

# Celični cikel

A. Blejec, J. Štrus

22. januar 2009

## Povzetek

Simulacija celičnega cikla in ugotavljanje trajanja posameznih faz s pomočjo frekvenc pojavljanja celic v določenih fazah.

## Kazalo

|          |   |          |
|----------|---|----------|
| <b>1</b> | <b>Uvod</b>                                     | <b>1</b> |
| <b>2</b> | <b>Simulacija</b>                               | <b>2</b> |
| <b>3</b> | <b>Matrika prehodov</b>                         | <b>2</b> |
| <b>4</b> | <b>Začetno stanje</b>                           | <b>2</b> |
| <b>5</b> | <b>Simulacija življenske poti</b>               | <b>5</b> |
| <b>6</b> | <b>Simulacija vzorčenja asinhronne kolonije</b> | <b>5</b> |

## 1 Uvod

Celice prehajajo iz stanja

$$G1 \rightarrow S \rightarrow G2 \rightarrow M \rightarrow G1 \dots$$

V stanjih se zadržujejo različno dolgo. Vztrajanje v nekem stanju lahko morda opišemo z verjetnostjo prehoda iz enega stanja v drugega. Iz poljubne začetne razporeditve števila celic v določenih stanjih lahko s pomočjo matrike verjetnosti prehodov izračunamo število celic v zaporednih časovnih trenutkih. Porazdelitev števila celic v posameznih fazah se sčasoma ustali in se v limiti približa strukturi prvega lastnega vektorja matrike prehodov. Ta lastni vektor pripada največji lastni vrednosti).

Celični cikel lahko simuliramo tako, da ga opišemo s hipotetično dolžino trajanja posameznih faz. Če kak faza pri določenemu tipu celic ne obstaja, jo lahko izločimo s tem, da rečemo da je njeno trajanje enako nič. Na podlagi hipotetičnih dolžin faz lahko simuliramo življenjski cikel celic. V asinhroni koloniji celic imajo celice časovno zamaknjene začetke prve faze. Detekcijo faz celic z merilnim instrumentom lahko simuliramo tako, da zabeležimo fazo simulirane asinhronne celice v nekem časovnem trenutku. Iz porazdelitve stanj celic v vzorcu lahko ocenimo trajanja posameznih faz. Ocene dolžine faz primerjamo s hipotetičnimi dolžinami in ugotovimo, da so ocene dober približek za dejanske dolžine faz.

## 2 Simulacija

Simulacija je narejena v programskem okolju R , glej: <http://www.r-project.org>. Programski ukazi so v datoteki CelicniCikel.txt.

## 3 Matrika prehodov

Imena stanj in barve

```
> stanje <- c("G1", "S", "G2", "M")
> cols <- c("skyblue2", "tomato2", "slateblue", "green3")
> plot(1:4, col = cols, cex = 5, pch = 16)
> N <- length(stanje)
> G1 <- 1
> S <- 2
> G2 <- 3
> M <- 4

> P <- matrix(0, N, N)
> dimnames(P) <- list(stanje, stanje)
```

Elementi matrike prehodov  $p_{i,j}$  opisujejo verjetnost prehoda iz stanja  $j$  v stanje  $i$ .

```
> P[G1, G1] <- 0.7
> P[S, S] <- 0.6
> P[G2, G2] <- 0.2
> P[M, M] <- 0.1
> P[S, G1] <- 1 - P[G1, G1]
> P[G2, S] <- 1 - P[S, S]
> P[M, G2] <- 1 - P[G2, G2]
> P[G1, M] <- 1 - P[M, M]
```

Matrika prehodov  $P$ :

```
> P
      G1    S  G2    M
G1 0.7 0.0 0.0 0.9
S  0.3 0.6 0.0 0.0
G2 0.0 0.4 0.2 0.0
M  0.0 0.0 0.8 0.1
```

## 4 Začetno stanje

Simulacijo lahko začnemo iz poljubnega začetnega stanja npr. stanja z enakim številom celic v vseh fazah:

```
> (x <- c(250, 250, 250, 250))
[1] 250 250 250 250
```

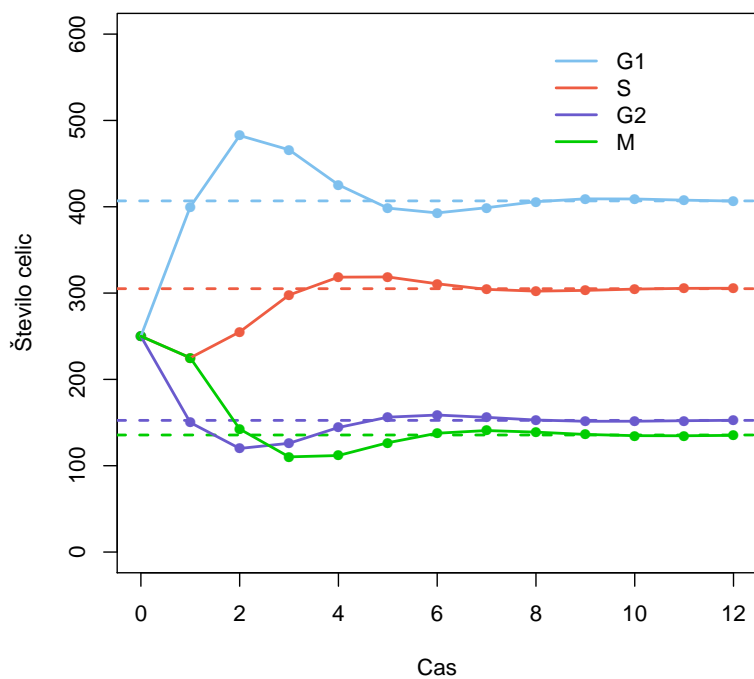
Iz nekega stanja  $x_t$  dobimo naslednje stanje tako, da trenutno stanje pomnožimo z matriko prehodov:

$$x_{t+1} = P \cdot x_t$$

```

0 250 250 250 250
1 400 225 150 225
2 482 255 120 142
3 466 298 126 110
4 425 318 144 112
5 398 319 156 127
6 393 311 159 138
7 399 304 156 141
8 406 302 153 139
9 409 303 151 136
10 409 305 152 135
11 408 305 152 135

```

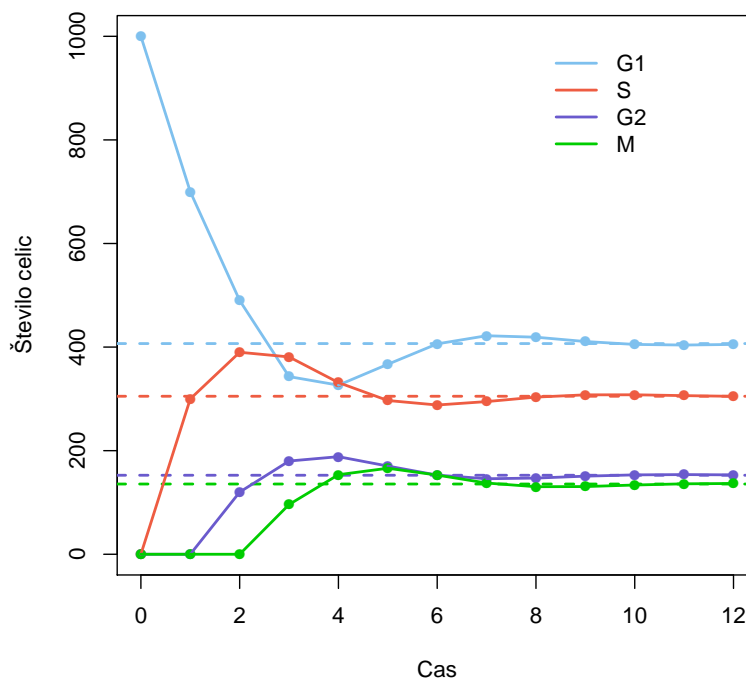


Slika 1: Število celic v različnih fazah (polna črta) in napoved iz lasnega vektorja matrike prehodov (vodravne črtkane črte). Začetno stanje: (250,250,250,250).

Tudi drugačno začetno stanje privede do enakega končnega razmerja:

```

0 1000 0 0 0
1 700 300 0 0
2 490 390 120 0
3 343 381 180 96
4 326 332 188 154
5 367 297 170 166
6 406 288 153 153
7 422 295 146 138
8 419 303 147 130
9 411 308 151 131
10 405 308 153 134
11 404 306 154 136
    
```



Slika 2: Število celic v različnih fazah (polna črta) in napoved iz lasnega vektorja matrike prehodov (vodoravne črtkane črte). Začetno stanje: (1000,0,0,0).

Končni deleži kažejo razmerje trajanja posameznih faz. To razmerje se v časovni limiti bliža razmerju komponent lastnega vektorja, ki pripada največji lastni vrednosti matrike prehodov  $P$ .

**Ocenjeni deleži števila celic**

```
[1] 0.25 0.25 0.25 0.25
```

**Lastni vektor**

```
[1] 0.41 0.31 0.15 0.14
```

## 5 Simulacija življenske poti

Hipotetični časi trajanja posameznih faz:

```
> time <- c(4, 3, 2, 1) * 2
> T <- sum(time)
> pt <- time/T
> names(time) <- stanje
> time
G1 S G2 M
8 6 4 2
```

Celotni cikel traja  $T = 20$  časovnih enot, posamezne faze pa zavzemajo

```
G1 S G2 M
0.4 0.3 0.2 0.1
```

delov celotnega cikla.



Slika 3: Trije zaporedni življenski cikli celice.

## 6 Simulacija vzorčenja asinhronone kolonije

```
> set.seed(1234)
> f <- rep(0, 4)
> names(f) <- stanje
> plot(c(0, 1.6 * N), c(0, nCelic/2), type = "n", xlab = "",
+      ylab = "", axes = FALSE)
> y <- rep(1, length(x))
> t0 <- round(0.5 * N)
> for (i in 1:nCelic) {
+   offset <- round(runif(1, 0, sum(time)))
+   y <- rep(1, length(x))
+   if (i < nCelic/2) {
+     points(1:length(x) + offset, y * i, pch = 1,
+           cex = 0.75, col = cols[x])
+     points(t0, i, col = cols[x[t0 - offset]], pch = 16,
+           cex = 1)
+   }
+   f[x[t0 - offset]] <- f[x[t0 - offset]] + 1
+ }
```

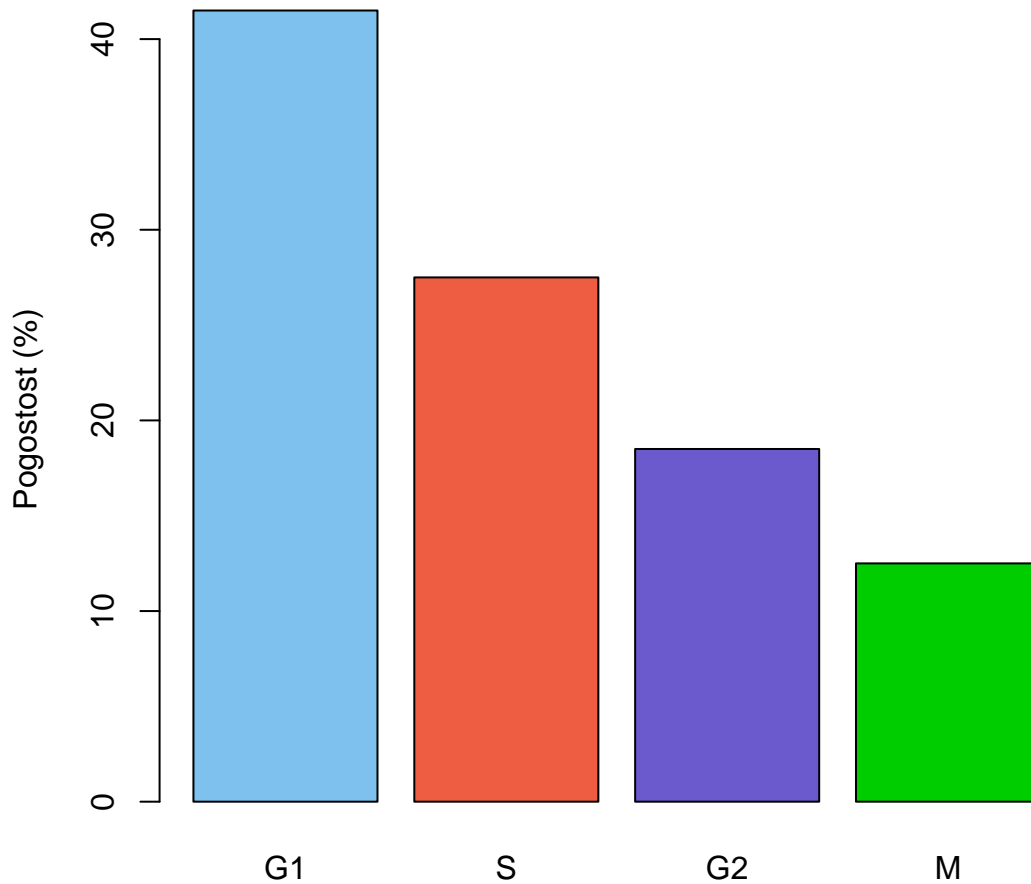


Število celic: 200

Frekvenca pojavljanja

83 55 37 25

```
> barplot(f/sum(f) * 100, col = cols, ylab = "Pogostost (%)")
```



Slika 4: Pogostost pojavljanja celic v posameznih fazah

Število celic  $f$  v posamezni fazi je sorazmerno trajanju te faze. Iz števila celic v neki fazi in iz skupnega števila celic  $N$  izračunamo delež celic v tej fazi:

$$p = \frac{f}{N}$$

Ta delež je enak deležu časa za to fazo, tako da je ocenjeni čas za fazo enak

$$p * T,$$

kjer je  $T$  trajanje celotnega cikla.

**Hipotetična trajanja:**

8 6 4 2

**Ocenjena trajanja:**

8.3 5.5 3.7 2.5

## SessionInfo

Windows XP (build 2600) Service Pack 3

- R version 2.8.0 (2008-10-20), i386-pc-mingw32
- Locale: LC\_COLLATE=Slovenian\_Slovenia.1250;LC\_CTYPE=Slovenian\_Slovenia.1250;LC\_MON
- Base packages: base, datasets, graphics, grDevices, methods, stats, utils

Simulacija je narejena v programskem okolju R

<http://www.r-project.org>.

Programski ukazi so v datoteki CelicniCikel.txt.