

Modellierung und Simulation in der Biochemie

Ursula Kummer

Vorlesung 4

Simulation biochemischer Netzwerke
II

Übersicht

- Stochastische Simulation, Programme + Beispiel
- Raum-zeitliche Simulation
- PetriNetze, Prozessalgebra, Programme

Monte Carlo Simulationen

- diskreter Ansatz
- es werden nicht die Konzentrationsänderungen eines Stoffes, sondern die Änderung der Teilchenzahl berechnet
- da auf Teilchenebene in (bio)chemischen Systemen der stochastische Einfluß groß ist (Brownsche Bewegungen etc.) wird bei kleiner Teilchenzahl der stochastischer Ansatz gewählt
- ausserdem besteht die Gefahr von halben Teilchen etc.!

Die stochastische Reaktionswahrscheinlichkeit

- $w_j \cdot dt$ beschreibt die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit, daß eine einzelne Reaktion vom Typ j im nächsten Zeitintervall dt stattfindet
- Bsp.: $X \longrightarrow B$
w für den Übergang $n \longrightarrow n-1$: $w_{(n-1)n} \sim n$
oder $w_{(n-1)n} = k \cdot V \cdot c_x$
- Bsp.: $A + 2X \longrightarrow 3X$
w für den Übergang $n \longrightarrow n+1$: $w_{(n+1)n} \sim n \cdot (n-1) \cdot c_A$

Die Mastergleichung

- Die “grand probability function” $P(X_1, X_2, \dots, X_N; t)$ beschreibt die Wahrscheinlichkeit, daß in einem abgeschlossenen Bereich V zu einem Zeitpunkt t X_1 Moleküle einer Spezies S_1 , X_2 Moleküle einer Spezies S_2 X_N Moleküle der Spezies S_N vorhanden sind
- Die Mastergleichung beschreibt die zeitliche Entwicklung dieser Funktion:
$$d P_n / dt = \sum [w_{n'n} * P_{n'}(t) - w_{n'n} * P_n(t)]$$

Simulation der Trajektorie mit festem Zeitschritt

- Ausgehend von einem Zustand n , berechnet man die Wahrscheinlichkeit, daß nach einem bestimmten Zeitintervall dt ein Sprung in einen anderen Zustand n' erfolgt.
- Nach dt wird nachgeschaut, ob die Wahrscheinlichkeit ergibt, daß ein Sprung stattgefunden hat
- Findet ein Sprung statt, wird ermittelt, in welchen Zustand n' dieser erfolgt ist

ACHTUNG!: Jede Simulation führt hier zu unterschiedlichen Trajektorien. Daraus folgt, daß man u.U.viele Durchläufe machen muß

Simulation der Trajektorie mit stochastischem Zeitschritt

- Statt nach jedem Zeitschritt abzufragen, ob ein Sprung stattfindet, wird eine Verweilzeitverteilung für den Zustand n bestimmt.
- Dann wird eine Zufallszeit gemäß dieser Verteilung als Zeitschritt bestimmt.
- Dies hat insbesondere den Vorteil, daß man nicht ständig überprüfen muß, ob $u_0(n)dt < 1$ ist.
- Auch hier gilt natürlich, daß jede Trajektorie anders aussieht.

Gillespie-Algorithmus

- beinhaltet die Simulation der Trajektorien wie oben beschrieben.
- für dieses stochastische Verfahren wurde als einzigem gezeigt, daß es für eine hohe Zahl von durchgeführten Experimenten tatsächlich mit der deterministischen Lösung übereinstimmt.
- $u_0(n) = \sum w_{n'n}$

als Teil der Proportionalitätskonstante für z.B. $w_{n'n} = k * V * c_x$

geht die umgerechnete Geschwindigkeitskonstante der deterministischen Gleichung ein.

Gillespie-Algorithmus

(1) Zunächst wird die totale Reaktionswahrscheinlichkeit $u_0(n)$ berechnet. Diese ist die Summe aller Wahrscheinlichkeiten für die j möglichen, individuellen Reaktionen:

$$u_0(n) = \sum_j w_j$$

(2) Der stochastische Zeitschritt wird nach

$$\Delta t = -\frac{\ln(\xi_1)}{u_0(n)}$$

berechnet, wobei ξ_1 eine über $[0,1]$ gleichverteilte Zufallszahl ist.

(3) Nun muß berechnet werden, welche Reaktion α stattfindet. Dazu wird eine zweite über $[0,1]$ gleichverteilte Zufallszahl ξ_2 generiert und die Reaktion α nach folgendem Kriterium gewählt.

$$\sum_{j=1}^{\alpha-1} \frac{w_j}{u_0(n)} \leq \xi_2 \leq \sum_{j=1}^{\alpha} \frac{w_j}{u_0(n)}$$

Die entsprechende Reaktion wird dann auf Teilchenebene “durchgeführt”, d.h. die Anzahl der beteiligten Molekülspezies erniedrigt oder erhöht. Der gesamte Vorgang (1-3) wird dann so oft wiederholt, bis man die gewünschte Zeitspanne dargestellt hat.

Generierung von Zufallszahlen

Generierung von Zufallszahlen:

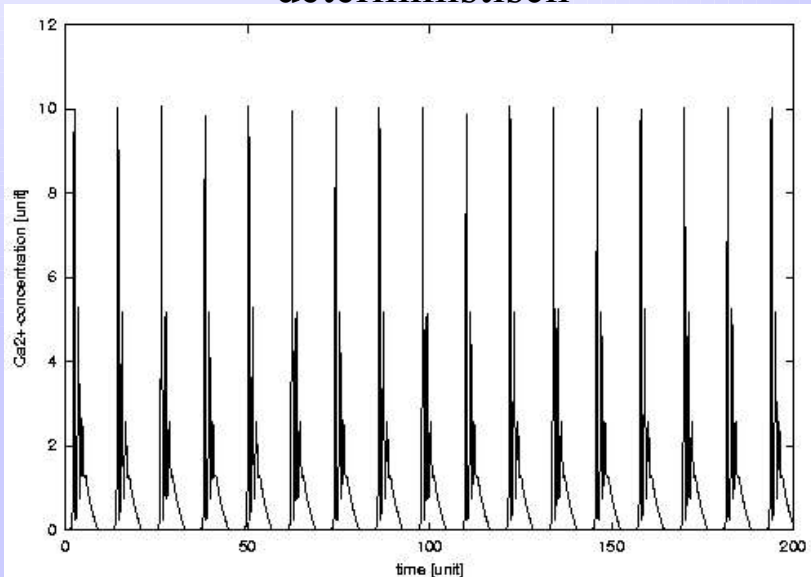
- Achtung: Diese liegen nicht dicht, sondern nur gleich verteilt in Intervallen
- Sind vom Typ „real“
- Je nach Computer und Programmiersprache gibt es immer eine endliche Zahl von Nachkommastellen
- -> $\ln(x)$ daher nicht beliebig groß

Simulation langer Zeitreihen

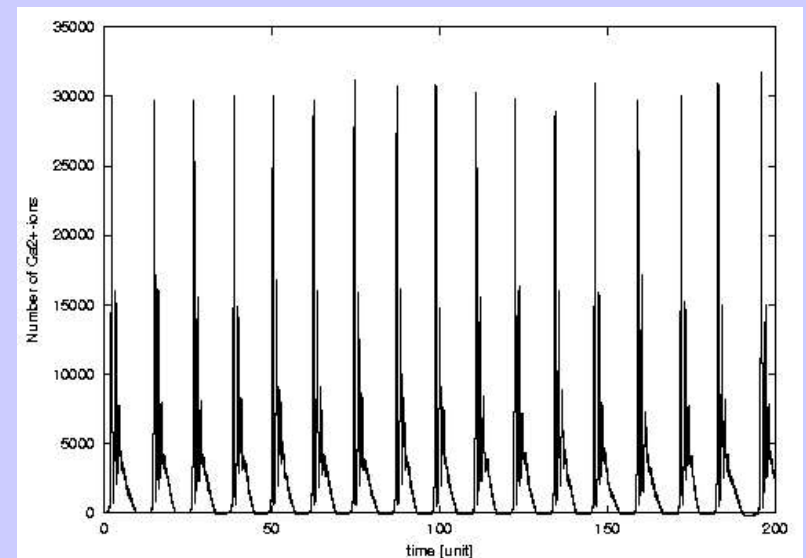
- Oft ist ja gewünscht, eben nicht den im Mittel gerechneten, deterministischen Verlauf zu ermitteln, sondern das Verhalten einzelner, stochastischer Trajektorien zu ermitteln, wie es die Natur auch macht
- Fehler mitteln sich natürlich auch nicht nur über eine Menge von Zeitreihen, sondern auch mit der grossen Zahl von Molekülen und/oder grosser Zahl von Zeitschritten heraus

Simulation von Calciumsignalen

deterministisch



stochastisch



Es gibt bisher keine festen Regeln, um zu bestimmen, wann der Übergang von stochastischem zu deterministischem Verhalten passiert!

Kann man auch komplexe Kinetik umsetzen?

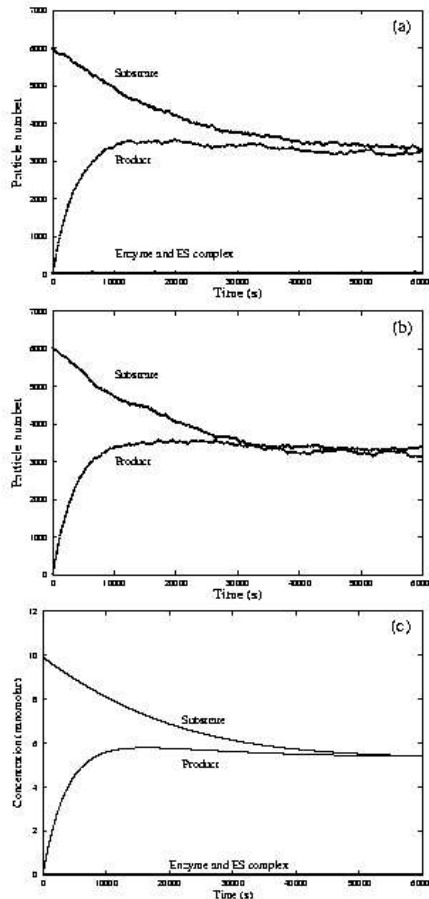


Figure 3: Simulations of a simple enzymatic reaction with high particle numbers. Parameters: $k_f=1$, $k_b=2$, $k=0.02$, $k_c=0.00145$, $k_d=0.00027$, $[S]_0=10$ nM, $[E]_0=0.1$ nM. a) stochastic simulation of the full open system corresponding to eqn. 10. b) stochastic simulation of the same system using the Michaelis-Menten approximation c) deterministic simulation of the same system.

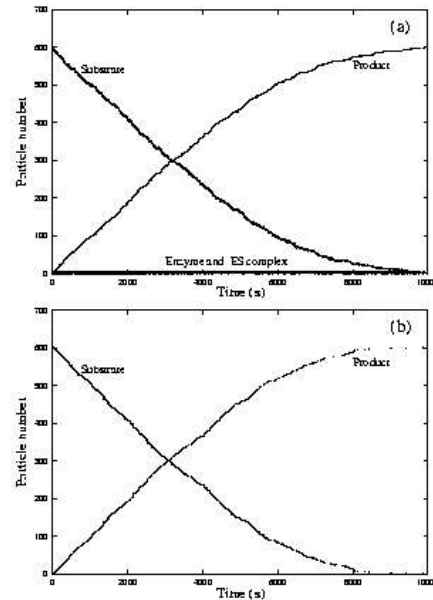


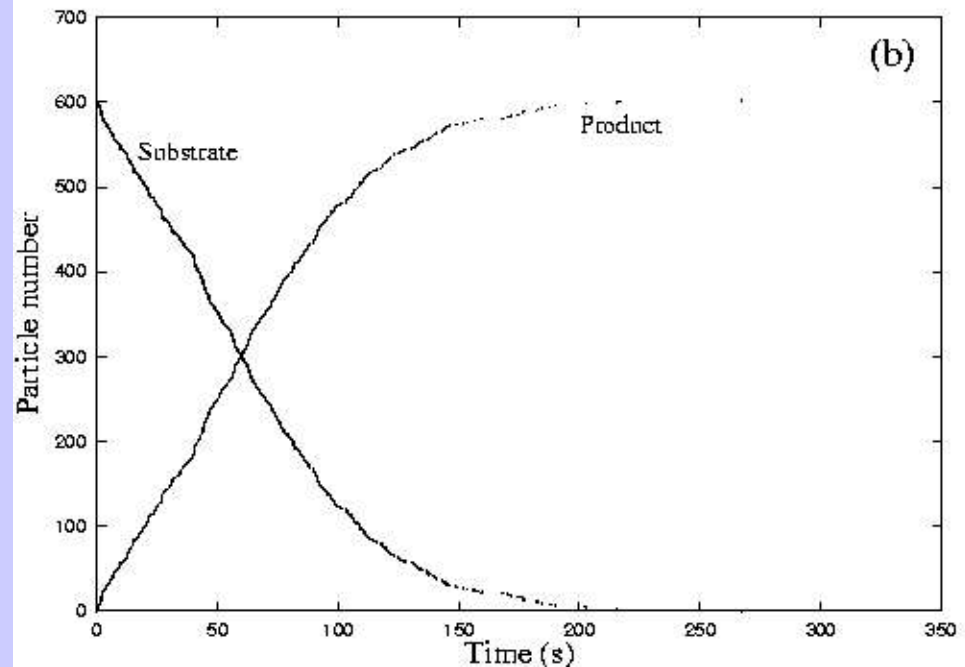
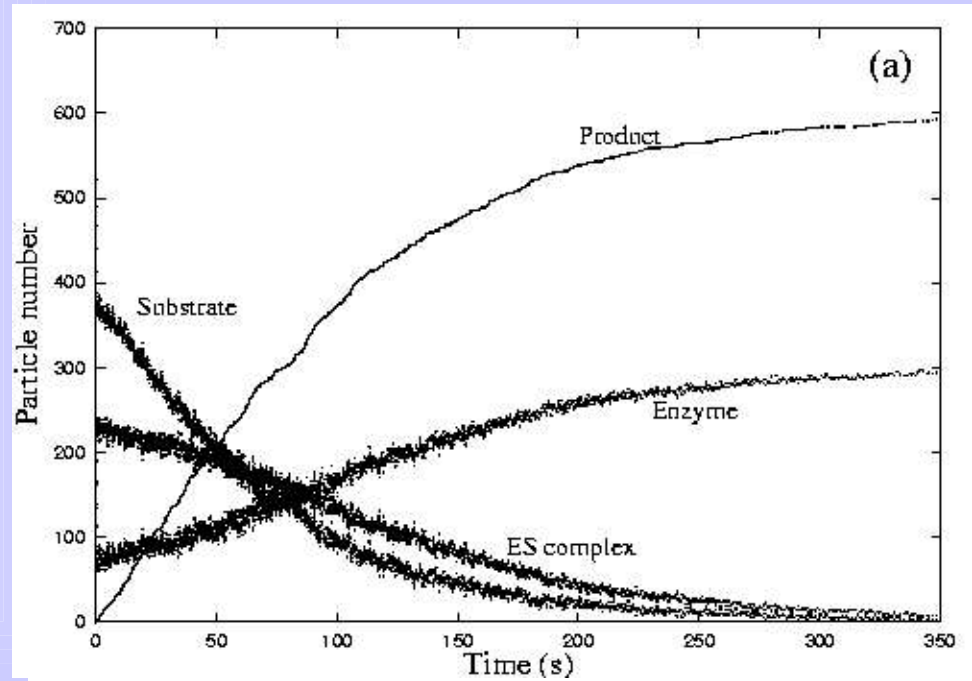
Figure 4: Simulations of a simple enzymatic reaction with low particle numbers. Parameters: $k_f=10$, $k_b=2$, $k=0.02$, $[S]_0=1$ nM, $[E]_0=0.01$ nM. a) stochastic simulation of the full system corresponding to eqn. 1. b) stochastic simulation of the same system using the Michaelis-Menten approximation.

- Im Prinzip ist der Formalismus NUR für Elementarreaktionen gültig!
- Man kann aber testen, ob eine komplexe Kinetik auch funktioniert:



Cont.

Wenn die Voraussetzungen für Michaelis-Menten nicht mehr gegeben sind, dann kann man natürlich diese auch in diesem Fall nicht einsetzen!



Weitere stochastische Verfahren

- Gibson und Bruck:

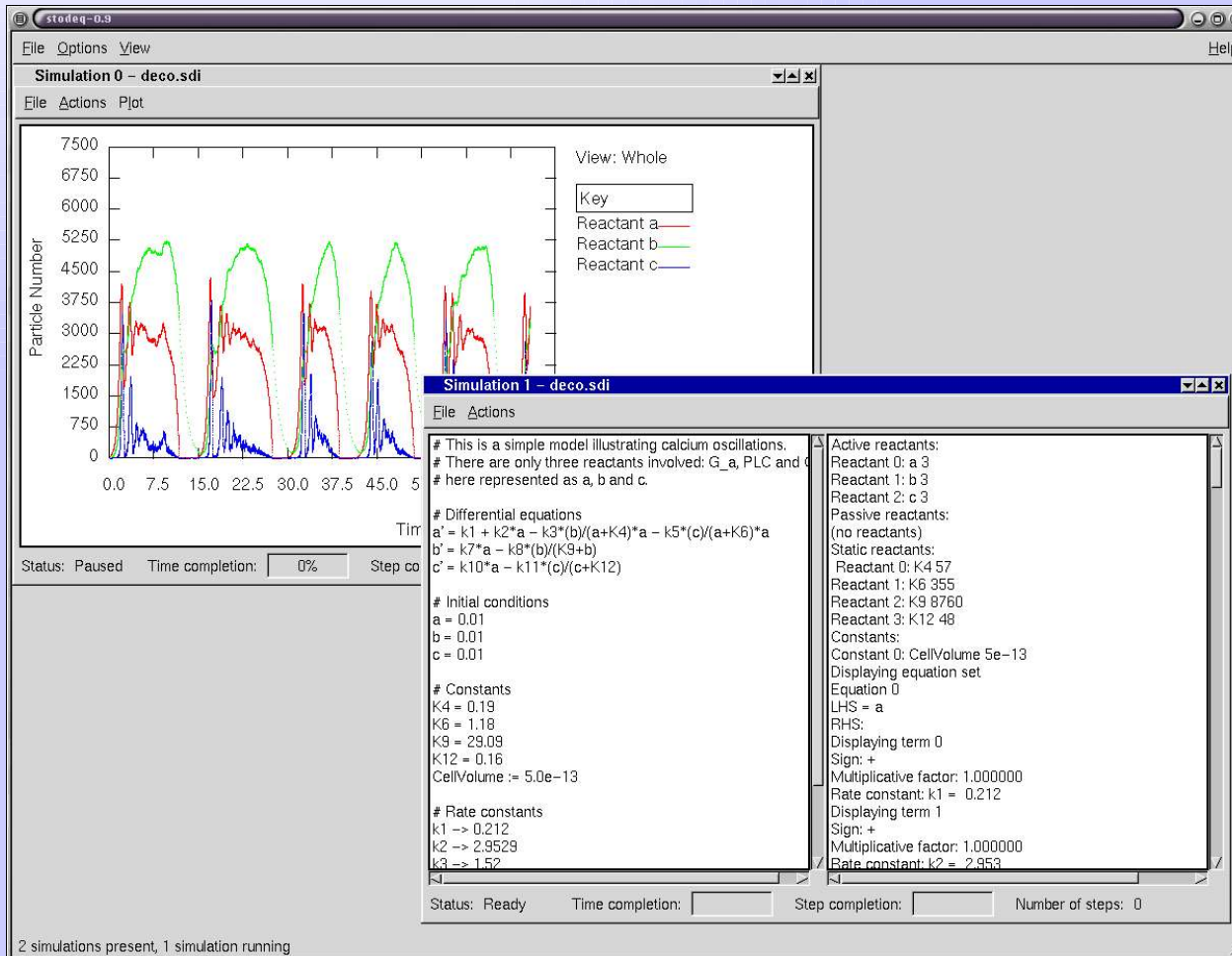
Im Prinzip wie Gillespie, aber es wird Zeit gespart, indem die Reaktionen nach ihrem errechneten “tau” in eine priority-queue geschoben werden und dann abgearbeitet werden

- Tau-leap-Methode von Gillespie:

Neu. Versucht mehrere schnelle Schritte auf einmal auszuführen

- Hybrid-Methode (z.B. Pahle et al., EML)

Programme - STODE

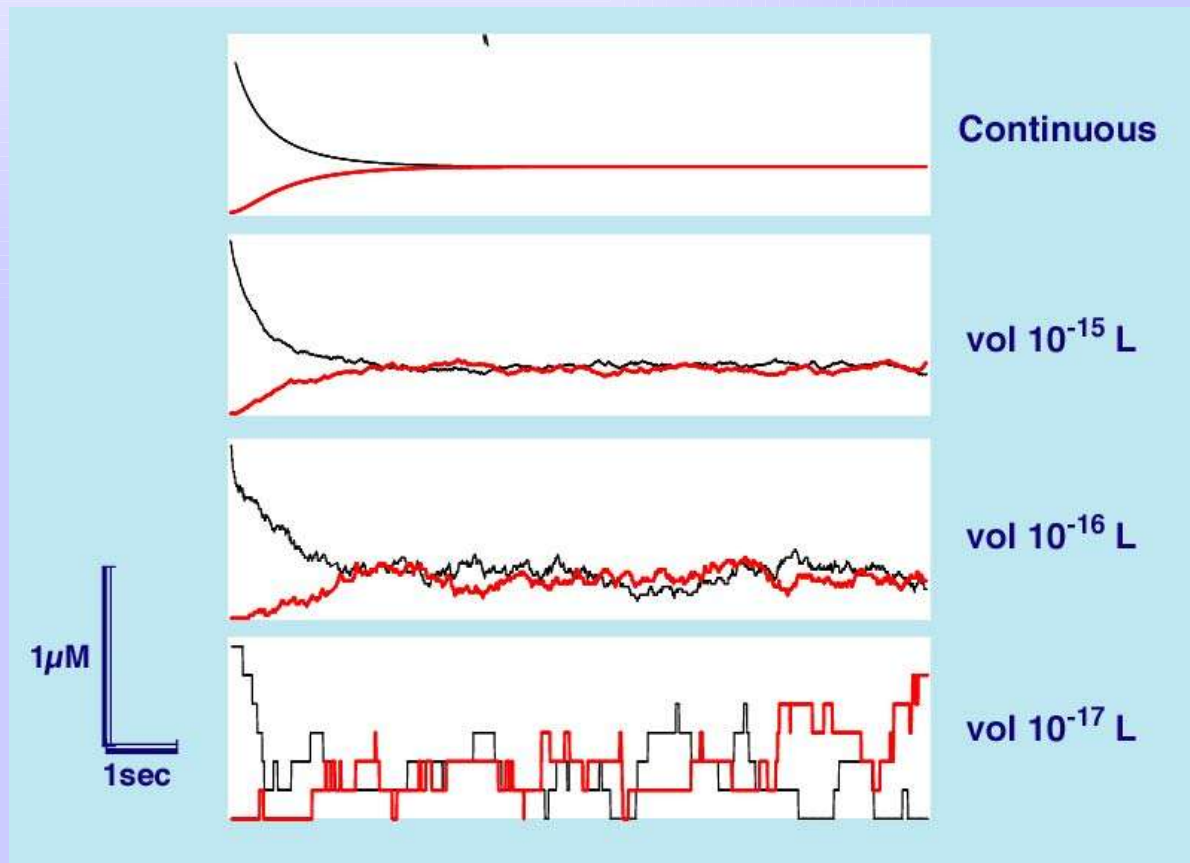


- Läuft unter Windows und Linux
- Übersetzt ODEs in stochastische Gleichungen
- Keine Weiterentwicklung mehr

Frei verfügbar von projects.villa-bosch.de/bcb

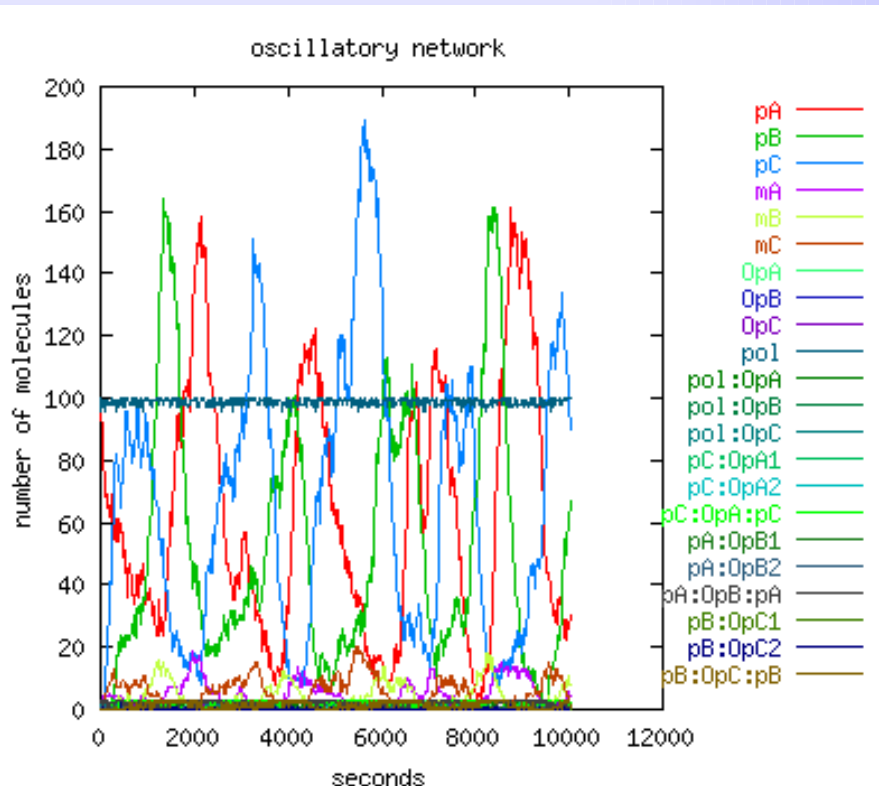
Programme - StochSim

- von Morton-Firth entwickelt
- plattformunabhängig
- bisschen anderer Algo
- download at <ftp://ftp.cds.caltech.edu/pub/dbray>



Simulation of $A \rightleftharpoons B$

Programme - Stochastirator



- unter Linux
- nicht sehr bedienungsfreundlich
- Gibson-Bruck-Algo
- frei verfügbar unter:
<http://opnsr.bio.molsci.org/stochastirator/gen-intro.html>

Programme - Copasi

COPASI (4.0 Build 10 test version)

File Tools Help

Copasi

- Model
 - Biochemical
 - Compartments
 - Metabolites
 - Moiety
 - Reactions
 - R1
 - R2
 - R3
 - R4
 - R5
 - R6
 - R7
 - R8
 - Mathematical
- Tasks
 - Steady-State
 - Stoichiometry
 - Time Course
 - Result
- Output
 - Plots
 - ConcentrationPlot
 - plot
 - Reports
- Functions

Task Name: Trajectory Task Task Executable

Start Time: 0 End Time: 100

Interval size: 0.1 Intervals: 1000

store time series in memory

Method: Stochastic

Parameter value

Parameter	Value
STOCH.MaxSteps	1000000
STOCH.Subtype	1

Copasi Plot: plot

Zoom Print

plot

5000
4000
3000
2000
1000
0

0 20 40 60 80 100

- ParticleNumber{c(compartment)} - ParticleNumber{b(compartment)}
- ParticleNumber{a(compartment)}

Run Revert ReportDefinition

Beispiel am Computer