

Модель энергетического баланса в клетках с учетом аномальной активности ретротранспозонов, характерной для раковых клеток

Павлов С.Р.¹, Гурский В.В.^{1, 2*}, Самсонова М.Г.¹, Канапин А.А.^{1, 3},
Самсонова А.А.^{1, 3}

¹ Лаборатория математической биологии и биоинформатики, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого (СПбПУ), Санкт-Петербург, Россия

² Теоретический отдел, Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург, Россия

³ Центр Вычислительной Биологии, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого (СПбПУ), Санкт-Петербург, Россия

* gursky@math.ioffe.ru

Ключевые слова: ретротранспозоны; мобильные генетические элементы, противораковая терапия; апоптоз, математическое моделирование; энергетический баланс

Мотивация и цель: Активность ретротранспозонов в клетках повышена при многих видах рака, при этом развитие опухолей и других патологических процессов может быть связано с нарушением механизмов регуляции ретротранспозонов [1]. В то же время исследования методов борьбы с раком на модельных животных показывают важную роль ретротранспозонов в активации противоопухолевых защитных механизмов [2]. Представленная работа направлена на исследование возможности использования ретротранспозонов для запуска механизмов клеточной смерти в результате нарушения клеточного энергетического баланса и снижения общего количества доступных молекул АТФ в клетке. Известно, что даже относительно небольшое снижение уровня АТФ запускает необратимые процессы, приводящие к некрозу или апоптозу клетки [3]. Одним из факторов, приводящим к снижению количества свободных молекул АТФ, может служить повышенный расход энергии на процессы, связанные с аномальным распространением ретротранспозонов в геноме. Для борьбы с поврежденными и раковыми клетками и запуска апоптоза представляется целесообразным воздействовать на механизмы регуляции ретротранспозонов, оказывающие наибольшее влияние на уровень АТФ в клетке.

Методы и алгоритмы: Для исследования энергетического состояния клетки разработана математическая модель, которая отражает динамическое распределение энергозатрат на основные клеточные процессы, включая расходы на активность ретротранспозонов. Полученная модель представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих изменение концентраций АТФ, активных ретротранспозонов в геноме, а также мРНК и белков, являющихся продуктами экспрессии ретротранспозонов и конститутивных генов. Уравнения модели сформулированы с помощью методов кинетического моделирования и включают в себя скорости расхода энергии на основные клеточные процессы: репликация ДНК, транскрипция и трансляция, интеграция новых копий ретротранс-

позонов в геном и процессы, связанные с деградацией имеющихся в клетке молекул и деактивацией ретротранспозонов вследствие действия защитных клеточных механизмов. В модели рассматривается два вида ретротранспозонов, активных на сегодняшний день в геноме человека, – LINE-1 и SINE. Взаимодействие этих ретротранспозонов между собой математически представимо в виде классических уравнений типа «хищник-жертва», где LINE-1 производит белок ORF2p, содержащий обратную транскриптазу для встройки новых копий ретротранспозонов в геном, и является «жертвой», поскольку SINE использует этот белок для своих встроек и тем самым является «хищником». В общем виде модель представляет собой систему обобщенных уравнений Лотки–Вольтерры и отражает три вида конкуренции: конкуренцию за АТФ со стороны ретротранспозонов и конститутивных генов, конкуренцию за рибосомы со стороны мРНК LINE-1 и мРНК конститутивных генов и конкуренцию за ORF2p между LINE-1 и SINE. Значения большей части параметров в модели оценены по литературным данным [4]. Остальная часть параметров подгонялась таким образом, чтобы получить стационарное решение, в котором значения динамических переменных соответствовали бы оценкам, имеющимся в литературе. Компьютерная реализация модели выполнена на языке Python.

Результаты: Полученная модель имеет единственное устойчивое стационарное решение, при котором LINE-1 и SINE сохраняют низкую активность. Предполагается, что данный сценарий реализуется в клетке в «нормальных условиях» и представляет собой референсное решение. Показано существование двух других стационарных решений, соответствующих случаям деактивации SINE в геноме и полной деактивации ретротранспозонов и их продуктов в клетке. Режим, при котором SINE становится неактивным, характеризуется трехкратным снижением количества АТФ в стационарном состоянии из-за повышенного потребления энергии на процессы, связанные с распространением LINE-1.

Для нахождения параметров, изменение которых оказывает наибольшее влияние на уровень АТФ в клетке, произведен анализ чувствительности параметров. Для параметров с наибольшей чувствительностью, связанных с ретротранспозонами, были вычислены новые значения динамических переменных в стационаре при изменении величины параметра. Наибольшая прямая зависимость количества доступных АТФ от параметров была выявлена для константы скорости деактивации LINE-1, а наибольшая обратная зависимость – для максимальной скорости транскрипции LINE-1. Моделирование показало, что взаимное изменение этих параметров приводит к кумулятивному эффекту, и для трехкратного снижения уровня АТФ достаточно изменения этих параметров в три раза относительно референсных значений. Того же эффекта можно достичь при раздельном пятикратном изменении указанных параметров.

Анализ распределения энергозатрат на различные процессы в клетке показал, что в случае возмущения параметров с целью снижения уровня АТФ основной расход АТФ значительно смещается с трансляции конститутивных генов в референсном решении на транскрипцию ретротранспозонов.

Модель позволила исследовать динамические эффекты изменения количества доступных молекул АТФ, связанные с начальной концентрацией ретротранспозонов в клетке. Трехкратное кратковременное уменьшение уровня АТФ в клетке возможно при увеличении начального количества LINE-1 в 100 раз. При увеличении LINE-1 в 1000 раз снижение количества доступных молекул АТФ в клетке более

чем в три раза длится в течение 13 минут, а максимальное снижение АТФ будет более чем десятикратным.

Выводы: Разработанная математическая модель отражает энергетический баланс в клетке в условиях конкуренции за клеточные ресурсы со стороны активных ретротранспозонов типа LINE-1 и SINE. В результате исследования в рамках модели сценариев перераспределения энергозатрат внутри клетки при нарушении механизмов регуляции транспозонов показана возможность значительного влияния на клеточные ресурсы со стороны транспозонов при модификации их скорости транскрипции и при дерегуляции механизмов сайленсинга. Описанный эффект уменьшения количества свободных молекул АТФ в клетке при возмущении параметров в модели может быть использован для инициации программ клеточной гибели раковых клеток. Результаты моделирования свидетельствуют о принципиальной возможности реализации сценариев уничтожения опухолевых клеток за счет увеличения нагрузки на энергетический баланс со стороны активизирующихся транспозонов.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 23-24-00153.

Model of energy balance in cells influenced by the cancer-specific abnormal activity of retrotransposons

Pavlov S.R.¹, Gursky V.V.^{1,2*}, Samsonova M.G.¹, Kanapin A.A.^{1,3},
Samsonova A.A.^{1,3}

¹ *Mathematical Biology and Bioinformatics Laboratory, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia*

² *Theoretical Department, Ioffe Institute, RAS, St. Petersburg, Russia*

³ *Center for Computational Biology, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia*

* *gursky@math.ioffe.ru*

Key words: retrotransposons; mobile genetic elements; anticancer therapy; apoptosis, mathematical modeling; energy balance

Motivation and aim: The retrotransposon activity in cells is increased in many types of cancer, and the tumor development and other pathological processes may be associated with disruption of the regulatory mechanisms of retrotransposons [1]. At the same time, studies of cancer control methods in animal models show the important role of retrotransposons in the activation of antitumor defense mechanisms [2]. The presented work is aimed at studying the possibility of using retrotransposons to trigger cell death mechanisms as a result of disruption of the cellular energy balance and a decrease in the total amount of available ATP molecules in the cell. It is known that even a relatively small decrease in ATP levels triggers irreversible processes leading to cell necrosis or apoptosis [3]. One of the factors leading to a decrease in the amount of free ATP molecules may be the increased energy consumption by processes associated with the abnormal activity of retrotransposons in the genome. Therefore, to trigger apoptosis in damaged and cancer cells, it seems reasonable to alter the regulatory mechanisms of retrotransposons that have the greatest impact on the ATP level in the cell.

Methods and algorithms: We have modeled the energy state of the cell by developing a mathematical model that reflects the dynamic distribution of energy costs for basic cellular processes, including costs for the retrotransposon activity. The resulting model is a system of ordinary differential equations that describe changes in the concentrations of ATP, active retrotransposons in the genome, as well as mRNA and proteins that are expression products of retrotransposons and constitutive genes. The model equations are formulated using kinetic modeling methods and include the energy consumption rates for basic cellular processes: DNA replication, transcription and translation, retrotransposon integration into the genome, and processes associated with the degradation of molecules present in the cell and the retrotransposon deactivation due to the action of cellular protection mechanisms. The model considers two types of retrotransposons that are currently active in the human genome: LINE-1 and SINE. The mutual interaction of these retrotransposons is mathematically represented in the form of classical “predator-prey” equations, where LINE-1 (considered as the “prey”) produces the ORF2p protein, which contains a reverse transcriptase to insert new copies of retrotransposons into the genome, and SINE is considered as the “predator” since it uses LINE-1’s ORF2p for its insertions. The model is a system of generalized Lotka-Volterra equations and reflects three types of competition: competition for ATP between retrotransposons and constitutive genes, competition for ribosomes between mRNAs of LINE-1 and constitutive genes, and competition for ORF2p between LINE-1 and SINE. Most parameter values in the model were estimated from the literature data [4]. The remaining part of the parameters were adjusted to obtain a stationary solution in which the values of the dynamic variables would correspond to the known estimates [4]. The model was implemented using Python.

Results: The resulting model has a stable stationary solution in which both LINE-1 and SINE retain low activity. It is assumed that this scenario is implemented in a cell under “normal conditions” and represents a reference solution. The existence of two other stationary solutions is shown, corresponding to the cases of SINE deactivation in the genome and complete deactivation of retrotransposons and their products in the cell. The regime in which SINE becomes inactive is characterized by a threefold decrease in the amount of ATP in the steady state due to increased energy consumption by the processes associated with LINE-1.

To find the parameters whose changes have the greatest impact on the ATP level in the cell, a parametric sensitivity analysis was performed. New values of the dynamic variables at the steady state were calculated when the most influential parameters associated with the retrotransposons were changed. It was shown that, among the retrotransposon-related parameters, the LINE-1 deactivation rate constant demonstrated the highest positive influence on the amount of available ATP molecules, and the LINE-1 maximum transcription rate exhibited the highest negative influence. Simultaneous perturbations in these parameters lead to a cumulative effect, so that a threefold change in these parameters relative to the reference values is sufficient for a threefold decrease in ATP levels. The same effect can be achieved by a fivefold change in each parameter separately. Under perturbation of these parameters, the leading source of ATP consumption changes from the translation in the reference state to the retrotransposon transcription. We investigated how the initial concentration of retrotransposons in the cell influenced the instant level of free ATP molecules. A 100-fold increase in the initial amount of

LINE-1 leads to a threefold short-term decrease in the ATP level. For a 1000-fold increase in the initial amount of LINE-1, a more than threefold decrease in the ATP level persists for 13 minutes, and the maximum ATP level reduction becomes tenfold.

Conclusions: The developed mathematical model reflects the energy balance in the cell under conditions of competition for cellular resources under retrotransposon activity. We showed the possibility of a significant influence on cellular resources by transposons under modifications of their transcription rate and silencing mechanisms. The described effect can be used to initiate programs of cell death in cancer cells. The modeling results indicate the fundamental possibility of implementing scenarios for the destruction of tumor cells by increasing the load on the energy balance from activated transposons.

Funding: The research was financially supported by the Russian Science Foundation (project No. 23-24-00153).

Список литературы/References

1. Burns K. Transposable elements in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:415-424. doi 10.1038/nrc.2017.35
2. Zhao Y., Oreskovic E., Zhang Q., Lu Q., Gilman A., Lin Y.S., He J., Zheng Z., Lu J.Y., Lee J., Ke Z., Abulaeva J., Sweet M.J., Horvath S., Zhang Z., Nevo E., Seluanov A., Gorbunova V. Transposon-triggered innate immune response confers cancer resistance to the blind mole rat. *Nat Immunol*. 2021;22(10):1219-1230. doi 10.1038/s41590-021-01027-8
3. Skulachev V.P. Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis. *Apoptosis*. 2006;11(4):473-485. doi 10.1007/s10495-006-5881-9
4. Search BioNumbers – The Database of Useful Biological Numbers. Просмотрено: 14 май 2024 г. [Онлайн]. Доступно на: <https://bionumbers.hms.harvard.edu/search.aspx>