PA052: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

27.09.2012

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

Obsah

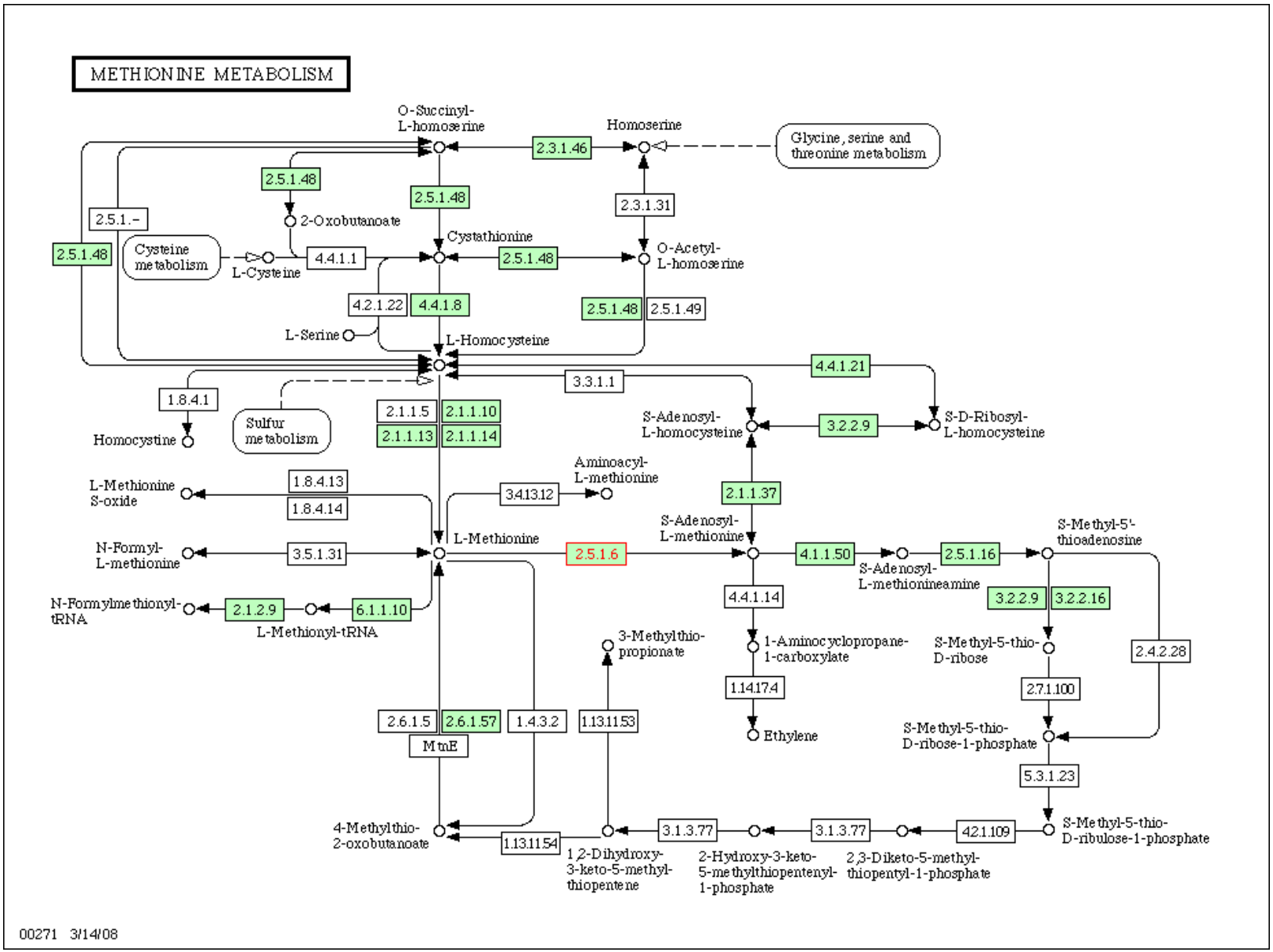
Biologická síť jako způsob reprezentace modelu

- biologická síť – komplexní systémový popis organismu
  - neexistuje jednoznačná definice
  - orientovaný nebo neorientovaný graf
  - uzly představují typicky proměnné
  - hrany představují typicky (funkční) relace mezi proměnnými
- k uzlům a relacím jsou přiřazeny kvalitativní i kvantitativní informace potřebné k simulaci (dynamická analýza)
- biologické sítě lze strukturně zkoumat – statická analýza
  - srovnávání sítí různých organismů
  - vyhledávání alternativních cest
  - zkoumání měřitelných vlastností sítí
  - zkoumání změn v sítích při evoluční selekci

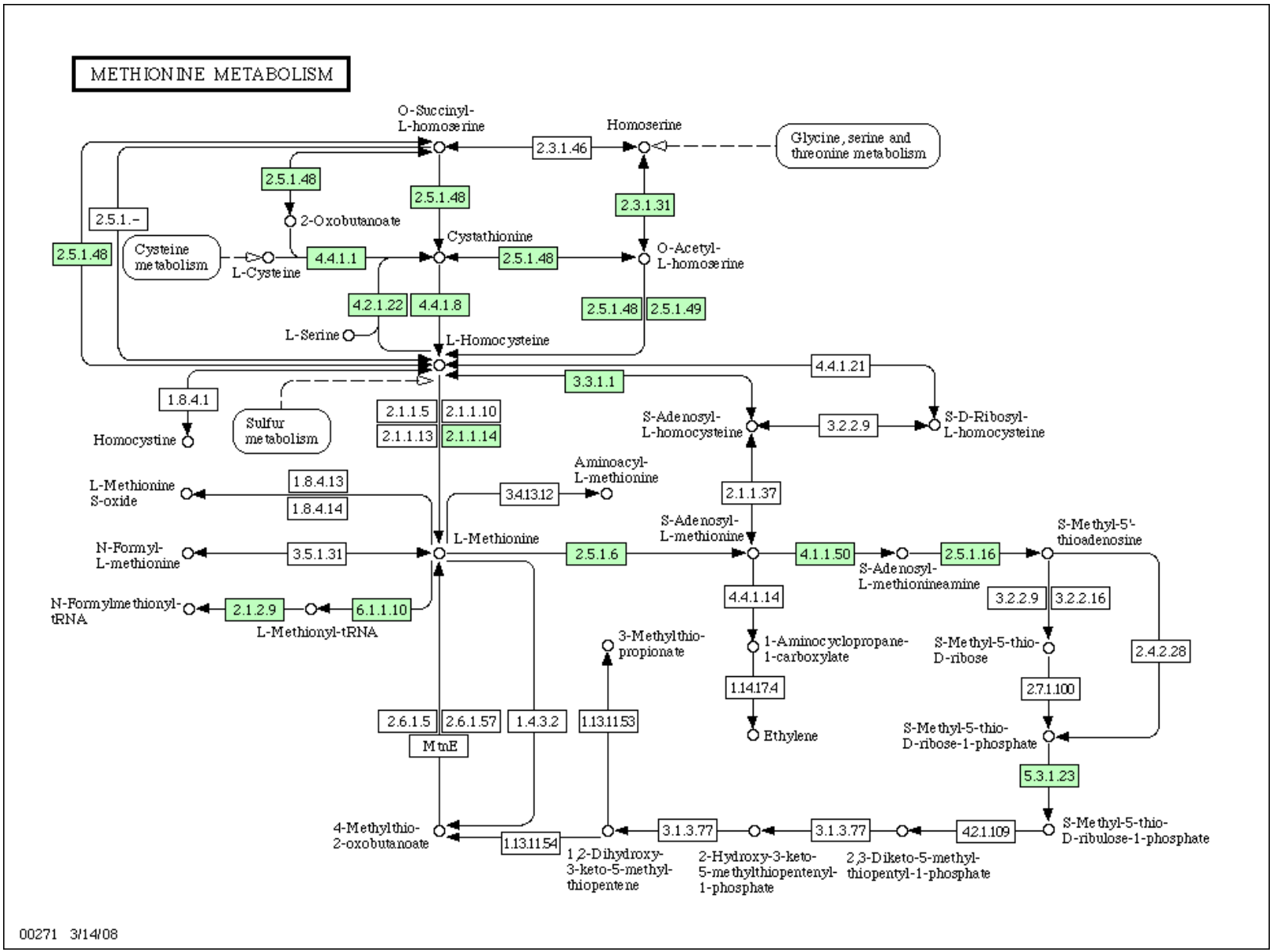
Dráhy vs. sítě

- dráhy jsou podsítě lineárního tvaru
  - sekvence metabolických reakcí
  - specifické zaměření na určité proměnné
  - analyzované problémy: délka dráhy, existence alternativních drah
- sítě reprezentují komplexní data (zohledňují širokou množinu proměnných a všech relevantních interakcí)
  - sítě interakcí určitého charakteru (transkripce, metabolismus, protein-protein, ...)
  - analyzované jevy: stupeň větvení, délka nejkratší dráhy, modularita, motivy, ...
- příklady zdrojů:
  - KEGG (`http://www.genome.jp/kegg/`)
  - RegulonDB (`http://regulondb.ccg.unam.mx/`)

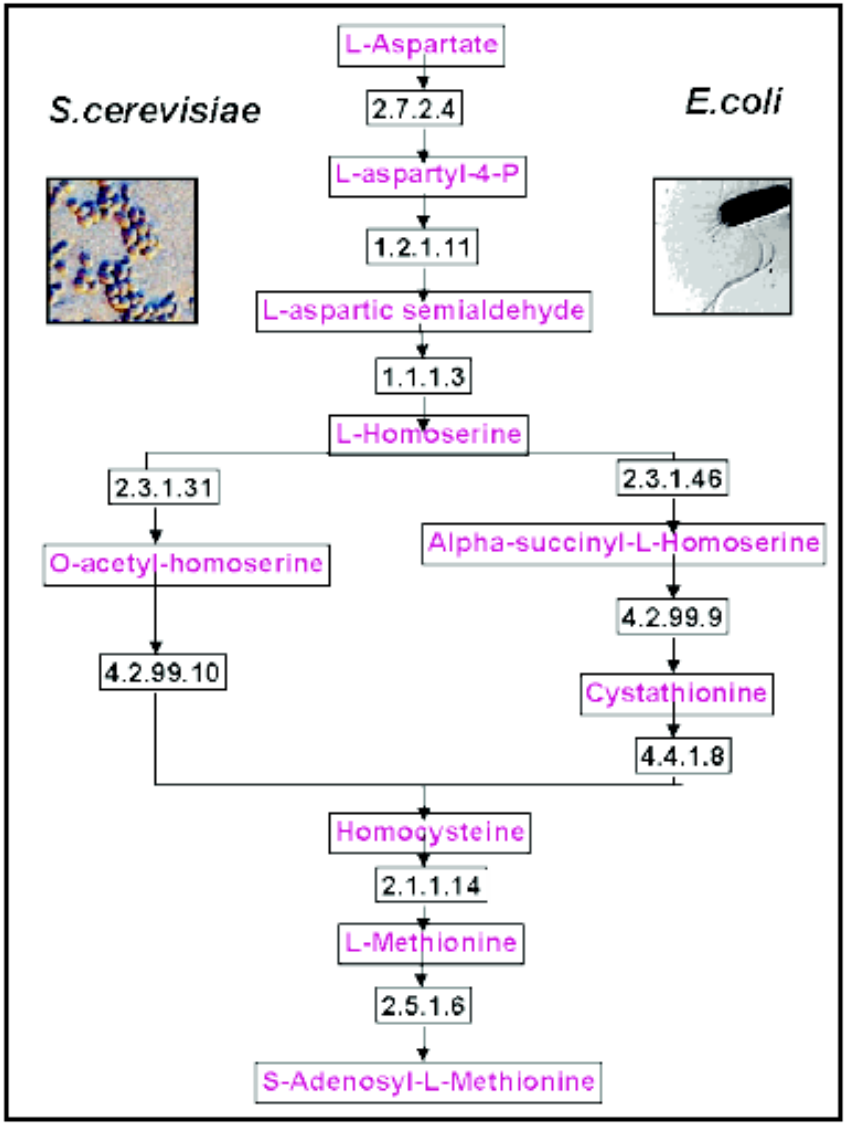
Vyhledávání alternativních drah – E. coli



Vyhledávání alternativních drah – S. cerevisiae



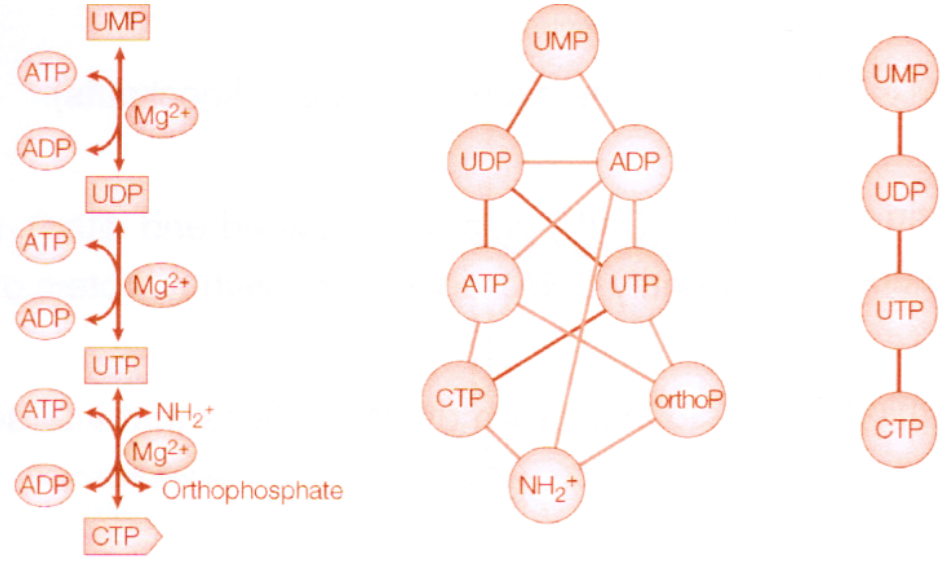
Alternativní dráhy



Alternativní dráhy

- význam v genetice a genomice
  - modifikace drah souvisí přímo s vývojem genomu (evoluce)
  - identifikace neznámých genů
- význam v biotechnologii
  - identifikace a implementace alternativních variant
- význam ve farmakologii
  - laterální náhrada genu
  - metabolicky-specifické medikamenty

Biologické sítě



- různé typy sítí:
  - regulatorní sítě (popis transkripční regulace)
  - proteinové sítě (popis interakce proteinů)
  - metabolické sítě (popis metabolismu)
  - signální sítě (popis aktivačních/deaktivačních kaskád)
  - další typy (např. neuronové sítě)

Biologická síť jako graf

Definition

Nechť V je konečná množina uzlů a $E \subseteq V \times V$ relace. *Biologickou sítí* nazveme graf G reprezentovaný uspořádanou dvojicí $G \equiv (V, E)$.

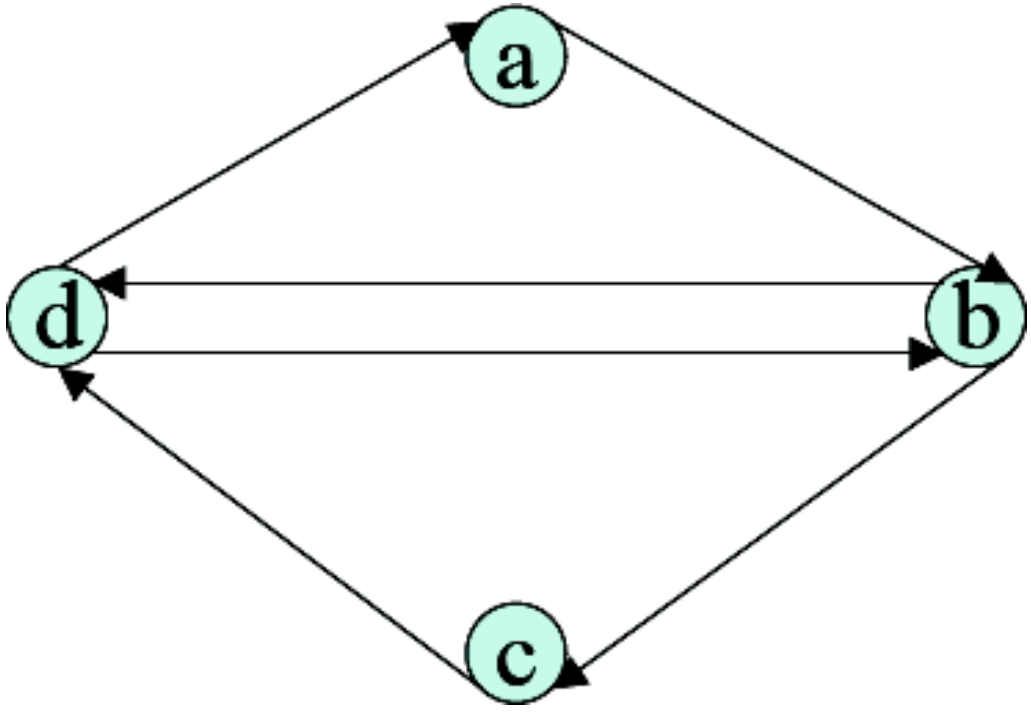
- Pokud $\forall \langle a, b \rangle \in E. \langle a, b \rangle \in E \rightarrow \langle b, a \rangle \in E$, G nazýváme *neorientovaný*.
- V ostatních případech hovoříme o *orientovaném* grafu.

typ sítě	V	E	G
genová regulační	geny (resp. proteiny)	regulace exprese	or.
proteinová	proteiny	proteinové interakce	neor.
metabolická	metabolity, enzymy	enzymové reakce	or.
signální	molekuly	aktivace/deaktivace	or.

Cesty a kružnice

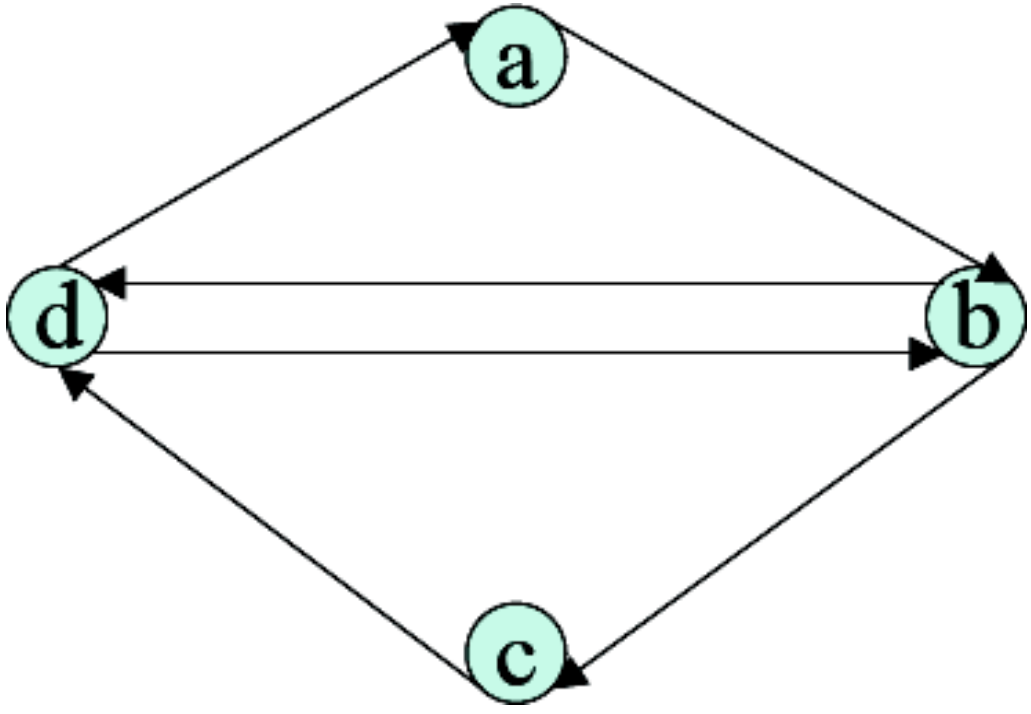
- *cesta* v grafu je libovolná sekvence uzlů $[a_1, a_2, ..., a_n]$ t.ž. $\forall i \in \{1, ..., n-1\}.\langle a_i, a_{i+1}\rangle \in E$, číslo $n-1$ nazýváme *délkou cesty* (počet hran)
- cestu nazveme *elementární* pokud se na ní každý vrchol vyskytuje právě jednou
- *kružnice* v grafu je libovolná elementární cesta $[a_1, a_2, ..., a_n]$ t.ž. $a_1 = a_n$
- *smyčkou* nazýváme libovolnou kružnici délky 1

Cesty a kružnice



- kolik kružnic ... 4
- kolik cest z *a* do *d* ... 2
- délka nejkratší cesty z *d* do *c* ...

Cesty a kružnice



- kolik kružnic ... 4
- kolik cest z a do d ... 2
- délka nejkratší cesty z d do c ... $d(d, c) = 2$

Vlastnosti grafu

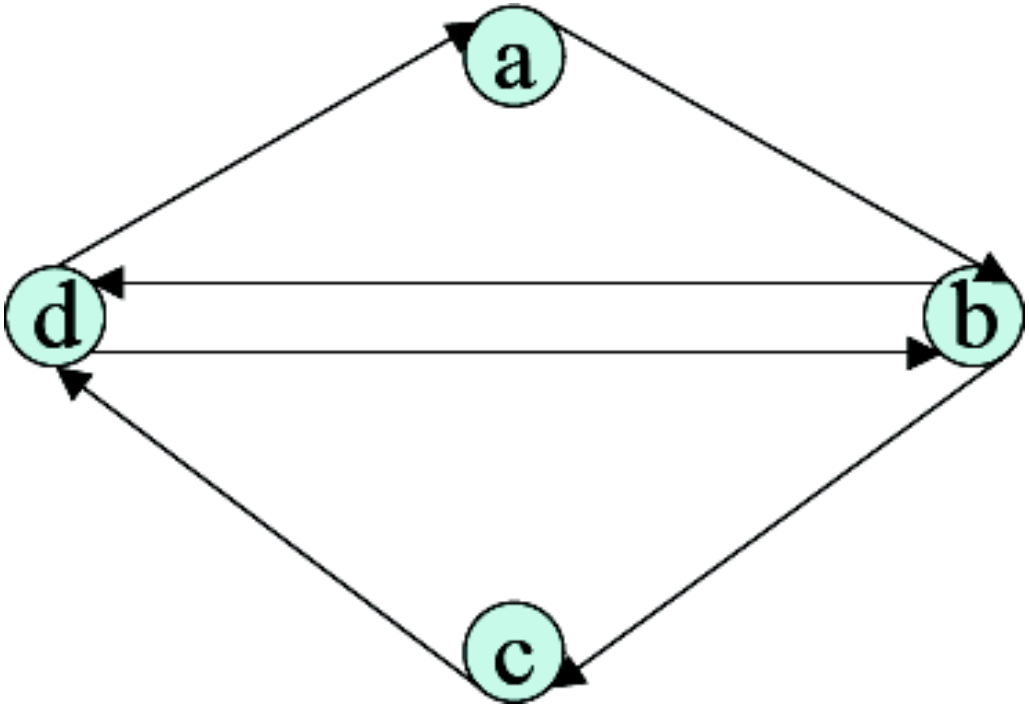
Charakteristická délka cesty

- délku nejkratší cesty z a do b značíme $d(a, b)$
- neexistuje-li cesta z a do b, uvažujeme $d(a, b) = 0$
- *charakteristickou délku cesty* (orientovaného) grafu $G \equiv (V, E)$ značíme L_G a definujeme:

$$L_G = \frac{\sum_{a,b \in V} d(a, b)}{|V|(|V| - 1)}$$

- průměrná délka cesty (přes všechny dvojice uzlů)

Cesty a kružnice



$$L_G = \frac{18}{4 \cdot 3} = 1.5$$

Vlastnosti grafu

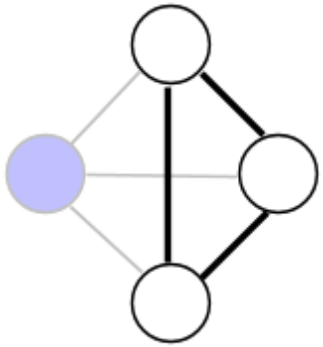
Stupeň uzlu a koeficient seskupení

- množinu *sousedních uzlů* uzlu a značíme N_a a definujeme $N_a = \{b \in V | \langle a, b \rangle \in E \vee \langle b, a \rangle \in E\}$
- *stupeň* uzlu a značíme k_a a definujeme jako počet všech sousedních uzlů uzlu a, tedy $k_a = |N_a|$
- *koeficient seskupení uzlu* (clustering coefficient [Watts, Strogatz]) a značíme C_a a definujeme:

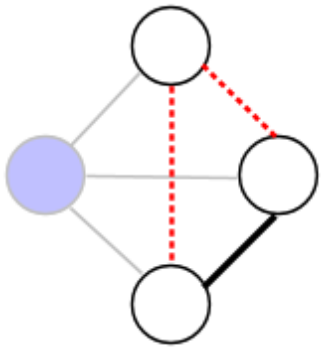
$$C_a = \frac{|\{\langle c, d \rangle \in E | c \in N_a \wedge d \in N_a\}|}{k_a(k_a - 1)}$$

Vlastnosti grafu

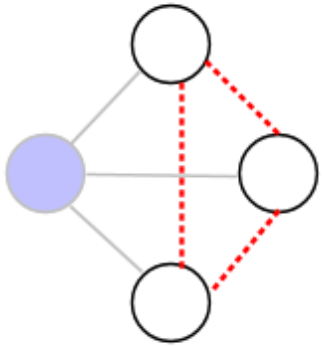
Stupeň uzlu a koeficient seskupení



c = 1



c = 1/3

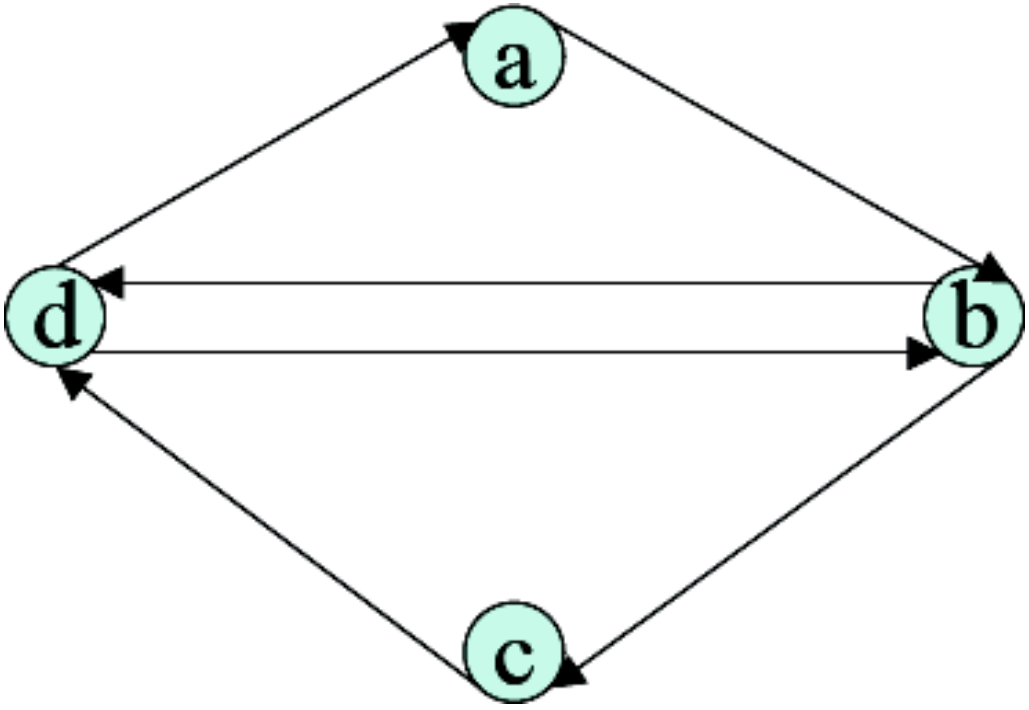


- *koeficient seskupení grafu* G je značen C_G a definován jako průměr koeficientů seskupení všech uzlů:

$$C_G = \frac{1}{|V|} \sum_{a \in V} C_a$$

Vlastnosti grafu

Stupeň uzlu a koeficient seskupení



$$C_a = \frac{2}{2} = 1$$
$$C_b = \frac{2}{6} = \frac{1}{3}$$

$$C_G = \frac{1}{4} \cdot (2 + \frac{2}{3}) = 0.65$$

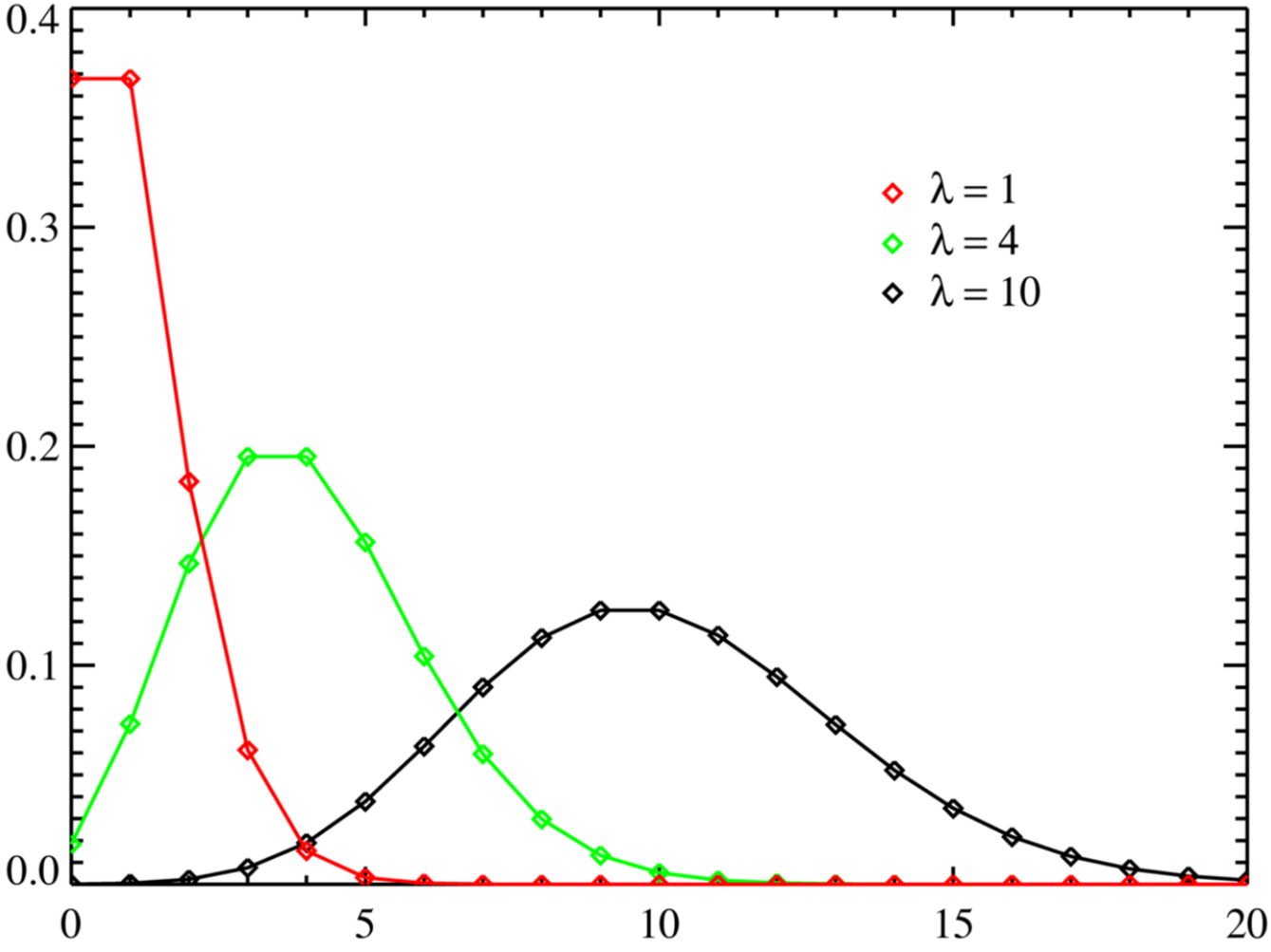
Náhodný graf

- **náhodný graf** je definován pevným počtem uzlů a pravděpodobností p existence hrany mezi libovolnými dvěma uzly
- *alternativní definice:* zvolíme množinu vrcholů V a počet hran n, z množiny všech možných hran $\binom{V}{2}$ vybereme náhodně n hran
- pravděpodobnost, že v náhodném grafu má daný uzel stupeň k, je charakterizována Poissonovým rozložením (s konst. λ):

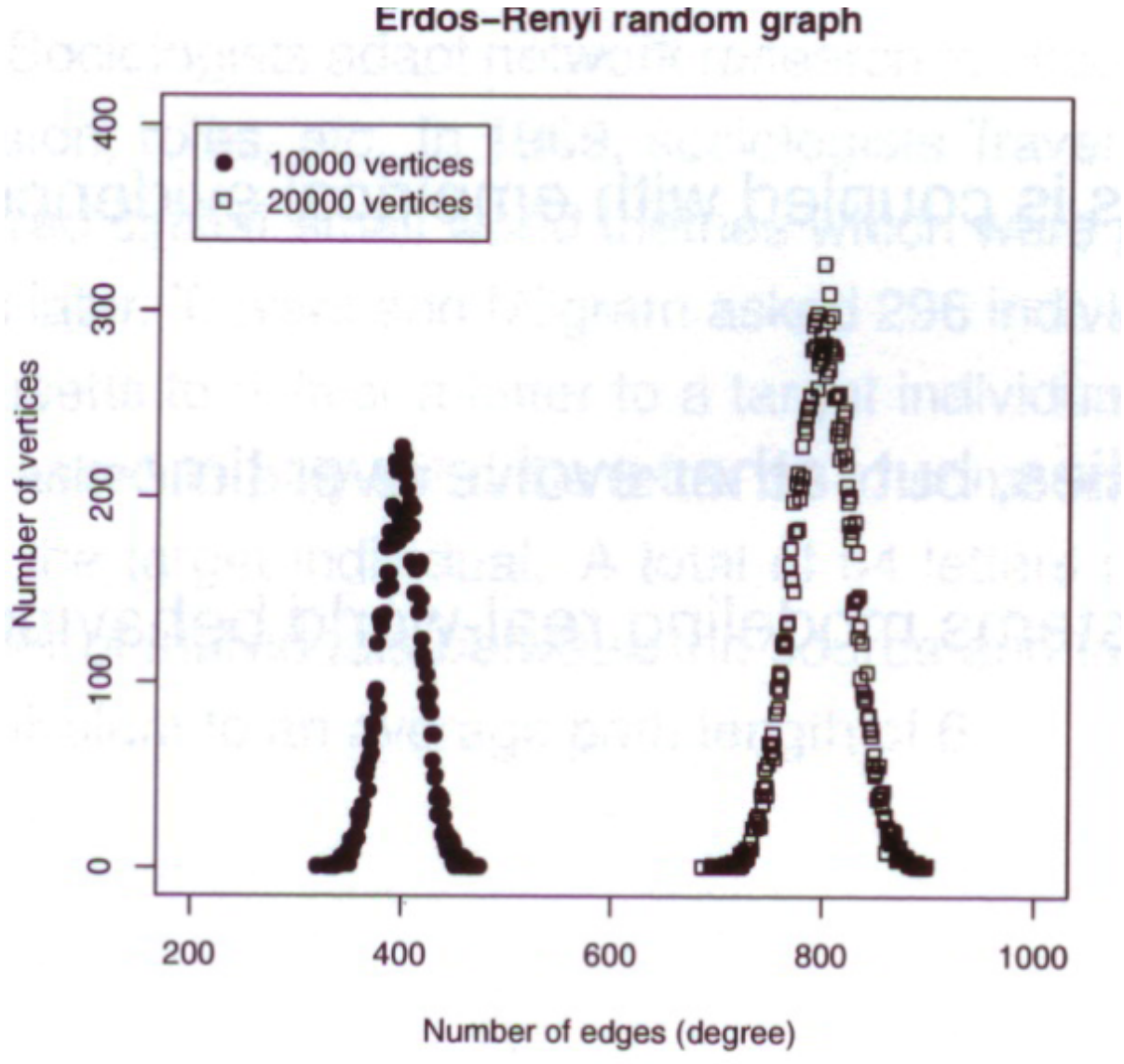
$$f(k|\lambda) = \frac{e^{-\lambda}\lambda^k}{k!}$$

[Erdös, Rényi, "On the evolution of random graphs"]

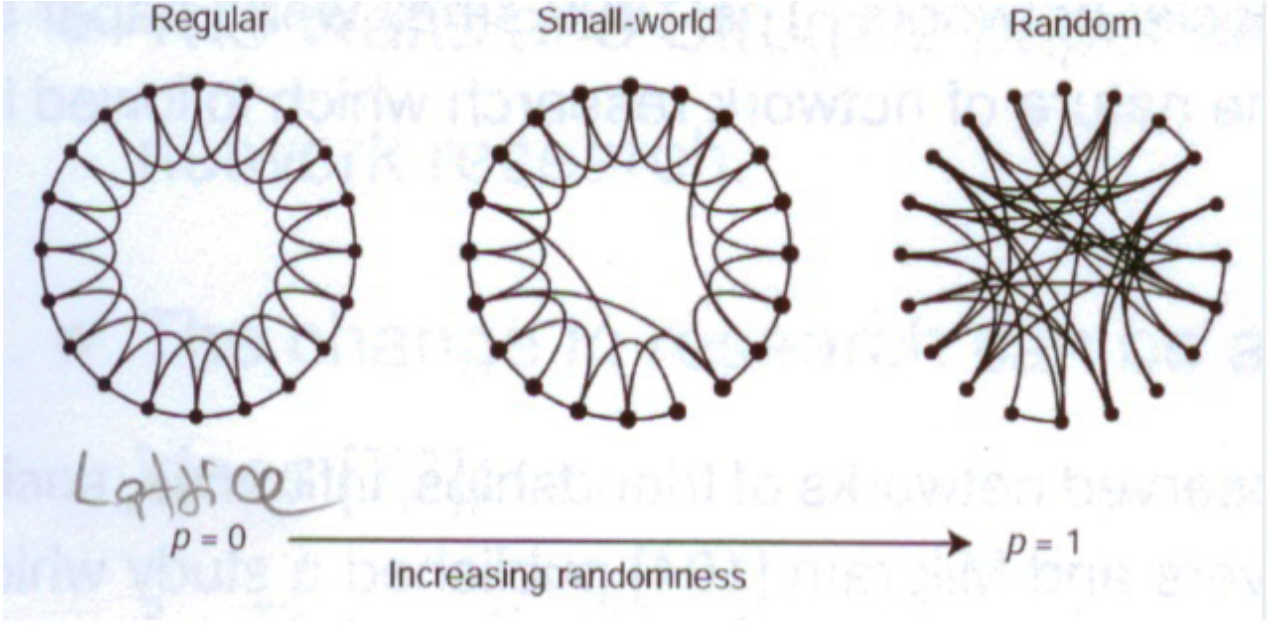
Poissonovo rozložení



Náhodný graf – Poissonovo rozložení stupně uzlů



Vlastnosti náhodných grafů

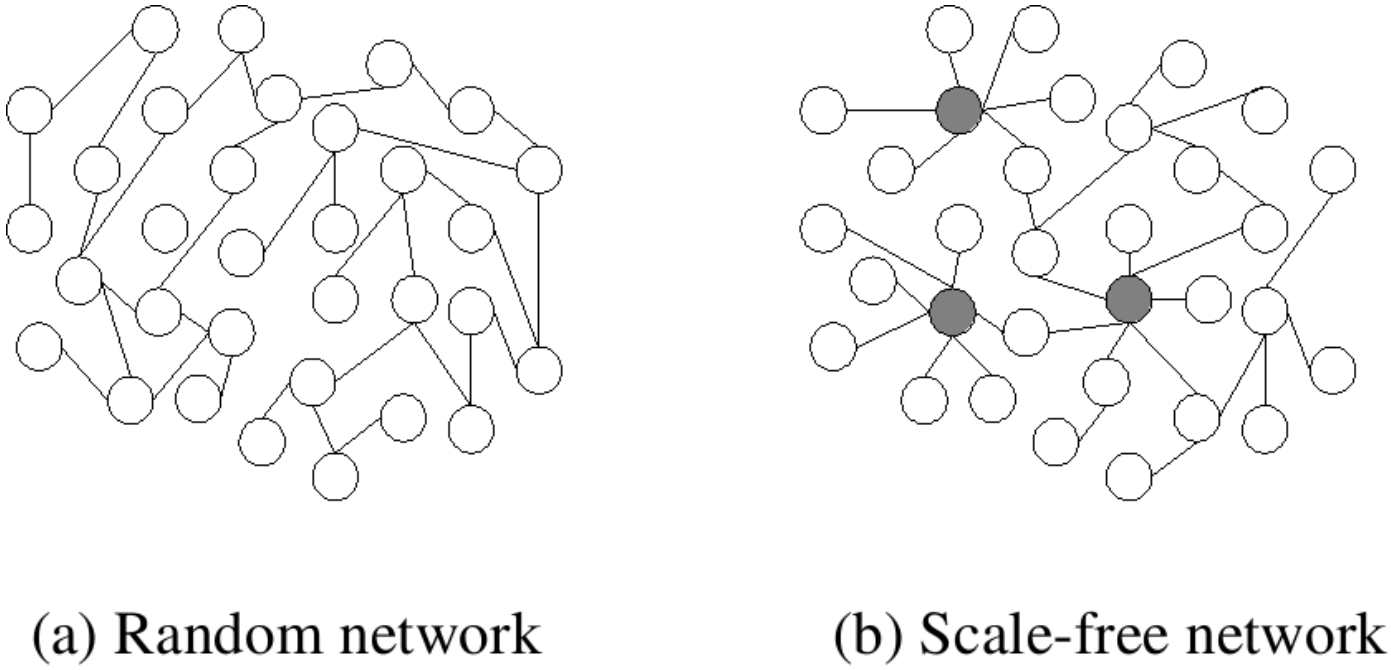


typ grafu	C_G	L_G
svaz	vysoké	dlouhé
náhodný graf	nízké	krátké
small-world	vysoké	krátké

Small-world sítě

- zavedeny Wattsem a Strogatzem, "Collective dynamics of 'small-world' networks", Nature 393, 1998
- klíčem jsou lokální a globální metriky seskupení uzlů a metrika charakteristické délky cesty
- identifikovány jako grafy s vysokým koeficientem seskupení ale krátkou charakteristickou délkou cesty
- bylo prokázáno, že mnoho reálných sítí má tento charakter
  - např. graf filmových herců propojených dle společného účinkování
  - neuronové sítě v C. elegans
- výrazný posun v porozumění chování rozsáhlých dynamických systémů
- zavedení pojmu "real-world graphs"

Scale-free sítě



(a) Random network (b) Scale-free network

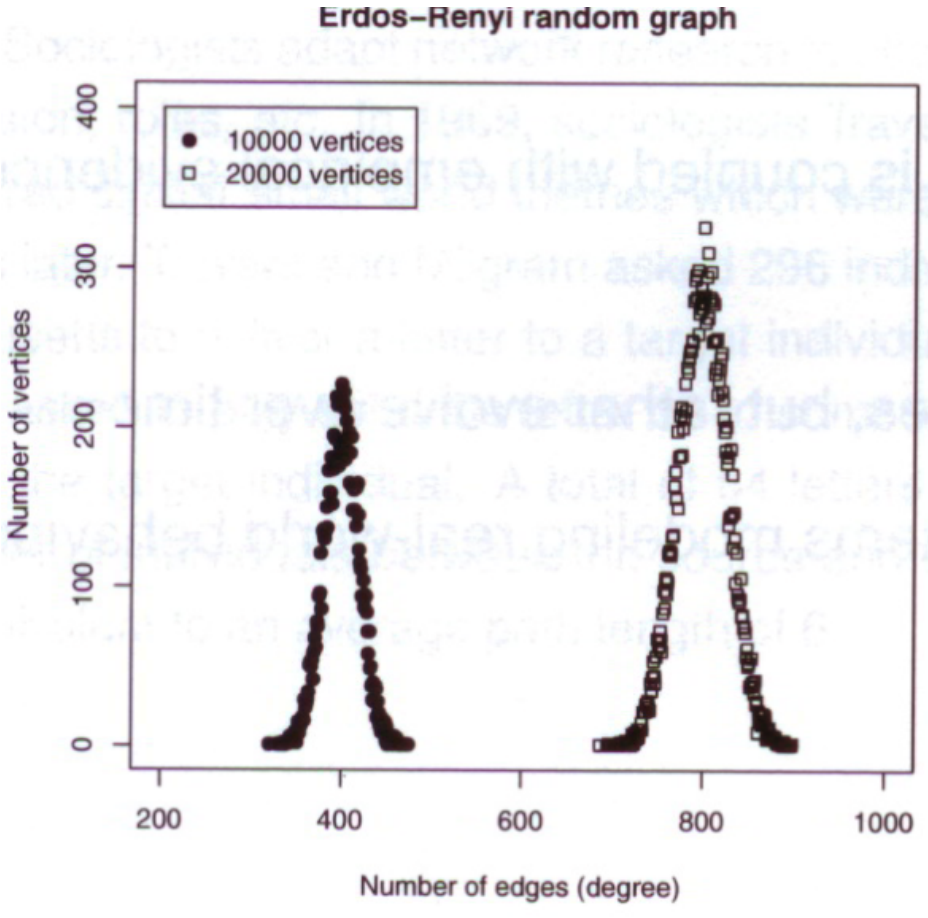
- zavedl Barabási a Albert, "Emergence of Scaling in Random Networks", Science 286, 1999

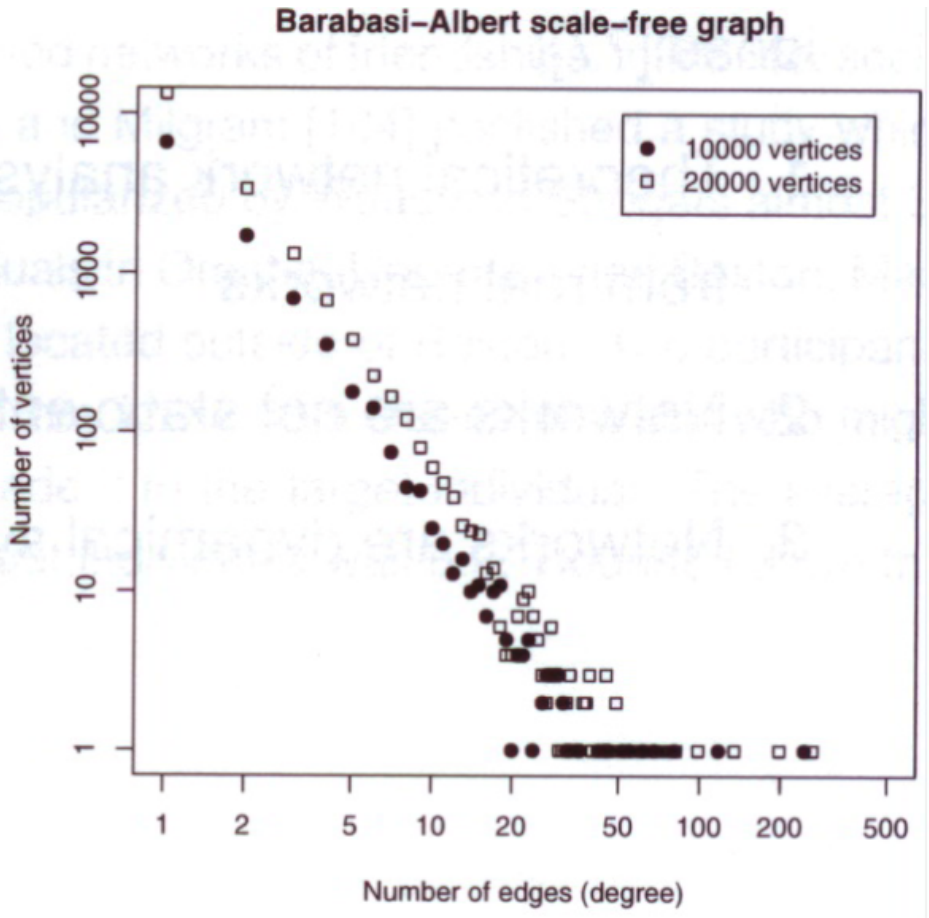
Scale-free sítě

- reálné sítě nejsou statické (nemají pevný počet uzlů), ale vyvíjejí se dynamicky v čase, tzv. "rostou"
- nové uzly se napojují nejvíce k těm uzlům, které jsou se zbytkem sítě již dobře propojeny
- např. metabolické sítě E. coli jsou scale-free [Wagner, Fell, 2001]
- označíme-li $P(k)$ pravděpodobnost, že libovolný uzel má stupeň k, pak pro scale-free sítě platí následující úměra (Mocninný zákon pro konst. λ):

$$P(k) \sim k^{-\lambda}$$

Scale-free sítě

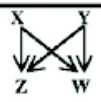
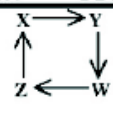
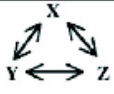




Motivy ve scale-free sítích

- ve scale-free sítích se vyskytují specifické uzly, tzv. huby – uzly s vysokým stupněm propojení na kostru síťové struktury
- ostatní uzly jsou lokálně napojeny k hubům
- objeveno např. při studiu proteinové sítě kvasinky pivovarské (*Saccharomyces cerevisiae*) [Jeong, Mason, 2001]
- díky hubům jsou sítě robustní proti náhodnému vyjmutí uzlu, ale naopak vyjmutí hubu znamená výrazné porušení sítě
- tato struktura vede k hierarchičnosti a modulárnímu charakteru
- jako moduly jsou identifikovány často opakující se výrazné podsítě (motivy) [Alon et.al., "Network Motifs: Simple Building Blocks of Complex Networks", 2002]
  `http://www.weizmann.ac.il/mcb/UriAlon/coliData.html`

Motivy

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-fan**			
E. coli	424	519	40	7 ± 3	10	203	47 ± 12	13			
*S. cerevisiae**	685	1,052	70	11 ± 4	14	1812	300 ± 40	41			
Neurons					**Feed-forward loop**			**Bi-fan**			**Bi-parallel**
C. elegans†	252	509	125	90 ± 10	3.7	127	55 ± 13	5.3	227	35 ± 10	20
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-fan**			**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-fan**			**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	1.46e6	1.1e5	2e3 ± 1e2	800	6.8e6	5e4±4e2	15,000	1.2e6	1e4 ± 2e2	5000

Predikce síťových motivů

- problém: *jak výrazně je podgraf v dané reálné síti zastoupen?*

Predikce síťových motivů

- problém: *jak výrazně je podgraf v dané reálné síti zastoupen?*
- smysl: *je toto zastoupení statisticky významné?*

Predikce síťových motivů

- problém: *jak výrazně je podgraf v dané reálné síti zastoupen?*
- smysl: *je toto zastoupení statisticky významné?*
- řešení: *porovnání reálné sítě s dostatečným množstvím náhodných sítí náležících do vhodné reprezentativní třídy vzhledem k reálné síti*

Predikce síťových motivů – ER model

- počet uzlů i hran stejný jako v reálné síti
- hrany náhodně rozmístěny mezi uzly
- mějme orientovaný graf $G = (V, E)$
- počet všech možných dvojic uzlů pro umístění (orientované) hrany:

$$|V|(|V| - 1)$$

Predikce síťových motivů – ER model

- počet uzlů i hran stejný jako v reálné síti
- hrany náhodně rozmístěny mezi uzly
- mějme orientovaný graf $G = (V, E)$
- počet všech možných dvojic uzlů pro umístění (orientované) hrany:

$$|V|(|V| - 1)$$

  - hrana může být smyčka

Predikce síťových motivů – ER model

- počet uzlů i hran stejný jako v reálné síti
- hrany náhodně rozmístěny mezi uzly
- mějme orientovaný graf $G = (V, E)$
- počet všech možných dvojic uzlů pro umístění (orientované) hrany:

$$|V|(|V| - 1)$$

  - hrana může být smyčka $\Rightarrow$ máme navíc $|V|$ možností

Predikce síťových motivů – ER model

- počet uzlů i hran stejný jako v reálné síti
- hrany náhodně rozmístěny mezi uzly
- mějme orientovaný graf $G = (V, E)$
- počet všech možných dvojic uzlů pro umístění (orientované) hrany:

$$|V|(|V| - 1)$$

  - hrana může být smyčka $\Rightarrow$ máme navíc $|V|$ možností
  - celkem tedy dostáváme pro výběr dvojic uzlů v orientovaném grafu:

$$|V|(|V| - 1) + |V|$$

Predikce síťových motivů – ER model

- počet uzlů i hran stejný jako v reálné síti
- hrany náhodně rozmístěny mezi uzly
- mějme orientovaný graf $G = (V, E)$
- počet všech možných dvojic uzlů pro umístění (orientované) hrany:

$$|V|(|V| - 1)$$

  - hrana může být smyčka $\Rightarrow$ máme navíc $|V|$ možností
  - celkem tedy dostáváme pro výběr dvojic uzlů v orientovaném grafu:

$$|V|(|V| - 1) + |V| = |V|^2$$

Predikce autoregulačního motivu

- pravděpodobnost existence (orientované) hrany mezi dvěma uzly:

$$p = \frac{|E|}{|V|^2}$$

- pravděpodobnost existence smyčky:

$$p_{self} = \frac{|V|}{|V|^2}$$

Predikce autoregulačního motivu

- pravděpodobnost existence (orientované) hrany mezi dvěma uzly:

$$p = \frac{|E|}{|V|^2}$$

- pravděpodobnost existence smyčky:

$$p_{self} = \frac{|V|}{|V|^2} = \frac{1}{|V|}$$

Predikce autoregulačního motivu

- pravděpodobnost existence (orientované) hrany mezi dvěma uzly:

$$p = \frac{|E|}{|V|^2}$$

- pravděpodobnost existence smyčky:

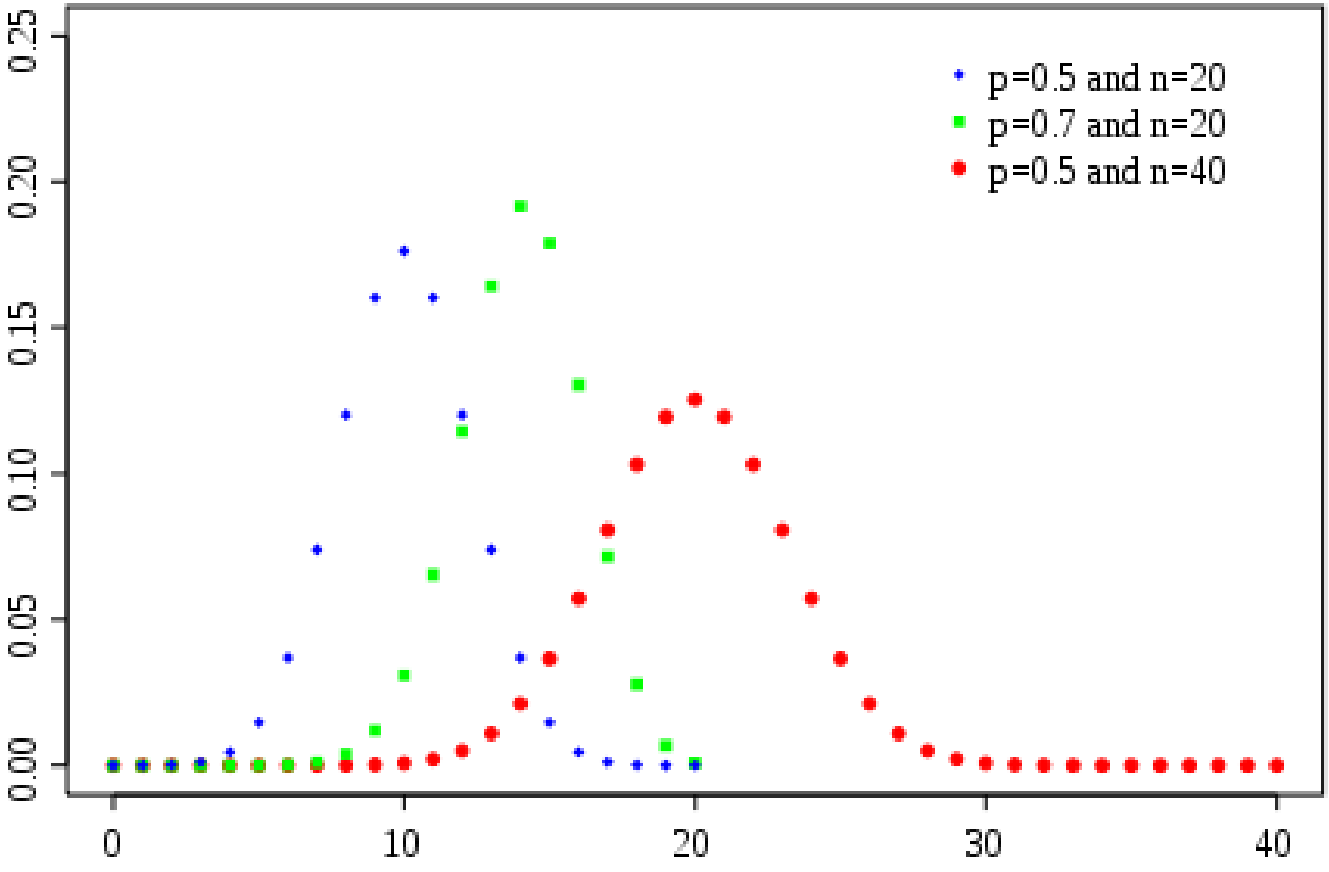
$$p_{self} = \frac{|V|}{|V|^2} = \frac{1}{|V|}$$

- pravděpodobnost existence právě k smyček lze vyjádřit binomicky:

$$P(k) = \binom{E}{k} p_{self}^k (1 - p_{self})^{E-k}$$

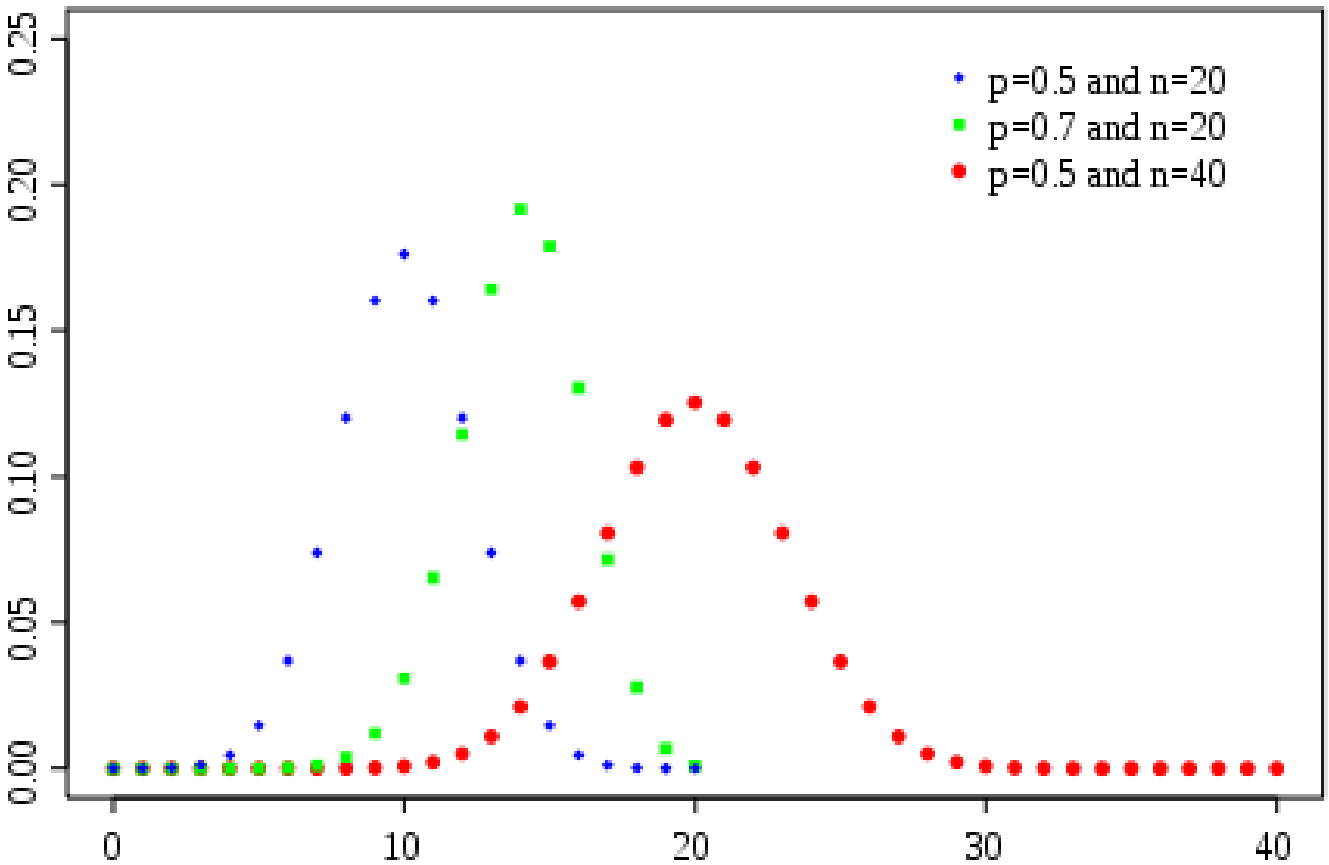
Binomické rodělení

$$P(K = k) = \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k}$$



Binomické rodělení

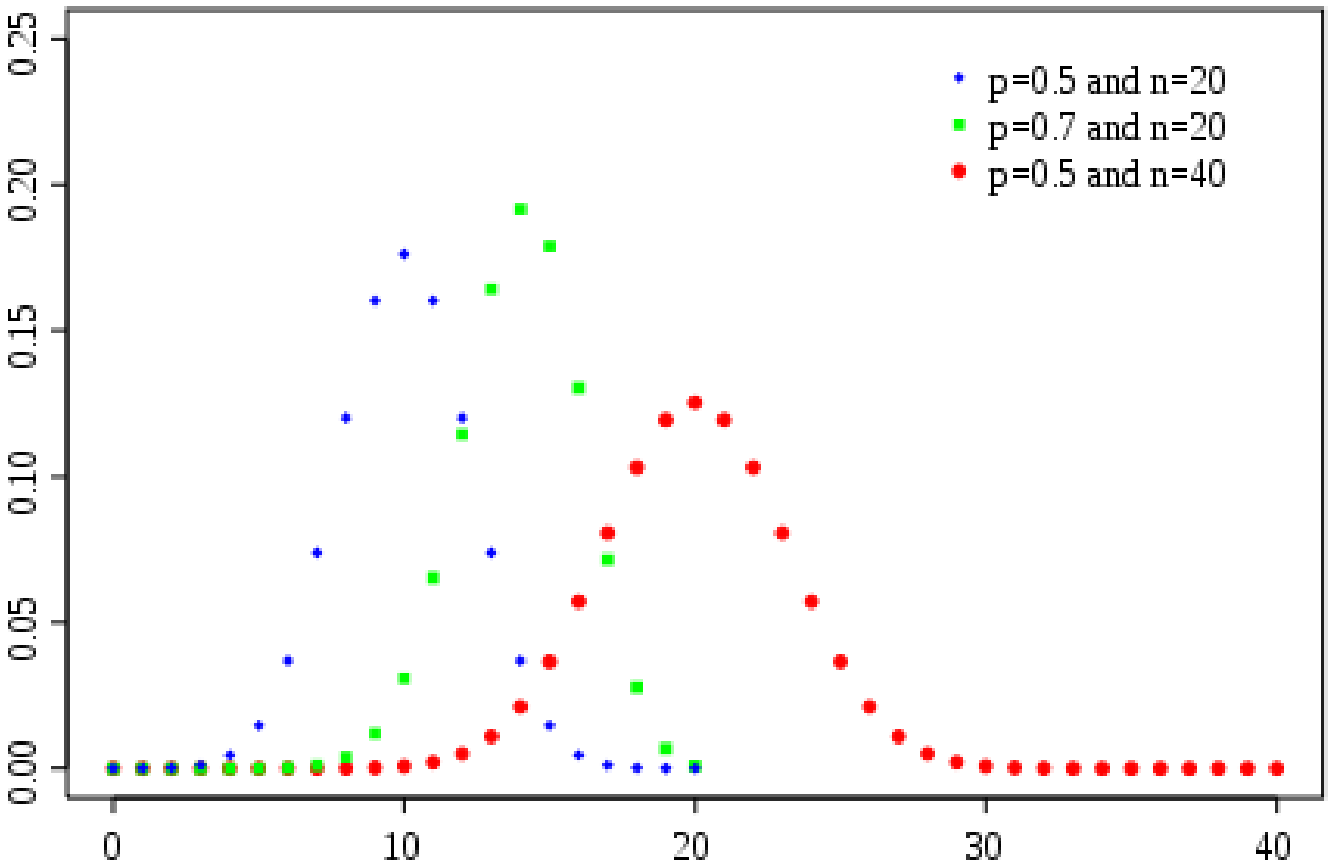
$$P(K = k) = \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k}$$



- střední hodnota: $m(k) = np$
- rozptyl: $v(k) = np(1-p)$

Binomické rodělení

$$P(K = k) = \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k}$$



- střední hodnota: $m(k) = np$
- rozptyl: $v(k) = np(1-p) \Rightarrow \varrho(k) = \sqrt{v(k)} = \sqrt{np(1-p)}$

Predikce autoregulačního motivu

- průměrný počet smyček v ER grafu $G = (V, E)$:

$$|e_{self}|_{ER} \sim |E| p_{self}$$

Predikce autoregulačního motivu

- průměrný počet smyček v ER grafu $G = (V, E)$:

$$|e_{self}|_{ER} \sim |E| p_{self} \sim \frac{|E|}{|V|}$$

Predikce autoregulačního motivu

- průměrný počet smyček v ER grafu $G = (V, E)$:

$$|e_{self}|_{ER} \sim |E| p_{self} \sim \frac{|E|}{|V|}$$

- standardní odchylka $\varrho_{self\,ER}$:

$$\varrho_{self\,ER} \sim \sqrt{\frac{|E|}{|V|}}$$

- např. v trnsc. síti E. coli máme $|E| = 520$, $|V| = 420$ a tedy pro náhodné grafy ER modelu dostáváme následující charakteristiku:

$$|e_{self}|_{ER} \sim 1.2 \quad \varrho_{self\,ER} \sim 1.1$$

Z-skóre motivu

- Z-skóre kvantizuje statistickou signifikanci jevu
- dáno počtem standardních odchylek které odlišují reálnou síť od třídy náhodných grafů ER modelu

$$Z = \frac{|E_{self}|_{real} - |e_{self}|_{ER}}{\varrho_{self\ ER}}$$

Z-skóre motivu

- Z-skóre kvantizuje statistickou signifikanci jevu
- dáno počtem standardních odchylek které odlišují reálnou síť od třídy náhodných grafů ER modelu

$$Z = \frac{|E_{self}|_{real} - |e_{self}|_{ER}}{\varrho_{self\,ER}}$$

- pro autoregulační motiv máme v síti E. coli 40 smyček, a tedy Z-skóre autoregulačního motivu v této síti je

$$Z = \frac{40 - 1.2}{1.1}$$

Z-skóre motivu

- Z-skóre kvantizuje statistickou signifikanci jevu
- dáno počtem standardních odchylek které odlišují reálnou síť od třídy náhodných grafů ER modelu

$$Z = \frac{|E_{self}|_{real} - |e_{self}|_{ER}}{\varrho_{self\,ER}}$$

- pro autoregulační motiv máme v síti E. coli 40 smyček, a tedy Z-skóre autoregulačního motivu v této síti je

$$Z = \frac{40 - 1.2}{1.1} \sim 35$$

- to prokazuje signifikantní zastoupení tohoto podgrafu v reálné síti E. coli
- typicky považujeme za signifikantní $Z > 2$

Predikce víceuzlových motivů

- uvažujme podgraf $S_G = (V_S, E_S)$ grafu $G = (V, E)$ t.ž. $V_S \subseteq V$, $E_S \subseteq E$ a zaveďme značení $v_S = |V_S|$ a $e_S = |E_S|$
- předpokládejme $v_s > 1$
- problém: *kolik je průměrně výskytů podgrafu S_G v náhodných sítích ER modelu vzhledem k G (až na izomorfismus)?*
- vybíráme v_S uzlů: $|V| \cdot (|V| - 1) \cdots (|V| - v_S + 1) \sim |V|^{v_S}$
- mezi něž umisťujeme e_S hran: p^{e_S}
- předpokládejme S_G t.ž. existuje α izomorfních variant
- řešení: *průměrný výskyt podgrafu S_G v ER lze aproximovat:*

$$o(S_G, G) \sim \frac{1}{\alpha} |V|^{v_S} p^{e_S}$$

Predikce víceuzlových motivů – nástroje

- NetMatch – `http://baderlab.org/Software/NetMatch`
  - plugin aplikace Cytoscape
  - verifikuje zda zadaný podgraf je motivem v dané síti
  - detekuje instance daného motivu přímo v grafu
  - reflektuje různé typy hran a uzlů
  - simuluje na základě randomizace grafu (Barabasi-Albert)

Predikce víceuzlových motivů – nástroje

- mFinder – `http://www.weizmann.ac.il/mcb/UriAlon/groupNetworkMotifSW.html`
  - umožňuje plnou enumeraci i samplování
  - vizualizace grafů pomocí mDraw

  Kashtan, N., et al., Efficient sampling algorithm for estimating subgraph concentrations and detecting network motifs. Bioinformatics, 2004. 20(11): p. 1746-58.
- FANMOD – `http://theinf1.informatik.uni-jena.de/~wernicke/motifs/index.html`
  - umožňuje plnou enumeraci i samplování
  - neumožňuje vizualizaci, vytváří HTML report

  S. Wernicke and F. Rasche. FANMOD: a tool for fast network motif detection. Bioinformatics, 22(9):1152–1153, 2006.
- MAVisto – `http://mavisto.ipk-gatersleben.de/`
  - umožňuje vizualizaci výsledků
  - obsahuje editor grafů

  Schreiber, F. and Schwöbbermeyer H.: MAVisto: a tool for the exploration of network motifs. Bioinformatics, 21, 3572-3574, 2005.

Základní literatura

- Alon, U. *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits.* Chapman & Hall, 2006.
- Kitano, H. *Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology*. Curr Genet., 2002.
- Ellner, S.P. and Guckenheimer, J. *Dynamical Models in Biology*. Princeton University Press, 2006.
- Bolouri, H. *Computational Modeling of Gene Regulatory Networks – a Primer.* Imperial College Press, 2008.

Doplňující literatura

- Palsson, B. *Systems Biology: Properties of Reconstructed Networks*. Cambridge University Press, 2006.
- de Vries, G. et al. *A Course in Mathematical Biology: Quantitative Modeling with Mathematical and Computational Methods.* S.I.A.M., 2006.
- Edelstein-Keshet, L. *Mathematical Models in Biology.* S.I.A.M., 2005.
- Wilkinson, D.J. *Stochastic Modelling for Systems Biology.* Chapman & Hall/CRC Mathematical & Computational Biology, 2006.