

Rekonstruktion genregulatorischer Netzwerke mit Evolutionären Algorithmen

Studienarbeit von: Hannes Planatscher

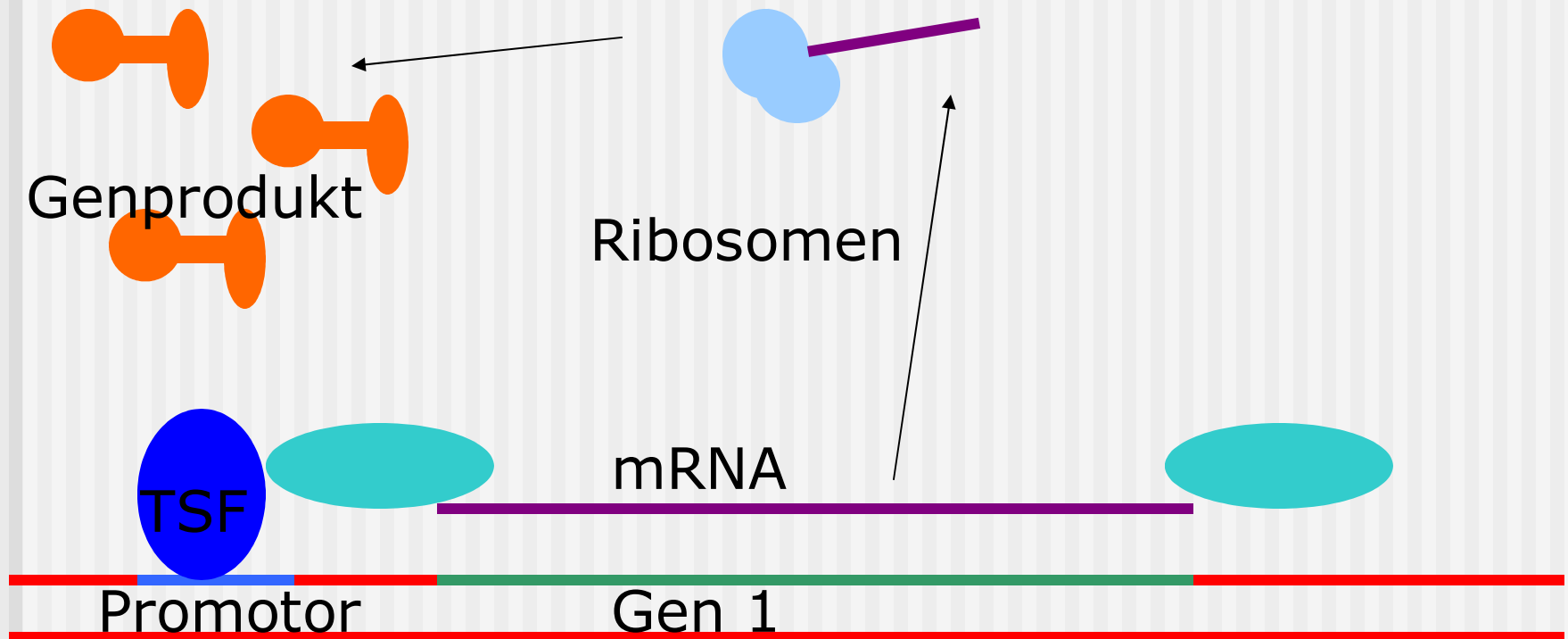
Betreuer: Felix Streichert und Prof. Dr. Andreas Zell

Wilhelm-Schickard-Institut Tübingen
Lehrstuhl für Rechnerarchitektur

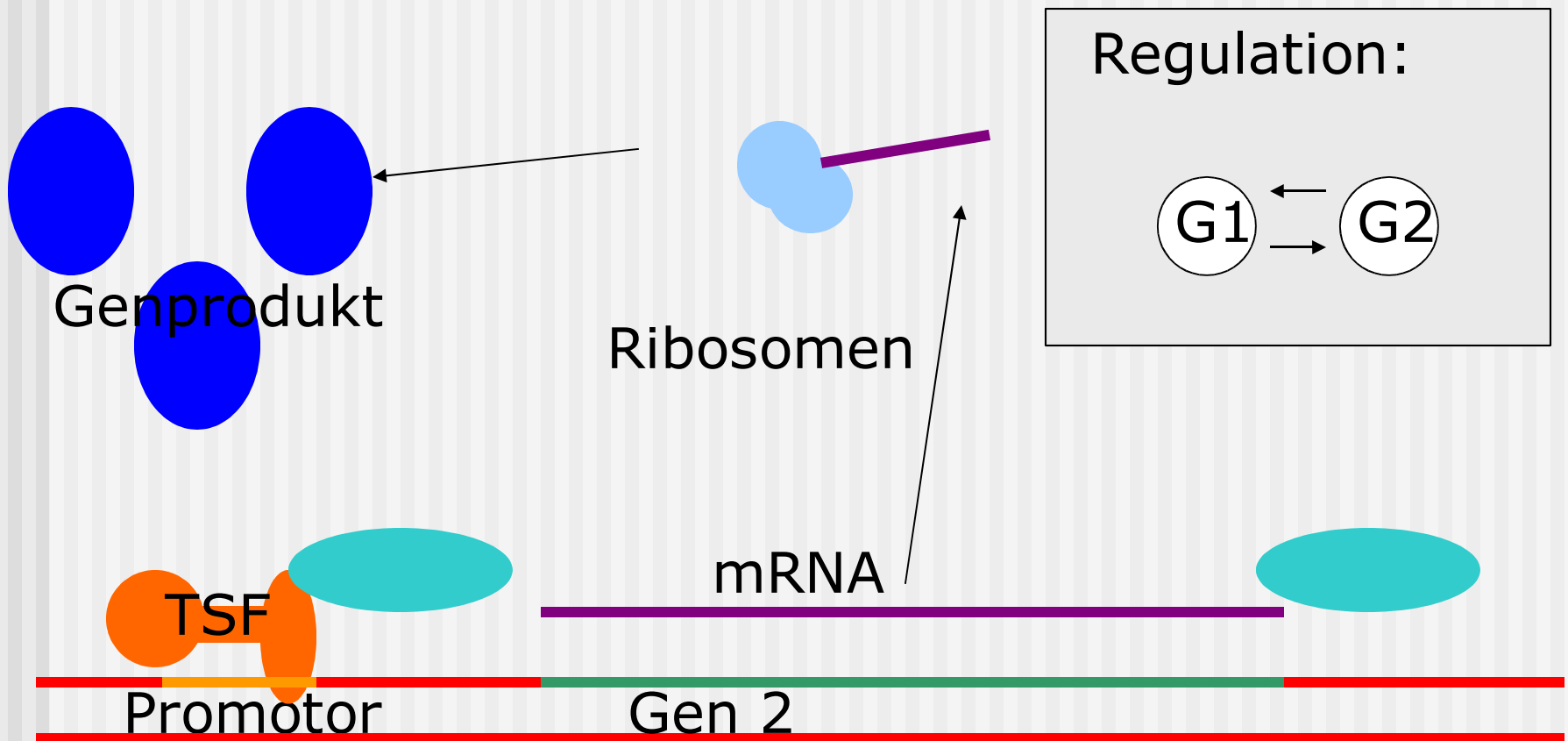
Gliederung

- genregulatorische Netzwerke (GRN)
 - natürliche Funktion
 - Messung
- Inferenz von GRN
 - Inferenzstrategie
 - Evolutionäre Algorithmen
 - Modelle: S-Systeme, allg. Differentialgleichungen
- Vergleich ES vs. GP
 - Kardinalität
 - Permutation
- Separationsstrategien

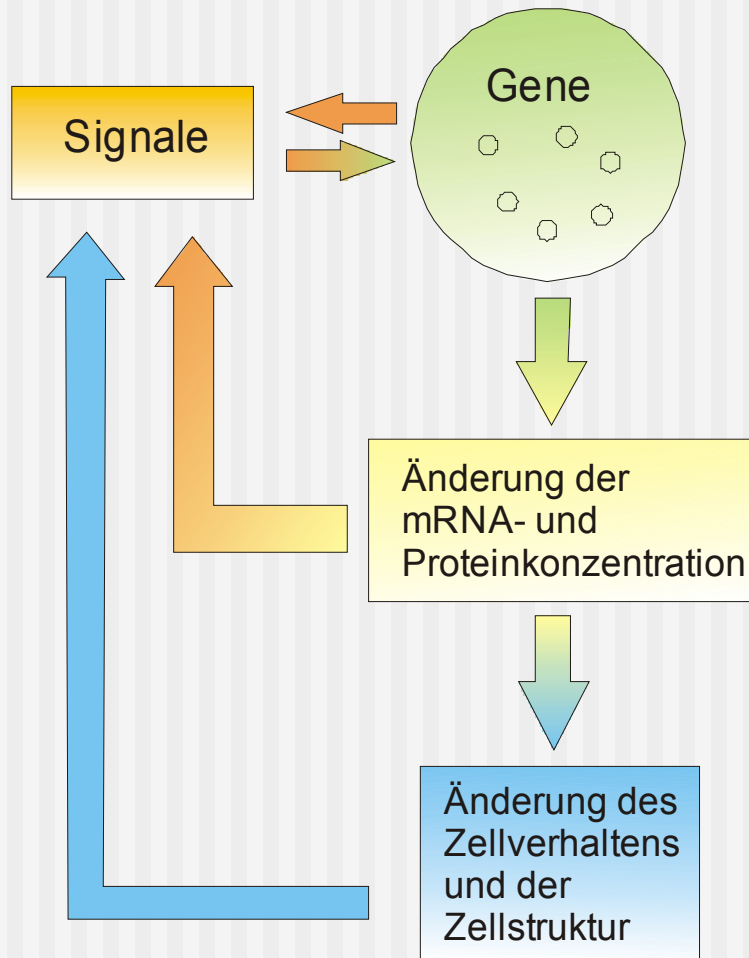
Genregulatorische Netzwerke



Genregulatorische Netzwerke



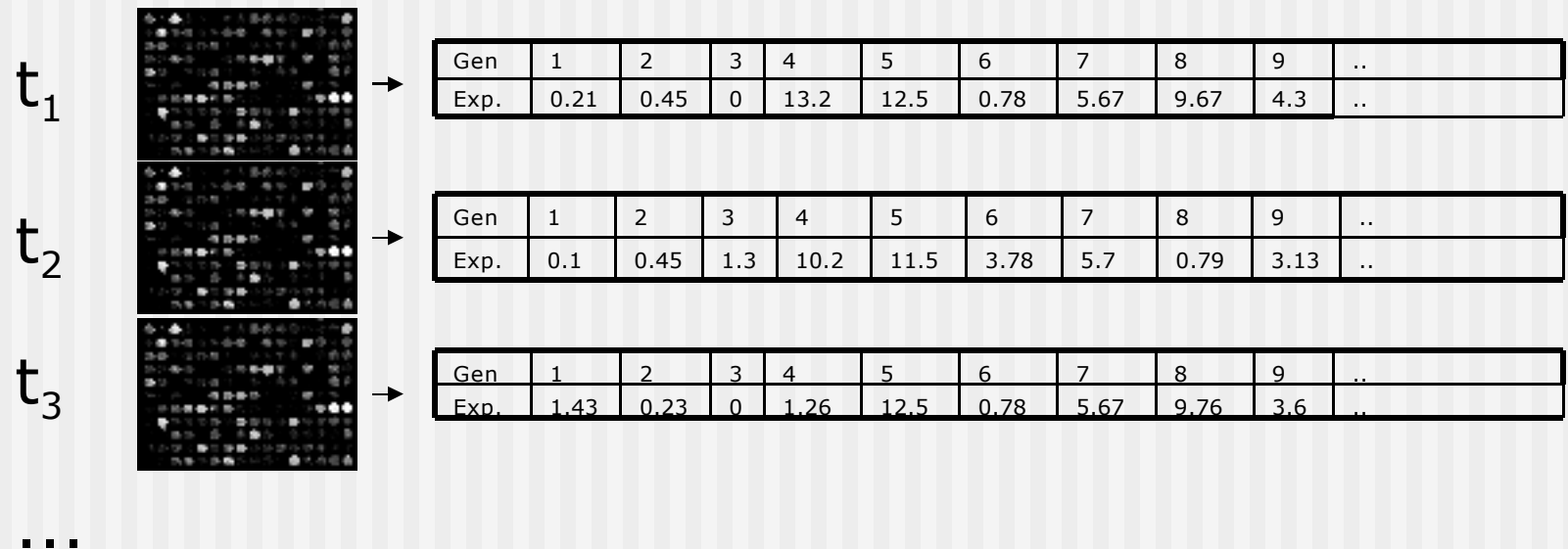
Genregulatorische Netzwerke



- regeln biologische Funktionen
- reagieren auf externe Signale

Genregulatorische Netzwerke

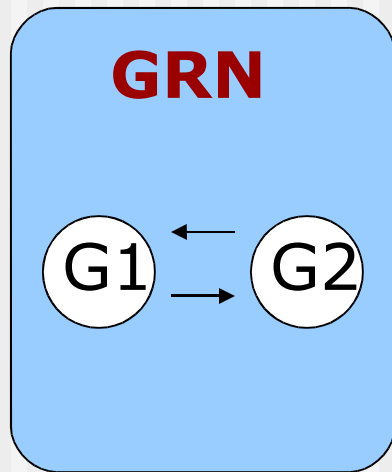
Microarrays erlauben (mit Einschränkungen) die quantitative Messung der mRNA-Konzentration vieler Gene zum selben Zeitpunkt.



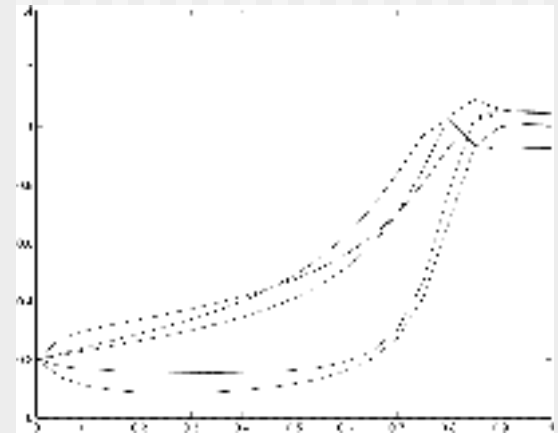
Das Verhalten von GRN ist quantitativ messbar.

Genregulatorische Netzwerke

Von Interesse sind die Dynamiken die das Verhalten eines GRN bestimmen.

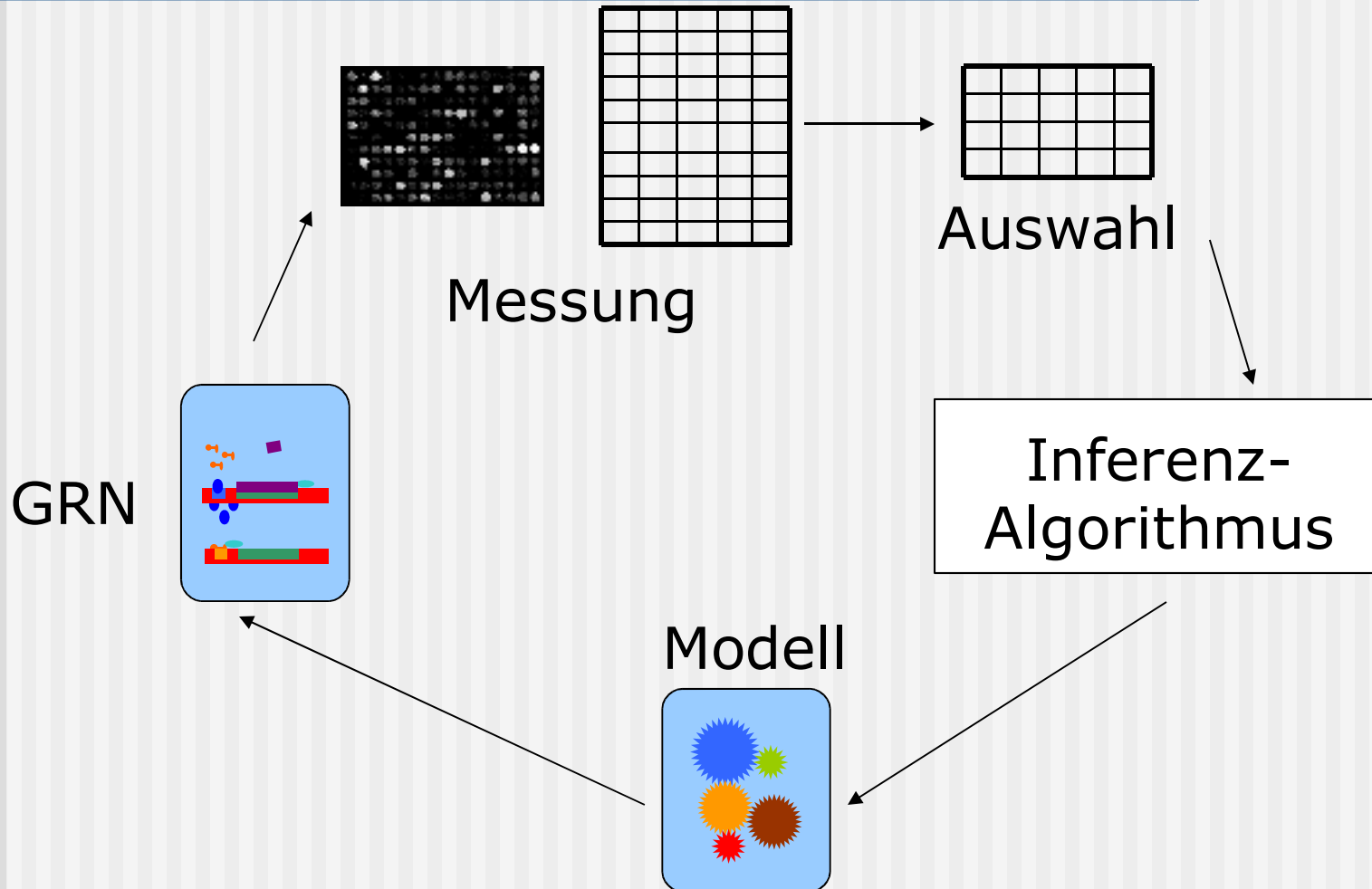


↑
black box



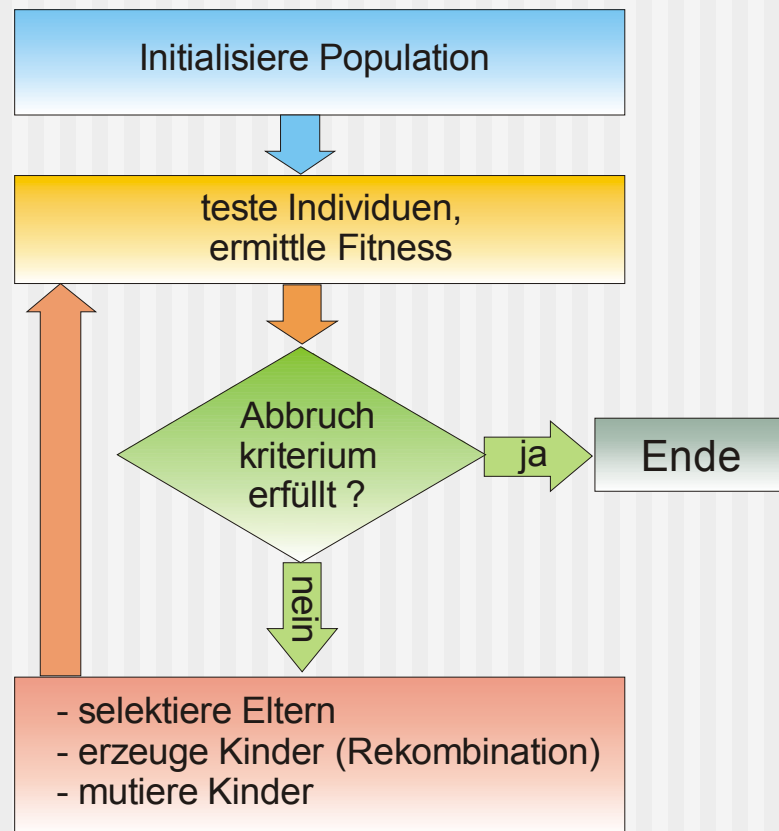
↑
messbar

Inferenz von GRN



Inferenz von GRN

Evolutionäre Algorithmen zur Inferenz

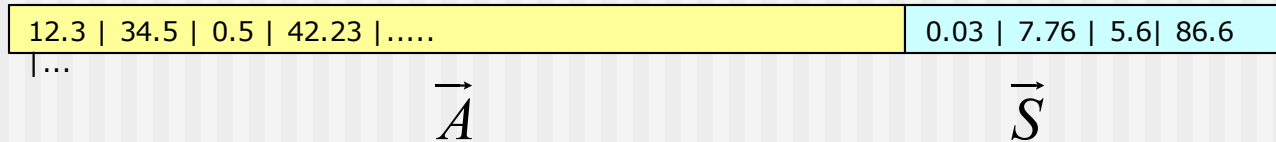


- Individuum: Lösung für ein Problem
- Population: Menge von Lösungen
- Fitness: Güte einer Lösung
- Selektion: Auswahl der Besten
- Rekombination: Verschmelzung von Individuen
- Mutation: Veränderung eines Individuums

Inferenz von GRN

Evolutionstrategien

- Individuen sind reellwertig

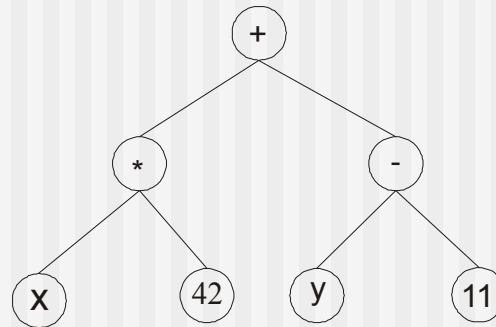


- Intelligente Mutationen durch Adaption von Strategie-Parametern (zB.CMA, ...)
- etabliertes Verfahren

Inferenz von GRN

Genetische Programmierung

- Individuen kodieren Programmbäume (zB. Funktionen..)



- sehr flexibel
- großer Suchraum
- schwach kausale Mutation bzw. Rekombination

Inferenz von GRN



Modelle

quantitativ

- Weighth matrices
- TRNN
- S-Systeme
- Allg. DGL
- ...

qualitativ/diskret

- Boolean Networks
- Petri-Netze
- ...

Inferenz von GRN

Modelle

- **allg. Differentialgleichungen**

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

← **GP**

- **S-Systeme**

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = \alpha_i \prod_{j=1}^n x_j^{g_{ij}} - \beta_i \prod_{j=1}^n x_j^{h_{ij}}$$

← **ES**

Inferenz von GRN

Modell: S-System

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = \alpha_i \prod_{j=1}^n x_j^{g_{ij}} - \beta_i \prod_{j=1}^n x_j^{h_{ij}}$$

↑
Veränderung der
Stoffkonzentration
 x_i über die Zeit t

↑
Aufbau

↑
Abbau

Inferenz von GRN

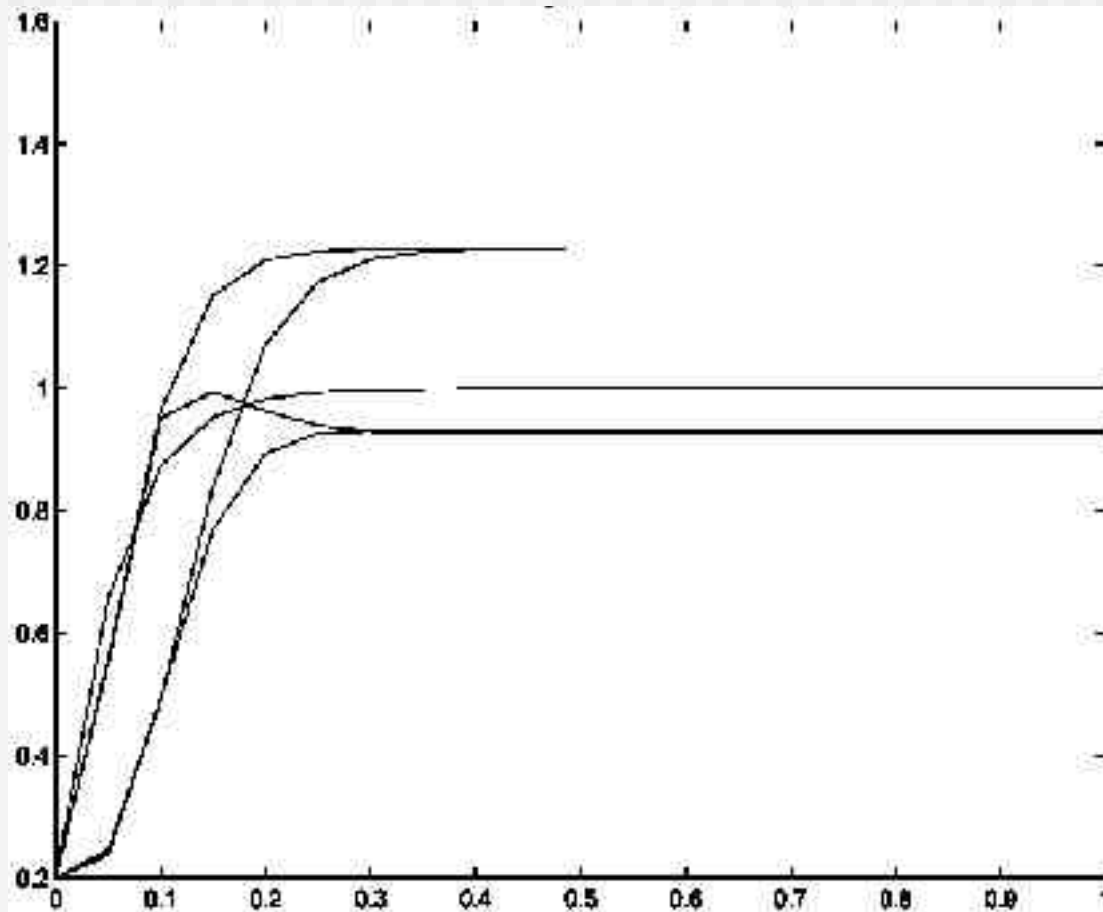
Modell: S-System

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = \alpha_i \prod_{j=1}^n x_j^{g_{ij}} - \beta_i \prod_{j=1}^n x_j^{h_{ij}}$$

Modell-Parameter: α , β , G, H

Anzahl der Parameter zur Modellierung von
n Genen: $2n + 2n^2$

Inferenz von GRN



Inferenz von GRN

Fitnessfunktion

$$RSE(M) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \frac{(x_i^{pred|M}(t_j) - x_i^{real}(t_j))^2}{x_i^{real}(t_j)}$$

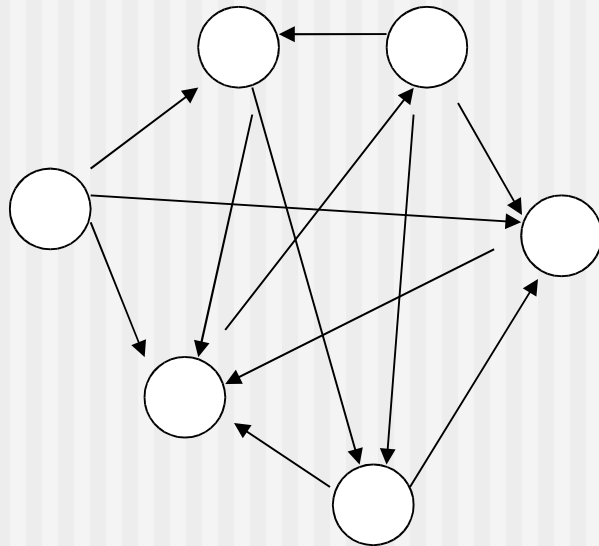
$x_i^{pred|M}$ = Modellausgabe von Modell M für Stoffkonzentration x_i

x_i^{real} = Messreihe für Stoffkonzentration x_i

Anmerkung: guter RSE allein kein Indiz für strukturelle Ähnlichkeit zum gesuchten System

Vergleich: ES vs. GP

Schwach besetzte S-Systeme (Kardinalität)



Wird die Inferenz mit steigender Kardinalität schwieriger?

Ändern die Verfahren ihr Verhalten bei steigender Kardinalität?

Vergleich: ES vs. GP

Schwach besetzte S-Systeme (Kardinalität)

Künstliche Daten: S-Systeme 5. Ordnung, G und H unterschiedlich stark besetzt, 20 äquidistante MP in [0,1]

$$\text{ES: } \left(\frac{\partial x_i}{\partial t} = \alpha_i \prod_{j=1}^n x_j^{g_{ij}} - \beta_i \prod_{j=1}^n x_j^{h_{ij}} \right)$$

GP: Populationsgröße 500, 50 Generationen,

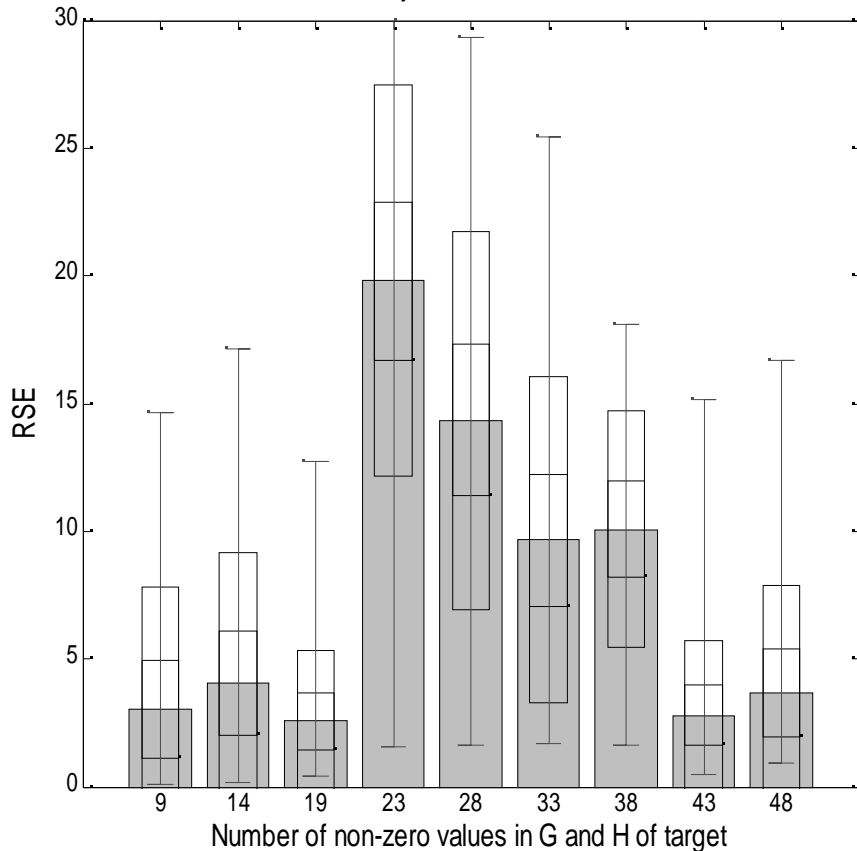
Tournament-Selection

Elementare Funktionen: +, -, *

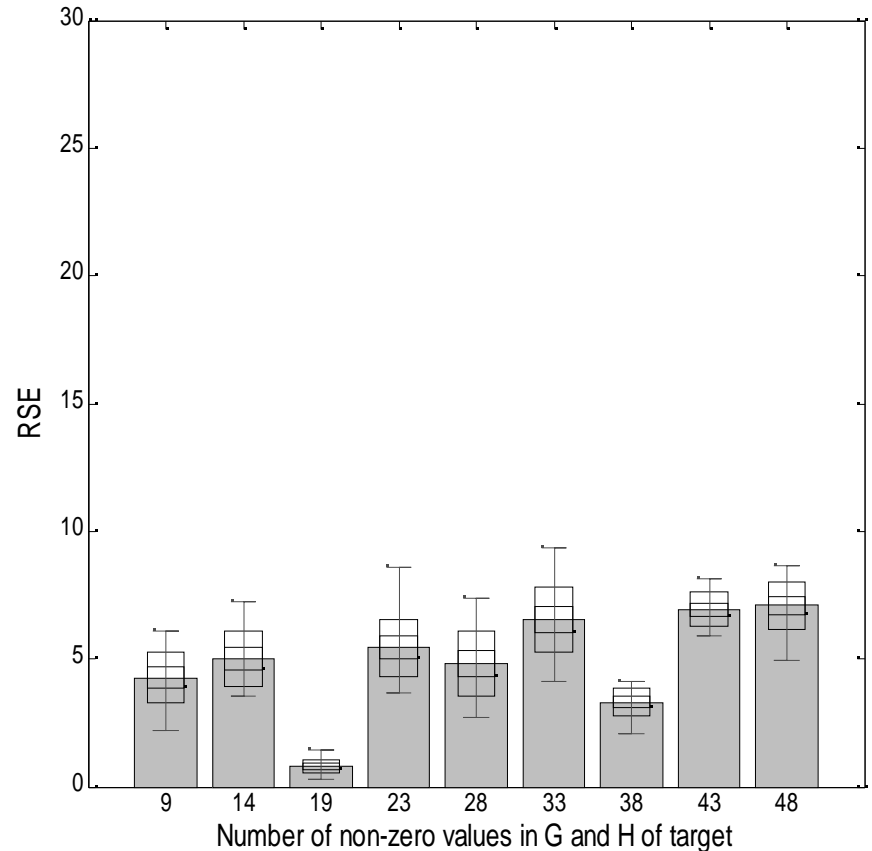
Vergleich: ES vs. GP

Schwach besetzte S-Systeme (Kardinalität)

S-System based ES



GP



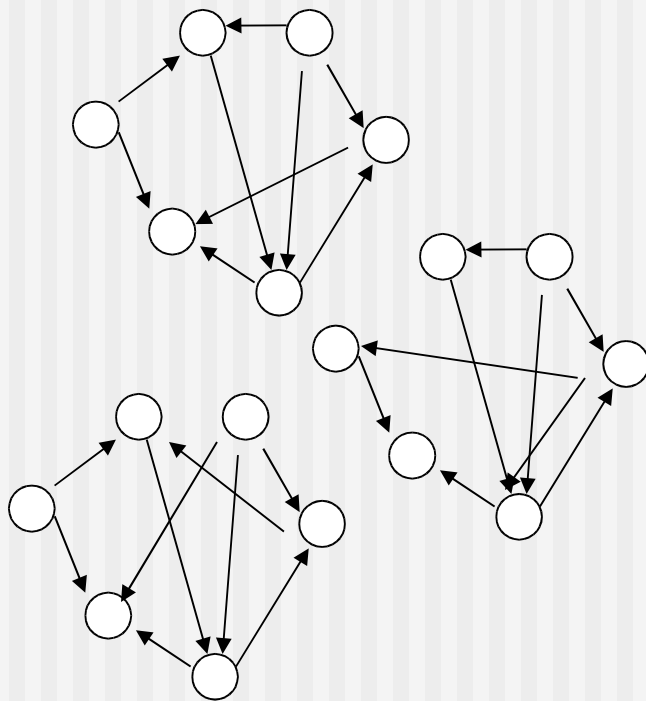
Vergleich: ES vs. GP

Schwach besetzte S-Systeme (Kardinalität)

- Schwierigkeit der Inferenz ist nicht kardinalitätsabhängig
- ES sensibel, Performance variiert stark
- GP zeigt sich stabiler
- Performance von ES im günstigsten Fall etwas besser als GP

Vergleich: ES vs. GP

permutierte Systeme gleicher Kardinalität



Wird die Schwierigkeit
Inferenz von der Art der
Abhängigkeiten beeinflusst?

Wie stabil sind die Verfahren
bei unterschiedlichen
Abhängigkeiten?

Vergleich: ES vs. GP

permutierte Systeme gleicher Kardinalität

Künstliche Daten: S-Systeme 5. Ordnung Kardinalität 19, Einträge in G und H permutiert, 20 äquidistante MP in $[0,1]$

ES: (20,100)-Strategie, 250 Generationen

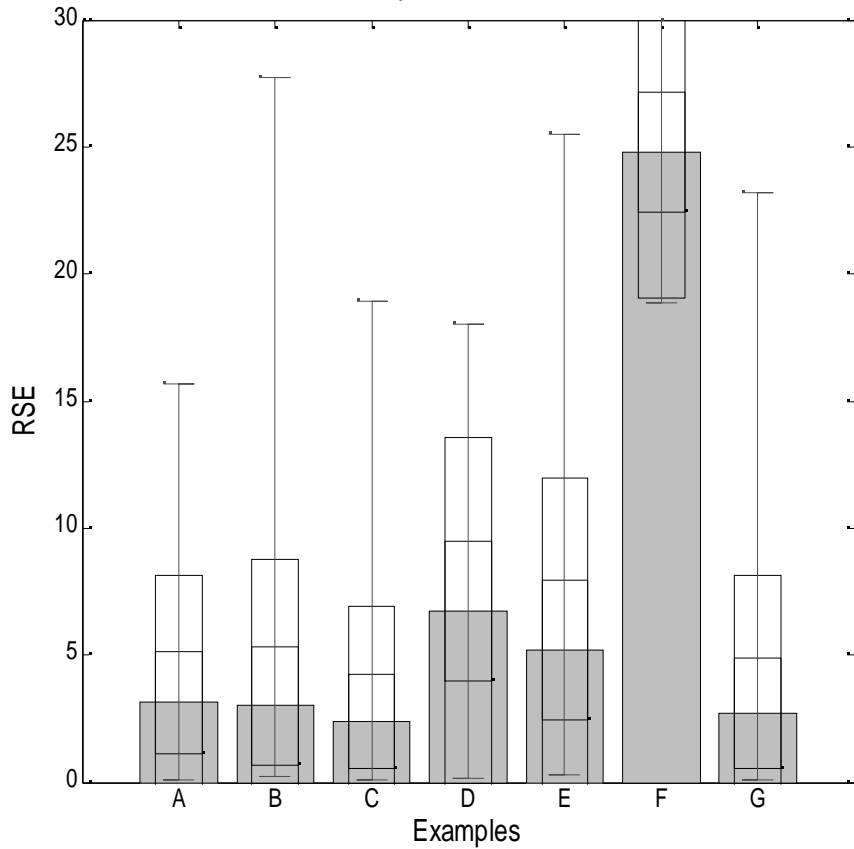
GP: Populationsgröße 500, 50 Generationen,
Tournament-Selection

Elementare Funktionen: +, -, *

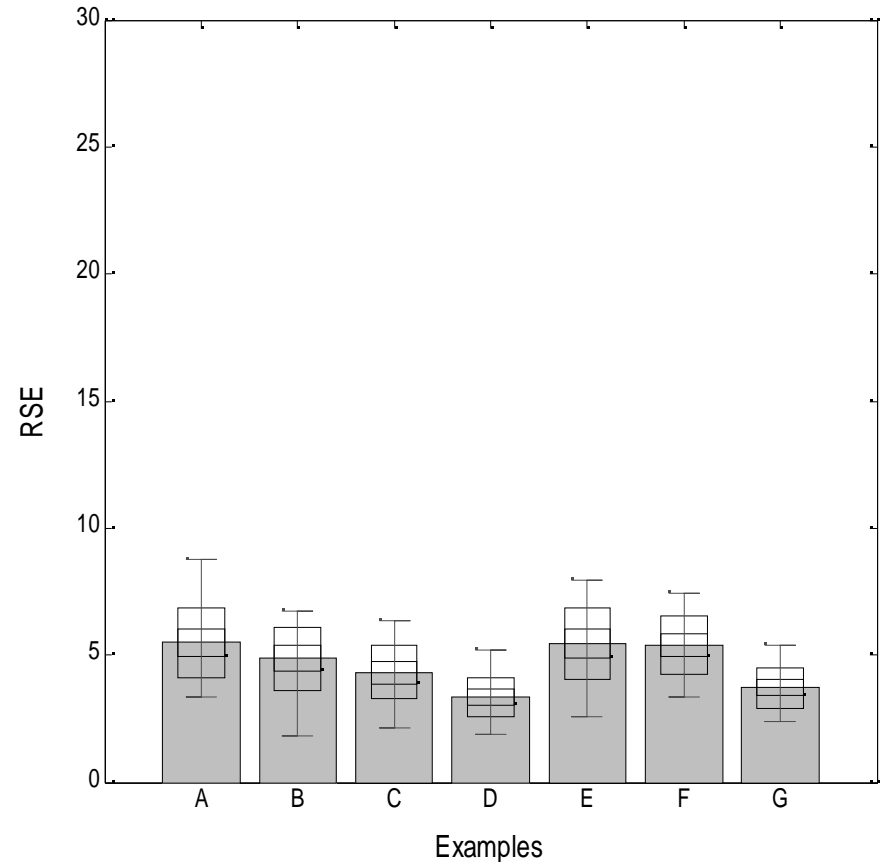
Vergleich: ES vs. GP

permutierte Systeme gleicher Kardinalität

S-System based ES



GP



Vergleich: ES vs. GP

permutierte Systeme gleicher Kardinalität

- unterschiedliche Systeme gleicher Kardinalität sind unterschiedlich schwer zu inferrieren
- ES sensibel, GP stabiler
- Suchraum multimodal
- gute Benchmarkfunktionen ?

Separation

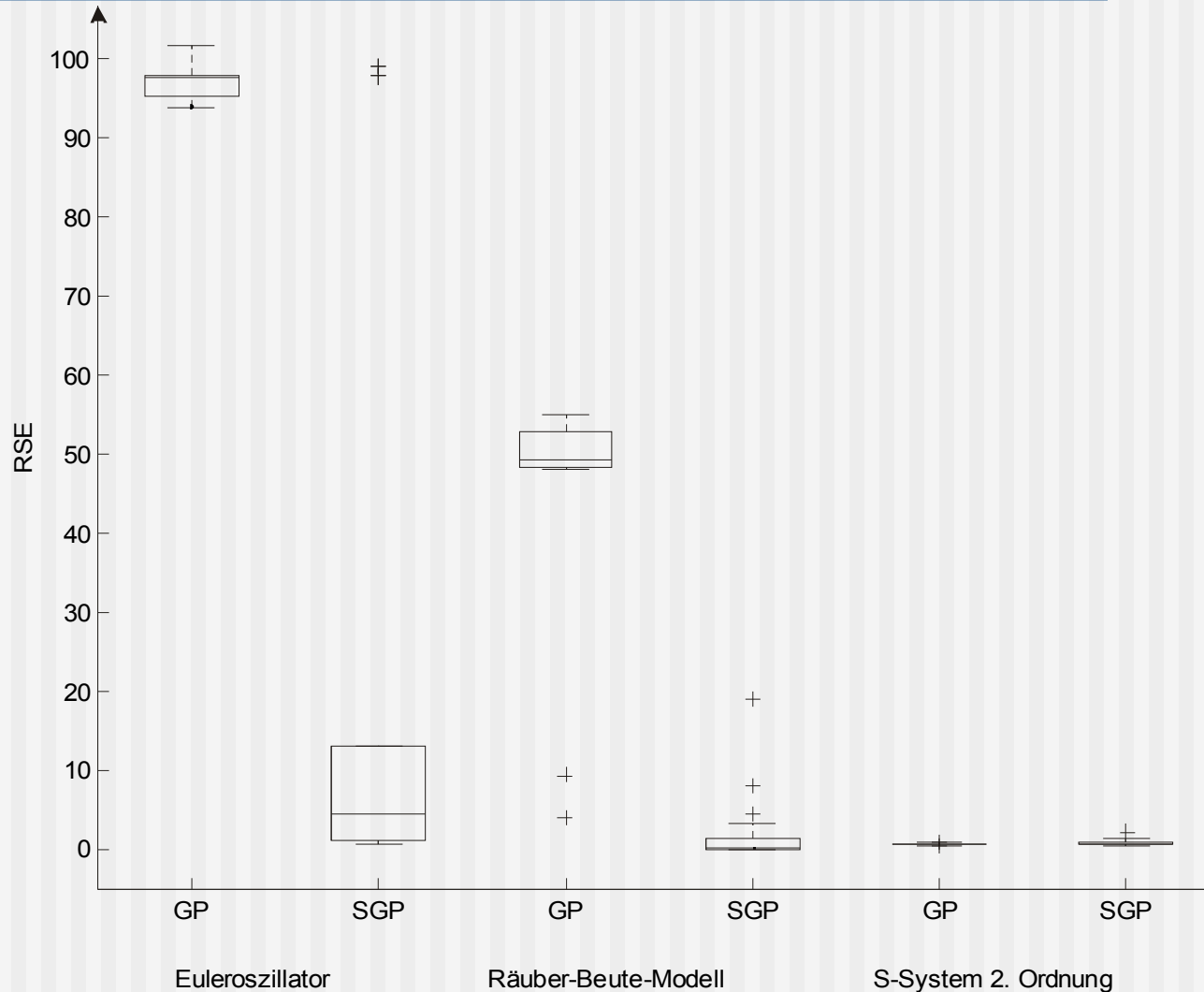
- Motivation: Inferenz-Problem wird mit steigender Anzahl von Genen schwieriger (zB. Anzahl Parameter S-Systeme $2n + 2n^2$)
- Idee: Gleichung für jedes Gen zunächst einzeln inferrieren, und dann zu ganzes Systemen aus Einzelergebnissen zusammensetzen
- Voroptimierung zu besseren Startpositionierung im Suchraum

Separation

- bekannt: Stoffkonzentrationen an m Zeitpunkten
- halte $n-1$ Konzentrationsverläufe fest und integriere Gleichung für einen Konzentrationsverlauf
- für Integration benötigte Zwischenschritte werden durch kubische Splines interpoliert

$$RSE(M) = \sum_{j=1}^m \frac{(x_i^{pred|M}(t_j) - x_i^{real}(t_j))^2}{x_i^{real}(t_j)}$$

Vergleich: GP vs. SGP



Vergleich: GP vs. SGP

Fazit

- Separation funktioniert
- ermöglicht Inferenz schwieriger Dynamiken
- Separation bisher zuwenig untersucht

Ausblick

- Entwicklung inkrementeller Separationstrategien

Danke!

Betreuer

Felix Streichert

Prof. Dr. Andreas Zell

Code Credits

Holger Ulmer (Evolutionsstrategien)

David Flanagan (Cubic Splines)

Ratgeber

Dr. Markus Schwehm

Christian Spieth