

Uz grafiem balstītas metodes biomolekulāro datu modelēšanai

Gatis Melkus
LU DF

Darba vadītājs: Dr. sc. comp. Juris Vīksna

Ievads: biomolekulārie dati

- Molekulārās bioloģijas eksperimenti rada arvien jaunus biomolekulārus datus.
- Attīstoties metodēm, šo datu apjoma palielināšanās temps arvien pieaug, un to apstrāde kļūst ievērojami sarežģītāka.

BioGRID 3.5.186

home help wiki tools contribute stats downloads partners about us |

Welcome to the Biological General Repository for Interaction Datasets

BioGRID is an interaction repository with data compiled through comprehensive curation efforts. Our current index is version **3.5.186** and searches **72,408** publications for **1,871,024** protein and genetic interactions, **28,093** chemical associations and **874,796** post translational modifications from major model organism species. All data are **freely** provided via our search index and available for download in standardized formats.

[BioGRID Statistics](#) [Latest Downloads](#)

Q Search BioGRID:

By Identifier

Enter search terms here...

All Organisms

[Submit Identifier Search](#)

[Advanced Search](#) [Helpful Search Tips](#) [Featured Datasets](#)

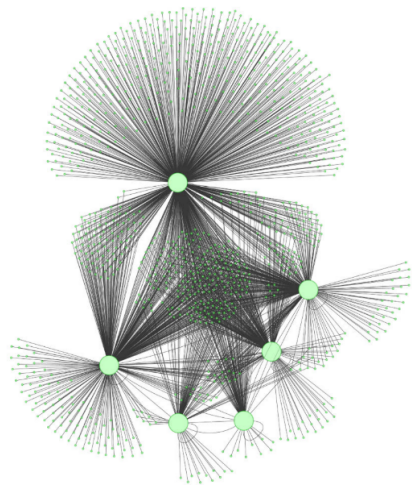
Ievads: biomolekulāro datu problēmas

- ▷ Kā pareizi apstrādāt?
- ▷ Kā salīdzināt?
- ▷ Kā savstarpēji savietot?
- ▷ Kā izgūt pēc iespējas vairāk informācijas?
- ▷ Kā attīstīt plašāku izpratni par datiem?

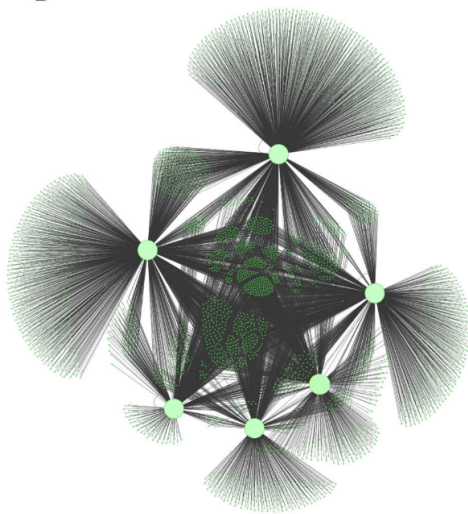
Ievads: uz grafiem balstītas metodes

- ▷ Biomolekulu mijiedarbība ir visu bioloģisko procesu pamatā.
- ▷ Liela apjoma mijiedarbību dati atspoguļo dzīvības procesus un to savstarpējo saistību.
- ▷ Šīs mijiedarbības var pētīt un vizualizēt ar grafu palīdzību.

A



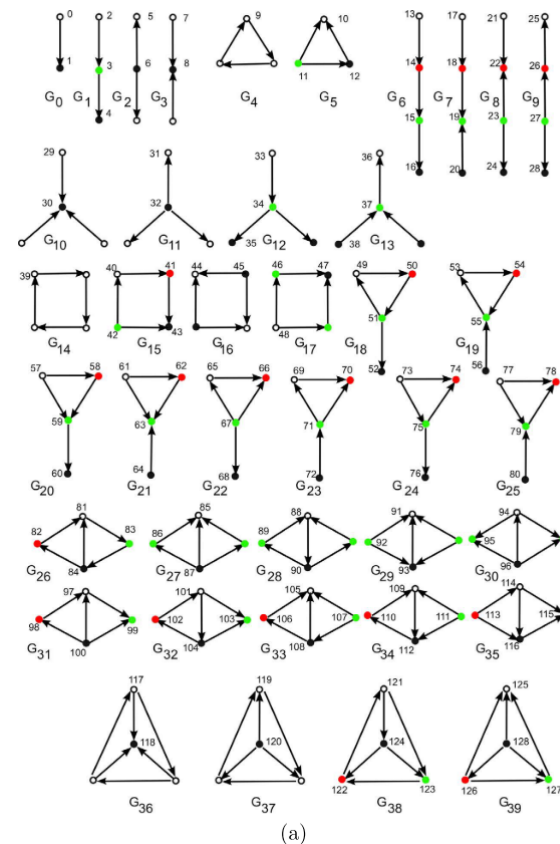
B



(Sorrells et al. 2015)

Ievads: uz grafiem balstītas metodes

- ▷ Uz grafiem balstītas metodes ļauj pētīt:
 - ▷ Liela apjoma mijiedarbību datus kā vizualizējamu kopumu.
 - ▷ Šo mijiedarbību grafu topoloģiskās īpašības.
- ▷ Samērot grafu topoloģiju ar bioloģisko mijiedarbību funkcionālām īpašībām ir viens no galvenajiem grafu metožu mērķiem.

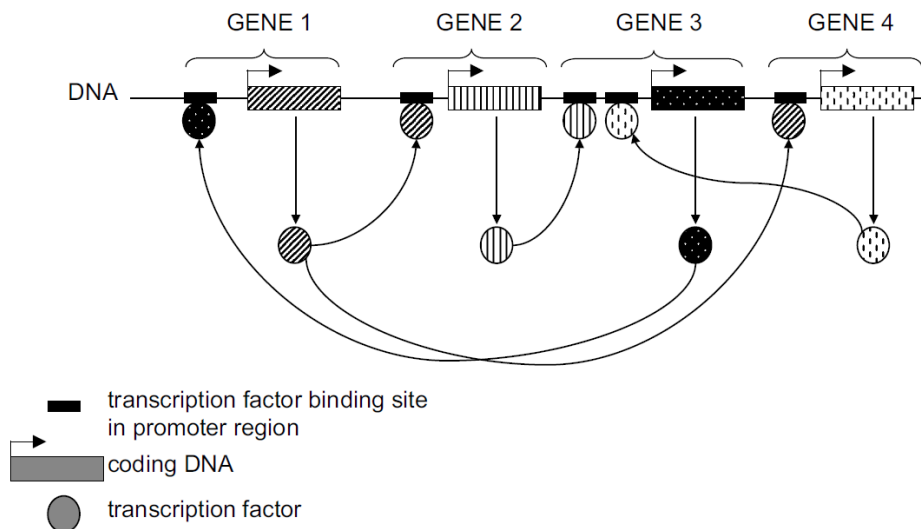


(a)

(Sarajlić et al. 2016)

Regulatorie tīkli

- ▷ Gēnu regulatorie tīkli (GRN – *gene regulatory networks*) ir grafi, kuru virsotnes ir individuāli organisma gēni un to produkti, bet šķautnes ir to mijiedarbības.
- ▷ Šīs mijiedarbības regulē gēnu ekspresiju un to produktu parādīšanos organisma šūnās, kas skaidro šo šūnu fizioloģiskas pārmaiņas.



(Schlitt et al. 2015)

Regulatorie tīkli: problēmas

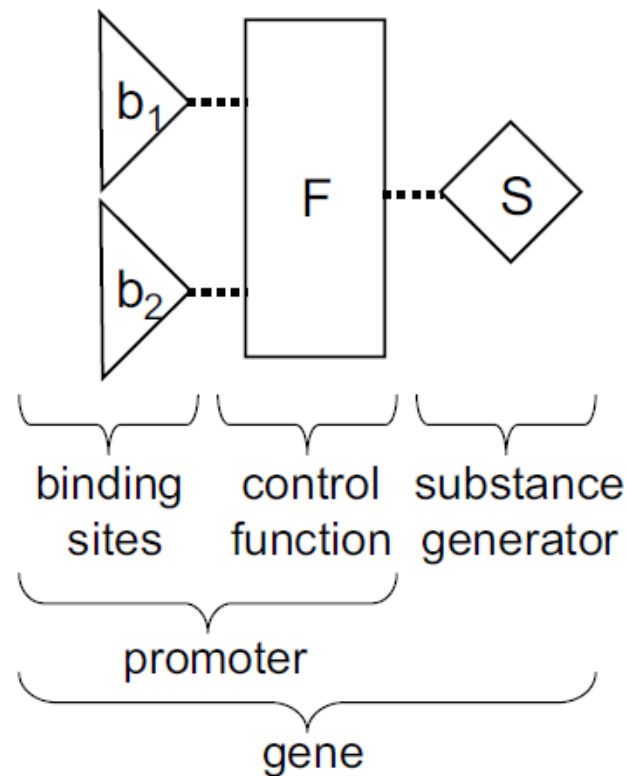
- ▷ Kā pareizi aprakstīt mijiedarbības?
- ▷ Kā ieviest regulatoras pārmaiņas laikā un telpā?
- ▷ Kā kombinēt informāciju no dažādiem eksperimentiem?
- ▷ Kā iegūt plašākas atziņas par bioloģiskām funkcijām no tīkliem?

Hibrīdie modeļi

- ▷ Pilnīgi dinamiski regulācijas modeļi šobrīd nav praktiski realizējami, un diskrētos Būla modeļos iztrūkst svarīgas regulatoras nianšes.
- ▷ Hibrīdajos modeļos galvenokārt diskrētas mijiedarbības kombinē ar laika nobīžu, nejaušu efektu, proteīnu koncentrācijas un sasaistes modelēšanu konkrētos punktos, lai izsmēlošāk aprakstītu bioloģisko sistēmu darbību.

Hibrīdie modeļi: FSLM

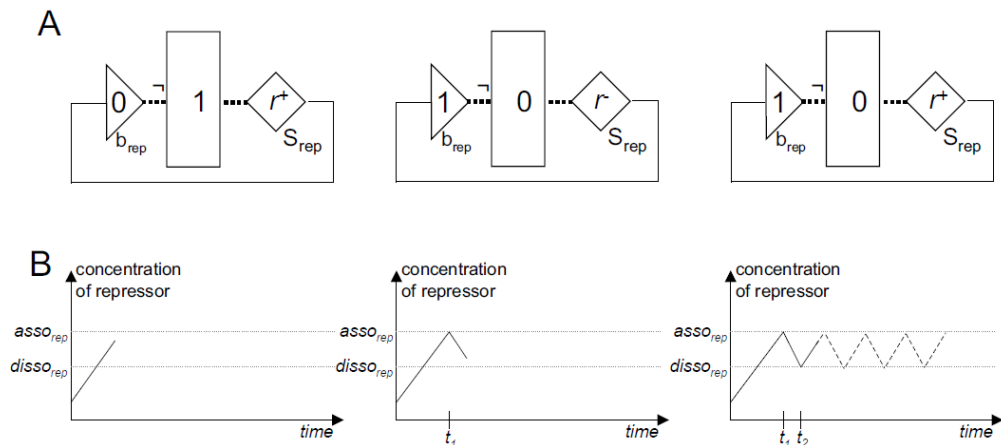
- ▷ Mūsu šobrīd pilnveidojamais modelis ir FSLM (*finite state linear model*), kura pamatelementi ir:
 - ▷ Saistības vietas (*binding sites*)
 - ▷ Vielas ģenerators (*substance generator*)
 - ▷ Kontroles funkcija (*control function*)
- ▷ FSLM dažādajiem elementiem atkarībā no precīzā pielietojuma var būt diskrēti vai nepārtraukti ieejas un izejas dati.



(Schlitt et al. 2007)

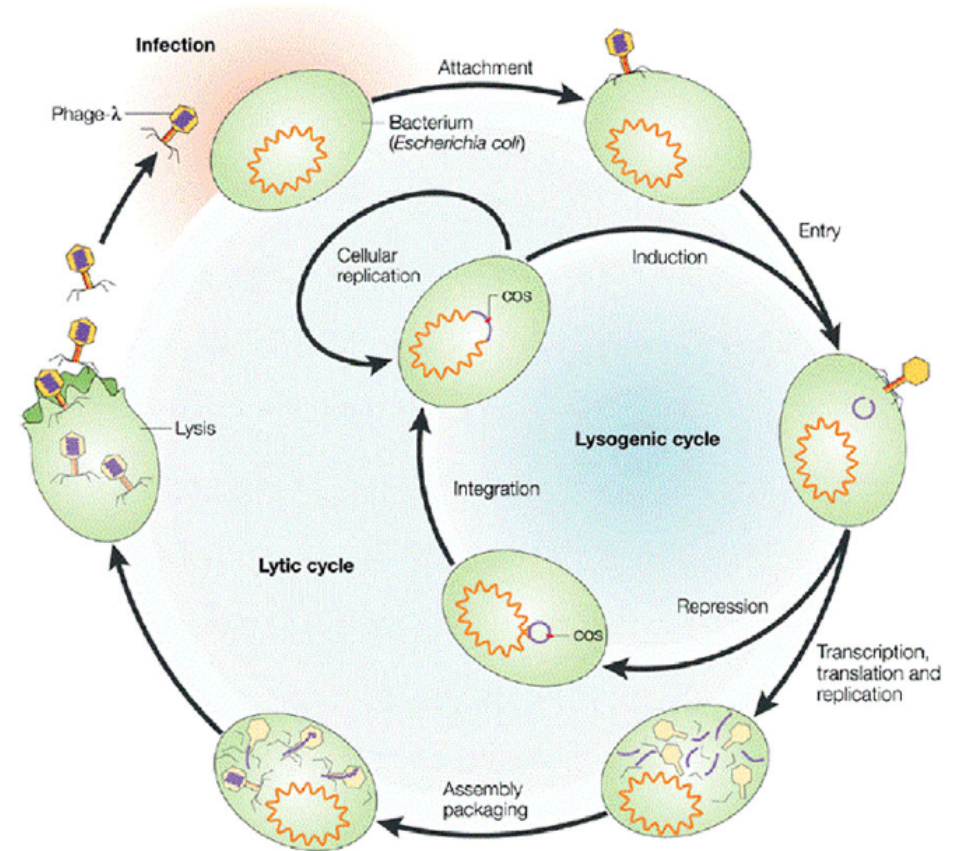
Hibrīdie modeļi: pielietojumi

- ▶ Ar FSLM palīdzību var efektīvi modelēt posmus šūnas attīstības programmā, kur pastāv molekulu konkurējoša vai citādi koncentrācijas atkarīga mijiedarbība.
- ▶ Viens no vislabāk pētītajiem un visplašāk modelētajiem gadījumiem ir mērenā bakteriofāga – λ fāga – likteņa determinācija.



λ fāgs

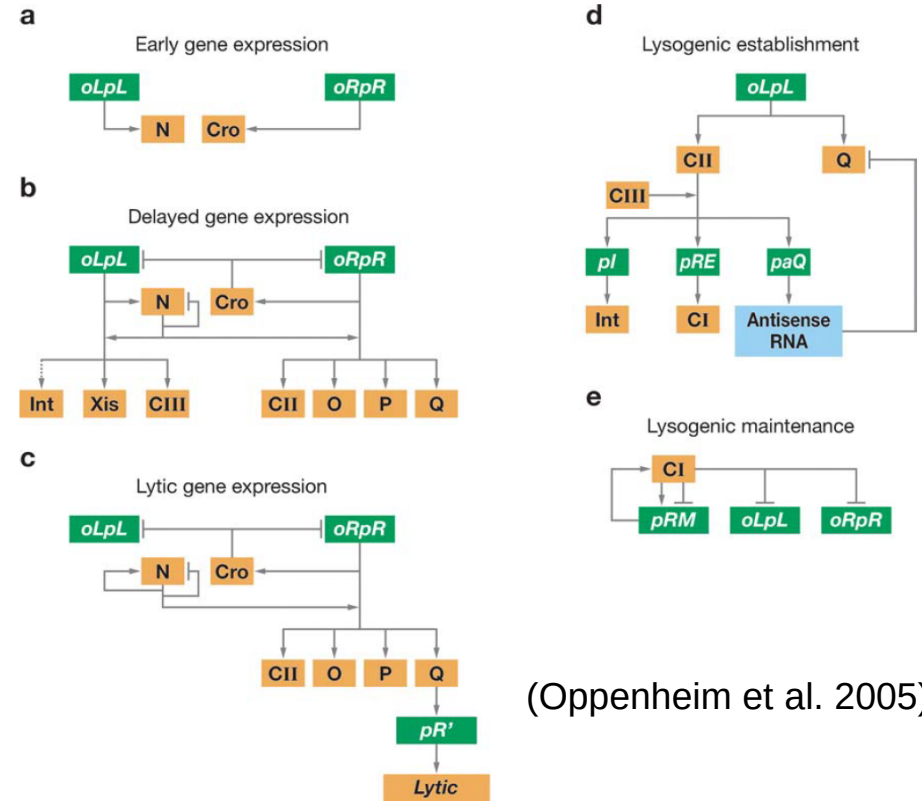
- ▷ Baktēriju vīruss, kura uzvedību iespējams atsevišķi modelēt.
- ▷ Mērens bakteriofāgs – vai nu aktīvi vairojas un saimniekbaktēriju iznīcina (*līze*), vai arī saglabājas baktērijā ilgstoši bez vairošanās (*lizogēnija*).
- ▷ Raksturīgs labi pētīts molekulārs mehānisms, kas nosaka, vai vīruss baktērijā ieiet lizogēnā vai lītiskā infekcijas gaitā.



(Jamal et al. 2018)

λ fāgs: regulatorais tīkls

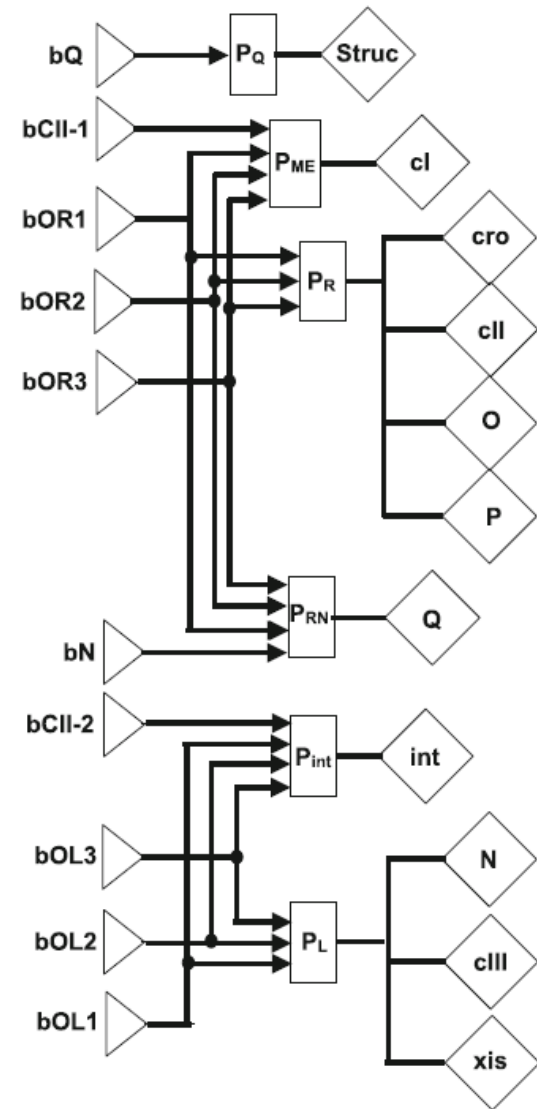
- ▷ Regulatorais tīkls sastāv no <20 elementiem, no kuriem viszīmīgākie ir atbildīgi par līzes/lizogēnijas slēdži:
 - ▷ Q antiterminators, kas izraisa līzi,
 - ▷ cII faktors, kas izraisa lizogēniju.
- ▷ Līzes/lizogēnijas lēmums ir atkarīgs no tā, kurš no šiem faktoriem pirmais sasniedz efektīvu, stabilu koncentrāciju.



(Oppenheim et al. 2005)

λ fāgs: modelēšana

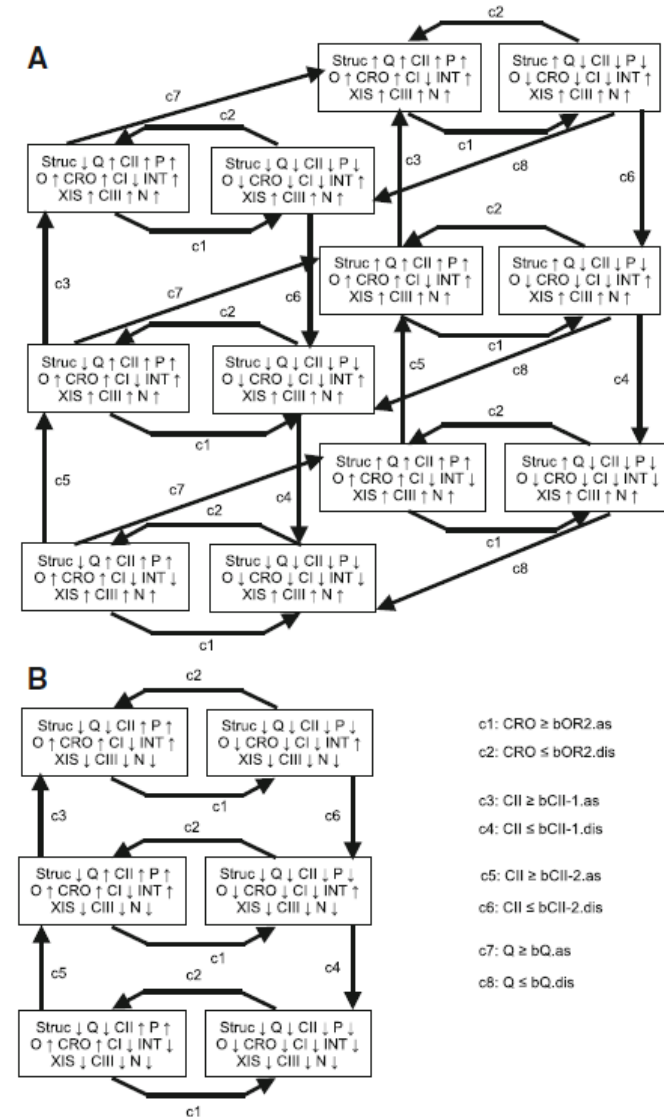
- ▶ Ar hibrīdā modeļa palīdzību ir iespējams modelēt pilnu fāga regulatoro tīklu.
- ▶ Zīmīgākie dinamiski modelētie elementi ir fāga pR promotera trīs saistības pozīcijas, kuros dažādos veidos var saistīties transkripcijas faktori.
- ▶ Modelējot pilno tīklu, ir iespējams novērtēt dažādos fāga darbības stāvokļus un to stabilitāti.



λ fāgs: secinājumi

- Hibrīdos modeļus var aprakstīt ar stāvokļu grafiem, kur norādīti būtiskākie regulatorās loģikas elementi.
- Fāga sistēmas stabilos stāvokļus – līzi un lizogēniju – ir iespējams izsecināt no tīkla topoloģijas hibrīdajā modelī, pat nezinot precīzus kvantitatīvus parametrus.
- Šos tīklus var tālāk modificēt, prognozējot jaunas uzvedības gadījumos, kad kontroles funkcijas (kas atbilst dažādu faktoru asociācijas un disociācijas konstantēm) tiek mainītas.

(Rukliša et al. 2019)

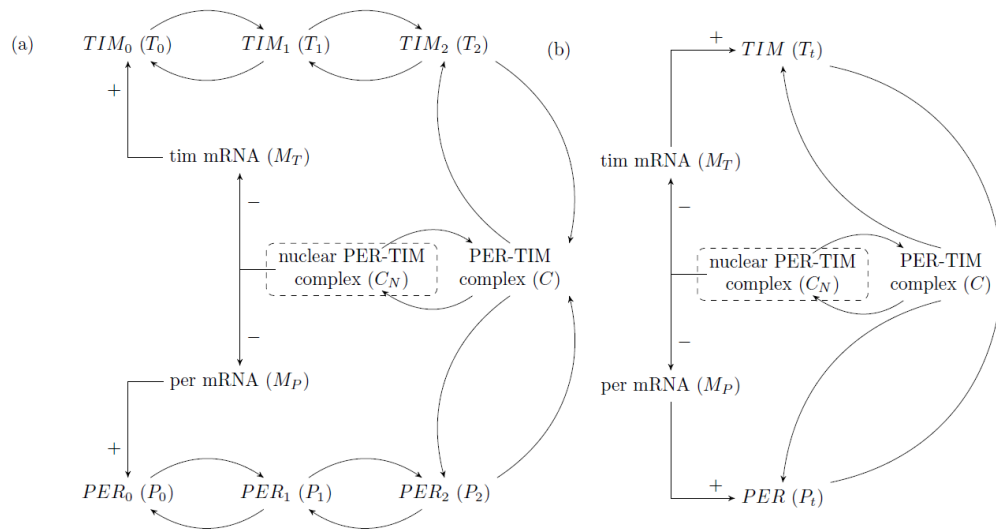


λ fāgs: pilnveidojumi

- ▷ Vai ir iespējams precīzāk modelī atveidot bioloģiskus procesus?
- ▷ Vai varam iekļaut precīzi definētus faktorus, kas realitātē ietekmē fāga līzi/lizogēniju:
 - ▷ inficējošo fāgu skaitu,
 - ▷ barības vielu pieejamību,
 - ▷ vairāku fāga genomu savstarpējo kooperāciju vai konkurenci?
- ▷ Cik piemēroti šie modeļi ir citiem bioloģiskiem objektiem?

Citu objektu modelēšana

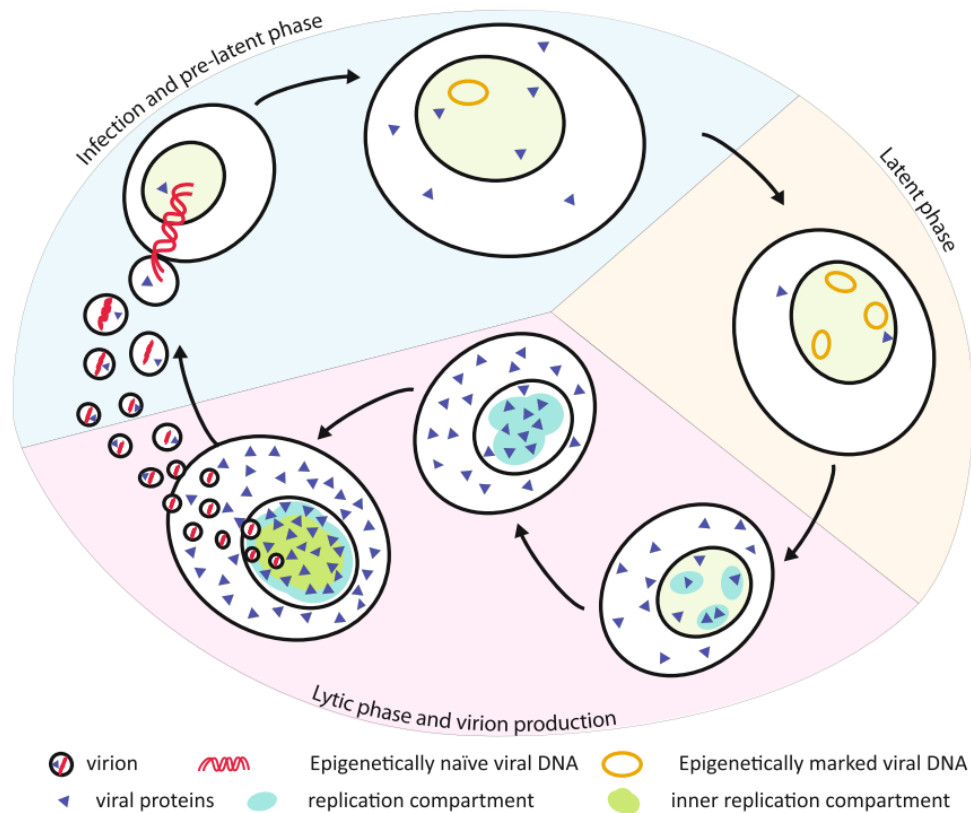
- ▷ Ņemot vērā to, ka organismi ir daudz sarežģītāki par vīrusiem, tos pilnībā modelēt pat ar hibrīdiem modeļiem ir galvenokārt nepraktiski.
 - ▷ Tā vietā ir iespējams modelēt noteiktu procesa apakškopu, piemēram, cirkādisko ritmu augļu mušās.
- ▷ Teorētiski ir iespējams modelēt arī citus vīrusus, to vidū cilvēku vīrusus.



(Fromentin et al. 2010)

Citu vīrusu modelēšana: EBV

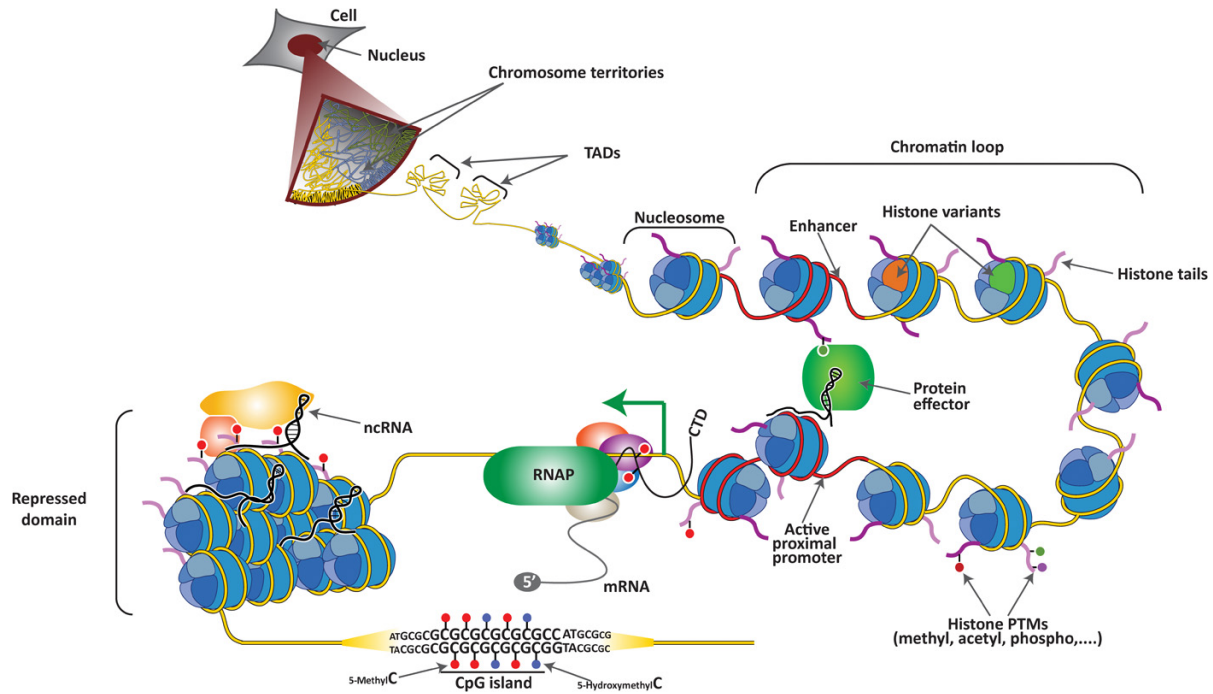
- ▷ Epšteina-Barra vīruss (EBV) ir herpesvīruss, kura dzīves cikls līdzinās bakteriofāgam.
- ▷ EBV infekcijas gaitā ir prelatentā, latentā un lītiskā fāze.
- ▷ EBV inficē cilvēka limfocītus, un atbilstoši ir ievērojami sarežģītāks nekā bakteriofāgs.



(Buschle et al. 2020)

Citu vīrusu modelēšana: EBV

- ▷ EBV efektīvai modelēšanai ir vairāki šķēršļi:
 - ▷ Mazāk izsmeļošas informācijas par darbību.
 - ▷ 4x vairāk gēnu.
 - ▷ Ievērojami vairāk regulācijas veidu, to vidū DNS metilācija un hromatīna modifikācijas.
- ▷ Šīs ir risināmas problēmas, kas tiks apskatītas līdz ar fāga modeļa pilnveidošanu.



(Aranda et al. 2015)

Kopsavilkums

- ▷ Bioloģisku objektu darbību var efektīvi attēlot un pētīt ar grafu metodēm, izmantojot gan jau zināmus eksperimentālus datus, gan mijiedarbību plašāku topoloģiju.
- ▷ Regulatorie tīkli, kas teorētiski atspoguļo bioloģiska objekta regulatoros pamatprocesus, ir pastāvīgi pilnveidojami.
- ▷ Hibrīdie modeļi ir praktisks risinājums dinamisku elementu ieviešanai Būla tīklos, lai uzlabotu to precizitāti.
- ▷ λ fāgs un citi vīrusi ir labākie šobrīd pieejamie modeļobjekti, ar kuriem pilnveidot modelēšanas paņēmienus.

paldies par uzmanību..!