

# **Исследование математической модели одного типа регуляции экспрессии генов на основе оптимального планирования**

Истомина С.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МАТИ-РГТУ им. К.Э. Циолковского  
доцент кафедры Прикладная математика,  
информационные технологии и электротехника  
[pm@mati.ru](mailto:pm@mati.ru)

## Ген *trpE*

AUGAAAGCAAUUUUCGUACUGAAAGGUUGGUGGGCGCACUUCCUGAAACG  
GGCAGUGUAUUCACCAUGCGUAAAGCAAUCAGAUACCCAGCCCGCCUAA  
UGAGCGGGCUUUUUUUUGAACAAAAUUAGAGAAUAACA

## Ген *leuA*

AUGACUCACAUCGUUCGCUUUUAUCGGUCUACUACUACUAAACGCAUCUU  
CUUUGCGCGGUAGACGAGUGAGCGGCAGCCAGCAUUAAGCCAGCACGC  
AGUCAAAACAAAAAACCCGCGCCAUUGCGCGGGUUUUUUUUUAU

Рис 1. Для отдельных бактерий графики зависимости вероятности от значений концентрации с аминокил-тРНК синтетазы при счете с условиями, принятыми в модели по умолчанию.

На каждой кривой, на некотором отрезке  $[a, b]$  предположительно имеет место регуляция

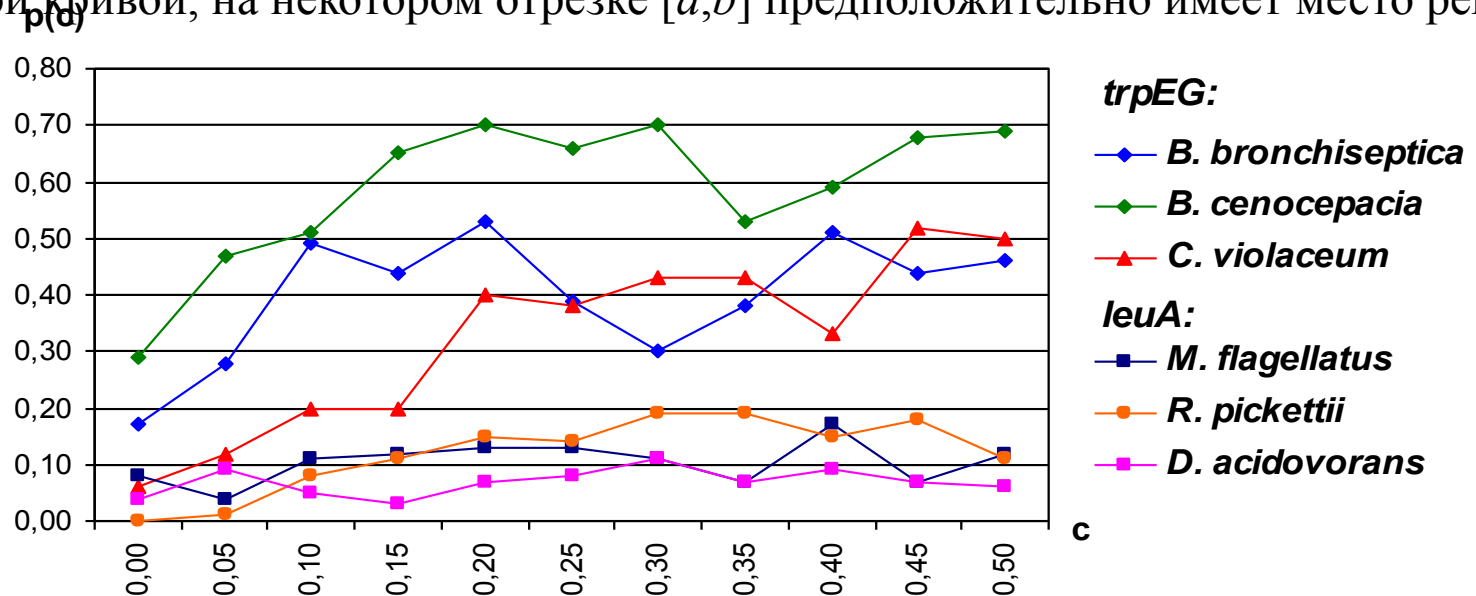


Таблица 1. Значения  $p(c)$  в интервале  $c$  от 0 до 0,5 с шагом 0,05

| с  | 0.00 | 0.05 | 0.10 | 0.15 | 0.20 | 0.25 | 0.30 | 0.35 | 0.40 | 0.45 | 0.50 |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1  | 0.22 | 0.34 | 0.60 | 0.68 | 0.61 | 0.70 | 0.62 | 0.64 | 0.71 | 0.67 | 0.72 |
| 2  | 0.18 | 0.35 | 0.45 | 0.53 | 0.61 | 0.72 | 0.75 | 0.84 | 0.76 | 0.63 | 0.75 |
| 3  | 0.17 | 0.38 | 0.54 | 0.57 | 0.61 | 0.68 | 0.69 | 0.84 | 0.68 | 0.66 | 0.75 |
| 4  | 0.20 | 0.33 | 0.40 | 0.58 | 0.64 | 0.69 | 0.74 | 0.73 | 0.68 | 0.66 | 0.69 |
| 5  | 0.22 | 0.32 | 0.52 | 0.65 | 0.73 | 0.69 | 0.74 | 0.73 | 0.77 | 0.66 | 0.74 |
| 6  | 0.28 | 0.41 | 0.63 | 0.53 | 0.60 | 0.71 | 0.74 | 0.76 | 0.78 | 0.74 | 0.74 |
| 7  | 0.24 | 0.29 | 0.47 | 0.59 | 0.59 | 0.70 | 0.79 | 0.66 | 0.78 | 0.74 | 0.71 |
| 8  | 0.21 | 0.29 | 0.52 | 0.59 | 0.59 | 0.68 | 0.79 | 0.70 | 0.74 | 0.68 | 0.66 |
| 9  | 0.17 | 0.34 | 0.41 | 0.64 | 0.69 | 0.65 | 0.71 | 0.70 | 0.78 | 0.70 | 0.66 |
| 10 | 0.27 | 0.42 | 0.45 | 0.52 | 0.61 | 0.65 | 0.76 | 0.63 | 0.78 | 0.70 | 0.74 |

$P(c)$  имеет нормальное распределение это иллюстрируется представленной ниже таблицей, в которой указаны средние значения и дисперсии воспроизводимости посчитанные по столбцам

| 0.00    |          | 0.05    |         | 0.10    |         | 0.15    |          | 0.20    |         |
|---------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
| среднее | 0.20     | среднее | 0.34    | среднее | 0.51    | среднее | 0.60     | среднее | 0.65    |
| S^2     | 0.001807 | S^2     | 0.00239 | S^2     | 0.00304 | S^2     | 0.002724 | S^2     | 0.00224 |

$$y = \begin{cases} \frac{1}{3} * (p_{\max} - p_{\min}), & \text{если } n = 3, \\ \frac{1}{2} * (p_{\max} - p_{\min}), & \text{если } n = 4, \\ p_{\max} - p_{\min}, & \text{если } n \geq 5. \end{cases}$$

**Таблица 2. Изучаемые параметры модели регуляции (факторы)**

| <b>Параметры в RNAModel<br/>(факторы)</b> | <b>Описание</b>                                                                                                                              | <b>Типич<br/>ное<br/>значен<br/>ие</b> | <b>Предполагае<br/>мая область<br/>значений</b> |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------|
| $x_1=\alpha$                              | Поправка для энергии связи микросостояния                                                                                                    | 0,00                                   | 0 - 10                                          |
| $x_2=r0$                                  | Задаёт упорядоченность спиралей при выводе их списка                                                                                         | 1                                      | 0,5 - 5                                         |
| $x_3=\lambda_{pol}$                       | Константа скорости перехода полимеразы на следующий нуклеотид                                                                                | 40                                     | 40 - 80                                         |
| $x_4=\lambda_{rib}$                       | Константа скорости перехода рибосомы на следующий кодон                                                                                      | 15                                     | 13 - 15                                         |
| $x_5=\lambda_{ura}$                       | Константа скорости срыва полимеразы с нуклеотидов, находящихся на Т-богатом участке                                                          | 10                                     | 8 - 13                                          |
| $x_6=k$                                   | Константа замыкания                                                                                                                          | 1.000e+03                              | 1.000e+03 - 1.000e+06                           |
| $x_7=U_{fraction}$                        | Доля урацилов в поли-U                                                                                                                       | 0.8                                    | 0.5-1                                           |
| $x_8=L_{pol}$                             | Длина полимеразы от места выхода цепи РНК (Y) до точки транскрипции (Z)                                                                      | 5,00                                   | 3 - 9                                           |
| $x_9=L_{rib}$                             | Длина рибосомы от ее Р-участка (центра) до ее 3'-края (x)                                                                                    | 12                                     | 10 - 15                                         |
| $x_{10}=S_{pol}$                          | Положение полимеразы в начале моделирования: номер позиции нуклеотида последовательности, после которого начинается 5'-край полимеразы (1+Y) | 13                                     | 13 - 20                                         |

Таблица 3. Значения уровней

| Факторы  | Условные и натуральные значения факторов |        |        |
|----------|------------------------------------------|--------|--------|
|          | -1                                       | 1      | 0      |
| $X_1$    | 4                                        | 8      | 6      |
| $x_2$    | 2                                        | 4      | 3      |
| $x_3$    | 50                                       | 70     | 60     |
| $x_4$    | 13                                       | 15     | 14     |
| $x_5$    | 10                                       | 12     | 11     |
| $x_6$    | 200000                                   | 700000 | 450000 |
| $x_7$    | 0.8                                      | 0.9    | 0.85   |
| $x_8$    | 5                                        | 7      | 6      |
| $x_9$    | 12                                       | 14     | 13     |
| $x_{10}$ | 15                                       | 17     | 16     |

Регрессионный анализ по двум объектам - выделили значимые факторы – всего пять!

Таблица 4.

| №опыта | $x_1$ | $x_2$ | $x_3$ | $x_4$ | $x_5$ | $y_1$ | $\hat{y}_1$ |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| 1      | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 15    | 8,41        |
| 2      | 1     | 1     | 1     | 1     | -1    | 6     | 5,79        |
| 3      | 1     | 1     | 1     | -1    | 1     | 3,3   | 3,81        |
| 4      | 1     | 1     | 1     | -1    | -1    | 1     | 1,19        |
| 5      | 1     | 1     | -1    | 1     | 1     | 3,7   | 8,09        |
| 6      | 1     | 1     | -1    | 1     | -1    | 6     | 10,43       |
| 7      | 1     | 1     | -1    | -1    | 1     | 5     | 3,49        |
| 8      | 1     | 1     | -1    | -1    | -1    | 10    | 5,83        |
| 9      | 1     | -1    | 1     | 1     | 1     | 6     | 8,57        |
| 10     | 1     | -1    | 1     | 1     | -1    | 3,3   | 2,71        |
| 11     | 1     | -1    | 1     | -1    | 1     | 4     | 6,89        |
| 12     | 1     | -1    | 1     | -1    | -1    | 1,7   | 1,03        |
| 13     | 1     | -1    | -1    | 1     | 1     | 10    | 8,25        |
| 14     | 1     | -1    | -1    | 1     | -1    | 6     | 7,35        |
| 15     | 1     | -1    | -1    | -1    | 1     | 6     | 6,57        |
| 16     | 1     | -1    | -1    | -1    | -1    | 7,5   | 5,67        |
| 17     | -1    | 1     | 1     | 1     | 1     | 6,5   | 6,65        |
| 18     | -1    | 1     | 1     | 1     | -1    | 3     | 7,55        |
| 19     | -1    | 1     | 1     | -1    | 1     | 4,5   | 2,05        |
| 20     | -1    | 1     | 1     | -1    | -1    | 5     | 2,95        |
| 21     | -1    | 1     | -1    | 1     | 1     | 5     | 6,33        |
| 22     | -1    | 1     | -1    | 1     | -1    | 25    | 12,19       |
| 23     | -1    | 1     | -1    | -1    | 1     | 4,7   | 1,73        |
| 24     | -1    | 1     | -1    | -1    | -1    | 3,5   | 7,59        |
| 25     | -1    | -1    | 1     | 1     | 1     | 2,7   | 6,81        |
| 26     | -1    | -1    | 1     | 1     | -1    | 4,5   | 4,47        |
| 27     | -1    | -1    | 1     | -1    | 1     | 5     | 5,13        |
| 28     | -1    | -1    | 1     | -1    | -1    | 4,7   | 2,79        |
| 29     | -1    | -1    | -1    | 1     | 1     | 10    | 6,49        |
| 30     | -1    | -1    | -1    | 1     | -1    | 6     | 9,11        |
| 31     | -1    | -1    | -1    | -1    | 1     | 1,7   | 4,81        |
| 32     | -1    | -1    | -1    | -1    | -1    | 5     | 7,43        |

Таблица 5. Условия и результаты движения по градиенту в нат. ед.

|                                                                         |        |       |       |       |
|-------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|
| Движение<br>от точки<br><br>(0,0,0,0)                                   | Фактор | Шаг 1 | Шаг 2 | Шаг 3 |
|                                                                         | $X_1$  | 6.9   | 7.8   | 8.7   |
|                                                                         | $X_2$  | 3.35  | 3.7   | 4.05  |
|                                                                         | $X_3$  | 54    | 48    | 42    |
|                                                                         | $X_4$  | 14.7  | 15.4  | 16.1  |
|                                                                         | $X_5$  | -     | -     | -     |
| Значение У для движения<br>от точки (0,0,0,0) на<br>определенном шаге   |        | 4,5   | 11    | 18    |
| Движение<br>от<br>точки<br>(1,1,1,1,1)                                  | $X_1$  | 8.6   | 9.2   | 9.8   |
|                                                                         | $X_2$  | 4.23  | 4.46  | 4.69  |
|                                                                         | $X_3$  | 70.3  | 70.6  | 70.9  |
|                                                                         | $X_4$  | 15.67 | 16.34 | 17.01 |
|                                                                         | $X_5$  | 12.53 | 13.06 | 13.59 |
| Значение У для движения<br>от точки (1,1,1,1,1) на<br>определенном шаге |        | 3,7   | 6     | 15    |

Таблица 7. Матрица и результаты реализации плана

| Неопыта | x <sub>2</sub> | x <sub>3</sub> | x <sub>4</sub> | x <sub>5</sub> | y    |
|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|
| 1       | 1              | -1             | 1              | 1              | 2,7  |
| 2       | 1              | -1             | 1              | -1             | 3,2  |
| 3       | 1              | -1             | -1             | 1              | 6,7  |
| 4       | 1              | -1             | -1             | -1             | 5,3  |
| 5       | -1             | -1             | 1              | 1              | 6,7  |
| 6       | -1             | -1             | 1              | -1             | 2,4  |
| 7       | -1             | -1             | -1             | 1              | 2,3  |
| 8       | -1             | -1             | -1             | -1             | 5,5  |
| 9       | 1              | 1              | 1              | 1              | 2,5  |
| 10      | 1              | 1              | 1              | -1             | 2,8  |
| 11      | 1              | 1              | -1             | 1              | 1,2  |
| 12      | 1              | 1              | -1             | -1             | 1,5  |
| 13      | -1             | 1              | 1              | 1              | 2,8  |
| 14      | -1             | 1              | 1              | -1             | 4,2  |
| 15      | -1             | 1              | -1             | 1              | 3,2  |
| 16      | -1             | 1              | -1             | -1             | 1,5  |
| 17      | -1.414         | 0              | 0              | 0              | 0,66 |
| 18      | 1.414          | 0              | 0              | 0              | 2    |
| 19      | 0              | -1.414         | 0              | 0              | 1    |
| 20      | 0              | 1.414          | 0              | 0              | 1,66 |
| 21      | 0              | 0              | -1.414         | 0              | 2    |
| 22      | 0              | 0              | 1.414          | 0              | 2    |
| 23      | 0              | 0              | 0              | -1.414         | 5    |
| 24      | 0              | 0              | 0              | 1.414          | 2,5  |
| 25      | 0              | 0              | 0              | 0              | 1,5  |

Таблица 6. Значения уровней

| Факторы               | Условные и натуральные значения факторов |      |    |
|-----------------------|------------------------------------------|------|----|
|                       | -1                                       | 1    | 0  |
| x <sub>2</sub> =r0    | 0,5                                      | 1,5  | 1  |
| x <sub>3</sub> =λpol  | 50                                       | 70   | 40 |
| x <sub>4</sub> =λrib  | 13,5                                     | 16,5 | 15 |
| x <sub>5</sub> =λlura | 8                                        | 12   | 10 |

$$\hat{y} = 3,3 - 0,7x_3 + 0,6x_3 * x_4 + 0,8x_2 * x_3 + 1,2(x_4)^2$$

По критерию Фишера F = 7,4 при α = 0,05

# Реализация плана для триптофана (ген trpE)

| № опыта | x2 | x3 | x4 | x5 | У  |       |
|---------|----|----|----|----|----|-------|
| 1       | 1  | 1  | 1  | 1  | 31 | 31,56 |
| 2       | 1  | 1  | 1  | -1 | 25 | 24,94 |
| 3       | 1  | 1  | -1 | 1  | 32 | 31,56 |
| 4       | 1  | 1  | -1 | -1 | 25 | 24,94 |
| 5       | 1  | -1 | 1  | 1  | 52 | 52,94 |
| 6       | 1  | -1 | 1  | -1 | 60 | 59,56 |
| 7       | 1  | -1 | -1 | 1  | 52 | 52,94 |
| 8       | 1  | -1 | -1 | -1 | 61 | 59,56 |
| 9       | -1 | 1  | 1  | 1  | 33 | 31,3  |
| 10      | -1 | 1  | 1  | -1 | 27 | 24,68 |
| 11      | -1 | 1  | -1 | 1  | 29 | 31,3  |
| 12      | -1 | 1  | -1 | -1 | 23 | 24,68 |
| 13      | -1 | -1 | 1  | 1  | 61 | 61,44 |
| 14      | -1 | -1 | 1  | -1 | 66 | 68,06 |
| 15      | -1 | -1 | -1 | 1  | 63 | 61,44 |
| 16      | -1 | -1 | -1 | -1 | 69 | 68,06 |

$$Y = 44,31 - 2,06x_2 - 16,19x_3 + 2,19x_2 \cdot x_3 + 3,31x_3 \cdot x_5$$

при критерии Фишера 9,5; уровень значимости 0,05.