Fachkurs WS 2020: Mathematische Modellierung

AG Thurley, Systems Biology of Inflammation, DRFZ

February 12, 2020

1 Diffusion zwischen zwei Zellen in 1D

T-Helferzellen sezernieren Signalmoleküle (sogenannte Zytokine) zur Kommunikation mit anderen Zellen. Die Arbeit unserer Gruppe beschäftigt sich mit der Frage, über welche Distanzen Zell-Zell-Kommunikation möglich ist und welche zellphysiologischen Faktoren dabei eine Rolle spielen. Betrachten wir zunächst ein einfaches und intuitives 1D-System zweier Zellen (Abb. 1).

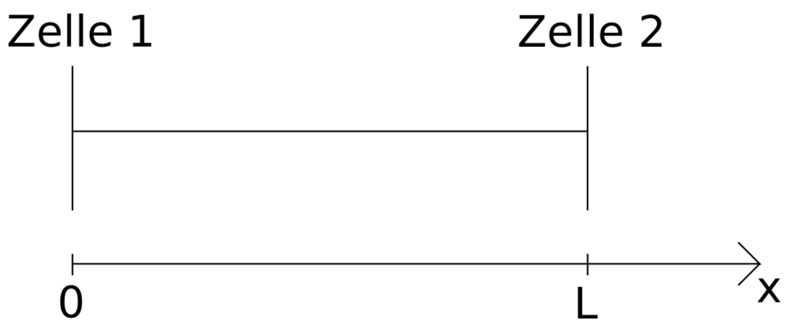

Figure 1: 1D System zweier Zellen

Diese Zellen sind jeweils in der Lage, Zytokine mit einer Rate q_i zu sezernieren und diese gleichzeitig auch durch Rezeptoren R_i mit einer gewissen Bindungsrate k_{on} zu binden. Es wird angenommen, dass die Zytokine über die Distanz [0,L] schnell diffundieren, die Zytokinkonzentration im Raum also nicht von der Zeit abhängt: der sogenannte 'steady state'.

Die zeitunabhängige isotrope Diffusion über den Raum wird durch die Differentialgleichung

$$D\Delta c(\vec{r}) = 0 \tag{1}$$

beschrieben. Dabei gilt für den Laplaceoperator Δ in kartesischen Koordinaten

$$\Delta = \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}\right) \tag{2}$$

Da sich unser Problem nur auf die x-Achse beschränkt können wir entsprechend vereinfachen durch

$$\frac{\partial^2}{\partial y^2} = \frac{\partial}{\partial y} = \frac{\partial^2}{\partial z^2} = \frac{\partial}{\partial z} = 0 \tag{3}$$

und erhalten schließlich

$$D\frac{\partial^2}{\partial x^2}c(x) = D\frac{d^2}{dx^2}c(x) = 0 \tag{4}$$

Für eine spezielle Lösung dieser Differentialgleichung benötigen wir Randbedingungen. Diese lassen sich aus dem ersten Fickschen Gesetz ableiten zu

$$\left.\frac{dc}{dx}\right|_{x=0} = \frac{q_1 - k_{on} R_1}{D} \tag{5}$$

und

$$\left.\frac{dc}{dx}\right|_{x=L} = \frac{k_{on} R_2 - q_2}{D} \tag{6}$$

Aufgaben

1. Ermittle die spezielle Lösung von Gleichung (4). Überlege dir dazu zunächst die allgemeine Lösung und ermittle dann die spezielle anhand der gegebenen Randbedingungen.
2. Formuliere mit der speziellen Lösung und den Randbedingungen eine Bedingung für q_i und R_i.
3. Implementiere die spezielle Lösung in python und stelle sie grafisch dar. Variiere q_i oder R_i, wie verändert sich der Gradient bzw die Zytokinkonzentration?

2 Diffusion in der immunologischen Synapse

Die Produktion von Zytokinen kann unter Umständen in einer sogenannten immunologischen Synapse stattfinden. In diesem Teil sollt ihr die Faktoren, welche die Zytokinkonzentration innerhalb der immunologischen Synapse bestimmen, genauer untersuchen (Abb. 2). Dafür verwenden wir ein von Thurley et al. verwendetes Modell, welches sich die Radialsymmetrie der immunologischen Synapse zunutze macht um das 3D Problem auf 2D zu vereinfachen.

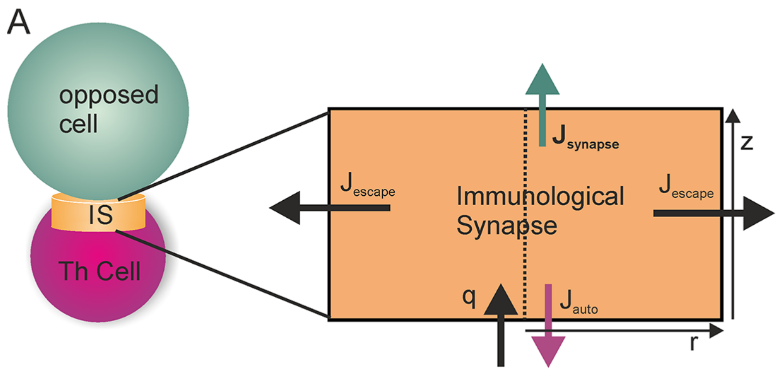

Figure 2: Immunological synapse. Taken from Thurley et al. 2015.

Aufgaben

1. Öffne / kompiliere das bereitgestellte python-script. Wenn alles funktioniert, solltest Du als output eine Abbildung ähnlich zu Abb. 3 (oben links) sehen.
2. Versuche die Abbildung 3 (und die Abbildung des python-scripts) zu verstehen. Siehe dafür auch Thurley et al. (2015), Abb. 2B. Welche Parameter wurden für die verschiedenen Simulationen von Abb. 3 variiert?

3. Versuche die anderen Simulationen aus Abb. 3 zu reproduzieren. Vergleiche dazu auch Tabelle 1 aus Thurley et al. 2015. Alle benötigten Parameter sind mit Beschreibung im python-script.

4. **Zusatzaufgabe:** Versuche, ein Maß für die Inhomogenität der Zytokin-konzentrationen in den verschienden Szenarien von Abb. 3 zu finden. Hier gibt es keinen geradlinigen Lösungsweg. Überlege, wie Du als Wissenschaftler*in deine Abbildung quantitativ beschreiben würdest. Was würdest Du intuitiv sagen, in welchen Szenarien die Konzentration homogen / inhomogen ist und wie würdest Du es beschreiben?

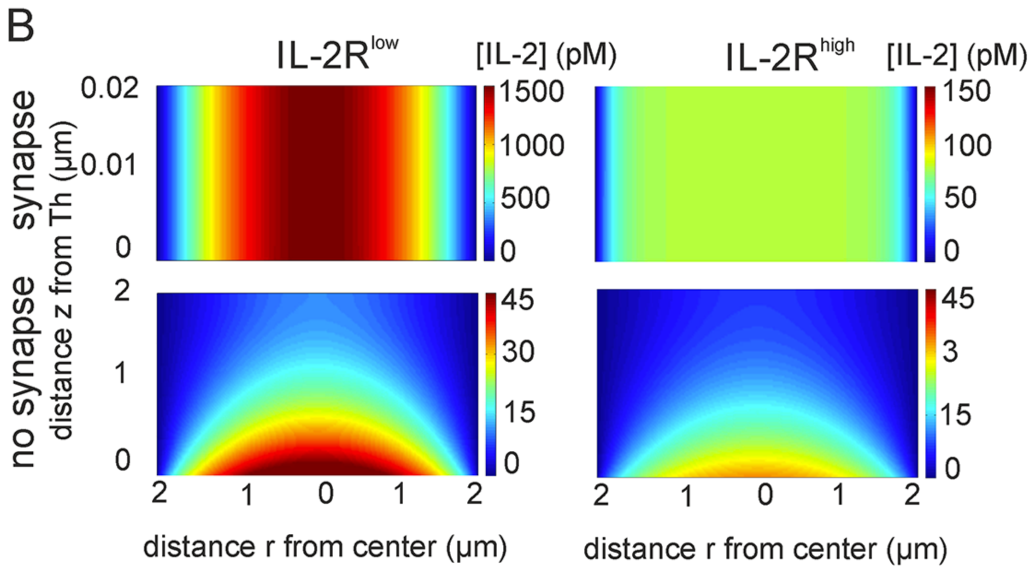

Figure 3: Simulated cytokine concentrations with and without the immunological synapse. Taken from Thurley et al. 2015.