

IV117: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

19.11.2008

Obsah

Další motivy a celková struktura transkripčních sítí

Motivy v developmentálních sítích

Vícevrstvé motivy

Motivy v signálních dráhách

Obsah

Další motivy a celková struktura transkripčních sítí

Motivy v developmentálních sítích

Vícevrstvé motivy

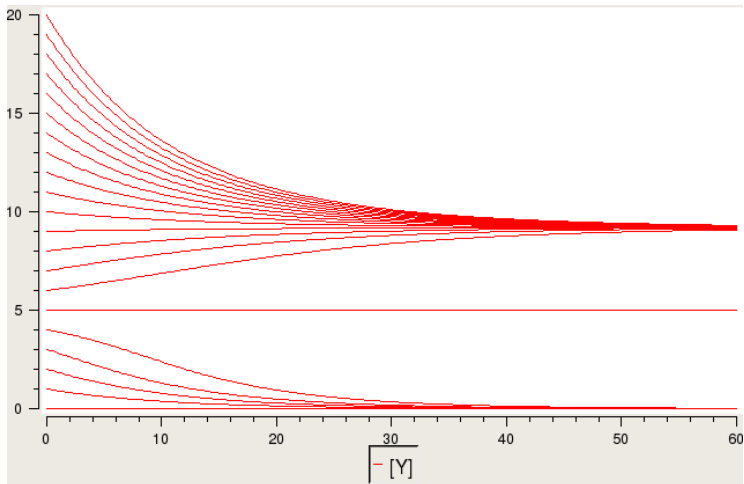
Motivy v signálních dráhách

Pozitivní autoregulace



- duální chování vzhledem k negativní autoregulaci
- zastoupena výrazně slaběji než negativní autoregulace
- prodlužuje dobu odezvy
- způsobuje bistabilitu

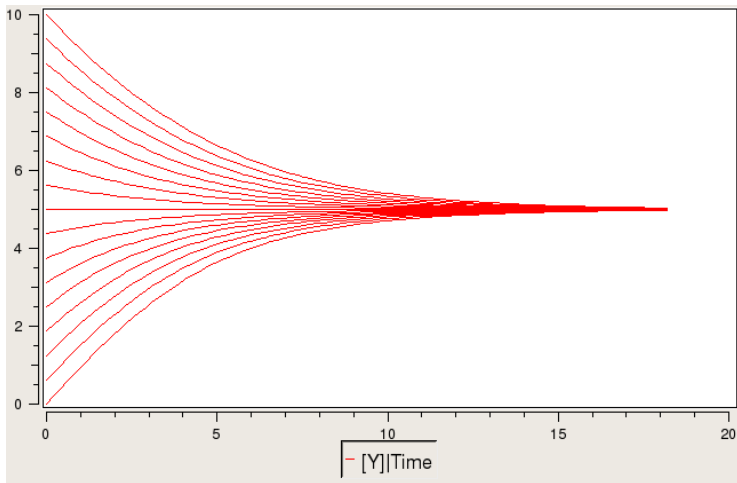
Pozitivní autoregulace



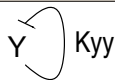
$$\beta = 1, \gamma = 0.1, K_{xx} = 5$$

$$\frac{d[X]}{dt} = \frac{\beta[X]^n}{K_{xx} + [X]^n} - \gamma[X]$$

Srovnání s negativní autoregulací

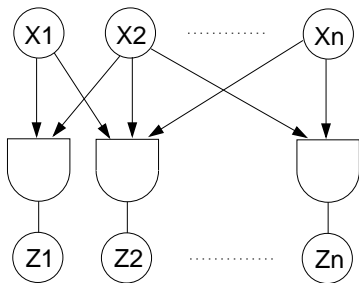


$$\beta = 1, \gamma = 0.1, K_{yy} = 5$$

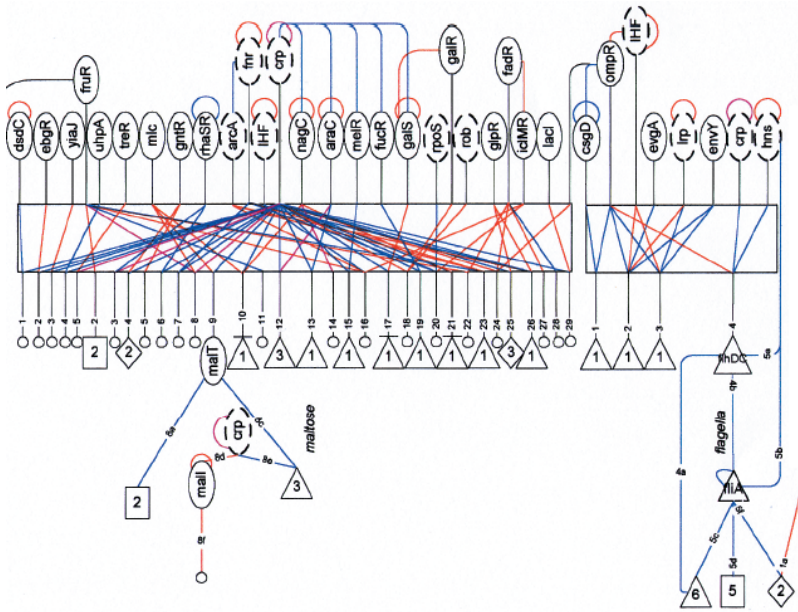


Další motivy

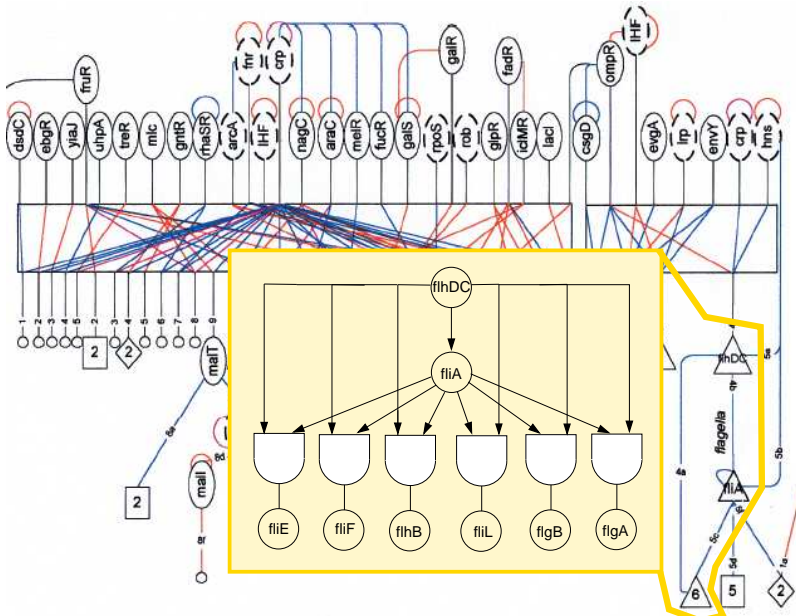
- z víceuzlových motivů jsou nejčastěji zastoupené tzv. hustě-incidující regiony (Dense Overlapping Regions)
- jejich smysl je různá kontrolní logika regulovaných genů v závislosti na vstupních signálech



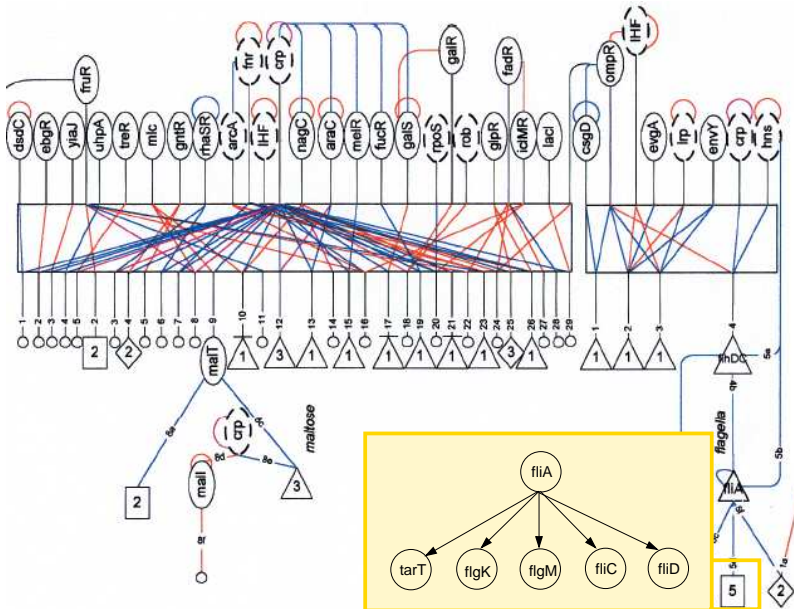
Struktura senzorycké transkripční sítě *E. coli* (U. Alon)



Flagella modul transkripční sítě *E. coli* – C1-FFL



Flagella modul transkripční sítě *E. coli* – SIM+



Celková struktura senzorických transkripčních sítí

- senzorické transkripční sítě zahrnují transkripční regulaci proteinů využívajících odezvu buňky na signály
- motivy jsou zastoupeny systematicky (dokladuje výzkum *E.coli* a *S.cerevisiae*)
S. Shen-Orr, R. Milo, S. Mangan and U Alon, Network motifs in the transcriptional regulation network of *Escherichia coli*. *Nature Genetics*, 31:64-68 (2002).
- DOR motivy v jedné vrstvě, definují páteř sítě
- ostatní víceuzlové motivy většinou navazují na výstupy z DOR
- četné zastoupení autoregulace

Obsah

Další motivy a celková struktura transkripčních sítí

Motivy v developmentálních sítích

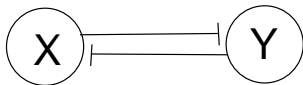
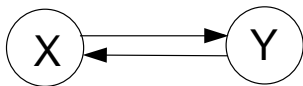
Vícevrstvé motivy

Motivy v signálních dráhách

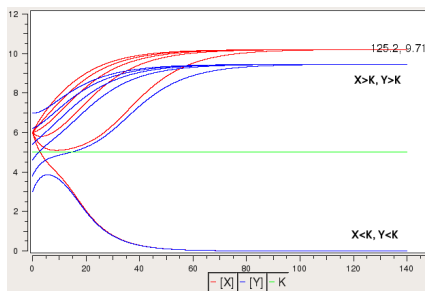
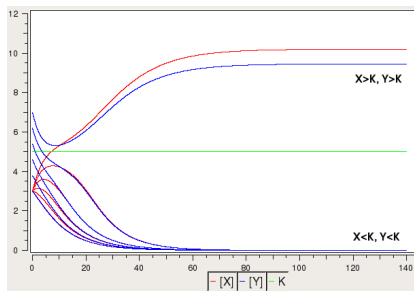
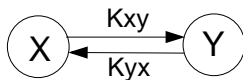
Motivy v developmentálních transkripčních sítích

- developmentální sítě zahrnují transkripční regulaci proteinů ovlivňujících diferenciaci buněk
- pracují v časové škále několika generací buňky
 - u mnohobuněčných (eukaryotických) organismů
 - tvorba tkání
 - nevratná rozhodnutí
- obsahují motivy známé ze senzorických sítí
 - C1-FFL, I1-FFL, SIM, autoregulace
- zahrnují i motivy, které se v senzorických sítích nevyskytují

Podvojná zpětná vazba

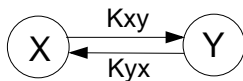


Podvojná zpětná vazba – pozitivní



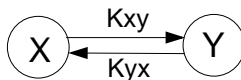
$$K_{xy} = K_{yx} = K = 5, \quad \beta_x = 1.1, \quad \beta_y = 1, \quad \gamma_x = \gamma_y = 0.1$$

Podvojná zpětná vazba – pozitivní



stabilní stav	X	Y
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	$> K_{xy}$	$> K_{yz}$
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	$< K_{xy}$	$< K_{yz}$

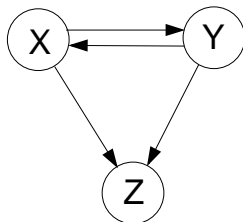
Podvojná zpětná vazba – pozitivní



stabilní stav	X	Y
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	ON	ON
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	OFF	OFF

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

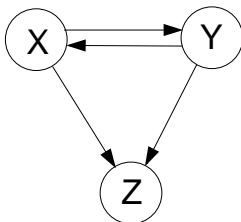
Regulující podvojná vazba – pozitivní



stabilní stav	X	Y	Z
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	ON	ON	ON
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	OFF	OFF	OFF

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

Regulující podvojná vazba – pozitivní

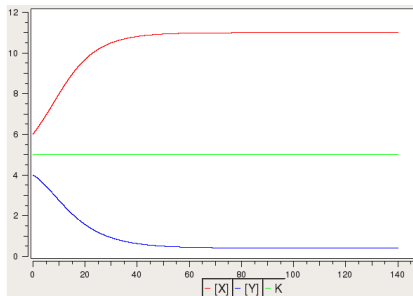
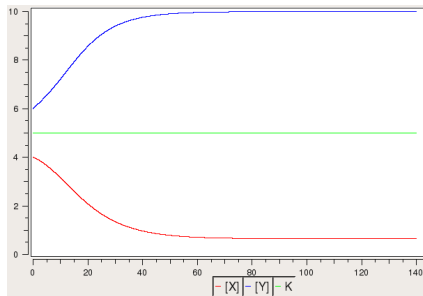
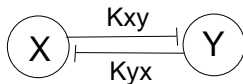


stabilní stav	X	Y	Z
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	ON	ON	ON
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	OFF	OFF	OFF

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

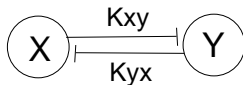
- různé regulační logiky dle charakteru interakcí X-Z, Y-Z

Podvojná zpětná vazba – negativní



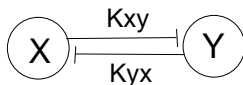
$$K_{xy} = K_{yx} = K = 5, \quad \beta_x = 1.1, \quad \beta_y = 1, \quad \gamma_x = \gamma_y = 0.1$$

Podvojná zpětná vazba – negativní



stabilní stav	X	Y
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	$> K_{xy}$	$< K_{yz}$
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	$< K_{xy}$	$> K_{yz}$

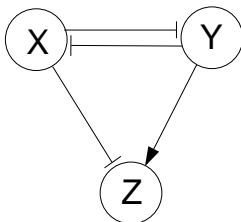
Podvojná zpětná vazba – negativní



stabilní stav	X	Y
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	ON	OFF
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	OFF	ON

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

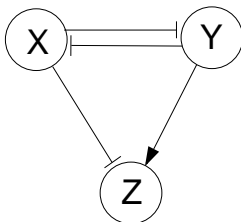
Regulující podvojná vazba – negativní



stabilní stav	X	Y	Z
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	ON	OFF	OFF
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	OFF	ON	ON

(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

Regulující podvojná vazba – negativní



stabilní stav	X	Y	Z
$[X] = X_{st1}, [Y] = Y_{st1}$	ON	OFF	OFF
$[X] = X_{st2}, [Y] = Y_{st2}$	OFF	ON	ON

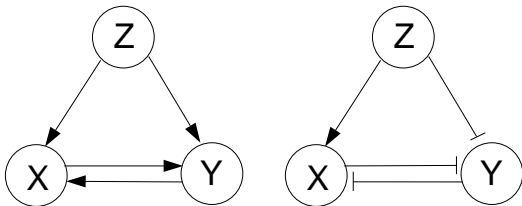
(vzhledem k aproximaci schodovými funkcemi)

- různé regulační logiky dle charakteru interakcí X-Z, Y-Z

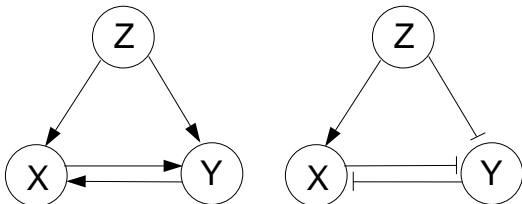
Význam podvojných zpětných vazeb

- význam při rozhodování v diferenciaci buněk
- význam pozitivní podvojně vazby podobný pozitivní autoregulaci
- oproti autoregulaci větší zpoždění odezvy
 - podobně jako u FFL je zde robustnost vůči krátkodobým výkyvům v koncentraci vstupních regulátorů
 - typicky X a Y jsou proteiny náležející téže tkáni
 - souhlasné rozhodnutí stabilního stavu
- negativní podvojná vazba umožňuje nesouhlasné rozhodnutí stabilního stavu
 - X a Y typicky regulují geny různých tkání
 - význam při konstrukci tkání (vzájemná komunikace)
- bistabilita odpovídá nevratnému rozhodnutí

Regulované dvojné zpětné vazby

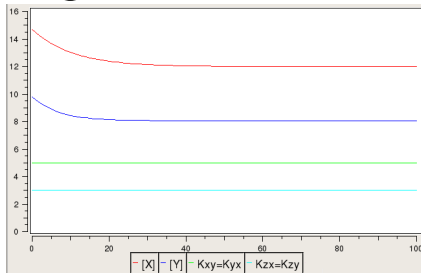
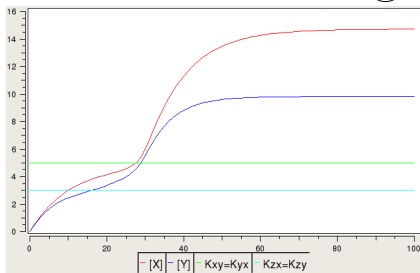
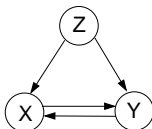


Regulované dvojné zpětné vazby



- výběr stabilního stavu
- udržení stabilního stavu v paměti
 - i v případě změny signálu Z
 - důležité pro udržení informace o diferenciaci buňky (např. pokud je buňka izolována nebo se změní její okolí)

Regulovaná pozitivní dvojná zpětná vazba

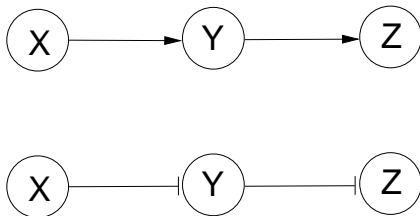


$$Z > K_{zx}(= K_{zy})$$

$$Z < K_{zx}(= K_{zy})$$

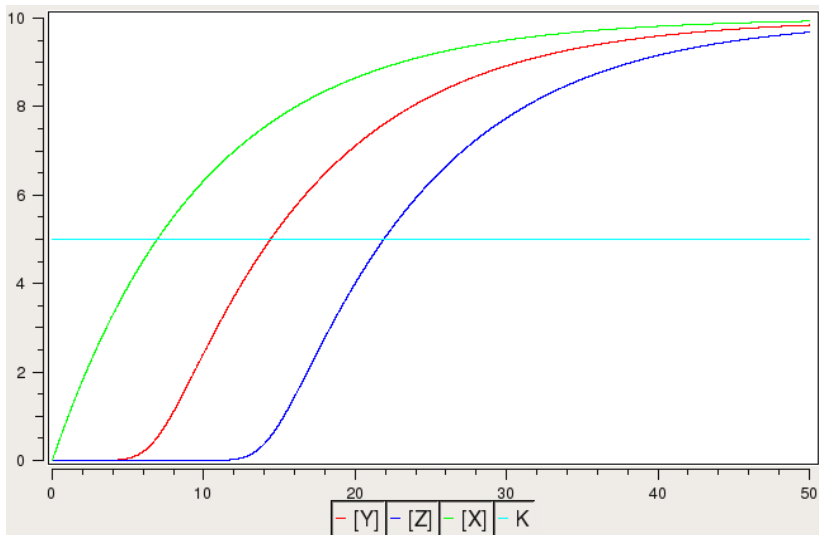
- po vypnutí aktivačního signálu Z vysoká produkce X a Y dále přetrvává (paměťový efekt)

Kaskády transkripčních faktorů

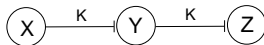
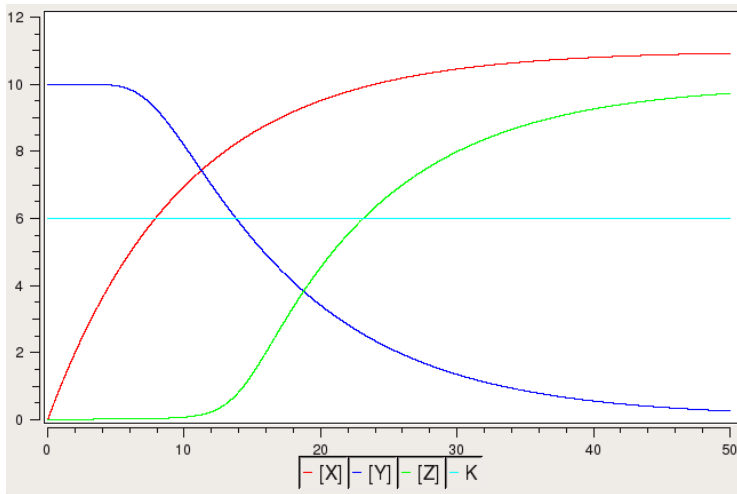


- produkce různých developmentálních proteinů rozdělená na časové ose několika generací buňky
- negativní kaskáda robustnější (energeticky optimálnější v případě fluktuací)

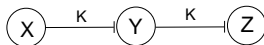
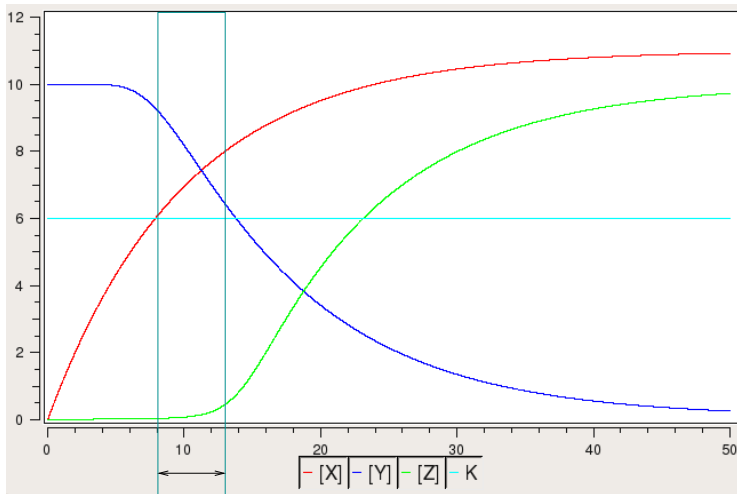
Pozitivní kaskáda transkripčních faktorů



Negativní kaskáda transkripčních faktorů



Negativní kaskáda transkripčních faktorů



Obsah

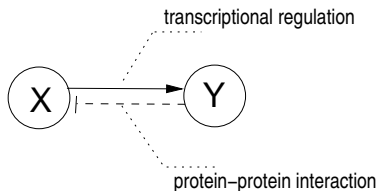
Další motivy a celková struktura transkripčních sítí

Motivy v developmentálních sítích

Vícevrstvé motivy

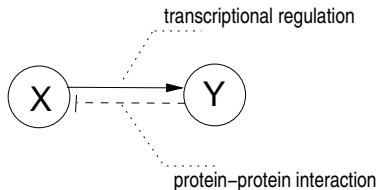
Motivy v signálních dráhách

Princip vícevrstvých motivů



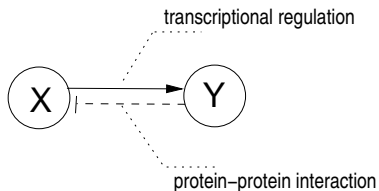
- uvažujeme současně interakce mezi dvěma uzly na dvou různých vrstvách
 - pro transkripční faktory lze uvažovat transkripční regulaci a proteinovou interakci (např. fosforylaci)

Princip vícevrstvých motivů



- uvažujeme současně interakce mezi dvěma uzly na dvou různých vrstvách
 - pro transkripční faktory lze uvažovat transkripční regulaci a proteinovou interakci (např. fosforylaci)
- nejčastější je pozitivní vazba na jedné vrstvě a negativní na druhé
 - X aktivuje transkripci Y, přitom Y zvyšuje degradaci X

Princip vícevrstvých motivů



- uvažujeme současně interakce mezi dvěma uzly na dvou různých vrstvách
 - pro transkripční faktory lze uvažovat transkripční regulaci a proteinovou interakci (např. fosforylaci)
- nejčastější je pozitivní vazba na jedné vrstvě a negativní na druhé
 - X aktivuje transkripci Y, přitom Y zvyšuje degradaci X
 - X aktivuje transkripci Y, přitom Y se váže na X a v této sloučenině působí jako represor pro X

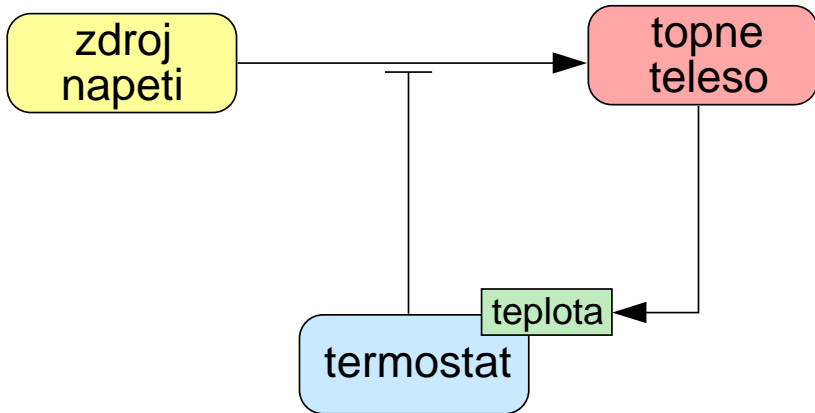
Princip vícevrstvých motivů

zdroj
napeti

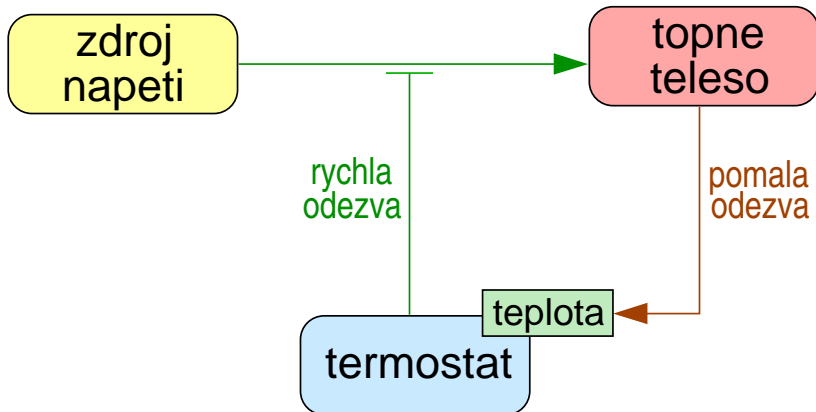
topne
teleso

termostat

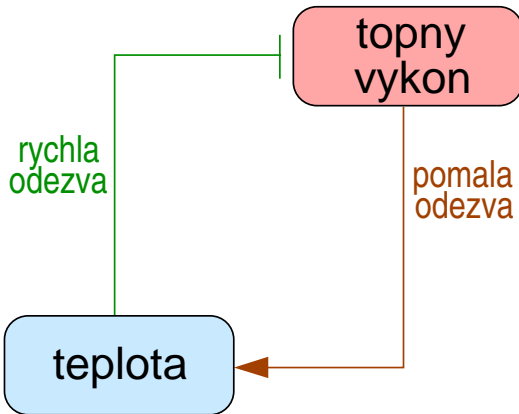
Princip vícevrstvých motivů



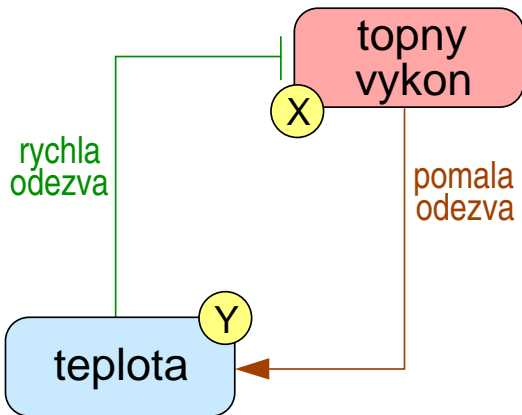
Princip vícevrstvých motivů



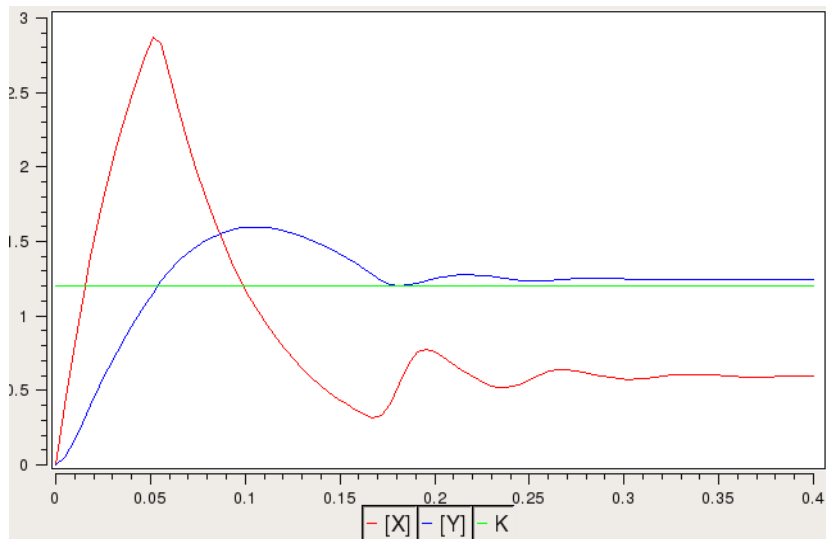
Princip vícevrstvých motivů



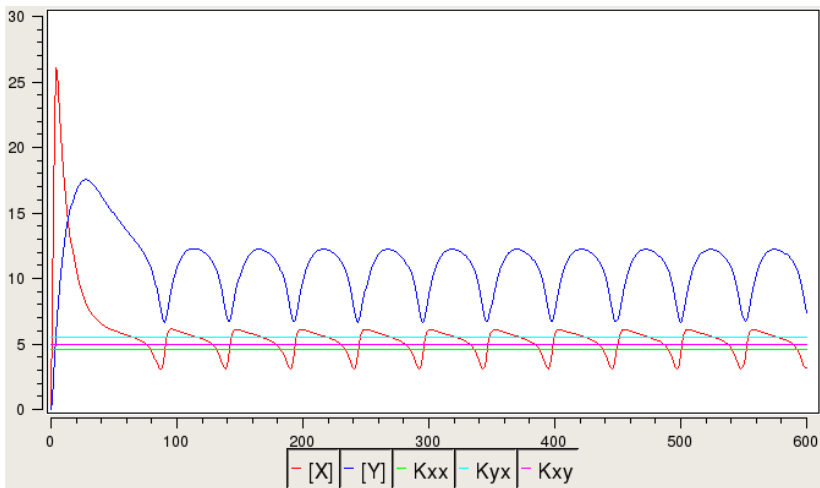
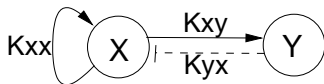
Princip vícevrstvých motivů



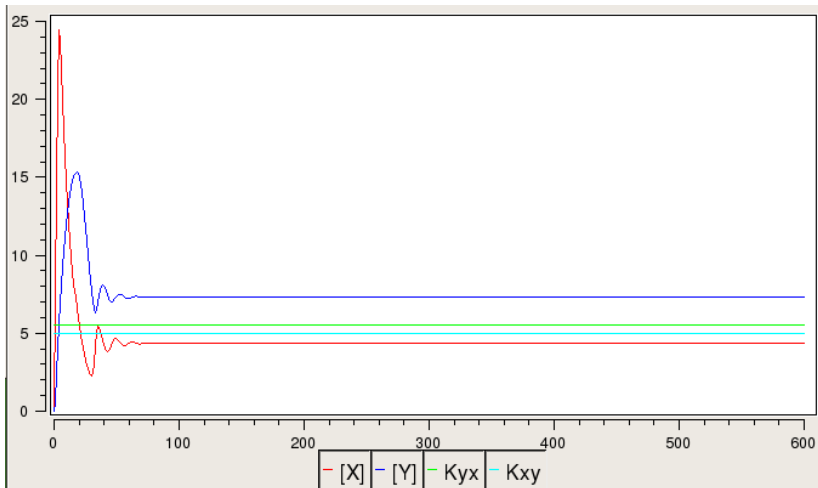
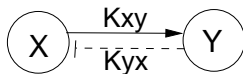
Princip vícevrstvých motivů



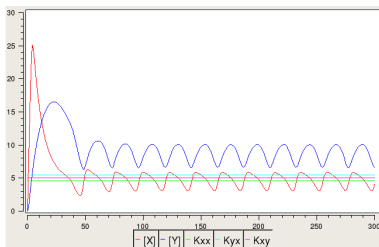
Oscilační chování (trvalý kmit)



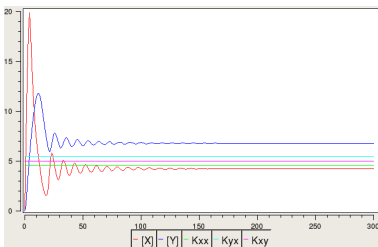
Oscilační chování (ustávající kmit)



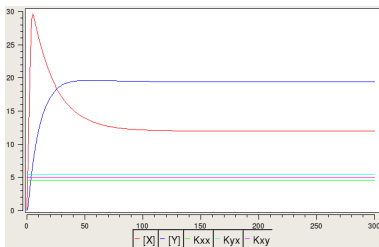
Oscilační chování



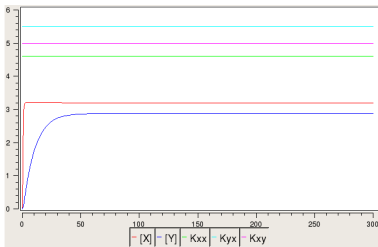
$$\gamma_y = 0.12$$



$$\gamma_y = 0.25$$



$$\gamma_y = 0.05$$



$$\gamma_y = 2.5$$

Význam oscilačního chování

- periodický cyklus duplikace genů a buněčného dělení
Tyson J.J., Csikasz-Nagy A., Novak B., "The dynamics of cell-cycle regulation" .
Bioessays. 24(12), 2002.
- circadian clock (oscilace s frekvencí jednoho dne)
- oscilace transkripčních faktorů
Nelson D.E. et.al. "Oscillations in NF-kappaB signaling control the dynamics of
gene expression", Science. 306(5696), 2004.
- oscilace v srdečních buňkách a neuronech
- oscilace v developmentálních procesech (periodická tvorba
modulárních tkání)
O. Pourquié, A. Goldbeter. "Segmentation clock: insights from computational
models." Current Biology, Volume 13, Issue 16, 2003.

Obsah

Další motivy a celková struktura transkripčních sítí

Motivy v developmentálních sítích

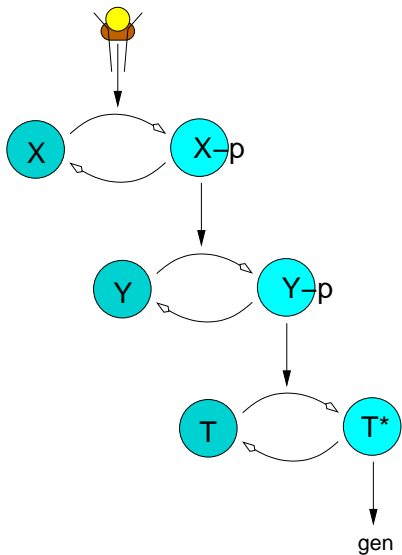
Vícevrstvé motivy

Motivy v signálních dráhách

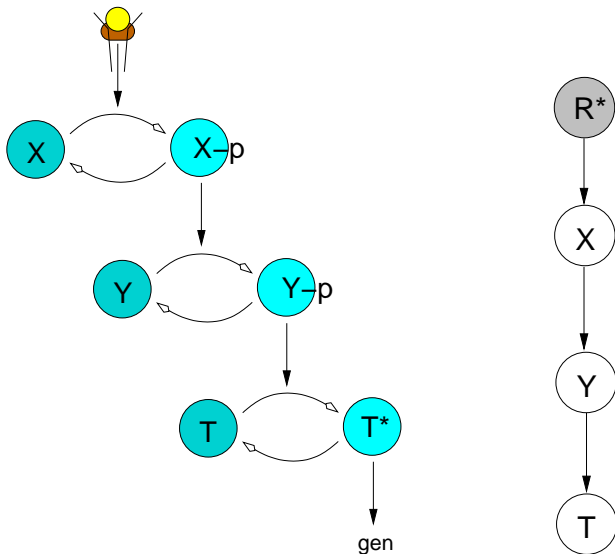
Struktura signálních drah

- **receptor** v membráně buňky
 - molekula částečně umístěná mimo buňku, částečně uvnitř
 - cilivá na přítomnost tzv. **ligandu**
 - ligandy chemicky aktivují molekulu represoru
 - aktivovaný represor funguje jako enzym v katalytických reakcích
- u prokaryotických organismů přímá interakce receptoru s regulačními proteiny
- u eukaryotických organismů složité struktury
- současný výzkum hovoří o rozsáhlých signálních kaskádách
- pro každý receptor lineární kaskáda
- jednotlivé kaskády vzájemně propojeny

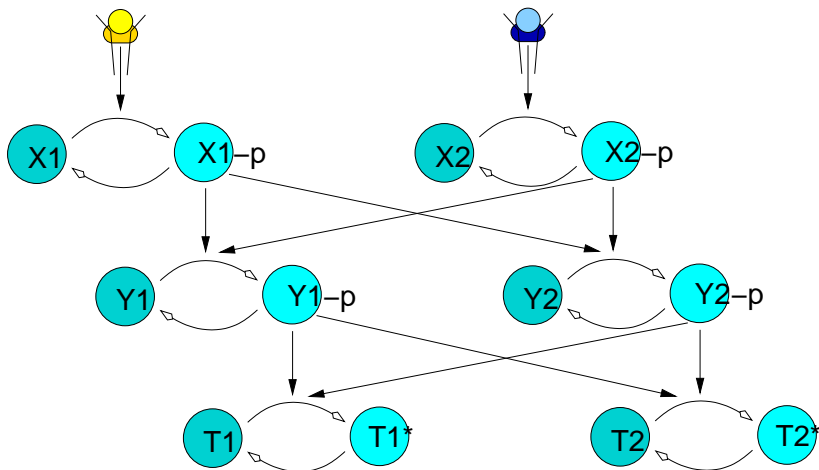
Signální kaskáda kináze/fosfatáze



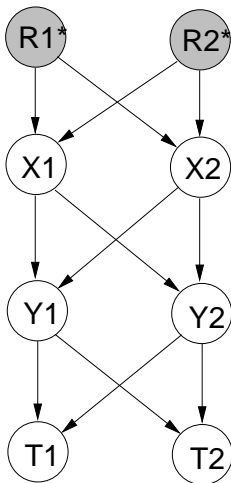
Signální kaskáda kináze/fosfatáze



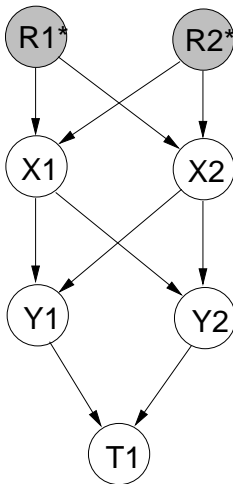
Propojení signálních kaskád



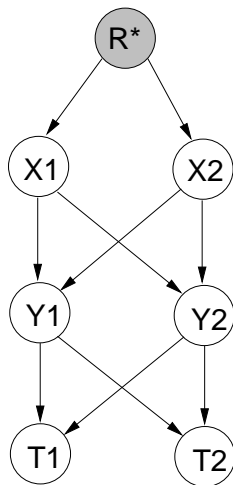
Propojení signálních kaskád



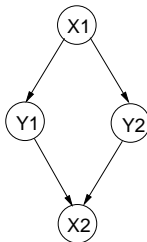
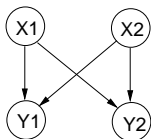
Propojení signálních kaskád



Propojení signálních kaskád



Elementární motivy signálních drah



- základní motivy — 4-uzlový DOR a diamond
- zkoumané signální dráhy jsou topologickými generalizacemi obou motivů
- oproti transkripční síti jsou zde kaskády tvořené DOR
- komplexní signální dráhy umožňují složité výpočty

Význam výpočetní logiky signálních drah

- podobnost s principy umělé inteligence
- podobné motivy existují v biologických neuronových sítích
- umožňují přesné rozpoznání určitého chování vstupních signálů
 - dokáží rozlišit i velmi podobná chování
- dokáží dotvářet neúplné (porušené) chování vstupních signálů
- jsou odolné vůči destrukci
 - jsou-li některé části signální dráhy porušeny, jejich funkčnost se předává jiným ještě neporušeným drahám

Bray, Dennis. "Protein molecules as computational elements in living cells." *Nature* 376, 2002.