

Modellering van biochemische signaalnetwerken

Promotor : Prof. W. Govaerts (willy.govaerts@ugent.be)

Begeleider : C. Sonck (charlotte.sonck@ugent.be)

Doelgroep : studenten toegepaste wiskunde

Korte beschrijving :

Chemische signaalnetwerken van regulerende proteïnen zorgen ervoor dat een cel informatie kan ontvangen en hierop kan reageren door zich bijvoorbeeld te vermenigvuldigen of zich te verplaatsen. Een chemisch signaal kan doorgegeven worden door middel van covalente aanpassingen van proteïnen (zoals fosforylatie en defosforylatie) door andere proteïnen. Dit werd o.a. gevonden in biergist en in de bacterie *E. coli*.

Dergelijke signaalnetwerken kunnen beschreven worden door dynamische modellen, meer precies door stelsels van gewone differentiaalvergelijkingen voor de verschillende onderdelen van het netwerk. Op basis van deze dynamische modellen, kan men onderzoeken wat de evenwichtstoestanden zijn van het netwerk en eventuele bifurcaties van deze evenwichtstoestanden bestuderen.

Het is nog onbekend hoe netwerken van regulerende proteïnen precies werken, maar men vermoedt dat bistabiliteit (het hebben van 2 verschillende stabiele evenwichtstoestanden) het onderliggende en verenigende principe van celregulatie is. Hierom is het interessant om te bekijken welke voorwaarden voldaan moeten zijn opdat een signaalnetwerk bistabiel is en hoe van de ene stabiele toestand in de andere kan worden overgaan. Het is de bedoeling van deze thesis om hier dieper op in te gaan, met als startpunt de artikels [1] en [2] en waarbij we [3] als referentiewerk gebruiken. Dit houdt o.a. het afleiden van de differentiaalvergelijkingen voor enkele chemische signaalnetwerken (zoals besproken in de artikels) in en de evenwichtstoestanden hiervan onderzoeken met behulp van gepaste software.

Referentiewerken:

- [1] Markevich NI, Hoek JB, Kholodenko BN. Signaling switches and bistability arising from multisite phosphorylation in protein kinase cascades. *Journal of Cell Biology*, 2004 Feb 2; 164(3): 353-9.
- [2] Ortega F, Garcés JL, Mas F, Kholodenko BN, Cascante M. Bistability from double phosphorylation in signal transduction. Kinetic and structural requirements. *FEBS J.* 2006 Sep; 273(17): 3915-26.
- [3] Fall CP, Marland ES, Wagner JM and Tyson JJ. *Computational Cell Biology*, Springer Verlag 2002.