

# *IV120: Spojité a hybridní systémy*

David Šafránek

30.4.2013

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



# *Obsah*

*Dynamický systém genové regulace*

*Po částech nelineární systém a jeho diskretizace*

# *Obsah*

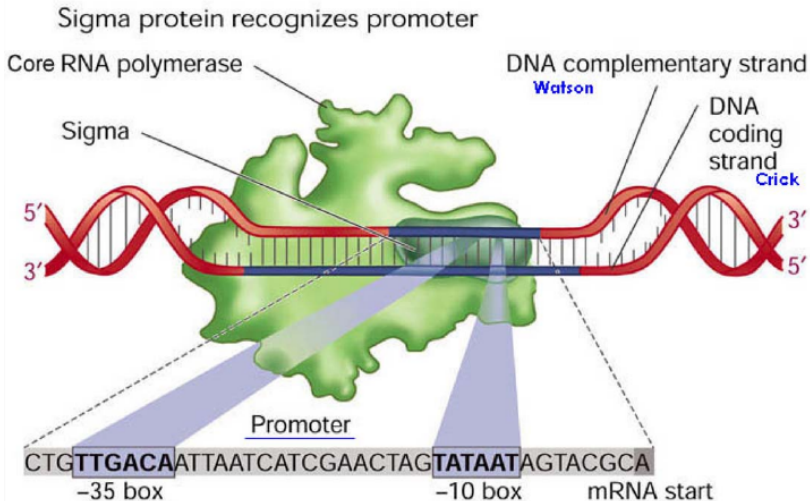
*Dynamický systém genové regulace*

*Po částech nelineární systém a jeho diskretizace*

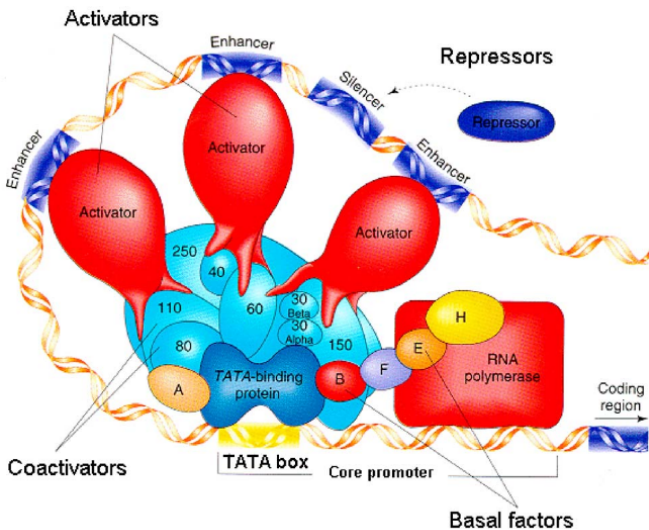
*Distribuce časových škál v buňce*

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

# 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*  $\sim$  desítky minut - hodiny
    - vs. doba jednoho buněčného cyklu (u *E. coli* min. 30 minut)
  - doba odezvy syntézy jedné molekuly proteinu  $\sim$  jednotky minut
- $\Rightarrow$  dynamika proteinů zajímavá v časové škále desítek minut

## *Transkripční kinetika dle mass action*



- uvažujme dynamiku (syntéza, rozpad) proteinu  $Y$

syntéza:



rozpad:



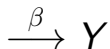
- obě reakce zahrnují mnoho dílčích jevů
  - $r1$  tvorba mRNA, činnost transkripčních faktorů, tvorba tRNA, činnost RNA polymerázy, ...
  - $r2$  rozpad proteinu v buňce, snížení koncentrace vlivem růstu, ...



## *Transkripční kinetika dle mass action*

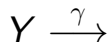
- uvažujme dynamiku (syntéza, rozpad) proteinu  $Y$

syntéza:



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

rozpad:

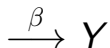


$\gamma$  ... degradační koeficient [ $s^{-1}$ ]

## *Transkripční kinetika dle mass action*

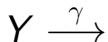
- uvažujme dynamiku (syntéza, rozpad) proteinu  $Y$

syntéza:



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

rozpad:



$\gamma$  ... degradační koeficient [ $s^{-1}$ ]

- dle mass action kinetics dostáváme:

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

## *Transkripční kinetika dle mass action*

- dle mass action kinetics máme:

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

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

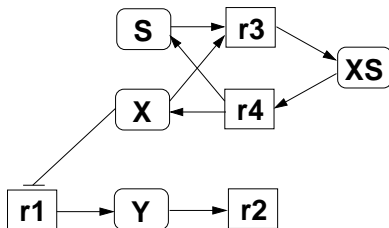
$\beta'$  ... rychlost transkripce (inflow mRNA) [ $\#mRNA \cdot sec^{-1}$ ]

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

- $\gamma$  ... rychlost rozpadu proteinu + dilatace buňky

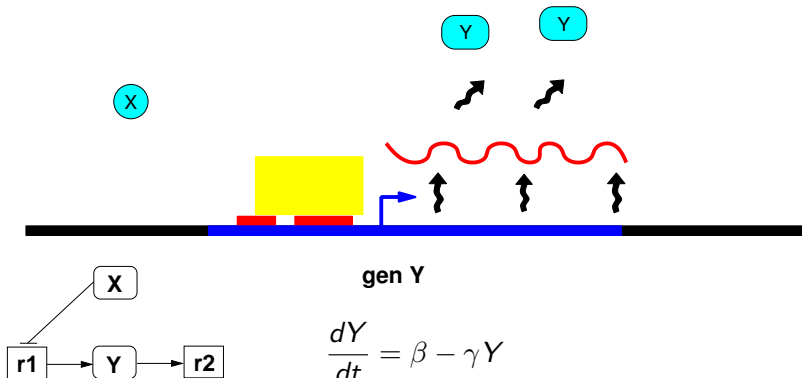
## *Negativní regulace (represe) transkripce*

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



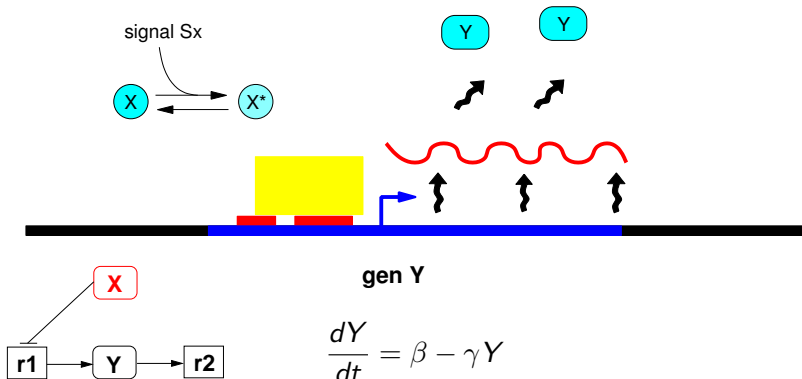
## Negativní regulace (represe) transkripce

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



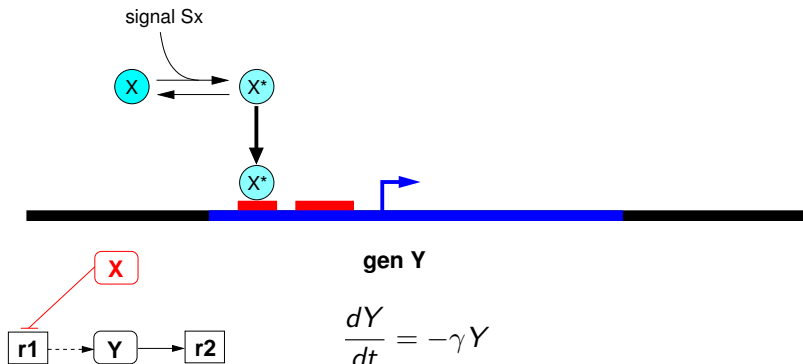
## Negativní regulace (represe) transkripce

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

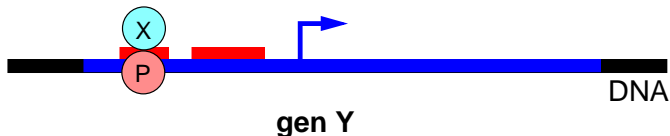


## Negativní regulace (represe) transkripce

- 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:

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

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

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

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

# Dynamika vazby represoru na promotor

## Kvazistabilní aproximace

- 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  $k_{off} > 1s^{-1}$ 
    - časová škála  $[XP] \sim$  jednotky sekund (vs. transkripce  $\sim [min]$ )
    - 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*  $\beta_{max}$

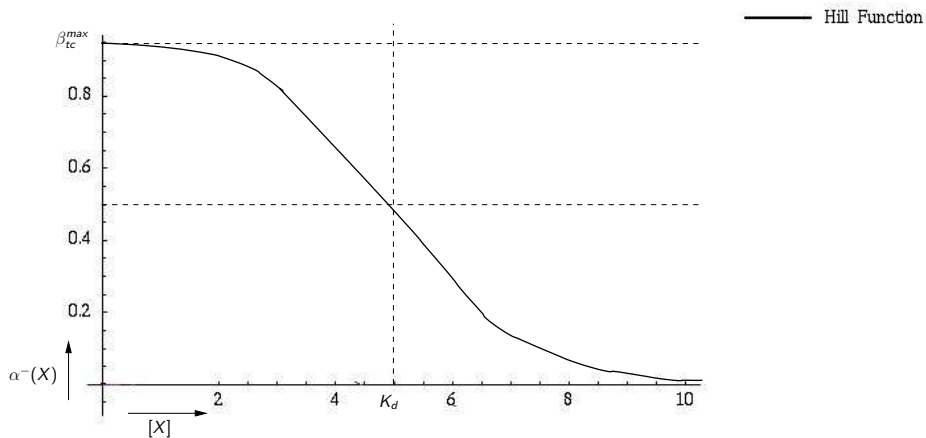
$$\beta_{max} \sim 10^{-4} - 10^0 [\#mRNA \cdot s^{-1}]$$

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

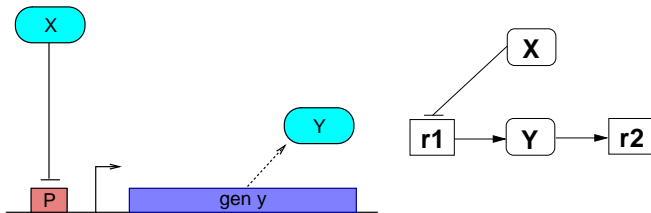
$$\alpha_P^-(X) = \frac{\beta_{max}}{1 + \frac{X}{K_d}}$$

- tzv. Hillova funkce

# *Aktivita promotoru v závislosti na regulujícím represoru*



# Expresse genu v závislosti na regulujícím represoru



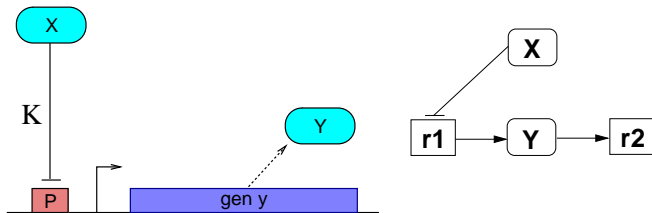
reakční síť:



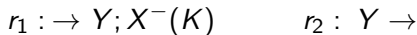
model kinetiky:

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

# Expresa genu v závislosti na regulujícím represoru



reakční síť:

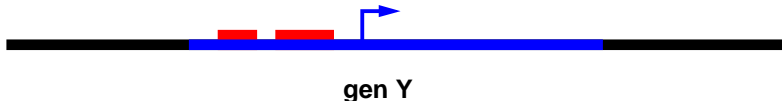


model kinetiky:

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

## *Pozitivní regulace (aktivace) transkripce*

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

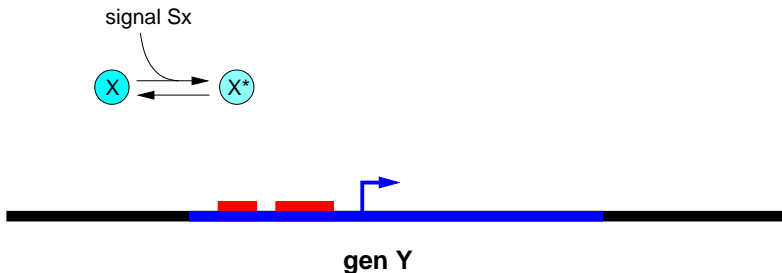


$$\frac{dY}{dt} = -\gamma Y$$



## *Pozitivní regulace (aktivace) transkripce*

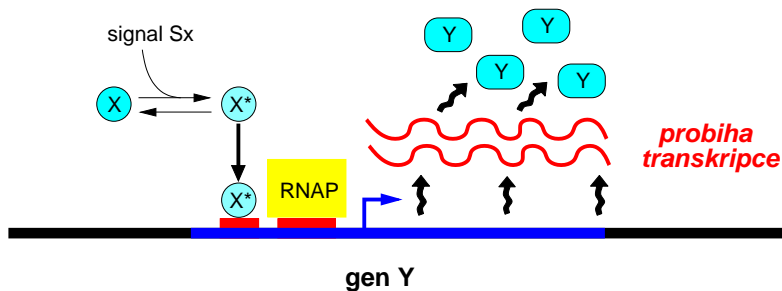
- transkripční faktor  $X$  aktivuje transkripci proteinu  $Y$
- řízeno zvýšením řídicího signálu  $S$  ( $X$  vázáno v  $X : S$ )



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

## 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*

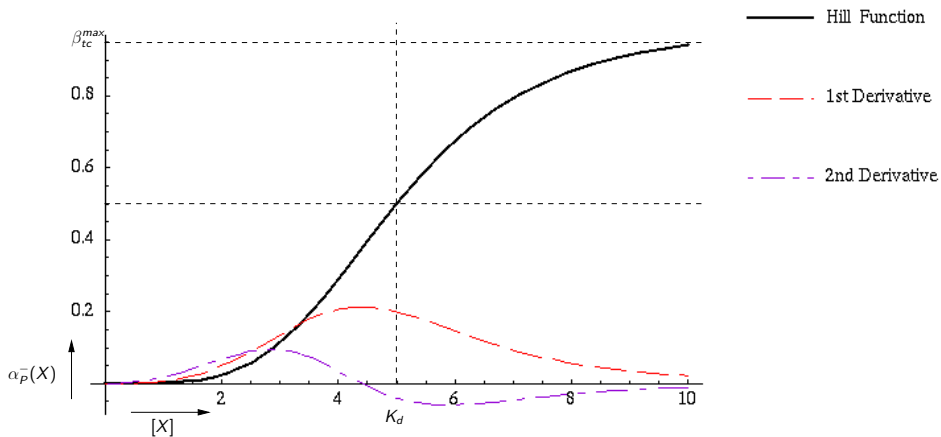
- předpokládáme promotor  $P$  a aktivátor  $X$  aktivovaný signálem  $S$
- aktivita přímo úměrná koncentraci komplexu  $X : P$
- *aktivita promotoru  $P$  regulovaného aktivátorem  $X$ :*

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

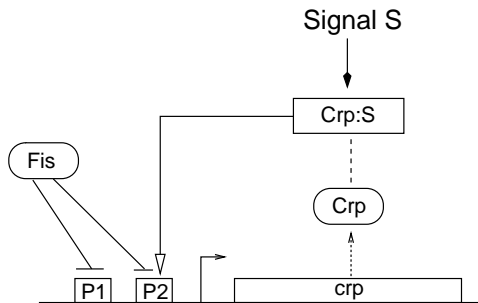
- dána aktivitou  $P$  regulovanou **aktivním** aktivátorem  $X$ :

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

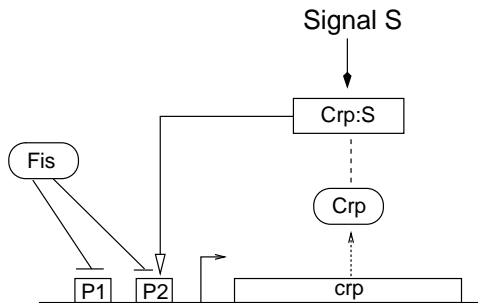
# Aktivita promotoru v závislosti na regulujícím aktivátoru



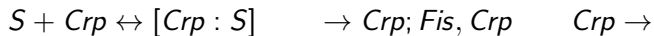
## *Příklad modelu regulace*



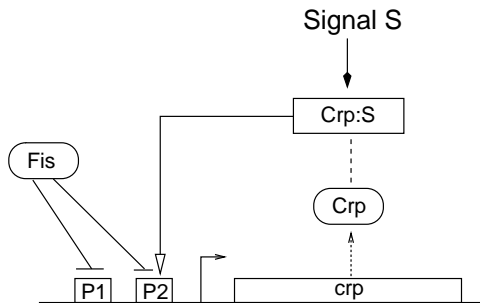
## Příklad modelu regulace



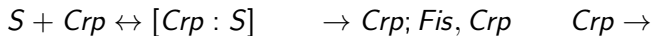
- reakční síť:



## Příklad modelu regulace



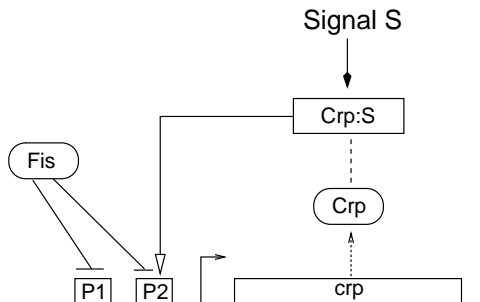
- reakční síť:



- 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:

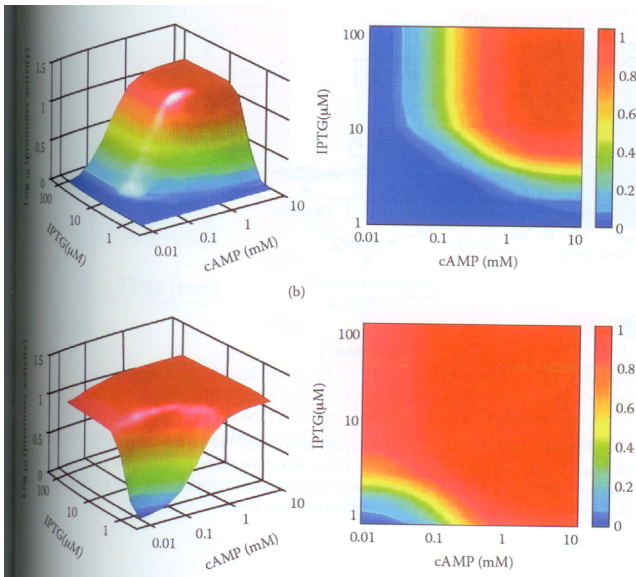


- zjednodušený model ( $S$  konstantní):

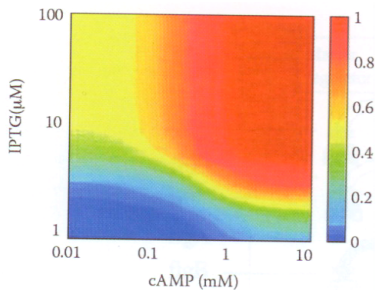
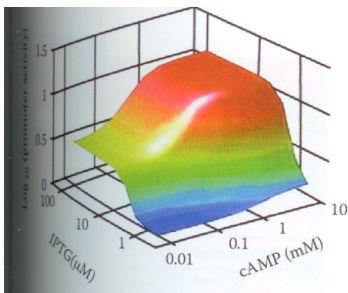
$$\frac{d[Crp]}{dt} = \beta_{P1}^{max} f^{-}(Fis) + \beta_{P2}^{max} f^{-}(Fis) f^{+}(Crp) - \gamma[Crp]$$



# Vícerozměrné vstupní funkce (AND, OR)



# Vícerozměrné vstupní funkce



# *Obsah*

*Dynamický systém genové regulace*

*Po částech nelineární systém a jeho diskretizace*

## Aproximace vstupních funkcí

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

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

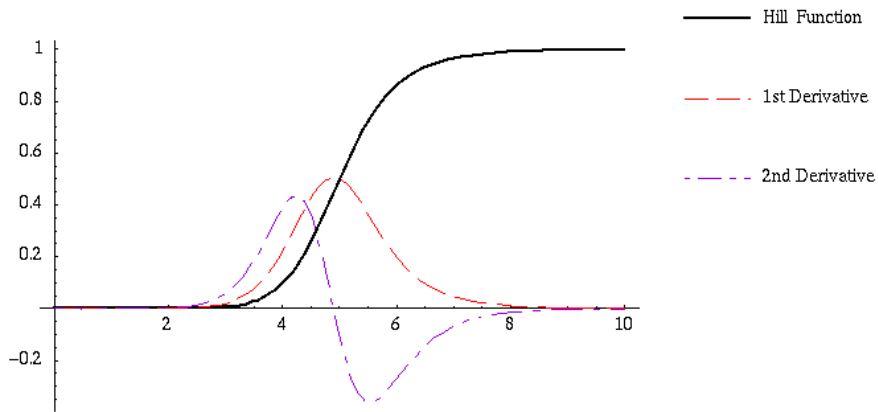
regulace represorem  $X$ :

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

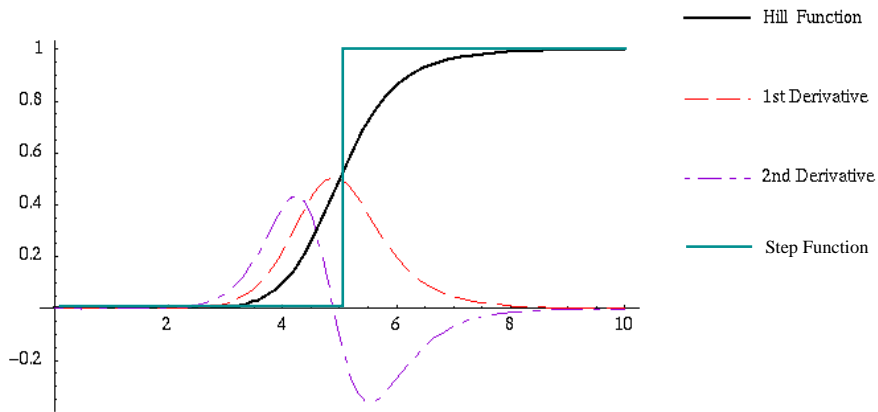
$$s^+(X, K) = \begin{cases} 1, & \text{if } X > K, \\ 0, & \text{if } X < K, \end{cases} \quad s^-(X, K) = 1 - s^+(X, K)$$

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

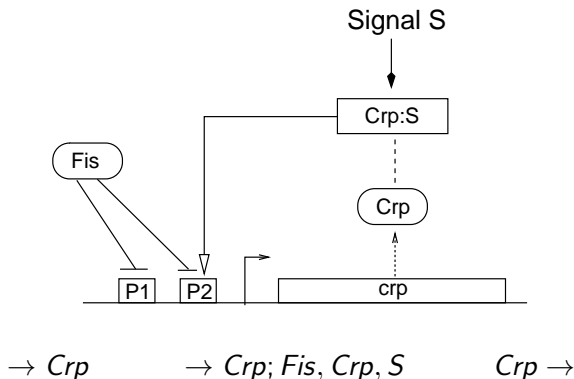
# Diskretizace vstupní funkce ( $s^+(X) \approx \varrho^+(X)$ )



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

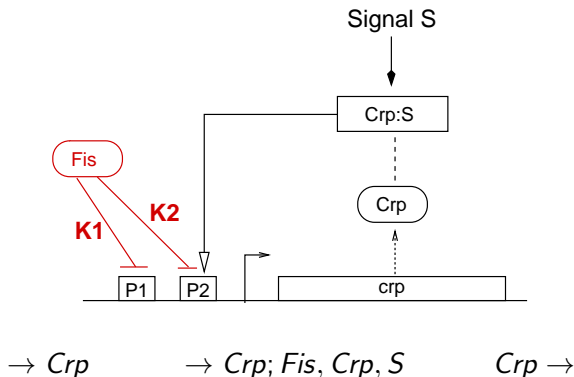


## Příklad modelu regulace



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

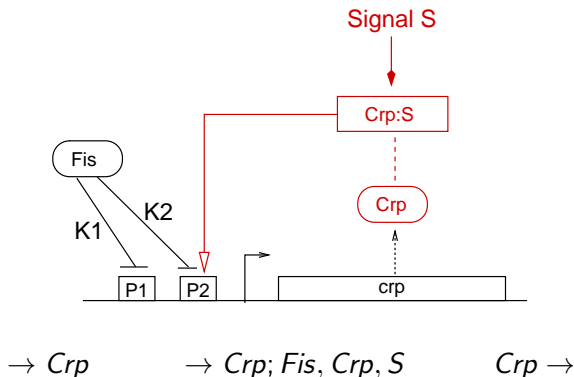
# Příklad modelu regulace



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

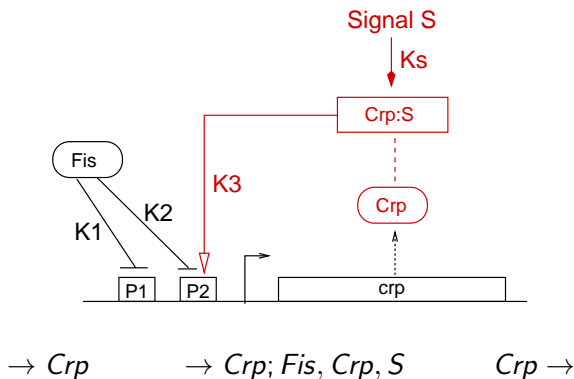


# Příklad modelu regulace

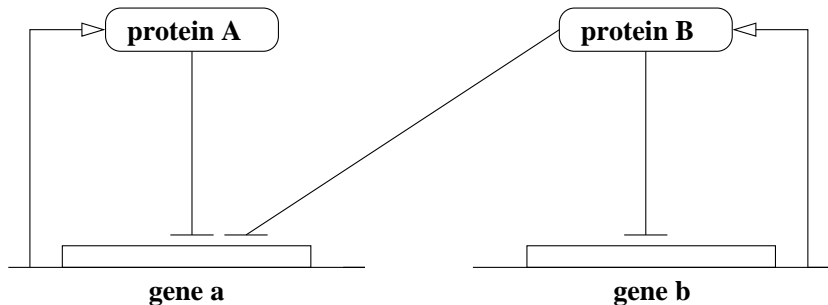


$$\frac{d[Crp]}{dt} \approx \beta_{P_1}^0 + \beta_{P_1}^{max} s^-(Fis, K_1) + \beta_{P_2}^{max} s^-(Fis, K_2) f^+(Crp, S) - \gamma[Crp]$$

## Příklad modelu regulace



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

*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  $\theta_a^1$
  - 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  $\theta_b^1$
  - vstup pro represní funkci proteinu  $B$ , práh  $\theta_b^2$
  - 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 $\frac{dA}{dt}$ , $\frac{dB}{dt}$

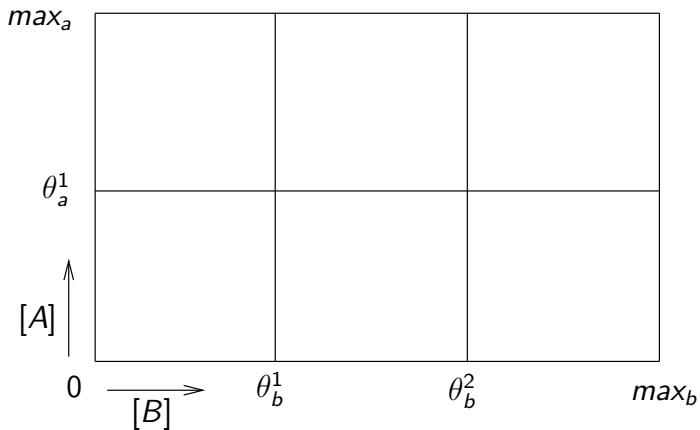
$s^-(A, \theta_a^1)$	$s^-(B, \theta_b^1)$	$s^-(B, \theta_b^2)$	$\frac{dA}{dt}$	$\frac{dB}{dt}$	$\Phi_A$	$\Phi_B$
0	*	1	$-\gamma_a[A]$	$\beta_b - \gamma_b[B]$	0	$\frac{\beta_b}{\gamma_b}$
0	*	0	$-\gamma_a[A]$	$-\gamma_b[B]$	0	0
1	1	1	$\beta_a - \gamma_a[A]$	$\beta_b - \gamma_b[B]$	$\frac{\beta_a}{\gamma_a}$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

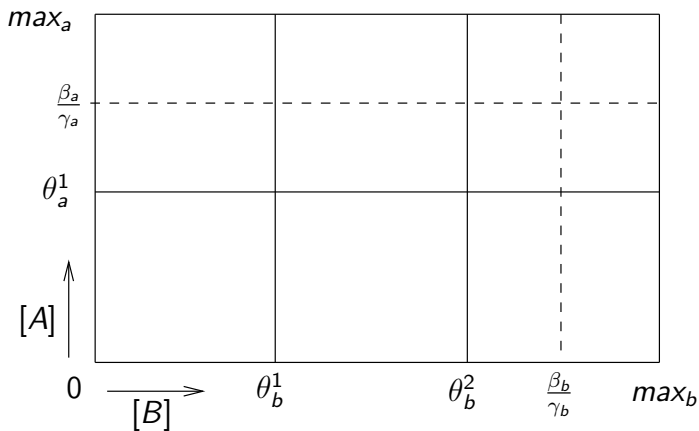
$$\{(0, \theta_a^1), (\theta_a^1, \max_a)\} \times \{(0, \theta_b^1), (\theta_b^1, \theta_b^2), (\theta_b^2, \max_b)\}$$

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

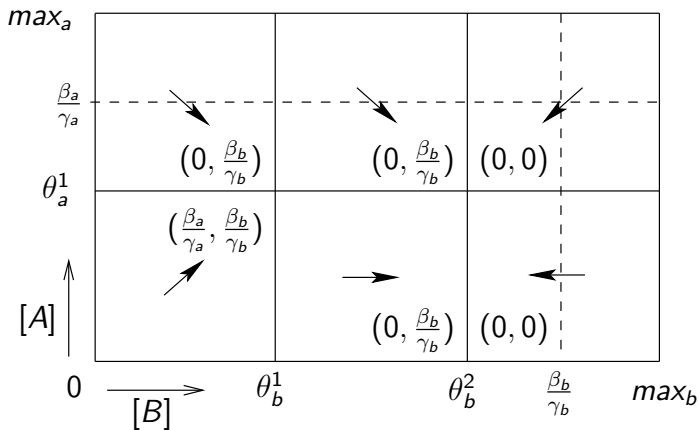
# Rozdělení prostoru řešení



## Určení pozice ekvilibríí

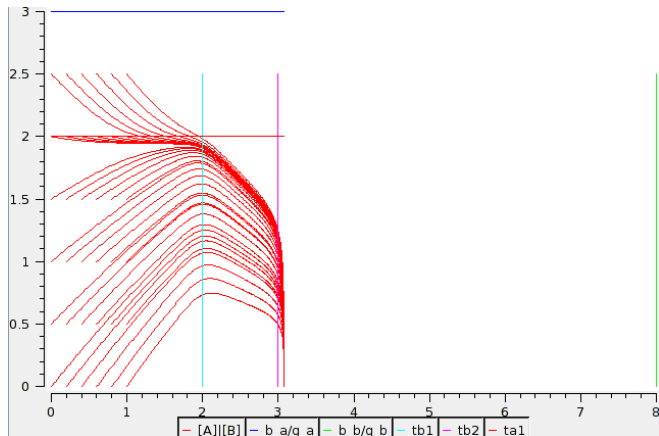


# Vývoj v regulatorních doménách



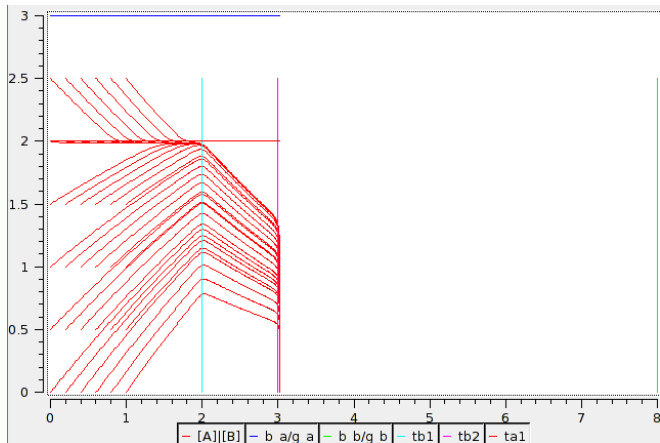


# Chování spojitého systému



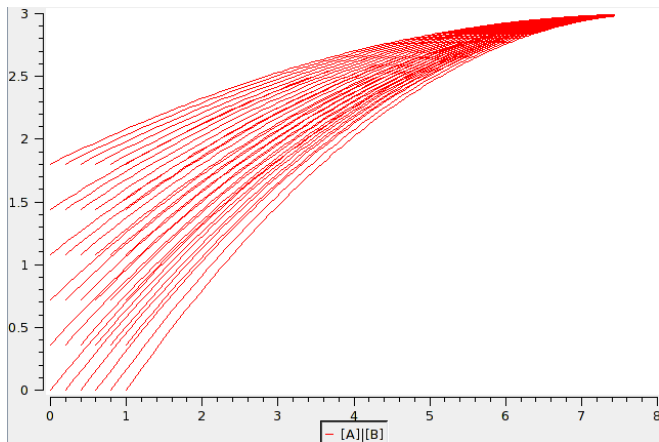
strmost vstupních funkcí:  $n = 20$

# Chování spojitého systému

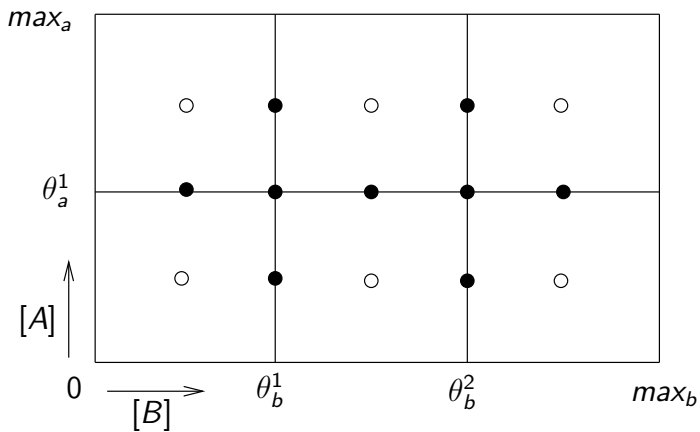


strmost vstupních funkcí:  $n = 80$

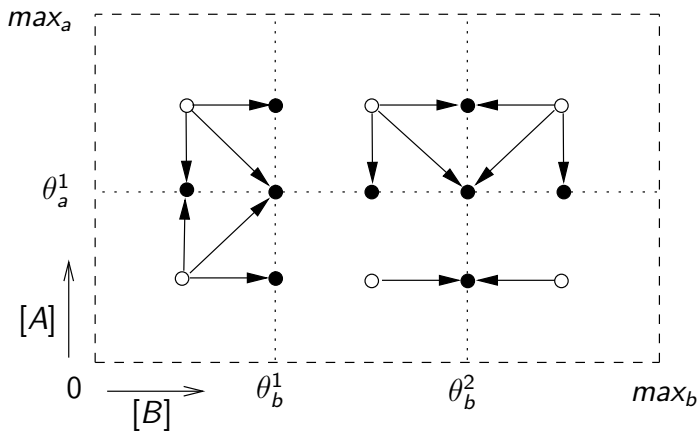
*Chování spojitého systému v doméně*  
 $A \in \langle 0, \theta_a^1 \rangle, B \in \langle 0, \theta_b^1 \rangle$



# *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  $H(\vec{x})$ :

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

- 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:

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

$\text{co}(E)$  ... 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  $H(\vec{x})$ :

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

- 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:

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

$\text{co}(E)$  ... konvexní obal množiny bodů  $E$

### Filippovova věta:

Spojité funkce  $\vec{x}(t)$  je pro iniciální problém  $x(0) = x_0$  řešením systému (1) na  $\langle 0, \tau \rangle$ ,  $\tau > 0$ , pokud pro skoro všechna  $t \in \langle 0, \tau \rangle$  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 ekviliбриí:

$$\Phi(D) = C \cap \text{co}(\{\Phi(D') \mid D' \text{ sousední reg. dom.}\})$$

$C$  ... 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 ekviliбриí:

$$\Phi(D) = C \cap \text{co}(\{\Phi(D') \mid D' \text{ sousedni reg. dom.}\})$$

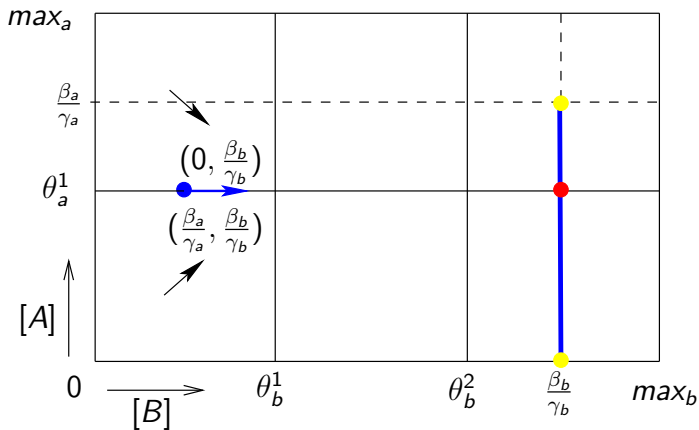
$C$  ... nadrovina dimenze  $(n - k)$  obsahující  $D$

- $\Phi(D) = \emptyset$  — 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  $\Phi(D) \sqsubseteq \psi(D)$ :

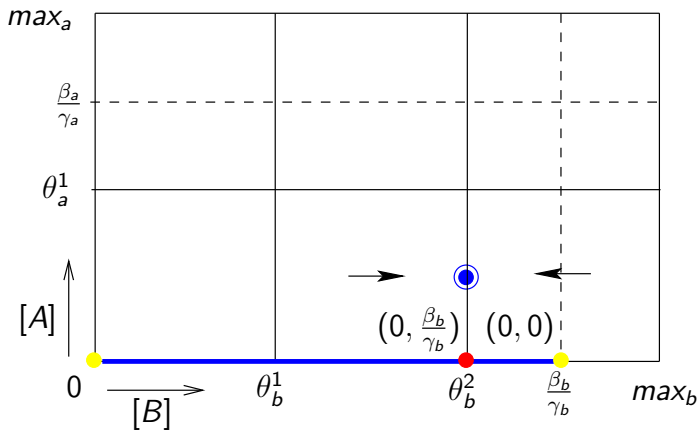
$$\psi(D) = C \cap \text{rect}(\{\Phi(D') \mid D' \text{ sousedni reg. dom.}\})$$

$\text{rect}(E) \supseteq \text{co}(E)$  ... nejmenší (hyper)obdélník zahrnující  $E$

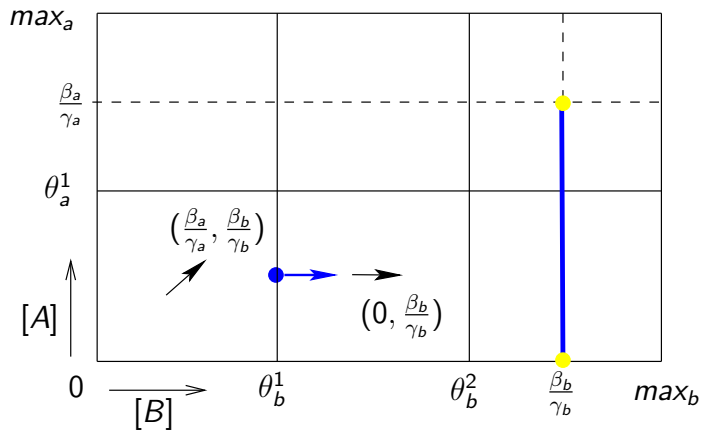
# Chování v přechodových doménách – skluz



# Chování v přechodových doménách – ekvilibrium



# Chování v přechodových doménách – odskok



## *Konstrukce diskrétní (kvalitativní) simulace*

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

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

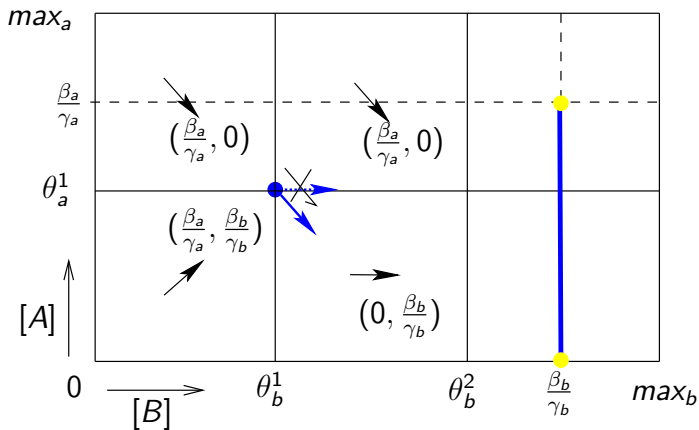
- $S$  je konečná množina všech domén systému (stav příslušný k doméně  $D$  značíme  $DS$ )
- $T \subseteq S \times S$  je přechodová relace (def. viz dále)
- $S_0 \subseteq S$  je neprázdná množina iniciálních stavů

## *Konstrukce diskrétní (kvalitativní) simulace*

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

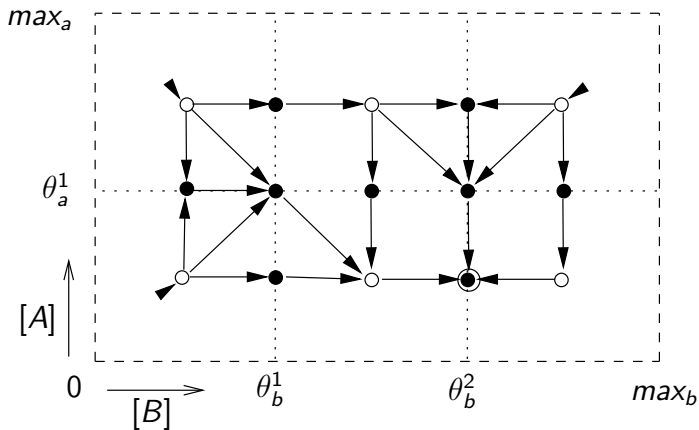
- Pokud  $D$  vyššího řádu než  $D'$  pak  $\langle DS, DS' \rangle \in T \Leftrightarrow$ 
  1.  $\psi(D) \neq \emptyset$
  2. Pro každou  $x_i$  přechodovou proměnnou v  $D'$ , přitom regulatorní v  $D$ , existují body  $p \in D$  a  $p' \in \psi(D)$  t.ž.  $\forall i. (p' - p)_i \cdot w_i > 0$ .
- 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  $\vec{x}(0) = \vec{x}_0$  uvažujeme spojitou sémantiku modelu  $\mathcal{M}$ ,  $[\vec{x}]_{\mathcal{M}}^c \in \Sigma_{\mathcal{M}}$ ,  
 $[\vec{x}]_{\mathcal{M}}^c(t) = \langle x_1(t), \dots, x_n(t) \rangle$ .

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:  
 $\mathbb{N}_i = \{(\theta_i^p, \theta_i^q) \in \mathbb{R} \mid p, q \in \mathbb{N}, 0 \leq p \leq k_i, q = p + 1\} \cup \{\theta_i^p \mid 0 < p \leq k_i\}$ .

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

- $[\vec{x}]_{\mathcal{M}}^d(0) = D_0$
- $[\vec{x}]_{\mathcal{M}}^d(i) = D'$ , kde  $\langle DS, DS' \rangle \in T$ ,  $D = [\vec{x}]_{\mathcal{M}}^d(i - 1)$ .

## *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  $\prod_{i=0}^{\delta} [\vec{x}]_{\mathcal{M}}^d(i)$  (s  $i$ tým členem značeným  $\pi(i)$ ), tak že platí  $\forall t \in \langle 0, \tau \rangle$ .  $[\vec{x}]_{\mathcal{M}}^c(t) \in \pi(j)$  kde  $j \leq \delta$ .

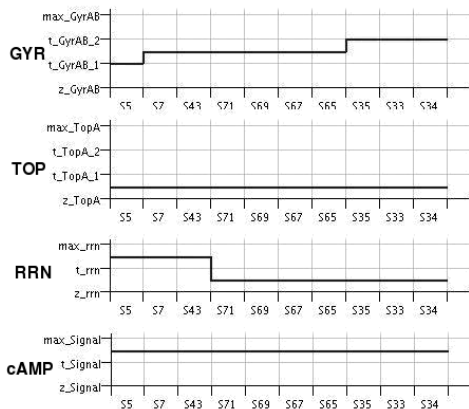
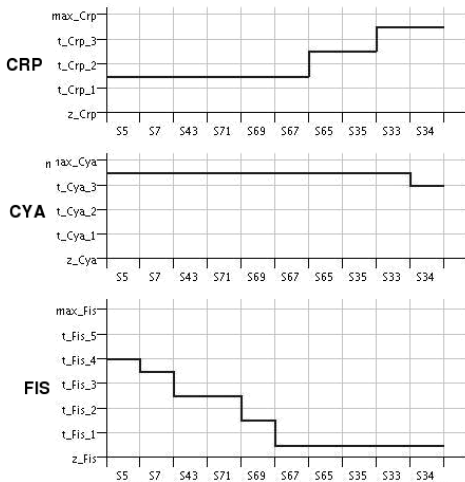
### **Neúplnost**

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

## 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*)



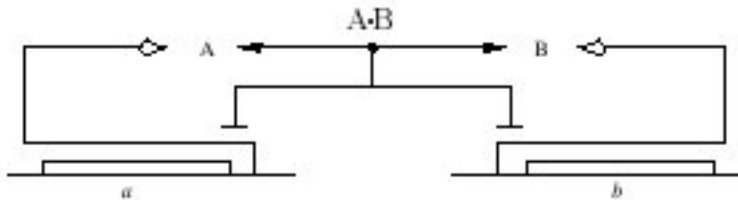
## *Simulace v GNA – vlastnosti*

- 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  $D$ .

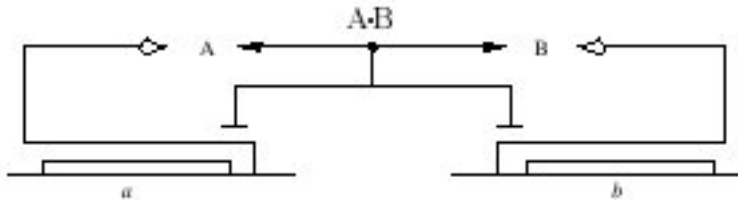
- algoritmus kvalitativní simulace GNA nadaproximuje (konzervativnost) znalost o tranzientních stavech

## 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  $b$ :  $0 < \theta_b^1 < \max_b$

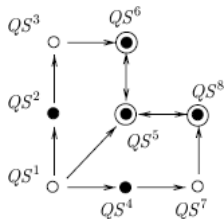
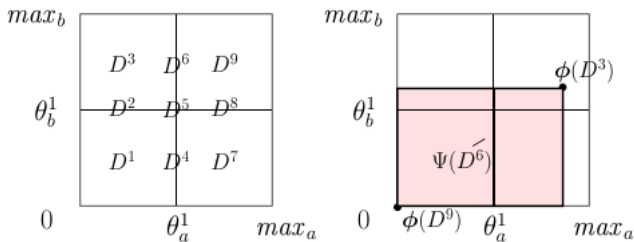
## Simulace v GNA – neúplnost



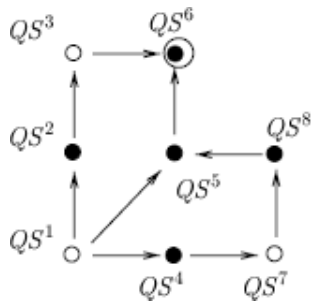
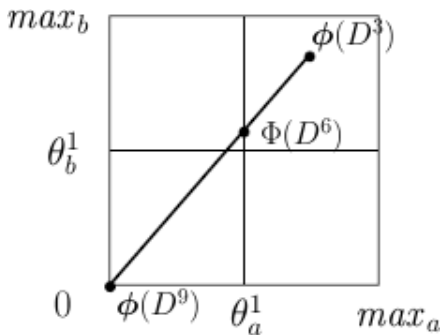
- $\frac{da}{dt} = \beta_a(1 - s^+(a, \theta_a^1)s^+(b, \theta_b^1)) - \gamma_a a$
- $\frac{db}{dt} = \beta_b(1 - s^+(a, \theta_a^1)s^+(b, \theta_b^1)) - \gamma_b b$
- dynamika genu  $a$ :  $\theta_a^1 < \frac{\beta_a}{\gamma_a} < \max_a$
- dynamika genu  $b$ :  $\theta_b^1 < \frac{\beta_b}{\gamma_b}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



# Simulace v GNA – neúplnost



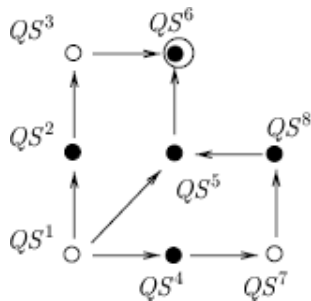
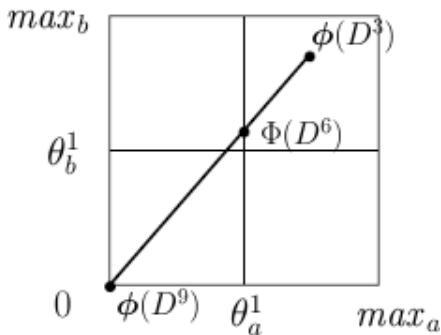
# Simulace v GNA – neúplnost



$$\Phi(D_6) \in D_6$$

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

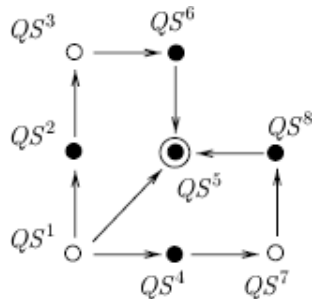
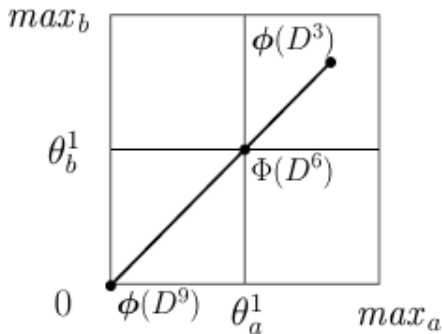
# Simulace v GNA – neúplnost



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

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

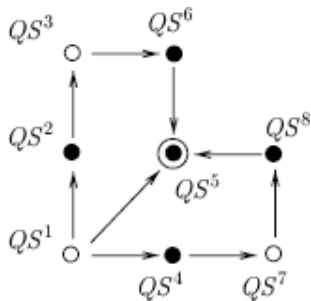
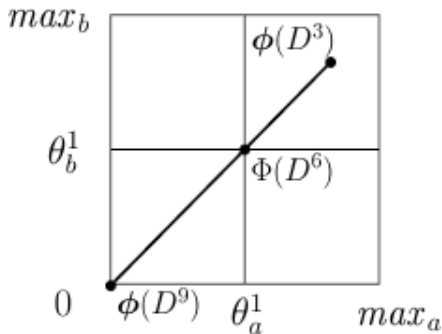
# Simulace v GNA – neúplnost



$$\Phi(D_6) \in D_5$$

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

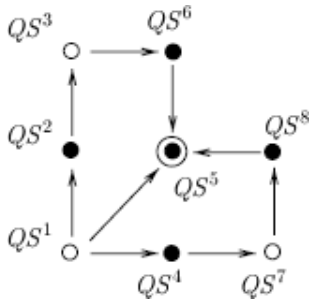
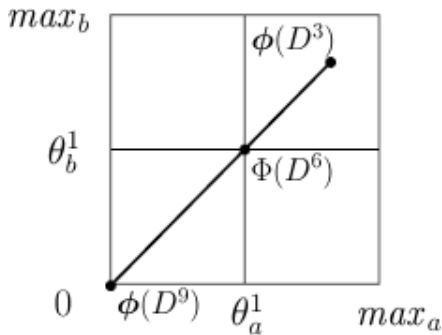
# Simulace v GNA – neúplnost



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

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

# Simulace v GNA – neúplnost



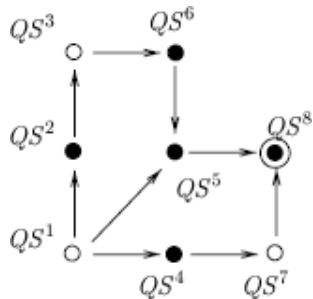
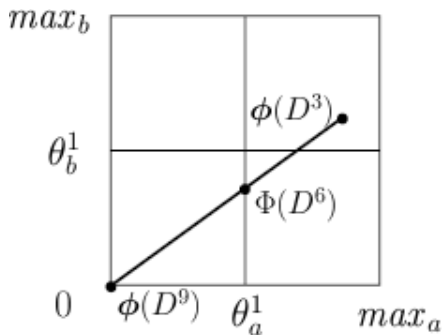
$$\Phi(D_6) \in D_5$$

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

$$\Phi(D_5) \in D_5$$

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

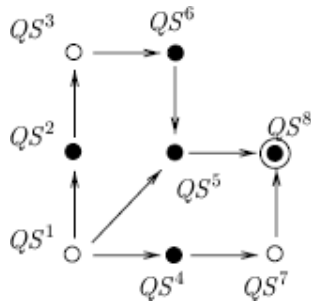
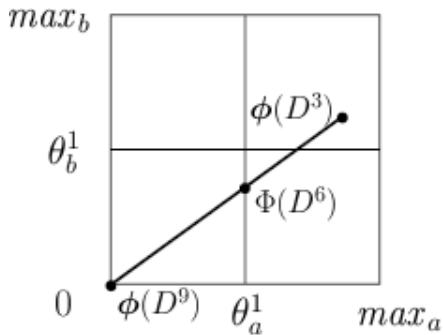
# Simulace v GNA – neúplnost



$$\Phi(D_6) \in D_4$$

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

# Simulace v GNA – neúplnost

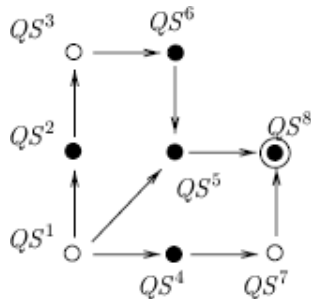
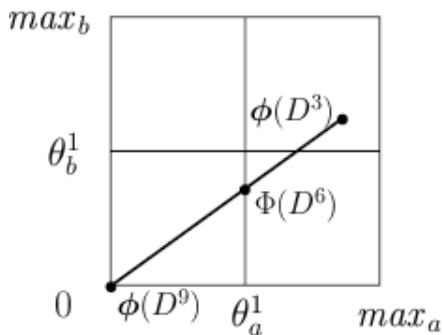


$$\Phi(D_6) \in D_4 \quad \Psi(D_6) \in \bigcup_{i=1}^9 D_i$$

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







# Simulace v GNA – neúplnost



$$\begin{aligned} \Phi(D_6) &\in D_4 & \Psi(D_6) &\in \bigcup_{i=1}^9 D_i \\ \Phi(D_5) &\in D_4 & \Psi(D_5) &\in \bigcup_{i=1}^9 D_i \end{aligned}$$

## 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.