

PA054: Formální modely v systémové biologii

David Šafránek

30.4.2010

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



Obsah

Nelineární systém v rovině

- $f(\vec{x}(t)) = \langle f_1(\vec{x}(t)), f_2(\vec{x}(t)) \rangle^T$
- předpokládáme $\forall i. f_i(\vec{x}(t))$ obecná funkce spojitá a diferencovatelná na \mathcal{X}
- soustava ODEs:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_1(x_1, x_2) \\ f_2(x_1, x_2) \end{pmatrix}$$

Linearizace

Mějme systém:

$$\frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, x_2)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1, x_2)$$

Nechť $\langle \bar{x}_1, \bar{x}_2 \rangle$ t.ž. $f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = 0 \wedge f_2(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = 0$.

Uvažujme funkce $z_1(t), z_2(t)$ s obory hodnot v malém okolí 0 t.ž.

$$x_1(t) = \bar{x}_1 + z_1(t)$$

$$x_2(t) = \bar{x}_2 + z_2(t)$$

Linearizace

Označme $\vec{z}(t) = \langle z_1(t), z_2(t) \rangle^T$.

Uvažujme Taylorův rozvoj funkce f blízském okolí $\bar{x} = \langle \bar{x}_1, \bar{x}_2 \rangle$:

$$f(\bar{x} + \vec{z}(t)) \doteq f(\bar{x}) + J_f(\bar{x}) \cdot \vec{z}(t)$$

Kde $J_f(\bar{x})$ je Jacobiho matice funkce f vyhodnocená v bodě $\langle \bar{x}_1, \bar{x}_2 \rangle$.

$$J_f(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = \left(\begin{array}{cc} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} \end{array} \right) \Bigg|_{\langle x_1, x_2 \rangle = \langle \bar{x}_1, \bar{x}_2 \rangle}$$

Linearizace

Platí:

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{d(\bar{x}_1 + z_1(t))}{dt} = \frac{dz_1}{dt}$$
$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{d(\bar{x}_2 + z_2(t))}{dt} = \frac{dz_2}{dt}$$

Připomeňme $f(\bar{x}) = 0$, z čehož dostáváme:

$$f(\vec{z}(t)) = J_f(\bar{x}) \cdot \vec{z}(t)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \end{pmatrix} = J_f(\bar{x}) \cdot \begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \end{pmatrix}$$

Máme tedy lineární systém charakterizující dynamiku v malém okolí stabilního bodu \bar{x} .

Linearizace

Řekneme, že bod $\langle \bar{x}_1, \bar{x}_2 \rangle$ je *hyperbolické ekvilibrium* pokud $f(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = 0$ a navíc všechna vlastní čísla $J_f(\bar{x}_1, \bar{x}_2)$ mají nenulovou reálnou složku.

Hartman-Grobmanova věta:

Nechť $\langle \bar{x}_1, \bar{x}_2 \rangle$ hyperbolické ekvilibrium. Pak v blízkém okolí $\langle \bar{x}_1, \bar{x}_2 \rangle$ je vektorové pole funkce $\vec{x}(t)$ topologicky ekvivalentní vektorovému poli funkce $\vec{z}(t)$.

Analýza stability obecných spojitých modelů

Uvažujme soustavu:

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = f(\vec{x})$$

kde:

- $\vec{x} = \langle x_1, \dots, x_n \rangle^T$
- $f(\vec{x}) = \langle f_1(\vec{x}), \dots, f_n(\vec{x}) \rangle^T$
- $n > 2$

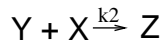
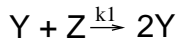
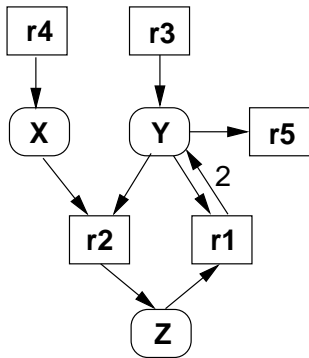
Analýza stability obecných spojitéch modelů

Pro daný stabilní bod \bar{x} ($f(\bar{x}) = 0$) charakterizujeme typ stability následujícím postupem:

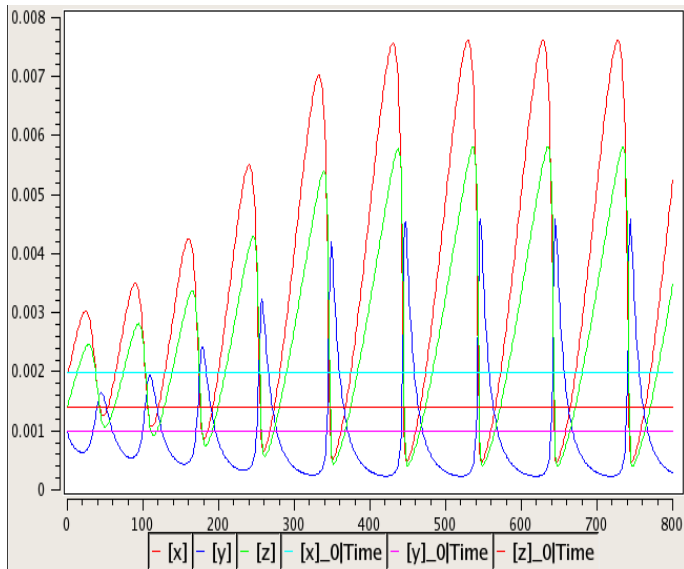
1. určíme všechna vlastní čísla matice $J_f(\bar{x}) \Rightarrow \lambda_1, \dots, \lambda_n$
2. definujeme následující množiny:
 - $\mathcal{L}_+ = \{\lambda_i \mid \lambda_i > 0\}$
 - $\mathcal{L}_- = \{\lambda_i \mid \lambda_i < 0\}$
 - $\mathcal{L}_0 = \{\lambda_i \mid \lambda_i = 0\}$
 - $\mathcal{L}_{c^+} = \{\lambda_i \mid \exists \lambda_j. \lambda_i = \bar{\lambda}_j \wedge \operatorname{Re}(\lambda_i) > 0\}$
 - $\mathcal{L}_{c^-} = \{\lambda_i \mid \exists \lambda_j. \lambda_i = \lambda_j \wedge \operatorname{Re}(\lambda_i) < 0\}$
 - $\mathcal{L}_{c^0} = \{\lambda_i \mid \exists \lambda_j. \lambda_i = \bar{\lambda}_j \wedge \operatorname{Re}(\lambda_i) = 0\}$
3. analyzujeme vlastní podprostory Jakobiho matice:
 - vl. čísla $\mathcal{L}_+ \cup \mathcal{L}_{c^+}$ určují tzv. *nestabilní manifold*
 - vl. čísla $\mathcal{L}_- \cup \mathcal{L}_{c^-}$ určují tzv. *stabilní manifold*
 - podprostor charakterizovaný $\mathcal{L}_0 \cup \mathcal{L}_{c^0}$ určují tzv. *centrální manifold*, chování v něm nelze linearizací analyzovat

Obsah

Bayramovův model – reakční síť



Bayramovuv model – simulace



Bayramovův model – stoichiometrická analýza

Formálně uvažujeme model

$\mathcal{M} = \langle \{X, Y, Z\}, \{r_1, r_2, r_3, r_4, r_5\}, \text{recnet}, \emptyset, \text{map}, \text{rates} \rangle$, kde:

$$\text{map} : M = \begin{pmatrix} 0 & -1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & -1 & -1 & 0 & 1 \\ -1 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$\forall i \in \{1, \dots, n\}. \text{rates}(r_i) = k_i$$

$$\text{recnet} = \{ \langle Y + Z, 2Y \rangle, \langle Y + X, X \rangle, \langle 0, X \rangle, \langle 0, Y \rangle, \langle Y, 0 \rangle \}$$

- konzervační vztahy mezi koncentracemi substrátů neexistují:

$$h(M) = 3$$

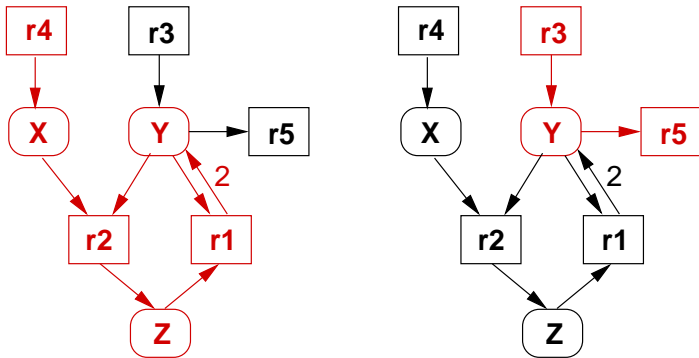
- třída komplexnosti systému κ : $\text{complexes}(\mathcal{M}) = 6$, $\lambda_{\mathcal{M}} = 2$

$$\kappa = 6 - 2 - 3 = 1$$

Bayramovův model – stoichiometrická analýza

- elementární módy:

$$M \cdot v = 0 : \quad v = \langle 1, 1, 0, 1, 0 \rangle \vee v = \langle 0, 0, 1, 0, 0, 1 \rangle$$



Bayramovův model – kinetika

$$\frac{dX}{dt} = k_4 - k_2yX$$

$$\frac{dY}{dt} = k_5 - k_3y - k_2yX + k_1yZ$$

$$\frac{dZ}{dt} = k_2yX - k_1yZ$$

Bayramovův model – kinetika

$$\frac{dX}{dt} = k_4 - k_2 yx$$

$$\frac{dY}{dt} = k_5 - k_3 y - k_2 yx + k_1 yz$$

$$\frac{dZ}{dt} = k_2 yx - k_1 yz$$

$$k_1 = 300$$

$$k_2 = 250$$

$$k_3 = 0.1$$

$$k_4 = 0.0005$$

$$k_5 = 0.0001$$

Bayramovův model – analýza stability

- stabilní stav $\bar{x} \doteq \langle 0.002, 0.001, 0.00167 \rangle$
- určení typu stability:

$$J_{f(\bar{x})} \doteq \begin{pmatrix} -0.25 & -0.5 & 0 \\ -0.25 & -0.1 & 0.3 \\ 0.25 & 0 & -0.3 \end{pmatrix}$$

- vlastní čísla:

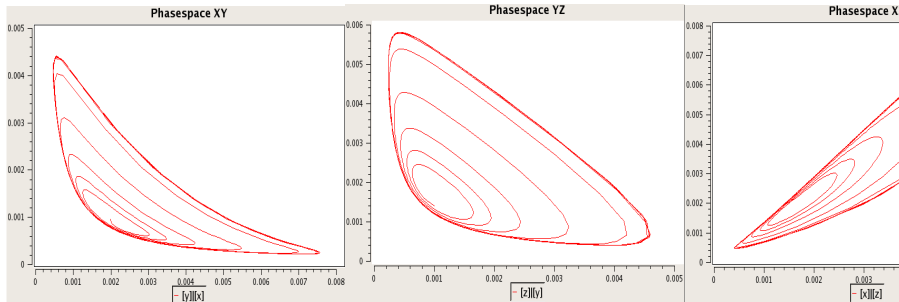
$$\lambda_1 \doteq 0.0048 - 0.11i$$

$$\lambda_2 \doteq 0.0048 + 0.11i$$

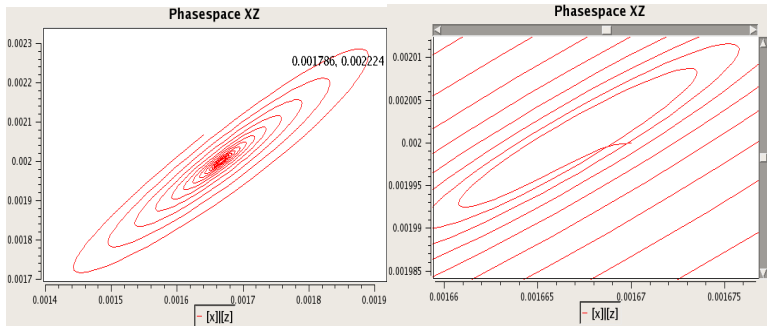
$$\lambda_3 \doteq -0.66$$

- nestabilní manifold: spirálová rostoucí oscilace (λ_1, λ_2)
- stabilní manifold: λ_3 (exponenciální rozpad)
- \bar{x} je nestabilní ekvilíbrium

Bayramovúv model – fázový diagram (simulace)

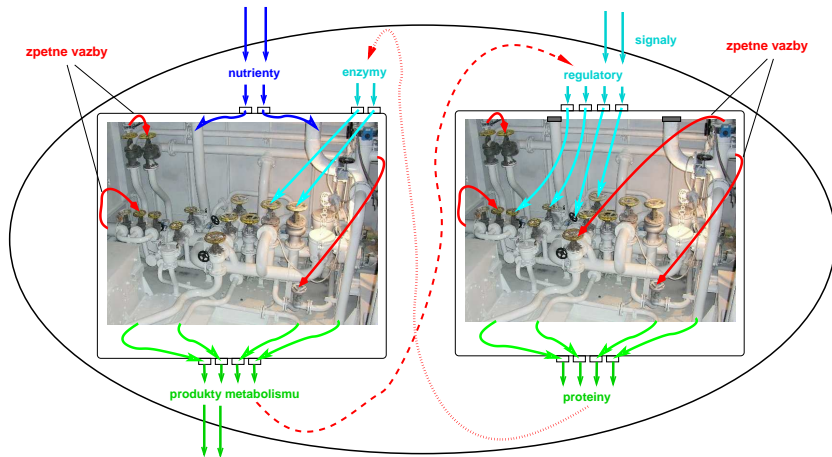


Bayramovův model – fázový diagram v okolí ekvilibria

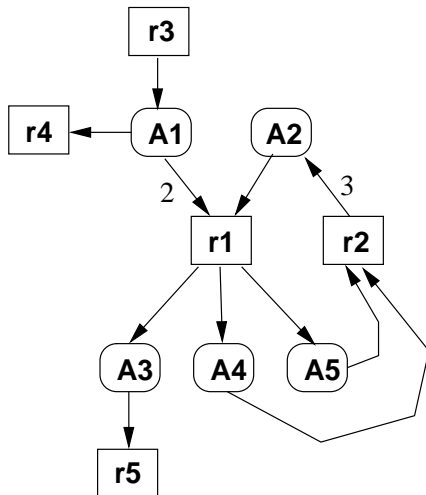


Obsah

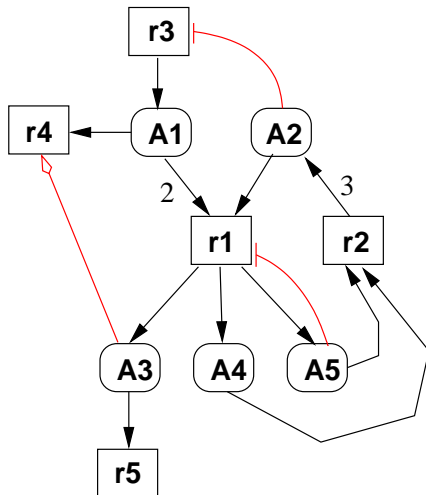
Model regulační sítě



Model regulační sítě



Model regulační sítě



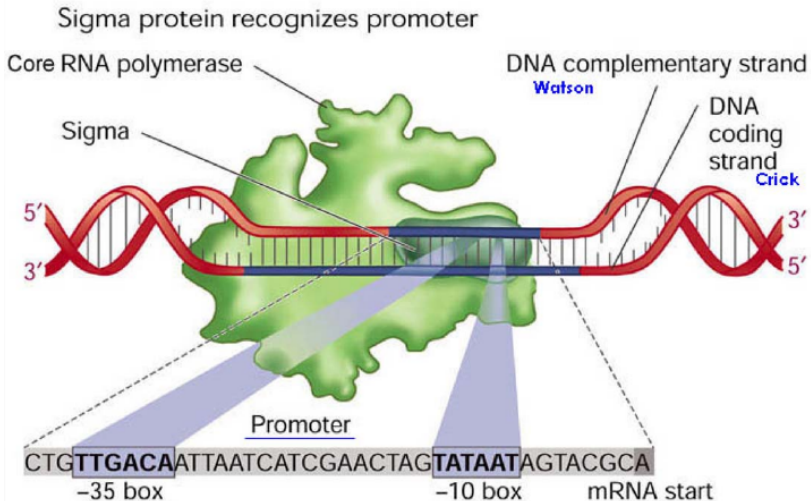
Model regulační sítě

- uvažujeme modely tvaru
 $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reanet}, \text{regnet}, \text{map}, \text{rates} \rangle$, kde $\text{regnet} \neq \emptyset$
- $\text{regnet} \subseteq S \times R \times \{\text{inh}, \text{act}\}$
- každou regulaci lze vyjádřit reakční sítí
- důvod pro zavádění regulací je abstrakce
 - \Rightarrow snížení dimenzionality
 - \Rightarrow zjednodušení modelu
- regulace lze kvantizovat parametry
 - omezující podmínky specifikující aktivní konfiguraci regulátoru
 - např. prahová koncentrace regulátoru
- příkladem je regulace proteosyntézy (transkripční regulace)

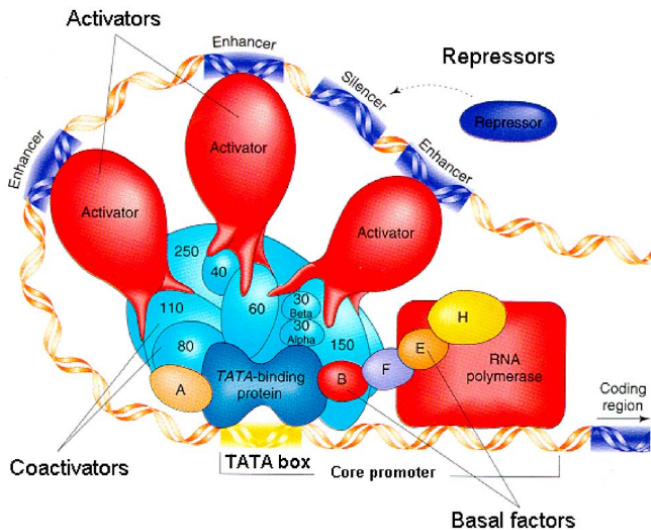
Distribuce časových škál v buňce

Experimentálně zjištěný parametr	E.Coli
Vazba molekuly signálu na transkripční faktor vedoucí ke změně aktivity faktoru	~ 1msec
Vazby aktivního faktoru na operon DNA	~ 1sec
Transkripce + translace jednoho genu	~ 5min
Životnost mRNA	~ 2 – 5min
50% změna koncentrace stabilního proteinu	~ 1h

Transkripce v prokaryotické buňce



Transkripce v eukaryotické buňce



Jak modelovat dynamiku transkripční regulace?

- chceme modelovat změny koncentrace proteinů se zaměřením na jejich syntézu a rozpad v buňce
 - časová škála životnosti proteinů
 - např. v *E. coli* ~ desítky minut - hodiny
 - vs. doba jednoho buněčného cyklu (u *E. coli* min. 30 minut)
 - doba odezvy syntézy jedné molekuly proteinu ~ jednotky minut
- ⇒ dynamika proteinů zajímavá v časové škále desítek minut

Transkripční kinetika dle mass action



- uvažujme dynamiku (syntéza, rozpad) proteinu Y

syntéza:



rozpad:

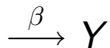


- obě reakce zahrnují mnoho dílčích jevů
 - $r1$ tvorba mRNA, činnost transkripčních faktorů, tvorba tRNA, činnost RNA polymerázy, ...
 - $r2$ rozpad proteinu v buňce, snížení koncentrace vlivem růstu, ...

Transkripční kinetika dle mass action

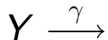
- uvažujme dynamiku (syntéza, rozpad) proteinu Y

syntéza:



β ... produkční koeficient [$M^{-1} \cdot s^{-1}$]

rozpad:

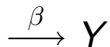


γ ... degradační koeficient [s^{-1}]

Transkripční kinetika dle mass action

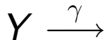
- uvažujme dynamiku (syntéza, rozpad) proteinu Y

syntéza:



β ... produkční koeficient [$M^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$]

rozpad:



γ ... degradační koeficient [sec^{-1}]

- dle mass action kinetics dostáváme:

$$\frac{dY}{dt} = \beta - \gamma Y$$

Transkripční kinetika dle mass action

- dle mass action kinetics máme:

$$\frac{dY}{dt} = \beta - \gamma Y$$

- $\beta \sim \beta' \cdot p$

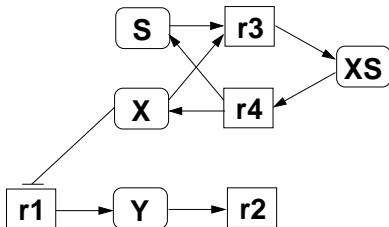
β' ... rychlost transkripce (inflow mRNA) [$\#mRNA \cdot sec^{-1}$]

p ... množství molekul Y vyrobených translací z jedné mRNA

- γ ... rychlost rozpadu proteinu + roztahování buňky

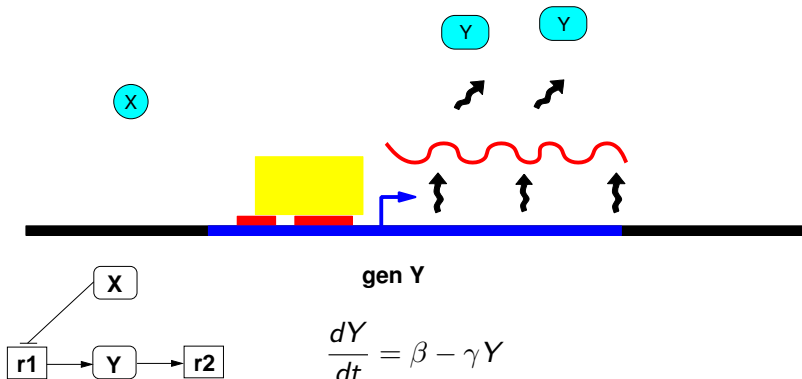
Negativní regulace (represe) transkripce

- transkripční faktor X degraduje transkripci proteinu Y
- řízeno snížením řídicího signálu S (uvolnění X z vazby $X : S$)



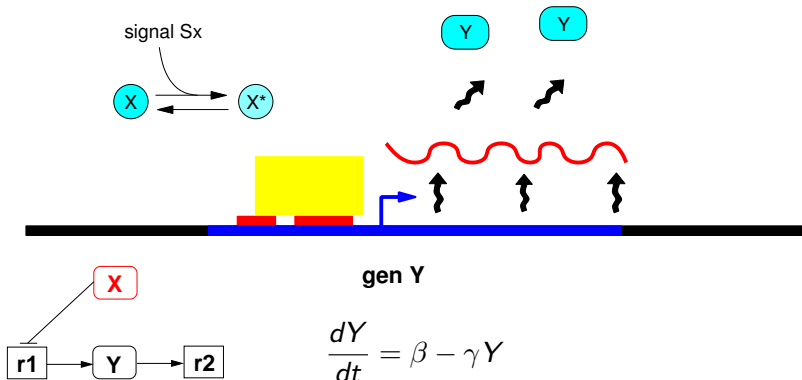
Negativní regulace (represe) transkripce

- transkripční faktor X degraduje transkripci proteinu Y
- řízeno snížením řídicího signálu S (uvolnění X z vazby $X : S$)



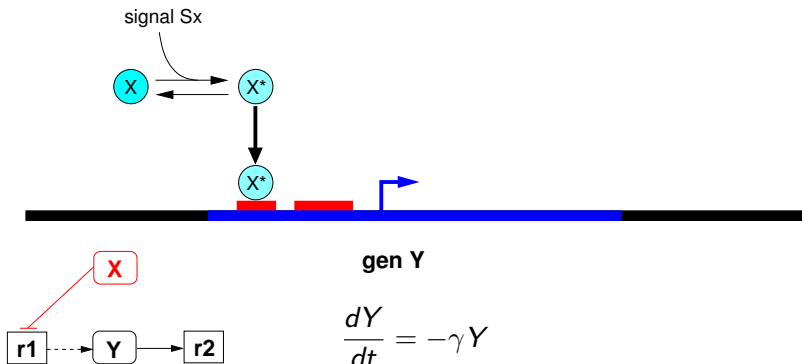
Negativní regulace (represe) transkripce

- transkripční faktor X degraduje transkripci proteinu Y
- řízeno snížením řídicího signálu S (uvolnění X z vazby $X : S$)

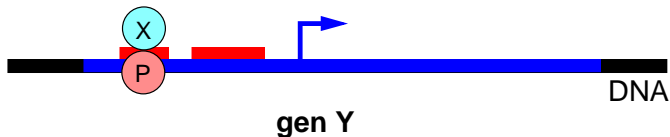


Negativní regulace (represe) transkripce

- transkripční faktor X degraduje transkripci proteinu Y
- řízeno snížením řídicího signálu S (uvolnění X z vazby $X : S$)



Vazba represoru na promotor



- reakční síť:



- totální koncentrace promotoru (P_T) konzervována mezi volné promotory (volné molekuly substrátu P) a vázané promotory (komplexy $[XP]$)

$$P_T = [XP] + P$$

Dynamika vazby represoru na promotor

- dynamika komplexu XP (mass action):

$$\frac{d[XP]}{dt} = k_{on}XP - k_{off}[XP]$$

- kin. konstanta mass action (zde k_{on}) je obecně limitována fyzikálními možnostmi kolize proteinových molekul:

$$k_{on} \sim 10^8 - 10^9 M^{-1}sec^{-1}$$

- uvažujeme-li kolize molekuly proteinu X s DNA, je limit vyšší (fyzikální tendence “1-dimenzionálního pohybu” po DNA):

$$k_{on} \sim 10^{10} - 10^{11} M^{-1}sec^{-1}$$

- k_{off} [sec^{-1}] determinováno vlastnostmi chemické vazby $X : P$

Dynamika vazby represoru na promotor

- reakční toky v síti $X + P \rightleftharpoons XP$ se ustálí:

$$\frac{d[XP]}{dt} = 0 \Leftrightarrow k_{on}XP - k_{off}[XP] = 0$$

$$\Leftrightarrow \frac{k_{off}}{k_{on}} = \frac{XP}{[XP]}$$

- $K_d = \frac{k_{off}}{k_{on}}$ [M] nazýváme *disociačním prahem*
- čím větší je K_d tím slabší je vazba $X : P$

Dynamika vazby represoru na promotor

- připomeňme $P_T = [XP] + P$
- v buňce je mnoho kopií DNA, tedy mnoho promotorů
- pro procento všech volných (aktivních) promotorů platí:

$$\frac{P}{P_T} = \frac{1}{1 + \frac{X}{K_d}}$$

- většina vazeb represor-promotor splňuje $k_{off} > 1 \text{ sec}^{-1}$
 - časová škála $[XP] \sim [\text{sec}]$ (vs. transkripce $\sim [\text{min}]$)
 - průměr přes mnoho událostí syntézy a rozpadu $[XP]$ v čase
- $\Rightarrow \frac{P}{P_T} \approx$ pravděpodobnost jevu, že P je v daném okamžiku volný

$$\frac{P}{P_T} = 1 \Leftrightarrow X = 0$$

$$\frac{P}{P_T} = \frac{1}{2} \Leftrightarrow X = K_d$$

Aktivita promotoru

- v nepřítomnosti represoru (P volný) se váže RNA-polymeráza
- tato situace určuje *maximální transkripční koeficient* β_{max}

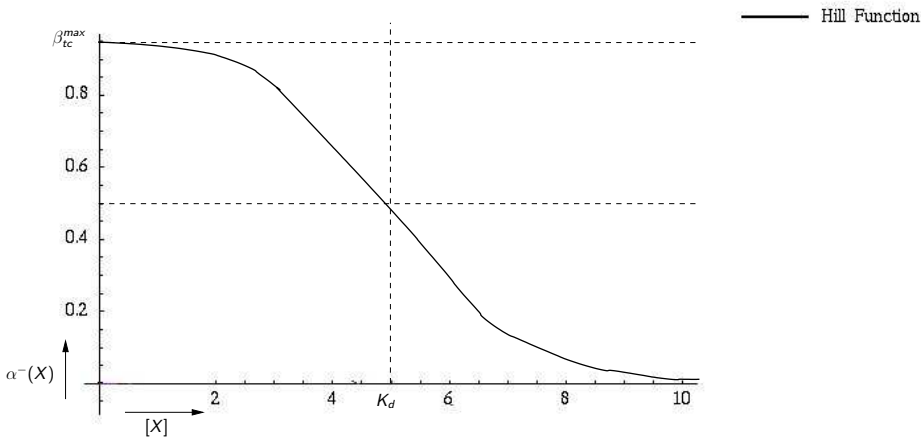
$$\beta_{max} \sim 10^{-4} - 10^0 [\#mRNA \cdot sec^{-1}]$$

- β_{max} je dána mnoha biofyzikálními aspekty
 - např. pozice vazebného místa [DNA]:[RNAPolymeráza]
- *aktivita promotoru* P regulovaného represorem X :

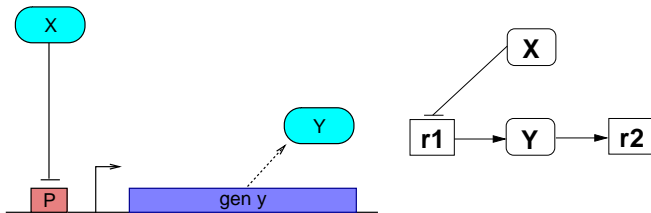
$$\alpha_P^-(X) = \frac{\beta_{max}}{1 + \frac{X}{K_d}}$$

- tzv. Hillova funkce

Aktivita promotoru v závislosti na regulujícím represoru



Expresse genu v závislosti na regulujícím represoru



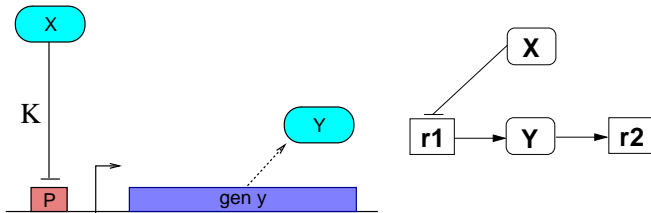
reakční síť:



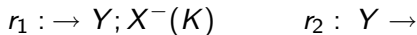
model kinetiky:

$$\frac{dY}{dt} = \alpha_P^-(X) - \gamma Y$$

Expresa genu v závislosti na regulujícím represoru



reakční síť:

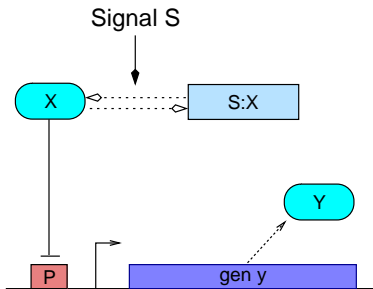


model kinetiky:

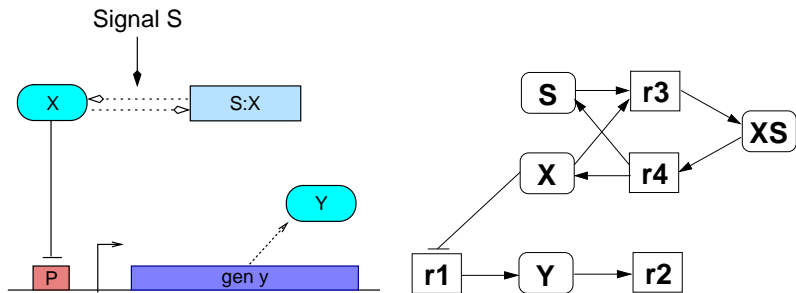
$$\frac{dY}{dt} = \beta_{max} \frac{1}{1 + \frac{X}{K}} - \gamma Y$$

Aktivní vs. pasivní forma represoru

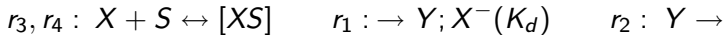
- represor X je účinný pouze ve volné (aktivní) formě (X^*)
- vazba se signální molekulou S
- neaktivní forma represoru je zcela v komplexu $[XS]$



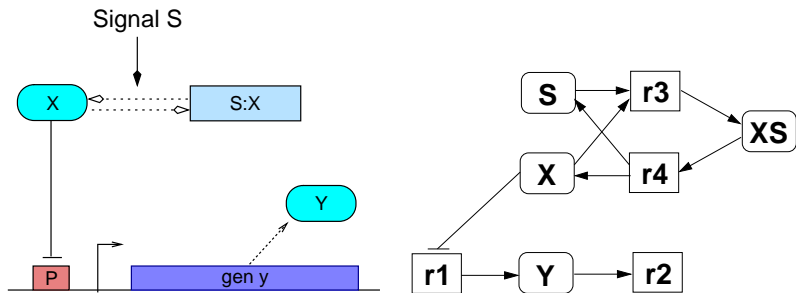
Aktivní vs. pasivní forma represoru



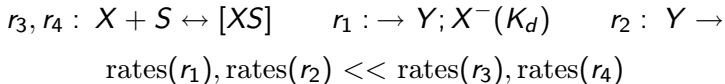
reakční síť:



Aktivní vs. pasivní forma represoru

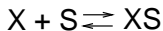


reakční síť:



Aktivace represoru

- reakční síť:



- totální koncentrace represoru v buňce (X_T) konzervována mezi X (volné výskyty) a $[XS]$ (vázané výskyty)

$$X_T = [XS] + X$$

- dynamika komplexu $[XS]$ (mass action):

$$\frac{d[XS]}{dt} = k_{on}XS - k_{off}[XS]$$

Aktivace represoru

- ve stabilním stavu platí:

$$\frac{k_{off}}{k_{on}} [XS] = XS$$

- $K_s = \frac{k_{off}}{k_{on}} [M]$ je tzv. *disociační konstanta*

$$[XS] = \frac{X_T S}{S + K_s}$$

- koncentrace aktivního represoru:

$$X = X_T - [XS]$$

$$X = \frac{X_T}{1 + \frac{S}{K_s}}$$

Represní vstupní funkce promotoru

- předpokládáme promotor P a represor X aktivovaný signálem S
- dána aktivitou P regulovanou **aktivním** represorem X :

$$f_P^-(X) = \alpha_P^-(X) = \frac{\beta_{max}}{1 + \frac{X}{K_d}}$$

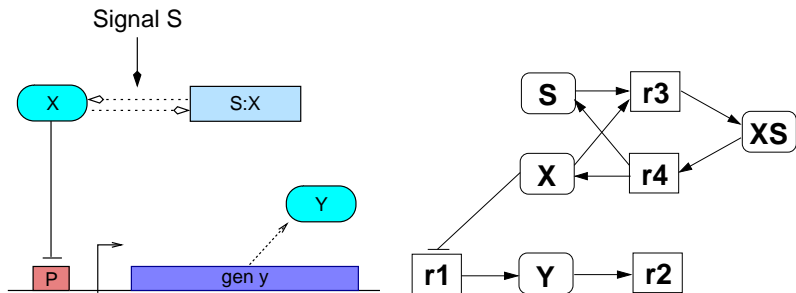
- závislost na vstupním signálu (konst. koncentrace X_T):

$$f_P^-(S) = \frac{\beta_{max}}{1 + \frac{X_T}{K_d + \frac{K_d S}{K_s}}}$$

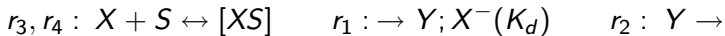
- závislost na vstupním signálu a koncentraci aktivního represoru:

$$f_P^-(X, S) = \frac{\beta_{max}}{1 + \frac{X + [XS]}{K_d + \frac{K_d S}{K_s}}}$$

Model regulace represoru



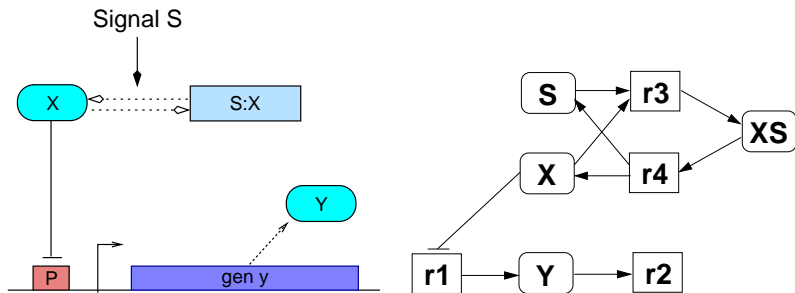
reakční síť:



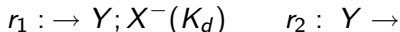
model dynamiky:

$$\frac{dY}{dt} = f^-(S, X) - \gamma Y$$

Model regulace represoru



reakční síť:

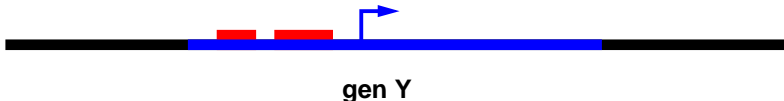


zjednodušený model dynamiky (pro S konstantní):

$$\frac{dY}{dt} = f^-(X) - \gamma Y$$

Pozitivní regulace (aktivace) transkripce

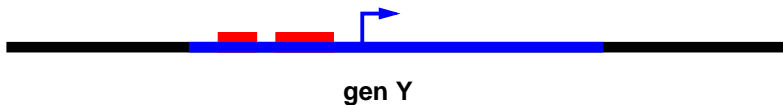
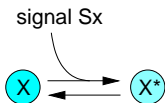
- transkripční faktor X aktivuje transkripci proteinu Y
- řízeno zvýšením řídicího signálu S (X vázáno v $X : S$)



$$\frac{dY}{dt} = -\gamma Y$$

Pozitivní regulace (aktivace) transkripce

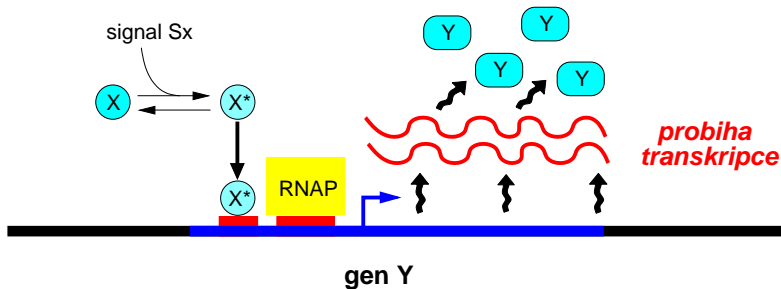
- transkripční faktor X aktivuje transkripci proteinu Y
- řízeno zvýšením řídicího signálu S (X vázáno v $X : S$)



$$\frac{dY}{dt} = -\gamma Y$$

Pozitivní regulace (aktivace) transkripce

- transkripční faktor X aktivuje transkripci proteinu Y
- řízeno zvýšením řídicího signálu S (X vázáno v $X : S$)



$$\frac{dY}{dt} = \beta - \gamma Y$$

Aktivační vstupní funkce promotoru

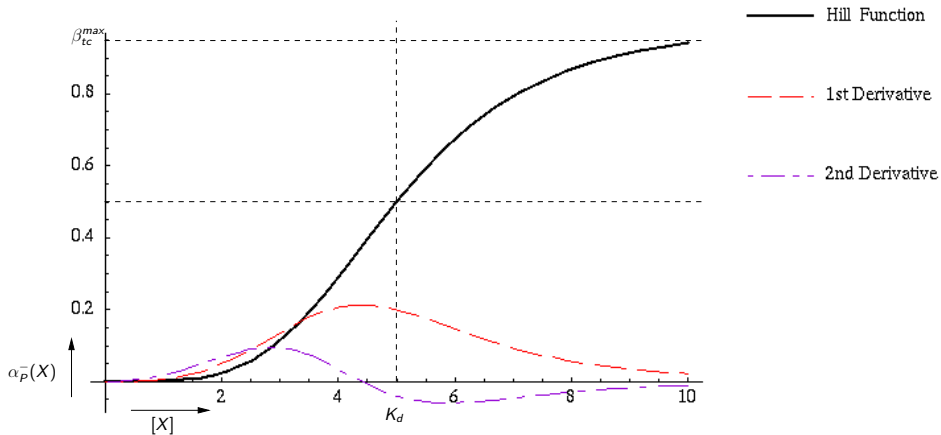
- předpokládáme promotor P a aktivátor X aktivovaný signálem S
- *aktivita promotoru P regulovaného aktivátorem X :*

$$\alpha_P^+(X) = \frac{\beta_{max} X}{K_d + X}$$

- dána aktivitou P regulovanou **aktivním** aktivátorem X :

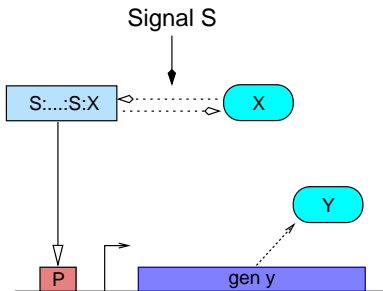
$$f_P^+(X^*) = \alpha_P^+(X^*) = \frac{\beta_{max} X^*}{K_d + X^*}$$

Aktivita promotora v závislosti na regulujícím aktivátoru



Aktivace aktivační vstupní funkce

- aktivátor X je účinný pouze ve **vázané** (aktivní) formě (X^*)
- vazba se signálním komplexem S
- aktivní forma represoru je zcela v komplexu $[XS]$



Aktivace aktivační vstupní funkce

- aktivátor X je účinný pouze ve **vázané** (aktivní) formě (X^*)
- vazba se signálním komplexem S
- aktivní forma represoru je zcela v komplexu $[XS]$

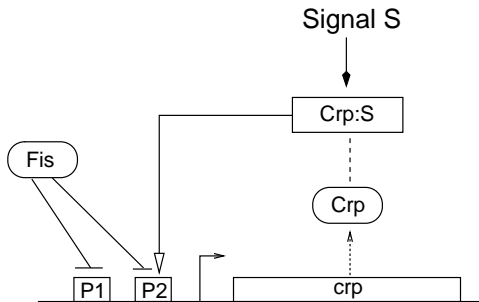
$$f^+(S) = \frac{\beta_{max} X^*}{K_d + X^*}$$

$$X^* = [XS] = \frac{X_T S}{K_x + S}$$

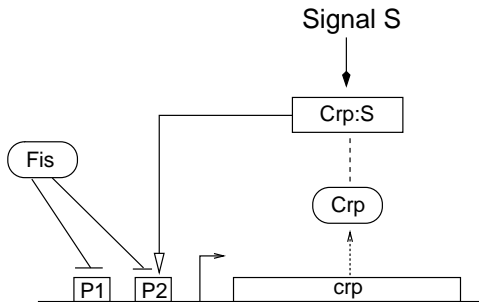
Aproximace pro konstantní S :

$$f_P^+(X) \approx \frac{\beta_{max} X}{K_d + X}$$

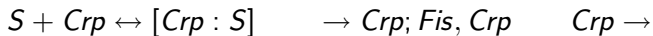
Příklad modelu regulace



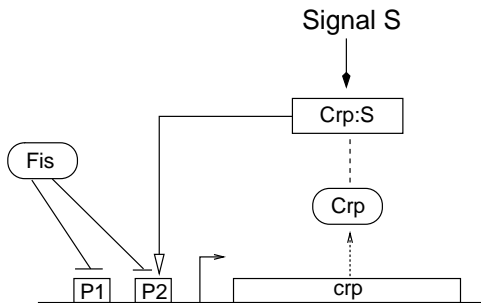
Příklad modelu regulace



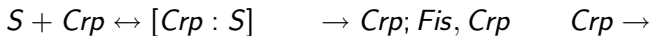
- reakční síť:



Příklad modelu regulace



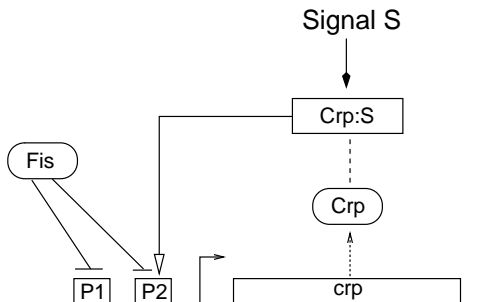
- reakční síť:



- model:

$$\frac{d[Crp]}{dt} = \beta_{P1}^{max} f^-(Fis) + \beta_{P2}^{max} f^-(Fis) f^+(Crp : S) - \gamma[Crp]$$

Příklad modelu regulace



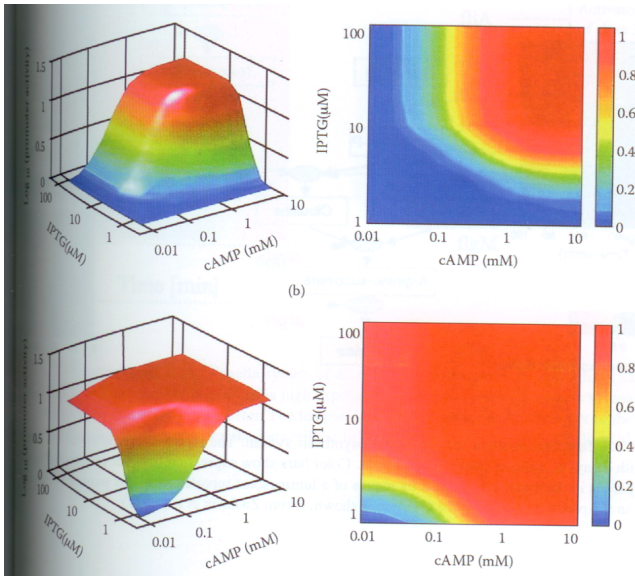
- reakční síť:



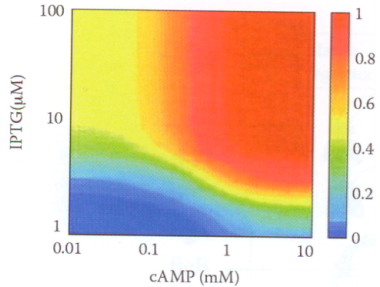
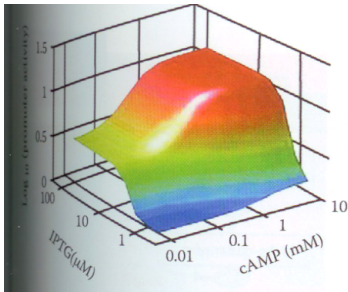
- zjednodušený model (S konstantní):

$$\frac{d[Crp]}{dt} = \beta_{P1}^{max} f^-(Fis) + \beta_{P2}^{max} f^-(Fis) f^+(Crp) - \gamma[Crp]$$

Vícerozměrné vstupní funkce (AND, OR)



Vícerozměrné vstupní funkce



Obsah

Aproximace vstupních funkcí

- vzhledem k S-charakteru vstupní funkce lze uplatnit její aproximaci pomocí schodové funkce

Aproximace vstupních funkcí

- vzhledem k S-charakteru vstupní funkce lze uplatnit její aproximaci pomocí schodové funkce

$$f^+(X) \sim \beta s^+(X, K)$$

Aproximace vstupních funkcí

- vzhledem k S-charakteru vstupní funkce lze uplatnit její aproximaci pomocí schodové funkce

$$f^+(X) \sim \beta s^+(X, K)$$

$$f^-(X) \sim \beta s^-(X, K)$$

Aproximace vstupních funkcí

- vzhledem k S-charakteru vstupní funkce lze uplatnit její aproximaci pomocí schodové funkce

$$f^+(X) \sim \beta s^+(X, K)$$

$$f^-(X) \sim \beta s^-(X, K)$$

$$s^+(X, K) = \begin{cases} 1, & \text{if } X > K, \\ 0, & \text{if } X < K, \end{cases}$$

Aproximace vstupních funkcí

- vzhledem k S-charakteru vstupní funkce lze uplatnit její aproximaci pomocí schodové funkce

$$f^+(X) \sim \beta s^+(X, K)$$

$$f^-(X) \sim \beta s^-(X, K)$$

$$s^+(X, K) = \begin{cases} 1, & \text{if } X > K, \\ 0, & \text{if } X < K, \end{cases} \quad s^-(X, K) = 1 - s^+(X, K)$$

Aproximace vstupních funkcí

- vzhledem k S-charakteru vstupní funkce lze uplatnit její aproximaci pomocí schodové funkce

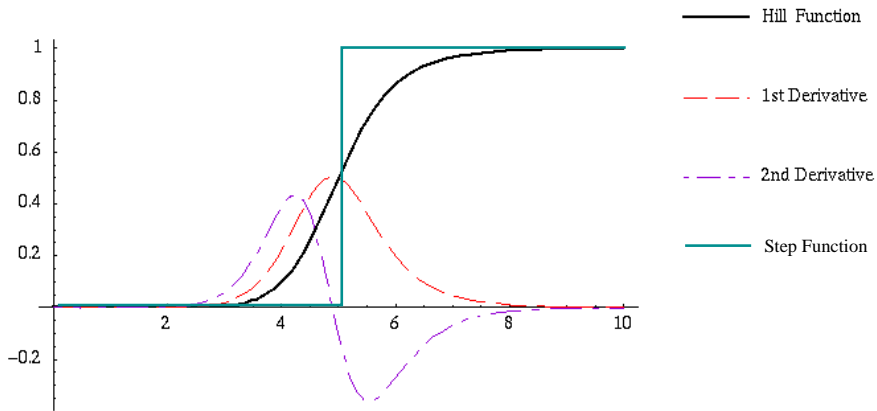
$$f^+(X) \sim \beta s^+(X, K)$$

$$f^-(X) \sim \beta s^-(X, K)$$

$$s^+(X, K) = \begin{cases} 1, & \text{if } X > K, \\ 0, & \text{if } X < K, \end{cases} \quad s^-(X, K) = 1 - s^+(X, K)$$

- aproximace odpovídá zavedení tzv. “kinetické logiky”

Diskretizace vstupní funkce (aktivátor)



Diskrétní aproximace in silico modelů – přehled

