

ЭСИЙН ХУВААГДЛЫН УРВАЛЫН МАГАДЛАЛ, СТОХАСТИК СИМУЛЯЦИ

Л.Пүрэвдолгор¹, П.Энхбаяр², Ц.Цогтхишиг³, Л.Хэнмэдэх⁴

¹Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухааны Их Сургуулийн Анагаахын физик мэдээлэл зүйн тэнхим

²Монгол Улсын Их Сургуулийн Биофизикийн тэнхим

³Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухааны Их Сургуулийн Биологи, гистологийн тэнхим

⁴Шинжлэх Ухаан Технологийн Их Сургуулийн Материалын технологийн сургуулийн онолын физик загварчлалын баг

ТОВЧЛОЛ

Бүх амьд организмын амьдран тогтнох үндэс эсийн хуваагдал, түүний нарийн зохицуулга байдаг. Эсийн хуваагдлын бүхий л хугацааны туршид *циклин*—*CDK* хос уургууд бусад уурагуудын хооронд харилцан үйлчлэлд орж, уургуудийн концентрацийн өөрчлөлтөөр эсийн хуваагдах үйл явц өрнөдөг. Зохицуулга алдагдвал хорт хавдар, удамшлын өвчин үүсэх шалтгаан болдог байна. Эсийн хуваагдлын зохицуулгын туршлагын болон онолын судалгаанууд эрчимтэй хийгдэж байна.

Бид эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтэнд оролцох уургуудын харилцан үйлчлэлд санамсаргүй хүчин зүйлийн нөлөөллийг тооцох симуляци хийлээ. $G_1 \rightarrow S$ шилжилтэнд *CycE* (*CycE*, *Cyclin E*), *CDK2* (*CDK2*, *Cyclin dependent kinas 2*), *CDC25* уургууд оролцох бөгөөд эдгээр уургуудийн хооронд явагдах нийт 14 урвалын магадлалыг бичив. Урвалуудаас хэдий хугацаанд, аль урвал явахыг Монте Карло аргаар санамсаргүй тоонуудаар сонгож олно. Уураг тус бүрийн концентрацийг Ω параметрийн тусламжтайгаар молекулын тоо ширхэгт хөрвүүлж, төлөвийн өөрчлөлтийн вектороор молекулуудын тооны өөрчлөлтийг олно. Энэ алгоритмаар Matlab, Fortran програмууд дээр код бичиж, бодлоо.

Энэхүү бодолтонд молекулуудын тооны өөрчлөлт нь Ω параметрийн бага утганд үед санамсаргүй хүчин зүйлийн нөлөө их, харин их утганд ялангуяа $\Omega=200$ үед санамсаргүй хүчин зүйлийн нөлөө бага бөгөөд динамик загварын шийдтэй төстэй болж байлаа.

CycE уураг задрах, *CDC25* уураг задрах, хоёр фосфортой *CDC25* уураг задрах урвалын явагдах магадлал бага байсан учраас хасаж бодуулав. Эндээс харвал урвалын магадлал хэдий бага боловч эдгээр урвал эсийн хуваагдалд чухал нөлөөтэй болох нь харагдаж байна.

УДИРТГАЛ

Эсийн хуваагдал интерфаз болон митоз гэсэн хоёр ерөнхий үе шаттай явагдана. Интерфаз нь бөөм хуваагдалд ороогүй үе бөгөөд G_1 , S , G_2 гэсэн гурван шаттай. Митозын шатанд эсийн хромосом бүр яг ижил хуулбарлагдан профаз, метафаз, анафаз, телофаз гэсэн шаттайгаар явагдаж, хоёр төл эс болж хуваагдана [1-4].

Сүүлийн жилүүдэд эсийн хуваагдалд оролцдог уургуудийн концентрацийн өөрчлөлтийг илэрхийлэх динамик загварчлалын онолын судалгаа эрчимтэй хийгдэж байна. Динамик загварт урвалын хурдны тогтмол болон уургийн концентрацийн анхны утга мэдэгдэж байвал хугацааны дараагийн эгшин дэх уургийн концентрацийн өөрчлөлтийг дифференциал тэгшитгэлээр нэгэн утгатай тодорхойлдог. Энэ нь бодит байдлыг хангалттай тусгадаггүй байна [5].

Учир нь эс хуваагдлын орчин нөхцөл, хуваагдалд оролцох уургийн концентрац гэх мэт дотоод гадаад санамсаргүй хүчин зүйлийн

нөлөөллөөр эсийн хуваагдалд оролцох уургуудын концентрац хугацааны эгшин бүрд өөр өөр байна.

Энэхүү концентрацийн өөрчлөлт нь эс хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шатанд шилжиж буйг харуулах чухал хувьсагч юм. Учир нь эсийн хэмжээ хангалттай том болсоны эцэст, эсийн ДНХ гэмтэлтэй эсэхийг шалгаад G_1 циклин—*CDK* хос уургийн концентрац буурахад эс S шатанд шилжинэ. Хэрвээ гэмтэлтэй ДНХ байвал түүнийг завсарлаж дуустал эсийн хуваагдлыг түр зогсооно. Энэ нь эс дотор мутаци үүсэх, эсийг хавдрын эс болгон хувирахаас урьчдиан сэргийлэх ач холбогдолтой байдаг.

Иймээс бид сүүн тэжээлтэн амьтдын эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шатанд шилжилтийн динамик загварт стохастик симуляц хийхийг зорилоо.

ОНОЛЫН ҮНДЭС

А. Эсийн хуваагдлын циклин-CDK хос уураг

Ихэнхи хөхтөн амьтны эсүүдэд олон төрлийн уургууд нийлэгждэгээс эсийн хуваагдлын нэг үеэс нөгөө үе рүү шилжихэд гол зохицуулагчийн үүрэг гүйцэтгэх *CDK1, CDK2, CDK4, CDK6* ферментүүд болон *циклин A, B, D, E* уургууд тус тус нийлэгждэг. *CDK* нь эс хуваагдлын туршид харьцангуй тогтмол концентрацтай байна. Харин *циклин* тухайн шатны өмнө үүсч, тухайн шатны төгсгөлд задарч *CDK*-ийн үйл ажиллагааг зохицуулдаг.

Эсийн хуваагдалд *циклин* нь *CDK*-тай холбогдон хос уураг үүсгэн эсийн хуваагдалд оролцох уургуудыг фосфоржуулан үйл ажиллагааг нь идэвхижүүлдэг [6, 7, 8]. Хос уургуудийг *G₁* *циклин-CDK*, *S* үеийн *циклин-CDK*, митозын *циклин-CDK* гэсэн гурван үндсэн ангид хувааж болно.

Эсийн хуваагдалд:

- *Циклин D-CDK4* ба *циклин D-CDK6* хосууд нь эсийн хуваагдлын *G₁* шатны дунд болон хожуу үед
- *Циклин E-CDK2* хос нь эсийн хуваагдлын *G₁* шатны төгсгөл үе, *S* шатны эхэн үед
- *Циклин A-CDK2* хос эсийн хуваагдлын *S* шатанд
- *Циклин A-CDK1* ба *циклин B-CDK1* хосууд нь митозын шатны анафазыг дуустал тус тус үйл ажиллагаа явуулна.

Б. Gillespie-н загварчилал

Энэхүү загварчилалд тогтмол эзлэхүүнд *N* хэсгээс тогтох систем $S=(S_1, \dots, S_N)$ гэсэн төлөв байдалд орших бөгөөд эдгээр хэсгүүдийн хооронд R_μ урвал явагдах боломжтой гэж үзнэ [9]. Системийн төлөв байдал нь эдгээр хэсгүүдийг бүрдүүлж буй молекулын тоогоор илэрхийлэгдэнэ. Молекулын тоо нь тодорхой урвал явагдсаны дүнд тухайн эгшин бүрд өөр өөр байна. Урвал нь нэгж хугацаанд явагдах урвалын магадлалаар илэрхийлэгдэнэ.

t эгшинд S төлөвт орших системд, хугацааны төгсгөлгүй бага $(t+\tau, t+\tau+d\tau)$ интервалд R_μ урвал явагдах магадлал:

$$P(\mu, \tau) d\tau = a_\mu e^{-a^* \cdot \tau} d\tau \quad (1)$$

Тэгшитгэлд $P(\mu, \tau)$ - нягтын функц юм.

$$a^* = \sum_{\mu=1}^M a_\mu \quad (2)$$

a_μ - μ дугаар урвал явагдах магадлал. a^* - нийт магадлал. Санамсаргүй r_1 тоогоор дараагийн урвал явагдах τ хугацааг олно.

$$\tau = -\frac{1}{a^*} \ln r_1 \quad (3)$$

Энэ τ хугацаанд μ дугаар урвал явагдах цөхцөлт магадлал:

$$P^2(\mu|\tau) = \frac{P(\mu, \tau)}{P(\tau)} = \frac{a_\mu}{a^*} \quad (4)$$

Санамсаргүй r_2 тоогоор аль урвал явах дугаарыг олно.

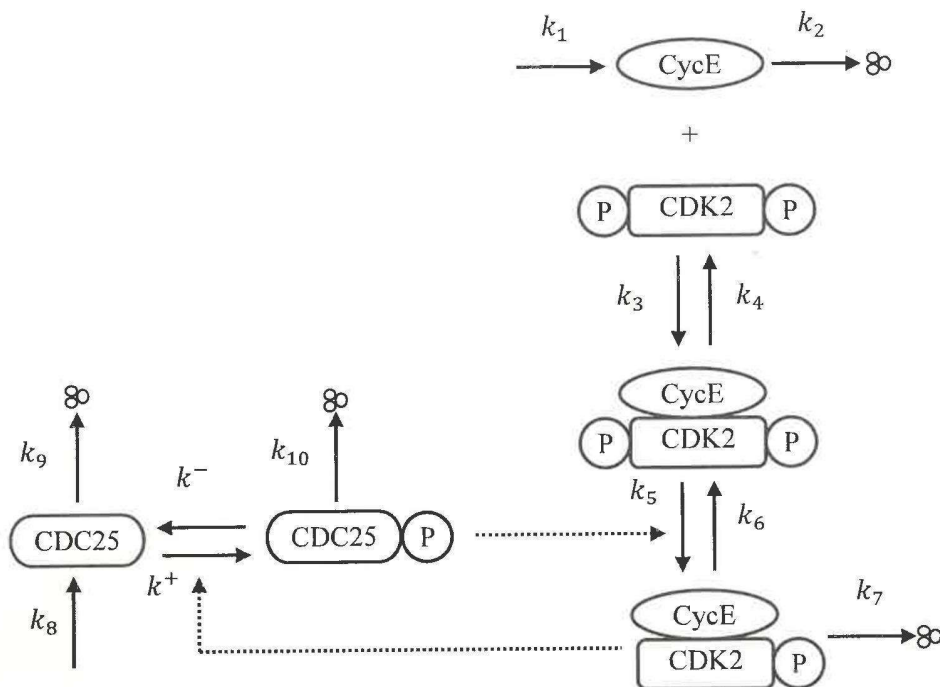
$$\sum_{j=1}^{\mu-1} \frac{a_j}{a^*} \leq r_2 < \sum_{j=1}^{\mu} \frac{a_j}{a^*} \quad (5)$$

Ийнхүү r_1 ба r_2 санамсаргүй тоонуудаар τ хугацаанд μ дугаар урвал явагдсаны дүнд молекулын тооны өөрчлөлтийг олсноор системийн төлөв байдлыг тодорхойлно.

МАТЕРИАЛ, АРГА ЗҮЙ

А. Эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилт

Эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтэнд ороцох уургуудын харилцан үйлчлэлийг схемчилэн Зураг 1-д үзүүлэв [10]. Энэхүү шилжилтийн гол түлхүүр уургуудад G_1 *циклин* бүлгийн *CycE* (*CycE, Cyclin E*), *CDK2* (*CDK2, Cyclin dependent kinas 2*), *CDC25* орно. Чөлөөт *CycE* уураг *CDK2* уурагтай холбогдон хоёр фосфортой, үйл ажиллагааны хувьд идэвхигүй *CycE/CDK2* хос уураг үүснэ. Энэ идэвхигүй хос уураг нь фосфортой *CDC25* уургаар фосфоргүйжин, нэг фосфортой идэвхитэй *CycE/CDK2* хос уураг болно. Үүссэн идэвхитэй *CycE/CDK2* хос уураг нь *CDC25* уургийг фосфоржуулна. Энэ урвалууд явагдсаны дүнд эс $G_1 \rightarrow S$ шатанд шилжинэ.



Зураг 1. Эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтэнд оролцох уургуудын харилцан үйлчлэл

k_1 - Чөлөөт CycE нийлэгжих, k_2 -CycE задрах, k_3 -CycE уураг CDK2 уурагтай холбогдоод идэвхигүй CycE/CDK2 хос уураг үүсэх, k_4 -идэвхигүй CycE/CDK2 хослол CycE уураг болон CDK2 уураг болж салах, k_5 -идэвхигүй CycE/CDK2 хос уураг идэвхитэй хос уураг үүсэх, k_6 -идэвхитэй CycE/CDK2 хос уураг идэвхигүй болох, k_7 -идэвхитэй CycE/CDK2 хос уураг задрах, k_8 -CDK2 уураг нийлэгжих, k_9 -CDK2 уураг задрах, k_{10} -фосфортой CDC25 уураг задрах, k^{+} -CDC25 уураг фосфоржих, k^{-} -CDC25 уураг фосфоргүйжих урвалын тогтмолууд юм.

Б.Урвалын магадлал

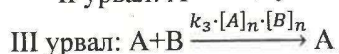
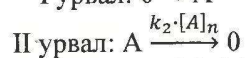
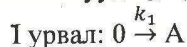
Урвалын магадлал нь:

$$a_{\mu} = c_{\mu} \cdot n_{\mu}$$

томъёогоор илэрхийлэгдэнэ. Үүнд c_{μ} -м дугаар урвалын стохастик тогтмол. n_{μ} -м дугаар урвалд оролцогч молекулуудын тоо.

Динамик загварт уургийн хэмжээ нь туршлагын лабораторт хэмжсэн нормчлогдсон концентрацийн утгууд байдаг. Харин стохастик загварт уургийн хэмжээг түүнд агуулагдаж буй молекулын тоо ширхэгээр илэрхийлнэ.

Жишээ нь: I урвал, II урвал, III урвал тус бүрийн хурдны тогтмолууд k_1 , k_2 , k_3 болно.



Үүнд: $[A]_n$ -нормчлогдсон концентрац

$[A]$ -бодит концентрац

n_A -A-ийн агуулагдаж буй молекулын тоо гэж тэмдэглэв.

Энд A уургийн концентрацийг молекулын тоо ширхэгт хөрвүүлнэ. (Хавсралтаас харж болно)

$$\begin{aligned} \frac{d[A]_n}{dt} &= k_1 - (k_2 + k_3 \cdot [B]_n) \cdot [A]_n \\ \frac{dn_A}{dt} &= (V \cdot c_A \cdot k_1) - \left(k_2 + \frac{k_3}{V \cdot c_B} \right) \cdot n_B \cdot n_A = \\ &= \Omega \cdot k_1 - \left(k_2 + \frac{k_3}{\Omega} \right) \cdot n_B \cdot n_A \end{aligned}$$

В.Gillespie-н алгоритм

I алхам: Хугацааны эхний $t=0$ эгшинд молекулын тоонд анхны утга олгоно.

II алхам: Урвал тус бүрийн магадлал a_{μ} болон урвалын нийт магадлал a^* -ыг олно.

III алхам: Санамсаргүй r_1 ба r_2 тоогоор урвал явагдах τ хугацаа болон μ урвалыг дугаарыг олно.

IV алхам: R_{μ} дугаар урвал явагдсаны дүнд уургуудын молекулын тооны өөрчлөлтийг төлөвийн өөрчлөлтийн вектороор олно. $\alpha_{\mu,j}$ -г төлөвийн өөрчлөлтийн вектор гэнэ.

$$S \leftarrow S + \alpha_{\mu,j}$$

- Дараагийн урвал явагдах хугацааг нэмж тооцно. $t = t + \tau$
- II алхам руу шилжинэ.

Дээрх дөрвөн алхамт алгоритмаар Matlab7, Fortran95 програм дээр код бичиж, бодолт хийнэ.

ҮР ДҮН

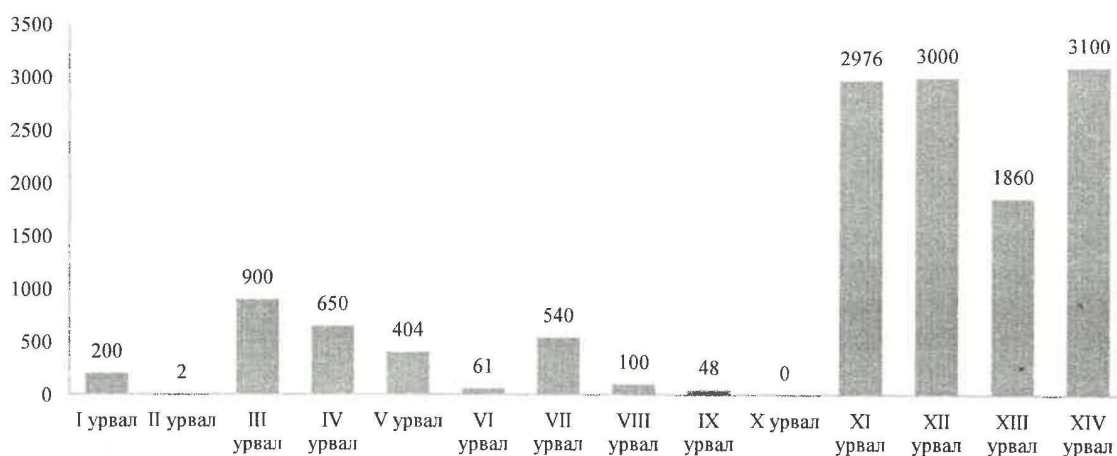
А. Эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шатанд шилжилтийн урвалын магадлал

Эсийн хуваагдал G_1 шатнаас S шатанд шилжихэд $CycE$ уураг, идэвхигүй ба идэвхитэй $CycE/Cdk2$ хос уураг, фосфоргүй $CDC25$, нэг ба хоёр фосфортой $CDC25$ уургуудын хооронд нийт 14 төрлийн урвал явагдах боломжтой гэж үзлээ. Эдгээр урвалууд болон урвалуудын магадлалыг Хүснэгт 1-т үзүүлэв. Ω параметр нь уургийн концентрацийг молекулын тоо ширхэгт хөрвүүлнэ [10, 11, 12].

Хүснэгт 1. Урвалын магадлал

Урвалын дугаар, μ	Урвал	Урвалын магадлал, $a_\mu = c_\mu \cdot n_\mu$
1	$0 \xrightarrow{k_1} CycE$	$a_1 = k_1 \cdot \Omega$
2	$CycE \xrightarrow{k_2} 0$	$a_2 = k_2 \cdot n_{CycE}$
3	$CDK2PP + CycE \xrightarrow{k_3} (CycE/CDK2)PP$	$a_3 = k_3 \cdot n_{CycE}$
4	$(CycE/CDK2)PP \xrightarrow{k_4} CycE + CDK2PP$	$a_4 = k_4 \cdot n_{(CycE/CDK2)PP}$
5	$(CycE/CDK2)PP \xrightarrow{k_5 \cdot CDC25} (CycE/CDK2)P$	$a_5 = \left(k_5 + \frac{n_{(CDC25)PP}}{\Omega}\right) \cdot n_{(CycE/CDK2)PP}$
6	$(CycE/CDK2)P \xrightarrow{k_6} (CycE/CDK2)PP$	$a_6 = k_6 \cdot n_{(CycE/CDK2)P}$
7	$(CycE/CDK2)P \xrightarrow{k_7} 0$	$a_7 = k_7 \cdot n_{(CycE/CDK2)P}$
8	$0 \xrightarrow{k_8} CDC25$	$a_8 = k_8 \cdot \Omega$
9	$CDC25 \xrightarrow{k_9} 0$	$a_9 = k_9 \cdot n_{(CDC25)P}$
10	$(CDC25)PP \xrightarrow{k_{10}} 0$	$a_{10} = k_{10} \cdot n_{(CDC25)PP}$
11	$CDC25 \xrightarrow{k^+ \cdot CycE/CDK2} (CDC25)P$	$a_{11} = n_{CDC25} + \frac{n_{(CycE/CDK2)P} \cdot n_{CDC25}}{\Omega}$
12	$(CDC25)P \xrightarrow{k_{11}} CDC25$	$a_{12} = k_{11} \cdot n_{(CDC25)P}$
13	$(CDC25)P \xrightarrow{k^- \cdot CycE/CDK2} (CDC25)PP$	$a_{13} = n_{CDC25P} + \frac{n_{(CycE/CDK2)P} \cdot n_{CDC25P}}{\Omega}$
14	$(CDC25)PP \xrightarrow{k_{12}} (CDC25)P$	$a_{14} = k_{12} \cdot n_{(CDC25)PP}$

Урвал тус бүрийн магадлалыг Зураг 2-д диаграммаар үзүүлэв.



Зураг 2. Урвалын магадлал

Урвалын магадлалыг n_{CycE} , $n_{(CycE/CDK2)P}$, $n_{(CycE/CDK2)P}$, n_{CDC25} , n_{CDC25P} , $n_{CDC25PP}$ молекулуудын анхны тоон утгыг 1 гэсэн утганд, $k_1=200$, $k_2=1$, $k_3=50$, $k_4=50$, $k_5=0.1$, $k_6=1$, $k_7=9$, $k_8=100$, $k_9=200$, $k_{10}=0$, $k_{11}=1$, $k_{12}=1$ гэсэн утгуудад тус тус бодов.

Б. Төлөвийн өөрчлөлтийн вектор

Эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шатанд шилжихэд оролцох молекулуудын төлөвийн өөрчлөлтийн векторыг дор үзүүлэв.

Урвалын дугаар	n_{CycE}	$n_{(CycE/CDK2)}$	$n_{(CycE/CDK2)P}$	n_{CDC25}	n_{CDC25P}	$n_{CDC25PP}$
1	1	0	0	0	0	0
2	-1	0	0	0	0	0
3	-1	0	1	0	0	0
4	1	0	-1	0	0	0
5	0	1	-1	0	0	0
6	0	-1	1	0	0	0
7	0	-1	0	0	0	0
8	0	0	0	1	0	0
9	0	0	0	-1	0	0
10	0	0	0	0	0	-1
11	0	0	0	-1	1	0
12	0	0	0	1	-1	0
13	0	0	0	0	-1	1
14	0	0	0	0	1	-1

В. Симуляцийн үр дүн

А. Дээрхи дөрвөн алхамт алгоритмын дагуу Fortran програм дээр бодсон шийдийг Зураг 3-д үзүүлэв. Шийдээс харвал n_{CycE} , $n_{(CycE/CDK2)P}$, $n_{(CycE/CDK2)P}$, n_{CDC25} , n_{CDC25P} , $n_{CDC25PP}$ молекулуудын тооны өөрчлөлтийн үеүд нь хоорондоо ялгаатай гарлаа. Энэ үр дүнг динамик загварын шийдтэй (Зураг ?) харьцуулан харвал молекулуудын тоо нь нэгэн утгатай бус өөрөөр хэлбэл хугацааны эгшин бүрд өөр өөр байна. Энэ нь бодит эсийн хуваагдалд санамсаргүй хүчин зүйлийн нөлөөг харууллаа. Зураг 3-ийн (А)-д параметрийн $\Omega=1$, (Б)-д $\Omega=10$, (В)-д $\Omega=50$, (Г)-д $\Omega=200$ гэсэн утгуудад бодсон шийдүүдийг үзүүлэв. Шийдийг молекулын тооны анхны утга 1 байхад, тогтмолуудын утгыг урвал тус бүрийн магадлалыг бодсон утганд бодлоо. Энэхүү шийдэд n_{CycE} молекулын тоо нь өссөөр максимум утгандаа хүрээд буурах эгшинд, идэвхитэй $n_{(CycE/CDK2)P}$ молекулын тоо огцом нэмэгдэн максимум утгандаа хүрчээ. Энэ мөчид эсийн хэмжээ томрохын зэрэгцээ ДНХ-ийн нийлэгжилд шаардлагатай уургуудыг

нийлэгжүүлэн G_1 шат амжилттай явагдаж дуусч байгааг илэрхийлнэ. Дараа нь n_{CycE} болон $n_{(CycE/CDK2)P}$ молекулуудын тоо зэрэг огцом буурснаар эс S шат эхлэхэд бэлэн байгааг харуулж байгаа юм.

Молекулуудын тооны өөрчлөлтийн максимум утгууд нь санамсаргүй утгуудтай байх ба Зураг 3.А-д харагдаж байна. Ω параметрийн утга нэмэгдэхэд молекулуудын тооны өөрчлөлт нь тогтмол үелэлтэй болж байгааг Зураг 3.В-ээс харж болно. Энэхүү өөрчлөлт нь санамсаргүй хүчин зүйлийн нөлөөлөл багасаж байгааг харуулж байна.

Зураг 4-д Ω параметрийн дээрхи утгуудад $CycE$ уураг, идэвхитэй $CycE/CDK2P$ хос уургуудын фазын диаграмыг үзүүлэв. Ω параметрийн бага утганд $\Omega=1$ байх фазын диаграмм Зураг 3.А-аас харахад фазын огторгуйн тодорхой хэсгийг дүүргэх эрмэлзэлтэй байна. Ω параметрийн утга нэмэгдэхэд фазын диаграмыг дүүргэх эрмэлзэл нь багасаж байгааг Зураг 4.В-ээс харж болно.

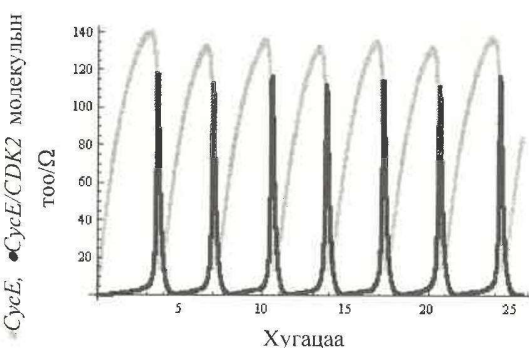
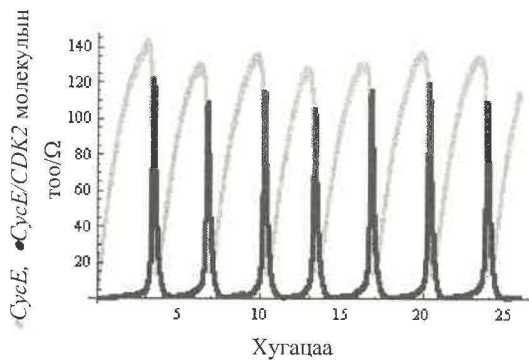
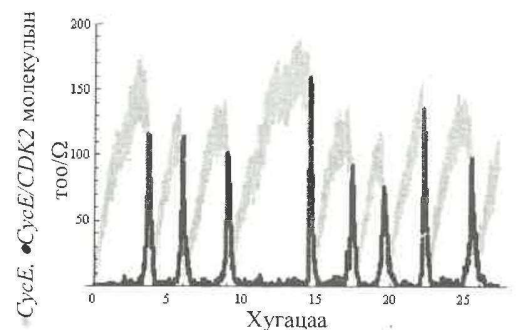
Зураг 5-д динамик загварийн шийдийг харуулав. Эндээс харвал чөлөөт $CycE$ болон идэвхитэй $CycE/CDK2$ уургуудын концентрацийн өөрчлөлт нь динамик загварт нэгэн утгатай тодорхойлогдсон байхад, стохастик симуляцийн шийдэд молекулын тоо нь хугацааны эгшин бүрд өөр өөр байлаа.

ДҮГНЭЛТ

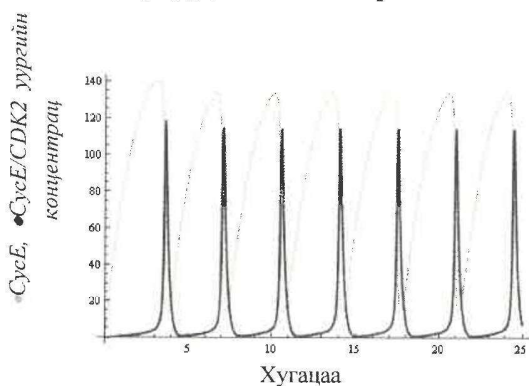
Эсийн хуваагдлын $G_1 \rightarrow S$ шилжилтийн динамик загварт санамсаргүй хүчин зүйлийн нөлөөллийн улмаас уургуудын концентрац хэрхэн өөрчлөгдөж буйг судлахад $CycE$ болон $CycE/CDK2$ молекулын тоо нь эгшин бүрд өөр өөр гарсан нь динамик загвараас ялгаатай байна.

Ω параметрийн бага утганд санамсаргүй хүчин зүйлийн нөлөө ихсэж, харин их утганд молекулын тоо ихсэж, санамсаргүй хүчин зүйлийн нөлөө багасч байлаа.

$CycE$ уураг задрах, $CDC25$ уураг задрах, хоёр фосфортой $CDC25$ уураг задрах урвалын явагдах магадлал бага байсан учраас хасаж бодуулав. Эндээс харвал урвалын магадлал хэдий бага боловч эдгээр урвал эсийн хуваагдалд чухал нөлөөтэй болох нь харагдаж байна.



Зураг 3.В *CysE* ба идэвхитэй *CysE/CDK2* молекулуудын тооны өөрчлөлт

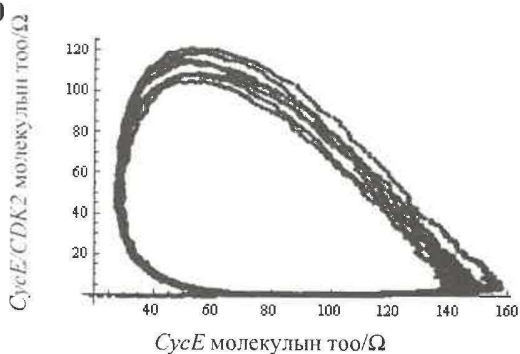


Зураг 5.А *CysE* ба идэвхитэй *CysE/CDK2* уургуудын концентрацийн өөрчлөлт

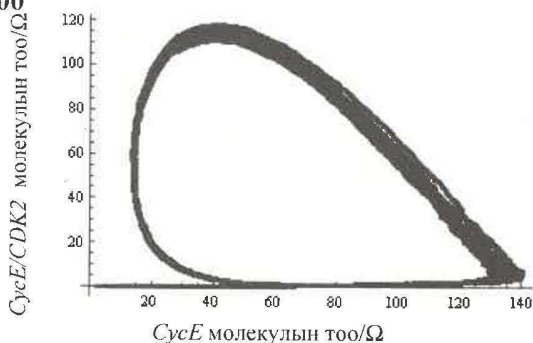
А. $\Omega=1$



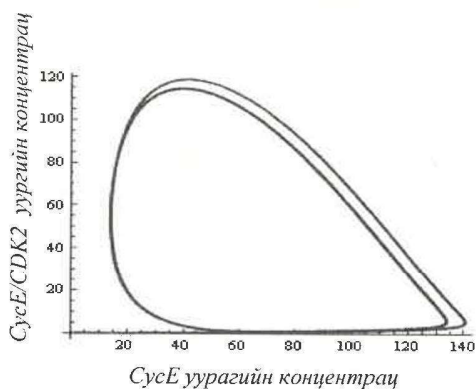
Б. $\Omega=50$



В. $\Omega=200$



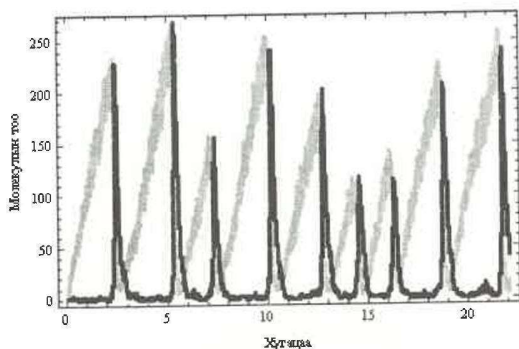
Зураг 4.В *CysE* ба идэвхитэй *CysE/CDK2* молекулуудын фазын диаграм



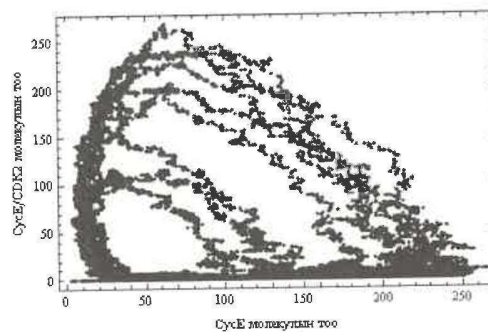
Зураг 5.Б *CysE* ба идэвхитэй *CysE/CDK2* уургуудийн фазын диаграм

Б. Дээрхи 14 урвалаас магадлал нь бусад урвалын магадлалтай харьцуулахад бага урвалыг хасаж бодуулсан үр дүнг Зураг 6-д үзүүлэв. Зураг 6.А, Б-д Х урвалыг, Зураг 7.А, Б-д II урвалыг хасаж

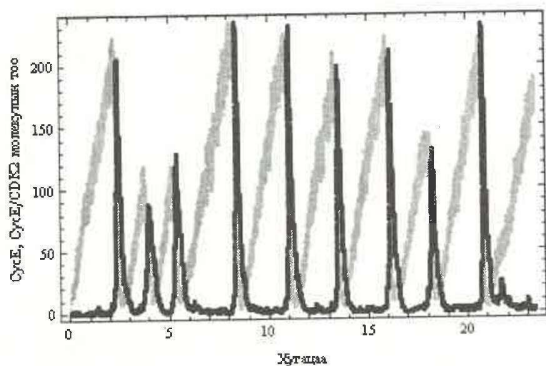
бодуулсан үр дүнг харуулав. Эндээс харвал Ω параметрийн утга нэг байх үеийн шийдтэй харьцуулахад ойролцоо хэдий ч хугацааны хувьд арай эрт S шат руу шилжиж байна.



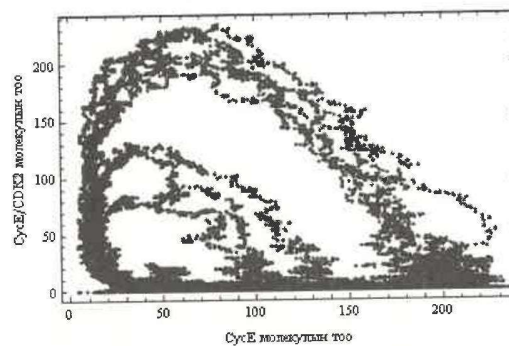
Зураг 6.А *CycE* ба идэвхитэй *CycE/CDK2* молекулуудын тооны өөрчлөлт



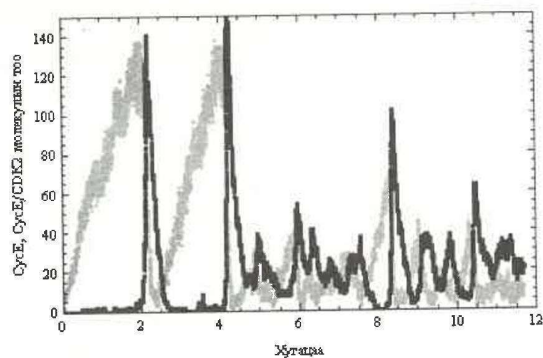
Зураг 6.Б *CycE* ба идэвхитэй *CycE/CDK2* молекулуудын фазын диаграм



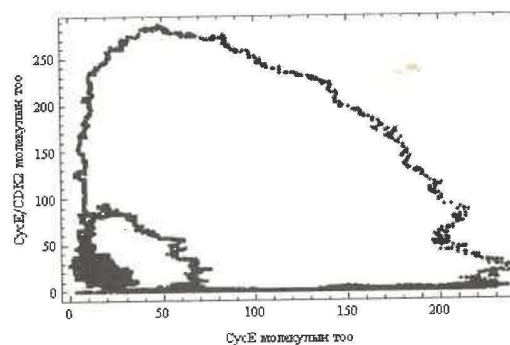
Зураг 7. А *CycE* ба идэвхитэй *CycE/CDK2* молекулуудын тооны өөрчлөлт



Зураг 7.Б *CycE* ба идэвхитэй *CycE/CDK2* молекулуудын фазын диаграм



Зураг 8.А *CycE* ба идэвхитэй *CycE/CDK2* молекулуудын тооны өөрчлөлт



Зураг 8.Б *CycE* ба идэвхитэй *CycE/CDK2* молекулуудын фазын диаграм

Зураг 8.А, Б-д IX урвалыг хасаж бодуулсан үр дүнг харуулав. Эндээс харвал молекулын тоо нь багасаж байгаа нь эс S шат руу шилжих боломжгүйг харуулж байна.

ИШЛЭСЭН МАТЕРИАЛ

- [1]. Pengyuan Wang, Bridging the Gap between Deterministic and Stochastic Modeling with Automatic Scaling and Conversion, Thesis of master Science, 2008
- [2]. Л.Пүрэвдолгор, П.Энхбаяр, Л.Хэнмэдэх, Эукариот эсийн мөчлөгийн динамик загвар: Бифуркаци ба хязгаарын цикл. ЭМШУИС, Эрүүл мэндийн шинжлэх ухаан сэтгүүл, №11, 2009
- [3]. Л.Пүрэвдолгор, Л.Хэнмэдэх, П.Энхбаяр, Эукариот эсийн мөчлөгийн динамик загвар: Мутаци МУИС, ЭШБичиг, №331, 2010
- [4]. Yurie Okabe, Masaki Sasa, Stable Stochastic Dynamics in Yeast Cell Cycle, Biophysical Journal, Volume 93, November 2007, 3451–3459, 1999
- [5]. Chen, K., Csikasz-Nagy, A., Gyorffy, B., Val, J., Novak, B., Tyson, J.J, Molecular Biology of the Cell 11, pp. 369-391
- [6]. Bruce Albert, Dennis Bray, Alexander Johnson Lewis, Essential cell biology, New York & London, 1998, p. 572-592
- [7]. Goldbeter. A. A, Minimal cascade model for the mitotic oscillator involving cyclin and cdc2 kinase, Proc Natl Acad Sci, 1991, USA, Vol.88, p.9107-11
- [8]. Zhilin Qu, James N. Weiss and W. Robb MacLellan, Cell Physiology, 2003, 284:pp. 349-364
- [9]. M. Ullah, H. Schmidt, K.-H. Cho and O. Wolkenhauer, Deterministic modelling and stochastic simulation of biochemical pathways using, MATLAB, IEE Proc.-Syst. Biol., Vol. 153, No. 2, 2006
- [10]. D. Gonze, J. Halloy, A. Goldbeter, Deterministic versus Stochastic Models for Circadian Rhythms, Journal of Biological Physics 28: 637–653, 2002.
- [11]. A Kriete, R Eils Eds., Computational System biology, Chapter 13, Computational Models for Circadian Rhythms: Deterministic Versus Stochastic Approaches, Elsevier AP 2006.

- [12]. Didier Gonze, Josy Halloy, Jean-Christophe Leloup, Albert Goldbeter, Stochastic models for circadian rhythms: effect of molecular noise on periodic and chaotic behavior, Elsevier 326 (2003) 189–203

ХАВСРАЛТ

А уургийн концентрацийн өөрчлөлт:

$$\frac{d[A]_n}{dt} = k_1 - (k_2 + k_3 \cdot [B]_n) \cdot [A]_n$$

Бодит концентрацаар илэрхийлэхдээ нормчлогдсон концентрацийг маштабын үржигдэхүүнээр үржүүлнэ.

$$[A] = c_A \cdot [A]_n$$

$$\begin{aligned} \frac{d[A]}{dt} &= c_A \cdot \frac{d[A]_n}{dt} \\ &= (k_1 \cdot c_A) - c_A \cdot \left(k_2 + k_3 \cdot \frac{[B]}{c_B} \right) \\ &\cdot \frac{[A]}{c_A} = \\ &= (k_1 \cdot c_A) - \left(k_2 + \frac{k_3}{c_B} \cdot [B] \right) \cdot [A] = \\ &= (\overline{k_1}) - (\overline{k_2} + \overline{k_3}) \cdot [B] \cdot [A] \end{aligned}$$

Бодит концентрацийг эзлэхүүнээр нь үржүүлвэл молекулын тоо ширхэг гарна.

$$\begin{aligned} \frac{dn_A}{dt} &= \frac{d(V \cdot [A])}{dt} = V \cdot \frac{d[A]}{dt} + [S] \cdot \frac{dV}{dt} \\ &= V \cdot \frac{d[A]}{dt} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dn_A}{dt} &= V \cdot \frac{d[A]_n}{dt} \\ &= (V \cdot \overline{k_1}) - V \cdot \left(\overline{k_2} + \overline{k_3} \cdot \frac{n_B}{V} \right) \\ &\cdot \frac{n_A}{V} = \\ &= (V \cdot \overline{k_1}) - \left(\overline{k_2} + \frac{\overline{k_3}}{V} \cdot n_B \right) \cdot n_A = \\ &= (\overline{k_1}) - (\overline{k_2} + \overline{k_3}) \cdot n_B \cdot n_A = \\ &= \Omega \cdot k_1 - \left(k_2 + \frac{k_3}{\Omega} \cdot n_B \right) \cdot n_A \end{aligned}$$