

SIMULASI MASALAH GENETIK MENGGUNAKAN SCILAB

NORFARHANA MOHD SHARIFF
MOHAMMAD KHATIM HASAN

Fakulti Teknologi & Sains Maklumat, Universiti Kebangsaan Malaysia

ABSTRAK

Sistem simulasi masalah genetik membolehkan pengguna menggunakan kaedah berangka untuk menyelesaikan masalah-masalah genetik seperti *Genetic Toggle Switch*, *Biological Clock of Neurospora Crassa*, dan *Biological Circuit of the Repressilator*. Pelaksanaan eksperimen di dalam makmal akan mengambil masa yang lama bagi ke tiga-tiga masalah genetik ini. Kos DNA juga mahal untuk melakukan eksperimen ini. Tambahan pula, jika ujian terhadap sesuatu DNA itu tidak berjaya, DNA yang baru diperlukan. Kertas ini membincangkan pembangunan pakej perisian bagi mensimulasi masalah-masalah genetik ini. Pakej ini dibangun menggunakan bahasa pengaturcaraan Scilab. Scilab adalah sumber terbuka dan bahasa pengaturcaraan paras tinggi yang amat bersesuaian dengan masalah berasaskan matematik. Pengujian secara simulasi ini menilai sifat-sifat bahan dan genetik tanpa menyebabkan kerosakan DNA. Kaedah yang digunakan untuk menyelesaikan persamaan masalah genetik-genetik ini adalah *Runge-Kutta* peringkat empat, RK4 dan *Runge Kutta Fehlberg*, RKF. Bahan yang diuji dengan beberapa nilai dimasukkan ke dalam persamaan bagi melihat tingkahlaku kepekatan protein serta masa yang diambil bagi menyelesaikan masalah-masalah genetik tersebut serta graf dipaparkan secara grafik. Hasil akhir bagi projek ini adalah satu alat simulasi yang dapat meramal tingkahlaku keadaan genetik-genetik seperti *Genetic Toggle Switch*, *Biological Clock of Neurospora Crassa*, dan *Biological Circuit of the Repressilator* dengan mengambil kira keadaan awal bagi setiap genetik yang terlibat.

1 PENGENALAN

Dalam projek ini diperkenalkan secara ringkas mengenai simulasi masalah genetik menggunakan kaedah berangka. Simulasi adalah suatu kaedah yang sesuai digunakan untuk mengkaji operasi sesuatu sistem. Pada globalisasi ini, sistem teknologi maklumat berkembang dengan pesat dan telah memberi impak dalam kehidupan seperti bidang kejuruteraan, bidang pembuatan, bidang perubatan, dan juga mempengaruhi dalam bidang perindustrian. Justeru itu, masalah dalam pelbagai bidang terutamanya bidang perindustrian boleh diselesaikan menggunakan kaedah

berangka. Kaedah berangka berkait rapat dengan pengiraan penyelesaian berangka bagi masalah-masalah yang boleh dinyatakan dalam bentuk matematik.

Sebelum kemunculan komputer moden, kaedah berangka sering bergantung pada interpolasi tangan dalam jadual-jadual bercetak yang besar. Namun sejak pertengahan abad ke-20, komputer mula digunakan untuk mengira fungsi-fungsi yang diperlukan. Secara lazimnya, analisis kaedah berangka adalah dalam bidang kejuruteraan dan sains fizik. Walaubagaimanapun pada abad ke-21, ilmu sains hayat juga telah menyerap elemen pengiraan saintifik (Wikipedia, 2016).

Dalam kes ini, kaedah berangka akan digunakan untuk simulasi masalah genetik. Antara masalah genetik yang terlibat di dalam kes ini adalah *Genetic Toggle Switch*, *Biological Clock of Neurospora Crassa*, dan *Biological Circuit of the Repressilator*. Melalui eksperimen di dalam makmal, eksperimen akan mengambil masa yang lama bagi ke tiga-tiga masalah genetik ini. Kos DNA juga mahal untuk melakukan eksperimen ini. Tambahan pula, jika ujian terhadap sesuatu DNA itu tidak berjaya, ia memerlukan DNA yang baru (Nick & Ricky, 2013; Yihai, 2004; Timothy, Charles & James, 1999; Nathan & Brandi, 2008).

Oleh itu, terdapat beberapa pakej perisian yang telah direkabentuk untuk simulasi masalah-masalah genetik ini. Salah satu daripadanya ialah SCILAB. Scilab adalah sumber terbuka dan bahasa pengaturcaraan paras tinggi seterusnya bersesuaian dengan masalah berasaskan matematik (Wikipedia, 2016).

2 PENYATAAN MASALAH

Masalah-masalah yang sering dihadapi oleh penyelidik genetik-genetik seperti *Genetic Toggle Switch*, *Biological Clock of Neurospora Crassa*, dan *Biological Circuit of the Repressilator* antaranya melalui eksperimen di dalam makmal, eksperimen akan mengambil masa yang lama

bagi masalah genetik ini. Selain itu, kos DNA juga mahal untuk melakukan eksperimen ini. Tambahan pula, jika ujian terhadap sesuatu DNA itu tidak berjaya, ia memerlukan DNA yang baru. Oleh itu, sistem simulasi akan dibangunkan untuk membantu simulasi masalah-masalah genetik yang terlibat. Jadi, apabila simulasi telah stabil, barulah kita melakukan eksperimen yang sebenar. Justeru, kemungkinan DNA akan rosak adalah kurang.

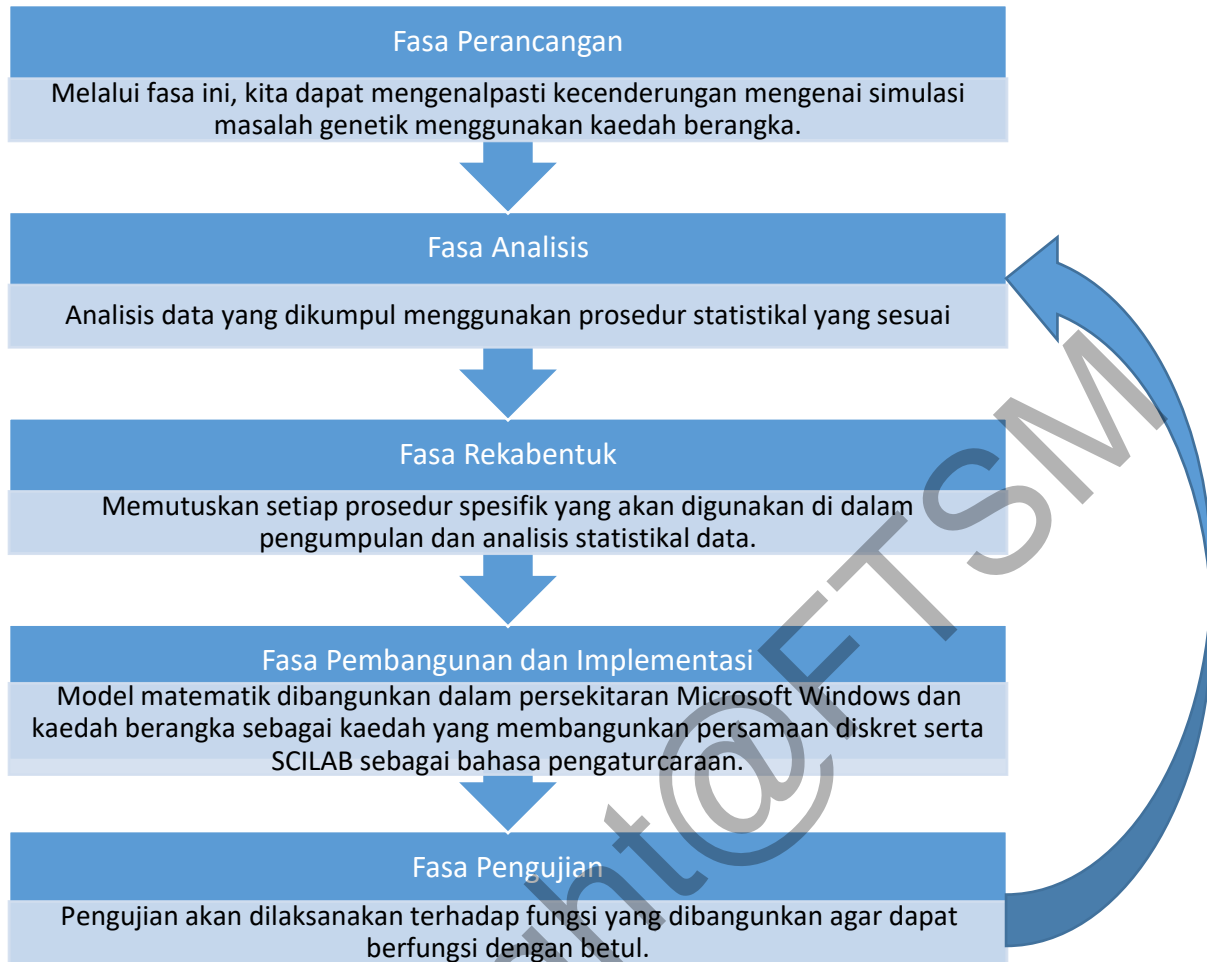
3 OBJEKTIF KAJIAN

Antara objektif untuk simulasi masalah genetik ini adalah :

- i. Mengenalpasti Model Matematik bagi ke tiga-tiga modul seperti *Genetic Toggle Switch*, *Biological Clock of Neurospora Crassa* dan *Biological Circuit of the Repressilator*.
- ii. Membangunkan persamaan diskret bagi ke tiga-tiga modul seperti *Genetic Toggle Switch*, *Biological Clock of Neurospora Crassa* dan *Biological Circuit of the Repressilator* melalui kaedah berangka.
- iii. Menghasilkan perisian berkaitan masalah genetik.

4 METOD KAJIAN

Metodologi pembangunan yang digunakan dalam projek ini adalah melibatkan Model Kitar Hayat Pembangunan Sistem. Ia adalah kerana model ini mempunyai penjelasan fasa yang jelas dan mudah untuk mengikuti langkah demi langkah terutamanya untuk sistem yang besar. Ia juga mudah untuk menentukan atau diuruskan bagi proses reka bentuk sistem. Antara fasa-fasa yang terlibat adalah fasa perancangan, analisis, rekabentuk, pembangunan dan implementasi, dan penyelenggaraan.



Rajah 1 Model Pembanguna Simulasi Masalah Genetik Menggunakan Scilab

4.1 Fasa Perancangan

Melalui fasa ini, kita dapat mengenalpasti kecenderungan mengenai simulasi masalah genetik menggunakan kaedah berangka.

4.2 Fasa Analisis

Analisis data yang dikumpul menggunakan prosedur statistikal yang sesuai.

4.3 Fasa Rekabentuk

Fasa ini menerangkan reka bentuk kajian bagi sistem simulasi yang akan dibangunkan. Antaranya, simulasi bagi masalah-masalah genetik seperti *Genetic Toggle Switch*, *Biological Clock of Neurospora Crassa* dan *Biological Circuit of Repressilator*. Di dalam fasa ini menunjukkan reka bentuk seni bina yang melibatkan reka bentuk seni bina bagi pemilihan pengguna, reka bentuk seni bina bagi simulasi masalah *Genetic Toggle Switch* (CASE A), reka bentuk seni bina simulasi masalah *Biological Clock of Neurospora Crassa* (CASE B) serta reka bentuk seni bina simulasi masalah *Biological Circuit of Repressilator* (CASE C). Di samping itu, fasa ini turut menerangkan reka bentuk antaramuka yang melibatkan reka bentuk antaramuka pemilihan pengguna, reka bentuk antaramuka simulasi masalah *Genetic Toggle Switch* (CASE A), reka bentuk antaramuka simulasi masalah *Biological Clock of Neurospora Crassa* (CASE B) dan reka bentuk antaramuka simulasi masalah *Biological Circuit of Repressilator* (CASE C). Seterusnya, fasa ini menjelaskan mengenai reka bentuk algoritma bagi masalah-masalah genetik. Reka bentuk algoritma yang dipilih ialah Carta Aliran yang melibatkan carta aliran bagi pemilihan pengguna, carta aliran bagi simulasi masalah *Genetic Toggle Switch* (CASE A), carta aliran bagi simulasi masalah *Biological Clock of Neurospora Crassa* (CASE B) serta carta aliran bagi simulasi masalah *Biological Circuit of Repressilator* (CASE C).

4.4 Fasa Pembangunan dan Implementasi

Model matematik dibangunkan dalam persekitaran Microsoft Windows dan kaedah berangka sebagai kaedah yang membangunkan persamaan diskret serta SCILAB sebagai bahasa pengaturcaraan.

4.5 Fasa Pengujian

Fasa pengujian bagi simulasi masalah genetik menggunakan Scilab adalah untuk memastikan Model Matematik bagi ke tiga-tiga modul seperti *Genetic Toggle Switch*, *Biological Clock of Neurospora Crassa* dan *Biological Circuit of the Repressilator* dapat dikenalpasti dan diuji.

Selain itu, persamaan diskret melalui kaedah berangka dapat dibangunkan. Seterusnya, perisian berkaitan masalah genetik dapat dihasilkan selaras dengan objektif projek.

Senarai spesifikasi keperluan perkakasan yang dicadang untuk menghasilkan sistem simulasi masalah genetik menggunakan SCILAB adalah seperti berikut:

- i. Pemprosesan : Intel(R) Core(TM) i5-3210M CPU @ 2.50GHz 2.49 GHz 2.00 GB (1.87 GB usable)
- ii. Sistem Pengoperasian : Microsoft Windows 7, 8 atau ke atas
- iii. Sistem Pengoperasian : Scilab version 5.5.2 atau ke atas
- iv. Sistem Pengoperasian : Toolbox GUI Scilab

Senarai spesifikasi keperluan pengguna yang dicadang untuk menghasilkan sistem simulasi masalah genetik menggunakan SCILAB adalah seperti berikut:

- i. Mengenalpasti Model Matematik bagi ke tiga-tiga modul seperti *Genetic Toggle Switch*, *Biological Clock of Neurospora Crassa* dan *Biological Circuit of the Repressilator*.
- ii. Membangunkan persamaan diskret melalui kaedah berangka.
- iii. Menghasilkan perisian berkaitan masalah genetik.

5 HASIL KAJIAN

Bahagian ini akan menjelaskan mengenai hasil daripada perlaksanaan untuk membangunkan sistem bagi simulasi masalah genetik menggunakan Scilab. Simulasi telah dijalankan terhadap sistem yang dibangunkan dengan mengimplementasi kesemua masalah yang telah dijelaskan iaitu masalah bagi *Genetic Toggle Switch*, *Biological Clock of Neurospora Crassa*, dan *Biological Circuit of Repressilator*. Daripada setiap simulasi yang dijalankan, tingkahlaku kepekatan genetik-genetik dan DNA dapat dilihat dengan mengambil kira keadaan awal bagi setiap sel molekul yang terlibat dan keadaan awal bagi masa yang dijalankan.

5.1 Hasil kaedah yang digunakan

Hasil kaedah yang digunakan ini merupakan hasil kaedah terhadap fungsi persamaan pembezaan biasa, *ODE*. Terdapat dua kaedah yang diguna untuk menyelesaikan persamaan matematik bagi simulasi genetik-genetik yang terlibat. Antaranya *Runge Kutta* peringkat empat dan *Runge Kutta Fehlberg*.

- i. Kaedah *Runge Kutta* peringkat empat, RK4

$$\begin{aligned}k_1 &= f(t_i, y_i), \\k_2 &= f\left(t_i + \frac{h}{2}, y_i + \frac{h}{2}k_1\right) \\k_3 &= f\left(t_i + \frac{h}{2}, y_i + \frac{h}{2}k_2\right) \\k_4 &= f(t_i + h, y_i + hk_3)\end{aligned}$$

Untuk $n = 0, 1, 2, 3, \dots$

$$y_{i+1} = y_i + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4). \quad (5)$$

- ii. Kaedah *Runge Kutta Fehlberg*, RKF

$$\begin{aligned}k_1 &= hf(t_k, y_k) \\k_2 &= hf\left(t_k + \frac{1}{4}h, y_k + \frac{1}{4}k_1\right) \\k_3 &= hf\left(t_k + \frac{3}{8}h, y_k + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2\right) \\k_4 &= hf\left(t_k + \frac{12}{13}h, y_k + \frac{1932}{2197}k_1 + \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3\right) \\k_5 &= hf\left(t_k + h, y_k + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3680}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4\right)\end{aligned}$$

$$k_6 = hf \left(t_k + \frac{1}{2}h, y_k + \frac{8}{27}k_1 - 2k_2 + \frac{3544}{2565}k_3 - \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5 \right)$$

Untuk $n = 0, 1, 2, 3, \dots$

$$y_{k+1} = y_k + \frac{25}{216}k_1 + \frac{1408}{2565}k_3 + \frac{2197}{4101}k_4 - \frac{1}{5}k_5 \quad (6)$$

$$z_{k+1} = y_k + \frac{16}{135}k_1 + \frac{6656}{12825}k_3 + \frac{28561}{56430}k_4 - \frac{9}{50}k_5 + \frac{2}{55}k_6$$

5.2 Hasil Model Matematik

5.2.1 Genetic Toggle Switch

- i. Menganggap *repressor* dikeluarkan pada $t = 0$

$$K = \frac{K_{transcription}[DNA]}{1 + \left(\frac{[Repressor]}{\left(1 + \left(\frac{[Inducer]}{K_s} \right)^{n_2} \right) K_d} \right)^{n_1}} \quad (7)$$

$$[mRNA] = \frac{K}{Ym} - \frac{K}{Ym} e^{-Ymt} \quad (8)$$

$$[Protein] = \frac{Kk_{translation}}{YpYm} + \frac{Kk_{translation}}{Ym^2 - YpYm} e^{-Ymt} - \left(\frac{Kk_{translation}}{YpYm} + \frac{Kk_{translation}}{Ym^2 - YpYm} \right) e^{-Ypt} \quad (9)$$

- ii. Menganggap *repressor* ditambah pada $t = 0$

$$K = \frac{K_{transcription[DNA]}}{1 + \left(\frac{[Repressor]}{\left(1 + \left(\frac{[Inducer]}{K_s} \right)^{n_2} \right) K_d} \right)^{n_1}} \quad (10)$$

$$[mRNA] = \frac{K}{Ym} + \left(2.5 \times 10^3 - \frac{K}{Ym} \right) e^{-Ymt} \quad (11)$$

$$[Protein] = \frac{Kk_{translation}}{YpYm} + \frac{Kk_{translation}}{Ym^2 - YpYm} e^{-Ymt} - \left(3.34 \times 10^5 - \left(\frac{Kk_{translation}}{YpYm} + \frac{Kk_{translation}}{Ym^2 - YpYm} \right) \right) e^{-Ypt} \quad (12)$$

iii. Membina plot-3D ungkapan protein

$$K = \frac{K_{transcription[DNA]}}{1 + \left(\frac{[Repressor]}{\left(1 + \left(\frac{[Inducer]}{K_s} \right)^{n_2} \right) K_d} \right)^{n_1}} \quad (13)$$

$$[Protein] = K_{translation} \frac{\left(\frac{K}{Ym} \right)}{Yp} \quad (14)$$

- iv. Membina semula kes analisis dimana *repressor* dikeluarkan pada $t = 0$

$$K = \frac{K_{transcription}[DNA]}{1 + \left(\frac{[Repressor]}{\left(1 + \left(\frac{[Inducer]}{K_s} \right)^{n2} \right) K_d} \right)^{n1}} \quad (15)$$

$$[mRNA] = \frac{K}{Ym} - \frac{K}{Ym} e^{-Ymt} \quad (16)$$

$$[Protein] = \frac{Kk_{translation}}{YpYm} + \frac{Kk_{translation}}{Ym^2 - YpYm} e^{-Ymt} - \left(\frac{Kk_{translation}}{YpYm} + \frac{Kk_{translation}}{Ym^2 - YpYm} \right) e^{-Ypt} \quad (17)$$

- v. Membina semula kes analisis dimana *repressor* ditambah pada $t = 0$

$$K = \frac{K_{transcription}[DNA]}{1 + \left(\frac{[Repressor]}{\left(1 + \left(\frac{[Inducer]}{K_s} \right)^{n2} \right) K_d} \right)^{n1}} \quad (18)$$

$$[mRNA] = \frac{K}{Ym} + \left(2.5 \times 10^3 - \frac{K}{Ym} \right) e^{-Ymt} \quad (19)$$

$$[Protein] = \frac{Kk_{translation}}{YpYm} + \frac{Kk_{translation}}{Ym^2 - YpYm} e^{-Ymt} - \left(3.34 \times 10^5 - \left(\frac{Kk_{translation}}{YpYm} + \frac{Kk_{translation}}{Ym^2 - YpYm} \right) \right) e^{-Ypt} \quad (20)$$

Jadual 4.1 Nilai-nilai parameter bagi *Genetic Toggle Switch*

Parameter	Huraian	Nilai
[DNA]	Kepekatan DNA	150 sel
$k_{translation}$	Kadar sintesis protein	2.85 min^{-1}
$k_{transcription}$	Kadar sintesis RNA	3.17 min^{-1}
γp	Kadar degradasi protein	$2.13 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$
γm	Kadar degradasi mRNA	0.19 min^{-1}
Ks	Penceraian malar <i>inducer</i>	1000 molekul/sel
Kd	Penceraian malar <i>repressor</i>	0.05 molekul/sel
n1	Koperasi <i>repressor</i> mengikat pada <i>promoter</i>	2
n2	Koperasi <i>inducer</i> mengikat pada <i>repressor</i>	2

5.2.2 Biological Clock of *Neurospora Crassa*

$$\begin{aligned}
 f'_1 &= A(f_G - f_1)w^n - A'f_1 \\
 f'_r &= S_3(f_G - f_1) + S_4f_1 - D_3f_r \\
 f'_p &= L_3f_r - D_6f_p \\
 w' &= E_2u_p - D_8w - nA(f_G - f_1)w^n + nA'f_1 - Pwf_p^m \\
 u'_p &= L_1u_{r1} - D_4u_p - E_2u_p \\
 u'_{r1} &= C_1u_{r0}f_p - D_7u_{r1} \\
 u'_{r0} &= V_1 + D_1u_{r0} - C_1u_{r0}f_p
 \end{aligned} \tag{21}$$

Jadual 4.2 Nilai-nilai awal bagi model *Biological Clock*

Spesis	Nilai awal
f_1	0.00400782
f_r	0.181388
f_p	1.37307
w	0.0000663227
u_p	0.0000362815
u_{r1}	0.212505
u_{r0}	0.0000000252030

Jadual 4.3 Nilai-nilai parameter bagi model *Biological Clock*

Parameter	Nilai	Parameter	Nilai
A	0.0000462010	D_8	0.00285475
A'	0.566108	C_2	1.66501
S_1	9.22739	P	3.55829
S_2	0.00353803	A_o	5.57336
S_3	0.000000136553	B_o	1.82043
S_4	9.07295	S_o	0.0149985
D_1	1.35911	L_o	0.0111332
D_2	2.77832	D_{or}	0.268920
D_3	0.223231	D_{op}	0.269409
C_1	0.0545178	v_p	0.120699
L_1	59.7062	u_1	0.0124268
L_2	35.3755	f_0	0.692213
L_3	0.798222	n	4
D_4	0.00000947792	m	4
D_5	0.00000179706	E_2	$v_p * C_2$
D_6	0.159737	f_G	$f_0 + f_1$
D_7	0.192918	V_1	$S_1 * u_1$

5.2.3 Biological Circuit of Repressilator

$$\frac{dm_i}{dt} = -m_i + \frac{\alpha}{1 + p_j^n} + \alpha_0 \quad (22)$$

$$\frac{dp_i}{dt} = -\beta(p_i - m_i) \quad (23)$$

α_0 - salinan protein setiap sel apabila promotor tepu dengan repressor

$\alpha + \alpha_0$ - salinan protein setiap sel apabila repressor tidak hadir

β - nisbah protein dan kadar pereputan mRNA

n - pekali Hill

Skala masa: mRNA seumur hidup

Kepekatan protein: unit Km

Kepekatan mRNA: diskala semula oleh kecekapan terjemahan

Jadual 4 Nilai-nilai parameter bagi *Biological Circuit of Repressilator*

Parameter	Nilai
alpha0	1
alpha	1000
n	2.0
beta	5

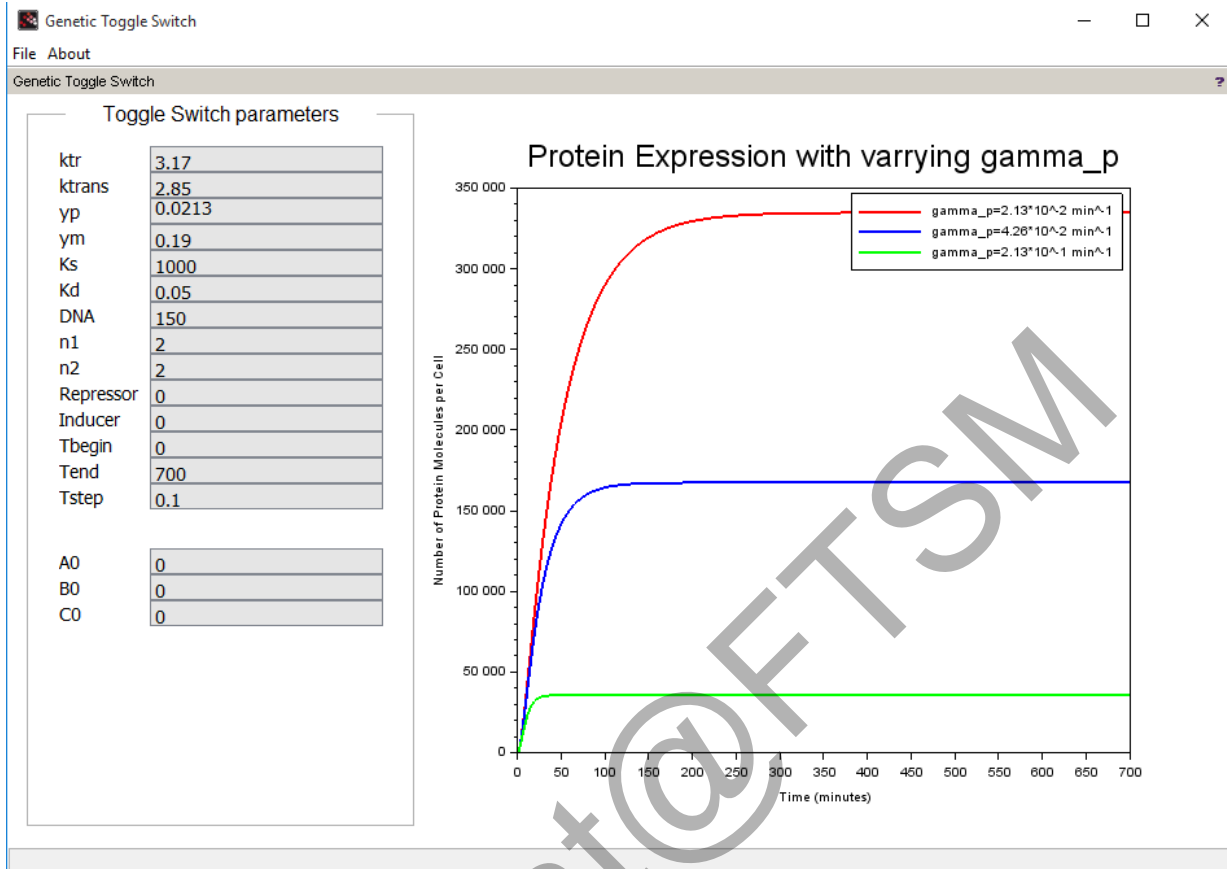
5.3 Hasil Data dan graf

5.3.1 Genetic Toggle Switch

Terdapat lima keadaan bagi hasil simulasi masalah genetik ini. Keadaan yang pertama menganggap repressor dikeluarkan pada $t = 0$. Keadaan kedua menganggap repressor dikeluarkan pada $t = 0$. Keadaan ketiga keadaan di mana membina plot-3D ungkapan protein. Keadaan keempat adalah membina semula kes analisis di mana repressor dikeluarkan pada $t = 0$. Keadaan kelima membina semula kes analisis di mana repressor ditambah pada $t = 0$.

- i. Menganggap repressor dikeluarkan pada $t = 0$.

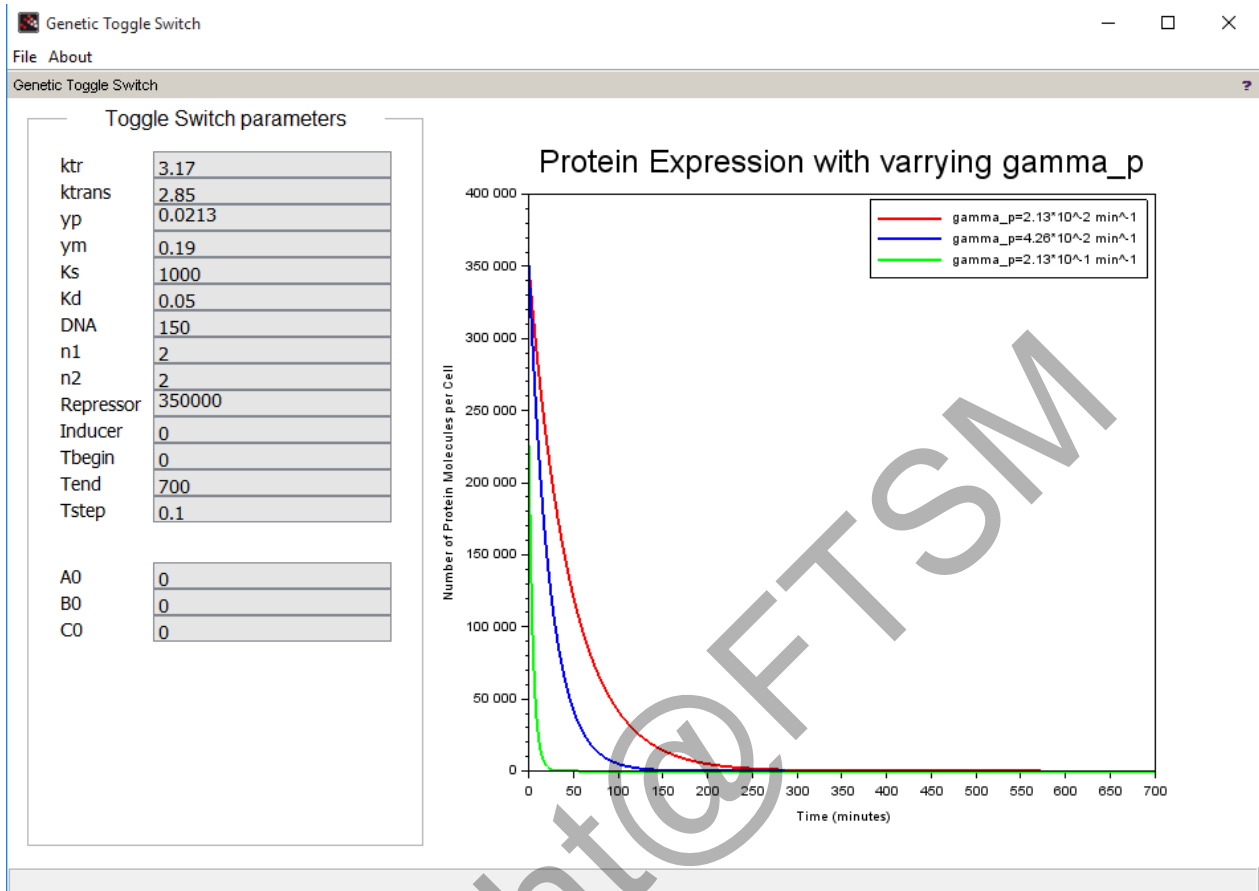
Rajah 2 menunjukkan aras protein melawan masa dengan beberapa nilai γp yang berbeza iaitu γp bagi persamaan pertama adalah $2.13 \times 10^{-2} \text{min}^{-1}$, γp bagi persamaan kedua adalah $4.26 \times 10^{-2} \text{min}^{-1}$ dan γp bagi persamaan ketiga $2.13 \times 10^{-1} \text{min}^{-1}$. Nilai awal bagi protein molekul per sel adalah 0 serta nilai Repressor bersamaan dengan 0.



Rajah 2 *Genetic Toggle Switch* – anggap repressor dikeluarkan pada $t = 0$.

ii. Menganggap repressor ditambah pada $t = 0$.

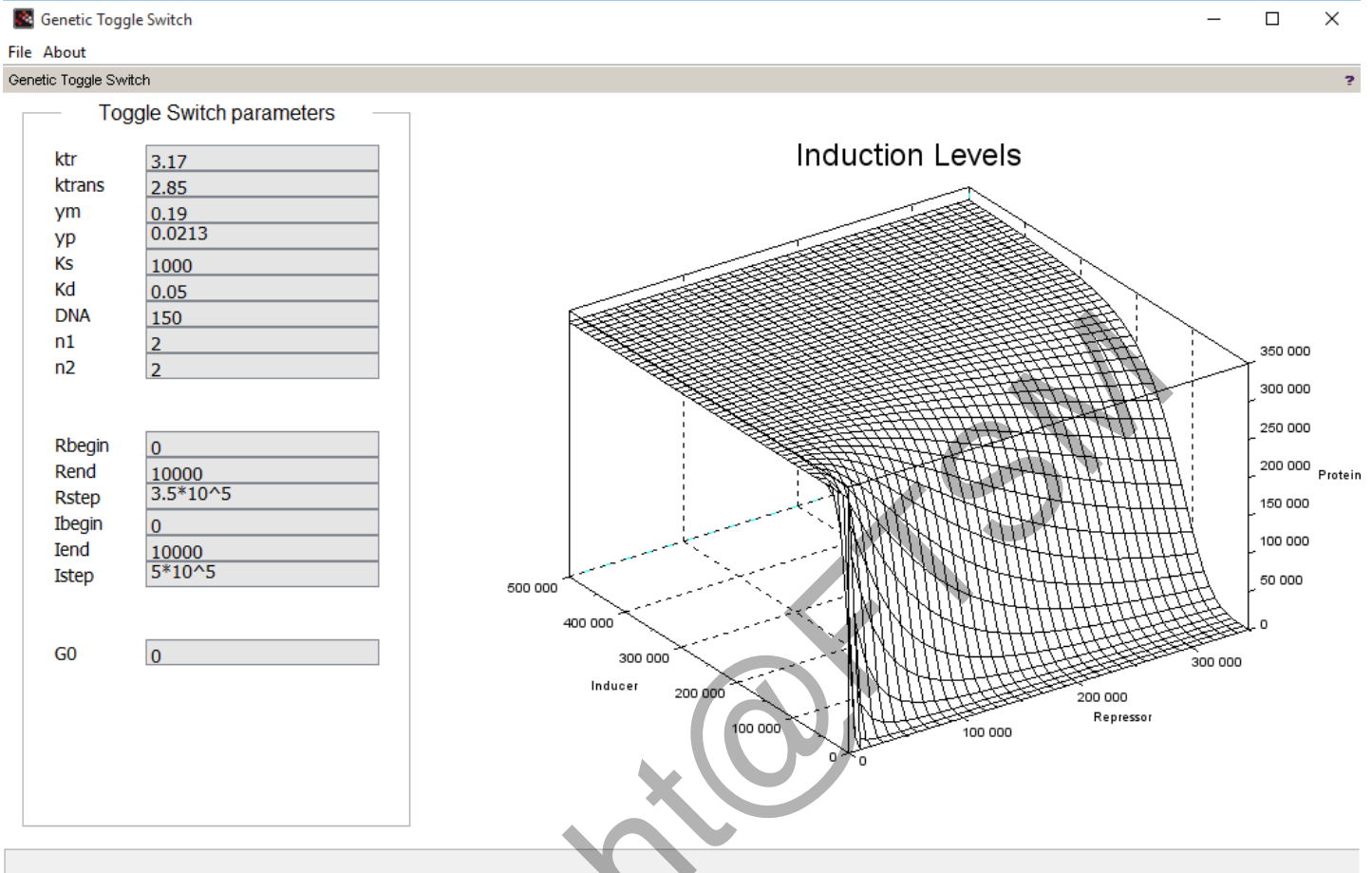
Rajah 3 menunjukkan aras protein melawan masa dengan beberapa nilai γp yang berbeza. γp bagi persamaan pertama adalah $2.13 \times 10^{-2} \text{min}^{-1}$, γp bagi persamaan kedua adalah $4.26 \times 10^{-2} \text{min}^{-1}$ dan γp bagi persamaan ketiga $2.13 \times 10^{-1} \text{min}^{-1}$. Nilai awal bagi protein molekul per sel adalah 0 serta nilai Repressor bersamaan dengan 3.5×10^5 .



Rajah 3 *Genetic Toggle Switch* – anggap repressor ditambah pada $t = 0$.

iii. Membina plot-3D ungkapan protein

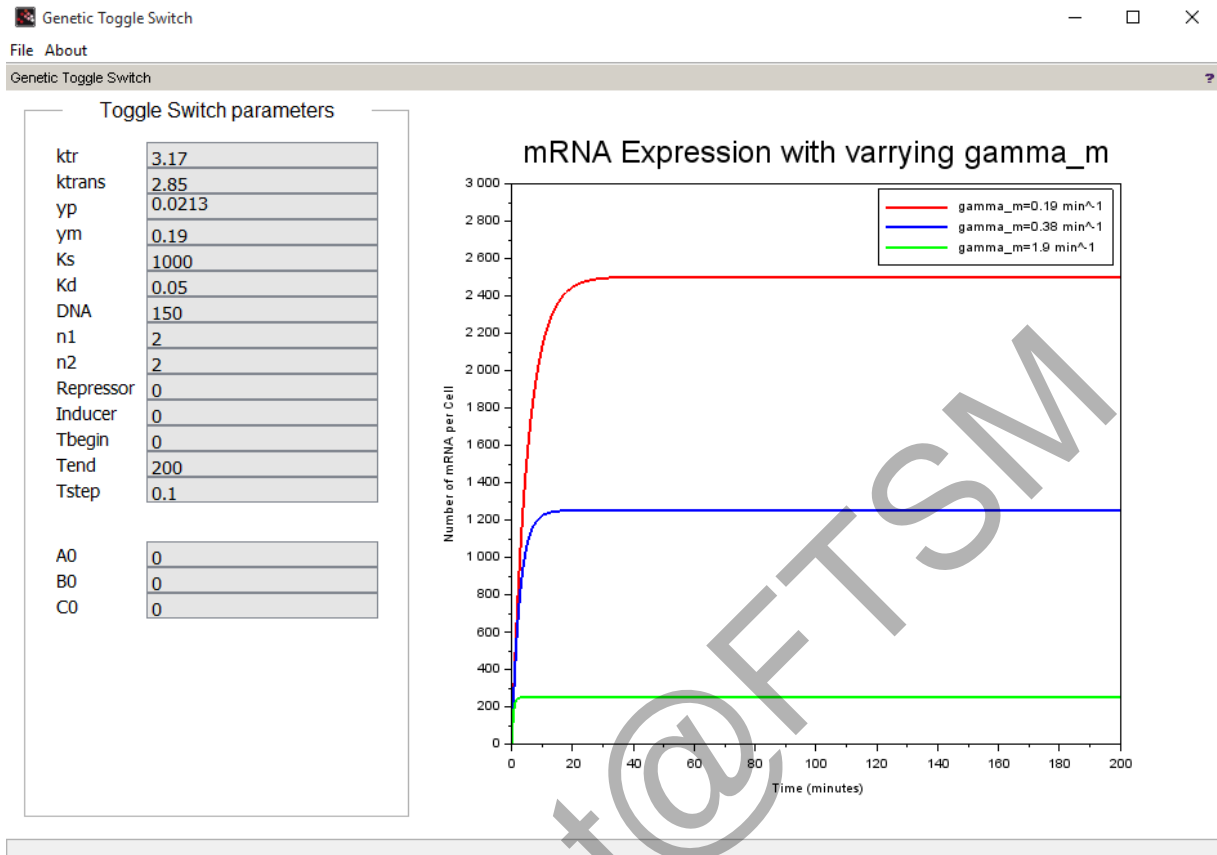
Permukaan plot pada Rajah 4 menunjukkan kepekatan protein sebagai fungsi bagi nilai julat Repressor dan inducer yang ditetapkan pada kadar $R = 0:10000:3.5 \times 10^5$ dan $I = 0:10000:5 \times 10^5$.



Rajah 4 *Genetic Toggle Switch* – membina plot-3D ungkapan protein

- iv. Membina semula kes analisis di mana repressor dikeluarkan pada $t = 0$.

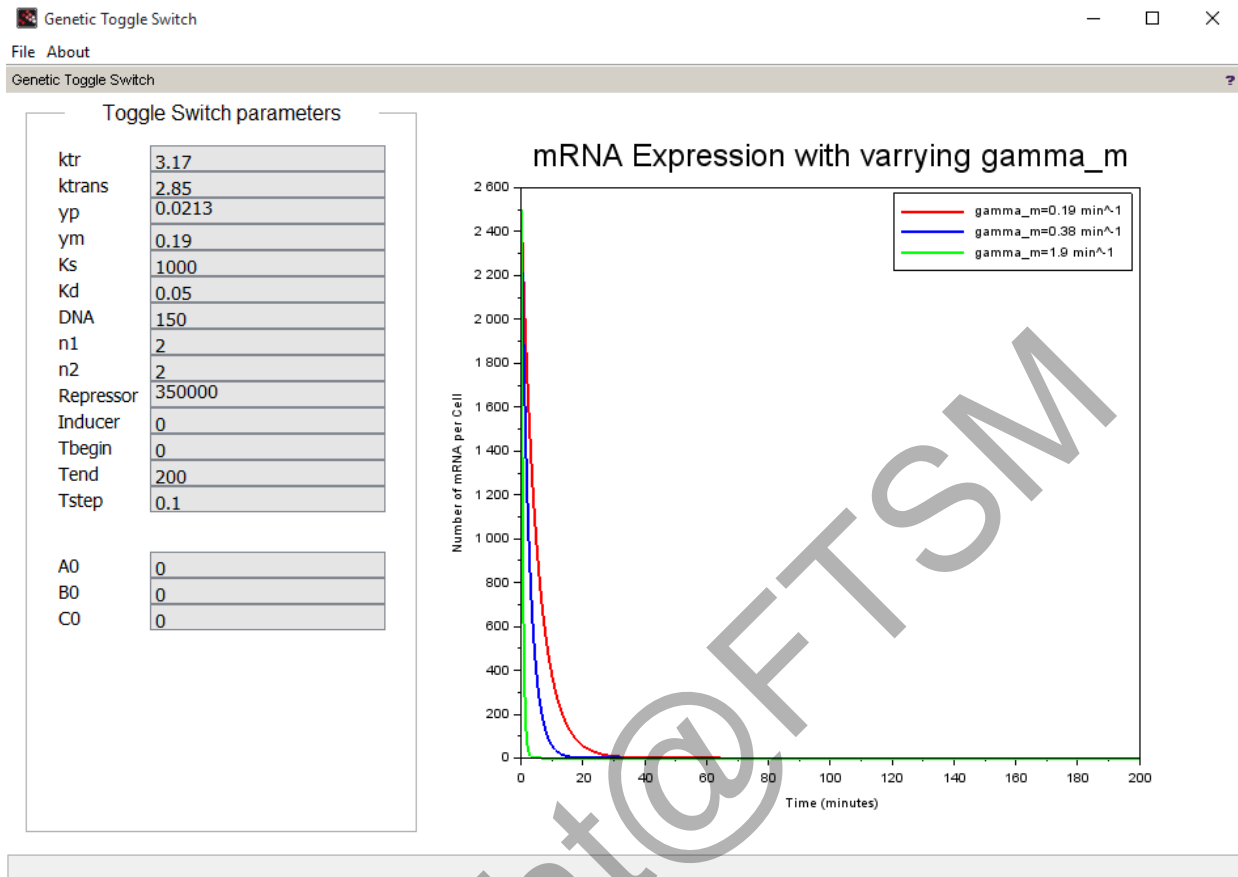
Rajah 5 menunjukkan penyelesaian bagi aras mRNA melawan masa dengan beberapa nilai γm berbeza yang γm bagi persamaan pertama adalah 0.19 min^{-1} , γm bagi persamaan kedua adalah 0.38 min^{-1} dan γm bagi persamaan ketiga 1.9 min^{-1} . Nilai awal bagi protein molekul per sel adalah 0 serta nilai Repressor bersamaan dengan 0.



Rajah 5 *Genetic Toggle Switch* – membina semula kes analisis di mana repressor dikeluarkan pada $t = 0$

v. Membina semula kes analisis di mana repressor ditambah pada $t=0$

Rajah 6 menunjukkan penyelesaian bagi aras mRNA melawan masa dengan beberapa nilai γ_m yang berbeza. Nilai pertama γ_m bagi persamaan pertama adalah 0.19 min^{-1} , γ_m bagi persamaan kedua adalah 0.38 min^{-1} dan γ_m bagi persamaan ketiga 1.9 min^{-1} . Nilai awal bagi protein molekul per sel adalah 0 serta nilai Repressor bersamaan dengan 3.5×10^5 .



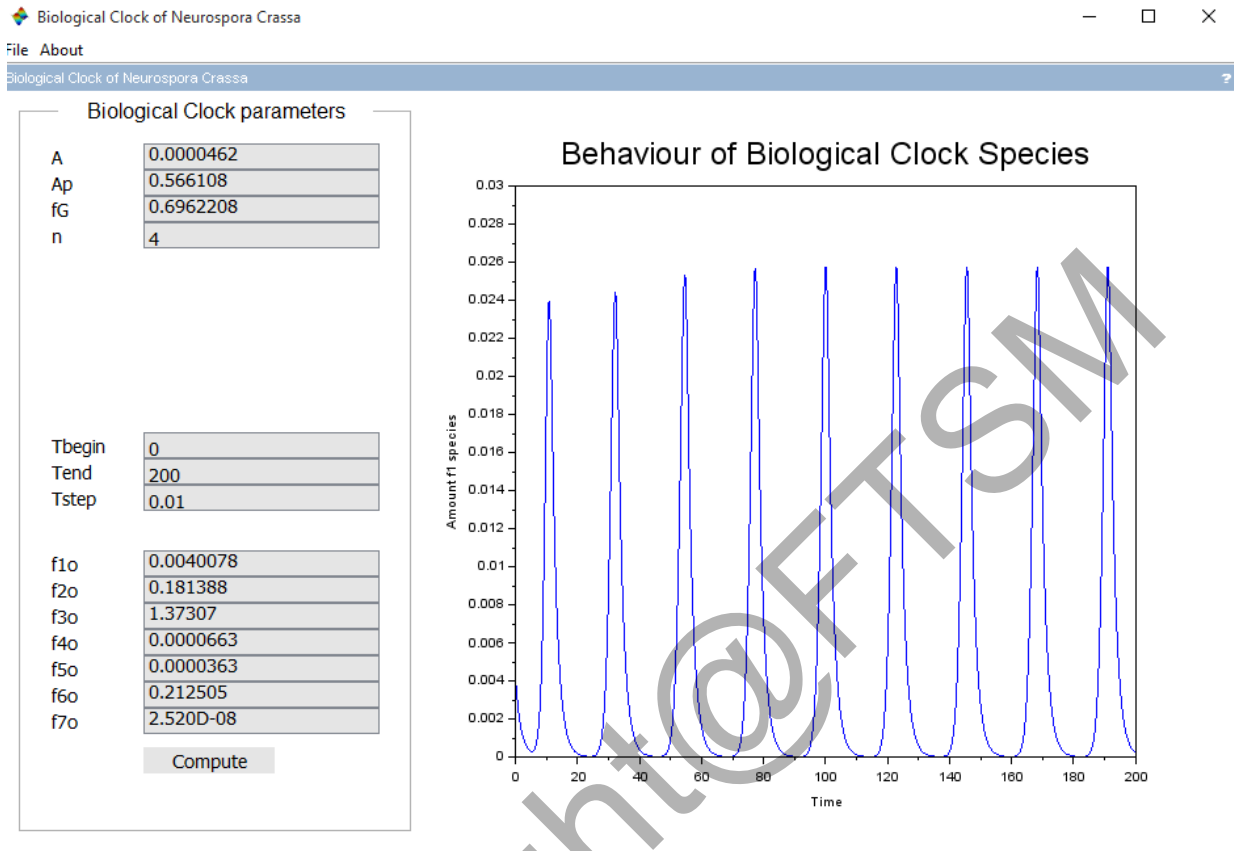
Rajah 6 *Genetic Toggle Switch* – membina semula kes analisis di mana repressor ditambah pada $t=0$

5.3.2 Biological Clock of *Neurospora Crassa*

Terdapat tujuh keadaan bagi hasil data dan graf bagi genetik ini. Antaranya tingkah laku *Biological Clock* spesis f1, tingkah laku *Biological Clock* spesis fr, tingkah laku *Biological Clock* spesis fp, tingkah laku *Biological Clock* spesis w, tingkah laku *Biological Clock* spesis up, tingkah laku *Biological Clock* spesis ur1 dan tingkah laku *Biological Clock* spesis ur0.

- i. Tingkah laku *Biological Clock* spesis f1

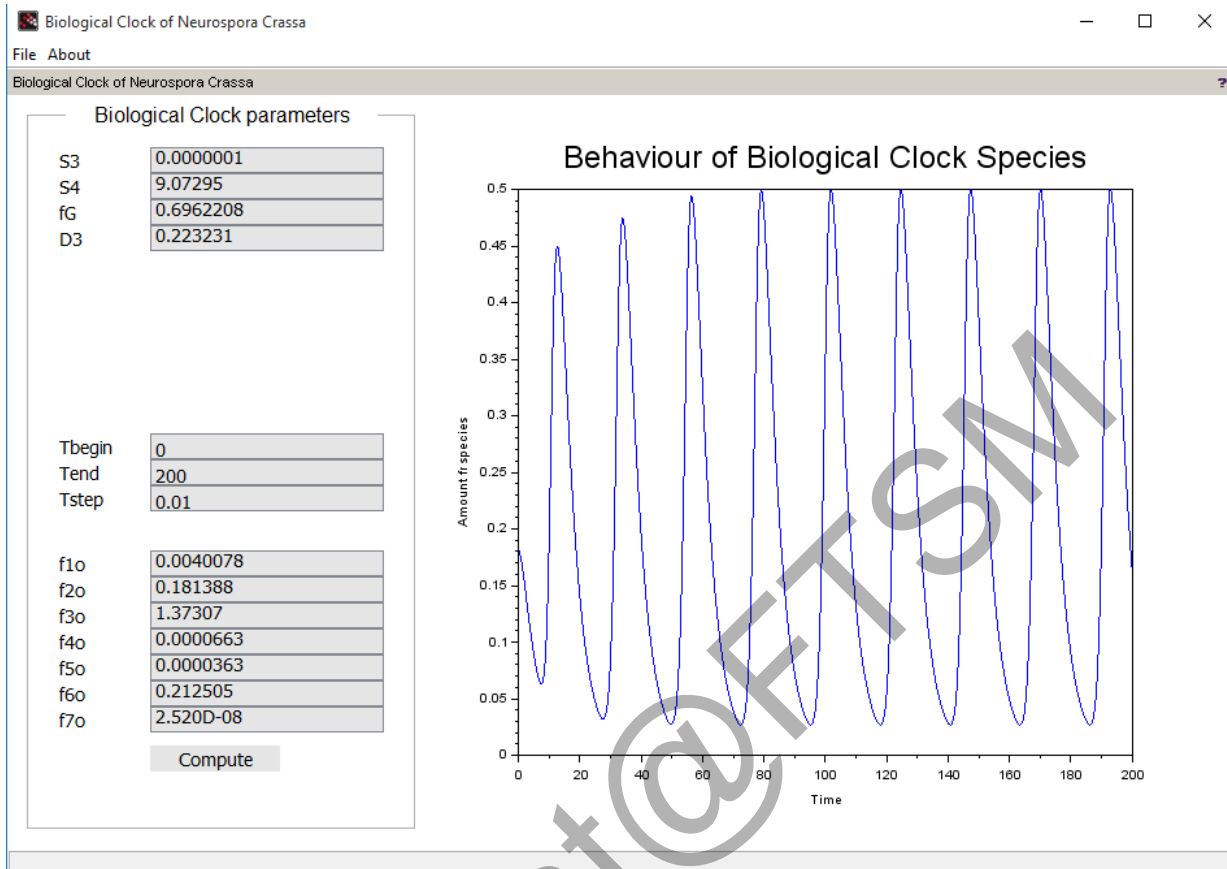
Rajah 7 menunjukkan perubahan tingkah laku spesis f1 *biological clock of Neurospora Crassa* di mana nilai t awal adalah 0 dan nilai bagi f1 awal adalah 0.0040078 bagi fungsi matematik $f'_1 = A(f_G - f_1) w^n - A'f_1$.



Rajah 7 *Biological Clock of Neurospora Crassa* – Tingkah laku *Biological Clock* spesis f1

ii. Tingkah laku *Biological Clock* spesis fr

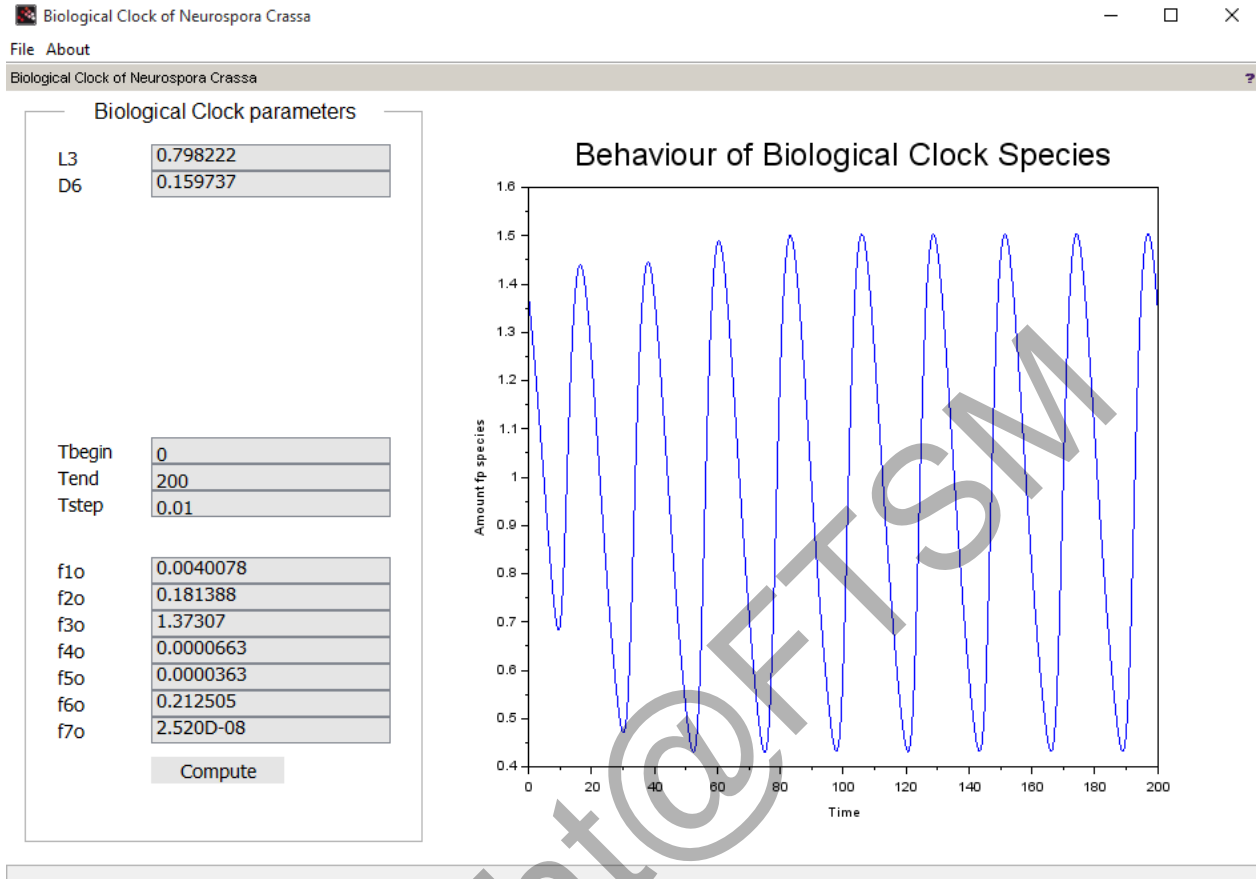
Rajah 8 menunjukkan perubahan tingkah laku spesis fr *biological clock of Neurospora Crassa* di mana nilai t awal adalah 0 dan nilai bagi fr awal adalah 0.181388 bagi fungsi matematik $f'_r = S_3(f_G - f_1) + S_4f_1 - D_3f_r$.



Rajah 8 *Biological Clock of Neurospora Crassa* – Tingkah laku *Biological Clock* spesis fr

iii. Tingkah laku *Biological Clock* spesis fp

Rajah 9 menunjukkan perubahan tingkah laku spesis fr *biological clock of Neurospora Crassa* di mana nilai t awal adalah 0 dan nilai bagi fp awal adalah 1.37307 bagi fungsi matematik $f'_p = L_3 f_r - D_6 f_p$.

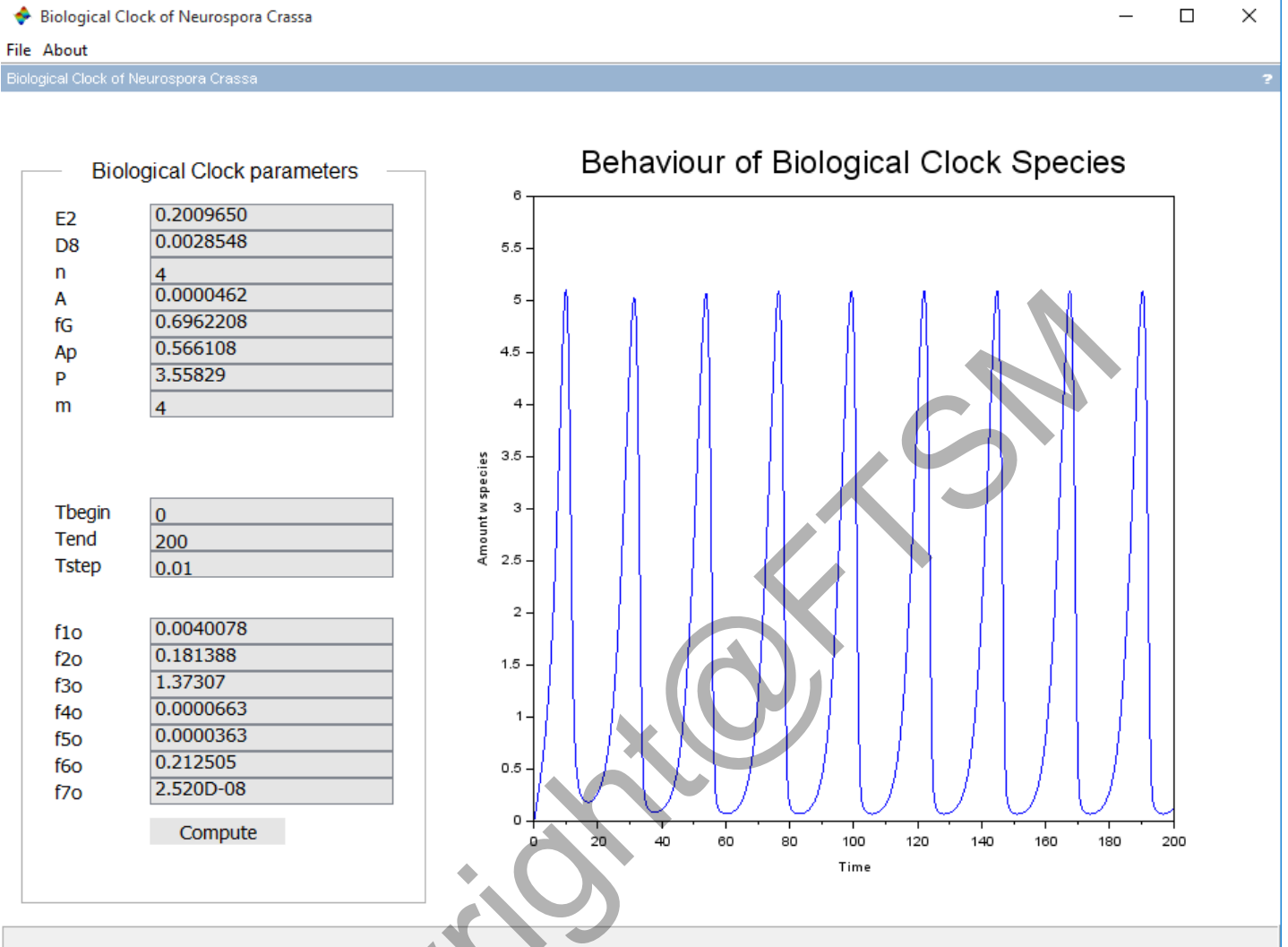


Rajah 9 *Biological Clock of Neurospora Crassa* – Tingkah laku *Biological Clock* spesis fp

iv. Tingkah laku *Biological Clock* spesis w

Rajah 10 menunjukkan perubahan tingkah laku spesis w *biological clock of Neurospora Crassa* di mana nilai t awal adalah 0 dan nilai bagi w awal adalah 0.0000663227 bagi fungsi

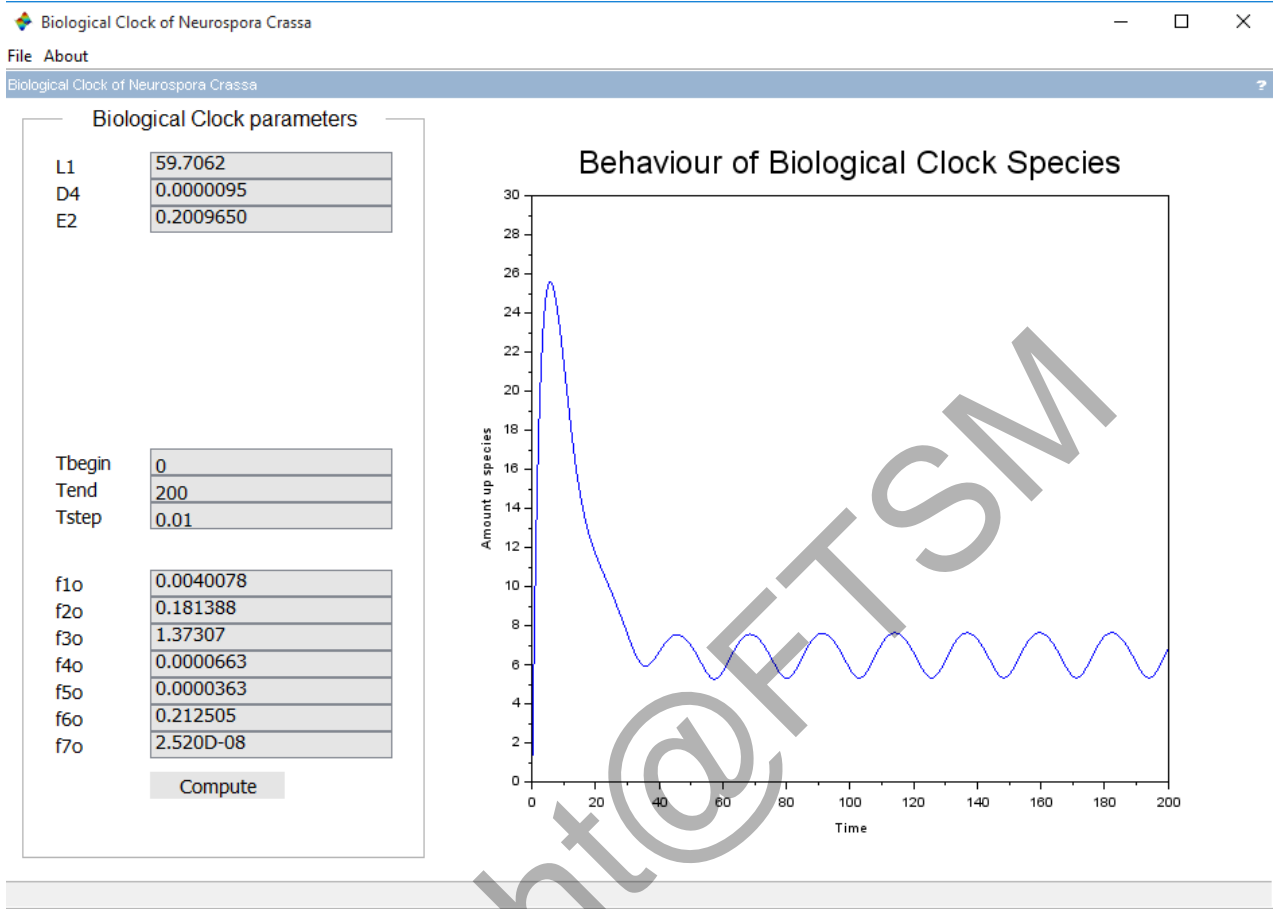
matematik $w' = E_2 u_p - D_8 w - nA(f_G - f_1) w^n + nA^{f_1} - Pw f_p^m$.



Rajah 10 *Biological Clock of Neurospora Crassa* – Tingkah laku *Biological Clock* spesis w

- v. Tingkah laku *Biological Clock* spesis *up*

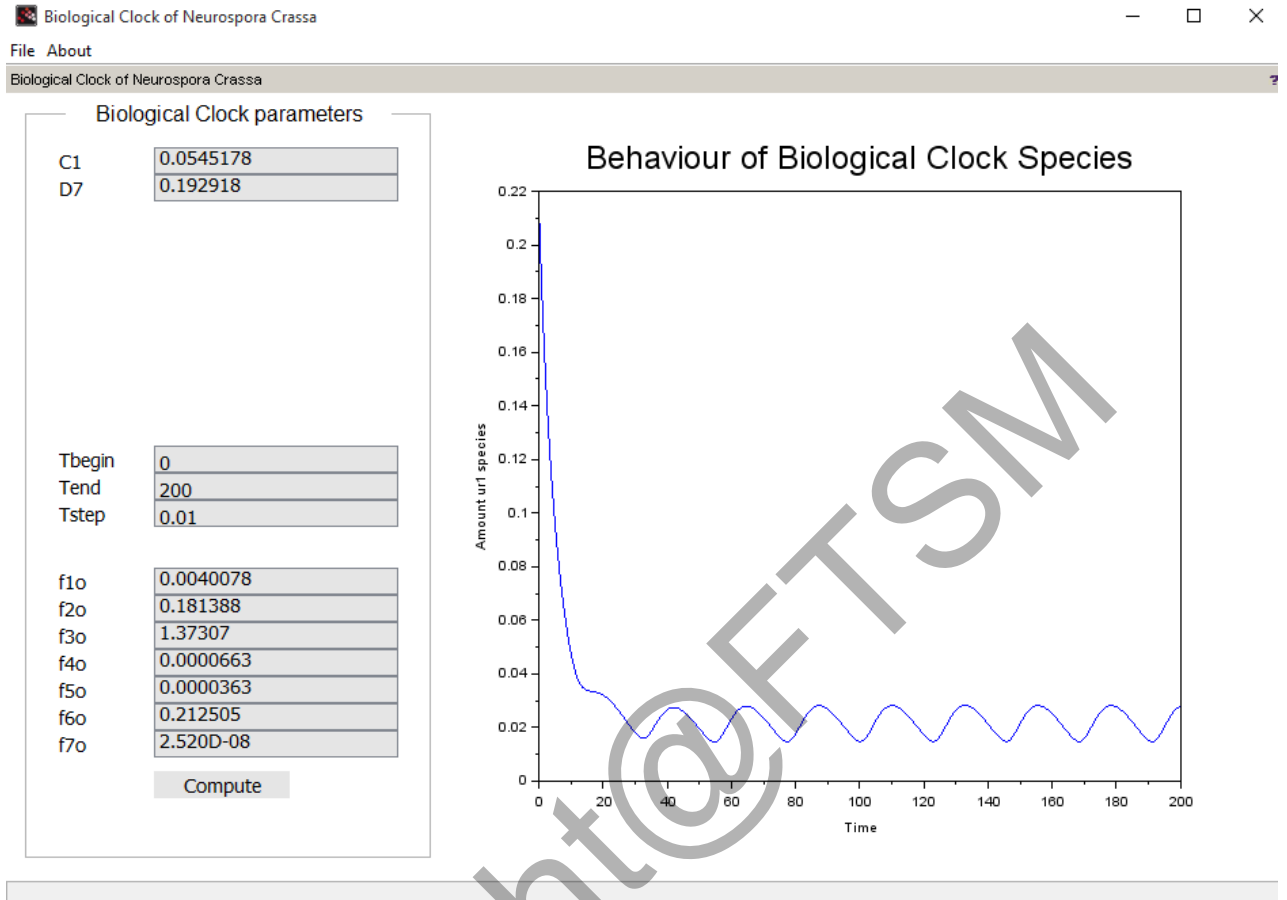
Rajah 11 menunjukkan perubahan tingkah laku spesis *up biological clock of Neurospora Crassa* di mana nilai t awal adalah 0 dan nilai bagi up awal adalah 0.0000362815 bagi fungsi matematik $u'_p = L_1 u_{r1} - D_4 u_p - E_2 u_p$.



Rajah 11 *Biological Clock of Neurospora Crassa* – Tingkah laku *Biological Clock* spesies *up*

vi. Tingkah laku *Biological Clock* spesies *ur1*

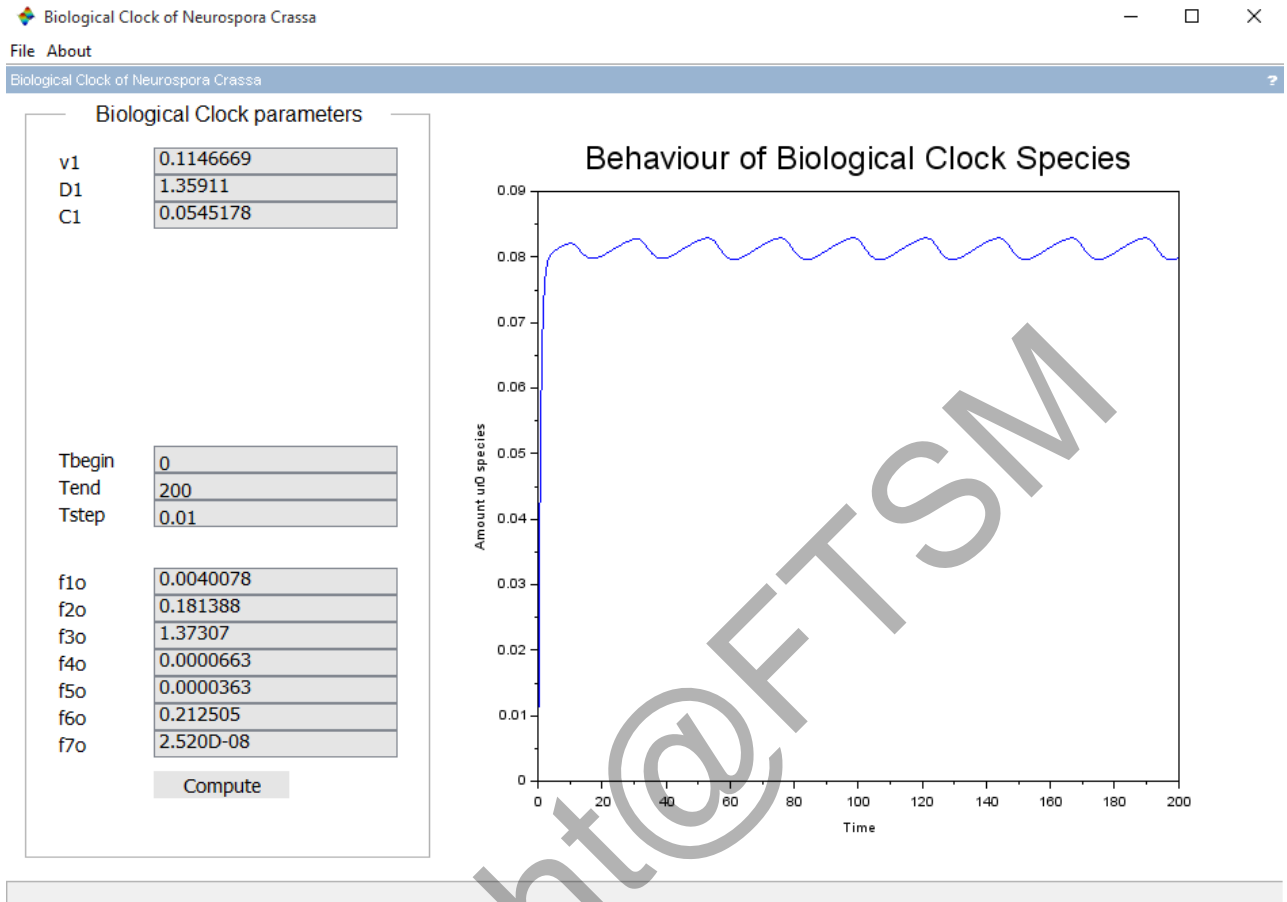
Rajah 12 menunjukkan perubahan tingkah laku spesies *ur1* *biological clock of Neurospora Crassa* di mana nilai t awal adalah 0 dan nilai bagi *ur1* awal adalah 0.212505 bagi fungsi matematik $u'_{r1} = C_1 u_{r0} f_p - D_7 u_{r1}$.



Rajah 12 *Biological Clock of Neurospora Crassa* – Tingkah laku *Biological Clock* spesis *ur1*

vii. Tingkah laku *Biological Clock* spesis *ur0*

Rajah 13 menunjukkan perubahan tingkah laku spesis *ur0* *biological clock of Neurospora Crassa* di mana nilai t awal adalah 0 dan nilai bagi *ur0* awal adalah 0.0000000252030 bagi fungsi matematik $u'_{r0} = V_1 + D_1 u_{r0} - C_1 u_{r0} f_p$.



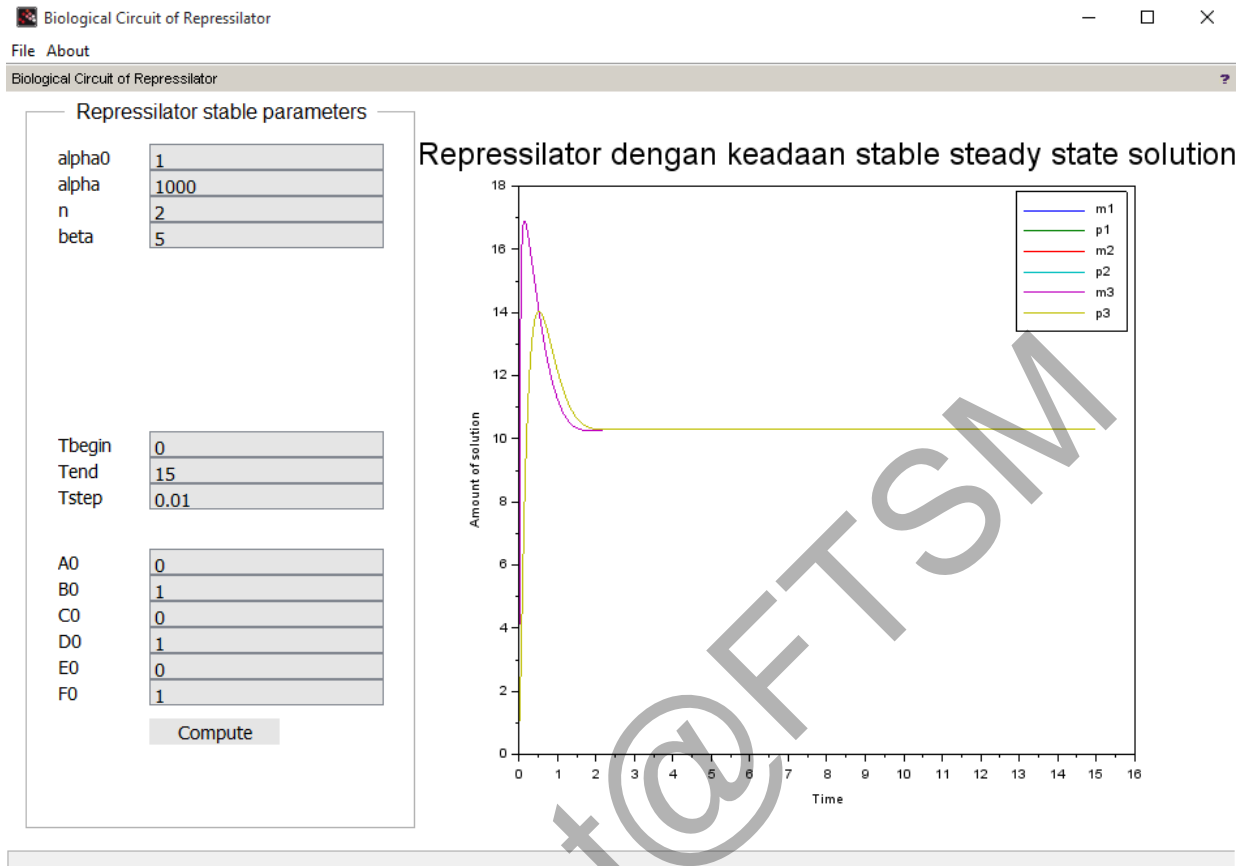
Rajah 13 Biological Clock of Neurospora Crassa – Tingkah laku *Biological Clock* spesies $ur0$

5.3.3 Biological Circuit of Repressilator

Terdapat tiga keadaan bagi hasil data dan graf bagi genetik ini. Antaranya ialah repressilator dengan keadaan penyelesaian berkeadaan mantap repressilator dengan keadaan penyelesaian yang berayun dan perubahan tingkah laku repressilator.

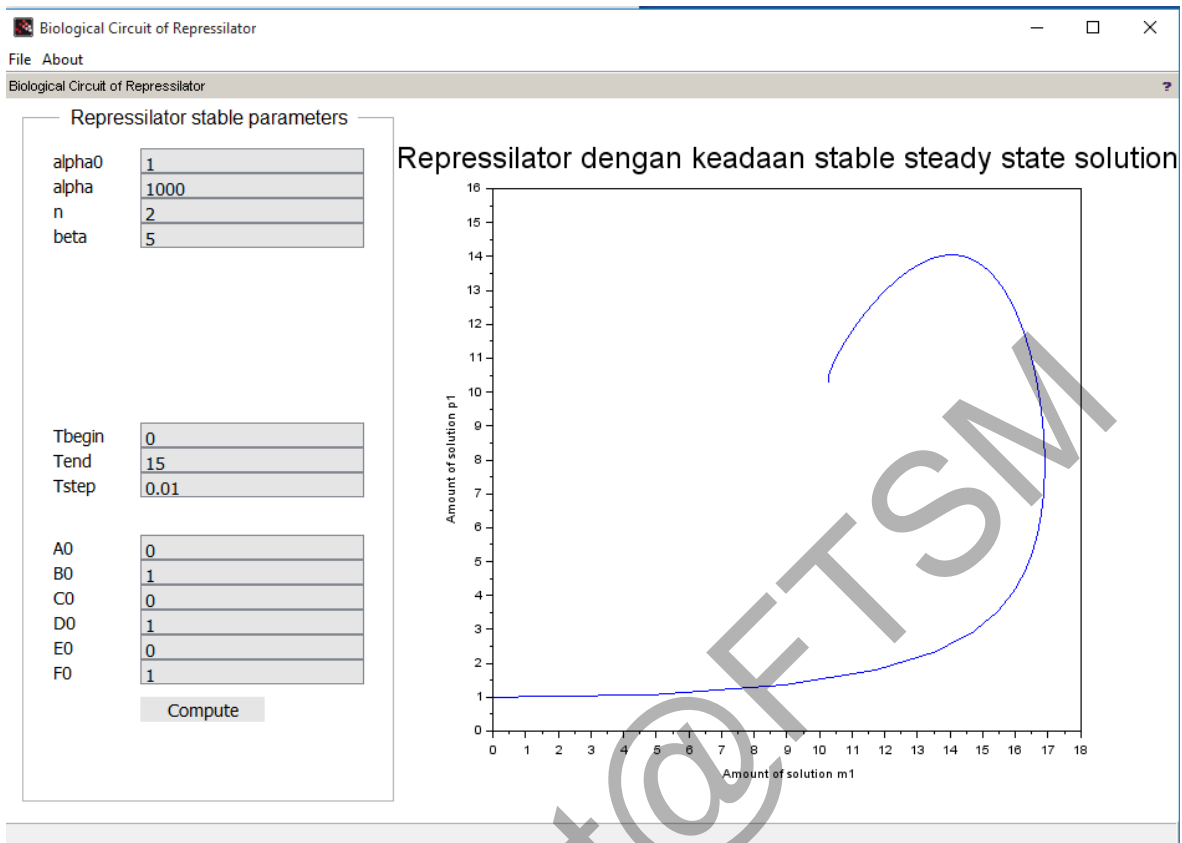
- i. Repressilator dengan keadaan mantap yang stabil

Rajah 14 menunjukkan keadaan tingkah laku spesies $m1$, $p1$, $m2$, $p2$, $m3$, $p3$ di mana nilai awal bagi masa, t adalah 0 serta nilai awal bagi spesies, masing-masing adalah 0, 1, 0, 1, 0, 1.



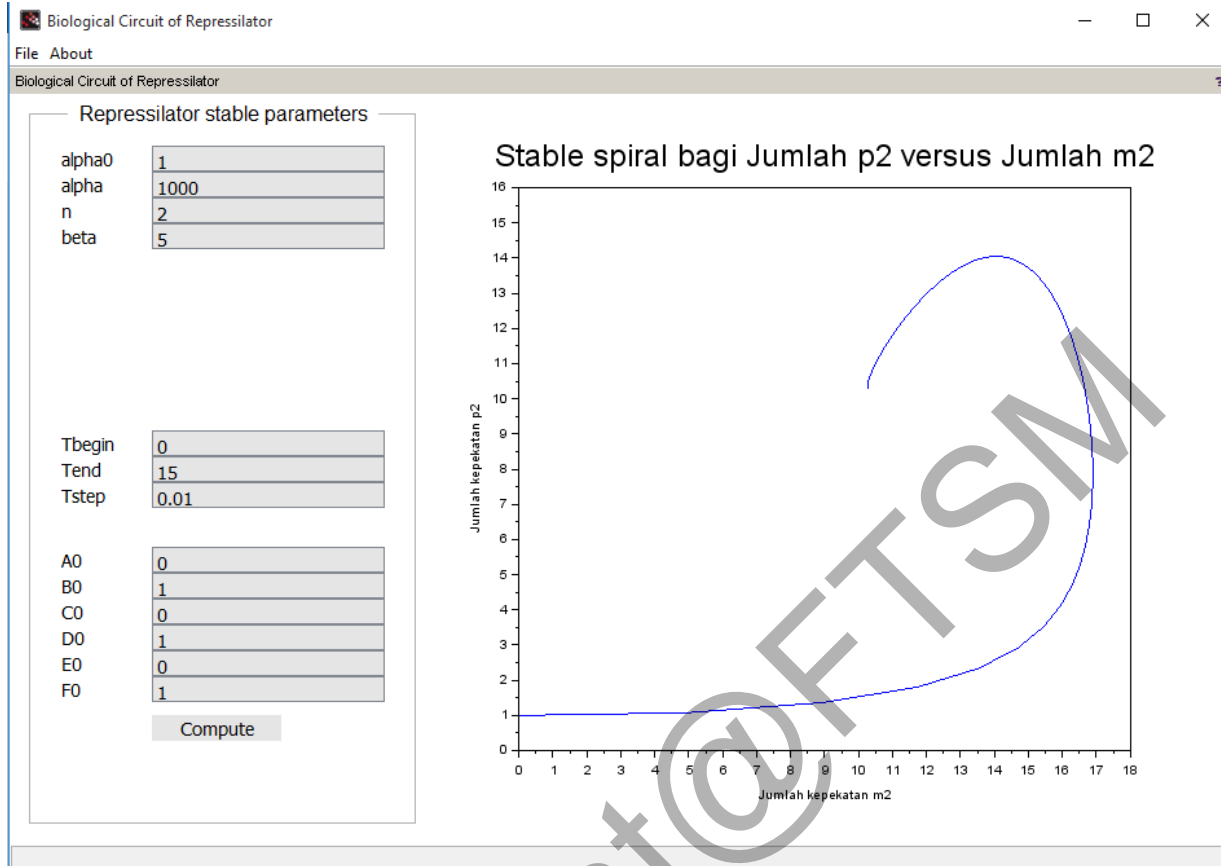
Rajah 14 *Biological Circuit of Repressilator* – Keadaan mantap yang stabil bagi spesis m1, p1, m2, p2, m3, p3

Rajah 15 menunjukkan keadaan tingkah laku spesis antara m1 dan p1 di mana nilai awal bagi m1 adalah 0 dan p1 adalah 1.



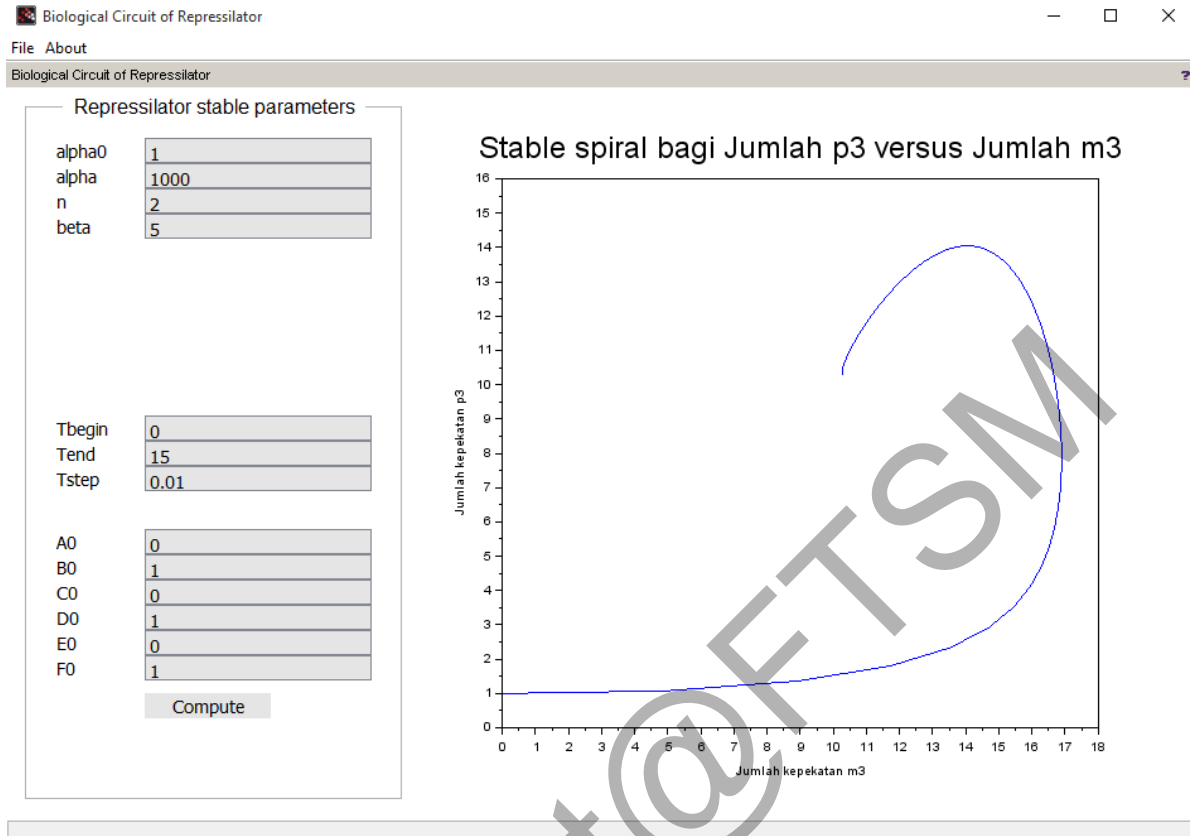
Rajah 15 *Biological Circuit of Repressilator* – Keadaan mantap yang stabil bagi spesies m_1 dan p_1

Rajah 16 menunjukkan keadaan tingkah laku spesis antara m_2 dan p_2 di mana nilai awal bagi m_2 adalah 0 dan p_2 adalah 1.



Rajah 16 *Biological Circuit of Repressilator* – Keadaan mantap yang stabil bagi spesies m_2 dan p_2

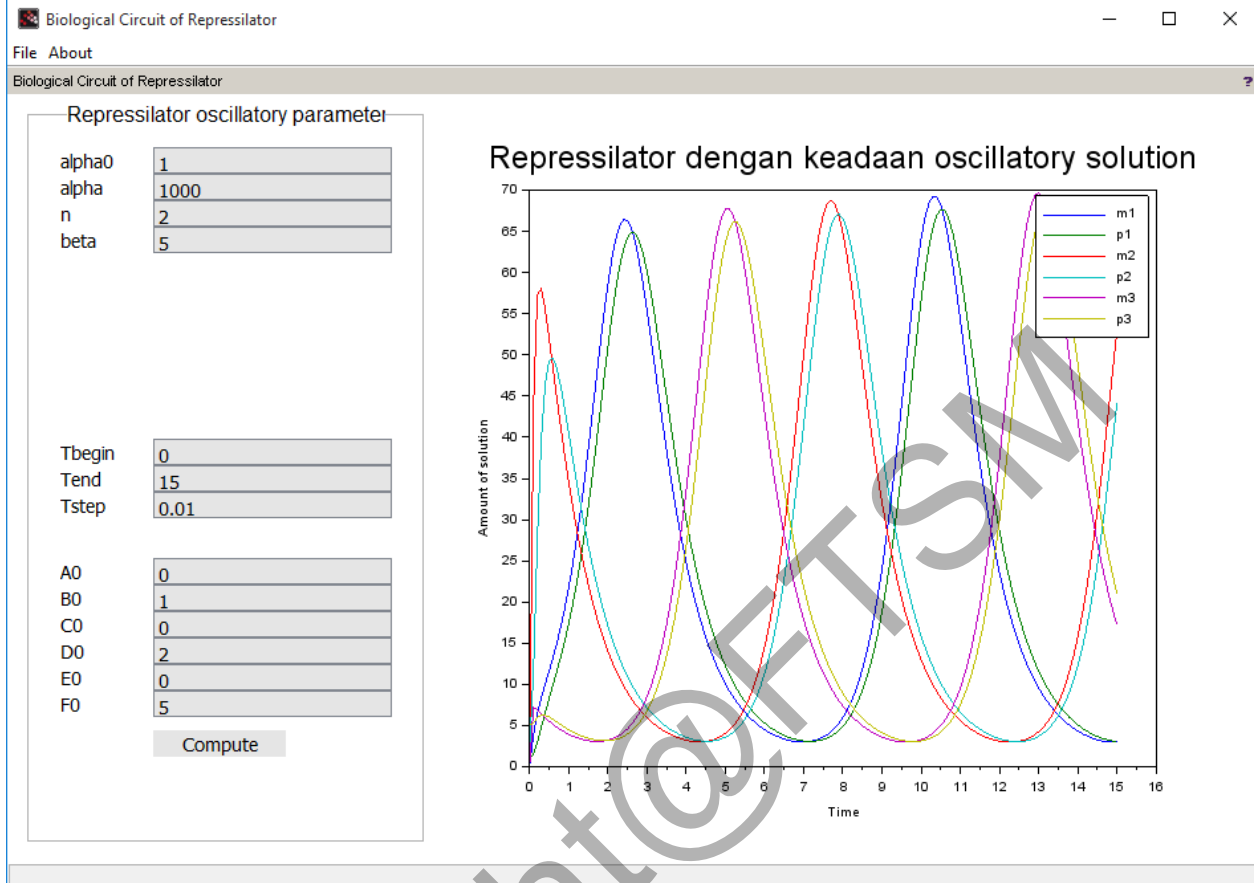
Rajah 17 menunjukkan keadaan tingkah laku spesies antara m_2 dan p_2 di mana nilai awal bagi m_3 adalah 0 dan p_3 adalah 1.



Rajah 17 *Biological Circuit of Repressilator* – Keadaan mantap yang stabil bagi spesies m3 dan p3

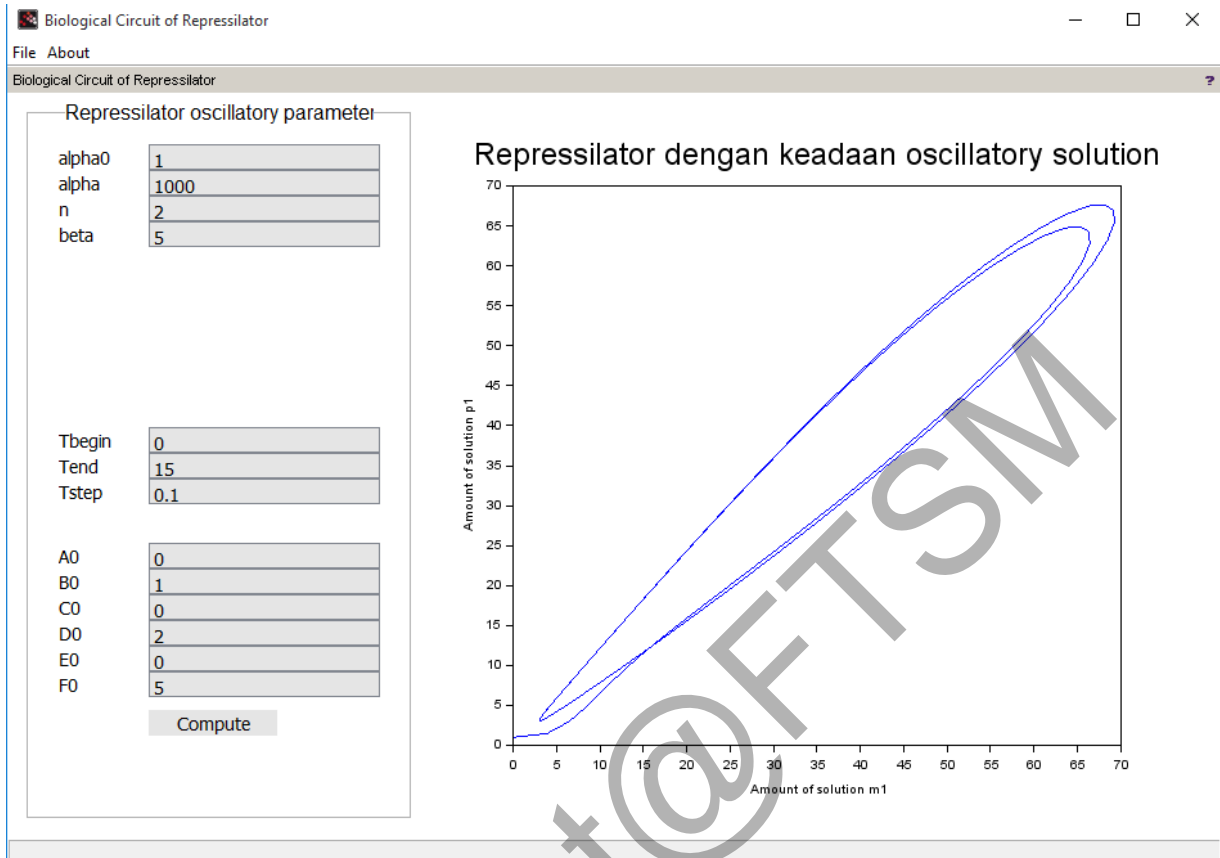
ii. Repressilator dengan keadaan ayunan

Rajah 18 menunjukkan keadaan tingkah laku spesies m1, p1, m2, p2, m3, p3 di mana nilai awal bagi masa, t adalah 0 serta nilai awal bagi spesies, masing-masing adalah 0, 1, 0, 2, 0, 5.



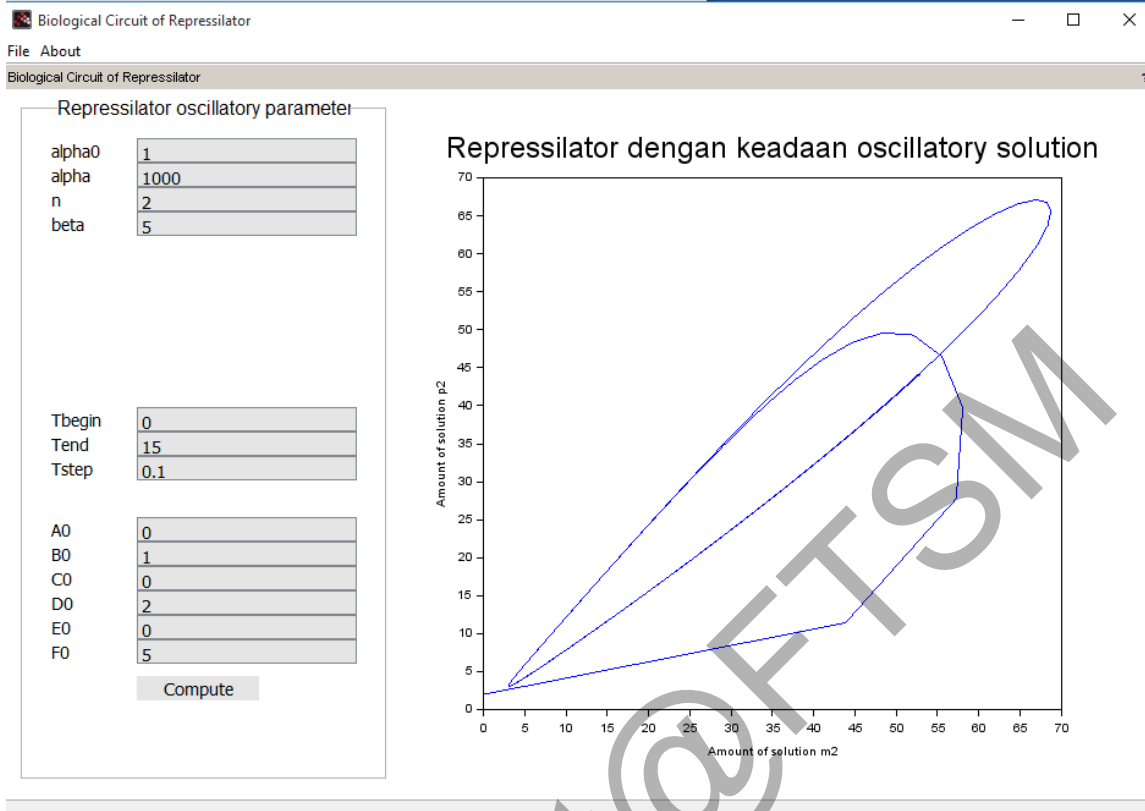
Rajah 18 *Biological Circuit of Repressilator* – Keadaan ayunan bagi spesies m1, p1, m2, p2, m3, p3.

Rajah 19 menunjukkan keadaan tingkah laku spesies m1 dan p1 di mana nilai awal m1 adalah 0 dan nilai awal p1 adalah 1.



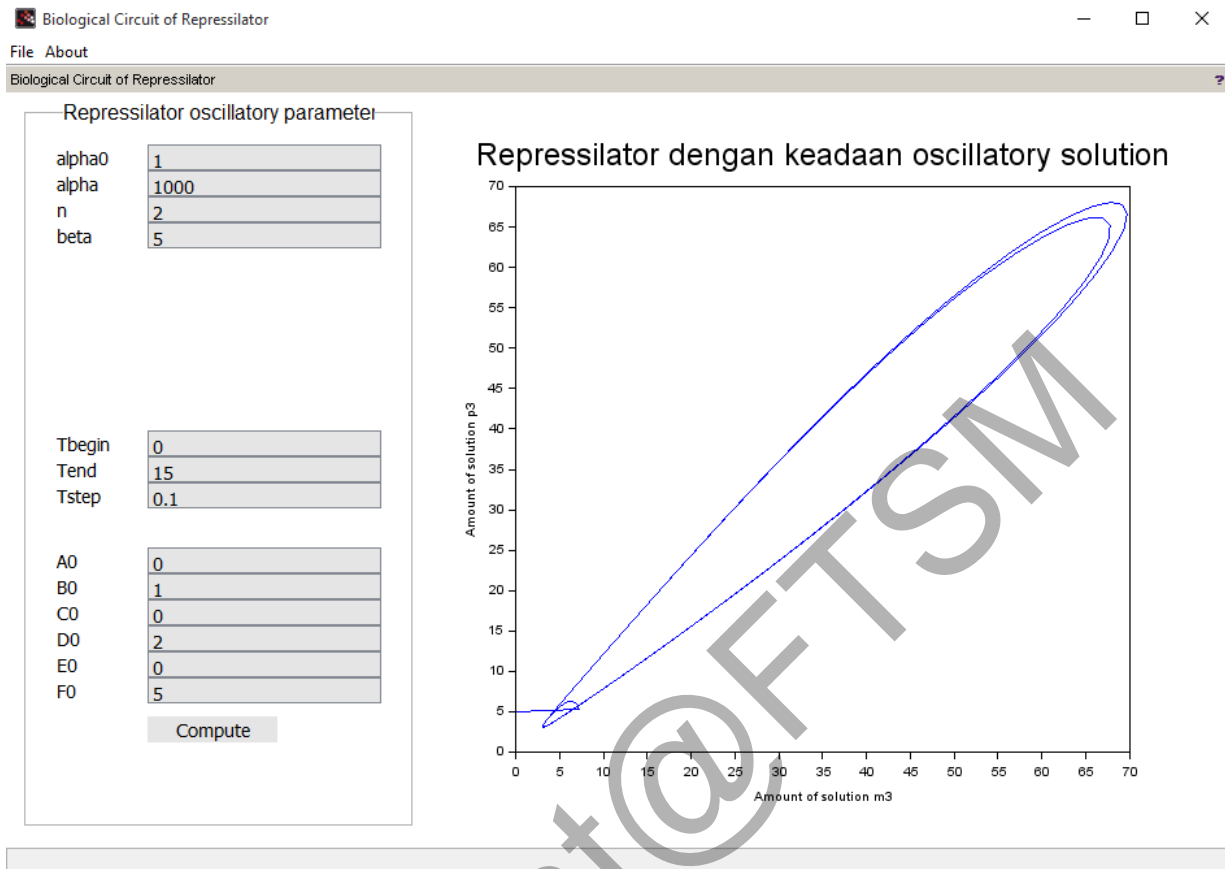
Rajah 19 *Biological Circuit of Repressilator* – Keadaan ayunan bagi spesis m1 dan p1.

Rajah 20 menunjukkan keadaan tingkah laku spesis m2 dan p2 di mana nilai awal m2 adalah 0 dan nilai awal p2 adalah 2.



Rajah 20 *Biological Circuit of Repressilator* – Keadaan ayunan bagi spesies m_2 dan p_2 .

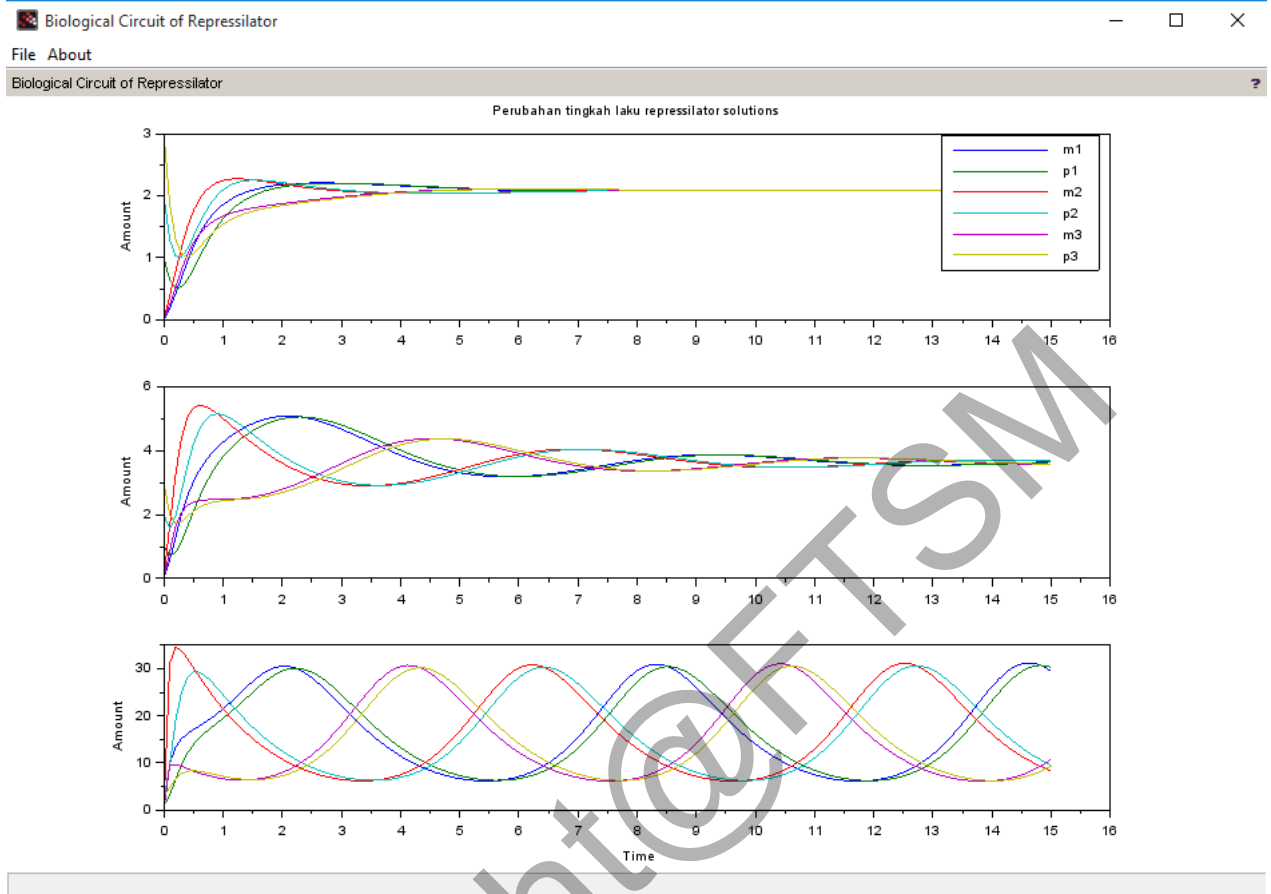
Rajah 21 menunjukkan keadaan tingkah laku spesies m_3 dan p_3 di mana nilai awal m_3 adalah 0 dan nilai awal p_3 adalah 5.



Rajah 21 *Biological Circuit of Repressilator* – Keadaan ayunan bagi spesis m_3 dan p_3 .

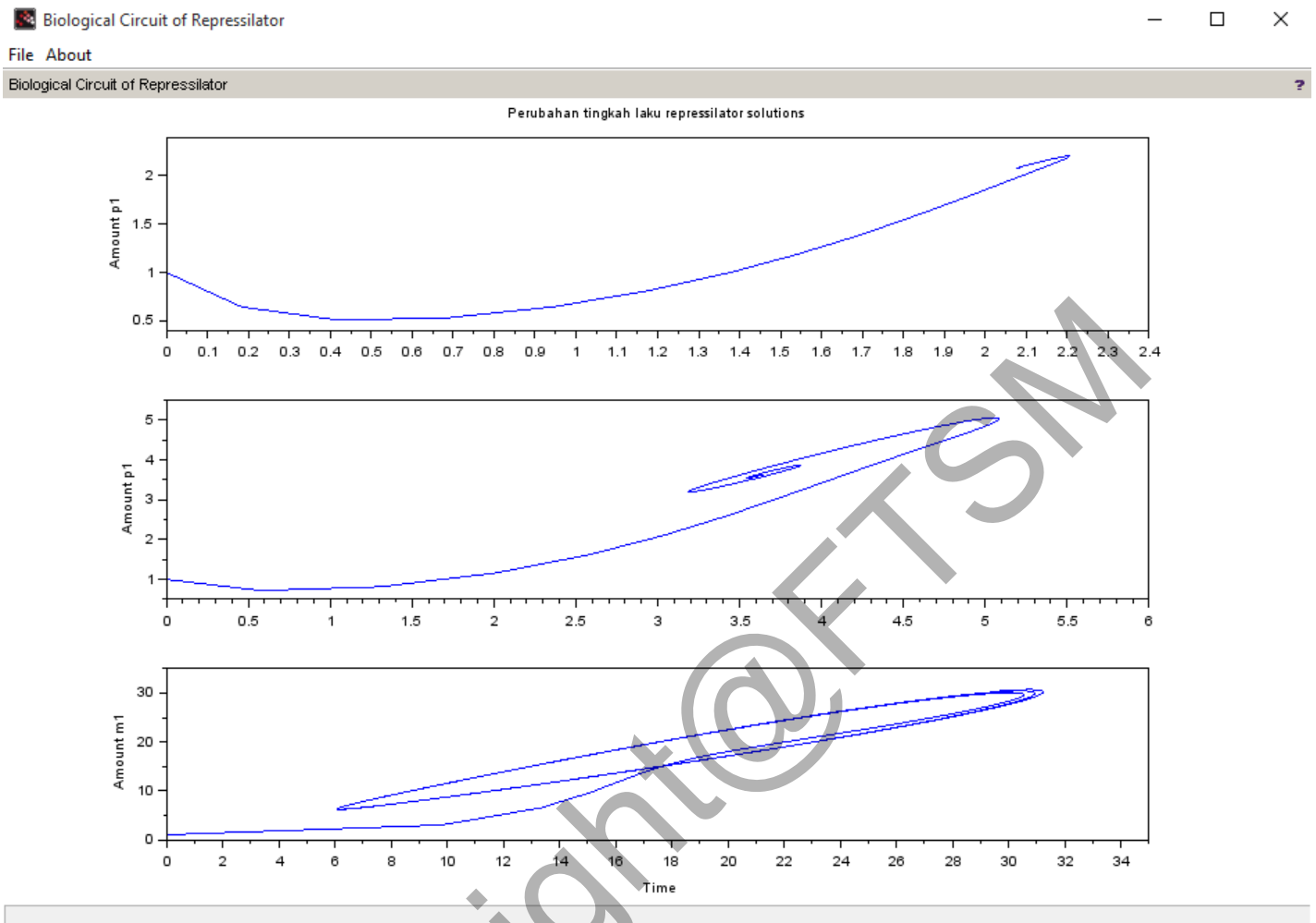
iii. Perubahan tingkah laku repressilator.

Rajah 22 menunjukkan perubahan tingkah laku repressilator bagi spesis $\{m_1, p_1, m_2, p_2, m_3, p_3\}$ di mana graf pertama menunjukkan parameter bagi $\{\alpha_0, n, \beta, \alpha\}$ masing-masing adalah $\{1, 1.75, 5, 5\}$. Graf kedua menunjukkan parameter bagi $\{\alpha_0, n, \beta, \alpha\}$ masing-masing adalah $\{1, 1.75, 5, 28\}$. Graf ketiga menunjukkan parameter bagi $\{\alpha_0, n, \beta, \alpha\}$ masing-masing adalah $\{1, 1.75, 5, 1000\}$. Di mana keadaan awal bagi spesis $\{m_1, p_1, m_2, p_2, m_3, p_3\}$ masing-masing pada $\{0, 1, 0, 2, 0, 3\}$ dan masa, t awal adalah 0.



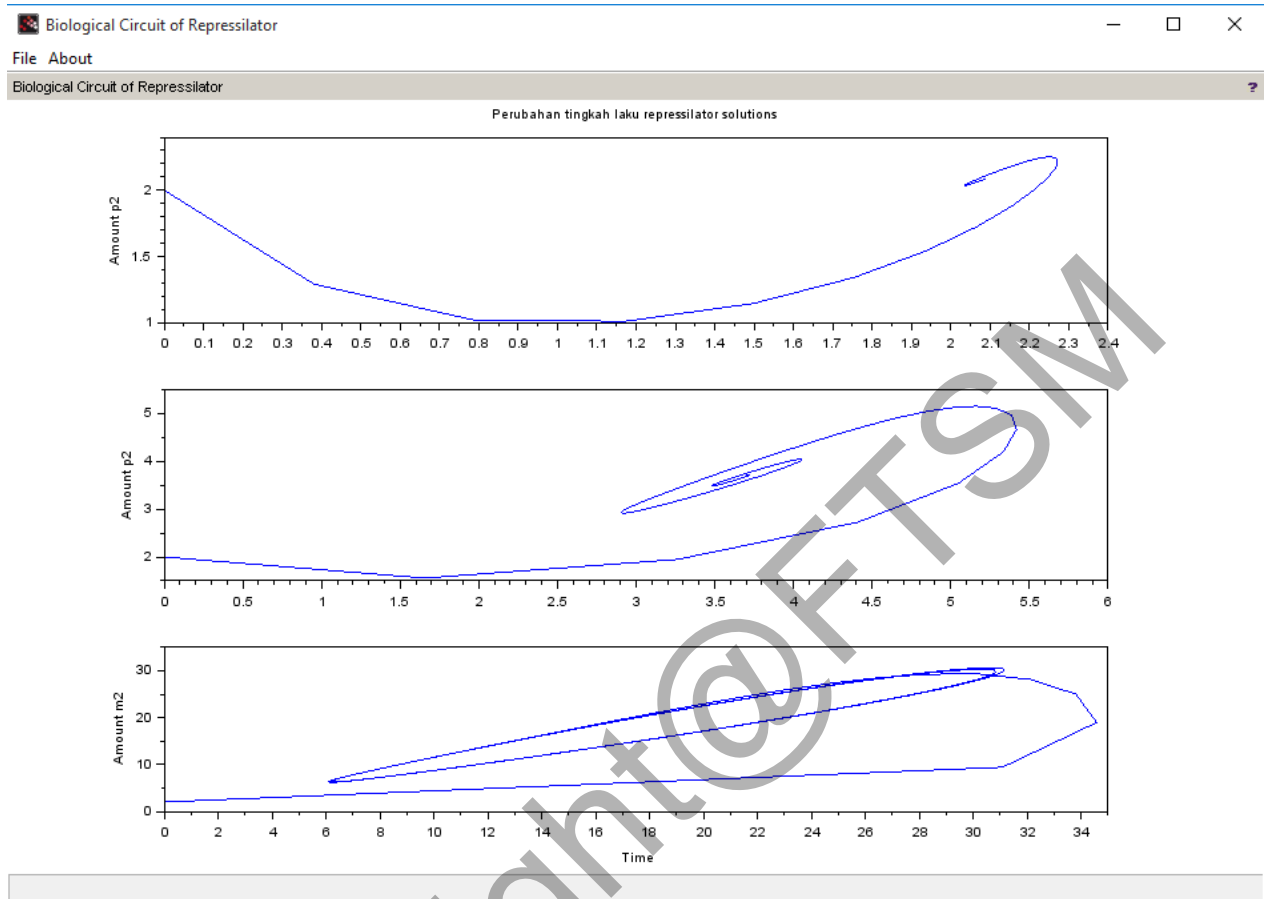
Rajah 22 *Biological Circuit of Repressilator* – Perubahan tingkah laku repressilator bagi spesies m1, p1, m2, p2, m3, p3.

Rajah 23 menunjukkan perubahan tingkah laku repressilator bagi spesies {m1, p1} yang graf pertama menunjukkan parameter bagi {alpha0, n, beta, alpha} masing-masing adalah {1, 1.75, 5, 5}. Graf kedua menunjukkan parameter bagi {alpha0, n, beta, alpha} masing-masing adalah {1, 1.75, 5, 28}. Graf ketiga menunjukkan parameter bagi {alpha0, n, beta, alpha} masing-masing adalah {1, 1.75, 5, 1000}. Di mana keadaan awal bagi spesies {m1, p1} masing-masing pada {0, 1} dan masa, t awal adalah 0.



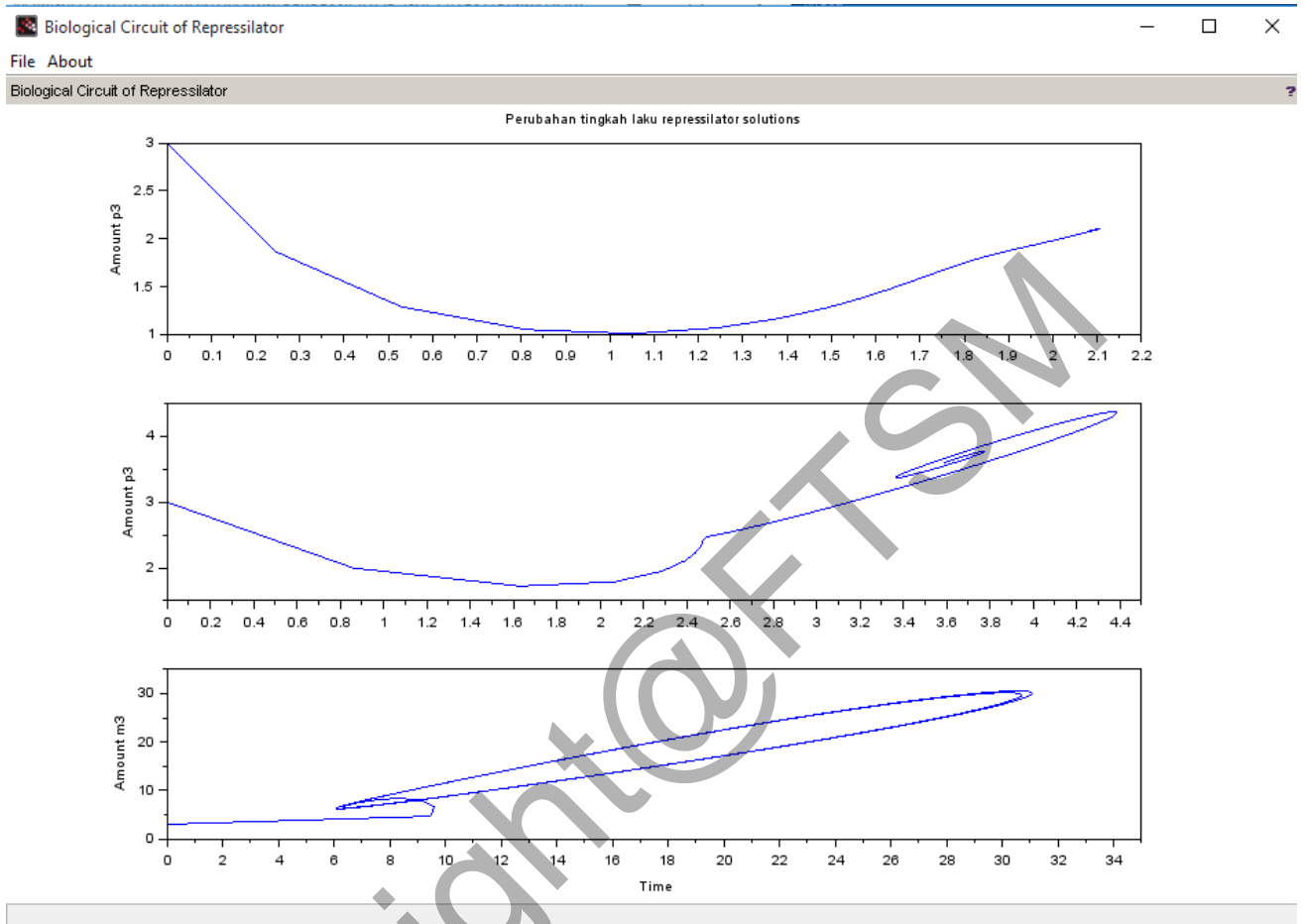
Rajah 23 *Biological Circuit of Repressilator* – Perubahan tingkah laku repressilator bagi spesies m_1 , p_1 .

Rajah 24 menunjukkan perubahan tingkah laku repressilator bagi spesies $\{m_2, p_2\}$ yang graf pertama menunjukkan parameter bagi $\{\alpha_0, n, \beta, \alpha\}$ masing-masing adalah $\{1, 1.75, 5, 5\}$. Graf kedua menunjukkan parameter bagi $\{\alpha_0, n, \beta, \alpha\}$ masing-masing adalah $\{1, 1.75, 5, 28\}$. Graf ketiga menunjukkan parameter bagi $\{\alpha_0, n, \beta, \alpha\}$ masing-masing adalah $\{1, 1.75, 5, 1000\}$. Di mana keadaan awal bagi spesies $\{m_1, p_1\}$ masing-masing pada $\{0, 2\}$ dan masa, t awal adalah 0.



Rajah 24 *Biological Circuit of Repressilator* – Perubahan tingkah laku repressilator bagi spesies m_2 , p_2 .

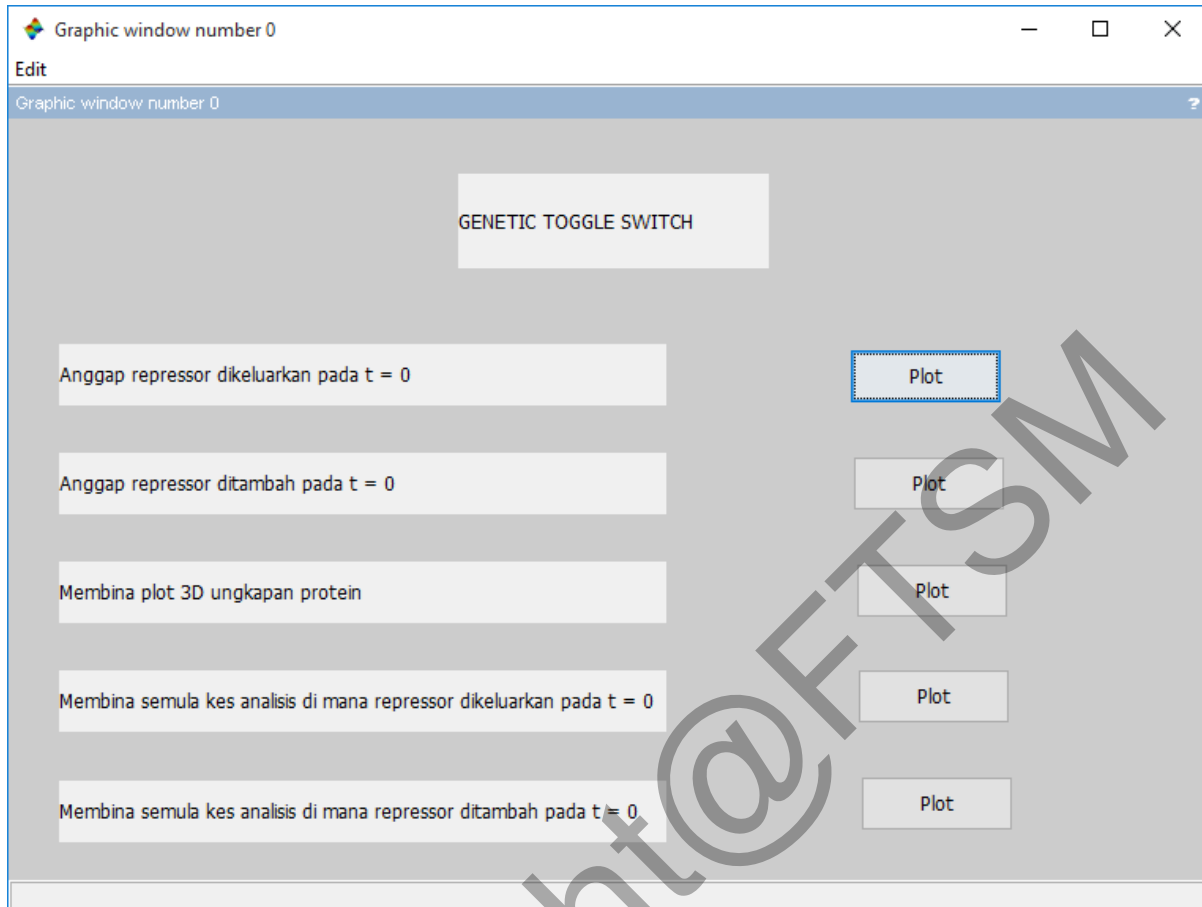
Rajah 25 menunjukkan perubahan tingkah laku repressilator bagi spesies $\{m_3, p_3\}$ di mana graf pertama menunjukkan parameter bagi $\{\alpha_0, n, \beta, \alpha\}$ masing-masing adalah $\{1, 1.75, 5, 5\}$. Graf kedua menunjukkan parameter bagi $\{\alpha_0, n, \beta, \alpha\}$ masing-masing adalah $\{1, 1.75, 5, 28\}$. Graf ketiga menunjukkan parameter bagi $\{\alpha_0, n, \beta, \alpha\}$ masing-masing adalah $\{1, 1.75, 5, 1000\}$. Di mana keadaan awal bagi spesies $\{m_1, p_1\}$ masing-masing pada $\{0, 3\}$ dan masa, t awal adalah 0.



Rajah 25 *Biological Circuit of Repressilator* – Perubahan tingkah laku repressilator bagi spesies m_3 , p_3 .

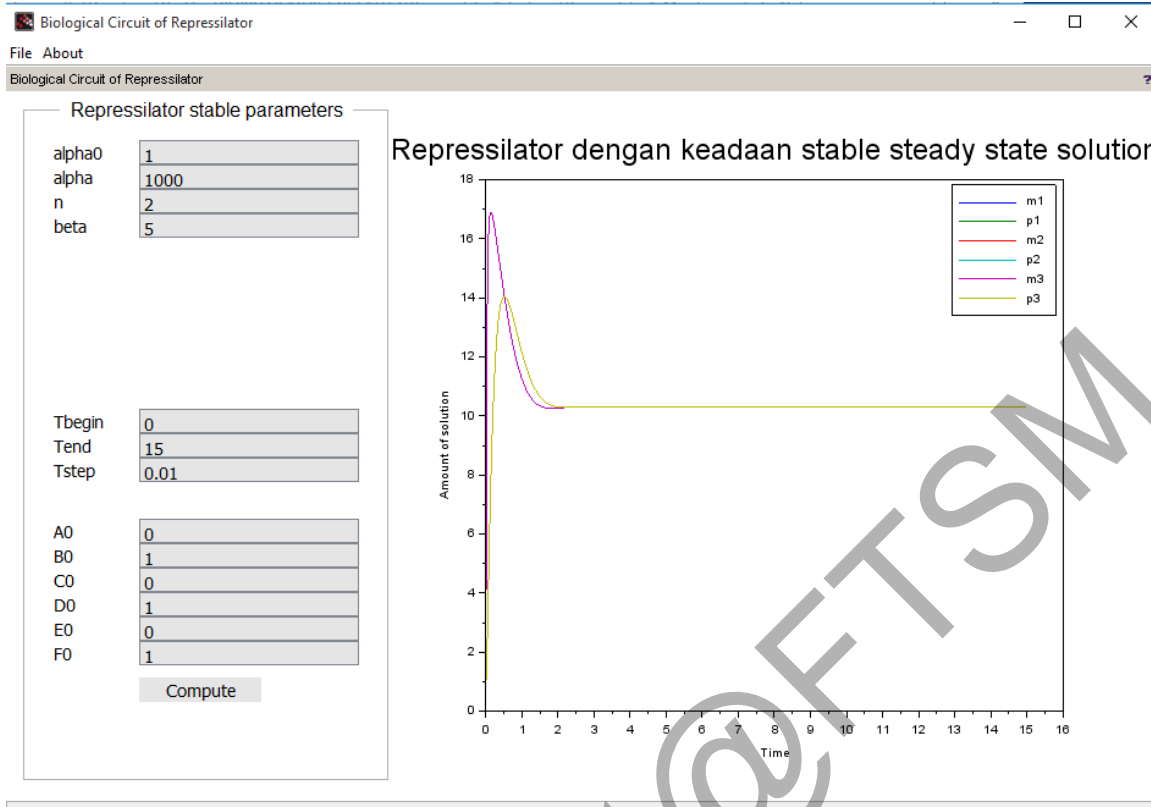
5.4 Hasil Antara muka

Di dalam sistem ini, 'pushbutton' digunakan dengan nama "plot" untuk setiap kes yang terlibat bagi membolehkan pengguna memilih kes simulasi yang ingin dipaparkan (Rajah 26).



Rajah 26 Contoh paparan antara muka bagi kes simulasi yang terlibat

Seterusnya, apabila butang “plot” ditekan, hasil simulasi akan dipaparkan melalui antara muka seterusnya di mana graf akan dipapar ke dalam kerangka graf. Rajah 27 menunjukkan contoh paparan antara muka simulasi masalah genetik yang menunjukkan hasil pengujian graf yang telah dijana.



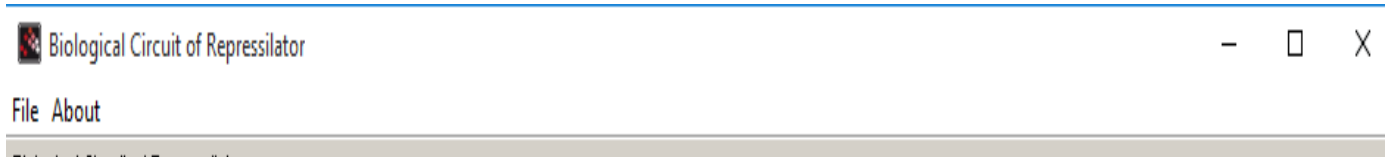
Rajah 27 Contoh paparan antara muka bagi hasil pengujian graf

5.5 Hasil komponen

Pengujian ini akan menguji komponen menu, komponen parameter, komponen kerangka graf dan komponen butang 'compute'.

i. Komponen menu

Butang "File" dibuat menggunakan objek 'uimenu' yang memaparkan "Close" text yang membolehkan pengguna menutup antara muka bagi simulasi yang dipilih. Butang "About" dibuat menggunakan objek 'uimenu' yang akan memaparkan message box yang akan menerangkan secara ringkas mengenai hasil simulasi yang dipilih (Rajah 28). Kod Scilab bagi membangunkannya di papir pada Rajah 29.



Rajah 28 Contoh komponen menu

```

65
66 > // New menu
67 > h1 = uimenu("parent", demo_lhy, "label", gettext("File"));
68 > h2 = uimenu("parent", demo_lhy, "label", gettext("About"));
69 >
70 > // Populate menu: file
71 > uimenu("parent", h1, "label", gettext("Close"), "callback", "d
demo_lhy=get_figure_handle(100001); delete(demo_lhy);", "tag", "cl
ose_menu");
72 >
73 > // Populate menu: about
74 > uimenu("parent", h2, "label", gettext("About"), "callback", "LH
Y_About();");
75 > // Sleep to guarantee a better display (avoiding to see a se
quential display)
76 > sleep(500);
77 >

```

```

238
1 function LHY_About()
2     msg = sprintf(gettext("Graf menunjukkan simulasi Biologica
l Circuit of Repressator dengan keadaan stable steady state s
olution"));
3     messagebox(msg, gettext("About"), "info", "modal");
4 endfunction
243

```

Rajah 29 Contoh kod Scilab bagi komponen menu

ii. Komponen parameter

Kerangka bagi parameter dibuat menggunakan objek 'uicontrol' yang membolehkan semua parameter yang telah diisytiharkan di dalam kod Scilab (Rajah 30).

Biological Circuit of Repressilator

File About

Biological Circuit of Repressilator

Repressilator stable parameters

alpha0	1
alpha	1000
n	2
beta	5

Tbegin	0
Tend	15
Tstep	0.01

A0	0
B0	1
C0	0
D0	1
E0	0
F0	1

Compute

(a)

```

82 > //Frames-creation-[LHY-parameters]
83 > my_frame = uicontrol("parent",demo_lhy, "relief","groove", ...
84 > > "style","frame", "units","pixels", ...
85 > > "position",[ margin_x margin_y frame_w frame_h],...
86 > > "horizontalalignment","center", "background",[1 1 1],...
87 > > "tag","frame_control");
88
89 > //Frame-title
90 > my_frame_title = uicontrol("parent",demo_lhy, "style","text", ...
91 > > "string","Repressilator-stable-parameters", "units","pixels",...
92 > > "position",[30+margin_x margin_y+frame_h-10 frame_w-60 20],...
93 > > "fontname",defaultfont, "fontunits","points",...
94 > > "fontsize",16, "horizontalalignment","center",...
95 > > "background",[1 1 1], "tag","title_frame_control");
96 > //-----
97 > //Step : Populate the frame
98 > //-----
99 > //Adding model parameters
100 > gui_h1 = frame_w;
101 > gui_h10 = 240;
102 > //ordered-list-of-labels
103 > labels1 = ["alpha0", "alpha", "n", "beta"];
104 > //ordered-list-of-default-values
105 > values1 = [1, 1000, 2.0, 5];
106 > //positioning
107 > l1 = 40; l2 = 100; l3 = 110;
108 > for k=1:size(labels1,2)

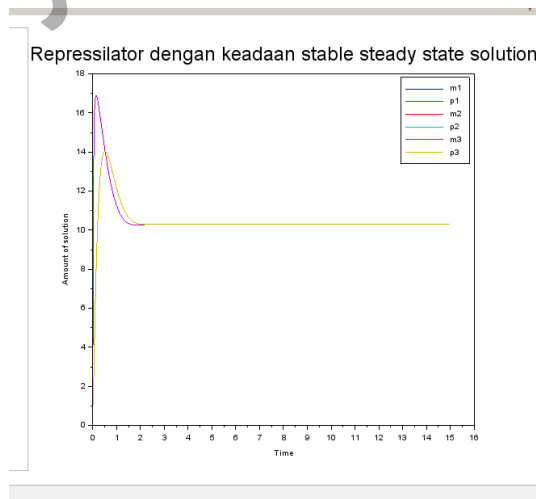
```

(b)

Rajah 30 (a) Komponen parameter dan (b) contoh kod Scilab bagi parameter

iii. Komponen paparan graf

Graf yang telah diplot akan dipaparkan ke dalam kerangka paparan graf (Rajah 31). Objek 'global' digunakan. Contoh aturcara Scilabnya dipapar pada Rajah 32.



Rajah 31 Contoh hasil paparan graf

```

22 > // global default data
23 > global gparam gsim pf sf;
24 > gparam = param;
25 > gsim = sim;
26 > // param and sim fields
27 > pf = fieldnames(gparam); // param fields
28 > sf = fieldnames(gsim); // sim fields
29 >
30 > // -----
31 > // Step : Empty window creation
32 > // -----
33 >
34 > // Global window parameters
35 > global margin_x margin_y;
36 > global frame_w frame_h plot_w plot_h;
37 >
38 > // Window Parameters initialization
39 > frame_w = 300; frame_h = 550; // Frame width and height
40 > plot_w = 600; plot_h = frame_h; // Plot width and height
41 > margin_x = 15; margin_y = 15; // Horizontal and vertical margin for elements
42 > defaultfont = "arial"; // Default Font
43 > axes_w = 3*margin_x + frame_w + plot_w; // axes width
44 > axes_h = 2*margin_y + frame_h; // axes height (100 => toolbar height)
45 > demo_lhy = scf(100001); // Create window with id=100001 and make it the cu
46 >
47 > // Background and text
48 > demo_lhy.background_color = -2;
49 > demo_lhy.figure_position = [100 100];
50 > demo_lhy.figure_name = gettext("Biological Circuit of Repressilator");
51 >
52 > // Change dimensions of the figure
53 > demo_lhy.axes_size = [axes_w axes_h];
54 >
55 > // -----
56 > // Step : Window menu
57 > // -----
58 >
59 > // Remove Scilab graphics menus & toolbar
60 > delmenu(demo_lhy.figure_id, gettext("%File"));
61 > delmenu(demo_lhy.figure_id, gettext("%Tools"));
62 > delmenu(demo_lhy.figure_id, gettext("%Edit"));
63 > delmenu(demo_lhy.figure_id, gettext("%?"));
64 > toolbar(demo_lhy.figure_id, "off");
65 >

```

Rajah 32 Contoh kod Scilab komponen kerangka graf

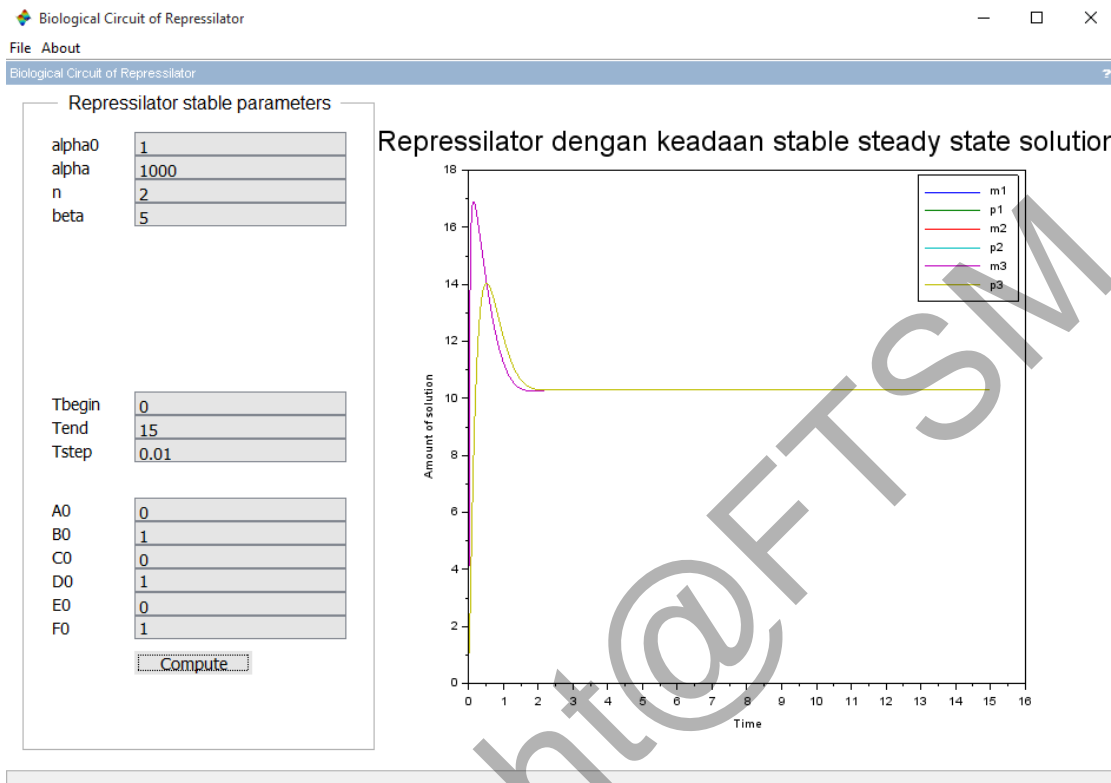
iii. Komponen butang 'compute'

Gaya 'pushbutton' digunakan menerusi objek 'icontrol' untuk membuat butang 'compute' ini. Fungsi 'compute' adalah untuk membolehkan pengguna mengubah parameter yang telah diisytihar di dalam kod Scilab dengan hanya menukar pada nilai parameter untuk mengubah bentuk graf bagi melihat perubahan tingkah laku bagi simulasi genetik yang dipilih.

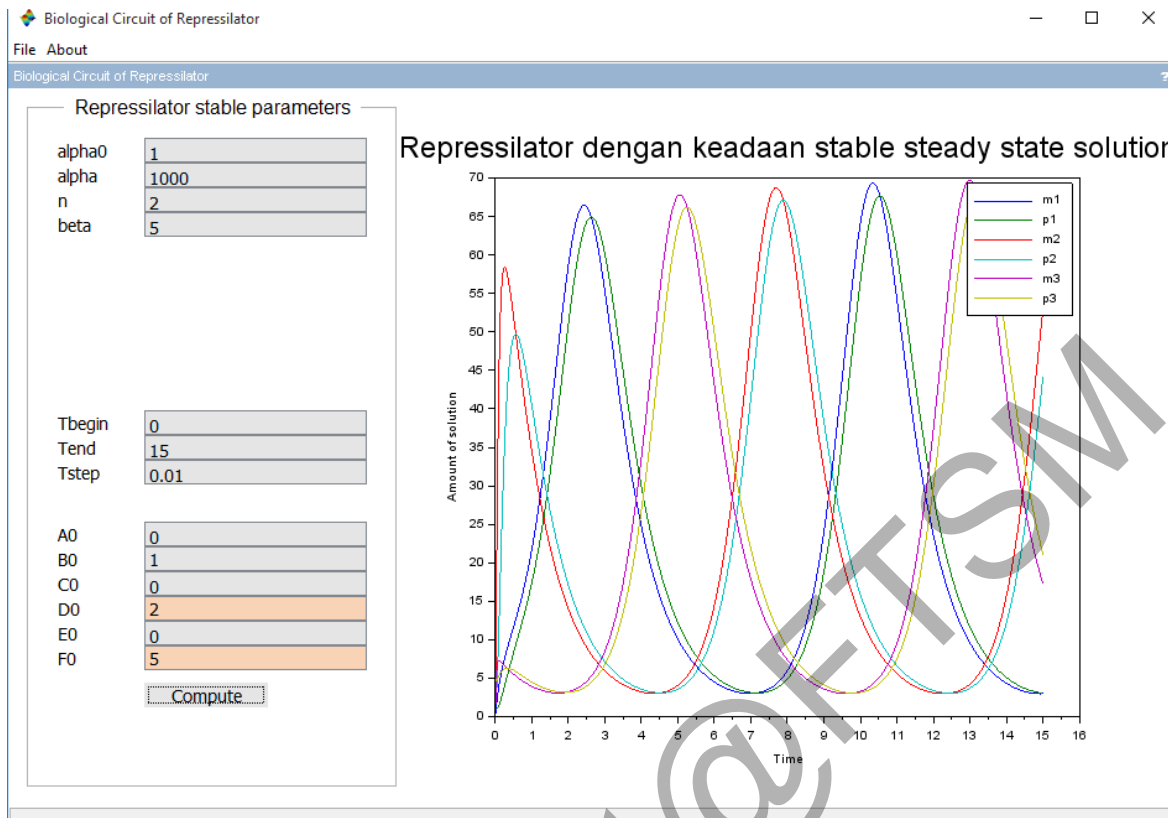
Walaupun bagaimanapun, fungsi 'compute' ini hanya ditetapkan bagi genetik *Biological Circuit of Repressilator*. Hal ini kerana bagi masalah genetik *Biological Clock of Neurospora Crassa* dan *Genetic Toggle Switch*, simulasi telah diuji dan hanya hasil akan dipaparkan untuk panduan pengguna.

Rajah 33 dan Rajah 34 menunjukkan contoh hasil paparan bagi keadaan perubahan tingkah laku *Biological Circuit of Repressilator* sebelum dan selepas butang 'compute' ditekan serta parameter bagi nilai awal spesis p1, p2, p3 diubah daripada 1, 1, 1 kepada 1, 2, 5 yang pada

awalnya dipaparkan tingkah laku *repressilator* dengan keadaan mantap berubah (Rajah 33) menjadi tingkah laku *repressilator* dengan penyelesaian berayun (Rajah 34).



Rajah 33 Sebelum parameter diubah



Rajah 34 Selepas parameter diubah dan butang 'compute' ditekan

6 KESIMPULAN

Sistem simulasi masalah genetik yang dibangun membolehkan pengguna terutama penyelidik meramalkan tingkahlaku protein bagi masalah genetik seperti *Genetic Toggle Switch*, *Biological Clock of Neurospora Crassa*, dan *Biological Circuit of the Repressilator*. Penggunaan sistem ini juga dapat membantu menyelesaikan masalah yang sering berlaku ke atas penyelidik genetik-genetik ini dalam menjalankan eksperimen di dalam makmal. Antara masalah yang sering berlaku adalah eksperimen akan mengambil masa yang lama bagi ke tiga-tiga masalah genetik ini. Kos DNA juga mahal untuk melakukan eksperimen ini. Tambahan pula, jika ujian terhadap sesuatu DNA itu tidak berjaya, ia memerlukan DNA yang baru.

Oleh itu, sistem simulasi yang dibangunkan dapat membantu simulasi masalah-masalah genetik yang terlibat. Jadi, apabila simulasi telah stabil, barulah eksperimen yang sebenar dilaksanakan. Justeru, kemungkinan DNA akan rosak adalah kurang.

7 RUJUKAN

- B.Elowitz, M. & L.Stanislas. 2000. A Synthetic Oscillatory Network of Transcriptional Regulators. t.th. Slaid. Heidelberg University: Journal Club.
- Csicsery, N. & O’Laughin, R. 2013. A Mathematical Model of a Synthetically Constructed Genetic Toggle Switch. Laporan Kaedah Matematik dalam Bioengineering.
- Edo Abdullah Faqih. 2014. Pengenalan Scilab. Slaid.
- Elowitz, M. B. & Leibler, S. 2000. A synthetic oscillatory network of tran-scriptional regulator. Letters to Nature (403): 335-338.
- Erramilli, S. & Adams, R. Construction of a genetic toggle switch in Escherichia coli. Slaid.
- How To Develop a Graphical User Interface in SCILAB. Slaid.
- Muhammad Khatim Hasan, Jumat Sulaiman & Samsul Arifin Abdul Karim. 2016. Scilab Solution to Genetic Network Problem. 9(2): 60-69.
- M.Neihart, N. & House, B. 2008. Biomedical Circuits and Systems Conference. IEEE Xplore Digital Library.
- SysMIC Website. (2016). https://sysmic.ac.uk/static/html_module1/1.9-the-repressilator.html
- S.Gardner, T., R.Cantor, C. & J.Collins, J. 1999. Consstruction of a Genetic Toggle Switch in

Escherichiacoli. Letters to Nature (403): 339-342.

Wikipedia Website. (2016). <https://en.wikipedia.org/wiki/Bistability>

Wikipedia Website. (2016). <https://en.wikipedia.org/wiki/Scilab>

Wikipedia Website. (2016). https://ms.wikipedia.org/wiki/Analisis_berangka

Yihai, Yu. 2004. Stiff Problems in Numerical Simulation of Biochemical and Gene Regulatory Networks. Tesis, B.S., Fundan University, Shanghai, China.

Yu, Y., Altimus, C., Tang, X., Griffith, J., Morello, M., Dudek, L., Arnold, J. & SchÄuttler, H. B. 2004. A genetic network for the clock of Neurospora crassa. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 8(104): 2809-2814.

Copyright@FTSM