

# *PB050: Modelování a predikce v Systémové biologii*

David Šafránek

10.11.2011



# Obsah

*Motivy typu FFL*

*Motivy typu SIM*

*Topologické generalizace motivů*

*Další motivy a celková struktura transkripčních sítí*

*Motivy v developmentálních sítích*

*Vícevrstvé motivy*

# Obsah

*Motivy typu FFL*

*Motivy typu SIM*

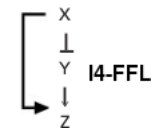
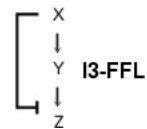
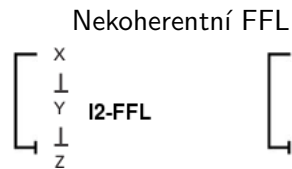
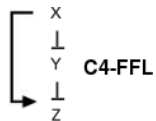
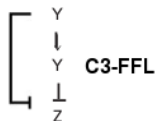
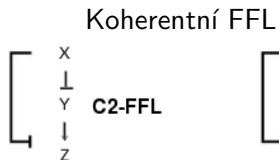
*Topologické generalizace motivů*

*Další motivy a celková struktura transkripčních sítí*

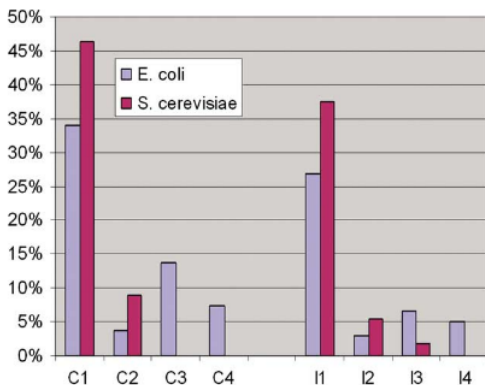
*Motivy v developmentálních sítích*

*Vícevrstvé motivy*

# *Třída motivů Feed-Forward Loop*

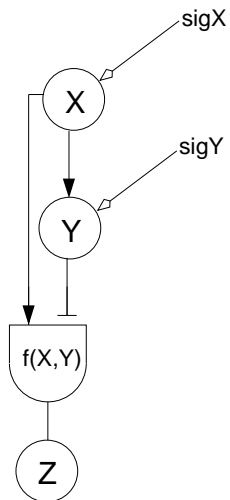


## *Třída motivů Feed-Forward Loop*

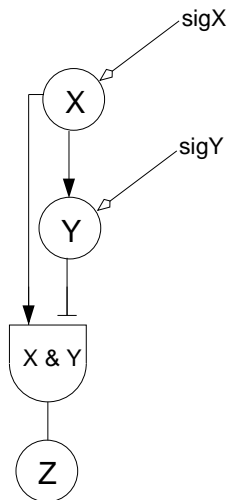


- poměrné zastoupení variant FFL (z celkového počtu 138 podgrafů tvaru FFL v *E. coli* a 56 v *S. cerevisiae*)

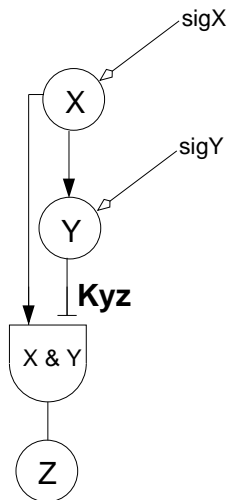
# *Schema I1-FFL*



# *Schema I1-FFL – AND vstupní funkce*



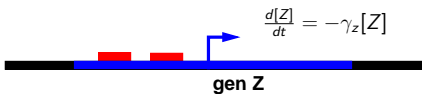
# *Schema I1-FFL-AND – vliv represoru*



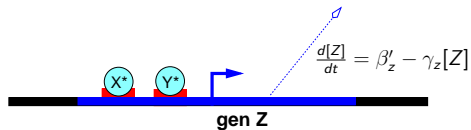
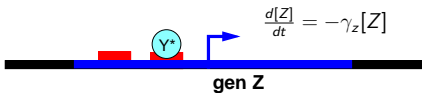
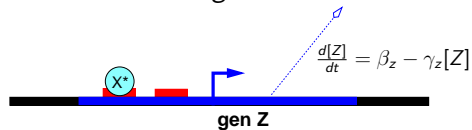


# *Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND*

*sigX* OFF

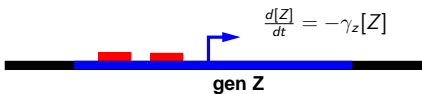


*sigX* ON

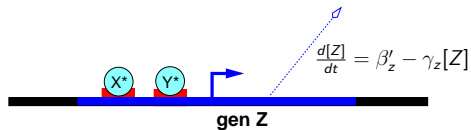
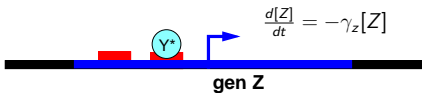
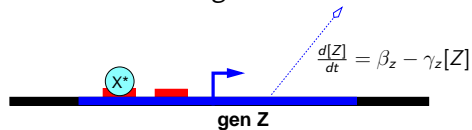


# Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

*sigX* OFF



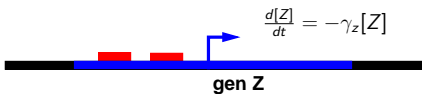
*sigX* ON



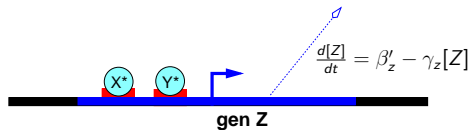
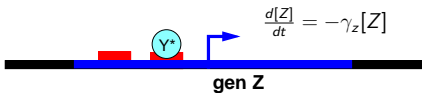
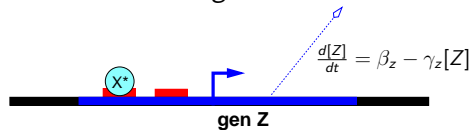
$$\beta'_z \ll \beta_z$$

# Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

*sigX* OFF



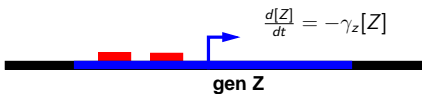
*sigX* ON



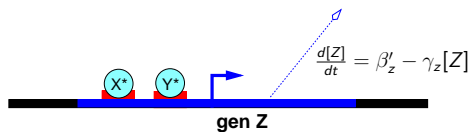
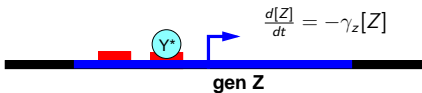
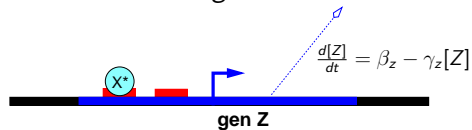
$$\beta'_z \ll \beta_z, Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}$$

# Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

*sigX* OFF



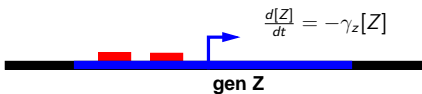
*sigX* ON



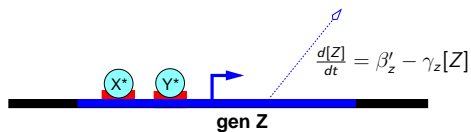
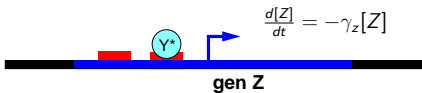
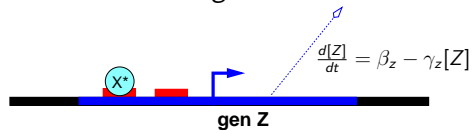
$$\beta'_z \ll \beta_z, Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}, Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$$

# Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

*sigX* OFF



*sigX* ON

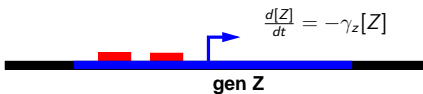


$$\beta'_z \ll \beta_z, Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}, Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$$

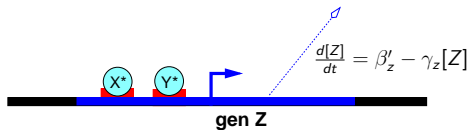
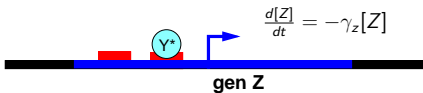
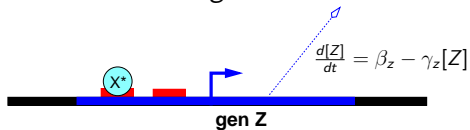
repsní faktor —  $F = \frac{\beta_z}{\beta'_z}$

# Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

*sigX* OFF



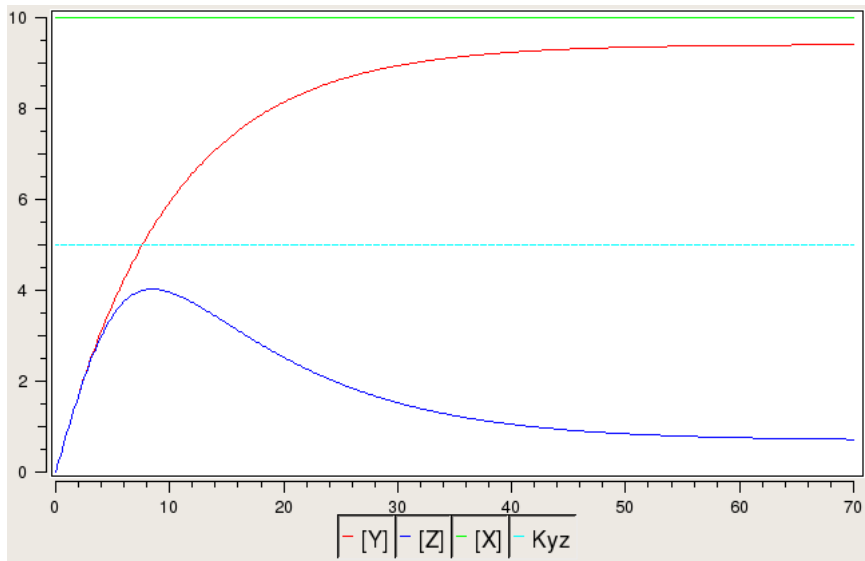
*sigX* ON



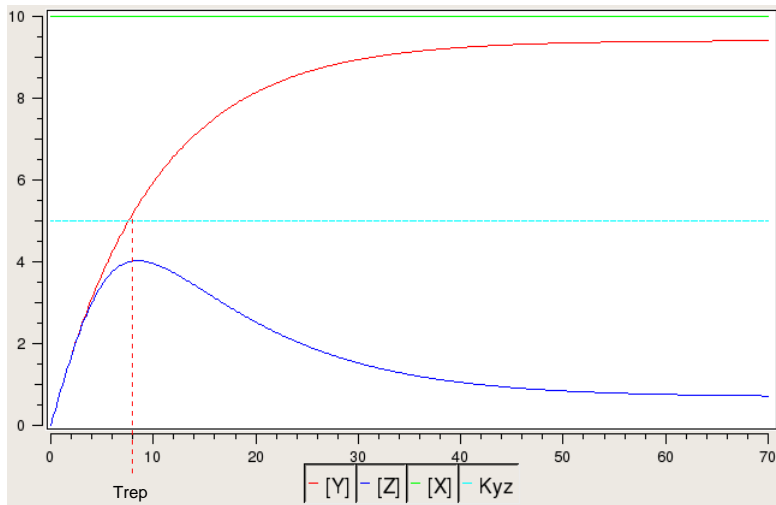
$$\beta'_z \ll \beta_z, Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}, Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$$

$$\text{repressní faktor} \text{ — } F = \frac{\beta_z}{\beta'_z} = \frac{Z_{st}}{Z'_{st}}$$

# *Analýza chování I1-FFL-AND*

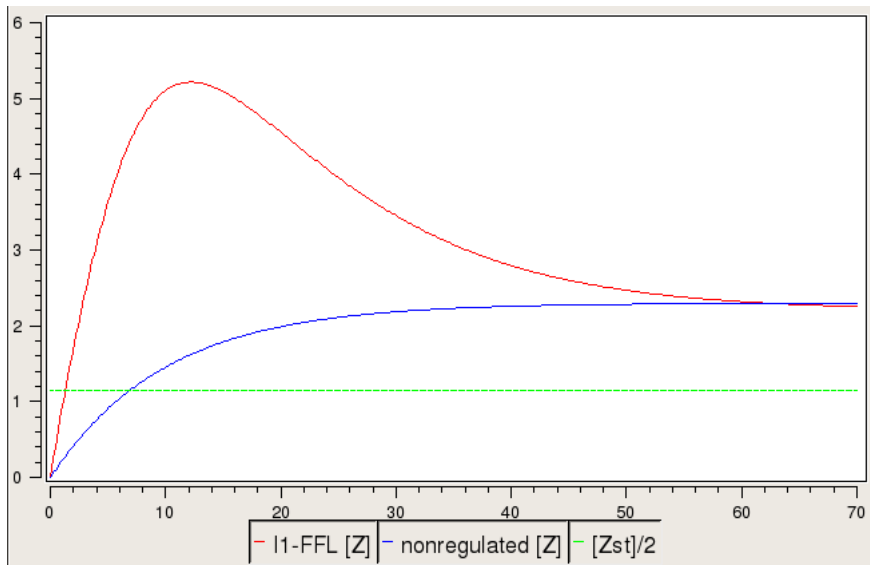


# *Doba náběhu pulzu I1-FFL-AND*

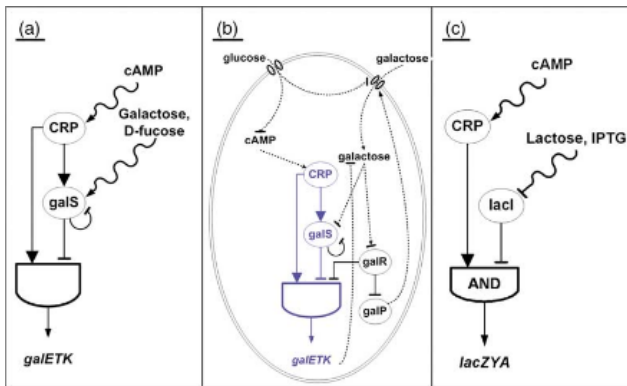




# *Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy*

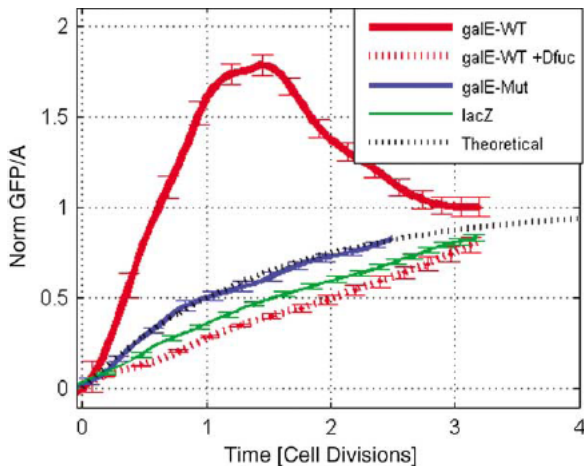


# Zkrácení doby odezvy pomocí I1-FFL – experiment



S. Mangan, S. Itzkovitz, A. Zaslaver and U. Alon, The Incoherent Feed-forward Loop Accelerates the Response-time of the gal System of Escherichia coli. JMB, Vol 356 pp 1073-81 (2006).

# Zkrácení doby odezvy pomocí I1-FFL – experiment



S. Mangan, S. Itzkovitz, A. Zaslaver and U. Alon, The Incoherent Feed-forward Loop Accelerates the Response-time of the gal System of Escherichia coli. JMB, Vol 356 pp 1073-81 (2006).

## *I1-FFL – shrnutí*

- druhý nejzastoupenější 3-uzlový motiv
- způsobuje impuls v produkci regulovaného proteinu
- urychluje odezvu na vstupní signál
- funguje pouze v případě přítomnosti signálů *sigX* a *sigY*
- je citlivý na kladnou změnu *sigX*
  - v případě vypnutí *sigX* chování stejné jako bez I1-FFL
- vstupní funkce není monotonní vzhledem k  $X$

Shai Kaplan, Anat Bren, Erez Dekel and Uri Alon, The incoherent feed-forward loop can generate non-monotonic input functions for genes  
Mol. Systems Biology, 2008.

## *Motivy FFL – shrnutí*

- prakticky zastoupené pouze varianty C1 a I1
- funkčnost je dána binární vstupní funkcí regulace cílového genu
- fungují buď na kladnou nebo zápornou změnu vstupního signálu
- citlivost na změnu vstupního signálu lze invertovat použitím komplementárního binárního operátoru (AND $\leftrightarrow$  OR)
- proč nejsou zastoupeny v organismech další motivy FFL?
  - postupem evoluce dochází ke konvergenci k “nejefektivnější” regulaci
  - funkčnost některých ostatních FFL velmi podobná k výše uvedeným
  - např. I1 a I4 mají stejnou funkci (puls s krácením doby odezvy)
  - I1-AND má silnou vstupní logiku – flexibilně reaguje na signál *sigX* i *sigY*, kdežto I4-AND má vstupní logiku omezenější

# Obsah

*Motivy typu FFL*

*Motivy typu SIM*

*Topologické generalizace motivů*

*Další motivy a celková struktura transkripčních sítí*

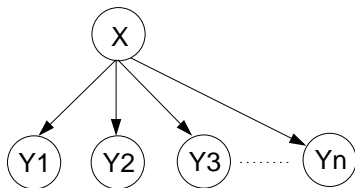
*Motivy v developmentálních sítích*

*Vícevrstvé motivy*

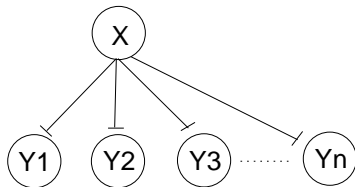
## *Schema motivu SIM*

- SIM — Single Input Module
- má vždy 1 vstupní (regulující) uzel a  $n$  výstupních (regulovaných)
- hrany jsou vždy stejného typu

**SIM+(n)**

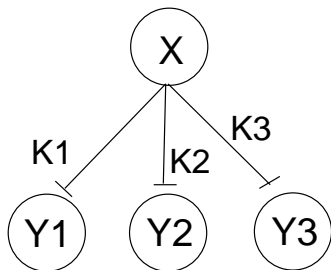


**SIM-(n)**



## *Motiv SIM-*

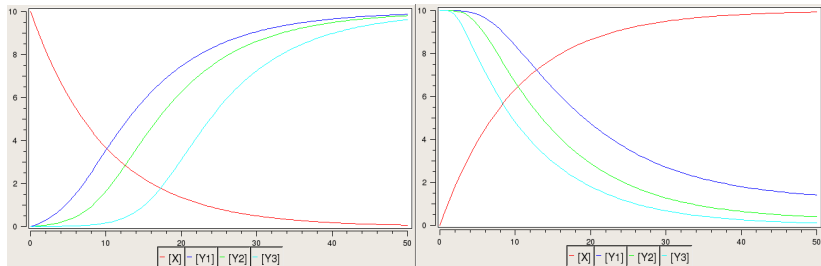
### **SIM-(3)**



- předpokládejme  $K_1 > K_2 > K_3$
- předpokládejme klesající  $[X]$ ,  $X(0) = 10$
- předpokládejme  $Y_1(0) = Y_2(0) = Y_3(0) = 0$



# *Analýza dynamiky motivu SIM-*

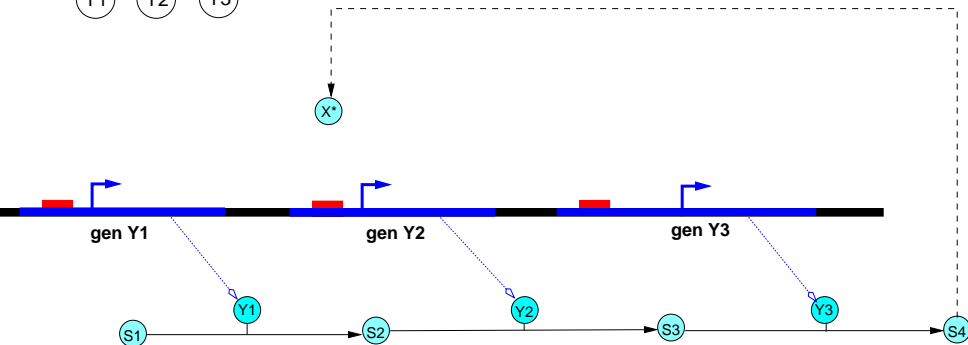
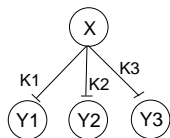


$$K_1 = 6 \quad K_2 = 4 \quad K_3 = 2$$

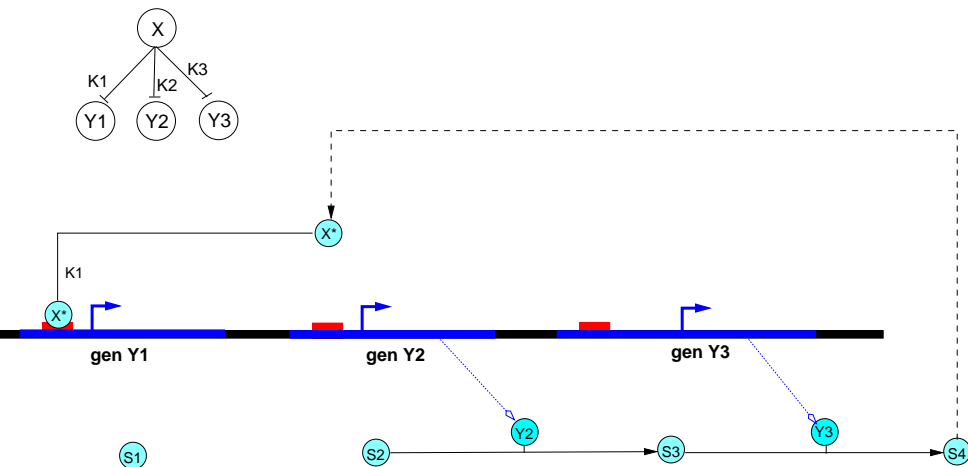
## *Význam motivu SIM*

- just-in-time transkripce typu LIFO
- energetický význam při konstrukci stabilních proteinů
- energie buňky je spotřebována pro výrobu proteinů právě tehdy když jsou proteiny potřebné
- využito např. při opravách poškozených částí buňky  
M Ronen, R Rosenberg, B Shraiman and U Alon, Assigning numbers to the arrows: Parameterizing a gene regulation network by using accurate expression kinetics. PNAS, (2002).
- řízení proteinů citlivé na fáze buněčného cyklu
- řízení proteinů citlivé na fáze biologických hodin  
Kmita M, Duboule D. Organizing axes in time and space; 25 years of colinear tinkering. Science. 301(5631), (2003).

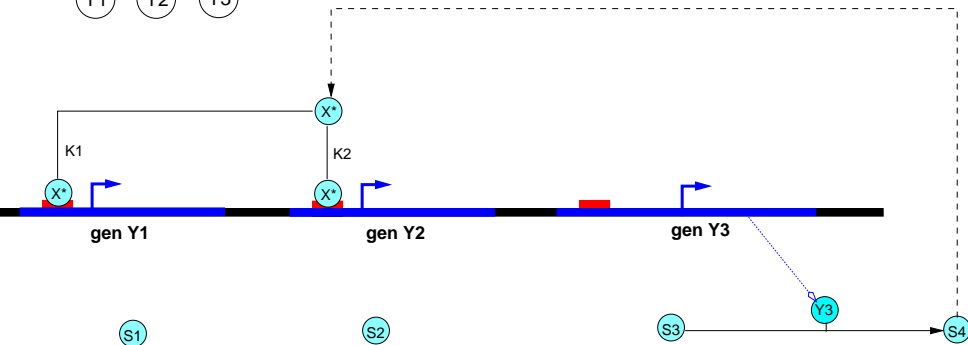
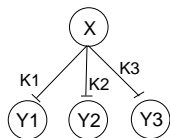
# Význam motivu SIM při řízení signálních drah



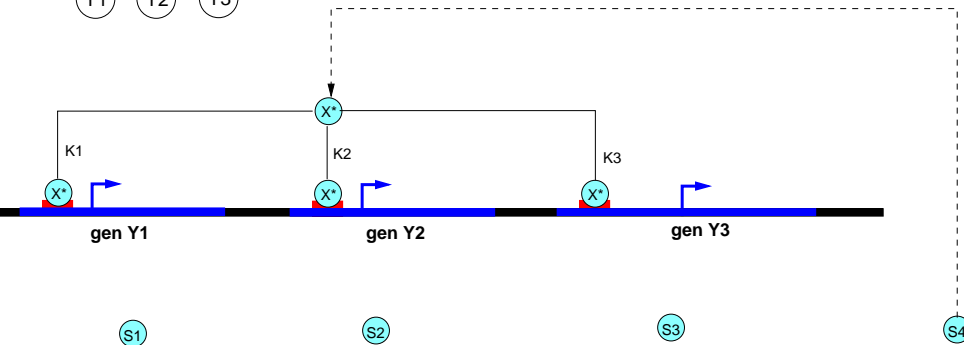
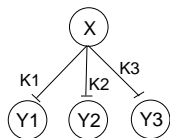
# Význam motivu SIM při řízení signálních drah



# Význam motivu SIM při řízení signálních drah



# Význam motivu SIM při řízení signálních drah



# Obsah

*Motivy typu FFL*

*Motivy typu SIM*

*Topologické generalizace motivů*

*Další motivy a celková struktura transkripčních sítí*

*Motivy v developmentálních sítích*

*Vícevrstvé motivy*

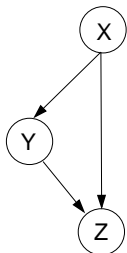
## *Motivace – uchopení víceuzlových motivů*

- pro 3-uzlové (orientované) podgrafy existuje 199 možností
- pro 4-uzlové podgrafy toto číslo přesahuje 5000
- podgrafy lze kategorizovat do tříd s podobnou funkcionalitou  
— **topologická generalizace**

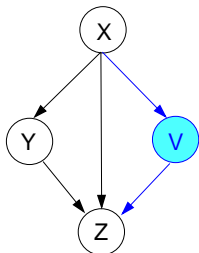
N. Kashtan, S. Itzkovitz, R. Milo, U. Alon, Topological Generalizations of network motifs. Phys Rev E 70, (2004).



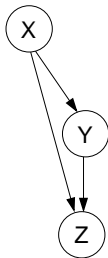
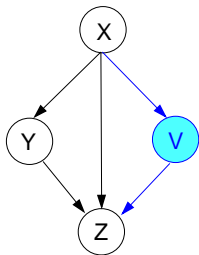
# *Generalizace motivu FFL*



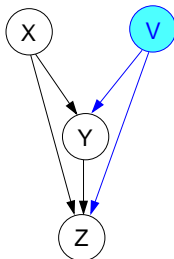
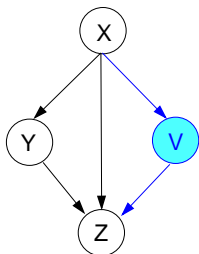
# *Generalizace motivu FFL*



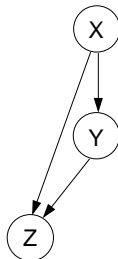
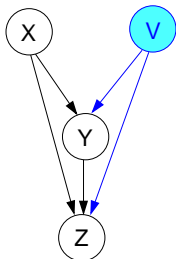
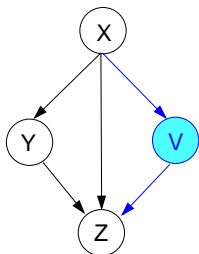
## *Generalizace motivu FFL*



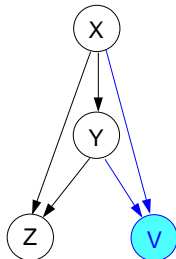
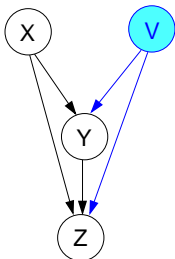
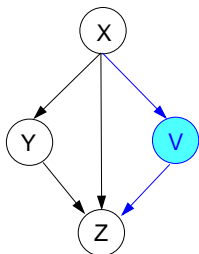
# Generalizace motivu FFL



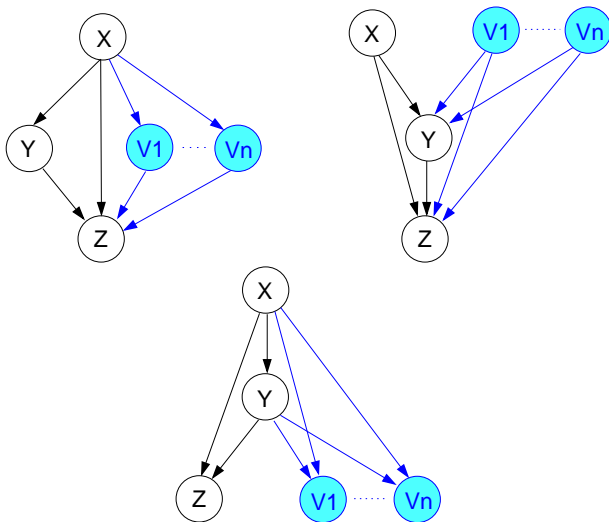
## *Generalizace motivu FFL*



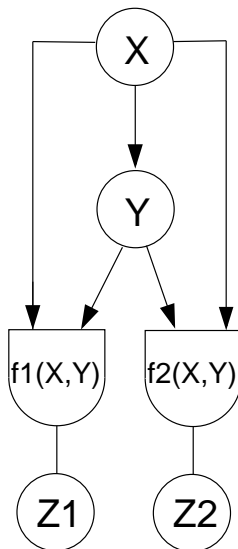
## *Generalizace motivu FFL*



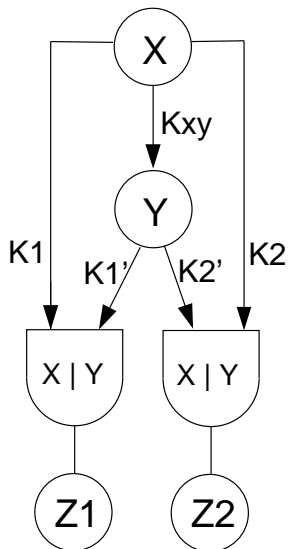
## Generalizace motivu FFL



# *Motiv multi-output FFL*



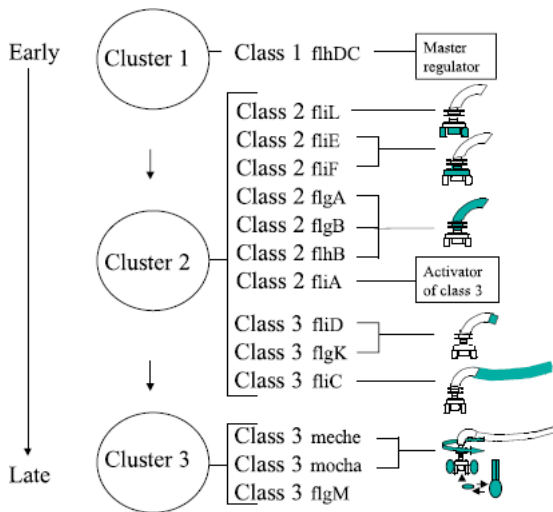


*Motiv multi-output FFL – příklad*

## *Význam multi-output FFL motivů*

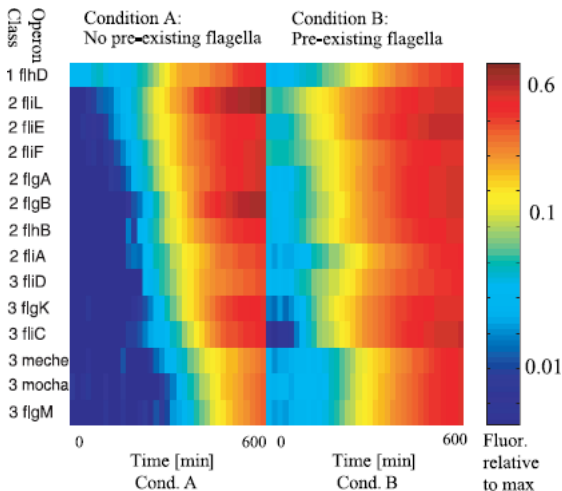
- podobné jako SIM
- umožňují FIFO aktivaci-deaktivaci regulovaných genů
- FIFO je z hlediska optimálního využití energie efektivnější
- navíc se přidává robustnost vůči kolísání vstupního signálu (viz FFL)

## *Konstrukce motoru bičíku v *E. coli**



S. Kalir et. al. Ordering genes in a flagella pathway by analysis of expression kinetics from living bacteria. *Science*, 292:2080-2083 (2001).

## *Konstrukce motoru bičíku v *E. coli**



S. Kalir et. al. Ordering genes in a flagella pathway by analysis of expression kinetics from living bacteria. *Science*, 292:2080-2083 (2001).

# Obsah

*Motivy typu FFL*

*Motivy typu SIM*

*Topologické generalizace motivů*

*Další motivy a celková struktura transkripčních sítí*

*Motivy v developmentálních sítích*

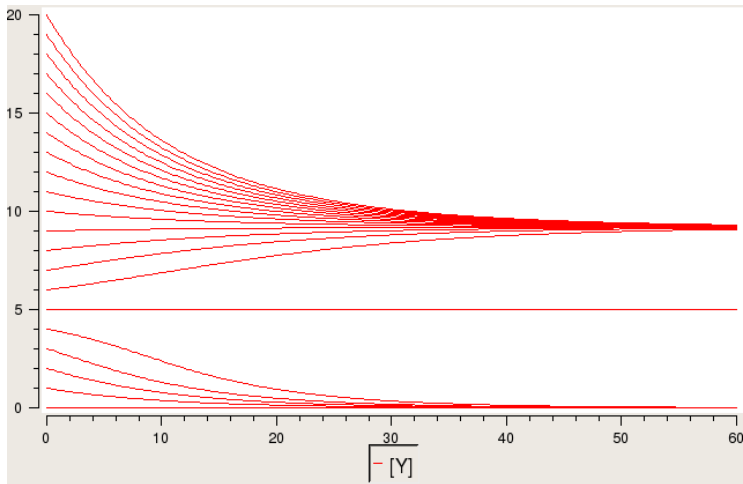
*Vícevrstvé motivy*

## *Pozitivní autoregulace*



- duální chování vzhledem k negativní autoregulaci
- zastoupena výrazně slaběji než negativní autoregulace
- prodlužuje dobu odezvy
- způsobuje bistabilitu

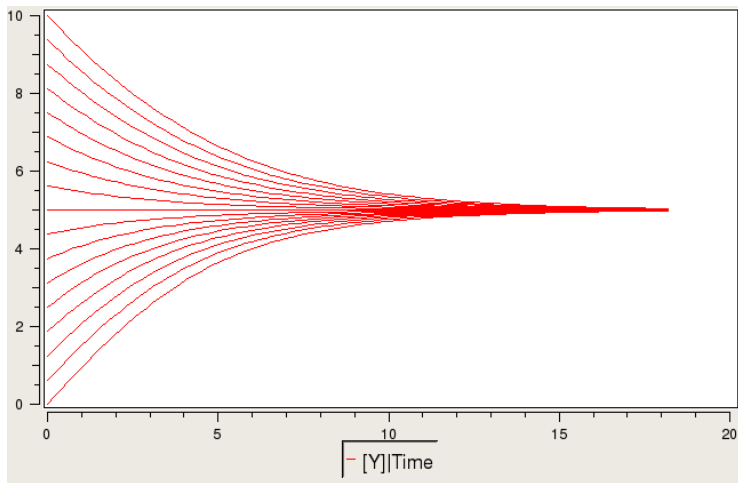
## Pozitivní autoregulace



$$\beta = 1, \gamma = 0.1, K_{xx} = 5$$

$$\frac{d[X]}{dt} = \frac{\beta[X]^n}{K_{xx} + [X]^n} - \gamma[X]$$

## *Srovnání s negativní autoregulací*



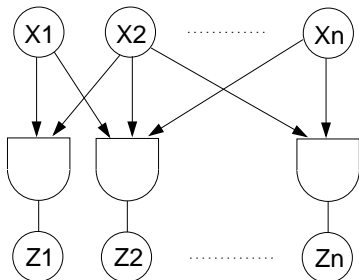
$$\beta = 1, \gamma = 0.1, K_{yy} = 5$$



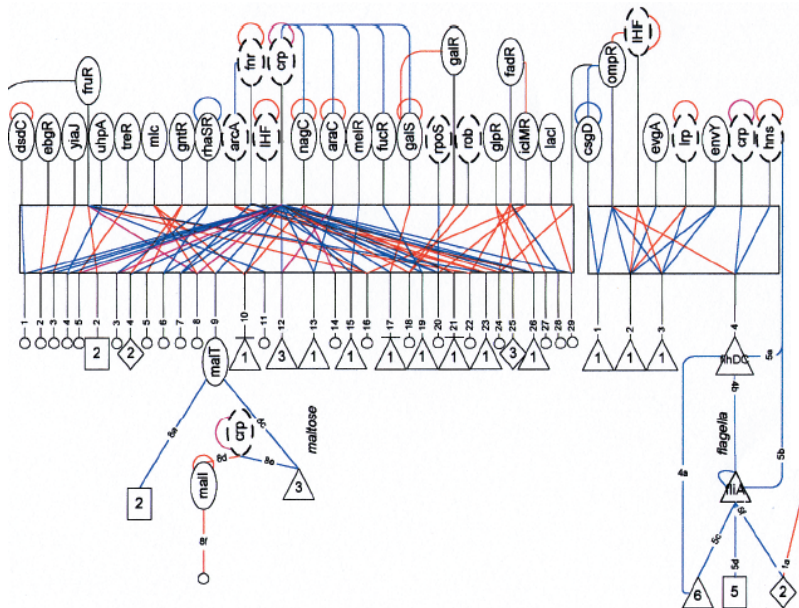


## *Další motivy*

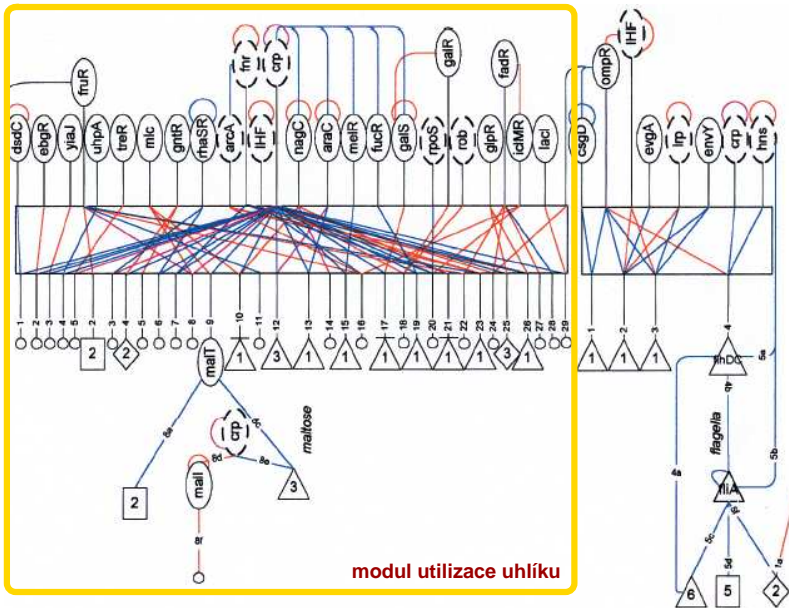
- z víceuzlových motivů jsou nejčastěji zastoupené tzv. hustě-incidující regiony (Dense Overlapping Regions)
- jejich smysl je různá kontrolní logika regulovaných genů v závislosti na vstupních signálech



# Struktura senzorycké transkripční sítě *E. coli* (U. Alon)

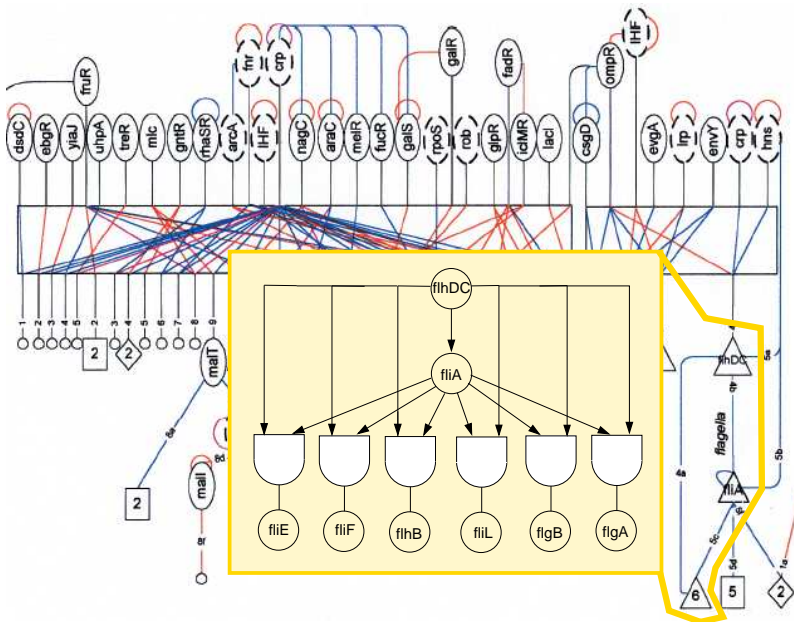


# Struktura senzorické transkripční sítě *E. coli*

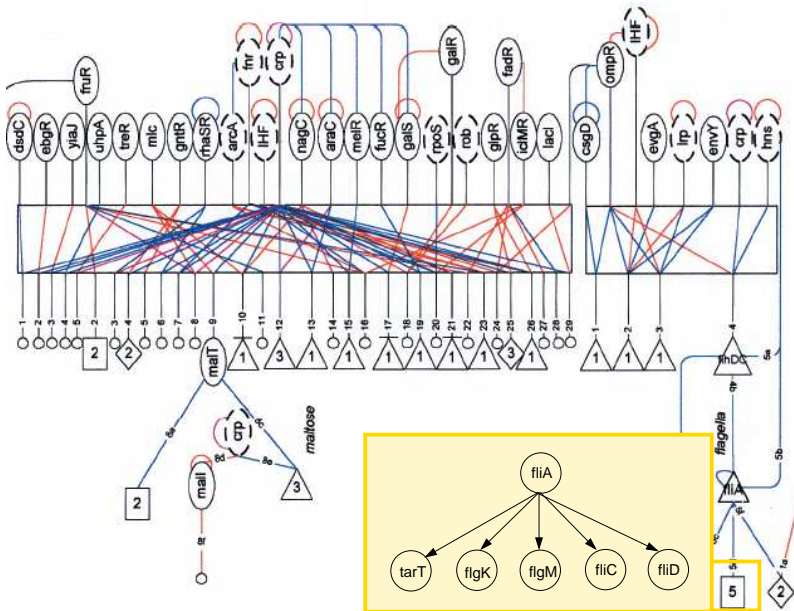




# Flagella modul transkripční sítě *E. coli* – C1-FFL



# Flagella modul transkripční sítě *E. coli* – SIM+



## *Celková struktura senzorických transkripčních sítí*

- senzorické transkripční sítě zahrnují transkripční regulaci proteinů využívajících odezvu buňky na signály
- motivy jsou zastoupeny systematicky (dokladuje výzkum *E.coli* a *S.cerevisiae*)  
S. Shen-Orr, R. Milo, S. Mangan and U Alon, Network motifs in the transcriptional regulation network of *Escherichia coli*. *Nature Genetics*, 31:64-68 (2002).
- DOR motivy v jedné vrstvě, definují páteř sítě
- ostatní víceuzlové motivy většinou navazují na výstupy z DOR
- četné zastoupení autoregulace

# Obsah

*Motivy typu FFL*

*Motivy typu SIM*

*Topologické generalizace motivů*

*Další motivy a celková struktura transkripčních sítí*

*Motivy v developmentálních sítích*

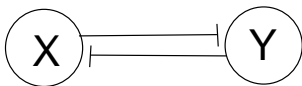
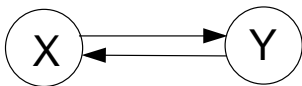
*Vícevrstvé motivy*



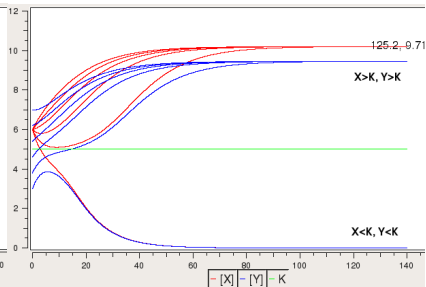
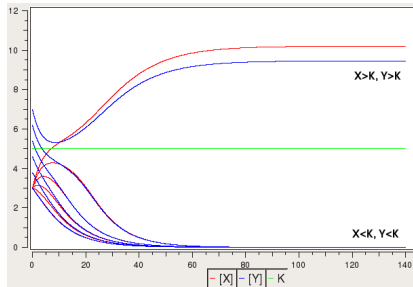
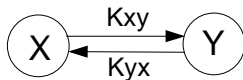
## *Motivy v developmentálních transkripčních sítích*

- developmentální sítě zahrnují transkripční regulaci proteinů ovlivňujících diferenciaci buněk
- pracují v časové škále několika generací buňky
  - u mnohobuněčných (eukaryotických) organismů
  - tvorba tkání
  - nevratná rozhodnutí
- obsahují motivy známé ze sensorických sítí
  - C1-FFL, I1-FFL, SIM, autoregulace
- zahrnují i motivy, které se v sensorických sítích nevyskytují

## *Podvojná zpětná vazba*

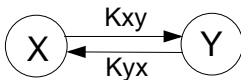


# Podvojná zpětná vazba – pozitivní



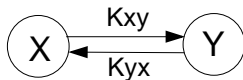
$$K_{xy} = K_{yx} = K = 5, \quad \beta_x = 1.1, \quad \beta_y = 1, \quad \gamma_x = \gamma_y = 0.1$$

## Podvojná zpětná vazba – pozitivní



stabilní stav	<b>X</b>	<b>Y</b>
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	$> K_{xy}$	$> K_{yx}$
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	$< K_{xy}$	$< K_{yx}$

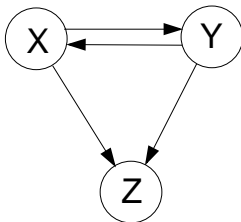
## Podvojná zpětná vazba – pozitivní



stabilní stav	<b>X</b>	<b>Y</b>
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	ON	ON
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	OFF	OFF

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

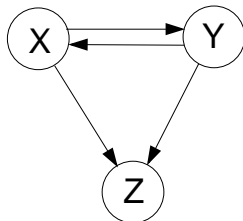
## Regulující podvojná vazba – pozitivní



stabilní stav	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	ON	ON	ON
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	OFF	OFF	OFF

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

## Regulující podvojná vazba – pozitivní

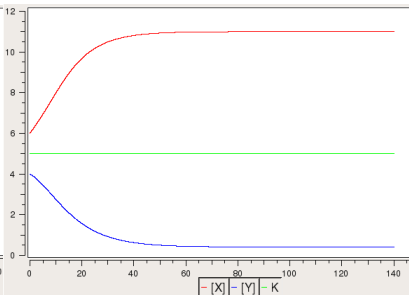
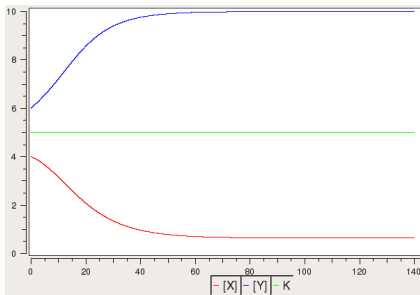
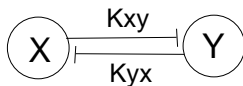


stabilní stav	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	ON	ON	ON
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	OFF	OFF	OFF

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

- různé regulační logiky dle charakteru interakcí X-Z, Y-Z

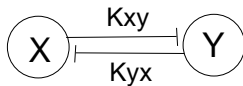
# Podvojná zpětná vazba – negativní



$$K_{xy} = K_{yx} = K = 5, \quad \beta_x = 1.1, \quad \beta_y = 1, \quad \gamma_x = \gamma_y = 0.1$$

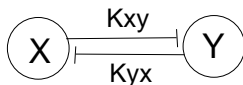


## Podvojně zpětné vazby – negativní



stabilní stav	<b>X</b>	<b>Y</b>
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	$> K_{xy}$	$< K_{yz}$
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	$< K_{xy}$	$> K_{yz}$

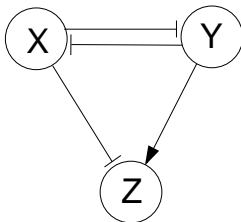
## Podvojná zpětná vazba – negativní



stabilní stav	<b>X</b>	<b>Y</b>
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	ON	OFF
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	OFF	ON

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

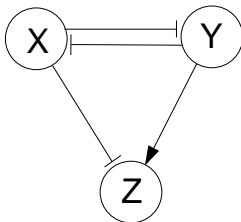
## Regulující podvojná vazba – negativní



stabilní stav	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	ON	OFF	OFF
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	OFF	ON	ON

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

## Regulující podvojná vazba – negativní



stabilní stav	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	ON	OFF	OFF
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	OFF	ON	ON

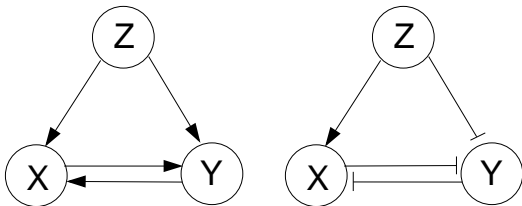
(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

- různé regulační logiky dle charakteru interakcí X-Z, Y-Z

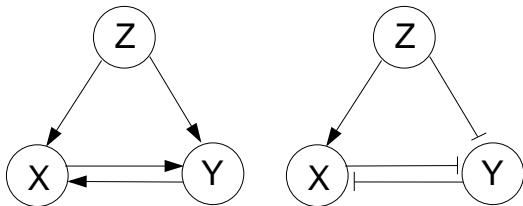
## *Význam podvojných zpětných vazeb*

- význam při rozhodování v diferenciaci buněk
- význam pozitivní podvojně vazby podobný pozitivní autoregulaci
- oproti autoregulaci větší zpoždění odezvy
  - podobně jako u FFL je zde robustnost vůči krátkodobým výkyvům v koncentraci vstupních regulátorů
  - typicky  $X$  a  $Y$  jsou proteiny náležející téže tkáni
  - souhlasné rozhodnutí stabilního stavu
- negativní podvojná vazba umožňuje nesouhlasné rozhodnutí stabilního stavu
  - $X$  a  $Y$  typicky regulují geny různých tkání
  - význam při konstrukci tkání (vzájemná komunikace)
- bistabilita odpovídá nevratnému rozhodnutí

## *Regulované dvojné zpětné vazby*

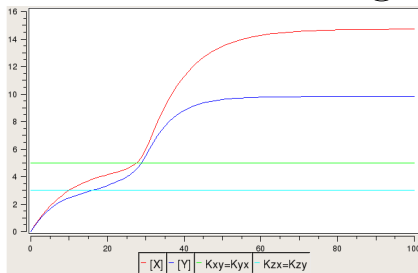
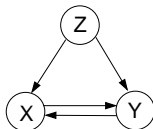


## *Regulované dvojné zpětné vazby*

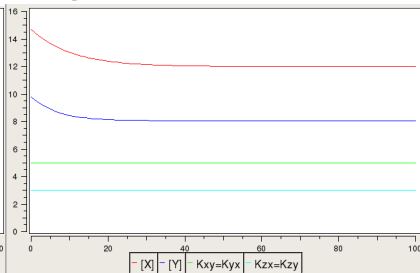


- výběr stabilního stavu
- udržení stabilního stavu v paměti
  - i v případě změny signálu  $Z$
  - důležité pro udržení informace o diferenciaci buňky (např. pokud je buňka izolována nebo se změní její okolí)

## Regulovaná pozitivní dvojná zpětná vazba



$$Z > K_{zx}(=K_{zy})$$

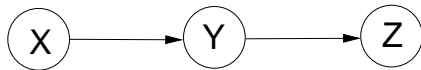


$$Z < K_{zx}(=K_{zy})$$

- po vypnutí aktivačního signálu  $Z$  vysoká produkce  $X$  a  $Y$  dále přetrvává (paměťový efekt)

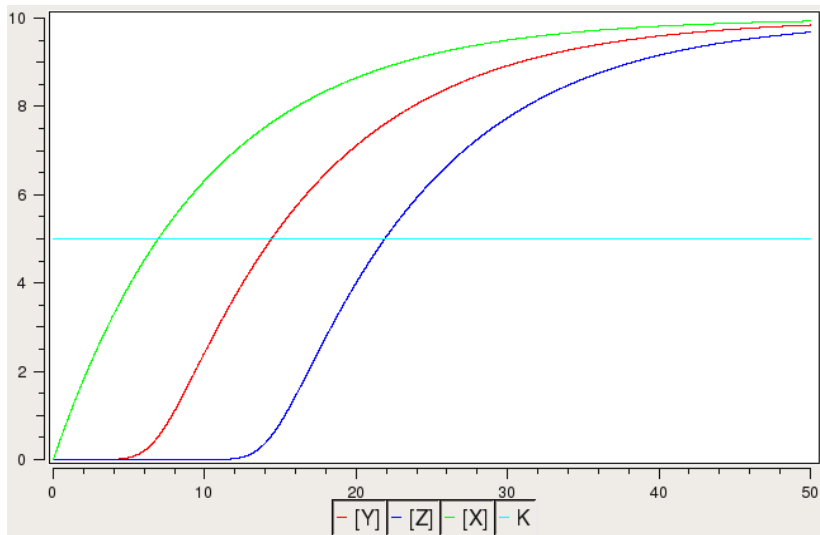


## *Kaskády transkripčních faktorů*

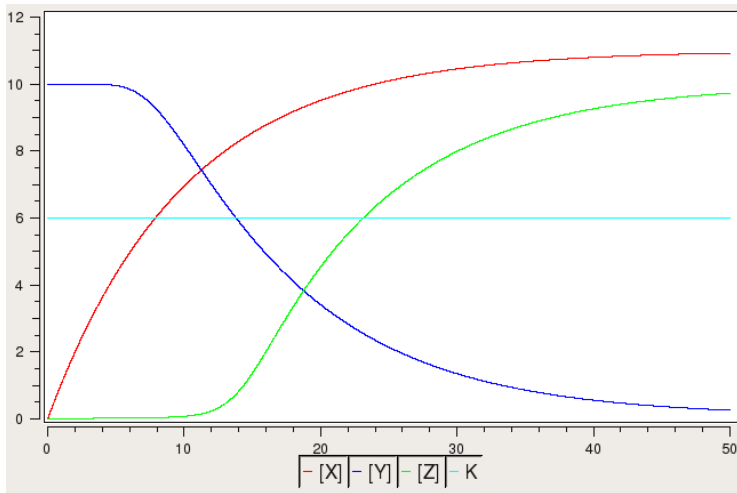


- produkce různých developmentálních proteinů rozdělená na časové ose několika generací buňky
- negativní kaskáda robustnější (energeticky optimálnější v případě fluktuací)

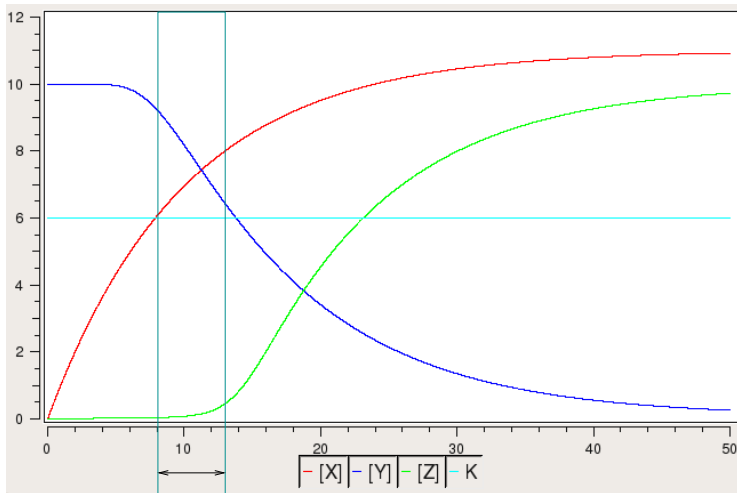
# Pozitivní kaskáda transkripčních faktorů



# Negativní kaskáda transkripčních faktorů



# Negativní kaskáda transkripčních faktorů



# Obsah

*Motivy typu FFL*

*Motivy typu SIM*

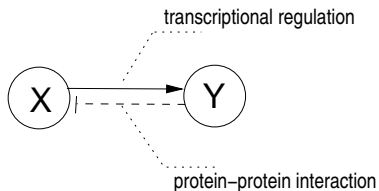
*Topologické generalizace motivů*

*Další motivy a celková struktura transkripčních sítí*

*Motivy v developmentálních sítích*

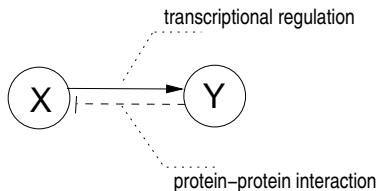
*Vícevrstvé motivy*

## *Princip vícevrstvých motivů*



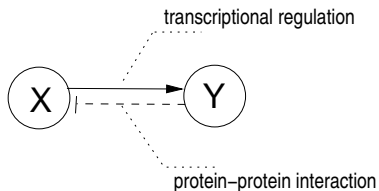
- uvažujeme současně interakce mezi dvěma uzly na dvou různých vrstvách
  - pro transkripční faktory lze uvažovat transkripční regulaci a proteinovou interakci (např. komplexaci)

## *Princip vícevrstvých motivů*



- uvažujeme současně interakce mezi dvěma uzly na dvou různých vrstvách
  - pro transkripční faktory lze uvažovat transkripční regulaci a proteinovou interakci (např. komplexaci)
- nejčastější je pozitivní vazba na jedné vrstvě a negativní na druhé
  - X aktivuje transkripci Y, přitom Y zvyšuje degradaci X

## *Princip vícevrstvých motivů*



- uvažujeme současně interakce mezi dvěma uzly na dvou různých vrstvách
  - pro transkripční faktory lze uvažovat transkripční regulaci a proteinovou interakci (např. komplexaci)
- nejčastější je pozitivní vazba na jedné vrstvě a negativní na druhé
  - X aktivuje transkripci Y, přitom Y zvyšuje degradaci X
  - X aktivuje transkripci Y, přitom Y se váže na X a v této sloučenině působí jako represor pro X



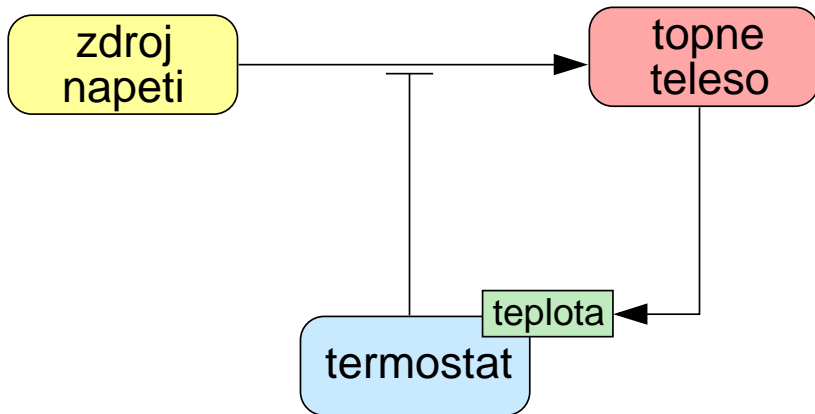
## *Princip vícevrstvých motivů*

zdroj  
napeti

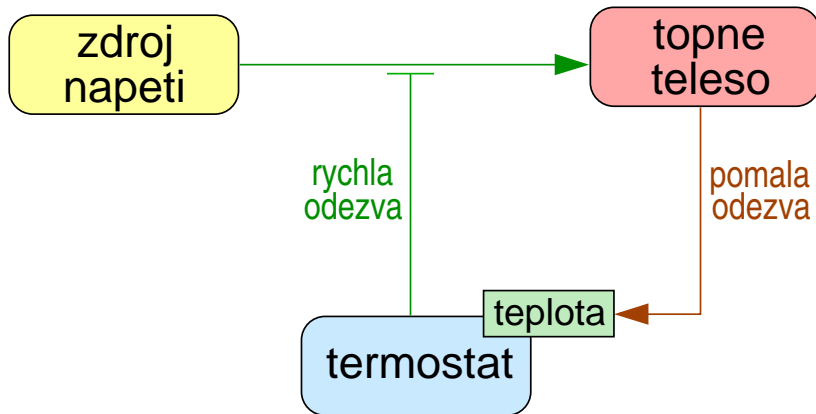
topne  
teleso

termostat

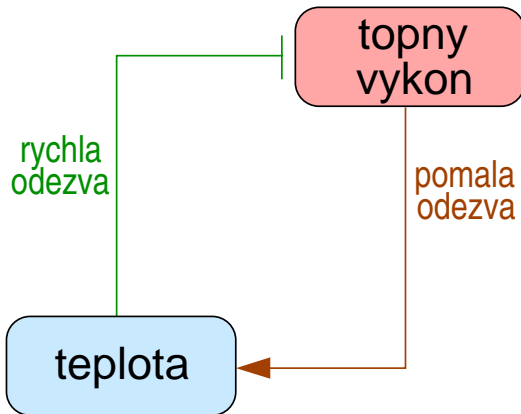
## *Princip vícevrstvých motivů*



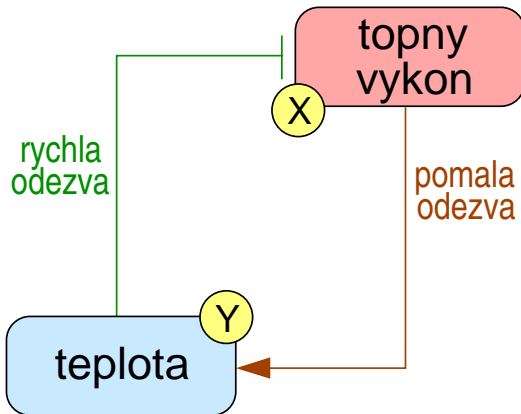
## *Princip vícevrstvých motivů*



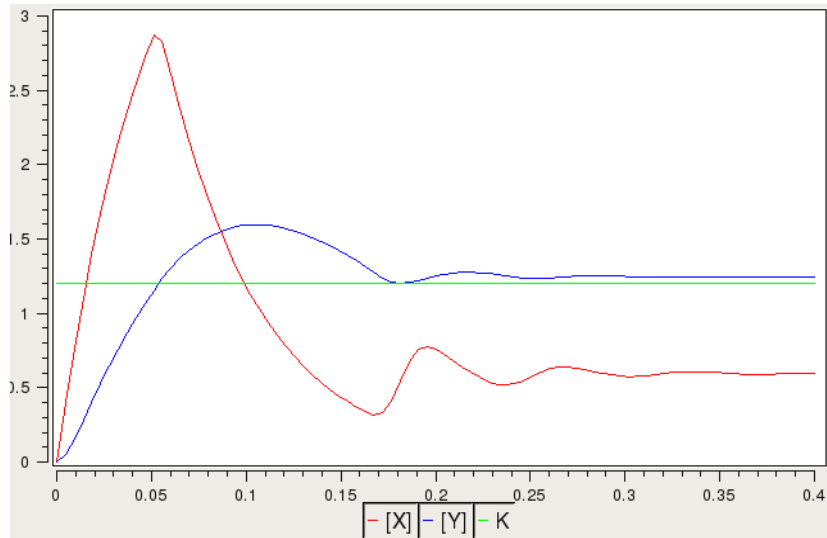
## *Princip vícevrstvých motivů*



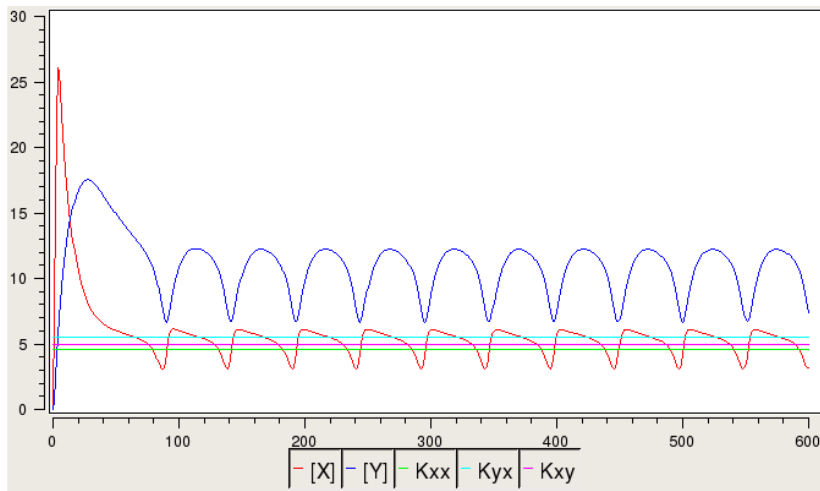
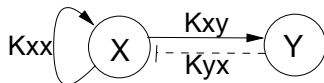
## *Princip vícevrstvých motivů*



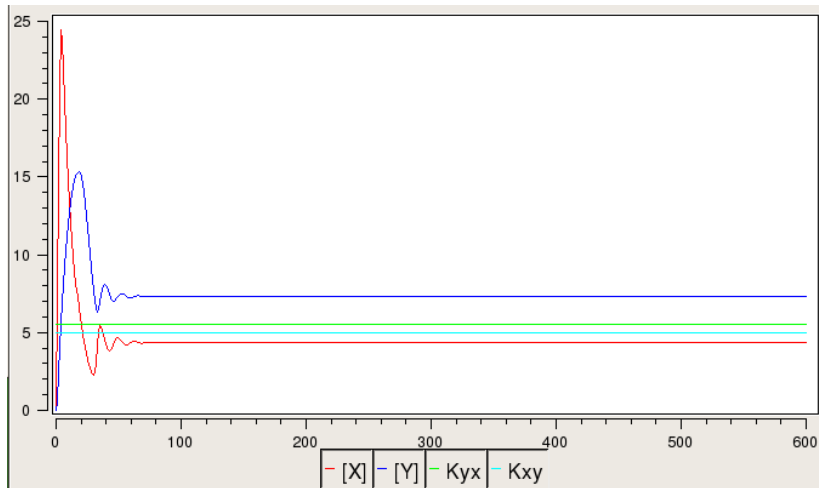
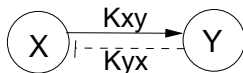
## *Princip vícevrstvých motivů*



# Oscilační chování (trvalý kmit)

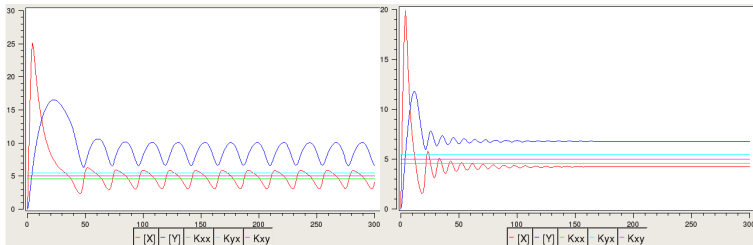


# Oscilační chování (ustávající kmit)



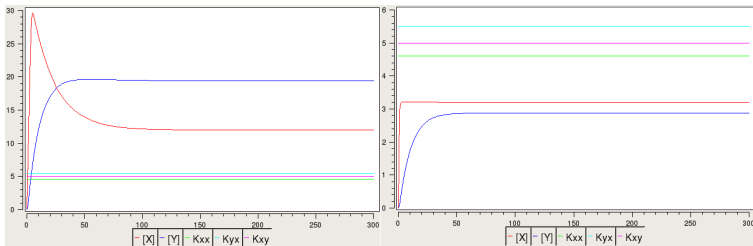


# Oscilační chování



$$\gamma_y = 0.12$$

$$\gamma_y = 0.25$$



$$\gamma_y = 0.05$$

$$\gamma_y = 2.5$$

## *Význam oscilačního chování*

- periodický cyklus duplikace genů a buněčného dělení  
Tyson J.J., Csikasz-Nagy A., Novak B., "The dynamics of cell-cycle regulation".  
Bioessays. 24(12), 2002.
- circadian clock (oscilace s frekvencí jednoho dne)
- oscilace transkripčních faktorů  
Nelson D.E. et.al. "Oscillations in NF-kappaB signaling control the dynamics of  
gene expression", Science. 306(5696), 2004.
- oscilace v srdečních buňkách a neuronech
- oscilace v developmentálních procesech (periodická tvorba  
modulárních tkání)  
O. Pourquié, A. Goldbeter. "Segmentation clock: insights from computational  
models." Current Biology, Volume 13, Issue 16, 2003.