

# Modellierung und Simulation in der Biochemie

Ursula Kummer

Vorlesung 5

Simulation biochemischer Netzwerke  
III

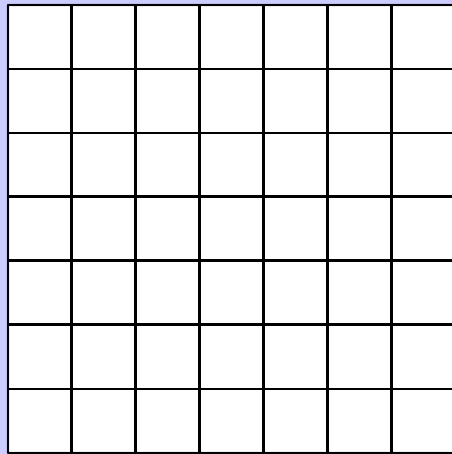
# Übersicht

- Kurze Wdh.
- Raum-zeitliche Simulation
- PetriNetze, Prozessalgebra, Programme

# Gängige Simulationenmethoden

- Numerische Integration der Systemgleichungen (ODEs)
  - > benötigt hohe Teilchenzahlen (Konzentrationen)
  - ist schnell
  - geht von räumlicher Gleichverteilung aus
  
- Stochastische Methoden (insbesondere Gillespie)
  - > kleine Teilchenzahlen
  - sehr langsam
  - geht ebenfalls von räumlicher Gleichverteilung aus

# Raum-zeitliche Simulation

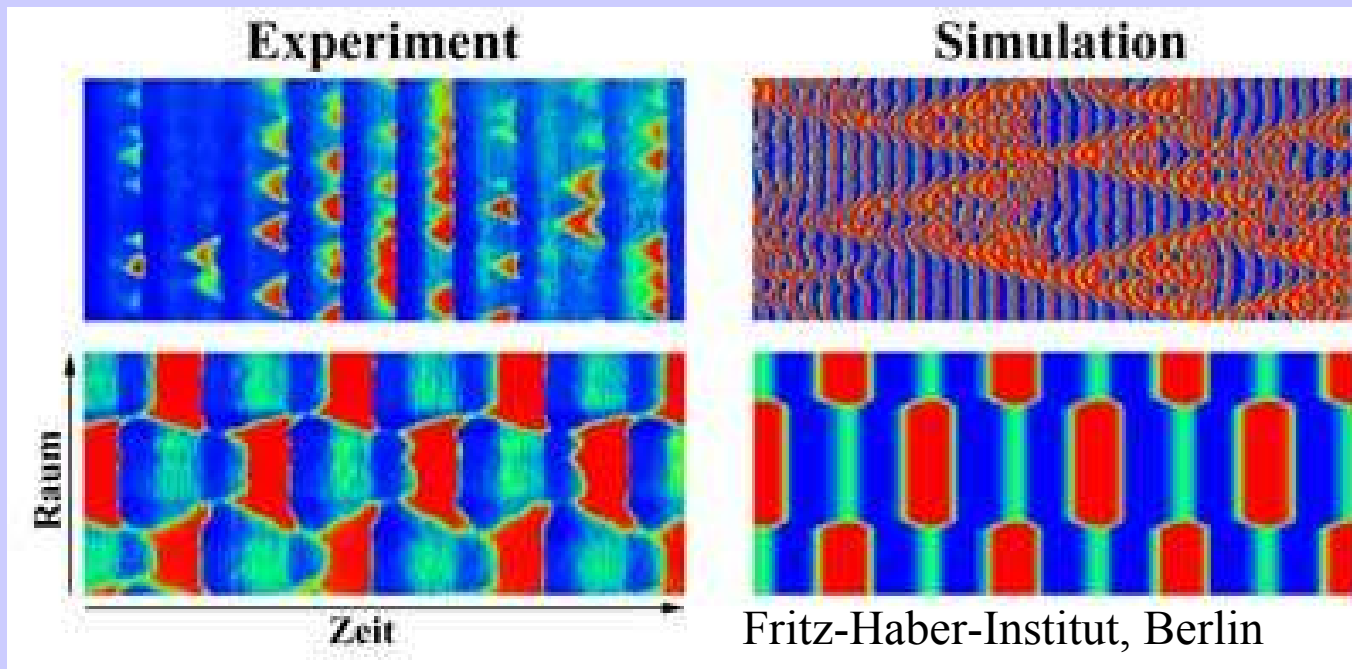


$$A_{11}' = R1 + R2.... + D1 + D2.....$$

$$A_{21}' \dots\dots\dots$$

- diskrete Raumelemente -> Reaktions-Diffusions-Systeme
- Steifheit dieser Gleichungssysteme ähnlich der, der reinen Reaktionssysteme, aber mehr Variablen
  - > hochperformante Integratoren nötig, z.B. LSODE

# Raum-zeitliche Simulation - Darstellung



- Raum-Zeit-Diagramme von 1D-Systemen
- Animationen von 2D-Systemen

# Petri-Netze - Einleitung

- graphenbasierter Formalismus zur Modellierung von diskreten
- Prozessen
- weitverbreitet in Informatik und Ingenieurwissenschaften

Definition: Place-Transition-Net (PT-net)  
bipartiter Graph + initiale Markierung

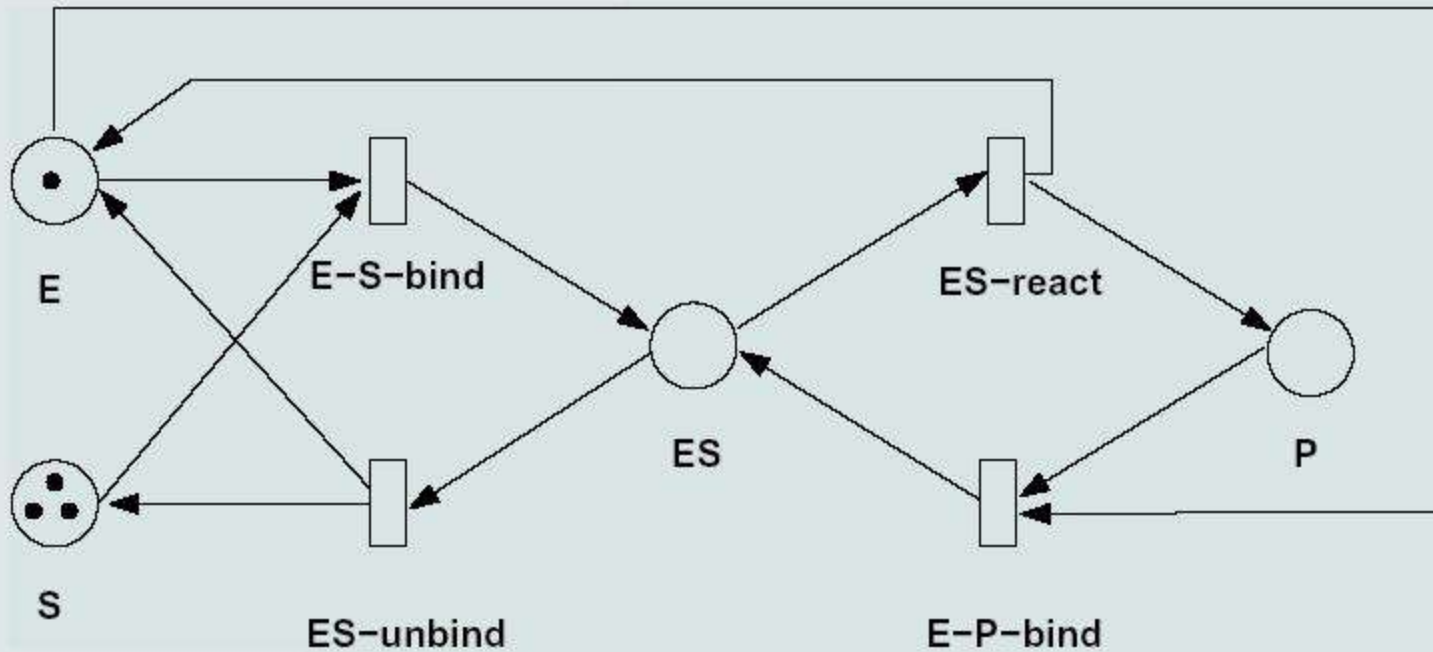
Syntax:

$$\rightarrow \text{nodes} \left\{ \begin{array}{l} \text{places } P = \{p_1, \dots, p_n\} \\ \text{transitions } T = \{t_1, \dots, t_m\} \end{array} \right\} P \cap T = \emptyset$$

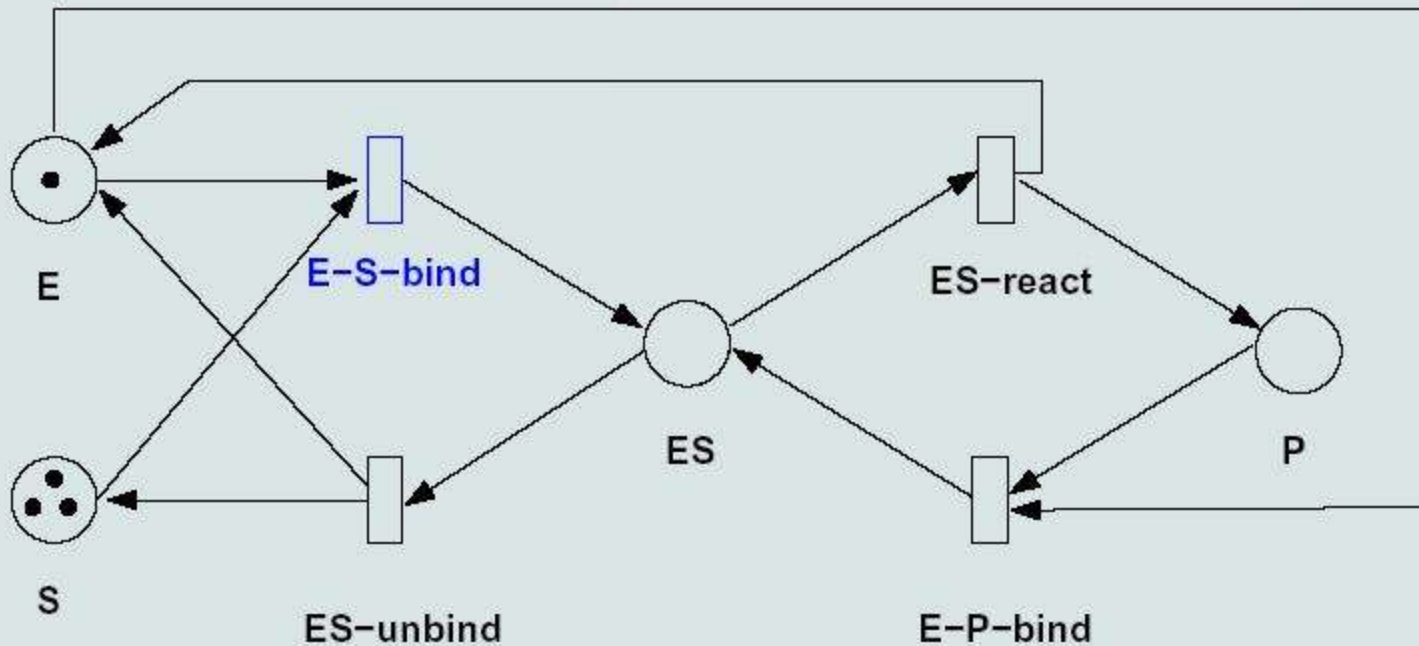
$$\rightarrow \text{edges (arcs)} E \subseteq (P \times T) \cup (T \times P)$$

$$\rightarrow \text{initial marking } M_0 : P \rightarrow N_0 \quad (\text{token vector})$$

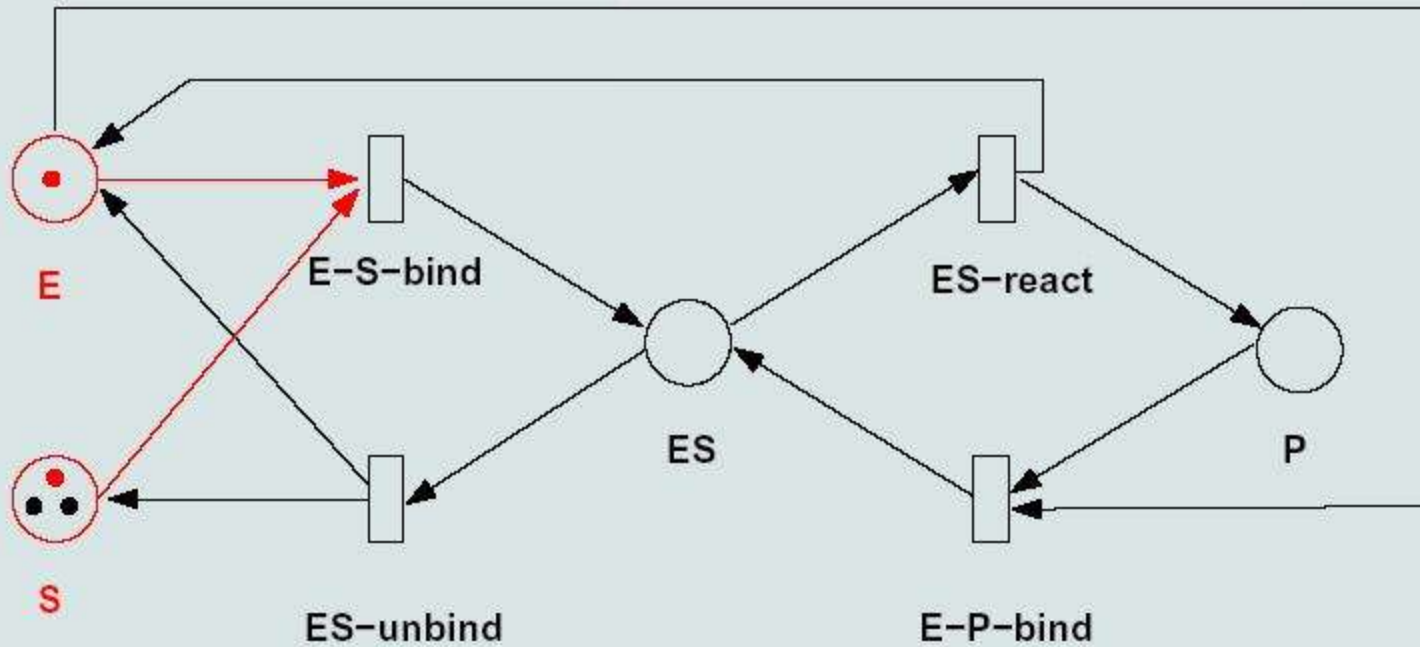
# Petri-Netz-Darstellung einer enzymatischen Reaktion:



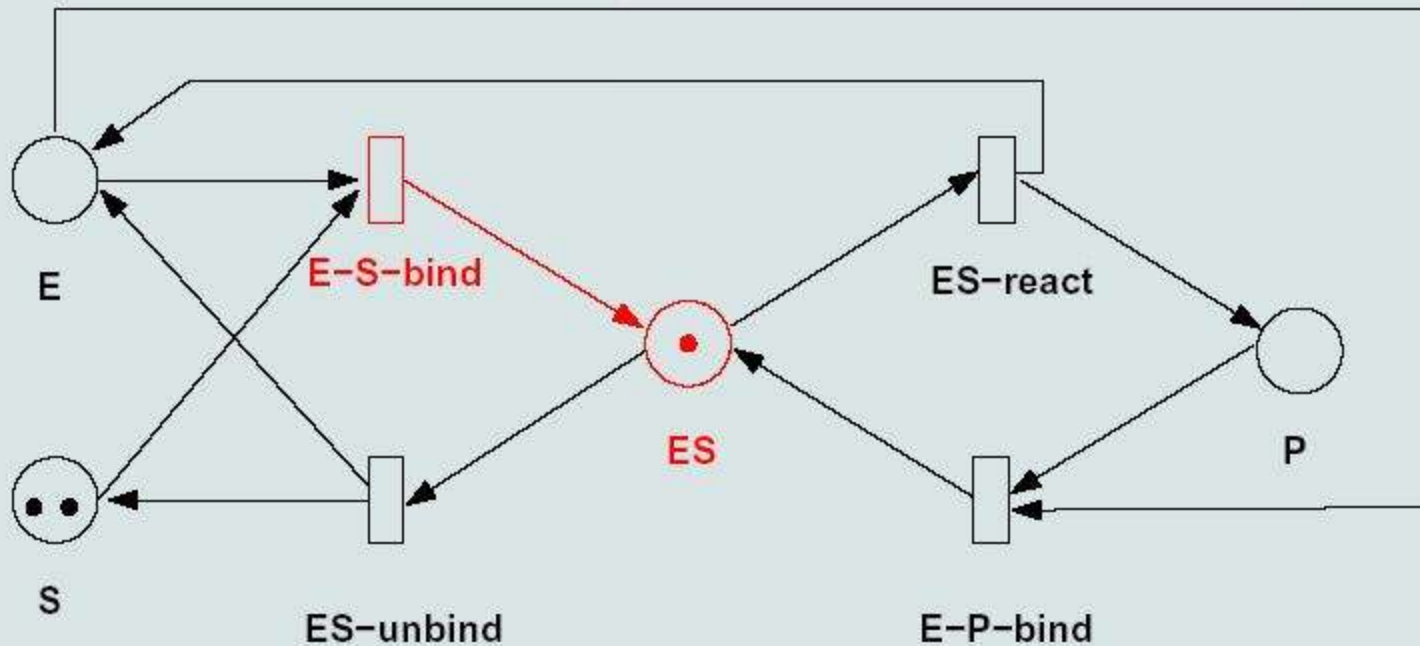
# Petri-Netz-Darstellung einer enzymatischen Reaktion:



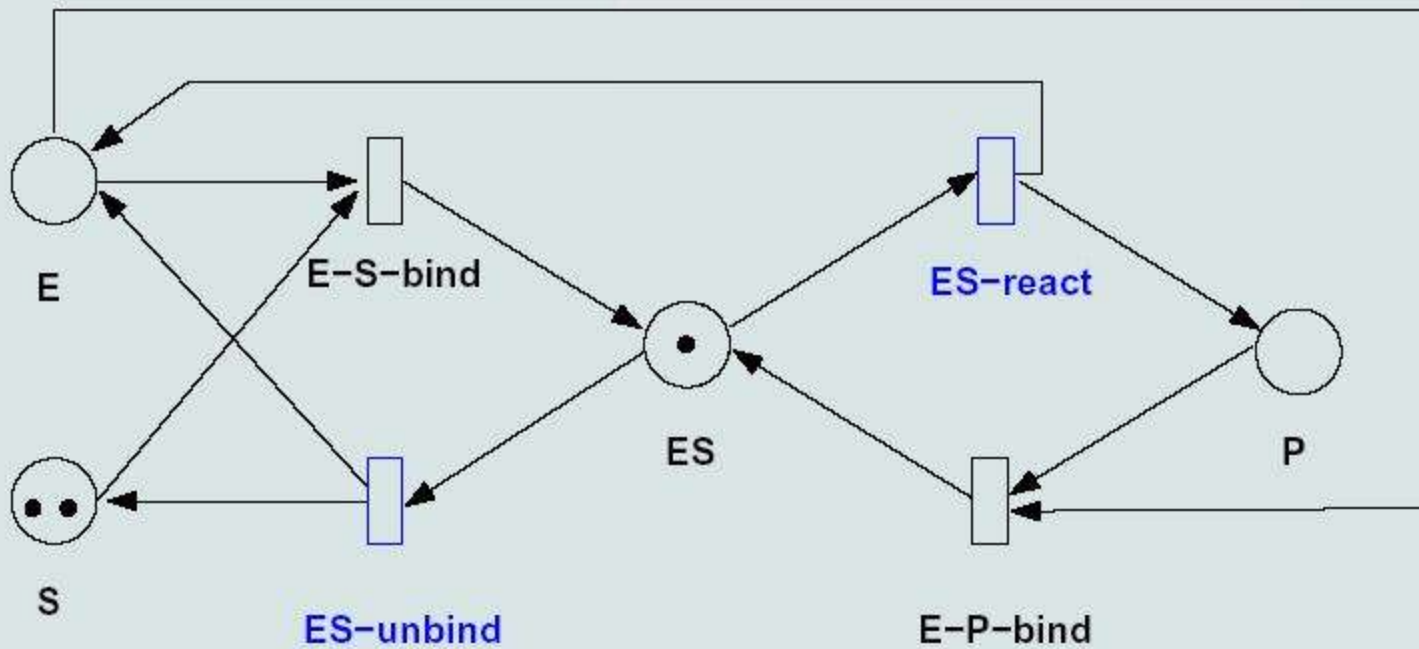
# Petri-Netz-Darstellung einer enzymatischen Reaktion:



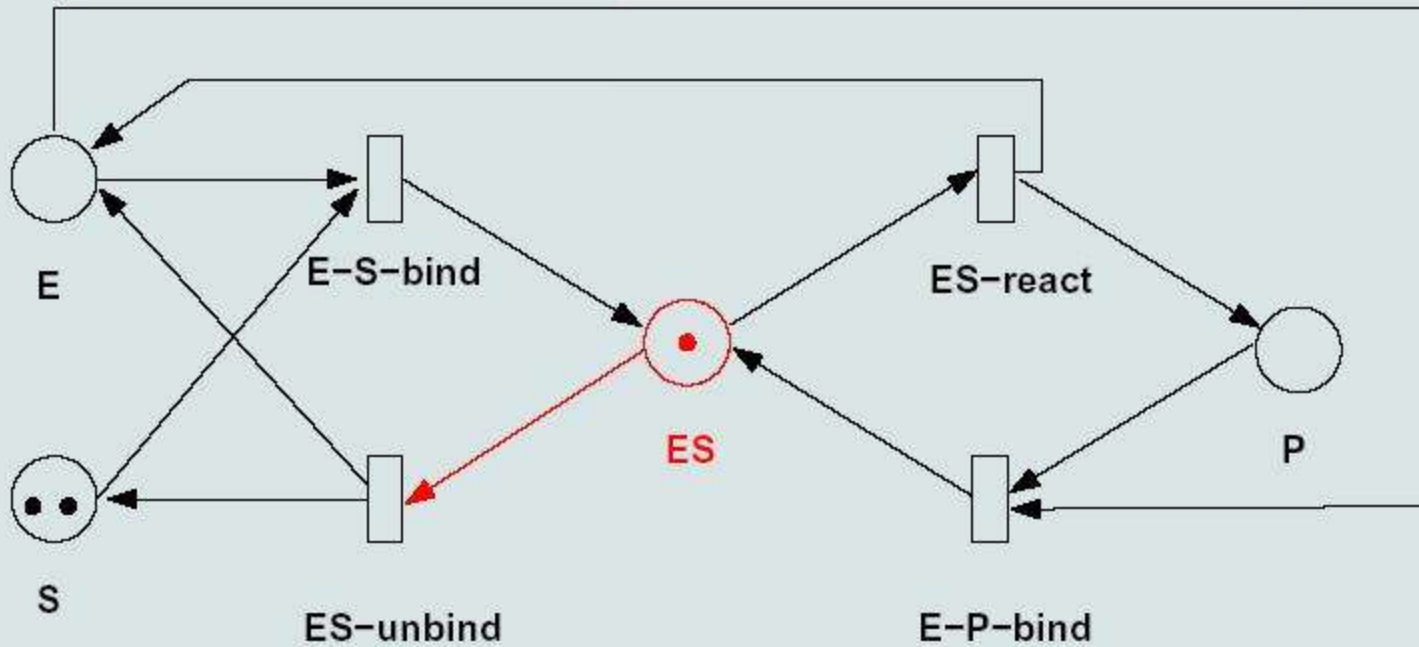
# Petri-Netz-Darstellung einer enzymatischen Reaktion:



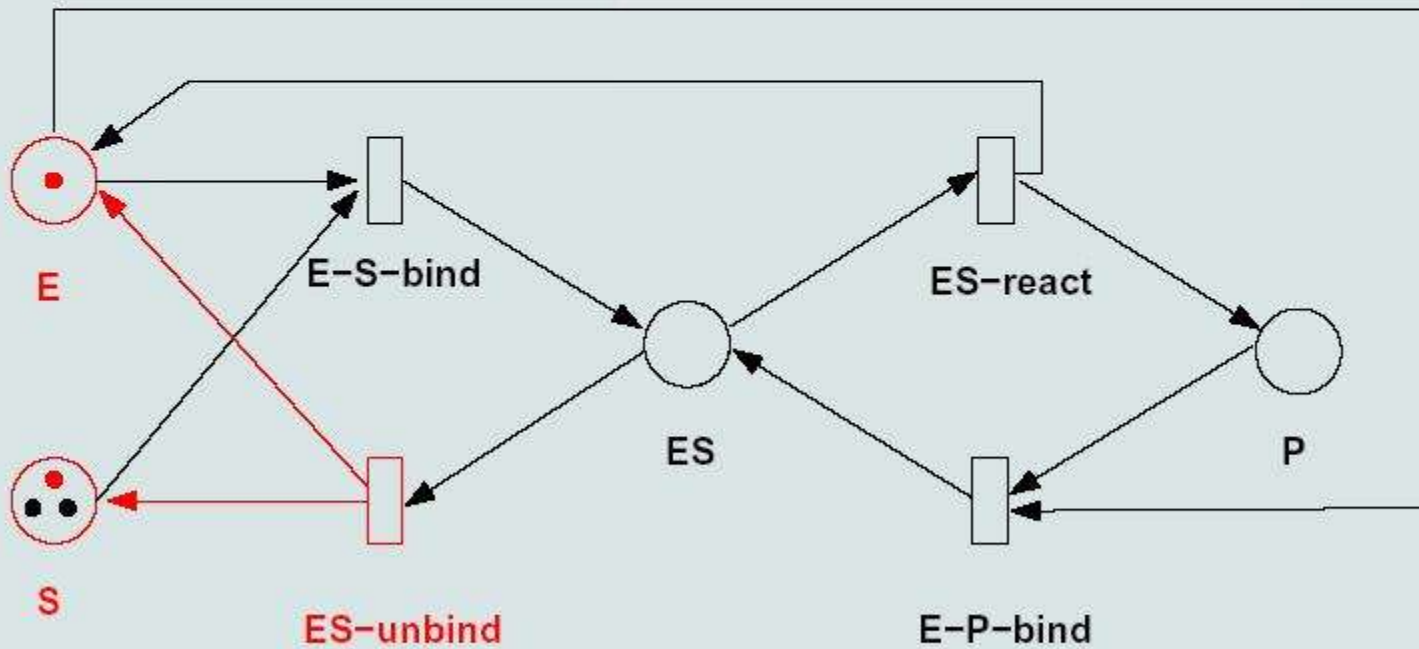
# Petri-Netz-Darstellung einer enzymatischen Reaktion:



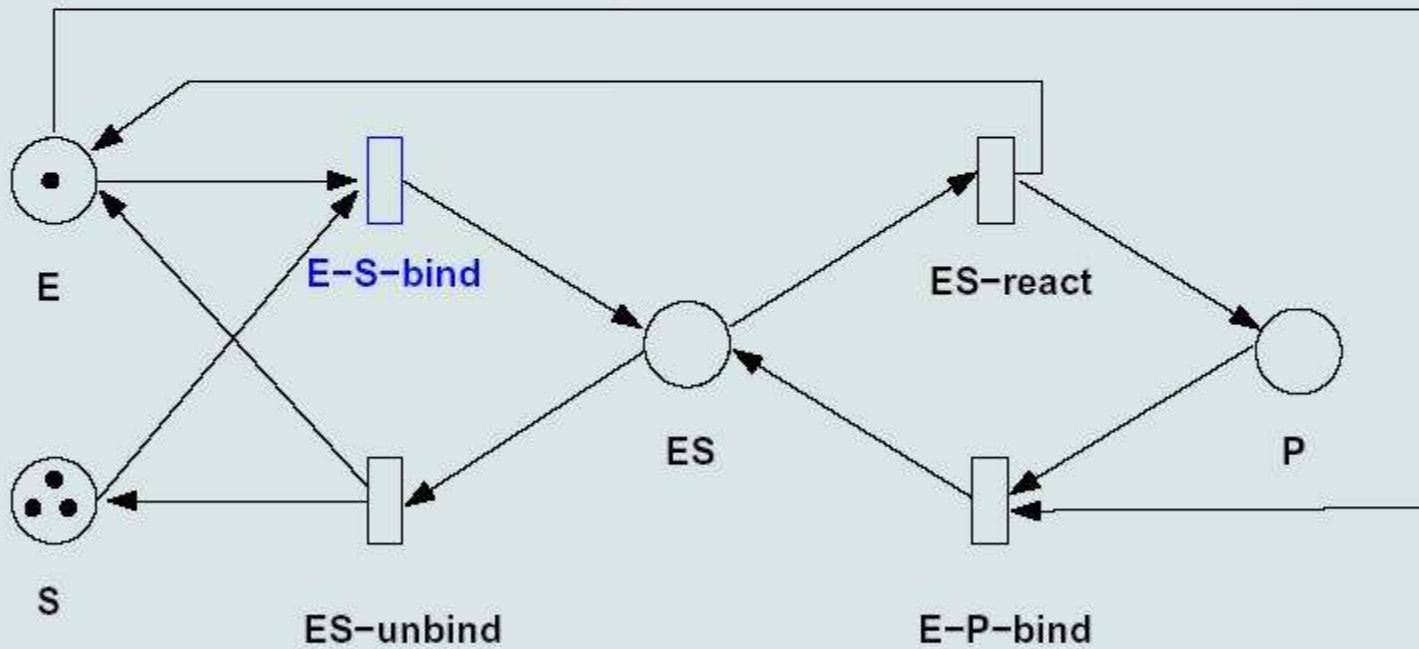
# Petri-Netz-Darstellung einer enzymatischen Reaktion:



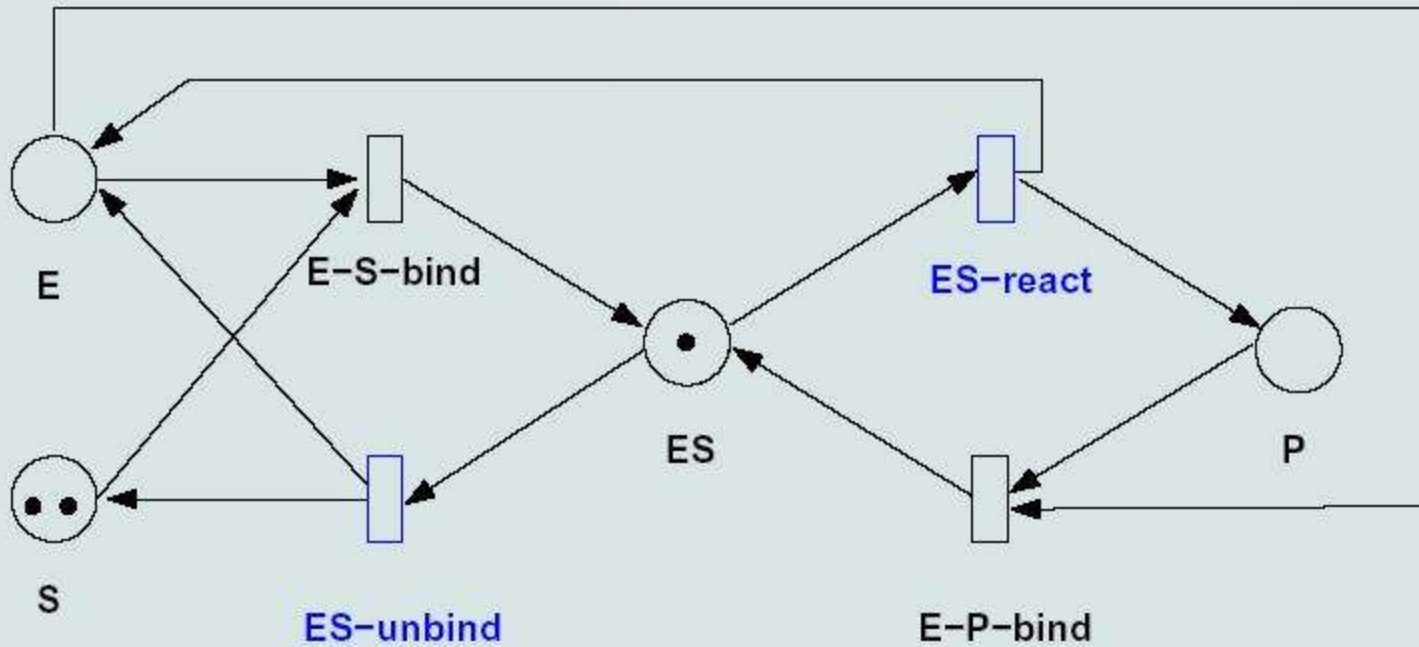
# Petri-Netz-Darstellung einer enzymatischen Reaktion:



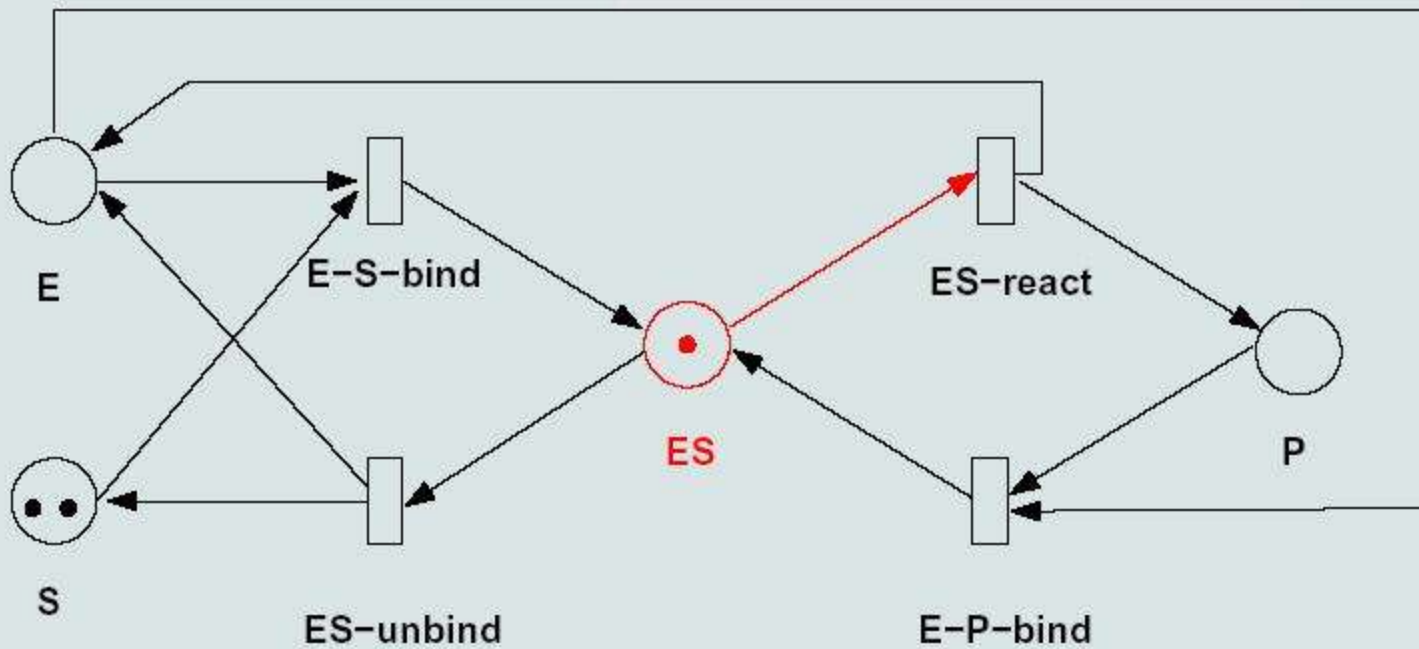
# Petri-Netz-Darstellung einer enzymatischen Reaktion:



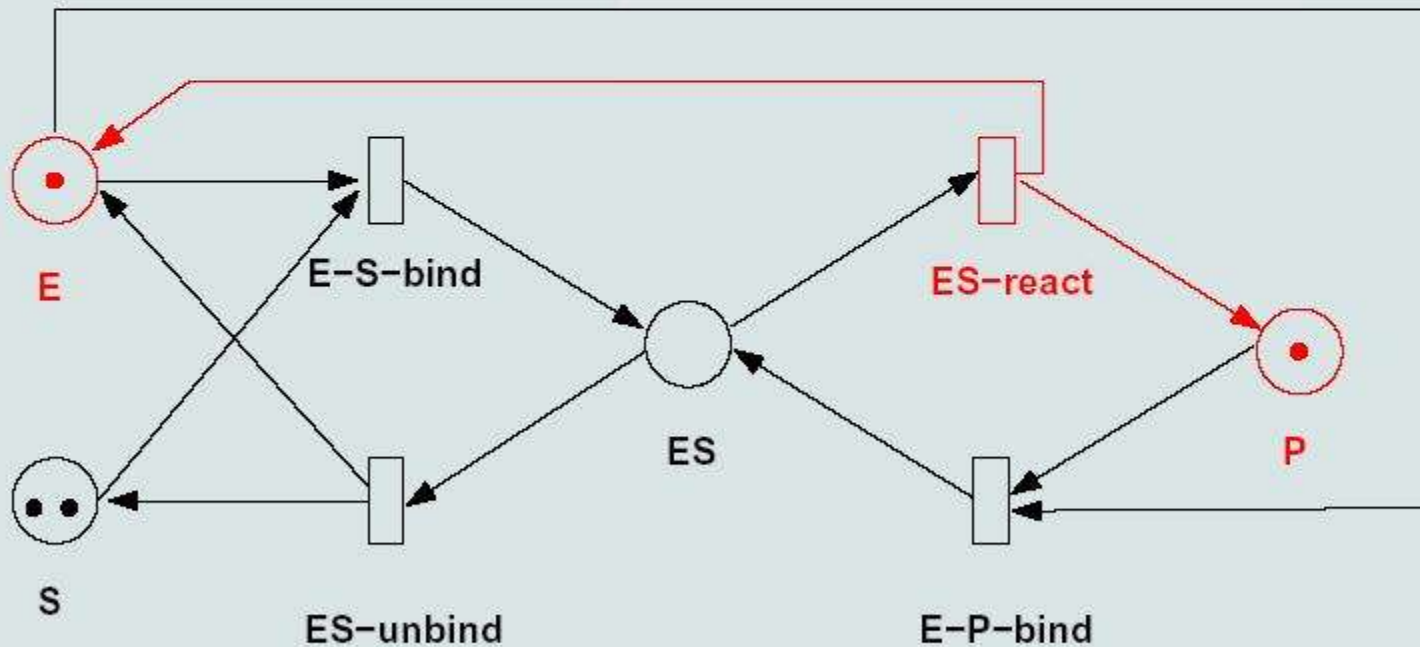
# Petri-Netz-Darstellung einer enzymatischen Reaktion:



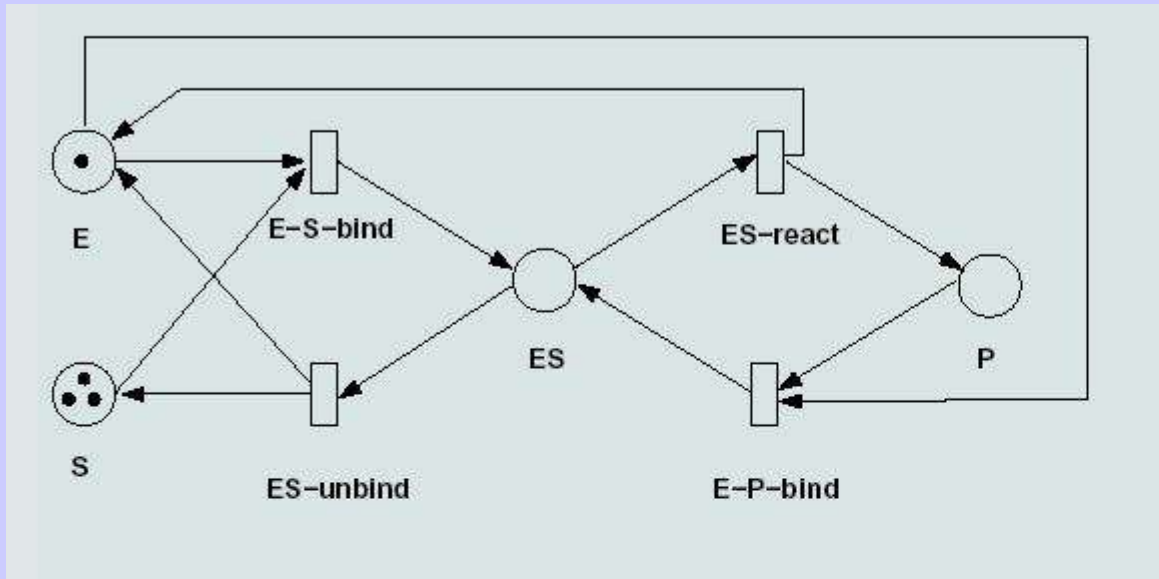
# Petri-Netz-Darstellung einer enzymatischen Reaktion:



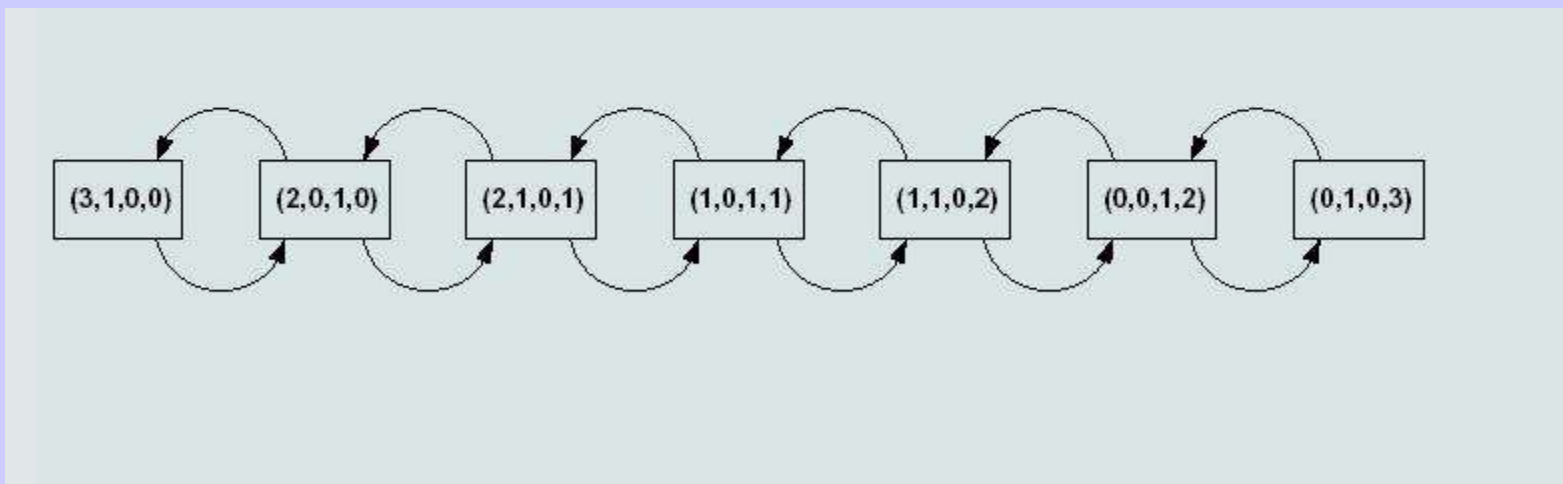
# Petri-Netz-Darstellung einer enzymatischen Reaktion:



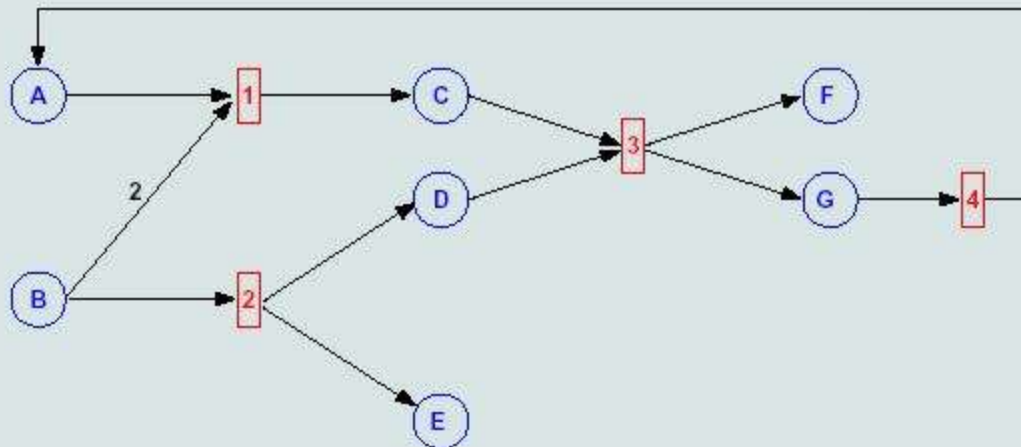
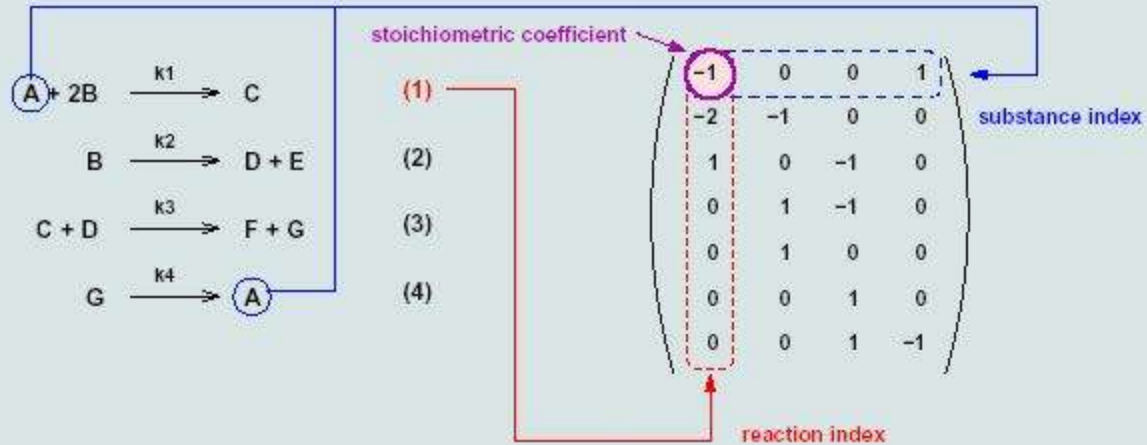
# Petri-Netz



... Und der entsprechende „reachability graph“



# Vergleich der Darstellungen:



Stöchiometrische Matrix  $S$  ist äquivalent zur Inzidenzmatrix  $C$  (Petri-Netze)

# Modellierung mit Petri-Netzen:

- topologische Analysen (z.B. Feedback loops)
- Sackgassen
- Platz (P-) und Transitions (T)- invarianten
- Steady-State-Flüsse

⇒ Matrix-representation of Petri net dynamics

$$\vec{m}_n = \vec{m}_{n-1} + \underline{C} \cdot \vec{u}_n$$

$\vec{m}_n$ : marking vector

$\vec{u}_n$ : control vector (unit vector, indicating transition firing at step  $n$ )

transition  $\vec{m}_0 \rightarrow \vec{m}_n$  reached via firing sequence  $\vec{x}$  ('trajectory')

$$\vec{m}_n = \vec{m}_0 + \underline{C} \cdot \vec{x}, \quad \vec{x} = \sum_{k=1}^n \vec{u}_k$$

## Platz- und Transitionsinvarianten:

- place(P-)/transition(T-)invariants

- place(P-)invariants  $\vec{y}$ , ( $\vec{y} \neq \vec{0}$ )

$$\vec{m}_n = \vec{m}_0 + \underline{C} \cdot \vec{x}$$

$$\vec{y} \cdot \vec{m}_n = \vec{y} \cdot \vec{m}_0 + \vec{y} \cdot \underline{C} \cdot \vec{x}$$

$$\vec{y} \cdot \underline{C} = \vec{0} \Rightarrow \vec{y} \cdot \vec{m}_n = \vec{y} \cdot \vec{m}_0 \quad \forall \vec{m}_n$$

⇒ P-invariant describes conservation relations (total net amount of tokens unchanged in subset of places)

- transition(T-)invariants  $\vec{x}$ , ( $\vec{x} \neq \vec{0}$ )

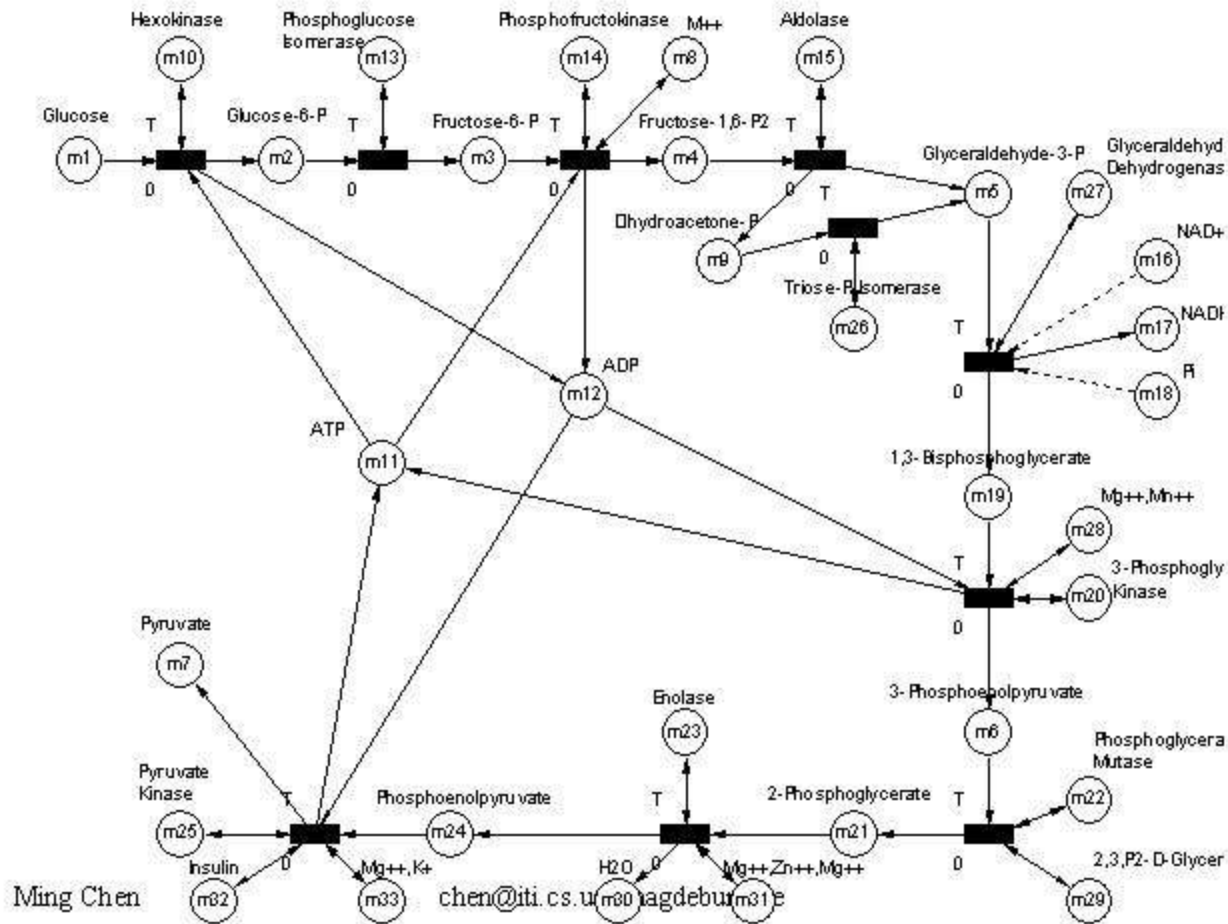
$$\vec{m}_n = \vec{m}_0 + \underline{C} \cdot \vec{x}$$

$$\underline{C} \cdot \vec{x} = \vec{0} \Rightarrow \vec{m}_n = \vec{m}_0 \quad \forall \vec{m}_n$$

⇒ T-invariant describes 'cyclic' firing sequence  $\Leftrightarrow$  elementary flux modes

# Beispiel: Petri-Netz-Darstellung der Glykolyse

Example of petri net model



# Weiterentwicklung von Place-Transitions-Nets

PT-nets haben keine modulare Struktur und kein Zeitkonzept!

-> Strukturelle Erweiterungen

- weitere Netzelemente (z.B. Input und Output, Inhibitoren)
- Tokens mit interner Struktur (z.B. Farbe, Timer)
- Kontinuierliche Netzelemente (fluid petri nets, hybrid petri nets)
- Markierungsabhängige Gewichte  $w_{ij} = w_{ij}(\vec{m}_k)$

-> Zeitkonzept: Stochastische Petrinetze (SPN)

- assoziiert exponentiell verteilte Verzögerungen mit jeder Transition (Feuerrate  $m$ )
- unterliegender Zustandsraum entspricht Continuous-Time-Markov-Chain (CTMC)
- damit quantitatives Simulieren möglich

# Zusammenfassung Petri-Netze

- Viele nichtspezifische Werkzeuge, die qualitative Analysen erlauben sind vorhanden
- Graphische Darstellung für manche Leute eingängiger
- Aber: Kein Plus an Berechenbarkeit!
- Ziemliches Verbiegen, um z.B. etwas äquivalentes zu Gillespie hinzukriegen

# Programme

- Noch keine spezifischen Programme für Biochemie verfügbar
- Sammlung von Petri Nets Tools unter [www.daimi.au.dk/PetriNets/tools/db.html](http://www.daimi.au.dk/PetriNets/tools/db.html)

PNML

Petri Nets Markup Language zur Vereinheitlichung der Modelle

# Prozess-Algebra

Ist ein total anderer Formalismus:

- Gleichzeitig
- Mobil (dynamische Verschaltung)
- Modular, hierarchisch

# Der $\pi$ -calculus

(Milner, Walker and Parrow 1989)

- Ein Programm spezifiziert ein Netzwerk interaktiver Prozesse
- Prozesse werden aufgrund ihrer potentiellen “Kommunikationsaktivitäten” definiert
- Die Kommunikation passiert durch komplementäre Kanäle, die durch einen Namen identifiziert werden
- Kommunikationsinhalt: Veränderung der Kanalnamen (Mobilität)
- Stochastische Version (Priami 1995) : Kanäle haben eine zugeordnete Rate

# Prozesse

P - Prozess

P|Q - Zwei parallele Prozesse

ERK1



SYSTEM ::= ... | ERK1 | ERK1 | ... | MEK1 | MEK1 | ...

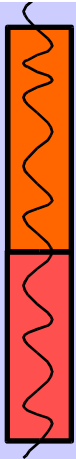
ERK1 ::= (new internal\_channels)  
(Nt\_LOBE | CATALYTIC\_CORE | Ct\_LOBE)

Domänen, Moleküle, Systeme ~ Prozesse

# Globale Kommunikationskanäle

$x ? [y]$  - Input zu  $y$  auf Kanal  $x$   
 $x ! [z]$  - Output  $z$  auf Kanal  $x$

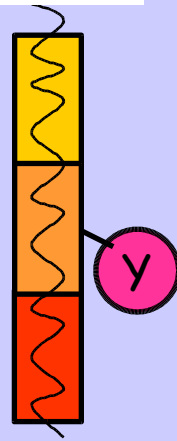
MEK1



```
T_LOOP (tyr ) ::=  
tyr ? [tyr].T_LOOP(tyr)
```

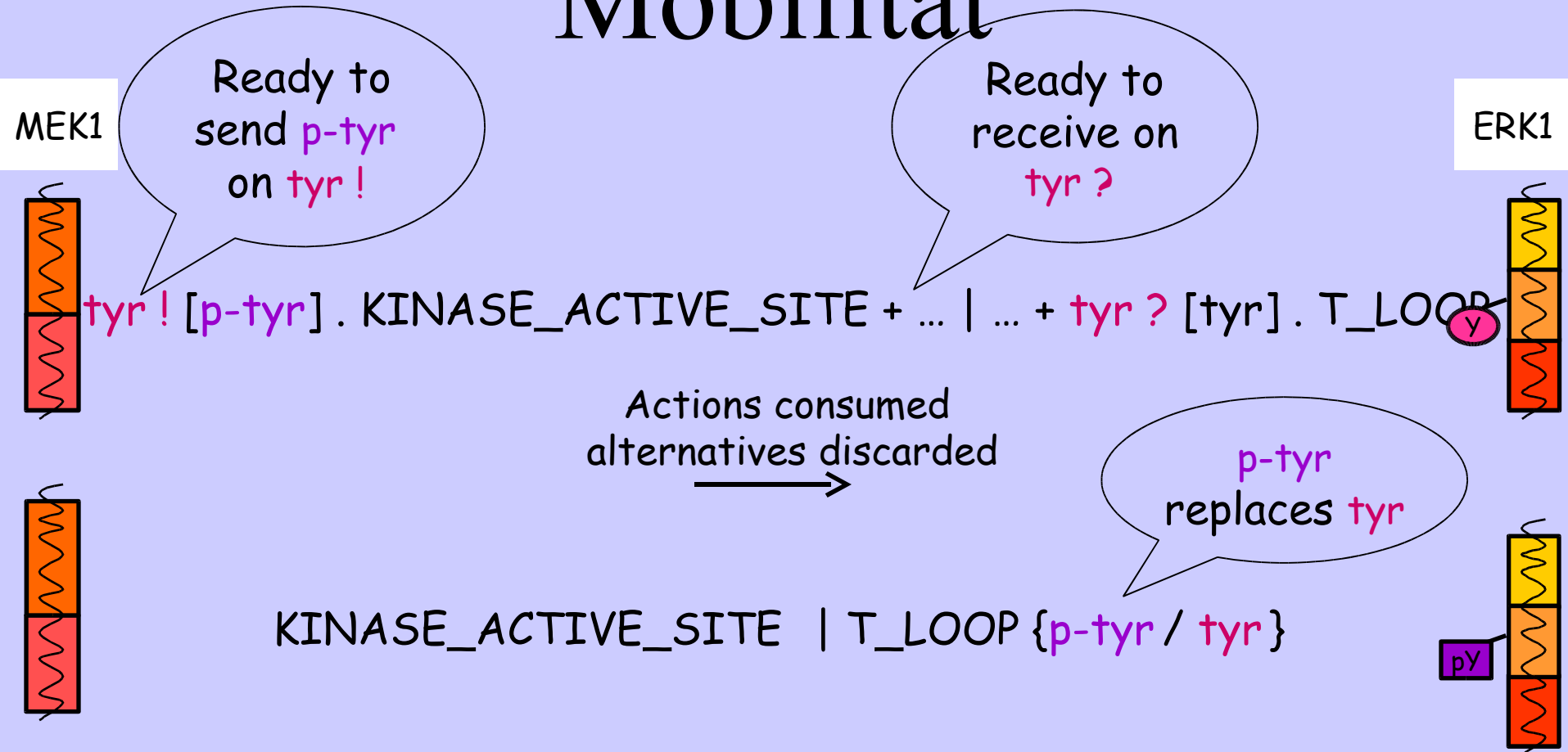
```
KINASE_ACTIVE_SITE ::=  
tyr ! [p-tyr]. KINASE_ACTIVE_SITE
```

ERK1



Komplementäre molekulare Strukturen ~  
Globale Kanalnamen

# Kommunikation und globale Mobilität



Molekulare Interaktion und Modifikation ~  
Kommunikation und Veränderung der Kanalnamen

# Simulation mit dem $\Pi$ -calculus

- Die wirkliche Simulation wird wieder mit einer Time-Markov-Chain gemacht!
- Im Augenblick Gillespies Algorithmus
- Keine Möglichkeit offene Systeme zu simulieren (computational explosion)
- Kein echter Vorteil bei der Simulation, aber gut für einige analytische Ansätze

# Andere Prozess-Algebren

- Könnten besser für biochemische Systeme geeignet sein, da sie einige der Restriktionen des  $\Pi$ -calculus umgehen
- Aber: Man müßte eine neue Prozess-Algebra hierfür definieren
- Nichts vorhanden!

# Programme

BioSPi:

[www.wisdom.weizmann.ac.il/~aviv/index\\_main.html](http://www.wisdom.weizmann.ac.il/~aviv/index_main.html)

Auf Anfrage

Läuft auf Sun/Solaris, SGI, Linux

Dort auch weiteres Kursmaterial vorhanden

# Danksagung

Einige Folien stammen von/oder wurden angeregt von  
Jürgen Zobeley (Petrietze), Aviv Regev (Pi-calculus),  
Jürgen Pahle (Fortgeschrittene stochastische Methoden)