Model Checking Genetic Regulatory Networks with Parameter Uncertainty

Daniel Jakubík

Fakulta informatiky MU

15. října 2007

Motivace

- Většina procesů v buňce je ovlivňováno interakcemi genů, proteinů a malých molekul (genetické regulační sítě)
- Tyto sítě bývají nejčastěji modelovány diferenciálními rovnicemi, jejiž stavové proměnné nejsou vždy přesně dané

Používané postupy, metody a pojmy

- Diferenciální rovnice
- Temporální logika - dynamické vlastnosti bývají vyjádřeny pomocí LTL formulí
- Intervaly hodnot nejistých parametrů

RoVerGeNe

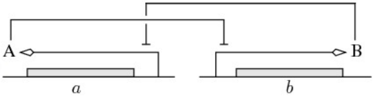
- Robust Verification of Genetic Networks
- Napsáno v Matlabu
- http://iasi.bu.edu/ batt/rovergene/rovergene.htm

Cíl

Čeho chceme dosáhnout:

- Robustní analýza
  Snaha dokázat že nějaká vlastnost platí pro všechny možné parametry
- Syntéza
  Snaha najít co největší množinu parametrů pro kterou daná vlastnost platí

Genetické síťové modely



cross inhibition network

$$\dot{x}_a = \kappa_a r^-(x_b, \theta_b^1, \theta_b^2) - \gamma_a x_a$$
$$\dot{x}_b = \kappa_b r^-(x_a, \theta_a^1, \theta_a^2) - \gamma_b x_b$$

x : koncentrace proteinu
θ : prahová hodnota koncentrace
κ, γ: produkční/degradační konstanta

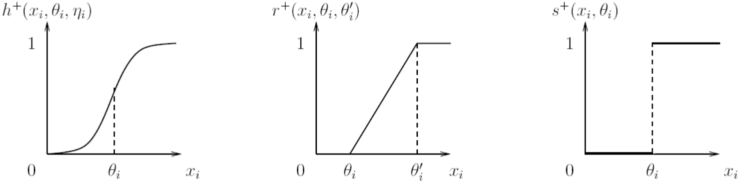
hodnoty známých
a nejistých parametrů

	κ_i	γ_i	θ_i^1	θ_i^2
x_a	$[0, 40]$	2	8	12
x_b	$[0, 20]$	1	8	12

Ramp funkce

$$r^+(x_i,\theta_i,\theta_i') = \left| \begin{array}{ll} 0, & \text{if } x_i \le \theta_i, \\ (x_i-\theta_i)/(\theta_i'-\theta_i), & \text{if } \theta_i < x_i < \theta_i', \\ 1, & \text{if } x_i \ge \theta_i', \end{array} \right.$$

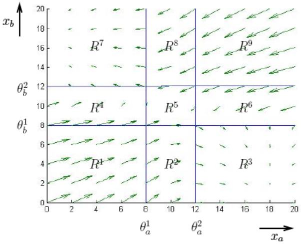
$$r^- = 1 - r^+$$



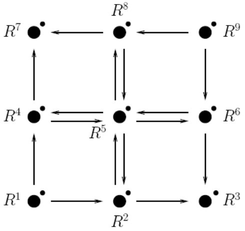
Specifikace dynamických vlastností

- Dynamické vlastnosti jsou vyjádřeny pomocí temporální logiky (LTL)
  - Temporální logika je formalizmus pro popis posloupností přechodů mezi stavy systému.
  - LTL: zjednodušeně se dá říct že daná vlastnost platí na všech možných bězích systému.
  - Speciální operátory: F, G, X, U
- $\phi_1 = (x_a < \theta_a^1 \wedge x_b > \theta_b^2 \rightarrow G(x_a < \theta_a^1 \wedge x_b > \theta_b^2))$
  $\wedge(x_b < \theta_b^1 \wedge x_a > \theta_a^2 \rightarrow G(x_b < \theta_b^1 \wedge x_a > \theta_a^2))$

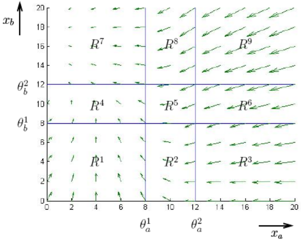
Přechodový system



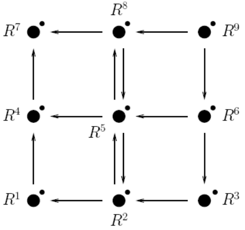
(a)



(b)



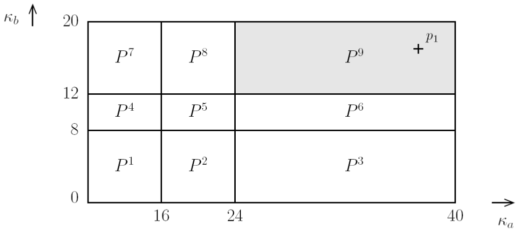
(c)



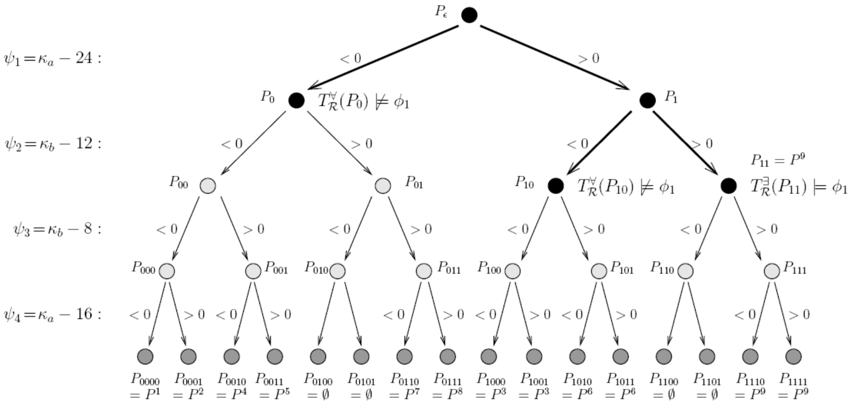
(d)

Třídy ekvivalentních parametrů

$$\psi = \psi_1, \psi_2, \psi_3, \psi_4$$
$$\psi_1(p) = \kappa_a - 24$$
$$\psi_2(p) = \kappa_b - 12$$
$$\psi_3(p) = \kappa_b - 8$$
$$\psi_4(p) = \kappa_a - 16$$



$$p_1 = (36, 17)$$


P_ϵ
$\psi_1 = \kappa_a - 24:$
< 0
> 0
P_0
$T_{\mathcal{R}}^{\forall}(P_0) \not\models \phi_1$
P_1
$\psi_2 = \kappa_b - 12:$
P_{00}
P_{01}
P_{10}
$T_{\mathcal{R}}^{\forall}(P_{10}) \not\models \phi_1$
$P_{11} = P^9$
$T_{\mathcal{R}}^{\exists}(P_{11}) \models \phi_1$
$\psi_3 = \kappa_b - 8:$
P_{000}
P_{001}
P_{010}
P_{011}
P_{100}
P_{101}
P_{110}
P_{111}
$\psi_4 = \kappa_a - 16:$
$P_{0000} = P^1$
$P_{0001} = P^2$
$P_{0010} = P^4$
$P_{0011} = P^5$
$P_{0100} = \emptyset$
$P_{0101} = \emptyset$
$P_{0110} = P^7$
$P_{0111} = P^8$
$P_{1000} = P^3$
$P_{1001} = P^3$
$P_{1010} = P^6$
$P_{1011} = P^6$
$P_{1100} = \emptyset$
$P_{1101} = \emptyset$
$P_{1110} = P^9$
$P_{1111} = P^9$

- Nechť $P \subseteq P$, $Potom T_R^{\exists}(P) = (R, \rightarrow_{R,P}^{\exists}, \Pi, \models_R)$ a $T_R^{\forall}(P) = (R, \rightarrow_{R,P}^{\forall}, \Pi, \models_R)$, kde
    - $(R, R') \in \rightarrow_{R,P}^{\exists}$ jestliže
      $\exists p \in P$ takové že, $(R, R') \in \rightarrow_{R,p}$ v $T_R(p)$
    - $(R, R') \in \rightarrow_{R,P}^{\forall}$ jestliže
      $\forall p \in P$ takové že, $(R, R') \in \rightarrow_{R,p}$ v $T_R(p)$
- Pro každé $p \in P$, $T_R^{\forall}(P) \preceq T_R(p) \preceq T_R^{\exists}(P)$