



Математическое моделирование динамики генных сетей

А.В. Ратушный

Кафедра информационной биологии ФЕН НГУ



Цели лекции



- Рассмотреть общие понятия:

Что такое модель и для чего она нужна? Что такое моделирование?

Приемы и способы моделирования. Процесс построения модели.

Генные сети как объект моделирования, их специфика и особенности.

- Методы моделирования динамики генных сетей и их классификация

- Обобщенный химико-кинетический метод моделирования

- Формальное описание математических и компьютерных моделей генных сетей

- Автоматическое конструирование математических моделей на основе информации из баз данных

- Проблемы математического моделирования генных сетей

- Верификация параметров математических моделей генных сетей (решение обратной задачи)



Что такое модель?



Модель, в широком смысле любой образ, аналог (мысленный или условный: изображение, описание, схема, чертеж, график, план, карта и т. п.) какого-либо объекта, процесса или явления («оригинала» данной модели), используемый в качестве его «заместителя», «представителя».

Энциклопедия Кирилла и Мефодия



Что такое моделирование?



Моделирование - исследование каких-либо явлений, процессов или систем объектов путем построения и изучения их моделей; использование моделей для определения или уточнения характеристик и рационализации способов построения вновь конструируемых объектов. Моделирование одна из основных категорий теории познания: на идее моделирования по существу базируется любой метод научного исследования как теоретический (при котором используются различного рода знаковые, абстрактные модели), так и экспериментальный (использующий предметные модели).

Энциклопедия Кирилла и Мефодия



Для чего нужна модель?

Для понимания, как устроен изучаемый объект: какова его структура, основные свойства, законы развития и взаимодействия с окружающим миром;

Для того чтобы научиться управлять объектом (или процессом) и определить наилучшие способы управления при заданных целях и критериях;

Для того чтобы прогнозировать прямые и косвенные последствия реализации заданных способов и форм воздействия на объект.

Горстко А.Б. Познакомьтесь с математическим моделированием, 1991 г.



Приемы и способы моделирования



Моделирование

Материальное (предметное)

Способы моделирования, при которых исследование ведется на основе модели, воспроизводящей основные геометрические, физические, динамические и функциональные характеристики изучаемого объекта.

Идеальное

Носит теоретический характер и основано не на материальной аналогии объекта и модели, а на аналогии идеальной, мыслимой.

Физическое

(реальному объекту противопоставляется его увеличенная или уменьшенная копия)

- макет здания;
- модель самолета;
- планетарий.

Аналоговое

(основано на аналогии процессов и явлений, имеющих различную физическую природу, но одинаково описываемых формально)

- изучение механических колебаний с помощью электрической схемы.

Интуитивное

(основано на интуитивном представлении об объекте исследования)

- жизненный опыт (интуитивная модель окружающего мира).

Знаковое

на (использует в качестве моделей знаковые преобразования об какого-либо вида: схемы, графики, чертежи, формулы, наборы символов и т.д., а также включает совокупность законов, по которым можно оперировать с выбранными знаковыми образованиями и их элементами)



1. Формируются основные вопросы о поведении системы, ответы на которые мы хотим получить с помощью модели.
3. Из множества законов, управляющих поведением системы, учитываются те, влияние которых существенно при поиске ответов на поставленные вопросы.
5. В дополнение к этим законам, если необходимо, для системы в целом или отдельных ее частей формулируются определенные гипотезы о функционировании. Как правило, эти гипотезы правдоподобны в том смысле, что могут быть приведены некоторые теоретические доводы в пользу их принятия.
7. Гипотезы так же, как и законы, выражаются в форме определенных математических соотношений, которые объединяются в некоторое формальное описание модели.

Горстко А.Б. Познакомьтесь с математическим моделированием, 1991 г.



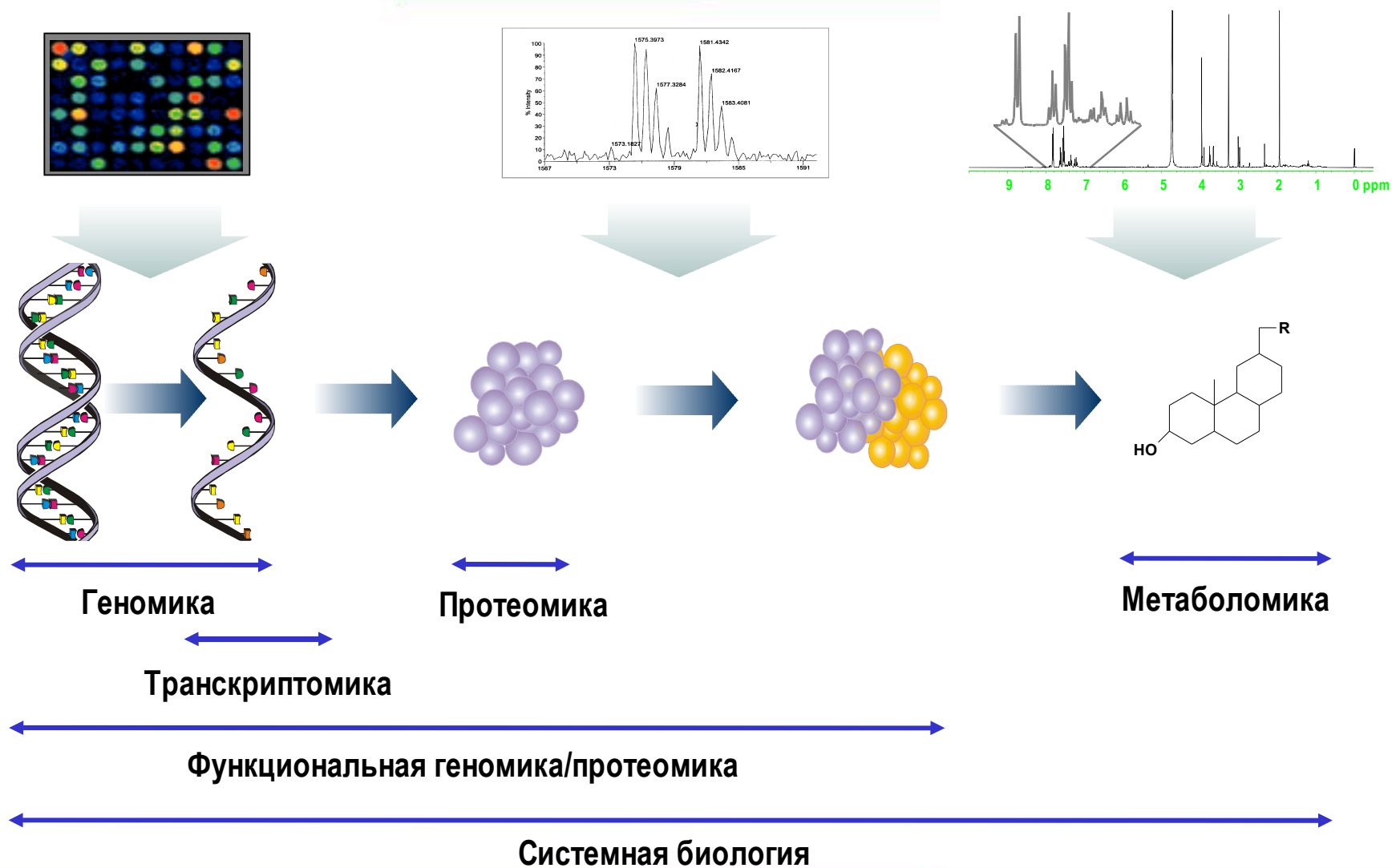
Функционирование живых организмов контролируется информацией, закодированной в их геномах. Генетическая информация считывается и преобразуется с помощью фундаментальных генетических процессов: репликации, транскрипции, трансляции и др. Синтезируемые на их основе генетические макромолекулы (ДНК, РНК и белки) взаимодействуют друг с другом, обеспечивая функционирование генных сетей.



Одной из центральных проблем постгеномной молекулярной биологии и генетики является исследование принципов организации, функционирования и эволюции генных сетей - сложных молекулярно-генетических систем, обеспечивающих формирование фенотипических (молекулярно-генетических, биохимических, физиологических, морфологических и т.д.) характеристик живых организмов на основе информации, закодированной в их геномах.



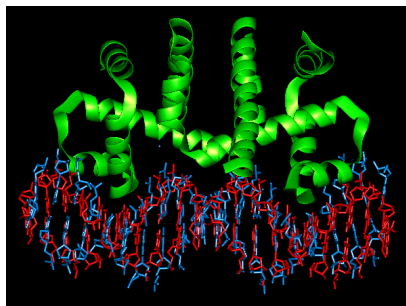
Всестороннее исследование генных сетей



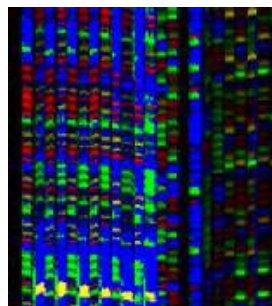


Интеграция данных по генным сетям

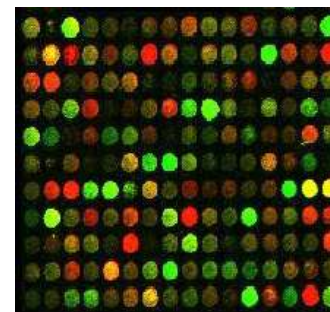
ДНК-белковые
взаимодействия



Последовательности геномов



Содержание мРНК



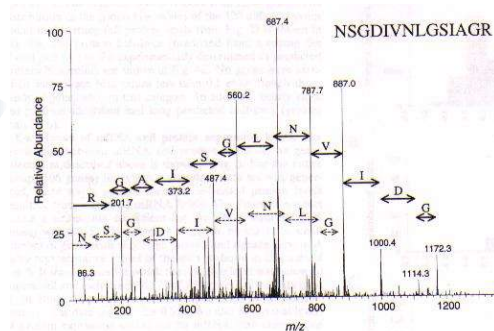
Математические модели
клеток и организмов



Белок-белковые
взаимодействия



Белковые структуры



Содержание
белков и метаболитов



Regulatory Pathways

GeneNet: Gene Networks Database

<http://www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenet/>

KEGG: Regulatory Pathways

<http://www.genome.ad.jp/kegg/regulation.html>

SPAD: Signal Transduction

<http://www.grt.kyushu-u.ac.jp/spad/>

CSNDB: Cell Signaling Networks

<http://geo.nihs.go.jp/csndb/>

MIPS: Yeast Pathways

<http://www.mips.biochem.mpg.de/proj/yeast/pathways/index.html>

Interactive Fly: Drosophila Genes

<http://sdb.bio.purdue.edu/fly/aimain/1aahome.htm>

GeNet: Gene Networks Database

http://www.csa.ru/Inst/gorb_dep/inbios/genet/genet.htm

HOX-Pro: Homeobox Genes Database

http://www.iephb.nw.ru/labs/lab38/spirov/hox_pro/hox-pro00.html

Wnt Signaling Pathway

<http://www.stanford.edu/~rnusse/wntwindow.html>

TRANSPATH: Gene Regulatory Pathways

<http://transpath.gbf.de/>

Metabolic Pathways

KEGG: Metabolic Pathways

<http://www.genome.ad.jp/kegg/metabolism.html>

EMP: Enzymes and Metabolic Pathways

<http://emp.mcs.anl.gov/>

WIT: Metabolic Reconstruction

<http://wit.mcs.anl.gov/WIT2/>

UM-BBD: Microbial Biocatalysis/Biodegradation

<http://umbbd.ahc.umn.edu/>

BioCyc: Procarotic Genes and Metabolism

<http://biocyc.org/>

EcoCyc: E. coli Genes and Metabolism

<http://ecocyc.org/>

HumanCyc: *Homo sapiens* Genes and Metabolism

<http://humancyc.org/>

MetaCyc: Metabolism from 150 species

<http://ecocyc.org/>

SoyBase: Soybean Metabolism

<http://cgsc.biology.yale.edu/metab.htm>

Metalgen: Genes and Metabolism

<http://indigo.genetique.uvsq.fr/>

Boehringer Mannheim: Biochemical Pathways

<http://www.expasy.ch/cgi-bin/search-biochem-index>

IUBMB-Nicholson Minimaps

<http://www.tcd.ie/Biochemistry/IUBMB-Nicholson/>



Enzymes, Compounds and Reactions

LIGAND: Biochemical Compounds and Reactions

<http://www.genome.ad.jp/ligand/>

ENZYME: Enzymes

<http://www.expasy.ch/enzyme/>

BRENDA: Comprehensive Enzyme Information System

<http://www.brenda.uni-koeln.de/>

Worthington Enzyme Manual

<http://www.worthington-biochem.com/manual/manIndex.html>

Klotho: Biochemical Compounds

<http://www.biocheminfo.org/klotho/>

ChemFinder: Searching Chemicals

<http://chemfinder.camsoft.com/>

ChemIDplus at NLM

<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>

PROMISE: Prosthetic Groups and Metal Ions

<http://metallo.scripps.edu/PROMISE/>

GlycoSuiteDB: Glycan Structure Database

<http://www.glycosuite.com/>

CarbBank: Complex Carbohydrate Structure Database

<http://bssv01.lancs.ac.uk/gig/pages/gag/carbbank.htm>

LIPIDBANK: for Web - Lipids

<http://lipidbank.jp/>

WebElements: Periodic Table

<http://www.webelements.com/>

PDB: Protein Data Bank

<http://www.rcsb.org/pdb/>

Protein-Protein Interactions

BRITE: Database for Biomolecular Relations

<http://www.genome.ad.jp/brite/>

DIP: Database of Interacting Proteins

<http://dip.doe-mbi.ucla.edu/>

BIND: Biomolecular Interaction Network Database

<http://www.biond.org/>

Transcription Factors

TRRD: Transcription Regulatory Regions Database

<http://www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/trrd/>

TRANSFAC: Transcription Factor Database

<http://transfac.gbf.de/TRANSFAC/index.html>

RegulonDB: E. coli Transcriptional Regulation

http://www.cifn.unam.mx/Computational_Genomics/regulondb

DBTBS: B. subtilis Transcription Factors

<http://elmo.ims.u-tokyo.ac.jp/dbtbs/>

SCPD: S. cerevisiae Promoter Database

<http://cgsigma.cshl.org/jian/>

DPIInteract: DNA binding proteins

<http://arep.med.harvard.edu/dpinteract/>

Gene Expression Pattern

Axeldb: Xenopus laevis

<http://www.dkfz-heidelberg.de/abt0135/axeldb.htm>

NEXTDB: Caenorhabditis elegans

<http://nematode.lab.nig.ac.jp/>

MAGEST: Halocynthia roretzi

<http://www.genome.ad.jp/magest/>

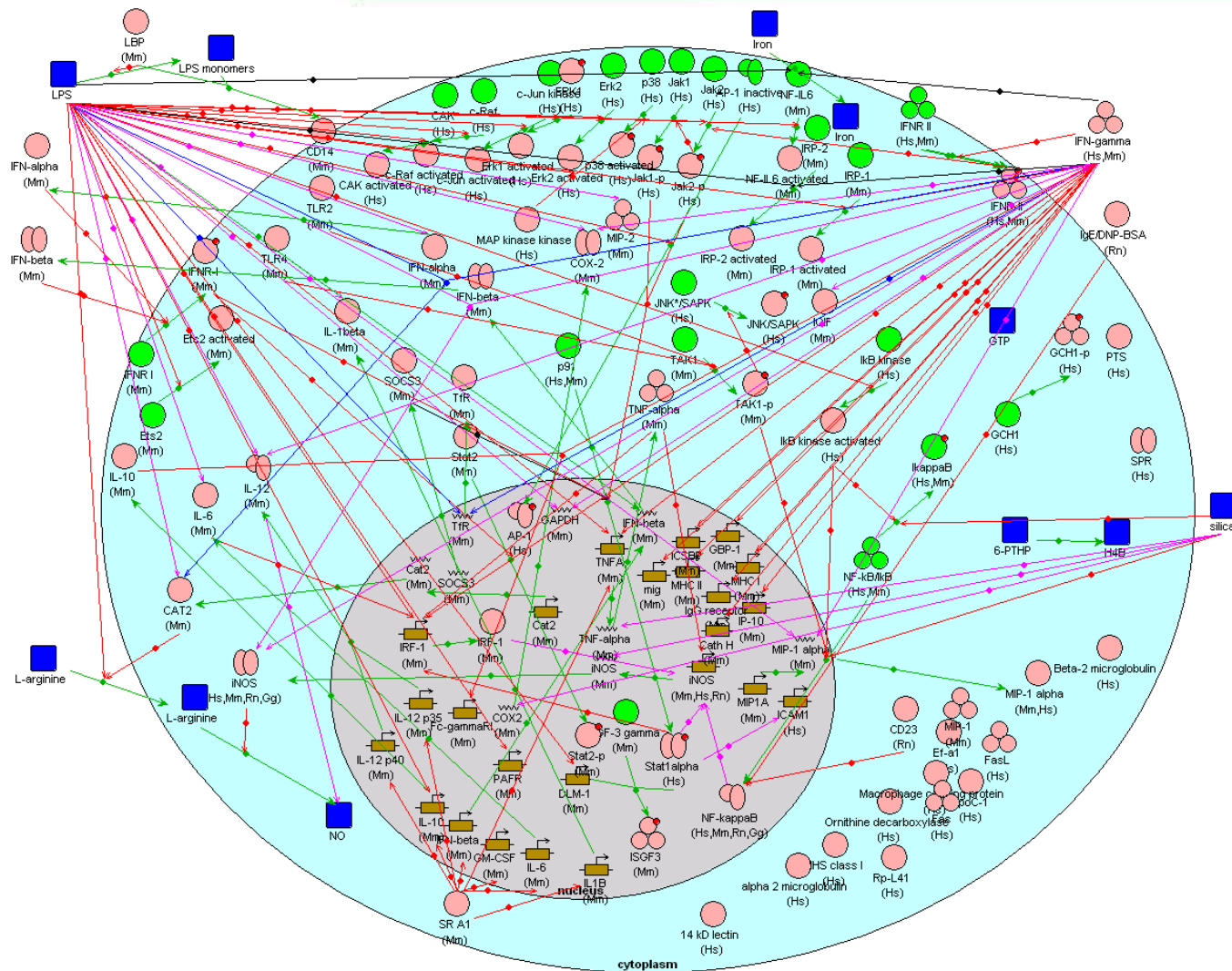


Генные сети – сверхбольшие системы со сверхсложной структурно-функциональной организацией и динамическими свойствами.

Анализ огромных объемов экспериментальных данных, отражающих сложные процессы функционирования молекулярно-генетических систем, исследование структурной организации, молекулярных механизмов функционирования, закономерностей эволюции генных сетей, оценки влияния мутаций на функцию генных сетей, реконструкции генных сетей на основе экспериментальных данных и т.д., принципиально невозможен без использования современных информационных технологий и эффективных математических методов анализа данных и моделирования биологических систем и процессов.



Пример сложноустроенной генной сети





Основные элементы генной сети

Основные элементы генной сети





Специфика объекта моделирования



Рассматриваемые системы могут состоять из сотен и тысяч компонентов с очень сложной структурно-функциональной организацией, функционирующей на многих иерархических уровнях живых систем

Биохимический уровень (биохимические процессы и реакции)

Генетический уровень (расположение и ориентация генов и регуляторных элементов, регуляция экспрессии генов, матричные ориентированные процессы, полиаллельность и т.д.)

Субклеточный и клеточный уровни (компарментализация, процессы межкомпарментного обмена веществами и энергией, активный и пассивный транспорт и т.д.)

Органый, тканевой и организменный уровни (сверхкомпарменты, взаимодействие с внешней средой)

Популяционный уровень взаимодействие между особями и с внешней средой, возрастная структура популяции, эволюционные процессы)

В большинстве случаев, эти объекты обладают нелинейным поведением в силу наличия в них отрицательных и положительных обратных связей



Специфика объекта моделирования



Биологические системы являются самовоспроизводящимися динамическими системами.

Особенностью функционирования биологических систем во времени является то, что у них, как правило, в процессе функционирования не остаются постоянными параметры пространственной организации, а также могут меняться характеристики генетического строения.

Факторы изменения пространственной организации строения биологической системы:

рост организмов, регенерация органов и тканей, деление и гибель клеток, органелл, размножение организмов, метаморфоз и т.д.

Факторы изменения генетического строения биологической системы:

репликация, рекомбинация, мутации, делеции, вставки, деление клеток, слияние половых клеток, трансгенез, привнесение новых геномов или частей генома путем внедрение в биологическую систему других биологических систем, как то вирусов, бактерий, паразитов, параллельный перенос генетической информации и т.д.



Классификация методов моделирования динамики генных сетей с привязкой ко времени:

- непрерывные методы
- дискретные методы
- гибридные методы



Классификация методов моделирования динамики генных сетей с привязкой к биологическому процессу:

- детерминистический подход (подходы, основанные на применении дифференциальных и интегро-дифференциальных уравнений)
- стохастический подход
- логический подход



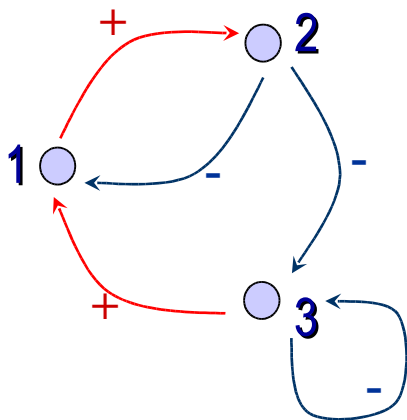
Классификация методов моделирования динамики генных сетей, основанная на типах формализации молекулярно-генетических процессов:

- химико-кинетический подход и его обобщения
- подходы, основанные на дифференциальных уравнениях в частных производных (модели пространственно распределенных систем)
- сети Петри и их обобщения
- Булевы сети и обобщенные логические сети
- Байесовы сети и их обобщения
- пороговый метод и его обобщения (использование кусочно-линейных дифференциальных уравнений и логического подхода)
- стохастическое моделирование и его обобщения
- методы, основанные на системе правил (экспертные системы)



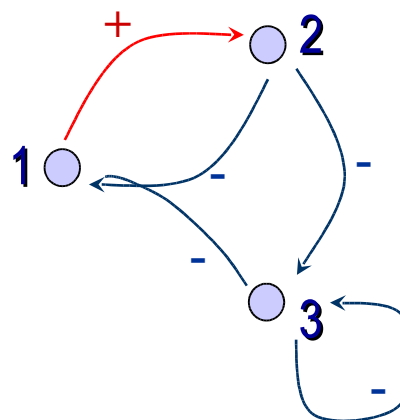
Графическое моделирование генных сетей

Орграф G состоит из конечного множества V вершин и набора E упорядоченных пар различных вершин. Любая такая пара (i, j) называется *дугой*, или *ориентированным ребром*, и обычно обозначается ij .



$$V = \{1, 2, 3\}$$

$$E = \{(1, 2, +), (2, 1, -), (2, 3, -), (3, 1, +), (3, 3, -)\}$$



$$V = \{1, 2, 3\}$$

$$E = \{([1], 2, [+]), ([2], 3, [-, -]), ([2], 3, [-]), ([3], 1, [+]), ([3], 3, [-])\}$$



Построение графических моделей генных сетей



Графические модели генных сетей строятся на основе информации, хранящейся в базах данных и базах знаний, но они также могут быть реконструированы на основе данных по экспрессии генов посредством подходов *inductive* либо *reverse engineering*.

Для выявления паттернов экспрессии (*similar temporal expression patterns*) применяются различные алгоритмы кластеризации экспрессионных данных.

Для дополнительной верификации структуры генной сети и выявления мнимых регуляторных связей применяется ряд различных методик:

- анализ временных запаздываний (*time lags*);
- проведение экспериментов по возмущению системы (*perturbation experiments*);
- картирование коэкспрессирующихся генов на выполнение определенной функции в организме (*mapping of co-expressed genes to pathway functions*);
- скрининг промоторных областей коэкспрессирующихся генов для выявления одинаковых регуляторных районов.



Модели булевых сетей (*Boolean networks*) основаны на булевой логике. Предполагается, что каждый ген может находиться в двух состояниях: “экспрессируется”, либо “не экспрессируется”. Для простоты, эти состояния обозначаются “1” и “0”, соответственно. Состояние всей модели описывается списком экспрессирующихся и не экспрессирующихся генов.



Пример булевой функции для трехгенной системы (XYZ):

$$X(\text{next}) = X(\text{current}) \text{ AND } Y(\text{current})$$

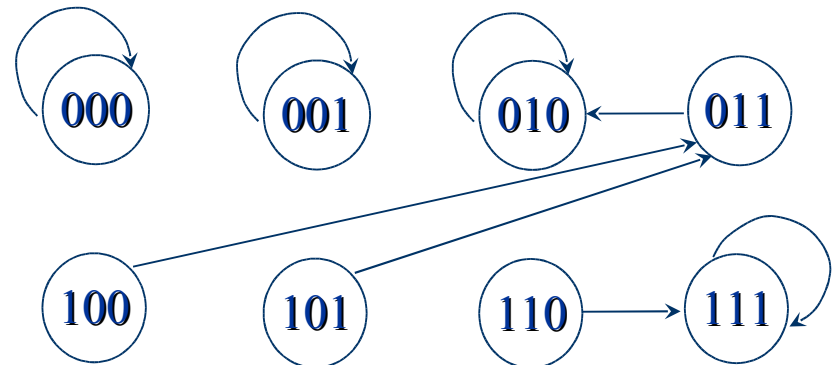
$$Y(\text{next}) = X(\text{current}) \text{ OR } Y(\text{current})$$

$$Z(\text{next}) = X(\text{current}) \text{ OR } \{[\text{NOT } Y(\text{current})] \text{ AND } Z(\text{current})\}$$

Таблица состояний (*truth table*):

<u>Current state</u>	<u>Next state</u>
000	000
001	001
010	010
011	010
100	011
101	011
110	111
111	111

Конечный автомат (*finite-state machine*):





Обобщенный химико-кинетический метод моделирования (ОХКММ)



ОХКММ разработан в ИЦиГ СО РАН и используется нами для моделирования динамики генных сетей;

ОХКММ потенциально содержит все подходы, рассмотренные выше;

ОХКММ ориентирован на формализованное, в первую очередь портретное, описание функционирования произвольных биосистем.

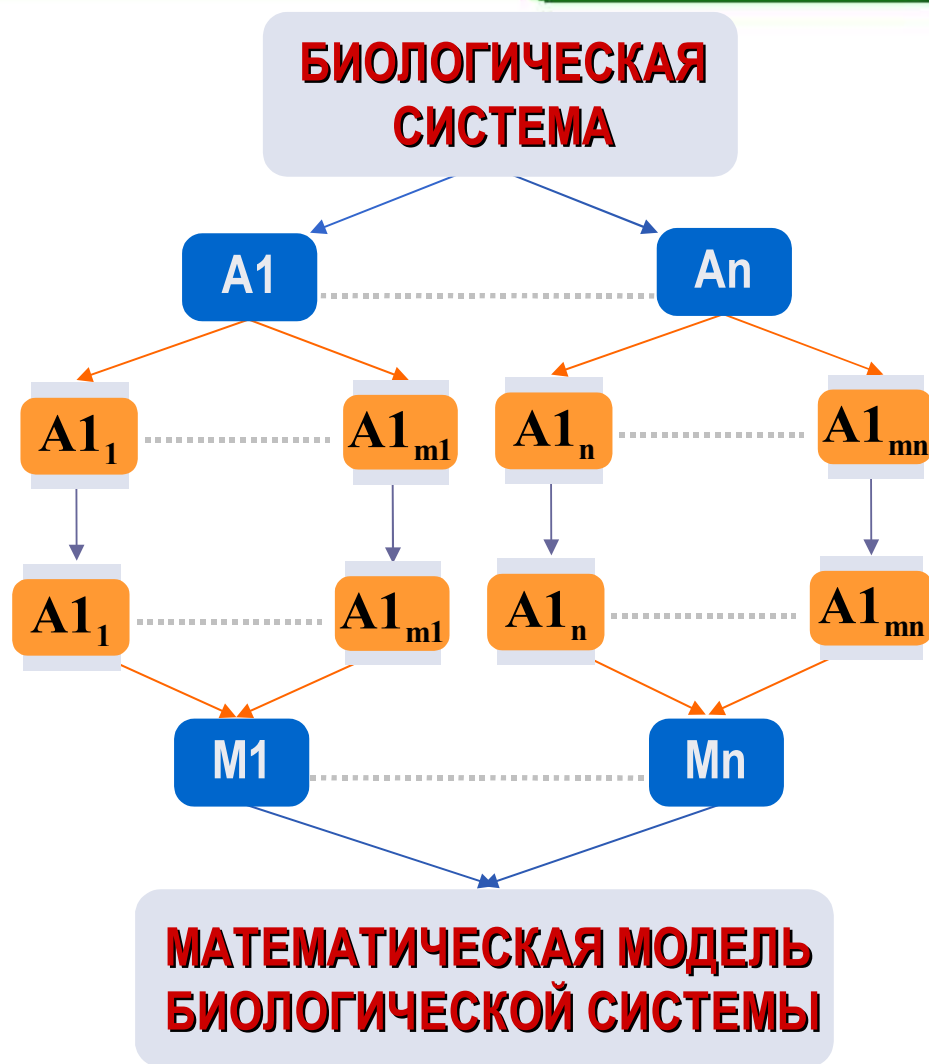


Обобщенный химико-кинетический метод моделирования (ОХКММ)



В рамках ОХКММ развиты средства, позволяющие эффективно моделировать такие структурные и функциональные особенности генных сетей, как:

- Цис- и транс- эффекты;
- Взаимное расположение и ориентацию генов и их регуляторных сайтов;
- Матричность фундаментальных процессов (репликация, транскрипция, трансляция);
- Полиплоидия;
- Генетические перестройки, рекомбинация, кроссинговер;
- Мутации;
- Многокомпарментность;
- и т.д.



Элементы системы

Элементарные процессы

Формальное описание
элементарных процессов

Модели элементов системы

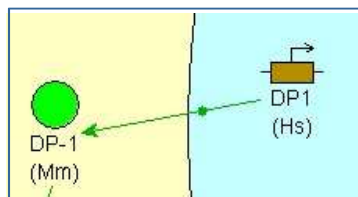


Формализация в рамках ОХКММ осуществляется на основе блочного принципа

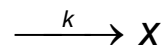
- Описание элементарных подсистем проводится в терминах элементарных процессов
- Основной принцип локальная независимость процессов
- Элементарные процессы описываются на основе формальных блоков
- Формальные блоки однозначно характеризуются (1) упорядоченным списком формальных динамических переменных (X), (2) упорядоченным списком формальных параметров (P) и (3) законом преобразования информации (F)



Примеры формального описания элементарных процессов



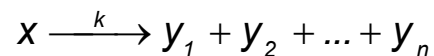
Конститутивный синтез :



$$\bar{X} = (x), \bar{P} = k, F: \frac{dx}{dt} = k \cdot x$$

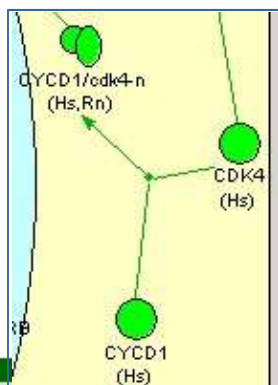


Мономолекулярная необратимая реакция:

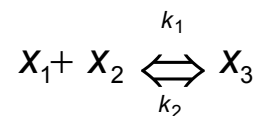


$$\bar{X} = (y_1, y_2, \dots, y_n), \bar{P} = k,$$

$$F: \frac{dx}{dt} = -\frac{dy_1}{dt} = -\frac{dy_2}{dt} = \dots = -\frac{dy_n}{dt} = -k \cdot x, n \geq 0$$

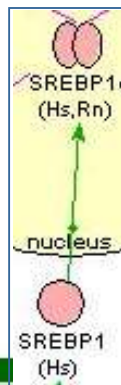


Бимолекулярная обратимая реакция :



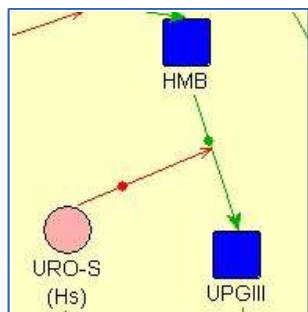
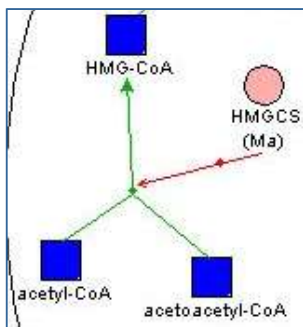
$$\bar{X} = (x_1, x_2, x_3), \bar{P} = (k_1, k_2),$$

$$F: \frac{dx_1}{dt} = \frac{dx_2}{dt} = -\frac{dx_3}{dt} = k_2 \cdot x_3 - k_1 \cdot x_1 \cdot x_2$$





Примеры формального описания элементарных процессов



Обобщенная реакция Михаэлиса – Ментен:

$$\bar{X} = (x_1, x_2, \dots, x_m, y_1, y_2, \dots, y_n),$$

$$\bar{P} = (m, k_i, k_d, a_1, \dots, a_m, b_1, \dots, b_n),$$

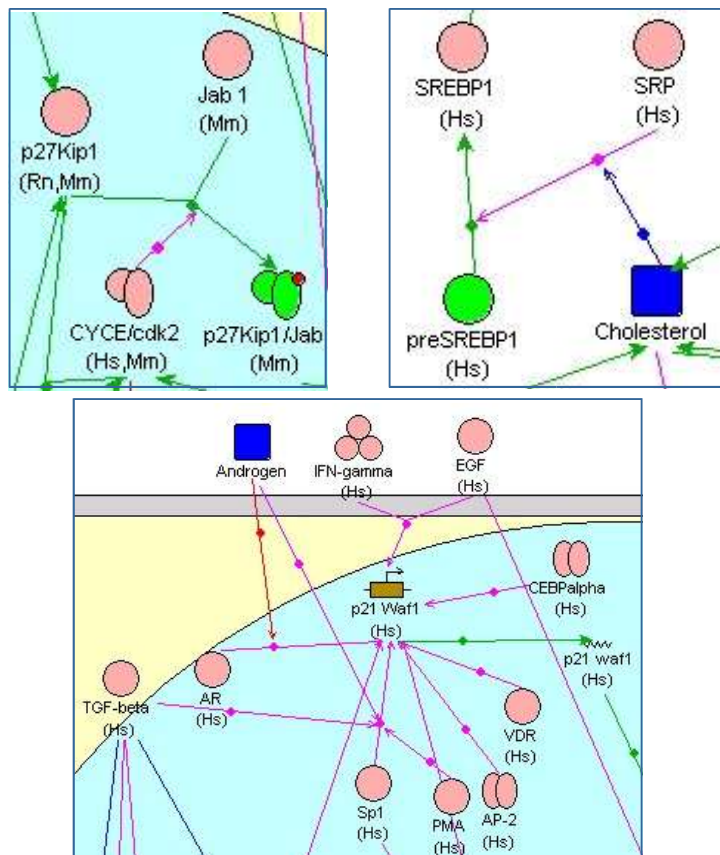
$$F: \frac{dx_j}{dt} = -a_j \cdot k_i \cdot Z, j = 1, \dots, m, m \geq 2,$$

$$\frac{dy_l}{dt} = b_l \cdot k_i \cdot Z, l = 1, \dots, n, n \geq 0$$

$$Z = \frac{k_d \cdot x_1 \cdot \dots \cdot x_m}{(k_d + x_1) \cdot \dots \cdot (k_d + x_m) - x_1 \cdot \dots \cdot x_m}$$



Примеры формального описания элементарных процессов



Регуляторные процессы:

$$-\frac{dX}{dt} = \frac{dY}{dt} = k \cdot \frac{k_1 + \sum_{i=1}^{n_1} \alpha_{1i} A_i^{h_{1i}}}{k_2 + \sum_{i=1}^{m_1} \beta_i I_i^{y_i} + \sum_{i=1}^{n_1} \alpha_{2i} A_i^{h_{2i}}}.$$

$$\prod_{j=1}^{n_2} \frac{\alpha_{0j} + \alpha_{1j} A_j^{h_{1j}}}{1 + \alpha_{2j} A_j^{h_{2j}}} \cdot \prod_{j=1}^{m_2} \frac{1}{1 + \beta_j I_j^{y_j}} \cdot X,$$

n_1 – активаторов (A_i) и m_1 – ингибиторов (I_i)
по аддитивному механизму;

n_2 – активаторов (A_j) и m_2 – ингибиторов (I_j)
по мультипликативному механизму



Примеры формального описания элементарных процессов

Суммирование : $x = x_1 + \dots + x_n : \bar{X} = (x, x_1, \dots, x_n), \bar{F} : x = x_1 + \dots + x_n.$

Пороговый автомат : $\bar{X} = (x, x_1, x_2), \bar{F} : x = x_1, \text{ если } x_1 \geq x_2.$

*Стохастический автомат : $\bar{X} = (x, x_1, y_1, y_2) \bar{F} : x = x_1, \text{ если } y_1 \geq y_2,$
где y_1 – случайная величина, равномерно распределенная на отрезке $[0, 1]$,
 y_2 – число из интервала $[0, 1]$.*

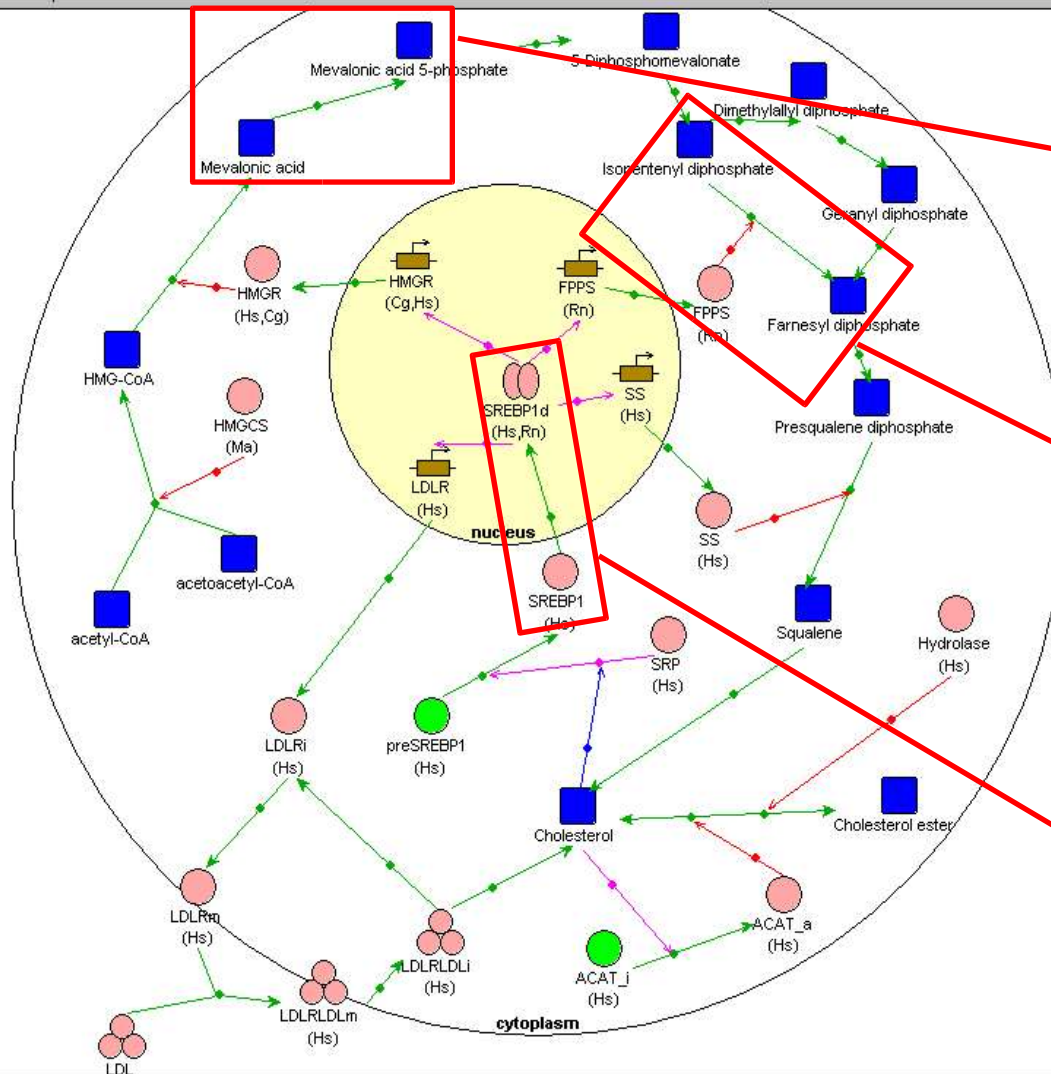
В общем случае формальные блоки могут быть любой природы



Примеры формального описания элементарных процессов

GeneNet viewer: Cholesterol_MODEL

Diagram Filter Help



Monomolecular reaction:

$$\begin{cases} A \xrightarrow{k} B, a = [A], b = [B] \\ -da/db = db/dt = ka \end{cases}$$

Enzymatic reaction:

$$\begin{cases} E + S \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} ES \xrightarrow{k_2} E + P, \\ e=[E], s=[S], e_a=[ES], p=[P] \\ ds/dt = -dp/dt = -k_3 e_o s / (K_m + s), \\ e_o = e + e_a, K_m = (k_{-1} + k_2) / k_1 \end{cases}$$

Bimolecular reaction:

$$\begin{cases} A + B \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} C, a = [A], b = [B], c = [C] \\ da/dt = db/dt = -dc/dt = -k_1 ab + k_2 c \end{cases}$$



Примеры формального описания элементарных процессов

.....
d(Cholin)/dt =

+ {KISBin*Squalene} - {KISBestr*Cholin*ACAT/(KMSBestr + Cholin + ACAT)} + {KISBhydr*Cholestr*Hydrolas/(KMSBhydr + Cholester + Hydrolas)} + {1785*KISBfree*LDLRLDLi} + {-Kin1prot*Cholin*SRPprot + Kin2prot*SRP-Chol} + {Ksrpcdeg*SRP-Chol} - {Kutichol*Cholin}

d(LDLR____)/dt =

+ {-Kclaw1*LDLR____*LDL____ + Kclaw2*LDLRLDLi} + {Kfre____t*LDLRin} - {KLDLRdeg*LDLR____}

d(LDL____)/dt =

+ {-Kclaw1*LDLR____*LDL____ + Kclaw2*LDLRLDLi} + {KsynLDL*PLDL____} - {KutiLDL*LDL____}

d(LDLRin)/dt =

+ {KISBldlr*LDLRgene*SREBPdim/(KMSBldlr + LDLRgene + SREBPdim)}
- {Kfre____t*LDLRin} + {Kfree*LDLRLDLi} - {KdegLRin*LDLRin}

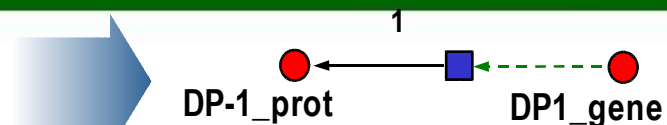
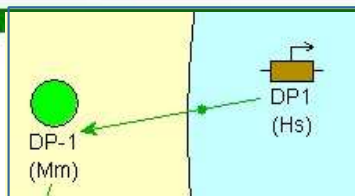
.....

Константы мономолекулярных реакций, с ⁻¹	$KISBfree = 1*10^{-02}$, $Ksrpcdeg = 2.5*10^{-05}$, $Kfre_t = 1*10^{-02}$, $KLDLRdeg = 1.93*10^{-6}$, $KsynLDL = 3.32*10^{-02}$, $KutiLDL = 3.21*10^{-06}$, $KdegLRin = 1.93*10^{-06}$	
Константы бимолекулярных реакций	л*ммоль ⁻¹ *с ⁻¹	с ⁻¹
	$Kclaw1 = 3.3*10^{-01}$	$Kclaw2 = 1*10^{-03}$
Константы ферментативных реакций	Константы оборота фермента, с ⁻¹	Константы Михаэлиса, ммоль/л
	$KISBestr = 1*10^{+02}$, $KISBhydr = 1.9*10^{+03}$, $KISBldlr = 1*10^{-1}$	$KMSBestr = 6.67*10^{-03}$, $KMSBhydr = 7.6*10^{-01}$, $KMSBldlr = 3.3*10^{-05}$

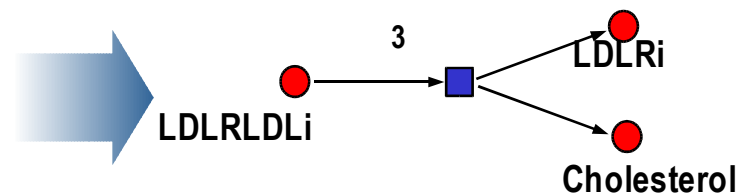
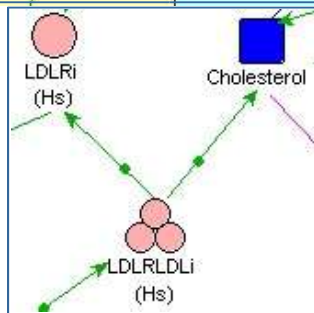


Представление генных сетей в виде двудольных орграфов

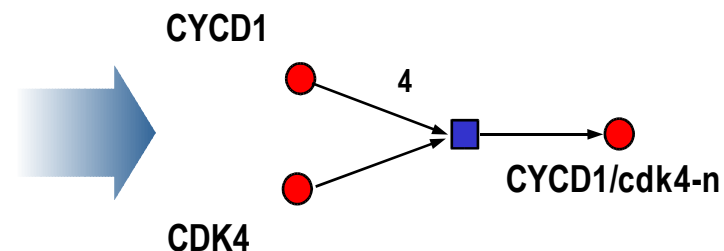
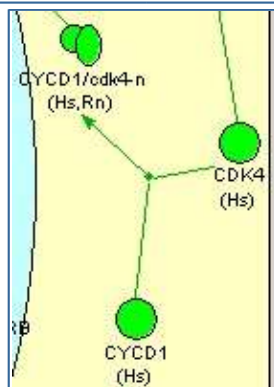
Конститутивный синтез



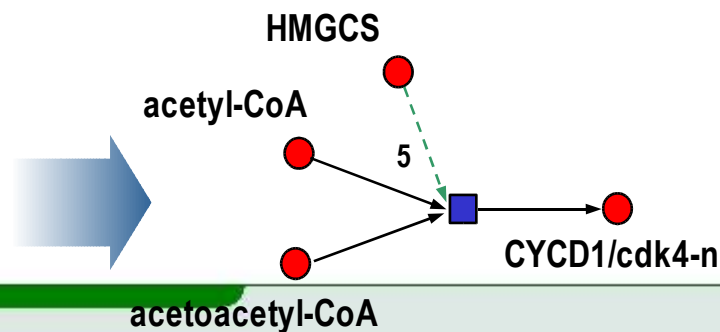
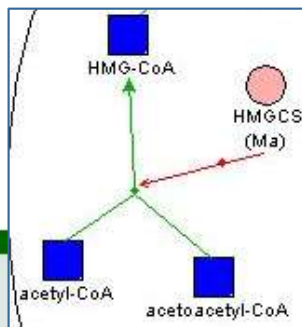
Мономолекулярная реакция



Бимолекулярная реакция



Ферментативная реакция





Представление генных сетей в виде двудольных орграфов

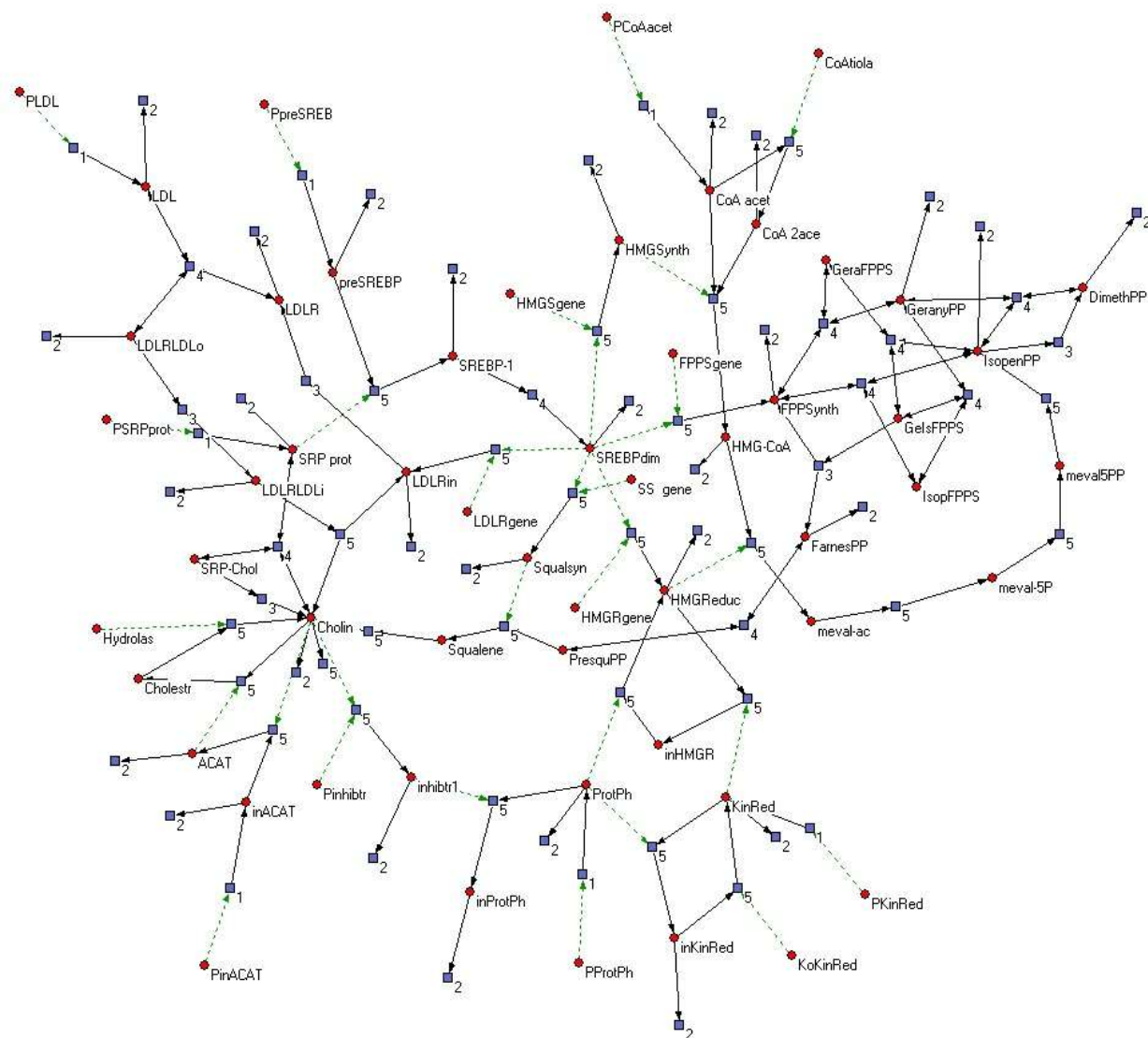
*Двудольный граф
компьютерной модели
гаплоидной генной сети
регуляции биосинтеза
холестерина в клетке*

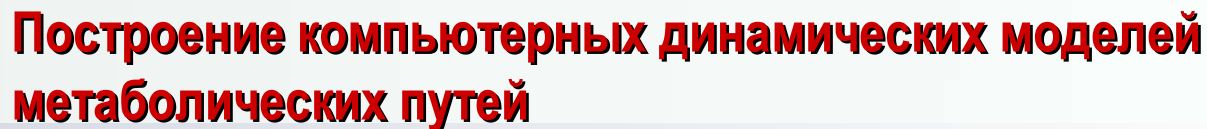
● - 39 динамических переменных

■ - 74 процесса

→ - участие в процессе с ненулевой стехиометрией
---> - участие в процессе с нулевой стехиометрией

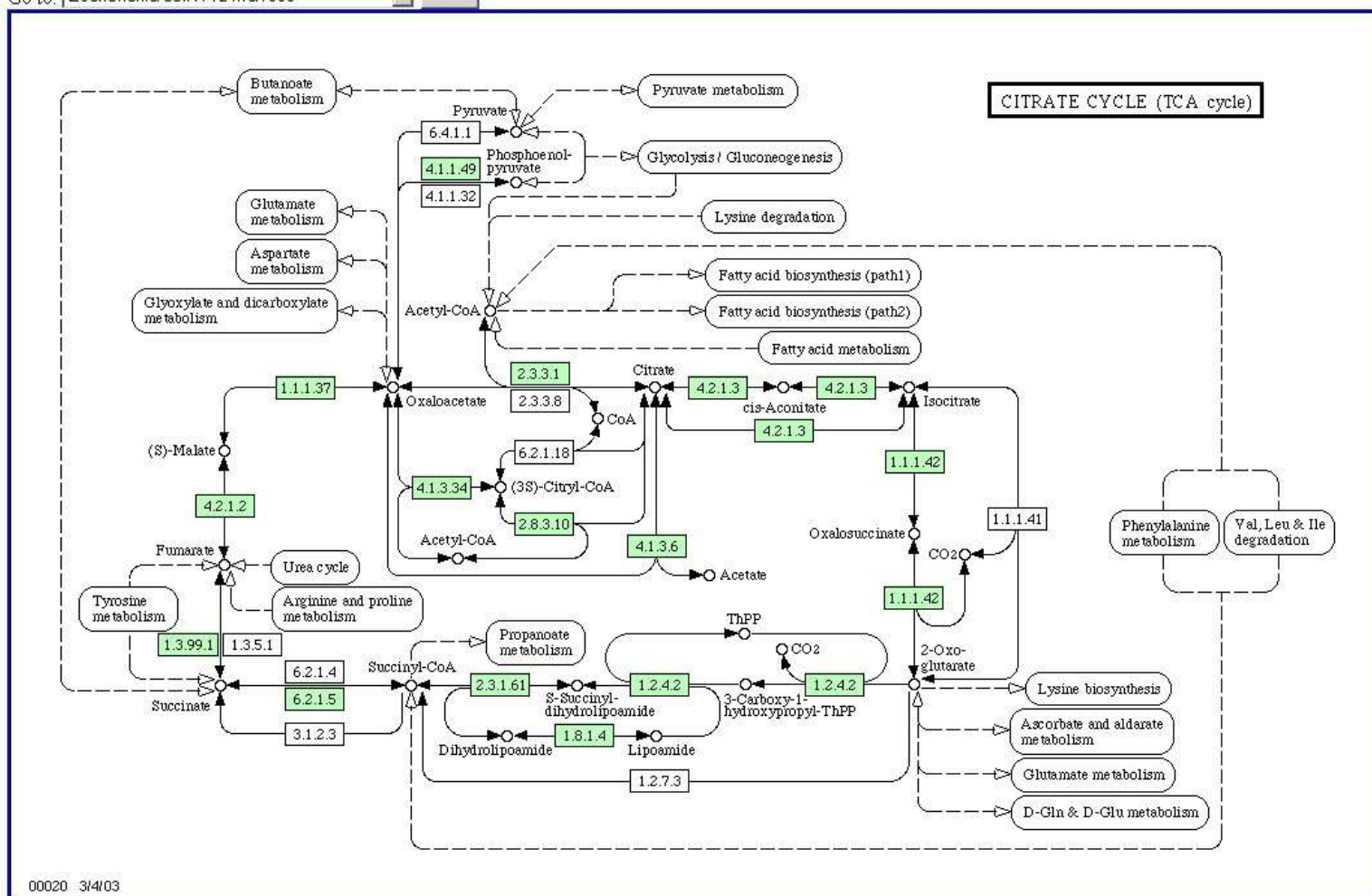
- 1 - конститутивный синтез
- 2 - утилизация, либо деградация
- 3 - мономолекулярная реакция
- 4 - бимолекулярная реакция
- 5 - обобщенная реакция Михаэлиса-Ментен





(<http://www.genome.ad.jp/>)

Go to: [Escherichia coli K-12 MG1655](#)

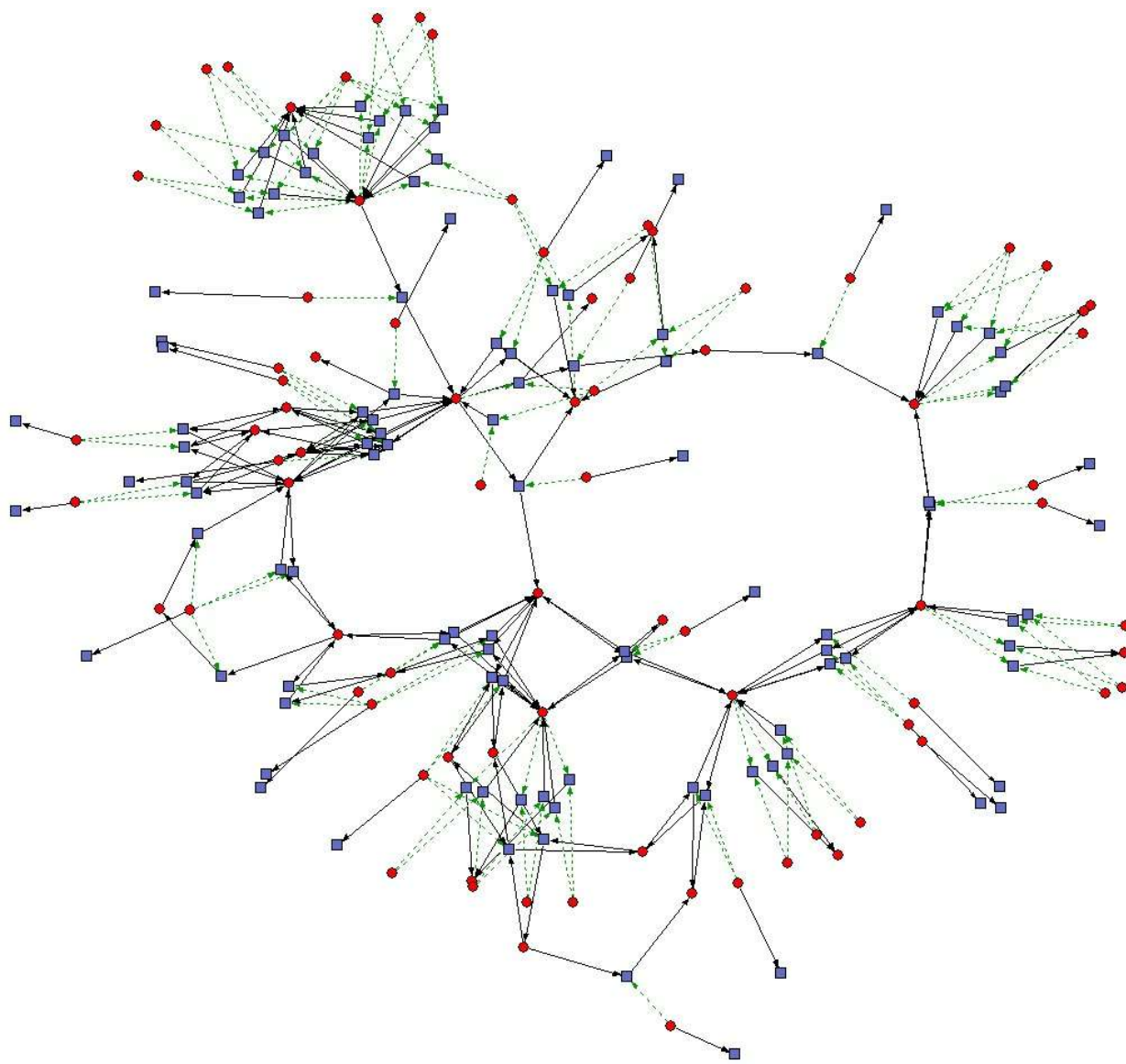




Построение компьютерных динамических моделей метаболических путей



*Двудольный граф
компьютерной модели
цикла трикарбоновых кислот
Escherichia coli K-12*



● - 73 динамических
переменных

■ - 139 процессов

→ - участие в процессе с
ненулевой стехиометрией
- - - - -
→ - участие в процессе с
нулевой стехиометрией



Построение компьютерных динамических моделей метаболических путей

В базе данных KEGG представлены 101 метаболических путей, со спецификацией на различные организмы

Carbohydrate Metabolism:

- Glycolysis / Gluconeogenesis
- Citrate cycle (TCA cycle)
- Pentose phosphate pathway
- Pentose and glucuronate interconversions
- Fructose and mannose metabolism
- Galactose metabolism
- Ascorbate and aldarate metabolism
- Pyruvate metabolism
- Glyoxylate and dicarboxylate metabolism
- Propanoate metabolism
- Butanoate metabolism
- C5-Branched dibasic acid metabolism

Amino Acid Metabolism

- Glutamate metabolism
- Alanine and aspartate metabolism
- Glycine, serine and threonine metabolism
- Methionine metabolism
- Cysteine metabolism
- Valine, leucine and isoleucine degradation
- Valine, leucine and isoleucine biosynthesis
- Lysine biosynthesis
- Lysine degradation
- Arginine and proline metabolism
- Histidine metabolism
- Tyrosine metabolism
- Phenylalanine metabolism
- Tryptophan metabolism
- Phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis
- Urea cycle and metabolism of amino groups

Energy Metabolism:

- Carbon fixation
- Reductive carboxylate cycle (CO₂ fixation)
- Methane metabolism
- Nitrogen metabolism
- Sulfur metabolism

Lipid Metabolism:

- Fatty acid biosynthesis (path 1)
- Fatty acid biosynthesis (path 2)
- Fatty acid metabolism
- Sterol biosynthesis
- Bile acid biosynthesis
- Androgen and estrogen metabolism

Metabolism of Cofactors and Vitamins:

- Thiamine metabolism
- Riboflavin metabolism
- Vitamin B6 metabolism
- Nicotinate and nicotinamide metabolism
- Pantothenate and CoA biosynthesis
- Biotin metabolism
- Folate biosynthesis
- One carbon pool by folate
- Porphyrin and chlorophyll metabolism
- Ubiquinone biosynthesis

Nucleotide Metabolism:

- Purine metabolism
- Pyrimidine metabolism
- Nucleotide sugars metabolism

Metabolism of Other Amino Acids:

- beta-Alanine metabolism
- Taurine and hypotaurine metabolism
- Aminophosphonate metabolism
- Selenoamino acid metabolism
- Cyanoamino acid metabolism
- D-Glutamine and D-glutamate metabolism
- D-Arginine and D-ornithine metabolism
- D-Alanine metabolism
- Glutathione metabolism

Biodegradation of Xenobiotics

- Caprolactam degradation
- gamma-Hexachlorocyclohexane degradation
- 1,1,1-Trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl) ethane (DDT) degradation
- 2,4-Dichlorobenzoate degradation
- Tetrachloroethene degradation
- Styrene degradation
- 1,4-Dichlorobenzene degradation
- Nitrobenzene degradation
- Ethylbenzene degradation
- Fluorene degradation
- Carbazole degradation
- Benzoate degradation via CoA ligation
- Benzoate degradation via hydroxylation

Metabolism of Complex Carbohydrates:

- Starch and sucrose metabolism
- N-Glycans biosynthesis
- Aminosugars metabolism
- Lipopolysaccharide biosynthesis
- Peptidoglycan biosynthesis
- Glycosaminoglycan degradation

Metabolism of Complex Lipids:

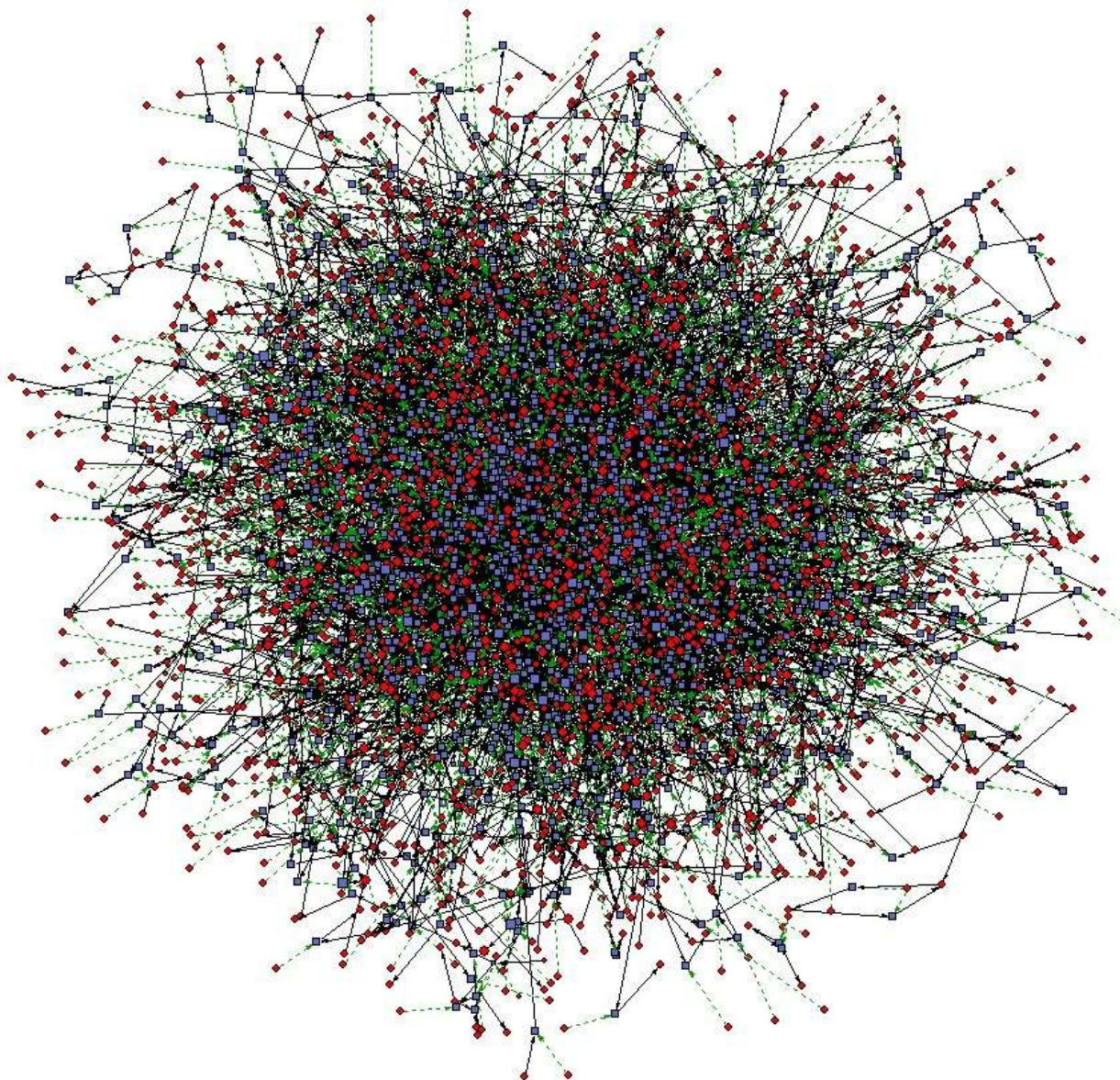
- Glycerolipid metabolism
- Inositol phosphate metabolism
- Phospholipid degradation
- Sphingoglycolipid metabolism
- Blood group glycolipid biosynthesis - neolact series
- Globoside metabolism
- Ganglioside biosynthesis

Biosynthesis of Secondary Metabolites:

- Terpenoid biosynthesis
- Flavonoids, stilbene and lignin biosynthesis
- Alkaloid biosynthesis I
- Alkaloid biosynthesis II
- Streptomycin biosynthesis
- Erythromycin biosynthesis
- Tetracycline biosynthesis



Компьютерная динамическая модель метаболизма клетки (KEGG)



Двудольный граф
компьютерной динамической
модели метаболизма клетки,
со спецификацией на организм
Escherichia coli K-12

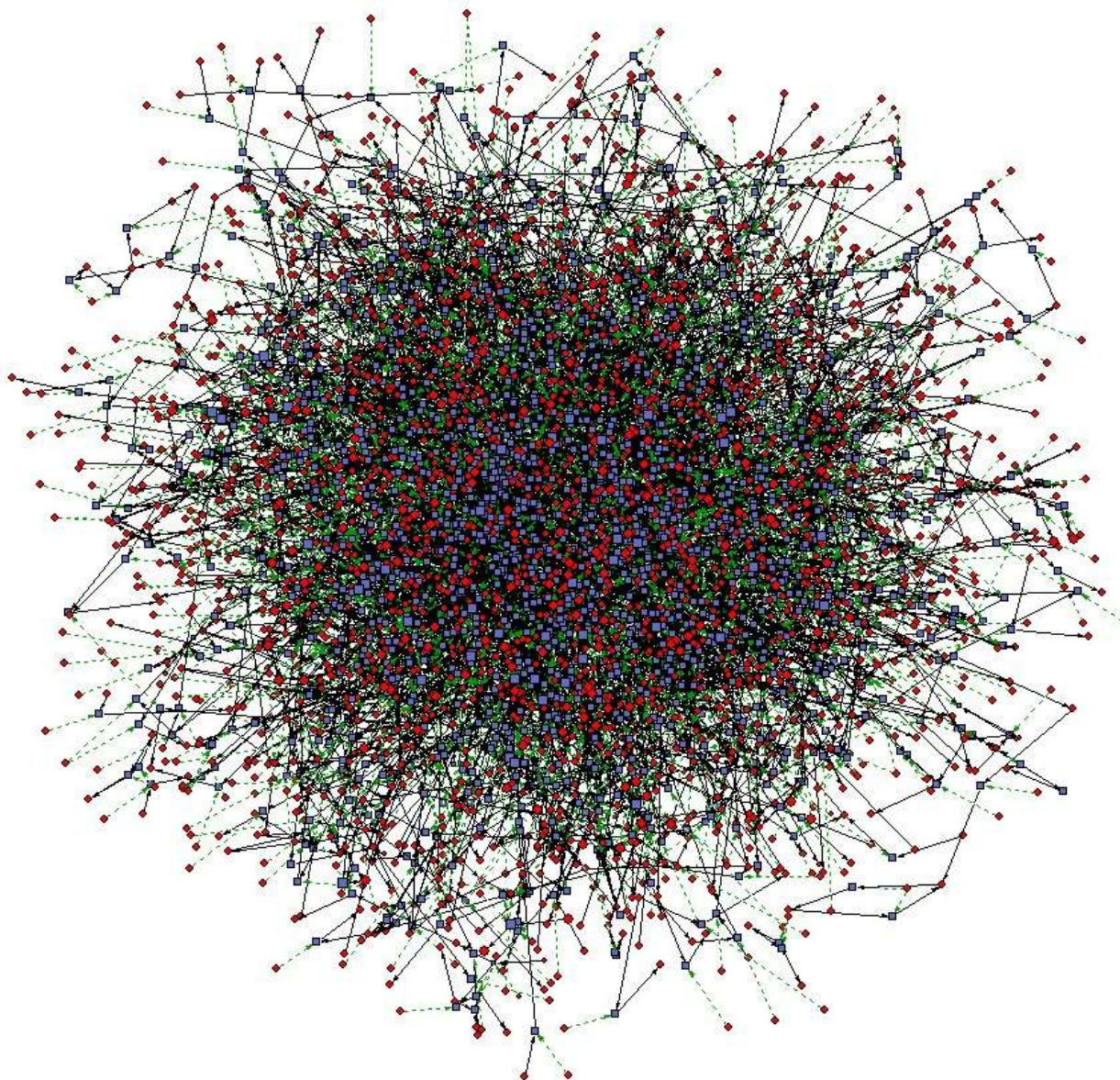
● - 4036 динамических
переменных

■ - 3973 процесса

→ - участие в процессе с
ненулевой стехиометрией
- - - - -
→ - участие в процессе с
нулевой стехиометрией



Компьютерная динамическая модель метаболизма клетки (KEGG)



Двудольный граф
компьютерной динамической
модели метаболизма клетки,
со спецификацией на организм
Escherichia coli K-12

● - 4036 динамических
переменных

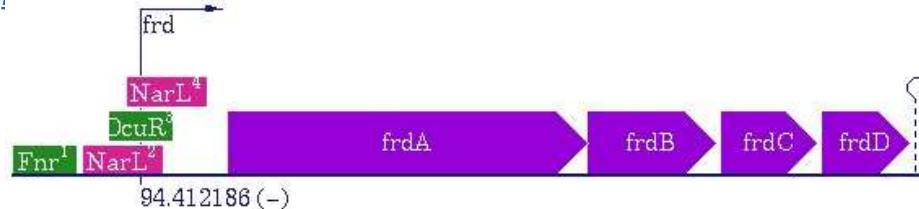
■ - 3973 процесса

→ - участие в процессе с
ненулевой стехиометрией
- - - - -
→ - участие в процессе с
нулевой стехиометрией



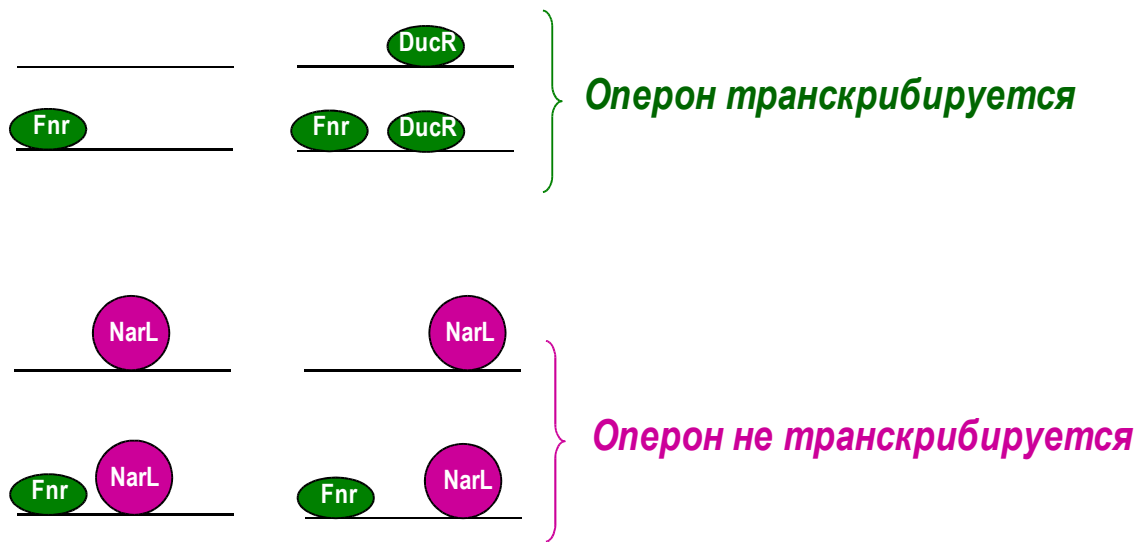
Построение компьютерных динамических моделей регуляции промоторов

Автоматическое конструирование компьютерных динамических моделей регуляции промоторов на основе информации, представленной в базе данных EcoСус (<http://www.ecosys.org>)



Взаимное расположение регуляторных сайтов на промоторе frd

8 возможных состояния промотора:

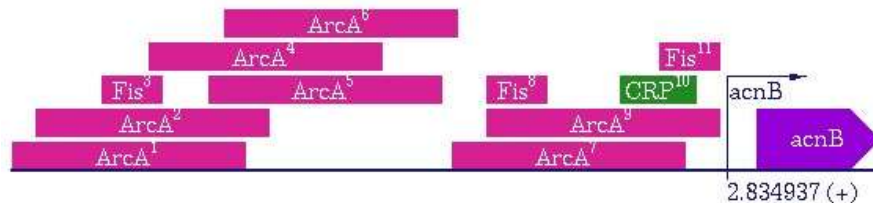


Компьютерная динамическая модель регуляции промотора frd вместе с инициацией транскрипции включает в себя 18 процессов



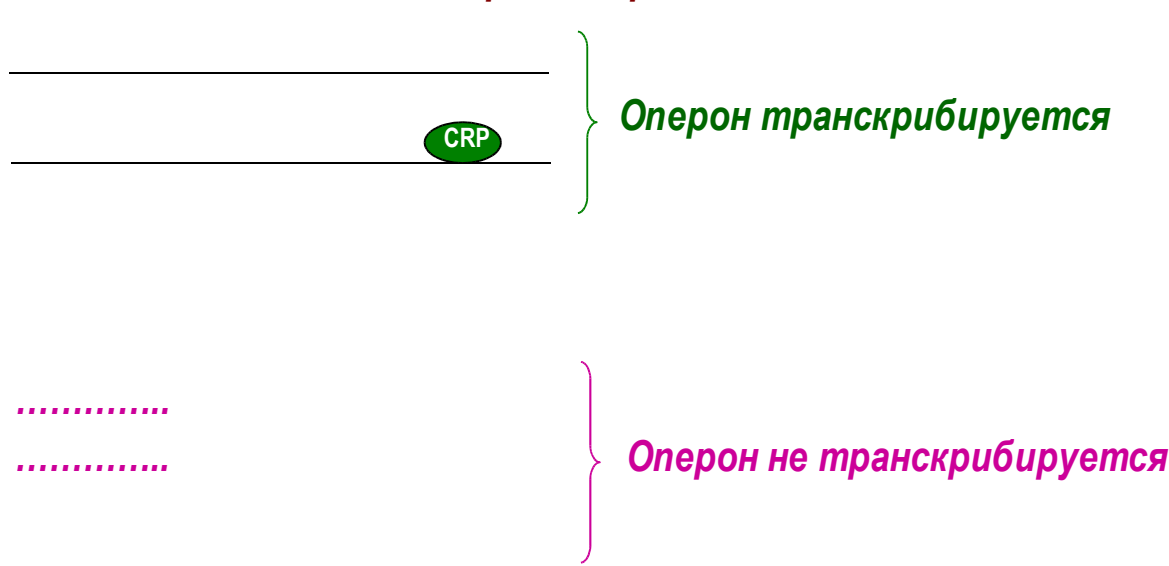
Построение компьютерных динамических моделей регуляции промоторов

Автоматическое конструирование компьютерных динамических моделей регуляции промоторов на основе информации, представленной в базе данных EcoСyc (<http://www.ecocyc.org>)



Взаимное расположение регуляторных сайтов на промоторе acnB

70 возможных состояния промотора:

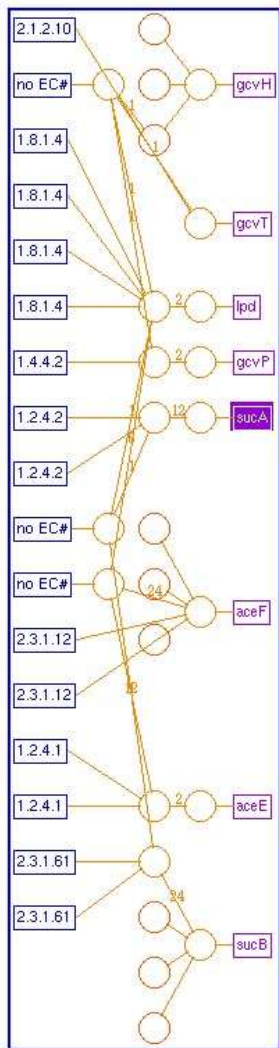


Компьютерная динамическая модель регуляции промотора acnB вместе с инициацией транскрипции включает в себя 140 процессов



Построение компьютерных динамических моделей формирования ферментативных комплексов

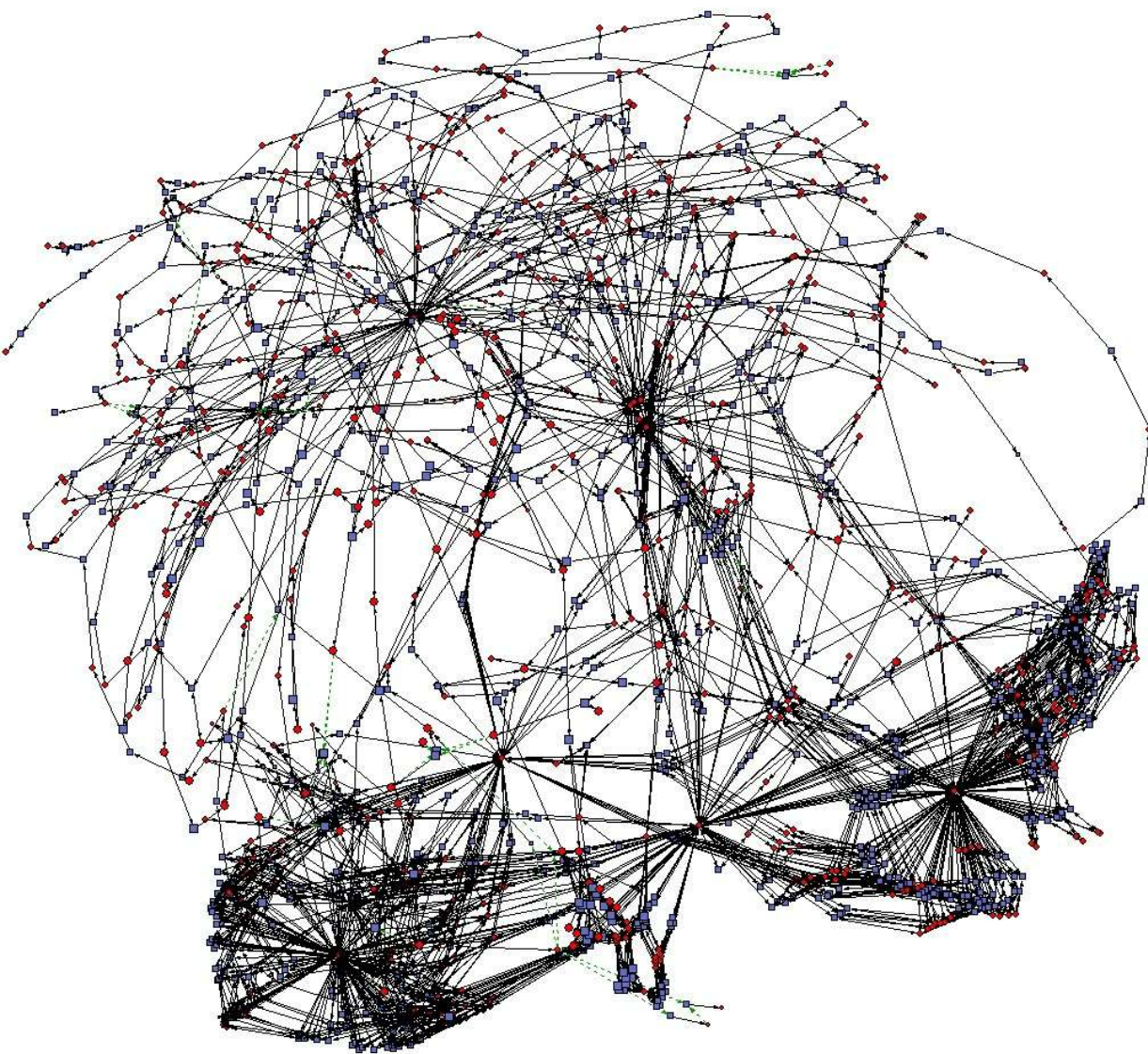
Конструирование компьютерных динамических моделей формирования ферментативных комплексов на основе информации, представленной в базе данных EcoSyc



*Схема демонстрирует образование различных ферментативных комплексов из белковых субъединиц, синтезируемых с генов *gcvH*, *gcvT*, *gcvP*, *lpd*, *sucA*, *sucB*, *aceF*, *aceE**

Компьютерная динамическая модель, описывающая данную схему регуляции формирования ферментативных комплексов включает в себя 104 процесса

Компьютерная динамическая модель генной регуляции цикла трикарбоновых кислот



Двудольный граф
компьютерной динамической
модели генной регуляции
цикла трикарбоновых кислот
в организме *Escherichia coli*

● - 757 динамических
переменных

■ - 1882 процесса

→ - участие в процессе с
ненулевой стехиометрией
- - - → - участие в процессе с
нулевой стехиометрией



Проблемы моделирования



Математические

(возникают на стадии построения, расчета и адаптации моделей)

- решение систем дифференциальных уравнений
- модели в основном состоят частично из системы ДУ и дискретной части
- решение обратной задачи
- и т.д.



Методологические

(возникают на стадии работы с моделями)

- исследование устойчивости функционирования систем
- решение задач управления
- исследование эволюции моделируемых биологических систем
- и т.д.





Верификация параметров математических моделей динамики генных сетей



Основные проблемы:

- Пробелы в знании структурно-функциональной организации некоторых частей генных сетей (посредники, механизмы протекания процессов и т.д.);
- Нехватка количественных данных, пригодных для адаптации конкретной модели;
- В базах данных в основном накапливаются качественная описательная информация (информация о структурно-функциональной организации генной сети, механизмы различных процессов, организация регуляторных участков генов и т.д.), а также количественная информация статического характера (константы ферментативных реакций, массы белков, длины нуклеотидных последовательностей и т.д.);
- Рассредоточение кинетических данных в огромном количестве научных публикаций (слабоструктурированность данных);
- Гетерогенность данных (наборы экспериментальных динамических данных получаются в своих конкретных условиях, при разных экспериментальных воздействиях в различные моменты времени и т.д.).



Верификация параметров математических моделей динамики генных сетей

- **константы многих ферментативных реакций** доступны в базах данных

WIT - <http://www-unix.mcs.anl.gov/compbio/>

BRENDA - <http://brenda.bc.uni-koeln.de/>

и т.д.

- **константы макропроцессов** (репликация, транскрипция, трансляция и т.д.)

$V_{\text{трансляции}} \sim 0.1 \text{ сек}^{-1}$

- **константы, характеризующие взаимодействие генной сети с ее клеточным и организменным окружением**

- *равновесные концентрации;*
- *времена жизни или полураспада компонентов системы;*
- *интегральные характеристики;*
- *т.д.*





Верификация параметров математических моделей динамики генных сетей



- Математическая модель генной сети характеризуется набором констант k_1, \dots, k_m в системе дифференциальных уравнений
- Как правило, экспериментально измеренные значения известны только для ограниченного числа констант
- Значения остальных констант определяются на основе численного эксперимента



Верификация параметров математических моделей динамики генных сетей



Общая информация

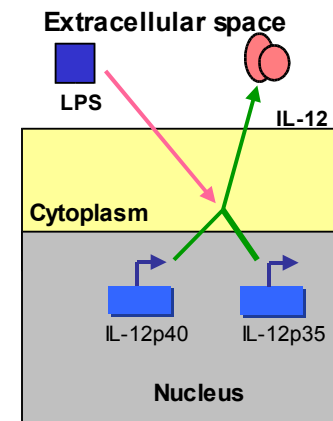
Type	Protein
Name_brief	IL-12
Name_full	Interleukin-12
Organism	Mouse – mus musculus
Cells	
StageCellDifferentiation	Peritoneal macrophages
OrganismStatus	Terminally differentiated
ExpressionDetectionDevice	
Reference	Norm
Comments	Relative protein level
Peritoneal macrophages were preincubated with LPS for the indicated periods, then washed with HBSS twice, and then stimulated with LPS.	

Динамические данные

Time		Product		
ID	PointOf Measurement	Units	Concentration n%	Standart Error
0	0	hours	0.0	—
1	6	hours	30.6	—
2	7	hours	4.6	—
3	9	hours	4.0	—
4	12	hours	2.8	—
5	18	hours	2.7	—
6	30	hours	0.2	—
7	30	hours	0.3	—
8	30	hours	1.9	—

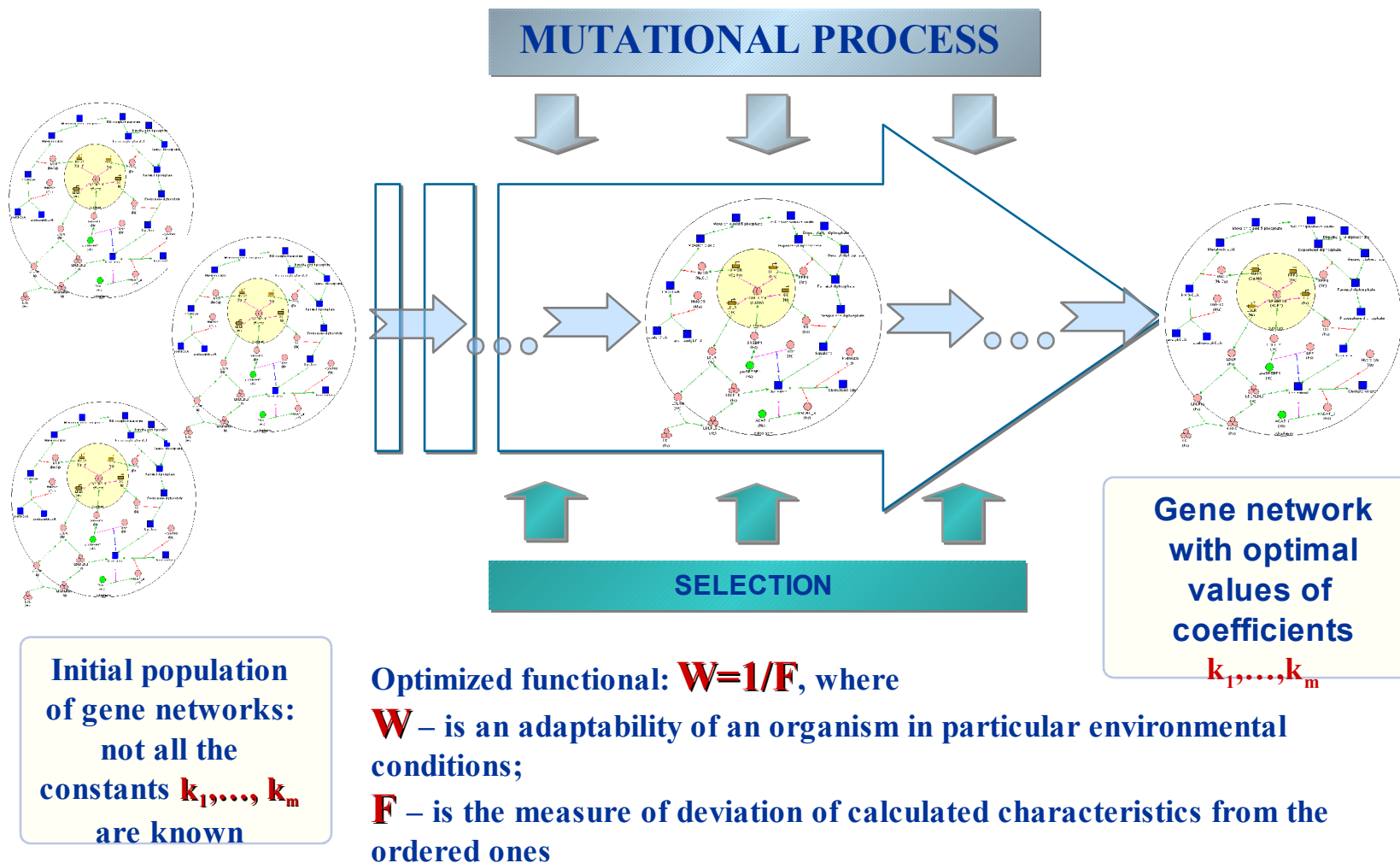
Экспериментальные условия

ID	External Factor	Specification	Time			Concentration	
			(initial point)	(exposure time)	Units	Value	Units
1	LPS	Escherichia coli O55:B5	0	6	hours	10	ng/ml
2	LPS	Escherichia coli O55:B5	0	1	hours	100	ng/ml
2	LPS	Escherichia coli O55:B5	1	7	hours	10	ng/ml
3





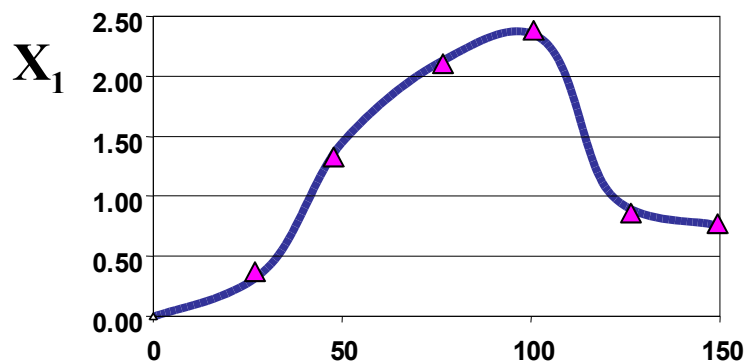
Верификация параметров математических моделей динамики генных сетей (эволюционный алгоритм)



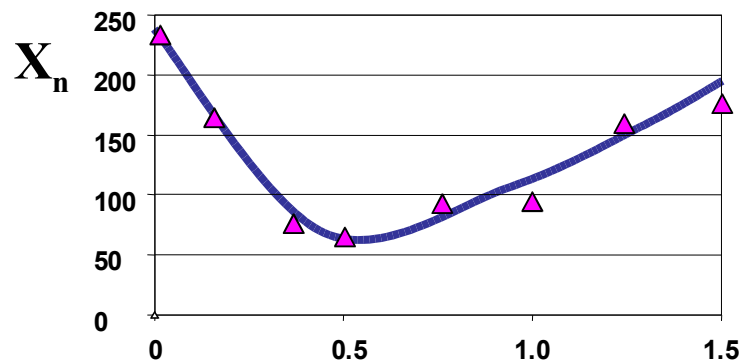


Верификация параметров математических моделей динамики генных сетей

Эксперимент 1



Эксперимент N



▲ эксперимент — модель

Проводится поиск значений констант k_1, \dots, k_m , которые обеспечивают максимальное соответствие между рассчитанным и наблюдаемым динамическим поведением генной сети для большого количества экспериментов

$$F(k_1, \dots, k_m) = \sum_{i,j(i)} \sqrt{(X_{\text{эсп.}}^{ij} - X_{\text{теор.}(k_1 \dots k_m)}^{ij})^2}$$

$$F(k_1, \dots, k_m) = \sum_{i,j(i)} \left[\frac{X_{\text{эсп.}}^{ij}}{X_{\text{теор.}(k_1 \dots k_m)}^{ij}} + \frac{X_{\text{теор.}(k_1 \dots k_m)}^{ij}}{X_{\text{эсп.}}^{ij}} - 2 \right]$$



Верификация параметров математических моделей технология построения сценариев

