IV117: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

3.12.2008

Obsah

Robustnost biologických systémů

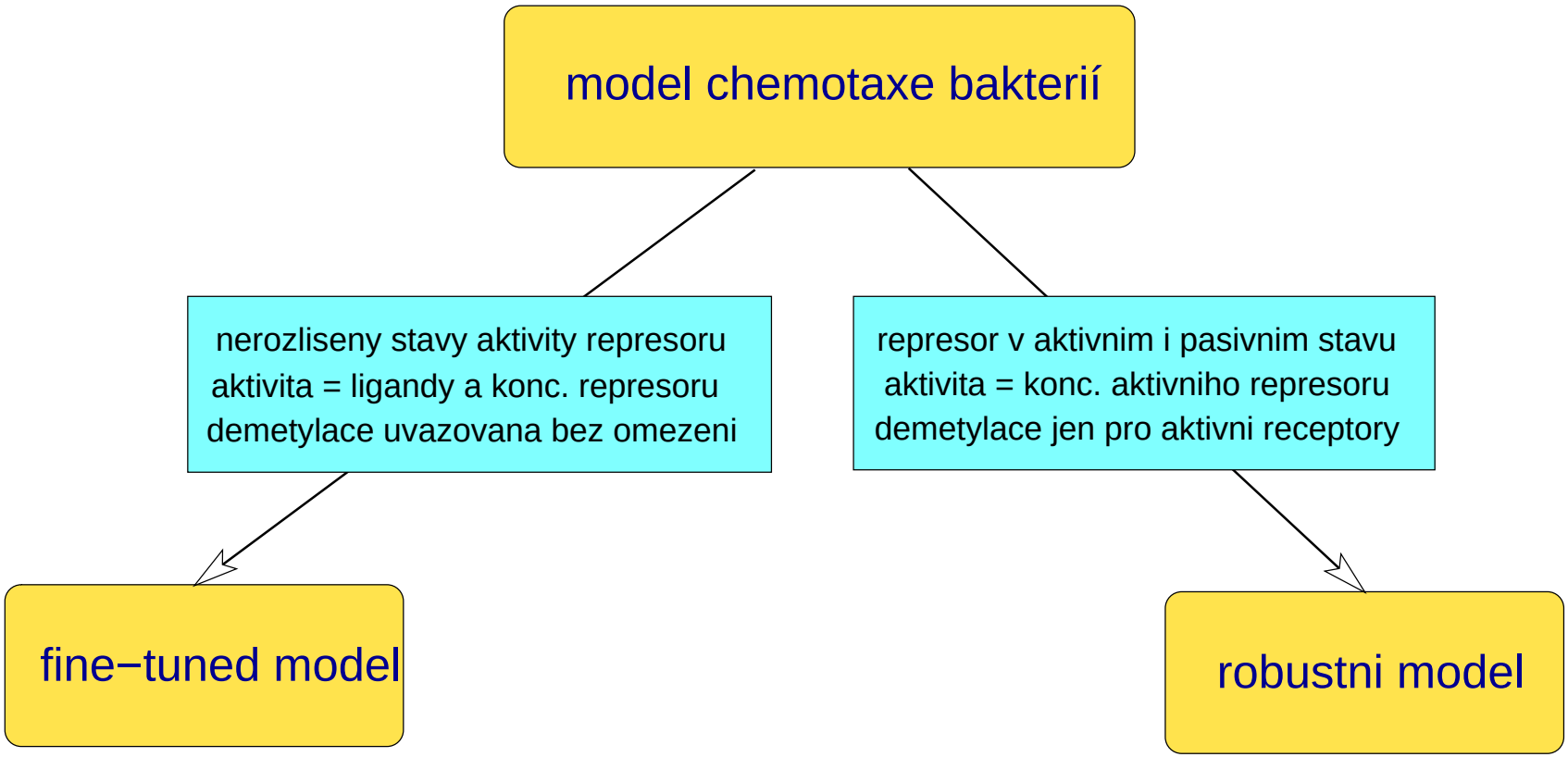
Omezování chybovosti – kinetic proofreading

Obsah

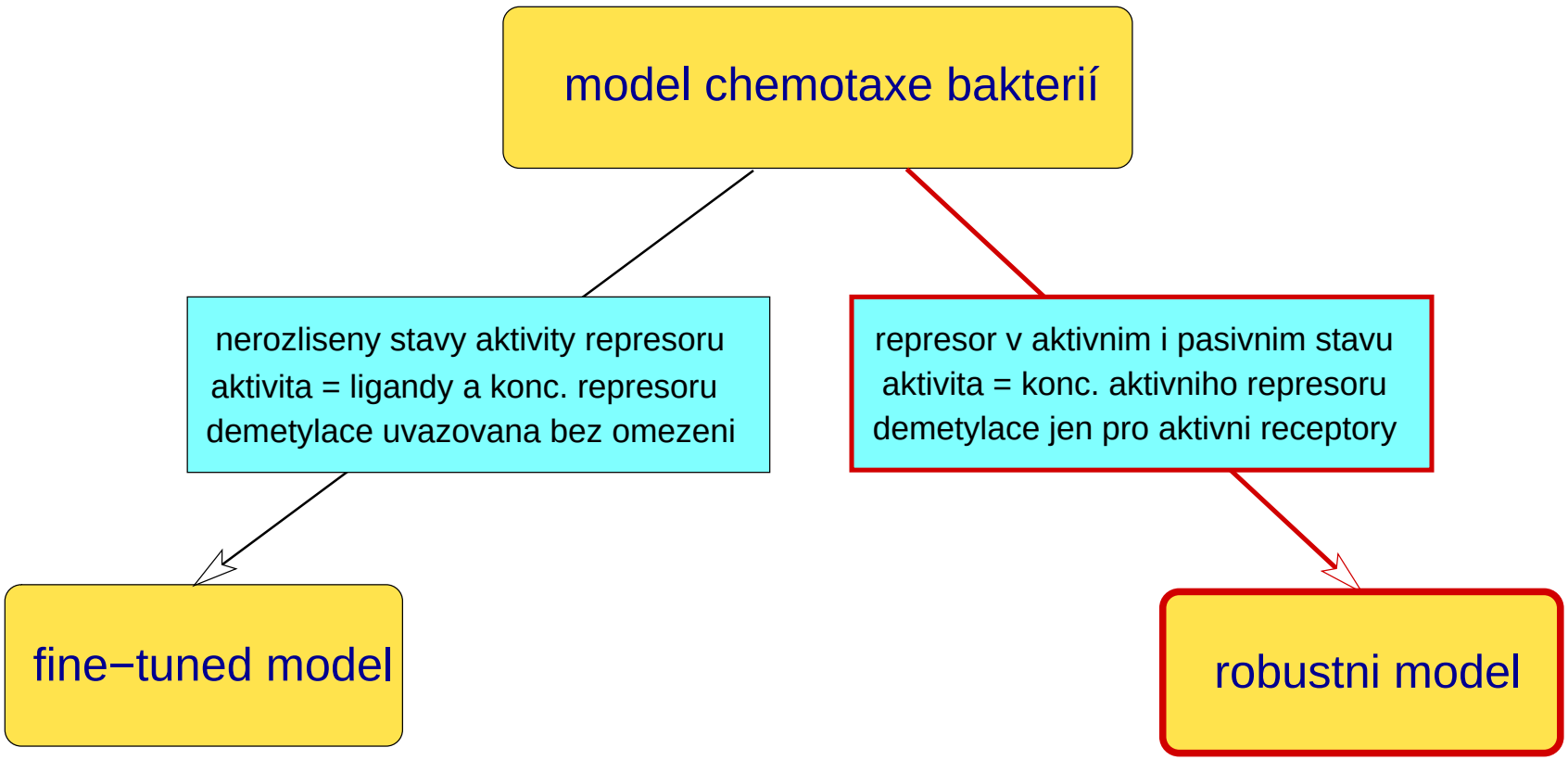
Robustnost biologických systémů

Omezování chybovosti – kinetic proofreading

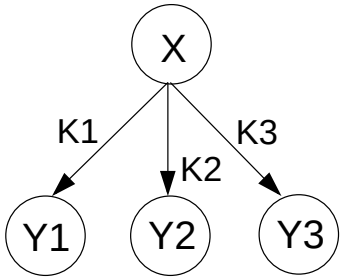
Robustnost chemotaxe – opakování



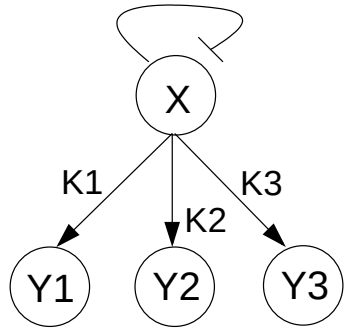
Robustnost chemotaxe – opakování



Robustnost – citlivost na parametry



(trX).b	1.10482
(trX).a	1.10482
(trY1).b	1
(trY1).n	0.0102839
(trY1).K	0.00638979
(trY1).a	0.999999
(trY2).b	1
(trY2).n	0.091486
(trY2).K	0.0998441
(trY2).a	0.999999
(trY3).b	1
(trY3).n	0.23443
(trY3).K	0.458924
(trY3).a	0.999999

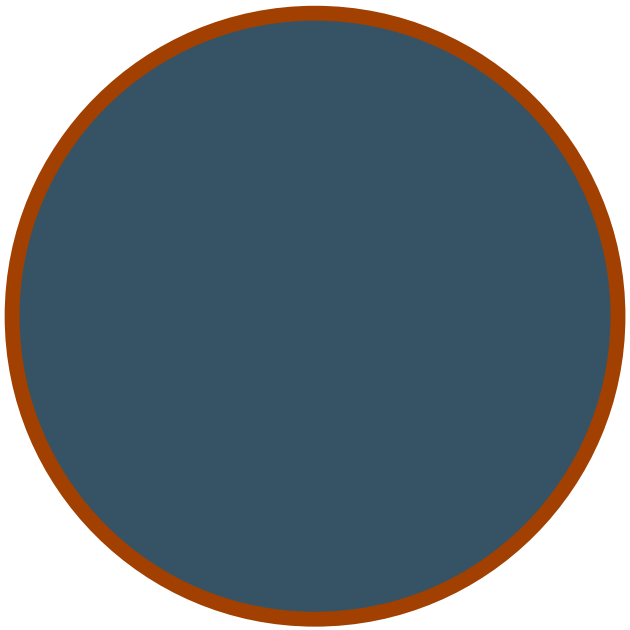


(trX).b	0.873808
(trX).a	0.873808
(trY1).b	1
(trY1).n	0.0485711
(trY1).K	0.0429537
(trY1).a	0.999999
(trY2).b	1
(trY2).n	0.259043
(trY2).K	0.591915
(trY2).a	0.999999
(trY3).b	1
(trY3).n	0.0602073
(trY3).K	1.87149
(trY3).a	0.999999

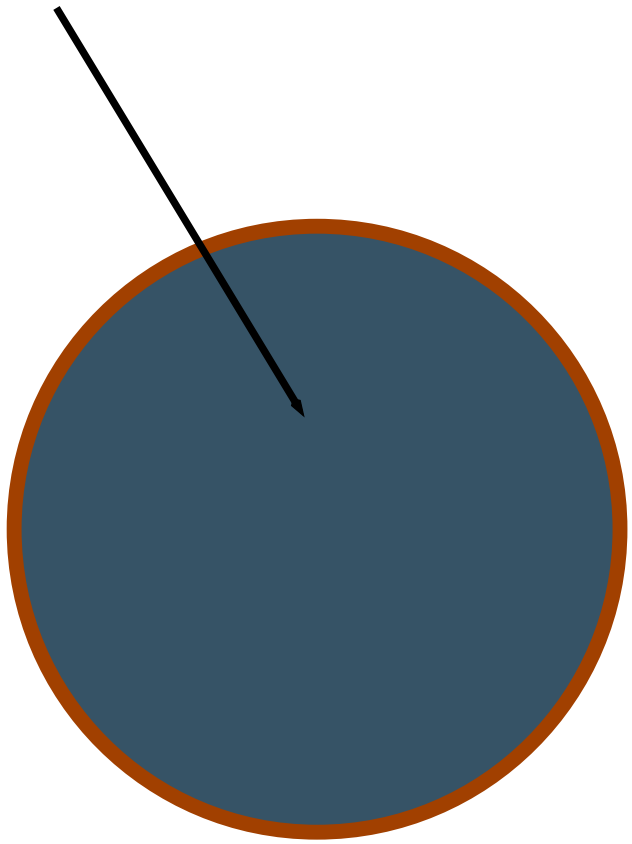
Robustnost diferenciace buněk – morfogeneze

- v eukaryotických organismech buňky při vývoji rozčleněny do tkání
- prostorové formování tkání řízeno signální dráhou citlivou na specifické proteiny – **morfogeny**
- nejprve všechny buňky stejné (získány dělením vajíčka)
- postupně diferenciovány a tvarovány prostorovými gradienty morfogenů

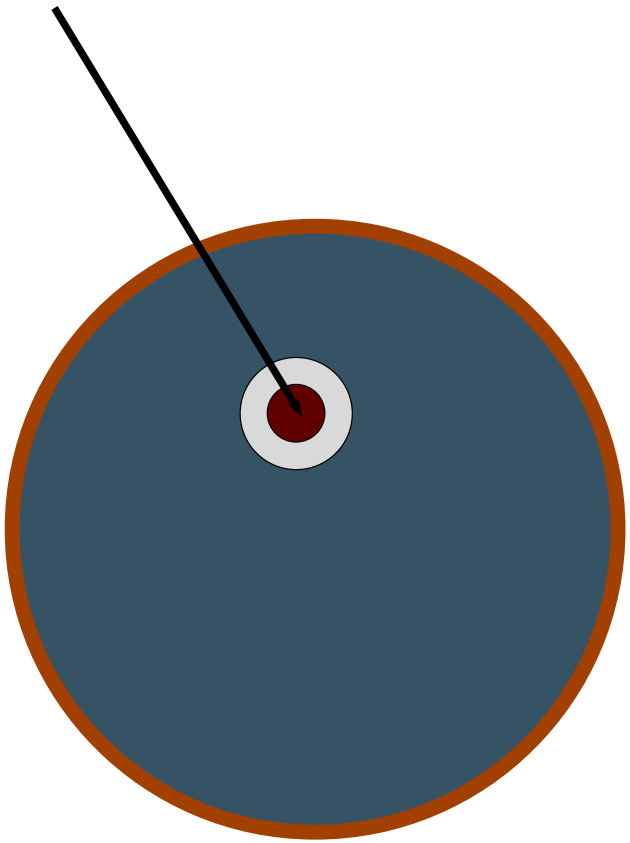
Diferenciace buněk – morfogeneze



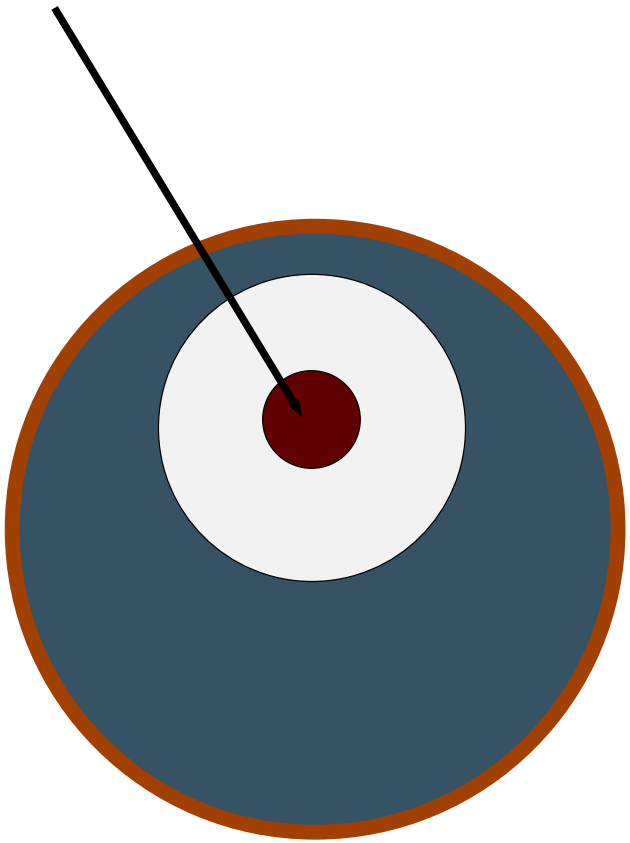
Diferenciace buněk – morfogeneze



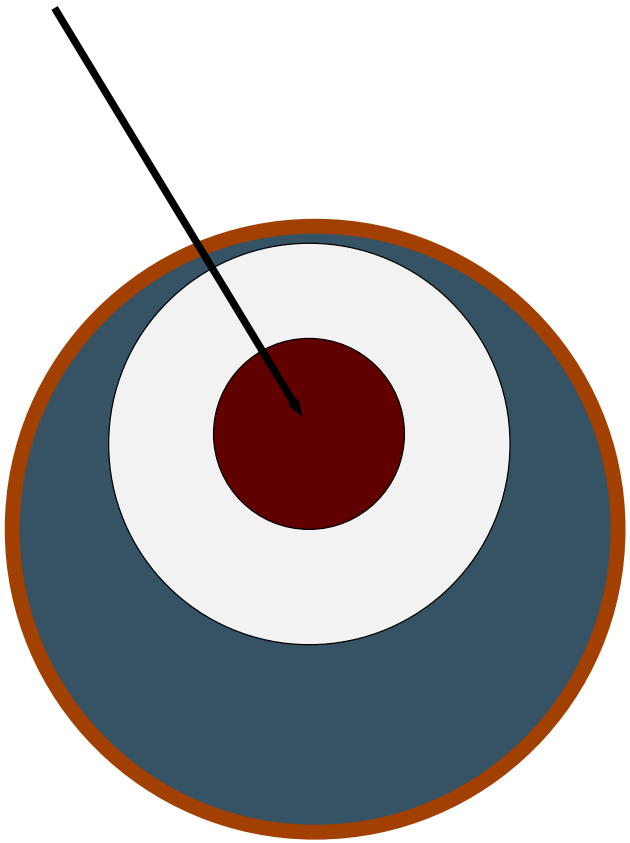
Diferenciace buněk – morfogeneze



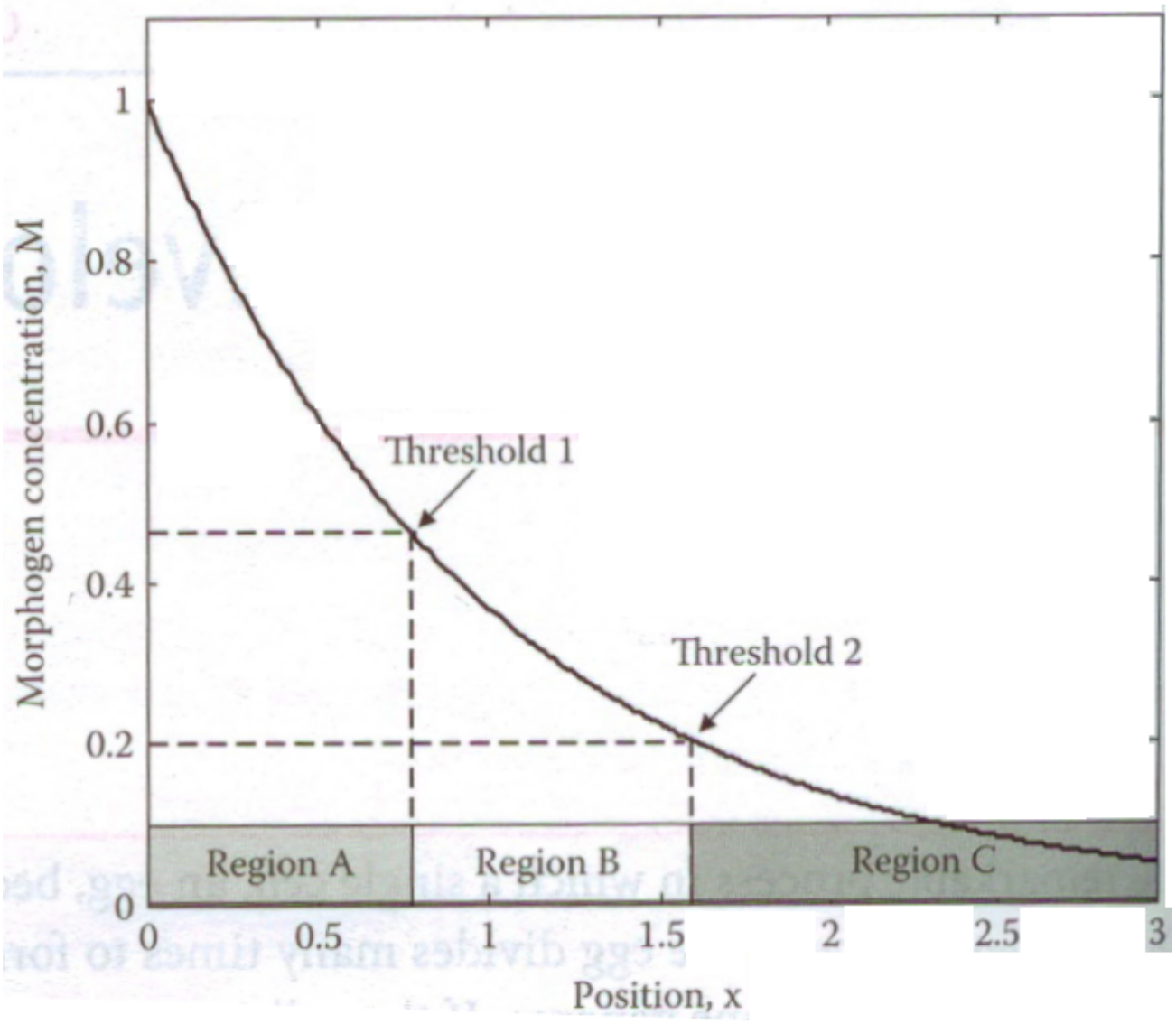
Diferenciace buněk – morfogeneze



Diferenciace buněk – morfogeneze

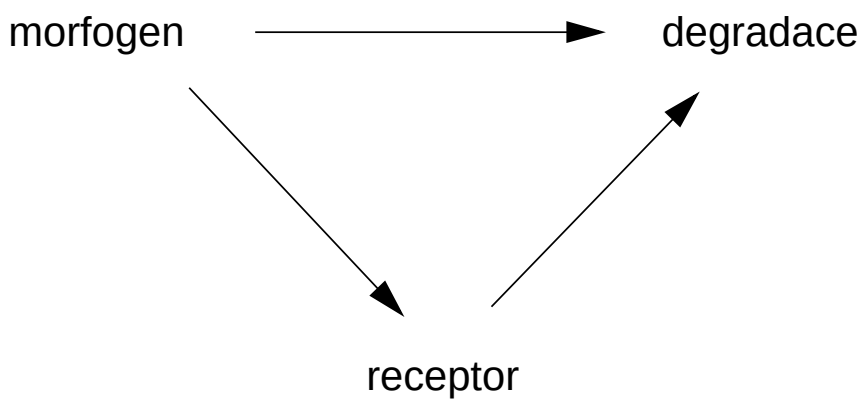


Diferenciace buněk – morfogeneze

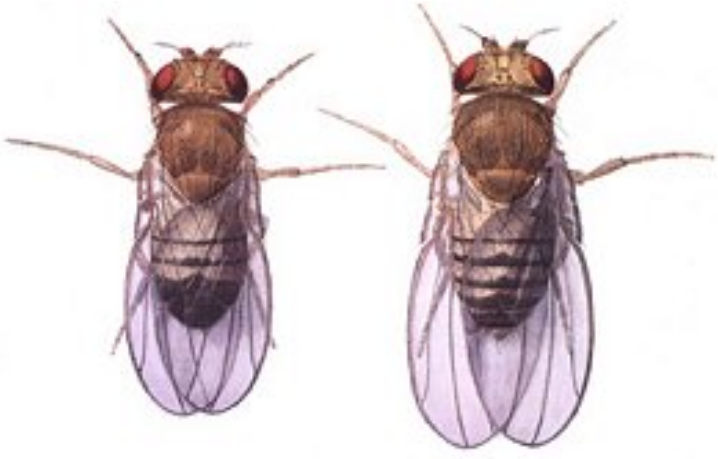


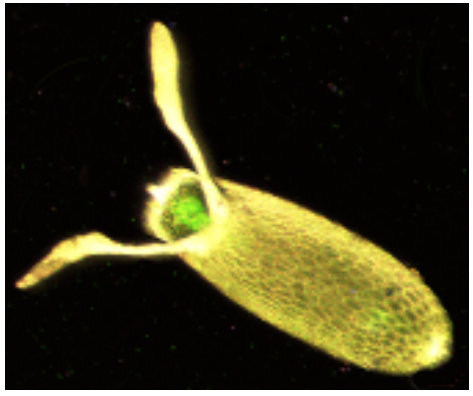
Robustnost diferenciace buněk – morfogeneze

- morfogeneze je řízena specifickými signálními dráhami
  - receptory citlivé na morfogeny
  - cílovým bodem jsou promotory genů figurujících v developmentálních transkripčních sítích
- nastavení hranic regionů je robustní vůči fluktuacím a změnám v genetické regulaci
  - způsobeno markantním zvyšováním rychlosti degradace morfogenu s jeho rostoucí koncentrací



Morfogeneze octomilky obecné





- Drosophila melanogaster (také “vinná muška”)
- vyvíjí se z vajíčka (cca 7 dní)
- experimentálně byla zjištěna robustní morfogeneze

A. Eldar et.al. Robustness of the BMP morphogen gradient in Drosophila embryonic patterning. Nature. 419, 304-308 (2002).

Obsah

Robustnost biologických systémů

Omezování chybovosti – kinetic proofreading

Stupně volnosti (nepřesnosti) v organismu

- některé interakce uvnitř organismu závisí na selekci správných komponent při působení rušivých faktorů

Stupně volnosti (nepřesnosti) v organismu

- některé interakce uvnitř organismu závisí na selekci správných komponent při působení rušivých faktorů
  - problém rozlišitelnosti

Stupně volnosti (nepřesnosti) v organismu

- některé interakce uvnitř organismu závisí na selekci správných komponent při působení rušivých faktorů
  - problém rozlišitelnosti
    - vazba proteinu na patřičnou část DNA
    - elongace aminokyselin – volba správného antikodonu (tRNA) pro příslušný kodon v mRNA
    - další vazby terciálních struktur (např. interakce proteinů, interakce ligandů s receptorem, ...)
    - ...

Stupně volnosti (nepřesnosti) v organismu

- některé interakce uvnitř organismu závisí na selekci správných komponent při působení rušivých faktorů
  - problém rozlišitelnosti
    - vazba proteinu na patřičnou část DNA
    - elongace aminokyselin – volba správného antikodonu (tRNA) pro příslušný kodon v mRNA
    - další vazby terciálních struktur (např. interakce proteinů, interakce ligandů s receptorem, ...)
    - ...
- výběr špatné komponenty (chyba) může mít fatální následky

Stupně volnosti (nepřesnosti) v organismu

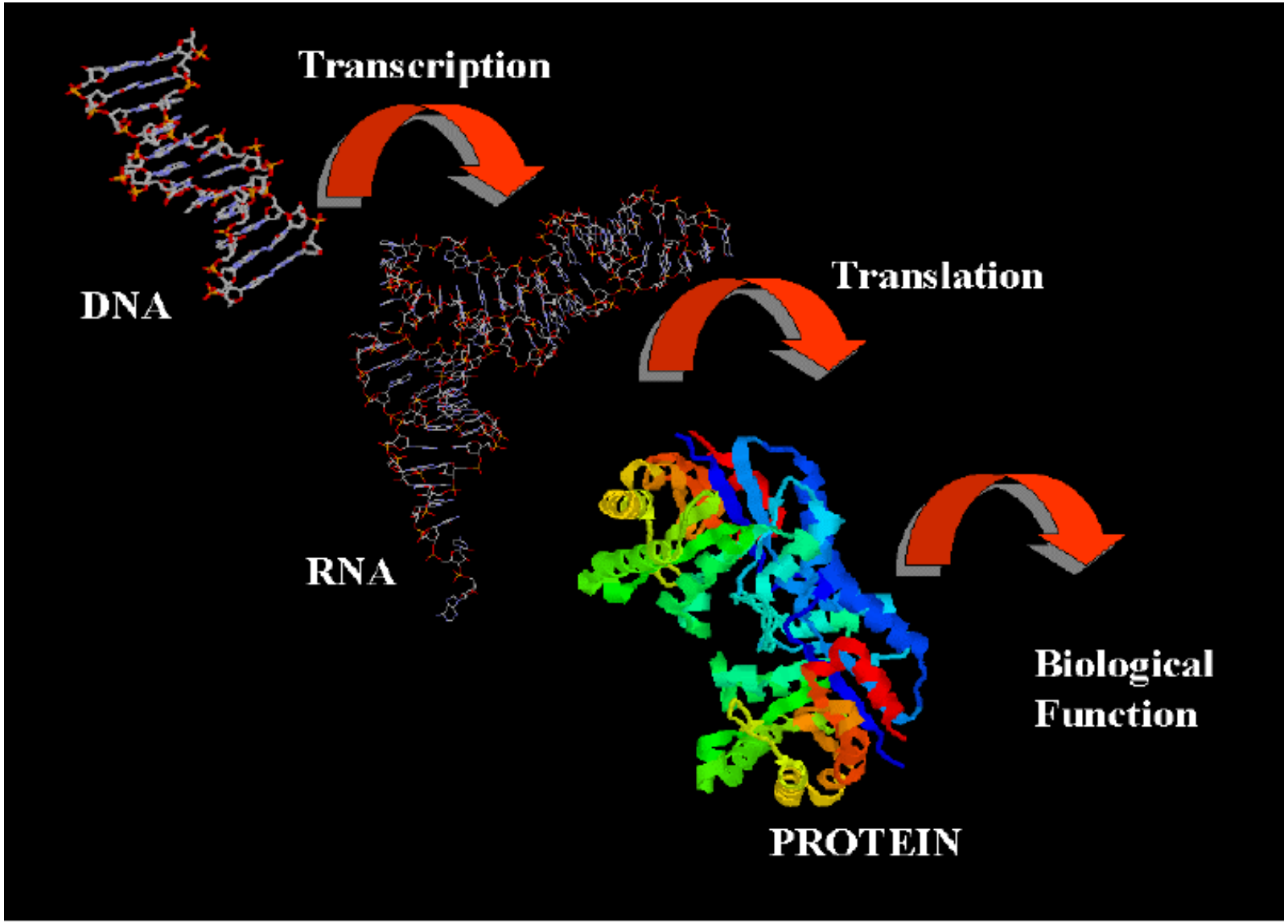
- některé interakce uvnitř organismu závisí na selekci správných komponent při působení rušivých faktorů
  - problém rozlišitelnosti
    - vazba proteinu na patřičnou část DNA
    - elongace aminokyselin – volba správného antikodonu (tRNA) pro příslušný kodon v mRNA
    - další vazby terciálních struktur (např. interakce proteinů, interakce ligandů s receptorem, ...)
    - ...
- výběr špatné komponenty (chyba) může mít fatální následky
- jak minimalizovat možnost chyby?

Stupně volnosti (nepřesnosti) v organismu

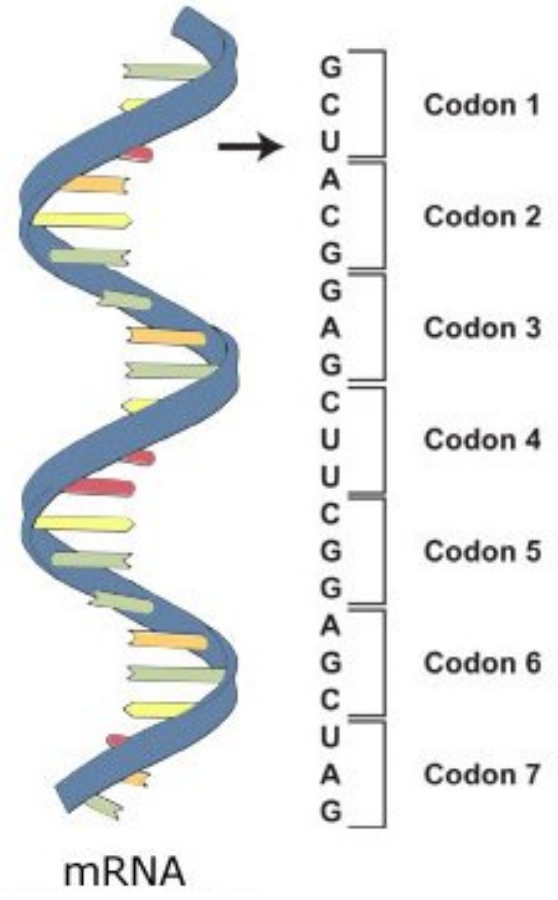
- některé interakce uvnitř organismu závisí na selekci správných komponent při působení rušivých faktorů
  - problém rozlišitelnosti
    - vazba proteinu na patřičnou část DNA
    - elongace aminokyselin – volba správného antikodonu (tRNA) pro příslušný kodon v mRNA
    - další vazby terciálních struktur (např. interakce proteinů, interakce ligandů s receptorem, ...)
    - ...
- výběr špatné komponenty (chyba) může mít fatální následky
- jak minimalizovat možnost chyby?
  - mechanismus kinetické korektury – **kinetic proofreading**

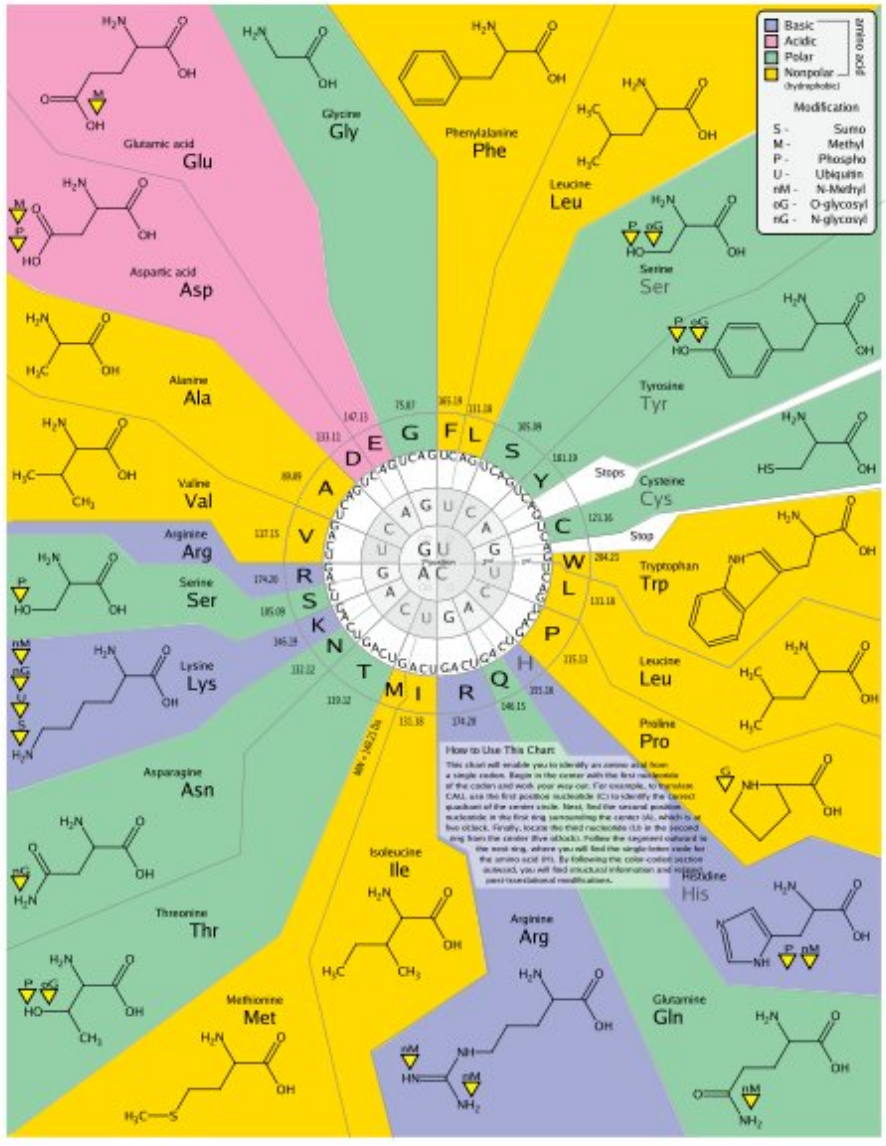
J.J. Hopfield, "Kinetic proofreading: a new mechanism for reducing errors in biosynthetic processes requiring high specificity." Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 71:4135-4139, (1974).

Translace

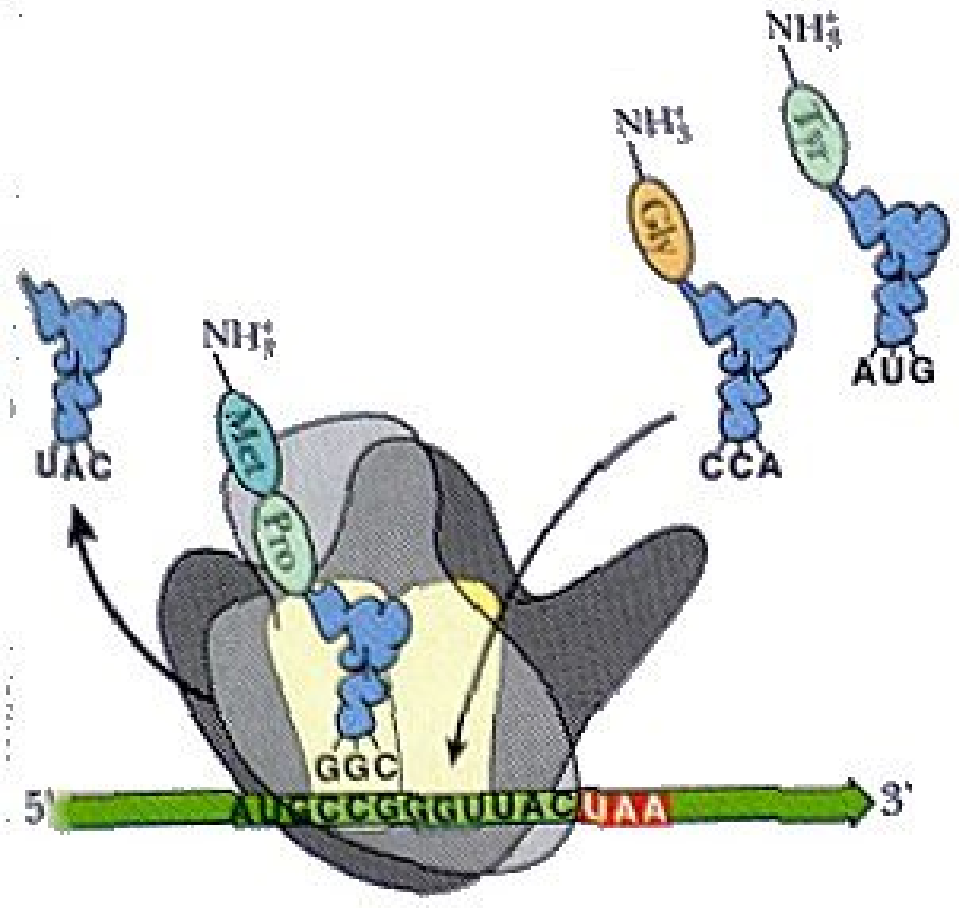

Transcription
DNA
Translation
RNA
Biological
Function
PROTEIN

Mapování antikodonů dle genetického kódu

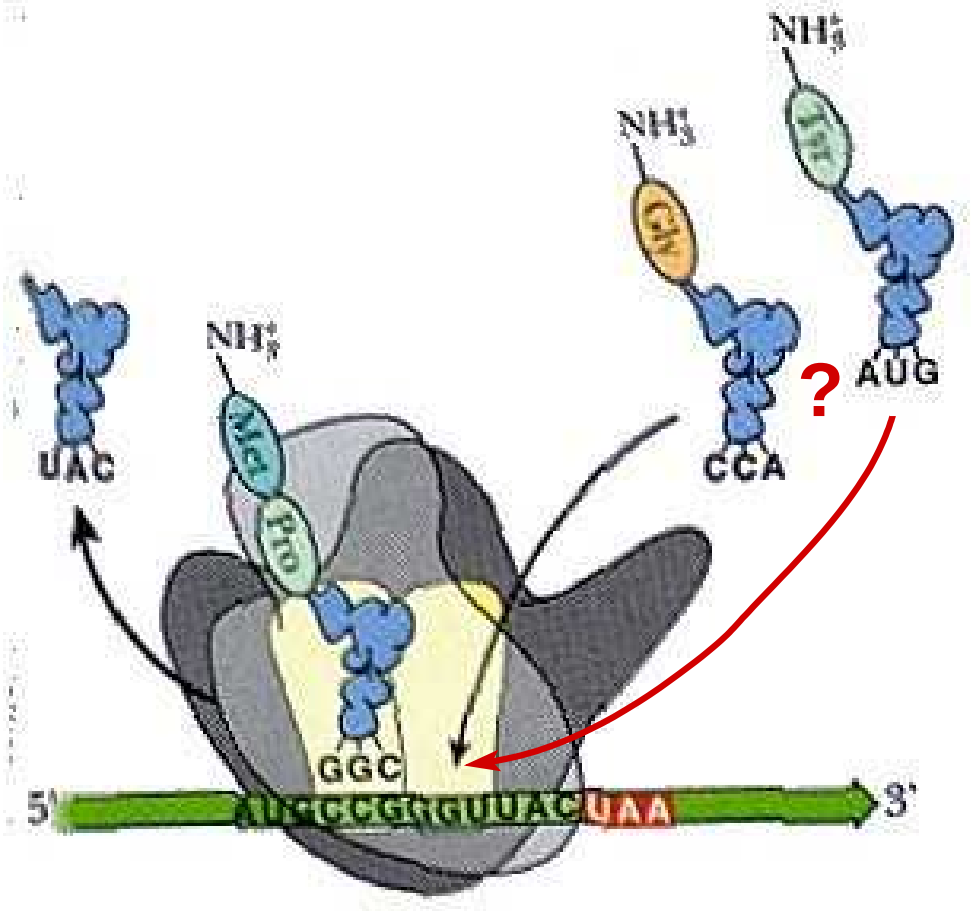




Mapování antikodonů v ribozómu



Mapování antikodonů v ribozómu



Mapování antikodonů

- vlivem působení rušivých faktorů (např. fluktuace teploty) může dojít k navázání nesprávného antikodonu

Mapování antikodonů

- vlivem působení rušivých faktorů (např. fluktuace teploty) může dojít k navázání nesprávného antikodonu
  – porušení genetického kódu

Mapování antikodonů

- vlivem působení rušivých faktorů (např. fluktuace teploty) může dojít k navázání nesprávného antikodonu
  – porušení genetického kódu
- chyby v translaci nastávají řádově s frekvencí 10^{-4}

Mapování antikodonů

- vlivem působení rušivých faktorů (např. fluktuace teploty) může dojít k navázání nesprávného antikodonu
  – porušení genetického kódu
- chyby v translaci nastávají řádově s frekvencí 10^{-4}
  - proteiny mají řádově 100 aminokyselin

Mapování antikodonů

- vlivem působení rušivých faktorů (např. fluktuace teploty) může dojít k navázání nesprávného antikodonu
  – porušení genetického kódu
- chyby v translaci nastávají řádově s frekvencí 10^{-4}
  - proteiny mají řádově 100 aminokyselin
  - tedy pravděpodobnost vytvoření proteinu s jednou chybnou aminokyselinou je $100 \cdot 10^{-4} = 0.01 = 1\%$

Mapování antikodonů

- vlivem působení rušivých faktorů (např. fluktuace teploty) může dojít k navázání nesprávného antikodonu
  – porušení genetického kódu
- chyby v translaci nastávají řádově s frekvencí 10^{-4}
  - proteiny mají řádově 100 aminokyselin
  - tedy pravděpodobnost vytvoření proteinu s jednou chybnou aminokyselinou je $100 \cdot 10^{-4} = 0.01 = 1\%$
  - větší frekvence chyb by vedla k dysfunkčnímu proteinu!

Modelování procesu translace

- nejprve vytvoříme jednoduchý model
  - předpoklad rovnovážného stavu vazby tRNA–kodon
  - chybovost určena přímo pravděpodobností výběru nesprávného antikodonu

Modelování procesu translace

- nejprve vytvoříme jednoduchý model
  - předpoklad rovnovážného stavu vazby tRNA–kodon
  - chybovost určena přímo pravděpodobností výběru nesprávného antikodonu
- provedeme rozšíření modelu v němž bude možnost chyby redukována mechanismem proofreadingu

Model translace

C

c ... **správný** antikodon (tRNA)

Model translace

$$c + C$$

c ... **správný** antikodon (tRNA)
C ... kodon (mRNA)

Model translace

$$c + C \underset{k'_c}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC$$

c ... **správný** antikodon (tRNA)
C ... kodon (mRNA)
cC ... vazba kodon–antikodon

Model translace

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{v} A$$

c ... **správný** antikodon (tRNA)
C ... kodon (mRNA)
cC ... vazba kodon–antikodon
A ... **správná** aminokyselina

Model translace

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{v} A$$

k_c ... rychlost formace vazby kodon–antikodon
k_c' ... rychlost rozpadu vazby kodon–antikodon
v ... rychlost vytvoření vazby A s předchozí aminokyselinou

Model translace

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{v} A$$

- formování proteinu (vazeb mezi aminokyselinami) je řádově pomalejší než interakce na kodonu

$$v << k_c \qquad v << k_c'$$

Model translace

$$c + C \underset{k'_c}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{v} A$$

- formování proteinu (vazeb mezi aminokyselinami) je řádově pomalejší než interakce na kodonu

$$v << k_c \qquad v << k'_c$$

$\Rightarrow$ v nemá z krátkodobého hlediska vliv na rovnovážný stav reakcí k_c a k'_c

Model translace

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC$$

Model translace

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC$$

$$\frac{[cC]}{dt} = k_c[c][C] - k_c'[cC]$$

Model translace

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC$$

$$\frac{[cC]}{dt} = k_c[c][C] - k_c'[cC]$$

$$\frac{[cC]}{dt} = 0$$

Model translace

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC$$

$$\frac{[cC]}{dt} = k_c[c][C] - k_c'[cC]$$

$$\frac{[cC]}{dt} = 0 \Rightarrow k_c[c][C] = k_c'[cC]$$

Model translace

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC$$

$$\frac{[cC]}{dt} = k_c[c][C] - k_c'[cC]$$

$$\frac{[cC]}{dt} = 0 \Rightarrow k_c[c][C] = k_c'[cC]$$

$$\Rightarrow [cC] = \frac{k_c}{k_c'}[c][C]$$

Model translace

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC$$

$$\frac{[cC]}{dt} = k_c[c][C] - k_c'[cC]$$

$$\frac{[cC]}{dt} = 0 \Rightarrow k_c[c][C] = k_c'[cC]$$

$$\Rightarrow [cC] = \frac{k_c}{k_c'}[c][C]$$

- zavedeme $K_c = \frac{k_c'}{k_c}$

Model translace

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC$$

$$\frac{[cC]}{dt} = k_c[c][C] - k_c'[cC]$$

$$\frac{[cC]}{dt} = 0 \Rightarrow k_c[c][C] = k_c'[cC]$$

$$\Rightarrow [cC] = \frac{k_c}{k_c'}[c][C]$$

- zavedeme $K_c = \frac{k_c'}{k_c}$ a dostáváme:

$$[cC] = \frac{[c][C]}{K_c}$$

Model translace

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{v} A$$

- pomocí kvazi-stabilní aproximace lze nyní vyjádřit rychlost r_A vazebného přiřazení aminokyseliny A k formovanému proteinu:

$$r_A = v[cC]$$

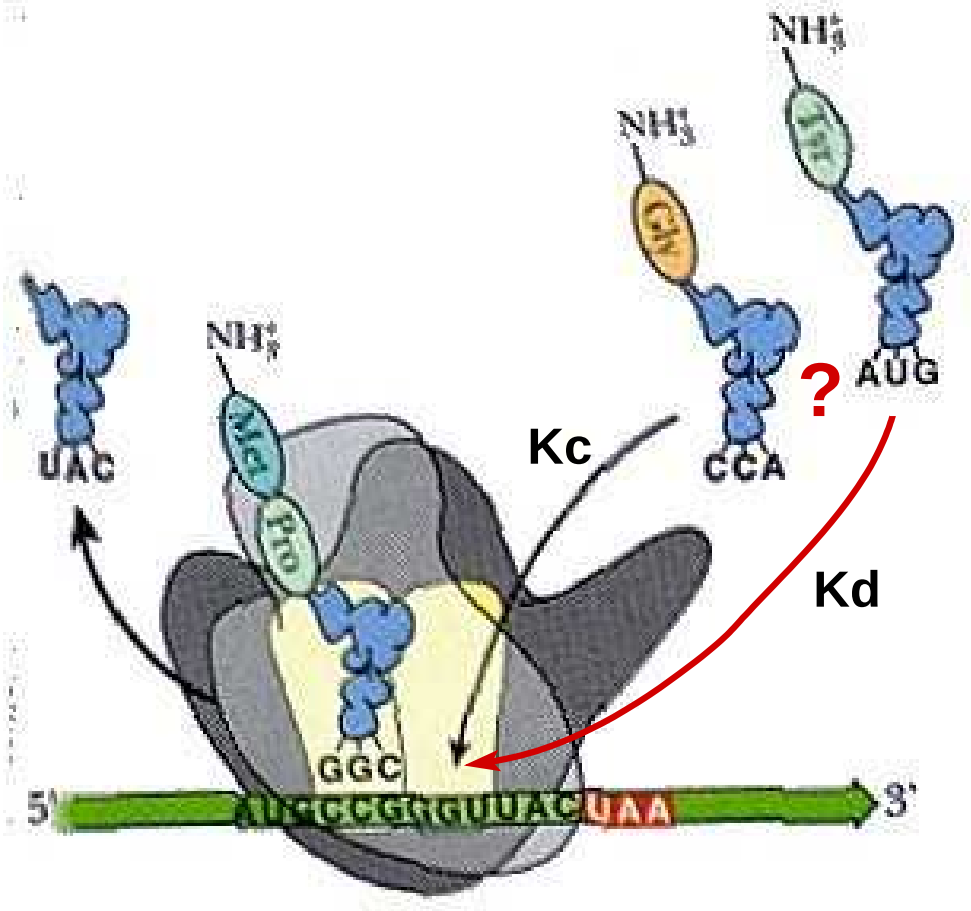
Model translace

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{v} A$$

- pomocí kvazi-stabilní aproximace lze nyní vyjádřit rychlost r_A vazebného přiřazení aminokyseliny A k formovanému proteinu:

$$r_A = v[cC] = \frac{v[c][C]}{K_c}$$

Model translace – správný vs. nesprávný antikodon



Model translace – nesprávný antikodon

$$d + C \underset{k'_d}{\overset{k_d}{\rightleftharpoons}} dC \xrightarrow{v} B$$

C ... kodon (mRNA)
d ... **nesprávný** antikodon (tRNA)
dC ... vazba kodon–antikodon
B ... **nesprávná** aminokyselina

Model translace – nesprávný antikodon

$$d + C \underset{k'_d}{\overset{k_d}{\rightleftharpoons}} dC \xrightarrow{v} B$$

- koncentrace různých tRNA je za normálních okolností přibližně shodná ($[d] \approx [c]$)
- rychlost začlenění různých aminokyselin do proteinu je také přibližně shodná (stále uvažujeme v)

Model translace – nesprávný antikodon

$$d + C \underset{k'_d}{\overset{k_d}{\rightleftharpoons}} dC \xrightarrow{v} B$$

- stejnou procedurou jako pro c dostáváme rychlost r_B přiřazení aminokyseliny B k proteinu:

$$r_B = v[dC]$$

Model translace – nesprávný antikodon

$$d + C \underset{k'_d}{\overset{k_d}{\rightleftharpoons}} dC \xrightarrow{v} B$$

- stejnou procedurou jako pro c dostáváme rychlost r_B přiřazení aminokyseliny B k proteinu:

$$r_B = v[dC] = \frac{v[d][C]}{K_d}$$

kde $K_d = \frac{k'_d}{k_d}$

Model translace – analýza chybovosti

- srovnáme-li v rovnovážném stavu obě situace, dostáváme míru chybovosti E_{st}:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A}$$

Model translace – analýza chybovosti

- srovnáme-li v rovnovážném stavu obě situace, dostáváme míru chybovosti E_{st}:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A} = \frac{\frac{v[d][C]}{K_d}}{\frac{v[c][C]}{K_c}}$$

Model translace – analýza chybovosti

- srovnáme-li v rovnovážném stavu obě situace, dostáváme míru chybovosti E_{st}:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A} = \frac{\frac{v[d][C]}{K_d}}{\frac{v[c][C]}{K_c}} \approx \frac{K_c}{K_d}$$

Model translace – analýza chybovosti

- srovnáme-li v rovnovážném stavu obě situace, dostáváme míru chybovosti E_{st}:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A} = \frac{\frac{v[d][C]}{K_d}}{\frac{v[c][C]}{K_c}} \approx \frac{K_c}{K_d}$$

- jelikož maximální možná rychlost syntézy je limitována difůzí, jsou rychlosti obou syntéz srovnatelné, $k_c \approx k_d$,

Model translace – analýza chybovosti

- srovnáme-li v rovnovážném stavu obě situace, dostáváme míru chybovosti E_{st}:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A} = \frac{\frac{v[d][C]}{K_d}}{\frac{v[c][C]}{K_c}} \approx \frac{K_c}{K_d}$$

- jelikož maximální možná rychlost syntézy je limitována difůzí, jsou rychlosti obou syntéz srovnatelné, $k_c \approx k_d$, a tedy:

$$E_{st} = \frac{K_c}{K_d}$$

Model translace – analýza chybovosti

- srovnáme-li v rovnovážném stavu obě situace, dostáváme míru chybovosti E_{st}:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A} = \frac{\frac{v[d][C]}{K_d}}{\frac{v[c][C]}{K_c}} \approx \frac{K_c}{K_d}$$

- jelikož maximální možná rychlost syntézy je limitována difůzí, jsou rychlosti obou syntéz srovnatelné, $k_c \approx k_d$, a tedy:

$$E_{st} = \frac{K_c}{K_d} = \frac{\frac{k'_c}{k_c}}{\frac{k'_d}{k_d}}$$

Model translace – analýza chybovosti

- srovnáme-li v rovnovážném stavu obě situace, dostáváme míru chybovosti E_{st}:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A} = \frac{\frac{v[d][C]}{K_d}}{\frac{v[c][C]}{K_c}} \approx \frac{K_c}{K_d}$$

- jelikož maximální možná rychlost syntézy je limitována difůzí, jsou rychlosti obou syntéz srovnatelné, $k_c \approx k_d$, a tedy:

$$E_{st} = \frac{K_c}{K_d} = \frac{\frac{k'_c}{k_c}}{\frac{k'_d}{k_d}} \approx \frac{k'_c}{k'_d}$$

Model translace – analýza chybovosti

- srovnáme-li v rovnovážném stavu obě situace, dostáváme míru chybovosti E_{st}:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A} = \frac{\frac{v[d][C]}{K_d}}{\frac{v[c][C]}{K_c}} \approx \frac{K_c}{K_d}$$

- jelikož maximální možná rychlost syntézy je limitována difůzí, jsou rychlosti obou syntéz srovnatelné, $k_c \approx k_d$, a tedy:

$$E_{st} = \frac{K_c}{K_d} = \frac{\frac{k'_c}{k_c}}{\frac{k'_d}{k_d}} \approx \frac{k'_c}{k'_d}$$

- rozhodující úlohu hraje tedy rychlost rozpadu dočasné vazby kodon–antikodon

Model translace – analýza chybovosti

- srovnáme-li v rovnovážném stavu obě situace, dostáváme míru chybovosti E_{st}:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A} = \frac{\frac{v[d][C]}{K_d}}{\frac{v[c][C]}{K_c}} \approx \frac{K_c}{K_d}$$

- jelikož maximální možná rychlost syntézy je limitována difůzí, jsou rychlosti obou syntéz srovnatelné, $k_c \approx k_d$, a tedy:

$$E_{st} = \frac{K_c}{K_d} = \frac{\frac{k'_c}{k_c}}{\frac{k'_d}{k_d}} \approx \frac{k'_c}{k'_d}$$

- rozhodující úlohu hraje tedy rychlost rozpadu dočasné vazby kodon–antikodon
  - chybný antikodon vázán nestabilně:

$$k'_d >> k'_c$$

Model translace – analýza chybovosti

- experimentálně byla zjištěna míra chybovosti translace u živých organismů $E = 10^{-4}$

Model translace – analýza chybovosti

- experimentálně byla zjištěna míra chybovosti translace u živých organismů $E = 10^{-4}$
- rychlost rozpadu vazby kodon-antikodon byla zjištěna 100 krát rychlejší pro chybný antikodon

Model translace – analýza chybovosti

- experimentálně byla zjištěna míra chybovosti translace u živých organismů $E = 10^{-4}$
- rychlost rozpadu vazby kodon-antikodon byla zjištěna 100 krát rychlejší pro chybný antikodon
  - dle uvedeného modelu bychom dostali $E_{st} = 10^{-2}$

Model translace – analýza chybovosti

- experimentálně byla zjištěna míra chybovosti translace u živých organismů $E = 10^{-4}$
- rychlost rozpadu vazby kodon-antikodon byla zjištěna 100 krát rychlejší pro chybný antikodon
  - dle uvedeného modelu bychom dostali $E_{st} = 10^{-2}$
- uvedený model je v rozporu se skutečností

Model translace – analýza chybovosti

- experimentálně byla zjištěna míra chybovosti translace u živých organismů $E = 10^{-4}$
- rychlost rozpadu vazby kodon-antikodon byla zjištěna 100 krát rychlejší pro chybný antikodon
  - dle uvedeného modelu bychom dostali $E_{st} = 10^{-2}$
- uvedený model je v rozporu se skutečností
- jaký faktor tedy snižuje chybovost translace?

Model translace II

c

c ... antikodon

Model translace II

$$c + C$$

c ... antikodon

C ... kodon (mRNA)

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC$$

c ... antikodon

C ... kodon (mRNA)

cC ... vazba kodon–antikodon

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^* C$$

c, c^* ... antikodon, $*$ značí chemickou modifikaci
C ... kodon (mRNA)
cC, c^*C ... vazba kodon–antikodon

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{v} A$$

c, c^* ... antikodon, $*$ značí chemickou modifikaci
C ... kodon (mRNA)
cC, c^*C ... vazba kodon–antikodon
A ... aminokyselina

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{v} A$$

$$c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

c, c^* ... antikodon, $*$ značí chemickou modifikaci

C ... kodon (mRNA)

cC, c^*C ... vazba kodon–antikodon

A ... aminokyselina

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{v} A$$

$$c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

k_c ... rychlost formace vazby kodon–antikodon
k_c' ... rychlost rozpadu vazby kodon–antikodon
v ... rychlost přiřazení A do formovaného proteinu

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{v} A$$

$$c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

k_c ... rychlost formace vazby kodon–antikodon
k_c' ... rychlost rozpadu vazby kodon–antikodon
v ... rychlost přiřazení A do formovaného proteinu
m ... rychlost chemické modifikace navázané tRNA

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{v} A$$

$$c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

k_c ... rychlost formace vazby kodon–antikodon
k_c' ... rychlost rozpadu vazby kodon–antikodon
v ... rychlost přiřazení A do formovaného proteinu
m ... rychlost chemické modifikace navázané tRNA
l_c' ... rychlost "vyklouznutí" tRNA z kodonu

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{v} A$$

$$c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

- formování proteinu (vazeb mezi aminokyselinami) je v řádově pomalejší časové škále než interakce na kodonu

$$v << k_c, k_c', l_c', m$$

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{v} A$$

$$c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

- formování proteinu (vazeb mezi aminokyselinami) je v řádově pomalejší časové škále než interakce na kodonu

$$v << k_c, k_c', l_c', m$$

- v nemá z krátkodobého hlediska vliv na rovnovážný stav ostatních reakcí (k_c, k_c', m a l_c')

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

$$\frac{[c^*C]}{dt} = m[cC] - l_c'[c^*C]$$

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

$$\frac{[c^*C]}{dt} = m[cC] - l_c'[c^*C]$$

$$\frac{[c^*C]}{dt} = 0$$

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

$$\frac{[c^*C]}{dt} = m[cC] - l_c'[c^*C]$$

$$\frac{[c^*C]}{dt} = 0 \Rightarrow m[cC] = l_c'[c^*C]$$

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

$$\frac{[c^*C]}{dt} = m[cC] - l_c'[c^*C]$$

$$\frac{[c^*C]}{dt} = 0 \Rightarrow m[cC] = l_c'[c^*C]$$

$$\Rightarrow [c^*C] = \frac{m}{l_c'}[cC]$$

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

$$\frac{[c^*C]}{dt} = m[cC] - l_c'[c^*C]$$

$$\frac{[c^*C]}{dt} = 0 \Rightarrow m[cC] = l_c'[c^*C]$$

$$\Rightarrow [c^*C] = \frac{m}{l_c'}[cC] = \frac{m}{l_c'}\frac{[c][C]}{K_c}, \quad K_c = \frac{k_c' + m}{k_c}$$

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

$$\frac{[c^*C]}{dt} = m[cC] - l_c'[c^*C]$$

$$\frac{[c^*C]}{dt} = 0 \Rightarrow m[cC] = l_c'[c^*C]$$

$$\Rightarrow [c^*C] = \frac{m}{l_c'}[cC] = \frac{m}{l_c'}\frac{[c][C]}{K_c}, \quad K_c = \frac{k_c' + m}{k_c}$$

- pro rychlost začlenění A do proteinu tedy dostáváme:

$$r_A = v[c^*C]$$

Model translace II

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

$$\frac{[c^*C]}{dt} = m[cC] - l_c'[c^*C]$$

$$\frac{[c^*C]}{dt} = 0 \Rightarrow m[cC] = l_c'[c^*C]$$

$$\Rightarrow [c^*C] = \frac{m}{l_c'}[cC] = \frac{m}{l_c'}\frac{[c][C]}{K_c}, \quad K_c = \frac{k_c' + m}{k_c}$$

- pro rychlost začlenění A do proteinu tedy dostáváme:

$$r_A = v[c^*C] = v\frac{m}{l_c'}\frac{[c][C]}{K_c}$$

Model translace II (špatný vs. správný antikodon)

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{v} A$$
$$c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

$$d + C \underset{k_d'}{\overset{k_d}{\rightleftharpoons}} dC \xrightarrow{m} d^*C \xrightarrow{v} B$$
$$d^*C \xrightarrow{l_d'} d + C$$

Model translace II (špatný vs. správný antikodon)

$$c + C \underset{k_c'}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{v} A$$
$$c^*C \xrightarrow{l_c'} c + C$$

$$d + C \underset{k_d'}{\overset{k_d}{\rightleftharpoons}} dC \xrightarrow{m} d^*C \xrightarrow{v} B$$
$$d^*C \xrightarrow{l_d'} d + C$$

- v v obou případech přibližně shodné
- $k_c \approx k_d$
- m přibližně shodné pro všechny tRNA, $m << k_c', k_d'$
- modifikace tRNA nemá vliv na rozpad vazby s kodonem

Model translace II (špatný vs. správný antikodon)

$$c + C \underset{k'_c}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{v} A$$
$$c^*C \xrightarrow{l'_c} c + C$$

$$d + C \underset{k'_d}{\overset{k_d}{\rightleftharpoons}} dC \xrightarrow{m} d^*C \xrightarrow{v} B$$
$$d^*C \xrightarrow{l'_d} d + C$$

- v v obou případech přibližně shodné
- $k_c \approx k_d$
- m přibližně shodné pro všechny tRNA, $m << k'_c, k'_d$
- modifikace tRNA nemá vliv na rozpad vazby s kodonem

$$\frac{K_d}{K_c} = \frac{\frac{k'_d + m}{k_d}}{\frac{k'_c + m}{k_c}}$$

Model translace II (špatný vs. správný antikodon)

$$c + C \underset{k'_c}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{v} A$$
$$c^*C \xrightarrow{l'_c} c + C$$

$$d + C \underset{k'_d}{\overset{k_d}{\rightleftharpoons}} dC \xrightarrow{m} d^*C \xrightarrow{v} B$$
$$d^*C \xrightarrow{l'_d} d + C$$

- v v obou případech přibližně shodné
- $k_c \approx k_d$
- m přibližně shodné pro všechny tRNA, $m << k'_c, k'_d$
- modifikace tRNA nemá vliv na rozpad vazby s kodonem

$$\frac{K_d}{K_c} = \frac{\frac{k'_d+m}{k_d}}{\frac{k'_c+m}{k_c}} \approx \frac{k'_d + m}{k'_c + m}$$

Model translace II (špatný vs. správný antikodon)

$$c + C \underset{k'_c}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{v} A$$
$$c^*C \xrightarrow{l'_c} c + C$$

$$d + C \underset{k'_d}{\overset{k_d}{\rightleftharpoons}} dC \xrightarrow{m} d^*C \xrightarrow{v} B$$
$$d^*C \xrightarrow{l'_d} d + C$$

- v v obou případech přibližně shodné
- $k_c \approx k_d$
- m přibližně shodné pro všechny tRNA, $m << k'_c, k'_d$
- modifikace tRNA nemá vliv na rozpad vazby s kodonem

$$\frac{K_d}{K_c} = \frac{\frac{k'_d+m}{k_d}}{\frac{k'_c+m}{k_c}} \approx \frac{k'_d + m}{k'_c + m} \approx \frac{k'_d}{k'_c}$$

Model translace II (špatný vs. správný antikodon)

$$c + C \underset{k'_c}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m} c^*C \xrightarrow{v} A$$
$$c^*C \xrightarrow{l'_c} c + C$$

$$d + C \underset{k'_d}{\overset{k_d}{\rightleftharpoons}} dC \xrightarrow{m} d^*C \xrightarrow{v} B$$
$$d^*C \xrightarrow{l'_d} d + C$$

- v v obou případech přibližně shodné
- $k_c \approx k_d$
- m přibližně shodné pro všechny tRNA, $m << k'_c, k'_d$
- modifikace tRNA nemá vliv na rozpad vazby s kodonem

$$\frac{K_d}{K_c} = \frac{\frac{k'_d+m}{k_d}}{\frac{k'_c+m}{k_c}} \approx \frac{k'_d + m}{k'_c + m} \approx \frac{k'_d}{k'_c} = \frac{l'_d}{l'_c}$$

Model translace II (nesprávný vs. správný antikodon)

$$r_A = v[c^* C] = v \frac{m}{l'_c} \frac{[c][C]}{K_c}$$

$$r_B = v[d^* C] = v \frac{m}{l'_d} \frac{[d][C]}{K_d}$$

Model translace II (nesprávný vs. správný antikodon)

$$r_A = v[c^* C] = v \frac{m}{l'_c} \frac{[c][C]}{K_c}$$

$$r_B = v[d^* C] = v \frac{m}{l'_d} \frac{[d][C]}{K_d}$$

- pro míru chybovosti ve stabilním stavu nyní dostáváme:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A}$$

Model translace II (nesprávný vs. správný antikodon)

$$r_A = v[c^* C] = v \frac{m}{l'_c} \frac{[c][C]}{K_c}$$

$$r_B = v[d^* C] = v \frac{m}{l'_d} \frac{[d][C]}{K_d}$$

- pro míru chybovosti ve stabilním stavu nyní dostáváme:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A} = \frac{l'_c}{l'_d} \frac{K_c}{K_d}$$

Model translace II (nesprávný vs. správný antikodon)

$$r_A = v[c^* C] = v \frac{m}{l'_c} \frac{[c][C]}{K_c}$$

$$r_B = v[d^* C] = v \frac{m}{l'_d} \frac{[d][C]}{K_d}$$

- pro míru chybovosti ve stabilním stavu nyní dostáváme:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A} = \frac{l'_c}{l'_d} \frac{K_c}{K_d}$$

- jelikož $\frac{K_d}{K_c} \approx \frac{l'_d}{l'_c}$

Model translace II (nesprávný vs. správný antikodon)

$$r_A = v[c^* C] = v \frac{m}{l'_c} \frac{[c][C]}{K_c}$$

$$r_B = v[d^* C] = v \frac{m}{l'_d} \frac{[d][C]}{K_d}$$

- pro míru chybovosti ve stabilním stavu nyní dostáváme:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A} = \frac{l'_c}{l'_d} \frac{K_c}{K_d}$$

- jelikož $\frac{K_d}{K_c} \approx \frac{l'_d}{l'_c}$ lze psát:

$$E_{st} \approx (\frac{K_c}{K_d})^2$$

Model translace II (nesprávný vs. správný antikodon)

$$r_A = v[c^* C] = v \frac{m}{l'_c} \frac{[c][C]}{K_c}$$

$$r_B = v[d^* C] = v \frac{m}{l'_d} \frac{[d][C]}{K_d}$$

- pro míru chybovosti ve stabilním stavu nyní dostáváme:

$$E_{st} = \frac{r_B}{r_A} = \frac{l'_c}{l'_d} \frac{K_c}{K_d}$$

- jelikož $\frac{K_d}{K_c} \approx \frac{l'_d}{l'_c}$ lze psát:

$$E_{st} \approx (\frac{K_c}{K_d})^2$$

- nyní dle experimentálně zjištěných dat $E_{st} \approx (10^{-2})^2 = 10^{-4}$

Analýza chybovosti translace – shrnutí

- translace je příklad mechanismu při němž dochází k problému rozlišitelnosti
- vlivem rušivých elementů může dojít k chybě
- chyba při rozlišení dvou komponent může vést k dysfunkci
- organismus omezuje možnost chyby pomocí mechanismu proofreadingu
- proofreading spočívá v chemické modifikaci interagujících látek

Škálovatelnost mechanismu proofreadingu

- účinek proofreadingu lze umocnit zvýšením počtu postupných chemických modifikací interagujících látek

$$c + C \underset{k'_c}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m_1} c^1 C \xrightarrow{m_2} c^2 C \cdots \xrightarrow{m_n} c^n C \xrightarrow{v} A$$

$$\forall i \in \{1, ..., n\}.\, c^i C \xrightarrow{l'_{m_i}} c + C$$

Škálovatelnost mechanismu proofreadingu

- účinek proofreadingu lze umocnit zvýšením počtu postupných chemických modifikací interagujících látek

$$c + C \underset{k'_c}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m_1} c^1C \xrightarrow{m_2} c^2C \cdots \xrightarrow{m_n} c^nC \xrightarrow{v} A$$

$$\forall i \in \{1, ..., n\}.\, c^iC \xrightarrow{l'_{m_i}} c + C$$

$$d + C \underset{k'_d}{\overset{k_d}{\rightleftharpoons}} dC \xrightarrow{m_1} d^1C \xrightarrow{m_2} d^2C \cdots \xrightarrow{m_n} d^nC \xrightarrow{v} B$$

$$\forall i \in \{1, ..., n\}.\, d^iC \xrightarrow{l'_{m_i}} d + C$$

Škálovatelnost mechanismu proofreadingu

- účinek proofreadingu lze umocnit zvýšením počtu postupných chemických modifikací interagujících látek

$$c + C \underset{k'_c}{\overset{k_c}{\rightleftharpoons}} cC \xrightarrow{m_1} c^1C \xrightarrow{m_2} c^2C \cdots \xrightarrow{m_n} c^nC \xrightarrow{v} A$$

$$\forall i \in \{1, ..., n\}.\, c^iC \xrightarrow{l'_{m_i}} c + C$$

$$d + C \underset{k'_d}{\overset{k_d}{\rightleftharpoons}} dC \xrightarrow{m_1} d^1C \xrightarrow{m_2} d^2C \cdots \xrightarrow{m_n} d^nC \xrightarrow{v} B$$

$$\forall i \in \{1, ..., n\}.\, d^iC \xrightarrow{l'_{m_i}} d + C$$

$$E_{st} \approx (\frac{K_c}{K_d})^{n+1}$$