

MODELIMI DHE SIMULIMI I REAKSIONEVE TË SINTEZËS SË ALANINËS TEK *E. COLI* ME ALGJEBRAT E PROCESIVE

*BIMBARI B.¹, XHINA E.²

Universiteti i Tiranës, Fakulteti i Shkencave të Natyrës, Departamenti i Informatikës

e-mail: bora.bimbari@fshn.edu.al

Përmbledhje

Sistemet biologjike janë sisteme komplekse për nga përbërja dhe sjellja. Interesi ynë për studimin e tyre është i madh, meqenëse shumë aktivitete të qenësishme të jetës sonë varen prej tyre. Të dhënat e grumbulluara për këto sisteme dhe sjelljet e tyre janë të përmasave dhe vështirësive të mëdha, që nuk mund të përpunohen dhe studiohen nga njeriu pa ndihmën e makinave dhe programeve. Prandaj, ne kemi interes të zhvillojmë metoda për modelimin e sistemeve biologjike, në mënyrë që t'i përpunojmë këto sisteme automatikisht. Këto metoda modelimi duhet të paraqesin të gjitha tiparet e sistemeve. Algjebtrat e proceseve rezultojnë të jenë metoda modelimi që kapin të gjitha karakteristikat e sistemeve biologjike. Në këtë punim, do të përqëndrohemi në modelimin dhe analizimin e sistemit të reaksioneve të biosintezës së alaninës tek *E. Coli K-12* nëpërmjet një algjebre të përshtatshme procesi.

Abstract

Biological systems demonstrate complex composition and behavior. Their studying is of paramount interest to us, as many of our vital activities depend on them. The amount of data collected to-date on biological systems and their level of complexity make it impossible for humans to perform their studies without the support of computational means. Thus, it is of interest to develop modeling techniques for biological systems. These techniques should capture all properties of such systems. Process algebra are computational modeling techniques that prove to be adequate for representing biological systems. In the scope of this work, we will focus on the modeling and simulation of the super pathway of alanine biosynthesis in *E.Coli K-12*, using a suitable process algebra.

Fjalëkyçe: modelim, simulim, algjebra procesi, sisteme biologjike.

Hyrje

Studimet e bëra në dekadat e fundit në fushën e biologjisë kanë prodhuar sasi të mëdha të dhënash biologjike. Zhvillimet e shpejta teknologjike ofrojnë kapacitete për ruajtjen, përpunimin automatik dhe analizën e këtyre të dhënave. Shërbimi që informatika i ka bërë shkencave që studiojnë jetën për të përpunuar automatikisht dhe studiuar të dhënat voluminoze që u grumbulluan, ka çuar në zhvillimin e bioinformatikës.

Bioinformatika i studion sistemet komplekse biologjike si të përbëra nga pjesë. Sistemet mund të studiohen si bashkim i pjesëve përbërëse që ndërveprojnë me njëra tjetrën dhe çdo pjesë përmban mjaftueshëm informacion për të shpjeguar kompleksitetin e të gjithë sistemit. Duke studiuar pjesët e veçanta, është shpesh e pamundur të kuptohen sjellje të të

gjithë sistemit biologjik (Priami & Quaglia, 2004 I). Lind nevoja e krijimit të modeleve të sistemeve biologjike. Duke pasur modele, mund të ngrihen hipoteza për sjelljen (dinamikën) e sistemeve dhe të kryhen eksperimente për të provuar vërtetësinë e hipotezave. Krijimi i modeleve të ekzekutueshme nga programe mundëson simulime kompjuterike të sistemeve të paraqitura nga këto modele, pra kryerjen e eksperimenteve nëpërmjet kompjuterave. Rezultatet e eksperimenteve të tilla mund të vërtetojnë ose të hedhin poshtë hipotezat fillestare.

Studimi i organizmave dhe i proceseve që ndodhin tek ta si sisteme komplekse që ndërveprojnë, kërkon zhvillimin e metodologjive dhe teknologjive të pajisura me mekanizma që integrojnë sasi të mëdha të dhënash dhe që derivojnë prej tyre modele dinamike të cilat mund të analizohen dhe simulohen për t'i dhënë studiuesve mjaftueshëm informacione të vlefshme për eksperimentet reale laboratorike.

Janë zhvilluar metodologji të ndryshme për modelimin e sistemeve biologjike. Secila metodologji trajton nivele të ndryshme kompleksiteti dhe abstragimi. P.sh. modelet e kinetikës kimike i paraqesin proceset qelizore si një sistem reaksionesh kimike të dallueshme nga njëri tjetri. Tërësia e gjendjeve në të cilat mund të ndodhet sistemi dhe kalimi nga njëra gjendje në tjetrën përcaktohet nga sasia e molekulave të pranishme në proceset qelizore (Priami & Quaglia, 2004). Kinetika kimike analizohet duke përdorur ekuacionet diferenciale. Këto ekuacione supozojnë që variablat e përshkruara prej tyre kanë gjithmonë vlera të vazhdueshme dhe që proceset që ato paraqesin janë deterministe. Këto dy supozime e thjeshtojnë shumë një sistem biologjik, i cili shpesh ka pjesë diskrete dhe sjellje jo deterministe, por me devijime rastësore (Priami & Quaglia, 2004 I).

Bazat e të dhënave funksionale me objekte ruajnë informacione për sistemin e reaksioneve molekulare dhe janë mekanizma për studimin e sistemeve biologjike. Të tilla janë EcoCyc (Karp *et al.* 1999), MPW (Selkov *et al.* 1998), GeNet (Kolpakov *et al.* 1998). Këto baza përdorin objekte për të realizuar paraqitje hierarkike të njërive molekulare. Shumica e bazave të të dhënave ofrojnë paraqitje grafike dhe mjete për kërkimin e të dhënave që janë ruajtur në to. Bazat e të dhënave funksionale janë mekanizma shumë të mirë për ruajtjen, organizimin dhe vizualizimin e të dhënave të sistemeve të reaksioneve molekulare, megjithatë, ato ofrojnë pak ose aspak mundësi për simulime të reaksioneve, pra nuk kanë kapacitete për studimin e dinamikës së sistemeve (Priami & Quaglia, 2004 I).

Metodat e sipërpërmendura, por edhe të tjera që janë zhvilluar dhe që përdoren për modelimin e sistemeve biologjike, nuk ofrojnë mekanizma për të paraqitur njëkohësisht pjesët përbërëse dhe dinamikat e sistemit si dhe për të realizuar analiza dhe simulime.

Algjebrat e proceseve kanë elementë të cilat zgjidhin problemin e mësipërm (Priami & Quaglia, 2004 I). Algjebrat përcaktohen nga një bashkësi rregullash sintaksore dhe semantike. Rregullat janë të tilla që lejojnë të

përcaktohen sjelljet e mundshme të sistemeve që do të paraqiten prej algjebrave. Algjebrat e proçeseve janë ideuar fillimisht për të modeluar sistemet e njëkohshme, dmth sisteme në të cilat ekzistojnë njëkohësisht shumë njësi, që kryejnë detyrat e tyre paralelisht dhe janë në gjendje të sinkronizohen me njëra tjetrën. Njësitë shikohen si proçese. Algjebrat e proçeseve përcaktojnë proçese dhe veprime. Veprimet, të cilat ndodhin sipas rregullave që të përcaktuara në algjebër, shkaktojnë kalimin e procesit nga një gjendje në tjetrën, ose shndërrimin e tij në një process tjetër. Algjebrat ofrojnë mekanizmat për të paraqitur komunikimin/ sinkronizmin e proçeseve me njëri-tjetrin dhe faktorët e jashtëm që marrin pjesë në komunikim. Këto tipare bëjnë që nëpërmjet algjebrave të proçeseve të modelohen përbërësit strukturorë të sistemeve si proçese, sjelljet e sistemeve si sekuencë veprimesh dhe komunikimesh me proçese të tjera dhe evolimet e mundshme të tyre (Milner, 1989; Milner, 1999).

Sistemet biologjike janë të përbëra nga komponente të cilat mund të shikohen si proçese që janë aktive njëkohësisht dhe që konkurrojnë për burime fizike, të nevojshme për të zhvilluar aktivitetet e tyre. Përdorimi i burimeve nga proçeset që arrijnë t'i fitojnë ato dhe marrja e mesazheve nga mjedisi i jashtëm përcaktojnë sjelljen e ardhshme të të gjithë sistemit. Marrja e mesazheve është një element probabilitar në sjelljen e sistemeve biologjike, prandaj sjelljet e tyre janë shpesh jo deterministe (Priami & Quaglia, 2004 I).

Sistemet biologjike janë komplekse si në ndërtimin e tyre, ashtu edhe në sjellje. Prandaj, është pothuajse e pamundur që një sistem biologjik të paraqitet si një i tërë duke përdorur metoda formale. Për të kontrolluar kompleksitetin gjatë studimit të tij, është e nevojshme që sistemi të paraqitet si kompozim i pjesëve përbërëse të cilat ndërveprojnë. Këtë nevojë e plotësojnë plotësisht algjebrat e proçeseve, të cilat janë të konceptuara pikërisht në këtë mënyrë - pra që të paraqesin proçese që ndërveprojnë në kontekstin e një sistemi të plotë (Priami & Quaglia, 2004 I).

Modelet e sistemeve që krijohen nëpërmjet algjebrave janë modele që ekzekutohen. Pra, ndërtohen programe që implementojnë tërësinë e rregullave sintaksore dhe semantike të algjebrave dhe që lexojnë dhe interpretojnë modelet e paraqitura nëpërmjet tyre. Algjebrat e proçeseve ofrojnë edhe mekanizma për paraqitjen e elementëve sasiore (Milner, 1989; Milner, 1999) që përshkruajnë apo përcaktojnë sjelljet e pjesëve të sistemeve biologjike. Ky tipar shfrytëzohet nga programet që interpretojnë modelet e paraqitura nëpërmjet algjebrave të proçeseve, për të ofruar funksionalitetet e simulimit në kompjutera të sistemeve. Pra, nëpërmjet këtyre programeve dhe duke përdorur të dhëna sasiore mund të realizohen eksperimente *in silico* për studimin e sjelljeve të sistemeve biologjike. Ky është edhe qëllimi kryesor i ndërtimit të modeleve, në mënyrë që sistemet të analizohen me kompjutera, duke shmangur eksperimente laboratorike të shumta, të shtrenjta dhe të komplikuara.

Materiali dhe metodat

Algjebra e proceseve e përcaktuar në (Priami & Quaglia, 2004 II) dhe (Priami & Quaglia, 2005) është ideuar posaçërisht për paraqitjen e sistemeve biologjike. Në këtë kontekst, përveç strukturave që paraqesin procese që ndërveprojnë, kjo algjebër ka edhe mekanizma për të trajtuar natyrën jo deterministe të sistemeve biologjike. Proceset në këtë algjebër quhen *bio-proçese* dhe paraqiten vizualisht nëpërmjet një drejtkëndëshi, si në figurën 1:

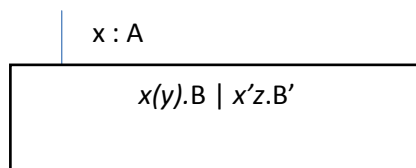


Figura 1. Bio-proçes.

Bio-proçesi A komunikon me mjedisin e jashtëm nëpërmjet kanalit të komunikimit (portës) x . Pjesët përbërëse të këtij bio-proçesi janë proceset $x(y).B$ dhe $x'z.B$, të cilat ekzistojnë paralelisht dhe në varësi të kushteve mund të aktivizohet njëri ose tjetri. $x(y)$ dhe $x'z$ tregojnë veprime që mund të kryhen përpara sesa të aktivizohet proçesi B. Sigurisht, në një përcaktim të plotë proçesi B do të kishte përcaktimin e tij, sipas rregullave semantike dhe sintaksore të algjebërës.

(Dematte *et al.* 2008) paraqesin platformën *Beta Workbench*, e cila implementon algjebërën e përshkruar shkurtimisht më lart. Kjo platformë ofron komponente me ndërfaqe grafike (*Designer-i*). Këto komponente mundësojnë krijimin dhe përdorimin e bio-proçeseve që paraqesin njësi biologjike. Njësitë biologjike janë komponente që ndërveprojnë në model për të realizuar funksione biologjike, psh. proteinat, enzimat, përbërje organike ose inorganike, qeliza ose inde. Bio-proçeset kanë lidhëza, të cilat shërbejnë për të paraqitur kanalet e komunikimit (ndërfaqen) të njësisë biologjike me njësi të tjera të jashtme. Shembuj të lidhëzave janë receptorët e qelizave. Platforma ofron dhe funksionalitetin e simulimit të sistemeve të modeluara me mekanizmat e sipërpërmendur. Autorët kanë përdorur algoritmin e njohur Gillespie (Gillespie, 1976) për simulimin e sjelljes rastësore të sistemeve.

Modeli i ndërtuar mund të simulohet duke përdorur parametra të ndryshëm të sasive dhe të aftësisë ndërvepruese (afriteti) të njësive biologjike. Rezultatet e simulimeve shfaqen vizualisht në trajtën e grafikëve. Ndërtuesi i modelit mund të analizojë grafikët dhe të arrijë në përfundime për sjelljet dhe ndërveprimet e njësive biologjike.

Për të ilustruar përdorimin e algjebërës së përshkruar dhe të platformës që e implementon atë, kemi zgjedhur modelimin e sistemit të reaksioneve që ndodhin në qelizë gjatë sintezës së alaninës tek *E. Coli K-12*.

Reaksionet qelizore të sintezës së alaninës tek *E.Coli K-12*

Aminoacidet luajnë rol thelbësor në ndërtimin e proteinave dhe në reaksionet metabolike. Alanina është një aminoacid α dhe izomeri L i saj është një nga 20 aminoacidet që ndërtojnë proteinat (Keseler, 2010).

Biosinteza e alaninës tek *E.Coli K-12* ndodh përgjatë tre reaksioneve të veçanta (Keseler, 2010). Ato janë:

1-Biosinteza e Alaninës I

Në këtë reaksion ndodh transferimi i një grupi amino nga një molecule α -ketoisovalerat dhe një molecule *L-glutamat* formohet një molecule α -ketoglutarat dhe një molecule *L-valine*. Ky reaksion ndodh në praninë e enzimës *Transaminaze B (ilvE)*. Nga *L-glutamati* krijuar dhe nga një molecule *pyruvat* largohet përsëri një grup amino dhe formohet *L-alanine* dhe α -ketoisovalerat. Ky reaksion zhvillohet në praninë e enzimës *Transaminaze C (actA)*.

2-Biosinteza e Alaninës II

Ky reaksion realizon konvertimin e acidit α -ketopyruvat në α -aminoacidin korrespondues *L-alanine*, nëpërmjet transaminimit. Reaksioni realizohet në prani të enzimës *glutamate-piruvate aminotransferase (alaC)* dhe në prani të *L-glutamat*, që luan rolin e dhuruesit të grupit amino.

3-Biosinteza e Alaninës III

Ky reaksion katalizohet nga enzima *cysteine desulfuraze (iscS)* dhe shndërron *L-cysteine* në *L-alanine*.

Lista e plotë e reaksioneve që ndodhin është:

2-keto-isovalerate + L-glutamate \langle *valine transaminase ilvE* \rangle L-valine + 2 ketoglutarate

pyruvate + L-valine \langle *valine-pyruvate aminotransferase avtA* \rangle L-alanine + 2-keto-isovalerate

L-cysteine + a protein L-cysteine \langle *cysteine desulfurase iscS* \rangle L-alanine + protein-S-sulfanylcysteine

L-glutamate + pyruvate \langle *glutamate-pyruvate aminotransferase alaB* \rangle 2-ketoglutarate + L-alanine

L-alanine \langle *dadX, Alanine racemase alr* \rangle D-alanine

Modelimi i sistemit të reaksioneve të sintezës së alaninës

Modeli (bio-proçeset dhe ndërveprimet mes tyre) i sistemit të reaksioneve të përmendura më lart në platformën *Beta Workbench* është si më poshtë (Bimbari, 2014):

let b_ilve:bproc = #(x,t_ilve_nat_glut)[rep ep?().p_b_ilve_mod | p_b_ilve_mod]; (1)

let b_glut:bproc = #(x,t_glut_ilve_nat)[x!().ch(x,t_kgr).nil]; (2)

letb_kivr:bproc=#(x,t_kivr_ilve_mod)[x!().ch(x,t_val).x!().ch(x,t_ala).x!().ch(x,t_dala).nil]; (3)

let p_b_ilve_res:pproc = x?().ch(x,t_ilve_nat_glut).ep!().nil; (4)

let p_b_ilve_mod:pproc = x?().ch(x,t_ilve_mod_kivr).p_b_ilve_res; (5)

let b_avta:bproc = #(x,t_avta_nat_pyr)[rep ep?().p_b_avta_mod | p_b_avta_mod]; (6)

let b_pyr:bproc = #(x,t_pyr_avta_nat)[x!().ch(x,t_kivr).nil]; (7)

let p_b_avta_res:pproc = x?().ch(x,t_avta_nat_pyr).ep!().nil; (8)

let p_b_avta_mod:pproc = x?().ch(x,t_avta_mod_val).p_b_avta_res; (9)

let b_iscs:bproc = #(x,t_iscs_nat_plcys)[rep ep?().p_b_iscs_mod | p_b_iscs_mod]; (10)

let b_plcys:bproc = #(x,t_plcys_iscs_nat)[x!().ch(x,t_psulf).nil]; (11)

let b_cys:bproc = #(x,t_cys_iscs_mod)[x!().ch(x,t_ala).x!().ch(x,t_dala).nil]; (12)

let p_b_iscs_res:pproc = x?().ch(x,t_iscs_nat_plcys).ep!().nil; (13)

let p_b_iscs_mod:pproc = x?().ch(x,t_iscs_mod_cys).p_b_iscs_res; (14)

let b_alr:bproc = #(x,t_alr_ala)[rep x?().nil]; (15)

let b_dala:bproc = #(x,t_dala) [nil]; (16)

let p_b_alab_res:pproc = x?().ch(x,t_alab_nat_glut).ep!().nil; (17)

let p_b_alab_mod:pproc = x?().ch(x,t_alab_mod_pyr).p_b_alab_res; (18)

Rezultatet dhe diskutime

Për modelin e reaksioneve të biosintezës së alaninës tek *E.Coli K-12* janë realizuar dy simulime nëpërmjet simulatorit të platformës *Beta Workbench*.

Simulimi i parë i reaksioneve bëhet duke zgjedhur të njëjtin përqëndrim molekular për secilën substancë, përveç sasisë së enzimës *alanine racemase*, e cila është zgjedhur sa trefishi i sasive të tjera, mqs ajo vepron me alaninën e

sintetizuar nga tre reaksionet e biosintezës. Synimi është të studiohet nëpërmjet simulimit ritmi i ndryshimit të përqëndrimit të secilës substancë të reaksionit dhe të vlerësohet sasia e alaninës së prodhuar. Ne presim që sasia e alaninës së formuar të jetë sa trefishi i sasisë së substancave pjesëmarrëse (meqenëse janë tre reaksione përgjegjëse për sintezën e saj). Me kalimin e kohës, presim që sasia e substancave hyrëse në reaksion të zvogëlohet, sasia e enzimave të mbetet e pandryshuar dhe të rritet sasia e alaninës së prodhuar.

Simulimi i dytë i reaksioneve bëhet duke përgjysmuar përqëndrimin e substancave të enzimave të reaksioneve në krahasim me përqëndrimet e reaktantëve, me qëllim vlerësimin e sasisë së prodhuar të alaninës dhe kohës së nevojshme për prodhimin e saj në krahasim me simulimin e parë. Pritet që sasia e sintetizuar e alaninës të jetë sa trefishi i sasisë së substancave hyrëse, ndërsa koha e sintezës pritet të jetë më e gjatë sesa në simulimin e parë.

Interpretimi i rezultateve bëhet duke përdorur komponenten *Beta Plotter* të platformës.

Simulimi I

Për këtë simulim zgjedhim sasi të mëposhtme të molekulave për substancat që marrin pjesë në reaksion:

1000 b_ilve, 1000 b_glut, 1000 b_kivr, 1000 b_avta, 1000 b_pyr, 1000 b_iscs, 1000 b_plcys, 1000 b_cys, 1000 b_alab, 1000 b_lglut, 1000 b_pyru, 3000 b_alr.

Afrimitetet për substratet e enzimave zgjidhen (1, 1, 1), ndërsa ato për produktet (0, 1, 0). Këto zgjedhje janë bërë në kushtet e mungesës së vlerave të plota dhe të sakta të numrit të molekulave që marrin pjesë në reaksion.

Grafiku që paraqet sasinë e sintetizuar të D-Alaninës jepet në figurën 2.

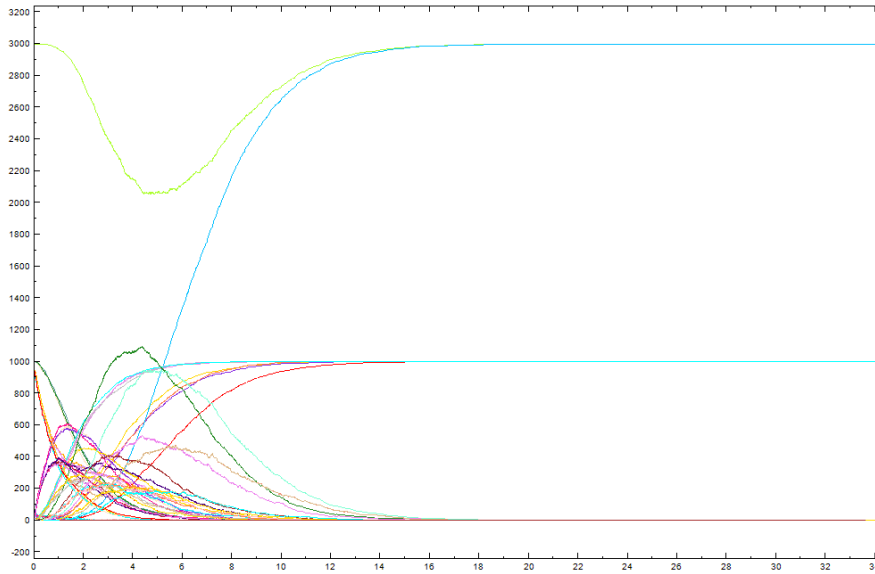


Figura 2. Sinteza e alaninës, ndryshimi i përqendrimit të substancave të reaksionit me kalimin e kohës.

#	Reagent2	Reagent1	ReactionType	Product1	Product2
1		M_41	unbind	S_61	S_b_alr
2		M_49	unbind	S_61	S_b_avta
3		M_3	unbind	S_b_lglut	S_b_alab
4		M_43	unbind	S_b_dala	S_b_alr
5		M_2	bimbind	M_12	
6		M_45	unbind	S_60	S_45
7		M_23	unbind	S_47	S_b_kivr
8		M_38	unbind	S_b_iscs	S_61
9		M_22	bimbind	M_35	
1..		M_21	bimbind	M_28	
1..	S_b_kivr	S_47	bind	M_23	
1..		M_21	unbind	S_38	S_b_pyru
1..	S_b_iscs	S_b_plcys	bind	M_1	
1..	S_b_alr	S_61	bind	M_41	
1..		M_10	unbind	S_41	S_42
1..		M_27	unbind	S_b_ilve	S_60
1..		M_4	unbind	S_b_pyr	S_b_avta
1..		M_41	bimbind	M_42	
1..		M_45	bimbind	M_46	
2..	S_45	S_60	bind	M_45	
2..	S_b_pyru	S_38	bind	M_21	
2..		M_2	unbind	S_b_glut	S_b_ilve
2..		M_1	bimbind	M_8	
2..		M_31	unbind	S_b_alab	S_61
2..		M_23	bimbind	M_24	
2..		M_19	unbind	S_44	S_45
2..		M_7	unbind	S_38	S_39
2..	S_b_ilve	S_b_glut	bind	M_2	
2..	S_b_alab	S_b_lglut	bind	M_3	

Figura 3. Substancat që marrin pjesë në reaksion. Ngjyrat e substancave përputhen me ato të përdorura në grafikun e figurës 2.

Siç duket nga grafiku, përqëndrimi i D-alaninës, i paraqitur nga kurba blu, rritet me kalimin e kohës dhe arrin vlerën përfundimtare 3000 molekula kur e gjithë L-alanina shndërrohet në izoformin D.

Secili nga tre reaksionet kryesore prodhon 1000 molekula L-alaninë. Ky numër përputhet me numrin e molekulave substrat të përcaktuara në fillim.

Kurbat që paraqesin formimin e produkteve të ndërmjetme nëpër reaksione përputhen në fakt me trajtën kurbave të reaksioneve enzimatike. Variacionet në numrin e molekulave dhe në vlerat e afrimiteteve shkaktuan ndryshime të pritshme të pjerrësisë së kurbave.

Përqëndrimi i përgjithshëm i enzimave të reaksionit të fundit nuk ndryshon gjatë reaksionit. Ai paraqitet nëpërmjet kurbës së verdhë. Rënia fillestare e përqëndrimit tregon që molekulat e enzimës u bashkangjiten molekulave të substratit dhe fillimisht ritmi i këtij bashkimi është i lartë, ndërsa më pas stabilizohet. E njëjta prire vërehet edhe me përqëndrimet e enzimave të reaksioneve të tjera. Megjithatë, gjatë gjithë kohës ka ruajtje të përqëndrimit të enzimave, në formën e molekulave të lira dhe të komplekseve enzimë-substrat.

Simulimi II

Për këtë simulim zgjedhim të zvogëlojmë numrin e molekulave të të gjitha enzimave që marrin pjesë në këto reaksione. Konkretisht, vlerat janë:

500 b_ilve || 1000 b_glut || 1000 b_kivr || 500 b_avta || 1000 b_pyr || 500 b_iscs ||
1000 b_plcys || 1000 b_cys || 500 b_alab || 1000 b_lglut || 1000 b_pyr || 1500
b_alr

Krahasuar me simulimin e parë, në këtë simulim numri i molekulave të enzimave është sa gjysma e numrit të molekulave të substratit dhe sa gjysma e numrit të molekulave në reaksionin e simulimit të parë.

Mqs sasi të substancave pjesëmarrëse në tre reaksionet e biosintezës së alaninës janë nga 1000, atëherë sasia e pritshme e alaninës së prodhuar në fund të reaksionit është 3000 molekula. Simulimi ka prodhuar këtë vlerë të pritshme. Por, krahasuar me simulimin e parë, koha e nevojshme për të përfunduar alaninën në këto nivele është më e gjatë. Vihet re që koha e sintezës nuk është sa dyfishi i kohës në simulimin e parë. Kjo ndodh sepse arrin një moment gjatë reaksionit që sasia e enzimës dhe e substratit barazohen. Pas këtij momenti, pavarësisht se sasi të molekulave për enzimat ishin të ndryshme në dy simulimet, për kushtet e tjera të pandryshuara, reaksionet ndodhin me të njëjtin ritëm të sintezës së alaninës.

Rezultatet e simulimit paraqiten në figurën 4.

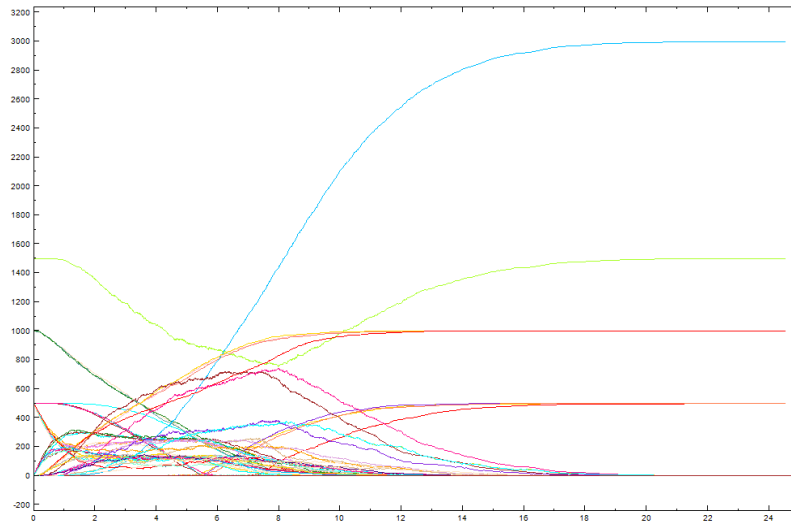


Figura4. Sinteza e alaninës, ndryshimi i përqëndrimit të substancave me kalimin e kohës.

Përfundime

Sistemet biologjike janë sisteme komplekse jo-deterministe, të përbërë nga pjesë që bashkëveprojnë. Bashkëveprimi i pjesëve përcakton gjendjen e ardhshme të sistemit dhe varet edhe nga faktorë të kontekstit.

Studimi i sistemeve biologjike duke i paraqitur ato nëpërmjet programeve kompjuterike është me interes të veçantë për komunitetin e ekspertëve të shkencave që studiojnë jetën, por jo vetëm. Një studim i tillë lejon realizimin e provave eksperimentale të hipotezave të ndryshme nëpërmjet kompjuterave dhe programeve, duke kursyer kohën dhe koston e realizimit të tyre në laboratore. Ky proces njihet si simulimi i sistemeve.

Simulimi i sistemeve me kompjutera kërkon ideimin dhe ndërtimin e mekanizmave për të paraqitur sistemet biologjike në gjuhë të kuptueshme për programet kompjuterike. Janë propozuar mekanizma të ndryshme modelimi, por algjebtrat e proceseve janë mekanizmat me instrumentat që lejojnë të paraqiten sistemet jo deterministe biologjike si kompozime të pjesëve ndërvepruese, që kalojnë në mënyrë rastësore në gjendjet e tyre.

Me qëllim ilustrimin e parimeve të sipërpërmendura, u modelua nëpërmjet algjebtrës së proceseve të implementuar në platformën *Beta Workbench* zinxhiri i reaksioneve që zhvillohen gjatë sintezës së alaninës tek *E.Coli K-12*. Modelet u ndërtuan në këtë platformë dhe nëpërmjet simulatorëve u analizuan reaksionet

me përqëndrime të ndryshme të substancave pjesëmarrëse. Rezultatet e marra nga simulimet kompjutacionale u përputhën me pritshmëritë e ngritura bazuar mbi parimet biologjike dhe kimike.

Literatura

Priami C. & Quaglia P. (2004) I: Modelling the dynamics of biosystems. In: Briefings in Bioinformatics. VOL 5. NO 3. 259-269. Henry Stewart Publications 1467-5463

Milner R. (1989): Communications and Concurrency. International Series in Computer Science. Prentice Hall

Milner R. (1999): Communicating and mobile systems: the π -calculus. Cambridge University Press

Priami C. & Quaglia P. (2004) II: Beta binders for biological interactions. CMSB' 04 Proceedings of the 20 international conference on Computational Methods in Systems Biology, 20-33. Springer

Priami C. & Quaglia P.(2005): Operational patterns in Beta-Binders. Transactions on Computational Systems Biology, LNBI 3380, 50-65. Springer

Dematte L., Priami C., Romanel A. (2008): Modelling and simulation of biological processes in BlenX. SIGMETRICS Performance Evaluation Review 35(4): 32-39

Gillespie D. (1976): A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. The Journal of Physical Chemistry 81 (25), 2340-2361

Bimbari B. (2014): Modeling of hybrid systems. International Journal of Science, Innovation and new Technology, February 2014

Keseler I., Collado-Vides J., Santos-Zavaleta A., *et al.* (2010): EcoCyc: a comprehensive database of *Escherichia coli* biology. Nucleic Acids Research 39(1): 583-590. Oxford University Press

E.coli pathway: *Escherichia coli* K-12 substr. MG1655 Pathway: superpathway of alanine biosynthesis

(<http://ecocyc.org/ECOLI/NEW-IMAGE?type=PATHWAY&object=PWY0-1061>)

Karp P.D., Krummenacker M., Paley S., Wagg J. (1999): Integrated pathway-genome databases and their role in drug discovery. Trends in Biotechnology, 17(7): 257-281. Cell Press

Selkov E., Grechkin Y., Mikhailova N. (1998): MPW: The Metabolic Pathways Database. Nucleic Acids Research 26(1): 43-45. Oxford University Press

Kolpakov A., Ananko F.A., Kolesov E.A., Kolchanov N.A. (1998): GeneNet: A gene network database and its automated visualization. Bioinformatics 14(8): 529-537. Oxford University Press