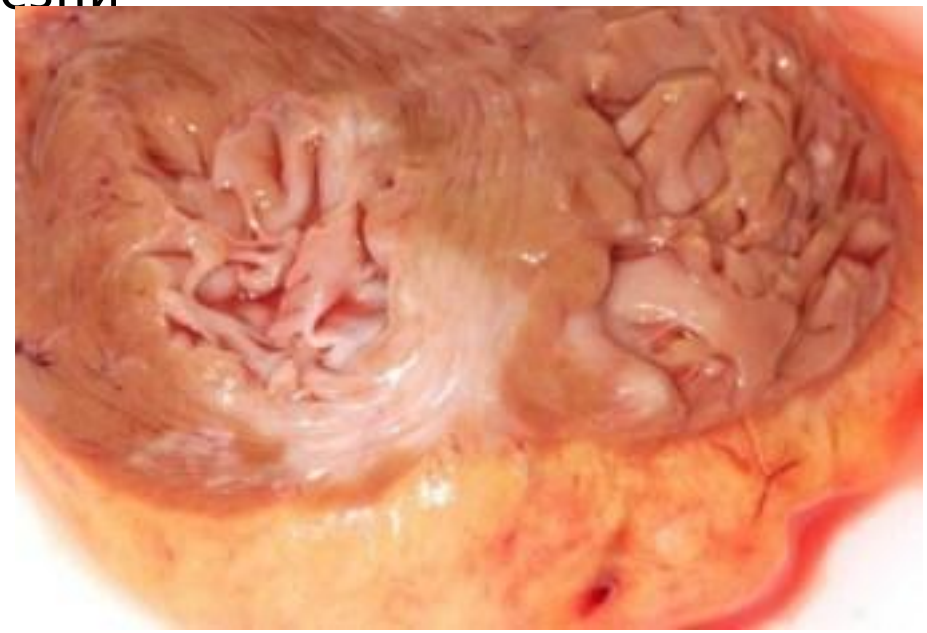
Моделирование динамики регуляторных контуров с миРНК на малых временах

М.А. Дук, 6057/10
Руководитель д.ф.-м.н.проф. А.М.Самсонов

Значение миРНК (микроРНК) для биологии и медицины

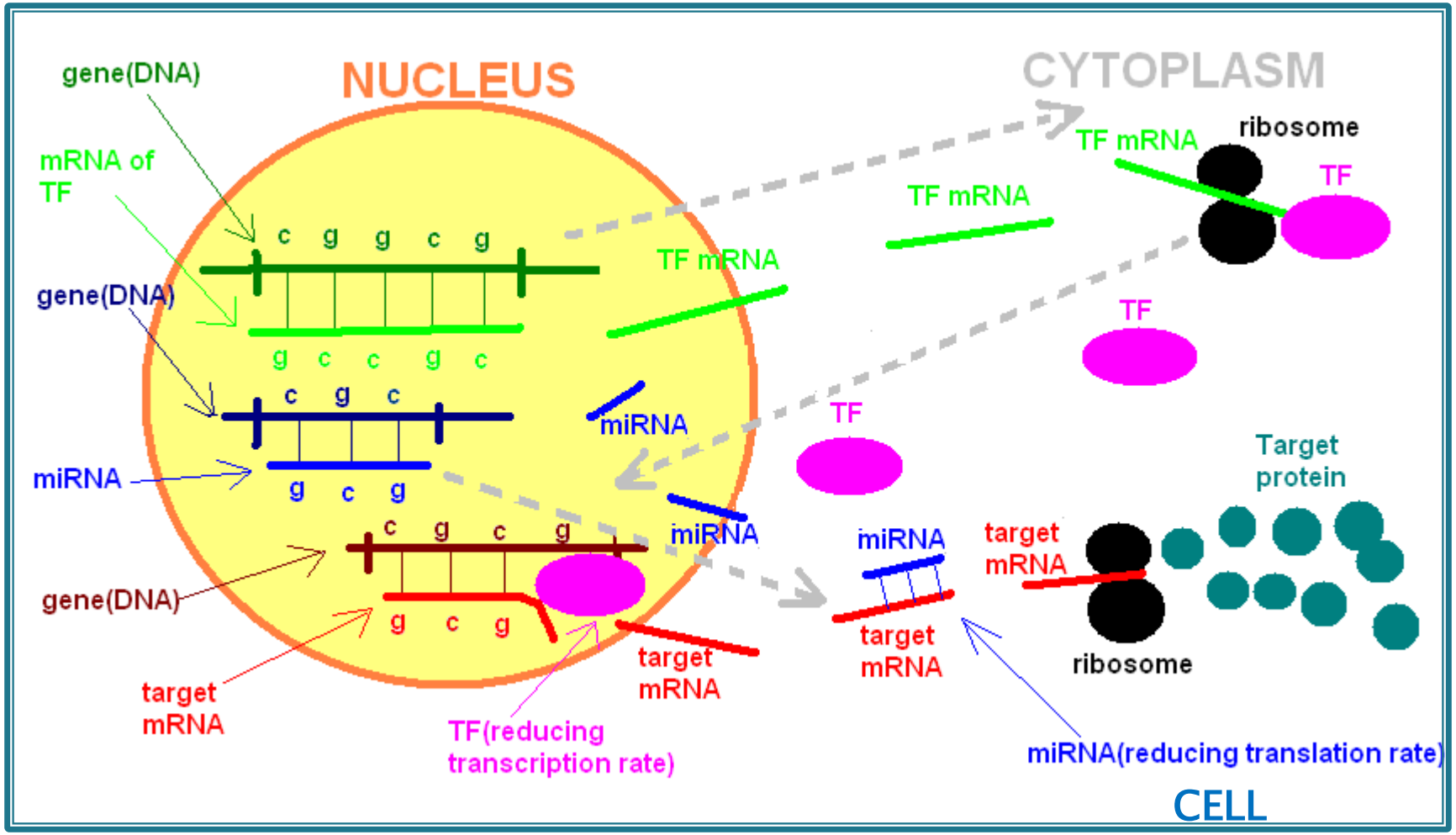
- Экспрессия более 30% генов животных регулируется посредством миРНК;
- миРНК – «переключатель» направлений развития клетки;
- Нейроспецифичные миРНК (важны для изучения: синдрома Туретта, Ди Джорджа, болезни Альцгеймера, Паркинсона, Хангтингтона)
- Онкология
- Кардиология
- Вирусы используют миРНК для контроля клетки-носителя.



Рубцы после инфаркта на сердечной мышце (sciencephoto.com)

Предмет исследования

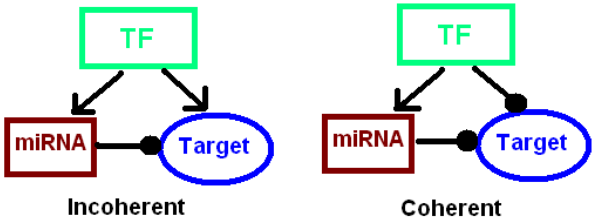
Экспрессия = транскрипция + трансляция



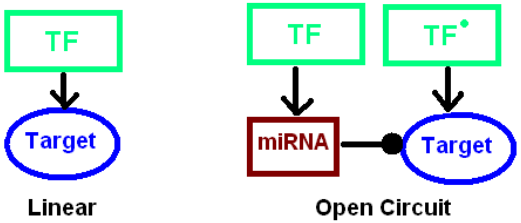
МиРНК-регуляция – «тонкая настройка системы», подавление генетического шума

Регуляторные контуры

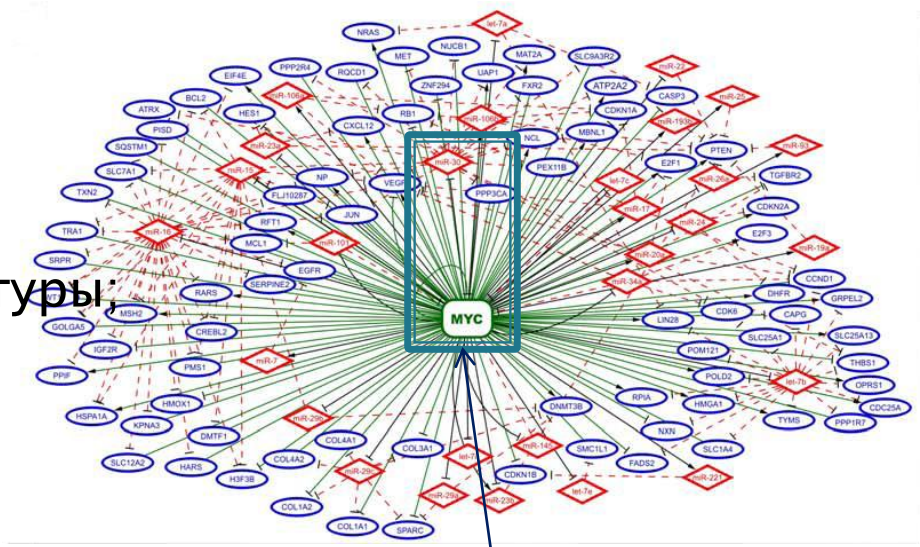
- Генные сети включают в себя мотивы – повторяющиеся наборы циклов (контуров);
- Когерентный и некогерентный контуры;



- Линеиныи и открытыи контуры;



- Эти модели имеют биологический смысл и достаточно просты математически.

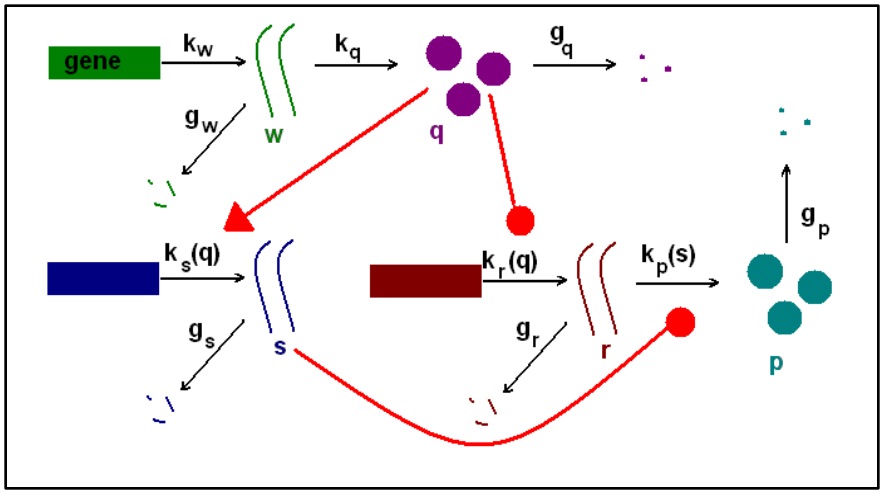


Пример генной сети

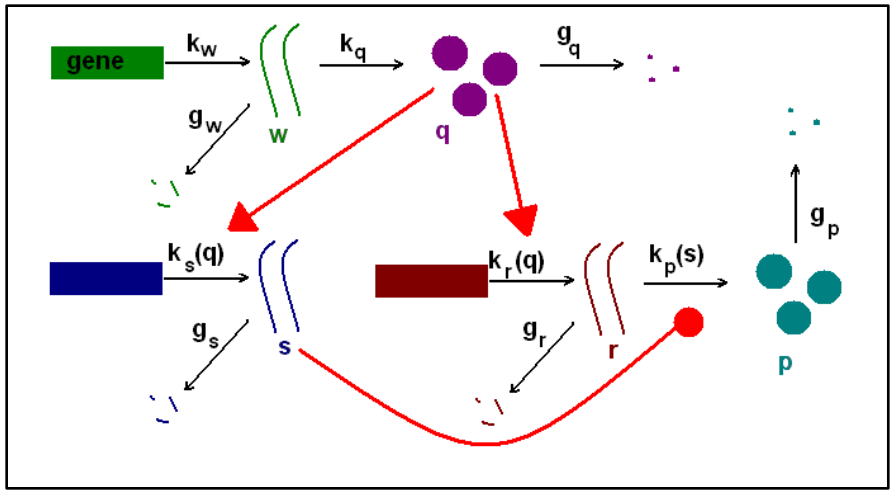
Пример контура в генной сети

Схемы регуляторных контуров

Когерентный контур



Некогерентный контур



Рассматриваются три математические модели:

1) **с нелинейной скоростью продукции целевого белка;**
2) **с нелинейной скоростью распада целевой мРНК;**
3) **со связанным распадом миРНК и мРНК**

Osella M., Bosia C., Cora D., Caselle M. “The Role of Incoherent miRNA- mediated Feedforward Loops in Noise Buffering” *PLoS Computational Biology*, 7,3,e1001101,(2010)

Математическая модель с нелинейной скоростью продукции целевого белка

Когерентный контур

Матричная РНК ТФ

ТФ

миРНК

Матричная РНК целевого белка

Целевой белок

$$\begin{cases} \dfrac{dw}{dt} = k_w - g_w w \\ \dfrac{dq}{dt} = k_q w - g_q q \\ \dfrac{ds}{dt} = \dfrac{k_s q^2}{h_s^2 + q^2} - g_s s \\ \dfrac{dr}{dt} = \dfrac{k_r h_r^2}{h_r^2 + q^2} - g_r r \\ \dfrac{dp}{dt} = \dfrac{k_p h^2}{h^2 + s^2} r - g_p p \end{cases}$$

Некогерентный контур

$$\begin{cases} \dfrac{dw}{dt} = k_w - g_w w \\ \dfrac{dq}{dt} = k_q w - g_q q \\ \dfrac{ds}{dt} = \dfrac{k_s q^2}{h_s^2 + q^2} - g_s s \\ \dfrac{dr}{dt} = \dfrac{k_r q^2}{h_r^2 + q^2} - g_r r \\ \dfrac{dp}{dt} = \dfrac{k_p h^2}{h^2 + s^2} r - g_p p \end{cases}$$

Коэффициенты Хилла:

активация

репрессия

$$h, h_s, h_r = const$$

Система из пяти дифференциальных уравнений, которые могут быть решены последовательно;
Уравнения сильно нелинейны из-за коэффициентов Хилла

Трудности при решении нелинейных уравнений

Интеграл, возникающий при решении 3-го уравнения для количества миРНК

$$\int \frac{dz}{h_s^2 + \left(a_q z^{-g_w/g_s} + b_q z^{-g_q/g_s} + c_q\right)^2}, a_q, b_q, c_q - const.$$

Можно найти решение уравнения для миРНК только при некоторых биологически осмысленных предположениях о коэффициентах

1) **Медленный распад <u>миРНК:</u>** $g_w = 2g_q = 2g_s; g_q = 2g_w = 2g_s$

2) **Быстрый распад <u>миРНК:</u>** $g_w = g_s = 2g_q; g_q = g_s = 2g_w$

3) **Очень быстрый распад <u>миРНК</u>** $g_w = g_s = 3g_q$

Предположения при решении 4-го уравнения для количества целевой мРНК

1) **Медленный распад <u>целевой мРНК</u>** $g_w = 2g_r = 2g_q; g_q = 2g_r = 2g_w$

2) **Быстрый распад <u>целевой мРНК</u>** $g_w = 2g_r = 2g_q; g_q = 2g_r = 2g_w$

3) **Очень быстрый распад <u>целевой мРНК</u>** $g_r = g_w = 3g_q$

Точные решения уравнений модели

Найдены точные решения в замкнутой форме в этих предположениях

Количество молекул матричных РНК ТФ Количество молекул ТФ

$$w=\left(w_0-\frac{k_w}{g_w}\right)\exp\left(-g_w t\right)+\frac{k_w}{g_w};\, q=a_q\exp\left(-g_w t\right)+b_q\exp\left(-g_q t\right)+c_q$$

Количество молекул миРНК при медленном и быстром ее распаде

$$s=\mu_1+\exp\left(-g_s t\right)\{C_{31}+\eta_{11}\times$$
$$\times\left(\alpha_1\log\left[\nu_{11}((\exp(g_3 t)-\xi_1)^2+\xi_2^2)\right]+\beta_1\log\left[\nu_{12}((\exp(g_3 t)-\xi_3)^2+\xi_4^2)\right]\right)\}$$

Количество молекул целевой мРНК при медленном и быстром ее распаде

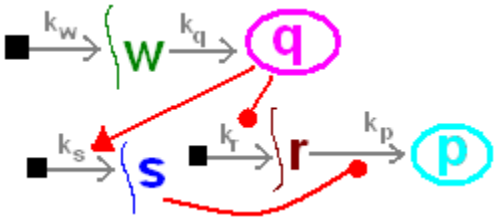
$$r=\mu_1+\exp\left(-g_s t\right)\{C_{41}+\eta_{11}\times$$
$$\times\left(\tilde{\alpha}_1\log\left[\tilde{\nu}_{11}((\exp(g_4 t)-\tilde{\xi}_1)^2+\tilde{\xi}_2^2)\right]+\tilde{\beta}_1\log\left[\tilde{\nu}_{12}((\exp(g_4 t)-\tilde{\xi}_3)^2+\tilde{\xi}_4^2)\right]\right)\}$$

$g_3=\min[g_q,g_s]$ $\xi_1,\xi_2,\xi_3,\xi_4,\alpha_1,\beta_1$ –Константы; различны для когерентного и некогерентного контуров

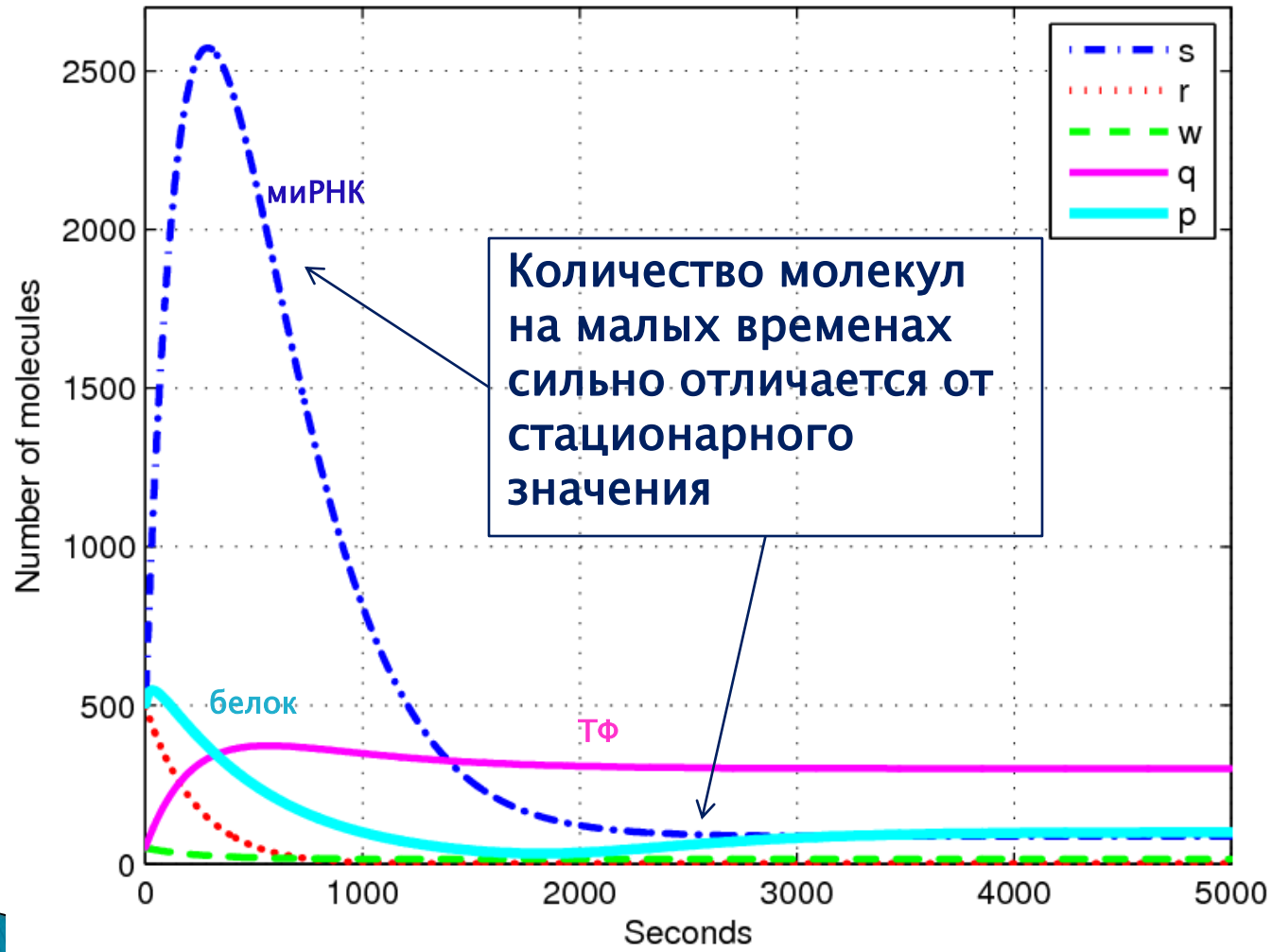
$g_4=\min[g_q,g_r]$ $\tilde{\xi}_1,\tilde{\xi}_2,\tilde{\xi}_3,\tilde{\xi}_4,\tilde{\alpha}_1,\tilde{\beta}_1$
$\tilde{\mu}_1,\tilde{\eta}_{11},\tilde{\nu}_{11},\tilde{\nu}_{12}$

Уравнение для *p* решается численно

Когерентный контур



Быстрый распад миРНК и мРНК



$k_w = 0.06;$

$k_q = 0.04;$

$k_s = 0.5;$

$h_s = 200;$

$k_r = 0.08;$

$h_r = 60;$

$k_p = 0.8;$

$h = 60;$

$g_q = 0.002;$

$g_w = g_s = g_r =$

$= 2g_q = 2g_p;$

$w_0 = 50;$

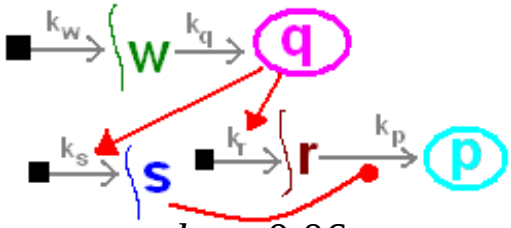
$q_0 = 50;$

$s_0 = 500;$

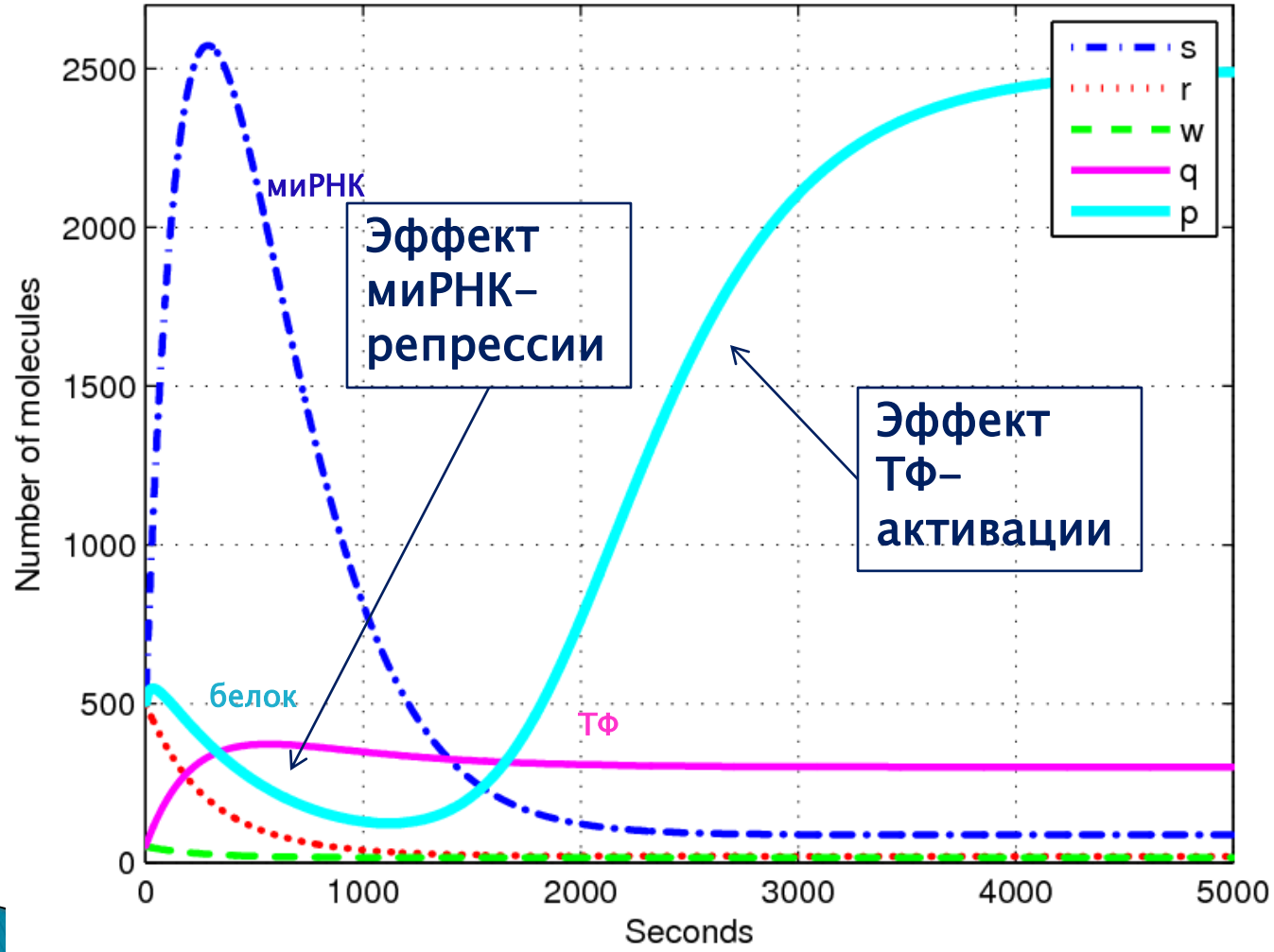
$r_0 = 500;$

$p_0 = 500.$

Некогерентный контур



Быстрый распад миРНК и мРНК



$k_w = 0.06;$

$k_q = 0.04;$

$k_s = 0.5;$

$h_s = 200;$

$k_r = 0.08;$

$h_r = 60;$

$k_p = 0.8;$

$h = 60;$

$g_q = 0.002;$

$g_w = g_s = g_r =$

$= 2g_q = 2g_p;$

$w_0 = 50;$

$q_0 = 50;$

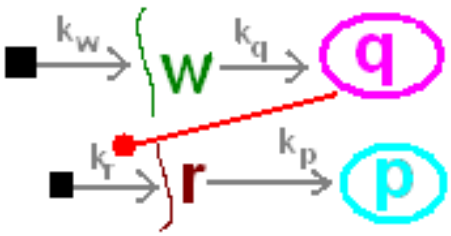
$s_0 = 500;$

$r_0 = 500;$

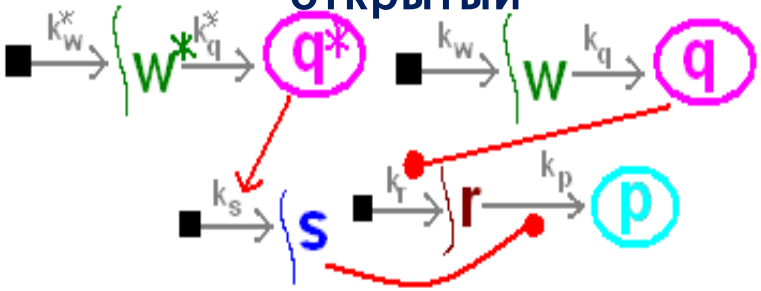
$p_0 = 500.$

Линейный и открытый контуры

линейный



открытый



$$\begin{cases} \dfrac{dw}{dt} = k_w - g_w w \\ \dfrac{dq}{dt} = k_q w - g_q q \\ \dfrac{dr}{dt} = k_r(q) - g_r r \\ \dfrac{dp}{dt} = k_p r - g_p p \end{cases}$$

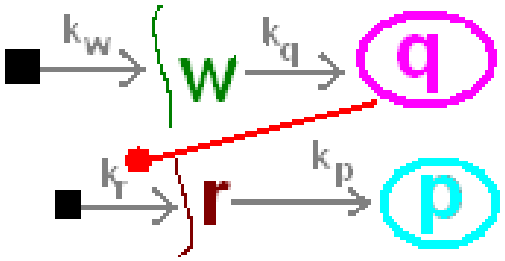
Линейный – контур без миРНК;

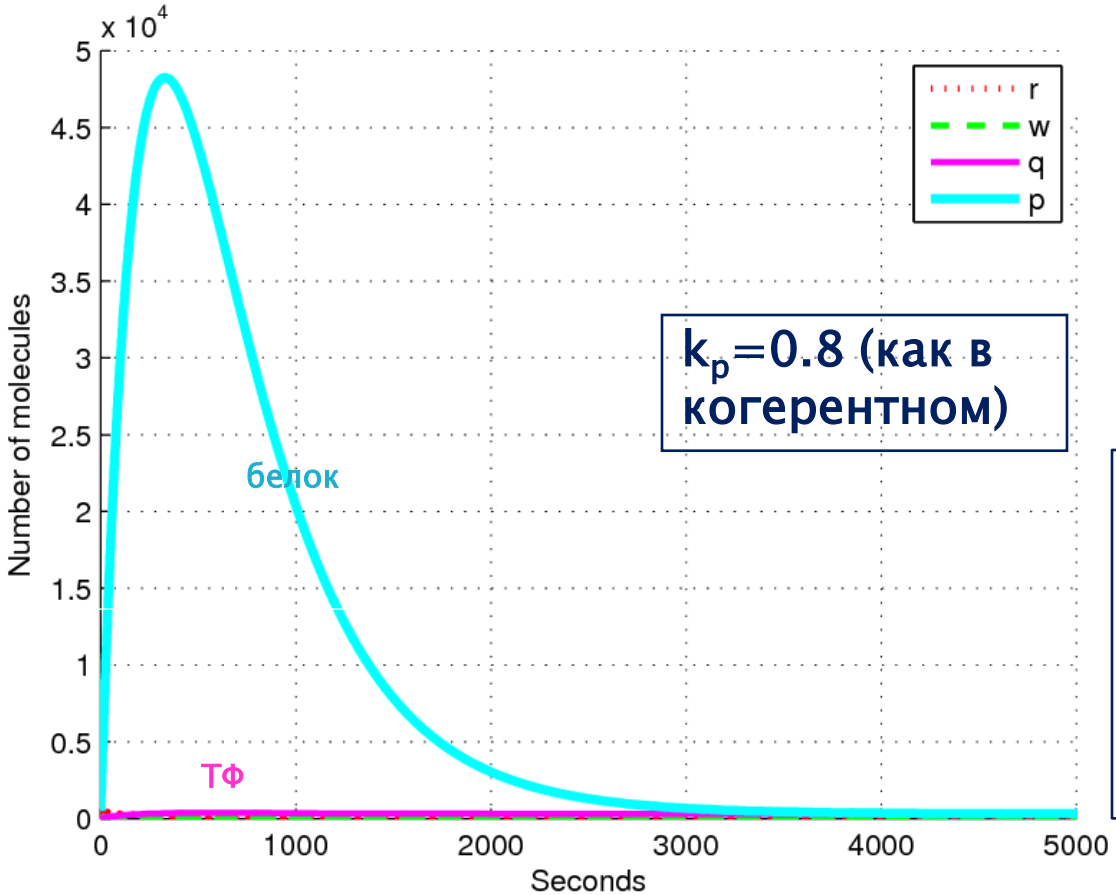
Открытый – первый ТФ q* регулирует выработку миРНК, второй ТФ q регулирует выработку мРНК целевого белка

$$\begin{cases} \dfrac{dw^*}{dt} = k^*_w - g^*_w w^* \\ \dfrac{dq^*}{dt} = k^*_q w^* - g^*_q q^* \\ \dfrac{dw}{dt} = k_w - g_w w \\ \dfrac{dq}{dt} = k_q w - g_q q \\ \dfrac{ds}{dt} = k_s(q^*) - g_s s \\ \dfrac{dr}{dt} = k_r(q) - g_r r \\ \dfrac{dp}{dt} = k_p(s) r - g_p p \end{cases}$$

Решения находятся в тех же предположениях о коэффициентах

Линейный контур





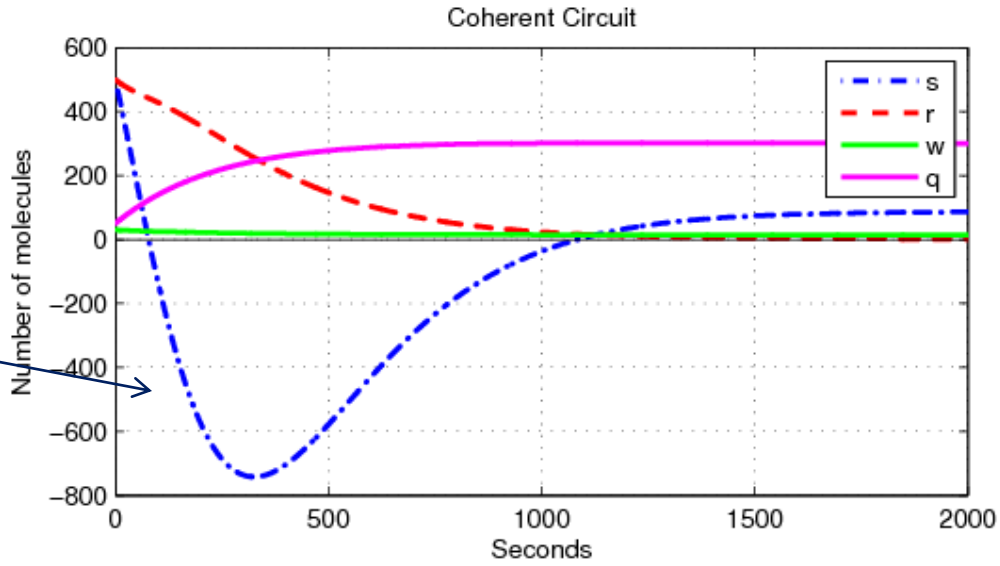
k_p=0.8 (как в когерентном)

Отсутствие миРНК в системе приводит к неправдоподобно большому количеству белка на малых временах

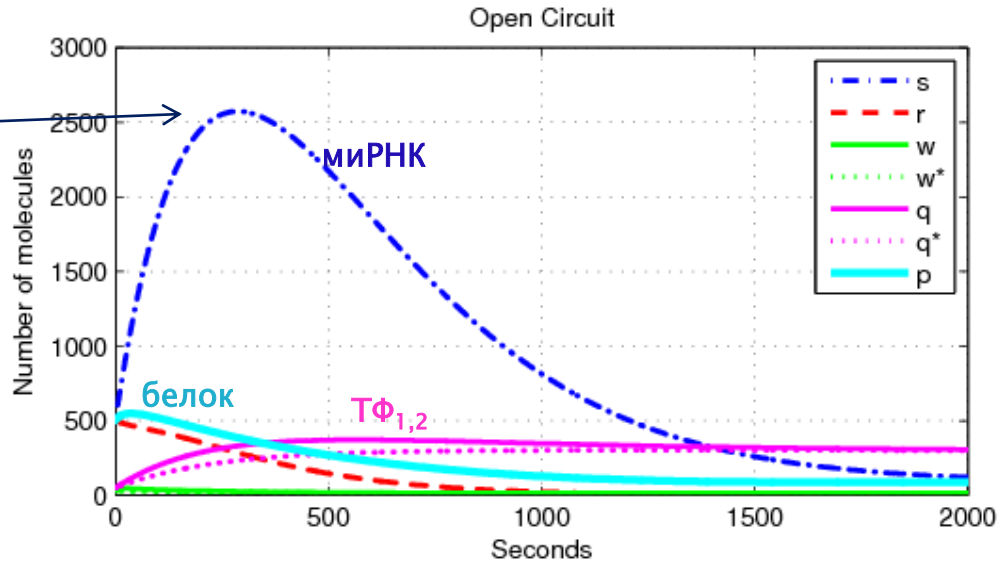
Открытый контур

$w_0=30$

Модель открытого контура, схожего с когерентным, стала осмысленной благодаря изменению НУ только для одного из ТФ



$w_0=30$
$w_0^*=50$



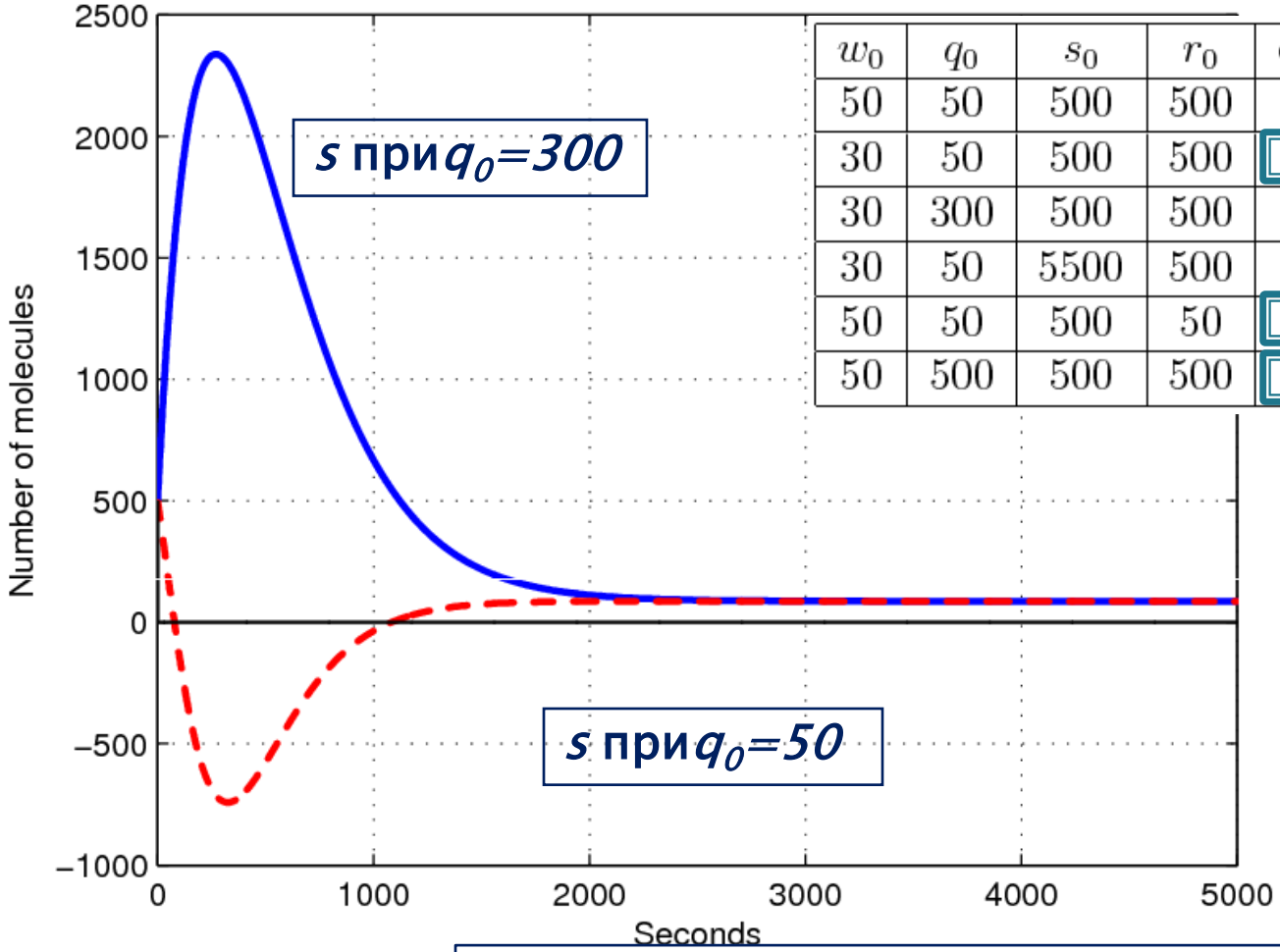
Динамика решений на малых временах

- Количество молекул компонентов на малых временах значительно отличается от стационарного значения;
- Влияние миРНК на малых временах особенно сильно;
- *Стационарное* значение зависит только от коэффициентов, решение на *малых временах* – от коэффициентов и начальных условий.

$$s_{stat} = \frac{k_s k_q^2 k_w^2}{g_s\left(k_q^2 k_w^2 + h_s^2 g_q^2 g_w^2\right)}$$

Разные начальные значения количества молекул компонентов могут приводить к разному поведению решений на малых временах

Количество миРНК при разных начальных условиях на ТФ



w_0	q_0	s_0	r_0	coherent	incoherent
50	50	500	500	ok	ok
30	50	500	500	s<0	s<0
30	300	500	500	ok	ok
30	50	5500	500	ok	ok
50	50	500	50	r<0	ok
50	500	500	500	r<0	ok

Мы можем выбирать осмысленную модель контура, используя начальные условия

Исследуя *только* стационарные решения, мы не можем обнаружить возможную нефизичность

Модель с нелинейной скоростью распада

миРНК уменьшает уровень целевого белка ,не подавляя трансляцию целевой мРНК, а ускоряя её распад

$$\begin{cases} \dfrac{dw}{dt} = k_w - g_w w \\ \dfrac{dq}{dt} = k_q w - g_q q \\ \dfrac{ds}{dt} = k_s(q) - g_s s \\ \dfrac{dr}{dt} = k_r(q) - g_r(s) r \\ \dfrac{dp}{dt} = k_p r - g_p p \end{cases}$$

Коэффициенты не отличаются от модели с нелинейной скоростью продукции

$$k_s(q) = \ldots; k_r(q) = \ldots;$$

$$g_r(s) = g_r + \frac{g_{\max} s^2}{h^2 + s^2}$$

Нелинейная скорость распада целевой мРНК

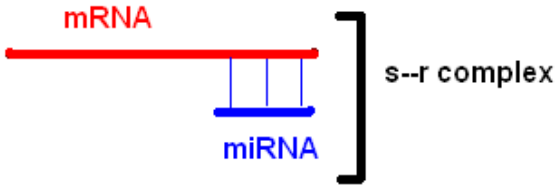
Osella M., Bosia C., Cora D., Caselle M. “The Role of Incoherent miRNA-mediated Feedforward Loops in Noise Buffering”, (2010)

Модели со связанным распадом миРНК и целевой мРНК

Модели предполагают образование комплекса из миРНК и целевой мРНК

$$\begin{cases} \dfrac{dw}{dt} = k_w - g_w w \\ \dfrac{dq}{dt} = k_q w - g_q q \\ \dfrac{ds}{dt} = k_s(q) - g_s s - k_{rs} rs \\ \dfrac{dr}{dt} = k_r(q) - g_r r - k_{rs} rs \\ \dfrac{dp}{dt} = k_p(s) r - g_p p \end{cases}$$

Продукция s—r комплекса



$$\begin{cases} \dfrac{dw}{dt} = k_w - g_w w \\ \dfrac{dq}{dt} = k_q w - g_q q \\ \dfrac{ds}{dt} = k_s(q) - g_s s - (k_+ rs - k_- c) + (1-\alpha)\beta c \\ \dfrac{dr}{dt} = k_r(q) - g_r r - (k_+ rs - k_- c) \\ \dfrac{dc}{dt} = (k_+ rs - k_- c) - \beta c \\ \dfrac{dp}{dt} = k_p(s) r - g_p p \end{cases}$$

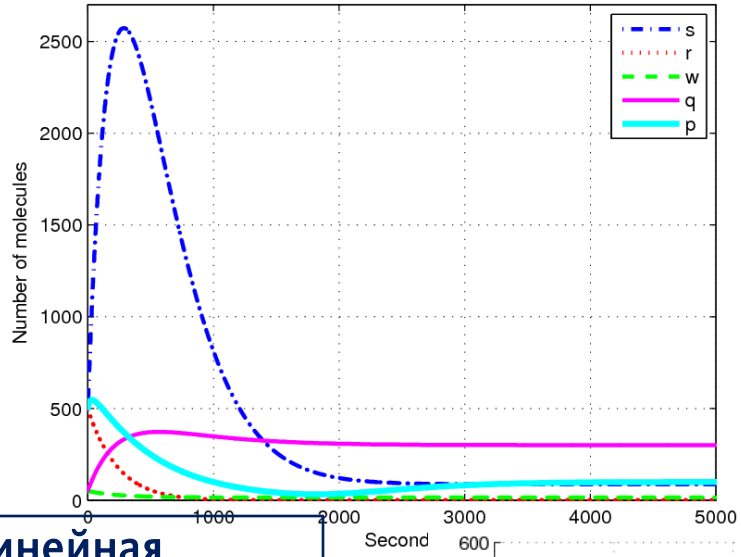
Вероятность того, что миРНК разрушилась вместе с комплексом

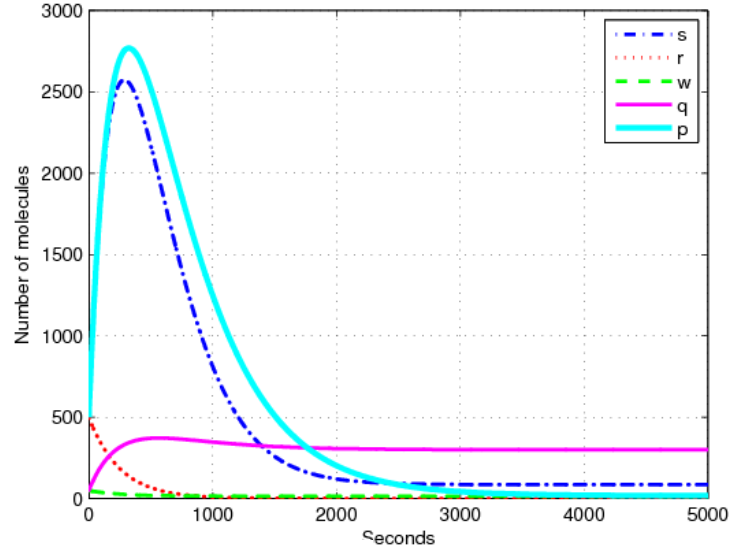
количество s—r комплекса

Распад s—r комплекса

Расщепление s—r комплекса

Сравнение моделей когерентного контура

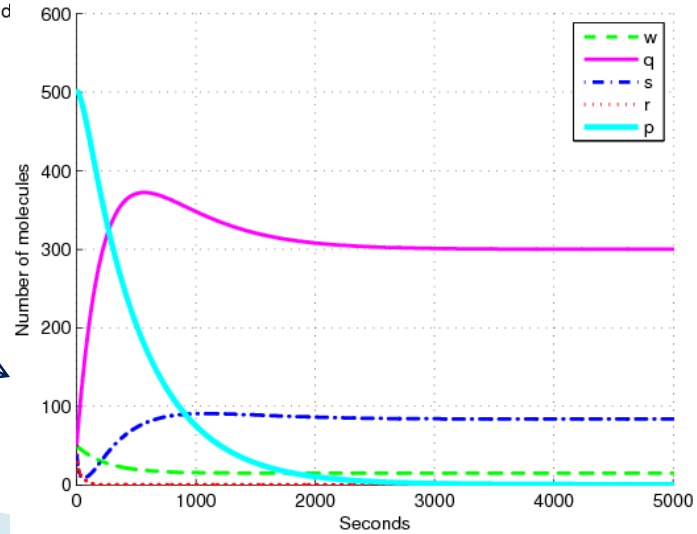




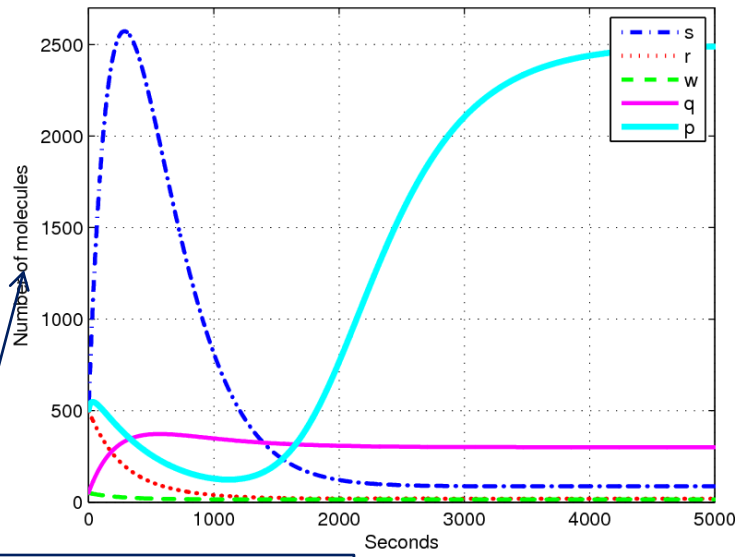
Нелинейная скорость продукции мРНК (1-я модель)

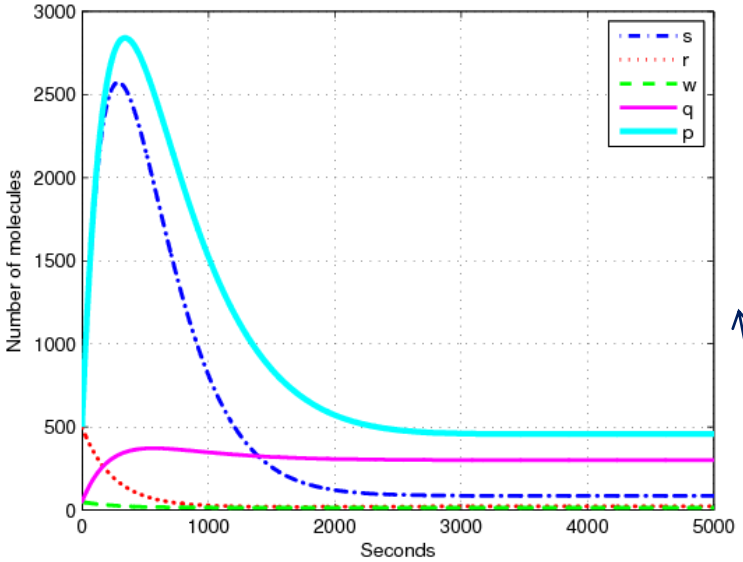
Нелинейная скорость распада мРНК (2-я модель)

Связанный распад мРНК и миРНК (3-я модель)



Сравнение моделей некогерентного контура

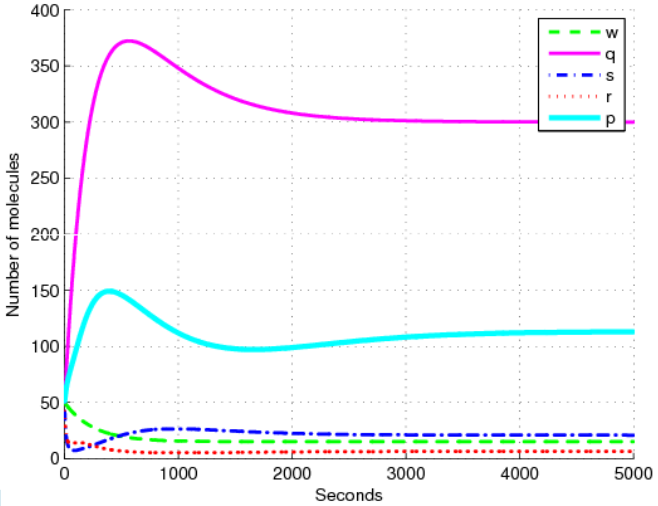




Нелинейная скорость продукции мРНК (1-я модель)

Нелинейная скорость распада мРНК (2-я модель)

Связанный распад мРНК и миРНК (3-я модель)



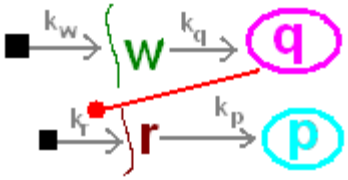
Выводы

- Присутствие миРНК жизненно важно для развития клетки;
- Найдены точные решения уравнений для когерентного, некогерентного, линейного и открытого контуров, описанных моделью с нелинейной скоростью продукции;
- На малых временах количество молекул всех компонентов значительно отличается от стационарного значения;
- Различные наборы начальных условий могут приводить к нефизичным результатам на малых временах;

- **Для данных начальных условий можно предсказать биологически осмысленную модель развития клетки (предсказать «переключение» направлений развития);**

- **По экспериментальным данным о количестве молекул компонентов в клетке можно выбрать правильную модель из предложенных.**

Точное решение для количества молекул целевого белка в линейном контуре



$a_r, b_r, c_r,$

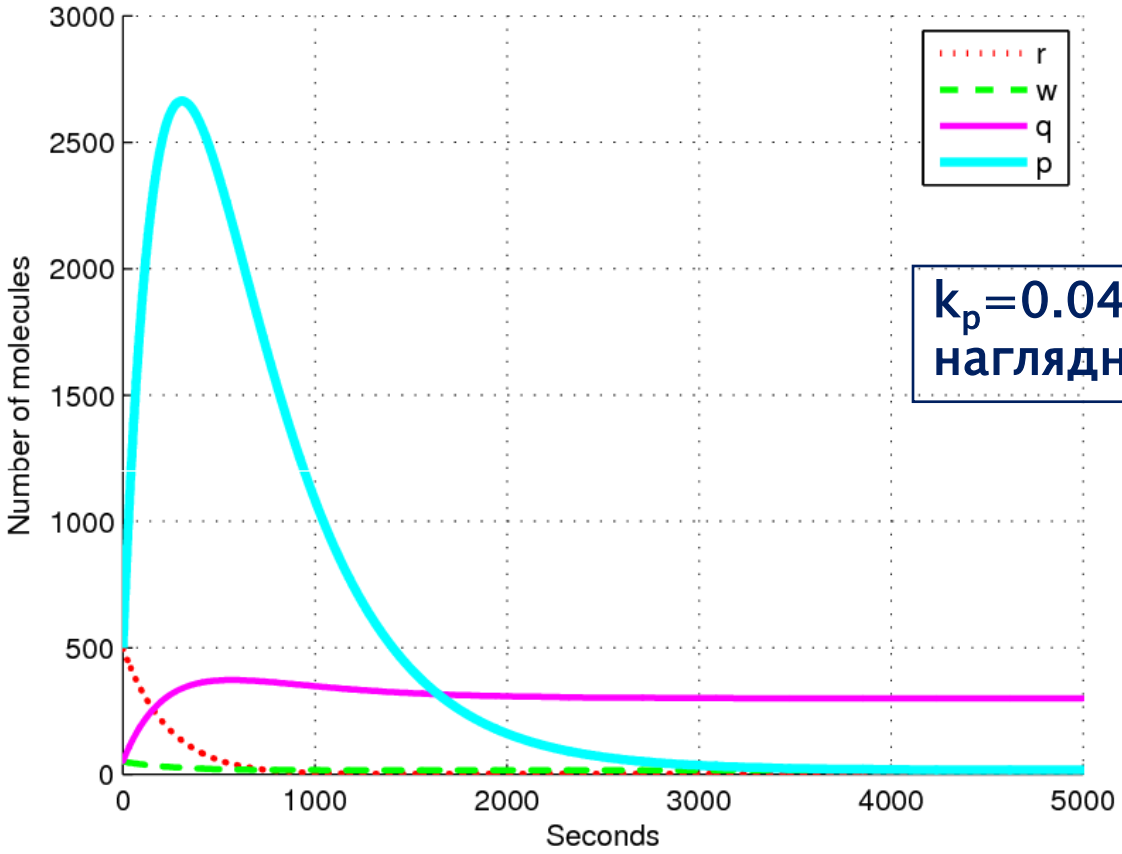
$C_5, \tilde{\alpha}_1, \tilde{\beta}_1,$

$\tilde{\xi}_{1,2,3,4}$ – константы

Константы имеют достаточно громоздкий вид, и зависимость решения от параметров системы достаточно сложная

$$
\begin{aligned}
p = {} & C_5 \exp\left(-g_p t\right) + k_p \left(2b_r(\tilde{\alpha}_1 + \tilde{\beta}_1)t - \frac{c_r}{g_p} \right) \exp\left(-g_r t\right) + \frac{k_p a_r}{g_p} - \\
& - \frac{k_p b_r}{g_p} \left[\tilde{\alpha}_1 \exp\left(-g_p t\right) \left(\frac{\tilde{\xi}_1 - \exp\left((-g_p)t\right)\left(\tilde{\xi}_1^2 + \tilde{\xi}_2^2\right)}{\tilde{\xi}_1^2 + \tilde{\xi}_2^2} \times \right.\right. \\
& \times \log\left[\left(1 - \exp\left((-g_p)t\right)\tilde{\xi}_1\right)^2 + \exp\left(-g_r t\right)\tilde{\xi}_2^2\right] - \\
& \left.\left. - 2\tilde{\xi}_2 arctg\left(\frac{\tilde{\xi}_2 \exp\left((-g_p)t\right)}{1 - \tilde{\xi}_1 \exp\left((-g_p)t\right)} \right) \right) + \right. \\
& + \tilde{\beta}_1 \exp\left((-g_p)t\right) \left(\frac{\tilde{\xi}_3 - \exp\left((-g_p)t\right)\left(\tilde{\xi}_3^2 + \tilde{\xi}_4^2\right)}{\tilde{\xi}_3^2 + \tilde{\xi}_4^2} \times \right. \\
& \times \log\left[\left(1 - \exp\left((-g_p)t\right)\tilde{\xi}_3\right)^2 + \exp\left(-g_r t\right)\tilde{\xi}_4^2\right] - \\
& \left.\left. - 2\tilde{\xi}_4 arctg\left(\frac{\tilde{\xi}_4 \exp\left((-g_p)t\right)}{1 - \tilde{\xi}_3 \exp\left((-g_p)t\right)} \right) \right) \right]
\end{aligned}
$$

Линейный контур



k_p=0.04 (для наглядности)

Подробности решений

$$s = \int k_s(q)\exp(g_s t)dt \cdot \exp(-g_s t)$$

Чем быстрее распад миРНК, тем слабее её влияние на систему

$$a_q = \frac{k_q}{g_q - g_w}\left(w_0 - \frac{k_w}{g_w}\right)$$

$$c_q = \frac{k_q k_w}{g_q g_w}$$

$$b_q = q_0 - a_q - c_q$$

Точное решение(1:3) для количества молекул миРНК

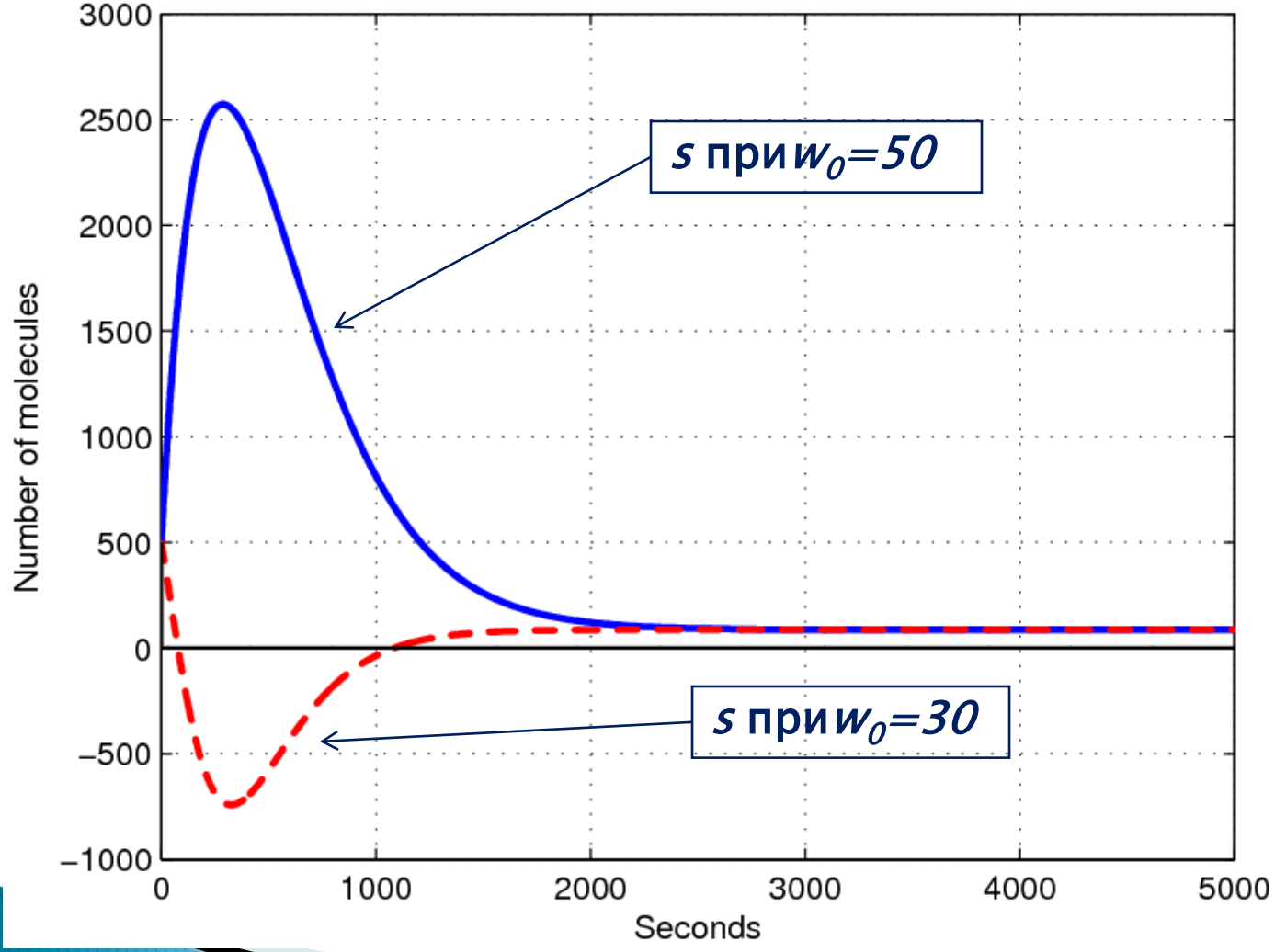
$$A_1, A_2, A_3, a_1, a_2, a_3, b_1, b_2, b_3$$
$$C_{31}, C_{32}, \mu_1, \mu_2, \eta_{11}, \eta_{21}, \eta_{22}, \eta_{23},$$ – константы
$$\nu_{11}, \nu_{12}, \nu_{21}, \nu_{22}, \nu_{23}$$

Очень быстрый распад миРНК

$$s = \mu_2 + \eta_{21}\exp\left(-g_q t\right) + \eta_{22}\exp\left(-2g_q t\right) + \exp\left(-g_s t\right)\Big(C_{32} - \eta_{23} \times$$
$$\times\Big(A_1 \log\left[\nu_{21}\left((\exp(g_q t) - a_1)^2 + b_1^2\right)\right] + A_2 \log\left[\nu_{22}\left((\exp(g_q t) - a_2)^2 + b_2^2\right)\right] +$$
$$A_3 \log\left[\nu_{23}\left((\exp(g_q t) - a_3)^2 + b_3^2\right)\right]\Big)$$

Найдены точные решения в замкнутой форме для количества молекул миРНК в системе в этих предположениях

Количество миРНК при разных начальных условиях на мРНК ТФ



$k_w = 0.06;$

$k_q = 0.04;$

$k_s = 0.5;$

$h_s = 200;$

$g_q = 0.002;$

$g_w = g_s = 2g_q;$

$q_0 = 50;$

$s_0 = 500;$