PA052: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

18.11.2010

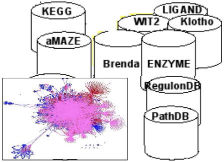
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.
EVROPSKÁ UNIE
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Obsah

Specifikace a analýza modelu v kontextu SB

rekonstrukce sítí

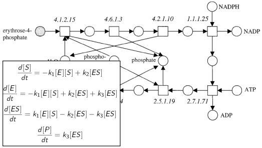
databáze biol. znalostí + literatura



biologická síť

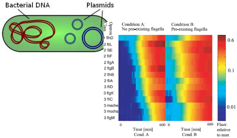
specifikace modelu

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



validace modelu

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

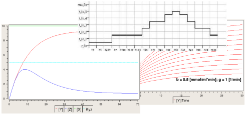


objevené vlastnosti

dotazy na model

analýza modelu

statická analýza, numerická simulace,
analytické metody, model checking



verifikace hypotéz, detekce vlastností
vyvození nových hypotéz

Obsah

Definice Petriho sítě – syntax

Petriho síť je čtveřice $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$, kde:

- P je konečná neprázdná množina *míst* (places),
- T je konečná neprázdná množina *přechodů* (transitions),
- $f : ((P \times T) \cup (T \times P)) \to \mathbb{N}$ je množina orientovaných hran vážených celými čísly,
- $m_0 : P \to \mathbb{N}$ je *iniciální označkování* (marking).

Petriho síť je graficky znázorňována jako bipartitní graf, místa jsou značena kružnicemi, přechody čtverci.

Definice Petriho sítě – sémantika

Mějme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$.

- přechod $t \in T$ je *uschopněn* v označkování m, pokud $\forall p \in \bullet t.\, m(p) \geq f(p, t)$; značíme $m[t\rangle$
- libovolný přechod, který je uschopněn, může být *proveden*
- při provedení přechodu je dosaženo nové označkování m', píšeme $m[t\rangle m'$, splňující $\forall p \in P.\, m'(p) = m(p) - f(p, t) + f(t, p)$
- přechod je proveden atomicky
- provedení přechodu spotřebovává nulový čas.

Sémantika celé sítě je definována jako množina všech proveditelných sekvencí přechodů, typicky fixováno k danému iniciálnímu označkování. Uspořádání v sekvencích může být úplné (interleaving) nebo částečné (partial order).

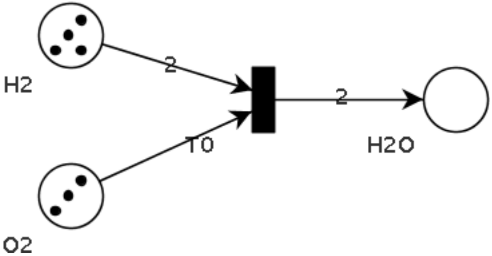
Definice Petriho sítě – sémantika

- množina všech dosažitelných označkování z daného označkování m je značena $[m\rangle$
- typicky zajímavá $[m_0\rangle$ pro iniciální marking m_0
- označkování lze zapisovat maticově jako (sloupcové) vektory:

$$m = \left((m(p))_{p\in P}\right)^T$$

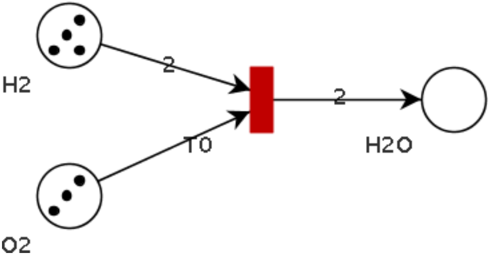
Petriho síť – příklad

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



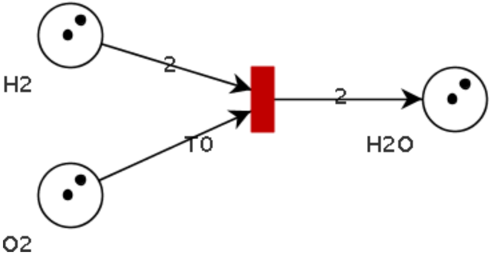
Petriho síť – příklad

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



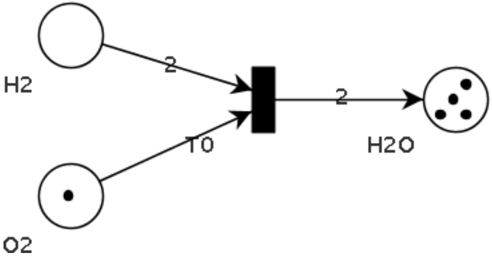
Petriho síť – příklad

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



Petriho síť – příklad

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



Petriho síť – možnosti sémantiky

- diskrétní chápání míst

$$m'(p) = m(p) - f(p,t) + f(t,p)$$

- spojité chápání míst

$$\frac{dm(p)}{dt} = \sum_{t \in \bullet p} f(t,p)v(t) - \sum_{t \in p \bullet} f(p,t)v(t)$$

kde $v(t)$ je spojitá funkce charakterizující okamžitý tok přechodem t, např. zákon o aktivním působení hmoty

Petriho síť – možnosti sémantiky

- stochastické chápání přechodů
  $\longrightarrow$ označkování jako stochastický proces $\{m(t) | t \in \mathbb{R}_0^+\}$
- pravděpodobnost provedení přechodu r v čase τ:

$$\tau \sim Exp(\lambda_r(m))$$

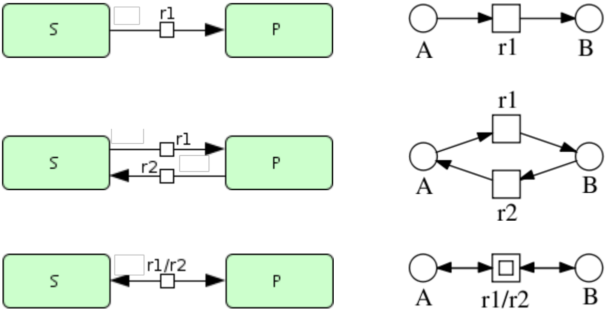
$$f_r(\tau) = \lambda_r(m) e^{(-\lambda_r(m)\tau)}$$

  kde $\lambda_r(m)$ je funkce přiřazující přechodu r hazard
- splňuje Markovovu vlastnost (Markovův řetězec) – viz PA054

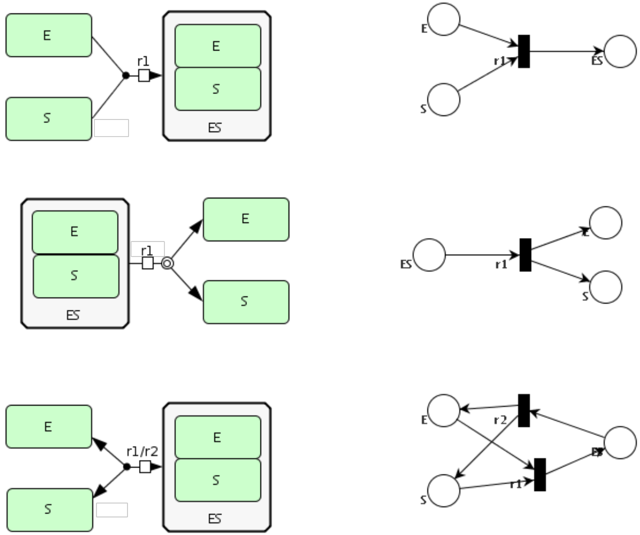
Petriho síť – možnosti analýzy

- statická analýza
  - ohraničenost, živost, reverzibilnost
  - stabilní konfigurace toku hmoty
  - konzervace hmoty
  - v principu analogie stoichiometrické analýzy
- kvalitativní analýza
  - dosažitelnost
    $\rightarrow$ ohraničenost, živost, reverzibilnost, dead-lock
- kvantitativní analýza
  - emergentní vlastnosti dynamiky

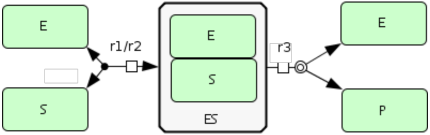
Petriho síť a biologický model

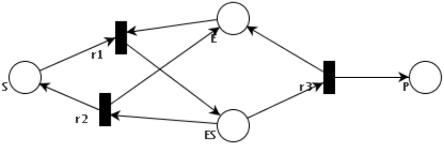


Petriho síť a biologický model

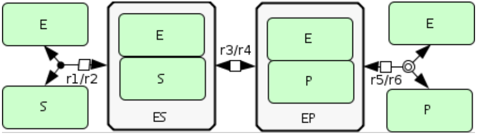


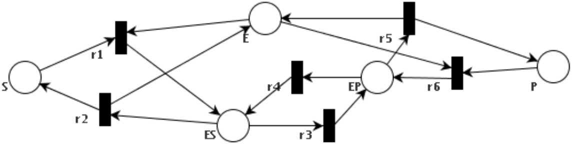
Petriho síť a biologický model



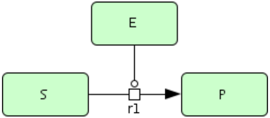


Petriho síť a biologický model

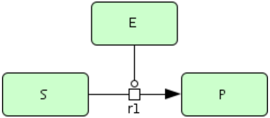


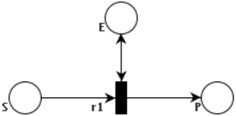


Petriho síť a biologický model

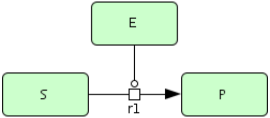


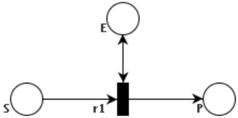
Petriho síť a biologický model

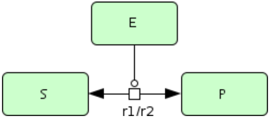




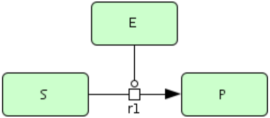
Petriho síť a biologický model

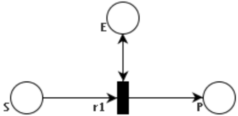


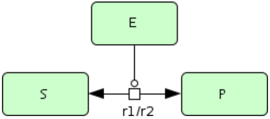


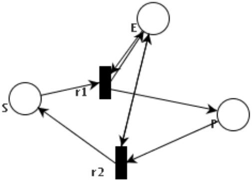


Petriho síť a biologický model



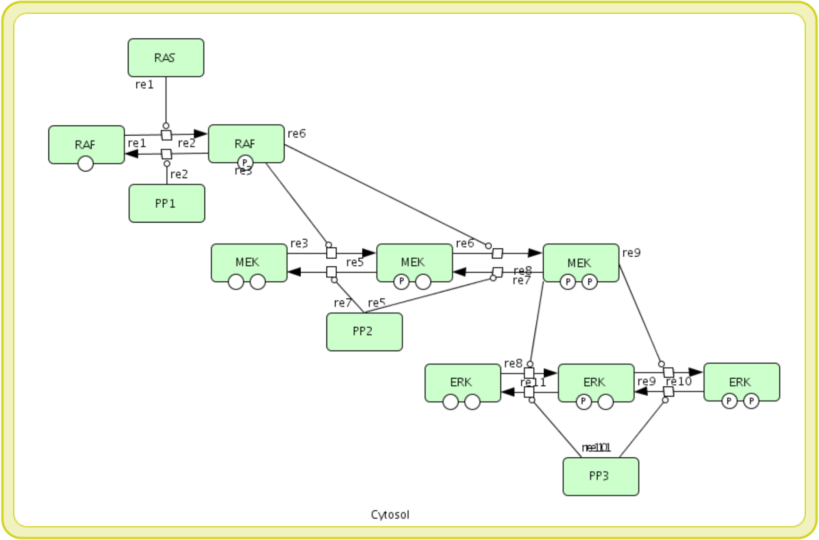






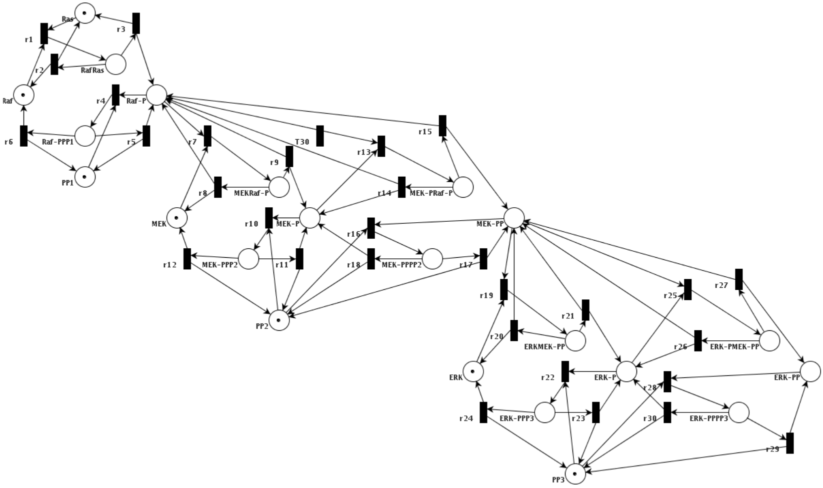
Specifikace modelů pomocí Petriho sítí

Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK

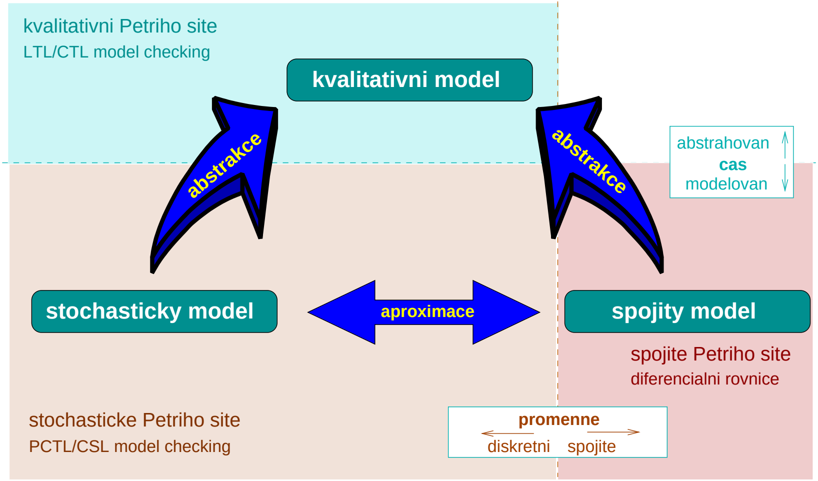


Specifikace modelů pomocí Petriho sítí

Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK



Spojitý vs. diskrétní model



M. Heiner, D. Gilbert, R. Donaldson. Petri Nets for Systems and Synthetic Biology. In Formal Methods for Computational Systems Biology, volume 5016 of LNCS, pages 215-264, Springer, 2008.

Petriho síť – expresivita

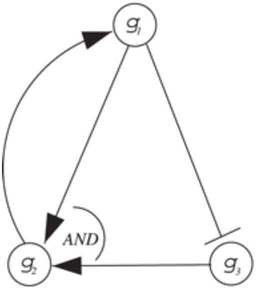
- univerzální výpočetní formalismus
- plně zachycuje reakční sítě – tok hmoty
  - možnost uplatnit tradiční modelovací principy
  - využití výsledků počítačové vědy
- zachycení regulační logiky
  - problém se zachycením negativní/pozitivní vazby
  - na kvalitativní úrovni lze řešit
  - na kvantitativní úrovni nutno rozšíření: hybridní Petriho sítě

Obsah

Abstrakce regulační logiky

- studováno u genové regulace
- vliv exprese genů v jednom časovém okamžiku na expresi v následujícím časovém okamžiku
- dvou/vícestavová sémantika genu
- boolovská logika nad pozitivními a negativními vazbami

Abstrakce regulační logiky

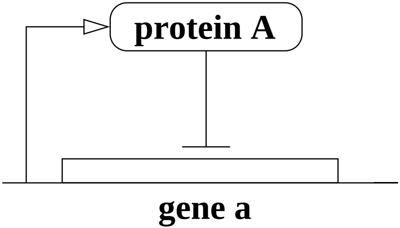


(a) Boolean network

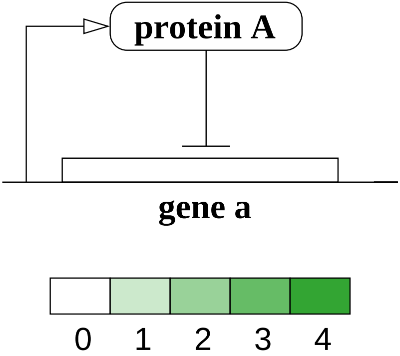
Current			Next		
g_1	g_2	g_3	g_1'	g_2'	g_3'
0	0	0	0	0	1
0	0	1	0	0	1
0	1	0	1	0	1
0	1	1	1	0	1
1	0	0	0	0	0
1	0	1	0	1	0
1	1	0	1	0	0
1	1	1	1	1	0

(b) Truth table

Příklad modelu – autoregulace

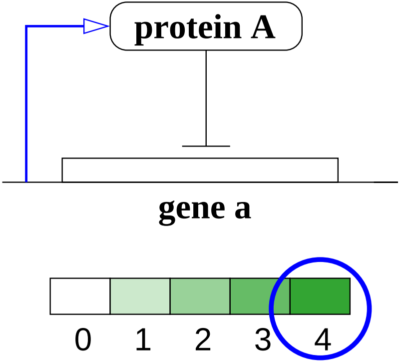


Příklad modelu – autoregulace



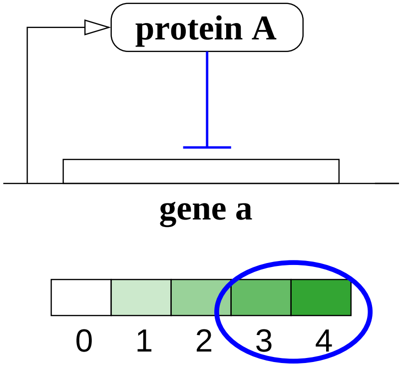
- identifikace diskrétních úrovní exprese

Příklad modelu – autoregulace



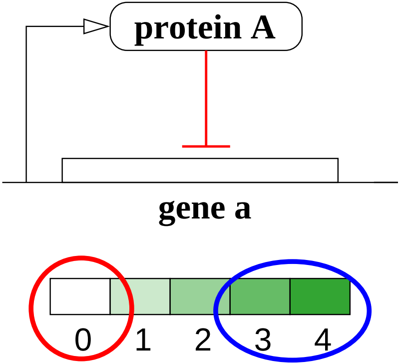
- spontánní (tzv. bázová) transkripce: $A \rightarrow 4$

Příklad modelu – autoregulace



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

Příklad modelu – autoregulace



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

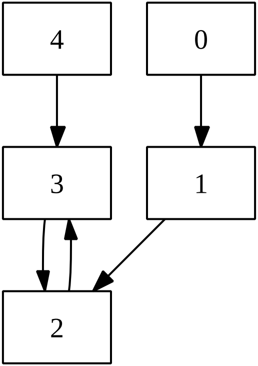
Stavový prostor – autoregulace

- 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:

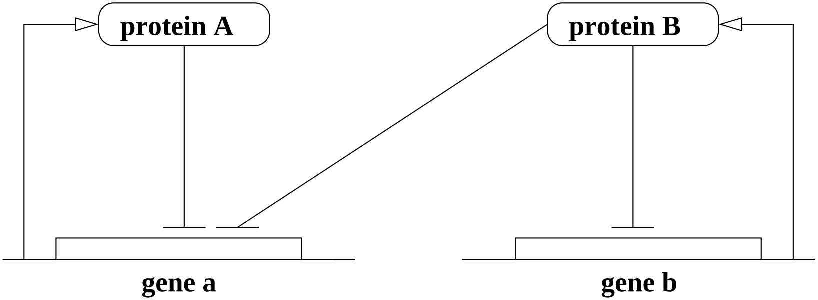
zdrojový stav	aktivní regulace	cílový stav
0	$\emptyset; [A \rightarrow 4]$	1
1	$\emptyset; [A \rightarrow 4]$	2
2	$\emptyset; [A \rightarrow 4]$	3
3	$A \rightarrow^{-} A; [A \rightarrow 0]$	2
4	$A \rightarrow^{-} A; [A \rightarrow 0]$	3

Stavový prostor – autoregulace

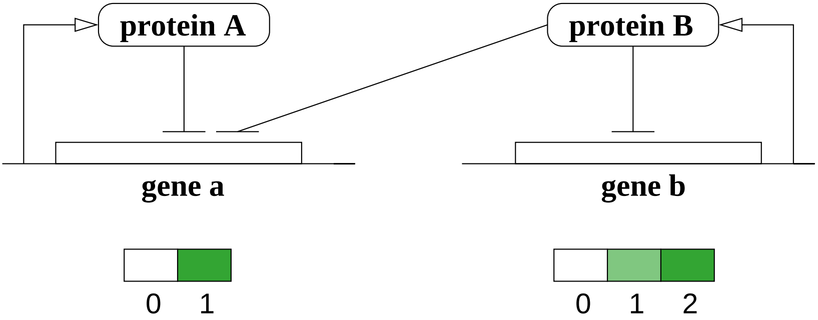
přechodový systém pro negativní autoregulaci $\langle S, T, S_0 = S \rangle$:



Příklad modelu složené regulace

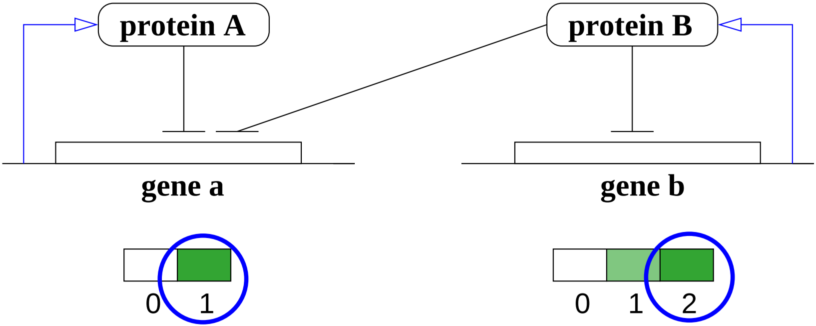


Diskrétní charakteristika dynamiky



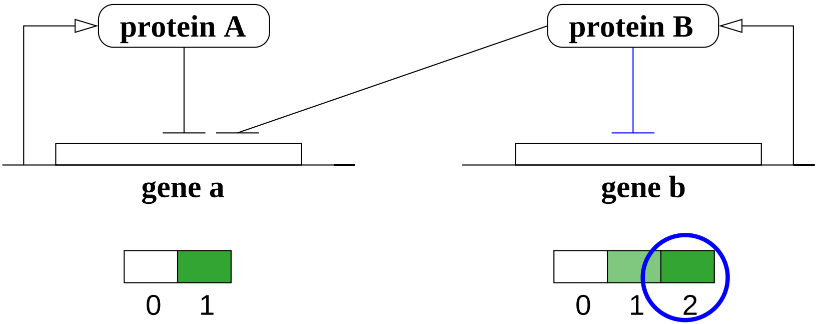
- identifikace diskrétních úrovní exprese

Diskrétní charakteristika dynamiky



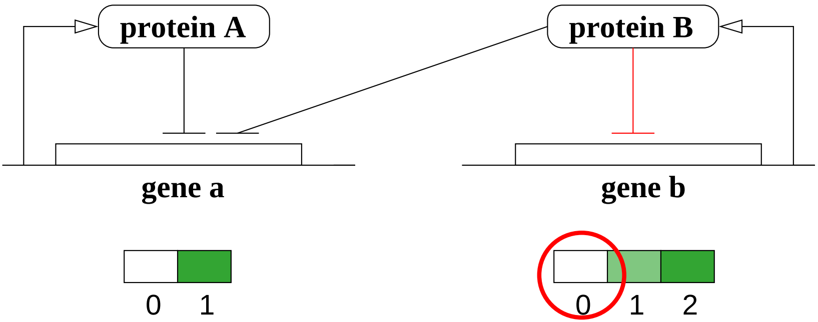
- spontánní (tzv. bázová) transkripce: $A \rightarrow 1$, $B \rightarrow 2$

Charakteristika regulace – autoregulace



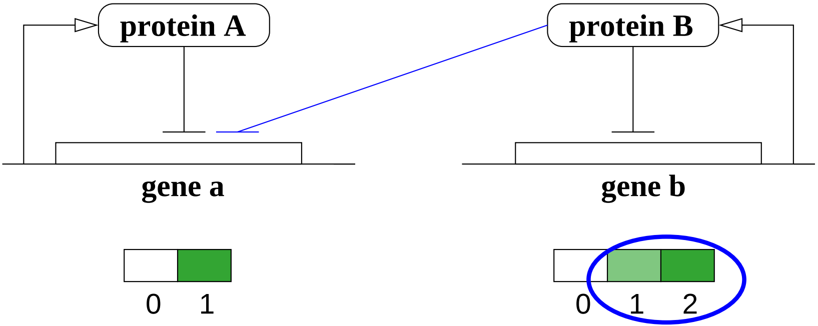
- místo projevu regulace $B \rightarrow^{-} B$ ($B = 2 \Rightarrow$ regulace aktivní)

Charakteristika regulace – autoregulace



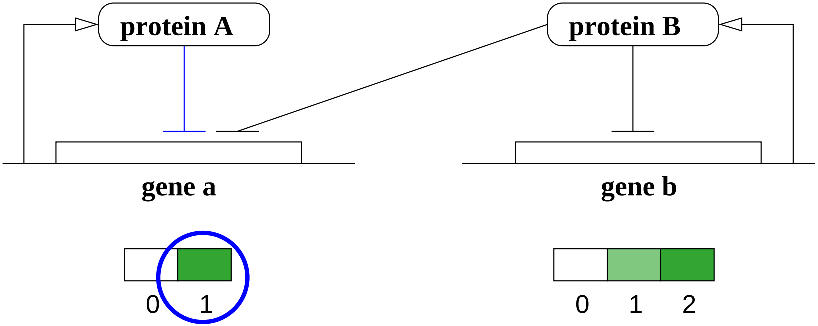
- cílový bod regulace $B \to^{-} B$ $(B = 2 \Rightarrow B \to 0)$

Charakteristika regulace – vstupní funkce



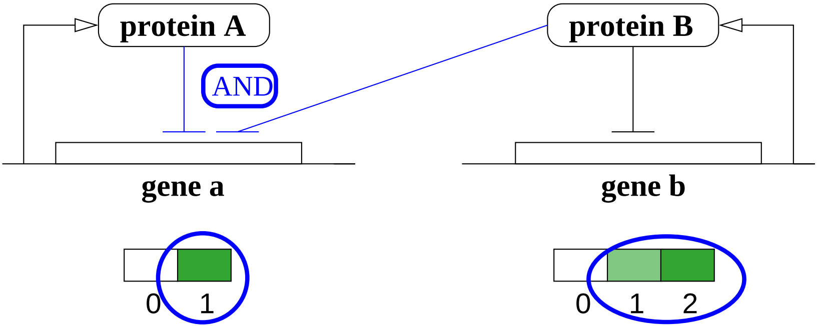
- místo projevu regulace $B \rightarrow^{-} A$ ($B \in \{1, 2\} \Rightarrow$ reg. aktivní)

Charakteristika regulace – vstupní funkce



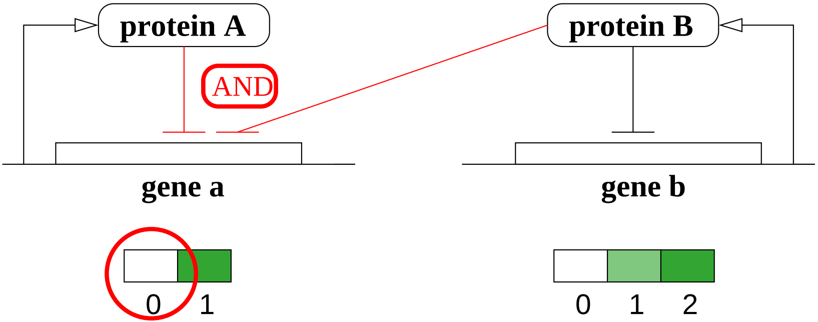
- místo projevu regulace $A \rightarrow^{-} A$ ($A = 1 \Rightarrow$ reg. aktivní)

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

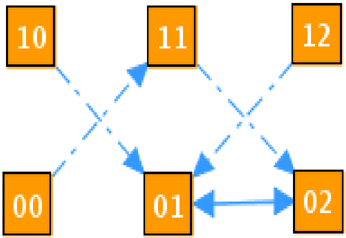
Stavový prostor – synchronní sémantika

- 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 $\langle S, T, S_0 = S \rangle$:



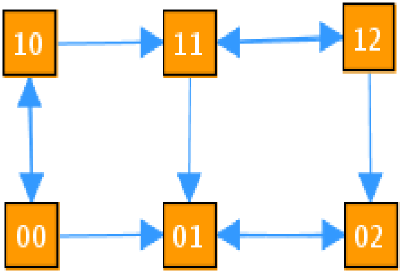
Stavový prostor – asynchronní sémantika

- 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

Použití boolovských modelů

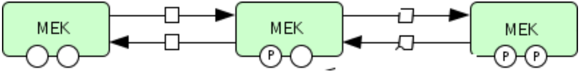
- jednoduchá operační sémantika
- kvalitativní abstrakce parametrů
- vyžaduje zachycení logiky
- lze fitovat na microarray time-series data
- těžko realizovatelné (nutnost diskretizace)
- exponenciální stavová exploze

Obsah

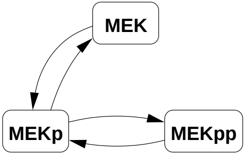
Princip modelování

Substráty – molekuly

- populace interagujících molekul
- každou molekulu (proteinu) lze popsat stavově
    - stav zachycuje konfiguraci vazebných míst
    - volná vazebná místa
    - vazebná místa obsazena jinou molekulou (dimerizující stavy)



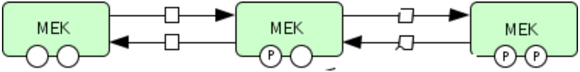
- formalizace prostřednictvím sekvenčního procesu:



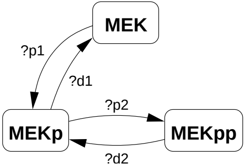
Princip modelování

Substráty – molekuly

- populace interagujících molekul
- každou molekulu (proteinu) lze popsat stavově
  - stav zachycuje konfiguraci vazebných míst
  - volná vazebná místa
  - vazebná místa obsazena jinou molekulou (dimerizující stavy)



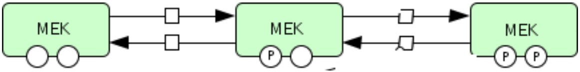
- formalizace prostřednictvím sekvenčního procesu:



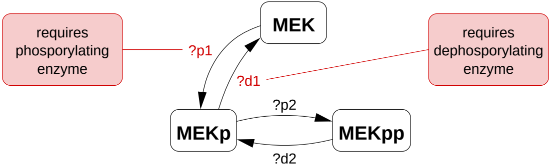
Princip modelování

Substráty – molekuly

- populace interagujících molekul
- každou molekulu (proteinu) lze popsat stavově
    - stav zachycuje konfiguraci vazebných míst
    - volná vazebná místa
    - vazebná místa obsazena jinou molekulou (dimerizující stavy)

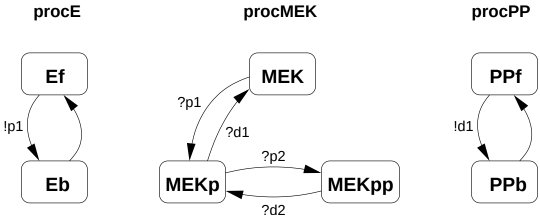


- formalizace prostřednictvím sekvenčního procesu:



Princip modelování

Interakce

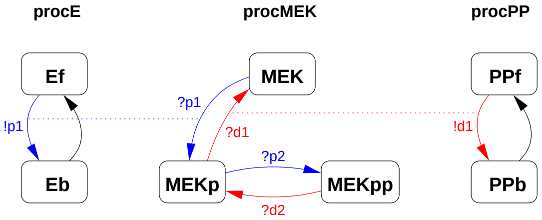


- paralelní chování procesů (molekul)
- binární synchronizace
- roztok lze modelovat jako populaci procesů:

$$proc_{MEK} | proc_{MEK} | proc_E | proc_E | proc_E | proc_{PP} | proc_{PP}$$

Princip modelování

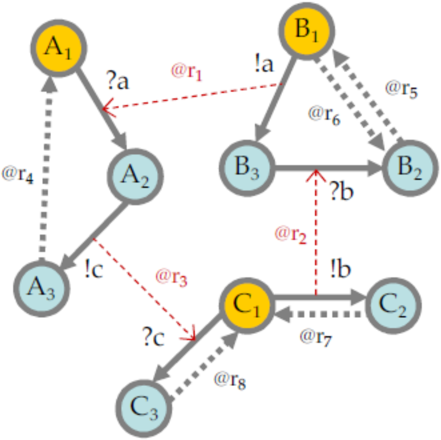
Interakce



- paralelní chování procesů (molekul)
- binární synchronizace
- roztok lze modelovat jako populaci procesů:

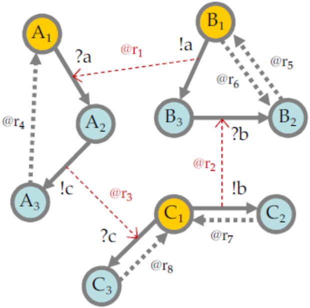
$$proc_{MEK} | proc_{MEK} | proc_E | proc_E | proc_E | proc_{PP} | proc_{PP}$$

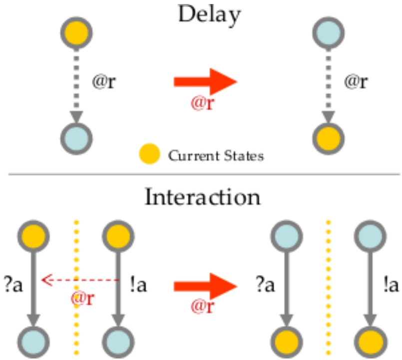
Molekuly jako komunikující automaty



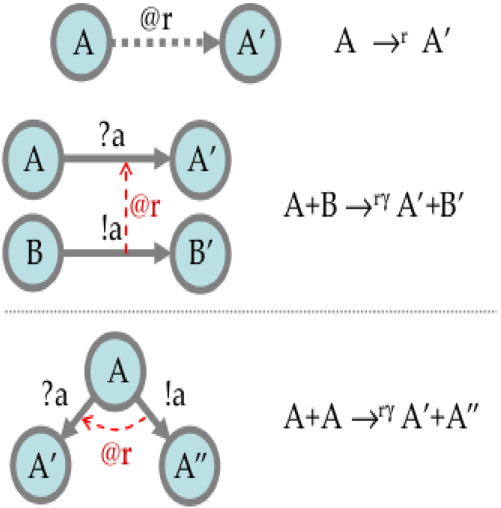
individuální přechody a synchronizace lze modelovat stochasticky
(provedení přechodu v čase $t \sim Exp(r_i)$)

Molekuly jako komunikující automaty





Elementární reakce jako komunikující automaty



Elementární kalkulus pro popis (bio)chemických systémů

Syntax

$E ::= 0 \vdots X{=}M, E$	Reagents
$M ::= 0 \vdots \pi;P \oplus M$	Molecule
$P ::= 0 \vdots X \mid P$	Solution
$\pi ::= \tau_{(r)} \vdots ?n_{(r)} \vdots !n_{(r)}$	Interaction prefix
$CGF ::= E,P$	Chemical Ground Form

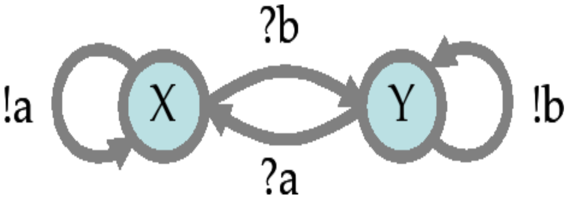
Andrew Phillips, Luca Cardelli, and Giuseppe Castagna, A Graphical Representation for Biological Processes in the Stochastic Pi-calculus, in Transactions in Computational Systems Biology, vol. 4230, pp. 123–152, Springer, November 2006

Příklad

$$X = !a_{(r)};X \oplus ?b_{(s)};Y$$

$$Y = !b_{(s)};Y \oplus ?a_{(r)};X$$

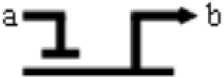
$$X \mid X \mid X \mid Y \mid Y$$



Vlastnosti algebraického popisu

- obecný formalismus
- kompaktní zápis (tzv. rule-based přístup)
- modulární struktura
- definice fungují jako šablony
- možnost definice libovolné sémantiky
    - operační vs. denotační sémantika

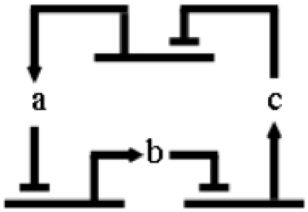
Příklad modelování genetické regulační sítě



$$Gene(a, b) = \tau_t.(Gene(a, b)|Protein(b)) + ?a.Blocked(a, b)$$
$$Blocked(a, b) = \tau_u.Gene(a, b)$$
$$Protein(b) = !b.Protein(b) + \tau_d.0$$

Ralf Blossey, Luca Cardelli, and Andrew Phillips, A Compositional Approach to the Stochastic Dynamics of Gene Networks, in Transactions in Computational Systems Biology, vol. 3939, no. 3939, pp. 99–122, Springer, January 2006

Příklad modelování genetické regulační sítě



$$Gene(c,a)|Gene(a,b)|Gene(b,c)$$

Kalkuly pro biologické systémy

- SPiM
- κ-calculus
- BioPEPA
- Brane-Calculus
- ...