

Abstrakt

Matematické modely biochemických procesov sú základnými nástrojmi na chápanie dynamiky medzibunkových udalostí v živých organizmoch. Fluktuácia počtu kópií druhov v takomto systéme v čase je dôsledkom náhodného výskytu chemických reakcií, čo vedie ku variabilite populácie živých buniek. Preto si charakterizácia počtu druhov v určitom čase vyžaduje stochastické modely, ktoré majú osobitný záujem. Na tento účel bolo navrhnuté množstvo prístupov k modelovaniu aj v deterministických, aj v stochastických nastaveniach, aby objasnili dynamické správanie sietí biochemických reakcií.

Génová expresia, proces tvorby génových produktov, ako sú proteíny, je jedným z takýchto biologických mechanizmov intenzívne študovaných v posledných desaťročiach. (Základný) dvojstupňový model poskytuje podstatný popis génovej expresie, ktorý zobrazuje dynamiku transkripčných a translačných procesov zahŕňajúcich mRNA a proteínové druhy. V stochastickom kontexte, dynamika druhov v génovej expresii je daná chemickou Master rovnicou (CME). Napriek jednoduchej štruktúre je hľadanie riešenia pre CME často náročné a analytické riešenia sú pre väčšinu systémov nedostupné. V dôsledku toho sa ako náprava objavujú numerické metódy, vrátane stochastických simulácií.

Na druhú stranu, vďaka nedávnym pokrokom v technológii sa otvárajú experimentálne štúdie nové okno do pokročilejších modelov, ktoré sú schopné zachytiť detailnú dynamiku molekulárnych systémov. V súlade s tým je potrebné prehodnotiť súčasné modely biochemických reakcií. Najmä génová expresia je oveľa zložitejšia ako základný dvojstupňový model. Napríklad, molekuly mRNA sa môžu prepínať medzi aktívnym a neaktívnym stavmi.

V tejto práci uvažujeme a študujeme rôzne štruktúrované chemické reakčné systémy prispôbené pre génovú expresiu, následne zovšeobecňujeme výsledky základného dvojstupňového modelu. Najprv začíname so stochastickým modelom génovej expresie, ktorý zodpovedá za samoregulačnú proteínovú molekulu s exponenciálnym a fázovým typom života. Ukazujeme, že keď režim produkcie proteínu je neprerušovaným (bez náhodných pulzov), jednorozmerné a viactriedne-viacstupňové modely vykazujú rovnaké stacionárne rozdelenie.

Následne sa zameriavame na rozšírenie základného dvojstupňového modelu na

model zahŕňajúci inaktivačnú slučku mRNA, kde je pre molekuly mRNA umožnený prechod medzi aktívnymi a neaktívnymi stavmi. Pre tento model uvádzame systematické matematické odvodenie generujúcej funkcie stacionárneho rozdelenia, poskytujúce marginálne rozdelenie proteínu vyjadrené pomocou špeciálnych funkcií.

Ďalej charakterizujeme proteínový šum z hľadiska dvoch metrík, Fano faktora a štvorcového variačného koeficientu, pričom sme dospeli k záveru, že rozšírený model vykazuje menší proteínový šum ako základný dvojstupňový model. Toto je dôležitá demonštrácia toho, ako študované modely hrajú dôležitú úlohu pri modelovaní utvárania kmeňových slučiek, tým kontrolujúc šum.

Nakoniec uvádzame zovšeobecnenie dvojstupňového a rozšíreného modelu, ktorý zahŕňa viacero stavov mRNA. Poskytujeme podrobnú matematickú analýzu modelu, získavame marginálne molekulárne rozdelenia a poskytujeme ďalší príklad génovej expresie, ktorý možno získať zo zovšeobecneného modelu.

Celkovo v tejto práci vyvíjame a študujeme rôzne modely génovej expresie, ktoré môžu prispieť k pochopeniu stochastickej dynamiky sietí biochemických reakcií vznikajúcich v relevantných oblastiach výskumu.

Kľúčové slová: biochemické procesy • Master rovnica • stochastické simulácie • génová expresia