

Sinteza bioloških modela iz mutacijskih eksperimenata

Seminarski rad u okviru kursa

Verifikacija softvera

Matematički fakultet

Una Stanković

una_stankovic@yahoo.com

26. april 2018.

Sažetak

U ovom radu biće izneta osnovna ideja rada pod nazivom "Šinteza bioloških modela iz mutacijskih eksperimenata" (engl. Synthesis of Biological Models from Mutation Experiments) [?].

1 Uvod

Računarsko modelovanje bioloških sistema postaje sve popularnije sa pokušajima naučnika da u potpunosti razumeju kompleksne biološke fenomene. Razlikuju se dva tipa bioloških problema, u zavisnosti od njihove reprezentacije i potencijala:

- matematički i
- računarski

Pristup, u kome od bioloških sistema konstruišemo računarske modele, nazivamo "izvršivom biologijom" pošto se ona fokusira na dizajn algoritama, koji imitiraju biološke fenomene, a mogu da se izvršavaju na računaru.[?]

Izvršiva biologija predstavlja novi izazov formalnim metodama. Naime, javljaju se dva problema sa kojima se susreću biolozi koji se bave ćelijama kada razvijaju modele koji mogu da se analiziraju formalno.

Prvi se odnosi na automatsko sintetizovanje konkurentnog "in silico" modela (onog koji se izvršava na računaru) za razvoj ćelija sa datim "in vivo" eksperimentima (onima koji koriste žive jedinke) u kojima se ispituje kako određene mutacije utiču na ishod eksperimenta. Problem leži u tome što je sinteza, koja se vrši pod mutacijama, jedinstvena, jer mutacije mogu proizvesti nedeterminističke ishode i sintetizovani model mora biti u stanju da ponovi sve te ishode sa ciljem da verno opiše modelovane ćelijske procese. Suprotno tome, običan konkurentni program je korektan ako bira bilo koji ishod koji je predviđen nedeterminističkom specifikacijom.

Drugi se odnosi na problem nedovoljno ograničene specifikacije koji se javlja zbog nepotpunosti setova mutacijskih eksperimenata. Nedovoljno ograničena specifikacija prouzrokuje veći broj različitih modela, koji na različite načine objašnjavaju iste fenomene. Problem ovakve specifikacije odgovara problemu analize prostora zadovoljivih modela. U radu su razvijeni algoritmi koji otkrivaju dvosmislenosti u specifikaciji i uklanjaju redundantnost iz specifikacije, odnosno, kreiraju minimalnu nedvosmislenu specifikaciju.

1.1 Motivacija

Bolesti mogu biti uzrokovane izmenama na genu ili mrežama za regulaciju proteina. Uzmimo za primer bolest X koja je usko povezana sa nivoima nekih proteina, na primer, P i R, gde P može negativno regulisati nivo proteina R. Ako bi se desilo da nivo proteina P opadne, došlo bi do povećanja nivoa proteina R što bi mogao biti okidač za bolest X. Da bi se to izbeglo trebalo bi povećati nivo proteina R. Da bi bilo moguće izmeniti mreže regulacije proteina trebalo bi izvesti mutacioni eksperiment, u kome bi ćelije bile genetski modifikovane kako bi se smanjila ili povećala aktivnost određenog proteina. Kao posledica toga ćelija ispoljava abnormalno ponašanje, kao na primer nekontrolisanu deobu. Ako bi, umanje-njem aktivnosti proteina P, rezultujući fenotip ispoljio povećanu aktivnost proteina R, onda bi bilo moguće zaključiti da P negativno reguliše R. Iz ogromnog broja ovakvih eksperimenata biolozi dolaze do zaključaka i kreiraju regulatorne mreže koje opisuju posledice događaja koji dovode do određenih ćelijskih ponašanja i sudbina. Najpoznatiji primer kod kojih izmene dovode do bolesti je rak. Rak predstavlja grešku u regulaciji rasta tkiva kod kog su ćelije ispoljile izmenjeno ponašanje, odnosno, došlo je do izmene na genima koji regulišu rast ćelija.

Upravo kao posledica svega navedenog, eksperimentalnim biologima je bitna korektnost modela koje kreiraju kao i detaljno objašnjenje kako je došlo do određenih ishoda. Izvršiva biologija se upravo bavi ovakvim problemima, kreiranjem izvršivih modela koji bi bili proverivi nad izvršenim eksperimentima. Tretiranje ćelija kao konkurentnih agenata modeluje činjenicu da ćelije ne evoluiraju istovremeno. Verifikacija obezbeđuje da je konkurentni model korektan za sve varijacije rasta ćelija, ispitivanjem svih mogućih izvršavanja modela. Jedan od glavnih ciljeva eksperimentalne biologije je da stvori izvršive modele koji bi omogućili posmatranje dinamičnih bioloških sistema, koji bi bili potvrđeni kroz eksperimente. Da bi se transformisao neformalni model izvršni moraju se modelovati:

- nivoi proteina,
- vreme u kom proteini reaguju sa drugim komponentama i
- ponašanje proteina kada su aktivni i aktivatorski i inhibitorski protein.

Mutacioni eksperimenti proizvode različite ishode kada se izvršavaju više puta. Korektan model bi morao da reprodukuje sve nedeterminističke ishode eksperimenta. Korišćenjem vezane asinhronizacije postiže se efekat da sve susedne ćelije uvek napreduju na sličan način, ali ne u potpunosti istovremeno.

2 Jezik

2.1 Jezik za modelovanje

Jezik koji služi za modelovanje opisanih fenomena je model visokog nivoa, SBL, koji uvodi abstrakcije ćelija, ćelijskih komponenti i interakcija između njih.

Programi u SBL-u se sastoje iz ćelija, koje se izvršavaju prema određenom rasporedu s koji koristi vezanu asinhronizaciju. Ćelije se sastoje iz komponenti, koje modeluju ili proteine ili receptore ćelija. Komponente jedne ćelije su u potpunosti sinhronizovane, međusobno komuniciraju na nivou jedne ili više ćelija i povezane su usmerenim granama, koje odgovaraju aktivacionim ili inhibitorskim vezama. Osim navedenog, komponente imaju stanje, koje se menja na osnovu stanja te komponente i stanja njenih aktivatora i inhibitora. Svaka komponenta ima, dakle, i funkciju promene stanja $(L, L^k) \rightarrow L$, gde su L nivoi, a k broj aktivatora i inhibitora komponenti.

Primer 2.1 *Problem zaustavljanja (eng. halting problem) je neodlučiv [?].*

Primer 2.2 *Za prevođenje programa napisanih u programskom jeziku C može se koristiti GCC kompajler [?].*

Primer 2.3 *Da bi se ispitala ispravnost softvera, najpre je potrebno precizno definisati njegovo ponašanje [?].*

Reference koje se koriste u ovom tekstu zadate su u datoteci *seminarski.bib*. Prevođenje u pdf format u Linux okruženju može se uraditi na sledeći način:

```
pdflatex TemaImePrezime.tex
bibtex TemaImePrezime.aux
pdflatex TemaImePrezime.tex
pdflatex TemaImePrezime.tex
```

Prvo latexovanje je neophodno da bi se generisao *.aux* fajl. *bibtex* proizvodi odgovarajući *.bbl* fajl koji se koristi za generisanje literature. Potrebna su dva prolaza (dva puta *pdflatex*) da bi se reference ubacile u tekst (tj da ne bi ostali znakovi pitanja umesto referenci). Dodavanjem novih referenci potrebno je ponoviti ceo postupak.

Broj naslova i podnaslova je proizvoljan. Neophodni su samo Uvod i Zaključak. Na poglavlja unutar teksta referisati se po potrebi.

Primer 2.4 *U odeljku 4 precizirani su osnovni pojmovi, dok su zaključci dati u odeljku 8.*

Još jednom da napomenem da nema razloga da pišete:

```
\v{s} i \v{c} i \c{ } ...
```

Možete koristiti srpska slova

```
š i č i ć ...
```

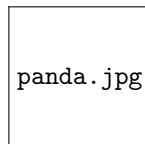
Ovde pišem uvodni tekst. Ovde pišem uvodni tekst. Ovde pišem uvodni tekst. Ovde pišem uvodni tekst.

3 Slike i tabele

Slike i tabele treba da budu u svom okruženju, sa odgovarajućim naslovima, obeležene labelom da koje omogućava referenciranje.

Primer 3.1 *Ovako se ubacuje slika. Obratiti pažnju da je dodato i*

```
\usepackage{graphicx}
```



Slika 1: Pande

Na svaku sliku neophodno je referisati se negde u tekstu. Na primer, na slici 1 prikazane su pande.

Primer 3.2 *I tabele treba da budu u svom okruženju, i na njih je neophodno referisati se u tekstu. Na primer, u tabeli 1 su prikazana različita poravnanja u tabelama.*

Tabela 1: Različita poravnanja u okviru iste tabele ne treba koristiti jer su nepregledna.

centralno poravnanje	levo poravnanje	desno poravnanje
a	b	c
d	e	f

4 Prvi naslov

Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst.

4.1 Prvi podnaslov

Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst.

4.2 Drugi podnaslov

Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst.

5 Drugi naslov

Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst.

5.1 ... podnaslov

Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst.

6 n-ti naslov

Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst.

6.1 ... podnaslov

Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst.

6.2 ... podnaslov

Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst.

7 Poslednji naslov

Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst. Ovde pišem tekst.

8 Zaključak

Ovde pišem zaključak. Ovde pišem zaključak. Ovde pišem zaključak.
Ovde pišem zaključak. Ovde pišem zaključak. Ovde pišem zaključak.
Ovde pišem zaključak. Ovde pišem zaključak. Ovde pišem zaključak.
Ovde pišem zaključak. Ovde pišem zaključak. Ovde pišem zaključak.

A Dodatak

Ovde pišem dodatne stvari, ukoliko za time ima potrebe. Ovde pišem dodatne stvari, ukoliko za time ima potrebe. Ovde pišem dodatne stvari, ukoliko za time ima potrebe. Ovde pišem dodatne stvari, ukoliko za time ima potrebe. Ovde pišem dodatne stvari, ukoliko za time ima potrebe.