

Miniprojekt

Cirkadiska rytmer och genetiska oscillationer

Beräkningsvetenskap II, vt 2020

Ett viktigt kvalitetskriterium för god forskning är reproducerbarhet, dvs att andra (t ex forskare) ska få samma resultat om de gör om försöket. I det här miniprojektet ska du just reproducera delar av resultaten i en forskningsartikel inom området systembiologi. Det går ut på att undersöka en deterministisk och en stokastisk modell som simulerar en s.k. "cirkadisk klocka". Artikeln¹ som miniprojektet baseras på (se fotnot) har varit mycket inflytelserik i det relativt nya fältet systembiologi. Du kommer inte förstå allt i artikeln (det krävs kunskaper i biologi), men tillräckligt mycket för att lösa miniprojektet.

Bakgrund

Miljön som vi lever i innehåller många cykliska förlopp, t ex dygnsrytm av ljus och mörker. För att hantera detta har organismer utvecklat en dygnsrytm (cirkadisk rytm). I den molekylära mekanism som styr denna finns ett "positivt" element, en aktivator som aktiverar gener kopplade till den cirkadiska klockan. Samtidigt kopplas ett "negativt" element på, som trycker tillbaka det positiva elementet. Den modell som används här för att beskriva detta innehåller två proteiner, ett aktivatorprotein A respektive ett repressorprotein R . De gener som översätts till dessa proteiner är D_A och D_R (D'_A respektive D'_R betecknar samma gener, men dessa har A bundet till sig). Dessa två gener transkriberas till mRNA (budbärar-RNA, på engelska messenger-RNA) och översätts till motsvarande protein.

¹José M. G. Vilar, Hao Yuan Kueh, Naama Barkai, Stanislas Leibler : *Mechanisms of noise-resistance in genetic oscillators*, PNAS April 30, 2002 vol. 99 no. 9 page 5988-5992. Artikeln delas ut i samband med miniprojektet.

Del A

Uppgift

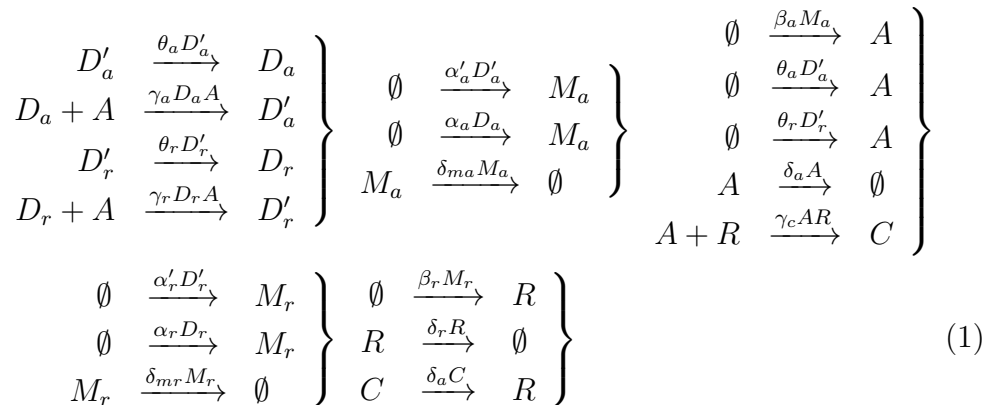
- a) Reproducera resultatet i Fig 2, a och b i artikeln, dvs simulera den cirkadiska rytmen genom att med hjälp av Matlab studera hur de båda proteinerna A och R varierar under 400 timmar. Du väljer själv lämpliga Matlab-rutiner för att lösa problemet. Motivera varför du väljer den du väljer.

Modellen finns beskriven i ekvation [1] i artikeln och de parametervärden och begynnelsevärden som ska användas finns i texten under Fig. 1 (samma artikel).

- b) Undersök även två inbyggda ode-lösare, `ode45` respektive `ode15s` med avseende på storleken på de tidssteg som lösarna använder. Detta kan du göra genom att plotta storleken på tidssteget för varje tidpunkt och jämföra med lösningskurvorna. Här räcker det om du tittar på två dygn, dvs 48 timmar. Förklara resultaten (dvs resultaten i stora drag, inte detaljerna i graferna). Vilken lösare tycks vara den bästa i det här fallet?

Del B

Artikeln (fotnot) var en av de första systembiologiartiklarna att påpeka att de deterministiska "reaction rate" ekvationerna (del A) inte gav en tillräckligt bra beskrivning av de biokemiska systemen. Istället för en deterministisk modell så kan det vara mer i överensstämmelse med verkligheten att beskriva den cirkadiska rytmen med en stokastisk modell:



För att numeriskt simulera modellen ska du använda SSA-algoritmen. Ladda ned `SSA.m` precis som i inlämningsuppgift 3 och använd gärna även de funktioner som du har för propensiteter och stökiometri-vektorn från den uppgiften som mall.

- a) Reproducera resultatet i Fig 2, c och d, dvs simulera den cirkadiska rytmen med den stokastiska beskrivningen och studera hur de båda proteinerna A och R varierar under 400 timmar. Du använder samma parametervärden som i del A.
Vad händer om du kör simuleringen flera gånger? Stämmer resultaten med ODE-lösningen i del A, och stämmer den exakt överens med lösningen i Fig 2 c och d? Om inte, varför?
- b) I artikeln pekas ut att närvaron av "noise", dvs slumpmässigt brus, i den stokastiska modellen, ibland kan leda till kvalitativa skillnader gentemot den deterministiska modellen. Ett exempel visas i Fig. 5 i artikeln. Reproducera resultatet i Fig 5. Vilken är skillnaden mellan den deterministiska lösningen gentemot den stokastiska i det här fallet?
- c) Fundera på, och diskutera valet matematiska modeller, dvs deterministisk gentemot stokastisk. När är en deterministisk modell en bättre beskrivning av verkligheten, och när är en stokastisk modell att föredra? Använd resultaten ovan och även (delar av) artikeln (på sidan 1 kan man t ex läsa "The preceding equations [dvs ODE-ekvationerna] would be strictly valid in a well stirred macroscopic reactor. At the cellular level, a more realistic approach has to consider the intrinsic stochasticity of chemical reactions"). Läs även *Conclusions* sist i artikeln.