

# Opis predloga projekta

ŽIGA PUŠNIK

Fakulteta za računalništvo in informatiko

Univerza v Ljubljani

## I. OPIS PROBLEMA

Naloga *signalnih poti* je posredovanje informacij iz okolja v celico. Različne celice se odzivajo na različne stimulse iz okolja, ki so lahko v obliki svetlobe, zvoka ali kemijskih zvrsti. Celice so zaščitene z membrano in na membrani so pritrjeni posebni proteini receptorji. Na te receptorje se lahko veže ligand (signalna molekula), kar aktivira odzivni protein. Zaporedje kemijskih reakcij nato prenese informacijo v jedro celice, kjer se začno izražati ustrezni proteini. Drugačni dražljaji kot sta zvok ali svetloba lahko celico vzburijo do te mere, da odpre posebne kanalčke skozi katere se nato prenesejo signalne molekule in s tem določena informacija. Nekatere celice proizvajajo posebne proteine občutljive na svetlobo (ang. *photoreceptors*), ki reagirajo na svetlobo in sprožijo kemijsko reakcijo. Signalne poti v sesalskih celicah so nekoliko bolj zapletene kot v bakterijah, saj na receptorju vsebujejo G-protein (skupek posebnih proteinov) na katerega se veže molekula GTP in tako aktivira  $\alpha$  enoto [1]. Celica se lahko prilagodi na konstantne dražljaje iz okolja z adaptacijo, tako kot se oči prilagodijo na svetlobo v okolju. Adaptacija je v celicah realizirana z negativno povratno zanko. Celica pa se lahko na dražljaj iz okolja odzove šele ko dražljaj preseže določeno mejo in nato ojača signal. Takšen odziv se imenuje ultrasenzitivnost. V sesalskih celicah je realizirana z MAPK (Mitogen-activated protein kinases) kaskado, ki z fosforilacijo aktivira encime, ki nato sodelujejo pri aktivaciji encimov na naslednjem nivoju [1]. Signal se ojača, ker lahko eden aktiviran encim sodeluje pri aktivaciji večih encimov. Signalne poti so zanimive tudi zato, ker jih lahko modeliramo s preprostimi diferencialnimi enačbami.

## II. PREDLOG

V naravi se pogosto pojavljajo različni motivi, ki delujejo kot logična vrata (AND, OR, NOT). Te motive lahko sestavljamo v kompleksnejše funkcije. Miha Moškon je v doktorski disertaciji [2] vpeljal metrike za analizo bioloških sistemov. Izkazalo se je, da biološki sistemi onemogočajo gradnjo kompleksnejših sistemov zaradi pomanjkanja ortogonalnih proteinov. Slabost bioloških sistemov pa sta tudi nizka frekvenca delovanja in zanesljivost.

Predlog projekta, ki sem si ga zamislil, je realizacija logičnih AND vrat, kjer prvi vhod nastopa kot koncentracija proteina X, ki je lahko tudi rezultat neke funkcije. Drugi vhod je stimulus iz okolja v obliki ultrazvoka. Ultrazvok vzburi celico, ki skozi kanalčke sprosti molekule, te molekule pa nato sprožijo zaporedje kemijskih reakcij, ki aktivirajo prvi protein. Ta nastopa kot encim prvega nivoja v MAPK kaskadi. Signal se nato ojača in izražati se začne protein Y (izhod). Potek reakcij prikazuje slika (1). Protein Y je lahko RFP (red fluorescent protein) ali GFP (green fluorescent protein). Prednost takšnega pristopa je, da teoretično zadošča majhna količina vhodnega proteina X za izrazito izražanje izhodne funkcije.

## III. TEHNIČNA IZVEDBA

Za realizacijo projekta bi tako morali modificirati celico gostitelja. Potrebno bi bilo modificirati promotor pri MAPKKK proteinu (protein X) tako, da se nanj veže željeni protein Z (izhod neke funkcije). Modificirati pa bi morali tudi CDS (coding sequence) zadnjega proteina, ki nastopa v MAPK kaskadi, da bi se izražal izhodni protein Y. Slabost takšnega pristopa je, da MAPK kinaza ni ortogonalna na osnovne

funkcije celice. Celica bi tako izgubila zmožnost opravljanja ključnih funkcij kot je npr. apoptoza oziroma celična smrt. Izziv je torej poiskati ustrezne proteine, ki so ortogonalni na osnovne celične funkcije in omogočajo sestavo zelenega sistema.

Za ovrednotenje eksperimentalnih rezultatov potrebujemo tudi računalniški model. Za realizacijo modela obstaja mnogo orodij, ki podpirajo SBML (Systems Biology Markup Language) ali SBOL (The Synthetic Biology Open Language). Takšna orodja so COPASI: Biochemical System Simulator, CellModeller in mnoga druga. Vendar pa nismo omejeni samo na funkcionalnosti orodij, saj lahko, če bo potrebno, sprogramiramo svoje modele.

#### IV. TEHNIČNA PODPORA

Poleg znanstvenega doprinosa, ki vključuje modeliranje signalnih poti in iskanje računalniških segmentov, lahko sodelujem tudi pri ustvarjanju in oblikovanju wiki strani ter pri izdelavi raznih grafičnih simulacij in promocijskega filma. Pomagam lahko tudi pri opravljanju laboratorijskih del, ki ne zahtevajo strokovnega pred-

znanja.

#### V. ZAKLJUČEK

Zanimivo bi bilo videti, ali v naravi že kje obstajajo podobni motivi, kjer odziv organizma na okolje poleg primarne funkcije služi kot stimulus na organizem. Npr. netopir s pomočjo ultrazvoka zaznava okolico in najde žuželko, zaradi česar začne pospešeno mahati s krili. Ali so v celici netopirja že vgrajeni takšni motivi, da se ob prisotnosti ultrazvoka in proteina, ki je posledica pospešenega mahanja, začne izražati protein  $Y$ ? Ta protein naj bi imel v celici določeno funkcijo, ki da netopirju znatno prednost, nekakšna pozitivna povratna zanka.

#### LITERATURA

- [1] B. P. Ingalls, *Mathematical modeling in systems biology: An introduction*. MIT press, 2013.
- [2] M. Moškon, *Modeli in metrike dinamike preklapa v enostavnih bioloških sistemih za potrebe računalniških struktur prihodnosti: doktorska disertacija*. PhD thesis, M. Moškon, 2012.

