

Selbst-Regulierende Gen-Schalter und Molekulare Evolution

Defensio-Vortrag

Stefanie Widder

Institut für Theoretische Chemie and Molekulare Strukturbiologie
Universität Wien

Wien, Dezember 2003

Gliederung

- ★ Einführung in die Thematik
- ★ Entwicklung eines mathematischen Modells zur Beschreibung eines selbst-regulierenden Gen-Schalters
- ★ Molekulare Evolution *in silico*: “RegNet” der Flussreaktor
- ★ Evolution von Populationen aus Netzwerk-Individuen
- ★ Conclusio

Gliederung

- ★ Einführung in die Thematik

- ★ Entwicklung eines mathematischen Modells zur Beschreibung eines selbst-regulierenden Gen-Schalters

- ★ Molekulare Evolution *in silico*: “RegNet” der Flussreaktor

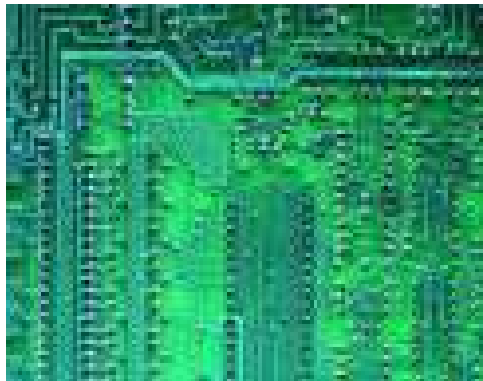
- ★ Evolution von Populationen aus Netzwerk-Individuen

- ★ Conclusio

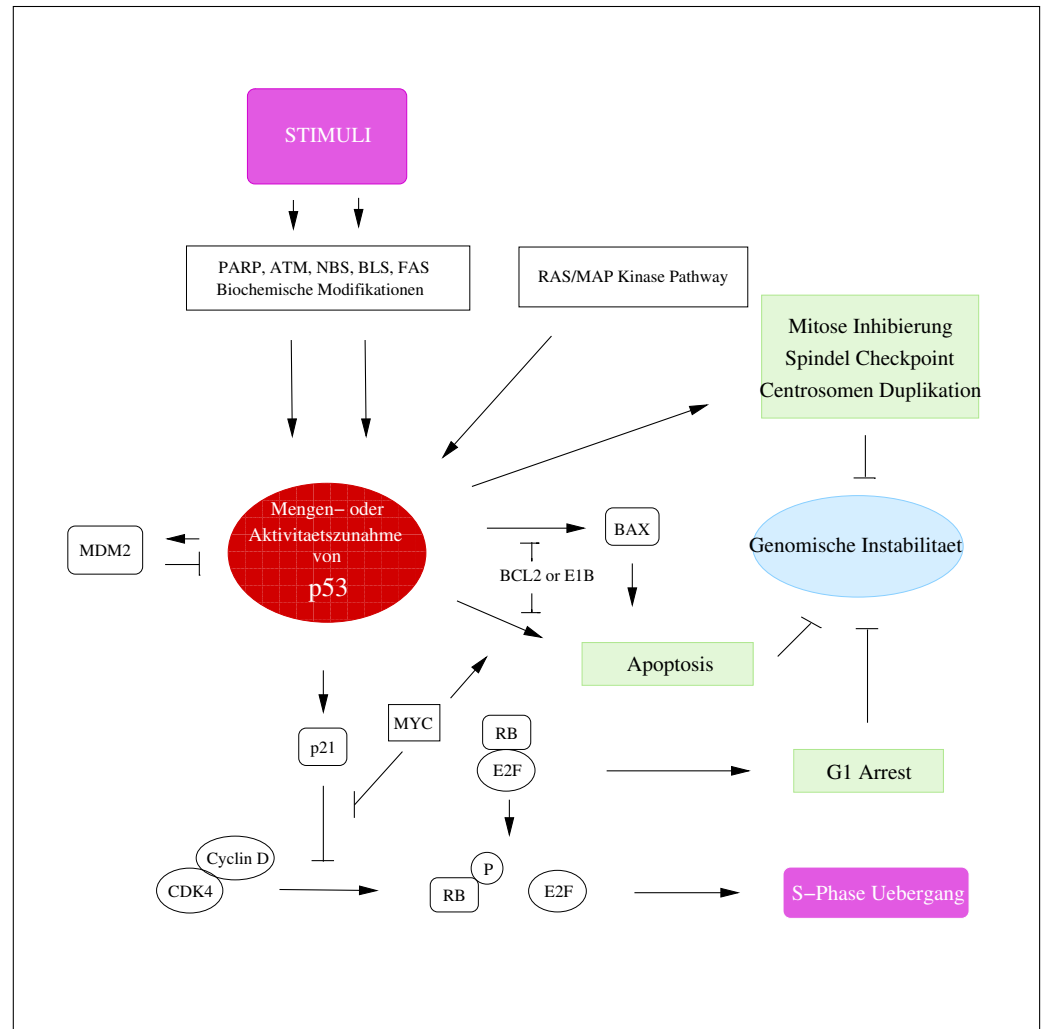
Netzwerke



Netz einer Spinne.



Elektronischer Schaltkreis basierend auf modularen Einzelteilen.



Netzwerk des Tumor Suppressors p53 nach Agarwal et al. 1998.

Kinetische Differentialgleichung

$$\frac{dx_i}{dt} = f(x_1, x_2, \dots, x_n; k_1, k_2, \dots, k_m); i = 1, 2, \dots, n$$

Reaction – Diffusion Gleichung

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = D_i \nabla^2 x_i + f(x_1, x_2, \dots, x_n; k_1, k_2, \dots, k_m); i = 1, 2, \dots, n$$

ParameterSet

$$k_j(T, p, pH, \dots; x_1, x_2, \dots, x_n); j = 1, 2, \dots, m$$

Allg. Bedingungen : T, p, pH, ...

Anfangsbedingungen : $x_i(0); i = 1, 2, \dots, n$

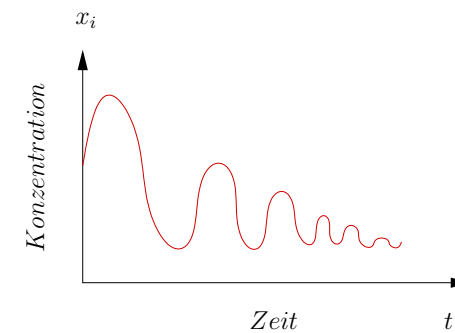
Randbedingungen : Rand .. \vec{s}

Einheits – Normalvektor .. \hat{u}

Dirichlet, $x_i^{\vec{s}} = f(\vec{r}, t); i = 1, 2, \dots, n$

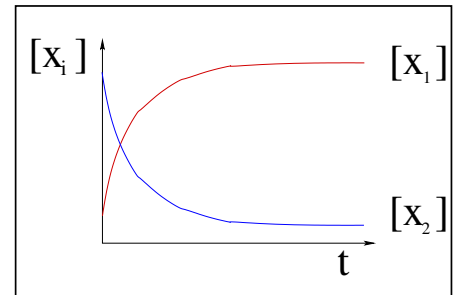
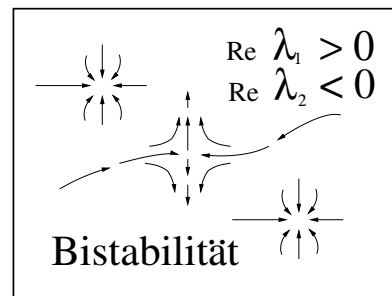
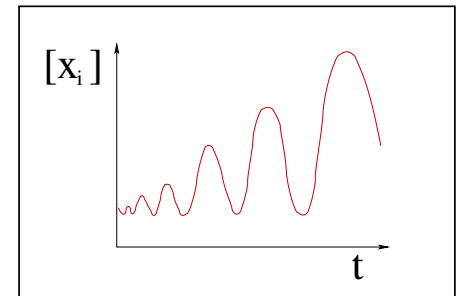
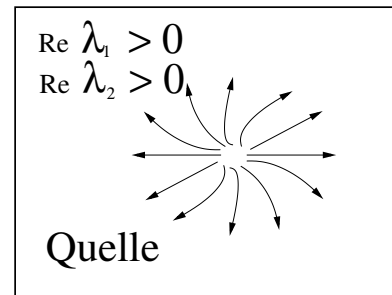
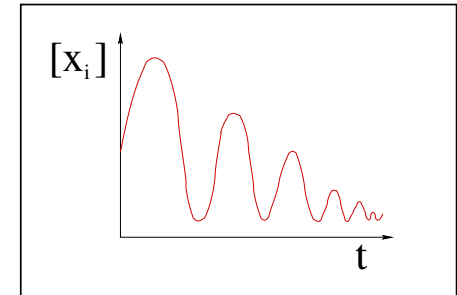
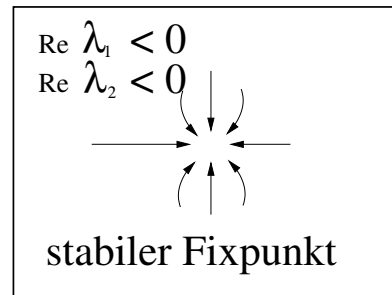
Neumann, $\frac{\partial x_i}{\partial u} = \hat{u} \nabla x_i^{\vec{s}} = f(\vec{r}, t); i = 1, 2, \dots, n$

Loesungskurve : $x_i(t); i = 1, 2, \dots, n$

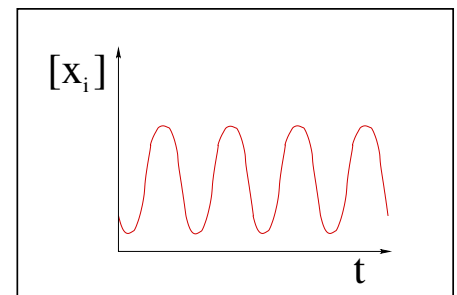
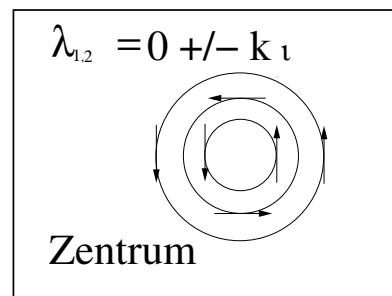


Formale Darstellung von Netzwerken anhand chemischer Reaktionskinetik

Fixpunkte und deren Konzentrationsdynamik

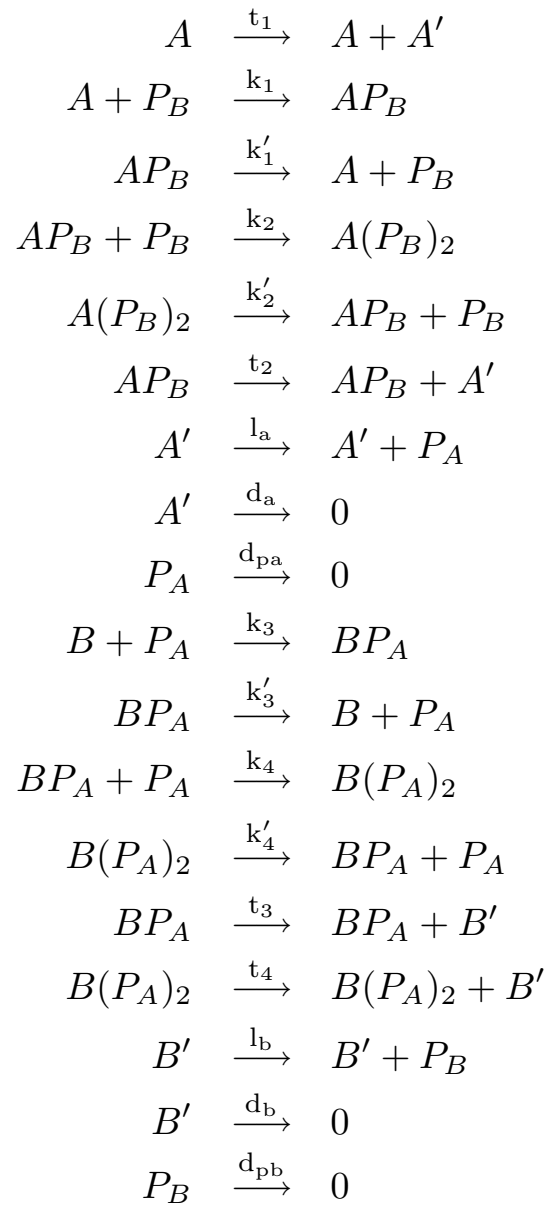


λ_i .. Eigenwerte der Jacobi-Matrix am Fixpunkt.

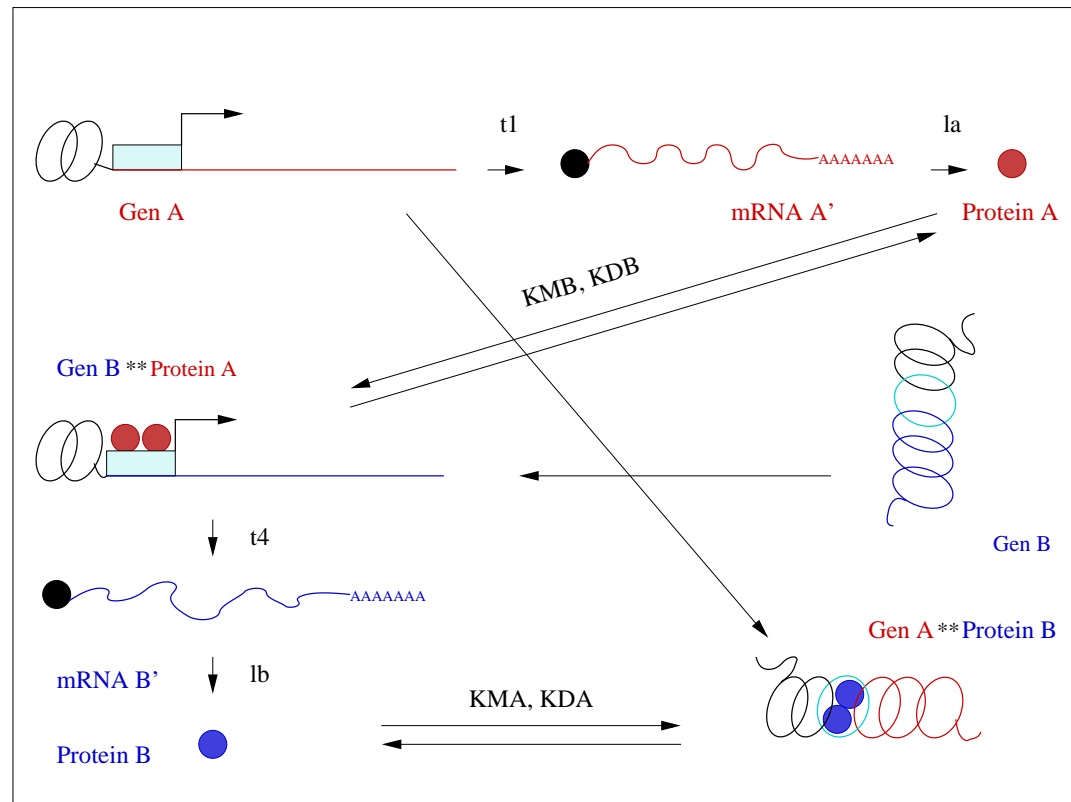


Gliederung

- ★ Einführung in die Thematik
- ★ Entwicklung eines mathematischen Modells zur Beschreibung eines selbst-regulierenden Gen-Schalters
- ★ Molekulare Evolution *in silico*: “RegNet” der Flussreaktor
- ★ Evolution von Populationen aus Netzwerk-Individuen
- ★ Conclusio



Der Plus-minus-kOOPerativität Gen-Switch PLOOP



PLOOP ist exakt bestimmt durch vier Variablen:

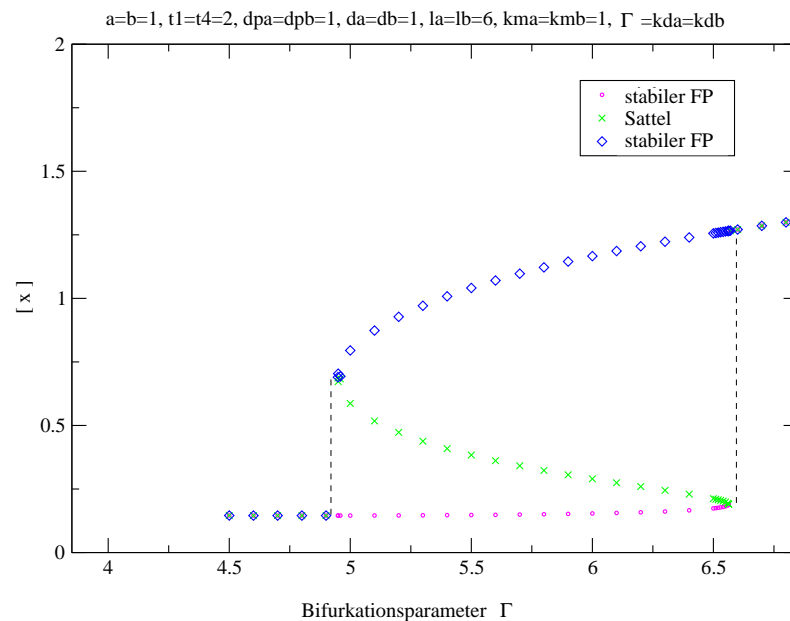
$$[A'] = x, [B'] = y, [P_A] = v, [P_B] = w$$

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \frac{t_1 a_0}{1 + K_{MA}w + K_{DA}K_{MA}w^2} - d_a x \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{t_4 b_0 K_{MB}K_{DB}v^2}{(1 + K_{DB}v)(1 + K_{MB}v + K_{DB}K_{MB}v^2)} - d_b y \\ \frac{dv}{dt} &= l_a x - d_p a v \\ \frac{dw}{dt} &= l_b y - d_a w\end{aligned}$$

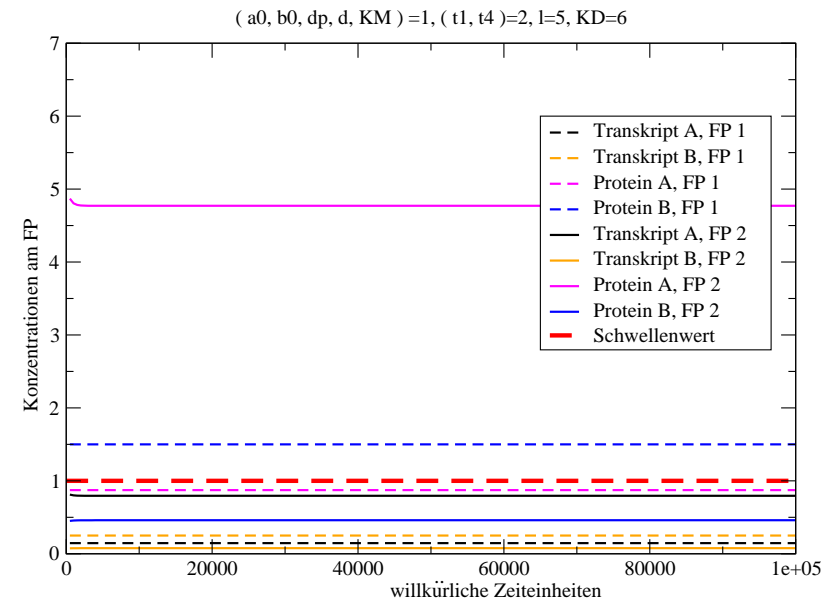
Der Fixpunkt in allen vier Dimensionen ist definiert durch ein Polynom 7. Grades und ist nur computer-gestützt analysierbar.

PLOOP Analyse I

Bifurkation von \bar{x}



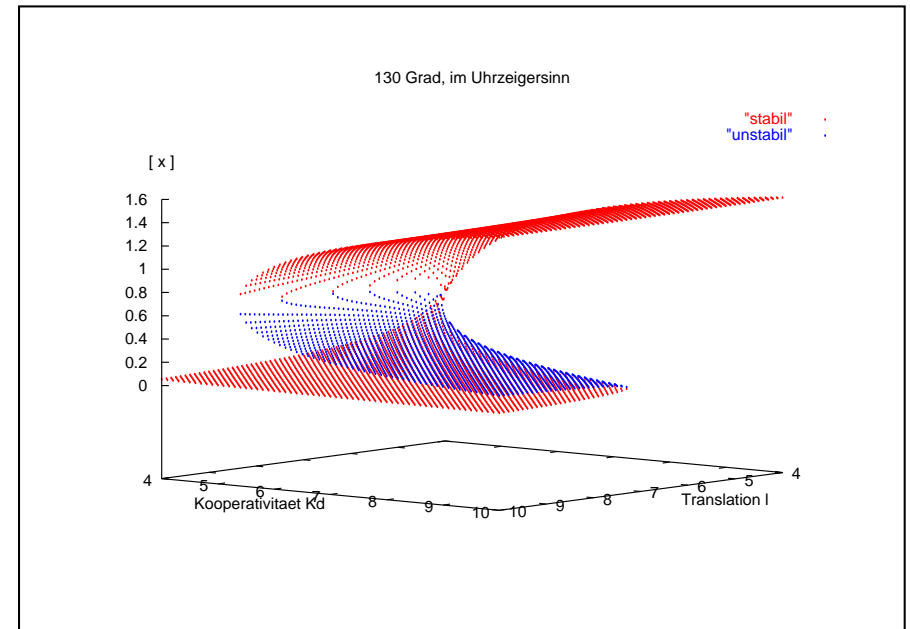
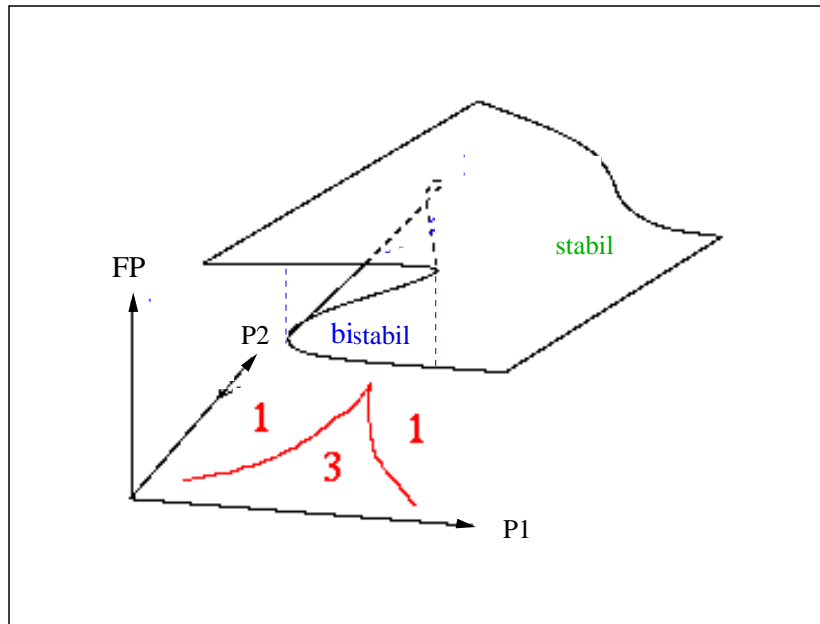
Zeitreihe im Regime der Bistabilität



Links: Subkritische Bifurkation am Fixpunkt. Mannigfaltigkeit \bar{x} wird gezeigt.

Rechts: Gen-Switch. Zeitserie mit zwei verschiedenen Sets von Anfangsbedingungen im Parameterregime von Bistabilität. Alle vier Dimensionen werden abgebildet.

PLOOP Analyse II



Links: Schema der Fixpunktlandschaft, Ausschnitt. $S \cup B = P$, $S \cap B = \{\}$.

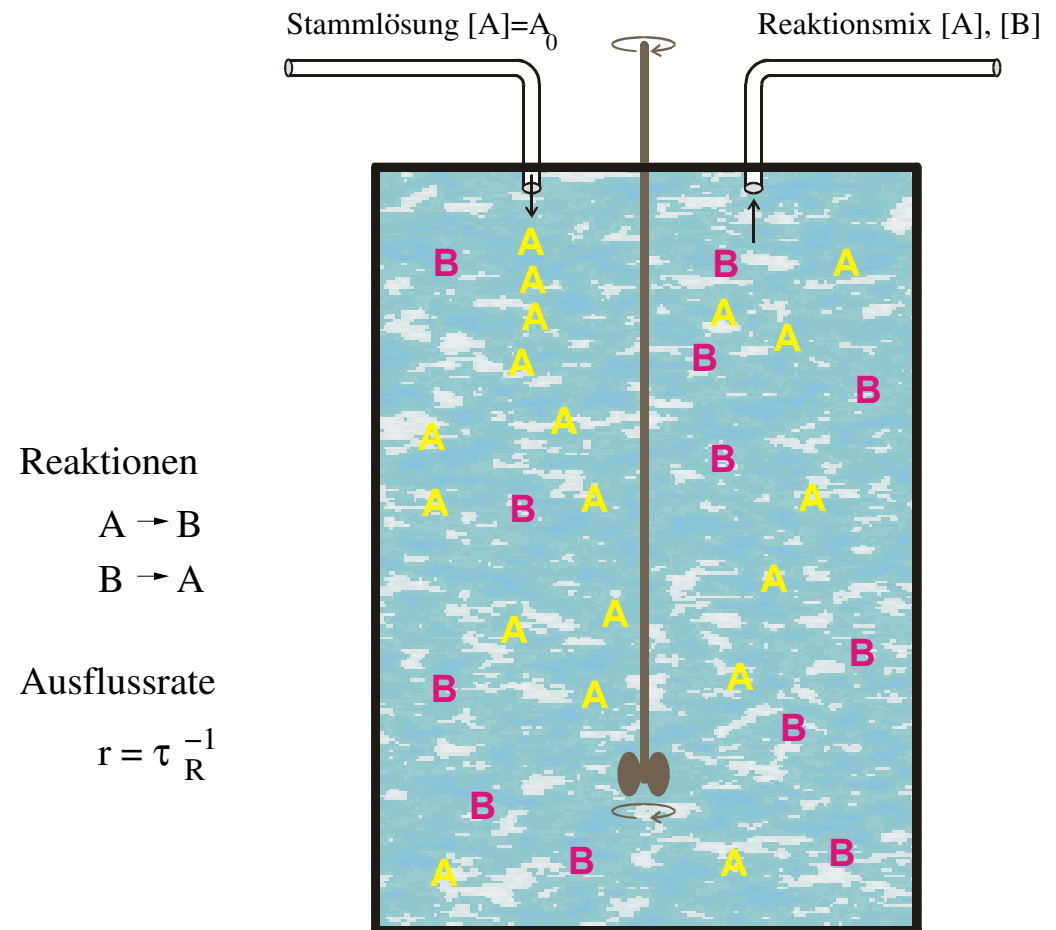
Rechts: Fixpunktlandschaft um $a_0 = b_0 = 1$, $t = 2$, $d = d_p = 1$, $l = [4, 10]$, $K_M = 1$, $K_D = [4, 10]$, Mannigfaltigkeit \bar{x} ist dargestellt.

Gliederung

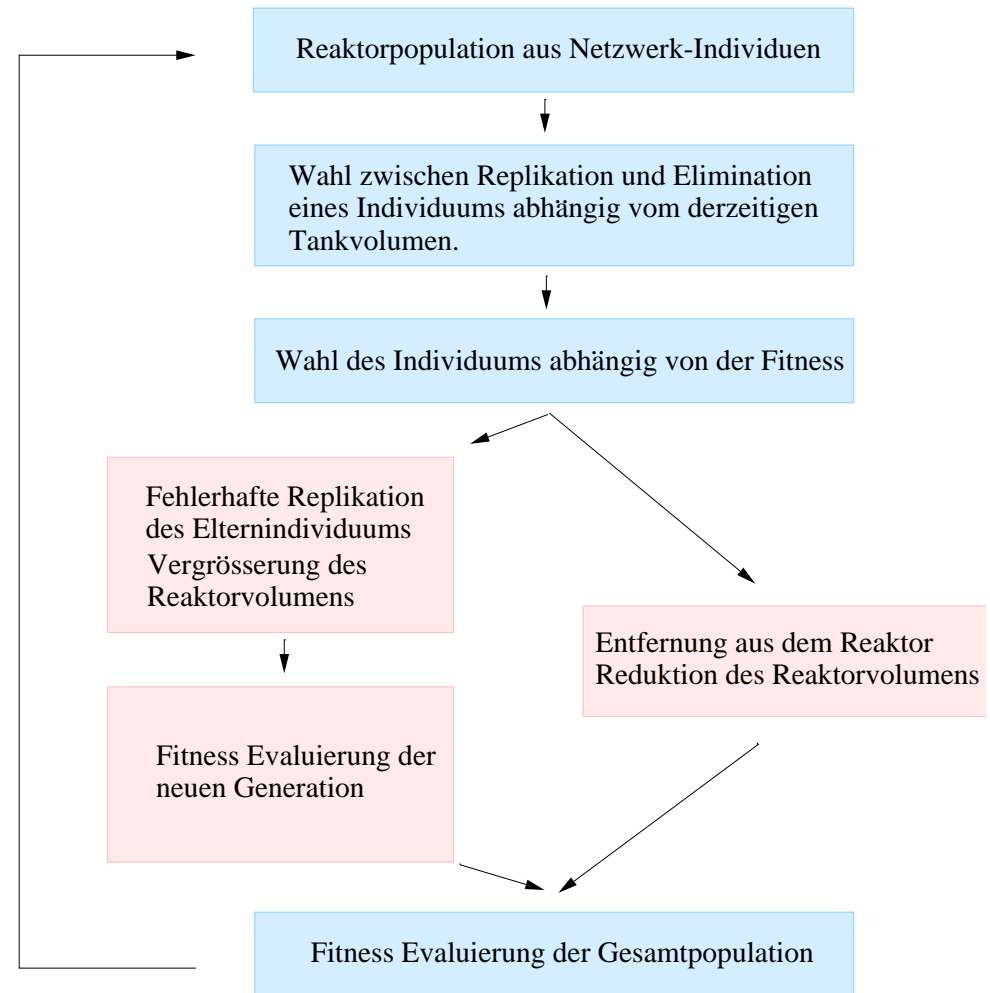
- ★ Einführung in die Thematik
- ★ Entwicklung eines mathematischen Modells zur Beschreibung eines selbst-regulierenden Gen-Schalters
- ★ **Molekulare Evolution *in silico*: "RegNet" der Flussreaktor**
- ★ Evolution von Populationen aus Netzwerk-Individuen
- ★ Conclusio

Kontinuierlich durchmischter Flussreaktor

Abbildung nach Schuster.



Evolution im in silico Flussreaktor "RegNet"
Schema des Algorithmus

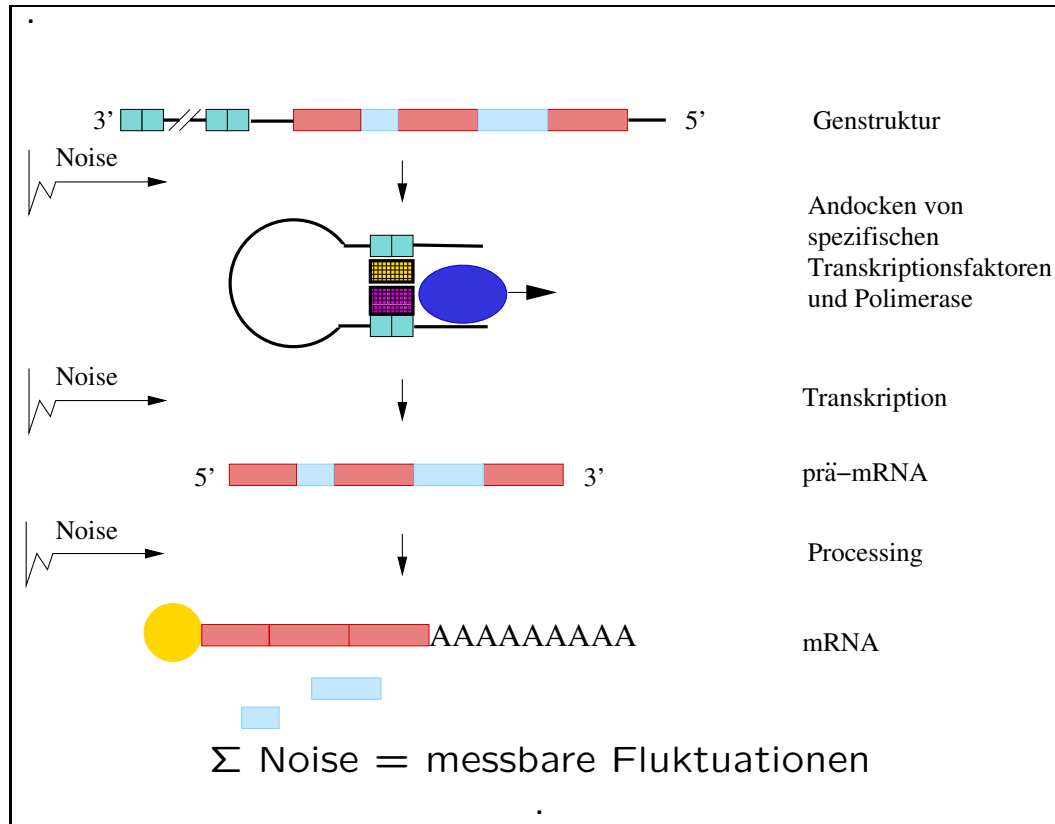


RegNet “Internals”

- ★ Fitness des Individuums $F(R) = \alpha_M F_M(R) + \alpha_D F_D(R) \leq 1$
- ★ $F_M(R)$ besteht aus Sequenz- und Struktur-Kriterien für Promotor und Enhancer Elemente der Gene, einem Energie-Kriterium für die Sekundärstruktur der Transkripte und einem Strukturvergleich der Proteine mit einem DNA-bindenden Enzym.
- ★ $F_D(R)$ basiert auf der Berechnung der Dynamik des Netzwerks, Bistabilität wird bevorzugt evaluiert.
- ★ Verstärkung des selektiven Drucks durch Mapping der Fitness:
 $s : [0, 1] \rightarrow [0, 17], s(F(R)) = (2F(R))^4 + F(R);$
- ★ Restriktionen bei der Replikation eines neuen Netzwerks:
Funktionalität, $F_M^{x+1}(R) \geq F_M^x(R)(1 - 0.02);$
- ★ Der Algorithmus verwendet ein Konzept zur stochastischen Implementation von chem. Reaktionen basierend auf Arbeiten von Daniel Gillespie.

RegNet ist besonders geeignet um evolvierende Populationen zu simulieren, die unter verstärkt selektivem Stress stehen:

- ★ Anpassung an sich rasch ändernde Umweltbedingungen, "Bottleneck-Situationen" .
- ★ Anpassung an einen stark schädigenden Parasiten oder eine aggressive Krankheit
- ★ Anpassung an zufällige Fluktuationen (= "Noise")



Stochastisches Rauschen in biologischen Systemen

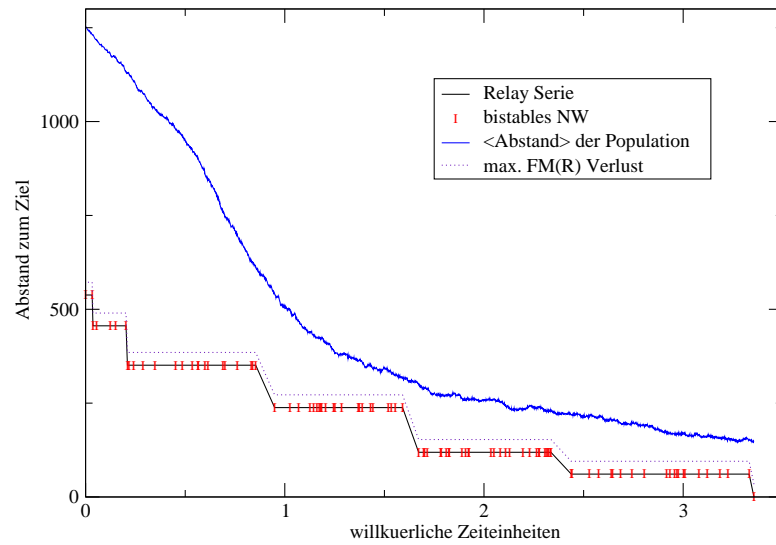
Gliederung

- ★ Einführung in die Thematik
- ★ Entwicklung eines mathematischen Modells zur Beschreibung eines selbst-regulierenden Gen-Schalters
- ★ Molekulare Evolution *in silico*: “RegNet” der Flussreaktor
- ★ Evolution von Populationen aus Netzwerk-Individuen
- ★ Conclusio

In silico Evolution mit Noise

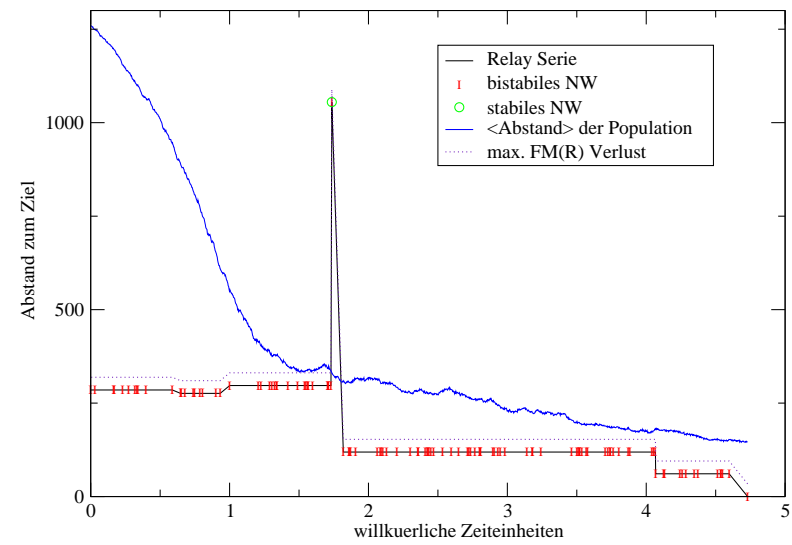
Relay Serie I: Referenz-Parameter Set

FD(R)=1/5, s=1000, m=0.01, n=]0,2]



Relay Serie II: Referenz-Parameter Set

FD(R)=1/5, s=1000, m=0.01, n=]0,2]

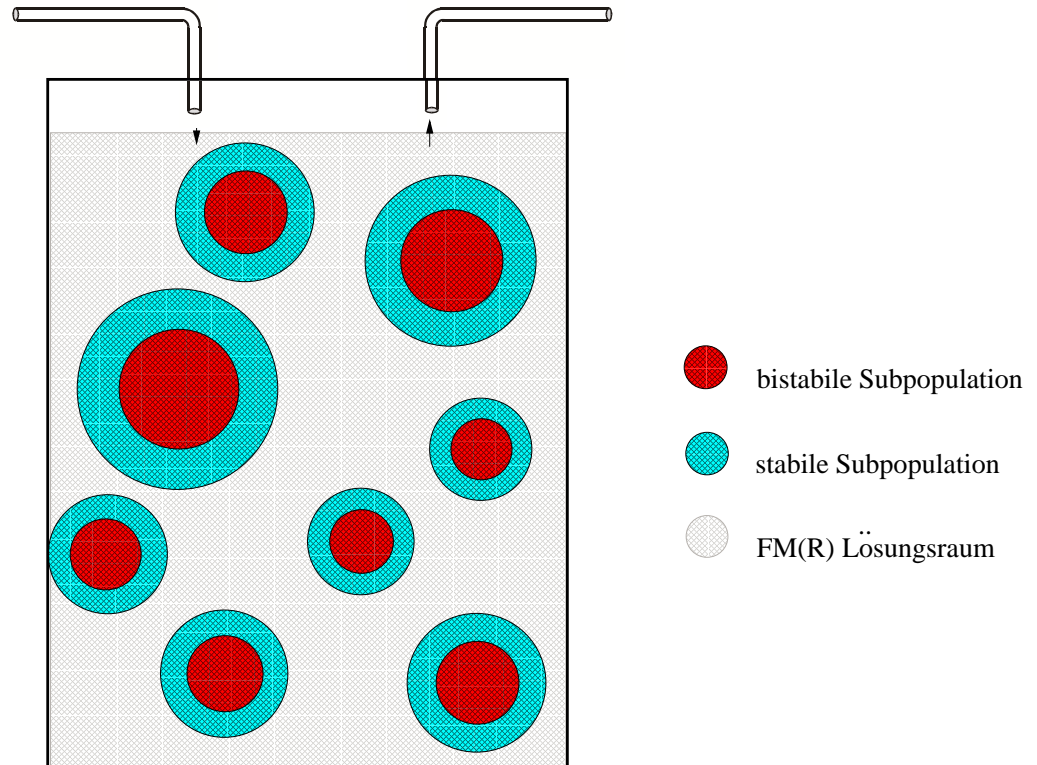


$$\max_x F_x^D(R) = \begin{cases} 1 & \text{wenn } x \in B, B = \{x \mid x \in B\} \\ 1 & \text{wenn } x \in NB, NB = \{x \mid x \in S, f_N(x) \in B\} \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$$

Noise Einfluss

Primär-Effekt auf der Ebene des Individuums:
 $x \in NB$

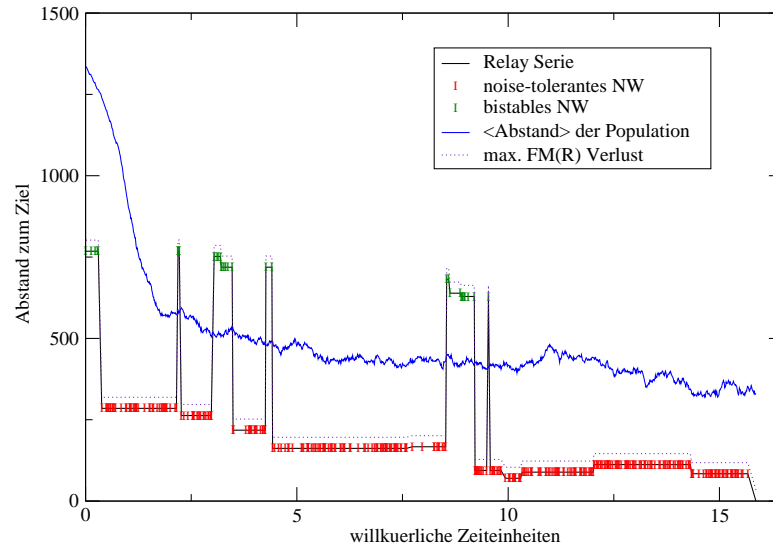
Sekundär-Effekt auf der Ebene der Population:
Erhöhung der genetischen Variabilität



In silico Evolution von Noise Toleranz: Co-Evolution

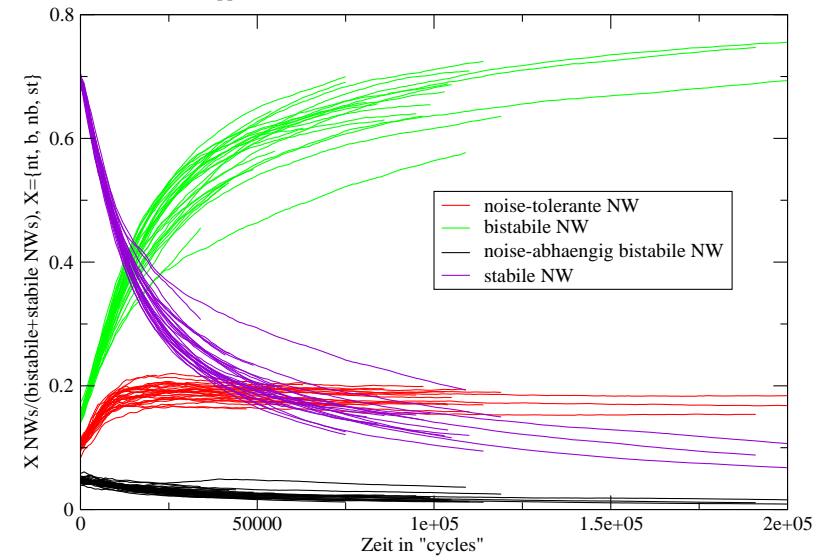
Relay Serie III: Noise Toleranz

doppelte Bistabilitaet, FD(R)=1/5, s=1000, m=0.01, n=[0.5,1.5]



Dynamische Eigenschaften der Reaktorpopulation: NoiseToleranz

doppelte Bistabilitaet, FD(R)=4/5, s=1000, m=0.01, n=[0.5,1.5]



$$\max_x F_x^D(R) = \begin{cases} 1 & \text{wenn } x \in NT, NT = \{x \mid x \in B, f_N(x) \in B\} \\ 0.5 & \text{wenn } x \in B, B = \{x \mid x \in B, f_N(x) \in S\} \\ 0.5 & \text{wenn } x \in NB, NB = \{x \mid x \in S, f_N(x) \in B\} \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$$

Gliederung

- ★ Einführung in die Thematik
- ★ Entwicklung eines mathematischen Modells zur Beschreibung eines selbst-regulierenden Gen-Schalters
- ★ Molekulare Evolution *in silico*: “RegNet” der Flussreaktor
- ★ Evolution von Populationen aus Netzwerk-Individuen
- ★ **Conclusio**

- ★ Ein mathematisches Modell eines Gen-Schalters wurde entwickelt.
- ★ Mögliche Typen von dynamischen Verhalten am Fixpunkt wurden analysiert.
- ★ Im Rahmen eines *in silico* Flussreaktors konnte die Evolvierbarkeit des Gen-Schalters gezeigt werden, wobei ein komplexer, aus molekularen und dynamische Eigenschaften bestehender Phänotyp als Selektionsobjekt verwendet wurde.
- ★ Noise in der Form von stochastischen Fluktuationen der Reaktionskonstanten wurde appliziert.
- ★ Noise induziert genetische Variabilität in der Simulation.
- ★ Unter selektivem Stress sind genetisch variabelere Populationen besser anpassungsfähig, da sie schneller und flexibler auf Umwelteinflüsse reagieren können.

Danke!

Peter Schuster

Christoph Flamm

Ivo Hofacker

Andreas Novak

Dem Auditorium