

IV115 – Seminář laboratoře ParaDiSe

A Unifying Framework for Modelling and Analysing Biochemical Pathways Using Petri Nets

Mirka Kramářeková

Fakulta informatiky MU

29. oktobra 2007

- 1 Stručné predstavenie témy článku
- 2 Case study, modelovaný biologický proces
- 3 Modelovanie pomocou Petriho sietí
- 4 Kvalitatívny prístup
- 5 Stochastický prístup
- 6 Spojitý prístup
- 7 Zhrnutie

- 1 Stručné predstavenie témy článku
- 2 Case study, modelovaný biologický proces
- 3 Modelovanie pomocou Petriho sietí
- 4 Kvalitatívny prístup
- 5 Stochastický prístup
- 6 Spojitý prístup
- 7 Zhrnutie

- biochemické systémy sú riadené pravdepodobnosťami zákonmi
- ale stochastické modely vyžadujú veľkú výpočetnú silu a preto sú potrebné abstrakcie, napr.:
 - kvalitatívne modely – najjednoduchšie, popisuje topológiu siete a prítomné látky, reaktanty
 - stochastické (pravdepodobnostné) – prechod, chemická reakcia nastane len s určitou pravdepodobnosťou
 - spojité – to, kedy nastane reakcia, je presne určené
- snažia sa popísať vzťahy medzi týmito modelmi

- 1 Stručné predstavenie témy článku
- 2 Case study, modelovaný biologický proces**
- 3 Modelovanie pomocou Petriho sietí
- 4 Kvalitatívny prístup
- 5 Stochastický prístup
- 6 Spojitý prístup
- 7 Zhrnutie

Biologický proces I.

- kinézy fungujú ako prenášači signálov medzi bunkami, medzi bunkou a ich okolím
- bunky majú receptory, ktorými reagujú na podnety z vonka aktivovaním príslušných chemických látok, v modeli sa receptory nebrali do úvahy
- tzv. „*signal transduction pathway*“ popisujú postupne príslušné prenosy

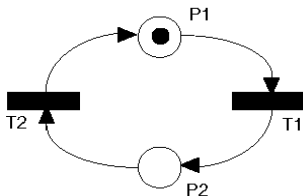
- mitogénovo-aktivovaná proteínová kináza (MAPK), ktorá je jadrom ERK/MAPK prenosu
- $RasGTP \xrightarrow{\text{fosforyluje}} MEK \text{ (MAPK / ERK kináza)} \xrightarrow{\text{fosforyluje}}$
 $ERK \xrightarrow{\text{kontroluje}} \text{delenie buniek}$

- 1 Stručné predstavenie témy článku
- 2 Case study, modelovaný biologický proces
- 3 Modelovanie pomocou Petriho sietí**
- 4 Kvalitatívny prístup
- 5 Stochastický prístup
- 6 Spojitý prístup
- 7 Zhrnutie

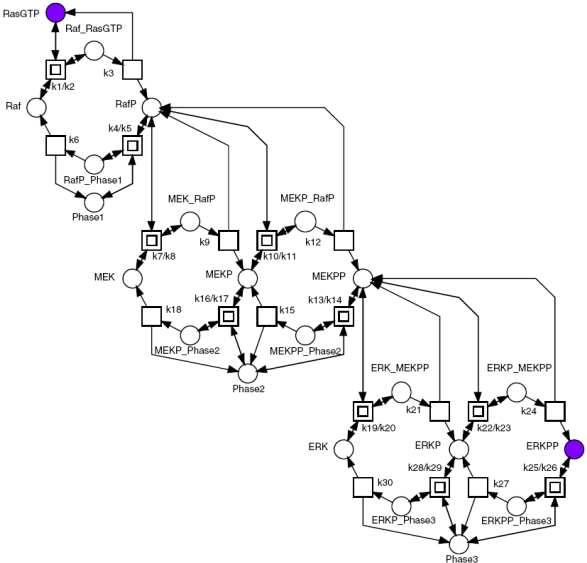
Petriho sieťe

Petriho sieť: (P, T, F, M_0, W)

- P – miesta
- T – prechody
- F – hrany
- M_0 – počiatočné značenie, tokeny na začiatku
- W – váhy prechodov, množstvo spotrebovaných či vyprodukovaných tokenov



Príslušný model



Použitý postup modelovania, „framework“

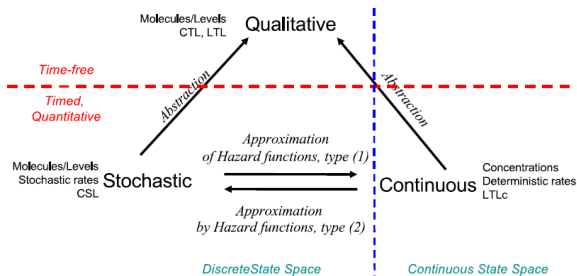


Fig. 2. Conceptual framework

- 1 Stručné predstavenie témy článku
- 2 Case study, modelovaný biologický proces
- 3 Modelovanie pomocou Petriho sietí
- 4 Kvalitatívny prístup**
- 5 Stochastický prístup
- 6 Spojitý prístup
- 7 Zhrnutie

- je to v podstate Petriho sieť, ktorú ste videli
- 22 miest, 30 prechodov označených ako k_1, k_2, \dots
- ku každému miestu je priradená diskretná koncentrácia:
 - v najjednoduchšom prípade je 0 alebo 1 – vysoká či nízka
 - prípadne si koncentrácie rozdelíme do konečného počtu diskretných levelov, kde jeden level predstavuje jednu triedu ekvivalencie, ktorá môže obsahovať nekonečne mnoho koncentrácií (napr. intervaly)

- vlastnosti siete:
 - ohraničenosť
 - životnosť
 - reverzibilita
- silne súvislá („*strongly connected*“)
- uzavretá („*self-contained*“)

- P-invarianty – nemení sa počet tokenov:
 - $x_1 = (\mathbf{RasGTP}, Raf_RasGTP)$
 - $x_2 = (\mathbf{Raf}, Raf_RasGTP, RafP, RafP_Phase1, MEK_RafP, MEKP_RafP)$
 - $x_3 = (\mathbf{MEK}, MEK_RafP, MEKP_RafP, MEKP_Phase2, MEKPP_Phase2, ERK_MEKPP, ERKP_MEKPP, MEKPP, MEKP)$
 - $x_4 = (\mathbf{ERK}, ERK_MEKPP, ERKP_MEKPP, ERKP, ERKPP_Phase3, ERKP_Phase3, ERK_PP)$
 - $x_5 = (\mathbf{Phase1}, RafP_Phase1)$
 - $x_6 = (\mathbf{Phase2}, MEKP_Phase2, MEKPP_Phase2)$
 - $x_7 = (\mathbf{Phase3}, ERKP_Phase3, ERKPP_Phase3)$

- T-invariant (podmienky, za ktorých sa daná množina miest vráti do pôvodného stavu)
- zaujíma nás reprezentácia minimálnych T-invariantov, predstavujú uzavretú časť, ktorá má nejaký biologický význam
- 10 základných, spätné reakcie
- 5 netriviálnych:
 - $y_1 = (k_1, k_3, k_4, k_6)$
 - $y_2 = (k_7, k_9, k_{16}, k_{18})$
 - $y_3 = (k_{10}, k_{12}, k_{13}, k_{15})$
 - $y_4 = (k_{19}, k_{21}, k_{28}, k_{30})$
 - $y_5 = (k_{22}, k_{24}, k_{25}, k_{27})$

- lineárna kombinácia netriviálnych T-invariantov
- demonštruje, ako vstupné signály produkujú výstupné signály
- začne sa dvoma minimálnymi, ktoré obsahujú vstup a výstup a postupne pridávame invarianty tak, aby sme dostali spojitú sieť
- skontroluje sa realizovateľnosť V/V T-invariantu, výsledkom v modelovanom príklade je nekonečný, čiastočne usporiadaný beh
- dá sa popísať (; – sekvenčne, || – paralelne):
(k1; k3; k7; k9; k10; k12; ((k4; k6) || ((k19; k21; k22; k24);
((k13; k15; k16; k18) || (k25; k27; k28; k30))))))

Problém dosažitelnosti

- ak interpretujeme tokeny booleovsky, graf môže mať 2^{22} stavov
- pomocou analýzy dosažitelnosti ich získame 118, dá sa to využiť v nasledujúcich modelovacích prístupoch

Model Checking

- používa sa temporálna logika
- vlastnosti, ktoré overujeme, sa dajú zapísať CTL formulami
- prvá overovaná vlastnosť: *Keď sa začne v iničiálnom stave, je nevyhnutné prejsť cez stavy RafP, MEKP, MEKPP a ERKP, aby sa dosiahol stav ERKPP?*

$$\neg [\mathbf{E} (\neg \text{RafP} \mathbf{U} \text{MEKP}) \vee \mathbf{E} (\neg \text{MEKP} \mathbf{U} \text{MEKPP}) \\ \vee \mathbf{E} (\neg \text{MEKPP} \mathbf{U} \text{ERKP}) \vee \mathbf{E} (\neg \text{ERKP} \mathbf{U} \text{ERKPP})]$$

- druhá overovaná vlastnosť: *defosforylácia sa deje nezávisle:*

$$(\mathbf{EF} [\text{Raf} \wedge (\text{ERKP} \vee \text{ERKPP})] \wedge \mathbf{EF} [\text{RafP} \wedge (\text{ERKP} \vee \text{ERKPP})]) \wedge \\ \mathbf{EF} [\text{MEK} \wedge (\text{ERKP} \vee \text{ERKPP})] \wedge \\ \mathbf{EF} [(\text{MEKP} \vee \text{MEKPP}) \wedge (\text{ERKP} \vee \text{ERKPP})]$$

- 1 Stručné predstavenie témy článku
- 2 Case study, modelovaný biologický proces
- 3 Modelovanie pomocou Petriho sietí
- 4 Kvalitatívny prístup
- 5 Stochastický prístup**
- 6 Spojitý prístup
- 7 Zhrnutie

- každý prechod dostane vlastný časovač
- pri príchode tokenu sa časovač nastaví, začne sa odpočítavať
- samotný prechod nestojí žiadny čas
- doba čakania tokenu pred prechodom je exponenciálne distribuovaná náhodná premenná X_t s hustotou pravdepodobnosti danou funkciou:

$$f_{X_t}(\tau) = \frac{\lambda_t(m)}{e^{(-\lambda_t(m) \cdot \tau)}}, \tau \geq 0$$

- čas časovača závisí na λ_t

- miesto CTL sa používa CSL („*continuous stochastic logic*“)
- používa operátor pravdepodobnosti:
 - $\mathbf{EF}\phi \longrightarrow P_{\geq 0}[\mathbf{F}\phi]$
 - $\mathbf{AF}\phi \longrightarrow P_{\geq 1}[\mathbf{F}\phi]$
- koncentrácie reaktantov rozdelili na 4 alebo 8 levelov, už 4 leveli stačili, aby sa výsledky stochastickej a spojitej analýzy dostatočne zhodovali

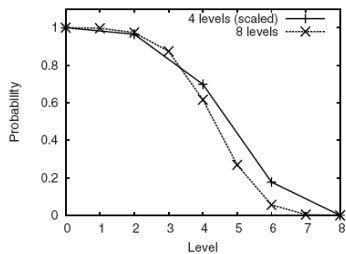
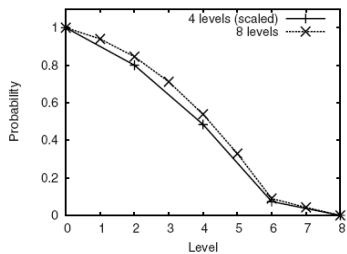
- zase sa overovali dve vlastnosti
- Aká je pravdepodobnosť, že koncentrácia RafP vzrastie, keď začína na určitej hodnote L ?

$$P_{=} ? [(RafP = L) \mathbf{U}^{<=100} (RafP > L) RafP = L]$$

- Aká je pravdepodobnosť, že ak je koncentrácia proteínov RafP, MEKPP a ERKPP na začiatku 0, koncentrácia RafP vzrastie nad určitú hodnotu L , pričom MEKPP a ERKPP zostávajú na nule?

$$P_{=} ? [((MEKPP = 0) \wedge (ERKPP = 0)) \mathbf{U}^{<=100} (RafP > L) (MEKPP = 0) \wedge (ERKPP = 0) \wedge (RafP = 0)]$$

Analýzy III.

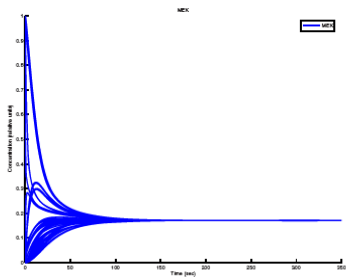


- 1 Stručné predstavenie témy článku
- 2 Case study, modelovaný biologický proces
- 3 Modelovanie pomocou Petriho sietí
- 4 Kvalitatívny prístup
- 5 Stochastický prístup
- 6 Spojitý prístup**
- 7 Zhrnutie

- značenie nie sú celé čísla, ale celé reálne číslo, môže byť chápané ako koncentrácia určitej chemickej látky
- prechody nastávajú spojite
- každému je priradená deterministická konštanta, ktorá určuje, ako rýchlo prebieha reakcia na danom mieste („*deterministic firing rate*“)
- k jej popisu sa používa ODEs („*ordinary differential equations*“)
- jedna rovnica – spojitá zmena v čase v hodnote tokena daného miesta pomocou spojitého nárastu jeho tokov pred prechodom a spojitého poklesu jeho tokov za prechodom

Analýzy I.

- hľadanie rovnovážneho stavu
- stačí ho hľadať len pre 118 stavov nájdených analýzou kvalitatívneho modelu, vyústia do rovnakej množiny rovnovážnych stavov:



Analýzy II.

- používa LTL formule
- znova vlastnosti, ktoré sa dajú overovať
- „Je RafP prvý, kto reaguje?“
 $((MEKPP < 0.001) \wedge (ERKPP < 0.0002))$
 $\mathbf{U} (RafP > 0.06)$
- „Je MEKPP druhý, kto reaguje?“
 $((RafP > 0.06) \wedge (ERKPP < 0.0002)) \Rightarrow$
 $((RafP > 0.06) \wedge (ERKPP < 0.0002))$
 $\mathbf{U} (MEKPP > 0.004)$
- „Je ERKPP tretí, kto reaguje?“
 $((RafP > 0.06) \wedge (MEKPP > 0.004)) \Rightarrow$
 $((RafP > 0.06) \wedge (MEKPP > 0.004))$
 $\mathbf{U} (ERKPP > 0.0005)$

- 1 Stručné predstavenie témy článku
- 2 Case study, modelovaný biologický proces
- 3 Modelovanie pomocou Petriho sietí
- 4 Kvalitatívny prístup
- 5 Stochastický prístup
- 6 Spojitý prístup
- 7 Zhrnutie**

- na ukážkovej štúdií bolo prezentované použitie Petriho sietí pri modelovaní chemických procesov v bunkách
- tri prístupy: kvalitatívny, stochastický, spojitý
- ich vzájomné využitie

Ďakujem za pozornosť