

PA052: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

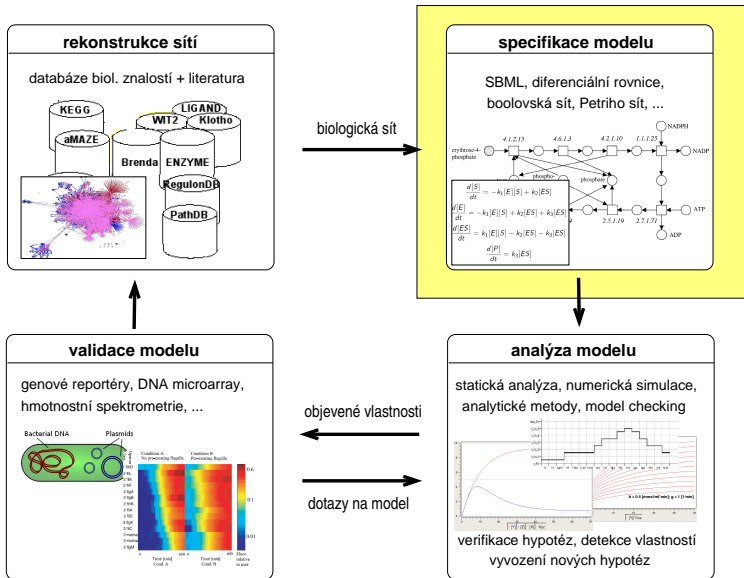
18.4.2024



Obsah

Specifikace modelu

Proces vytváření modelu ve schématu SB



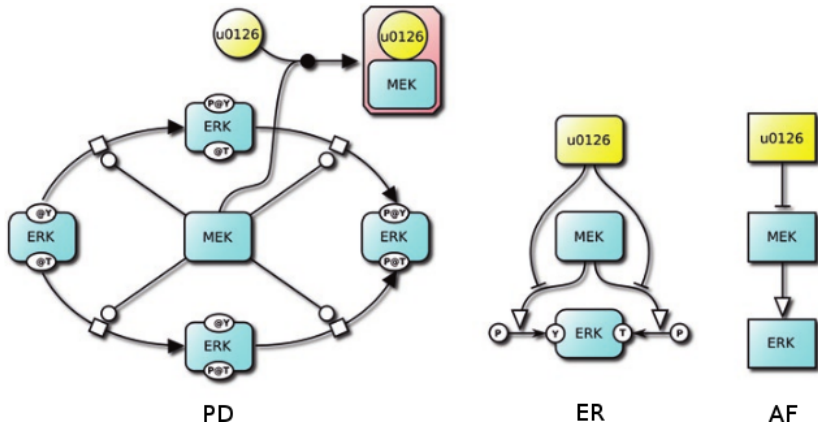
Obsah

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)
- zahrnuje 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: funkční popis interakcí (nejkonkrétnější)
- ER: vztahy mezi interakcemi a komponentami
- AF: abstrakce až na úroveň vztahů mezi komponentami

Vrstvy a verze SBGN

- vrstva (level)
 - množina konstruktů, které dohromady tvoří smysluplný celek z hlediska funkčnosti
 - kohezivní (ucelená) notace dostatečná pro určitou netriviální skupinu jevů
- verze (version)
 - zjemnění, vylepšení v rámci vrstvy
 - drobné změny kompatibilní s danou vrstvou

Základní konstrukty SBGN PD

- Entity Pool Node (EPN) – populace nerozlišitelných entit
 - chemické látky, makromolekuly
- Container Node (CN) – seskupení několika konstruktů SBGN
 - chemické komplexy, prostorové kompartmenty (cytosol, jádro)
- Process Node (PN) – transformace EPNs (many-to-many, one-to-many, many-to-one)
 - rozpad, syntéza, transformace molekul (základní chemické reakce)
- další uzly jsou logické operátory a tagy (označení)
- Arc – propojení uzlů
 - příslušnost k procesu (anotace stoichiometrií)
 - modulace (stimulace, katalýza, inhibice, povinná stimulace)
 - příslušnost (vstup/výstup) k logickému operátoru
 - ekvivalence EPN/CN a tagu

Základní konstrukty SBGN PD

- specifické vlastnosti uzlů

- nespecifikovaná entita



- jednoduchá molekula



- makromolekula



- multimer



- část nukleové kyseliny (jednotka informace)

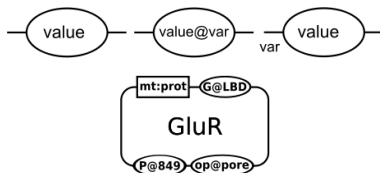


- sink



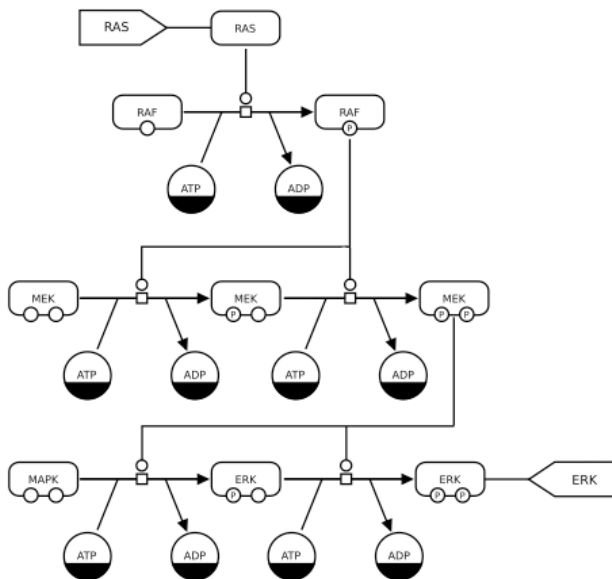
Základní konstrukty SBGN PD

- opatření EPN stavovou proměnnou
 - obecný zápis: hodnota proměnná
 - proměnná – vazebné místo
 - hodnota – kovalentní vazba – fosforylace (P), metylace (Me),
 - ...

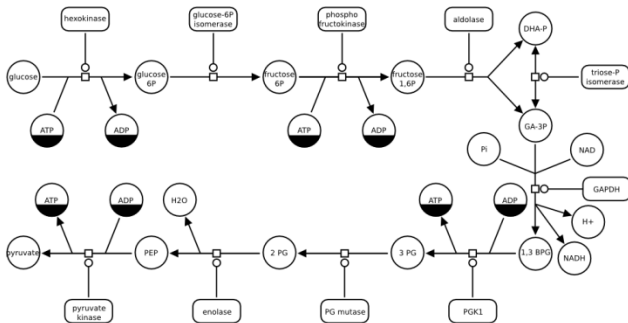


- opatření EPN dodatečnou informací (materiál, kardinalita,..)
- opatření EPN značkou vícenásobného výskytu



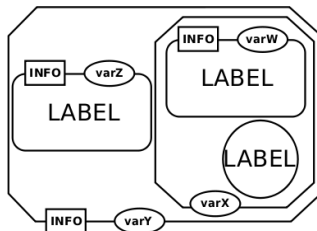
Specifikace modelu – SBGN PD

Specifikace modelu – SBGN PD



Základní konstrukty SBGN PD

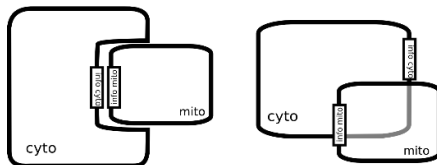
- Container Node – komplexy



- součástí komplexu mohou být libovolné EPNs a další komplexy

Základní konstrukty SBGN PD

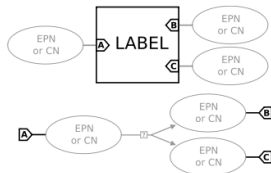
- Container Node – kompartmenty



- součástí jsou libovolné EPNs a CNs
- ke kompartmentu se často uvádí informace (pH prostředí, teplota, ...)
- EPNs uvnitř kompartmentu jsou kvalifikované jmenným prostorem kompartmentu

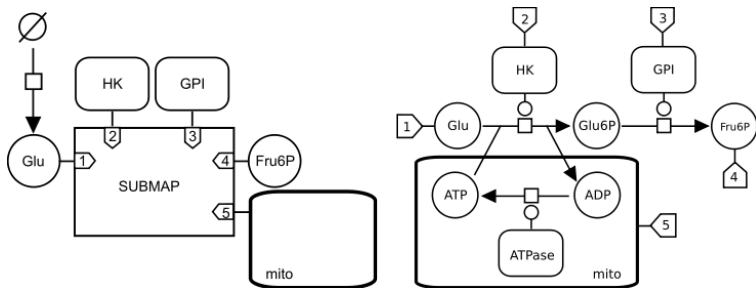
Základní konstrukty SBGN PD

- encapsulation – zanořování (abstrakce)

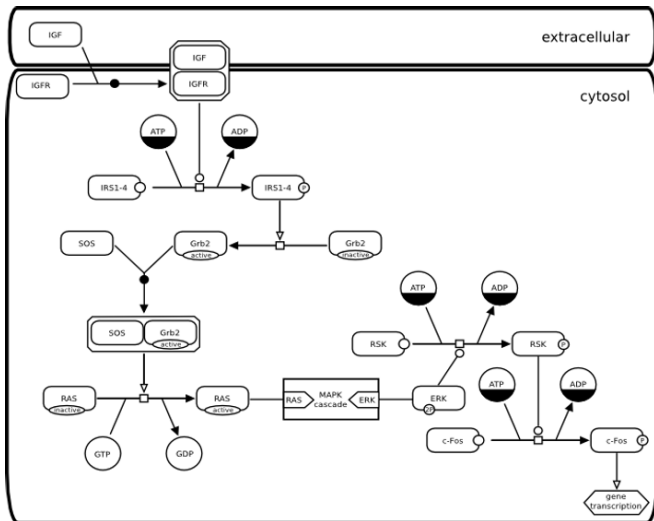


- jedna vrstva modelu je nazývána mapou
- abstrakce představuje vytvoření “abstrahovaného objektu” a příslušné podmapy (submap)
- k propojení je využito tagů

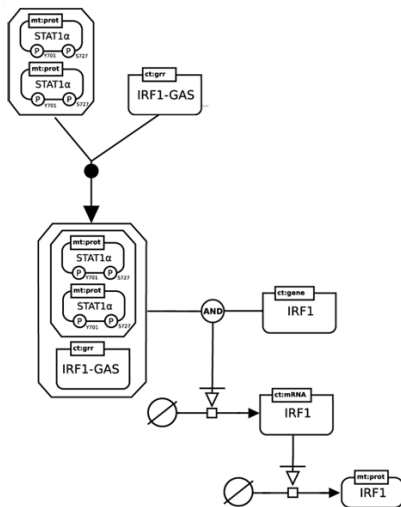
Základní konstrukty SBGN PD



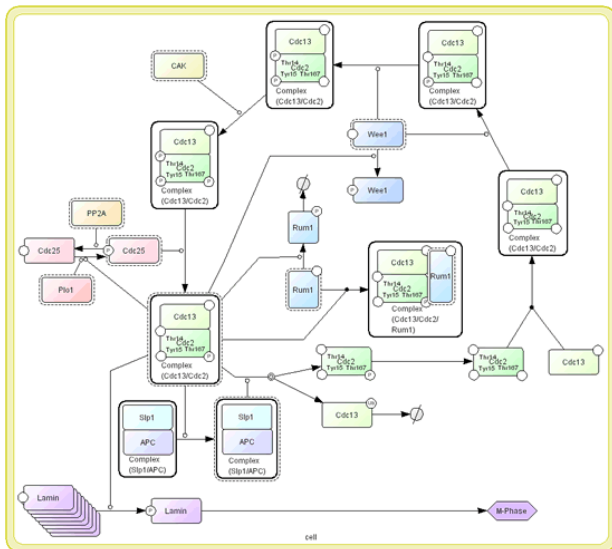
Specifikace modelu – SBGN PD



Specifikace modelu – SBGN PD

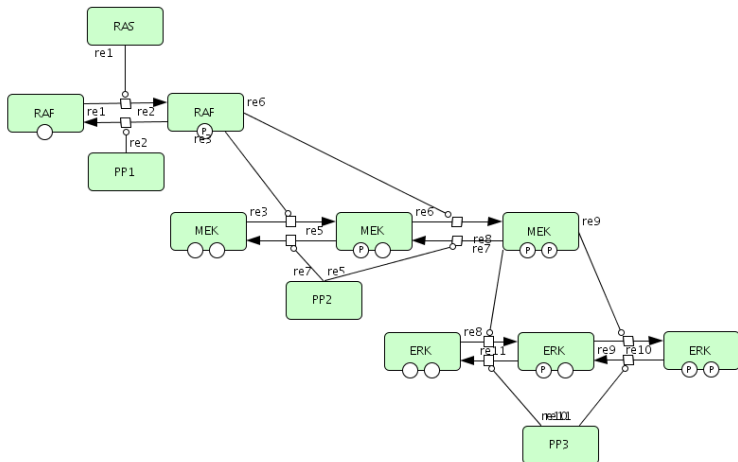


Specifikace modelu – SBGN v CellDesigneru



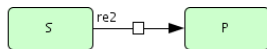
Specifikace modelu – SBGN v CellDesigneru

Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK

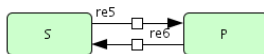
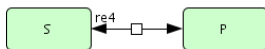


Cytosol

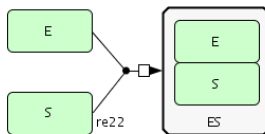
Specifikace modelu – základní reakce (SBGN)



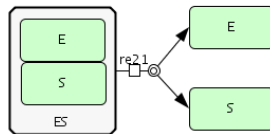
simple reaction



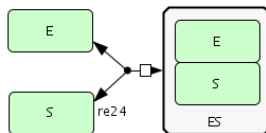
reversible reaction



association (synthesis)

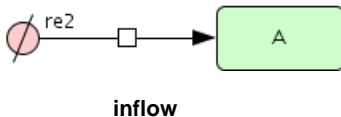
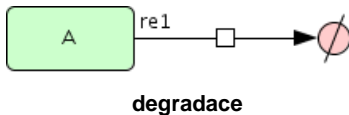


dissociation



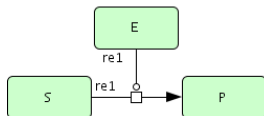
association/dissociation (reversible)

Specifikace modelu – základní reakce (SBGN)

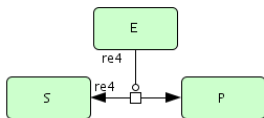


Specifikace modelu – katalytické reakce (SBGN)

Enzyme Kinetics (Michaelis–Menten)



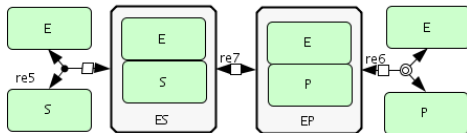
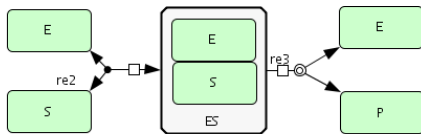
simple enzymatic reaction
(catalysis)



reversible enzymatic reaction

interakce: hyperhrany (reakce + regulace)

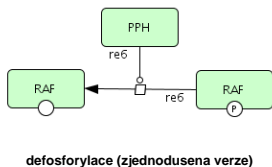
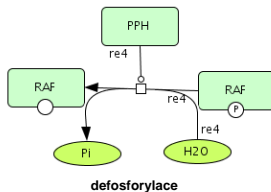
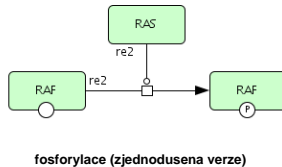
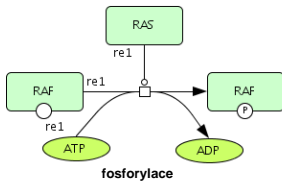
Mass-action Kinetics



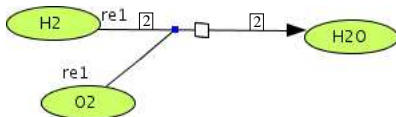
interakce: hyperhrany (reakce)

Specifikace modelu – katalytické reakce (SBGN)

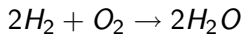
Příklady katalytických reakcí



Specifikace modelu – stoichiometrické reakce (SBGN)

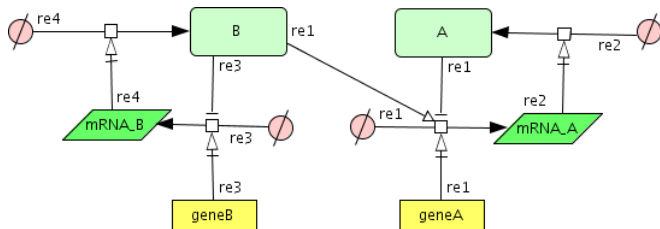


| | re1 |
|-----|-----|
| H2 | -2 |
| O2 | -1 |
| H2O | 2 |



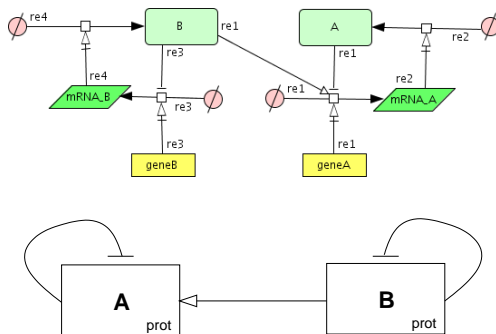
Specifikace modelu – genetické regulace (SBGN)

Příklad trnaskripční regulace v Process Diagramu



Specifikace modelu – genetické regulace (SBGN)

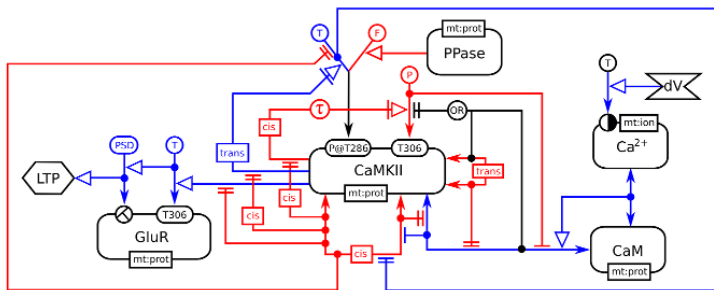
Zjednodušení vyjádřené v Activity Flow



SBGN specifikace modelu

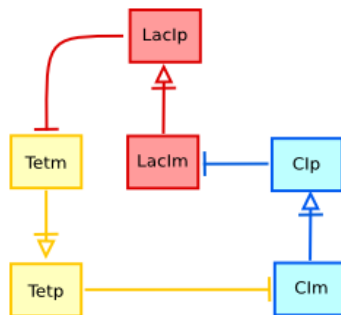
- SBGN umožňuje poměrně přesný zápis sítí
- podobně jako UML nemá jednoznačnou syntax
 - více možností zápisu téhož objektu/jevu
- podobně jako UML nemá formální (operační/denotační) sémantiku
 - význam hyperhran v PD diagramech
 - význam hran a uzlů (aktivit) v AF diagramech

Specifikace modelu – SBGN ER



- přesný popis vztahů mezi entitami

Specifikace modelu – SBGN AF



- aktivita: jednotka funkčnosti, která ovlivňuje nebo je ovlivňována dalšími aktivitami
- popis regulačních (modulačních) interakcí mezi aktivitami
- lze zanořovat podobně jako PD

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]
 - k reakcím možno definovat sémantiku (kineticLaw)

SBML specifikace modelu

```

<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<sbml xmlns="http://www.sbml.org/sbml/level2/version3" level="2" version="3">
  <model id="Model_1" name="Transformation Reaction">
    <listOfUnitDefinitions>
      <unitDefinition id="volume">
        <listOfUnits>
          <unit kind="litre" scale="-3"/>
        </listOfUnits>
      </unitDefinition>
      <unitDefinition id="substance">
        <listOfUnits>
          <unit kind="mole" scale="-3"/>
        </listOfUnits>
      </unitDefinition>
    </listOfUnitDefinitions>
    <listOfCompartments>
      <compartment id="compartment_1" name="compartment" size="1"/>
    </listOfCompartments>
    <listOfSpecies>
      <species id="species_1" name="A" compartment="compartment_1" initialConcentration="10"/>
      <species id="species_2" name="B" compartment="compartment_1" initialConcentration="0"/>
    </listOfSpecies>
    <listOfReactions>
      <reaction id="reaction_1" name="r1" reversible="false">
        <listOfReactants>
          <speciesReference species="species_1"/>
        </listOfReactants>
        <listOfProducts>
          <speciesReference species="species_2"/>
        </listOfProducts>
        <kineticLaw>
          <math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">

```


SBML specifikace modelu

<model>

- <listOfFunctionDefinitions>
- <listOfUnitDefinitions>
- <listOfCompartments>
- <listOfSpecies>
- <listOfParameters>
- <listOfInitialAssignments>
- <listOfRules>
- <listOfConstraints>
- <listOfReactions>
- <listOfEvents>

< /model>

SBML specifikace modelu

```
<listOfCompartments>  
  <compartment id="compartment_1" name="compartment" size="1"/>  
  <compartment id="compartment_2" name="cytoplasm" size="1"/>  
  <compartment id="compartment_3" name="nucleus" size="1"/>  
</listOfCompartments>
```

- definice prostorového uspořádání buňky
- možnost kompartmentů variabilního objemu
- jmenný prostor pro species
- z fyzikálního hlediska předpokládáno dokonale promíchané prostředí

SBML specifikace modelu

```
<listOfSpecies>
  <species id="species_1" name="A" compartment="compartment_1" initialConcentration="10"/>
  <species id="species_2" name="B" compartment="compartment_1" initialConcentration="0"/>
</listOfSpecies>
```

- komponenty kvalifikované kompartmentem
- význam buď počet (`initialAmount`) nebo hustota (`initialConcentration`)
- některé látky mohou být identifikovány jako vstupní (`boundaryCondition`)

SBML specifikace modelu

```
<reaction>
  <listOfReactants>
  <listOfProducts>
  <listOfModifiers>
  <kineticLaw>
  <listOfParameters>
</reaction>
```

- možno přiřadit ke kompartmentu (pouze informativní atribut)
- nepovinné kineticLaw popisuje sémantiku (definuje vztah pro okamžitou rychlost reakce)
- parametry definují hodnoty v kineticLaw

SBML specifikace modelu

```
<reaction id="reaction_1" name="r1" reversible="false">
  <listOfReactants>
    <speciesReference species="species_1"/>
  </listOfReactants>
  <listOfProducts>
    <speciesReference species="species_2"/>
  </listOfProducts>
  <kineticLaw>
    <math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
      <apply>
        <times/>
        <ci> compartment_1 </ci>
        <apply>
          <ci> function </ci>
          <ci> k </ci>
          <ci> species_1 </ci>
        </apply>
      </apply>
    </math>
    <listOfParameters>
      <parameter id="k" value="0.1"/>
    </listOfParameters>
  </kineticLaw>
</reaction>
```

SBML specifikace modelu

```
<functionDefinition id="function" name="function">
  <math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
    <lambda>
      <bvar>
        <ci> k </ci>
      </bvar>
      <bvar>
        <ci> A </ci>
      </bvar>
      <apply>
        <times/>
        <ci> k </ci>
        <ci> A </ci>
      </apply>
    </lambda>
  </math>
</functionDefinition>
```

- definice libovolné matematické funkce
- zápis v (podmnožině) MathML
- jako proměnné a konstanty slouží další objekty SBML species, parameters
- možno pracovat s jednotkami

SBML specifikace modelu

příklad MathML kódu

```
<math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
  <apply>
    <times/> <cn type="integer"> 42 </cn> <cn type="real"> 3.3 </cn>
  </apply>
</math>
```

příklad MathML kódu s použitím SBML units

```
<math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML"
  xmlns:sbml="http://www.sbml.org/sbml/level3/version1/core">
  <cn type="integer" sbml:units="second"> 10 </cn>
</math>
```

SBML specifikace modelu

```
<listOfUnitDefinitions>
  <unitDefinition id="mmls">
    <listOfUnits>
      <unit kind="mole" exponent="1" scale="-3" multiplier="1"/>
      <unit kind="litre" exponent="-1" scale="0" multiplier="1"/>
      <unit kind="second" exponent="-1" scale="0" multiplier="1"/>
    </listOfUnits>
  </unitDefinition>
</listOfUnitDefinitions>
```

- popis jednotek (nemá vliv na interpretaci hodnot)
- slouží jako informace pro modelovací nástroj
- možnost udržení korektního chápání sledovaných veličin

SBML specifikace modelu

```
<listOfRules>  
  <assignmentRule>  
  <algebraicRule>  
  <rateRule>
```

- obecná definice matematického modelu chování proměnných a vztahů mezi nimi
- assignment – okamžité přiřazení tvaru $X = f(V)$ (např. iniciační nastavení hodnoty proměnné)
- algebraic – algebraické rovnice tvaru $0 = f(X)$ determinující vlastnost některých proměnných
- rate – definice dynamiky proměnné tvaru $\frac{dX}{dt} = f(V)$

SBML specifikace modelu

```

<constraint>
  <math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML"
        xmlns:sbml="http://www.sbml.org/sbml/level3/version1/core">
    <apply>
      <and/>
      <apply>
        <lt/>
        <cn sbml:units="mole"> 1 </cn>
        <ci> S1 </ci>
      </apply>
      <apply>
        <lt/>
        <ci> S1 </ci>
        <cn sbml:units="mole"> 100 </cn>
      </apply>
    </apply>
  </math>
  <message>
    <p xmlns="http://www.w3.org/1999/xhtml"> Species S1 is out of range. </p>
  </message>
</constraint>

```

- omezení na nastavení proměnných a parametrů modelu
- může být interpretováno simulačním nástrojem
- nemá vliv na chování proměnných modelu

SBML specifikace modelu

```

<event useValuesFromTriggerTime="true">
  <trigger initialValue="false" persistent="true">
    <math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
      <apply> <leq/> <ci> P_1 </ci> <ci> P_2 </ci> </apply>
    </math>
  </trigger>
  <delay>
    <math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
      <cn> 10 </cn></math></delay>
  <listOfEventAssignments>
    <eventAssignment variable="k2">
      <math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
        <ci> k2reset </ci>
      </math>
    </eventAssignment>
  </listOfEventAssignments>
</event>

```

- efekt (eventAssignment) může být aplikován na Species, Compartments, Parameters
- události mohou mít definovanou dobu odezvy (delay)
- více událostí zařazených pro tentýž okamžik mají nedefinované pořadí (lze přiřadit priority)

SBML specifikace modelu

- SBML umožňuje anotaci jednotlivých konstruktů modelu
- zavádí standard MIRIAM (Minimal Information Required In the Annotation of Models)
<http://biomodels.net/miriam/>
- schéma pro zápis anotací v rámci SBML tagů
- anotace tvůrců modelu a publikačních zdrojů
- anotace komponent modelu s použitím externích anotačních databází

SBML specifikace modelu

```

[...]  

<species metaid="heme"  

  id="heme"  

  compartment="Comp01"  

  initialConcentration="0">  

  <annotation>  

    <rdf:RDF xmlns:rdf="http://www.w3.org/1999/02/22-rdf-syntax-ns#"  

      xmlns:bqbiol="http://biomodels.net/biology-qualifiers/">  

      <rdf:Description rdf:about="#heme">  

        <bqbiol:hasPart>  

          <rdf:Bag>  

            <rdf:li rdf:resource="urn:miriam:uniprot:P69905" />  

            <rdf:li rdf:resource="urn:miriam:uniprot:P68871" />  

            <rdf:li rdf:resource="urn:miriam:obo.chebi:CHEBI%3A17627" />  

          </rdf:Bag>  

        </bqbiol:hasPart>  

      </rdf:Description>  

    </rdf:RDF>  

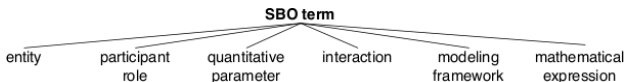
  </annotation>  

</species>  

[...]
```

SBML specifikace modelu

- Systems Biology Ontology (EMBL - European Bioinformatics Institute)
<http://www.ebi.ac.uk/sbo/>
- ontologie systémově biologických pojmů – pojmy definující strukturu modelu a jeho součásti
- podpora v SBML



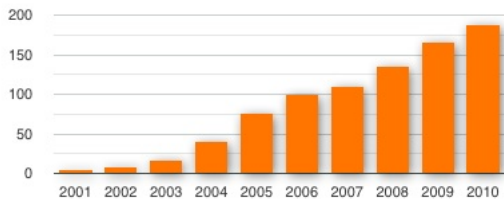
SBML specifikace modelu

```
<math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
  <semantics definitionURL="http://biomodels.net/SBO/#SBO:0000062">
    <lambda>
      <bvar><ci definitionURL="http://biomodels.net/SBO/#SBO:0000036">k</ci></bvar>
      <bvar><ci definitionURL="http://biomodels.net/SBO/#SBO:0000509">R</ci></bvar>
      <apply>
        <times/>
        <ci>k</ci>
        <ci>R</ci>
        <ci>R</ci>
      </apply>
    </lambda>
  </semantics>
</math>
```

SBML vrstvy (levels)

- liší se úrovní detailnosti
- vrstvy koexistují
- kompatibilita zaručena v případě použití úrovně detailu definovaného nižší vrstvou
- např. level 1 nejsou events, nejsou function definitions, nižší anotační možnosti
- level 2 zavádí funkce, události, propracované anotace, typování hodnot, constraints
- level 3 upřesňuje koncepty level 2 a zavádí modularitu (formou rozšiřujícího balíku)

Nástroje pro SBML



vývoj nástrojů s podporou SBML

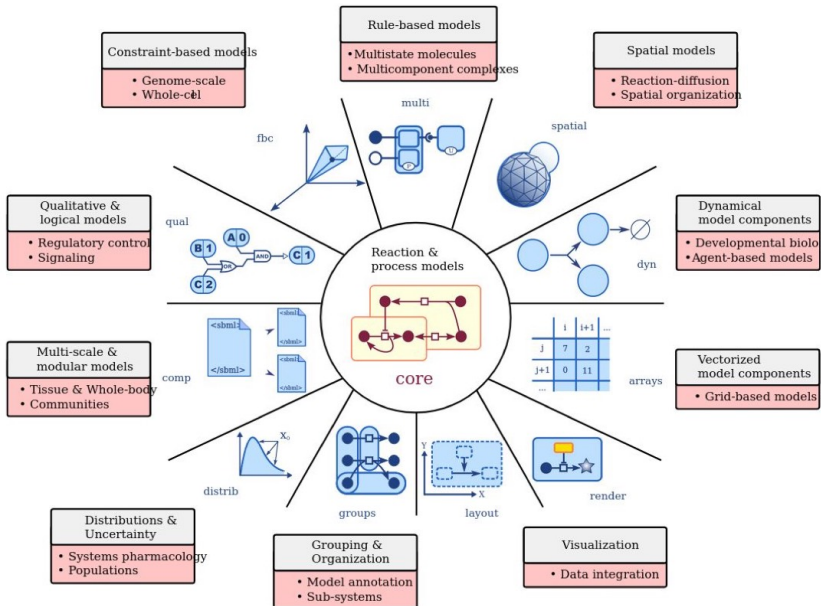
Nástroje pro SBML

- CellDesigner – <http://celldesigner.org/>
- COPASI – <http://www.copasi.org/>
- Dizzy –
<http://magnet.systemsbiology.net/software/Dizzy>
- SBMLToolBox (Matlab) –
<http://sbml.org/Software/SBMLToolbox>
- MathSBML (Mathematica) –
<http://www.sbml.org/mathsbml.html>
- SBML ODE Solver –
<http://www.tbi.univie.ac.at/~raim/odeSolver/>
- LibSBML API – <http://sbml.org/Software/libSBML>
- ... (viz http://sbml.org/SBML_Software_Guide/SBML_Software_Matrix)

SBML model repository

- BioModels – <http://biomodels.net>
- JWS Online – <http://jjj.biochem.sun.ac.za/>
- E-Cell – <http://www.e-cell.org/ecell-models/repository/SBML>

SBML level 3 packages



CellML

- obecná definice dynamických modelů
- k reakcí přidán obecnější koncept “connection”
- silnější práce s jednotkami, podpora parciálních ODE
- slabší podpora nástrojů
- lze převádět do/z SBML (např. BioModels)
- <http://www.cellml.org/>
- nástroj OpenCell –
<http://www.physiome.org.nz/cellml/tools/opencell/>
- vyvíjeno užší komunitou (University of Auckland)