



# SWR UniForum: Mit dem Computer in der Zelle

10. Oktober 2003

## Die Wege: Modellierung und Simulation von biochemischen Stoffwechselfaden

Bioinformatics and Computational Biochemistry Group  
EML Research gGmbH

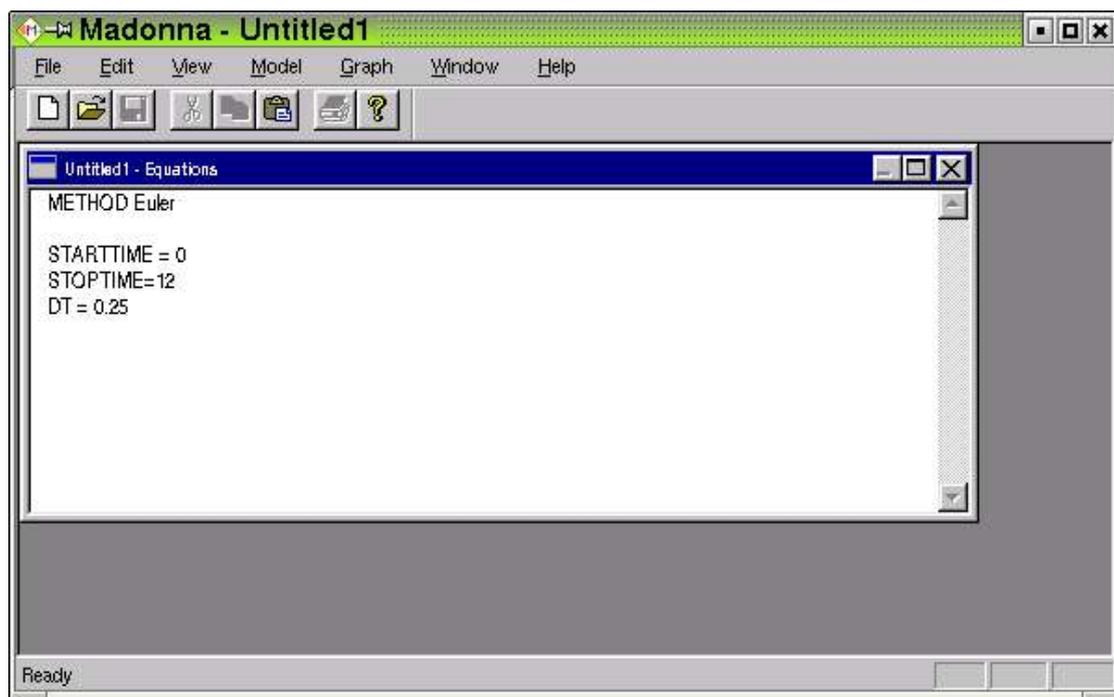
Um das mathematische Modell des biochemischen Reaktionssystems zu simulieren und somit dessen zeitliches Verhalten zu studieren, benutzen wir das Programm Madonna.

### Zur Bedienung von Madonna:

Nach dem Start des Programmes Madonna durch

- Eingabe des Kommandos madonna (Linux) bzw.
- Doppelklick auf das Madonna-Icon (Windows)

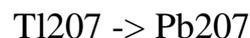
erscheint das Hauptfenster. Im Rahmen dieser Veranstaltung benutzen wir eine Testversion von Madonna. Deswegen erscheint zusammen mit dem Hauptfenster noch eine Registrierungsaufforderung, die wir einfach durch das Anklicken von Cancel schliessen. Im Hauptfenster sehen wir folgendes:



Unter den Pulldown-Menüs (File, Edit, View, etc.) und einer Schaltfläche mit verschiedenen Knöpfen zum Öffnen und Speichern von Dateien etc. gibt es ein Eingabefenster. In dieses Eingabefenster werden die Gleichungen zur Beschreibung des biochemischen Systems eingegeben.

Beispiel: (Radioaktiver Zerfall von Thallium (Tl207) zu Blei (Pb207))

Die Reaktionsgleichung für diesen Zerfall ist:



Die Geschwindigkeit dieser Reaktion hängt von der Menge an Thallium ab. Bei doppelter Menge Thallium zerfallen auch doppelt so viele Atome pro Sekunde (sogenannte Massenwirkungskinetik).

$$\text{Reaktionsgeschwindigkeit} = k * \text{Tl207}$$

k ist eine Reaktionskonstante. Wie in der Vorlesung erklärt wurde, erhält man das folgende (Differential-) Gleichungssystem:

$$\begin{aligned} d(\text{Tl207})/dt &= -k * \text{Tl207} \\ d(\text{Pb207})/dt &= +k * \text{Tl207} \end{aligned}$$

Die entsprechende Eingabe in Madonna ist:

```
METHOD Stiff
```

```
STARTTIME = 0  
STOPTIME=2000  
DT = 0.25
```

```
init Tl207 = 100  
init Pb207 = 0
```

```
d/dt(Tl207) = -k * Tl207  
d/dt(Pb207) = +k * Tl207
```

```
k = 5.5e-3
```

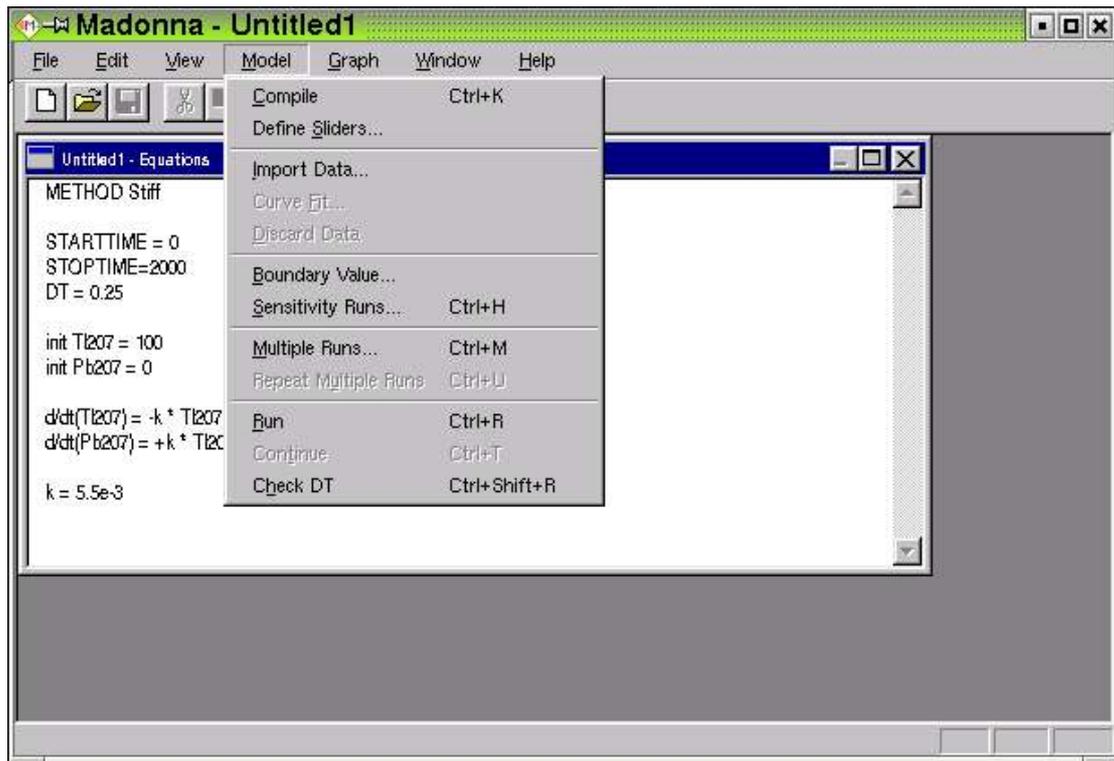
#### Wichtige Punkte:

- Bei METHOD muss Stiff (anstatt Euler) eingesetzt werden, damit die für biochemische Netzwerke geeignete Simulationsmethode (numerische Integration) verwendet wird.
- STARTTIME bezeichnet den Anfangszeitpunkt der Simulation und STOPTIME das Ende. DT ist ein Parameter (Schrittweite) für das

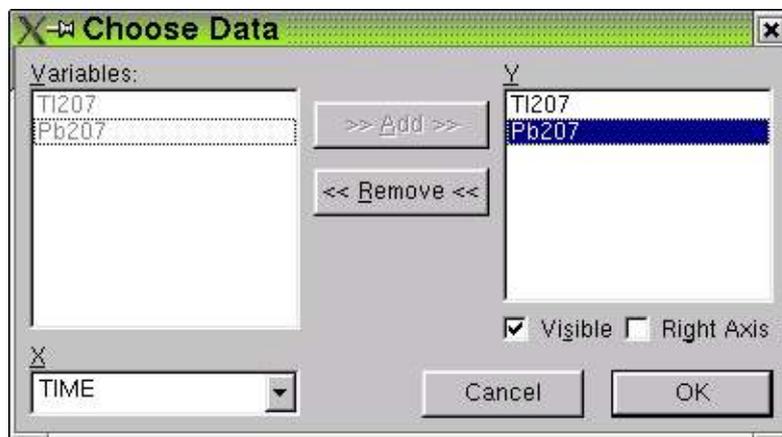
Simulationsverfahren.

- Mit `init Tl207 = 100` wird die Anfangsmenge an Thallium auf den Wert 100 gesetzt.
- Die eigentlichen Differentialgleichungen beginnen mit `d/dt` und dem entsprechenden Stoffnamen dahinter in Klammern.
- Den Konstanten wie `k` wird einfach mit `k = 5.5e-3` ein Wert (hier  $5.5 \cdot 10^{-3}$ , d.h.  $5.5 \cdot 10^{-3} = 0.0055$ ) zugewiesen.

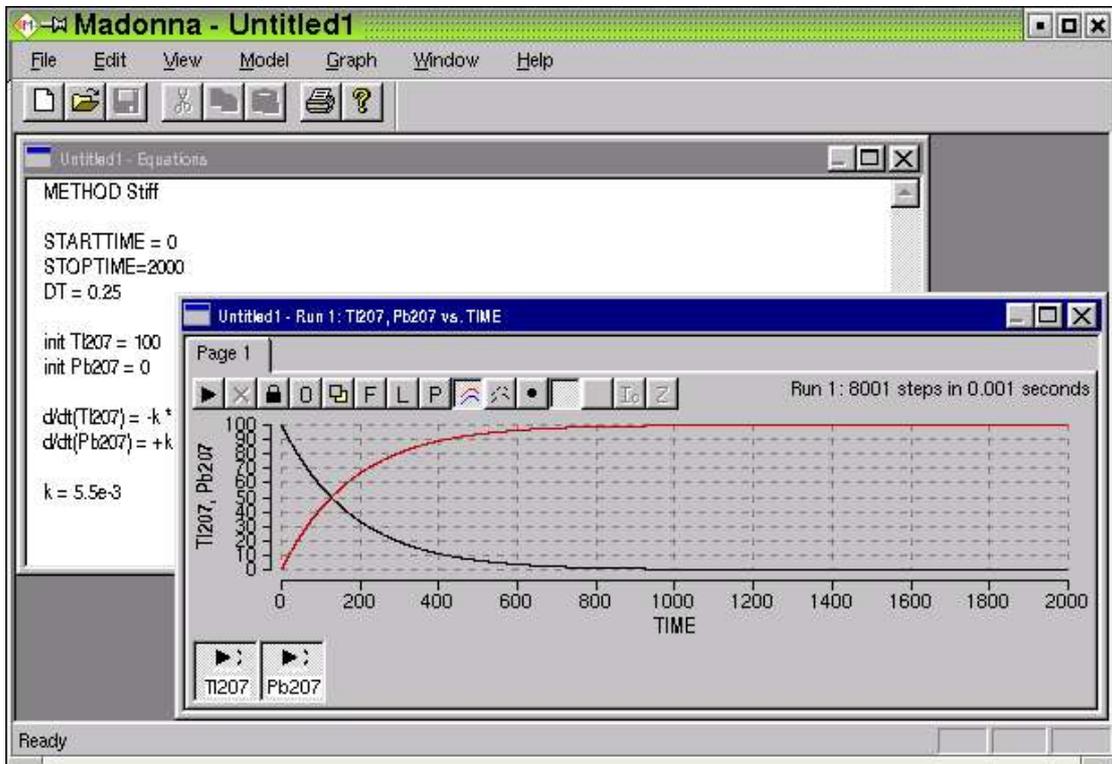
Zur Simulation des Modells wählen wir den Menüpunkt `Model -> Run`.



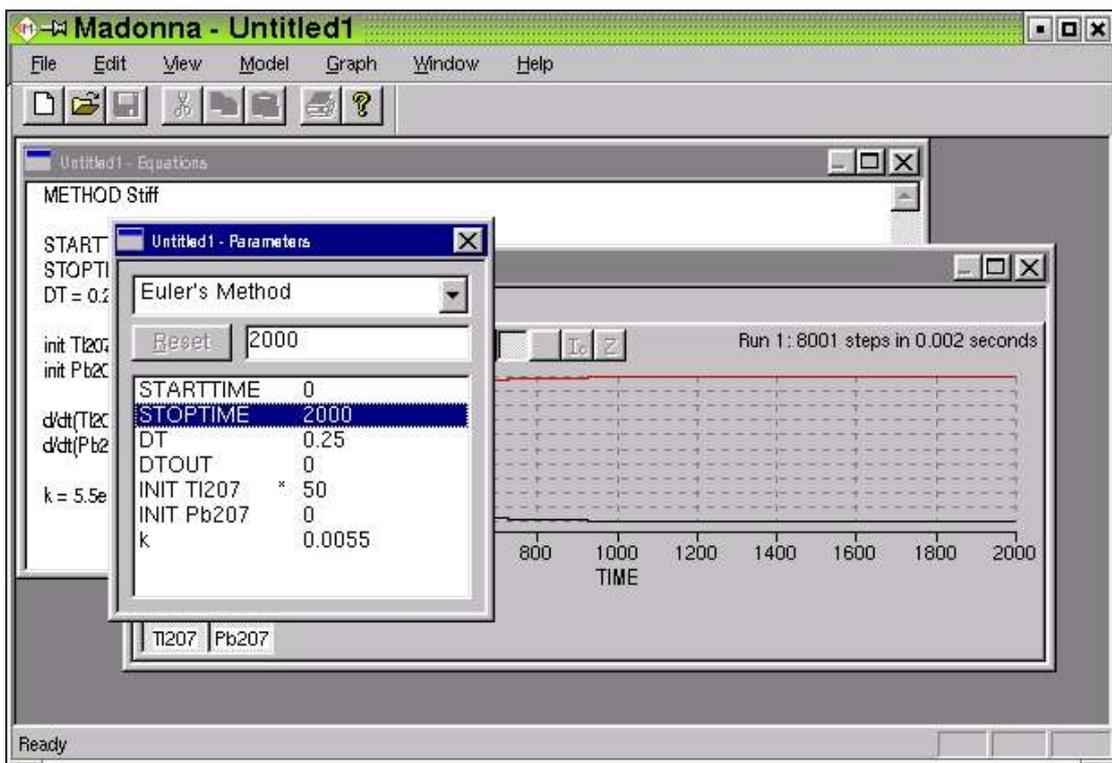
Es erscheint ein Fenster zur Auswahl der Variablen, die man untersuchen möchte.



Hier einfach alle mit Add auswählen. Dann OK. Es erscheint als Ergebnis der Simulation ein Diagramm mit dem Verlauf der Stoffmengen über die Zeit.

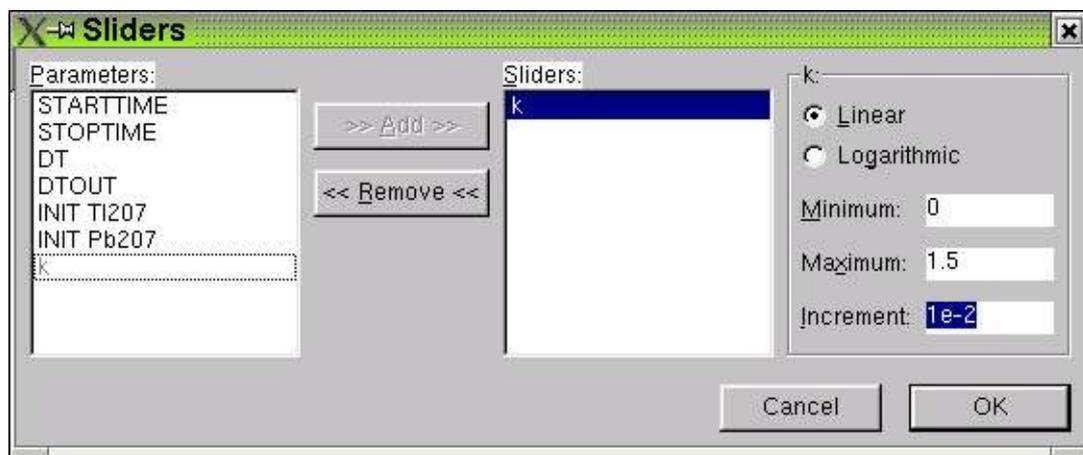


Mit den Knöpfen unten links können einzelne Variablen ausgeblendet werden.



Zur einfachen Änderung von Werten im Modell kann man mit Hilfe des Menüpunktes View->Parameters ein Fenster öffnen, das alle Parameter und deren aktuelle Werte enthält (siehe oben). Hier können alle Werte einfach geändert werden. Danach muss natürlich die Simulation mit Model->Run und den nun geänderten Werten erneut durchgeführt werden.

Ein andere praktische Hilfe ist die Definition von sogenannten "Sliders" unter dem Menüpunkt Model->Define Sliders... Hiermit kann man einen Schieberegler für bestimmte Parameter des Modells erstellen. Nach dem Verstellen des Reglers wird automatisch eine erneute Simulation mit den geänderten Parameterwerten durchgeführt.



Im obigen Beispiel wird nach dem Anklicken von OK ein Schieberegler für die Reaktionskonstante  $k$  erzeugt (mit einem Wertebereich zwischen 0 und 1.5 und einer Schrittweite von  $1e-2$ ).

## **Aufgaben:**

Im Theorieteil wurde ein biochemisches Modell eingeführt, das einige zentrale Vorgänge in **Leukozyten** beschreibt, die hauptsächlich durch die Peroxidase bestimmt werden (per3+, coI, coII und coIII sind Formen der Peroxidase, MLTH ist Melatonin). Dieses Modell (Reaktionsgleichungen, Funktionen für die Reaktionsgeschwindigkeiten und die zugehörigen Parameter) ist auf den nachfolgenden Seiten noch einmal abgedruckt. Bevor man dieses Modell auf einem Rechner simulieren kann, muss es in ein (Differential-) Gleichungssystem übersetzt werden. Das entsprechende Differentialgleichungssystem findet ihr schon fertig im Madonna-Format in der Datei `mpoleukozyt.mmd`.

- Schaut euch das Modell und die entsprechende Madonna-Eingabedatei `mpoleukozyt.mmd` genau an und versucht zu verstehen, wie die Reaktionsgleichungen und die Funktionen für die Geschwindigkeiten in ein Differentialgleichungssystem umgewandelt wurden.
- Ladet die Datei `mpoleukozyt.mmd` in das Programm Madonna und simuliert das Verhalten dieses Systems.
- Stimmt das Verhalten mit dem im Experiment beobachteten Verhalten (siehe Theorieteil) überein und falls nicht, welche Unterschiede gibt es?
- Ihr könnt einzelne Parameter des Modells ändern und beobachten wie sich das simulierte Verhalten des Systems ändert.