

Ravnoteža sila i momenata sila u aproksimaciji srednjeg polja u diobenom vretenu

Ivec, Arian

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:997957>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-07**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
FIZIČKI ODSJEK

Arian Ivec

RAVNOTEŽA SILA I MOMENATA SILA U
APROKSIMACIJI SREDNJEG POLJA U
DIOBENOM VRETENU

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
FIZIČKI ODSJEK

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
FIZIKA; SMJER: ISTRAŽIVAČKI

Arian Ivec

Diplomski rad

**Ravnoteža sila i momenata sila u
aproksimaciji srednjeg polja u
diobenom vretenu**

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

Ocjena diplomskog rada: _____

Povjerenstvo: 1. _____

2. _____

3. _____

Datum polaganja: _____

Zagreb, 2018.

Zahvaljujem se mentoru prof. Nenadu Pavinu, mag.phy. Ivani Ban, dr.sc. Marcelu Prelogoviću i Aayushu Khare, te svim ostalim članovima Pavin-Tolić grupe na brojnim savjetima i silnom znanju koje su mi prenijeli.

Sažetak

Diobeno vreteno je stanična struktura koja je odgovorna za raspodjelu genetskog materijala među stanicama kćeri, a sastoji se od mikrotubula i pridruženih proteina. Sile i momenti sila igraju ključnu ulogu u funkcioniranju vretena te su odgovorni za pomicanje kromosoma i održavanje njegove građe, a važnu ulogu igraju elastična svojstva mikrotubula. Međutim, sile i momente nije lako odrediti današnjim eksperimentalnim tehnikama. U ovom teorijskom istraživanju uvodimo model za ravnotežu sila i momenata sila u diobenom vretenu. Korištenjem aproksimacije srednjeg polja opisujemo sve mikrotubule u diobenom vretenu, kao i sile i momente sila koje djeluju na njih. Model daje predviđanja za oblik diobenog vretena. Dobivene rezultate planiramo usporediti s eksperimentalno određenim oblicima koje su dobili naši suradnici. Teorijska predviđanja dobivena ovim modelom, zajedno s eksperimentima, trebala bi odgovoriti na pitanje kolike sile djeluju u diobenom vretenu.

Ključne riječi: diobeno vreteno, mikrotubuli, konfokalna mikroskopija, STED, sile, momenti sila, molekularni motori, teorija elastičnosti, statička Kirchhoffova jednadžba, savijanje, uvijanje, aproksimacija srednjeg polja

Balance of forces and torques in a mean-field approximation in mitotic spindles

Abstract

The mitotic spindle is a cellular structure which is responsible for the partition of genetic material when a cell divides into two daughter cells. It is comprised of microtubules and accompanying proteins. Forces and torques play a key role in the functioning of the spindle, for they are chiefly responsible for the movement of chromosomes and maintaining the overall shape of the spindle. This is facilitated by the elastic properties of microtubules. The forces and torques are, however, hard to determine with contemporary experimental techniques. In this theoretical research we develop a model for the balance of forces and torques in a mitotic spindle. Using a mean-field approximation we describe all microtubules in a mitotic spindle and the forces acting upon them. The model gives a prediction for the shape of the spindle. The results are to be matched to experimental imaging done by our associates, with the aim of answering what magnitude of forces and torques act in mitotic spindles.

Keywords: mitotic spindle, microtubules, confocal microscopy, STED, forces, torques, molecular motors, theory of elasticity, static Kirchhoff equation, bending, buckling, mean-field approximation

Sadržaj

1	Uvod	1
1.1	Struktura diobenog vretena	1
1.2	Mikroskopiranje diobenog vretena	1
1.3	Mehanička svojstva mikrotubula	3
2	Diskretni model	5
2.1	Temeljne pretpostavke	5
2.2	Rješavanje modela	6
3	Kontinuirani (<i>mean-field</i>) model	10
3.1	Postavljanje modela	10
3.2	Jednadžbe ravnoteže	13
3.3	Određivanje sila i momenata sila	13
3.4	Rješavanje modela Taylorovim razvojem	16
3.4.1	Nulti red razvoja.	17
3.4.2	Prvi red razvoja.	17
3.4.3	Viši redovi	24
4	Zaključak	26
	Dodaci	27
A	Dodatne simetrije za momente sila	27
B	Račun jednadžbi ravnoteže	28
C	Taylorov razvoj	34
C.1	Nulti red	34
C.2	Prvi red	36
	Literatura	39

1 Uvod

1.1 *Struktura diobenog vretena*

Temeljni građevni blok života je stanica, a ona se propagira staničnom diobom. Stanična dioba je proces djeljenja stanice majke na dvije stanice kćeri koje imaju isti genetski materijal kao majka [21]. Kako bi se to učinilo, potrebno je pažljivo duplicirati i raspodjeliti genetski materijal tijekom diobenog ciklusa [23]. Sam diobeni ciklus se sastoji od više različitih faza diobe [39], od kojih je samo djeljenje, ili mitozu, jedna. Sama mitozu je ponovno pak podjeljena na četiri faze, te je cjelokupni diobeni ciklus ilustriran je na slici 1.1. Nama je od interesa metafaza, faza diobe u kojoj vreteno ima visoki stupanj simetrije i posjeduje gotovo statičku ravnotežu [41], što ga čini pogodnim za fiziklani opis. Izgled stanice u metafazi prikazan je na slici 1.2, od čijih elemenata su nama najvažniji mikrotubuli, koji daju oblik i uravnotežuju diobeno vreteno.

1.2 *Mikroskopiranje diobenog vretena*

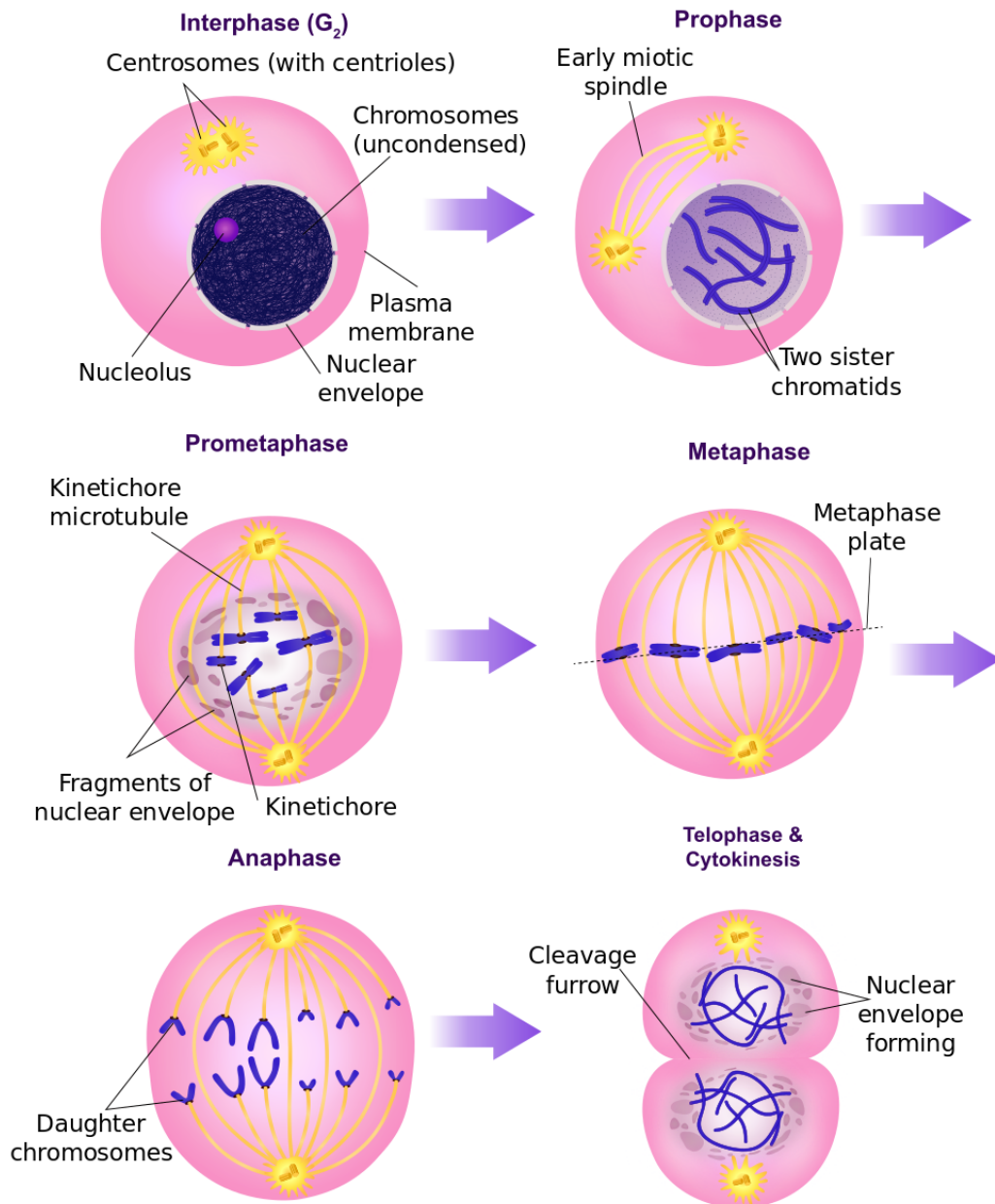
Za razumijevanje stanične diobe potrebno je snimiti taj proces, te se mikroskopske slike diobenog vretena dobivaju uporabom fluorescentnog mikroskopa.

Za razliku od uobičajenog svjetlosnog mikroskopa [6], fluorescentni mikroskop koristi fluorescenciju iz samog uzorka kao jedinu svjetlost koja dolazi na okular [37][36], umjesto standardne metode dobivanja slike osvjetljivanjem uzorka vanjskim izvorom svjetlosti.

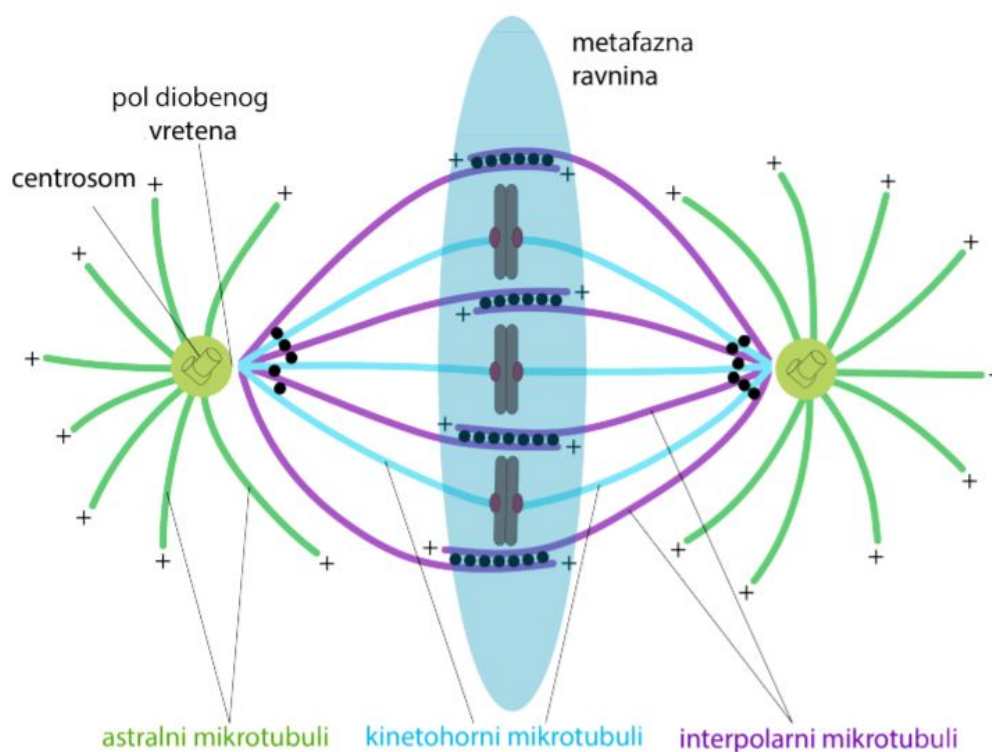
Uzorak se pobuđuje na fluorescenciju preko dikroničnog zrcala [40], koji ujedno u suprotnom smjeru propušta samo svjetlost reflektiranu sa uzorka, koja se razlikuje od ulazne zbog Stokesovog pomaka [11].

Mikroskopiranje trodimenzionalnih objekata uobičajenim mikroskopom zahtjevalo bi preparaciju tankih prereza uzorka, no tehnika konfokalnih mikroskopa omogućuje stvaranje virtualnih presjeka, koristeći malu rupicu kako bi samo dio slike objekta bio propušten na okular [31].

Stimulated emission depletion (STED) mikroskopija je varijanta konfokalne mikroskopije koja korištenjem sekundarnog lasera smanjuje regije fluorescencije, time dobivši oštriju sliku [6]. Primjer slike STED mikroskopom dan je u slici 1.3.



Slika 1.1: Slika cjelokupnog diobenog ciklusa sa naznačenim elementima. Stanična dioba, ili mitoza, obuhvaća profazu, prometafazu, metafazu i anafazu. Od daljnjeg interesa jest samo metafazani dio mitoze. Preuzeto i prilagođeno sa [42].



Slika 1.2: Prikaz diobenog vretena u metafazi. Mikrotubuli uravnotežuju diobeno vreteno, daju mu oblik i pozicioniraju kromosome. Sami mikrotubuli su pričvršćeni na centrosome. Preuzeto iz [34] i [26].

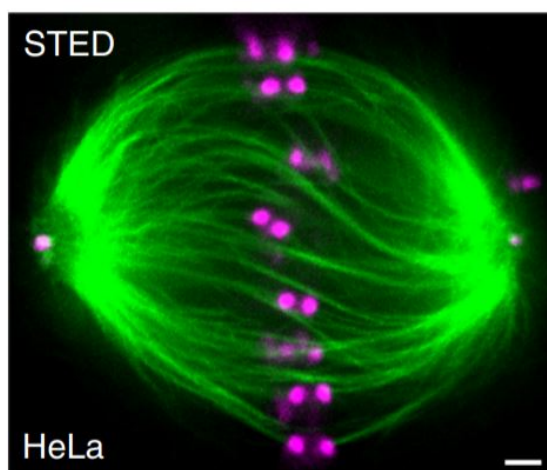
Sami uzorci, odnosno stanice koje se mikroskopiraju, pripadaju određenim staničnim linijama [16]. Najčešće su to vrste tumorskih stanica [10], koje se naravno po svojstvima razlikuju od netumorskih, te je stoga potrebno rezultate interpretirati u kontekstu tih razlika [19]. Konkretna stanica i njen tretman, u svrhu davanja kontrasta (boje) pod mikroskopom, uvijek je detaljno opisan u metodologiji izvora pojedine slike.

Korištenjem ovih eksperimentalnih tehnika pruža uvid u prirodu diobenog vretena i njene građe.

1.3 Mehanička svojstva mikrotubula

Diobeno vreteno je građeno od proteinskih struktura, od kojih su najvažniji mikrotubuli [2] - tanki proteinski filamenti građeni primarno od α - i β -tubulina [14], ali i γ -tubulina na mjestu nukleacije [28]. Tubulini se naizmjenično motaju u filamente i time tvore mikrotubule, što se može i vidjeti na slici 1.4.

Mikrotubuli su zbog njihove proteinske strukture bez vanjskih utjecaja ravni i imaju elastična svojstva [12]. Ovo, zajedno s činjenicom da mikroskopiranje stanica

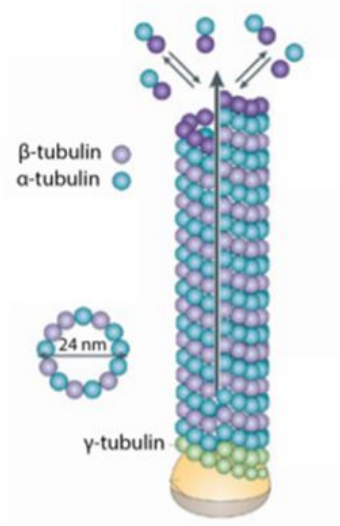


Slika 1.3: Slika diobenog vretena dobivena STED mikroskopijom. Skala je $1\mu m$. HeLa je naziv sveprisutne stanične linije u molekularnoj biologiji [24]. Preuzeto sa [27].

pokazuje da su u metafazi mikrotubuli savijeni[3], upućuje na to da na mikrotubule moraju djelovati konstantne sile, koje ga deformiraju i održavaju u položaju statičke ravnoteže [7]. Nadalje, mikrotubuli s oba centrosoma hvataju kinetohoru, vođeni više različitim mehanizmima [30] [29], ali su međusobno povezani i s tkz. *bridging fiber*-om [15]. Ovo se konsolidirano može vidjeti na slici 1.5.

Time više mikrotubula efektivno čini jedan elastični štap [26][27], i, zajedno s drugim poznatim razmatranjima [35] [9], upućuje da mu je za održavanje oblika osim sile, potreban moment sile.

Mikrotubule karakterizira dinamička nestabilnost [22] i polarizirani krajevi [13]. Pritom polimerizacija na kraju mikrotubula, odnosno rast mikrotubula, stvara sile [5]. Sile također stvaraju i molekularni motori koji obitavaju i šecu se površinom mikrotubula [17] [38]. Od interesa kao generatori sila su proteini kinezini i dineini [34]. Načini interreagiranja motora s mikrotubulima i ostalim motorima u staničnoj citoplazmi je kompleksno i dirigirano mnogim raznolikim mehanizmima[33], a identifikiranje pojedine uloge proteina koji pripadaju tim skupinama je tek u tijeku.



Slika 1.4: Prikaz građe mikrotubula, koji je primarno sastavljen od α - i β -tubulina. γ -tubulin nalazi se na točkama vezanja mikrotubula na centrosom. Preuzeto i prilagođeno iz [32]

2 Diskretni model

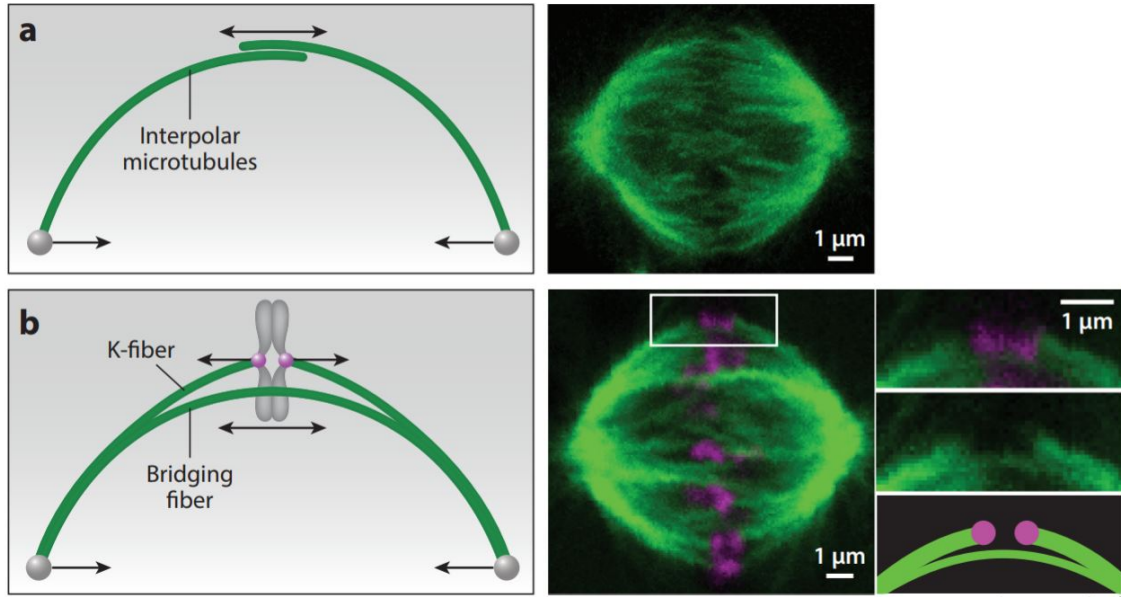
Pavin-Tolić grupa razvila je teorijski model koji opisuje statičku ravnotežu metafaznog vretena za prebrojivo mnogo mikrotubula [27]. Model postavlja jednadžbe ravnoteže za pojedini mikrotubul, kao i za same centrosome, te iz tih uvjeta određuje oblik mikrotubula u statičkoj ravnoteži.

2.1 Temeljne pretpostavke

Svrha ovog teorijskog modela je reproducirati mikroskopski viđene oblike mikrotubula, koristeći ih za dobivanje predikcija na sile i momente sile. Svežanj mikrotubula se modelira kao elastični štap, koji je s jednim krajem pričvršćen na lijevom centrosomu, a s drugim na desnom. Na lijevi kraj djeluju sila $\vec{F}_0$ i moment sile $\vec{M}_0$. Sila $\vec{F}_0'$ i moment sile $\vec{M}_0'$ na drugom, desnom, kraju posljedica su uvjetovanja statičke ravnoteže.

Za opis elastičnog štapa u statičkoj ravnoteži koristi se statička Kirchoffova jednadžba [18]:

$$\kappa \vec{t} \times \frac{d\vec{t}}{ds} + \tau \frac{d\phi}{ds} \vec{t} = \vec{r} \times \vec{F}_0 - \vec{M}_0, \quad (2.1)$$



Slika 1.5: Shematski prikaz mikrotubula sa (b) i bez (a) recentno otkrivenog *bridging fiber*-a. Strelice prikazuju smjerove sile potrebne za održavanje oblika, povezanost dvaju mikrotubula s različitih centrosoma proširuje moguće konfiguracije. Desno su prikazane eksperimentalne slike na dio vretena na koji se shema odnosi, kao i uvećan sam *bridging fiber*. Preuzeto sa [29].

Tablica 2.1: Tablica varijabli za opisivanje deformacije elastičnog štapa, odnosno mikrotubula, pomoću SKJ.

s	duljina konture do promatrane točke na štapu
$\vec{r}$	vektor udaljenosti od promatrane točke na štapu do ruba r
$\vec{t}(s) = \frac{\vec{r}}{ds}$	tangencijalni vektor
$\phi(s)$	kut uvijanja poprečnog presjeka
κ	krutost na savijanje
τ	krutost na uvijanje

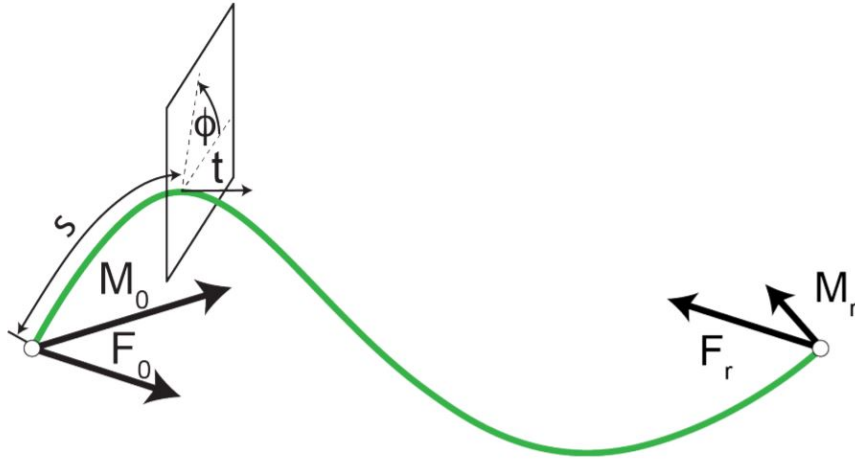
čije su varijable dane u tablici 2.1 i ilustrirane na slici 2.1. Oblik elastičnog štapa, odnosno mikrotubula je određen silama i momentima sila u lijevom kraju, a one u desnom su fiksirane uvjetima statičke ravnoteže sustava.

Preostaje specificirati uvjete statičke ravnoteže, odnosno konkretan model.

2.2 Rješavanje modela

Navedeno su varijable za opis jednog mikrotubula, dok i vreteno ima mnogo. Potrebno je precizirati jednadžbe statičke ravnoteže cjelokupnog diobenog vretena.

Na krajeva mikrotubula, koji su na centrosomu, djeluju sile, a time sile djeluju i na centrosom. Prva je jednadžba ravnoteže sila na lijevom centrosomu, kojom



Slika 2.1: Ilustracija varijabli opisanih u 2.1 za korištenje u SKJ jednađbi 2.1.

zahtjevamo da je on nepomičan:

$$\sum_i^n \vec{F}_i = 0, \quad (2.2)$$

gdje je n ukupni broj mikrotubula, a $\vec{F}_i$ sila na i -ti mikrotubul. Analogna jednađba vrijedi i za desni centrosom, čije će se varijable označavati s '. Za njega vrijedi:

$$\sum_i^n \vec{F}_i' = 0, \quad (2.3)$$

jer je broj krajeva mikrotubula isti za lijevi i za desni centrosom.

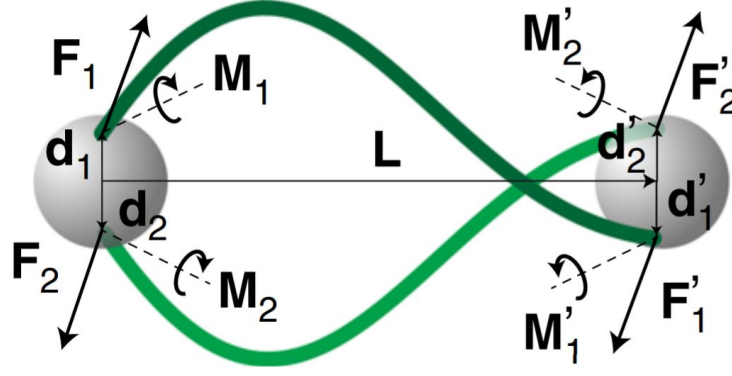
Osim sila, moraju biti ujednačeni i momenti sila

$$\sum_i^n (\vec{M}_i + \vec{d}_i \times \vec{F}_i) = 0, \quad (2.4)$$

gdje je $\vec{M}_i$ moment sile na i -ti mikrotubul, a $\vec{d}_i$ radijvektor i -tog mikrotubula. Za desni centrosom možemo pisati

$$\sum_i^n (\vec{M}_i' + \vec{d}_i' \times \vec{F}_i') = 0, \quad (2.5)$$

gdje ' varijable odgovaraju vrijednostima i -tog mikrotubula na desnom centrosomu. Prethodne jednađbe su samo uvjeti mirovanja dvaju centrosoma. Osim njih, i svaki pojedini mikrotubul mora biti u statičkoj ravnoteži, što znači da sile na oba njegova



Slika 2.2: Shematski prikaz diskretnog modela za $n = 2$, iz bočne perspektive. Preuzeto iz [27].

kraja moraju biti izjednačene

$$\vec{F}_i + \vec{F}'_i = 0, \quad (2.6)$$

kao i momenti sile na oba njegova kraja

$$\vec{M}_i + \vec{M}'_i + \vec{d}_i \times \vec{F}_i + (\vec{d}'_i + \vec{L}) \times \vec{F}'_i = 0, \quad (2.7)$$

gdje je L udaljenost između sredina dvaju centrosoma.

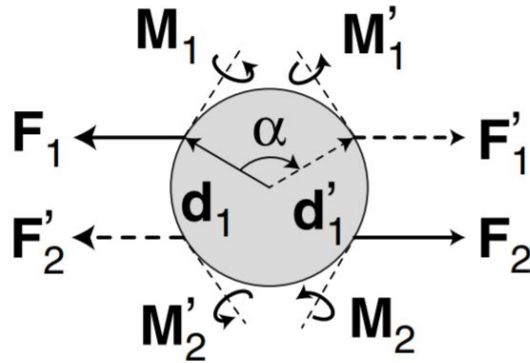
Ovi uvjeti moraju biti zadovoljeni kako bi statička ravnoteža bila ispunjena i odgovarala stanju u diobenom vretenu. Sam oblik svakog i -tog mikrotubula, koji je rezultat djelovanja sila i momenata sila na oba njegova kraja, je dan statičkom Kirchhoffovom jednadžbom 2.1, koja opisuje deformaciju elastičnog štapa, što mikrotubul u ovoj aproksimaciji i je.

Ovaj model daje dobre predikcije za slučaj $n = 2$ [1] [26] [27] te je primjer prikazan na slici 2.2, na kojoj se mogu vidjeti i korištene varijable.

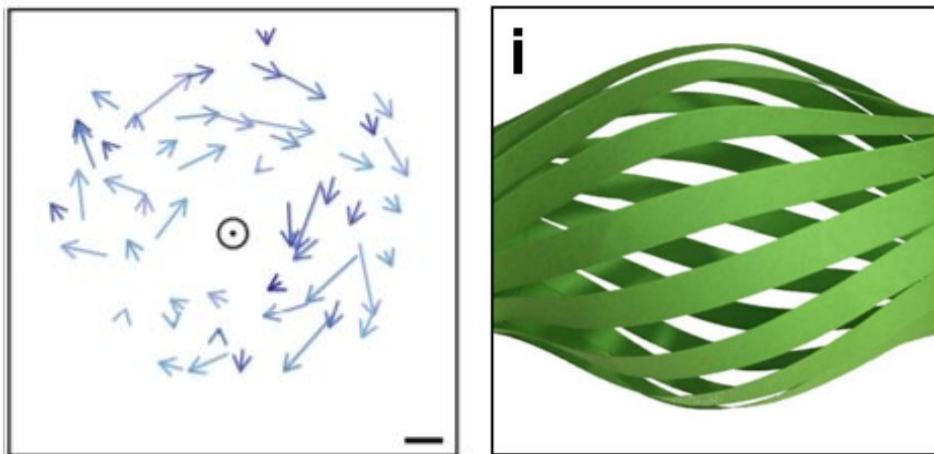
Relativni pomak između lijevog kraja mikrotubula na lijevom centrosomu i njegovog desnog kraja na desnom centrosomu je *twist* α . On se može vidjeti sa slike 2.3, koja je iz perspektive duž osi spojnice, sa centrosomima postavljenima jedan iza drugoga.

Twist α glavni je novitet modela, jer je otkriveno da cjelokupno vreteno ima helicitet, odnosno kiralnu strukturu. Radi lakšeg shvaćanja, pomak krajeva se može vidjeti i na slici 2.4. Strelice pokazuju i mjera su twist-a α pojedinog mikrotubula, koji potom daju usmjerenje i cijelokupnom vretenu.

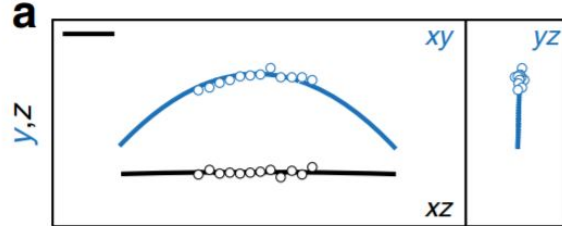
Sama usporedba oblika mikrotubula koje daje vreteno s eksperimentalnim podat-



Slika 2.3: Shematski prikaz diskretnog modela za $n = 2$, gledano duž osi spojnice $\vec{L}$. Preuzeto iz [27].



Slika 2.4: Lijevo je skica shematske strelice koje pokazuju pomak desnog, u odnosu na lijevi, kraj mikrotubula, odnosno mjera twist-a α . Time se pokazuje da je cijelokupno vreteno kiralno. Desno je crtež cjelokupnog diobenog vretena, sa uvijenom strukturom. Preuzeto iz [27].



Slika 2.5: Usporedba oblika mikrotubula diskretnog modela s eksperimentalnim podatcima oblika mikrotubula. Točke predstavljaju eksperimentalni mjerenja, dok su crte predikcije modela. U lijevoj slici je pogled s boka, bokocrt, dok je desna iz ravnina okomite glavnoj osi, nacrt. Prikazani mikrotubul gotovo u cjelosti se nalazi u jednoj ravnini. Preuzeto i prilagođeno iz [27].

cima pokazano je na slici 2.5. Iz ove usporedbe mogu se odrediti sile i momenti sile na krajeva mikrotubula u diobenom vretenu.

Za veći n , što bi bilo potrebno za opis cijelokupnog vretena, nije moguće primjeniti iste simetrije za pojednostavljenje računa. U svrhu dobivanja potpunije slike vretena odlučujemo se za aproksimaciju srednjeg polja.

3 Kontinuirani (*mean-field*) model

Mean-field pristup je od interesa kod fizikalnih sustava s puno čestica, gdje se sve interakcije zamjenjuju s jednim vanjskih poljem. Česta je uporaba u fizici, pogotovo u fizici čvrstog stanja, npr. Hartree-Fock-ova aproksimacija [8] ili Ginzburg-Landau teorija o supravodljivosti [4], ali i drugdje.

Kako je i u našem sustavu diobenog vretena broj mikrotubula u stanici velik [20], umjesto modeliranja svakog mikrotubula pojedinačno, možemo uvesti uprosječenu gustoću mikrotubula, što će nam omogućiti korištenje dodatnih simetrija i diferencijalnog računa.

3.1 Postavljanje modela

U aproksimaciji srednjeg polja uvodimo volumnu gustoćom mikrotubula $\rho_{\text{MT}} = \rho_V$, koja je povezana s ukupnim brojem mikrotubula N_{MT} (samo n u gornjem diskretnom modelu) kao

$$N_{\text{MT}} = \int_S \rho_V dV, \quad (3.1)$$

gdje je S cijeli prostor, a dV diferencijalni element volumena. Za opis ćemo koristiti sferni koordinati sustav (r, ϕ, θ) centriran u lijevom centrosomu. Os z , koju zatvara kut θ , je os spojnice dvaju centrosoma $\vec{L}$. Analogno, za desni centrosom imamo crtkane varijable (r', ϕ', θ') .

Općenito, gustoće krajeva mikrotubula na jednom centrosomu, ovisiti će o onima na drugom. Svaki kraj mikrotubula na lijevom centrosomu ima svog partnera na desnom, i obratno.

$$\rho = \rho(r, \phi, \theta, \rho'), \quad (3.2)$$

$$\rho' = \rho'(r', \phi', \theta', \rho). \quad (3.3)$$

Napomenimo da se na centrosomima nalaze krajevi mikrotubula, pa je jasno da je $N_{\text{MT}} = N'_{\text{MT}}$, odnosno vrijedi

$$\int_S \rho_V dV = \int_S \rho'_V dV', \quad (3.4)$$

Za gustoću na lijevom centrosomu možemo pisati:

$$\rho = \rho(r, \phi, \theta, r', \phi', \theta'). \quad (3.5)$$

Želimo da je naš sustav rotaciono invarijantan oko središnje osi poveznice (duž $\vec{L}$, vidi sliku 2.2) i invarijantan na zamjenu centrosoma. Ova dva zahtjeva svode se na $r = r'$ i $\theta = \theta'$, odnosno za gustoću možemo pisati

$$\rho_V = \rho_V(r, \phi, \theta, \phi') \quad (3.6)$$

Nadalje, jedini efekti koje ćemo uzimati u obzir su oni na krajevima mikrotubula, stoga gustoća može ovisi samo o površini centrosoma, odnosno $r = d$, gdje je d polumjer oba centrosoma. Možemo pisati

$$\rho_V = \delta(r - d)\rho_\Omega(\phi, \theta, \phi'), \quad (3.7)$$

gdje je δ Diracova delta funkcija, a ρ_Ω je dio volumne raspodjele gustoće mikrotubula koji ima samo kutnu ovisnost.

Veza između $\phi = \phi(\theta, \phi')$ je ono što određuje twist $\alpha(\theta) = \phi(\theta) - \phi'(\theta)$ krajeva mikrotubula, odnosno kako su krajevi upareni, i nije nužno ista za sve kuteve (θ). Nju želimo ustanoviti, kao predikciju modela.

Za gustoću nadalje pretpostavljamo da je kutni dio raspodjele homogen ρ_0 , i da krajevi mikrotubula popunjavaju samo dio centrosoma do graničnog kuta θ_0 . Volumna gustoća tada postaje:

$$\rho_V = \delta(r - d)\Theta(\theta_0)\rho_0, \quad (3.8)$$

gdje je $\Theta(\theta_0)$ Heavisideova step funkcija. Faktor ρ_0 možemo izraziti preko ukupnog broja mikrotubula uvrštavanjem 3.8 u integral 3.1. Ovime ukupna volumna gustoća postaje

$$\rho_V(r) = \frac{N_{MT}\delta(r - d)\Theta(\theta_0)}{2\pi d^2(1 - \cos\theta_0)}, \quad (3.9)$$

gdje je od ukupnog volumena jedina preostala ovisnost u delta funkciji $\delta(r - d)$. Zbog toga skraćeno možemo pisati

$$\rho = \rho_\Omega = \frac{N_{MT}\Theta(\theta_0)}{2\pi(1 - \cos\theta_0)}, \quad (3.10)$$

ako pritom shvaćamo da smo na površini centrosoma.

Sile i moment sila koji djeluju na lijevi kraj mikrotubula koji se nalazi na (r, θ, ϕ) općenito glase $\vec{F}(r, \theta, \phi, \rho, \rho')$ i $\vec{M}(r, \theta, \phi, \rho, \rho')$, i analogno za desni (') kraj.

U našem slučaju sa konstantnim gustoćama mikrotubula i navedenim simetrijama imamo:

$$\vec{F}(r, \theta, \phi, \rho, \rho') \propto \vec{F}(\theta, \phi) \quad (3.11)$$

$$\vec{M}(r, \theta, \phi, \rho, \rho') \propto \vec{M}(\theta, \phi) \quad (3.12)$$

Precizna priroda funkcijske ovisnosti $\vec{F}$ i $\vec{M}$ o ρ je nepoznata, i zapravo ono što želimo saznati, stoga smo silu i moment sile uveli fenomenološki. Konstantu proporcionalnosti postaviti ćemo jednaku jedinici i u daljnjem radu koristiti znak jednakosti.

3.2 Jednadžbe ravnoteže

Jednadžbe statičke ravnoteže analogne su onima u diskretnom modelu. Zahtjevamo da je lijevi centrosom statičan:

$$\int_0^{2\pi} \int_0^{\theta_0} \vec{F}(\theta, \phi) \sin \theta d\theta d\phi = \int_0^{2\pi} \int_0^{\theta_0} \vec{F}(\theta, \phi) d\Omega = 0. \quad (3.13)$$

i pripadajuća crtkana (') verzija za desni. Također zahtjevamo da je moment sile na centrosom iščezavajući:

$$\int_0^{2\pi} \int_0^{\theta_0} (\vec{M}(\theta, \phi) + \vec{d}(\theta, \phi) \times \vec{F}(\theta, \phi)) d\Omega = 0. \quad (3.14)$$

Osim toga, svaki mikrotubul mora biti statičan, što se manifestira uvjetima na oba njegova kraja:

$$\vec{F}(\theta, \phi) + \vec{F}'(\theta', \phi') = 0, \quad (3.15)$$

$$\vec{M}(\theta, \phi) + \vec{M}'(\theta', \phi') + \vec{d} \times \vec{F}(\theta, \phi) + (\vec{d}' + \vec{L}) \times \vec{F}'(\theta', \phi') = 0, \quad (3.16)$$

Oblik mikrotubula opisivati će se statičkom Kirchoffovom jednadžbom:

$$\kappa \vec{t} \times \frac{d\vec{t}}{ds} + \tau \frac{d\phi}{ds} \vec{t} = \vec{r} \times \vec{F}(\theta, \phi) - \vec{M}(\theta, \phi). \quad (3.17)$$

Prije specificiranja sila i momenata sila primjenjujemo simetrije, kao što je učinjeno i u diskretnom modelu.

3.3 Određivanje sila i momenata sila

Sljedeći korak jest specificiranje simetrije koje mikrotubuli, odnosno sile i momenti koje djeluju na njihove krajeve, moraju zadovoljavati.

U tu svrhu uvodimo dekompoziciju sila i momenata sila:

$$\vec{F}(\theta, \phi) = \vec{F}^\perp(\theta, \phi) + \vec{F}^\parallel(\theta, \phi), \quad (3.18)$$

$$\vec{M}(\theta, \phi) = \vec{M}^\perp(\theta, \phi) + \vec{M}^\parallel(\theta, \phi). \quad (3.19)$$

Pritom je ponovno okomita ($\perp$) xy-ravnina okomita na glavnu os spojnice (duž

$\vec{L}$), dok je paralelna ($\parallel$) duž z-osi, odnosno $\vec{L}$.

Od sila i momenata sila očekujemo da su osnosimetrični, s obzirom na glavnu os poveznice dvaju centrosoma. Ovaj zahtjev se za sile može formulirati kao:

$$\vec{F}^\perp(\theta, \phi) = -\vec{F}^\perp(\theta, \phi + \pi), \quad (3.20)$$

$$\vec{F}^\parallel(\theta, \phi) = \vec{F}^\parallel(\theta, \phi + \pi), \quad (3.21)$$

$$|\vec{F}(\theta, \phi)| = |\vec{F}(\theta)|. \quad (3.22)$$

Iste zahtjeve postavljamo i za momente sila:

$$\vec{M}^\perp(\theta, \phi) = -\vec{M}^\perp(\theta, \phi + \pi), \quad (3.23)$$

$$\vec{M}^\parallel(\theta, \phi) = \vec{M}^\parallel(\theta, \phi + \pi), \quad (3.24)$$

$$|\vec{M}(\theta, \phi)| = |\vec{M}(\theta)|. \quad (3.25)$$

Koristimo što općenitije funkcije sile i momenata sile koje zadovoljavaju navedene simetrije:

$$\vec{F}(\theta, \phi) = f^\parallel(\theta)\hat{z} + f^\perp(\theta)(\cos(\phi + \delta(\theta))\hat{x} + \sin(\phi + \delta(\theta))\hat{y}), \quad (3.26)$$

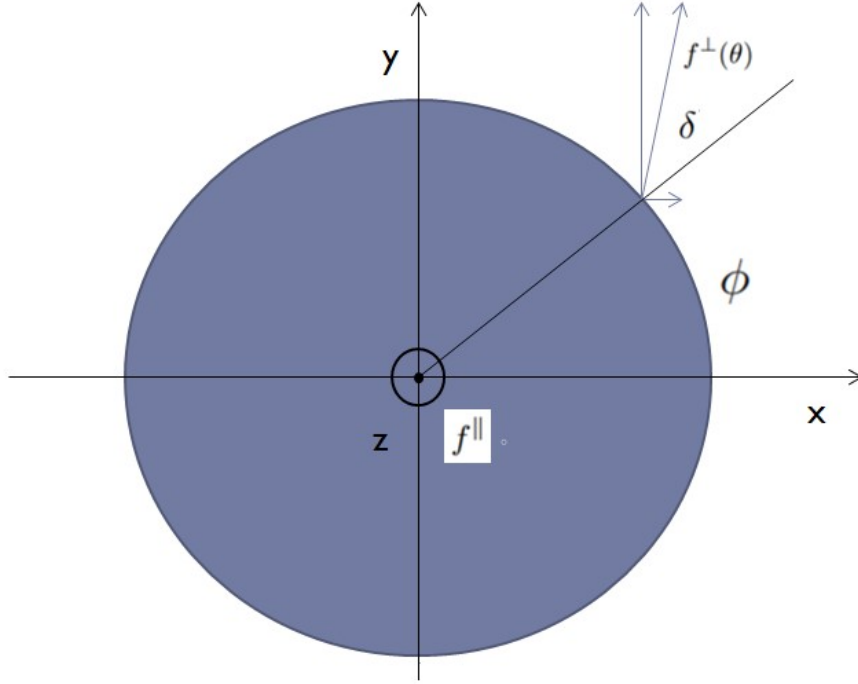
$$\vec{M}(\theta, \phi) = m^\parallel(\theta)\hat{z} + m^\perp(\theta)(\cos(\phi + \eta(\theta))\hat{x} + \sin(\phi + \eta(\theta))\hat{y}), \quad (3.27)$$

gdje su $f^\parallel(\theta)$, $f^\perp(\theta)$, $m^\parallel(\theta)$ i $m^\perp(\theta)$ skalarne funkcije od θ .

Njihov smjer u okomitoj ravnini određen je trigometrijskim funkcijama i kutovima $\delta(\theta)$ za sile, odnosno za $\eta(\theta)$ za momente sila. Kako su sile i momenti sile na površini sfere, kut δ i η jednostavno je shvatiti kao kut devijacije od normalnog, ako oni iščezavaju, sile i momenti sile bit će okomiti na kružnicu presjeka okomite ravnine. Slika iz perspektive duž osi z (centrosomi se preklapaju) s navedenim varijablama za silu dana je na slici 3.1.

Primijetimo da će se u daljnjem tekstu uzimati u obzir ovisnost $\delta(\theta)$ i $\eta(\theta)$ o θ ali ćemo je radi preglednosti izostavljati u notaciji i pisati samo δ i η .

Twist je i dalje definiran sa $\alpha(\theta) = \phi(\theta) - \phi'(\theta)$, kao kut između lijevog i desnog



Slika 3.1: Slika centrosoma, iz nacrtne perspektive, s označenim varijablama koji opisuju sile. Oba centrosoma se preklapaju, te za moment sila vrijedi analogna slika. Kut theta zatvara se s osi z, kao u sfernom koordinatnom sustavu.

kraja mikrotubula, analogno prijašnjoj slici 2.3.

Udaljenost između krajeva mikrotubula sada se mijenja, ovisno o kutu θ ona se smanjuje sa

$$L = L(\theta) = L_0 - 2d \cos(\theta) \quad (3.28)$$

Za momente sila želimo da on posjeduje simetrije i po komponentama, sa svrhom pojednostavljenja daljnjeg računa bez gubitka općenitosti. One su raspisane u dodatku A.

Uvrštavanjem izraza 3.26 i 3.27 u jednadžbe ravnoteže, čiji je eksplicitan račun prikazan u dodatku B, dovodi do sljedećeg skupa jednadžbi:

$$\int_0^{\theta_0} m^{\parallel}(\theta) \sin \theta + df^{\perp}(\theta) \sin \delta(\theta) (\sin \theta)^2 d\theta = 0 \quad (3.29)$$

$$2m^{\perp}(\theta) \cos\left(\frac{\alpha(\theta)}{2} + \eta\right) = f^{\perp}(\theta)(L_0 - 4d \cos(\theta)) \quad (3.30)$$

$$\delta(\theta) = \frac{\pi - \alpha(\theta)}{2} \quad (3.31)$$

$$\eta(\theta) = \eta = -\eta' = \frac{\pi}{2} \quad (3.32)$$

Rubni uvjeti, tj. pozicije krajeva mikrotubula na lijevom, odnosno desnom kromosomu, glase:

$$r(d \cos \theta) = \vec{d} = |d|(\sin \theta \cos \phi \hat{x} + \sin \theta \sin \phi \hat{y} + \cos \theta \hat{z}) \quad (3.33)$$

$$r(L_0 - 2d \cos \theta) = \vec{d}' = |d|(\sin \theta \cos(\phi - \alpha) \hat{x} + \sin \theta \sin(\phi - \alpha) \hat{y} + (\frac{L}{d} - 2 \cos \theta) \hat{z}) \quad (3.34)$$

Kako bi se ovaj sustav mogao dalje rješavati, potrebno je pobliže odrediti ovisnost funkcija sila i momenata sila o θ . Za tu svrhu koristit ćemo Taylorov razvoj.

3.4 Rješavanje modela Taylorovim razvojem

U svrhu daljnjeg rješavanja potrebno je preciznije specificirati četiri skalarne funkcije sila i momenata sila $f^\perp(\theta)$, $f^\parallel(\theta)$, $m^\perp(\theta)$ i $m^\parallel(\theta)$. Pošto su granični kutevi θ_0 raspodjele mikrotubula na centrosomima mali, prikladno je koristiti Taylorov razvoj. Općenito, Taylorov razvoj funkcija sila i momenata sila će biti

$$f^\perp(\theta) = f_0^\perp + f_1^\perp \theta + f_2^\perp \theta^2 + \dots = \sum_{i=0}^{\infty} f_i^\perp \theta^i \quad (3.35)$$

$$f^\parallel(\theta) = f_0^\parallel + f_1^\parallel \theta + f_2^\parallel \theta^2 + \dots = \sum_{i=0}^{\infty} f_i^\parallel \theta^i \quad (3.36)$$

$$m^\perp(\theta) = m_0^\perp + m_1^\perp \theta + m_2^\perp \theta^2 + \dots = \sum_{i=0}^{\infty} m_i^\perp \theta^i \quad (3.37)$$

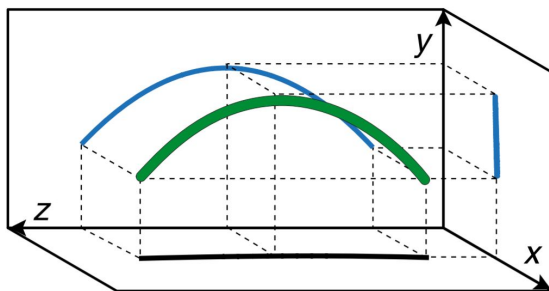
$$m^\parallel(\theta) = m_0^\parallel + m_1^\parallel \theta + m_2^\parallel \theta^2 + \dots = \sum_{i=0}^{\infty} m_i^\parallel \theta^i \quad (3.38)$$

Redom će se uzimati u obzir sukcesivni članovi razvoja, krećući od konstantog, nultog reda, dok nije pronađena željena točnost aproksimacije.

Nadalje, osim članova razvoja, parametri svojstva mikrotubula, odnosno geometrijskog uređenja, dani su u tablici 3.1.

Oznaka	Opis parametra
$d = 1\mu m$	Promjer centrosoma
$L = 12\mu m$	Udaljenost centara centrosoma
$\kappa = 900pN\mu m^2$	Krutost na savijanje

Tablica 3.1: Poznati parametri korišteni u modelu. Vrijednosti preuzete iz [27].



Slika 3.2: Shema koordinatnog sustava u kojemu su nacrtani mikrotubuli, s jednim prisutnim mikrotubulom. Krajevi su pričvršćeni na centrosome, koji ovdje radi preglednosti nisu nacrtani.

3.4.1 Nulti red razvoja.

Parametri nultog reda razvoja mogu se isčitati iz tablice razvoja za prvi red 3.2, dok se detaljni izvod može se pronaći u dodatku C.1. Nulti red ima jedinstveno rješenje za pozicije svih mikrotubula, na najbližoj točki dvaju centrosoma.

Koristeći rješenja B.32i B.33 od SKJ 2.1 jednadžbe, moguće je generirati slike diobenog vretena. Na slici 3.2 prikazana je shema koordinatnog sustava u kojem su nacrtane mikrotubule.

Sama slika nultog reda dana je na slici 3.3.

U nultom redu nema pomaka lijevog i desnog kraja mikrotubula, svi mikrotubuli poslagani su u istoj točki. Jasno je da je ovakvo rješenje neprihvatljivo, te stoga prelazimo na više članove.

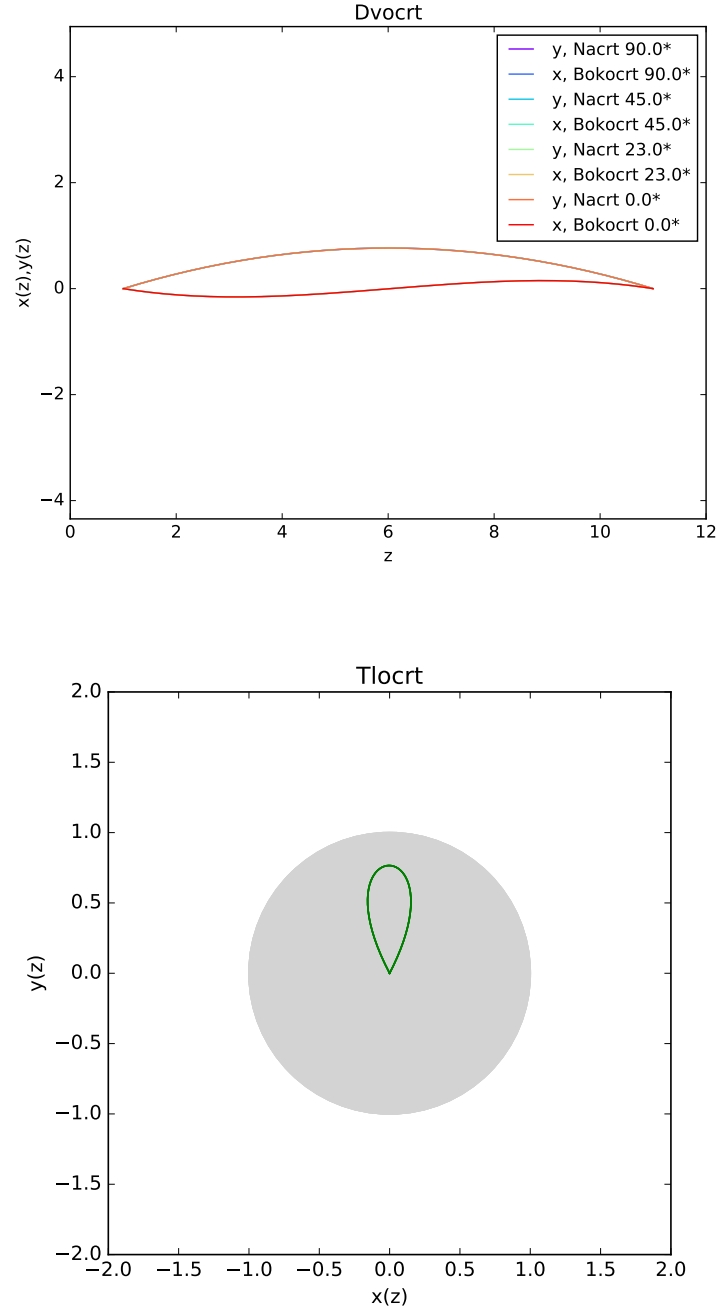
3.4.2 Prvi red razvoja.

Prvi red razvoja, za razliku od nultog, ima rješenja koja dopuštaju raspon oblika, što je i zahtjevano. Svi parametri Taylorovog razvoja modela, zajedno s objašnjenjima, dani su u tablici 3.2.

Ukupno imamo **24** parametra dobivena razvojem u Taylorov red, granični kut popunjenja θ_0 , s još 3 poznata parametra koji opisuju samu strukturu problema, danih

Parametri	Opis parametra razvoja
$f_0^\perp$	Nulti član razvoja okomitih sila na lijevom centrosomu
$f_1^\perp$	Prvi član razvoja okomitih sila na lijevom centrosomu
$f_0^\parallel$	Nulti član razvoja paralelnih sila na lijevom centrosomu
$f_1^\parallel$	Prvi član razvoja paralelnih sila na lijevom centrosomu
$m_0^\perp$	Nulti član razvoja okomitih momenata sila na lijevom centrosomu
$m_1^\perp$	Prvi član razvoja okomitih momenata sila na lijevom centrosomu
$m_0^\parallel$	Nulti član razvoja paralelnih momenata sila na lijevom centrosomu
$m_1^\parallel$	Prvi član razvoja paralelnih momenata sila na lijevom centrosomu
$f_0^{\perp'}$	Nulti član razvoja okomitih sila na desnom centrosomu
$f_1^{\perp'}$	Prvi član razvoja okomitih sila na desnom centrosomu
$f_0^{\parallel'}$	Nulti član razvoja paralelnih sila na desnom centrosomu
$f_1^{\parallel'}$	Prvi član razvoja paralelnih sila na desnom centrosomu
$m_0^{\perp'}$	Nulti član razvoja okomitih momenata sila na desnom centrosomu
$m_1^{\perp'}$	Prvi član razvoja okomitih momenata sila na desnom centrosomu
$m_0^{\parallel'}$	Nulti član razvoja paralelnih momenata sila na desnom centrosomu
$m_1^{\parallel'}$	Prvi član razvoja paralelnih momenata sila na desnom centrosomu
δ_0	Nulti član razvoja kutne devijacije sila na lijevom centrosomu
δ_1	Prvi član razvoja kutne devijacije sila na lijevom centrosomu
δ_0'	Nulti član kutne devijacije sila na desnom centrosomu
δ_1'	Prvi član kutne devijacije sila na desnom centrosomu
μ_0	Nulti član razvoja kutne devijacije momenata sila na lijevom centrosomu
μ_1	Prvi član razvoja kutne devijacije momenata sila na lijevom centrosomu
μ_0'	Nulti član kutne devijacije momenata sila na desnom centrosomu
μ_1'	Prvi član kutne devijacije momenata sila na desnom centrosomu

Tablica 3.2: Popis svih parametra prvog reda Taylorovog razvoja u teorijskom modelu.



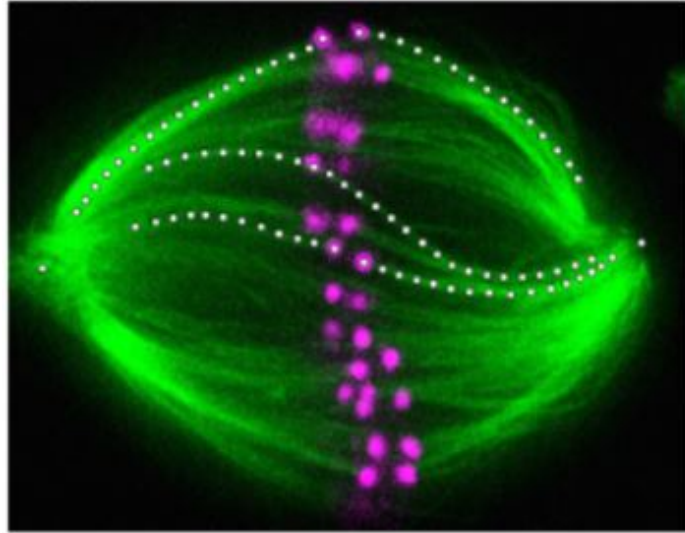
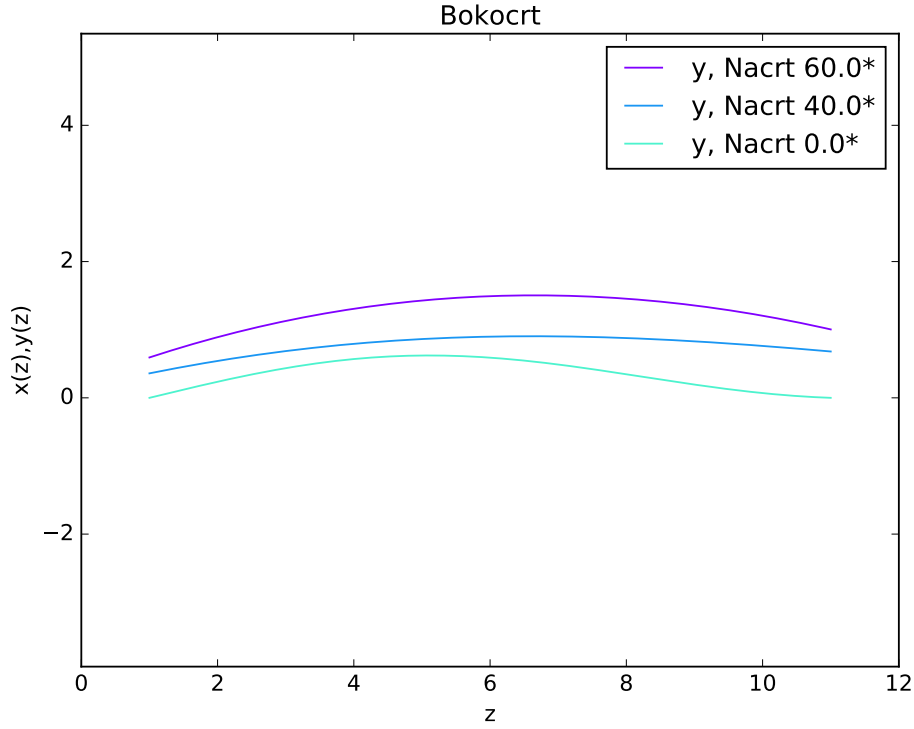
Slika 3.3: Primjer rezultata nultog reda modela, gledano iz bokocrta i nacrt. Svi mikrotubuli kreću iz iste točke, poslagani su jedan na drugom, što jasno nema veze s stvarnim stanjem. Sve jedinice su u μm .

u 3.1. Račun predstavljen u C.2, ovo reducira na 5 slobodnih parametara. Oni se biraju povedenim lakšim računom i interpretacijom, te će se donje slike realizirati s izborima $m_1^{\parallel}$, $m_0^{\perp}$, $m_1^{\perp}$, α_0 i α_1 . Primjetimo da su zadnje dvije varijable izabrane jer je twist α bijektivan s δ po komponentama razvoja (jednadžba 3.31).

Primjeri outputa modela, zajedno s primjerima eksperimentalnim podacima za usporedbu, dani su redom u slikama 3.4, 3.5, 3.6, 3.7 i 3.8, te su glavne značajke

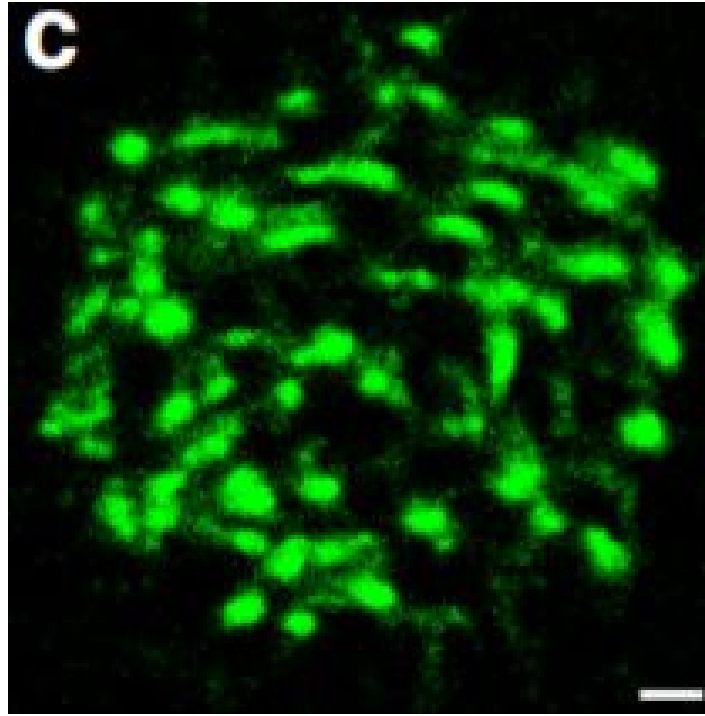
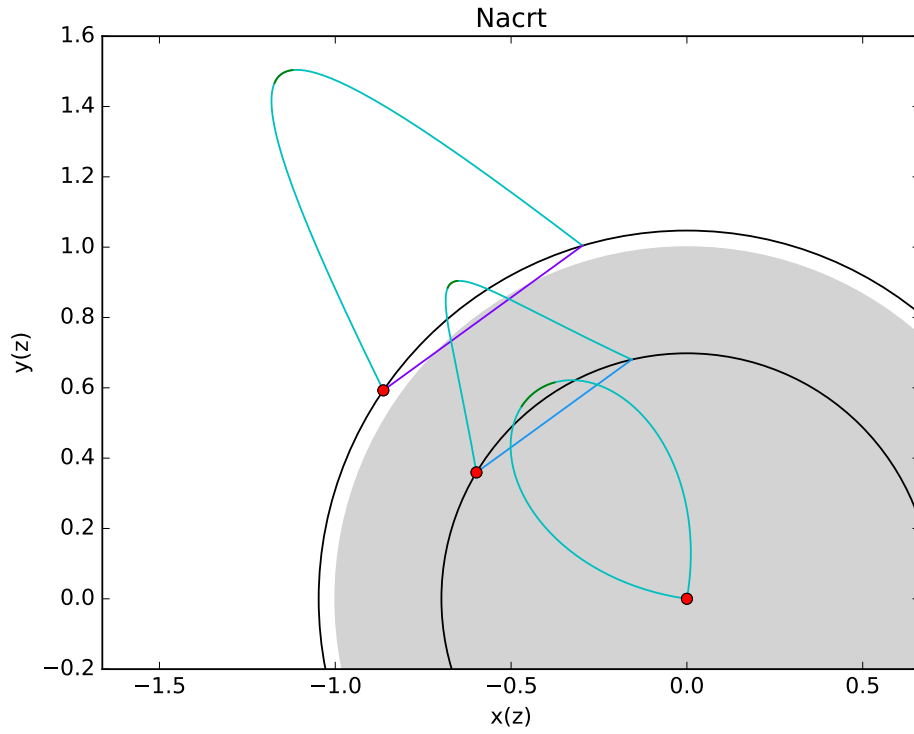
svake slike spomenute u opisu.

Model može generirati širok spektar oblika, koji su svi viđeni eksperimentalni pod mikroskopom, te će daljnja obrada podataka pokazati kako sile i momenti sile utječu na njihovo stvaranje.

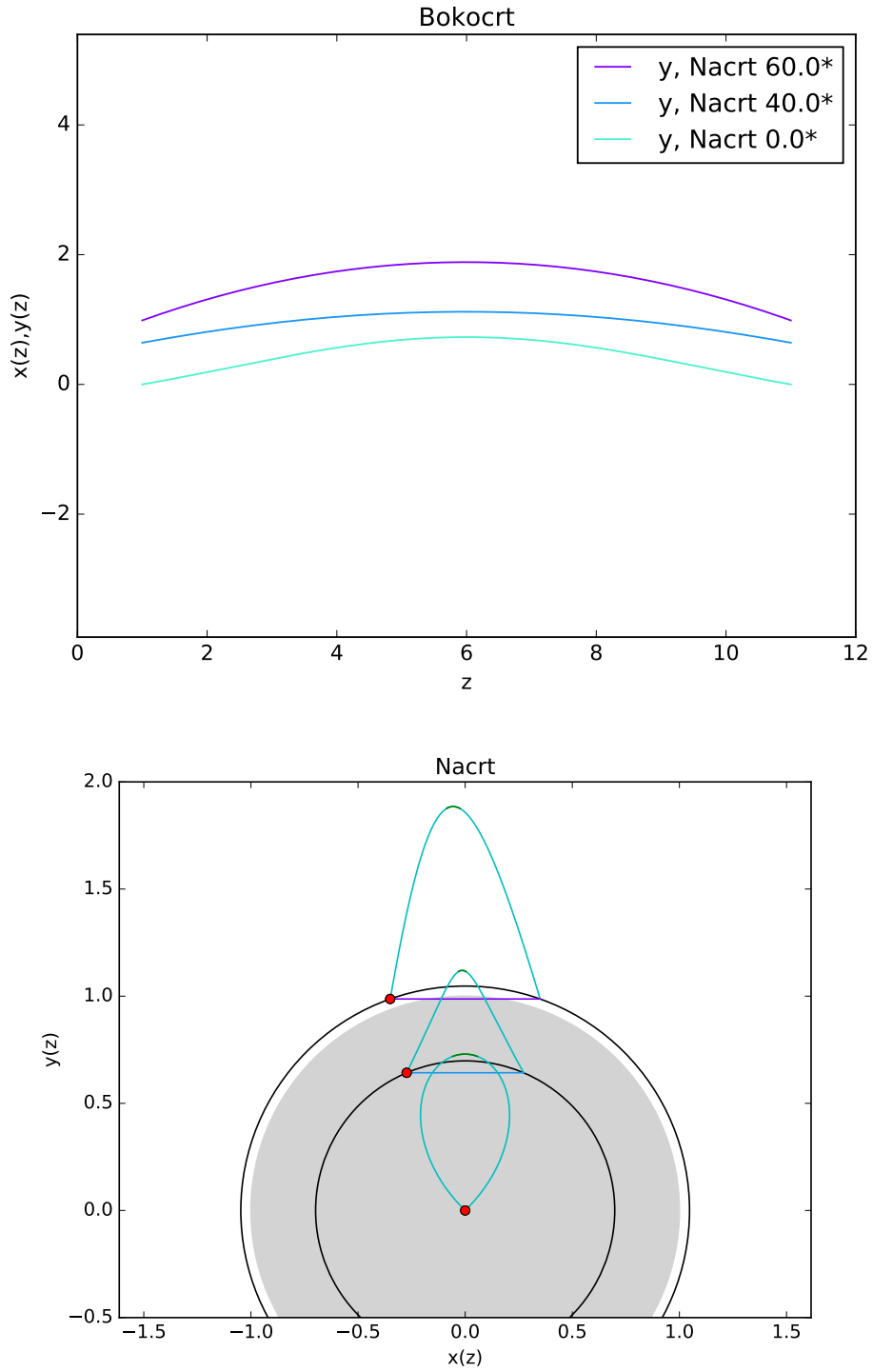


Slika 3.4: Primjer rezultata prvog reda modela, bokocrt, zajedno s eksperimentalnom slikom iz iste perspektive (preuzeto iz [27]). Za izbor parametara $m_0^\perp = -25.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $m_1^\perp = 1.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $m_1^\parallel = 350.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $\alpha_0 = \pi/3$, $\alpha_1 = -\pi/10$. Sve jedinice na slici su u μm .

Ovaj red može reproducirati glavne značajke diobenog vretena, te je sljedeći ko-

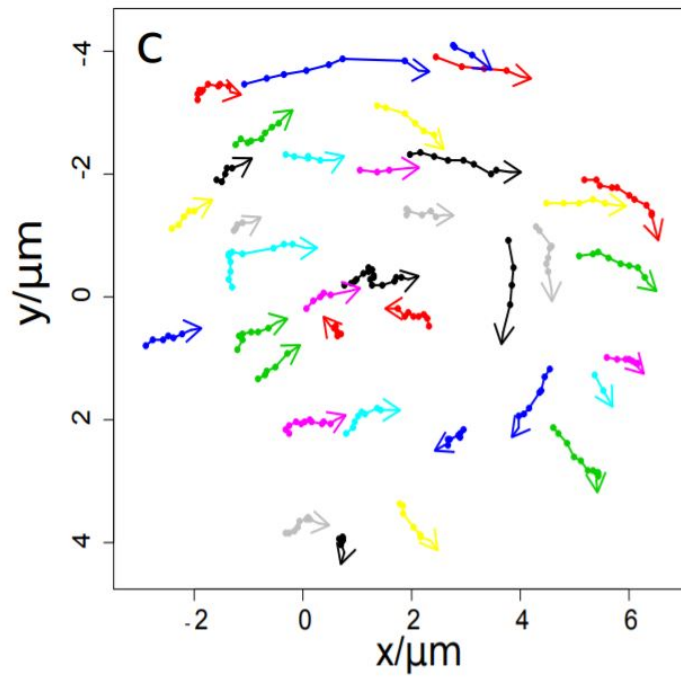
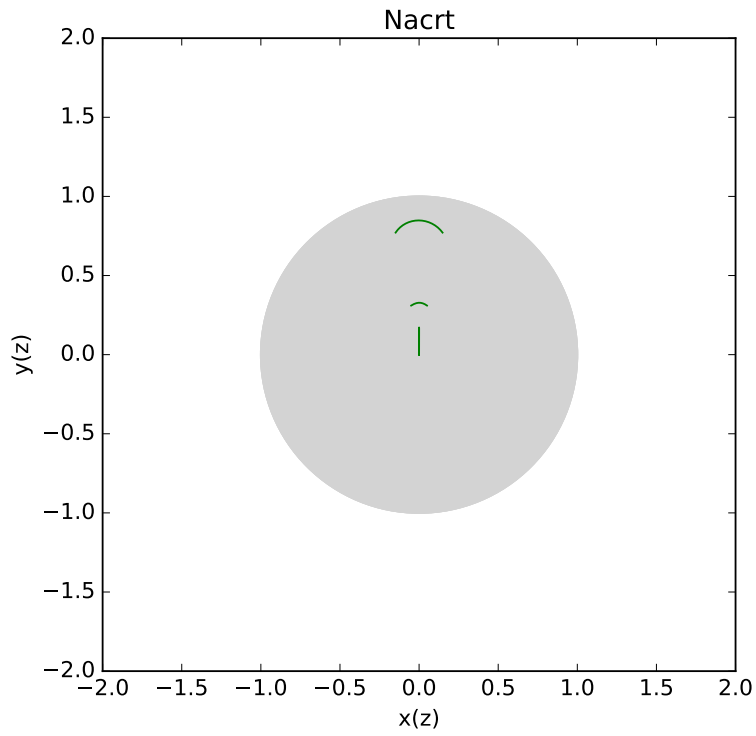


Slika 3.5: Primjer rezultata prvog reda modela, nacrt, zajedno s eksperimentalnom slikom iz iste perspektive (preuzeto iz [27]). Zeleno istaknuti dijelovi teorijske slike odgovarali bi eksperimentalnim slikama. Crta poveznica iz crvene točke do drugog kraja mikrotubula odgovara kutu twista iz 2.3 odnosno strelicama u 2.4. Crna kružnica odgovara pojedinom kutu θ za koji je nacrtan mikrotubul, koji su kontinuirani od $[0, \theta_0]$. Rub centrosoma se prelazi zbog korištene aproksimacije malih kuteva. Za izbor parametara $m_0^\perp = -25.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $m_1^\perp = 1.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $m_1^\parallel = 350.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $\alpha_0 = \pi/3$, $\alpha_1 = -\pi/10$, $\theta_0 = \pi/3$. Sve jedinice na slici su u μm .



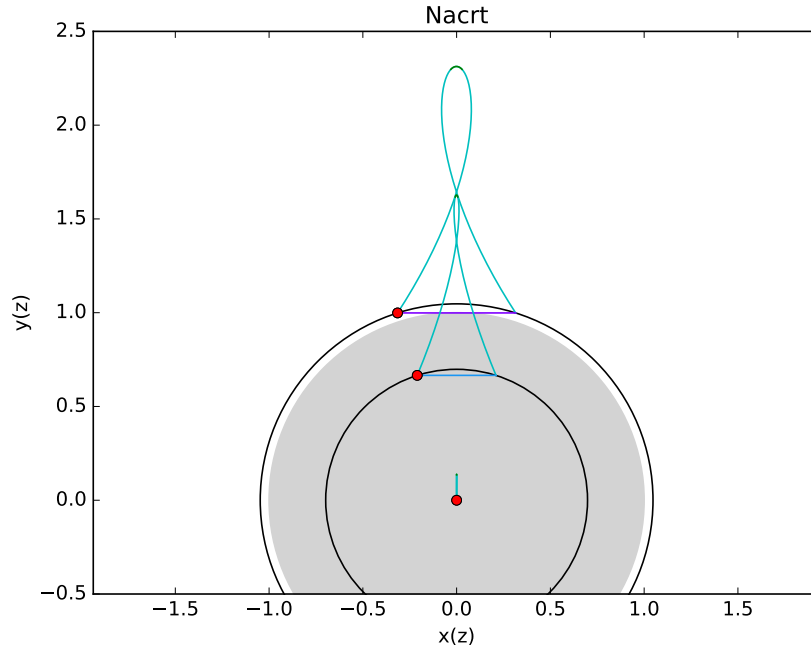
Slika 3.6: Primjer rezultata prvog reda modela, za iste parametre kao i slike 3.5 i 3.4, sa promjenjenom perspektivom (kut rotacije oko središnje osi ϕ). Rezultat modela je trodimenzionalan, kao i sami eksperimentalni podaci, odnosno diobeno vreteno. Blaga nesimetričnost na krajnjem kutu rezultat je izlaska iz režima aproksimacije malih kuteva. Za izbor parametara $m_0^\perp = -25.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $m_1^\perp = 1.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $m_1^\parallel = 350.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $\alpha_0 = \pi/3$, $\alpha_1 = -\pi/10$, $\theta_0 = \pi/3$. Sve jedinice na slici su u μm .

rak sustavno usporediti rezultate modela sa trodimenzionalnih eksperimentalnim



Slika 3.7: Primjer rezultata prvog reda modela, nacrt, zajedno s slikom podataka iz iste perspektive (preuzeto iz [1]). Oblici mikrotubula u stanici su raznoliki, a teorijski model ih može reproducira. Za izbor parametara $m_0^\perp = 1.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $m_1^\perp = 0.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $m_1^\parallel = -200.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $\alpha_0 = \pi/4$, $\alpha_1 = -\pi/2$, $\theta_0 = \pi/4$. Sve jedinice na slici su u μm .

mjerenjima.



Slika 3.8: Nacrt diobenog vretena za izbor parametara Za izbor parametara $m_0^\perp = 1.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $m_1^\perp = 70.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $m_1^\parallel = -250.0 \text{ pN}\mu\text{m}$, $\alpha_0 = \pi/4$, $\alpha_1 = -0.0$, $\theta_0 = \pi/3$. Sve jedinice na slici su u μm .

3.4.3 Viši redovi

Moguće je uzeti u obzir i više članove u Taylorovom razvoju. Krenuvši od jednadžbe 3.30 možemo ju razviti u Taylorov red. Grupirajući članove u r -tu potenciju od θ , slijedi

$$\theta^r : 2 \cos\left(\frac{\alpha(\theta)}{2} + \eta\right) m_r^\perp = L_0 f_r^\perp - 4d \sum_{l=0}^r (f_l^\perp c_{r-l}) \quad (3.39)$$

pritom su c_n samo Taylorovi članovi od terms of $\cos(\theta)$.

Integralna jednadžba 3.29 glasi:

$$\theta^r : \int_0^{\theta_0} \sum_{l=0}^r (m_l^\parallel s_{r-l}) + \sin(\delta(\theta)) d \sum_{l=0}^r \sum_{k=0}^l (f_l^\perp s_{r-l} s_{l-k}) \quad (3.40)$$

gdje su slično s_n Taylorovi članovi $\sin(\theta)$, te je $\sin(\delta(\theta)) = \sin(\sum_0^r \delta_r \theta^r)$.

Jednadžba 3.31 je trivijalne jednakosti između koeficijenata δ_r i α_r .

Ove relacije se mogu koristiti za eventualnu izračunavanje viših redova, no za evaluaciju integralne jednadžbe potrebno je pristupiti uz računalnu potporu, zbog količine članova, što se može vidjeti i iz prvog reda.

Viši redovi će se upotrijebiti ukoliko usporedba s eksperimentom uputi na to da je

aproksimacija prvog reda odgovorna za greške modela.

4 Zaključak

Diobeno vreteno je stanična struktura koja se formira tijekom stanične diobe. U svrhu boljeg razumijevanja tog procesa, pomoću aproksimacije srednjeg polja proširen je poznati model ravnoteže u metafazi, koji je opisivao jedan par mikrotubula, na model koji opisuje čitavo diobeno vreteno. Dobiveni *mean-field* model uspješno reproducira osnovne karakteristike diobenog vretena, te pokazuje da je za dobivanje takvih oblika potrebna sila i moment sile koji nisu konstantni. Sljedeći korak jest sustavna usporedba teorijskog modela s eksperimentalnim mikroskopskim mjerenjima diobenog vretena, u svrhu određivanja sila i momenata sile koje djeluju na krajeve mikrotubula, s naglaskom na njihovu promjenu od centralnih prema perifernim mikrotubulima.

Dodaci

Dodatak A Dodatne simetrije za momente sila

Za momente sila uvodimo dodatne simetrijske zahtjeve, primarno motivirani rezultatima diskretnog modela. Prvi je zahtjev da su paralelni momenti sila suprotnog predznaka:

$$\vec{M}^{\parallel} = -\vec{M}^{\parallel'} \quad (\text{A.1})$$

Sljedeći je zahtjev na ukupne iznose momenata, odnosno analogon diskretnoj simetriji

$$|M_i| = |M_i'|, \quad (\text{A.2})$$

tj. jednakost iznosa momenata na krajevima svakog pojedinog mikrotubula. U kontinuiranoj verziji to bi bila jednakost iznosa svih mikrotubula na pojedinom kutu θ :

$$\int_0^{2\pi} |\vec{M}(\theta, \phi)| d\phi = \int_0^{2\pi} |\vec{M}'(\theta, \phi)| d\phi. \quad (\text{A.3})$$

Ovo se može raspisati koristeći izraz za momente sila 3.27:

$$\begin{aligned} \int_0^{2\pi} \sqrt{m^{\parallel 2} + m^{\perp 2} (\cos(\phi + \delta)^2 + \sin(\phi + \delta)^2)} d\phi = \\ = \int_0^{2\pi} \sqrt{m^{\parallel '2} + m^{\perp '2} (\cos(\phi' + \delta')^2 + \sin(\phi' + \delta')^2)} d\phi', \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

dovodeći do

$$m^{\parallel 2} + m^{\perp 2} = m^{\parallel '2} + m^{\perp '2}. \quad (\text{A.5})$$

Koristeći gornju jednakost za paralelne momente sila dobivamo

$$m^{\perp} = \pm m^{\perp'} \quad (\text{A.6})$$

Zadnji zahtjev je da su okomite komponente momenta sila okomite na radijvek-

tor kraja mikrotubula, odnosno da je vektor okomite komponente tangencijalan na kružnicu radijusa $|d(\theta)|$ u okomitoj ravnini.

$$\vec{d} \cdot \vec{M}^\perp = \vec{d}' \cdot \vec{M}^{\perp'}, \quad (\text{A.7})$$

iz čega slijedi

$$m^\perp \cos(\eta) = m^{\perp'} \cos(\eta') = 0. \quad (\text{A.8})$$

Iz ovoga slijedi $\eta = \pm\eta'$, odnosno $\eta = \frac{\pi}{2}$ and $\eta' = -\frac{\pi}{2}$.

Primjetimo da, kao i kod sila, izbor predznaka povlači izbor suprotnog predznaka u $m^\perp = \pm m^{\perp'}$, odnosno fizikalna situacija je ista za oba slučaja, te se stoga bira $\eta = -\eta'$.

Dodatak B Račun jednadžbi ravnoteže

Za izvod jednadžbi ravnoteže u aproksimaciji srednjeg polja potrebno je redom uvrstiti eksplicitne oblike raspodjela sila i momenata u temeljne jednadžbe. Redom, koristeći (3.13), za paralelni ($\parallel$) smjer :

$$\hat{z} : \int_0^{2\pi} \int_0^{\theta^0} f^\parallel(\theta) d\Omega = 4\pi \int_0^{\theta^0} f^\parallel(\theta) \sin \theta d\theta = 0. \quad (\text{B.1})$$

Ponovno uvrštavamo (3.13), ovaj put u okomiti ($\perp$) smjer. Pritom imamo dvije komponente okomite ravnine:

$$\hat{x} : \int_0^{2\pi} \int_0^{\theta^0} f^\perp(\theta) \cos(\phi + \delta) d\Omega = 0 \times \int_0^{\theta^0} f^\perp(\theta) \sin \theta d\theta = 0, \quad (\text{B.2})$$

$$\hat{y} : \int_0^{2\pi} \int_0^{\theta^0} f^\perp(\theta) \sin(\phi + \delta) d\Omega = 0 \times \int_0^{\theta^0} f^\perp(\theta) \sin \theta d\theta = 0. \quad (\text{B.3})$$

Slijedi uvrštavanje u (3.15), za paralelni $\parallel$ smjer:

$$\hat{z} : f^\parallel(\theta) = -f^{\parallel'}(\theta'). \quad (\text{B.4})$$

Ponovno uvrštavamo okomitu komponentu sile u (3.15), te dobivamo dva smjera:

$$\hat{x} : f^\perp(\theta) \cos(\phi + \delta) = -f^{\perp'}(\theta') \cos(\phi' + \delta'), \quad (\text{B.5})$$

$$\hat{y} : f^\perp(\theta) \sin(\phi + \delta) = -f^{\perp'}(\theta) \sin(\phi' + \delta'). \quad (\text{B.6})$$

Iz jednadžbi (B.5) i (B.6) kvadriranjem dobivamo:

$$f^\perp(\theta) = \mp f^{\perp'}(\theta), \quad (\text{B.7})$$

Definiramo pokratu $\Delta \equiv \delta - \delta'$:

$$\phi'_1 = \phi + (\delta(\theta) - \delta'(\theta)) = \phi + \Delta, \quad (\text{B.8})$$

$$\phi'_2 = \phi + \pi + (\delta(\theta) - \delta'(\theta)) = \phi + \pi + \Delta. \quad (\text{B.9})$$

Ova dva naizgled različita rješenja se zapravo reduciraju na jedno, kao što će se eksplicitno vidjeti kasnije. Vrijednosti Δ će naime biti različite ovisno o slučaju.

Nadalje uvodimo pokratu $\alpha \equiv \phi - \phi'$.

Nastavljamo uvrštavanjem u jednadžbe ravnoteže, sada koristeći i ansatz za izgled raspodjele momenata sile, krenuvši od (3.14), za paralelni $\parallel$ smjer:

$$\begin{aligned} \hat{z} : \int_0^{2\pi} \int_0^{\theta_0} (m^\parallel(\theta) + |d|(f^\perp(\theta) \sin \theta \sin \delta) \sin \theta d\theta d\phi \\ \rightarrow \int_0^{\theta_0} (m^\parallel(\theta) + |d|(f^\perp(\theta) \sin \theta \sin \delta) \sin \theta d\theta = 0 \end{aligned} \quad (\text{B.10})$$

Slijedi (3.14), sada za okomiti $\perp$ smjer:

$$\hat{x} : \int_0^{2\pi} \int_0^{\theta_0} (m^\perp(\theta) \cos(\phi + \eta) + |d|(f^\parallel(\theta) \sin \theta \sin \phi - f^\perp(\theta) \cos \theta \sin(\phi + \delta))) d\Omega = 0, \quad (\text{B.11})$$

$$\hat{y} : \int_0^{2\pi} \int_0^{\theta_0} (m^\perp(\theta) \sin(\phi + \eta) + |d|(f^\perp(\theta) \cos \theta \cos(\phi + \delta) - f^\parallel(\theta) \sin \theta \cos \phi)) d\Omega = 0. \quad (\text{B.12})$$

Preostala je još jedino jednadžba (3.16), koja u paralelnom $\parallel$ smjeru glasi :

$$\hat{z} : m^\parallel(\theta) + m^{\parallel'}(\theta) + d(f^\perp \sin \theta \sin \delta + f^{\perp'} \sin \theta \sin \delta') = 0. \quad (\text{B.13})$$

Zadnje dvije komponente, u okomitom $\perp$ smjeru jednadžbe (3.16), glase:

$$\begin{aligned}
\hat{x} : m^{\perp}(\theta) \cos(\phi + \eta) + m^{\perp'}(\theta) \cos(\phi' + \eta') \\
+ d(f^{\parallel}(\theta) \sin(\theta) \sin(\phi) + f^{\parallel'}(\theta) \sin(\theta) \sin(\phi')) \\
- d(f^{\perp}(\theta) \cos(\theta) \sin(\phi + \delta) - f^{\perp'}(\theta) \cos(\theta) \sin(\phi' + \delta')) \\
- f^{\perp'}(\theta) L \sin(\phi' + \delta') = 0, \quad (\text{B.14})
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\hat{y} : m^{\perp}(\theta) \sin(\phi + \eta) + m^{\perp'}(\theta) \sin(\phi' + \eta') \\
- d(f^{\parallel}(\theta) \sin(\theta) \cos(\phi) + f^{\parallel'}(\theta) \sin(\theta) \cos(\phi')) \\
+ d(f^{\perp}(\theta) \cos(\theta) \cos(\phi + \delta) - f^{\perp'}(\theta) \cos(\theta) \cos(\phi' + \delta')) \\
+ f^{\perp'}(\theta) L \cos(\phi' + \delta') = 0, \quad (\text{B.15})
\end{aligned}$$

Zbog zadanih simetrija odmah znamo da je $f^{\parallel} = 0$. Primjetimo da se gornje jednažbe korektno transformiraju jedna u drugu za $\phi = \phi + \frac{\pi}{2}$, kao što i očekujemo. Dalje imamo

$$\begin{aligned}
\hat{x} : m^{\perp}(\theta) \cos(\phi + \eta) + m^{\perp'}(\theta) \cos(\phi + \eta' - \alpha) \\
- 2d(f^{\perp}(\theta) \cos(\theta) \sin(\phi + \delta) \\
+ f^{\perp}(\theta) L(\theta) \sin(\phi + \delta) = 0, \quad (\text{B.16})
\end{aligned}$$

ili

$$\begin{aligned}
\hat{x} : m^{\perp}(\theta) \cos(\phi + \eta) + m^{\perp'}(\theta) \cos(\phi + \eta' - \alpha) \\
+ 2d(f^{\perp}(\theta) \cos(\theta) \cos(\phi + \delta + \frac{\pi}{2}) \\
- f^{\perp}(\theta) L(\theta) \cos(\phi + \delta + \frac{\pi}{2}) = 0, \quad (\text{B.17})
\end{aligned}$$

Sumirajući i koristeći simetrije za momente sila iz A dobivamo:

$$\begin{aligned} \hat{x} : 2m^\perp(\theta) \cos\left(\frac{\phi + \phi'}{2} + \frac{\eta + \eta'}{2}\right) \cos\left(\frac{\phi - \phi'}{2} + \frac{\eta - \eta'}{2}\right) \\ - 2d(f^\perp(\theta) \cos(\theta) \sin(\phi + \delta) \\ + f^\perp(\theta)L(\theta) \sin(\phi + \delta) = 0, \quad (\text{B.18}) \end{aligned}$$

Koristeći definiciju α :

$$\begin{aligned} \hat{x} : 2m^\perp(\theta) \cos\left(\phi - \frac{\alpha}{2} + \frac{\eta + \eta'}{2}\right) \cos\left(\frac{\alpha}{2} + \frac{\eta - \eta'}{2}\right) \\ = (2d(f^\perp(\theta) \cos(\theta) + f^\perp(\theta)L(\theta)) \sin(\phi + \delta), \quad (\text{B.19}) \end{aligned}$$

Za $\hat{y}$ smjer dobivamo

$$\begin{aligned} \hat{y} : 2m^\perp(\theta) \sin\left(\phi - \frac{\alpha}{2} + \frac{\eta + \eta'}{2}\right) \cos\left(\frac{\alpha}{2} + \frac{\eta - \eta'}{2}\right) \\ = -(2d(f^\perp(\theta) \cos(\theta) + f^\perp(\theta)L(\theta)) \cos(\phi + \delta). \quad (\text{B.20}) \end{aligned}$$

Djelimo jednadžbe u $\hat{y}$ i $\hat{x}$ smjerovima

$$\tan\left(\phi - \frac{\alpha}{2} + \frac{\eta + \eta'}{2}\right) = -\cot(\phi + \delta) = \tan\left(\phi + \delta - \frac{\pi}{2}\right) \quad (\text{B.21})$$

$$\frac{\eta + \eta'}{2} + \frac{\pi - \alpha}{2} = \delta \quad (\text{B.22})$$

Prvi član je nula jer vrijedi $\eta = -\eta'$, stoga slijedi

$$\delta(\theta) = \frac{\pi - \alpha(\theta)}{2} \quad (\text{B.23})$$

Podsjetimo da je ovisnost δ , α i ϕ o θ bila prisutna, ali nije bila označavana radi preglednosti. Alternativno iz B.17 slijedi:

$$\begin{aligned}
& -tg(\phi) \left(m^\perp(\theta) \sin(\eta) + m^{\perp'}(\theta) \sin(\eta' - \alpha) + 2df^\perp(\theta) \cos(\theta) \sin\left(\delta + \frac{\pi}{2}\right) \right. \\
& \quad \left. - f^\perp(\theta) L(\theta) \sin\left(\delta + \frac{\pi}{2}\right) \right) \\
& + \left(m^\perp(\theta) \cos(\eta) + m^{\perp'}(\theta) \cos(\eta' - \alpha) + 2df^\perp(\theta) \cos(\theta) \cos\left(\delta + \frac{\pi}{2}\right) \right. \\
& \quad \left. - f^\perp(\theta) L(\theta) \cos\left(\delta + \frac{\pi}{2}\right) \right) = 0, \quad (\text{B.24})
\end{aligned}$$

iz čega možemo doći do istog zaključka za δ .

Eliminacijom trigonometrijskih funkcija sada redom dobivamo

$$\hat{x} : m^\perp(\theta) + m^{\perp'}(\theta) + 2df^\perp(\theta) \cos(\theta) - f^\perp(\theta)(L_0 - 2d \cos(\theta)) = 0, \quad (\text{B.25})$$

$$\hat{x} : m^\perp(\theta) + m^{\perp'}(\theta) + 4df^\perp(\theta) \cos(\theta) - f^\perp(\theta)L_0 = 0. \quad (\text{B.26})$$

$$\hat{x} : 2m^\perp(\theta) = f^\perp(\theta)(L_0 - 4d \cos(\theta)) \quad (\text{B.27})$$

Ovima je iz svih jednadžbi eliminirana svaka ovisnost o ϕ , ostavljajući time samo θ kao kutnu varijablu, što je i očekivano, jer je sustav po konstrukciji osnosimetričan za rotaciju oko središne osi, koju ϕ i opisuje.

Konačno jednadžbe glase:

$$\int_0^{\theta_0} m^\parallel(\theta) \sin \theta + df^\perp(\theta) \sin \delta(\theta) (\sin \theta)^2 d\theta = 0 \quad (\text{B.28})$$

$$2m^\perp(\theta) \cos\left(\frac{\alpha(\theta)}{2} + \eta\right) = f^\perp(\theta)(L_0 - 4d \cos(\theta)) \quad (\text{B.29})$$

$$\delta(\theta) = \frac{\pi - \alpha(\theta)}{2} \quad (\text{B.30})$$

$$\eta = -\eta' = \frac{\pi}{2} \quad (\text{B.31})$$

Rješenja same SKJ 2.1, koja opisuje elastične mikrotubule usred deformacije, biti

će dobivena korištenjem aproksimacij malog kuta $\frac{ds}{dz} \approx 1$. Iako općenito postoje analitička rješenja [25], nisu pogodna za interpretaciju, a kako se mikrotubule savijaju sporo, greška je mala. Rješenja glase:

$$y(z) = A \sin((\omega_1 z + \phi_1)/2) \cos((\omega_2 z + \phi_2)/2) + B \cos((\omega_1 z + \phi_1)/2) \sin((\omega_2 z + \phi_2)/2) + \frac{M_x}{F_z} - \frac{F_y z}{F_z} - \frac{M_z F_x}{F_z^2} \quad (\text{B.32})$$

$$x(z) = A \sin((\omega_1 z + \phi_1)/2) \cos((\omega_2 z + \phi_2)/2) + B \cos((\omega_1 z + \phi_1)/2) \sin((\omega_2 z + \phi_2)/2) - \frac{M_y}{F_z} + \frac{F_x z}{F_z} + \frac{M_z F_y}{F_z^2} \quad (\text{B.33})$$

$$\omega_1 = \frac{\sqrt{M_z M_z + 4\kappa F_z}}{\kappa} \quad (\text{B.34})$$

$$\omega_2 = \frac{M_z}{\kappa} \quad (\text{B.35})$$

Sile i momenti rastavljeni po x, y i z komponentama su samo komponente od 3.26 i 3.27, evaluirano u (θ, ϕ) pojedinog kraja mikrotubula kojeg crtamo.

L , d i κ su određeni ekperimentalno, tretirani kao poznati parametri i dani u 3.1.

A, B , te $\phi_{1/2}$ se određuju fiksiranjem rubnih uvjeta u $\vec{d}$ i $\vec{L} + \vec{d}' - 2(\vec{d}' \cdot \hat{z})\hat{z}$,

$$r(d \cos \theta) = \vec{d} = |d|(\sin \theta \cos \phi \hat{x} + \sin \theta \sin \phi \hat{y} + \cos \theta \hat{z}) \quad (\text{B.36})$$

$$r(L - d \cos \theta) = \vec{d}' = |d|(\sin \theta \cos(\phi - \alpha) \hat{x} + \sin \theta \sin(\phi - \alpha) \hat{y} + (\frac{L}{d} - 2 \cos \theta) \hat{z}) \quad (\text{B.37})$$

Varijabla z je paralelna udaljenost krajeva mikrotubula, te se smanjuje s θ zbog geometrije. Kako imamo slobodnu rotacije po ϕ , bitan je samo relativan položaj ϕ i ϕ' , odnosno twist α , te će oblik mikrotubula biti neovisan o početnom ϕ .

Tablica C.1: Razvoj funkcija do nultog člana Taylorovg reda.

$f^\perp = f_0^\perp$
$f^\parallel = f_0^\parallel$
$m^\perp = m_0^\perp$
$m^\parallel = m_0^\parallel$
$f^{\perp'} = f_0^{\perp'}$
$f^{\parallel'} = f_0^{\parallel'}$
$m^{\perp'} = m_0^{\perp'}$
$m^{\parallel'} = m_0^{\parallel'}$
$\delta(\theta) = \delta_0$
$\alpha(\theta) = \alpha_0$
$\sin(\theta) = \theta$
$\cos(\theta) = 1$

Dodatak C Taylorov razvoj

Kako bismo specificirali oblike nepoznatih skalarnih funkcija koji ovise o kutu θ odlučujemo se za razvoj u Taylorov red oko nule. Ovo je opravdano jer je većinski dio mikrotubula pozicioniran u uskom dijelu spojnice dvaju centrosoma, te stoga ova aproksimacija ne uvodi značajnu grešku. Krećući od nultog reda, gdje su svi članovi konstante, razvijamo sve nedefinirane funkcije te ih zatim uvrštavamo u izvedene izraze za ravnotežu.

C.1 Nulti red

$$\theta^0 : 2m_0^\perp \cos\left(\eta + \frac{\alpha_0}{2}\right) = f_0^\perp(L_0 - 4d) \quad (\text{C.1})$$

$$f_0^\perp = \frac{2m_0^\perp \cos\left(\eta + \frac{\alpha_0}{2}\right)}{(L_0 - 4d)} \quad (\text{C.2})$$

Integralna jednadžba postaje:

$$\int_0^{\theta_0} m_0^\parallel(\sin \theta) + df_0^\perp \sin(\delta_0)(\sin \theta)^2 d\theta = 0, \quad (\text{C.3})$$

što se može jednostavno integrirati, postajući

$$m_0^\parallel(1 - \cos \theta_0) + df_0^\perp \sin(\delta_0) \frac{1}{2}(\theta_0 - \frac{1}{2} \sin(2\theta_0)) = 0. \quad (\text{C.4})$$

Rubni uvjeti se također transformiraju:

$$r(d \cos \theta) = \vec{d} = |d|(0\hat{x} + 0\hat{y} + 1\hat{z}), \quad (\text{C.5})$$

$$r(L - d \cos \theta) = \vec{d} = (0\hat{x} + 0\hat{y} + (L - d)\hat{z}). \quad (\text{C.6})$$

Nulti red ne dovodi do zadovoljavajućih rješenja, što je odmah i vidljivo iz razvoja rubnih uvjeta. Moguća su jedino rješenja gdje su svi mikrotubuli u najbližim točkama dvaju (sferičnih) centrosoma, što nikako ne odgovara stvarnom rasporedu mikrotubula po sfernoj kapici, te je stoga potrebno prijeći na prvi red Taylorovog razvoja.

Tablica C.2: Taylorov razvoj nepoznatih funkcija do prvog reda.

$f^\perp = f_0^\perp + f_1^\perp \theta$
$f^\parallel = f_0^\parallel + f_1^\parallel \theta$
$m^\perp = m_0^\perp + m_1^\perp \theta$
$m^\parallel = m_0^\parallel + m_1^\parallel \theta$
$f^{\perp'} = f_0^{\perp'} + f_1^{\perp'} \theta$
$f^{\parallel'} = f_0^{\parallel'} + f_1^{\parallel'} \theta$
$m^{\perp'} = m_0^{\perp'} + m_1^{\perp'} \theta$
$m^{\parallel'} = m_0^{\parallel'} + m_1^{\parallel'} \theta$
$\delta(\theta) = \delta_0 + \delta_1 \theta$
$\alpha(\theta) = \alpha_0 + \alpha_1 \theta$
$\sin(\theta) = \theta$
$\cos(\theta) = 1$

C.2 Prvi red

Nepoznate skalarne funkcije ponovno razvijamo u Taylorov red, ali se sada zadržavamo na prvom članu. Slijedi uvrštavanje u izvedene jednadžbe ravnoteže, te se dobiva:

$$\theta^0 : 2m_0^\perp \cos\left(\eta + \frac{\alpha_0}{2}\right) = f_0^\perp (L_0 - 4d), \quad (\text{C.7})$$

$$\theta^1 : 2\left(m_1^\perp \cos\left(\eta + \frac{\alpha_0}{2}\right) - m_0^\perp \sin\left(\eta + \frac{\alpha_0}{2}\right) \frac{\alpha_1}{2}\right) = f_1^\perp (L_0 - 4d), \quad (\text{C.8})$$

$$\theta^0 : \delta_0 = \frac{\pi - \alpha_0}{2}, \quad (\text{C.9})$$

$$\theta^1 : \delta_1 = \frac{-\alpha_1}{2}. \quad (\text{C.10})$$

Preostala integralna jednadžba je također, kao i u slučaju nultog reda, sada u stanju biti integrirana, koristeći trigonometrijski identitet

$$\sin(\delta_0 + \delta_1 \theta) = \sin(\delta_0) \cos(\delta_1 \theta) + \cos(\delta_0) \sin(\delta_1 \theta). \quad (\text{C.11})$$

To nas dovodi do izraza:

$$\int_0^{\theta_0} \left((m_0^{\parallel} + m_1^{\parallel} \theta) \sin \theta + (\sin(\delta_0) \cos(\delta_1 \theta)) + \cos(\delta_0) \sin(\delta_1 \theta) (f_0^{\perp} + f_1^{\perp} \theta) (\sin(\theta))^2 \right) \theta = 0. \quad (\text{C.12})$$

Ovaj integral je jednostavno riješiti analitički, no to dovodi do velikog broja članova:

$$\begin{aligned} & m_0^{\parallel} (1 - \cos \theta_0) + m_1^{\parallel} \sin(\theta_0) - m_1^{\parallel} \theta_0 \cos(\theta_0) + \\ & + 1/4 df_0^{\perp} \cos(\delta_0) \left(\cos((-2 + \delta_1) \theta_0) / (-2 + \delta_1) - (2 \cos(\delta_1 \theta_0)) / \delta_1 + \cos((2 + \delta_1) \theta_0) / (2 + \delta_1) \right. \\ & \quad \left. + 1 / (-2 + \delta_1) - 1 / \delta_1 + 1 / (2 + \delta_1) \right) \\ & + 1/4 df_0^{\perp} \sin(\delta_0) \left(\sin((-2 + \delta_1) \theta_0) / (-2 + \delta_1) - (2 \sin(\delta_1 \theta_0)) / \delta_1 + \sin((2 + \delta_1) \theta_0) / (2 + \delta_1) \right) \\ & + 1/4 df_1^{\perp} \sin(\delta_0) \left((2 \cos(\delta_1 \theta_0)) / \delta_1^2 - (\theta_0 \sin((\delta_1 - 2) \theta_0)) / (\delta_1 - 2) + (2 \theta_0 \sin(\delta_1 \theta_0)) / \delta_1 - \right. \\ & \quad (\theta_0 \sin((\delta_1 + 2) \theta_0)) / (\delta_1 + 2) - \cos((\delta_1 - 2) \theta_0) / (\delta_1 - 2)^2 - \cos((\delta_1 + 2) \theta_0) / (\delta_1 + 2)^2 \\ & \quad \left. - \left((2) / \delta_1^2 - 1 / (\delta_1 - 2)^2 - 1 / (\delta_1 + 2)^2 \right) \right) \\ & + 1/4 df_1^{\perp} \cos(\delta_0) \left((2 \sin(\delta_1 \theta_0)) / \delta_1^2 - (\theta_0 \cos((\delta_1 - 2) \theta_0)) / (\delta_1 - 2) + (2 \theta_0 \cos(\delta_1 \theta_0)) / \delta_1 - \right. \\ & \quad (\theta_0 \sin((\delta_1 + 2) \theta_0)) / (\delta_1 + 2) - \sin((\delta_1 - 2) \theta_0) / (\delta_1 - 2)^2 - \sin((\delta_1 + 2) \theta_0) / (\delta_1 + 2)^2 \left. \right) = 0 \end{aligned} \quad (\text{C.13})$$

Valja primjetiti da se svi gornji izrazi korektno reduciraju u nulti red u limesu kada koeficijenti prvog reda Taylorovog razvoja teže u nulu.

Rubni uvjeti u ovom redu razvoja glase:

$$r(d \cos \theta) = \vec{d} = |d|(\theta \cos \phi \hat{x} + \theta \sin \phi \hat{y} + 1 \hat{z}) \quad (\text{C.14})$$

$$r(L - d \cos \theta) = \vec{d} = |d|(\theta \cos(\phi + \Delta) \hat{x} + \theta \sin(\phi + \Delta) \hat{y} + (\frac{L}{d} - 1) \hat{z}) \quad (\text{C.15})$$

U ovom slučaju, za razliku od prijašnjeg nultog reda, imamo mogućnost raspodjele mikrotubula po sfernoj kapici, umjesto lokalizacije u ekstremalnoj točki, što

ovaj red čini pogodnim za daljnje razmatranje. U konačnici ovaj razvoj nam daje pet slobodnih parametara, izabranih između koeficijenata Taylorovog razvoja danih u C.2.

Literatura

- [1] Boban, Zvonimir: *Model diobenog vretena određen momentima sila i silama*. Magistrski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, 2017.
- [2] Borisy, Gary, Rebecca Heald, Jonathon Howard, Carsten Janke, Andrea Musacchio i Eva Nogales: *Microtubules: 50 years on from the discovery of tubulin*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 17(5):322–328, may 2016.
- [3] Burrack, Laura S. i Judith Berman: *Flexibility of centromere and kinetochore structures*. Trends in Genetics, 28(5):204–212, may 2012.
- [4] Cyrot, M: *Ginzburg-Landau theory for superconductors*. Reports on Progress in Physics, 36(2):103–158, feb 1973.
- [5] Desai, Amar A. i Timothy J Mitchison: *Microtubule polymerization dynamics*. Annual review of cell and developmental biology, 13:83–117, 1997.
- [6] Douglas B. Murphy, Michael W. Davidson: *Fundamentals of Light Microscopy and Electronic Imaging*. John Wiley and Sons Ltd, 2011, ISBN 047169214X. https://www.ebook.de/de/product/9650430/douglas_b_murphy_michael_w_davidson_fundamentals_of_light_microscopy_and_electronic_imaging.html.
- [7] Dumont, Sophie i Timothy J. Mitchison: *Force and Length in the Mitotic Spindle*. Current Biology, 19(17):R749–R761, sep 2009.
- [8] Echenique, Pablo i J. L. Alonso: *A mathematical and computational review of Hartree–Fock SCF methods in quantum chemistry*. Molecular Physics, 105(23–24):3057–3098, dec 2007.
- [9] Elting, Mary Williard, Christina L. Hueschen, Dylan B. Udy i Sophie Dumont: *Force on spindle microtubule minus ends moves chromosomes*. The Journal of Cell Biology, 206(2):245–256, jul 2014.
- [10] Gillet, J. P., S. Varma i M. M. Gottesman: *The Clinical Relevance of Cancer Cell Lines*. JNCI Journal of the National Cancer Institute, 105(7):452–458, feb 2013.

- [11] Gispert, Joan Ribas: *Coordination Chemistry*. Wiley VCH Verlag GmbH, 2008, ISBN 352731802X. https://www.ebook.de/de/product/6952941/joan_ribas_gispert_coordination_chemistry.html.
- [12] Gittes, F.: *Flexural rigidity of microtubules and actin filaments measured from thermal fluctuations in shape*. The Journal of Cell Biology, 120(4):923–934, feb 1993.
- [13] Howard, Joe i Anthony A. Hyman: *Dynamics and mechanics of the microtubule plus end*. Nature, 422(6933):753–758, apr 2003.
- [14] Janke, Carsten: *The tubulin code: Molecular components, readout mechanisms, and functions*. The Journal of Cell Biology, 206(4):461–472, aug 2014.
- [15] Kajtez, Janko, Anastasia Solomatina, Maja Novak, Bruno Polak, Kruno Vukušić, Jonas Rüdiger, Gheorghe Cojoc, Ana Milas, Ivana Šumanovac Šestak, Patrik Risteski, Federica Tavano, Anna H. Klemm, Emanuele Roscioli, Julie Welburn, Daniela Cimini, Matko Glunčić, Nenad Pavin i Iva M. Tolić: *Overlap microtubules link sister k-fibres and balance the forces on bi-oriented kinetochores*. Nature Communications, 7:10298, 2016.
- [16] Kaur, Gurvinder i Jannette M. Dufour: *Cell lines*. Spermatogenesis, 2(1):1–5, jan 2012.
- [17] Kolomeisky, Anatoly B. i Michael E. Fisher: *Molecular Motors: A Theorists Perspective*. Annual Review of Physical Chemistry, 58(1):675–695, may 2007.
- [18] L. D. Landau, E. M. Lifshitz: *Theory of Elasticity 7*. Elsevier LTD, Oxford, 2004, ISBN 075062633X. https://www.ebook.de/de/product/3240398/l_d_landau_e_m_lifshitz_theory_of_elasticity_7.html.
- [19] Masters, John R. W.: *Human cancer cell lines: fact and fantasy*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 1(3):233–236, dec 2000.
- [20] McIntosh, J R i S C Landis: *The distribution of spindle microtubules during mitosis in cultured human cells*. The Journal of cell biology, 49:468–497, svibanj 1971, ISSN 0021-9525.

- [21] McIntosh, J. Richard, Maxim I. Molodtsov i Fazly I. Ataullakhanov: *Biophysics of mitosis*. Quarterly Reviews of Biophysics, 45(02):147–207, feb 2012.
- [22] Mitchison, Tim i Marc Kirschner: *Dynamic instability of microtubule growth*. nature, 312(5991):237, 1984.
- [23] Musacchio, Andrea i Arshad Desai: *A Molecular View of Kinetochore Assembly and Function*. Biology, 6(4):5, jan 2017.
- [24] Nagata, Toshiyuki, Yasuyuki Nemoto i Seiichiro Hasezawa: *Tobacco BY-2 Cell Line as the “HeLa” Cell in the Cell Biology of Higher Plants*. U *International Review of Cytology*, stranice 1–30. Elsevier, 1992.
- [25] Nizette, Michel i Alain Goriely: *Towards a classification of Euler–Kirchhoff filaments*. Journal of Mathematical Physics, 40(6):2830–2866, jun 1999.
- [26] Novak, Maja: *Uloga premosnih mikrotubula u ravnoteži diobenog vretena*. Disertacija, Prirodoslovno-matematički fakultet, 2017.
- [27] Novak, Maja, Bruno Polak, Juraj Simunić, Zvonimir Boban, Barbara Kuzmić, Andreas W. Thomae, Iva M. Tolić i Nenad Pavin: *The mitotic spindle is chiral due to torques within microtubule bundles*. Nature Communications, 9(1), 2018.
- [28] Oakley, Berl R., Vitoria Paolillo i Yixian Zheng: *γ -Tubulin complexes in microtubule nucleation and beyond*. Molecular Biology of the Cell, 26(17):2957–2962, sep 2015.
- [29] Pavin, Nenad i Iva M. Tolić: *Self-Organization and Forces in the Mitotic Spindle*. Annual Review of Biophysics, 45(1):279–298, 2016.
- [30] Pavin, Nenad i Iva M. Tolić-Nørrelykke: *Swinging a sword: how microtubules search for their targets*. Systems and Synthetic Biology, 8(3):179–186, 2014.
- [31] Pawley, James (Ed.): *Handbook of Biological Confocal Microscopy*. Springer-Verlag New York Inc., 2006, ISBN 038725921X. https://www.ebook.de/de/product/5270101/handbook_of_biological_confocal_microscopy.html.
- [32] Rochlin, M. William, Michael E. Dailey i Paul C. Bridgman: *Polymerizing Microtubules Activate Site-directed F-Actin Assembly in Nerve Growth Cones*. Molecular Biology of the Cell, 10(7):2309–2327, jul 1999.

- [33] Rubinstein, B, K Larripa, P Sommi i A Mogilner: *The elasticity of motor–microtubule bundles and shape of the mitotic spindle*. Physical Biology, 6(1):016005, feb 2009.
- [34] Sharp, David J., Gregory C. Rogers i Jonathan M. Scholey: *Microtubule motors in mitosis*. Nature, 407(6800):41–47, sep 2000.
- [35] Sikirzhyski, Vitali, Valentin Magidson, Jonathan B. Steinman, Jie He, Maël Le Berre, Irina Tikhonenko, Jeffrey G. Ault, Bruce F. McEwen, James K. Chen, Haixin Sui, Matthieu Piel, Tarun M. Kapoor i Alexey Khodjakov: *Direct kinetochore–spindle pole connections are not required for chromosome segregation*. The Journal of Cell Biology, 206(2):231–243, jul 2014.
- [36] Stockert, Juan Carlos i Alfonso Blázquez Castro: *Fluorescence Microscopy In Life Sciences*. Bentham Science Publishers, 2017, ISBN 978-1-68108-519-7. <https://www.amazon.com/Fluorescence-Microscopy-Sciences-Carlos-Stockert/dp/1681085194?SubscriptionId=AKIAIOBINVZYXZQZ2U3A&tag=chimbori05-20&linkCode=xm2&camp=2025&creative=165953&creativeASIN=1681085194>.
- [37] Thorn, Kurt: *A quick guide to light microscopy in cell biology*. Molecular Biology of the Cell, 27(2):219–222, jan 2016.
- [38] Tolić-Nørrelykke, Iva M.: *Push-me-pull-you: how microtubules organize the cell interior*. European Biophysics Journal, 37(7):1271–1278, apr 2008.
- [39] Wang, Jue D. i Petra A. Levin: *Metabolism, cell growth and the bacterial cell cycle*. Nature Reviews Microbiology, 7(11):822–827, oct 2009.
- [40] Widdop, M. E.: *Review of Work on Dichroic Mirrors and Their Light-Dividing Characteristics*. Journal of the Society of Motion Picture and Television Engineers, 60(4):357–366, April 1953, ISSN 0898-042X.
- [41] Zhai, Y, P J Kronebusch i G G Borisy: *Kinetochore microtubule dynamics and the metaphase-anaphase transition*. The Journal of cell biology, 131:721–734, studeni 1995, ISSN 0021-9525.
- [42] Zifan, Ali: *Mitosis Stages*. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c9/Mitosis_Stages.svg, posjećeno 18.09.2018.