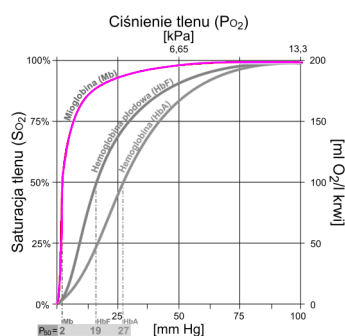
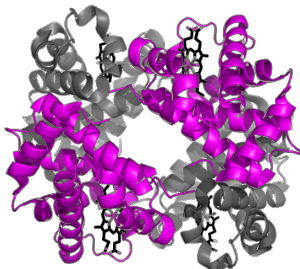


Rys. 1. Cząsteczka mioglobiny, źródło: Wikipedia



Rys. 2. Krzywa saturacji cząsteczek mioglobiny została oznaczona kolorem



Rys. 3. Struktura hemoglobiny. Kolorem zaznaczono podjednostki α , na szaro są podjednostki β . Hem oznaczono kolorem czarnym. Źródło: Wikipedia

Matematyka i życie: punkty przegięcia

Miroslaw LACHOWICZ*

Życie

Do klasycznych pytań: „Skąd przyszliśmy?“, „Kim jesteśmy?“, „Dokąd idziemy?“ można dorzucić – Paul Gauguin i poprzednicy wybaczyliby – pytanie „Co to jest życie?“. Nie podejmuję się odpowiedzieć, ale myślę, że bez wątplenia życie ma coś wspólnego z tlenem (o co chodzi z *Henneguya zschokkei*, w tym momencie nie wiadomo). Skoro o tlenie mowa, to warto omówić mioglobinę i hemoglobinę – substancje (białka), które biorą udział w magazynowaniu (mioglobina) lub transportowaniu (hemoglobina) tlenu.

Mioglobina

Dokładnie jedna cząsteczka tlenu może być zmagazynowana w jednej cząsteczce mioglobiny. Istotną rolę w wiązaniu tlenu spełnia hem, na rysunku 1 zaznaczony kolorem. Zadaniem mioglobiny jest magazynowanie tlenu w mięśniach czerwonych. Jej rolę doceniają nie tylko sportowcy.

John Kendrew wraz ze współpracownikami wyznaczył strukturę mioglobiny za pomocą rentgenografii strukturalnej, za co otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii w roku 1962.

Skoro w jednej cząsteczce mioglobiny może być zmagazynowana tylko jedna cząsteczka tlenu, to jasne jest, że trudno tu oczekiwać jakiegoś szczególnie ciekawego zachowania (z punktu widzenia matematycznego) – nie ma szansy na żadne wewnętrzne oddziaływania, które wydobyte ze świata zjawisk mikroskopowych do świata zjawisk makroskopowych mogłyby dawać ciekawe efekty. Jak zobaczymy – rzeczywiście mioglobina takich efektów nie daje.

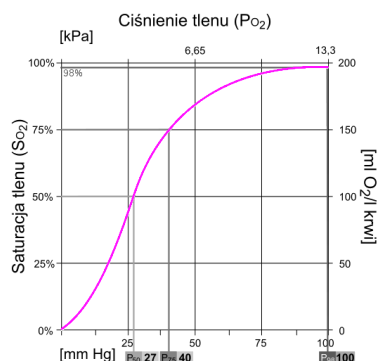
Krzywa saturacji, tzn. procent zajętych tlenem cząsteczek mioglobiny w zależności od ciśnienia tlenu, została przedstawiona na rysunku 2. Można powiedzieć – kompletny banal.

Hemoglobina

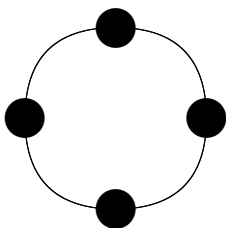
Zdecydowanie ciekawszą, z punktu widzenia opisu matematycznego, jest hemoglobina, której strukturę przedstawia rysunek 3. Prawda, że aż się prosi, by ją opisać matematycznie? W cząsteczce hemoglobiny są dwie białkowe podjednostki α i dwie podjednostki β . Każda z tych 4 podjednostek zawiera hem.

Hemoglobina jest białkiem obecnym we krwi (w erytrocytach). Barwi krew na czerwono. Jej rola polega na przenoszeniu tlenu – przyłączaniu w płucach (gdzie ciśnienie tlenu jest duże) i uwalnianiu w tkankach (gdzie ciśnienie tlenu jest małe). Zatem hemoglobina, bardziej niż mioglobina, musi być sprawnie działającą maszynką. W przeciwieństwie do mioglobiny – hemoglobina zawiera 4 hemy, i można się spodziewać ich oddziaływania (na poziomie mikroskopowym). Jednym słowem można spodziewać się ciekawych efektów do modelowania matematycznego.

Jedna cząsteczka hemoglobiny może przyłączyć do 4 cząsteczek tlenu (gdy wszystkie hemy – miejsca wiązania – są zajęte). Okazuje się, że istnieje zależność pomiędzy różnymi miejscami wiązania. Mogą one przekazywać informację na przemian, tzn. podjednostka α – podjednostce β i na odwrót. Podjednostki tego samego typu „nie widzą się”. Gdy ciśnienie tlenu jest małe i cząsteczka tlenu przyłącza się do cząsteczki hemoglobiny, to prawdopodobieństwo przyłączenia innej cząsteczki tlenu jest małe. Chodzi o to, by nie wypłukać tlenu z miejsc, w których jest go niewiele. Natomiast dla dużych ciśnień tlenu (jak w płucach) prawdopodobieństwo to jest duże. W rezultacie hemoglobina zbiera tlen z płuc i roznosi do miejsc, w których tlen jest potrzebny, bo tam jest go mało. Bardzo to ładny i prosty mechanizm, wdzięczny obiekt matematycznego modelowania.



Rys. 4. Krzywa saturacji dla hemoglobiny



Rys. 5. Ilustracja „matematycznej hemoglobiny”

Więcej o modelu Isinga można przeczytać w artykule Jacka Miększa w Δ_{15}^5 .

Krzywą saturacji dla hemoglobiny – procent zajętych miejsc wiązania w zależności od ciśnienia – przedstawia rysunek 4. Uzbrojeni w powyższą wiedzę możemy zaproponować „matematyczną hemoglobinę”. Byłby to abstrakt ujmujący cechy opisywanego obiektu (tu cząsteczki hemoglobiny), które nas interesują. Takie jest typowe postępowanie w modelowaniu matematycznym. Tworzy się obiekt, możliwie najprostszy, ujmujący te cechy, które chcemy opisać. W ten sposób powstaje model matematyczny, który nie odzwierciedla, i nie może odzwierciedlać, wszystkich cech badanego obiektu. Bo przecież „model, który odzwierciedlałby wszystkie cechy opisywanego obiektu, byłby do opisu równie przydatny, jak sam obiekt, czyli wcale”. Model jest i musi być uproszczeniem. Model Fiata 500, który byłby po prostu Fiatem 500, dla właściciela może byłby przydatniejszy, ale z punktu widzenia opisu mało użyteczny. Warto powtórzyć ten banał, bo gdy przychodzi „co do czego”, to się o tym nie pamięta. Naszą „matematyczną hemoglobinę” (czyli pewnym modelem hemoglobiny) może być tzw. okresowy model Isinga. Model Isinga (niekoniecznie okresowy) pochodzi z fizyki i był wprowadzony do opisu zjawiska ferromagnetyzmu. Model ten polega na tym, że z każdym węzłem (zaznaczonym na rys. 5 czarnym kółkiem) wiążemy funkcję (zmienną losową), która przyjmuje wartość 1 (gdy węzeł jest zajęty przez cząsteczkę tlenu) lub wartość -1 (gdy węzeł jest niezajęty), z prawdopodobieństwami, które należy określić z uwzględnieniem oddziaływań pomiędzy węzłami (najbliższymi sąsiadami na okręgu). Prawda, że to jest po prostu prawie hemoglobina?

Dla matematyków obiekt ten (choć porażająco prosty) powinien być szczególnie ciekawy, gdyż struktury okresowe są w matematyce bardzo ważne. Wiele procesów w przyrodzie wykazuje okresowość, ale żadna wiosna nie jest podobna do następnej. W przypadku mioglobiny mamy pełną (tzn. nieprzybliżoną) okresowość „za darmo”.

Tu mamy coś, co zdecydowanie jest okresowe, więc możemy doświadczać pełnej radości. Można badać ten model podobnie, jak bada się modele Isinga (byłby to poziom mikroskopowy), i otrzymać na poziomie makroskopowym krzywe podobne do tych określających saturację dla hemoglobiny i pochodzących z eksperymentu. Osoby zainteresowane odsyłam do książki Colina Thompsona *Mathematical Statistical Mechanics*, Princeton 1972, gdzie w rozdziale 7 jest to bardzo ładnie opisane. Jest to jednocześnie bardzo prosty i elegancki przykład przejścia „od mikro do makro”.

Punkty przegięcia

Porównując krzywe saturacji dla mioglobiny z krzywymi saturacji dla hemoglobiny, zauważamy, że te drugie są matematycznie ciekawsze – mają punkty przegięcia (po jednym na krzywą), czyli mają kształt „S-owaty” (lub sigmoidalny).

Dla osób niewtajemniczonych: punkty przegięcia to punkty, w których krzywa się przegina, czyli zmienia swoją wypukłość: z wypukłej (po szkolnemu „uśmiechniętej”) staje się wklęsła („smutna”) lub odwrotnie. O wadze punktów przegięcia każdy może się przekonać, choćby śledząc obecne dyskusje o Covid-19 (o czym będzie poniżej). Dla mioglobiny i hemoglobiny różnica pomiędzy odpowiednimi krzywymi ma fundamentalne znaczenie. Jak już wspomniałem, mioglobina tylko magazynuje – co podłeci, to proporcjonalnie wleci. Natomiast hemoglobina działa w bardziej wyrafinowany sposób: jak Janosik, odbiera bogatym i oddaje biednym – tlen. Nie może odwrotnie! Zatem istnienie (lub nie) punktów przegięcia staje się istotnym elementem funkcjonowania życia.

(wewnętrzna) niezależność	zależność (krzywa „S-owata”)
mioglobina	hemoglobina
enzymy klasyczne	enzymy allosteryczne
	denaturacja DNA

Ciekawe, że podobne modele jak dla hemoglobiny (z punktami przegięcia na poziomie makroskopowym) można rozsądnie formułować dla zupełnie innych procesów biologicznych, jak działanie enzymów allosterycznych lub denaturacja DNA (z odpowiednią liczbą „miejsc wiązania”). Ponadto, tak jak dla mioglobiny, można konstruować modele dla enzymów klasycznych.

Istnienie, lub nieistnienie, punktów przegięcia można łatwo przetestować na bardzo ważnych w biologii (od ekologii po kinetykę enzymów) funkcjach Hilla:

$$h_n(x) = a \frac{x^n}{b^n + x^n}, \quad x > 0,$$

przy czym a , b są stałymi dodatnimi, a określa stałą nasycenia, b – stałą połowicznego nasycenia,

$$h_n(b) = \frac{a}{2},$$

$n \geq 1$ jest współczynnikiem Hilla i najczęściej przyjmuje się, że jest liczbą naturalną. Licząc pochodną i drugą pochodną funkcji h_n , otrzymujemy

$$h'_n(x) = a \frac{nb^n x^{n-1}}{(b^n + x^n)^2}$$

oraz

$$h''_n(x) = a \frac{nb^n x^{n-2}}{(b^n + x^n)^3} \left((n-1)b^n - (n+1)x^n \right).$$

Funkcje h_n więc rosną, dla każdego $n \geq 1$ (pochodne są dodatnie), i mają punkt przegięcia dla $n \geq 2$ w punkcie

$$x_p = b^n \sqrt[n]{\frac{n-1}{n+1}}.$$

Rzeczywiście, dla $n \geq 2$, funkcja h''_n w punkcie x_p przyjmuje wartość 0 i zmienia w tym punkcie znak – dla $x \in (0, x_p)$ jest dodatnia (czyli h_n jest wypukła), a dla $x > x_p$ jest ujemna (h_n jest wklęsła).

Dla $n = 1$ funkcja h_1 nie ma punktu przegięcia – jest wklęsła na całej swojej dziedzinie ($x > 0$). Przypadek $n = 1$ jest bardzo istotny w tzw. kinetyce enzymów w teorii Michaelisa i Menten (Leonor Michaelis (1875–1949), Maud Menten (1879–1960)).

Wyprowadzenie funkcji Michaelisa–Menten (czyli funkcji Hilla z $n = 1$) jest wdzięcznym wstępem do matematycznej dziedziny – analizy

zagadnień osobliwie zaburzonych. Okazuje się, że nieprzewidyżone, jakby się wydawało na pierwszy rzut oka, problemy pojawiające się w klasycznym wyprowadzeniu Michaelisa i Menten są związane z wystąpieniem tzw. efektu warstwy początkowej.

Typowym przykładem funkcji o kształcie „S-owatym” jest dystrybuanta rozkładu normalnego (rozkładu Gaussa). Centralne twierdzenie graniczne uzasadnia powszechność występowania rozkładów zbliżonych do rozkładu normalnego.

Warto, choćby pokrótce, omówić zjawisko denaturacji DNA, bardzo istotne w biotechnologii, na przykład w procedurze PCR.

Schemat DNA został opracowany przez Jamesa Watsona, Francisca Cricka i Maurice'a Wilkina (Nagroda Nobla w 1962 r.).

Na każdym z 2 łańcuchów DNA umieszczone są zasady azotowe: A – adenina, C – cytozyna, G – guanina, T – tymina. Są one połączone wiązaniami wodorowymi, przy czym możliwe są tylko połączenia A–T (lub T–A) – podwójnym wiązaniem i C–G (lub G–C) – potrójnym wiązaniem. Zatem wiązania A–T (lub T–A) są słabsze niż C–G (lub G–C). Pod wpływem różnych czynników, np. wysokiej temperatury, wiązania pękają. Jest to proces denaturacji DNA. Temperatura, w której połowa wiązań uległa pęknięciu, nazywa się temperaturą topnienia. Określenie temperatury topnienia charakteryzuje DNA.

W pracy: R. G. Rutledge, D. Stewart, *Critical evaluation of methods used to determine amplification efficiency refutes the exponential character of real-time PCR*, BMC Molecular Biology, 9, 2008 określono krzywe przedstawiające zależności (odpowiednio mierzone) procentu pękniętych wiązań od temperatury. Wszystkie krzywe, odpowiadające różnym typom DNA, mają idealne kształty „S-owate”.

Wiele punktów przegięcia

Sytuacja jest jeszcze bardziej ciekawa, gdy punktów przegięcia jest więcej. Jacques Lucien Monod (1910–1976) – francuski biochemik, laureat Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii i medycyny w 1965 roku za odkrycie mechanizmów genetycznej kontroli działania komórek – rozpatrywał sytuację 2 punktów przegięcia (choć nie używał pojęcia punktu przegięcia). Wprowadził pojęcie *wzrost dwufazowy* (diauxic growth) dla takiego zachowania. W pracy J. Monod, *The growth of bacterial cultures*, Annu. Rev. Microbiol. 1949 podał wykres wzrostu bakterii pałeczki okrężnicy (*Escherichia coli*). Pałeczki były odżywiane glukozą, którą lubią, i sorbitolem, za którym raczej nie przepadają. Przy okazji, by odżywiać się sorbitolem, gdy zabraknie glukozy, muszą się na ten sorbitol przestawić, czego też nie lubią. Krzywe eksperymentalne były idealnie dwufazowe.

Okazuje się, że można rozważać zachowanie typu dwufazowego w cyklu komórkowym, czyli „to, co się dzieje” w komórce podczas procesu jej podziału. Na poziomie matematycznym badanie tego typu zachowania jest dużym wyzwaniem.

Polecam przyjrzeć się danym dotyczącym wszystkich przypadków Covid-19 pod koniec 2020 roku według danych z Johns Hopkins University. Wykresy, szczególnie dla wybranych krajów europejskich, obfitują w punkty przegięcia, natomiast dla niektórych krajów pozaeuropejskich zachowanie jest inne.

Nie wiem, czy udało mi się przekonać Czytelnika, że punkty przegięcia mogą wyrażać pewne aspekty życia. Mam nadzieję, że nauka jeszcze nas zadziwi w tym zakresie. Należałoby sobie życzyć, aby krzywe opisujące wszystkie przypadki Covid-19 osiągnęły jak najszybciej swoje ostateczne punkty przegięcia i stały się „smutnymi”, w przeciwieństwie do udęconej Ludzkości.

