



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Stochasticity in signal transduction pathways

Vidal Rodriguez, J.

Publication date
2009

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Vidal Rodriguez, J. (2009). *Stochasticity in signal transduction pathways*.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting

Het onderzoek in dit proefschrift is gericht op de studie van verschillende stochastische en ruimtelijke effecten van signaleringssystemen in prokaryote cellen. Signaleringsystemen zijn wijdverbreide mechanismen die ervoor zorgen dat cellen stimuli kunnen aanvoelen en erop kunnen reageren. In sommige gevallen, zoals bij het tweecomponent type, kan deze reactie leiden tot een activatie of inhibitie van de genexpressie. Vanwege de inherente ruimtelijke en stochastische aard van signaleringssystemen hebben we gebruik gemaakt van expliciete simulaties. Deze geven ons inzicht in het functioneren van de complexe verschijnselen in de cel en maken de ontwikkeling van wiskundige modellen mogelijk. In hoofdstuk 1 geven wij een algemeen overzicht van de rol van computersimulaties in de biochemie en de verschillende typen beschikbare methodes. Ook bespreken wij relevante toepassingen en resultaten. Wij geven ook een introductie voor niet biologen in de basis van tweecomponent signaleringssystemen in bacterin. Over het algemeen zijn complexe biochemische systemen bestudeerd door middel van expliciete simulaties. In hoofdstuk 2 hebben we de Gillespie Multiparticlemethode (GMP) ontwikkeld, die geschikt is voor de studie van complexe systemen met ruimtelijke en stochastische componenten. Deze methode is gebaseerd op het principe van de Reaction-Diffusion Master Equation. Deze vergelijking is het theoretisch kader en GMP wordt gebruikt als een benaderende solver.

GMP scheidt de reactie en diffusie processen die worden uitgevoerd op van te voren bepaalde tijdstippen, en is een hybride van stochastische en deterministische methodes. Door gebruik te maken van een dergelijke benadering vereenvoudigen wij het diffusie proces via een cellulaire automaat. Deze aanpak is een verbetering doordat de diffusie verloopt met een aantal (of veel) deeltjes per stap, in plaats van een één-voor-één aanpak, gebruikt in exacte solvers. In hoofdstuk 3 laten we zien dat de niveaus van fluctuaties, geproduceerd door de geschatte oplosser (GMP), de gemiddelde resultaten geven vergelijkbaar met die van een exacte oplosser (MesoRD). Alleen de ruis, of variaties van de fluctuaties is iets verlaagd als gevolg van de invoering van een semi-deterministisch diffusie mechanisme. Wij zouden verwachten dat de prestaties van de GMP-methode beter zouden zijn dan die van de exacte. Echter, voor de gevallen die wij bestudeerd hebben, in het lage aantal moleculen regime, hebben wij geen significante winst behaald. We hebben de kosten en de situaties waarin de methoden efficiënter zouden zijn uitvoerig bestudeerd. Tot slot, de methoden die gebruikmaken van een regelmatig rooster en van puntachtige deeltjes hebben te lijden onder discreti-

satie fouten die invloed hebben op het gebruikte reactie-mechanisme (Gillespie) en vervolgens dus ook op de ruis in steady state.

De tweede helft van dit proefschrift richt zich op de studie van tweecomponent signaleringssystemen en het genexpressie systeem en mechanisme dat verantwoordelijk is voor de synthese van zijn sensorische- en transport- signaal moleculen. Vanwege de vele verschillende tweecomponent signaleringssystemen hebben we gekozen voor een abstracte en algemene conceptualisatie van het probleem. Het is niet een studie van een specifiek systeem, deze vergt gedetailleerde kennis van de kinetische en de diffusie-gerelateerde parameters, maar een abstracte generalisatie waarmee we inzicht proberen te verkrijgen in de fundamentele eigenschappen die deze systemen aansturen.

Hoofdstuk 4 gaat over de gevolgen van de ruimtelijke verdeling en lokalisatie van sensoren en de inherente stochastische verspreiding en stochastische processen van de transportmoleculen in tweecomponenten signaleringssystemen. Met behulp van simulaties hebben we geconcludeerd dat ondanks het diffusiebeperkte karakter van de reacties (reactie bij botsing) het systeem efficiënt werkt als een geheugenloos systeem. We hebben ook vastgesteld dat onder de voorwaarde van het gebruik van een vast aantal moleculen in het signaleringssysteem er een optimale verhouding is, en dus een optimale responstijd tussen de sensoren (HK) en de reactie regulator (TF). Deze verhouding ligt op ongeveer 2:3, voorkeur gevend aan een hoger aantal response regulatoren in het geval van niet onmiddellijke reacties. Dit is vanwege de hogere kosten van het vinden van een enkel doel, nadat de respons regulator is geactiveerd op het membraan door de rest van de sensorische moleculen in het systeem. Dankzij de symmetrie van het probleem en met behulp van enkele vereenvoudigingen is het mogelijk geweest om ook een wiskundig model af te leiden.

De analyse van de optimale responstijd heeft de vraag opgeworpen of de organisatie van de genen die betrokken zijn bij de expressie van de zintuiglijke en de response regulatie moleculen, onder evolutionaire druk zijn om kosten te minimaliseren, zoals de noodzaak van aanvullende regulerende mechanismen. In hoofdstuk 5 hebben wij een statistische analyse van de lengte en volgorde van genen gemaakt die suggereert dat er een lichte voorkeur is voor een gunstige ordening van de genen, waarbij het eerste gen een grotere kans heeft om tot expressie te komen. Echter, de dynamische analyse geeft een complexer beeld, waarin de translatie, de translationele koppeling en meerdere ribosoom bindingsplaatsen bijdragen tot de regulatie van de uiteindelijke hoeveelheid eiwit. De dynamica lijkt overeen te stemmen met het beeld dat weinig eiwitten worden gesynthetiseerd in een elke uitbarsting van transcriptie. Dus hoewel de volgorde van de genen een rol kunnen spelen, ligt het laatste woord bij de secundaire structuur van het mRNA. Deze lijkt een groter effect te hebben op de laatste expressieniveaus door middel van de versterking van translationele koppeling.