

*PA054: Formální modely v systémové biologii*

David Šafránek

26.2.2010

# *Obsah*

*Informace o předmětu*

*Úvod*

*Základní pojmy a principy*

*Pojem in silico modelu*

# *Obsah*

*Informace o předmětu*

Úvod

Základní pojmy a principy

Pojem in silico modelu

## *Náplň předmětu*

- in silico model jako formální systém
- metody abstrakce používané pro vytvoření modelu
- aplikace formálních metod:
  - přístupy ke specifikaci modelu
  - přístupy k analýze modelu
    - analytické metody
    - algoritmické metody
  - seznámení s nástroji
- stránky předmětu:  
<http://www.fi.muni.cz/~xsafran1/PA054/>

# *Osnova*

1. Základní pojmy a principy
2. Virtuální laboratoř aneb in silico model jako formální systém
3. Struktura modelu – biologické sítě
4. Sémantika modelu – modely dynamiky
5. Petriho sítě, Boolovské sítě, rule-based formalismy, . . .
6. Model checking a validace modelu
7. Spojité deterministické modely, jejich diskretizace a analýza
8. Stochastické modely a jejich analýza
9. Modely s neurčitostí

## *Požadavky na ukončení*

- zkouška ústní
- Bc zk, Mgr k: celkový přehled
- Mgr zk: konkrétní téma + vědecký článek/kapitola knihy

# *Obsah*

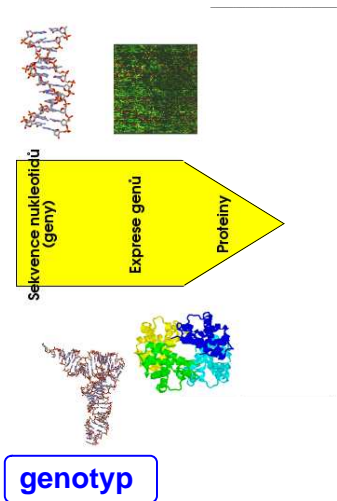
Informace o předmětu

*Úvod*

Základní pojmy a principy

Pojem in silico modelu

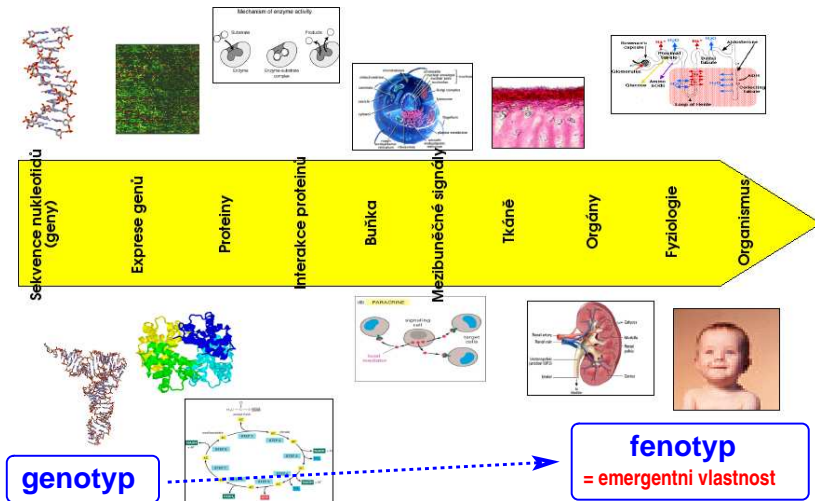
*Cíl SB: Pochopit a předvídat chování živého organismu*  
*Organismus = kompletní systém*





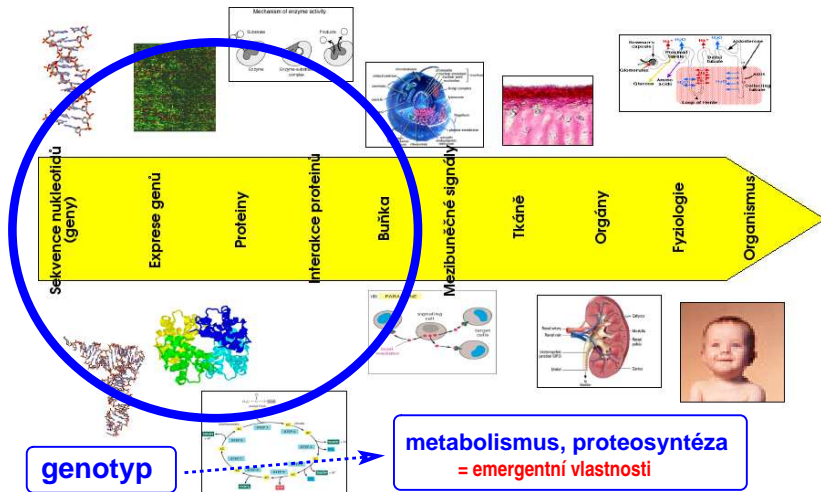
# Cíl SB: Pochopit a předvídat chování živého organismu

*Organismus = kompletní systém*



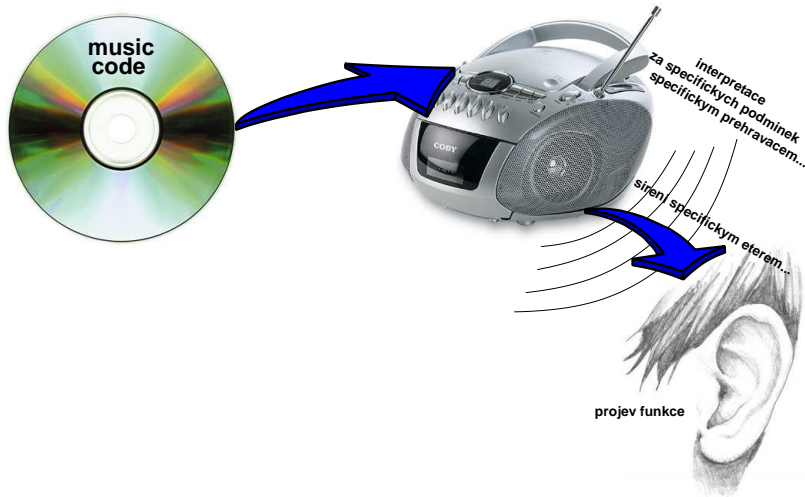
# Podcíl SB: Pochopit a předvídat chování živé buňky

*Živá buňka = komplexní systém*



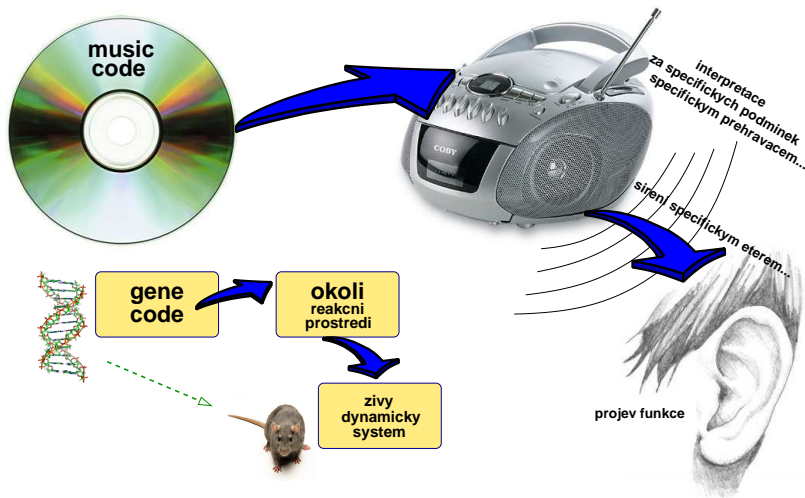
# *Hudba života I – Genome CD*

*Music of Life by Denis Noble*



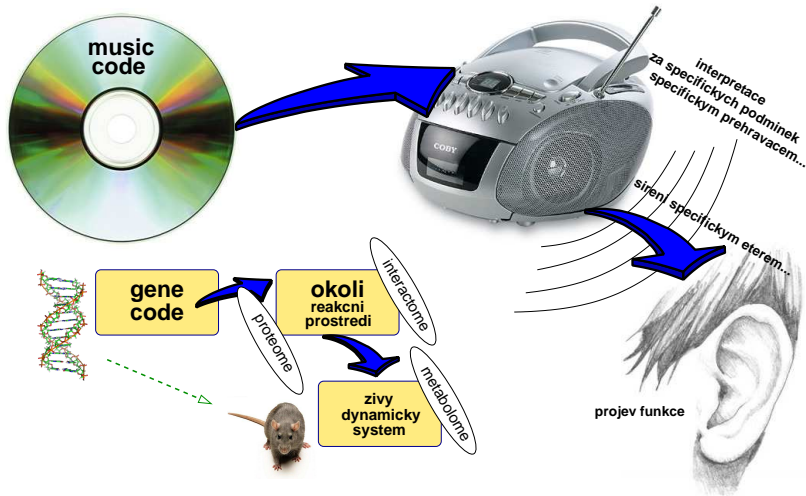
# Hudba života I – Genome CD

*Music of Life by Denis Noble*



# Hudba života I – Genome CD

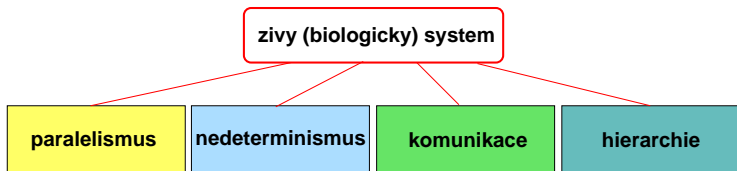
*Music of Life by Denis Noble*



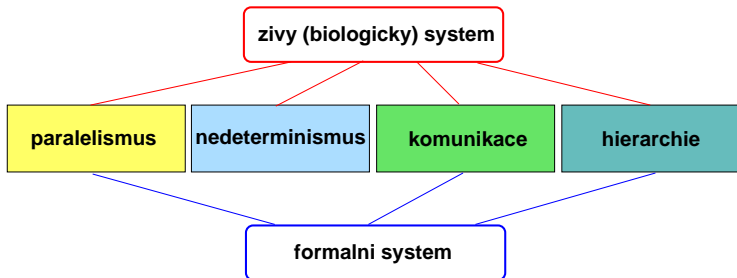
## *Hudba života II – Komplexní systém*

- komplexní dynamický jev v čase a prostoru
- např. kvadrofonní zvukový záznam z deštného pralesa...
  - zvuky se vzájemně ovlivňují...emergují v komplexní souzvučky...
  - pohled 1 (lékař): jak odstranit nezdravé disharmonie?
  - pohled 2 (biotechnolog): jak upřednostnit určité souzvučky před jinými?
- předpovídat a pochopit emergentní vlastnosti
  - identifikovat a pochopit jednotlivé interakce
  - identifikovat a pochopit vzájemnou součinnost interakcí

# *Živý vs. formální systém*

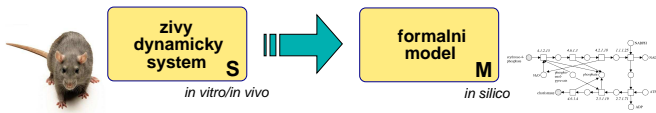


# *Živý vs. formální systém*



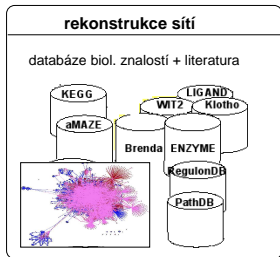


# Abstrakce – formální model

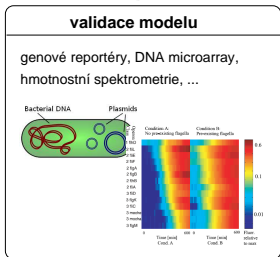
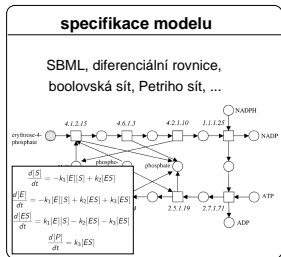


$$S \approx M$$

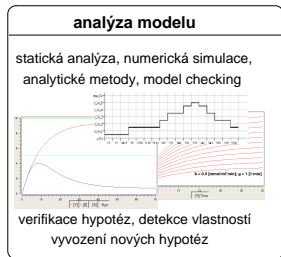
# Uplatnění formálního modelu



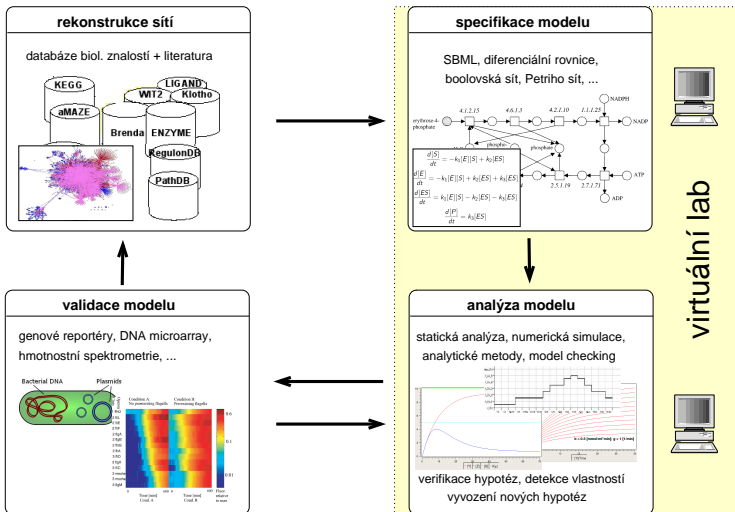
biologická sít  
 →  
 hypotézy  
 →



objevené vlastnosti  
 ←  
 dotazy na model  
 →



# Uplatnění formálního modelu

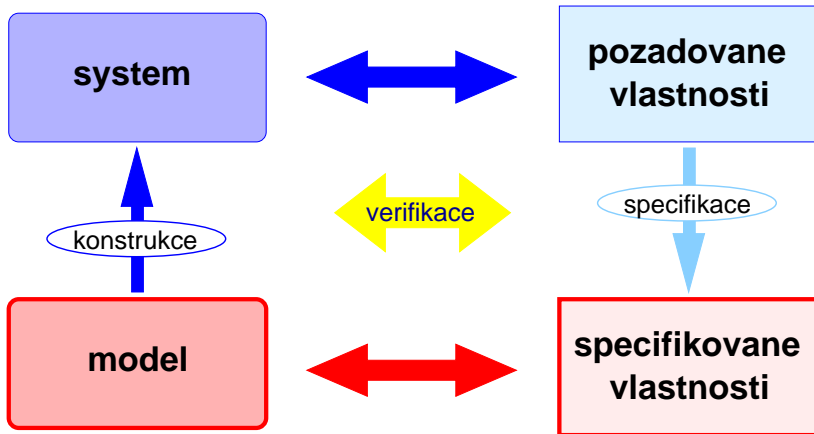


## *Co poskytují formální metody?*

- tzv. “model-based” přístup k systémovému inženýrství
- specifikace
  - jednoznačný popis modelu a jeho vlastností
  - konečný popis nekonečných objektů
  - kompaktní popis rozsáhlých objektů
  - modulární/hierarchická struktura
- analýza
  - formální sémantika
  - porovnávání modelů a jeho částí (equivalence checking)
  - verifikace modelu vzhledem ke specifikovaným vlastnostem (model checking)
  - detekce vlastností modelu
  - estimace a syntéza parametrů

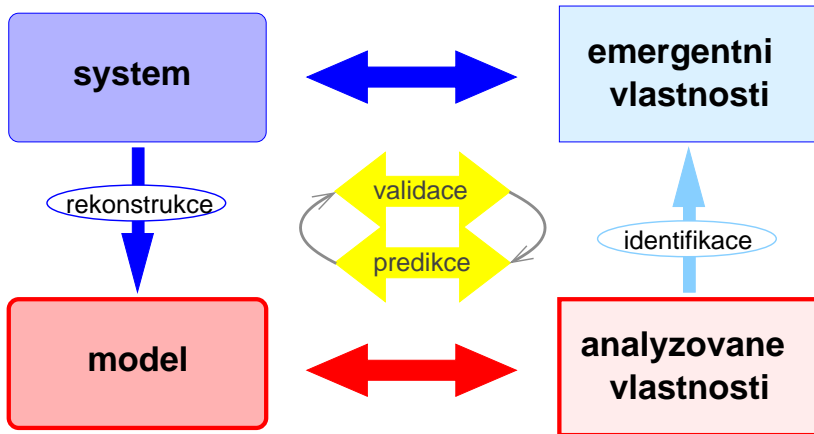
# Tradiční uplatnění formálních metod

## System Engineering (HW/SW)



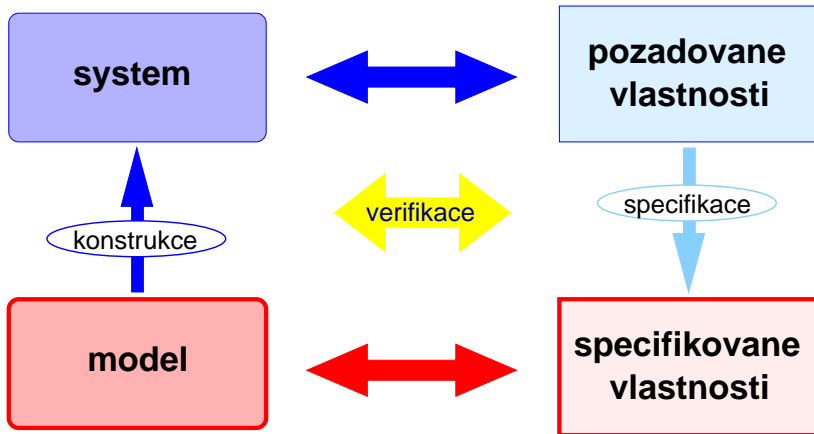
# Uplatnění formálních metod v systémové biologii

## *System Re-engineering (pochopení biologických systémů)*

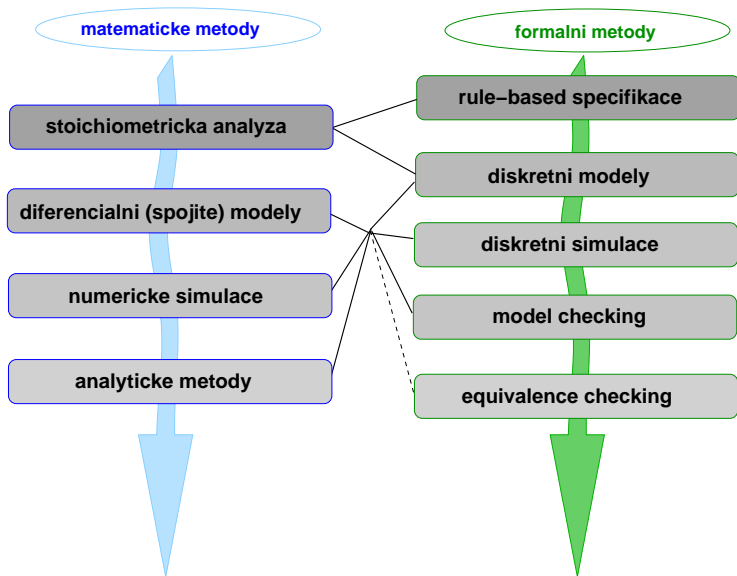


# *Uplatnění formálních metod v systémové biologii – vize*

## *Living Systems Engineering (syntetická biologie)*

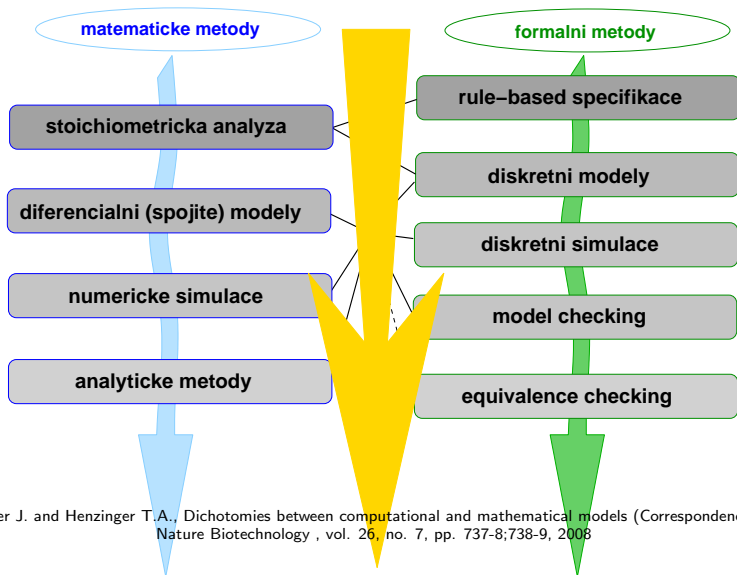


# *Tradiční matematické metody vs. formální metody*



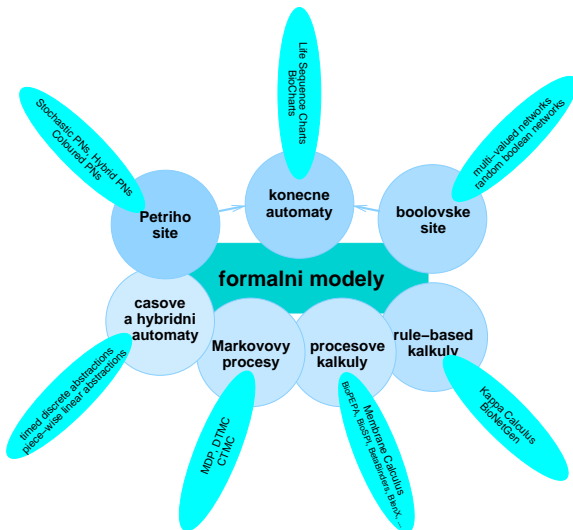


# Tradiční matematické metody vs. formální metody

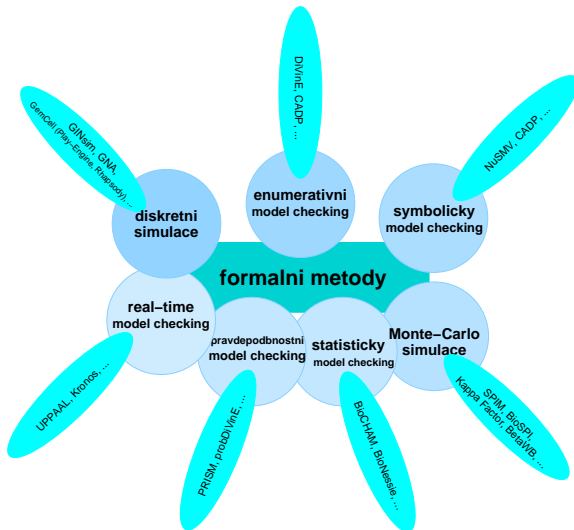


Fisher J. and Henzinger T.A., Dichotomies between computational and mathematical models (Correspondence), in Nature Biotechnology, vol. 26, no. 7, pp. 737-8;738-9, 2008

# Přehled formálních modelů používaných v SB



# *Přehled formálních metod používaných v SB*



# *Příklady aplikací formálních metod v SB*

## *Diskrétní modely (tzv. “executable” (spustitelné) modely)*

- simulace diferenciacce buněk v háďátku obecném (*Caenorhabditis elegans*)
  - využití StateCharts (rozšířené (hierarchické) automaty)

Fisher J., Piterman N., Hubbard J., Stern M., and Harel D. Computational insights into *C. elegans* vulval development. PNAS 102(6):1951-1956, 2005.
  - využití Life Sequence Charts (scénáře událostí v čase)

Kam N., Kugler H., Marely R., Appleby L., Fisher J., A. Pnueli, D. Harel, M.J. Stern, and E.J.A. Hubbard, A scenario-based approach to modeling development: A prototype model of *C. elegans* vulval fate specification , in Developmental Biology, Elsevier, August 2008
  - aplikace model checkingu  
Fisher J., Piterman N., Hajnal A., and Henzinger, T.A. Predictive Modeling of Signaling Crosstalk during *C. elegans* Vulval Development. PLoS Computational Biology. 3(5):e92, 2007.
  - využití Petriho sítí  
N. Bonzanni, E. Krepska, K.A. Feenstra, W. Fokkink, T. Kielmann, H. Bal, and J. Heringa, Executing multicellular differentiation: Quantitative predictive modelling of *C.elegans* vulval development, 25(16):2049-56, Bioinformatics Aug 2009.

# *Příklady aplikací formálních metod v SB*

## *Procesové kalkuly*

- **modelování a simulace signální dráhy RTK-MAPK**

A. Regev, W. Silverman, E. Shapiro, "Representation and simulation of biochemical processes using the pi-calculus process algebra." Pacific Symposium on Biocomputing. Pacific Symposium on Biocomputing (2001), pp. 459-470.

- **analýza hypotalamických drah pro regulaci váhy člověka**

Aviv Regev, Ekaterina M. Panina, William Silverman, Luca Cardelli, Ehud Shapiro. "BioAmbients: An Abstraction for Biological Compartments". Theoretical Computer Science, Special Issue on Computational Methods in Systems Biology. Volume 325, Issue 1, 28 September 2004, Pages 141-167. Elsevier.

- **modelování a simulace efektu štěpení ribozomální RNA při transkripci (kvasinka)**

Federica Ciocchetta, Jane Hillston, Martin Kos and David Tollervey. Modelling Co-Transcriptional Cleavage in the Synthesis of Yeast Pre-rRNA, in Theoretical Computer Science 2008

- **modelování ERK signální dráhy (BioPEPA)**

Muffy Calder, Stephen Gilmore, and Jane Hillston. Modelling the influence of RKIP on the ERK signalling pathway using the stochastic process algebra PEPA. In Transactions on Computational Systems Biology VII, number 4230 in LNCS. Springer. 1-23 2006.

# *Příklady aplikací formálních metod v SB*

## *Diskrétní abstrakce spojitých modelů a jejich model checking*

- simulace genetické regulace ovlivňující sporulaci v *Bacillus subtilis*

H. de Jong, J. Geiselmann, G. Batt, C. Hernandez and M. Page (2004) Qualitative simulation of the initiation of sporulation in *Bacillus subtilis* Bulletin of Mathematical Biology, 66(2):261-300

- využití model checkingu v syntetické biologii

G. Batt, C. Belta and R. Weiss (2008) Temporal logic analysis of gene networks under parameter uncertainty IEEE Transactions on Circuits and Systems and IEEE Transactions on Automatic Control, Joint Special Issue on Systems Biology, pp 215-229

- využití model checkingu při analýze transportu dusíku do buňky *E. coli*

J. Barnat, L. Brim, I. Cerna, S. Drazan, J. Fabrikova, J. Lanik, D. Safranek, and H. Ma. BioDiVinE: A Framework for Parallel Analysis of Biological Model. In Proceedings of 2nd International Workshop on Computational Models for Cell Processes (COMPMOD 2009), pp. 31-45, EPTCS 6, 2009.

# Obsah

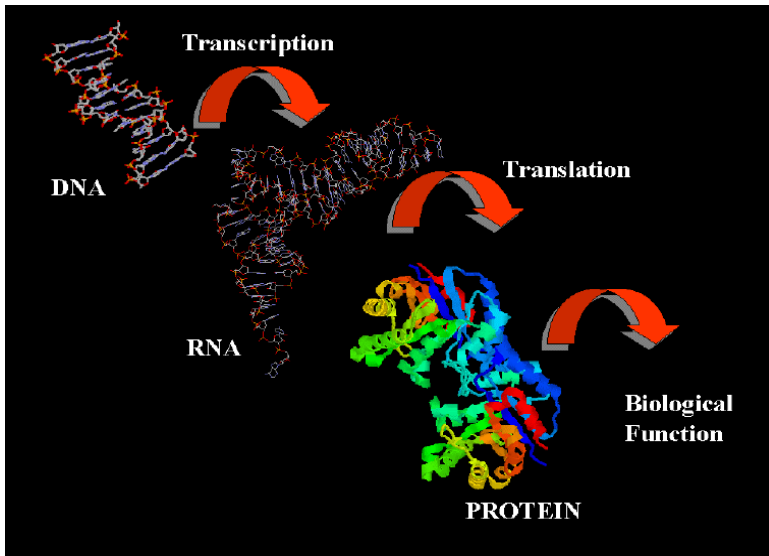
Informace o předmětu

Úvod

*Základní pojmy a principy*

Pojem in silico modelu

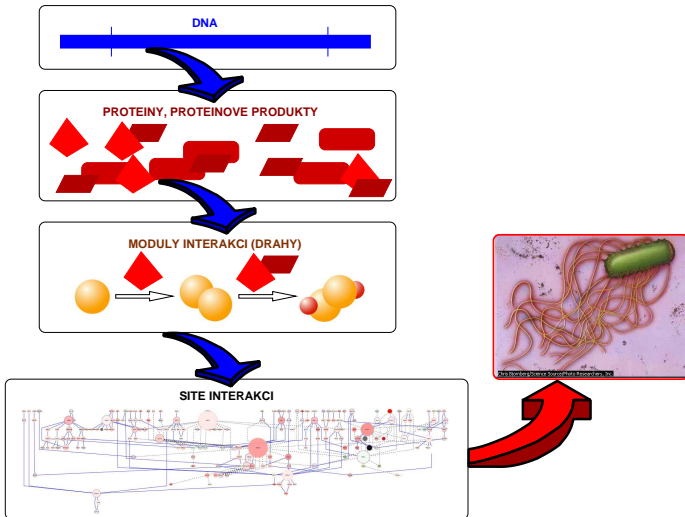
# *Centrální dogma*





# *Genotyp* $\longrightarrow$ *Fenotyp*

*Hierarchie interakcí*



# *Základní molekuly organismu*

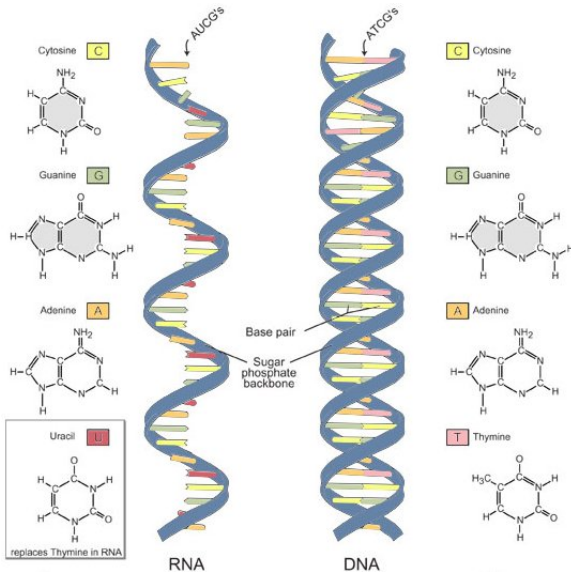
- **DNA**

- kyselina deoxyribonukleová
- složena ze dvou řetězců nukleotidů  $\{A, G, C, T\}$
- primární struktura — sekvence nukleotidů
- sekundární struktura — šroubovice (double helix)
- stabilní molekula
- obsahuje genetický kód (genom)

- **RNA**

- kyselina ribonukleová
- zpravidla jeden řetězec nukleotidů  $\{A, G, C, U\}$
- nestabilní molekula
- přenáší genetickou informaci
- několik typů — mRNA (informační), tRNA (transferová), rRNA

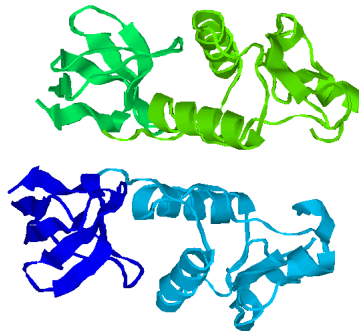
# Základní molekuly organismu



# *Základní molekuly organismu*

- **protein**

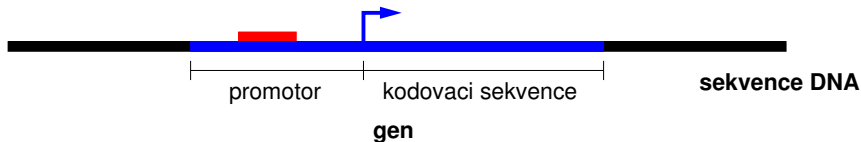
- molekula složená z aminokyselin
- mají složité prostorové (terciální) struktury
- nestabilní
- výskyt v cytoplazmě i extracelulárně
- tvoří komplexy s ostatními proteiny
- umožňují a ovlivňují biochemické procesy



# *Funkční význam*

## [DNA]

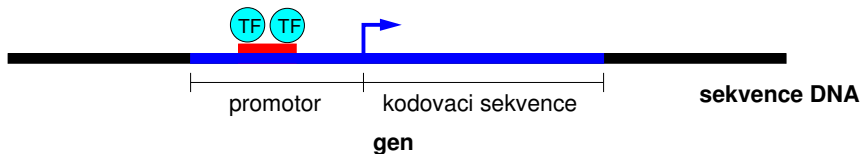
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
  - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
  - prokaryota – gen je ucelená sekvence
  - eukaryota – gen rozdistributed po vlákně DNA
  - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



# *Funkční význam*

## [DNA]

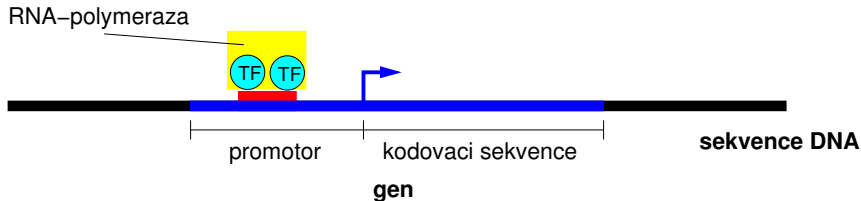
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
  - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
  - prokaryota – gen je ucelená sekvence
  - eukaryota – gen roz distribuován po vlákně DNA
  - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



# *Funkční význam*

## [DNA]

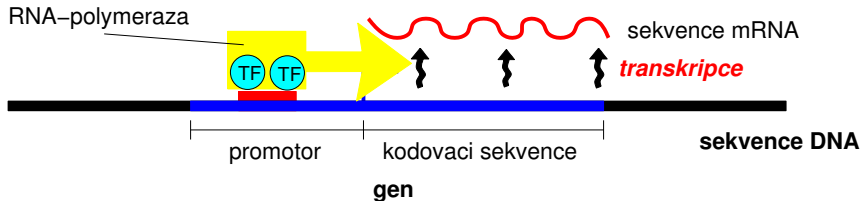
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
  - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
  - prokaryota – gen je ucelená sekvence
  - eukaryota – gen roz distribuován po vlákně DNA
  - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



# Funkční význam

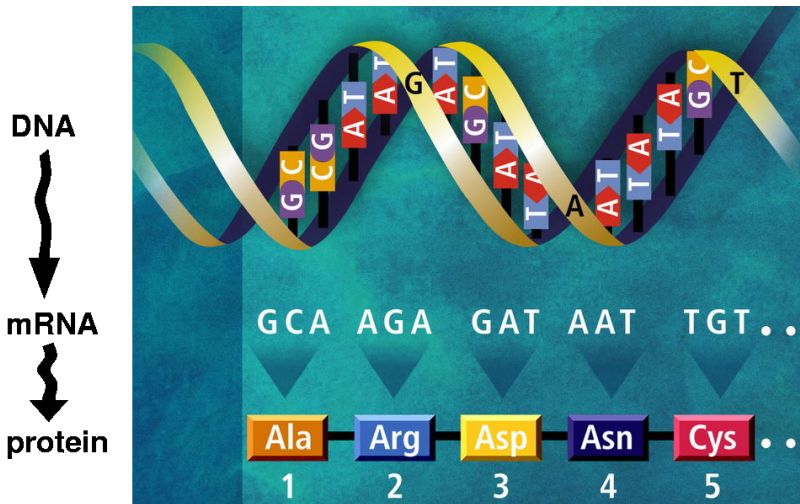
## [DNA]

- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
  - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
  - prokaryota – gen je ucelená sekvence
  - eukaryota – gen roz distribuován po vlákně DNA
  - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence





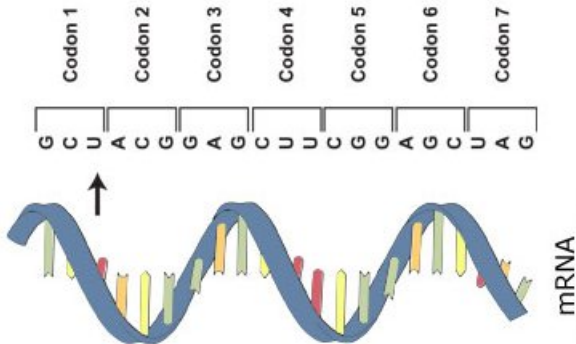
# *Transkripce a translace genetického kódu*



## *Funkční význam*

### [mRNA]

- messenger (informační) RNA
- transkripční médium
- kopíruje a přenáší kódující sekvenci DNA
- uspořádání do tripletů nukleotidů – **kodony**



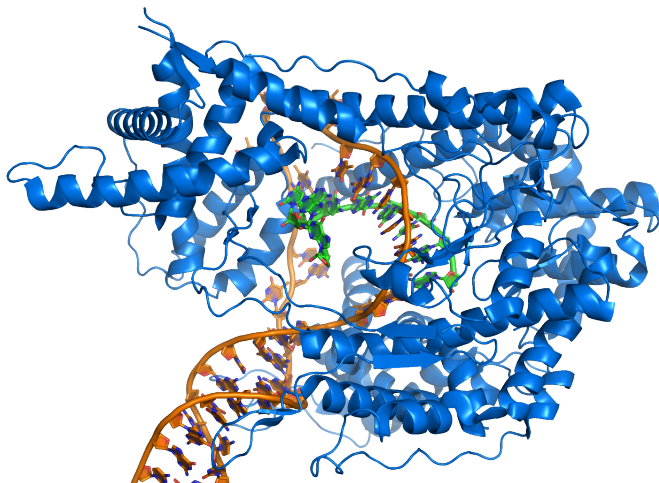
## *Funkční význam*

### [tRNA]

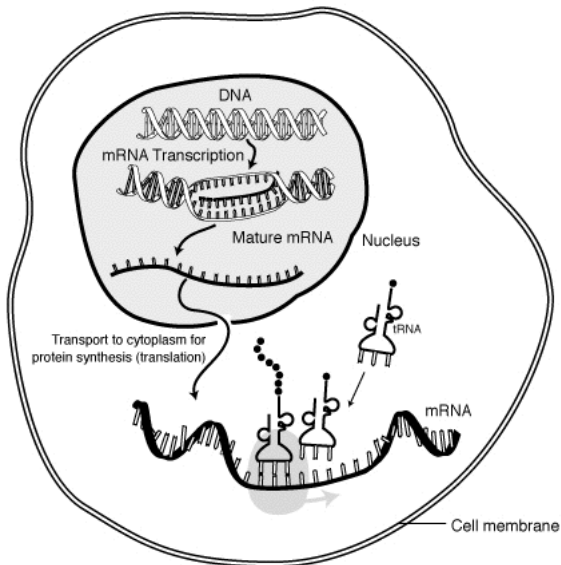
- transfer (transferová) RNA
- translační médium
- molekula tRNA obsahuje právě jeden **antikodon**
- antikodon kóduje jednu z 20 aminokyselin
- mapováním antikodonů na kodony mRNA je vyrobena primární struktura proteinu

### [protein]

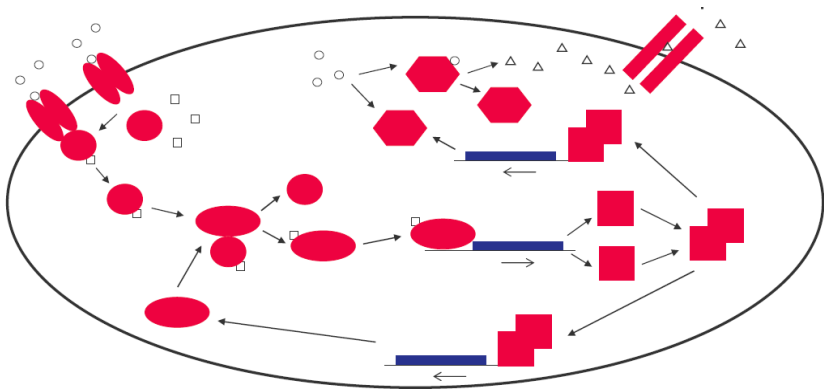
- funkce enzymu
- receptor externího signálu
- regulátor transkripce – transkripční faktor (TF)
  - aktivátor
  - represor
- katalyzátor metabolismu



# Transkripce v eukaryotické buňce

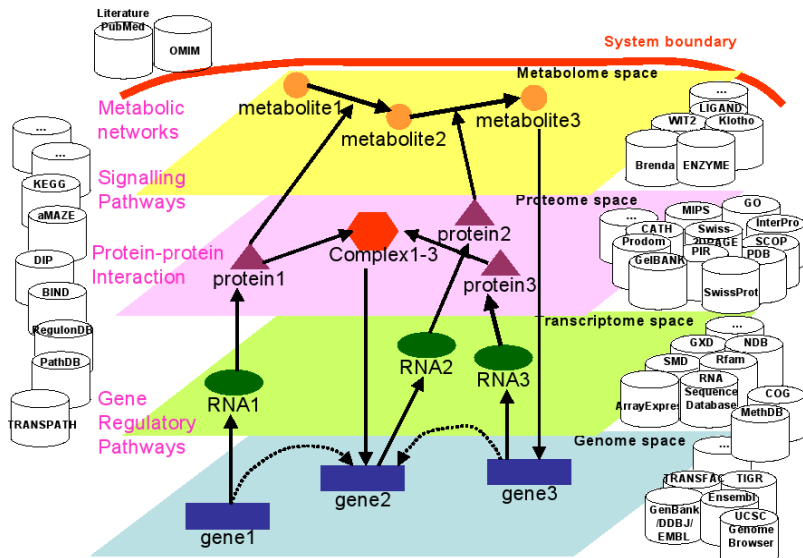


# Biochemické procesy v buňce



- molekulární komponenty – proteiny, DNA, RNA,...
- interakce na různých úrovních (transkripce, metabolismus,...)
- příjem signálů na membráně

# Funkční vsrtyvy buňky



# *Funkční vrstvy buňky*

## **vrstva metabolismu**

- rozsáhlý soubor katalytických (enzymových) reakcí
- příjem a zpracování energie v buňce
- rozklad a syntéza látek

## **transdukce signálů**

- kaskády reakcí zpravovávající externí/interní signál
- receptory externích signálů na membráně

## **interakce proteinů**

- tvorba proteinových komplexů
  - transkripční faktory a enzymy metabolismu

## **transkripční regulace**

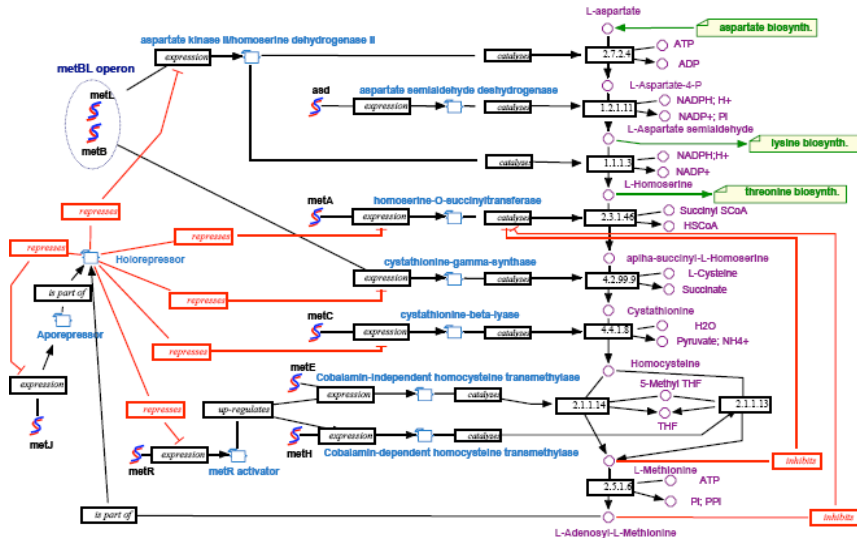
- řízení proteosyntézy



## *Biologické sítě a dráhy*

- biochemická interakce molekul popsaná grafem
- uzly
  - molekuly/komplexy biochemických látek
  - biochemické reakce
- hrany
  - regulace (aktivace, represe, katalýza)
  - příslušnost k reakci (produkt, zdroj)
- dráhy — zaměřené na určitá specifika (látky, reakce)
  - typicky signální dráhy
- sítě — komplexní interakce
- různé úrovně abstrakce, různé notace, např. Kohn's diagrams  
<http://www.nature.com/msb/journal/v2/n1/full/msb4100044.html>

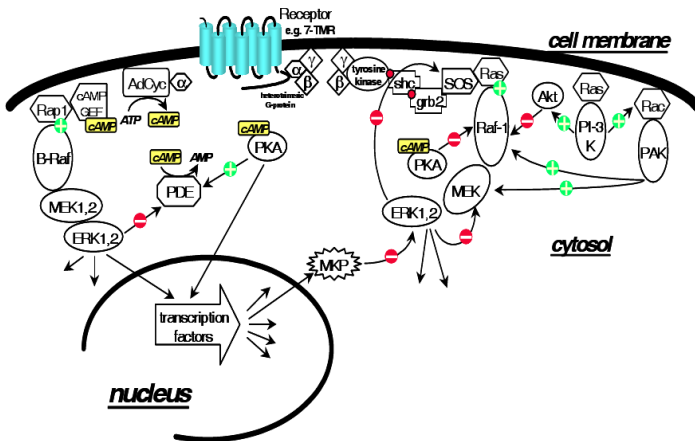
# Příklad komponenty biologické sítě



## *Biologické sítě a dráhy*

- komplexy vzájemně interagujících chemických reakcí
- klíčem ke studiu fyziologie organismu
- představují základní informaci pro tvorbu in silico modelu
- v průběhu evoluce může docházet k přidávání/ubírání hran
- evidence drah a sítí v databázích
  - <http://www.biocyc.org>
  - <http://www.genome.jp/kegg/>
  - <http://regulondb.ccg.unam.mx/>

# Biologické sítě a dráhy



- neformální notace
- vyvíjejí se standardy — SBGN (podporuje např. CellDesigner)

# *Obsah*

Informace o předmětu

Úvod

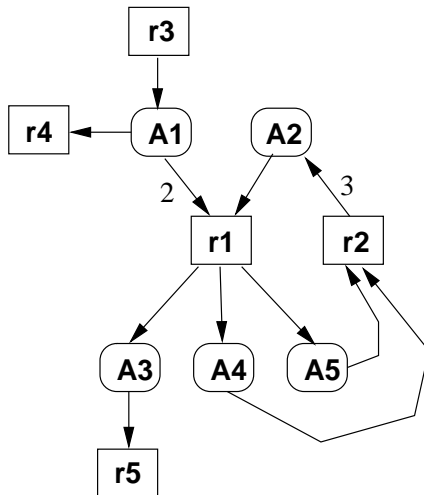
Základní pojmy a principy

*Pojem in silico modelu*

## *Tvorba in silico modelu*

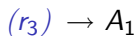
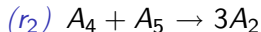
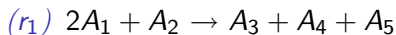
- cílem je modelovat dynamiku organismu
  - nezbytné pro predikci a pochopení fyziologických jevů
- model je definován biochemickými substráty a jejich reakcemi
- model je reprezentován staticky biologickou sítí
- nezávislý na výpočetních (simulačních) nástrojích
- sémantikou modelu je vývoj v čase z 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*

- 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)

## 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.