

Opis projektu doktoranckiego w ramach MISDoMP

Opóźnienia czasowe w modelach ekspresji i regulacji genów

Tomasz Lipniacki, Instytut Podstawowych Problemów Techniki,
tlipnia@ippt.gov.pl, www.ippt.gov.pl/~tlipnia

Jacek Miękiś, Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki UW,
miekiś@mimuw.edu.pl, www.mimuw.edu.pl/~miekiś

Uwaga: Nie wymagamy uzyskania naszej zgody na przystąpienie do rozmowy kwalifikacyjnej. Zachęcamy do konsultacji.

1. Biofizyczny opis komórki

Jednym z podstawowych procesów zachodzących w komórce, decydującym o zdolności komórki do różnicowania się i odpowiedzi na zmiany środowiska, jest regulacja ekspresji genów. Proces ekspresji pojedynczego genu jest ciągiem elementarnych reakcji chemicznych. Z tego względu często stosowanym sposobem modelowania dynamiki ekspresji genu jest klasyczna kinetyka chemiczna, w której system jest modelowany za pomocą układu równań różniczkowych zwyczajnych opisujących zmiany stężenia substancji w czasie. Modelując procesy biochemiczne zachodzące w komórce należy wziąć pod uwagę, że reakcje chemiczne są rozciągnięte w czasie, produkty reakcji pojawiają się w komórce dopiero po pewnym czasie od jej rozpoczęcia. Opóźnienie czasowe może wpływać w istotny sposób na dynamikę i stany stacjonarne komórki. W szczególności, opóźnienia czasowe mogą prowadzić do zachowań cyklicznych.

W odróżnieniu od procesów, którymi zajmuje się klasyczna kinetyka chemiczna, reakcje ekspresji genów zachodzą w bardzo małych objętościach i uczestniczą w nich bardzo małe liczby cząsteczek. Należy więc oczekiwać, że w procesach tych będą występowały istotne losowe fluktuacje. Właściwym opisem zmian stanu komórki stają się procesy stochastyczne urodzin i śmierci poszczególnych molekuł.

Badanie współdziałania opóźnień czasowych i losowych fluktuacji i ich wpływ na dynamikę komórki jest motywem przewodnim niniejszego projektu.

2. Matematyczny opis ekspresji genów

Dla przykładu rozpatrzmy proces syntezy białka. W wyniku ekspresji genu powstaje kwas mRNA (transkrypcja), który następnie bierze udział w powstawaniu z aminokwasów cząsteczek określonego białka (translacja). Odpowiednie równania kinetyki chemicznej dla gęstości mRNA (ρ_r) i białka (ρ_p), biorące pod uwagę opóźnienia czasowe, są następujące:

$$\begin{aligned}\frac{d\rho_r(t)}{dt} &= k_r - \gamma_r \rho_r(t - \tau_1) \\ \frac{d\rho_p(t)}{dt} &= k_p \rho_r(t - \tau_2) - \gamma_p \rho_p(t - \tau_3),\end{aligned}\tag{1}$$

gdzie k_r, k_p są współczynnikami tempa produkcji, a γ_r, γ_p współczynnikami tempa degradacji odpowiednio mRNA i białka, a τ_i odpowiednimi opóźnieniami czasowymi. Od razu napotykamy na wiele problemów zarówno koncepcyjnych jak i technicznych. Przykładowo rozważmy tylko

pierwsze powyższe równanie. Analiza tego równania, doprowadziła autorów pracy [1] do stwierdzenia, że opóźniona degradacja cząsteczek białek powoduje oscylacje ich liczby w komórce. Jednakowoż, po bliższej analizie można zauważyć, że autorzy tej pracy pozwalają degradowanej komórce umrzeć kilka razy. W [2] zaproponowaliśmy równania, w których degradowane cząsteczki stają się nieaktywne i nie mogą brać udziału w żadnych innych reakcjach. Udowodniliśmy, że opóźniona degradacja sama w sobie nie może być odpowiedzialna za oscylacje obserwowane w doświadczeniach biologicznych.

Powyższy opis deterministyczny jest odpowiedni, jeśli mamy do czynienia z układem bardzo wielu cząsteczek. W cyklu komórkowym natomiast produkowane są niewielkie liczby cząsteczek i mówienie o ich gęstości traci sens. Niezwykle istotny staje się też losowy czas zajścia określonych reakcji. Zakładając, że momenty zajścia reakcji można modelować niezależnymi procesami Poissona, otrzymamy następujące równanie na funkcję rozkładu $f(r, p, t)$ ilości cząsteczek mRNA (r) i białka (p) (nie uwzględniamy tutaj opóźnień czasowych):

$$\frac{\partial f(r, p, t)}{\partial t} = k_r f(r-1, p, t) + \gamma(r+1) f(r+1, p, t) + k_p r f(r, p-1, t) \quad (2)$$

$$+ \gamma_p(p+1) f(r, p+1, t) - (k_r + \gamma_r r + k_p r + \gamma_p p) f(r, p, t).$$

Posługując się metodą funkcji tworzących można w szczególności otrzymać zamknięty układ równań algebraicznych na wartość oczekiwaną i wariancję ilości cząsteczek białka w komórce w stanie stacjonarnym [3,4].

3. Zadania badawcze

Podstawowym zadaniem naszego projektu jest badanie wpływu opóźnień czasowych na asymptotykę czasową dynamicznych modeli ekspresji i regulacji genów. W szczególności analizowane będzie zachowanie się układów z opóźnieniami poddanych losowym fluktuacjom. Z matematycznego punktu widzenia, konstruowane i badane będą odpowiedniki równania (2) dla układów z opóźnieniami. Rozważane będą konkretne układy z opóźnieniami występujące w literaturze biologicznej. Będziemy chcieli się porównać z danymi eksperymentalnymi.

Jednym z celów projektu będzie znajdowanie rozwiązań przybliżonych. Przydatne mogą być rozwinięcia potęgowe korzystające z istnienia różnych skal czasowych. Jest to typowe podejście fizyki teoretycznej. Otrzymane rozwiązania analityczne zostaną użyte do porównania różnych mechanizmów regulacji ekspresji genów.

4. Literatura

1. Bratsun D, Volfson D, Tsimring LS, Hasty J. Delay-induced stochastic oscillations in gene regulation. Proc Natl Acad Sci USA 102: 14593–8 (2005).
2. Mięgisz, J, Poleszczuk J, Bodnar M, Foryś U. Stochastic model of gene expression with delayed degradation, Bulletin of Mathematical Biology 73: 2231-2247 (2011).
3. Mięgisz, J. Stochasticity and time delays in gene expression and evolutionary game theory, Probabilistic Engineering Mechanics 26: 33–38 (2011).
4. Modele matematyki stosowanej, wykład fakultatywny na Wydziale MIMUW, Portal Matematyka Stosowana, <http://mst.mimuw.edu.pl/lecture.php?lecture=mms>