

Dokumentation zum Praktikum Software-Validation

SS 2008

Aufgabe: Modellierung biochemischer Netzwerke

Autor: Hendrik Salomon
Matrikelnummer: 2402276

Inhaltsverzeichnis

AUFGABE 1	3
AUFGABE 2	6
ERFAHRUNGEN MIT SNOOPY	18
ZEITPROTOKOLL	19
LITERATURVERZEICHNIS	22

Aufgabe 1

Im ersten Paper [2] ist die innere Uhr von Lebewesen als biochemisches Netzwerk beschrieben. Die Aufgabe bestand nun darin, dieses Netzwerk als Petrinetz zu modellieren und zu simulieren.

Im Paper sind dazu folgende Differentialgleichungen und eine Darstellung des biochemischen Netzwerkes vorhanden:

$$dD_A / dt = \theta_A D'_A - \gamma_A D_A A$$

$$dD_R / dt = \theta_R D'_R - \gamma_R D_R A$$

$$dD'_A / dt = \gamma_A D_A A - \theta_A D'_A$$

$$dD'_R / dt = \gamma_R D_R A - \theta_R D'_R$$

$$dM_A / dt = \alpha'_A D'_A + \alpha_A D_A - \delta_{M_A} M_A$$

$$dA / dt = \beta_A M_A + \theta_A D'_A + \theta_R D'_R - A(\gamma_A D_A + \gamma_R D_R + \gamma_C C + \delta_A)$$

$$dM_R / dt = \alpha'_R D'_R + \alpha_R D_R - \delta_{M_R} M_R$$

$$dR / dt = \beta_R M_R - \gamma_C C - \delta_R$$

$$dC / dt = \gamma_C C - \delta_C C$$

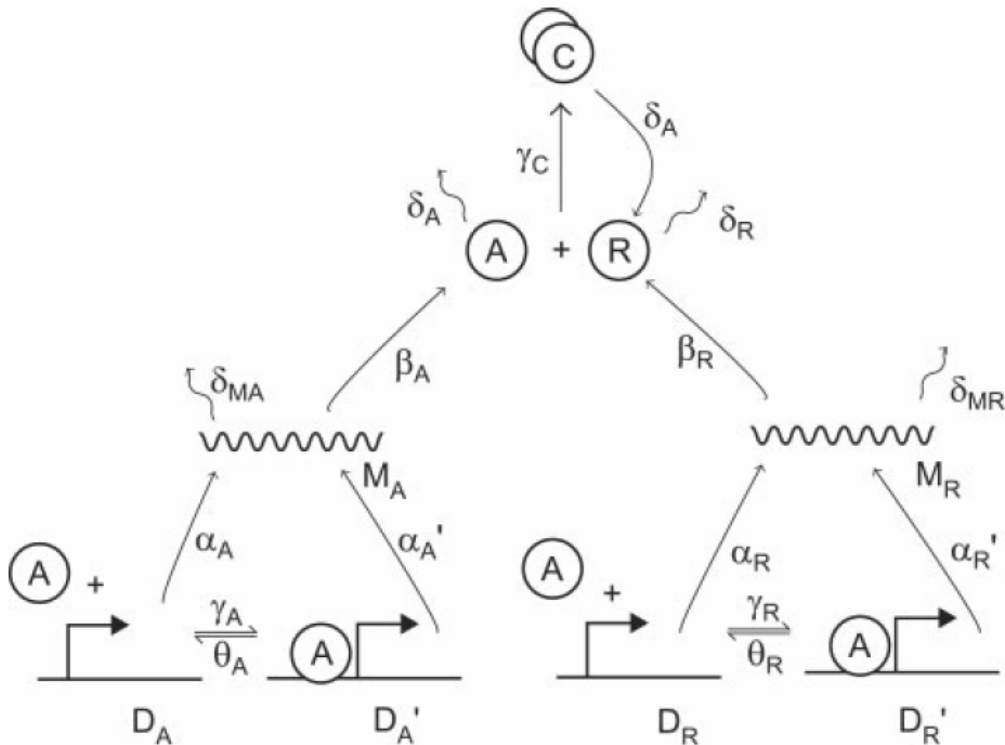


Abbildung 1 – Biochemische Darstellung

Daraus wurde folgendes Petrinetz erstellt:

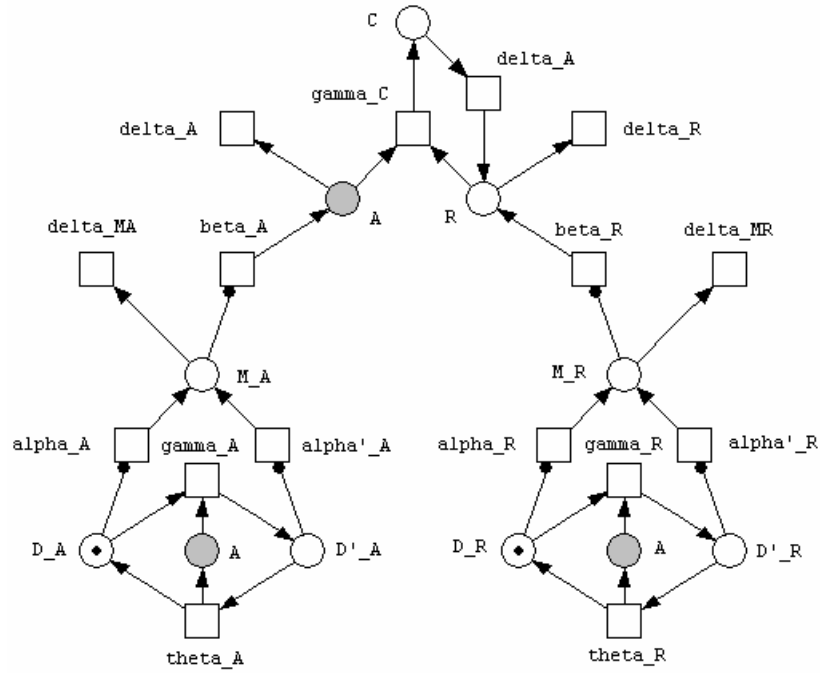


Abbildung 2 – Komplettes Modell

Weiterhin sind folgende Differentialgleichungen für ein reduziertes Modell gegeben:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{\beta_R}{\delta_{M_R}} \frac{\alpha_R \theta_R + \alpha'_R \gamma_R \tilde{A}(R)}{\theta_R + \gamma_R \tilde{A}(R)} - \gamma_C \tilde{A}(R) R + \delta_A C - \delta_R R$$

$$\frac{dC}{dt} = \gamma_C \tilde{A}(R) R - \delta_A C$$

$$\text{wobei } \tilde{A}(R) = \frac{1}{2} (\alpha'_A \rho(R) - K_d) + \frac{1}{2} \sqrt{(\alpha'_A \rho(R) - K_d)^2 + 4 \alpha_A \rho(R) K_d}$$

$$\text{mit } \rho(R) = \beta_A / \delta_{M_A} (\gamma_C R + \delta_A) \quad \text{und} \quad K_d = \theta_A / \gamma_A$$

Daraus wurde folgendes Petrinetz erstellt:

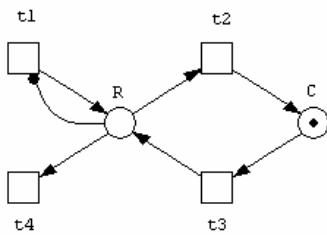


Abbildung 3 – Reduziertes Modell

Die Transitionen t1 bis t4 stehen dabei für die 4 Teilausdrücke der Differentialgleichung von R.

Im Paper finden sich Diagramme von stochastischen und deterministischen Simulationen der beiden Modelle (vollständig und reduziert). Das Volumen der Zelle, indem sich das biochemische Netzwerk befindet, wurde dabei so gewählt, dass Konzentrationen und Anzahl von Molekülen identisch sind. Startmarkierungen und Reaktionsparameter sind somit im stochastischen und im kontinuierlichen Petrinetz ebenfalls identisch.

Um die im Paper gezeigten Simulationsergebnisse mit Snoopy nachvollziehen zu können, ist in den nachstehenden Tabellen aufgelistet, mit welchen Simulationseinstellungen die Diagramme im Paper erzeugt werden können.

stochastische Simulationen (Petrinetzdatei: osc.spstochpn)

Page	Figure	Marking Set	Function Set	Parameter Set	Interval End	Output Step Count
5989	2 c+d	Main	Main	Main	400	500
5991	5 b	Main	Main	P-Set 2	400	500
5992	7	Main	Main	P-Set 3	400	1000

deterministische Simulationen (Petrinetzdatei: osc.spcontped; bei fig. 3 a: osc_red.spcontped)

Page	Figure	Initial Marking	Parameter Set	Step Size	Round Number
5989	2 a+b	1	1	0.4	1000
5990	3 a	1	1	0.4	500
5990	3 b	1	1	0.4	500
5991	5 a	1	2	0.4	1000

Aufgabe 2

Im zweiten Paper [6] ist das Verhalten einer Population von Escherichia-coli-Zellen nach der Infektion mit Phage λ beschrieben. Die Zellen können nach der Infektion entweder den lytischen oder den lysogenen Weg einschlagen (Wie diese Wege genau aussehen soll hier nicht näher erläutert werden). Die Entscheidung für einen dieser Wege wird durch ein biochemisches Netzwerk getroffen, welches wiederum als Petrinetz modelliert werden sollte.

Gegeben sind nachfolgende graphische Darstellung des Netzwerkes, eine Reihe von Reaktionsgleichungen und -parametern und eine textuelle Beschreibung der Reaktionsmodelle.

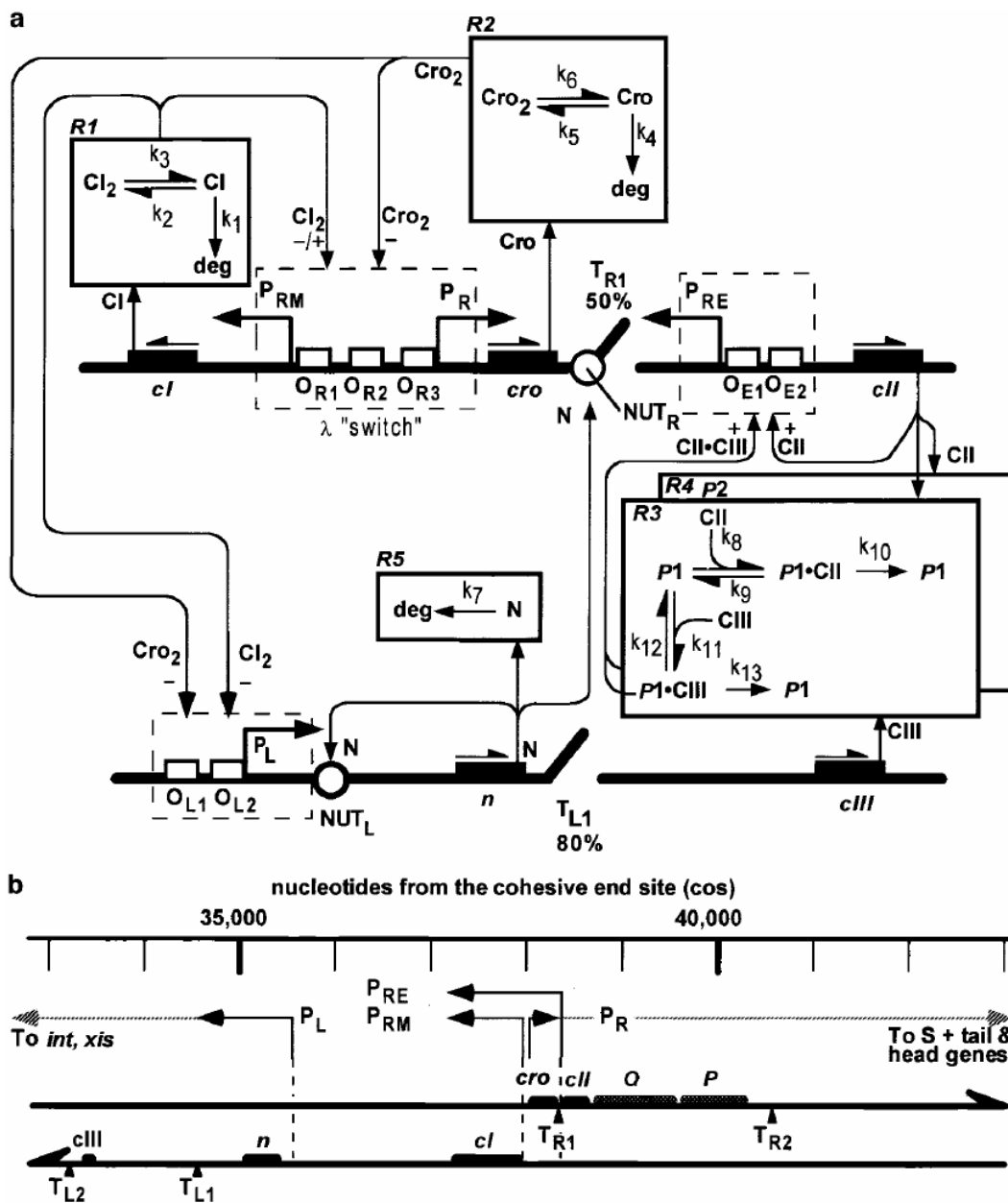


Abbildung 4 – Biochemische Darstellung

Abbildung 4a zeigt das biochemische Netzwerk und Abbildung 4b die Anordnung der genetischen Elemente auf der Phage- λ -DNA.

Das Netzwerk lässt sich hinsichtlich folgender Reaktionsgruppen in drei Teilnetze unterteilen:
 Transkriptionsreaktionen – Transkription der DNA und Produktion von RNA
 Translationsreaktionen – Translation der RNA und Produktion von Proteinen
 Nichtgenetische Reaktionen – Proteinreaktionen (Kasten R1-R5)

Die Erläuterung der Teilnetze erfolgt in umgekehrter Reihenfolge und damit steigender Komplexität.

Nichtgenetische Reaktionen

Die nichtgenetischen Reaktionen umfassen den Zerfall und Abbau von Proteinen sowie die Bildung von Dimeren (Verbindung zweier gleichartiger Proteinmoleküle).

Die Gleichungen und Parameter für diese Reaktionen befinden sich in Tabelle 3 auf Seite 1641 des Papers.

Folgendes Petrinetz wurde erstellt:

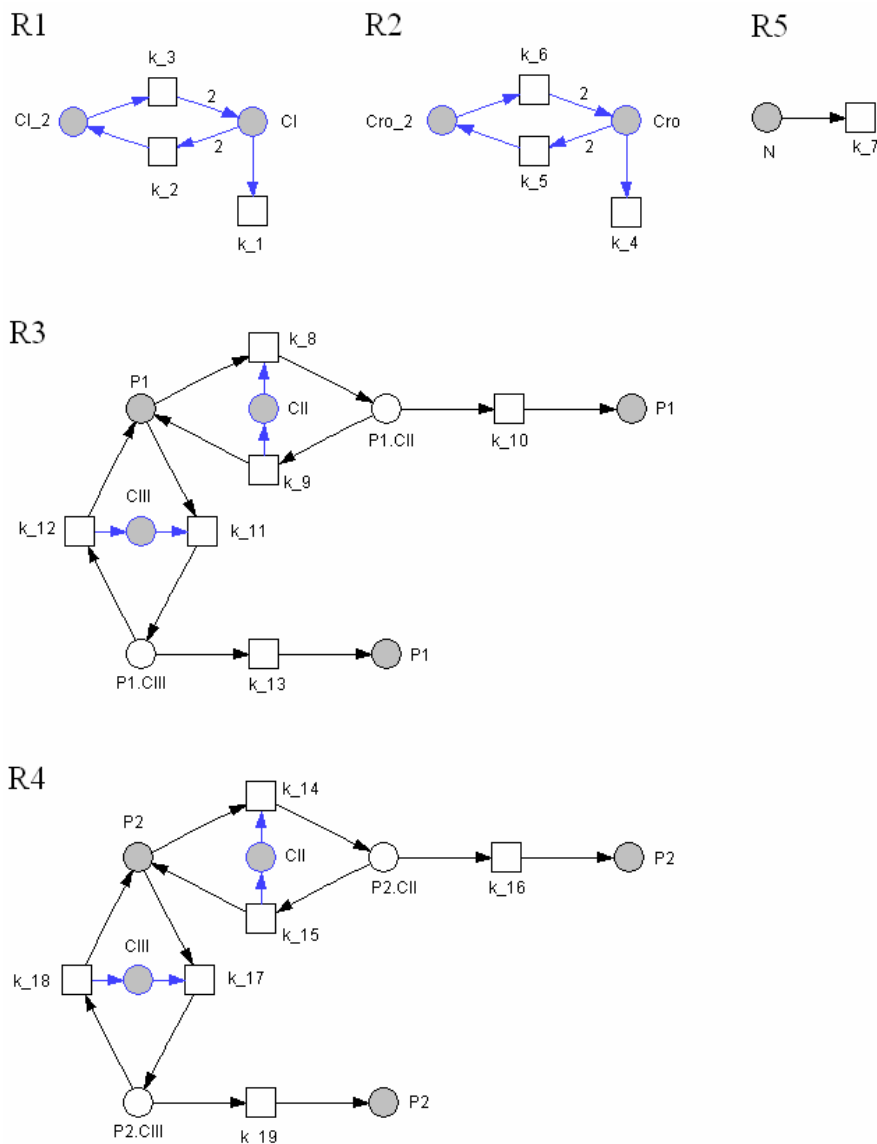


Abbildung 5 – Nongenetic Reactions

Translationsreaktionen

Translation ist die Synthese von Proteinen anhand der auf RNA-Molekülen codierten genetischen Information und erfolgt mit Hilfe von Ribosomen.

Die Translationsreaktionen bestehen aus folgenden Reaktionen:

- Binden des Ribosoms an die RNA
- Translation der RNA durch das Ribosom (Elongation)
- Abbau der RNA-Moleküle durch RNase (Ribonuklease)

Die Gleichungen und Parameter für diese Reaktionen befinden sich in Tabelle 2 auf Seite 1638 des Papers. Die Länge der RNA-Moleküle (entscheidend für die Dauer der Elongation) wurde anhand der Abbildung 4b geschätzt, da im Paper keine Angaben zur Länge der entsprechenden DNA-Sequenzen (Gene) gemacht wurden.

Folgendes Petrinetz wurde erstellt:

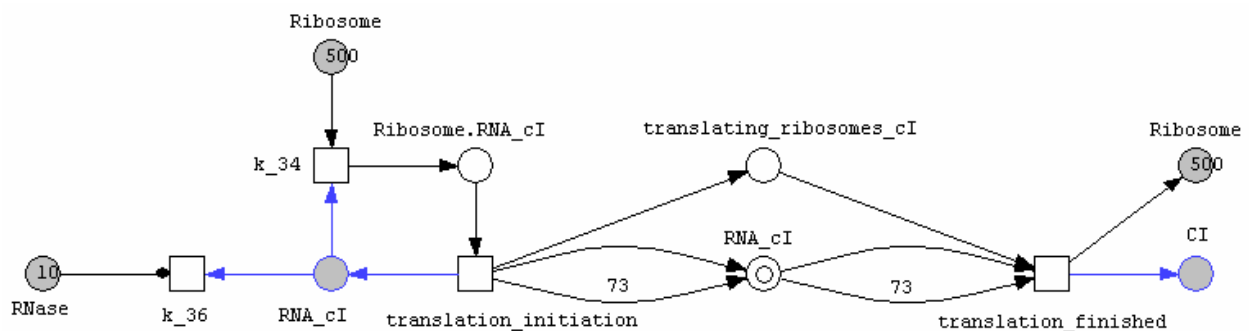


Abbildung 6 – Translation Reactions

Auf der Phage-DNA gibt es fünf verschiedene Gene, aus denen fünf verschiedene RNA-Moleküle erzeugt werden können. Dementsprechend gibt es auch fünf solcher Petrinetze.

Gezeigt ist das Netz für die Produktion des Proteins CI aus der entsprechenden RNA. Der Platz `RNA_cI` steht für die RNA, genauer gesagt für die Ribosome Binding Site der RNA. Das ist die Stelle, an die sich sowohl das Ribosom für die Translation bindet (`k_34`) als auch die RNase für den Abbau der RNA (`k_36`).

Nachdem sich ein Ribosom an die RBS gebunden hat, wird die Translation initiiert. Dabei gibt das Ribosom die RBS wieder frei, da es sich während der Elongation entlang der RNA bewegt. Sobald die RBS frei ist, kann sich ein weiteres Ribosom daran binden und ebenfalls mit der Translation beginnen. Alternativ kann sich auch die RNase daran binden und die RBS zerstören, wodurch die RNA unbrauchbar wird, da sich kein Ribosom mehr anlagern kann.

Die Parameter `k_34` und `k_36` sind so gewählt, dass im Schnitt zehn Proteine aus einer RNA erzeugt werden können, bevor diese durch die RNase zerstört wird.

Allerdings sind die Parameterwerte im Paper nicht ganz korrekt. Parameter `k_34` hat den Wert $0.002 \text{ (M sec)}^{-1}$. Da laut Tabelle 3 500 Ribosomen vorhanden sind (auch in diesem Paper sind die Zahlenwerte für Konzentrationen und Anzahl Moleküle identisch), findet die entsprechende Reaktion bei Anwesenheit einer RNA im Schnitt ein Mal pro Sekunde statt. `k_36` hat bei einem verfügbaren RNase-Molekül den Wert 0.2 sec^{-1} , d.h. die entsprechende Reaktion findet im Schnitt alle fünf Sekunden statt. Das würde bedeuten, dass pro RNA nur fünf statt zehn Proteine erzeugt werden können. Parameter `k_36` muss also halbiert werden.

Neben der Anzahl der erzeugten Proteine pro RNA spielt auch die Dauer der Elongation eine wichtige Rolle. Die Geschwindigkeit ist mit $k_{35} = 100 \text{ nt sec}^{-1}$ angegeben (nt = Nukleotide). Im Folgenden werden vier verschiedene Varianten der Modellierung der Elongation diskutiert: (am Beispiel einer RNA mit 500 nt)

Variante 1:

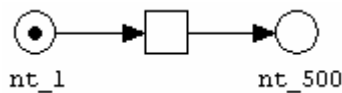


Abbildung 7 – Elongation Variante 1

In dieser Variante steht das Token für das Ribosom. Es gibt eine Transition, die das Ribosom direkt vom Anfang zum Ende der RNA transportiert. Da die Elongation bei einer Länge der RNA von 500 nt fünf Sekunden dauern würde, würde diese Transition die entsprechende rate constant 0.2 sec^{-1} erhalten.

Nachteil dieser Variante ist eine zu große Streuung der tatsächlichen Elongationsdauer bei einer stochastischen Simulation.

Variante 2:

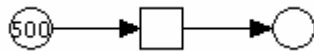


Abbildung 8 – Elongation Variante 2.1

In dieser Variante stehen die Token für die Nukleotide der RNA. Jedes Feuern der Transition entspricht dem Voranschreiten des Ribosoms um ein Nukleotid. Die rate constant für die Transition wäre in diesem Fall 100 sec^{-1} .

Der Nachteil dieser Variante besteht darin, dass sich das gleichzeitige Arbeiten mehrerer Ribosomen nicht exakt modellieren lässt. Für jedes Ribosom müssten auf dem Startplatz 500 Token erzeugt werden. Außerdem müsste die Anzahl der arbeitenden Ribosomen die Schalthäufigkeit der Transition beeinflussen (d.h. bei zwei Ribosomen doppelt so schnell...). Das entsprechende Petrinetz könnte so aussehen:

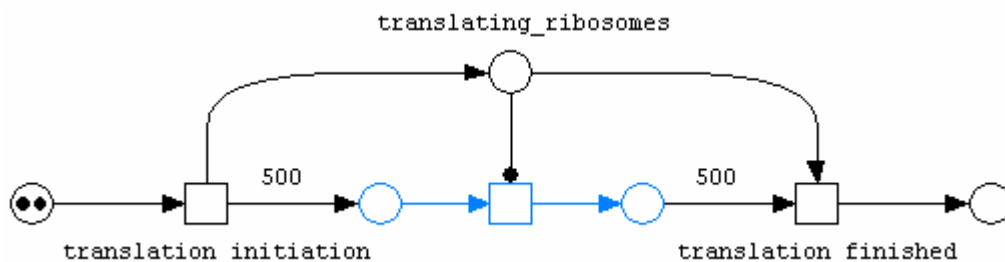


Abbildung 9 – Elongation Variante 2.2

Wenn zwei Ribosomen kurz nacheinander mit der Translation beginnen, dann wäre das erste Ribosom nach rund fünf Sekunden fertig und das Zweite kurz danach.

Im Modell würde das bedeuten, dass 1000 Token vom Startplatz zum Zielplatz transportiert werden müssten und die Transition (mit der rate function $100 \text{ sec}^{-1} * \text{translating_ribosomes}$) 200 Mal pro Sekunde schalten würde. Das Problem besteht nun darin, dass die Transition `translation_finished` schalten kann, sobald auf dem Zielplatz 500 Token angekommen sind.

Da pro Sekunde 200 Token transportiert werden, ist das erste Ribosom schon nach 2,5 statt 5 Sekunden fertig. Von `translating_ribosomes` wird dabei ein Token entfernt, wodurch die Arbeit des verbliebenen Ribosoms verlangsamt wird (die Transition schaltet jetzt 100 Mal pro Sekunde). Da auf dem Startplatz noch 500 Token verblieben sind und das zweite Ribosom jetzt allein arbeitet, benötigt es noch weitere 5 Sekunden bis zur Fertigstellung der Translation – und damit insgesamt 7,5 Sekunden.

D. h. wenn mehrere Ribosomen gleichzeitig arbeiten, sind die ersten zu schnell fertig während das letzte Ribosom zu viel Zeit benötigt.

Das folgende Diagramm zeigt das Ergebnis einer stochastischen Simulation, bei der zwei Ribosomen kurz nacheinander mit der Arbeit beginnen.

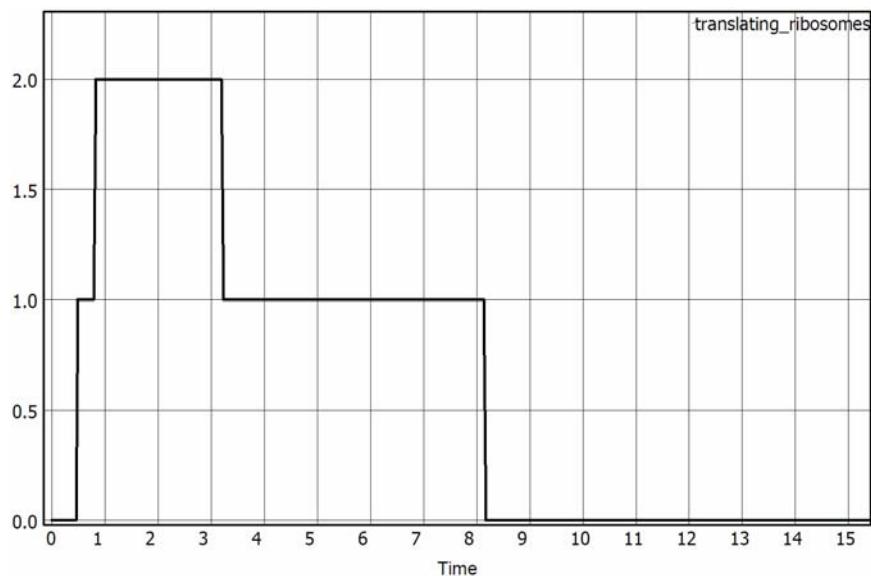


Abbildung 10 – Simulation Variante 2

Das erste Ribosom ist schon nach gut 2,5 statt 5 Sekunden fertig. Das zweite Ribosom benötigt dagegen insgesamt fast 7,5 Sekunden.

Variante 3:

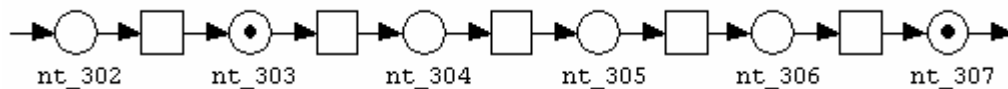


Abbildung 11 – Elongation Variante 3

Die exakteste Modellierung würde so aussehen, dass es für jedes Nukleotid der RNA einen Platz gibt und auch entsprechend viele Transitionen. Ein Ribosom würde durch ein Token auf einem dieser Plätze repräsentiert werden. Die Transitionen hätten die rate function $100 \text{ sec}^{-1} * nt_x$. Nachteil dieser Modellierung ist offensichtlich die enorme Größe des Petrinetzes.

Variante 4:

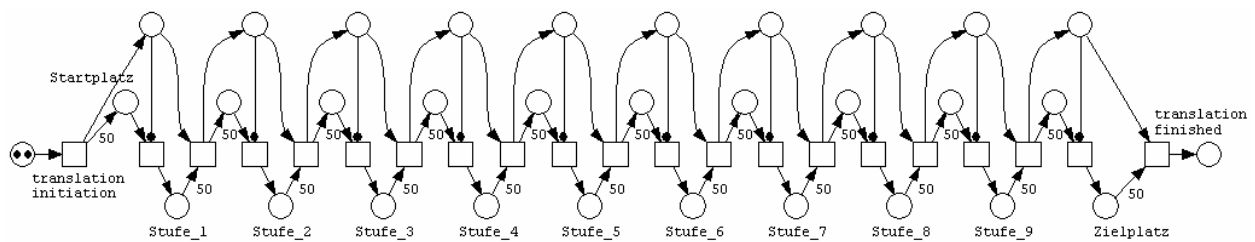


Abbildung 12 – Elongation Variante 4

Die verwendete Modellierung der Elongation ist eine Mischung aus Variante 2 und 3. Diese sieht so aus, dass nicht 500 Token direkt vom Start- zum Zielplatz transportiert werden, sondern 50 Token vom Start- zum Zielplatz über neun Zwischenstufen. Auch in diesem Modell tritt der ungewollte Effekt von Variante 2 auf. D. h. wenn sich zwei Ribosomen in der gleichen Zwischenstufe befinden, wird ein Ribosom zu schnell fertig während das zweite zu lange braucht. Allerdings wird dieser Effekt durch die Verwendung der Zwischenstufen deutlich reduziert, so dass ein nahezu perfektes zeitliches Verhalten bei stochastischen Simulationen beobachtet werden konnte. Der Vorteil gegenüber Variante 3 ist die deutlich verringerte Größe des Petrinetzes.

Im nachfolgenden Diagramm ist wiederum eine stochastische Simulation mit zwei Ribosomen zu sehen.

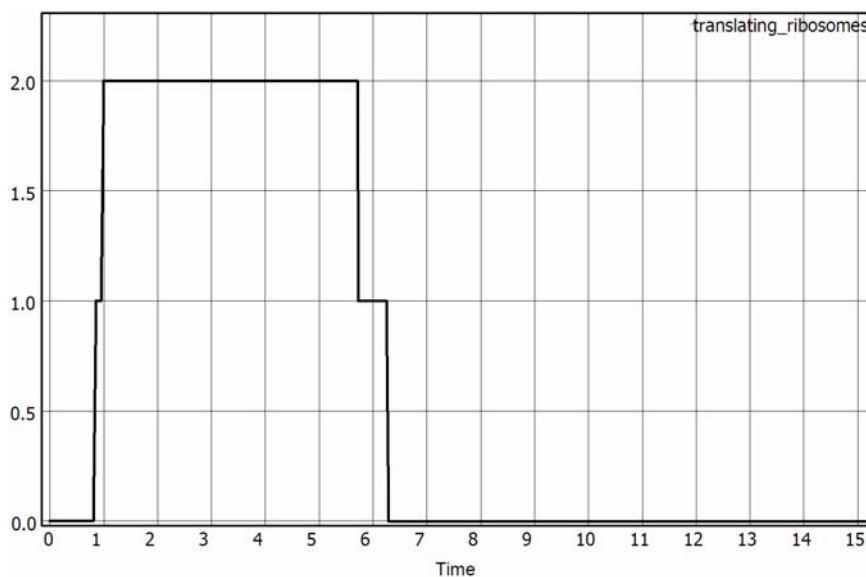


Abbildung 13 – Simulation Variante 4

Das erste Ribosom benötigt knappe 5 Sekunden, das Zweite etwas mehr als 5 Sekunden. Die Elongationsdauer ist in dieser Variante also wesentlich besser modelliert als in Variante 2.

Transkriptionsreaktionen

Transkription ist das Abschreiben von Genen von DNA in RNA mit Hilfe von RNA-Polymerasen (RNAP).

Die Transkriptionsreaktionen bestehen aus folgenden Reaktionen:

- Transkriptionsinitiation
- Transkription der DNA durch RNAP (Elongation)
- Termination
- Antitermination

Die Gleichungen und Parameter für diese Reaktionen befinden sich ebenfalls in Tabelle 2 auf Seite 1638 des Papers. So wie die Länge der Gene musste hier auch die Länge der DNA-Abschnitte, die keine Gene codieren, anhand Abbildung 4b geschätzt werden.

Die transkribierte DNA ist ringförmig. Die Transkription erfolgt bei einigen Genen linksherum, bei anderen rechtsherum. Das Petrinetz wurde entsprechend in zwei Teile aufgeteilt.

Folgende Petrinetze wurden erstellt:

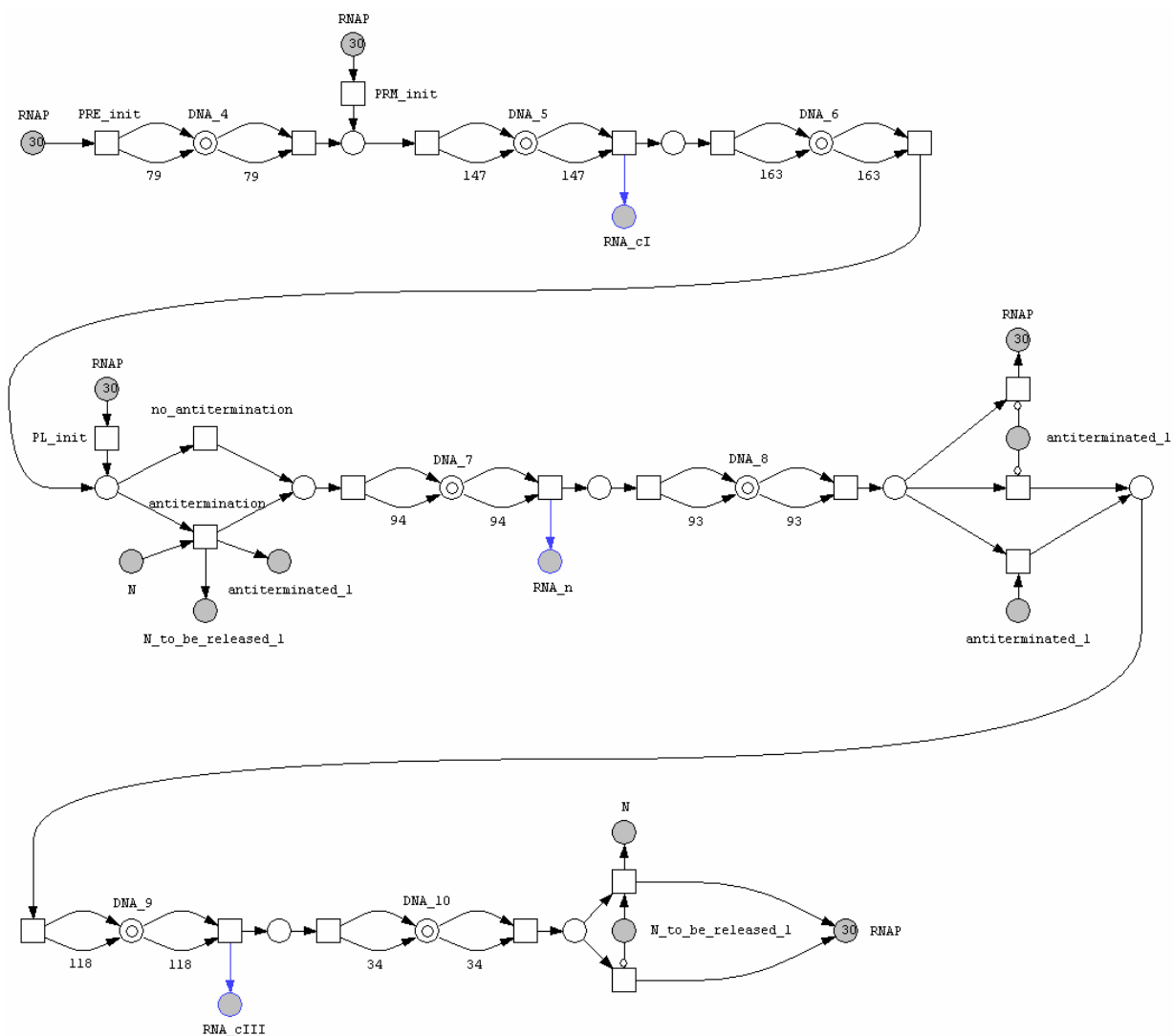


Abbildung 14 – Transcription Reactions (linksherum)

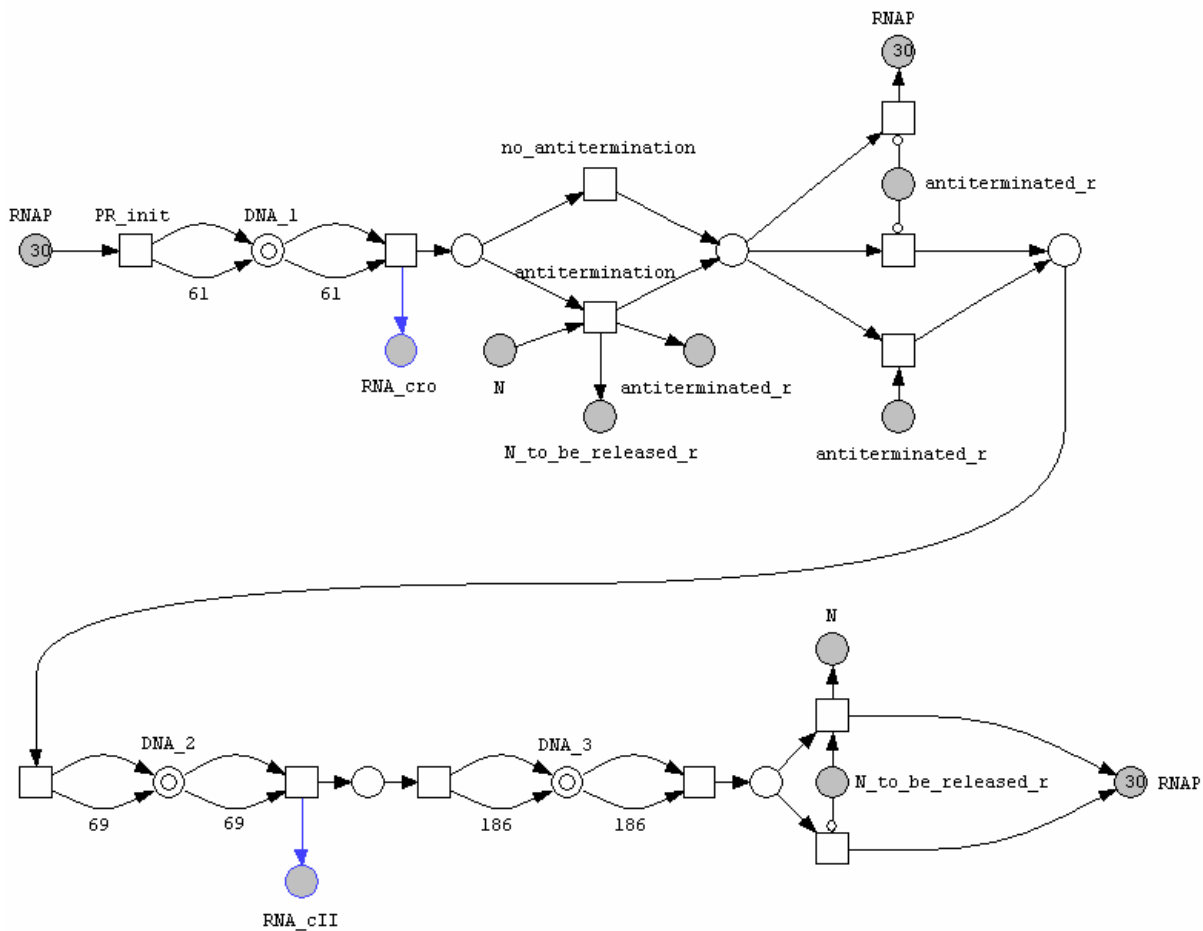


Abbildung 15 – Transcription Reactions (rechtsherum)

Im Folgenden werden die Komponenten dieser Netze erklärt:

Transkriptionsinitiation

Die Transkription der DNA erfolgt durch RNAP. Diese bindet sich zunächst an einen Promotor auf der DNA, von wo aus dann die Transkription initiiert wird. Neben der RNAP können sich auch Proteine an die Promotoren binden. Dadurch wird die RNAP entweder behindert oder unterstützt, weshalb diese Proteine auch als Transkriptionsfaktoren bezeichnet werden.

Der genaue Ablauf der Transkriptionsinitiation gliedert sich in folgende Schritte:

1. Binden der RNAP (und evtl. Proteinen) an den Promotor (Closed Complex Formation)
2. Transformation zum offenen Komplex (Open Complex Formation)
3. Start der Transkription → Initiated Complex
4. nach mehreren Anläufen beginnt stabile Transkription → Elongation Complex

Die Transkriptionsinitiation sieht im Petrinetz wie folgt aus (am Beispiel des Promotors P_{RE}):

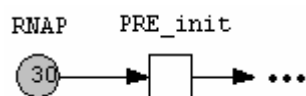


Abbildung 16 – Transkriptionsinitiation

Leider konnte die Transkriptionsinitiation nicht modelliert werden, weshalb sie lediglich durch eine Transition dargestellt wird.

Im Folgenden werden drei Modellierungsvarianten vorgestellt und erklärt, warum diese nicht umgesetzt werden konnten.

Variante 1:

Das exakteste Modell wäre eine Umsetzung des oben angegebenen Ablaufs. Allerdings wurde diese Variante im Paper nicht verwendet. In Tabelle 1 auf Seite 1637 sind zwar die Parameter für die Bildung des Open Complex aufgelistet, jedoch nur für die Promotoren P_{RE} und P_L . Für die Promotoren P_R und P_{RM} wurde lediglich auf ein nicht frei verfügbares Paper [7] verwiesen. Zudem gibt es keine Parameter für die Reaktionen, bei denen sich die Proteine und RNAP an die Promotoren binden.

Variante 2:

Auf Seite 1640 im Abschnitt „Operator/promoter binding and control of transcript initiation“ wird folgende, im Paper verwendete Modellierung beschrieben:

In Tabelle 1 Seite 1637 sind die möglichen Besetzungszustände der Promotoren gezeigt. Jeder dieser Zustände tritt mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit auf. Basierend auf diesen Wahrscheinlichkeiten wird einer dieser Zustände als aktueller Zustand gewählt. Wenn von diesem Zustand aus die RNAP eine Transkription initiieren kann (in der Tabelle sind das die Zustände 2, 4 und 6), dann wird die Transkriptionsinitiation am entsprechenden Promotor zur Liste der möglichen Reaktionen des nächsten Schritts der Monte-Carlo-Simulation hinzugefügt. Diese Variante konnte auch nicht modelliert werden, da für die Besetzungszustände der Promotoren die jeweiligen Wahrscheinlichkeiten fehlen (wieder Verweis auf [7]). Zudem gibt es für die Promotoren P_R und P_{RM} nicht einmal die möglichen Besetzungszustände.

Variante 3:

Eine weitere Variante, die ebenfalls in [7] beschrieben wird, basiert auf Variante 2. Ausgehend von den Wahrscheinlichkeiten für die Besetzungszustände der Promotoren kann eine durchschnittliche Promotoraktivität (Transkriptionsinitiationsrate) in Abhängigkeit von den Konzentrationen der Transkriptionsfaktoren berechnet werden. Diese Berechnungen waren jedoch ebenfalls nicht verfügbar.

Elongation

Die Elongation als Teil der Transkription entspricht vom Prinzip der Elongation der Translation, nur dass hier nicht ein Ribosom die RNA übersetzt, sondern RNAP die DNA abschreibt. Modelliert wurde sie deshalb genauso wie bei der Translation.

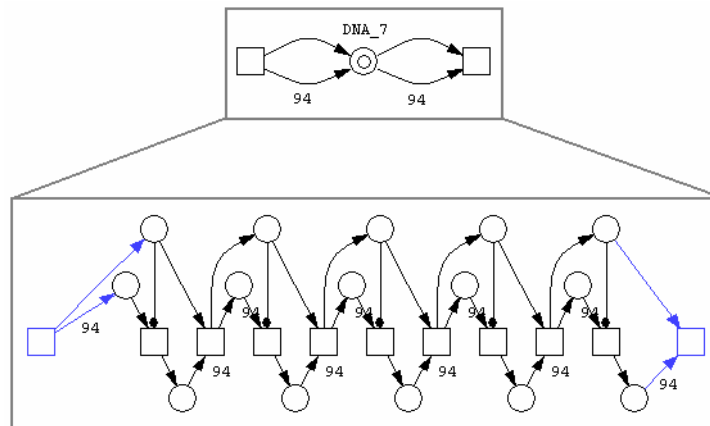


Abbildung 17 – Elongation

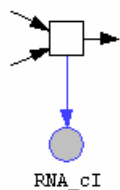


Abbildung 18
RNA-Produktion

Transkribiert werden sowohl Gene als auch nicht-codierende DNA-Abschnitte. Geht einem Genabschnitt ein nicht-codierender Abschnitt voraus, so wurden diese Abschnitte im Modell zusammengefasst. Sobald ein Gen transkribiert wurde, wird sofort ein Token auf den entsprechenden RNA-Platz gelegt, da die Translation schon während der Transkription beginnen kann.

Termination

Die Transkription wird an so genannten Termination Sites (TS) beendet. Für beide Transkriptionsrichtungen gibt es jeweils zwei TS. Das Modell sieht vor, dass an der ersten TS die Transkription mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit, an der Zweiten definitiv beendet wird. Antiterminierte RNAP kann jedoch die erste TS immer passieren und wird erst bei der Zweiten von der DNA getrennt. Antitermination wird im nächsten Abschnitt genauer erklärt.

Die jeweils erste TS wurde folgendermaßen modelliert:

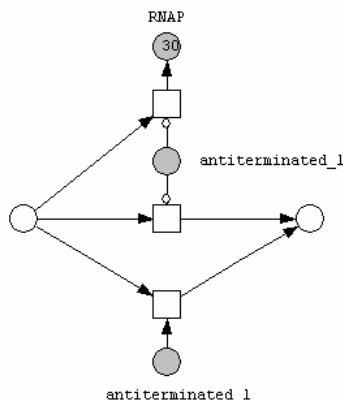


Abbildung 19 – TS 1

Die obere Transition modelliert den Fall, dass die Transkription beendet wird. Sie kann nur schalten, wenn kein Token auf dem Platz `antiterminated_x` liegt, d. h. wenn die RNAP nicht antiterminiert wurde. Die mittlere Transition modelliert den komplementären Fall, in dem die RNAP die TS passieren kann. Die Parameter für diese beiden Transitionen sind so gewählt, dass die TS T_{R1} in 50% und die TS T_{L1} in 80% der Fälle die Transkription beendet. Die untere Transition modelliert das Passieren von antiterminierter RNAP.

Die Termination Sites sind im Paper anders modelliert (siehe Reaktionen 5 bis 10 in Tabelle 2 des Papers). Jedoch konnte diese Modellierung nicht übernommen werden, da die genaue Länge der Termination Sites nicht angegeben wurde. Modelliert wurden aber die Terminationsrate und das Verhalten antiterminierter RNAP.

Die jeweils zweite TS wurde wie folgt modelliert:

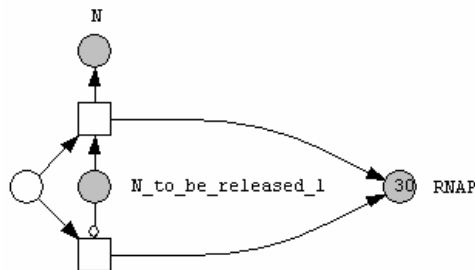


Abbildung 20 – TS 2

Die Transkription wird hier in jedem Fall beendet und die RNAP von der DNA getrennt. Bei der Antitermination, die nachfolgend noch beschrieben wird, bindet sich das Protein N an die RNAP. Diese müssen nach der Transkription wieder freigegeben werden. Die gebundenen N-Moleküle werden dazu auf den Plätzen `N_to_be_released_x` vermerkt.

Antitermination

Die Antitermination erfolgt in den so genannten NUT-Sites NUT_L und NUT_R . Sie bezeichnet die „Immunisierung“ von RNAP gegenüber TS in der Nähe der NUT-Sites. Weiter entfernt gelegene TS haben wieder Einfluss auf die RNAP, weshalb die Transkription an den zweiten TS in jedem Fall beendet wird. Wie schon erwähnt bindet sich bei der Antitermination das Protein N an die RNAP. Mit steigender Konzentration dieses Proteins steigt somit auch die Wahrscheinlichkeit einer Antitermination von RNAP beim Passieren einer NUT-Site.

Modelliert wurden die NUT-Sites wie folgt:

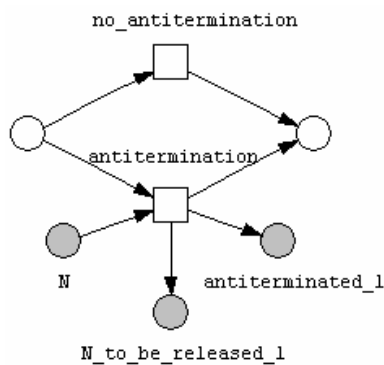


Abbildung 21 – Antitermination

Die obere Transition modelliert den Fall, dass die RNAP nicht antiterminiert wird und die NUT-Site einfach passiert.

Die untere Transition modelliert die Antitermination der RNAP, wobei ein Molekül N verbraucht wird. Dabei wird das gebundene Protein auf dem Platz `N_to_be_released_x` vermerkt.

Auch die Antitermination wurde im Paper anders modelliert (siehe Reaktionen 2 bis 4 in Tabelle 2 des Papers). Der Grund dafür, dass diese Modellierung nicht übernommen werden konnte, ist wiederum, dass die Länge der NUT-Sites nicht angegeben ist.

Simulation des stochastischen Petrinetzes

Die Startmarkierung wurde entsprechend den Angaben in Tabelle 3 des Papers eingestellt. Die Markierung des Platzes RNase wurde willkürlich festgelegt und der Parameter k_{36} entsprechend angepasst.

Das Petrinetz lässt sich zwar simulieren, jedoch können die Ergebnisse der Simulationen im Paper nicht nachvollzogen werden, da die Transkriptionsreaktionen nicht exakt modelliert werden konnten.

Wäre das Petrinetz vollständig, könnte man den gewählten Weg (lysogen oder lytisch) wie in Abbildung 3 des Papers dargestellt anhand der Konzentrationen der Proteindimere Cro_2 und Cl_2 erkennen.

Erfahrungen mit Snoopy

(Snoopy 2.0 Version 0.98c3-BETA)

Gefundene Fehler

1. Beim Export eines stochastischen Netzes in ein kontinuierliches werden alle Kantengewichte auf 1 gesetzt. Zudem werden die Werte von Parametern nicht mehr angezeigt.
2. Die automatische Skalierung des Diagramms bei kontinuierlichen Simulationen ist fehlerhaft. Als maximaler Wert der Zeitachse wird *Round number* verwendet. Es müsste aber *Round number * Step size* verwendet werden.
3. Wenn man heranzoomt, kann man nicht mehr an den rechten und unteren Rand des Netzes scrollen
4. Beim Verschieben eines Teils einer Coarse Transition in eine andere Coarse Transition wurde das Petrinetz unbrauchbar. Beim Versuch, danach einen neuen Platz hinzuzufügen, stürzte Snoopy ab. Dieses Problem konnte allerdings nicht an einem einfachen Netz nachvollzogen werden.
5. Wenn der Export eines stochastischen Netzes abgebrochen wird, erscheint dennoch der Dialog zur Auswahl der marking, function und parameter sets.

Verbesserungsvorschläge

1. Änderungen am marking, function oder parameter set sollten auch als Änderungen erkannt werden, so dass sie direkt gespeichert werden können.
2. Beim Starten einer neuen Simulation eines stochastischen Netzes oder Auswahl anderer Plätze werden die Diagrammachsen zurückgesetzt. Es sollte die Möglichkeit geben, Einstellungen wie Zoom oder Verschieben des Diagramms beizubehalten.
3. Das Animation-Fenster, das beim Druck auf F5 erscheint, sollte mit Esc geschlossen werden können.
4. In stochastischen Netzen sollte man die Kantengewichte direkt eingeben können. Im Moment kann man sie nur mit Hilfe von Buttons verkleinern oder vergrößern, was bei vielen Kanten mit großen Kantengewichten sehr zeitaufwendig ist.

Erweiterungsvorschläge

1. Leerzeilen in Kommentaren um Text besser strukturieren zu können
2. Read Edge und Inhibitor Edge auch in qualitativen Netzen
3. Kanten auf andere Plätze oder Transitionen umlegen
4. mehr Aktionen rückgängig machen können
5. Export eines stochastischen Netzes in ein qualitatives Netz

Zeitprotokoll

Datum	Beginn	Ende	Pausen	Dauer	Tätigkeit
16.04.08	17:30	19:00	-	01:30	Einführungsveranstaltung
21.04.08	?	?	-	01:30	[1] gelesen
23.04.08	00:10	01:10	-	01:00	[2] gelesen
	16:05	17:20	-	01:15	[3] gelesen
	17:30	18:30	-	01:00	Treffen mit Prof. Heiner
26.04.08	16:20	17:20	-	01:00	Einarbeiten in Snoopy; Beispielnetze angesehen
	21:40	22:15	-	00:35	Einführungsaufgabe (EA): qual. Netze aus [4] erstellt
29.04.08	20:30	23:50	01:00	02:20	EA: stoch. und kont. Netze erstellt
30.04.08	16:30	16:40	-	00:10	EA: kont. Netze überarbeitet
	17:00	18:30	-	01:30	Treffen mit Prof. Heiner
06.05.08	20:20	23:40	01:35	01:45	EA: Netze überarbeitet
07.05.08	11:30	12:30	00:10	00:50	[5] gelesen (Ermittlung der ODEs für kont. Netze)
	15:45	16:40	-	00:55	[5] gelesen; EA: kont. Netze korrigiert
	17:00	18:55	-	01:55	Treffen mit Prof. Heiner
10.05.08	16:00	19:50	01:20	02:30	EA: Ermittelt, mit welchen Parametern, Startmarkierungen, ... Diagramme in [4] erzeugt werden können
12.05.08	14:30	17:50	01:15	02:05	Zeitprotokoll erstellt; EA: kont. Netze überarbeitet, so dass ODEs korrekt sind; Kommentare in stoch. Netze eingefügt; Ermittelt, wie stoch. in kont. Konstanten umgerechnet werden
14.05.08	17:00	18:45	-	01:45	Treffen mit Prof. Heiner
19.05.08	17:35	00:25	04:00	02:50	EA: Kommentare in stoch. Netzen geändert; Parameter und Startmarkierungen in kont. Netzen umgerechnet (inkl. Recherche zu 3rd order reactions)
20.05.08	16:35	20:55	02:10	02:10	EA: Simulation der kont. Netze mit stoch. Netzen verglichen; Hauptaufgabe (HA): [2] und [6] gelesen
21.05.08	10:45	12:30	00:15	01:30	HA: [6] gelesen
	15:35	16:45	00:35	00:35	HA: [6] gelesen
	17:00	17:45	-	00:45	Treffen mit Prof. Heiner
03.06.08	17:15	18:00	-	00:45	Minibeispiel zum Unterschied stoch. / kont. Netze überprüft
05.06.08	14:30	14:55	00:10	00:15	Minibeispiel mit anderen Parametern simuliert
09.06.08	23:45	00:15	-	00:30	HA: qual. Netz aus [2] erstellt
11.06.08	16:25	16:55	-	00:30	HA: stoch. Netz aus [2] erstellt und Ergebnis der Simulation überprüft
12.06.08	16:15	17:15	00:05	00:55	HA: kont. Netz aus [2] erstellt und Ergebnis der Simulation überprüft

Datum	Beginn	Ende	Pausen	Dauer	Tätigkeit
21.06.08	15:40	16:00	00:05	00:15	HA: Parameter-Sets hinzugefügt, um weitere Diagramme aus [2] zu erzeugen
23.06.08	20:10	21:20	00:15	00:55	HA: qual. Netz aus [6] erstellt (nongenetic reactions)
25.06.08	17:10	18:25	-	01:15	Treffen mit Prof. Heiner
01.07.08	20:05	21:15	00:05	01:05	HA: reduziertes Netz aus [2] erstellt
02.07.08	15:40	16:45	-	01:05	HA: rate functions im reduzierten Netz aus [2] eingetragen und Netz simuliert; nach weiteren Quellen gesucht, um qual. Netz aus [6] erweitern zu können
	17:00	18:35	-	01:35	Treffen mit Prof. Heiner
06.07.08	21:25	01:40	02:40	01:35	Vortragsvorbereitung: Präsentation erstellt
07.07.08	15:50	17:10	-	01:20	Vortragsvorbereitung: Präsentation fertig gestellt
08.07.08	16:05	17:50	-	01:45	Minibeispiel zur Mehrdeutigkeit der ODEs durchgespielt; HA: rate functions des red. Netzes aus [2] korrigiert; red. Netz in kont. Netz überführt
	19:35	23:10	01:25	02:10	Vortrag durchgesprochen und überarbeitet; HA: vollst. und red. Netz aus [2] kont. simuliert
09.07.08	11:25	12:30	-	01:05	Vortrag überarbeitet; HA: nach weiteren Quellen für [6] gesucht
	16:00	16:45	-	00:45	Vortrag durchgesprochen
	17:00	19:05	-	02:05	Treffen mit Prof. Heiner; Vorträge
13.07.08	16:15	16:50	-	00:35	HA: [6] noch mal gelesen und nach weiteren Quellen gesucht
14.07.08	18:05	18:30	-	00:25	~
	22:30	23:35	-	01:05	~
15.07.08	17:40	18:05	-	00:25	~
	20:20	21:10	00:05	00:45	~
16.07.08	16:00	16:40	-	00:40	Treffen mit Prof. Heiner
	17:30	19:20	-	01:50	Vorträge
11.08.08	15:45	18:30	00:25	02:20	HA: [6] zu Ende gelesen und weitere Quellen studiert
12.08.08	15:55	19:30	00:50	02:45	HA: qual. Netz aus [6] erweitert (translation reactions)
15.08.08	18:00	22:15	02:05	02:10	HA: translation reactions aus [6] korrigiert und simuliert
16.08.08	18:25	21:25	01:30	01:30	~
19.08.08	14:30	15:40	00:10	01:00	HA: exaktere Modellierung der translation reactions simuliert
20.08.08	17:55	20:00	00:50	01:15	HA: neue translation reactions übernommen
22.08.08	16:30	18:25	00:20	01:35	HA: [6] und weitere Quellen gelesen um transcription reactions modellieren zu können
26.08.08	22:55	23:20	-	00:25	~

Datum	Beginn	Ende	Pausen	Dauer	Tätigkeit
27.08.08	16:15	17:40	00:25	01:00	~
28.08.08	15:25	18:00	00:25	02:10	~
	21:55	22:40	00:05	00:40	~
09.09.08	15:40	16:20	-	00:40	HA: Netze aus [2] überarbeitet und kommentiert
13.09.08	16:45	21:25	01:35	03:05	HA: Liste von Simulationseinstellungen erstellt, mit denen die Diagramme aus [2] erzeugt werden können + Testen der Einstellungen; Dokumentation erstellt
15.09.08	16:35	21:15	01:05	03:35	Dokumentation weiter geschrieben
16.09.08	15:50	21:10	01:30	03:50	~
17.09.08	17:55	22:45	02:05	02:45	HA: weitere Quellen für transcription reactions aus [6] gesucht und gelesen
18.09.08	01:35	03:00	00:05	01:20	~
	17:05	02:10	04:00	05:05	HA: transcription reactions modelliert
19.09.08	21:45	23:25	00:30	01:10	~, Gesamtnetz überarbeitet und in stoch. Netz überführt
20.09.08	17:00	18:40	00:05	01:35	HA: stoch. Netz aus [6] überarbeitet
21.09.08	15:20	03:05	03:35	08:10	HA: stoch. Netz aus [6] fertig gestellt; Dokumentation fertig gestellt
			Gesamt	105:05	

Literaturverzeichnis

- [1] David Gilbert, Monika Heiner, Susan Rosser, Rachael Fulton, Xu Gu, Maciej Trybilo:
A Case Study in Model-driven Synthetic Biology
IFIP WCC 2008, 2nd IFIP Conference on Biologically Inspired Collaborative Computing
(BICC 2008), Milano, Sept. 2008, Springer Boston, IFIP, Vol. 268, pp. 163-175, 2008.
- [2] José M. G. Vilar, Hao Yuan Kueh, Naama Barkai, Stanislas Leibler:
Mechanisms of noise-resistance in genetic oscillators
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 5988-5992 (2002).
- [3] Monika Heiner, Robin Donaldson, David Gilbert:
Petri Nets for Systems Biology
in Iyengar, MS (ed.), Symbolic Systems Biology: Theory and Methods.
- [4] Daniel T. Gillespie:
Exact Stochastic Simulation of Coupled Chemical Reactions
The Journal of Physical Chemistry, Vol. 81, No. 25. (1977), pp. 2340-2361.
- [5] Darren Ja Wilkinson:
Stochastic Modelling for Systems Biology
1st edn, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2006.
- [6] Adam Arkin, John Ross, Harley H. McAdams:
Stochastic Kinetic Analysis of Developmental Pathway Bifurcation in Phage λ -Infected
Escherichia coli Cells
Genetics. 1998 August; 149(4): 1633-1648.
- [7] M. A. Shea, G. K. Ackers:
The OR control system of bacteriophage lambda: a physical-chemical model for gene
regulation
J. Mol. Biol., Vol. 181, No. 2. (20 January 1985), pp. 211-230.