

PB050: Modelování a predikce v systémové biologii

David Šafránek

11.10.2012

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



Obsah

Metody dynamické analýzy

Základní principy spojitéch modelů dynamiky

Obsah

Metody dynamické analýzy

Základní principy spojitéch modelů dynamiky

Východiska

- biologický systém definován interakcemi mezi jeho komponentami
- interakce jsou omezeny základními zákony chemie ale i evolučním vývojem
- jako “syntaxi” organismu (systému) lze chápat síť interakcí mezi jeho komponentami
 - statická analýza
- sémantikou organismu-systému je jeho funkce (daná vývojem v čase, tzv. dynamikou)
 - dynamická analýza

Dynamický model – definice

Dynamický model je mechanistický popis sledovaného jevu umožňující simulaci a predikci jeho vývoje v čase. Pojem *mechanistický* zde značí explicitní inkluzi známých elementárních procesů produkujících ve vzájemné součinnosti námi pozorované chování sledovaného jevu.

Srovnej se statistickými modely dat, např. lineární regrese – tzv. popisné modely.

Dynamický model sestává ze dvou základních komponent:

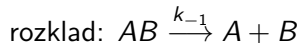
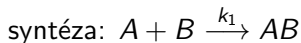
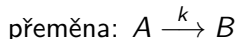
- množina *stavových (závislých) proměnných* (chápány formou stavového vektoru, hodnota stavového vektoru v daném okamžiku určuje stav systému)
- systém *dynamických rovnic* (implicitní pravidla specifikující změnu stavu v čase, chápány jako funkce současných a minulých stavů)

Model může být doplněn množinou *vstupních (nezávislých) proměnných* reprezentujících vývoj určitých aspektů okolí v čase.

Dynamický model biologického systému

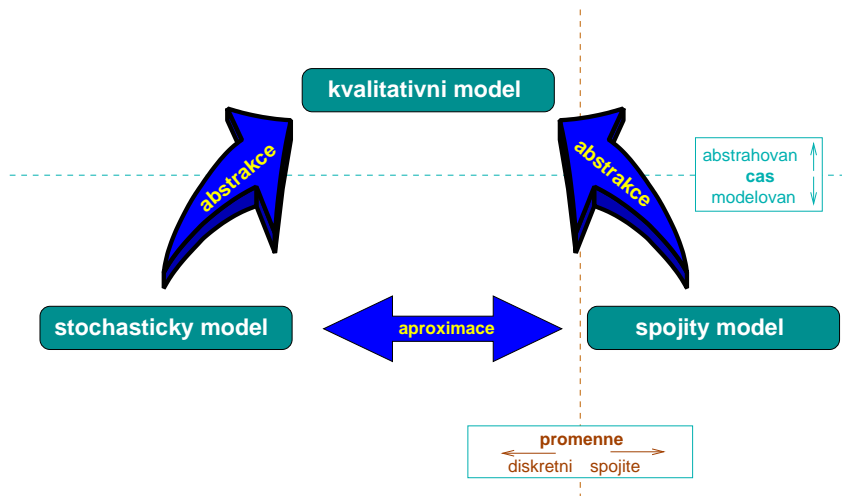
Základní konstrukty biochemického modelu

- sledované jevy — komplexní procesy, např. metabolismus
- elementární procesy — chemické reakce
- stavové proměnné — koncentrace látek
⇒ **stav** — vektor koncentrací látek v určitém okamžiku
- dynamické rovnice – popis změny stavu dané projevem reakcí
⇒ rychlost reakce charakterizuje konstanta ($[M \cdot s^{-1}]$)



Třídy modelů dynamiky

Varianty způsobu zachycení času a změny stavových proměnných



Deterministické vs. stochastické modely dynamiky

Deterministický model

- makropohled — předpoklad vysoké molární koncentrace látek
 - populační pohled (průměrné chování)
 - stav \equiv vektor aktuálních koncentrací látek
 - za daných podmínek generuje **jediné** chování

Stochastický model

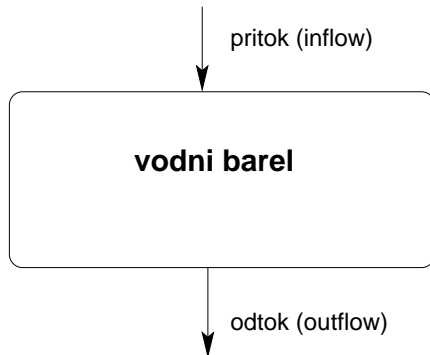
- mikropohled — interakce individuálních molekul
 - individuální pohled (chování jedince)
 - stav \equiv vektor aktuálního počtu molekul jednotlivých látek
 - za daných podmínek generuje **více různých** chování

Obsah

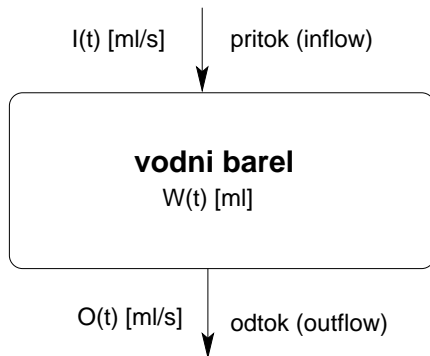
Metody dynamické analýzy

Základní principy spojitéch modelů dynamiky

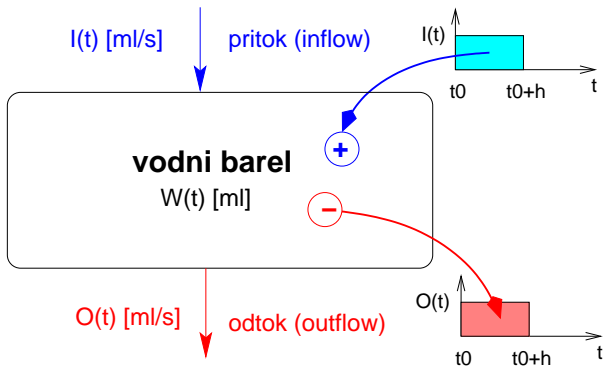
Spojité model dynamiky kompartmentu



Spojité model dynamiky kompartmentu



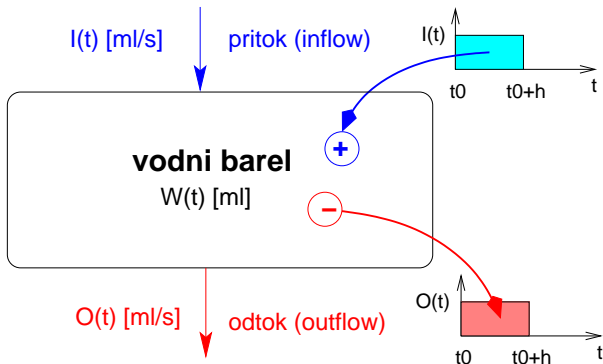
Spojitéj model dynamiky kompartmentu



Uvažujme h malý časový úsek v němž změny $I(t)$ a $O(t)$ (pro $t \in \langle t_0, t_0 + h \rangle$) jsou zanedbatelné (konstantní). Potom lze psát:

$$W(t+h) = W(t) + I(t) \cdot h - O(t) \cdot h$$

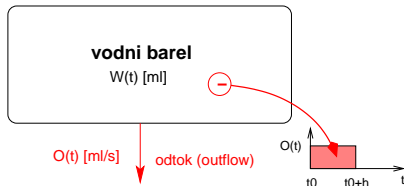
Spojité model dynamiky kompartmentu



$$\frac{W(t+h) - W(t)}{h} = I(t) - O(t)$$

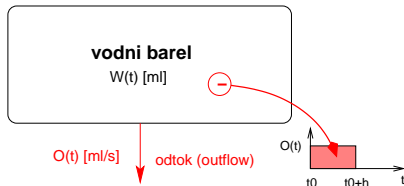
$$h \rightarrow 0 \Rightarrow \frac{dW}{dt} = I(t) - O(t)$$

Spojité model dynamiky kompartmentu



- uvažujme $I(t) = 0$, jak závisí $O(t)$ na obsahu barelu $W(t)$?

Spojité model dynamiky kompartmentu



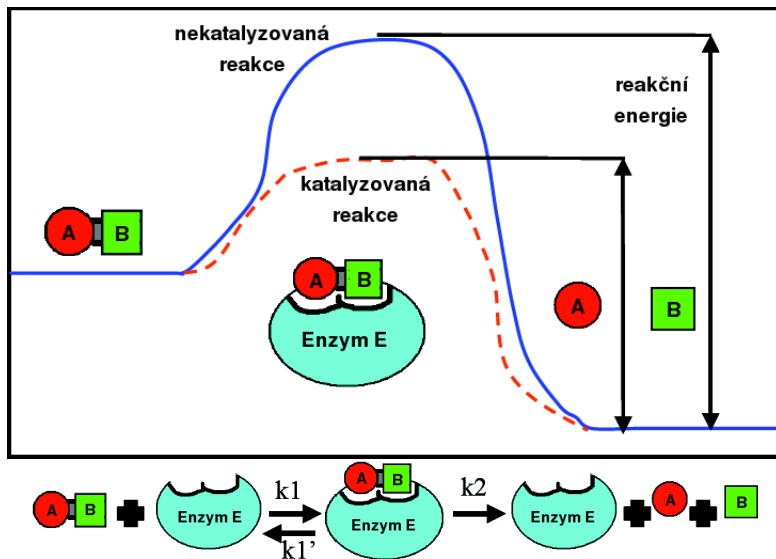
- uvažujme $I(t) = 0$, jak závisí $O(t)$ na obsahu barelu $W(t)$?
- $O(t) \cdot h = W(t) - W(t+h) \Rightarrow$ pro $h \rightarrow 0$: $O(t) = -\frac{dW}{dt}$
- v termodynamice byla dokázána (za zjednodušujících termodynamických podmínek) přímá závislost $O(t)$ na $W(t)$:

$$O(t) = k \cdot W(t)$$

kde k je konstanta charakterizující přímou úměrnost [s^{-1}]

PŘEDPOKLAD: OBSAH KOMPARTMENTU JE IDEÁLNĚ PROMÍCHÁN

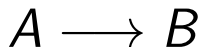
Energetický proces chemických reakcí



Energetický proces chemických reakcí

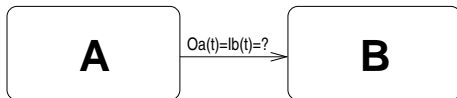
- různé energetické stavy molekuly
 - např. komplex AB méně stabilní než individuální výskyt molekul A , B
 - při přechodu mezi energ. stavy dochází k výměně energie
 - energie požadována pro aktivaci procesu (aktivační energie)
 - energie uvolněna během procesu (volná energie)
- pro biologický systém je zdrojem většiny energie metabolismus
- absolutní teplota ovlivňuje kinetickou energii molekul
- pro úspěšnou realizaci reakce musí být splněno:
 - správná prostorová konfigurace (orientace) molekul
 - dostatek kinetické energie

Konverze/rozklad látky v čase



- reakce 1. řádu
- ireversibilní (jednosměrná reakce)
- reaktantem (příp. produktem) je jedna molekula
- odpovídá všem druhům přírodního rozkladu/konverze
 - radioaktivní rozpad,
 - aktivace/inaktivace molekuly,
 - fluorescence, ...

Konverze/rozklad látky v čase



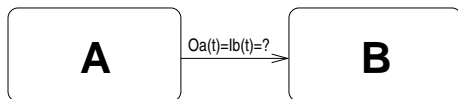
- předpokládejme $[A]$ nádoba obsahující v čase t n_A molekul
- kolik molekul “přeteče” do nádoby $[B]$ za jednotku času?
 1. výběr molekul z nádoby $[A]$ v čase t
⇒ počet vybraných molekul úměrný počtu molekul v nádobě

$$taken_A(t) \sim k \cdot n_A(t)$$

kde k (nepřímo) zachycuje průměrnou pravděpodobnost nalezení molekuly v nádobě (za daných energetických podmínek)

2. provedení reakce

Konverze/rozklad látky v čase



- předpokládejme $[A]$ nádoba obsahující v čase t n_A molekul
- kolik molekul “přeteče” do nádoby $[B]$ za jednotku času?
 - hodnota úbytku přímo úměrná hodnotě n_A v daném okamžiku

$$-\frac{dn_A(t)}{dt} = k \cdot n_A(t)$$

- koeficient úměrnosti k [s^{-1}]
tzv. *reakční konstanta (koeficient)*
 - charakterizuje rychlost reakce (fyzikální aspekty jevu)
- předpokladem je ideální promíchanost látek v reakčním prostředí (nezávislost na individuálním chování molekuly)

Charakterizace reakční konstanty

- energetické (termodynamické) podmínky
- reakční konstanta charakterizuje frekvenci realizace reakce
- závislost na absolutní teplotě T (Arheniův zákon):

$$k \propto e^{\frac{-E_A}{RT}}$$

- E_A ... aktivační energie reakce
- R ... plynová konstanta

Polach K. J., Widom J., A Model for the Cooperative Binding of Eukaryotic Regulatory Proteins to Nucleosomal Target Sites, *Journal of Molecular Biology*, Volume 258, Issue 5, 24 May 1996, Pages 800-812, ISSN 0022-2836, DOI: 10.1006/jmbi.1996.0288.

Konverze/rozklad látky v čase

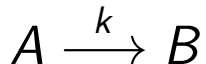
$$\frac{dn_A(t)}{dt} = k \cdot n_A(t)$$

- jaká funkce má stejný tvar jako její derivace?
 - $f(t) = 1 + t + t^2/2! + t^3/3! + t^4/4! + \dots$

$$f(t) = e^t$$

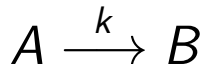
- platí

$$\frac{de^t}{dt} = e^t$$

Exponenciální rozklad/konverze

$$-\frac{dn_A(t)}{dt} = k \cdot n_A(t)$$

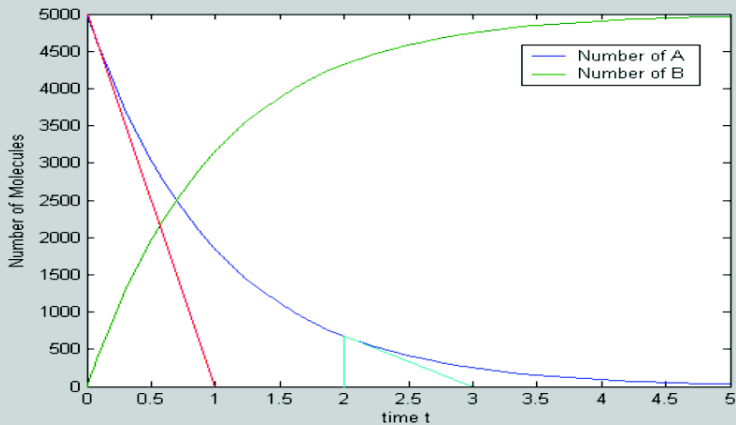
Exponenciální rozklad/konverze



$$-\frac{dn_A(t)}{dt} = k \cdot n_A(t) \Leftrightarrow n_A(t) = n_A(0) \cdot e^{-kt}$$

- lineární dif. rce 1. řádu
- jednoznačné řešení
- numericky aproximovatelné

Exponenciální rozklad/konverze

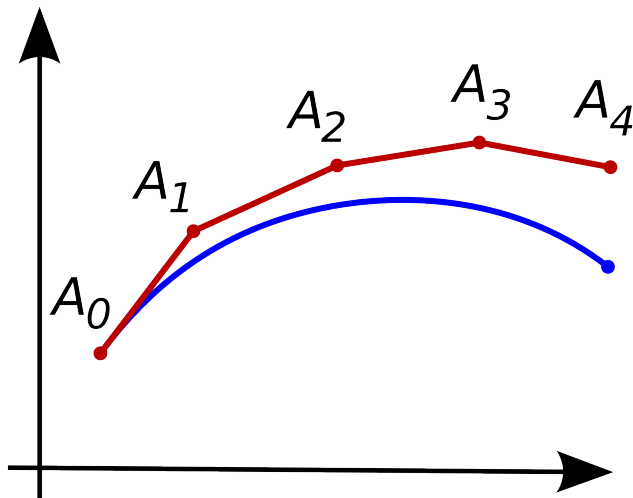


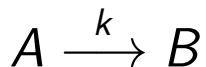
Eulerova metoda

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y)$$

$$y_{n+1} = y_n + \Delta t \cdot f(t_n, y_n)$$

1. init $t_0, y_0, \Delta t, n$;
2. for j from 1 to n do
 - 2.1 $m := f(t_0, y_0)$;
 - 2.2 $y_1 := y_0 + \Delta t m$;
 - 2.3 $t_1 := t_0 + \Delta t$;
 - 2.4 $t_0 := t_1$;
 - 2.5 $y_0 := y_1$;
3. end

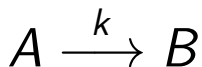
Eulerova metoda

Model dynamiky rozkladu/konverze

$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k[A]$$

Model dynamiky rozkladu/konverze



$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k[A]$$

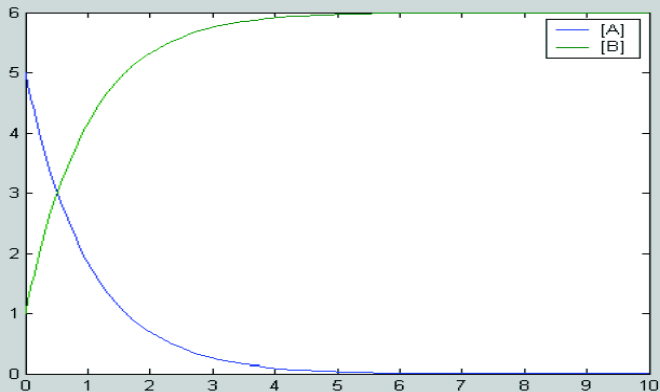
Ekvilibrrium:

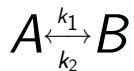
$$0 = \frac{d[A]}{dt} = \frac{d[B]}{dt} = k[A] \Leftrightarrow [A] = 0$$

\equiv vyčerpání zdrojové látky A

\Rightarrow asymptoticky stabilní stav

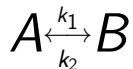
Průběh rozkladu/konverze v čase



Reversibilní konverze látky v čase

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A] + k_2[B]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B]$$

Reversibilní konverze látky v čase

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A] + k_2[B]$$

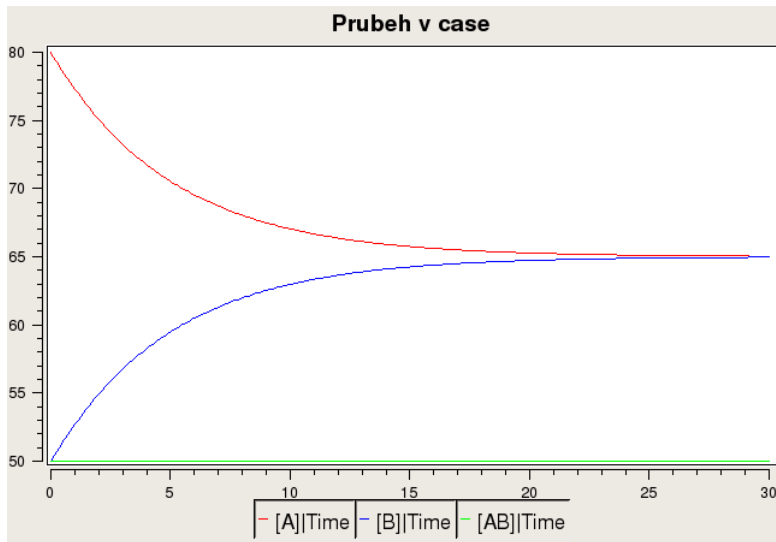
$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B]$$

Ekvilibrrium:

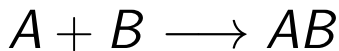
$$\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[B]}{dt} = 0 \Leftrightarrow k_1[A] = k_2[B]$$

$$\Leftrightarrow \frac{[B]}{[A]} = \frac{k_1}{k_2}$$

Průběh reversibilní konverze v čase



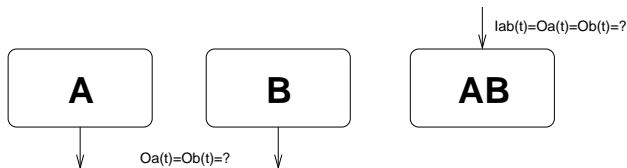
Zákon o aktivním působení hmoty



rychlost reakce je přímo úměrná součinu koncentrací reaktantů

- přímá úměrnost je určena reakční konstantou
- význam:
[počet kolizí molekul reaktantů] \times [pravděpodobnost kolize]
 - předpokladem je ideální promíchanost látek v reakčním prostředí (nezávislost na individuálním chování molekuly)

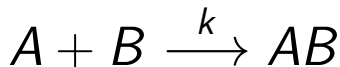
Zákon o aktivním působení hmoty



rychlost reakce je přímo úměrná součinu koncentrací reaktantů

- přímá úměrnost je určena reakční konstantou
- význam:
[počet kolizí molekul reaktantů] \times [pravděpodobnost kolize]
 - předpokladem je ideální promíchanost látek v reakčním prostředí (nezávislost na individuálním chování molekuly)

Model dynamiky syntézy dvou látek



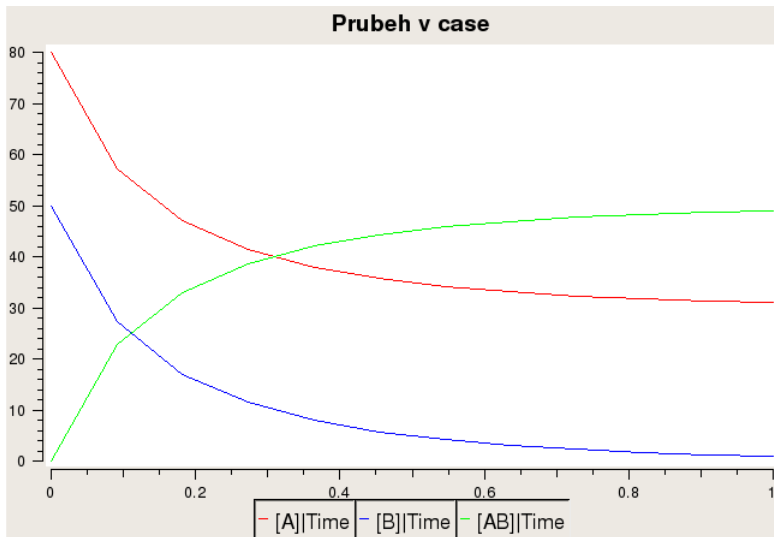
$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A][B]$$

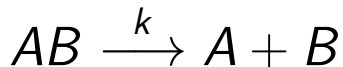
$$\frac{d[B]}{dt} = -k[A][B]$$

$$\frac{d[AB]}{dt} = k[A][B]$$

- reakce 2. řádu, k je měřeno v $[M^{-1}s^{-1}]$
- reakce vyšších řádů málo pravděpodobné (kolize molekul)

Průběh syntézy dvou látek



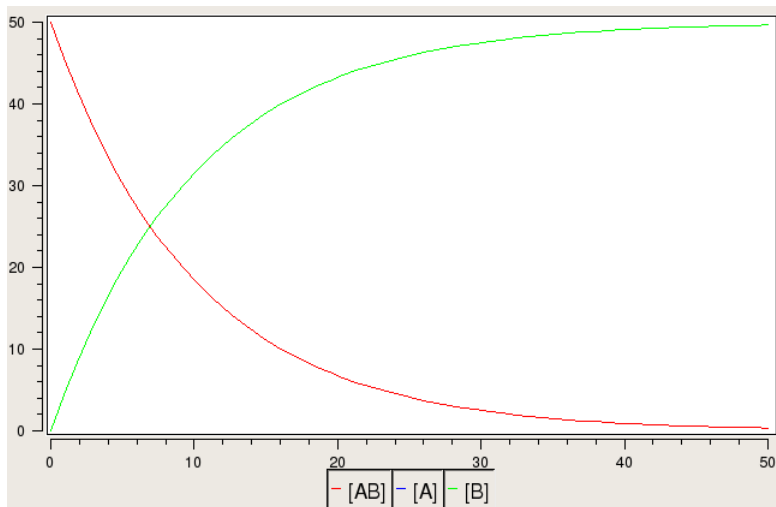
Model dynamiky (binárního) rozkladu sloučenin

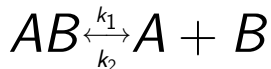
$$\frac{d[A]}{dt} = k[AB]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k[AB]$$

$$\frac{d[AB]}{dt} = -k[AB]$$

Průběh binárního rozkladu v čase



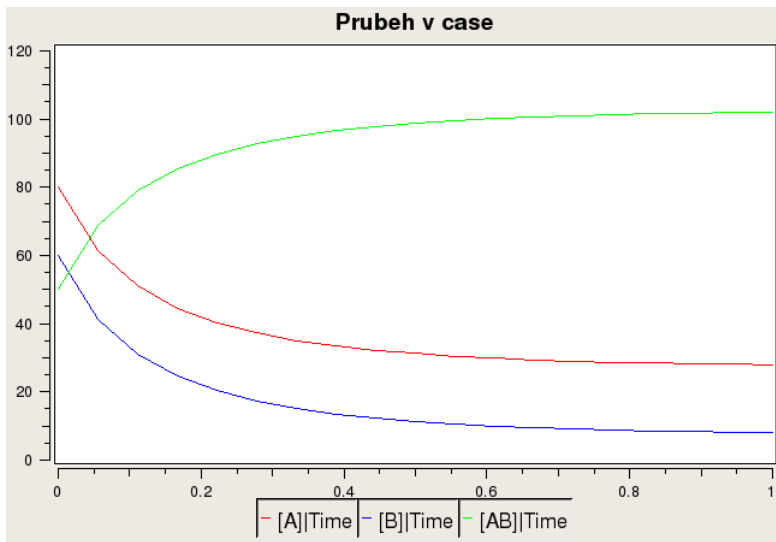
Model dynamiky reversibilní reakce

$$\frac{d[A]}{dt} = k_1[AB] - k_2[A][B]$$

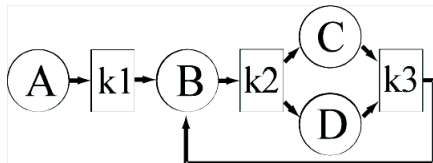
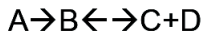
$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[AB] - k_2[A][B]$$

$$\frac{d[AB]}{dt} = -k_1[AB] + k_2[A][B]$$

Průběh reversibilní reakce v čase



Paralelní reakce



	k1	k2	k3
A	-1	0	0
B	1	-1	1
C	0	1	-1
D	0	1	-1

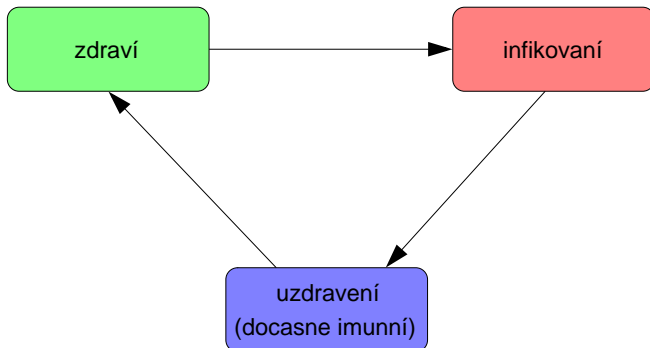
d/dt	decay	forward	reverse
[A]	-k1 [A]		
[B]	+k1 [A]	-k2 [B]	+k3 [C] [D]
[C]		+k2 [B]	-k3 [C] [D]
[D]		+k2 [B]	-k3 [C] [D]

Nástroje numerické simulace

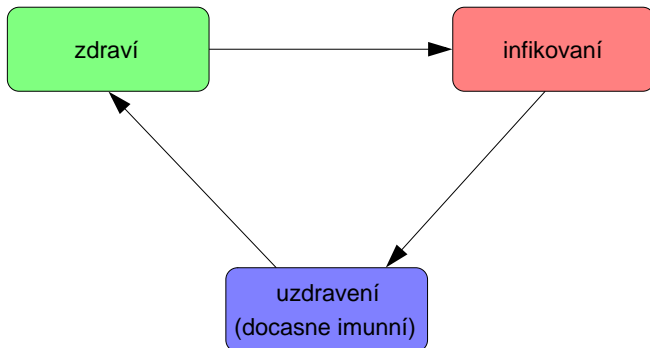


- COPASI <http://www.copasi.org/>
- Dizzy <http://magnet.systemsbio.net/software/Dizzy/>
- BioNESSIE <http://www.bionessie.org/>
- MatLAB, Maple, Mathematica, ...

Populační model šíření epidemie



Populační model šíření epidemie



- způsob šíření: individuální kontakt
- léčba trvá cca. 2 týdny
- předpokládáme přítomnost alespoň jednoho infikovaného

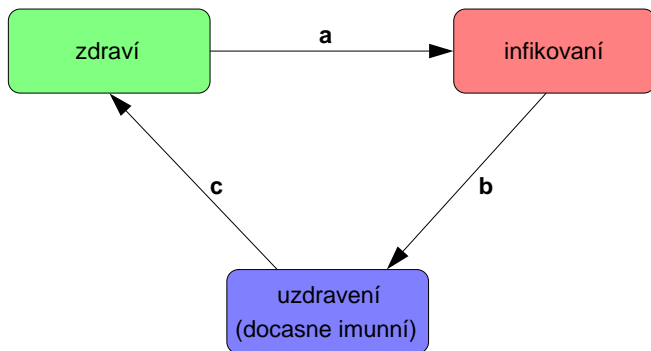
Populační model šíření epidemie – proměnné

- definice závislých proměnných
 - počet zdravých — S
 - počet infikovaných — I
 - počet vyléčených — R

Populační model šíření epidemie – proměnné

- definice závislých proměnných
 - počet zdravých — S
 - počet infikovaných — I
 - počet vyléčených — R
- definice nezávislých proměnných
 - čas — t
 - mohli bychom uvažovat navíc např. prostor, věk

Populační model šíření epidemie – konstanty



- nutno specifikovat rychlost jednotlivých dynamických vztahů za jednotku času

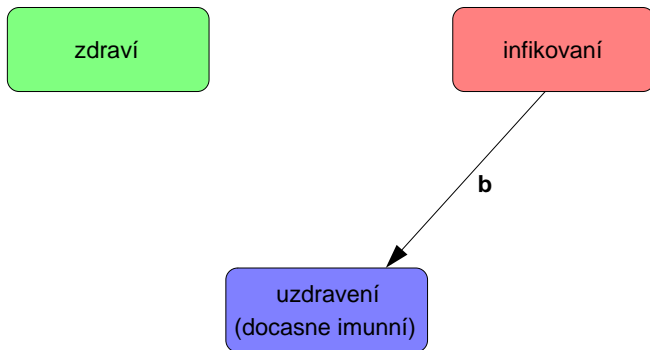
Populační model šíření epidemie – konstanty

- předpokládejme, že průměrně 2 lidé ze 100 infikovaných se uzdraví za den
- tedy pravděpodobnost uzdravení za jeden den je $p_b = \frac{2}{100}$
- definujeme rychlost procesu uzdravení b , [počet uzdravení/den]

$$b = \frac{p_b}{den} = \frac{2}{100} den^{-1} = \frac{1}{50} den^{-1}$$

- podobně lze definovat konstanty a (rychlost nákazy) a c (rychlost ztráty imunity)

Populační model šíření epidemie – rovnice

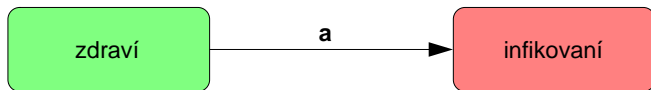


- uvažujeme-li pouze nezávislý proces uzdravování, dostáváme:

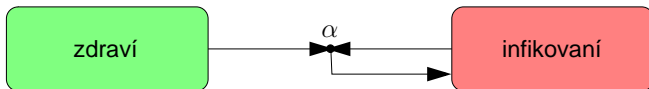
$$\frac{dl}{dt} = -bl \quad \frac{dR}{dt} = bl$$

Populační model šíření epidemie – rovnice

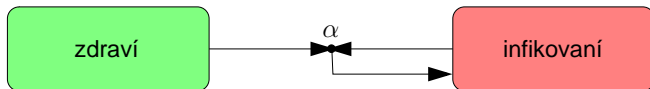
- vstupní proměnou procesu nákazy není jen počet zdravých jedinců
- proměnná závisí na počtu nemocných!



Populační model šíření epidemie – rovnice



Populační model šíření epidemie – rovnice

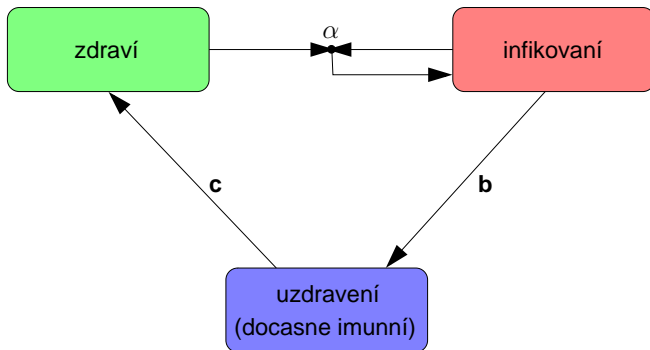


- jelikož předpokládáme šíření choroby přímým kontaktem osob, dle zákona o aktivním působení hmoty lze přírůstek infikovaných uvažovat jako přímo úměrný součinu počtu infikovaných a zdravých osob:

$$\frac{dl}{dt} = \alpha IS$$

- konstantu a [počet nakažených/den] nahrazujeme konstantou α [počet nakažených/(počet zdravých \times den)]

Populační model šíření epidemie – rovnice

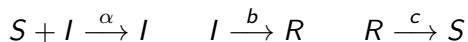
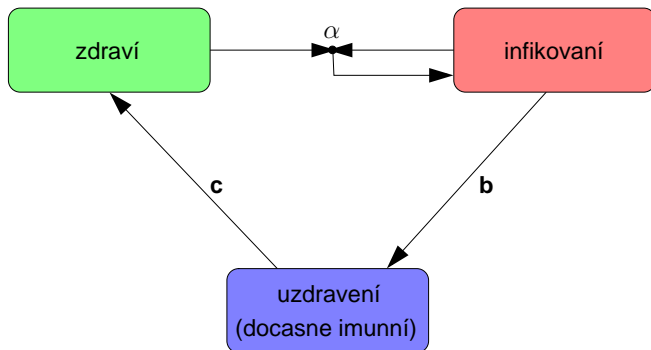


$$\frac{dS}{dt} = -\alpha IS + cR$$

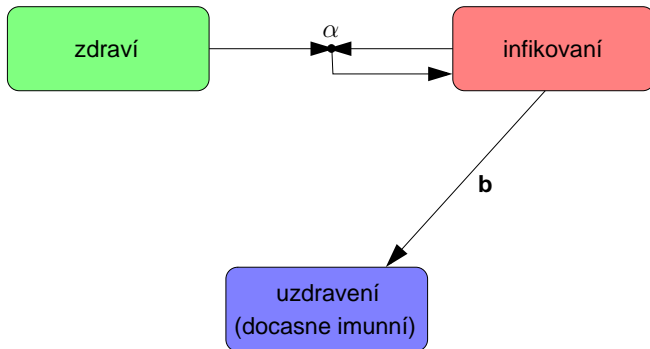
$$\frac{dI}{dt} = \alpha IS - bI$$

$$\frac{dR}{dt} = bI - cR$$

Populační model šíření epidemie – alt. zápis



Kermack-McKendrick model



pro $c = 0$ (permanentní imunita, $\frac{1}{c} \rightarrow \infty$) dostáváme:

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha IS \qquad \frac{dI}{dt} = \alpha IS - bI$$

Shrnutí

- deterministický přístup poskytuje tzv. makropohled (populační model)
- ireversibilní reakce 1. řádu modelována jako exponenciální přeměna látky
- zákon o aktivním působení hmoty modeluje reakce se dvěma produkty/reaktanty (reakce 2. řádu)

Shrnutí

- deterministický přístup poskytuje tzv. makropohled (populační model)
- ireversibilní reakce 1. řádu modelována jako exponenciální přeměna látky
- zákon o aktivním působení hmoty modeluje reakce se dvěma produkty/reaktanty (reakce 2. řádu)
 - rychlost reakce charakterizována limitní změnou koncentrace produktu v čase
 - změna koncentrace produktu v čase $\Delta t =$
[počet kolizí molekul reaktantů] \times [pravděp. účinnosti kolize]
 - vyjádřeno přímou úměrností se součinem koncentrací molekul reaktantů

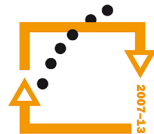
Shrnutí

- deterministický přístup poskytuje tzv. makropohled (populační model)
- ireversibilní reakce 1. řádu modelována jako exponenciální přeměna látky
- zákon o aktivním působení hmoty modeluje reakce se dvěma produkty/reaktanty (reakce 2. řádu)
 - rychlost reakce charakterizována limitní změnou koncentrace produktu v čase
 - změna koncentrace produktu v čase $\Delta t =$
[počet kolizí molekul reaktantů] \times [pravděp. účinnosti kolize]
 - vyjádřeno přímou úměrností se součinem koncentrací molekul reaktantů
- obecný zákon používaný pro deterministické modelování populačních jevů
- možnost simulace (Eulerova metoda)

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