

IV117: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

17.12.2008

Obsah

Epilog – systémovost živých organismů

Obsah

Epilog – systémovost živých organismů

Systematičnost v biologii?

- biologické systémy determinovány hierarchií biologických sítí
- biologické sítě jsou modulární
 - omezená propojenost (souvislost)
 - interakce pouze mezi specifickými uzly
 - komplexní řízení složitých (pod)úkolů

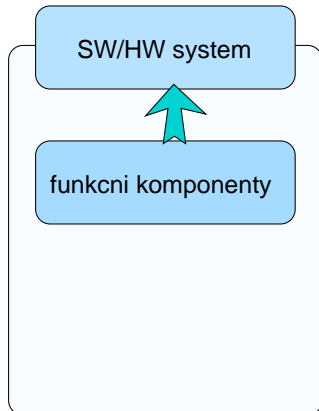
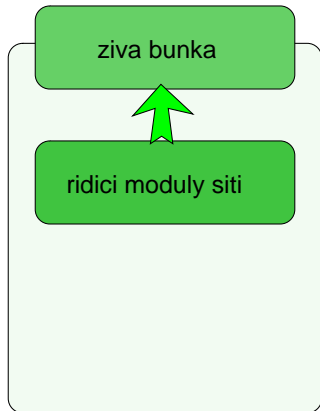
Systematičnost v biologii?

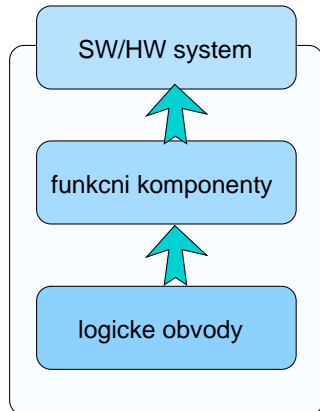
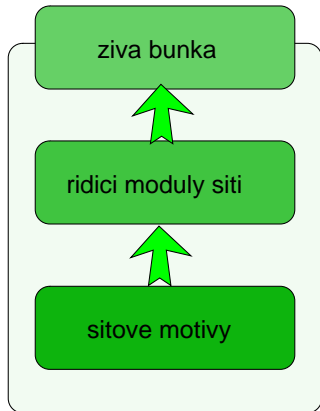
- biologické systémy determinovány hierarchií biologických sítí
- biologické sítě jsou modulární
 - omezená propojenost (souvislost)
 - interakce pouze mezi specifickými uzly
 - komplexní řízení složitých (pod)úkolů
- souvislé (nemodulární) propojení by znamenalo:
 - jednoduchý globální mechanismus
 - vhodné pouze pro velmi stabilní (příhodné) prostředí

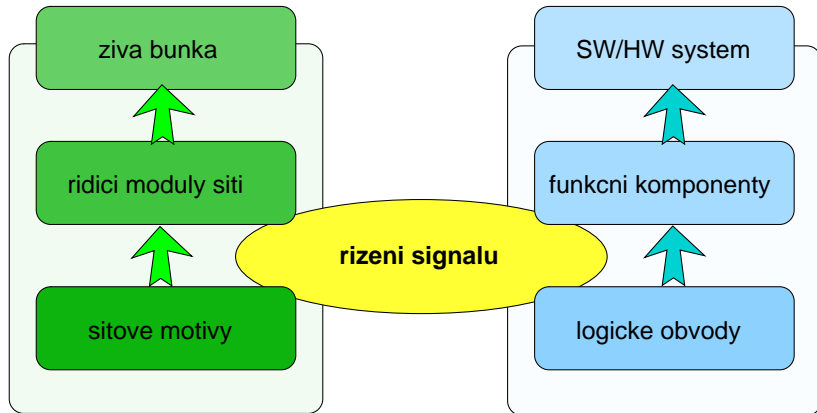
Biologie vs. inženýrství

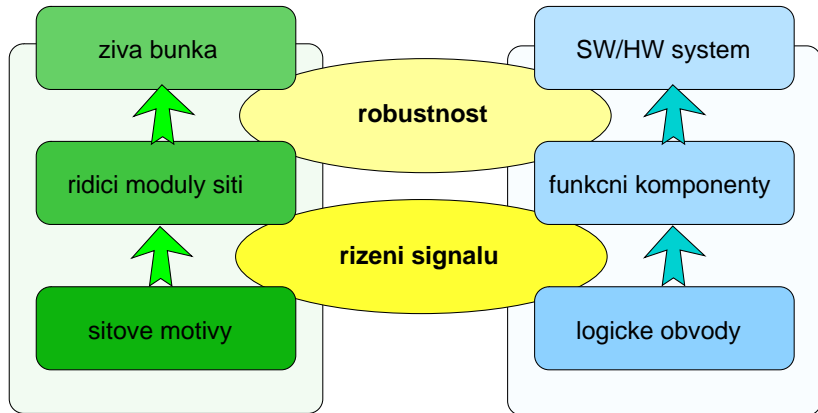
živá buňka

SW/HW system

Biologie vs. inženýrství

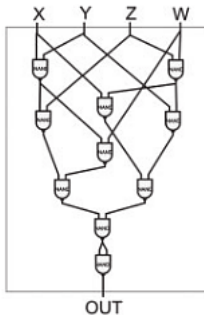
Biologie vs. inženýrství

Biologie vs. inženýrství

Biologie vs. inženýrství

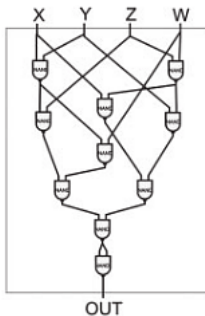
Biologie vs. inženýrství

- v inženýrství vyrábíme optimální obvod pro řešení určitého problému
 - hledáme funkci několika vstupních signálů
 - výstupem této fce je požadovaná reakce systému



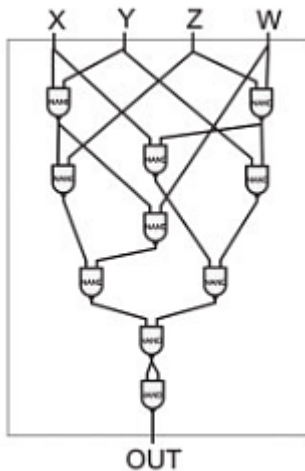
Biologie vs. inženýrství

- evoluce hledá optimální síť pro řízení určité fyziologické aktivity
 - opět fce několika vstupních signálů ovlivňujících danou aktivitu
 - výstupem této fce je např. změna produkce určitého proteinu



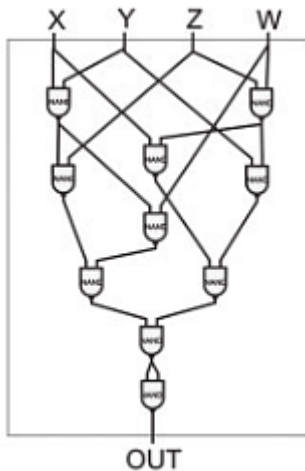
Nemodulární systém

$(X \text{ XOR } Y) \text{ AND } (Z \text{ XOR } W)$



Nemodulární systém

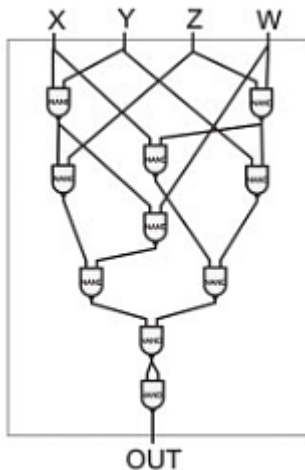
$(X \text{ XOR } Y) \text{ AND } (Z \text{ XOR } W)$



- optimální obvod pro výpočet dané funkce

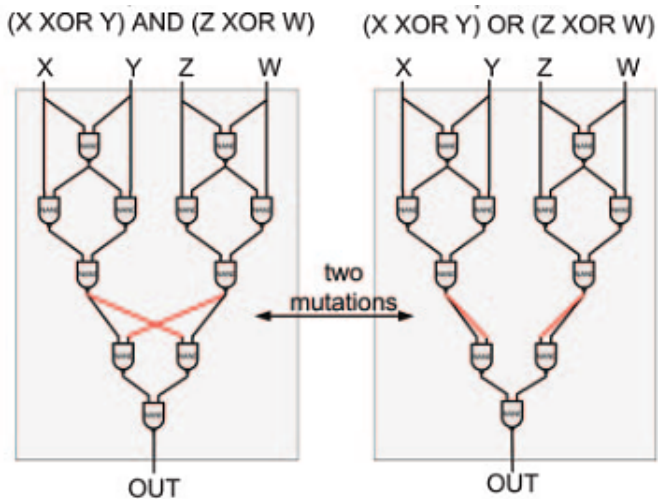
Nemodulární systém

$(X \text{ XOR } Y) \text{ AND } (Z \text{ XOR } W)$

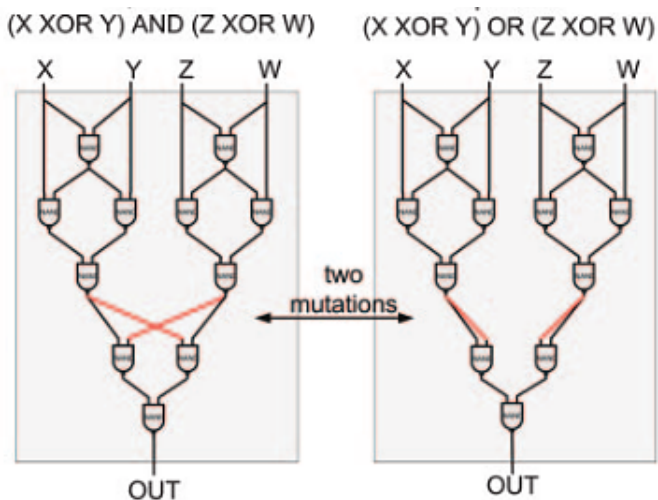


- evolucí zvolen v konstantním prostředí

Modulární systém

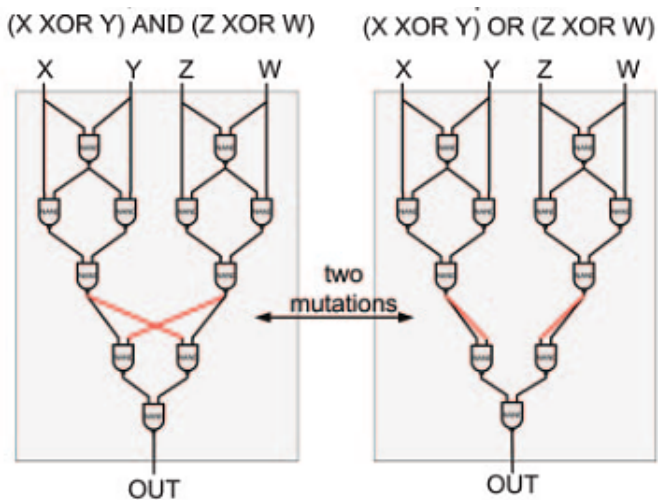


Modulární systém



- obvod snadno přepojitelný pro výpočet jiné funkce

Modulární systém



- evolucí zvolen v proměnném (reálném) prostředí

Modularita systému

- modularita zvyšuje počet uzlů v systému
- umožňuje však snadnou modifikaci při změně cílové funkce
- evoluce vyvíjí živé organismy pro reálné (variabilní) prostředí
 - modularita = možnost vytvořit snadnou modifikací mutace pro různá prostředí
- evoluce konverguje k modulárním sítím
- modularita umožňuje porozumění biologickým mechanismům metodou reversního inženýrství

Nadav Kashtan and Uri Alon, From the Cover: Spontaneous evolution of modularity and network motifs PNAS, 102: 13773-13778 (2005)

Další úrovně systematickosti

- separovatelnost časových škál mechanismů v buňce
 - umožňuje jednoduchý matematický model
 - aplikovatelný na většinu dynamických dějů v buňce
 - detaily přesunuty do numerických konstant

Další úrovně systematičnosti

- separovatelnost časových škál mechanismů v buňce
 - umožňuje jednoduchý matematický model
 - aplikovatelný na většinu dynamických dějů v buňce
 - detaily přesunuty do numerických konstant
- sjednocujícím prvkem dynamických jevů v buňce je robustnost
 - z možných modelů vybíráme robustní variantu
 - řízení stabilní vůči fluktuacím, proofreading, ...

Organismus vs. SW/HW systém

- oboje navrhováno modulárně

Organismus vs. SW/HW systém

- oboje navrhováno modulárně
- oboje navrhováno s cílem robustnosti

Organismus vs. SW/HW systém

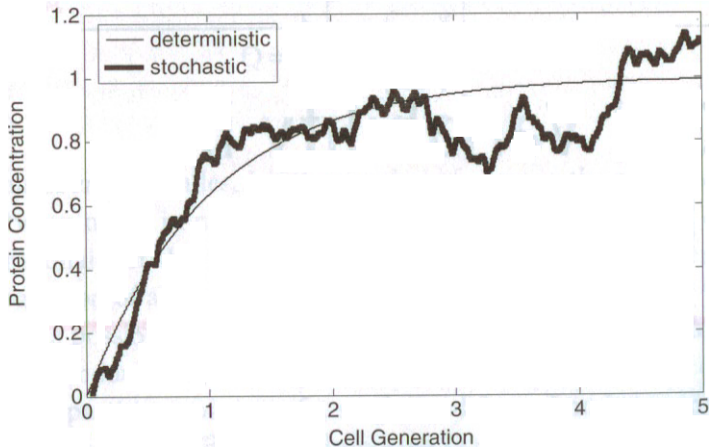
- oboje navrhováno modulárně
- oboje navrhováno s cílem robustnosti
- jaký je tedy rozdíl?

Organismus vs. SW/HW systém

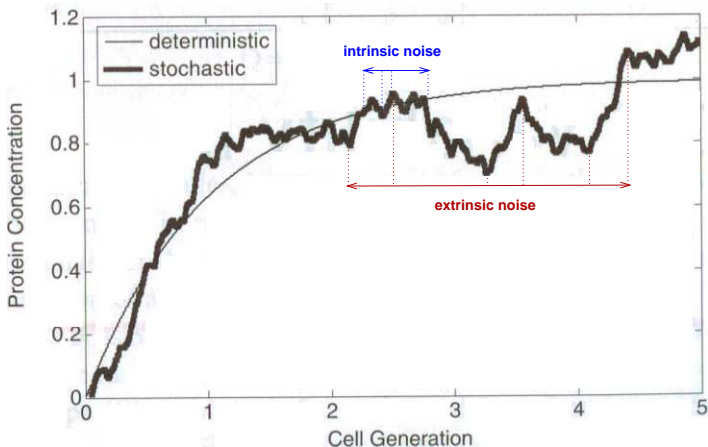
- oboje navrhováno modulárně
- oboje navrhováno s cílem robustnosti
- jaký je tedy rozdíl?
- stochastické chování individuální buňky

Organismus vs. SW/HW systém

- oboje navrhováno modulárně
- oboje navrhováno s cílem robustnosti
- jaký je tedy rozdíl?
- stochastické chování individuální buňky
 - buňka se brání nepředvídatelným chováním např. vůči napadení virem
 - původcem nepředvídatelnosti jsou také rušivé elementy v prostředí
 - stochastičnost je inherentní pro biologické mechanismy
 - dvě geneticky identické buňky se mohou zachovat odlišně vůči týmž hodnotám vstupních signálů (prostředí)
 - celkový poměr buněk, které se zachovají podobným způsobem je však pro dané prostředí determinován

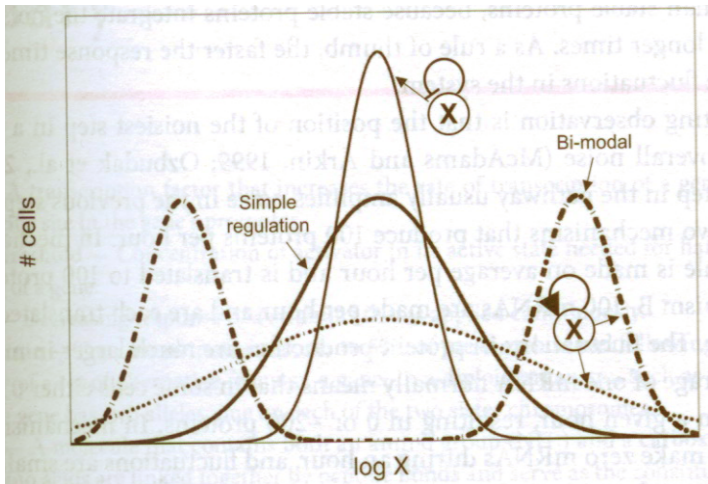
Variace chování jednotlivých buněk

Variace chování jednotlivých buněk



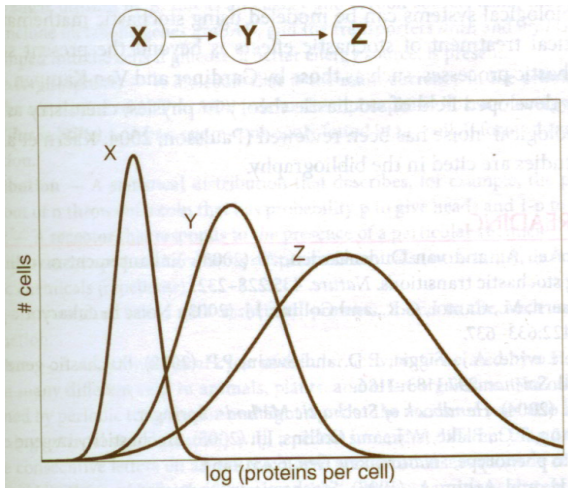
- interní ruch – transkripce, translace, post-transkripční jevy, pozice DNA v chromozómu
- externí ruch – fluktuace koncentrací regulačních faktorů

Variace chování jednotlivých buněk



- rozložení koncentrace proteinu X v populaci buněk při různé transkripční regulaci

Variace chování jednotlivých buněk



- rozložení koncentrace proteinů v populaci buněk při regulační kaskádě

Analýza stochasticity biologických mechanismů

- ucelené pochopení stochasticity biologických mechanismů zůstává otevřeným problémem
- existující studie spíše pouze poukazují na tento fenomén

N. Rosenfeld, J.W. Young, U. Alon, P.S. Swain, M.B. Elowitz, "Gene Regulation at the Single-Cell Level" *Science*, Vol 307:1962-1965 , (2005)

W.J. Blake, M. Kaern, C.R. Cantor, J.J. Collins, "Noise in eukaryotic gene expression", *Nature*. 422(6932):633-7, (2003)