

Progetto 26 ODE

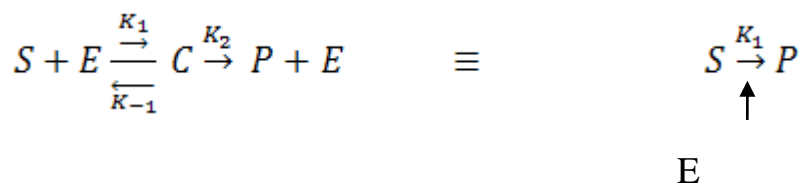
MODELLAZIONE DI UNA RETE METABOLICA A FEEDBACK NEGATIVO

DESCRIZIONE DEL FENOMENO IN ESAME

La trasduzione intracellulare del segnale consiste in una catena di reazioni che trasmette informazioni dalla superficie cellulare verso bersagli intracellulari di vario tipo, tutto ciò assume un'importanza rilevante nel controllo della trascrizione di determinate proteine e di ormoni. Le proteine che effettuano la trascrizione sono i recettori di membrana e in particolare esaminerò i recettori ad attività tirosin chinasi. La proteina Src, tirosin chinasi, è una proteina di segnalazione specializzata in messaggi che controllano la crescita delle cellule, questa si trova appena all'interno della membrana cellulare. Essa trasduce i messaggi aggiungendo un gruppo fosfato presso specifici residui di tirosina di specifiche proteine e può essere a sua volta inibita dalla fosforilazione della proteina stessa. Tale meccanismo è un tipico processo di feedback negativo così schematizzabile: la tirosin chinasi nella sua forma attiva T è in grado di fosforilare la proteina Y, inoltre la proteina nella forma fosforilata Yp inibisce a sua volta la chinasi. La modellazione di tale processo in cui evidenzierò la retroazione può essere estesa a tutti i processi di feedback negativo presenti a livello cellulare finalizzati al mantenimento dell'omeostasi cellulare.

MODELLO MATEMATICO

1) Lo schema è basato sul modello delle reazioni enzimatiche i cui schemi sono:



S=substrato; E=enzima; C=complesso enzima-substrato; P=prodotto della reazione;

2) Si assume che la quantità di complesso formatosi sia costante nel tempo in quanto si ipotizza che tutto l'enzima sia legato al substrato

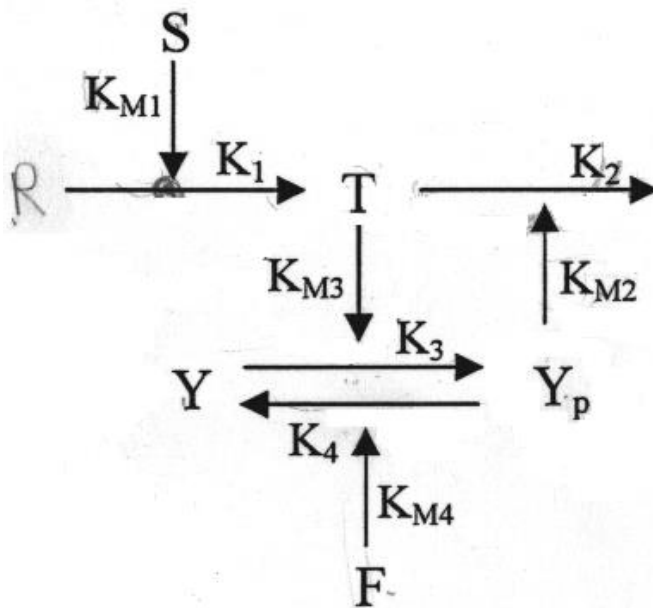
$$\frac{dC}{dt} = 0$$

$$C = \frac{E \cdot S}{(S + K_m)}$$

$$K_m = \frac{K_{-1} + K_2}{K_1}$$

La velocità di formazione del prodotto è: $\frac{dP}{dt} = k_1 * C$.

3) Nel caso in esame la schema cinetico è il seguente:



T = proteina src tirosin chinasi.

Y = proteina specifica con residuo di tirosina.

Y_p = proteina fosforilata.

S = proteina che funge da enzima responsabile della trascrizione della tirosin chinasi.

F = enzima fosfatasi che inattiva la proteina Y_p

Le equazioni necessarie per simulare il processo di feedback negativo sono due, la variabili di stato sono T e Y_p:

$$\frac{dT}{dt} = \frac{K_1 S R}{(R + K_{M1})} - \frac{K_2 T Y_p}{(T + K_{M2})}$$

$$\frac{dY_p}{dt} = \frac{K_3 T Y}{(Y + K_{M3})} - \frac{K_4 F Y_p}{(Y_p + K_{M4})}$$

I dati consentono di semplificare le equazioni in esame:

$$K_1 = K_4 = K_3 = 1 \text{ min}^{-1}; \quad \frac{K_2}{K_{M2}} = 1 \text{ nM} * \text{min}^{-1}; \quad K_{M1} = 0 \text{ nM};$$

$$K_{M2} \gg T; \quad K_{M3} = S = K_{M4} = 0.1 \text{ nM}; \quad F = 0.5 \text{ nM}; \quad Y_T = Y + Y_p = 1 \text{ nM}$$

$$Y_T = \text{quantità massima di trascritto prodotto.}$$

Le equazioni semplificate che si ottengono sono le seguenti:

$$\frac{dT}{dt} = 0.1 - TY_p$$

$$\frac{dY_p}{dt} = \frac{T * (1 - Y_p)}{(1.1 - Y_p)} - \frac{0.5 * Y_p}{(Y_p + 0.1)}$$

Risolvere con metodi numerici il sistema di ODE e valutare i risultati.