

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. Namen naloge je oceniti robustnost delovanja teh gradnikov ter prikazati, kako občutljivostne analize podpirajo iskanje optimalnih topologij za stabilno biološko procesiranje.

1.1 Uvod

1.2 Metode

1.3 Rezultati

1.3.1 Genetsko stikalo

Pri genetskem stiku smo analizirali občutljivost stacionarne vrednosti koncentracije proteina A . Kot izhodno metriko smo uporabili stacionarno vrednost A^* , izračunano z ukazom `steadyState()` pri začetnih pogojih $A(0) = 8$ in $B(0) = 10$, kjer je referenčna vrednost znašala $A^* = 15.1598$.

Lokalno občutljivost smo ocenili z 1%-no perturbacijo posameznega parametra in končno-diferencnim približkom odvoda $\partial A^*/\partial p$. Največji lokalni vpliv na A^*

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

imata degradacijska parametra d_A in d_B , medtem ko imata parametra K in n manjši, vendar opazen vpliv. Vpliv produkcijskih parametrov k_1 in k_2 je v primerjavi z degradacijami relativno manjši. Zaradi nelinearnosti sistema rezultate interpretiramo lokalno, tj. v okolici izbrane referenčne točke.

Globalno občutljivost smo ovrednotili s Sobolovimi indeksi. Rezultati kažejo, da so indeksi prvega reda S_1 za vse parametre nizki, medtem ko so totalni indeksi S_T bistveno večji, zlasti za parametra d_A in K . To nakazuje, da varianco izhoda v veliki meri določajo interakcije med parametri, kar je značilno za nelinearne sisteme z medsebojno represijo.

Tabela 1.1 Sobolovi indeksi občutljivosti za genetsko stikalo (izhod: A^*).

Parameter	S_1	S_T
k_1	0.013	0.758
k_2	0.005	0.788
d_A	-0.008	1.436
d_B	0.010	0.723
K	0.062	1.321
n	0.055	0.679

Dodatno smo uporabili Morrisovo metodo elementarnih učinkov. Ta potrjuje, da ima parameter d_A največjo skupno pomembnost (najvišja μ^*), sledijo k_1 , k_2 in d_B , medtem ko imata K in n manjši vpliv. Visoke vrednosti σ , zlasti pri parametrih d_A in k_1 , kažejo na izrazito nelinearno obnašanje sistema in močne interakcije med parametri, kar je skladno z rezultati Sobolove analize.

Tabela 1.2 Morrisovi kazalniki občutljivosti za genetsko stikalo (izhod: A^*).

Parameter	μ^*	σ
k_1	131.54	201.98
k_2	38.76	73.13
d_A	205.10	309.60
d_B	39.16	67.13
K	20.33	65.29
n	17.70	49.71

1.3.2 Oscilator

Pri oscilatorju (repressilatorju) smo analizirali občutljivost amplitudo nihanja proteina X . Kot izhodno metriko smo uporabili amplitudo $\text{Amp}(X) = \max(X) - \min(X)$, izračunano na simulaciji z asimetričnimi začetnimi pogoji $X(0) = 1$, $Y(0) = 0$ in $Z(0) = 5$. Referenčna vrednost amplitude je znašala $\text{Amp}(X) = 9.174$.

Lokalno občutljivost smo ocenili z 1%-no perturbacijo posameznega parametra. Največji lokalni vpliv na amplitudo ima Hillov koeficient n , sledita prag represije K in degradacijski parameter d , medtem ko ima produkcijski parameter k relativno manjši vpliv. Negativen predznak pri parametru d kaže, da povečana degradacija zmanjuje amplitudo oscilacij, kar je skladno s pričakovano dinamiko oscilatorja.

Globalno občutljivost smo ovrednotili s Sobolovimi indeksi. Rezultati kažejo, da ima degradacijski parameter d najvišji indeks prvega reda S_1 , kar pomeni, da sam po sebi pojasi velik del variance amplitude. Hillov koeficient n ima manjši neposredni vpliv, vendar izrazit totalni indeks S_T , kar nakazuje pomembne interakcije z drugimi parametri. Parameter K ima v obravnavanem območju zanemarljiv vpliv na varianco izhoda.

Tabela 1.3 Sobolovi indeksi občutljivosti za oscilator (izhod: amplituda X).

Parameter	S_1	S_T
k	0.010	0.209
d	0.455	1.062
K	0.013	0.010
n	0.074	0.395

Morrisova analiza elementarnih učinkov dodatno potrjuje, da ima degradacijski parameter d največjo skupno pomembnost (najvišja μ^*), sledita Hillov koeficient n in produkcijski parameter k , medtem ko je vpliv parametra K majhen. Visoke vrednosti σ , zlasti pri parametrih d in n , kažejo na izrazito nelinearno obnašanje sistema in močne interakcije med parametri, kar je značilno za biološke oscilatorje.

Tabela 1.4 Morrisovi kazalniki občutljivosti za oscilator (izhod: amplituda X).

Parameter	μ^*	σ
k	63.57	146.67
d	128.63	245.48
K	9.51	20.77
n	95.69	227.11

1.3.3 Feed-Forward motiv

Pri koherentnem feed-forward motivu (C1-FFL) smo analizirali občutljivost končne vrednosti izhodnega proteina GFP. Kot izhodno metriko smo uporabili vrednost GFP ob koncu simulacije ($t = 50$), pri začetnih pogojih $Input = 10$, $X(0) = 1$ in $GFP(0) = 2$. Referenčna vrednost izhoda je znašala $GFP = 32.61$.

Lokalno občutljivost smo ocenili z 1%-no perturbacijo posameznih parametrov. Rezultati kažejo, da imajo največji lokalni vpliv parametri, povezani s produkcijo

GFP in njegovo razgradnjo, zlasti k_2 , k_3 in $k_{\text{deg_GFP}}$, medtem ko ima vhodni signal Input relativno manjši lokalni vpliv. To kaže, da je izhod v okolici izbrane referenčne točke najbolj občutljiv na parametre notranje dinamike motiva.

Globalno občutljivost smo ovrednotili s Sobolovimi indeksmi. Najvišje indekse prvega reda S_1 ima parameter $k_{\text{deg_GFP}}$, sledita Input in k_1 , kar pomeni, da ti parametri neposredno pojasnjujejo največji del variance izhodnega signala. Totalni indeksi S_T so zmerno večji od S_1 , kar kaže na prisotnost interakcij, vendar te niso tako izrazite kot pri genetskem stikalu ali oscilatorju.

Tabela 1.5 Sobolovi indeksi občutljivosti za feed-forward motiv (izhod: GFP).

Parameter	S_1	S_T
k_1	0.074	0.153
k_2	0.048	0.151
k_3	0.022	0.071
$k_{\text{deg_x}}$	0.068	0.192
$k_{\text{deg_GFP}}$	0.313	0.465
Input	0.175	0.353

Morrisova analiza elementarnih učinkov potrjuje, da imata največjo skupno pomembnost parametra $k_{\text{deg_GFP}}$ in Input , sledijo parametri k_1 , $k_{\text{deg_x}}$ in k_2 . Vrednosti σ so pri večini parametrov zmerne, kar nakazuje omejeno nelinearnost in šibkejše interakcije v primerjavi z oscilatorjem in genetskim stikalom. To potrjuje, da je feed-forward motiv v obravnavanem območju parametrov relativno robusten in stabilen.

Tabela 1.6 Morrisovi kazalniki občutljivosti za feed-forward motiv (izhod: GFP).

Parameter	μ^*	σ
k_1	100.41	166.80
k_2	81.68	131.18
k_3	76.66	84.97
$k_{\text{deg_x}}$	92.42	165.87
$k_{\text{deg_GFP}}$	164.74	201.78
Input	136.13	137.39

1.4 Zaključek

Literatura