PA054: Formální modely v systémové biologii

David Šafránek

10.3.2011

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

EVROPSKÁ UNIE

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Formální definice modelu – opakování

Syntax

Označme $\mathbb{S}_t = \mathbb{N}$ doménu stechiometrických hodnot.

Biologickým modelem rozumíme pětici
$(S, R, \texttt{reanet}, \mathrm{regnet}, \mathrm{map})$, kde:

- $S \subset \mathbb{N}$ ... (konečná) množina indexů *substancí*
- $R \subset \mathbb{N}$ ... (konečná) množina indexů *reakcí*
- $\mathrm{reanet} \subseteq (S \times R) \cup (R \times S)$ ... *reakční síť*
- $\mathrm{regnet} \subseteq S \times R \times \{\texttt{inh}, \texttt{act}\}$ ... *regulační síť*
- $\mathrm{map} : \mathrm{reanet} \to \mathbb{S}_t$ ... *stechiometrická mapa*

Prvky S budeme značit: $s_1, s_2, ..., s_n$.
Analogicky prvky R budeme značit: $r_1, r_2, ..., r_m$.

Formální definice modelu – opakování

Sémantika

Uvažujme model $\mathcal{M} = \langle S, R, \mathrm{reanet}, \mathrm{regnet}, \mathrm{map} \rangle$. Definujeme *stavový prostor modelu* jako množinu $\Sigma_\mathcal{M} \subseteq \mathrm{SVal}^{|S|}$.

Hodnotu proměnné $s_i \in S$ ve stavu $\sigma \in \Sigma$ značíme $[s_i]_\mathcal{M}(\sigma) \in \mathrm{SVal}$.

Definujeme *efekt reakce* $r \in R$, $[r]_\mathcal{M} : \Sigma_\mathcal{M} \to \Sigma_\mathcal{M}$:

$$[r]_\mathcal{M}(\sigma) = \sigma'$$

$$\mathrm{kde}\ \forall s_i \in S.\, [s_i]_\mathcal{M}(\sigma') = [s_i]_\mathcal{M}(\sigma) \boxplus \epsilon(r, \sigma)_i,$$

$$\epsilon : R \times \Sigma_\mathcal{M} \to \mathrm{EVal}$$

$\boxplus$ je operace uzavřená vzhledem k doméně SVal.

Sémantiku modelu $\mathcal{M}$ definujeme jako funkci $[\mathcal{M}] : \Sigma_\mathcal{M} \to \Sigma_\mathcal{M}$:

- $[\mathcal{M}](\sigma) = \begin{cases} \sigma', & \text{pro nějaké } \sigma' \in \Sigma_\mathcal{M} \text{ t.ž. } [\mathcal{M}](\sigma') = \sigma' \\ \perp \end{cases}$

Obsah

Definice Petriho sítě – syntax

Petriho síť je čtveřice $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$, kde:

- P je konečná neprázdná množina *míst* (places),
- T je konečná neprázdná množina *přechodů* (transitions),
- $f : ((P \times T) \cup (T \times P)) \to \mathbb{N}$ je množina orientovaných hran vážených celými čísly,
- $m_0 : P \to \mathbb{N}$ je *iniciální označkování* (marking).

Petriho síť je graficky znázorňována jako bipartitní graf, místa jsou značena kružnicemi, přechody čtverci.

Definice Petriho sítě – syntax

Konvence

- ohodnocení hran se uvádí pouze pokud > 1
- ohodnocení hrany 0 odpovídá žádné hraně
- značkování vyjádřeno zobrazením puntíků (tokenů) uvnitř míst
- v případě většího počtu než tři je počet tokenů v místě znázorněn číslicí

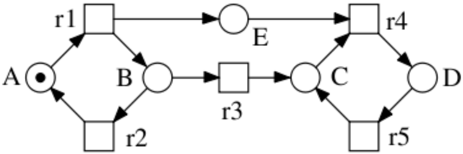
Definice Petriho sítě – syntax

Značení

- $m(p)$ ... počet tokenů markingu m v místě $p \in P$
- místa $p \in P$ splňující $m(p) = 0$ nazýváme čistá
- premnožina uzlu $x \in P \cup T$ je značena
  $\bullet x = \{y \in P \cup T | f(y, x) \neq 0\}$
- postmnožina uzlu $x \in P \cup T$ je značena
  $x \bullet = \{y \in P \cup T | f(x, y) \neq 0\}$
- rozlišujeme následující specifické varianty post/premnožin:
  - $\bullet t \subseteq P$, $t \bullet \subseteq P$ pro $t \in T$ (premísta/postmísta)
  - $\bullet p \subseteq T$, $p \bullet \subseteq T$ pro $p \in P$ (prepřechody/postpřechody)
  - rozšířeno na množiny $X \subseteq P \cup T$:

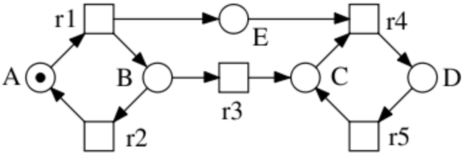
$$X \bullet = \bigcup_{x \in X} x \bullet \qquad \bullet X = \bigcup_{x \in X} \bullet x$$

Petriho síť – příklad



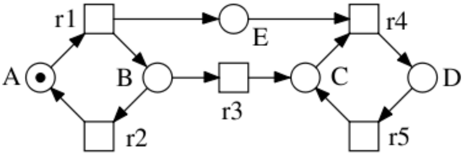
- prepřechody $\bullet\{A, B\} =$

Petriho síť – příklad



- prepřechody $\bullet\{A, B\} = \{r_1, r_2\}$
- postpřechody $\{C, D, E\}\bullet =$

Petriho síť – příklad



- prepřechody $\bullet\{A, B\} = \{r_1, r_2\}$
- postpřechody $\{C, D, E\}\bullet = \{r_4, r_5\}$

Definice Petriho sítě – sémantika

Mějme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$.

- přechod $t \in T$ je *uschopněn* v označkování m, pokud $\forall p \in \bullet t.\, m(p) \geq f(p, t)$; značíme $m[t\rangle$
- libovolný přechod, který je uschopněn, může být *proveden*
- při provedení přechodu je dosaženo nové označkování m', píšeme $m[t\rangle m'$, splňující $\forall p \in P.\, m'(p) = m(p) - f(p, t) + f(t, p)$
- přechod je proveden atomicky
- provedení přechodu spotřebovává nulový čas.

Sémantika celé sítě je definována jako množina všech proveditelných sekvencí přechodů, typicky fixováno k danému iniciálnímu označkování. Uspořádání v sekvencích může být úplné (interleaving) nebo částečné (partial order).

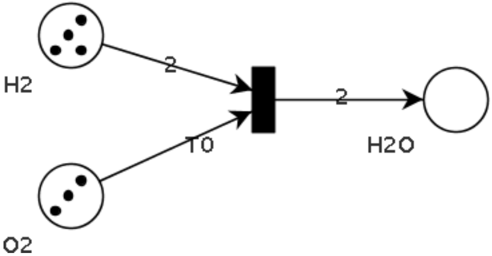
Definice Petriho sítě – sémantika

- množina všech dosažitelných označkování z daného označkování m je značena $[m\rangle$
- typicky zajímavá $[m_0\rangle$ pro iniciální marking m_0
- označkování lze zapisovat maticově jako (sloupcové) vektory:

$$m = \left((m(p))_{p \in P}\right)^T$$

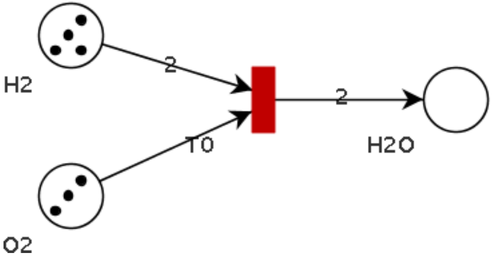
Petriho síť – příklad

$$2H_2 + O_2 \rightarrow 2H_2O$$



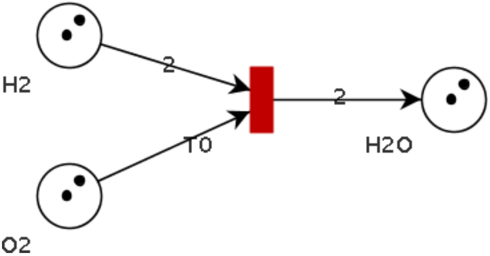
Petriho síť – příklad

$$2H_2 + O_2 \rightarrow 2H_2O$$



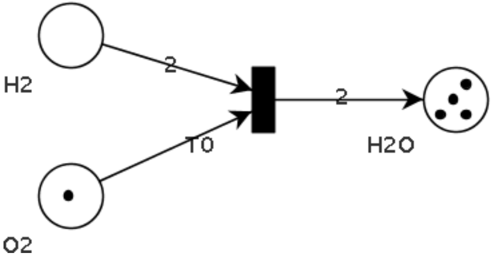
Petriho síť – příklad

$$2H_2 + O_2 \rightarrow 2H_2O$$

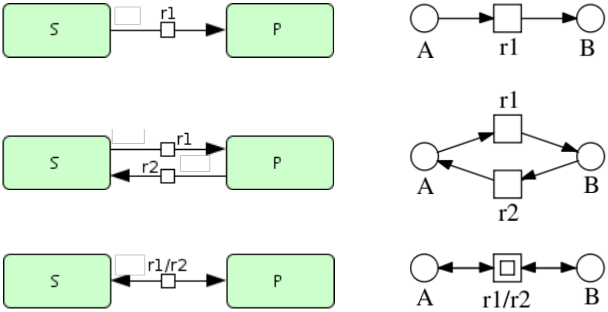


Petriho síť – příklad

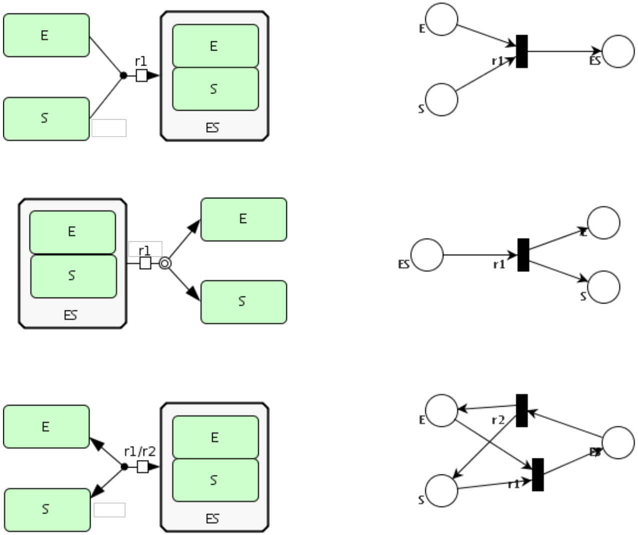
$$2H_2 + O_2 \rightarrow 2H_2O$$



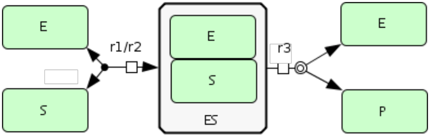
Petriho síť a biologický model

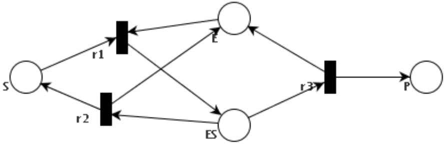


Petriho síť a biologický model

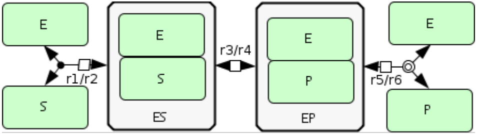


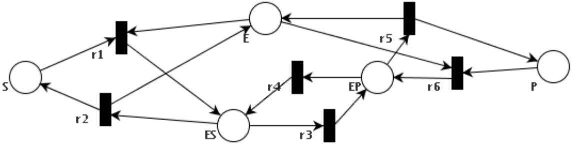
Petriho síť a biologický model



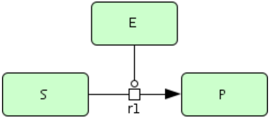


Petriho síť a biologický model

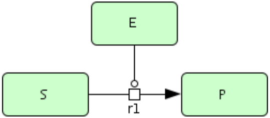


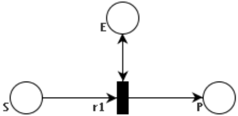


Petriho síť a biologický model

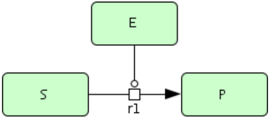


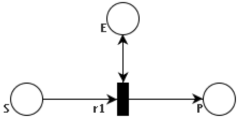
Petriho síť a biologický model

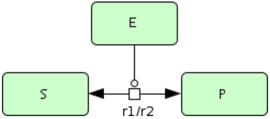




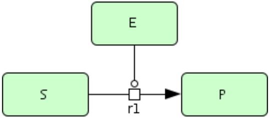
Petriho síť a biologický model

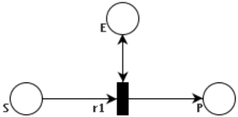


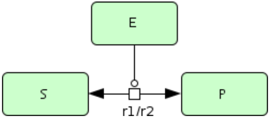


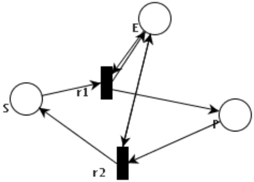


Petriho síť a biologický model



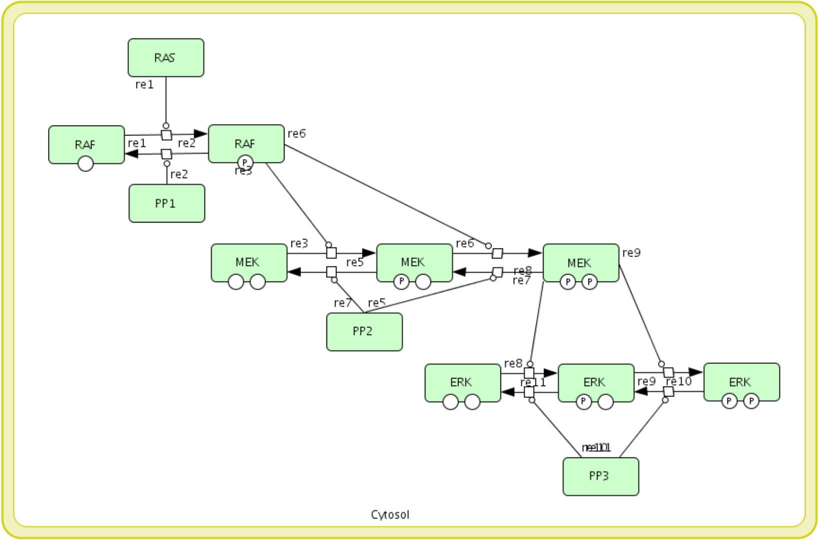






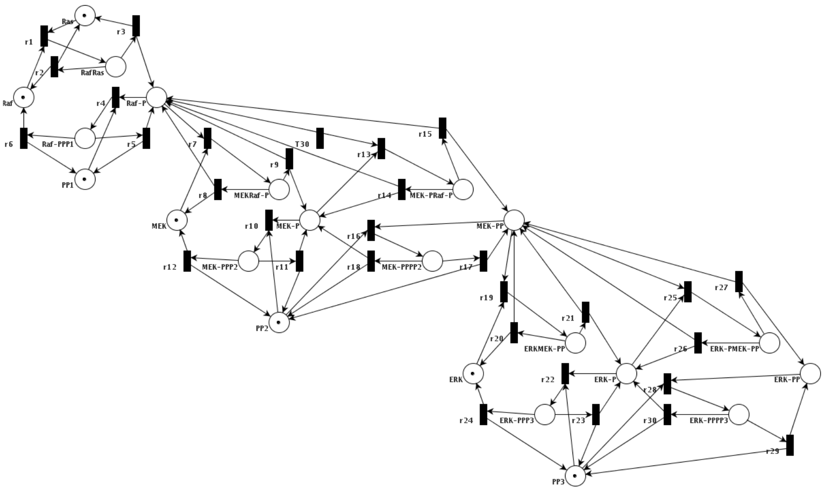
Specifikace modelů pomocí Petriho sítí

Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK



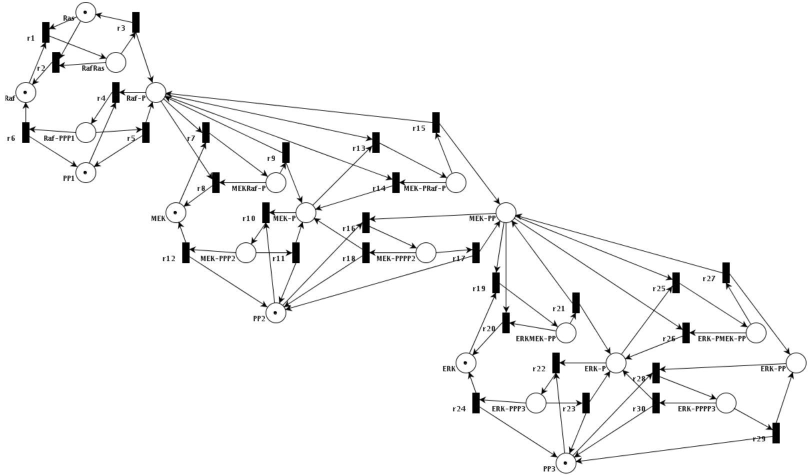
Specifikace modelů pomocí Petriho sítí

Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK



Specifikace modelů pomocí Petriho sítí

Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK



Obsah

Reprezentace reakční sítě prostřednictvím Petriho sítě

Uvažujme model (reakční síť) $\mathcal{M} = \langle S, R, \mathrm{reanet}, \emptyset, \mathrm{map}\rangle$. Model lze reprezentovat jako Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0\rangle$ pro vhodnou výchozí konfiguraci reprezentovanou označkováním m_0:

- $P = S$
- $T = R$
- f :

$$\forall x, y \in P \cup T.\, f(\langle x, y\rangle) = k \Leftrightarrow \langle x, y\rangle \in \mathrm{reanet} \wedge \mathrm{map}(\langle x, y\rangle) = k$$

$$\forall x, y \in P \cup T.\, f(\langle x, y\rangle) = 0 \Leftrightarrow \langle x, y\rangle \notin \mathrm{reanet}$$

Rozšíření o regulační interakce

Uvažujme model $\mathcal{M} = \langle S, R, \mathrm{reanet}, \mathrm{regnet}, \mathrm{map}\rangle$. Model lze reprezentovat jako Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0\rangle$ pro vhodnou výchozí konfiguraci reprezentovanou označkováním m_0:

- viz předch. slide
- dále rozšíříme f následujícím způsobem:

$$f(\langle p, t\rangle) = 1 \Leftrightarrow \langle p, t, \mathrm{act}\rangle \in \mathrm{regnet}$$

$$f(\langle t, p\rangle) = 1 \Leftrightarrow \langle p, t, \mathrm{act}\rangle \in \mathrm{regnet}$$

- jak modelovat interakce typu inh?

Interpretace tokenů

- diskrétní sémantika substrátů $s_i \in S$
  - $SVal = \mathbb{N}_0$
  - 1 token $\sim$ 1 molekula
- při kvalitativní analýze interpretujeme binárně:
  - $0 \leftrightarrow [s_i]_{\mathcal{M}} = 0$
  - $1 \leftrightarrow [s_i]_{\mathcal{M}} > 0$
- alternativní možnost:
  - $0 \leftrightarrow [s_i]_{\mathcal{M}} < k_i$
  - $1 \leftrightarrow [s_i]_{\mathcal{M}} \geq k_i$

    kde $k_i \in \mathbb{N}_0$ je prahová konstanta specifická pro místo s_i

Rozšíření o regulační interakce

Uvažujme model $\mathcal{M} = \langle S, R, \mathrm{reanet}, \mathrm{regnet}, \mathrm{map} \rangle$. Model lze reprezentovat jako Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$ pro vhodnou výchozí konfiguraci reprezentovanou označkováním m_0:

- viz předch. slide
- dále rozšíříme f následujícím způsobem:

$$f(\langle p, t \rangle) = 1 \Leftrightarrow \langle p, t, \mathrm{act} \rangle \in \mathrm{regnet}$$

$$f(\langle t, p \rangle) = 1 \Leftrightarrow \langle p, t, \mathrm{act} \rangle \in \mathrm{regnet}$$

- jak modelovat interakce typu inh?

Analýza Petriho sítí – Ohraničenost

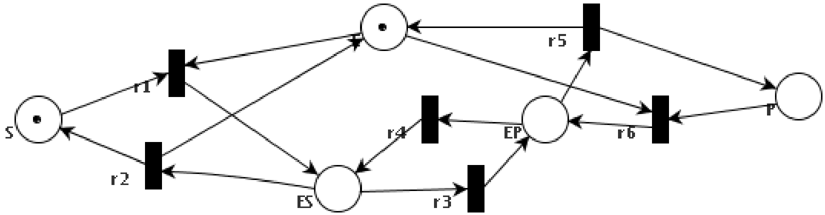
Kvalitativní behaviorální vlastnosti

Uvažujme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$.

- *Místo $p \in P$ je k-ohraničené*, pokud $\exists k \in \mathbb{N}_0, m \in [m_0\rangle .\, m(p) \leq k$.
- *Síť $\mathcal{N}$* je *ohraničená*, pokud pro každé místo $p \in P$ existuje $k \in \mathbb{N}_0$ t.ž. p je k-ohraničené.
- *Síť $\mathcal{N}$* je *strukturně ohraničená*, pokud je ohraničená pro libovolné počáteční označkování m_0.

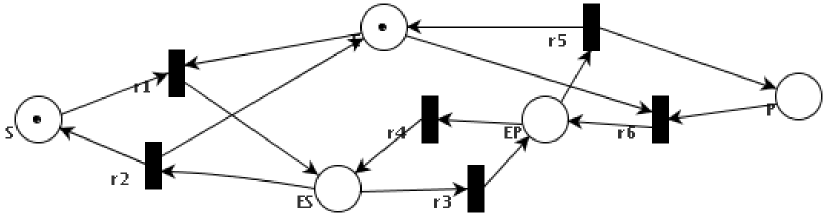
Analýza Petriho sítí – Ohraničenost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad



Analýza Petriho sítí – Ohraničenost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad



ohraničená (tzv. 1-safe)

Analýza Petriho sítí – Živost

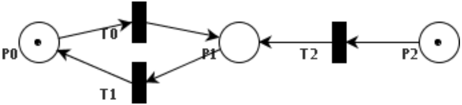
Kvalitativní behaviorální vlastnosti

Uvažujme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$.

- Přechod $t \in T$ je *mrtvý* v označkování m, pokud $\nexists m' \in m[\rangle . m'[t\rangle$.
- Přechod $t \in T$ je *živý*, pokud není mrtvý v libovolném označkování dosažitelném z m_0.
- Označkování m je *mrtvé* (deadlock), pokud neexistuje přechod uschopněný v m, $\nexists t \in T . m[t\rangle$.
- Síť $\mathcal{N}$ je *slabě živá* (deadlock-free), pokud $m_0[\rangle$ neobsahuje žádné mrtvé označkování.
- Síť $\mathcal{N}$ je (silně) *živá*, pokud každý přechod $t \in T$ je živý.

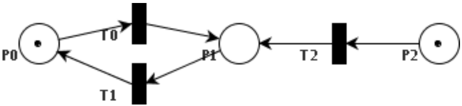
Analýza Petriho sítí – Živost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad

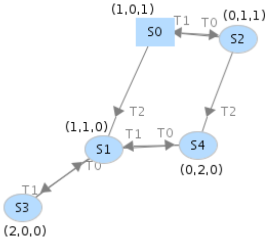


Analýza Petriho sítí – Živost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad

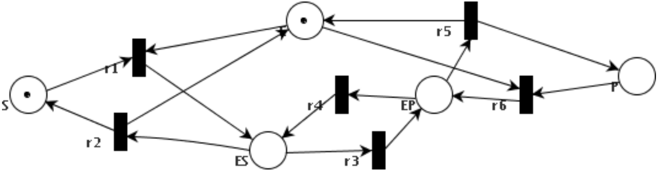


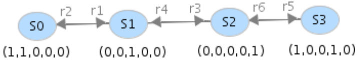
deadlock-free, není živá (t_2)



Analýza Petriho sítí – Ohraničenost

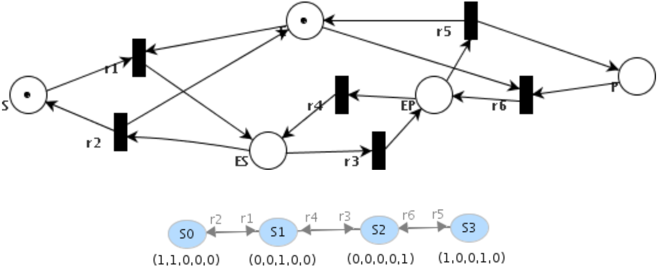
Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad





Analýza Petriho sítí – Ohraničenost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad



deadlock-free, živá

Analýza Petriho sítí – Reverzibilnost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti

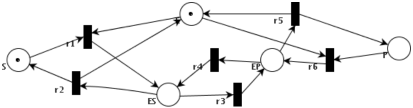
Uvažujme Petriho síť $\mathcal{N} = \langle P, T, f, m_0 \rangle$.

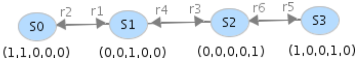
$\mathcal{N}$ je *reverzibilní*, pokud $\forall m \in m_0[\rangle .\, m_0 \in m[\rangle$.

Reverzibilní síť má nutnou sebeiniciační schopnost.

Analýza Petriho sítí – Reverzibilnost

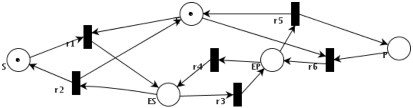
Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad

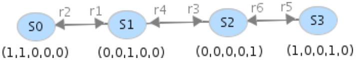




Analýza Petriho sítí – Reverzibilnost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad

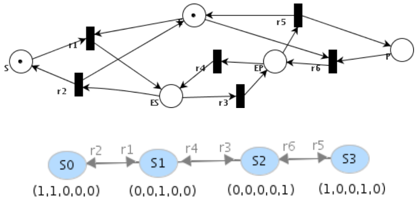




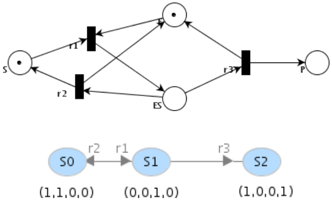
reverzibilní

Analýza Petriho sítí – Reverzibilnost

Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad

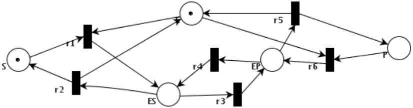


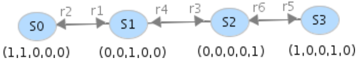
reverzibilní



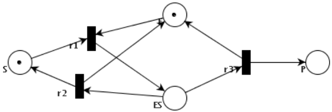
Analýza Petriho sítí – Reverzibilnost

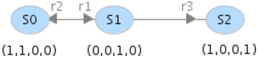
Kvalitativní behaviorální vlastnosti – Příklad





reverzibilní





není reverzibilní

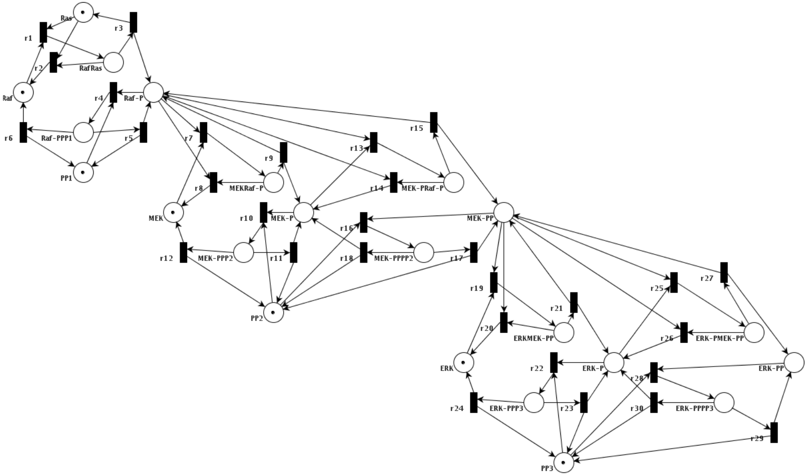
Analýza Petriho sítí

Interpretace behaviorálních vlastností

- ohraničenost
  - žádná substance nemůže nekontrolovaně expandovat
  - uzavřený biologický systém by měl být za normálních podmínek vždy ohraničený
- živost
  - slabá — nemůže nastat situace, kdy nemůže probíhat žádná reakce
    $\Rightarrow$ uzavřený biologický systém by měl být slabě živý za předpokladu nevyčerpatelnosti energetických zdrojů (nutrientů)
  - silná — každá reakce je opakovaně uplatňována
    $\Rightarrow$ ovlivněno genetickou regulací (implementace genomu v daném okamžiku)
- reverzibilnost
  - vratný energetický proces
  - např. fosforylace/defosforylace

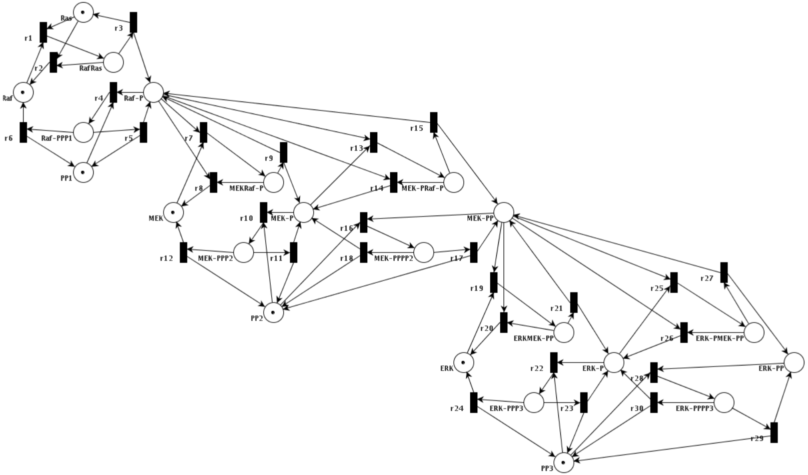
Analýza Petriho sítí

Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK



Analýza Petriho sítí

Kinázová kaskáda v signální dráze MAPK/ERK



(1) strukturně ohraničená, (2) živá, (3) reverzibilní

(2-3) za předpokladu, že proces je aktivní (dáno vhodným iniciálním označkováním)

Uzavřené vs. otevřené modely

Uvažujme model $\mathcal{M} = \langle S, R, \mathrm{reanet}, \mathrm{regnet}, \mathrm{map}\rangle$. Model je *uzavřený*, pokud jsou splněny následující podmínky:

1. $\forall s \in S:$
$$(\exists r, r' \in R.\, \langle s, r\rangle \in \mathrm{reanet} \land \langle r, s'\rangle \in \mathrm{reanet})$$
$$\lor(\exists r \in R, \gamma \in \{\mathrm{inh}, \mathrm{act}\}.\, \langle s, r, \gamma\rangle \in \mathrm{regnet})$$
2. $\forall r \in R:$
$$(\exists s, s' \in S.\, \langle s, r\rangle \in \mathrm{reanet} \land \langle r, s'\rangle \in \mathrm{reanet})$$
$$\lor(\exists s \in S, \gamma \in \{\mathrm{inh}, \mathrm{act}\}.\, \langle s, r, \gamma\rangle \in \mathrm{regnet})$$

Je-li některá z podmínek porušena, nazýváme model *otevřený*. Prvek $s \in S$ (resp. $r \in R$) porušující podmínku (1) (resp. (2)) se nazývá *hraniční*.

Uzavřené vs. otevřené modely

Interpretace pro Petriho sítě

Petriho síť $\mathcal{N} = (P, T, f, m_0)$ reprezentuje otevřený model (je otevřená), pokud obsahuje některý z níže uvedených paternů

a navíc platí některá z podmínek:

- pro patern vlevo:
  - $\nexists t \in T.\, f(\langle t, p_0 \rangle) > 0$ $(\bullet p_0 = \emptyset)$, hraniční (vstupní) místo
  - $\nexists p \in P.\, f(\langle t_0, p \rangle) > 0$ $(t_0 \bullet = \emptyset)$, hraniční (výstupní) přechod
- pro patern vpravo:
  - $\nexists p \in P.\, f(\langle p, t_1 \rangle) > 0$ $(\bullet t_1 = \emptyset)$, hraniční (vstupní) přechod
  - $\nexists t \in T.\, f(\langle p_1, t \rangle) > 0$ $(p_1 \bullet = \emptyset)$, hraniční (výstupní) místo

Uzavřené vs. otevřené modely

Interpretace pro Petriho sítě

Petriho síť $\mathcal{N} = (P, T, f, m_0)$ reprezentuje otevřený model (je otevřená), pokud obsahuje některý z níže uvedených paternů

a navíc platí některá z podmínek:

- pro patern vlevo:
  - $\nexists t \in T.\, f(\langle t, p_0 \rangle) > 0$ ($\bullet p_0 = \emptyset$), hraniční (vstupní) místo
  - $\nexists p \in P.\, f(\langle t_0, p \rangle) > 0$ ($t_0 \bullet = \emptyset$), hraniční (výstupní) přechod
- pro patern vpravo:
  - $\nexists p \in P.\, f(\langle p, t_1 \rangle) > 0$ ($\bullet t_1 = \emptyset$), hraniční (vstupní) přechod
  - $\nexists t \in T.\, f(\langle p_1, t \rangle) > 0$ ($p_1 \bullet = \emptyset$), hraniční (výstupní) místo

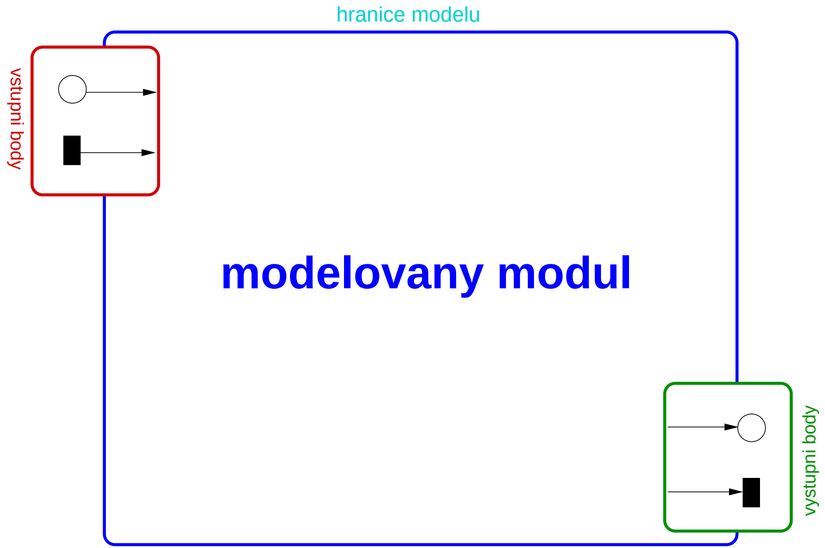
Petriho síť obsahující alespoň jedno hraniční místo nebo přechod nemůže být současně živá a ohraničená.

Uzavřené vs. otevřené modely

Interpretace pro Petriho sítě

Uzavřené vs. otevřené modely

Interpretace pro Petriho sítě



Uzavřené vs. otevřené modely

Petriho síť – Zachování ohraničenosti