

Modelování biologických systémů

Radek Pelánek

Modelování v biologických vědách

typický cíl: pomocí modelů se snažíme pochopit, jak biologické systémy fungují

- **model** zahrnuje naše chápání
- **simulace** ukazuje, zda model odpovídá realitě

Výhody výpočetního modelování

- nutí ujasnit detaily, ukazuje mezery v porozumění
- možnost „manipulovat“ s časem a prostorem, vyzkoušet mnoho různých variací
- nikdo při tom neumírá ani netrpí
- levné (relativně vůči experimentům)

samozřejmě však: nutné kombinovat s reálným sběrem dat, experimenty, ...

Příklady: na úrovni buněk, organismů

- vývoj:
 - růst organismů
 - formování vzorů
 - diferenciace buněk
 - vliv parametrů (např. teploty) na procesy
- chování tvorů, strategie:
 - výběr lovišť
 - výběr partnera

Příklady: na úrovni druhu

- populační dynamika:
 - predátor-kořist
 - věková struktura
 - imigrace, emigrace
- sociální chování: hejna, stáda, organizace mraveniště
- epidemie

Příklady: na úrovni ekosystému

- evoluce: zkoumání evolučních mechanismů
- znečištění: šíření znečištění, vliv znečištění na biologické procesy, ozónová díra
- prostorové modely: vývoj krajiny, porostu (propojení s GIS)

„využití počítačů v biologickém výzkumu“

dva základní směry:

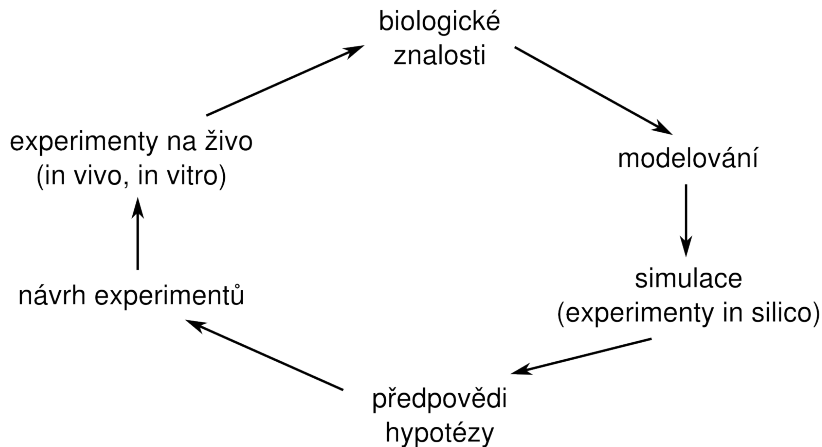
- objevování znalostí:
 - získávání a analýza rozsáhlého množství dat
 - např. sekvenování genomu
- modelování a simulace:
 - vytváření a analýza modelů
 - srovnávání výstupů simulací s realitou

- důraz na vztahy, interakce
- využití výpočetních metod, modelů
- SBML – System Biology Markup Language
- in vivo, in vitro, **in silico**

Systémová biologie – pro zájemce

- obor Bioinformatika, zaměření, laboratoř Sybila
- předměty
 - PB050 Modelování a predikce v systémové biologii
 - PA052 Úvod do systémové biologie
 - PA054 Formální modely v systémové biologii
- Uri Alon (knihy, články, YouTube přednášky)

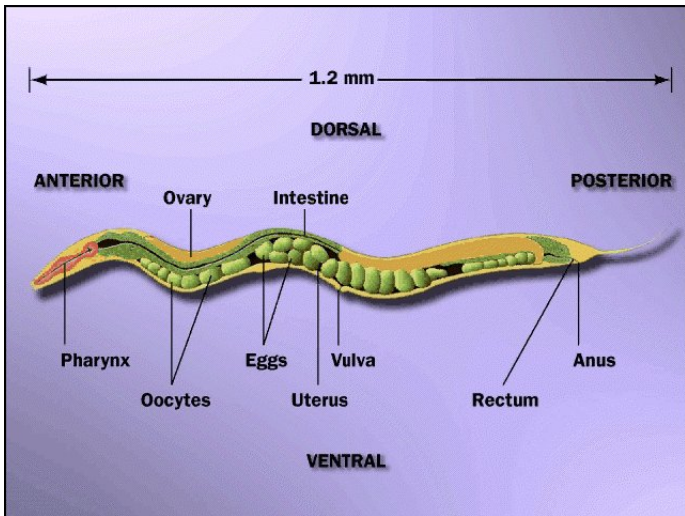
Systémová biologie



Někteří lidé předpovídají éru systémové biologie, ve které je schopnost vytvářet matematické modely popisující funkci sítě genů a proteinů stejně důležitá jako tradiční laboratorní dovednosti. (D. Butler)

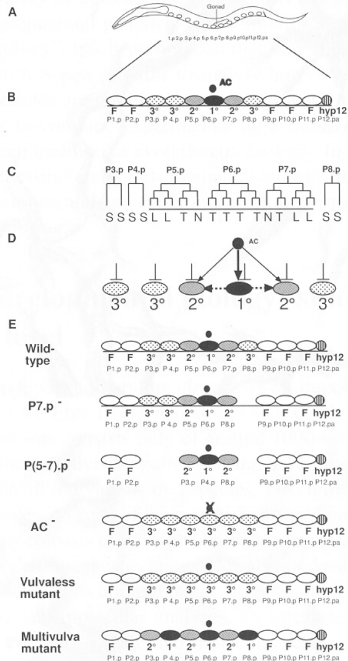
Vývoj vulvy u *C. elegans*

- *Computational insights into Caenorhabditis elegans vulval development*
- studium vývoje buněk – genetická informace je ve všech buňkách stejná, to jak se buňka vyvine závisí na „signálech“, které si vyměňuje s okolními buňkami
- *Caenorhabditis elegans* – malý červ
- oblíbený objekt studia v biologii (modelový organismus)
 - asi 1000 „invariantních“ buněk, zmapován osud každé buňky
 - sekvenován genom



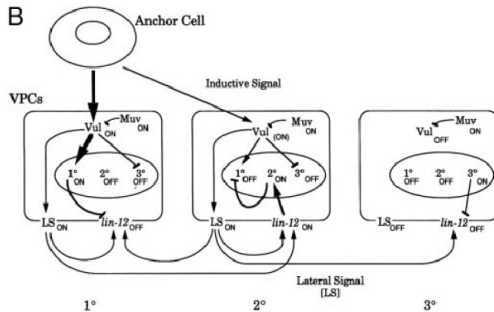
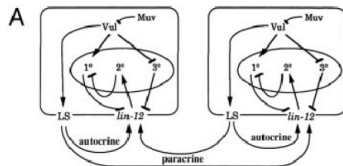
- 6 buněk (vulval precursor cells)
- každá z nich se adaptuje na jednu ze **tří možností** (fate): primární (1'), sekundární (2'), ternární (3')
- o tom, jaká možnost nastane se rozhoduje pomocí **mezibuněčných signálů** (tři druhy signálů)

- **normální** okolnosti $\Rightarrow$ rozhoduje vzdálenost od „anchor cell“ (AC)
 - standardní „konfigurace“ buněk
 - 3', 3', 2', 1', 2', 3'
- **mutace** (změna genů, odstranění AC) $\Rightarrow$ jiné konfigurace



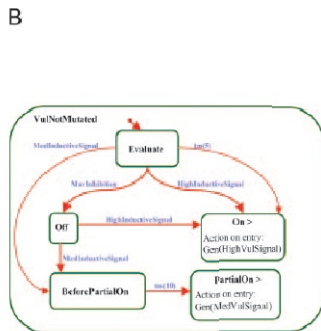
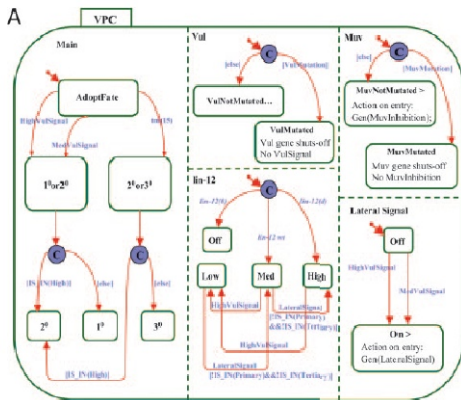
Klasické biologické modely

- biologické experimenty s různými mutacemi → pozorování → model
- statické diagramy bez přesné sémantiky
- znázorňují vztahy (umožnění/zakázání)
- neumožňují simulaci



Model pomocí statecharts

- **statecharts** – formalismus pro modelování počítačových systémů (zejména design), součást UML
- **formalizace** biologického modelu: spustitelná, simulovatelná
- nutno **doplnit** chybějící detaily, skryté hypotézy
- vede k objevení **nesrovnalostí** mezi modelem a biologickými pozorováními, k upřesnění modelu, doplnění temporálních vztahů



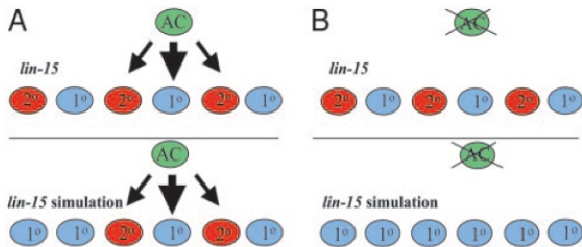


Fig. 4. Additional mechanism governing the lateral specification. Experimental results were compared with simulation results of *Muv* mutation in the presence (A) and absence (B) of AC.

Model vývoje vulvy: poznámka

- při absenci AC dochází k vzniku konfigurace $1', 2', 1', 2', 1', 2'$
- původní model vede ke konfiguraci $1', 1', 1', 1', 1', 1'$
- u reálného (biologického) systému buňky nikdy nejsou současně primární ($1'$)
 - „vzájemné vyloučení“

Genetic regulatory networks

regulační síť genové exprese

- geny se projevují tvorbou proteinů
- proteiny ovlivňují míru s jakou se geny projevují
- složité sítě vzájemných vztahů, **zpětné vazby**
- analýza poměrně složitá; hojné využití modelů

DNA	nese genetickou informaci
RNA	přenos informace mezi DNA a proteiny
proteiny	vykonávají většinu užitečné práce v buňce např. přenos kyslíku, katalyzace, ... regulace přepisu DNA, tj. regulace exprese genů

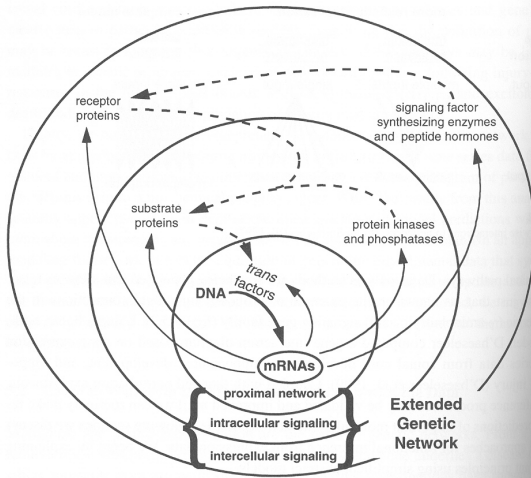


Figure 5.2

The genetic signaling network. The solid lines refer to information flow from primary sources (DNA, mRNA). The broken lines correspond to information flow from secondary sources back to the primary source (Somogyi and Sniegowski 1996).

Modely

boolean networks binární stavy pro vyjádření stavu (exprese genů, přítomnost proteinů), synchronní
~ modely hardwaru

kinetické modely diskrétní stavy (žádná exprese, mírná exprese, ...), asynchronnost
~ modely protokolů

diferenciální rovnice proměnné = koncentrace proteinů, míra exprese genů
~ systémové modely

hybridní modely kombinace diskrétních a spojitých prvků, stochastické jevy, ...
~ modely vestavěných systémů

Příklad: rovnice

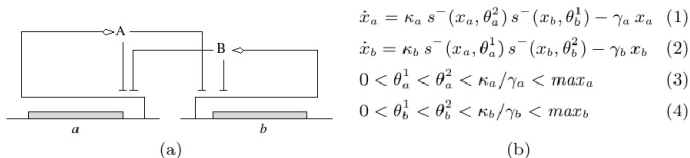
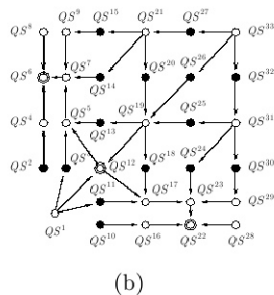
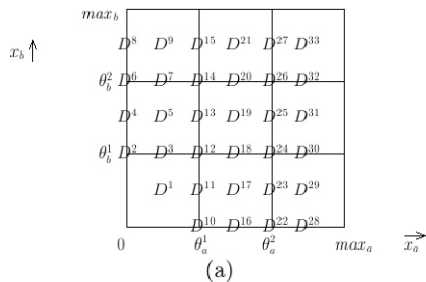


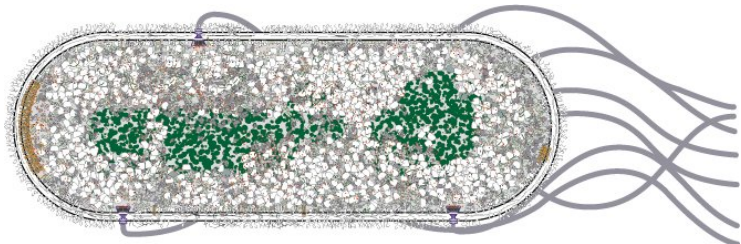
Fig. 1. (a) Example of a genetic regulatory network of two genes, a and b . The notation follows, in a somewhat simplified form, the graphical conventions proposed by Kohn [11]. (b) Qualitative model, corresponding to the two-gene example, composed of piecewise-linear differential equations (1)-(2) and parameter inequalities (3)-(4).

Příklad: stavový prostor



Chemotaxe bakterií

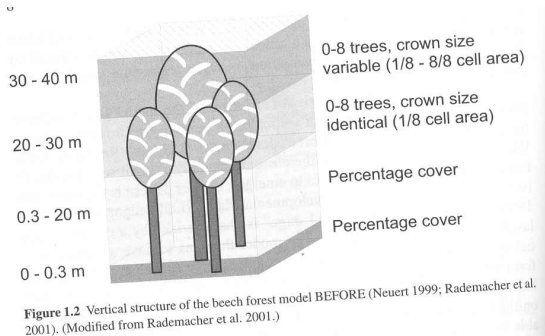
- chemotaxe = pohyb organismu dle výskytu chemikálií v jeho okolí
- chemotaxe bakterií – pohyb směrem k nejvyšší koncentraci potravy



Model struktury lesa

- prostorový model březového lesa
- mřížka, každé pole reprezentuje pole 15x15 metrů
- rekonstrukce mozaikovitého charakteru lesa
- reakce na mimořádné události (bouře)

Jedno pole

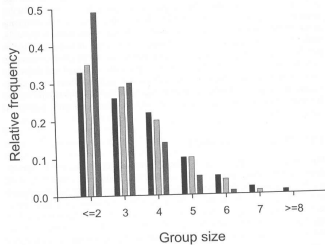
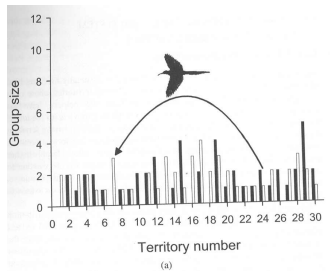


Stav simulace

232

Hledání teritoria



- hlavní cíl modelování: porozumění světu
- výpočetní modelování vhodně doplňuje další metody zkoumání
- mnoho různých technik, mnoho úrovní abstrakce