

PA054: Formální modely v systémové biologii

David Šafránek

22.2.2013

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



Obsah

Informace o předmětu

Úvod

Základní pojmy a principy

Obsah

Informace o předmětu

Úvod

Základní pojmy a principy

Náplň předmětu

- *in silico* model jako formální systém
- abstrakce používané při modelování
- aplikace formálních metod:
 - přístupy ke specifikaci modelu
 - přístupy k analýze modelu
 - analytické metody
 - algoritmické metody
 - seznámení s nástroji
- stránky předmětu:
<http://www.fi.muni.cz/~xsafran1/PA054/>

Osnova

1. Základní pojmy a principy
2. Virtuální laboratoř aneb in silico model jako formální systém
3. Struktura modelu a specifikace modelu
4. Sémantika modelu – modely dynamiky
5. Petriho sítě – statická analýza, dynamická analýza, nástroje
6. Boolovské modely a jejich rozšíření, nástroje
7. Rule-based přístupy, nástroje
8. Model checking a validace modelu, nástroje
9. Stochastické modely a jejich formální analýza
10. Modely s neurčitostí

Požadavky na ukončení

- zkouška písemná (40 bodů)
- projekt (60 bodů) – dvě možnosti:
 - praktický – analýza fundamentálního modelu různými přístupy
 - vědecký – rešerše (4-5 stran A4)
- hodnocení – 50 bodů = E

Obsah

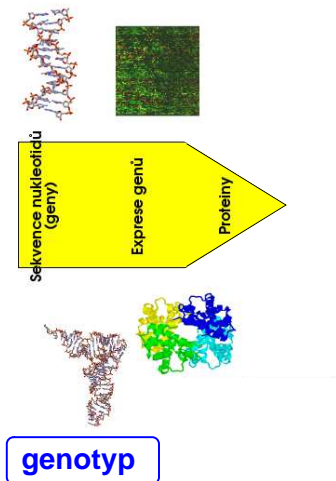
Informace o předmětu

Úvod

Základní pojmy a principy

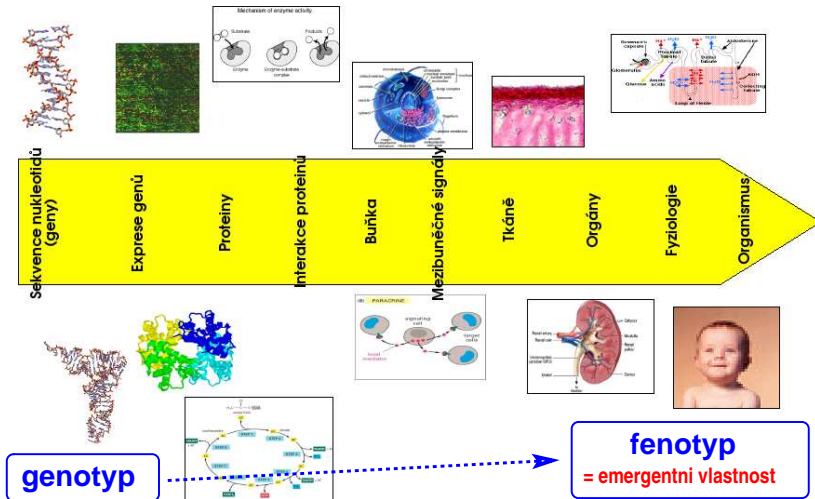
Cíl SB: Pochopit a předvídat chování živého organismu

Organismus = komplexní systém



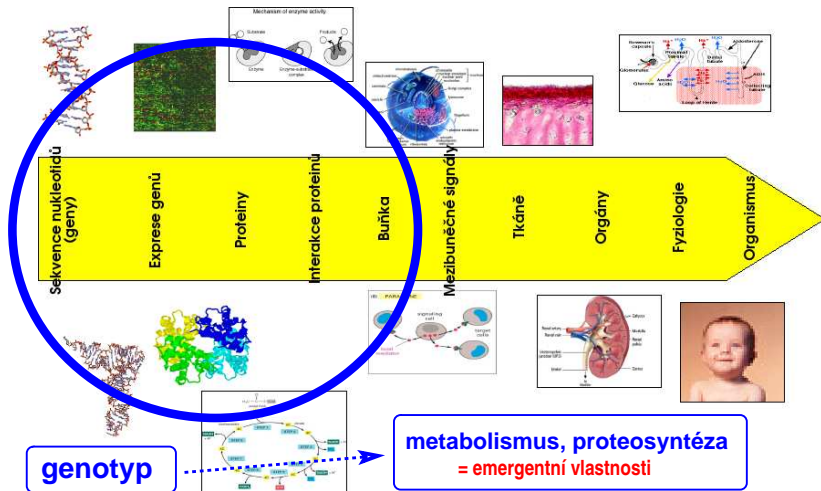
Cíl SB: Pochopit a předvídat chování živého organismu

Organismus = komplexní systém



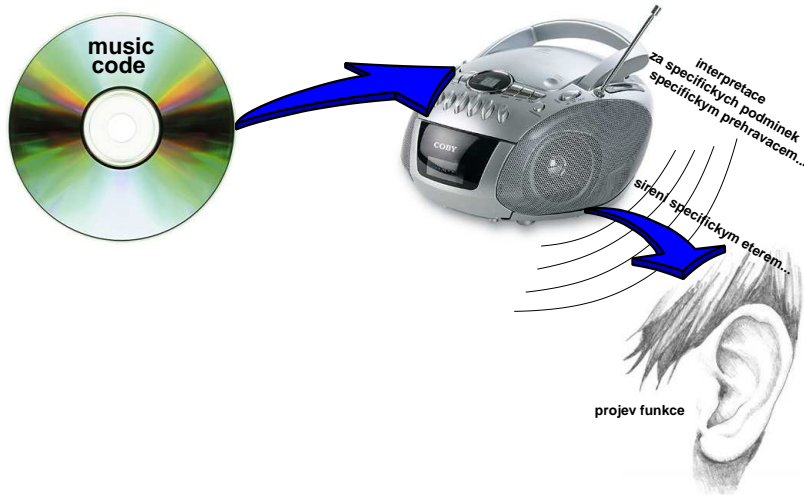
Podcíl SB: Pochopit a předvídat chování živé buňky

Živá buňka = komplexní systém



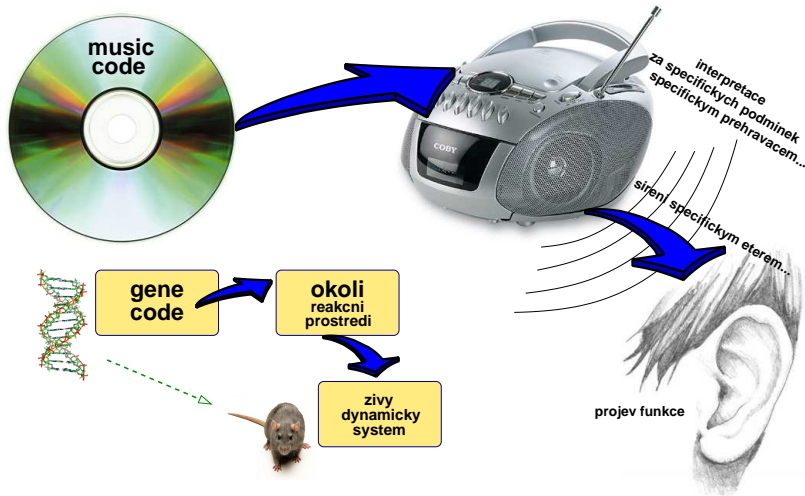
Hudba života I – Genome CD

Music of Life by Denis Noble



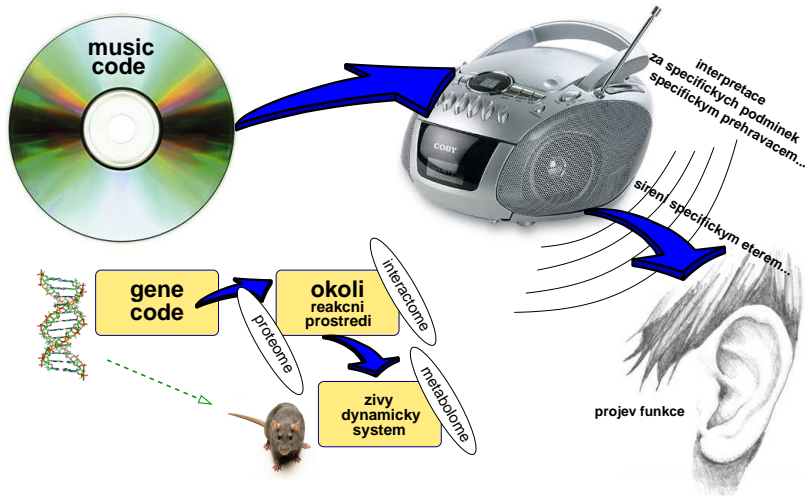
Hudba života I – Genome CD

Music of Life by Denis Noble



Hudba života I – Genome CD

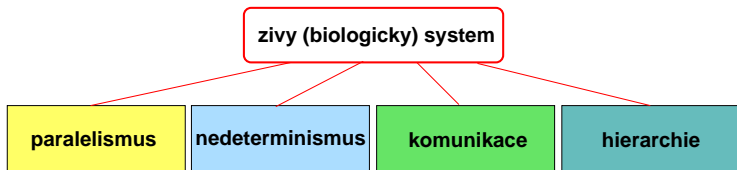
Music of Life by Denis Noble



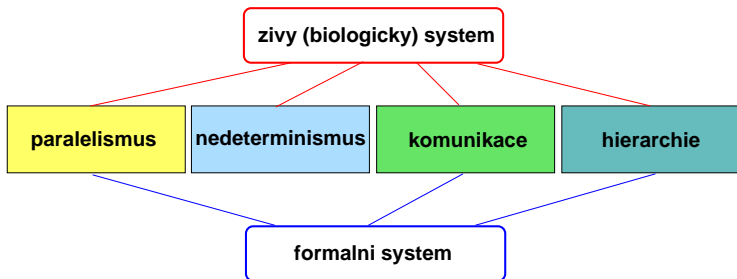
Hudba života II – Komplexní systém

- komplexní dynamický jev v čase a prostoru
- např. kvadrofonní zvukový záznam z deštného pralesa...
 - zvuky se vzájemně ovlivňují...emergují v komplexní souzvučky...
 - pohled 1 (lékař): jak odstranit nezdravé disharmonie?
 - pohled 2 (biotechnolog): jak upřednostnit určité souzvučky před jinými?
- předpovídat a pochopit emergentní vlastnosti
 - identifikovat a pochopit jednotlivé interakce
 - identifikovat a pochopit vzájemnou součinnost interakcí

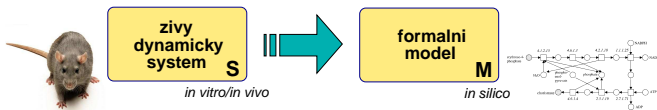
Živý vs. formální systém



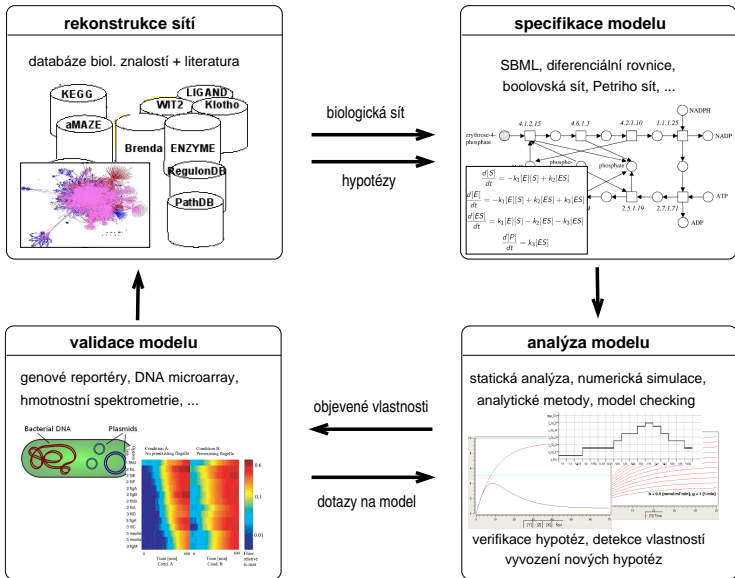
Živý vs. formální systém



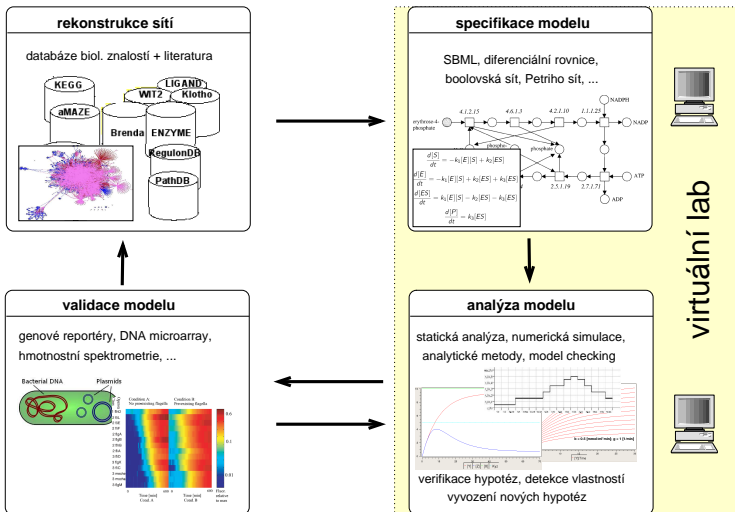
Abstrakce – formální model



Uplatnění formálního modelu



Uplatnění formálního modelu

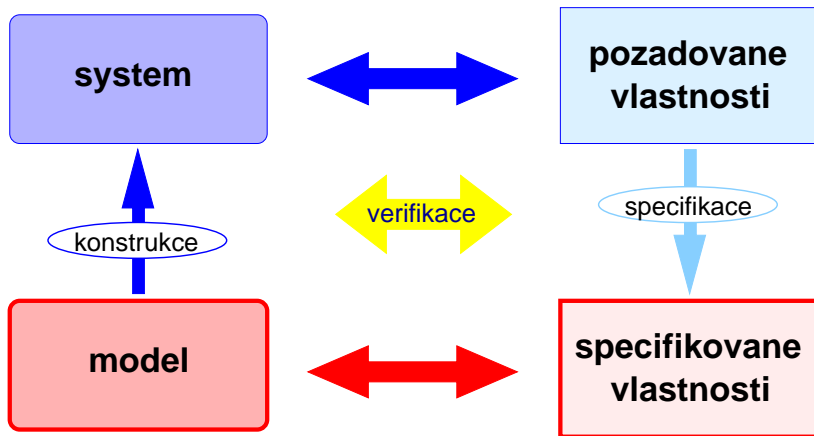


Co poskytují formální metody?

- tzv. “model-based” přístup k systémovému inženýrství
- specifikace
 - jednoznačný popis modelu a jeho vlastností
 - konečný popis nekonečných objektů
 - kompaktní popis rozsáhlých objektů
 - modulární/hierarchická struktura
- analýza
 - formální sémantika
 - porovnávání modelů a jeho částí (equivalence checking)
 - verifikace modelu vzhledem ke specifikovaným vlastnostem (model checking)
 - detekce vlastností modelu
 - estimace a syntéza parametrů

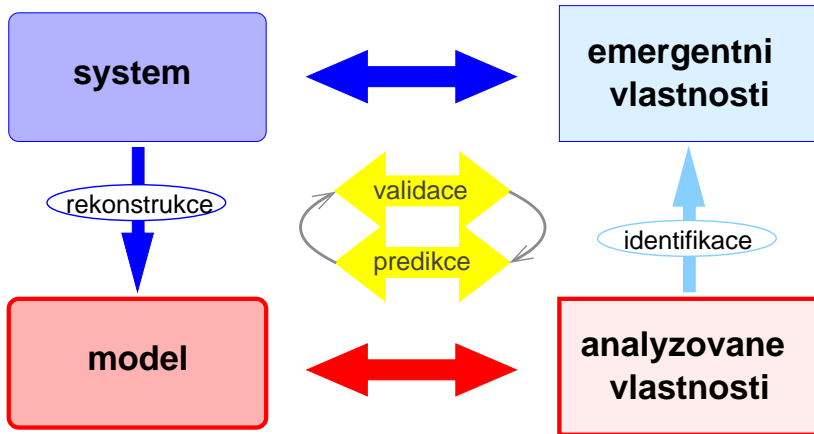
Tradiční uplatnění formálních metod

System Engineering (HW/SW)



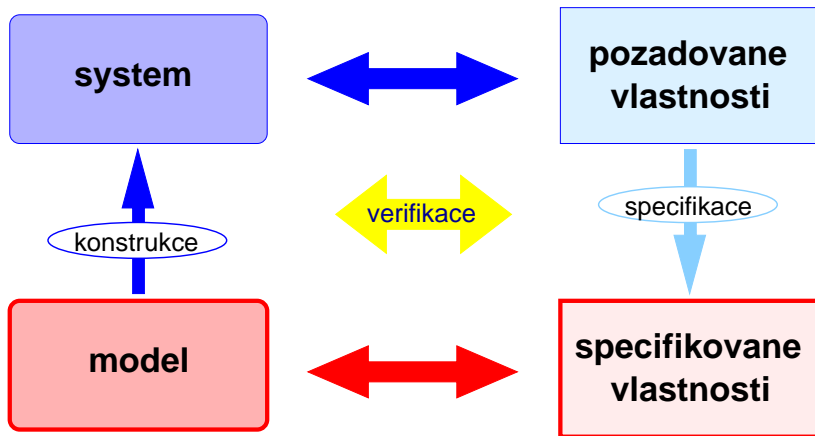
Uplatnění formálních metod v systémové biologii

System Re-engineering (pochopení biologických systémů)



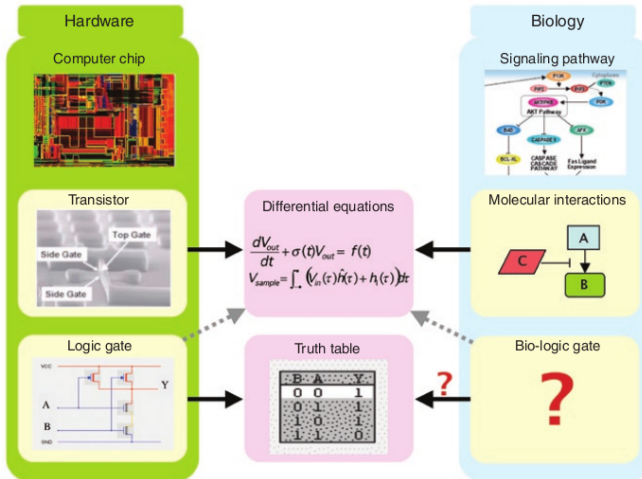
Uplatnění formálních metod v systémové biologii – vize

Living Systems Engineering (syntetická biologie)

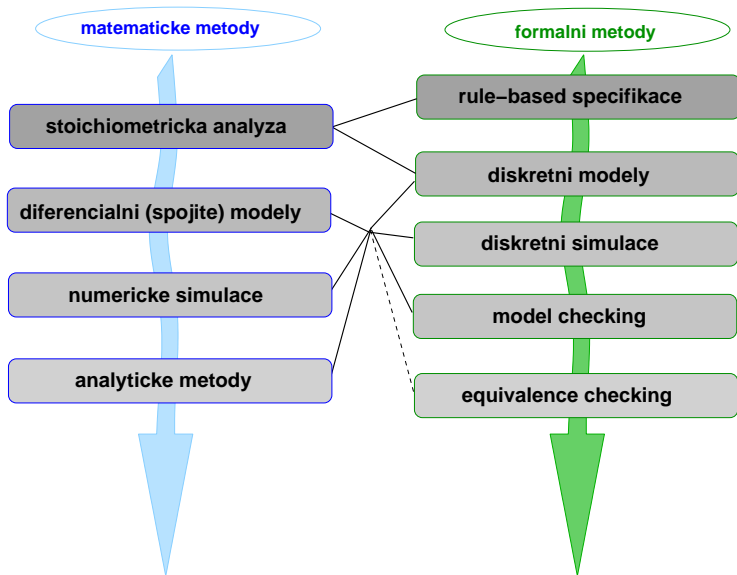


Uplatnění formálních metod v systémové biologii

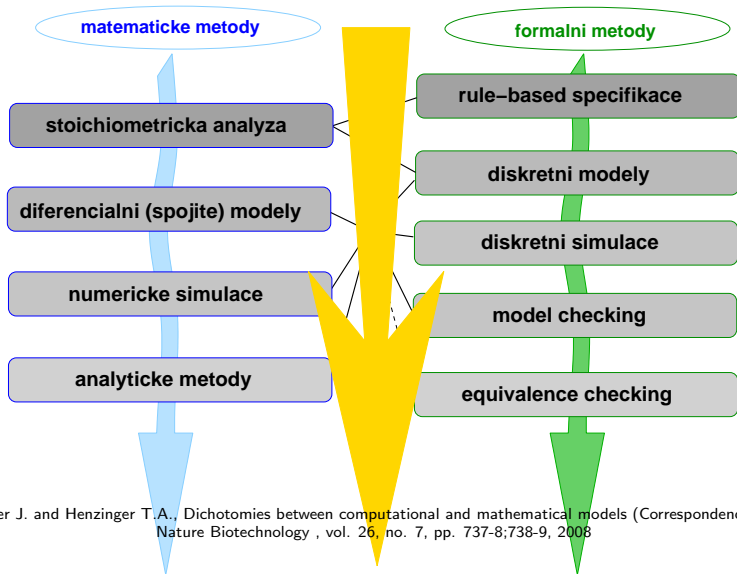
Gate-level v biologii?



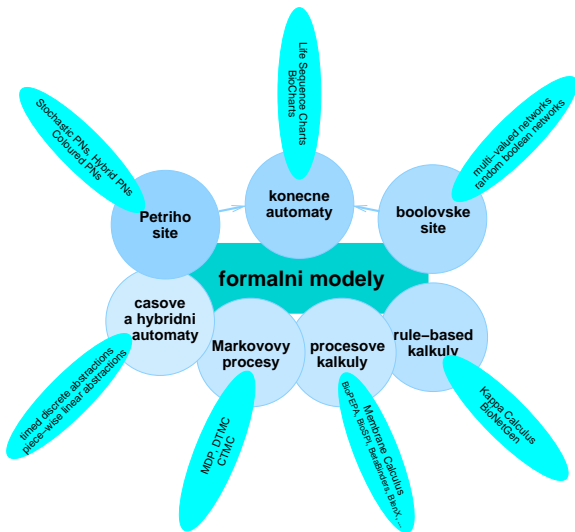
Tradiční matematické metody vs. formální metody



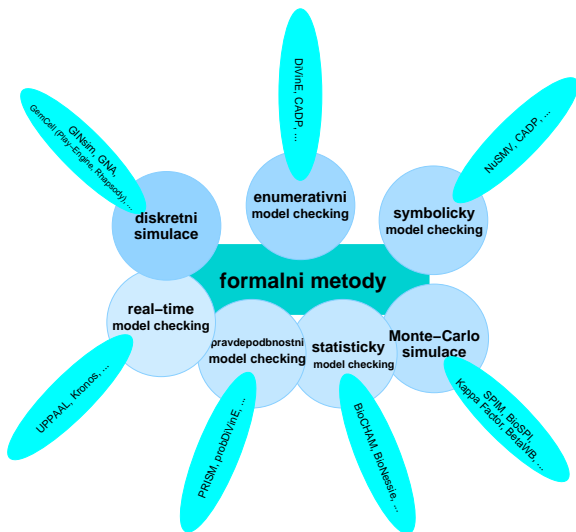
Tradiční matematické metody vs. formální metody



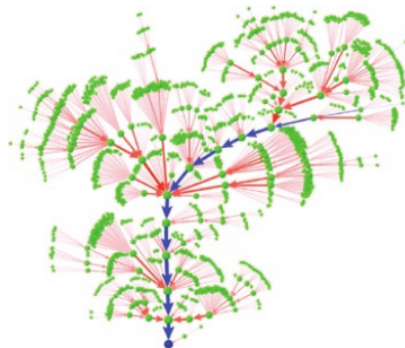
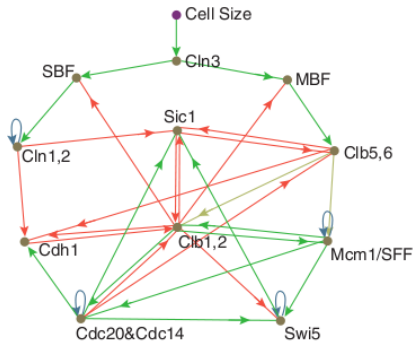
Přehled formálních modelů používaných v SB



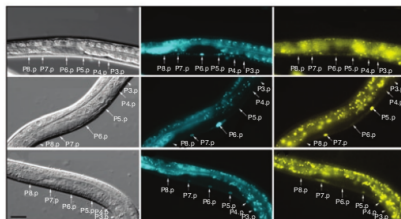
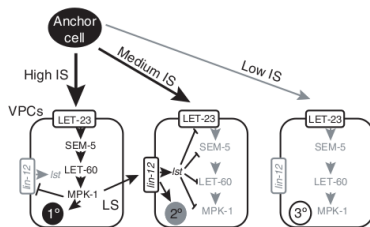
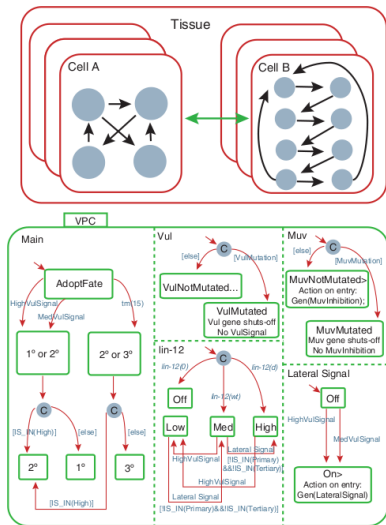
Přehled formálních metod používaných v SB



Boolovské modely



Obecné diskrétní modely



Příklady aplikací formálních metod v SB

Diskrétní modely (tzv. “executable” (spustitelné) modely)

- simulace diferenciacie buněk v háďátku obecném (*Caenorhabditis elegans*)
 - využití StateCharts (rozšířené (hierarchické) automaty)

Fisher J., Piterman N., Hubbard J., Stern M., and Harel D. Computational insights into *C. elegans* vulval development. PNAS 102(6):1951-1956, 2005.
 - využití Life Sequence Charts (scénáře událostí v čase)

Kam N., Kugler H., Marely R., Appleby L., Fisher J., A. Pnueli, D. Harel, M.J. Stern, and E.J.A. Hubbard, A scenario-based approach to modeling development: A prototype model of *C. elegans* vulval fate specification , in Developmental Biology, Elsevier, August 2008
 - aplikace model checkingu
Fisher J., Piterman N., Hajnal A., and Henzinger, T.A. Predictive Modeling of Signaling Crosstalk during *C. elegans* Vulval Development. PLoS Computational Biology. 3(5):e92, 2007.
 - využití Petriho sítí
N. Bonzanni, E. Krepska, K.A. Feenstra, W. Fokkink, T. Kielmann, H. Bal, and J. Heringa, Executing multicellular differentiation: Quantitative predictive modelling of *C.elegans* vulval development, 25(16):2049-56, Bioinformatics Aug 2009.

Příklady aplikací formálních metod v SB

Procesové kalkuly

- **modelování a simulace signální dráhy RTK-MAPK**

A. Regev, W. Silverman, E. Shapiro, "Representation and simulation of biochemical processes using the pi-calculus process algebra." Pacific Symposium on Biocomputing. Pacific Symposium on Biocomputing (2001), pp. 459-470.

- **analýza hypotalamických drah pro regulaci váhy člověka**

Aviv Regev, Ekaterina M. Panina, William Silverman, Luca Cardelli, Ehud Shapiro. "BioAmbients: An Abstraction for Biological Compartments". Theoretical Computer Science, Special Issue on Computational Methods in Systems Biology. Volume 325, Issue 1, 28 September 2004, Pages 141-167. Elsevier.

- **modelování a simulace efektu štěpení ribozomální RNA při transkripci (kvasinka)**

Federica Ciocchetta, Jane Hillston, Martin Kos and David Tollervey. Modelling Co-Transcriptional Cleavage in the Synthesis of Yeast Pre-rRNA, in Theoretical Computer Science 2008

- **modelování ERK signální dráhy (BioPEPA)**

Muffy Calder, Stephen Gilmore, and Jane Hillston. Modelling the influence of RKIP on the ERK signalling pathway using the stochastic process algebra PEPA. In Transactions on Computational Systems Biology VII, number 4230 in LNCS. Springer. 1-23 2006.

Příklady aplikací formálních metod v SB

Diskrétní abstrakce spojitéch modelů a jejich model checking

- simulace genetické regulace ovlivňující sporulaci v *Bacillus subtilis*

H. de Jong, J. Geiselman, G. Batt, C. Hernandez and M. Page (2004) Qualitative simulation of the initiation of sporulation in *Bacillus subtilis* Bulletin of Mathematical Biology, 66(2):261-300

- využití model checkingu v syntetické biologii

G. Batt, C. Belta and R. Weiss (2008) Temporal logic analysis of gene networks under parameter uncertainty IEEE Transactions on Circuits and Systems and IEEE Transactions on Automatic Control, Joint Special Issue on Systems Biology, pp 215-229

- využití model checkingu při analýze transportu dusíku do buňky *E. coli*

J. Barnat, L. Brim, I. Cerna, S. Drazan, J. Fabrikova, J. Lanik, D. Safranek, and H. Ma. BioDiVinE: A Framework for Parallel Analysis of Biological Model. In Proceedings of 2nd International Workshop on Computational Models for Cell Processes (COMPMOD 2009), pp. 31-45, EPTCS 6, 2009.

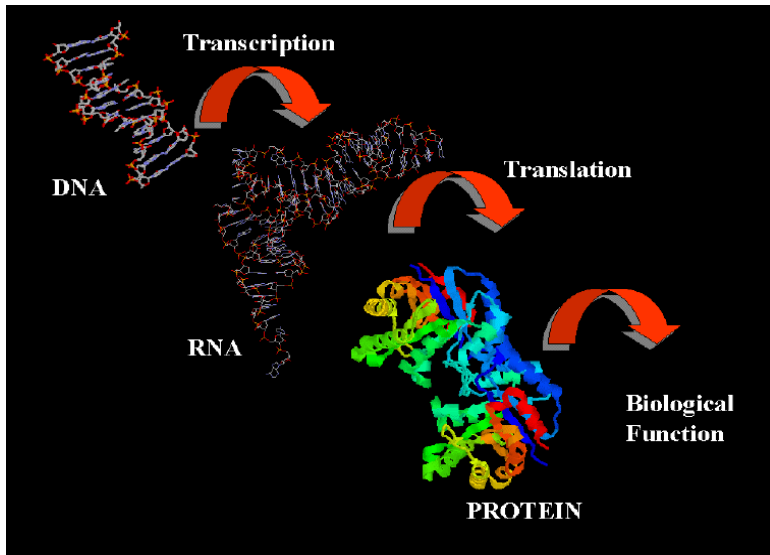
Obsah

Informace o předmětu

Úvod

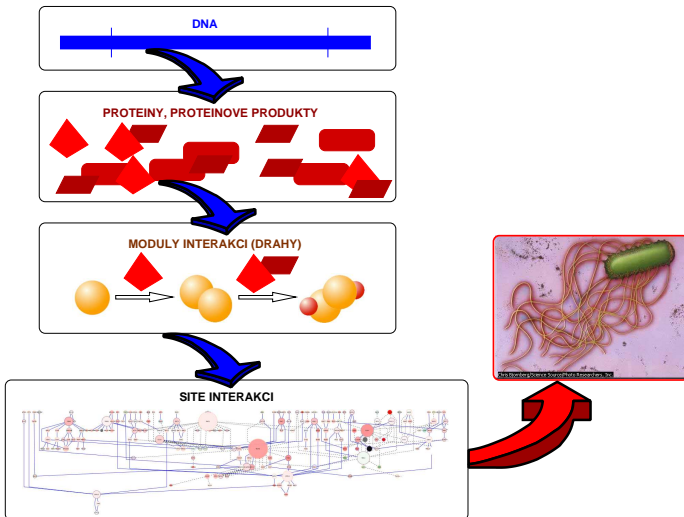
Základní pojmy a principy

Centrální dogma



Genotyp \rightarrow Fenotyp

Hierarchie interakcí



Základní molekuly organismu

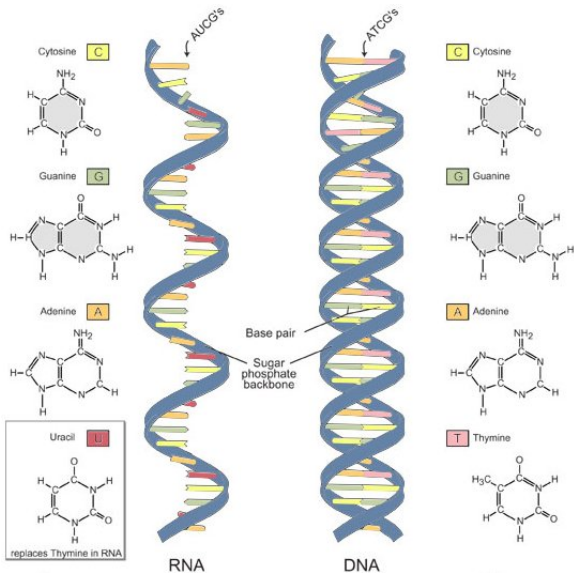
- **DNA**

- kyselina deoxyribonukleová
- složena ze dvou řetězců nukleotidů $\{A, G, C, T\}$
- primární struktura — sekvence nukleotidů
- sekundární struktura — šroubovice (double helix)
- stabilní molekula
- obsahuje genetický kód (genom)

- **RNA**

- kyselina ribonukleová
- zpravidla jeden řetězec nukleotidů $\{A, G, C, U\}$
- nestabilní molekula
- přenáší genetickou informaci
- několik typů — mRNA (informační), tRNA (transferová), rRNA

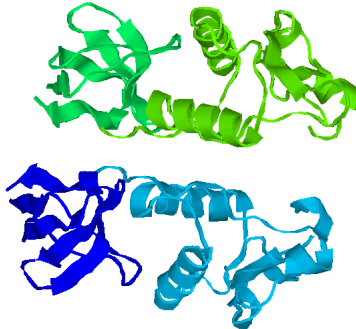
Základní molekuly organismu



Základní molekuly organismu

- **protein**

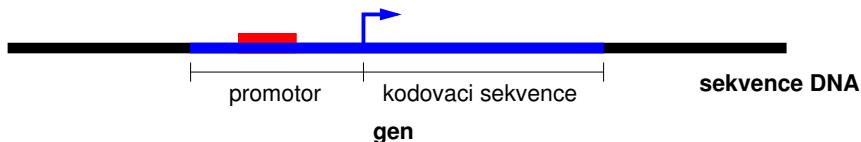
- molekula složená z aminokyselin
- mají složité prostorové (terciální) struktury
- nestabilní
- výskyt v cytoplazmě i extracelulárně
- tvoří komplexy s ostatními proteiny
- umožňují a ovlivňují biochemické procesy



Funkční význam

[DNA]

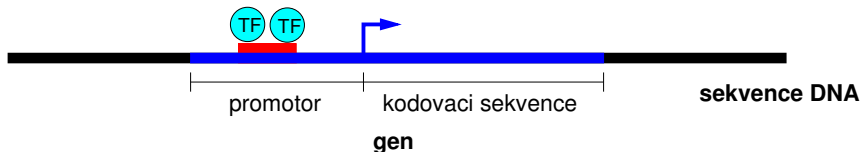
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
 - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
 - prokaryota – gen je ucelená sekvence
 - eukaryota – gen rozdistributedován po vlákně DNA
 - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



Funkční význam

[DNA]

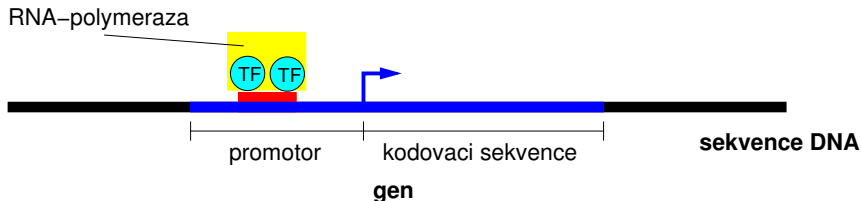
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
 - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
 - prokaryota – gen je ucelená sekvence
 - eukaryota – gen rozdistributedován po vlákně DNA
 - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



Funkční význam

[DNA]

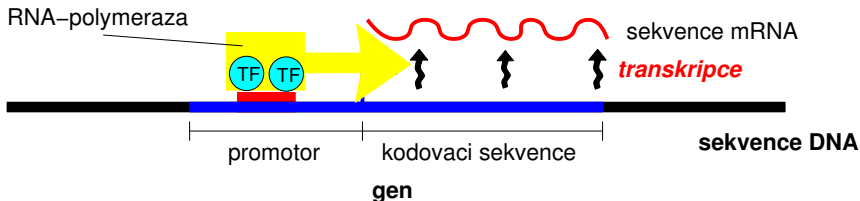
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
 - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
 - prokaryota – gen je ucelená sekvence
 - eukaryota – gen roz distribuován po vlákně DNA
 - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



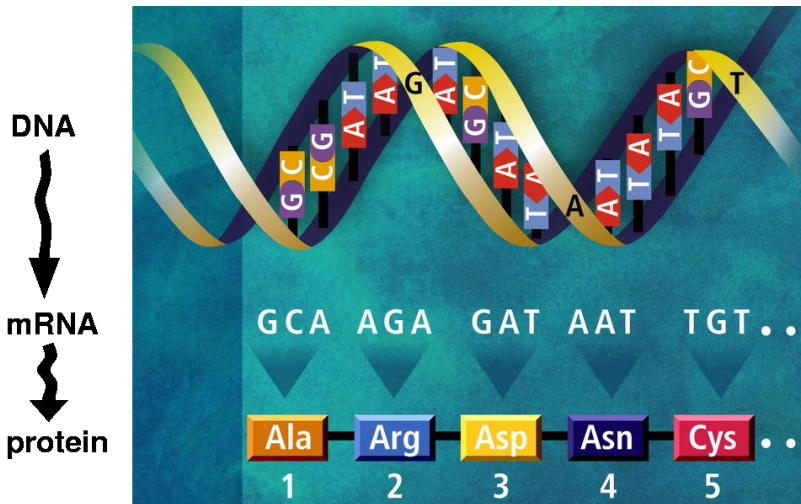
Funkční význam

[DNA]

- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
 - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
 - prokaryota – gen je ucelená sekvence
 - eukaryota – gen roz distribuován po vlákně DNA
 - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



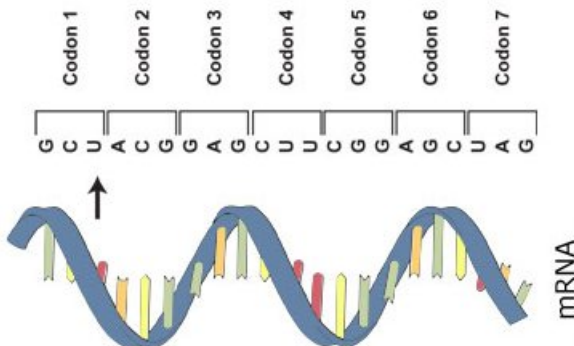
Transkripce a translace genetického kódu



Funkční význam

[mRNA]

- messenger (informační) RNA
- transkripční médium
- kopíruje a přenáší kódující sekvenci DNA
- uspořádání do tripletů nukleotidů – **kodony**



Funkční význam

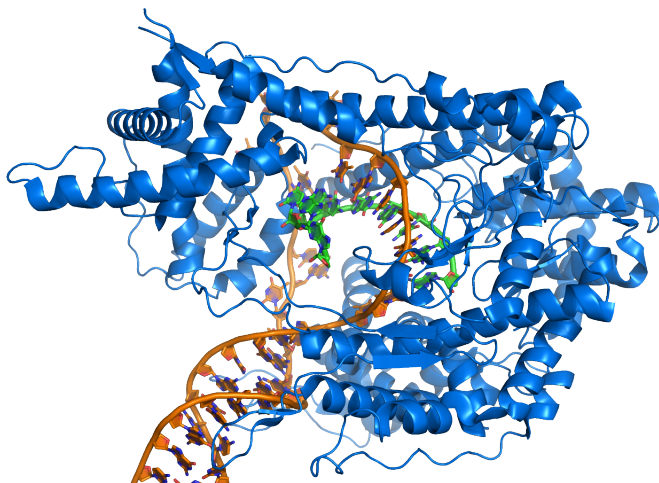
[tRNA]

- transfer (transferová) RNA
- translační médium
- molekula tRNA obsahuje právě jeden **antikodon**
- antikodon kóduje jednu z 20 aminokyselin
- mapováním antikodonů na kodony mRNA je vyrobena primární struktura proteinu

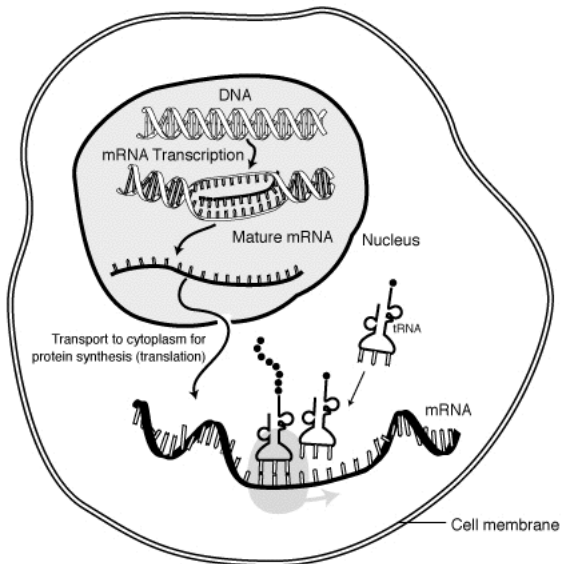
[protein]

- funkce enzymu
- receptor externího signálu
- regulátor transkripce – transkripční faktor (TF)
 - aktivátor
 - represor
- katalyzátor metabolismu

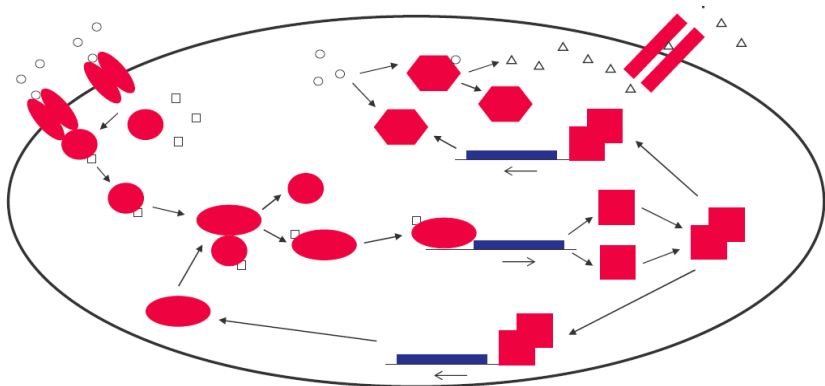
RNA-polymeráza + TFs + DNA → mRNA



Transkripce v eukaryotické buňce

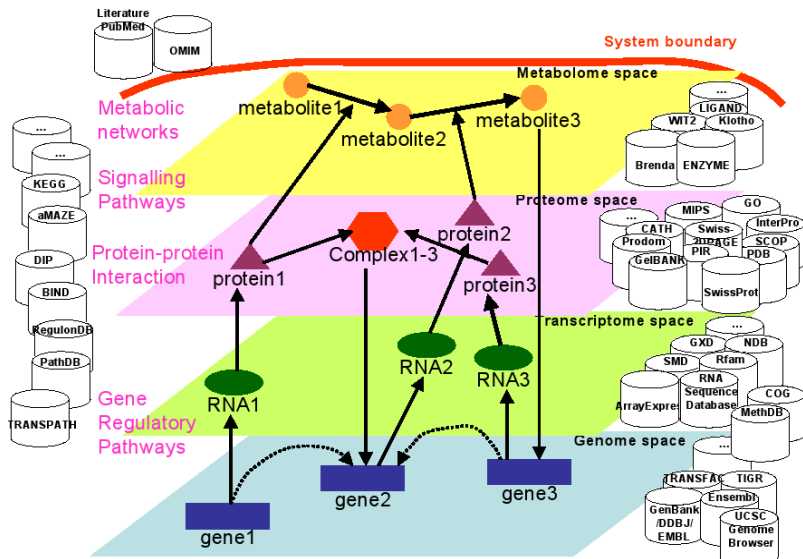


Biochemické procesy v buňce



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

Funkční vsrtyvy 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

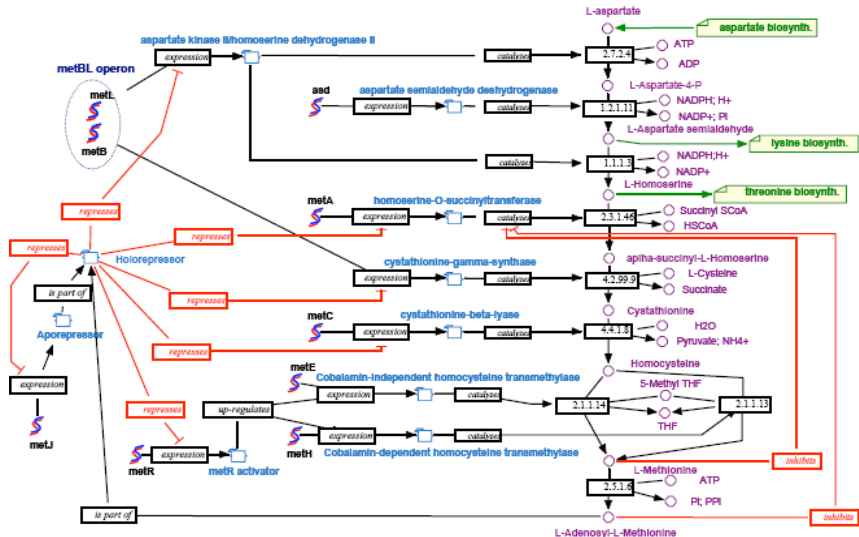
transkripční regulace

- řízení proteosyntézy

Biologické sítě a dráhy

- 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, různé notace, např. Kohn's diagrams
<http://www.nature.com/msb/journal/v2/n1/full/msb4100044.html>

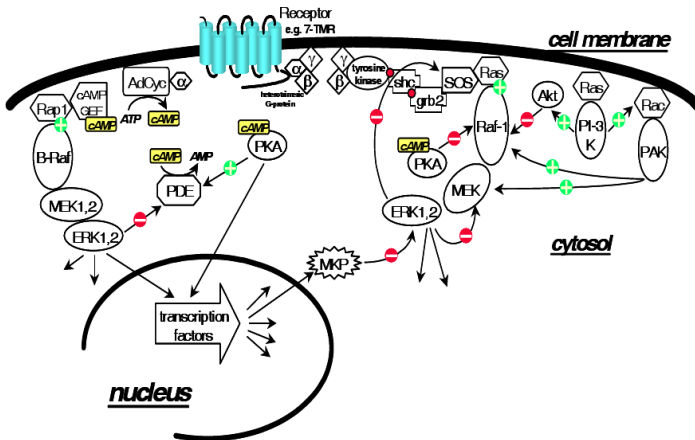
Příklad komponenty biologické sítě



Biologické sítě a dráhy






- komplexy vzájemně interagujících chemických reakcí
- klíčem ke studiu fyziologie organismu
- představují základní informaci pro tvorbu in silico modelu
- v průběhu evoluce může docházet k přidávání/ubírání hran
- evidence drah a sítí v databázích
 - <http://www.biocyc.org>
 - <http://www.genome.jp/kegg/>
 - <http://regulondb.ccg.unam.mx/>

Biologické sítě a dráhy



- neformální notace
- vyvíjejí se standardy — SBGN (podporuje např. CellDesigner)

Literatura

-  Kitano, H. *Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology.* Curr Genet., 2002.
-  Palsson, B. *Systems Biology: Properties of Reconstructed Networks.* Cambridge University Press, 2006.
-  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.
-  Noble, D. *The Music of Life: Biology Beyond the Genome* Oxford University Press, 2006.