

Research Paper

Mathematical Modeling of Gene Expression: Chaos Approach¹

Fatemeh Nemati² and Sohrab Behnia^{*3}

Received: 2022.06.15

Revised: 2022.09.18

Accepted: 2022.12.25

Abstract

Gene is a factor encoding genetic information and the basic unit of inheritance. Gene expression is a phenomenon consisting of two complex stages of transcription and translation. In this study, the yeast cell of *Saccharomyces cerevisiae* evolution is investigated due to the importance of the gene expression phenomenon. To clarify the accuracy of the obtained results, we have used experimental data on the *Saccharomyces cerevisiae* yeast cell from the gene bank. We are using chaos theory to study gene expression due to the nonlinear dynamics of the phenomenon. The obtained results predict that, by increasing the rate of degradation in the messenger arena to 0.03, we have reached the threshold value for the gene expression phenomenon. Also, we have recognized that increased transcription is associated with an increased mRNA degradation rate. The optimal values of transcription delay rate (18.2 min) and protein degradation rate (0.03) were obtained. There was a good agreement between the experimental and theoretical results.

Keywords: *Saccharomyces Cerevisiae Gene Expression, Nonlinear Dynamics, Chaos Approach.*

¹ DOI: 10.22051/ijap.2022.40715.1287

² PhD Student, Department of Physics, Urmia University of Technology, Urmia, Iran. Email: fatemeh.nemati.1988@gmail.com

³ Professor, Department of Physics, Urmia University of Technology, Urmia, Iran. (Corresponding Author). Email: s.behnia@sci.uut.ac.ir



الگوسازی ریاضی بیان ژن: رهیافت آشوب^۱

فاطمه نعمتی^۲ و سهراب بهنیا^{۳*}

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۳/۲۵

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۶/۲۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۰۴

فصلنامه علمی فیزیک کاربردی ایران

دانشکده فیزیک، دانشگاه الزهرا

سال سیزدهم، پیاپی ۳۳، تابستان ۱۴۰۲

صص ۷ - ۱۹

چکیده:

ژن یک عامل کل‌کننده داده‌های ژنتیکی واحد اصلی وراثت است و بیان ژن پدیده‌ای است که از دو مرحله پیچیده رونویسی و ترجمه تشکیل شده است. در این پژوهش، با توجه به اهمیت پدیده بیان ژن، تحول سلول مخمر ساکارومایسس سرویزیه بررسی شده است. برای روشن شدن درستی نتایج به دست آمده، از داده‌های تجربی روی سلول مخمر ساکارومایسس سرویزیه از بانک ژن استفاده شده است. همچنین، برای بررسی بیان ژن به دلیل دینامیک غیرخطی این پدیده از نظریه آشوب استفاده شد. نتایج به دست آمده پیش‌بینی می‌کند که با افزایش میزان تخریب در نرخ آرنای پیام‌رسان به 0.03 ، به مقدار آستانه برای پدیده بیان ژن رسیده‌ایم. همچنین، تشخیص داده شد که افزایش رونویسی با افزایش نرخ تخریب آرنای پیام‌رسان مرتبط است. مقدار بهینه نرخ تاخیر رونویسی (18.2 دقیقه) و مقدار نرخ تخریب پروتئین (0.03) به دست آمد. هماهنگی خوبی بین نتایج تجربی و نظری وجود دارد.

واژگان کلیدی: بیان ژن مخمر ساکارومایسس سرویزیه، سیستم دینامیکی غیر خطی، نظریه آشوب.

¹ DOI: 10.22051/ijap.2022.40715.1287

^۲ دانشجوی دکتری، گروه فیزیک، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران. Email: fatemeh.nemati.1988@gmail.com

^۳ استاد، گروه فیزیک، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران. (نویسنده مسئول). Email: s.behnia@sci.uut.ac.ir



۱. مقدمه

در دهه‌های کنونی، بررسی پدیده‌های بیولوژیکی به کمک فیزیکدانان بسیار اهمیت یافته است. در این میان پدیده‌های مرتبط با دی ان آ^۱ و ژن‌ها از اهمیت بیشتری برخوردارند. در اوایل دهه ۱۹۲۰ بود که متخصصان ژنتیک پیش‌بینی کردند که ژن‌ها عامل کلیدی در تعیین سرنوشت سلول هستند [۱]. ژن به عنوان واحدی که داده‌های ژنتیکی را در سلول رمزگذاری می‌کند، در مرکزیت پدیده بیان ژن قرار دارد [۲]. توالی‌یابی، ویرایش ژن [۳]، ردیابی سرچشمه جهش‌های ژنتیکی [۴]، انتقال ژن [۵]، تحویل ژن [۶] و از همه مهم‌تر، تنظیم بیان ژن [۷] مورد توجه بوده‌اند. بیان ژن فرآیندی است که در آن داده‌ها درون یک ژن برای سنتز یک پروتئین استفاده می‌شود که شامل دو مرحله رونویسی و ترجمه است [۸]. این فرآیند در سلول‌های یوکاریوتی و پروکاریوتی (باکتری‌ها) و ویروس‌ها انجام می‌شود. یکی از مراحل که طی آن بیان ژن قابل تنظیم و هدایت است مرحله رونویسی است [۹]. بیان ژن بارها به صورت تجربی و نظری مورد مطالعه قرار گرفته است، اما هنوز در حاله‌ای از ابهام قرار دارد چرا که شامل مجموعه‌ای از فرآیندهای بیولوژیکی پیچیده است. روش‌های تجربی و الگوهای ریاضی زیادی برای بررسی پدیده بیان ژن تا کنون مطرح شده‌اند که می‌توان به چندین نمونه، از جمله رونویسی - کمی معکوس (qPCR) [۱۰]، ریزآرایه DNA [۱۱]، معادله دیفرانسیل معمولی و تاخیر یافته و تصادفی [۱۲، ۱۳، ۱۴] اشاره کرد.

از طرفی، چالش بزرگ در ژنتیک انسانی، اهمیت دادن به مقدار فزاینده گونه‌های ژنی مرتبط با بیماری انسانی است که توسط توالی‌یابی DNA نسل بعدی شناسایی می‌شوند. با توجه به توانایی انتقال ژنتیکی گونه‌های ژنی بیماری، مخمر *Saccharomyces cerevisiae* که یک ارگانسیم الگوی ارزشمند برای درک تنوع ژنتیکی انسان است، مورد توجه قرار گرفته است. توالی‌یابی ژنوم مخمر *Saccharomyces cerevisiae*، نوعی سلول یوکاریوتی که شامل ۱۲.۱ میلیون جفت باز است [۱۵]. مخمر به دلیل رشد سریع، دسترسی ارزان و دستکاری آسان در تنظیمات آزمایشی در مقیاس ژنوم استفاده می‌شود [۱۶]. از آنجایی که مخمرها یکی از عوامل اصلی جوامع میکروبی و بیماری‌های عفونی منجر به مرگ هستند [۱۷]، نیاز به بررسی دارند. به دلیل ارتباط گسترده مخمر با سلامت انسان، حیوانات و گیاهان، ایده مطالعه بیماری‌های انسانی در سطح سلولی مخمر پیش از این مطرح شده و به دلیل وجود ژنی که سبب جهش‌های بیماری‌زای انسانی در مخمر می‌شود، مورد توجه قرار گرفته است. افزون بر این، ارتباط بین سرطان و عفونت‌های میکروبی تاکنون آشکار شده

¹ Deoxyribonucleic Acid



و تاکید شده است که مخمر خطر سرطان‌زایی را افزایش می‌دهد، از این رو، هدایت عفونت در طول درمان بیماران سرطانی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۱۸]. از این رو، این مخمر در بررسی سلول‌های سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. بیانی دیگر، سرطان یک بیماری پیچیده شامل افزایش هدایت نشده سلول‌ها با توانایی انتشار به سایر قسمت‌های بدن می‌باشد. همچنین، جهش در انکوژن‌ها^۱ یا سرکوبگرهای سرطانی در سرطان‌ها پرتکرار است. از طرفی، در توالی‌های ژن انسانی، برخی از ژن‌ها دارای ارتولوگ مخمر مانند CHEK2 و SDHA هستند [۱۹]. نقش این ژن‌ها جلوگیری از رشد و تقسیم بی‌رویه سلول‌هاست. ژن سرکوبگر تومور CHEK2 یک سرین-ترئونین کیناز^۲ را کد می‌کند، که نقش مهمی در یکپارچگی ژنومی و پاسخ سلولی به آسیب DNA از راه فسفوریلاسیون^۳ پیش ماده‌ای مانند p53 و پروتئین لوسمی پرومیلوسیتیک^۴ ایفا می‌کند [۲۰]. در این راستا بیان ژن به عنوان ابزاری برای پیشگیری و هدایت بیماری‌های ناشی از مخمر معرفی می‌شود.

الگوهای مطرح شده با توجه اینکه حقیقت ارگانسیم سلولی و بیان ژن را در نظر نمی‌گیرند، هماهنگی مناسبی با نتایج تجربی نداشته و نیاز به ویرایش و کامل شدن، دارند. در پژوهش حاضر، با توجه به ماهیت غیرخطی پدیده بیان ژن، نظریه آشوب به عنوان ابزاری مفید برای ایجاد بینش جدید نسبت به این پدیده پیشنهاد می‌شود تا به محدودیت‌های بیان شده غلبه کند. به این ترتیب الگوی مونک^۵ [۲۱] به عنوان الگو مورد استفاده، انتخاب شد. در این مقاله، در بخش ۲، به بیان الگو و روش‌های بررسی پدیده بیان ژن پرداخته می‌شود. همچنین در بخش ۳، نتایج بدست آمده از الگوسازی نظری و نتایج تجربی بیان خواهد شد. در پایان (بخش ۴)، به بحث و بررسی پیرامون نتایج بیان شده، پرداخته و در بخش ۵، جمع‌بندی خواهیم داشت.

۲. الگو و روش‌ها

تاکنون الگوهای متنوعی برای بررسی پدیده بیان ژن مطرح شده است. اولین الگوهای مطرح شده به سال ۱۹۹۱، بر می‌گردد، زمانی که الگو ژنی دو حالت کو^۶ و شبکه بولین^۷ مطرح شد، که در هماهنگی با نتایج تجربی با مشکل مواجه بودند [۲۲ و ۲۳]. در سال ۱۹۹۵، اولین الگو تصادفی بیان ژن

¹ Oncogene

² Serine/Threonine Protein Kinase

³ Phosphorylation

⁴ Promyelocytic leukemia protein

⁵ Monk model

⁶ Ko model

⁷ Boolean network



توسط پیکود^۱ و همکارانش ارائه شد. این الگو به دلیل اینکه بازخورد به مراحل رونویسی و ترجمه را در نظر نمی‌گرفت، حقیقت فیزیکی پدیده بیان ژن را نشان نمی‌داد [۱۴]. در ادامه اولین الگوی غیرخطی از مجموعه معادلات دیفرانسیلی عادی هم بدون در نظر گرفتن تاخیر زمانی و هم با وجود تاخیر زمانی تنها در مرحله رونویسی بیان شد، که با توجه به طبیعت غیرخطی پدیده بیان ژن، در بیان نتایج تجربی ناکام ماند [۱۲]. شبکه باور بیزی^۲، یک گراف جهت‌دار غیرمدور متشکل از متغیرهای تصادفی است که در سال ۲۰۰۲ مطرح شد [۲۴]. نهایتاً در سال ۲۰۰۳، اولین الگوی غیرخطی، بدون تاخیر زمانی (الگوی Kim and Tidor) [۲۵] و هم با تاخیر زمانی (الگوی Monk) الگوسازی شد. در سال ۲۰۰۴، الگوی State-space، برای بیان ژن ارائه شد [۲۶]. در سال ۲۰۰۵، الگوی غیرخطی با سه ژن مطرح شد [۲۷]. پیامد تاخیر زمانی در تنظیم ژن، نوسان بیان آرنا^۳ پیام‌رسان و پروتئین است. از این رو الگوی Monk به عنوان الگوی غیرخطی که بیانگر تاخیر زمانی است، برای بررسی و تحلیل بیان ژن در مخمر انتخاب شد که به صورت زیر بیان می‌شود:

$$\dot{M} = \alpha_m G[P(t - \tau)] - \mu_m M(t) \quad (۱)$$

$$\dot{P} = \alpha_p M(t) - \mu_p P(t) \quad (۲)$$

$$G[P(t - \tau)] = \frac{1}{1 + (P(t - \tau)/P_0)^n} \quad (۳)$$

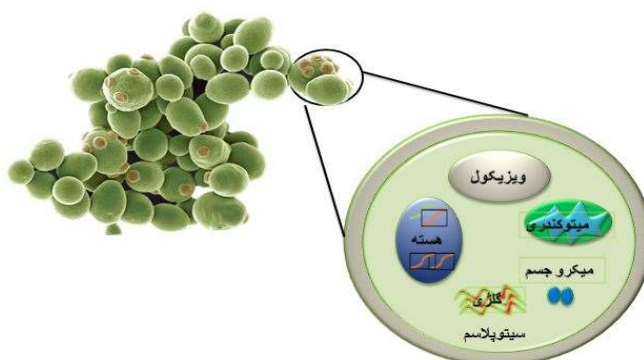
که M ، P ، τ ، P_0 ، α_p ، α_m ، μ_p ، μ_m ، $G[P(t - \tau)]$ به ترتیب غلظت mRNA و پروتئین، زمان تاخیر رونویسی، غلظت آستانه، نرخ ترجمه پروتئین، نرخ رونویسی mRNA، نرخ تخریب mRNA، نرخ تخریب پروتئین و تابع رونویسی غیرخطی است. پارامترهای مورد استفاده در جدول ۱ برای الگوی مونک و برای الگوی تطابق‌یافته با نتایج تجربی ارائه شده است. شماتیک سلول مخمر در شکل ۱ نشان داده شده است. داده‌های تجربی بیان ژن از پایگاه داده ژن [۲۸] که مربوط به سری زمانی ۶۲۷۵ ژن موجود در مخمر است، انتخاب شد. این داده‌ها، متشکل از سری زمانی بیان ژن در هفت گام زمانی در محدوده (۰-۲۰.۵) ساعت برای هر ژن است [۲۸].

¹ Peccoud

² Bayesian network

³ Messenger RNA (mRNA)





شکل ۱ شماتیک سلول مخمر که شامل غشاء و سیتوپلاسم، هسته، میتوکندری، میکرو جسم‌ها، گلژی و ویزیکول است.

۱.۲ روش حل

با توجه به این که طبیعت بیان ژن، یک سیستم دینامیکی غیرخطی (معادله ۱-۳) است، از نظریه آشوب برای تحلیل دینامیک (نمای لیاپانوف و دوشاخه‌شدگی) و تحلیل هندسی (بعد فرکتالی) آن می‌توان بهره جست. آشوب در لغت به معنای بی‌نظمی است و در حقیقت رفتار غیردوره‌ای حساس به شرایط اولیه، در یک سیستم قطعی است. به عبارتی اغلب سیستم‌های فیزیکی، در طبیعت اشکال هندسی منظمی هماهنگی با هندسه استاندارد اقلیدسی ندارند. هندسه فراکتالی روش‌های کمابیش نامحدودی برای بیان، سنجش و پیش‌بینی این پدیده‌های طبیعی ارائه می‌کند. به عبارتی، بعد تعمیم-یافته (بعد رنی)^۱ درک حقیقی از هندسه سیستم ارائه می‌دهد، ژن با توجه به طبیعت مولتی‌فرکتالی دارای ویژگی خودتشابهی و بعد غیرصحیح است، از این رو، از بعد رنی برای بررسی رفتار آن نسبت به پارامترهای هدایت استفاده می‌شود. در حقیقت بعد رنی، بیان ویژگی‌های احتمالی و هندسی جاذب‌ها در فضای فاز را امکان‌پذیر می‌کند. از این رو، طیف بعد رنی به صورت زیر بیان می‌شود:

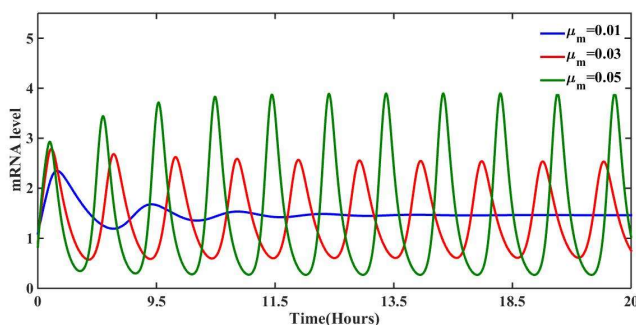
$$D_q = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{1}{q-1} \frac{\ln \sum_{j=1}^{N(r)} P_j^q}{\ln r} \quad (4)$$

که در آن، q توان شمارش احتمالات جعبه است و به این صورت تعریف می‌شود که اگر N نقطه بر روی جاذب وجود داشته باشد و جاذب به سلول‌هایی با اندازه R تقسیم شود، $N(r)$ سلول وجود خواهد داشت. احتمال P_j به تعداد نسبی نقطه‌های مسیر جاروب شده در سلول j -ام گفته می‌شود.

¹ Rényi Dimension

۳. نتایج

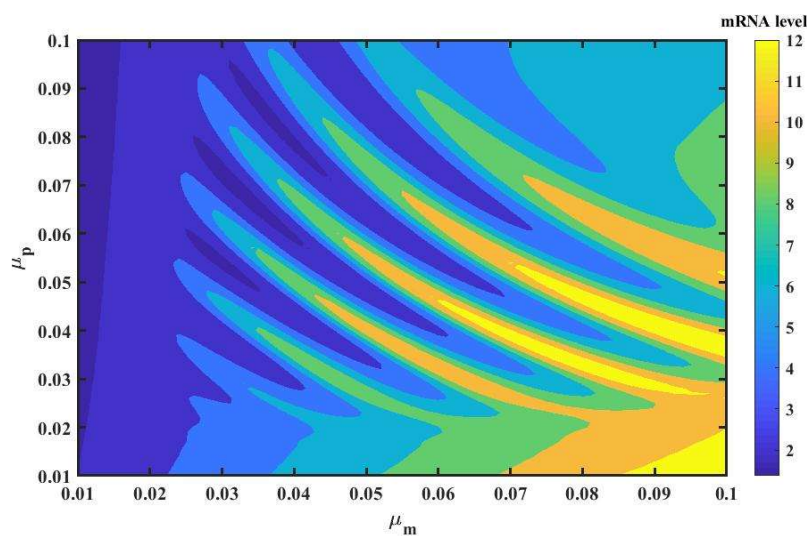
از آنجایی که فرآیندهای بیولوژیکی پویا هستند، آزمایش‌های سری زمانی برای درک و الگوسازی این فرآیندها ضروری است. در هر زمان، یک سلول تنها بخش کوچکی از هزاران ژن موجود در ژنوم یک موجود زنده را بیان می‌کند. آرایه‌های ژنی که سطوح بیان mRNA هزاران ژن را به صورت همزمان اندازه‌گیری می‌کنند، راهی برای جمع‌آوری داده‌های با کارایی بالا فراهم می‌کنند که برای به دست آوردن طیف وسیعی از داده‌های مورد نیاز برای درک پیچیدگی‌های موجودات زنده مورد نیاز است [۳۰]. با انتخاب الگوی مونک، با تغییر همزمان نرخ تخریب mRNA و پروتئین، سطوح بیان mRNA مورد بررسی قرار گرفت. به منظور بررسی اثر نرخ تخریب mRNA بر سطح بیان mRNA، با در نظر گرفتن نرخ تخریب ثابت پروتئین ($\mu_p = 0.03$) و دگرگونی زمانی سطح بیان mRNA برای برخی از نرخ‌های انتخاب شده ($\mu_m = 0.01$ و 0.03 و 0.05) ترسیم شد. به بیانی دیگر، نظارت بر تغییرات در الگوهای بیان در طول زمان فرصت روشنی برای شناسایی محرک‌های مکانیکی که واکنش‌های سلولی را مشخص می‌کنند، فراهم می‌کند. با توجه به شکل ۲، سطح بیان mRNA در طول ۲۰ ساعت بسیار زیاد به مقدار μ_m وابسته است. به گونه‌ای که در $\mu_m = 0.01$ مقدار سطح بیان mRNA به کمینه مقدار ثابتی میل می‌کند و با افزایش به $\mu_m = 0.03$ ، شاهد اولین تغییر در سطح بیان mRNA هستیم، از این رو، مقدار $\mu_m = 0.03$ حد آستانه است.



شکل ۲ سری زمانی سطح بیان mRNA برای نرخ‌های تخریب mRNA (0.01 و 0.03 و 0.05) در حضور نرخ تخریب ثابت پروتئین (0.03)، $\tau = 18.2$ ، $n = 2$ ، $p_0 = 21$.



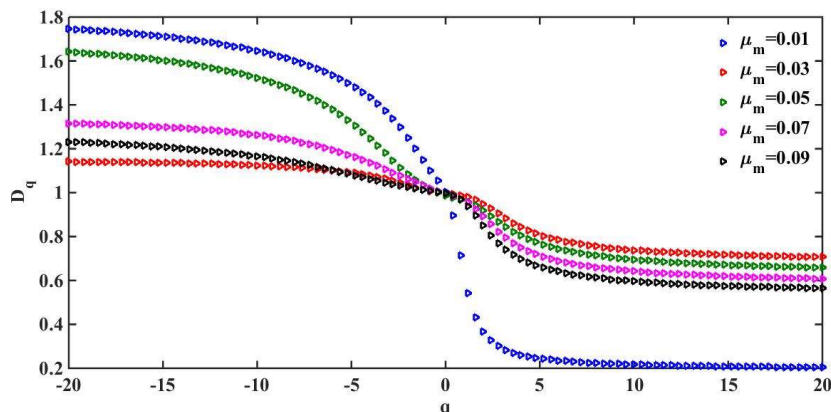
همان گونه که در شکل ۳ نشان داده شده است، تغییرات همزمان سطح بیان mRNA نسبت به نرخ تخریب mRNA و نرخ تخریب پروتئین رسم شده است، رنگ آبی تیره، معرف پایین ترین حد بیان mRNA یعنی حد صفر می باشد و رنگ زرد روشن، بیانگر بالاترین مقدار می باشد. با تغییر نرخ تخریب mRNA از ۰/۰۱ به ۰/۰۲، هیچگونه تغییر مشخصی در سطح mRNA در حضور نرخ تخریب پروتئین (μ_p) وجود ندارد، اگرچه، با نزدیک شدن به ۰/۰۳، سطح mRNA تغییر می کند. از این رو در این پژوهش، $\mu_m=0/03$ به عنوان مقدار آستانه در نظر گرفته می شود. افزون بر این، با افزایش μ_m به فراتر از مقدار آستانه، افزایش و کاهش سطح بیان mRNA به صورت متناوب مشاهده می شود.



شکل ۳ سطح بیان mRNA برای ژن sdh1 در حضور تغییر همزمان نرخ تخریب mRNA و پروتئین، و مقادیر ثابت $p_0=21$, $n=2$, $\tau=18.2$

ساختار دی ان آ طبیعت مولتی فرکتالی دارد [۳۱] و ژن نیز با توجه به اینکه بخشی از دی ان آ است، دارای طبیعت مولتی فرکتالی است. از این رو در این مقاله، ویژگی فرکتالی بیان ژن بررسی می شود. در اینجا، بعد تعمیم یافته برای مقادیر مختلفی از نرخ تخریب mRNA در حضور نرخ تخریب ثابت پروتئین ($\mu_p=0/03$) رسم شده است. همانطور که در شکل ۳ می بینید، در $\mu_p=0/03$ محدوده های مختلف رنگی به ازای تغییر نرخ تخریب mRNA شکل می گیرد که بیانگر کمینه و بیشینه مقدار بیان mRNA می باشد. بعد رنی تعمیم یافته بیانگر ویژگی مولتی فرکتالی بیان ژن است.

با توجه به شکل ۴، بیشینه بعد رنی مربوط به حالتی است که در آن کمابیش سطح بیان mRNA صفر و کمینه بعد رنی بیانگر حالتی است که شروع فرآیند رونویسی اتفاق می افتد. به عبارتی، بعد تعمیم یافته می تواند مناطق مختلف با مقادیر مختلف نرخ تخریب mRNA را متمایز کند. پس می توان ادعا کرد که آنالیز مولتی فرکتال، ابزار مفیدی برای بررسی رفتار دینامیکی سیستم است.



شکل ۴ نمودار بعد رنی برای مخمر (ژن sdh1) به ازای مقادیر متفاوت نرخ تخریب mRNA در حضور $p_0=21, n=2, \tau=18.2, \mu_p=0.03$

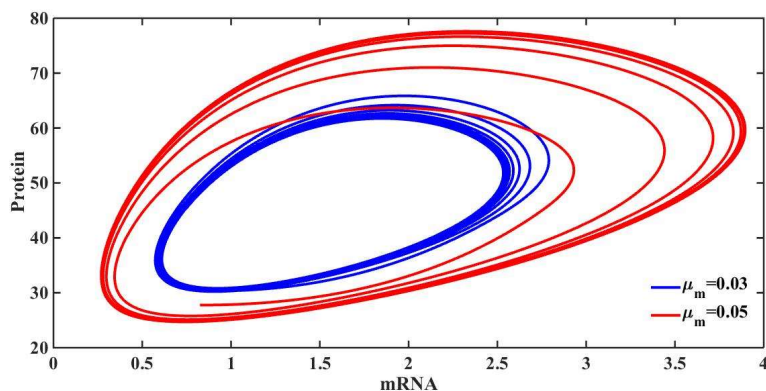
جدول ۱ مقادیر پارامتری الگوی مونک و مقادیر برازش شده در کار حاضر.

نماد	توضیح	الگوی مونک [۲۱]	کار حاضر
τ	تاخیر زمانی در رونویسی	۱۸.۵ دقیقه	۱۸/۲
α_m	نرخ رونویسی mRNA	۲	۲
α_p	نرخ ترجمه پروتئین	۱	۱
μ_m	نرخ تخریب mRNA	۰/۰۳	۰/۰۳
μ_p	نرخ تخریب پروتئین	۰/۰۳	۰/۰۳
P_0	غلظت آستانه	[۱۰-۱۰۰]	۲۱
n	ضریب Hill	[۱۰-۲]	۵

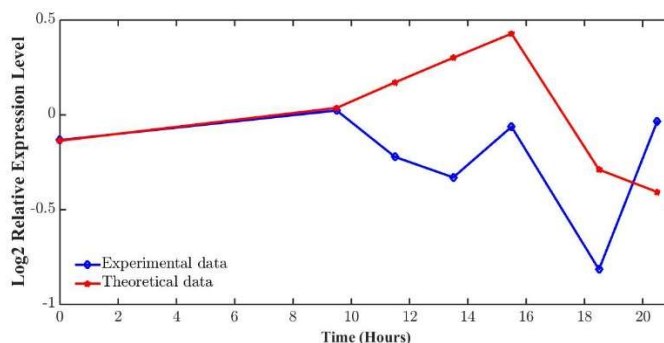
در ادامه به منظور تحلیل پایداری سیستم، فضای فاز سیستم، برای $\mu_m=0.05, 0.03$ با شرایط اولیه $p_0=21, n=2, \tau=18.2$ رسم شد. در شکل ۵، نشان داده شده است به ازای $\mu_m=0.03$ ، سیستم پایدار است و سیستم بیان ژن چرخه‌ای پایدار را می‌سازد، که خود پایدار است [۳۲]. در نتیجه با مقایسه فضای فاز مربوط به نرخ‌های تخریب mRNA، مشخص می‌شود که با نزدیک شدن به



$\mu_m = 0.03$ ، دو شاخه شدگی^۱ اتفاق می‌افتد. از این رو، با در نظر گرفتن مقدار $\mu_m = 0.03$ ، در پی بدست آوردن پارامترهای بهینه برای الگوی مونک برمی‌آیم، به گونه‌ای که الگوی انتخاب شده بهترین هماهنگی را با نتایج تجربی داشته باشد. همانطور که در شکل ۶ نشان داده شده است، برای پارامترهای برازش شده در کار حاضر، که در جدول ۱، در مقایسه با الگوی مونک آورده شده است، بهترین هماهنگی بین داده‌های نظری و تجربی بدست آمده است. در الگوی در نظر گرفته شده تا نزدیکی ۱۰ ساعت پس از آغاز رونویسی، نتایج نظری داده‌های تجربی هماهنگی دارد و بعد از آن نتایج تجربی و نظری از هم جدا می‌شوند، که بیانگر نیاز به ویرایش و گسترش الگو است. این مقاله مقدار $\tau = 18.2$ بدست آمده بود که هماهنگی بسیار زیادی با مقدار محاسبه شده در بررسی‌های وردوگو^۲ و همکارانش برای بیان ژن دارد ($\tau = 18.2470$) [۳۳].



شکل ۵ فضای فاز بیان ژن (sdh1) به ازای $\mu_p = 0.03$ ، $\tau = 18.2$ ، $n = 2$ ، $p_0 = 21$



شکل ۶ نتایج تجربی بیان ژن مخمر (sdh1) همراه با نتایج کار حاضر، $\mu_p = 0.03$ ، $\mu_m = 0.03$ ، $\tau = 18.2$ ، $n = 2$ ، $p_0 = 21$ ، رنگ قرمز (نتایج نظری) و رنگ آبی (نتایج تجربی) [۲۵].

¹ Bifurcation

² Verdugo

۴. بحث و نتیجه گیری

در این مقاله توانایی تنظیم بیان ژن Sdh1 بررسی شد. در شکل ۲، حساسیت به نرخ تخریب mRNA به صورت محسوسی آشکار شد، از این رو این پارامتر، به عنوان پارامتر کلیدی در نظر گرفته شد. تنظیم بیان ژن، برخلاف روش‌های سنتی که در مرحله رونویسی (داخل هسته) اتفاق می‌افتاد، در مرحله تخریب mRNA (در سیتوپلاسم) انجام می‌شود [۳۴، ۳۵]. به بیانی دیگر، پایداری mRNA بر سطح بیان mRNA تأثیرگذار بوده که در نهایت بر سطح پروتئین نیز اثر می‌گذارد. در سال ۲۰۱۹، تغییرات در تخریب mRNA و پایداری آن را به عنوان یکی از عامل‌های مهم در بیان ژن عنوان شد و هرگونه تغییر نادرست در آن منجر به بیماری‌های انسانی، از جمله نقص رشد دانسته شد [۳۶]. همچنین لیندر^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۵، تغییر در تخریب mRNA را به عنوان عامل بیماری عصبی (چون آتروفی نخاعی (SMA)، رتینیت پیگمانتوزا (RP) و عقب‌ماندگی ذهنی سندرمی) بیان کرده‌اند [۳۷]. از این رو، تنظیم بیان ژن در مرحله تخریب mRNA یک امر ضروری است که در این مقاله بررسی شد. در شکل ۳، تأثیر تغییر همزمان نرخ تخریب mRNA و پروتئین بر روی سطح بیان mRNA بررسی شد. می‌توان بیان کرد که تنظیم رونویسی در هسته ممکن است با تنظیم تخریب mRNA در سیتوپلاسم مرتبط باشد، که با توجه به شکل ۲ و ۳ مشخص می‌شود. رونویسی و تخریب mRNA دو فرآیند متمایز هماهنگ است، چرا که ژن‌هایی که در تخریب mRNA از هم جدا شده‌اند، تمایل دارند در رونویسی نیز از هم جدا شوند. جالب توجه است، هماهنگی معکوس است، چرا که افزایش رونویسی با افزایش تخریب mRNA مرتبط است. این ویژگی منحصر به فرد، با کمک دوری^۲ و همکارانش در سال ۲۰۱۱ مورد بررسی قرار گرفته و نتایج آن‌ها نشان داد که یک جفت‌شدگی مستقیم بین تنظیم رونویسی و تخریب mRNA یک پدیده رایج است که کمابیش به کمک ۱۰٪ از ژن‌ها در مخمر استفاده می‌شود [۳۳]. مشاهدات شکل ۴ (شکل بعد رنی) تاییدی بر حد آستانه محاسبه شده با شکل ۳ و ۲ می‌باشد. در سال ۲۰۱۱، با بررسی بیان ژن her1 و her7 نشان داده شد که پدیده بیان ژن به شرایط اولیه بسیار حساس است و با ترسیم فضای فاز سیستم برای پارامترهای مختلف به تحلیل پایداری سیستم پرداختند ولی نتایج هماهنگی با نتایج تجربی نداشت [۳۸]. در اینجا، با ترسیم فضای فاز، پایداری سیستم بررسی شد. همچنین، در شکل ۶، نتایج نظری با نتایج تجربی، تا حدودی هماهنگی داده شد و پارامترهای الگوی مورد نظر بدست آمد.

¹ Linder

² Dori



۵. تقدیر و تشکر

از جناب آقای دکتر اسماعیل بابائی، عضو هیئت مدیره ژنتیک ایران در راستای توصیه‌های گران قدر ایشان کمال تشکر و قدردانی را داریم.

منابع

- [1] Muller HJ., Variation due to change in the individual gene, *The American Naturalist*, **56**, 32-50, 1922.
- [2] San Segundo-Val, I. and Sanz-Lozano, C. S., Introduction to the gene expression analysis., *Molecular genetics of asthma*, 29-43, 2016.
- [3] Shim, G., Kim, D., Park, G.T., Jin, H., Suh, S.K. and Oh, Y.K., Therapeutic gene editing: delivery and regulatory perspectives, *Acta Pharmacologica Sinica*, **38**, 738-753, 2017.
- [4] Copling, S., Srinivasan, M., and Sharma, P., Understanding Model Independent Genetic Mutations through Trends in Increase in Entropy, *Open Journal of Biophysics*, **12**, 165-171, 2022.
- [5] Arnold, B. J., Huang, I., and Hanage, W. P., Horizontal gene transfer and adaptive evolution in bacteria, *Nature Reviews Microbiology*, **20**, 206-218, 2022.
- [6] Hooshmand, S. E., Jahanpeimay Sabet, M., Hasanzadeh, A., Kamrani Mousavi, S. M., Haeri Moghaddam, N., Hooshmand, S. A and Karimi, M, Histidine-enhanced gene delivery systems: The state of the art, *The Journal of Gene Medicine*, **24**, e3415, 2022.
- [7] Passmore, L. A., and Collier, J., Roles of mRNA poly (A) tails in regulation of eukaryotic gene expression, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **23**, 93-106, 2022.
- [8] Gonzales, D. T., Yandrapalli, N., Robinson, T., Zechner, C., and Tang, T. D., Cell-free gene expression dynamics in synthetic cell populations, *ACS synthetic biology*, **11**, 205-215, 2022.
- [9] Fefilova, A. S., Fonin, A. V., Vishnyakov, I. E., Kuznetsova, I. M., and Turoverov, K. K., Stress-Induced Membraneless Organelles in Eukaryotes and Prokaryotes: Bird's-Eye View, *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 5010, 2022.
- [10] Li, L., Du, N., Chen, J., Zhang, K., Tong, W., Zheng, H., and Gao, F., Establishment and Application of a Quantitative PCR Method for E248R Gene of African Swine Fever Virus, *Veterinary Sciences*, **9**, 417, 2022.
- [11] Kim, J., Yoon, Y., Park, H. J., and Kim, Y. H., Comparative Study of Classification Algorithms for Various DNA Microarray Data, *Genes*, **13**, 494, 2022.
- [12] Chen, T., He, H. L., and Church, G. M., Modeling gene expression with differential equations, In *Biocomputing'99*, 29-40, 1999.
- [13] Sharma, A., and Adlakha, N., Delay Differential Equation Model of Gene Expression, *Advances in Systems Science and Applications*, **20**, 73-90, 2020.
- [14] Peccoud, J., Ycart, B., Markovian modeling of gene-product synthesis. *Theoretical population biology*, **48**, 222-234, 1985.
- [15] Ramirez-Garcia, A., Rementeria, A., Aguirre-Urizar, J. M., Moragues, M. D., Antoran, A., Pellon, A., and Hernando, F. L., *Candida albicans* and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression, *Critical reviews in microbiology*, **42**, 181-193, 2016.
- [16] Huertas, M. J., and Michán, C., Paving the way for the production of secretory proteins by yeast cell factories, *Microbial Biotechnology*, **12**, 1095, 2019.



- [17] Shankar, V., Mahboob, S., Al-Ghanim, K. A., Ahmed, Z., Al-Mulhm, N., and Govindarajan, M., A review on microbial degradation of drinks and infectious diseases: A perspective of human well-being and capabilities, *Journal of King Saud University-Science*, **33**, 101293, 2021.
- [18] Cervelli, T. and Galli, A., Yeast as a tool to understand the significance of human disease-associated gene variants, *Genes*, **12**, 1303, 2021.
- [19] Carmona-Gutierrez, D., Bauer, M. A., Zimmermann, A., Aguilera, A., Austriaco, N., Ayscough, K., and Madeo, F., Guidelines and recommendations on yeast cell death nomenclature, *Microbial Cell*, **5**, 4, 2018.
- [20] Kato, S., Han, S. Y., Liu, W., Otsuka, K., Shibata, H., Kanamaru, R., and Ishioka, C., Understanding the function-structure and function-mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by high-resolution missense mutation analysis, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100**, 8424-8429, 2003.
- [21] Monk, N. A., Oscillatory expression of Hes1, p53, and NF-B driven by transcriptional time delays, *Current Biology*, **13**, 1409-1413, 2003.
- [22] Ko, M. S., A stochastic model for gene induction, *Journal of theoretical biology*, **153**, 181-194, 1991.
- [23] Akutsu, T., Miyano, S., and Kuhara, S., Identification of genetic networks from a small number of gene expression patterns under the Boolean network model, In *Biocomputing'99*, 17-28, 1999.
- [24] Murphy, K., and Mian, S., Modelling gene expression data using dynamic Bayesian networks, Technical report, Computer Science Division, University of California, Berkeley, CA, **104**, 1999.
- [25] Kim, P. M., and Tidor, B., Limitations of quantitative gene regulation models: a case study, *Genome Research*, **13**, 2391-2395, 2003.
- [26] Wu, F. X., Zhang, W. J., and Kusalik, A. J., Modeling gene expression from microarray expression data with state-space equations, In *Biocomputing*, 581-592, 2004.
- [27] Miller, E., pham, J., Hunt j., and Laplace L., A continuous model of gene expression, California State Polytechnic University, Pomona, 2005.
- [28] DeRisi JL, Iyer VR, and Brown PO., Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale, *Science*, **278**, 680-6, 1997.
- [29] Behnia, S., Fathizadeh, S., and Akhshani, A., DNA spintronics: Charge and spin dynamics in DNA wires, *The Journal of Physical Chemistry C*, **120**, 2973-2983, 2016.
- [30] Androulakis, I. P., Yang, E., and Almon, R. R., Analysis of time-series gene expression data: methods, challenges, and opportunities. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **9**, 205-228, 2007.
- [31] Gutierrez, J. M., Rodriguez, M. A., and Abramson, G., Multifractal analysis of DNA sequences using a novel chaos-game representation, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, **300**, 271-284, 2001.
- [32] Dori-Bachash, M., Shema, E., and Tirosh, I., Coupled evolution of transcription and mRNA degradation, *PLoS biology*, **9**, 2011.
- [33] Verdugo, A., and Rand, R., Hopf bifurcation in a DDE model of gene expression, *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, **13**, 235-242, 2008.
- [34] Narayanan, K., and Makino, S., Interplay between viruses and host mRNA degradation. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, **1829**, 732-741, 2013.
- [35] Ingolia, N. T., Ribosome footprint profiling of translation throughout the genome, *Cell*, **165**, 22-33, 2016.
- [36] Wu, Q., Medina, S. G., Kushawah, G., DeVore, M. L., Castellano, L. A., Hand, J. M., ... and Bazzini, A. A., Translation affects mRNA stability in a codon-dependent manner in human cells, *elife*, **8**, 2019.
- [37] Linder, B., Fischer, U., and Gehring, N. H., mRNA metabolism and neuronal disease. *FEBS letters*, **589**, 1598-1606, 2015.



- [38] Wu, X. P., and Eshete, M., Bifurcation analysis for a model of gene expression with delays, *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, **16**, 1073-1088, 2011.



This article is an open-access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).