

O que limita o crescimento celular? Uma abordagem sistêmica

Marcio Argollo, Florencia Noriega
IF-UFF, Brasil
Alexei Vazquez

UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, USA



INSTITUTO DE FÍSICA
Universidade Federal Fluminense



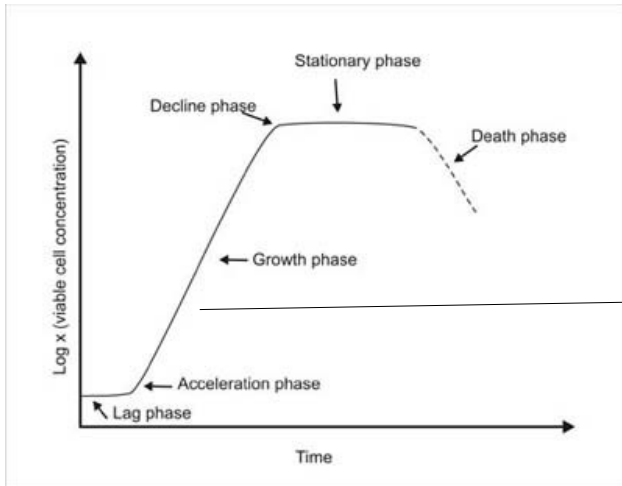
Crescimento celular: fase estacionária



Na fase estacionária:

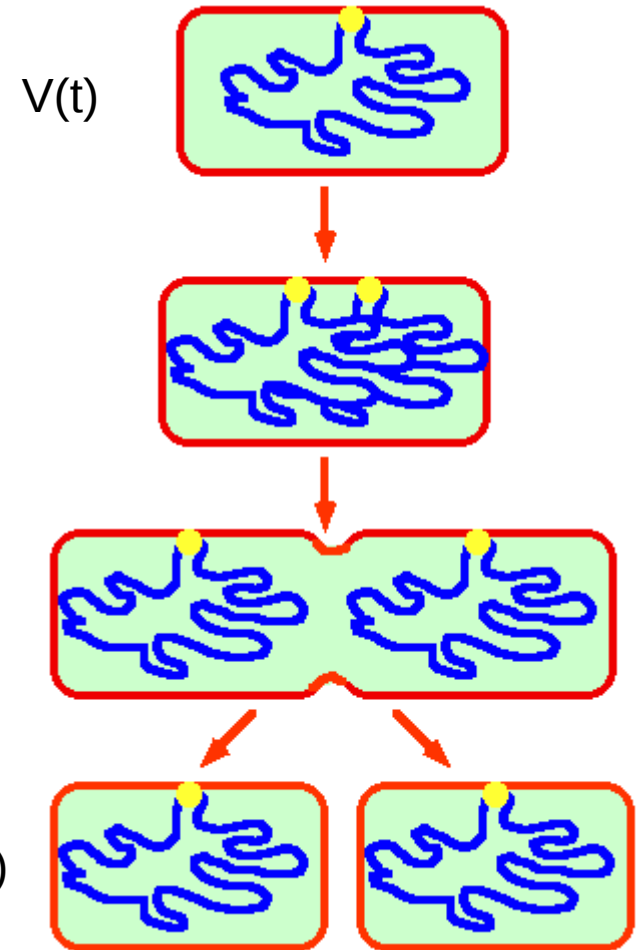
Tempo de duplicação t_d constante (crescimento exponencial da população)

Taxa de formação de biomassa μ



fase estacionária

$$\frac{1}{M} \frac{dM}{dt} = \mu$$



$$V(t+t_d)=2V(t)$$

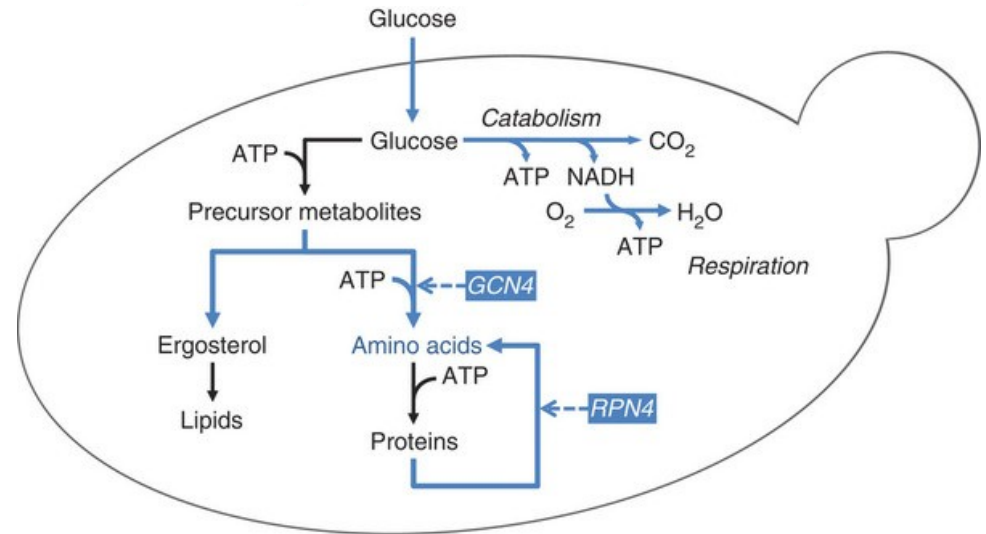
Composição celular

Macromolecule	Percentage of total dry weight	Weight per cell (10 ¹⁵ × weight, grams)
Protein	55.0	155.0
RNA	20.5	59.0
23S rRNA		31.0
16S rRNA		16.0
5S rRNA		1.0
transfer messenger		8.6
		2.4
DNA	3.1	9.0
Lipid	9.1	26.0
Lipopolysaccharide	3.4	10.0
Murein	2.5	7.0
Glycogen	2.5	7.0
Total macromolecules	96.1	273.0
Soluble pool building blocks metabolites, vitamins	2.9	8.0
		7.0
		1.0
Inorganic ions	1.0	3.0
Total dry weight	100.0	284.0
Total dry weight/cell		2.8 × 10 ⁻¹³ g
Water (at 70% of cell)		6.7 × 10 ⁻¹³ g
Total weight of one cell		9.5 × 10 ⁻¹³ g

grande volume

moléculas pequenas

Origem dos componentes:metabolismo

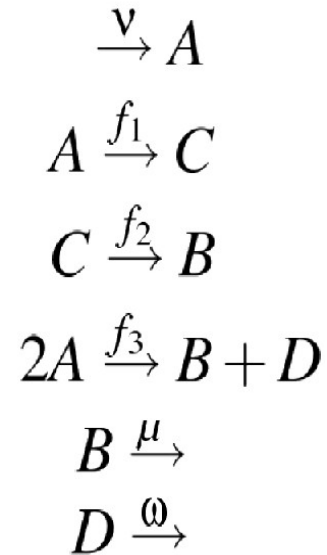
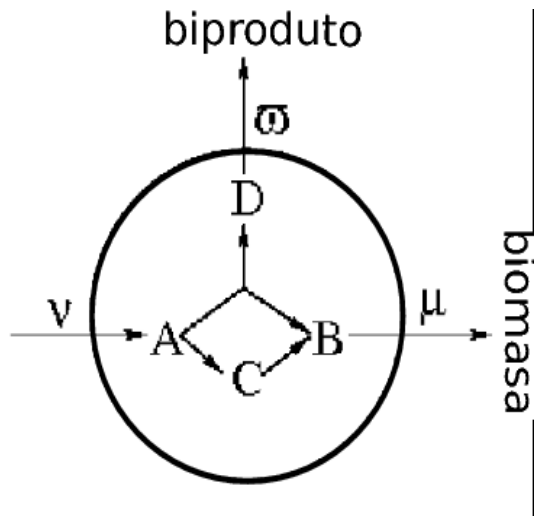


Proteínas

Atuam na célula como

- 1) Enzimas – alterando velocidade de reações em até 10¹⁶ vezes
- 2) Fatores de transcrição – promovendo/inibindo atividade no DNA
- 3) Fatores estruturais – dando forma e resistência ao corpo celular

Análise do estado estacionário: Flux Balance Analysis (FBA)



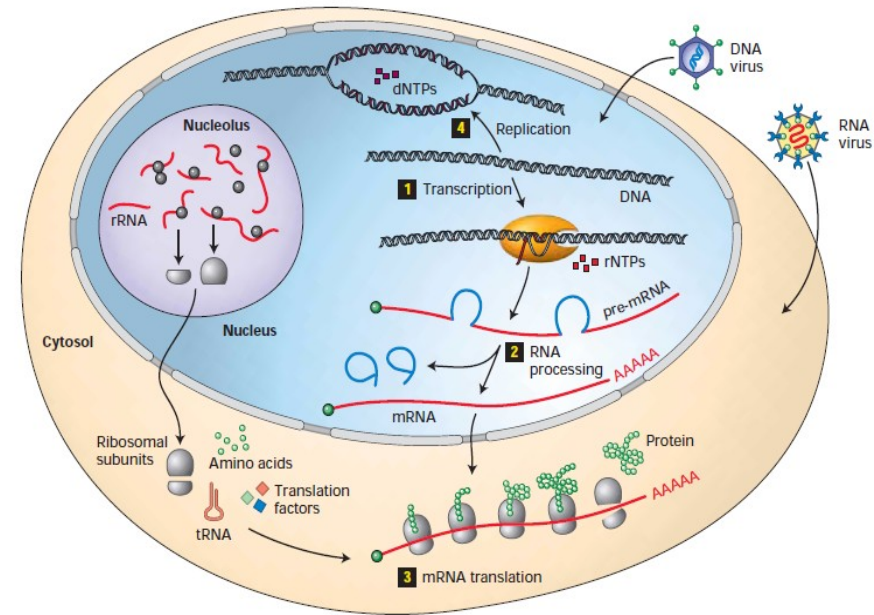
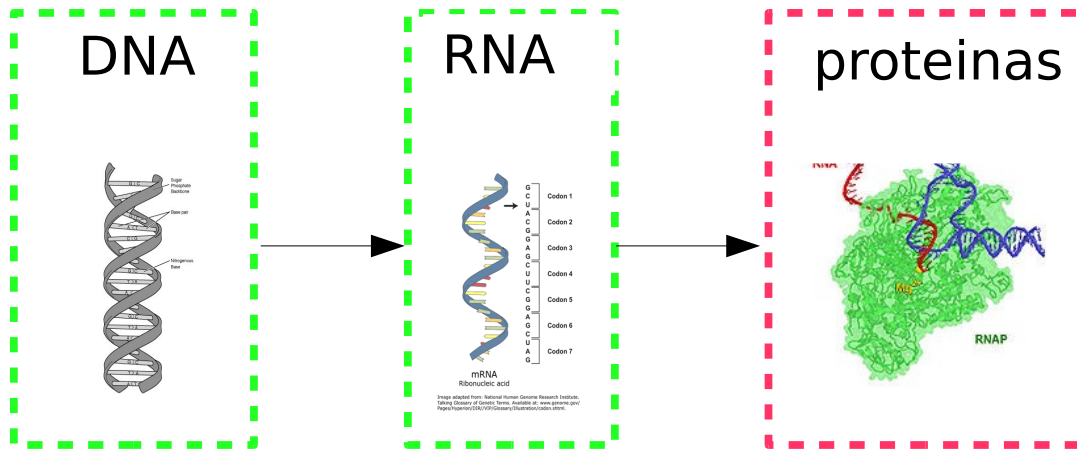
Conjunto de fluxos viáveis na rede:

$$\hat{S}\vec{f} - \mu\vec{b} - \vec{m} = 0$$

$$\hat{S} = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & -2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \end{pmatrix}$$

m=fluxo de metabólitos para manutenção de processos independentes do crescimento (PH, gradiente de potencial, etc...)

Dogma central da biologia molecular



O papel fundamental das proteínas

DNA composto de nucleotídeos (~4.000.000 pares) derivados do metabolismo

Duplicação do DNA catalisada por enzimas (DNA polimerase)

Síntese de proteínas=transcrição (mRNA) + tradução (tRNA+ribossoma) de genes

Ribossoma=rRNA+proteína “catalisam” a síntese de proteínas

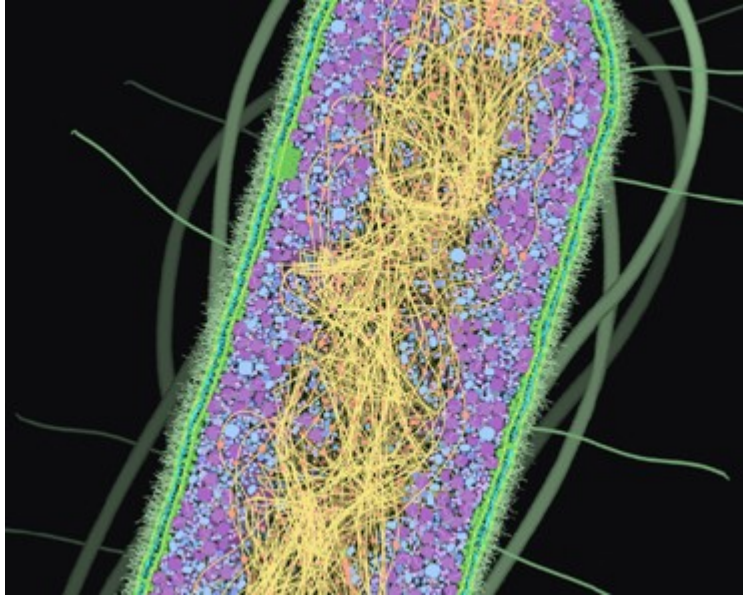
RNA=mRNA+tRNA+rRNA

Síntese de RNA catalisada por enzimas (RNA polimerase)

1 proteína ~350 aminoácidos. 1 aminoácido=3 nucleotídeos.

Proteínas são essenciais para a síntese de proteínas!

Volume como limitante do crescimento



- Proteínas 17%
- RNA 6%
- DNA 1%
- Lipídios 3%
- Mureína 1%

- 1) Composição macromolecular (DNA, RNA, proteínas) depende da taxa de crescimento
- 2) Concentração constante de enzimas do metabolismo garante crescimento estacionário
- 3) Em células cujo volume aumenta concentração de enzimas diminui, requerindo produção compatível
- 4) **Crescimento deve ser compatível com volume disponível para macromoléculas!**

Restrição de volume no metabolismo celular

Crescimento de bactérias a taxa μ deve minimizar custo de captação de nutrientes e ser compatível com volume limitado.

$$\text{Find } \vec{f} = (f_0, \dots, f_{N-4}, f_{DNA}, f_{mRNA}, f_{sRNA}, f_{rib}) \quad f_i \geq 0$$

$$\min \left\{ \sum_{i \in U} c_i f_i \mid \phi_{DNA} + \phi_{mRNA} + \phi_0 + \phi_{RNAPol} + \phi_{rib} + \sum_i \phi_i < \phi_c, \hat{S} \vec{f} = \mu \vec{b} + \vec{m} \right\}$$

$$\phi_{DNA}(\mu) = \phi_{d,0} G(\mu)$$

$$\hat{S} = \begin{pmatrix} S_{ji} & S_{i,N-3} & S_{i,N-2} & S_{i,N-1} & S_{i,N} \\ 0 & 0 & 1 & 0 & -\frac{(k_m + \mu)(1 - \psi_s)n_{s,r}}{\psi_s c_p \beta_r} \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -\frac{\mu n_{s,r}}{c_p \beta_r} \\ -\frac{\mu n_i}{k_{eff,i}} & 0 & -\frac{\mu n_p}{c_m \beta_p} & -\frac{\mu n_p}{c_s \beta_s} & 1 - \frac{\mu n_r}{c_p \beta_r} \end{pmatrix}$$

$$\phi_{mRNA}(f_r) = v_m \left(\frac{1 - \psi_s}{\psi_s} \right) n_{s,r} C_r(f_r)$$

$$\phi_{rib}(f_r) = v_{rib} \left(\frac{f_r}{\beta_r c_p} \right)$$

$$\phi_{RNAPol}(f_m, f_s) = \frac{v_p}{\beta_r} \left(\frac{f_m}{c_m} + \frac{f_s}{c_s} \right)$$

$$b_j = \begin{cases} b_j & , j \neq M-3, j \neq M \\ b_{d,0} G(\mu) & , j = M-3 \\ n_0 P_0 & , j = M \end{cases}$$

$$G = \frac{e^{\mu(t_C + t_D)} - e^{\mu t_D}}{\mu t_C}$$

$$\sum_i \phi_i(\{f_i\}) = \sum_i \frac{v_i f_i}{k_{eff,i}}$$

Results

