Qualitative networks

a symbolic approach to analyze biological signaling networks

Mark A. Schaub, Thomas A. Henzinger and Jasmin Fisher

October 22, 2007

Motivace

- Cílem systémové biologie je získat celkový přehled o chování složitých systémů,
- zabývá se proto studiem struktury a dynamiky buňkových funkcí.

- Provádění experimentů *in silico*,
- doplňuje klasické (laboratorní) experimenty,
- používá spustitelné modely.
- Využití: *testování* a *model checking*.

Úvod

- Modelování biologických signálních cest v buňkách,
- za použití kvalitativních sítí – rozšíření booleovských sítí,
- zvyšuje flexibilitu a expresivitu modelování.

- Symbolický algoritmus škálující k systémům o 144 elementech a 10^{86} stavech.

Booleovské sítě

- Dynamický systém v diskrétním čase,
- uzly (proměnné) nabývají hodnot 1 a 0,
- váha šipek (koeficienty booleovských funkcí) vyjádřuje inhibici (záporná) a aktivaci (kladná).

- Síť $B(C, F)$:
  - Proměnné $c_i \in C$, $c_i(t)$ je hodnota proměnné v čase t,
  - funkce $f_i \in F, f_i : \{0, 1\}^k \to \{0, 1\}$ určuje změny v čase.

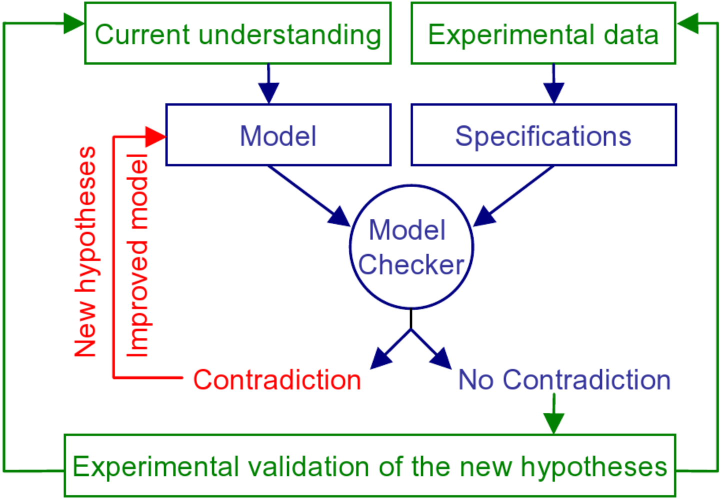
ParaDiSe Parallel & Distributed Systems Laboratory

Kvalitativní sítě

- Zobecnění booleovských sítí na konečné domény,
  - $Q(C, T, N)$
- místo booleovských funkcí (vyjádřených šipkami) používá *cílové funkce*.
  - $target_i \in T, target_i : \{0, ..., N\}^k \rightarrow \{0, ..., N\}$
- V jednom časovém kroku se každá proměnná může změnit nejvýše o jedničku, a to směrem k *cílové hodnotě*.

$$c_i(t+1) = \begin{cases} c_i(t) - 1 & \text{if } target_i(S(t)) < c_i(t) \\ c_i(t) + 1 & \text{if } target_i(S(t)) > c_i(t) \\ c_i(t) & \text{if } target_i(S(t)) = c_i(t) \end{cases}$$

Iterativní zlepšování modelu



Nedeterminizmus

- Koncentrace proteinů ve vnějším prostředí buňky jsou modelovány nedeterministickými proměnnými, které mohou nabývat libovolných přípustných hodnot.
- Model checking zkoumá nadmnožinu všech možností v rámci omezenějších podmínek ve vícebuňkovém prostředí.

ParaDiSe Parallel & Distributed Systems Laboratory

Nekonečně navštívené stavy

- Odpovídají stabilním stavům systému.
- Biologické systémy nemají jediný počáteční stav – stavy navštívené konečně krát považujeme za nestabilní, vždy se vyvinou do stabilního stavu.
- Pokud nemáme rozumně biologicky definovatelné počáteční stavy, uvažujeme běhy začínající v *každém* možném stavu.

Specifikace

- Vyjádřeny vlastnostmi formy $FG(\psi)$ (od nějakého okamžiku – stabilizace – platí invariant ψ).
  - ψ je formule nad jednotlivými stavy, nepoužívá se plné LTL.
- Modifikace: *Gene over expression* a *gene knockout*, po stabilizaci změníme podmínky a čekáme na nový invariant.

Case study: *Signální cesty Notch a Wnt*

- Model interakce Notch a Wnt v kožní tkáni savců.
- Signály Notch a Wnt hrají klíčovou roli ve vývinu tkání, konkrétně buňkové diferenciaci.
- Model zahrnuje mezibuňkovou interakci 5 buněk.
- Článek obsahuje poměrně detailní popis problému a odpovídajících kvalitativních sítí.

Rychlost

Size	Pattern	Time	Initial states	Inf. visited
3	OMH	0:33	$4^{36} \approx 10^{21}$	1
4	OMHH	4:27	$4^{48} \approx 10^{28}$	256
5	OMHHH	21	$4^{60} \approx 10^{36}$	6561
6	OOMHHH	24	$4^{72} \approx 10^{43}$	6561
7	OOOMHHH	26	$4^{84} \approx 10^{50}$	6561
8	OOOLMHHH	63	$4^{96} \approx 10^{57}$	256
9	OOOLMHHHH	171	$4^{108} \approx 10^{65}$	256
10	OOOOLMHHHH	181	$4^{120} \approx 10^{72}$	256
11	OOOOLMHHHHH	513	$4^{132} \approx 10^{79}$	256
12	OOOOOLMHHHHH	543	$4^{144} \approx 10^{86}$	256

Implementace: *Reactive Modules*

- *Reactive Modules* je modelovací jazyk navržený k popisu diskrétních, nedeterministických systémů bez deadlocků.
- Dovoluje modelovat moduly (složené z *atomů*), a složitější systémy složené z více modulů.
- Moduly komunikují prostřednictnvím proměnných a synchronizace.

Implementace: *Kvalitativní sítě*

- Každý uzel sítě se zobrazí na modul *(building block)*, obsahující 2 atomy:
  - atom modelující funkci $target_i$ – odlišný pro každý uzel
  - a atom modelující změny v ohodnocení uzlu v čase (stejný pro všechny)
- Modelovaná buňka se promítne na paralelní kompozici několika takovýchto stavebních jednotek.
- Buňka používá proměnných ke komunikaci se svým “okolím” (další buňky, nebo nedeterministický modul “prostředí” umožňující libovolná chování).

Algoritmus a/nebo diskuze

- $\sigma_M^{inf} = post^{\omega}(\Sigma_M)$, kde σ_M^{inf} je množina nekonečně navštívených stavů.
- Algoritmus končí, protože $post(\sigma) \subseteq \sigma$.
- Zajímá nás, zda $\forall x \in \sigma_M^{inf}.x \models \phi$,
- pokud ne, tak aspoň zda existuje atraktor který toto splňuje.
  - Atraktorem myslíme množinu nekonečně navštívených stavů, která tvoří (nekonečnou) posloupnost v čase. Dostaneme ji tak, že v každém kroku výpočtu fixpointu použijeme průnik σ_M^i s množinou stavů splňujících ψ.

ParaDiSe Parallel & Distributed Systems Laboratory