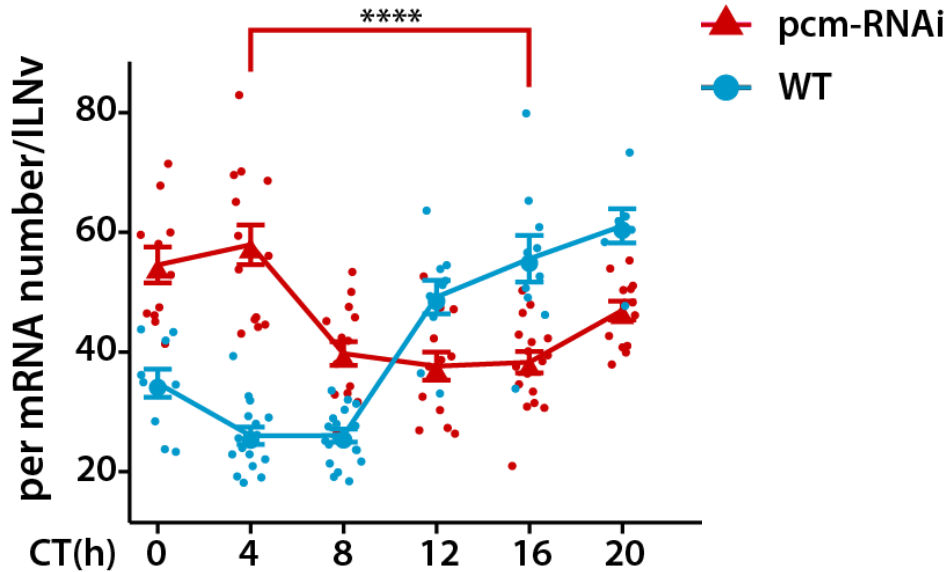


Review: 목표는 이 두 모델로 mRNA와 nucleic PER의 timeseries를 피팅하는 것이지만, cosine의 레벨을 바꿔보았음에도 불구하고 피팅이 잘 되지 않습니다.

### Pcm KD

$$\begin{aligned}\frac{dM}{dt} &= \alpha_1 E_A(R_n) - \beta_1 M \\ \frac{dR_c}{dt} &= \alpha_2 M - \beta_2 R_c - \alpha_3 R_c \\ \frac{dR_n}{dt} &= \alpha_3 R_c - \beta_3 R_n\end{aligned}$$

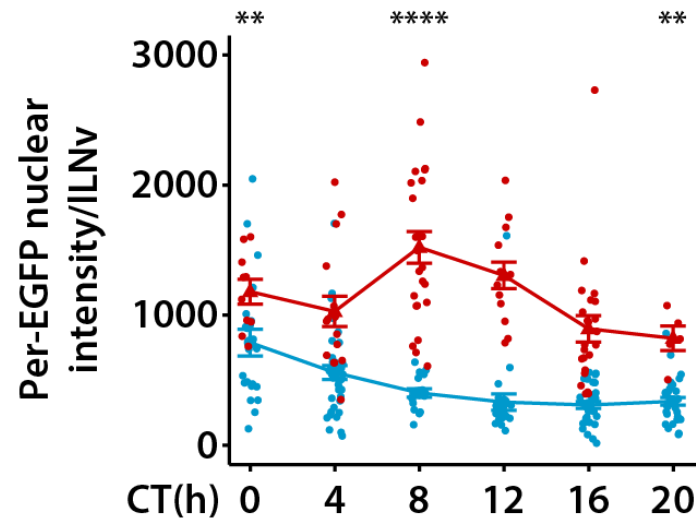
Fit  $M$  and  $R_n$



### WT

$$\begin{aligned}\frac{dM}{dt} &= \alpha_1 E_A(R_n) - \beta_1(t) M \\ \frac{dR_c}{dt} &= \alpha_2(t) M - \beta_2 R_c - \alpha_3 R_c \\ \frac{dR_n}{dt} &= \alpha_3 R_c - \beta_3 R_n\end{aligned}$$

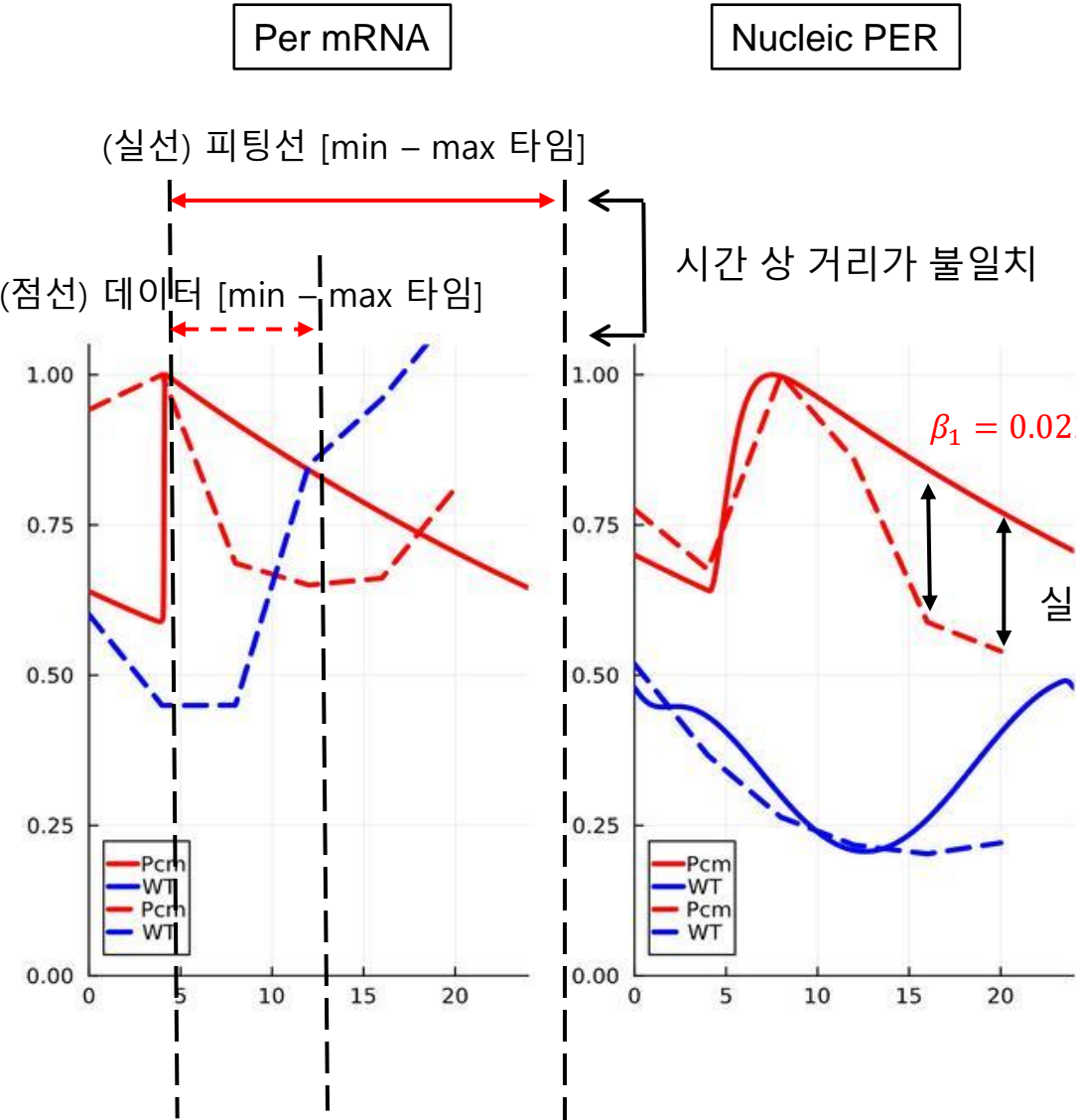
Fit  $M$  and  $R_n$



$$\begin{aligned}\beta_1(t) &= B_1 + B_2 \frac{\cos\left[\frac{2\pi}{24}(t - \phi_1)\right]}{2} \\ \alpha_2(t) &= A_1 + A_2 \frac{\cos\left[\frac{2\pi}{24}(t - \phi_2)\right]}{2}\end{aligned}$$

Cosine의 레벨을 바꿔보았는데도 피팅이 잘 되지 않습니다.

문제점(1)은 Pcm에서 피팅한 max점과 min점 사이의 시간상 거리가, 데이터의 max-min 시간거리와 맞지 않다는 점입니다.



Pcm KD

$$\frac{dM}{dt} = \alpha_1 E_A(R_n) - \beta_1 M$$

$$\frac{dR_c}{dt} = \alpha_2 M - \beta_2 R_c - \alpha_3 R_c$$

$$\frac{dR_n}{dt} = \alpha_3 R_c - \beta_3 R_n$$

(b1 = degradation rate)  
(a2 = translation rate)

WT

$$\frac{dM}{dt} = \alpha_1 E_A(R_n) - \beta_1(t) M$$

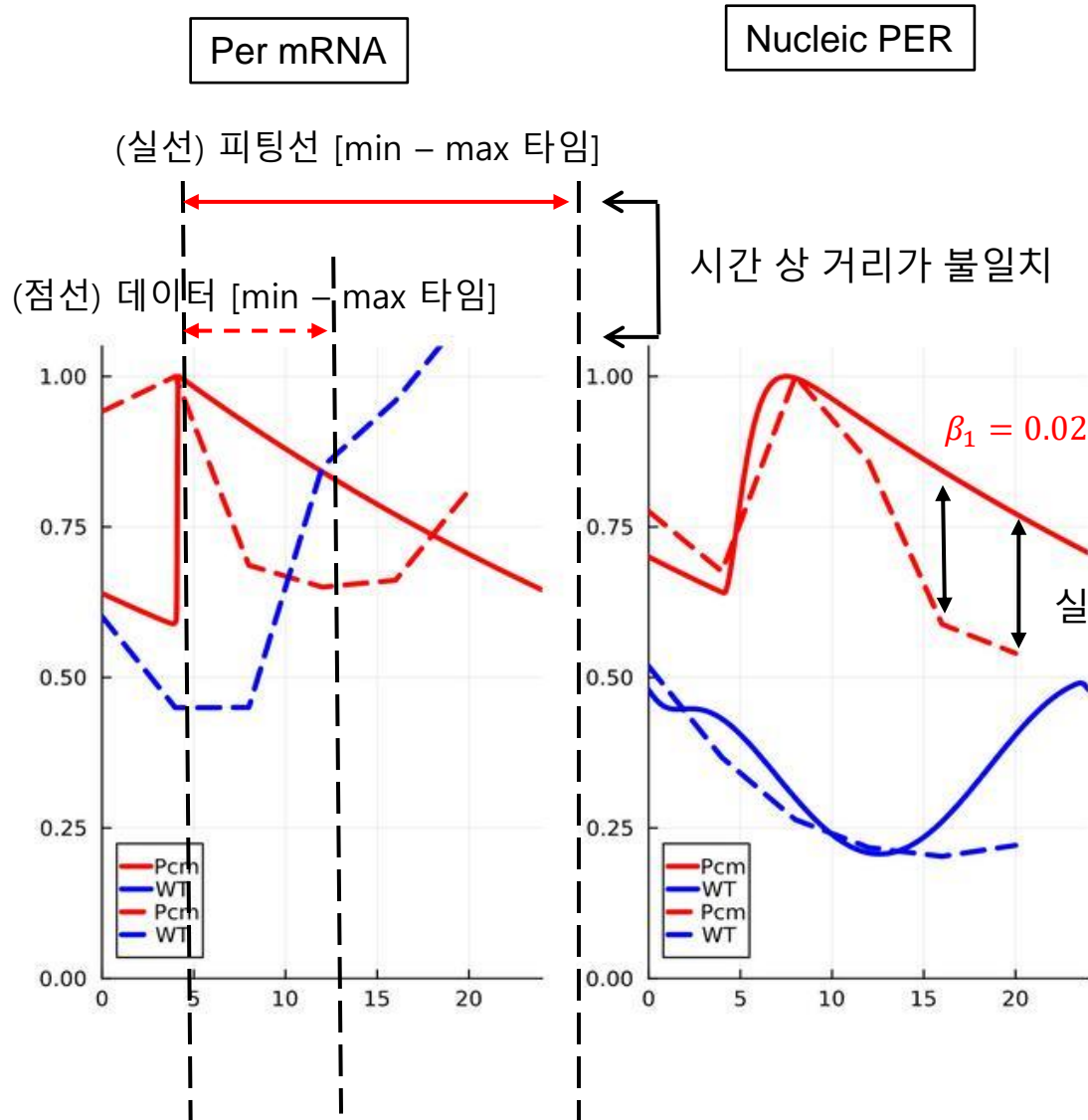
$$\frac{dR_c}{dt} = \alpha_2(t) M - \beta_2 R_c - \alpha_3 R_c$$

$$\frac{dR_n}{dt} = \alpha_3 R_c - \beta_3 R_n$$

$$\beta_1(t) = B_1 + B_2 \frac{\cos\left[\frac{2\pi}{24}(t - \phi_1)\right]}{2}$$

$$\alpha_2(t) = A_1 + A_2 \frac{\cos\left[\frac{2\pi}{24}(t - \phi_2)\right]}{2}$$

문제점(1)은 Pcm에서 피팅한 max점과 min점 사이의 시간상 거리가, 데이터의 max-min 시간거리와 맞지 않다는 점입니다.



Pcm KD

$$\frac{dM}{dt} = \alpha_1 E_A(R_n) - \beta_1 M$$

$$\frac{dR_c}{dt} = \alpha_2 M - \beta_2 R_c - \alpha_3 R_c$$

$$\frac{dR_n}{dt} = \alpha_3 R_c - \beta_3 R_n$$

(b1 = degradation rate)  
(a2 = translation rate)

WT

$$\frac{dM}{dt} = \alpha_1 E_A(R_n) - \beta_1(t) M$$

$$\frac{dR_c}{dt} = \alpha_2(t) M - \beta_2 R_c - \alpha_3 R_c$$

$$\frac{dR_n}{dt} = \alpha_3 R_c - \beta_3 R_n$$

$$\beta_1(t) = B_1 + B_2 \frac{\cos\left[\frac{2\pi}{24}(t - \phi_1)\right]}{2}$$

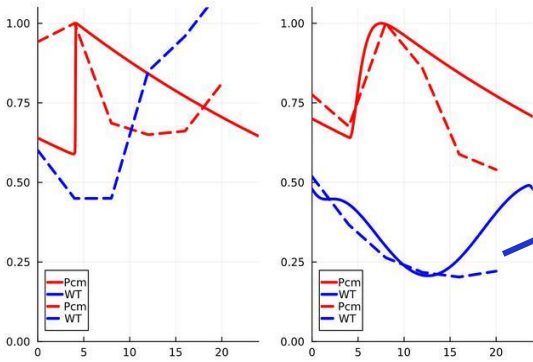
$$\alpha_2(t) = A_1 + A_2 \frac{\cos\left[\frac{2\pi}{24}(t - \phi_2)\right]}{2}$$

$$\text{Cost} = \sqrt{\left[1 - \frac{\text{측정된 min-max 타임}}{\text{데이터 min-max 타임}}\right]^2 + \sum_{\text{각 시간마다}} \left[1 - \frac{\text{측정 포인트}}{\text{데이터 포인트}}\right]^2}$$

→ 해결책: min – max 시간 거리와, Root mean square 에러항을 넣은 cost함수로 fitting을 해보겠습니다.

문제점(2)는, 낮은 wt을 피팅하기 위해서 translation 코사인 리듬 레벨을 낮추었더니, Per mRNA (왼쪽) 파란색 데이터를 맞출 수가 없다는 점입니다.

관측 1. Per mRNA      Nucleic PER



$\alpha_2 = 1$  [pcm]  
 $A_1 = 0.0526, A_2 = 0.0455$  [피팅한 wt]  
 WT에 비해 낮은 level의 Nucleic PER을  
 피팅하기 위해 translation rate (a2)가 굉장히  
 느려져야 합니다.

Pcm KD

$$\frac{dM}{dt} = \alpha_1 E_A(R_n, AT) - \beta_1 M$$

$$\frac{dR_c}{dt} = \alpha_2 M - \beta_2 R_c - \alpha_3 R_c$$

$$\frac{dR_n}{dt} = \alpha_3 R_c - \beta_3 R_n$$

(b1 = degradation rate)  
 (a2 = translation rate)

WT

$$\frac{dM}{dt} = \alpha_1 E_A(R_n, AT) - \beta_1(t) M$$

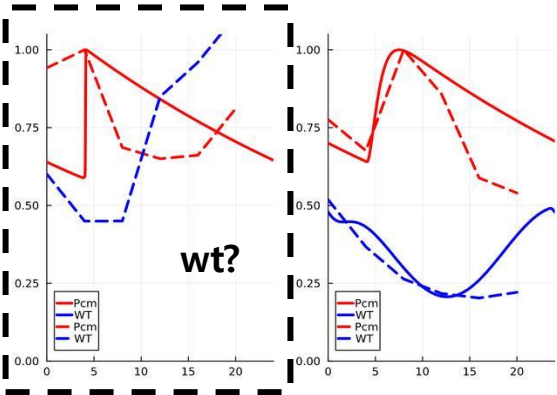
$$\frac{dR_c}{dt} = \alpha_2(t) M - \beta_2 R_c - \alpha_3 R_c$$

$$\frac{dR_n}{dt} = \alpha_3 R_c - \beta_3 R_n$$

$$\beta_1(t) = B_1 + B_2 \frac{\cos\left[\frac{2\pi}{24}(t - \phi_1)\right]}{2}$$

$$\alpha_2(t) = A_1 + A_2 \frac{\cos\left[\frac{2\pi}{24}(t - \phi_2)\right]}{2}$$

관측 2.

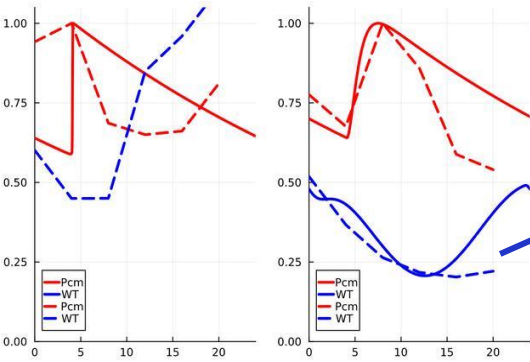


→ 문제: translation rate를 낮출 경우,  
 왼쪽 Per mRNA에서 WT이 전혀 보이지 않습니다

$\alpha_2 = 1$  [pcm]  
 $A_1 = 0.0526, A_2 = 0.0455, \phi_2 = 0.048$  [피팅한 wt]

문제점(2)는, Per mRNA (왼쪽) 파란색 데이터를 맞추기 위해서, AT를 낮추는 방법으로 해결해볼 수 있습니다.

관측 1. Per mRNA      Nucleic PER



$\alpha_2 = 1$  [pcm]  
 $A_1 = 0.0526, A_2 = 0.0455$  [피팅한 wt]  
 WT에 비해 낮은 level의 Nucleic PER을  
 피팅하기 위해 translation rate (a2)가 굉장히  
 느려져야 합니다.

Pcm KD

$$\begin{aligned} \frac{dM}{dt} &= \alpha_1 E_A(R_n, AT) - \beta_1 M \\ \frac{dR_c}{dt} &= \alpha_2 M - \beta_2 R_c - \alpha_3 R_c \\ \frac{dR_n}{dt} &= \alpha_3 R_c - \beta_3 R_n \end{aligned}$$

(b1 = degradation rate)  
 (a2 = translation rate)

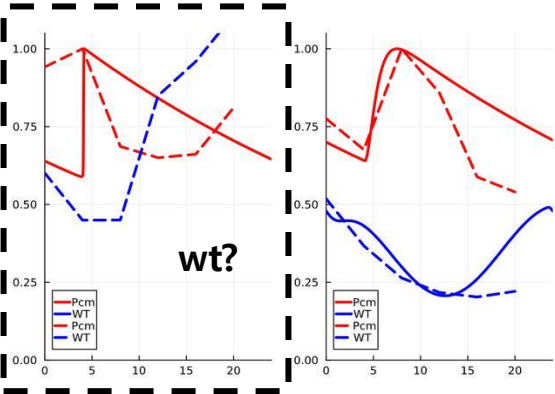
WT

$$\begin{aligned} \frac{dM}{dt} &= \alpha_1 E_A(R_n, AT) - \beta_1(t) M \\ \frac{dR_c}{dt} &= \alpha_2(t) M - \beta_2 R_c - \alpha_3 R_c \\ \frac{dR_n}{dt} &= \alpha_3 R_c - \beta_3 R_n \end{aligned}$$

$$\beta_1(t) = B_1 + B_2 \frac{\cos\left[\frac{2\pi}{24}(t - \phi_1)\right]}{2}$$

$$\alpha_2(t) = A_1 + A_2 \frac{\cos\left[\frac{2\pi}{24}(t - \phi_2)\right]}{2}$$

관측 2.



→ 문제: translation rate를 낮출 경우,  
 왼쪽 Per mRNA에서 WT이 전혀 보이지 않습니다

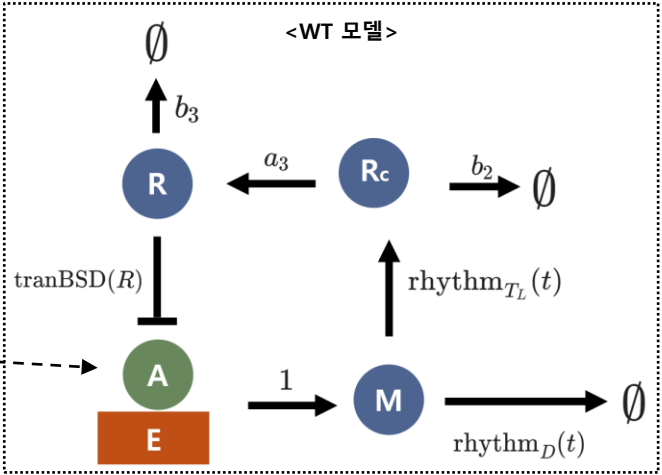
$\alpha_2 = 1$  [pcm]  
 $A_1 = 0.0526, A_2 = 0.0455, \phi_2 = 0.048$  [피팅한 wt] ↩ 1/20배

→ 해결책: translation 코사인 레벨을 1/20배로 무리하게 꺾지 말고,  
 PER 높낮이에 가장 큰 영향을 미치는 AT도 낮춰야 합니다.

$$E_A(R_n) \longrightarrow E_A(R_n, A_T)$$

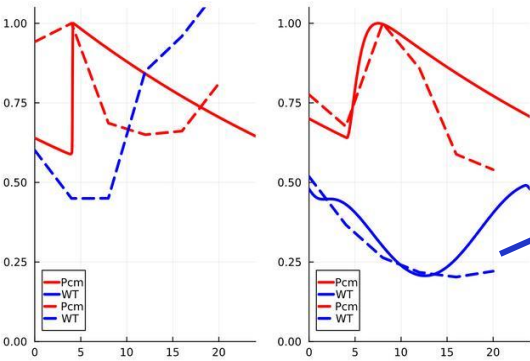
<가정>

- 빨간색 (pcm) 에서 파란색 (wt)으로 갈 때, activator가 감소한다.
- (즉, wt에서 pcm mutation이 발현이 되면, activator가 늘어난다.)



WT을 피팅하기 위해서, pcm과 동일한 방법으로 root mean square 항과 min-max 시간 상 거리를 포함한 cost식을 사용해보겠습니다.

관측 1. Per mRNA      Nucleic PER



$\alpha_2 = 1$  [pcm]  
 $A_1 = 0.0526, A_2 = 0.0455$  [피팅한 wt]  
 WT에 비해 낮은 level의 Nucleic PER을  
 피팅하기 위해 translation rate (a2)가 굉장히  
 느려져야 합니다.

Pcm KD

$$\frac{dM}{dt} = \alpha_1 E_A(R_n, AT) - \beta_1 M$$

$$\frac{dR_c}{dt} = \alpha_2 M - \beta_2 R_c - \alpha_3 R_c$$

$$\frac{dR_n}{dt} = \alpha_3 R_c - \beta_3 R_n$$

(b1 = degradation rate)  
 (a2 = translation rate)

WT

$$\frac{dM}{dt} = \alpha_1 E_A(R_n, AT) - \beta_1(t) M$$

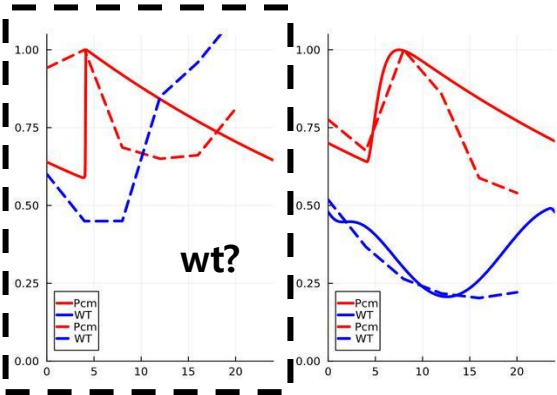
$$\frac{dR_c}{dt} = \alpha_2(t) M - \beta_2 R_c - \alpha_3 R_c$$

$$\frac{dR_n}{dt} = \alpha_3 R_c - \beta_3 R_n$$

$$\beta_1(t) = B_1 + B_2 \frac{\cos \left[ \frac{2\pi}{24} (t - \phi_1) \right]}{2}$$

$$\alpha_2(t) = A_1 + A_2 \frac{\cos \left[ \frac{2\pi}{24} (t - \phi_2) \right]}{2}$$

관측 2.



→ 문제: translation rate를 낮출 경우,  
 왼쪽 Per mRNA에서 WT이 전혀 보이지 않습니다

$\alpha_2 = 1$  [pcm]  
 $A_1 = 0.0526, A_2 = 0.0455, \phi_2 = 0.048$  [피팅한 wt]  $\rightarrow$  1/20배

→ 해결책: translation 코사인 레벨을 1/20배로 무리하게 꺾지 말고,  
 Nucleic PER의 파란색이 빨간색보다 더 아래에 가도록,  
 AT도 낮춰야 합니다.

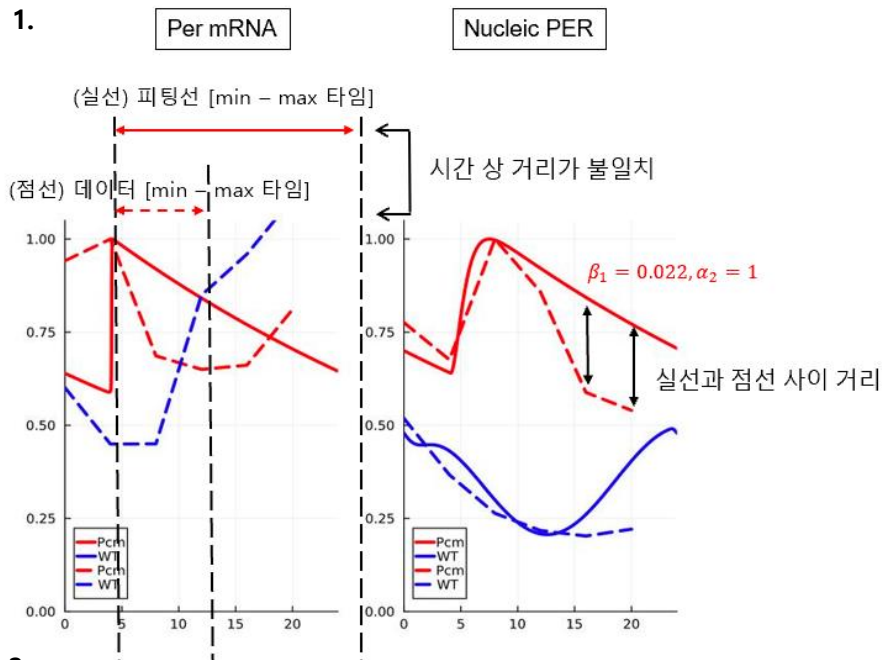
$$E_A(R_n) \longrightarrow E_A(R_n, A_T)$$

$$\text{Cost} = \sqrt{\left[1 - \frac{\text{측정된 min-max 타임}}{\text{데이터 min-max 타임}}\right]^2 + \sum_{\text{각 시간마다}} \left[1 - \frac{\text{측정 포인트}}{\text{데이터 포인트}}\right]^2}$$

Pcm과 똑같이, min – max 시간 거리와,  
 Root mean square 에러항을 넣은 cost함수로  
 fitting을 해보겠습니다.

# Future Work: Cost는 root mean square 항들과 min-max 시간상 거리를 포함한 식으로, AT까지 바꿔서 wt 7개 파라미터를 찾아보겠습니다.

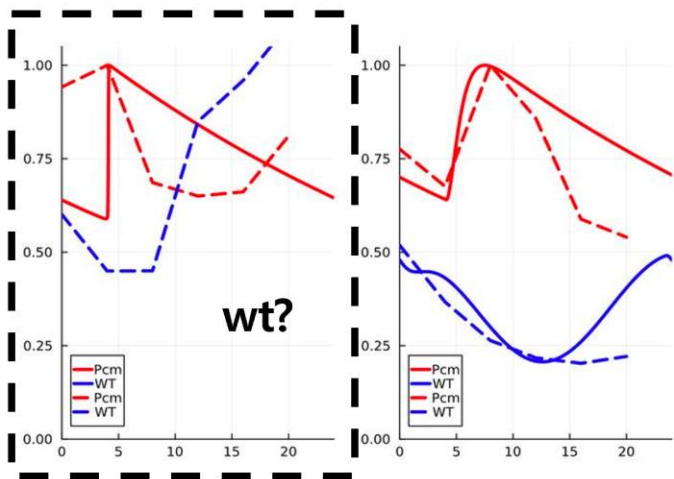
문제 1.



$$\text{Cost} = \sqrt{\left[1 - \frac{\text{측정된 min-max 타임}}{\text{데이터 min-max 타임}}\right]^2 + \sum_{\text{각 시간마다}} \left[1 - \frac{\text{측정 포인트}}{\text{데이터 포인트}}\right]^2}$$

→ 해결책: 위와 같은 cost함수로 fitting을 해보겠습니다.

문제 2.



$$E_A(R_n) \longrightarrow E_A(R_n, A_T)$$

+ levT, levD, ampT, ampD, phT, phD  
+ **at** (activator) (pcm 대비 감소한 값)

← 이 7개 wt 파라미터를 찾아야 합니다.

$$\text{Cost} = \sqrt{\left[1 - \frac{\text{측정된 min-max 타임}}{\text{데이터 min-max 타임}}\right]^2 + \sum_{\text{각 시간마다}} \left[1 - \frac{\text{측정 포인트}}{\text{데이터 포인트}}\right]^2}$$