PA052: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

4.11.2010

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

EVROPSKÁ UNIE

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Obsah

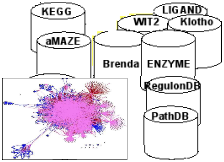
Modelování dynamiky biologického systému

Specifikace modelu

Proces vytváření modelu ve schématu SB

rekonstrukce sítí

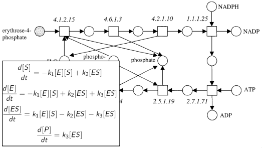
databáze biol. znalostí + literatura



biologická síť →

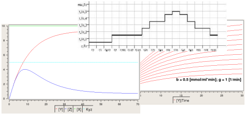
specifikace modelu

SBML, diferenciální rovnice,
boolovská síť, Petriho síť, ...



analýza modelu

statická analýza, numerická simulace,
analytické metody, model checking



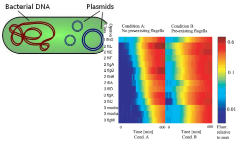
verifikace hypotéz, detekce vlastností
vyvození nových hypotéz

← objevené vlastnosti

dotazy na model →

validace modelu

genové reportéry, DNA microarray,
hmotnostní spektrometrie, ...



Obsah

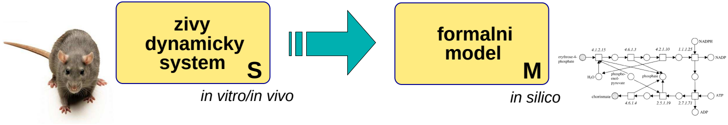
Modelování dynamiky biologického systému

Specifikace modelu

Proč dělat model dynamiky?

- nestačí jen statická znalost o existenci interakcí
- existence zpětných vazeb a jejich netriviální vliv na chování systému
- simulace chování při stanovených podmínkách
- predikce chování
    - inspirace pro experimenty
    - tvorba hypotéz
- detailní analýza důvodů (ne)platnosti hypotézy

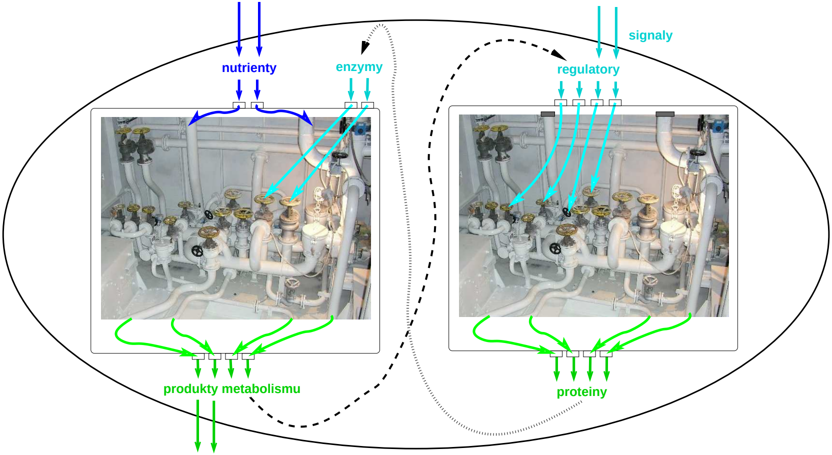
Model



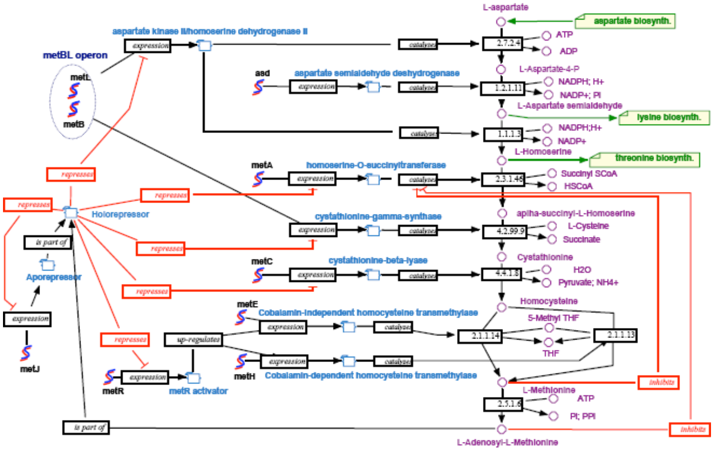
$$S \sim M$$

- abstrakce
- teoretický (idealizovaný) obraz
- umožňuje propojení existujících elementárních znalostí
- poskytuje systémový pohled

Modelované jevy



Modelované jevy



- dynamika biologické sítě = tok hmoty + regulační signály

Tvorba modelu

- identifikace stavových proměnných
  - formou **vektoru stavových proměnných**
- identifikace zákonů (pravidel) dynamiky
  - zákony mají formu funkce specifikující změnu hodnoty každé stavové proměnné v závislosti na současných a minulých hodnotách vektoru stavových proměnných
- identifikace případných **exogenních (vstupních) proměnných**
  - popisují vliv okolí na systém
  - jsou **nezávislé** na zákonech dynamiky

Tvorba modelu – příklad

$$AB \rightarrow A + B$$

- stavový vektor zachycuje počty molekul: $\langle \#[AB], \#[A], \#[B] \rangle$
- pravidlo: provedením reakce se z jedné molekuly AB stane molekula A a molekula B
  $\rightarrow$ modelovaným jevem jsou události "rozpadu" molekuly AB

$$\begin{aligned} \#[AB](t+1) &= \#[AB](t) - 1 \\ \#[A](t+1) &= \#[A](t) + 1 \\ \#[B](t+1) &= \#[B](t) + 1 \end{aligned}$$

- jako exogenní proměnnou lze chápat např. enzym katalyzující reakci

Tvorba modelu – příklad

$$AB \rightarrow A + B;\ E$$

- stavový vektor zachycuje počty molekul: $\langle \#[AB], \#[A], \#[B] \rangle$
- pravidlo: provedením reakce se z jedné molekuly AB stane molekula A a molekula B
  $\rightarrow$ modelovaným jevem jsou události “rozpadu” molekuly AB
- exogenní proměnná: enzym E (katalyzátor nezbytný pro provedení reakce)

$$\begin{aligned}
\#[AB](t+1) &= \textbf{if } \#[E] > 0 \textbf{ then } \#[AB](t) - 1 \\
\#[A](t+1) &= \textbf{if } \#[E] > 0 \textbf{ then } \#[A](t) + 1 \\
\#[B](t+1) &= \textbf{if } \#[E] > 0 \textbf{ then } \#[B](t) + 1
\end{aligned}$$

Tvorba modelu – příklad

$$AB + E \rightleftharpoons ABE \rightarrow A + B + E$$

- lze modelovat E jako exogenní proměnnou?

Tvorba modelu – příklad

$$AB + E \rightleftharpoons ABE \longrightarrow A + B + E$$

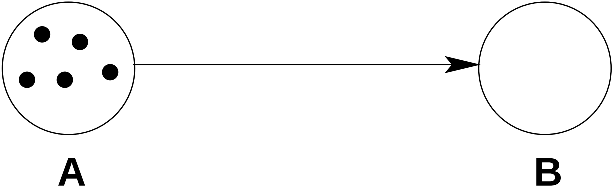
- lze modelovat E jako exogenní proměnnou?
- přímo nelze – zvolení exogenních proměnných závisí na uplatňované abstrakci

Tvorba modelu – abstrakce

- význam stavových proměnných
  - zachycení molekulární kvantity
  - vliv prostorového rozložení sledovaného objektu
    $\Rightarrow$ deterministické vs. nedeterministické rozložení
- význam pravidel dynamiky
  - deterministické vs. nedeterministické chování
    - volba následující události
  - modelování časového kroku
    - diskrétní chápání
      $\Rightarrow$ počet jednotek vs. kvalitativní změna
    - spojité chápání
      $\Rightarrow$ čas do nejbližší události vs. limitní časový krok

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$



$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} 3 \\ 2 \end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$$\begin{pmatrix}5\\0\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}4\\1\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}3\\2\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}2\\3\end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \to B$

$$\begin{pmatrix}5\\0\end{pmatrix} \to \begin{pmatrix}4\\1\end{pmatrix} \to \begin{pmatrix}3\\2\end{pmatrix} \to \begin{pmatrix}2\\3\end{pmatrix} \to \begin{pmatrix}1\\4\end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$$\begin{pmatrix}5\\0\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}4\\1\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}3\\2\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}2\\3\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}1\\4\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}0\\5\end{pmatrix}$$

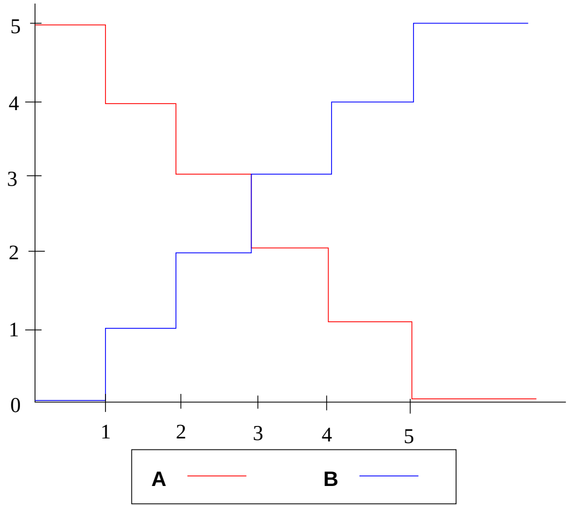
Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$$\begin{pmatrix}5\\0\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}4\\1\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}3\\2\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}2\\3\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}1\\4\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}0\\5\end{pmatrix}$$

- **diskrétní stavový vektor** (počet molekul)
- **čas modelován jako diskrétní krok nespecifikované délky**
- **deterministické chování**

Tvorba modelu – příklad abstrakce



Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$\mathbf{tt} : \#X > 0$ $\mathbf{ff} : \#X == 0$

$\begin{pmatrix} \mathbf{tt} \\ \mathbf{ff} \end{pmatrix}$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$\mathbf{tt} : \#X > 0 \qquad \mathbf{ff} : \#X == 0$

$$\begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\ \mathbf{ff}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\ \mathbf{tt}\end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$\mathbf{tt} : \#X > 0 \qquad \mathbf{ff} : \#X == 0$

$$\begin{pmatrix} \mathbf{tt} \\ \mathbf{ff} \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} \mathbf{tt} \\ \mathbf{tt} \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} \mathbf{tt} \\ \mathbf{tt} \end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$\mathbf{tt} : \#X > 0 \qquad \mathbf{ff} : \#X == 0$

$$\begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\ \mathbf{ff}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\ \mathbf{tt}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\ \mathbf{tt}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\ \mathbf{tt}\end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$\mathbf{tt} : \#X > 0 \qquad \mathbf{ff} : \#X == 0$

$$\begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\ \mathbf{ff}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\ \mathbf{tt}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\ \mathbf{tt}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\ \mathbf{tt}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\ \mathbf{tt}\end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$\mathbf{tt} : \#X > 0 \qquad \mathbf{ff} : \#X == 0$

$$\begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\\mathbf{ff}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\\mathbf{tt}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\\mathbf{tt}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\\mathbf{tt}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\\mathbf{tt}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{ff}\\\mathbf{tt}\end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$\mathbf{tt} : \#X > 0 \qquad \mathbf{ff} : \#X == 0$

$$\begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\ \mathbf{ff}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{tt}\\ \mathbf{tt}\end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix}\mathbf{ff}\\ \mathbf{tt}\end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

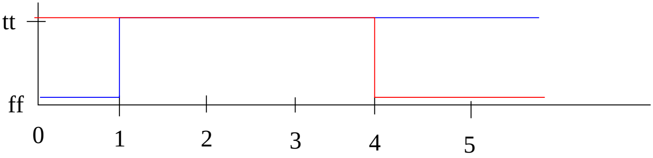
Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

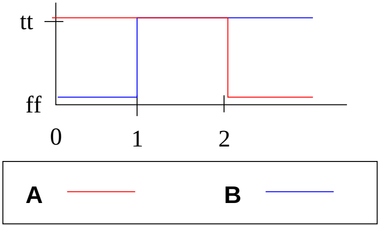
$$\mathbf{tt} : \#X > 0 \qquad \mathbf{ff} : \#X == 0$$

$$\begin{pmatrix} \mathbf{tt} \\ \mathbf{ff} \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} \mathbf{tt} \\ \mathbf{tt} \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} \mathbf{ff} \\ \mathbf{tt} \end{pmatrix}$$

- **kvalitativní stavový vektor** (kvalitativní vlastnost)
- **čas není modelován – pouze kvalitativní změna stavu**
- **deterministické chování**

Tvorba modelu – příklad abstrakce

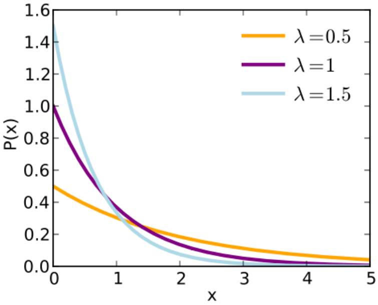


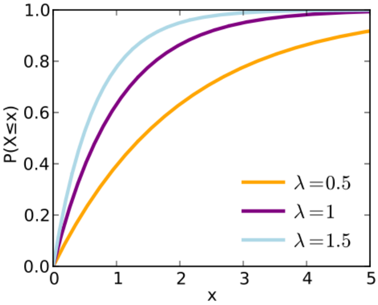


Tvorba modelu – příklad abstrakce

- jevy (události) nastávají s určitou průměrnou frekvencí
- dobu mezi dvěma událostmi charakterizuje exponenciální rozložení

$$X \sim Exp(\lambda) \qquad P(x) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda x}, & x \geq 0, \\ 0, & jinak. \end{cases} \qquad E(X) = \frac{1}{\lambda}$$





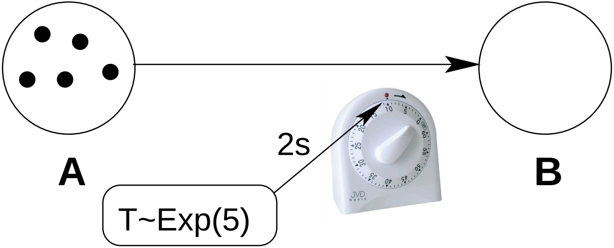
Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$



$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow$$

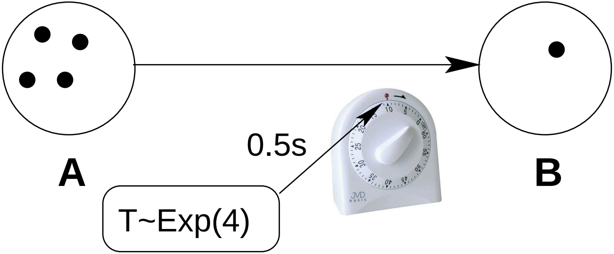
Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$$\begin{pmatrix} 5 \\ 0 \end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$



$$\begin{pmatrix}5\\0\end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix}4\\1\end{pmatrix} \rightarrow$$

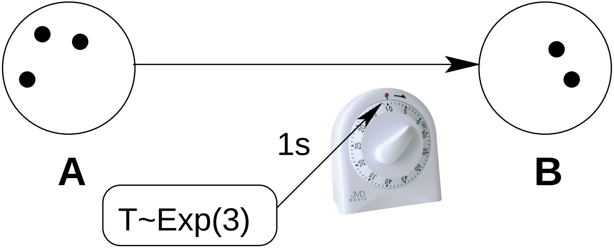
Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$$\begin{pmatrix}5\\0\end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix}4\\1\end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix}3\\2\end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$



$$\begin{pmatrix}5\\0\end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix}4\\1\end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix}3\\2\end{pmatrix} \rightarrow$$

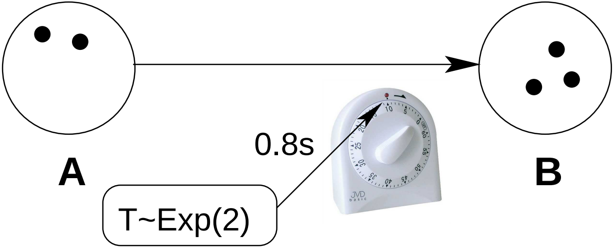
Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$$\begin{pmatrix}5\\0\end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix}4\\1\end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix}3\\2\end{pmatrix} \rightarrow (1s) \rightarrow \begin{pmatrix}2\\3\end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

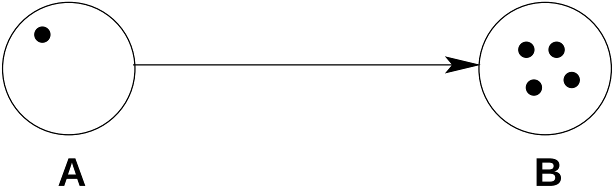
Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$



$$\begin{pmatrix}5\\0\end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix}4\\1\end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix}3\\2\end{pmatrix} \rightarrow (1s) \rightarrow \begin{pmatrix}2\\3\end{pmatrix} \rightarrow$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

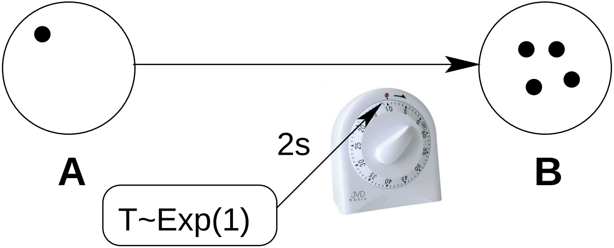
Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$



$$\begin{pmatrix}5\\0\end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix}4\\1\end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix}3\\2\end{pmatrix} \rightarrow (1s) \rightarrow \begin{pmatrix}2\\3\end{pmatrix} \rightarrow (0.8s) \rightarrow \begin{pmatrix}1\\4\end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$



$$\begin{pmatrix}5\\0\end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix}4\\1\end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix}3\\2\end{pmatrix} \rightarrow (1s) \rightarrow \begin{pmatrix}2\\3\end{pmatrix} \rightarrow$$
$$(0.8s) \rightarrow \begin{pmatrix}1\\4\end{pmatrix} \rightarrow$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$$\begin{pmatrix}5\\0\end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix}4\\1\end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix}3\\2\end{pmatrix} \rightarrow (1s) \rightarrow \begin{pmatrix}2\\3\end{pmatrix} \rightarrow (0.8s) \rightarrow \begin{pmatrix}1\\4\end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix}0\\5\end{pmatrix}$$

Tvorba modelu – příklad abstrakce

Uvažujme reakci: $A \rightarrow B$

$$\begin{pmatrix}5\\0\end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix}4\\1\end{pmatrix} \rightarrow (0.5s) \rightarrow \begin{pmatrix}3\\2\end{pmatrix} \rightarrow (1s) \rightarrow \begin{pmatrix}2\\3\end{pmatrix} \rightarrow (0.8s) \rightarrow \begin{pmatrix}1\\4\end{pmatrix} \rightarrow (2s) \rightarrow \begin{pmatrix}0\\5\end{pmatrix}$$

- **diskrétní stavový vektor** (počet molekul)
- **kvantitativní reprezentace času**
- **nedeterministické chování** (různé časy – výběr z *Exp*())

Tvorba modelu – příklad abstrakce

- význam parametru λ – průměrná frekvence výskytu události
- v příkladu $A \rightarrow B$ závisí na aktuálním stavu $\#A$
  je tedy funkcí $\#A(t)$:

$$X \sim Exp(\lambda(\#A(t)))$$

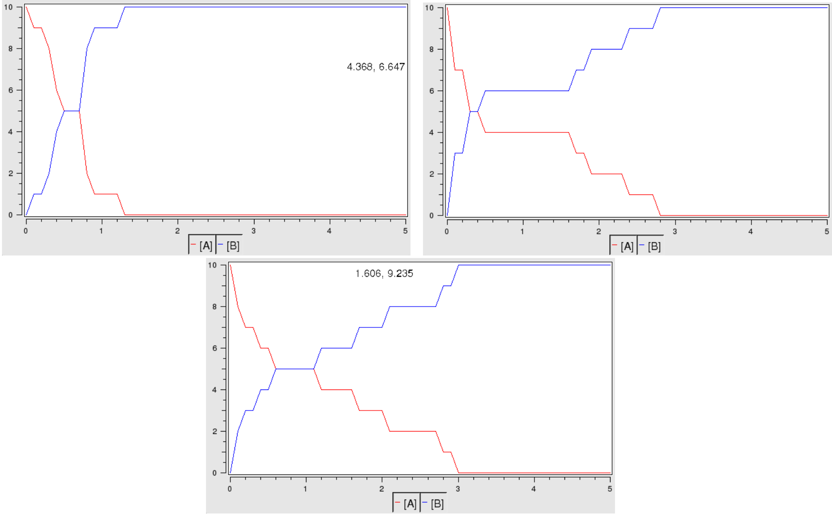
- závislost je přímá – zákon o aktivním působení hmoty:

$$\lambda(\#A(t)) = k \cdot \#A(t)$$

  k určuje "reaktivnost" jedné molekuly, tj. průměrnou frekvenci výskytu události "zreagování molekuly" za jednotku času
- molekuly mají "stejnou šanci" vstoupit do reakce

Daniel T. Gillespie (1977). "Exact Stochastic Simulation of Coupled Chemical Reactions". The Journal of Physical Chemistry 81(25):2340-2361

Tvorba modelu – příklad abstrakce



Diskrétní vs. spojitý stavový vektor

- molární koncentrace $[M]$:

$$c = \frac{n}{V}$$

  kde n je množství látky $[mol]$, V je objem roztoku $[l]$
- vyjadřuje se pomocí Avogadrovy konstanty (počet částic v 1 molu):

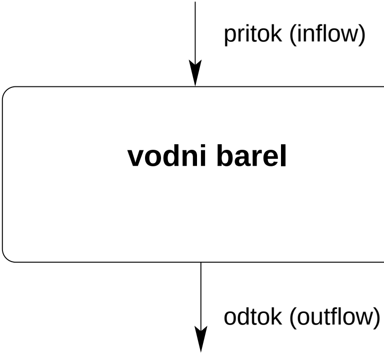
$$c = \frac{N}{N_A \cdot V}$$

  kde N_A Avogadrova konstanta $[mol^{-1}]$, V objem roztoku $[l]$ a N je počet molekul.
- převodní faktor $\gamma = N_A \cdot V$:

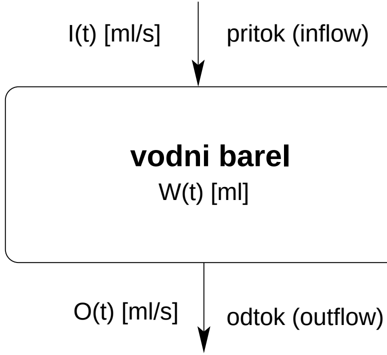
$$N = c \cdot \gamma$$

$$c = \frac{N}{\gamma}$$

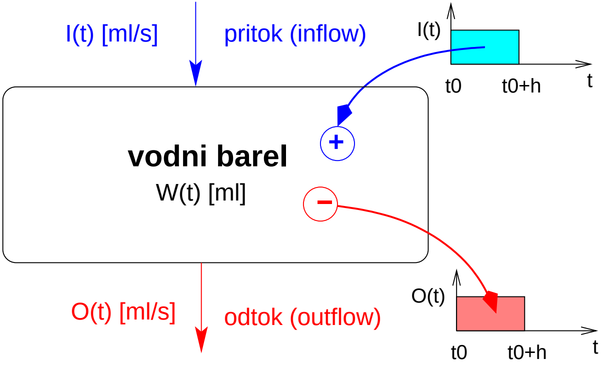
Spojitý model



Spojitý model



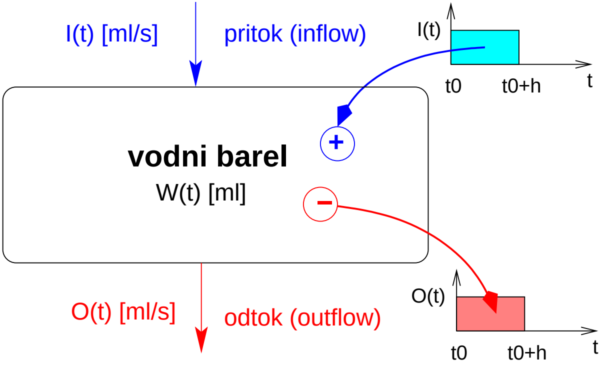
Spojitý model



Uvažujme h malý časový úsek v němž změny $I(t)$ a $O(t)$ (pro $t \in \langle t_0, t_0 + h \rangle$) jsou zanedbatelné. Potom lze psát:

$$W(t + h) = W(t) + I(t) \cdot h - O(t) \cdot h$$

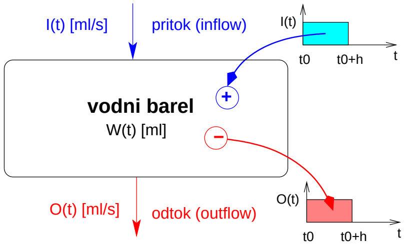
Spojitý model



$$\frac{W(t+h) - W(t)}{h} = I(t) - O(t)$$

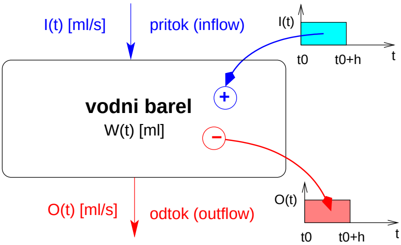
$$h \to 0 \Rightarrow \frac{dW}{dt} = I(t) - O(t)$$

Spojitý model



- uvažujme $I(t) = 0$, jak závisí $O(t)$ na obsahu barelu $W(t)$?

Spojitý model



- uvažujme $I(t) = 0$, jak závisí $O(t)$ na obsahu barelu $W(t)$?
- $O(t) \cdot h = W(t) - W(t+h) \Rightarrow$ pro $h \rightarrow 0$: $O(t) = -\frac{dW}{dt}$
- v termodynamice byla dokázána (za zjednodušujících termodynamických podmínek) přímá závislost $O(t)$ na $W(t)$:

$$O(t) = k \cdot W(t)$$

kde k je konstanta charakterizující přímou úměrnost $[s^{-1}]$

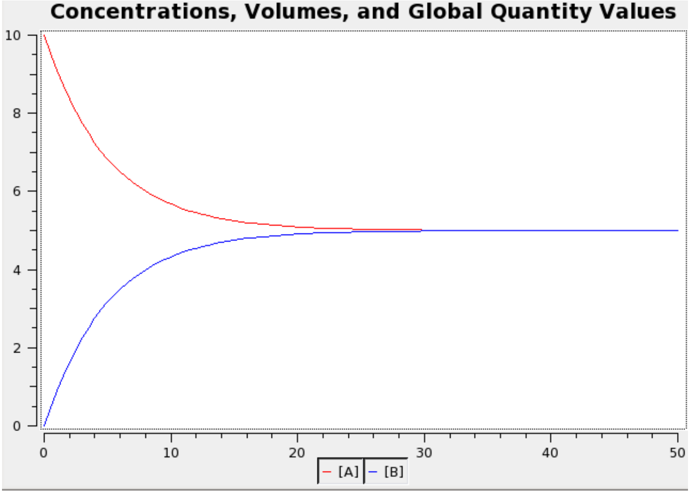
Kroemer, Herbert; Kittel, Charles (1980). Thermal Physics (2nd ed.). W. H. Freeman Company.

Spojitý model

- reakční tok (flux): $F(t) = k \cdot A(t)$
  - tzv. zákon o aktivním působení hmoty
  - k charakterizuje rychlost reakce $[s^{-1}]$
- $\frac{dB}{dt} = -\frac{dA}{dt} = F(t)$

Savageau MA. Biochemical systems analysis. I. Some mathematical properties of the rate law for the component enzymatic reactions. J Theor Biol. 1969 Dec;25(3):365-9.

Spojitý model



Kvantitativní modely dynamiky

Spojitý model

- makropohled — předpoklad vysoké molární koncentrace látek
  - populační pohled (průměrné chování)
  - stav $\equiv$ vektor aktuálních koncentrací látek
  - za daných podmínek generuje **jediné** chování

Stochastický model

- mikropohled (mezopohled) — interakce individuálních molekul
  - individuální pohled (chování jedince)
  - stav$\equiv$ vektor aktuálního počtu molekul jednotlivých látek
  - za daných podmínek generuje **více různých** chování

Spojitý vs. stochastický model

Model stavu

- stochastický pohled – počet molekul N
- spojitý pohled – koncentrace c

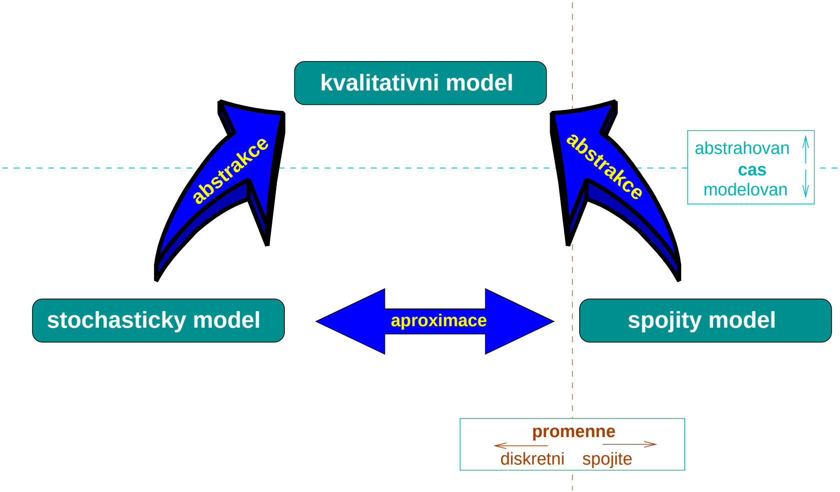
$$c = \frac{N}{N_A \cdot V}$$

- vždy předpoklad dobré promíchanosti média (“well-stirred”)

Model času

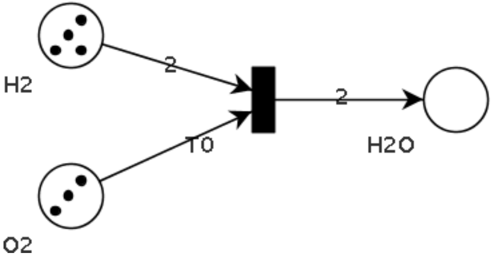
- stochastický pohled – nedeterministický výskyt události v čase, čas samplován ze spojitého rozložení (čas explicitní)
- spojitý pohled – deterministické chování “masy” událostí v limitně malém okamžiku (čas implicitní)

Modely dynamiky



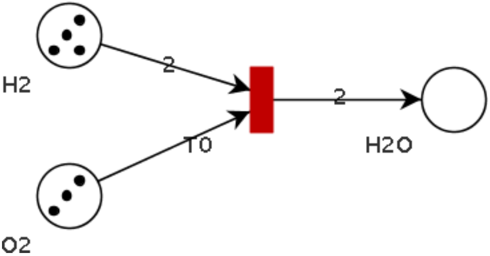
Tvorba modelu – interakce vyššího řádu

$$2H_2O + O_2 \rightarrow 2H_2O$$



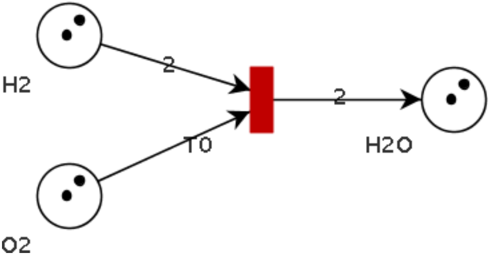
Tvorba modelu – interakce vyššího řádu

$$2H_2O + O_2 \rightarrow 2H_2O$$



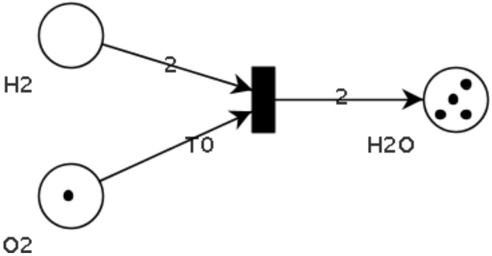
Tvorba modelu – interakce vyššího řádu

$$2H_2O + O_2 \rightarrow 2H_2O$$



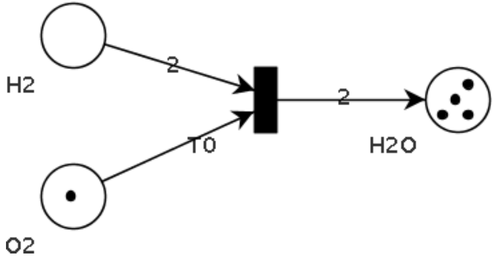
Tvorba modelu – interakce vyššího řádu

$$2H_2O + O_2 \rightarrow 2H_2O$$



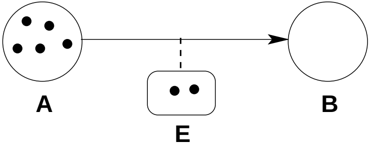
Tvorba modelu – interakce vyššího řádu

$$2H_2O + O_2 \rightarrow 2H_2O$$



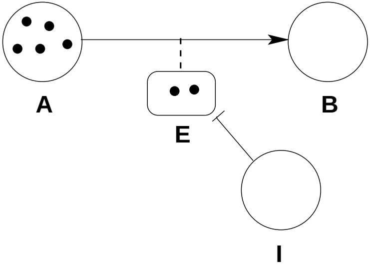
diskrétní	stochastický	spojitý
(4,3,0) ↓ (2,2,2) ↓ (0,1,4)	$Exp(\lambda(\#H, \#O_2))$	$F(t) = k \cdot [H]^2[O_2]$

Tvorba modelu – interakce vyššího řádu



diskrétní	stochastický	spojitý
if $E > 0$ then $A \to B$	$Exp(\lambda(\#A, \#E))$	$F(t) = V(A, E)$

Tvorba modelu – regulační signály

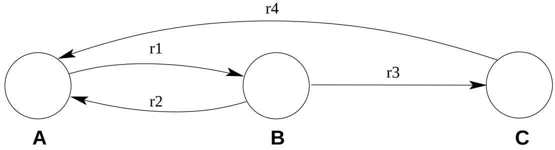


diskrétní	stochastický	spojitý
if $E > 0$ and $I < 1$ then $A \rightarrow B$	$Exp(\lambda(\#A, \#E, \#I))$	$F(t) = V(A, E, I)$

Tvorba modelu – zobecnění na sítě interakcí

- interakce probíhají paralelně
- jsou vzájemně provázané
- vytvářejí zpětné vazby
- četné regulační efekty

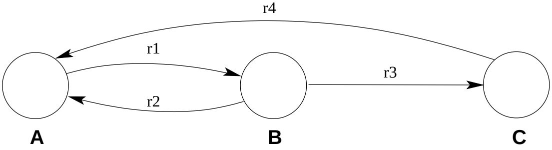
Tvorba modelu – zobecnění na sítě interakcí



Diskrétní/kvalitativní model

- synchronní/asynchronní modelování souběhu
- prokládání (interleaving)
  $\Rightarrow$ všechna uspořádání $\{r_1, r_2, r_3, r_4\}$
  $\Rightarrow$ nedeterminismus způsobený abstrakcí

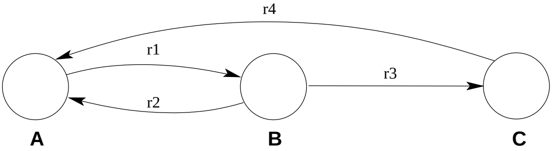
Tvorba modelu – zobecnění na sítě interakcí



Stochastický model

- soupeření interakcí v čase
- součástí modelování času (kvantizovaný nedeterminismus)
- opět prokládání (interleaving), ale v čase
- pravděpodobnost výskytu dvou událostí v témže okamžiku je prakticky nulová

Tvorba modelu – zobecnění na sítě interakcí



Spojitý model

- individuální interakce komponovány do celkového průměrného efektu
- efekt v limitním čase (deterministická změna stavu)
- všechny složky efektu synchronní

$$\frac{dA}{dt} = F_2(t) + F_4(t) - F_1(t)$$
$$\frac{dB}{dt} = F_1(t) - F_2(t) - F_3(t)$$
$$\frac{dC}{dt} = F_3(t) - F_4(t)$$

Obsah

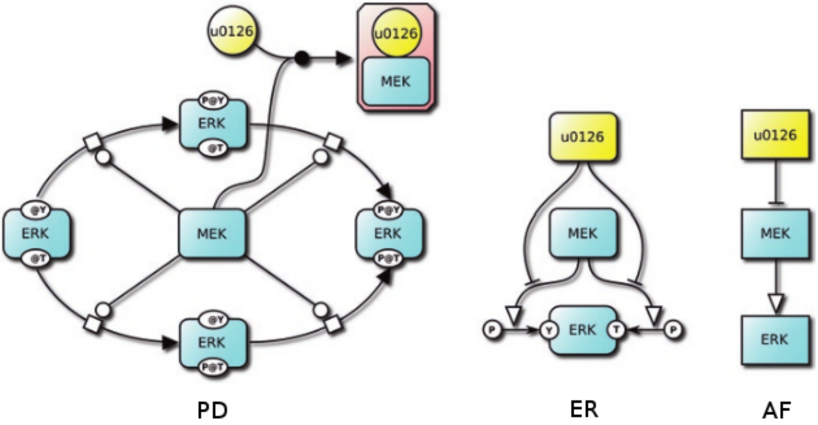
Modelování dynamiky biologického systému

Specifikace modelu

Specifikace modelu – SBGN

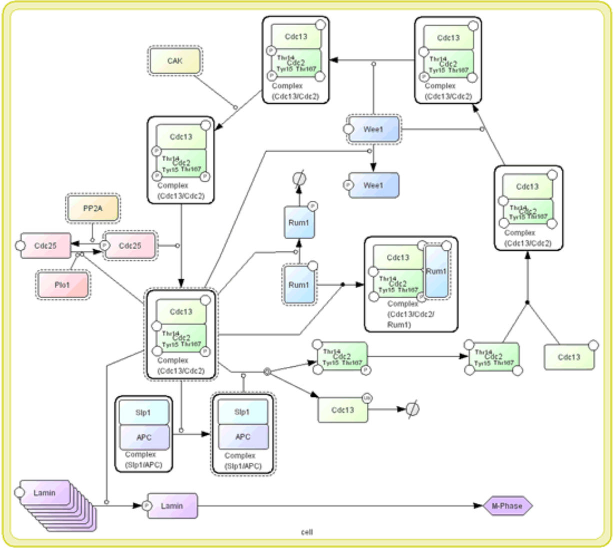
- iniciativa SBGN.org (od 2008): Systems Biology Graphical Notation
- tvorba standardu pro grafický popis biologických modelů
- `http://sbgn.org`
- Nature Biotechnology (doi:10.1038/nbt.1558, 08/2009)
- zahrhuje notace:
    - SBGN PD (Process Description) (doi:10.1038/npre.2009.3721.1)
    - SBGN ER (Entity Relationship) (doi:10.1038/npre.2009.3719.1)
    - SBGN AF (Activity Flow) (doi:10.1038/npre.2009.3724.1)
- SBGN PD podporováno nástrojem CellDesigner
- export do SBML (XML standard pro modely)

Specifikace modelu – SBGN



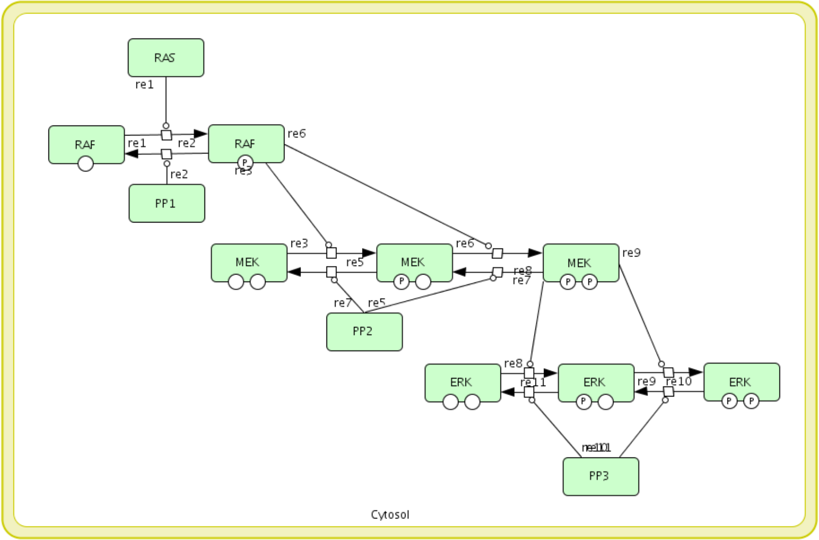
- PD: úroveň biochemických interakcí (nejkonkrétnější)
- ER: vztahy mezi interakcemi a komponentami
- AF: abstrakce až na úroveň vztahů mezi komponentami

Specifikace modelu – SBGN v CellDesigneru

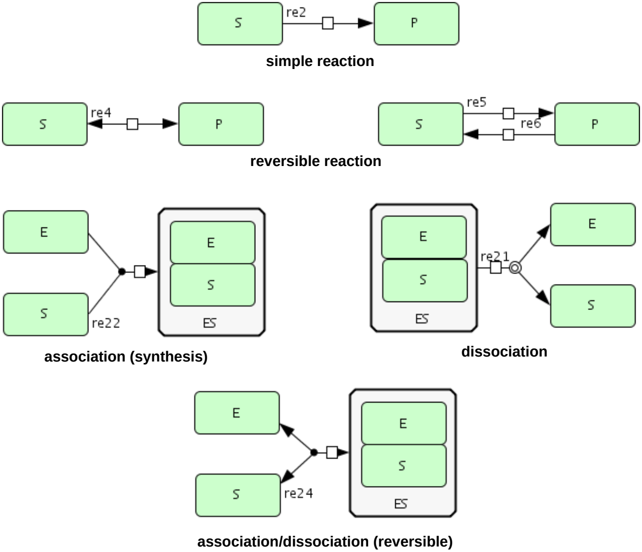


Specifikace modelu – SBGN v CellDesigneru

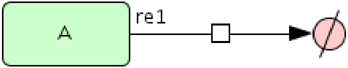
Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK



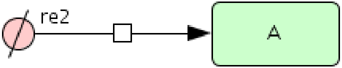
Specifikace modelu – základní reakce (SBGN)



Specifikace modelu – základní reakce (SBGN)



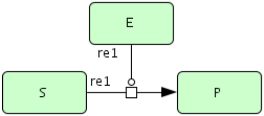
degradace



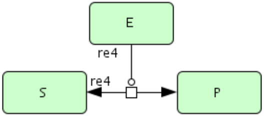
inflow

Specifikace modelu – katalytické reakce (SBGN)

Enzyme Kinetics
(Michaelis−Menten)



simple enzymatic reaction (catalysis)

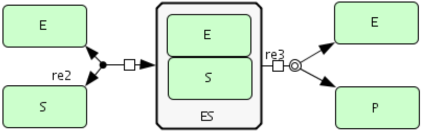


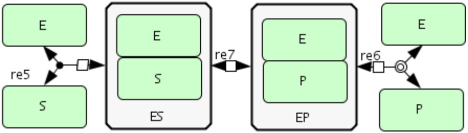
reversible enzymatic reaction

interakce: hyperhrany (reakce + regulace)

=

Mass−action Kinetics

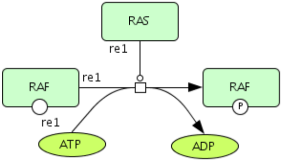




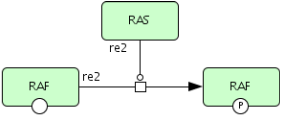
interakce: hyperhrany (reakce)

Specifikace modelu – katalytické reakce (SBGN)

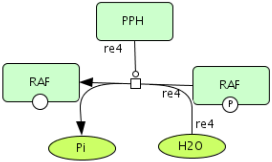
Příklady katalytických reakcí



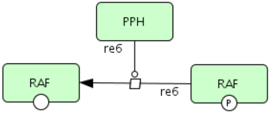
fosforylace



fosforylace (zjednodusena verze)

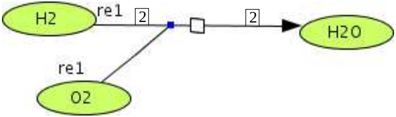


defosforylace



defosforylace (zjednodusena verze)

Specifikace modelu – stoichiometrické reakce (SBGN)

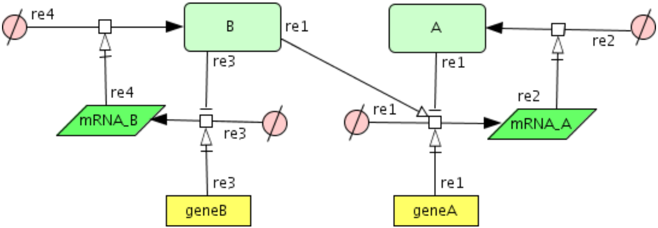


	re1
H2	−2
O2	−1
H2O	2

$$2H_2 + O_2 \rightarrow 2H_2O$$

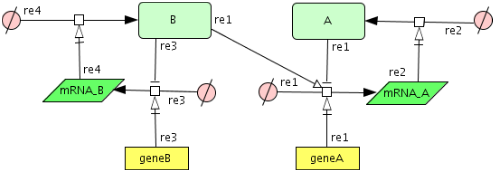
Specifikace modelu – genetické regulace (SBGN)

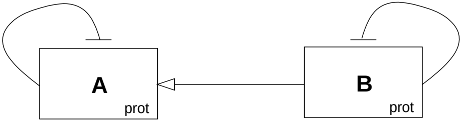
Příklad trnaskripční regulace v Process Diagramu



Specifikace modelu – genetické regulace (SBGN)

Zjednodušení vyjádřené v Activity Flow





SBGN specifikace modelu

- SBGN umožňuje poměrně přesný zápis sítí
- podobně jako UML nemá jednoznačnou syntax
  - více možností zápisu téhož objektu/jevu
- podobně jako UML nemá formální (operační/denotační) sémantiku
  - význam hyperhran v PD diagramech
  - význam hran a uzlů (aktivit) v AF diagramech

SBML specifikace modelu

- Systems Biology Markup Language (`http://sbml.org/`)
- standard pro biologické modely (XML formát)
- hlavní část SBML popisuje hypergraf (biologickou síť)
- základní elementy:
    - substance (ListOfSpecies) – uzly grafu
    - reakce (ListOfReactions) – hyperhrany
- substance mají význam proměnných (v libovolných jednotkách)
- reakce jsou interakce mezi substancemi
    - `reaktanty, produkty, [ modifikátory ]`
    - vždy musí být neprázdná alespoň množina reaktantů nebo produktů
    - k reakcím možno definovat sémantiku (kineticLaw)
    - všechny objekty lze anotovat (standard MIRIAM) `http://biomodels.net/miriam/`