

Modelo matemático do ciclo celular G1-S

GAVET, Danyel¹; PROTACHEVICZ, Paulo¹; TROBIA, José ²; BATISTA, Antonio^{1,2};

Universidade Estadual de Ponta Grossa - Programa de Pós-Graduação em Ciências/Física¹; Departamento de matemática e estatística (DEMAT)²

silvagavet@gmail.com¹

Palavras-Chave: Ciclo celular; hipóxia; equações diferenciais.

Resumo

A célula é a unidade mais importante para a vida, e entender seu ciclo é essencial para o avanço na biologia. Analisamos a transição do ciclo G1-S (primeiro estágio do ciclo), afetado pela hipóxia. O objetivo é analisar um modelo matemático, baseado em um sistema de equações diferenciais, para simular a dinâmica das principais proteínas reguladoras. Nossas simulações, considerando diferentes concentrações de oxigênio, revelaram que a hipóxia atrasa significativamente a progressão do ciclo.

I. INTRODUÇÃO

A célula constitui a unidade estrutural e funcional básica responsável pelos processos biológicos essenciais à sobrevivência de qualquer organismo. No entanto, a longevidade celular é relativamente curta se comparada ao tempo de vida do organismo como um todo. Para manter a homeostase e a reposição tecidual, os sistemas biológicos dependem do ciclo celular.

O ciclo celular descreve a progressão de eventos desde a formação de uma nova célula até a sua própria divisão, sendo um processo estritamente regulado. Ele é classificado em quatro fases consecutivas: (i) G1 (fase de crescimento celular e ganho de nutrientes e proteínas), (ii) S (fase de síntese, marcada pela replicação do DNA), (iii) G2 (fase de síntese proteica direcionada à estruturação da divisão) e (iv) M (fase de mitose, em que ocorre a divisão nuclear e citoplasmática, originando duas células-filhas) (ALBERTS B; JOHNSON, 2017).

Após a conclusão da fase M, o ciclo se reinicia, podendo durar cerca de 24 horas em células de mamíferos, dependendo do tipo celular. O presente trabalho concentra-se na dinâmica de transição entre as fases G1 e S, a qual exige o acoplamento de diversas proteínas reguladoras cruciais, destacando-se a família das Ciclinas e das Cinases Dependentes de

Ciclina (CDKs), a proteína de restrição P27, a proteína do retinoblastoma (RB), o fator de transcrição E2F, e os complexos de degradação APC/C e Cdh1.

Durante o início de G1, a proteína RB encontra-se não fosforilada, estado no qual se liga fortemente ao E2F, inibindo sua função de sinalizar a transcrição de genes necessários para a fase S. Simultaneamente, as primeiras ciclinas sintetizadas são marcadas para degradação proteassomal pelo complexo APC/C, guiado pelo Cdh1. O ambiente intracelular também é restrito pela P27, cuja concentração (estritamente ligada à disponibilidade de oxigênio celular) mantém inativas as poucas moléculas de CDKs formadas.

À medida que a célula acumula nutrientes e estímulos externos, cresce em volume, o que causa a diluição progressiva e queda da concentração de P27. Essa redução permite que os complexos Ciclina-CDK escapem da inibição e iniciem a fosforilação da proteína RB. Esse processo inicial de fosforilação desencadeia um efeito cascata que inativa o complexo APC/C-Cdh1, estabilizando as ciclinas. Como consequência, a RB é hiperfosforilada, o que altera sua conformação estrutural e a desprende do E2F. Uma vez livre, o fator de transcrição E2F ativa os genes responsáveis pela replicação do DNA, efetivando o cruzamento da barreira G1-S.

A performance deste ciclo depende do ambiente celular. A condição de hipóxia é caracterizada pela baixa oxigenação tecidual, frequentemente decorrente de falhas na vascularização, ela atua como um fator crítico de perturbação. Esse estado de privação altera a cinética de proliferação, estimulando a manutenção de níveis elevados de P27, o que pode retardar a progressão ou induzir a parada completa do ciclo celular em G1.

Diante dessa dinâmica, este trabalho tem como objetivo estudar um modelo matemático fundamentado em equações diferenciais, capaz de acoplar a regulação proteica da transição G1-S à dependência dos níveis de oxigênio, analisando os impactos quantitativos da hipóxia no controle do ciclo celular.

II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA/MATERIAIS E MÉTODOS

A fundamentação teórica dos aspectos biológicos deste estudo baseou-se na literatura clássica de biologia molecular (ALBERTS B; JOHNSON, 2017) e na biologia celular de (BOLZON Z; GARGIONE, 2010). Para a abordagem matemática e dinâmica do ciclo celular, utilizou-se o modelo proposto no artigo “A mathematical model of the effects of hypoxia on the cell-cycle of normal and cancer cells” (ALARC H.M. BYRNEB, 2004), a partir do qual foi realizada a replicação analítica.

O modelo matemático usado para descrever as interações citadas, é descrito por cinco equações diferenciais acopladas. Cabe ressaltar que este modelo trata apenas do ciclo G1-S.

$$\frac{dx}{d\tau} = \frac{(1 + b_3u)(1 - x)}{J_3 + 1 - x} - \frac{b_4mxy}{J_4 + x}, \quad (1)$$

$$\frac{dy}{d\tau} = a_4 - (a_1 + a_2x + a_3z)y, \quad (2)$$

$$\frac{dm}{d\tau} = \eta m \left(1 - \frac{m}{m_*}\right), \quad (3)$$

$$\frac{dz}{d\tau} = c_1 \left(1 - \frac{m}{m_*}\right) - c_2 \frac{P}{B + P} z, \quad (4)$$

$$\frac{du}{d\tau} = d_1 - (d_2 + d_1y)u, \quad (5)$$

Em que x representa a atividade do complexo CDH1-APC, y é a ciclina-CDK, m é a massa, z é a proteína P27 e u é a RB-não fosforilada. Podemos ver que a variação de cada uma no tempo depende uma das outras, assim como no ciclo biológico. Observa-se que na equação 4, temos a taxa de oxigênio (P), que vai modelar a condição de hipóxia neste ciclo.

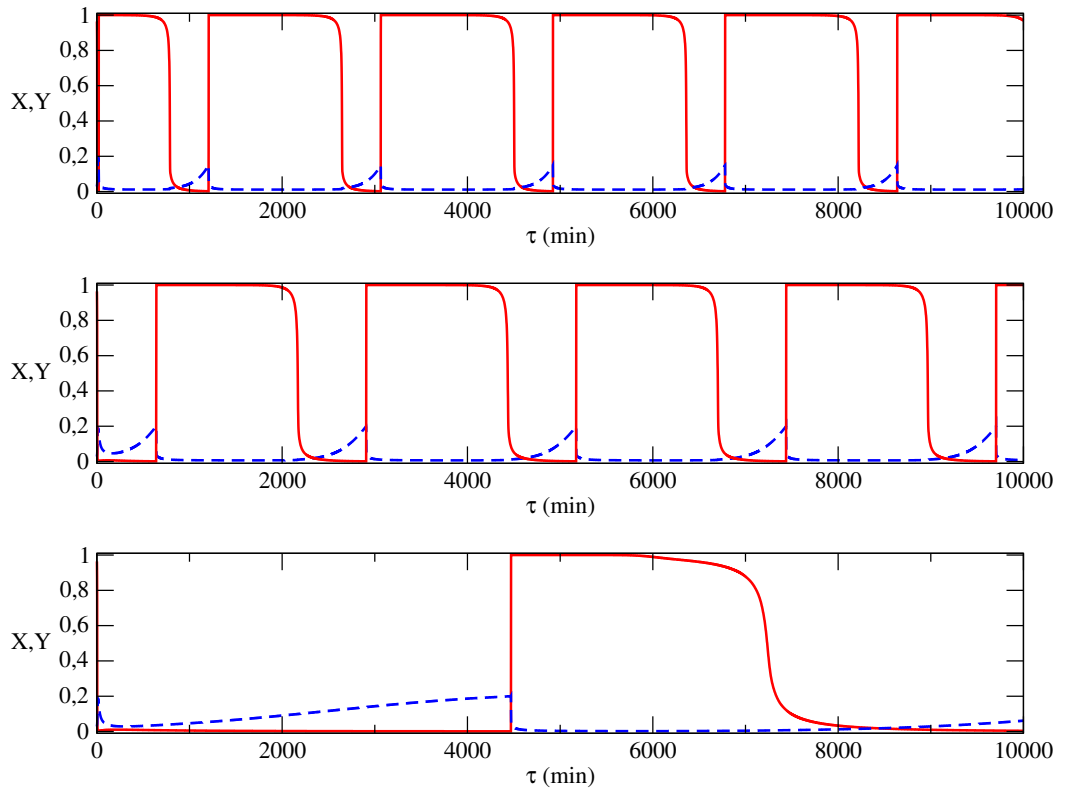
Os parâmetros $b_3, b_4, a_1, a_2, a_3, c_1, c_2, d_1$ e d_2 representam as constantes cinéticas de taxa das reações, as quais podem ser calibradas de acordo com o tipo celular analisado. Por outro lado, a_4 e η configuram taxas de produção basal independentes das variáveis de estado do sistema. Adicionalmente, J_3, J_4 e B , atuam como constantes de Michaelis-Menten (semisaturação), responsáveis por ditar a sensibilidade das transições bioquímicas, enquanto m_* estabelece a massa celular máxima passível de ser atingida no modelo.

Para simular essas equações utilizou-se um código na linguagem C para realizar aproximação numérica através do método de Runge-Kutta de 4ª ordem, usando a condição $Y_{thr} = 0,05$ e $X_{thr} = 0,004$, para realizar o reinício (reset) do integrador que, ao atingir esses valores, voltava à fase inicial.

III. RESULTADOS

Os perfis temporais das concentrações proteicas durante a transição $G1 - S$ foram obtidos numericamente adotando-se os parâmetros cinéticos de (ALBERTS B; JOHNSON, 2017). Para avaliar o impacto direto da restrição de oxigênio na dinâmica do ciclo, realizaram-se simulações comparativas para três diferentes níveis de oxigenação (P): $P = 1$ (condição normal), $P = 0,1$ (hipóxia severa) e $P = 0,001$ (hipóxia extrema), conforme ilustrado na Figura 1.

Fig. 1. Cinética do modelo do ciclo celular sob diferentes valores de oxigênio ($P = 1$, $P = 0,01$ e $P = 0,001$) respectivamente, com x (cdh1-apc), em vermelho e y (ciclina CDK) em verde.



Fonte: Autor.

A análise das curvas demonstra que a redução da disponibilidade de oxigênio afeta diretamente a cinética do sistema. Conforme evidenciado pelas simulações, a queda do parâmetro P induz um atraso expressivo na progressão do ciclo celular. Esse comportamento é particularmente acentuado no cenário de hipóxia severa ($P = 0,01$), no qual o tempo necessário para a efetivação da transição $G1 - S$ aumenta substancialmente, comprovando que a privação de oxigênio atua como um forte limitante para a divisão celular.

IV. CONCLUSÕES

A reprodução numérica realizada neste estudo permitiu replicar com sucesso o modelo matemático de referência, confirmando que a condição de hipóxia afeta diretamente a transição $G1-S$ do ciclo celular. Os resultados obtidos demonstram que a progressão do ciclo sofre um retardo progressivo à medida que os níveis de oxigênio murcham no microambiente celular. Ademais, evidencia-se que a estrutura do modelo é altamente adaptável, viabilizando sua aplicação no estudo da dinâmica de proliferação de tecidos tumorais por meio do ajuste de parâmetros cinéticos específicos. Por fim, essa abordagem computacional projeta-se como uma ferramenta promissora para simular o impacto de intervenções terapêuticas, auxiliando na previsão de respostas celulares frente a protocolos de tratamento.

AGRADECIMENTOS

Nós agradecemos ao grupo de ciências 105 e a Universidade Estadual de Ponta Grossa pelo espaço de estudo disponibilizado.

REFERÊNCIAS

- ALARC H.M. BYRNEB, P. M. T. A mathematical model of the effects of hypoxia on the cell-cycle of normal and cancer cells. **Journal of Theoretical Biology**, v. 229, n. 1, p. 1–17, jan./fev. 2004.
- ALBERTS B; JOHNSON, A. L. J. M. D. R. M. R. K. W. P. W. J. H. T. **Biologia molecular da célula**. 6. ed. rev.. ed. Porto Alegre: Cortez, 2017. 1464 p.
- BOLZON Z; GARGIONE, R. O. L. **Biologia celular**. 2. ed.. ed. Florianópolis: BIOLOGIA/EAD/UFSC, 2010. 238 p.