PB054: Formální modely v systémové biologii

David Šafránek

14.5.2010

Obsah

Obsah

Aproximace vstupních funkcí

- vzhledem k S-charakteru vstupní funkce lze uplatnit její aproximaci pomocí schodové funkce
  regulace aktivátorem X:

  $$f^+(X) = \beta^{max}\varrho^+(X) \approx \beta^{max}s^+(X,K)$$

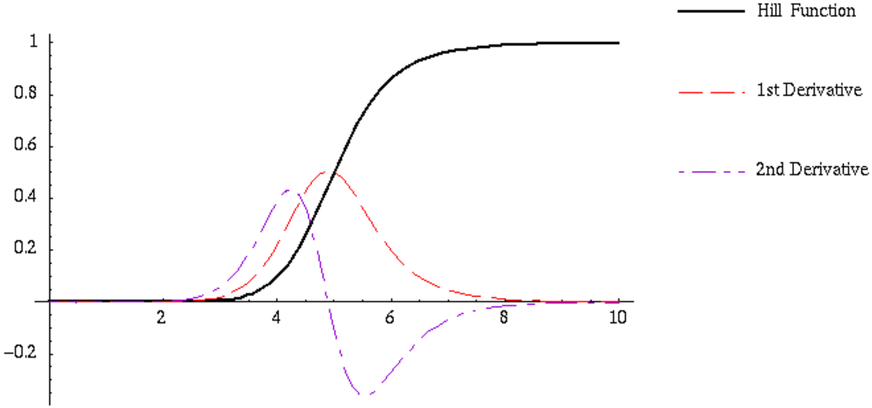
  regulace represorem X:

  $$f^-(X) = \beta^{max}\varrho^-(X) \approx \beta^{max}s^-(X,K)$$

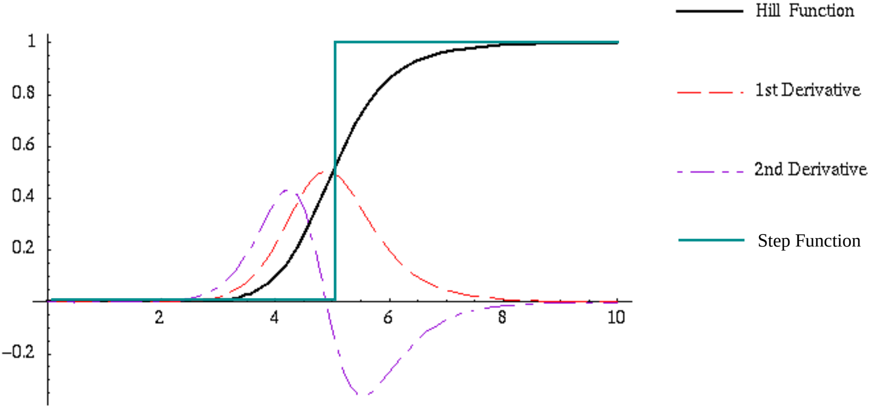
$$s^+(X,K) = \begin{cases} 1, \text{ if } X > K, \\ 0, \text{ if } X < K, \end{cases} \qquad s^-(X,K) = 1 - s^+(X,K)$$

- spojitý model je aproximován náhradou Hillových funkcí schodovými funkcemi (kinetická logika)

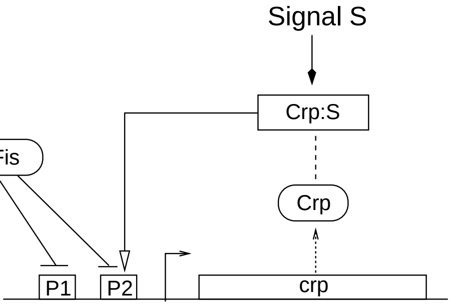
Diskretizace vstupní funkce ($s^+(X) \approx \varrho^+(X)$)



Diskretizace vstupní funkce $(s^+(X) \approx \varrho^+(X))$



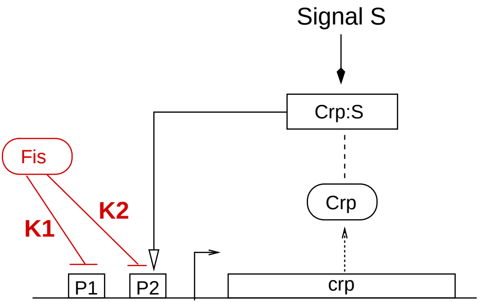
Příklad modelu regulace



$$\rightarrow Crp \qquad \rightarrow Crp; Fis, Crp, S \qquad Crp \rightarrow$$

$$\frac{d[Crp]}{dt} = \beta^0_{P_1} + \beta^{max}_{P_1} f^-(Fis) + \beta^{max}_{P_2} f^-(Fis) f^+(Crp, S) - \gamma[Crp]$$

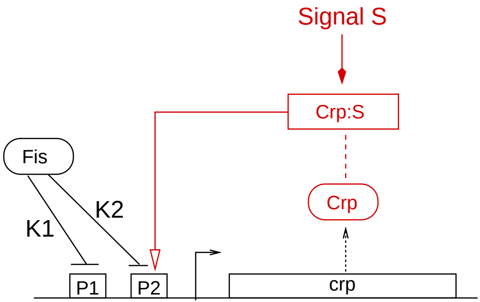
Příklad modelu regulace



$\rightarrow Crp \qquad \rightarrow Crp; Fis, Crp, S \qquad Crp \rightarrow$

$$\frac{d[Crp]}{dt} \approx \beta^{0}_{P_1} + \beta^{max}_{P_1} s^{-}(Fis, K_1) + \beta^{max}_{P_2} s^{-}(Fis, K_2) f^{+}(Crp, S) - \gamma[Crp]$$

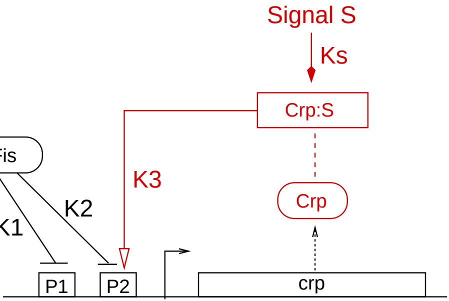
Příklad modelu regulace



$\rightarrow Crp \qquad\qquad \rightarrow Crp; Fis, Crp, S \qquad\qquad Crp \rightarrow$

$$\frac{d[Crp]}{dt} \approx \beta^0_{P_1} + \beta^{max}_{P1} s^-(Fis, K_1) + \beta^{max}_{P_2} s^-(Fis, K_2) f^+(Crp, S) - \gamma[Crp]$$

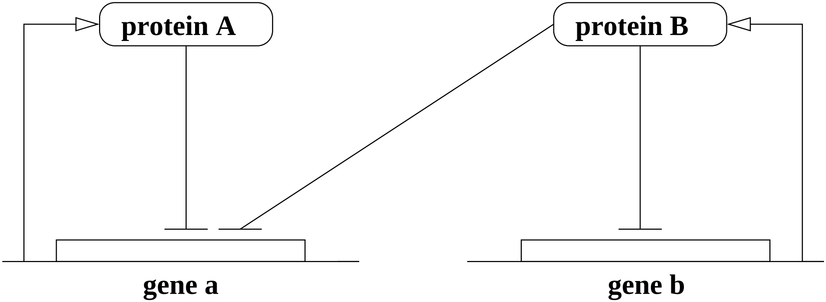
Příklad modelu regulace



$$\rightarrow Crp \qquad \rightarrow Crp; Fis, Crp, S \qquad Crp \rightarrow$$

$$\frac{d[Crp]}{dt} \approx \beta^0_{P_1} + \beta^{max}_{P_1} s^-(Fis, K_1) + \beta^{max}_{P_2} s^-(Fis, K_2) s^+(Crp, K_3) s^+(S, K_s) - \gamma [Crp]$$

Intervalově lineární model transkripční regulace



$$\frac{d[A]}{dt} = \beta_a \, s^-(A, \theta_a^1) \, s^-(B, \theta_b^1) - \gamma_a \, [A]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = \beta_b \, s^-(B, \theta_b^2) - \gamma_b \, [B]$$

Koncentrační prahy

- prahy na proměnné $[A]$
  - vstup pro represní funkci proteinu A, práh θ_a^1
  - intervalová charakteristika oboru hodnot:

$$0 < \theta_a^1 < max_a$$

$$\Rightarrow [A] \in \{(0, \theta_a^1), \theta_a^1, (\theta_a^1, max_a)\}$$

- prahy na proměnné $[B]$
  - vstup pro represní funkci proteinu A, práh θ_b^1
  - vstup pro represní funkci proteinu B, práh θ_b^2
  - intervalová charakteristika oboru hodnot:

$$0 < \theta_b^1 < \theta_b^2 < max_b$$

$$\Rightarrow [B] \in \{(0, \theta_b^1), \theta_b^1, (\theta_b^1, \theta_b^2), \theta_b^2, (\theta_b^2, max_b)\}$$

Kvalitativní charakteristika $\frac{dA}{dt}$, $\frac{dB}{dt}$

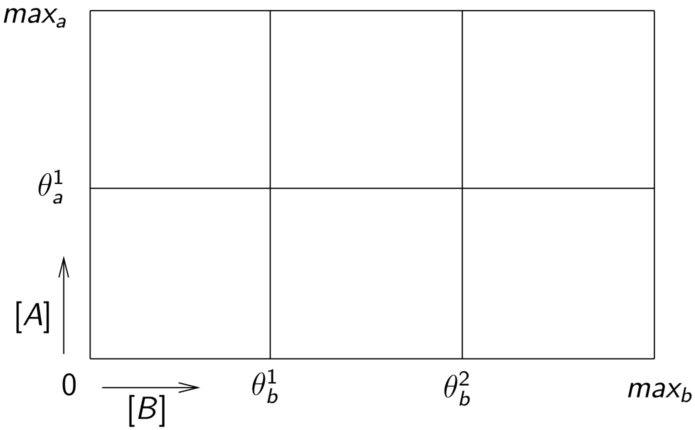
$s^-(A,\theta_a^1)$	$s^-(B,\theta_b^1)$	$s^-(B,\theta_b^2)$	$\frac{dA}{dt}$	$\frac{dB}{dt}$	Φ_A	Φ_B
0	$*$	1	$-\gamma_a[A]$	$\beta_b - \gamma_b[B]$	0	$\frac{\beta_b}{\gamma_b}$
0	$*$	0	$-\gamma_a[A]$	$-\gamma_b[B]$	0	0
1	1	1	$\beta_a - \gamma_a[A]$	$\beta_b - \gamma_b[B]$	$\frac{\beta_a}{\gamma_a}$	$\frac{\beta_b}{\gamma_b}$
1	1	0	$\beta_a - \gamma_a[A]$	$-\gamma_b[B]$	$\frac{\beta_a}{\gamma_a}$	0

- pro každou kombinaci je soustava lineární
  - množina domén lineární regulace (*regulatorní domény*):

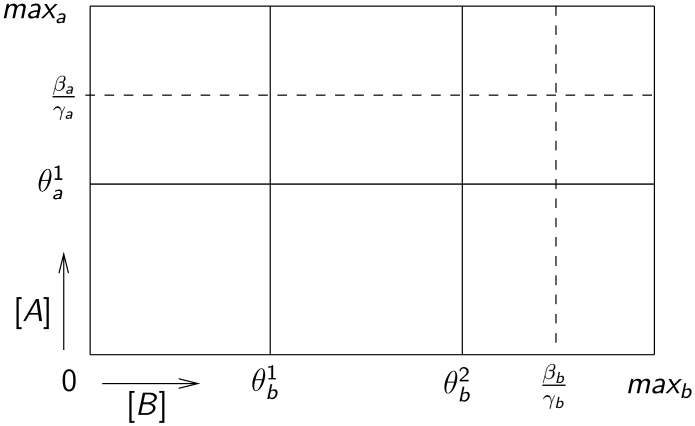
$$\{(0,\theta_a^1),(\theta_a^1,max_a)\} \times \{(0,\theta_b^1),(\theta_b^1,\theta_b^2),(\theta_b^2,max_b)\}$$

  - řešení v doméně D směřují ke stejnému ekvilibriu $\Phi(D)$
  - v příkladu celkem 6 regulatorních domén

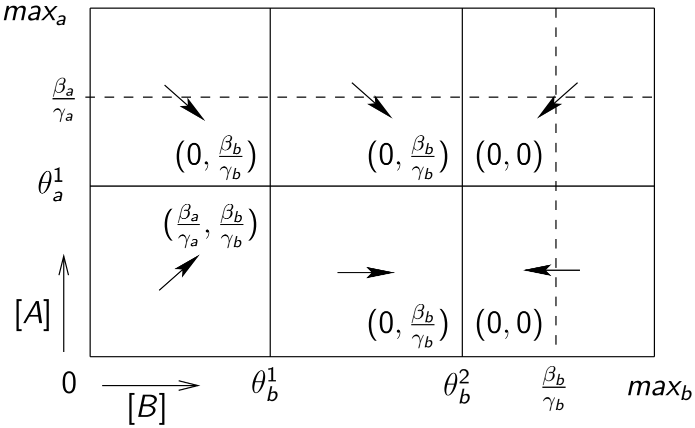
Rozdělení prostoru řešení



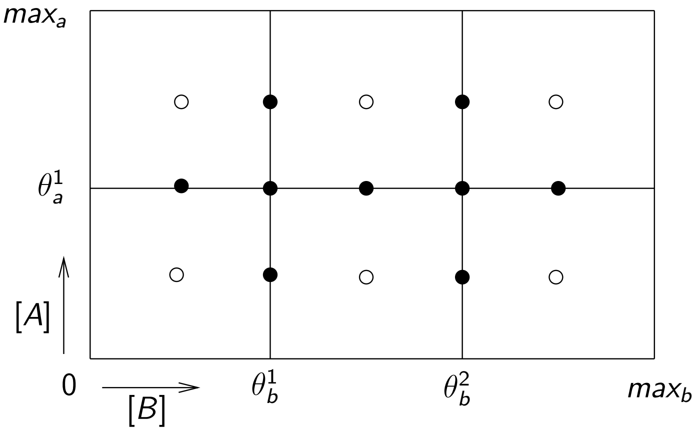
Určení pozice ekvilibrií



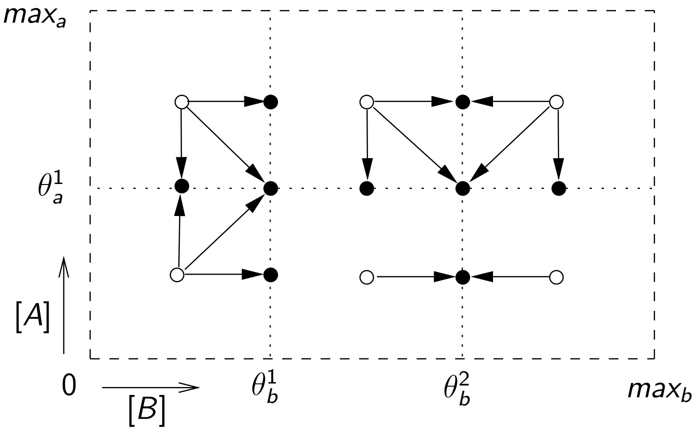
Vývoj v regulatorních doménách



Stavový prostor



Chování v regulatorních doménách



Přechodové domény

- nadroviny dimenze striktně nižší než počet proměnných
- alespoň jedna z proměnných přechodová (rovna některému prahu):

$$\{\theta_a^1\} \times \{(0, \theta_b^1), \theta_b^1, (\theta_b^1, \theta_b^2), \theta_b^2, (\theta_b^2, max_b)\}$$

$$\cup\{(0, \theta_a^1), (\theta_a^1, max_a)\} \times \{\theta_b^1, \theta_b^2\}$$

- celkem 9 přechodových domén
- právě všechny úseky nespojitosti (nedefinovanosti) step-funkcí
- *řád domény* – počet regulatorních (nepřechodových) proměnných

Aproximace systému (Filippov)

- aproximace systému rovnic systémem inkluzí [Filippov]: systém tvaru $\frac{d\vec{x}}{dt} = f(\vec{x})$ aproximujeme systémem inkluzí $H(\vec{x})$:

$$\frac{d\vec{x}}{dt} \in H(\vec{x}) \tag{1}$$

  - pro lib. reg. doménu D je $\forall \vec{x} \in D.\, H(\vec{x}) = \{f_D(\vec{x})\}$, kde $f_D(\vec{x})$ je lineární funkce směřující dynamiku do bodu $\Phi(D)$
  - pro lib. přech. doménu D je:

$$\forall \vec{x} \in D.\, H(\vec{x}) = co(\{f_{D'}(\vec{x}) \mid D' \; reg.\, dom.\, sousedici \; s \; D\})$$

  $co(E)$ ... konvexní obal množiny bodů E

Aproximace systému (Filippov)

- aproximace systému rovnic systémem inkluzí [Filippov]: systém tvaru $\frac{d\vec{x}}{dt} = f(\vec{x})$ aproximujeme systémem inkluzí $H(\vec{x})$:

$$\frac{d\vec{x}}{dt} \in H(\vec{x}) \tag{1}$$

  - pro lib. reg. doménu D je $\forall \vec{x} \in D.\, H(\vec{x}) = \{f_D(\vec{x})\}$, kde $f_D(\vec{x})$ je lineární funkce směřující dynamiku do bodu $\Phi(D)$
  - pro lib. přech. doménu D je:

$$\forall \vec{x} \in D.\, H(\vec{x}) = co(\{f_{D'}(\vec{x}) \mid D' \; reg.\, dom.\, sousedici \; s \; D\})$$

  $co(E)$ ... konvexní obal množiny bodů E

Filippovova věta:

Spojitá funkce $\vec{x}(t)$ je pro iniciální problém $x(0) = x_0$ řešením systému (1) na $\langle 0, \tau)$, $\tau > 0$, pokud pro skoro všechna $t \in \langle 0, \tau)$ platí $\frac{d\vec{x}(t)}{dt} \in H(\vec{x}(t))$.

Chování v přechodových doménách

- pro přechodovou doménu D řádu k vývoj definován množinou cílových ekvilibrií:

$$\Phi(D) = C \cap \mathrm{co}(\{\Phi(D')\| \, \mathrm{D}' \, \mathrm{sousedni\ reg.\ dom.}\})$$

C ... nadrovina dimenze $(n-k)$ obsahující D

  - $\Phi(D) = \emptyset$ — okamžitý odskok
    spojitost řešení zachována návazností domén
    D tzv. *transparentní zeď*
  - $\Phi(D) \neq \emptyset$ — mód skluzu
    D tzv. *černá zeď* (dochází ke zlomu)
  - pokud navíc $\Phi(D) \cap D \neq \emptyset$, existuje na D stabilní bod

Chování v přechodových doménách

- pro přechodovou doménu D řádu k vývoj definován množinou cílových ekvilibrií:

$$\Phi(D) = C \cap \mathrm{co}(\{\Phi(D') \| \mathrm{D'\, sousedni\, reg.\, dom.}\})$$

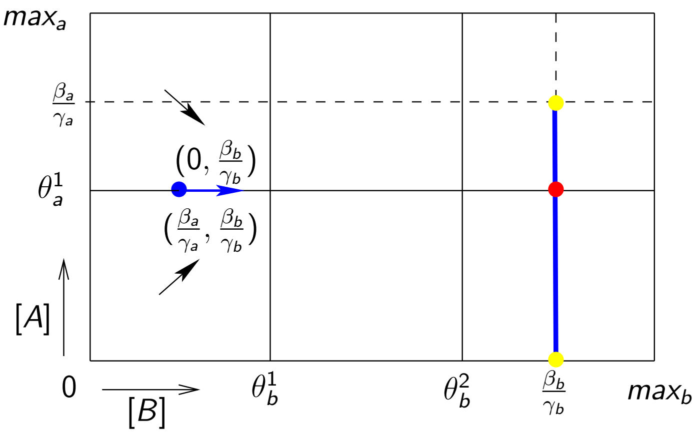
C ... nadrovina dimenze $(n-k)$ obsahující D

  - $\Phi(D) = \emptyset$ — okamžitý odskok
    spojitost řešení zachována návazností domén
    D tzv. *transparentní zeď*
  - $\Phi(D) \neq \emptyset$ — mód skluzu
    D tzv. *černá zeď* (dochází ke zlomu)
  - pokud navíc $\Phi(D) \cap D \neq \emptyset$, existuje na D stabilní bod
- dále (nad)aproximujeme $\Phi(D) \sqsubseteq \psi(D)$:

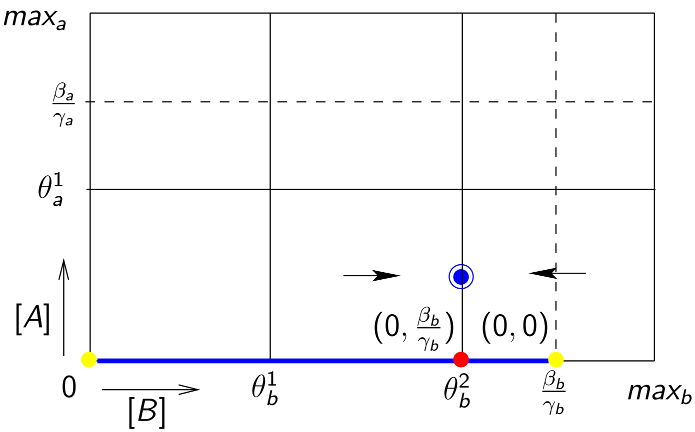
$$\psi(D) = C \cap \mathrm{rect}(\{\Phi(D') \| \mathrm{D'\, sousedni\, reg.\, dom.}\})$$

$\mathrm{rect}(E) \sqsupseteq \mathrm{co}(E)$ ... nejmenší (hyper)obdélník zahrnující E

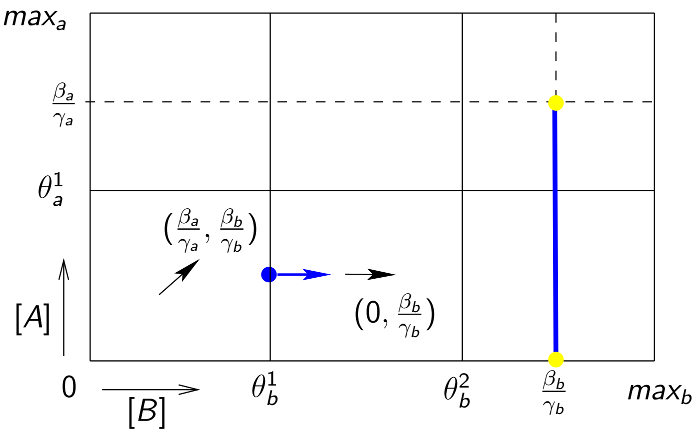
Chování v přechodových doménách – skluz



Chování v přechodových doménách – ekvilibrium



Chování v přechodových doménách – odskok



Konstrukce diskrétní (kvalitativní) simulace

Uvažme systém $\frac{d\langle x_1,...,x_n\rangle}{dt} = f(\langle x_1, ..., x_n\rangle)$ kde na každé proměnné $x_i(t) \in \mathbb{R}_+$ je definována množina prahů $Tr_i = \{\theta_i^1, \theta_i^2, ..., \theta_i^{k_i}\}$, $k_i \geq 0$, t.ž. $0 < \theta_i^1 < \theta_i^2 < ... < \theta_i^n < max_i$.

Definujeme přechodový systém $QS \equiv \langle S, T, S_0\rangle$ kde

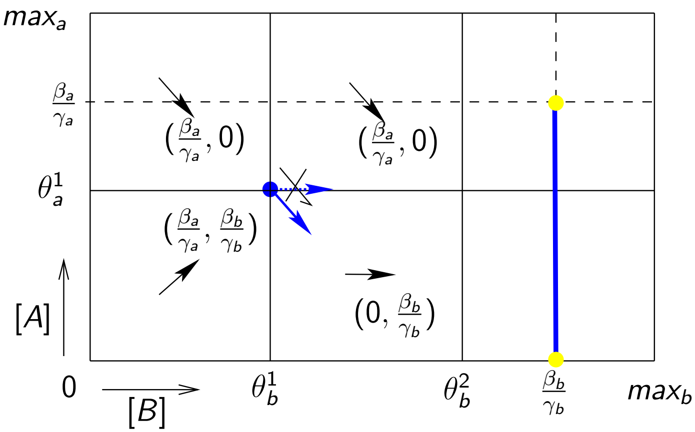
- S je konečná množina všech domén systému (stav příslušný k doméně D značíme DS)
- $T \subseteq S \times S$ je přechodová relace (def. viz dále)
- $S_0 \subseteq S$ je neprázdná množina iniciálních stavů

Konstrukce diskrétní (kvalitativní) simulace

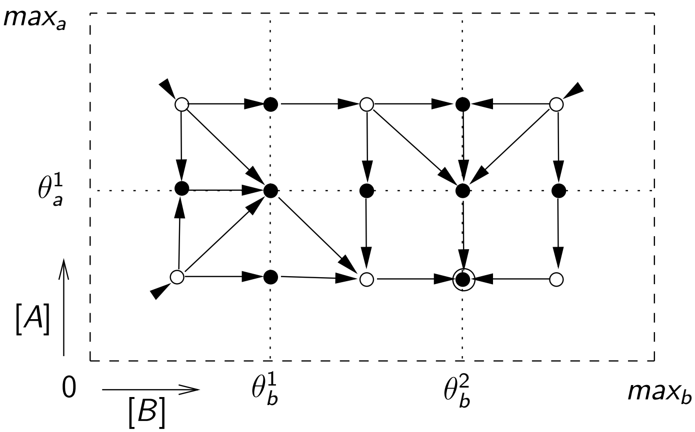
Nechť D, D' domény a nechť $\vec{w} \in \{-1, 0, 1\}^n$ vektor určující vzájemnou pozici D a D'.

- Pokud D vyššího řádu než D' pak $\langle DS, DS' \rangle \in T \Leftrightarrow$
  1. $\psi(D) \neq \emptyset$
  2. Pro každou x_i přechodovou proměnnou v D', přitom regulatorní v D, existují body $p \in D$ a $p' \in \psi(D)$ t.ž. $\forall i. (p' - p)_i \cdot w_i > 0$.
- Pokud D nižšího řádu než D' pak $\langle DS, DS' \rangle \in T \Leftrightarrow$
  1. $\psi(D') \neq \emptyset$
  2. Pro každou x_i přechodovou proměnnou v D', přitom regulatorní v D, existují body $p \in D'$ a $p' \in \psi(D')$ t.ž. $\forall i. (p' - p)_i \cdot w_i \geq 0$.

Přechod z domény nižšího do vyššího řádu



Diskrétní (kvalitativní) simulace



Vlastnosti kvalitativní simulace

Nechť $\mathcal{M}$ je intervalově lineární model daný systémem rovnic $\frac{d\langle x_1,\dots,x_n\rangle}{dt} = f(\vec{x})$. Pro iniciální podmínku $\vec{x}(0) = \vec{x}_0$ definujeme spojitou sémantiku modelu $\mathcal{M}$, $[\![\mathcal{M}]\!]_c : \mathbb{R}_0^+ \rightarrow \prod_{i=1}^n \mathbb{R}_0^+$, $[\![\mathcal{M}]\!]_c(t) = \prod_{i=1}^n x_i(t)$.

Nechť pro každé x_i je definována množina prahů $Tr_i = \{\theta_i^1, \theta_i^2, \dots, \theta_i^{k_i}\}$, $k_i \geq 0$, t.ž. $0 < \theta_i^1 < \theta_i^2 < \dots < \theta_i^{k_i} < max_i$, $\theta_i^0 = 0$ a $\theta_i^{k_i+1} = max_i$. Označme:
$\mathbb{N}_i = \{(\theta_i^p, \theta_i^q) \subset \mathbb{R} \mid p, q \in \mathbb{N}, 0 \leq p \leq k_i, q = p+1\} \cup \{\theta_i^p \mid 0 < p \leq k_i\}$.

Nechť $QS = \langle S, T, \{DS_0\}\rangle$ kvalitativní přechodový systém. Pro iniciální doménu D_0 definujeme diskrétní sémantiku modelu $\mathcal{M}$, $[\![\mathcal{M}]\!]_d : \mathbb{N} \rightarrow \prod_{i=1}^n \mathbb{N}_i$,

- $[\![\mathcal{M}]\!]_d(0) = D_0$
- $[\![\mathcal{M}]\!]_d(i) = D'$, kde $\langle DS, DS'\rangle \in T, D = [\![\mathcal{M}]\!]_d(i-1)$.

Vlastnosti kvalitativní simulace

Konzervativnost

Nechť $\vec{x}(0) = \vec{x}_0$ iniciální podmínka a D_0 doména t.ž. $\vec{x}_0 \in D_0$. Pro libovolné $\tau \in \mathbb{R}_+, \tau > 0$ existuje $\delta \in \mathbb{N}, \delta \geq 0$ a posloupnost stavů $\prod_{i=0}^{\delta} [\![\mathcal{M}]\!]_d(i)$ (s $i$tým členem značeným $\pi(i)$), tak že platí $\forall t \in \langle 0, \tau). [\![\mathcal{M}]\!]_c(t) \in \pi(j)$ kde $j \leq \delta$.

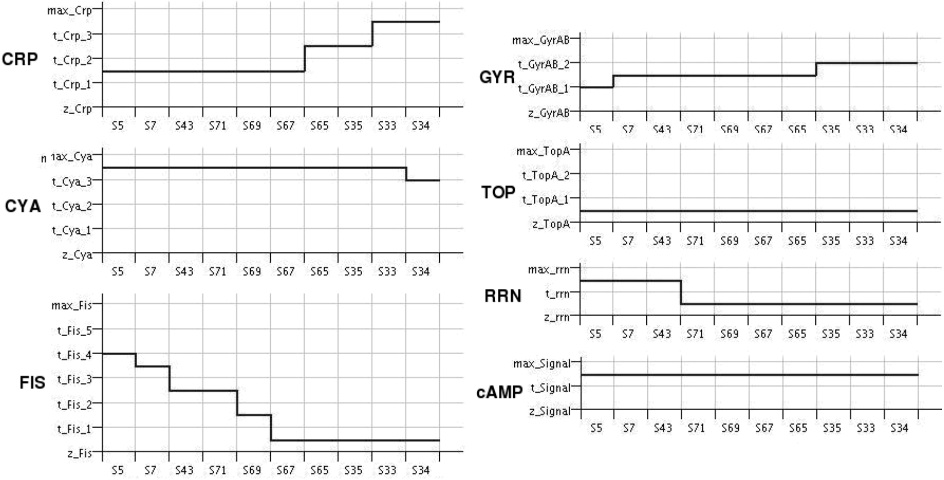
Neúplnost

Existuje simulační posloupnost $\prod_{i=0}^{k} [\![\mathcal{M}]\!]_d(i)$, iniciální podmínka $\vec{x}_0 \in D_0$ a $\tau > 0$ pro něž $[\![\mathcal{M}]\!]_c(t)$ není řešením systému pro $t \in \langle 0, \tau)$.

Nástroj GNA (Genetic Network Analyzer)

- nástroj Genetic Network Analyzer (GNA) `http://www.genostar.com/en/genostar-software/gnasim.html`
- umožňuje kvalitativní simulaci kinetiky
- využití aproximace pomocí schodových funkcí (represe, aktivace)
  - prostor řešení lze diskretizovat na konečný počet oblastí, v nichž chování degraduje v lineární rovnice
  - umožňuje abstrahovat od konkrétních hodnot
  - místo přesné hodnoty koncentrace rozlišujeme několik diskrétních úrovní
    - úrovně určeny pozicemi prahových hodnot a pozicemi v rozmezí mezi bezprostředně následujícími prahovými hodnotami schodových funkcí
  - různá chování pro různé uspořádání prahových hodnot schodových funkcí

Simulace v GNA (Model nutričního stresu E. coli)



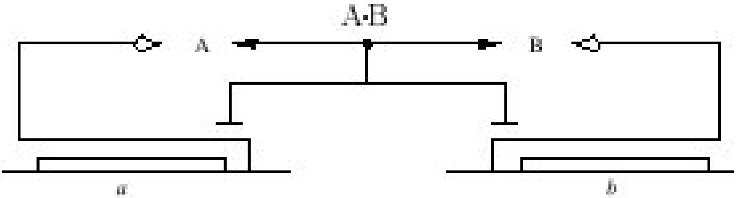
Simulace v GNA – vlastnosti

- abstrakce od kvantitativní znalosti kinetiky
  - ztrácíme informaci o čase
  - zachováváme však informaci o tranzientnosti všech diskrétních domén

    Doména D je *tranzientní* pokud pro libovolný bod $v \in D$ existuje trajektorie, která v konečném čase opustí D.

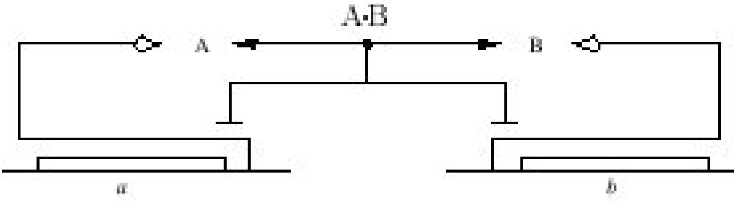
  - algoritmus kvalitativní simulace GNA nadaproximuje (konzervativnost) znalost o tranzientních stavech

Simulace v GNA – neúplnost



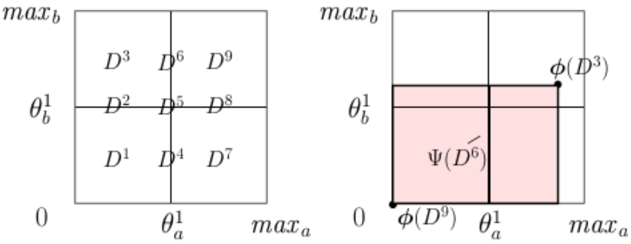
- $\frac{da}{dt} = \beta_a(1 - s^+(a, \theta_a^1)s^+(b, \theta_b^1)) - \gamma_a a$
- $\frac{db}{dt} = \beta_b(1 - s^+(a, \theta_a^1)s^+(b, \theta_b^1)) - \gamma_b b$
- rozsah exprese genu a: $0 < \theta_a^1 < max_a$
- rozsah exprese genu b: $0 < \theta_b^1 < max_b$

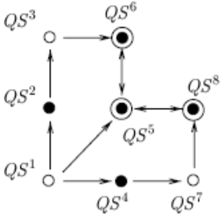
Simulace v GNA – neúplnost



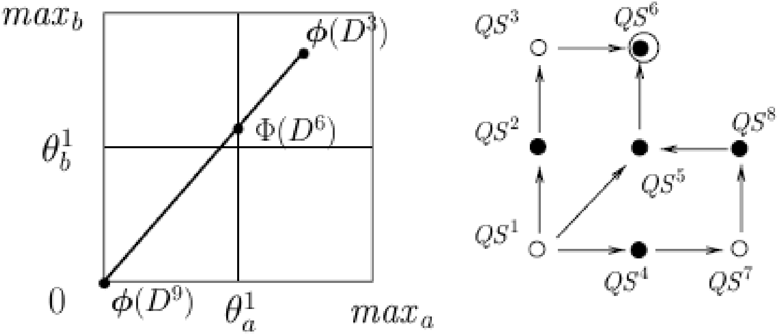
- $\frac{da}{dt} = \beta_a(1 - s^+(a, \theta_a^1)s^+(b, \theta_b^1)) - \gamma_a a$
- $\frac{db}{dt} = \beta_b(1 - s^+(a, \theta_a^1)s^+(b, \theta_b^1)) - \gamma_b b$
- dynamika genu a: $\theta_a^1 < \frac{\beta_a}{\gamma_a} < max_a$
- dynamika genu b: $\theta_b^1 < \frac{\beta_b}{\gamma_b} < max_b$

Simulace v GNA – neúplnost



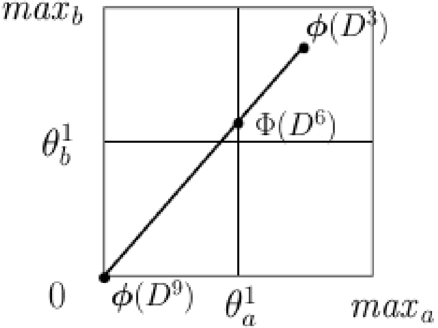


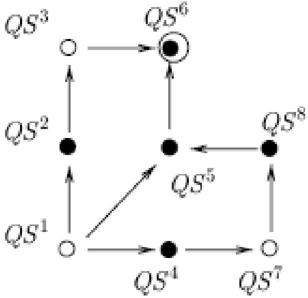
Simulace v GNA – neúplnost



$$\Phi(D_6) \in D_6 \qquad \Psi(D_6) \in \bigcup_{i=1}^{9} D_i$$

Simulace v GNA – neúplnost

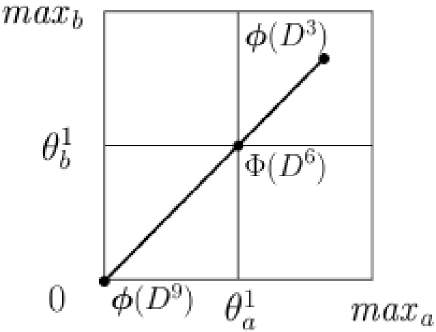


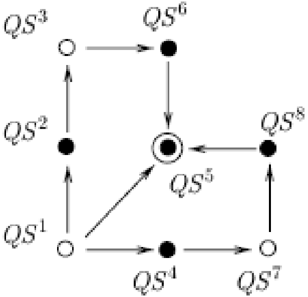


$$\Phi(D_6) \in D_6 \qquad \Psi(D_6) \in \bigcup_{i=1}^{9} D_i$$

$$\frac{\gamma_a}{\kappa_a}\frac{\kappa_b}{\gamma_b} > \frac{\theta_b^1}{\theta_a^1}$$

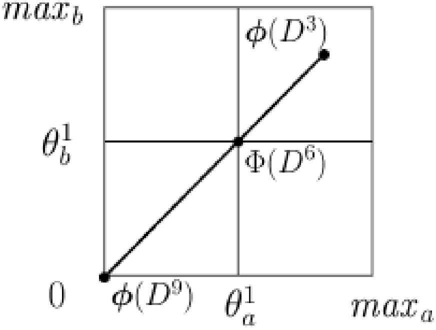
Simulace v GNA – neúplnost

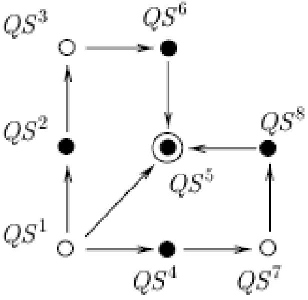




$$\Phi(D_6) \in D_5 \qquad \Psi(D_6) \in \bigcup_{i=1}^{9} D_i$$

Simulace v GNA – neúplnost

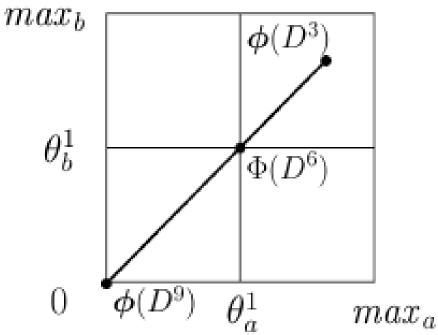


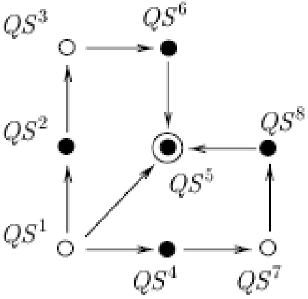


$$\Phi(D_6) \in D_5 \qquad \Psi(D_6) \in \bigcup_{i=1}^{9} D_i$$

$$\frac{\gamma_a}{\kappa_a}\frac{\kappa_b}{\gamma_b} = \frac{\theta_b^1}{\theta_a^1}$$

Simulace v GNA – neúplnost

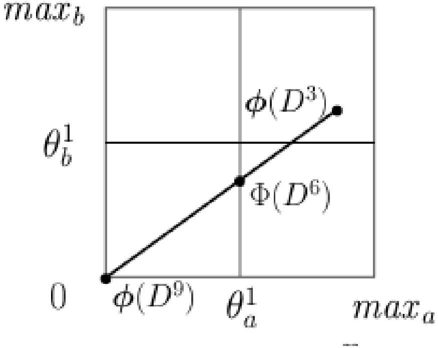


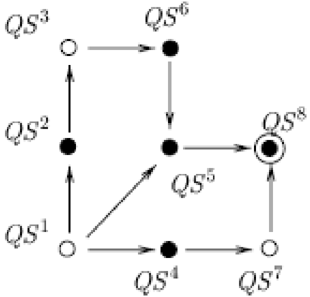


$$\Phi(D_6) \in D_5 \qquad \Psi(D_6) \in \bigcup_{i=1}^{9} D_i$$

$$\Phi(D_5) \in D_5 \qquad \Psi(D_5) \in \bigcup_{i=1}^{9} D_i$$

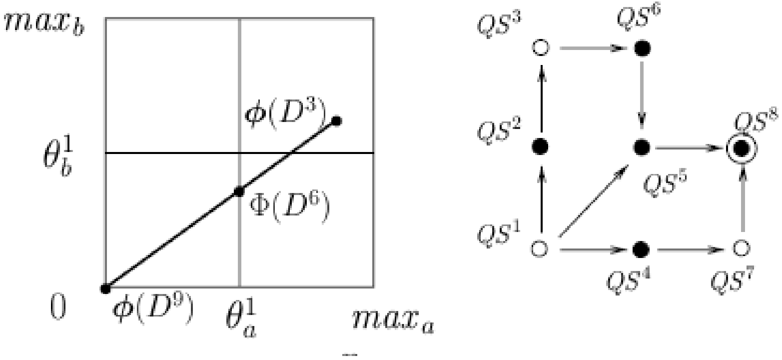
Simulace v GNA – neúplnost





$$\Phi(D_6) \in D_4 \qquad \Psi(D_6) \in \bigcup_{i=1}^{9} D_i$$

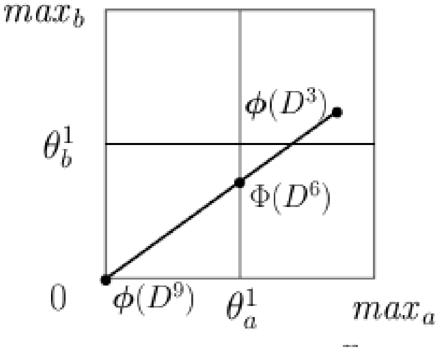
Simulace v GNA – neúplnost

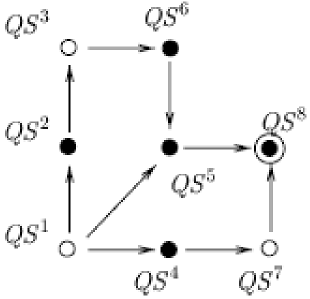


$$\Phi(D_6) \in D_4 \qquad \Psi(D_6) \in \bigcup_{i=1}^{9} D_i$$

$$\frac{\gamma_a}{\kappa_a}\frac{\kappa_b}{\gamma_b} < \frac{\theta_b^1}{\theta_a^1}$$

Simulace v GNA – neúplnost



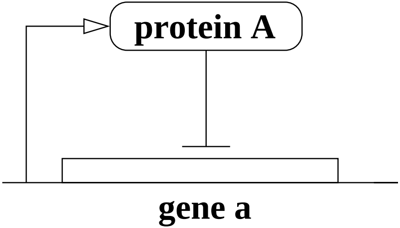


$$\Phi(D_6) \in D_4 \qquad \Psi(D_6) \in \bigcup_{i=1}^{9} D_i$$

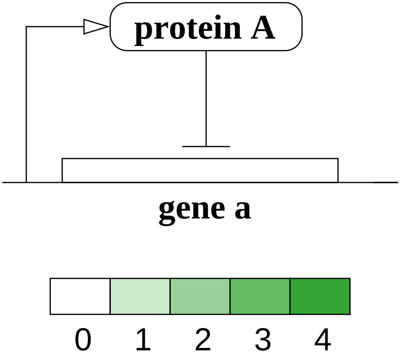
$$\Phi(D_5) \in D_4 \qquad \Psi(D_5) \in \bigcup_{i=1}^{9} D_i$$

Obsah

Příklad modelu – autoregulace

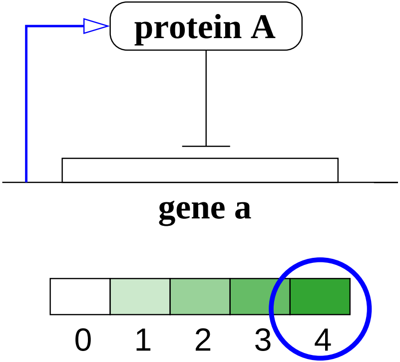


Příklad modelu – autoregulace



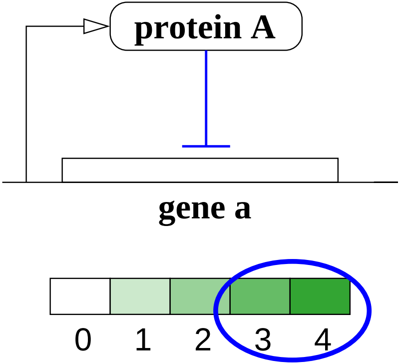
- identifikace diskrétních úrovní exprese

Příklad modelu – autoregulace



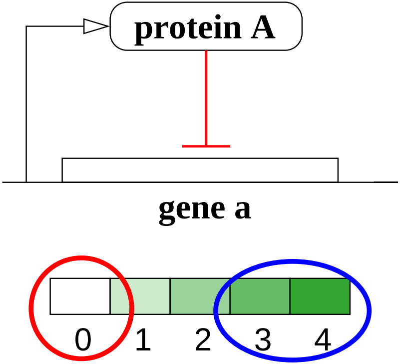
- spontánní (tzv. bázová) transkripce: $A \rightarrow 4$

Příklad modelu – autoregulace



- místo projevu regulace ($A \in \{3, 4\} \Rightarrow$ regulace aktivní)

Příklad modelu – autoregulace



- cílový bod regulace ($A \in \{3, 4\} \Rightarrow A \to 0$)

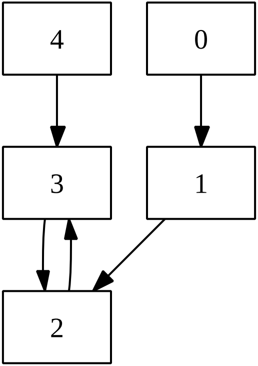
Stavový prostor – autoregulace

- přechodový systém $\langle S, T, S_0 \rangle$
  - S množina stavů, $S \equiv \{0, 1, 2, 3, 4\}$
  - $S_0 \subseteq S$ množina počátečních stavů
  - $T \subseteq S \times S$ přechodová relace:

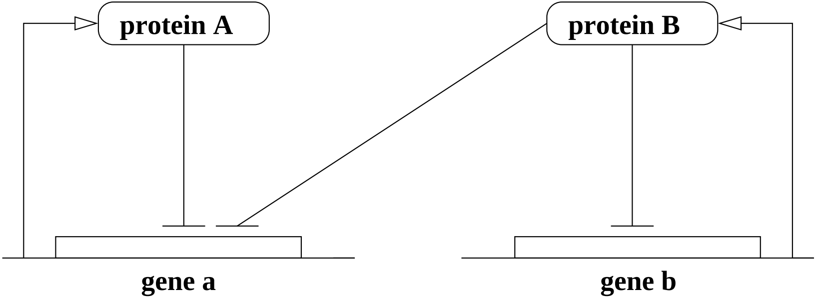
zdrojový stav	aktivní regulace	cílový stav
0	$\emptyset; [A \rightarrow 4]$	1
1	$\emptyset; [A \rightarrow 4]$	2
2	$\emptyset; [A \rightarrow 4]$	3
3	$A \rightarrow^- A; [A \rightarrow 0]$	2
4	$A \rightarrow^- A; [A \rightarrow 0]$	3

Stavový prostor – autoregulace

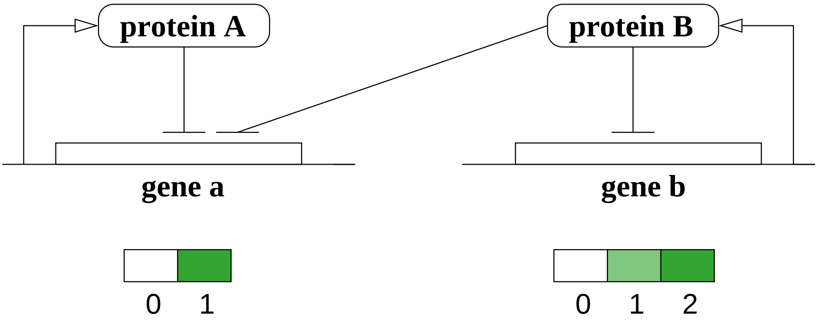
přechodový systém pro negativní autoregulaci $\langle S, T, S_0 = S \rangle$:



Příklad modelu složené regulace

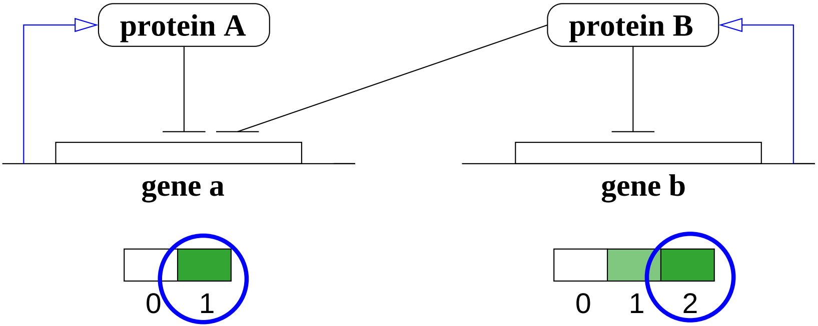


Diskrétní charakteristika dynamiky



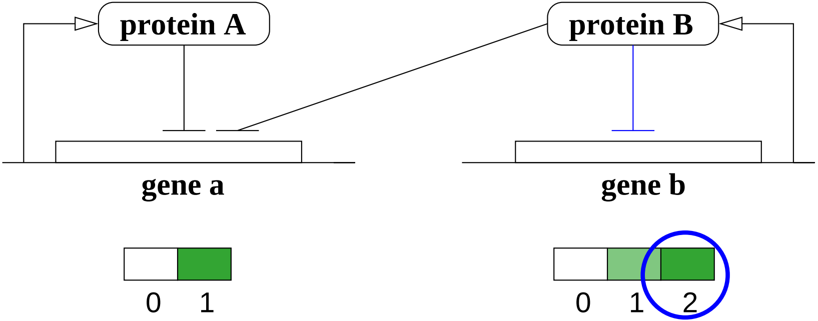
- identifikace diskrétních úrovní exprese

Diskrétní charakteristika dynamiky



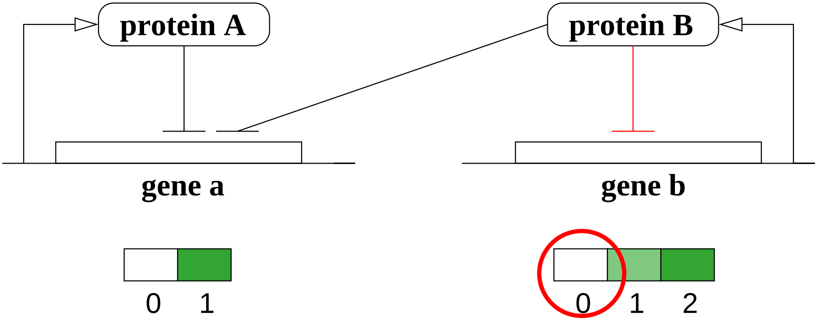
- spontánní (tzv. bázová) transkripce: $A \rightarrow 1$, $B \rightarrow 2$

Charakteristika regulace – autoregulace



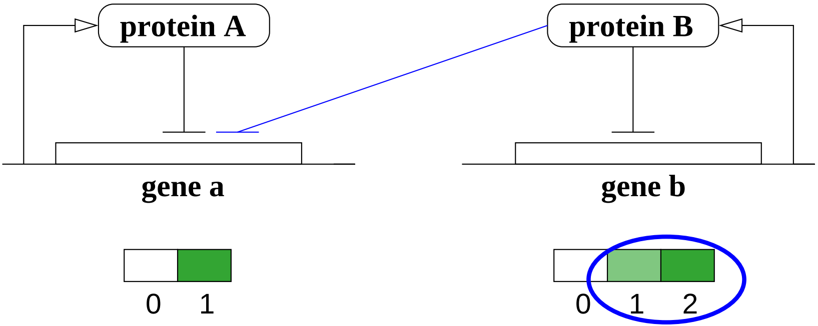
- místo projevu regulace $B \rightarrow^{-} B$ ($B = 2 \Rightarrow$ regulace aktivní)

Charakteristika regulace – autoregulace



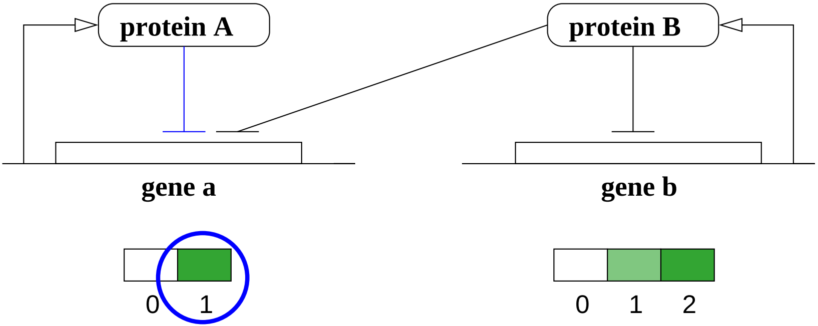
- cílový bod regulace $B \rightarrow^{-} B$ ($B = 2 \Rightarrow B \rightarrow 0$)

Charakteristika regulace – vstupní funkce



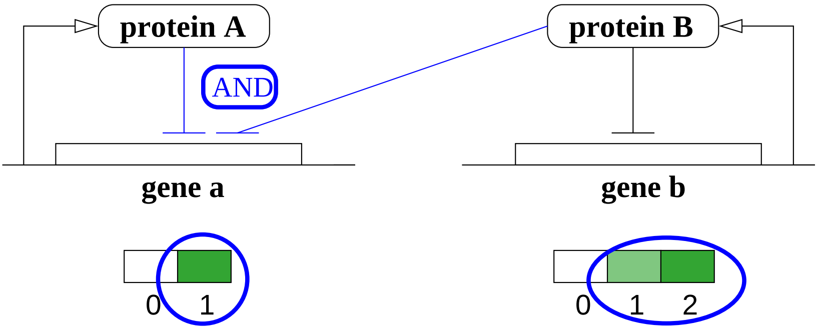
- místo projevu regulace $B \rightarrow^{-} A$ ($B \in \{1, 2\} \Rightarrow$ reg. aktivní)

Charakteristika regulace – vstupní funkce



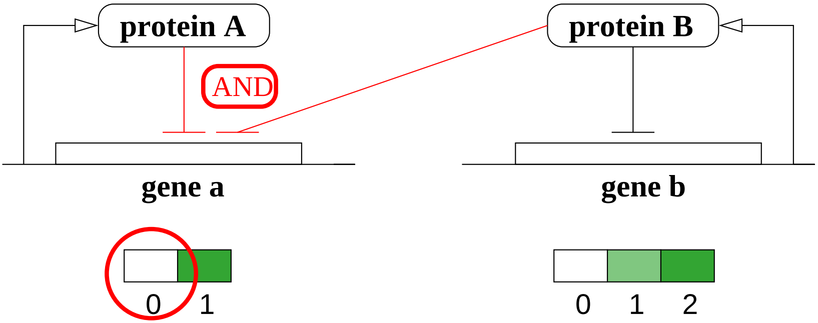
- místo projevu regulace $A \rightarrow^{-} A$ ($A = 1 \Rightarrow$ reg. aktivní)

Charakteristika regulace – vstupní funkce



- AND-kompozice regulací $A \rightarrow^{-} A \wedge B \rightarrow^{-} A$:
  $A = 1 \wedge B \in \{1, 2\} \Rightarrow$ regulace aktivní

Charakteristika regulace – vstupní funkce



- cílový bod složené regulace $A \rightarrow^{-} A \wedge B \rightarrow^{-} A$:
  $A = 1 \wedge B \in \{1, 2\} \Rightarrow A \rightarrow 0$

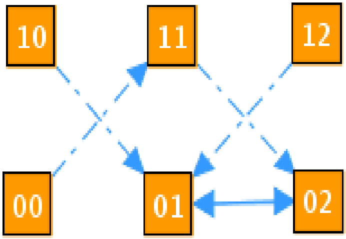
Stavový prostor – synchronní sémantika

- přechodový systém $\langle S, T, S_0 \rangle$
  - $S \equiv \{0, 1\} \times \{0, 1, 2\}$
  - $S_0 \subseteq S$, uvažujeme $S_0 = S$
  - $T \subseteq S \times S$ přechodová relace (zobrazení):

zdrojový stav	aktivní regulace	cílový stav
$[0, 0]$	$\emptyset$; $[A \to 1, B \to 2]$	$[1, 1]$
$[0, 1]$	$B \to^- A$; $[A \to 0, B \to 2]$	$[0, 2]$
$[0, 2]$	$B \to^- B \wedge B \to^- A$; $[A \to 0, B \to 0]$	$[0, 1]$
$[1, 0]$	$A \to^- A$; $[A \to 0, B \to 2]$	$[0, 1]$
$[1, 1]$	$A \to^- A \wedge B \to^- A$; $[A \to 0, B \to 2]$	$[0, 2]$
$[1, 2]$	$A \to^- A \wedge B \to^- A \wedge B \to^- B$; $[A \to 0, B \to 0]$	$[0, 1]$

Stavový prostor – synchronní sémantika

přechodový systém $\langle S, T, S_0 = S \rangle$:



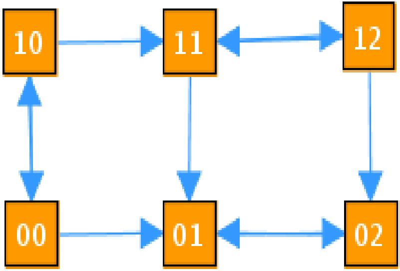
Stavový prostor – asynchronní sémantika

- přechodový systém $\langle S, T, S_0 \rangle$
  - $S \equiv \{0,1\} \times \{0,1,2\}$
  - $S_0 \subseteq S$, uvažujeme $S_0 = S$
  - $T \subseteq S \times S$ přechodová relace:

zdroj. stav	aktivní regulace	cílové stavy
$[0,0]$	$\emptyset$; $[A \to 1, B \to 2]$	$[1,0]$, $[0,1]$
$[0,1]$	$B \to^{-} A$; $[A \to 0, B \to 2]$	$[0,2]$
$[0,2]$	$B \to^{-} B \wedge B \to^{-} A$; $[A \to 0, B \to 0]$	$[0,1]$
$[1,0]$	$A \to^{-} A$; $[A \to 0, B \to 2]$	$[0,0]$, $[1,1]$
$[1,1]$	$A \to^{-} A \wedge B \to^{-} A$; $[A \to 0, B \to 2]$	$[0,1]$, $[1,2]$
$[1,2]$	$A \to^{-} A \wedge B \to^{-} A \wedge B \to^{-} B$; $[A \to 0, B \to 0]$	$[0,2]$, $[1,1]$

Stavový prostor – asynchronní sémantika

přechodový systém $\langle S, T, S_0 = S \rangle$:



Vlastnosti diskrétních sémantik

- synchronní sémantika
  - efekt aktivních regulací uplatněn pro všechny proteiny ve stejný okamžik
  - nerealistická approximace, dává však deterministický přechodový systém
- asynchronní sémantika
  - efekt aktivních regulací uplatněn pro každý protein individuálně (interleaving)
  - nutno uvažovat všechny možné souběhy
  - věrnější aproximace, dává však nedeterministický přechodový systém
  - možnost definovat priority

Nástroj GINsim

- nástroj Gene Interaction Network simulation (GINsim) `http://gin.univ-mrs.fr/GINsim/accueil.html`
- umožňuje asynchronní i synchronní simulaci transkripční regulace
- inherentně diskrétní model (vícehodnotová logika)
    - místo přesné hodnoty koncentrace rozlišujeme několik diskrétních úrovní
    - s každou regulací spjat aktivační interval diskrétních úrovní specifikující kdy je regulující protein aktivní
    - u každého proteinu je specifikován individuální/kompozitiní projev vstupních regulací
    - možnost neregulované (bázové) transkripce
- grafové algoritmy pro transkripční síť i přechodový systém

Literatura

- de Jong, et. al. *Qualitative Simulation of Genetic Regulatory Networks Using Piecewise-Linear Models*. INRIA Technical Report RR-4407, 2002.
- Brim, et.al. *On Algorithmic Analysis of Transcriptional Regulation by LTL Model Checking*, Theoretical Computer Science, in press, 2009.
- 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.