

Модель клеточного цикла

(J.Taison & B.Novak)

Подготовили студенты МГУ

им. М. В. Ломоносова

Биологического факультета

Каф.биофизики

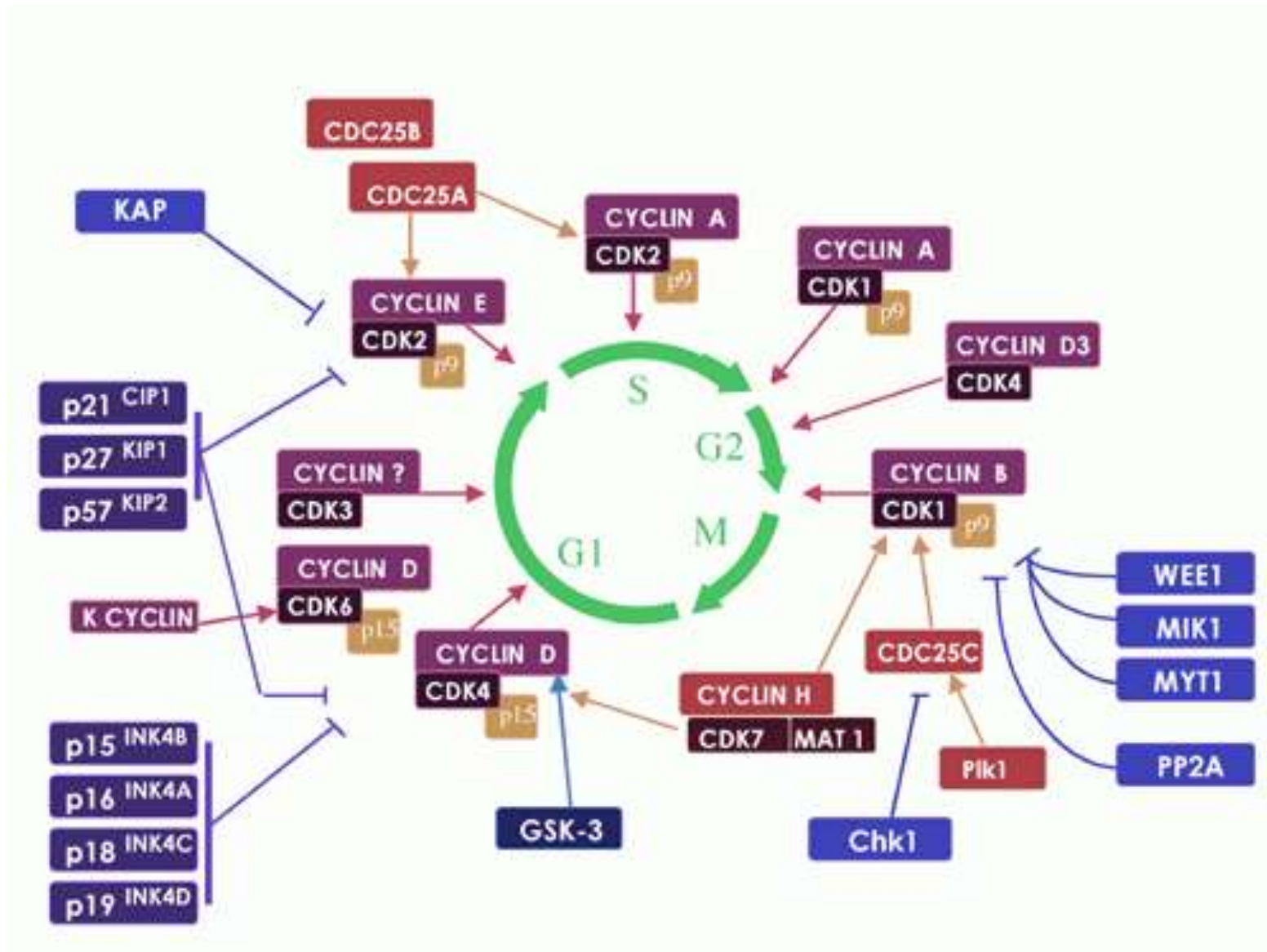
Бабенко Я. , Новожилова Т.

Понятие клеточного цикла

1. (*Дж. Тайсон, Б. Новак*) Последовательность событий, в динамике которых растущая клетка удваивает свои компоненты и делится на две дочерние, каждая из которых способна повторить этот процесс.

2. (*большинство биологической литературы*): Период существования клетки от момента её образования путем деления материнской клетки до собственного деления

Взаимодействие белков , принимающих участие в клеточном цикле



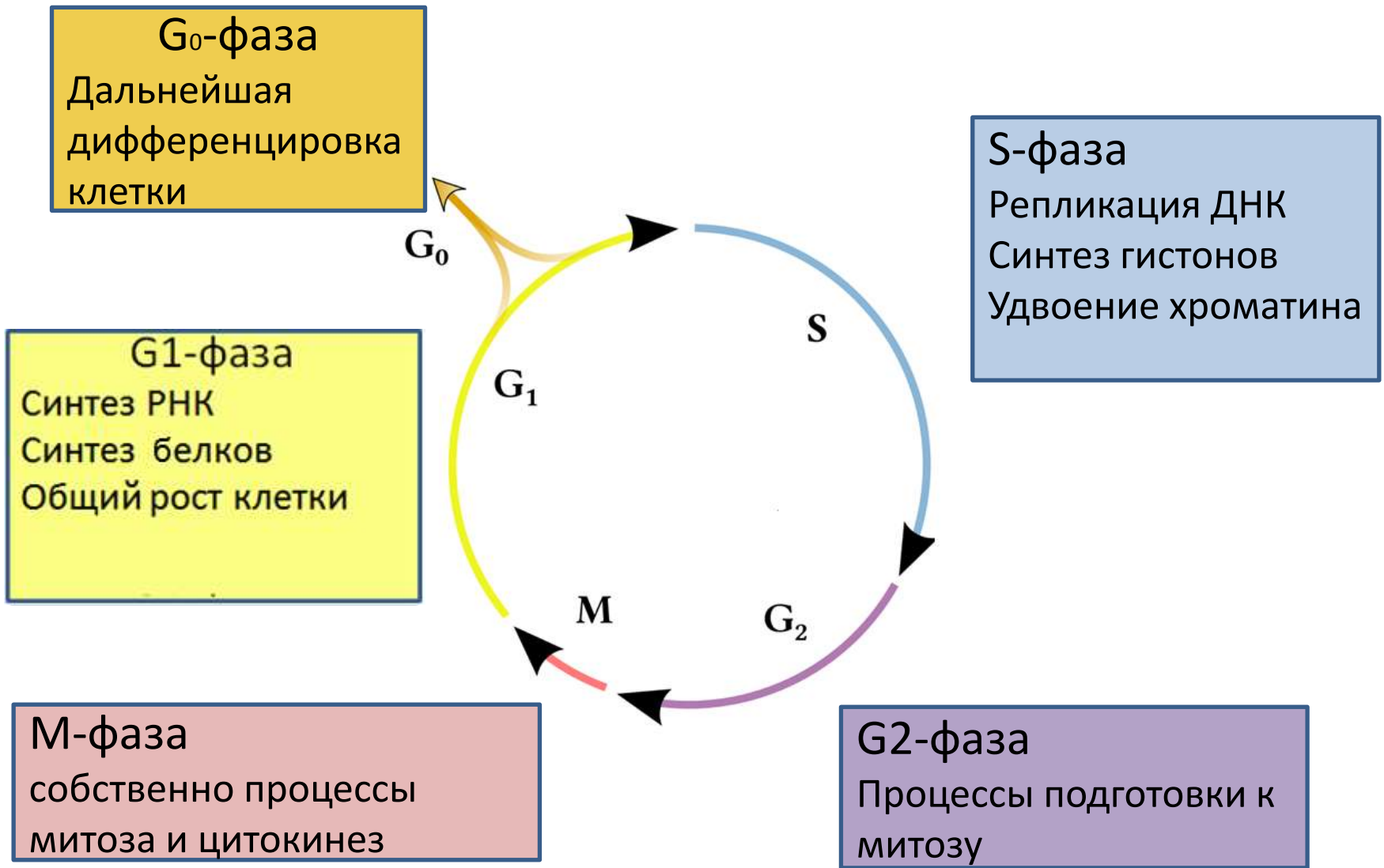
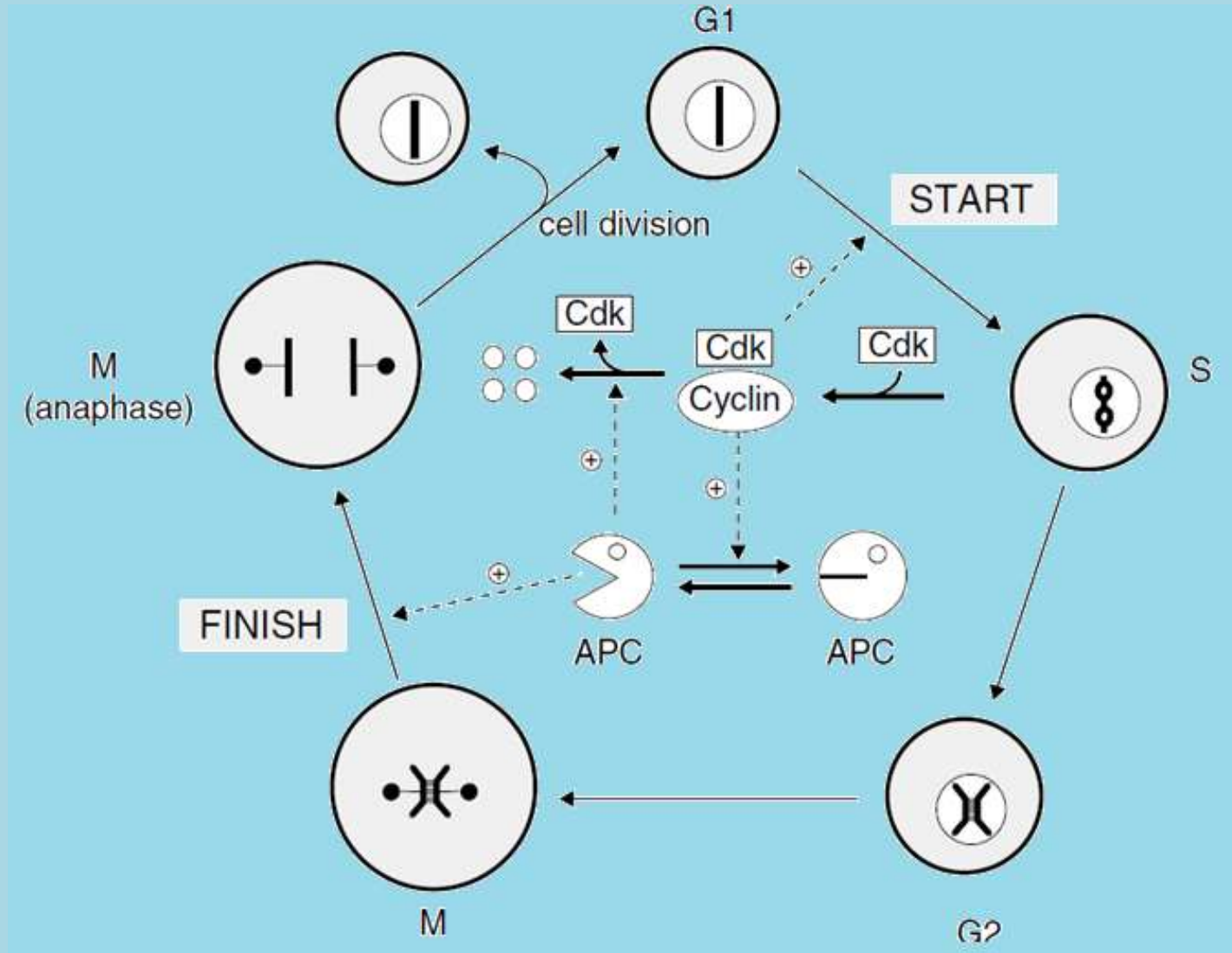


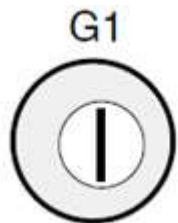
Схема показывающая основные события клеточного цикла

Игрушечная модель START-FINISH



Внешняя сторона : хромосомный цикл

Внутренняя сторона : молекулярные процессы управления

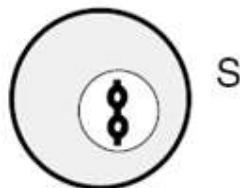


G1

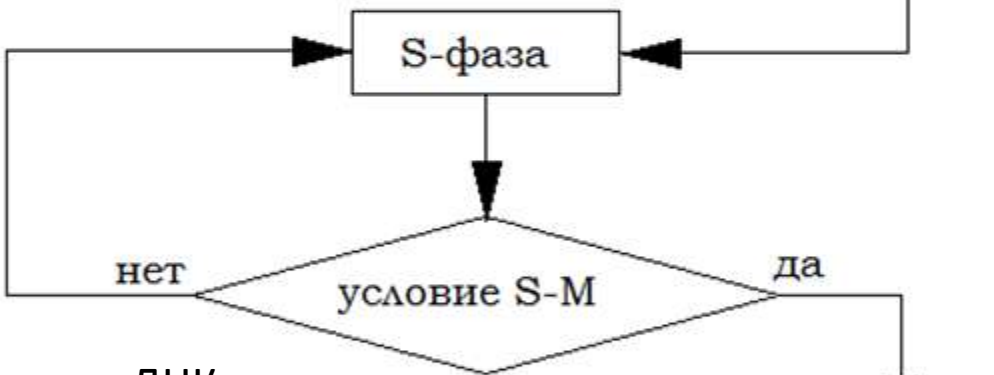


Условия G1-S:

- Увеличение концентрации циклина
- Достижение критического размера

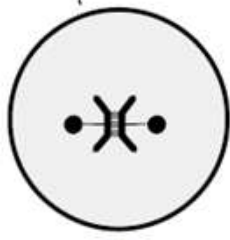


S



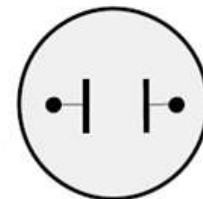
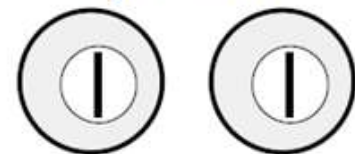
Условие S-M

Окончание репликации ДНК

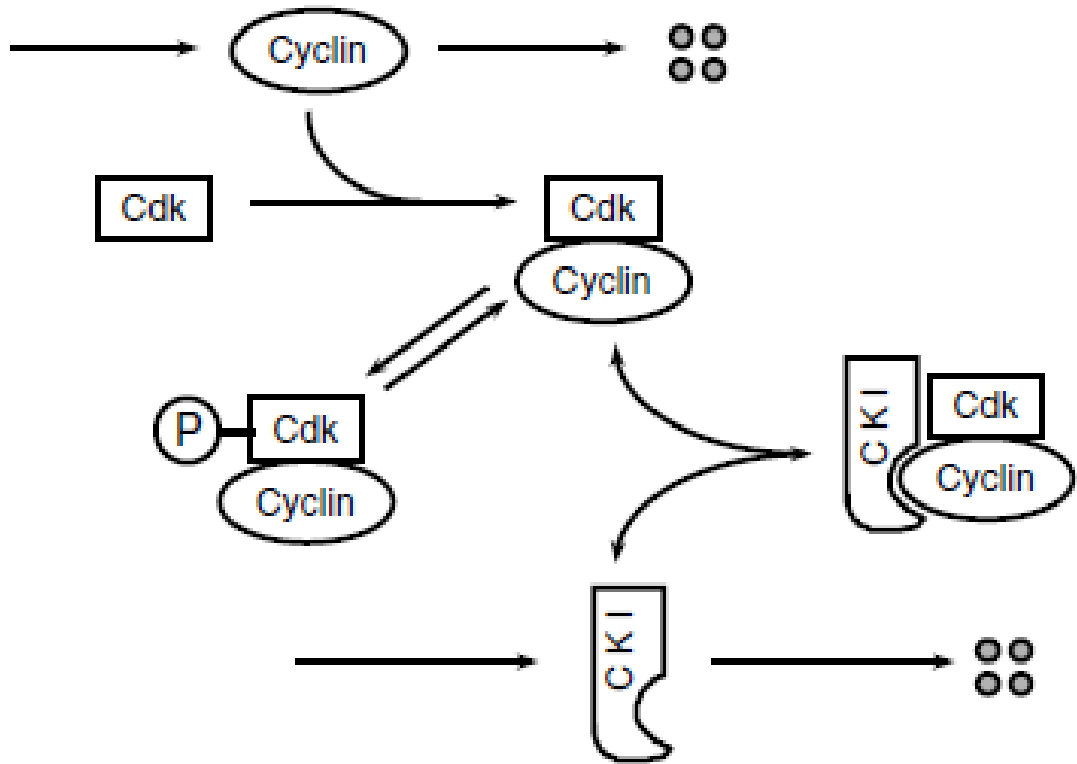


M

cytokinesis



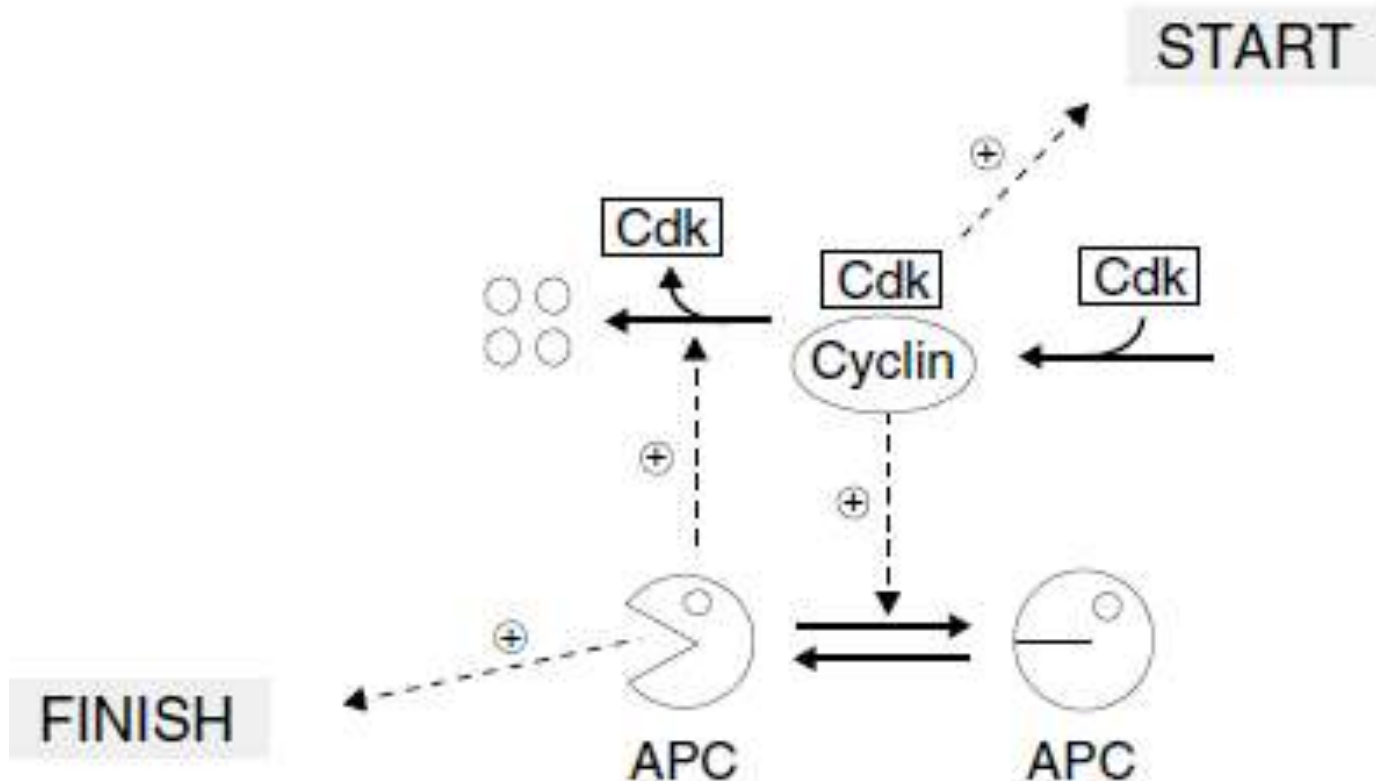
M
(anaphase)



регуляция циклин/киназной активности

Антагонистические отношения между APC и Cdk

APC разрушает циклиновые молекулы, уменьшая активность Cdk .
циклин/Cdk димер фосфорилирует Cdh1, уменьшая активность APC



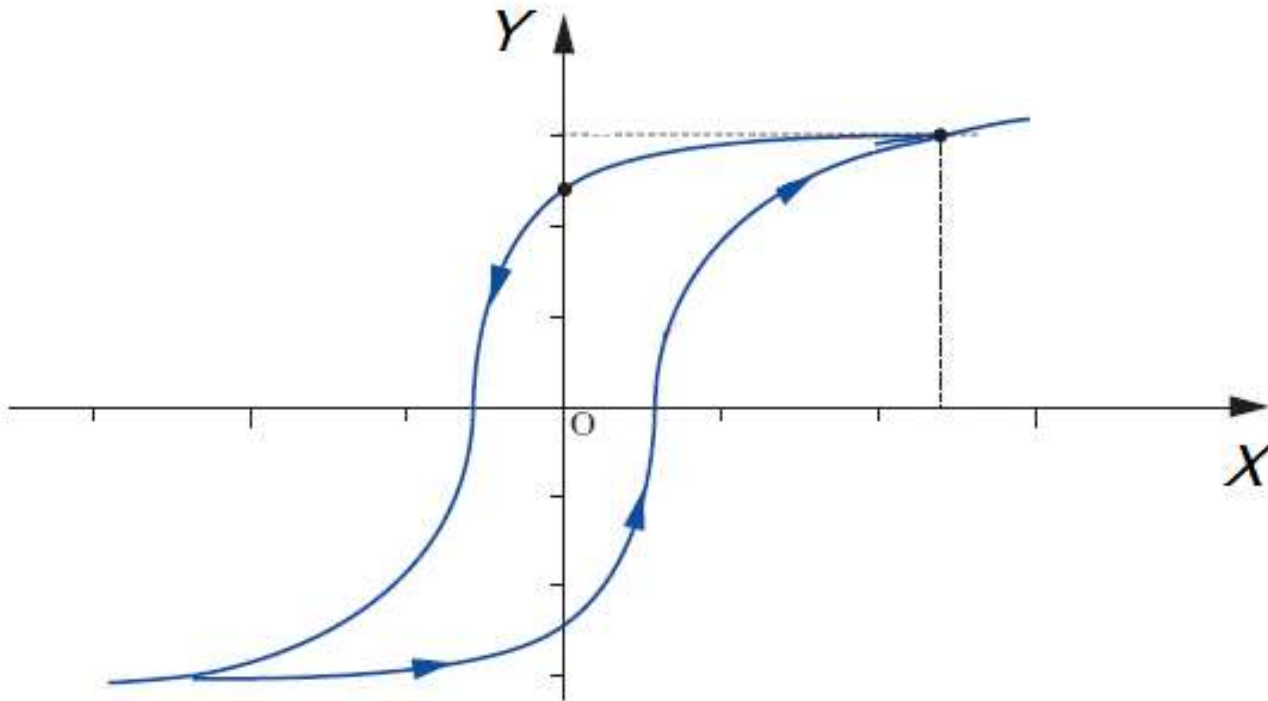
Данный антагонизм создает два альтернативных устойчивых состояния:

G1 : высокая активность APC/Cdh1 и низкая циклин/Cdk

S-G2-M: высокая активность циклин/Cdk и низкая APC/Cdh1

Появление гистерезиса

Гистерезис - свойство систем (физических, биологических), мгновенный отклик которых на приложенные к ним воздействия зависит в том числе и от их текущего состояния. Возникает при антагонистических взаимоотношениях между переменными x и y .



графическая интерпретация гистерезиса

Рассмотрим систему двух дифференциальных уравнений:

$$\frac{dX}{dt} = k_1 - (k_2' + k_2'')X,$$
$$\frac{dY}{dt} = \frac{(k_3' + k_3''A)(1 - Y)}{J_3 + 1 + Y} - \frac{k_4 mXY}{J_4 + Y}. \quad (\alpha)$$

Где X – димер циклин/Cdk,

Y – комплекс Cdh1/APC,

k_i – константы скорости соответствующих реакций,

j_i – константы Михаэлиса-Ментен.

Допущения модели: 1. Молекулы циклина синтезируются в цитоплазме, где комбинируются с избытком Cdk в димер. Готовый димер направляется в ядро.

2. активность циклин /Cdk пропорциональна mX .

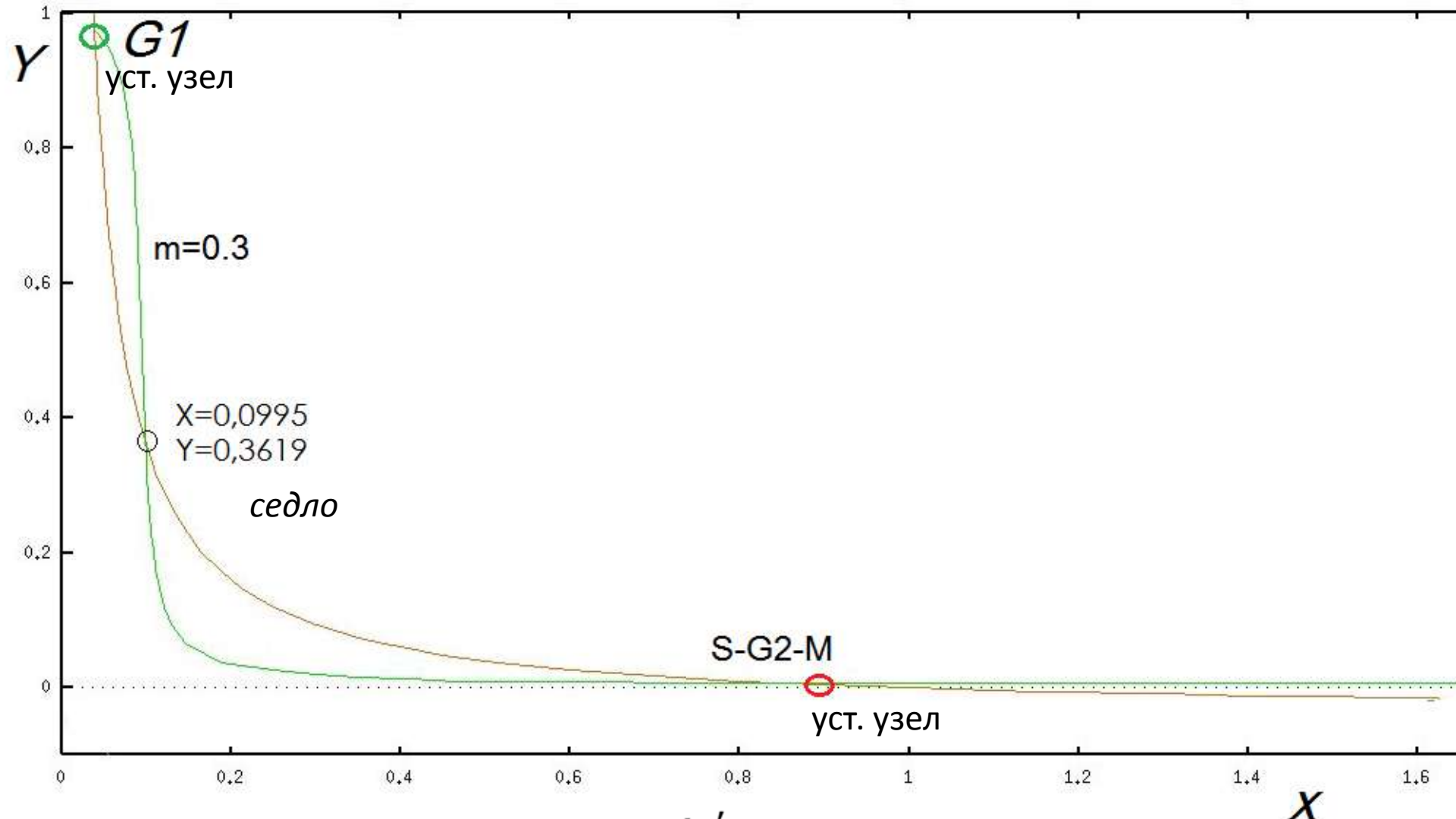
3. APC находятся в избытке.

4. общая концентрация CDH1 постоянна и стремится к 1.

Уравнения главных изоклин касательных имеют вид

$$\text{ИВК} : X = \frac{\beta}{J_2 + Y}, \text{ где } \beta = \frac{k_1}{k_2'''}, J_2 = \frac{k_2'}{k_2'''},$$

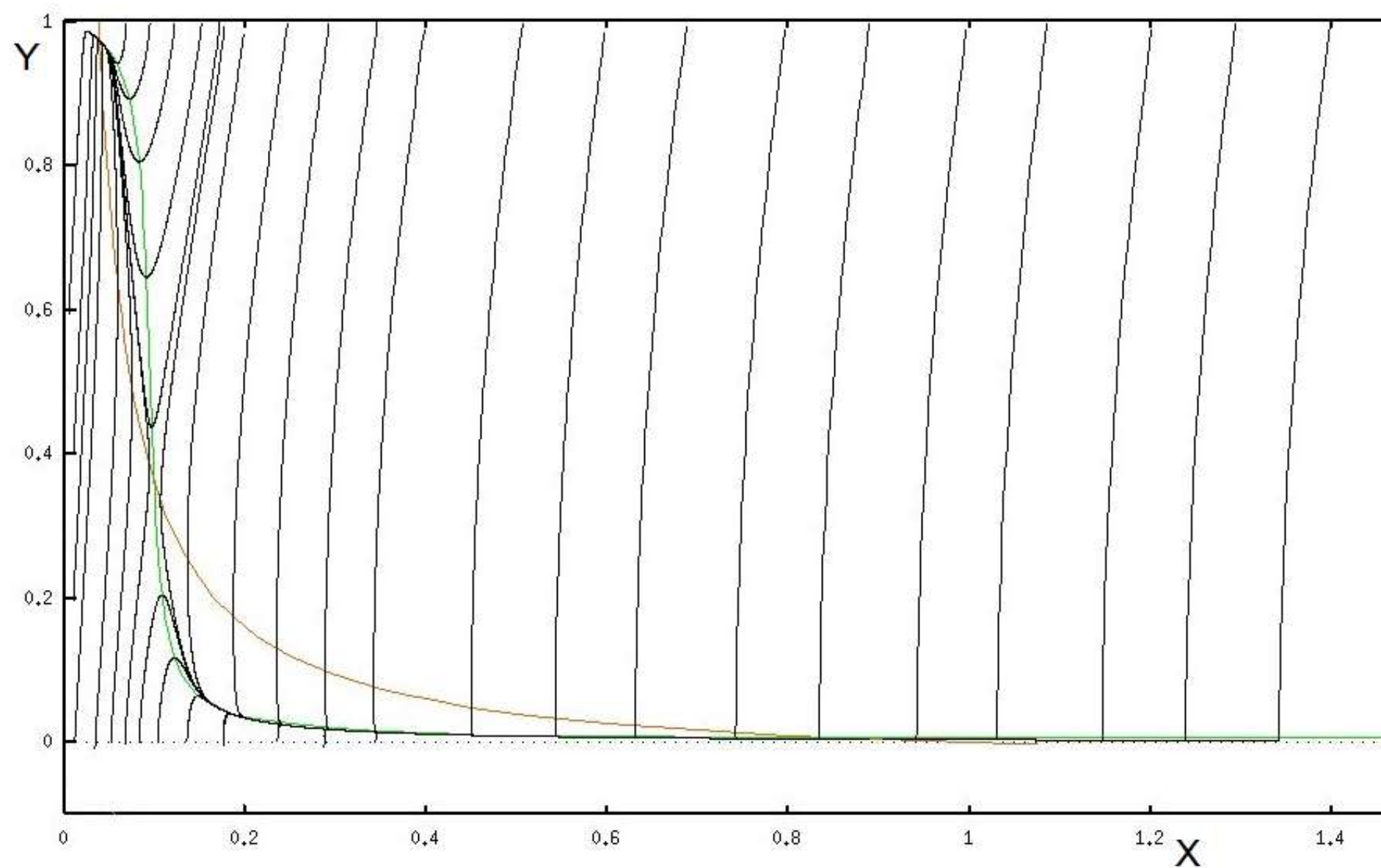
$$\text{ИГК} : X = p \frac{(1-Y)(J_4+Y)}{Y(J_3+1-Y)} \text{ где } p = \frac{(k_3' + k_3''A)}{k_4 m}$$



ИВК : $X = \frac{\beta}{J_2 + Y}$, где $\beta = \frac{k_1}{k_2''}$, $J_2 = \frac{k_2'}{k_2''}$, (изображена красным)

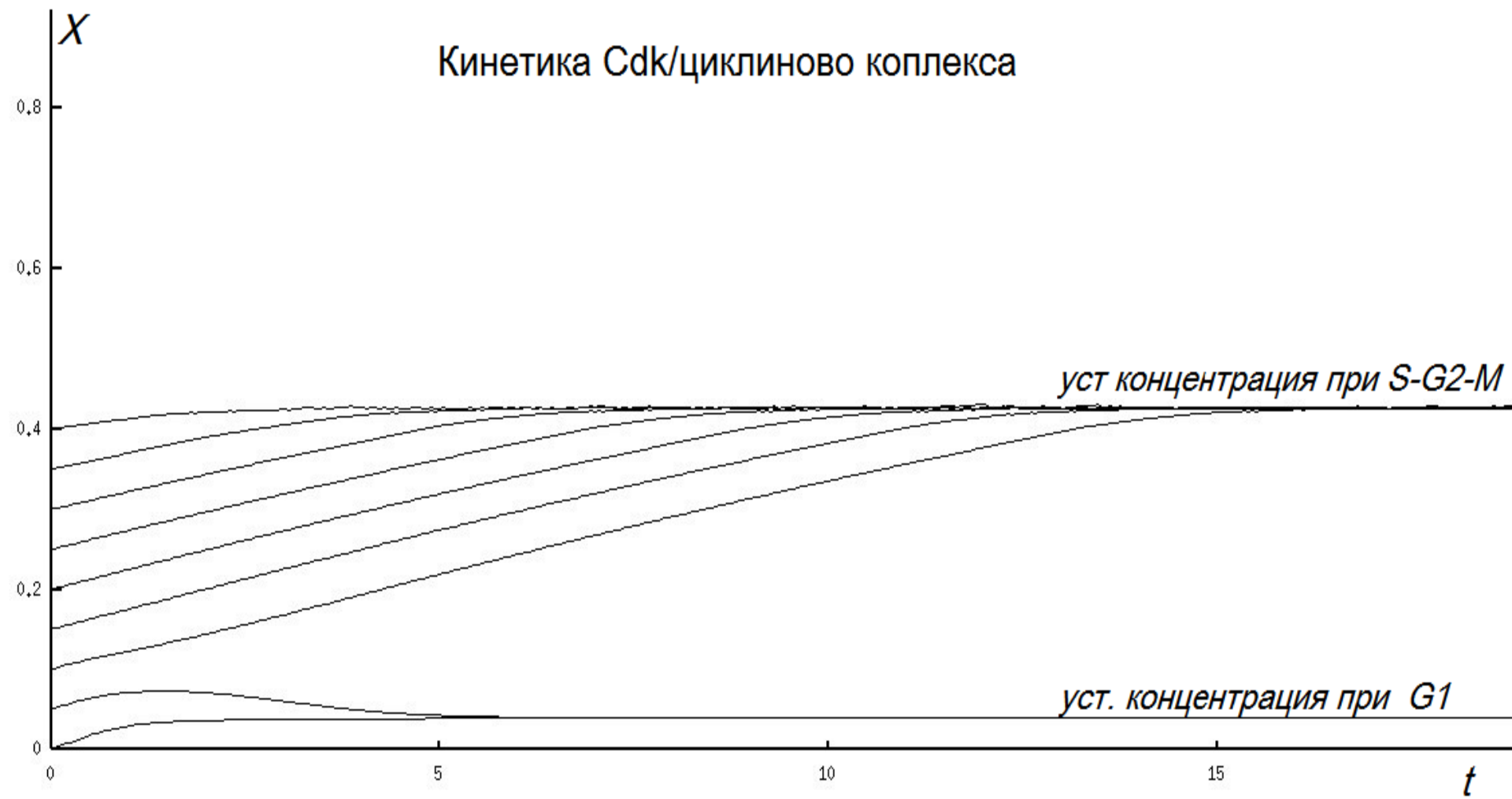
ИГК : $X = p \frac{(1-Y)(J_4 + Y)}{Y(J_3 + 1 - Y)}$ где $p = \frac{(k_3' + k_3''A)}{k_4 m}$ (изображена зеленым)

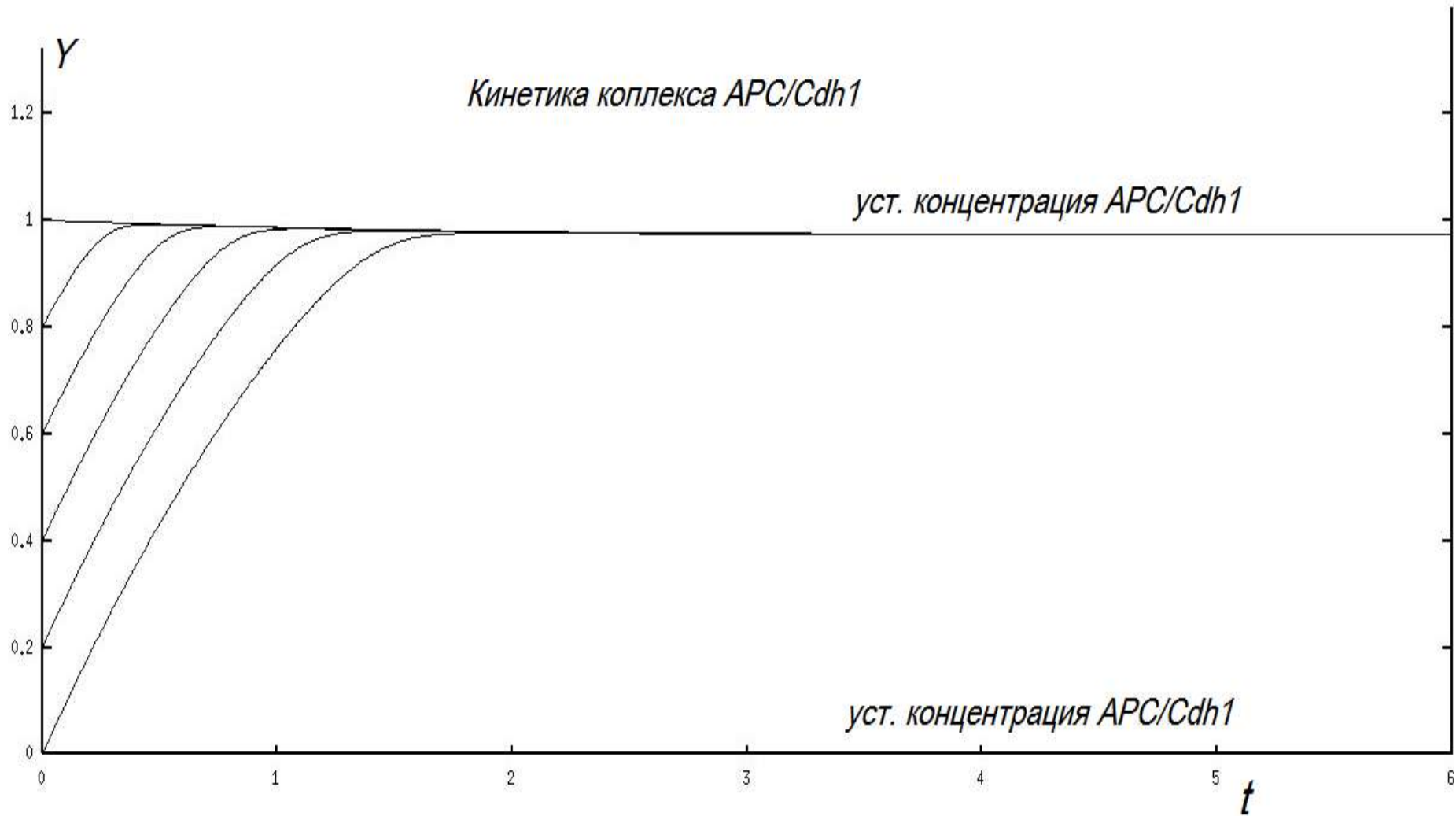
Заметим, что $\frac{\partial X_{ИВК}}{\partial m} = \frac{\partial X_{ИВК}}{\partial A} = 0$ т.е. не зависит от m и A

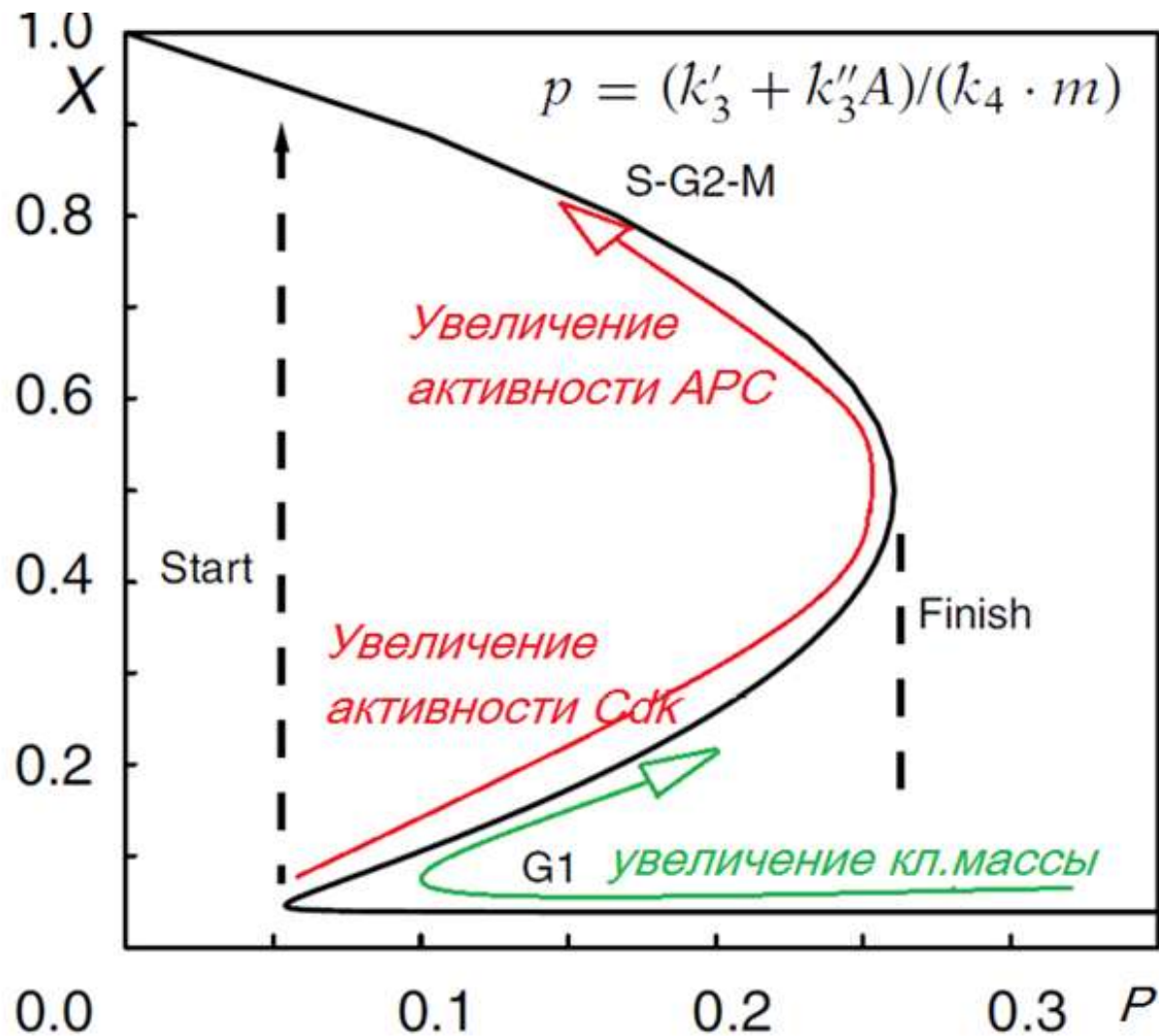


Фазовый портрет системы при значениях параметров $A=0$ $m=0.3$

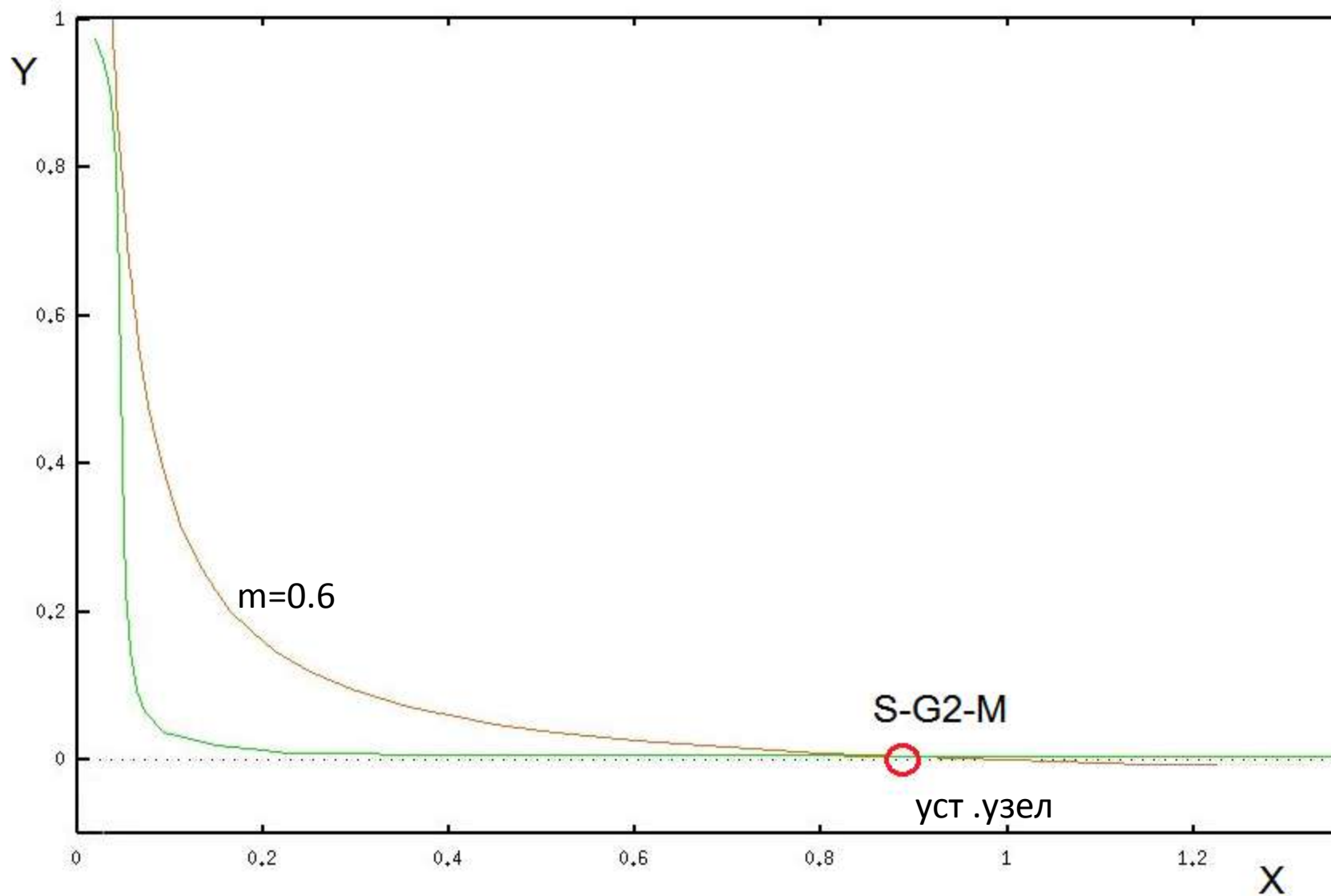
Кинетика Cdk/циклиново комплекса







бифуркационная диаграмма для системы (α)
 (биологическая интерпретация)



Поведение системы уравнений при $t=0.6$ (при параметрическом переключении системы)

Расширение исходной с-мы уравнений

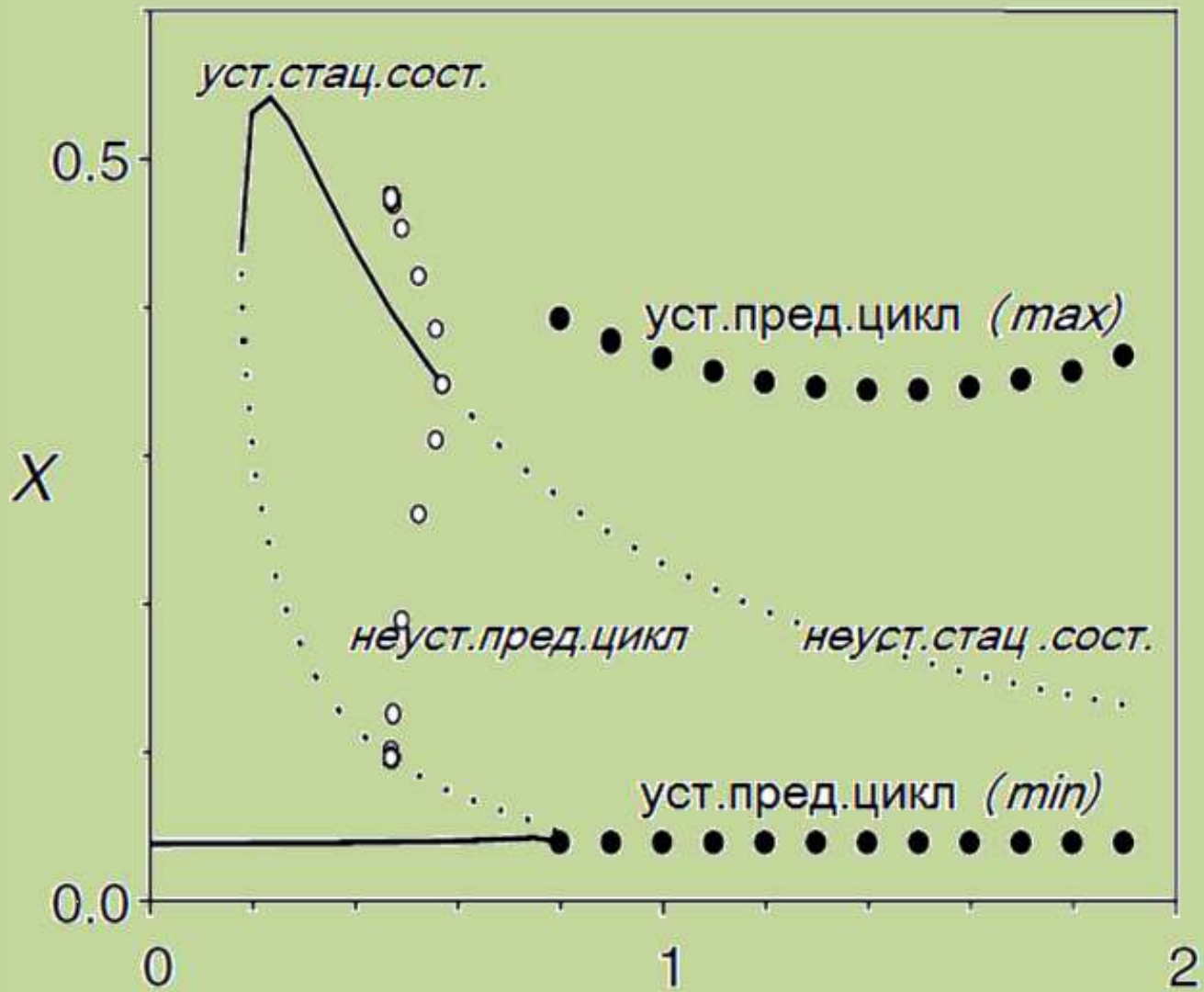
$$\frac{dX}{dt} = k_1 - (k_2' + k_2'')X,$$

$$\frac{dY}{dt} = \frac{(k_3' + k_3''A)(1 - Y)}{J_3 + 1 + Y} - \frac{k_4 mXY}{J_4 + Y},$$

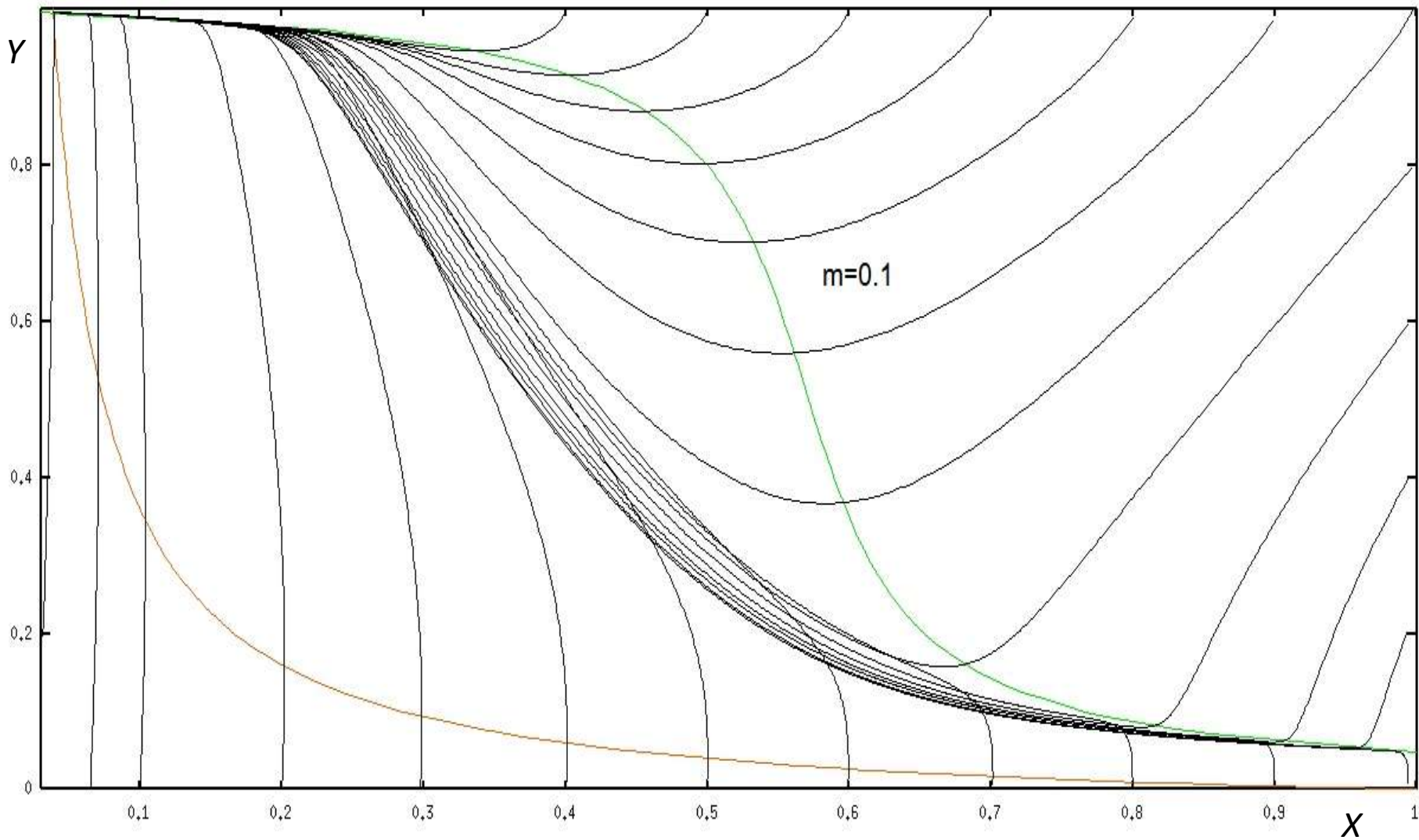
$$\frac{dA}{dt} = \frac{k_5''(mX)^n}{J_5^n + (mX)^n} - k_6A + k_5'. \quad (\beta)$$

Данная система состоит из 3-х уравнений.

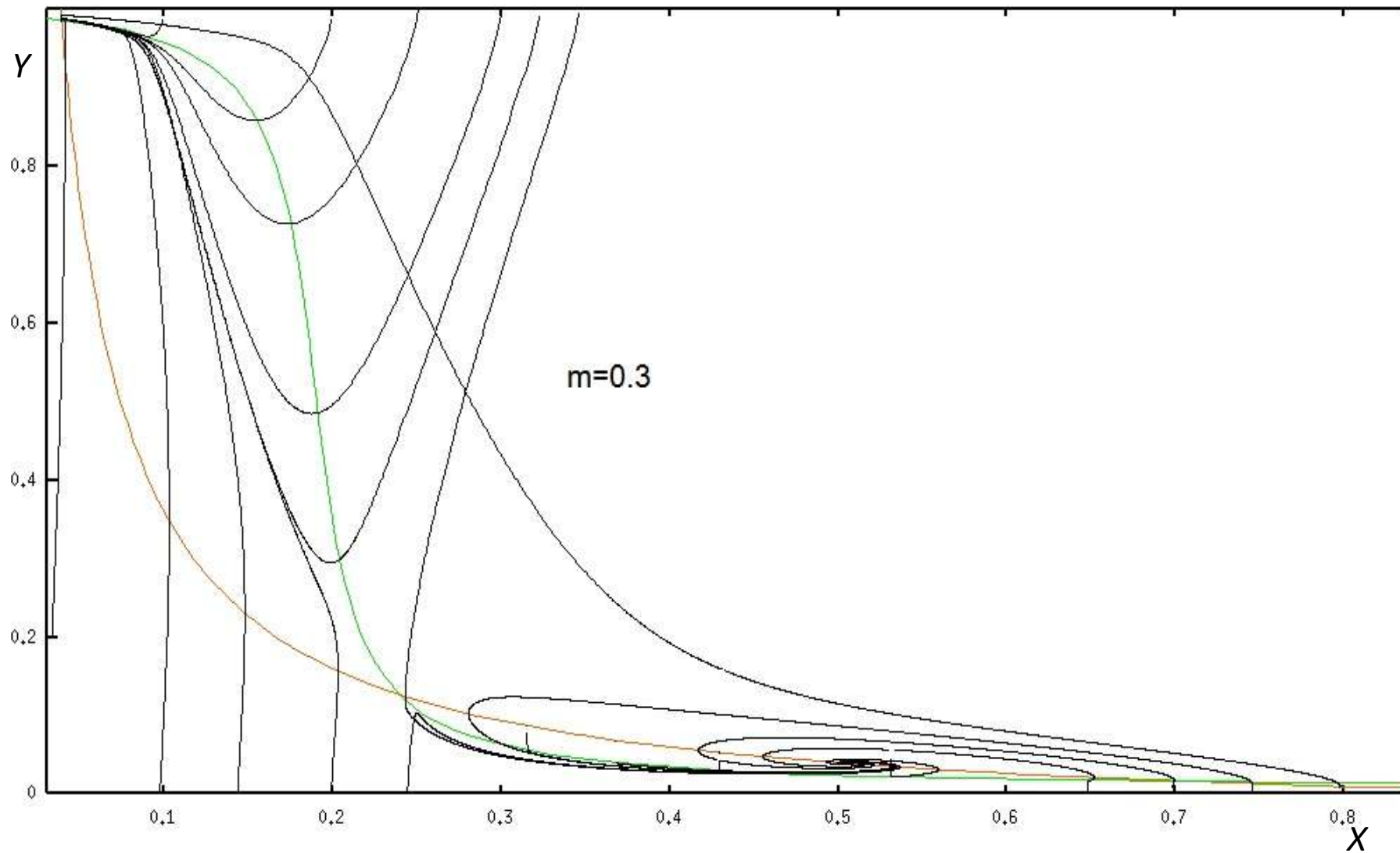
Учтено изменение фактора, активирующий Арс (A), во времени.



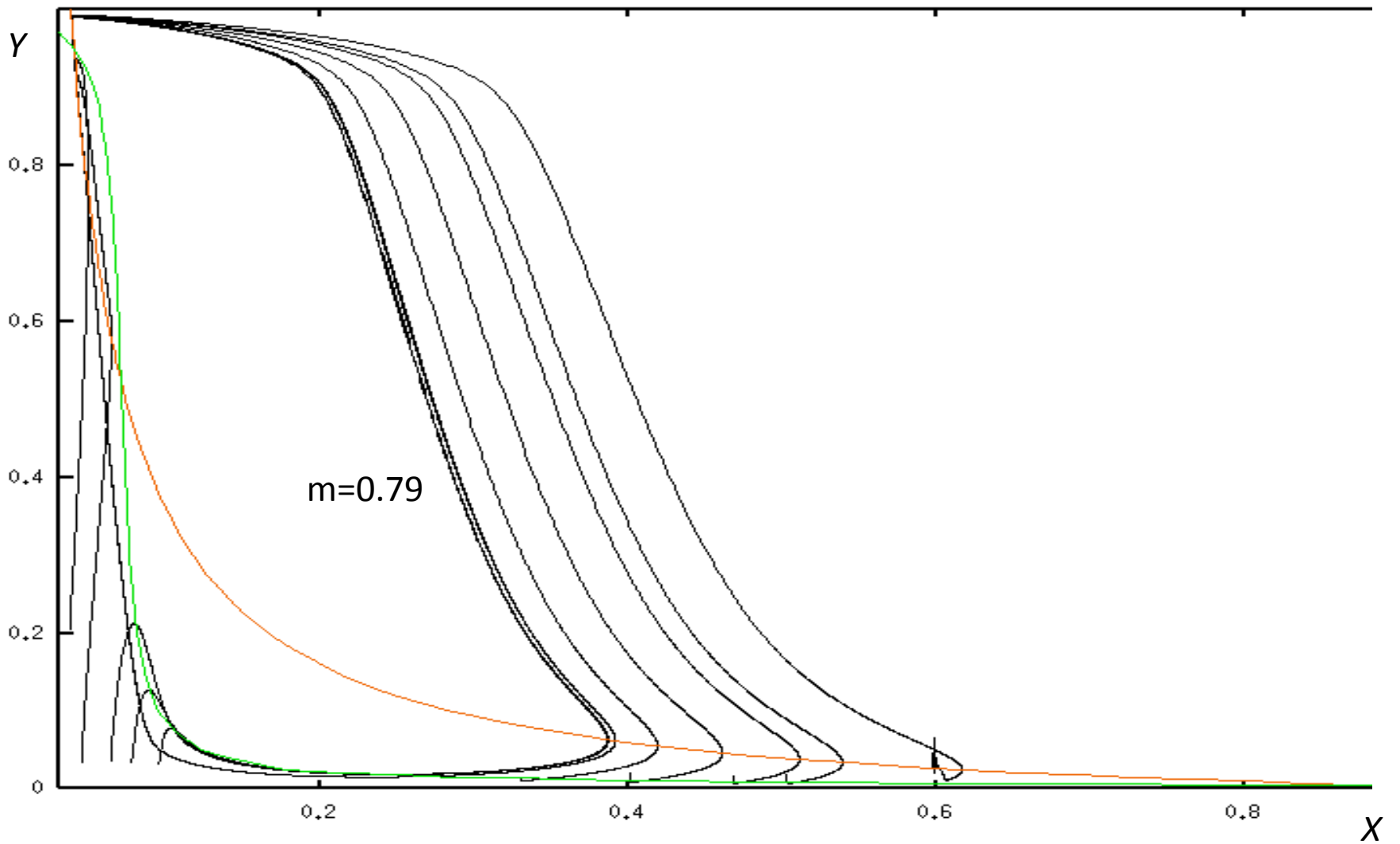
Бифуркационная диаграмма состояния 3-х мерной системы(β)



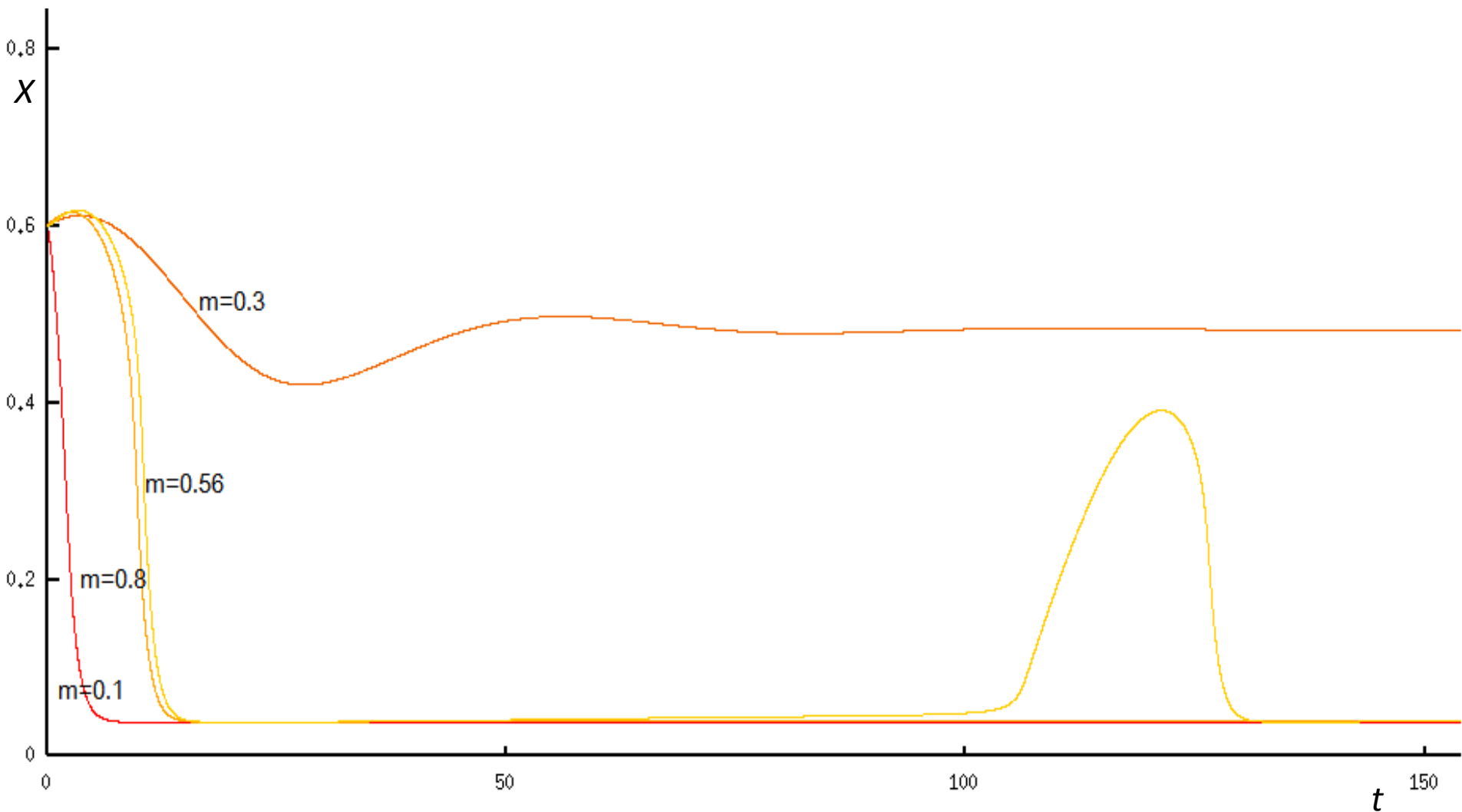
фазовый портрет системы (β) при массе $m=0.1$



фазовый портрет системы (β) при массе $m=0.3$



фазовый портрет системы (β) при массе $m=0.79$



Кинетика Cdk/циклинового димера при соответствующих массах клетки

Расширение исходной c-мы уравнений

$$\frac{dX}{dt} = k_1 - (k_2' + k_2'')X,$$

$$\frac{dY}{dt} = \frac{(k_3' + k_3''A)(1 - Y)}{J_3 + 1 + Y} - \frac{k_4 mXY}{J_4 + Y},$$

$$\frac{dA}{dt} = \frac{k_5''(mX)^n}{J_5^n + (mX)^n} - k_6A + k_5',$$

$$\frac{dm}{dt} = \mu m \left(1 - \frac{m}{\hat{m}}\right). \quad (\gamma)$$

Данная система состоит из 4-х уравнений учитывающих:

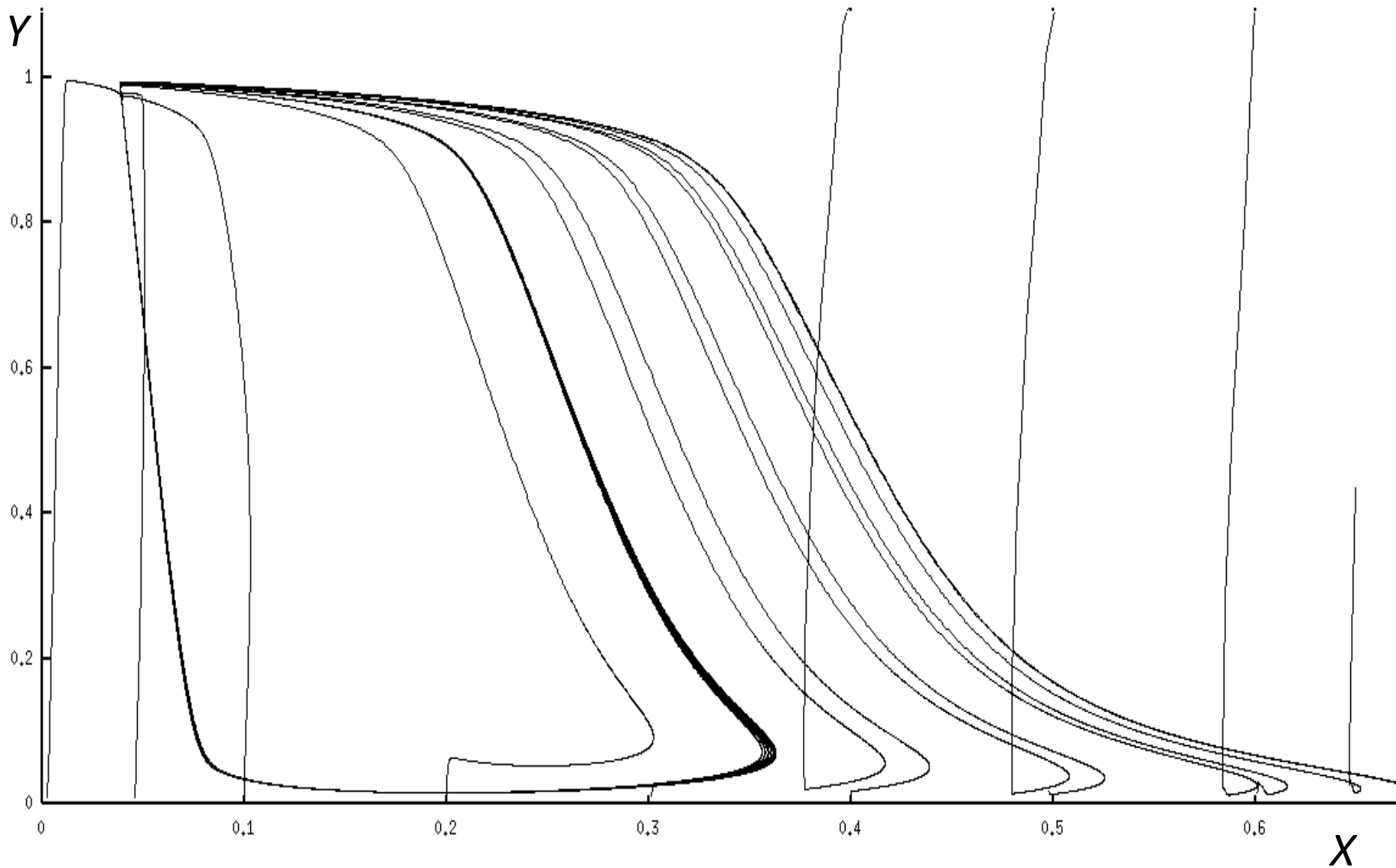
фактор, активирующий Арс (A) .

изменение во времени массы клетки(m)

где \hat{m} - критическая масса клетки перед делением

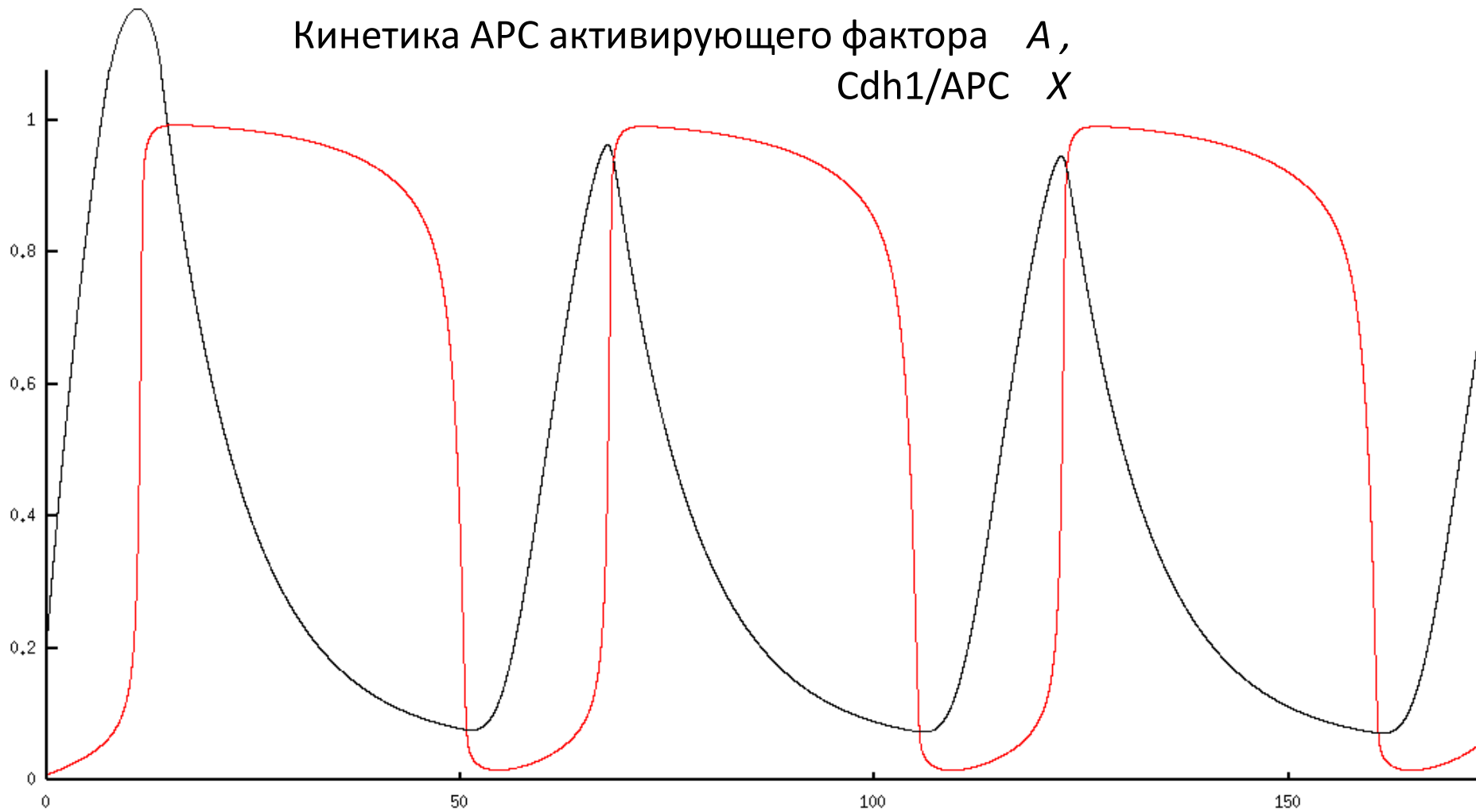
μ – удельная скорость роста (в START фазе)

Y vs X



фазовый портрет системы(γ)

Кинетика APC активирующего фактора A ,
 $Cdh1/APC$ X

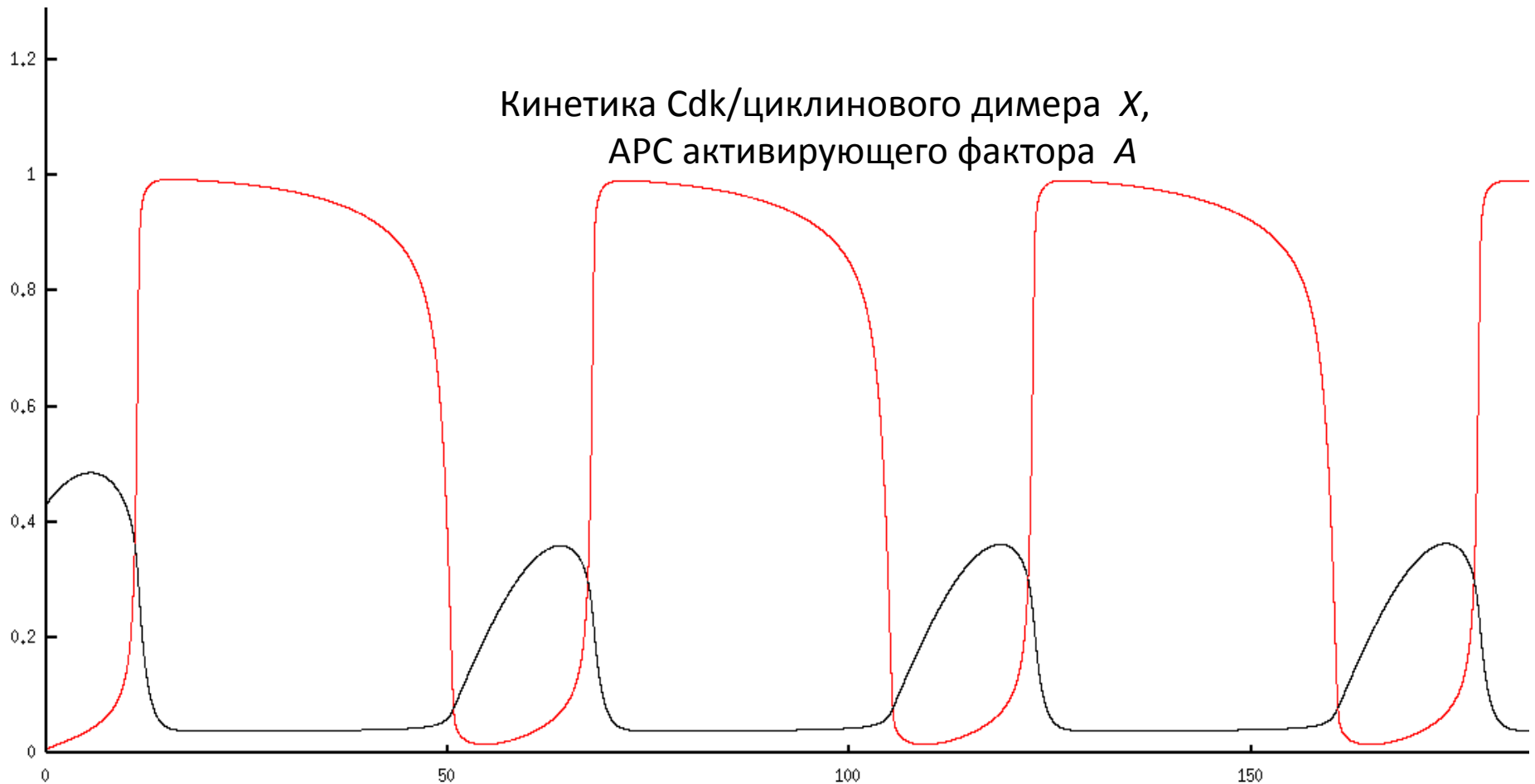


Здесь фактор A (черная кривая)
 $Cdh1/APC$ (красная кривая)

заметим : $\frac{\partial Y}{\partial t} \frac{\partial A}{\partial t} > 0$

т. е. оба компонента возрастают и убывают во времени синхронно

Кинетика Cdk/циклинового димера X ,
APC активирующего фактора A



Здесь Cdk/циклиновый димер (черная кривая)
APC активирующий фактор (красная кривая)

заметим : если $\begin{cases} \frac{\partial A}{\partial t_{t_0}} = 0, \\ \frac{\partial X}{\partial t_{t_0}} = 0; \end{cases}$ то $A(t_0) - X(t_0) < 0$.

$\frac{\partial X}{\partial t} \frac{\partial A}{\partial t} < 0$ т.е. находятся в противофазах