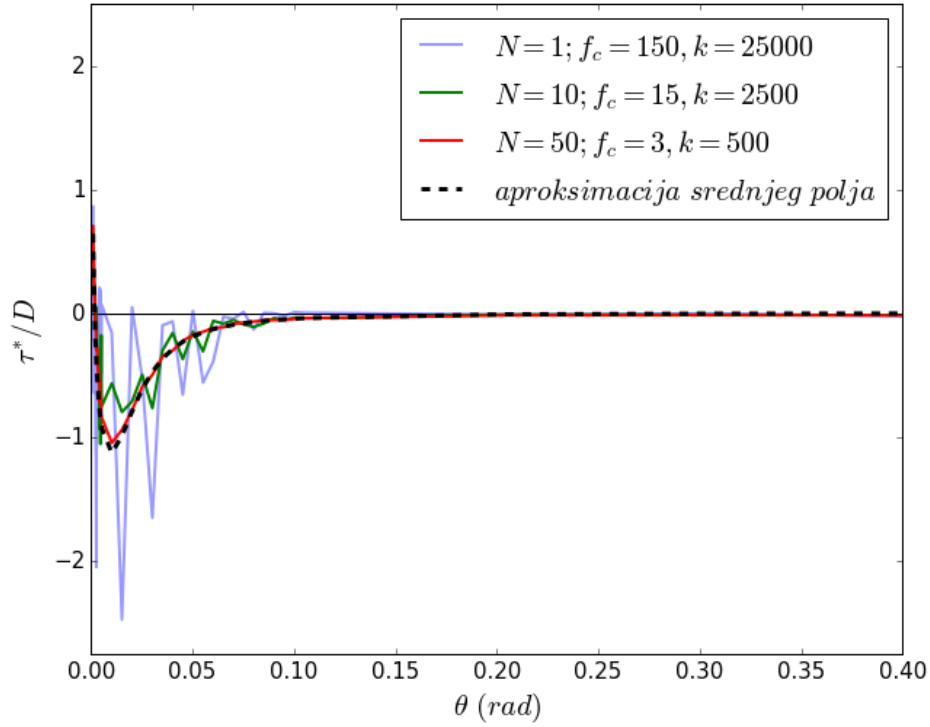
Slika 4.5: Moment sile proteina kao funkcija polarnog kuta θ na svim kutevima te na intervalu $0 - 0.2 \text{ rad}$ (desno).

Mjenjajući početni broj proteina u citoplazmi, promatramo u sustavu MT i vezivnih proteina raspored momenata sile na danim kutevima. Promatrali smo sustav sa $N = 1$, $N = 10$ i $N = 50$ proteina. Kada je početni broj proteina u nukleoplazmi malen, moment sile nije dostatan za formaciju stabilnog svežnja (slika 4.6). Na slici (4.6) također možemo vidjeti kakav raspored momenata sila za dani kut predviđa aproksimacija srednjeg polja, što nam govori da već pri broju od $N = 50$ proteina u nukleoplazmi, dovoljan broj proteina će se spojiti za MT i stvarati takav moment sile, da ga možemo aproksimirati *aproksimacijom srednjeg polja*, koja je na grafu prikazana isprekidanom linijom.



Slika 4.6: Moment sile vezivnih proteina na MT na intervalu $0 - 0.2 \text{ rad}$ za različit početni broj proteina u citoplazmi.

Promjenimo li vrijednosti dane u tablici (4.1) tako da $N = 1$ i $N = 10$ broj proteina sadržava istu količinu enegije koliko i njih $N = 50$ možemo promatrati relevantne skale potrebne da se formira stabilni svežanj. Na slici (4.7) vidimo kako $N = 1$ protein, koji može proizvesti silu koju bi po svom iznosu proizvelo $N = 50$ proteina, sustav jako počinje odstupati od aproksimacije srednjeg polja (isprekidana linija) te dominiraju stohastički efekti. Na grafu također vidimo kako aproksimacija srednjeg polja dobro odgovara sustavu u kojem imamo $N = 50$ proteina jer tada imamo dovoljno proteina u nuleoplazmi da se njihov ukupni spojeni broj n može aproksimirati usrednjenim efektom.



Slika 4.7: Reskalirani sustav raspodjele momenata sila za dane kuteve

5 Diskusija

Cilj ovog rada je bio usporediti koliko diskretnost sustava mikrotubula i proteina utječe na formaciju svežnja pomoću numeričke simulacije napisane u programskom jeziku Python. Simulirano je gibanje mikrotubula i vezanje i odvezivanje vezivnih proteina.

Potvrdili smo da bez utjecaja vezivnih proteina MT rade nasumično gibanje bez preferiranog smjera, čija raspodjela odgovara sinusnoj raspodjeli. Uključe li se u sustav vezivni proteini, gibanje postaje restriktivno u području malih kuteva, što odgovara formaciji svežnja. Pokazano je kako sustav može prijeći iz formacije svežnja u nasumično gibanje u bilo kojem trenutku te takva raspodjela također odgovara sinusnoj raspodjeli, koja očituje oštar vrh u blizini malih kuteva. Pokazano je kako se proteini nakupljaju oko pola diobenog vretena te se njihov broj smanjuje kako se udaljavamo od pola. Sama diskretnost sustava pokazuje izrazito isprekidanu funkciju koja opisuje distribuciju proteina, no u limesu dugačkih vremena primjećujemo kako funkcija postaje glatka, što pokazuje potrebu za usrednjenim efektom, *aproximacije srednjeg polja*. Ovim radom htjeli smo pokazati kako aproksimacijom srednjeg polja možemo dobro opisati proces formacije paralelnog svežnja. Pokazano je kako u sustavu od $N = 50$ proteina u nukleoplazmi, dovoljan broj ih se u prosjeku spaja na MT kako bi se efekt mogao opisati aproksimacijom srednjeg polja. Reskaliramo li sustav tako da $N = 1$ protein može proizvesti silu koliku može proizvesti njih $N = 50$, možemo primjetiti kako se tada očituje jako odstupanje od aproksimacije srednjeg

polja, te se pojačava utjecaj stohastike na sam proces.

Jedan od budućih ciljeva bi bio provjeriti vremena prvih nailazaka MT, kada sustav uključuje vezivne proteine, koji bi trebao dati relevantne skale potrebne za formaciju stabilnog paralelnog svežnja i može se lako usporediti sa eksperimentom. Također, potrebno je kvantificirati dobivene rezultate te odrediti točne granice za koje aproksimacija srednjeg polja više ne vrijedi. U ovom radu uveli smo aproksimaciju koordinata vezanja gdje se proteini spajaju u istu točku na obje MT. Bilo bi zanimljivo vidjeti ponašanje sustava u kojem nema takve aproksimacije. Jedna od uvedenih aproksimacija u svrhu pojednostavljenja modela je da je stopa spajanja k_{on} , konstante vrijednosti, bilo bi dobro vidjeti kako se ponaša sustav u kojem k_{on} prestaje biti konstantne vrijednosti, već postoje parametri koji na njega mogu utjecati. U ovom radu aproksimirali smo proteine kao opruge koji se samo mogu spajati i odspajati sa mikrotubula, dok u stvarnosti znamo kako se proteini kreću duž mikrotubula, te bi takav sustav mogao biti jedan od budućih zanimljivih ciljeva.

Kako bi do kraja razumjeli proces diobe stanice, nužno je razumjeti fizikalne principe koji stoje iza formiranja njegovih elemenata. Diobeno vreteno kvasca *S.Pombe* pogodno je za istraživanje zbog malog broja elemenata i jednostavnog izgleda samog diobenog vretena, no elementi koji ga čine, također su sastavni dio diobenog vretena viših eukariota.

6 Metodički dio

Rotacija krutoga tijela je dio standardnog kurikuluma fizike i obrađuje se u 3. razredu tehničkih srednjih škola, a u gimnaziji je izborna tema. Dio je cjeline Gibanje krutoga tijela. Predviđa se da učenici prije same nastavne jedinice znaju pojmove: (i) kruto tijelo i (ii) moment sile. Prije ove nastavne jedinice obrađuje se Statika krutoga tijela, a nakon nje se obrađuje Rad i snaga pri rotaciji i Zakon očuvanja kutne količine gibanja.

Svaka nastavna jedinica predviđena je da se izvodi interaktivno i s istraživačkim pristupom, što znači da učenici moraju aktivno sudjelovati u gradnji konceptualnih i matematičkih modela te uz vodstvo nastavnika istražiti samu pojavu. Istraživački utemeljena interaktivna nastava važna je za razvijanje formalnog kritičko-logičkog razmišljanja, eksperimentalnih vještina, kao i razumijevanje prirode znanosti i načina formiranja znanstvenog znanja. Istraživački karakter takvog tipa nastave temelji se na razvitku vještina promatranja i opažanja te donošenju zaključaka na temelju opaženog, planiranja i provođenja istraživanja, postavljanja i testiranja hipoteza, konstruiranja modela i njihovog matematičkog opisa. Interaktivni karakter se temelji na učeničkoj aktivnosti tijekom obrađivanja nastavne jedinice. Učenici trebaju aktivno sudjelovati u razrednoj raspravi i time se naučiti oblikovati misli i pravilno se izražavati, raditi u malim skupinama pri eksperimentalnom istraživanju ili rješavanju zadataka i davati i obrazlagati odgovore na konceptualna pitanja. Kombinacija istraživanja i interaktivnosti vodi do aktivnosti učenika, kako u sudjelovanju tako i u razmišljanju.

Ovakav tip nastave ima jasno definiranu strukturu nastavnog sata: (i) dobro definiran uvod, u kojem učenike upoznajemo s novom pojavom, otvaramo problem sata i postavljamo temelje za istraživanje te ih motiviramo i zainteresiramo za temu, (ii) središnji dio s jasno postavljenim istraživačkim pitanjem ili pitanjima, u kojem istražujemo novu pojavu, konstruiramo model i opisujemo ga matematički, (iii) završni dio u kojem se radi testiranje i primjena modela i provjera planiranih obrazovnih ishoda. Baza svakog sata su ishodi, koje postavljamo na samom početku pripremanja nastavne jedinice. Ostvareni ishodi su ono što želimo da učenik odnese iz učionice nakon što sat završi i njihova nam je ostvarenost mjerilo koliko je sat bio uspješan. Osim obrazovnih ishoda, koji se tiču savladavanja gradiva i razvijanja nekih ključnih sposobnosti, također definiramo i odgojne ishode kao vrijednosti koje želimo da učenik usvaja tijekom sata. Uloga je nastavnika da učenike vodi kroz nastavu, usmjeravajući ih i potičući u gradnji modela i istraživanju pojave. Kroz interakciju s učenicima, nastavnik ima uvid u njihovo prethodno znanje, moguće pretkonceptije ili pogrešne načine zaključivanja, što mu omogućava da intervenira u njihovo zaključivanje i pomogne im da što efikasnije izgrade novi, ispravniji i detaljniji model. Svakom nastavniku je cilj da učenik po izlasku iz škole može pravilno, konstruktivno i pragmatično razmišljati i da to primjenjuje u svakidašnjem životu.

Istraživački pristup nastavnoj jedinici Rotacija krutog tijela temelji se na promatranju i izvođenju raznih pokusa, konstrukciji fizičkih veličina, kojima opisujemo rotaciju po analogiji s translacijskim gibanjima i istraživanju ovisnosti kutne akceleracije o momentu sile i momentu tromosti. Tema je lako poveziva s konceptima iz svakidašnjeg života, no sam opis može učenicima biti matematički zahtjevan. U raznim udžbenicima pristup temi je različit, od posve matematičkog pristupa, do pristupa koji vrlo malo prostora ostavlja matematičkom formalizmu i više se okreće konceptima. U udžbenicima za tehničke srednje škole mogu se vrlo često primijetiti primjeri vezani uz buduću struku i način na koji je nastavna jedinica koncipirana naklonjen je praktičnoj strani same teme, dok je u udžbenicima pisanim za gimnazije fokus na konceptima. Priprema je pisana za tehničke škole jer se pored konceptualnog razumijevanja inzistira i na matematičkom opisu pojave.

Za ovu su temu predviđena dva školska sata jer je tema zahtjevnija i mora se kroz nju prolaziti pažljivo. Prosječnom učeniku ovu su koncepti novi i strani te se, iako su se susreli s pregršt primjera u svakodnevnom životu, ponekad pokazuju kontraintuitivnima. Iako je po svojoj prirodi zahtjevnija, ovu temu smatram izrazito dobrim primjerom primjene fizikalnih koncepata na svakidašnji život, što ju čini idealnom za razvijanje znanstvenog načina razmišljanja. Korištena literatura je [36] [37].

Obrazovni ishodi

Učenik će:

- opisati rotaciju krutoga tijela i djelovanje momenta sile na tijelo koje rotira
- objasniti poveznicu i analogiju rotacijskih i translacijskih veličina
- opisati i primijeniti moment tromosti
- matematički opisati i protumačiti temeljni zakon rotacije
- primijeniti zakon rotacije u primjerima
- razvijati znanstveni način razmišljanja i eksperimentalne vještine
- razvijati sposobnosti izražavanja

Odgojni ishodi

Učenik će:

- razvijati sistematičnost u radu i razmišljanju
- učiti slušati i uvažavati tuđa mišljenja
- biti potaknut na radoznalost i dobiti motivaciju za učenje

1. Uvod - otvaranje problema, prikupljanje ideja, upoznavanje pojave

Pokus 1. Demonstracijski pokus s ravnalom.

Nastavnik drži ravnalo u jednoj ruci i pita učenike gdje da stavi prst kako bi ravnalo bilo u ravnoteži. Nakon potrebne diskusije i zaključaka, nastavnik stavi prst u težište te nakon toga stavi prst izvan težišta.

Pokus treba izvesti interaktivno:

Gdje je potrebno staviti prst kako bi ravnalo bilo u ravnoteži?

Koje sile djeluju na ravnalo i gdje je hvatište tih sila? Zašto je ravnalo u ravnoteži?

Što će se dogoditi ako prst ne prislonimo na težište ravnala?

Opišite gibanje ravnala.

Koje sve sile i momenti sila djeluju na ravnalo?

Očekujem kako će učenici znati da prst treba staviti u težište tijela te da je ono hvatište gravitacijske sile koja djeluje na tijelo. Očekujem kako će učenici zaključiti da tijelo miruje kada je zbroj svih sila kao i zbroj svih momenata sila na tijelo jednak nuli. Stave li prst u neku točku koja nije težište ravnala, zbroj svih momenata sila više neće biti jednak nuli i ravnalo će se zakrenuti.

Napisati na ploču: Rotacija krutog tijela

Pokus 2: Rotacija kotača. Demonstriramo rotaciju kotača bicikla.



Slika 6.1: Kotač bicikla kojim ćemo se služiti tokom nastavne jedinice [38].

Željeli bismo istražiti pojavu rotacije krutoga tijela, ali se prije toga moramo zapitati kojim veličinama opisati rotacijsko gibanje.

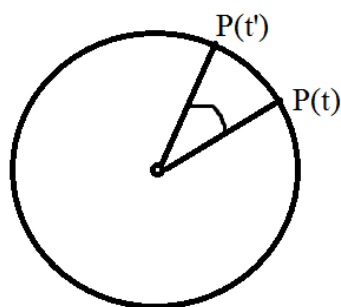
Pokušajmo povezati translacijsko i rotacijsko gibanje. Kojim smo veličinama opisivali translacijsko gibanje?

Učenici navode veličine pomaka, brzine i akceleracije.

Kako biste opisali pomak tijela koje rotira, na primjer ovog kotača?

Na ploči nacrtati kružnicu u čijem se centru nalazi os rotacije.

Naznačiti položaj točke P u trenutku t i u nekom kasnijem trenutku t' .



Slika 6.2: Točka P na obodu kružnice u trenutku t i t'

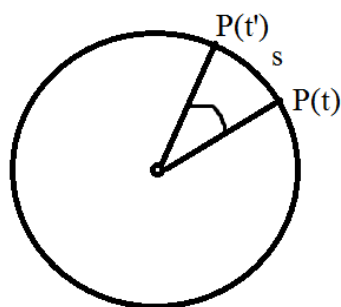
Kako biste mogli opisati promjenu položaja točke P?

Učenici zaključuju da točka P prebriše određeni kut, te je taj kut analogija pomaku kod translacije.

Taj ćemo kut mjeriti u radianima. Što znači ta jedinica?

$$\theta = \frac{s}{r} \quad s = r \theta$$

Učenici se prisjećaju da je jedan radijan kvocijent duljine prijeđenog kružnog luka jednakog radijusu i radijusa kružne putanje.



Slika 6.3: Kružni luk prebrisan kutnim pomakom točke P.

Kako biste konstruirali analogne rotacijske veličine translacijskoj brzini i akceleraciji?

Učenici po analogiji zaključuju da bismo mogli uvesti kutnu brzinu kao omjer prebrisanog kuta i pripadnog vremenskog intervala. Pravilom desne ruke određujemo smjer vektora kutne brzine.

$$\omega = \frac{\Delta\theta}{\Delta t} \quad \left(\frac{rad}{s} \right)$$

Imaju li sve točke na rotirajućem tijelu istu kutnu brzinu i zašto? Imaju li sve točke tijela istu obodnu brzinu?

Diskusijom dolazimo do toga da svaka točka na rotirajućem tijelu prebriše jednak kut u jednakom vremenskom intervalu, što znači da ima jednaku kutnu brzinu. Učenicima je od ranije poznato kako obodna brzina ovisi o udaljenosti od osi rotacije.

Kako bismo mogli dobiti izraz koji povezuje kutnu i obodnu brzinu točke na tijelu?

Uz vodstvo nastavnika učenici povezuju izraze i dobivaju:

$$\omega = \frac{\Delta\theta}{\Delta t} = \frac{\Delta s}{r \Delta t} = \frac{v}{r} \quad \left(\frac{rad}{s} \right)$$

Kako bismo mogli dobiti izraz koji povezuje kutnu i linearnu akceleraciju točke na tijelu?

Uz vodstvo nastavnika učenici povezuju izraze i dobivaju:

$$a_{tan} = \frac{\Delta v}{\Delta t} = \frac{\Delta \omega \cdot r}{\Delta t} = \alpha \cdot r \quad \left(\frac{m}{s^2} \right)$$

Diskusijom dolazimo do pojma tangencijalne akceleracije, koja postoji samo ako postoji promjena iznosa kutne brzine, dok je radijalna akceleracija njima već otprije poznata kao centripetalna akceleracija

$$a_{rad} = \frac{v^2}{r} = \omega \cdot r \quad \left(\frac{m}{s^2} \right)$$

Kako računamo iznos ukupne akceleracije?

$$a_{uk} = \sqrt{a_{rad}^2 + a_{tan}^2} \quad \left(\frac{m}{s^2} \right)$$

2. Središnji dio- istraživanje, fizikalni i matematički opis pojave, konstrukcija modela

Istraživačko pitanje 1 : Kako promijeniti brzinu rotacije krutoga tijela?

Pokus 3. a) Biciklistički kotač iz Pokusa 2.

Kako treba djelovati sila na kotač bicikla da on počne rotirati iz mirovanja?

Učenici daju pretpostavke i istražuju. Isprobavaju silu u smjeru radijusa kotača, tangencijalnu silu i silu s obje komponente. Zaključuju da je najbolje upotrijebiti tangencijalnu silu, jer ona ima najveći moment.

Pokus 3b. Kakav će učinak imati djelovanje tangencijalne sile na kotač koji već rotira?

Učenici daju pretpostavke i istražuju. Isprobavaju silu u smjeru vrtnje i suprotno od smjera vrtnje. Zaključuju da sila u smjeru vrtnje povećava brzinu vrtnje kotača dok je sila u suprotnom smjeru smanjuje.

Što možete zaključiti na temelju pokusa o povezanosti momenta sile i brzine rotacije tijela?

Učenici zaključuju :

- 1) ako je ukupni moment sile na tijelo jednak nuli, tijelo miruje ili rotira stalnom kutnom brzinom
- 2) ako ukupni moment sile na tijelo nije jednak nuli, tijelo usporava ili ubrzava rotaciju

Uz vodstvo nastavnika učenici nadalje zaključuju kako u slučaju 2) postoji kutna akceleracija različita od nule. No, ne znaju o čemu ona sve ovisi.

Istraživačko pitanje 2: O čemu ovisi kutna akceleracija tijela kod rotacije?

Učenici daju pretpostavke o čemu bi mogla ovisiti kutna akceleracija: momentu sile na tijelo, masi tijela...,

Ovisnost o momentu sile na tijelo već je bila demonstrirana u prethodnom pokusu. Učenici mogu pretpostaviti da će kutna akceleracija tijela ovisiti o njegovoj masi, te će biti manja ako je masa tijela veća.

Ovisi li kutna akceleracija i o rasporedu mase tijela u odnosu na os rotacije

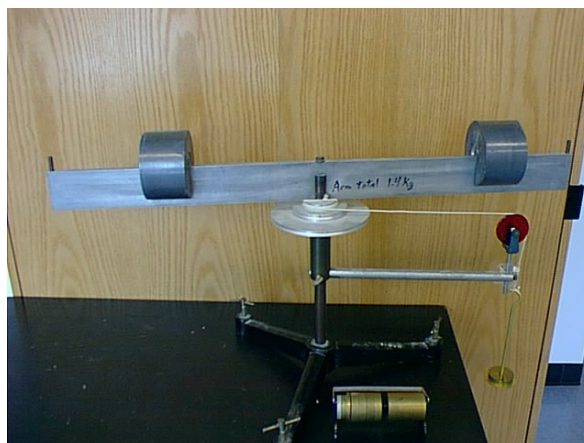
Učenike se poziva da osmisle pokus kojime bi to istražili. U pokusu učenici predviđaju držanje ukupne mase tijela i momenta sile na tijelo konstantnima, dok se mijenja raspored mase u odnosu na os rotacije.

Pokus 4. Pokus za istraživanje ovisnosti kutne akceleracije o rasporedu mase tijela u odnosu na os rotacije. Mjerni postav se sastoji od metalnog ravnala na koji su spojena dva utega jednakih masa, kojima možemo mijenjati udaljenost od osi rotacije i konopa s utegom, koji je preko valjka omotan oko osi rotacije. Konstantnim djelovanjem težine utega, konop djeluje stalnim momentom sile na ravnalo, što uzrokuje rotaciju ravnala s utezima.

Učenici analiziraju eksperimentalni postav i daju pretpostavke kako bi mogla ovisiti kutna akceleracija o rasporedu masa na ravnalu. Učenici osmišljaju pokus kojime bi istražili svoje pretpostavke.

Učenici mijenjaju masu utega koji visi i time utječu na napetost niti, koja stvara moment sile na ravnalo. Učenici zaključuju kako povećanjem mase povećavamo moment sile koji uzrokuje veću kutnu akceleraciju.

Učenici mijenjaju raspored masa na ravnalu, dok masu utega drže konstantnom.



Slika 6.4: Mjerni postav za istraživanje ovisnosti kutne akceleracije o rasporedu mase [39]

Radi jednostavnijeg istraživanja pojave, treba inzistirati da mase budu simetrično raspoređene s obje strane osi rotacije.

Učenici daju pretpostavke, opažaju i zaključuju:

- 1.) Ako su mase raspoređene bliže osi rotacije, ravnalo dobiva veću kutnu akceleraciju
- 2.) Ako su mase raspoređene dalje od osi rotacije, ravnalo dobiva manju kutnu akceleraciju

Uočavaju da akceleracija ne ovisi o samoj masi ravnala (jednaka je u oba slučaja) nego o rasporedu masa i njihovoj udaljenosti od osi rotacije.

Da bismo opisali utjecaj mase na rotaciju krutoga tijela trebamo novu veličinu, koja će uzeti u obzir i raspored mase tijela. Uvodimo moment tromosti:

$$I = \sum m \cdot r^2 \quad (\text{kgm}^2)$$

U kojem je slučaju moment tromosti veći? Objasnite.

Učenici zaključuju kako je moment tromosti bio veći kada su mase bile raspoređene dalje od osi rotacije.

Na kraju, kako odgovoriti na istraživačko pitanje, o čemu ovisi kutna akceleracija tijela? Učenici zaključuju na temelju rezultata pokusa da će kutna akceleracija biti veća, što je veći moment sile i što je manji moment tromosti tijela.

Nismo mjerili, pa ne možemo doći do točnog izraza, ali fizičari su došli do izraza kojeg zovemo temeljnim zakonom rotacije:

$$\alpha = \frac{\tau}{I} \quad \left(\frac{\text{rad}}{\text{s}^2} \right)$$

Što vam ovaj izraz govori? Možete li naći analogiju ovom izrazu kod translacijskog gibanja? Učenici zaključuju:

Kutna akceleracija proporcionalna je momentu sile na tijelo ,a obrnuto proporcionalna momentu tromosti tijela. Izraz je analogan II. Newtonovom zakonu.

Na kraju, povežimo sve analogije u jednu tablicu:

Translacija	Rotacija
$x \text{ (m)}$	$\theta \text{ (rad)}$
$v \left(\frac{\text{m}}{\text{s}} \right)$	$\omega \left(\frac{\text{rad}}{\text{s}} \right)$
$a \left(\frac{\text{m}}{\text{s}^2} \right)$	$\alpha \left(\frac{\text{rad}}{\text{s}^2} \right)$
$m \text{ (kg)}$	$I \text{ (kgm}^2\text{)}$
$v = \frac{\Delta x}{\Delta t} \left(\frac{\text{m}}{\text{s}} \right)$	$\omega = \frac{\Delta \theta}{\Delta t} \left(\frac{\text{rad}}{\text{s}} \right)$
$a = \frac{\Delta v}{\Delta t} \left(\frac{\text{m}}{\text{s}^2} \right)$	$\alpha = \frac{\Delta \omega}{\Delta t} \left(\frac{\text{rad}}{\text{s}^2} \right)$
$a = \frac{F}{m} \left(\frac{\text{m}}{\text{s}^2} \right)$	$\alpha = \frac{\tau}{I} \left(\frac{\text{m}}{\text{s}^2} \right)$

3. Završni dio - Primjena modela

Konceptualni zadaci s karticama (dva pitanja):

1. Ima li svaka točka na tijelu koje rotira jednaku

- a) kutnu brzinu
- b) obodnu brzinu
- c) kutnu i obodnu brzinu

Točan odgovor: a)

2. Djelujemo li momentom sile na tijelo, hoćemo li promijeniti

- a) samo tangencijalnu komponentu akceleracije tijela
- b) samo radijalnu komponentu akceleracije tijela
- c) obje komponente?

Točan odgovor : c)

Konceptualno pitanje bez ponuđenog odgovora

1. Zašto kvaku ne stavljamo na sredinu vrata, već na kraj?

Očekivani odgovor – zato jer je moment sile jednak vektorskom umnošku sile i kraka koji je okomit na silu. Stavimo li kvaku na sredinu vrata, smanjili smo krak sile te moramo upotrijebiti veću silu kako bismo otvorili vrata.

Zadatak (učenici rješavaju u malim skupinama):

1. Na valjkastu osovinu promjera $R = 2 \text{ cm}$, duljine $l = 1 \text{ m}$ i mase $m = 2.5 \text{ kg}$ djeluje tangencijalna sila iznosa $8 \cdot 10^{-2} \text{ N}$ i pokreće je iz mirovanja. Kako će se gibati osovina? Obrazložite odgovor.

Na osovinu djeluje stalan moment sile iznosa $8 \cdot 10^{-4} \text{ Nm}$ pa će osovina jednoliko ubrzano rotirati. Kolika će biti kutna brzina osovine nakon 10 s ? Izrazite rješenje u okretajima u minuti.

Moment tromosti valjka računamo kao $I = \frac{mR^2}{2}$.

Odgovor: $\omega = 64 \frac{\text{rad}}{\text{s}}$ ili **611 okretaja u minuti.**

Literatura

- [1] *Five stages of mitosis*, <http://www.yourgenome.org/facts/what-is-mitosis>, 28.8.2016.
- [2] Pavin, N. ; Tolić, I.M. ; Self-Organisation and Forces in the Mitotic Spindle. *Annu Rev Biophys* **45**, 279-298 (2016).
- [3] McDonald, K.L., O'Toole, E.T., Mastronarde, D.N. and McIntosh, J.R. Kinetochore microtubules in PTK cells. *J Cell Biol* **118**, 369-383 (1992).
- [4] Mastronarde, D.N., McDonald, K.L., Ding, R. and McIntosh, J.R. Interpolar spindle microtubules in PTK cells. *J Cell Biol* **123**, 1475-1489 (1993).
- [5] Ding, R., McDonald, K.L. and McIntosh, J.R. Three-dimensional reconstruction and analysis of mitotic spindles from the yeast, *Schizosaccharomyces pombe*. *J Cell Biol* **120**, 141-151 (1993).
- [6] Walczak, C.E., Heald, R. *Mechanism of Mitotic Spindle Assembly and Function*. International Review of Cytology: Elsevier, Vol. 265, 2008, str. 111 -158
- [7] Nédélec, F. Computer simulations reveal motor properties generating stable antiparallel microtubule interactions. *The Journal of cell biology* **158**, 1005-1015 (2002)
- [8] Ding, R., McDonald, K.L. and McIntosh, J.R. Three-dimensional reconstruction and analysis of mitotic spindles from the yeast, *Schizosaccharomyces pombe*. *J Cell Biol* **120**, 141-151 (1993).
- [9] Fu, C. et al. Phospho-regulated interaction between kinesin-6 Klp9p and microtubule bundler Ase1p promotes spindle elongation. *Dev Cell* **17**, 257-267 (2009).
- [10] *Arrangement of protofilaments in singlet, double, and triplet MTs*, <http://cc.scu.edu.cn/G2S/Template/View.aspx?courseType=1&courseId=17&topMenuId=113305&menuType=1&action=view&type=&name=&linkpageID=113700>, 31.9.2016.
- [11] Krischner, M. ; Mitchison, T. ; Beyond Self-Assembly: from Microtubules to Morphogenesis. *Cell* **45**, 329-342 (1986).
- [12] Avila, J. ; Microtubule Functions. *Life Sciences* **50**, 327-334 (1991).
- [13] Kalinina, I. et al. Pivoting of microtubules around the spindle pole accelerates kinetochore capture. *Nature cell biology* **15**, 82-87 (2013).
- [14] Hagen, I. and Yanagida, M. Novel potential mitotic motor protein encoded by the fission yeast *cut7+*. *Nature* **347**, 563-566 (1990).

- [15] Le Guellec, R., Paris, J., Couturier, A., Roghi, C. and Philippe, M. Cloning by differential screening of a *Xenopus* cDNA that encodes a kinesin-related protein. *Molecular and cellular biology* **11**, 3395-3398 (1991).
- [16] Sawin, K.E., LeGuellec, K., Philippe M., Mitchison, T.J. Mitotic Spindle organization by a plus-end-directed microtubule motor. *Nature* **359**, 540-43 (1992).
- [17] Cai, S., *et al.* Kinesin-14 family proteins HSET/XCTK2 control spindle length by cross-linking and sliding microtubules. *Mol Biol Cell* **20**, 1348-59 (2009).
- [18] Endow, S.A., Henikoff, S., Soler-Niedziela L. Mediation of meiotic and early mitotic chromosome segregation in *Drosophila* by a protein related to kinesin. *Nature* **345**, 81-83 (1990).
- [19] McDonald, H.B., Stewart R.J. Goldstein L.S., The kinesin-like *ncd* protein of *Drosophila* is a minus end-directed microtubule motor. *Cell* **63**, 1150-65 (1990).
- [20] Pellman, D., Baggett, M., Tu, Y., Fink, G.R. and Tu, H. Two microtubule-associated proteins required for anaphase spindle movement in *Saccharomyces cerevisiae*. *The Journal of cell biology* **130**, 1373-1385 (1995).
- [21] Howard, J. *Mechanics of motor proteins and the cytoskeleton*. (2001).
- [22] Lodish, H. *et al.* *Molecular Cell Biology*. 5th ed: Freeman, W. H. and Company. (2003).
- [23] *Lung trachea epithelium*, <http://remf.dartmouth.edu/images/mammalianLungSEM/source/9.html>, 30.8.2016.
- [24] *Flagellum*, <https://rewiredflagellum.wordpress.com/>, 30.8.2016.
- [25] Alberts, B. *et al.* *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. New York : Garland Science, 2002.
- [26] Van Kampen, N.G. *Stochastic processes in physics and chemistry*, 3rd ed. Amsterdam : Elsevier, 2007.
- [27] Gardiner, C. W. *Handbook of stochastic methods : for physics, chemistry, and the natural sciences*. 4th ed. Berlin : Springer, 1985.
- [28] Hildebrand, F. B. *Introduction to Numerical Analysis*, 2nd ed. New York : Dover Publications, Inc. (1974).
- [29] Scitovski, R. *Numerička Matematika*, 2. izdanje. Osijek: Odjel za matematiku Sveučilišta u Osijeku, 1999.

- [30] Desmond, J. H. An Algorithmic Introduction to Numerical Simulation of Stochastic Differential Equations. *Siam Review*, **43**, 424-546 (2001).
- [31] Prelogović, M., Winters, L., Milas, A., Tolić, I., Pavin, N. (Unpublished manuscript; 2016.)
- [32] Kawaguchi, K., Uemura, S. and Ishiwata, S. Equilibrium and transition between single- and double-headed binding of kinesin as revealed by single-molecule mechanics. *Biophys J* **84**, 1103-1113 (2003).
- [33] Edamatsu, M. Bidirectional motility of the fission yeast kinesin-5, Cut7. *Biochem Biophys Res Commun* **446**, 231-234 (2014).
- [34] Jeney, S., Stelzer, E.H., Grubmuller, H. and Florin, E.L. Mechanical properties of single motor molecules studied by three-dimensional thermal force probing inoptical tweezers. *Chemphyschem* **5**, 1150-1158 (2004).
- [35] Ananthanarayanan, V. et al. Dynein motion switches from diffusive to directed upon cortical anchoring. *Cell* **153**, 1526-1536 (2013).
- [36] Labor, Jakov. *Fizika 3: Udžbenik za 3. razred srednjih strukovnih škola s četverogodišnjim programom fizike*. 1. izdanje, Zagreb: Alfa, 2009.
- [37] Kulišić, Petar. *Fizika 3: Udžbenik za 3. razred strukovnih škola*. 3.izdanje, Zagreb: Školska knjiga, 2004.
- [38] *Deluxe Bicycle Wheel*, <http://www.arborsci.com/deluxe-bicycle-wheel>, 17.9.2016.
- [39] *Inertia spindle*, http://www.phys.ufl.edu/demo/1_Mechanics/Q_RotationalDynamics/InertiaSpindle.html, 18.9.2016.