

# *PB051: Výpočetní metody v bioinformatice a systémové biologii*

David Šafránek

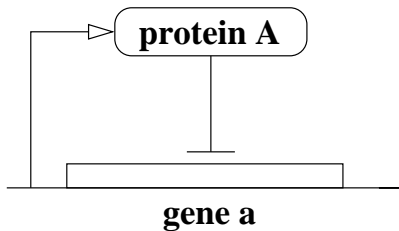
11.5.2012

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

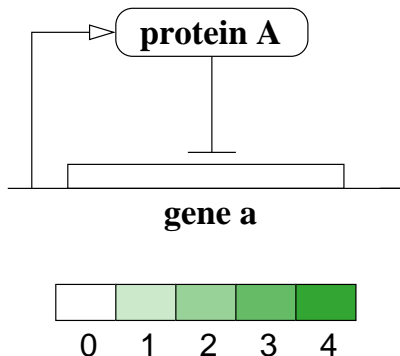


# *Obsah*

*Analýza logiky genových regulací*

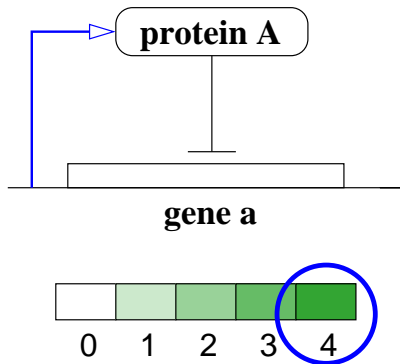
*Příklad modelu – autoregulace*

## *Příklad modelu – autoregulace*



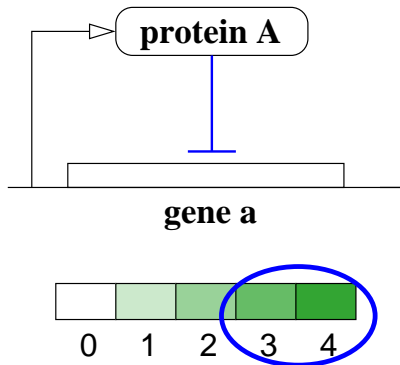
- identifikace diskrétních úrovní exprese

## *Příklad modelu – autoregulace*



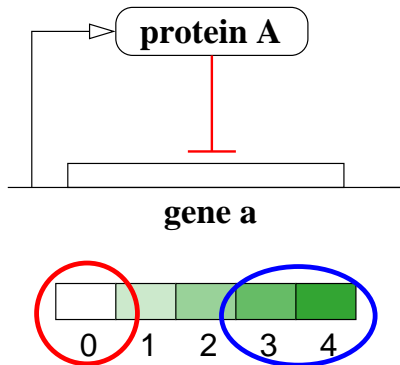
- spontánní (tzv. bázová) transkripce:  $A \rightarrow 4$

## Příklad modelu – autoregulace



- místo projevu regulace ( $A \in \{3, 4\} \Rightarrow$  regulace aktivní)

## Příklad modelu – autoregulace



- cílový bod regulace ( $A \in \{3, 4\} \Rightarrow A \rightarrow 0$ )

## Stavový prostor – autoregulace

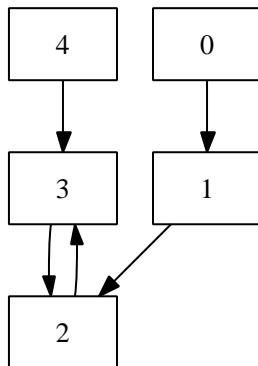
- přechodový systém  $\langle S, T, S_0 \rangle$ 
  - $S$  množina stavů,  $S \equiv \{0, 1, 2, 3, 4\}$
  - $S_0 \subseteq S$  množina počátečních stavů
  - $T \subseteq S \times S$  přechodová relace:

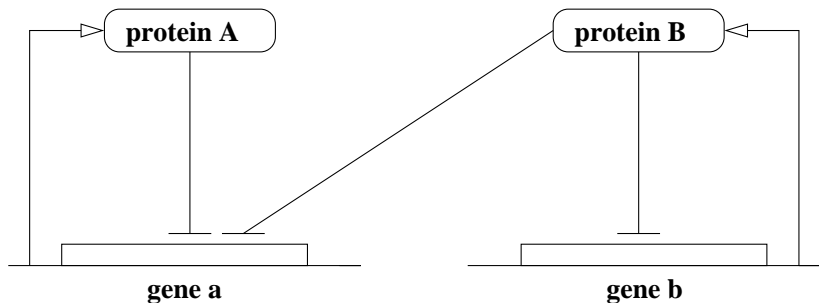
zdrojový stav	aktivní regulace	cílový stav
0	$\emptyset; [A \rightarrow 4]$	1
1	$\emptyset; [A \rightarrow 4]$	2
2	$\emptyset; [A \rightarrow 4]$	3
3	$A \rightarrow^- A; [A \rightarrow 0]$	2
4	$A \rightarrow^- A; [A \rightarrow 0]$	3

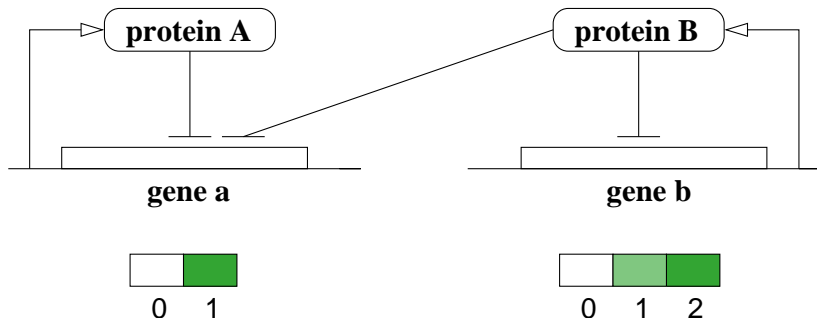


# *Stavový prostor – autoregulace*

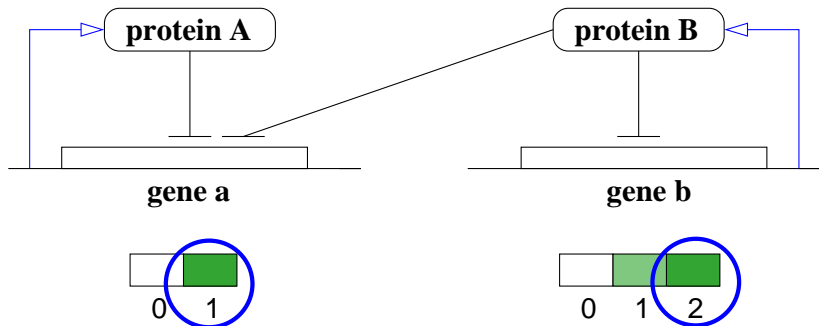
přechodový systém pro negativní autoregulaci  $\langle S, T, S_0 = S \rangle$  :



*Příklad modelu složené regulace*

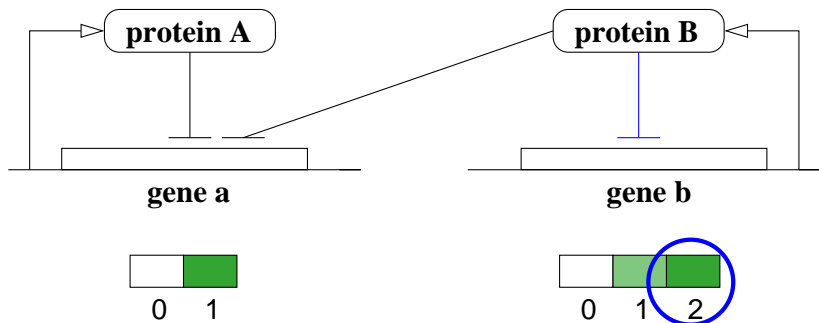
*Diskrétní charakteristika dynamiky*

- identifikace diskrétních úrovní exprese

*Diskrétní charakteristika dynamiky*

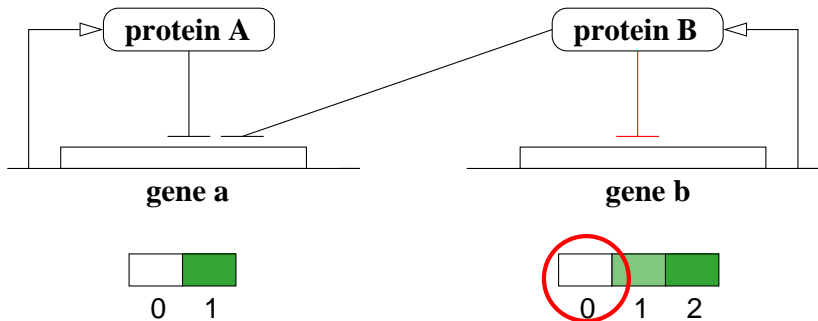
- spontánní (tzv. bázová) transkripce:  $A \rightarrow 1$ ,  $B \rightarrow 2$

## Charakteristika regulace – autoregulace



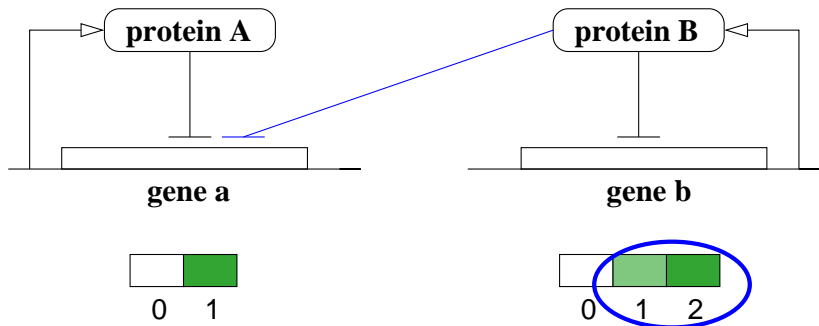
- místo projevu regulace  $B \rightarrow^- B$  ( $B = 2 \Rightarrow$  regulace aktivní)

## Charakteristika regulace – autoregulace



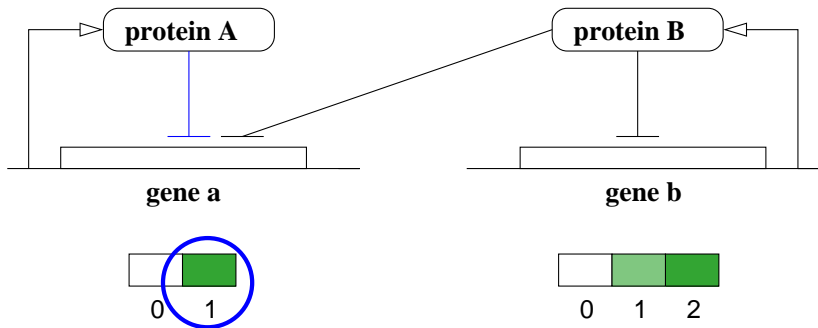
- cílový bod regulace  $B \rightarrow^- B$  ( $B = 2 \Rightarrow B \rightarrow 0$ )

## Charakteristika regulace – vstupní funkce



- místo projevu regulace  $B \rightarrow^- A$  ( $B \in \{1, 2\} \Rightarrow$  reg. aktivní)

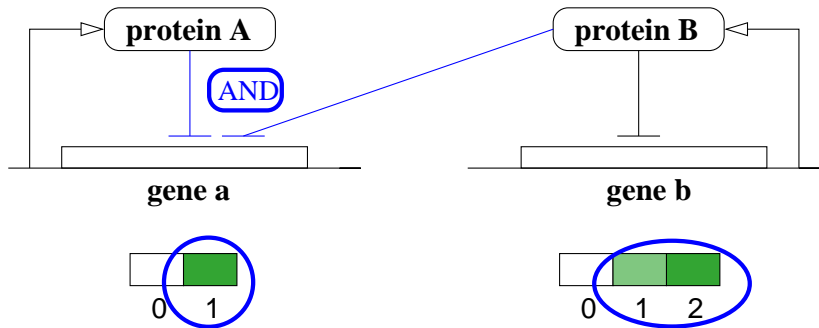
## Charakteristika regulace – vstupní funkce



- místo projevu regulace  $A \rightarrow^- A$  ( $A = 1 \Rightarrow$  reg. aktivní)

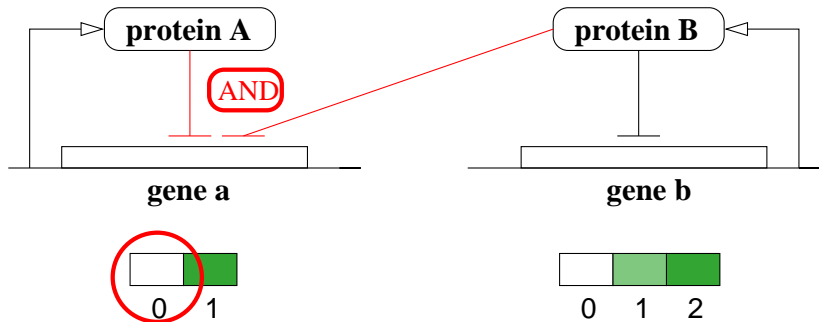


# Charakteristika regulace – vstupní funkce



- AND-kompozice regulací  $A \rightarrow^- A \wedge B \rightarrow^- A$ :  
 $A = 1 \wedge B \in \{1, 2\} \Rightarrow$  regulace aktivní

# Charakteristika regulace – vstupní funkce



- cílový bod složené regulace  $A \rightarrow^- A \wedge B \rightarrow^- A$ :  
 $A = 1 \wedge B \in \{1, 2\} \Rightarrow A \rightarrow 0$

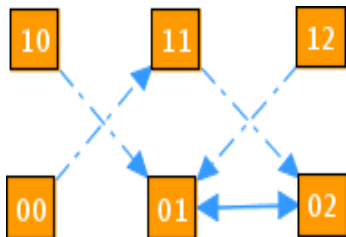
## Stavový prostor – synchronní sémantika

- přechodový systém  $\langle S, T, S_0 \rangle$ 
  - $S \equiv \{0, 1\} \times \{0, 1, 2\}$
  - $S_0 \subseteq S$ , uvažujeme  $S_0 = S$
  - $T \subseteq S \times S$  přechodová relace (zobrazení):

zdrojový stav	aktivní regulace	cílový stav
[0, 0]	$\emptyset; [A \rightarrow 1, B \rightarrow 2]$	[1, 1]
[0, 1]	$B \rightarrow \neg A; [A \rightarrow 0, B \rightarrow 2]$	[0, 2]
[0, 2]	$B \rightarrow \neg B \wedge B \rightarrow \neg A; [A \rightarrow 0, B \rightarrow 0]$	[0, 1]
[1, 0]	$A \rightarrow \neg A; [A \rightarrow 0, B \rightarrow 2]$	[0, 1]
[1, 1]	$A \rightarrow \neg A \wedge B \rightarrow \neg A; [A \rightarrow 0, B \rightarrow 2]$	[0, 2]
[1, 2]	$A \rightarrow \neg A \wedge B \rightarrow \neg A \wedge B \rightarrow \neg B; [A \rightarrow 0, B \rightarrow 0]$	[0, 1]

# Stavový prostor – synchronní sémantika

přechodový systém  $\langle S, T, S_0 = S \rangle$  :



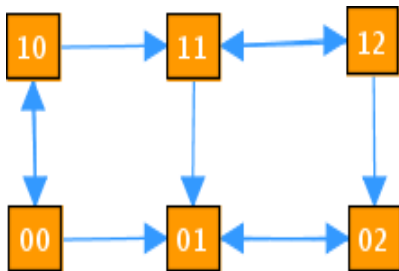
# Stavový prostor – asynchronní sémantika

- přechodový systém  $\langle S, T, S_0 \rangle$ 
  - $S \equiv \{0, 1\} \times \{0, 1, 2\}$
  - $S_0 \subseteq S$ , uvažujeme  $S_0 = S$
  - $T \subseteq S \times S$  přechodová relace:

zdroj. stav	aktivní regulace	cílové stavy
[0, 0]	$\emptyset; [A \rightarrow 1, B \rightarrow 2]$	[1, 0], [0, 1]
[0, 1]	$B \rightarrow^- A; [A \rightarrow 0, B \rightarrow 2]$	[0, 2]
[0, 2]	$B \rightarrow^- B \wedge B \rightarrow^- A; [A \rightarrow 0, B \rightarrow 0]$	[0, 1]
[1, 0]	$A \rightarrow^- A; [A \rightarrow 0, B \rightarrow 2]$	[0, 0], [1, 1]
[1, 1]	$A \rightarrow^- A \wedge B \rightarrow^- A; [A \rightarrow 0, B \rightarrow 2]$	[0, 1], [1, 2]
[1, 2]	$A \rightarrow^- A \wedge B \rightarrow^- A \wedge B \rightarrow^- B; [A \rightarrow 0, B \rightarrow 0]$	[0, 2], [1, 1]

*Stavový prostor – asynchronní sémantika*

přechodový systém  $\langle S, T, S_0 = S \rangle$  :



## *Vlastnosti diskrétních sémantik*




- synchronní sémantika
  - efekt aktivních regulací uplatněn pro všechny proteiny ve stejný okamžik
  - nerealistická aproximace, dává však deterministický přechodový systém
- asynchronní sémantika
  - efekt aktivních regulací uplatněn pro každý protein individuálně (interleaving)
  - nutno uvažovat všechny možné souběhy
  - věrnější aproximace, dává však nedeterministický přechodový systém
  - možnost definovat priority

## *Nástroj GINsim*

- nástroj Gene Interaction Network simulation (GINsim)  
<http://gin.univ-mrs.fr/GINsim/accueil.html>
- umožňuje asynchronní i synchronní simulaci transkripční regulace
- inherentně diskrétní model (vícehodnotová logika)
  - místo přesné hodnoty koncentrace rozlišujeme několik diskrétních úrovní
  - s každou regulací spjat aktivační interval diskrétních úrovní specifikující kdy je regulující protein aktivní
  - u každého proteinu je specifikován individuální/kompozitní projev vstupních regulací
  - možnost neregulované (bázové) transkripce
- grafové algoritmy pro transkripční síť i přechodový systém



## Literatura

-  Bower, J.M. & Bolouri, H. *Computational Modeling of Genetic and Biochemical Networks*. Bradford Book, 2001.
-  A.G. Gonzalez, A. Naldi, L. Sánchez, D.Thieffry, C. Chaouiya. *GINsim: a software suite for the qualitative modelling, simulation and analysis of regulatory networks*. Biosystems (2006), 84(2):91-100
-  Kauffman, S. A. (1969). Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets. *Journal of Theoretical Biology*, 22:437-467