

PA054: Formální modely v systémové biologii

David Šafránek

12.3.2010

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



Reprezentace reakční sítě prostřednictvím Petriho sítě

Uvažujme model (reakční síť) $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reanet}, \emptyset, \text{map} \rangle$. Model lze reprezentovat jako Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$ pro vhodnou výchozí konfiguraci reprezentovanou označkováním m_0 :

- $P = S$
- $T = R$
- f :

$$f(\langle p, t \rangle) = k \Leftrightarrow \langle p, t \rangle \in \text{reanet} \wedge \text{map}(\langle p, t \rangle) = -k$$

$$f(\langle t, p \rangle) = k \Leftrightarrow \langle p, t \rangle \in \text{reanet} \wedge \text{map}(\langle p, t \rangle) = k$$

Rozšíření o regulační interakce

Uvažujme model $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reanet}, \text{regnet}, \text{map} \rangle$. Model lze reprezentovat jako Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$ pro vhodnou výchozí konfiguraci reprezentovanou označováním m_0 :

- viz předch. slide
- dále rozšíříme f následujícím způsobem:

$$f(\langle p, t \rangle) = 1 \Leftrightarrow \langle p, t, \text{act} \rangle \in \text{regnet}$$

$$f(\langle t, p \rangle) = 1 \Leftrightarrow \langle p, t, \text{act} \rangle \in \text{regnet}$$

- jak modelovat interakce typu inh?

Interpretace tokenů

- diskrétní sémantika proměnných $s_i \in S$
 - $SVal = \mathbb{N}_0$
 - 1 token \sim 1 molekula
- při kvalitativní analýze interpretujeme binárně:
 - $0 \leftrightarrow \llbracket s_i \rrbracket_{\mathcal{M}} = 0$
 - $1 \leftrightarrow \llbracket s_i \rrbracket_{\mathcal{M}} > 0$
- alternativní možnost:
 - $0 \leftrightarrow \llbracket s_i \rrbracket_{\mathcal{M}} < k_i$
 - $1 \leftrightarrow \llbracket s_i \rrbracket_{\mathcal{M}} \geq k_i$

kde $k_i \in \mathbb{N}_0$ je prahová konstanta specifická pro místo s_i

Analýza Petriho sítí – Ohraničenost

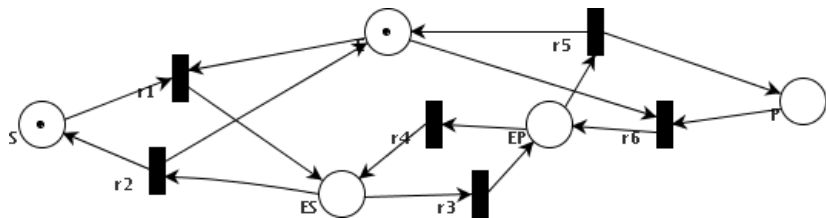
Kvalitativní behaviorální vlastnosti

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

- Místo $p \in P$ je k -ohraničené, pokud $\exists k \in \mathbb{N}_0, m \in [m_0]. m(p) \leq k$.
- Síť \mathcal{N} je ohraničená, pokud pro každé místo $p \in P$ existuje $k \in \mathbb{N}_0$ t.ž. p je k -ohraničené.
- Síť \mathcal{N} je *strukturně ohraničená*, pokud je ohraničená pro libovolné počáteční označkování m_0 .

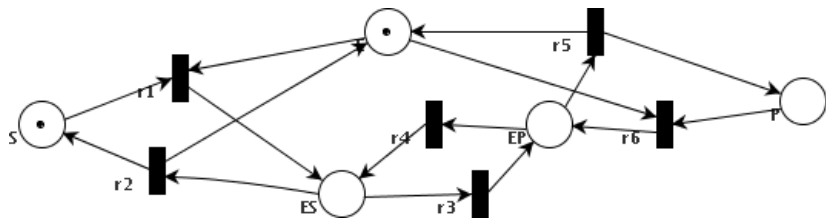
Analýza Petriho sítí – Ohraničenost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad



Analýza Petriho sítí – Ohraničenost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad



ohraničená (tzv. 1-safe)

Analýza Petriho sítí – Živost

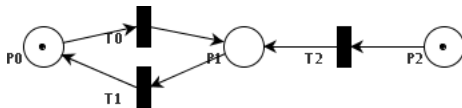
Kvalitativní behaviorální vlastnosti

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

- Přejchod $t \in T$ je *mrtvý* v označování m , pokud $\nexists m' \in m[\rangle. m'[t\rangle$.
- Přejchod $t \in T$ je *živý*, pokud není mrtvý v libovolném označování dosažitelném z m_0 .
- Označování m je *mrtvé* (deadlock), pokud neexistuje přechod uschopněný v m , $\nexists t \in T. m[t\rangle$.
- Síť \mathcal{N} je *slabě živá* (deadlock-free), pokud $m_0[\rangle$ neobsahuje žádné mrtvé označování.
- Síť \mathcal{N} je (silně) *živá*, pokud každý přechod $t \in T$ je živý.

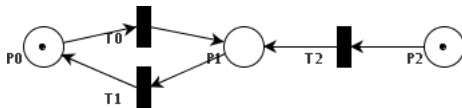
Analýza Petriho sítí – Živost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad

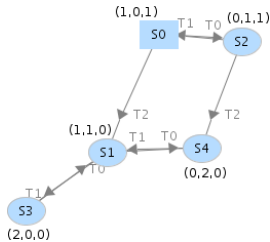


Analýza Petriho sítí – Živost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad

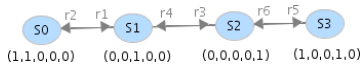
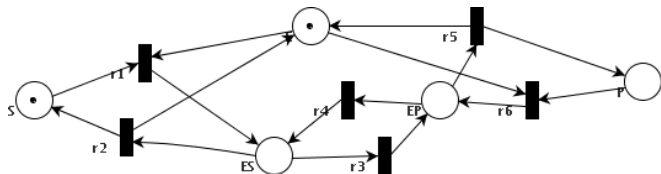


deadlock-free, není živá (t_2)



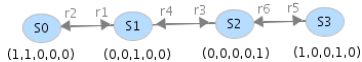
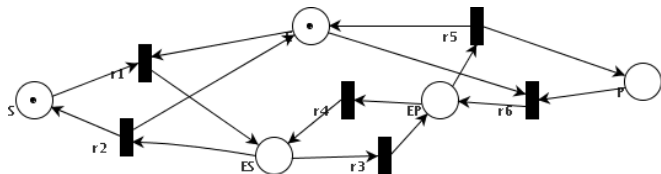
Analýza Petriho sítí – Ohraničenost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad



Analýza Petriho sítí – Ohraničenost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad



deadlock-free, živá

Analýza Petriho sítí – Reverzibilitnost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti

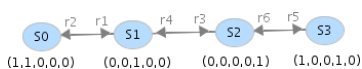
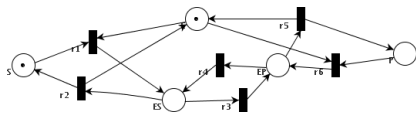
Uvažujme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$.

\mathcal{N} je *reverzibilní*, pokud $\forall m \in m_0[\rangle. m_0 \in m[\rangle$.

Reverzibilní síť má nutnou sebeiniciační schopnost.

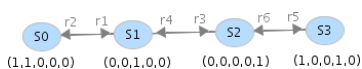
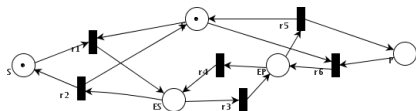
Analýza Petriho sítí – Reverzibilitnost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad



Analýza Petriho sítí – Reverzibilitnost

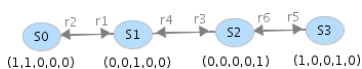
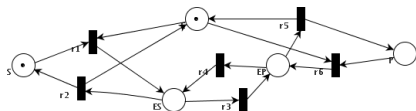
Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad



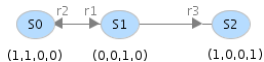
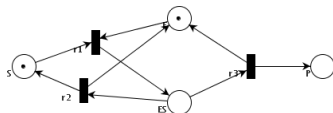
reverzibilní

Analýza Petriho sítí – Reverzibilitnost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad

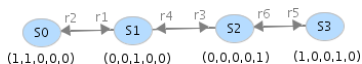
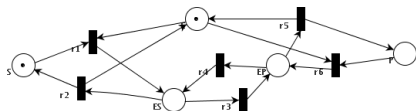


reverzibilní

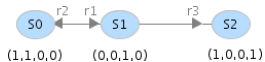
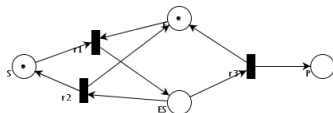


Analýza Petriho sítí – Reverzibilitnost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad



reverzibilní



není reverzibilní

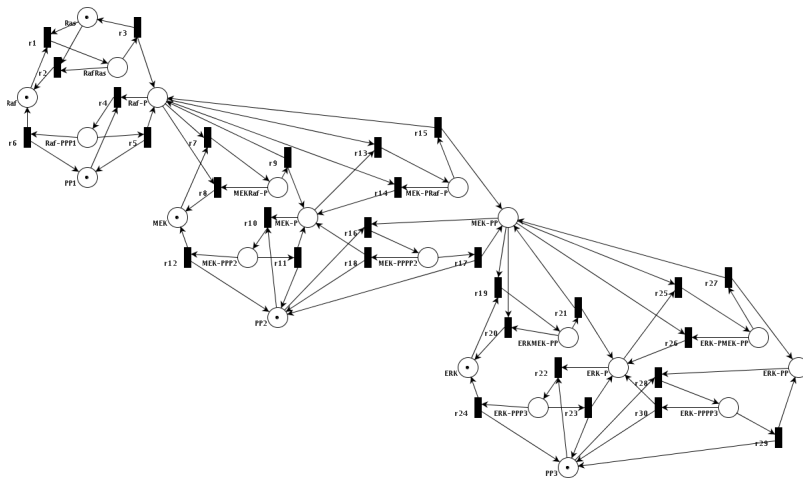
Analýza Petriho sítí

Interpretace behaviorálních vlastností

- ohraničenost
 - žádná substance nemůže nekontrolovaně expandovat
 - uzavřený biologický systém by měl být za normálních podmínek vždy ohraničený
- živost
 - slabá — nemůže nastat situace, kdy nemůže probíhat žádná reakce
 - ⇒ uzavřený biologický systém by měl být slabě živý za předpokladu nevyčerpatelnosti energetických zdrojů (nutrientů)
 - silná — každá reakce je opakovaně uplatňována
 - ⇒ ovlivněno genetickou regulací (implementace genomu v daném okamžiku)
- reverzibilitnost
 - vratný energetický proces
 - např. fosforylace/defosforylace

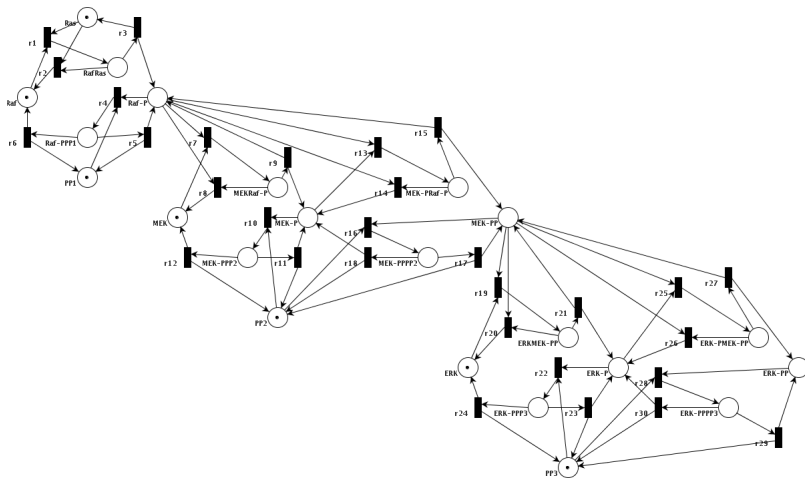
Analýza Petriho sítí

Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK



Analýza Petriho sítí

Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK



(1) strukturně ohraničená, (2) živá, (3) reverzibilní

(2-3) za předpokladu, že proces je aktivní (dáno vhodným iniciálními označkováním)

Uzavřené vs. otevřené modely

Uvažujme model $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reanet}, \text{regnet}, \text{map} \rangle$. Model je *uzavřený*, pokud jsou splněny následující podmínky:

1. $\forall s \in S :$

$$\begin{aligned} & (\exists r, r' \in R. \langle s, r \rangle \in \text{reanet} \wedge \text{map}(\langle s, r \rangle) < 0 \\ & \quad \wedge \langle s, r' \rangle \in \text{reanet} \wedge \text{map}(\langle s, r' \rangle) > 0) \end{aligned}$$

$$\forall (\exists r \in R, \gamma \in \{\text{inh}, \text{act}\}. \langle s, r, \gamma \rangle \in \text{regnet})$$

2. $\forall r \in R :$

$$\begin{aligned} & (\exists s, s' \in S. \langle s, r \rangle \in \text{reanet} \wedge \text{map}(\langle s, r \rangle) < 0 \\ & \quad \wedge \langle s', r \rangle \in \text{reanet} \wedge \text{map}(\langle s', r \rangle) > 0) \end{aligned}$$

$$\forall (\exists s \in S, \gamma \in \{\text{inh}, \text{act}\}. \langle s, r, \gamma \rangle \in \text{regnet})$$

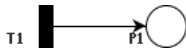
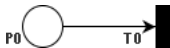
Je-li některá z podmínek porušena, nazýváme model *otevřený*.

Prvek $s \in S$ (resp. $r \in R$) porušující podmínku (1) (resp. (2)) se nazývá *hraniční*.

Uzavřené vs. otevřené modely

Interpretace pro Petriho sítě

Petriho síť $\mathcal{N} = (P, T, f, m_0)$ reprezentuje otevřený model (je otevřená), pokud obsahuje některý z níže uvedených paternů



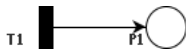
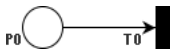
a navíc platí některá z podmínek:

- pro patern vlevo:
 - $\forall t \in T. f(\langle t, p_0 \rangle) > 0$ ($\bullet p_0 = \emptyset$), hraniční (vstupní) místo
 - $\forall p \in P. f(\langle t_0, p \rangle) > 0$ ($t_0 \bullet = \emptyset$), hraniční (výstupní) přechod
- pro patern vpravo:
 - $\forall p \in P. f(\langle p, t_1 \rangle) > 0$ ($\bullet t_1 = \emptyset$), hraniční (vstupní) přechod
 - $\forall t \in T. f(\langle p_1, t \rangle) > 0$ ($p_1 \bullet = \emptyset$), hraniční (výstupní) místo

Uzavřené vs. otevřené modely

Interpretace pro Petriho sítě

Petriho síť $\mathcal{N} = (P, T, f, m_0)$ reprezentuje otevřený model (je otevřená), pokud obsahuje některý z níže uvedených paternů



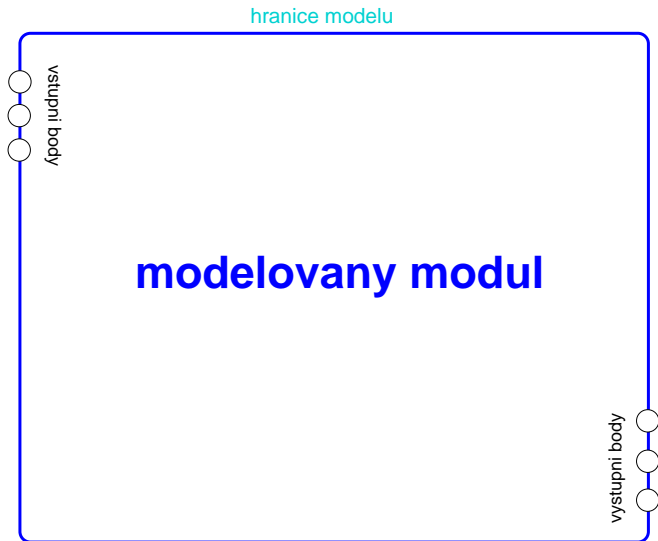
a navíc platí některá z podmínek:

- pro patern vlevo:
 - $\nexists t \in T. f(\langle t, p_0 \rangle) > 0$ ($\bullet p_0 = \emptyset$), hraniční (vstupní) místo
 - $\exists p \in P. f(\langle t_0, p \rangle) > 0$ ($t_0 \bullet = \emptyset$), hraniční (výstupní) přechod
- pro patern vpravo:
 - $\exists p \in P. f(\langle p, t_1 \rangle) > 0$ ($\bullet t_1 = \emptyset$), hraniční (vstupní) přechod
 - $\exists t \in T. f(\langle p_1, t \rangle) > 0$ ($p_1 \bullet = \emptyset$), hraniční (výstupní) místo

Petriho síť obsahující alespoň jedno hraniční místo nebo přechod nemůže být současně živá a ohraničená.

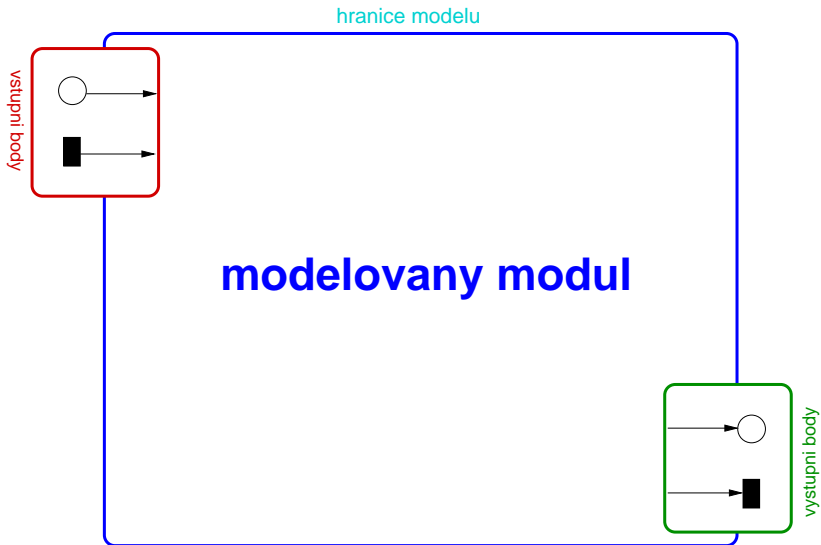
Uzavřené vs. otevřené modely

Interpretace pro Petriho sítě



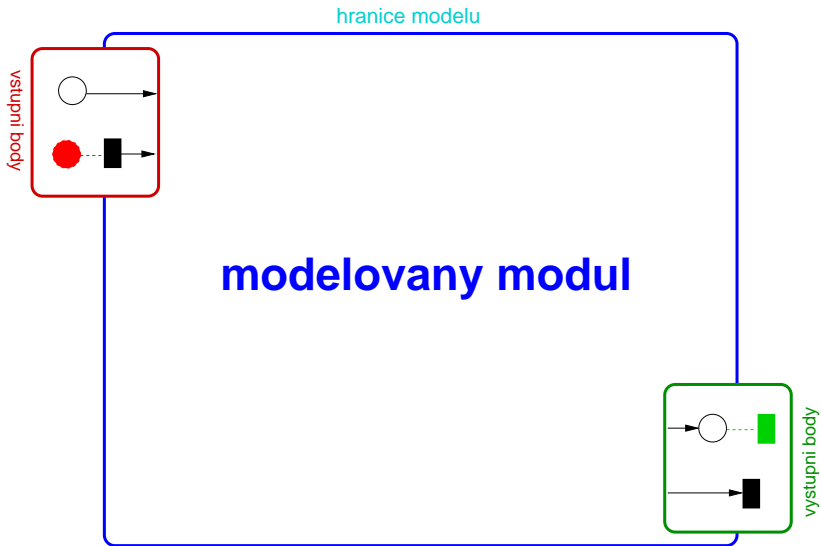
Uzavřené vs. otevřené modely

Interpretace pro Petriho sítě



Uzavřené vs. otevřené modely

Petriho síť – Zachování ohraničenosti



Analýza Petriho sítí

Kvalitativní strukturní vlastnosti

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

ORD \mathcal{N} je *ordinární*, pokud

$$\forall x, y \in P \cup T. f(x, y) \neq 0 \Rightarrow f(x, y) = 1$$

HOM \mathcal{N} je *homogenní*, pokud

$$\forall p \in P. t, t' \in p \bullet \Rightarrow f(p, t) = f(p, t')$$

CSV \mathcal{N} je *konzervativní*, pokud

$$\forall t \in T. \sum_{p \in \bullet t} f(p, t) = \sum_{p \in t \bullet} f(t, p)$$

SCF \mathcal{N} je *staticky bezkonfliktní*, pokud

$$\forall t, t' \in T. t \neq t' \Rightarrow \bullet t \cap \bullet t' = \emptyset$$

SC \mathcal{N} je *silně souvislá* pokud graf reprezentující \mathcal{N} je silně souvislý

Analýza Petriho sítí

Kvalitativní strukturní vlastnosti

- $\neg ORD \Rightarrow$ buď není živá nebo není 1-safe
- $CSV \Rightarrow$ strukturně ohraničená
- SCF sítě generují deterministický přechodový systém
- $\neg SC \Rightarrow$ buď není živá nebo není ohraničená

Analýza Petriho sítí

Strukturní podtřídy

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

SM \mathcal{N} je *P-systém (State Machine)*, pokud

$$\forall t \in T. |\bullet t| = |t\bullet| \leq 1$$

MG \mathcal{N} je *T-systém (Marked Graph)*, pokud

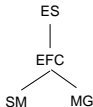
$$\forall p \in P. |\bullet p| = |p\bullet| \leq 1$$

EFC \mathcal{N} je *Extended Free-Choice systém*, pokud

$$\forall p, q \in P. p\bullet \cap q\bullet = \emptyset \vee p\bullet = q\bullet$$

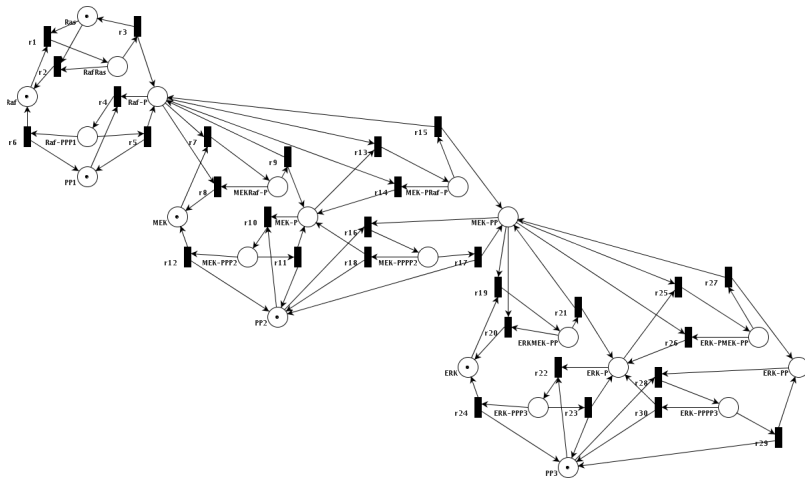
ES \mathcal{N} je *Extended Simple systém*, pokud

$$\forall p, q \in P. p\bullet \cap q\bullet = \emptyset \vee p\bullet \subseteq q\bullet \vee q\bullet \subseteq p\bullet$$



Analýza Petriho sítí

Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK



ORD, HOM, \neg CSV, \neg SCF, SC, \neg ES

Analýza Petriho sítí

Maticová reprezentace Petriho sítí

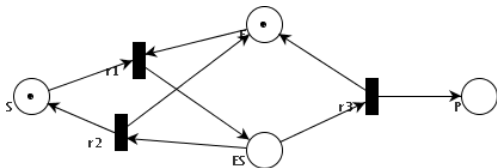
Uvažujme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$.

- *Maticí incidence* \mathbb{C} sítě \mathcal{N} rozumíme matici $\mathbb{C} : P \times T \rightarrow \mathbb{Z}$ splňující $\mathbb{C}(p, t) = f(t, p) - f(p, t)$.
- *Vektorem míst* x rozumíme vektor $x : P \rightarrow \mathbb{Z}$ (libovolný sloupec matice \mathbb{C}).
- *Vektorem přechodů* y rozumíme vektor $y : T \rightarrow \mathbb{Z}$ (libovolný řádek matice \mathbb{C}).

Pozn.: Uvažujeme sloupcové vektory.

Analýza Petriho sítě

Maticová reprezentace Petriho sítě — Příklad

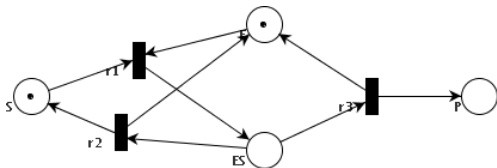


$$C = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \\ 1 & -1 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

Index míst (substancí): $s_1 \dots E, s_2 \dots S, s_3 \dots ES, s_4 \dots P$

Analýza Petriho sítě

Maticová reprezentace Petriho sítě — Příklad



$$\mathbb{C} = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \\ 1 & -1 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

Index míst (substancí): $s_1 \dots E, s_2 \dots S, s_3 \dots ES, s_4 \dots P$

Matice \mathbb{C} plně reprezentuje výše zobrazenou Petriho síť.

Analýza Petriho sítí

Maticová reprezentace Petriho sítí



- Incidenční matice nemusí plně reprezentovat Petriho síť
- Postačující podmínkou pro plnou reprezentaci je vlastnost:

$$\forall x, y \in P \cup T. f(x, y) \neq 0 \Rightarrow f(y, x) = 0$$

- Síť splňující tuto vlastnost se nazývá *čistá (pure)*

Analýza Petriho sítí

P-invarianty a T-invarianty

Uvažujme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$, nechť \mathbb{C} je matice incidence \mathcal{N} .

- Vektor míst x se nazývá *P-invariant*, pokud je řešením soustavy:

$$x^T \cdot \mathbb{C} = 0^T$$

- Vektor přechodů y se nazývá *T-invariant*, pokud je řešením soustavy:

$$\mathbb{C} \cdot y = 0$$

Analýza Petriho sítě

Význam P -invariantů

Uvažujme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$. Nechť $x = (x_1, \dots, x_k)^T$ je P -invariant, $k = |P|$. Předpokládáme standardní indexaci míst (substancí) a přechodů (reakcí). Pak platí:

$$\forall t \in T. \sum_{i=1}^k x_i \cdot \mathbb{C}(i, t) = 0$$

Ekvivalentně lze přepsat:

$$\forall t \in T. \sum_{p \in \bullet t} x(p) = \sum_{p \in t \bullet} x(p)$$

Všechna místa P -invariantu jsou vždy ohraničená.

Každý přechod se chová vůči P -invariantu konzervativně:

Celkové množství substancí příslušných P -invariantu je konzervováno.

Analýza Petriho sítě

Význam T -invariantů

Uvažujme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$. Nechť $y = (y_1, \dots, y_k)^T$ je T -invariant, $k = |T|$. Předpokládáme standardní indexaci míst (substancí) a přechodů (reakcí). Pak platí:

$$\forall p \in P. \sum_{j=1}^k \mathbb{C}(p, j) \cdot y_j = 0$$

Ekvivalentně lze přepsat:

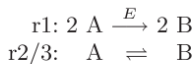
$$\forall p \in P. \sum_{t \in \bullet p} y(t) = \sum_{t \in p \bullet} y(t)$$

*Přechody T -invariantu mají nulový efekt na místa (nemění označkování).
 T -invarianty charakterizují stabilitu systému:*

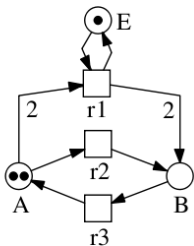
T -invariant je konfigurace reakčního toku implikující stabilitu substancí.

Analýza Petriho sítě

P-invarianty a T-invarianty — Příklad



	r1	r2	r3
A	-2	-1	1
B	2	1	-1
E	0	0	0



$$x_1 = (1, 1, 0) = (A, B),$$

$$x_2 = (0, 0, 1) = (E)$$

$$y_1 = (1, 0, 2) = (r1, 2 \cdot r3),$$

$$y_2 = (0, 1, 1) = (r2, r3)$$

$$y_3 = (1, 1, 3) = y_1 + y_2$$

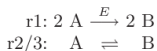
$x_1, x_2 \dots$ minimální P-invarianty; $y_1, y_2 \dots$ minimální T-invarianty
minimální invarianty tvoří bazi prostoru invariantů

y_2 je *triviální* T-invariant (reversibilní reakce vždy tvoří T-invariant)

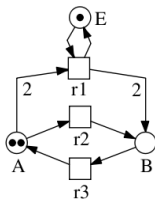
Analýza Petriho sítí

Význam T-invariantů

Uvažujme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$. Nechť $y = (y_1, \dots, y_k)^T$ je T-invariant v \mathcal{N} . T-invariant y se nazývá *realizovatelný* v označování m , pokud existuje částečně uspořádaná sekvence přechodů $\alpha = a_1 a_2 \dots a_n$ obsahující každý přechod $t \in y$ právě y_t -krát a α je proveditelná v m .



	r1	r2	r3
A	-2	-1	1
B	2	1	-1
E	0	0	0



$$x_1 = (1, 1, 0) = (A, B),$$

$$x_2 = (0, 0, 1) = (E)$$

$$y_1 = (1, 0, 2) = (r1, 2 \cdot r3),$$

$$y_2 = (0, 1, 1) = (r2, r3)$$

$$y_3 = (1, 1, 3) = y_1 + y_2$$

- sekvence $r_2 r_3$ je *proveditelná* v $m_0 = (A[2], B[0], E[1])$, T-invariant y_2 je tedy *realizovatelný* v m_0
- sekvence $r_1 r_2 r_3 r_3 r_3$ je *proveditelná* v $m = (A[3], B[3], E[1])$, T-invariant y_3 je tedy *realizovatelný* v m

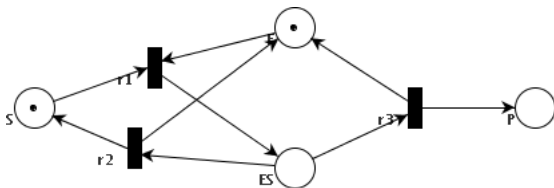
Analýza Petriho sítí

Vlastnosti indukované invarianty

- invarianty umožňují statickou analýzu z níž lze vyvozovat informace o dynamice
- analýza invariantů je nezávislá na označování
- pokrytí sítě invarianty:
 - CPI* pokrytí P-invarianty (každé místo součástí P-invariantu)
 $CPI \Rightarrow$ strukturní ohraničenost
 - CTI* pokrytí T-invarianty (každý přechod součástí T-invariantu)
 $\neg CTI \Rightarrow$ existuje mrtvý přechod (neživost)
 - SCTI* (silné) pokrytí pouze netriviálními T-invarianty
 $\neg SCTI \Rightarrow$ možnost redukovat síť

Analýza Petriho sítí

P-invarianty a T-invarianty — Příklad



indexace míst: $s_1 \dots E, s_2 \dots S, s_3 \dots ES, s_4 \dots P$

- P-invarianty:
 - $(1, 0, 1, 0)$: $m(E) + m(ES) = 1$
 - $(0, 1, 1, 1)$: $m(S) + m(ES) + m(P) = 1$
- T-invarianty:
 - $(1, 0, 1)$
- $CPI, \neg CTI$
 \Rightarrow síť je strukturně ohraničená, není živá

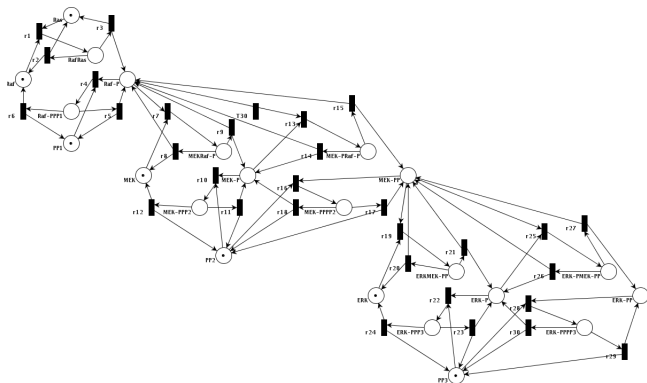
Analýza Petriho sítí

Invarianty a strukturní vlastnosti sítě

- Uvažme síť \mathcal{N} splňující *ORD* a náležící do *SM*:
 - každý minimální cyklus v \mathcal{N} je minimální T-invariant
 - *SC* \Rightarrow minimální cykly jsou právě (minimální) T-invarianty
 - *SC* \Rightarrow všechna místa tvoří minimální P-invariant
- Uvažme síť \mathcal{N} splňující *ORD* a náležící do *MG*:
 - každý minimální cyklus v \mathcal{N} je minimální P-invariant
 - *SC* \Rightarrow minimální cykly jsou právě (minimální) P-invarianty
 - *SC* \Rightarrow všechna místa tvoří minimální T-invariant

Analýza Petriho sítí

P-invarianty a *T*-invarianty — Cvičení



1. určete strukturní vlastnosti (*ORD*, *HOM*, *CSV*, *SCF*, *SC*)
2. zařaďte do strukturní třídy (*SM*, *MG*, *EFC*, *ES*)
3. najděte minimální *P*-invarianty a *T*-invarianty
4. vyvoďte závěry pro ohraničenost a živost

Hint: (1-4) nástroje Charlie/SNOOPY <http://www-dssz.informatik.tu-cottbus.de/software/charlie/>
(2-4) nástroj PIPE2 <http://pipe2.sourceforge.net/>