

Systems Biology



Motivación

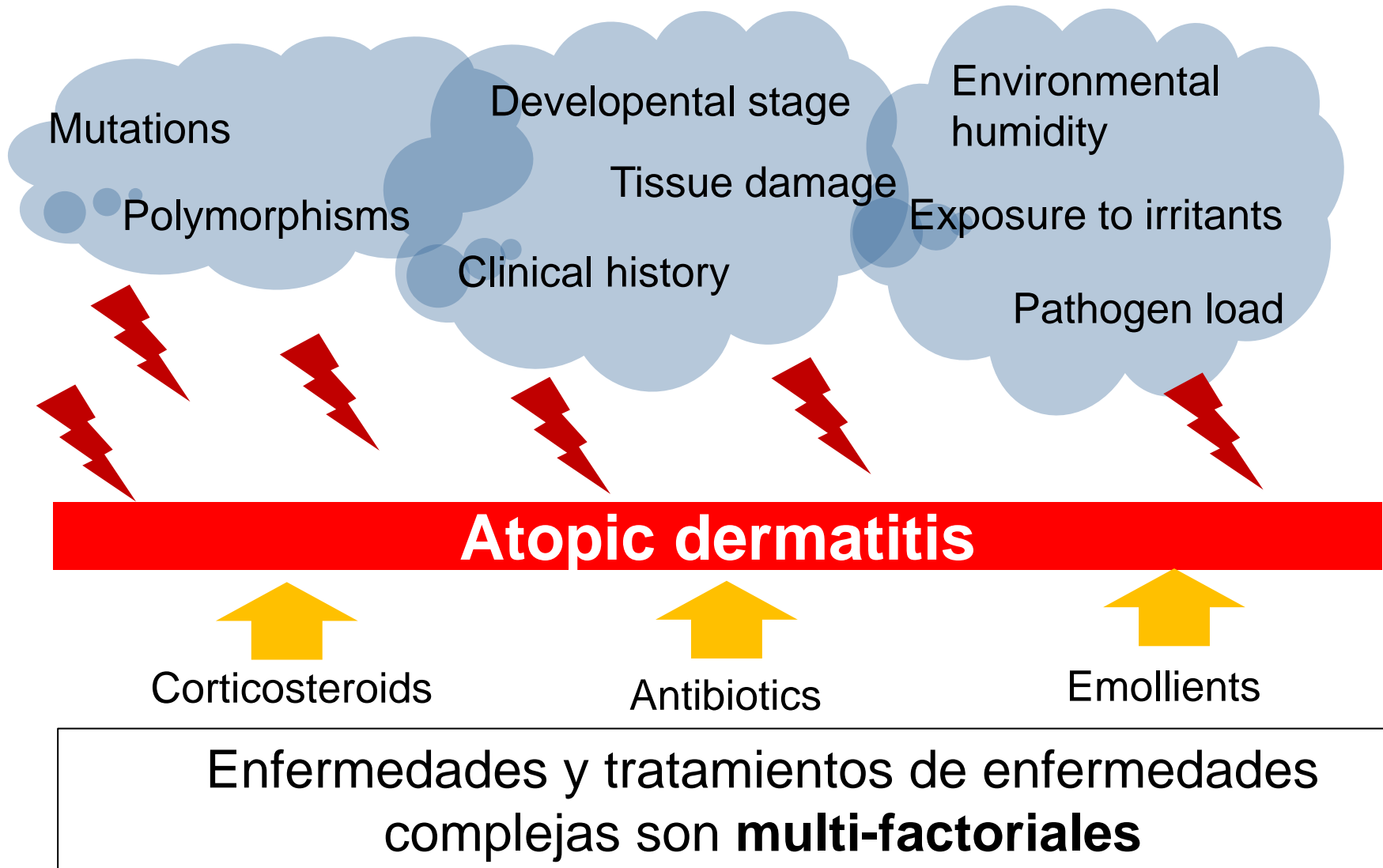
Biología de sistemas en biomedicina: Hacia un mejor entendimiento y prevención de enfermedades complejas

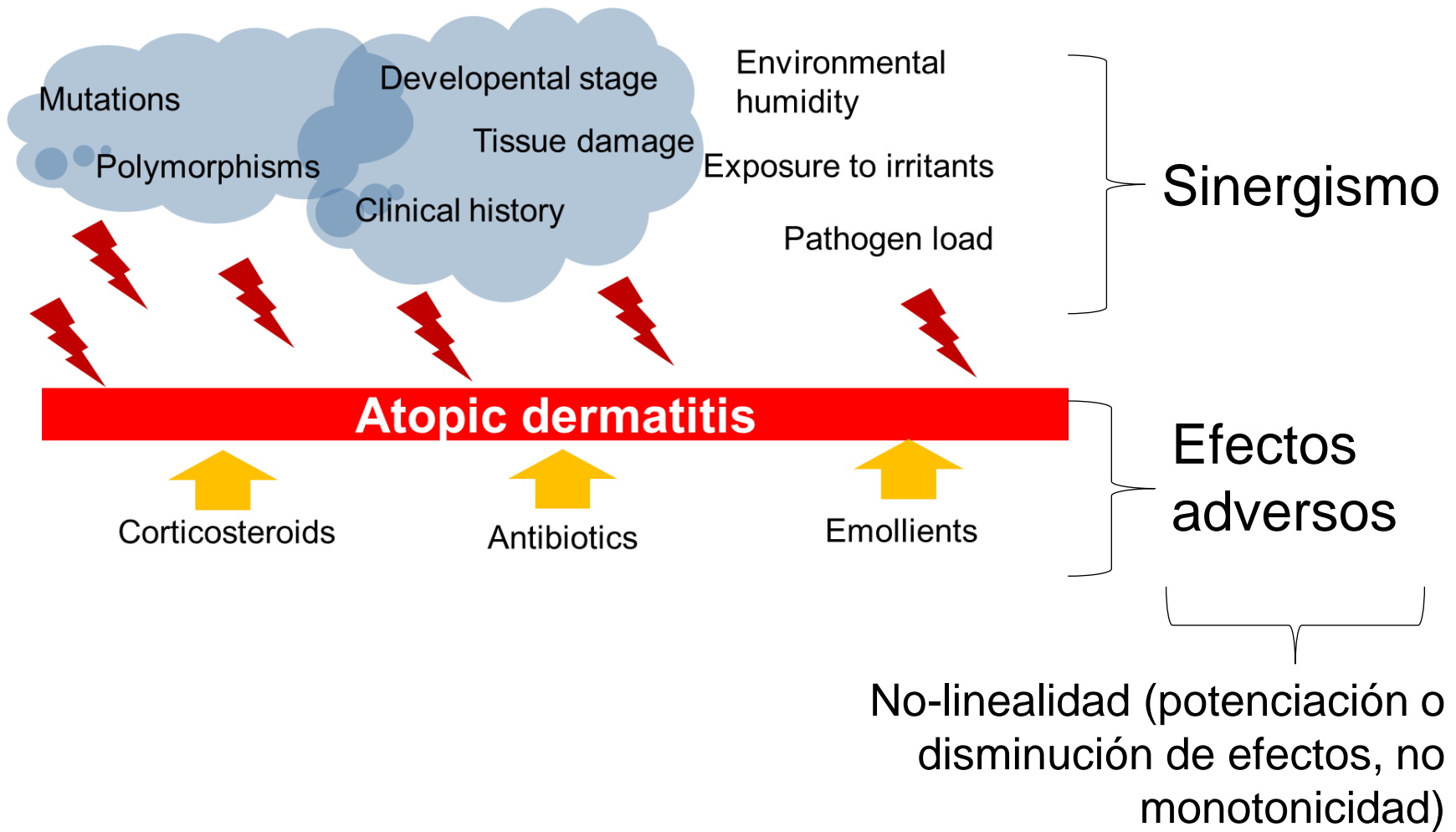
Elisa Domínguez Hüttinger

**Biología de sistemas en biología*,
¿por qué, para qué, cómo?**

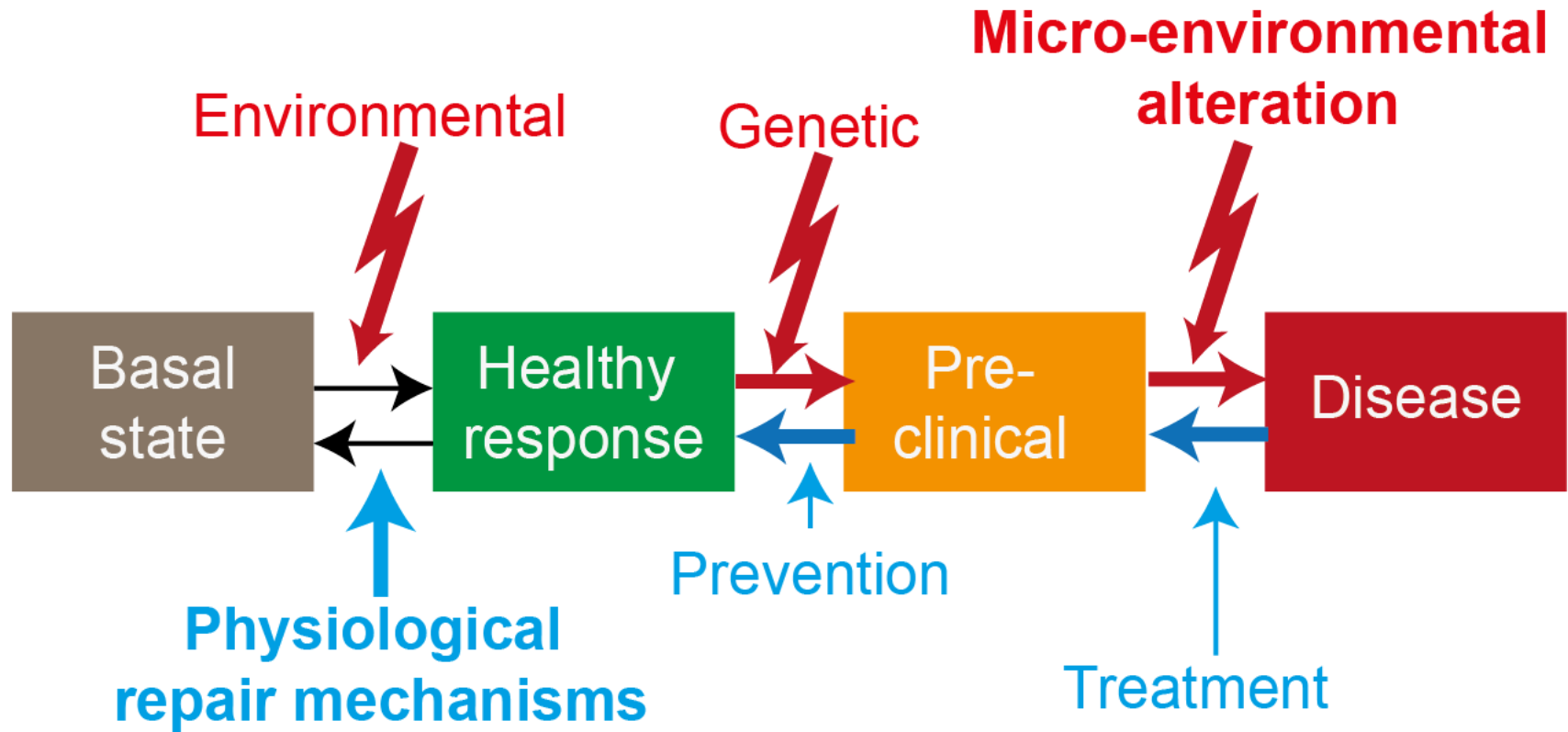
***biomedicina**

Necesidad de un enfoque **sistémico** en biomedicina



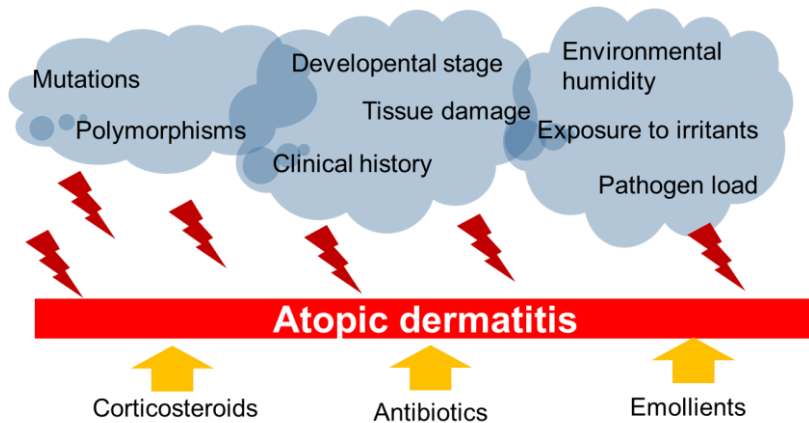


Necesidad de un enfoque **dinámico** en biomedicina

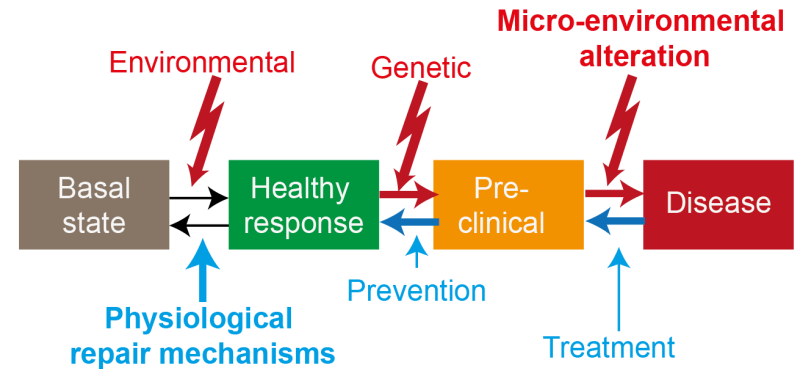


Empeoramiento **gradual** del fenotipo patológico

Enfermedades y tratamientos multi-factoriales

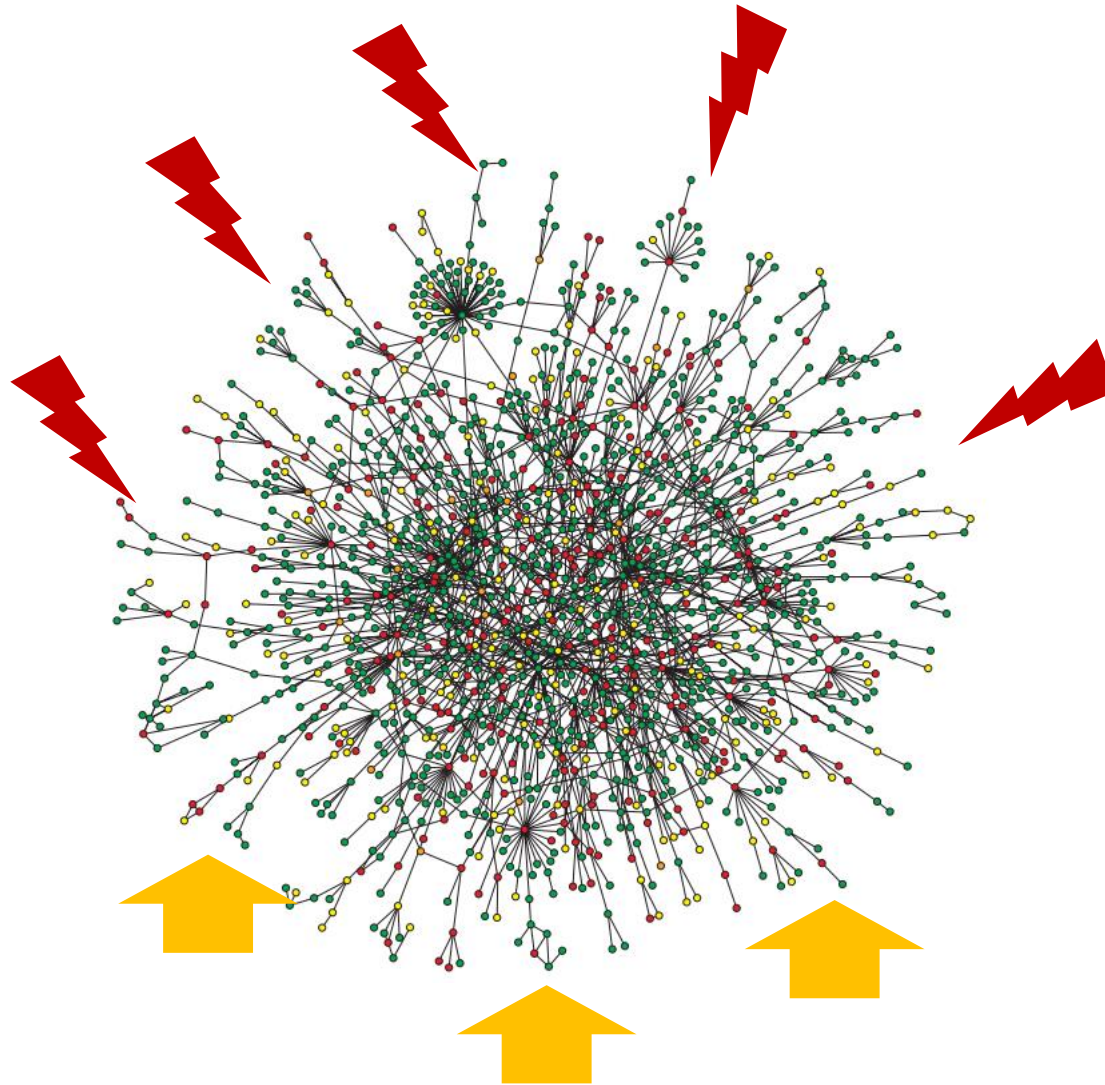


Procesos patológicos dinámicos



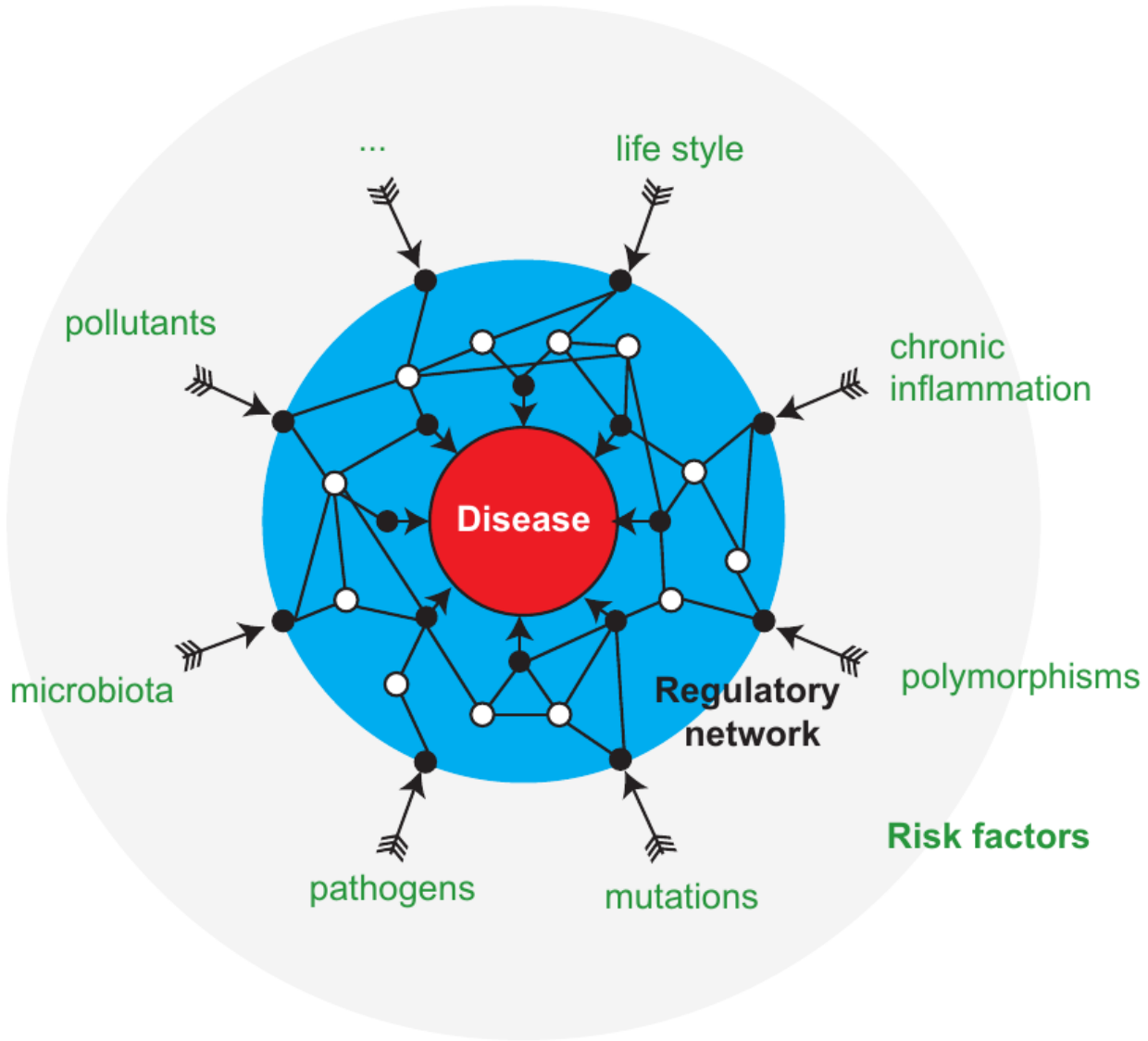
Resultado directo de interacciones entre componentes del sistema biológico:

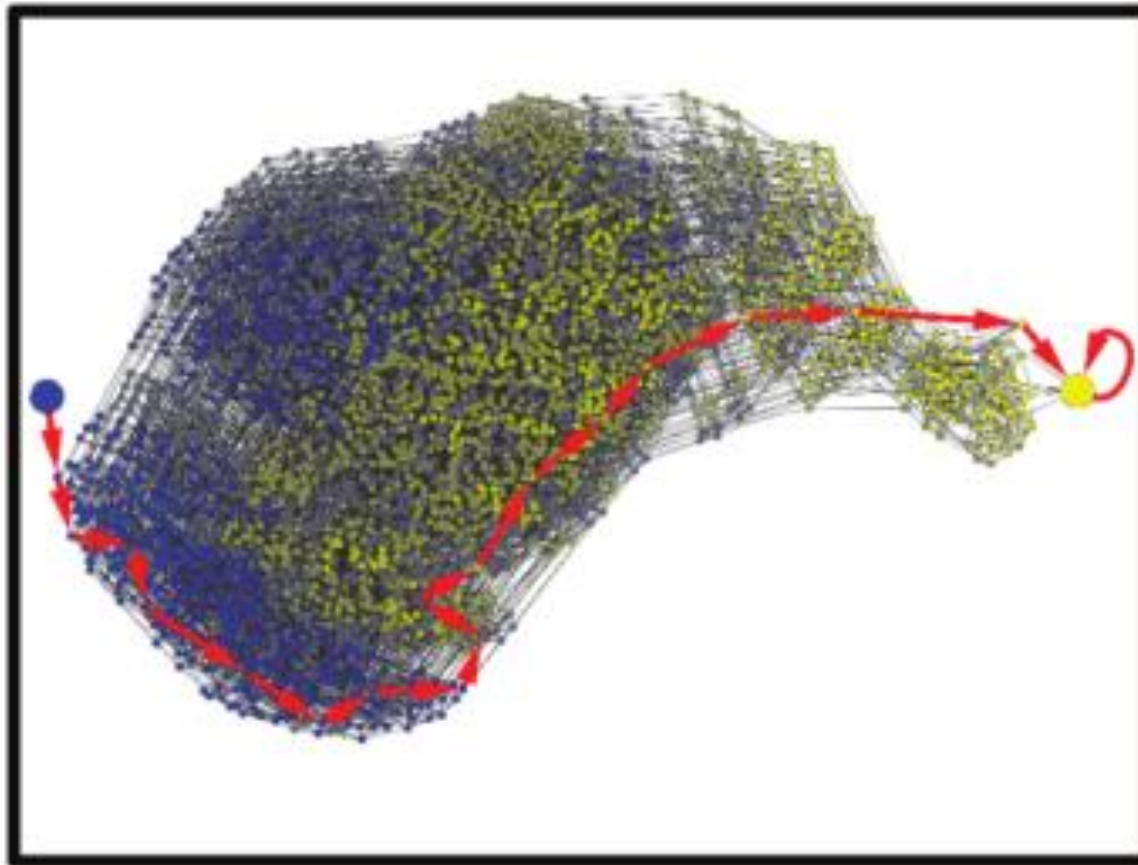
- Sinergismo entre factores,
 - efectos adversos y
- propagación gradual de perturbaciones



Modified from:

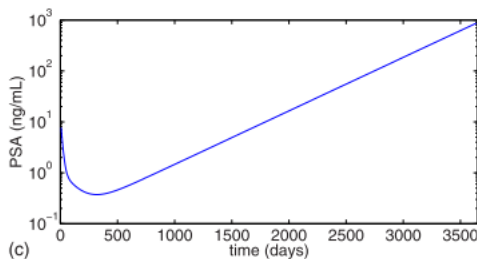
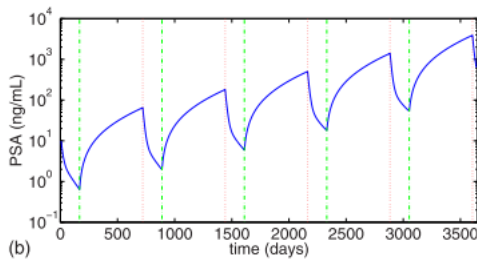
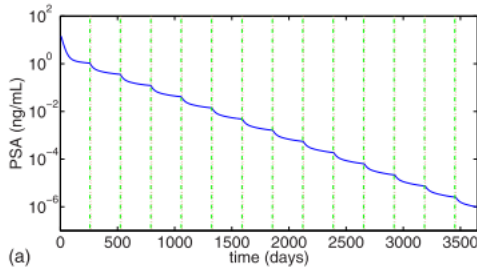
Barabási, A.-L., & Oltvai, Z. N. (2004). *Nature Reviews. Genetics*, 5(2), 101–13.





Steinway, S. N., Zanudo, J. G. T., Ding, W., Rountree, C. B., Feith, D. J., Loughran, T. P., & Albert, R. (2014). *Cancer Research*, 74(21), 5963–5977

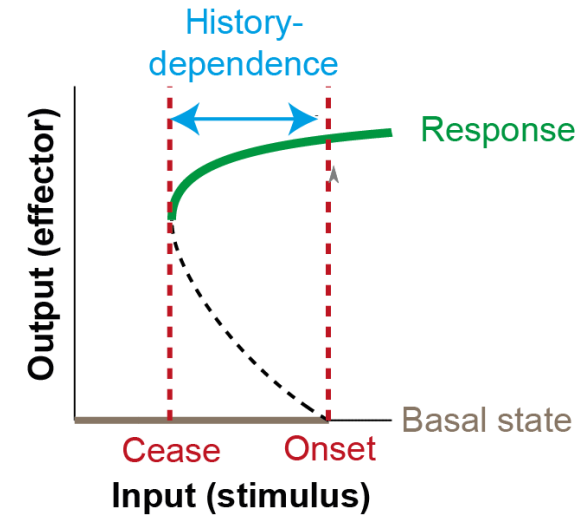
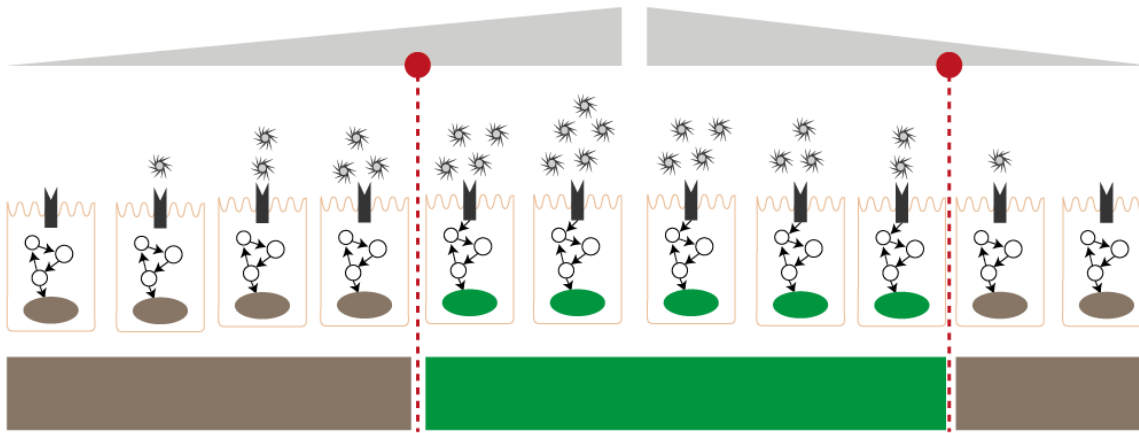
Necesidad de un enfoque **cuantitativo** en biomedicina



Hirata, Y., Bernardo, M., Bruchovsky, N., Aihara, K., Hirata, Y., Bruchovsky, N., & Aihara, K. (2013). Hybrid optimal scheduling for intermittent androgen suppression of prostate cancer. *Chaos*, 045125(2010). <http://doi.org/10.1063/1.3526968>

(1) Minimización de efectos adversos de tratamientos farmacológicos

Necesidad de un enfoque **cuantitativo** en biomedicina

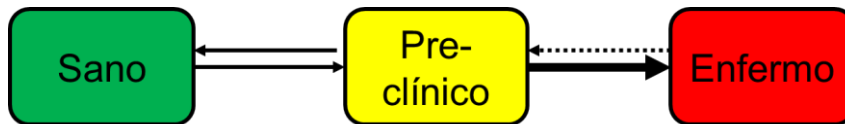


Threshold behaviour

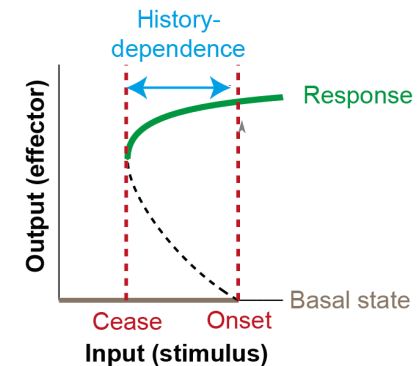
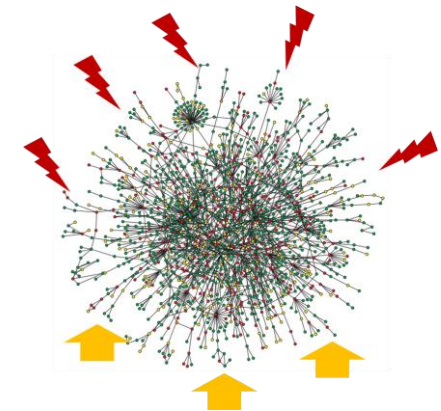
(2) Cambios cuantitativos pueden conllevar alteraciones cualitativas (fisiológicas o patológicas)

Recapitulando: Necesidad de un enfoque sistémico y cuantitativo que permita analizar:

- Causas y tratamientos multi-factoriales
- Dinámicas patológicas (y fisiológicas)



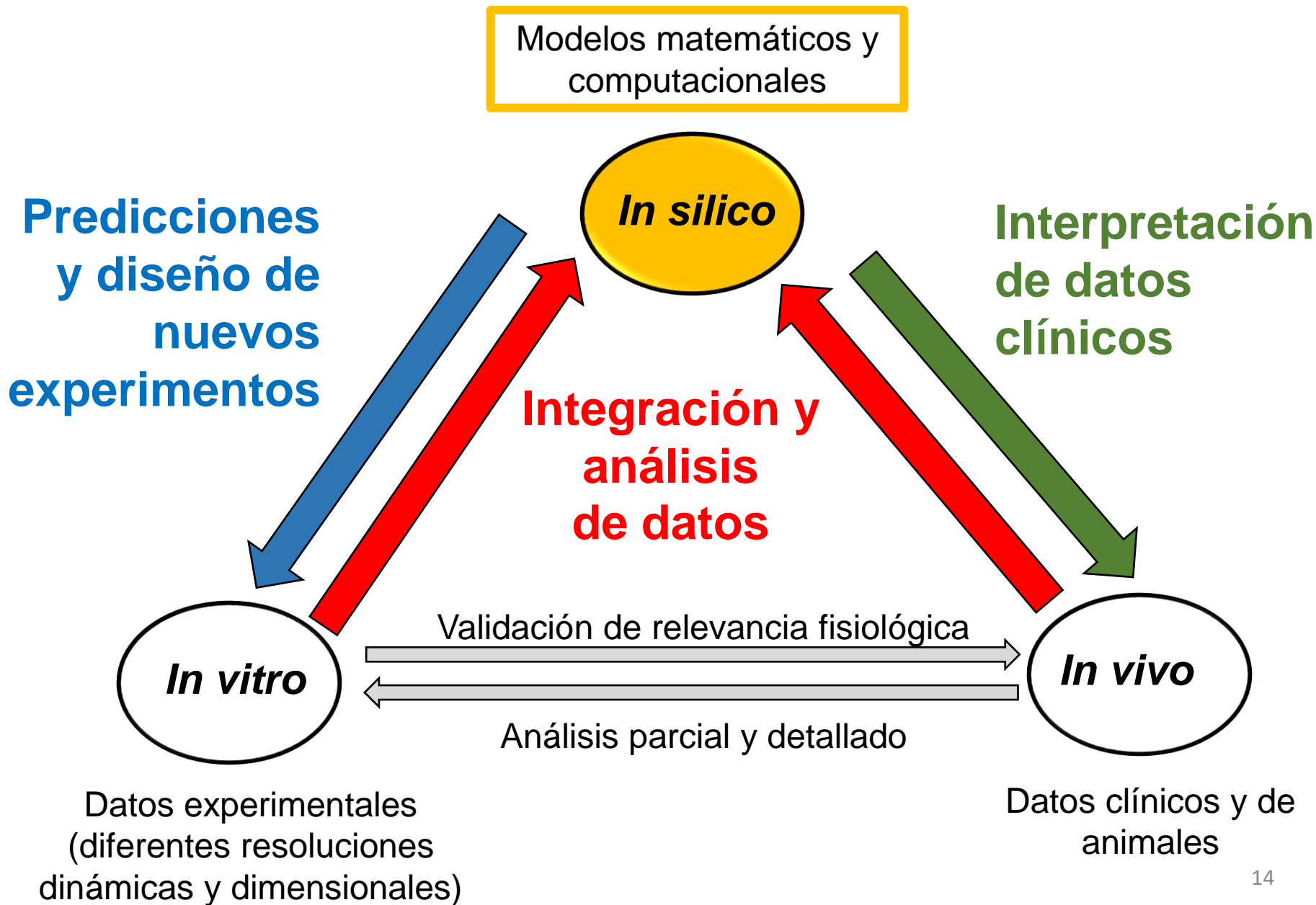
- Cambios cuantitativos que resulten alteraciones cualitativas



Retos actuales en el estudio de enfermedades complejas

**Biología de sistemas:
Un enfoque dinámico, integrativo y cuantitativo.**

Herramienta de análisis: Biología de sistemas



Can a Biologist Fix a Radio? — or, What I Learned while Studying Apoptosis



Fig. 1. The radio that has been used in this study.

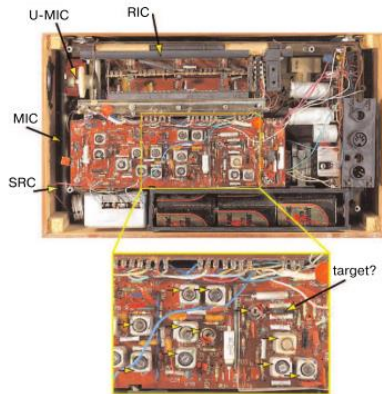


Fig. 2. The insides of the radio. See text for description of the indicated components. The inset is an enlarged portion of the radio. The horizontal arrows indicate tunable components.

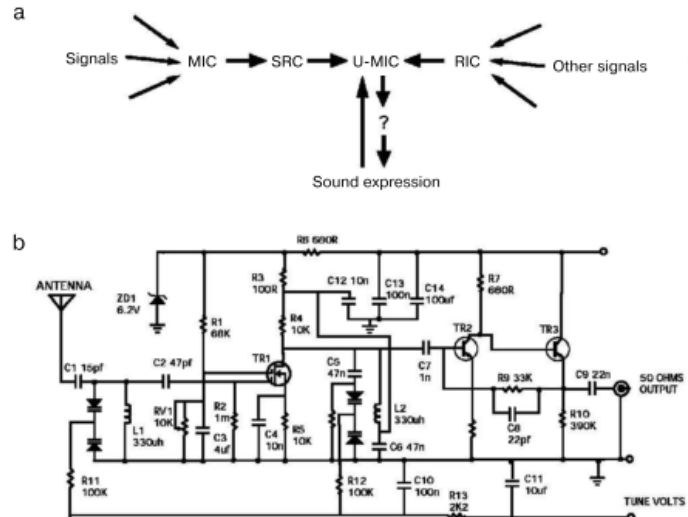


Fig. 3. The tools used by biologists and engineers to describe processes of interest: a) the biologist view of a radio. See Fig. 2 and text for description of the indicated components; b) the engineer view of a radio (please note that the circuit diagram presented is not that of the radio used in the study; the diagram of the radio was lost, which, in part, explains why the radio remains broken).

Lazebnik, I. (2003).. *Biochemistry*, 12(12).

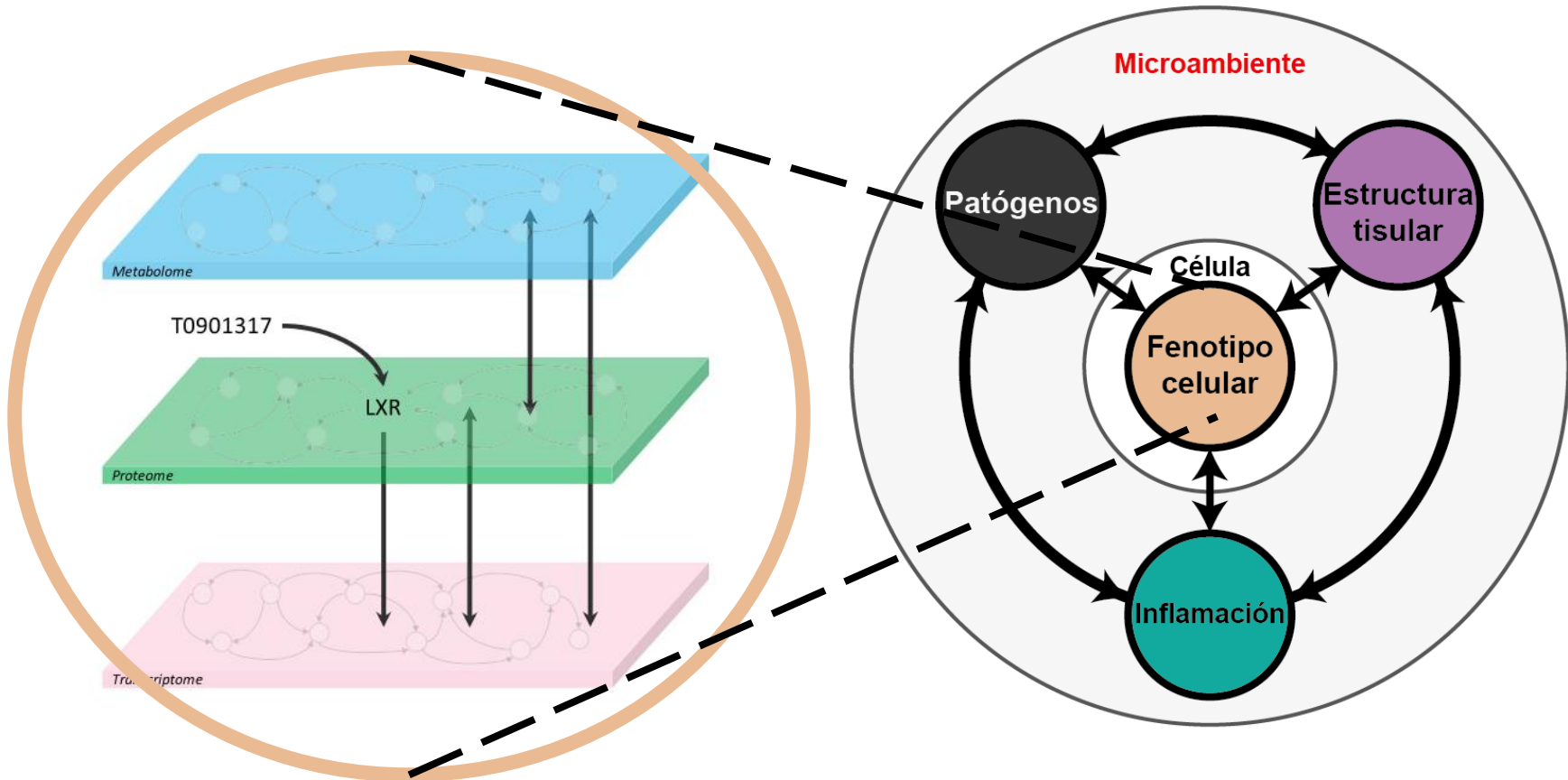
¿Cómo?

“Metodología”

- Integración de datos.
- Reproducción de los diferentes estados cualitativos del sistema...
- ...y de las dinámicas de transición entre estados.
- Emplear algoritmos de optimización para maximizar o minimizar la convergencia a cierto estado.

Retos

Múltiples escalas temporales



Modificado de: Tiemann, C. a.,... van Riel, N. a W. (2013). *PLoS Comp* 9(8).

“A developing organism is a dynamical system with a dynamical structure.”

Modelación dinámica de procesos patológicos y fisiológicos:

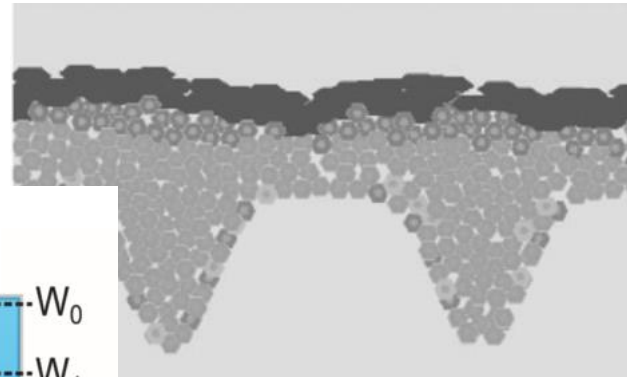
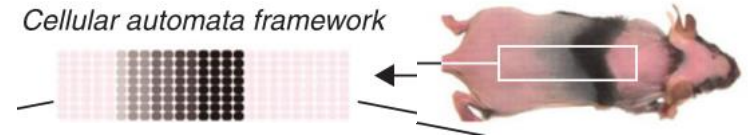


René Magritte, "Clairvoyance"

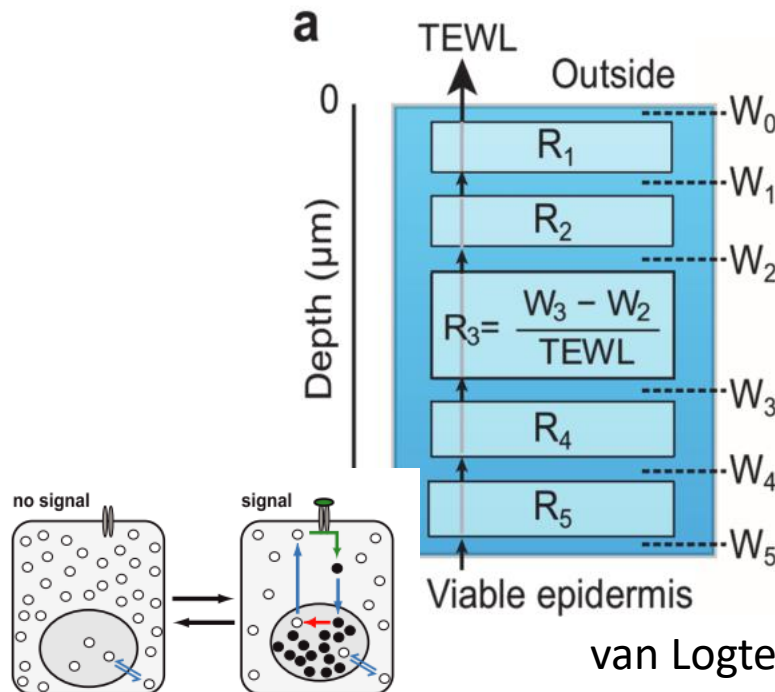
Predecir para prevenir

► [tratamiento y detección temprana]

Múltiples escalas espaciales



Baker, R. E., & Murray, P. J. (2012). *Curr Op Gen Dev*, 22(6), 607–12.

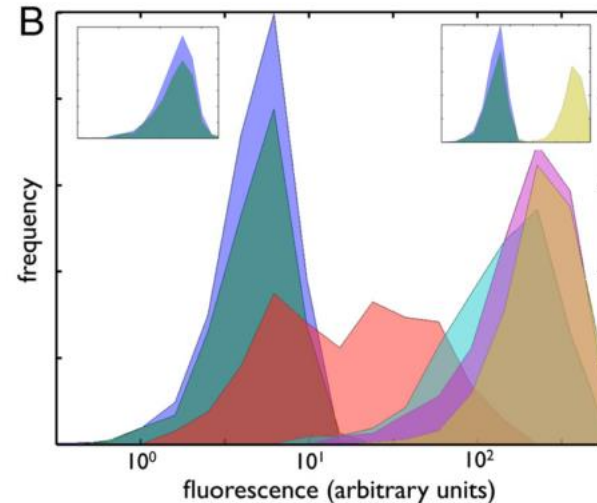
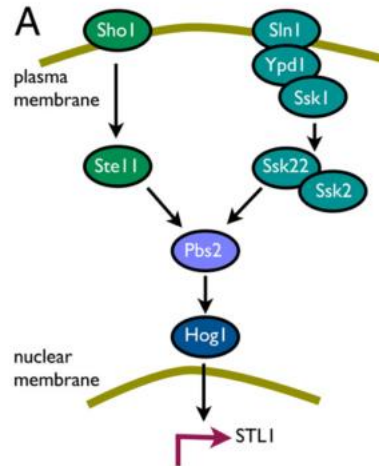
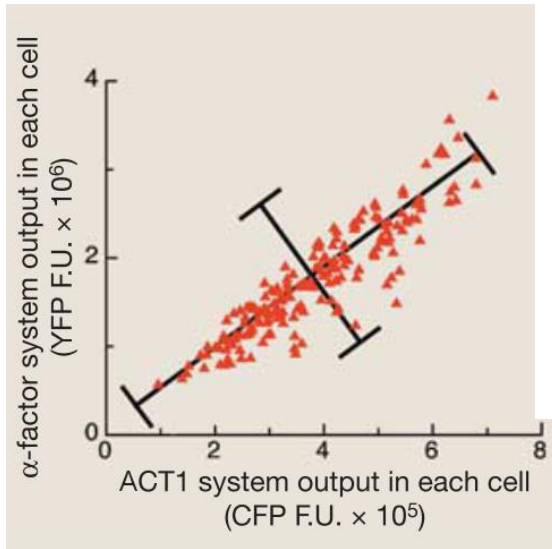


Grabe, N., & Neuber, K. (2005) *Bioinformatics*, 21(17), 3541–7.

van Logtestijn, M. D. a., Domínguez-Hüttinger, E., Stamatas, G. N., & Tanaka, R. J. (2015). *Plos One*, 10(2),

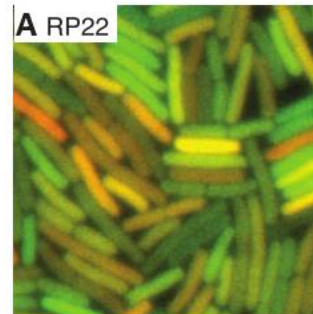
Schmierer, B., Tournier, A. L., Bates, P. a., & Hill, C. S. (2008). *PNAS*, 105(18).

Múltiples fuentes de variabilidad



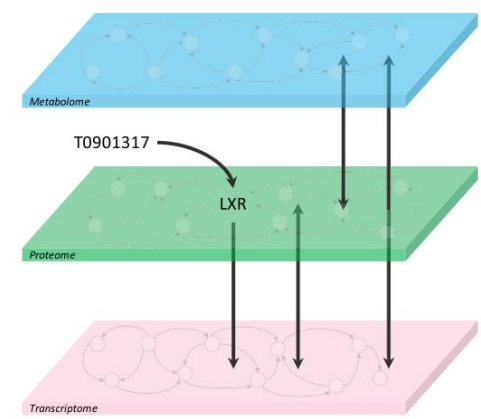
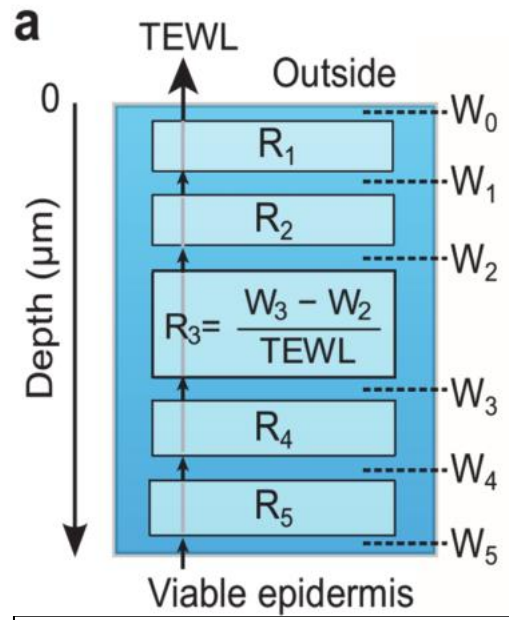
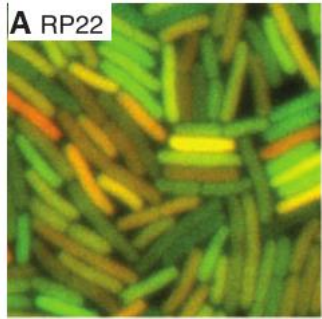
Bowsher, C. G., & Swain, P. S. (2012). *PNAS*, 109(20).

Colman-lerner, A., Gordon, A., Serra, E., Chin, T., Resnekov, O., Endy, D., ... Brent, R. (2005). *Nature*, 437

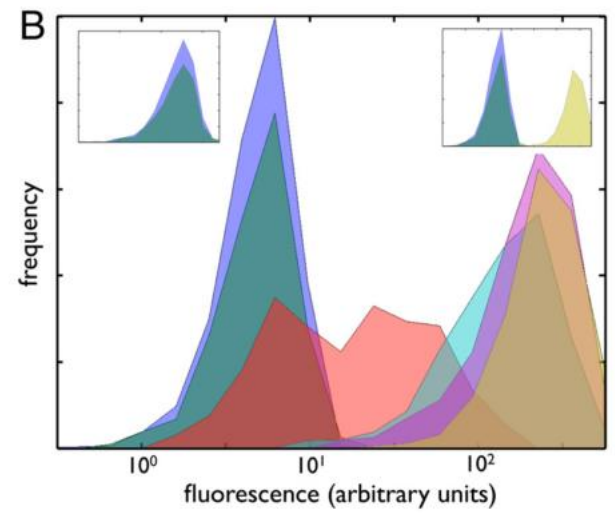


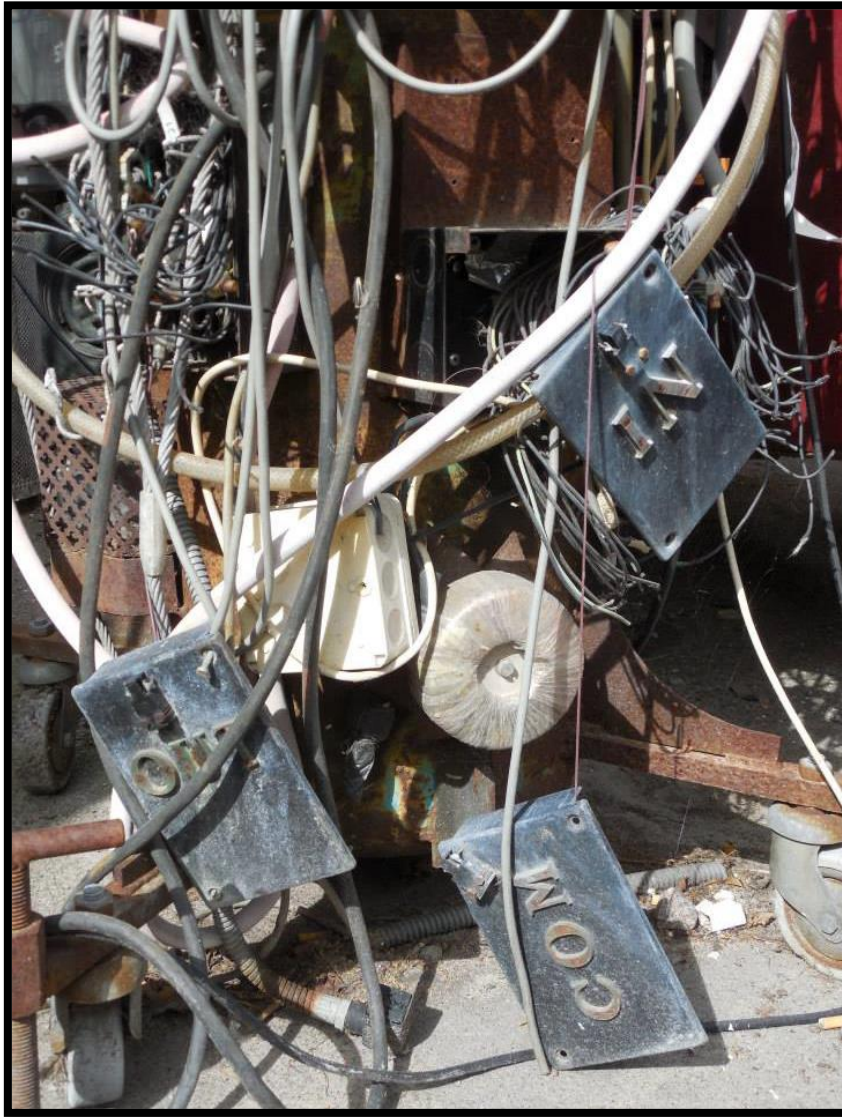
Elowitz, M. B., Levine, a J., Siggia, E. D., & Swain, P. S. (2002). *Science*, 297(5584), 1183–1186.

+ Ruido experimental, variabilidad entre tipos celulares, contexto celular, fluctuaciones estocásticas...

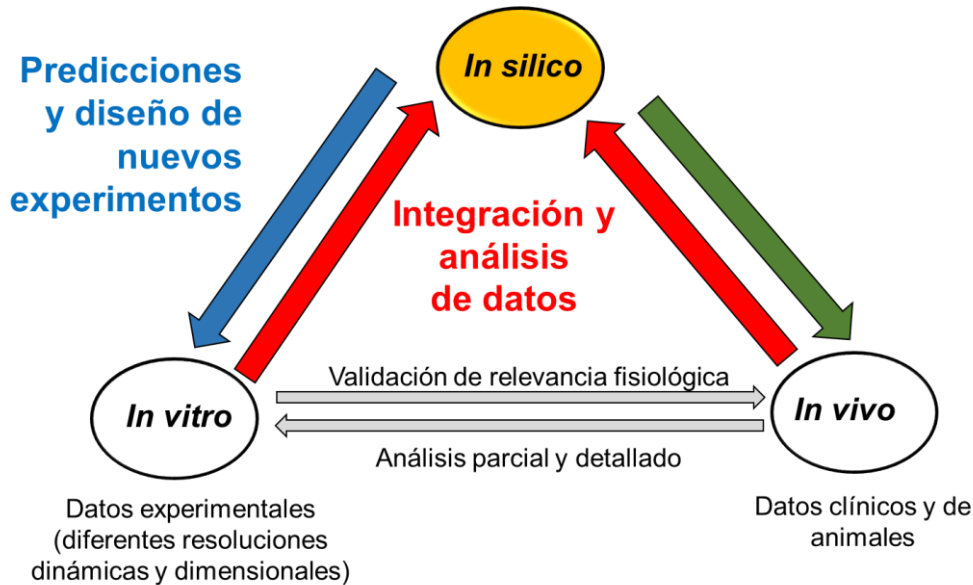


... simultáneamente.





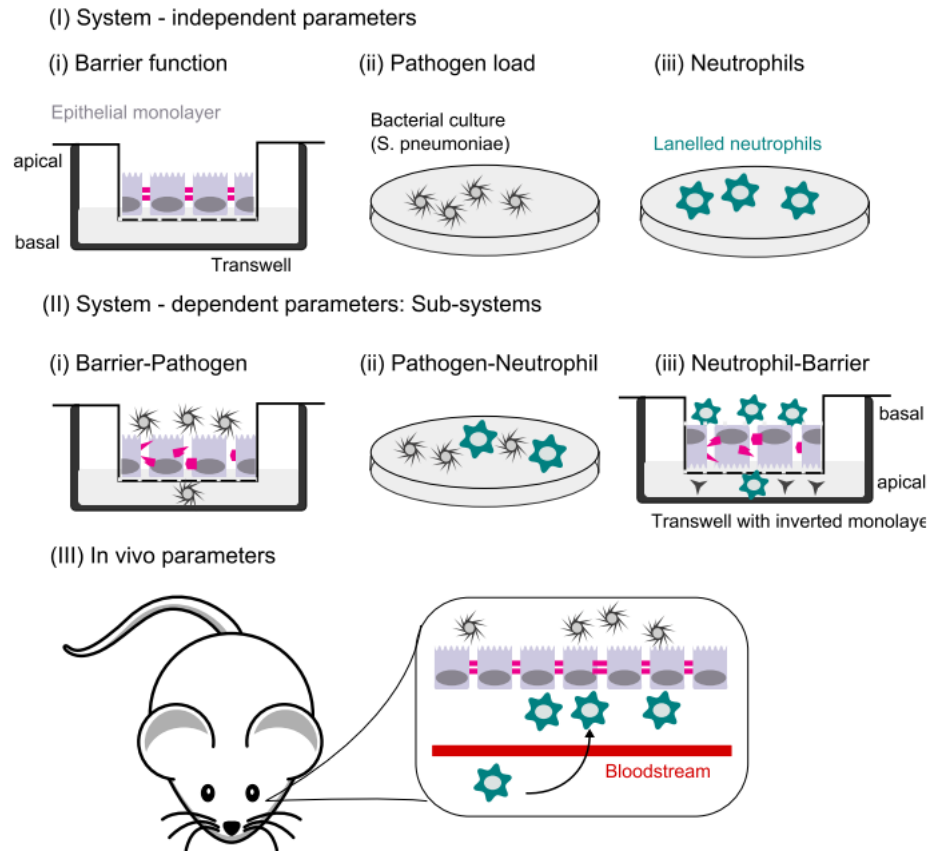
Biología de sistemas para la integración y análisis de datos, considerando la heterogeneidad temporal, espacial y “aleatoria”



- Conciliación de datos *in vivo* e *in vitro* (diferentes resoluciones dinámicas y cuantitativas).
- Heterogeneidad de condiciones experimentales
- Inconsistencia entre datos
- Paradoja: Hay simultáneamente una cantidad abrumadora y una falta de datos

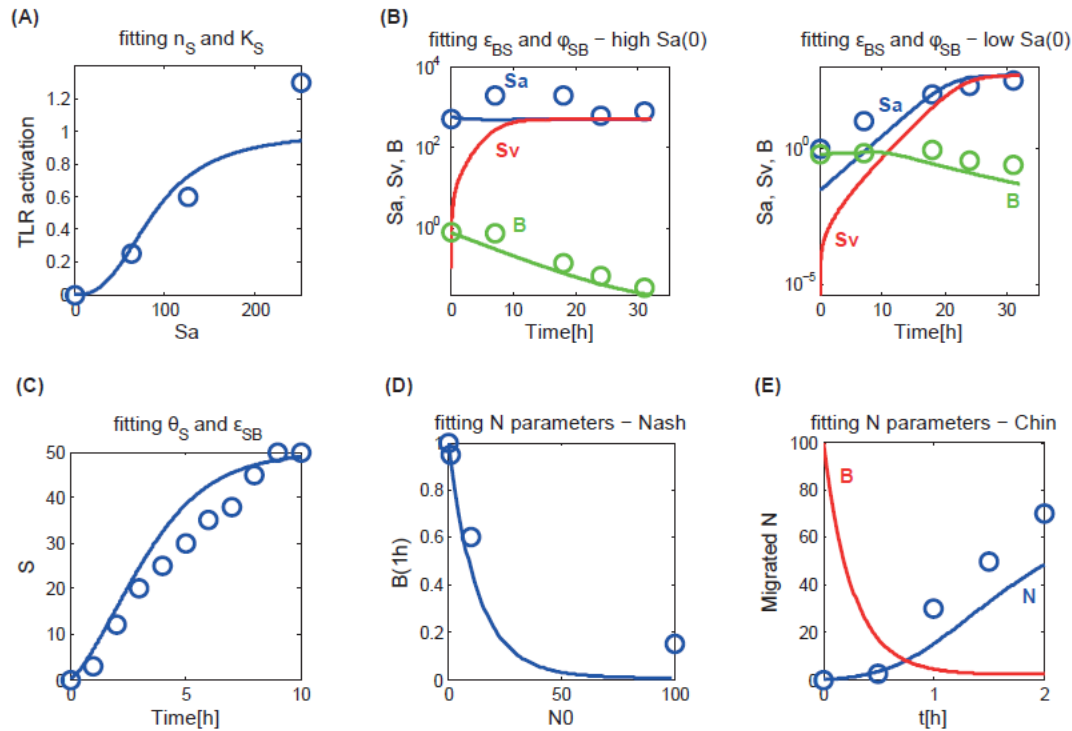
No es trivial... pero absolutamente necesario para analizar los datos y pasar de una biología descriptiva, a una predictiva.

Ejemplo: Integración de datos para entender infecciones por *S. pneumoniae*

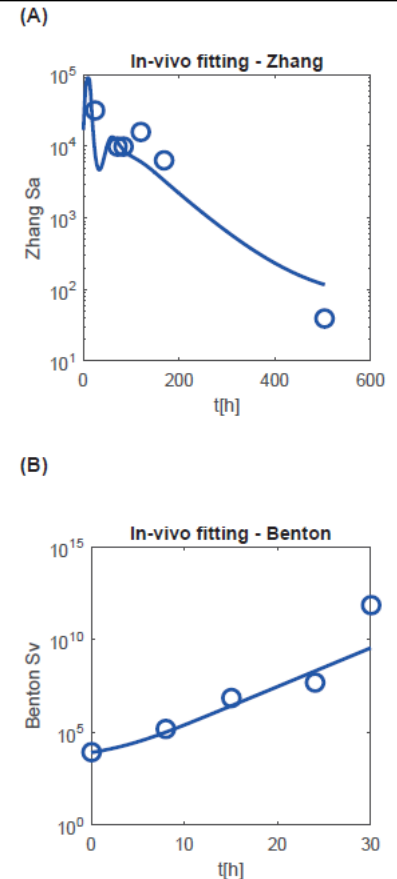


Domínguez-Hüttinger, E. (2015). *Mathematical modelling of epithelium homeostasis.*

In vitro



In vivo



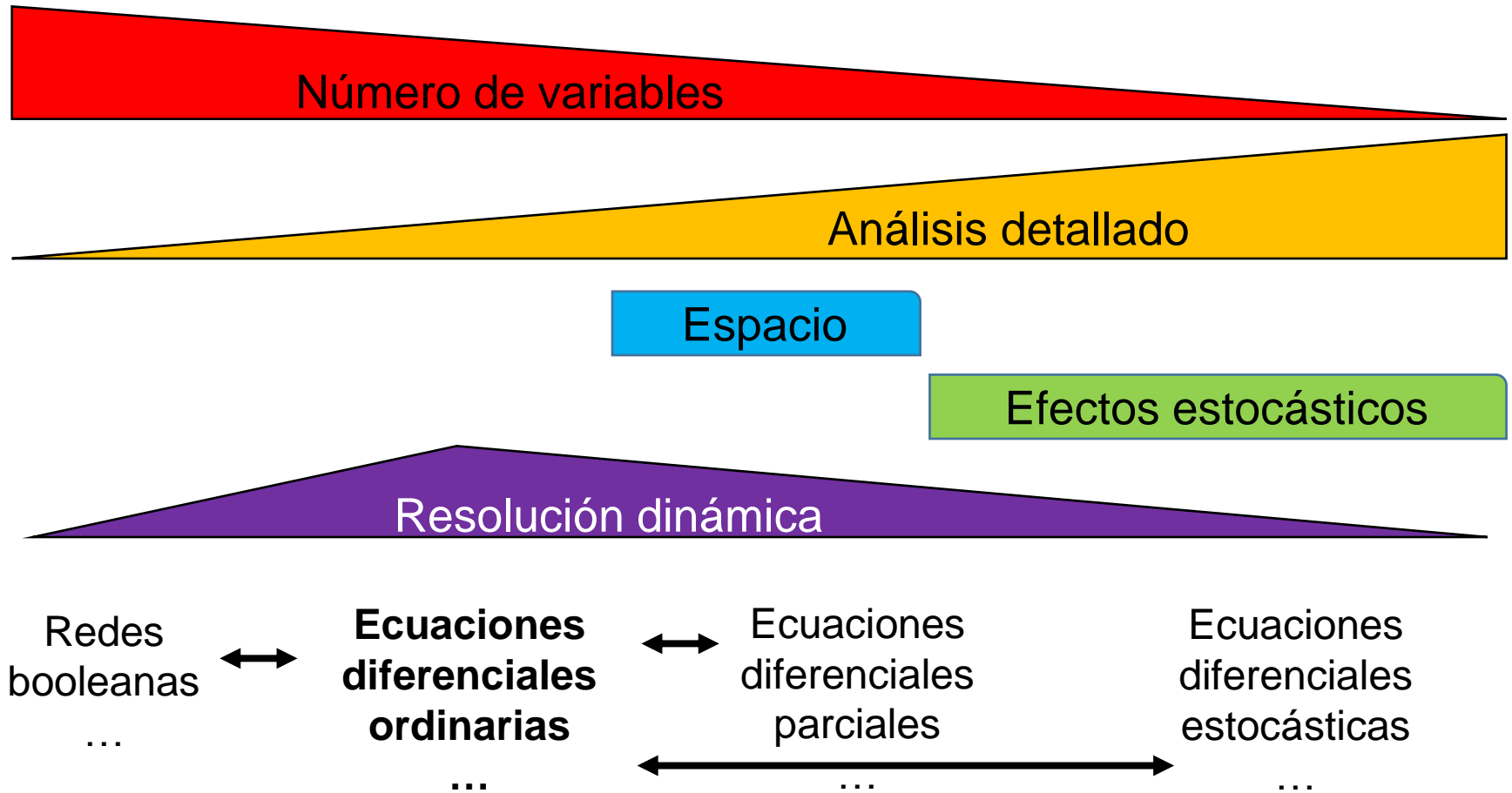
Modificado de: Domínguez-Hüttinger, E., Boon, N., Buckle, G., Clarke, T., & Tanaka, R. (under review for *Frontiers in Physiology*).

Diferencias en escalas temporales

Cambios fenotípicos (lentos) emergen de interacciones dinámicas entre redes de regulación bioquímica que operan a nivel celular y el (micro)-ambiente.

Formalizar para integrar

Modelos matemáticos mecanicistas



**Elección del formalismo:
Depende de la pregunta y de los tipos de datos**

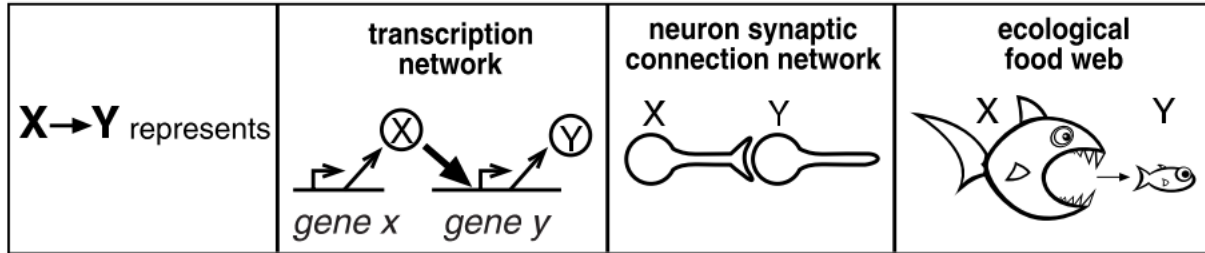
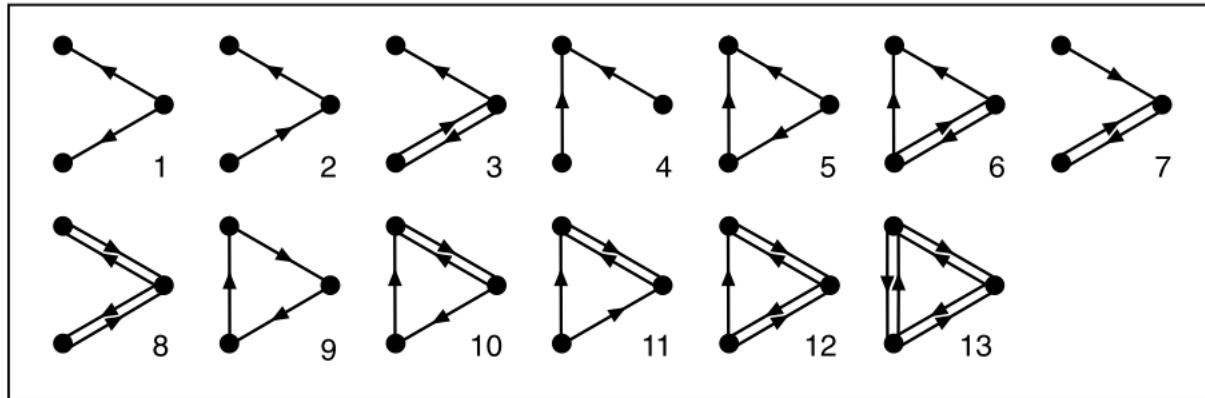
Empecemos por descomponer el sistema...



... y caracterizar sus partes elementales.



Nathan Sawaya, "yellow"

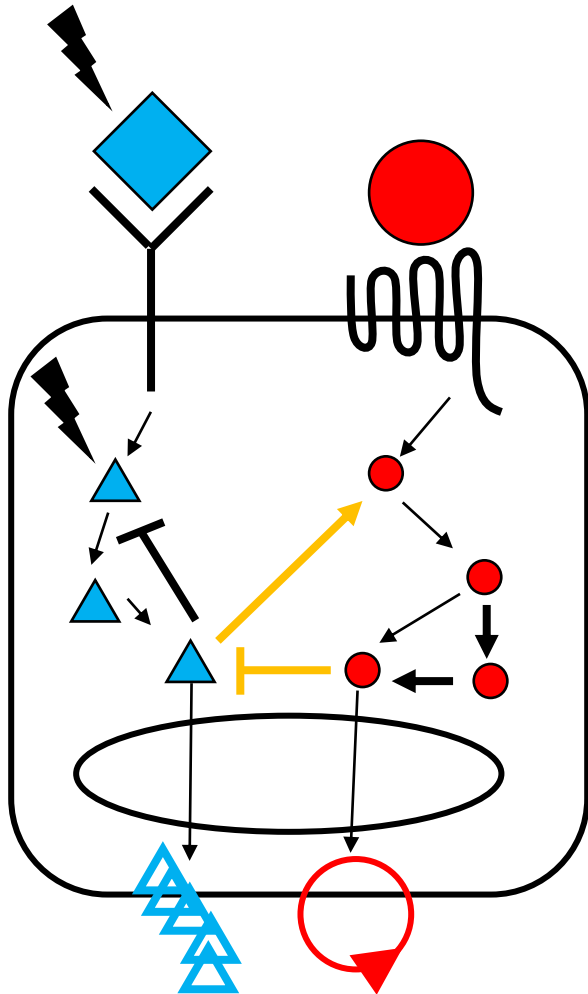
A**B**

Milo, R., Shen-Orr, S., Itzkovitz, S., Kashtan, N., Chklovskii, D., & Alon, U. (2002). *Science*, 298(5594), 824–827.

Módulos y motivos regulatorios.

La célula como procesador de información

Procesamiento de señales y toma de decisiones: Cambios ambientales – cambios fenotípicos



Entradas: ligandos

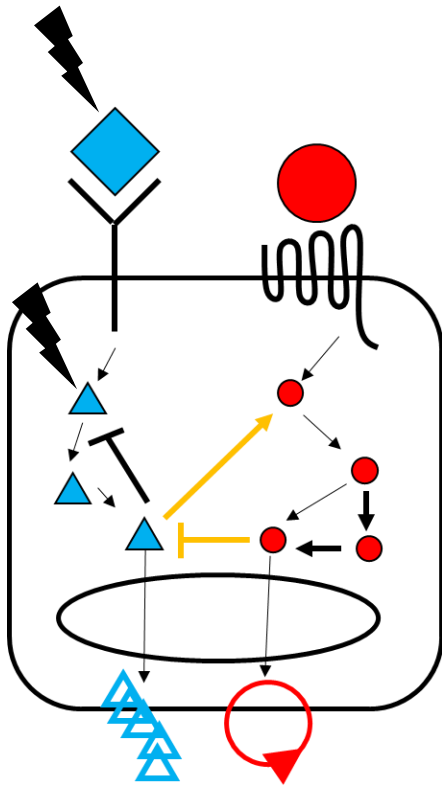
Sensores: receptores

Procesamiento de señales:
vías de señalización

Perturbaciones: Mutaciones y
fluctuaciones ambientales

Salidas: cambios fenotípicos

Retos que requieren un enfoque sistémico, formal y cuantitativo



Medios ambientes complejos

- Compuestos
- Cambiantes
- Históricos

Limitada fidelidad de los sensores

Regulación y control de la maquinaria de procesamiento de señales

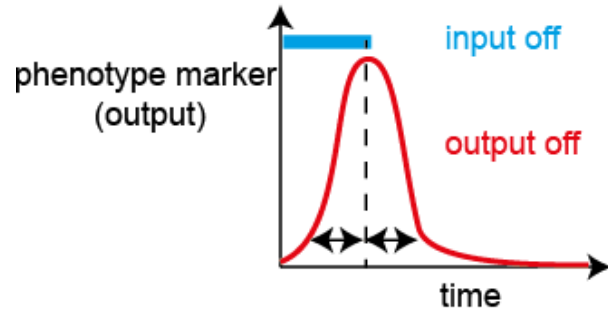
- *Crosstalk*
- Asas de retroalimentación
- Diferentes escalas temporales

Robustez ante perturbaciones

Respuestas fenotípicas no lineales

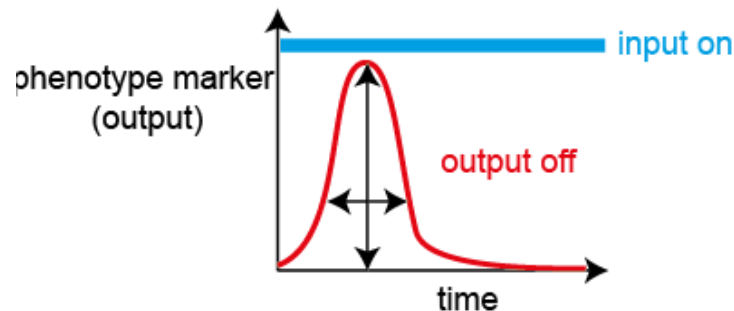
- *Switcheo*, respuesta umbral
- No-monotonicidad
- Osciladores

Papel de las asas de retroalimentación

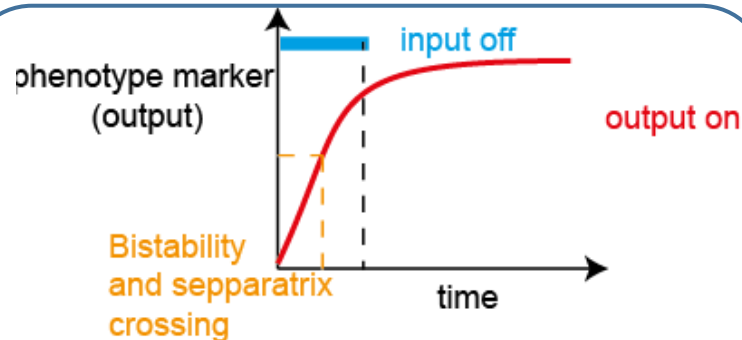


Linearly following the input conditions (measurable indexes (as a function of input): time-to-maximum and time-to-relaxation)

**If A then B (with delay):
Simplest logic regulatory rule***



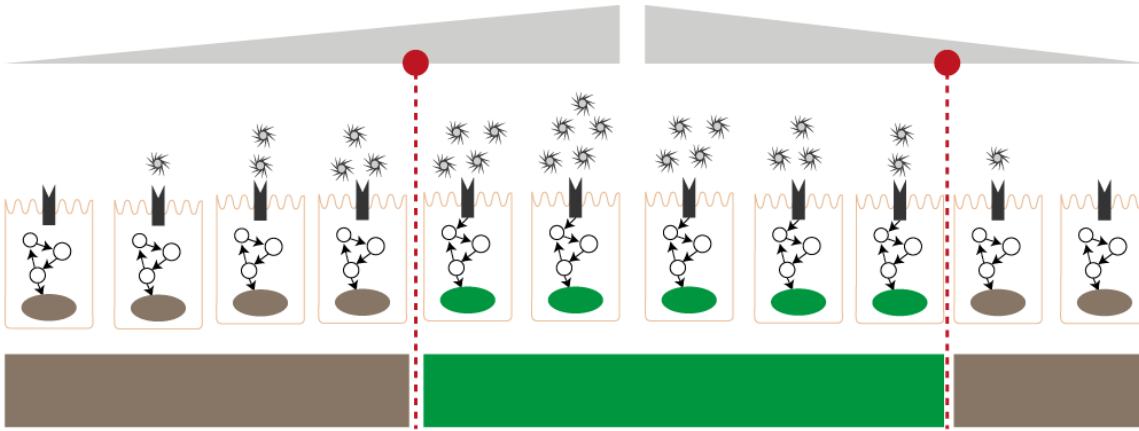
Negative feedback decreases output even under persisting input (indexes (as a function of input): amplitude and frequency of the transient response)



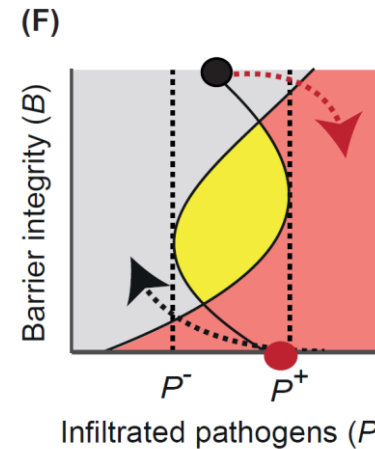
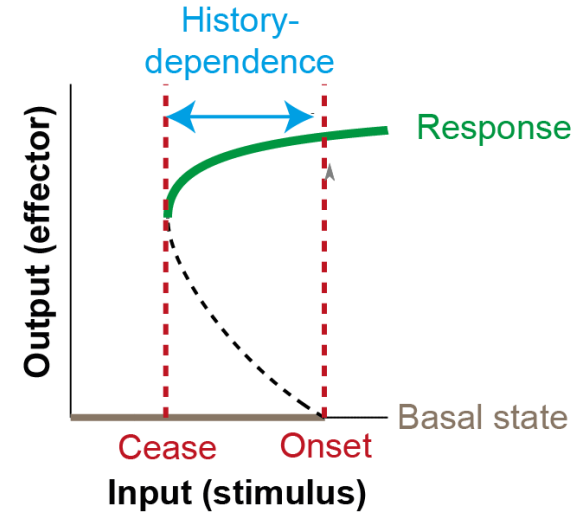
Positive feedback fixes a phenotype marker even after the removal of the input (indexes as a function of input: time-to-separatrix)

Atractores

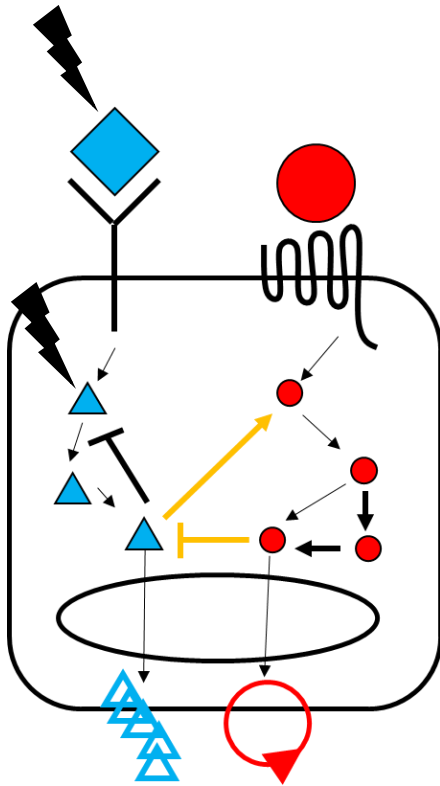
Switcheo, histéresis y cuencas de atracción



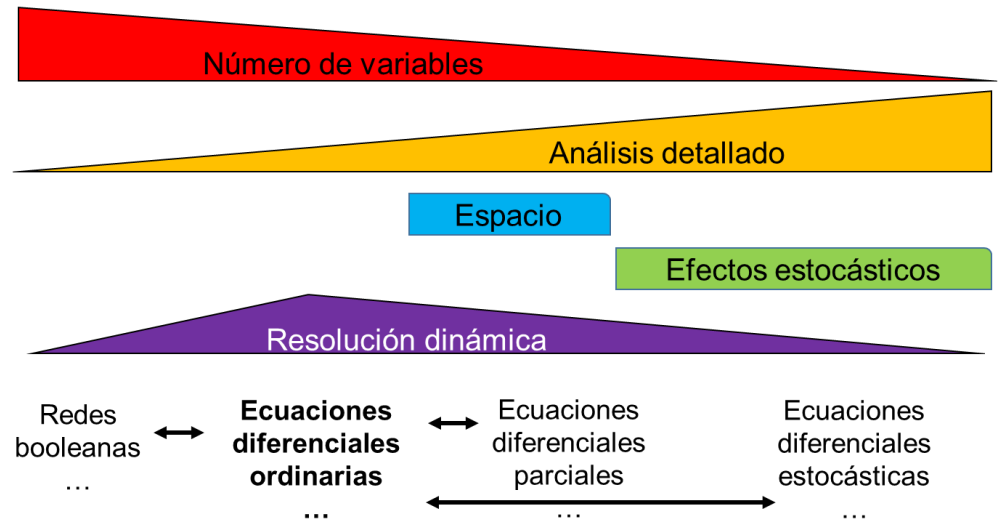
Threshold behaviour



¿Qué formalismo elegir para representar la Red de Regulación?



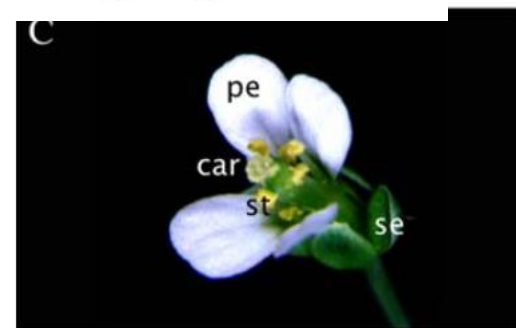
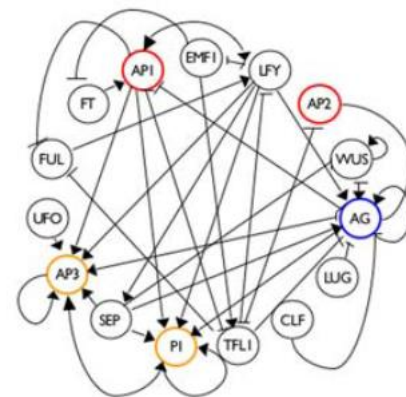
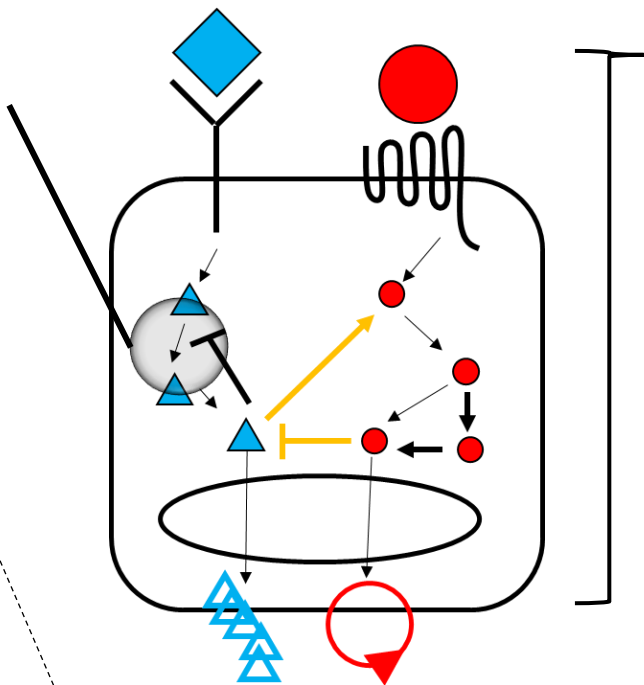
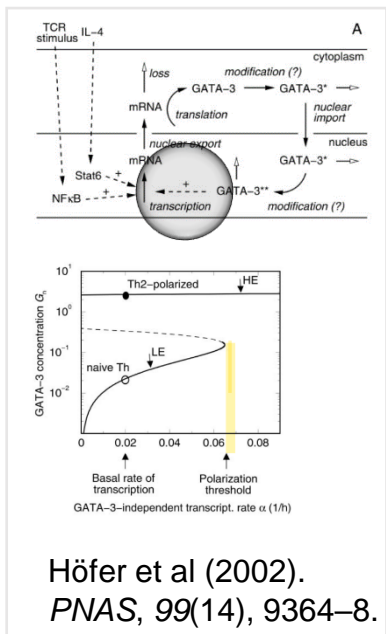
Modelos matemáticos mecanicistas



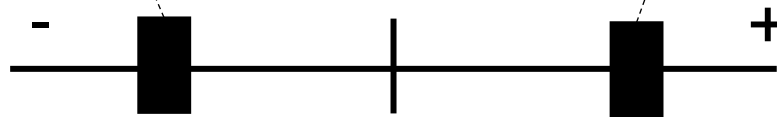
Elección del formalismo:
Depende de la pregunta y de los tipos de datos

Locales:
Sutileza y
reversibilidad (?)

Globales:
Alteración en la
identidad celular



Álvarez-Buylla et al (2008). *PLoS ONE*, 3(11).



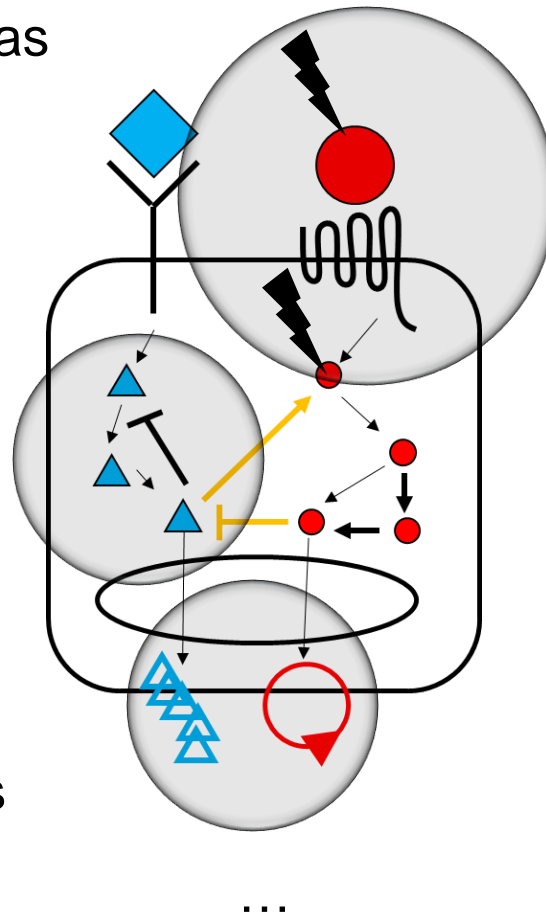
Aumento en la resolución: *Zoom in or zoom out*

Preguntas abiertas

Efecto de perturbaciones múltiples (genéticas y ambientales)

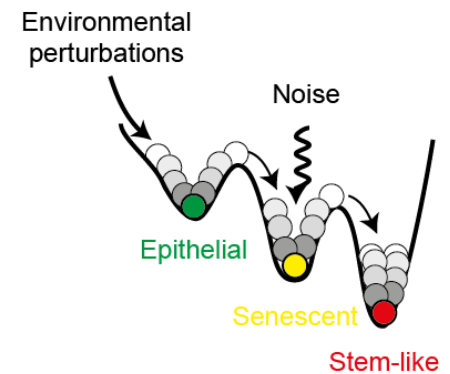
Papel funcional de las asas de retroalimentación

Elección fenotípica ante estímulos contradictorios (compuertas lógicas)



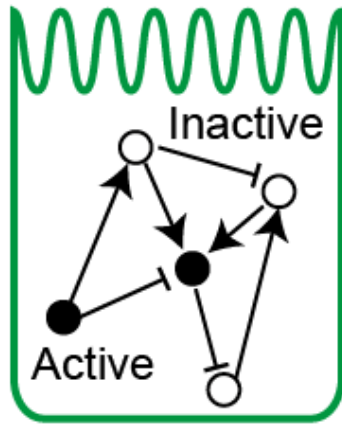
Fenotipos como atractores globales

Core regulatorio subyacente al paisaje epigenético

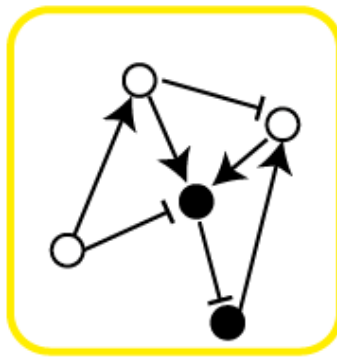


A contestar con biología de sistemas

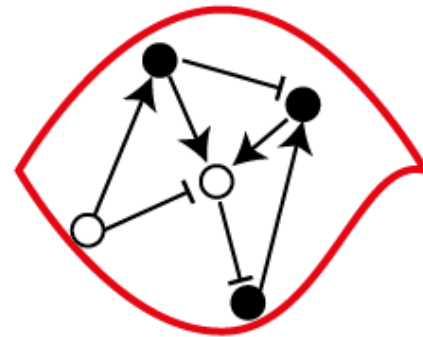
Cambios fenotípicos globales



Epithelial



Senescent



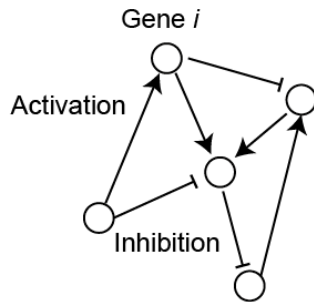
Stem-like

Davila-Velderrain *et al*, 2016

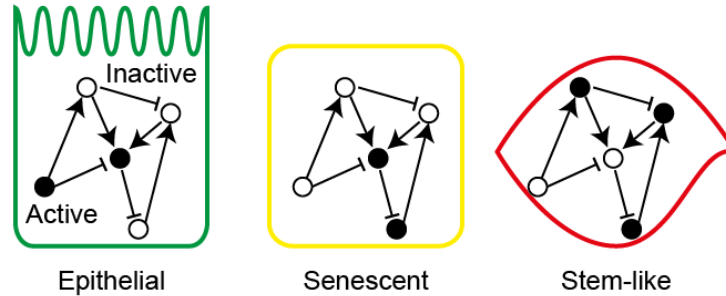
Y duraderos

Fenotipos celulares como atractores: Exploración de la multi-estabilidad del sistema

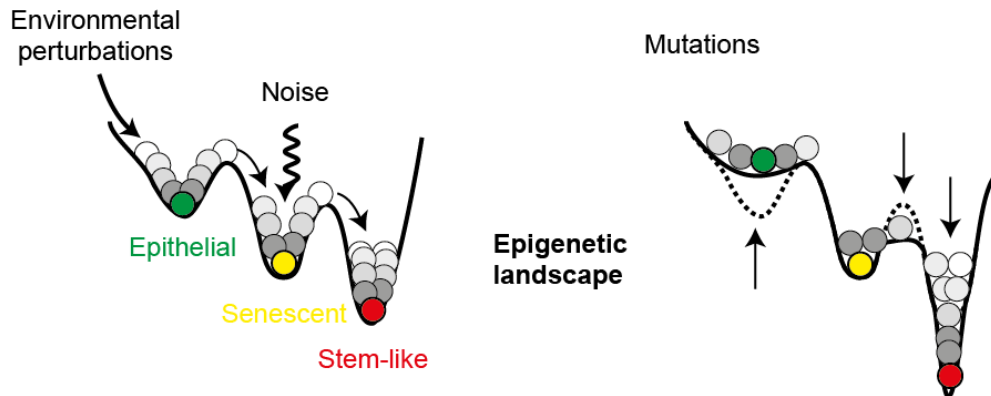
(A) Data integration into a GRN



(B) GRN attractors correspond to cellular phenotypes



(C) Environmental perturbations, stochastic fluctuations and mutations can favor phenotypic transitions

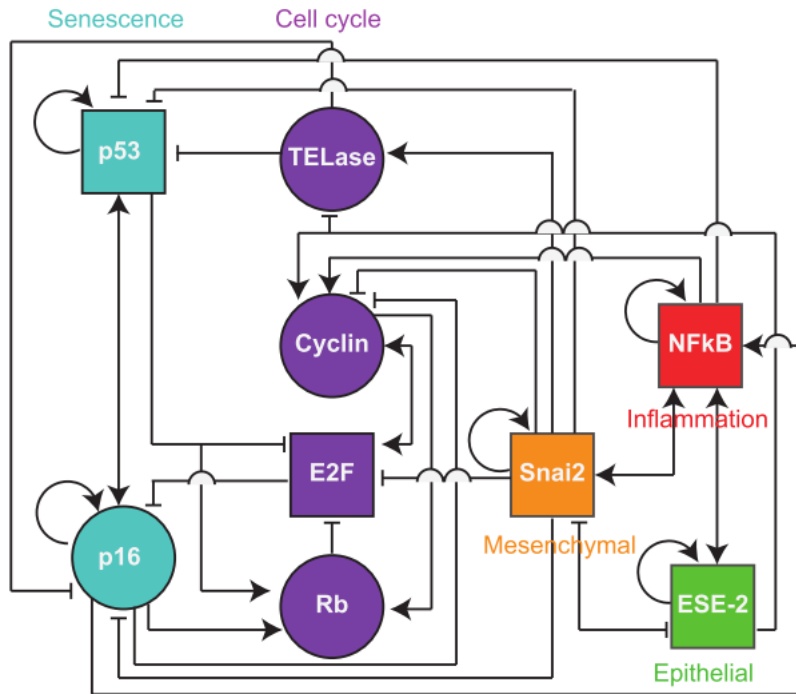


Davila-Velderrain *et al*, 2016

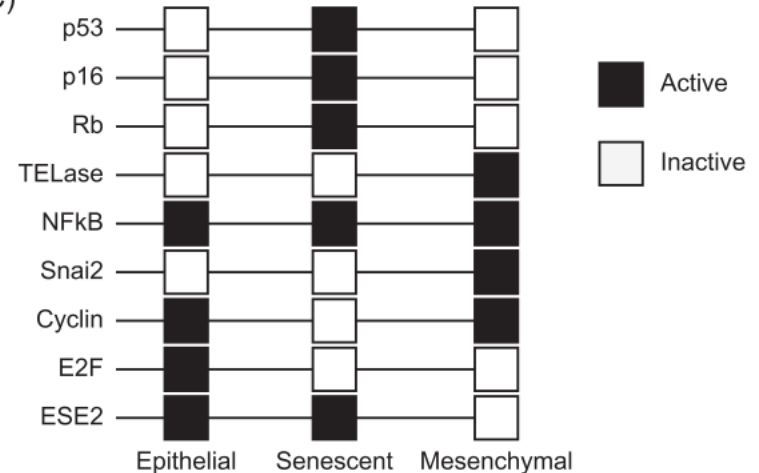
Topología de la salud

Reconfiguración de los patrones de expresión: Cambios “irreversibles” en la identidad celular

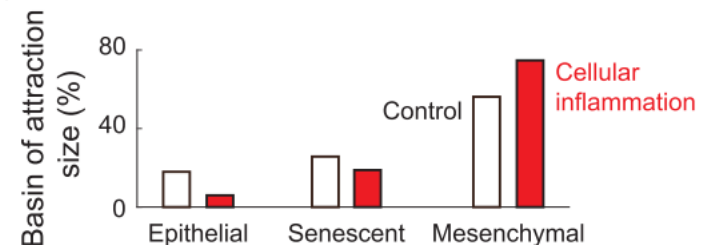
(B)



(C)

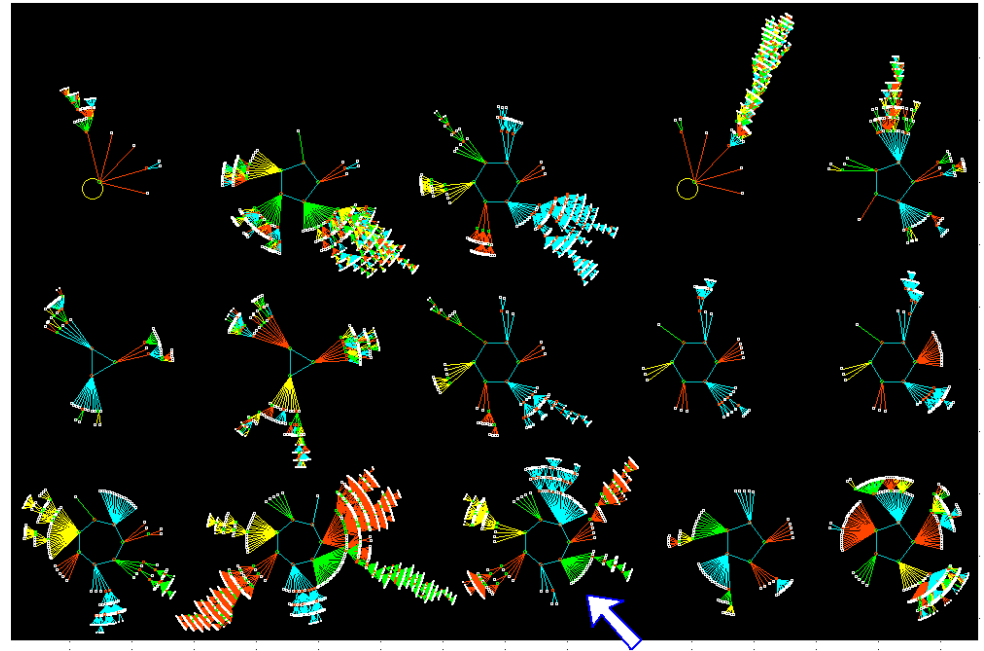
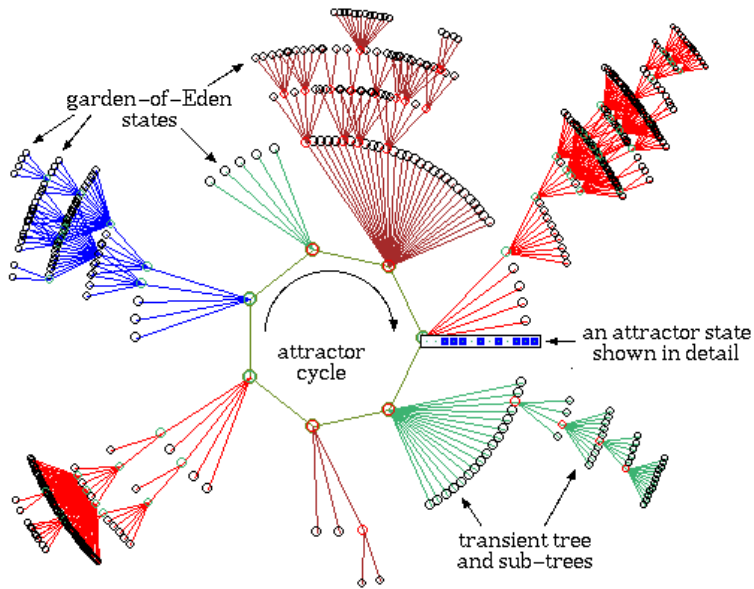


(D)



L. F. Méndez-López, J. Dávila-Velderrain, E. Domínguez-Hüttinger, C. Enríquez-Olguín, J. Martínez-García, and E. R. Álvarez-Buylla, “Gene regulatory network underlying the immortalization of epithelial cells,” *BMC Syst. Biol.*, vol. In press, 2017.

Fenotipos como atractores globales



Imágenes del lab de Andreas Wünsche
unhttp://users.sussex.ac.uk/~andywu/gallery/ddlab_gallery.html

Modelos booleanos

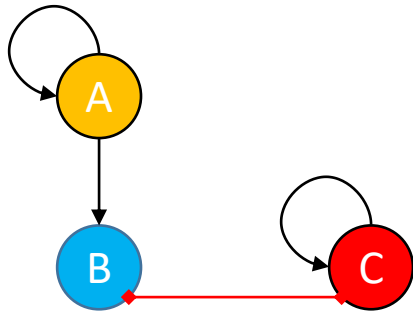
- Reglas lógicas: and, or, not
- Tiempo discreto
- Estados discretos

29 Dynamical Gene Regulatory Network Model 29
30 A Boolean network models a dynamical system assuming both discrete-time and 30
31 discrete-state variables. This is expressed formally with the mapping: 31
32
33
$$x_i(t + 1) = F_i(x_1(t), x_2(t), \dots, x_k(t)), \quad (1) \quad 33$$

¹where the set of functions F_i are logical propositions (or truth tables) expressing¹
²the relationship between the genes that share regulatory interactions with the gene²
³ i , and where the state variables $x_i(t)$ can take the discrete values 1 or 0 indicating³
⁴whether the gene i is expressed or not at a certain discrete-time t , respectively. An⁴
⁵experimentally grounded Boolean GRN model is then completely specified by the⁵
⁶set of genes proposed to be involved in the process of interest and the associated set⁶
⁷of logical functions derived from experimental data [17]. The set of logical functions⁷
⁸for the core regulatory module used in this study is given in the Additional File⁸
⁹2. The dynamical analysis of the Boolean network model was conducted using the⁹
¹⁰package *BoolNet* [94] within the R statistical programming environment ([www.R-](http://www.R-project.org)¹⁰
¹¹[project.org](http://www.R-project.org)). 11

L. F. Méndez-López et al 2017.

Ejemplo (tomado de Mariana Esther Martínez)



“toggle switch”

J. J. Collins, T. S. Gardner, and C. R. Cantor,
“Construction of a genetic toggle switch in
Escherichia coli,” *Nature*, vol. 403, no. 6767,
pp. 339–342, 2000.

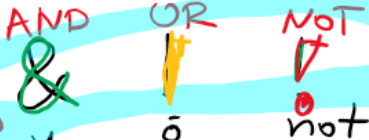
**Veremos la versión
continúa en un par
de semanas..**

1. Funciones/Reglas lógicas para las variables a, b, c , $(a, b, c)(t+1) = F((a, b, c)(t))$
2. Tablas de transición: ¿cuántos posibles estados iniciales?
3. Tablas de transición. ¿cuántos atractores?
4. ¿Tamaños de las cuencas de atracción?
5. ¿cuál es la perturbación ambiental en el sistema?
6. ¿cómo simular mutantes? Ej. $c = 0$.

Red

Tamaño de la cuenca de atracción de atractor 1

Operadores lógicos



boolean

$$\bar{X} = \begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \end{pmatrix}$$



$$\frac{3}{2n}$$

redes genéticas
comunid. ecológicas

Tabla de transición

t	X1	X2	X3	t+1	t+2	t+3
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	1	0	0	0
3	0	1	0	0	0	0
4	1	0	0	0	0	0
5	0	1	1	0	0	0
6	1	0	1	0	0	0
7	1	1	0	1	0	0
8	1	1	1	0	0	0

n=3 2·2·2=8

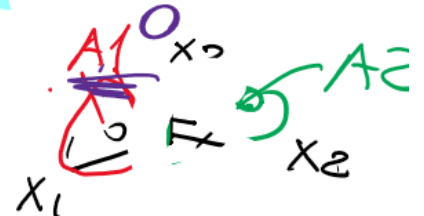
$$\bar{X}^*(t) = \bar{X}^*(t+1)$$

Tabla de transición

$$X_1(t+1) = X_1(t)$$

$$X_2(t+1) = X_1(t) \& \neg X_3(t)$$

$$X_3(t+1) = \neg X_2(t) \& X_3(t)$$



Sistema dinámico (modelo matemático)

Tabla de transiciones:

segregación de espacio de estados en cuencas de atracción / atractores

Próxima clase: ¡empezamos los experimentos computacionales!

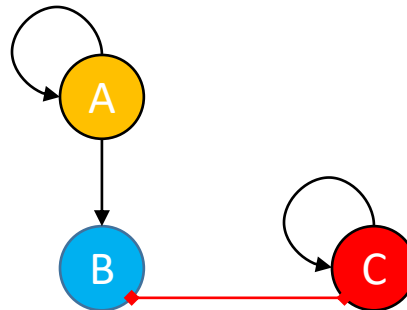
-Empezaremos con esta red muy sencilla (que pudimos analizar a mano).

```
#targets, factors
```

```
#a, a
```

```
#b, a & !c
```

```
#c, c & !b
```



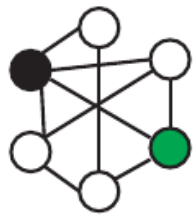
Para prepararse: Pueden en su casa bajar R, instalar boolnet, y seguir el tutorial:

C. Müssel, M. Hopfensitz, and H. Kestler, “BoolNet package vignette,” 2010.

Cellular phenotype



Underlying biochemical interaction network



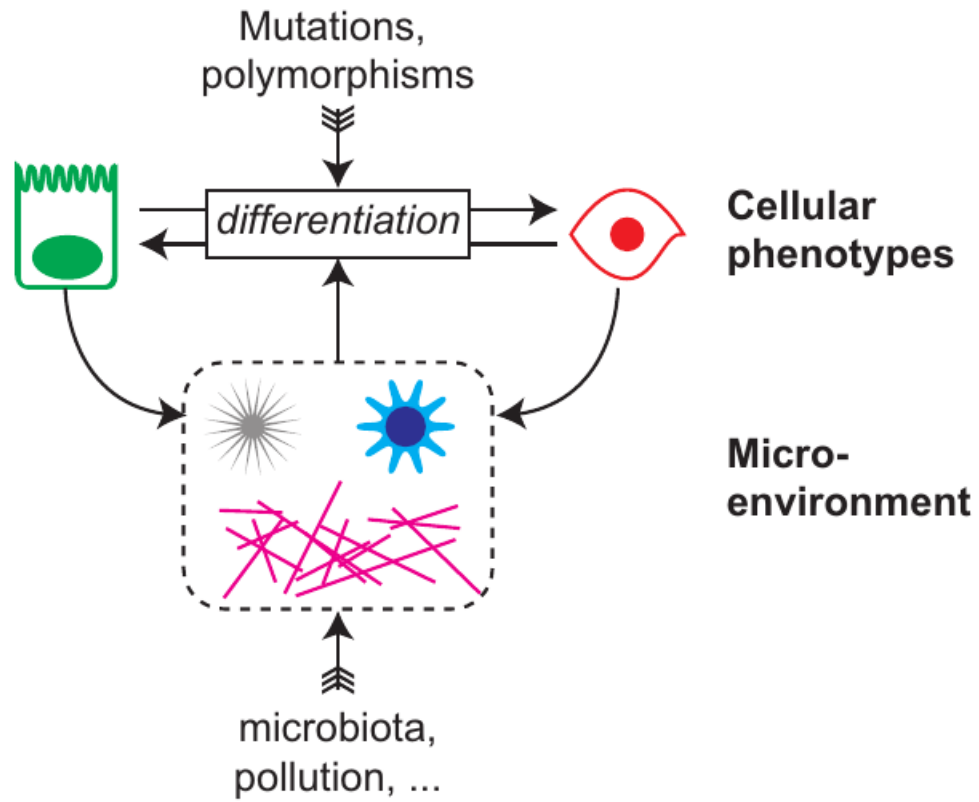
State "A"



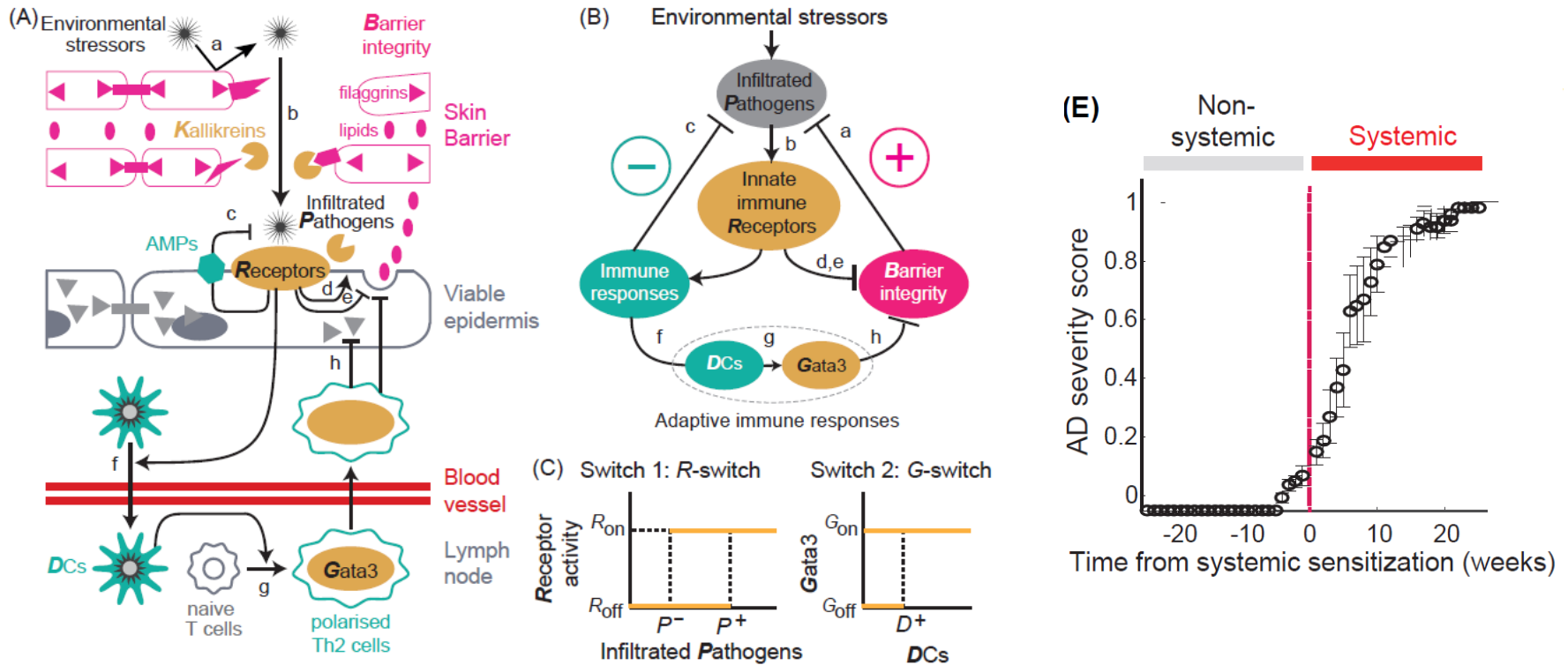
Genetic and environmental perturbations



State "B"



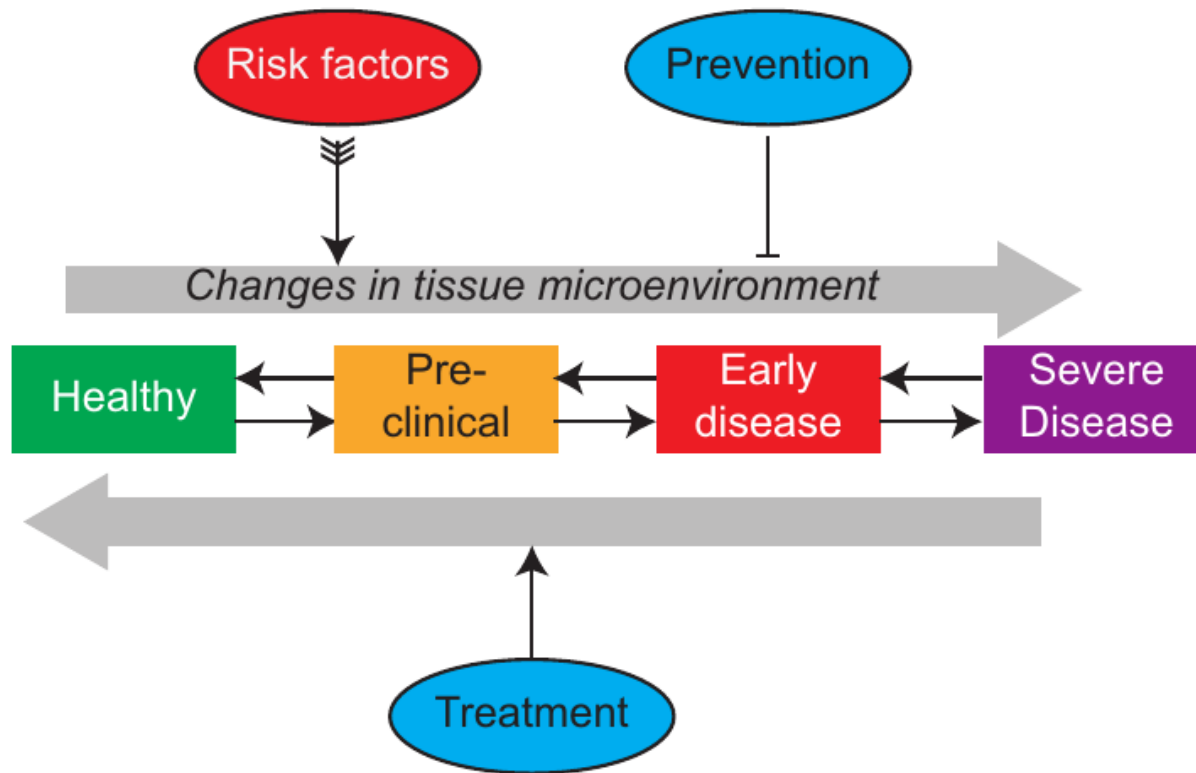
Propiedades fisiológicas emergen de cambios fenotípicos (producto de interacciones bioquímicas a nivel celular)



Domínguez-Hüttinger, E., Christodoulides, P., Miyauchi, K., Irvine, A. D., Okada-hatakeyama, M., Kubo, M., & Tanaka, R. J. (*under review for JACI*).

Salud como un paisaje armonioso



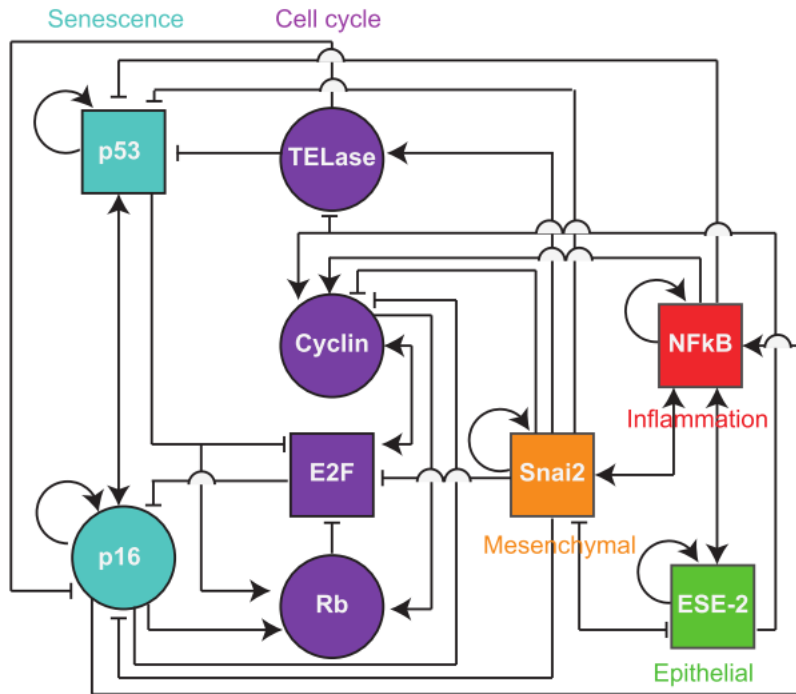


**Hacia estrategias de prevención:
Evitar la *convergencia a atractores patológicos*.**

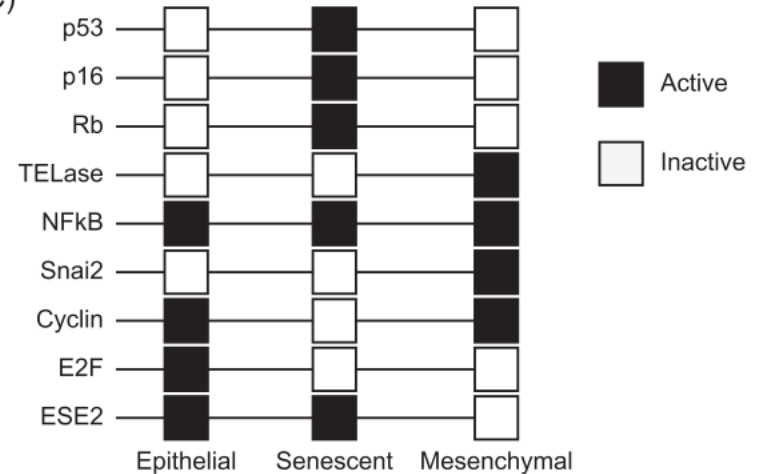
- Necesidad de integración de datos por medio de un lenguaje formal
- Robustez y plasticidad: el ying y el yang de los sistemas biológicos
 - Multi-estabilidad
 - Transformaciones fenotípicas
 - Un genotipo – múltiples fenotipos: Redes de Regulación Bioquímica
- ¿Cómo representar formalmente estas redes? La metáfora computacional. Célula como una máquina de toma de decisiones

... para aprender a hacer este análisis, pero con redes más complicadas

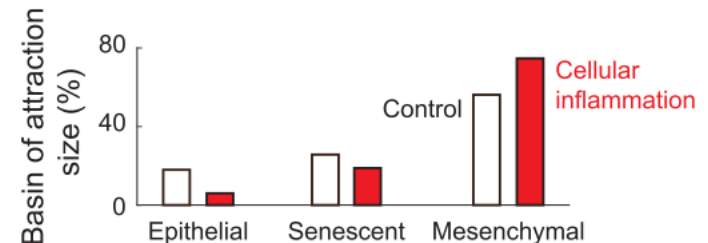
(B)



(C)



(D)



L. F. Méndez-López, J. Dávila-Velderrain, E. Domínguez-Hüttinger, C. Enríquez-Olguín, J. Martínez-García, and E. R. Álvarez-Buylla, "Gene regulatory network underlying the immortalization of epithelial cells," *BMC Syst. Biol.*, vol. In press, 2017.

Más info sobre redes booleanas:

A. Saadatpour and R. Albert, “Boolean modeling of biological regulatory networks: A methodology tutorial,” *Methods*, vol. 62, no. 1, pp. 3–12, 2013.