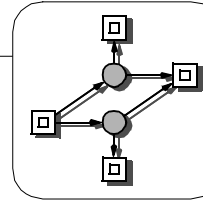


**BTU COTTBUS
INSTITUT FÜR
INFORMATIK**

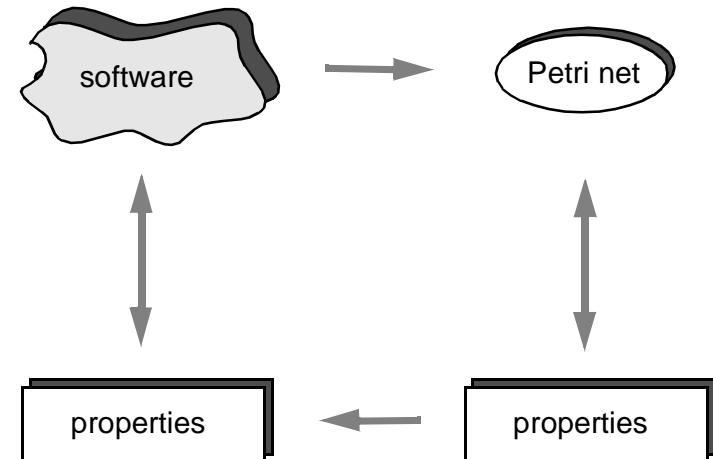
PETRINETZE UND ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN FÜR METABOLISCHE NETZWERKE

MONIKA HEINER

mh@informatik.tu-cottbus.de
<http://www.informatik.tu-cottbus.de>

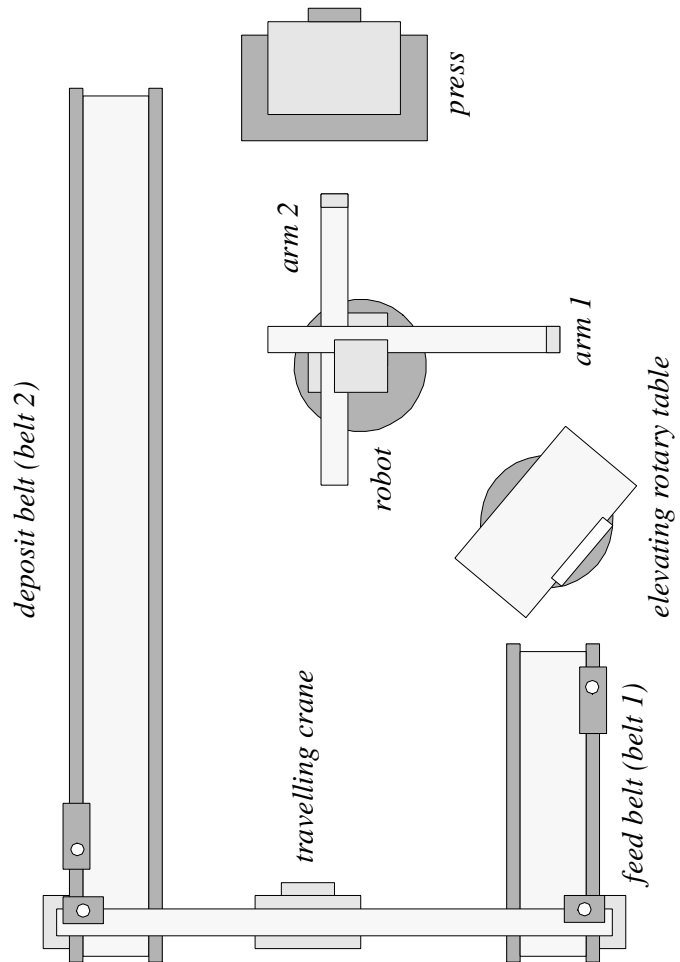


**SOFTWARE ENGINEERING
& PETRI NETS**

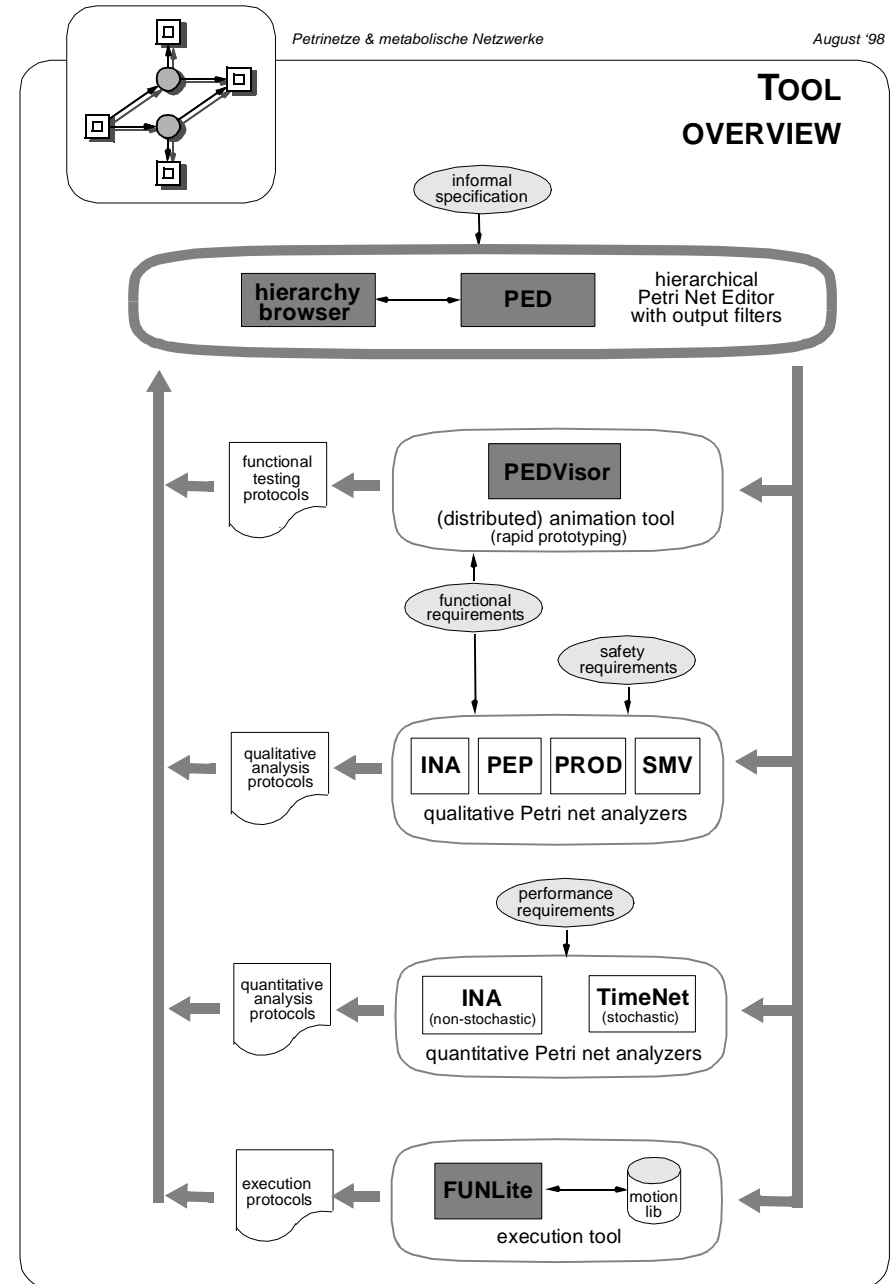


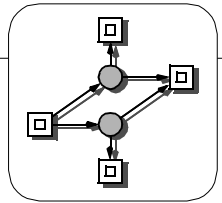
metabolische
Netzwerke

Production cell:

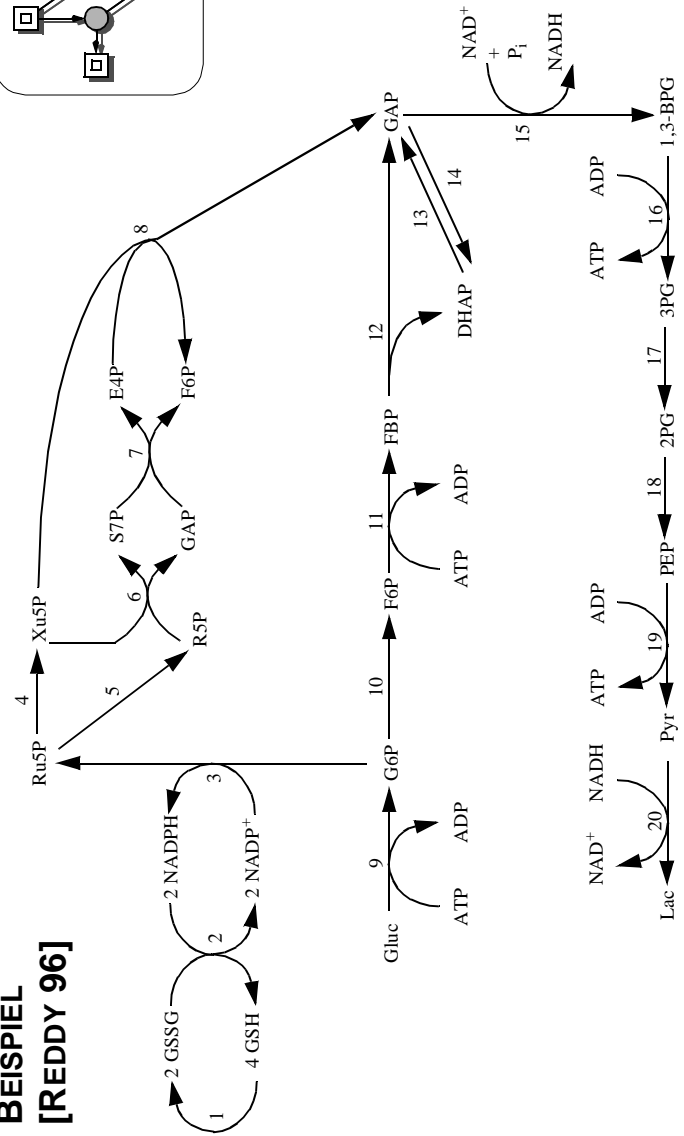


TOOL OVERVIEW

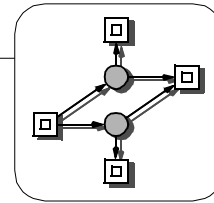




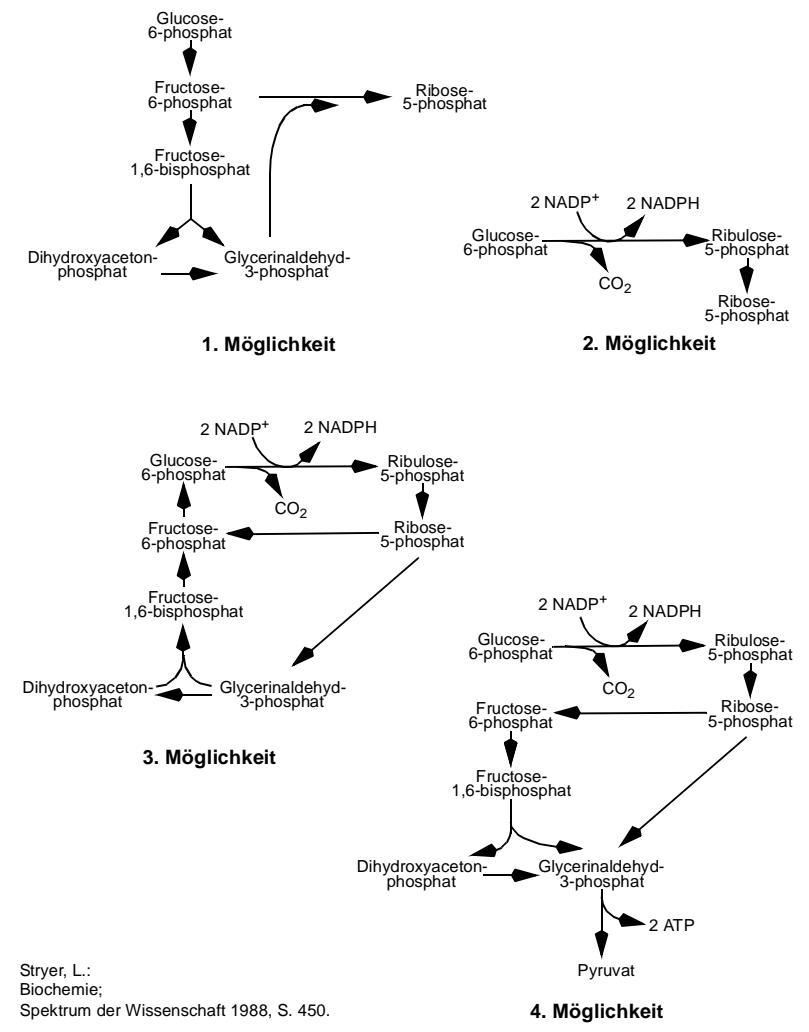
BEISPIEL [REDDY 96]



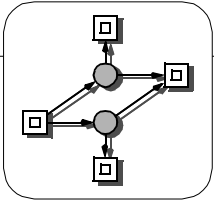
[Reddy 96] Reddy, V. N.; Liebman, M. N.; Mavrouniotis, M. L.: Qualitative Analysis of Biochemical Reaction Systems; Computers in Biology and Medicine 26(96), 9-24.



BEISPIEL PENTOSE-PHOSPHATZYKLUS



Stryer, L.: Biochemie; Spektrum der Wissenschaft 1988, S. 450.



PETRINETZE, BASICS 1

(1) KNOTEN

Plätze



Transitionen



“passive Elemente”
Bedingungen
Zustände

“chem. Verbindungen”

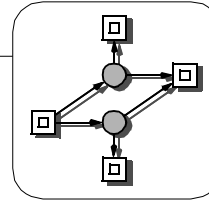
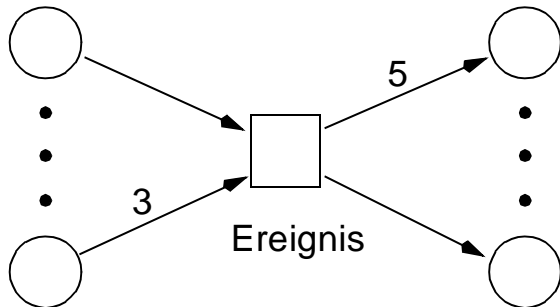
“aktive Elemente”
Ereignisse
Aktionen

“chem. Reaktionen”

(2) KANTEN

Vorbedingungen

Nachbedingungen



PETRINETZE, BASICS 2

(3) MARKEN

(bewegliche Objekte,
Fahrzeuge, Werkstücke, Daten, Steuerfluß-
zeiger, ..., Stoffeinheiten (z. B. Mol), ...)



Bedingung ist nicht erfüllt



Bedingung ist (einmal) erfüllt



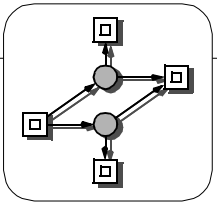
Bedingung ist n-mal erfüllt

(4) MARKIERUNG

(Systemzustand, Stoffverteilung)

Wieviele Marken befinden sich jeweils auf
einem Platz?

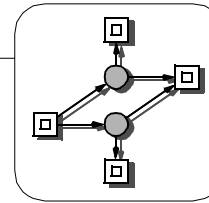
-> Anfangsmarkierung



PETRINETZE, BASICS 3

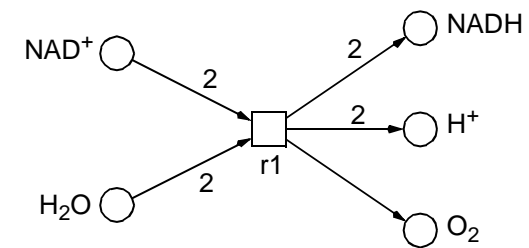
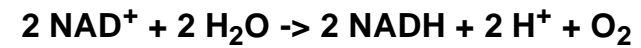
(5) MARKENFLUß

- ein Ereignis **kann** stattfinden, wenn
 - > alle Vorbedingungen (entsprechend den Kantengewichten) erfüllt sind;
- wenn ein Ereignis stattfindet, dann werden
 - > von allen Vorbedingungen (entsprechend den Kantengewichten) Marken entfernt, und
 - > zu allen Nachbedingungen (entsprechend den Kantengewichten) Marken hinzugefügt;
- Stattfinden eines Ereignisses (Schalten/Feuern einer Transition)
 - > atomar
 - > zeitlos

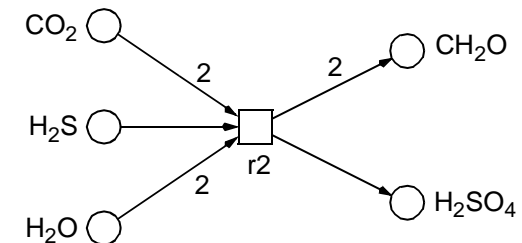
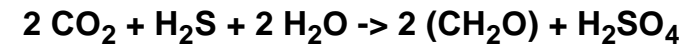


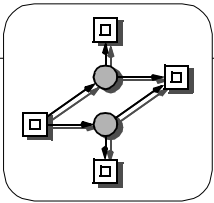
BEISPIELE, REAKTIONSGLEICHUNG

□ FÜR LICHTINDUZIERTE PHOSPHORYLIERUNG



□ AUS DER PHOTOSYNTHESE



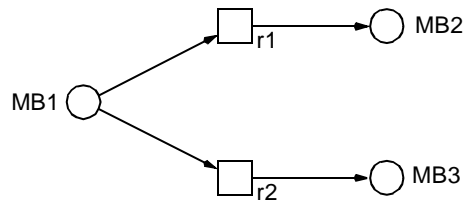


TYPISCHE GRUND- STRUKTUREN

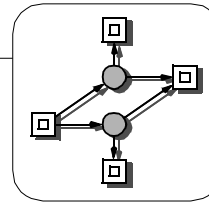
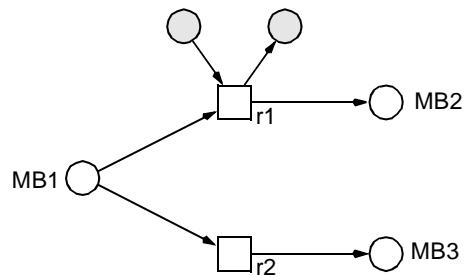
REAKTIONSKETTEN



(FREE-CHOICE) VERZWEIGUNG



VERZWEIGUNG MIT NEBENBEDINGUNG



METABOLISCHE PETRINETZE

(1) PLÄTZE

-> beteiligte Stoffe / chem. Verbindungen

Substrate (Randplätze),



Input-Substrat

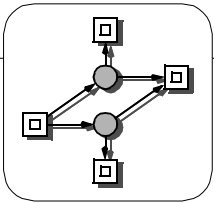
Output-Substrat

z. B. Glukose, Laktat;

Metabolite, z. B. Glukose-6-Phosphat

Nebenbedingungen für Reaktionen, z. B. Elektronen-Carrier, Phosphoryl-Carrier;

ggf. Enzyme

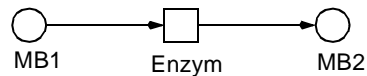


METABOLISCHE PETRINETZE 2

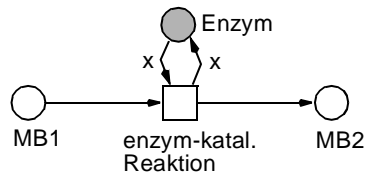
(2) TRANSITIONEN

- spontane Reaktionen
- enzym-katalysierte Reaktionen, zwei Modellierungsvarianten:

ohne Berücksichtigung der Enzymkonzentration

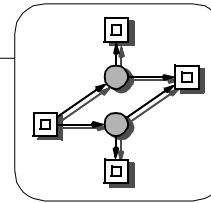


mit Berücksichtigung der Enzymkonzentration x



x - Anzahl der notwendigen Stoffeinheiten, damit die Reaktion stattfinden kann;

- ggf. Transportschritte, -> inhomogene Stoffverteilung;



METABOLISCHE PETRINETZE 3

(3) KANTENANSCHRIFTEN

-> Anzahl der durch die Reaktion betroffenen Stoffeinheiten

(4) MARKENANZAHL

-> Anzahl verfügbarer Stoffeinheiten

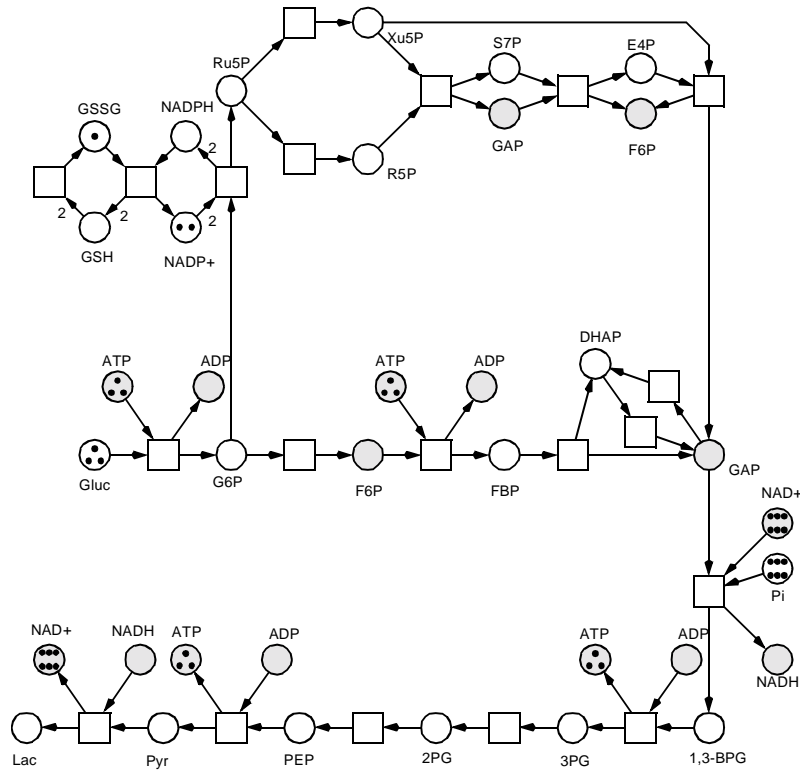
(5) ANFANGSMARKIERUNG

-> Anfangsstoffverteilung

Σ METABOLISCHES PETRINETZ (MPN):

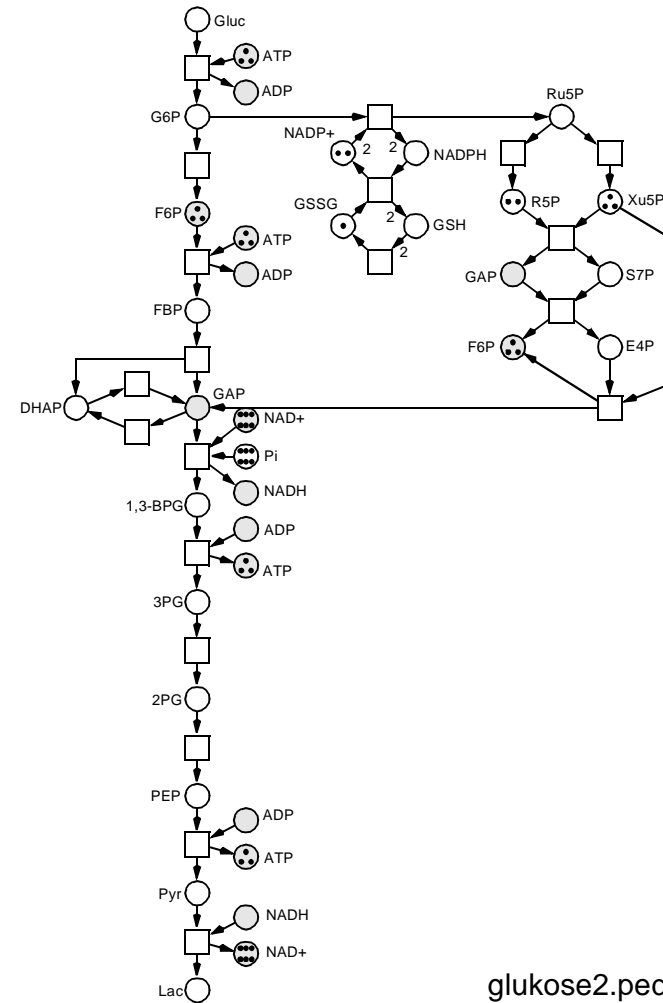
Menge aller Wege von den Input- zu den Output-Substraten unter Berücksichtigung der stöchiometrischen Verhältnisse;

BEISPIEL [REDDY 96] ALS PETRINETZ, VERSION 1

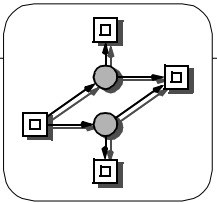


glukose1.ped

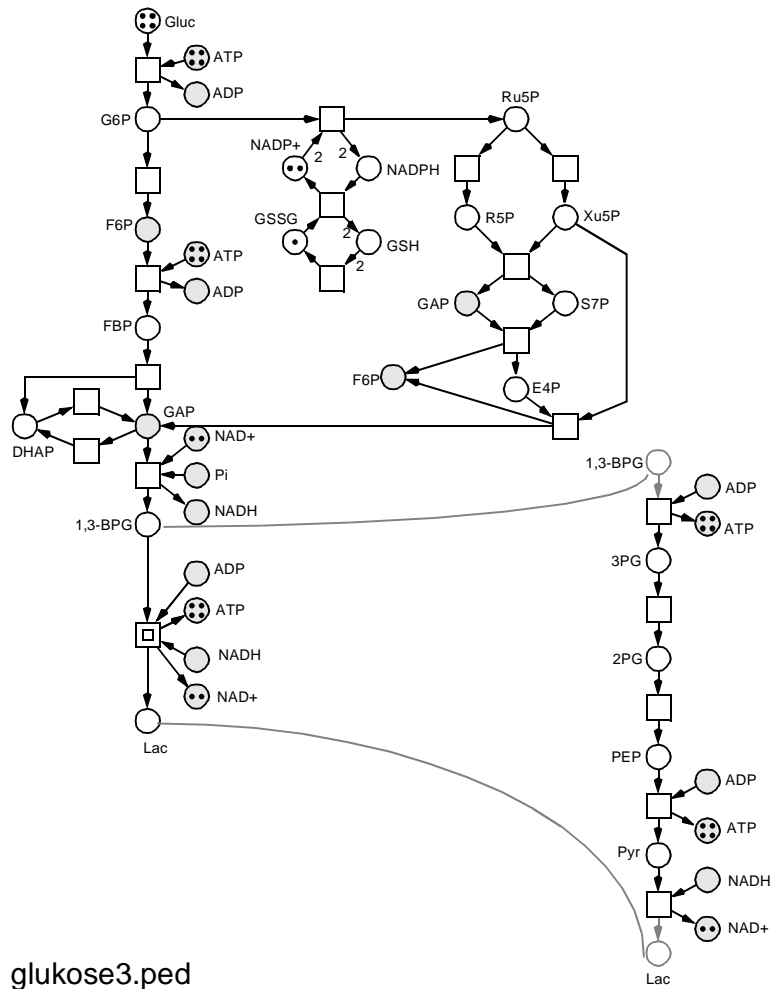
BEISPIEL [REDDY 96] ALS PETRINETZ, VERSION 2



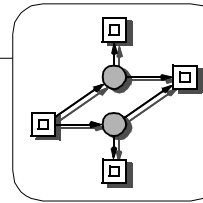
glukose2.ped



BEISPIEL [REDDY 96] ALS PETRINETZ, VERSION 3



glukose3.ped



TYPISCHE PETRINETZ- FRAGEN

(1) Wieviele Marken können sich maximal auf einem Platz befinden?

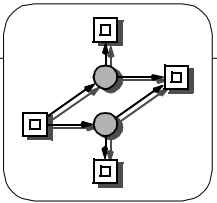
- (0, 1, k, oo)
-> **BESCHRÄNKTHEIT**

(2) Wie oft kann eine Transition schalten?

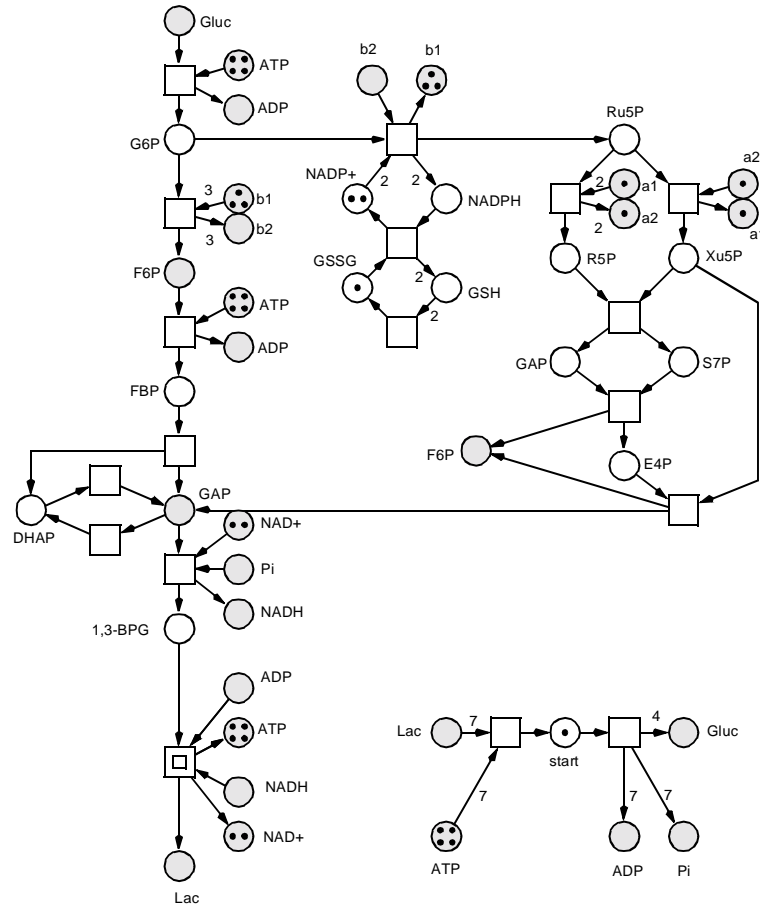
- (0-mal, n-mal, oo-mal)
-> **LEBENDIGKEIT**

(3) Ist ein bestimmter Systemzustand

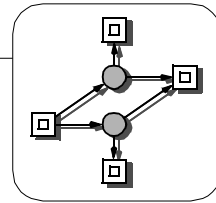
- immer wieder erreichbar?
-> **FORTSCHRITTSEIGENSCHAFT**
- niemals erreichbar?
-> **SICHERHEITSEIGENSCHAFT**



BEISPIEL [REDDY 96] ALS PETRINETZ, VERSION 4



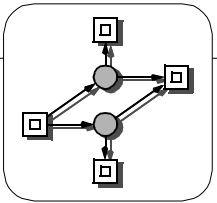
glukose3_zyk.ped



ANNAHMEN IN VERSION 4

- die zwei Auftreten von GAP können separiert werden (kein logischer Knoten)
- die Verzweigungswahrscheinlichkeiten an den Konflikten von G6P und Ru5P sind bekannt und können durch die Verhältnisse

$$\begin{aligned} \text{G6P} & - 3 : 1 \\ \text{Ru5P} & - 2 : 1 \end{aligned}$$
 charakterisiert werden

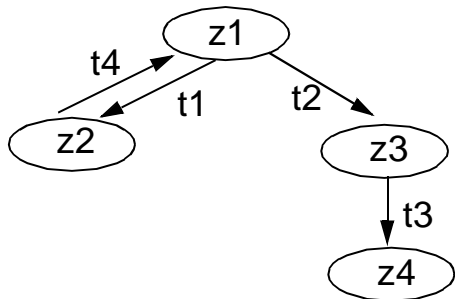


TYPISCHE ANALYSETECHNIKEN 1

(1) MARKENSPIEL (?)

(2) ERREICHBARKEITSGRAPH

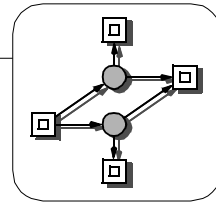
Knoten: Systemzustände
Kanten: schaltende Transition



(3) REDUZIERTER ERREICHBARKEITSGRAPHEN

(4) STRUKTURANALYSEN

z. Bsp: konservativ -> beschränkt



TYPISCHE ANALYSETECHNIKEN 2

(5) NETZINVARIANTEN

□ P-INVARIANTEN

-> Menge von Plätzen mit (gewichteter) konstanter Markensumme;

mPn: Meta-Stoffhaltungsregeln, alle Elektronencarrier

Bsp: P-Invariante (P_i, \dots, Lac);
d.h. es kann nur so viel Lactose entstehen, wie P_i eingeht;

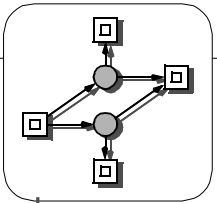
□ T-INVARIANTEN

-> Menge von Transitionen, die eine Markierung reproduzieren;

mPn: Reaktionsketten, die eine Stoffverteilung reproduzieren;

BND, LIVE mPn: Elementarmodi [Schuster 93], [Schuster 96]

Bsp: Forward/Backward-Reaktion der Triosephosphat-Isomerase

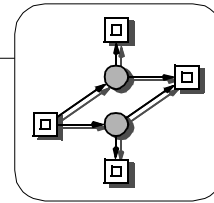


QUALITATIVE ANALYSIS TECHNIQUES

- NET REDUCTION
- STRUCTURAL PROPERTIES
- LINEAR PROGRAMMING
 - place / transition invariants
 - state / trap equation
- REACHABILITY ANALYSIS
 - (complete) reachability graph
 - compressed state spaces
 - OBDDs, ONDDS
 - Kronecker products
 - reduced state spaces
 - coverability graph
 - symmetry
 - stubborn / sleep sets
 - branching processes
 - concurrent automaton

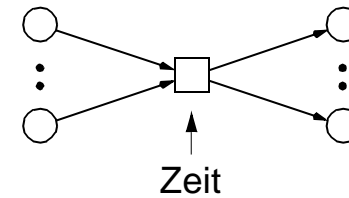
static analysis

dynamic analysis
(model checking)

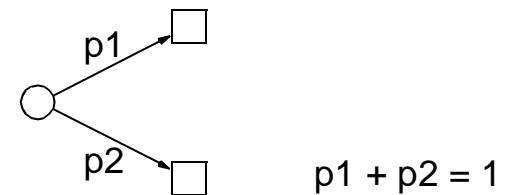


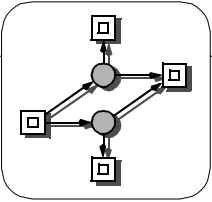
INTEGRATION VON QUALITATIVER UND QUANTITATIVER ANALYSE

□ ZEITVERBRAUCH



□ VERZWEIGUNGSWAHRSCHEINLICHKEITEN





MODEL CLASSES

PETRI NETS

PLACE/TRANSITION
PETRI NET
(COLOURED PN)

context checking by
Petri net theory

verification by
temporal logics

TIME-DEPENDENT PN

NON-STOCHASTIC
PETRI NET

worst-case
evaluation

STOCHASTIC
PETRI NET

performance
prediction

reliability
prediction