

Technická zpráva – Software

Autoři: Marek Nebyla, Michal Příbyl

Umístění: Vysoká škola chemicko technologická v Praze

Název: Software pro studium přenosu signálu v epitelu

Identifikační kód: Software_Epith

Příložený program umožňuje uskutečňovat dynamické simulace matematického modelu přenosu chemického signálu v epitelu. Přenos chemického signálu je zprostředkován transportem ligandů (např. epidermálního růstového ligandu, EGF) a jejich interakcí s receptory (např. receptorem epidermálního růstového ligandu, EGFR) za vzniku pozitivní zpětnovazebné smyčky, která vede k uvolnění dalších molekul ligandu do extracelulárního prostředí. Rychlost šíření ligandů podél vrstvy epitelu může být ovlivněna směrem a rychlostí toku extracelulárního média a kinetickými parametry popisujícími interakci ligand-receptor. Model umožňuje parametrickou studii závislosti rychlosti šíření signálu na rychlosti a směru toku extracelulárního média a na parametrech modelu. Všechny proměnné jsou bezrozměrné. Skript je napsán pro kombinaci COMSOL Multiphysics (v3.5) a Matlab (R2007-R2010). Matlab poskytuje simulační management a přídatné všeobecné funkce, zatímco COMSOL poskytuje řešiče a vyhodnocovací rutiny.

Matematický model

Matematický model v bezrozměrné formě se skládá ze čtyř diferenciálních rovnic

$$\tilde{\tau}_s \frac{\partial \tilde{S}}{\partial \tilde{t}} = -\tilde{v}_x \frac{\partial \tilde{S}}{\partial \tilde{x}} + \frac{\partial^2 \tilde{S}}{\partial \tilde{x}^2} + \frac{1}{\alpha} [(1 - \beta_s) \tilde{C} - \tilde{S} \tilde{R} + \beta \tilde{P}],$$

$$\tilde{\tau}_R \frac{\partial \tilde{R}}{\partial \tilde{t}} = 1 - \tilde{R} + \gamma [(1 - \beta_s) \tilde{C} - \tilde{S} \tilde{R}],$$

$$\tilde{\tau}_C \frac{\partial \tilde{C}}{\partial \tilde{t}} = \tilde{S} \tilde{R} - \tilde{C},$$

$$\frac{\partial \tilde{P}}{\partial \tilde{t}} = -\tilde{P} + \sigma (\tilde{C} - \tilde{C}_T),$$

$$\tilde{\sigma} (\tilde{C} - \tilde{C}_T) = 0,5 \tanh \left[\frac{(\tilde{C} - \tilde{C}_T)}{\tilde{\delta}} \right] + 0,5$$

popisujících bezrozměrnou koncentraci ligandů (\tilde{S}), receptorů (\tilde{R}), ligand-receptorových komplexů (\tilde{C}) a proteázy (\tilde{P}). Význam použitých parametrů je následující: \tilde{t} je bezrozměrný čas, \tilde{x} znamená bezrozměrnou souřadnici, τ_s je relativní časová škála ligandu, τ_R a τ_C jsou relativní časové škály kinetických procesů na receptorech a ligand-receptorových komplexech. Parametr α může být interpretován buď jako Damköhlerovo číslo, tj. jako poměr charakteristických rychlostí vazby ligandu

Autoři děkují za finanční podporu projektu MŠMT Kontakt ME10036

Technická zpráva – Software

Autoři: Marek Nebyla, Michal Příbyl

Umístění: Vysoká škola chemicko technologická v Praze

Název: Software pro studium přenosu signálu v epitelu

Identifikační kód: Software_Epith

na receptor a difúze ligandu, nebo jako poměr dvou geometrických škálovacích faktorů y_0/x_0 . Parametr β_S vyjadřuje relativní rychlost endocytózy komplexu ligand-receptor, zatímco parametr γ je úměrný poměru rychlostí tvorby ligandu a receptoru. Parametr \tilde{C}_T je prahová hodnota koncentrace komplexů, od které je systém ve stavu „zapnuto“, a parametr δ ovlivňuje strmost funkce $\tilde{\sigma}(\tilde{C} - \tilde{C}_T)$. Parametr \tilde{v}_x představuje konvektivní rychlost extracelulárního media. Tato rychlost může být vyjádřena dvěma způsoby

$$\begin{aligned}\tilde{v}_x &= Pe, \\ \tilde{v}_x &= A \sin(2\pi\tilde{t}/\tilde{T}_p),\end{aligned}$$

kde první způsob vyjadřuje konstantní rychlost proudění extracelulárního média podél epitelu a druhý způsob vyjadřuje harmonicky se měnící rychlost proudění. Parametr A představuje amplitudu a \tilde{T}_p periodu kmitání.

Modelová doména, diskretizace a okrajové a počáteční podmínky

Modelová doména je jednorozměrná a je rozdělena na dvě části. V první části je zpětnovazebná smyčka ve stavu „zapnuto“ a počáteční podmínka a okrajová podmínka na jejím okraji mají tvar: $\tilde{C} = 1$, $\tilde{P} = 1$, $\tilde{R} = 1 - \gamma\beta_S$, $\tilde{S} = 1/(1 - \gamma\beta_S)$. V druhé části domény je zpětnovazebná smyčka ve stavu „vypnuto“ a počáteční podmínka a okrajová podmínka na jejím okraji mají tvar: $\tilde{C} = 0$, $\tilde{P} = 0$, $\tilde{R} = 1$, $\tilde{S} = 0$. Doména byla diskretizovaná s krokem 0,05.

Ukázka výsledků

Na následujících obrázcích (Obr. 1-4) je ukázka výsledků simulace přenosu signálu s proudícím extracelulárním médiem rychlostí $\tilde{v}_x = 1$ v časech $\tilde{t} = (0: 2: 20)$.

Odkaz

Detailní popis matematického modelu přenosu chemického signálu lze nalézt v publikaci: Nebyla M., Příbyl M., Schreiber I., Effects of Convective Transport on Chemical Signal Propagation in Epithelia, BIOPHYSICAL JOURNAL 102, 990-1000, 2012.

Autoři děkují za finanční podporu projektu MŠMT Kontakt ME10036

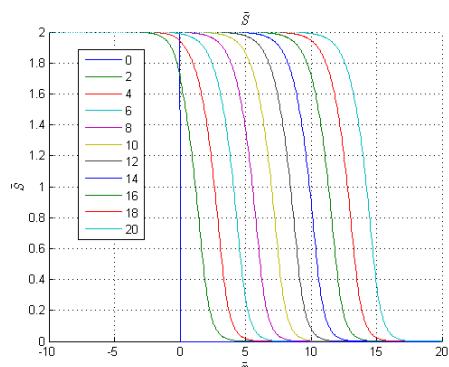
Technická zpráva – Software

Autoři: Marek Nebyla, Michal Příbyl

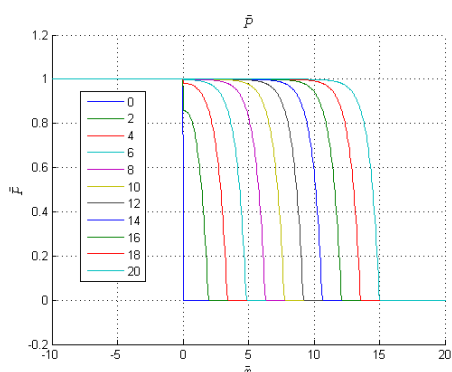
Umístění: Vysoká škola chemicko technologická v Praze

Název: Software pro studium přenosu signálu v epitelu

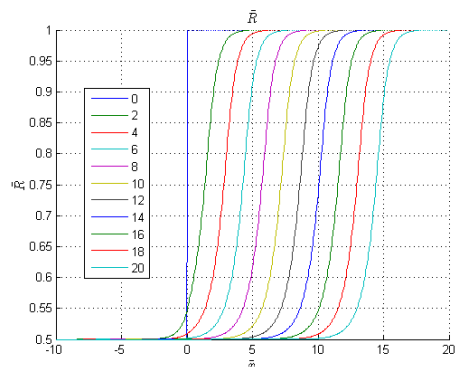
Identifikační kód: Software_Epith



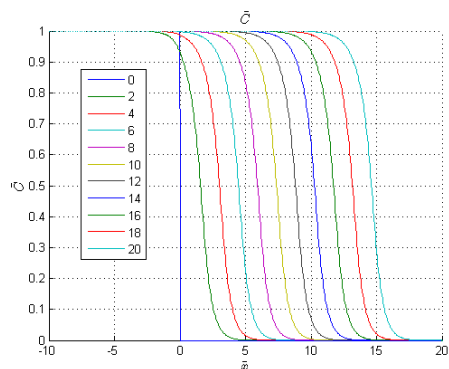
Obr. 1: Koncentrační profily volných ligandů s konvektivní rychlostí extracel. media $\tilde{v}_x = 1$



Obr. 2: Koncentrační profily enzymu proteázy s konvektivní rychlostí extracel. media $\tilde{v}_x = 1$



Obr. 3: Koncentrační profily volných receptorů s konvektivní rychlostí extracel. media $\tilde{v}_x = 1$



Obr. 4: Koncentrační profily ligand-receptorových komplexů s konvektivní rychlostí extracel. media $\tilde{v}_x = 1$