

PB050: Modelování a predikce v systémové biologii

David Šafránek

18.11.2010

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



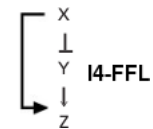
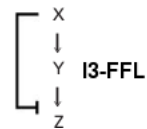
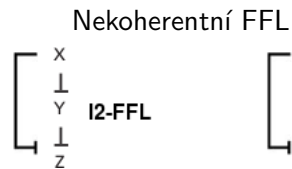
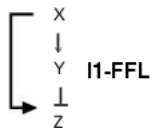
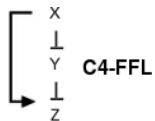
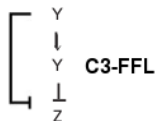
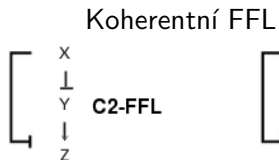
Obsah

Motivy typu FFL

Obsah

Motivy typu FFL

Třída motivů Feed-Forward Loop



Motiv C1-FFL v E. coli

- uvažujeme G transkripční síť *E. coli*: $|V| = 420$, $|E| = 520$ a tedy

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

Motiv C1-FFL v E. coli

- uvažujeme G transkripční síť *E. coli*: $|V| = 420$, $|E| = 520$ a tedy

$$p = \frac{|E|}{|V|^2} = \frac{520}{420^2}$$

Motiv C1-FFL v E. coli

- uvažujeme G transkripční síť *E. coli*: $|V| = 420$, $|E| = 520$ a tedy

$$p = \frac{|E|}{|V|^2} = \frac{520}{420^2} \sim 0.00295$$

Motiv C1-FFL v E. coli

- uvažujeme G transkripční síť *E. coli*: $|V| = 420$, $|E| = 520$ a tedy

$$p = \frac{|E|}{|V|^2} = \frac{520}{420^2} \sim 0.00295$$

- pro S_G tvaru C1-FFL je $v_S = 3$, $e_S = 3$

Motiv C1-FFL v E. coli

- uvažujeme G transkripční síť *E. coli*: $|V| = 420$, $|E| = 520$ a tedy

$$p = \frac{|E|}{|V|^2} = \frac{520}{420^2} \sim 0.00295$$

- pro S_G tvaru C1-FFL je $v_S = 3$, $e_S = 3$
- počet permutací S_G tvaru FFL je $\alpha = 1$ a tedy

$$o_{C1}(S_G, G) = |V|^3 p^3$$

Motiv C1-FFL v E. coli

- uvažujeme G transkripční síť *E. coli*: $|V| = 420$, $|E| = 520$ a tedy

$$p = \frac{|E|}{|V|^2} = \frac{520}{420^2} \sim 0.00295$$

- pro S_G tvaru C1-FFL je $v_S = 3$, $e_S = 3$
- počet permutací S_G tvaru FFL je $\alpha = 1$ a tedy

$$o_{C1}(S_G, G) = |V|^3 p^3 = 420^3 0.00295^3 \sim 1.9$$

Motiv C1-FFL v *E. coli*

- uvažujeme G transkripční síť *E. coli*: $|V| = 420$, $|E| = 520$ a tedy

$$p = \frac{|E|}{|V|^2} = \frac{520}{420^2} \sim 0.00295$$

- pro S_G tvaru C1-FFL je $v_S = 3$, $e_S = 3$
- počet permutací S_G tvaru FFL je $\alpha = 1$ a tedy

$$o_{C1}(S_G, G) = |V|^3 p^3 = 420^3 0.00295^3 \sim 1.9$$

$$\varrho_{C1ER} = \sqrt{o_{C1}(S_G, G)}$$

Motiv C1-FFL v *E. coli*

- uvažujeme G transkripční síť *E. coli*: $|V| = 420$, $|E| = 520$ a tedy

$$p = \frac{|E|}{|V|^2} = \frac{520}{420^2} \sim 0.00295$$

- pro S_G tvaru C1-FFL je $v_S = 3$, $e_S = 3$
- počet permutací S_G tvaru FFL je $\alpha = 1$ a tedy

$$o_{C1}(S_G, G) = |V|^3 p^3 = 420^3 0.00295^3 \sim 1.9$$

$$\varrho_{C1ER} = \sqrt{o_{C1}(S_G, G)} = \sqrt{1.9} \sim 1.39$$

Motiv C1-FFL v *E. coli*

- uvažujeme G transkripční síť *E. coli*: $|V| = 420$, $|E| = 520$ a tedy

$$p = \frac{|E|}{|V|^2} = \frac{520}{420^2} \sim 0.00295$$

- pro S_G tvaru C1-FFL je $v_S = 3$, $e_S = 3$
- počet permutací S_G tvaru FFL je $\alpha = 1$ a tedy

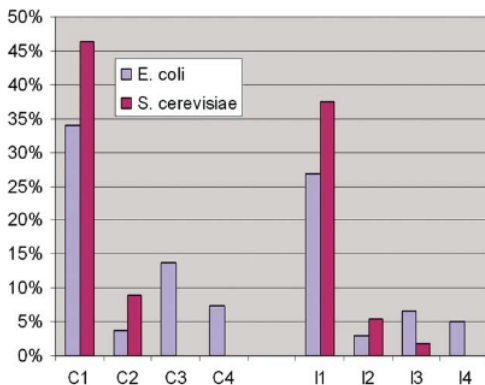
$$o_{C1}(S_G, G) = |V|^3 p^3 = 420^3 0.00295^3 \sim 1.9$$

$$\varrho_{C1ER} = \sqrt{o_{C1}(S_G, G)} = \sqrt{1.9} \sim 1.39$$

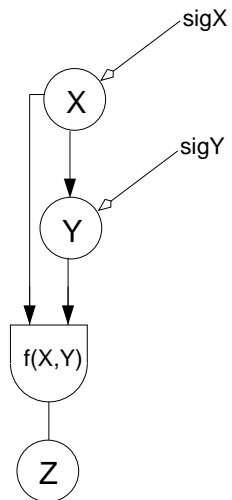
- G obsahuje 42 podgrafů tvaru C1-FFL a tedy

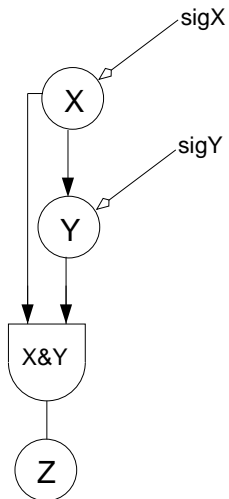
$$Z_{C1} = \frac{42 - 1.9}{1.39} \sim 30$$

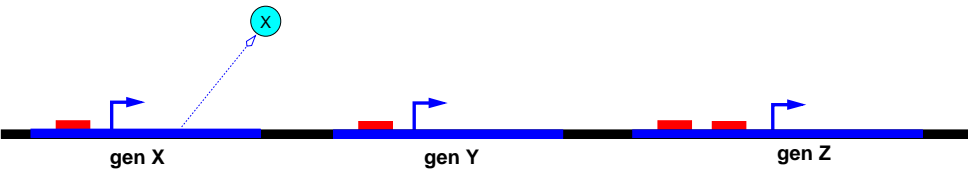
Třída motivů Feed-Forward Loop

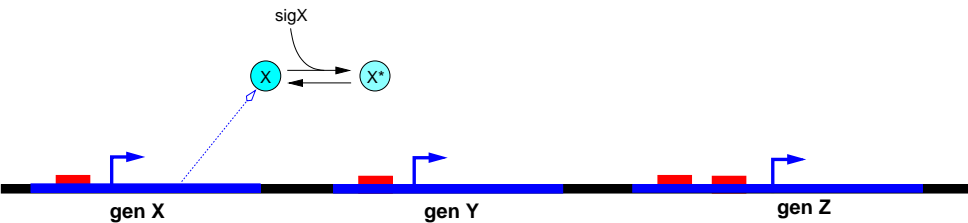


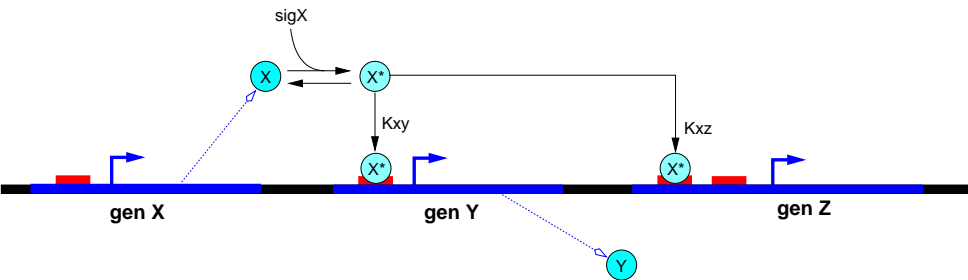
- poměrné zastoupení variant FFL (z celkového počtu 138 podgrafů tvaru FFL v *E. coli* a 56 v *S. cerevisiae*)

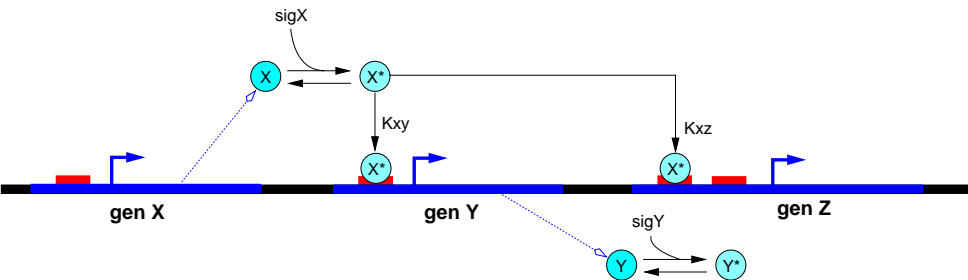
Schema C1-FFL

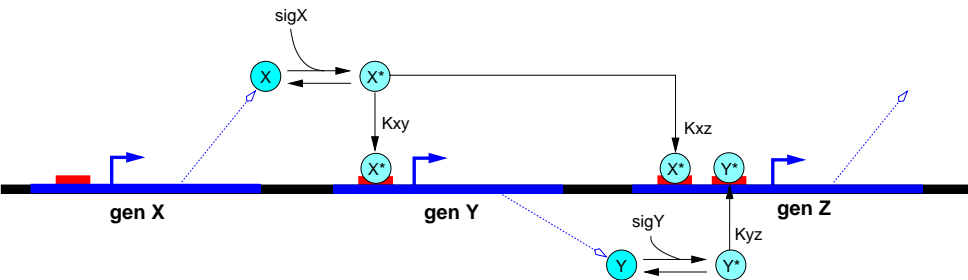
Schema C1-FFL – AND vstupní funkce

Analýza chování C1-FFL-AND

Analýza chování C1-FFL-AND

Analýza chování C1-FFL-AND

Analýza chování C1-FFL-AND

Analýza chování C1-FFL-AND

Analýza chování C1-FFL-AND

- uvažujeme okamžitou aktivaci X a Y signály $sigX$, $sigY$ a tedy $X^* = X$ a $Y^* = Y$
- pro zjednodušení uvažujeme $[X]$ konstantní
- produkce $[Y]$ aktivována faktorem X a tedy:

$$\frac{d[Y]}{dt} = \beta_y f_y(X) - \gamma_y [Y]$$

- produkce $[Z]$ aktivována faktory X a Y :

$$\frac{d[Z]}{dt} = \beta_z f_z(X, Y) - \gamma_z [Z]$$

Analýza chování C1-FFL-AND

- uvažujeme okamžitou aktivaci X a Y signály $sigX$, $sigY$ a tedy $X^* = X$ a $Y^* = Y$
- pro zjednodušení uvažujeme $[X]$ konstantní
- produkce $[Y]$ aktivována faktorem X a tedy:

$$\frac{d[Y]}{dt} = \beta_y f_y(X) - \gamma_y [Y]$$

- produkce $[Z]$ aktivována AND-kompozicí faktorů X a Y :

$$\frac{d[Z]}{dt} = \beta_z f_z(X) f_z(Y) - \gamma_z [Z]$$

Vstupní funkce v C1-FFL-AND

- regulace $X \rightarrow Y$ charakterizována funkcí $f_Y(X)$

Vstupní funkce v C1-FFL-AND

- regulace $X \rightarrow Y$ charakterizována funkcí $f_y(X)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{xy} a maximální produkcí β_y
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(X, K_{xy})$

Vstupní funkce v C1-FFL-AND

- regulace $X \rightarrow Y$ charakterizována funkcí $f_y(X)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{xy} a maximální produkcí β_y
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(X, K_{xy})$
- regulace $X \rightarrow Z$ charakterizována funkcí $f_z(X)$

Vstupní funkce v C1-FFL-AND

- regulace $X \rightarrow Y$ charakterizována funkcí $f_y(X)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{xy} a maximální produkcí β_y
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(X, K_{xy})$
- regulace $X \rightarrow Z$ charakterizována funkcí $f_z(X)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{xz} a maximální produkcí β_{xz}
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(X, K_{xz})$

Vstupní funkce v C1-FFL-AND

- regulace $X \rightarrow Y$ charakterizována funkcí $f_y(X)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{xy} a maximální produkcí β_y
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(X, K_{xy})$
- regulace $X \rightarrow Z$ charakterizována funkcí $f_z(X)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{xz} a maximální produkcí β_{xz}
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(X, K_{xz})$
- regulace $Y \rightarrow Z$ charakterizována funkcí $f_z(Y)$

Vstupní funkce v C1-FFL-AND

- regulace $X \rightarrow Y$ charakterizována funkcí $f_y(X)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{xy} a maximální produkcí β_y
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(X, K_{xy})$
- regulace $X \rightarrow Z$ charakterizována funkcí $f_z(X)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{xz} a maximální produkcí β_{xz}
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(X, K_{xz})$
- regulace $Y \rightarrow Z$ charakterizována funkcí $f_z(Y)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{yz} a maximální produkcí β_{yz}
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(Y, K_{yz})$

Vstupní funkce v C1-FFL-AND

- regulace $X \rightarrow Y$ charakterizována funkcí $f_y(X)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{xy} a maximální produkcí β_y
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(X, K_{xy})$
- regulace $X \rightarrow Z$ charakterizována funkcí $f_z(X)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{xz} a maximální produkcí β_{xz}
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(X, K_{xz})$
- regulace $Y \rightarrow Z$ charakterizována funkcí $f_z(Y)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{yz} a maximální produkcí β_{yz}
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(Y, K_{yz})$
- kompozice $X \& Y \rightarrow Z$ je dána funkcí $f_z(X, Y) = f_z(X)f_z(Y)$

Vstupní funkce v C1-FFL-AND

- regulace $X \rightarrow Y$ charakterizována funkcí $f_y(X)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{xy} a maximální produkcí β_y
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(X, K_{xy})$
- regulace $X \rightarrow Z$ charakterizována funkcí $f_z(X)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{xz} a maximální produkcí β_{xz}
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(X, K_{xz})$
- regulace $Y \rightarrow Z$ charakterizována funkcí $f_z(Y)$
 - Hillova funkce s konstantou K_{yz} a maximální produkcí β_{yz}
 - aproximujeme step-funkcí $s^+(Y, K_{yz})$
- kompozice $X \& Y \rightarrow Z$ je dána funkcí $f_z(X, Y) = f_z(X)f_z(Y)$
 - aproximujeme součinem step-funkcí $s^+(X, K_{xz})s^+(Y, K_{yz})$
 - maximální produkce určena $\beta_z = \beta_{xz}\beta_{yz}$

Aproximace chování C1-FFL pomocí kinetické logiky

$$\frac{d[Y]}{dt} = \beta_y s^+(X, K_{xy}) - \gamma_y [Y]$$

$$\frac{d[Z]}{dt} = \beta_z s^+(X, K_{xz}) s^+(Y, K_{yz}) - \gamma_z [Z]$$

Aproximace chování C1-FFL pomocí kinetické logiky

$$\frac{d[Y]}{dt} = \beta_y s^+(X, K_{xy}) - \gamma_y [Y]$$

Aproximace chování C1-FFL pomocí kinetické logiky

$$\frac{d[Y]}{dt} = \beta_y s^+(X, K_{xy}) - \gamma_y [Y]$$

- pro $[X] \gg K_{xy}$:

$$\frac{d[Y]}{dt} = \beta_y - \gamma_y [Y]$$

Aproximace chování C1-FFL pomocí kinetické logiky

$$\frac{d[Y]}{dt} = \beta_y s^+(X, K_{xy}) - \gamma_y [Y]$$

- pro $[X] \gg K_{xy}$:

$$\frac{d[Y]}{dt} = \beta_y - \gamma_y [Y]$$

- pro $[X] \ll K_{xy}$:

$$\frac{d[Y]}{dt} = -\gamma_y [Y]$$

Aproximace chování C1-FFL pomocí kinetické logiky

$$\frac{d[Z]}{dt} = \beta_z s^+(X, K_{xz}) s^+(Y, K_{yz}) - \gamma_z [Z]$$

Aproximace chování C1-FFL pomocí kinetické logiky

$$\frac{d[Z]}{dt} = \beta_z s^+(X, K_{xz}) s^+(Y, K_{yz}) - \gamma_z [Z]$$

- pro $[X] \gg K_{xz}$ a $[Y] \gg K_{yz}$:

$$\frac{d[Z]}{dt} = \beta_z - \gamma_z [Z]$$

Aproximace chování C1-FFL pomocí kinetické logiky

$$\frac{d[Z]}{dt} = \beta_z s^+(X, K_{xz}) s^+(Y, K_{yz}) - \gamma_z [Z]$$

- pro $[X] \gg K_{xz}$ a $[Y] \gg K_{yz}$:

$$\frac{d[Z]}{dt} = \beta_z - \gamma_z [Z]$$

- pro $[X] \ll K_{xz}$ nebo $[Y] \ll K_{yz}$:

$$\frac{d[Z]}{dt} = -\gamma_z [Z]$$

Aproximace chování C1-FFL pomocí kinetické logiky

- celkem pro $[X] \gg K_{xz}$ a $[Y] \gg K_{yz}$ máme tedy soustavu

$$\frac{d[Y]}{dt} = \beta_y - \gamma_y[Y]$$

$$\frac{d[Z]}{dt} = \beta_z - \gamma_z[Z]$$

Aproximace chování C1-FFL pomocí kinetické logiky

- celkem pro $[X] \gg K_{xz}$ a $[Y] \gg K_{yz}$ máme tedy soustavu

$$\frac{d[Y]}{dt} = \beta_y - \gamma_y[Y]$$

$$\frac{d[Z]}{dt} = \beta_z - \gamma_z[Z]$$

- pro $[X] \gg K_{xz}$ a $[Y] \ll K_{yz}$:

$$\frac{d[Y]}{dt} = \beta_y - \gamma_y[Y]$$

$$\frac{d[Z]}{dt} = -\gamma_z[Z]$$

Aproximace chování C1-FFL pomocí kinetické logiky

- celkem pro $[X] \ll K_{xz}$ ($[Y]$ libovolné):

$$\frac{d[Y]}{dt} = -\gamma_y[Y]$$

$$\frac{d[Z]}{dt} = -\gamma_z[Z]$$

Zpoždění transkripce pomocí C1-FFL

- předpokládejme konstantní přítomnost $\text{sig}X$ v dostatečné koncentraci, $X \gg K_{xy}$
- dále předpokládejme iniciační podmínky $Y(0) = 0$, $Z(0) = 0$
- pro vývoj $[Y]$ v čase platí:

Zpoždění transkripce pomocí C1-FFL

- předpokládejme konstantní přítomnost $sigX$ v dostatečné koncentraci, $X \gg K_{xy}$
- dále předpokládejme iniciační podmínky $Y(0) = 0$, $Z(0) = 0$
- pro vývoj $[Y]$ v čase platí:

$$Y(t) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y t})$$

Zpoždění transkripce pomocí C1-FFL

- předpokládejme konstantní přítomnost $sigX$ v dostatečné koncentraci, $X \gg K_{xy}$
- dále předpokládejme iniciační podmínky $Y(0) = 0$, $Z(0) = 0$
- pro vývoj $[Y]$ v čase platí:

$$Y(t) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y t})$$

- $[Y]$ se vyvíjí ke stabilní koncentraci $Y_{st} = \frac{\beta_y}{\gamma_y}$

Zpoždění transkripce pomocí C1-FFL

- předpokládejme konstantní přítomnost $\text{sig}X$ v dostatečné koncentraci, $X \gg K_{xy}$
- dále předpokládejme iniciační podmínky $Y(0) = 0$, $Z(0) = 0$
- pro vývoj $[Y]$ v čase platí:

$$Y(t) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y t})$$

- $[Y]$ se vyvíjí ke stabilní koncentraci $Y_{st} = \frac{\beta_y}{\gamma_y}$
- v průběhu vývoje k Y_{st} $[Y]$ překročí prahovou hodnotu K_{yz} , která aktivuje produkci $[Z]$

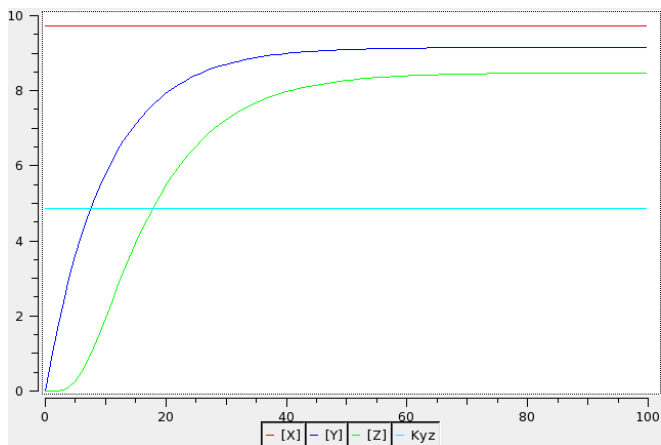
Zpoždění transkripce pomocí C1-FFL

- předpokládejme konstantní přítomnost $sigX$ v dostatečné koncentraci, $X \gg K_{xy}$
- dále předpokládejme iniciační podmínky $Y(0) = 0$, $Z(0) = 0$
- pro vývoj $[Y]$ v čase platí:

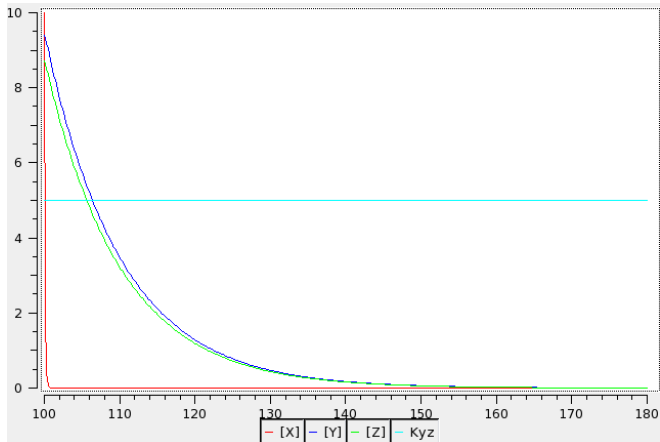
$$Y(t) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y t})$$

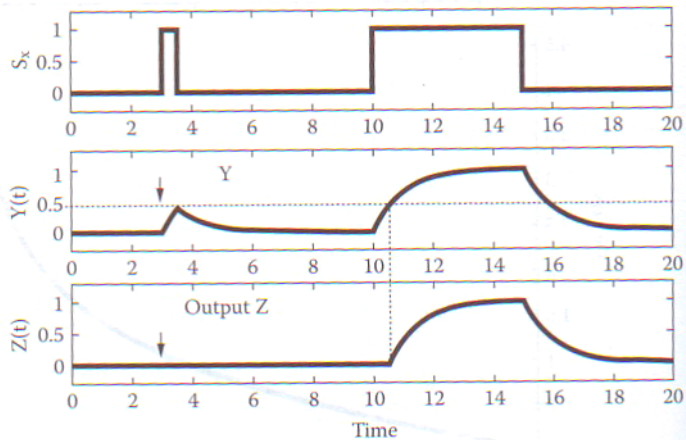
- $[Y]$ se vyvíjí ke stabilní koncentraci $Y_{st} = \frac{\beta_y}{\gamma_y}$
- v průběhu vývoje k Y_{st} $[Y]$ překročí prahovou hodnotu K_{yz} , která aktivuje produkci $[Z]$
- dochází ke zpoždění náběhu $[Z]$ oproti $[Y]$

Zpoždění transkripce pomocí C1-FFL

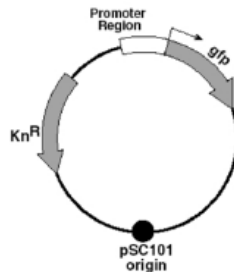
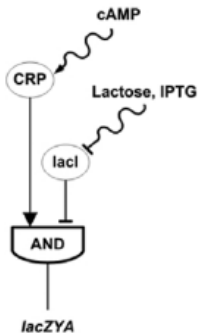
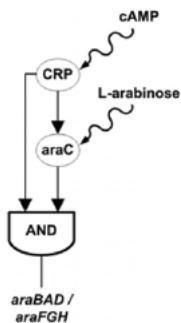


Chování C1-FFL při vypnutí sigX



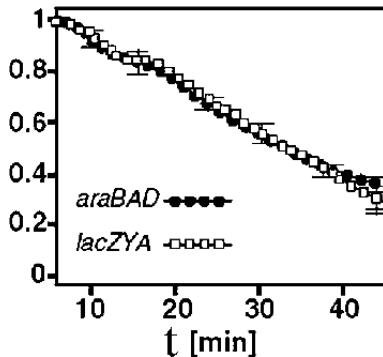
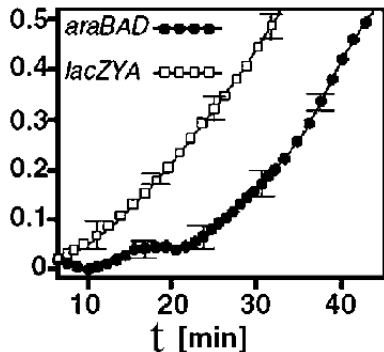
C1-FFL zvyšuje robustnost

Zpoždění transkripce pomocí C1-FFL – experiment



S. Mangan, A. Zaslaver and U. Alon, The Coherent Feedforward Loop Serves as a Sign-sensitive Delay Element in Transcription Networks. *JMB*, Vol 334/2 pp 197-204 (2003).

Zpoždění transkripce pomocí C1-FFL – experiment



S. Mangan, A. Zaslaver and U. Alon, The Coherent Feedforward Loop Serves as a Sign-sensitive Delay Element in Transcription Networks. *JMB*, Vol 334/2 pp 197-204 (2003).

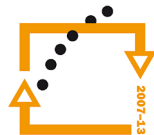
C1-FFL – shrnutí

- nejzastoupenější 3-uzlový motiv
- funguje jako zpoždovač reakce na vstupní signál
- zvyšuje robustnost
- výstupní protein je produkován pouze v případě permanentní přítomnosti signálu *sigX*
- v případě vypnutí *sigX* ke zpoždění reakce *Z* nedochází
- C1-FFL je tedy zpoždovač citlivý na kladnou změnu signálu *sigX*

Poděkování

Předmět připravován za podpory projektu OPvK Vzdělání pro konkurenceschopnost, projekt *“Inovace bakalářského a magisterského studijního oboru Bioinformatika ve směru Systémová biologie”*, reg. číslo CZ.1.07/2.2.00/07.0464.

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



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ