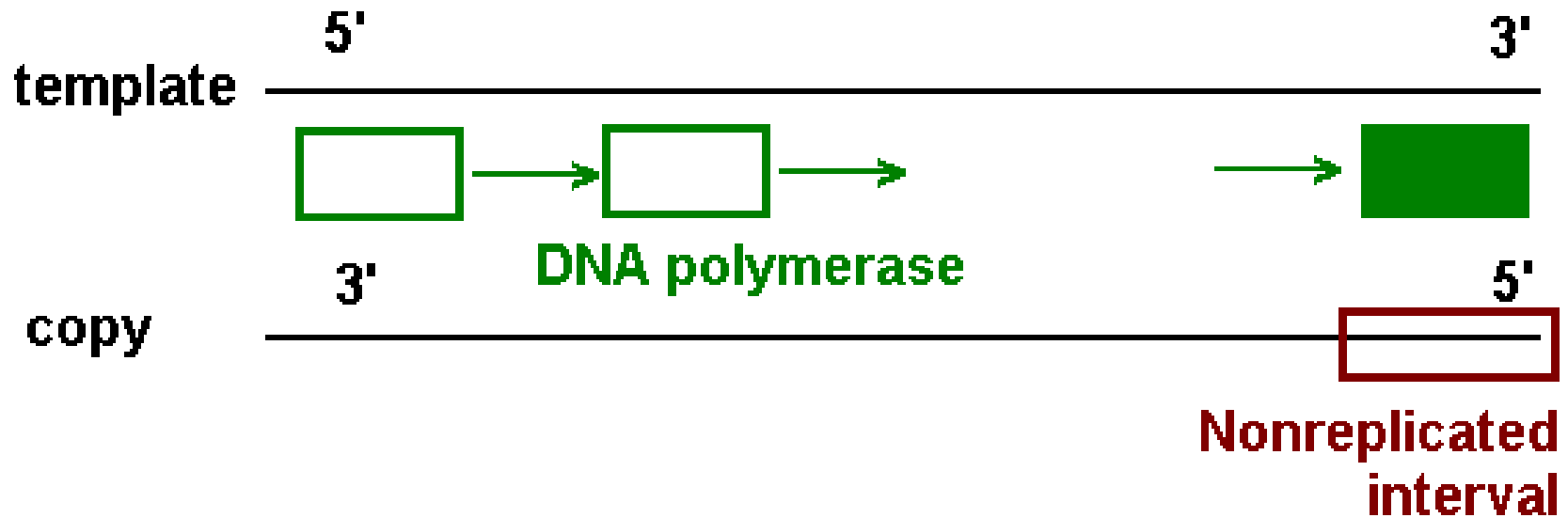


Matematyka Starzenia (Się)
Andrzej Świerniak
Politechnika Śląska, Instytut Automatyki



Skracanie telomerów-matematyka starzenia
Nagroda Nobla 2009 (E. Blackburn, C. Greiger, J. Szostak)



- u bakterii problemu nie ma, bo chromosomy są koliste
- niekompletna replikacja : polimeraza DNA porusza się w jednym kierunku i końce 3' nie są kopiowane, po każdej replikacji chromosom ulega skróceniu o 50-100 pz

Hipotezy

- Eukaryota mają liniowe chromosomy, coś trzeba skorygować, bo w innym przypadku sukcesywnie by się skracały
- *Idea*: Trzeba dodać nadmiarowe zakończenia, które można skracać bez utraty informacji genetycznej
- **Telomery** (J.H. Muller 1939) są zbudowane z końcowych fragmentów ograniczonych (**TRF**'s), u człowieka złożonych z powtórzeń **TTAGGG** lub podobnych (Moyzis 1988).
- Olovnikov (JTB 1974) postawił hipotezę o starzeniu się komórek: somatyczne komórki z każdym podziałem tracą telomerowe zakończenia
- Hayflick (1965) odkrywa, że komórki wyizolowane z tkanki i hodowane in vivo starzeją się i umierają po ok. 50 podziałach

Hipotezy – rola telomerów

- Zapobieganie utracie informacji genetycznej na skutek skracania chromosomów
- „*skuwki*” do „*sznurowadeł*” Ochrona przed sklejeniem się chromosomów (B. Mc Clintock 1945)
- Organizacja chromatyny w jądrze – przyczepy do zrębu jądrowego
- Sekwencje subtelomerowe ułatwiają „crossing over”
- Replikometr rejestruje skracanie telomerów

Ostatnie doniesienia:

- Ryzyko choroby wieńcowej jest odwrotnie proporcjonalne do długości telomerów w leukocytach (Haycock et al. BMJ 2014)
- Mężczyźni z negatywnymi zmianami kognytywnymi mają wyraźnie krótsze telomery (Rask et al., Front. Aging Neurosci. 2016)
- Komórki macierzyste pozyskane we wczesnej fazie życia można wykorzystać w późnej starości do wydłużania telomerów (Holsteige et al. Genome Res 2014, badania na 115 letniej kobiecie)

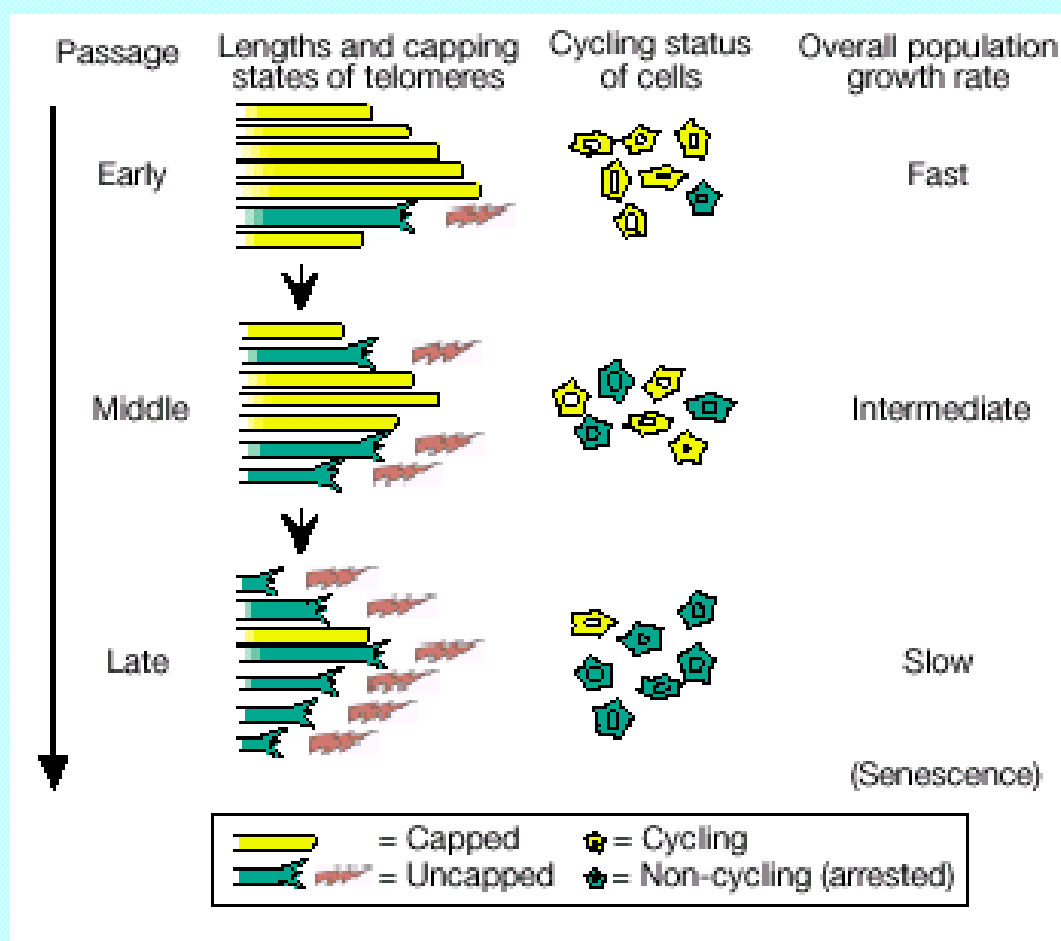
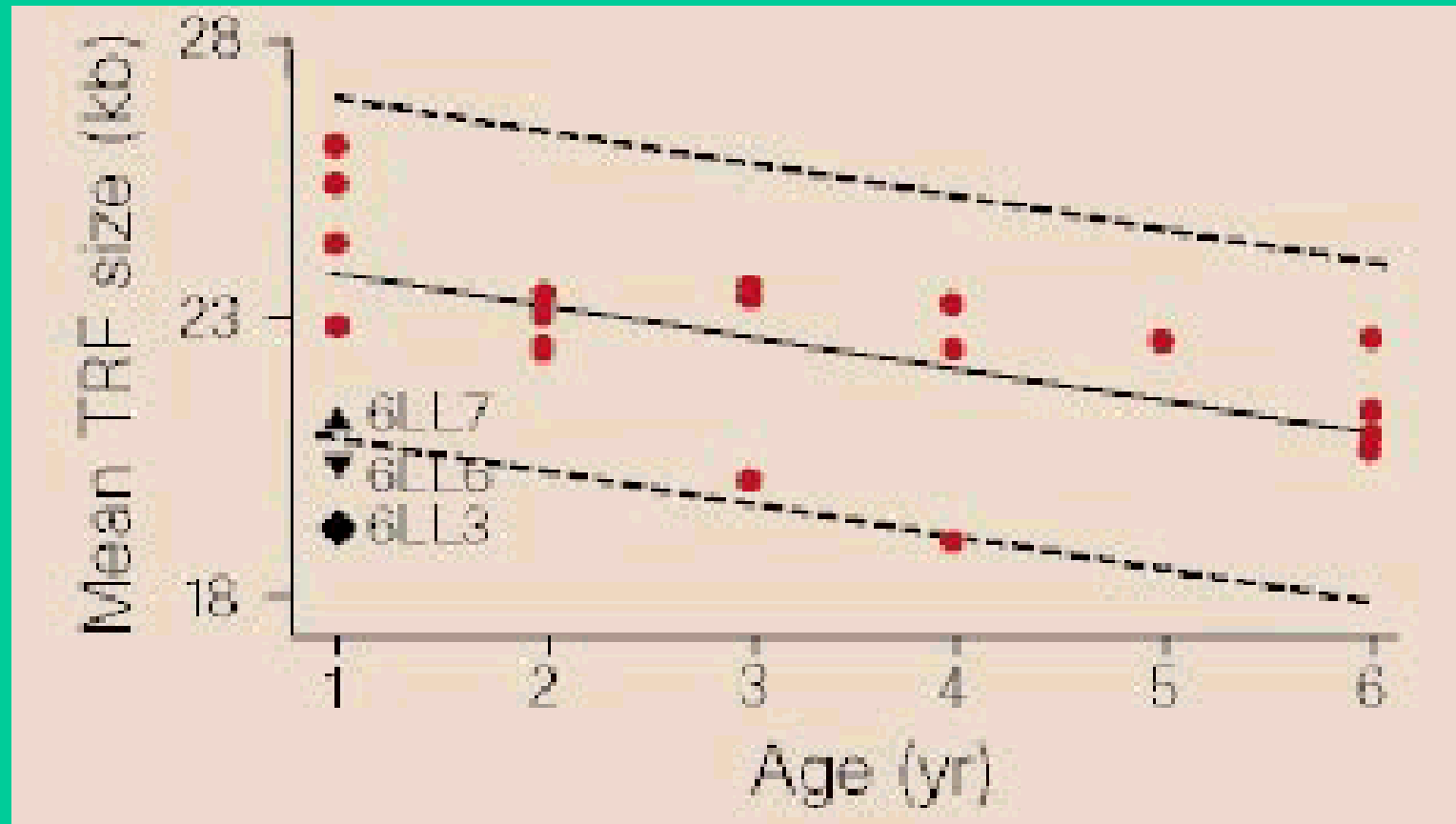


Figure 2 Stochastic uncapping of telomeres and cellular senescence kinetics. A probabilistic two-state switching behaviour of telomeres accounts for the two-state cell kinetics of primary cultures of normal mouse and human glial cells and fibroblasts^{38,40}. Early in culturing most telomeres are functionally capped (yellow) and most cells are cycling (yellow cells), but, lacking telomerase, a finite fraction of the telomeres stochastically became uncapped (blue), causing cell-cycle exit (blue cells). This fraction increases steadily during culturing as the telomeres shorten, increasing their probability of stochastically uncapping, until net growth of the cell population ceases (senescence).

Blackburn (2000) *Nature*

Telomery słynnej owcy

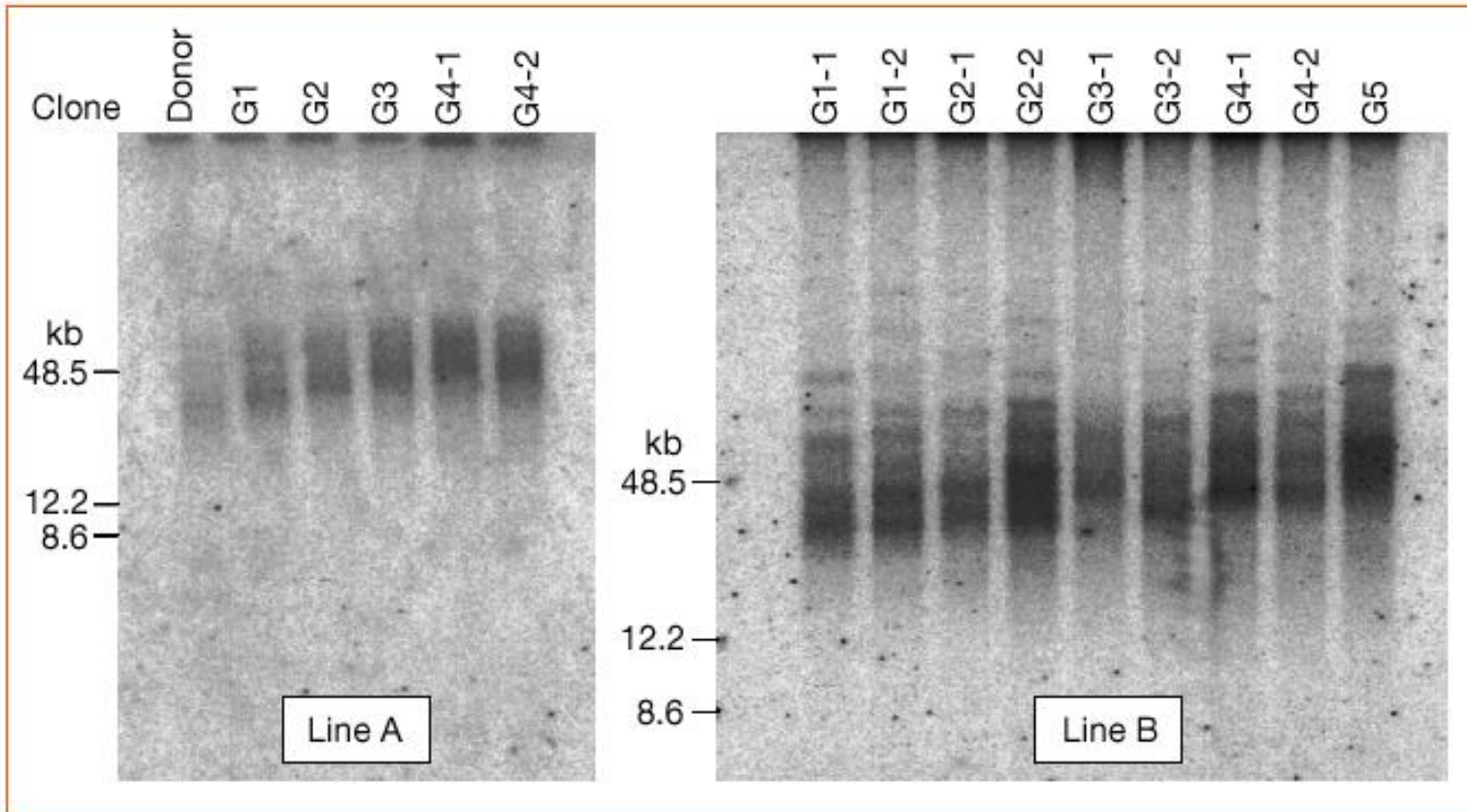


● Cloned

● Control

Shiels *et al* (1999)
Nature

Długości telomerów w klonowanych myszach

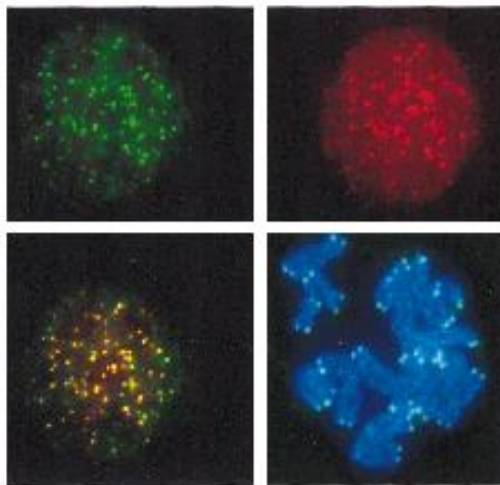


Telomeraza-odwrotna transkryptaza z własną matrycą (Greider i Blackburn (1985))

Telomeraza ludzka syntezuje in vitro setki sekwencji TTAGGG

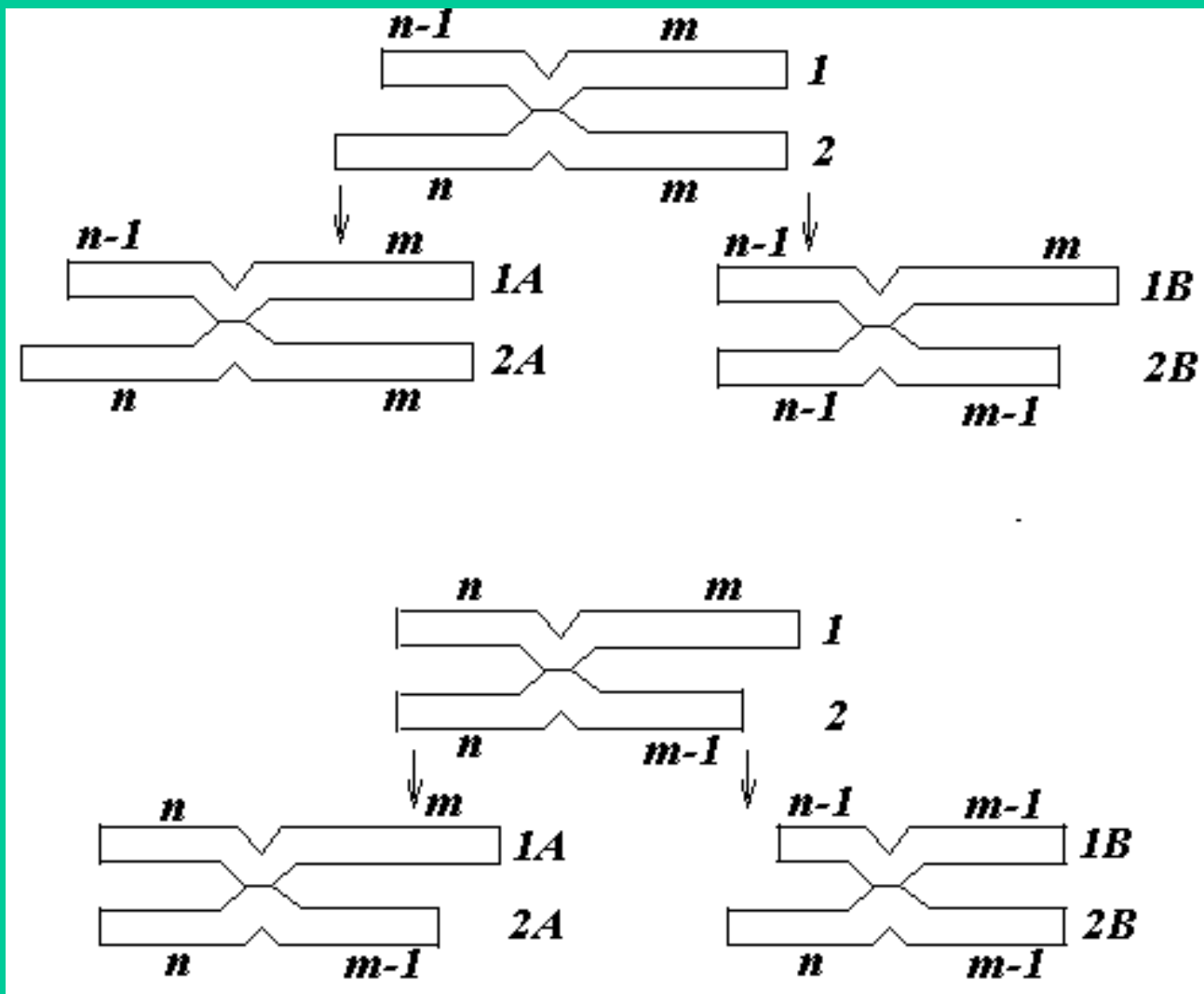
Obecna w :

- komórka pnia (szpiku kostnego, kryptach jelita, komórkach rozrodczych)
- komórkach nowotworowych wszystkich tkanek (90% nowotworów)
- komórkach embrionalnych



Tromans (2000) *Nature Cell Biology*

Najprostszy model {Levy et al.}



$$(n-1, n; m, m) \begin{cases} \rightarrow (n-1, n; m, m) \\ \rightarrow (n-1, n-1; m, m-1) \end{cases}$$

$$(n, n; m, m-1) \begin{cases} \rightarrow (n, n; m, m-1) \\ \rightarrow (n-1, n; m-1, m-1) \end{cases}$$

$$(n-1, n; 0, 0) \rightarrow (n-1, n; 0, 0)$$

$$(0, 0; m, m-1) \rightarrow (0, 0; m, m-1)$$

Zredukowany model

$$(k, l) \begin{cases} \rightarrow (k, l) \\ \rightarrow (k-1, l-1) \end{cases}$$

$$(k, 0) \rightarrow (k, 0)$$

$$(0, l) \rightarrow (0, l)$$

$$i = \min(k, l)$$

$$i \begin{cases} \rightarrow i \\ \rightarrow i-1 \end{cases}$$

$$0 \rightarrow 0$$

Deterministyczny model różnicowy (KS)

$M_i(t)$ - liczba komórek typu i ,
w pokoleniu t

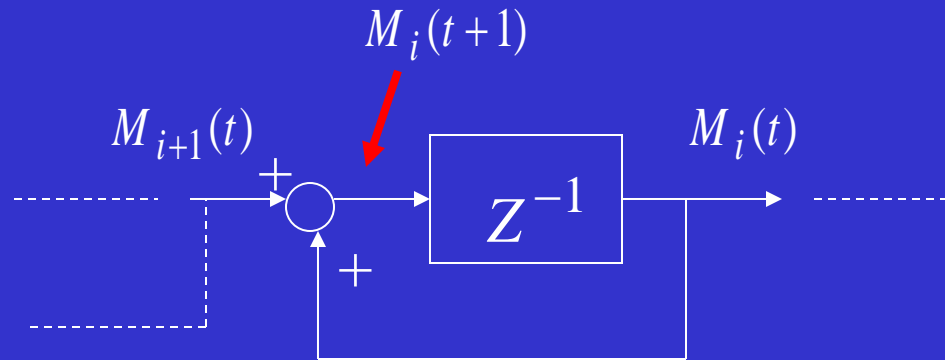
$$M_i(t+1) = M_i(t) + M_{i+1}(t), \quad i, t \geq 0.$$

$$M_k(0) = \delta_{kl}, \quad k \geq 0$$

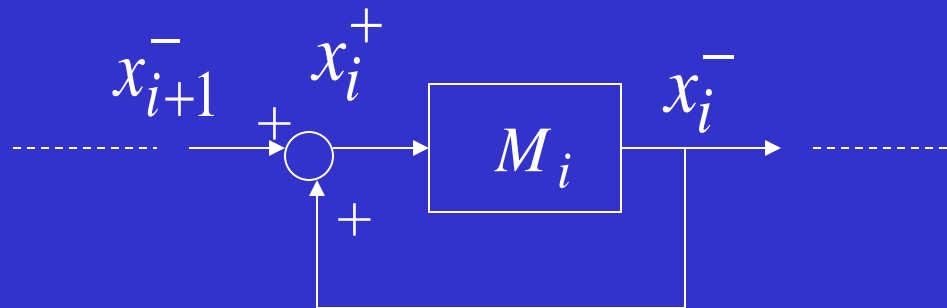
$$M_k(t) = \begin{cases} \binom{t}{l-k}; & \max(l-t, 0) \leq k \leq l, \\ 0; & \text{otherwise} \end{cases}$$

Dodatnie sprzężenie w modelach

Model deterministyczny



Kompartm.



Zachowanie asymptotyczne

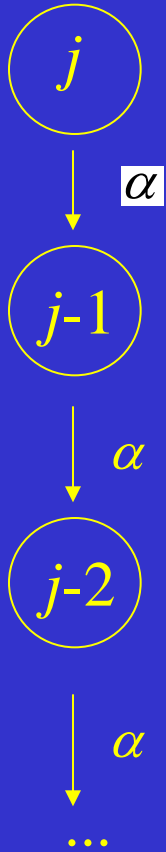
Dla dużych czasów:

$$M_i(t) \sim \frac{t^{N-i}}{(N-i)!} M_N(0)$$

$$M_\Sigma = \sum_{i=0}^N M_i(t) \sim \frac{t^N}{N!} M_N(0)$$

Model stochastyczny (KA)

Czas międzypodziałowy - zmienna losowa o rozkładzie wykładniczym z parametrem α



$M_{ij}(t)$ - średnia liczba komórek typu j pochodzących od przodka typu i

$$\dot{M}_{ij}(t) = \alpha M_{ij+1}(t), \quad i \geq j \geq 0$$

Warunek początkowy: $M_{ij}(0) = \delta_{ij}$

$$M_{ij}(t) = \frac{(\alpha t)^{i-j}}{(i-j)!}$$

A dla: $M_i(0) > 0, i \leq N$

$$M_j(t) = \sum_{i=j}^N \frac{(\alpha t)^{i-j}}{(i-j)!} M_i(0)$$

Dowolny rozkład czasów międzypodziałowych (AKW)

Przypadek identycznych rozkładów dla różnych typów $G(t)$

$$M_{ij}(t) = \sum_{n=i-j}^{\infty} \binom{n}{i-j} (1-G) * G^{*n}(t)$$

gdzie * oznacza splot, G^{*n} jest n -krotnym splotem funkcji rozkładu, a $\binom{n}{i-j}$

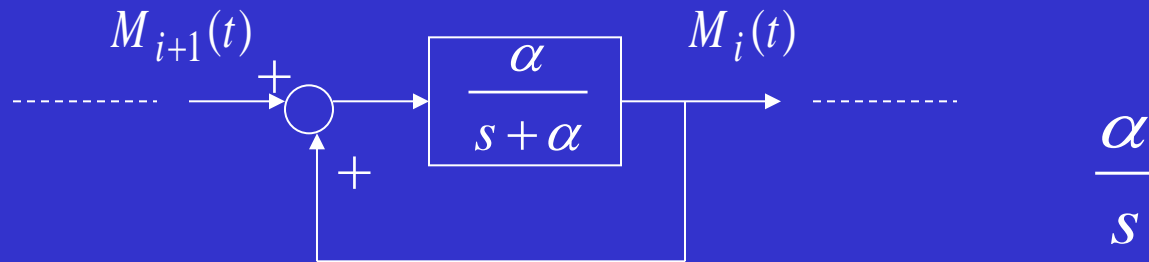
jest średnią liczbą komórek typu $i-j$ w n -tej generacji

$$M_{ij}(t) \sim \frac{t^{i-j}}{m^{i-j} (i-j)!}$$

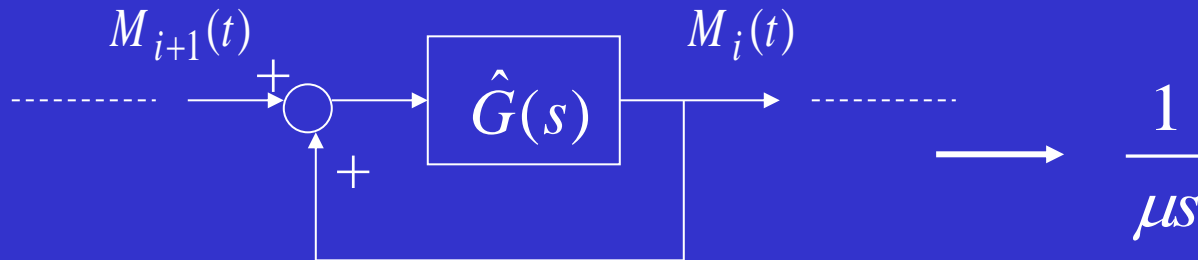
wykl. $\dot{M}_i = x_i^+ - x_i^-$

$$x_i^- = \alpha M_i$$

$$x_i^+ = x_i^- + x_{i+1}^-$$

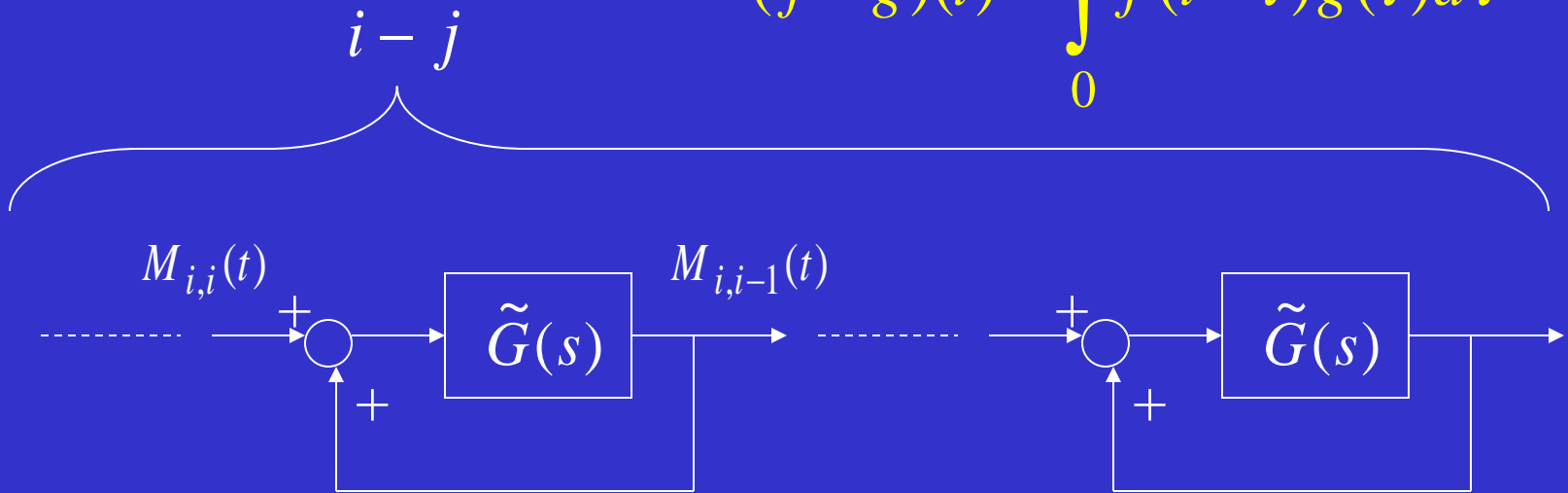


dowolny



$$M_{ij}(t) = \sum_{n=i-j}^{\infty} \binom{n}{i-j} (1-G) * G^{*n}(t)$$

$$(f * g)(t) = \int_0^{\infty} f(t-\tau)g(\tau)d\tau$$



$$\lim_{s \rightarrow 0} \tilde{G}(s) = 1, \quad \frac{\tilde{G}(s)}{1 - \tilde{G}(s)} \rightarrow \frac{1}{\mu s}, \quad \hat{M}_{ij}(s) \rightsquigarrow \left(\frac{1}{\mu s} \right)^{i-j}$$

$$F(t) = \frac{\sum_{j=1}^i M_{ij}}{\sum_{j=0}^i M_{ij}}$$

Stosunek Proliferacyjny

} → 0

$$E(t) = \frac{\sum_{j=1}^i jM_{ij}}{\sum_{j=0}^i M_{ij}}$$

Przeciętna długość zakończeń

2014, rozkład długości telomerów da się przybliżyć rozkładem Weibulla (???)

Inne asymptotyki (Olofsson, Kimmel 2000)

- Prawdopodobieństwo przeżycia komórki typu 0 wynosi p , a pozostałych - q

$$M_{k,j}(t) = \frac{(\alpha qt)^{k-j}}{(k-j)!} e^{-\alpha(1-q)t}, \quad j = 1, \dots, k$$

$$M_{k,0}(t) = \frac{(\alpha qt)^k}{k!} e^{-\alpha(1-q)t}$$

$$p = q$$

$$M_{k,0}(t) \sim \frac{q}{q-p} \frac{(\alpha qt)^{k-1}}{(k-1)!} e^{-\alpha(1-q)t}$$

$$p < q$$

$$M_{k,0}(t) \sim \left(\frac{q}{p-q}\right)^k e^{-\alpha(1-p)t}$$

$$p > q$$

$$F(t) = \frac{\sum_{j=1}^i M_{ij}}{\sum_{j=0}^i M_{ij}}$$

$$0 < p < q < 1$$

$$E(t) = \frac{\sum_{j=1}^i j M_{ij}}{\sum_{j=0}^i M_{ij}}$$

} →

$$\frac{q - p}{2q - p} > 0$$

Uwagi końcowe

W rozważanym procesie modele miały postać liniowych wysokowymiarowych układów równań, których pełna analiza jest złożona. Stosując różne metody modelowania możliwe jest jednak stosunkowo proste określenie zachowań asymptotycznych.

Z wiekiem długość zakończeń telomerowych maleje, ale jest szansa, że nie do zera. Olofsson to Szwed, ale mieszka w USA.

Czy Szwedzi mają dłuższe telomery, czy tylko lepiej liczą asymptoty? Tak czy tak, średnio żyją dłużej niż my.

A jak jest z instytutami? 30 lat to na tyle dużo, żeby mieć powody do dumy i mieć dobrych przyjaciół. Instytuty nie mają telomerów.

Ad multos annos

