

Poglavlje 1

Analiza občutljivosti bioloških gradnikov za procesiranje podatkov

Blaž Grilj, Ana Poklukar

Povzetek V seminarski nalogi bomo analizirali občutljivost izbranih bioloških gradnikov, kot so genetsko stikalo, oscilator in feed-forward motiv, z uporabo lokalnih in globalnih metod občutljivostne analize. Namenske naloge je oceniti robustnost delovanja teh gradnikov ter prikazati, kako občutljivostne analize podpirajo iskanje optimalnih topologij za stabilno biološko procesiranje.

1.1 Problem in sorodna dela

Biološki gradniki, kot so genetska stikala, oscilatorji in feed-forward motivi, so ključni elementi za procesiranje podatkov v sintetični biologiji. Njihovo delovanje določajo kinetični parametri, na primer hitrosti produkcije, razgradnje in kooperativnosti. Majhne spremembe teh parametrov lahko povzročijo bistvene spremembe v dinamiki sistema, kot so prehod iz bistabilnosti v monostabilnost, izguba oscilacij ali sprememba vhodno-izhodne odzivnosti. Zato je analiza občutljivosti osrednje orodje za ocenjevanje stabilnosti in zanesljivosti bioloških omrežij.

Članek [1] nam služi kot izhodišče za izbor in preizkus različnih lokalnih in globalnih metod analize občutljivosti, saj jasno pokaže, da posamezne metode zajamejo različne vidike parametričnega prostora in se med seboj dopolnjujejo. Delo [2] pa dodatno motivira potrebo po združevanju obeh pristopov v učinkovitejše »global« analize, ki omogočajo boljšo oceno robustnosti in preglednost nad obliko ter povezanostjo območij sprejemljivih parametrov. V našem seminarskem delu tako preizkusimo izbrane lokalne in globalne metode z namenom oceniti, ali rezultati podpirajo trditev, da je pristop, kot ga predлага [2], primernejši za celostno oceno stabilnosti in robustnosti bioloških gradnikov.

Blaž Grilj

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za računalništvo in informatiko e-mail: bg8634@student.uni-lj.si

Ana Poklukar

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za računalništvo in informatiko e-mail: ap3956@student.uni-lj.si

1.2 Pričakovani prispevki

Prispevek seminarske naloge bo v tem, da bomo razvili kratko, a učinkovito občutljivostno analizo na tipičnih bioloških gradnikih za procesiranje. Implementirali bomo matematične modele genetskega stikala, oscilatorja in feed-forward motiva ter zanje izvedli lokalno in globalno občutljivostno analizo. Pri lokalni analizi se bomo osredotočili na odvodne matrike občutljivosti in vpliv posameznih parametrov na stabilnost stacionarnih stanj. Pri globalnih metodah bomo uporabili Sobolove indekse in Morrisovo metodo. Poleg tega bomo pripravili parametrične preglede za preučevanje bistabilnosti, amplitudo in periode oscilacij ter občutljivosti vhodno-izhodnega odziva. Na podlagi rezultatov bomo oblikovali jasna priporočila za izbiro robustnih parametričnih območij in za načrtovanje topologij, ki kažejo manjšo občutljivost na variacije parametrov.

1.3 Metodologija

Uporabili bomo modele treh izbranih bioloških gradnikov, zapisanih kot sistemi diferencialnih enačb z Hillovimi funkcijami. Modele bomo implementirali v okolju Tellurium¹, ki ga uporabljamo za simulacije in za izračun lokalne občutljivosti s skaliranimi občutljivostnimi matrikami. Za globalno analizo bomo izvedli Sobolovo ter Morrisovo metodo, s katerima bomo ocenili glavne vplive parametrov.

Za vsak gradnik bomo izvedli parametrične preglede izbranih parametrov ter opazovali spremembe v bistabilnosti, stabilnosti, amplitudi in periodi oscilacij. Poleg osnovnih modelov bomo analizirali tudi različice s spremenjeno topologijo, da preverimo, kako dodatne ali spremenjene regulatorne povezave vplivajo na robustnost. Rezultate bomo primerjali med motivi in jih uporabili za oblikovanje smernic za zanesljivo načrtovanje bioloških gradnikov za procesiranje podatkov.

¹ <https://github.com/sys-bio/tellurium/>

Literatura

1. Z. Zi, “Sensitivity analysis approaches applied to systems biology models,” *IET systems biology*, vol. 5, pp. 336–6, 11 2011.
2. P. Žiga, M. Mraz, N. Zimic, M. Moškon, *et al.*, “Computational analysis of viable parameter regions in models of synthetic biological systems,” *Journal of biological engineering*, vol. 13, no. 1, p. 75, 2019.