Моделирование экспрессии генов сегментации в раннем развитии эмбриона дрозофилы

Выполнил И.А. Гула, 6057/1
Научный руководитель проф., д.ф.-м.н. А.М.Самсонов

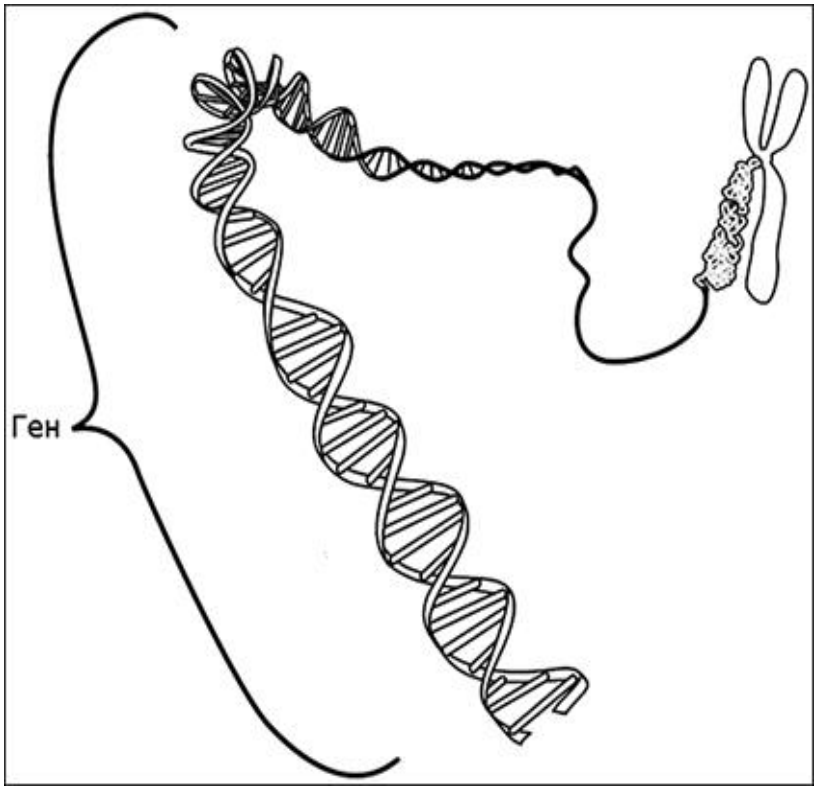
Содержание

- Основные биологические определения
- Математические модели
- Постановка задачи для системы генов
- Результаты расчётов
- Заключение

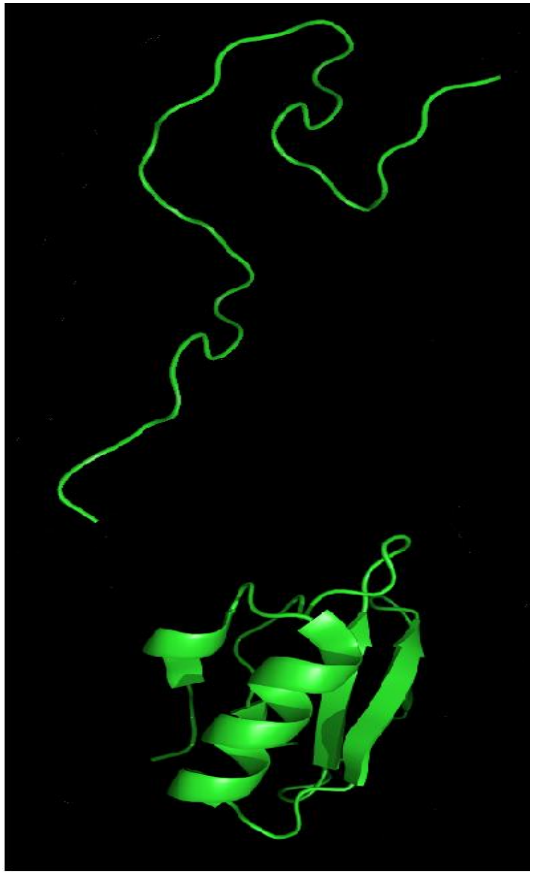
Основные биологические определения (1)

Ген – участок ДНК, состоящий из определённой последовательности нуклеотидов

Экспрессия гена – синтез продукта активности гена, белка

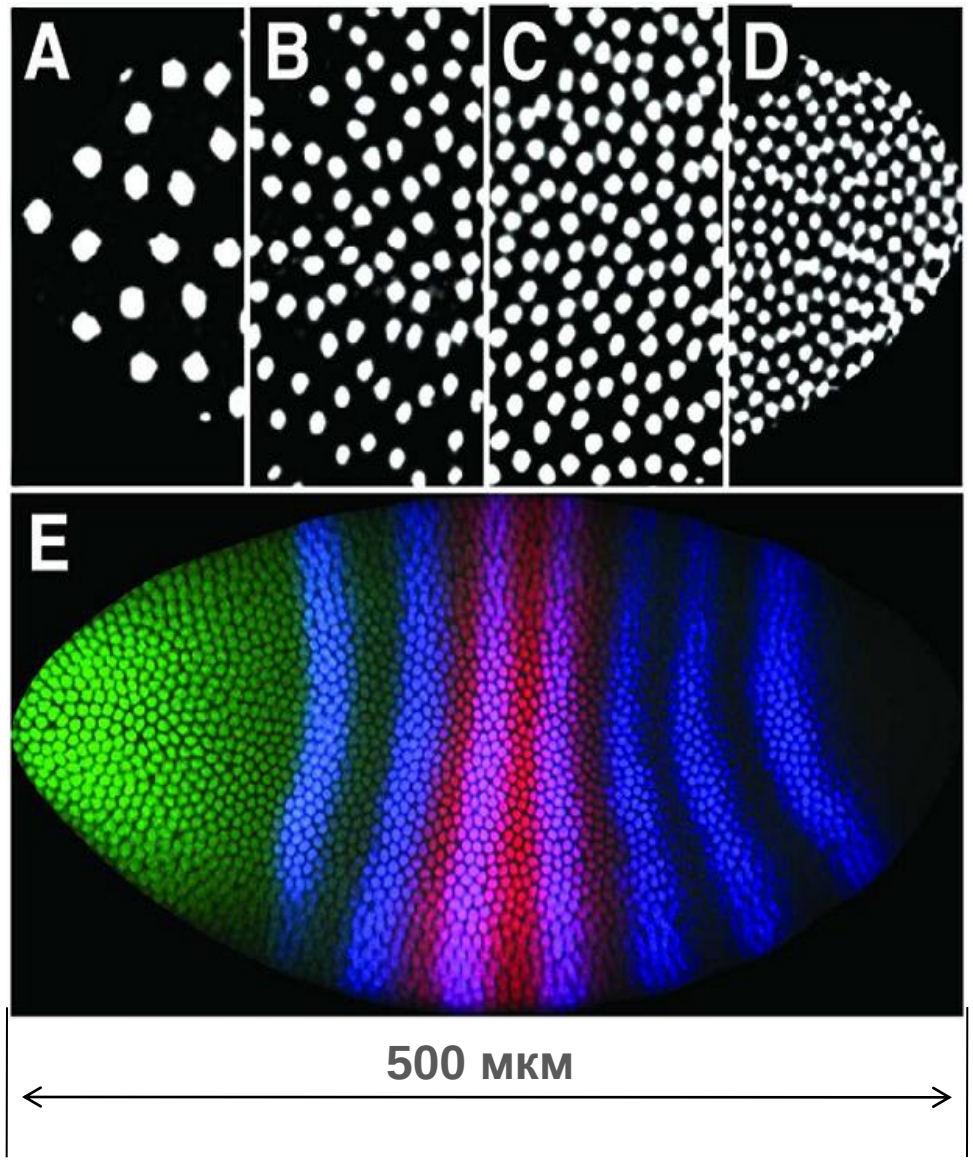


http://science.compulenta.ru/upload/iblock/190/introexo.jpg



http://dic.academic.ru/pictures/wiki/files/80/Protein_folding.png

Основные биологические определения (2)



белые точки – ядра, количество которых удваивается после каждого цикла деления

паттерны экспрессии генов:

- ген *Bicoid*
- ген *Kruppel*
- ген *even-skipped*

Математическая модель на основе параболического уравнения

закон сохранения массы:

$$u_t(x,t) = -J_x(x,t) - \gamma u(x,t) + g(\eta); \quad (1)$$

феноменологический закон Фика:

$$J(x,t) = -Du_x(x,t) \quad (2)$$

диффузия

Синтез белка

$$u_t(x,t) = \boxed{Du_{xx}(x,t)} - \boxed{\gamma u(x,t)} + \boxed{g(\eta)}; \quad (3)$$

Распад белка

«парадокс диффузии» :

$$\left.\begin{array}{l} g(\eta) \equiv 0 \\ u(x,0) = \delta(x) \\ u(x,t) \xrightarrow[x \to +\infty]{} 0 \end{array}\right\} u(x,t) = \frac{C}{\sqrt{t}} \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right) \Rightarrow u(x,t) > 0, \forall x \in (x, +\infty)$$

1-ая модификация: модель с телеграфным уравнением

уравнение Каттанео (Cattaneo, 1948) :

$$J(x,t)+\tau J_t(x,t)=-Du_x(x,t) \quad (4)$$

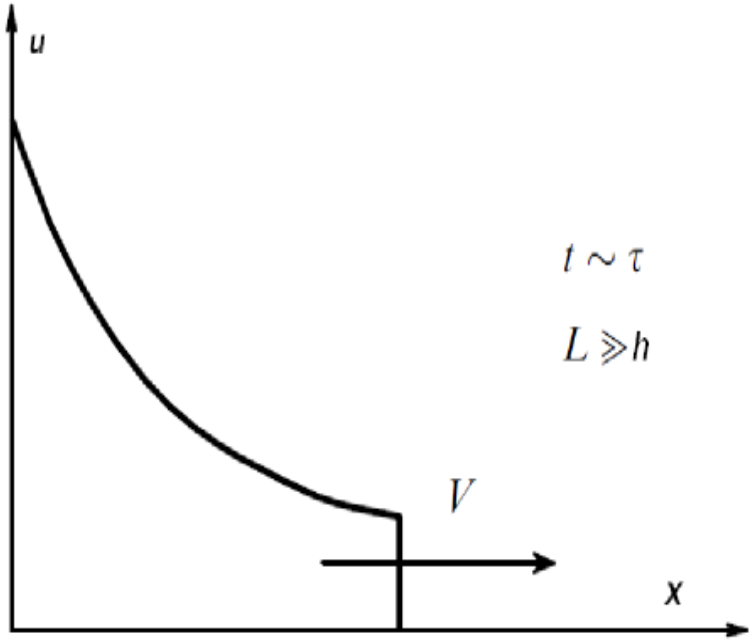
$$Q(s)=\frac{D}{\tau}\exp(-\frac{s}{\tau})$$

интегральное уравнение связи :

$$J(x,t)=-\int_{-\infty}^{t} Q(t-t')u_x(x,t')\,dt'$$

+ уравнение (1)

$$\tau u_{tt}(x,t)+(1+\gamma\tau)u_t(x,t)=$$
$$=Du_{xx}(x,t)-\gamma u(x,t)+$$
$$+g(\eta)+\tau g_t(\eta)$$



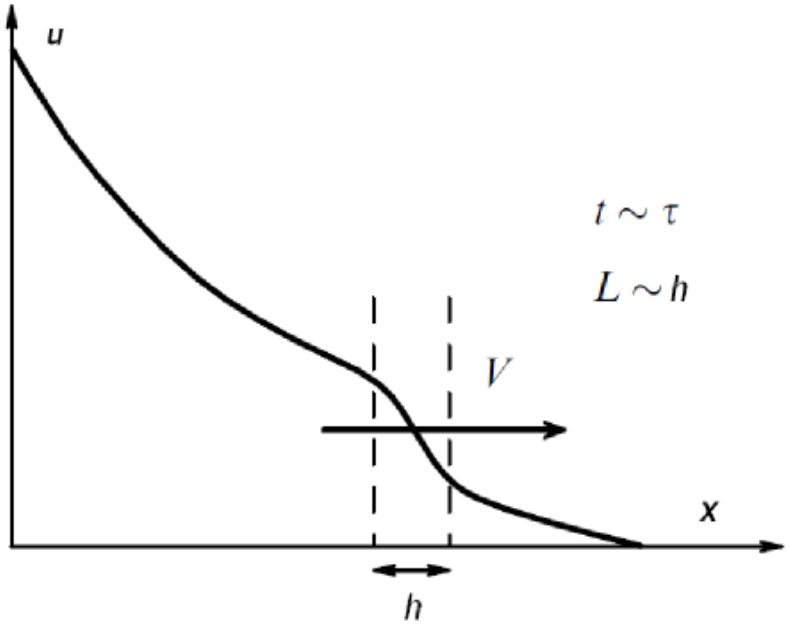
2-ая модификация: модель на основе уравнения Джеффриса

уравнение типа Джеффриса, (Jeffreys, 1929) :

другой вид функции ядра :

$$J(x,t)+\tau J_t(x,t)=-Du_x(x,t)+l^2u_{xt}(x,t) \Longleftarrow Q(s)=\frac{l^2}{\tau}\delta(s)+\frac{D}{\tau}\exp(-\frac{s}{\tau})$$

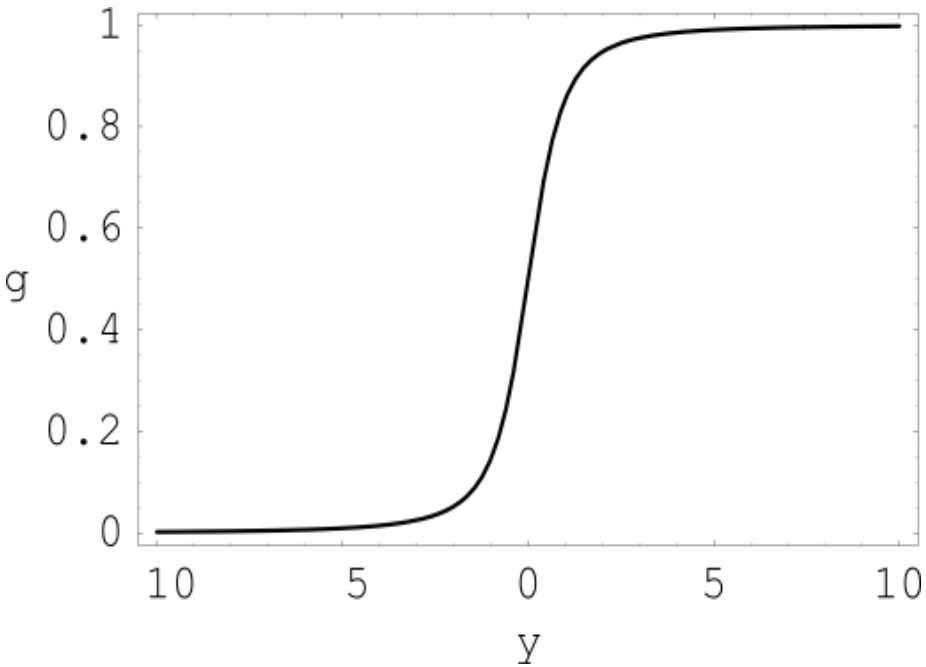
+ уравнение (1)



$$\tau u_{tt}(x,t)+(1+\gamma\tau)u_t(x,t)=Du_{xx}(x,t)+$$

$$+l^2u_{xxt}(x,t)-\gamma u(x,t)+g(\eta)+\tau g_t(\eta)$$

Функция синтеза



имеет пороговый характер

пропорциональна сигмоидной функции

$$g(\eta) \sim \frac{1}{2}\left(1+\tanh(\eta)\right)$$

$$g(\eta) \sim \frac{1}{2}\left(1+\frac{\eta}{\sqrt{1+\eta^2}}\right)$$

аргумент функции синтеза белка i-ого гена зависит от всех регуляторных факторов :

$$\eta^{(i)} = \sum_{j=1}^{I} T^{ij}\, u^{(j)}(x,t) + F^{(i)}(x,t)$$

Постановка краевой задачи

система генов $\longrightarrow$ система дифференциальных уравнений

$$\varepsilon^{(i)} u_{tt}^{(i)}(x,t) + u_t^{(i)}(x,t) - \alpha^{(i)} u_{xx}^{(i)}(x,t) - \beta^{(i)} u^{(i)}(x,t) =$$
$$= \chi^{(i)} g^{(i)}(\eta^{(i)}) + \varepsilon^{(i)} g_t^{(i)}(\eta^{(i)}), \forall i = \overline{1,4}$$

$$\varepsilon^{(i)} = \frac{\tau^{(i)}}{1+\gamma^{(i)}\tau^{(i)}}, \alpha^{(i)} = \frac{D^{(i)}}{1+\gamma^{(i)}\tau^{(i)}}, \beta^{(i)} = -\frac{\gamma^{(i)}}{1+\gamma^{(i)}\tau^{(i)}}, \chi^{(i)} = \frac{1}{1+\gamma^{(i)}\tau^{(i)}}$$

$$u_x^{(i)}(x,t)\Big|_{x=0,L} = 0,\ u^{(i)}(x,t)\Big|_{t=0} = f_1^{(i)}(x), u_t^{(i)}(x,t)\Big|_{t=0} = f_2^{(i)}(x)$$

Начальные и краевые условия

экспериментально показана замкнутость эмбриона :

$$J(x,t)\big|_{x=0,L} = 0 \iff u_x(x,t)\big|_{x=0,L} = 0$$

начальные условия в общем виде:

$$u(x,t)\big|_{t=0} = f_1(x) \qquad u_t(x,t)\big|_{t=0} = f_2(x)$$

согласование начальных и краевых условий :

$$f_1'(x)\big|_{x=0,L} = f_2'(x)\big|_{x=0,L} = 0$$

$$\int_0^L f_2(x)dx = \int_0^L g(\eta\big|_{t=0})dx - \gamma\int_0^L f_1(x)dx \quad (5)$$

Численный метод решения

Аппроксимация системы дифференциальных уравнений конечными разностями :

$$x_h = \{x_m\}_{m=0}^{M},\ x_m = hm,\ h = \frac{1}{M} \qquad t_\theta = \{t_n\}_{n=0}^{N},\ t_n = \theta n,\ \theta = \frac{1}{N}$$

$$u_{n+1,m}^{(i)}\left[\frac{\varepsilon^{(i)}}{\theta^2} + \frac{1}{2\theta} - \frac{\varepsilon^{(i)}T^{ii}}{2\theta} g_{\eta^{(i)}}^{(i)}(\eta_{n,m}^{(i)})\right] - \sum_{\substack{j=1\\ j\neq i}}^{4} \frac{\varepsilon^{(i)}T^{ij}}{2\theta} g_{\eta^{(i)}}^{(i)}(\eta_{n,m}^{(i)})\, u_{n+1,m}^{(j)} =$$

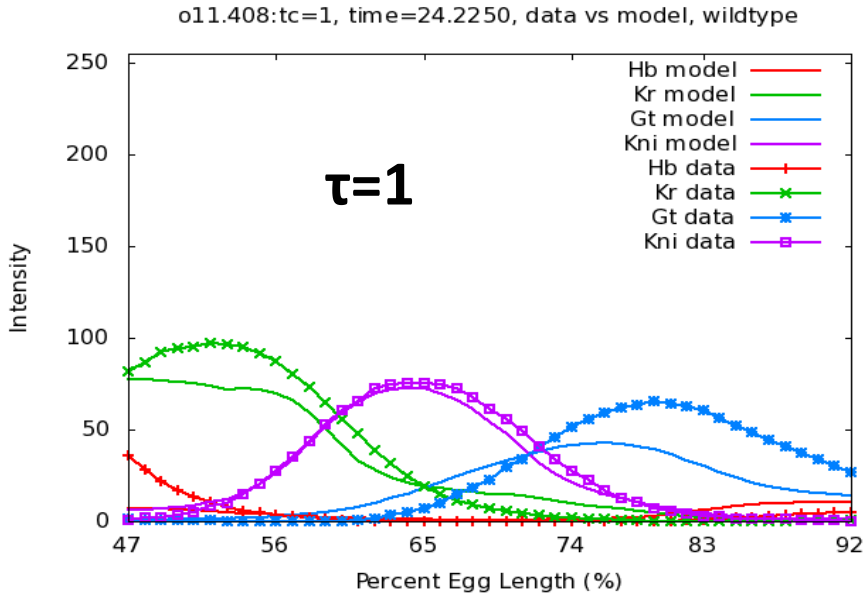
$$= u_{n,m}^{(i)}\left[\frac{2\varepsilon}{\theta^2} - \frac{2\alpha}{h^2} + \beta\right] + \chi^{(i)} g^{(i)}(\eta_{n,m}^{(i)}) + \frac{\alpha}{h^2}\left[u_{n,m+1}^{(i)} - u_{n,m-1}^{(i)}\right] + u_{n-1,m}^{(i)}\left[-\frac{\varepsilon^{(i)}}{\theta^2} + \frac{1}{2\theta}\right] -$$

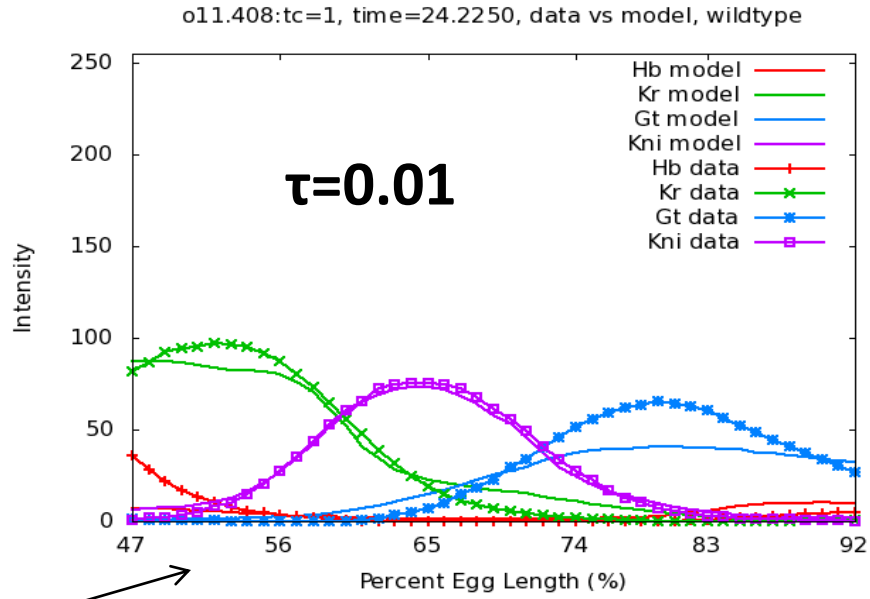
$$-\sum_{j=1}^{4} \frac{\varepsilon^{(i)}T^{ij}}{2\theta} g_{\eta^{(i)}}^{(i)}(\eta_{n,m}^{(i)})\, u_{n-1,m}^{(j)} + \sum_{k=1}^{K} \frac{\varepsilon^{(i)}E^{ik}}{2\theta} g_{\eta^{(i)}}^{(i)}(\eta_{n,m}^{(i)})\left(v_{n+1,m}^{(k)} - v_{n-1,m}^{(k)}\right)$$

$$u_{0,m}^{(i)} = f_1(x_m) \qquad u_{n+1,0}^{(i)} = u_{n+1,1}^{(i)}$$

$$u_{1,m}^{(i)} = f_1(x_m) + \theta\, f_2(x_m) \qquad u_{n+1,M}^{(i)} = u_{n+1,M-1}^{(i)}$$

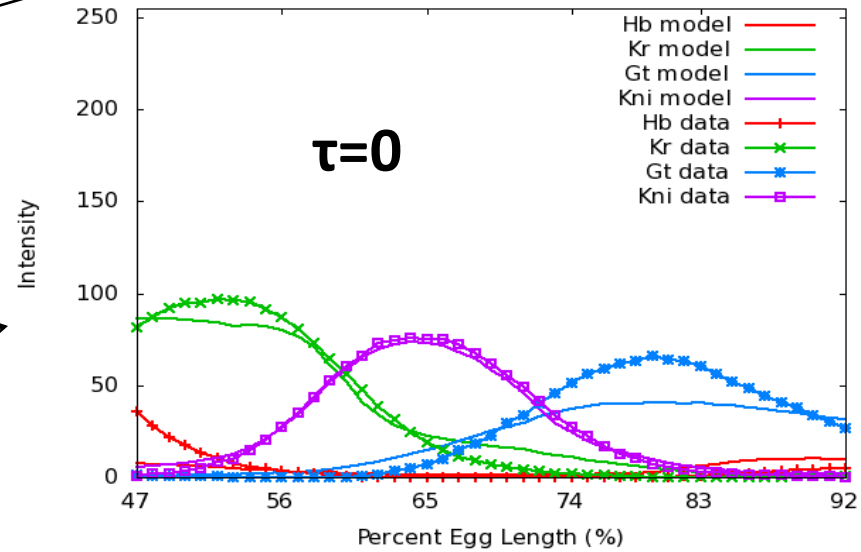
Результаты сравнения расчётов с экспериментальными данными (1)



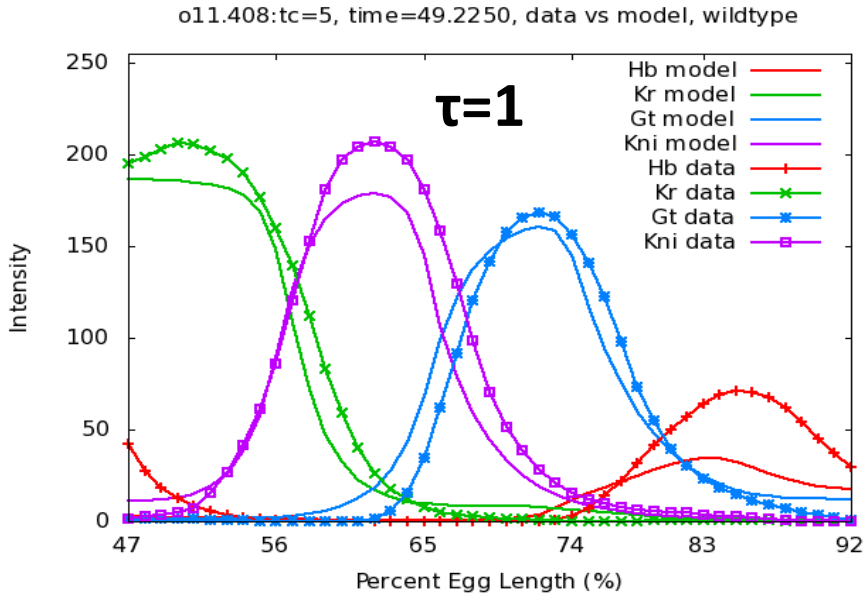


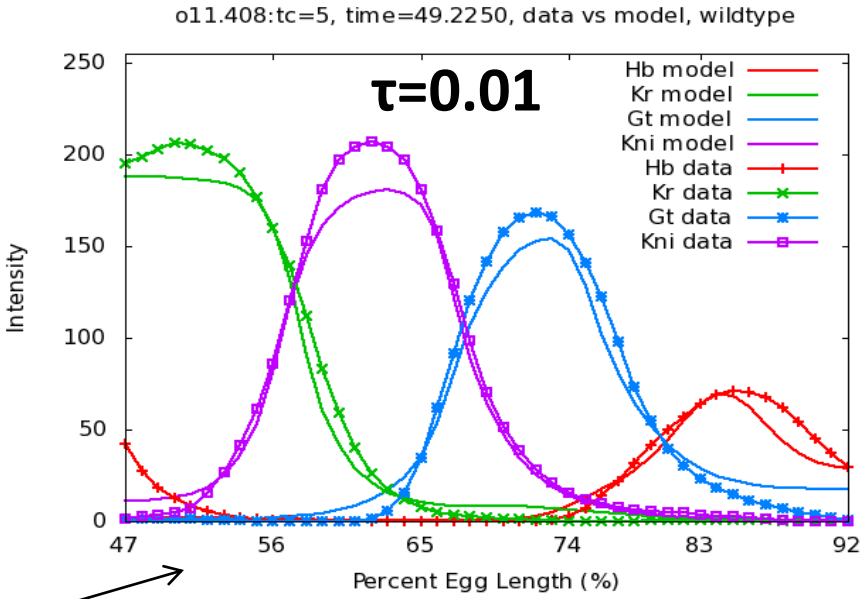
модель с телеграфным уравнением

модель с τ=0 (случай параболического уравнения)



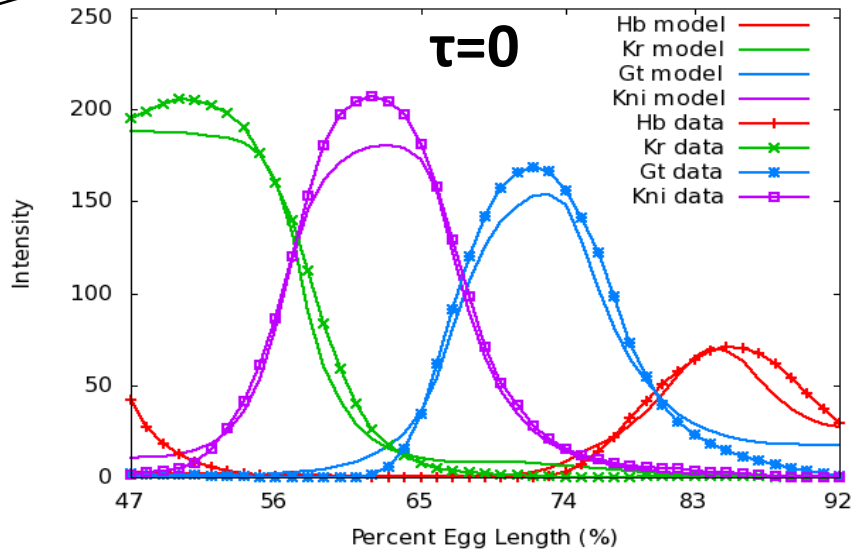
Результаты сравнения расчётов с экспериментальными данными (2)



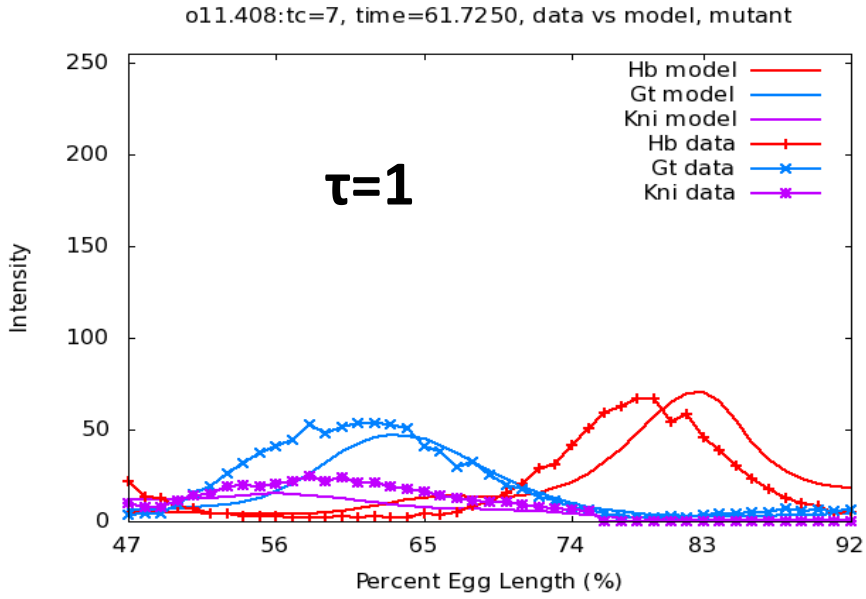


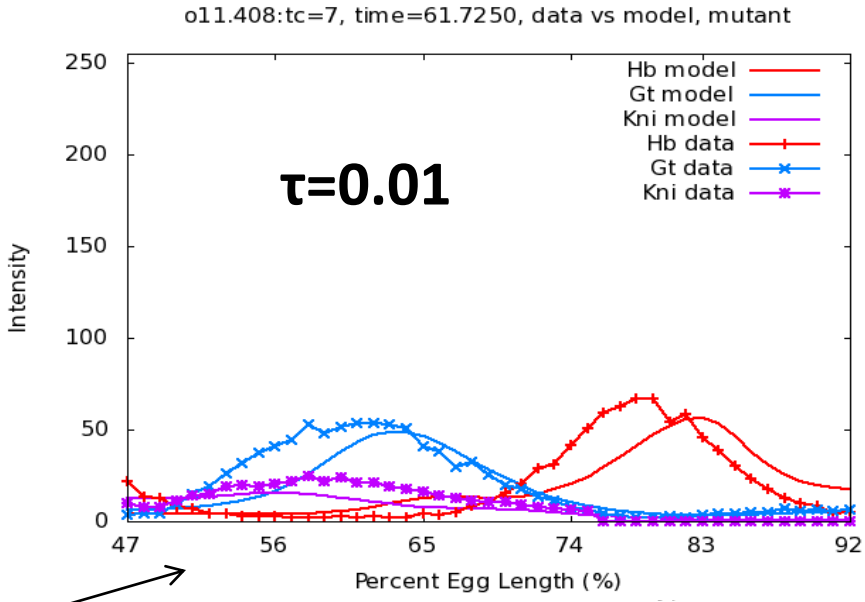
модель с телеграфным уравнением

модель с τ=0 (случай параболического уравнения)



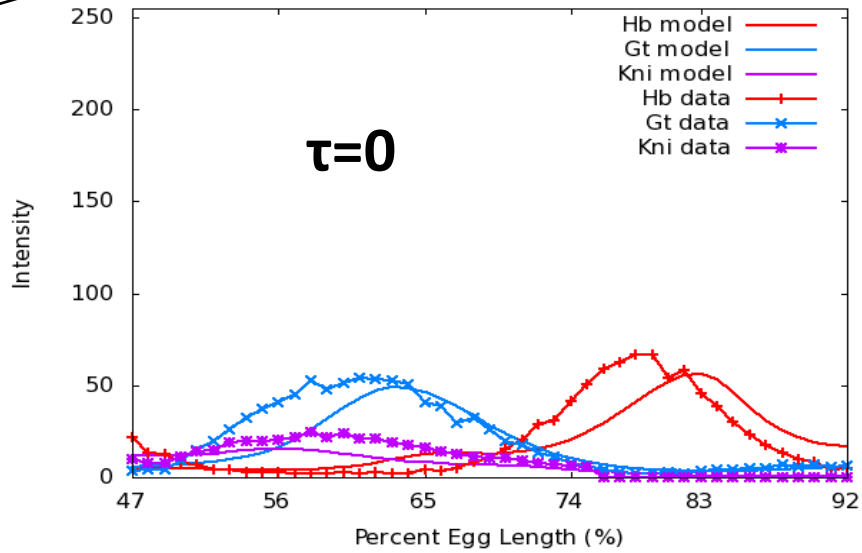
Результаты сравнения расчётов с экспериментальными данными (3)





модель с телеграфным уравнением

модель с τ=0 (случай параболического уравнения)



Основные результаты работы

- Разработаны **две математические модели транспорта белков внутри эмбриона дрозофилы на ранней стадии развития**
- Предложенные модели свободны от парадокса диффузии и корректно описывают транспорт белков в эмбрионе
- Реализован численный метод получения приближённого решения модели на основе телеграфного уравнения **с** нелинейной правой частью.

Солвер добавлен в некоммерческий пакет программ GCDM7_suite.

На основании сравнения численного решения с экспериментальными данными можно сделать следующие выводы:

- Решение задачи сильно зависит от величины параметра релаксации τ
- Введение параметра релаксации в модель вносит дополнительную степень свободы, что позволит достичь большей точности приближённого решения