

*PB050: Modelování a predikce v Systémové
biologii*

David Šafránek

8.11.2012

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

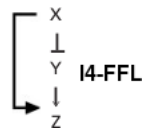
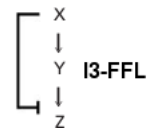
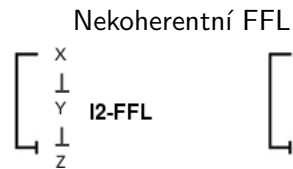
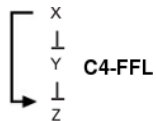
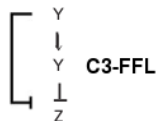
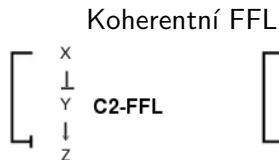
Topologické generalizace motivů

Další motivy a celková struktura transkripčních sítí

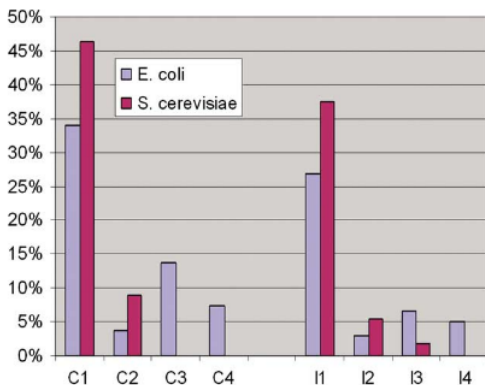
Motivy v developmentálních sítích

Vícevrstvé motivy

Třída motivů Feed-Forward Loop

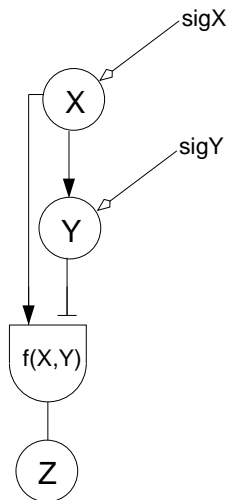


Třída motivů Feed-Forward Loop

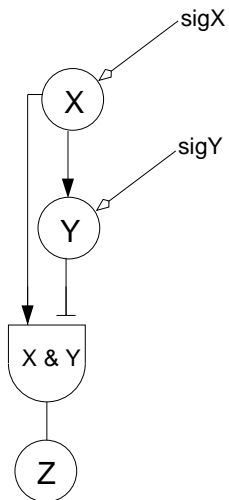


- poměrné zastoupení variant FFL (z celkového počtu 138 podgrafů tvaru FFL v *E. coli* a 56 v *S. cerevisiae*)

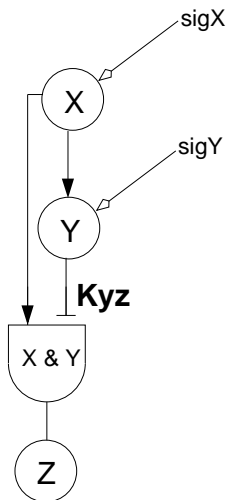
Schema I1-FFL



Schema I1-FFL – AND vstupní funkce

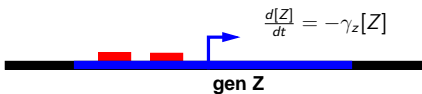


Schema I1-FFL-AND – vliv represoru

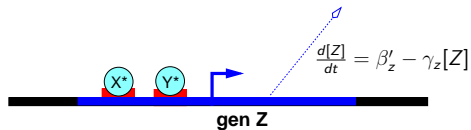
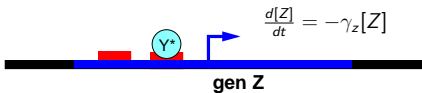
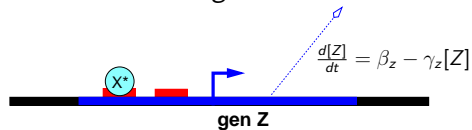


Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

sigX OFF

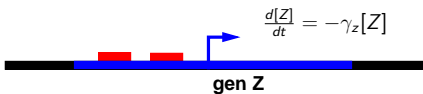


sigX ON

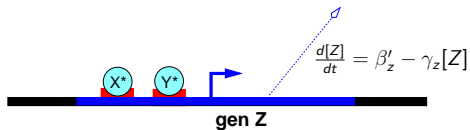
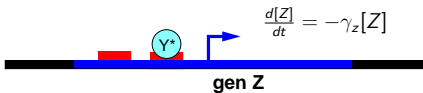
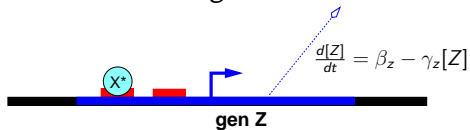


Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

sigX OFF



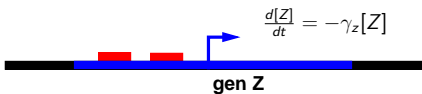
sigX ON



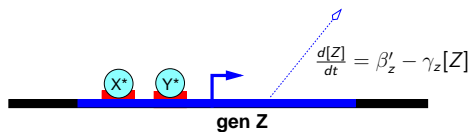
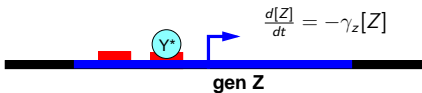
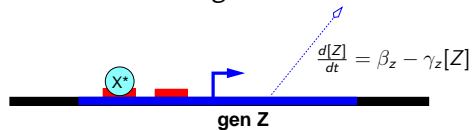
$$\beta'_z \ll \beta_z$$

Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

sigX OFF



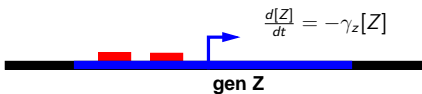
sigX ON



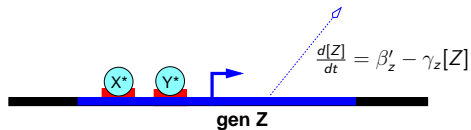
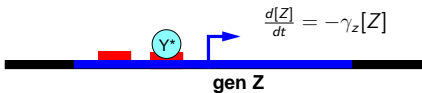
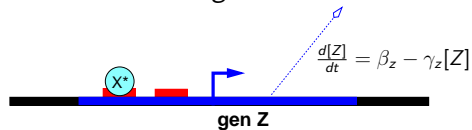
$$\beta'_z \ll \beta_z, Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}$$

Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

sigX OFF



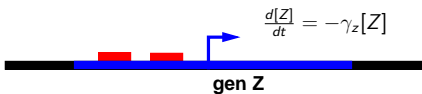
sigX ON



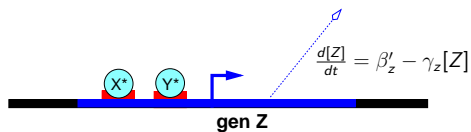
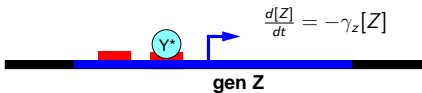
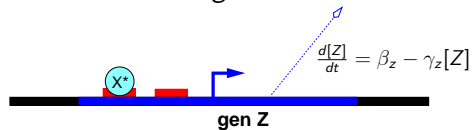
$$\beta'_z \ll \beta_z, Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}, Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$$

Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

sigX OFF



sigX ON

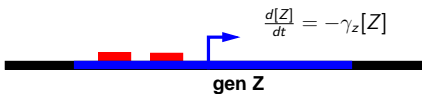


$$\beta'_z \ll \beta_z, Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}, Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$$

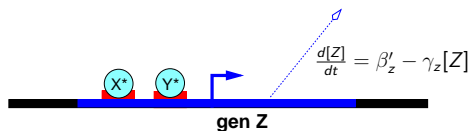
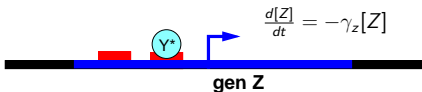
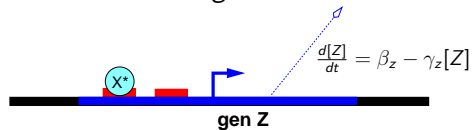
repressní faktor — $F = \frac{\beta_z}{\beta'_z}$

Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

sigX OFF



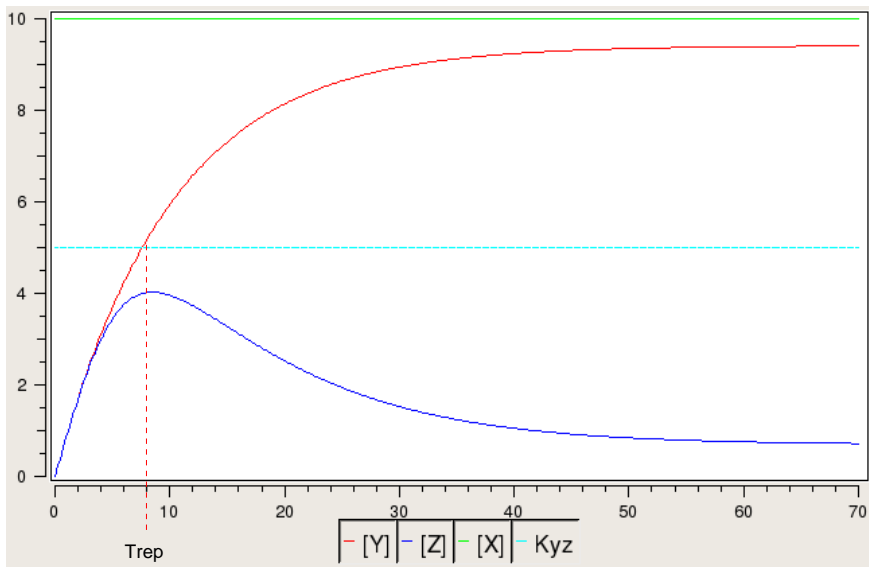
sigX ON



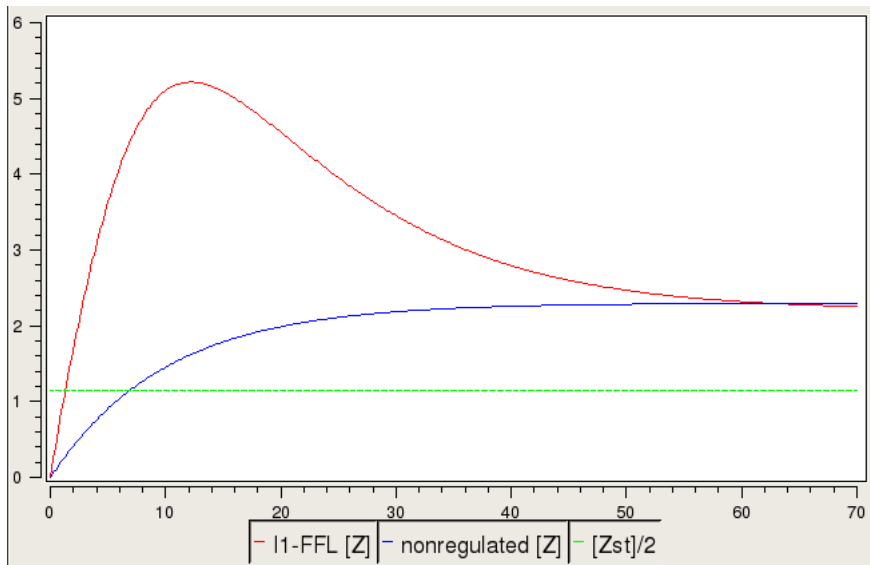
$$\beta'_z \ll \beta_z, Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}, Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$$

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

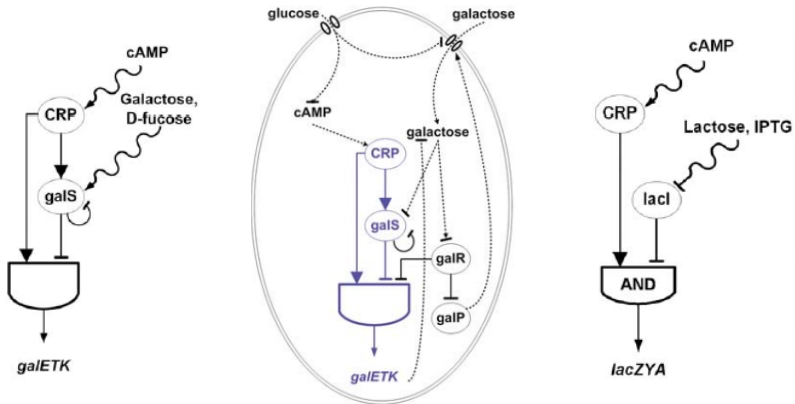
Analýza chování I1-FFL-AND



Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy

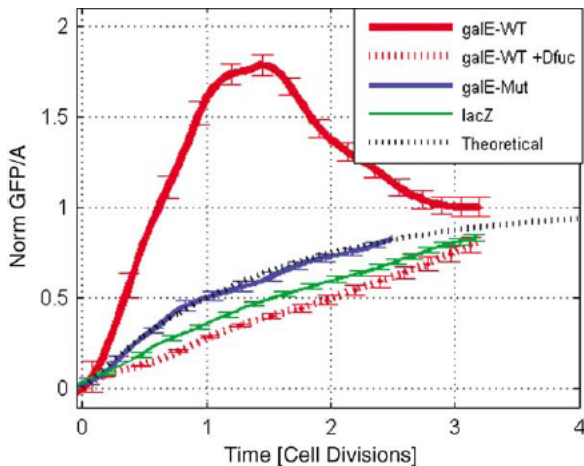


Zkrácení doby odezvy pomocí I1-FFL – experiment



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

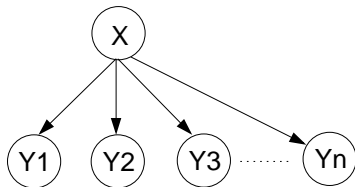
Motivy v developmentálních sítích

Vícevrstvé motivy

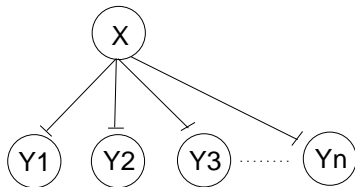
Schema motivu SIM

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

SIM+(n)

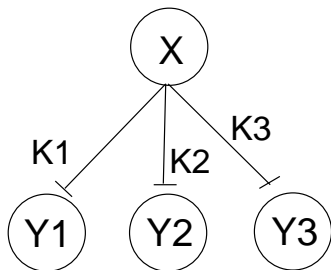


SIM-(n)



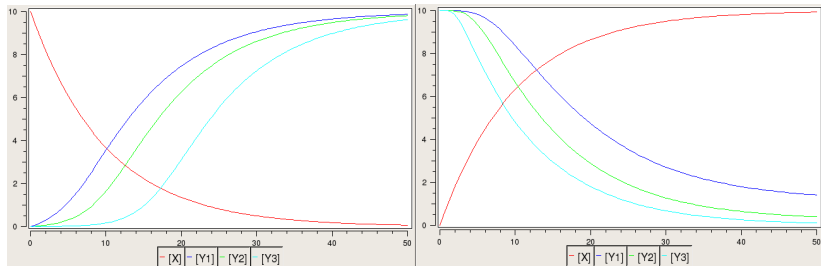
Motiv SIM-

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-

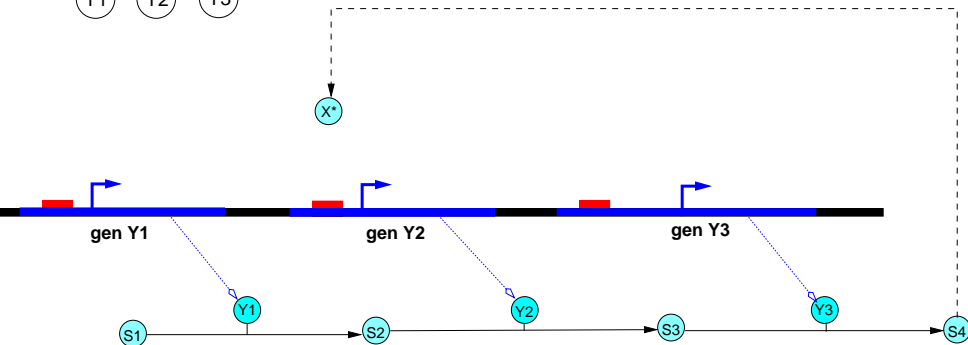
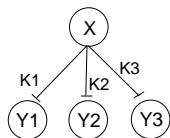


$$K_1 = 6 \quad K_2 = 4 \quad K_3 = 2$$

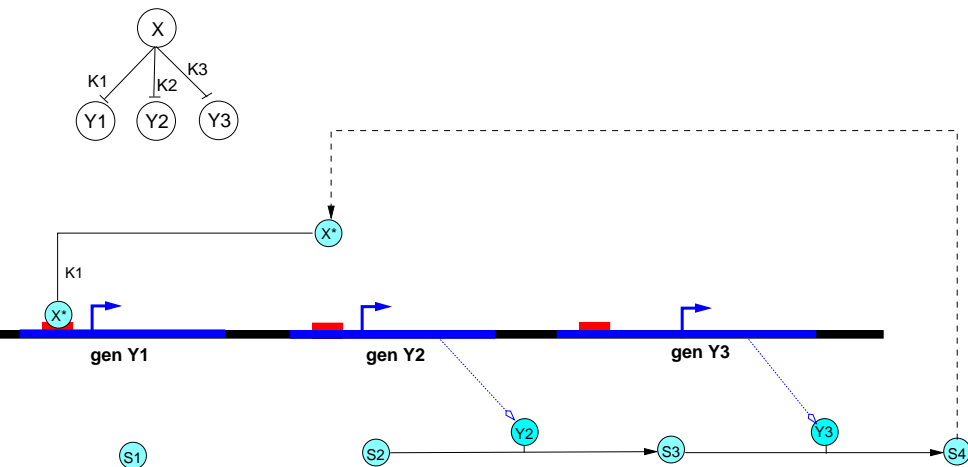
Význam motivu SIM

- 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).

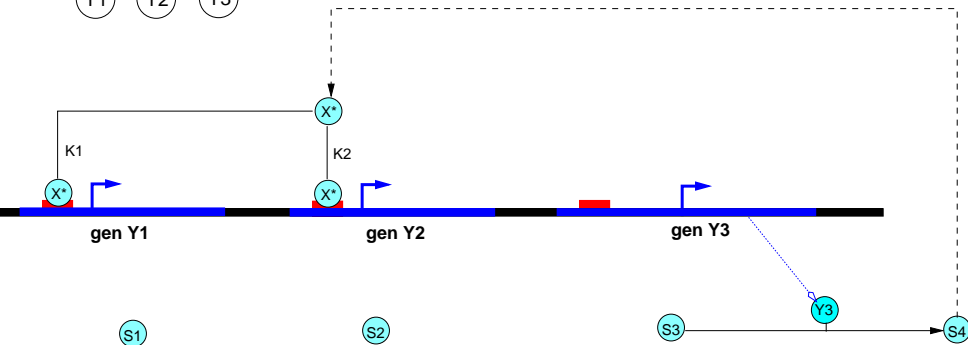
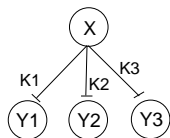
Význam motivu SIM při řízení signálních drah



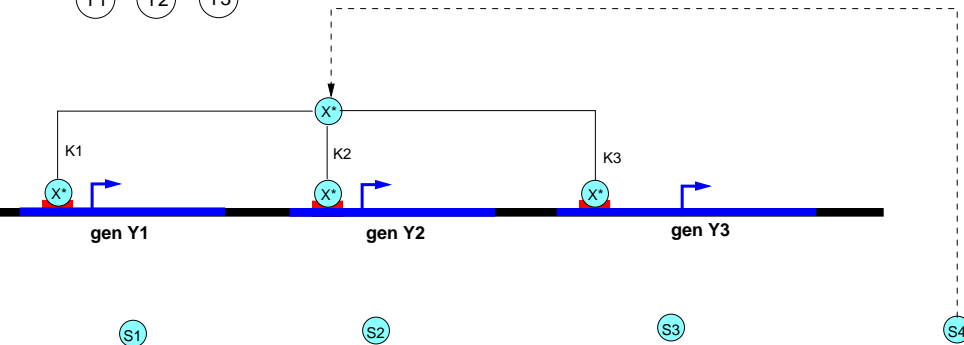
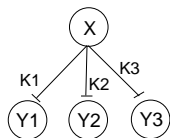
Význam motivu SIM při řízení signálních drah



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

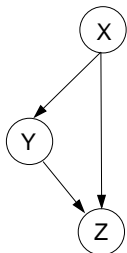
Vícevrstvé motivy

Motivace – uchopení víceuzlových motivů

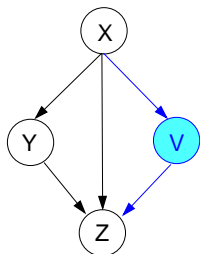
- pro 3-uzlové (orientované) podgrafy existuje 199 možností
- pro 4-uzlové podgrafy toto číslo přesahuje 5000
- podgrafy lze kategorizovat do tříd s podobnou funkcionalitou
— **topologická generalizace**

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

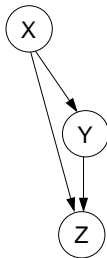
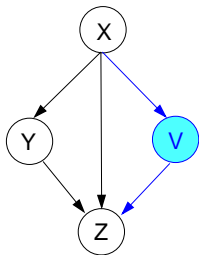
Generalizace motivu FFL



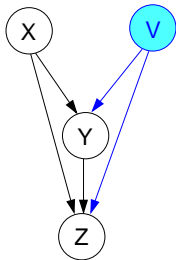
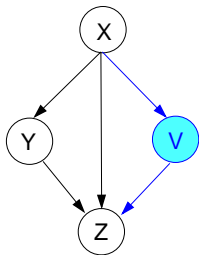
Generalizace motivu FFL



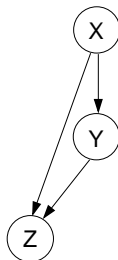
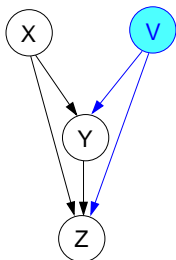
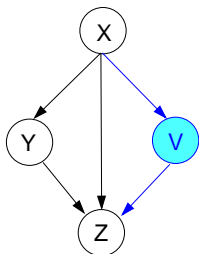
Generalizace motivu FFL



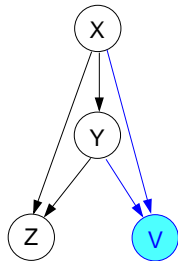
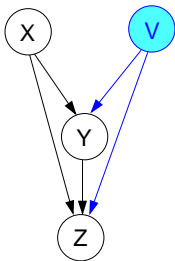
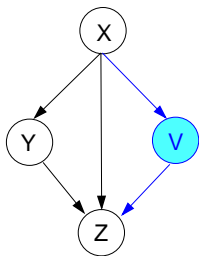
Generalizace motivu FFL



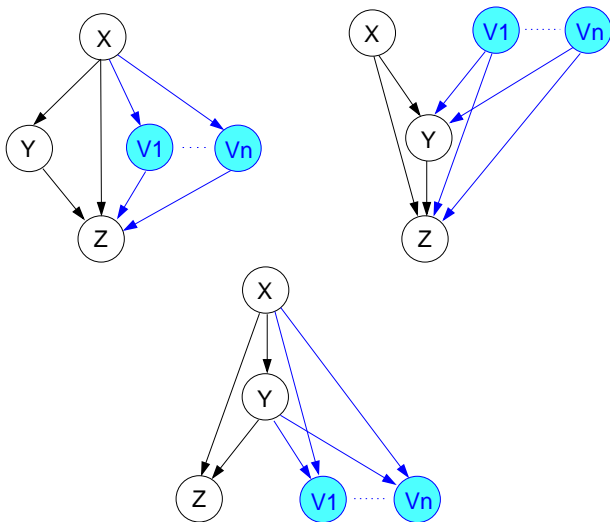
Generalizace motivu FFL



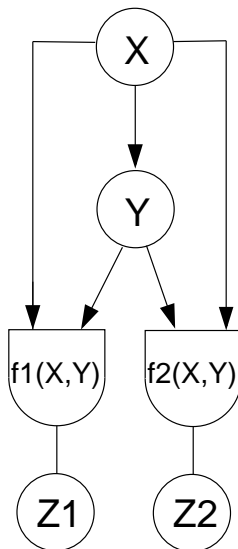
Generalizace motivu FFL



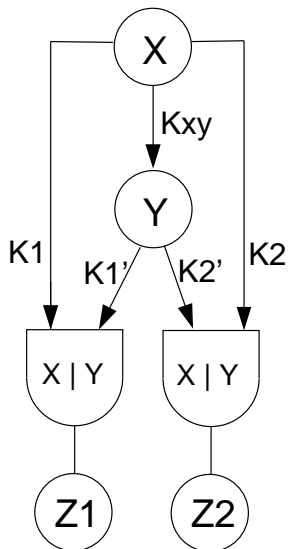
Generalizace motivu FFL



Motiv multi-output FFL



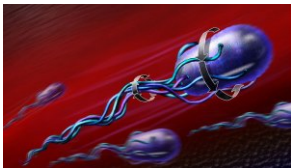
Motiv multi-output FFL – příklad



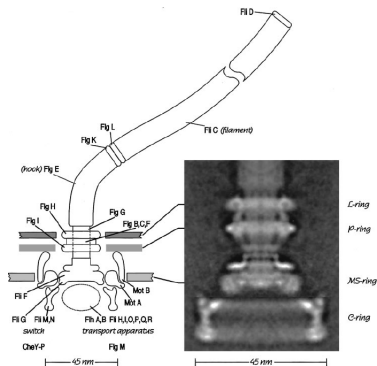
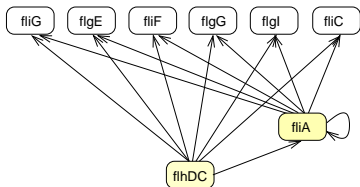
Význam multi-output FFL motivů

- 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 pohybového ústrojí bakterie (flagella)

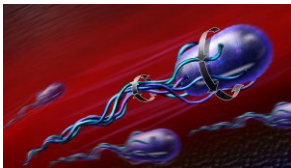


stupnice exprese genu:  off max

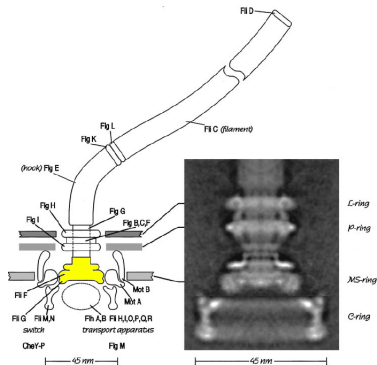
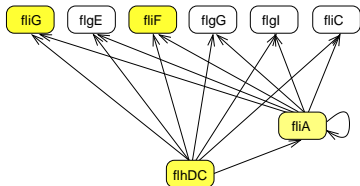
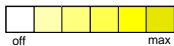


zjednodušený model transkripční regulace při konstrukci bičíku

Konstrukce pohybového ústrojí bakterie (flagella)

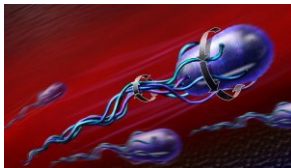


stupnice exprese genu:

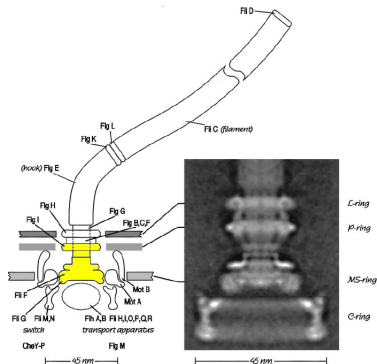
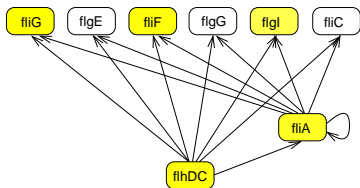


zjednodušený model transkripční regulace při konstrukci bičíku

Konstrukce pohybového ústrojí bakterie (flagella)

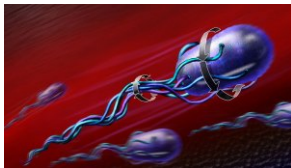


stupnice exprese genu:  off max

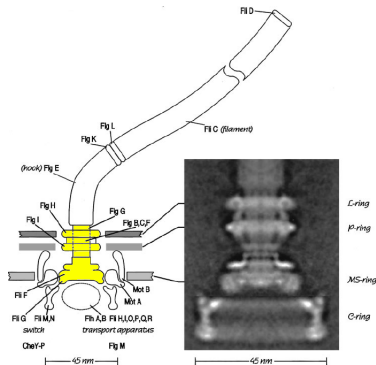
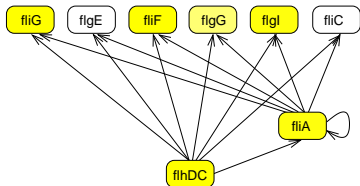


zjednodušený model transkripční regulace při konstrukci bičíku

Konstrukce pohybového ústrojí bakterie (flagella)

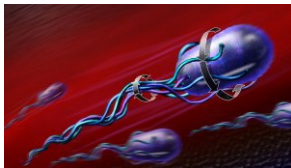


stupnice exprese genu:

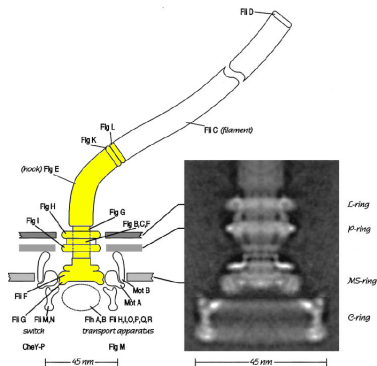
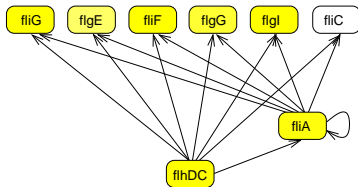


zjednodušený model transkripční regulace při konstrukci bičíku

Konstrukce pohybového ústrojí bakterie (flagella)

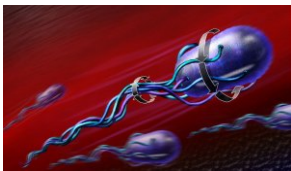


stupnice exprese genu:

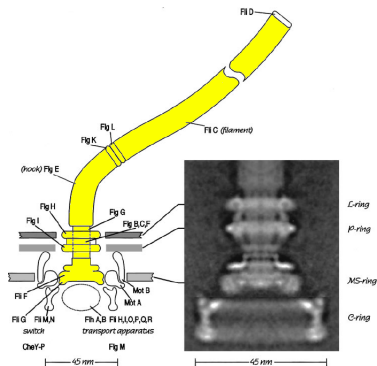
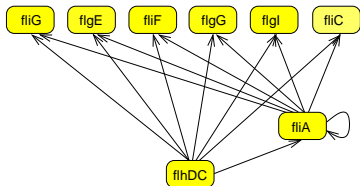


zjednodušený model transkripční regulace při konstrukci bičíku

Konstrukce pohybového ústrojí bakterie (flagella)

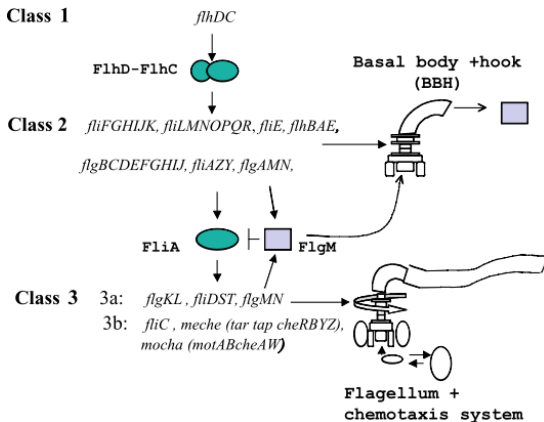


stupnice exprese genu:



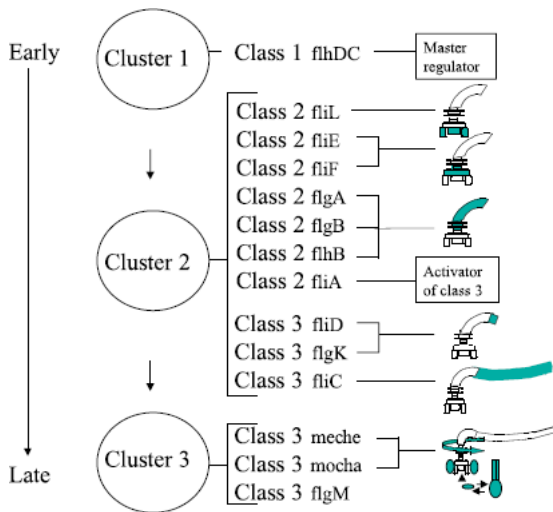
emergentní vlastnost: časovaná syntéza proteinů tvořících bičík

Příklad: pohybové ústrojí *E. Coli*



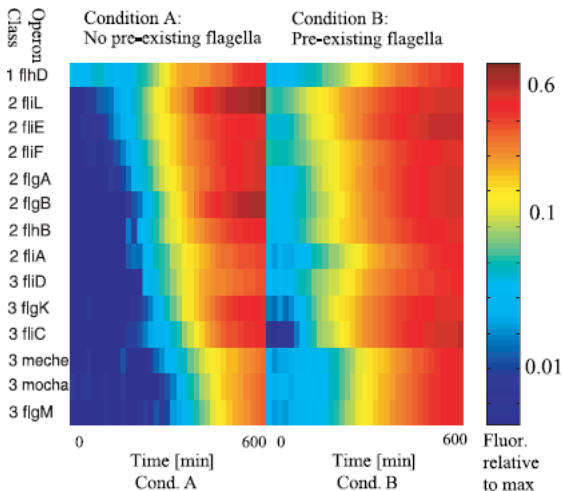
S. Kalir et. al. Ordering genes in a flagella pathway by analysis of expression kinetics from living bacteria. *Science*, 292:2080-2083 (2001).

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).

*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

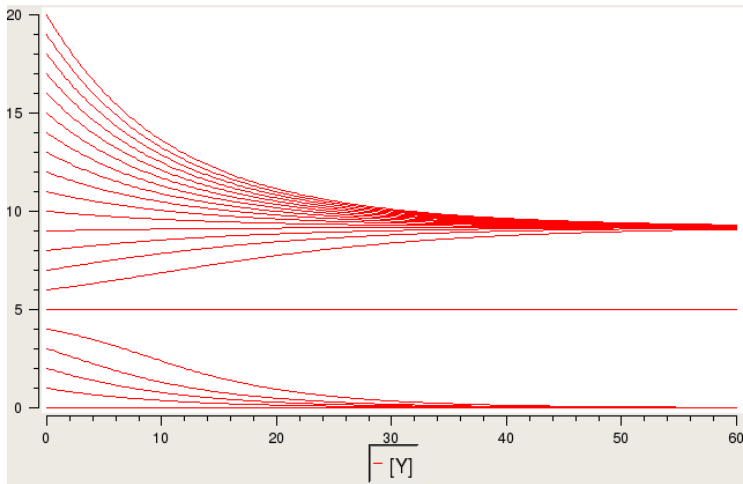
Vícevrstvé motivy

Pozitivní autoregulace



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

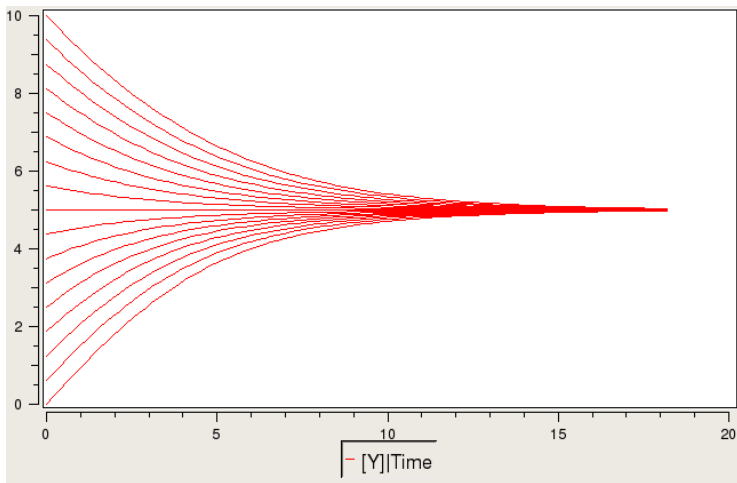
Pozitivní autoregulace



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

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

Srovnání s negativní autoregulací

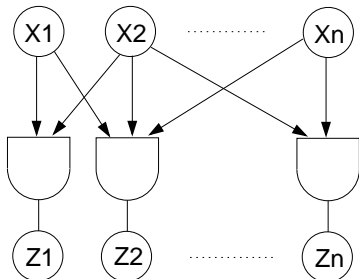


$$\beta = 1, \gamma = 0.1, K_{yy} = 5$$



Další motivy

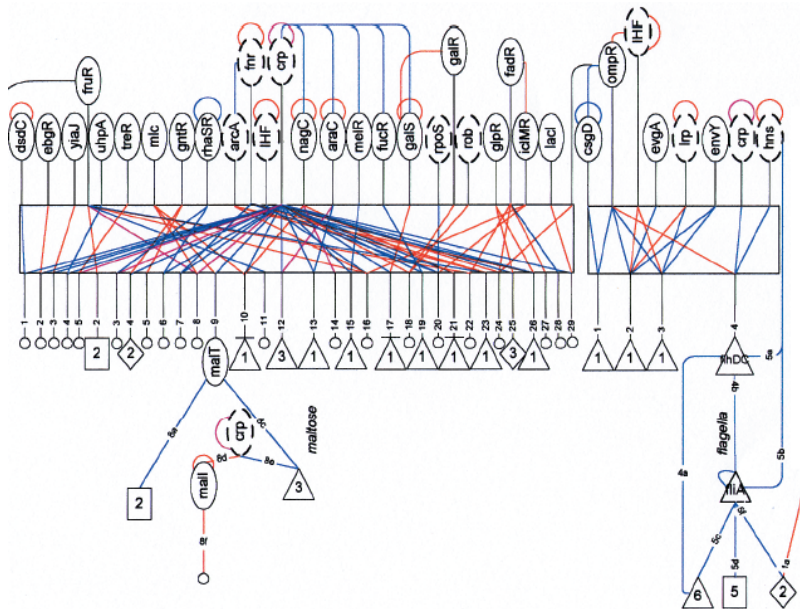
- z víceuzlových motivů jsou nejčastěji zastoupené tzv. hustě-incidující regiony (Dense Overlapping Regions)
- jejich smysl je různá kontrolní logika regulovaných genů v závislosti na vstupních signálech



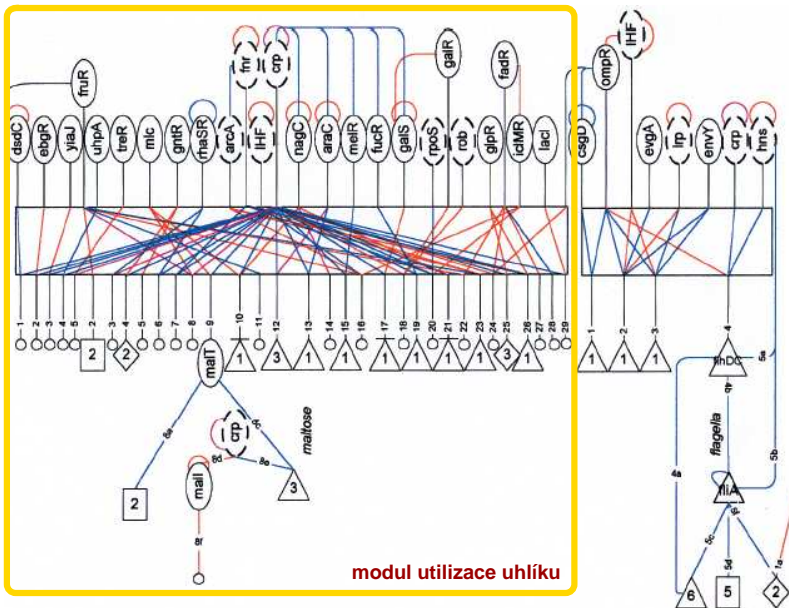
- obtížné chápat jako obvody s dedikovaným chováním (mnoho možností dynamiky...)

Ingram, P. J., Stumpf, M. P. & Stark, J. Network motifs: structure does not determine function. *BMC Genomics* 7, 108 (2006).

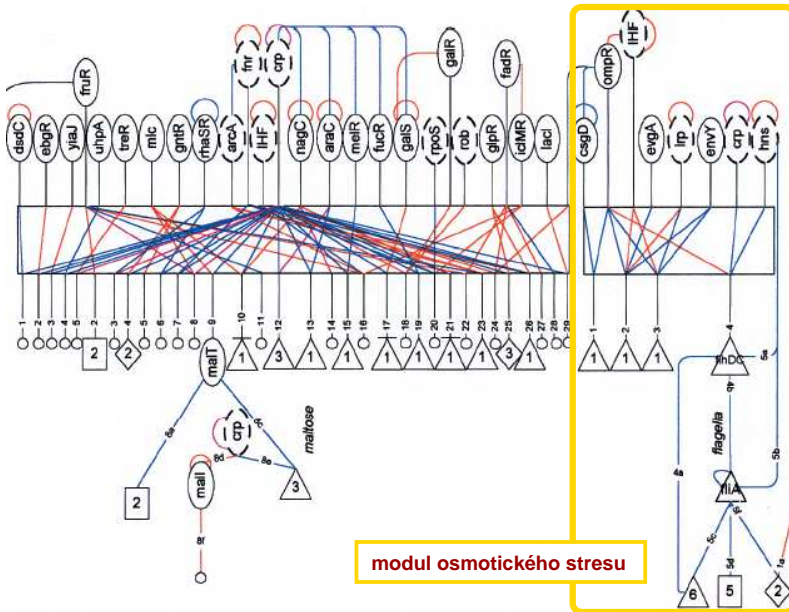
Struktura senzorycké transkripční sítě *E. coli* (U. Alon)



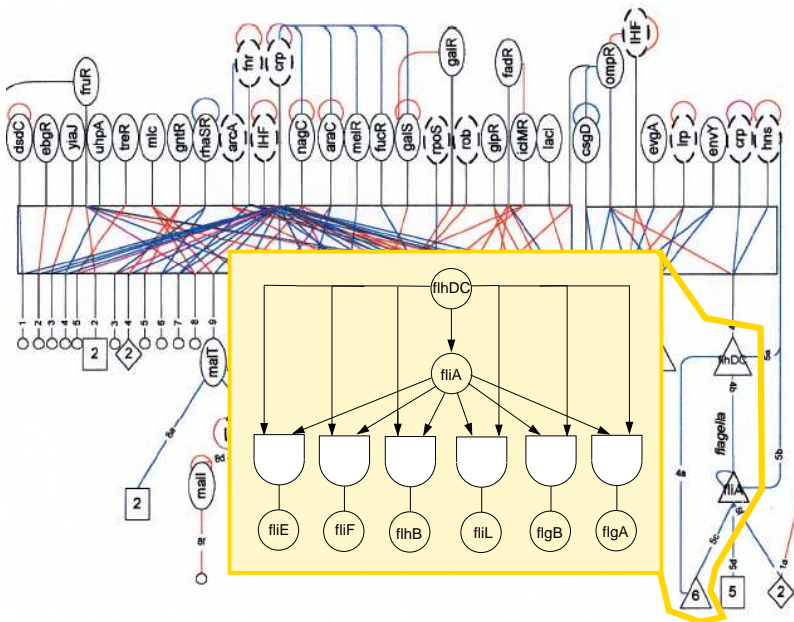
Struktura senzorycké transkripční sítě *E. coli*



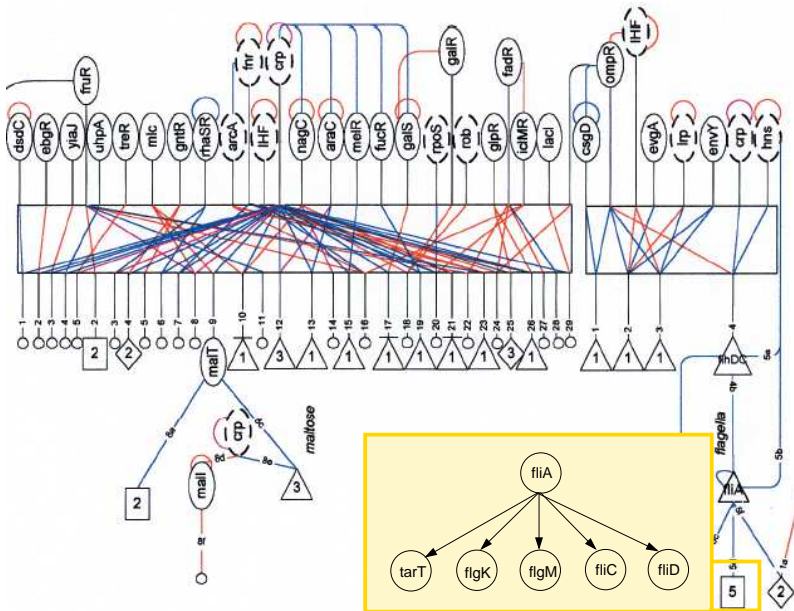
Struktura senzorické transkripční sítě *E. coli*



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

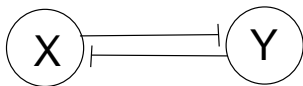
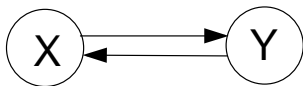
Motivy v developmentálních sítích

Vícevrstvé motivy

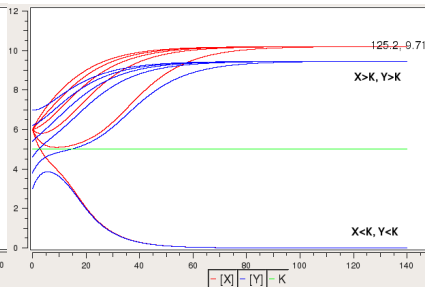
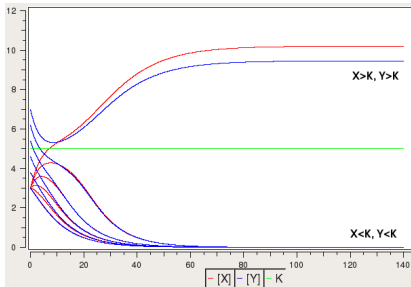
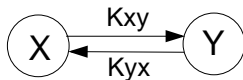
Motivy v developmentálních transkripčních sítích

- 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

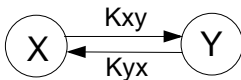


Podvojná zpětná vazba – pozitivní



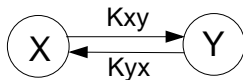
$$K_{xy} = K_{yx} = K = 5, \quad \beta_x = 1.1, \quad \beta_y = 1, \quad \gamma_x = \gamma_y = 0.1$$

Podvojná zpětná vazba – pozitivní



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

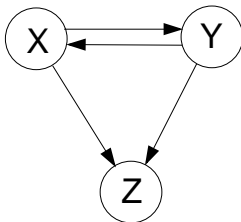
Podvojná zpětná vazba – pozitivní



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

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

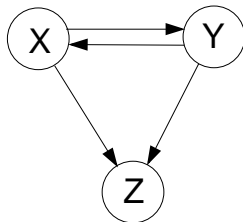
Regulující podvojná vazba – pozitivní



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

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

Regulující podvojná vazba – pozitivní

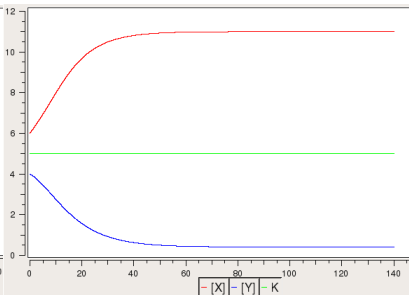
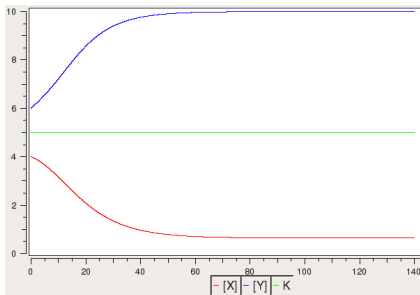
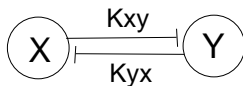


stabilní stav	X	Y	Z
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	ON	ON	ON
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	OFF	OFF	OFF

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

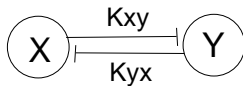
- různé regulační logiky dle charakteru interakcí X-Z, Y-Z

Podvojná zpětná vazba – negativní



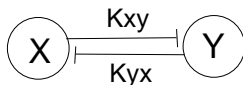
$$K_{xy} = K_{yx} = K = 5, \quad \beta_x = 1.1, \quad \beta_y = 1, \quad \gamma_x = \gamma_y = 0.1$$

Podvojně zpětné vazby – negativní



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

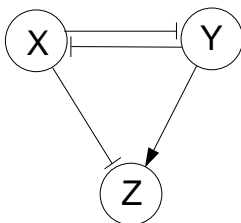
Podvojná zpětná vazba – negativní



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

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

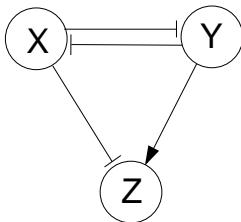
Regulující podvojná vazba – negativní



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

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

Regulující podvojná vazba – negativní



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

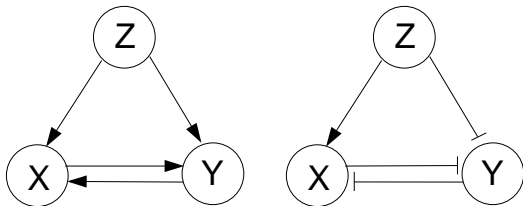
(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

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

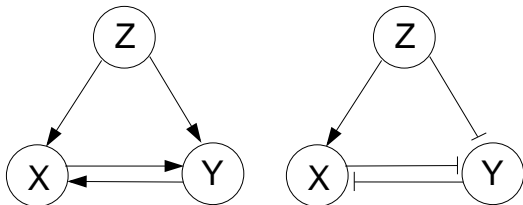
Význam podvojných zpětných vazeb

- 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

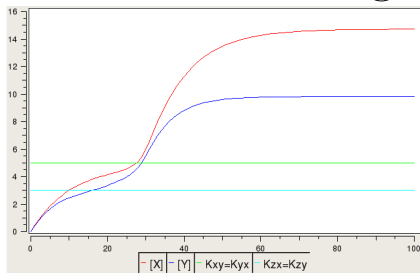
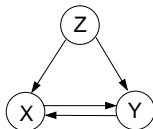


Regulované dvojné zpětné vazby

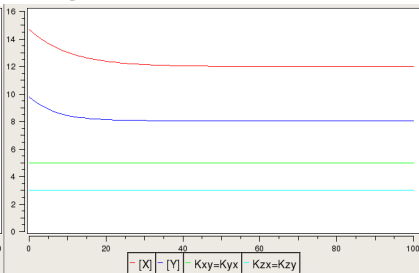


- výběr stabilního stavu
- udržení stabilního stavu v paměti
 - i v případě změny signálu Z
 - důležité pro udržení informace o diferenciaci buňky (např. pokud je buňka izolována nebo se změní její okolí)

Regulovaná pozitivní dvojná zpětná vazba



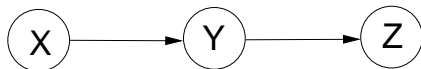
$$Z > K_{zx}(=K_{zy})$$



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

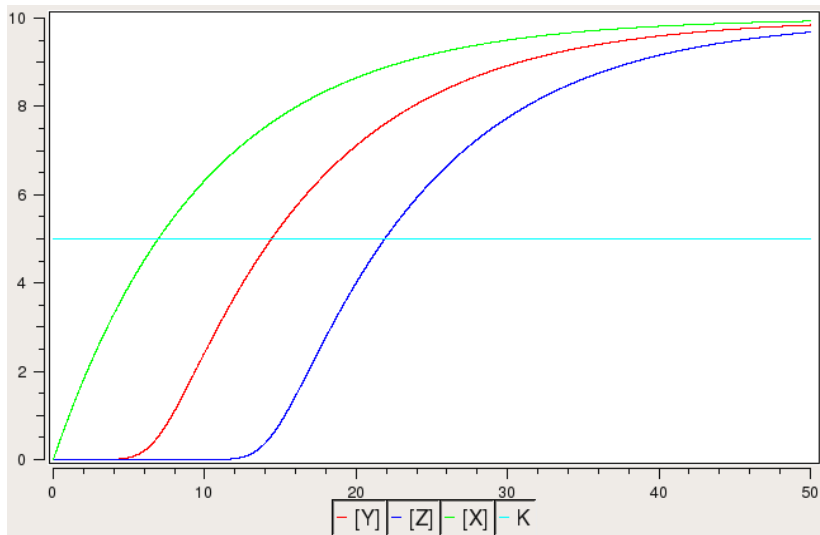
- po vypnutí aktivačního signálu Z vysoká produkce X a Y dále přetrvává (paměťový efekt)

Kaskády transkripčních faktorů

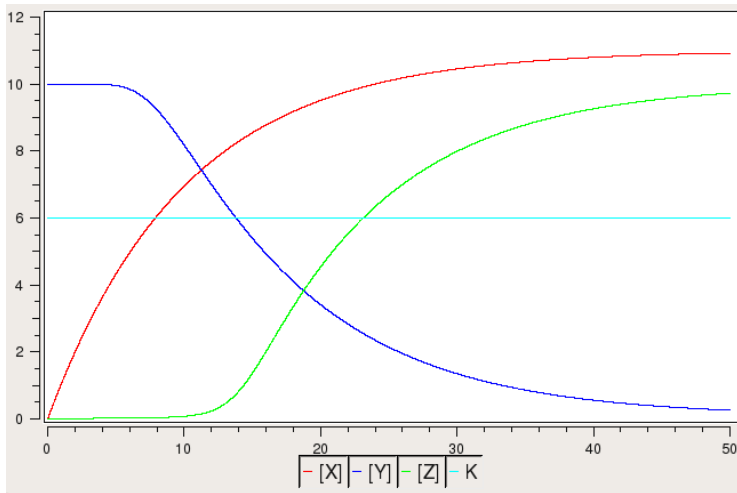


- produkce různých developmentálních proteinů rozdělená na časové ose několika generací buňky
- negativní kaskáda robustnější (energeticky optimálnější v případě fluktuací)

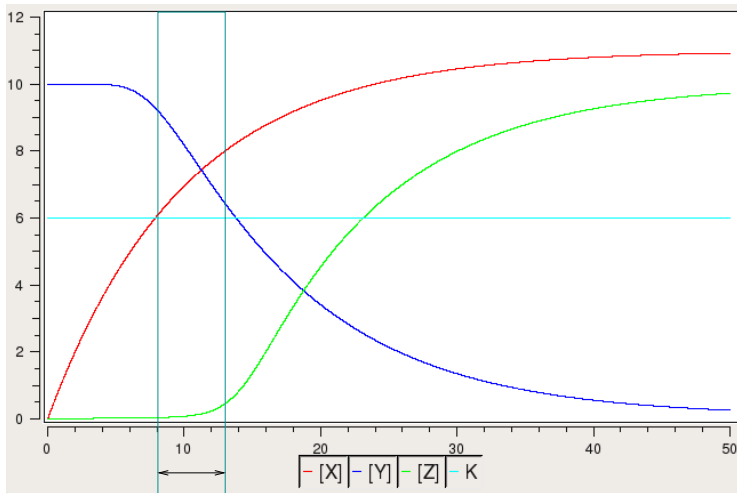
Pozitivní kaskáda transkripčních faktorů



Negativní kaskáda transkripčních faktorů



Negativní kaskáda transkripčních faktorů



Obsah

Motivy typu FFL

Motivy typu SIM

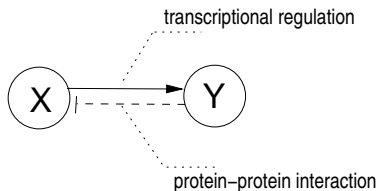
Topologické generalizace motivů

Další motivy a celková struktura transkripčních sítí

Motivy v developmentálních sítích

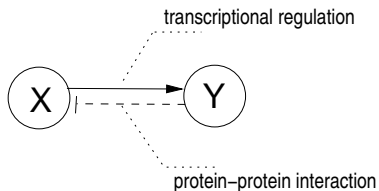
Vícevrstvé motivy

Princip vícevrstvých motivů



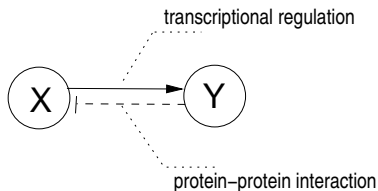
- uvažujeme současně interakce mezi dvěma uzly na dvou různých vrstvách
 - pro transkripční faktory lze uvažovat transkripční regulaci a proteinovou interakci (např. komplexaci)

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

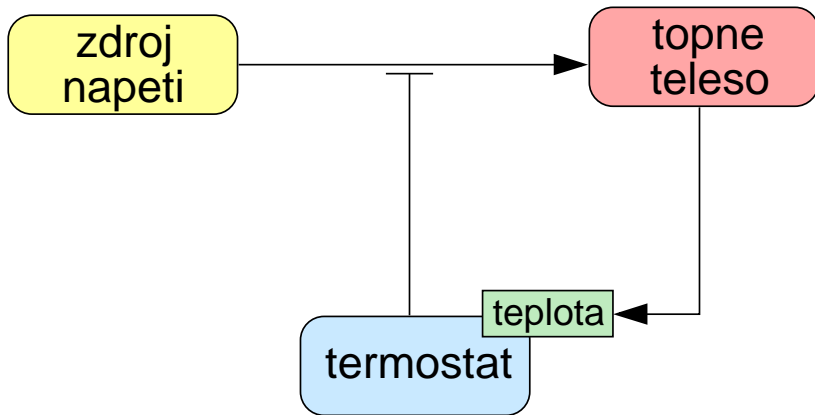
Princip vícevrstvých motivů

zdroj
napeti

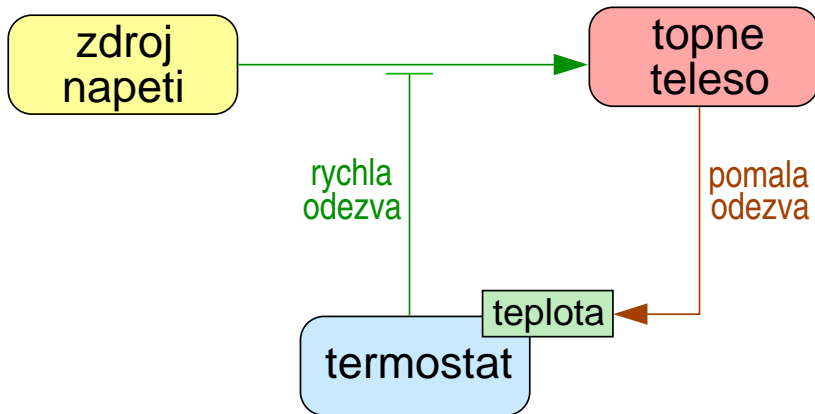
topne
teleso

termostat

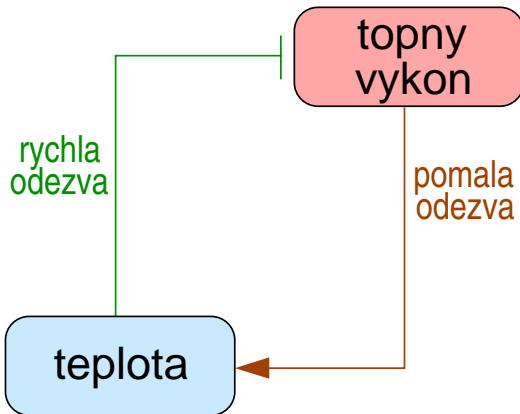
Princip vícevrstvých motivů



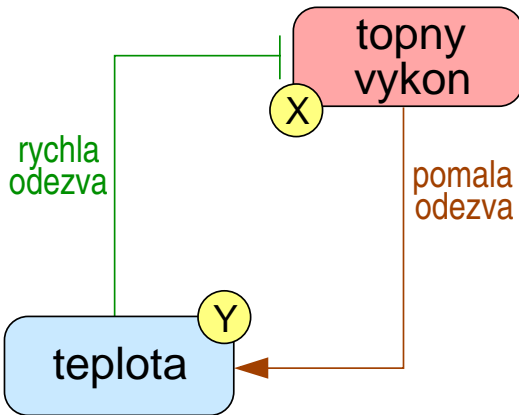
Princip vícevrstvých motivů



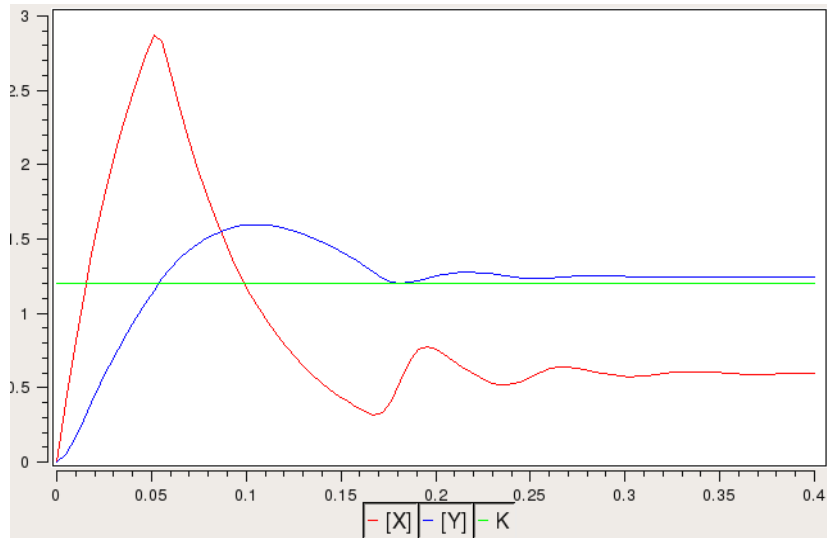
Princip vícevrstvých motivů



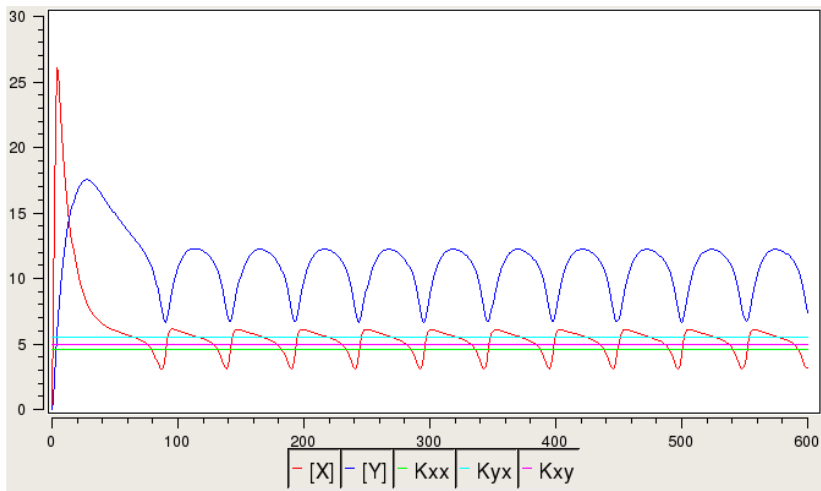
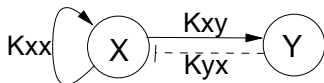
Princip vícevrstvých motivů



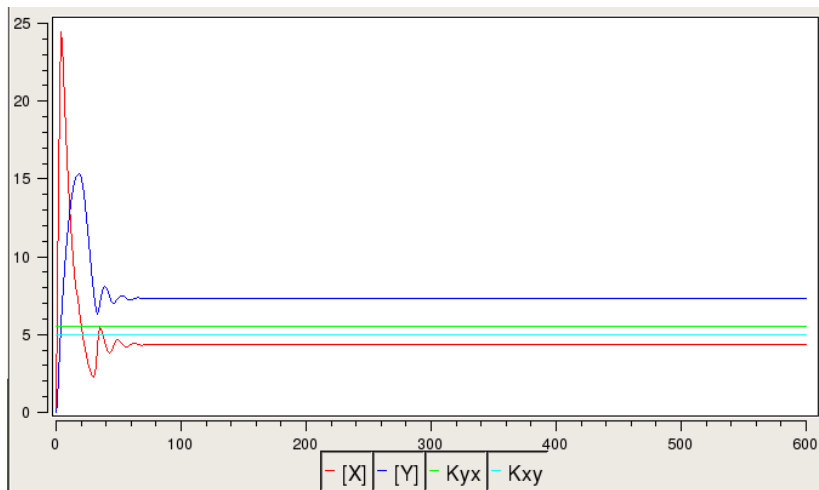
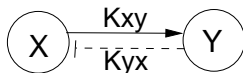
Princip vícevrstvých motivů



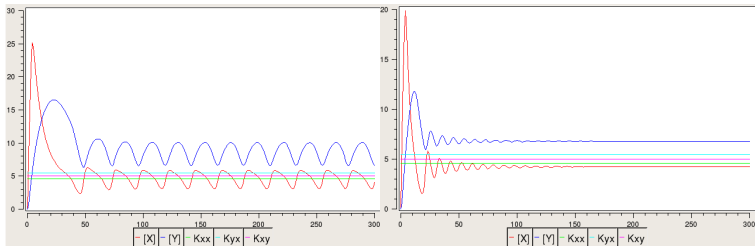
Oscilační chování (trvalý kmit)



Oscilační chování (ustávající kmit)

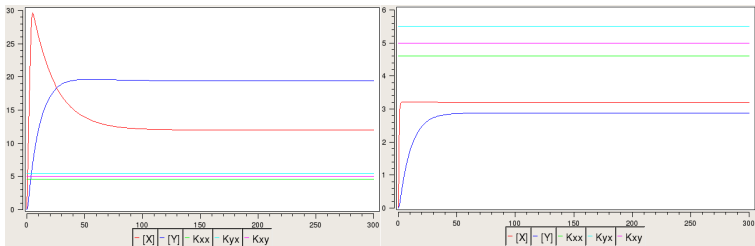


Oscilační chování



$$\gamma_y = 0.12$$

$$\gamma_y = 0.25$$



$$\gamma_y = 0.05$$

$$\gamma_y = 2.5$$

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.