

Mathematical Models of Protein Kinase Signal Transduction

Molecular Cell, May 2002

R. Heinrich, B.G. Neel, T.A. Rapoport

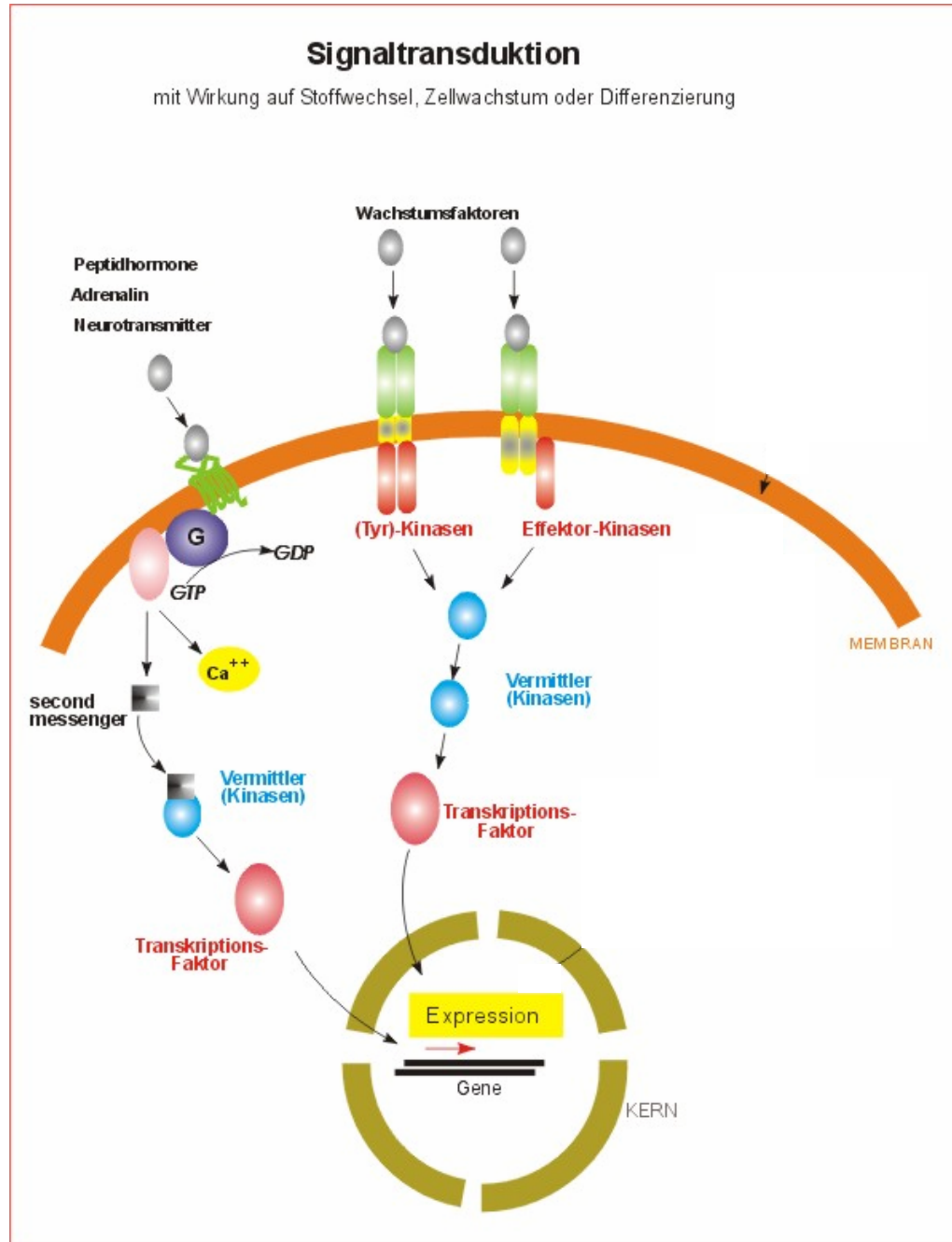
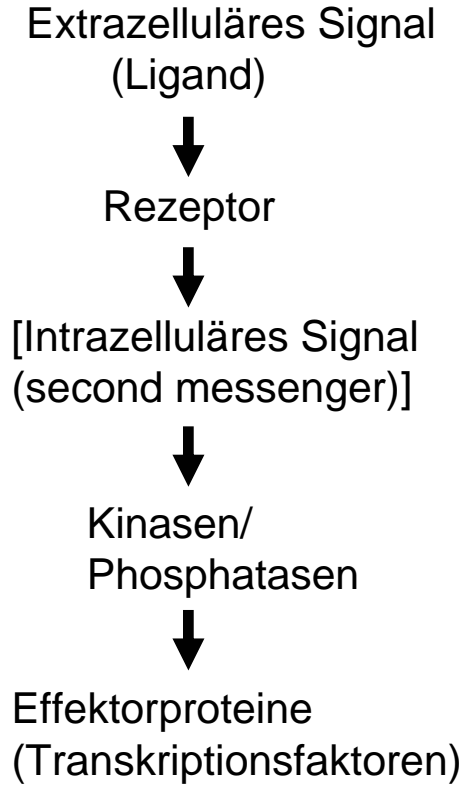
Alexander Riemer

Seminar „Wie Zellen denken“ FU Berlin WS2005/2006

24. Januar 2006

Inhalt

1. Einführung, Terminologie
2. Einfache lineare Kaskaden
3. Schwach bzw. stark aktivierte Signalwege
4. ‚Crosstalk‘ zwischen Signalwegen
5. Stabilität
6. Zusammenfassung



Quelle.: BioTutor, http://biochemie.web.med.uni-muenchen.de/biotutor_2004/signale.htm

Einführung

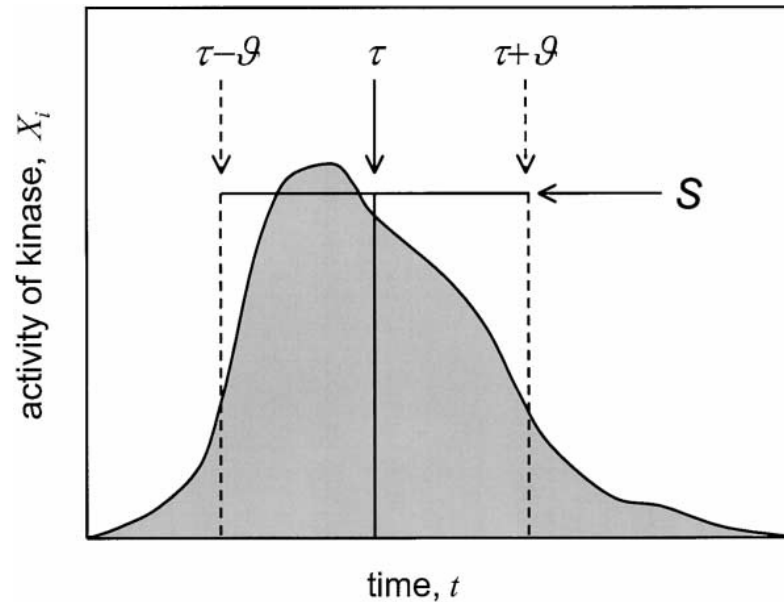
- Anforderungen an Signaltransduktionskaskaden:
 - Hohe **Signalverstärkung**
(Bsp. Rhodopsin: 1 Photon → Abbau von 250.000 cGMP)
 - Hohe **Transduktionsgeschwindigkeit**
 - Unterschiedliche **Signaldauer**
(metabolische vs. Transkriptionsantwort)
 - Häufig hohe **Signalschärfe**
(schnelles Abschalten bei Ende des extrazellulären Signals)
 - **Stabiler „Aus“-Zustand**

Terminologie

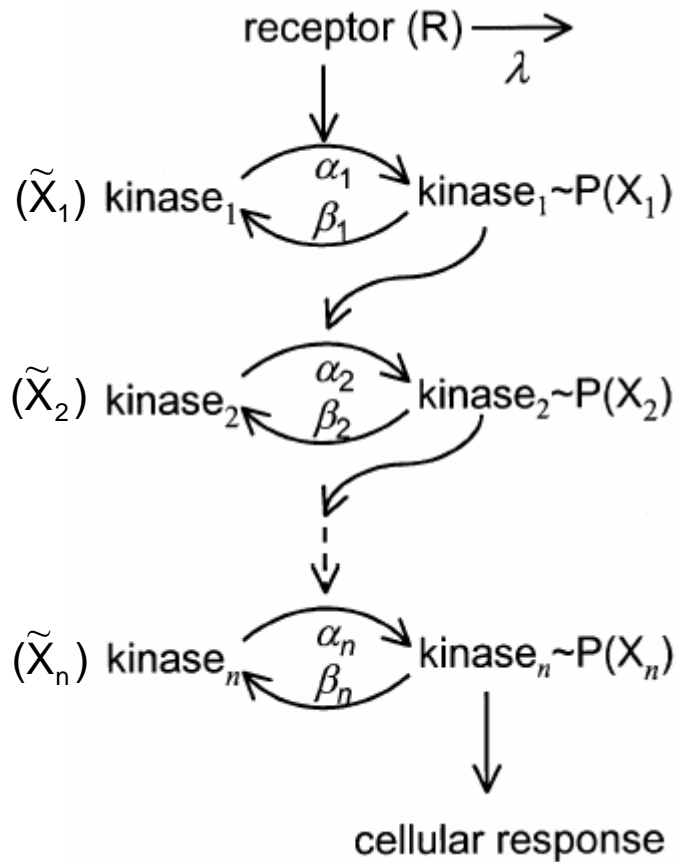
τ_i – durchschnittliche Zeit bis zur Aktivierung von Kinase_{*i*}

\mathcal{G}_i – durchschnittliche Aktivierungsdauer von Kinase_{*i*}

S_i – durchschnittliche Konzentration von aktivierter Kinase_{*i*}

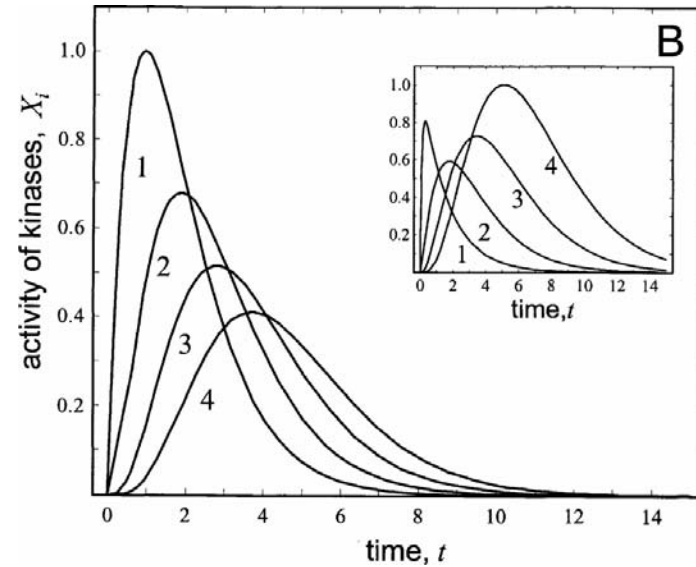
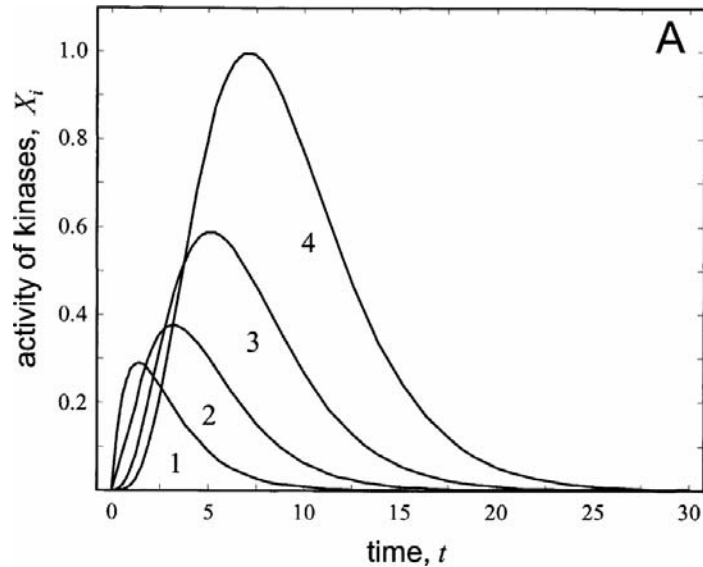


Lineare Signalkaskade

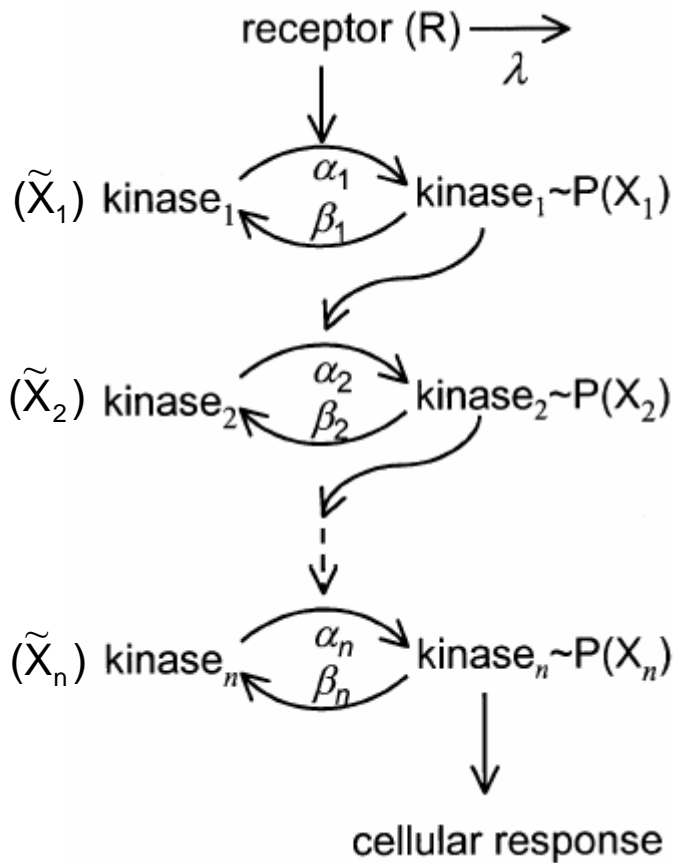


Motivation

- Welche Belegung der Parameter ergibt welches Bild?



Lineare Signalkaskade



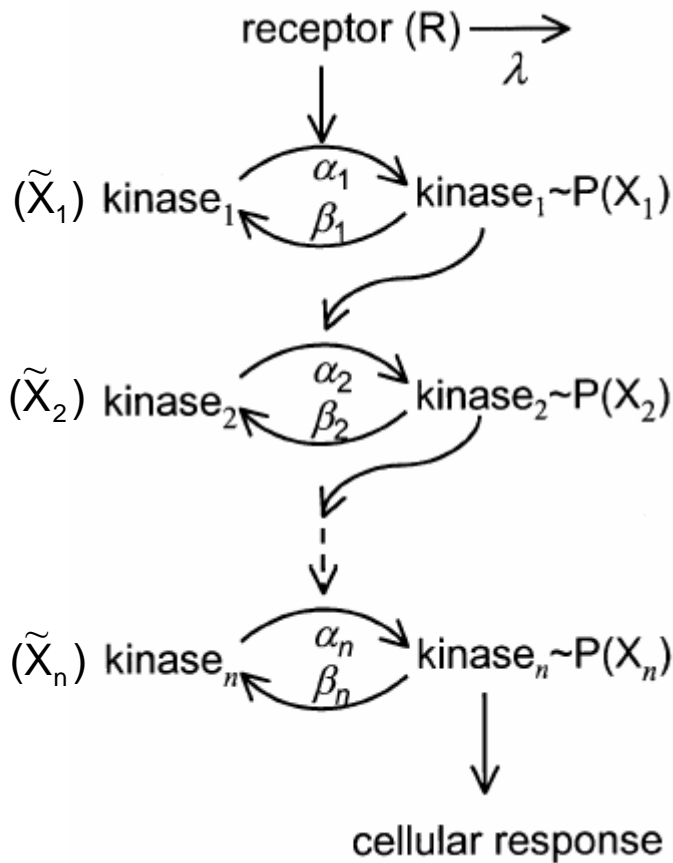
- Interaktion von akt. Kinase _{$j-1$} mit Kinase _{j} :

$$\frac{dX_i}{dt} = v_{p,i} - v_{d,i}$$

Phosphorylierung

Dephosphorylierung

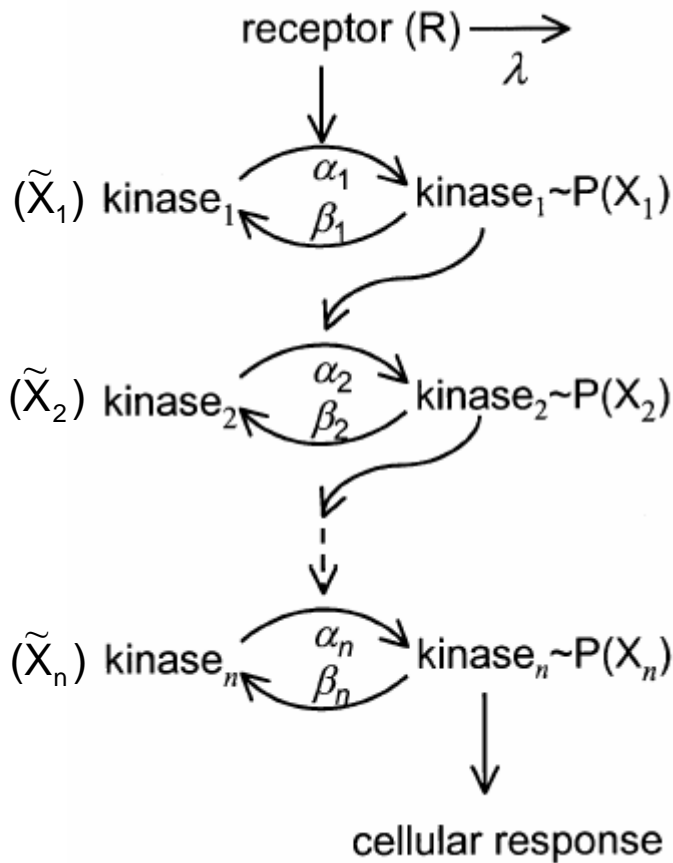
Lineare Signalkaskade



- Interaktion von akt. Kinase_{*j-1*} mit Kinase_{*j*}:

$$\begin{aligned} \frac{dX_i}{dt} &= v_{p,i} - v_{d,i} \\ &= \underline{\tilde{\alpha}_i X_{i-1} \tilde{X}_i} - \underline{\beta_i X_i} \end{aligned}$$

Lineare Signalkaskade



- Interaktion von akt. Kinase_{*j-1*} mit Kinase_{*j*}:

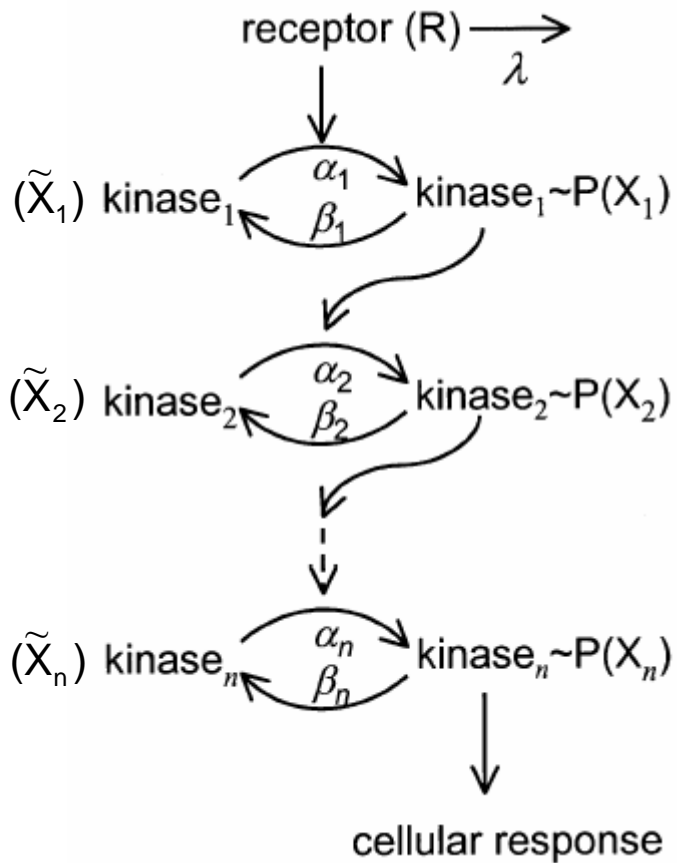
$$\frac{dX_i}{dt} = v_{p,i} - v_{d,i}$$

$$= \tilde{\alpha}_i X_{i-1} \tilde{X}_i - \beta_i X_i$$

- Mit $C_i = X_i + \tilde{X}_i = \text{const.}$ und $\alpha_i = \tilde{\alpha}_i C_i$ folgt:

$$\frac{dX_i}{dt} = \alpha_i X_{i-1} \left(1 - \frac{X_i}{C_i}\right) - \beta_i X_i$$

Lineare Signalkaskade



- Interaktion von akt. Kinase_{*j-1*} mit Kinase_{*j*}:

$$\frac{dX_i}{dt} = v_{p,i} - v_{d,i}$$

$$= \tilde{\alpha}_i X_{i-1} \tilde{X}_i - \beta_i X_i$$

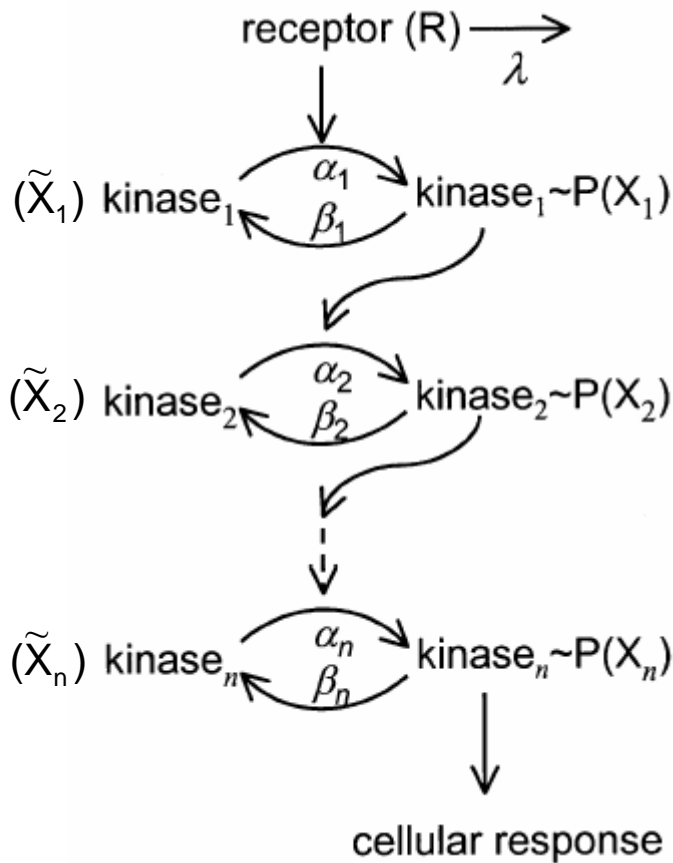
- Mit $C_i = X_i + \tilde{X}_i = \text{const.}$ und $\alpha_i = \tilde{\alpha}_i C_i$ folgt:

$$\frac{dX_i}{dt} = \alpha_i X_{i-1} \left(1 - \frac{X_i}{C_i}\right) - \beta_i X_i$$

- Für Kinase₁:

$$\frac{dX_1}{dt} = \alpha_1 R(t) \left(1 - \frac{X_1}{C_1}\right) - \beta_1 X_1$$

Lineare Signalkaskade



- Interaktion von akt. Kinase_{*j-1*} mit Kinase_{*j*}:

$$\frac{dX_i}{dt} = v_{p,i} - v_{d,i}$$

$$= \tilde{\alpha}_i X_{i-1} \tilde{X}_i - \beta_i X_i$$

- Mit $C_i = X_i + \tilde{X}_i = \text{const.}$ und $\alpha_i = \tilde{\alpha}_i C_i$ folgt:

$$\frac{dX_i}{dt} = \alpha_i X_{i-1} \left(1 - \frac{X_i}{C_i}\right) - \beta_i X_i$$

- Für Kinase₁:

$$\frac{dX_1}{dt} = \alpha_1 R(t) \left(1 - \frac{X_1}{C_1}\right) - \beta_1 X_1$$

- Inaktivierung des Rezeptors:

$$R(t) = R \exp(-\lambda t)$$

Schwach aktivierter Signalweg

- Def.: $\forall i: X_i \ll C_i$
- $\frac{dX_i}{dt} = \alpha_i X_{i-1} \left(1 - \frac{X_i}{C_i}\right) - \beta_i X_i \rightarrow \frac{dX_i}{dt} = \alpha_i X_{i-1} - \beta_i X_i$ (lineare DGL!)
- τ, \mathcal{G}, S explizit berechenbar:

$$\tau = \tau_n = \frac{1}{\lambda} + \sum_{j=1}^n \frac{1}{\beta_j}$$

$$\mathcal{G} = \sqrt{\frac{1}{\lambda^2} + \sum_{j=1}^n \frac{1}{\beta_j^2}}$$

$$S = \frac{S_0 \prod_{k=1}^n \frac{\alpha_k}{\beta_k}}{\sqrt{1 + \lambda^2 \sum_{j=1}^n \frac{1}{\beta_j^2}}} \quad \text{mit } S_0 = R/2$$

τ, \mathcal{G} nur von β_i und λ abhängig

S hängt von allen Komponenten ab
→ Kinasen regulieren nur Signalstärke

Hohe Signalstärke bei schnellen Kinasen
und langsamen Phosphatasen

Schwach aktivierter Signalweg

- Def. Signalverstärkung in Schritt i :

$$S_i > S_{i-1}$$

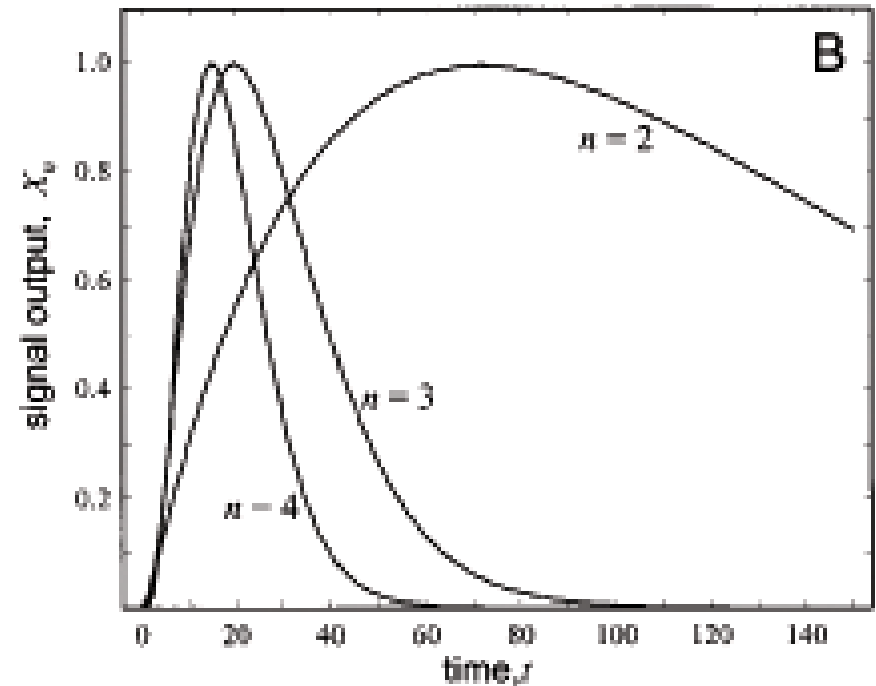
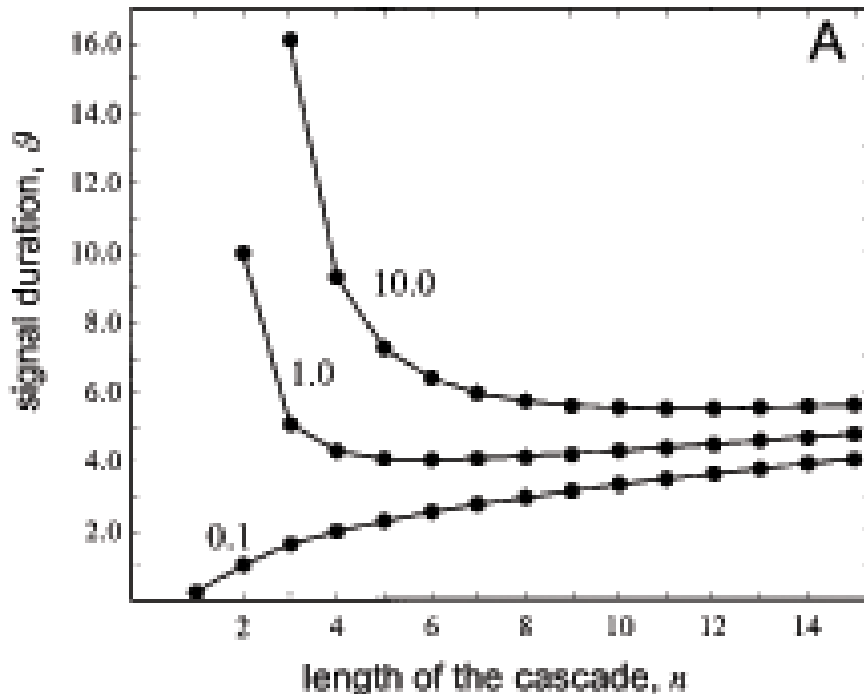
- Voraussetzung:

$$\beta_i < \alpha_i \sqrt{1 - \frac{1}{\alpha_i^2 g_{i-1}^2}} \quad (\text{abhängig von Signaldauer in Schritt } i-1)$$

- Signalverstärkung zum Ende der Kaskade hin begünstigt
- Länge der Kaskade beeinflusst Signallänge und -schärfe
 - Lange Kaskade erlaubt Verstärkung verteilt über mehrere Schritte
 - Bei fester Signalverstärkung: Lange Kaskade evtl. schneller als kurze

Schwach aktivierter Signalweg

- Länge der Kaskade beeinflusst Signallänge und -schärfe:

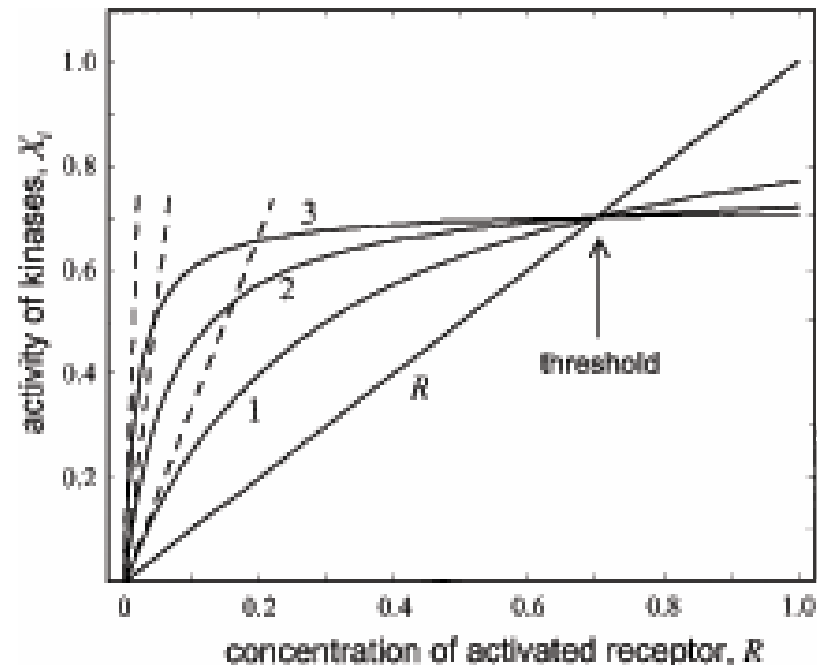


Stark aktivierter Signalweg (STEADY STATE)

- Def.: $\exists i : X_i \approx C_i$
- $\frac{dX_i}{dt} = 0 \Rightarrow X_i = \frac{C_i X_{i-1}}{\frac{\beta_i}{\alpha_i} C_i + X_{i-1}}$ (Gleichgewichtsannahme, permanent aktiv)
- Permanent aktivierter Zustand: nur geringe Verstärkung

- Vor. für $S_i > S_{i-1}$:

$$X_{i-1} < C_i \left(1 - \frac{\beta_i}{\alpha_i}\right)$$

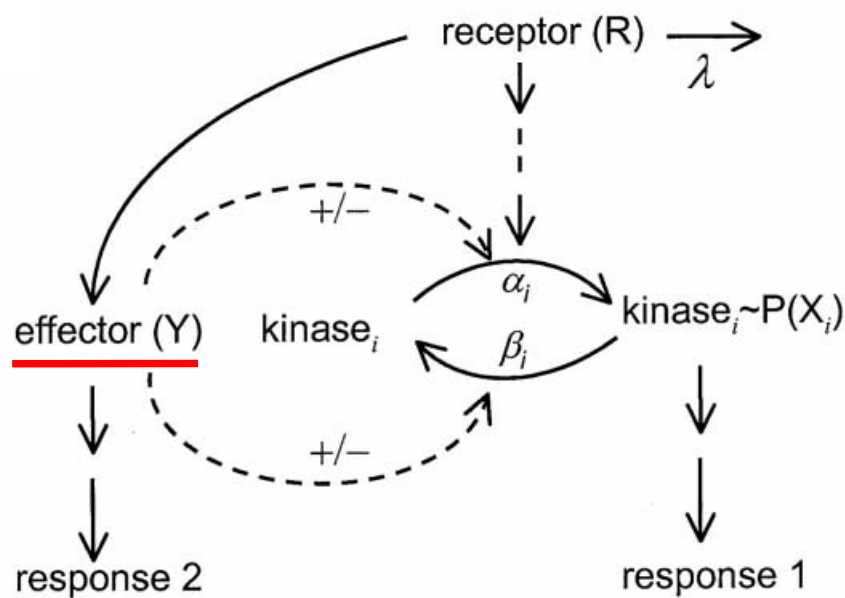


Stark aktivierter Signalweg

- Signaldauer \mathcal{I} hängt von Geschwindigkeitskonstanten der Kinasen und Phosphatasen ab
 - Phosphatase-Einfluss stärker
 - Upstream-Phosphatasen entscheidend
 - Signaldauer kann viel höher sein als bei schwacher Aktivierung
- Ähnliches gilt für mittlere Signalzeit τ

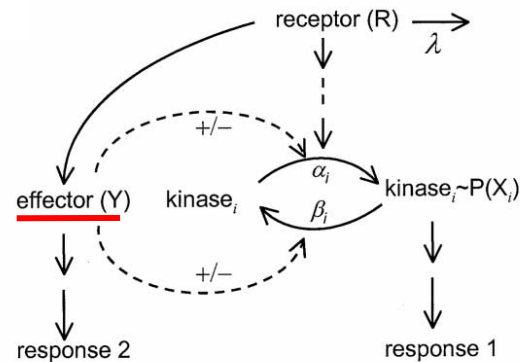
„Crosstalk“

- Komponente Y eines parallelen Signalwegs beeinflusst Kinase_i oder Phosphatase_i:



„Crosstalk“

- Komponente Y eines parallelen Signalwegs beeinflusst Kinase_i oder Phosphatase_i:

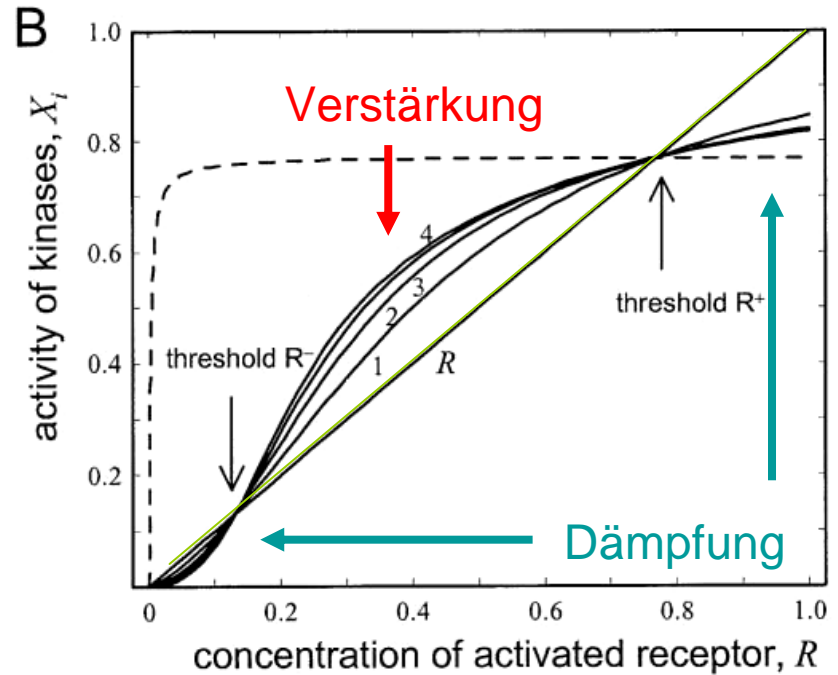
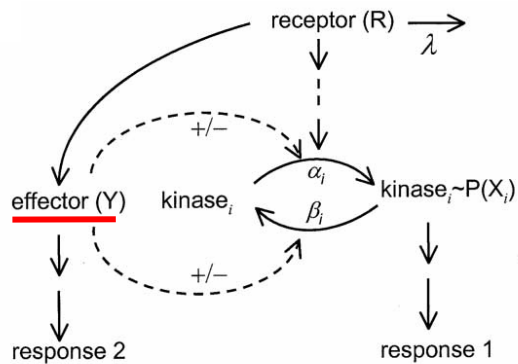


- Vereinfachung: $\alpha_i = \alpha, \beta_i = \beta, C_i = C$

und Y hemmt alle Phosphatasen:
$$\beta = \frac{\beta_0}{1 + \frac{Y}{K_I}}$$

,Crosstalk‘

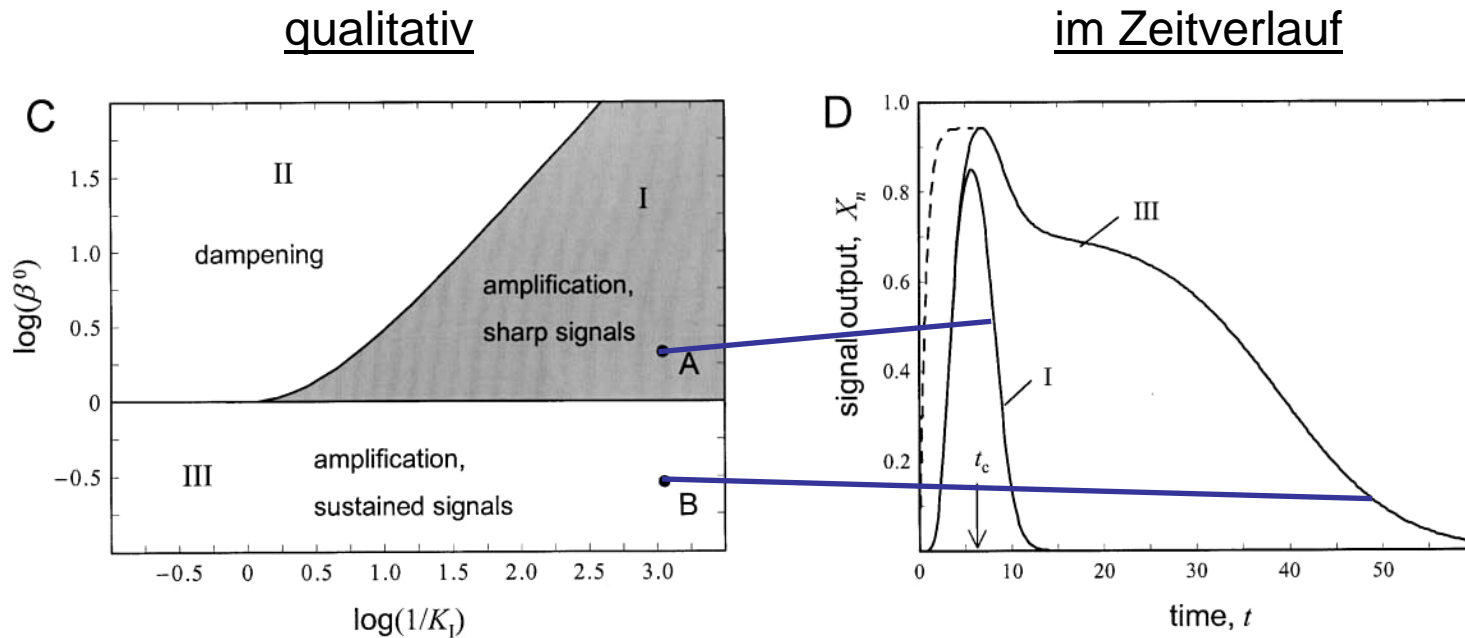
Rezeptor permanent aktiviert:



→ Filtert schwache Signale heraus,
sensitiv bei verschiedenen Werten von R

„Crosstalk“

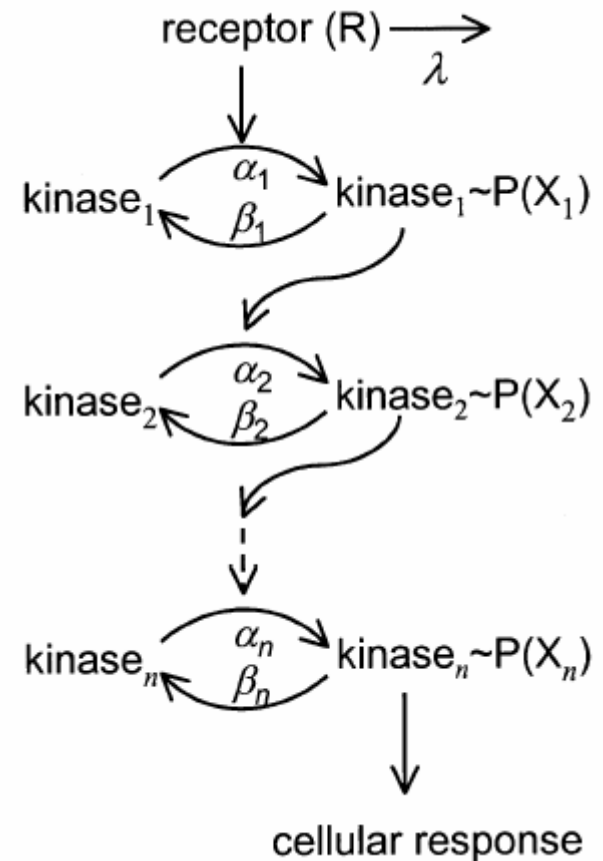
- Verhalten in Abh. von β_0 und K_f :



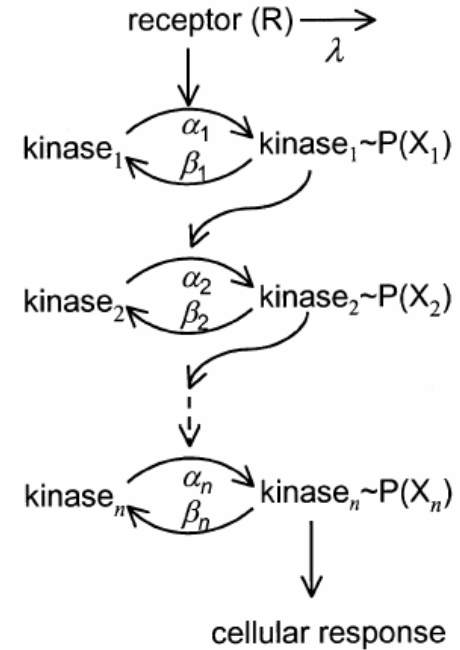
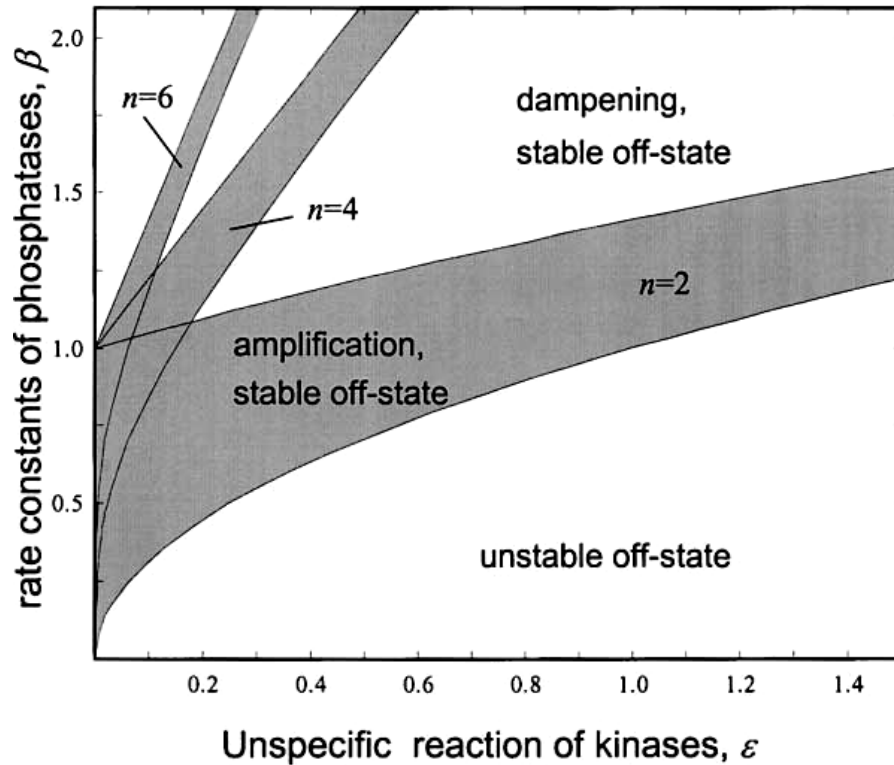
„Crosstalk“ erlaubt spike-artiges Verhalten,
d.h. Signalverstärkung bei kurzer Signaldauer

Stabilität

- Stabiler „Aus“-Zustand heißt:
 - Keine Verstärkung von zufälligem Rauschen
 - Signifikanter Output von Kinase_n nur bei echtem Signal
 - Zuverlässige Rückkehr in „Aus“-Zustand bei Ende des Signals
- Modellierung von Rauschen:
 - Kinase_{i-1} phosphoryliert Kinase_i mit Rate $\alpha_i = \alpha$ und unspezifisch andere Kinasen mit Rate ε



Stabilität



- Mit zunehmendem ε wächst der Bereich der Instabilität
- Lange Kaskaden weniger robust als kurze

Zusammenfassung

- Signalverstärkung hauptsächlich von Kinasen abhängig, Geschwindigkeit und Dauer eher von Phosphatasen
- Effekt von Phosphatasen größer als von Kinasen
- Einfache Systeme erreichen hohe Verstärkung nur bei langsamer Signaltransduktion (langsame Phosphatasen)
- Initiale Inhibition von Phosphatasen durch ‚Crosstalk‘:
 - Signalverstärkung auch für $\beta_i > \alpha_i$
 - extrem scharfe Signale
- Umso länger eine Kaskade, desto weniger robust

Quellen

- R Heinrich, BG Neel, TA Rapoport (2002) Mathematical Models of Protein Kinase Signal Transduction. *Molecular Cell*. vol. 9, 957-970
- H Feldmann. **BioTutor**. Stand April 2005.
http://biochemie.web.med.uni-muenchen.de/biotutor_2004/
- Edda Klipp. Vorlesung „Mathematische Modellierung von Stoffwechselprozessen und Genexpression“. WS 2003/2004
Aktuelle Materialien: http://www.molgen.mpg.de/~ag_klipp/lecture
- Deutsche und englischsprachige Wikipedia. Stand 24. Januar 2006.
<http://www.wikipedia.org>