

PB050: Modelování a predikce v systémové biologii

David Šafránek

22.9.2011

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



Obsah

Informace o předmětu

Úvod

Historie

Základní pojmy a principy

Modelování a simulace

Obsah

Informace o předmětu

Úvod

Historie

Základní pojmy a principy

Modelování a simulace

Obsah a cíle předmětu

- základní principy modelování v systémové biologii
- utvoření paralely dynamický systém — živý organismus
- praktické seznámení s nástroji
 - matematické metody
 - výpočetní metody
- stránky předmětu:
<http://www.fi.muni.cz/~xsafran1/PB050/>

Co získám absolvováním?

- schopnost porozumět současným SB modelům
- schopnost vyznat se v hierarchii procesů v živé buňce
- pochopení základních metod kvantitativního modelování biologických procesů
- pochopení základní vlastností dynamiky
- schopnost pracovat s několika nástroji pro analýzu SB modelů
- rozšíření povědomí o významu informatiky pro SB
- rozšíření obecných vědomostí v oblasti komplexních systémů

Co se zde nenaučím...

- pochopit biologii
- modelování prostřednictvím agentů
- modelování prostorových a difúzních procesů
- předpovídat počasí :-)
- ...

Osnova

1. Historie a zaměření probírané oblasti
2. Základní pojmy a principy (systém, model, simulace)
3. Biologické sítě a jejich vlastnosti
4. Biologický proces jako dynamický systém, dynamické modely
5. Deterministický model reakční, enzymové a transkripční kinetiky
6. Dynamika developmentálních sítí
7. Případové studie *E. coli*
8. Stochastický model a Monte Carlo simulace
9. Dynamické vlastnosti a jejich analýza, pojem robustnosti
10. Nástroje COPASI, Dizzy, BioCHAM – praktické seznámení

Požadavky na ukončení

- vypracování projektu 50 bodů
 - zadání bude zveřejněno do 31.10.
 - práce ve skupinách (doporučeno po dvojicích)
 - max. 100 bodů za projekt, rozděleno rovným dílem mezi členy skupiny
 - během zkouškového období proběhne prezentace projektů
- závěrečný test 50 bodů
- možnost zisku bonusových bodů za aktivitu na přednáškách
- kolokvium: min. 40 bodů
- zkouška: min. 45 bodů pro známku E

Obsah

Informace o předmětu

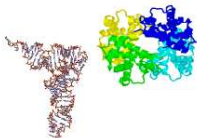
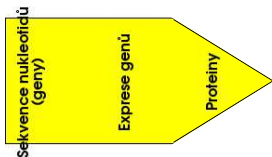
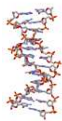
Úvod

Historie

Základní pojmy a principy

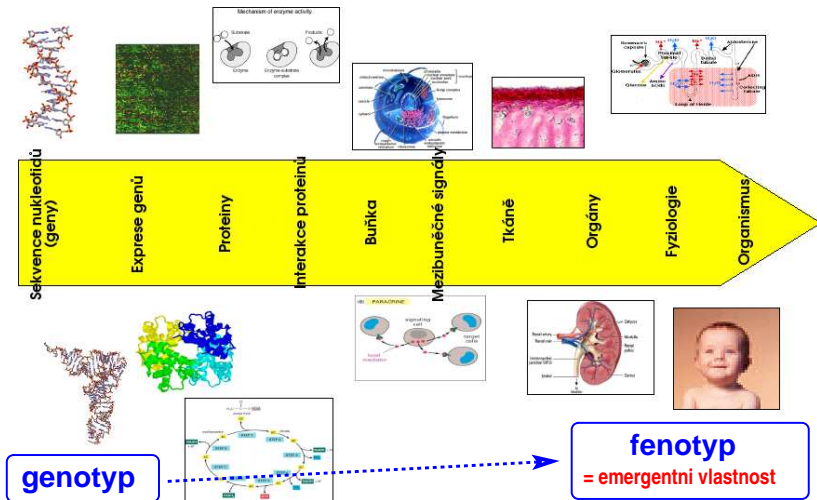
Modelování a simulace

Hlavní teze: *Organismus = komplexní systém*

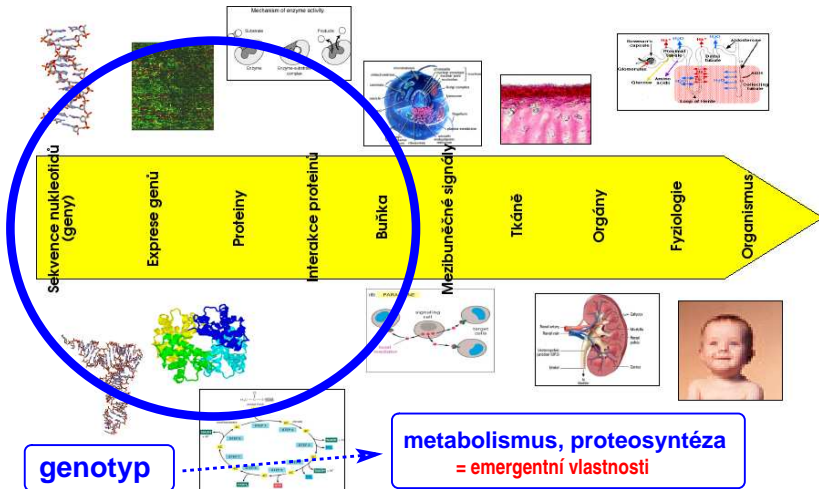


genotyp

Hlavní teze: Organismus = komplexní systém



Subteze: Živá buňka = komplexní systém



Co je komplexní systém?

- podotázka – co je **system**?

Co je komplexní systém?

- podotázka – co je **system**?
 - soubor vzájemně propojených objektů vymezený určitou hranicí s okolím
 - holistické uchopení reálného objektu (Aristoteles: “Metafyzika”)
“Celek je více než jen souhrn jeho částí.”
 - srovnaj např. motor (mechanický systém) a živou buňku (biologický systém)

Co je komplexní systém?

- podotázka – co je **system**?
 - soubor vzájemně propojených objektů vymezený určitou hranicí s okolím
 - holistické uchopení reálného objektu (Aristoteles: “Metafyzika”)
“*Celek je více než jen souhrn jeho částí.*”
 - srovnej např. motor (mechanický systém) a živou buňku (biologický systém)
- komplexní systém – populární označení čehokoliv složitého...
- mnoho definic, např.:

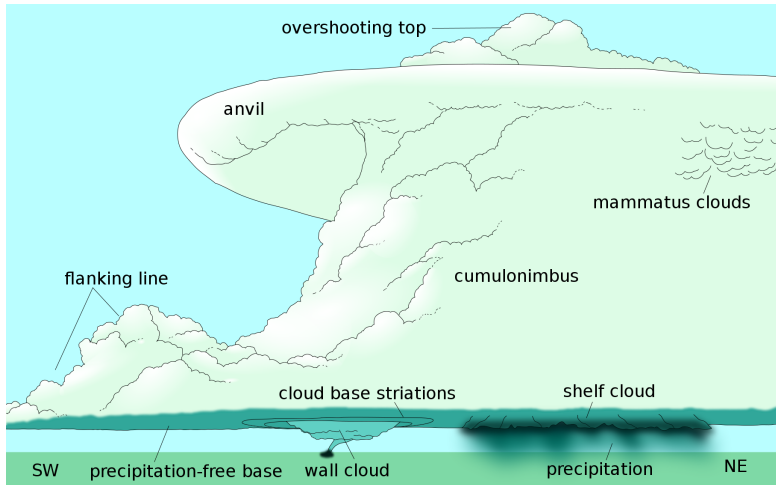
A system that involves numerous interacting agents whose aggregate behaviors are to be understood. Such aggregate activity is nonlinear, hence it cannot simply be derived from summation of individual components behavior.

[Jerome Singer]

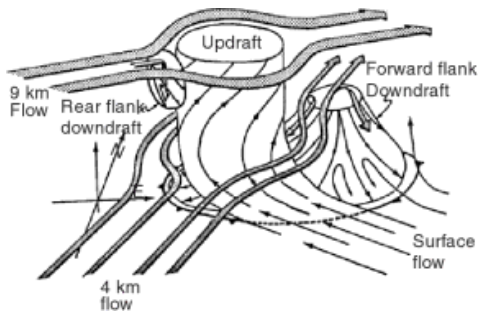
Co je nelineárnost?

- nelineární aktivita systému vzniká takovou kompozicí dílčích aktivit, kterou nelze vyjádřit jako jejich superpozici (lineární kombinaci)
- srovnej:
 - míchání RGB barvy z jednotlivých komponent
 - štěpná jaderná reakce (explozivní produkce neutronů při štěpení uranu)
<http://vlab.infotech.monash.edu.au/simulations/non-linear/nuclear-chain-reaction/>

Příklad...



Příklad...



Co je emergentní vlastnost?



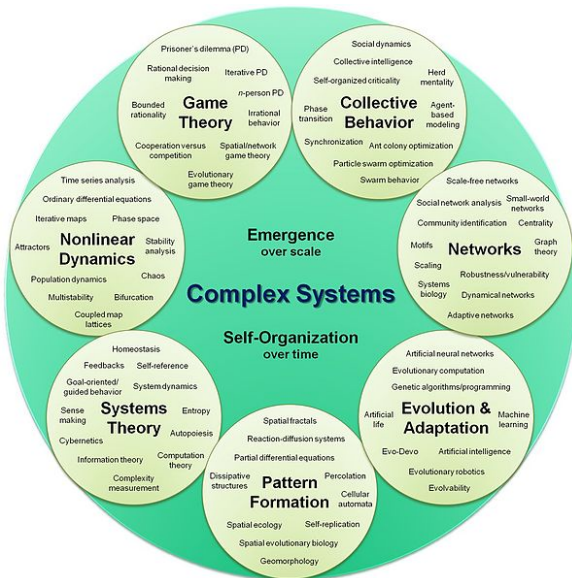
- “neočekávaná” vlastnost neodvoditelná přímo z chování částí komplexního systému
- příčinou je kombinatorická exploze možných interakcí mezi částmi systému (vyplývá z nelinearity)
- schopnost sebeorganizace, integrace, kolektivní chování
- koncept známý od Aristotela

Třídy složitosti (neumělých) systémů

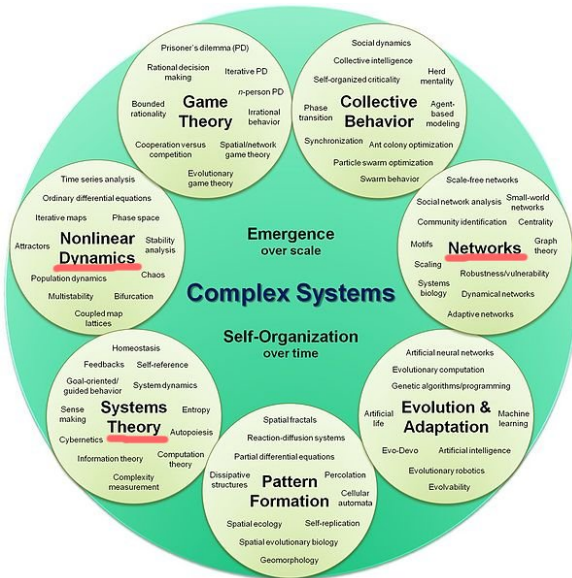
- systémy s neorganizovanou složitostí
 - mnoho komponent interagujících “čistě” náhodně
 - lze analyzovat statisticky
 - např. plyn v nádobě
- systémy s organizovanou složitostí
 - interakce komponent není zcela náhodná, dochází k emergenci – netriviálním součinnostem uvnitř systému
 - nelze analyzovat přímo (nutnost simulace)
 - např. **živá buňka**
 - řeší teorie komplexních systémů
 - pojem “complex adaptive systems” – důraz na sebe-organizaci

Weaver, Warren (1948). "Science and Complexity". *American Scientist* 36 (4): 536-44. PMID 18882675

Mapa studia komplexních systémů



Mapa studia komplexních systémů



Živá buňka jako komplexní systém

Charakteristické vlastnosti

- paměť – budoucí vývoj závisí na minulosti
- otevřenost – těžko definovat hranici systému, systém je v tzv. termodynamickém gradientu (dochází k výměně energie s okolím)
⇒ systém je typicky vzdálen energetické rovnováže
- možnost kaskádového narušení – např. destrukce jádra vyvolá řetězec destrukcí
- emergentní vlastnosti – např. hromadění bakterií v nutričním gradientu
- zanoření složitosti – např. vícebuněčné organismy
- zpětné vazby uvnitř systému – např. příjem nutrientů na membráně řízen vnitřními podmínkami v buňce

Systémová biologie

- nový směr v biologii implikovaný vývojem v neživých vědách
- paradigma: komplexní pohled (opak tzv. redukcionismu)
- organismus chápán jako komplexní systém (biologický systém)
- předmětem studia jsou interakce, nikoliv komponenty
- kořeny v živých i neživých vědách
 - biochemie a molekulární biologie (kinetika enzymů)
 - matematická simulace a obecná teorie systémů
- boom od roku 2000
- hlavní motivací je pochopení chování živé buňky
- podložené znalostí genomu
- vyžaduje úzkou mezioborovou kooperaci: biologie, matematika, fyzika, informatika, technické inženýrství, chemie. . .

Úrovně pohledu na biologický systém

- Kitano H. “Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology”. Curr Genet. 2002
1. zachycení struktury systému
- interakce látek v buňce definované chemickými reakcemi
 - obtížné získat kvantitativní informace (parametry reakcí)

Úrovně pohledu na biologický systém

- Kitano H. “Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology”. Curr Genet. 2002
1. zachycení struktury systému
 - interakce látek v buňce definované chemickými reakcemi
 - obtížné získat kvantitativní informace (parametry reakcí)
 2. analýza chování systému
 - intra vs. intercelulární pohled
 - záleží na míře kvantitativních znalostí
 - různé metody – experimentální a výpočetní (simulace)
 - chování v extrémních podmínkách (hladovění, tlak, . . .)

Úrovně pohledu na biologický systém

- Kitano H. “Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology”. Curr Genet. 2002
1. zachycení struktury systému
 - interakce látek v buňce definované chemickými reakcemi
 - obtížné získat kvantitativní informace (parametry reakcí)
 2. analýza chování systému
 - intra vs. intercelulární pohled
 - záleží na míře kvantitativních znalostí
 - různé metody – experimentální a výpočetní (simulace)
 - chování v extrémních podmínkách (hladovění, tlak, . . .)
 3. řízení systému
 - vývoj léčiv, genetické modifikace

Úrovně pohledu na biologický systém

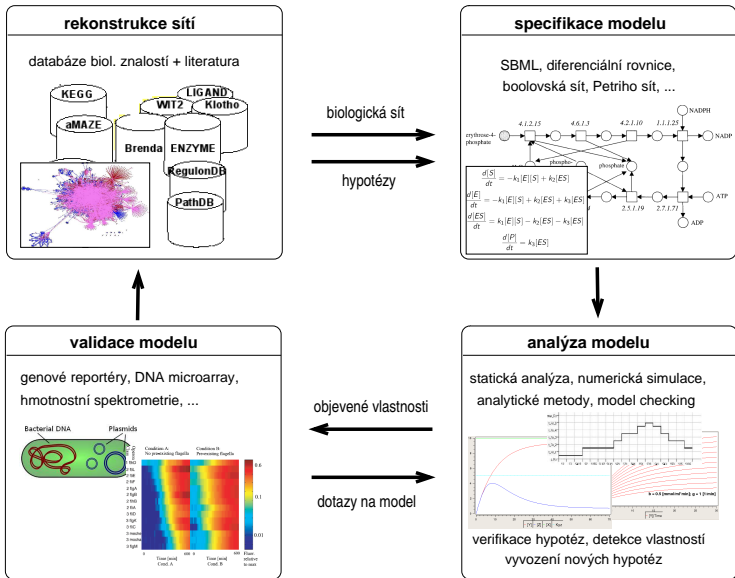
- Kitano H. “Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology”. Curr Genet. 2002
1. zachycení struktury systému
 - interakce látek v buňce definované chemickými reakcemi
 - obtížné získat kvantitativní informace (parametry reakcí)
 2. analýza chování systému
 - intra vs. intercelulární pohled
 - záleží na míře kvantitativních znalostí
 - různé metody – experimentální a výpočetní (simulace)
 - chování v extrémních podmínkách (hladovění, tlak, . . .)
 3. řízení systému
 - vývoj léčiv, genetické modifikace
 4. konstrukce biologického systému

Jak umožnit tyto pohledy?

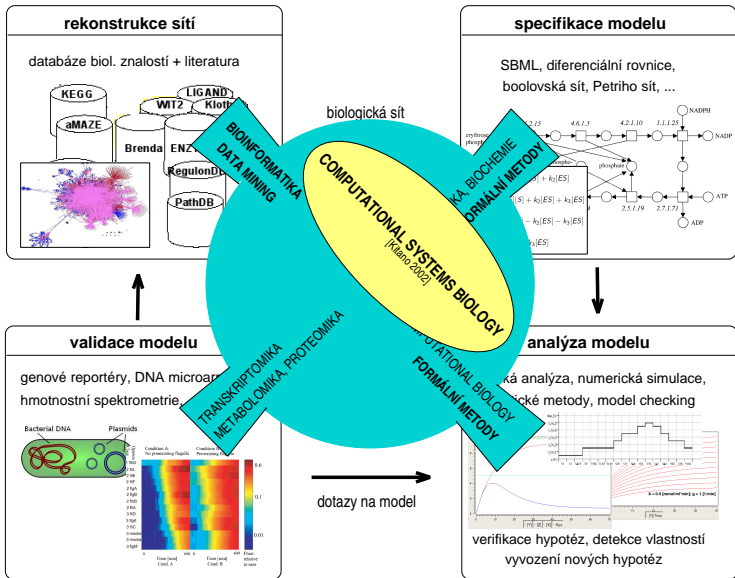
- viz Statistika I – statistická analýza dat z experimentů (tzv. *deskriptivní model*)
 - použitelné pro kvalitativní pohled, nikoliv pro kvantitativní
 - problémy: mnoho rozměrů, kombinatorická exploze korelací, nelineární závislosti. . .
- řešení nabízené SB je *dynamický model*

Kolekcí dosud známých faktů a obecných principů vytvoříme model, pomocí něhož lze simulovat/predikovat vývoj systému v čase z daných výchozích podmínek. Tento model bude mít smysl pouze tehdy, pokud bude potvrzovat dostupná experimentální data.
- vhodné využití experimentálních dat:
 - rekonstrukce modelu (identifikace komponent a závislostí mezi nimi, tzv. -omics)
 - zpřesnění (tzv. “fitování”) modelu

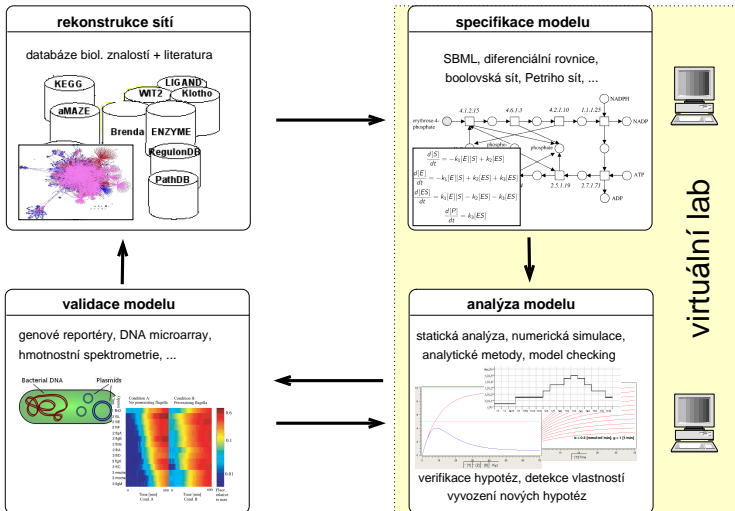
Modelování a predikce v systémové biologii



Modelování a predikce v systémové biologii



Nástroj: virtuální (in silico) laboratoř



Příklady úspěšných aplikací

- studium vývoje vulvy v háďátku obecném (*C. elegans*)
- studium cirkadiálních rytmů v ovocné mušce (*Drosophila melanogaster*)
- studium genové regulace při osmotickém stresu *E. coli*
- první kroky k pochopení fototaxe, chemotaxe bakterií
- první modely vysvětlující proces fotosyntézy
- studium signálních drah ovlivňujících rakovinové bujení

Obsah

Informace o předmětu

Úvod

Historie

Základní pojmy a principy

Modelování a simulace

Od redukcionismu k integrativnímu přístupu

- ve druhé polovině 20.stol. výzkum zaměřený na individuální komponenty
 - objev Lac operonu a mechanismu transkripce (J. Monod, F. Jacob 1961)
 - sekvenování genomu
 - objevy proteinů a jejich chemických sloučenin
 - biologické funkce individuálních komponent
- na počátku 21.stol. prudký vývoj
 - sekvenován genom většiny organismů včetně člověka
 - začíná vznikat “katalog buněčných komponent” jednotlivých organismů
 - masivní identifikace komponent (jednotlivých genů) a jejich funkce
 - genomika, proteomika, metabolomika
- umožněno díky high-throughput technologiím
 - DNA mikročip

Od redukcionismu k integrativnímu přístupu

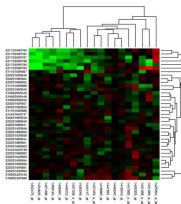
komponentová biologie

high-throughput technologie
genomika
proteomika

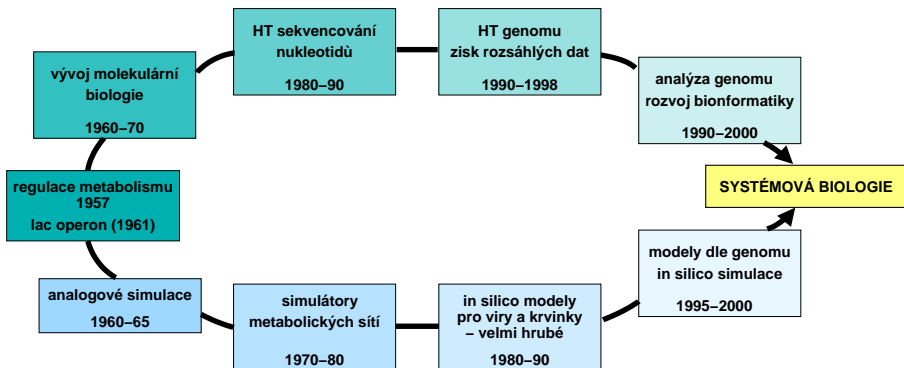


systemová biologie

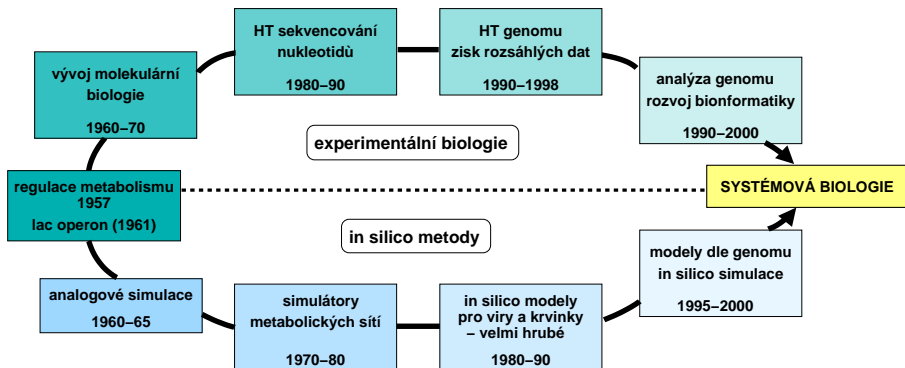
integrativní analýza
bioinformatika
modely (in silico)
simulace



Historický vývoj



Historický vývoj



Obsah

Informace o předmětu

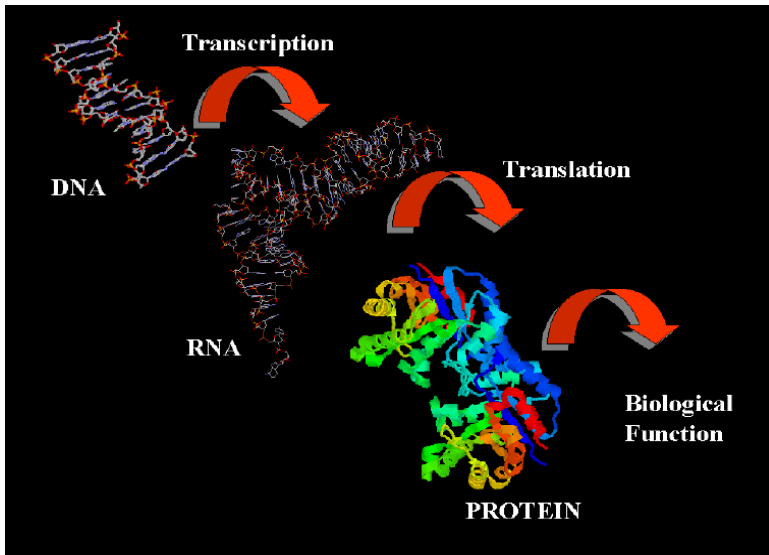
Úvod

Historie

Základní pojmy a principy

Modelování a simulace

Centrální dogma



Základní molekuly organismu (“atomy syntaxe”)

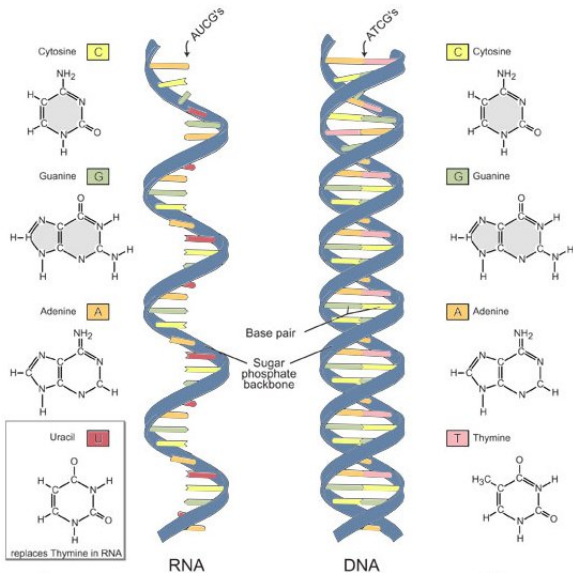
- **DNA**

- 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

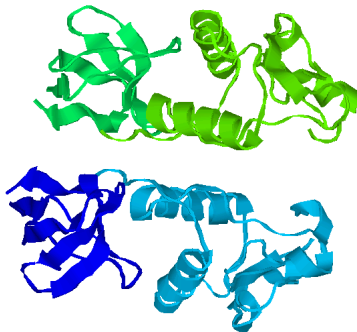
Základní molekuly organismu (“atomy syntaxe”)



Základní molekuly organismu (“atomy syntaxe”)

- **protein**

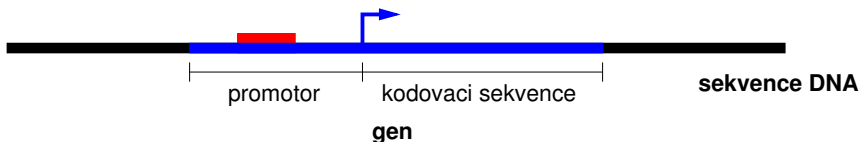
- molekula složená z aminokyselin
- mají složité prostorové (terciální) struktury
- nestabilní
- výskyt v cytoplazmě i extracelulárně
- tvoří komplexy s ostatními proteiny
- umožňují a ovlivňují biochemické procesy



Funkční význam (“sémantika”)

[DNA]

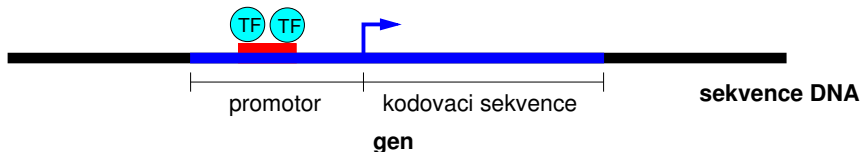
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
 - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
 - prokaryota – gen je ucelená sekvence
 - eukaryota – gen rozdistributedován po vlákně DNA
 - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



Funkční význam (“sémantika”)

[DNA]

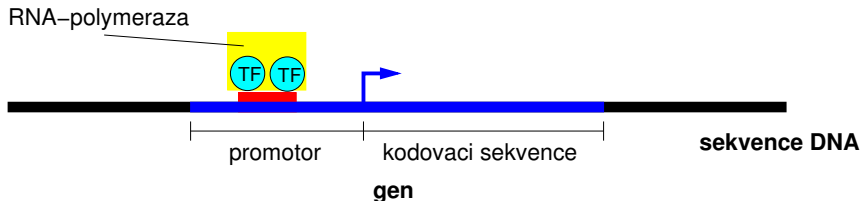
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
 - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
 - prokaryota – gen je ucelená sekvence
 - eukaryota – gen rozdistributedován po vlákně DNA
 - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



Funkční význam (“sémantika”)

[DNA]

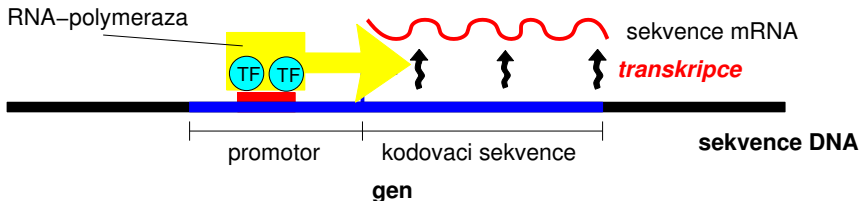
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
 - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
 - prokaryota – gen je ucelená sekvence
 - eukaryota – gen rozdistributedován po vlákně DNA
 - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



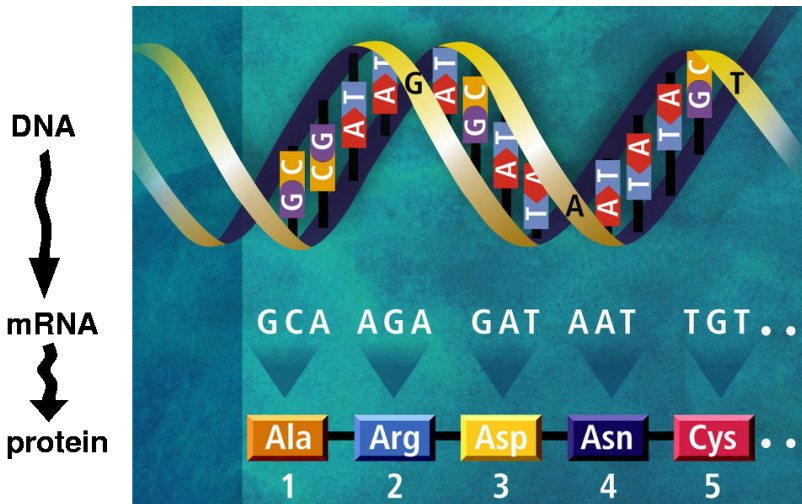
Funkční význam (“sémantika”)

[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



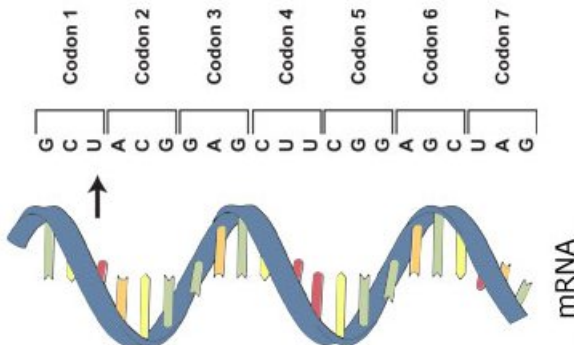
Transkripce a translace genetického kódu



Funkční význam (“sémantika”)

[mRNA]

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



Funkční význam (“sémantika”)

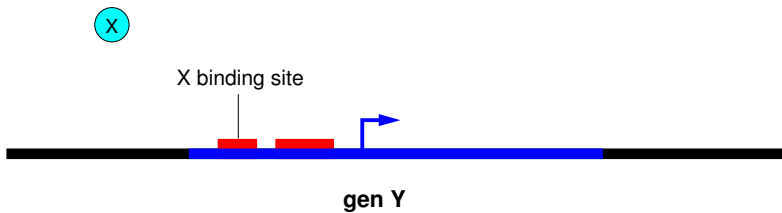
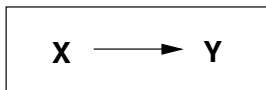
[tRNA]

- 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

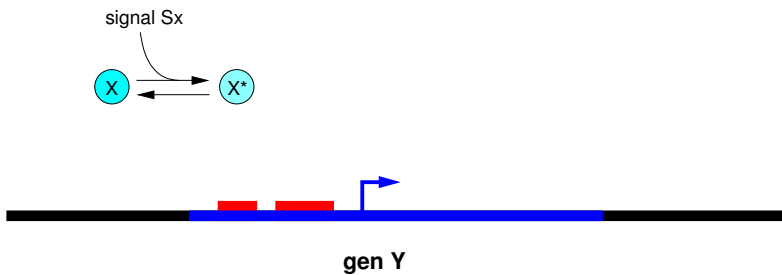
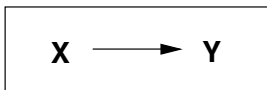
[protein]

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

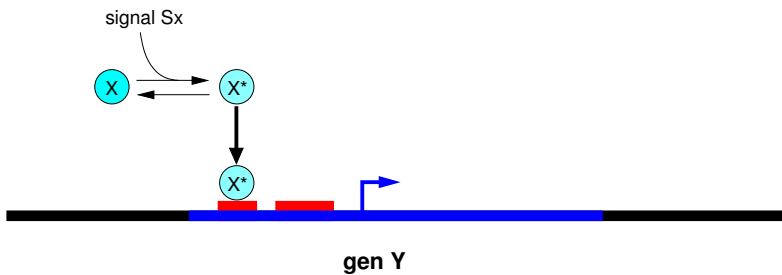
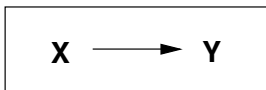
Příklad aktivátoru



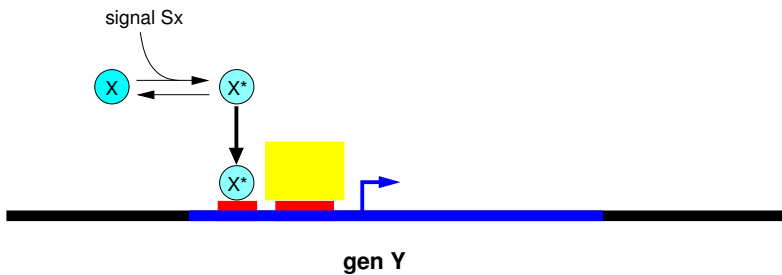
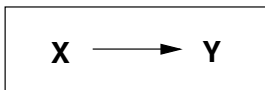
Příklad aktivátoru



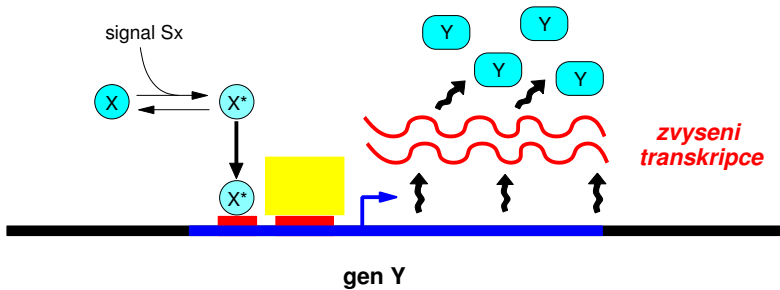
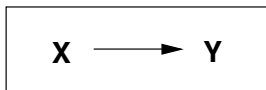
Příklad aktivátoru



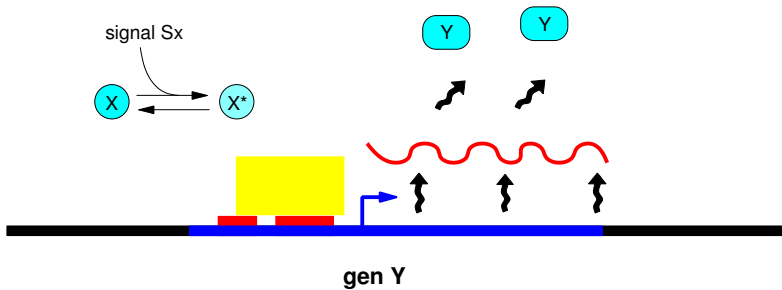
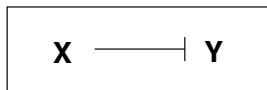
Příklad aktivátoru



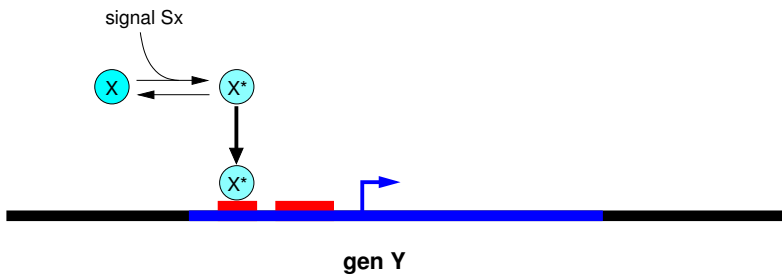
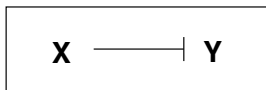
Příklad aktivátoru



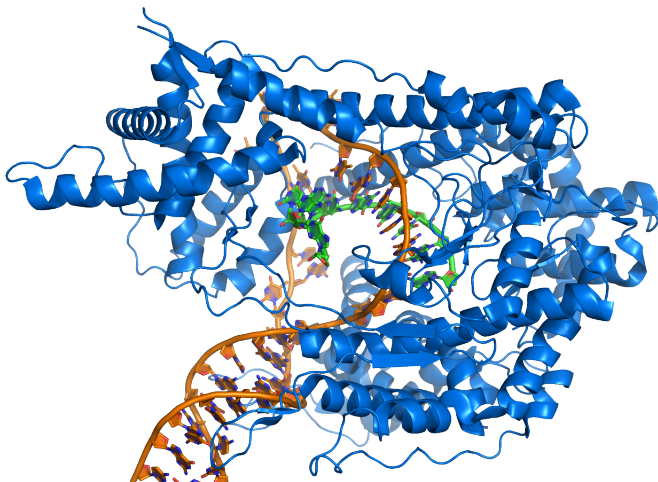
Příklad represoru



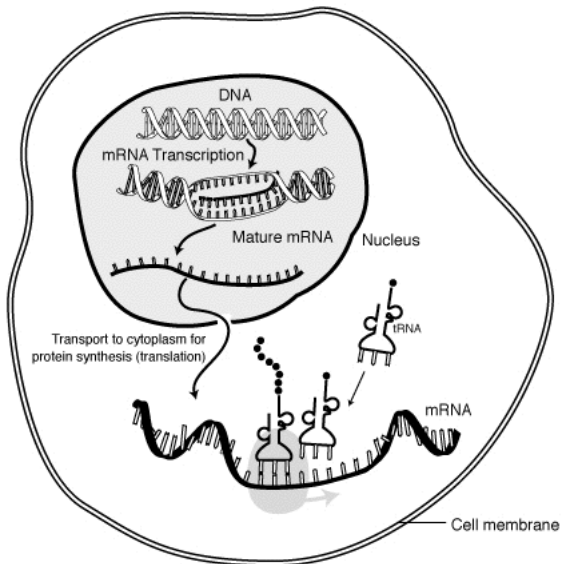
Příklad represoru



RNA-polymeráza + TFs + DNA \rightarrow mRNA



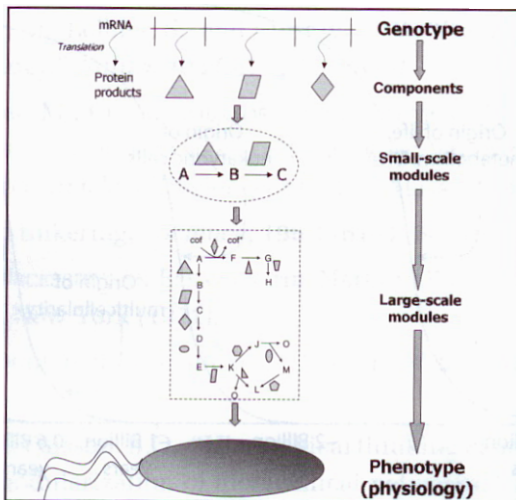
Transkripce v eukaryotické buňce



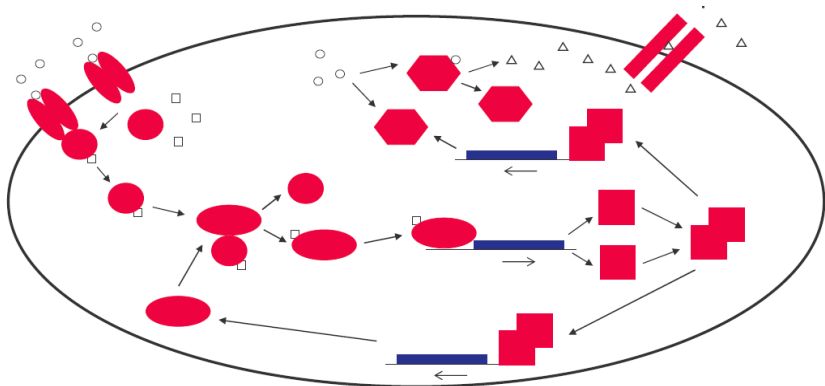
Centrální dogma — shrnutí

- motor biochemie řídící živý organismus
- exprese genu \equiv koncentrace kódovaného proteinu
- transkripce + translace probíhá dlouho (v řádu minut)
- posttranslační modifikace — tvorba vyšší prostorové struktury
- u eukaryotických buněk posttranskripční úpravy
 - sestřihování (slicing)

Koncept hierarchie

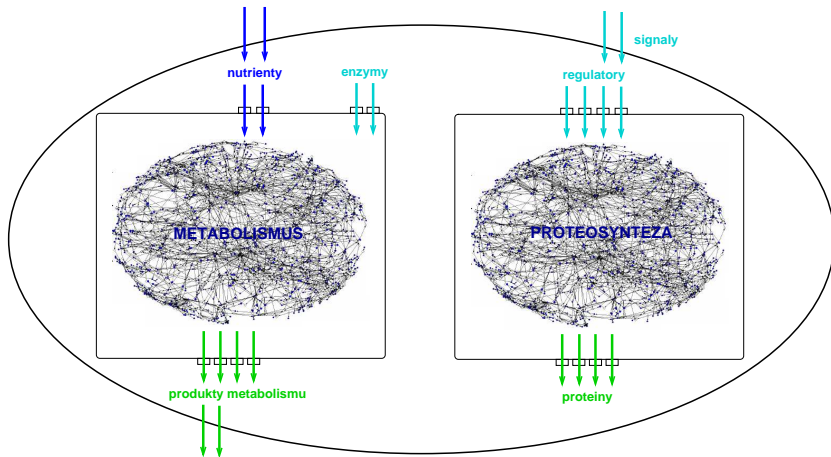


Biochemické procesy v buňce

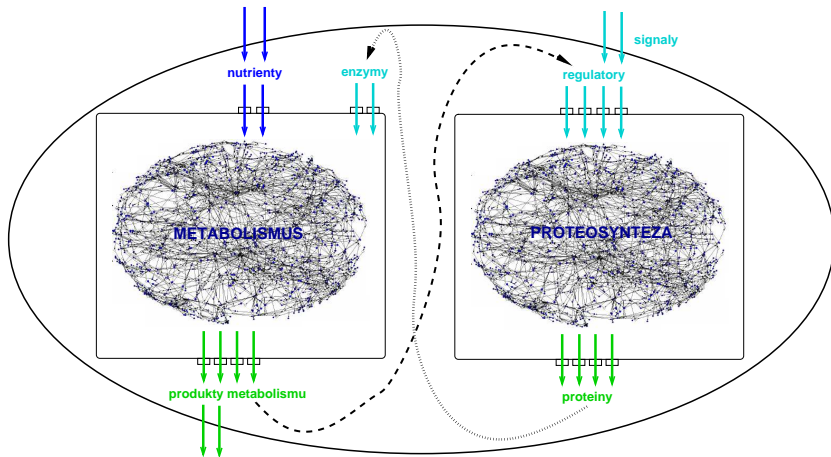


- molekulární komponenty – proteiny, DNA, RNA,...
- interakce na různých úrovních (transkripce, metabolismus,...)
- příjem signálů a živin (nutrientů) na membráně

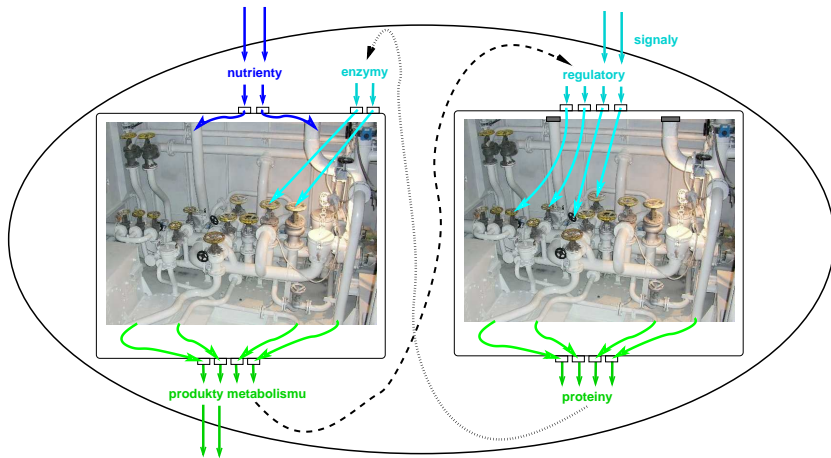
Biochemické procesy v buňce



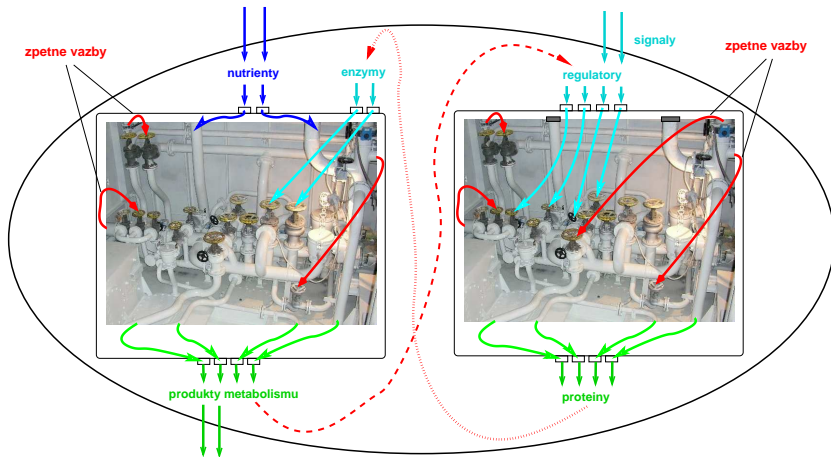
Biochemické procesy v buňce



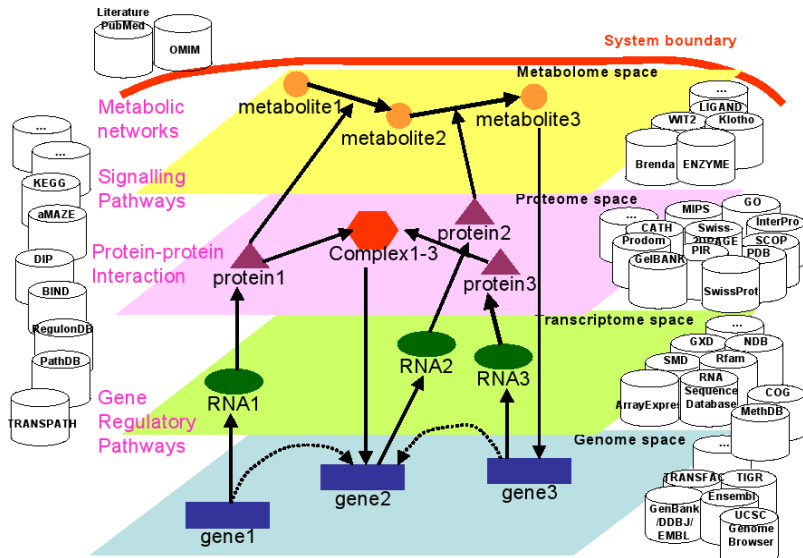
Biochemické procesy v buňce



Biochemické procesy v buňce



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

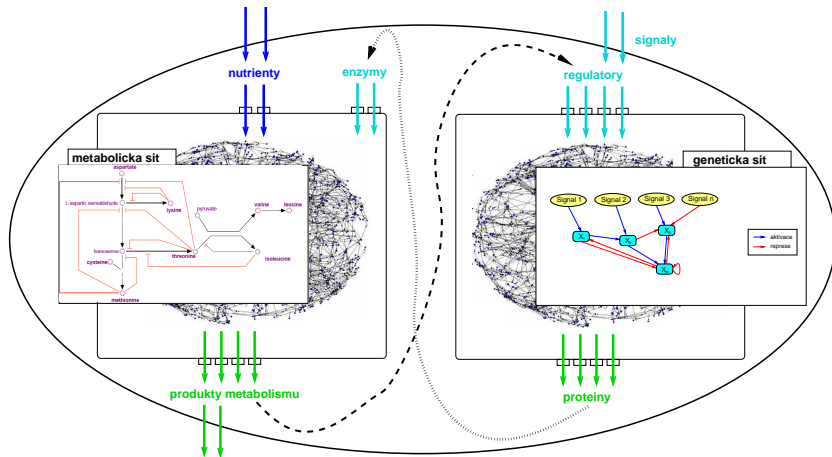
interakce proteinů

- tvorba proteinových komplexů
 - transkripční faktory a enzymy metabolismu

transkripční regulace

- řízení proteosyntézy

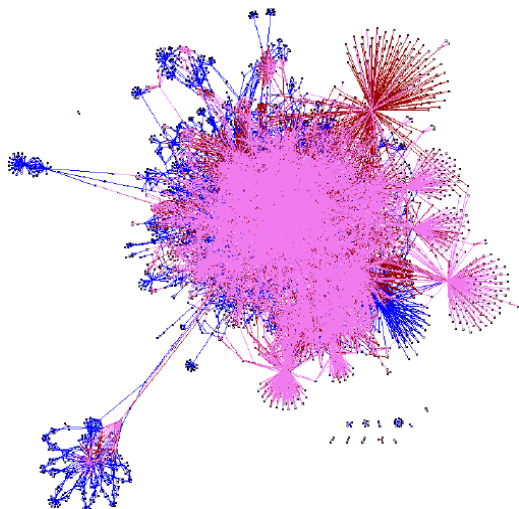
Biologické sítě a dráhy



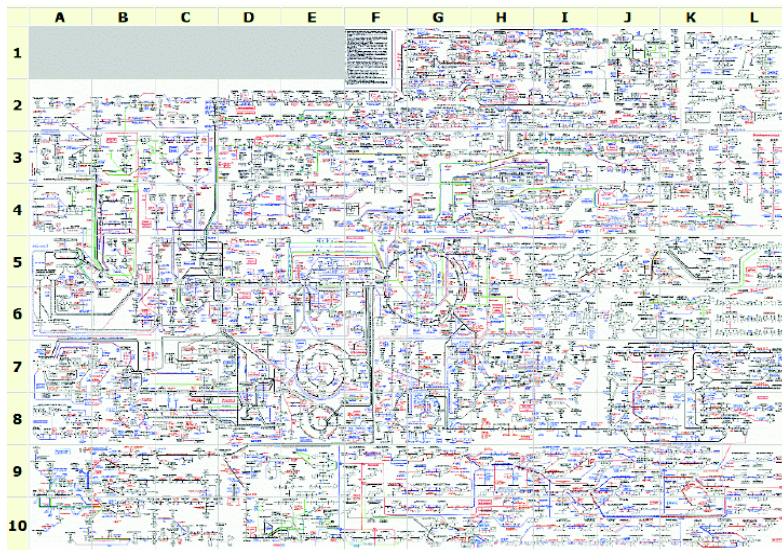
Biologické sítě a dráhy

- 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

Interakce proteinů

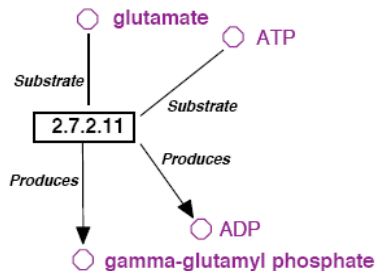


Metabolická dráha

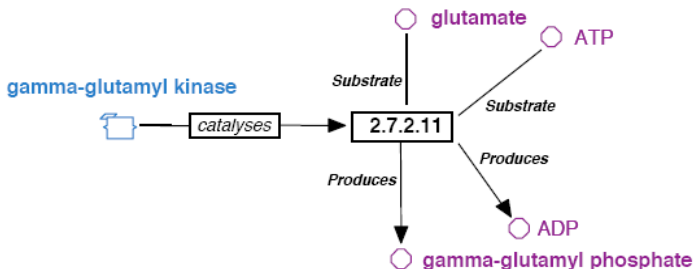


Konstrukce sítě — reakce

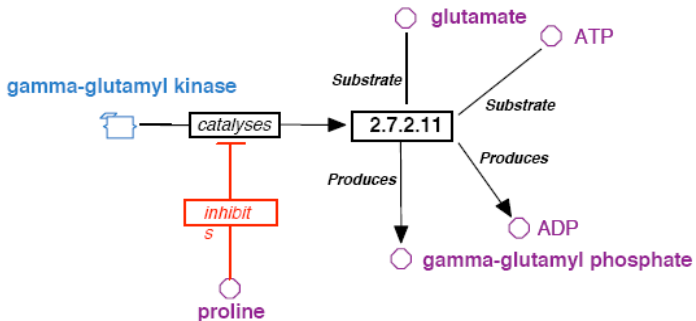
glutamate + ATP \rightarrow gammaglutamylphosphate + ADP



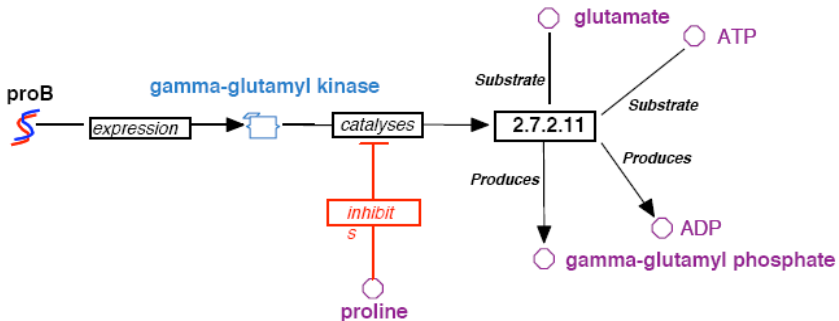
Konstrukce sítě — enzymová katalýza



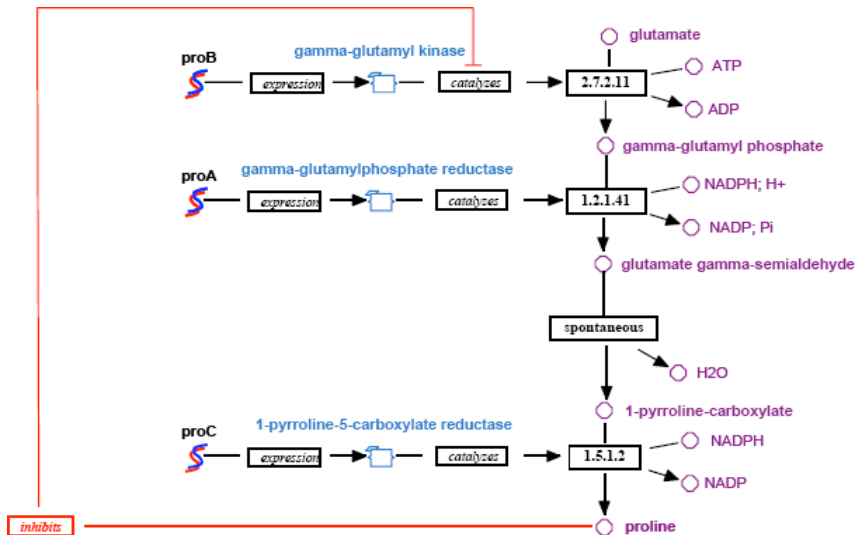
Konstrukce sítě — inhibice/aktivace



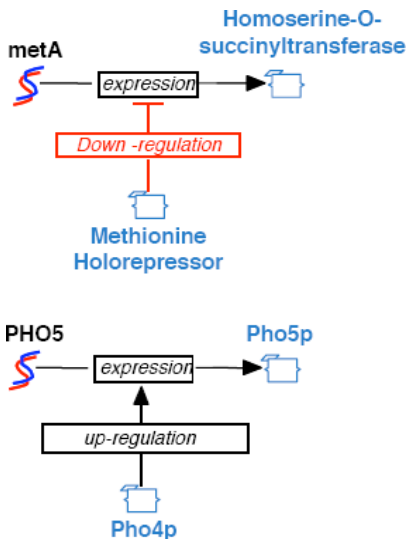
Konstrukce sítě — transkripce



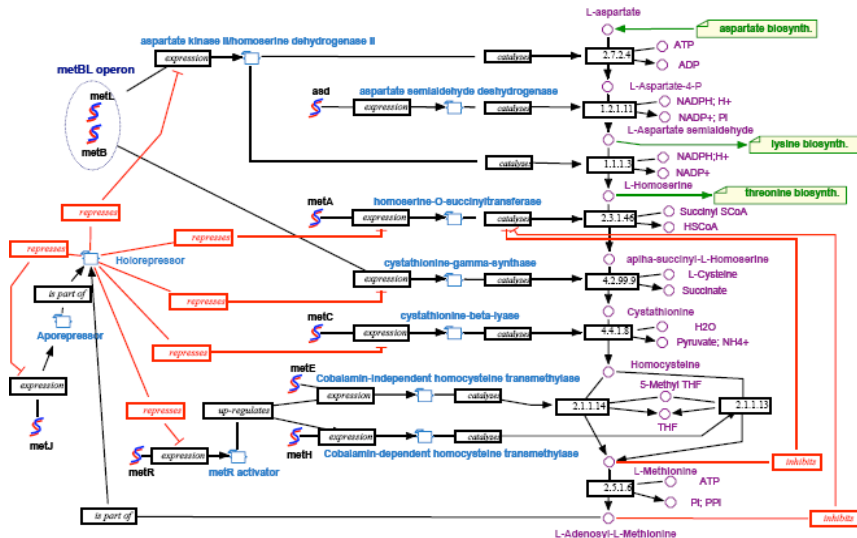
Konstrukce sítě — negativní vazba



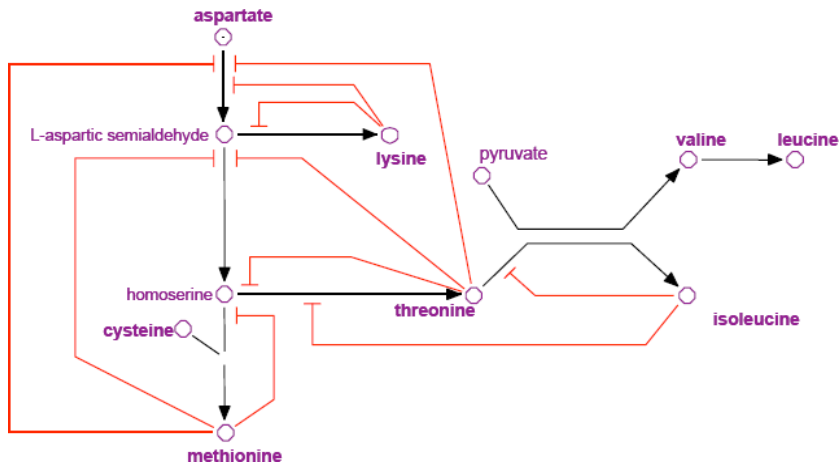
Konstrukce sítě — transkripční regulace



Příklad metabolické dráhy



Abstrakce metabolické dráhy – schematický diagram



Obsah

Informace o předmětu

Úvod

Historie

Základní pojmy a principy

Modelování a simulace

Proč dělat model?

Cíl

Pochopit vlastnost organismu (případně jeho reakci na dané podmínky prostředí) se všemi příčinami. Predikovat možné důsledky.

Proč dělat model?

Cíl

Pochopit vlastnost organismu (případně jeho reakci na dané podmínky prostředí) se všemi příčinami. Predikovat možné důsledky.

Problém

Těžko realizovatelné *in vitro*, kde jsou jen omezené možnosti určitých experimentů.

Proč dělat model?

Cíl

Pochopit vlastnost organismu (případně jeho reakci na dané podmínky prostředí) se všemi příčinami. Predikovat možné důsledky.

Problém

Těžko realizovatelné *in vitro*, kde jsou jen omezené možnosti určitých experimentů.

Řešení

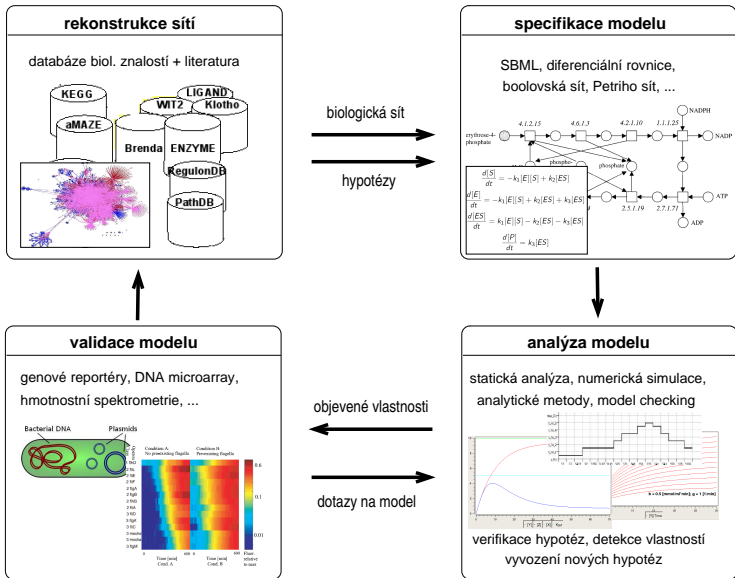
Vytvořit model zachycující všechny známé vztahy související se zkoumanou vlastností. Analýzou a simulací odvodit/potvrdit experimenty a dosavadní hypotézy. Předvídat nové hypotézy.

Typy modelů

- statické modely
 - tzv. network biology: metabolic control analysis, flux balance analysis, ...
 - statická analýza biologické sítě jako grafu/matice
 - statistické srovnání topologie s náhodnými grafy
- dynamické modely
 - aplikace teorie dynamických systémů
 - simulace vývoje v čase
 - nutná znalost dynamických zákonů (např. reakční kinetika)

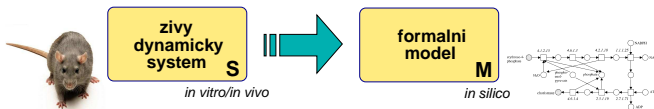
Budeme-li hovořit o modelu (bez přívlastků), budeme myslet dynamický model.

Uplatnění modelu



In silico model

- abstraktní (formální, výpočetní) model
- teoretický (idealizovaný) obraz skutečného organismu
→ problém vztahu mezi modelem a modelovaným objektem
- sestává z množiny proměnných a množiny logických a kvantitativních relací mezi proměnnými



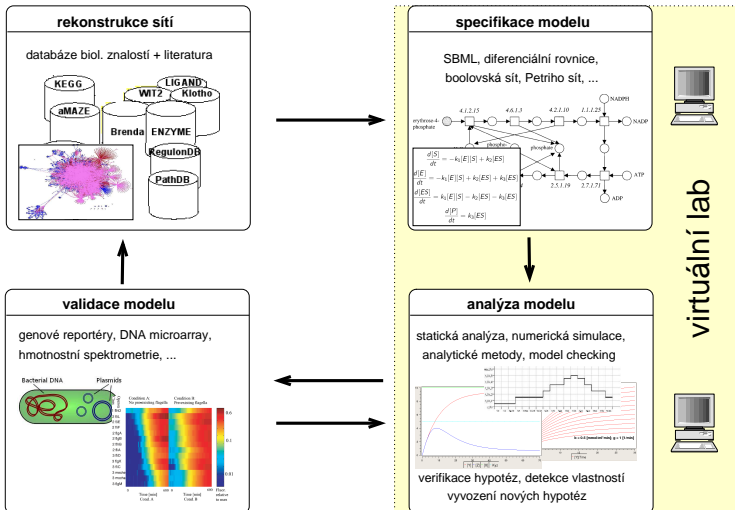
Simulace modelu

- simulace představuje “spuštění” modelu pro dané výchozí nastavení proměnných v daném prostředí
- simulace imituje skutečné chování modelovaného objektu na určité úrovni abstrakce
- simulace umožňuje predikci hypotéz
- simulace zobecňuje a doplňuje in vivo/in vitro experimenty
 - predikce má smysl pouze pro validovaný model!





Shrnutí

- biologický systém definován interakcemi mezi jeho komponentami
- interakce jsou omezeny základními zákony chemie ale i evolučním vývojem
- syntaxí organismu-systému je síť komponent
- sémantikou organismu-systému je jeho funkce (dynamika)
- základní koncepty systémové biologie
 - důraz na interakci, součinnost
 - hierarchie
 - modelování a simulace





Shrnutí



Základní literatura

-  Alon, U. *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits*. Chapman & Hall, 2006.
-  Kitano, H. *Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology*. Curr Genet., 2002.
-  Ellner, S.P. and Guckenheimer, J. *Dynamical Models in Biology*. Princeton University Press, 2006.
-  Bolouri, H. *Computational Modeling of Gene Regulatory Networks – a Primer*. Imperial College Press, 2008.

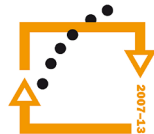
Doplňující literatura

-  Palsson, B. *Systems Biology: Properties of Reconstructed Networks*. Cambridge University Press, 2006.
-  de Vries, G. et al. *A Course in Mathematical Biology: Quantitative Modeling with Mathematical and Computational Methods*. S.I.A.M., 2006.
-  Edelstein-Keshet, L. *Mathematical Models in Biology*. S.I.A.M., 2005.
-  Wilkinson, D.J. *Stochastic Modelling for Systems Biology*. Chapman & Hall/CRC Mathematical & Computational Biology, 2006.

Poděkování

Předmět připravován za podpory projektu OPvK Vzdělání pro konkurenceschopnost, projekt *“Inovace bakalářského a magisterského studijního oboru Bioinformatika ve směru Systémová biologie”*, reg. číslo CZ.1.07/2.2.00/07.0464.

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



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ