

Regulatorische Netzwerke: Eine Grundlage des Organic Computing

Jan T. Kim

Institut für Neuro- and Bioinformatik
Universität zu Lübeck

`kim@inb.uni-luebeck.de`

`http://www.inb.uni-luebeck.de/`

Einführung

- Organische Systeme sind komplexe Systeme

Einführung

- Organische Systeme sind komplexe Systeme
- Die Organisation komplexer Systeme erfolgt nach anderen Prinzipien als die Organisation „einfacher“ Systeme

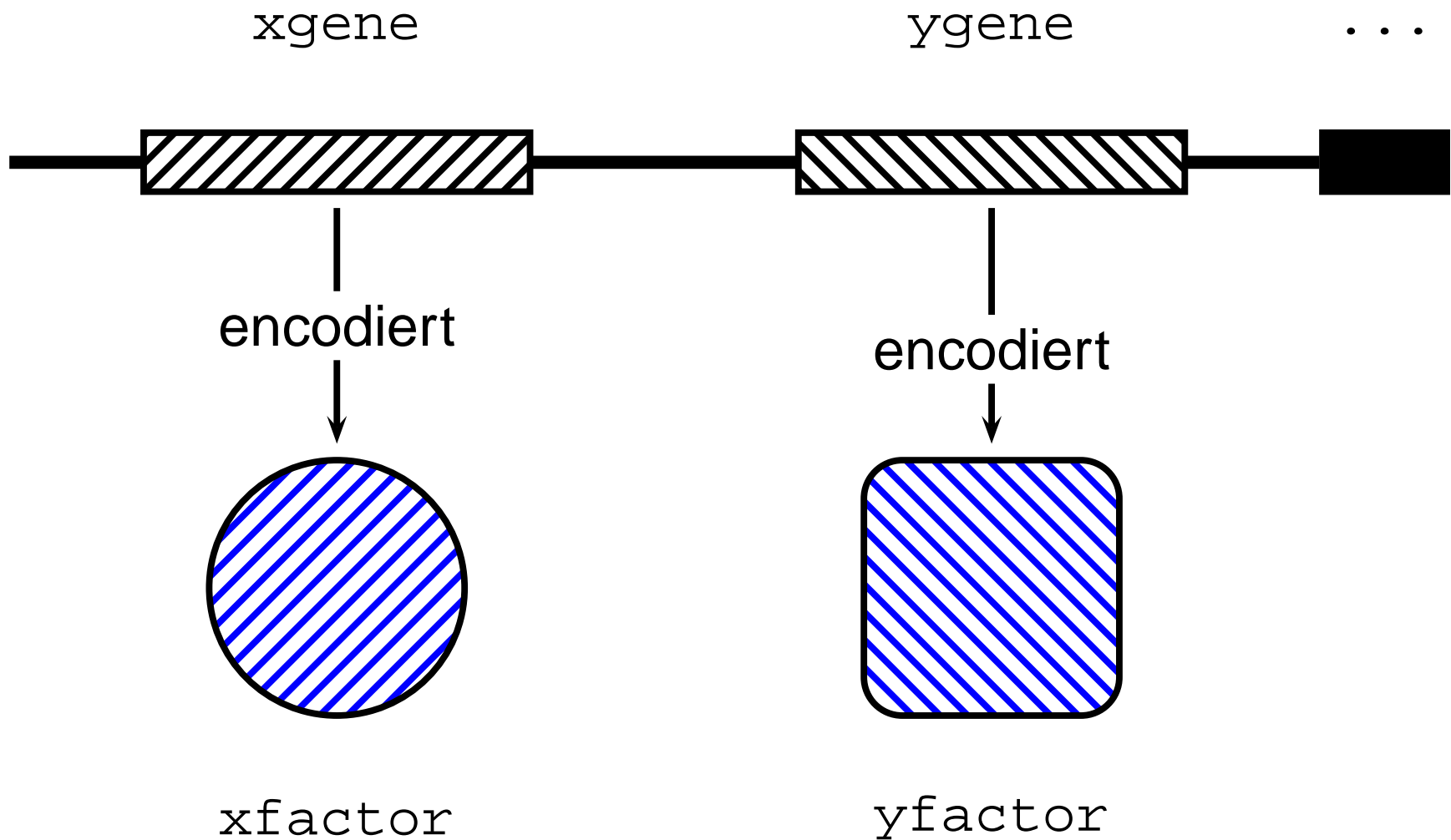
Einführung

- Organische Systeme sind komplexe Systeme
- Die Organisation komplexer Systeme erfolgt nach anderen Prinzipien als die Organisation „einfacher“ Systeme
- Zu diesen Organisationsprinzipien gehören regulatorische Netzwerke

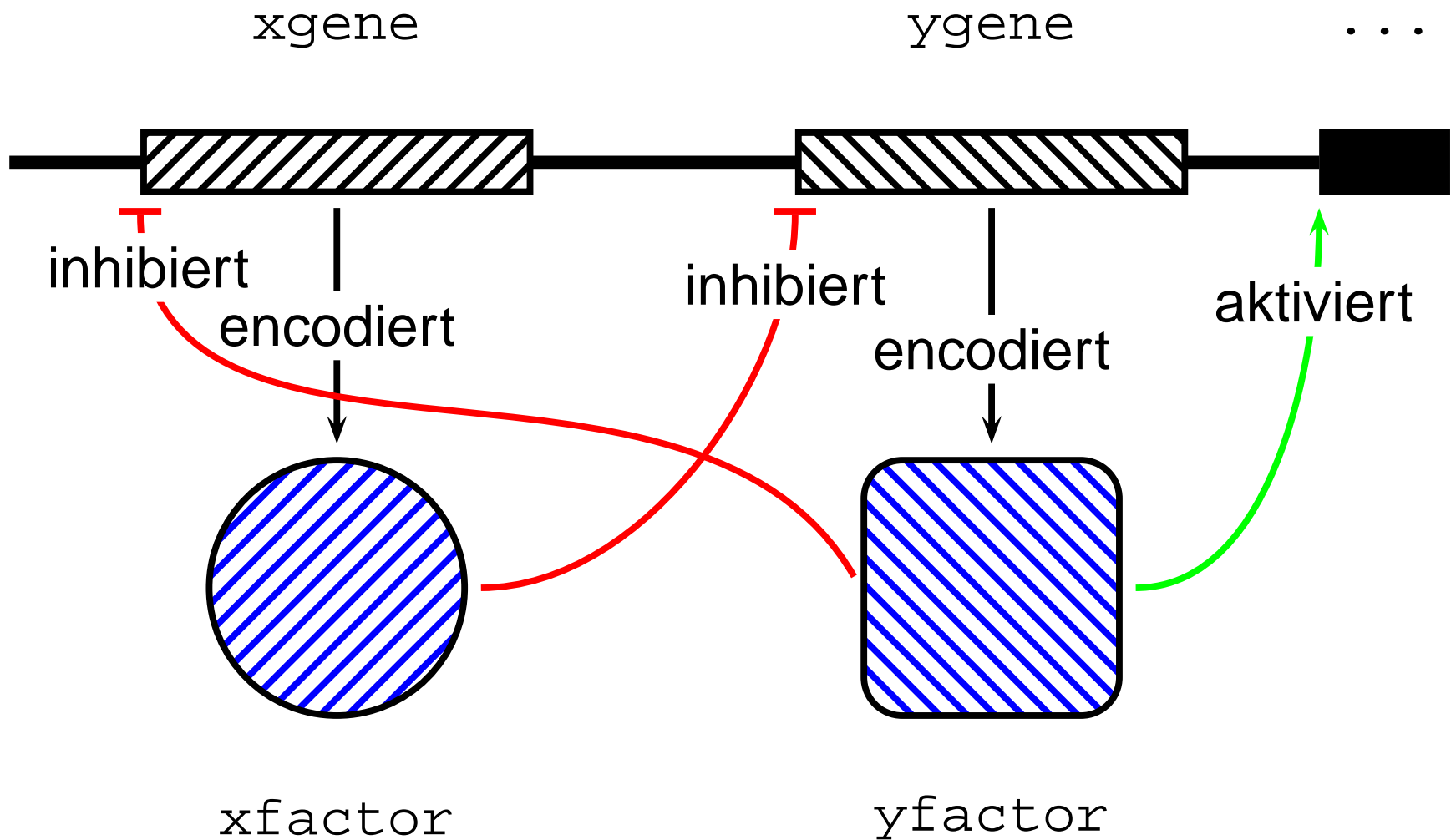
Regulatorische Netzwerke



Regulatorische Netzwerke

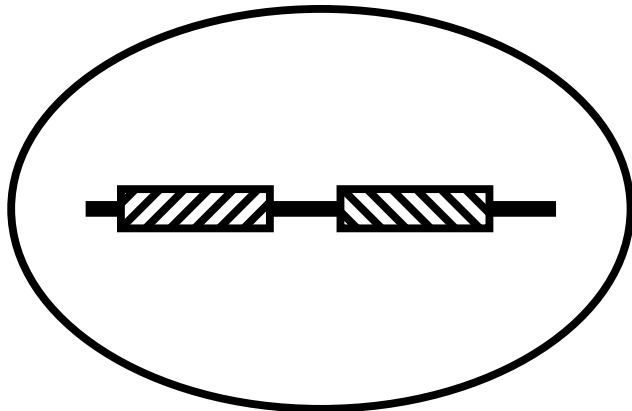
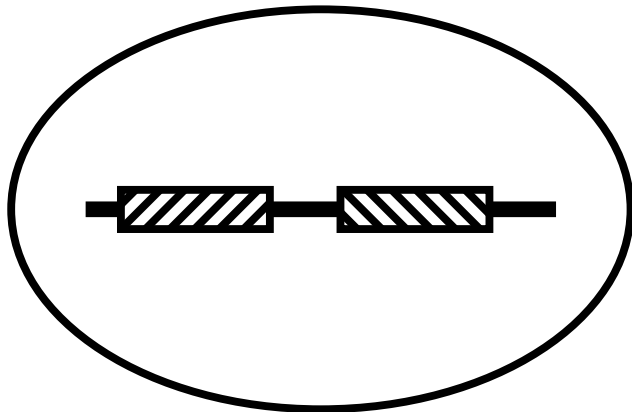


Regulatorische Netzwerke



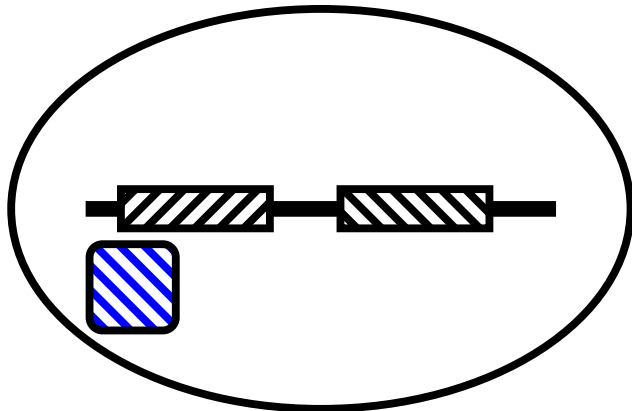
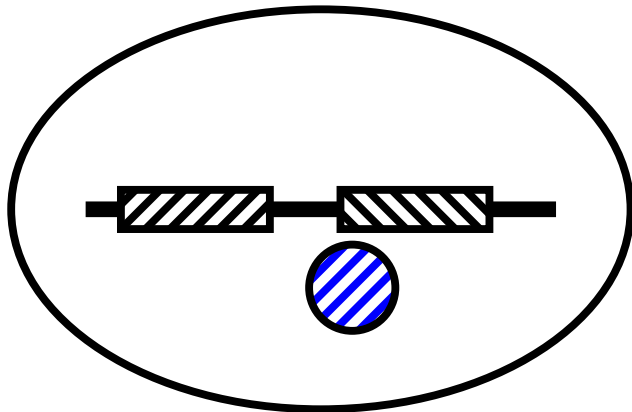
Differentielle Genexpression

Alle Zellen eines Organismus haben das gleiche Genom...



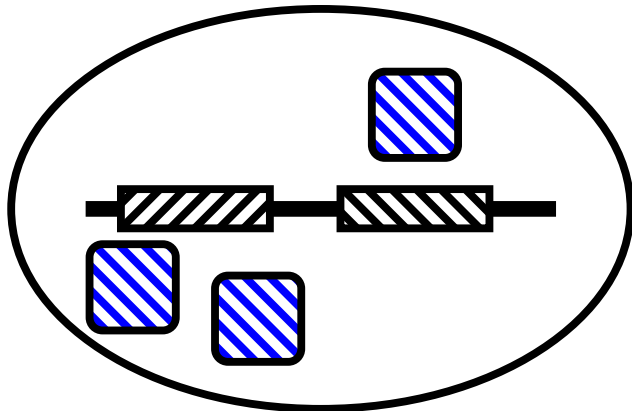
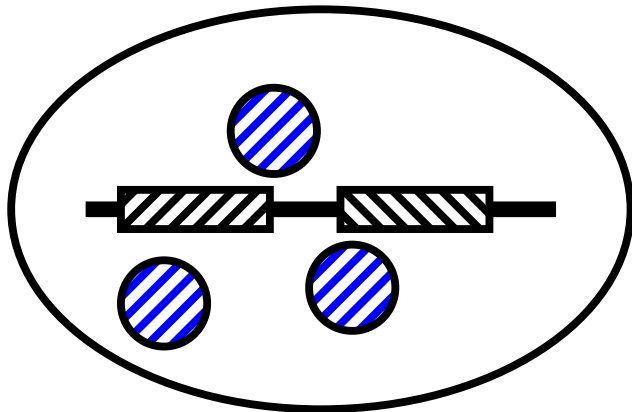
Differentielle Genexpression

Alle Zellen eines Organismus haben das gleiche Genom...
... aber Gene werden unterschiedlich stark exprimiert



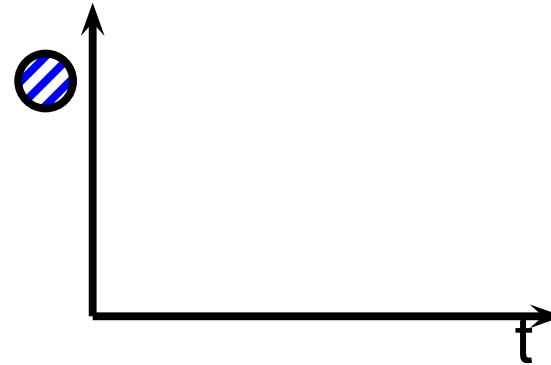
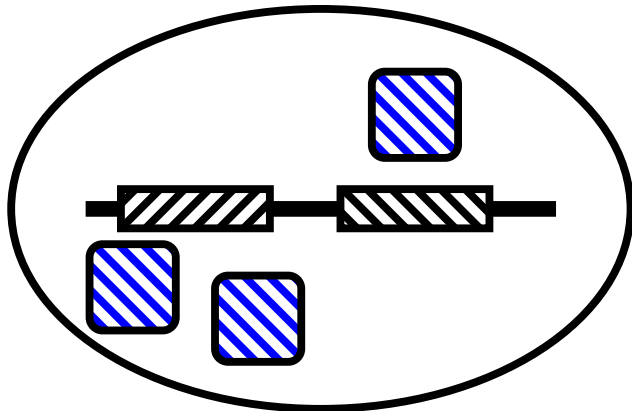
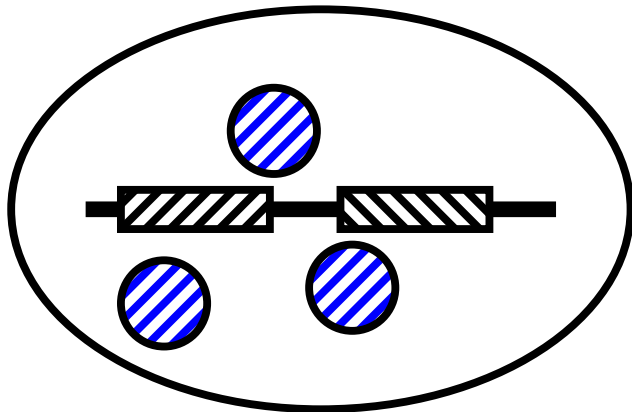
Differentielle Genexpression

Alle Zellen eines Organismus haben das gleiche Genom...
... aber Gene werden unterschiedlich stark exprimiert



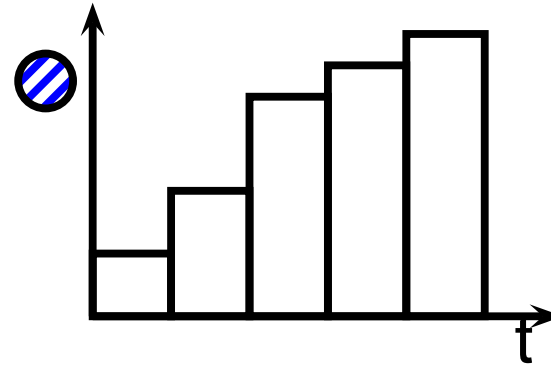
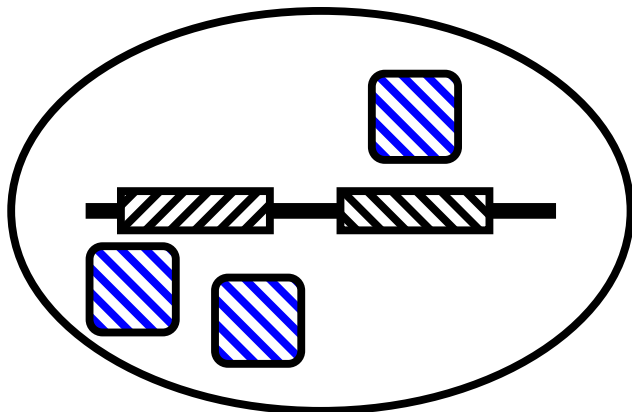
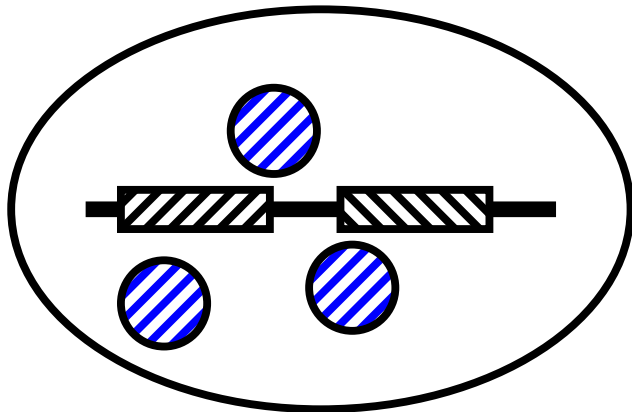
Differentielle Genexpression

Alle Zellen eines Organismus haben das gleiche Genom...
... aber Gene werden unterschiedlich stark exprimiert



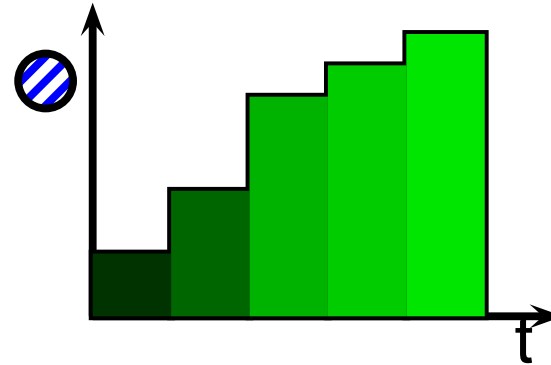
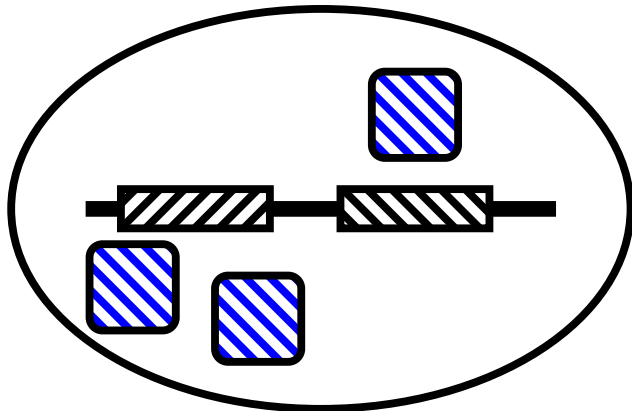
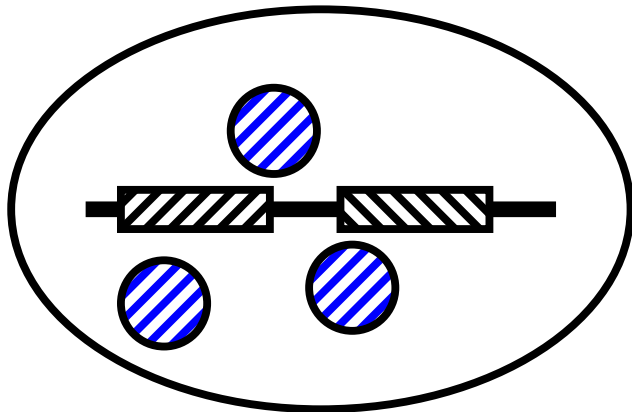
Differentielle Genexpression

Alle Zellen eines Organismus haben das gleiche Genom...
... aber Gene werden unterschiedlich stark exprimiert



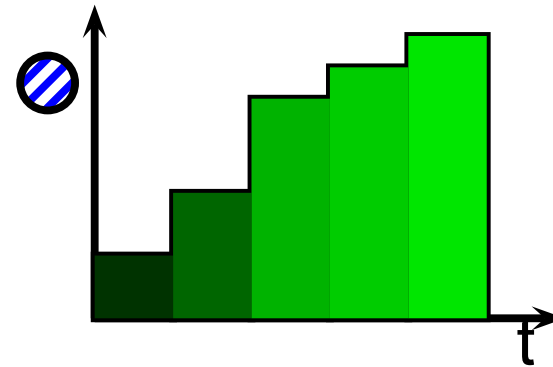
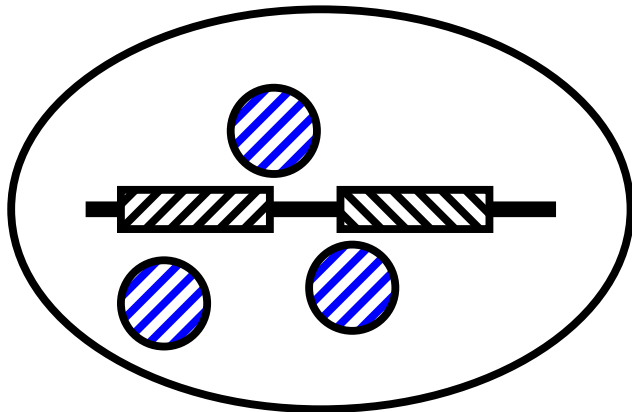
Differentielle Genexpression

Alle Zellen eines Organismus haben das gleiche Genom...
... aber Gene werden unterschiedlich stark exprimiert

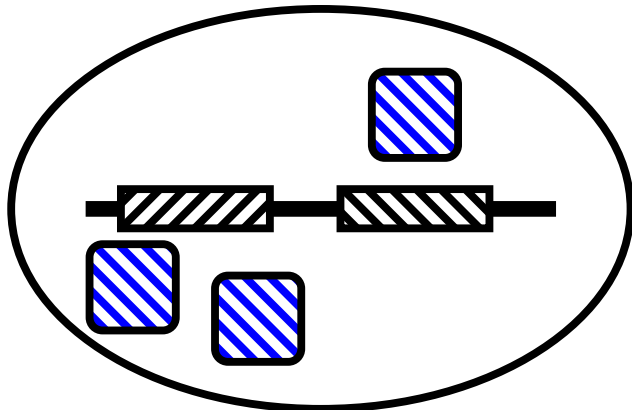
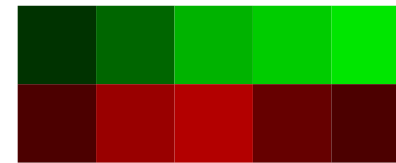


Differentielle Genexpression

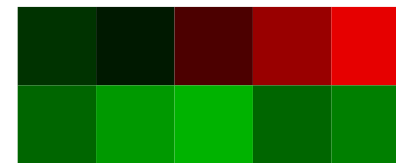
Alle Zellen eines Organismus haben das gleiche Genom...
... aber Gene werden unterschiedlich stark exprimiert



 xgene
 ygene



 xgene
 ygene

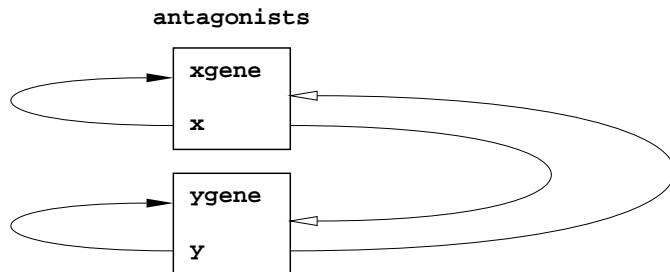


transsys

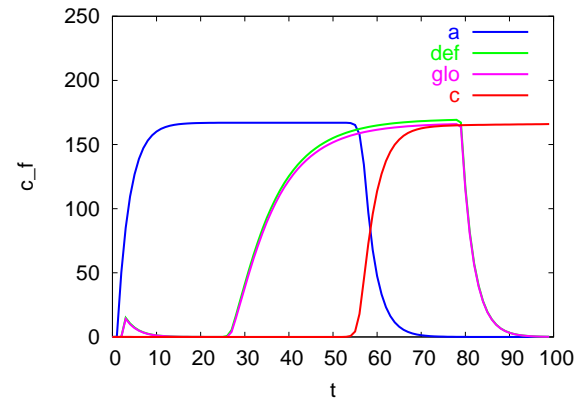
Sprache

```
transsys example {  
  factor x { decay: 0.1; }  
  gene xgene  
  {  
    promoter  
    { x : activate(1, 2); }  
    product  
    { default : x; }  
  }  
}
```

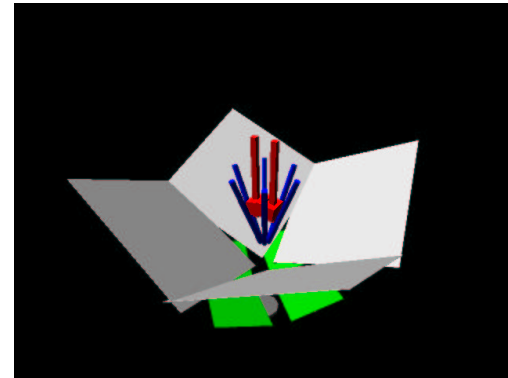
Grafische Darstellung



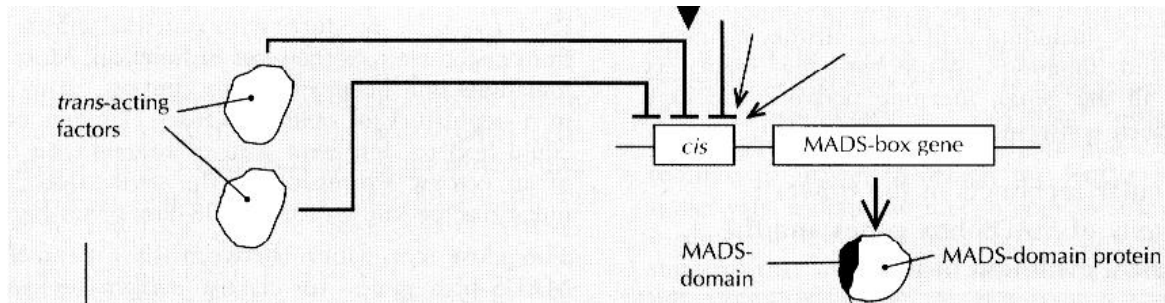
Genexpressionsdynamik



Entwicklungsmodelle

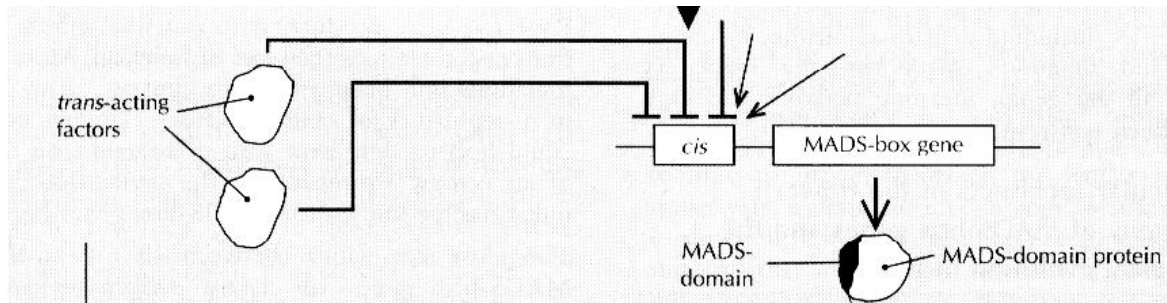


transsys: Modellierung von Genen



transsys: Modellierung von Genen

MADS-box gene
{



}

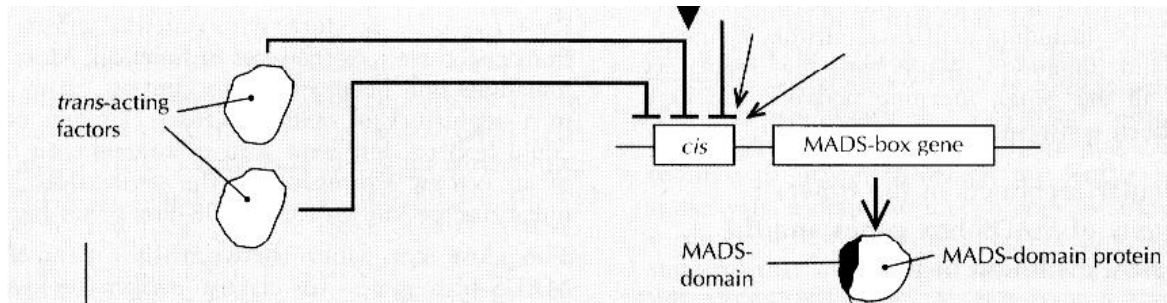
transsys: Modellierung von Genen

MADS-box gene

{

promoter

{



}

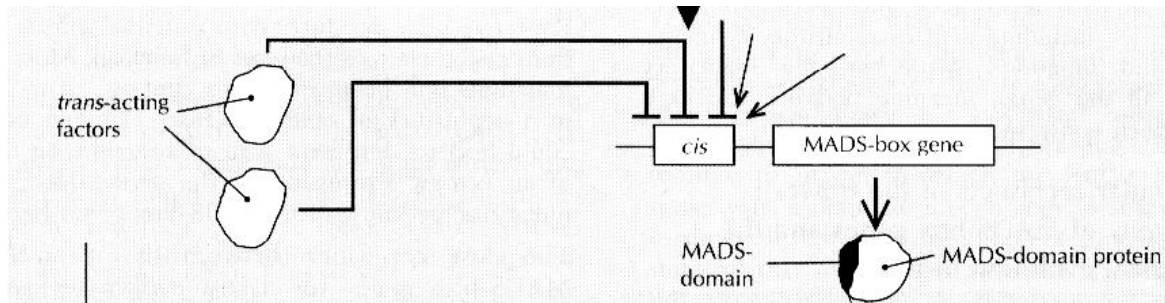
product

{

}

}

transsys: Modellierung von Genen



MADS-box gene

{

promoter

{

repressed by U

repressed by V

repressed by W

activated by X

activated by Y

}

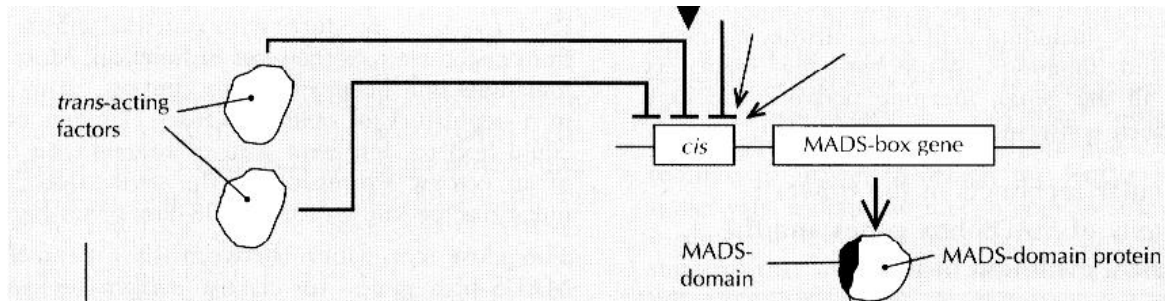
product

{

}

}

transsys: Modellierung von Genen



MADS-box gene

{

promoter

{

repressed by U

repressed by V

repressed by W

activated by X

activated by Y

}

product

{

MADS-domain

protein

}

}

transsys: Genexpressionsdynamik

Synthese

```
gene g
{
  promoter
  {
    F: activate( $a_{\text{spec}}$ ,  $a_{\text{max}}$ );
    F: repress( $b_{\text{spec}}$ ,  $b_{\text{max}}$ );
  }
  product { default: P; }
}
```

Zerfall

```
factor P { decay  $r_P$ ; }
```

Änderung von c_P
zum Zeitpunkt t

$$a_1 = \frac{a_{\text{max}}c_F}{a_{\text{spec}} + c_F}$$
$$a_2 = -\frac{b_{\text{max}}c_R}{b_{\text{spec}} + c_R}$$
$$\Delta_g c_P = \max \left\{ 0, \sum_i a_i \right\}$$

$$-r_P c_P(t)$$

$$\Delta c_P(t) = \sum_j \Delta_j c_P - r_P c_P(t)$$

„Computing“ biologischer Strukturen

Genom

```
TACCGTCAC  
CTACACCAT  
ACCTACATG  
TTCACATTA
```

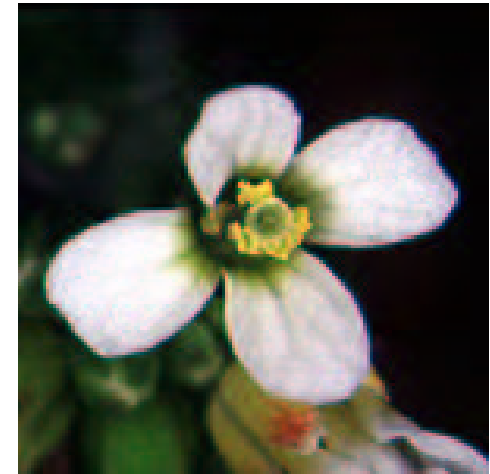
„Computing“ biologischer Strukturen

Genom

```
TACCGTCAC  
CTACACCAT  
ACCTACATG  
TTCACATTA
```



Phänotyp

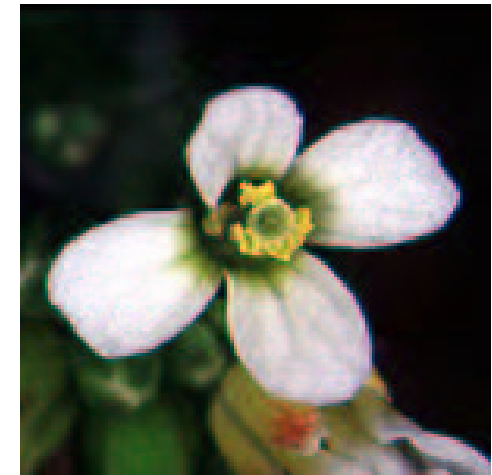
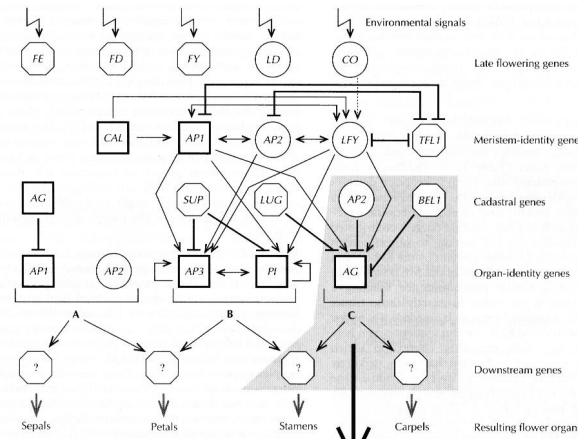


„Computing“ biologischer Strukturen

Genom

```
TACCGTCAC
CTACACCAT
ACCTACATG
TTCACATTA
```

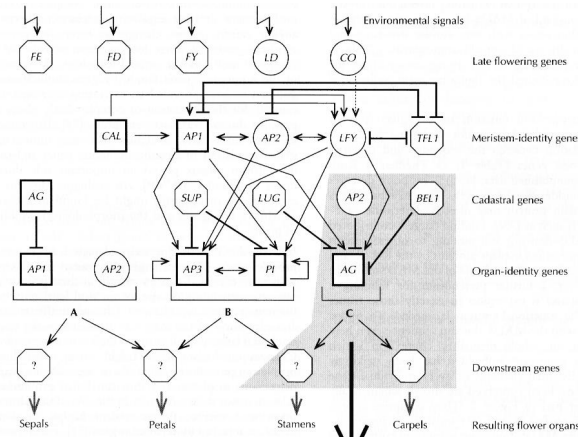
Phänotyp



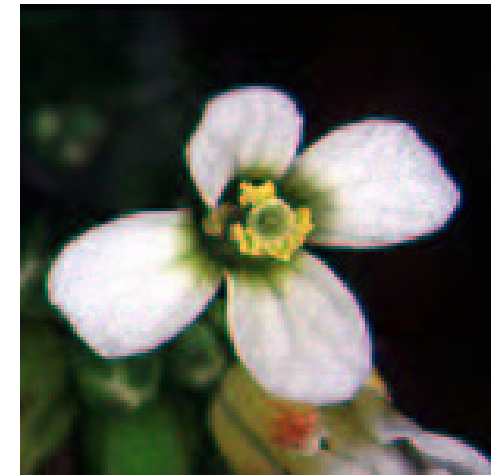
„Computing“ biologischer Strukturen

Genom

```
TACCGTCAC
CTACACCAT
ACCTACATG
TTCACATTA
```

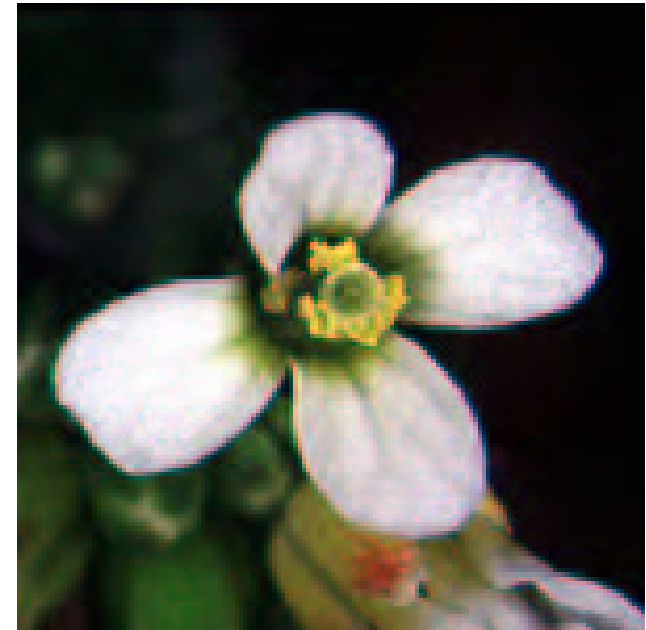
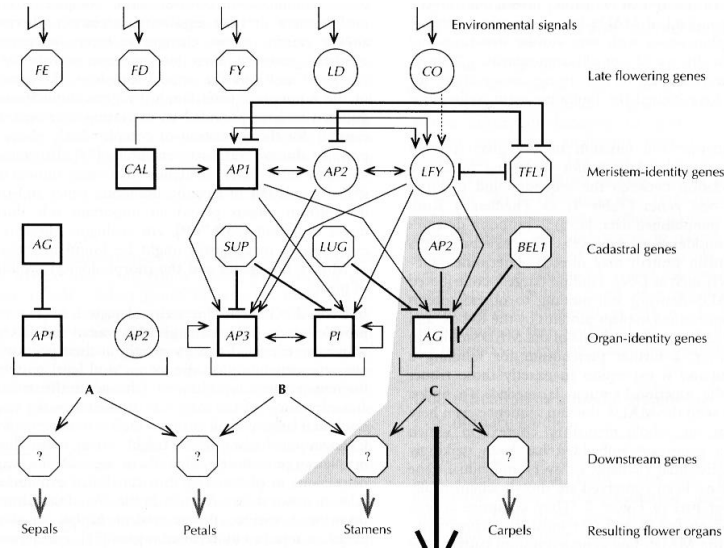


Phänotyp

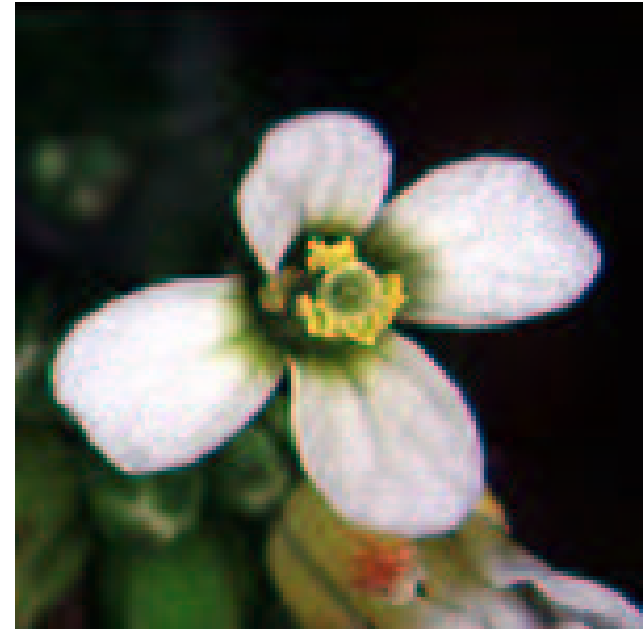
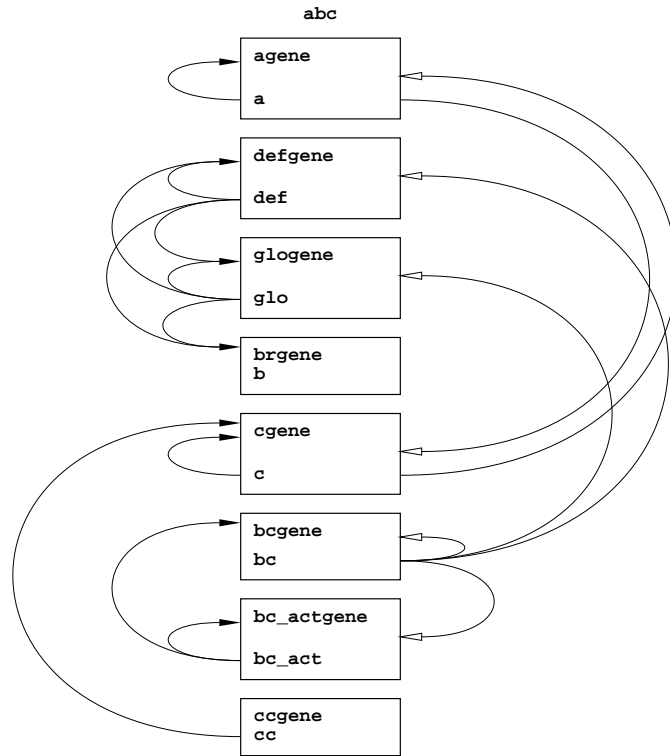


Das Genom „beschreibt“ einen komplexen, spatiotemporalen Prozess zur Realisierung des Phänotyp, nicht die Struktur des Phänotyps.

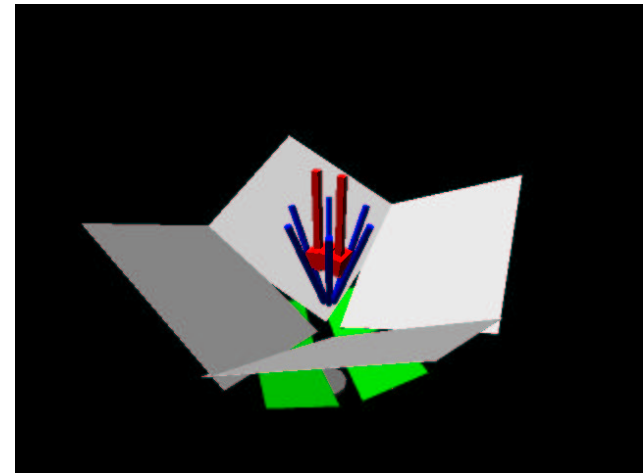
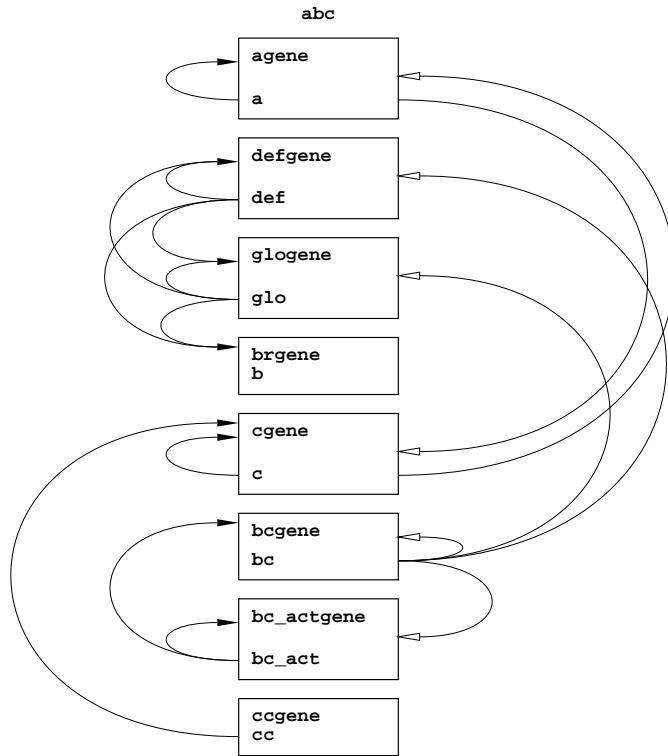
L-transsys: Morphogenesemodell



L-transsys: Morphogenesmodell



L-transsys: Morphogenesmodell



Homöotische Mutanten

Kleine Mutationen am Netzwerk ergeben stark veränderte, aber „funktionierende“ Phänotypen.

Homöotische Mutanten

Kleine Mutationen am Netzwerk ergeben stark veränderte, aber „funktionierende“ Phänotypen.

Wildtyp



Bildquelle: Elliot Meyerowitz, lab home page

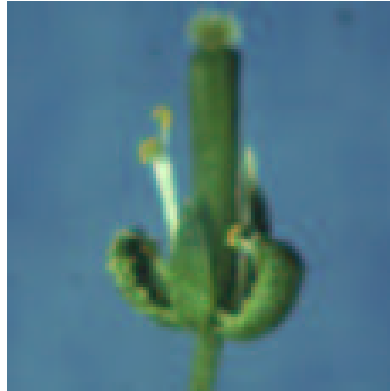
Homöotische Mutanten

Kleine Mutationen am Netzwerk ergeben stark veränderte, aber „funktionierende“ Phänotypen.

Wildtyp



Loss of A



Bildquelle: Elliot Meyerowitz, lab home page

Homöotische Mutanten

Kleine Mutationen am Netzwerk ergeben stark veränderte, aber „funktionierende“ Phänotypen.

Wildtyp



Loss of A



Loss of B



Bildquelle: Elliot Meyerowitz, lab home page

Homöotische Mutanten

Kleine Mutationen am Netzwerk ergeben stark veränderte, aber „funktionierende“ Phänotypen.

Wildtyp



Loss of A



Loss of B



Loss of C



Bildquelle: Elliot Meyerowitz, lab home page

Homöotische Mutanten

Kleine Mutationen am Netzwerk ergeben stark veränderte, aber „funktionierende“ Phänotypen.

Wildtyp



Loss of A



Loss of B



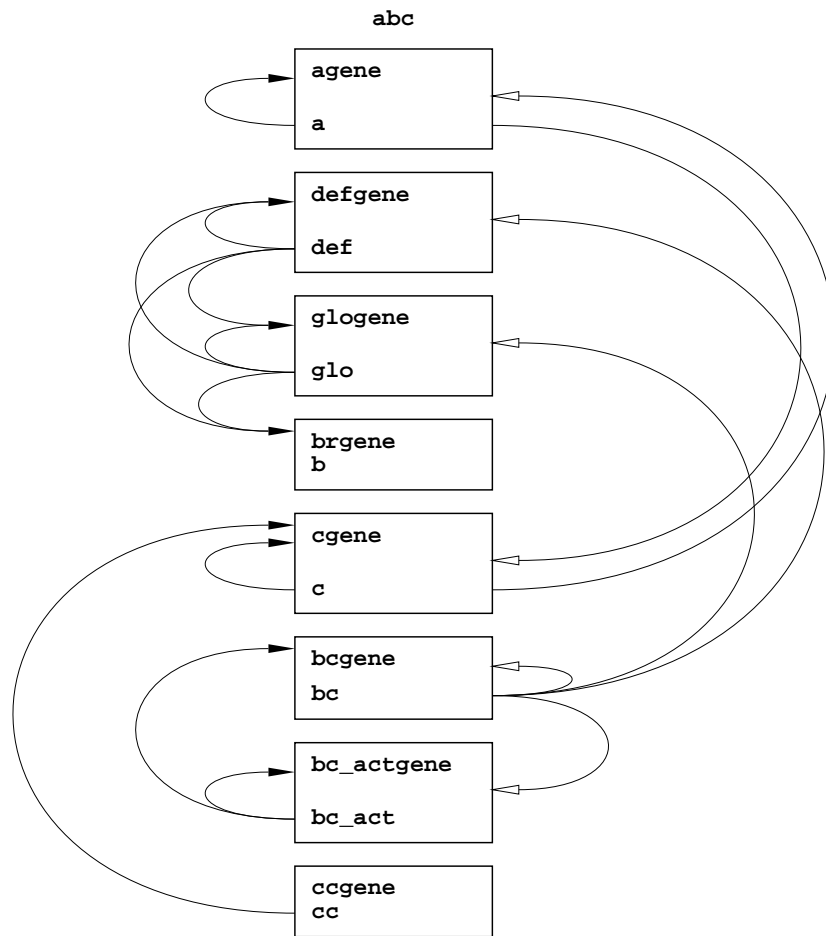
Loss of C



Bildquelle: Elliot Meyerowitz, lab home page

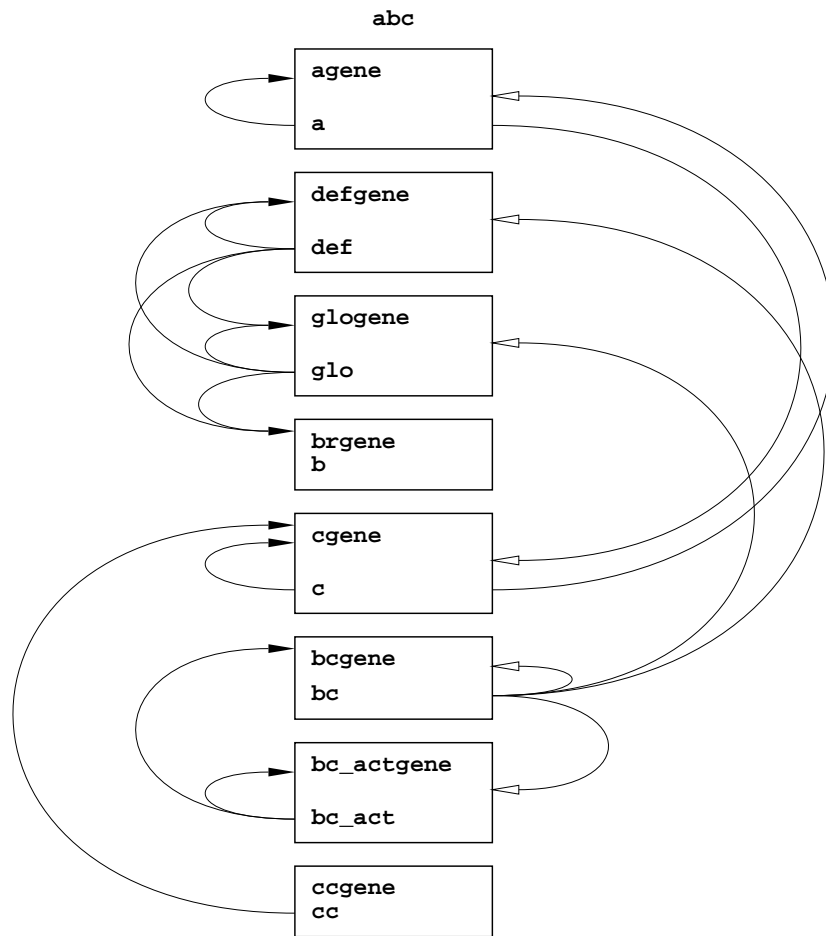
Dies ist eine entscheidende Grundlage für die effektive, „organische“ Adaptationsfähigkeit biologischer Systeme

Simulation homöotischer Mutationen



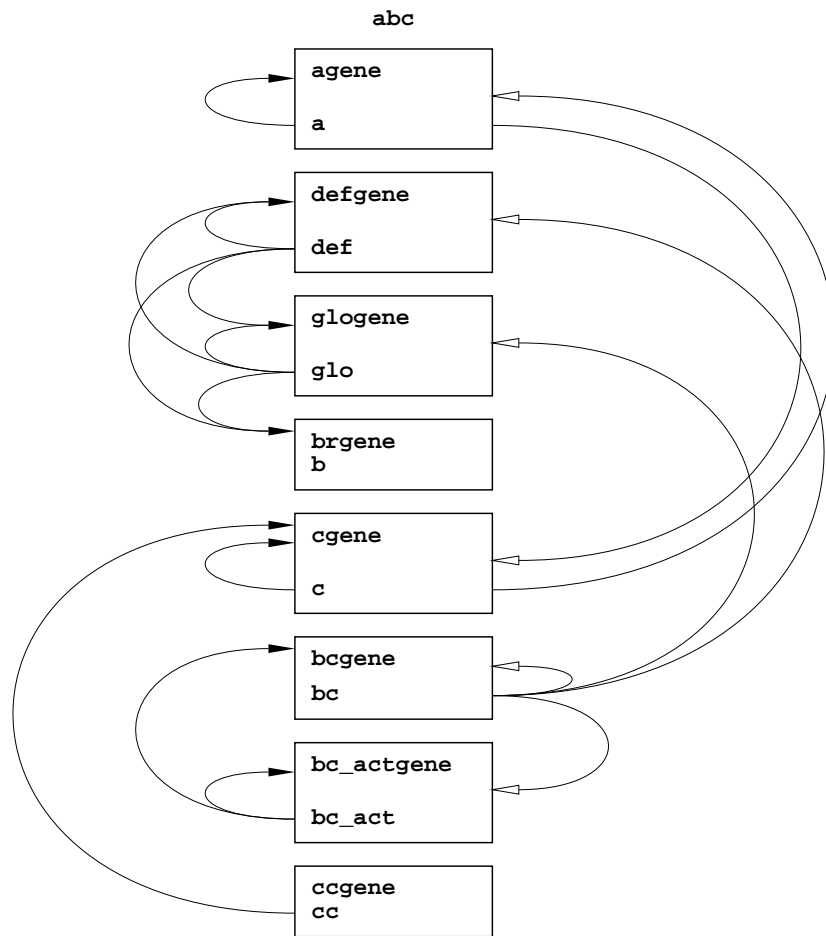
```
transsys defglo
{
  factor a { decay 0.3; }
  ...
  gene agene
  {
    promoter {
      constitutive 0.1;
      a: activate(1e-8, 50);
      c: repress(50, 100);
    }
    product {
      default: a;
    }
  }
  ...
}
```

Simulation homöotischer Mutationen



```
transsys defglo
{
  factor a { decay 0.3; }
  ...
  gene agene
  {
    promoter {
      constitutive 500; // gain
      a: activate(1e-8, 50);
      c: repress(50, 100);
    }
    product {
      default: a;
    }
  }
  ...
}
```

Simulation homöotischer Mutationen



```
transsys defglo
{
  factor a { decay 0.3; }
  ...
  gene agene
  {
    promoter {
      constitutive 0.1;
      a: activate(1e-8, 50);
      c: repress(50, 100);
    }
    product {
      default: nonfunc; // loss
    }
  }
  ...
}
```

Simulation homöotischer Mutanten

Wildtyp



Loss of B



Loss of A

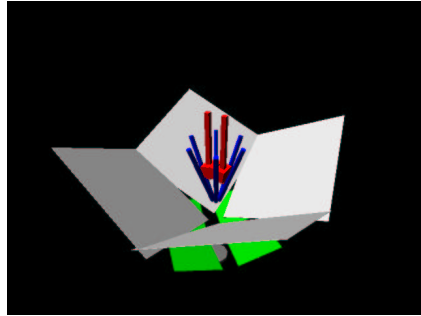


Loss of C



Simulation homöotischer Mutanten

Wildtyp



Loss of B



Loss of A

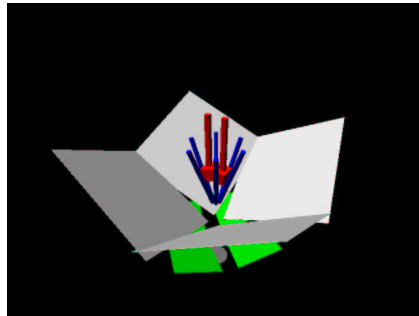


Loss of C



Simulation homöotischer Mutanten

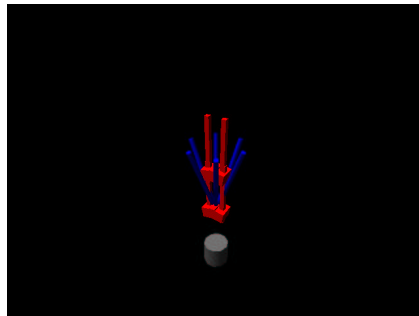
Wildtyp



Loss of B



Loss of A

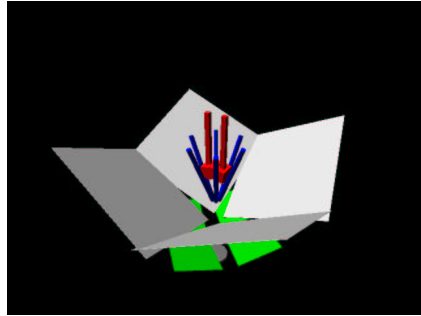


Loss of C

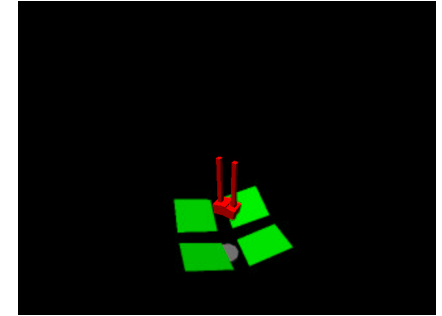


Simulation homöotischer Mutanten

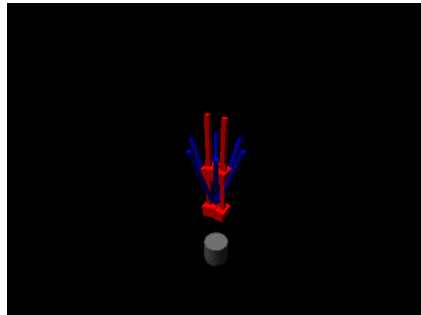
Wildtyp



Loss of B



Loss of A

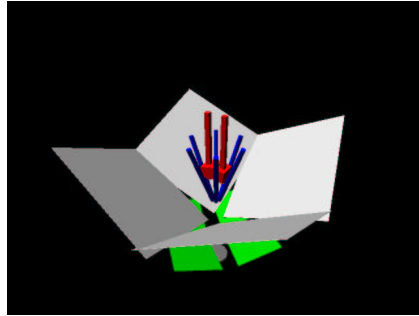


Loss of C

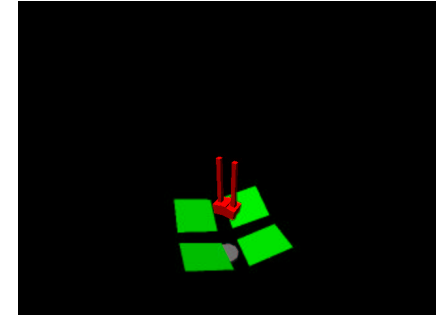


Simulation homöotischer Mutanten

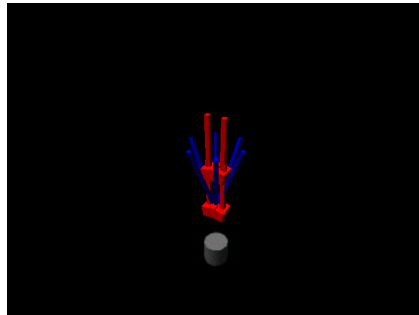
Wildtyp



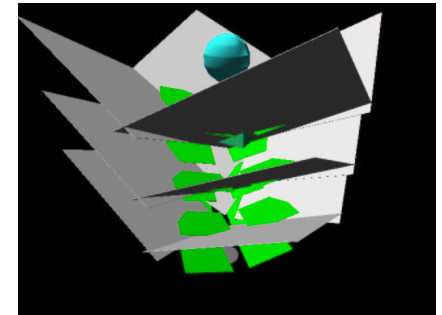
Loss of B



Loss of A



Loss of C



Perspektiven: Grundlagen

- **Regulatorische Netzwerke können funktionell definierte Prozesse unter variablen Umweltbedingungen realisieren**

Perspektiven: Grundlagen

- **Regulatorische Netzwerke können funktionell definierte Prozesse unter variablen Umweltbedingungen realisieren**
- **Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Netzwerkstrukturen und spatiotemporaler Genexpressionsdynamik**

Perspektiven: Grundlagen

- **Regulatorische Netzwerke können funktionell definierte Prozesse unter variablen Umweltbedingungen realisieren**
- **Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Netzwerkstrukturen und spatiotemporaler Genexpressionsdynamik**
- **Ansatz: Integration von Daten aus verschiedenen Ebenen biologischer Organisation**

Perspektiven: Grundlagen

- **Regulatorische Netzwerke können funktionell definierte Prozesse unter variablen Umweltbedingungen realisieren**
- **Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Netzwerkstrukturen und spatiotemporaler Genexpressionsdynamik**
- **Ansatz: Integration von Daten aus verschiedenen Ebenen biologischer Organisation**
- **Bedeutung von Netzwerken für effiziente Suchverfahren (Realisierung von *Arabidopsis* ohne *sampling* von $4^{125\,000\,000}$ möglichen Genomen)**

Mögliche Anwendungsfelder

Regulatorische Netzwerke sind ein wesentlicher Mechanismus bei der Realisierung „organischer“ Eigenschaften biologischer (und zukünftiger technischer) Systeme.

- ***Adaptive, organische Schnittstellen (Rezeptoren?)***

Mögliche Anwendungsfelder

Regulatorische Netzwerke sind ein wesentlicher Mechanismus bei der Realisierung „organischer“ Eigenschaften biologischer (und zukünftiger technischer) Systeme.

- ***Adaptive, organische Schnittstellen (Rezeptoren?)***
- ***Genetisches „Design“ von Nutzorganismen***

Mögliche Anwendungsfelder

Regulatorische Netzwerke sind ein wesentlicher Mechanismus bei der Realisierung „organischer“ Eigenschaften biologischer (und zukünftiger technischer) Systeme.

- *Adaptive, organische Schnittstellen (Rezeptoren?)*
- *Genetisches „Design“ von Nutzorganismen*
- *Rationale Abschätzung der Folgen von Gentechnik*

Mögliche Anwendungsfelder

Regulatorische Netzwerke sind ein wesentlicher Mechanismus bei der Realisierung „organischer“ Eigenschaften biologischer (und zukünftiger technischer) Systeme.

- *Adaptive, organische Schnittstellen (Rezeptoren?)*
- *Genetisches „Design“ von Nutzorganismen*
- *Rationale Abschätzung der Folgen von Gentechnik*
- *Bioinformatik: Analyse von großen Datenbeständen*

Mögliche Anwendungsfelder

Regulatorische Netzwerke sind ein wesentlicher Mechanismus bei der Realisierung „organischer“ Eigenschaften biologischer (und zukünftiger technischer) Systeme.

- *Adaptive, organische Schnittstellen (Rezeptoren?)*
- *Genetisches „Design“ von Nutzorganismen*
- *Rationale Abschätzung der Folgen von Gentechnik*
- *Bioinformatik: Analyse von großen Datenbeständen*
- *Effiziente allopoietische Kontrolle technischer Systeme*