

Modeling and Querying Biomolecular Interaction Networks

Nathalie Chabrier-Rivier, Marc Chiaverini, Vincent Danos,
François Fages, Vincent Schächter

12.11.2007

Úvod

- vytvoření formalismu pro vyjádření protein-protein a protein-DNA interakcí
- existující jazyky zaměřené pro konkrétní účely
- účelem vytvořit obecný jazyk
- automatizované metody dotazování a validace modelu

Základní modelovací jazyk

- nezávislý na operační sémantice
- snadno rozšiřitelný

Formalismus

- formální protein je dvojice (A, \mathbf{x}) , ozn. $A\langle \mathbf{x} \rangle$
 $A \in \mathcal{N}$, $\mathbf{x} \in \{0,1\}^{a(A)}$
- proteinové komplexy: $A_1\langle \mathbf{x}_1 \rangle \cdot A_2\langle \mathbf{x}_2 \rangle$ $A_1 \cdot A_2\langle \mathbf{x}_1; \mathbf{x}_2 \rangle$
- interakce protein-DNA: $\square: \mathcal{N} \rightarrow \mathcal{P}$
- reakce
 - modifikace: $C\langle \mathbf{x} \rangle, D\langle \mathbf{y} \rangle \rightarrow C\langle \mathbf{x}' \rangle, D\langle \mathbf{y}' \rangle$
 - komplexace: $C\langle \mathbf{x} \rangle, D\langle \mathbf{y} \rangle \rightarrow C\langle \mathbf{x}' \rangle \cdot D\langle \mathbf{y}' \rangle$
 - dekomplexace: $C\langle \mathbf{x}' \rangle \cdot D\langle \mathbf{y}' \rangle \rightarrow C\langle \mathbf{x} \rangle, D\langle \mathbf{y} \rangle$
 - syntéza: $F\langle \mathbf{x} \rangle \cdot \square A \rightarrow F\langle \mathbf{x} \rangle \cdot \square A, A\langle \mathbf{y} \rangle$
 - degradace: $F\langle \mathbf{x} \rangle, C\langle \mathbf{y} \rangle \rightarrow F\langle \mathbf{x} \rangle$

Formalismus

- enzymatické reakce

- modifikace: $C\langle \mathbf{x} \rangle [D\langle \mathbf{y} \rangle \rightarrow D\langle \mathbf{y}' \rangle]$

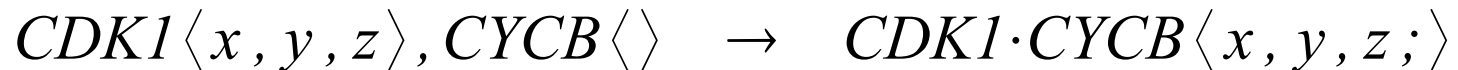
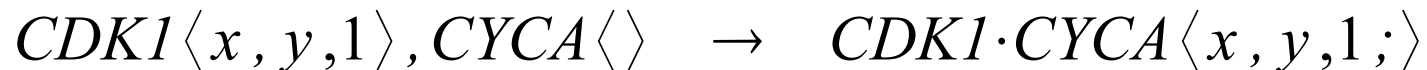
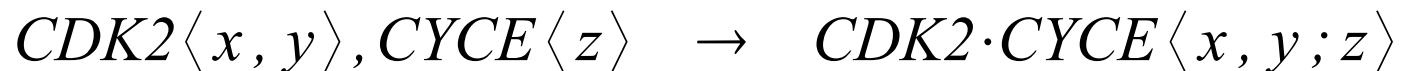
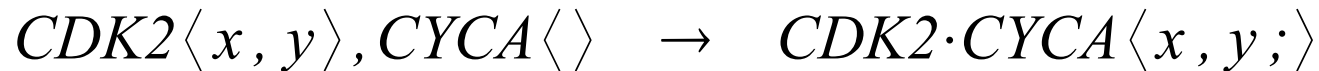
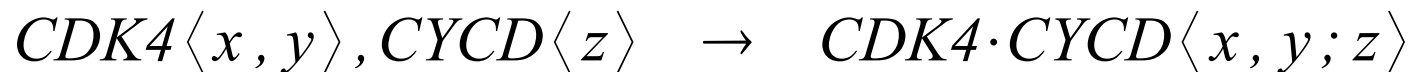
- syntéza: $F\langle \mathbf{x} \rangle \cdot \square A [\rightarrow A\langle \mathbf{y} \rangle]$

- degradace: $F\langle \mathbf{x} \rangle [A\langle \mathbf{y} \rangle \rightarrow]$

- značení kvalitativního vlivu F : $F\langle \mathbf{x} \rangle \cdot \square A [\rightarrow A\langle \mathbf{y} \rangle]^+$

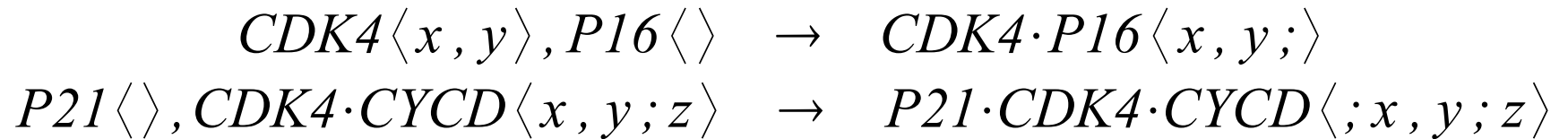
Buněčný cyklus

- regulace buněčného dělení
- fáze G_1 (s fází G_0), S , G_2 , M (gap, synthesis, mitotic phase)
- v každé fázi dominantní některý komplex CYC-CDK (cyclin, cyclin-dependent kinases)
- cyclin-CDK vazby:



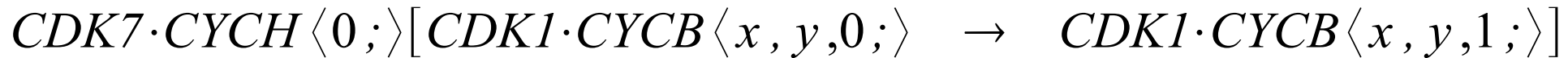
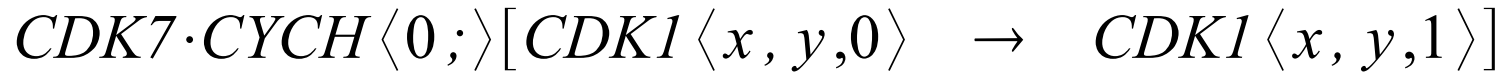
Buněčný cyklus

- cyclin-CDK inhibice

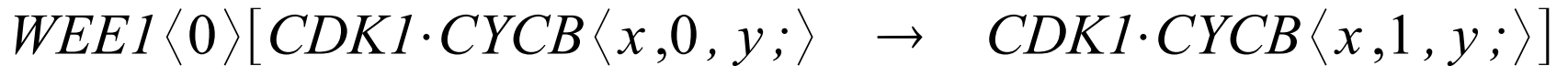


Buněčný cyklus

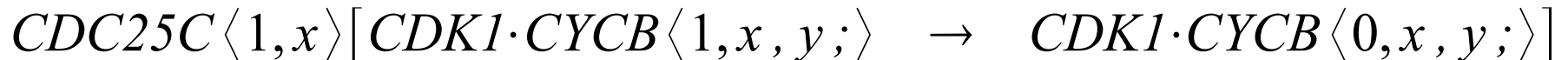
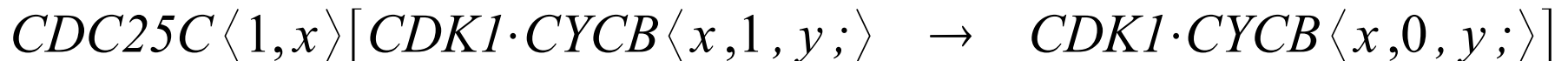
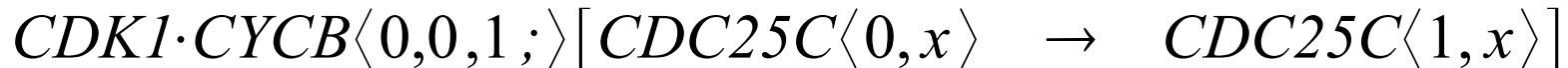
- mitóza – aktivace CDK1·CYCB (MPF):



- inhibice CDK1:



- pozitivní zpětná vazba:



Buněčný cyklus

- regulace transkripce:

$$JUN \langle \rangle, C-FOS \langle \rangle \rightarrow JUN \cdot C-FOS \langle ; \rangle$$

$$JUN \cdot C-FOS \langle ; \rangle, \square ERCC1 \rightarrow JUN \cdot CFOS \langle ; \rangle \cdot \square ERCC1$$

$$JUN \cdot C-FOS \langle ; \rangle \cdot \square ERCC1 [\rightarrow ERCC1 \langle \rangle]^+$$

$$PRB \langle 0,0 \rangle, JUN \langle \rangle \rightarrow PRB \cdot JUN \langle 0,0 ; \rangle$$

$$PRB \langle 0,0 \rangle, JUN \cdot C-FOS \langle \rangle \rightarrow PRB \cdot JUN \cdot C-FOS \langle 0,0 ; ; \rangle$$

$$PRB \cdot JUN \langle x, y ; \rangle, C-FOS \langle \rangle \rightarrow PRB \cdot JUN \cdot C-FOS \langle x, y ; ; \rangle$$

$$PRB \cdot JUN \cdot C-FOS \langle x, y ; ; \rangle, \square ERCC1 \rightarrow$$

$$PRB \cdot JUN \cdot C-FOS \langle x, y ; ; \rangle \cdot \square ERCC1$$

$$PRB \cdot JUN \cdot C-FOS \langle x, y ; ; \rangle \cdot \square ERCC1 [\rightarrow ERCC1 \langle \rangle]^{++}$$

Ověřování modelu

- použití CTL (Computation Tree Logic), LTL nestačí
- sémantika a přechodový systém dán Kripkeho strukturou
- převod modelovacího jazyka na CTS (Concurrent Transition System), CTS definuje Kripkeho strukturu
- symbolické ověřování modelu

Ověřování modelu

- dosažitelnost:
 - Existuje z výchozího stavu $init$ posloupnost reakcí, která vyprodukuje sloučeninu P ? $init \in \mathbf{EF}(P)$
- cesty:
 - Může buňka z výchozího stavu $init$ dosáhnout stavu s a projít přitom stavem s_2 ? $init \in \mathbf{EF}(s_2 \wedge \mathbf{EF} s)$
- stabilita:
 - Může systém dosáhnout daného stabilního stavu s z výchozího stavu $init$? $init \in \mathbf{EF}(\mathbf{AG} s)$

Automatizované vyhodnocování

- model checking: reprezentace Kripkeho struktury jako přechodového grafu, ke každému stavu přiřazeny atomické propozice, postupné vyhodnocení
- symbolic model checking
 - NuSMV
- kvantitativní modely

Závěr

- návrh jednoduchého jazyka
- dostatečný pro popis biomolekulárních sítí na úrovni interakce proteinů
- pomocí symbolického model checkingu lze dotazovat model na dosažitelnost stavů, checkpointy, stabilní stavy a cykly