

# Επίδραση της εγγενούς ετερογένειας στο φαινότυπο κυτταρικών πληθυσμών με το γενετικό δίκτυο *lac operon*

I.Γ. Αβιζιώτης, Μ.Ε. Καβουσανάκης, Α.Γ. Μπουντουβής

Σχολή Χημικών Μηχανικών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, 15780, Αθήνα

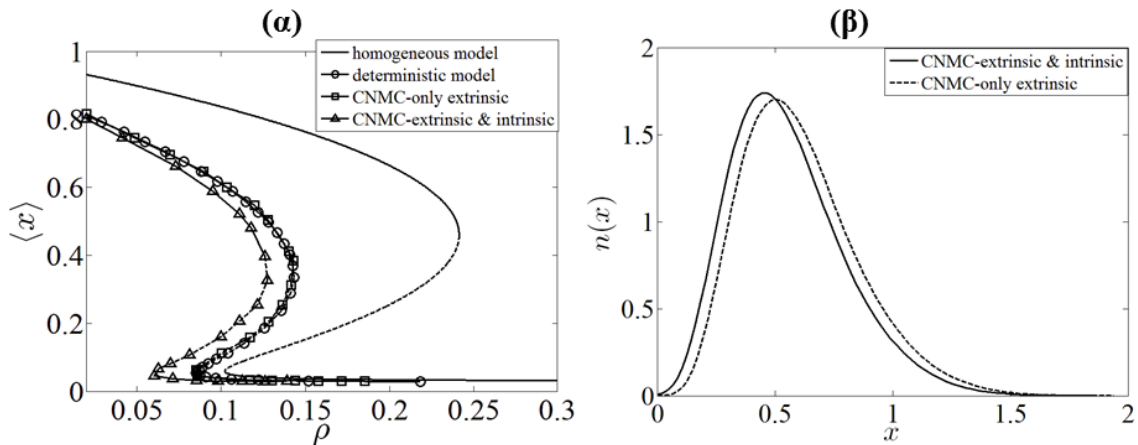
*Λέξεις κλειδιά: κυτταρική ετερογένεια, lac operon, Monte Carlo, διακλάδωση*

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι διακυμάνσεις στο φαινότυπο ενός κυτταρικού πληθυσμού είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης και της διαφορετικής συμπεριφοράς των κυττάρων που τον αποτελούν, φαινόμενο που είναι γνωστό ως κυτταρική ετερογένεια. Η ετερογένεια προέρχεται από δύο πηγές: την ανισομερή κατανομή του ενδοκυτταρικού περιεχομένου από το μητρικό κύτταρο στα θυγατρικά του κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης (εξωγενής ετερογένεια) και τις στοχαστικές διακυμάνσεις των ρυθμιστικών μορίων που υφίστανται σε χαμηλές συγκεντρώσεις (εγγενής ετερογένεια) [1]. Στην εργασία αυτή μελετάται υπολογιστικά η επίδραση της εγγενούς κυτταρικής ετερογένειας στο φαινότυπο κυτταρικών πληθυσμών που φέρουν το ρυθμιστικό γενετικό δίκτυο, *lac operon*.

Η μοντελοποίηση γίνεται με τη χρήση ντετερμινιστικών [2] και στοχαστικών μοντέλων, τύπου Monte Carlo (CNMC). Τα στοχαστικά μοντέλα αποτελούν ρεαλιστικότερες απεικονίσεις του εξεταζόμενου συστήματος σε σχέση με τα ντετερμινιστικά, καθώς λαμβάνουν υπόψη τη στοχαστική φύση των κυτταρικών δράσεων και συνεπώς την εγγενή πηγή της ετερογένειας, μέσω στοχαστικών διαφορικών εξισώσεων. Παρόλα αυτά, η διερεύνηση ολόκληρου του χώρου λύσεων για ένα εύρος τιμών παραμέτρων δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί αποκλειστικά με τη χρήση των στοχαστικών μοντέλων, καθώς οι υπολογιστικές απαιτήσεις είναι ιδιαίτερα υψηλές λαμβάνοντας υπόψη: 1) τον ιδιαίτερα μεγάλο χρόνο που απαιτείται για τη σύγκλιση σε μόνιμη κατάσταση σε μια τιμή παραμέτρου, και 2) την ύπαρξη περιοχής τιμών εξωκυτταρικών συγκεντρώσεων στις οποίες το σύστημα μπορεί να οδηγηθεί σε περισσότερες από μία μόνιμες καταστάσεις (περιοχές διπλοευστάθειας). Για το λόγο αυτό διεξάγονται προσομοιώσεις πολλαπλών χωρικών κλιμάκων που βασίζονται στην «ελεύθερη εξισώσεων» μεθοδολογία [3]. Η τεχνική αυτή επιτρέπει την πραγματοποίηση υπολογισμών σε μακροσκοπική κλίμακα, χρησιμοποιώντας πληροφορίες που έχουν εξαχθεί σε μικροσκοπική κλίμακα από κατάλληλα αρχικοποιημένες σύντομες προσομοιώσεις. Η προτεινόμενη τεχνική συνδυάζεται με επαναληπτικές μεθόδους όπως η Newton-Raphson για τον υπολογισμό του χώρου μόνιμων καταστάσεων του φαινοτύπου κυτταρικών πληθυσμών με ετερογένεια.

Τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων συγκρίνονται με τα αντίστοιχα του ομοιογενούς (χωρίς ετερογένεια) και του ντετερμινιστικού μοντέλου αλλά και του στοχαστικού μοντέλου που ενσωματώνει μόνο την εξωγενή ετερογένεια [4] (βλ. Σχ. 1) και καταδεικνύεται η σημασία της εγγενούς κυτταρικής ετερογένειας στη φαινοτυπική συμπεριφορά κυτταρικών πληθυσμών.



**Σχήμα 1:** (α) Μέση έκφραση του φαινοτύπου ( $\langle x \rangle$ ) του κυτταρικού πληθυσμού σε μόνιμη κατάσταση, συναρτήσει της αντίστροφης συγκέντρωσης του εξωκυτταρικού ενεργοποιητή ( $\rho$ ). Οι μαύρες γραμμές (συνεχείς και διακεκομμένες) αντιστοιχούν στο ομοιογενές μοντέλο· οι γραμμές με τους κύκλους στο ντετερμινιστικό, οι γραμμές με τα τετράγωνα στο στοχαστικό που ενσωματώνει μόνο την εξωγενή ετερογένεια και οι γραμμές με τα τρίγωνα στο στοχαστικό που ενσωματώνει και την εγγενή ετερογένεια. (β) Η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας σε μόνιμη κατάσταση ( $n(x)$ ) που αντιστοιχεί στον άνω ευσταθή κλάδο καταστάσεων που έχει προκύψει από στοχαστικές προσομοιώσεις για  $\rho=0.1$ , με ενσωμάτωση της εγγενούς ετερογένειας (συνεχής γραμμή) και χωρίς την ενσωμάτωσή της (διακεκομμένη γραμμή).

#### Αναφορές

1. Mantzaris, N.V., *From single-cell genetic architecture to cell population dynamics: quantitatively decomposing the effects of different population heterogeneity sources for a genetic network with a positive feedback architecture*. Biophysical Journal, 2007. **92**:4271-4288.
2. Kavousanakis, M.E., N.V. Mantzaris, A.G. Boudouvis, *A novel free boundary algorithm for the solution of cell population balance models*. Chemical Engineering Science, 2009. **64**: p. 4247-4261.
3. Kevrekidis, I.G., C. Gear, J. Hyman, P. Kevrekidis, O. Runborg and K. Theodoropoulos, *Equation-free, coarse-grained multiscale computation: enabling microscopic simulators to perform system-level analysis*. Communications in Mathematical Sciences, 2003. **1**: p. 715-762.
4. Aviziotis, I.G., M.E. Kavousanakis, I.A. Bitsanis, A.G. Boudouvis, *Coarse-grained analysis of stochastically simulated cell populations with a positive feedback genetic network architecture*. Journal of Mathematical Biology, 2014. *In Press*.