



به نام خدا



زیست‌شناسی مصنوعی و طراحی شبکه‌های زیستی - ۴۰۵۷۲

دکتر بابک حسین خلج - دکتر مجتبی تفاق

دانشکده مهندسی کامپیوتر

دانشگاه صنعتی شریف

زیست‌شناسی مصنوعی

تمرین سری دوم

موعد تحویل: جمعه ۲۳ دی

پرسش: در صورت داشتن هر گونه ابهام با آیدی تلگرام @alregamo یا @parastoo_aziz و یا ایمیل‌های alireza.agm@gmail.com و parastooaziz79@gmail.com ارتباط برقرار کنید.

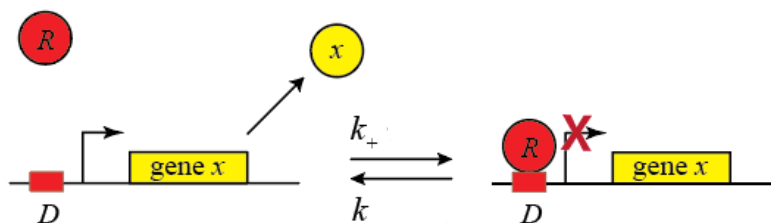
نحوه تحویل: پاسخ قسمت‌های تئوری را به صورت یک فایل PDF تحویل دهید. برای قسمت‌های شبیه‌سازی نیز کد ها و فایل گزارش خود را همراه با پاسخ سوالات قسمت تئوری به صورت یک فایل zip/rar/... در CW آپلود کنید. گزارش و نتایج تنها در صورتی معتبر هستند که اجرای کدها با خطا همراه نباشد. انتخاب زبان برنامه‌نویسی برای انجام تکالیف اختیاری می‌باشد و از هر زبان برنامه‌نویسی می‌توانید استفاده کنید اما پیشنهاد ما استفاده از پایتون یا متلب می‌باشد.

پاییز ۱۴۰۱

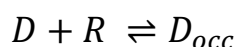


NAR & PAR ۱

مدار زیستی زیر را در یک سلول در نظر بگیرید:



در یک سلول، مولکول مهار کننده R به محل هدف خود در $DNA(D)$ متصل و جدا میشود. فرض بر این است که بیان ژن هنگامی که R متصل است کم و هنگامی که جداست زیاد است. پس میتوان میانگین بیان ژن را متناسب با زمانی دانست که مهار کننده از محل اتصال جدا است. فرض میکنیم تعداد زیادی سلول داریم و غلظت مولکولهای D چسبیده به R را با D_{occ} نشان میدهیم. میدانیم $D_{occ} + D = D_{total}$. فرض کنیم مدار زیستی بالا از مدل ساده‌ی زیر تبعیت میکند:

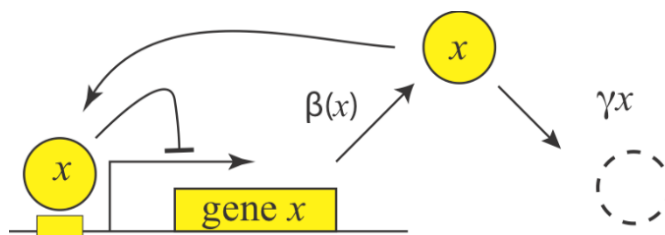


(الف) در صورتی که نرخ تولید به سمت راست K_+ و به سمت چپ K_- باشد، معادلات مرتبط با مدل بالا را بنویسید.

(ب) با فرض این که تولید به سمت راست و چپ با هم برابر باشد و نرخ تولید x بدون حضور R برابر با β_0 باشد،

$$\text{نرخ تولید } x \text{ را بر حسب غلظت } R \text{ بیابید. (راهنمایی: } \beta(R) = \beta_0 \frac{D}{D_{tot}} \text{)}$$

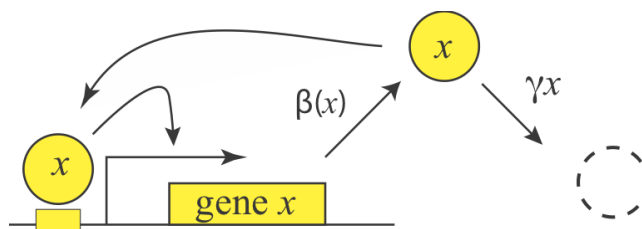
(پ) با توجه به نرخ به دست آمده در قسمت (ب)، برای مدار negative autoregulation نرخ تولید x چه مقدار خواهد بود؟ فرض کنید x با نرخ γ از بین میرود.





ت) اگر به جای مهارکننده R فعال‌کننده‌ی A را داشتیم، نرخ تولید X برحسب غلظت A چه قدر بود؟

ث) با توجه به نرخ به دست آمده در قسمت (د)، برای مدار positive autoregulation نرخ تولید X چه مقدار خواهد بود؟ فرض کنید X با نرخ γ از بین میرود.



۲ سیستم دینامیکی و آنالیز صفحه فاز

سیستم دینامیکی زیر را برای $a, c > 0$ و $b, d < 0$ در نظر بگیرید:

$$\begin{cases} \dot{x} = ax + bxy \\ \dot{y} = cy + dxy \end{cases}$$

الف) نقاط ثابت (fixed points) این سیستم را بدست آورید و نوع و پایداری آن‌ها را بررسی نمایید.

ب) صفحه فاز (phase plane) سیستم را رسم کنید.

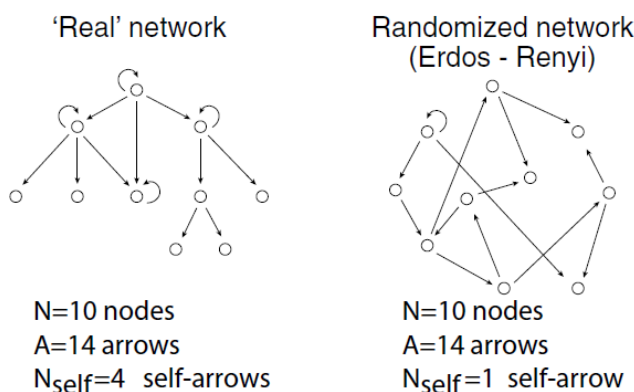
ج) اگر X و Y پروتئین باشند، بر اساس معادله داده شده، چه تعبیری در مورد تاثیر این دو پروتئین بر هم می‌توان انجام داد؟

۳ زیرگراف‌ها در شبکه‌های رندوم

برای پیدا کردن Network Motifها، نیازمند به مقایسه Transcription Network ارگانیسم مورد نظر با مجموعه‌ای از شبکه‌های رندوم هستیم. برای این مقایسه، ما ساده‌ترین این مجموعه‌ها یعنی شبکه‌های Erdos-Renyey را در نظر می‌گیریم. برای یک مقایسه معنادار، شبکه‌های رندوم باید ویژگی‌های پایه‌ای شبکه واقعی را دارا باشند. اگر Transcription Network ما دارای N راس و A یال باشد، شبکه رندوم تولید شده نیز باید



به همین اندازه راس و یال داشته باشد؛ اما توزیع این یال‌ها بین راس‌ها به صورت رندوم خواهد بود. برای مثال شکل زیر را می‌توانید مقایسه کنید:

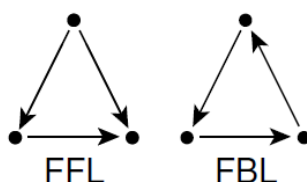


یک motif در این شبکه را می‌توان به صورت الگوها یا زیرگراف‌هایی که به طور معناداری بیشتر از حد قابل انتظار ما در مجموعه شبکه‌های رندوم وجود دارد در نظر گرفت. غنی‌بودن یک motif در مدار بزرگ‌تر نشان می‌دهد که به طور مکرر توسط تکامل انتخاب شده است. این انتخاب نشان می‌دهد که موتیف می‌تواند نقش مهمی را به عنوان یک ماژول عملکردی در مدار بزرگ‌تر (شبکه Transcription) ایفا کند. برای مثال، همانطور که در شبکه بالا مشاهده می‌شود، تعداد یال‌هایی که به خودشان باز می‌گردند، که نشان‌دهنده autoregulation می‌باشند، در شبکه واقعی به طور معناداری از شبکه رندوم مدل ER بیشتر است؛ پس می‌توان autoregulation را یک Network Motif در نظر گرفت.

الف) میزان sparsity یک شبکه را نسبت تعداد یال‌های آن شبکه به تعداد کل حالت‌های ممکن برای قرار گرفتن یال‌ها تعریف می‌کنیم و آن را با p نشان می‌دهیم. در شبکه‌ی Transcription باکتری E. Coli مقدار p را با $N = 423$ و $A = 578$ بیابید. اکثر شبکه‌های بیولوژیکی به شدت sparse هستند؛ بنظر شما علت این موضوع چه می‌تواند باشد؟

ب) میانگین تعداد یال‌های هر نود را در یک شبکه به صورت $\lambda = A/N$ تعریف می‌کنیم. به طور متوسط چند زیرگراف G با n راس و g یال، $\langle N_G \rangle$ ، در یک شبکه ER بر حسب N و λ بدست آورید.

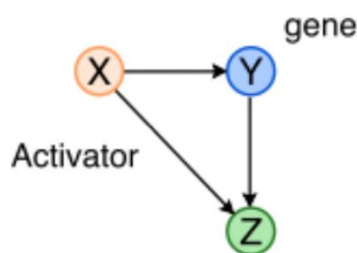
ج) میانگین تعداد زیرگراف‌های FFL (Feed Forward Loops) و FBL (Feedback Loops) را در این شبکه بدست آورید.





۴ پاسخ زمانی

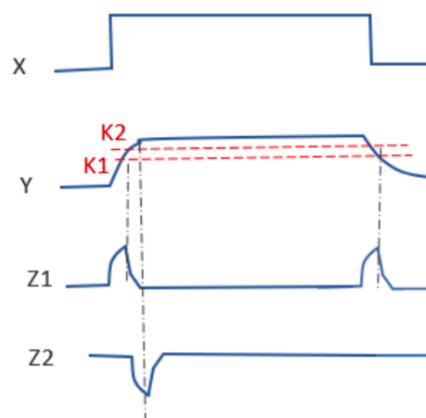
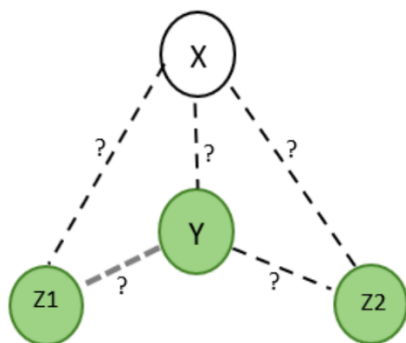
شبکه‌ی زیر را در نظر بگیرید، اگر بدانیم یال‌های ورودی به یک پروتئین با یکدیگر AND میشوند، به سوالات زیر پاسخ دهید:



الف) اگر سیگنال X به صورت چند پالس متوالی باشد، و حداقل غلظت Y مورد نیاز برای عملکرد به عنوان یک TF را K_Y بنامیم شمایی کلی از خروجی Y و Z را بر حسب زمان رسم کنید.

ب) اگر بدانیم Degradation rate برای مولکول Y برابر با α و expression rate ناشی از X برابر با λ_X است، حداقل طول زمانی یک پالس چقدر میبایست باشد تا تولید Z اتفاق بیافتد؟

پ) در شکل روبه‌رو نوع یال‌ها (activator یا inhibitor) و نوع گیت ورودی به $Z1$ و $Z2$ را به نحوی پیشنهاد دهید که خروجی سیگنال‌ها به صورت نشان داده شده باشد. به نظرتان چنین مداراتی چه کاربردی دارند؟





۵ چرخه‌های حدی

سیستم توصیف‌شده در معادلات زیر را در نظر بگیرید:

$$\begin{cases} \dot{x} = x + y - x(x^2 + y^2) \\ \dot{y} = -(x - y) - y(x^2 + y^2) \end{cases}$$

الف) همه‌ی نقاط تعادل این سیستم را بیابید و وضعیت پایداری آن‌ها را مشخص کنید.

ب) نشان دهید این سیستم یک چرخه‌ی حدی (limit cycle) دارد. وضعیت پایداری این چرخه حدی را مشخص کنید و همچنین جهت و سرعت چرخش بر روی این چرخه‌ی حدی را بدست آورید.

(راهنمایی: از تغییر مختصات قطبی استفاده کنید.)



شبیه‌سازی

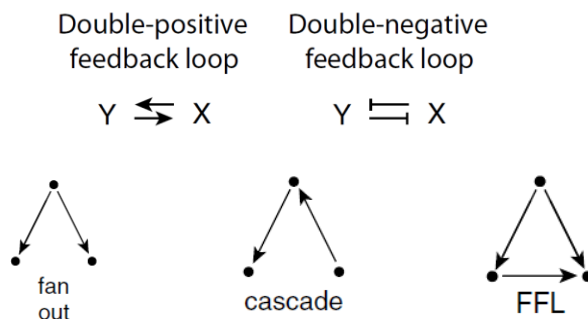
Network Motifs ۱

در سوال ۲ با شبکه ER آشنا شدید و سعی کردیم به صورت تئوری تعداد رخداد های یک الگو (subgraph) را پیدا کنیم. در این سوال ما به بررسی Transcription Network باکتری E. Coli می‌پردازیم. این شبکه را می‌توانید از فایل EcoliInterFullVec.txt بردارید؛ ستون اول شماره Operon، ستون دوم شماره Transcription Factor و ستون سوم نشان‌دهنده نوع regulation (activator, inhibitor, dual) می‌باشد. توضیحات کاملتر را می‌توانید در فایل ReadMe.txt بخوانید.

بنابراین این شبکه را می‌توان به صورت گرافی دید که راس‌های آن operon ها (مجموعه‌ای از ژن‌ها که بر روی یک mRNA رونویسی می‌شوند) می‌باشند و یال‌های آن نیز از یک operon که یک Transcription Factor را encode می‌کند به یک operon دیگر که آن را به صورت مستقیم regulate می‌کند دانست. در این مسئله می‌خواهیم چند الگوی خاص را بررسی کنیم و با مقایسه با شبکه‌های رندوم تولید شده توسط مدل Erdos-Reney، motif بودن یا نبودن این الگوها را بیابیم.

الف) تعداد الگوهای زیر را در شبکه E. coli پیدا کنید.

- Negative Autoregulation
- Positive Autoregulation
- Double-positive Feedback Loop
- Double-negative Feedback Loop (Toggle Switches)
- Fan-outs
- Cascades
- FFL

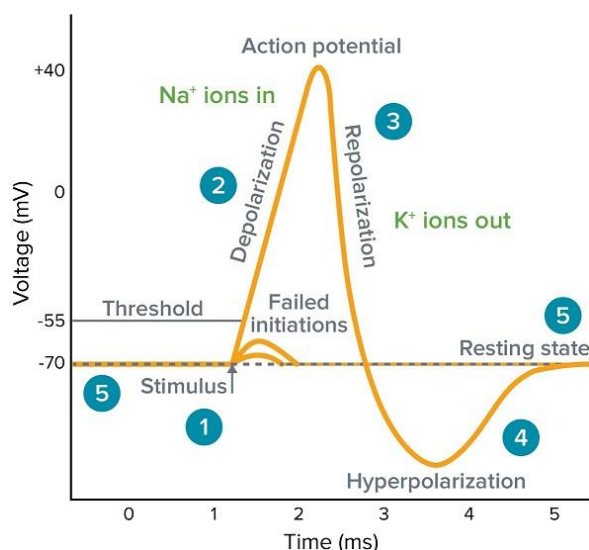
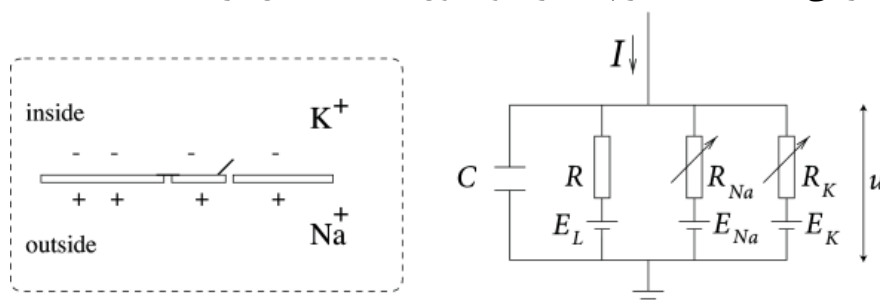




ب) تابعی بنویسید که یک شبکه رندوم ER با همان تعداد راس و یال‌های شبکه E. Coli تولید کند. به تعداد کافی از این شبکه‌ها را تولید کنید ($\sim 10^3$) و سپس با بررسی میانگین و انحراف معیار مشاهده شدن زیرگراف‌های بخش قبل در این شبکه‌ها، بگویید کدام یک از الگوهای ذکر شده یک Network Motif در این شبکه می‌باشد؟

۲ دینامیک نرونی (Neural Dynamics)

براساس مدل Hodgkin - Huxley خروجی پتانسیل غشاء یک نورون، نسبت به محرک $I_{ext}(t)$ به صورت غیرخطی و متناسب با معادلات زیر رفتار میکند. تعبیر معادلات به این صورت است که این اختلاف پتانسیل داخل غشای سلول نسبت خارج آن که از آن به عنوان پتانسیل غشا نام برده میشود در اثر اختلاف غلظت یون‌هایی مثل Na^+, Cl^-, K^+ و در دوطرف غشا ایجاد میشود، که این اختلاف غلظت در اثر کارکرد کانالهای یونی و پمپ سدیم پتاسیم ایجاد میشود. در حالت استراحت سلول این اختلاف مقداری نزدیک به $-65mV$ دارد که میتواند با محرک خارجی $I_{ext}(t)$ تغییر پیدا کرده و سلول به حالت فعال درآید.





با نوشتن معادلات مربوط به مدار فوق به عبارات زیر میرسیم که در آن $\bar{g}_L, \bar{g}_{K^+}n^4, \bar{g}_{Na^+}mh^3$ ، به ترتیب رسانایی کانالهای مربوط به سدیم، پتاسیم و دیگر یون‌های موجود در سلول است، که در آنها m, n, h مربوط به باز یا بسته بودن این کانال‌ها میباشند و از معادلات دیفرانسیل زیر تبعیت میکنند:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na^+}mh^3(V - V_{Na^+}) - \bar{g}_{K^+}n^4(V - V_{K^+}) - \bar{g}_L(V - V_L) + I_{ext}$$

$$\frac{dm}{dt} = -\frac{1}{\tau_m}(m - m_0(v))$$

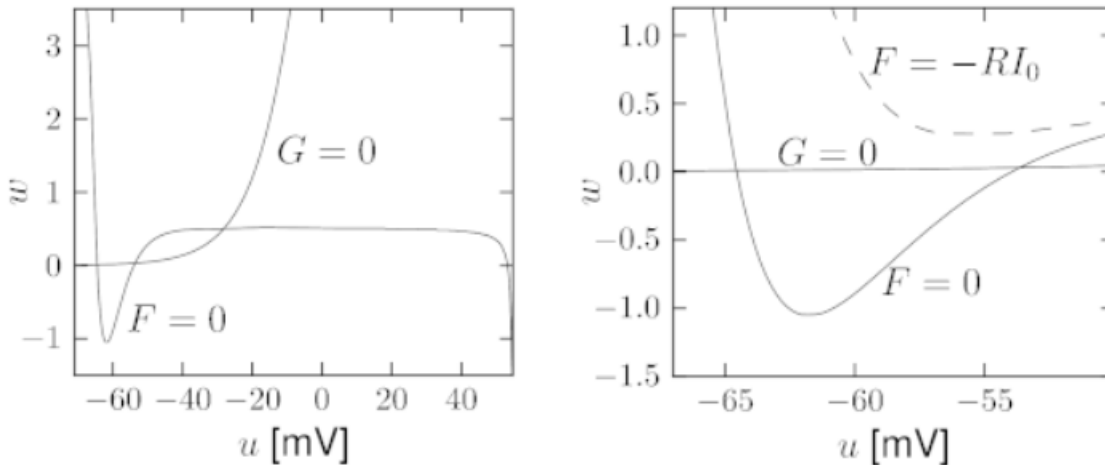
$$\frac{dn}{dt} = -\frac{1}{\tau_n}(n - n_0(v))$$

$$\frac{dh}{dt} = -\frac{1}{\tau_h}(h - h_0(v))$$

تحلیل معادله ۴ بعدی HH و مشاهده پتانسیل خروجی با کامپیوتر و شبیه سازی که در ادامه انجام خواهید داد به راحتی امکان پذیر است اما به منظور بررسی از طریق صفحه فاز می‌توان تعداد معادلات را به ۲ معادله به فرمت زیر کاهش داد؛ همانطور که میبینیم رفتار سیستم وابسته به محرک I تغییر خواهد کرد.

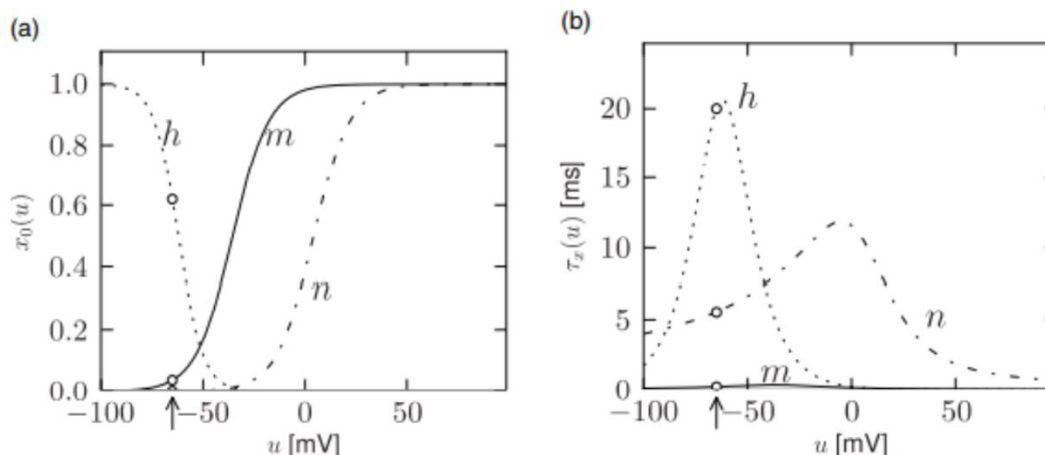
$$\frac{du}{dt} = \frac{1}{\tau} [F(u, w) + RI]$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{1}{\tau_w} G(u, w)$$





الف) اگر نمودار h_0 و n_0 و m_0 و نمودار τ_h, τ_m, τ_n به صورت زیر باشند، کاهش ابعاد مدل HH را به ۲ بعد با استفاده از دو ویژگی Separation of time scales و Exploiting similarities توجیه کنید و معادلات آن را به دست آورید.



ب) ولتاژ خروجی را برای مدل HH ۴ بعدی و به ازای ورودی‌های مختلف (برای مثال پله یا پالس کوتاه با دامنه‌های مختلف، ورودی chirp و غیره) شبیه‌سازی و بررسی نمایید.

(راهنمایی برای شبیه‌سازی: مقادیر x_0 و τ_x به ازای $x \in \{m, n, h\}$ در مدل Hodgkin - Huxley از روابط $x_0 = \frac{\alpha_x}{\alpha_x + \beta_x}$ و $\tau_x = \frac{1}{\alpha_x + \beta_x}$ تبعیت میکنند که مقادیر α_x, β_x و همچنین مقادیر ثابت معادله را میتوانید از روابط زیر و یا مقادیر موجود در کتاب [Neural Dynamics, Wulfram Gerstner](#) استخراج کنید.)

$$\alpha_m = 0.1 \left(\frac{25 - V}{\exp\left(\frac{25 - V}{10}\right) - 1} \right) \quad \alpha_h = 0.07 \exp\left(\frac{-V}{20}\right) \quad \alpha_n = 0.01 \left(\frac{10 - V}{\exp\left(\frac{10 - V}{10}\right) - 1} \right)$$

$$\beta_m = 4 \exp\left(\frac{-V}{18}\right) \quad \beta_h = \frac{1}{\exp\left(\frac{30 - V}{10}\right) + 1} \quad \beta_n = 0.125 \exp\left(\frac{-V}{80}\right)$$

And constants

$$\bar{g}_{Na^+} = 120 \text{ mS/cm}^2 \quad \bar{g}_{K^+} = 36 \text{ mS/cm}^2 \quad \bar{g}_L = 0.3 \text{ mS/cm}^2$$

$$V_{Na^+} = 115 \text{ mV} \quad V_{K^+} = -12 \text{ mV} \quad V_L = 10.6 \text{ mV}$$