

Complex system control modelling



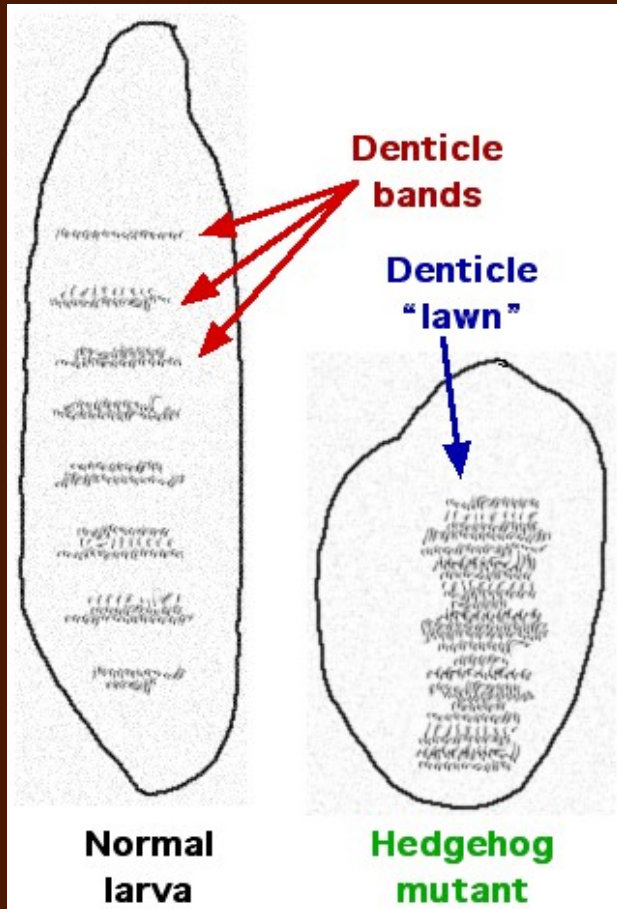
Pathway modelling and discovery

Capire le perturbazioni genetiche ed epigenetiche del sistema che portano ad una malattia.

Formulare ipotesi

Drug target discovery

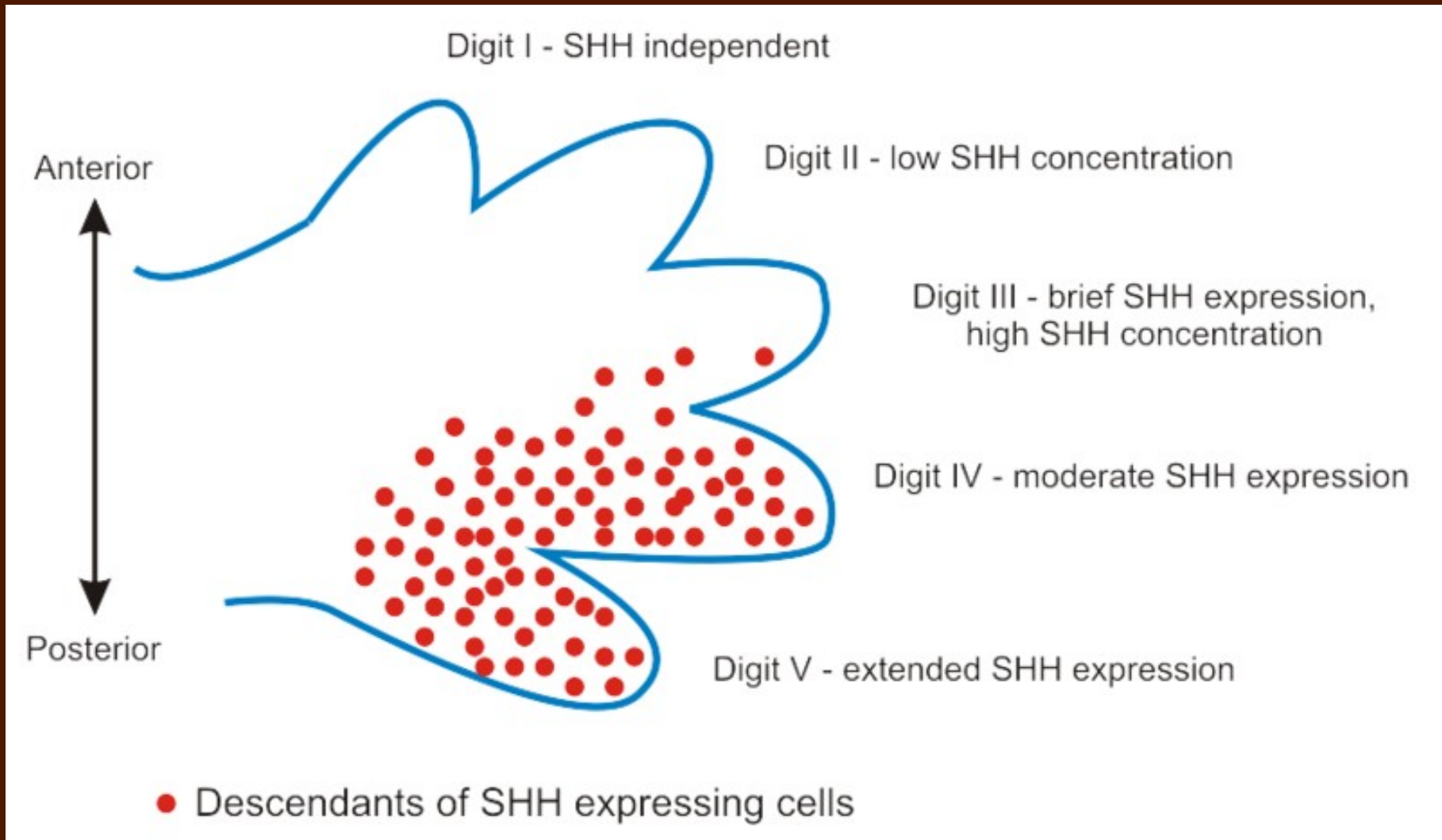
Mutanti Hedgehog (in Drosophila)



- Sviluppo dei segmenti del corpo della larva
- Sviluppo di zampe posteriori, occhi, cervello, gonadi, stomaco e trachea.

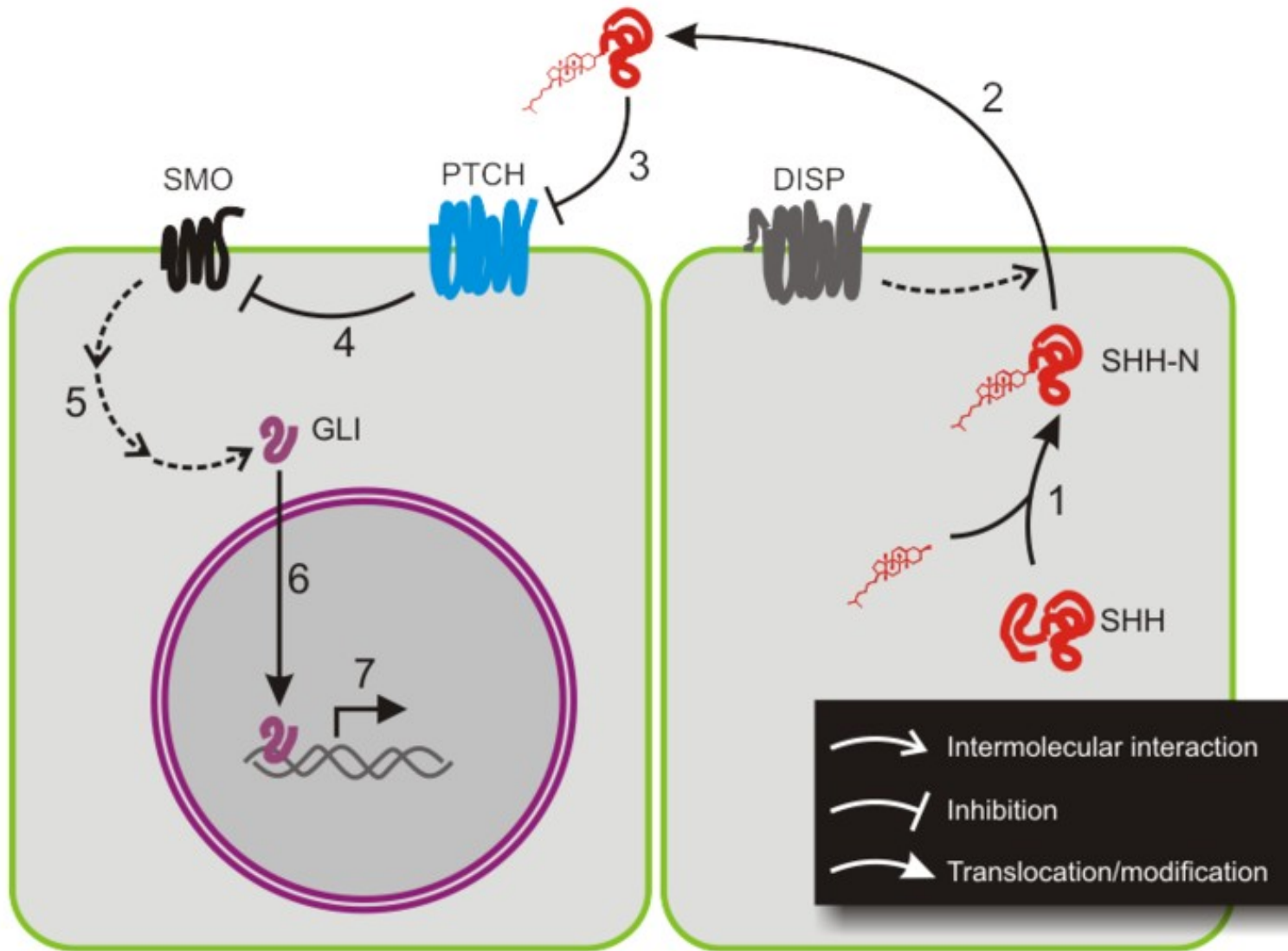
Nusslein-Volhard and Wieschaus (1980) "Mutations affecting segment number and polarity in Drosophila"

Sviluppo delle appendici nella zampa di pulcino



Harfe et al "Evidence for an expansion-based temporal Shh gradient in specifying vertebrate digit identities". (2004)

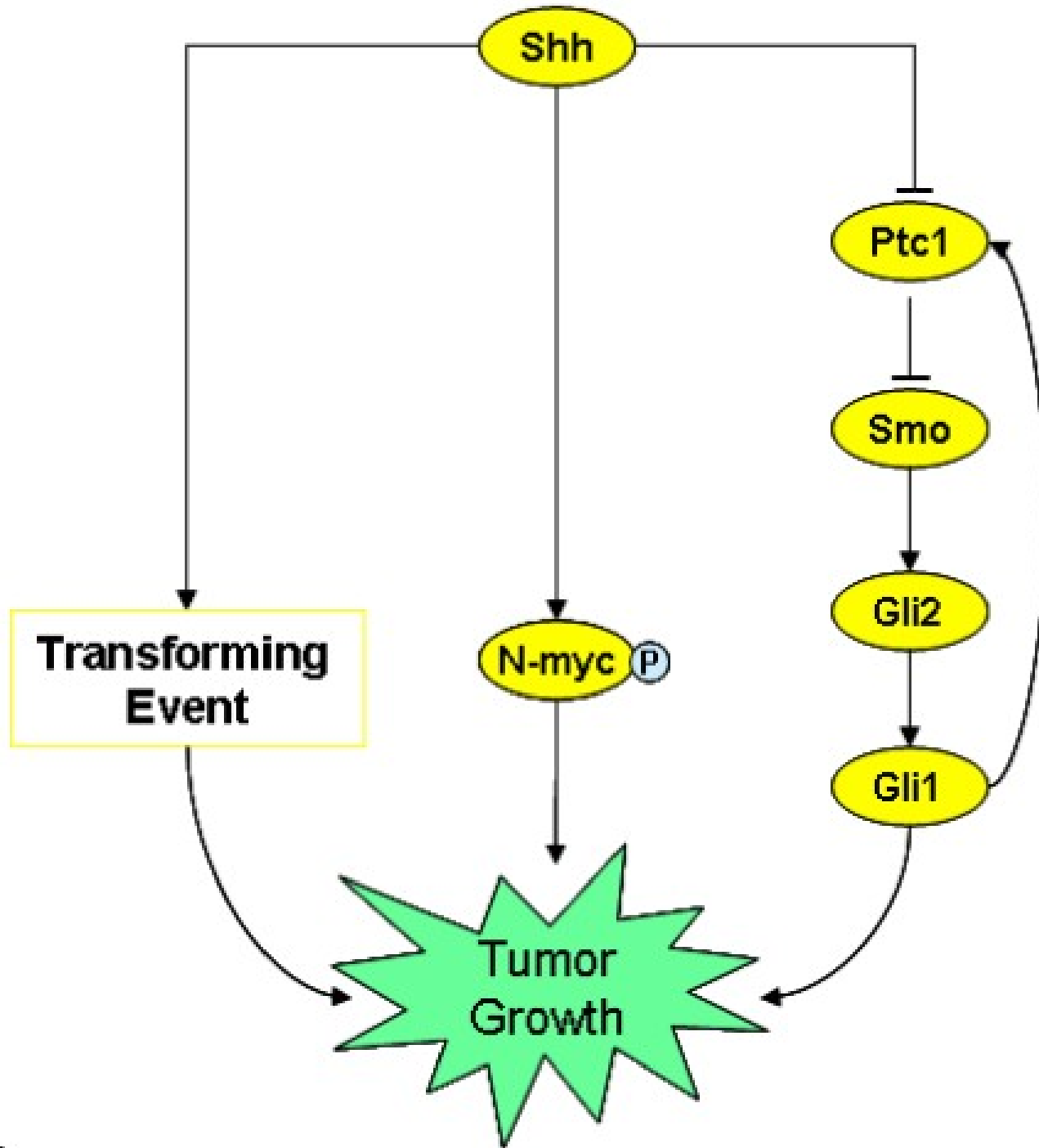
Hedgehog signaling pathway



Medulloblastoma

- Appartiene alla famiglia dei “cranial primitive neuroectodermal tumors” (PNET)
- E' invasivo, diffonde attraverso il fluido cerebrospinale e cresce molto in fretta.
- Presente nel 14-20% degli eterozigoti **Ptc**^{+/-}.
- Fenomeno di aploinsufficienza.

Hedgehog activation of tumor growth



Nodi (variabili)

concentrazione delle proteine o livello di espressione dei geni o dimensione del tumore; etc...

Reazioni o processi

Cambiamento dinamico dei valori delle variabili

- lista dei nodi coinvolti in ogni reazione (reagenti)
- costante di reazione (fattore di scala)

Fuzzy logic

Regole: un formalismo per i processi del pensiero.

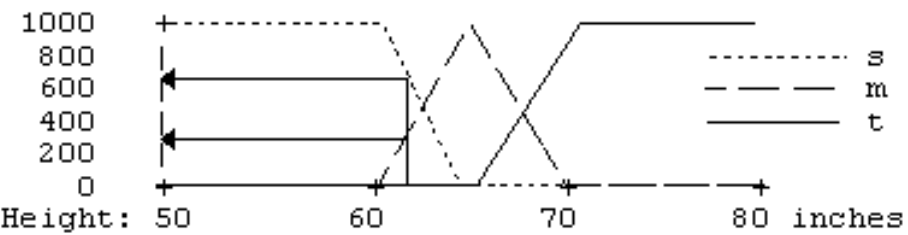
IF (certe situazioni occorrono nei dati)
THEN (applica l'azione corretta, modifica i vecchi dati, mantieni quelli eventualmente ricavati)

Ogni dato nuovo o modificato viene preso come input da altri processi

Logica fuzzy

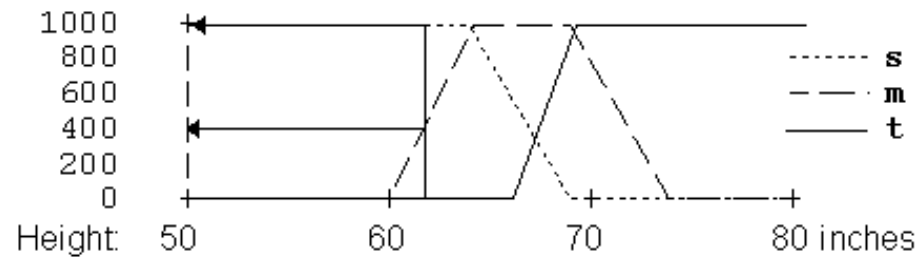
Logica polivalente:

- esistono più valori di verità (fuzzy sets) rispetto alla logica bivalente (VERO/FALSO)
- non vale il principio del terzo escluso



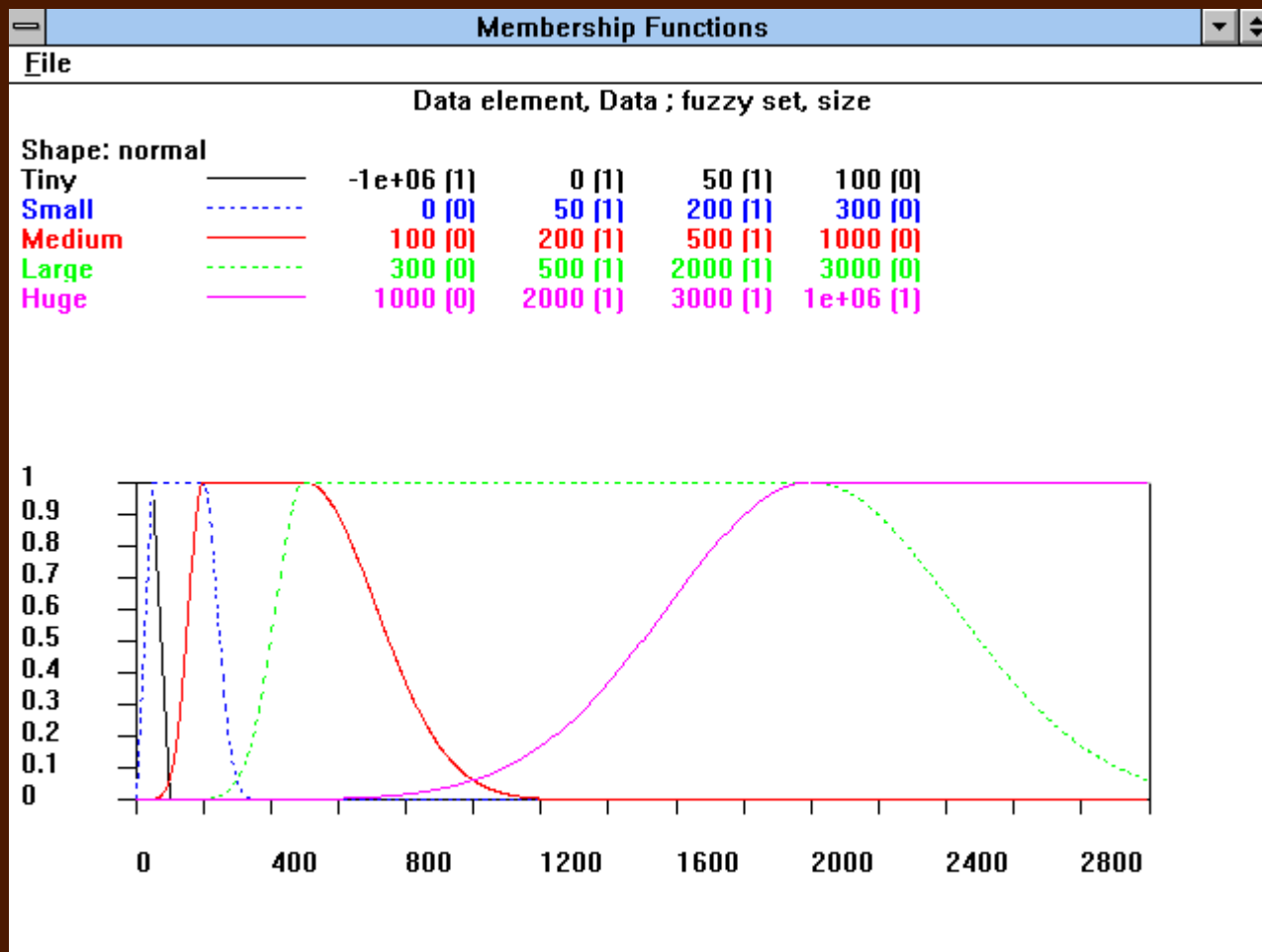
Input 62: confidence in **s** 700, in **m** 300, in **t** 0.

Figure 4: Membership functions for a fuzzy set of height descriptors.



Input 62: confidence in **s** 1000, in **m** 400, in **t** 0.

Figure 5: Membership functions for fuzzy reasoning.

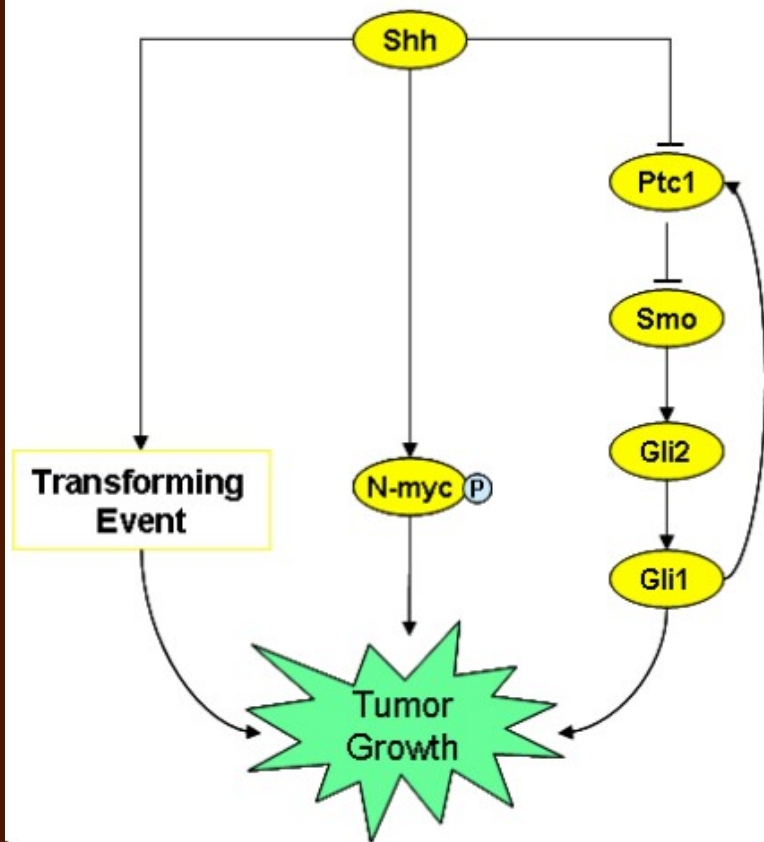


Regole di default dei reagenti

- **Substrati:** la velocità di reazione è direttamente proporzionale alla loro concentrazione, ma se questa è zero la reazione va a zero. Stechiometria -1 (di default)
- **Prodotti:** non influenzano il tasso di reazione tranne quando raggiungono il loro massimo permesso. Stechiometria +1
- **Attivatori:** come per i substrati la velocità di reazione aumenta all'aumentare della loro concentrazione, hanno stechiometria zero (non cambia la loro concentrazione)
- **Inibitori:** come gli attivatori ma hanno l'effetto opposto. Possono essere indicate nelle regole concentrazioni alle quali l'effetto è maggiore o minore.

Regole del modello

Hedgehog activation of tumor growth



1. Se Shh è media o alta, il “Trasforming Event” è ON
2. L'espressione di NmycP è proporzionale al livello di Shh.
3. L'espressione di Ptc1 è inversamente proporzionale a Shh; Gli1 dev'essere presente per l'espressione di Ptc1 (inibisce parzialmente la repressione di Shh).
4. Smo è molto espresso se Ptc1 è zero, ed è zero se Ptc1 è alta o molto alta.
5. L'espressione di Gli2 è proporzionale a Smo.
6. L'espressione di Gli1 è proporzionale a Gli2.
7. Lo sviluppo del tumore: è proporzionale al livello di NmycP; richiede che il livello del “Trasforming Event” sia alto; è zero se Gli1 non è alto o molto alto.
8. NmycP ,Ptc1, Smo Gli1 e Gli2 decadono ad un tasso costante proporzionale alla loro concentrazione.

Complessità dei network fuzzy

Se N è il numero di nodi ed F il numero di fuzzy-set...

...numero di regole per descrivere tutte le possibili interazioni:

$$\text{n° regole} = \mathbf{F^N}$$

Semplificazioni

Nonostante un sistema biologico sia composto da migliaia di variabili che interagiscono...

- In ogni reazione sono coinvolte solo poche variabili, la maggior parte dei geni non interagisce tra di loro.
- Un sistema biologico è strutturato come una rete di reazioni.
- Ogni numero reale, come valore di una variabile, appartiene solo a 2 fuzzy-set:

$$\text{n}^\circ \text{regole} = 2^N$$

Network motifs

Schemi di interconnessioni presenti in più parti del network e con una frequenza molto maggiore di pattern randomizzati.

Table 1 • Statistics of occurrence of various structures in the real and randomized networks

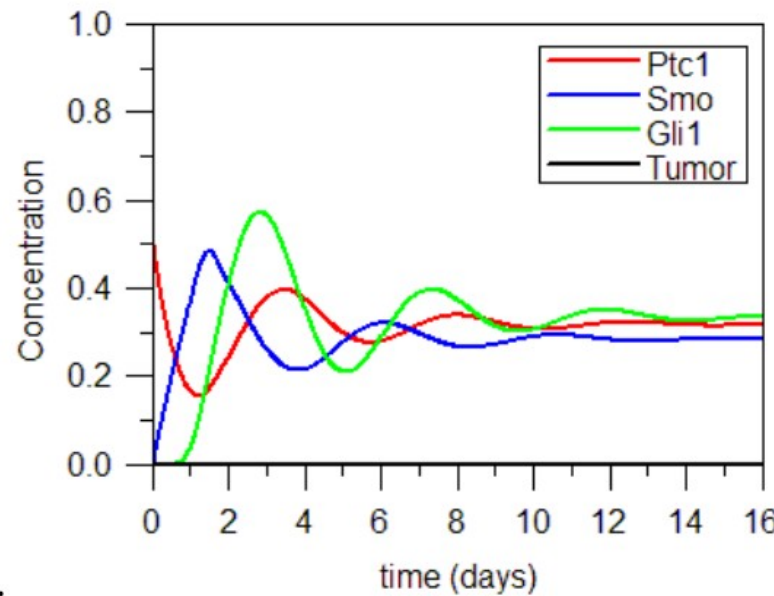
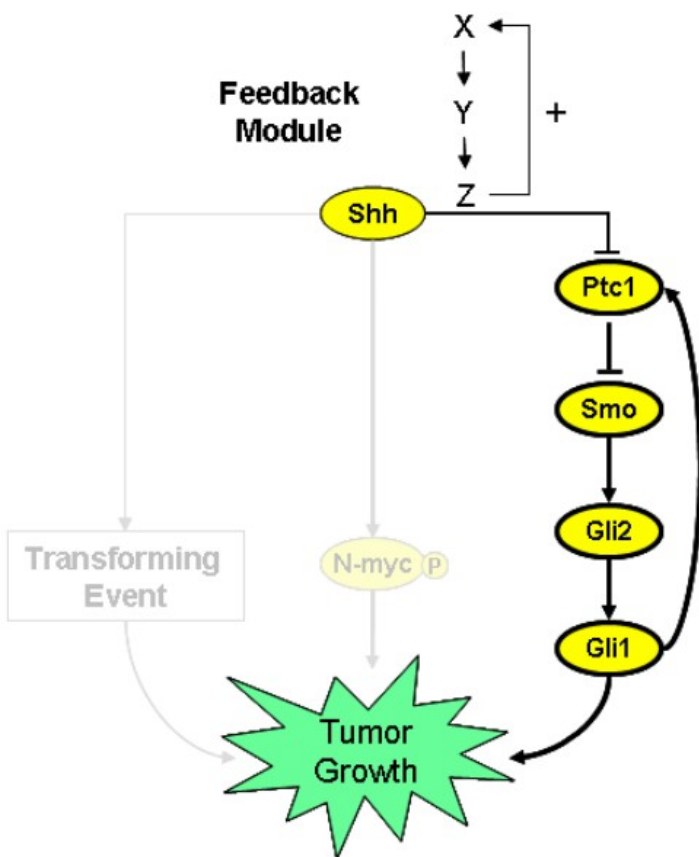
Structure	Appearances in real network	Appearances in randomized network (mean \pm s.d.)	<i>P</i> value
Coherent feedforward loop	34	4.4 \pm 3	<i>P</i> < 0.001
Incoherent feedforward loop	6	2.5 \pm 2	<i>P</i> ~ 0.03
Operons controlled by SIM (>13 operons)	68	28 \pm 7	<i>P</i> < 0.01
Pairs of operons regulated by same two transcription factors	203	57 \pm 14	<i>P</i> < 0.001
Nodes that participate in cycles*	0	0.18 \pm 0.6	<i>P</i> ~ 0.8

*Cycles include all loops greater than size 1 (autoregulation). *P* value for cycles is the probability of networks with no loops.

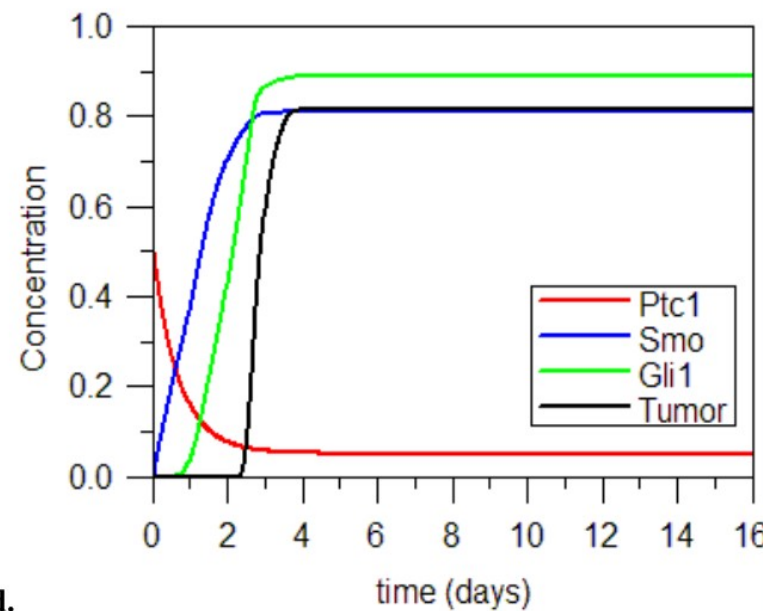
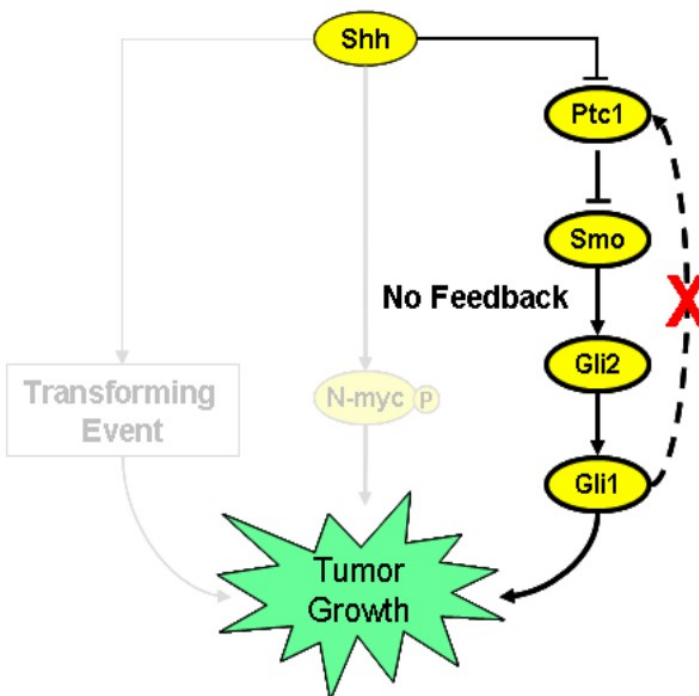
Shen-Orr et al: Network motifs in the transcriptional regulation network of Escherichia coli (Nat Genet 2002)

Negative feedback

Effetto di Gli1 su Ptc1 e sulla crescita del tumore



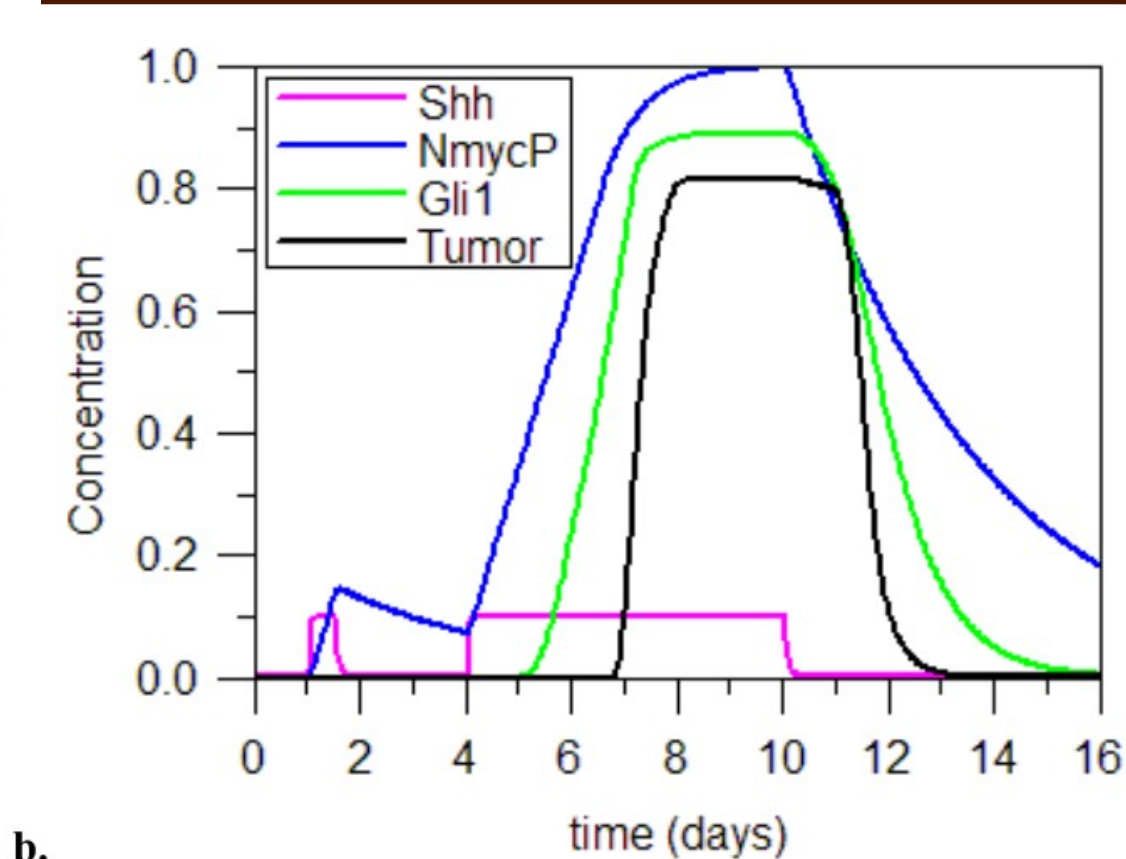
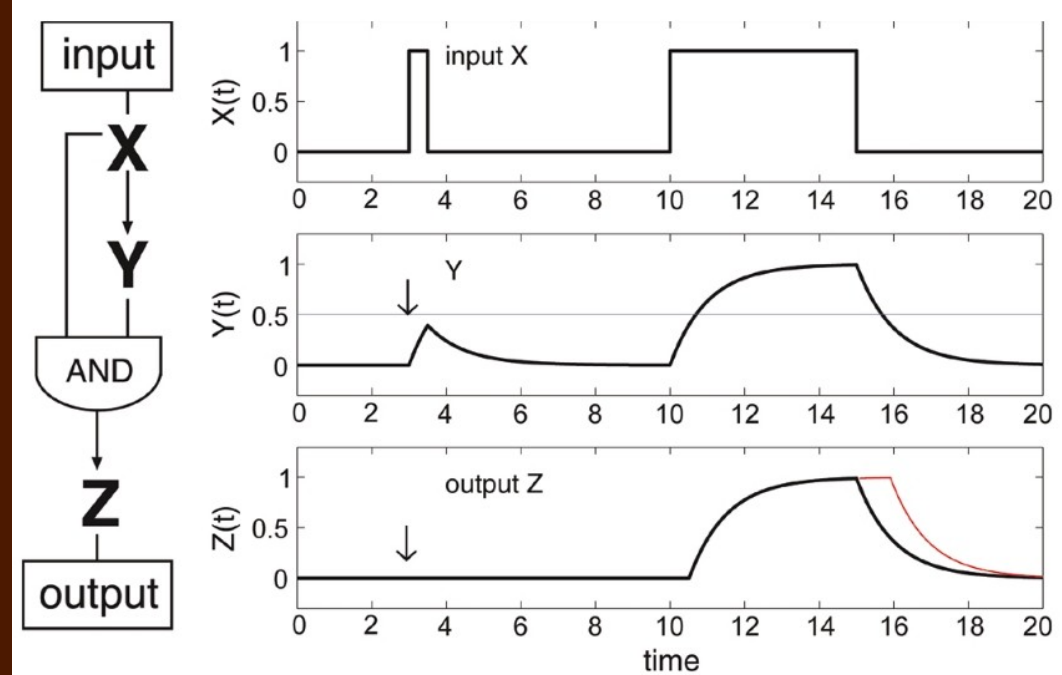
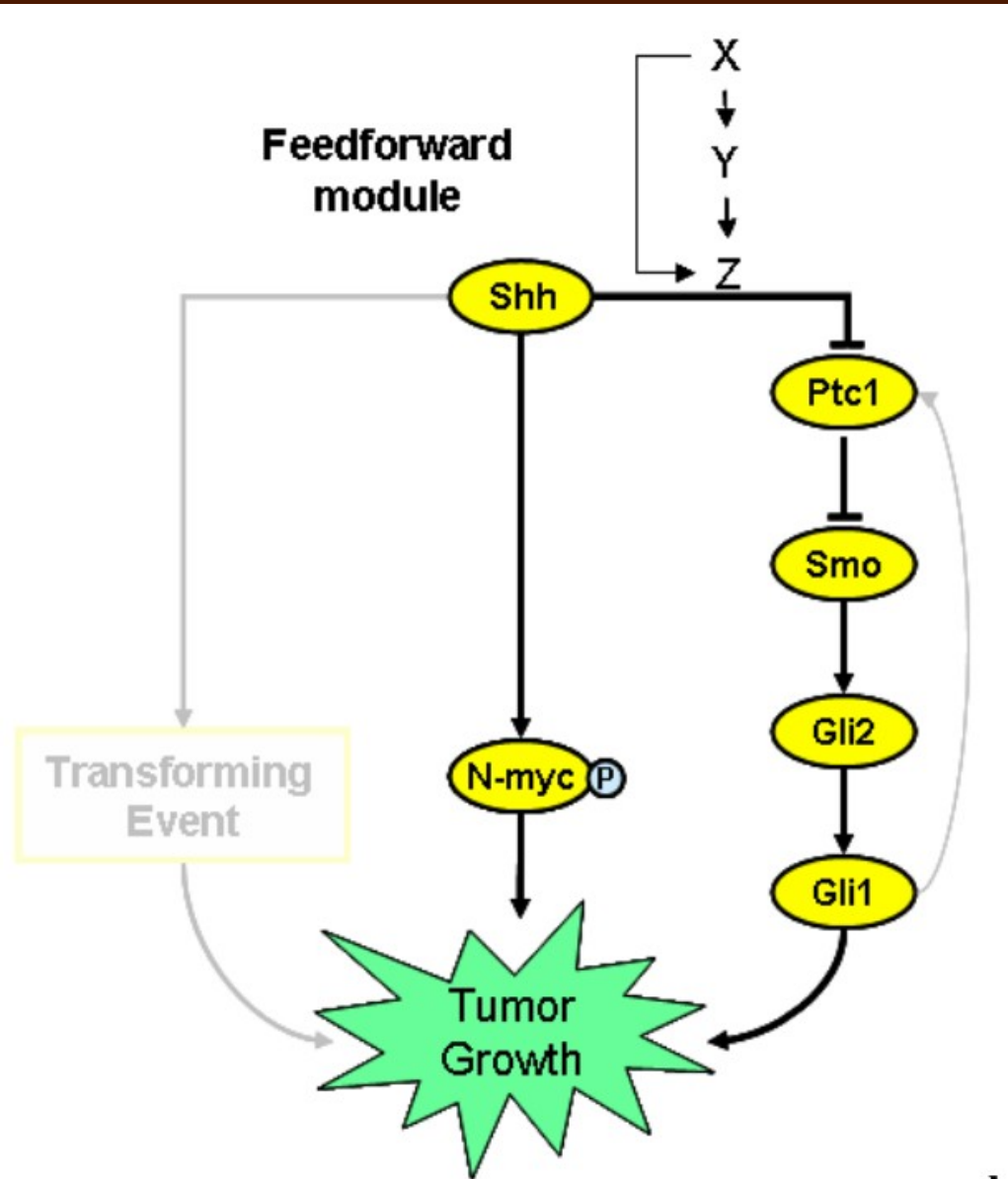
b.



d.

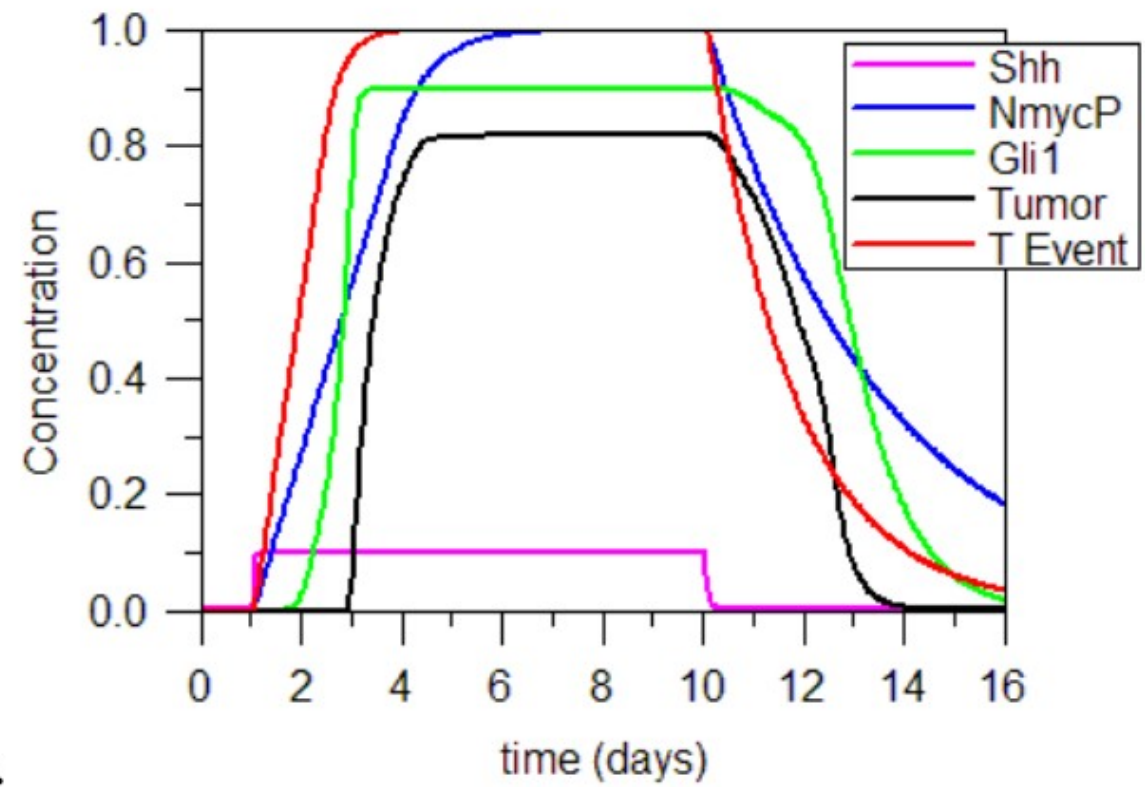
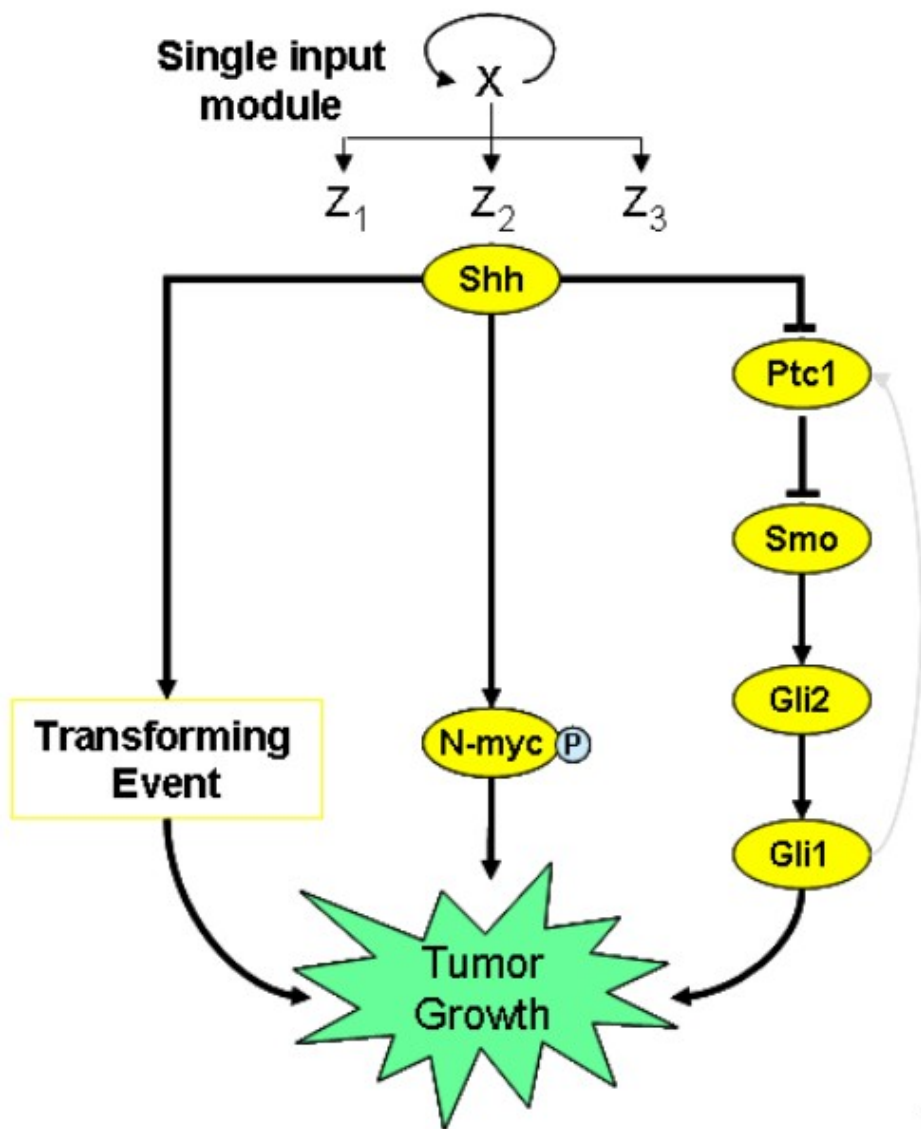
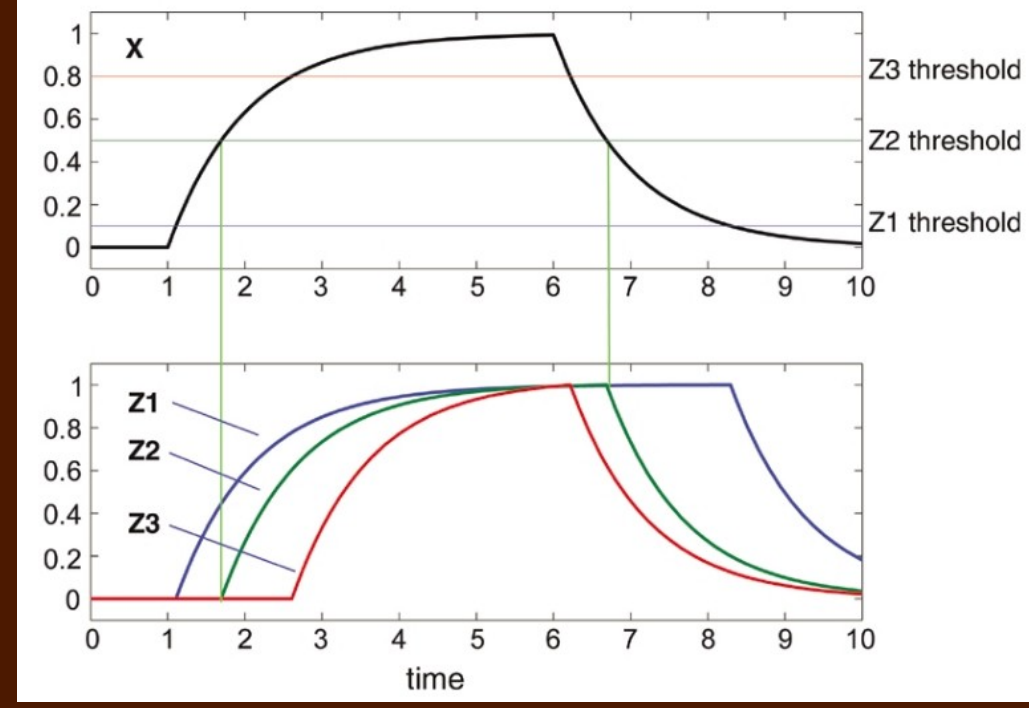
...rimuovo la regola di produzione di Ptc1 da parte di Gli1...

Feedforward motif (positive feedback)



b.

Single input module (SIM)



b.

Bionet

Nodi: valore iniziale e dominio di ogni variabile...

Node Shh 0.1 log 0.001 0.1

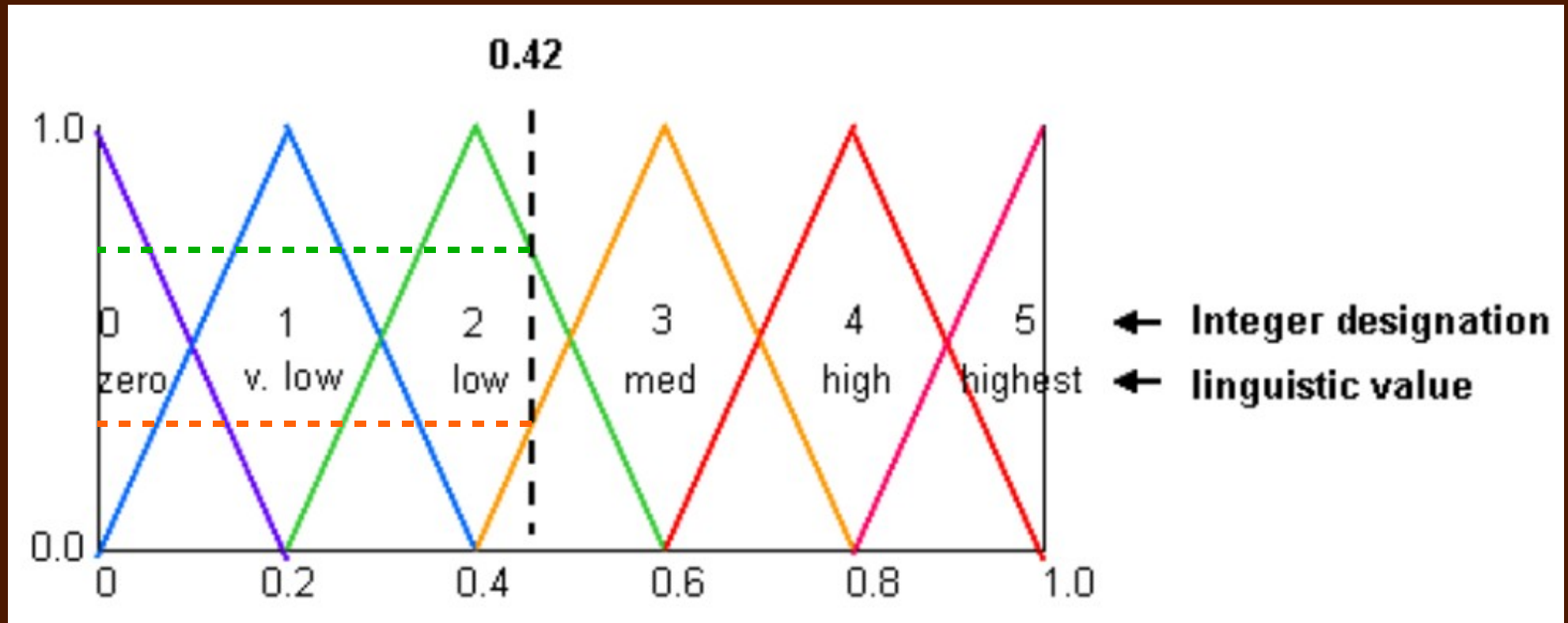
Node NmycP 0.0 0.0 1.0

Node Ptc1 0.5 0.0 1.0

Node Smo 0.0 0.0 1.0

Node Gli1 0.0 0.0 1.0

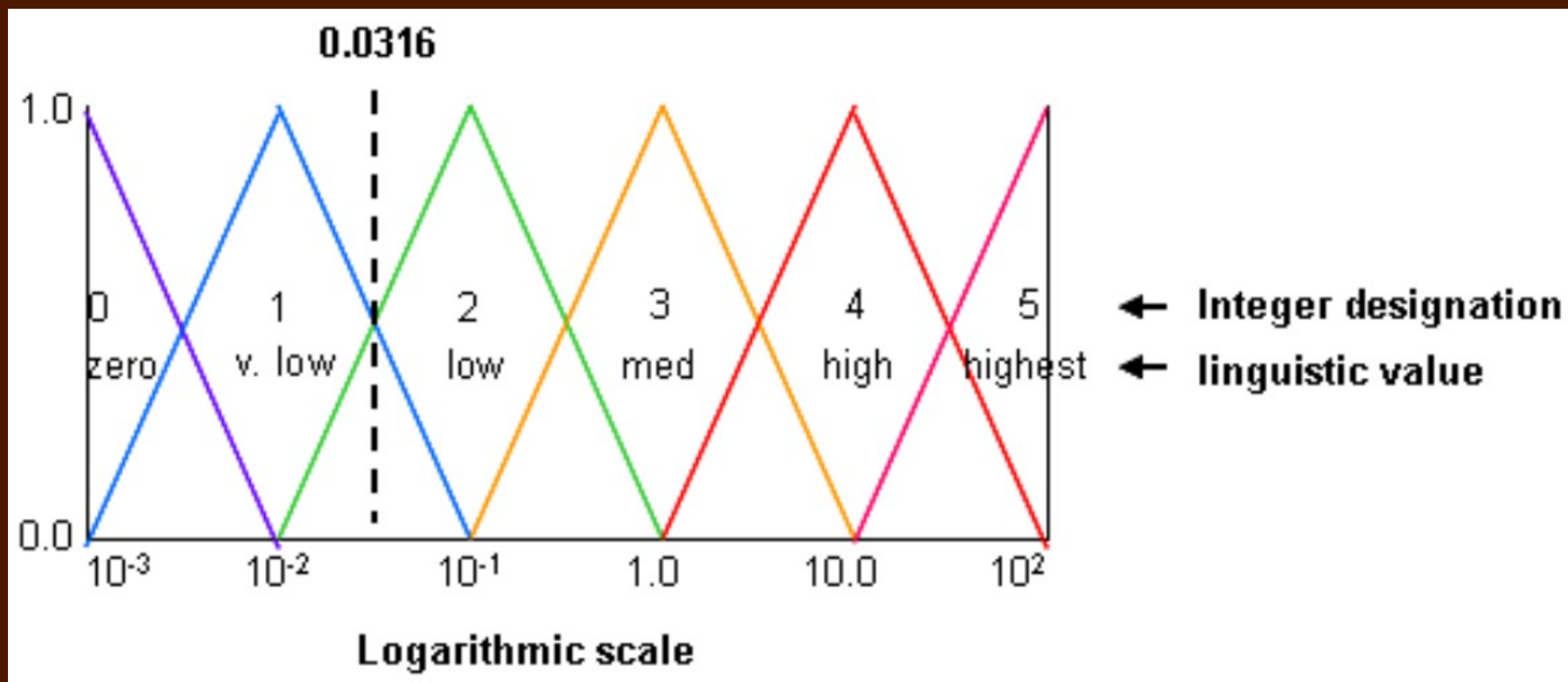
Fuzzificazione dell'input.



REAL: 0.42

FUZZY: $0.9 (0.4) + 0.1 (0.6) = \mathbf{0.9 \text{ low} + 0.1 \text{ medium}}$

Ricerca di linearità in funzioni triangolari



REAL: $\log(0.0316) = -1.5$

FUZZY: $0.5 * \log(10^{-2}) + 0.5 * \log(10^1) = \mathbf{0.5 \text{ very-low} + 0.5 \text{ low}}$

Bionet

Reazioni: nome, tasso di reazione,
partecipanti...

Reaction Smo_production 0.002

pro Smo 5 5 5 5 5 0

inh Ptc1 5 2 1 1 0 0

Reaction Smo_decay 0.002

sub Smo 0 1 2 3 4 5 stoi -1 centroids 0.0

0.2 0.4 0.6 0.8 1.0

SAM: Standard Additive Model

$$\sum_{s=0}^5 \sum_{p=0}^5 f(s)f(p)Rule(Smo = s, Ptc1 = p)$$
$$= \sum_{s=0}^5 \sum_{p=0}^5 f(s)f(p)HarmonicAverage(Rule(Smo = s), Rule(Ptc1 = p))$$

(real: 0.55) Smo = 0.25 low 0.75 medium
Ptc1 = 0.4 high 0.6 highest

$$0.25*0.4*HA(5,1) + 0.75*0.4*HA(5,0) + 0.25*0.6*HA(0,1) + 0.75*0.6*HA(0,0)$$

$$= 0.1*1.7 + 0.3*0 + 0.15*0 + 0.45*0$$

$$= 0.17$$

Output della reazione

Moltiplico il risultato di SAM per il tasso di reazione (Smo_production 0.002):

$$0.17 * 0.002 = 3.4 * 10^{-4}$$

Se la concentrazione iniziale di Smo era 0.55 ora diventa:

$$0.55 + 3.4 * 10^{-4} = \mathbf{0.55034}$$

Time stepping

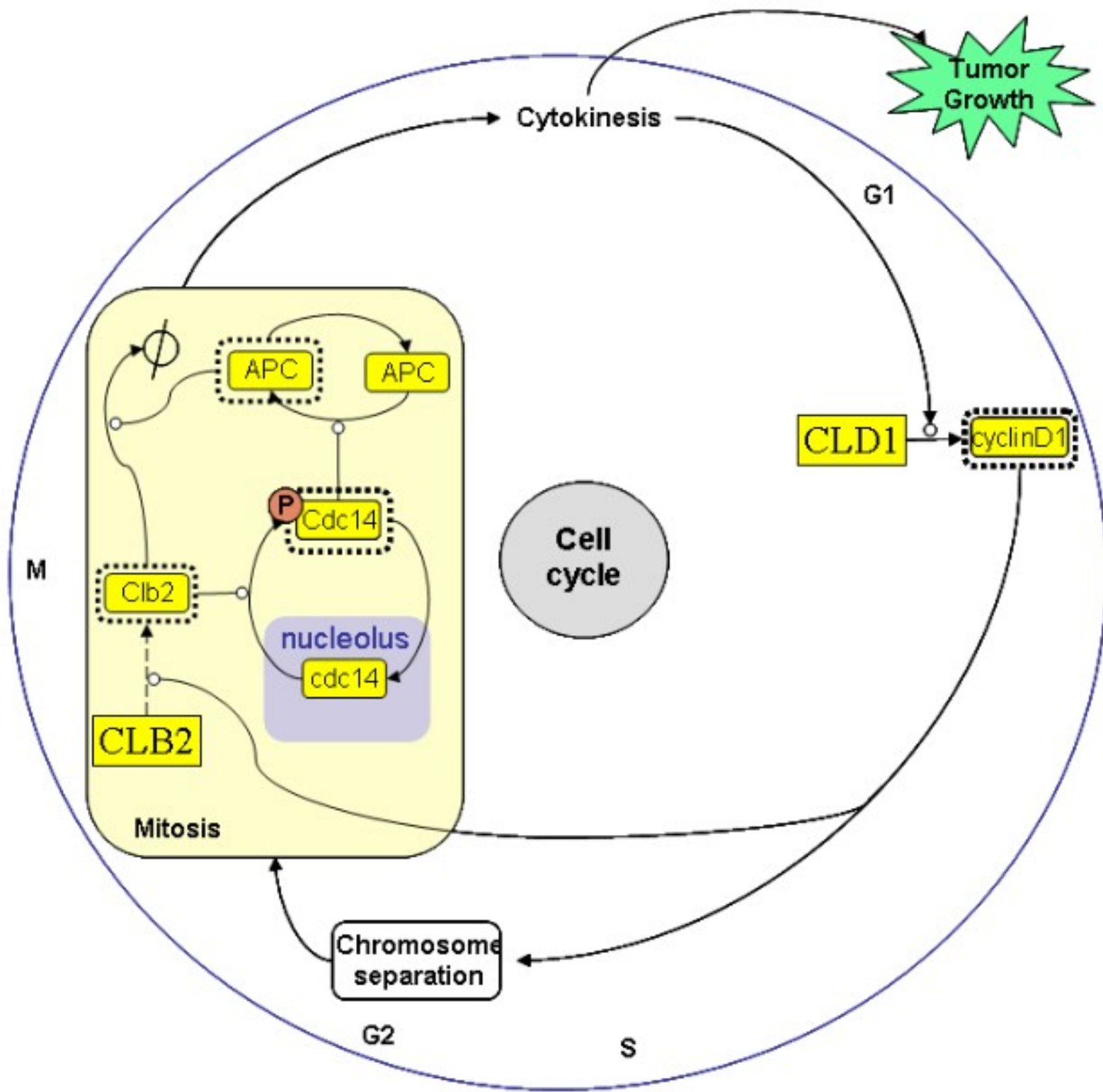
E' determinato dalla reazione più veloce

(decadimento della ciclina $D = 1.0 \text{ min}^{-1}$):

$$\text{tasso} * \Delta t < \Delta x_{\text{max}}$$

dove Δx_{max} è la differenza tra:

- il centroide massimo e il suo vicino per un prodotto
- il centroide minimo e il suo vicino per un substrato



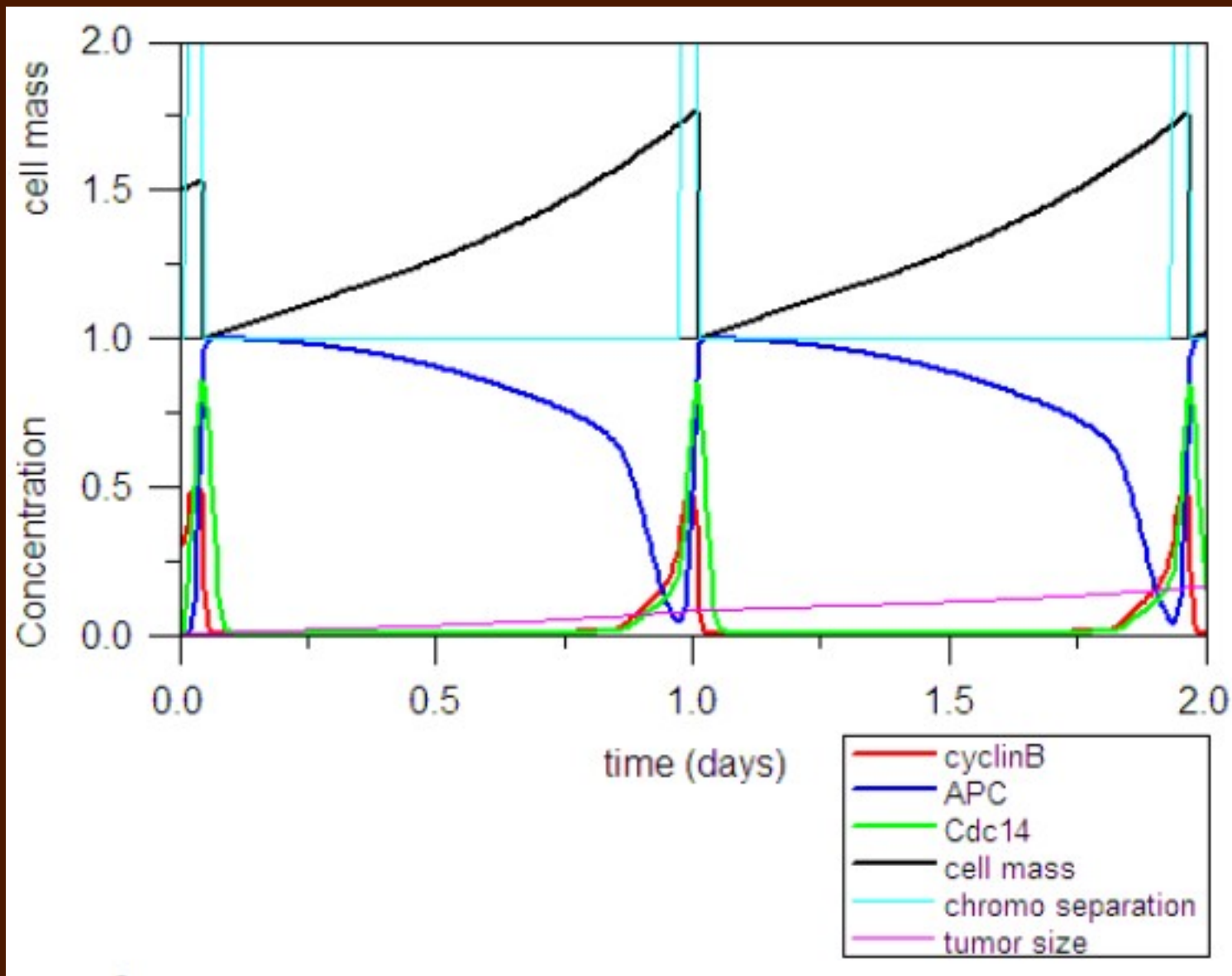
4 componenti
molecolari:

- cyclinD1
- cyclinB2
- APC
- Cdc14

Regole del ciclo

- La ciclinaD1 è prodotta continuamente
- La degradazione della ciclinaD1 è rapida ed è proporzionale alla sua concentrazione ed a quella di APC
- La ciclinaB è prodotta proporzionalmente alla ciclinaD1
- La ciclinaB decade in presenza di APC ma solo se in grandi quantità.
- La produzione di Cdc14 è proporzionale alla ciclinaB
- Cdc14 decade proporzionalmente alla propria concentrazione
- APC viene prodotta con Cdc14, ma è zero se Cdc14 è bassa
- APC è degradata proporzionalmente alla ciclinaB, alla massa, all'entrata in interfase (media armonica tra questi)
- La separazione dei cromosomi avviene quando ciclinaD1 è media o alta e G1SG2 è ON
- La divisione cellulare avviene quando ciclinaB è bassa e decresce costantemente. Dev'essere avvenuta la separazione dei cromosomi
- La crescita della massa è costante, si dimezza dopo una divisione cellulare (vale 1 o 2)

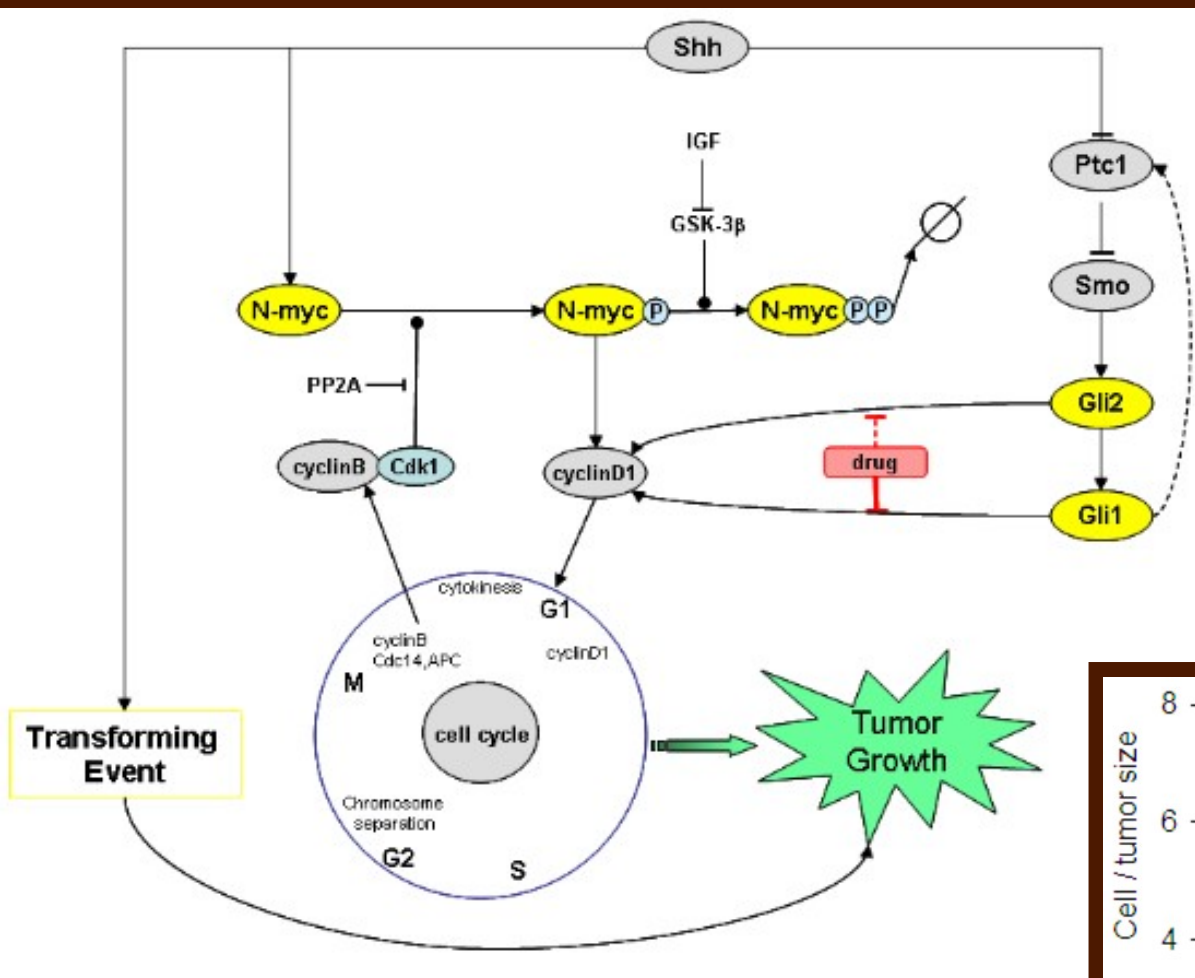
Eventi discreti da componenti imprecise



- Controllo temporale preciso
- Irreversibilità dei processi importanti

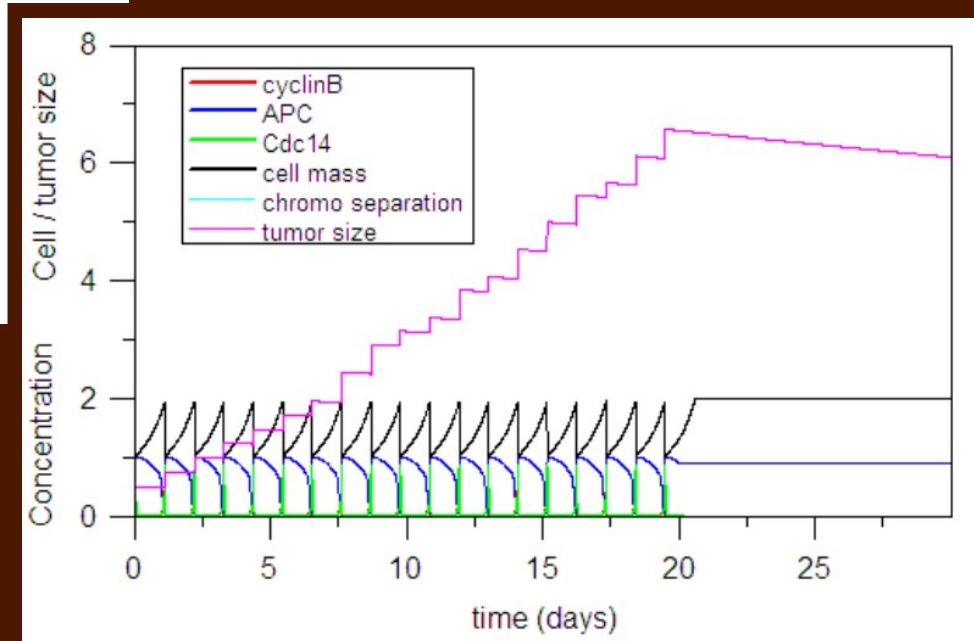
..es: separazione dei cromosomi, divisione cellulare

Esperimenti computazionali



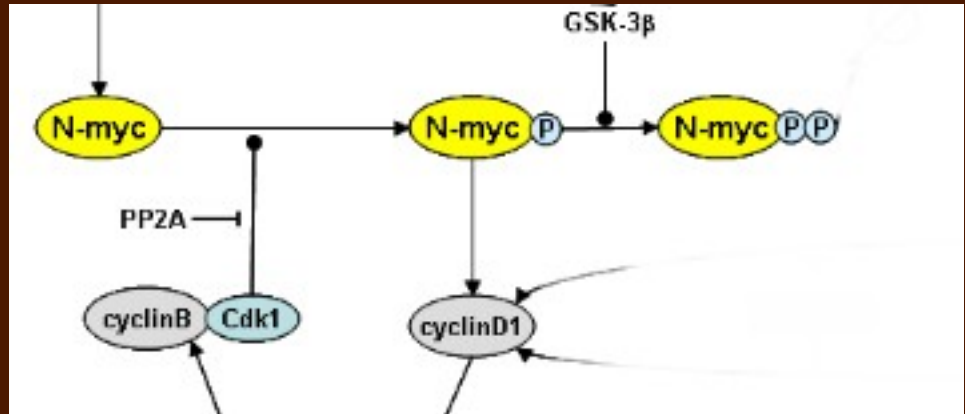
Il processo di crescita del tumore è rimpiazzato dal ciclo cellulare.

Posso studiare l'effetto di un farmaco che interferisce con Gli1 e Gli2 come **HhAntag..**

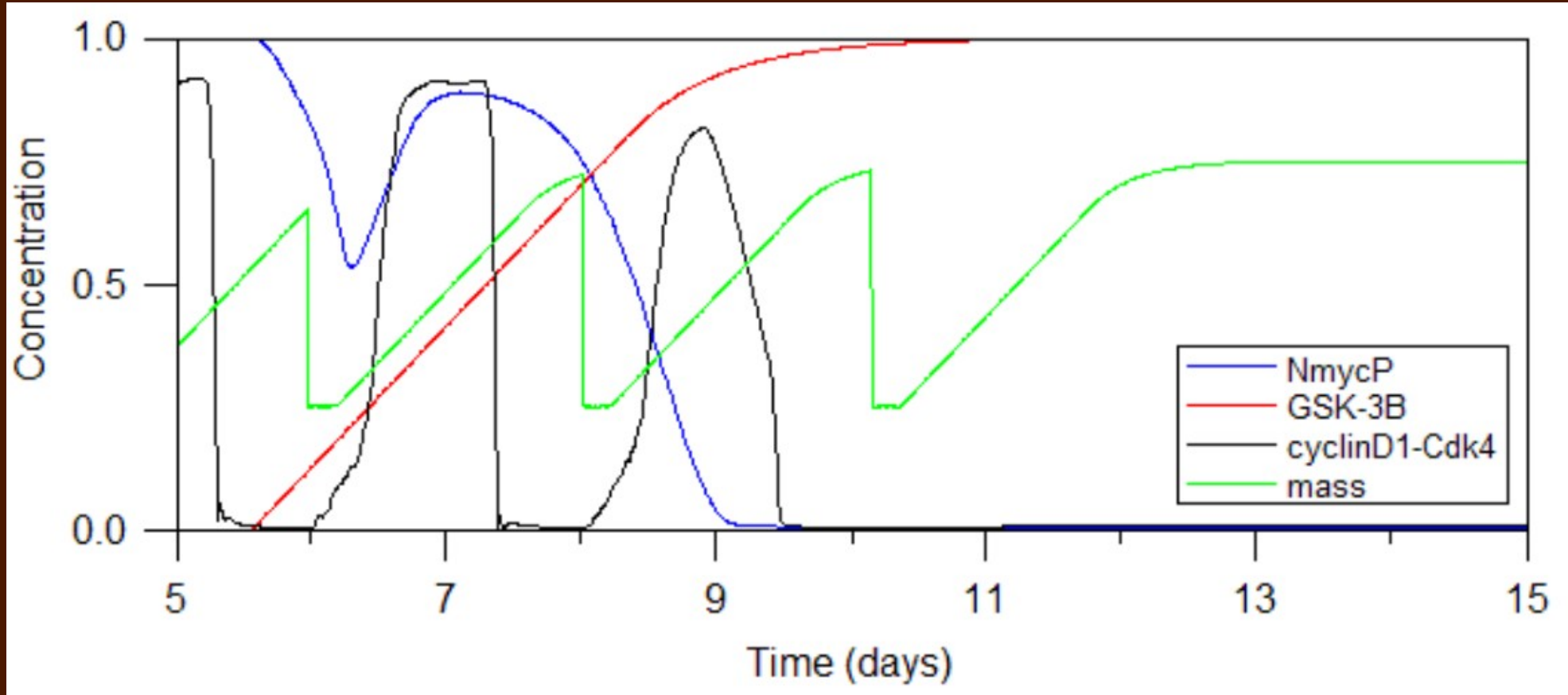


- Incollo le regole in un unico file
- Metto in collegamento l'espressione della ciclinaD1 con il livello di Gli1 e Gli2
 - Shh influenza direttamente l'espressione di Nmyc e indirettamente le sue modificazioni post-traduzionali (ciclinaB)
 - E' richiesto un "Trasforming event"

Ciclo interno: cyclinB, N-myc, N-mycP, cyclinD1



Effetto di IGF sul ciclo cellulare



Fuzzy logic modelling

Modelli descrittivi piuttosto che matematici.
...Rule-based models.

Il sistema è robusto rispetto al rumore di fondo e alle variazioni dei parametri.
...come in biologia: funzioni precise da componenti imprecise.

Integrazione di scale diverse.
...dalle vie molecolari alla crescita di tessuti