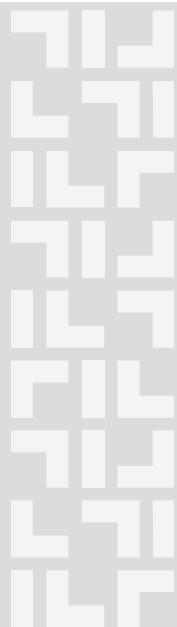




Univerza v Ljubljani

Fakulteta
za računalništvo
in informatiko

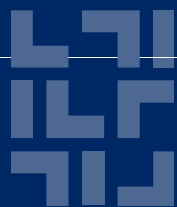


6. Izhodišča za nadaljnje raziskave na področju sintezne biologije

Vsebina 6.poglavja predmeta Računalniški sistemi (III.st.)

Avtor: Izr.prof.dr. Miha Mraz

Štud.letu: 2012/2013



Možna nadaljnja področja raziskav na področju sintezne biologije in računalništva

- Odzivanje biološke strukture je pogojeno z kemijskimi zvrstmi (s parametri, ki vstopajo npr. v model biološkega sistema)
- Raziskave na področju identifikacije parametrov:
 - Cirkadiani in biološki ritmi
 - Genetski algoritmi (preiskovanje prostora parametrov, ki bi vodilo do „željenega“ obnašanja biološkega sistema (npr. hiter odziv))
 - Mehka logika (lingvistično mehko opisovanje vhodnih parametrov, ki niso podani v obliki konstant)
 - Petrijeve mreže (alternativni način prikazovanja relacij med posameznimi deli modela)

Cirkadiani (cirkadialni ali cirkadijski) ritem

- Circa (približno), dies (dan)
- Vgrajena ura v človeškem organizmu (24, 25 urna ura)
- Osnovno gonilo oscilacij „vgrajen“ ritem,
- Zunanji dejavniki (npr.dnevna svetloba) služi le kot sinhronizacijski moment
- Posredni vplivi na spanje, zavest, telesno temperaturo, nivoje posameznih ključnih hormonov, krvni tlak, lakota, itd. (primer Jat-lag)
- Preko vgrajene ure se organizem prilagaja spreminjajočim se razmeram
- Ritem se ohranja tudi po odstranitvi dražljajev (npr.svetlobe) iz okolja
- Ritem je **genetsko pogojen**
- Žarišče ritma: suprahiazmatsko jedro možganov

Biološki ritem

- Kronobiologija: veda za raziskavo časovnih ritmov v bioloških sistemih in njihovega vpliva na sisteme
- Biološki ritem je **genetsko pogojen**
- Cirkadiani ritem je le poseben primer biološkega cikla s periodo 25 ur
- Različni cikli (ms, dan, 4 tedni, letni, itd.)
- Ritem se manifestira s spreminjajočim a cikličnim generiranjem določenih hormonov (**amplituda izražanja posameznega hormona niha z genetsko pogojeno periodo**)
- Ideja z vidika biološkega procesiranja: uporaba nihajoče amplitude izražanja hormona za potrebe „urinega takta“ v biološkem sistemu

Genetski algoritmi za preiskovanje prostora parametrov

- Genetski algoritmi: - ime metode ni vezano na „pravi“ gen, kot smo ga predstavili v predhodnjih poglavjih
- Metoda za reševanje iskalnih problemov
- Zgledovanje po evoluciji v naravi: **populacija osebkov** se skozi generacije razvija po načelih naravnega izbora in preživetja uspešnejših osebkov
- Osebek = bolj ali manj uspešna rešitev danega problema
- Vsakemu osebkcu lahko določimo „uspešnost“ (angl. fitness function)
- Simuliran proces evolucije:
 - Izberemo najuspešnejše osebkce (starše)
 - Izvršimo „razmnoževanje“
 - Dobimo potomce, ki imajo značilnosti podedovane od staršev
- Cilj umetne evolucije: širjenje dobrih lastnosti v nove populacije (nova generacija osebkov) in konvergiranje k rešitvi (boljš osebki – boljše rešitve problema)



- Kaj potrebujemo:
 - Funkcijo uspešnosti osebkov (angl. fitness function) – boljši je osebek, večja bo vrednost funkcije
 - Začetno generacijo (populacijo($k=0$))
- Velikost populacije ostaja enako velika
- Nad populacijo izvajamo:
 - Selekcija (izbira „dobrih“ staršev)
 - Križanje: genetska operacija
 - Mutacija: genetska (naključna) operacija



- Pseudo koda algoritma povzeta po [1]:
 - BEGIN /* genetski algoritem */
 - ustvarimo začetno populacijo (oddaljenost od rešitve?);
 - izračun uspešnosti osebkov v populaciji;
 - WHILE (nimamo najboljše rešitve) OR (nismo izvedli predvidenega števila korakov) OR (ni minil predviden čas) OR (se potomci bistveno razlikujejo od staršev) DO
 - BEGIN
 - (faza selekcije): izbor staršev za razmnoževanje;
 - (faza razmnoževanja): križanje staršev;
 - mutiranje posameznikov (naključno);
 - ocena uspešnosti populacije;
 - END
 - END



- Genetski algoritmi za preiskovanje prostora parametrov:
 - Vektor parametrov $P=(p_1, \dots, p_n)$ definira odzivanje biološkega procesa z vidika predhodno definiranih metrik (hitrost preklopa, čas zadrževanja stanja, itd.)
 - Osebek = vektor parametrov $P=(p_1, \dots, p_n)$
 - Populacija = množica parametrov, ki omogoča postavitev modela (s tem dobimo tudi simulacijske rezultate)
 - Funkcija uspešnosti osebka: do kolikšne mere zadošča posamezni ali več ocenjevalnim metrikam, pri izvršitvi logične funkcije



- V delu [2] je predstavljeno preiskovanje prostora parametrov (populacije osebkov tipa P), ki išče „željeno“ obnašanje biološkega oscilatorja (število parametrov $n = 8$)
- Za ocenjevalno funkcijo povzamemo matematični model na osnovi Hillovih enačb in ustrezne rezultate odzivanja, ki jih dobimo potom simulacij
- Vsak novo pridobljeni osebek ocenimo skozi naslednje kriterije:
 - Ali P producira oscilacije?
 - Amplitudo oscilacij
 - Frekvenco oscilacij
 - Rise/Fall Time
- Postopek nam omogoča poljubno približevanje željenemu obnašanju (rešitev predstavlja vektor P)

- Problem: ali nam biosintezne tehnologije lahko postrežejo (najdejo ali zgenerirajo) z kemijsko zvrstjo (ali več njimi) z željenim $P=(p_1, \dots, p_n)$?
- Odgovor: Danes še ne!

Mehka logika

- Mehka logika temelji na lingvističnem opisovanju opazovanega procesa

Viri

- [1] Andrej Taranenko: Genetski algoritmi (<http://www-mat.pfmb.uni-mb.si/taranenko/dokumenti/diploma.pdf>, 1. in 2. poglavje)
- [2] Martin Stražar et al.: A synthetic approach towards building a custom biological circuit
- [3] Jernej Virant: Uporaba mehke logike v sodobnih sistemih (Didakta 1992)
- [4] Jure Bordon et al.: Modeling gene regulatory networks using Petri Nets
- VIRA [2] in [4] STA NA SPLETNI UČILNICI