

PA054: Formální modely v systémové biologii

David Šafránek

18.4.2012

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



Obsah

Spojité vs. diskrétní modely

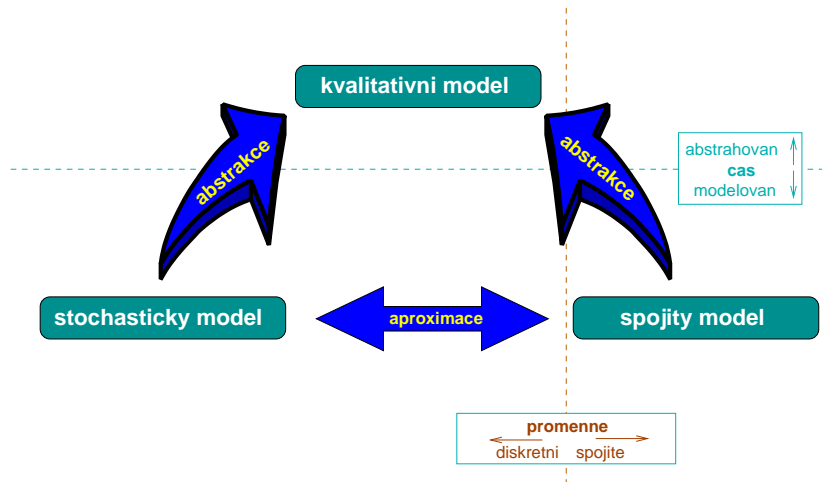
Statická analýza spojitých modelů

Spojitéj vs. diskretni model

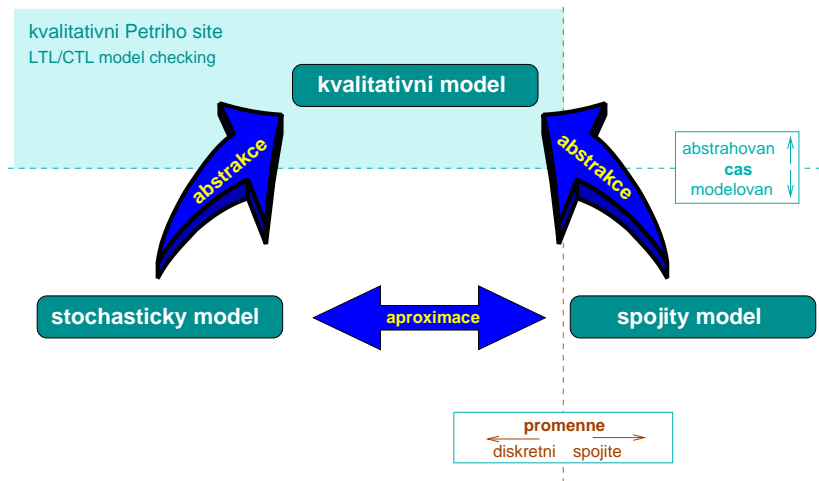
Uvažujme modely tvaru $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reanet}, \emptyset, \text{map}, \text{rates} \rangle$ (tzv. *reakční síť*), rozšířené o komponentu $\text{rates} : R \rightarrow \mathbb{R}_0^+$ (ohodnocení reakcí konstantami).

	spojitá sémantika	diskretní sémantika
doména $[s]_{\mathcal{M}}$	$[s]_{\mathcal{M}}^{\text{con}} \in \mathbb{R}_0^+$ molární koncentrace $[M]$	$[s]_{\mathcal{M}}^{\text{dsc}} \in \mathbb{N}_0$ počet molekul
význam $\text{rates}(r)$	det. kinetická konstanta rychlost reakce $[s^{-1}], [M^{-1} \cdot s^{-1}]$	parametr exp. rozložení (CTMC) frekvence provedení reakce $\frac{1}{\text{rates}(r)} \dots$ prům. čas mezi reakcemi

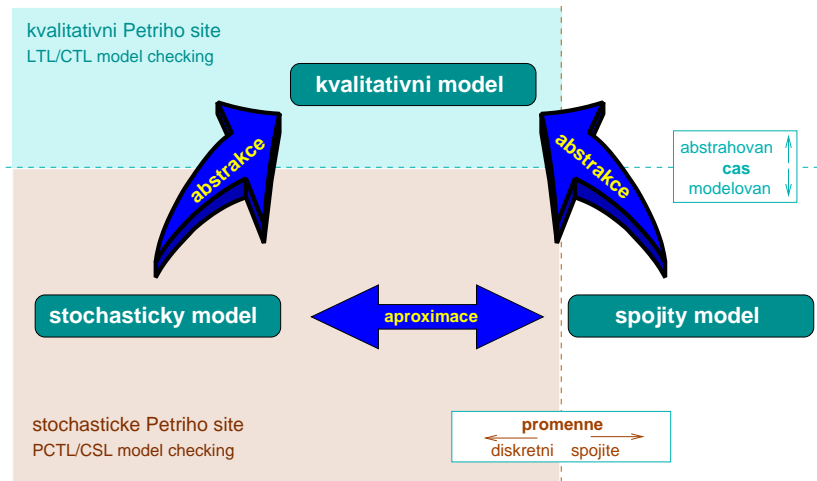
Motivace: Škála modelů



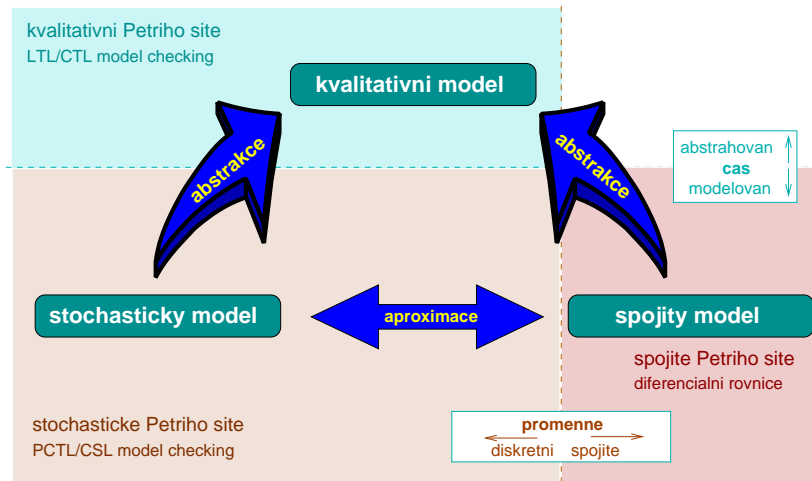
Motivace: Škála modelů



Motivace: Škála modelů

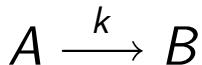


Motivace: Škála modelů



Konverze/rozklad látky v čase

Spojité model



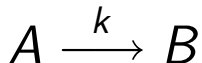
- předpokládejme $[A]$ nádoba obsahující n_A molekul
- kolik molekul se rozpadne/zkonvertuje v čase t ?
 - hodnota přímo úměrná hodnotě n_A v daném okamžiku

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

- koeficient úměrnosti je konstanta k [s^{-1}]
tzv. *reakční konstanta (koeficient)*
- determinuje rychlost reakce

Exponenciální rozklad/konverze

Spojité model

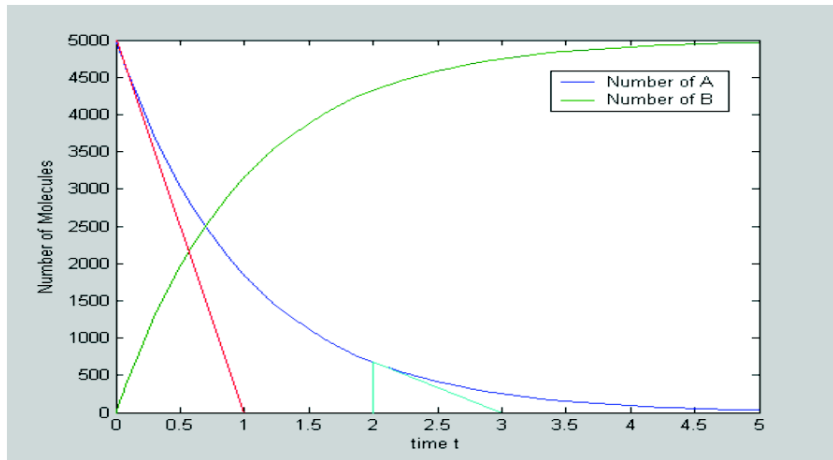


$$-\frac{dn_A(t)}{dt} = k \cdot n_A(t) \Leftrightarrow n_A(t) = n_A(0) \cdot e^{-kt}$$

- lineární dif. rce 1. řádu
- jednoznačné řešení
- numericky aproximovatelné
- jednotka k [s^{-1}]

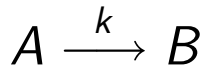
Exponenciální rozklad/konverze

Spojité model



Diferenciální rovnice reakcí 1. řádu – konverze

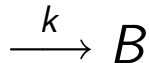
Spojité model



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

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

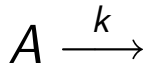
Diferenciální rovnice reakcí 1. řádu – inflow
Spojité model



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

Diferenciální rovnice reakcí 1. řádu – rozklad

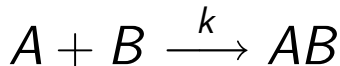
Spojité model



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

Diferenciální rovnice reakcí 2. řádu – syntéza

Spojité model



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

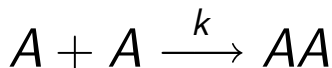
$$\frac{d[B]}{dt} = -k[A][B]$$

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

- zákon o aktivním působení hmoty (Law of Mass Action)
- A i B musí mít řádově srovnatelné koncentrace
- jednotka k [$M^{-1} \cdot s^{-1}$]

Diferenciální rovnice reakcí 2. řádu – homeosyntéza

Spojité model



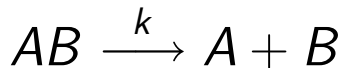
$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A]^2$$

$$\frac{d[B]}{dt} = -k[A]^2$$

$$\frac{d[AB]}{dt} = k[A]^2$$

- zákon o aktivním působení hmoty (Law of Mass Action)
- jednotka k [$M^{-1} \cdot s^{-1}$]

Diferenciální rovnice reakcí 2. řádu – rozklad
Spojité model



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

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

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

Formální sémantika modelu

Klasický spojitý deterministický model

Uvažujme modely tvaru $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reanet}, \emptyset, \text{map}, \text{rates} \rangle$ (tzv. *reakční síť*), rozšířené o komponentu $\text{rates} : R \rightarrow \mathbb{R}^+$ (ohodnocení reakcí konstantami).

- $S_{\text{val}} = \mathbb{R}_0^+$... koncentrace substance v médiu $[M]$
- pro lib. $r \in R$ označme $v(r) \in \mathbb{R}_0^+$ reakční tok $[M \cdot s^{-1}]$

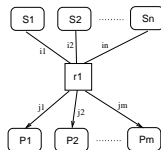
$$v(r_i) = \text{rates}(r_i) \cdot \prod_{s_j \in \text{In}(r_i)} ([s_j]_{\mathcal{M}})^{|\text{map}(\langle s_j, r_i \rangle)|}$$

- mass action kinetics:
 - $\text{rates}(r_i)$ je tzv. *kinetická (reakční) konstanta* pro reakci r_i

Formální sémantika modelu

Klasický spojitý deterministický model

- výpočet efektu reakce na reagující substance:
- efekt na proměnnou s_i :



$$\frac{d[s_i]_{\mathcal{M}}}{dt} = \sum_{\langle r_j, s_i \rangle \in \text{reanet}} \text{map}(\langle r_j, s_i \rangle) v(r_j) - \sum_{\langle s_i, r_j \rangle \in \text{reanet}} \text{map}(\langle s_i, r_j \rangle) v(r_j)$$

Spojité Petriho sítě

Mějme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, v, m_0 \rangle$. Síť nazveme *spojitou Petriho sítí*, pokud:

- P je konečná neprázdná množina *míst* (places),
- T je konečná neprázdná množina *přechodů* (transitions),
- $f : ((P \times T) \cup (T \times P)) \rightarrow \mathbb{R}_0^+$ je množina orientovaných hran vážených celými čísly,
- $v : T \rightarrow H$ je přiřazení kinetické funkce h_t každému přechodu $t \in T$

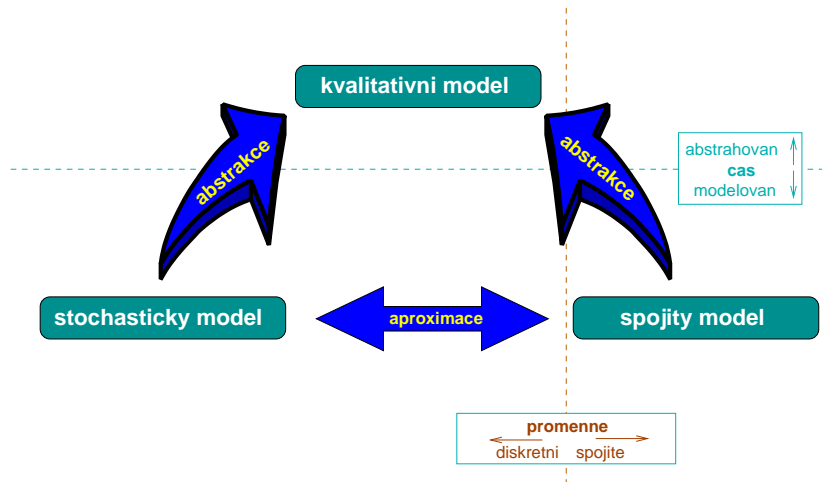
$$H := \bigcup_{t \in T} \{h_t \mid h_t : \mathbb{R}^{|\bullet t|} \rightarrow \mathbb{R}\}$$

- $m_0 : P \rightarrow \mathbb{R}_0^+$ je *iniciální označkování* (marking).

Kinetiku proměnných definujeme:

$$\frac{dm(p)}{dt} = \sum_{t \in \bullet p} f(t, p)v(t) - \sum_{t \in p \bullet} f(p, t)v(t)$$

Spojité vs. diskrétní model



Spojité vs. diskrétní interpretace

- molární koncentrace $[M]$:

$$c = \frac{n}{V}$$

kde n je množství látky $[mol]$, V je objem roztoku $[l]$

- vyjadřuje se pomocí Avogadrovy konstanty (počet částic v 1 molu):

$$c = \frac{N}{N_A \cdot V}$$

kde N_A Avogadrova konstanta $[mol^{-1}]$, V objem roztoku $[l]$ a N je počet molekul.

- převodní faktor $\gamma = N_A \cdot V$:

$$N = c \cdot \gamma$$

Spojité vs. diskrétní model

Mějme stochastický model $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reanet}, \emptyset, \text{map}, \text{rates} \rangle$. Vytvoříme deterministický model $\mathcal{M}' = \langle S, R, \text{reanet}, \emptyset, \text{map}, \text{rates}' \rangle$:

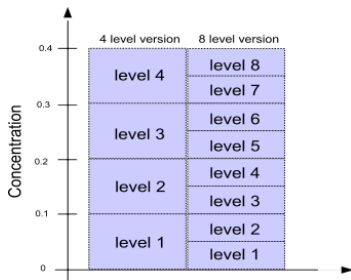
Pro reakci $r \in R$ definujeme převodní vztah mezi $\text{rates}(r)$ a det. kinetickou konstantou $\text{rates}'(r)$:

typ reakce $r \in R$	$\mathcal{M} \rightarrow \mathcal{M}'$
$\rightarrow A$	$\text{rates}'(r) = \frac{\text{rates}(r)}{\gamma}$
$A \rightarrow B$	$\text{rates}'(r) = \text{rates}(r)$
$A + B \rightarrow AB$	$\text{rates}'(r) = \text{rates}(r) \cdot \gamma$
$A + A \rightarrow AA$	$\text{rates}'(r) = \frac{\text{rates}(r) \cdot \gamma}{2}$

Spojité interpretace míst a diskrétní aproximace

- tokeny lze interpretovat v \mathbb{R}_0^+ jako molární koncentrace $[M]$ ($[mol \cdot l^{-1}]$)
- pro pravděpodobnostní model checking nutno aproximovat:
 - předpokládejme molární koncentraci všech látek omezenou (interval $\langle 0, max \rangle \subset \mathbb{R}$)
 - rovnoměrné rozdělení do N intervalů:

$$0, \left(0, 1 \cdot \frac{max}{N}\right), \left(1 \cdot \frac{max}{N}, 2 \cdot \frac{max}{N}\right), \dots, \left((N-1) \cdot \frac{max}{N}, N \cdot \frac{max}{N}\right)$$



Spojité interpretace míst a diskrétní aproximace

- uvažujme ordinární stochastickou Petriho síť
 $\mathcal{N} = \langle P, T, f, v, m_0 \rangle$
- exaktní hazardní funkce pro $t \in T$ ve stochastické sémantice:

$$h_t = c_t \cdot \prod_{p \in \bullet t} \binom{m(p)}{f(p, t)}$$

- uvažujme spojitou sémantiku sítě \mathcal{N}
 - aproximace hazardu:

$$h_t = k_t \cdot N \cdot \prod_{p \in \bullet t} \left(\frac{m(p)}{N} \right)$$

Kalibrace aproximace

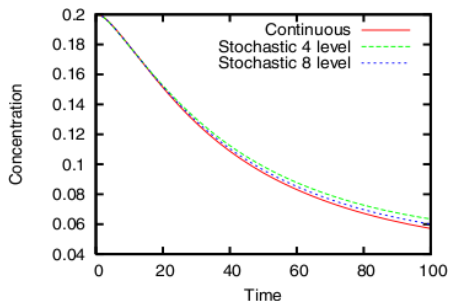
- spojitý průběh koncentrace pro $p \in P$ můžeme porovnat se stochastickým (diskrétním) modelem:

$$[s]_{con}(t) = \sigma \cdot \sum_{i=1}^N (i \cdot \Pr\{[s]_{dsc}(t) = i\})$$

kde:

- $\sigma \in \mathbb{R}^+$ určuje jemnost rozdělení (délku intervalu) $[M]$
- N je počet úrovní
- $[s]_{dsc}(t)$ (resp. $[s]_{con}(t)$) určuje aktuální diskretní (resp. spojitou) úroveň v čase t

Kalibrace aproximace



- stochastický model lze převést na deterministický (spojitý)
- čím vyšší N , tím přesněji stochastické simulace konvergují k deterministickému chování

Obsah

Spojité vs. diskrétní modely

Statická analýza spojitých modelů

Stechiometrická matice

Uvažme model (reakční síť) $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reanet}, \emptyset, \text{map}, \text{rates} \rangle$.

Definujeme *stechiometrickou matici* M modelu \mathcal{M} po prvcích:

$$\forall s_i \in S, r_j \in R. M_{ij} = \begin{cases} \text{map}(\langle s_i, r_j \rangle), & \text{je-li definováno,} \\ 0, & \text{jinak.} \end{cases}$$

Model jako síť reakčních komplexů

Uvažme model (reakční síť) $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reanet}, \emptyset, \text{map}, \text{rates} \rangle$.

Zavedeme alternativní definici komponenty `reanet` tak, aby zachycovala relaci mezi reakcemi a příslušnými reakčními komplexy. Relaci budeme značit `recnet`, $\text{recnet} \subseteq \prod_{i=1}^{|S|} \mathbb{N}_0 \times \prod_{i=1}^{|S|} \mathbb{N}_0$, a definujeme:

- pro každé $r \in R$ definujeme vstupní a výstupní komplex (po složkách $i \in \{1, \dots, |S|\}$):

$$c_{in}(r)_i = \begin{cases} -K, & \text{reanet}(\langle s_i, r \rangle) \wedge K \equiv \text{map}(\langle s_i, r \rangle) < 0 \\ 0, & \text{jinak.} \end{cases}$$

$$c_{out}(r)_i = \begin{cases} K, & \text{reanet}(\langle s_i, r \rangle) \wedge K \equiv \text{map}(\langle s_i, r \rangle) > 0 \\ 0, & \text{jinak.} \end{cases}$$

- $\text{recnet} = \{ \langle c_{in}(r), c_{out}(r) \rangle \mid r \in R \wedge c_{in}(r) + c_{out}(r) \neq 0 \}$

Množinu všech komplexů modelu \mathcal{M} značíme $\text{complexes}(\mathcal{M})$:

$$\text{complexes}(\mathcal{M}) = \{ c_{in}(r) \mid r \in R \} \cup \{ c_{out}(r) \mid r \in R \}$$

Třídy souvislosti

Množinu $L \subset \text{complexes}(\mathcal{M})$ nazýváme *třídou souvislosti* pokud splňuje následující podmínky:

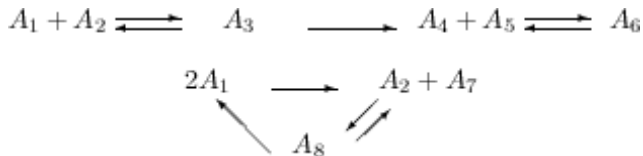
1. $c \in L \Rightarrow (\forall c' \in \text{complexes}(\mathcal{M}). \langle c, c' \rangle \in \text{recnet} \Rightarrow c' \in L)$
2. $c \in L \Rightarrow (\forall c' \in \text{complexes}(\mathcal{M}). \langle c', c \rangle \in \text{recnet} \Rightarrow c' \in L)$

Počet tříd souvislosti modelu \mathcal{M} značíme $\lambda_{\mathcal{M}}$.

M. Feinberg: Lectures on Chemical Reaction Networks

<http://www.che.eng.ohio-state.edu/~FEINBERG/LecturesOnReactionNetworks/>

Třídy souvislosti – příklad



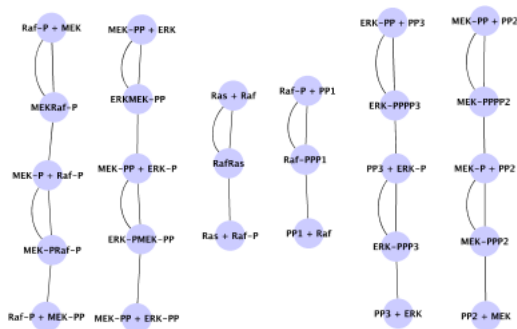
$$\text{complexes}(\mathcal{M}) = L_1 \cup L_2 :$$

$$L_1 = \{A_1 + A_2, A_3, A_4 + A_5, A_6\}$$

$$L_2 = \{2A_1, A_2 + A_7, A_8\}$$

$$\Rightarrow \lambda_{\mathcal{M}} = 2$$

Třídy souvislosti – příklad MAPK



$$\lambda_{\mathcal{M}} = 6$$

Komplexnost modelu

Nechť $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reacnet}, \emptyset, \text{map}, \text{rates} \rangle$ model (síť reakčních komplexů). Uvažujme jeho stechiometrickou matici M .

Definujeme *komplexnost modelu* \mathcal{M} jako nezáporné číslo $\kappa \in \mathbb{N}_0$ definované vztahem:

$$\kappa = |\text{complexes}(\mathcal{M})| - \lambda_{\mathcal{M}} - h(M)$$

kde $h(M)$ je hodnost stechiometrické matice

Komplexnost modelu

Nechť $\mathcal{M} = \langle S, R, \text{reacnet}, \emptyset, \text{map}, \text{rates} \rangle$ model (síť reakčních komplexů). Uvažujme jeho stechiometrickou matici M .

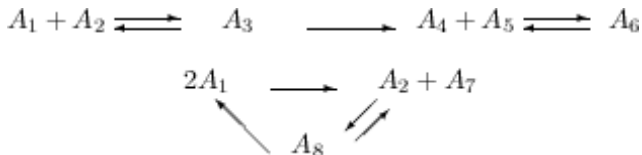
Definujeme *komplexnost modelu* \mathcal{M} jako nezáporné číslo $\kappa \in \mathbb{N}_0$ definované vztahem:

$$\kappa = |\text{complexes}(\mathcal{M})| - \lambda_{\mathcal{M}} - h(M)$$

kde $h(M)$ je hodnost stechiometrické matice

Interpretace: *Čím větší je κ , tím méně stechiometrická matice vystihuje dynamiku modelu (= tím složitější je model).*

Komplexnost modelu – příklad



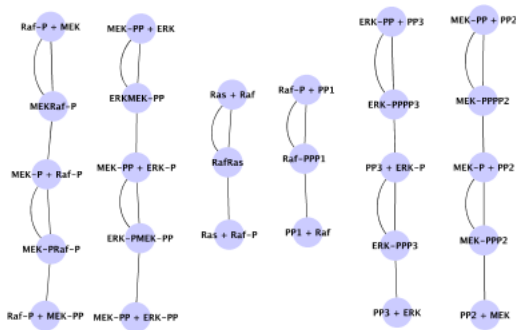
$$|\text{complexes}(\mathcal{M})| = 7$$

$$\lambda_{\mathcal{M}} = 2$$

$$h(\mathcal{M}) = 5$$

$$\Rightarrow \kappa = 7 - 2 - 5 = 0$$

Třídy souvislosti – příklad MAPK



Hodnota stechiometrické matice

- dimenze stechiometrického prostoru je dána $h(M)$
- uvažme následující značení:
 - $N_N \in \mathbb{Z}^{h(M) \times |R|}$ matice lineárně nezávislých řádků M
 - $N_D \in \mathbb{Z}^{(|S|-h(M)) \times |R|}$ matice lineárně závislých řádků M

$$M = \begin{pmatrix} N_N \\ N_D \end{pmatrix}$$

Hodnost stechiometrické matice

- dimenze stechiometrického prostoru je dána $h(M)$
- uvažme následující značení:
 - $N_N \in \mathbb{Z}^{h(M) \times |R|}$ matice lineárně nezávislých řádků M
 - $N_D \in \mathbb{Z}^{(|S|-h(M)) \times |R|}$ matice lineárně závislých řádků M

$$M = \begin{pmatrix} N_N \\ N_D \end{pmatrix}$$

Definujeme *spojovací (link) matici* $L \in \mathbb{Z}^{h(M) \times (|S|-h(M))}$ jako matici splňující vztah:

$$N_D = L \cdot N_N$$

Význam hodnosti stechiometrické matice

- konzervace mas/energií — *moiety conservation*
- **vzpomeň na P -invarianty!**
- definováno jako v čase konstantní součet koncentrací substrátů
 - např. $ATP + ADP$
- zachyceno lineární závislosti řádků v M
- každý substrát v N_D je konzervován lineární kombinací substrátů v N_N
- spojovací matice zachycuje právě tuto závislost

Podprostory stechiometrické matice

Definujeme *nulový podprostor* M , značíme $np(M)$, jako prostor generovaný vektory splňujícími

$$M \cdot \vec{v} = 0$$

- $\dim(np(M)) = |S| - h(M)$
- nulový prostor zachycuje stabilní distribuci reakčního toku (flux)
- báze tohoto prostoru určuje tzv. *elementární módy*, které vymezují podsítě modelu se specifickou dynamikou
- **odpovídá T -invariantům**

Podprostory stechiometrické matice

Definujeme *levý nulový podprostor* M , značíme $\text{Inp}(M)$, jako prostor generovaný vektory splňujícími

$$M^T \cdot \vec{v} = 0$$

- $\dim(\text{Inp}(M)) = |R| - h(M)$
- levý nulový prostor zachycuje konzervační a časové invarianty
- všechny reakce zahrnuté v tomto prostoru manipulují s konzervovanou masou/energií
- odpovídá P -invariantům