

*PB050: Modelování a predikce a systémové
biologii*

David Šafránek

29.11.2012

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Obsah

Základní principy stochastických modelů dynamiky

Modelování kinetiky enzymů

Modelování dynamiky transkripční regulace

Obsah

Základní principy stochastických modelů dynamiky

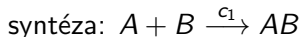
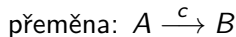
Modelování kinetiky enzymů

Modelování dynamiky transkripční regulace

Dynamický model biologického systému

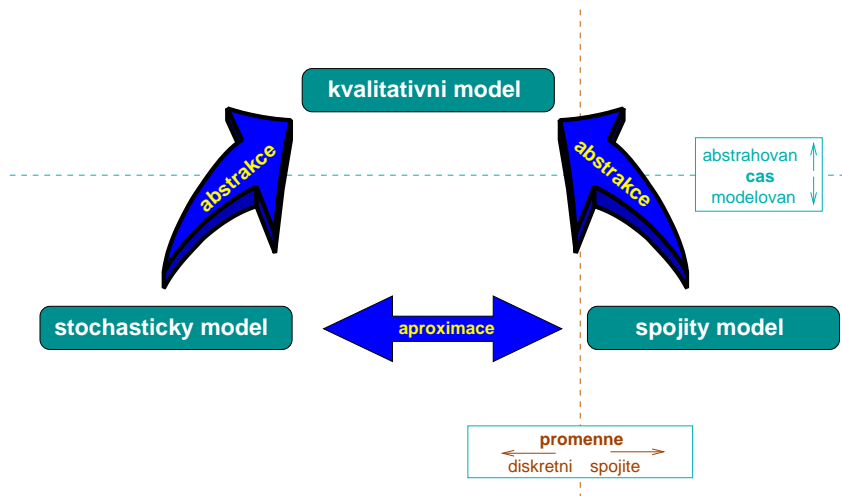
Základní konstrukty stochastického modelu

- sledované jevy — komplexní procesy, např. metabolismus
- elementární procesy — diskrétní události (chemické reakce)
- stavové proměnné — počet molekul jednotlivých látek
⇒ **stav** — vektor počtů molekul v určitém okamžiku
- systém je chápán jako **stochastický proces** popisující vývoj pravděpodobnostního rozložení stavů v čase
- rychlost reakce charakterizována frekvencí (tzv. rate) [s^{-1}]
(určeno za zjednodušujících podmínek)



Třídy modelů dynamiky

Varianty způsobu zachycení času a změny stavových proměnných



Deterministické vs. stochastické modely dynamiky

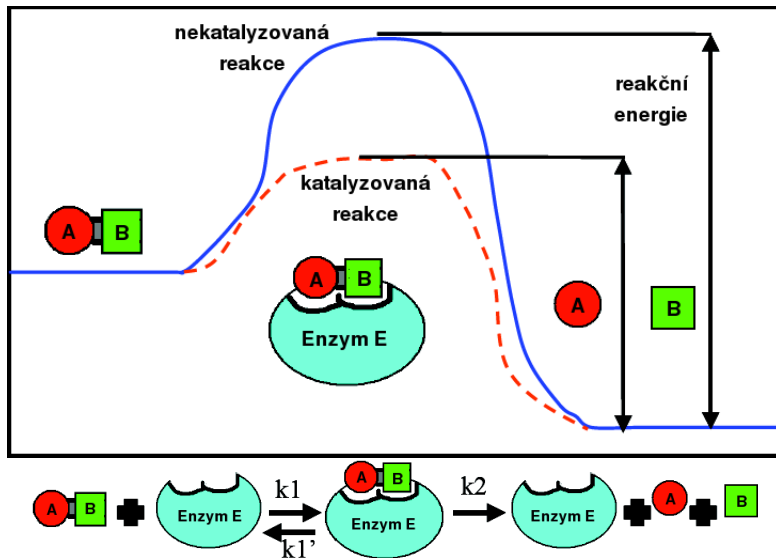
Deterministický model

- makropohled — předpoklad vysoké molární koncentrace látek
 - populační pohled (průměrné chování)
 - stav \equiv vektor aktuálních koncentrací látek
 - za daných podmínek generuje **jediné** chování

Stochastický model

- mikropohled — interakce individuálních molekul
 - individuální pohled (chování jedince)
 - stav \equiv vektor aktuálního počtu molekul jednotlivých látek
 - za daných podmínek generuje **více různých** chování

Energetický proces chemických reakcí



Energetický proces chemických reakcí

- různé energetické stavy molekuly
 - např. komplex AB méně stabilní než individuální výskyt molekul A, B
 - při přechodu mezi energ. stavy dochází k výměně energie
 - energie požadována pro aktivaci procesu (aktivační energie)
 - energie uvolněna během procesu (volná energie)
- termodynamické podmínky ovlivňují kinetickou energii molekul
- pro reakci (úspěšnou kolizi) musí být splněno:
 - správná prostorová konfigurace (orientace) molekul
 - dostatek kinetické energie

Model dynamiky chemických reakcí

- uvažujeme konstantní fyzikální podmínky:
 - teplota, objem, tlak, vlivy prostředí
- uvažujeme dobře promíchané médium (uniformní rozložení)
- událost úspěšné kolize molekul chápeme jako stochastický jev
→ lze definovat průměrnou pravděpodobnost úspěšné kolize molekul v libovolném časovém okamžiku
- určeno fyzikálními vlastnostmi reagujících molekul (struktura, volná energie)

Model dynamiky chemických reakcí

- přesné modelování by znamenalo:
 - reflektovat pozici, rychlost a charakter každého objektu v systému
 - uvažovat každou kolizní událost
 - včetně kolizí nereaktivních
- zjednodušení znamená:
 - abstrakci od informace o pozici a rychlosti objektů
 - abstrakci od nereaktivních kolizí (mezi dvěma bezprostředními reaktivními událostmi je velmi mnoho nereaktivních. . .)
 - efekt nereaktivních kolizí je randomizace rychlosti a pozice molekul

Stochastický model reakční dynamiky

- uvažujme systém n substancí $S = \{S_1, \dots, S_n\}$ provázaných m reakcemi $R = \{R_1, \dots, R_m\}$
- uvažujeme pouze reakce 0., 1. a 2. řádu
- systém zapisujeme pomocí **stechiometrické matice** M rozměru $n \times m$:

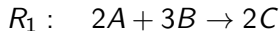
$$M_{ij} = \begin{cases} -K, \text{ je-li } K \cdot S_i \text{ reaktantem } R_j \\ K, \text{ je-li } K \cdot S_i \text{ produktem } R_j \end{cases}$$

- závislé reakce:

$$\text{dep}(R_i, R_j) \Leftrightarrow \exists k. M_{ki} \cdot M_{kj} < 0$$

Stochastický model reakční dynamiky

Příklad stechiometrické matice



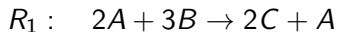
$$\begin{bmatrix} -2 & 0 & 1 & -1 \\ -3 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & -1 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Předpokládáme $S_1 = A, S_2 = B, S_3 = C$.

dep : $(R_1, R_3), (R_3, R_4), (R_1, R_2), (R_2, R_4)$

Stochastický model reakční dynamiky

Příklad stechiometrické matice



$$\begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 & -1 \\ -3 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & -1 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Předpokládáme $S_1 = A, S_2 = B, S_3 = C$.

dep : $(R_1, R_3), (R_3, R_4), (R_1, R_2), (R_2, R_4)$

Stochastický model reakční dynamiky

- počet molekul substance S_i v čase t budeme značit $N_i(t)$
- náhodnou proměnnou rozložení počtů molekul substancí v čase t charakterizujeme vektorem:

$$X(t) = \langle N_1(t), \dots, N_n(t) \rangle$$

- vývoj tohoto rozložení $X(t)$ v čase charakterizujeme jako stochastický proces ve spojitém čase:

$$\{X(t) | t \in \mathbb{R}^+\}$$

Model dynamiky chemických reakcí

- uvažujme N_1 molekul látky S_1 a N_2 molekul látky S_2
- náhodná proměnná $\chi_{N_1, N_2, dt}$ charakterizující pravděpodobnost kolize molekul S_1 a S_2 v časovém intervalu $(t, dt]$ je určena:

$$\chi_{N_1, N_2, dt} = \chi(N_1, N_2) \cdot dt$$

kde $\chi(N_1, N_2) = c \cdot N_1 \cdot N_2$ je tzv. **hazardní funkce**

- předpokládáme S_1 a S_2 různé látky
- c je konstanta charakterizující průměrnou frekvenci úspěšných kolizí

Model dynamiky chemických reakcí

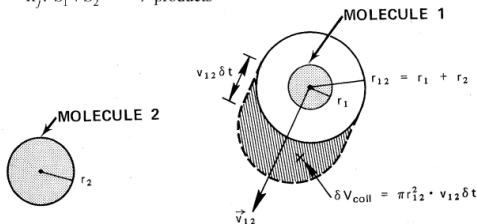
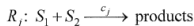
- závislost frekvence kolizí c na absolutní teplotě T (Arheniův zákon):

$$c \propto e^{\frac{-E_A}{RT}}$$

- E_A ... aktivační energie reakce
- R ... plynová konstanta

Přesné odvození je komplikované!

Pouze pro informaci, nebude vyžadováno...



$$\text{Prob}\{v_{12}\text{-collision in } dt\} = \frac{(\pi r_{12}^2)(v_{12} dt)}{\Omega}. \quad \text{Prob}\{R_j | v_{12}\text{-collision}\} \triangleq p_j(v_{12}).$$

$$\underbrace{\left\langle \left(\frac{(\pi r_{12}^2)(v_{12} dt)}{\Omega} \right) \times p_j(v_{12}) \right\rangle_{v_{12}}}_{\text{Prob that a randomly chosen } S_1\text{-}S_2 \text{ pair does an } R_j \text{ in next } dt} \times x_1 x_2 = \underbrace{\left(\frac{\pi r_{12}^2}{\Omega} \langle v_{12} p_j(v_{12}) \rangle_{v_{12}} \right)}_{c_j} x_1 x_2 dt = \underbrace{c_j x_1 x_2}_{a_j(\mathbf{x})} dt$$

$$R_j \text{ iff "collisional K.E."} > E_j \Rightarrow \langle v_{12} p_j(v_{12}) \rangle_{v_{12}} = \underbrace{\sqrt{\frac{8k_B T}{\pi m_{12}}}}_{\langle v_{12} \rangle} \underbrace{\exp\left(-\frac{E_j}{k_B T}\right)}_{\text{Arrhenius}}$$

Model dynamiky chemických reakcí

Hazardní funkce pro všechny typy reakcí

Hazardní funkci pro reakci R_i budeme značit $\chi_i(X)$.

Předpokládáme, že každé reakci R_i je přiřazena frekvenční konstanta c_i . Tabulka níže uvádí hazardní funkci pro všechny typy uvažovaných reakcí:

R_i	$\emptyset \rightarrow *$	$\chi_i(X) = c_i$
R_i	$S_j \rightarrow *$	$\chi_i(X) = c_i \cdot N_j$
R_i	$S_p + S_q \rightarrow *$	$\chi_i(X) = c_i \cdot N_p \cdot N_q$
R_i	$2S_j \rightarrow *$	$\chi_i(X) = c_i \cdot \frac{N_j \cdot (N_j - 1)}{2}$

stochastický zákon zachování hmoty

Model dynamiky chemických reakcí

Hazardní funkce pro všechny typy reakcí

Reakce vyššího řádu typicky nejsou uvažovány, neboť jsou fakticky složeny z několika elementárních reakcí (1. a 2. řádu).

V případě nutnosti lze modelovat homopolymerizaci:

R_i	$K \cdot S_j \rightarrow *$	$\chi_i(X) = c_i \cdot \binom{N_j}{K} = c_i \cdot \frac{N_j!}{(N_j-K)!K!}$
-------	-----------------------------	--

Model dynamiky chemických reakcí

Stochastický proces jako Markovův řetězec spojitého času

- stochastický proces $\{X(t) | t \in \mathbb{R}^+\}$
- spojitý čas pobytu ve stavu
- jaká je doba do nejbližší události (změny stavu)?
- nutno najít vhodný statistický model charakterizující “čekací” dobu W mezi změnami stavů
- v teorii pravděpodobnosti je vhodným modelem exponenciální rozložení
 - $W \sim \text{Exp}(\lambda)$
 - $\frac{1}{\lambda}$... průměrná čekací doba
- s takto modelovaným chováním v čase dostáváme specifický stochastický proces: tzv. Markovův řetězec ve spojitém čase

Exponenciální rozložení

$$X \sim \text{Exp}(\lambda)$$

pokud:

$$f_X(x) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda x}, & x \geq 0, \\ 0, & \text{jinak.} \end{cases}$$

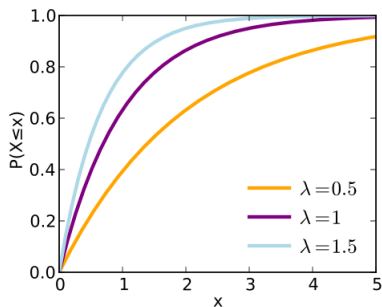
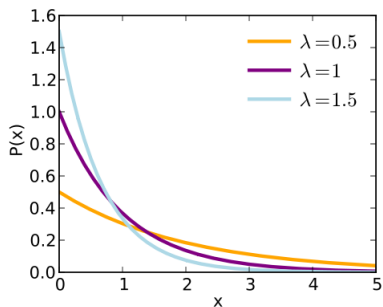
Pro distribuční funkci dostáváme:

$$F_X(x) = \begin{cases} 0, & x < 0, \\ 1 - e^{-\lambda x}, & x \geq 0. \end{cases}$$

Střední hodnota:

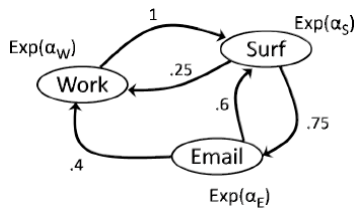
$$E(X) = \frac{1}{\lambda}$$

Exponenciální rozložení



Spojité Markovův řetězec

Příklad



- průměrná čekací doba ve stavu *Surf* je 3 minuty, což je $\frac{3}{60} = \frac{1}{20}$ hod
 $\Rightarrow \alpha_S = 20$
- $\alpha_W = 7.5$
- $\alpha_E = 15$

Stochastický model reakční dynamiky

Simulace

Cíl:

$$X(0) \rightarrow^* X(t_{max})$$

- simulovat vývoj stochastického procesu z $X(0)$ do $X(t_{max})$, kde t_{max} je požadovaný čas simulace

Postup:

$$X(t) \rightarrow X(t + \tau)$$

- předp. provedení vždy právě jedné reakce v intervalu $(t, t + \tau]$
- provedení reakce je okamžitý jev (trvá nulový čas)
- ve stavu $X(t) = \langle N_1, \dots, N_n \rangle$ je doba τ do provedení reakce $R_i \in R$ simulována rozložením:

$$\tau \sim \text{Exp}(\chi_i(X(t)))$$

Stochastický model reakční dynamiky

Jednoduchý příklad (pouze 1 reakce, není soupeření)

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

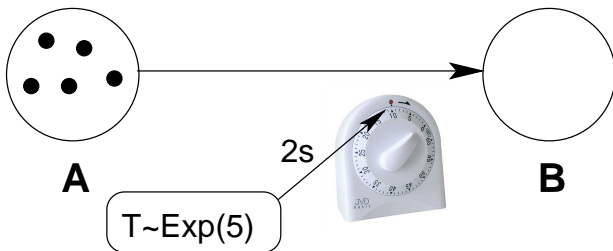


$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Stochastický model reakční dynamiky

Jednoduchý příklad (pouze 1 reakce, není soupeření)

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$



$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow$$

Stochastický model reakční dynamiky

Jednoduchý příklad (pouze 1 reakce, není soupeření)

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

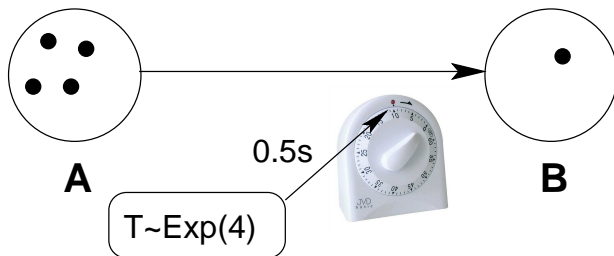


$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Stochastický model reakční dynamiky

Jednoduchý příklad (pouze 1 reakce, není soupeření)

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$



$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix} \rightarrow$$

Stochastický model reakční dynamiky

Jednoduchý příklad (pouze 1 reakce, není soupeření)

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

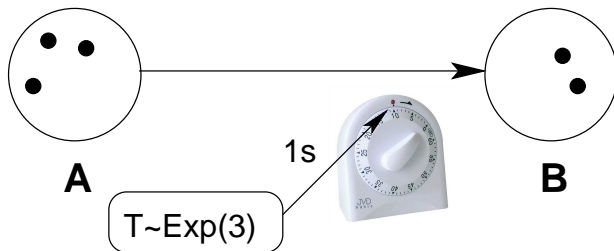


$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix} 3 \\ 2 \end{pmatrix}$$

Stochastický model reakční dynamiky

Jednoduchý příklad (pouze 1 reakce, není soupeření)

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

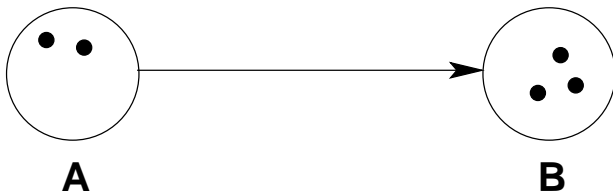


$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix} 3 \\ 2 \end{pmatrix} \rightarrow$$

Stochastický model reakční dynamiky

Jednoduchý příklad (pouze 1 reakce, není soupeření)

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

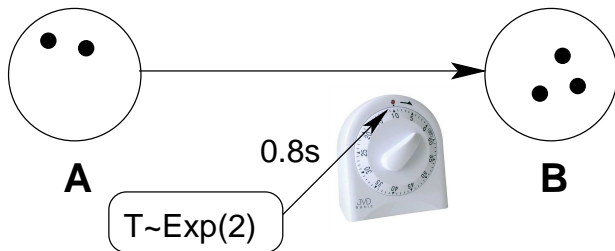


$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix} 3 \\ 2 \end{pmatrix} \rightarrow (1s) \rightarrow \begin{pmatrix} 2 \\ 3 \end{pmatrix}$$

Stochastický model reakční dynamiky

Jednoduchý příklad (pouze 1 reakce, není soupeření)

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

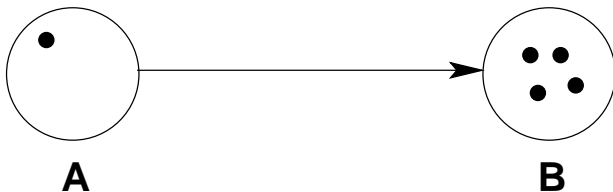


$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix} 3 \\ 2 \end{pmatrix} \rightarrow (1s) \rightarrow \begin{pmatrix} 2 \\ 3 \end{pmatrix} \rightarrow$$

Stochastický model reakční dynamiky

Jednoduchý příklad (pouze 1 reakce, není soupeření)

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

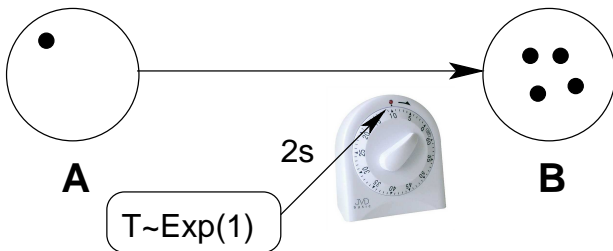


$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix} 3 \\ 2 \end{pmatrix} \rightarrow (1s) \rightarrow \begin{pmatrix} 2 \\ 3 \end{pmatrix} \rightarrow \\ (0.8s) \rightarrow \begin{pmatrix} 1 \\ 4 \end{pmatrix}$$

Stochastický model reakční dynamiky

Jednoduchý příklad (pouze 1 reakce, není soupeření)

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$



$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix} 3 \\ 2 \end{pmatrix} \rightarrow (1s) \rightarrow \begin{pmatrix} 2 \\ 3 \end{pmatrix} \rightarrow \\ (0.8s) \rightarrow \begin{pmatrix} 1 \\ 4 \end{pmatrix} \rightarrow$$

Stochastický model reakční dynamiky

Jednoduchý příklad (pouze 1 reakce, není soupeření)

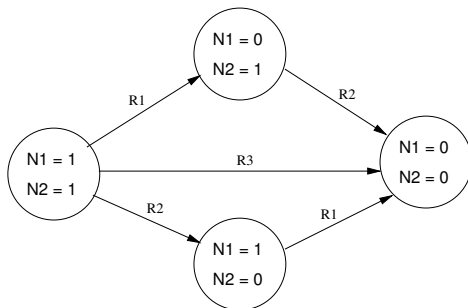
Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$



$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix} 3 \\ 2 \end{pmatrix} \rightarrow (1s) \rightarrow \begin{pmatrix} 2 \\ 3 \end{pmatrix} \rightarrow \\ (0.8s) \rightarrow \begin{pmatrix} 1 \\ 4 \end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix} 0 \\ 5 \end{pmatrix}$$

Stochastický model reakční dynamiky

Příklad s více reakcemi (soupeření)



R_1	$S_1 \xrightarrow{c_1}$	$\chi_1(N_1, N_2) = c_1 \cdot N_1$
R_2	$S_2 \xrightarrow{c_2}$	$\chi_2(N_1, N_2) = c_2 \cdot N_2$
R_3	$S_1 + S_2 \xrightarrow{c_3}$	$\chi_3(N_1, N_2) = c_3 \cdot N_1 \cdot N_2$

Stochastický model reakční dynamiky

Simulace – náznak formálního odvození

- potřebujeme simulovat stochastický krok výpočtu: $X(t) \rightarrow X(t + \tau)$
- pokud R_j je neblížeší reakce: $\tau \sim \text{Exp}(\chi_j(X(t)))$
- ve výchozím stavu $X_0 := X(t)$ očekáváme:
 - další reakce nastane v čase určeném nekonečně malým intervalem $[t + \tau, t + \tau + dt)$
 - a bude to reakce R_j po jejímž provedení nastane stav X_j
- pravděpodobnost, že toto očekávání bude naplněno, lze formálně zapsat:

$$p(X(t + \tau) = X_j | X(t) = X_0) dt =$$

$$\underbrace{P\{\text{další reakce v čase } (0, \tau + dt) | X(t) = X_0\}}_{P_A} \times \underbrace{P\{X(t + \tau) = X_j | \text{další reakce v čase } (0, \tau + dt) \text{ a } X(t) = X_0\}}_{P_B}$$

- složky P_A, P_B (náhodné proměnné) lze díky matematickým vlastnostem spojitého Markovova řetězce chápat jako nezávislé

Stochastický model reakční dynamiky

Simulace

- průměrná doba do nejbližší další realizace R_j je $\frac{1}{\chi_j(X(t))}$
- jaká je průměrná doba do nejbližší další (libovolné) události?

$$\frac{1}{\sum_{i=1}^m \chi_i(X(t))}$$

- $\chi(X(t)) = \sum_{i=1}^m \chi_i(X(t))$ je hazardní funkce kombinující všechny reakce

pozn.: exponenciální rozložení je uzavřené na součet náhodných proměnných

$$P_A \sim \chi(X(t))e^{-\chi(X(t))\tau} dt \quad P_B \sim \frac{\chi_j(X(t))}{\chi(X(t))}$$

- formálně výše uvedené vztahy plynou z matematických vlastností exponenciálního rozložení a s.m.ř.

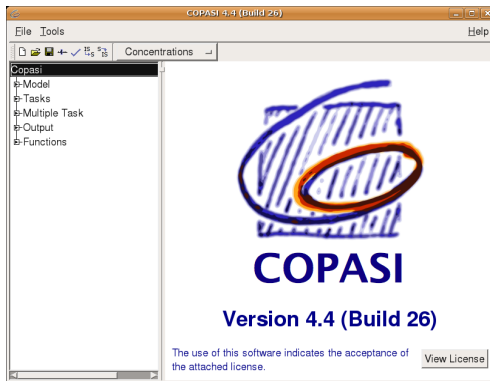
Monte Carlo simulace SSA

Gillespiho přímá metoda

1. inicializace $X(0)$
2. výpočet $\chi_i(X(t)) \forall i \in \{1, \dots, m\}$ v aktuálním stavu $X(t)$
3. výpočet $\chi := \sum_{i=1}^m \chi_i(X(t))$
4. simulace doby τ do následující události – sampluj $\tau \in \text{Exp}(\chi)$
5. aktualizace $t := t + \tau$
6. výběr reakce R_j s pravděpodobností $p = \frac{\chi_j(X(t))}{\chi}$
7. $X(t) := X^T + M(j)$ (update dle j -tého sloupce stechiometrické matice)
8. pokud $t < T_{max}$, iteruj (2)

Nástroj COPASI

- nástroj pro simulaci dynamiky sítí chemických reakcí
- obsahuje deterministické i stochastické solvery
- deterministické solvery jsou robustní
- stochastické solvery nestabilní, experimentální implementace
- vhodný zejména pro deterministickou simulaci
- stochastickou variantu lze zvolit v případě potřeby porovnání



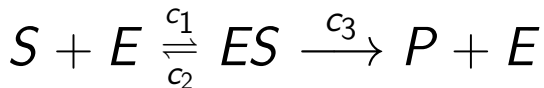
Obsah

Základní principy stochastických modelů dynamiky

Modelování kinetiky enzymů

Modelování dynamiky transkripční regulace

Kinetika Michaelis-Menten



Stechiometrickou matici uvažujeme pro indexaci

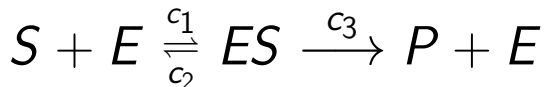
$S_1 = S, S_2 = E, S_3 = ES, S_4 = P$:

$$\begin{bmatrix} -1 & -1 & 0 \\ -1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & -1 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Závislosti mezi reakcemi:

$$\text{dep}(R_1, R_2), \text{dep}(R_1, R_3)$$

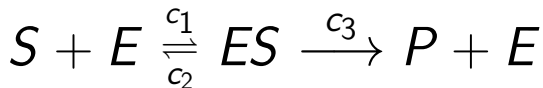
Kinetika Michaelis-Menten



Uvažujeme stav $X = \langle \#S, \#E, \#ES, \#P \rangle$:

R_1	$S + E \rightarrow ES$	$\chi_1(X) = c_1 \cdot \#E \cdot \#S$
R_2	$ES \rightarrow S + E$	$\chi_2(X) = c_2 \cdot \#ES$
R_3	$ES \rightarrow P + E$	$\chi_3(X) = c_3 \cdot \#ES$

Kinetika Michaelis-Menten



Ve stochastickém frameworku nelze přímo aplikovat kvazi-stabilní abstrakci. Lze však uplatnit redukci dimenzionality (ta je uplatnitelná v deterministickém i stochastickém modelu):

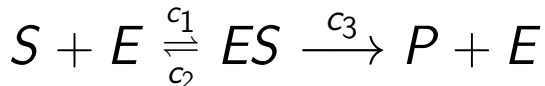
$$M = \begin{bmatrix} -1 & -1 & 0 \\ -1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & -1 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Mezi proměnnými jsou následující lineární závislosti:

$$\begin{aligned} \#E + \#ES &= \#E_0 \\ \#S + \#ES + \#P &= \#S_0 \end{aligned}$$

kde $\#S_0$ a $\#E_0$ jsou iniciální počty molekul.

Kinetika Michaelis-Menten



Matici M lze tedy redukovat:

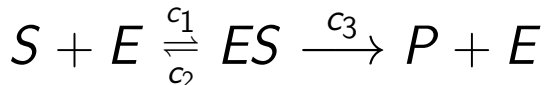
$$\begin{bmatrix} -1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

a redukované substance vyjádřit algebraicky:

$$\#ES = \#S_0 - \#S - \#P$$

$$\#E = \#E_0 - \#ES = \#E_0 - \#S_0 + \#S + \#P$$

Kinetika Michaelis-Menten



Po redukci dimenzionality uvažujeme stav $X = \langle \#S, \#P \rangle$:

R_1	$S + E \rightarrow ES$	$\chi_1(X) = c_1 \cdot (\#E_0 - \#S_0 + \#S + \#P) \cdot \#S$
R_2	$ES \rightarrow S + E$	$\chi_2(X) = c_2 \cdot (\#S_0 - \#S - \#P)$
R_3	$ES \rightarrow P + E$	$\chi_3(X) = c_3 \cdot (\#S_0 - \#S - \#P)$

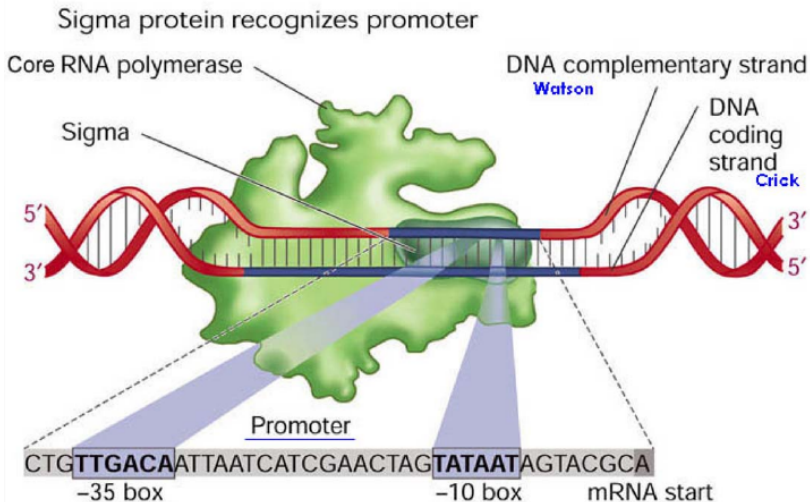
Obsah

Základní principy stochastických modelů dynamiky

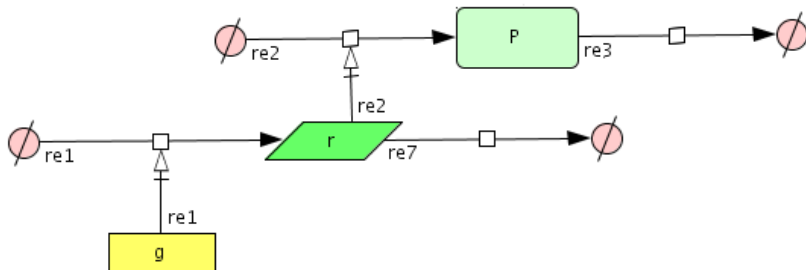
Modelování kinetiky enzymů

Modelování dynamiky transkripční regulace

Interakce při expresi genů v prokaryotické buňce

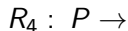
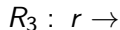
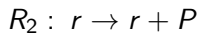
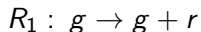
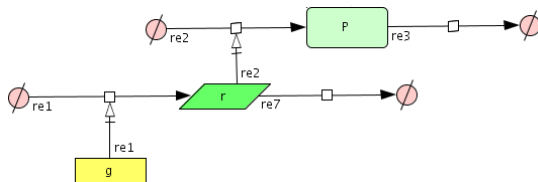


Model exprese genů



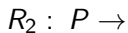
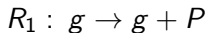
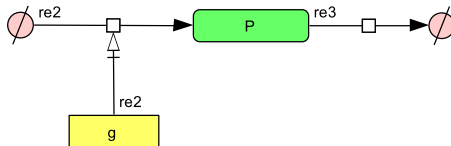
- spojitý model na úrovni regulační (Hillovy kinetiky)
- zachycení transkripce (i translace)
- lze modelovat pomocí zákona o aktivním působení hmoty
- jak modelovat stochasticky?

Model exprese genů



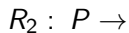
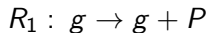
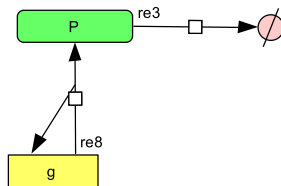
- zachycení tvorby transkriptu a proteinu reakční kinetikou
- zjednodušení reálné situace
- g je konstantní $\Rightarrow g(0) \cdot c_i$ určuje výkon transkripce
- výkon translace determinován aktuálním množstvím RNA

Model exprese genů



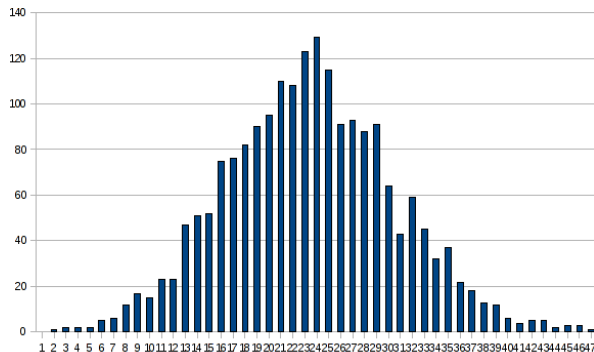
- g je konstantní $\Rightarrow g(0) \cdot c_i$ určuje výkon transkripce

Model exprese genů



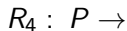
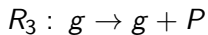
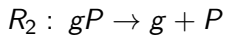
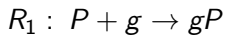
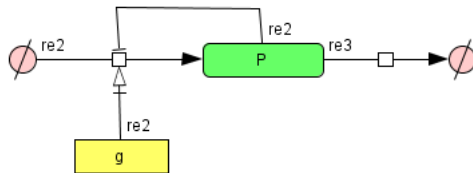
- g je konstantní $\Rightarrow g(0) \cdot c_i$ určuje výkon transkripce

Model exprese genů – Simulace

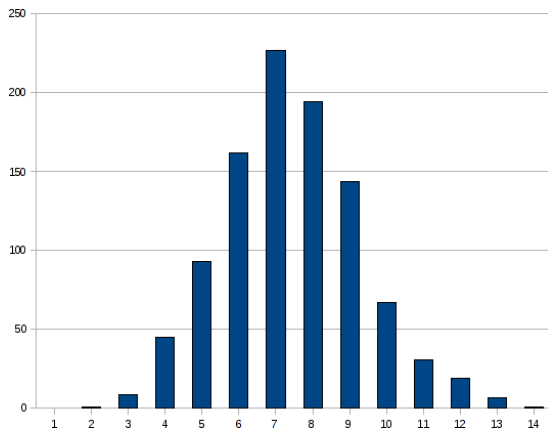


- nastavení simulace: $g(0) = 5$, $P(0) = 0$; $c_1 = 0.1$, $c_2 = 0.01$
- rozložení v bodě $t = 600$ pro 2000 simulací

Model exprese genů – negativní autoregulace

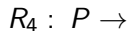
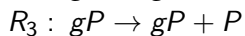
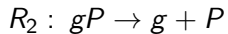
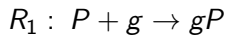
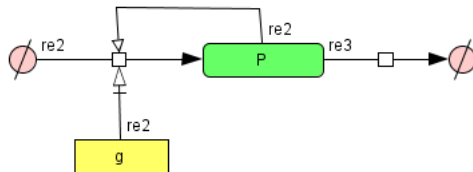


Model negativní autoregulace – Simulace

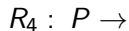
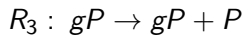
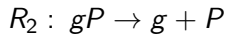
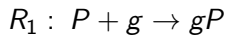
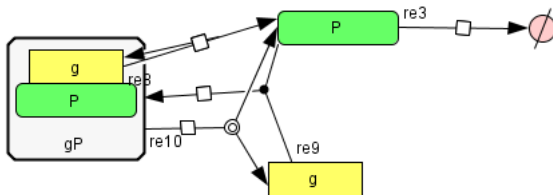


- nastavení simulace: $g(0) = 5$, $P(0) = 0$, $gP(0) = 0$;
 $c_1 = c_2 = 1$, $c_3 = 0.1$, $c_4 = 0.01$
- rozložení v bodě $t = 400$ pro 2000 simulací

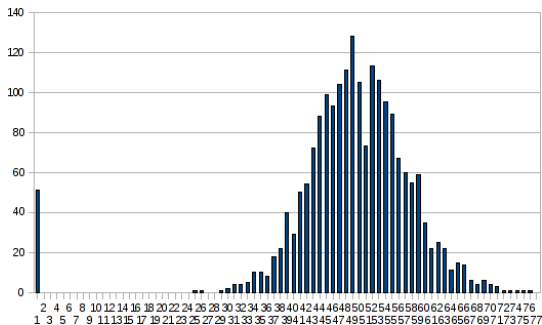
Model exprese genů – pozitivní autoregulace



Model exprese genů – pozitivní autoregulace



Model pozitivní autoregulace – Simulace



- nastavení simulace: $g(0) = 5, P(0) = 0, gP(0) = 0;$
 $c_1 = c_2 = 1, c_3 = 0.1, c_4 = 0.01$
- rozložení v bodě $t = 1000$ pro 2000 simulací