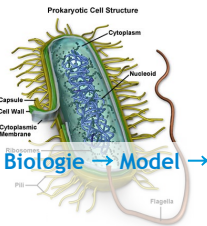



Prokaryotic Cell Structure



Biologie → Model → Legoblokjes

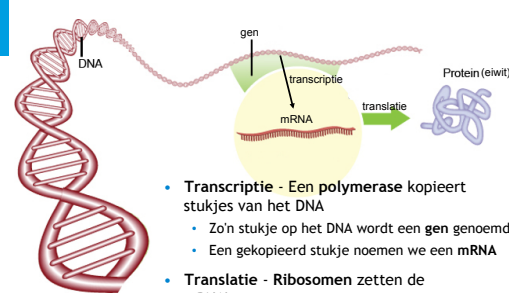
Bastiaan van den Berg, Dick de Ridder
27-02-2013

$$\begin{aligned} \frac{d[mA]}{dt} &= k_1 - d_1 [mA] \\ \frac{d[A]}{dt} &= k_2 [mA] - d_2 [A] \\ \frac{d[mB]}{dt} &= k_3 - d_3 [mB] \\ \frac{d[B]}{dt} &= k_4 [mB] - d_4 [B] \\ \frac{d[mC]}{dt} &= \frac{k_5 ([A][B])^n}{K_m^n + ([A][B])^n} - d_5 [mC] \\ \frac{d[C]}{dt} &= k_6 [mC] - d_6 [C] \end{aligned}$$


TU Delft
Delft University of Technology

biologie wiskundig model legoblokjes

Centrale dogma: DNA → mRNA → eiwit



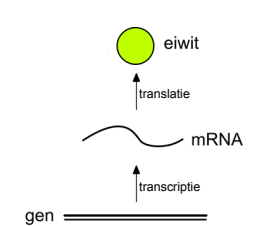
- **Transcriptie** - Een polymerase kopieert stukjes van het DNA
 - Zo'n stukje op het DNA wordt een **gen** genoemd
 - Een gekopieerd stukje noemen we een **mRNA**
- **Translatie** - Ribosomen zetten de mRNA's om in eiwitten

2/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Central dogma: DNA → mRNA → eiwit

Versimpelde weergave

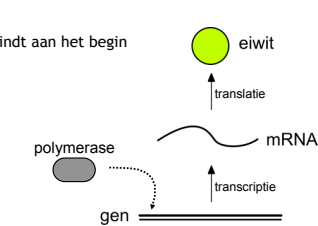


3/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Transcriptie regulatie

- Een polymerase bindt aan het begin van een gen



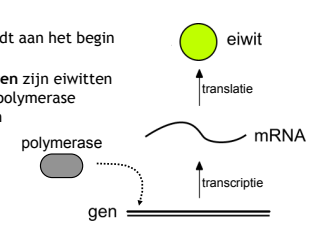
4/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Transcriptie regulatie

Transcriptie factor

- Een polymerase bindt aan het begin van een gen
- **Transcriptie factoren** zijn eiwitten die de binding van polymerase kunnen beïnvloeden



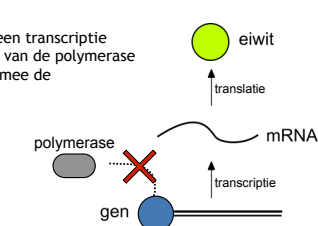
5/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Transcriptie regulatie

Repressor

- Een **repressor** is een transcriptie factor die binding van de polymerase blokkeert en daarmee de transcriptie stopt



6/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Transcriptie regulatie

Activator

- Een **activator** is een transcriptie factor die binding van de polymerase activeert, als een "magneet" die de polymerase aantrekt

7/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Gen regulatie netwerk (GRN)

- Transcriptie factoren kunnen de productie van andere eiwitten aan of uit zetten
- Samen kunnen deze een netwerk vormen (**gen regulatie netwerk**)

8/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Ontwerpen van een GRN

- Biologie** - transcriptie factoren zijn de gereedschappen waarmee een cel reguleert welke eiwitten er op een bepaald moment worden geproduceerd
- Synthetische biologie** - zelf ontworpen gen netwerken aan een organisme toevoegen om deze een extra functie te geven

9/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Ontwerpen van een GRN

Voorbeeld: de repressilator

- Drie repressors vormen een repressie-loop, wat resulteert in een oscillatie van de eiwitconcentraties

10/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Ontwerpen van een GRN

Wiskundig model en simulatie

- Toevoegen van een GRN aan een organisme kost veel tijd en geld. Als voorbereiding wordt:
 - Een ontwerp gemaakt in de vorm van een **wiskundig model**
 - Het wiskundig model **gesimuleerd** om te kijken of het daadwerkelijk het gewenste resultaat oplevert
- Het doel is om gestandaardiseerde bouwblockjes te genereren, hierdoor:
 - Kunnen deze uitgebreid worden gekarakteriseerd
 - Wordt het mogelijk om 'lego-stijl' systemen te bouwen

11/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: voorbeeld

Enzymatische reactie

- Enzymen: eiwitten** die de snelheid van chemische reacties beïnvloeden

12/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: voorbeeld

Law of mass action

- Hogere substraat concentratie $[S] \rightarrow$ hogere reactiesnelheid
- Reactiesnelheid stabiliseert wanneer $[S] \gg [E]$ (equilibrium)

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings

13/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: voorbeeld

Set van reacties

$$S + E \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} C \xrightarrow{k_2} P + E$$

- Set van 2 reacties
 - 1 omkeerbare reactie
 - 1 niet-omkeerbare reactie
- De reacties werken met 4 verschillende species ("stoffen"):
 - Substraat
 - Enzym
 - Complex (substraat gebonden aan enzym)
 - Product
- De reactie-snelheden worden bepaald door de verschillende parameters k

14/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: voorbeeld

Systeem van differentiaalvergelijkingen

- Een differentiaalvergelijking definieert de verandering in de tijd van de concentratie van één bepaalde species, afhankelijk van de concentraties van alle species

$$\begin{array}{c}
 S + E \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} C \\
 C \xrightarrow{k_2} P + E
 \end{array}
 \quad
 \left|
 \quad
 \begin{array}{l}
 \frac{dc}{dt} = k_1es - k_{-1}c - k_2c \\
 \frac{ds}{dt} = -k_1es + k_{-1}c \\
 \frac{de}{dt} = -k_1es + k_{-1}c + k_2c \\
 \frac{dp}{dt} = k_2c
 \end{array}
 \right.$$

Een kleine letter geeft aan dat het om een concentratie gaat, bijvoorbeeld, e is de concentratie van enzym E

15/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: voorbeeld

Simulatie

$$\begin{array}{c}
 S + E \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} C \\
 C \xrightarrow{k_2} P + E
 \end{array}$$

- Met behulp van een ODE (ordinary differential equation) solver kan het systeem worden gesimuleerd

16/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: eiwit productie

Set van reacties

17/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: eiwit productie

Systeem van differentiaalvergelijkingen

$$\begin{array}{l}
 \frac{d[mRNA]}{dt} = k_1 - d_1[mRNA] \\
 \frac{d[Protein]}{dt} = k_2[mRNA] - d_2[Protein]
 \end{array}$$

18/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: eiwit productie

Systeem van differentiaalvergelijkingen

Aannamen:

- DNA is altijd aanwezig in dezelfde hoeveelheid
- mRNA en eiwit worden na verloop van tijd afgebroken ("degraded")

$$\frac{d[mRNA]}{dt} = k_1 - d_1[mRNA]$$

$$\frac{d[Protein]}{dt} = k_2[mRNA] - d_2[Protein]$$

19/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: eiwit productie

Systeem van differentiaalvergelijkingen

Laten we dat maar eens gaan bouwen dan

$$\frac{d[mRNA]}{dt} = k_1 - d_1[mRNA]$$

$$\frac{d[Protein]}{dt} = k_2[mRNA] - d_2[Protein]$$

20/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: eiwit productie

Simulatie

21/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: repressie

Set van reacties

22/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: repressie

Set van reacties

23/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: repressie

Set van reacties

24/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: repressie

Systeem van differentiaalvergelijkingen

Transcription rate

$$\frac{d[mRNA]}{dt} = \frac{k_1 \cdot K_m^n}{K_m^n + [R]^n} - d_1[mRNA]$$

$$\frac{d[Protein]}{dt} = k_2[mRNA] - d_2[Protein]$$

25/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: repressie

Transcription rate

$$\text{Transcription rate} = \frac{k_1 \cdot K_m^n}{K_m^n + [R]^n}$$

k_1 maximale transcription rate
 K_m $[R]$ waarvoor de transcription rate de helft van dat maximum is
 n Hill coefficient, steilheid van de "switch"

26/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: repressie

Systeem van differentiaalvergelijkingen

Bouw dat ook maar eens.

Transcription rate

$$\frac{d[mRNA]}{dt} = \frac{k_1 \cdot K_m^n}{K_m^n + [R]^n} - d_1[mRNA]$$

$$\frac{d[Protein]}{dt} = k_2[mRNA] - d_2[Protein]$$

27/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: repressie

Simulatie

$\frac{d[mRNA]}{dt} = \frac{k_1 \cdot K_m^n}{K_m^n + [R]^n} - d_1[mRNA]$
 $\frac{d[Protein]}{dt} = k_2[mRNA] - d_2[Protein]$

28/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: activatie

Systeem van differentiaalvergelijkingen

Transcription rate

$$\frac{d[mRNA]}{dt} = \frac{k_1 \cdot [A]^n}{K_m^n + [A]^n} - d_1[mRNA]$$

$$\frac{d[Protein]}{dt} = k_2[mRNA] - d_2[Protein]$$

29/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: activatie

Transcription rate

$$\text{Transcription rate} = \frac{k_1 \cdot [A]^n}{K_m^n + [A]^n}$$

30/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Wiskundig model: activatie

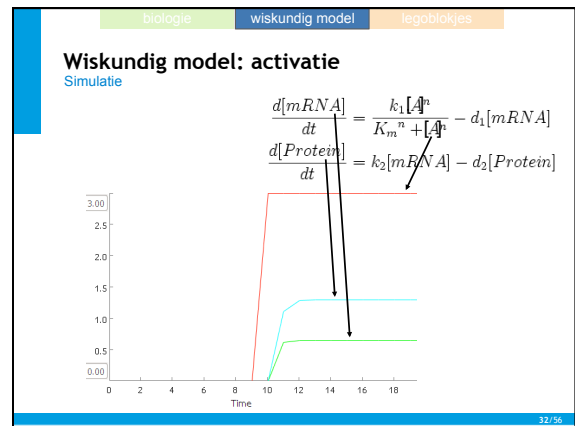
Systeem van differentiaalvergelijkingen

Bouw deze dan ook nog maar even

$$\begin{aligned} \frac{d[mRNA]}{dt} &= \frac{k_1 [A]^n}{K_m^n + [A]^n} - d_1 [mRNA] \\ \frac{d[Protein]}{dt} &= k_2 [mRNA] - d_2 [Protein] \end{aligned}$$

Transcription rate

31/56



biologie wiskundig model legoblokjes

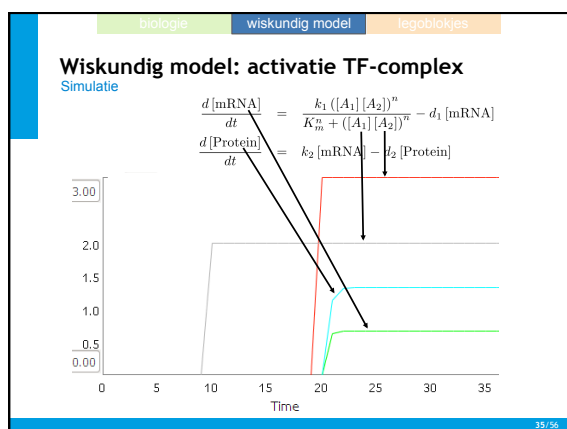
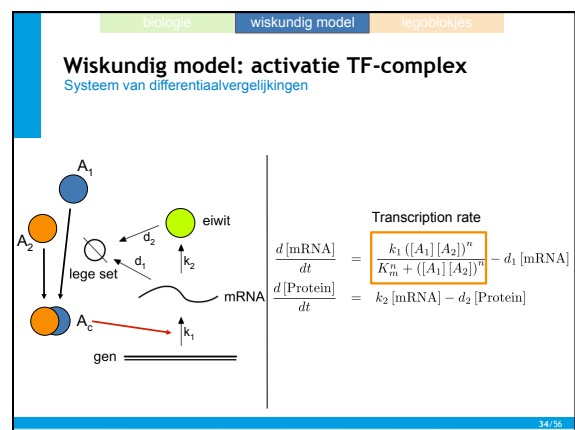
Wiskundig model: activatie TF-complex

Set van reacties

$$\begin{aligned} \frac{d[mRNA]}{dt} &= \frac{k_1 ([A_1] [A_2])^n}{K_m^n + ([A_1] [A_2])^n} - d_1 [mRNA] \\ \frac{d[Protein]}{dt} &= k_2 [mRNA] - d_2 [Protein] \end{aligned}$$

Transcription rate

33/56



biologie wiskundig model legoblokjes

Engineering = standaardisatie

- Het standaardiseren en modulaair maken van bouwblokjes vereenvoudigt het ontwerpproces
 - Standaard blokjes kunnen uitgebreid getest en gedocumenteerd worden, zo hoeft niet iedereen steeds opnieuw het wiel uit te vinden
 - Door blokjes modulaair te maken kun je eenvoudig blokjes aan elkaar knopen om een systeem te bouwen, vervolgens kun je weer systemen aan elkaar knopen om nog grotere systemen te bouwen
 - Bijvoorbeeld bouten en moeren, lego, elektronische circuits, waterleidingssystemen, OO programmeren, ...

biologie

wiskundig model

legoblokjes

(Bio)logische poorten

- Gen regulatie netwerken kunnen als logische poorten gebruikt worden
 - Hoge concentratie van een eiwit is logic 1
 - Lage concentratie van een eiwit is logic 0
- Een AND en een NOT gate zijn voldoende om elk mogelijk logisch netwerk te bouwen

37/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

(Bio)logische poorten

NOT gate

NOT

A | B

0	1
1	0

38/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

(Bio)logische poorten

NOT gate

$$\frac{d[mB]}{dt} = \frac{k_1 K_m^n}{K_m^n + [A]^n} - d_1 [mB]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k_2 [mB] - d_2 [B]$$

39/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

(Bio)logische poorten

AND gate

AND

A B | Y

0	0	0
0	1	0
1	0	0
1	1	1

40/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

(Bio)logische poorten

AND gate

$$\frac{d[mY]}{dt} = \frac{k_1 ([A][B])^n}{K_m^n + ([A][B])^n} - d_1 [mY]$$

$$\frac{d[Y]}{dt} = k_2 [mY] - d_2 [Y]$$

41/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

(Bio)logische netwerken

En dan bouwen :)

- Logische poorten kunnen aan elkaar geknoopt worden tot een logisch netwerk

42/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

(Bio)logische netwerken

En dan bouwen :)

```

graph LR
    A((A)) --> NOT1[NOT]
    IN((IN)) --> AND1[AND]
    NOT1 --> AND1
    AND1 --> OUT1((OUT1))
    IN --> AND2[AND]
    AND2 --> OUT0((OUT0))
  
```

- Logische poorten kunnen aan elkaar geknoopt worden tot een logisch netwerk
- door de differentiaalvergelijkingen van de verschillende poorten op een grote hoop te gooien...

43/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

(Bio)logische netwerken

En dan bouwen :)

```

graph LR
    A((A)) --> NOT1[NOT]
    IN((IN)) --> AND1[AND]
    NOT1 --> AND1
    AND1 --> OUT1((OUT1))
    IN --> AND2[AND]
    AND2 --> OUT0((OUT0))
  
```

- Logische poorten kunnen aan elkaar geknoopt worden tot een logisch netwerk
- door de differentiaalvergelijkingen van de verschillende poorten op een grote hoop te gooien...
- ...en ervoor te zorgen dat de poorten correct met elkaar verbonden worden

44/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

(Bio)logische netwerken

Maar...

- Er is een **belangrijk verschil** tussen (bio)logische netwerken en elektronische logische netwerken
 - Elektronische netwerken*: hetzelfde signaal wordt gebruikt voor elke verbinding in het netwerk, namelijk elektrische stroom
 - (Bio)logische netwerken*: voor elke verbinding in het netwerk is een andere transcriptie factor nodig

45/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

(Bio)logische netwerken

En dan bouwen :)

```

graph LR
    A((A)) --> NOT1[NOT]
    IN((IN)) --> AND1[AND]
    NOT1 --> AND1
    AND1 --> OUT1((OUT1))
    IN --> AND2[AND]
    AND2 --> OUT0((OUT0))
  
```

- Logische poorten kunnen aan elkaar geknoopt worden tot een logisch netwerk
- door de differentiaalvergelijkingen van de verschillende poorten op een grote hoop te gooien...
- ...en ervoor te zorgen dat de poorten correct met elkaar verbonden worden
- ... waarbij dezelfde transcriptie factor niet voor meerdere verbindingen gebruikt mag worden

46/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

(Bio)logische netwerken

En simuleren :D

```

graph LR
    A((A)) --> NOT1[NOT]
    IN((IN)) --> AND1[AND]
    NOT1 --> AND1
    AND1 --> OUT1((OUT1))
    IN --> AND2[AND]
    AND2 --> OUT0((OUT0))
  
```

47/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

Opdracht

- Software ontwikkelen waarmee je netwerken van deze logische poorten kunt bouwen en waarmee je een simulatie kunt draaien om te kijken of het netwerk naar behoren functioneert

48/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

SBML

- SBML is een XML-bestandsformaat voor het definiëren van modellen voor biologische processen

```

1 <?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
2 <sbml xmlns="http://www.sbml.org/sbml/level2/version4" level="2" version="4">
3   <model id="example">
4
5     <listOfUnitDefinitions>
6       <unitDefinition id="substance" name="substance">
7         <listOfUnits>
8           <unit kind="mole"/>
9         </listOfUnits>
10      </unitDefinition>
11      <unitDefinition id="time" name="time">
12        <listOfUnits>
13          <unit kind="second"/>
14        </listOfUnits>
15      </unitDefinition>
16    </listOfUnitDefinitions>
17
18    <listOfCompartments>
19      <compartment metaid="cell" id="cell" size="1" units="volume"/>
20    </listOfCompartments>
21  </model>
22 </sbml>
  
```

49/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

SBML

Lijst met eenheden

```

1 <?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
2 <sbml xmlns="http://www.sbml.org/sbml/level2/version4" level="2" version="4">
3   <model id="example">
4
5     <listOfUnitDefinitions>
6       <unitDefinition id="substance" name="substance">
7         <listOfUnits>
8           <unit kind="mole"/>
9         </listOfUnits>
10      </unitDefinition>
11      <unitDefinition id="time" name="time">
12        <listOfUnits>
13          <unit kind="second"/>
14        </listOfUnits>
15      </unitDefinition>
16    </listOfUnitDefinitions>
17
18    <listOfCompartments>
19      <compartment metaid="cell" id="cell" size="1" units="volume"/>
20    </listOfCompartments>
21  </model>
22 </sbml>
  
```

50/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

SBML

Lijst met compartimenten

```

1 <?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
2 <sbml xmlns="http://www.sbml.org/sbml/level2/version4" level="2" version="4">
3   <model id="example">
4
5     <listOfUnitDefinitions>
6       <unitDefinition id="substance" name="substance">
7         <listOfUnits>
8           <unit kind="mole"/>
9         </listOfUnits>
10      </unitDefinition>
11      <unitDefinition id="time" name="time">
12        <listOfUnits>
13          <unit kind="second"/>
14        </listOfUnits>
15      </unitDefinition>
16    </listOfUnitDefinitions>
17
18    <listOfCompartments>
19      <compartment metaid="cell" id="cell" size="1" units="volume"/>
20    </listOfCompartments>
21  </model>
22 </sbml>
  
```

51/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

SBML

Lijst met species

```

1 <?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
2 <sbml xmlns="http://www.sbml.org/sbml/level2/version4" level="2" version="4">
3   <model id="example">
4
5     <listOfUnitDefinitions>
6       <unitDefinition id="substance" name="substance">
7         <listOfUnits>
8           <unit kind="mole"/>
9         </listOfUnits>
10      </unitDefinition>
11      <unitDefinition id="time" name="time">
12        <listOfUnits>
13          <unit kind="second"/>
14        </listOfUnits>
15      </unitDefinition>
16    </listOfUnitDefinitions>
17
18    <listOfCompartments>
19      <compartment metaid="cell" id="cell" size="1" units="volume"/>
20    </listOfCompartments>
21
22    <listOfSpecies>
23      <species id="g" name="gene" compartment="cell" initialAmount="3"
24        hasOnlySubstanceUnits="true" boundaryCondition="true" charge="0" constant="true"/>
25      <species id="p" name="protein" compartment="cell" initialAmount="0"/>
26      <species id="m" name="mRNA" compartment="cell" initialAmount="0"/>
27      <species id="r" name="repressor" compartment="cell" initialAmount="0"/>
28      <species id="e" name="empty" compartment="cell" initialAmount="0"/>
29    </listOfSpecies>
30
31    <listOfReactions>
32
33      <reaction id="transcription" reversible="false" fast="false">
34        <listOfReactants>
35          <speciesReference species="g"/>
36        </listOfReactants>
37        <listOfProducts>
38          <speciesReference species="m"/>
39        </listOfProducts>
40        <listOfModifiers>
41          <speciesReference species="r"/>
42        </listOfModifiers>
43      </reaction>
44
45      <reaction id="translation" reversible="false" fast="false">
46        <listOfReactants>
47          <speciesReference species="m"/>
48        </listOfReactants>
49        <listOfProducts>
50          <speciesReference species="p"/>
51        </listOfProducts>
52      </reaction>
53
54      <reaction id="binding" reversible="true" fast="false">
55        <listOfReactants>
56          <speciesReference species="p"/>
57          <speciesReference species="e"/>
58        </listOfReactants>
59        <listOfProducts>
60          <speciesReference species="r"/>
61        </listOfProducts>
62      </reaction>
63
64      <reaction id="unbinding" reversible="true" fast="false">
65        <listOfReactants>
66          <speciesReference species="r"/>
67        </listOfReactants>
68        <listOfProducts>
69          <speciesReference species="p"/>
70          <speciesReference species="e"/>
71        </listOfProducts>
72      </reaction>
73
74      <reaction id="degradation" reversible="false" fast="false">
75        <listOfReactants>
76          <speciesReference species="m"/>
77        </listOfReactants>
78        <listOfProducts>
79          <speciesReference species="e"/>
80        </listOfProducts>
81      </reaction>
82
83      <reaction id="degradation" reversible="false" fast="false">
84        <listOfReactants>
85          <speciesReference species="p"/>
86        </listOfReactants>
87        <listOfProducts>
88          <speciesReference species="e"/>
89        </listOfProducts>
90      </reaction>
91    </listOfReactions>
92  </model>
93 </sbml>
  
```

52/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

SBML

Reaction (reactants, products, modifiers)

```

1 <?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
2 <sbml xmlns="http://www.sbml.org/sbml/level2/version4" level="2" version="4">
3   <model id="example">
4
5     <listOfUnitDefinitions>
6       <unitDefinition id="substance" name="substance">
7         <listOfUnits>
8           <unit kind="mole"/>
9         </listOfUnits>
10      </unitDefinition>
11      <unitDefinition id="time" name="time">
12        <listOfUnits>
13          <unit kind="second"/>
14        </listOfUnits>
15      </unitDefinition>
16    </listOfUnitDefinitions>
17
18    <listOfCompartments>
19      <compartment metaid="cell" id="cell" size="1" units="volume"/>
20    </listOfCompartments>
21
22    <listOfSpecies>
23      <species id="g" name="gene" compartment="cell" initialAmount="3"
24        hasOnlySubstanceUnits="true" boundaryCondition="true" charge="0" constant="true"/>
25      <species id="p" name="protein" compartment="cell" initialAmount="0"/>
26      <species id="m" name="mRNA" compartment="cell" initialAmount="0"/>
27      <species id="r" name="repressor" compartment="cell" initialAmount="0"/>
28      <species id="e" name="empty" compartment="cell" initialAmount="0"/>
29    </listOfSpecies>
30
31    <listOfReactions>
32      <reaction id="transcription" reversible="false" fast="false">
33        <listOfReactants>
34          <speciesReference species="g"/>
35        </listOfReactants>
36        <listOfProducts>
37          <speciesReference species="m"/>
38        </listOfProducts>
39        <listOfModifiers>
40          <speciesReference species="r"/>
41        </listOfModifiers>
42      </reaction>
43
44      <reaction id="translation" reversible="false" fast="false">
45        <listOfReactants>
46          <speciesReference species="m"/>
47        </listOfReactants>
48        <listOfProducts>
49          <speciesReference species="p"/>
50        </listOfProducts>
51      </reaction>
52
53      <reaction id="binding" reversible="true" fast="false">
54        <listOfReactants>
55          <speciesReference species="p"/>
56          <speciesReference species="e"/>
57        </listOfReactants>
58        <listOfProducts>
59          <speciesReference species="r"/>
60        </listOfProducts>
61      </reaction>
62
63      <reaction id="unbinding" reversible="true" fast="false">
64        <listOfReactants>
65          <speciesReference species="r"/>
66        </listOfReactants>
67        <listOfProducts>
68          <speciesReference species="p"/>
69          <speciesReference species="e"/>
70        </listOfProducts>
71      </reaction>
72
73      <reaction id="degradation" reversible="false" fast="false">
74        <listOfReactants>
75          <speciesReference species="m"/>
76        </listOfReactants>
77        <listOfProducts>
78          <speciesReference species="e"/>
79        </listOfProducts>
80      </reaction>
81
82      <reaction id="degradation" reversible="false" fast="false">
83        <listOfReactants>
84          <speciesReference species="p"/>
85        </listOfReactants>
86        <listOfProducts>
87          <speciesReference species="e"/>
88        </listOfProducts>
89      </reaction>
90    </listOfReactions>
91  </model>
92 </sbml>
  
```

53/56

biologie

wiskundig model

legoblokjes

SBML

Reaction (kinetic law)

$$\frac{d[mRNA]}{dt} = \frac{k_1 \cdot K_m^n}{K_m^n + R^n} - d_1 [mRNA]$$

$$\frac{d[Protein]}{dt} = k_2 [mRNA] - d_2 [Protein]$$

```

1 <?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
2 <sbml xmlns="http://www.sbml.org/sbml/level2/version4" level="2" version="4">
3   <model id="example">
4
5     <listOfUnitDefinitions>
6       <unitDefinition id="substance" name="substance">
7         <listOfUnits>
8           <unit kind="mole"/>
9         </listOfUnits>
10      </unitDefinition>
11      <unitDefinition id="time" name="time">
12        <listOfUnits>
13          <unit kind="second"/>
14        </listOfUnits>
15      </unitDefinition>
16    </listOfUnitDefinitions>
17
18    <listOfCompartments>
19      <compartment metaid="cell" id="cell" size="1" units="volume"/>
20    </listOfCompartments>
21
22    <listOfSpecies>
23      <species id="g" name="gene" compartment="cell" initialAmount="3"
24        hasOnlySubstanceUnits="true" boundaryCondition="true" charge="0" constant="true"/>
25      <species id="p" name="protein" compartment="cell" initialAmount="0"/>
26      <species id="m" name="mRNA" compartment="cell" initialAmount="0"/>
27      <species id="r" name="repressor" compartment="cell" initialAmount="0"/>
28      <species id="e" name="empty" compartment="cell" initialAmount="0"/>
29    </listOfSpecies>
30
31    <listOfReactions>
32      <reaction id="transcription" reversible="false" fast="false">
33        <listOfReactants>
34          <speciesReference species="g"/>
35        </listOfReactants>
36        <listOfProducts>
37          <speciesReference species="m"/>
38        </listOfProducts>
39        <listOfModifiers>
40          <speciesReference species="r"/>
41        </listOfModifiers>
42      </reaction>
43
44      <reaction id="translation" reversible="false" fast="false">
45        <listOfReactants>
46          <speciesReference species="m"/>
47        </listOfReactants>
48        <listOfProducts>
49          <speciesReference species="p"/>
50        </listOfProducts>
51      </reaction>
52
53      <reaction id="binding" reversible="true" fast="false">
54        <listOfReactants>
55          <speciesReference species="p"/>
56          <speciesReference species="e"/>
57        </listOfReactants>
58        <listOfProducts>
59          <speciesReference species="r"/>
60        </listOfProducts>
61      </reaction>
62
63      <reaction id="unbinding" reversible="true" fast="false">
64        <listOfReactants>
65          <speciesReference species="r"/>
66        </listOfReactants>
67        <listOfProducts>
68          <speciesReference species="p"/>
69          <speciesReference species="e"/>
70        </listOfProducts>
71      </reaction>
72
73      <reaction id="degradation" reversible="false" fast="false">
74        <listOfReactants>
75          <speciesReference species="m"/>
76        </listOfReactants>
77        <listOfProducts>
78          <speciesReference species="e"/>
79        </listOfProducts>
80      </reaction>
81
82      <reaction id="degradation" reversible="false" fast="false">
83        <listOfReactants>
84          <speciesReference species="p"/>
85        </listOfReactants>
86        <listOfProducts>
87          <speciesReference species="e"/>
88        </listOfProducts>
89      </reaction>
90    </listOfReactions>
91
92    <listOfParameters>
93      <parameter id="k1" name="k1" value="5" units="substance"/>
94      <parameter id="Km" name="Km" value="10" units="substance"/>
95      <parameter id="n" name="n" value="2" units="substance"/>
96    </listOfParameters>
97
98    <listOfInitials>
99      <initial id="g" name="g" value="3"/>
100     <initial id="p" name="p" value="0"/>
101     <initial id="m" name="m" value="0"/>
102     <initial id="r" name="r" value="0"/>
103     <initial id="e" name="e" value="0"/>
104   </listOfInitials>
105 </model>
106 </sbml>
  
```

54/56

biologie wiskundig model legoblokjes

SBML

Reaction (parameters)

Diagram illustrating a gene switching model. The gene (gen) can be in an 'off' state (R) or an 'on' state (R*). The switching is controlled by a repressor (eiwit) which binds to the gene. mRNA is produced from the gene and translated into protein (eiwit). The protein then binds to the gene to switch it off. The diagram shows the gene, mRNA, and protein with their respective rates (k1, k2, k3, k4, d1, d2, d3, d4).

$$\frac{d[mRNA]}{dt} = \frac{k_1 \cdot K_m^n}{K_m^n + E^n} - d_1[mRNA]$$

$$\frac{d[Protein]}{dt} = k_2[mRNA] - d_2[Protein]$$

```

14 <model xmlns="http://www.w3.org/1999/xhtml"
15 <listOfParameters>
16 <parameter id="k1" value="1" units="substance"/>
17 <parameter id="k2" value="1" units="substance"/>
18 <parameter id="k3" value="1" units="substance"/>
19 <parameter id="k4" value="1" units="substance"/>
20 <parameter id="d1" value="1" units="substance"/>
21 <parameter id="d2" value="1" units="substance"/>
22 <parameter id="d3" value="1" units="substance"/>
23 <parameter id="d4" value="1" units="substance"/>
24 </listOfParameters>
25 <listOfReactions>
26 <reaction id="R1" reversible="false">
27 <math>R \rightarrow R^* </math>
28 </reaction>
29 <reaction id="R2" reversible="false">
30 <math>R^* \rightarrow R </math>
31 </reaction>
32 <reaction id="R3" reversible="false">
33 <math>R \rightarrow mRNA </math>
34 </reaction>
35 <reaction id="R4" reversible="false">
36 <math>mRNA \rightarrow Protein </math>
37 </reaction>
38 <reaction id="R5" reversible="false">
39 <math>Protein \rightarrow R </math>
40 </reaction>
41 </listOfReactions>
42 </model>
43 </sbml>

```

55/56

biologie wiskundig model legoblokjes

SBML

```

156 </reaction>
157 </listOfReactions>
158 </model>
159 </sbml>

```

XML Tab Width: 4 Ln 83, Col 31 IN

56/56

biologie wiskundig model legoblokjes

Voor volgende keer

- Leesmateriaal over synthetische biologie, te vinden op Blackboard: Course Information → Programming lyfe: Synthetic biology → Leesmateriaal
- Maak samenvatting, lever in vóór begin college

57/56