

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za računalništvo in informatiko



Seminarska naloga

# **Stohastični model preklopnega stikala z uporabo genetskih regulatornih omrežjih**

Avtorji:

Jure Bordon, Rok Češnovar, Mattia Petroni, Rok Pustoslemšek

Mentorja:

Miha Moškon, Miha Mraz

Ljubljana, Januar 2010

# Kazalo

<b>1</b>	<b>Uvod</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Model preklopnega stikala</b>	<b>2</b>
2.1	Preklopni mehanizem bakteriofaga $\lambda$ . . . . .	3
2.2	Kemijske reakcije v okolju bakteriofaga $\lambda$ . . . . .	5
<b>3</b>	<b>Matematično modeliranje</b>	<b>7</b>
3.1	Metoda $\tau$ -skokov . . . . .	7
3.2	Stoihiometrična matrika . . . . .	8
3.3	Verjetnosti reakcij $a_j(x)$ . . . . .	8
<b>4</b>	<b>Simulacije</b>	<b>10</b>
4.1	Vpliv začetnih koncentracij DNK-ja . . . . .	11
4.2	Preklop . . . . .	11
4.3	”Idealni” preklop . . . . .	13
<b>5</b>	<b>Zaključek</b>	<b>14</b>
<b>6</b>	<b>Literatura</b>	<b>14</b>

# 1 Uvod

Genetska regulatorna omrežja danes predstavljajo kot eno izmed najbolj plodnih panog raziskovanja moderne mikrobiologije in bioinformatike. Zaradi zelo kompleksne strukture človeškega DNK-ja, je žal raziskovanje še omejeno na nivo enostavnih enoceličnih organizmov, kot so recimo bakterije in enostavni prokariotski organizmi. Iz računalniškega vidika, je genetsko regulacijsko okolje zanimivo, ker z njim lahko, v bolj ali manj enostavni obliki, realiziramo osnovno logiko, ki je osnova modernih digitalnih vezji.

Za izdelavo takih genetskih omrežij pa je potrebno predhodno izvesti simulacijo delovanja takega sistema, da izvemo ali so naša predvidevanja o delovanju pravilna ali ne.

V tej seminarski nalogi želimo predstaviti matematični model preklopnega stikala (ang. *toggle switch*) v genetskem okolju bakteriofaga  $\lambda$ .

## 2 Model preklopnega stikala

Preklopno stikalo (ang. *toggle switch*) je vezje, ki se v splošnem lahko nahaja v enem izmed dveh logičnih stanj: aktivno in neaktivno, oziroma visoko ali nizko stanje. Stanje stikala predstavlja izhod vezja, medtem, ko zunanje vzbujanje predstavlja vhod vezja. Vzbujanje povzroči prekop stikala iz enega stanja v drugo. Idealni model stikala izvrši prekop takoj po detekciji spremembe vhodnega signala (vzbujanja). V realnih sistemih, recimo v elektronskih ali v bioloških, pa prekop traja nek določen čas. V modernih elektronskih vezjih je ta čas običajno v rangu nekaž nanosekund ali k večjemu mikrosekund. V bioloških sistemih pa je ta čas bistveno večji (v rangu sekund, minut ali celo ur, odvisno od hitrosti kemijskih reakcij).

Naš model temelji na DNK regulacijski sintezi proteinov v bakteriofagu  $\lambda$  [1]. Naš glavni cilj je ta, da z zunanjim vzbujanjem (povišanje temperature ali sevanje z UV žarki ali s katerim drugim katalizatorjem, ki v splošnem povečajo degradacijo proteinov) povzročimo prekop "ON - OFF" tako, da se izmenično sintetizira več enega proteina na račun drugega. Se pravi, v našem "digitalnem biološkem vezju" bo zunanje vzbujanje predstavljal vhodni signal, koncentracija sintetiziranega proteina pa izhodni signal.

V splošnem poznamo veliko bioloških sistemov, v katerih lahko opazamo delovanje preklopnega stikala. Primeri takih sistemov so povratna (ang. *feedback*) regulacijska DNK omrežja. DNK regulacijsko omrežje je izraz, ki označuje nadzor nad gensko ekspresijo določenega organizma, t.j. povratni nadzor na hitrosti sinteze določenega strukturnega proteina ali encima, ki

ga nek organizem trenutno potrebuje. Gornji izraz običajno poznamo tudi pod imenom: "genska regulacija". Saj je prav v genih zapisan (kodiran) način "kako in kdaj" je potrebno neko beljakovino sintetizirati. Osrednji del tega nadzora je eksistenca t.i. represorjev in induktorjev, ki sta dve posebni molekuli, ki imata nalogo, da zavirata ali pospešita transkripcijo. Ti dve molekuli tvorita, skupaj s promotorsko in operatorsko regijo na DNK, ter s Hillovimi koeficienti in količino proste RNK polimeraze, t.i. množico transkriptorskih faktorjev, t.j. vsi elementi, ki vplivajo na hitrostjo transkripcije določenega proteina. Več o tem, si lahko bralec pogleda v literaturi. Kot vhod v naš toggle switch model podamo koncentracije snovi, ki nastopajo v reakcijah. Imamo dve vrsti DNK verig ( $DNK\_X$ ,  $DNK\_Y$ ), proteine ( $X$ ,  $Y$ ), ki jih te DNK verige proizvajajo, dimere obeh proteinov ( $X\_2$ ,  $Y\_2$ ) in pa dimere "vezane na DNK" (ki jih bomo označevali kot  $DNK\_X - vezan$  oz  $DNK\_Y - vezan$ ). Izhod modela so zaradi določenih kemijskih reakcij spremenjene koncentracije. Spremembe teh koncentracij so odvisne od prisotnosti snovi in hitrosti reakcij.

DNK verige so torej vir novo generiranih proteinov ( $DNK \Rightarrow RNK \Rightarrow$  proteini). To se doseže prek postopkov, ki so kompleksni in za predmet te seminarske njihovo podrobno poznavanje ni nujno (transkripcija in translacija). Pomembno je to, da večja koncentracija DNK pomeni več novo generiranih proteinov, ki so opazovani izhod. Poleg proteinov (monomeri -  $X, Y$ ) imamo tudi dimere ( $X\_2, Y\_2$ ), torej dva skupaj vezana proteina. Tvorbi dimerov pravimo dimerizacija. Ti dimeri služijo kot vir monomerov (torej reverzna reakcija dimerizaciji - cepitev dimerov) ali kot represilator za tvorbo novih proteinov iz nasprotne DNK verige.  $DNK\_X$  tvori proteine  $X$ , vezava  $Y\_2$  z  $DNK\_X$  torej zavira generiranje  $X$ . Ves čas modeliranja dinamike pa poteka tudi degradacija proteinov (monomerov in dimerov), kar pomeni zmanjševanje koncentracije le teh.

V nadaljevanju poglavja sledi okviren opis okolja in mehanizma, za bolj podroben opis bralcu svetujemo da si ogleda [6].

## 2.1 Preklopni mehanizem bakteriofaga $\lambda$

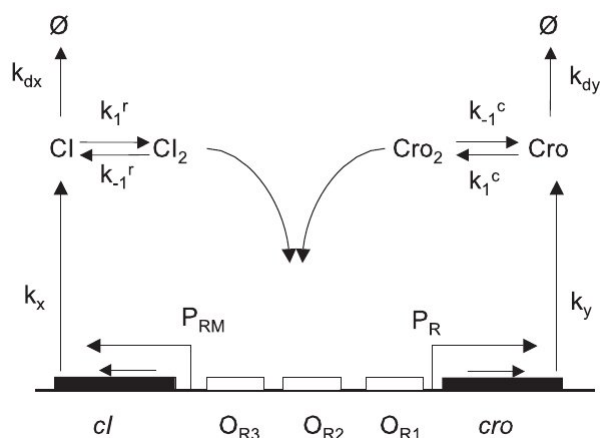
Bakteriofag  $\lambda$  napade gostiteljsko celico (v večini primerov je to prokariotska celica), v njeni citoplazmi pa se lahko preklopi v dve različni stanji: lizogeno (ang. *lysogeny*) ali lizisko (ang. *lysis*). V mirovnem stanju se bakteriofag nahaja v lizogenskem stanju, v okolje se sprosti njegov dedni material t.j. v jedru ali v citoplazmi gostiteljske celice, in se skupaj s celico, tudi pasivno razmnožuje. Če gostiteljsko celico vzbujamo s temperaturo, z UV žarki, z zniževanjem pH-ja ali s katero drugo obliko stresa, bakteriofag teži k temu, da preklopi njegovo lastno stanje iz lizogenskega v lizisko stanje. To stanje

predstavlja agresivno delovanje bakteriofaga. Pri tem se ta začne hitro reproducirati, sprošča toksine v citoplazmi in ubije gostiteljsko celico, nato pa se začne počasi širiti proti ostalim celicam.

Odločitev o spremembi stanja iz mirovnega v agresivnem stanju in obratno, si lahko predstavimo kot preklonni mehanizem. Stohastični preklon je v osnovi tekmovanje med dvema genoma  $cI$  in  $cro$  v DNK bakteriofaga, za prevladovanje v količini sintetizirane beljakovine CI ali Cro. Če v nekem trenutku prevladuje sinteza CI proteina, potem bo bakteriofag ostal v mirovnem lizogenskem stanju. Drugače pa prevladuje sinteza Cro proteina, kjer lahko pride do preklopa bakteriofaga v vzbujenem liziskem stanju.

Slika 1 prikazuje sekcijo DNK bakteriofaga  $\lambda$  na katerem se nahajata gena  $cI$  in  $cro$ . Proces transkripcije in translacije smo v tem modelu izpustili zgolj zaradi poenostavitve stohastičnega modela pri simulaciji tega v okolju MATLAB [2]. Vsekakor je potrebno poudariti, da pri tem modelu predpostavljamo prisotnost ustrezne količine encima RNK polimeraze, ki je eden izmed glavnih akterjev transkripcije genetskih informaciji za sintezo proteinov.

Gen  $cI$  sintetizira beljakovino CI, kateri koeficient hitrosti sinteze je  $k_x$ . Gen  $cro$  pa sintetizira protein Cro, s koeficientom sinteze  $k_y$ . Ko se koncentracija teh proteinov dovolj poveča, se začne odvijati reakcija dimerizacije, katere produkt je dimer proteinov (ta bi bil lahko dipeptid v primeru enostavnih beljakovin). Dimer  $CI_2$  se z veliko verjetnostjo poveže na operatorja  $O_{R1}$  in  $O_{R2}$ , z manjšo verjetnostjo pa lahko tudi na operator  $O_{R3}$ . Ko se ta dimer poveže na operator  $O_{R1}$  ali  $O_{R2}$  onemogoča RNK polimerazi, da se poveže na promotor  $P_R$  in torej, onemogoča, da bi se lahko začela transkripcija proteina Cro. Torej dimer  $CI_2$  deluje kot represor, na genu  $cro$  in se posledično koncentracija proteina Cro zmanjša. Nasprotno, se dimer  $cro_2$  z veliko verjetnostjo veže na operator  $O_{R3}$  in s precej manjšo verjetnostjo tudi na operatorja  $O_{R1}$  in  $O_{R2}$ . Dimer  $cro_2$ , podobno kot  $CI_2$ , deluje kot represor na promoterju  $P_{RM}$ , v primeru, da se veže na operatorju  $O_{R3}$ . To posledično pomeni, da se koncentracija proteina CI postopoma zmanjša.



Slika 1: Okolje bakteriofaga  $\lambda$  v katerem smo implementirali model preklopnega stikala. Slika je povzeta po [1]

Kot že rečeno, se lahko dimera  $CI_2$  in  $Cro_2$  z zelo majhno verjetnostjo vežeta na lastni operatorski coni genov, ki sta jih sintetizirali in to povzroča represijo njune sinteze. Do tega pojava lahko pride recimo pri preveliki koncentraciji enega izmed proteinov. Ko je nekega proteina preveč se ta samodejno "regulira" oziroma, dimer tega proteina represira sintezo samega sebe. Iz tega lahko sklepamo, da je verjetnost vezave dimera na operatorje direktno proporcionalna koncentraciji proteina, ki sestavlja dimer. Opisana avtoregulacija je biologom znana pod imenom *feedback*.

## 2.2 Kemijske reakcije v okolju bakteriofaga $\lambda$

V prej opisanem modelu smo skušali upoštevati čim bolj realne okoliščine oziroma smo želeli izvesti simulacijo kemijskih reakcij s čim bolj realnimi parametri. V poenostavljenem biološkem modelu bakteriofaga  $\lambda$ , ki smo ga uporabljali (iz slike 1) lahko v grobem zasledimo naslednje kemijske reakcije:

1.  $cl \xrightarrow{k_x} CI$  ... sinteza proteina CI
2.  $cro \xrightarrow{k_y} Cro$  ... sinteza proteina
3.  $CI + CI \xrightarrow{k_1^r} CI_2$  ... dimerizacija proteina CI
4.  $CI_2 \xrightarrow{k_{-1}^r} CI + CI$  ... cepitev dimera
5.  $CI \xrightarrow{k_{dx}} \emptyset$  ... razgradnja proteina
6.  $CI_2 \xrightarrow{k_{dr}} \emptyset$  ... razgradnja dimera
7.  $Cro + Cro \xrightarrow{k_1^c} Cro_2$  ... dimerizacija proteina Cro

8.  $Cro_2 \xrightarrow{k_{-1}^c} Cro + Cro$  ... cepitev dimera
9.  $Cro \xrightarrow{k_{dy}} \emptyset$  ... razgradnja proteina Cro
10.  $Cro_2 \xrightarrow{k_{dc}} \emptyset$  ... razgradnja dimera
11.  $CI_2 + cro \xrightarrow{k_f} cro^*$  ... vezava dimera  $CI_2$  na operatorjih  $O_{R1}$  ali  $O_{R2}$  gena  $cro$ . Produkt te vezave je represiran gen  $cro^*$ .
12.  $Cro_2 + cI \xrightarrow{k_f} cI^*$  ... vezava dimera  $Cro_2$  na operatorju  $O_{R3}$  gena  $cI$ . Produkt te vezave je represiran gen  $cI^*$ .
13.  $cro^* \xrightarrow{k_b} CI_2 + cro$  ... cepitev dimera  $CI_2$  iz operatorjev  $O_{R1}$  ali  $O_{R2}$  represiranega gena  $cro^*$ . Produkt te cepitve je sprostitelj dimera  $CI_2$  in gena  $cro$ .
14.  $cI^* \xrightarrow{k_b} Cro_2 + cI$  ... cepitev dimera  $Cro_2$  iz operatorja  $O_{R3}$  represiranega gena  $cI^*$ . Produkt te cepitve je sprostitelj dimera  $Cro_2$  in gena  $cI$ .

Z manjšo verjetnostjo pa se lahko vršijo še naslednje reakcije *feedback*-a

15.  $CI_2 + cI \xrightarrow{k_{fs}} cI^*$  ... vezava dimera  $CI_2$  na operatorju  $O_{R3}$  gena  $cI$ . Produkt te vezave je represiran gen  $cI^*$ .
16.  $Cro_2 + cro \xrightarrow{k_{fs}} cro^*$  ... vezava dimera  $Cro_2$  na operatorjev  $O_{R1}$  ali  $O_{R2}$  gena  $cro$ . Produkt te vezave je represiran gen  $cro^*$ .
17.  $cI^* \xrightarrow{k_{bs}} CI_2 + cI$  ... cepitev dimera  $CI_2$  iz operatorja  $O_{R3}$  represiranega gena  $cI^*$ . Produkt te cepitve je sprostitelj dimera  $CI_2$  in gena  $cI$ .
18.  $cro^* \xrightarrow{k_{bs}} Cro_2 + cro$  ... cepitev dimera  $Cro_2$  iz operatorjev  $O_{R1}$  in  $O_{R2}$  represiranega gena  $cro^*$ . Produkt te cepitve je sprostitelj dimera  $Cro_2$  in gena  $cro$ .

Opisane kemijske reakcije se nanašajo na okolje iz slike 1. Koeficiente hitrosti reakcije  $k$  smo povzeli po [1]. V simulaciji smo sprožili reakcije in dobili graf koncentracije v odvisnosti od časa. S spremembo parametrov t.j. koeficientov  $k$  in začetnih koncentracij proteinov in DNK-ja lahko dobimo zanimive preklope v stanju bakteriofaga.

### 3 Matematično modeliranje

Cilj matematičnega modeliranja je da na podlagi kemijskih lastnosti okolja, proteinov, dimerov in ostalih elementov našega modela, ugotovimo spreminjanje količin in koncentracij kemijskih vrst v času.

#### 3.1 Metoda $\tau$ -skokov

Za matematično modeliranje modela smo uporabili metodo  $\tau$ -skokov, ki smo jo povzeli po [3]. Pri tej metodi se nove količine izračunavajo po enačbi

$$x(t + \tau) \approx x(t) + \sum_{j=1}^M \nu_j P_j(a_j(x), \tau).$$

- $\nu_j$  je vektor, v katerem posamezna komponenta vektorja vsebuje spremembo določene vrste če se izvede reakcija  $R_j$
- $a_j(x)$  je verjetnost, da se v naslednjem časovnem koraku  $\tau$  sproži reakcija  $R_j$
- $P_j(a_j(x), \tau)$  je naključna Poissonova spremenljivka, ki določa število dogodkov v časovnem koraku  $\tau$

V nadaljevanju poglavja so predstavljene vrednosti  $\nu_j$  in  $a_j(x)$  pri našem modelu, izračunavanje teh smo povzeli po [2].



### 3.2 Stoihiometrična matrika

Stoihiometrična matrika  $S$  je matrika sestavljena iz vektorjev  $\nu_j$ . Iz matrike se vidi kako se pri posamezni reakciji spremenijo količine kemijskih vrst.

$$S = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -2 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 2 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -2 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ -1 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix}$$

Stolpci po vrsti predstavljajo spremembe za sledeče kemijske vrste:

$[DNK\_X, DNK\_Y, X, Y, X_2, Y_2, X\_2DNK\_Y, Y\_2DNK\_X, X\_2DNK\_X, Y\_2DNK\_Y]$

### 3.3 Verjetnosti reakcij $a_j(x)$

Po [2] velja da, če je reakcija  $R_j$  mononuklearnega tipa  $S_i \rightarrow produkti$  potem velja  $a_j(x) = k_j x_i$ , kjer je  $k_j$  hitrost reakcije. Če gre za reakcijo tipa  $S_i + S_j \rightarrow produkti$ , potem velja  $a_j(x) = k_j x_i x_j$ .

Pri bimolekularnih reakcijah pa obstaja še poseben tip reakcije  $S + S \rightarrow S_2$ , kjer velja  $a_j(x) = k_j x_i (x_i - 1)/2$ . V našem modelu je taka reakcija dimerizacija.

Če uporabimo ta pravila na reakcijah iz točke 2.2 dobimo naslednje enačbe za izračune verjetnosti:

- $a_1(x, t) = k_x DNK\_X(t)$
- $a_2(x, t) = k_y DNK\_Y$

- $a_3(x, t) = k_r^1 X(t)(X(t) - 1)/2$
- $a_4(x, t) = 2k_r^{-1} X_2(t)$
- $a_5(x, t) = k_{dx} X(t)$
- $a_6(x, t) = k_{dr} X_2(t)$
- $a_7(x, t) = k_c^1 Y(t)(Y(t) - 1)/2$
- $a_8(x, t) = 2k_c^{-1} Y_2(t)$
- $a_9(x, t) = k_{dy} Y(t)$
- $a_{10}(x, t) = k_{dc} Y_2(t)$
- $a_{11}(x, t) = k_f DNK\_Y(t) X_2(t)$
- $a_{12}(x, t) = k_f DNK\_X(t) Y_2(t)$
- $a_{13}(x, t) = k_b X\_2 DNK\_Y(t)$
- $a_{14}(x, t) = k_b Y\_2 DNK\_X(t)$
- $a_{15}(x, t) = k_{fs} DNK\_X(t) X_2(t)$
- $a_{16}(x, t) = k_{fs} DNK\_Y(t) Y_2(t)$
- $a_{17}(x, t) = k_{bs} X\_2 DNK\_X(t)$
- $a_{18}(x, t) = k_{bs} Y\_2 DNK\_Y(t)$

## 4 Simulacije

Parametre našega modela smo večinoma, kot že omenjeno, povzeli po [1], saj ta obravnava enako preklopno stikalo. Te parametre v realnosti določa okolje genetskega preklopnega stikala, določeni pa so na podlagi dejanskih meritev. S pomočjo simulacije smo lahko spremljali, kako spreminjanje posameznih parametrov vpliva na obnašanje modela in tako prišli do zanimivih ugotovitev, povzetih v rezultatih simulacije.

Najprej smo želeli ugotoviti vpliv začetnih koncentracij DNK-ja. Potem pa smo z spreminjanjem koeficientov hitrosti želeli doseči preklap v nekem časovnem trenutku, kjer smo se močno oprli na [1].

Pri testiranjih smo vse koncentracije razen koncentracij DNK materiala postavili na 0.

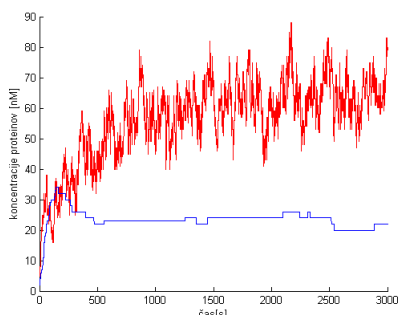
Spodaj so zapisani parametri, ki smo jih uporabili pri simulaciji.

<i>Parameter</i>	<i>Opis</i>	<i>Vrednost</i>
$k_x$	$DNK\_X \Rightarrow protein\ x$	$1.1nMs^{-1}$
$k_y$	$DNK\_Y \Rightarrow protein\ y$	$0.5nMs^{-1}$
$k_{dx}$	razgradnja proteina $x$	$7 * 10^{-4}s^{-1}$
$k_{dy}$	razgradnja proteina $y$	$2.5 * 10^{-3}s^{-1}$
$k_r^1$	$protein + protein- > dimer$	$9 * 10^{-2}nM^{-1}s^{-1}$
$k_c^1$	$protein + protein- > dimer$	$1.5 * 10^{-3}nM^{-1}s^{-1}$
$k_r^{-1}$	$dimer- > 2x\ protein$	$0.5s^{-1}$
$k_c^{-1}$	$dimer- > 2x\ protein$	$0.5s^{-1}$
$k_{dr}$	razgradnja dimera	$1 * 10^{-4}nMs^{-1}$
$k_{dc}$	razgradnja dimera	$1 * 10^{-4}nMs^{-1}$
$k_f$	vezava proteina1 na DNK_Y	$1s^{-1}$
$k_f$	vezava proteina2 na DNK_X	$1s^{-1}$
$k_b$	cepitev proteina1 z DNK_Y	$0.5nMs^{-1}$
$k_b$	cepitev proteina2 z DNK_X	$0.5nMs^{-1}$
$k_{fs}$	vezava proteina1 na DNK_X	$1nMs^{-1}/1000$
$k_{bs}$	cepitev proteina1 z DNK_X	$0.5nMs^{-1}/1000$
$k_{fs}$	vezava proteina2 na DNK_Y	$1nMs^{-1}/1000$
$k_{bs}$	cepitev proteina2 z DNK_Y	$0.5nMs^{-1}/1000$

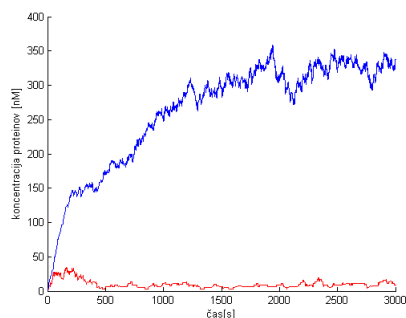
## 4.1 Vpliv začetnih koncentracij DNK-ja

Tu smo želeli ugotoviti kako na delovanje sistema vplivata začetni koncentraciji  $DNK_X$  in  $DNK_Y$ . Pri prvem testiranju smo obe koncentraciji postavili na enaki vrednosti in ugotovili, da čez nekaj časa v sistemu prevlada protein  $X$ , kot je razvidno iz Slike 2.

Če pa koncentracijo  $DNK_Y$  močno povečamo pa v sistemu prevlada protein  $Y$ , kar je razvidno iz Slike 3.



Slika 2: Konc. proteinov pri enakih konc. DNK



Slika 3: Konc. proteinov pri večji konc.  $DNK_Y$

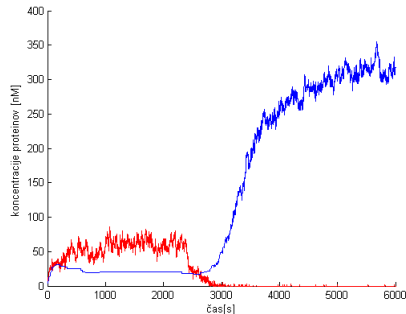
## 4.2 Preklop

V naslednjih testiranjih smo želeli priti do preklopa, torej da bi koncentracija prevladujočega proteina padla, koncentracija drugega pa bi se zvišala.

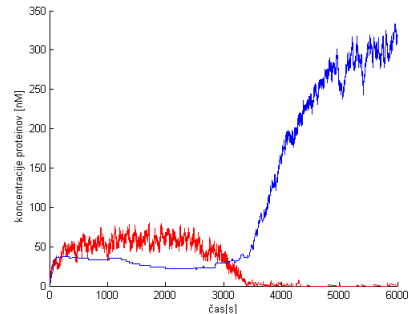
Članek [1] opisuje preklop kot posledico dodajanja UV svetlobe iz zunanjega sveta, kar posledično povzroči razgradnjo proteina  $x$ . Ker UV svetloba posredno pospeši razgradnjo proteina  $x$ , to predstavimo s povečanjem koeficienta razgradnje,  $k_{dx}$ . Nastavimo novo vrednost  $k_{dx} = 10$ . Večja vrednost koeficienta nam povzroči preklop, kot je vidno na sliki 4.

Na Sliki 5 smo  $k_{dx}$  iz osnovne vrednosti zvišali na vrednost 1, kar ima za

posledico počasnejši preklon kot na sliki 4

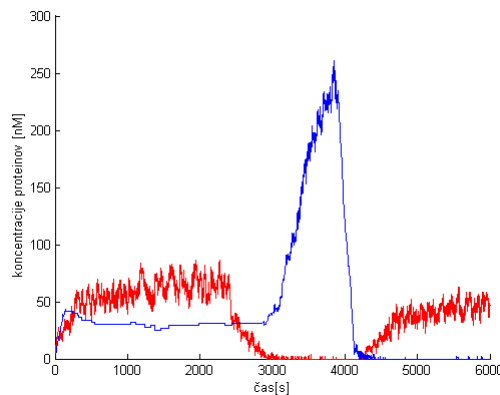


Slika 4: Preklop, kot posledica spremembe  $k_{dx} = 10$



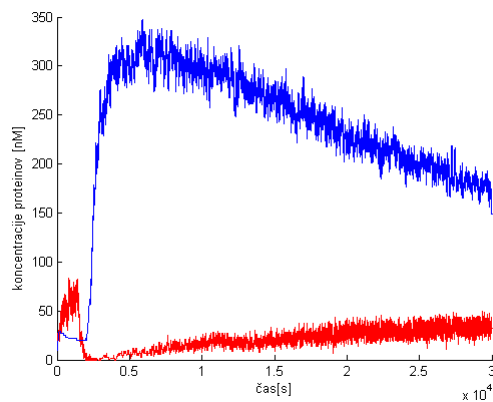
Slika 5: Preklop, kot posledica spremembe  $k_{dx} = 1$

Nato smo želeli doseči še, da bi po izvršenem preklopu, torej v stanju, ko prevladuje protein y izvedli še en preklon, in sicer nazaj v prvotno stanje. To smo dosegli na podoben način kot pri prvem preklopu, torej z zvišanjem hitrosti degradacije proteina ( $k_{dy} = 10$ ). Nadalje smo želeli ugotoviti ali lahko



Slika 6: Dvojni preklon

pride do drugega preklopa, če hitrosti degradacije proteina y ne povečamo, pač pa ga obdržimo na prvotni vrednosti. Ugotovili smo, da do priklopa sicer pride, vendar je čas trajanja drugega preklopa ranga 10 ur.

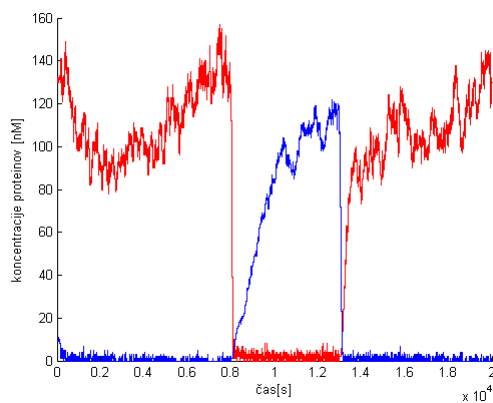


Slika 7: Vračanje v prvotno stanje ob nespreminjajnu  $k_{dy}$

### 4.3 "Idealni" preklop

Na koncu smo želeli doseči še preklop z čim manjšim preklopnim časom in enakovrednimi koncentracijami proteinov v stabilnih stanjih. To smo dosegli s spreminjanjem začetnih vrednosti koncentracij kemijskih vrst in z spreminjanjem hitrosti reakcij. Tako smo ugotovili kakšne naj bi bile lastnosti okolja, če bi želeli doseči tak preklop.

Preklop je viden na Sliki 8.



Slika 8: "Idealni" preklop

## 5 Zaključek

S simuliranjem modela preklopnega stikala v bakteriofagu  $\lambda$  smo ugotovili, da je v tem okolju možno izvesti preklonno stikalo, hitrost preklopa pa je odvisna predvsem od tega, koliko lahko zvišamo hitrosti degradacij enega ali drugega proteina. Prav spreminjanje te hitrosti pa zna biti neugodno, saj zaradi pomanjkanja znanja iz kemijskega in biološkega področja, nismo sigurni, če je to v realnem možno izvesti. Hitrost preklopa je v vsakem primeru omejena z lastnostmi organizma v katerem to procesiranje izvajamo, zato se morda v prihodnosti lahko nadejamo odkritja novega organizma, v katerem bojo te reakcije potekale neprimerno hitreje. Z gotovostjo lahko trdimo tudi, da znanost še ne pozna vseh vplivov na hitrosti reakcij v organizmih, kjer se odpira nova možnost za pohitritev delovanja. Skratka, zaradi trenutnih počasnih hitrosti reakcij in s tem dinamike genov, ne moremo trditi, da ta način procesiranja ni perspektiven. V vsakem primeru se to področje splača raziskovati, saj ponuja veliko prednosti pred klasičnim procesiranjem, kljub trenutnim porodnim težvam.

## 6 Literatura

- [1] H.S. Booth, C.J. Burden, M. Hegland, L. Santoso: A Stochastic Model of Gene Regulation Using the Chemical Master Equation (2005).
- [2] R. Khanin, D. Higham: Chemical Master Equation and Langevin Regimes for a Gene Transcription Model, prosojnice (University of Strathclyde).
- [3] H. Samad, M. Khammash1, L. Petzold, D. Gillespie: Stochastic modelling of gene regulatory networks (INTERNATIONAL JOURNAL OF ROBUST AND NONLINEAR CONTROL)
- [4] Mads Kaern, William J. Blake, J.J. Collins, The Engineering of Gene Regulatory Networks, Annual Reviews of Biomedical Engineering, 2003
- [5] Christopher U.M. Smith, Molecular Biology, Faber and Faber 1968,1971
- [6] Cvetkovic B., Analiza možnosti realizacije primitivnih računalniških struktur na osnovi DNK gradnikov, Diplomaska naloga, Fakulteta za računalništvo in informatiko, 2008
- [7] M. Ptashne, A Genetic Switch: Phage  $\lambda$  and Higher Organisms (second edition). Cell Press, Cambridge, Massachusetts, 1992