Regulacja kaskad kinazowych MAPK: sprzężenia zwrotne i bifurkacje

Marek Kochańczyk[1], Emilia Kozłowska[2], Paweł Kocieniewski[1], Joanna Jaruszewicz[1], William Hlavacek[3], Tomasz Lipniacki[1,4]

[1] *Instytut Postawowych Problemów Techniki PAN, Warszawa*
[2] *Politechnika Śląska, Gliwice*
[3] *Los Alamos National Laboratory*
[4] *Rice University*

Biologia

- Kaskada kanoniczna: Raf → MEK → ERK
  MAPKKK MAPKK MAPK

- Wejście: czynniki wzrostu (**EGF**, NGF, …)
- Wyjście: aktywacja czynników transkrypcyjnych (przez **ERK**)

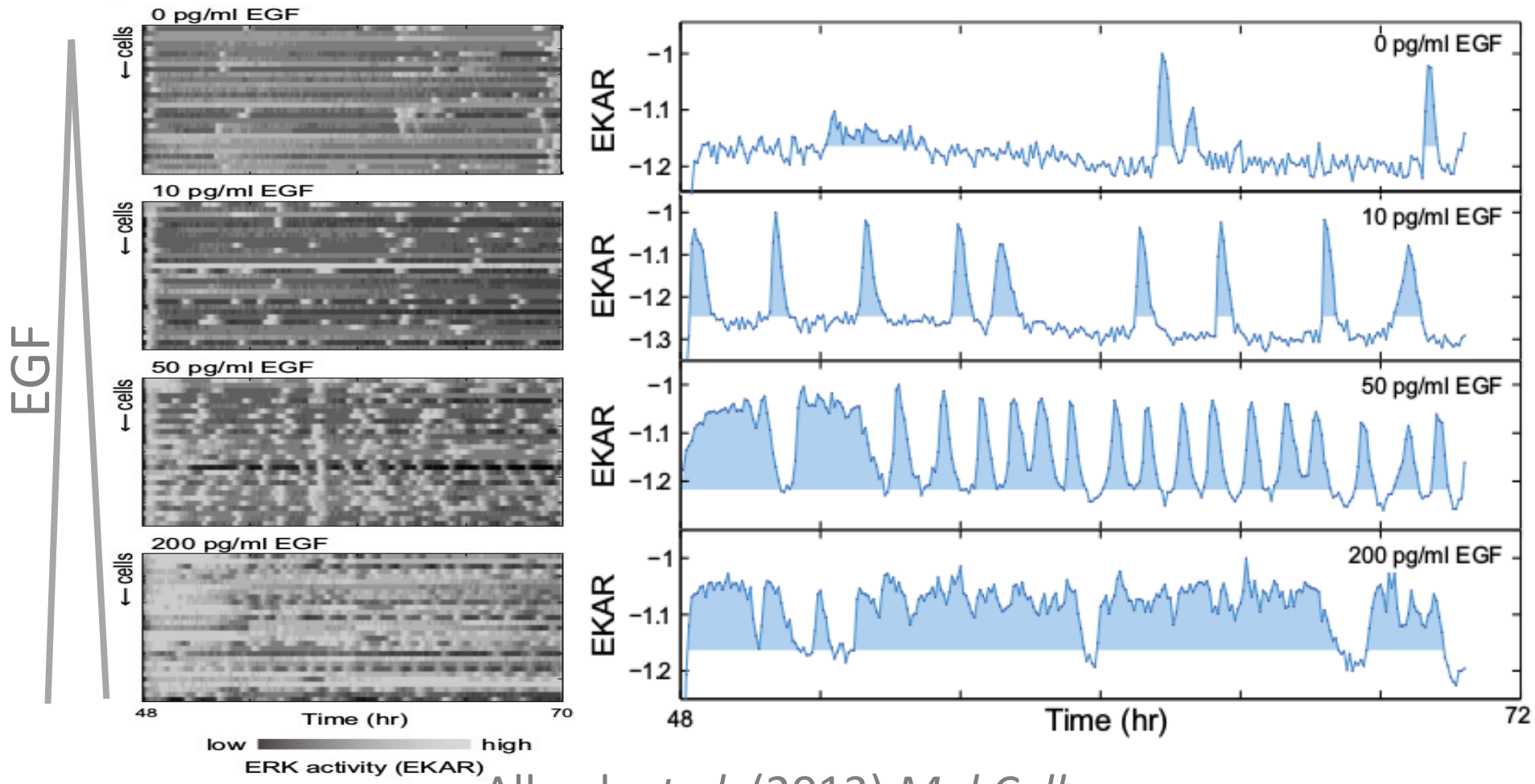
- Kaskady MAPK przekazują sygnały biochemiczne w procesach różnicowania i apoptozy komórek;

  mutacje aktywujące => nowotworzenie.

Motywacja (eksperyment)

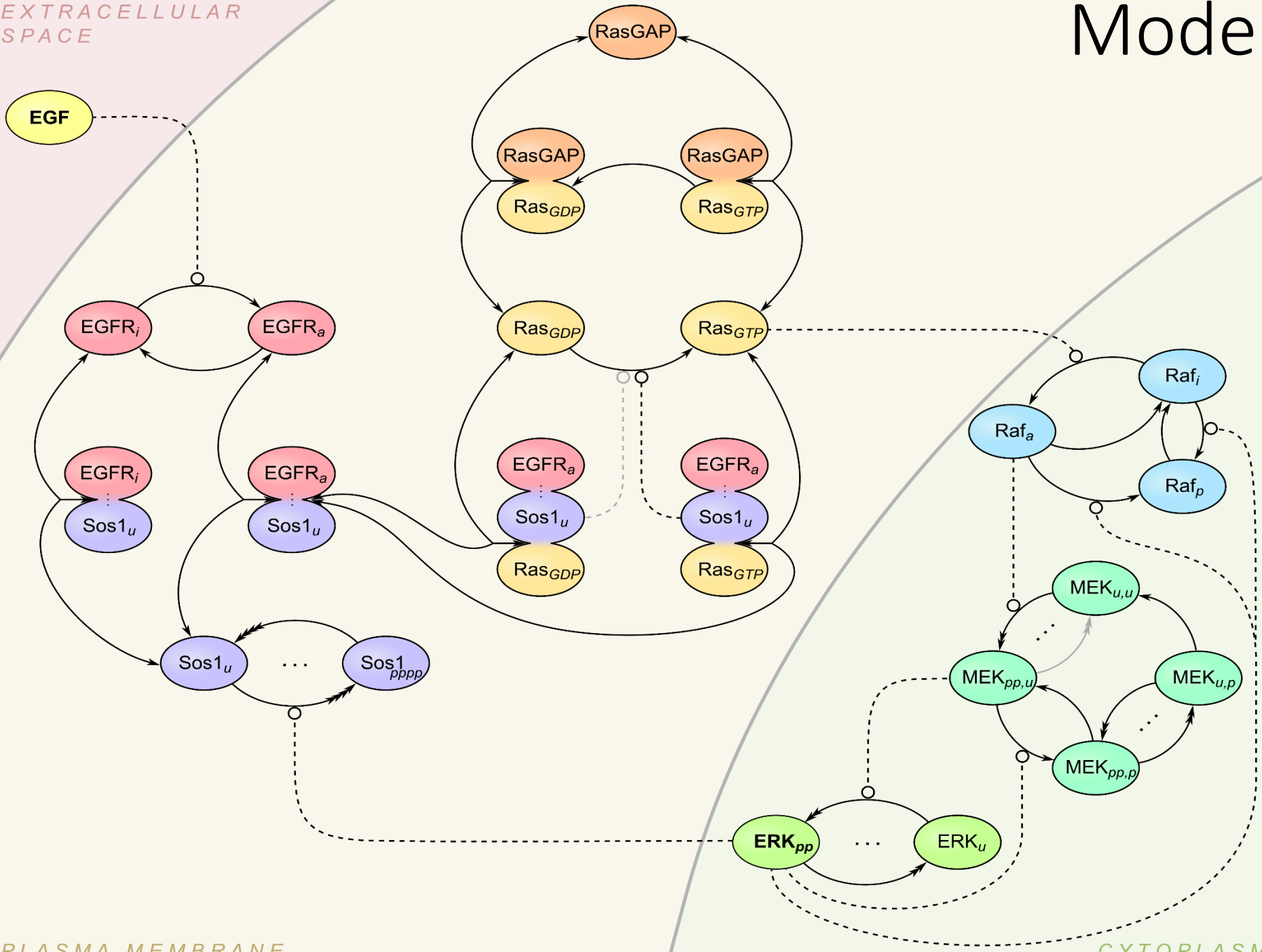
wiele komórek (montaż)

trajektorie wybranej komórki

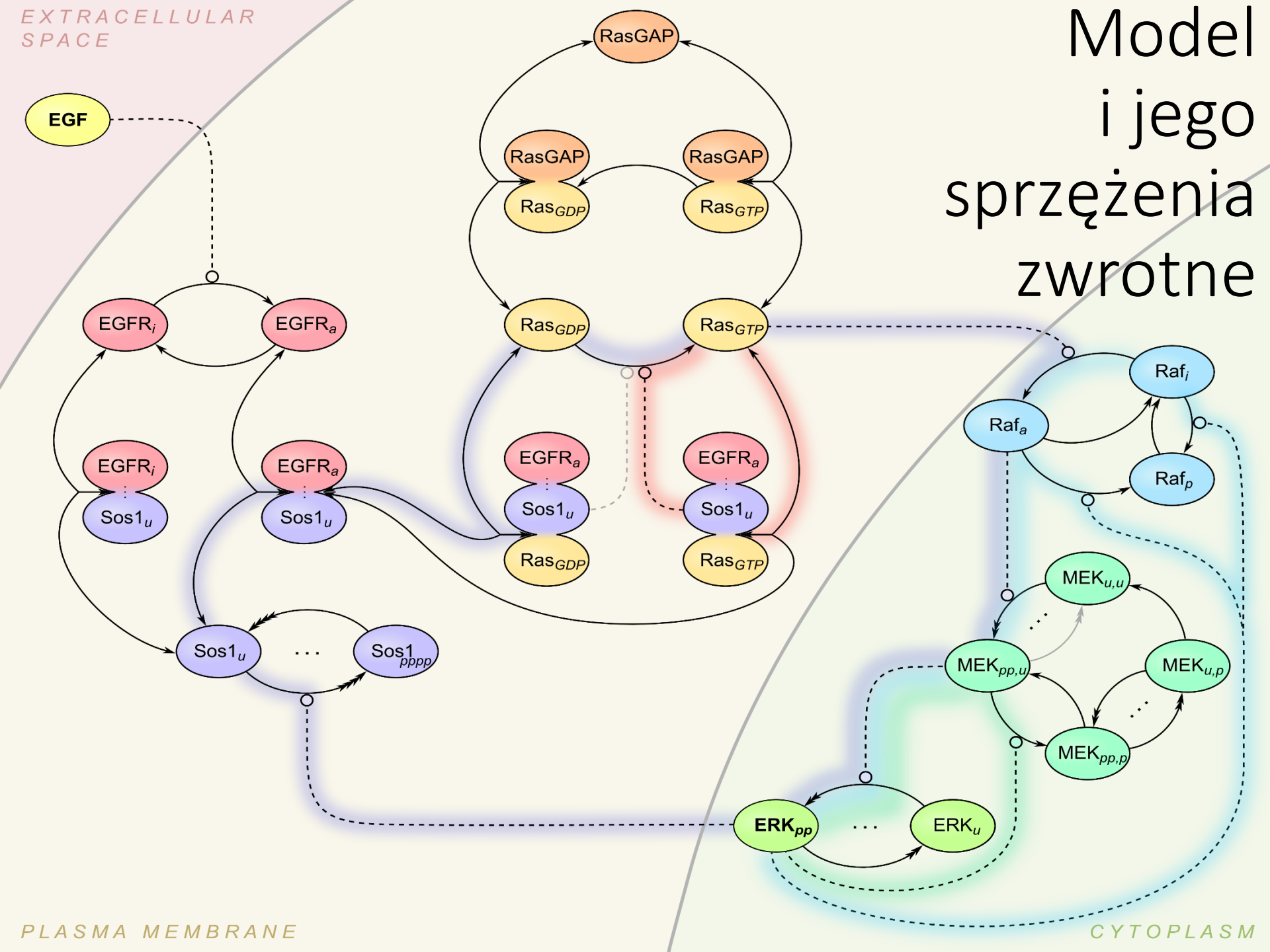


Albeck *et al*. (2013) *Mol Cell*

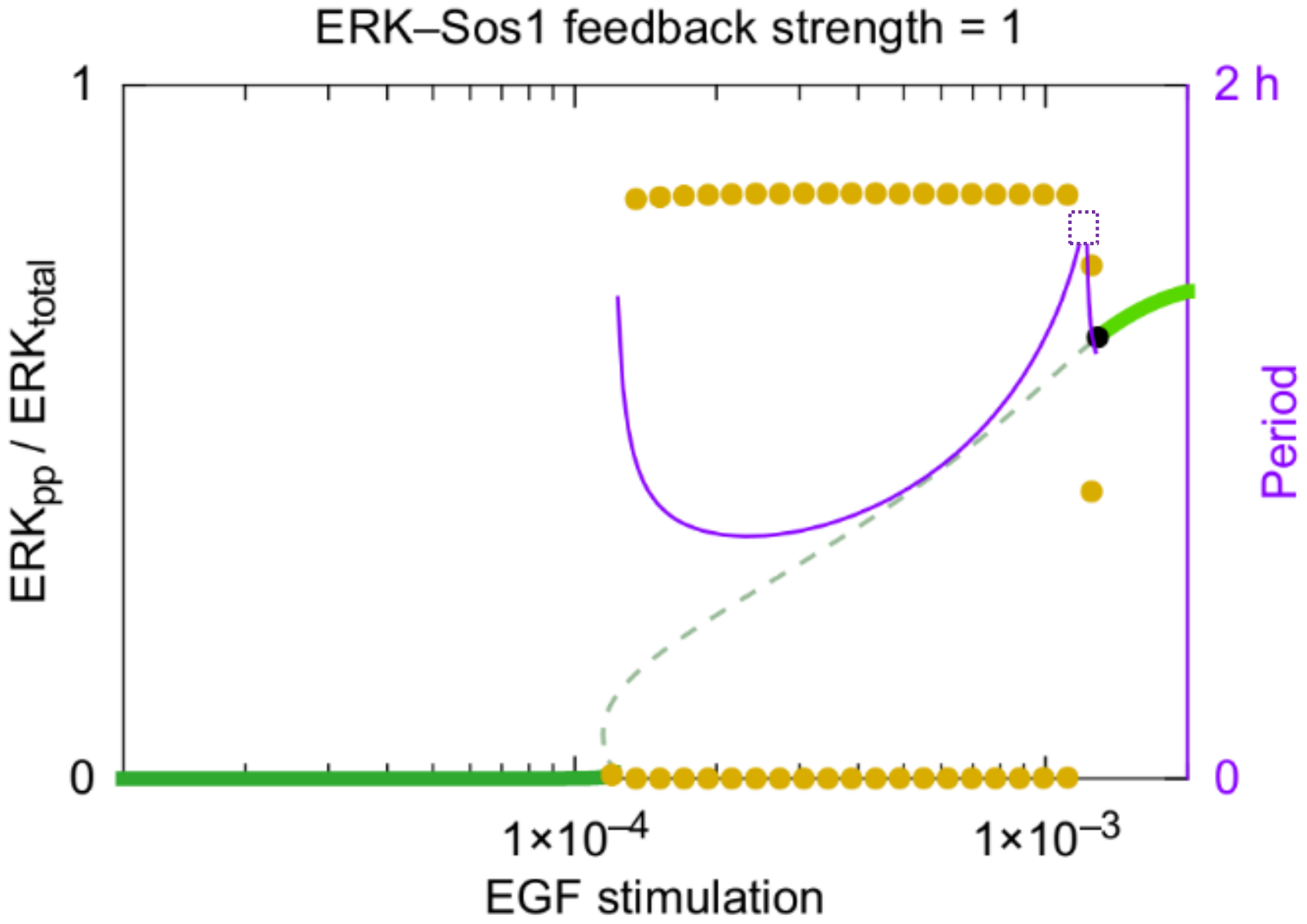
Model


EXTRACELLULAR SPACE
EGF
RasGAP
RasGAP
RasGAP
Ras$_{GDP}$
Ras$_{GTP}$
EGFR$_i$
EGFR$_a$
Ras$_{GDP}$
Ras$_{GTP}$
Raf$_i$
Raf$_a$
Raf$_p$
EGFR$_i$
Sos1$_u$
EGFR$_a$
Sos1$_u$
EGFR$_a$
Sos1$_u$
EGFR$_a$
Sos1$_u$
Ras$_{GDP}$
Ras$_{GTP}$
MEK$_{u,u}$
MEK$_{pp,u}$
MEK$_{u,p}$
MEK$_{pp,p}$
Sos1$_u$
Sos1$_{pppp}$
ERK$_{pp}$
ERK$_u$
PLASMA MEMBRANE
CYTOPLASM

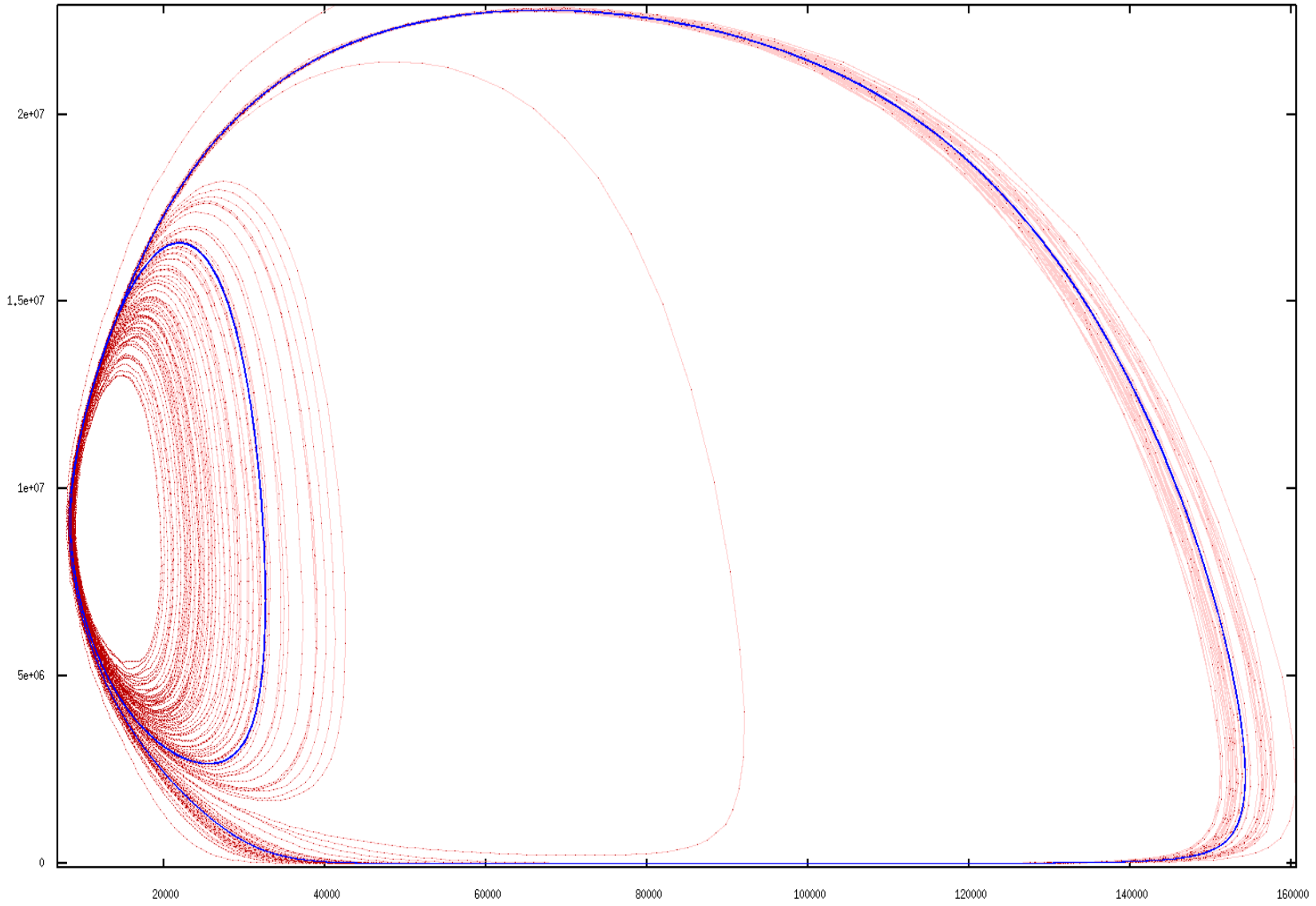
Model i jego sprzężenia zwrotne



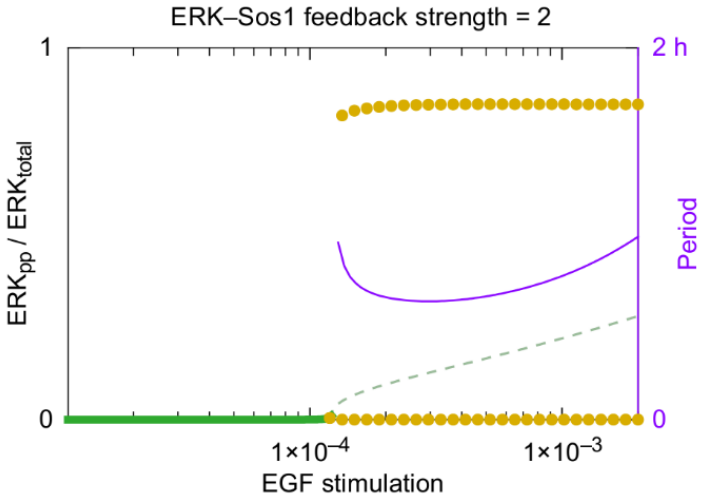
Wykres bifurkacyjny

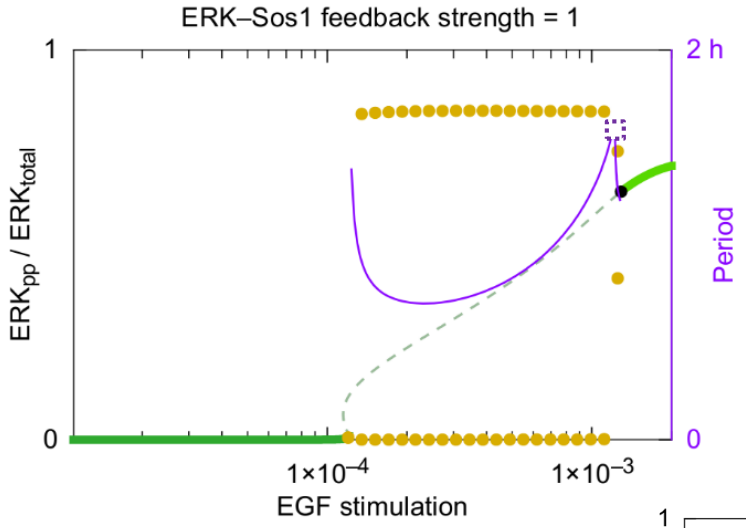


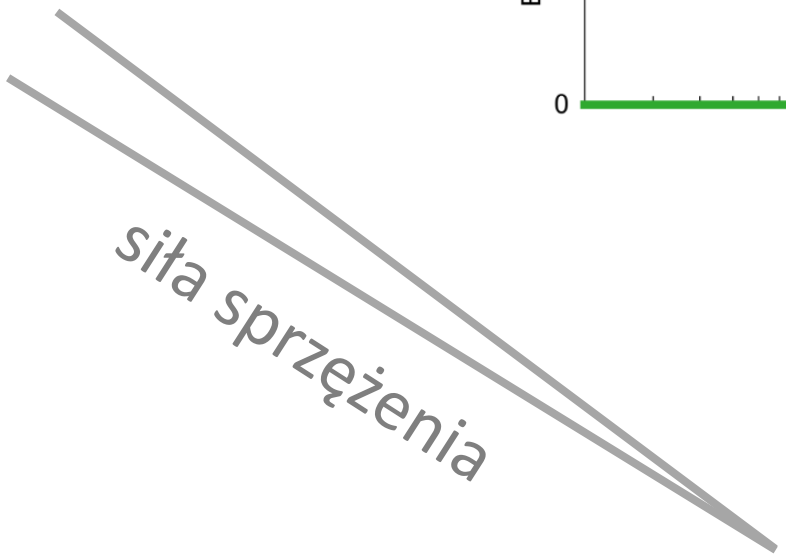
Ciekawostka

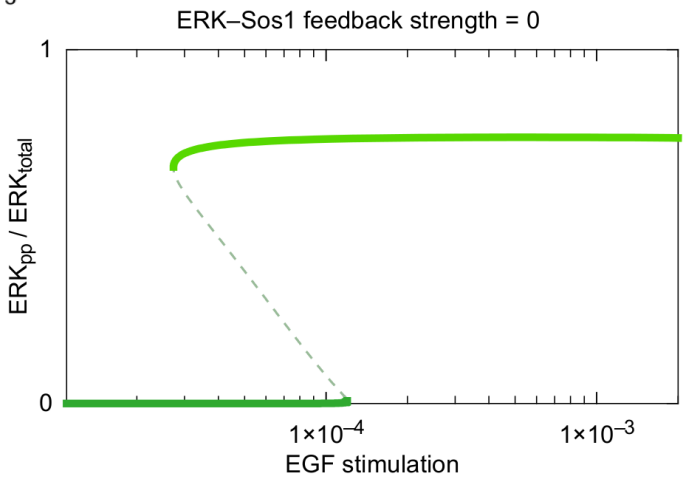


Wykres bifurkacyjny: sprzężenie ERK_{pp}–Sos1

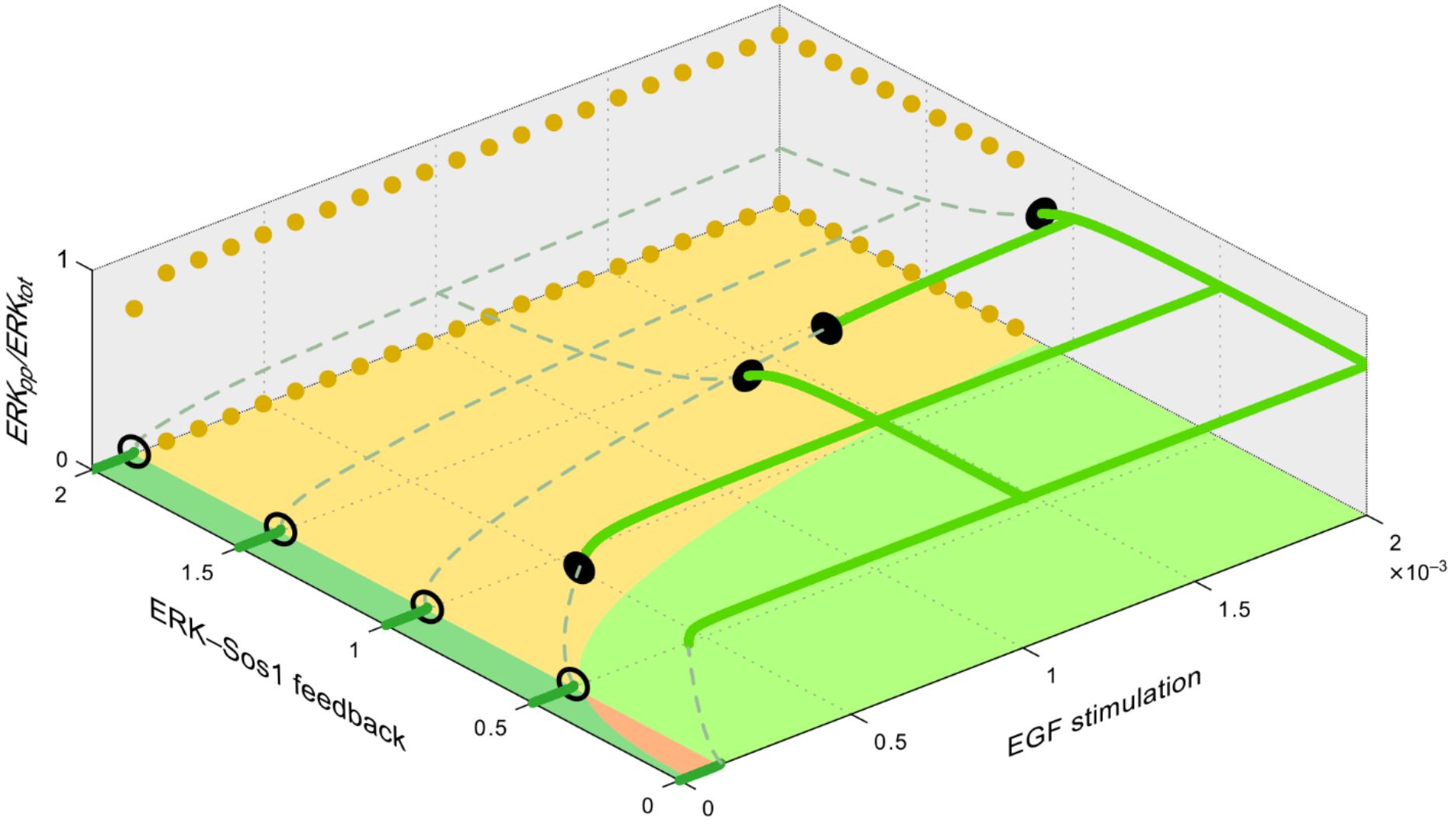




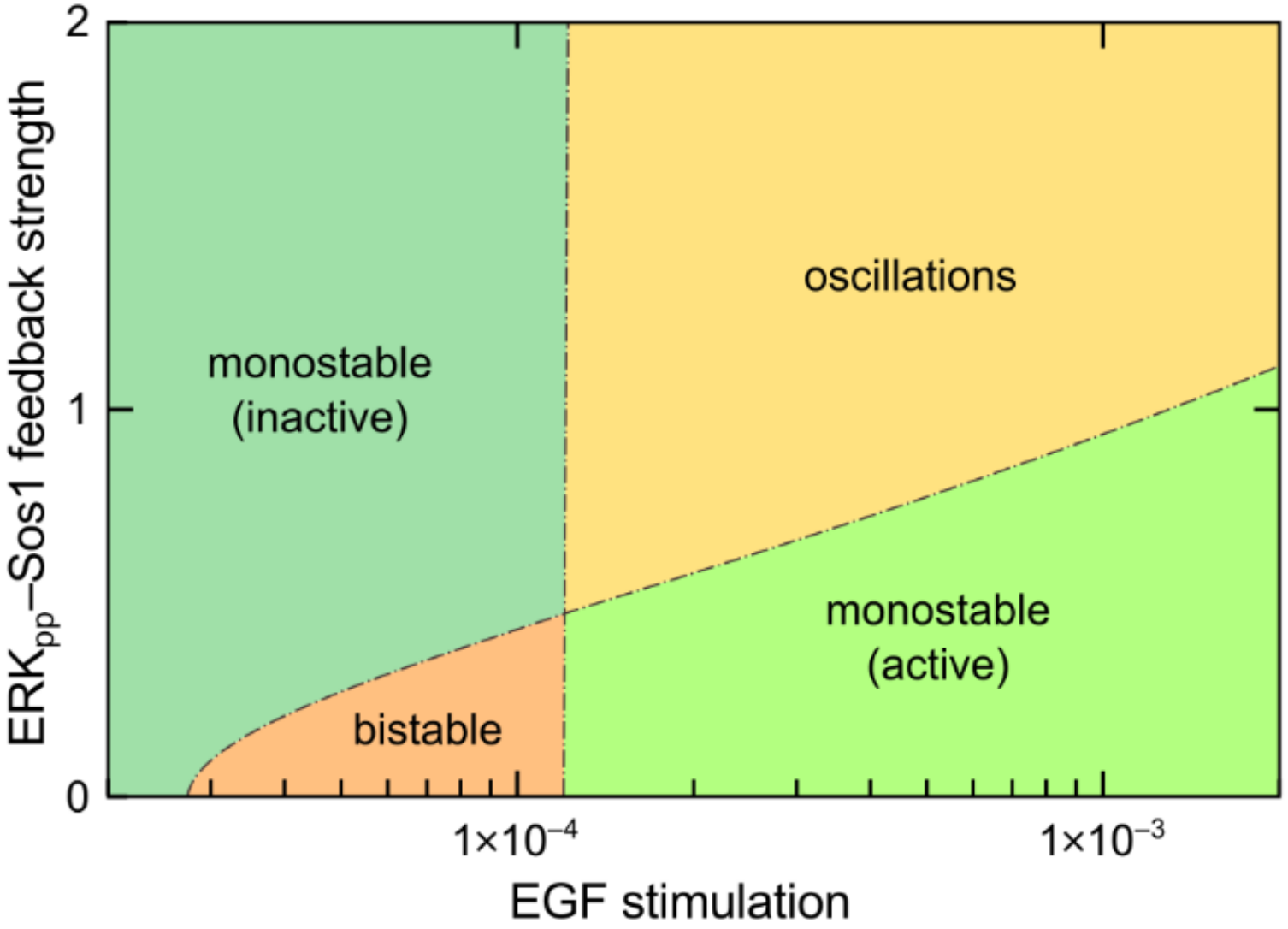




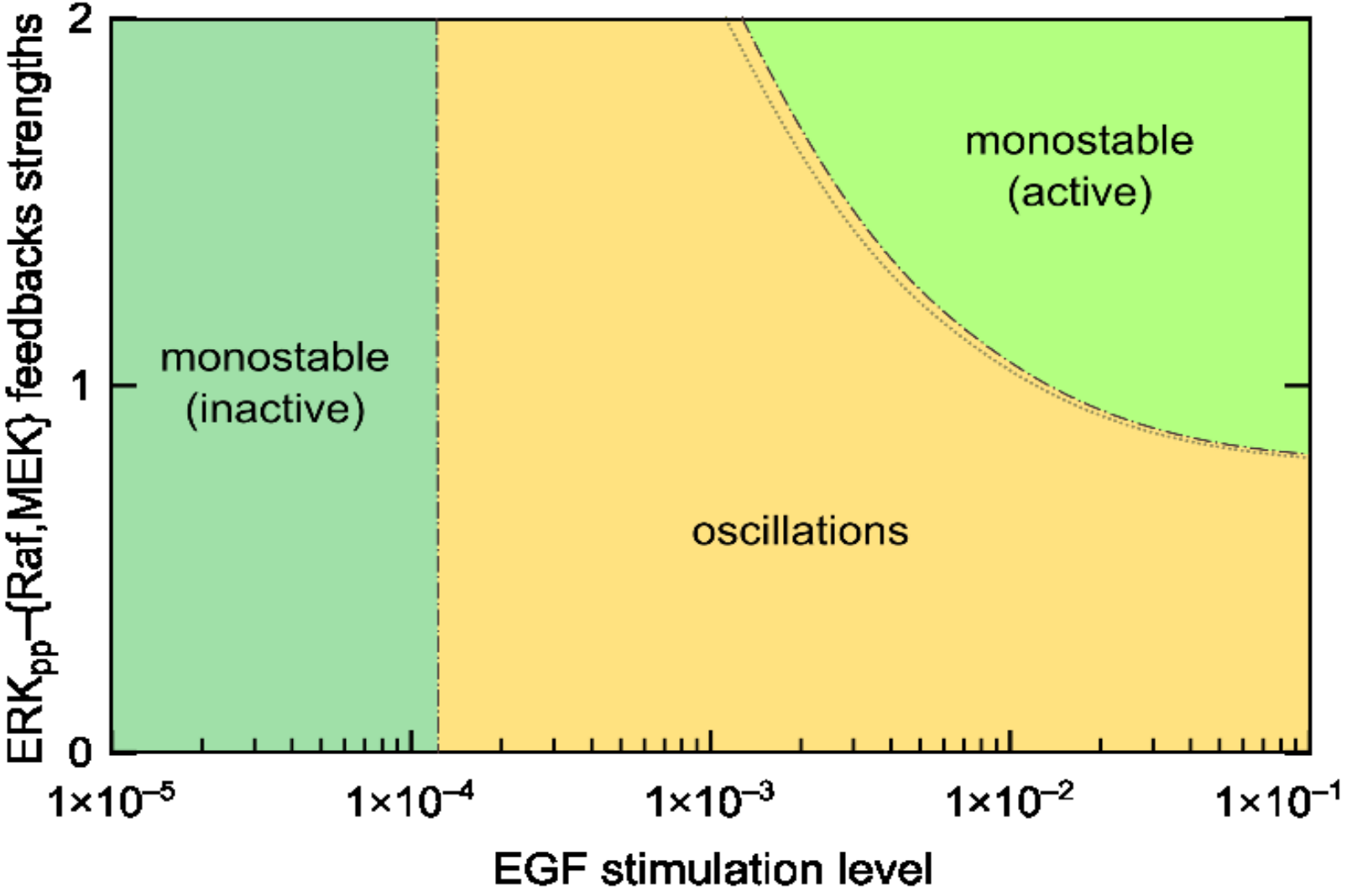
Wykres bifurkacyjny (2-parametrowy)



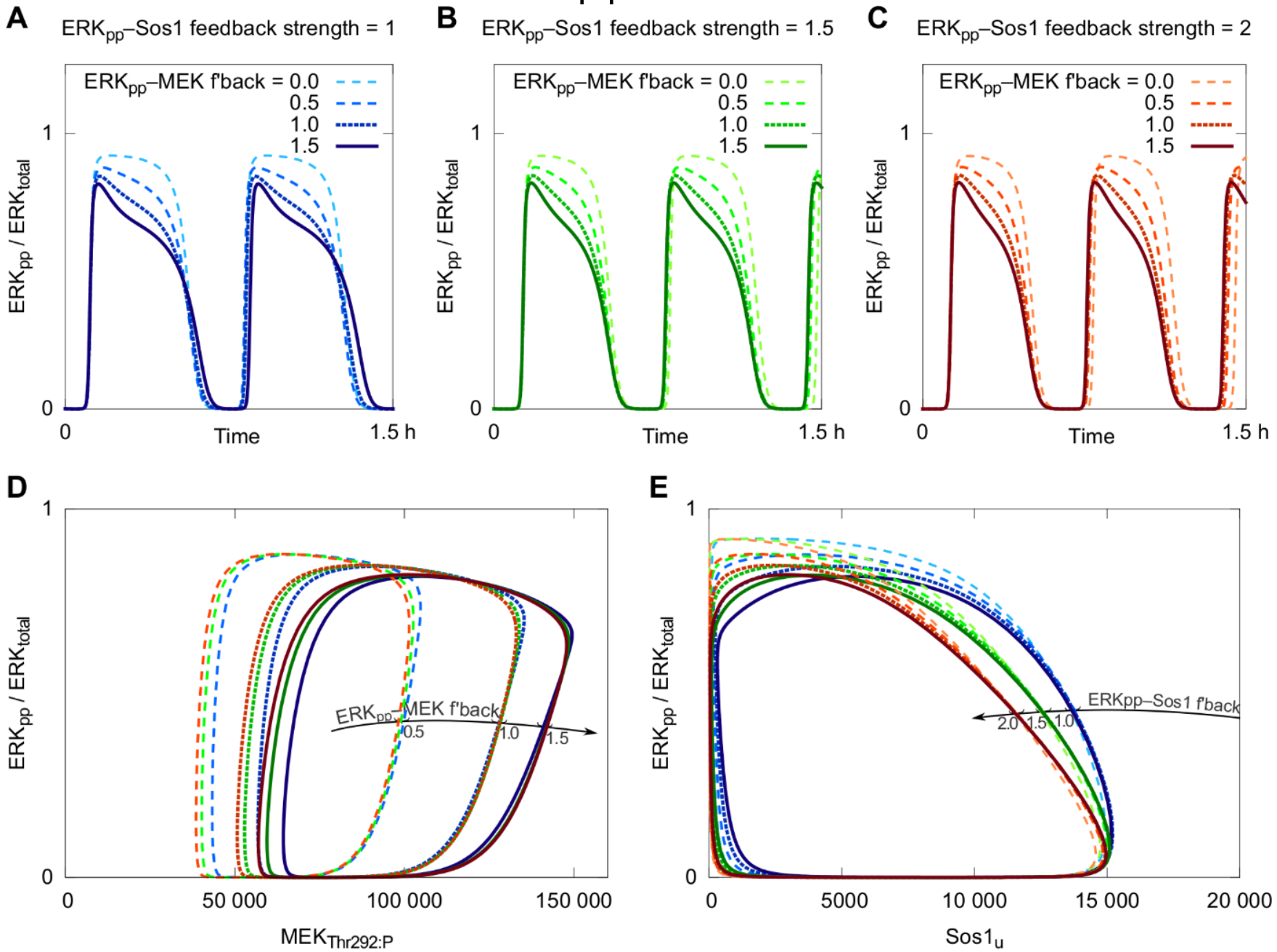
Wykres bifurkacyjny (2-parametrowy)



Wykres bifurkacyjny' (2-parametrowy)

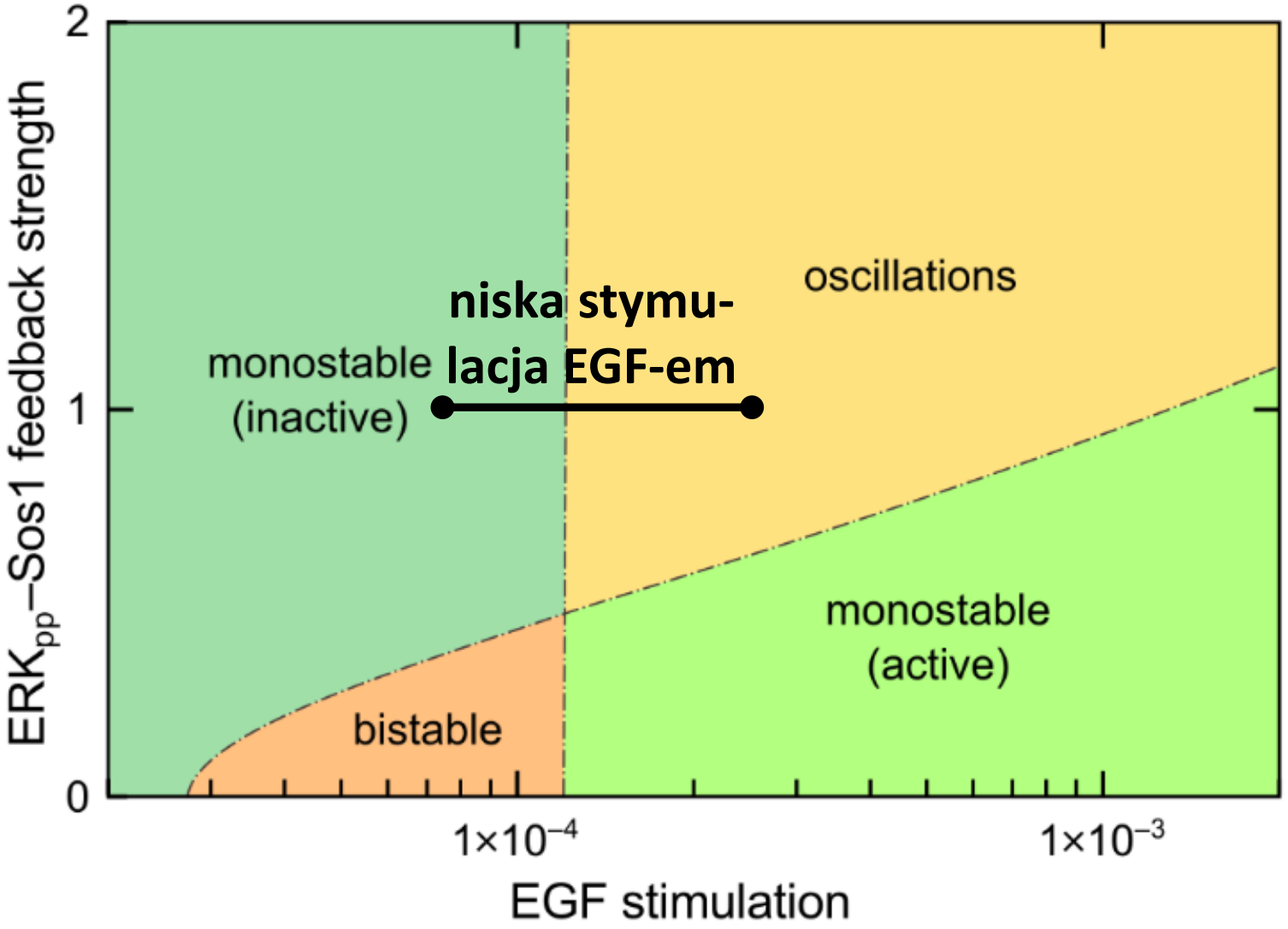


Profile ERK_{pp} („wyjście”)

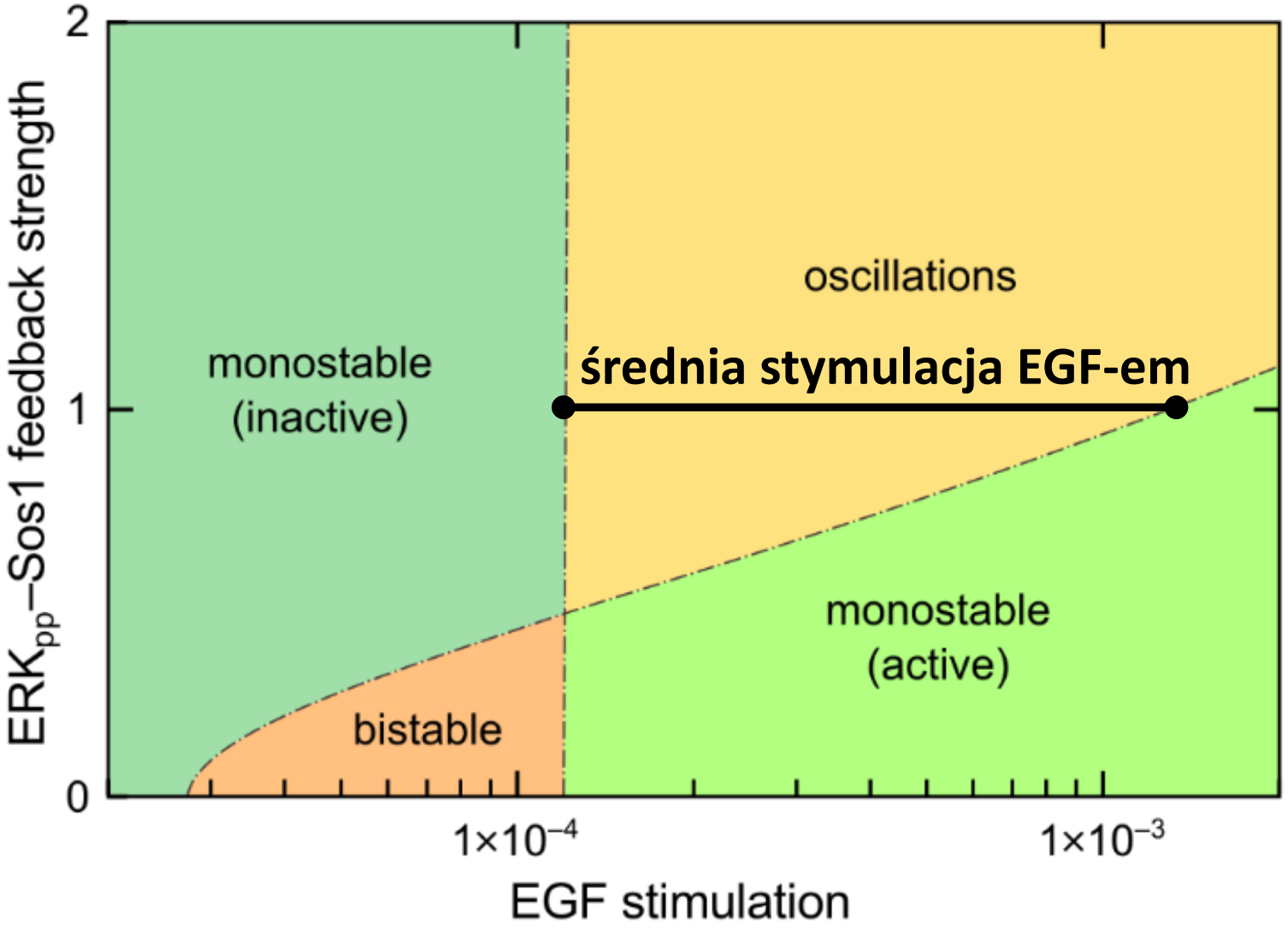


+ Przestrzeń

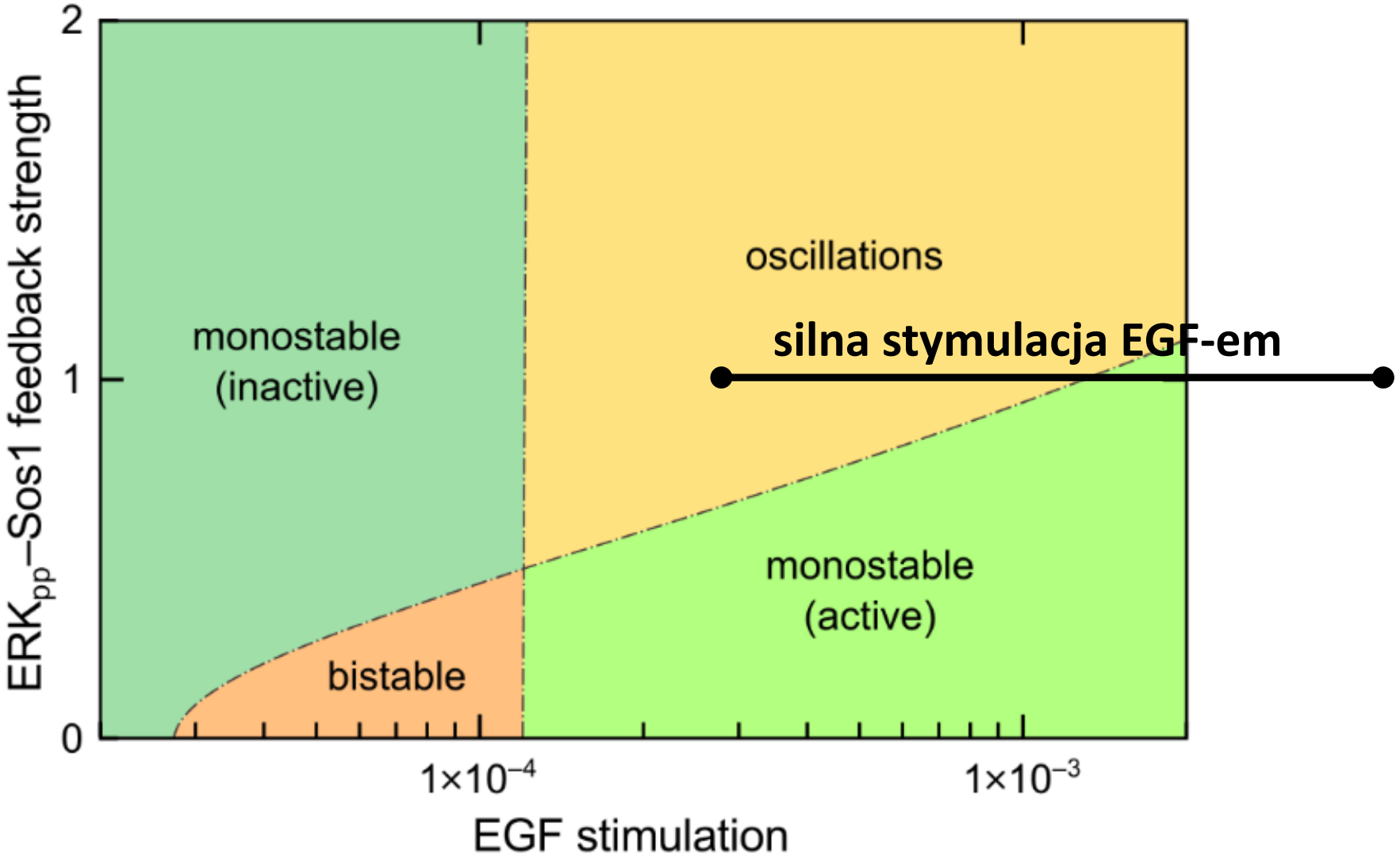
Wykres bifurkacyjny (2-parametrowy)



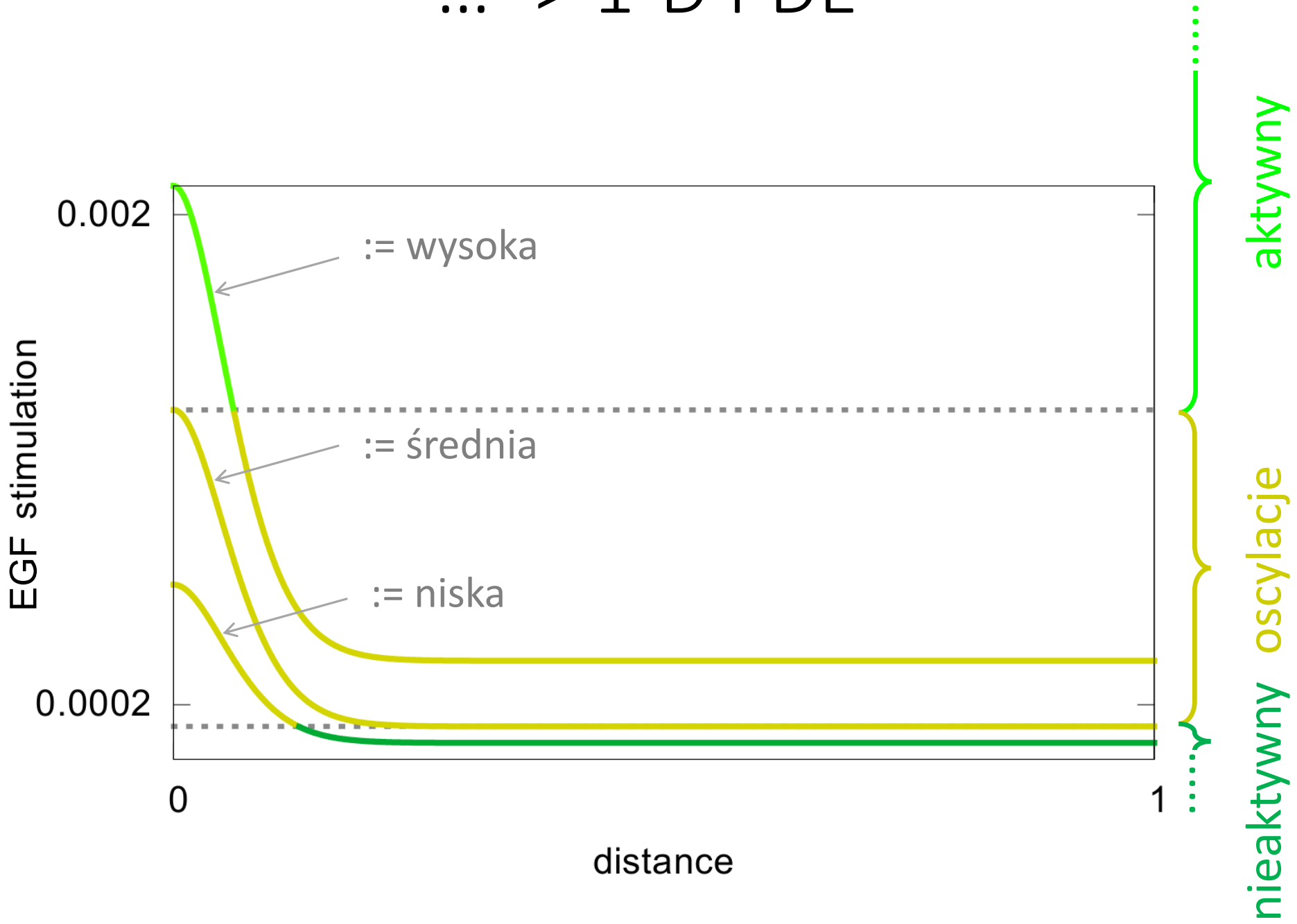
Wykres bifurkacyjny (2-parametrowy)



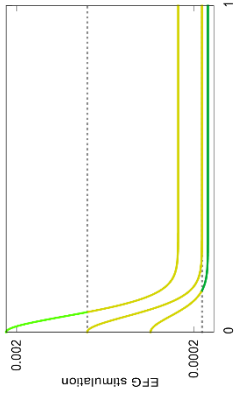
Wykres bifurkacyjny (2-parametrowy)



... -> 1-D PDE


0.002
0.0002
EGF stimulation
:= wysoka
:= średnia
:= niska
0
1
distance
aktywny
oscylacje
nieaktywny

1-D PDE

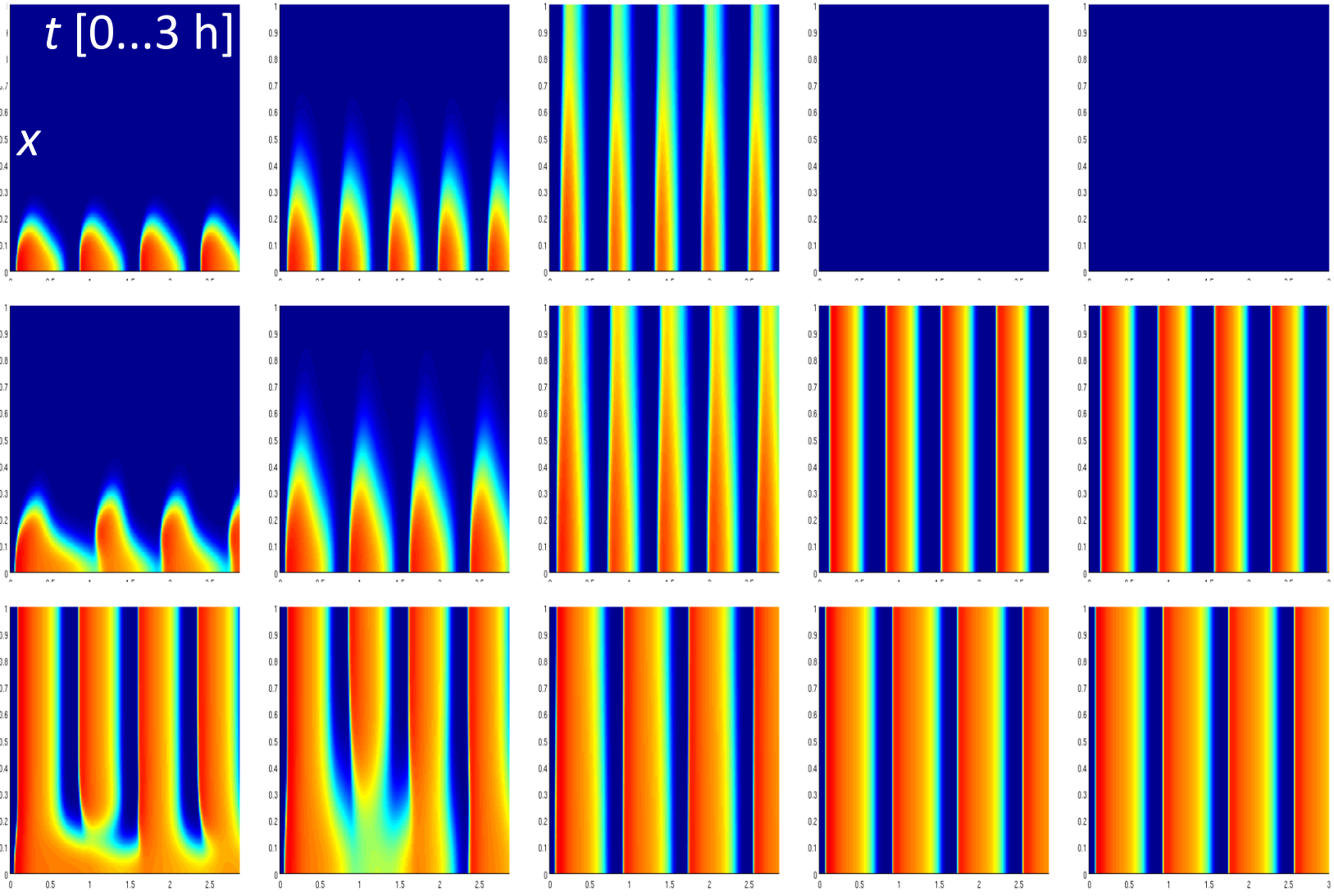


0.001 D_{physio} | 0.01 D_{physio} | 0.1 D_{physio} | D_{physio} | 10 D_{physio}

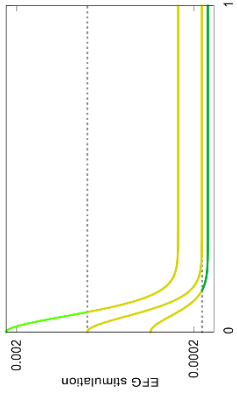
Niska stym.EGF

Średnia stym. EGF

Wysoka stym. EGF



1-D PDE

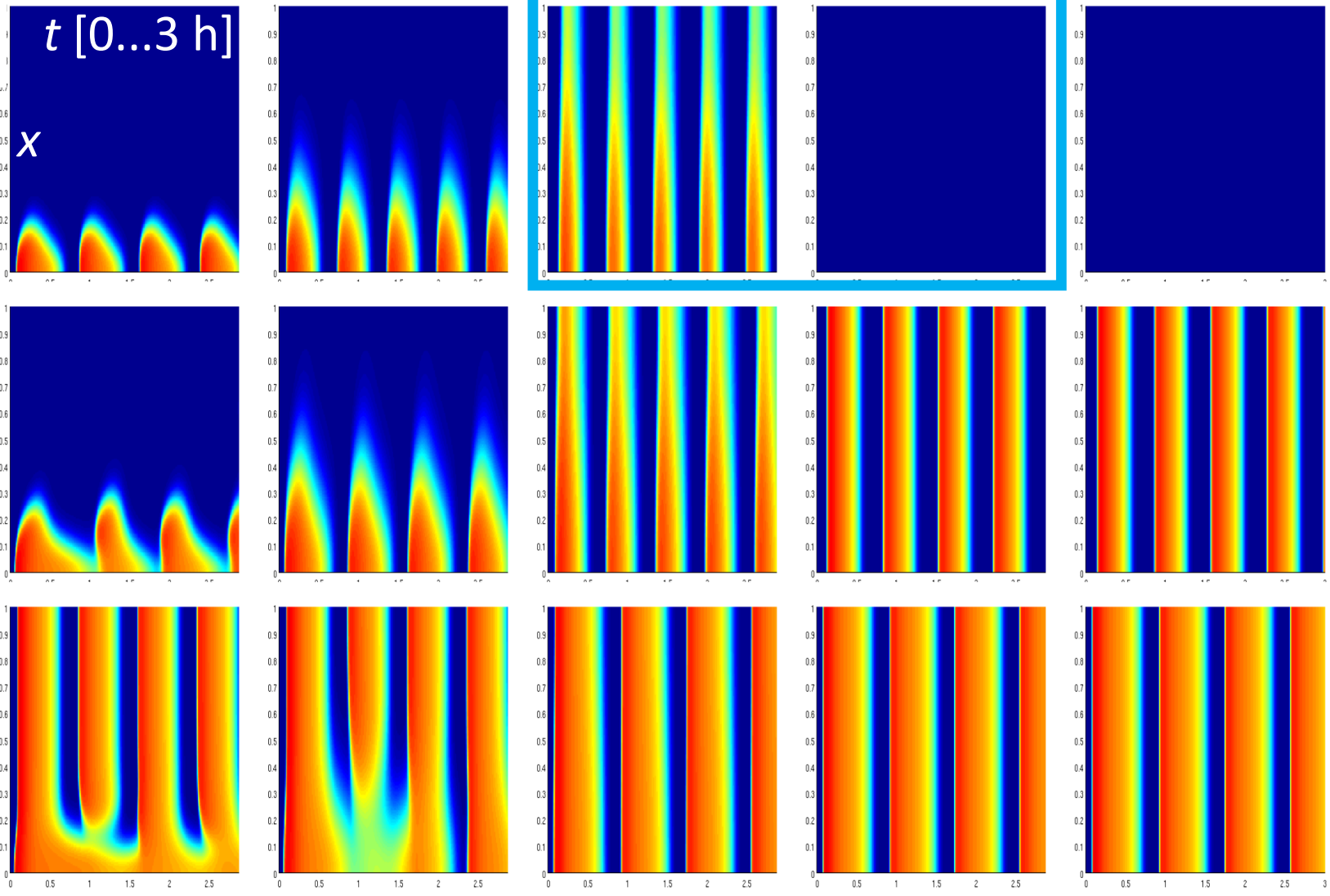


0.001 D_{physio} | 0.01 D_{physio} | 0.1 D_{physio} | D_{physio} | 10 D_{physio}

Niska stym.EGF

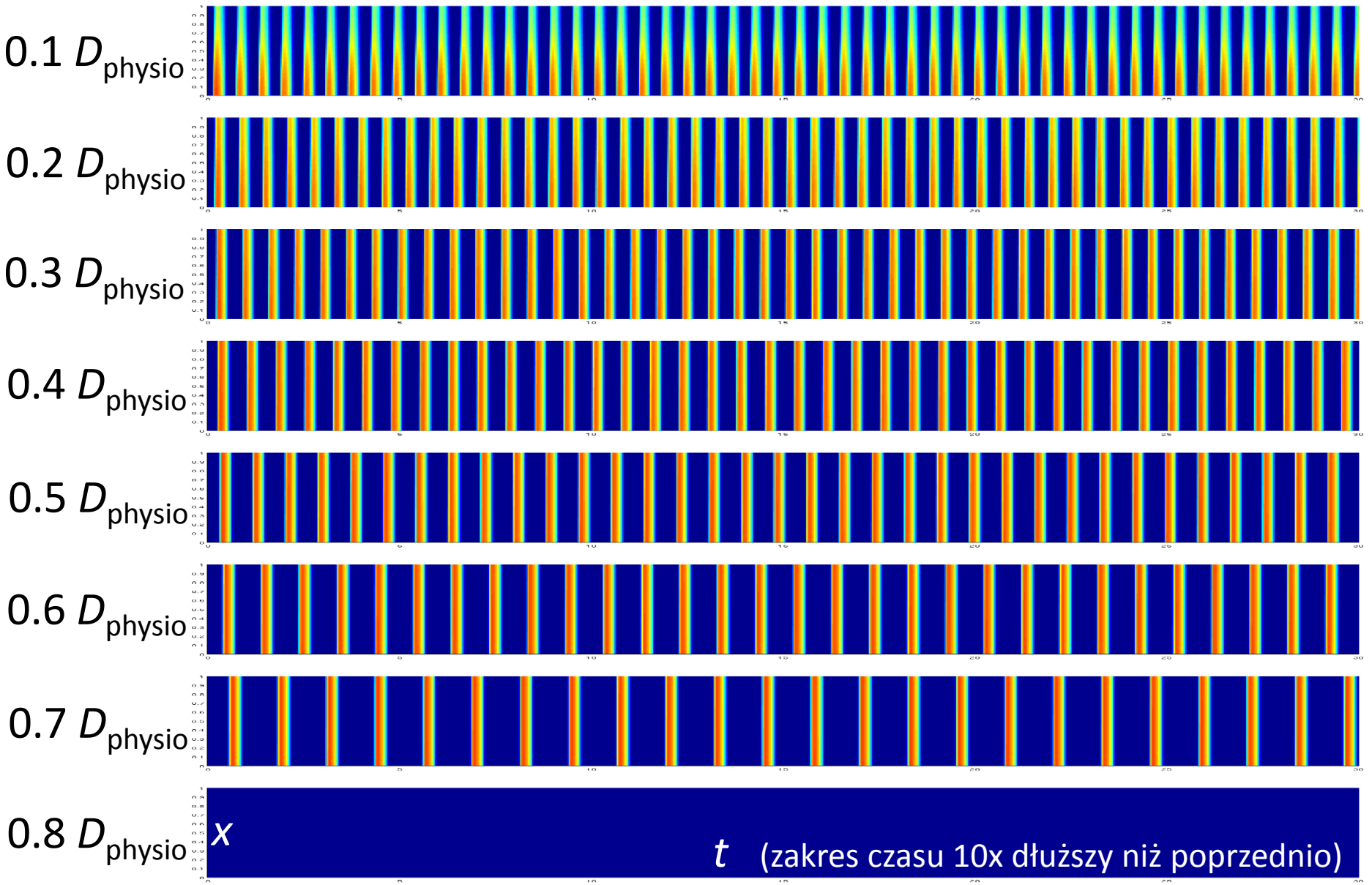
Średnia stym. EGF

Wysoka stym. EGF



(na marginesie) 1-D PDE

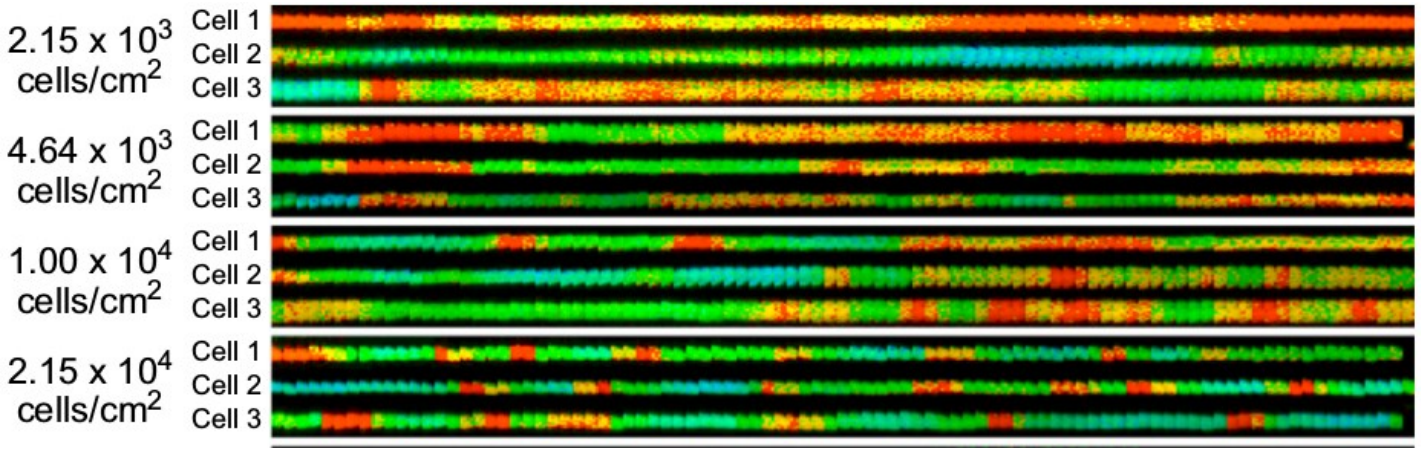
Niska stym. EGF



W międzyczasie

- Eksperiment w zespole Matsudy: stochastyczna aktywacja ERK

gęstość komórek na szalce

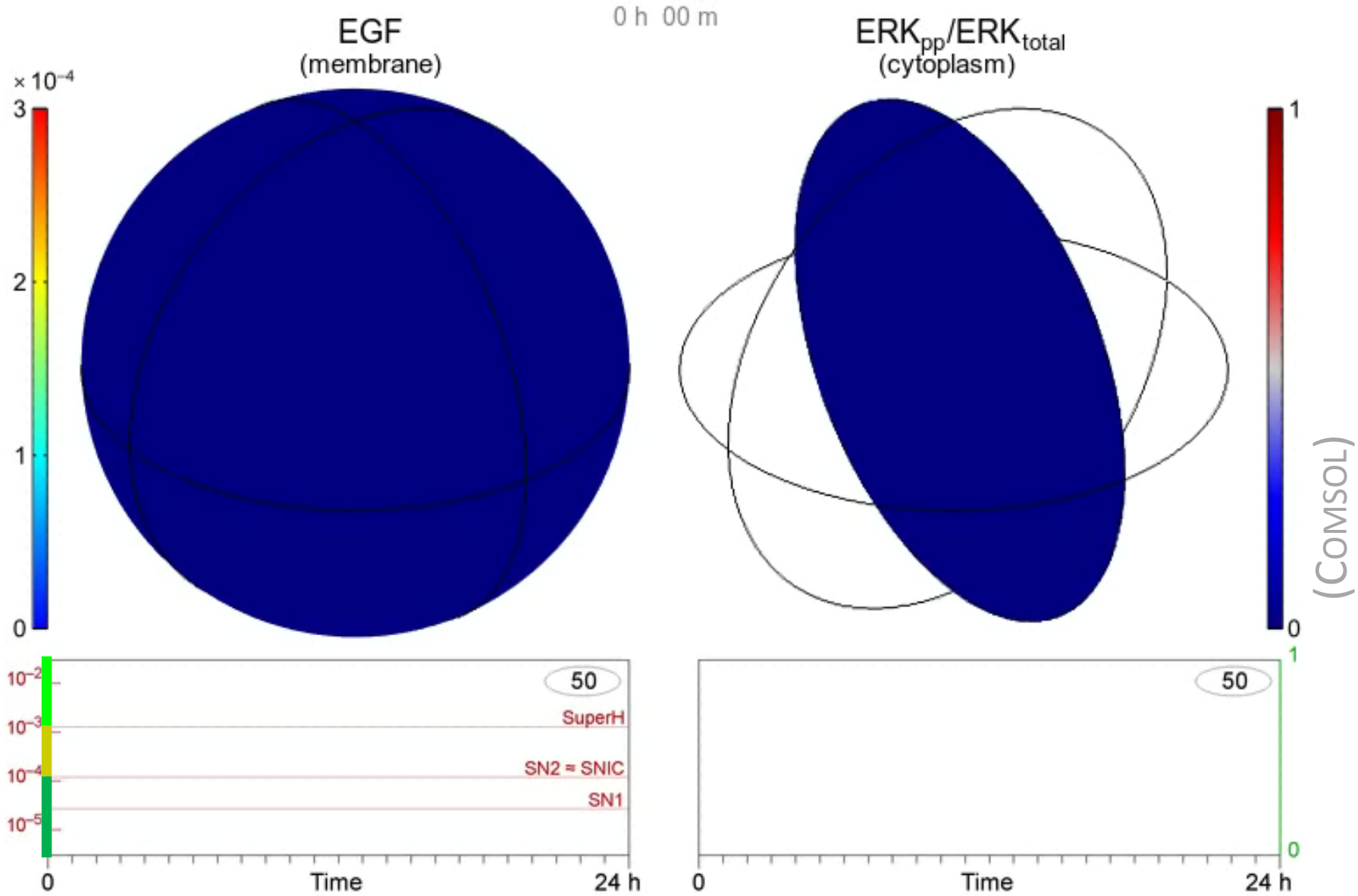


Aoki *et al*. (2013) *Mol Cell*

3-D PDE

„Wejście”:

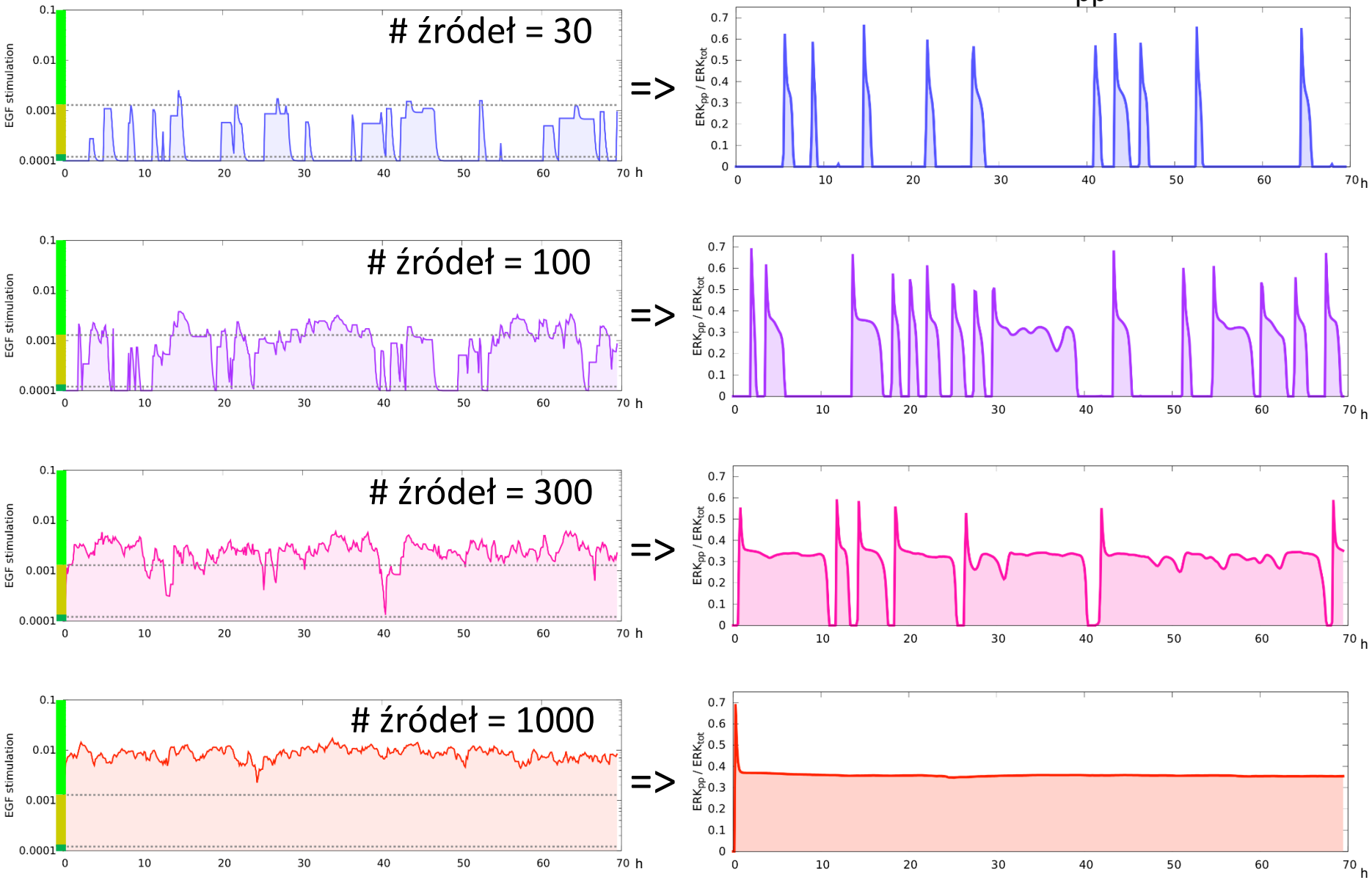
„Wyjście”:



3-D PDE

Stymulacja EGF

ERK_{pp}



Podsumowanie

- Stworzyliśmy model ścieżki MAPK– jego zachowanie jest zgodne z eksperymentami, w których komórki są obserwowane **przez wiele godzin**.

- **Relaksacyjny oscylator** z dodatkową przestrzenną separacją skal szybkości pozwala na mechanizm typu **LEGI** (**local activation, global inhibition**).

- Szybkość dyfuzji może (niemonotonicznie) modulować odpowiedź układu.