

PA052: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

20.10.2011



Obsah

Organizace biologických sítí

Obsah

Organizace biologických sítí

Organizovanost biologických sítí

- biologické systémy determinovány hierarchií biologických sítí
- biologické sítě jsou modulární
 - omezená propojenost (souvislost)
 - interakce pouze mezi specifickými uzly
 - komplexní řízení složitých (pod)úkolů

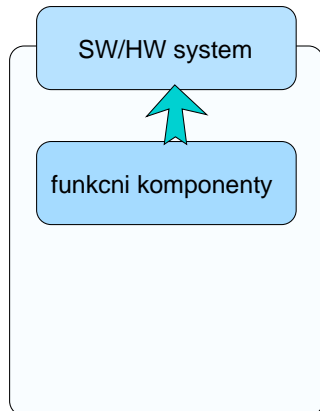
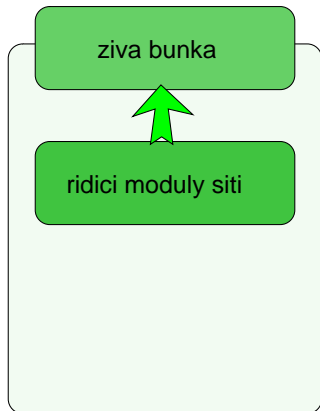
Organizovanost biologických sítí

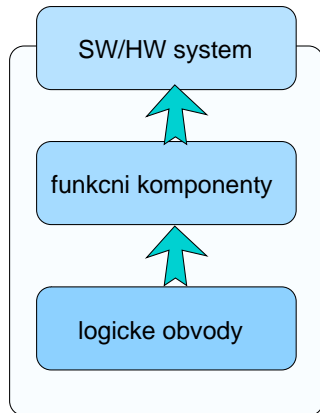
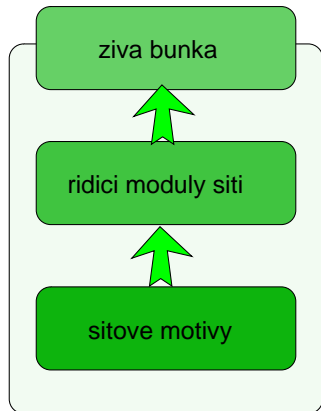
- biologické systémy determinovány hierarchií biologických sítí
- biologické sítě jsou modulární
 - omezená propojenost (souvislost)
 - interakce pouze mezi specifickými uzly
 - komplexní řízení složitých (pod)úkolů
- souvislé (nemodulární) propojení by znamenalo:
 - jednoduchý globální mechanismus
 - vhodné pouze pro velmi stabilní (příhodné) prostředí

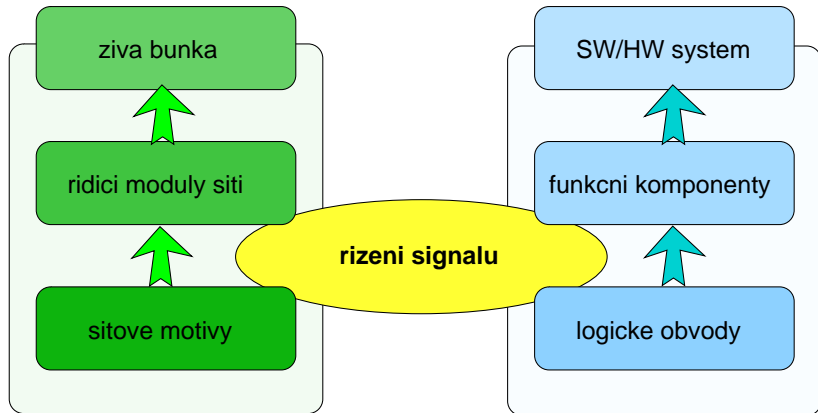
Biologie vs. inženýrství

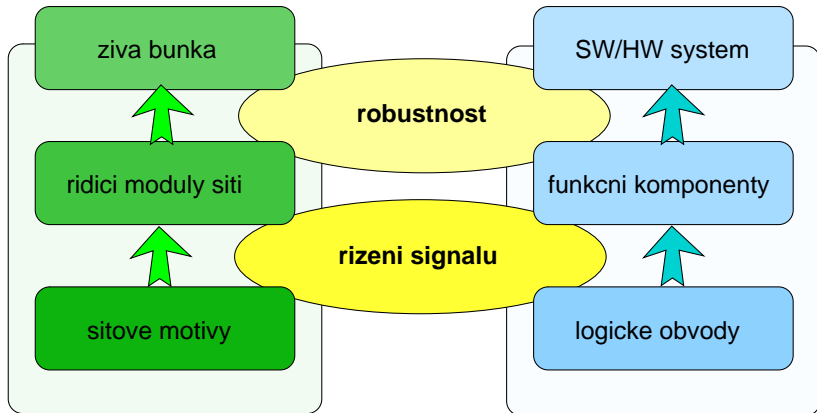
živá buňka

SW/HW system

Biologie vs. inženýrství

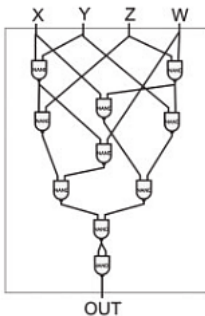
Biologie vs. inženýrství

Biologie vs. inženýrství

Biologie vs. inženýrství

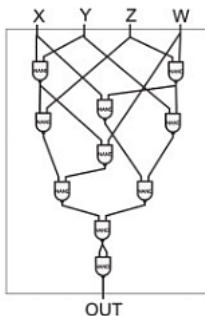
Biologie vs. inženýrství

- v inženýrství vyrábíme optimální obvod pro řešení určitého problému
 - hledáme funkci několika vstupních signálů
 - výstupem této fce je požadovaná reakce systému



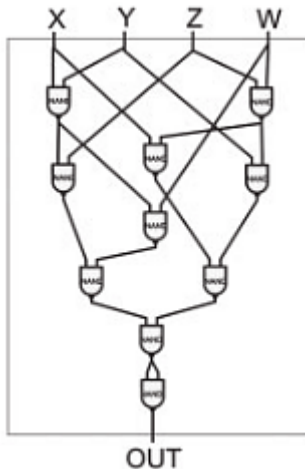
Biologie vs. inženýrství

- evoluce hledá optimální síť pro řízení určité fyziologické aktivity
 - opět fce několika vstupních signálů ovlivňujících danou aktivitu
 - výstupem této fce je např. změna produkce určitého proteinu



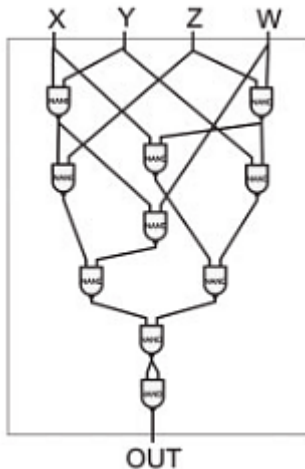
Nemodulární systém

$(X \text{ XOR } Y) \text{ AND } (Z \text{ XOR } W)$



Nemodulární systém

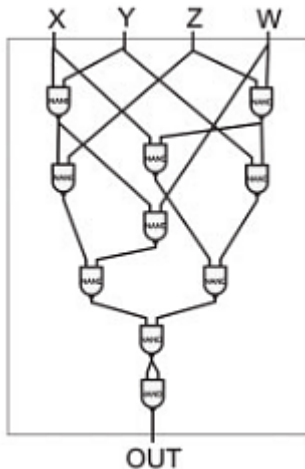
$(X \text{ XOR } Y) \text{ AND } (Z \text{ XOR } W)$



- optimální obvod pro výpočet dané funkce

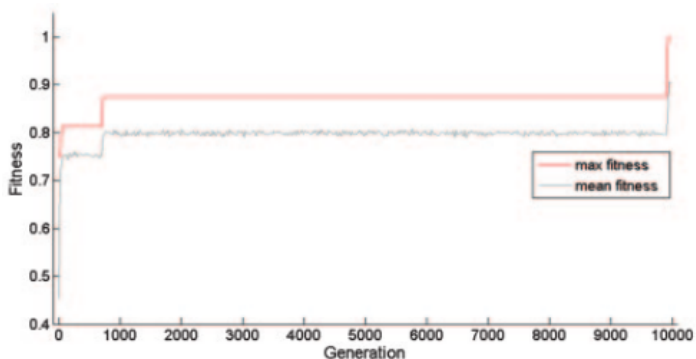
Nemodulární systém

$(X \text{ XOR } Y) \text{ AND } (Z \text{ XOR } W)$



- evolucí zvolen v konstantním prostředí

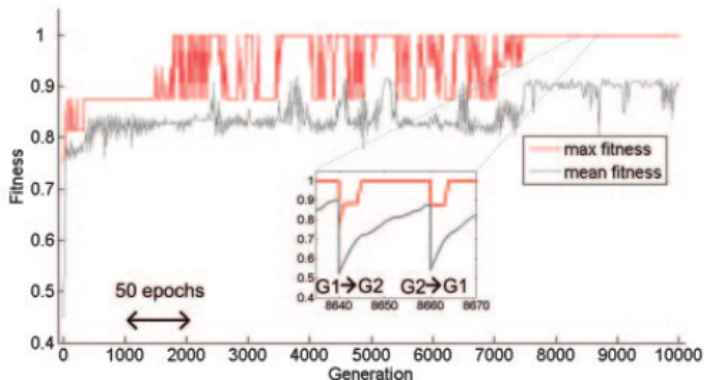
Nemodulární systém – Experiment



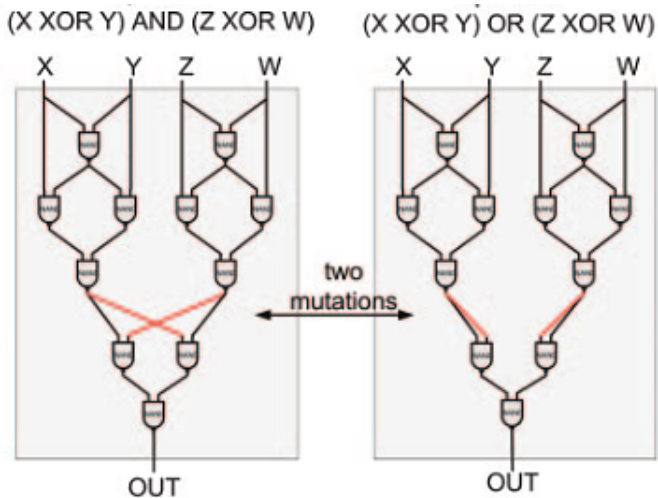
- vývoj optimálního řešení pro fixní cíl
($X \text{ XOR } Y$) AND ($Z \text{ XOR } W$)
- simulace evolučním algoritmem

Proměnné prostředí – Experiment

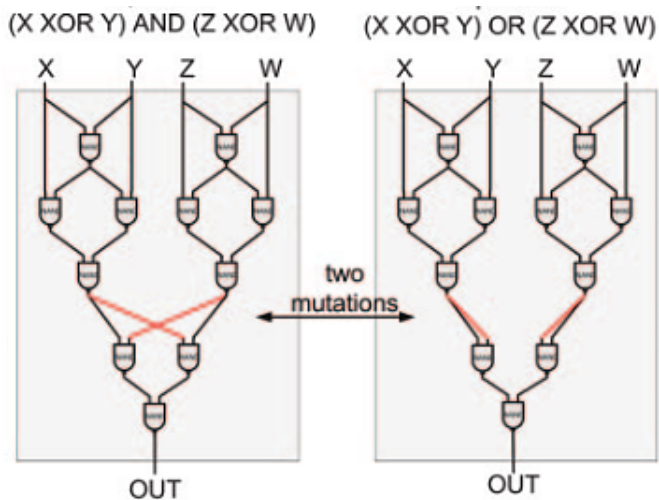
- budeme alternovat cíle ($X \text{ XOR } Y$) AND ($Z \text{ XOR } W$) a ($X \text{ XOR } Y$) OR ($Z \text{ XOR } W$) každou “epochu” (20 generací)
- optimální řešení experimentujeme simulací evolučním algoritmem



Modulární systém

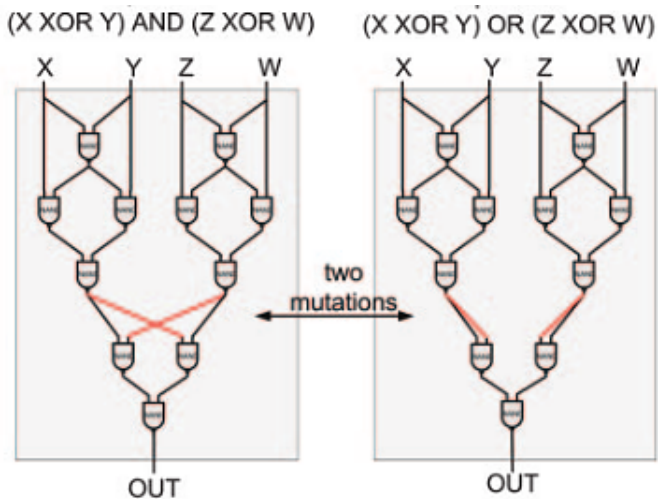


Modulární systém



- obvod snadno přepojitelný pro výpočet jiné funkce

Modulární systém



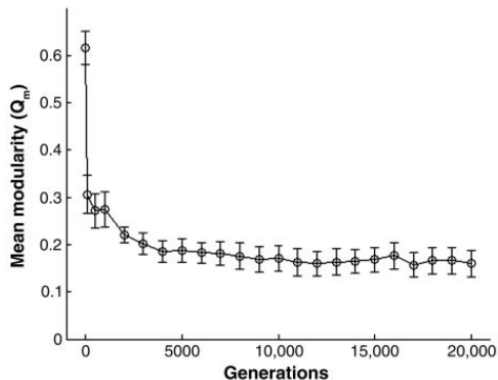
- evolucí zvolen v proměnném (reálném) prostředí

Modularita systému

- modularita zvyšuje počet uzlů v systému
- umožňuje však snadnou modifikaci při změně cílové funkce
- evoluce vyvíjí živé organismy pro reálné (variabilní) prostředí
 - modularita = možnost vytvořit snadnou modifikací mutace pro různá prostředí
- evoluce konverguje k modulárním sítím za účelem adaptace k prostředí
- změny prostředí však musí vykazovat určitou organizovanost
- inherentní modularita může zjednodušit pochopení komplexních jevů

Nadav Kashtan and Uri Alon, From the Cover: Spontaneous evolution of modularity and network motifs PNAS, 102: 13773-13778 (2005)

Modularita systému

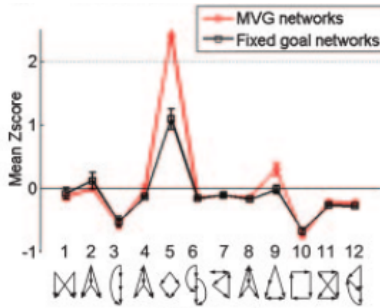
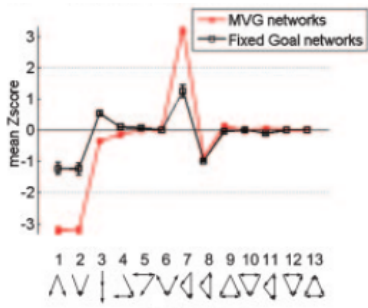


- v konstantním prostředí je modulární obvod nahrazen nedomulárním (minimalizace počtu uzlů)

Modularita systému

- v případě biologické evoluce je cílem určitá sada biologických funkcí organismu
- tyto funkce jsou implikovány prostředím
- např. chemotaxe řízená gradientem nutrientů vyžaduje násl. fce:
 - vnímání situace prostředí
 - výpočet směru pohybu
 - realizace pohybu
 - metabolizace nutrientu
- dalším příkladem jsou signální dráhy jako modul, který se snadno přizpůsobuje potřebám transdukce různých typů vstupů na různé výstupy
→ k “adaptaci” dochází např. při diferenciaci buňky

Modularita systému – motivy v sítích



- statistická nadreprezentace specifických podgrafů (obvodů)

Modularita systému – motivy v sítích

Network	Nodes	Edges	N_{real}	$N_{rand} \pm SD$	Z score	N_{real}	$N_{rand} \pm SD$	Z score	N_{real}	$N_{rand} \pm SD$	Z score
Gene regulation (transcription)				Feed-forward loop			Bi-fun				
<i>E. coli</i>	424	519	40	7 ± 3	10	203	47 ± 12	13			
<i>S. cerevisiae*</i>	685	1,052	70	11 ± 4	14	1812	300 ± 40	41			
Neurons				Feed-forward loop			Bi-fun			Bi-parallel	
<i>C. elegans†</i>	252	509	125	90 ± 10	5.7	127	55 ± 13	5.3			
Food webs				Three chain			Bi-parallel				
Little Rock	92	984	3219	3120 ± 50	2.1	7295	2220 ± 210	25			
Ythan	83	391	1182	1020 ± 20	7.2	1357	230 ± 50	23			
St. Martin	42	205	469	450 ± 10	NS	382	130 ± 20	12			
Chesapeake	31	67	80	82 ± 4	NS	26	5 ± 2	8			
Coachella	29	243	279	235 ± 12	3.6	181	80 ± 20	5			
Skipwith	25	189	184	150 ± 7	5.5	397	80 ± 25	13			
B. Brook	25	104	181	130 ± 7	7.4	267	30 ± 7	32			
Electronic circuits (forward logic chips)				Feed-forward loop			Bi-fun			Bi-parallel	
s15850	10,383	14,240	424	2 ± 2	285	1040	1 ± 1	1200	480	2 ± 1	335
s38584	20,717	34,204	413	10 ± 3	120	1739	6 ± 2	800	711	9 ± 2	320
s38417	23,843	33,661	612	3 ± 2	400	2404	1 ± 1	2550	531	2 ± 2	340
s9234	5,844	8,197	211	2 ± 1	140	754	1 ± 1	1050	209	1 ± 1	200
s13207	8,651	11,831	403	2 ± 1	225	4445	1 ± 1	4950	264	2 ± 1	200
Electronic circuits (digital fractional multipliers)				Three-node feedback loop			Bi-fun			Four-node feedback loop	
s208	122	189	10	1 ± 1	9	4	1 ± 1	3.8	5	1 ± 1	5
s420	252	399	20	1 ± 1	18	10	1 ± 1	10	11	1 ± 1	11
s838‡	512	819	40	1 ± 1	38	22	1 ± 1	20	23	1 ± 1	25
World Wide Web				Feedback with two mutual dyads			Fully connected triad			Uplinked mutual dyad	
nd.edu§	325,729	1,466‡	1,1e5	2e3 ± 1e2	800	6.8e6	5e4 ± 4e2	15,000	1.2e6	1e4 ± 2e2	5000

Další úrovně možného zjednodušení

- separovatelnost časových škál mechanismů v buňce
 - umožňuje jednoduchý matematický model
 - aplikovatelné na většinu dynamických dějů v buňce
 - detaily přesunuty do parametrů

Další úrovně možného zjednodušení

- separovatelnost časových škál mechanismů v buňce
 - umožňuje jednoduchý matematický model
 - aplikovatelné na většinu dynamických dějů v buňce
 - detaily přesunuty do parametrů
- sjednocujícím prvkem dynamických jevů v buňce je robustnost
 - z možných řešení vybíráme robustní variantu
 - stabilita vůči fluktuacím, proofreading, ...

Organismus vs. SW/HW systém

- oboje navrhováno modulárně

Organismus vs. SW/HW systém

- oboje navrhováno modulárně
- oboje navrhováno s cílem robustnosti

Organismus vs. SW/HW systém

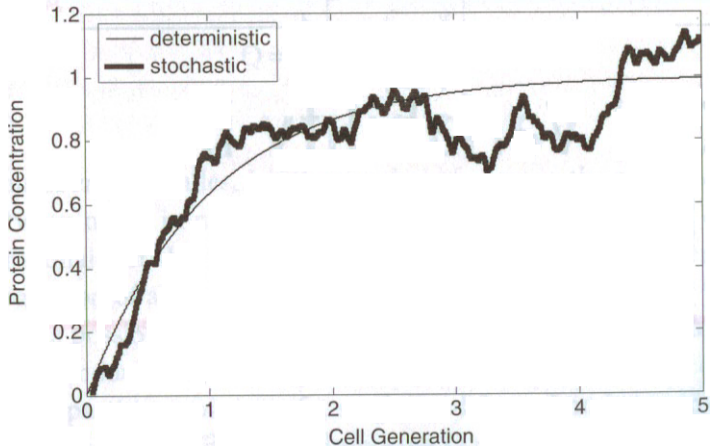
- oboje navrhováno modulárně
- oboje navrhováno s cílem robustnosti
- jaký je tedy rozdíl?

Organismus vs. SW/HW systém

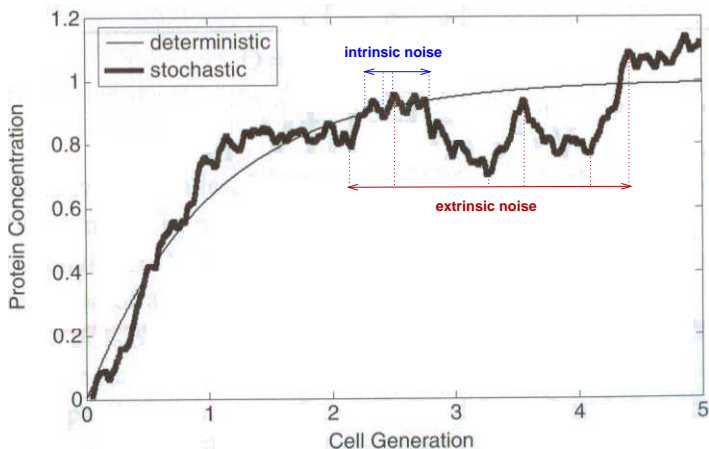
- oboje navrhováno modulárně
- oboje navrhováno s cílem robustnosti
- jaký je tedy rozdíl?
- stochastické chování individuální buňky

Organismus vs. SW/HW systém

- oboje navrhováno modulárně
- oboje navrhováno s cílem robustnosti
- jaký je tedy rozdíl?
- stochastické chování individuální buňky
 - buňka se brání nepředvídatelným chováním např. vůči napadení virem
 - původcem nepředvídatelnosti jsou také rušivé elementy v prostředí
 - stochastičnost je inherentní pro biologické mechanismy
 - dvě geneticky identické buňky se mohou zachovat odlišně vůči týmž hodnotám vstupních signálů (prostředí)
 - celkový poměr buněk, které se zachovají podobným způsobem je však pro dané prostředí determinován

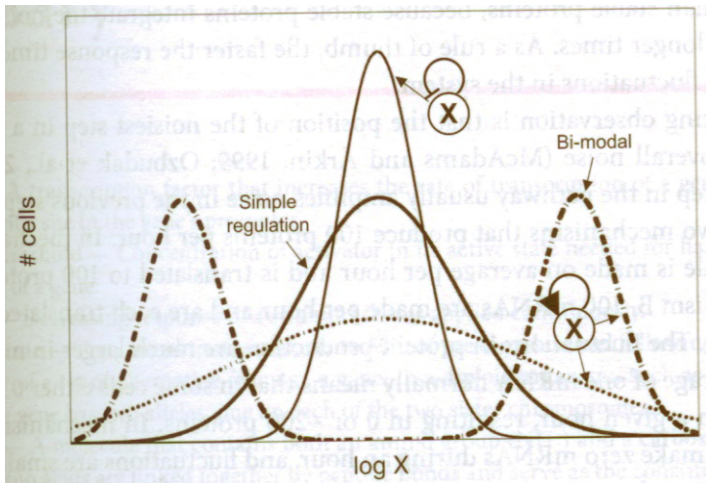
Variace chování jednotlivých buněk

Variace chování jednotlivých buněk



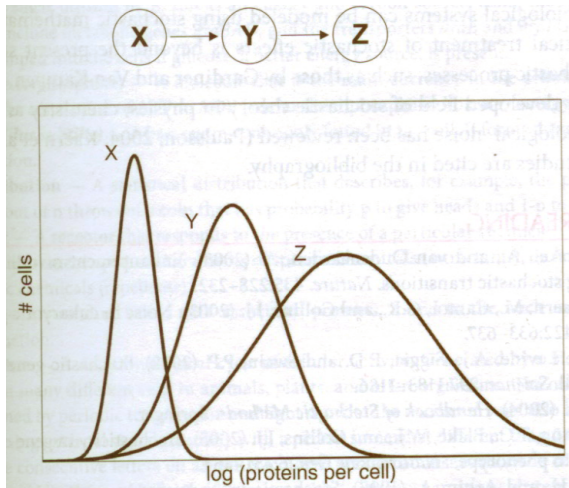
- interní ruch – transkripce, translace, post-transkripční jevy, pozice DNA v chromozómu
- externí ruch – fluktuace koncentrací regulačních faktorů

Variace chování jednotlivých buněk



- rozložení koncentrace proteinu X v populaci buněk při různé transkripční regulaci

Variace chování jednotlivých buněk



- rozložení koncentrace proteinů v populaci buněk při regulační kaskádě

Analýza stochasticity biologických mechanismů

- ucelené pochopení stochasticity biologických mechanismů zůstává otevřeným problémem
- existující studie spíše pouze poukazují na tento fenomén

N. Rosenfeld, J.W. Young, U. Alon, P.S. Swain, M.B. Elowitz, "Gene Regulation at the Single-Cell Level" *Science*, Vol 307:1962-1965 , (2005)

W.J. Blake, M. Kaern, C.R. Cantor, J.J. Collins, "Noise in eukaryotic gene expression", *Nature*. 422(6932):633-7, (2003)