

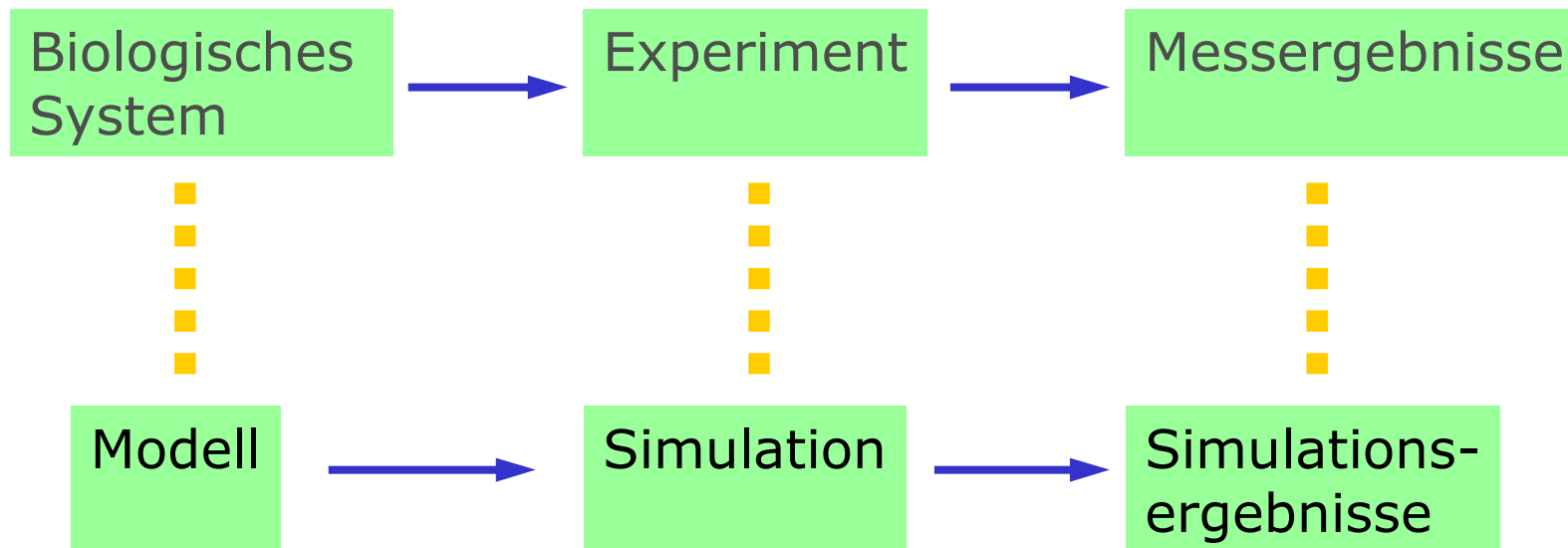
# **Hauptpraktikum Systembiologie 2007**

Modellierung und Simulation

Ursula Kummer, Sven Sahle, Katja Wegner

# Modellierung – Simulation

Einführung



# Modellierung – Simulation

Warum?

## **Verständnis**

Wenn wir

- experimentelle Ergebnisse reproduzieren können und
- begründen können, wie wir unser Modell aufgebaut haben

sind wir im Verständnis des biologischen Systems einen großen Schritt weiter gekommen.

# Modellierung – Simulation

Warum?

## **Effizientere Planung von Experimenten**

Mit Simulationen von geeigneten Modellen können wir entscheiden, welches Experiment unsere Frage beantworten kann.

## **Simulationen sind billiger und schneller als Experimente.**

Aber: Simulationen können Experimente nicht ersetzen!

# Modellierung – Simulation

## Voraussetzungen

Der Computer soll berechnen, wie sich ein metabolisches System verhält.

## **Welche Informationen benötigen wir für eine Simulation?**

- Welches sind die Variablen? In diesem Fall die Konzentrationen der Metaboliten.
- Wodurch ändern sich die Konzentrationen? Durch die Reaktionen, die durch Enzyme katalysiert sind.
- Wie schnell laufen die Reaktionen ab? Reaktionskinetiken, kinetische Parameter.
- Anfangsbedingungen.

# Modellierung – Simulation

## **Was passiert im Computer, wenn eine Simulation berechnet wird?**

Aus den Reaktionen und den Informationen über ihre Kinetiken wird für jeden Metaboliten eine Gleichung aufgestellt (eine gewöhnliche Differentialgleichung). Mit geeigneten Programmen (z.B. Copasi) geht das automatisch.

Die Gleichungen werden in kleinen Zeitschritten berechnet (numerische Integration). Das Ergebnis wird ausgegeben.

# COPASI

Copasi ist ein Programm, mit dem man Modelle erstellen, simulieren und analysieren kann.

[www.copasi.org](http://www.copasi.org)

# Beispiel: der erste Schritt der Glycolyse



Zunächst Modellierung als einfache Reaktion erster Ordnung. ATP/ADT wird ignoriert, ebenso alle speziellen Eigenschaften der Hexokinase.





# Erstellen der Gleichungen

(Automatisch)

Ausgehend von der Reaktionsgleichung



erhalten wir die Gleichung

$$\frac{d[\text{Glu}]}{dt}$$

↑  
Änderungsrate,  
auch  $d\text{Glu}/dt$  oder  
 $\text{Glu}'$

$$= -1 \cdot v_1$$

↑  
Stoichiometrie

↑  
Reaktionsgeschwindigkeit

...

entsprechend für [G6P]:

$$\begin{aligned} \text{dGlu/dt} &= -1 \cdot v_1 \\ \text{dG6P/dt} &= +1 \cdot v_1 \end{aligned}$$

# Einsetzen der Reaktionskinetik

Zunächst haben wir eine einfache Massenwirkungskinetik gewählt:

$$v_1 = k_1 \cdot A$$

damit erhalten wir:

$$d\text{Glu}/dt = -1 \cdot k_1 \cdot \text{Glu}$$

$$d\text{G6P}/dt = +1 \cdot k_1 \cdot \text{Glu}$$

# What do we want to model?

Modeling of biochemical reaction networks as dynamical systems

- System behaviour
- Dynamics of the system

# Modeling – a **very** simple example



1<sup>st</sup> order reaction or radioactive decay



# What happens in this example?

- The system is simulated on the computer.

Technically that means:

- The model is translated into a differential equation
- The differential equation is solved numerically

We provide a description of the system and receive information about its behaviour.

# Writing the ODEs

starting with the reaction equation



we arrive at the differential equation

$$\frac{d[A]}{dt} = -1 \cdot v_1$$

↑  
rate of change,  
can also be written as  
 $\frac{dA}{dt}$ ,  $A'$

↑  
stoichiometry

↑  
reaction speed

...

and for [B]:

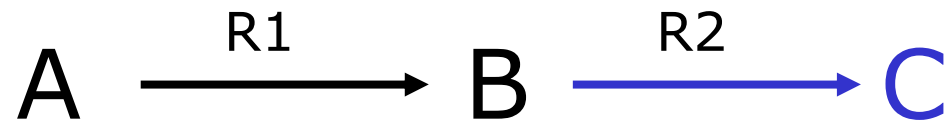
$$dA/dt = -1 \cdot v_1$$

$$dB/dt = +1 \cdot v_1$$



...

adding the second step:



$$dA/dt = -1 \cdot v_1$$

$$dB/dt = +1 \cdot v_1$$

$$dC/dt =$$

$$-1 \cdot v_2$$

$$+1 \cdot v_2$$

## adding the kinetics

Now we need to specify the reaction kinetics: Mass action

$$v_1 = k_1 \cdot A$$

and

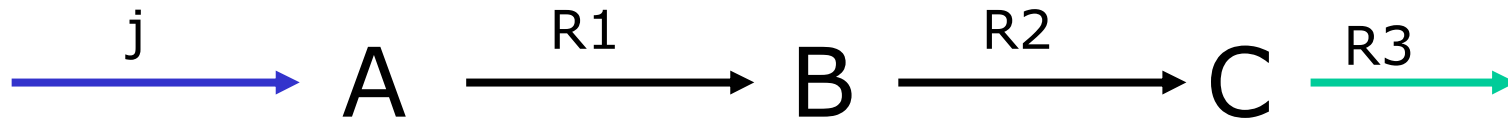
$$v_2 = k_2 \cdot B$$

$$dA/dt = -1 \cdot k_1 \cdot A$$

$$dB/dt = +1 \cdot k_1 \cdot A - 1 \cdot k_2 \cdot B$$

$$dC/dt = +1 \cdot k_2 \cdot B$$

# closed/open system



$$dA/dt = -1 \cdot k_1 \cdot A$$

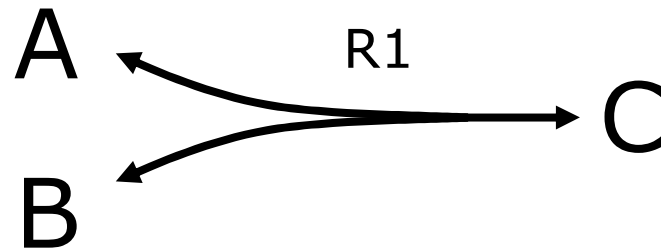
$$+j$$

$$dB/dt = +1 \cdot k_1 \cdot A - 1 \cdot k_2 \cdot B$$

$$dC/dt = +1 \cdot k_2 \cdot B$$

$$-k_3 \cdot C$$

# reversible/higher order reactions



$$dA/dt = -1 \cdot k_1 \cdot A \cdot B + k_{-1} \cdot C$$

$$dB/dt = -1 \cdot k_1 \cdot A \cdot B + k_{-1} \cdot C$$

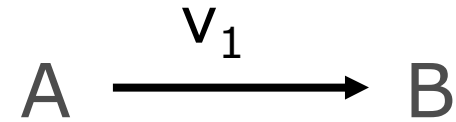
$$dC/dt = +1 \cdot k_1 \cdot A \cdot B - k_{-1} \cdot C$$

a reversible reaction is modeled as a combination of a forward and a backward reaction.

All reactions are reversible!

# Numerische Integration

Einfaches Beispiel:



$$\frac{d[A]}{dt} = -v_1 \cdot [A]$$

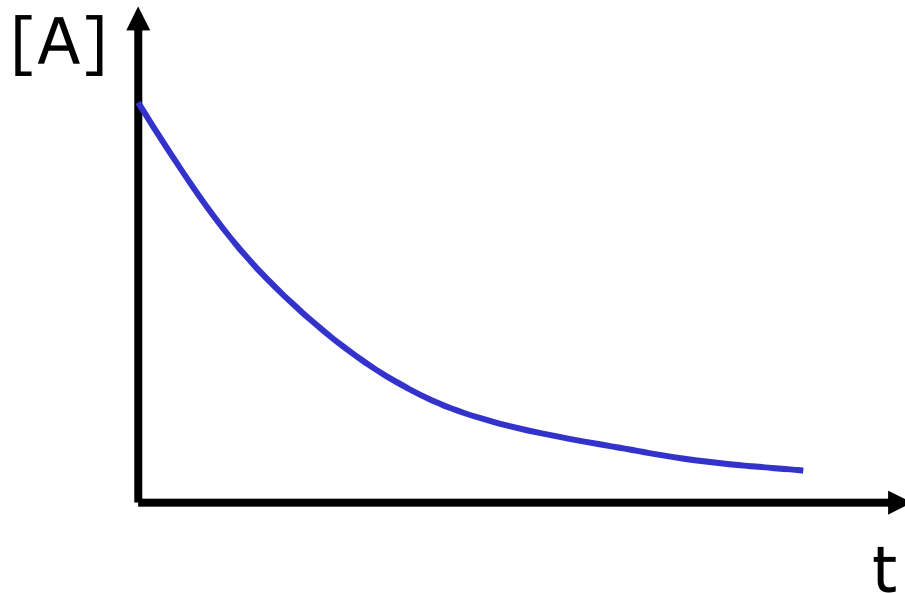
↑  
Änderungsrate  
für die  
Konzentration von A

↑  
Geschwindigkeitskonstante

↑  
aktuelle Konzentration  
von A

Differentialgleichung: 
$$\frac{d[A]}{dt} = -v_1 \cdot [A]$$

Als Ergebnis erwarten wir eine Zeitreihe, zum Beispiel als graphische Darstellung:



Dafür brauchen wir Zahlenwerte für  $[A](t)$ , z.B.  $[A]$  zum Zeitpunkt  $t=5\text{s}$ .

Wir kennen aber nur den Wert  $[A](0)$  und die Änderungsrate für  $[A]$ .

# Analytische Lösung der Differentialgleichung

Für sehr einfache Differentialgleichungen kann man einen mathematischen Ausdruck als Lösung finden:

$$\frac{d[A]}{dt} = -v_1 \cdot [A] \quad \longrightarrow \quad [A](t) = [A](0) \cdot e^{-v_1 \cdot t}$$

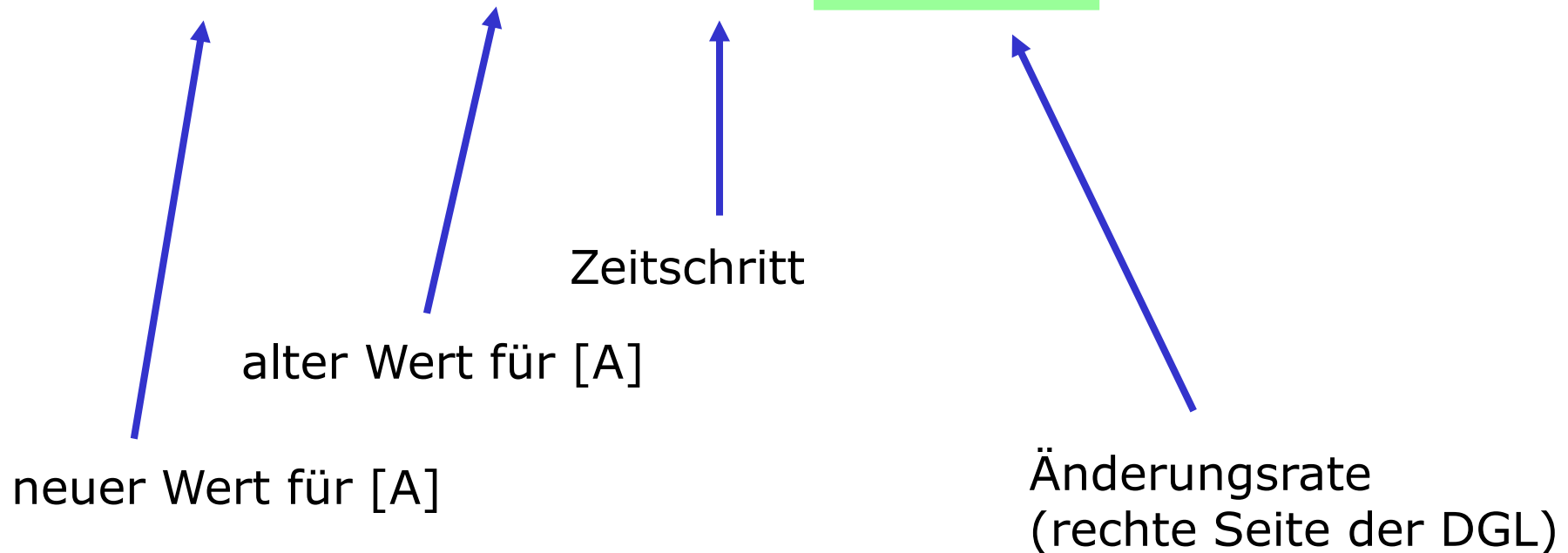
Damit kann man  $[A]$  für jeden Zeitpunkt  $t$  direkt ausrechnen.

Für diese Vorgehensweise sind biochemische Modelle fast immer zu kompliziert. Eine analytische Lösung ist nicht möglich!

# Numerische Lösung der Differentialgleichung (Euler)

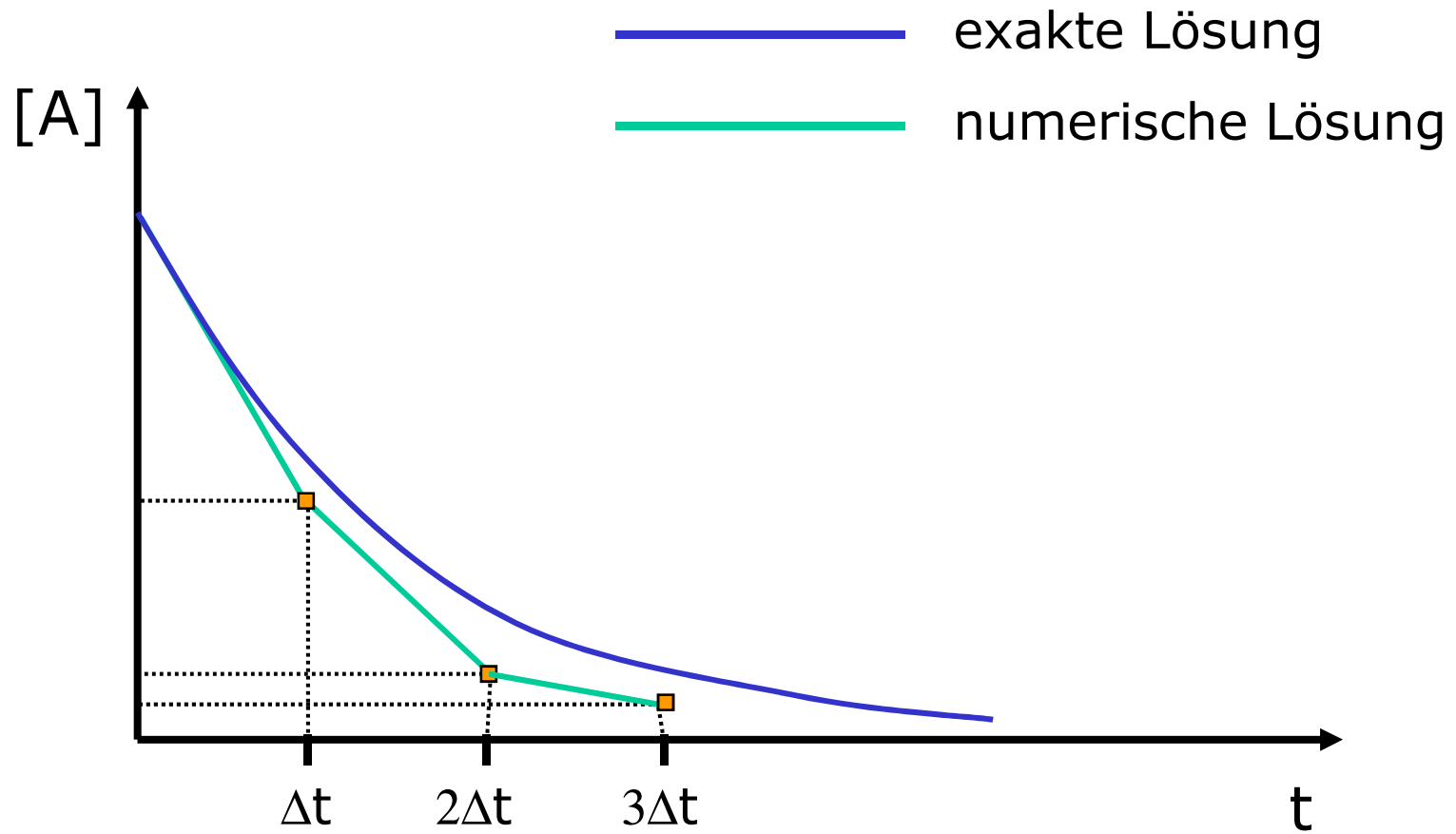
$$\frac{d[A]}{dt} = -v_1 \cdot [A]$$

$$[A](t + \Delta t) = [A](t) + \Delta t \cdot (-v_1 \cdot [A](t))$$





# Eulerverfahren



# Verbesserungen des Eulerverfahrens:

- Methoden, die pro Rechenschritt einen kleineren Fehler produzieren (z.B. Runge-Kutta)
- Automatische Schrittweitensteuerung; es werden nur dann kleine Schrittweiten verwendet, wenn das System dies erfordert
- Methoden, die mit steifen Systemen zurechtkommen (s. Vorlesung vom Vortag)

# Gleichgewichtszustände

# Gleichgewichtszustände

Wir interessieren uns für Zustände des Systems, in dem sich die Variablen, d.h. die Konzentrationen der Metabolite, nicht ändern.

## Warum?

- Weniger aufwändig zu berechnen. Stationäre Zustände konnten auch schon untersucht werden, als Computer für Simulationen noch nicht zur Verfügung standen
- Viele mathematische Verfahren zur Analyse von Modellen lassen sich nur in einem stationären Zustand anwenden
- Auch wenn sich Lebewesen nie in einem wirklichen stationären Zustand befinden, lassen sich Teilsysteme für begrenzte Zeiträume als stationär beschreiben

# Arten stationärer Zustände

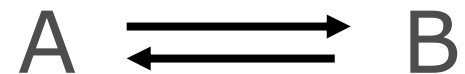
Einfachster Fall:  $A \longrightarrow B$

radioaktiver Zerfall oder irreversible Reaktion.  
Die Reaktion läuft vollständig ab, danach kann nichts mehr passieren, weil das Substrat verbraucht ist.

Kann in chemischen Systemen eigentlich nicht vorkommen, es sei denn, man hat (unrealistisch) irreversible Reaktionen modelliert.



# (Thermodynamisches) Gleichgewicht



Das System ist geschlossen (kein Massen- oder Energieaustausch mit der Aussenwelt).

Im geschlossenen System stellt sich nach einiger Zeit immer ein Gleichgewicht ein. Es finden zwar noch Reaktionen statt, aber die Vorwärts- und Rückwärtsrichtung ist für alle Reaktionen gleich schnell.

Thermodynamische Gleichgewichte findet man in vitro, jedoch nie in lebenden Systemen.

Englisch: Equilibrium



# Fließgleichgewicht



Das System ist offen; es gibt Zuflüsse und Abflüsse (immer beides). Auch hier kann sich ein Zustand einstellen, bei dem sich die Konzentrationen nicht mehr ändern. Es kann aber auch zu Oszillationen oder anderem komplexen Verhalten kommen.

Wenn wir in lebenden Organismen (vereinfachend) ein Gleichgewicht annehmen, ist immer ein Fließgleichgewicht gemeint.

Englisch: Steady State



# Modellierung eines offenen Systems

Z.B. in Copasi

Zufluß:  $-> \mathbf{A}$  oder  $\mathbf{A}_{\text{extern}} -> \mathbf{A}$   
↑  
konstant

Abfluß:  $\mathbf{A} ->$  oder  $\mathbf{A} -> \mathbf{A}_{\text{extern}}$

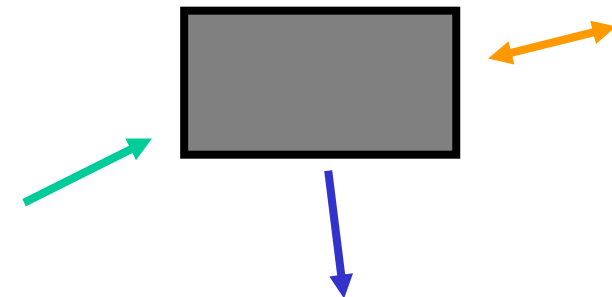
Dabei darf  $\mathbf{A}_{\text{extern}}$  keinen Einfluß auf das System haben.



# Offenes/geschlossenes System

Wenn das System als Black Box betrachtet wird

- Geschlossen: Das System wird mit Sicherheit einen Gleichgewichtszustand einnehmen.
- Offen: Energie und/oder Masse kann ausgetauscht werden. Jedes Verhalten ist möglich!



# Berechnung des Steady State

- Einfachste Möglichkeit: Simulation.  
Nachteil: Vergleichsweise großer Rechenaufwand
- Newton-Verfahren  
Mit dem Newton-Verfahren kann ein Steady State effizient und genau berechnet werden

# Berechnung des Steady State

Mathematisch bedeutet Steady State, daß die rechte Seite der Differentialgleichung den Wert Null annimmt. Dann ändern sich die Konzentrationen nicht. Wir suchen also die Nullstellen einer Funktion.

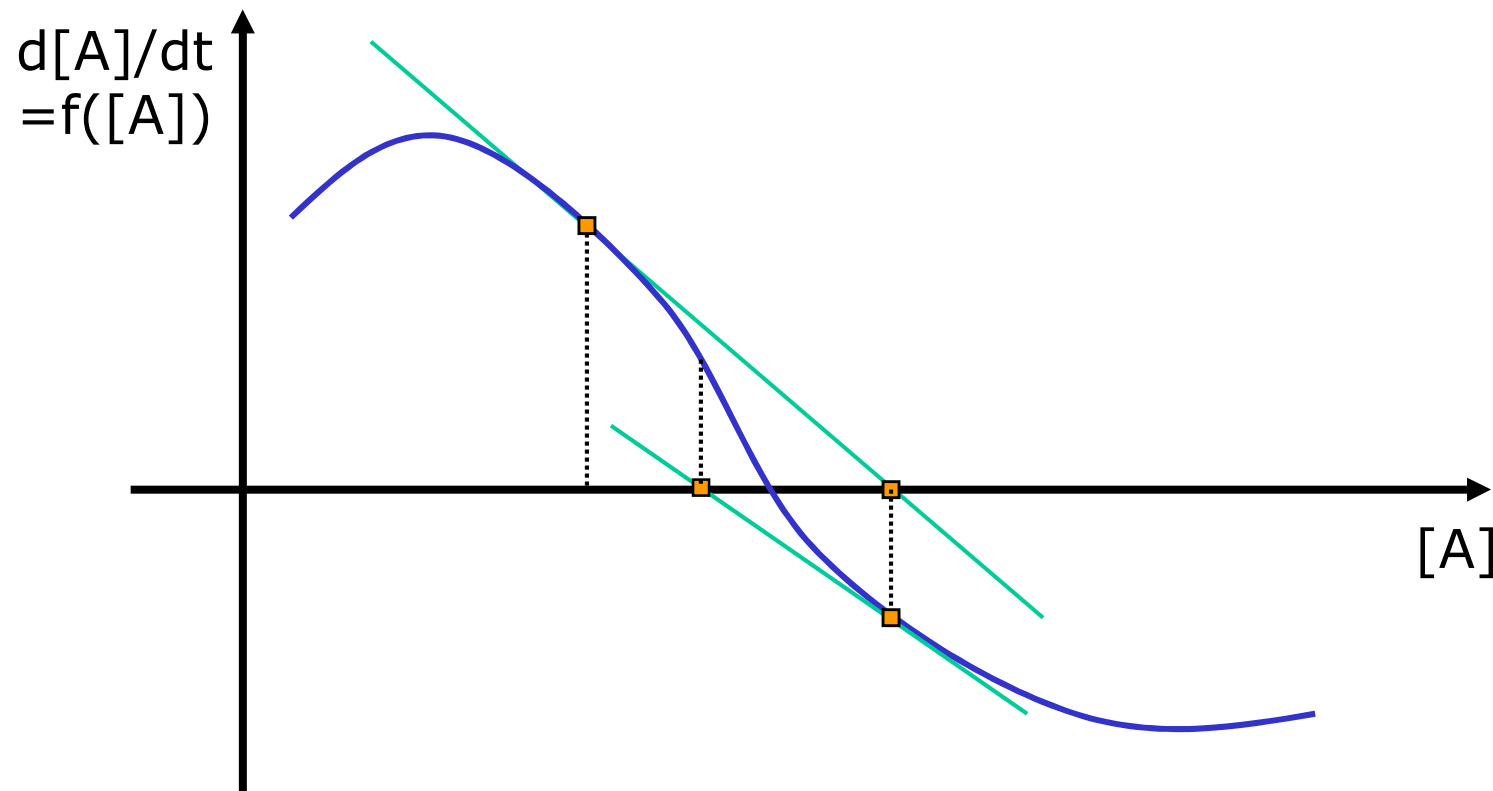
$$d[A]/dt = f([A])$$

Steady State:

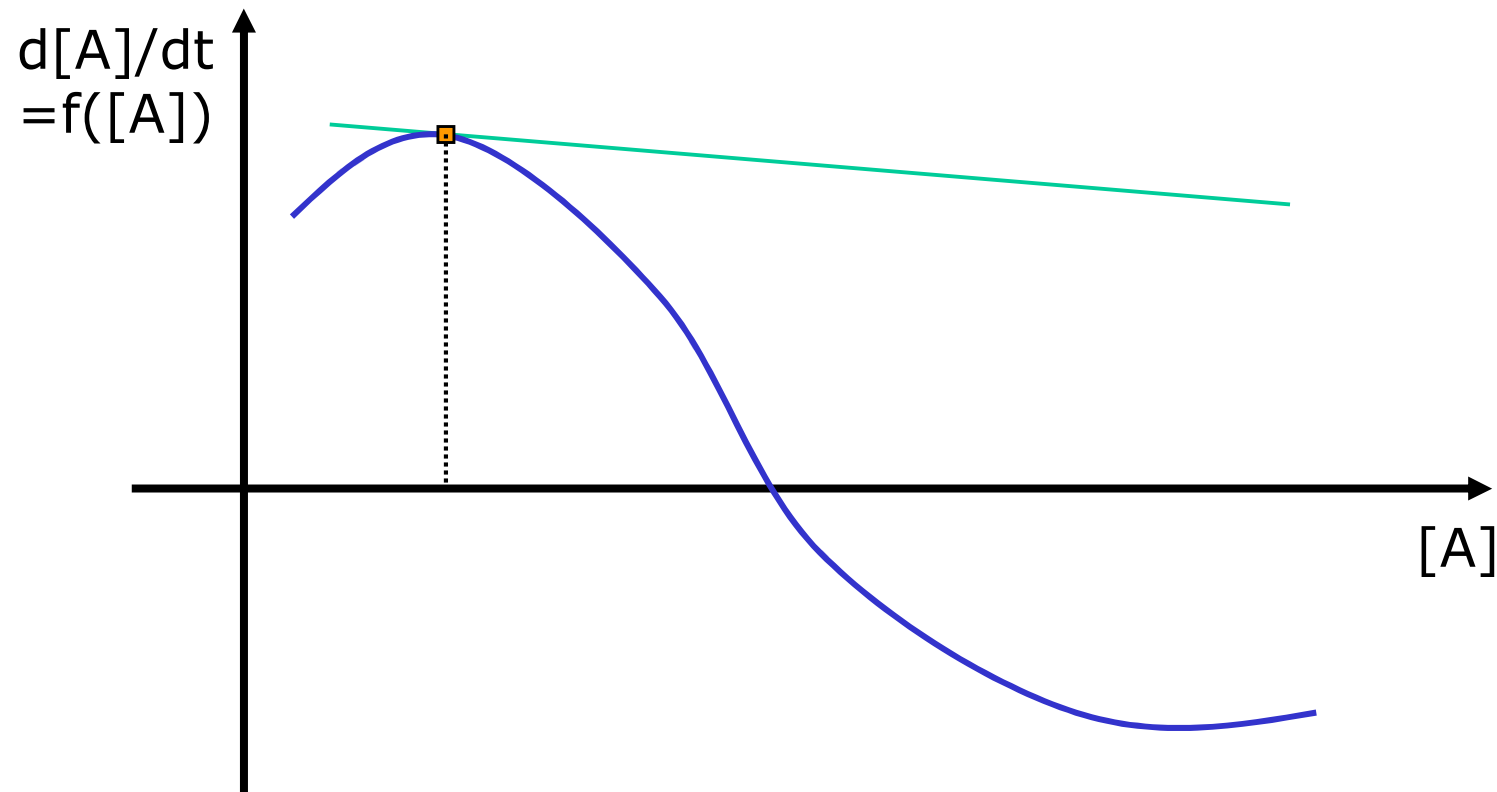
$$f([A]) = 0$$

# Newton-Verfahren

$$[A]_{i+1} = [A]_i - \frac{f([A]_i)}{f'([A]_i)}$$



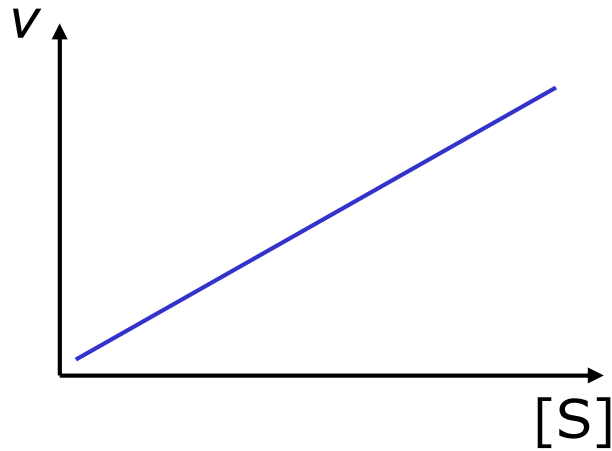
# Probleme des Newton-Verfahrens



Copasi benutzt eine Kombination aus einem verbesserten Newton-Verfahren und numerischer Integration

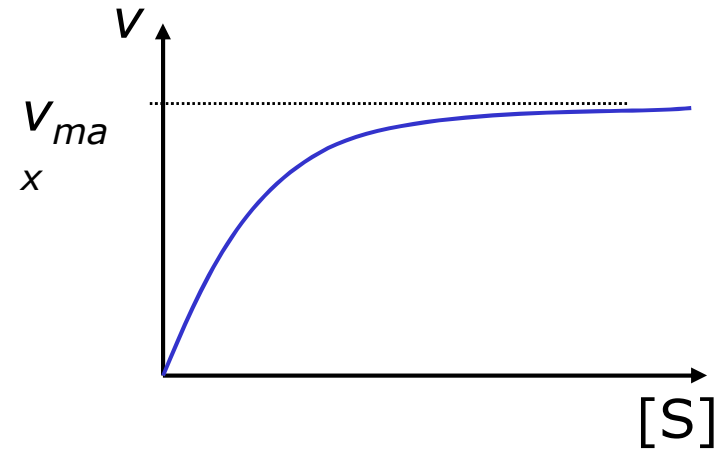


# Enzymkinetik



Massenwirkungskinetik  
erster Ordnung

mehr Substrat  
-> größere Reaktions-  
geschwindigkeit



Enzymkinetik:

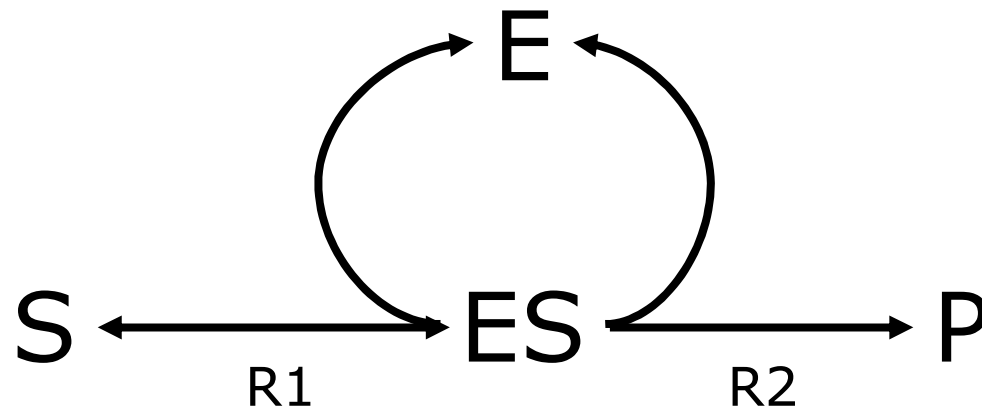
Sättigungskurve, das Enzym  
kann die Reaktion nur bis zu  
einer Maximalgeschwindigkeit  
katalysieren.

->  $V_{max}$

■ Beispiel in Copasi

# Michaelis-Menten/Briggs-Haldane Kinetik

Sehr einfache Modellvorstellung von den Elementarschritten einer enzymatischen Reaktion:



## Gleichungen für die Elementarschritte:

$$dS/dt = -k_1 \cdot S \cdot E + k_{-1} \cdot ES$$

$$dE/dt = -k_1 \cdot S \cdot E + k_{-1} \cdot ES + k_2 \cdot ES$$

$$dES/dt = +k_1 \cdot S \cdot E - k_{-1} \cdot ES - k_2 \cdot ES$$

$$dP/dt = +k_2 \cdot ES$$

Erhaltungsgrößen: Die Gesamtenzymmenge soll sich nicht ändern.  $E + ES = E_0 = \text{constant}$

Mit  $E = E_0 - ES$  ergibt sich:

$$dS/dt = -k_1 \cdot S \cdot (E_0 - ES) + k_{-1} \cdot ES$$

$$dES/dt = +k_1 \cdot S \cdot (E_0 - ES) - k_{-1} \cdot ES - k_2 \cdot ES$$

$$dP/dt = +k_2 \cdot ES$$



# Quasigleichgewichts-Annahme

Zwischen gebundenem und freiem Enzym nehmen wir ein Gleichgewicht an:

$$dES/dt = 0$$

$$0 = +k_1 \cdot S \cdot (E_0 - ES) - k_{-1} \cdot ES - k_2 \cdot ES$$

$$0 = +k_1 \cdot S \cdot E_0 - k_1 \cdot S \cdot ES - k_{-1} \cdot ES - k_2 \cdot ES$$

$$ES \cdot (k_1 \cdot S + k_{-1} + k_2) = k_1 \cdot S \cdot E_0$$

$$ES = \frac{S \cdot E_0}{\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} + S} = \frac{S \cdot E_0}{K_M + S}$$

$$V = \frac{k_2 \cdot S \cdot E_0}{K_M + S} = \frac{v_{\max} \cdot S}{K_M + S}$$



# Vorteile der „beschreibenden“ Kinetiken

- Die Parameter der Elementarreaktionen sind häufig nicht bekannt. Die Anzahl der Parameter ist kleiner.
- Weniger Gleichungen, leichter zu berechnen (für den Computer)

Aber:

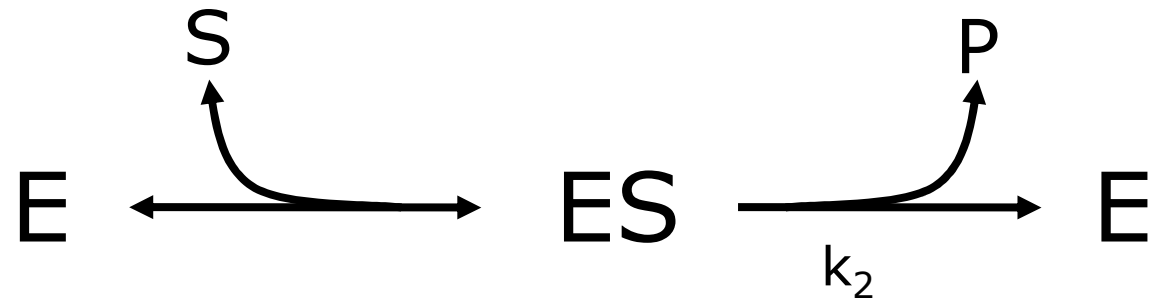
Nur unter bestimmten Voraussetzungen erlaubt.

# Andere Kinetiken

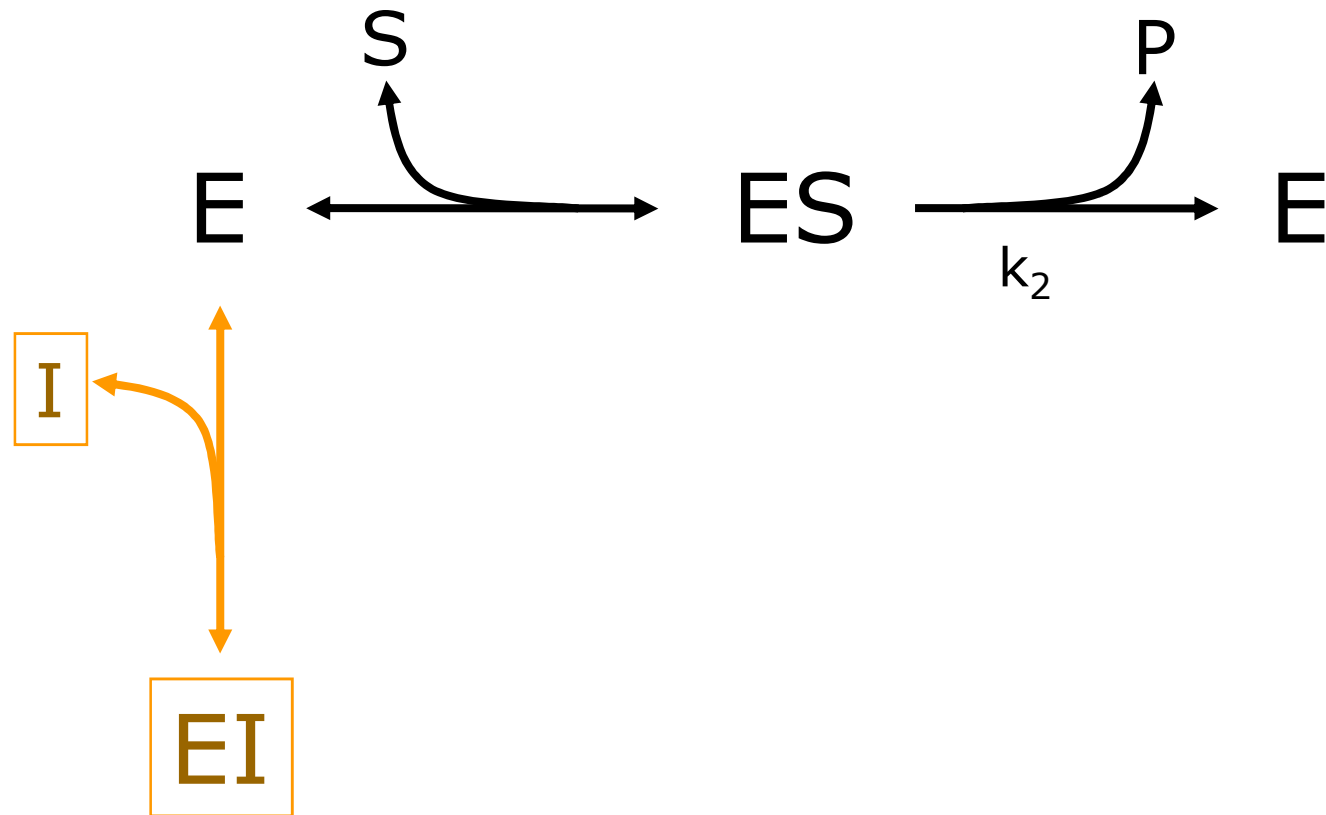
Das für die Michaelis-Menten-Kinetik angegebene Verfahren (QSSA) läßt sich auf viele andere Kinetiken anwenden, z.B. bimolekulare Reaktionen, verschiedene Inhibitionsmechanismen, usw. (s. Tag 4).

Es gibt aber auch Fälle, in denen es nicht anwendbar ist.

# Andere Kinetiken

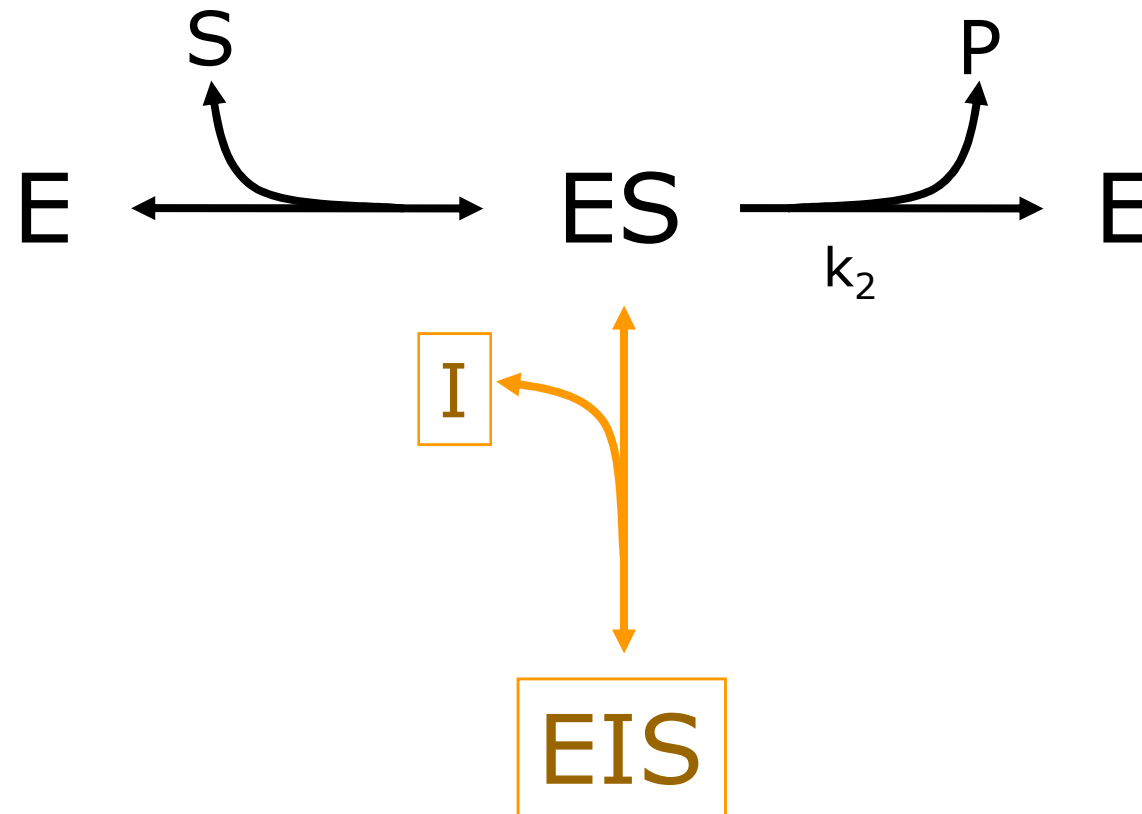


# Andere Kinetiken



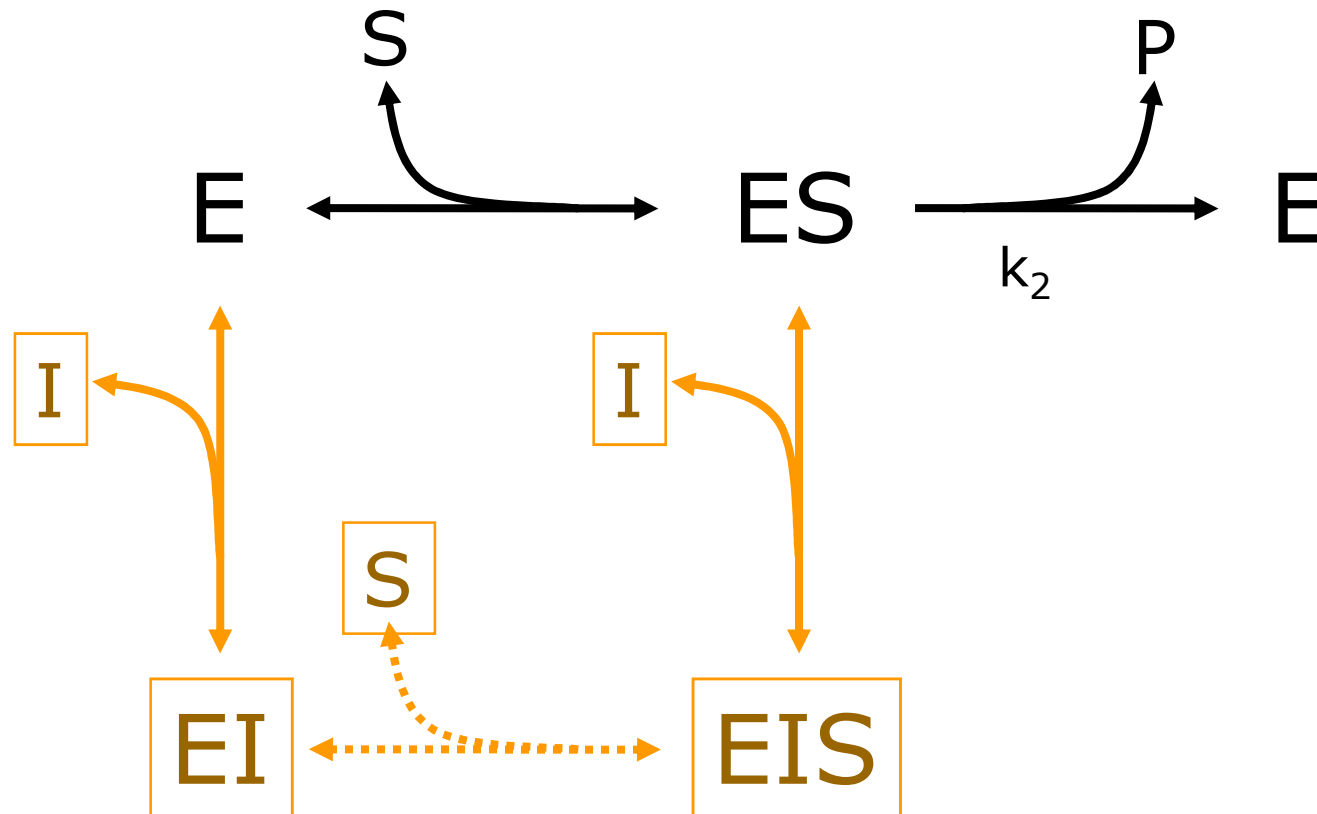
kompetitive Inhibition

# Andere Kinetiken



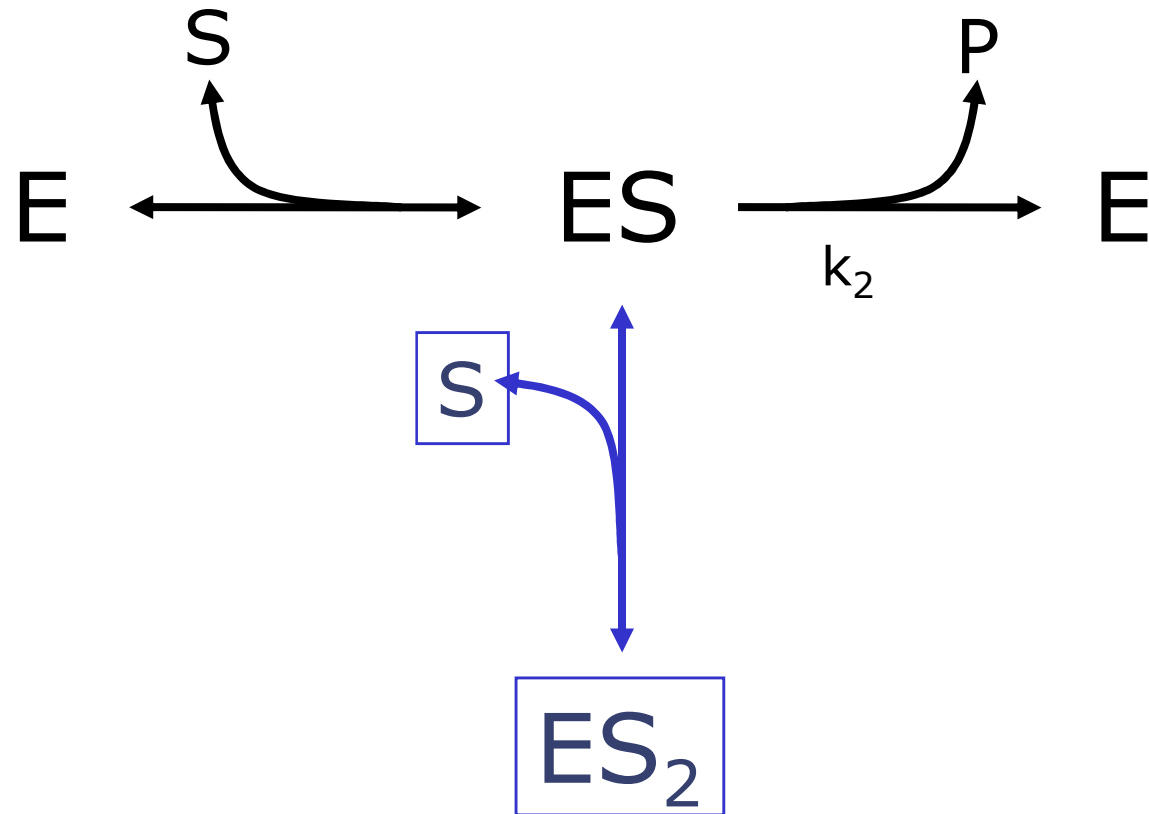
unkompetitive Inhibition

# Andere Kinetiken



nicht kompetitive Inhibition

# Andere Kinetiken



Substratinhibition