

PA183: Projekt ze systémové biologie

David Šafránek

26.2.2010

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



Obsah

Informace o předmětu

Výběr zadání

Přehled základních pojmů

Cíle předmětu

- odborné cíle
 - praktické seznámení s paradigmatem systémové biologie
 - seznámení s modelovacími/analyzačními nástroji
 - schopnost porozumět biologickému modelu
- věcné cíle
 - návrh postupu řešení komplexního problému
 - realizace řešení
 - presentace výsledků formou reportu
 - možnost rozšíření formou bakalářské/diplomové práce

Průběh předmětu

- výklad/opakování základních pojmů
- výběr zadání projektů
- konzultace vyhrazeny každý pátek 12:00, lab SyBiLa (C518)
- rozložení kreditové zátěže: 2 kredity
 - příprava prezentací (21.5.)
 - vypracování závěrečného reportu

Požadavky na ukončení

- zkouška
 - jednoduchá webová stránka projektu
 - odevzdání reportu (2 strany A4)
 - presentace výsledků (10 min)
 - presentace budou realizovány 21.5. 12:00 v B411
 - známka A-E udělena na základě kvality provedení (výsledky, presentace)
- kolokvium
 - stejné podmínky jako zkouška
 - relaxováno hodnocení kvality

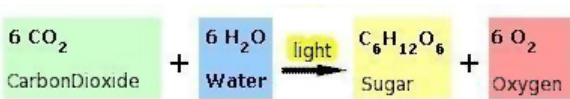
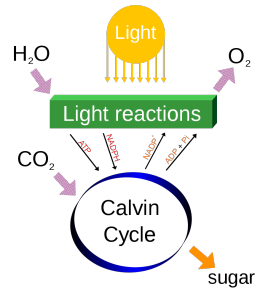
Obsah

Informace o předmětu

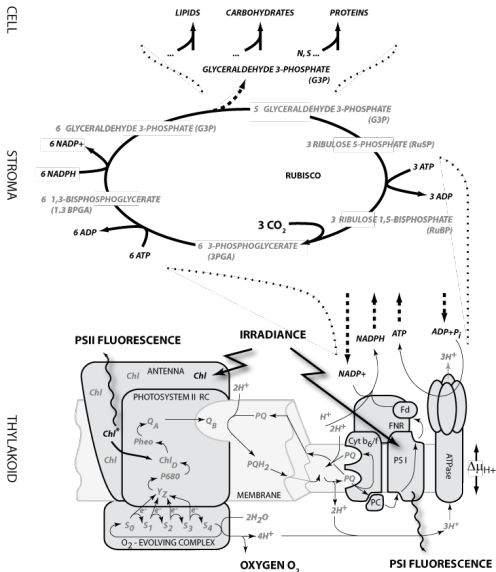
Výběr zadání

Přehled základních pojmů

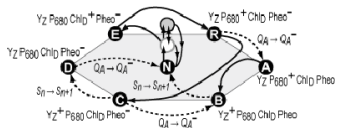
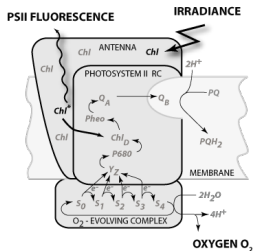
Skupina témat I: Modelování fotosyntézy



Skupina témat I: Modelování fotosyntézy



Skupina témat I: Modelování fotosyntézy



Téma I(a): Kompaktní popis modelu fotosystému PSII

Skupina témat I: Modelování fotosyntézy

Problém

Procesy probíhající ve fotosystému PSII při přijetí fotonu tvoří kaskádu redoxně oxidačních reakcí mezi donory a akceptory. Každá z komponent může být ve stavu neutrální/oxidovaná/redukována. Dochází tak ke kombinatorické explozi možných stavů fotosystému, což činí model obtížně specifikovatelný prostřednictvím tradičních metod.

Úkol

Dle pokynů konzultanta uvažte konkrétní model PSII a zkuste jej zapsat prostřednictvím vhodných rule-based případně algebraických formalismů (κ -calculus, BioPEPA, BioNetGen, BioCHAM, ...). U úspěšných modelů využijte příslušný simulační nástroj a ověřte simulovatelnost modelu.

Realizace

Maximální počet řešitelů: 2

Téma I(b): Databáze pro simulace modelů fotosyntézy

Skupina témat I: Modelování fotosyntézy

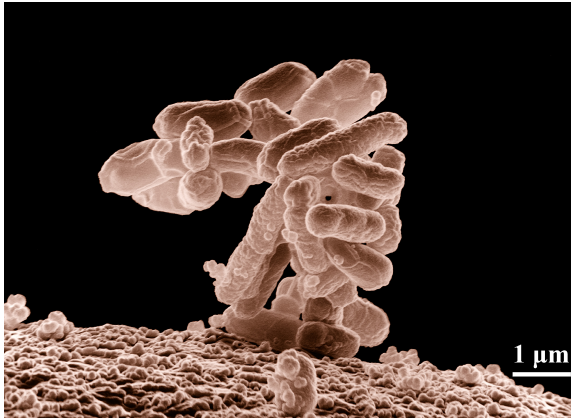
Úkol

V rámci návrhu a implementace databázového a simulačního serveru www.e-photosynthesis.org pro modely fotosyntézy (dle knihy Nedbal, Laisk: "Photosynthesis in silico", Springer, 2009) se seznamte s vybranými modely fotosyntézy a tyto vložte do databáze. Proveďte nastavení defaultních profilů simulací pro tyto modely a simulace otestujte.

Realizace

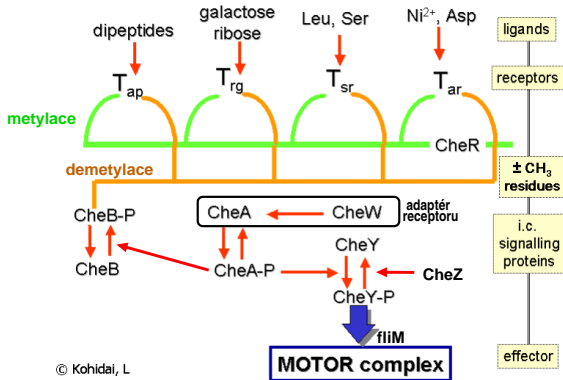
Matej Klement

Skupina témat II: Modelování bakterie E. coli



Skupina témat II: Modelování bakterie *E. coli*

Chemotaxe



animace:

<http://www.seoulin.co.kr/Up/index-chemotaxis.html>

Téma II(a): Kvalitativní model chemotaxe

Skupina témat II: Modelování bakterie E. coli

Problém

Bakterie se pohybují prostřednictvím bičíku (*flagellum*). Bičík je ukotven v membráně, kde je umožněno jeho otáčení dvěma směry. Změnou směru otáčení dochází ke změně topologického uspořádání bičíku a tím změně trajektorie pohybu bakterie v prostředí difúze ostatních molekul. Pohyb bakterie je ovlivňován tzv. atraktantem/repelentem jehož přítomnost v okolí buňky je rozpoznána prostřednictvím příslušného receptoru a dále přenášena do genetické regulační sítě buňky prostřednictvím jednoduché signální dráhy. Přesný model tohoto chování dosud není znám, existuje však poměrně přesná charakterizace celého mechanismu. Chemotaxi je tedy možné modelovat na určité úrovni abstrakce (relaxuje se od přesné specifikace rychlosti jednotlivých reakcí).

Úkol

Dle pokynů konzultanta uvažte konkrétní schema chemotaxe *E. coli* a zkuste jej vymodelovat prostřednictvím kvalitativní Petriho sítě (můžete použít např. nástroj SNOOPY). Nastavte model tak, aby jeho simulace refletovala očekávané chování. Dále vytvořte dvě varianty modelu reflektující přítomnost atraktantu, resp. repelentu.

Realizace

Maximální počet řešitelů: 2

Skupina témat III: Vývoj simulačních metod pro biologické modely

Téma III(a): Kombinace metod abstrakce a numerické simulace






Úkol

Cílem je navrhnout a implementovat (na úrovni experimentálního prototypu) diskrétní abstrakci vhodně aproximující spojitý stavový prostor deterministických modelů dynamiky biochemických reakcí. Současně řešeným projektem je navrhnout metodu simulace kombinující diskrétní abstrakci s numerickou simulací.

Realizace

Sven Dražan

Odborné články

-  Kitano, H. *Systems Biology: Toward System-level Understanding of Biological Systems*. Chapter in *Foundations of Systems Biology*, The MIT Press, 2001.
-  Eils J. et.al. *Databases for Systems Biology*. Chapter in *Computational Systems Biology*, Academic Press, Elsevier, 2005.
-  Westerhoff H.V. and Hofmeyr J.H.S. *What is systems biology? From genes to function and back*. Chapter in *Systems Biology: Definitions and Perspectives*. Springer, 2005.
-  Bentele M. and Eils R. *Systems biology of apoptosis*. Chapter in *Systems Biology: Definitions and Perspectives*. Springer, 2005.
-  Fisher J. and Henzinger T. *Executable cell biology*. *Nature Biotechnology*, 25:11 (2007).

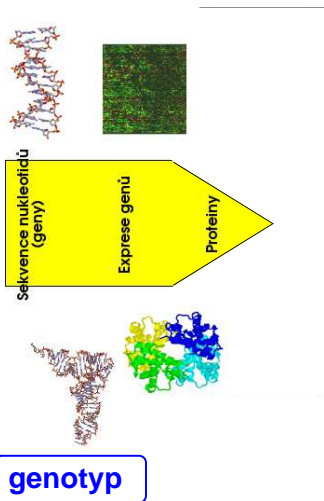
Obsah

Informace o předmětu

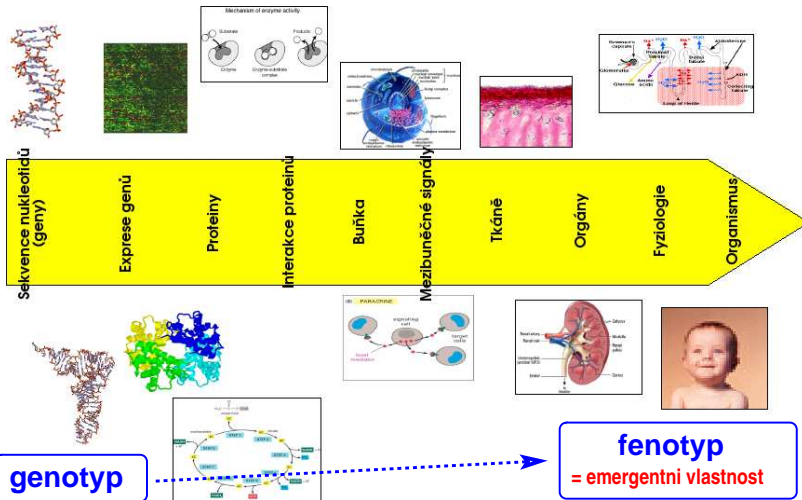
Výběr zadání

Přehled základních pojmů

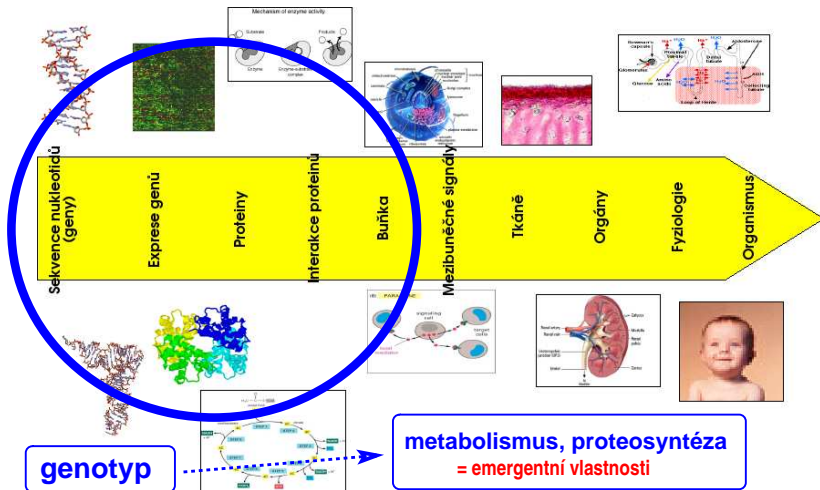
Hlavní teze: Organismus = komplexní systém



Hlavní teze: Organismus = komplexní systém



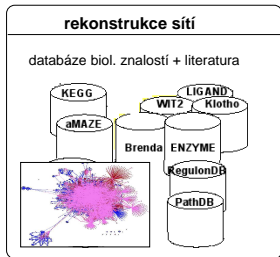
Subteze: Živá buňka = komplexní systém



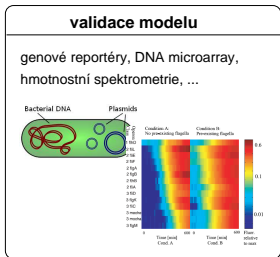
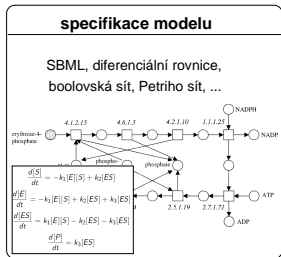
Systémová biologie

- nový vědecký směr v biologii s podporou neživých věd
- paradigma: komplexní pohled (opak redukcionismu)
- organismus chápán jako komplexní systém (biologický systém)
- předmětem studia jsou interakce mezi jeho komponentami
- kořeny v živých i neživých vědách
 - biochemie a molekulární biologie (kinetika enzymů)
 - matematická simulace a teorie řízení
- intenzivní výzkum od roku 2000
- vyžaduje úzkou kooperaci: biolog – matematik – informatik

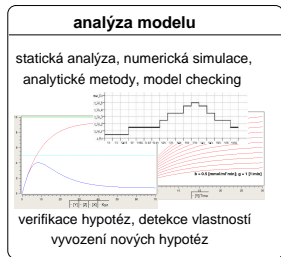
Modelování a predikce v systémové biologii



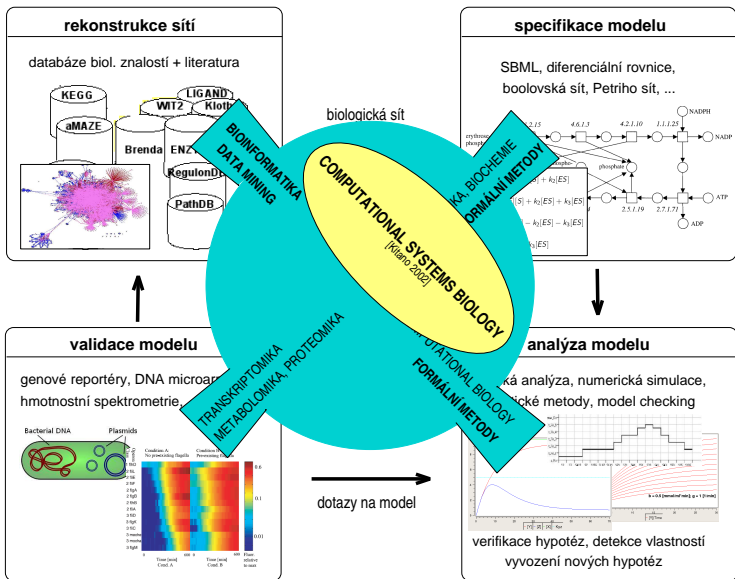
biologická sít
 →
 hypotézy
 →



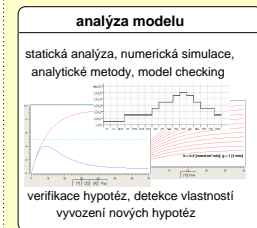
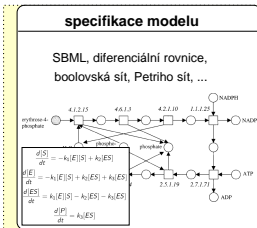
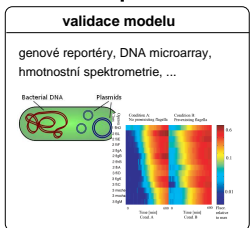
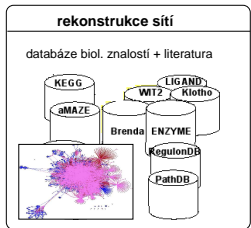
objevené vlastnosti
 ←
 dotazy na model
 →



Modelování a predikce v systémové biologii



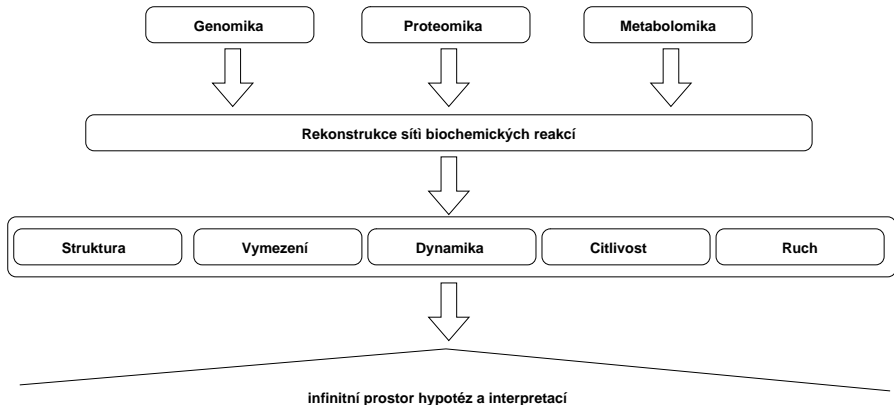
Nástroj: virtuální (in silico) laboratoř



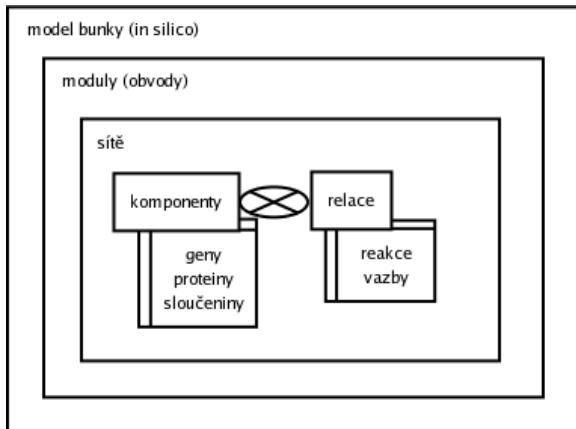
virtuální lab



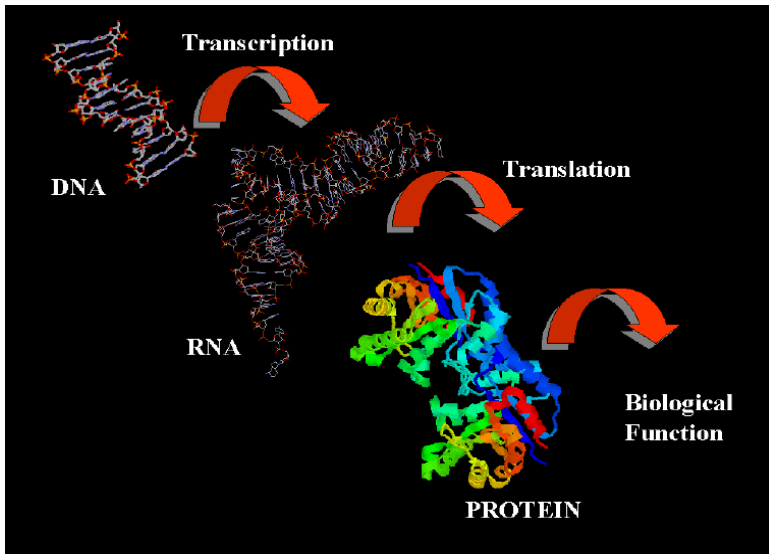
Od komponent k hypotézám



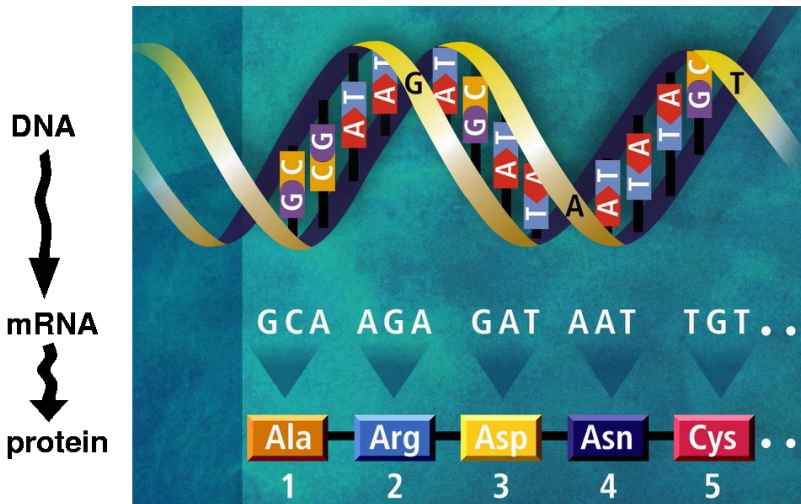
Koncept hierarchie



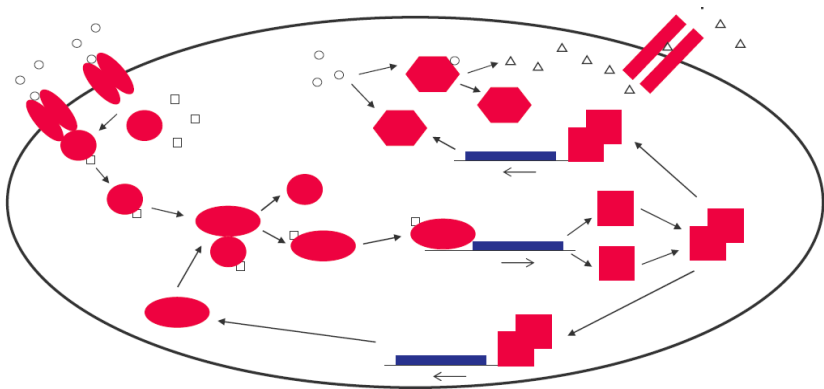
Centrální dogma



Transkripce a translace genetického kódu

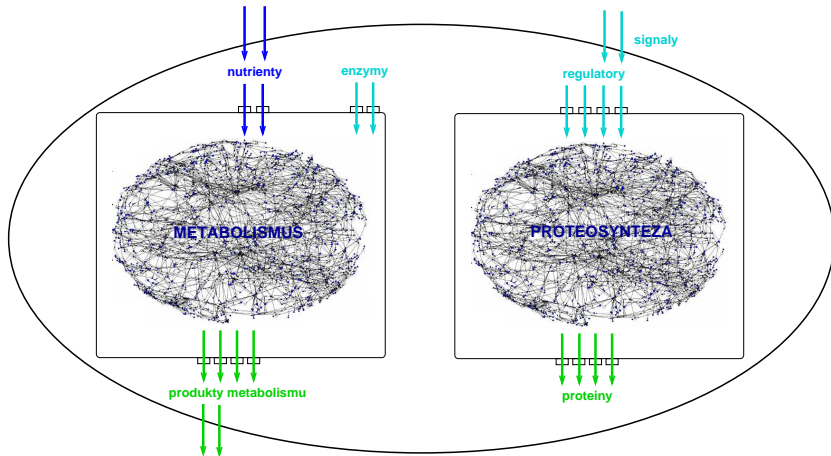


Biochemické procesy v buňce

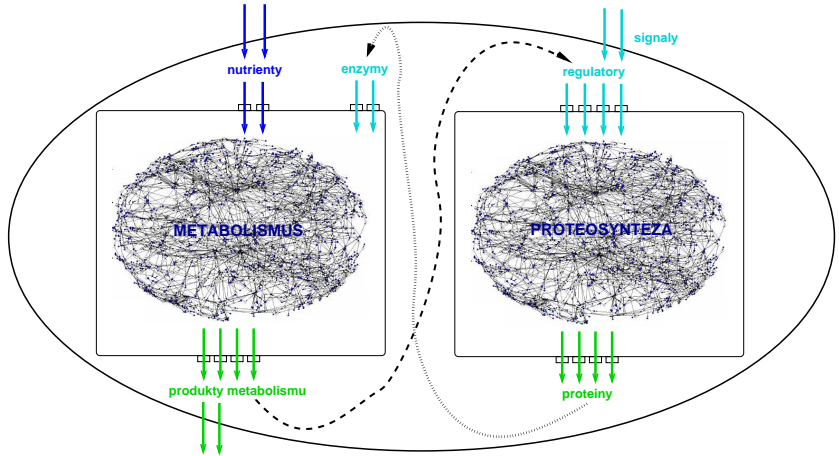


- molekulární komponenty – proteiny, DNA, RNA,...
- interakce na různých úrovních (transkripce, metabolismus,...)
- příjem signálů a živin (nutrientů) na membráně

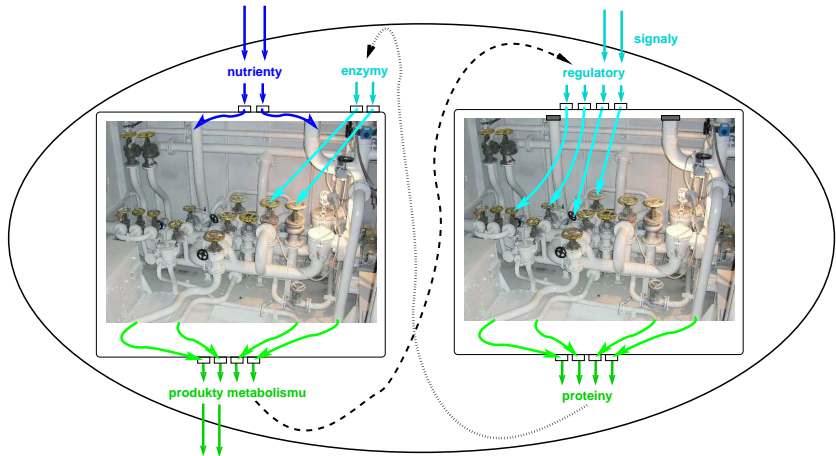
Biochemické procesy v buňce



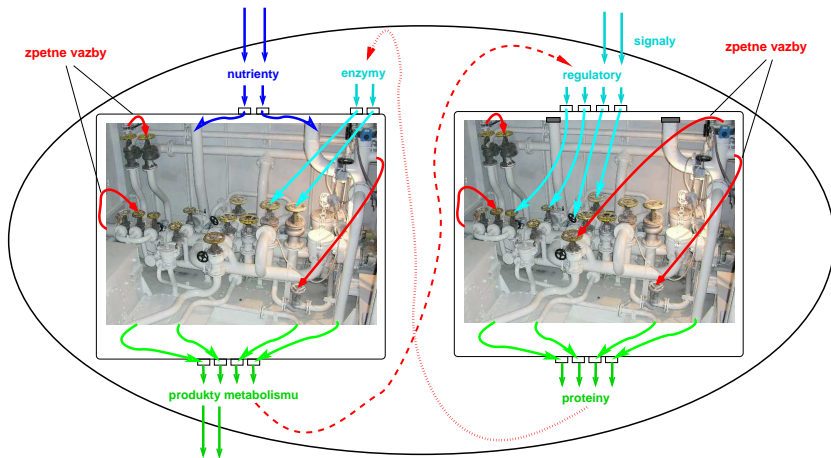
Biochemické procesy v buňce



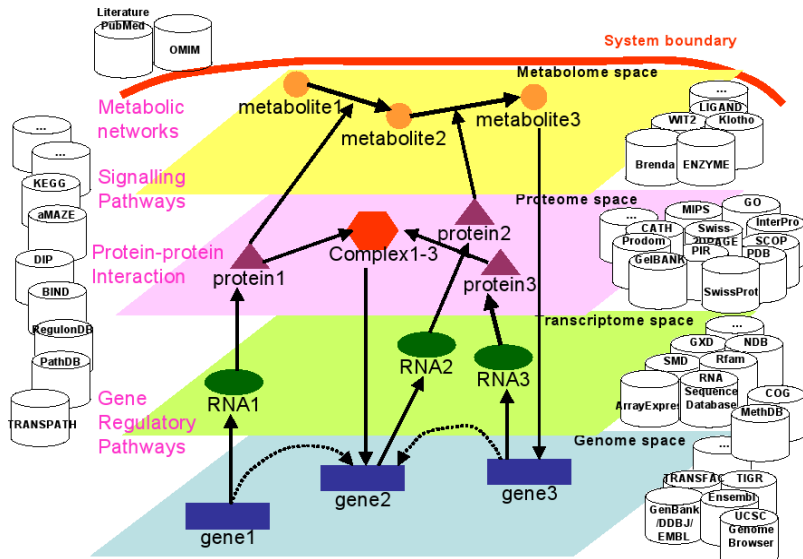
Biochemické procesy v buňce



Biochemické procesy v buňce



Funkční vsrtyvny 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

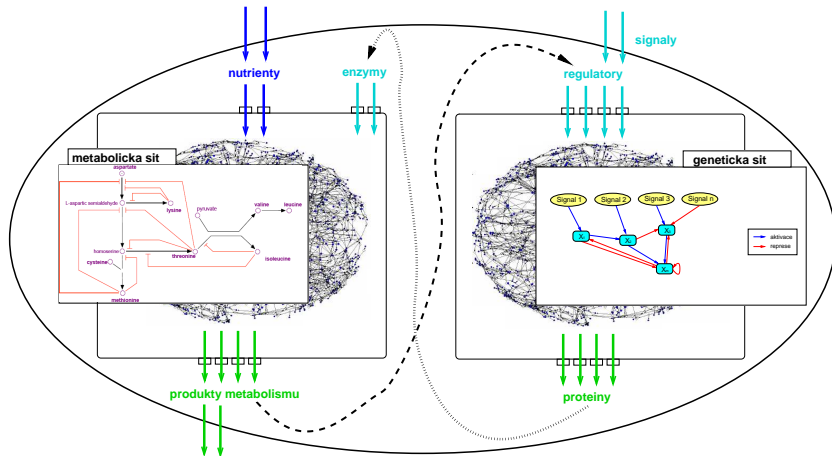
interakce proteinů

- tvorba proteinových komplexů
 - transkripční faktory a enzymy metabolismu

transkripční regulace

- řízení proteosyntézy

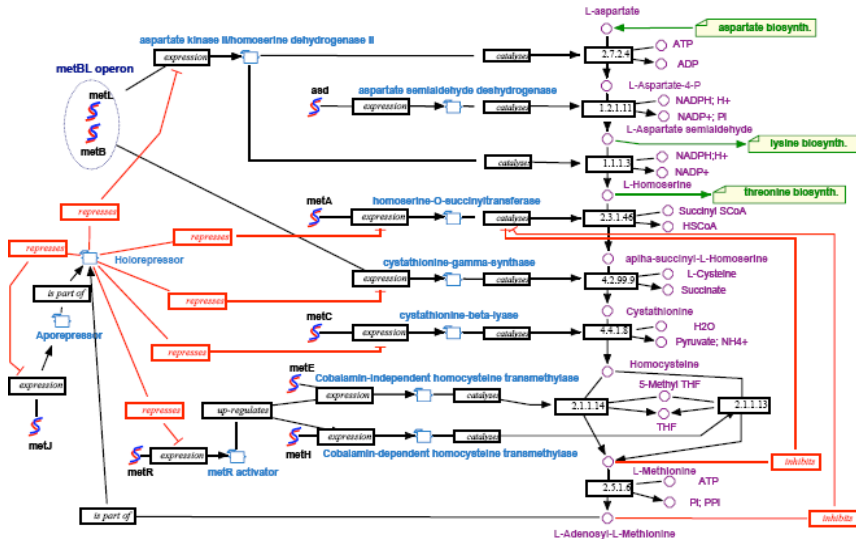
Biologické sítě a dráhy



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

Příklad metabolické dráhy



Tvorba in silico modelu

- pilířem jsou biochemické reakce
- model reprezentován staticky biologickou sítí
- nezávislý na výpočetních a analyzačních nástrojích (modelování dynamiky)
- obecný popisovací jazyk — Systems Biology Markup Language (SBML) – <http://www.sbml.org>
- grafická notace – SBGN – <http://www.sbgn.org>
- analýza spočívá v simulaci dynamiky reakcí
 - vývoj substrátů v čase
- různé přístupy k modelování dynamiky, aproximace
 - spojité/diskrétní
 - deterministické/stochastické