

PA054: Formální modely v systémové biologii

David Šafránek

5.3.2010

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Obsah

Specifikace modelu

Sémantika modelu

Model jako Petriho síť

Obsah

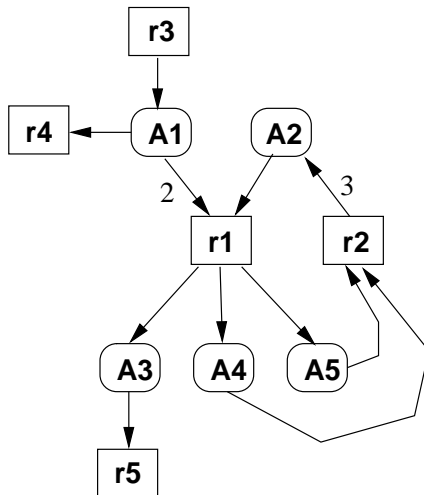
Specifikace modelu

Sémantika modelu

Model jako Petriho síť

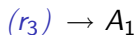
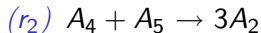
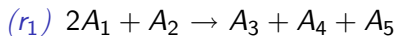
Tvorba in silico modelu

- cílem je modelovat dynamiku organismu
 - nezbytné pro predikci a pochopení fyziologických jevů
- model je definován biochemickými substráty a jejich reakcemi
- model je reprezentován staticky biologickou sítí
- nezávislý na výpočetních (simulačních) nástrojích
- sémantikou modelu je vývoj v čase z daných počátečních podmínek
 - vývoj koncentrací substrátů v čase
- různé přístupy k modelování dynamiky, abstrakce
 - spojité/diskrétní
 - deterministické/stochastické
- chceme vyrobit virtuální laboratoř
 - “náhrada” in vitro/in vivo experimentů analýzou in silico

Specifikace modelu – příklad

Specifikace modelu – příklad základní notace

Sada reakcí:



- substráty — $\{A_1, A_2, A_3, A_4, A_5\}$
- reakční komplexy — $\{A_1, 3A_2, A_3, 2A_1 + A_2, A_3 + A_4 + A_5, A_4 + A_5\}$

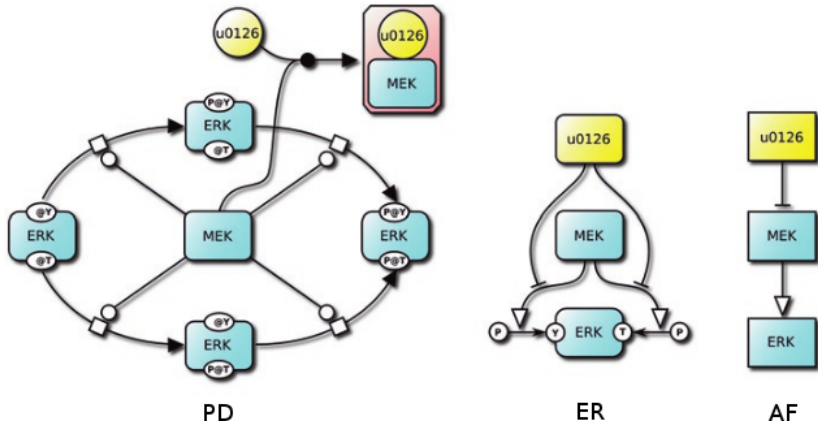
Shrnutí – opakování

- biologický systém definován interakcemi mezi jeho komponentami
- interakce jsou určeny základními zákony chemie ale i evolučním vývojem
- syntaxí modelu organismu je síť reakcí mezi komponentami (komplexy substrátů)
- sémantikou modelu organismu rozumíme jeho dynamiku (vývoj substrátů v čase)

Specifikace modelu – SBGN

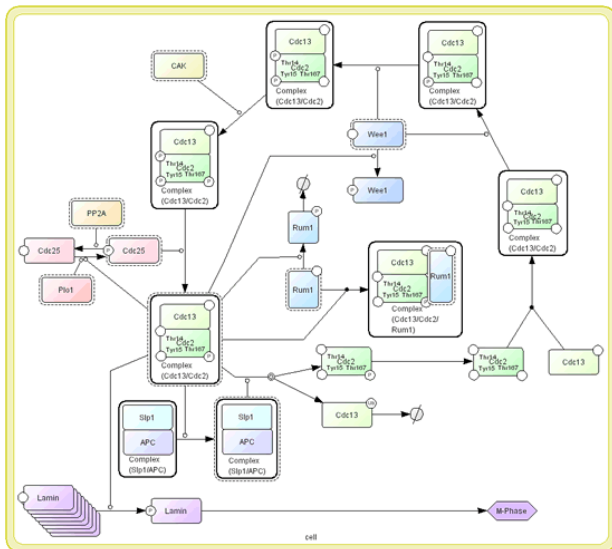
- iniciativa SBGN.org (od 2008): Systems Biology Graphical Notation
- tvorba standardu pro grafický popis biologických modelů
- <http://sbgn.org>
- Nature Biotechnology (doi:10.1038/nbt.1558, 08/2009)
- zahrhuje notace:
 - SBGN PD (Process Description)
(doi:10.1038/npre.2009.3721.1)
 - SBGN ER (Entity Relationship)
(doi:10.1038/npre.2009.3719.1)
 - SBGN AF (Activity Flow) (doi:10.1038/npre.2009.3724.1)
- SBGN PD podporováno nástrojem CellDesigner
- export do SBML (XML standard pro modely)

Specifikace modelu – SBGN



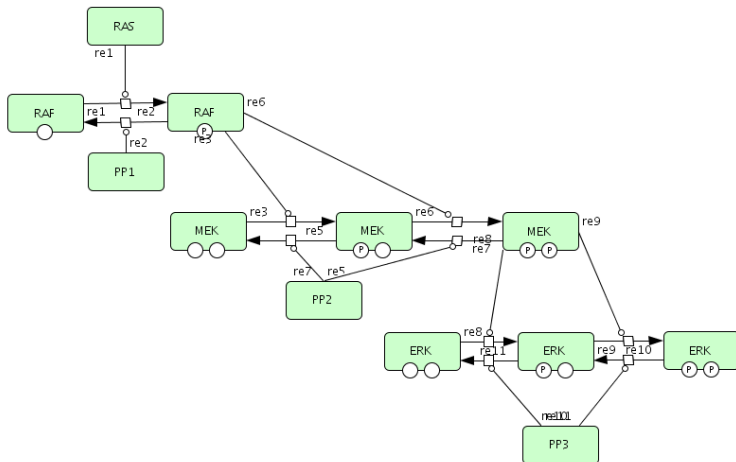
- PD: úroveň biochemických interakcí (nejkonkrétnější)
- ER: vztahy mezi interakcemi a komponentami
- AF: abstrakce až na úroveň vztahů mezi komponentami

Specifikace modelu – SBGN v CellDesigneru

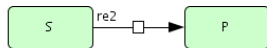


Specifikace modelu – SBGN v CellDesigneru

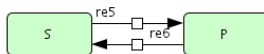
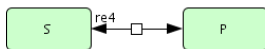
Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK



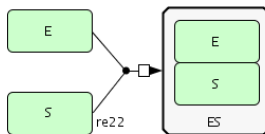
Specifikace modelu – základní reakce (SBGN)



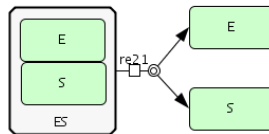
simple reaction



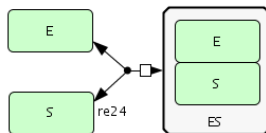
reversible reaction



association (synthesis)

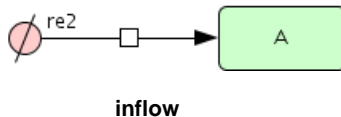
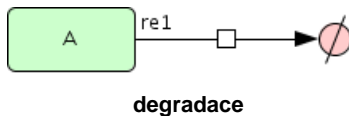


dissociation



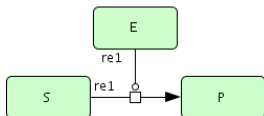
association/dissociation (reversible)

Specifikace modelu – základní reakce (SBGN)

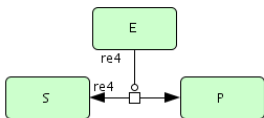


Specifikace modelu – katalytické reakce (SBGN)

**Enzyme Kinetics
(Michaelis–Menten)**



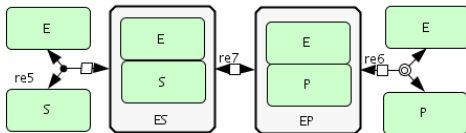
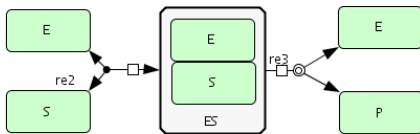
**simple enzymatic reaction
(catalysis)**



reversible enzymatic reaction

interakce: hyperhrany (reakce + regulace)

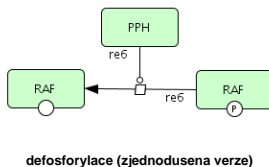
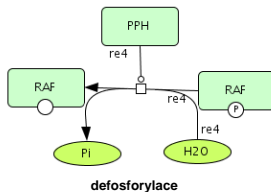
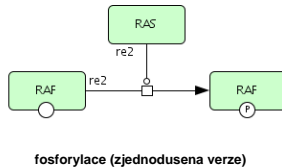
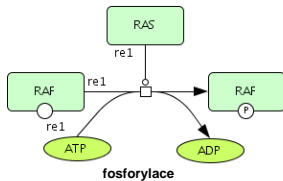
Mass-action Kinetics



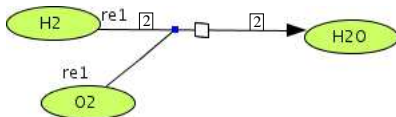
interakce: hyperhrany (reakce)

Specifikace modelu – katalytické reakce (SBGN)

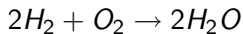
Příklady katalytických reakcí



Specifikace modelu – stoichiometrické reakce (SBGN)

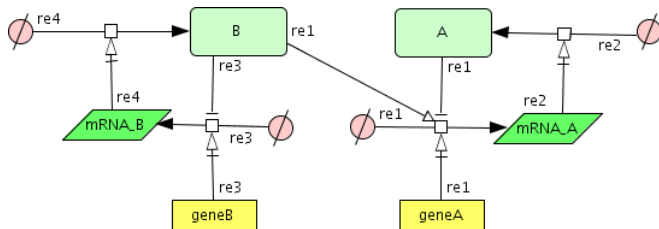


	re1
H2	-2
O2	-1
H2O	2



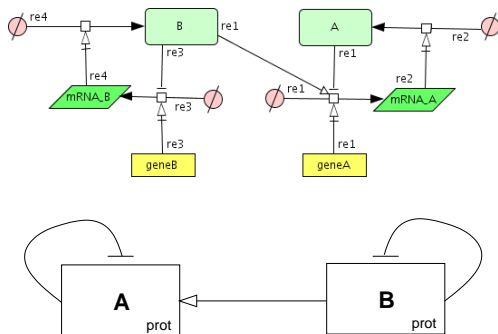
Specifikace modelu – genetické regulace (SBGN)

Příklad trnaskripční regulace v Process Diagramu



Specifikace modelu – genetické regulace (SBGN)

Zjednodušení vyjádřené v Activity Flow



SBGN a formální specifikace modelu

- SBGN umožňuje přesný popis
- podobně jako UML nemá jednoznačnou syntax
 - více možností zápisu téhož objektu/jevu
- podobně jako UML nemá formální (operační/denotační) sémantiku
 - význam hyperhran v PD diagramech
 - význam hran a uzlů (aktivit) v AF diagramech
- pro **formální model** nutno uvažovat **formální zápis**
 - formalizace (převod) modelů z SBGN
 - nutnost formální sémantiky (spuštění-simulace dynamiky)
 - formalizace SBGN částečně umožněna exportem do SBML

SBML a formální specifikace modelu

- Systems Biology Markup Language (<http://sbml.org/>)
- standard pro biologické modely (XML formát)
- hlavní část SBML popisuje hypergraf (biologickou síť)
- základní elementy:
 - substance (ListOfSpecies) – uzly grafu
 - reakce (ListOfReactions) – hyperhrany
- substance mají význam proměnných (v libovolných jednotkách)
- reakce jsou interakce mezi substancemi
 - reaktanty, produkty, [modifikátory]
 - vždy musí být neprázdná alespoň množina reaktantů nebo produktů
 - k reakcím možno definovat sémantiku (kineticLaw)

Formální definice modelu

Označme $\mathbb{S}_t = \mathbb{Z}$ doménu stoichiometrických hodnot.

Biologickým modelem rozumíme pěticu
($S, R, \text{reanet}, \text{regnet}, \text{map}$), kde:

- $S \subset \mathbb{N} \dots$ (konečná) množina indexů *substancí*
- $R \subset \mathbb{N} \dots$ (konečná) množina indexů *reakcí*
- $\text{reanet} \subseteq S \times R \dots$ *reakční síť*
- $\text{regnet} \subseteq S \times R \times \{\text{inh}, \text{act}\} \dots$ *regulační síť*
- $\text{map} : \text{reanet} \rightarrow \mathbb{S}_t \dots$ *stoichiometrická mapa*

Prvky S budeme značit: s_1, s_2, \dots

Analogicky prvky R budeme značit: r_1, r_2, \dots

Formální definice modelu – příklad

Formální zápis mass action modelu katalytické reakce

- $S: s_1 \dots S, s_2 \dots E, s_3 \dots ES, s_4 \dots P$
- $R = \{r_1, r_2, r_3\}$
- reanet :
 $\{\langle s_1, r_1 \rangle, \langle s_1, r_2 \rangle, \langle s_2, r_1 \rangle, \langle s_2, r_2 \rangle, \langle s_3, r_1 \rangle, \langle s_3, r_2 \rangle, \langle s_3, r_3 \rangle, \langle s_4, r_3 \rangle\}$
- regnet = \emptyset
- map : $\{\langle s_1, r_1 \rangle \mapsto -1, \langle s_2, r_1 \rangle \mapsto -1, \langle s_3, r_1 \rangle \mapsto 1,$
 $\langle s_1, r_2 \rangle \mapsto 1, \langle s_2, r_2 \rangle \mapsto 1, \langle s_3, r_2 \rangle \mapsto -1$
 $\langle s_3, r_3 \rangle \mapsto -1, \langle s_4, r_3 \rangle \mapsto 1\}$

Obsah

Specifikace modelu

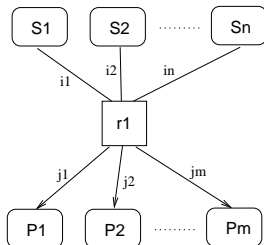
Sémantika modelu

Model jako Petriho síť

Formální sémantika modelu

Substance a reakce

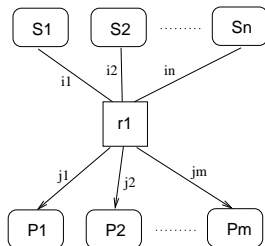
- substance chápány jako proměnné (počet molekul, molární koncentrace)
- reakce představují procesy operující nad proměnnými:



- operace nad n reaktanty a m produkty
- efekt: negativní na reaktanty, pozitivní na produkty
- efekt reakce umocněn stoichiometrií (i^* , j^*)
- některé substance mohou mít roli produktu i reaktantu:
 $\{S_1, \dots, S_n\} \cap \{P_1, \dots, P_m\}$ může být neprázdný

Formální sémantika modelu

Substance a reakce



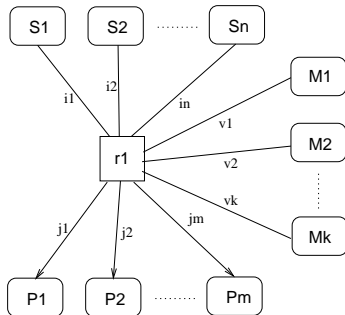
- uvažujme model $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reanet}, \text{regnet}, \text{map} \rangle$
- zavedeme značení pro množinu reaktantů reakce $r_i \in R$:

$$\text{In}(r_i) = \{s_j \in S \mid \langle s_j, r_i \rangle \in \text{reanet} \wedge \text{map}(\langle s_j, r_i \rangle) < 0\}$$

Formální sémantika modelu

Modifikované (regulované) reakce

- reakční procesy mohou být regulovány modifikátory:



- modifikátory neuvažovány stoichiometricky
- v_i značí příslušný modifikační vliv (inhibice, aktivace, ...)
- modifikátor může dělat více různých modifikací v dané reakci
- modifikátory mohou incidovat s produkty/reaktanty
- modifikátory lze chápat jako “postranní podmínky” reakce

Formální sémantika modelu

Celý model

- sémantika modelu je dána posloupností efektů reakcí v čase
 - uvažováno z daných výchozích hodnot proměnných (počáteční podmínky)
 - efekty různých reakcí probíhají souběžně (true concurrency)
- proměnné lze vyhodnocovat ve spojitě i diskrétní doméně
- individuální reakce deterministické:
 - za daných hodnot reagujících proměnných nejvýše jeden efekt možný
 - “globální” nedeterminismus vlivem paralelismu (disk. domény)
- individuální reakce nedeterministické:
 - vliv času a prostorových jevů (např. rušivé elementy v médiu)
 - “lokální” nedeterminismus (\Rightarrow stochastický model)
 - za daných hodnot možnost výběru z více efektů

Formální sémantika modelu

Domény vyhodnocení

Zavedeme značení:

- SVal ... pro doménu hodnot proměnných (substancí S)
 - SVal = \mathbb{R}^+ ... koncentrace (molární objem) [mol]
 - SVal = \mathbb{N} ... množství (počet molekul)
 - abstrakce v $\{0, \dots, k\}$ – každá hodnota třída ekvivalence pro určitou hladinu
 - abstrakce v $\{0, 1\}$ – přítomnost/nepřítomnost substance v médiu
- RVal ... pro doménu vyhodnocení reakcí (R)
 - RVal = \mathbb{R}^+ ... reakční tok [mol/s]
 - RVal = $\{0, 1\}$... připravenost/nepřipravenost reakce
 - RVal = SVal $^{|S|}$ $\cup ((-1) \cdot \text{SVal})^{|S|}$... projev efektu na reagující substance

Formální sémantika modelu

Obecná definice

Uvažujme model $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reanet}, \text{regnet}, \text{map} \rangle$. Definujeme *stavový prostor modelu* jako množinu $\Sigma_{\mathcal{M}} \subseteq \text{SVal}^{|S|} \times \text{RVal}^{|R|}$ splňující $\forall \langle \vec{s}_1, \vec{r}_1 \rangle, \langle \vec{s}_2, \vec{r}_2 \rangle \in \Sigma_{\mathcal{M}}. \vec{s}_1 = \vec{s}_2 \Rightarrow \vec{r}_1 = \vec{r}_2$.

Pozn.: Podmínka značí doplňkový (informativní) charakter reakční komponenty.

Hodnotu proměnné $s_i \in S$ ve stavu $\sigma \in \Sigma$ značíme $\llbracket s_i \rrbracket_{\mathcal{M}}(\sigma) \in \text{SVal}$.
Hodnotu reakce $r_i \in R$ ve stavu $\sigma \in \Sigma$ značíme $\llbracket r_i \rrbracket_{\mathcal{M}}(\sigma) \in \text{RVal}$.

Sémantiku modelu \mathcal{M} definujeme jako funkci $\llbracket \mathcal{M} \rrbracket : \Sigma_{\mathcal{M}} \rightarrow \Sigma_{\mathcal{M}}$.

Formální sémantika modelu – příklad

Klasický spojitý deterministický model

Uvažujme modely tvaru $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reanet}, \emptyset, \text{map}, \text{rates} \rangle$ (tzv. *reakční síť*), rozšířené o komponentu $\text{rates} : R \rightarrow \mathbb{R}^+$ (ohodnocení reakcí konstantami).

- $S\text{Val} = \mathbb{R}^+$... koncentrace substance v médiu [mol]
- $R\text{Val} = \mathbb{R}^+$... reakční tok [mol/s]

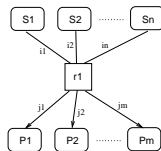
$$\llbracket r_i \rrbracket_{\mathcal{M}}(\sigma) = \text{rates}(i) \cdot \prod_{s_j \in \text{In}(r_i)} (\llbracket s_j \rrbracket_{\mathcal{M}}(\sigma))^{\text{map}(\langle s_j, r_i \rangle)}$$

- mass action kinetics:
 - $\text{rates}(i)$ je tzv. *reakční konstanta* pro reakci r_i

Formální sémantika modelu – příklad

Klasický spojitý deterministický model

- výpočet efektu reakce na reagující substance:



- uvažujme stav $\sigma \in \Sigma_{\mathcal{M}}$ a $\text{RVal} = \mathbb{R}^{|S|}$
- označme $\text{flux}_i = \text{rates}(i) \cdot \prod_{s_j \in \text{In}(r_i)} (\llbracket s_j \rrbracket_{\mathcal{M}}(\sigma))^{|\text{map}(\langle s_j, r_i \rangle)|}$
- $\llbracket r_i \rrbracket_{\mathcal{M}}(\sigma)$ definujeme po složkách:
 - j -tá složka (pro s_j):

$$\pi(\llbracket r_i \rrbracket_{\mathcal{M}}(\sigma), j) = \text{map}(\langle s_j, r_i \rangle) \cdot \text{flux}_i$$

Formální sémantika modelu – příklad

Klasický spojitý deterministický model

Klasická (spojitá deterministická, populační) sémantika biologických modelů tvaru $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reanet}, \emptyset, \text{map}, \text{rates} \rangle$ je definována na základě sémantiky komponent S a R (viz předchozí slajdy) následujícím způsobem:

- stavy $\Sigma_{\mathcal{M}}$ tvoří spojitou množinu
 - $S\text{Val} = \mathbb{R}^+$ a $R\text{Val} = \mathbb{R}$
- efekt reakcí definován soustavou diferenciálních rcí:

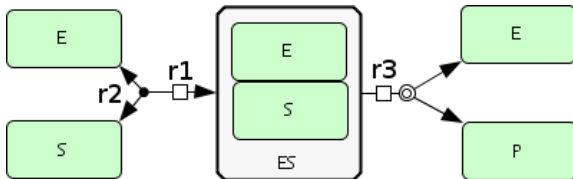
$$\frac{d\llbracket s_i \rrbracket_{\mathcal{M}}}{dt} = \sum_{r_j \in R} \text{map}(\langle s_i, r_j \rangle) \cdot \text{flux}_j$$

Uvažujeme $\text{map}(\varrho) = 0$ kdykoliv map nedefinováno pro ϱ .

- sémantika modelu $\llbracket \mathcal{M} \rrbracket : \Sigma_{\mathcal{M}} \rightarrow \Sigma_{\mathcal{M}}$ je simulována v konečném časovém intervalu $[0, t]$, $t \in \mathbb{R}^+$: značíme $\llbracket \mathcal{M} \rrbracket_0^t(\sigma_0)$ pro daný výchozí stav $\sigma_0 \in \Sigma_{\mathcal{M}}$.

Formální sémantika modelu – příklad

Klasický spojitý deterministický model



$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1[E][S] + k_2[ES]$$

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_1[E][S] + k_2[ES] + k_3[ES]$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - k_2[ES] - k_3[ES]$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_3[ES]$$

Obsah

Specifikace modelu

Sémantika modelu

Model jako Petriho síť

Definice Petriho sítě – syntax

Petriho síť je čtveřice $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$, kde:

- P je konečná neprázdná množina *míst* (places),
- T je konečná neprázdná množina *přechodů* (transitions),
- $f : ((P \times T) \cup (T \times P)) \rightarrow \mathbb{N}$ je množina orientovaných hran vážených celými čísly,
- $m_0 : P \rightarrow \mathbb{N}$ je *iniciální označování* (marking).

Petriho síť je graficky znázorňována jako bipartitní graf, místa jsou značena kružnicemi, přechody čtverci.

Definice Petriho sítě – syntax

Konvence

- ohodnocení hran se uvádí pouze pokud > 1
- ohodnocení hrany 0 odpovídá žádné hraně
- značkování vyjádřeno zobrazením puntíků (tokenů) uvnitř míst
- v případě většího počtu než tři je počet tokenů v místě znázorněn číslicí

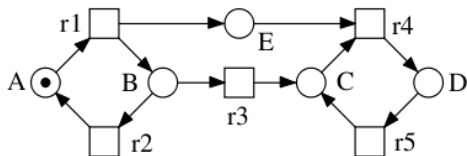
Definice Petriho sítě – syntax

Značení

- $m(p)$... počet tokenů markingů m v místě $p \in P$
- místa $p \in P$ splňující $m(p) = 0$ nazýváme čistá
- premnožina uzlu $x \in P \cup T$ je značena
 - $\bullet x = \{y \in P \cup T \mid f(y, x) \neq 0\}$
- postmnožina uzlu $x \in P \cup T$ je značena
 - $x \bullet = \{y \in P \cup T \mid f(x, y) \neq 0\}$
- rozlišujeme následující specifické varianty post/premnožin:
 - $\bullet t \subseteq P, t \bullet \subseteq P$ pro $t \in T$ (premísta/postmísta)
 - $\bullet p \subseteq T, p \bullet \subseteq T$ pro $p \in P$ (prepřechody/postpřechody)
 - rozšířeno na množiny $X \subseteq P \cup T$:

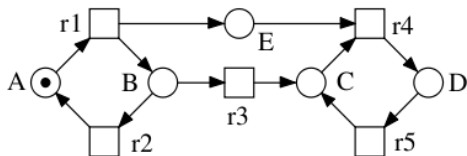
$$X \bullet = \bigcup_{x \in X} x \bullet \qquad \bullet X = \bigcup_{x \in X} \bullet x$$

Petriho síť – příklad



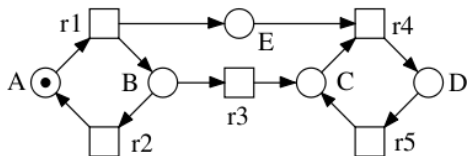
- prepřechody $\bullet\{A, B\} =$

Petriho síť – příklad



- prepřechody $\bullet\{A, B\} = \{r_1, r_2\}$
- postpřechody $\{C, D, E\}\bullet =$

Petriho síť – příklad



- prepřechody $\bullet\{A, B\} = \{r_1, r_2\}$
- postpřechody $\{C, D, E\}\bullet = \{r_4, r_5\}$

Definice Petriho sítě – sémantika

Mějme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$.

- přechod $t \in T$ je *uschopněn* v označkování m , pokud $\forall p \in \bullet t. m(p) \geq f(p, t)$; značíme $m[t\rangle$
- libovolný přechod, který je uschopněn, může být *proveden*
- při provedení přechodu je dosaženo nové označkování m' , píšeme $m[t\rangle m'$, splňující $\forall p \in P. m'(p) = m(p) - f(p, t) + f(t, p)$
- přechod je proveden atomicky
- provedení přechodu spotřebovává nulový čas.

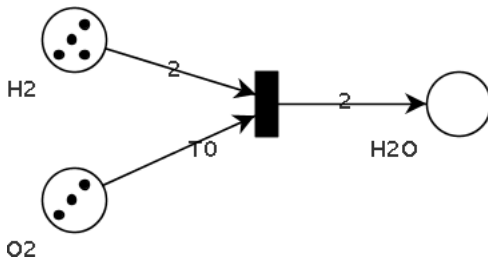
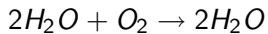
Sémantika celé sítě je definována jako množina všech proveditelných sekvencí přechodů, typicky fixováno k danému iniciálnímu označkování. Uspořádání v sekvencích může být úplné (interleaving) nebo částečné (partial order).

Definice Petriho sítě – sémantika

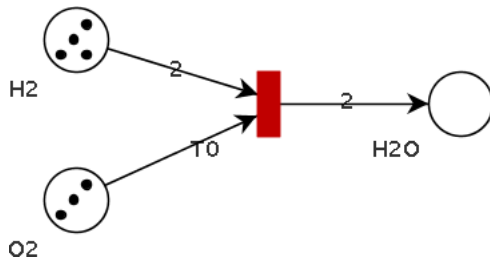
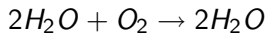
- množina všech dosažitelných označování z daného označování m je značena $[m\rangle$
- typicky zajímavá $[m_0\rangle$ pro iniciální marking m_0
- označování lze zapisovat maticově jako (sloupcové) vektory:

$$m = ((m(p))_{p \in P})^T$$

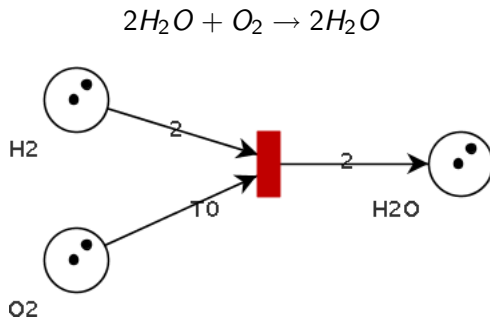
Petriho síť – příklad



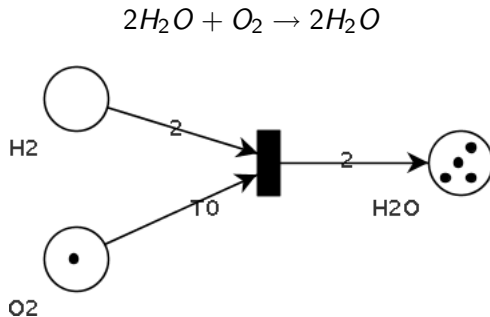
Petriho síť – příklad



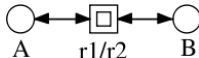
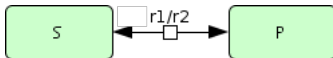
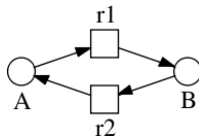
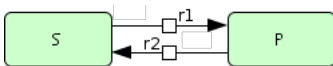
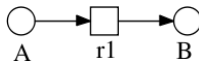
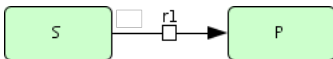
Petriho síť – příklad



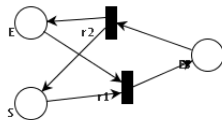
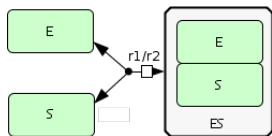
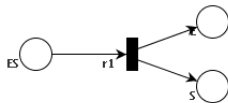
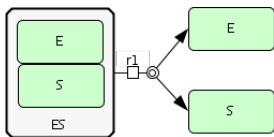
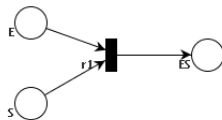
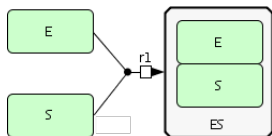
Petriho síť – příklad



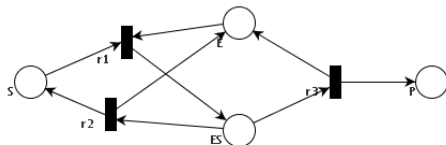
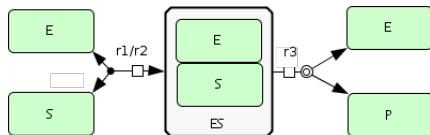
Petriho síť a biologický model



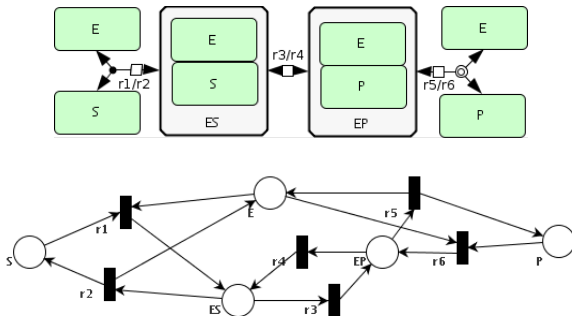
Petriho síť a biologický model



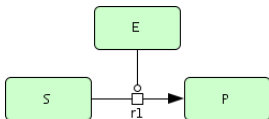
Petriho síť a biologický model



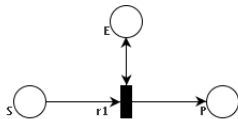
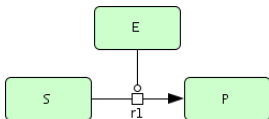
Petriho síť a biologický model



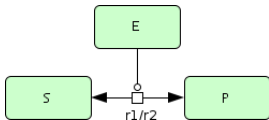
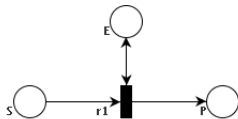
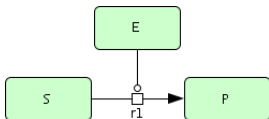
Petriho síť a biologický model



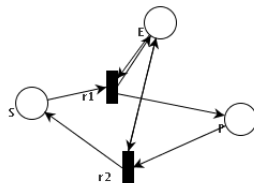
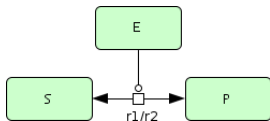
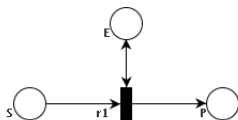
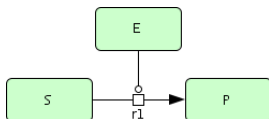
Petriho síť a biologický model



Petriho síť a biologický model

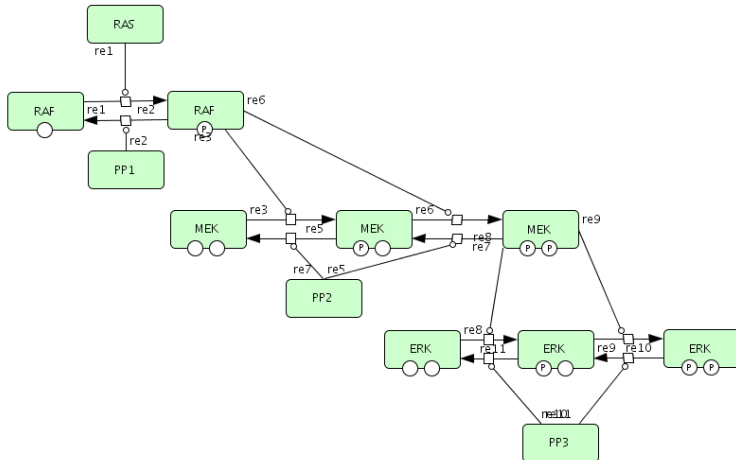


Petriho síť a biologický model



Specifikace modelů pomocí Petriho sítí

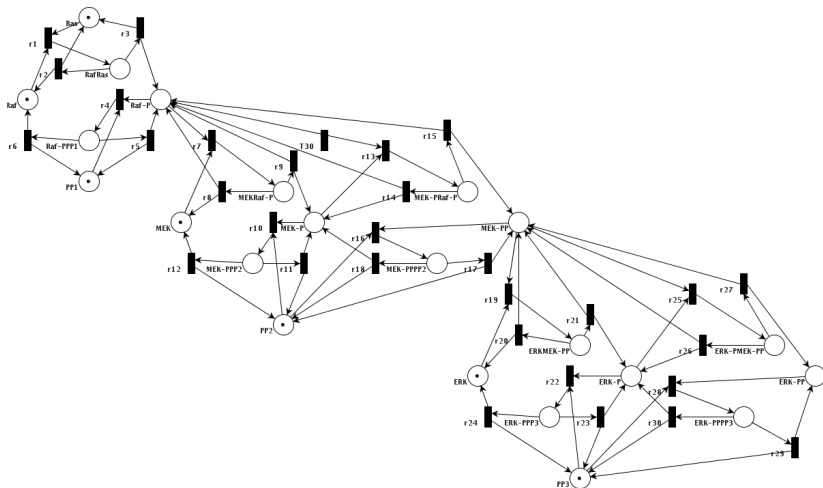
Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK



Cytosol

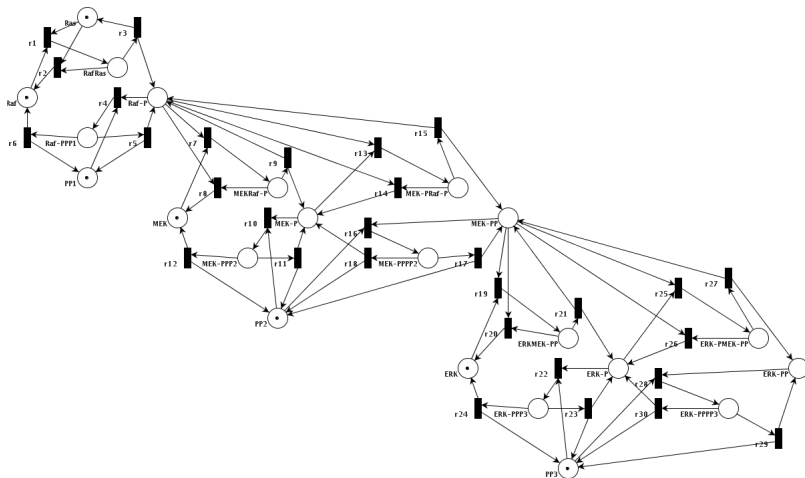
Specifikace modelů pomocí Petriho sítí

Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK








Specifikace modelů pomocí Petriho sítí

Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK



Literatura

-  Kitano, H. *Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology.* Curr Genet., 2002.
-  Palsson, B. *Systems Biology: Properties of Reconstructed Networks.* Cambridge University Press, 2006.
-  Alon, U. *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits.* Chapman & Hall, 2006.
-  Bower, J.M. & Bolouri, H. *Computational Modeling of Genetic and Biochemical Networks.* Bradford Book, 2001.
-  Noble, D. *The Music of Life: Biology Beyond the Genome* Oxford University Press, 2006.