

Research Paper

# Investigating the Effect of Environmental Temperature on the Phenomenon of Gene Transcription: Lyapunov Exponent<sup>1</sup>

Fatemeh Nemati<sup>2</sup> and Sohrab Behnia<sup>\*3</sup>

Received: 2023.07.31

Revised: 2023.10.26

Accepted: 2023.12.13

## Abstract

Gene expression is known as a phenomenon that shapes human life. This very complex phenomenon is formed from two stages: transcription and translation. In this study, we used the Nose-Hoover thermostat to model the effect of ambient temperature on gene expression since temperature regulates the biological clock of living systems. We have used the Lyapunov exponent approach to investigate the effect of control parameters on gene expression, including the degradation rates of messenger RNA and proteins, and to find critical points (phenomenon boundary limits), mRNA, and protein level boundary values. The rate of degradation in the process of protein synthesis has been investigated with the help of the Lyapunov exponent approach. According to this study, the optimal temperature for the production of mRNA molecules by *Escherichia coli* bacteria is 306 Kelvin. The study also used the chaos approach to show that the faster the mRNA molecules are degraded, the more they are transcribed, and the more chaotic the system becomes.

**Keywords:** *Gene Transcription, Lyapunov Exponent, Multi-fractal Spectrum, Environmental Temperature.*

<sup>1</sup> <https://doi.org/10.22051/ijap.2023.44574.1340>

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

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



## بررسی تأثیر دمای محیط بر پدیده رونویسی ژن: نمای لیاپانوف<sup>۱</sup>

فاطمه نعمتی<sup>۲</sup> و سهراب بهنیا\*<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۰۹

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۰۸/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۲۲

فصلنامه علمی فیزیک کاربردی ایران

دانشکده فیزیک، دانشگاه الزهرا

سال چهاردهم، پیاپی ۳۶، بهار ۱۴۰۳

صص ۴۵ - ۶۷

### چکیده:

بیان ژن به عنوان پدیده‌ای شناخته می‌شود که زندگی انسان را شکل می‌دهد. این پدیده بسیار پیچیده، از دو مرحله رونویسی و ترجمه شکل گرفته است. با توجه به اینکه دما ساعت زمانی سیستم‌های زیست‌شناختی است، در مطالعه حاضر، تأثیر دمای محیط از راه ترموستات نوز- هوور در الگوسازی ریاضی بیان ژن انجام شده است. در کار حاضر از رویکرد نمای لیاپانوف برای بررسی اثر کمیت‌های کنترل بر بیان ژن، از جمله سرعت تخریب mRNA و پروتئین‌ها، یافتن نقاط بحرانی (محدودیت‌های مرزی پدیده)، مقادیر مرزی سطح mRNA و پروتئین استفاده شده است. سرعت تخریب در فرآیند سنتز پروتئین با کمک رویکرد نمای لیاپانوف بررسی شده است. این مطالعه نشان داد که دمای ۳۰۶ کلوین دارای بیشینه سطح رونویسی mRNA برای باکتری اشیریشیا کلی است. همچنین از راه رویکرد آشوب تایید شد که افزایش نرخ تخریب mRNA منجر به افزایش رونویسی و در نتیجه افزایش آشوبناکی سیستم می‌شود.

**واژگان کلیدی:** رونویسی ژن، نمای لیاپانوف، طیف چندفرکتال، دمای محیط.

<sup>۱</sup> <https://doi.org/10.22051/ijap.2023.44574.1340>

<sup>۲</sup> دانشجوی دکتری، گروه فیزیک، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران. Email: fatemeh.nemati.1988@gmail.com

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



## ۱. مقدمه

پاسخ به تنش گرمایی، شامل یک سری فرآیندهای آبخاری فعال شدن پروتئین‌ها و تغییر بیان ژن است. از آثار تنش گرمایی می‌توان به جلوگیری از سنتز دی‌ان‌آ، پردازش رنا<sup>۱</sup>، ترجمه، افزایش تجزیه پروتئین‌ها، افزایش اکسیداسیون گلوکز و اسید آمینه و کاهش متابولیسم لیپتیدها اشاره کرد. با توجه به تاثیر گرما بر بیان ژن‌ها، می‌توان با تغییر ژنتیکی یا انتخاب افراد مقاوم، مقاومت ژنتیکی را افزایش داد [۱]. مطالعات آزمایشگاهی کنونی شاهدهی بر وجود یک میدان دمایی غیریکنواخت فضایی در زندگی سلول‌ها و به ویژه در غشای پلاسمایی آن‌ها است. این یافته‌ها به توسعه میدان‌های جدید و القایی در سلول منجر می‌شود [۲].

سنتز پروتئین شامل دو مرحله بیان و ترجمه می‌باشد که در شکل (۱) ترسیم شده است. مرحله بیان، به معنی انتقال اطلاعات از DNA به RNA است. در مرحله ترجمه، RNA داده‌های خود را به پروتئین انتقال می‌دهد [۳] و اطلاعات برای ساخت پروتئین ویژه مورد استفاده قرار می‌گیرد. قطعه ای از DNA که RNA را رمزگذاری می‌کند، ژن نامیده می‌شود [۴]. غیرخطی بودن و حساسیت تنظیم ژن به کمیت‌های فیزیکی، عواملی هستند که منجر به پویایی تنظیم ژن می‌شوند و به صورت همه جانبه درک نشده‌اند [۵]. ضروری است که الگوسازی ریاضی با توجه به همه عوامل موثر از جمله عوامل محیطی صورت بگیرد و از این رو، الگوهای یادشده نیاز به درست شدن دارند. به عنوان نمونه، دما نقش یک کنترل کننده در انتقال ژن را ایفا می‌کند و یک عامل مهم محیطی است [۶]. تا کنون، پژوهش‌های تجربی گوناگونی در راستای بررسی تاثیر دما بر روی بیان ژن انجام شده است. به عنوان نمونه، مطالعه صخره‌های مرجانی با استفاده از روش ریزآرایه cDNA نشان داد که تنش حرارتی بر رونویسی تأثیر گذاشته و دمای مطلوب برای مرجان‌های بالغ بین ۲۵ تا ۲۹ درجه سانتی‌گراد (۳۰۵-۲۹۸ درجه کلونین) است [۷]. مطالعه دیگری در مورد لپتوسپیروز<sup>۳</sup>، یک بیماری مشترک بین انسان و حیوان، نشان داد که مقایسه کشت‌هایی که در دماهای ۲۰، ۳۰، ۳۷ و ۳۹ درجه سانتی‌گراد رشد کرده‌اند، نشان‌دهنده تأثیر دما به عنوان یک عامل کلیدی در تنظیم بیان پروتئین است، که این امر سبب تسهیل تهاجم و توسعه بیماری می‌شود [۸]. مطالعه‌ای بر روی اکتوترم مگس سرکه، که تأثیر دمای محیط را بر روی ۳۳۵۰ ژن مورد بررسی قرار داد، نشان داد که با افزایش دمای محیط از ۱۳ به ۲۹ درجه سانتی‌گراد، سطح بیان ژن‌های مورد نظر افزایش می‌یابد [۹]. بررسی تغییرات فنوتیپی

<sup>1</sup> DNA

<sup>2</sup> RNA

<sup>3</sup> Leptospirosis



ناشی از گرما (۱۶، ۱۸، ۲۰، ۲۲، ۲۴ درجه سانتی‌گراد)، از تخم لارو تا اولین تغذیه و بیان ژن‌های هدف (پروتئین‌های شوک حرارتی، هورمون رشد و عوامل رشد شبه‌انسولین) اشاره کرد که در زمان حقیقی، افزایش دما از ۱۶ به ۲۲ درجه سانتی‌گراد رشد لارو را تسریع می‌کند، در حالی که الگوهای بیان ژن در دماهای سرد (۱۶ درجه سانتی‌گراد) به تعویق افتاد [۱۰]. بررسی پویایی بیان ژن اشربیشیا کلی در تغییر دمای کشت آن از ۳۷ به ۳۳ و ۲۸ درجه سانتی‌گراد با استفاده از ریزآرایه‌های DNA کل ژنوم انجام گرفت و بیان گردید، کمابیش ۹ درصد ژنوم دارای سطح بیان متفاوتی در اثر تغییر دما هستند و همچنین تغییرات رونویسی در دمای ۲۸ و ۳۳ درجه سانتی‌گراد مشابه است [۱۱]. مطالعه روی پشه تب زرد که ناقل اصلی ویروس‌های دنگی<sup>۱</sup>، زیکا<sup>۲</sup> و چیکونگونیا است، نشان داد که توانایی انتقال ویروس تحت تأثیر دما می‌باشد و پشه‌های آلوده به چیکونگونیا<sup>۳</sup> در دمای بالا دارای سطح بالاتری از ویروس هستند. تجزیه و تحلیل و تجزیه و تحلیل توالی RNA نشان داد که سطح بیان ژن به صورت قابل توجهی در عفونت چیکونگونیا تغییر کرده است [۱۲]. مطالعه‌ای روی سویه سروتیپ M1 استرپتوکوک<sup>۴</sup> گروه A، یک پاتوژن ویژه برای انسان، نشان داد که در حدود ۹ درصد از ژن‌ها در دمای ۲۹ درجه سانتی‌گراد (۳۰۲ کلون) بارزتر از دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد (۳۱۰ کلون) بیان می‌شوند [۱۳]. یک مطالعه گزارش داد که سطح بیان ژن در E.coli را می‌توان به صورت برگشت‌پذیر با دما با استفاده از یک سوئیچ زیستی حساس به حرارت بر اساس تنظیم کننده رونویسی Ci857 هدایت کرد [۱۴]. یک مطالعه بیان کرد که تغییرات دما اثرات قابل توجهی بر رشد و بقای *Chironomus riparius* و همچنین بر بیان ژن‌های دخیل در سنتز اکدیسون، پاسخ شوک حرارتی و استرس اکسیداتیو دارد [۱۵]. مطالعه‌ای با بررسی بیان ژن در پروانه استوایی بایسیکولوس آنیانا<sup>۵</sup> نشان داد که دما تأثیر قابل توجهی بر بیان ژن دارد، به صورتی که در ۱۷ درجه سانتی‌گراد ژن‌های بیشتری نسبت به دمای ۲۷ درجه سانتی‌گراد بیان می‌شود [۱۶]. یک مطالعه دیگر بیان کرد که کاهش دما تأثیر قابل توجهی بر بیان ژن در ماهیچه اسکلتی گورخرماهی بالغ دارد. آن‌ها دریافتند که سطح بیان حدود ۶۰۰ ژن با کاهش دما ۱.۷ برابر یا بیشتر تنظیم می‌شود، در حالی که تعداد مشابهی از رونوشت‌ها بیش از ۱.۷ برابر کاهش می‌یابد [۱۷]. مطالعه‌ای دیگر نشان داد که دما تأثیر قابل توجهی بر بیان ژن در *Daphnia*، نوعی سخت پوستان آب شیرین دارد. آن‌ها

<sup>1</sup> Dengue

<sup>2</sup> Zika

<sup>3</sup> Bicyclus anynana

<sup>4</sup> Streptococcus

<sup>5</sup> Bicyclus Anynana



دریافتند که سطح بیان دو ژن از خانواده ژن‌های پروتئین شوک حرارتی HSP، HSP60 و HSP90 حدود شش برابر در پاسخ به گرما و حدود چهار برابر با تجمع جهش به صورت جداگانه افزایش یافت [۱۸].

در کارهای تجربی و در شرایط آزمایشگاهی، تاثیر دما در سنتز پروتئین گزارش شده است. اگرچه الگوهای تحلیلی پیشین، بدون در نظر گرفتن تاثیر دما، که کمیت حیاتی در پدیده بیان ژن می‌باشد، به بررسی این پدیده می‌پرداختند. اولین الگوهای مطرح شده به سال ۱۹۹۱، بر می‌گردد، زمانی که الگوی ژنی دو حالت کو<sup>۱</sup> و شبکه بولین<sup>۲</sup> مطرح شد، که در هماهنگی با نتایج تجربی با مشکل مواجه بودند [۱۹، ۲۰]. در سال ۱۹۹۵، اولین الگوی تصادفی بیان ژن توسط پیکود<sup>۳</sup> و همکارانش ارائه شد، که به دلیل اینکه بازخورد به مراحل رونویسی و ترجمه را در نظر نمی‌گرفت، حقیقت فیزیکی پدیده بیان ژن را نشان نمی‌داد [۲۱]. 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 شرح نتایج تجربی ناکام ماند [۲۲]. شبکه باور بیزی<sup>۴</sup>، یک گراف جهت‌دار متشکل از متغیرهای تصادفی است که در سال ۲۰۰۲ مطرح شد [۲۳]. در پایان در سال ۲۰۰۳، اولین الگوی غیرخطی معادلات دیفرانسیلی عادی<sup>۵</sup>، بدون تاخیر زمانی (الگوی کیم و تایدور<sup>۶</sup>) و هم با تاخیر زمانی (معادلات دیفرانسیلی تاخیر یافته<sup>۷</sup> (DDE) الگوی مونک<sup>۸</sup>) ارائه شد [۲۴، ۲۵]. در سال ۲۰۰۴، الگوی State-space، برای بیان ژن ارائه شد [۲۶]. در سال ۲۰۰۵، الگوی غیرخطی ODE با سه ژن مطرح شد [۲۷]. در سال ۲۰۰۹، با تلاش پژوهشگران، الگوی غیرخطی مونک با افزودن یک متغیر دیگر (SRNA) بهبود بخشیده شد (الگوی شن<sup>۹</sup>) [۲۸]. در سال ۲۰۱۴ با استفاده از الگوی شن، به بررسی طبیعت پخشی [۲۹] و کسری پدیده بیان ژن پرداخته شد [۳۰]. در سال ۲۰۱۸، الگوی ODE (طرح کنترلی مبتنی بر RNA) نسبت به پیش‌بر<sup>۱۰</sup> بهبود بخشیده شد ولی همچنان هماهنگی با نتایج تجربی امکان‌پذیر نبود [۳۱]. در پایان در

<sup>1</sup> Ko Model

<sup>2</sup> Boolean Network

<sup>3</sup> Peccoud

<sup>4</sup> Bayesian Network

<sup>5</sup> Ordinary Differential Equations (ODE)

<sup>6</sup> Kim and Tidor

<sup>7</sup> Delay Differential Equations (DDE)

<sup>8</sup> Monk

<sup>9</sup> Shen Model

<sup>10</sup> Promoter



سال ۲۰۲۲، الگوی SDE نسبت به پیش‌بر تصحیح شد، البته کماکان تأثیر دما در نظر گرفته نشده بود [۳۲].

روش‌های متفاوتی برای الگوسازی تأثیر دما در سیستم‌های زیست‌شناختی مطرح شده است. از جمله الگوهای شاخص، می‌توان به ترموستات‌های لانگوین [۳۳]<sup>۱</sup>، برندنسن [۳۴]<sup>۲</sup>، نوز-هورر [۳۵]<sup>۳</sup> اشاره کرد. افزون بر این، تاکنون الگوهای دیگری در دهه‌های پیش [۴۴-۳۶] و چندین الگو که در بخش ۲-۱ معرفی می‌گردد، برای الگوسازی دما مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

مطالعه‌ی حاضر برای توسعه تصویر مفهومی سنتز پروتئین به کمک توجه به عامل محیطی دما (از راه ترموستات نوز-هورر در جهت نزدیک شدن به نتایج تجربی برخلاف الگوهای پیشین که در بخش ۲-۱ معرفی خواهند شد) و با استفاده از تحلیل سامانه دینامیکی غیرخطی چون نمای لیپانوف و طیف چندفرکانس هدف‌گذاری شده است. به عبارتی، مطالعه حاضر، بینش جدیدی در مورد روش‌های مولکولی و الگوسازی ریاضی بیان ژن در شرایط تنش دما مبتنی بر یک چارچوب ترمودینامیکی و آماری است که می‌تواند سطح بیان یک ژن را با توجه به غلظت کمیت‌های رونویسی پیش‌بینی کند (الگوی کیم و تایدرد) و تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است، ارائه می‌کند.

## ۲. الگو و روش‌ها

سنتز پروتئین بیشتر متناسب با تعداد mRNAها، نرخ تخریب mRNA و نرخ تخریب پروتئین توسعه یافته است. الگوسازی در سنتز پروتئین با فرض مطالعات قبلی به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود [۲۴، ۴۵]:

$$\frac{dmRNA}{dt} = \alpha_m \frac{1}{1 + \left(\frac{p(t)}{p_0}\right)^n} - \mu_m(t)mRNA(t) \quad (1)$$

$$\frac{dP}{dt} = \alpha_p mRNA(t) - \mu_p P(t)$$

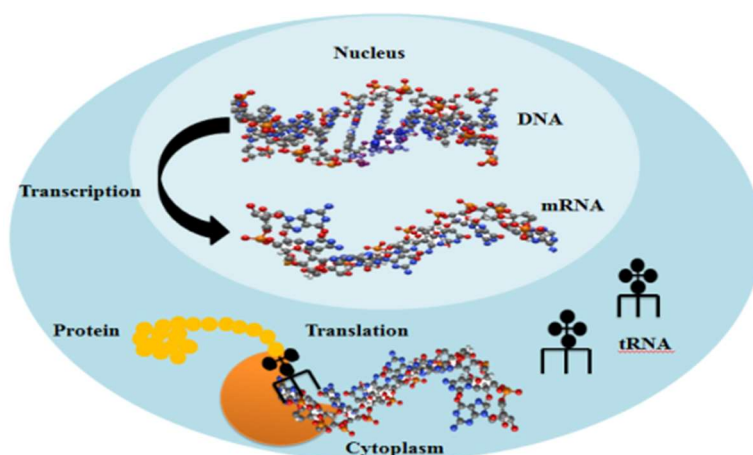
$\mu_p$  و  $\mu_m$ ، به ترتیب نرخ‌های تخریب mRNA و پروتئین هستند.  $\alpha_m$  و  $\alpha_p$  نرخ‌های شروع رونوشت پایه هستند.  $p_0$  آستانه سرکوب برای پروتئین و  $P(t)$  بیانگر غلظت پروتئین می‌باشد. اندازه درجه همبستگی بین عملگر رونوشت و برهم‌کنش سرکوب‌کننده با  $n$  نشان داده می‌شود.

<sup>1</sup> Langevin

<sup>2</sup> Berendsen

<sup>3</sup> Nose-Hoover





شکل ۱ طرح واره فرآیند بیان ژن (مرحله رونویسی ژن + ترجمه ژن).

## ۱.۲ حمام گرمایی

در برهمکنش‌های شیمیایی، از روش‌های گوناگونی از جمله روش آرنیوس<sup>۱</sup> و الگوهای که در ادامه به آن پرداخته خواهد شد، برای تصحیح پارامترهای حاکم بر مساله، نسبت به دما استفاده می‌شود. اولین الگو، روش ریشه مربعی است که در سال ۱۹۸۲ بر اساس معادله (۲) معرفی شد [۴۶]. این روش که به عنوان جایگزینی برای الگوی آرنیوس مطرح شده بود، نتوانست حقیقت رشد سلولی در حضور دما را به تصویر بکشد.

$$\mu(t) = [b(T - T_{\min})(1 - e^{c(T - T_{\max})})^2] \quad (2)$$

در این معادله  $b$ ، معرف ضریب رگرسیون جذر مربعی نرخ رشد نسبت به کلونین برای دماهای کمتر از حد بهینه و  $c$  یک پارامتر اضافی است که به الگو توانایی برازش داده‌ها برای دماهای بالاتر از دمای بهینه را می‌دهد. در سال ۱۹۹۱ و در ادامه آن در سال ۱۹۹۳ [۴۷]، تلاش پژوهشگران برای الگوسازی حرارت در رشد سلولی، منجر به ظهور مجموعه معادلات بیان شده در معادله (۳) شد.

$$\mu(t) = \begin{cases} 0 & \text{if } T < T_{\min} \\ \mu_{opt} \phi(t) & \text{if } T_{\min} \leq T \leq T_{\max} \\ 0 & \text{if } T > T_{\max} \end{cases} \quad (3)$$

که در این معادله  $\phi(t)$  به صورت زیر تعریف می‌شود:

<sup>۱</sup> Arrhenius



$$\phi(t) = \frac{(T - T_{\max})(T - T_{\min})^2}{(T - T_{opt}) \left[ (T_{opt} - T_{\min})(T - T_{opt}) - (T_{opt} - T_{\max})(T_{opt} + T_{\min} - 2T) \right]}$$

این معادله، با توجه به اینکه یافتن دمای بهینه برای پدیده زیست‌شناختی با مشکل مواجه است، ناکارآمد بود. از این رو، الگوسازی بهتری ضرورت داشت. در این راستا تلاش پژوهشگران منجر به ارائه الگویی در سال ۱۹۹۶ شد که به صورت معادله (۴) بیان می‌شود [۴۸]:

$$\mu(t) = \mu_{opt} \left( \frac{T_{\max} - T}{T_{\max} - T_{opt}} \right) e^{-\beta \frac{(T_{opt} - T)}{(T_{\max} - T_{opt})}} \quad (4)$$

این الگو نیز به دلیل عدم اندازه‌گیری دقیق دمای بهینه، با مشکل مواجه بود. بنابراین، در راستای بهبود این الگو، نوربرگ<sup>۱</sup> الگوی ایپلای که در سال ۱۹۷۲ بیان شده بود، تصحیح و الگویی به فرم معادله (۵) را در سال ۲۰۰۴ ارائه کرد [۴۹]:

$$\mu(t) = \left[ 1 - \left( \frac{T - Z}{w} \right)^2 \right] a e^{bt} \quad (5)$$

در این معادله، Z کمیت مربوط به نرخ رشد و T معرف دمای محیط و W بیانگر عرض تابع پاسخ دمایی است. استفاده از معادله (۵)، به دلیل پایین بودن دقت تخمین زدن کمیت‌ها، با مشکل مواجه بود. الگوی آرنیوس در سال ۱۸۸۹ [۵۰]، در واکنش‌های شیمیایی برای مدل کردن حرارت مطرح شد. این الگو در سال ۲۰۱۸ در فرآیند بیان ژن نیز مورد استفاده قرار گرفته است [۵۱]:

$$\mu(T) = \mu_0 e^{\frac{E_a}{RT}} \quad (6)$$

اگرچه با توجه به اینکه در معادله آرنیوس، انرژی فعال‌سازی واکنش مورد نظر بوده ولی در پدیده بیان ژن، انرژی فعال‌سازی مشخصی وجود ندارد، این روش مناسب به نظر نمی‌رسد. در این معادله، E<sub>a</sub> بیانگر انرژی فعال‌سازی واکنش، T معرف دما و R ثابت جهانی گازها می‌باشد. با توجه به اینکه در مطالعات قبلی، ترموستات نوز-هوور، نتایج مناسب‌تری در مقایسه با نتایج تجربی ارائه می‌داد [۵۲]، از این رو، در این مطالعه با در نظر گرفتن اثر دمای محیطی بر روی روند

<sup>1</sup> Norberg



زیست‌شناختی، از یک ترموستات نوز- هوور استفاده شده است. ابتدا وزن مولکولی mRNA با استفاده از معادله (۷)، محاسبه گردیده و رابطه بازنویسی می‌شود:

$$\alpha = (n \times 320.5) + 159 \quad (۷)$$

الگوریتم حمام گرمایی بر روی ویژگی‌های دینامیکی در تنظیم ژن اثر می‌گذارد. در این مطالعه، دینامیک ترموستات به کمک معادله‌ی زیر بیان می‌شود [۳۵]:

$$\zeta = \frac{1}{Q} \left[ \frac{V^5}{2\alpha^2} \left( \frac{dmRNA}{dt} \right)^2 - NK_B T \right] \quad (۸)$$

در این رابطه  $K_B$  ثابت بولتزمن و  $T$  دمای محیط است.  $V=1(m^3)$ ،  $\alpha$  (g/mol)، از این رو، دینامیک تنظیم بیان ژن با فرض گرمای محیطی به شکل زیر است:

$$\begin{aligned} \frac{dmRNA}{dt} &= \alpha_m G [P(t)] - \mu_m(t) mRNA(t) - \zeta mRNA(t) \\ \frac{dP}{dt} &= \alpha_p mRNA(t) - \mu_p P(t) \end{aligned} \quad (۹)$$

کمیت  $Q$ ، معرف میزان جفت شدن بین منبع حرارت و سیستم حقیقی می‌باشد و بر نوسانات دما تأثیر می‌گذارد. بنابراین، مقادیر بسیار کوچک (جفت‌شدگی محکم) ممکن است سبب نوسانات دمایی با فرکانس بالا شود. از طرفی، مقادیر بسیار بزرگ  $Q$  (جفت‌شدگی) ممکن است موجب کنترل ضعیف دما شود (جدول (۱)). روش انتخاب کمیت به گونه‌ای است که با مقدار اولیه‌ای شروع می‌شود و بعد از پایان فرآیند محاسبه، هماهنگی نتایج مورد مطالعه قرار می‌گیرد تا هماهنگی اجزا پدیدار شود. در ادامه مقایسه نتایج با نتایج تحلیلی قبلی صورت می‌گیرد و هدف نهایی، نزدیک شدن نتایج الگوسازی به نتایج تجربی می‌باشد. بر مبنای این چرخه، مقادیر کمیت مورد استفاده بدست می‌آید. در مطالعه حاضر، به ازای  $Q=1000$ ، نزدیک‌ترین جواب به نتایج تجربی و تحلیلی به دست آمده است. هم‌چنین، مقدار پارامتر  $N$  در راستای هماهنگی با نتایج تجربی تأثیر دما،  $N=1$  انتخاب شد (در بخش ۳- یافته‌ها و بحث (شکل (۲)).



**جدول ۱** مقادیر عددی کمیت‌های مربوط به معادلات (۸) و (۹) (حمام گرمایی نوز- هوور و الگوی بیان ژن کیم و تایدر).

متغیر	مقدار	منبع
Q	$۲.۱۰^۶, ۱۰$	[۵۳]
	$۲.۵.۱۰^۳, ۷.۵.۱۰^۳$	[۵۴]
	۱۰۰۰	پیشنهاد، [۳۵]
$\alpha_m$	۲	[۲۵]
$\alpha_p$	۱	[۲۵]
$\mu_m$	۰.۰۱-۰.۴	پیشنهاد (بر مبنای مطالعات نظری)
$\mu_p$	۰.۰۱-۰.۴	پیشنهاد (بر مبنای مطالعات نظری)

روش‌های محاسباتی بسیاری برای مطالعه‌ی تنظیم بیان ژن استفاده شده است. در این شرایط، طبیعت غیر خطی پدیده‌ها، علم ما را محدود می‌کند. سامانه‌های دینامیکی با هامیلتونی انتگرال پذیر می‌توانند دوره‌ای و یا شبه‌دوره‌ای باشند و سامانه‌های دینامیکی غیرانتگرال پذیر می‌توانند رفتار آشوبناک از خود نشان دهند. از این رو، رهیافت آشوب به عنوان ابزاری دقیق برای مطالعه‌ی پایداری و ناپایداری سیستم مورد استفاده قرار می‌گیرد. به عبارتی، آشوب در لغت به معنی بی‌نظمی است که برای شرح پدیده‌های غیرخطی به کار می‌رود، اما در پشت این پدیده‌های تصادفی نظمی وجود دارد که با استفاده از معادلات تحول سامانه بیان می‌شوند. در حقیقت، با استفاده از رهیافت آشوب، فضای مطالعه از فضای مکان-زمان به فضای مکان-زمان-تکانه (فضای فاز) تعمیم داده می‌شود [۵۵]. از این رو در این مطالعه، رهیافت آشوب (به صورت ویژه نمای لیاپانوف، طیف چندفرکتال) به عنوان ابزاری دقیق برای مطالعه‌ی پایداری و ناپایداری سامانه مورد استفاده قرار می‌گیرد.

## ۲.۲ روش تحلیل

در راستای تحلیل سامانه از دو روش نمای لیاپانوف و طیف چندفرکتال استفاده می‌شود. به منظور بدست آوردن نمای لیاپانوف و طیف چندفرکتال، ابتدا معادلات دیفرانسیل با استفاده از روش رانگ کوتا<sup>۱</sup> در نرم افزار متلب حل گردیده و سری زمانی بدست می‌آید. سپس سری زمانی به ازای شرایط اولیه نزدیک به شرایط قبلی دوباره بدست آمده و از روش تغییرات دوس سری زمانی نسبت به هم،

<sup>۱</sup> Runge Kutta

نمای لیپانوف محاسبه می شود. از طرفی با استفاده از سری زمانی بدست آمده به ازای شرایط معین و محاسبه لگاریتم بعد هم بستگی، طیف چندفرکتال محاسبه می گردد (معادلات مربوطه در بخش نمای لیپانوف و چندفرکتال ارائه می گردد).

### نمای لیپانوف:

در بررسی سامانه های دینامیکی اتلافی یا غیراتلافی، می توان از روش های نظیر نمای لیپانوف، دوشاخه شدگی و طیف چندفرکتال برای درک رفتار سامانه استفاده کرد. با توجه به اینکه در سامانه بالا حل تحلیلی امکان پذیر نیست. از این رو، با شرایط اولیه متفاوت، می توان میل سامانه به حالت تعادل یا عدم تعادل را مشخص کرد.

نمای لیپانوف [۵۵] در حقیقت، معیاری از حساسیت سامانه به شرایط اولیه است. به عبارتی نمایانگر، واگرایی یا همگرایی مسیرهای نزدیک در فضای فاز می باشد. واگرایی سامانه مترادف با تمایل سامانه به ناپایداری است [۵۶]. نمای لیپانوف  $\lambda_i$  از رابطه زیر بدست می آید [۵۷]:

$$\lambda_i = \frac{1}{t_{n+1} - t_n} \sum_{i=1}^{N-1} \log_2 \frac{L'_i}{L_i} \quad (10)$$

که معادله بالا نشان دهنده روش الگوریتم ولف<sup>۱</sup> است. در معادله (۱۰)،  $L'_i$  و  $L_i$  به ترتیب، بیانگر تفاوت بین سطح mRNA اولیه با سطح mRNA در نزدیک ترین همسایگی در زمان های  $t_1$  تا  $t_n$  می باشند. روش بدست آوردن معادله (۱۰) به صورت زیر معرفی می گردد.

- نقطه  $mRNA(t_0)$  به گونه ای انتخاب می شود که به مقدار آن در مسیر ابتدایی نزدیک باشد.

- نقطه ای در نزدیک ترین همسایگی یافت می شود که  $m_0(t_0)$  نامیده می شود.

- مقدار  $\|m_0(t_0) - mRNA(t_0)\| = L_0$  محاسبه می گردد.

۱. مقدار  $\|m_0(t_i) - mRNA(t_i)\| = L_0(t_i)$  محاسبه می شود و  $i$  تا زمانی ادامه می یابد

که  $L_0(i) > \varepsilon$ ، در این صورت مقدار فوق  $L_0$  در مدت زمان  $t_1$  نامیده می شود.

<sup>1</sup> Wolf



۲. مقدار  $m_1(t_1)$ ، یعنی نزدیک‌ترین همسایگی  $mRNA(t_1)$  را یافته و یک حلقه به گام ۳ زده می‌شود. این فرآیند ادامه یافته وقتی که  $t = t_n$  و  $L_i$  و  $L'_i$  محقق شود. با توجه به مراحل بیان شده، با استفاده از الگوریتم Wolf، نمای لیپانوف برای معادله (۹) بدست می‌آید.

### طیف چند فرکتال<sup>۱</sup>:

برای مطالعه ویژگی‌های چندفرکتالی سیگنال‌ها یا اندازه‌گیری‌هایی که رفتار آشوبناک از خود نشان می‌دهند، از تجزیه و تحلیل طیف تکینگی استفاده می‌شود. سیگنال‌ها یا اندازه‌گیری‌های چندفرکتالی، مواردی هستند که در نقاط یا مقیاس‌های مختلف توان مقیاس‌بندی متفاوتی دارند که بیانگر وجود تکینگی‌ها یا بی‌نظمی‌هایی هستند. هدف تجزیه و تحلیل طیف تکینگی مشخص کردن توزیع و قدرت این تکینگی‌ها با محاسبه تابعی به نام طیف تکینگی یا طیف چندفرکتال است [۵۵].

از معادله (۱۱) برای محاسبه  $f(\alpha)$  استفاده می‌شود.

$$f(\alpha_q) = \alpha_q q - \frac{D_q}{q-1} \quad (11)$$

که کمیت‌های  $\alpha_q = \frac{d\left(\frac{D_q}{q-1}\right)}{dq}$  و  $D_q$  به صورت زیر تعریف می‌شود [۵۵]:

$$D_q = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{1}{q-1} \frac{\ln C_q}{\ln r} \quad (12)$$

در حالی که در معادله بالا، مجموع همبستگی تعمیم‌یافته به صورت زیر تعریف می‌شود [۵۵]:

$$C_q(r) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \left( \frac{1}{N-1} \sum_{k=1, k \neq j}^N \Theta \left( r - |mRNA_j - mRNA_k|^q \right) \right)$$

<sup>1</sup> Multi-fractal spectrum

به عبارتی، طیف تکینگی  $f(\alpha)$ ، تابعی محدب از  $\alpha$  است. از آنجایی که هر منحنی  $f(\alpha)$  با دامنه ویژه بین  $(-\alpha + \alpha)$  با مقایسه منحنی مشخص می‌شود، می‌توان اثر عامل موثر بر دینامیک تنظیم ژن را مشخص کرد.

### ۳. بحث و نتیجه گیری

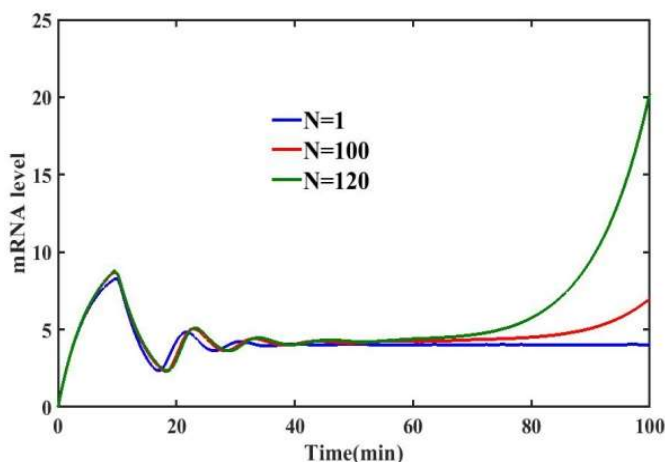
نتایج بدست آمده به ترتیب ادامه بررسی می‌گردد. ابتدا شرایط بهینه برای ترموستات نوز- هوور هماهنگ با شرایط تجربی بدست می‌آید (شکل (۲)). در گام دوم، مبادرت به مطالعه تاثیر دما بر روی تغییر سطح رونویسی شده است (شکل (۳)). در گام سوم، با توجه به اهمیت عامل‌های درونی در فرآیند رونویسی، بررسی آن‌ها انجام شد (شکل (۴)). در گام آخر، جهت تحلیل پایداری سامانه، نمای لیاپانوف و طیف چندفرکتال بررسی شد.

دما، ساعت زمانی زندگی طبیعی است. در گام اول، تاثیر تغییر بازه دمایی، بر روی تغییرات سطوح mRNA در سنتز پروتئین مطالعه شد. سطح mRNA به مقدار یا غلظت مولکول‌های mRNA، در یک سلول یا یک نمونه اشاره دارد [۵۸]. با توجه اینکه معادلات مربوط به تغییرات سطح mRNA و پروتئین به هم جفت شده‌اند، تاثیر تغییرات سطح mRNA در سطح پروتئین به صورت خودکار نشان داده می‌شود. در نتایج تجربی بیشتر تغییرات سطح mRNA مورد نظر پژوهشگران قرار می‌گیرد، البته امکان گزارش بر مبنای سطح پروتئین هم وجود دارد. اما با توجه به همبستگی بین این دو متغیر، که توسط مح پژوهشگران ققان اثبات شده است [۵۹]، در این مطالعه به بیان نتایج سطح mRNA پرداخته شد.

به منظور یافتن مقادیر بهینه ترموستات نوز- هوور، تغییر سطح mRNA نسبت به زمان به ازای کمیت‌های  $N=1$ ،  $N=100$  و  $N=120$  رسم شده است. همانگونه که از شکل (۲) مشخص است بعد از زمان ۶۰ دقیقه، شاهد رشد نمایی سطح mRNA برای دو پارامتر  $N=100$  و  $N=120$  هستیم. با توجه به مطالعات تجربی، سطح رونویسی نسبت به زمان نمی‌تواند رفتار نمایی داشته باشد و به یک حالت پایدار<sup>۱</sup> میل می‌کند [۵۹]، لذا  $N=1$  به عنوان کمیت بهینه متناسب با نتایج تجربی انتخاب شد.

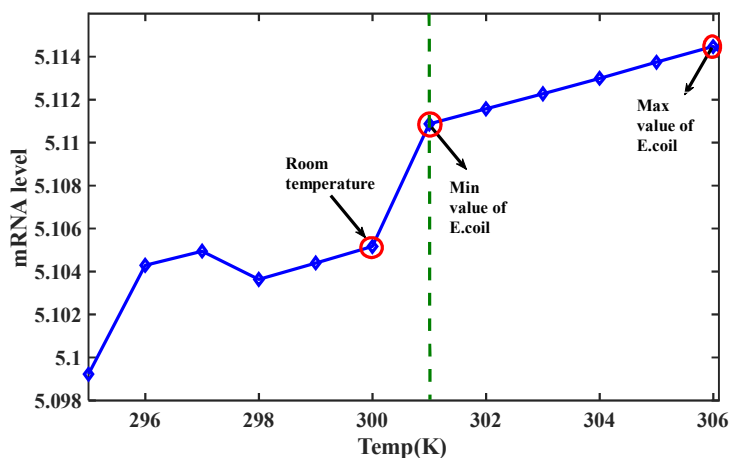
<sup>۱</sup> Steady-state





شکل ۲ مطالعه تغییر سطح mRNA در گذر زمان و بررسی تأثیر عامل N در تغییرات (کلوین  $T=306$ ،  $\mu_m=0.35$ ،  $P_0=40$ ،  $n=4$ ،  $\mu_p=0.1$ ).

بر اساس مطالعات تجربی، دمای زیست‌شناختی برای زنده ماندن سلول‌های یوکاریوتی (سلول انسان، خوک، گاو، محصولات کشاورزی و غیره) در حدود ۱۷-۲۵ درجه سانتی‌گراد [۶۰] و برای زنده ماندن اغلب سلول‌های پروکاریوتی (*E. coli*، مزوفیل)، به ترتیب ۲۳-۴۰ و ۲۰-۳۹ درجه سانتی‌گراد [۶۱، ۶۲] می‌باشد. از این رو در کار حاضر، ۲۲-۳۳ درجه سانتی‌گراد (۲۹۵-۳۰۶ درجه کلوین) برای مطالعه پدیده بیان ژن در نظر گرفته شد. در این راستا، در شکل (۳)، تغییرات سطوح mRNA نسبت به تغییر دما رسم گردید. محور افقی نشان‌دهنده دما بر حسب کلوین است که از ۲۹۵-۳۶۰ کلوین متغیر است. شکل منحنی نشان می‌دهد که سطح mRNA تابعی از دما است. مقادیر مشخص شده با دایره قرمز رنگ در شکل (۳)، در راستای همانندی با نتایج تجربی مشخص شده‌اند (دمای ۳۰۰ کلوین بیانگر دمای حیاط بشری است). در باکتری *E. coli*، (کلوین)  $T = 306$  و (کلوین)  $T = 301$  بر اساس منبع [۱۱]، به ترتیب دارای بیشینه و کمینه مقدار بیان ژن می‌باشد. در ادامه‌ی مطالعه، مبنای دمایی مورد بررسی، دمای ۳۰۶ کلوین در نظر گرفته می‌شود.



**شکل ۳** بررسی امکان همانندی نتایج بدست آمده از تغییرات سطح mRNA نسبت به تغییرات دما با مشاهدات تجربی، به ازای (۰.۳۵  $\mu m$ ، ۰.۱  $\mu p$ ،  $n=۴$ ،  $P_0=۴۰$ ). نقاط مشخص شده با دایره (O)، دارای همانندی با نتایج تجربی هستند.

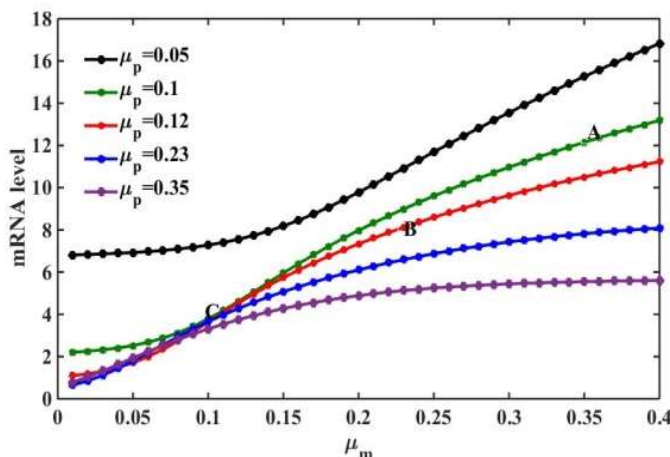
در ادامه، در این مطالعه، با علم به نقش اساسی  $\mu m$  ( $\mu p$ ) در تنظیم ژن، تغییرات سطح mRNA را نسبت به تخریب پروتئین و mRNA در دمای ۳۰۶ کلوین ترسیم شد (شکل (۴)). کلی<sup>۱</sup> و همکارش [۶۳] با بررسی بیان ژن در سلول‌های انسان و موش، عنوان کردند که نرخ تخریب mRNA یک عامل کلیدی تعیین کننده سطح mRNA است که به نوبه خود بر تولید پروتئین و عملکرد سلولی تأثیر می‌گذارد. همچنین بیان داشتند که نرخ تخریب mRNA تحت تأثیر ویژگی‌های ژنتیکی و بیوشیمیایی مختلف، مانند مکان‌های پیوند، کدون‌ها و موتیف‌های اتصال به RNA است که در دنباله mRNA کدگذاری می‌شوند. از طرفی، باید توجه داشت که نرخ تخریب mRNA می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله: استرس‌های محیطی، مانند شوک گرمایی، استرس اکسیداتیو، یا کمبود مواد مغذی [۶۴]، نوع سلول و غیره قرار بگیرد.

در این مطالعه تغییر سطح mRNA نسبت به تغییر نرخ تخریب mRNA به ازای مقادیر متفاوتی از نرخ تخریب پروتئین رسم گردید. همانگونه که از شکل (۴) مشخص است با افزایش نرخ تخریب mRNA از ۰.۱ به ۰.۲۵، سطح بیان mRNA با یک آهنگ سریع به سمت مقادیر بیشتر حرکت می‌کند (بیانگر تمایل به بیان بالاتر ژنی) و با رسیدن  $\mu m=۰.۳۵$  آرام می‌شود (شکل (۴)). با افزایش  $\mu p$  (از منحنی رنگ مشکی به منحنی رنگ بنفش) کاهش سطح mRNA مشاهده می‌شود، می‌توان

<sup>۱</sup> Kelley



تشخیص داد که  $\mu_p$  داخل محدوده‌ی تغییرات، محدوده‌های غیر مجاز برای تنظیم ژن را مشخص می‌کند. لذا افزایش  $\mu_p$ ، یک نقش هدایتی برای افزایش تنظیم بیان ژن ایفا می‌کند [۶۵]. مطالعه‌ی سطوح mRNA، یک نقش نشانگر در مطالعه‌ی همبستگی بین پروتئین و بیان ژن را بازی می‌کند که توسط مدینا و همکارانش مورد بررسی قرار گرفته است [۶۶].



**شکل ۴** مطالعه تغییرات سطح mRNA نسبت به تغییرات نرخ تخریب mRNA، به ازای مقادیر متفاوتی از نرخ تخریب پروتئین در دمای ۳۰۶ درجه کلونین،  $p_0=0$ ،  $n=4$ .

به عبارتی، پروتئین و mRNA، محدودیت فعالیت را برای یکدیگر مشخص می‌کنند. همچنین، تنظیم ژن، سطوح پروتئین سلولی را کنترل می‌کند [۵۸] و در طول تغییرات دما نقش دوچندان دارد. ابرسولد<sup>۱</sup> و همکارانش در بررسی سلول‌های سالم و توموری پروستات، عنوان کردند که هموستاز پروتئین یک فرآیند از پیش تعیین شده و اساسی درون سلولی جهت تخریب پروتئین و تنظیم بیان ژن می‌باشد [۶۷].

در مطالعه‌ای دیگر، در بررسی تخریب mRNA عنوان گردید که تخریب mRNA روشی مهم برای تعدیل بیان ژن و تولید پروتئین در پاسخ به سیگنال‌های مختلف سلولی و محیطی است و می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی چون توالی mRNA، وضعیت ترجمه و مسیرهای سیگنالینگ قرار گیرد [۶۸]. همچنین اقرار داشتند که تخریب mRNA می‌تواند بر فرآیندهای زیست‌شناختی مختلف چون توسعه، تمایز، پاسخ استرس، ایمنی و بیماری تأثیر بگذارد. فابیان<sup>۲</sup> و همکارانش [۶۹]، عنوان

<sup>1</sup> Aebersold

<sup>2</sup> Fabian



کردند که پایداری mRNA یک نقطه کنترل اصلی در بیان ژن است که می تواند سطوح پروتئین - های کدگذاری شده توسط mRNA ها را در پاسخ به محرک ها و شرایط مختلف تعدیل کند. آن ها همچنین پیشنهاد می کنند که ثبات mRNA تنظیم نشده می تواند منجر به تجمع غیرطبیعی mRNA ها و پروتئین ها شود که امکان بیماری هایی مانند نئوپلازی، تالاسمی و بیماری آلزایمر فراهم می شود. لذا با توجه به فهم اهمیت عامل های درون سلولی و محیطی در پدیده بیان ژن و پایداری آن، در ادامه به بررسی پایداری آن، از راه دو ابزار کاربردی نمای لیپانوف و طیف چندفرکتال پرداخته شده است.

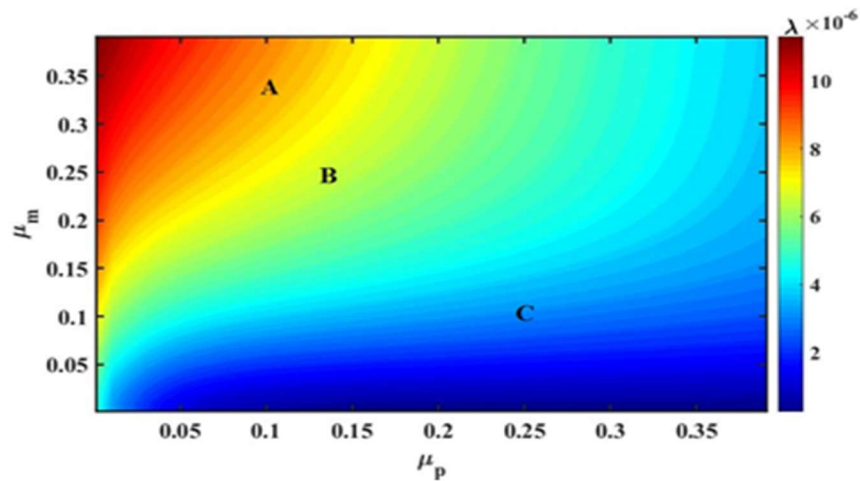
شکل (۵- الف)، نمایانگر نمای لیپانوف نسبت به تغییر همزمان نرخ تخریب پروتئین و mRNA می باشد. در هر کدام از مقادیر ثابت نرخ تخریب پروتئین، با افزایش نرخ تخریب mRNA، مقدار نمای لیپانوف افزایش می یابد (تمایل به بیان ژن بیشتر می شود). به عبارتی افزایش تمایل به بیان ژن معادل افزایش نمای لیپانوف است. از طرفی افزایش نرخ تخریب پروتئین با کاهش مقدار نمای لیپانوف همراه هست. با مقایسه شکل (۵- الف و ب) (سه نقطه A، B، C) و شکل (۴) می توان دریافت که از لحاظ معنایی هماهنگی با یکدیگر هستند. در شکل (۴) بیان شده بود که افزایش نرخ تخریب mRNA منجر به افزایش سطح mRNA می شود، از طرفی در شکل (۵) نیز، افزایش نرخ تخریب mRNA منجر به افزایش نمای لیپانوف شد. از این رو، افزایش سطح mRNA را می توان نمادی از آشوبناک شدن سامانه در نظر گرفت که در هماهنگی با یافته های نایلی<sup>۱</sup> و همکارانش در بررسی دو باکتری اشکریاکلی و لاکتوکوس کاکتیک<sup>۲</sup> است. در این یافته ها بیان شده بود افزایش غلظت، به صورت روشمند سبب کاهش پایداری می شود [۷۰]. یانگ<sup>۳</sup> و همکارانش در بررسی نرخ تخریب mRNA های انسانی متوجه شدند که رونوشت هایی با نرخ تخریب بزرگتر، بیان بالاتری را تجربه خواهند کرد [۷۱].

<sup>1</sup> Nouaille

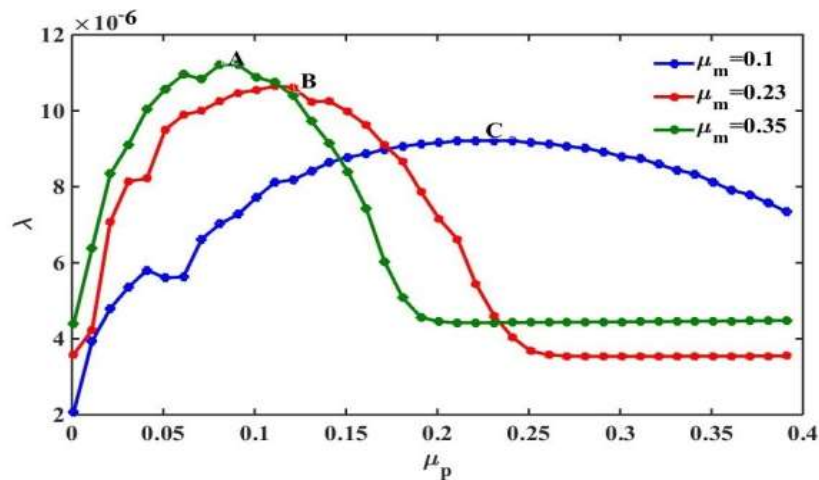
<sup>2</sup> Lactococcus lactis

<sup>3</sup> Yang





(الف)

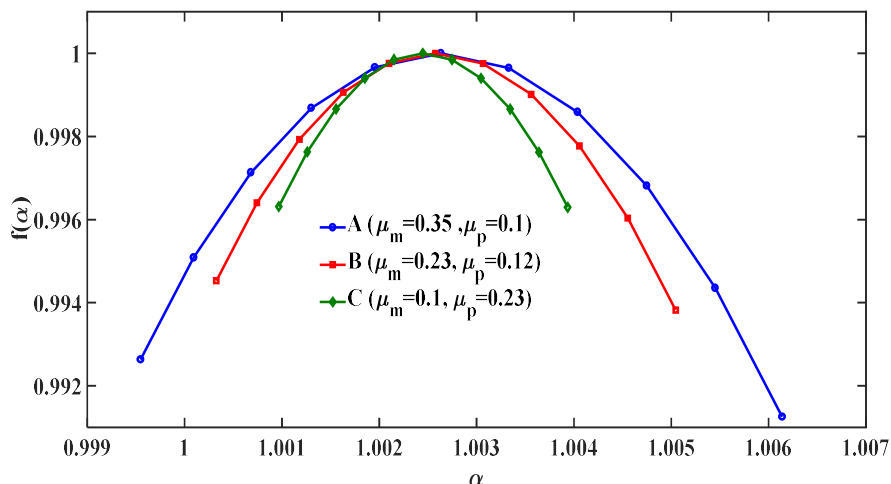


(ب)

**شکل ۵** بررسی تغییرات نمای لیاپانوف (الف) نسبت به تغییر همزمان نرخ تخریب mRNA و نرخ تخریب پروتئین، (ب) نسبت به نرخ تخریب پروتئین به ازای سه مقدار ثابت از نرخ تخریب mRNA، در دمای ۳۰۶ درجه کلوین،  $p=0, n=4$ .

به عبارت دیگر، غلظت بالای mRNA، شانس تشکیل برهمکنش‌های بین مولکولی ما بین mRNAهای مختلف، مانند جفت شدن یا تجمع بازها را افزایش می‌دهد. این واکنش‌ها می‌تواند mRNA را آماده تخریب توسط رنابسپارزها یا عوامل دیگر کند [۴۵]. لذا افزایش نمای لیاپانوف که در راستای افزایش سطح mRNA اتفاق می‌افتد، معادل با تمایل سامانه به ناپایداری است که در

هماهنگی با [۷۰، ۷۱، ۷۲] می باشد. به منظور تایید نتایج بیان شده در مقاله به ازای سه نقطه مشخص شده در شکل (۴)، طیف چندفرکتال رسم شد. همانگونه که در شکل (۶) مشاهده می شود، با حرکت از نقطه A (سطح بالای mRNA) به سمت نقطه C (سطح پایین mRNA)، عرض نمودار  $f(\alpha)$  کاهش می یابد. لذا  $\Delta\alpha$  می تواند معیاری برای سنجش آشوبناک شدن سامانه باشد که در تایید با نتایج سطح mRNA و نمای لیاپانوف می باشد.



شکل ۶ طیف چندفرکتال به ازای سه نقطه A، B و C مشخص شده در شکل (۴)، رنگ آبی (سطح بالای mRNA)، رنگ قرمز (سطح متوسط mRNA)، رنگ سبز (سطح پایین mRNA)،  $n=4$ ،  $p_0=40$ ،  $T=306$  (کلوین).

#### ۴. نتیجه گیری

مطالعه حاضر به منظور بازسازی الگوهای تحلیلی پیشنهاد شده جهت فرآیند رونویسی در ژن با در نظر گرفتن دما به عنوان کمیت کلیدی صورت گرفته است. با توجه به محدوده دمای تغییرات در فرآیند رونویسی E.coil در محدوده ۳۰۱ تا ۳۰۶ درجه کلوین، مطالعه روی تاثیر دمای محیط در فرآیند رونویسی در این محدوده انجام شد. نتایج تحلیلی بدست آمده، هماهنگی قابل قبول تری را نسبت به الگوهای قبلی با نتایج تجربی از خود نشان دادند. ماهیت غیرخطی معادلات حاکم در تحلیل فرآیند، ضرورت بکارگیری روش های تقریب و یا بکارگیری روش آشوب کلاسیک را به همراه دارد. به منظور دست یابی به بیشینه همانندی ممکن با نتایج تجربی در مطالعه حاضر، از نمای لیاپانوف و طیف چندفرکتالی به موازات همدیگر برای مشاهده و کنترل نتایج استفاده شد. طیف چندفرکتال به صورت شاخص قادر به تفاوت گذاشتن بین حالت های حدی در فرآیند رونویسی ژن بوده و زمینه



بکارگیری آن در مطالعات آینده را فراهم می‌کند. از طرفی، یک مطالعه تکمیلی برای دستیابی به هماهنگی دقیق‌تر با نتایج تجربی، نیازمند بازنگری کلی در الگوهایی است که تاکنون برای مطالعه سنتز پروتئین معرفی شده‌اند تا اثر نوع آرایش توالی بر روی نرخ سطح mRNA را مشخص کنند.

## ۵. تقدیر و تشکر

نویسندگان از مسئولین مجله فیزیک کاربردی ایران و همچنین از داوران محترم تقدیر و تشکر می‌نمایند.

## منابع

- [1] Dadpasand, M., "Genes related to heat stress and the effect of heat on gene expression", *The first national conference on the management of livestock and poultry breeding in tropical regions, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran*, 574-570, 2019, (in Persian)
- [2] Abedi, M. H., Lee, J., Piraner, D. I., & Shapiro, M. G., "Thermal control of engineered T-cells", *ACS Synthetic Biology*, **9**, 1941-1951, 2020. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.0c00238>.
- [3] Duong, L., Anastasopoulos, A., Chiang, D., Bird, S., & Cohn, T., "An attentional model for speech translation without transcription", *Proc. In Proceedings of the 2016 Conference of the North American Chapter of the Association for Computational Linguistics: Human Language Technologies*, 949-954, 2016.
- [4] Krebs, J. E., Goldstein, E. S., & Kilpatrick, S. T., "Lewin's genes XII", *Jones & Bartlett Learning*, 2017.
- [5] Glass, D. S., Jin, X., & Riedel-Kruse, I. H., "Nonlinear delay differential equations and their application to modeling biological network motifs", *Nature communications*, **12**, 1-19, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21700-8>
- [6] H. Wang, H. Kim, H. Park, J. S. Ki, "Temperature influences the content and biosynthesis gene expression of saxitoxins (STXs) in the toxigenic dinoflagellate *Alexandrium pacificum*", *Science of The Total Environment*, **802**, 149801. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149801>.
- [7] Voolstra, C. R., Schnetzer, J., Peshkin, L., Randall, C. J., Szmant, A. M., & Medina, M., "Effects of temperature on gene expression in embryos of the coral *Montastraea faveolata*", *BMC genomics*, **10**, 1-9, 2009. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-627>.
- [8] Lo, M., Bulach, D. M., Powell, D. R., Haake, D. A., Matsunaga, J., Paustian, M. L., ... & Adler, B., "Effects of temperature on gene expression patterns in *Leptospira interrogans* serovar Lai as assessed by whole-genome microarrays", *Infection and immunity*, **74**, 5848-5859, 2006. <https://doi.org/10.1128/iai.00755-06>.
- [9] Chen, J., Nolte, V., & Schlötterer, C., "Temperature-related reaction norms of gene expression: regulatory architecture and functional implications", *Molecular biology and evolution*, **32**, 2393-2402, 2015. <https://doi.org/10.1093/molbev/msv120>.
- [10] Politis, S. N., Mazurais, D., Servili, A., Zambonino-Infante, J. L., Miest, J. J., Sørensen, S. R., ... & Butts, I. A., "Temperature effects on gene expression and morphological development of European eel, *Anguilla anguilla* larvae", *PLoS One*, **12**, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182726>.



- [11] Gadgil, M., Kapur, V., & Hu, W. S., "Transcriptional response of *Escherichia coli* to temperature shift", *Biotechnology progress*, **21**,689-699, 2005. <https://doi.org/10.1021/bp049630>.
- [12] Wimalasiri-Yapa, B. R., Barrero, R. A., Stassen, L., Hafner, L. M., McGraw, E. A., Pyke, A. T., ... & Frentiu, F. D., "Temperature modulates immune gene expression in mosquitoes during arbovirus infection", *Open biology*, **11**, 2021. <https://doi.org/10.1098/rsob.200246>.
- [13] Smoot, L. M., Smoot, J. C., Graham, M. R., Somerville, G. A., Sturdevant, D. E., Migliaccio, C. A. L., ... & Musser, J. M., "Global differential gene expression in response to growth temperature alteration in group A *Streptococcus*", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**(18), 10416-10421, 2001. <https://doi.org/10.1073/pnas.191267598>.
- [14] Wang, X., Han, J. N., Zhang, X., Ma, Y. Y., Lin, Y., Wang, H., ... & Chen, G. Q., "Reversible thermal regulation for bifunctional dynamic control of gene expression in *Escherichia coli*", *Nature Communications*, **12**(1), 1411, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21654-x>.
- [15] Park, K., & Kwak, I. S., "The effect of temperature gradients on endocrine signaling and antioxidant gene expression during *Chironomus riparius* development", *Science of the total environment*, **470**, 1003-1011, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.10.052>.
- [16] Franke, K., Karl, I., Centeno, T. P., Feldmeyer, B., Lassek, C., Oostra, V., ... & Fischer, K., "Effects of adult temperature on gene expression in a butterfly: identifying pathways associated with thermal acclimation", *BMC Evolutionary Biology*, **19**(1), 1-16, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12862-019-1362-y>.
- [17] Malek, R. L., Sajadi, H., Abraham, J., Grundy, M. A., & Gerhard, G. S., "The effects of temperature reduction on gene expression and oxidative stress in skeletal muscle from adult zebrafish", *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, **138**(3), 363-373, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2004.08.014>.
- [18] Scheffer, H., Coate, J. E., Ho, E. K., & Schaack, S., "Thermal stress and mutation accumulation increase heat shock protein expression in *Daphnia*", *Evolutionary Ecology*, **36**(5), 829-844, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10682-022-10209-1>.
- [19] Ko, M. S., "A stochastic model for gene induction", *Journal of theoretical biology*, **153**, 181-194, 1991. [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(05\)80421-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(05)80421-7).
- [20] Akutsu, T., Miyano, S., & 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. [https://doi.org/10.1142/9789814447300\\_0003](https://doi.org/10.1142/9789814447300_0003).
- [21] Peccoud, J., & Ycart, B., "Markovian modeling of gene-product synthesis, Theoretical population biology", **48**, 222-234, 1995. <https://doi.org/10.1006/tpbi.1995.1027>.
- [22] T. Chen, H. L. He, G. M. Church, "Modeling gene expression with differential equations," *In Biocomputing'99*, 29-40, 1999. [https://doi.org/10.1142/9789814447300\\_0004](https://doi.org/10.1142/9789814447300_0004).
- [23] Murphy, K., & Mian, S., "Modelling gene expression data using dynamic Bayesian networks", *Technical report, Computer Science Division, University of California, Berkeley, CA*, **104**,1999.
- [24] Kim, P. M., & Tidor, B., "Limitations of quantitative gene regulation models: a case study", *Genome Research*, **13**, 2391-2395, 2003. <https://doi.org/10.1101/gr.1207003> Genome Res. 2003. 13: 2391-2395.
- [25] Monk, N. A., "Oscillatory expression of *Hes1*, *p53*, and *NF-B* driven by transcriptional time delays", *Current Biology*, **13**, 1409-1413, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(03\)00494-9](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(03)00494-9)



- [26] Wu, F. X., Zhang, W. J., & Kusalik, A. J., "Modeling gene expression from microarray expression data with state-space equations", *In Biocomputing*, 581-592, 2004. [https://doi.org/10.1142/9789812704856\\_0054](https://doi.org/10.1142/9789812704856_0054).
- [27] Miller, E., pham, Hunt, J., Laplace, L., "A continuous model of gene expression", *California State Polytechnic University, Pomona*, 2005.
- [28] Shen, J., Liu, Z., Zheng, W., Xu, F., & Chen, L., "Oscillatory dynamics in a simple gene regulatory network mediated by small RNAs", *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, **388**, 2995-3000, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2009.03.032>.
- [29] Peng, Y., Zhang, T., In Abstract and Applied Analysis. 2014.
- [30] Huang, C., Cao, J., & Xiao, M., "Hybrid control on bifurcation for a delayed fractional gene regulatory network", *Chaos, Solitons & Fractals*, **87**, 19-29, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2016.02.036>
- [31] Agrawal, D. K., Tang, X., Westbrook, A., Marshall, R., Maxwell, C. S., Lucks, J., ... & Franco, E., "Mathematical modeling of RNA-based architectures for closed loop control of gene expression", *ACS synthetic biology*, **7**, 1219-1228, 2018. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.8b00040>
- [32] Giovanini, G., Barros, L. R., Gama, L. R., Tortelli Jr, T. C., & Ramos, A. F., "A stochastic binary model for the regulation of gene expression to investigate responses to gene therapy", *Cancers*, **14**, 633, 2022. <https://doi.org/10.3390/cancers14030633>.
- [33] Munakata, T., "Mechanical and Langevin thermostats: Gulton staircase problem", *Physical Review E*, **59**, 1999. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.59.5045>.
- [34] Lemak, A. S., & Balabaev, N. K., "On the Berendsen thermostat", *Molecular Simulation*, **13**, 177-187, Sep, 1994.
- [35] Behnia, S., Nemat, F., & Fathizadeh, S., "Modulation of spin transport in DNA-based nanodevices by temperature gradient: A spin caloritronics approach", *Chaos, Solitons & Fractals*, **116**, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2018.09.006>.
- [36] Charny, C. K., "Mathematical models of bioheat transfer", *Advances in heat transfer*, **22**, 19--155, 1192. [https://doi.org/10.1016/S0065-2717\(08\)70344-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2717(08)70344-7).
- [37] Chato, J. C., "Fundamentals of bioheat transfer", *In Thermal dosimetry and treatment planning (pp. 56-1)*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1990.
- [38] Pennes, H. H., "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm", *Journal of applied physiology*, **1**(2), 93-122, 1948. <https://doi.org/10.1152/jappl.1948.1.2.93>.
- [39] Wulff, W., "The energy conservation equation for living tissue", *IEEE transactions on biomedical engineering*, **(6)**, 494-495, 1947. <https://doi.org/10.1109/TBME.1974.324342>
- [40] Klinger, H. G., "Heat transfer in perfused biological tissue—I: General theory", *Bulletin of Mathematical Biology*, **36**, 403-415, 1974. [https://doi.org/10.1016/S0092-8240\(74\)80038-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8240(74)80038-8).
- [41] Chen, M. M., & Holmes, K. R., "Microvascular contributions in tissue heat transfer", *Annals of the New York Academy of Sciences*, **335**(1), 137-150, 1980. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1980.tb50742.x>.
- [42] Weinbaum, S., & Jiji, L. M., "A new simplified bioheat equation for the effect of blood flow on local average tissue temperature", 1985. <https://doi.org/10.1115/1.3138533>.
- [43] Damor, R. S., Kumar, S., & Shukla, A. K., "Solution of fractional bioheat equation in terms of Fox's H-function", *Springer Plus*, **5**, 1-10, 2018. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1743-2>.
- [44] Ferrás, L. L., Ford, N. J., Morgado, M. L., Nóbrega, J. M., & Rebelo, M. S., "Fractional Pennes' bioheat equation: theoretical and numerical studies", *Fractional Calculus and Applied Analysis*, **18**, 1080-1106, 2015. <https://doi.org/10.1515/fca-2015-0062>.



- [45] Goodwin, B. C., "Oscillatory behavior in enzymatic control processes", *Advances in enzyme regulation*, **3**, 425-437, 1965. [https://doi.org/10.1016/0065-2571\(65\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0065-2571(65)90067-1).
- [46] Ratkowsky, D. A., Lowry, R. K., McMeekin, T. A., Stokes, A. N., & Chandler, R., Chandler, "Model for bacterial culture growth rate throughout the entire biokinetic temperature range", *Journal of bacteriology*, **154**, 1222-1226, 1983. <https://doi.org/10.1128/jb.154.3.1222-1226.1983>.
- [47] Ross, T., "A philosophy for the development of kinetic models in predictive microbiology", *Ph.D diss, University of Tasmania*, 1993.
- [48] Blanchard, G. F., Guarini, J. M., Richard, P., Ph, G., & Mornet, F., "Quantifying the short-term temperature effect on light-saturated photosynthesis of intertidal microphytobenthos", *Marine Ecology Progress Series*, **134**, 309-313, 1993. <https://doi.org/10.3354/meps134309>.
- [49] J. Norberg, "Biodiversity and ecosystem functioning: a complex adaptive systems approach", *Limnology and Oceanography*, 49, no. 4part2, pp.1269-1277, Jul, 2004. [https://doi.org/10.4319/lo.2004.49.4\\_part\\_2.1269](https://doi.org/10.4319/lo.2004.49.4_part_2.1269).
- [50] Ratkowsky, D. A., Olley, J., McMeekin, T. A., & Ball, A., A. Ball, "Relationship between temperature and growth rate of bacterial cultures", *Journal of bacteriology*, **149**, 1-5, 1982. <https://doi.org/10.1128/jb.149.1.1-5.1982>.
- [51] Charlebois, D. A., Hauser, K., Marshall, S., & Balázsi, G., "Multiscale effects of heating and cooling on genes and gene networks", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **115**, 10797-10806, 2018. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810858115>.
- [52] Ke, Q., Gong, X., Liao, S., Duan, C., & Li, L., "Effects of thermostats/barostats on physical properties of liquids by molecular dynamics simulations", *Journal of Molecular Liquids*, **365**, 12011, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120116>.
- [53] Braga, C., & Travis, K. P., "A configurational temperature nose-hoover thermostat", *The Journal of chemical physics*, **123**, 134101, 2005. <https://doi.org/10.1063/1.2013227>.
- [54] Patra, P. K., & Bhattacharya, B., "Nonergodicity of the nose-hoover chain thermostat in computationally achievable time", *Physical Review E*, **90**, 043304, 2014. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.90.043304>.
- [55] Strogatz, S. H., "Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering", *CRC press*, 2018.
- [56] Hilborn, R. C., "Chaos and nonlinear dynamics: an introduction for scientists and engineers", *Oxford University Press on Demand*, 2000.
- [57] Wolf, A., Swift, J. B., Swinney, H. L., & Vastano, J. A., "Determining Lyapunov exponents from a time series", *Physica D: nonlinear phenomena*, **16**, 285-317, 1985. [https://doi.org/10.1016/0167-2789\(85\)90011-9](https://doi.org/10.1016/0167-2789(85)90011-9).
- [58] Lin, J., & Amir, A., "Homeostasis of protein and mRNA concentrations in growing cells", *Nature communications*, **9**, 4496, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06714-z>.
- [59] Buccitelli, C., & Selbach, M., mRNAs, "proteins and the emerging principles of gene expression control", *Nature Reviews Genetics*, **21**, 630-644, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0258-4>.
- [60] Asseng, S., Spänkuch, D., Hernandez-Ochoa, I. M., & Laporta, J., "The upper temperature thresholds of life", *The Lancet Planetary Health*, **5**, 378-385, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00079-6).
- [61] Kumar, P., & Libchaber, A., "Pressure and temperature dependence of growth and morphology of Escherichia coli: experiments and stochastic model", *Biophysical journal*, **105**, 783-793, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.06.029>.
- [62] Schiraldi, C., De Rosa, M., "Mesophilic organisms", *Encyclopedia of membranes*, 1-2, 2014.





- [63] Agarwal, V., & Kelley, D. R., "The genetic and biochemical determinants of mRNA degradation rates in mammals", *Genome Biology*, **23**(1), 245, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02811-x>.
- [64] Miller, D., Brandt, N., & Gresham, D., "Systematic identification of factors mediating accelerated mRNA degradation in response to changes in environmental nitrogen", *PLoS Genetics*, **14**, 1007406, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007406>.
- [65] Yamada, T., Nagahama, M., & Akimitsu, N., "Interplay between transcription and RNA degradation Gene", *Expression and Regulation in Mammalian Cells, Transcription from General Aspects*, 97-114, 2018. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71862>.
- [66] Haimovich, G., Medina, D. A., Causse, S. Z., Garber, M., Millán-Zambrano, G., Barkai, O., ... & Choder, M., "Gene expression is circular: factors for mRNA degradation also foster mRNA synthesis", *Cell*, **153**, 1000-1011, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.012>.
- [67] Shao, W., Guo, T., Toussaint, N. C., Xue, P., Wagner, U., Li, L., ... & Aebersold, R., "Comparative analysis of mRNA and protein degradation in prostate tissues indicates high stability of proteins", *Nature communications*, **10**(1), 2524, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10513-5>.
- [68] Schoenberg, D. R., & Maquat, L. E., "Regulation of cytoplasmic mRNA decay", *Nature Reviews Genetics*, **13**(4), 246-259, 2012. <https://doi.org/10.1038/nrg3160>.
- [69] Fabian, M. R., Sonenberg, N., & Filipowicz, W., "Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs", *Annual review of biochemistry*, **79**, 351-379, 2010. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060308-103103>.
- [70] Nouaille, S., Mondeil, S., Finoux, A. L., Moulis, C., Girbal, L., & Coccagn-Bousquet, M., "The stability of an mRNA is influenced by its concentration: a potential physical mechanism to regulate gene expression", *Nucleic Acids Research*, **45**, 11711-11724, 2017. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx781>.
- [71] Yang, E., van Nimwegen, E., Zavolan, M., Rajewsky, N., Schroeder, M., Magnasco, M., & Darnell, J. E., "Decay rates of human mRNAs: correlation with functional characteristics and sequence attributes", *Genome research*, **13**, 1863-1872, 2003. <http://doi.org/10.1101/gr.1272403> Genome Res. 2003. 13: 1863-1872.
- [72] Leppek, K., Byeon, G. W., Kladwang, W., Wayment-Steele, H. K., Kerr, C. H., Xu, A. F., ... & Das, R., "Combinatorial optimization of mRNA structure, stability, and translation for RNA-based therapeutics", *Nature communications*, **13**, 1536, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28776-w>.



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/>).

