

IV117: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

17.9.2008

Obsah

Informace o předmětu

Úvod

Historie

Základní pojmy a principy

Obsah

Informace o předmětu

Úvod

Historie

Základní pojmy a principy

Náplň předmětu

- výklad základních principů systémové biologie
- utvoření paralely formální systém — živý organismus
- praktické seznámení s metodami modelování a simulace
 - matematické metody
 - výpočetní metody
- stránky předmětu:
<http://www.fi.muni.cz/~xsafran1/IV117/>

Osnova

1. Historie a zaměření systémové biologie
2. Základní pojmy a principy
3. Modelové organismy
4. Zdroje biologických dat
5. Specifikace biologického systému
6. Biologické sítě a dráhy
7. Statická analýza biologického systému
8. Funkční modelování a simulace (dynamika biologických systémů)
9. Validace modelu
10. Návrh a rekonstrukce biologických systémů

Požadavky na ukončení

- vypracování projektu 60 bodů
 - zadání bude zveřejněno do 5.11.
 - práce ve skupinách (doporučeno po dvojicích)
 - max. 120 bodů za projekt, rozděleno rovným dílem mezi členy skupiny
 - během zkouškového období proběhne prezentace projektů
- závěrečný test 40 bodů
- možnost zisku bonusových bodů za aktivitu na přednáškách
- kolokvium: min. 40 bodů
- zkouška: min. 45 bodů pro známku E

Obsah

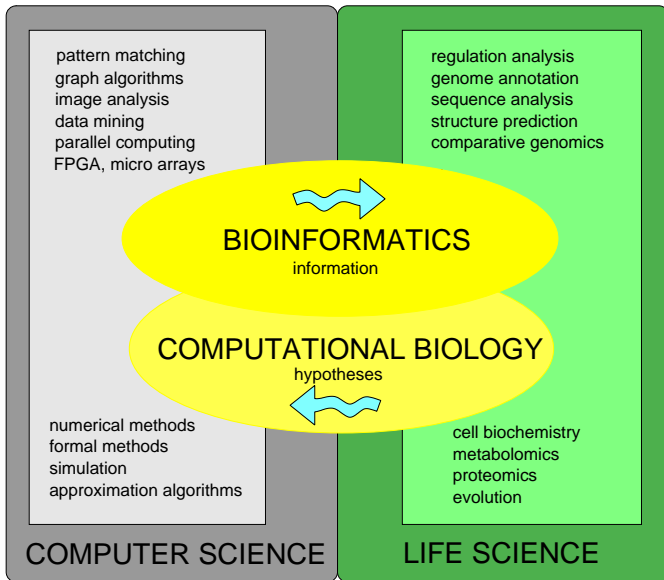
Informace o předmětu

Úvod

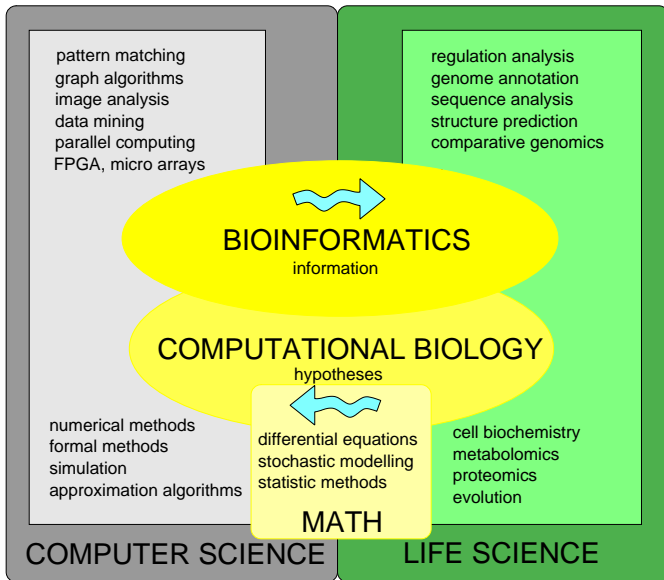
Historie

Základní pojmy a principy

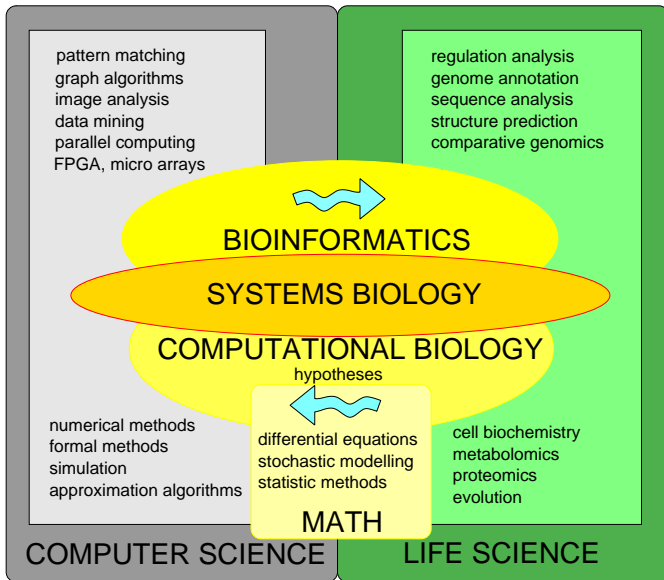
Informatika versus živé vědy



Informatika versus živé vědy



Organismus jako systém — Systémová biologie



Systémová biologie

- nový vědecký směr v biologii s podporou neživých věd
- paradigma: komplexní pohled (opak redukcionismu)
- organismus chápán jako komplexní systém (biologický systém)
- předmětem studia jsou interakce mezi jeho komponentami
- kořeny v živých i neživých vědách
 - biochemie a molekulární biologie (kinetika enzymů)
 - matematická simulace a teorie řízení
- intenzivní výzkum od roku 2000
- vyžaduje úzkou kooperaci: biolog – matematik – informatik

Úrovně pohledu na biologický systém

- Kitano H. “Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology”. *Curr Genet.* 2002
1. zachycení struktury systému
- interakce látek v buňce definované chemickými reakcemi
 - obtížné získat kvantitativní informace (parametry reakcí)

Úrovně pohledu na biologický systém

- Kitano H. “Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology”. Curr Genet. 2002
1. zachycení struktury systému
 - interakce látek v buňce definované chemickými reakcemi
 - obtížné získat kvantitativní informace (parametry reakcí)
 2. analýza chování systému
 - intra vs. intercelulární pohled
 - záleží na míře kvantitativních znalostí
 - různé metody – experimentální a výpočetní (simulace)
 - chování v extrémních podmínkách (hladovění, tlak, ...)

Úrovně pohledu na biologický systém

- Kitano H. “Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology”. *Curr Genet.* 2002
1. zachycení struktury systému
 - interakce látek v buňce definované chemickými reakcemi
 - obtížné získat kvantitativní informace (parametry reakcí)
 2. analýza chování systému
 - intra vs. intercelulární pohled
 - záleží na míře kvantitativních znalostí
 - různé metody – experimentální a výpočetní (simulace)
 - chování v extrémních podmínkách (hladovění, tlak, ...)
 3. řízení systému
 - vývoj léčiv, genetické modifikace

Úrovně pohledu na biologický systém

- Kitano H. “Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology”. Curr Genet. 2002

1. zachycení struktury systému

- interakce látek v buňce definované chemickými reakcemi
- obtížné získat kvantitativní informace (parametry reakcí)

2. analýza chování systému

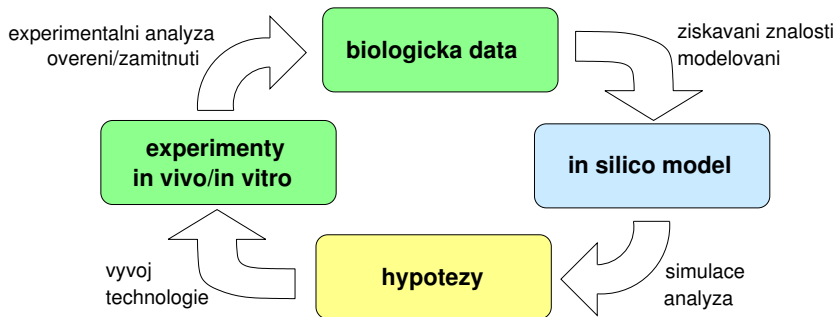
- intra vs. intercelulární pohled
- záleží na míře kvantitativních znalostí
- různé metody – experimentální a výpočetní (simulace)
- chování v extrémních podmínkách (hladovění, tlak, ...)

3. řízení systému

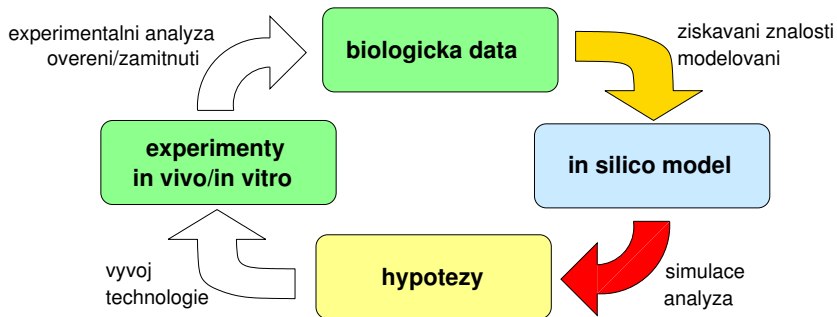
- vývoj léčiv, genetické modifikace

4. konstrukce biologického systému

Průběh výzkumu v systémové biologii



Průběh výzkumu v systémové biologii



Obsah

Informace o předmětu

Úvod

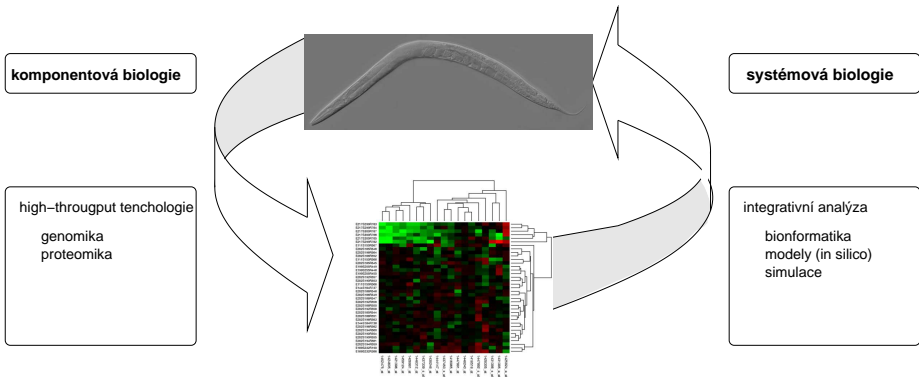
Historie

Základní pojmy a principy

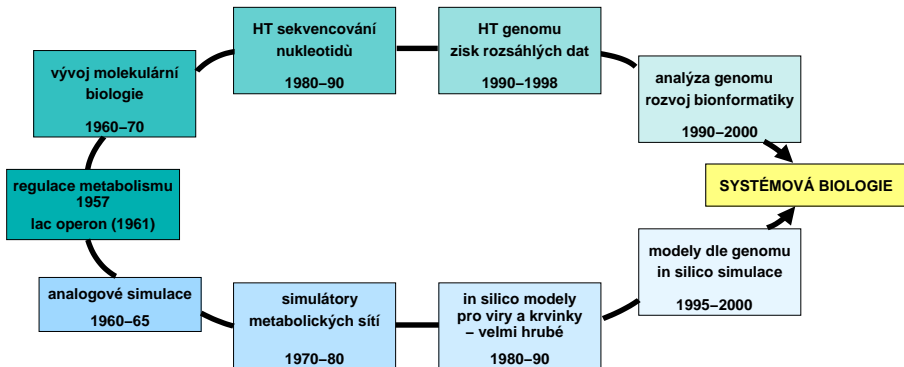
Od redukcionismu k integrativnímu přístupu

- ve druhé polovině 20.stol. výzkum zaměřený na individuální komponenty
 - objev Lac operonu a mechanismu transkripce (J. Monod, F. Jacob)
 - sekvenování genomu
 - objevy proteinů a jejich chemických sloučenin
 - biologické funkce individuálních komponent
- na počátku 21.stol. prudký vývoj
 - sekvenován genom většiny organismů včetně člověka
 - začíná vznikat “katalog buněčných komponent” jednotlivých organismů
 - masivní identifikace komponent (jednotlivých genů) a jejich funkce
 - genomika, proteomika, metabolomika
- umožněno díky high-throughput technologiím
 - DNA mikročip

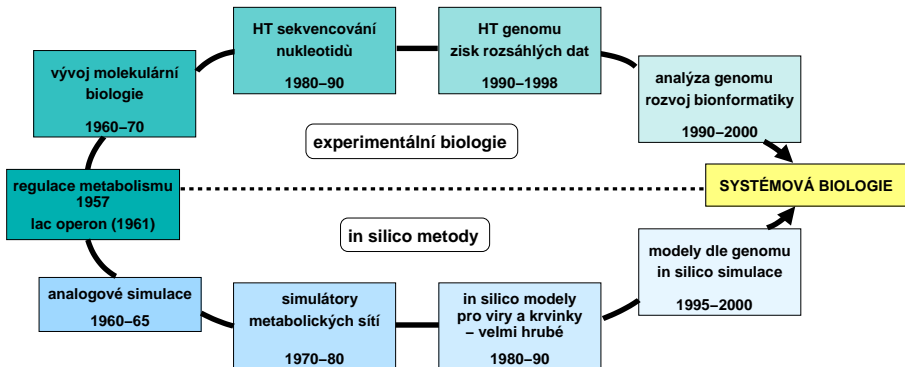
Od redukcionismu k integrativnímu přístupu



Historický vývoj



Historický vývoj



Obsah

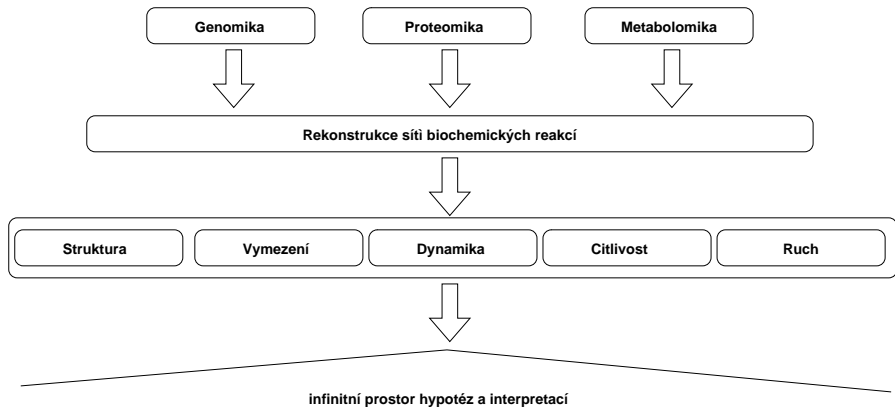
Informace o předmětu

Úvod

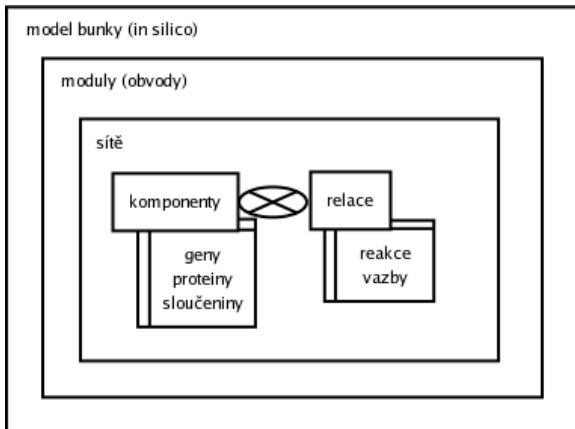
Historie

Základní pojmy a principy

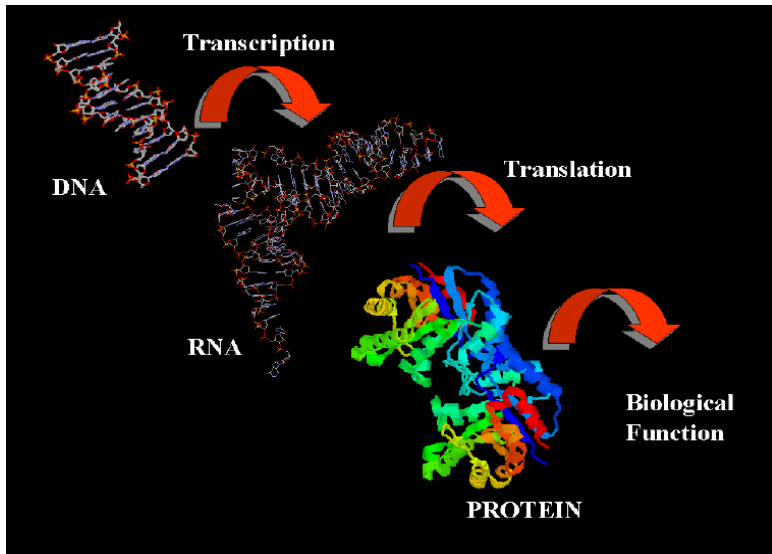
Od komponent k hypotézám



Koncept hierarchie



Centrální dogma



Základní molekuly organismu („atomy syntaxe“)

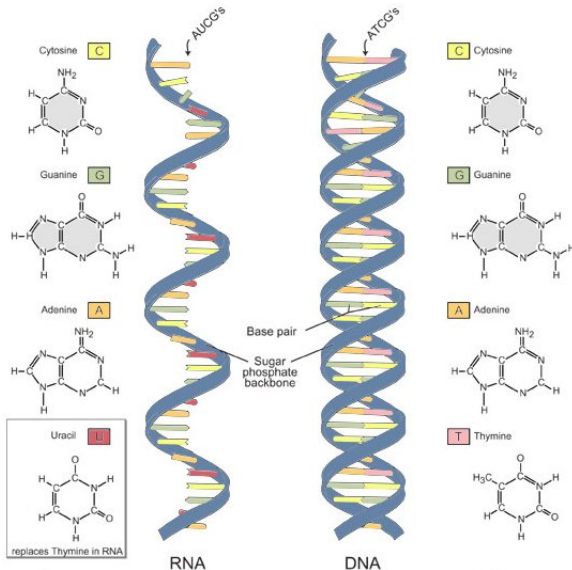
- **DNA**

- kyselina deoxyribonukleová
- složena ze dvou řetězců nukleotidů $\{A, G, C, T\}$
- primární struktura — sekvence nukleotidů
- sekundární struktura — šroubovice (double helix)
- stabilní molekula
- obsahuje genetický kód (genom)

- **RNA**

- kyselina ribonukleová
- zpravidla jeden řetězec nukleotidů $\{A, G, C, U\}$
- nestabilní molekula
- přenáší genetickou informaci
- několik typů — mRNA (informační), tRNA (transferová), rRNA

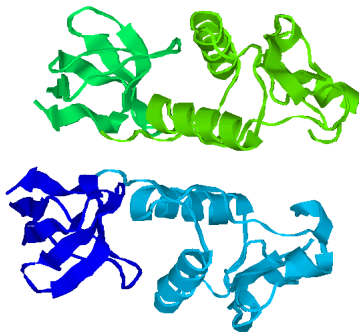
Základní molekuly organismu („atomy syntaxe“)



Základní molekuly organismu („atomy syntaxe“)

- **protein**

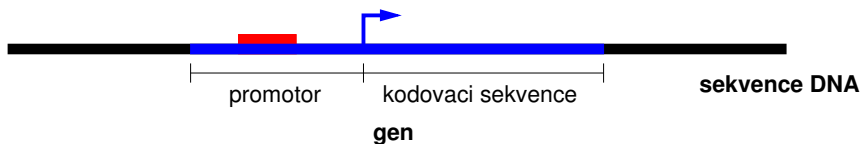
- molekula složená z aminokyselin
- mají složité prostorové (terciální) struktury
- nestabilní
- výskyt v cytoplasmě i extracelulárně
- tvoří komplexy s ostatními proteiny
- umožňují a ovlivňují biochemické procesy



Funkční význam („sémantika“)

[DNA]

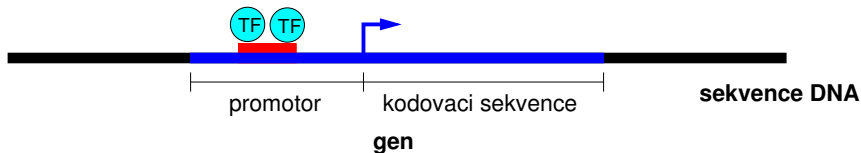
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
 - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
 - prokaryota – gen je ucelená sekvence
 - eukaryota – gen roz distribuován po vlákně DNA
 - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



Funkční význam („sémantika“)

[DNA]

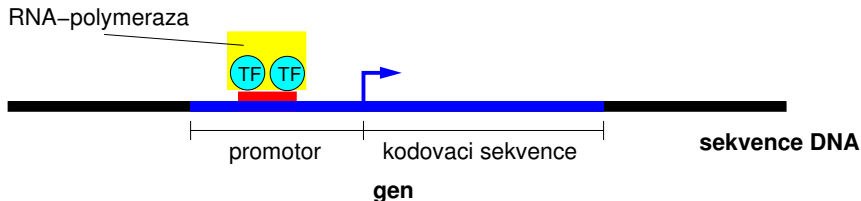
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
 - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
 - prokaryota – gen je ucelená sekvence
 - eukaryota – gen roz distribuován po vlákně DNA
 - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



Funkční význam („sémantika“)

[DNA]

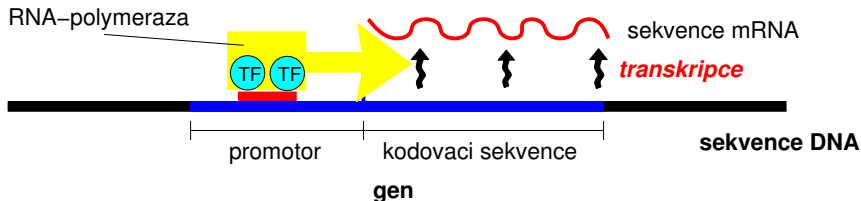
- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
 - obsažen vždy kompletní v právě jednom vlákně DNA
 - prokaryota – gen je ucelená sekvence
 - eukaryota – gen roz distribuován po vlákně DNA
 - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



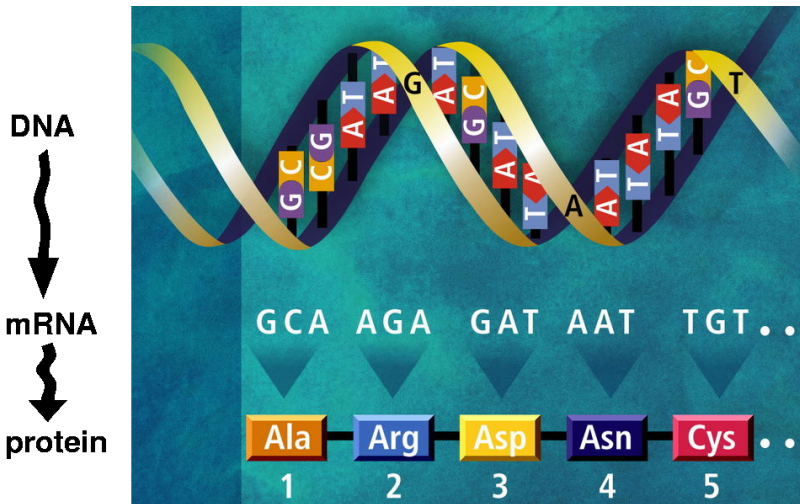
Funkční význam („sémantika“)

[DNA]

- genom = geny + nekódující sekvence DNA
- **gen** – kód (předpis) pro tvorbu proteinu
 - obsažen vždy kompletní v právě jedné vlákně DNA
 - prokaryota – gen je ucelená sekvence
 - eukaryota – gen roz distribuován po vlákně DNA
 - gen = řídicí sekvence (promotor) + kódovací sekvence



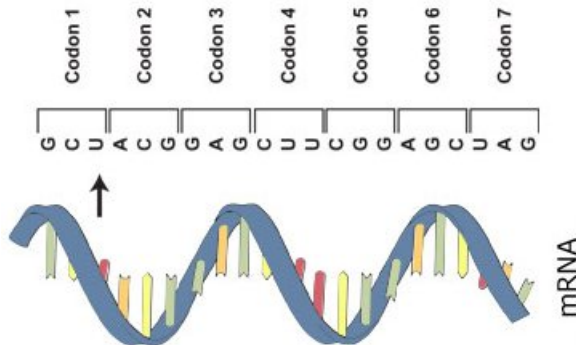
Transkripce a translace genetického kódu



Funkční význam („sémantika“)

[mRNA]

- messenger (informační) RNA
- transkripční médium
- kopíruje a přenáší kódující sekvenci DNA
- uspořádání do tripletů nukleotidů – **kodony**



Funkční význam („sémantika“)

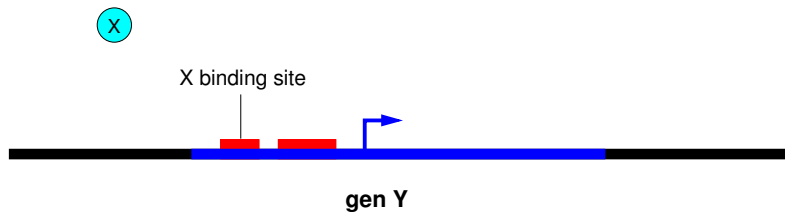
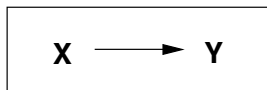
[tRNA]

- transfer (transferová) RNA
- translační médium
- molekula tRNA obsahuje právě jeden **antikodon**
- antikodon kóduje jednu z 20 aminokyselin
- mapováním antikodonů na kodony mRNA je vyrobena primární struktura proteinu

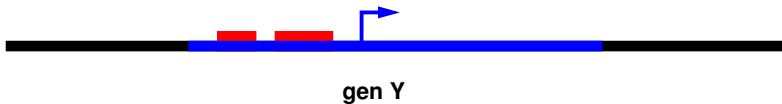
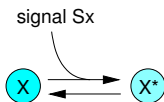
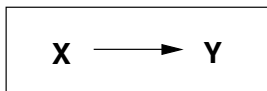
[protein]

- funkce enzymu
- receptor externího signálu
- regulátor transkripce – transkripční faktor (TF)
 - aktivátor
 - represor
- katalyzátor metabolismu

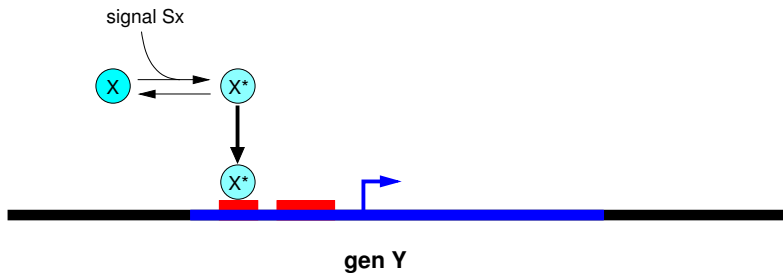
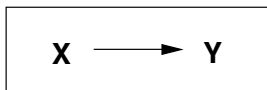
Příklad aktivátoru



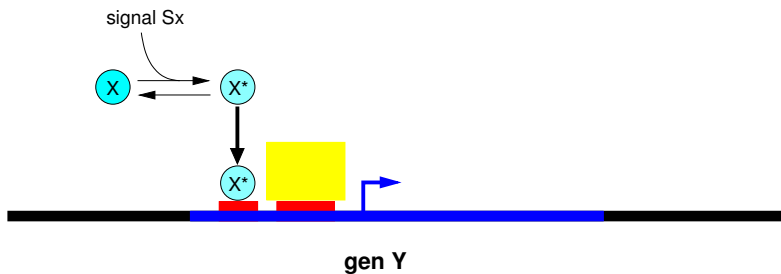
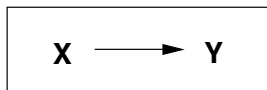
Příklad aktivátoru



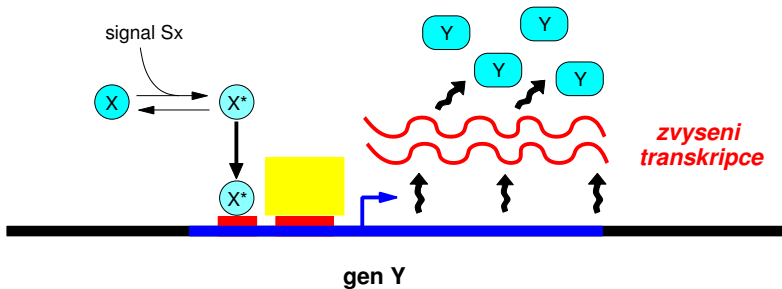
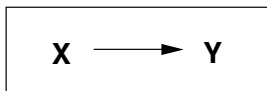
Příklad aktivátoru



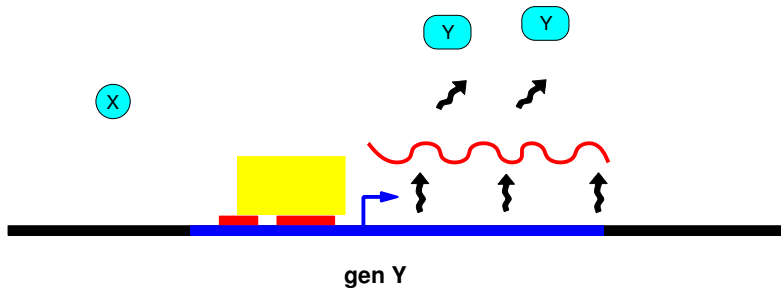
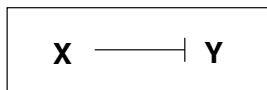
Příklad aktivátoru



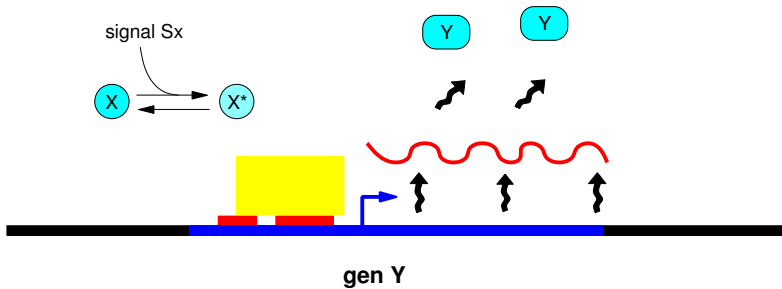
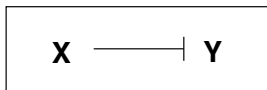
Příklad aktivátoru



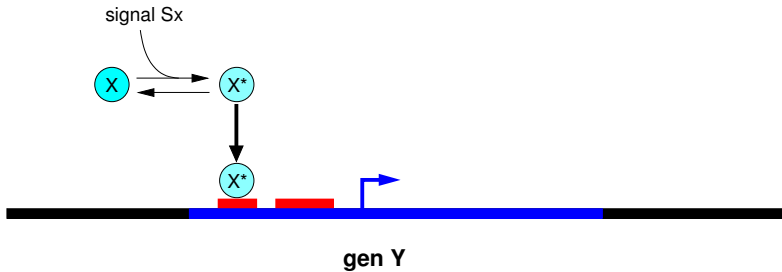
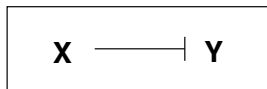
Příklad represoru

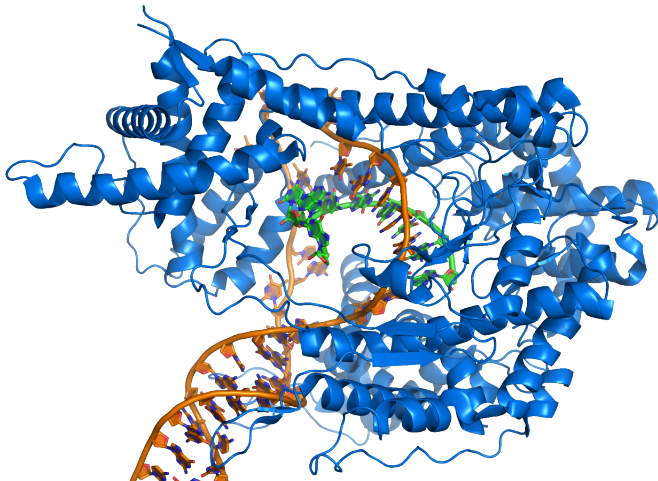


Příklad represoru

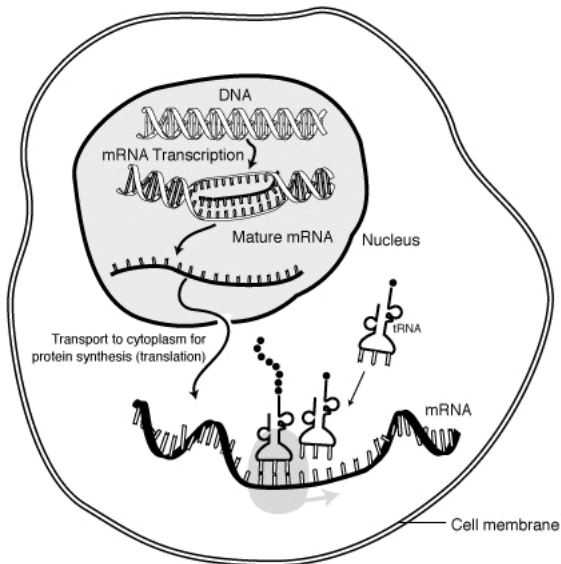


Příklad represoru





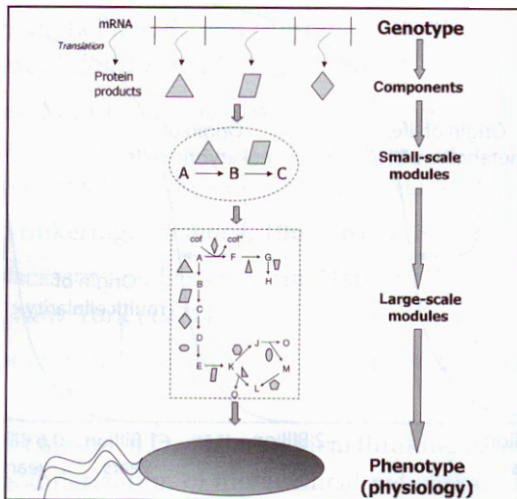
Transkripce v eukaryotické buňce



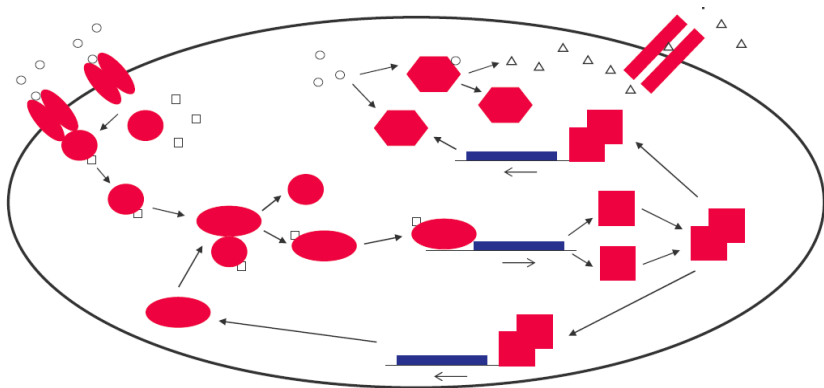
Centrální dogma — shrnutí

- motor biochemie řídící živý organismus
- exprese genu \equiv koncentrace kódovaného proteinu
- transkripce + translace probíhá dlouho (v řádu minut)
- posttranslační modifikace — tvorba vyšší prostorové struktury
- u eukaryotických buněk posttranskripční úpravy
 - sestřihování (slicing)

Implementace konceptu hierarchie

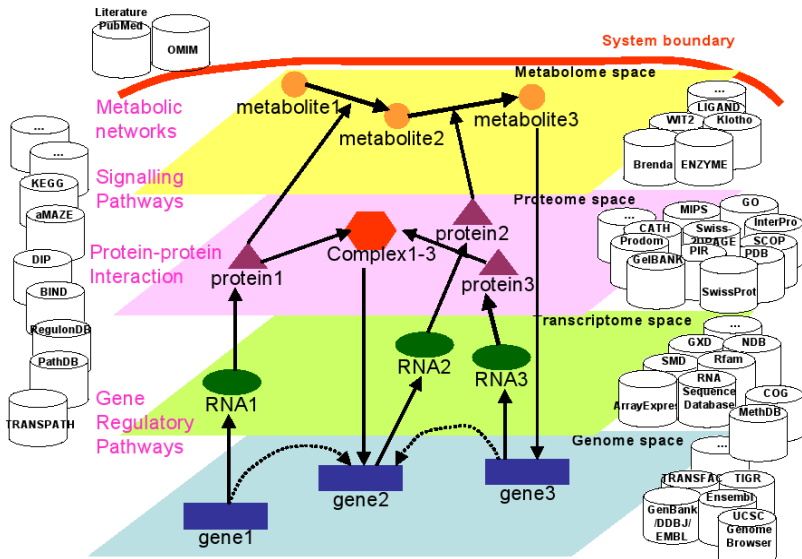


Biochemické procesy v buňce



- molekulární komponenty – proteiny, DNA, RNA,...
- interakce na různých úrovních (transkripce, metabolismus,...)
- příjem signálů na membráně

Funkční vsrtyvy buňky



Funkční vrstvy buňky

vrstva metabolismu

- rozsáhlý soubor katalytických (enzymových) reakcí
- příjem a zpracování energie v buňce
- rozklad a syntéza látek

transdukce signálů

- kaskády reakcí zpravovávající externí/interní signál
- receptory externích signálů na membráně

interakce proteinů

- tvorba proteinových komplexů
 - transkripční faktory a enzymy metabolismu

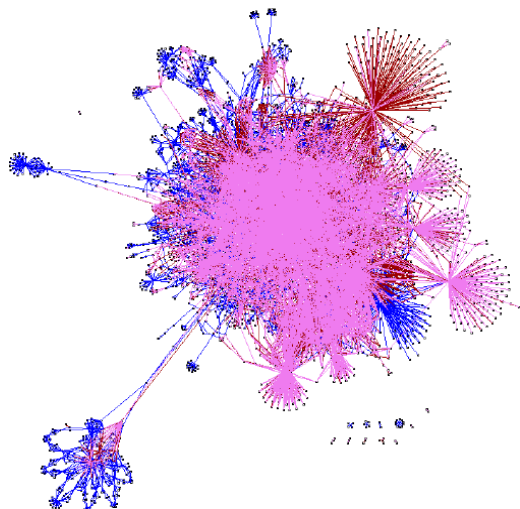
transkripční regulace

- řízení proteosyntézy

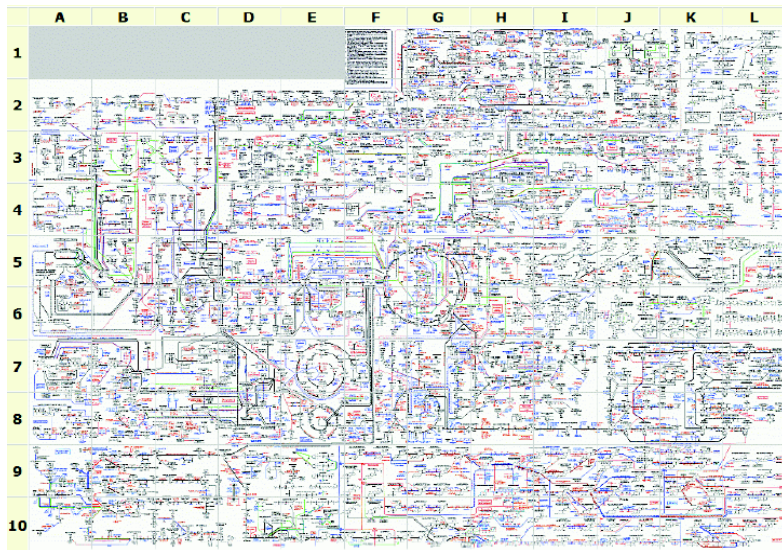
Biologické sítě a dráhy

- biochemická interakce molekul popsaná grafem
- uzly
 - molekuly/komplexy biochemických látek
 - biochemické reakce
- hrany
 - regulace (aktivace, represe, katalýza)
 - příslušnost k reakci (produkt, zdroj)
- dráhy — zaměřené na určitá specifika (látky, reakce)
 - typicky signální dráhy
- sítě — komplexní interakce
- různé úrovně abstrakce

Interakce proteinů

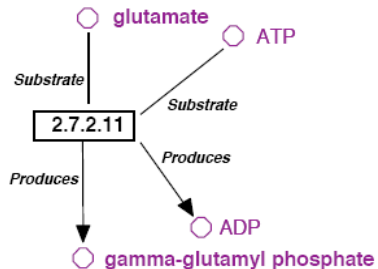


Metabolická dráha

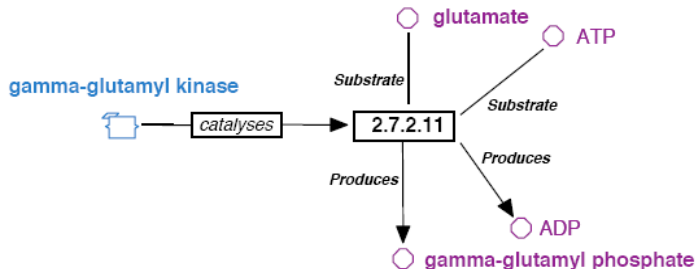


Konstrukce sítě — reakce

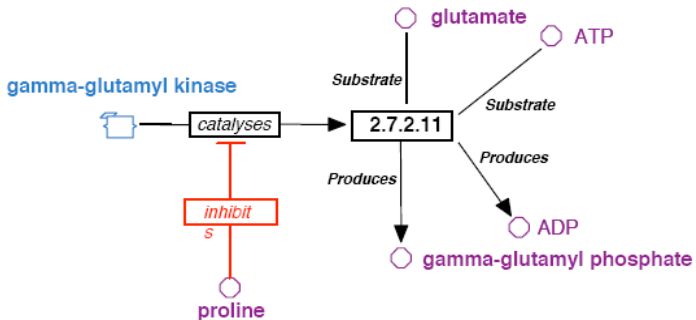
glutamate + ATP \rightarrow gammaglutamylphosphate + ADP



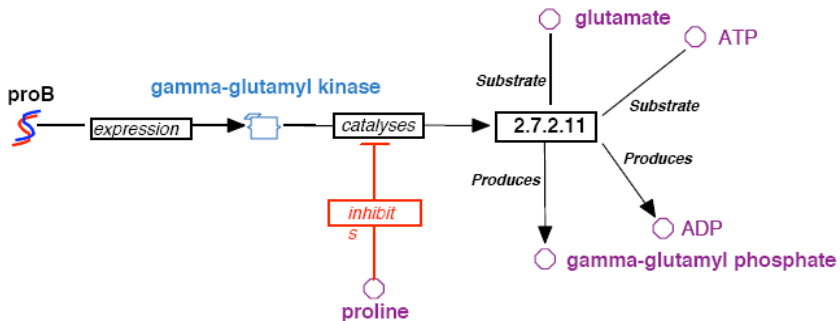
Konstrukce sítě — enzymová katalýza



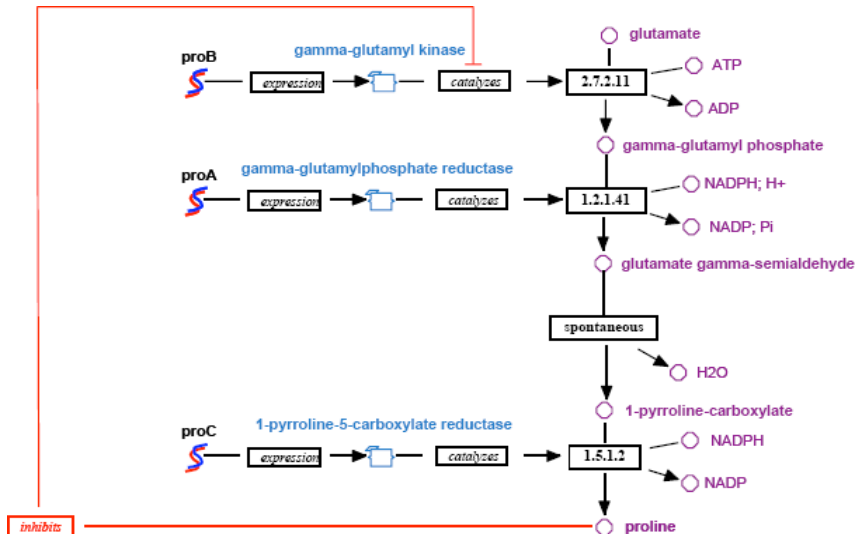
Konstrukce sítě — inhibice/aktivace



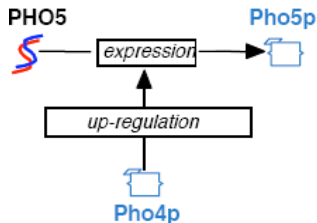
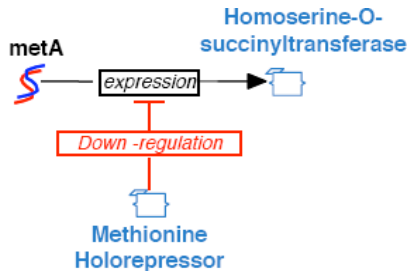
Konstrukce sítě — transkripce



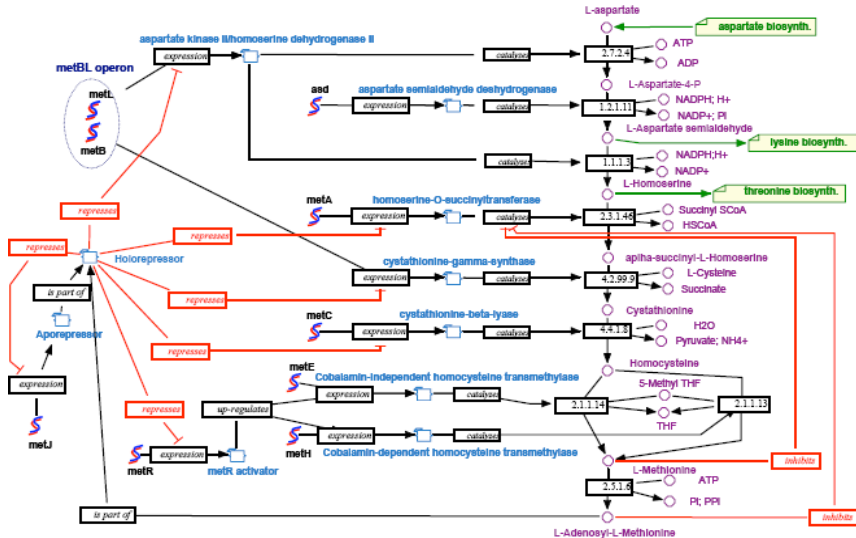
Konstrukce sítě — negativní vazba



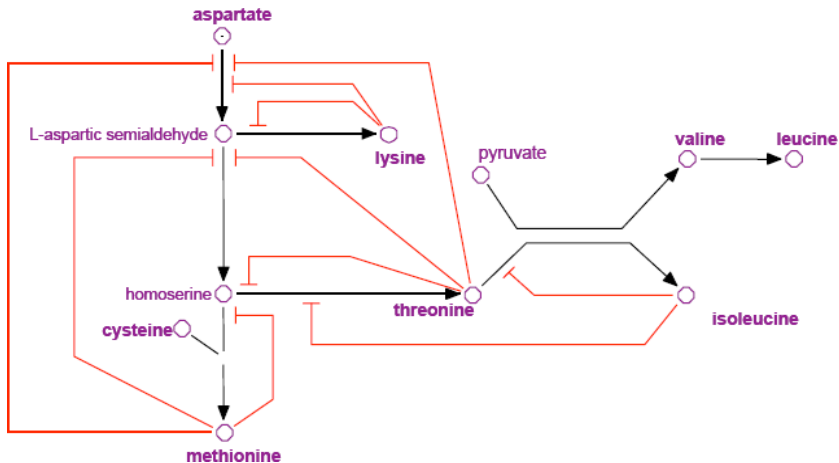
Konstrukce sítě — transkripční regulace



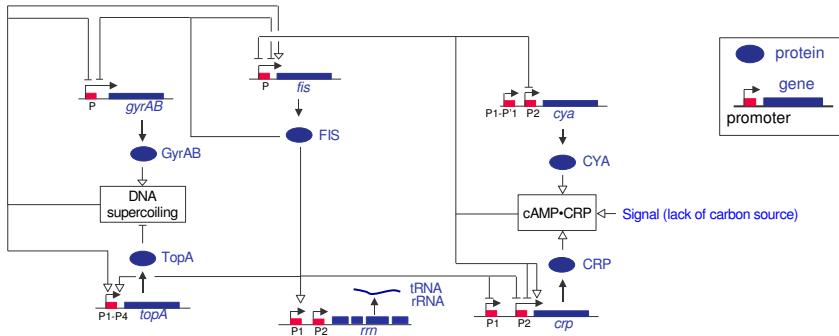
Příklad metabolické dráhy



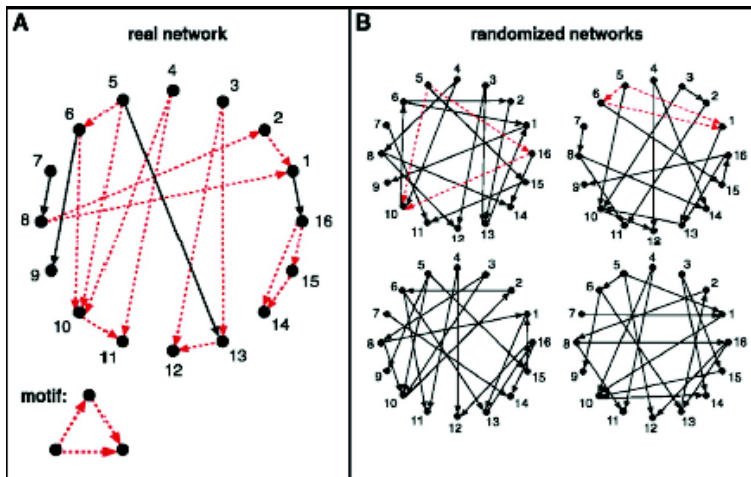
Abstrakce metabolické dráhy – schematický diagram



Transkripční síť — genetická regulace v *E.coli*



Identifikace motivů



Biologické sítě — shrnutí

- klíčem ke studiu chování organismu, evoluce
- představují základní informaci pro tvorbu modelu
- v průběhu evoluce může docházet k přidávání/ubírání hran
- hvězdicovitý charakter propojení – scale-free networks
 - několik uzlů funguje jako hub
 - většina uzlů má nízký stupeň konektivity
 - hierarchická topologie
 - robustní vůči náhodným poruchám
- zkoumání opakujících se **síťových motivů**
 - pozitivní/negativní zpětná vazba
 - cykly
- hledání alternativních drah (výměna substrátů, produktů)

Tvorba in silico modelu

- pilířem jsou biochemické reakce
- model reprezentován staticky biologickou sítí
- nezávislý na výpočetních a analyzačních nástrojích (modelování dynamiky)
- obecný popisovací jazyk — Systems Biology Markup Language (SBML) – <http://www.sbml.org>
- analýza spočívá v simulaci dynamiky reakcí
 - vývoj substrátů v čase
- různé přístupy k modelování dynamiky, aproximace
 - spojité/diskrétní
 - deterministické/stochastické

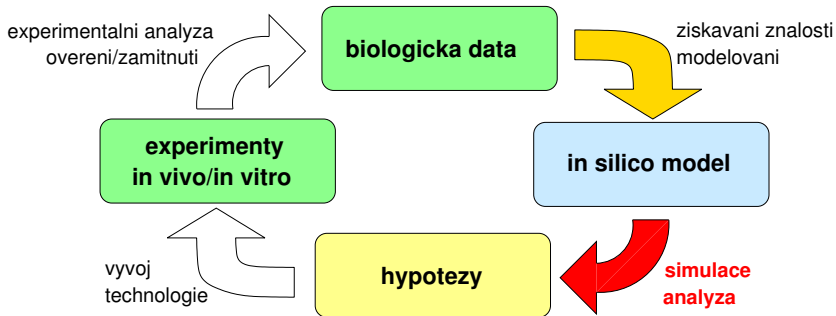
Rizika výzkumu

- dogmata nesmí být přeceňována
 - “le programme génétique” [Monod, Jacob]
 - genetický determinismus
 - “the selfish gene” [Dawkins]
- hypotézy musí být řádně testovány
- etická rizika






Shrnutí

- biologický systém definován interakcemi mezi jeho komponentami
- interakce jsou omezeny základními zákony chemie ale i evolučním vývojem
- syntaxí organismu-systému je síť komponent
- sémantikou organismu-systému je jeho funkce (dynamika)
- základní koncepty systémové biologie
 - důraz na interakci, součinnost
 - hierarchie
 - vymezení relevantního podprostoru možností

Shrnutí



Literatura

-  Kitano, H. *Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology.* Curr Genet., 2002.
-  Palsson, B. *Systems Biology: Properties of Reconstructed Networks.* Cambridge University Press, 2006.
-  Alon, U. *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits.* Chapman & Hall, 2006.
-  Bower, J.M. & Bolouri, H. *Computational Modeling of Genetic and Biochemical Networks.* Bradford Book, 2001.
-  Noble, D. *The Music of Life: Biology Beyond the Genome* Oxford University Press, 2006.