

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

Гар бичмэлийн эрхтэй©

БОЛДБААТАРЫН ОДГЭРЭЛ

***P53, MDM2* УУРГУУДЫН ХАРИЛЦАН
ҮЙЛЧЛЭЛИЙН СТОХАСТИК ЗАГВАР**

E723300 Анагаах ухааны кибернетик

Анагаах Ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот
2016 он

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

БОЛДБААТАРЫН ОДГЭРЭЛ

***P53, MDM2* УУРГУУДЫН ХАРИЛЦАН
ҮЙЛЧЛЭЛИЙН СТОХАСТИК ЗАГВАР**

Судалгааны ажлын удирдагч:

ФУ-ны доктор Л.Пүрэвдолгор

Судалгааны ажлын зөвлөх:

ФУ-ны доктор, профессор Л.Ажнай

Судалгааны ажлын шүүмжлэгч:

ФМШУ-ны доктор, профессор Т.Гун-Аажав

Улаанбаатар хот

2016 он

ХУРААНГУЙ

Үндэслэл

Физик, хими, биологийн төрөл бүрийн нөлөөллийн улмаас эсийн ДНХ гэмтдэг. ДНХ-ийн гэмтлийг эсийн хуваагдлын шалгах цэгүүдэд илрүүлэн засах зохицуулгын механизмтай. Энэхүү механизмд *P53*, *MDM2* уургууд чухал үүрэг гүйцэтгэх бөгөөд ДНХ-ийн гэмтлийг засварлах мөн эсийн хуваагдал түр зогсох, эс програмчлагдсан үхэлд орох эсэхийг шийддэг. ДНХ гэмтэлтэй үед *P53* (*P53*, tumor suppressor), *MDM2* (Mouse Double Minute) уургуудын харилцан үйлчлэлийн зохицуулга алдагдвал хавдар үүсдэг.

P53, *MDM2* уургуудын лабораторын туршилтын судалгаанууд их хийгдэж байгаа боловч загварчлалын судалгааны ажил ховор байна. Лабораторын туршилт нь хөрөнгө хүч, цаг хугацаа их шаарддаг. Харин загварчлалаар хөрөнгө хүч, цаг хугацаа бага зарцуулахын зэрэгцээ уургуудын харилцан үйлчлэлийн логик уялдаа холбоо, хамтын ажиллагааг илэрхийлэх, механизмыг тайлбарлах зэрэг боломжтой.

Зорилго

ДНХ гэмтэлтэй үеийн *P53*, *MDM2* уургуудын харилцан үйлчлэлийг стохастик загварчлалын аргаар судалж, зохицуулгын механизмыг тайлбарлах зорилгын хүрээнд

- Урвал явагдах боломжийн тэгшитгэлийг бичиж, бодох
- Gillespie-н алгоритмаар код бичих зорилтуудыг биелүүллээ.

Судалгааны хэрэглэгдэхүүн

Эукариот эс нь дунджаар 10-100 мкм хэмжээтэй, бүрхүүлээр тусгаарлагдсан бөөмтэй, тусгай үүрэг бүхий олон эрхтэнцэрүүдтэй. Эс нь удмын мэдээлэл болон уургийн нийлэгжилтийн мэдээллийг агуулах ДНХ-ээс гадна олон төрлийн уураг, фермент, тэжээлийн бодис, ионуудыг агуулна.

P53 уураг нь хавдар дарангуйлагч уураг бөгөөд эсийн амьдралыг шийддэг чухал зохицуулагч уураг юм. *MDM2* уураг нь *P53* уургийн задралыг эрчимжүүлж, эс дэхь *P53* уургийн төвшинг тогтвортой бага байлгадаг. Харин ДНХ гэмтэхэд энэ зохицуулга эргэдэг байна. Өөрөөр хэлбэл *MDM2* уураг *P53* уургийн төвшинг бага байлгах зохицуулга алдагдана. ДНХ-д гэмтэл үүсэхэд

MDM2 уургийн задрал ихэсдэг байна. Үүний дүнд *MDM2* уургийн төвшин багасна. Ингэснээр *P53* уургийн төвшин нэмэгдэж улмаар *MDM2* уургийн транскрипцийг идэвхжүүлэн *MDM2* уургийн төвшинг нэмэгдүүлнэ. Өөрөөр хэлбэл ДНХ-д гэмтэл үүсэхэд *P53*, *MDM2* уургуудын харилцан үйлчлэл өөрчлөгддөг байна.

Судалгааны арга зүй

- Урвалуудын урвал явагдах боломжийн тэгшитгэлүүд болон урвалын тогтмолуудыг бусад загварчлалын судалгааны ажил дээр үндэслэн масс үйлчлэлийн хуулийг ашиглан урвал тус бүр дээр бичив.
- Молекулуудын тооны анхны утгыг нэгээр авлаа.
- Gillespie-ийн алгоритмаар Fortran 95, Matlab 2010, Mathematica 7 програмд код бичиж, симуляци хийв.

Үр дүн

- *P53* уургийн нийлэгжих болон задрах, *P53* уураг *MDM2* уурагтай холбогдож *P53/MDM2* хос үүсэх болон салах, *P53/MDM2* хос *P53* болон *MDM2* уургуудыг нийлэгжүүлэх, *mdm2*-ийн транскрипци болон задрах, *MDM2*-ийн трансляци, *MDM2* уураг задрах урвалууд явагдана гэж үзээд урвал явагдах боломж (propensity)-ийн тэгшитгэлүүдийг бичиж бодов. Бодолтоос *P53* уураг нийлэгжих урвал явагдах боломж 1000, *P53* уураг *MDM2* уурагтай холбогдоод *P53/MDM2* хос үүсэх урвал явагдах боломж 5000, *P53/MDM2* хос *P53* уургийг нийлэгжүүлэх урвал явагдах боломж 0.2, *P53/MDM2* хос *P53*, *MDM2* болж салах урвал явагдах боломж 7200, *P53/MDM2* хос *MDM2* уургийг нийлэгжүүлэх урвал явагдах боломж 11, *mdm2*, мРНХ транскрипци явагдах боломж 0.03, *P53* уураг задрах урвал явагдах боломж 0.1, *MDM2* трансляци явагдах боломж 1.4, *mdm2*, мРНХ задрах боломж 0.6, *MDM2* уураг задрах урвал явагдах боломж 0.2 байлаа.
- *mdm2*, *P53*, *MDM2*, *P53/MDM2* хосын молекулын тоо болон товлосон арван урвалаасаа төлөвийн өөрчлөлтийн 4x10 хэмжээтэй матриц байгуулав.
- Gillespie-н алгоритмаар Fortran 95, Matlab 2010 програмуудад код бичиж симуляци хийв. Симуляциас гарсан тоон утгуудаар Mathematica 7 програмаар *P53*, *MDM2*, *mdm2*, *P53/MDM2* хосын молекулын тооны өөрчлөлтийн график байгуулав. Графикаас харвал *P53* уургийн молекулын

тоо огцом өсөөд буурах эгшинд *MDM2* уургуудын молекулын тоо өсөөд, алгуур буурч байлаа. *mdm2* болон *P53/MDM2* хосын молекулын тоо *P53* уургийн молекулын тоо ихсэх эгшинд огцом өсөөд буурч байлаа.

Дүгнэлт

1. ДНХ гэмтэлтэй үеийн *P53*, *MDM2* уургуудын харилцан үйлчлэлийн стохастик загвар хийж, *P53*, *MDM2* уургуудын харилцан үйлчлэлд оролцох арван урвалыг товлож, урвал тус бүрийн урвал явагдах боломжийн тэгшитгэлүүдийг бичиж бодов.
2. *mdm2*, *P53*, *MDM2*, *P53/MDM2* хосын молекулын тоо, товлосон арван урвалаасаа төлөвийн өөрчлөлтийн 4×10 хэмжээтэй матриц байгуулсан. Gillespie-н алгоритмаар код бичиж симуляци хийв.

Түлхүүр үг

ДНХ гэмтэл, *P53*, *MDM2* уургуудын харилцан үйлчлэл, урвал явагдах боломж, Gillespie-н алгоритм

ABSTRACT

Background

DNA damages can have physical, chemical and biological causes. There is the DNA damage repairing mechanisms that are revealed on checkpoints during the cell division. *P53*, *MDM2* proteins interactions play a vital role in the repairing mechanisms: the cellular senescence, cell-cycle arrest and the apoptosis. If there is a DNA damage, the *P53* (*P53*, tumor suppressor), *MDM2* (*MDM2*, Mouse Double Minute) proteins regulation fails and develops a cancer.

The *P53*, *MDM2* proteins laboratory trials are conducted very well, however, the studies on modeling are rare. The lab studies require a lot wealth and time. The modeling study can properly expose the proteins interactions and mechanisms logically even it costs cheaper and saves the time.

Purpose

We purposed to study the *P53*-*MDM2* interaction stochastic modeling and its expand of the regulation mechanisms when DNA is damaged. In this framework we:

- Figured out and calculated the reactions propensities
- Wrote the code according to the Gillespie algorithm

Materials

Eukaryote is any organism that have nucleus and other special function organelles enclosed with membranes. Its size is typically 10-100 mkm in diameter. This cell contains genetic and protein synthesis materials as well as other many proteins, ferment, nutrition and ions. The *P53* protein is a cancer suppressor and regulates the cell cycle. The *MDM2* intensifies the *P53*, and stabilizes the cell *P53* level. However the regulation reverses when there occurs a DNA damages. It means that the *MDM2* and *P53* regulation and interactions are changed: the *MDM2* loses the control on the *P53*; and its level decreases in a result of increased degradation. The *P53* level goes up activating the *MDM2* transcription.

Methods

- According to the experimental and stochastic model studies we wrote each reaction equation using the law of mass action
- The molecules first meaning was expressed by 1.
- The simulation was done and the codes were computed on Fortran 95, Matlab 2010, Mathematica 7 by the Gillespie algorithm.

Results

- All the reaction were figured out: the *P53* protein synthesis and degradation, *Mdm2*, *mRNA* transcription, *P53/MDM2* pair *P53* protein synthesis, bifurcation, pair formation, *MDM2* translational, *P53/MDM2* pair *MDM2* protein synthesis and *MDM2* protein degradation. We calculated the propensities: the *P53* synthesis-1000, *P53* and *MDM2* pair formation-5000, *P53/MDM2* pair *P53* protein synthesis-0.2, *P53/MDM2* pair *P53* protein bifurcation-7200, and *P53/MDM2* pair *MDM2* protein synthesis, *mdm2* transcription-0.03, *P53* degradation-0.1, *MDM2* translation-1.4, *mdm2* degradation-0.6, *MDM2* protein degradation-0.2.
- We wrote down the propensities and construct the 4x10 type changing matrix from the planned 10 equations involving the *mdm2*, *P53*, *MDM2*, *P53/MDM2* pairs. The simulation model was computed by the Gillespie algorithm.
- We wrote down the propensities and construct the 4x10 type changing matrix. The simulation model was computed on Matlab 7, Fortran 95 programs by four-step Gillespie algorithm. We made the changing graphics of the *P53*, *MDM2*, *mdm2*, *P53/MDM2*. The graphics showed that while the *P53* protein molecules number went up and down sharply, the *MDM2* protein molecules increased and then decreased gradually. *mdm2* and *P53/MDM2* pair molecules were harshly increased and decreased with the *P53* proteins molecules.

Conclusions

1. We made the DNA damage *P53*, *MDM2* proteins interaction stochastic model. For this model we wrote 10 interaction equations and probabilities of each equation.
2. We wrote down the propensities and construct the 4x10 type changing matrix from the planned 10 equations involving the *mdm2*, *P53*, *MDM2*, *P53/MDM2*

pairs. The simulation model was computed by the Gillespie algorithm. According to the simulation the DNA damage *P53*, *MDM2* proteins interaction can be defined by the stochastic model.

Key words

DNA damage, P53, MDM2 interactions, propensities, Gillespie algorithm

ГАРЧИГ

ГАРЧИГ	3
ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	5
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	6
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	6
БҮЛЭГ 1. УДИРТГАЛ	7
1.1 Судалгааны ажлын үндэслэл	7
1.2 Судалгааны зорилго, зорилт	8
1.3 Судалгааны шинэлэг тал	8
1.4 Судалгааны үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал	8
1.5 Судалгааны ажлыг хэвлүүлсэн байдал	9
БҮЛЭГ 2. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ	10
2.1 ДНХ гэмтэлтэй үеийн <i>P53, MDM2</i> уургуудын харилцан үйлчлэлийн загварчлал	10
2.2 Стохастик загвар, урвал явагдах боломж	13
2.2.1 Стохастик загвар	13
2.2.2 Урвал явагдах боломж	15
БҮЛЭГ 3. СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН, АРГА ЗҮЙ	16
3.1 Судалгааны хэрэглэгдэхүүн	16
3.1.1 Эукариот эс	16
3.1.2 ДНХ, түүний гэмтэл	17
3.2 Арга зүй	20
3.2.1 Уургуудын харилцан үйлчлэл	20
3.2.2 Gillespie-н алгоритм	21

3.2.3 Ашигласан программууд	24
БҮЛЭГ 4. ҮР ДҮН	25
4.1 Стохастик загвар	25
4.2 Симуляцийн үр дүн	29
БҮЛЭГ 5. ХЭЛЦЭМЖ	32
БҮЛЭГ 6. ДҮГНЭЛТ	33
ИШЛЭСЭН МАТЕРИАЛ	34

ИШЛЭСЭН МАТЕРИАЛ

1. Sperka T, Wang J, Rudolph KL. DNA damage checkpoints in stem cells, ageing and cancer. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2012;13:579-590
2. Harris SL, Levine AJ. The p53 pathway: Positive and negative feedback loops. *Oncogene*. 2005;24:2899-2908
3. Bourdon J, Laurenzi VD, Melino G, Lane D. P53: 25 years of research and more questions to answer. *Cell death and differentiation*. 2003;10:397-399
4. ЭМХТ. Эрүүл мэндийн үзүүлэлт 2014. 2012-2014
5. Lane D, Crawford L. T antigen is bound to a host protein in sy40-transformed cells. 1979
6. Lev Bar Or R, Maya R, Segel LA, Alon U, Levine AJ, Oren M. Generation of oscillations by the p53-mdm2 feedback loop: A theoretical and experimental study. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000;97:11250-11255
7. Ma L, Wagner J, Rice JJ, Hu W, Levine AJ. A plausible model for the digital response of p53 to DNA damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102:14266–14271
8. Monk NA. Oscillatory expression of hes1, p53, and nf-kappab driven by transcriptional time delays *Current Biology*. 2003;13:1409–1413
9. Feng XJ. A mathematical model of a p53 oscillation network triggered by DNA damage. *Chinese Physics*. 2010;19:1-5
10. Hunziker A, Jensen MH, Krishna S. Stress-specific response of the p53-mdm2 feedback loop. *BMC systems biology*. 2010;4:94
11. Ullah M, Schmidt H, Cho K, Wolkenhauer O. Deterministic modelling and stochastic simulation of biochemical pathways using matlab. *Systems biology*. 2006;153:53
12. Gonze D, Halloy J, Leloup J-C, Goldbeter A. Stochastic models for circadian rhythms: Effect of molecular noise on periodic and chaotic behaviour. *Comptes rendus biologiques*. 2003;326:189-203
13. Wolkenhauer O. Systems biology-dynamic pathway modelling. 2004
14. Kauffman S, Wille JJ. The mitotic oscillator in physarum polycephalum. *Journal of theoretical biology*. 1975;55:47IN183-182IN293
15. Goldbeter A. A minimal cascade model for the mitotic ascillator involving cycle and cdc2 kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88:9107-9111
16. Watson J CF. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid *Nature (London)*. 1953;171 (4356): .737-738
17. Vousden KH, Lane DP. P53 in health and disease. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2007;8:275-283
18. Cheok CF, Verma CS, Baselga J, Lane DP. Translating p53 into the clinic. *Nature reviews Clinical oncology*. 2011;8:25-37

19. Momand J ZG, Olson DC, George D, Levine AJ. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell*. 1992;69:1237- 1245
20. Kubbutat MH, Jones SN, Vousden KH. Regulation of p53 stability by mdm2. *Nature*. 1997;387:299-303
21. Calzone L. Temporal organization of the budding yeast cell cycle: General principles and detailed simulations. 2003
22. Wolfram. Mathematica edition. 2008
23. MathWorks. Matlab. 2001
24. Lahey. Fortran. 2003
25. Gonze D, Halloy J, Goldbeter A. Deterministic versus stochastic models for circadian rhythms. *Journal of biological physics*. 2002;28:637-653
26. Kriete A, Eds ER. Computational system biology, chapter13, computational models for circadian rhythms: Deterministic versus stochastic approaches. *Elsevier AP* 2006
27. Bar-Or RL, Maya R, Segel LA, Alon U, Levine AJ, Oren M. Generation of oscillations by the p53-mdm2 feedback loop: A theoretical and experimental study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97:11250-11255
28. Ma L, Wagner J, Rice JJ, Hu W, Levine AJ, Stolovitzky GA. A plausible model for the digital response of p53 to DNA damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102:14266-14271
29. Wagner J, Ma L, Rice J, Hu W, Levine A, Stolovitzky G. P53-mdm2 loop controlled by a balance of its feedback strength and effective dampening using atm and delayed feedback. *Systems biology*. 2005;152:109