

Biológiai rendszerek vizsgálata véletlenszerű Bool-típusú hálózatok segítségével

Szerző:

Deritei Dávid Babeş-Bolyai Tudományegyetem, Kolozsvár, Fizika Kar, Számítógépes fizika szak, MSc, II. év

Témavezetők:

Dr. Erzsébet-Ravasz Regan, tudományos kutató

Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA

Dr. Ercsey-Ravasz Mária, tudományos kutató

Babeş-Bolyai Tudományegyetem, Kolozsvár, Fizika Kar

Dr. Lázár Zsolt, adjunktus

Babeş-Bolyai Tudományegyetem, Kolozsvár, Fizika Kar

Tartalom

1	Bevezető	3
1.1	Kihívások a biológiában és az orvostudományban	3
1.2	Körvonalazódó törvényszerűségek	4
2	Véletlenszerű Bool-típusú hálózatok	6
3	A három törvény mérése	9
3.1	Az első törvény: A Modul Kvalitás és Koordinációs Mérték (MQC)	11
3.2	A második törvény - Attraktor Modularitás Mérték (AMM)	13
3.3	A harmadik törvény- Kapcsoló Stabilitás Mérték (SSM)	15
3.3.1	A Fenotípus stabilitás definiálása	16
4	Alkalmazás a Sejt Ciklus (Cell Cycle) modelre	17
5	A dinamikus modularitás véletlenszerű Bool-hálókon	17
6	Összefoglaló és kitekintő	18

Kivonat

Egy biológiai szervezet működése több hierarchikusan egymásba kapcsolódó szintre bontható, az egyszerű kémiai reakciók szintjétől a gének interakcióján keresztül egészen a szervek működéséig. Bár minden egyes szint önmagában nagyon bonyolult rendszerként működik, mint kapcsolók és egyéb csomópontok dinamikus hálózata, olyan funkcionális modulok figyelhetők meg, amelyek esetén ha egy szinttel feljebb lépünk megfelelnek az aktuális szint egy-egy csomópontjának/kapcsolójának. Ennek igazolására megfogalmaztunk három törvényt, amely számszerűleg jellemzi a fentebb említett tulajdonságokat, azaz a dinamikus modularitást. Céлом ezeknek a törvényeknek a mérése véletlenszerű Bool-típusú hálózatokon, és annak igazolása, hogy azokban az esetekben amikor mindhárom törvény teljesül, paramétereit szerint a hálózat egy kaotikus dinamikát kellene produkáljon, ennek ellenére stabil marad. Ha ez a sejtés beigazolódik egy sokkal mélyebb és újabb képünk lesz a sejtek és az élő szervezetek működéséről.

1 Bevezető

1.1 Kihívások a biológiában és az orvostudományban

Körülbelül minden kilenc évben, minden gyógyszerkutatásra elköltött egymilliárd dollár egységben a Amerikai Gyógyszer- és Élelmiszerellenőrző Hatóság (FDA) által jóváhagyott gyógyszerek száma a felére csökken. Ez az úgynevezett 'Eroom törvénye', amely éles kontrasztban áll a számítástechnikában észlelhető gyors fejlődéssel, amelyet Moore törvénye számszerűsít. A várakozásokkal ellentétben sem a molekuláris biológia fejlődése, sem az emberi genom projekt nem változtatott ezen a lefelé ívelő tendencián. Eroom törvénye arra figyelmeztet, hogy a komplex biológiai rendszerek működésével kapcsolatosan még komoly koncepcionális hiányosságokkal küzdünk. A legmakacsabb kórok és betegségek a sejtfunkciók több ágán is kifejtik hatásukat. Bármiféle közbeavatkozási képességünket

erősen korlátozza az, hogy nem állnak rendelkezésünkre prediktív regulációs hálózatok és modellek, amelyek több funkcionális skálára is kiterjednek. Ezzel szemben képesek vagyunk jól működő kis méretű szabályozó hálózatok építésére és modellezésére, bizonyos fenotípusok (funkciók) esetében mint a programozott sejthalál, proliferáció (sejtburjánzás), vagy gyulladásos jelátvitel [1, 2]. Ami viszont hiányzik, az annak a megértése (illetve megfelelő modellezési eszközei), hogy egy adott sejten belül a fenotípusok hogyan koordinálódnak és állnak össze koherens válaszokká. Ezen probléma megoldására épített modelleknek szükséges feltétele, hogy megfelelő módon szűrjük ki az alsó szinteken lévő fenotípusok létfontosságú tulajdonságait, majd ezeket hasznosítsuk a következő több fenotípusból álló szinteken.

A molekuláris szintű (atomi) interakciók a sejten belüli szabályozó-hálózatok szintjéig való átmenetének fő törvényszerűségei már nagyjából körvonalazódtak [3–9]. Ugyanakkor azt is tudjuk, hogy a sejt egészét modellező sejt interakció hálók (anyagcsere, protein-protein, vagy génszabályozó hálók) struktúrája hierarhikusan moduláris [10, 11]. Azonban a törvények amelyek kikristályosítják a modulok dinamikus viselkedését, annak érdekében, hogy kiszűrjük a szerepüket a globális dinamikában, még kevésbé ismertek. Ami hiányzik az az általános alapelvek ismerete, amelyek csatolják az algráfok és azok kombinációinak a dinamikáját sejtfunkciókká.

Ezek az alapelvek kulcsfontosságúak hogy elkülönítsük a magasabbrendű szabályozó viselkedést, amely a sejt különböző globális tulajdonságait koordinálja.

1.2 Körvonalazódó törvényszerűségek

Felmerülhet a kérdés, hogy a fennebb tárgyalt ismereteink alapján mit tanulhatunk a biológiától? Mint tudjuk a természet rendkívül jól optimalizál. A biológia többek között a Darwin féle természetes szelekció eszközeivel teszi ezt, és bár nem mindig talál globális

optimumokat, az élő szervezetek összetett, de ennek ellenére robosztus rendszerek. Ha a véletlenszerű Bool-típusú hálózatokat statisztikus fizikai és egyéb módszerek vizsgálatának alávetve megértenénk ezeket a döntéshozó folyamatokat sokkal mélyebb belátásunk lenne a természet működésébe. Feltételezzük, hogy a véletlenszerű Bool-típusú hálózatok fő paraméterei szerinti, mélyen a kaotikus dinamikát mutató tartományában létezik egy alhalmaz, amely komplex mégis robosztus viselkedést mutat. Ezeknek a hálózatoknak egy része, hipotézisünk szerint, a biológiában is megfigyelhető dinamikus modulokból épül fel. Ha feltételezésünk beigazolódik, sokkal mélyebb belátásunk nyílik a természet döntéshozó mechanizmusába. Ennek számos alkalmazása lehet a mesterséges intelligenciában, kórok gyógyításában és egyéb területeken amelyek hasonló hálózati modelleket alkalmaznak.

Jelen kutatásunkban bemutatunk három általános törvényt, amelyek kiemelik a hierarchikus, moduláris dinamikát regulációs hálózatokban. Ennek érdekében bevezetjük a dinamikus modul (DM) koncepcióját, amely nem más mint egy regulációs algráf, amely egy robosztus több stabil állapottal rendelkező (multistable), funkcionális kapcsoló. Minden DM felelős egy regulációs döntésért néhány egymást kizáró fenotípus (funkció) között (pl. túlélés vagy sejthalál). Ezek a diszkrét fenotípusok, merev állapotok, vagy ciklikus viselkedések a sejtben megfelelnek a DM robosztus attraktorainak (fix pontok vagy ciklikus attraktotok). Az összeegyeztetést dinamikus attraktotok és sejt-típusok/sejtfunkciók között elsősorban azért vezették be, hogy megmagyarázzák a diszkrét sejt típusok létezését többsejtű szervezetekben. Mi itt azonban egy lépésnyit kiemelkedünk a modulokon belüli biokémiai reakciók hálózatától és célunk felismerni a modulok magasabbrendű funkcióját mint *egy egyszerű kapcsoló egy magasabb színté értelmezett hálóban* (csatolt kapcsolók hálózatában). A három törvény amelyet bemutatunk azt célozza meg, hogy leírjuk milyen módon koordinálják a funkcióikat ezek a csatolt kapcsolók.

Az első törvény a modularitás hierarchikus tulajdonságára vonatkozik. Kijelenti, hogy a dinamikus modulok a következő (magasabb) szerveződési szinten egy robosztus kapc-

solóként működnek, kis számú felsőbb-szintű állapot között. Másszóval, a modulok csatolása szigorúan korlátozza az attraktorkombinációk számát, hasonlóképpen, ahogyan regulációs kölcsönhatások korlátozzák az állapotok számát egy izolált dinamikus modulban.

Az második törvény kijelenti, hogy a több modulból felépülő nagyobb regulációs rendszerek attraktorai az őket felépítő dinamikus modulok attraktorainak a kombinációi. A törvény szerint a regulációs kölcsönhatások amelyek beágyaznak dinamikus modulokat nagyobb hálózatokba eldöntik, hogy melyek azok a modul attraktorok amelyeket a globális rendszer kiválaszt különböző körülmények között, de nem hoznak létre új stabil állapotokat, amelyek nem léteznek az izolált modulokban. Más szavakkal élve a nagyobb, csatolt rendszer felhasználja a beépített dinamikus moduljainak az attraktorait.

A harmadik törvény kijelenti, hogy minden dinamikus modul minden állapota megjelenik legalább egy globális állapotban. Ez a törvény garantálja, hogy minden modul-szintű kapcsoló biológiailag releváns döntésekért felelős, és minden dinamikus modul állapot releváns a sejt globális dinamikájában, legalább valamilyen korlátozott körülmények között.

Az első és a harmadik törvény egy optimalizációs problémát fogalmaz meg: előnyben részesít

annyi globális attraktort, amely megengedi az összes dinamikus modul attraktort, de nem többet.

2 Véletlenszerű Bool-típusú hálózatok

A véletlenszerű Bool-típusú hálózatok (Random Boolean Networks), az elmúlt évtizedek során népszerű eszközeivé váltak a sejtbiológia különböző területeinek, de alkalmazták őket már jelfeldolgozásban vagy spin-üvegek tanulmányozásában is. [1, 2, 19] Bár egyszerű szabályok alapján működnek, mégis jól visszaadják egy sor komplex folyamat kvalitatív

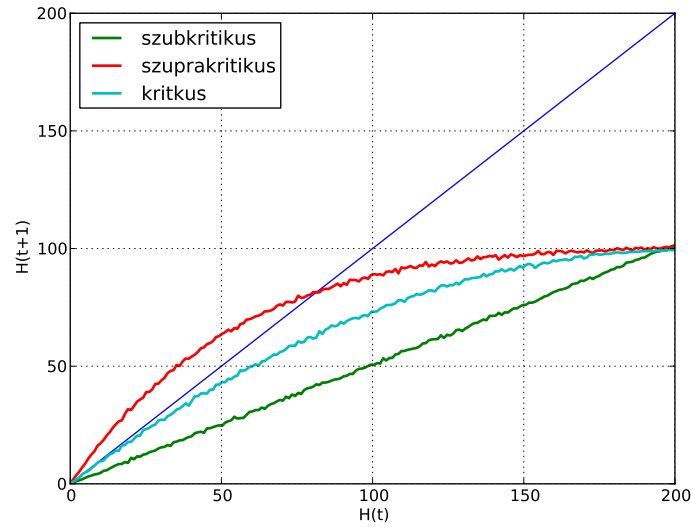
tulajdonságait és ezért jó eszköznek bizonyultak összetett rendszerek és ezek viselkedésének modellezésére. Ezt alátámasztja több sikeres Bool-típusú hálózatokat felhasználó kutatás is, amelyekben több sejtekben lejátszódó folyamatot és fenotípust modelleztek regulációs hálózatokkal ([1, 12]; e.g., sejt ciklus, [13, 14] szegmens polaritás, abscisic acid signaling, [15] programozott sejthalál [16], morfogenezis [17], differenciálódás [18]).

Egy ilyen hálózat a következőképpen épül fel:

Adott N darab csomópont, ahol az i -edik csomópontot jelöljük ν_i -vel. Ez közvetlen, irányított kapcsolatban áll más csomópontokkal, melyeket a csomópont szomszédainak, míg az irányított élként ábrázolt kapcsolatokat bemenetnek nevezzük. A csomópont bemeneteinek számát a k_i ún. bemeneti fokszámmal jellemezzük. A kapcsolatokat véletlenszerűen, valamilyen eloszlás szerint generáljuk. A csomópontokhoz Bool-változókat rendelünk, legyen ez a változó σ_i . A rendszer állapota időben változik úgy, hogy egy csomópont értéke a $t + 1$ időlépésben a szomszédos csomópontok t időpillanatban lévő értéke alapján frissül, egy állandó, de ugyancsak véletlenszerű bool típusú válaszfüggvény (kapu) szerint (f_{ν_i}). A dinamika a következő képlettel írható fel:

$$\sigma_i(t + 1) = f_{\nu_i}(\sigma_{j_1}(t), \sigma_{j_2}(t), \dots, \sigma_{j_k}(t)) \quad (1)$$

A dinamikának két fontos paramétere van: k , az átlag bemeneti fokszám, illetve q , annak a valószínűsége, hogy a függvények globálisan valamelyik bináris értéket térítik vissza (értelemszerűen a másik érték visszatérítési valószínűsége $1 - q$ lesz). A dinamika három típusa különböztethető meg: rendezett, kaotikus, illetve az átmenetet képező kritikus viselkedés. Ezek látványosan nyilvánulnak meg a rendszer által kiválasztott attraktor típusában is, amely lehet pontszerű (jellemzően fagyott), ciklikus (jellemzően kritikus ha a ciklus hossza nem sokkal nagyobb mint egy) illetve kaotikus, nagyon hosszú ciklusok esetén. Azonban csupán egy attraktor megfigyeléséből nem következtethetünk a rendszer teljes dinamikájára, ezért a széles körben alkalmazott ún. Derrida diagrammokat használjuk. [19].



Ábra 1: Három, egyenként kétszáz csomópontot tartalmazó hálózat különböző dinamikák esetén. Ha a perturbációknak csak az első kisebb hányadát vesszük figyelembe, ahol a görbe még jó közelítéssel lineáris, az első szögfelezőhöz viszonyított tangenciálisa egyértelműen megadja a dinamika jellegét.

Itt azt figyeljük meg, hogy egy kezdeti állapotból indítva, majd folytonosan egyre nagyobb mértékben perturbálva a rendszert mennyire távolodik el az eredeti állapottól. A távolság növekedésének első néhány lépésben mért tangenciálisa megfelelő pontossággal adja meg a dinamika jellegét. A Derrida diagramokat a következő algoritmus alkalmazásával hozzuk létre:

- adott egy véletlenszerű állapota rendszernek, ez legyen $s(t)$
- a rendszert egyet léptetjük időben, ez lesz $s(t+1)$
- az $s(t)$ állapoton belül átkapcsolunk n darab elemet, legyen ez a perturbált állapot $s'(t)$
- a rendszert egyet léptetjük időben az $s'(t)$ állapotból, visszakapva az $s'(t+1)$
- megvizsgáljuk, mennyire tér el az $s(t+1)$ az $s'(t+1)$ állapottól, normalizált Hamming

távolságot használva.

- az n értékét egytől maximálisan N -ig növelve (nem szükségszerűen, ha csak a kezdeti iránytényezőre van szükség) ismételjük a folyamatot.

Ezt több kezdeti állapotra elvégezve átlagoljuk az n értékére kapott Hamming távolságokat és a kapott $D(n)$ görbe kezdeti meredekségéből következtetni tudunk a hálózat dinamikai tulajdonságaira.

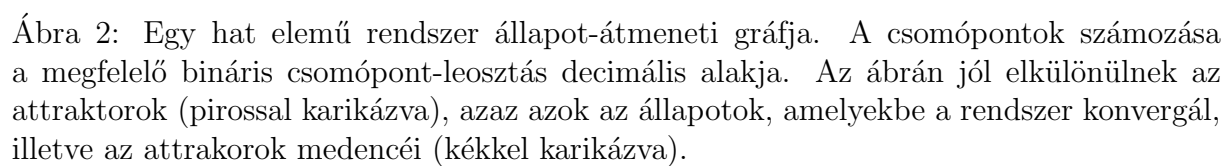
Az 2 ábrán egy hat elemű rendszer összes (64) állapota látható, az ún. állapot-átmeneti gráf formájában. Az ábrán jól kivehetőek az attraktotok, illetve az attraktorok különböző medencéi, amely az összes az adott attraktorba vagy állapotba befolyó állapotok halmazát jelenti. Ha egy attraktor medencéjének bármelyik eleméből indítjuk a rendszert, akkor az az adott attraktorba fog konvergálni. Fontos megjegyezni, hogy ilyen részletességgel csak nagyon kis rendszerek állapotterét tudjuk feltérképezni, mivel az állapotok száma exponenciálisan nő a rendszer méretével.

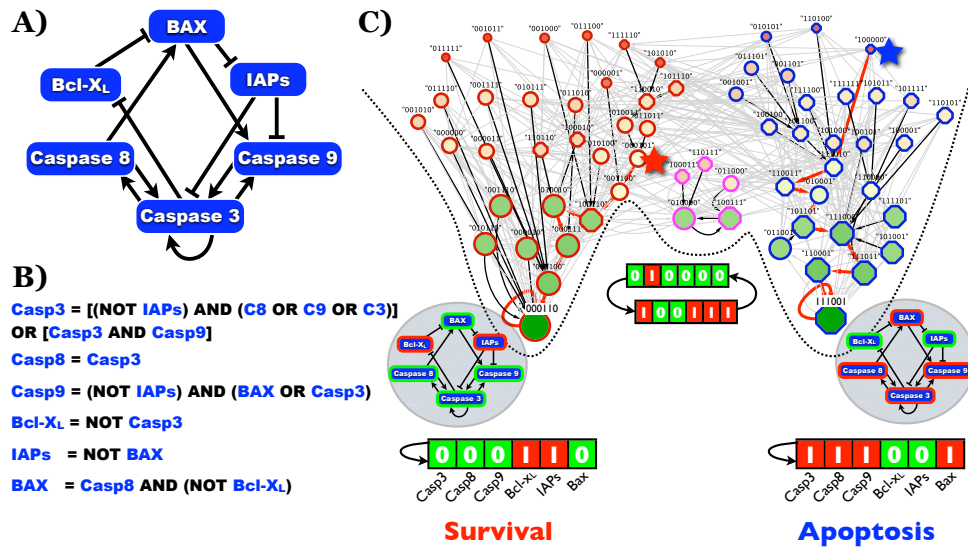
Bizonyos esetekben alaklmazunk egy kisebb zajt is a rendszerben. p_{err} valószínűséggel egy kapu hibázik, így az egymástól elizoltalt medencék között is van egy kis valószínűségű átjárás. Így a rendszert Markov folyamatként is értelmezhetjük, és meghatározva az átmeneti valószínűségeket kiszámíthatjuk az egyes állapotok valószínűségeit és a rendszer energia-állapotait is. Erre a második törvény esetén szükség is van, azonban ezen dolgot keretein belül ezt nem részletezem.

Végül a 3 ábrán egy biológiai rendszerre jól működő példát is mutatunk

3 A három törvény mérése

A dinamikus modularitás törvényszerűségei a biológiában szerzett sok évnyi megfigyelésen alapul. A 4. Ábrán intuitív módon személtetjük a megfogalmazott három törvény lényegét. A kihívást a törvényszerűségek matematikai megfogalmazása és implementációja





Ábra 3: A-B:A túlélés-apoptózis Bool modelljének a magja. C: Az állapot átmeneti gráf zaj jelenlétében. A különböző színű csomópontok a medencéket jelölik, míg a szürke illetve fekete linkek, a zajos illetve determinisztikus logikai lépéseket. A fázistér két tökéletesen ellentétes attraktora a túlélés vagy sejthalál fenotípusainak felelnek meg.

jelentette, hogy mérhetőek legyenek különböző hálózatokon. A következő fejezetben bemutatjuk a konkrét mérhető megfogalmazását a három törvénynek, majd ezt egy konkrét biológiai modellen is szemléltetjük.

3.1 Az első törvény: A Modul Kvalitás és Koordinációs Mérték (MQC)

A Modul Kvalitás és Koordinációs Mérték-et (MQC) úgy definiáltuk, hogy maximális legyen amikor a modul attraktorok robosztus kapcsolók, kevés jól elkülöníthető attraktor-állapottal. Továbbá, ez a mérték azt is szándékszik kimutatni, hogy a csatolt dinamikus modulokból álló globális rendszer önmagában is egy magasabb rendű modul. Így azt várjuk el, hogy a csatolt rendszer is egy kapcsoló néhány jól elkülöníthető állapot között. Hogy kvantifikáljuk ezeket a minőségi kikötéseket, kijelentjük, hogy egy robosztus kapcsoló állapotai, amennyire csak lehetséges eltérnek egymástól (ezáltal minimálisra csökkentve

az esélyét, hogy véletlenszerű zaj-okozta csomópont váltások kapcsolgathatják a dinamikus modult). Ezt a távolságot az attraktorok közötti normalizált Hamming távolság mérésével állapítjuk meg. Általánosan ezt definiálhatjuk, mint az átlag normalizált Hamming távolság két attraktor minden állapot-párja között.

$$h(Q_m^i, Q_m^j) = \langle h(z_l^{m:i}, z_p^{m:j}) \rangle_{l=1, \dots, L_i^m, p=1, \dots, L_j^m}$$

az m modulra, illetve:

$$h(Q_c^i, Q_c^j) = \langle h(z_l^{c:i}, z_p^{c:j}) \rangle_{l=1, \dots, L_i^c, p=1, \dots, L_j^c}$$

a csatolt rendszerre. Az L_i, L_j az i - illetve j -edik attraktorok hosszát (állapotainak a számát) jelölik (fixpontok esetén ez 1).

A következő lépésben definiáljuk a modul minőség mértékét (MQ) mint az átlagos $h(Q_m^i, Q_m^j)$ a modul attraktor-párjaira tekintve és a maximális lehetséges átlagos Hamming távolság aránya, amely elméletileg létrejöhet azonos számú attraktorkkal.

A fentebbi módszert használva minden modulra kiszámoljuk az MQ_m értéket, és ugyanúgy a csatolt rendszerre is (MQ_c). Megköveteljük, hogy az összes érték magas legyen és minden dinamikus modul azonos súlyt kap. A teljes Modul Minőség Mérték

$$MQM = MQ_c \left(\prod_m MQ_m \right)^{\frac{1}{M}}$$

Magas értékű MQM azt mutatja, hogy az összes modul és a csatolt rendszer is robusztus kapcsolók, amennyire robusztus kapcsolók létrejöhetnek az adott attraktorokból. A modulok minőségéhez minden szinten még adódik egy tényező: annak az egyértelmű jele, hogy a dinamikus modulok szorosan összekapcsolódnak egy magasabb szintű dinamikus modullá az az, hogy a csatolás által szigorúan korlátozódik az attraktor kombinációinak a száma, amelyekben együtt lehetnek a dinamikus modulok. Ezt a Modul Koordinációs

Mértékkal Számszerűsítjük

$$MCM = \frac{\prod_m q_m - q_c}{\prod_m q_m} \quad (2)$$

amely akkor közelíti meg az 1-et amikor a q_c csatolt attraktorok száma kisebb mint a q_m modulattraktorok kombinációinak a száma.

Végül a Modul Kvalitás és Koordinációs Mérték, $MQC = MQM \cdot MCM$

Ebben a fejezetben egy átfogó képet adunk a bevezető fejezetben röviden tárgyalt három törvény mérésének konkrét lépéseiről és lényegéről. Mivel a törvények alapjai biológiai rendszerek leírásából születtek, a törvények megfogalmazásánál sok tényezőt figyelembe kellett vennünk, ezeket csak röviden említjük (a bonyolult részletek leírása meghaladná a dolgozat méretét és célját). Hasonló indokok miatt bizonyos esetekben a rigurózus matematikai terminológia helyett, könnyebben érthető, egyszerűbb leírással magyarázzuk az algoritmusok főbb lépéseit. A törvények és a használt terminológia könnyebb érthetőségének érdekében először vázoljuk a rendszer felépítését.

Adott M darab kis méretű véletlenszerű bool-típusú hálózat modul, ezeknek ismerjük az attraktorait illetve a teljes állapot-átmeneti gráfokat. A következő lépésben ezeket a modulokat véletlenszerűen összehálózunk, ezzel csatolva a dinamikát. Az összehálózott rendszer lesz a csatolt vagy globális háló. Végül a csatolt rendszernek is feltérképezzük az állapotait és attraktorait.

3.2 A második törvény - Attraktor Modularitás Mérték (AMM)

Mint azt a bevezetőben már röviden tárgyaltuk a dinamikus moduláris hálóknál elvárjuk, hogy a csatolt rendszer attraktorai a modulok attraktorainak kombinációi legyenek. Ez az első törvényünk és ennek jellemzésére definiáljuk az ún. Attraktor Modularitás Mértéket (AMM), mint a modul szintjén mért modularitási mérték mértani közepe:

$$AMM = \left(\prod_m AM_m \right)^{\frac{1}{M}}, \quad (3)$$

, ahol M a modulok száma. Az individuális modulokra kapott mérték, AM_m , is önmagában egy mértani közép, a csatolt rendszer minden Q_i attraktorának legjobb átfedési értékére az m -edik modul attraktoraival. Így

$$AM_m = \left(\prod_i AM_{i,m} \right)^{\frac{1}{q_c}}, \quad (4)$$

ahol q_c a csatolt rendszer attraktorainak a száma. Ahhoz hogy ezt implementálhassuk szükségünk van az attraktorok átfedésének egy megfelelő definíciójára. Először nézzük a legideálisabb esetet, amikor úgy a modulattraktorok, mint a csatolt háló attraktorai pontszerűek, azaz egy vagy több rögzített állapotba konvergál a rendszer. Két állapot távolságát az ún. normalizált átfedéssel ($O(Q_i^c, Q_j^m)$ normalized overlap) mérjük:

$$AM_{i,m:j} = O(Q_i^c, Q_j^m) = 1 - \frac{H_{i,m:j}}{N_m}, \quad (5)$$

ahol $H_{i,m:j}$ a csatolt rendszer i -edik attraktorának és az m -edik modul j -edik attraktorának Hamming távolsága, illetve N_m a modul csomópontjainak száma. Ha két állapot tökéletesen egyezik $AM_{i,m:j} = 1$, teljesen ellentétes csomópontkonfigurációnál pedig $AM_{i,m:j} = 0$. Ezt könnyű elképzelni egy $q_c \times q_m$ dimenziójú mátrixként, ahol q_c a csatolt rendszer, q_m pedig a vizsgált modul attraktorainak a száma, a mátrix elemei pedig az állapotok közötti átfedések. Minden i globális attraktortól elvárjuk, hogy legalább egy j modulattraktort jól másoljon. Ezért minden csatolt attraktorra kiválasztjuk a hozzá legközelebb álló modulattraktort. Az előbb említett mátrixban ezt úgy implementáljuk, hogy minden sorban megkeressük a maximális elemet. A kapott értékek (minden csatolt attraktornak megfelelő legjobb modul attraktor) mértani közpét kiszámolva megkapjuk a modul attraktor modularitás mértékét (AM_m). Végül a (3) egyenletben megadott módon kiszámoljuk a teljes háló attraktor modularitás mértékét.

Az átfedés problémája jelentősen bonyolódik, amikor ciklikus attraktorok jelennek meg. Ezekre az esetekre egy speciális, többnyire biológiai alapokon nyugvó átfedési

mértéket definiálunk. Mivel a biológiában a ciklusoknak különösen fontos szerepe van a ciklusokra vonatkozó mérték figyelembe veszi a következőket:

- Egy globális ciklus milyen pontokon érinti a modul-ciklust (folytonos érintési szegmens)
- Az érintési szegmens megtartja-e a modul-ciklus sorrendjét, ha nem ezt bünteti a mértékünk.
- Az érintési szegmens bezárja-e az érintett ciklust, illetve érinti-e minden állapotát.
- Amennyiben két ciklus összehasonlításakor a modul ciklus nincs teljesen lefedve a mérték nulla lesz.
- Ha több érintő szegmens is esik egy modulciklusra ezek végső értékeit átlagoljuk.

Ezek a feltételek pont-ciklus összehasonlításra is érvényesek és az algoritmus pont-pont határesetben a fentebb tárgyalt klasszikus normalizált átfedés értéket adja.

3.3 A harmadik törvény- Kapcsoló Stabilitás Mérték (SSM)

A kapcsoló stabilitás mértéket úgy terveztük, hogy azt ellenőrizze, hogy minden modul minden egyes attraktora releváns legyen a csatolt rendszer globális dinamikájában. Más szavakkal élve, nincsenek olyan kapcsolók (dinamikus modulok), amelyek nem veszik fel egy (vagy több) állapotukat a szomszédos dinamikus modulokkal létrejövő interakció miatt. Minden modulnak ugyanakkora szerepet adva a kapcsoló stabilitás mértékét a modul szintű kapcsoló stabilitás KS_m mértani közepeként definiáljuk.

$$SSM = \left(\prod_m SS_m \right)^{\frac{1}{M}}, \quad (6)$$

ahol M a modulok száma. A egyes modulok szintjén elvárjuk, hogy minden attraktor kifejeződjék a globális dinamikában. Ezt a lennebb definiált Fenotípus Stabilitás $PS_m : j$

segítségével számszerűsítjük. Így egy újabb mértani közepet alkalmazunk:

$$SS_m = \left(\prod_j PS_{m:j} \right)^{\frac{1}{q_m}}, \quad (7)$$

ahol q_m az m -edik modul attraktorainak a száma.

3.3.1 A Fenotípus stabilitás definiálása

Annak érdekében, hogy kijelenthessük, hogy a csatolt rendszer 'implementálja' a modul-attraktort, két feltételnek kell teljesülnie. Először is, léteznie kell legalább egy csatolt attraktornak, amely a vizsgált modulra vetül. Ezt először az AMM kiszámításakor már teszteltük, a csatolt Q_i^c attraktor és az m modul j attraktorának (Q_j^m) átfedésének kiszámításakor ($O(Q_i^c, Q_j^m)$). Másodszor: fontos, hogy akkor is, ha létezik egy i attraktor, amely átfed az m modul j attraktorával, az attraktor medencéje és átfogó stabilitása aránylag ne legyen túl kicsi. Ahhoz hogy ezt számszerűsítsuk, zajos Bool dinamikát kell alkalmaznunk, majd kiszámoljuk (vagy mintavételezzük) az egyes állapotok hosszútávú valószínűségét, $\pi(s)$, egy p_E kapu-hiba lehetőség jelenlétében. Következő lépésben megbecsüljük mekkora az az állapottér régió, (tekintve a látogatási valószínűségeket), amelyből a rendszer-dinamika bekonvergál az attraktorok egyes állapotaiba. Pontattraktorokra nézve, annak a valószínűségét mérjük, hogy a rendszert valahol az attraktor medencéjében találjuk. Ciklikus attraktorok esetén a i -edik csatolt ciklus minden $s_k^{c:i}$ állapotára összegezzük azokat a $\pi(s)$ valószínűségeket amelyek az $s_k^{c:i}$ állapotba folynak.

$$W_i(k) = \sum s \rightarrow s_k^{c:i} \pi(s). \quad (8)$$

Mivel mi annak az összesített valószínűségét szeretnénk megbecsülni, hogy a rendszert egy olyan állapotban találjuk amely az m modul j attraktorára vetül, végigmegyünk az összes i csatolt attraktoron amelyekre igaz, hogy $O(Q_i^c, Q_j^m) \neq 0$ és összeadjuk ezeken a

$W_i(k)$ valószínűségeit a teljes érintési szegmensen:

$$PS_{m:j}^C = \sum_{i:O(Q_i^c, Q_j^m) \neq 0}^k W_i(k) \quad (9)$$

Végül nem várjuk el hogy ez a stabilitás nagyobb legyen, mint az individuális modulok szintjén, így a fentiekkel azonos módon ugyanezt kiszámoljuk a modulokat összekötő éleket nélkülöző (nem-csatolt) rendszerre is ($PS_{m:j}^U$) és a végső Fenotípus tabilitás érték a két rendszerre kapott érték aránya lesz (ha az arány nagyobb mint 1, egyes értéket veszünk), így:

$$PS_{m:j} = \min(PS_{m:j}^C / PS_{m:j}^U, 1) \quad (10)$$

4 Alkalmazás a Sejt Ciklus (Cell Cycle) modelre

A emlősök sejt ciklusát részletesen modellezték [20]-ban, Bool-típusú hálózat segítségével. A saját kutatásunk és törvényeink is nagyrészt ezen a modellen alapulnak, beleértve fontos megfigyeléseket is. A dinamikus modularitás három törvényét kiszámoltuk erre a modelre, amelyet részletesen illusztráltunk is a 5. Ábrán. A biológiai model magas értékeket adott mindhárom törvényre ellenben azokkal a hálózatokkal, ahol sok tulajdonságot megtartottunk viszont néhány dolgot randomizáltunk. Ezeket az eredményeket a 6. Ábrán szemléltetjük.

5 A dinamikus modularitás véletlenszerű Bool-hálókon

Célunk azt kimutatni, hogy a dinamikus modularitás törvényei teljesen véletlenszerűen generált majd összehálózott modulokon egy sokaságban, ugyan ritkán teljesülnek, de ilyenkor nagyon különleges hálózatokat kaphatunk. Első lépésben a hálózatok dinamikájára voltunk kíváncsiak, amelyet a 2 Fejezetben bemutatott Derrida diagramok segítségével

vizsgálánk.

Egy sokaságot generáltunk, első közelítésben két öt elemből álló modult hálózunk össze és mértük rá a dinamikus modularitást és a kritikusságot. A 7 ábrán ábrázoltuk az első eredményeket.

Sajnos egyértelmű korreláció nem fedezhető fel, viszont ez betudható annak is, hogy a három törvény újra-implementációja még egy kezdeti fázisban van és emiatt, könnyen lehet hiba az algoritmusban. A méréseket két külön implementációt használva végeztük és az összehasonlítás időszűke miatt még nem teljes, azonban ezt a következő periódusban orvosolni fogjuk. A gyenge első eredmények annak is betudhatóak, hogy viszonylag kicsi hálókön dolgoztunk, és ezeken a Derrida diagram eléggé pontatlan. A fázistér mintavételezésével növelni tudjuk majd a hálózatok méreteit, de ez még sok további munkát igényel.

6 Összefoglaló és kitekintő

Ebben a dolgozatban javasoltunk három törvényt amely definiál egy új fajta, dinamikus modularitást a biológiai sejt szabályozó hálókön. A dolgozat fő eredménye a három törvény általános matematikai megfogalmazása, ami alkalmazhatóvá teszi őket véletlenszerű Bool hálózatokra. Hosszútávú célunk megmutatni hogy a szuperkritikus Boolean hálók sokaságában létezik egy alhalmaz, amely dinamikusan moduláris, és ennek következtében szubkritikus, rendezett dinamikát mutat. Ezek a rendszerek azonban teljesen másak mint a szubkritikus fázis véletlen rendszerei, abban, hogy kevés, robusztus attraktorból állnak amelyek a modul attraktorok kombinációi. A biológiai hálózatokra kapott magas dinamikus modularitás értékek arra engednek következtetni, hogy az általunk megfogalmazott törvények jól megalapozottak és mélyen gyökereznek a biológiában. Reményeink szerint olyat tanulhatunk a biológiától, ezen keresztül, amely mélyen megváltoztatja majd a természettről alkotott képünket.

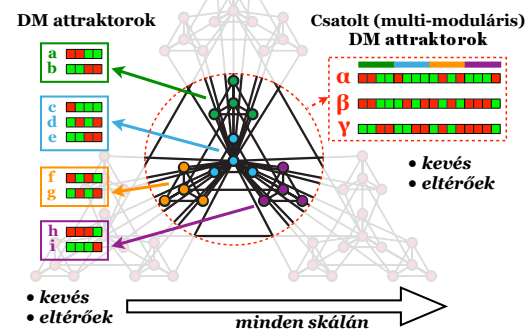
Könyvészet

- [1] Wang RS, Saadatpour A, Albert R. Boolean modeling in systems biology: An overview of methodology and applications. *Phys Biol.* 2012;9:055001.
- [2] De Jong H. Modeling and simulation of genetic regulatory systems: A literature review. *J Comput Biol.* 2002;9:67-103.
- [3] Alon U. Network motifs: Theory and experimental approaches. *Nat Rev Genet.* 2007;8:450-461.
- [4] Buchler NE, Gerland U, Hwa T. On schemes of combinatorial transcription logic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:5136-5141.
- [5] Bintu L, Buchler NE, Garcia HG, Gerland U, Hwa T, Kondev J, Phillips R. Transcriptional regulation by the numbers: Models. *Current opinion in genetics; development.* 2005;15:116-124.
- [6] Vilar JM, Saiz L. Control of gene expression by modulated self-assembly. *Nucleic Acids Res.* 2011;39:6854-6863. PMCID: PMC3167614.
- [7] Saiz L, Bandyopadhyay S, Klein ML. Towards an understanding of complex biological membranes from atomistic molecular dynamics simulations. *Bioscience reports.* 2002;22:151-173.
- [8] Gillespie DT. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *The Journal of Physical Chemistry.* 1977;81:2340-2361.
- [9] McAdams HH, Arkin A. Stochastic mechanisms in gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:814-819. PMCID: PMC19596.
- [10] Albert R, Wang R-S. Discrete dynamic modeling of cellular signaling networks. *Methods in enzymology.* 2009;467:281-306.

- [11] Hartwell HL, Hopfield JJ, Leibler S, Murray AW. From molecular to modular cell biology. *Nature*. 1999;402:C47-C52. Kitano H. Systems biology: A brief overview. Science (New York, NY). 2002;295:1662-1664.
- [12] Bornholdt S. Boolean network models of cellular regulation: Prospects and limitations. *J. Roy. Soc. Interface*. 2008;5 Suppl 1:S85-94.
- [13] Albert R. Boolean modeling of genetic regulatory networks. *Lecture Notes in Physics*. 2004;650:459-481.
- [14] Li S, Assmann SM, Albert R. Predicting essential components of signal transduction networks: A dynamic model of guard cell abscisic acid signaling. *PLoS Biol*. 2006;4:e312.
- [15] Zhang R, Shah MV, Yang J, Nyland SB, Liu X, Yun JK, Albert R, Loughran TP. Network model of survival signaling in large granular lymphocyte leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105:16308-16313.
- [16] Alvarez-Buylla ER, Chaos A, Aldana M, Benítez M, Cortes-Poza Y, Espinosa-Soto C,
- [17] Hartasánchez DA, Lotto RB, Malkin D, Escalera Santos GJ, Padilla-Longoria P. Floral morphogenesis: Stochastic explorations of a gene network epigenetic landscape. *PLoS ONE*. 2008;3:e3626.
- [18] Flottmann M, Scharp T, Klipp E. A stochastic model of epigenetic dynamics in somatic cell
- [19] C. Gros, Complex and Adaptive Dynamical Systems, Springer, 2008
- [20] B. Novak, J. J. Tyson, A model for restriction point control of the mammalian cell cycle. *Journal of Theoretical Biology* 230, 563–579 (2004)

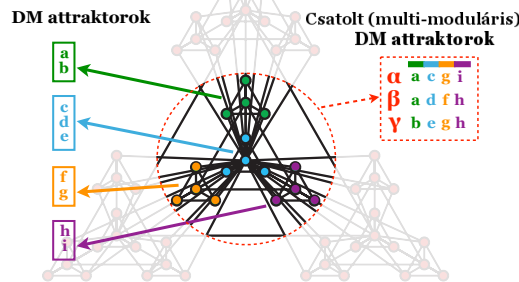
I. A robosztus koordináció törvénye

A dinamikus modulok minden szinten robosztus kapcsolók *minimális* számú, egymástól *radikálisan eltérő* attraktorokkal



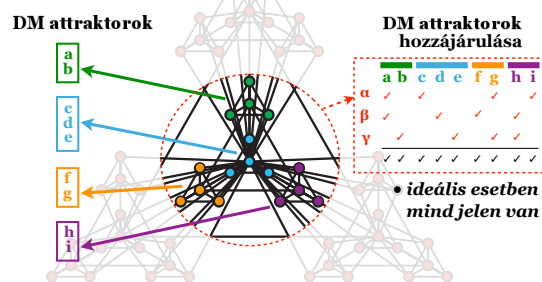
II. A moduláris dinamika törvénye

A multi-moduláris csatolt rendszerek attraktora a modulok attraktorainak kombinációi

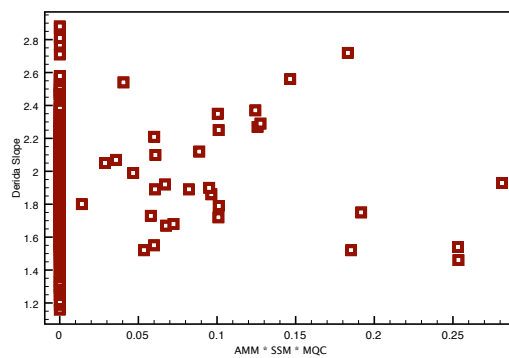


III. A fenotípus megmaradás törvénye

Minden modul attraktor megjelenik a csatolt rendszer legalább egy attraktorában



Ábra 4: A dinamikus modularitás három fő törvénye. **I. A robosztus koordináció törvénye.** A színes algráfok az alacsonyabb szintű dinamikus modulokat jelölik. A piros szaggatott vonallal jelölt rész jelöli a magasabb szintű dinamikus modult, amely magába foglalja az alacsonyabb szintű modulokat. Minden DM jellemezhető néhány diszkrét, stabil attraktorral, amelyeket a színes betűkkel jelöltünk. Az attraktor-állapotokat a piros-kék ki-be szekvenciákkal jelöltük. **II. A Moduláris Dinamika törvénye.** A magasabb rendű DM minden stabil állapota az alacsonyabb rendű attraktorok valamilyen kombinációja. **III. A fenotípus megmaradás törvénye.** Az alacsonyabb rendű dinamikus modulok minden attraktora legalább egy globális attraktorban jelen van. (pipa jelek)



Ábra 7: Az vízszintes tengelyen a három törvény szorzata, a függőleges tengelyen pedig a Derrida diagram kezdeti tangenciálisának az értéke látható.