

*IV117: Úvod do systémové biologie*

David Šafránek

5.11.2008

# *Obsah*

*Detekce síťových motivů*

*Motivy typu FFL*

# Obsah

*Detekce síťových motivů*

Motivy typu FFL

## *Detekce síťových motivů*

- *problém: jak výrazným je daný podgraf v určité reálné síti síťovým motivem?*

## *Detekce síťových motivů*

- *problém: jak výrazným je daný podgraf v určité reálné síti síťovým motivem?*
- *řešení: porovnání reálné sítě s dostatečným množstvím náhodných sítí náležících do vhodné reprezentativní třídy vzhledem k reálné síti*

## *Detekce síťových motivů*

- *problém: jak výrazným je daný podgraf v určité reálné síti síťovým motivem?*
- *řešení: porovnání reálné sítě s dostatečným množstvím náhodných sítí náležících do vhodné reprezentativní třídy vzhledem k reálné síti*
- nejjednodušší třídu náhodných sítí zavedli Erdos a Rényi

# Detekce síťových motivů

- *problém: jak výrazným je daný podgraf v určité reálné síti síťovým motivem?*
- *řešení: porovnání reálné sítě s dostatečným množstvím náhodných sítí náležících do vhodné reprezentativní třídy vzhledem k reálné síti*
- nejjednodušší třídu náhodných sítí zavedli Erdos a Rényi
  - tzv. **ER model**

Erdos, P. and Renyi, A. "On Random Graphs. I.". Publicationes Mathematicae 6, 1959.
  - postupně vznikali složitější modely

Bollobas, B. "Random Graphs". Cambridge University Press, 2001.

## *Detekce 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 hrany:

$$\frac{|V|(|V| - 1)}{2}$$

- díky orientovanosti záleží na uspořádání dvojice:

$$2 \frac{|V|(|V| - 1)}{2}$$



## *Detekce 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 hrany:

$$\frac{|V|(|V| - 1)}{2}$$

- díky orientovanosti záleží na uspořádání dvojice:

$$2 \frac{|V|(|V| - 1)}{2} = |V|(|V| - 1)$$

## *Detekce 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 hrany:

$$\frac{|V|(|V| - 1)}{2}$$

- díky orientovanosti záleží na uspořádání dvojice:

$$2 \frac{|V|(|V| - 1)}{2} = |V|(|V| - 1)$$

- hrana může být smyčka

## *Detekce 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 hrany:

$$\frac{|V|(|V| - 1)}{2}$$

- díky orientovanosti záleží na uspořádání dvojice:

$$2 \frac{|V|(|V| - 1)}{2} = |V|(|V| - 1)$$

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

## *Detekce 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 hrany:

$$\frac{|V|(|V| - 1)}{2}$$

- díky orientovanosti záleží na uspořádání dvojice:

$$2 \frac{|V|(|V| - 1)}{2} = |V|(|V| - 1)$$

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

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

## *Detekce 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 hrany:

$$\frac{|V|(|V| - 1)}{2}$$

- díky orientovanosti záleží na uspořádání dvojice:

$$2 \frac{|V|(|V| - 1)}{2} = |V|(|V| - 1)$$

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

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

## *Detekce autoregulačního motivu*

- pravděpodobnost existence hrany mezi dvěma uzly:

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

- pravděpodobnost existence smyčky:

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

## *Detekce autoregulačního motivu*

- pravděpodobnost existence hrany mezi dvěma uzly:

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

- pravděpodobnost existence smyčky:

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

## *Detekce autoregulačního motivu*

- pravděpodobnost existence 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:

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



## *Detekce autoregulačního motivu*

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

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

## *Detekce autoregulačního motivu*

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

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

## Detekce 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 vyjadřuje sílu motivu
- dáno počtem standardních odchylek které odlišují reálnou síť od třídy náhodných grafů ER modelu

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

## Z-skóre motivu

- Z-skóre vyjadřuje sílu motivu
- dáno počtem standardních odchylek které odlišují reálnou síť od třídy náhodných grafů ER modelu

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

- 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 vyjadřuje sílu motivu
- dáno počtem standardních odchylek které odlišují reálnou síť od třídy náhodných grafů ER modelu

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

- 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 silný výskyt tohoto motivu v reálné síti E. coli
- typicky považujeme za signifikantní  $Z > 2$

## Detekce 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 umísťujeme  $e_S$  hran:  $p^{e_S}$
- předpokládejme  $S_G$  t.ž. existuje  $\alpha$  izomorfních variant
- **řešení:** *průměrný výskyt podgrafu  $S_G$  v ER lze aproximovat:*

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

## *Detekce víceuzlových motivů*

- zavedeme-li konstantu  $\lambda$  vyjadřující průměrnou souvislost grafu  $G$ :

$$\lambda = \frac{|E|}{|V|}$$



## *Detekce víceuzlových motivů*

- zavedeme-li konstantu  $\lambda$  vyjadřující průměrnou souvislost grafu  $G$ :

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

## *Detekce víceuzlových motivů*

- zavedeme-li konstantu  $\lambda$  vyjadřující průměrnou souvislost grafu  $G$ :

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

dostáváme:

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

## *Detekce víceuzlových motivů*

- zavedeme-li konstantu  $\lambda$  vyjadřující průměrnou souvislost grafu  $G$ :

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

dostáváme:

$$o(S_G, G) \sim \frac{1}{\alpha} |V|^{vs} p^{es} = \frac{1}{\alpha} |V|^{vs} \frac{\lambda^{es}}{|V|^{es}}$$

## *Detekce víceuzlových motivů*

- zavedeme-li konstantu  $\lambda$  vyjadřující průměrnou souvislost grafu  $G$ :

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

dostáváme:

$$o(S_G, G) \sim \frac{1}{\alpha} |V|^{v_s} p^{e_s} = \frac{1}{\alpha} |V|^{v_s} \frac{\lambda^{e_s}}{|V|^{e_s}} = \frac{1}{\alpha} |V|^{v_s - e_s} \lambda^{e_s}$$

## Detekce víceuzlových motivů

- zavedeme-li konstantu  $\lambda$  vyjadřující průměrnou souvislost grafu  $G$ :

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

dostáváme:

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

- čím vyšší je souvislost grafu  $G$  tím vyšší je pravděpodobnost výskytu podgrafu  $S_G$  v náhodných grafech ER
- škálování vzhledem k velikosti grafu je dáno rozdílem  $(v_S - e_S)$

## *Detekce víceuzlových motivů – algoritmus*

problém: nalezení podgrafů grafu  $G$ , které jsou silnými motivy

## *Detekce víceuzlových motivů – algoritmus*

problém: nalezení podgrafů grafu  $G$ , které jsou silnými motivy  
algoritmus řešení:

## *Detekce víceuzlových motivů – algoritmus*

problém: nalezení podgrafů grafu  $G$ , které jsou silnými motivy  
algoritmus řešení:

1. analýza podgrafů grafu  $G$  a výpočet četnosti jejich výskytů



## *Detekce víceuzlových motivů – algoritmus*

**problém:** nalezení podgrafů grafu  $G$ , které jsou silnými motivy  
**algoritmus řešení:**

1. analýza podgrafů grafu  $G$  a výpočet četnosti jejich výskytů
2. rozdělení nalezených podgrafů do tříd ekvivalence vzhledem k izomorfismu

## *Detekce víceuzlových motivů – algoritmus*

**problém:** nalezení podgrafů grafu  $G$ , které jsou silnými motivy  
**algoritmus řešení:**

1. analýza podgrafů grafu  $G$  a výpočet četnosti jejich výskytů
2. rozdělení nalezených podgrafů do tříd ekvivalence vzhledem k izomorfismu
3. určení, které třídy mají signifikantně vyšší výskyt v  $G$  než v náhodných grafech dle daného modelu (např. ER)

## *Detekce víceuzlových motivů – algoritmus*

**problém:** nalezení podgrafů grafu  $G$ , které jsou silnými motivy  
**algoritmus řešení:**

1. analýza podgrafů grafu  $G$  a výpočet četnosti jejich výskytů
  2. rozdělení nalezených podgrafů do tříd ekvivalence vzhledem k izomorfismu
  3. určení, které třídy mají signifikantně vyšší výskyt v  $G$  než v náhodných grafech dle daného modelu (např. ER)
- krok (1) může být časově vysoce náročný, bývá aproximován
  - krok (3) je typicky realizován plnou enumerací náhodných grafů dle daného modelu (nejméně tisíc grafů je potřeba), také bývá aproximován (tzv. sámplováním)

Wernicke, S. Efficient Detection of Network Motifs. IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinformatics 3, 4 (Oct. 2006), 347-359.

## *Přesnější vymezení náhodných grafů*

- přesnějších výsledků lze dosáhnout jinou strategií výběru náhodných grafů
- v ER modelu je zachován jen počet uzlů a hran
- lze zachovávat i stupeň větvení každého uzlu – **degree-preserving random graphs**
- náhodné grafy se pak generují “přepínáním” hran mezi regulované uzly
- detekce motivů je přesnější vzhledem ke struktuře grafu
- odpovídá scale-free grafům, které nemají Poissonovo rozložení hran

Itzkowitz, S. et. al. Subgraphs in random networks. Phys Rev E. 2, 68 (2003)

## *Detekce 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

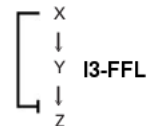
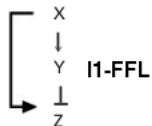
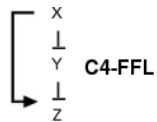
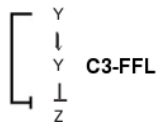
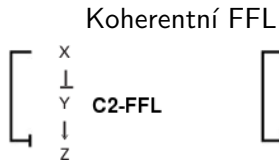
Schreiber, F. and Schwöbbermeyer H.: MAVisto: a tool for the exploration of network motifs. *Bioinformatics*, 21, 3572-3574, 2005.

# Obsah

Detekce síťových motivů

*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

$$\lambda = \frac{|E|}{|V|}$$



## *Motiv C1-FFL v E. coli*

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

$$\lambda = \frac{|E|}{|V|} = \frac{520}{420}$$

## *Motiv C1-FFL v E. coli*

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

$$\lambda = \frac{|E|}{|V|} = \frac{520}{420} \sim 1.2$$

## *Motiv C1-FFL v E. coli*

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

$$\lambda = \frac{|E|}{|V|} = \frac{520}{420} \sim 1.2$$

- 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

$$\lambda = \frac{|E|}{|V|} = \frac{520}{420} \sim 1.2$$

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

$$o_{C1}(S_G, G) = \lambda^3 |V|^0$$

## *Motiv C1-FFL v E. coli*

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

$$\lambda = \frac{|E|}{|V|} = \frac{520}{420} \sim 1.2$$

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

$$o_{C1}(S_G, G) = \lambda^3 |V|^0 = \lambda^3 = 1.2^3 \sim 1.7$$

## *Motiv C1-FFL v E. coli*

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

$$\lambda = \frac{|E|}{|V|} = \frac{520}{420} \sim 1.2$$

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

$$o_{C1}(S_G, G) = \lambda^3 |V|^0 = \lambda^3 = 1.2^3 \sim 1.7$$

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

## *Motiv C1-FFL v E. coli*

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

$$\lambda = \frac{|E|}{|V|} = \frac{520}{420} \sim 1.2$$

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

$$o_{C1}(S_G, G) = \lambda^3 |V|^0 = \lambda^3 = 1.2^3 \sim 1.7$$

$$\rho_{C1ER} = \sqrt{o_{C1}(S_G, G)} = \sqrt{1.7} \sim 1.3$$

## Motiv C1-FFL v *E. coli*

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

$$\lambda = \frac{|E|}{|V|} = \frac{520}{420} \sim 1.2$$

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

$$o_{C1}(S_G, G) = \lambda^3 |V|^0 = \lambda^3 = 1.2^3 \sim 1.7$$

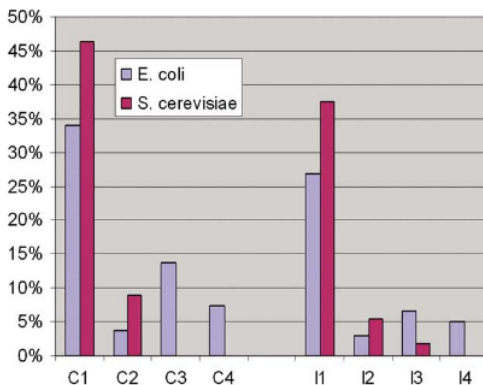
$$\rho_{C1ER} = \sqrt{o_{C1}(S_G, G)} = \sqrt{1.7} \sim 1.3$$

- $G$  obsahuje 42 podgrafů tvaru C1-FFL a tedy

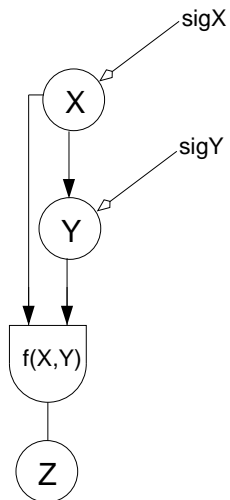
$$Z_{C1} = \frac{42 - 1.7}{1.3} \sim 31$$

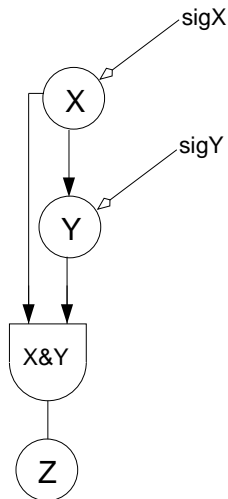


## *Třída motivů Feed-Forward Loop*

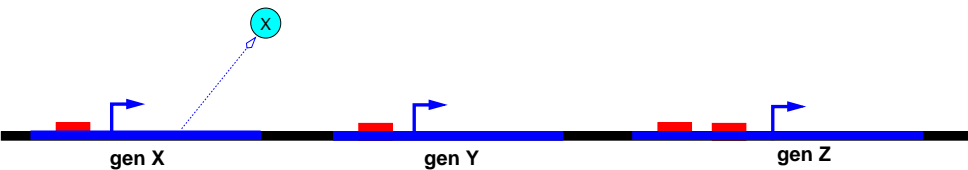


- poměrné zastoupení variant FFL (z celkového počtu 138 podgrafů tvaru FFL v *E. coli* a 56 v *S. cerevisiae*)

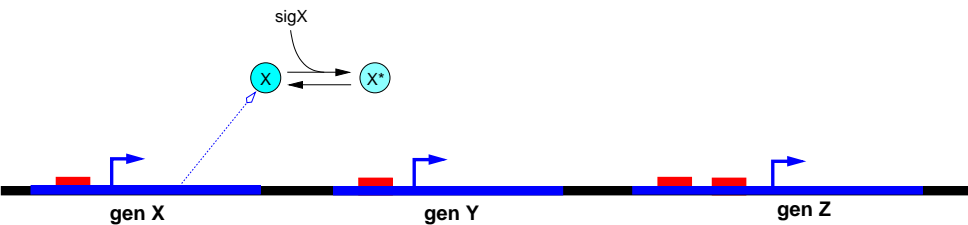
*Schema C1-FFL*

*Schema C1-FFL – AND vstupní funkce*

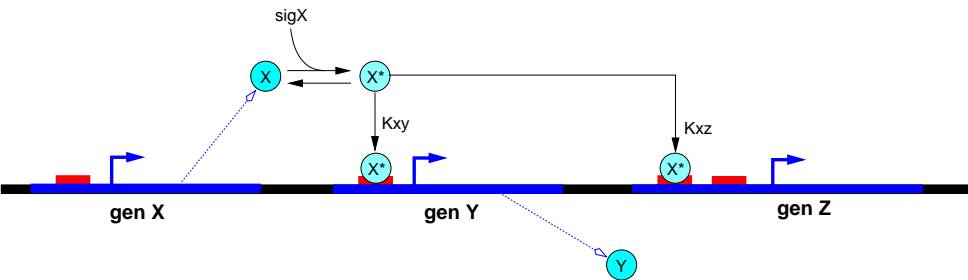
# *Analýza chování C1-FFL-AND*



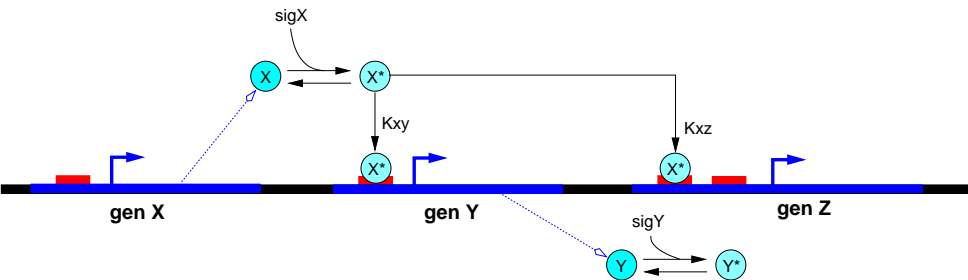
# *Analýza chování C1-FFL-AND*



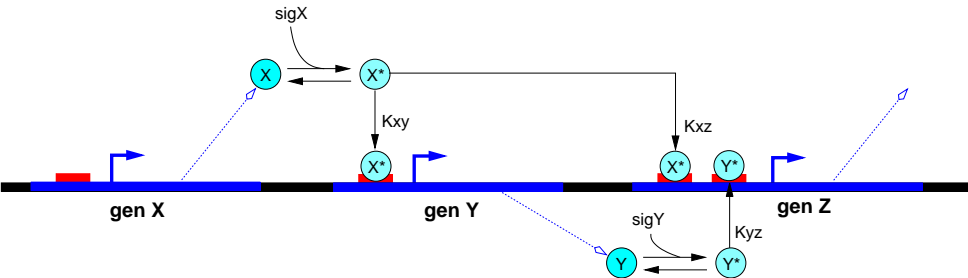
# *Analýza chování C1-FFL-AND*



# 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  $\beta_y$
  - 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  $\beta_y$
  - 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  $\beta_y$
  - 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  $\beta_{xz}$
  - 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  $\beta_y$
  - 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  $\beta_{xz}$
  - 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  $\beta_y$
  - 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  $\beta_{xz}$
  - 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  $\beta_{yz}$
  - 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  $\beta_y$
  - 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  $\beta_{xz}$
  - 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  $\beta_{yz}$
  - 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  $\beta_y$
  - 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  $\beta_{xz}$
  - 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  $\beta_{yz}$
  - 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 iniciální 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 iniciální 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  $sigX$  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  $[Z]$



## 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  $[Z]$
- jaká je doba  $T_{yz}$  zpoždění náběhu  $[Z]$  oproti  $[Y]$ ?

## Zpoždění transkripce pomocí C1-FFL

- předpokládejme konstantní přítomnost  $\text{sig}X$  v dostatečné koncentraci,  $X \gg K_{xy}$
- dále předpokládejme iniciální 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  $[Z]$
- jaká je doba  $T_{yz}$  zpoždění náběhu  $[Z]$  oproti  $[Y]$ ?

$$Y(T_{yz}) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y T_{yz}}) = K_{yz}$$

## Zpoždění transkripce pomocí C1-FFL

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

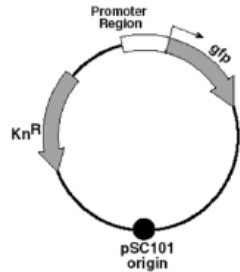
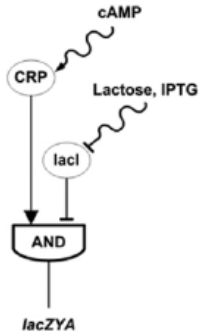
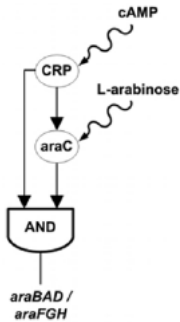
$$Y(t) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y t})$$

- $[Y]$  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  $[Z]$
- jaká je doba  $T_{yz}$  zpoždění náběhu  $[Z]$  oproti  $[Y]$ ?

$$Y(T_{yz}) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y T_{yz}}) = K_{yz}$$

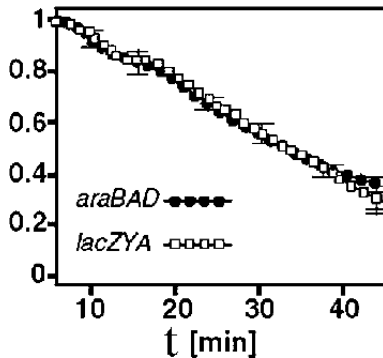
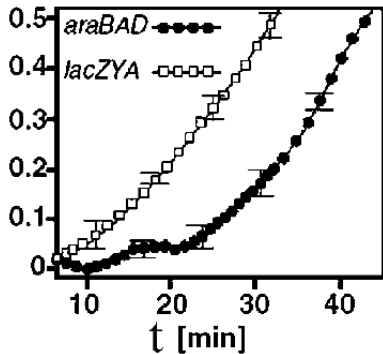
$$T_{yz} = \frac{1}{\gamma_z} \ln \frac{1}{1 - \frac{K_{yz}}{Y_{st}}}$$

# 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*