

IV117: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

8.10.2008

Obsah

Metody dynamické analýzy

Základní principy deterministických modelů dynamiky

Obsah

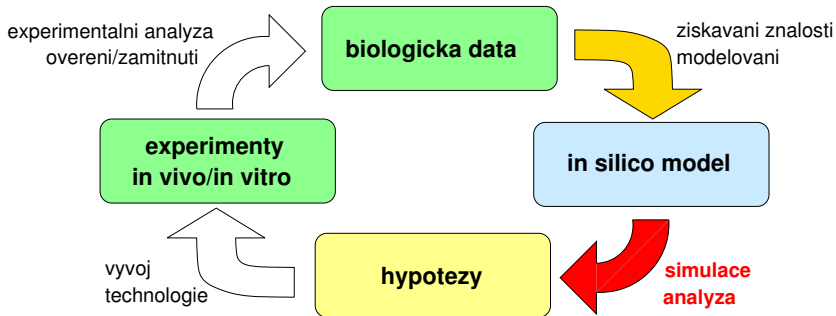
Metody dynamické analýzy

Základní principy deterministických modelů dynamiky

Shrnutí

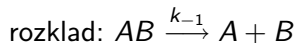
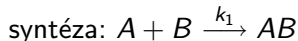
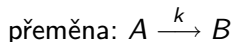
- biologický systém definován interakcemi mezi jeho komponentami
- interakce jsou omezeny základními zákony chemie ale i evolučním vývojem
- syntaxí organismu-systému je síť komponent
 - statická analýza
- sémantikou organismu-systému je jeho funkce (dynamika)
 - dynamická analýza
- základní koncepty systémové biologie
 - modely a simulace in silico
 - důraz na interakci, součinnost
 - hierarchie (např. separace časových škál)
 - vymezení relevantního podprostoru možností

Shrnutí



Modely dynamiky – základní vlastnosti

- chemické reakce — syntéza a rozklad látek v čase
- **stav** — situace pozorovaná v určitém okamžiku
- kinetika — změna stavu za limitní jednotku času
 - rychlost reakce určuje konstanta (reaction rate, *mol/s*)
- ekvilibrium — rovnovážný stav
 - vyčerpání energie (zdrojů)
 - reakce vyrovnávají vzájemný účinek



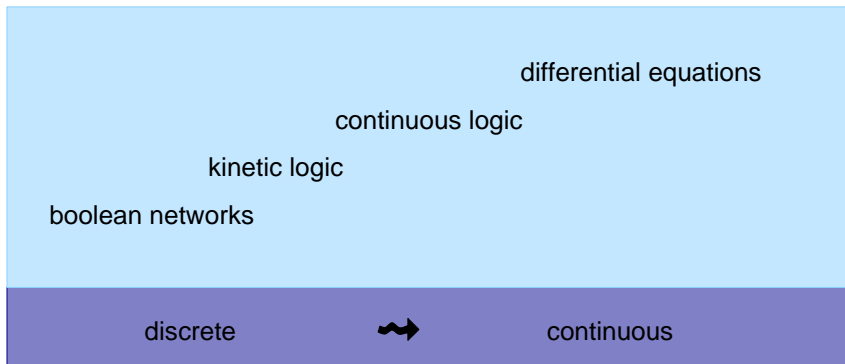
Deterministické modely dynamiky

- makropohled — předpoklad vysoké molární koncentrace látek
 - stav \equiv vektor aktuálních koncentrací látek
 - vyžadují nejvíce kvantitativních znalostí
- diskrétní modely abstrahující čas a hodnoty koncentrací
 - boolovské sítě a kinetická logika
 - stav zachycuje určitou diskrétní úroveň koncentrací
- diskrétní modely abstrahující čas a průběh interakcí
 - stav definován jako u spojitých modelů
 - dynamika řídících interakcí diskretizována

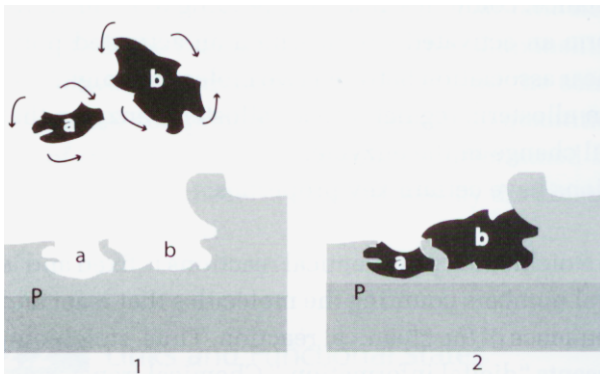
Stochastické modely dynamiky

- mikropohled — interakce individuálních molekul [Gillespie]
- stav zachycuje počty molekul jednotlivých látek
 - může být přímo diskrétní konfigurace
 - nebo distribuční funkce
- vzhledem k čase diskrétní i spojité modely
 - markovovy řetězce
 - stochastické diferenciální rovnice

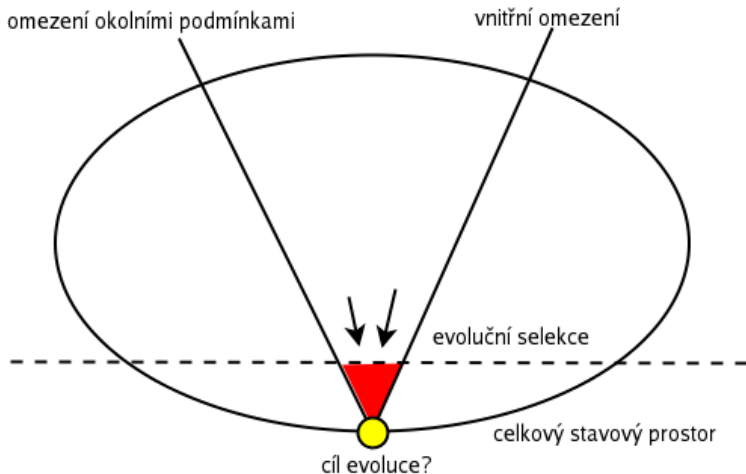
Deterministické modely dynamiky



Koncept vymezení relevantního podprostoru



Koncept vymezení relevantního podprostoru

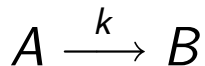


Obsah

Metody dynamické analýzy

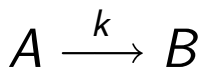
Základní principy deterministických modelů dynamiky

Konverze/rozklad látky v čase



- reakce 1. řádu
- ireversibilní (jednosměrná reakce)
- substrátem (příp. produktem) je jedna molekula
- odpovídá všem druhům přírodního rozkladu/konverze
 - radioaktivní rozpad,
 - aktivace/inaktivace molekuly,
 - fluorescence, ...

Konverze/rozklad látky v čase



- předpokládejme $[A]$ nádoba obsahující n_A molekul
- kolik molekul se rozpadne/zkonvertuje v čase t ?
 - hodnota přímo úměrná hodnotě n_A v daném okamžiku

$$-\frac{dn_A(t)}{dt} = k \cdot n_A(t)$$

- koeficient úměrnosti je konstanta k [s^{-1}]
tzv. *reakční konstanta (koeficient)*
 - determinuje rychlost reakce

Konverze/rozklad látky v čase

$$\frac{dn_A(t)}{dt} = k \cdot n_A(t)$$

- jaká funkce má stejný tvar jako její derivace?

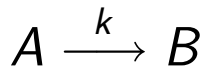
- $f(t) = 1 + t + t^2/2! + t^3/3! + t^4/4! + \dots$

$$f(t) = e^t$$

- platí

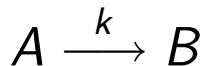
$$\frac{de^t}{dt} = e^t$$

Exponenciální rozklad/konverze



$$-\frac{dn_A(t)}{dt} = k \cdot n_A(t)$$

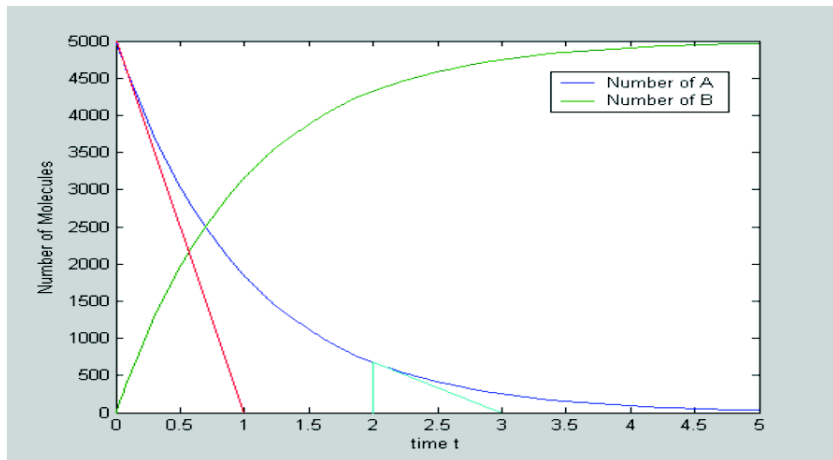
Exponenciální rozklad/konverze



$$-\frac{dn_A(t)}{dt} = k \cdot n_A(t) \Leftrightarrow n_A(t) = n_A(0) \cdot e^{-kt}$$

- lineární dif. rce 1. řádu
- jednoznačné řešení
- numericky aproximovatelné

Exponenciální rozklad/konverze



Eulerova metoda

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y)$$

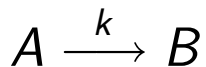
$$y_{n+1} = y_n + \Delta t \cdot f(t_n, y_n)$$

1. init $t_0, y_0, \Delta t, n$;
2. for j from 1 to n do
 - 2.1 $m := f(t_0, y_0)$;
 - 2.2 $y_1 := y_0 + \Delta t m$;
 - 2.3 $t_1 := t_0 + \Delta t$;
 - 2.4 $t_0 := t_1$;
 - 2.5 $y_0 := y_1$;
3. end

Zákon o aktivním působení hmoty

rychlost reakce je přímo úměrná součinu koncentrací reaktantů

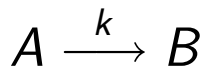
- přímo úměrnost je určena reakční konstantou
- chemické reakce typicky splňují tento zákon
 - předpokladem je ideální promíchanost látek v reakčním prostředí (nezávislost na individuálním chování molekuly)

Model dynamiky rozkladu/konverze

$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k[A]$$

Model dynamiky rozkladu/konverze



$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k[A]$$

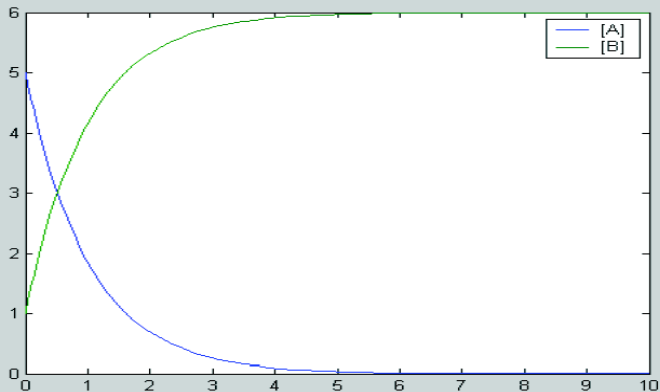
Ekvilibrium:

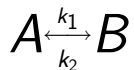
$$0 = \frac{d[A]}{dt} = \frac{d[B]}{dt} = k[A] \Leftrightarrow [A] = 0$$

\equiv vyčerpání zdrojové látky A

\Rightarrow asymptoticky stabilní stav

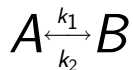
Průběh rozkladu/konverze v čase



Reversibilní konverze látky v čase

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A] + k_2[B]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B]$$

Reversibilní konverze látky v čase

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A] + k_2[B]$$

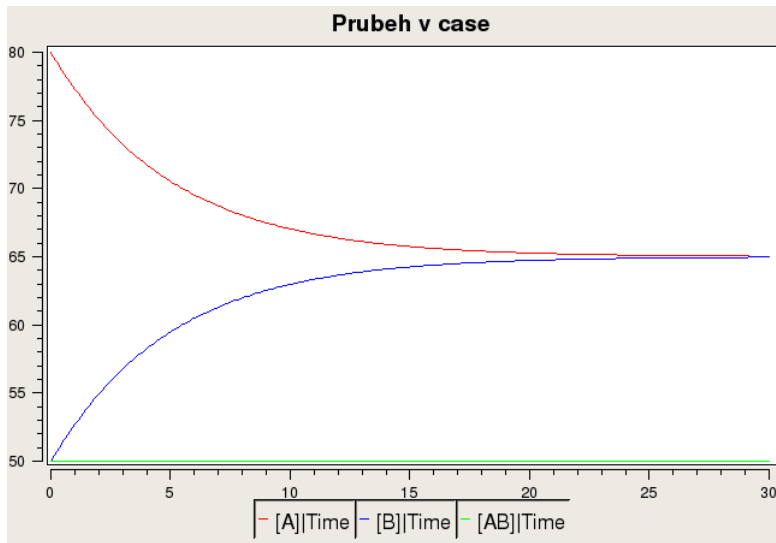
$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B]$$

Ekvilibrrium:

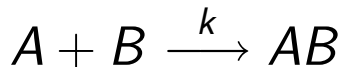
$$\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[B]}{dt} = 0 \Leftrightarrow k_1[A] = k_2[B]$$

$$\Leftrightarrow \frac{[B]}{[A]} = \frac{k_1}{k_2}$$

Průběh reversibilní konverze v čase



Model dynamiky syntézy dvou látek



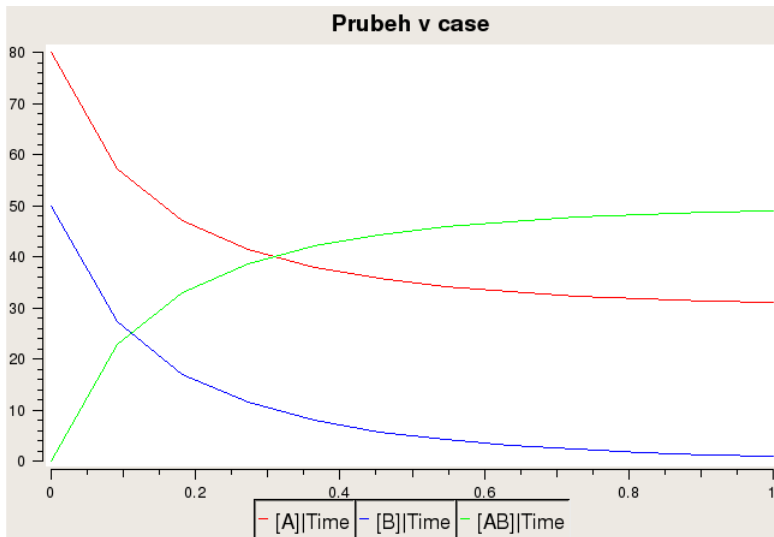
$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A][B]$$

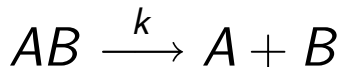
$$\frac{d[B]}{dt} = -k[A][B]$$

$$\frac{d[AB]}{dt} = k[A][B]$$

- reakce 2. řádu, k je měřeno v $[M^{-1}s^{-1}]$
- reakce vyšších řádů málo pravděpodobné (kolize molekul)

Průběh syntézy dvou látek



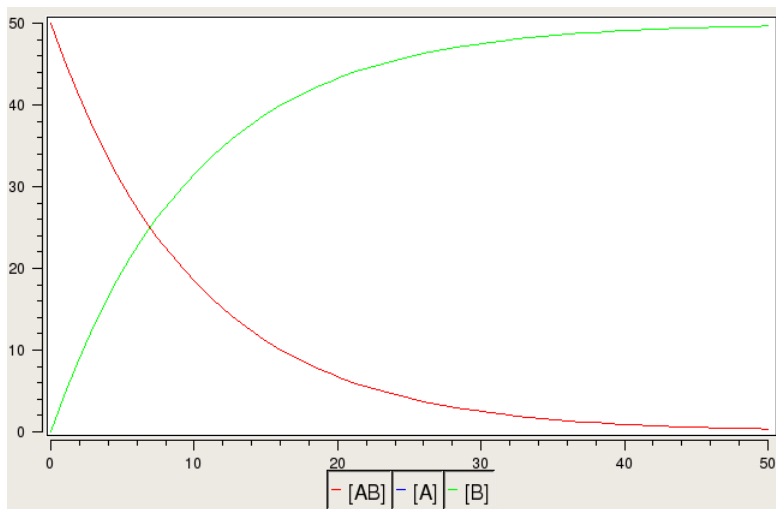
Model dynamiky (binárního) rozkladu sloučenin

$$\frac{d[A]}{dt} = k[AB]$$

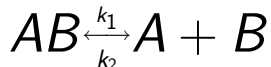
$$\frac{d[B]}{dt} = k[AB]$$

$$\frac{d[AB]}{dt} = -k[AB]$$

Průběh binárního rozkladu v čase



Model dynamiky reversibilní reakce

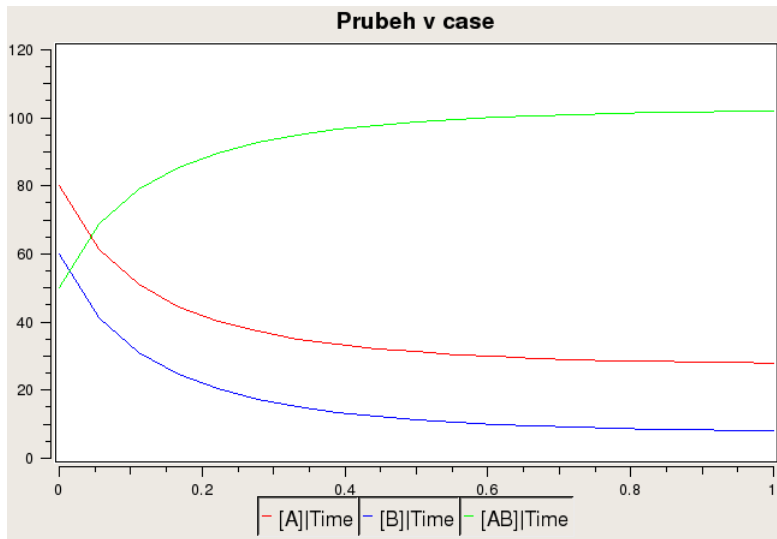


$$\frac{d[A]}{dt} = k_1[AB] - k_2[A][B]$$

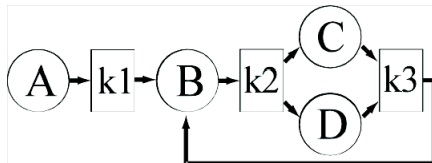
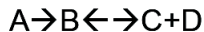
$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[AB] - k_2[A][B]$$

$$\frac{d[AB]}{dt} = -k_1[AB] + k_2[A][B]$$

Průběh reversibilní reakce v čase



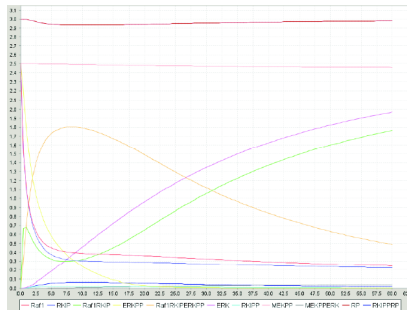
Paralelní reakce



	k1	k2	k3
A	-1	0	0
B	1	-1	1
C	0	1	-1
D	0	1	-1

d/dt	decay	forward	reverse
[A]	-k1 [A]		
[B]	+k1 [A]	-k2 [B]	+k3 [C] [D]
[C]		+k2 [B]	-k3 [C] [D]
[D]		+k2 [B]	-k3 [C] [D]

Nástroje numerické simulace



- COPASI <http://www.copasi.org/>
- BioNESSIE <http://www.bionessie.org/>
- MatLAB, Maple, Mathematica, ...