

Um modelo para a diferenciação celular na embriogênese inicial

Herman F. Fumiã, Hallan S. Silva e Marcelo L. Martins

Departamento de Física, Universidade Federal de Viçosa



Sumário

1- Diferenciação celular: aspectos biológicos.

2- Um modelo para a expressão gênica.

2.1- A rede de regulação genética

2.2- Dinâmica da rede regulatória

2.3- Resultados: atratores, estabilidade e fases

3- Um modelo para a diferenciação celular.

3.1- Replicação celular e interação célula-célula

3.2- Diferenciação celular

4- Conclusões e Perspectivas.

1- Diferenciação celular: aspectos biológicos

➤ Organismos multicelulares



C. elegans: 959 células somáticas, ~1000 células germinativas, ~19000 genes.



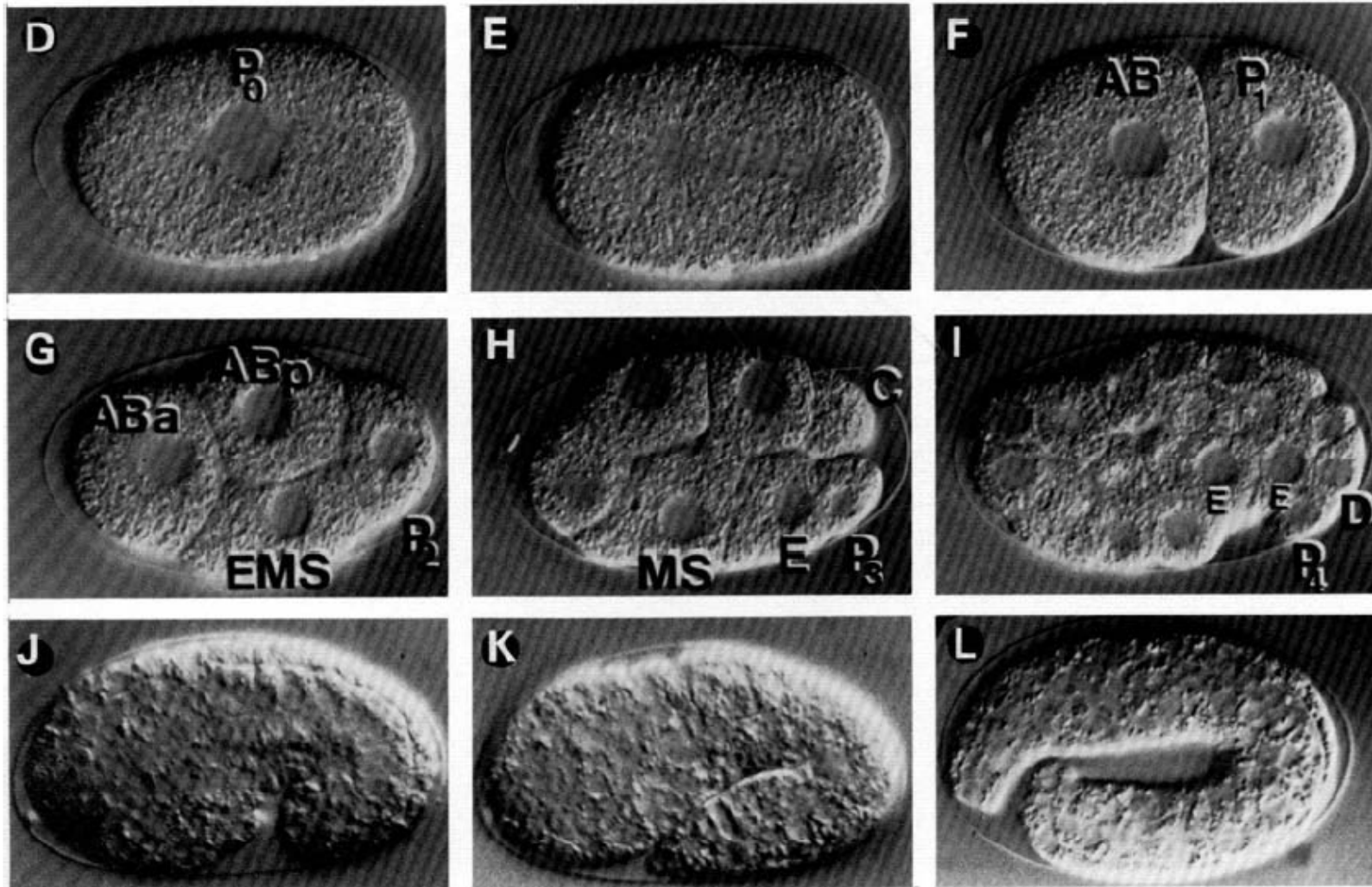
Homem: 100 trilhões de células, ~23000 genes.

- ✓ Todos se desenvolvem a partir de uma única célula;
- ✓ O genoma é o mesmo em todas as células (exceto para alguns macrófagos);
- ✓ Novos tipos celulares emergem ao longo do desenvolvimento embrionário;

➤ Diferenciação celular

✓ No desenvolvimento normal

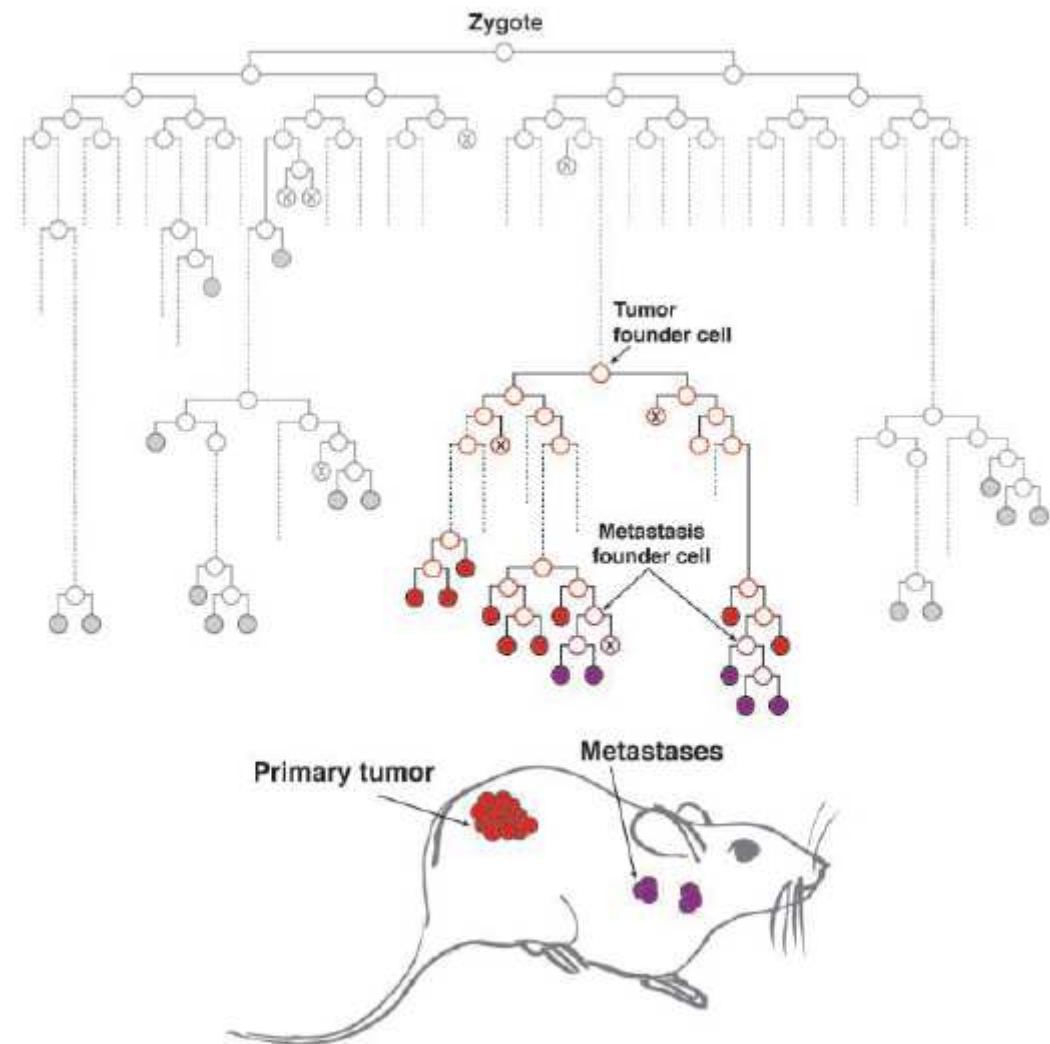
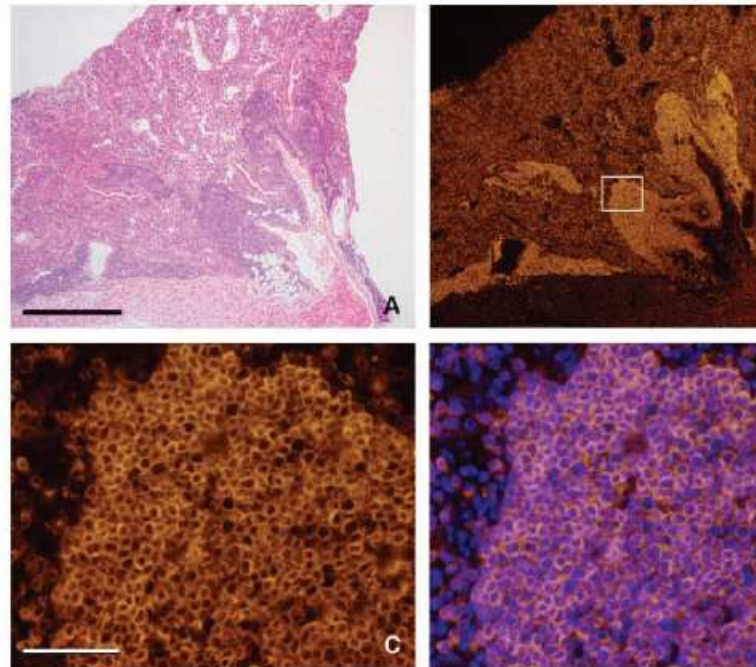
C. elegans



E. Schierenberg, J. Embryol. exp. Morph. **97 Supplement**, 31 (1986)

✓ Na progressão tumoral

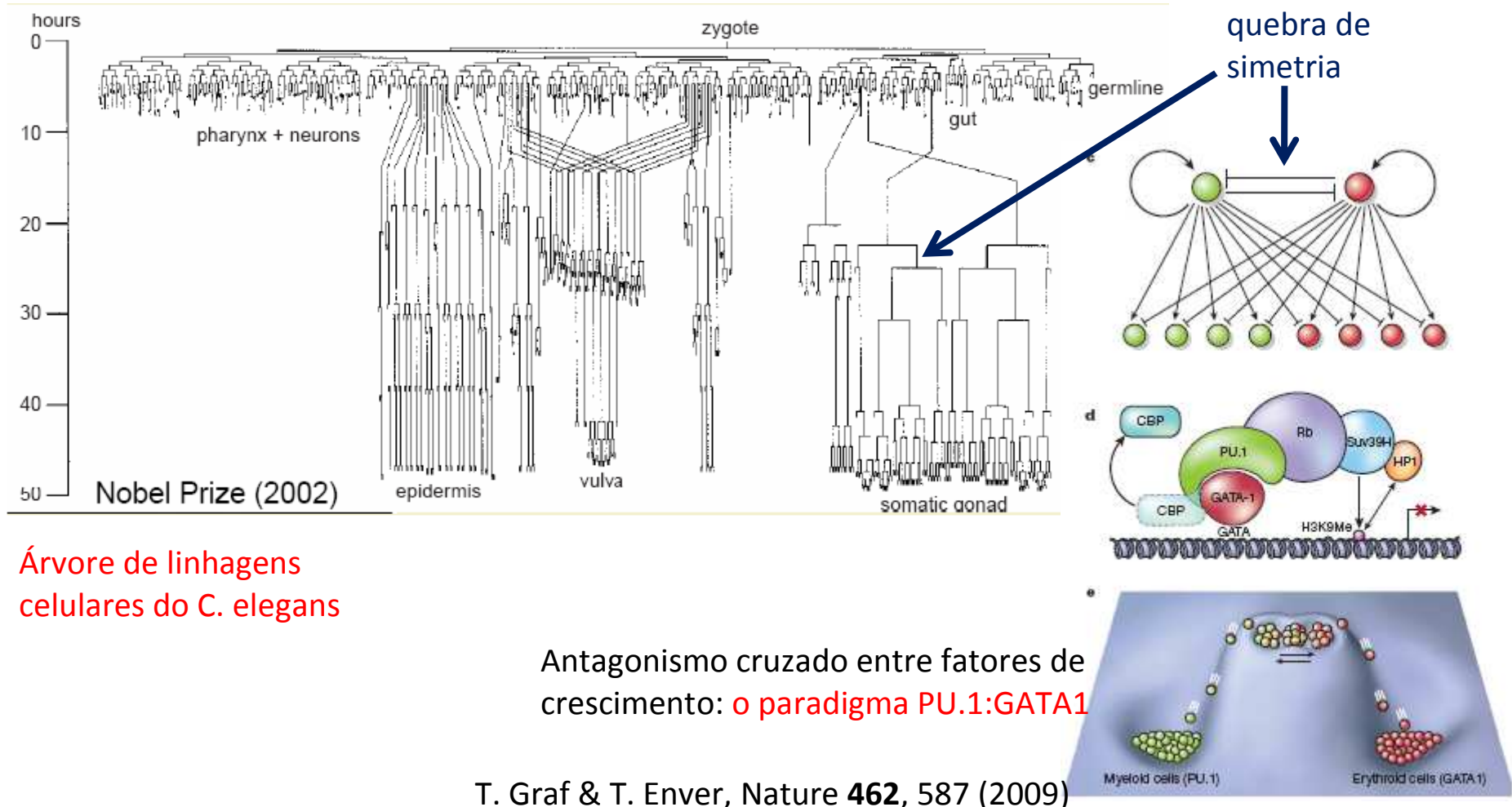
Linfoma em rato



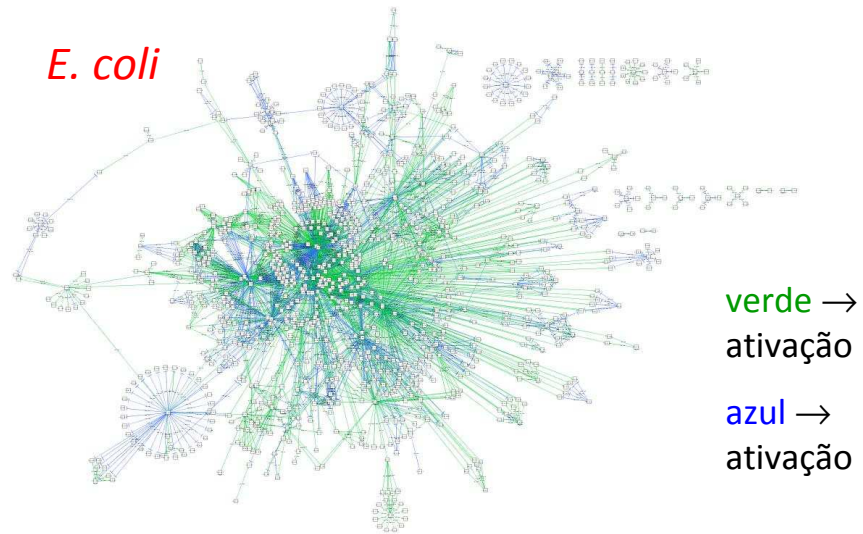
D. Frumkin *et al.*, Cancer Res. **68**, 5924 (2008)

➤ Aspectos básicos da diferenciação celular

- ✓ Células tronco multipotentes passam por seqüências de decisões de destino binárias que geram a diversidade de células diferenciadas.



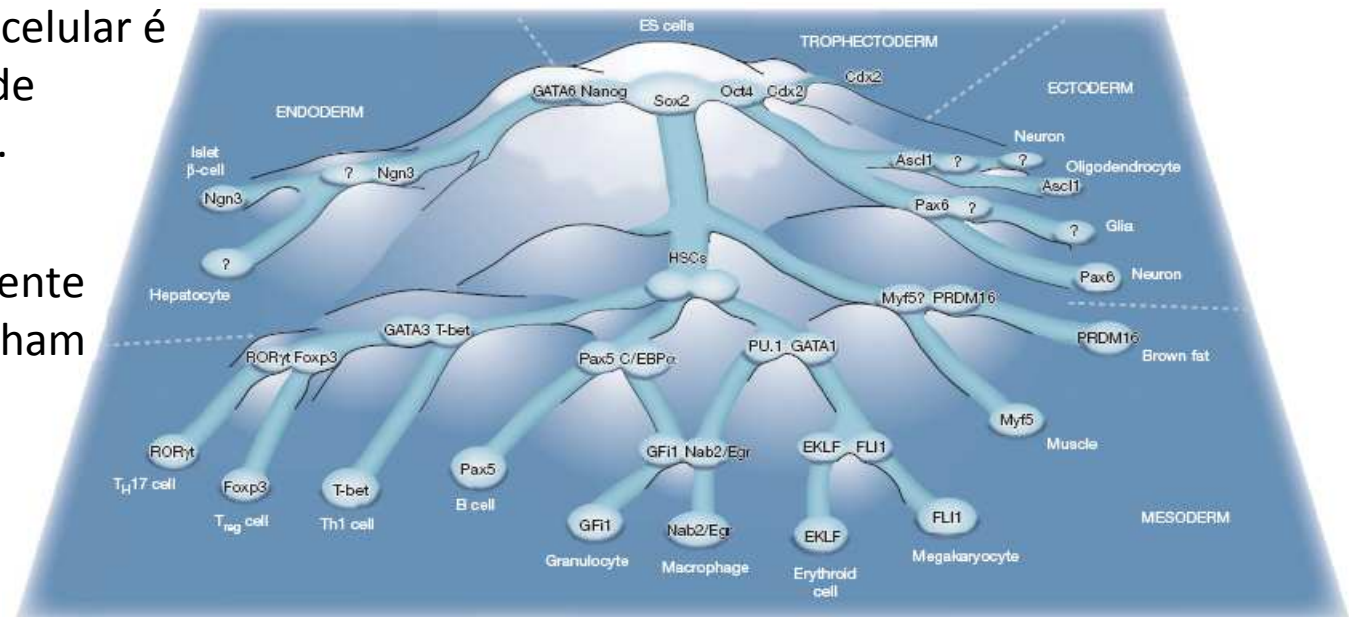
✓ A rede regulatória de genes desempenha um papel central no controle da diferenciação celular e na manutenção da estabilidade dos tipos celulares.



➤ Características universais da diferenciação celular

✓ **Estabilidade:** cada tipo celular é definido por um padrão de expressão gênico estável.

✓ **Direcionalidade:** raramente células diferenciadas ganham pluripotência via des-diferenciação.



2- Um modelo para a expressão gênica

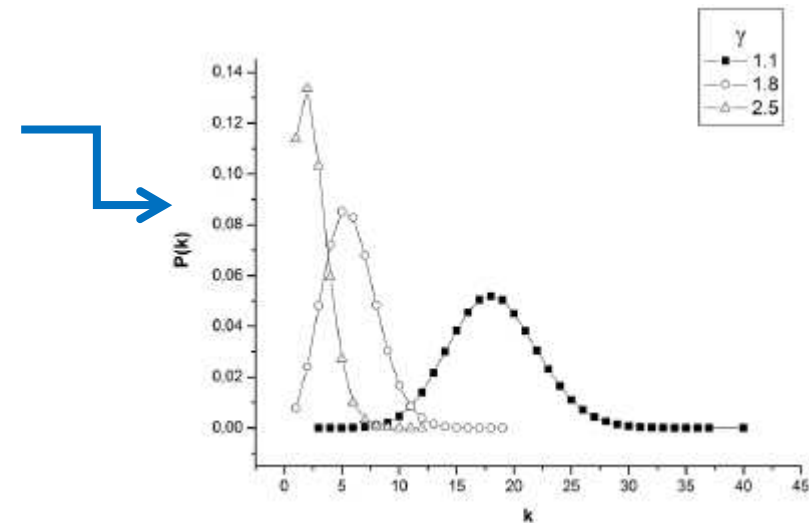
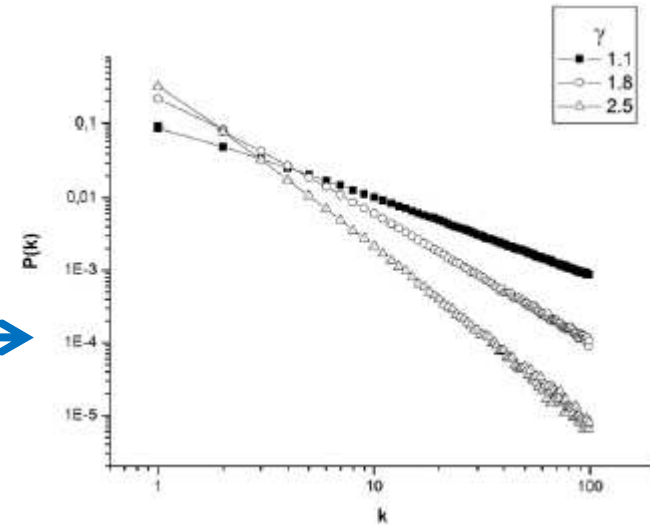
2.1- A rede de regulação genética

➤ Existem dois grupos de genes: os reguladores, que codificam fatores de transcrição (FTs), e os “estruturais”, que são regulados pelos FTs.

➤ O número de genes regulados por um FT j , K_{out}^j , segue uma distribuição livre de escalas.

➤ O número de genes K_{in}^i que regulam um gene i segue uma distribuição de Poisson. Isso vale tanto para os genes reguladores quanto estruturais.

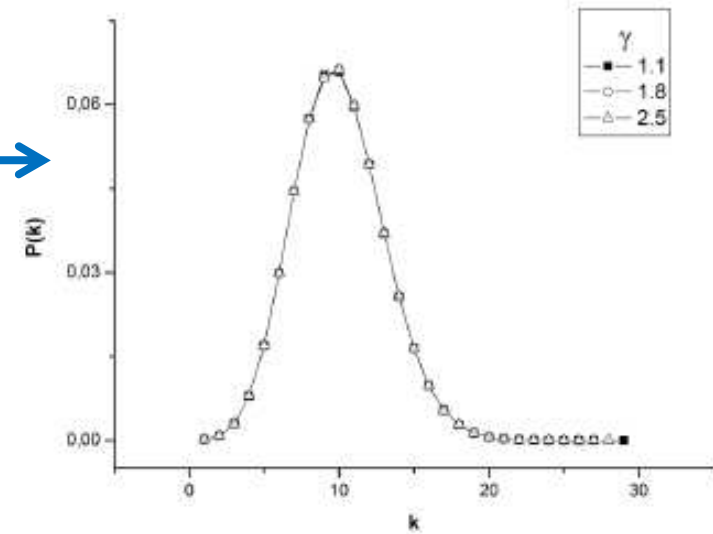
10.000 redes; N=100



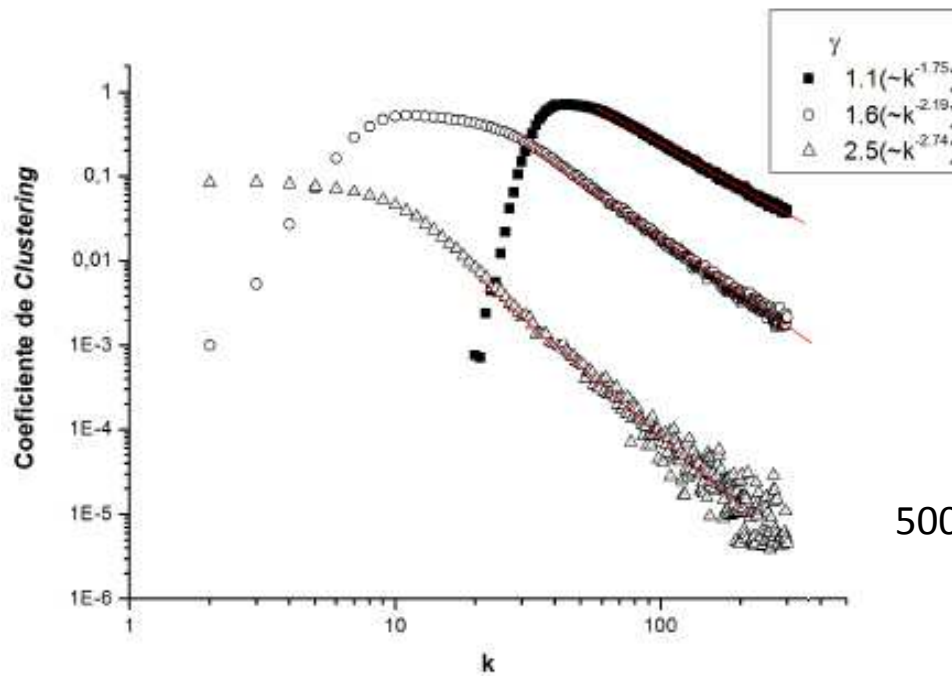
➤ Em média um gene estrutural é regulado por cerca de 6 FTs.



10.000 redes, 100 genes, $\langle k_{in} \rangle = 10$



➤ Agregação e modularidade



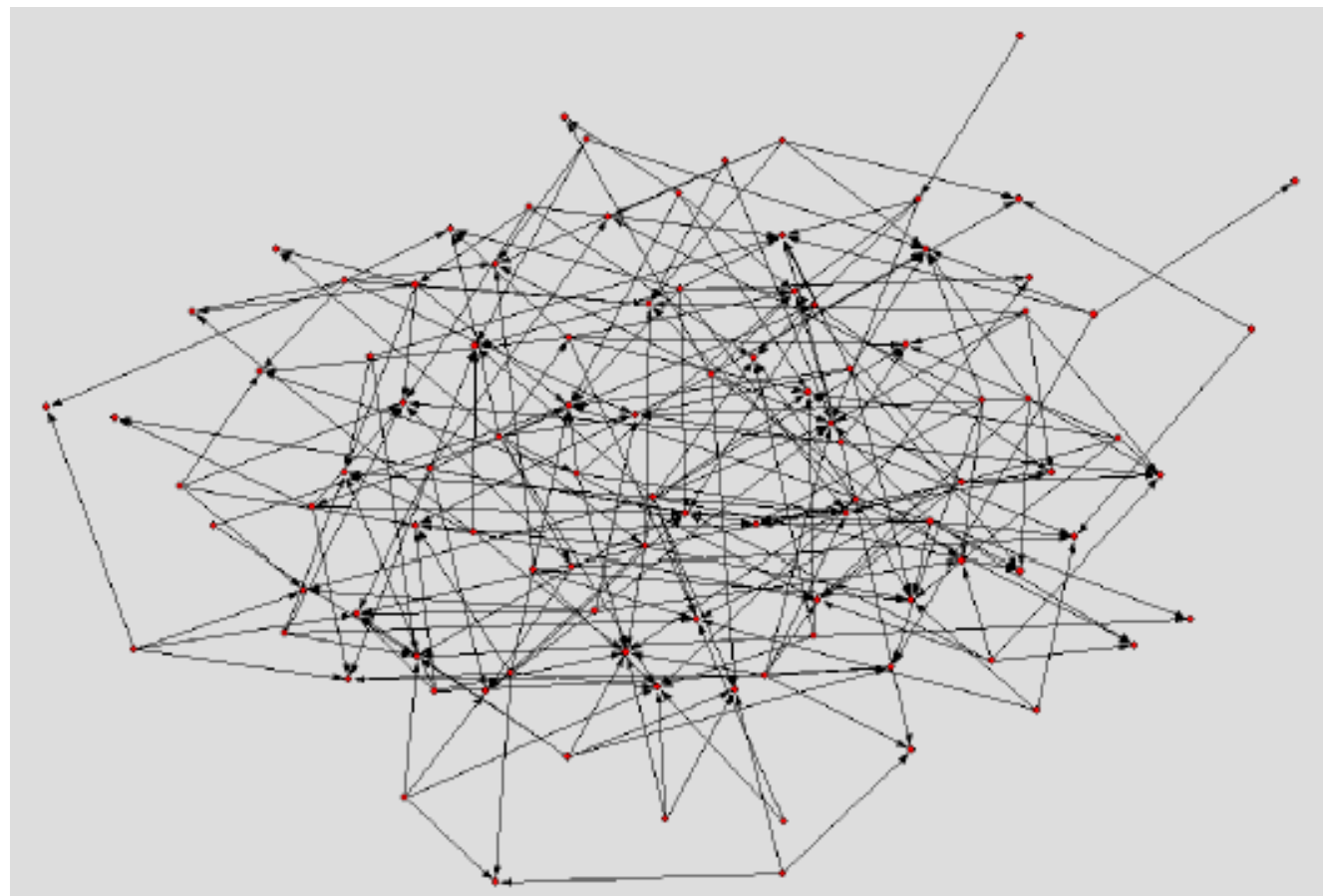
➔ modularidade

500 redes, 300 genes

<i>Expoente (γ)</i>	<i>C</i>	<i>C_{aleat.}</i>
1.1	0.585	0.286
1.6	0.430	0.107
2.5	0.085	0.024

Coefficiente de *clustering* para a rede proposta (*C*) e para sua versão aleatória correspondente (*C_{aleat.}*) com o mesmo número de nós e arestas. Redes com 200 nós.

➤ Uma rede típica



2.2- Dinâmica da rede regulatória

➤ Os genes na célula q são binários $\sigma_i^{(q)}=1$ (ativo) ou 0 (inativo) para transcrição.

➤ A atividade de cada gene i em uma célula q é atualizada em paralelo via

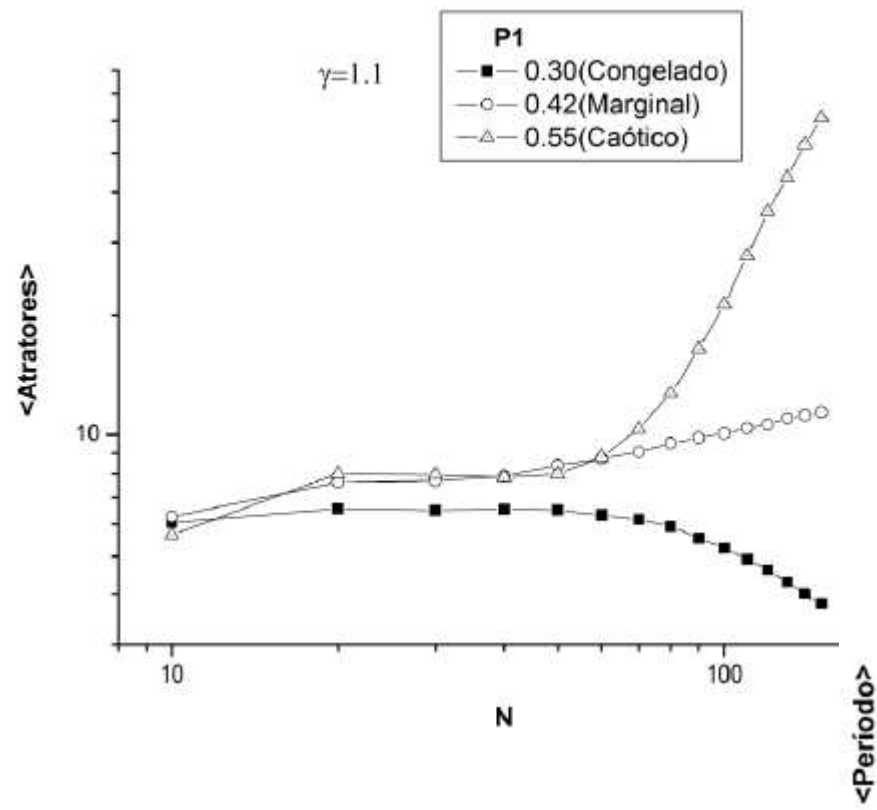
$$\sigma_i^{(q)}(t+1) = \text{sgn} \left[J_{ii} \sigma_i^{(q)}(t) + \sum_l J_{il(i)} \sigma_{l(i)}^{(q)}(t) \right]$$

➤ Os acoplamentos intracelulares J_{ij} , ativadores ou inibidores, são escolhidos de acordo com a distribuição de probabilidades:

$$P(J_{ij}) = p_1 \delta(J_{ij} - J) + (1 - p_1) \delta(J_{ij} + J)$$

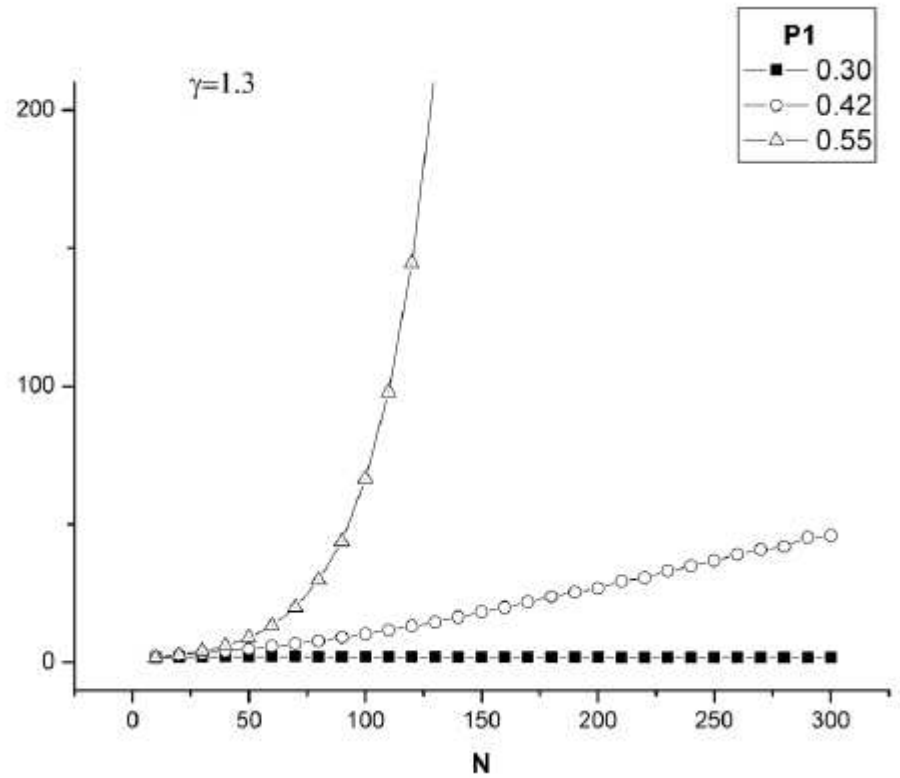
➤ Os acoplamentos J_{ii} (auto-regulação) são todos ativadores.

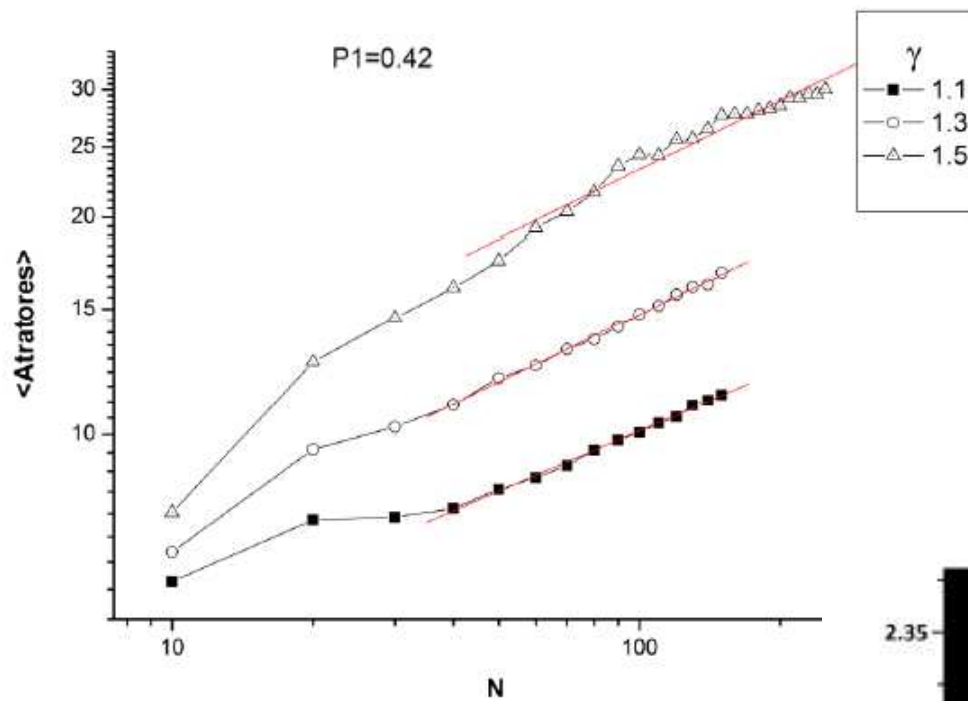
2.3- Resultados: atratores, estabilidade e fases



Escalonamento dos períodos médios e número de atratores distintos com o número de genes reguladores.

14.000 redes; 100 genes e 100 estados iniciais por rede.



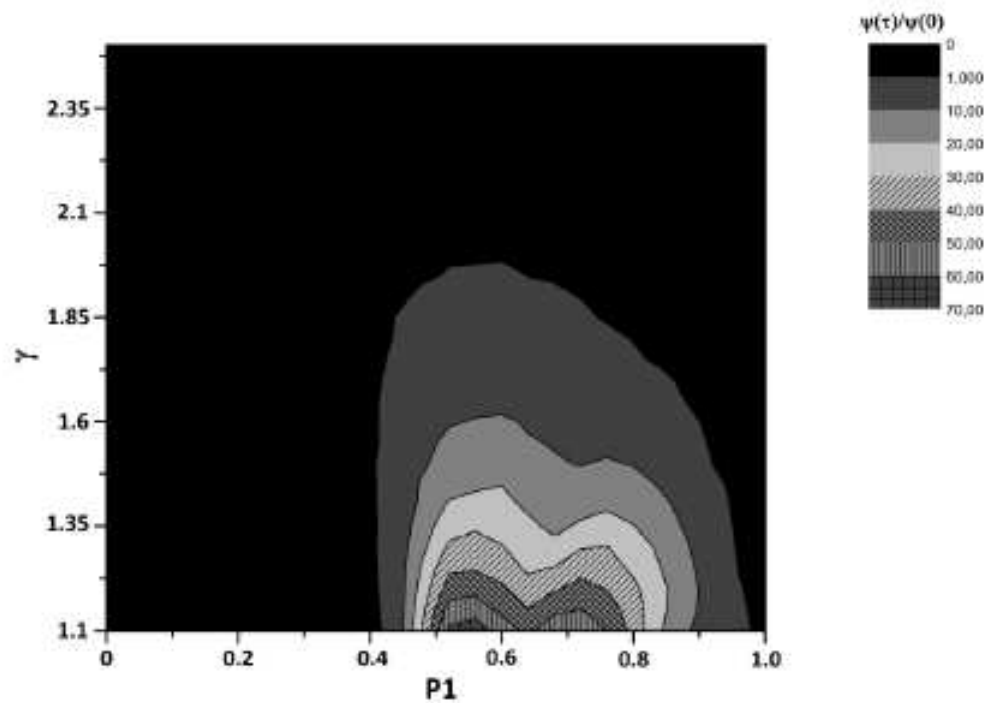


Estabilidade dos atratores.

Distância de Hamming: $\Psi(t)$



Diagrama de fases



Rede com $N=1000$ genes.

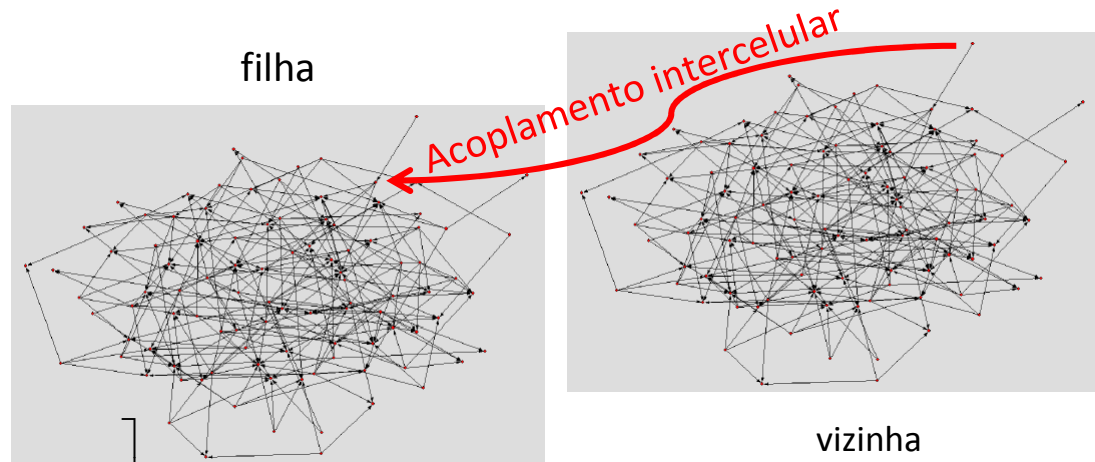
3- Um modelo para a diferenciação celular

3.1- Replicação celular e interação célula-célula

- Toda célula divide-se (mitose) a cada vez que percorre seu **atrator** (ciclo celular).
- O genoma e o padrão de atividade gênica são conservados sob mitose → **ausência de mutações**.
- Cada célula filha ocupa, aleatoriamente, um sítio da vizinhança de Moore de sua mãe , eventualmente deslocando outras células por uma constante de rede.

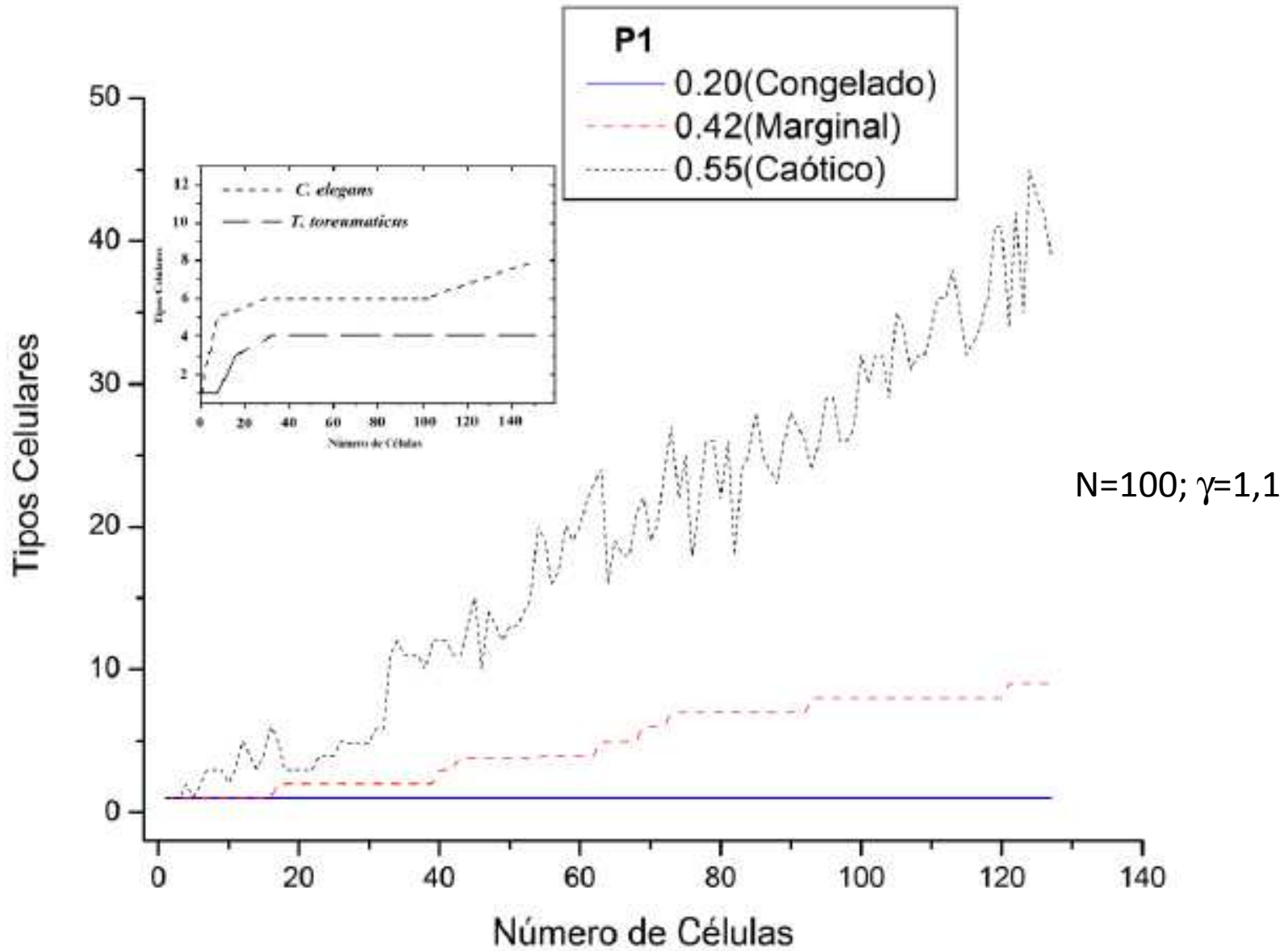
➤ **Interações célula-célula:** após cada mitose, as células mãe e filha estabelecem entre si um único acoplamento intercelular .

$$\sigma_i^{(q)}(t+1) = \text{sgn} \left[J_{ii} \sigma_i^{(q)}(t) + \sum_l J_{il(i)} \sigma_{l(i)}^{(q)}(t) + \sum_{\text{intercellular couplings}} J_{il(i)} \sigma_{l(i)}^{(q)}(t) \right]$$

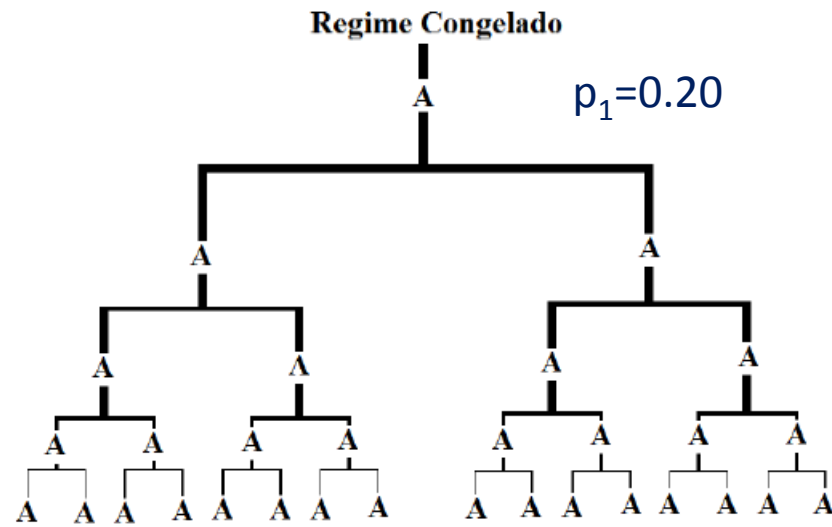


O gene regulador é selecionado ao acaso dentre aqueles que regulam o gene i .

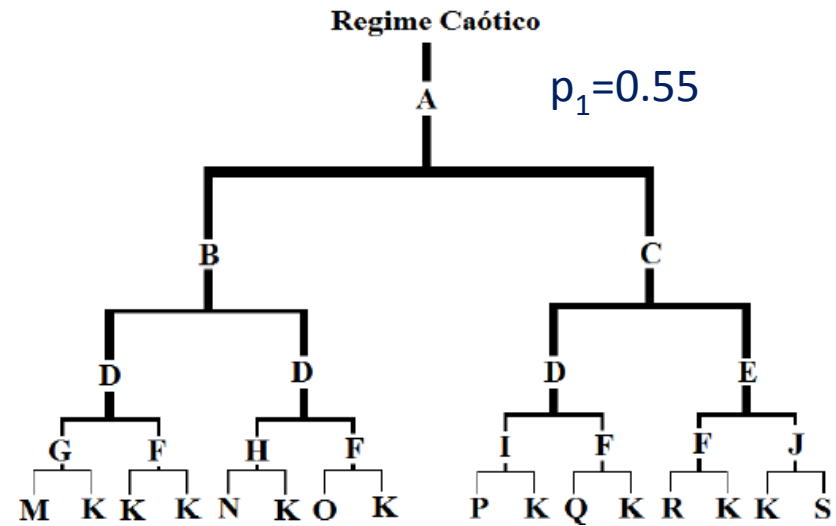
3.2- Diferenciação celular



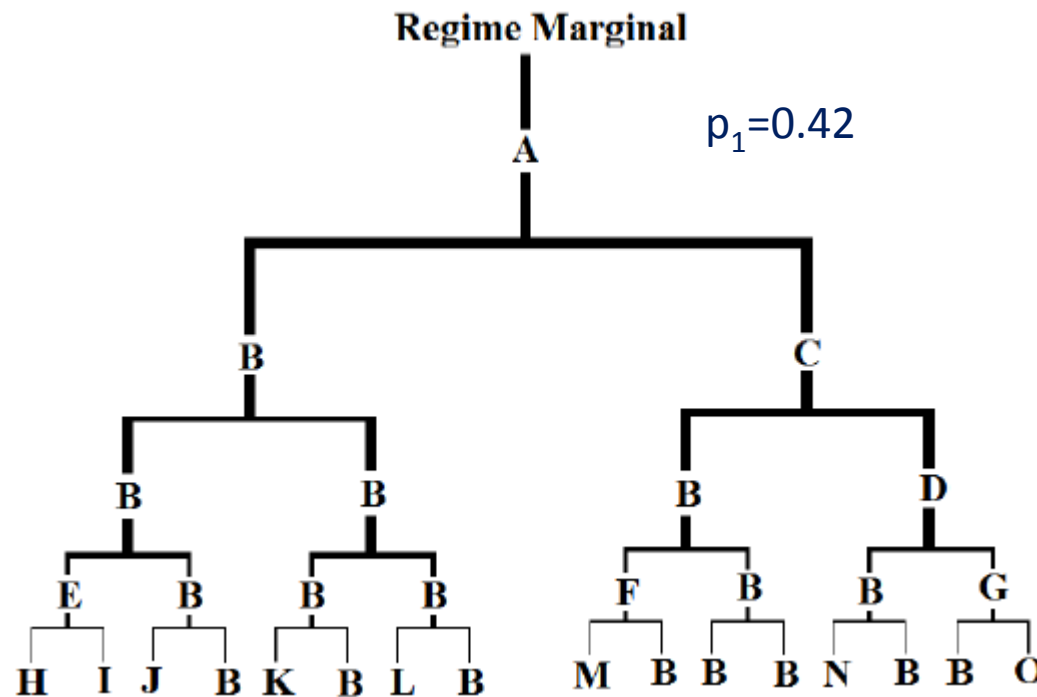
➤ “Cell lineage trees”



indiferenciação

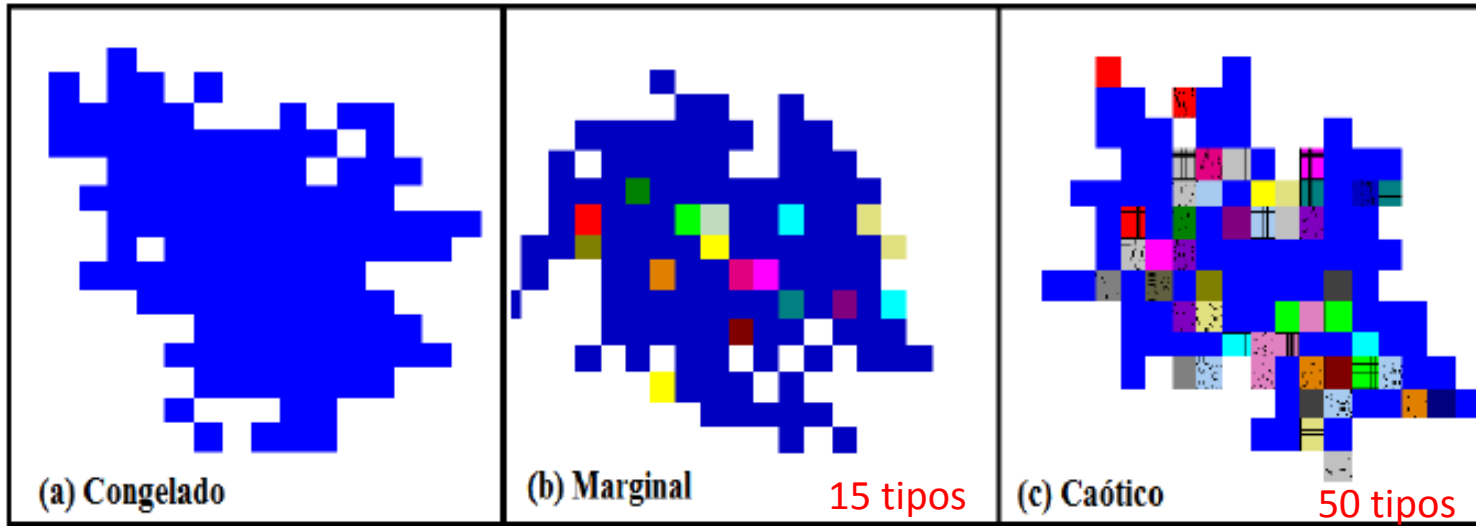


indeterminação

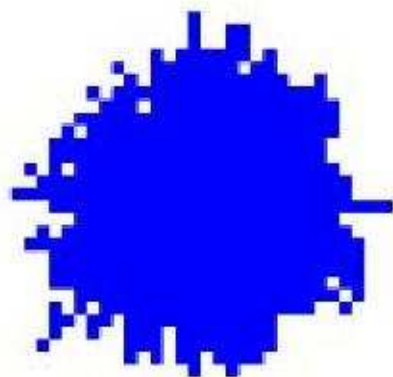


determinação

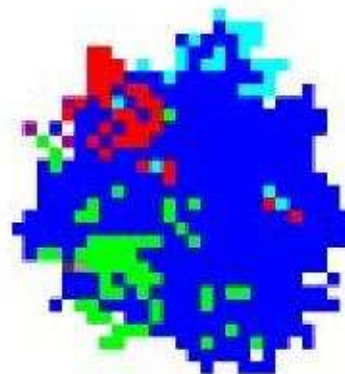
➤ Padrões espaciais de diferenciação celular



(2003)



1 cell type
congelado



8 cell types
marginal



86 cell types
caótico

500 células; rede Watts-Strogatz

4- Conclusões e perspectivas

- As redes regulatórias com regimes dinâmicos consistentes com as observações biológicas ocorrem para distribuições $P(k_{out})$ livres de escala com $\gamma < 2$.
 - As células se diferenciam, via transições para novos atratores, mesmo na ausência de mutações na replicação celular, se existe um acoplamento mínimo célula-célula.
 - A diferenciação celular ocorre a taxas moderadas e gera linhagens celulares estáveis na fase marginal. A morfogênese biológica pode ocorrer nas bordas do caos e não exige uma dinâmica intracelular caótica (Kaneko & Yomo).
 - A correlação entre linhagens celulares e proximidade espacial é enfraquecida pela desordem nas interações célula-célula pela topologia da rede de regulação.
- Perspectivas:
- ✓ Tornar mais realista as auto-regulações e acoplamentos intercelulares;
 - ✓ Investigar os efeitos de estocasticidade e assincronia na regulação gênica;