

E2

Proteine

10. Tag

Hinweise zur Benutzung von Copasi

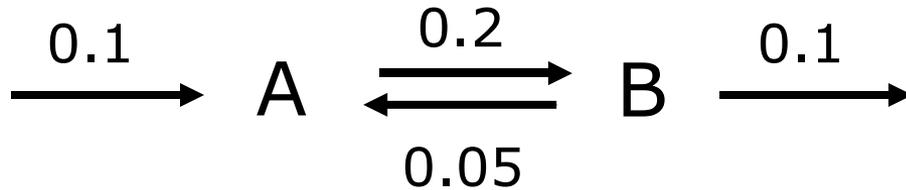
Ursula Kummer, Sven Sahle,
Femke Mensonides, Irina Surovtsova, Jürgen Zobeley

1

Stochastische Simulation

Stochastische Simulation

Das Modell:

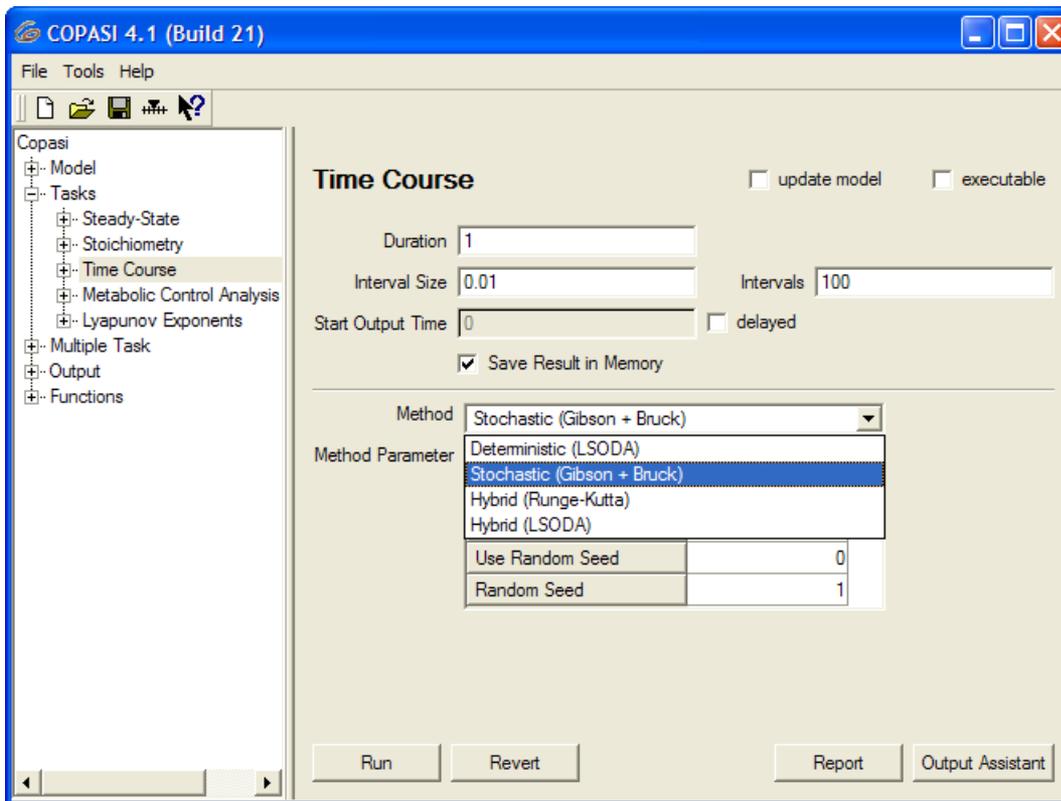


Programmfunktionen in Copasi, die mit stochastischen Simulationen im Zusammenhang stehen:

Alle Simulationsergebnisse können auch als Teilchenzahlen ausgegeben werden.

-> Output Assistant, um einen Plot mit Teilchenzahlen zu definieren.

Stochastische Simulation



Im „Time Course“ Dialogfeld kann die stochastische Simulation ausgewählt werden.

Reversible Reaktionen

Das betrachtete Modell enthält eine reversible Reaktion. Damit ist eine stochastische Simulation zunächst nicht möglich.

Grund: Die stochastische Simulation berücksichtigt einzelne Reaktionsereignisse, Vorwärts- und Rückwärtsreaktionen heben sich, anders als bei deterministischer Simulation, nicht auf!

Lösung: Die reversible Reaktion läßt sich in zwei irreversible aufspalten.

In Copasi: „Tools|Convert to irreversible“

Teilchenzahlen

Da die stochastische Simulation einzelne Reaktionsereignisse berücksichtigt, kommt es auf die Teilchenzahlen an, nicht nur auf die Konzentrationen.
-> Das Volumen spielt eine wichtige Rolle.

In Copasi: Das Compartment-Volumen muß angepaßt werden

Ergebnisse der stochastischen Simulation

Jedes Ergebnis einer stochastischen Simulation ist nur **eine** Realisierung einer möglichen Trajektorie des Systems.

Es ist nicht **die** Lösung des Systems, auch nicht näherungsweise.

Um das Verhalten des Systems zu beurteilen, sollte die stoch. Sim. mehrfach durchgeführt werden.

In Copasi: „Multiple Task|Parameter Scan|Repeat“

Stationäre Zustände in der stochastischen Simulation

Entsprechend den Steady States in der deterministischen Simulation gibt es bei der Stochastische Simulation auch stationäre Zustände. Es handelt sich dabei um stationäre Wahrscheinlichkeitsverteilungen.

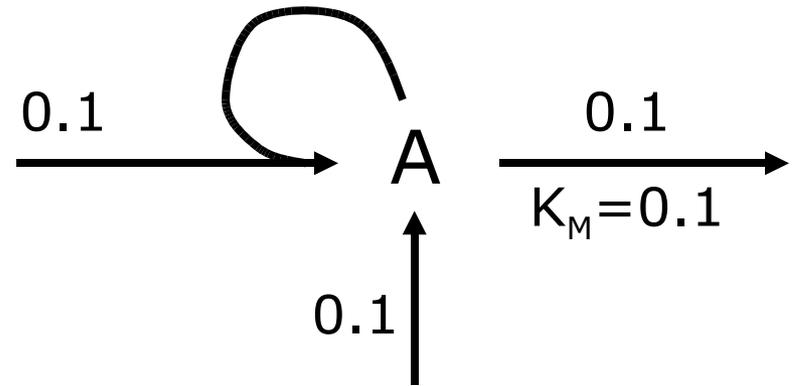
Im allgemeinen sind die Verteilungen schmaler, wenn große Teilchenzahlen vorliegen. Bei sehr großen Teilchenzahlen ist die Verteilung so schmal, daß sie der deterministischen Lösung entspricht. Leider kann man nicht einfach vorhersagen, wie groß dafür die Teilchenzahl sein muß.

Copasi kann Verteilungen mit Histogrammen darstellen.

2

Instabile Stationäre Zustände

Beispielmodell



Der Zufluß ist eine autokatalytische Reaktion.

Das könnte z.B. ein Enzym sein, das durch sein Produkt aktiviert wird.

Wir untersuchen das Verhalten des Modells für verschiedene Anfangszustände

$[A](0) = 0.1 \quad 0.5 \quad 1.0$

Das Modell ändert sich dadurch nicht!

Instabiler Steady State

Copasi: Mit „Multiple Task|Parameter Scan|Parameter Scan“ können wir automatisch Parameter variieren.

Wir finden, daß sich das System je nach Anfangswert unterschiedlich verhält.

- Für kleine Anfangswerte stellt sich ein Fließgleichgewicht ein.
- Für große Anfangswerte gibt es kein Gleichgewicht.
- Dazwischen gibt es Anfangswerte, bei denen das System sich lange nicht zwischen den beiden Verhaltensweisen entscheiden kann: Diese Anfangswerte liegen in der Nähe eines instabilen Steady State.

Instabiler Steady State

Copasi: Mit „Tasks|Steady State“ können die beiden Steady States gefunden und ihre Eigenschaften untersucht werden.

Die Eigenwerte der Jacobi-Matrix im Steady State geben die Stabilität an:

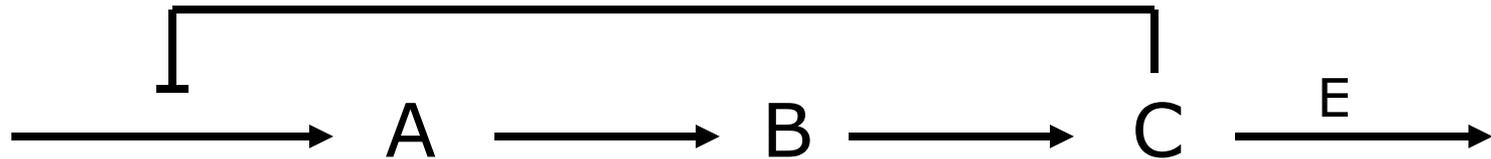
alle $EW < 0$: stabil

min 1 $EW > 0$: instabil

3

Oszillationen

Beispielmodell



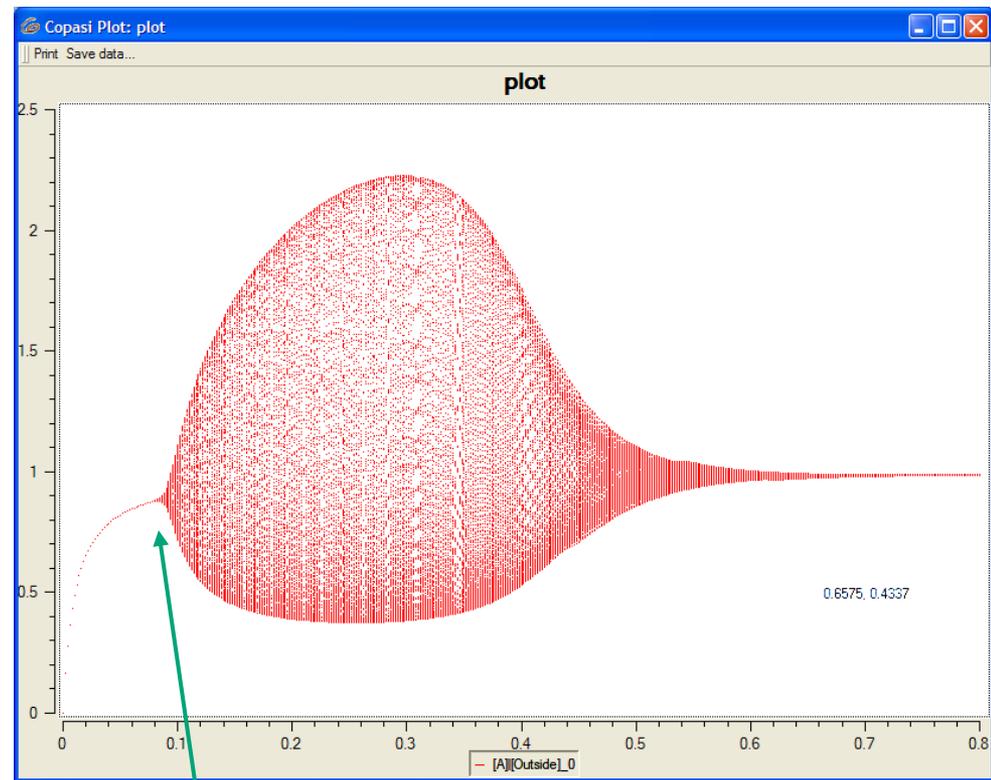
Eine einfache Stoffwechselkette, der erste Schritt wird durch C inhibiert

Wir untersuchen das Verhalten des Modells für verschiedene Zuflußgeschwindigkeiten.

Copasi: Oszillationen können in einem Phasenraumplot dargestellt werden.

Parameter-Scan

Mit „Parameter Scan“ kann das Verhalten des Systems für einen ganzen Parameterbereich untersucht werden. Für die grafische Darstellung ist es sinnvoll, den Scan-Parameter auf der X-Achse aufzutragen.



Hopf-Bifurkation

Punkte, an denen sich bei Parameteränderungen das Systemverhalten grundlegend ändert, nennt man Bifurkationspunkte.

Instabiler Steady State bei Oszillationen

Bei einem Oszillierenden System findet man immer einen instabilen Steady State. Die Eigenwerte der Jacobi-Matrix sind demnach positiv, zusätzlich sind sie komplex. Dadurch wird die Möglichkeit einer Oszillation angezeigt.

4

Modellierung externer Einflüsse

Modellierung zeitabhängiger Einflüsse

- Modellierung experimenteller Rahmenbedingungen, z.B. „nach 5min werden 5mmol Glukose zugegeben“

In Copasi können sowohl für Reaktionskinetiken als auch für Global Values beliebige zeitabhängige mathematische Ausdrücke angegeben werden.

Es ist übersichtlicher, Global Values zu verwenden!

Beispiel für eine zeitabhängige Funktion

Es soll zum Zeitpunkt $t=100$ ein Glucose-Puls in das System gegeben werden. Wir geben eine Reaktion „ \rightarrow Glu“ ein, mit einem Global Value als Geschwindigkeitskonstante. Für den Global Value definieren wir folgende Zuweisung:

```
if(<time> gt 100 and <time> lt (100+1), 1, 0)
```

↑
„greater than“

↑
„less than“

5

SBML

(Systems Biology Markup Language)

SBML

www.sbml.org

The screenshot shows the SBML.org website homepage in a browser window. The browser title is "SBML.org - The home site for the Systems Biology Markup Language - Konqueror". The address bar shows "http://sbml.org/index.psp". The page features the SBML logo and the text "Systems Biology Markup Language". A navigation bar includes links for home, contacts, documents, downloads, FAQs, forums, Level 3, models, news, online tools, wiki, and workshops. The main content area describes SBML as a computer-readable format for representing models of biochemical reaction networks. It lists various software systems supported by SBML, including BALSAB, BASIS, BIOCHAM, BioCharon, ByoDyn, BioCyc, BioGnd, BioModels, BioNetGen, BioPathwise, Bio Sketch Pad, BioSens, BioSPICE Dashboard, BioSpreadsheet, BioTapestry, BioUML, BSTLab, CADLIVE, CellDesigner, Cellerator, Cell Illustrator, CellML2SBML, Cellware, CL-SBML, CLEML, COPASI, Cyto-Sim, Cytoscape, DBsolve, Dizzy, E-CELL, ecellJ, ESS, FluxAnalyzer, Fluxor, Gepasi, Gillespie2, HSMB, HybridSBML, INSILICO discovery, JACOBIAN, Jarnac, JDesigner, JigCell, JSim, JWS Online, Karyote*, KEGG2SBML, Kineticon, Kinsolver*, libSBML, MathSBML, MesoRD, Meta-All, MetaFluxNet, MIRIAM, MMT2, Modesto, Molecuizer, Monod, Narrator, NetBuilder, Oscill8, PANTHER Pathway, PathArt, Pathway Analyser, PathwayLab, Pathway Tools, PathwayBuilder, PATIKAwab, PaVESy, PET, PNK, PottersWheel, ProcessDB, PROTON, pysbml, PySCaS, Reactome, RSBML, runSBML, SABIO-RK, SBML ODE Solver, SBML-PET, SBMLeditor, SBMLmerge, SBMLR, SBMLSim, SBMLToolbox, SBO, SBToolbox, SBW, SCPath, Sigmoid*, SigPath, SigTran, SIMBA, SimBiology, Simpathica, SimPheny*, SimWiz, SloppyCell, SmartCell, SRS Pathway Editor, StochSim, StochKit, STOCKS, TERANODE Suite, Trelis, VANTED, Virtual Cell, WebCell, WinSCAMP, Xholon, and XPPAUT. The right sidebar contains several news items: "Level 2 Version 3 released!" (June 16, 2007), "SBW 2.7.1 released" (June 1, 2007), "COPASI 4.1 Build 21 Released" (May 21, 2007), "SBML Hackathon 2007!" (April 3, 2007), and "VANTED supports SBML" (April 3, 2007).

SBML ist ein Datei-Standard, mit dem unterschiedliche Programme Modelle von biochemischen Reaktionsnetzwerken austauschen können.

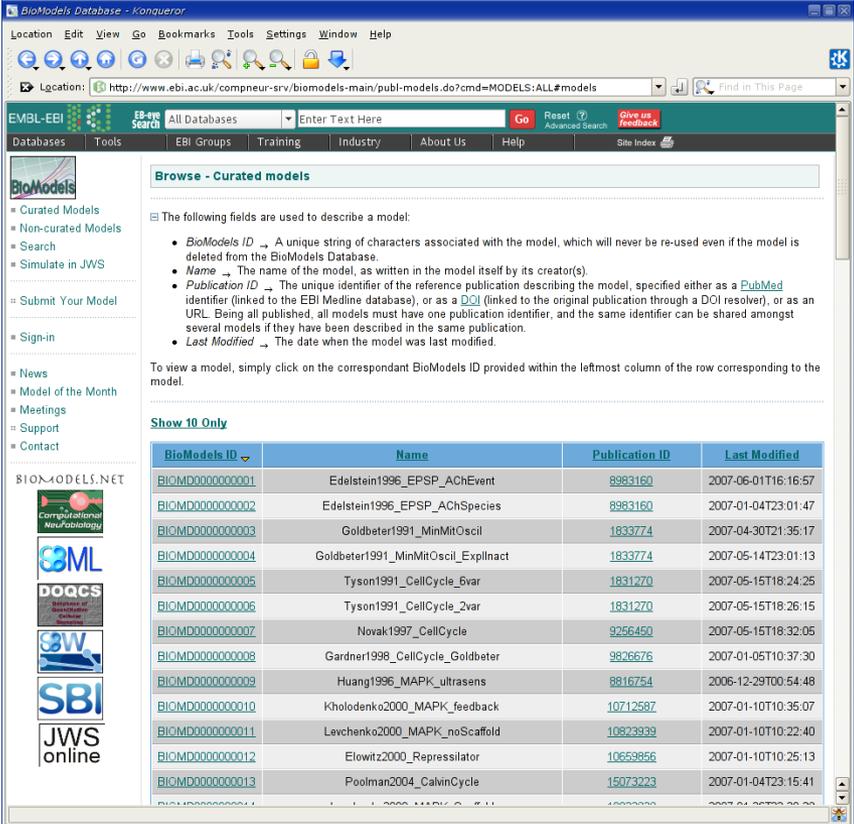
SBML

- SBML ist ein XML-Format.
- Ein SBML-File enthält u.a.
 - eine Liste von Kompartments
 - eine Liste von Metaboliten
 - eine Liste von Reaktionen (mit Reaktionsgeschwindigkeiten)
- Copasi unterstützt SBML

Datenbanken für Modelle

Es gibt Datenbanken für biochemische Modelle, von denen man u.a. SBML-Dateien herunterladen kann:

- Biomodels.net
 - Miriam Standard
 - mit Annotationen und Links zu anderen Datenbanken



The screenshot shows the BioModels Database website. The browser address bar displays the URL: <http://www.ebi.ac.uk/compneur-srv/biomodels-main/publ-models.do?cmd=MODELS:ALL#models>. The page title is "BioModels Database - Konqueror". The navigation menu includes "All Databases", "Enter Text Here", "Reset", "Advanced Search", "Give us Feedback", "Databases", "Tools", "EBI Groups", "Training", "Industry", "About Us", "Help", and "Site Index".

The main content area is titled "Browse - Curated models". It lists the following fields used to describe a model:

- **BioModels ID** → A unique string of characters associated with the model, which will never be re-used even if the model is deleted from the BioModels Database.
- **Name** → The name of the model, as written in the model itself by its creator(s).
- **Publication ID** → The unique identifier of the reference publication describing the model, specified either as a [PubMed identifier](#) (linked to the EBI Medline database), or as a [DOI](#) (linked to the original publication through a DOI resolver), or as an URL. Being all published, all models must have one publication identifier, and the same identifier can be shared amongst several models if they have been described in the same publication.
- **Last Modified** → The date when the model was last modified.

To view a model, simply click on the correspondent BioModels ID provided within the leftmost column of the row corresponding to the model.

Below this, there is a "Show 10 Only" section with a table of model entries:

BioModels ID	Name	Publication ID	Last Modified
BIOMD0000000001	Edelstein1996_EPSP_AchEvent	8983160	2007-06-01T16:16:57
BIOMD0000000002	Edelstein1996_EPSP_AchSpecies	8983160	2007-01-04T23:01:47
BIOMD0000000003	Goldbeter1991_MinMitOscil	1833774	2007-04-30T21:35:17
BIOMD0000000004	Goldbeter1991_MinMitOscil_Explnact	1833774	2007-05-14T23:01:13
BIOMD0000000005	Tyson1991_CellCycle_6var	1831270	2007-05-15T18:24:25
BIOMD0000000006	Tyson1991_CellCycle_2var	1831270	2007-05-15T18:26:15
BIOMD0000000007	Novak1997_CellCycle	9256450	2007-05-15T18:32:05
BIOMD0000000008	Gardner1998_CellCycle_Goldbeter	9826676	2007-01-05T10:37:30
BIOMD0000000009	Huang1996_MAPK_ultrasens	8816754	2006-12-29T00:54:48
BIOMD0000000010	Kholodenko2000_MAPK_feedback	10712587	2007-01-10T10:35:07
BIOMD0000000011	Levchenko2000_MAPK_noScaffold	10823939	2007-01-10T10:22:40
BIOMD0000000012	Eltowitz2000_Repressilator	10659856	2007-01-10T10:25:13
BIOMD0000000013	Poolman2004_CalvinCycle	15073223	2007-01-04T23:15:41

Datenbanken...

- JWS

jwj.biochem.sun.ac.za

–Online Simulator

JWS Online - chassagnole1 model

Home Model Database Project Info News Help Online servers

$$v5[PFK] = \frac{catp \cdot rmax \cdot PFK \cdot cf6p[t]}{\left(catp + \left(1 + \frac{cadv}{KPFKadpo} \right) KPFKatps \right) \left(cf6p[t] + \frac{KPFK6ps \left(1 + \frac{cadv}{KPFKadpb} + \frac{camp}{KPFKampb} + \frac{cpep[t]}{KPFKpep} \right)}{1 + KPFKadpa + KPFKampa} \right) \left(1 + LPFK \left(1 + \frac{\left(1 + \frac{cadv}{KPFKadpa} + \frac{camp}{KPFKampa} \right) cf6p[t]}{KPFK6ps \left(1 + \frac{cadv}{KPFKadpb} + \frac{camp}{KPFKampb} + \frac{cpep[t]}{KPFKpep} \right)} \right)^{-nPFK} \right)}$$

Retrieving 10,2 KB from jwj.biochem.sun.ac.za...