

SCHALTKREISE DES LEBENS

**WIE DIE INFORMATIK BEIM LÖSEN DER RÄTSEL HILFT,
DIE UNS DIE EVOLUTION AUFGIBT**

Monika Heiner

**BTU Cottbus, Institut für Informatik
Datenstrukturen und Software-Zuverlässigkeit**

Zitat

»So eine Navigationshilfe ist halt kein Nachtsichtgerät, da müssen Sie immer auch aus dem Fenster gucken. Das steht schon in der Betriebsanleitung.«

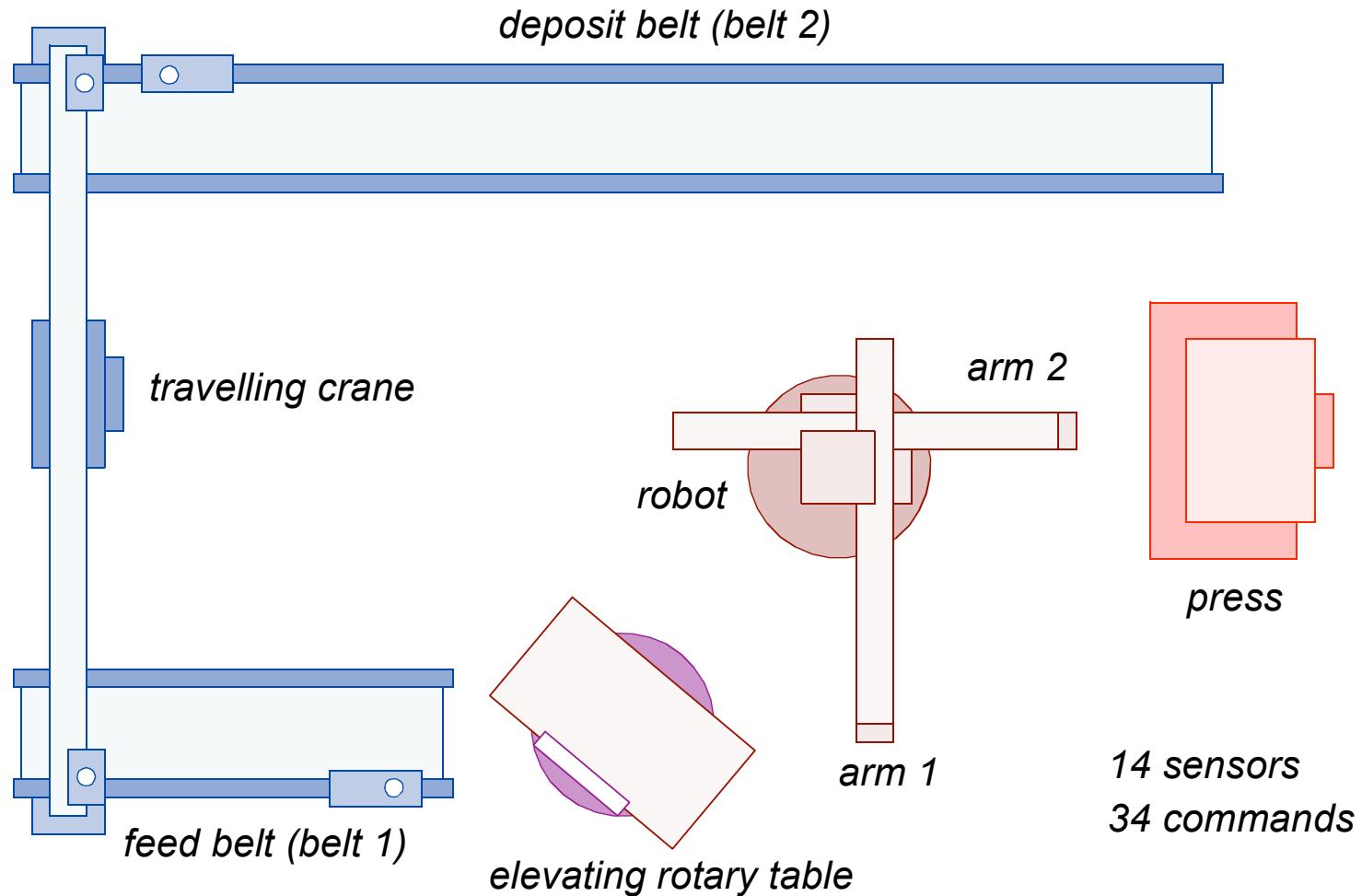
BMW-Sprecher Reinhard Fretschnier über einen Autofahrer, der Ende Dezember mit seinem BMW in die Havel gebraust war und als Entschuldigung angegeben hatte, sein Navigationssystem habe den Fähranleger für eine Brücke gehalten

DER SPIEGEL 1 /1999, S.17



TECHNISCHES SYSTEM, BEISPIEL PRODUKTIONZELLE

PN & Systems Biology



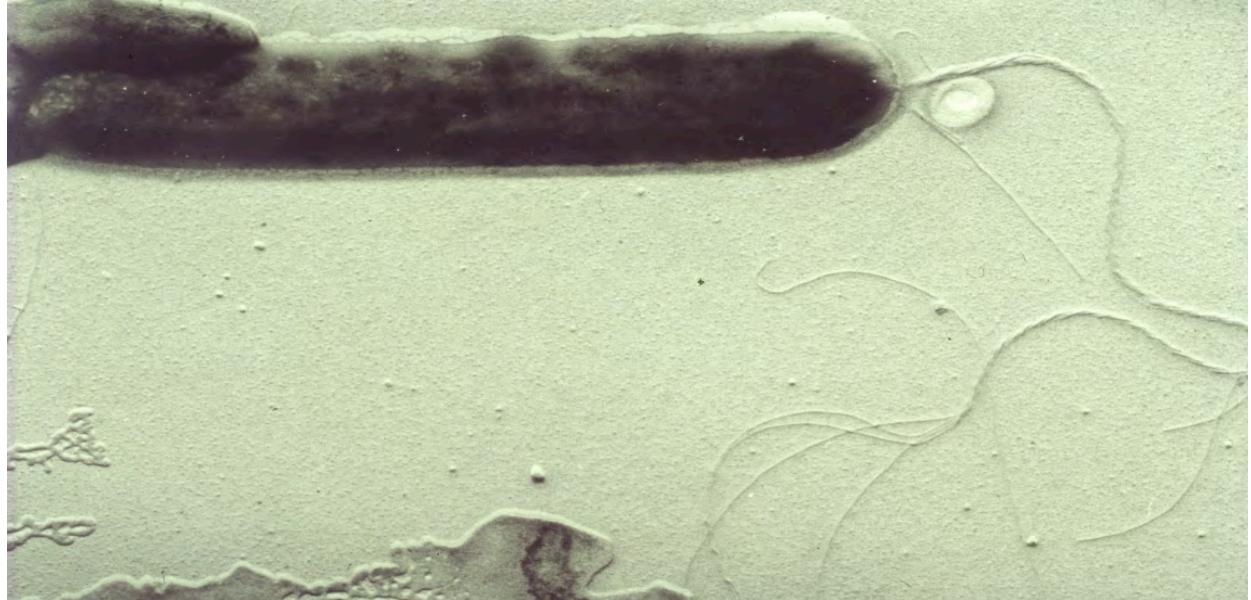
Einzeller

Länge der Zelle:

2-5 μm

Länge der Flagellen:

ca. 5 μm



Überlebenskünstler

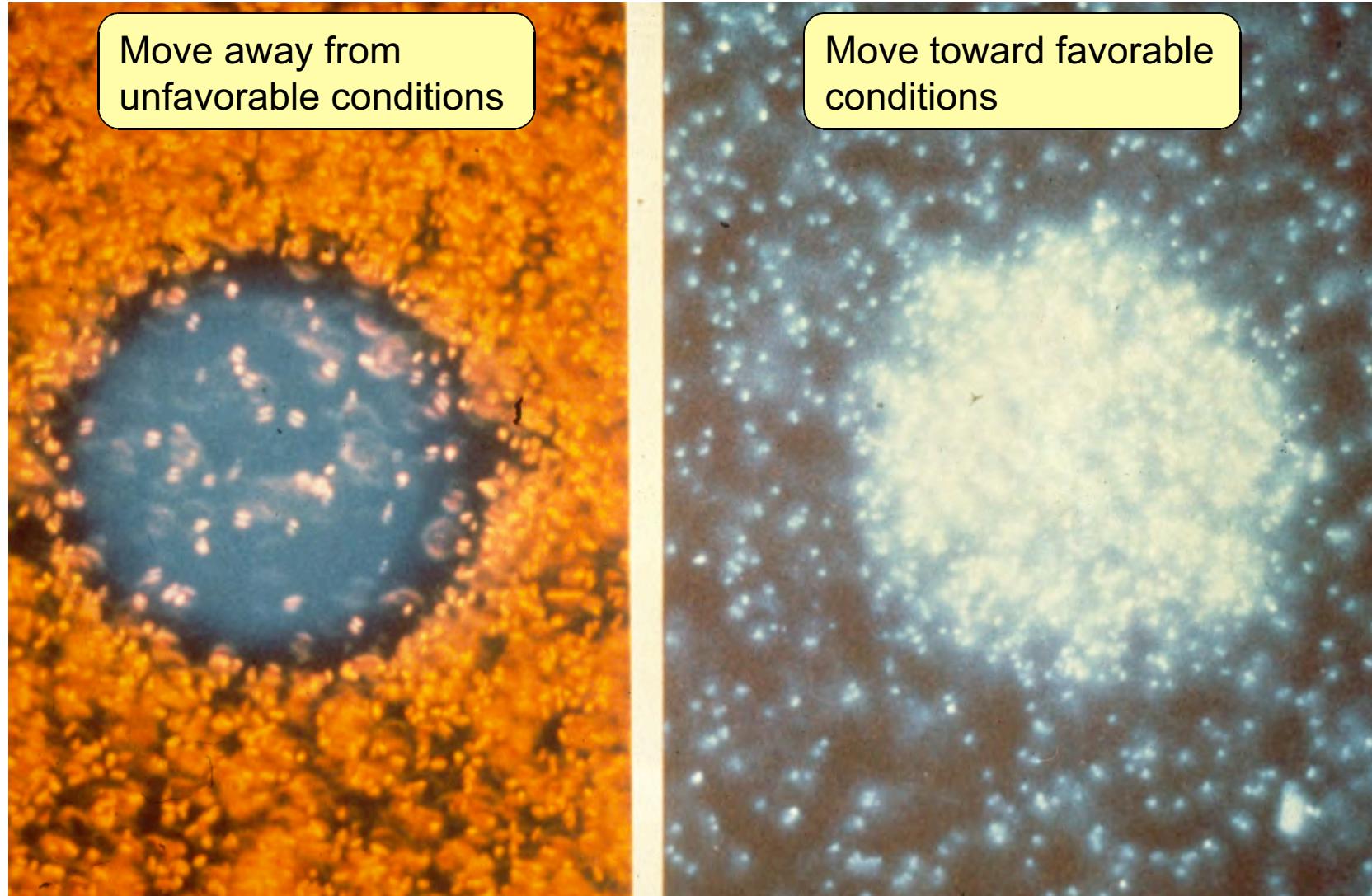
-> benötigen zum
Wachsen > 9%
Salzgehalt und
vertragen 15-30%

Schwimmen durch Flagellenrotation

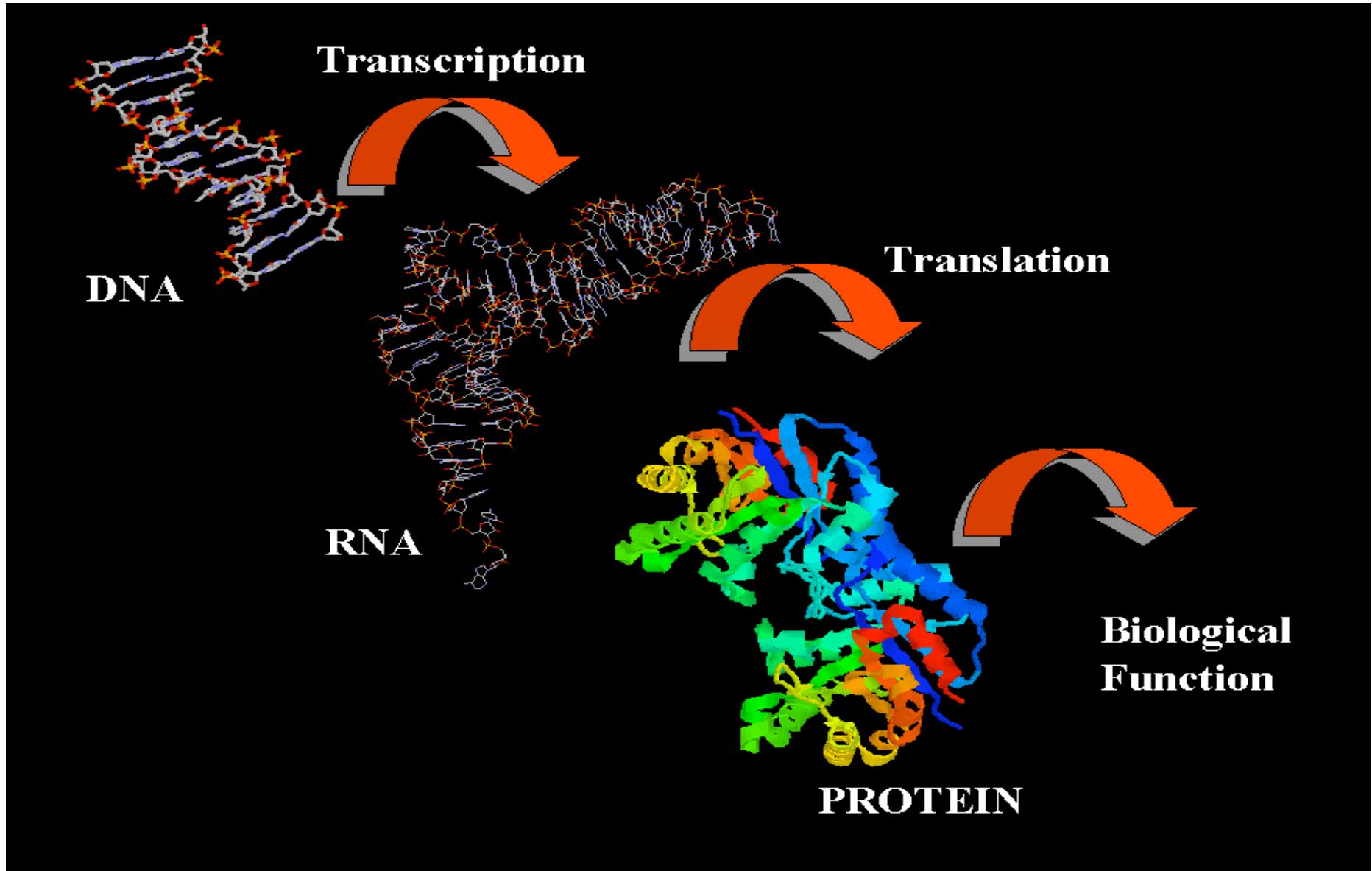
-> cw - vorwärts, ccw - rückwärts
-> Geschwindigkeit: ca. 2 $\mu\text{m}/\text{s}$
-> stochastischer Wechsel zwischen cw/ccw, jede Phase für ca. 8 s

NATÜRLICHES SYSTEM, BEISPIEL HALOBACTERIUM SALINARUM

PN & Systems Biology

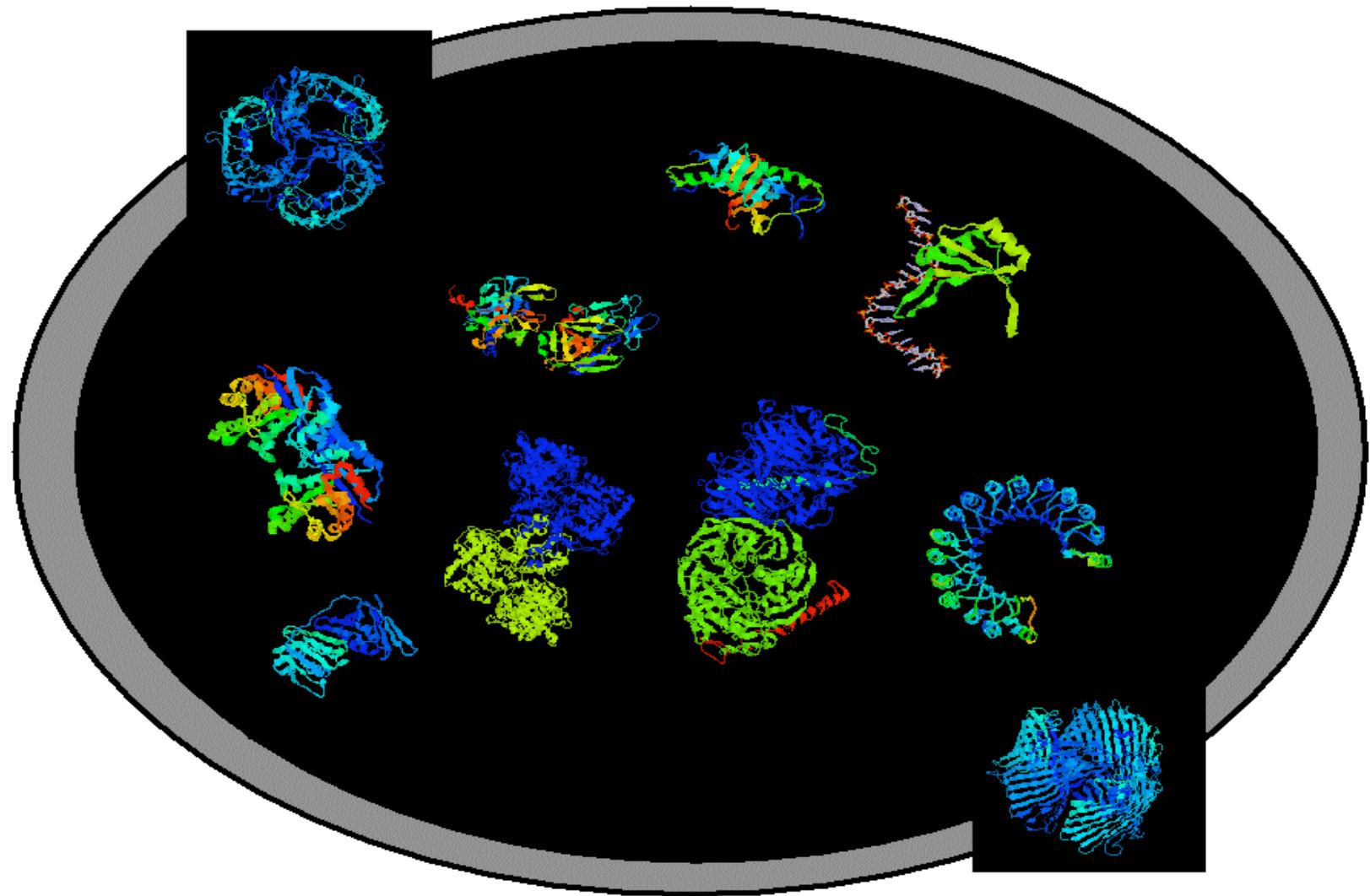


Anmerkung: Farben verfälscht



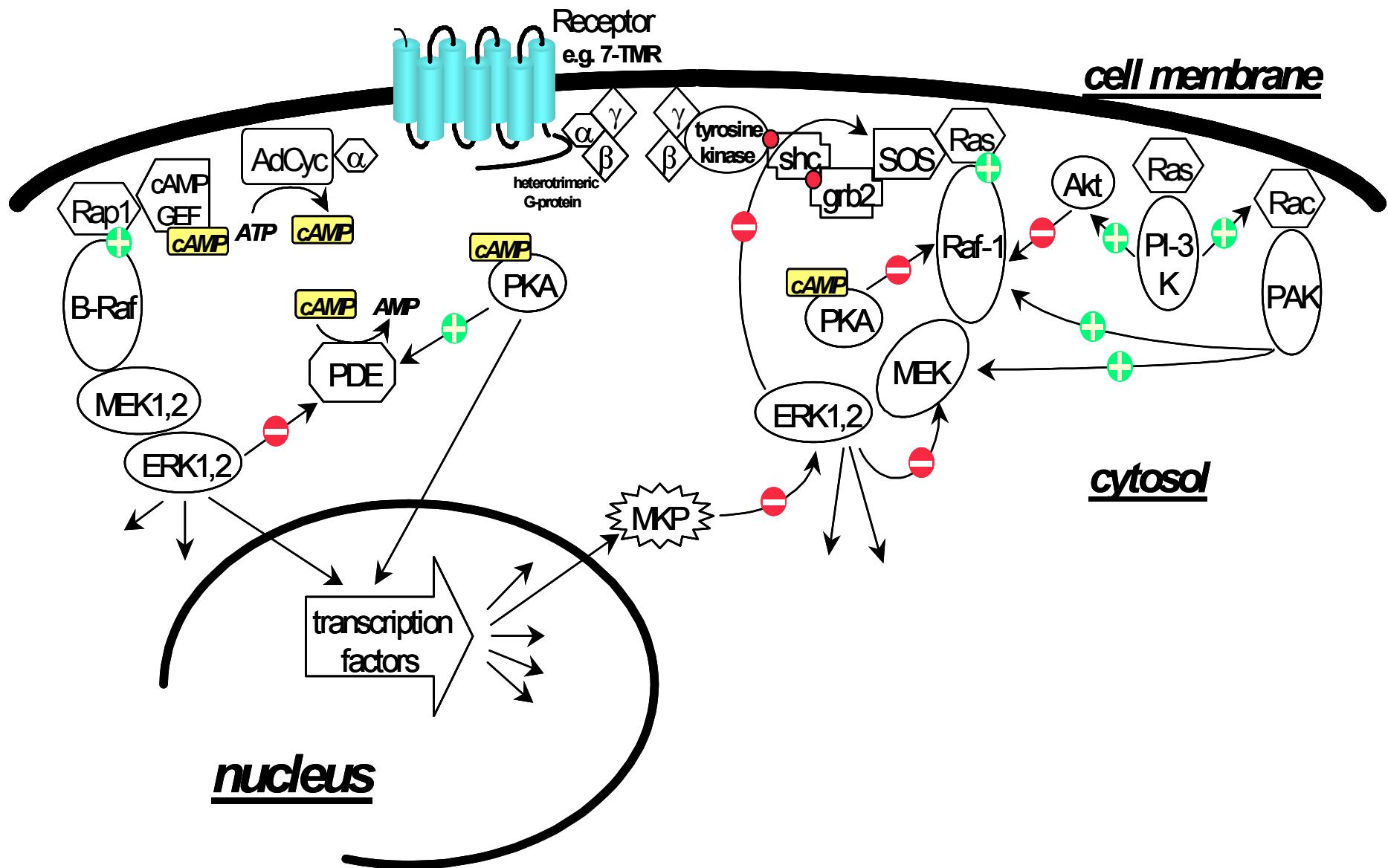
... DURCH WECHSELWIRKUNGEN IN EINEM NETZWERK

PN & Systems Biology

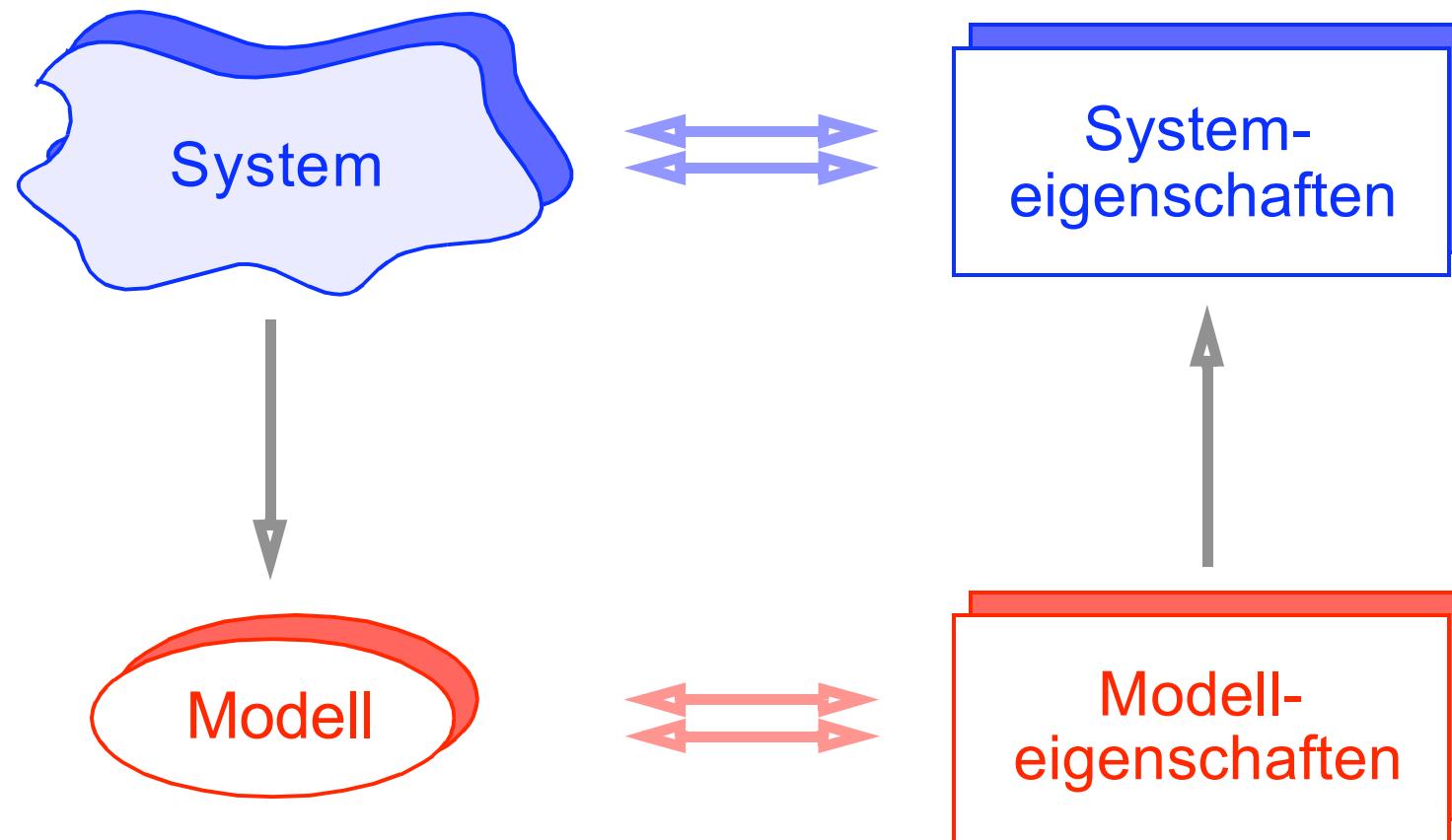


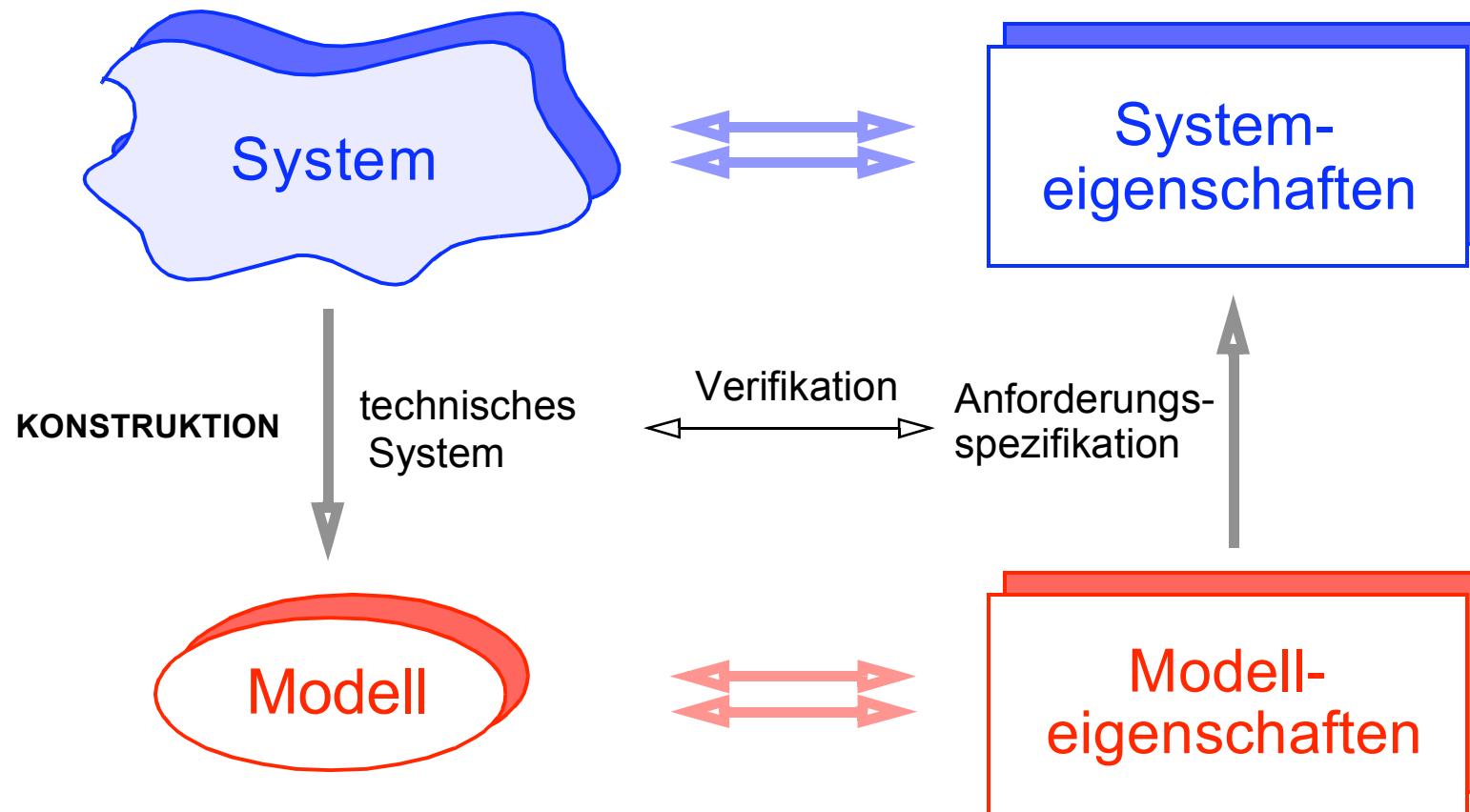
BIO-NETZWERK-DARSTELLUNGEN, BEISPIEL

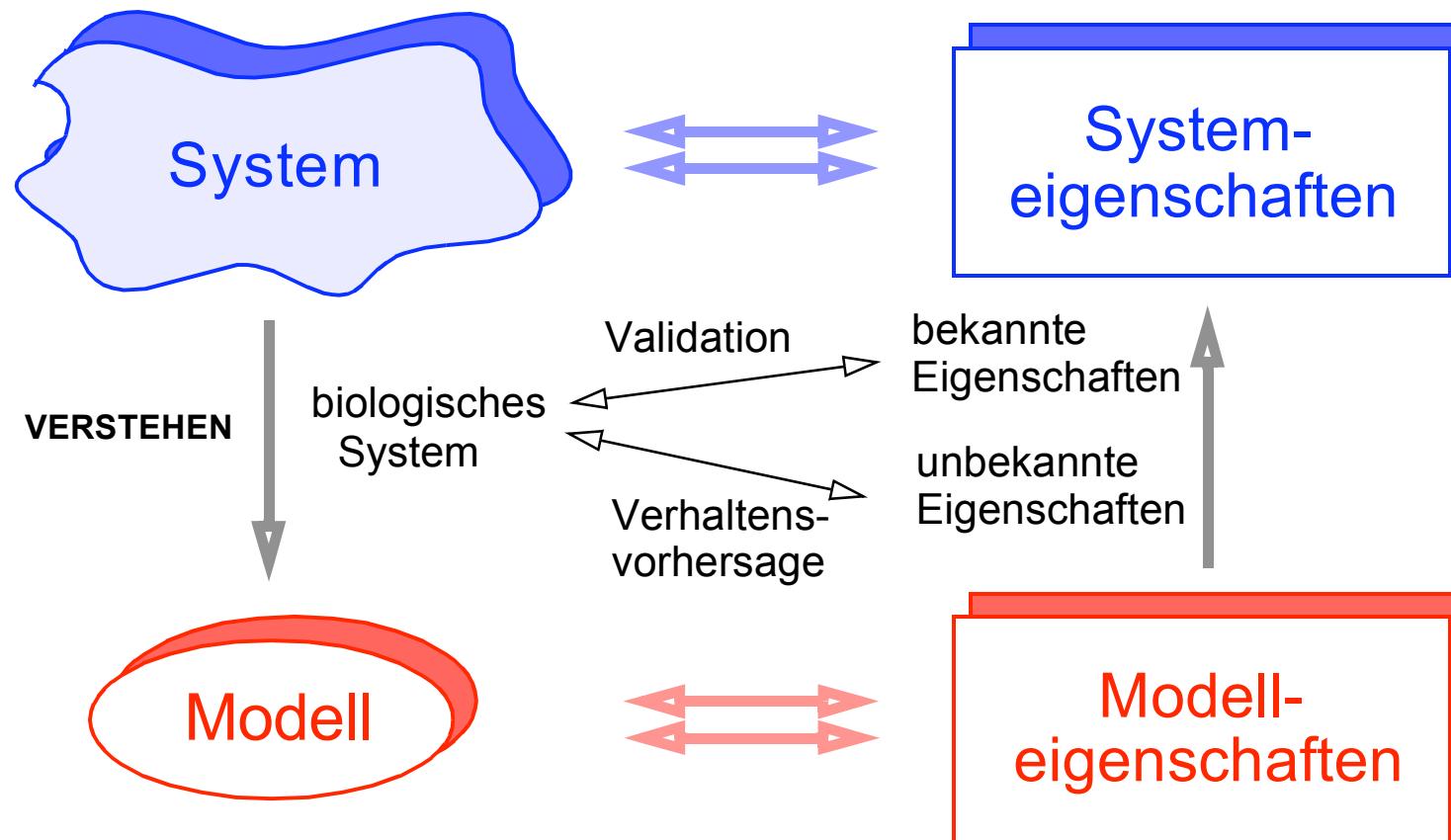
PN & Systems Biology



WAS HABEN TECHNISCHE UND NATÜRLICHE SYSTEME GEMEINSAM ?

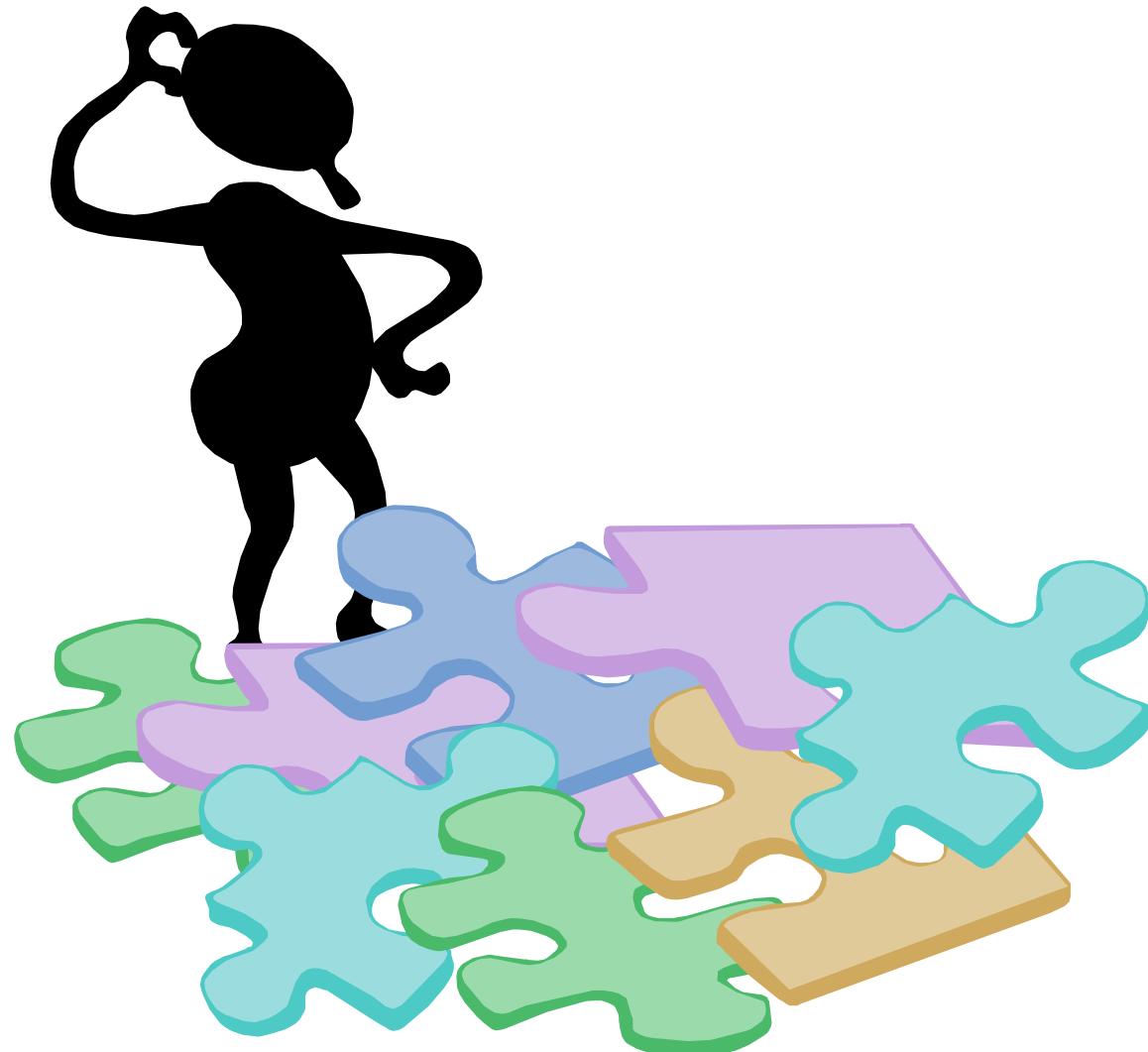






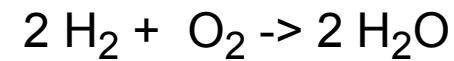
MODELLIERUNGSSPRACHE ?

PN & Systems Biology

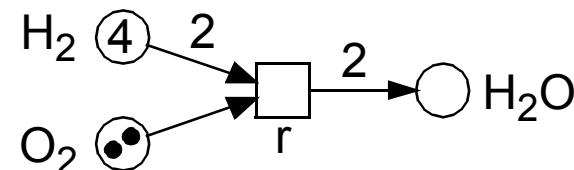


Bio PETRI-NETZE - EINE SEHR KURZE EINFÜHRUNG

□

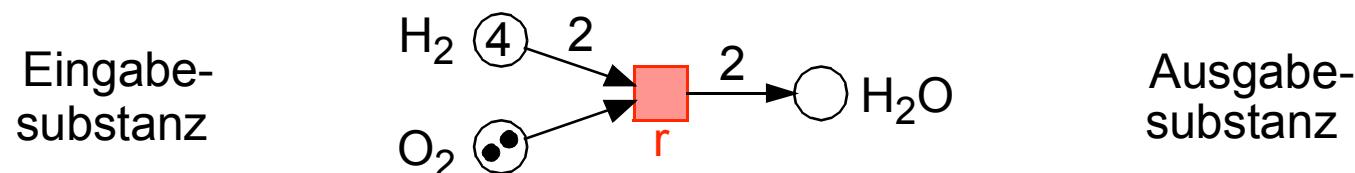
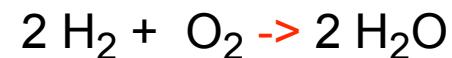


Eingabe-
substanz

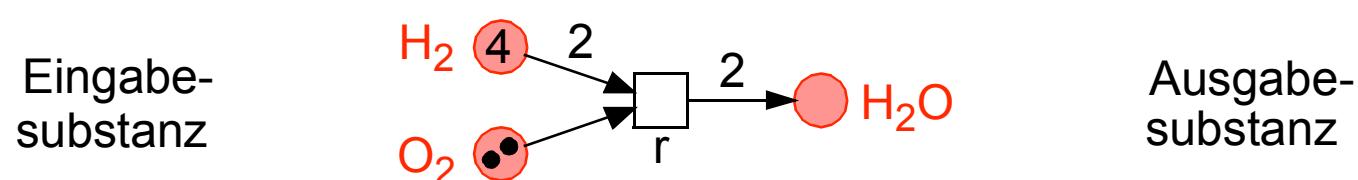


Ausgabe-
substanz

atomare Aktion -> Transitionen -> chemische Reaktion

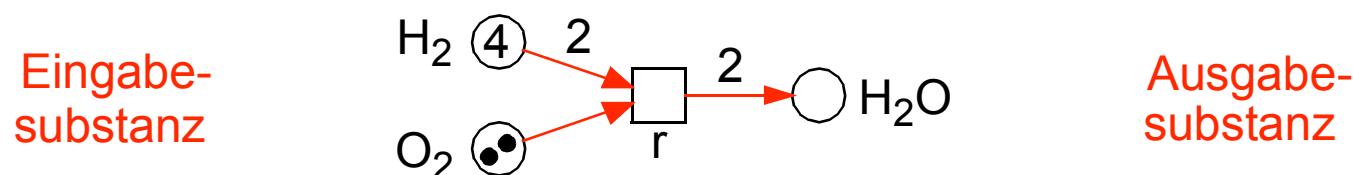


□ atomare Aktion -> Transitionen -> chemische Reaktion



□ lokale Bedingung -> Plätze -> chemische Substanz

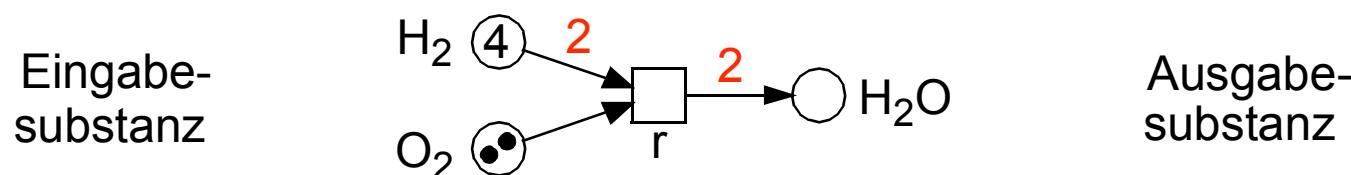
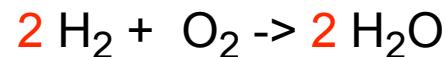
atomare Aktion -> Transitionen -> chemische Reaktion



lokale Bedingung -> Plätze -> chemische Substanz

Beziehungen -> Kanten -> Zutaten einer Reaktion

atomare Aktion -> Transitionen -> chemische Reaktion

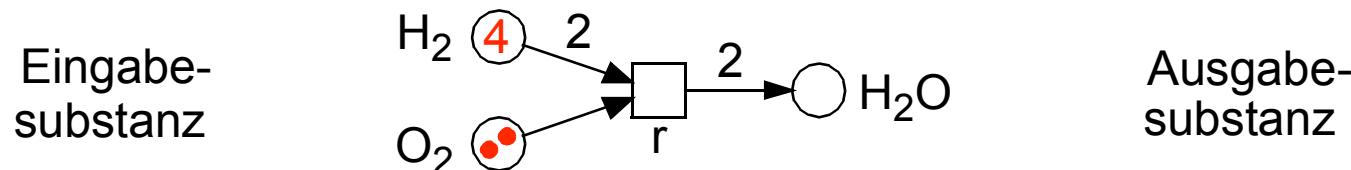


lokale Bedingung -> Plätze -> chemische Substanz

Beziehungen -> Kanten -> Zutaten einer Reaktion

Vielfachheiten -> Kantengewicht -> Stoichiometrie

atomare Aktion -> Transitionen -> chemische Reaktion



lokale Bedingung -> Plätze -> chemische Substanz

Beziehungen -> Kanten -> Zutaten einer Reaktion

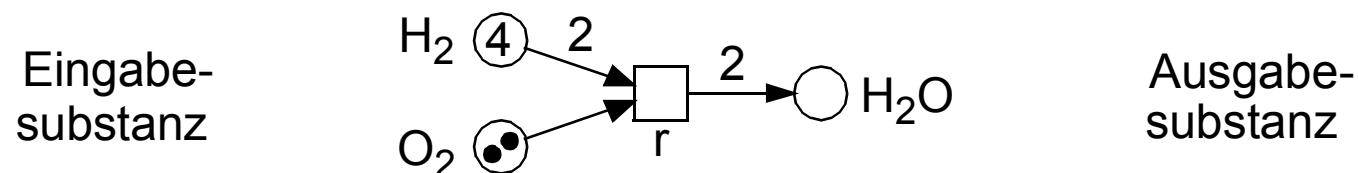
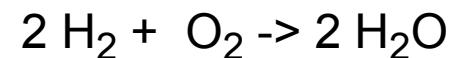
Vielfachheiten -> Kantengewicht -> Stoichiometrie

lokaler Zustand -> Marken -> Wieviel Substanz, e.g. Mol

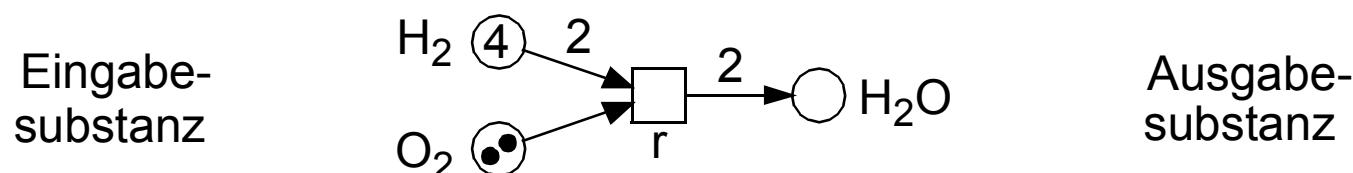
Systemzustand -> Markierung -> Substanzverteilung

PETRI-NETZ, DAS VERHALTEN

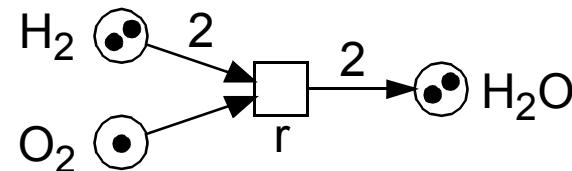
atomare Aktion -> Transitionen -> chemische Reaktion



□ atomare Aktion -> Transitionen -> chemische Reaktion



↓
FEUERN
↓



PETRI-NETZ, DAS VERHALTEN

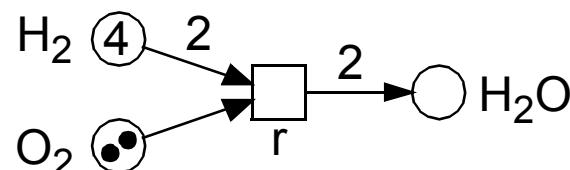
atomare Aktion

-> Transitionen

-> chemische Reaktion

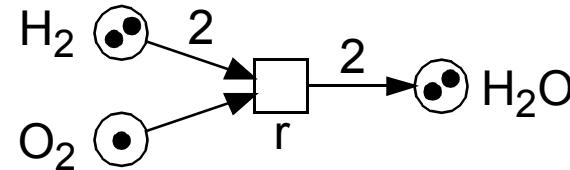


Eingabe- substanz



Ausgabe- substanz

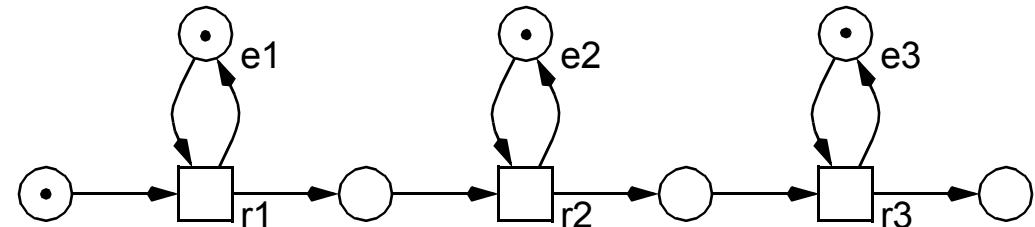
FEUERN



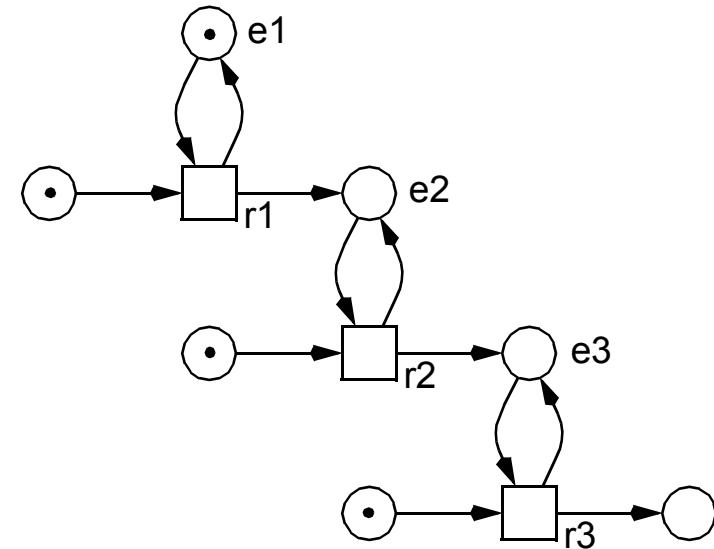
MARKENSPIEL

DYNAMISCHES VERHALTEN (Substanz-/Signalfluss)

- **metabolisches Netzwerk**
-> Substanzfluss



- **Signal-Transduktion-Netzwerk**
-> Signalfluss



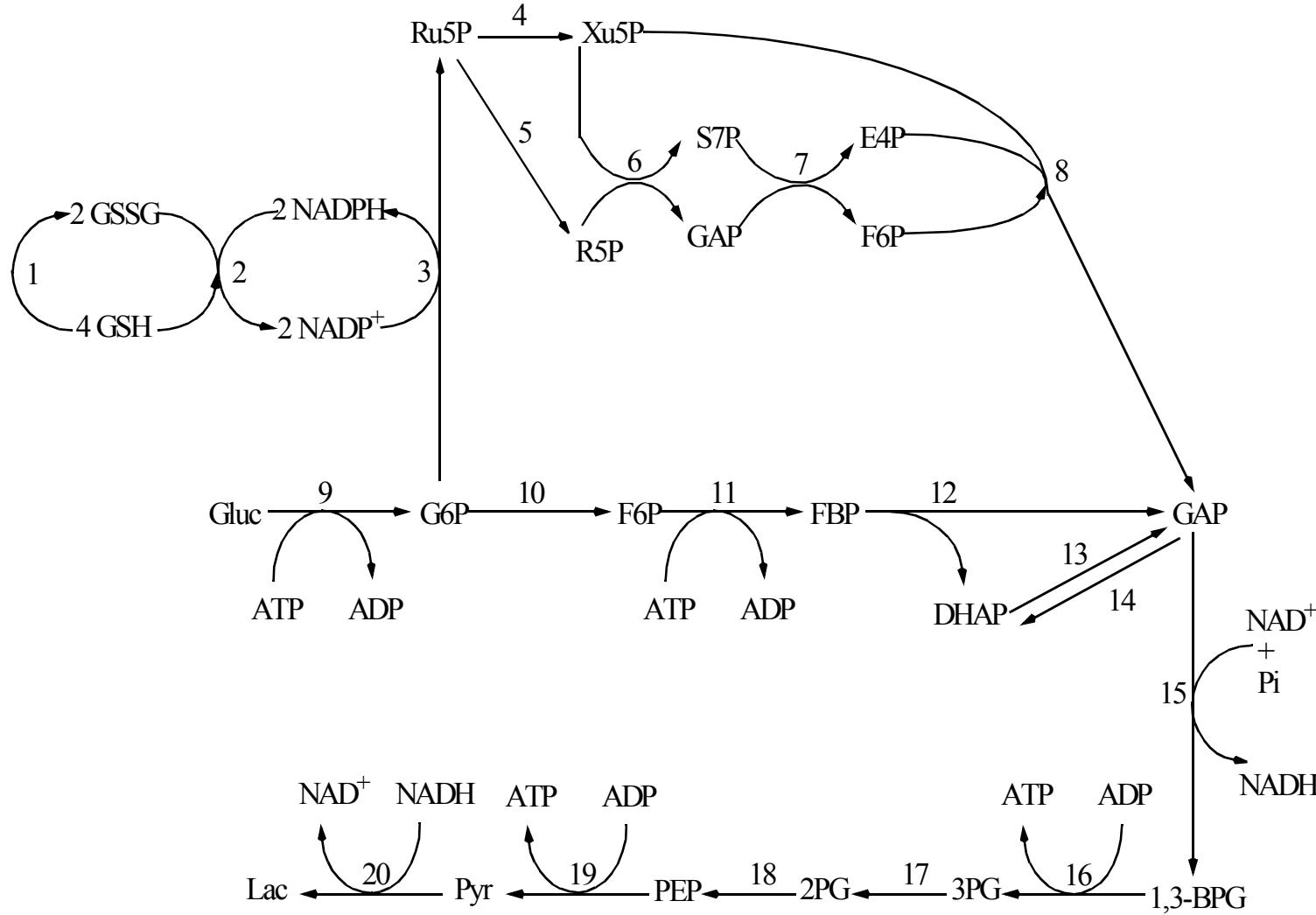
- **biochemisches Netzwerk**
-> Netzwerk aus (abstrakten)
chemischen Reaktionen

EINPAAR BEISPIELE

Ex1 - Glycolysis and Pentose Phosphate Pathway

PN & Systems Biology

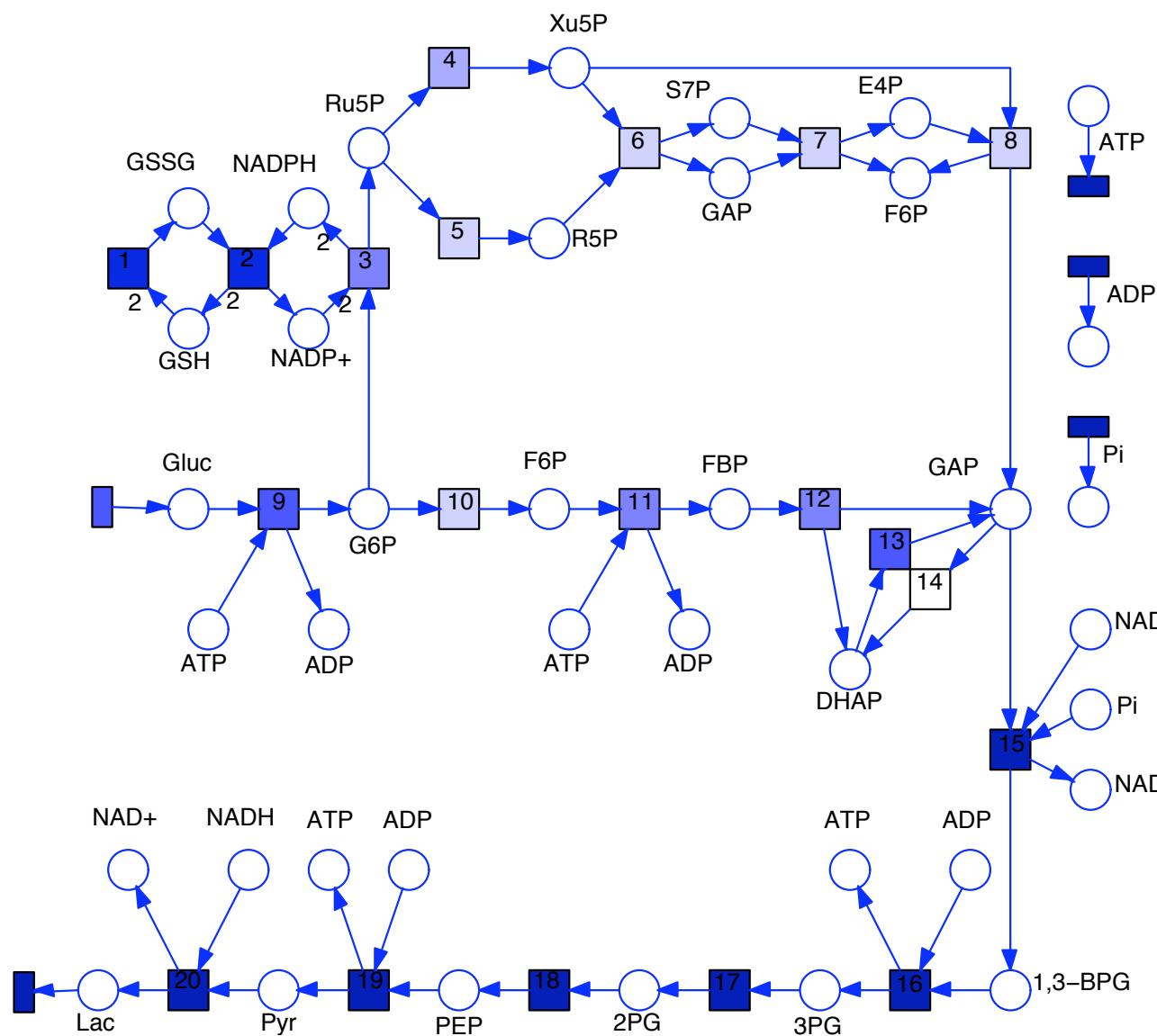
[Reddy 1993]



Ex1 - Glycolysis and Pentose Phosphate Pathway

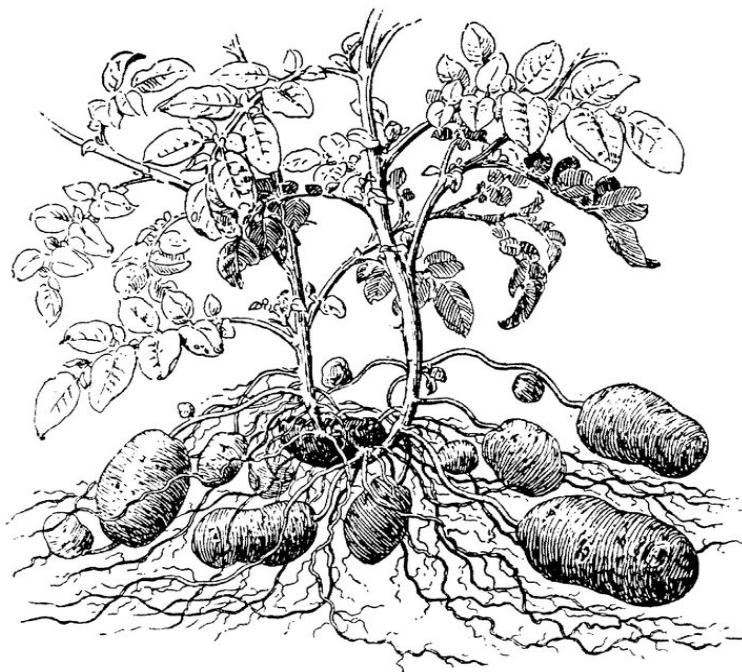
PN & Systems Biology

[Reddy 1993]



Ex2 - Carbon Metabolism in Potato Tuber

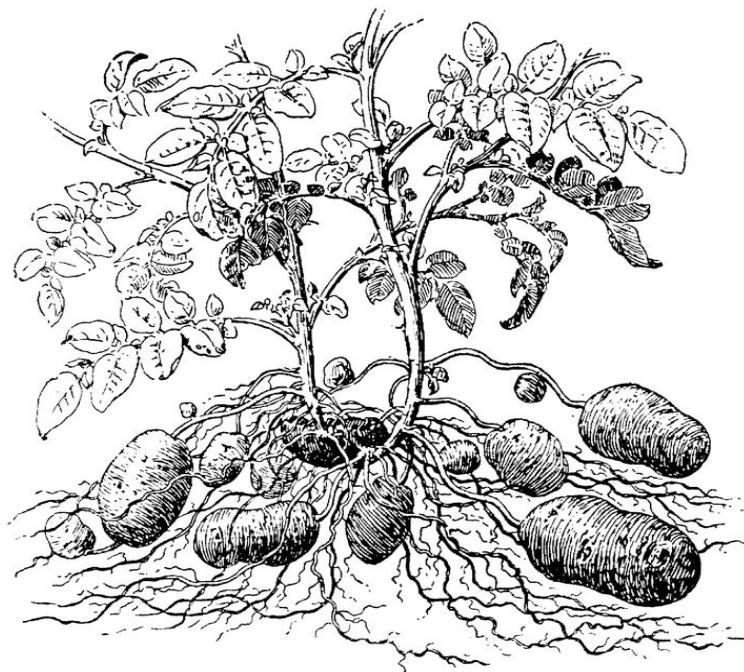
PN & Systems Biology



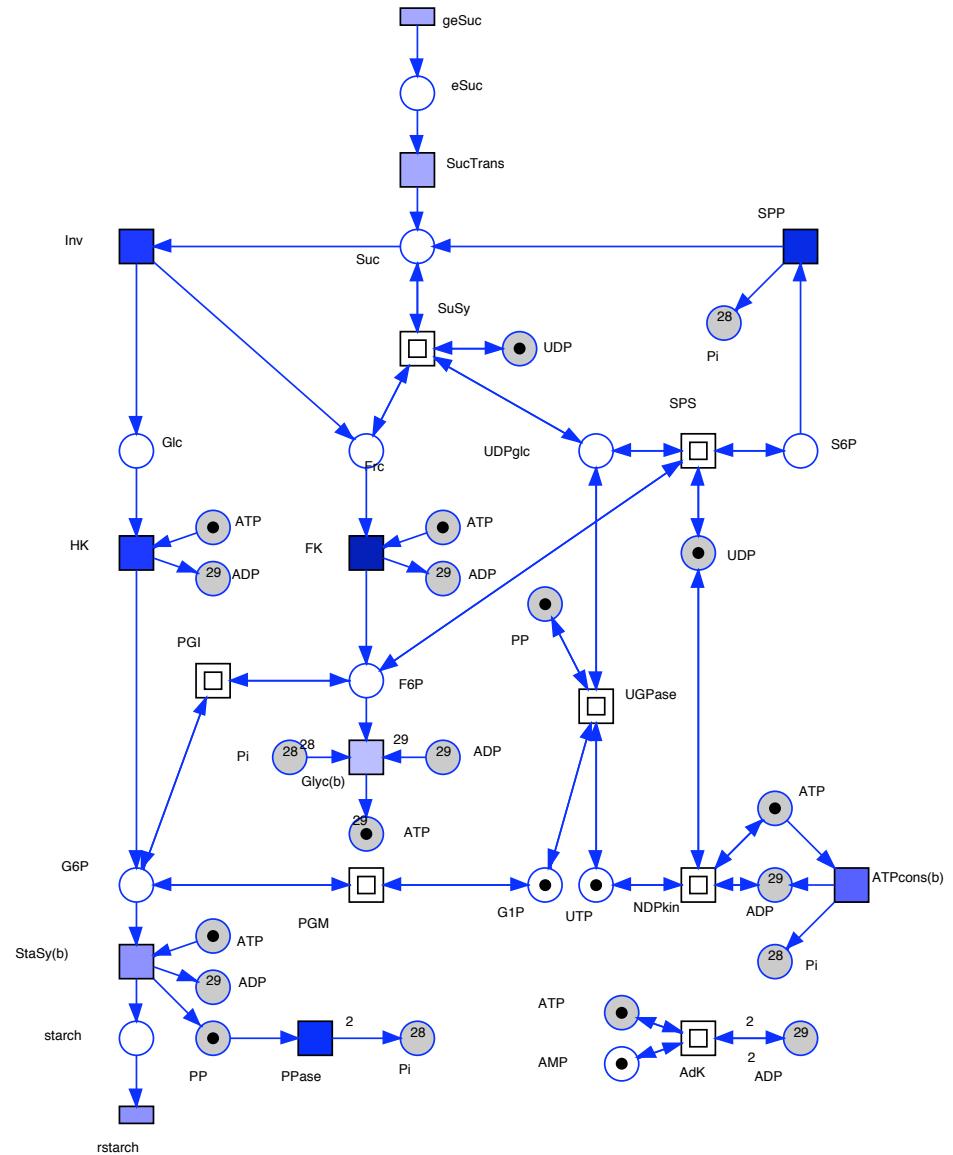
[Koch; JUNKER; HEINER 2005]

Ex2 - Carbon Metabolism in Potato Tuber

PN & Systems Biology

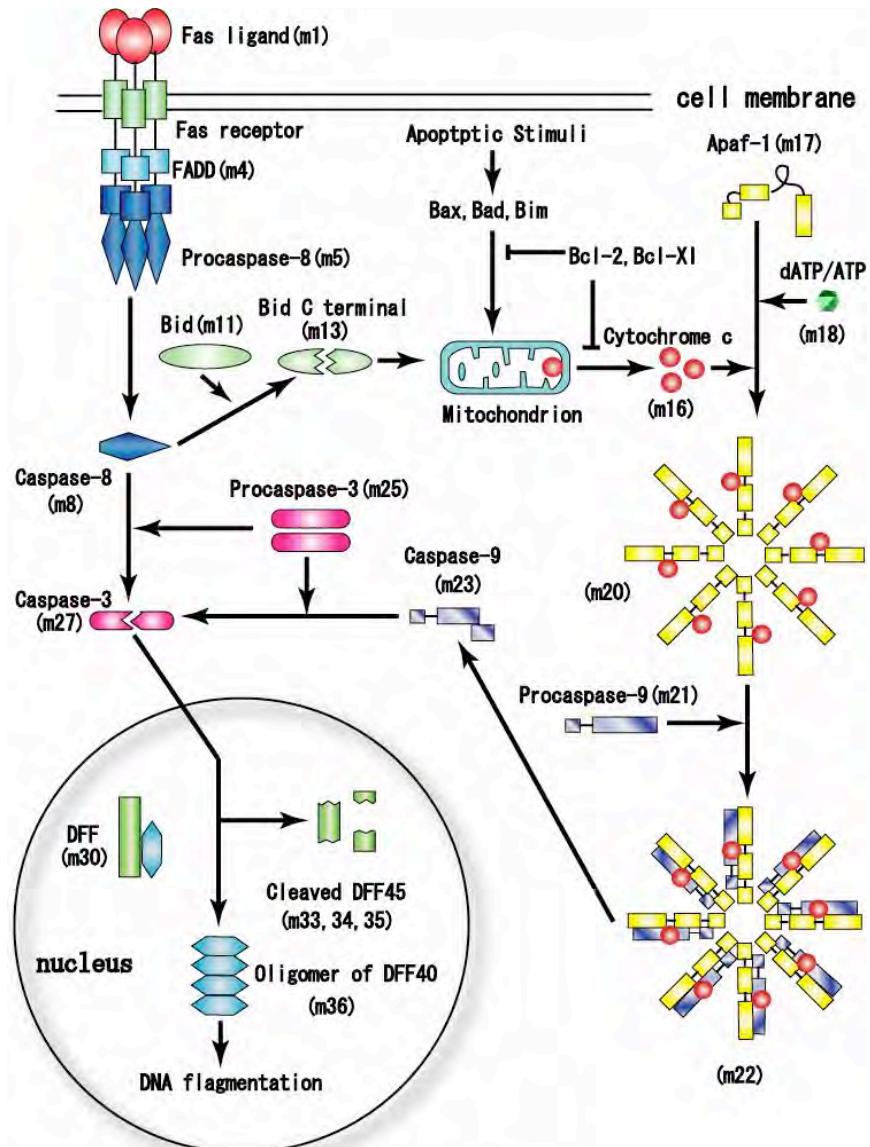


[Koch; JUNKER; HEINER 2005]



Ex3: APOPTOSIS IN MAMMALIAN CELLS

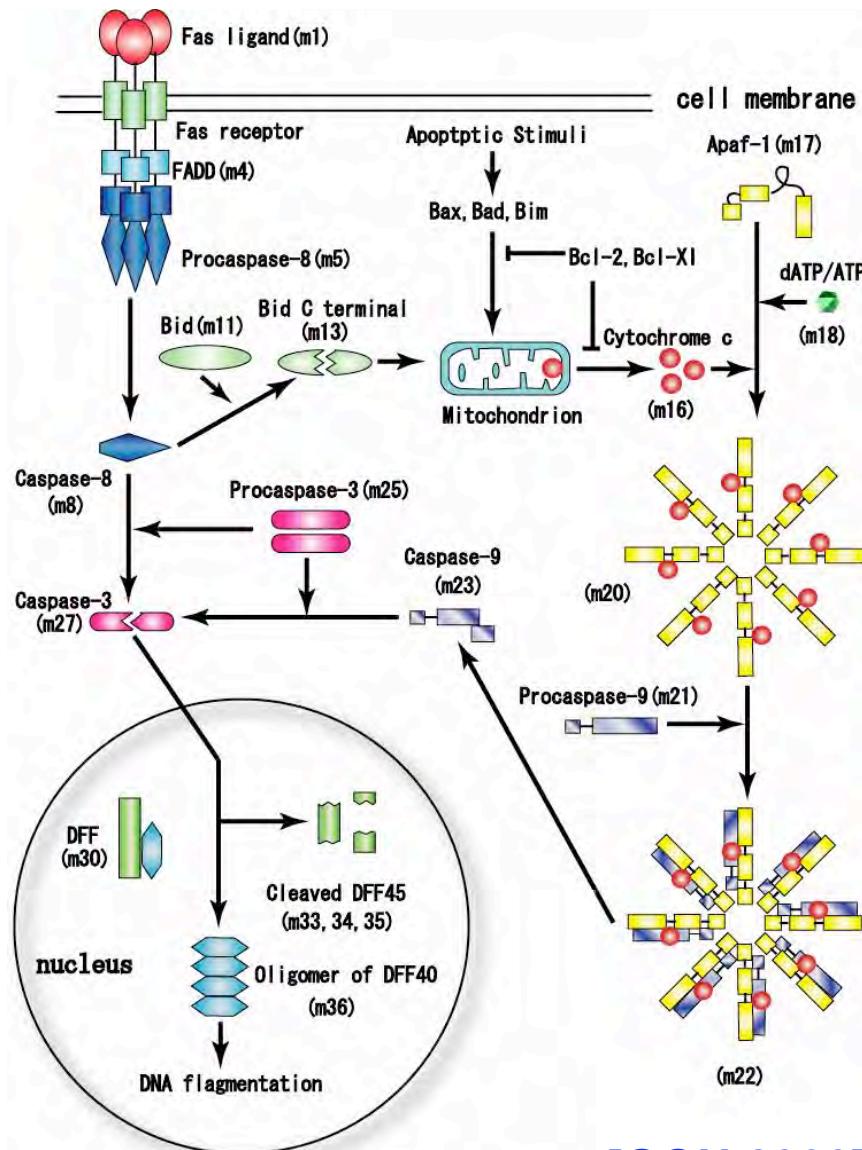
PN & Systems Biology



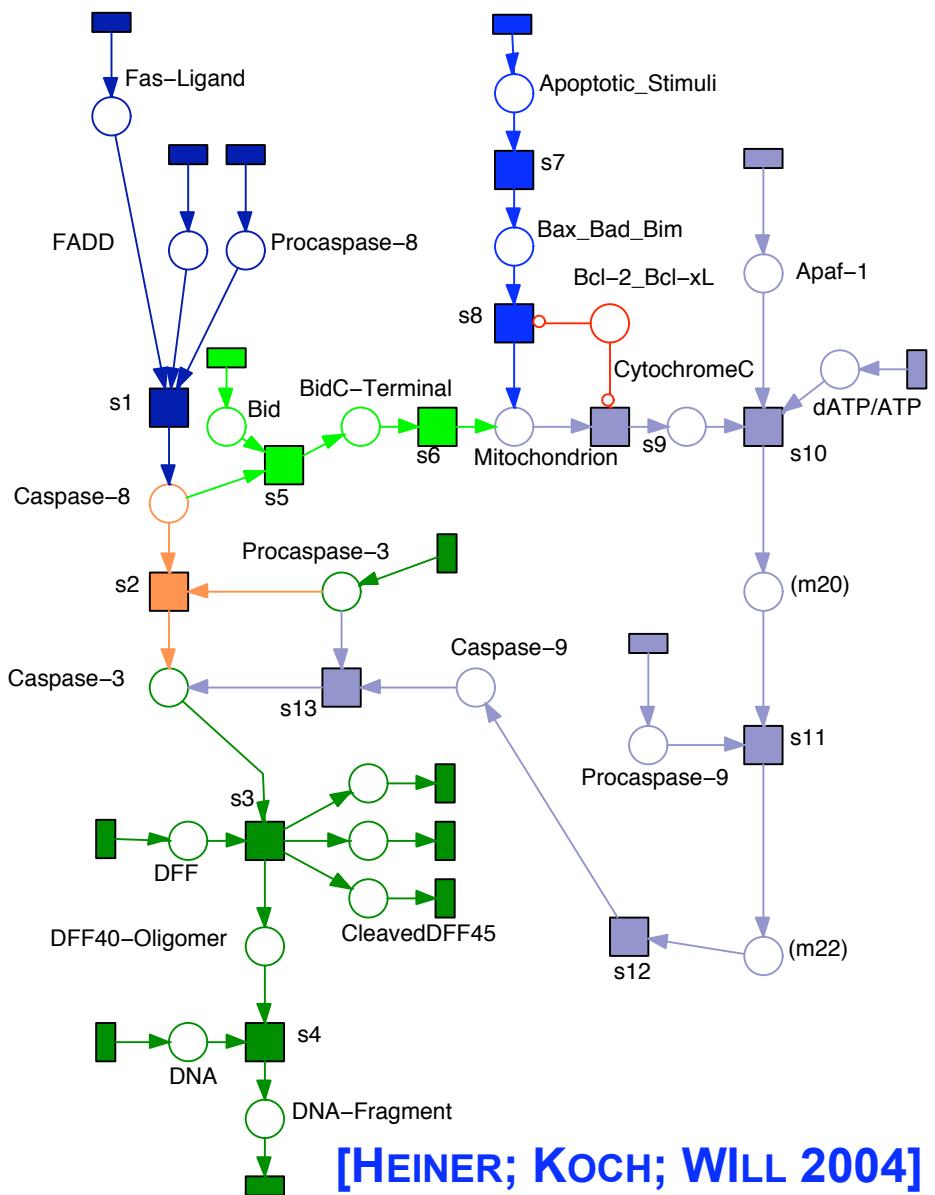
[GON 2003]

Ex3: APOPTOSIS IN MAMMALIAN CELLS

PN & Systems Biology



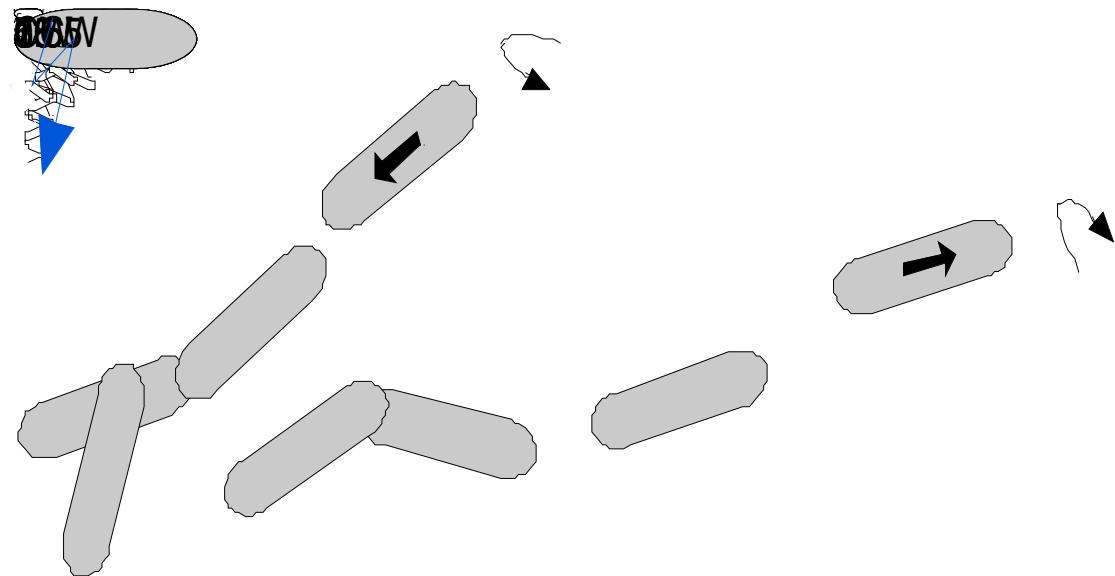
[GON 2003]



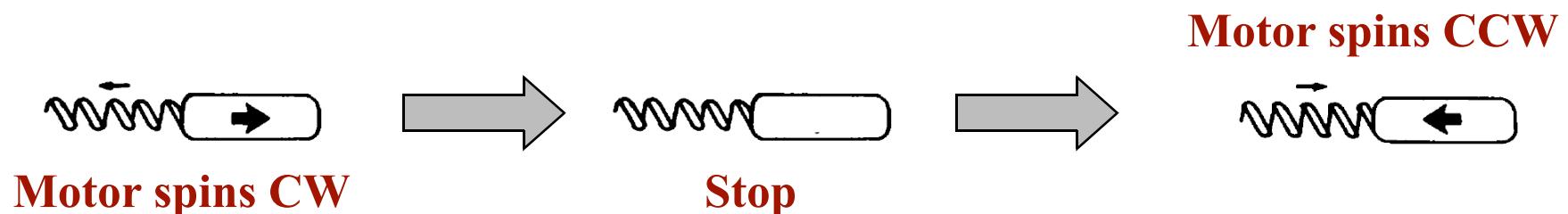
[HEINER; KOCH; WILL 2004]

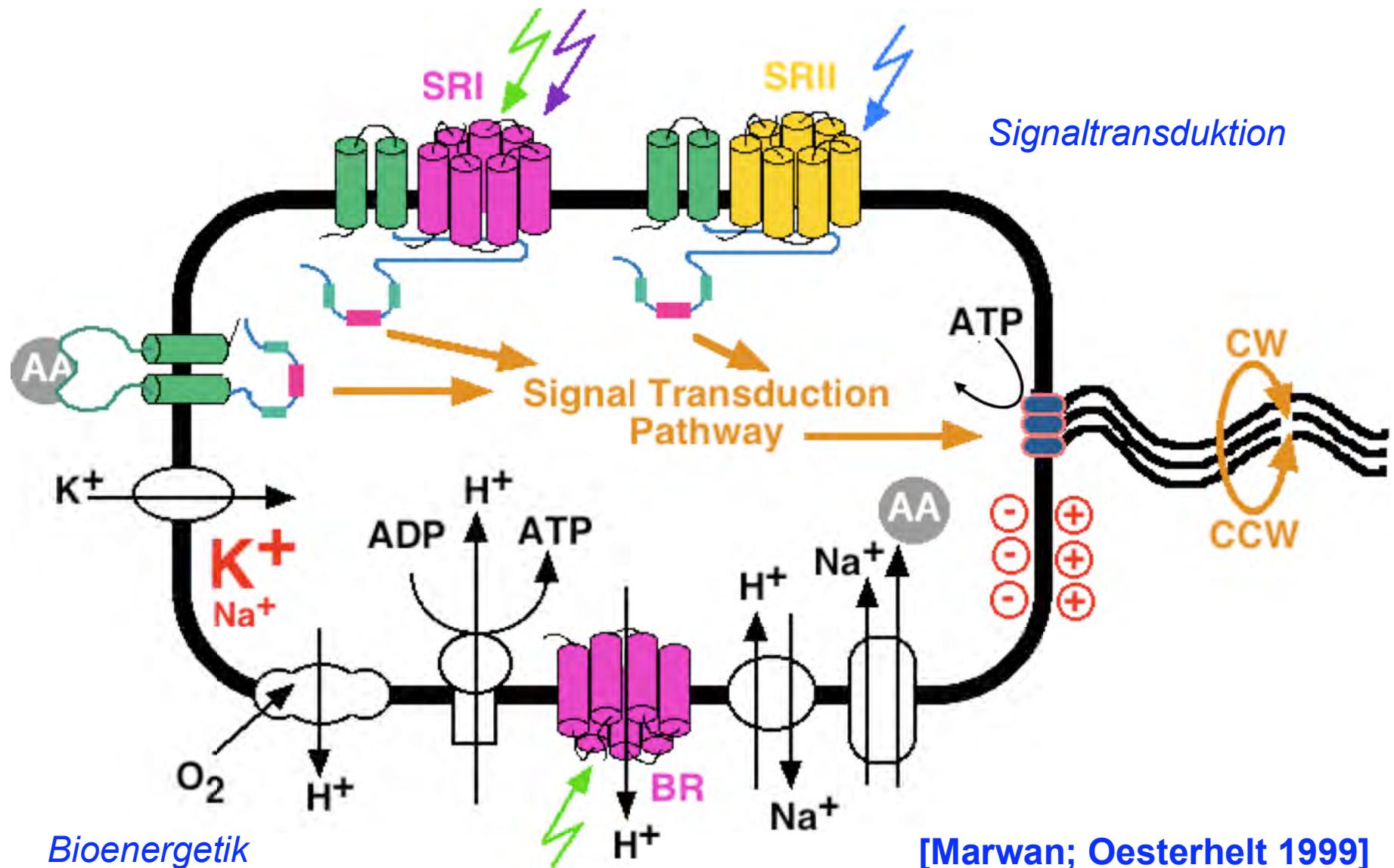
EINE FALLSTUDIE - HALOBACTERIUM SALINARUM

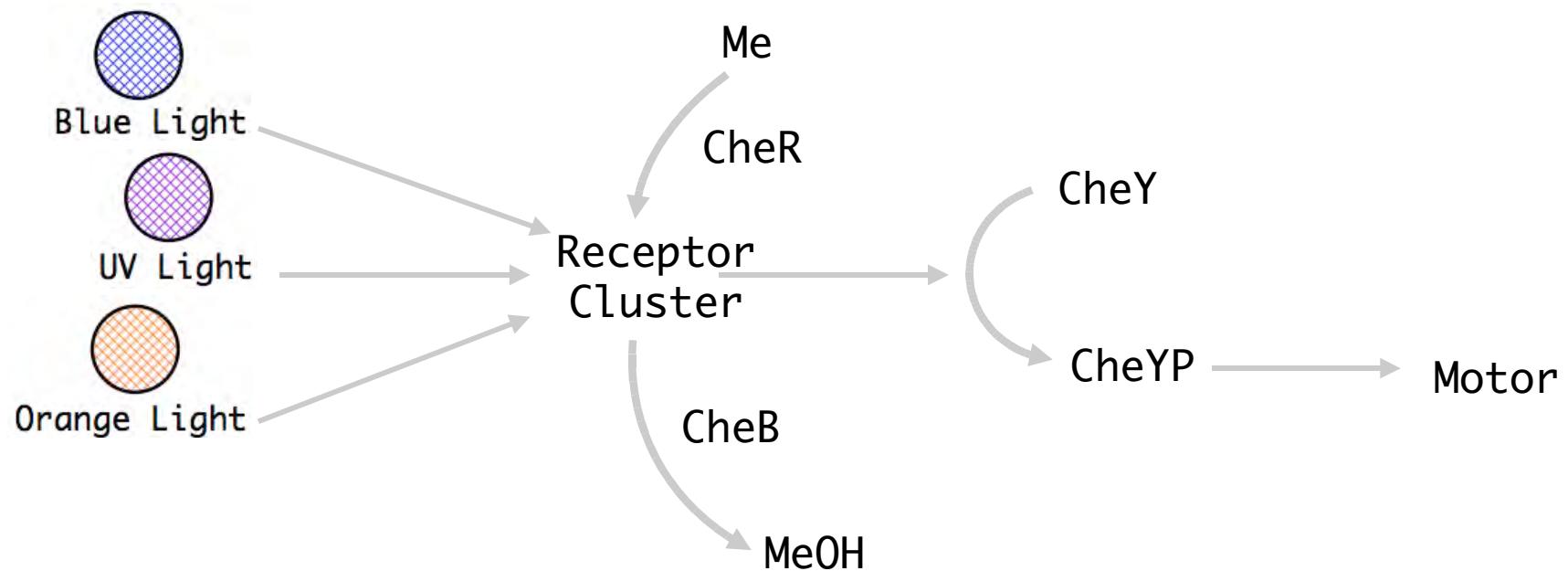
- schwimmt durch Rotation der motorgetriebenen Flagellen



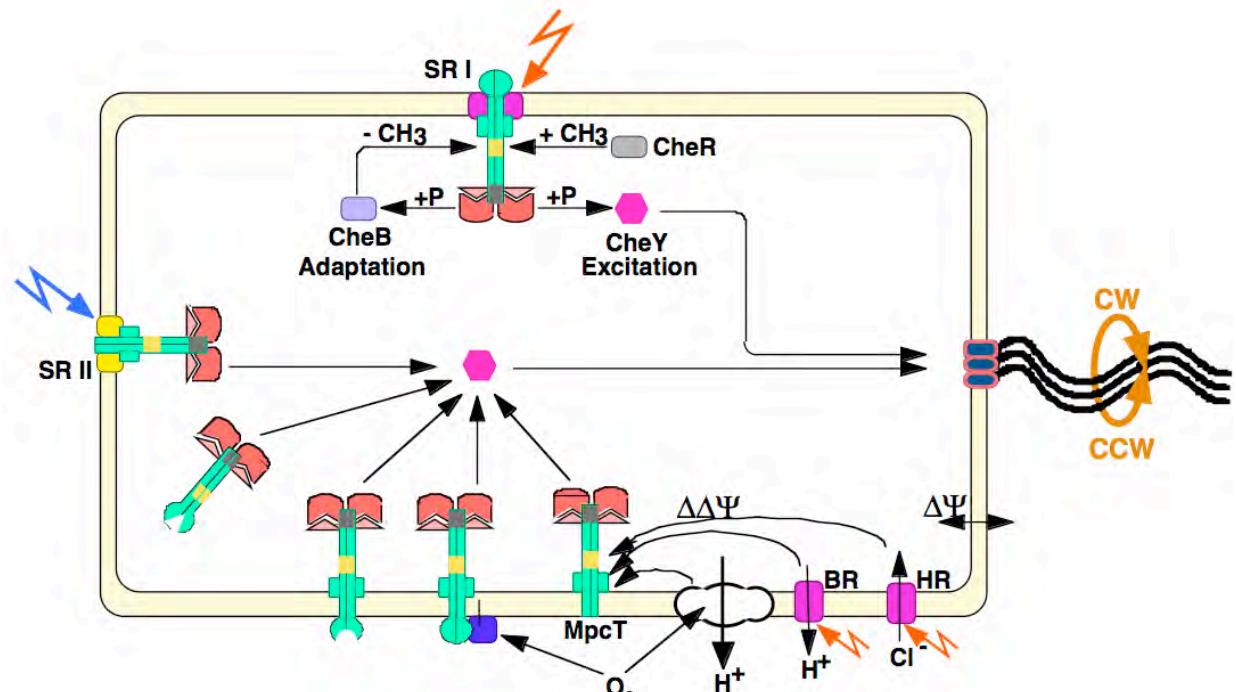
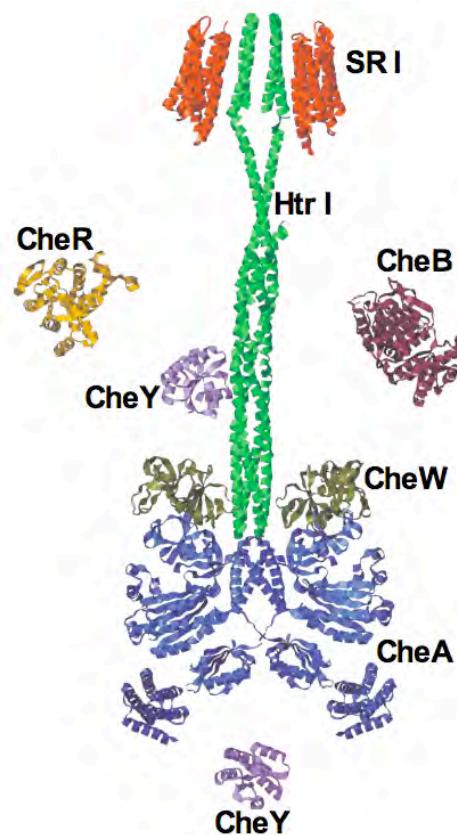
- kein Stimulus:
random walk: die Zelle erkundet zufällig ihre Umgebung
- Stimulus (pos. oder neg.):
die Zelle schwimmt weiter in Richtung guter und kehrt um zur Vermeidung schlechter Orte



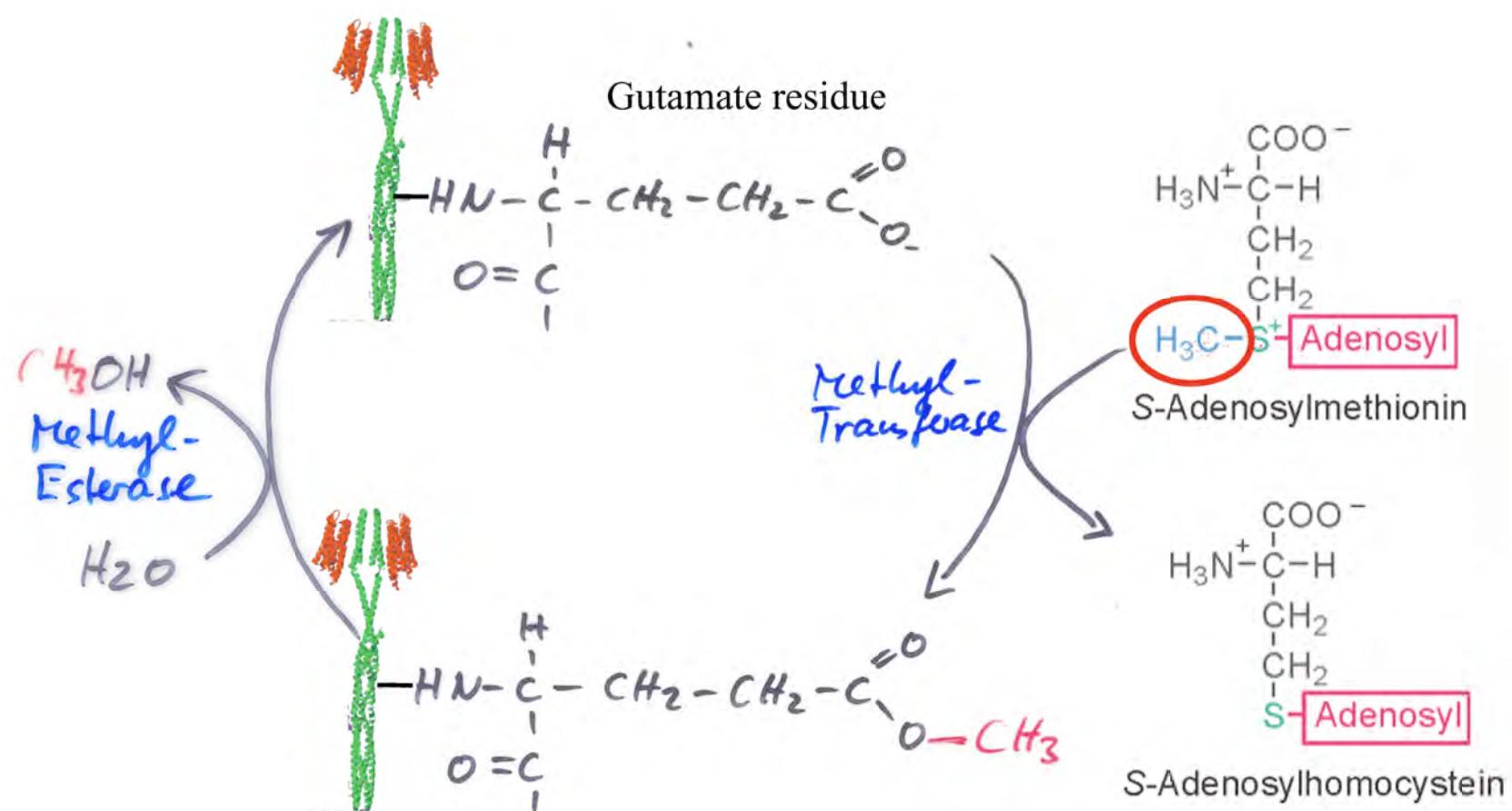


informale Darstellung der wesentlichen biochemischen Interaktionen

- Verarbeitung der verschiedenen Stimuli basiert auf den gleichen biomolekularen Mechanismen

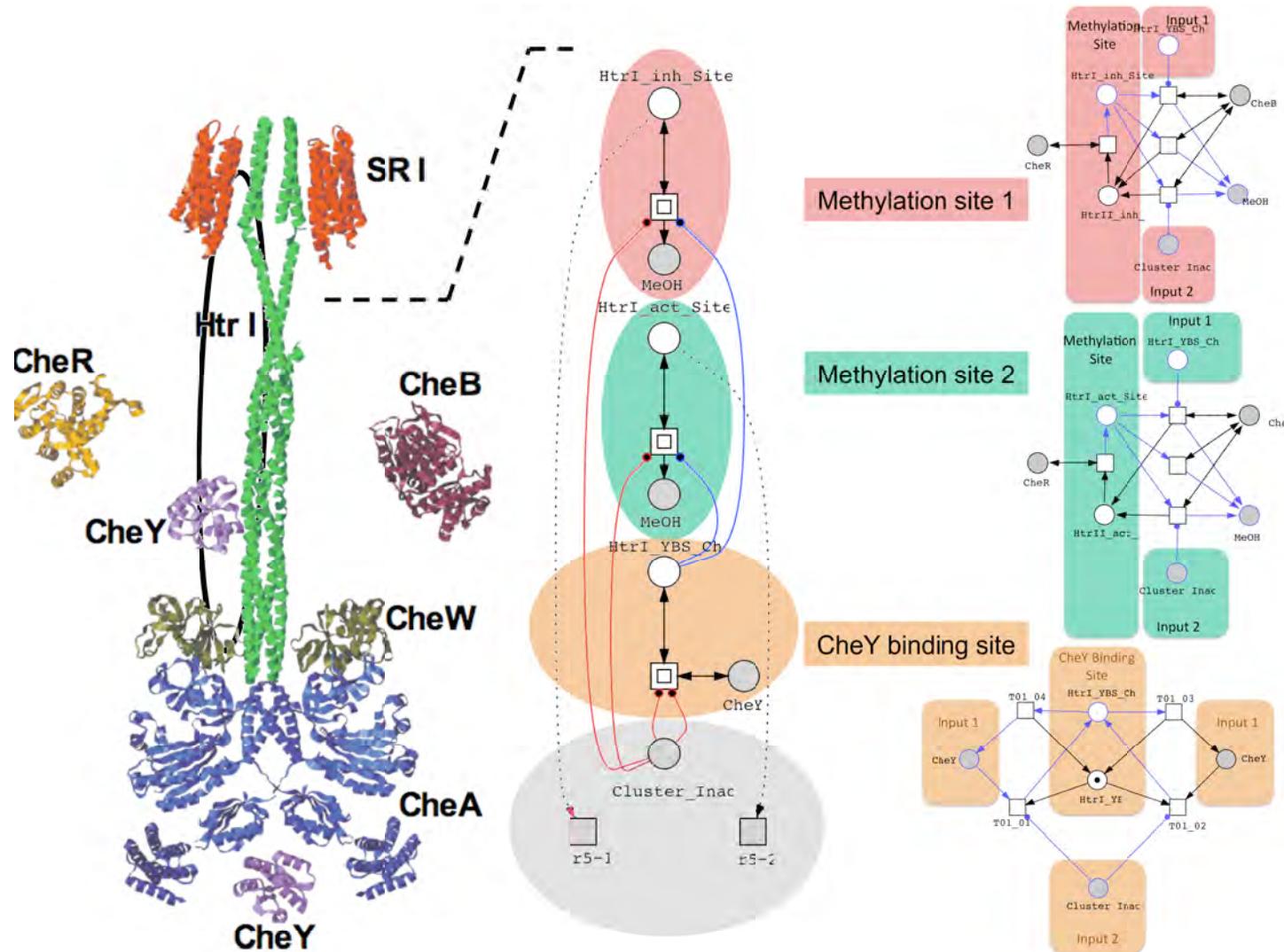


□ biochemische Basis der Sensoren - reversible Methylation der Transducer



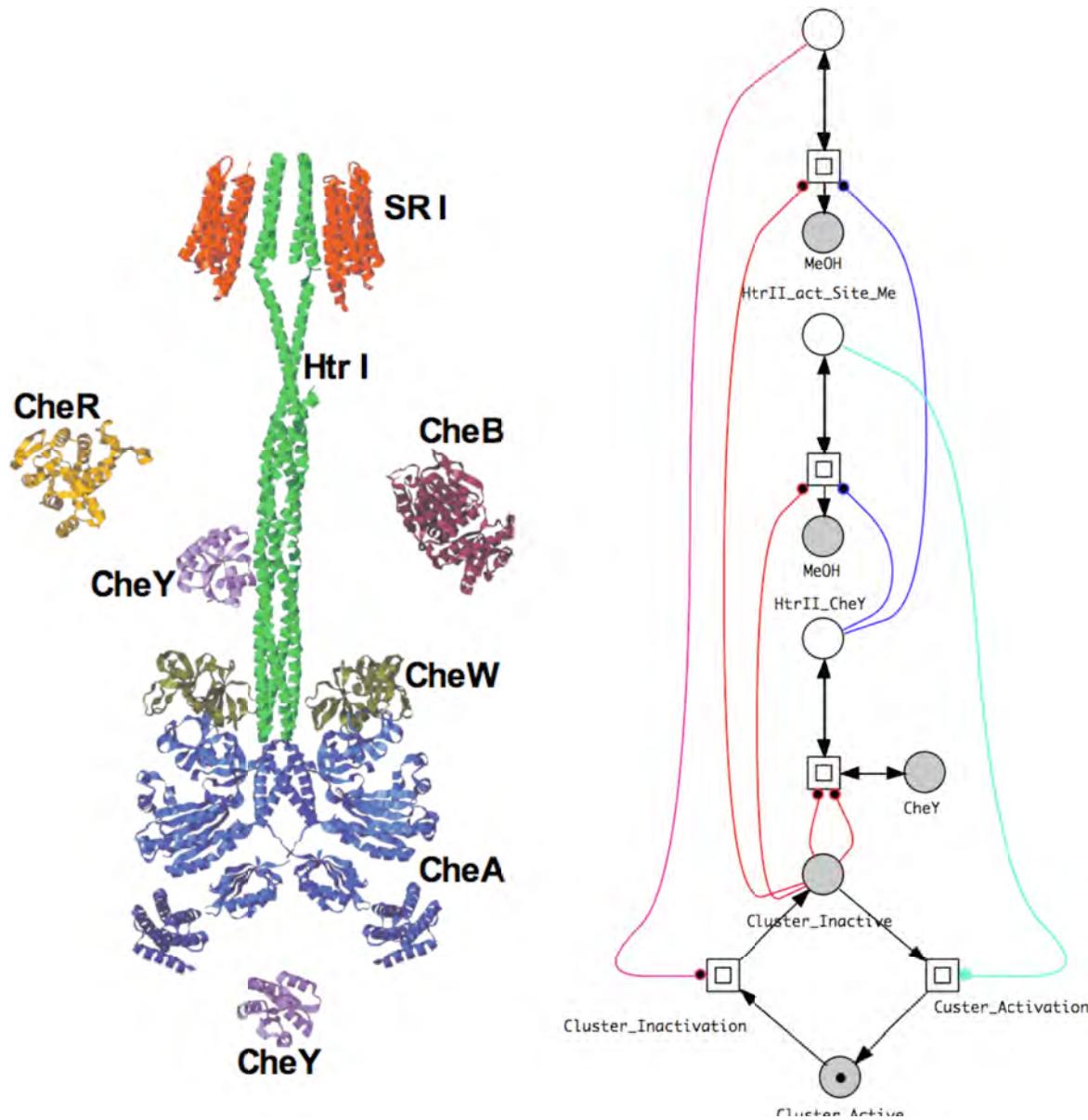
HALOBACTERIUM - TRANSDUCER-MODELLIERUNG

PN & Systems Biology



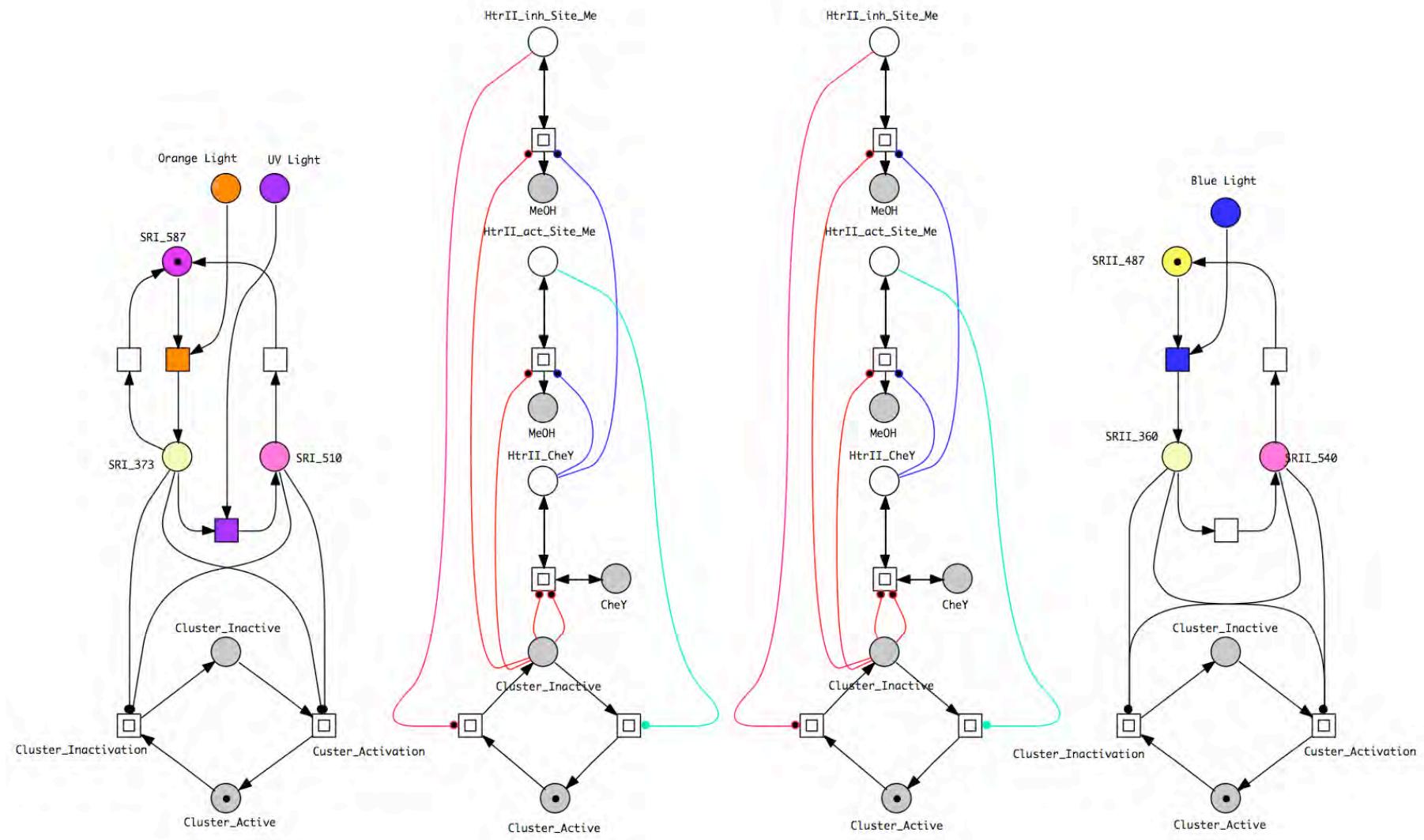
HALOBACTERIUM - TRANSDUCER-MODELLIERUNG

PN & Systems Biology



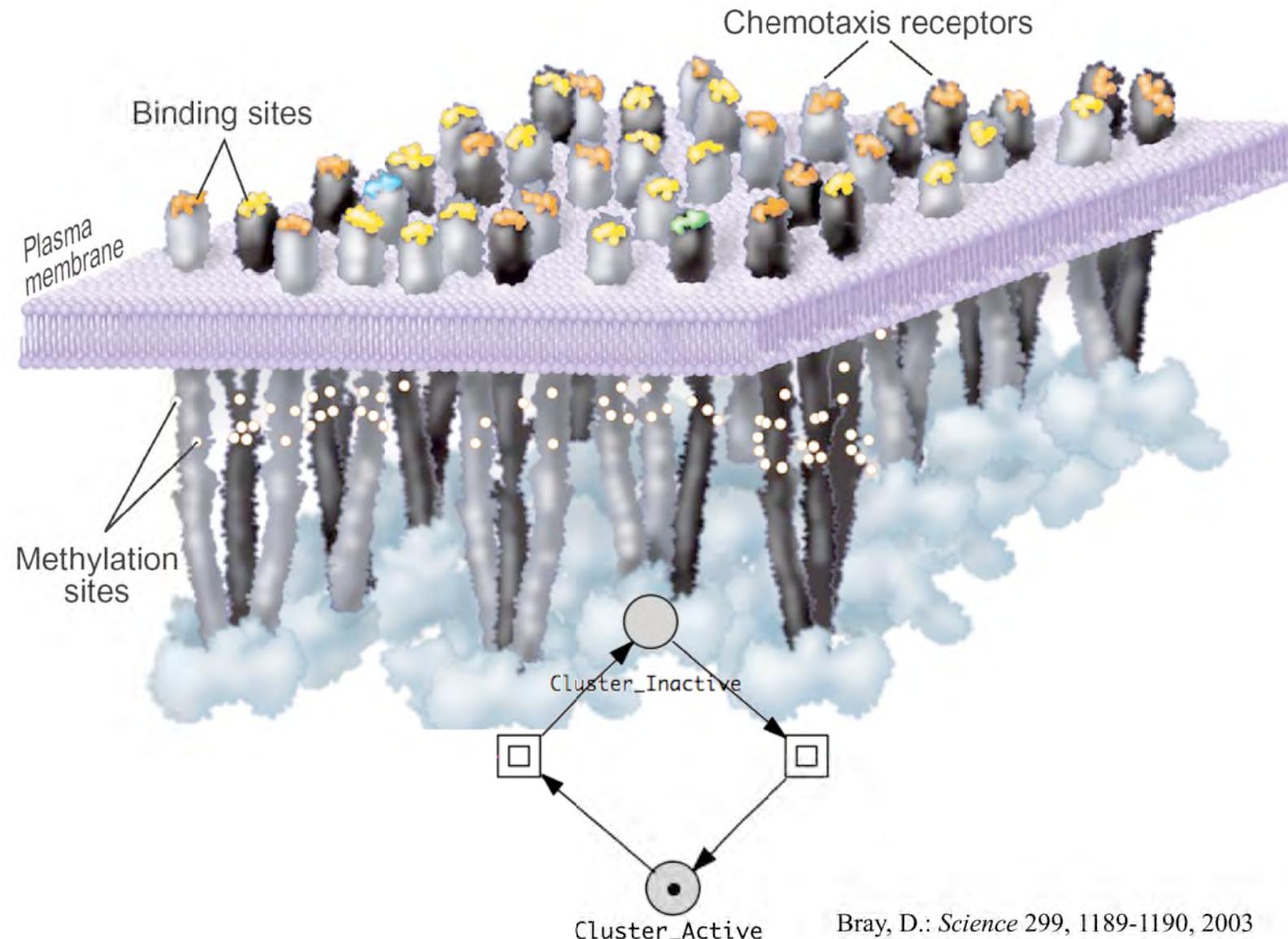
HALOBACTERIUM - TRANSDUCER-MODELLIERUNG

PN & Systems Biology

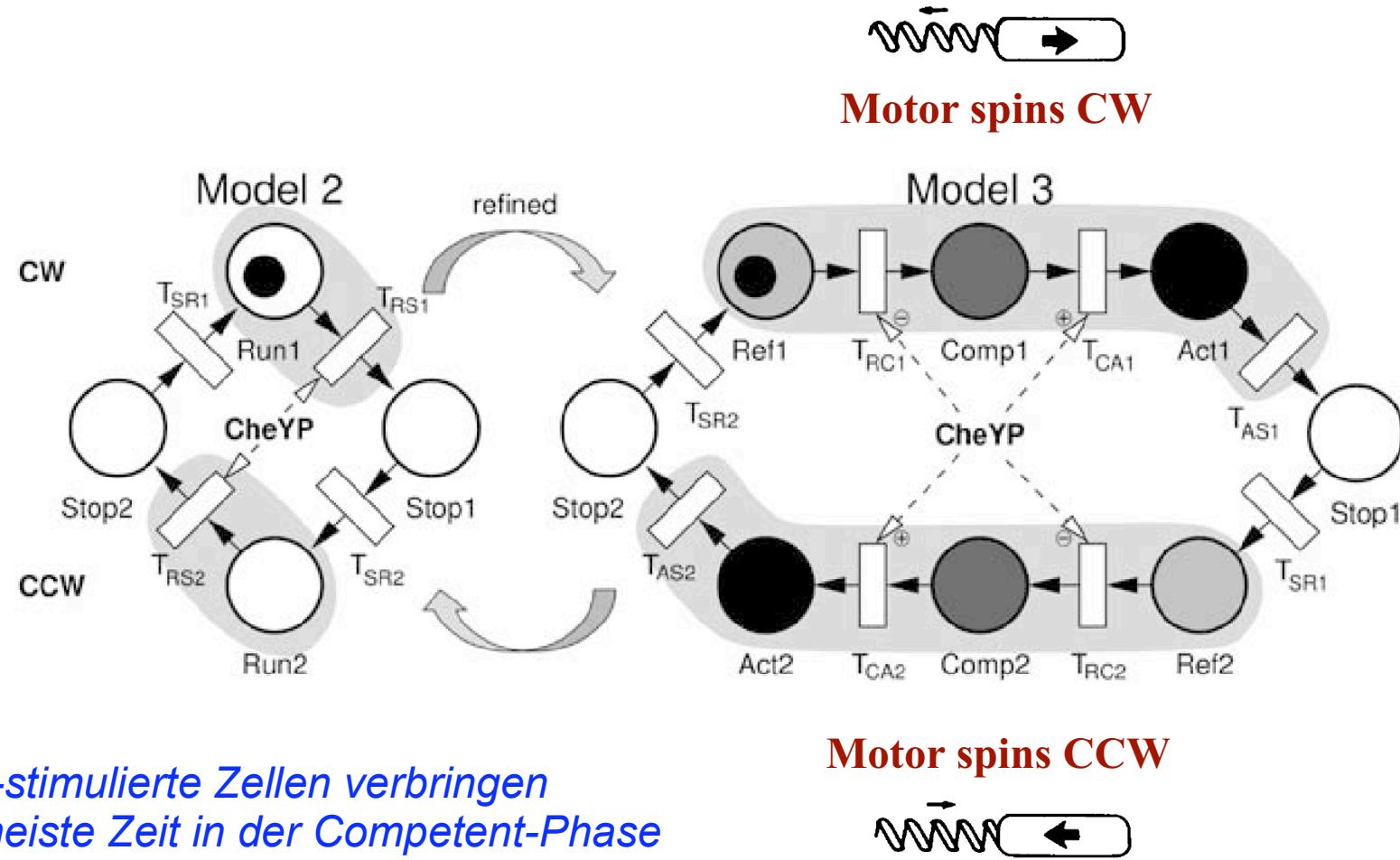


HALOBACTERIUM - CLUSTER-MODELLIERUNG

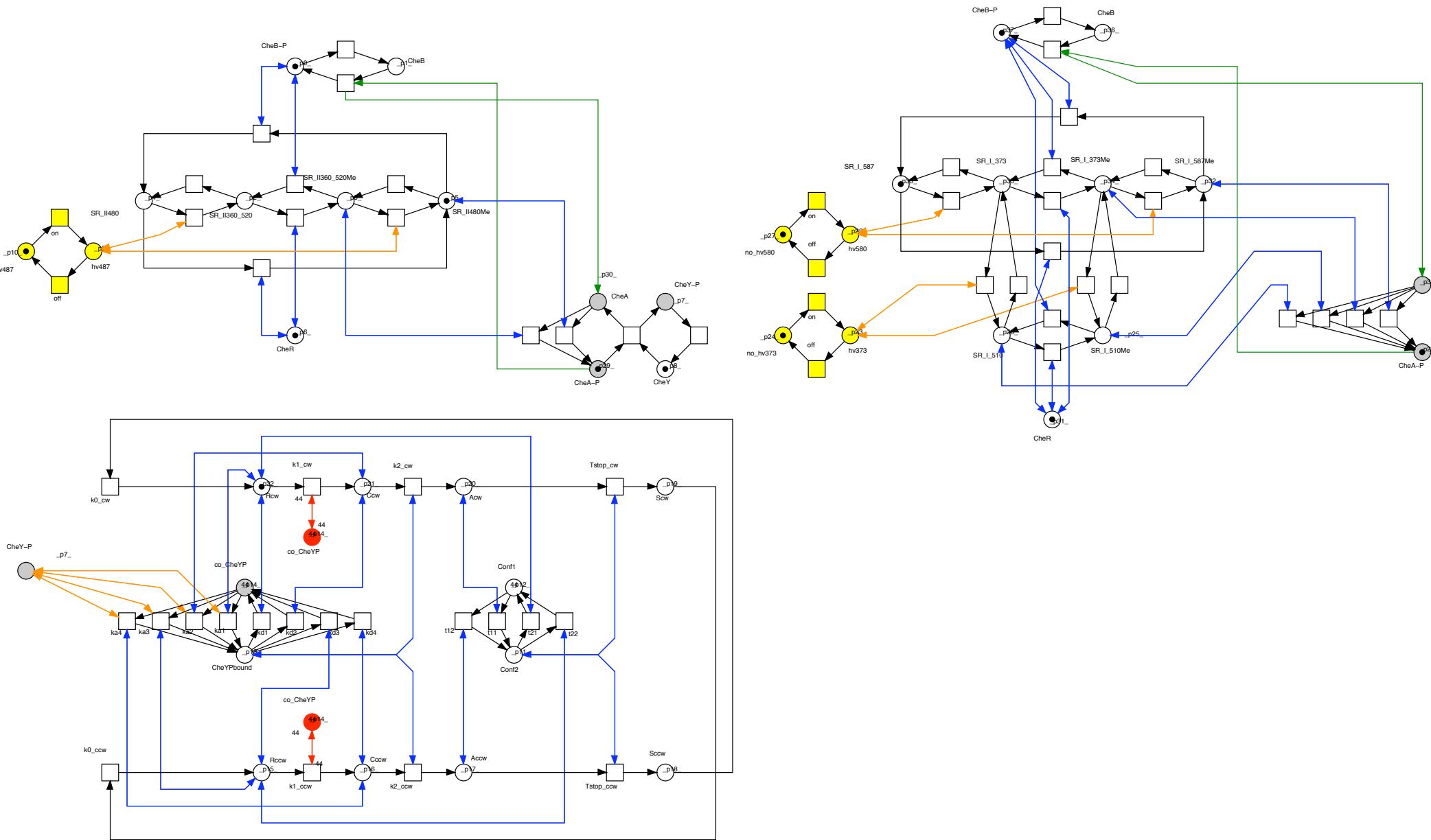
PN & Systems Biology



- Reverse Engineering des Flagellar-Motor-Schalt-Komplexes durch schrittweise Verfeinerung der Petri-Netz-Elemente

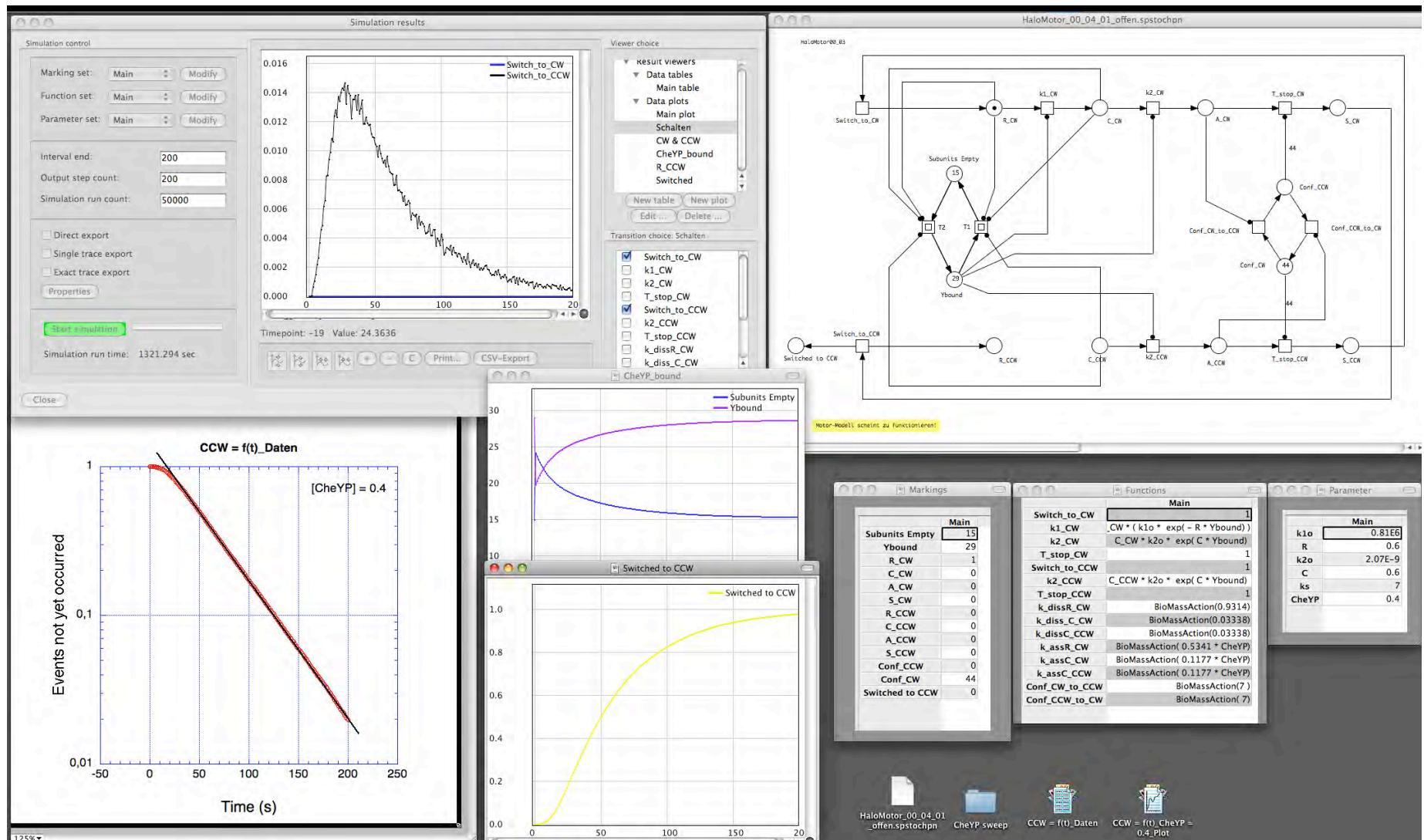


HALOBACTERIUM - “SCHALTKREIS”

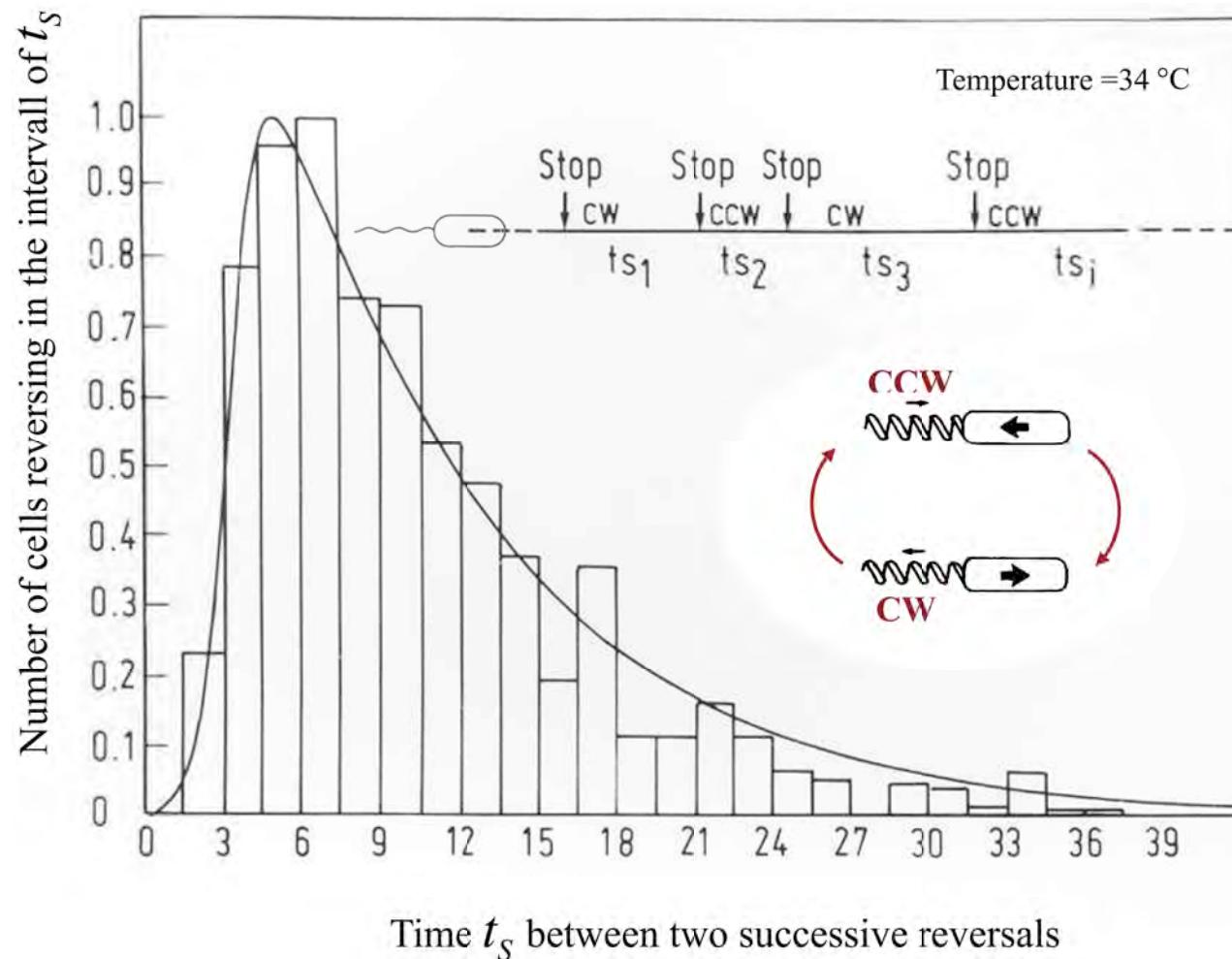


HALOBACTERIUM - ANALYSE

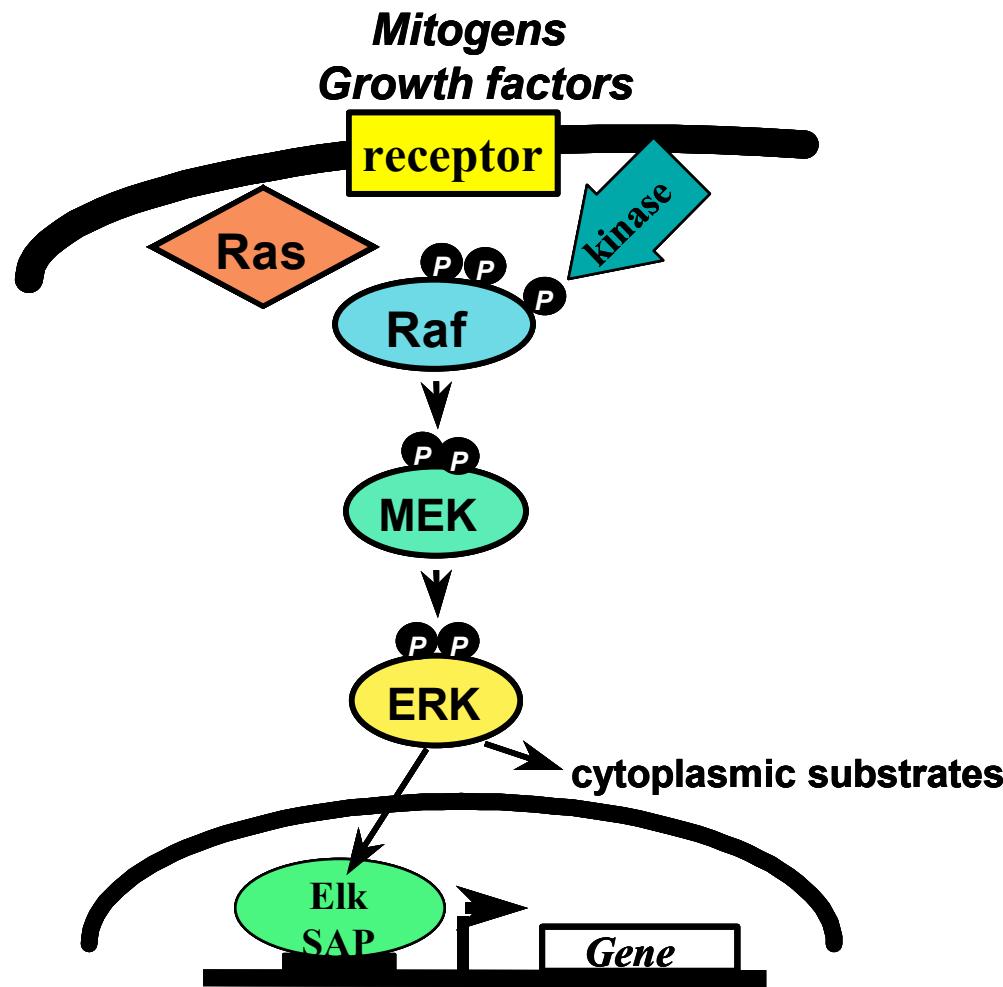
PN & Systems Biology

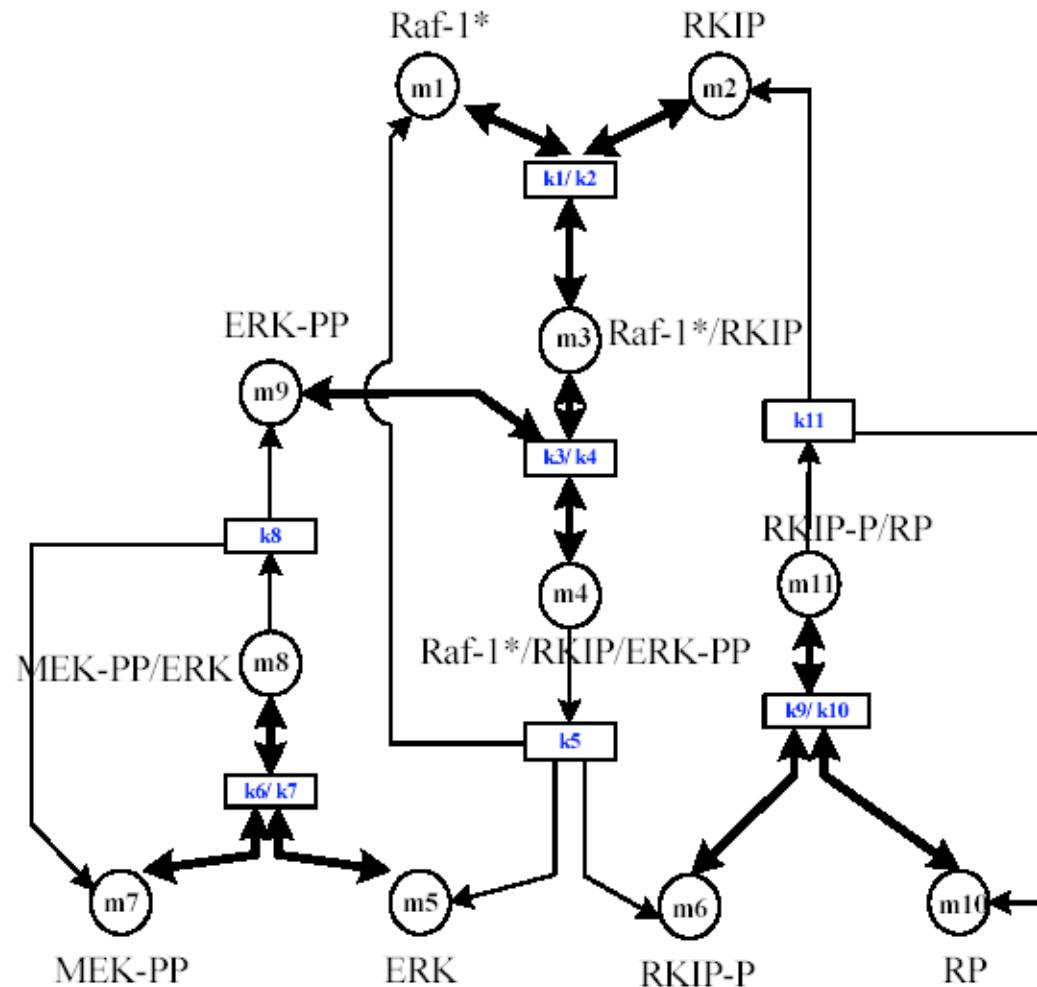


□ Häufigkeitsverteilung der spontanen Motorumkehrungen



...one pathway...

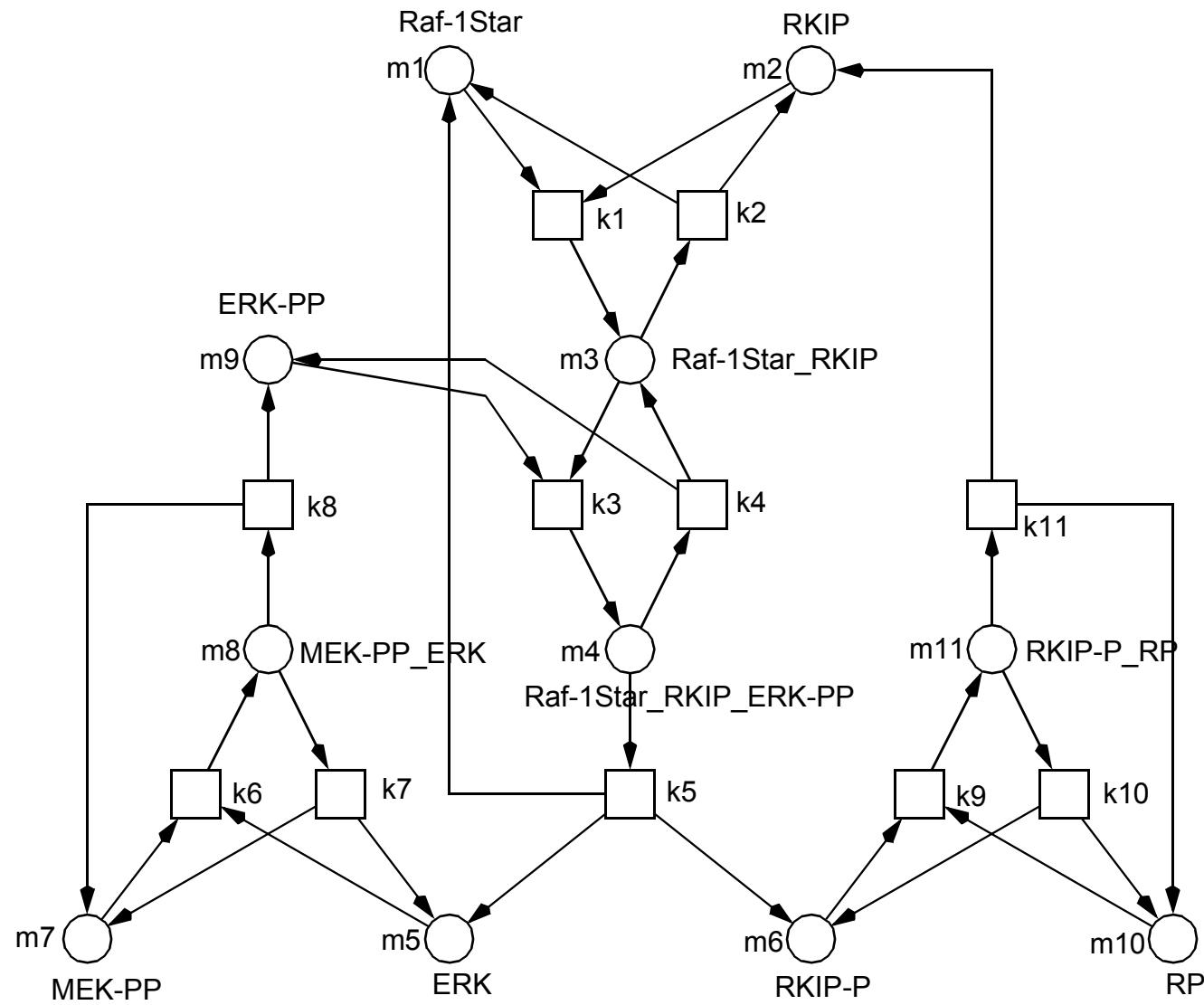




[Cho et al.,
CMSB 2003]

RKIP-PATHWAY, PETRI-NETZ

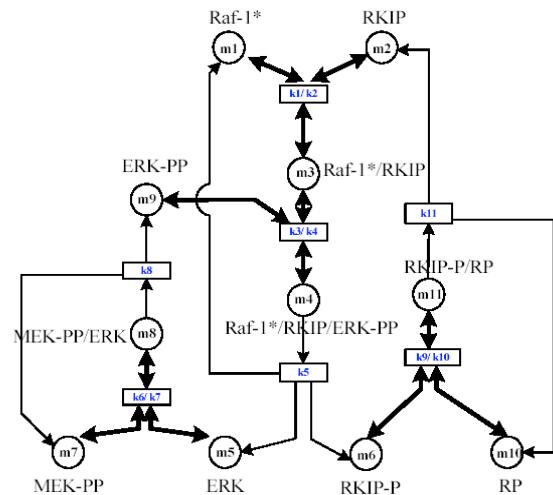
PN & Systems Biology



WAS IST EIN BIOCHEMISCHES NETZWERK-MODELL?

PN & Systems Biology

□ Struktur



Graph
QUALITATIV

□ Kinetiken, falls möglich

$$d[Raf1^*]/dt = k1*m1*m2 + k2*m3 + k5*k4$$

$$k1 = 0.53, k2 = 0.0072, k5 = 0.0315$$

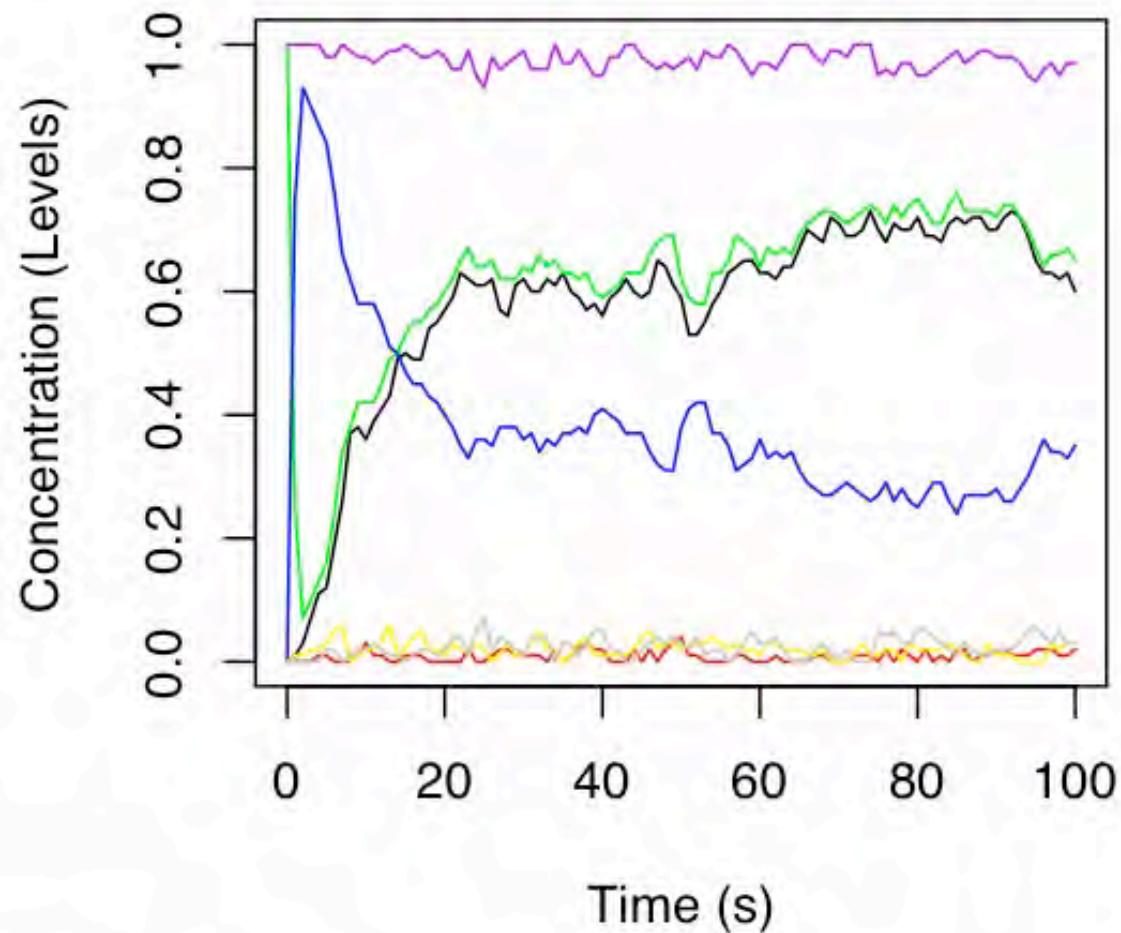
Reaktionsraten
QUANTITATIV

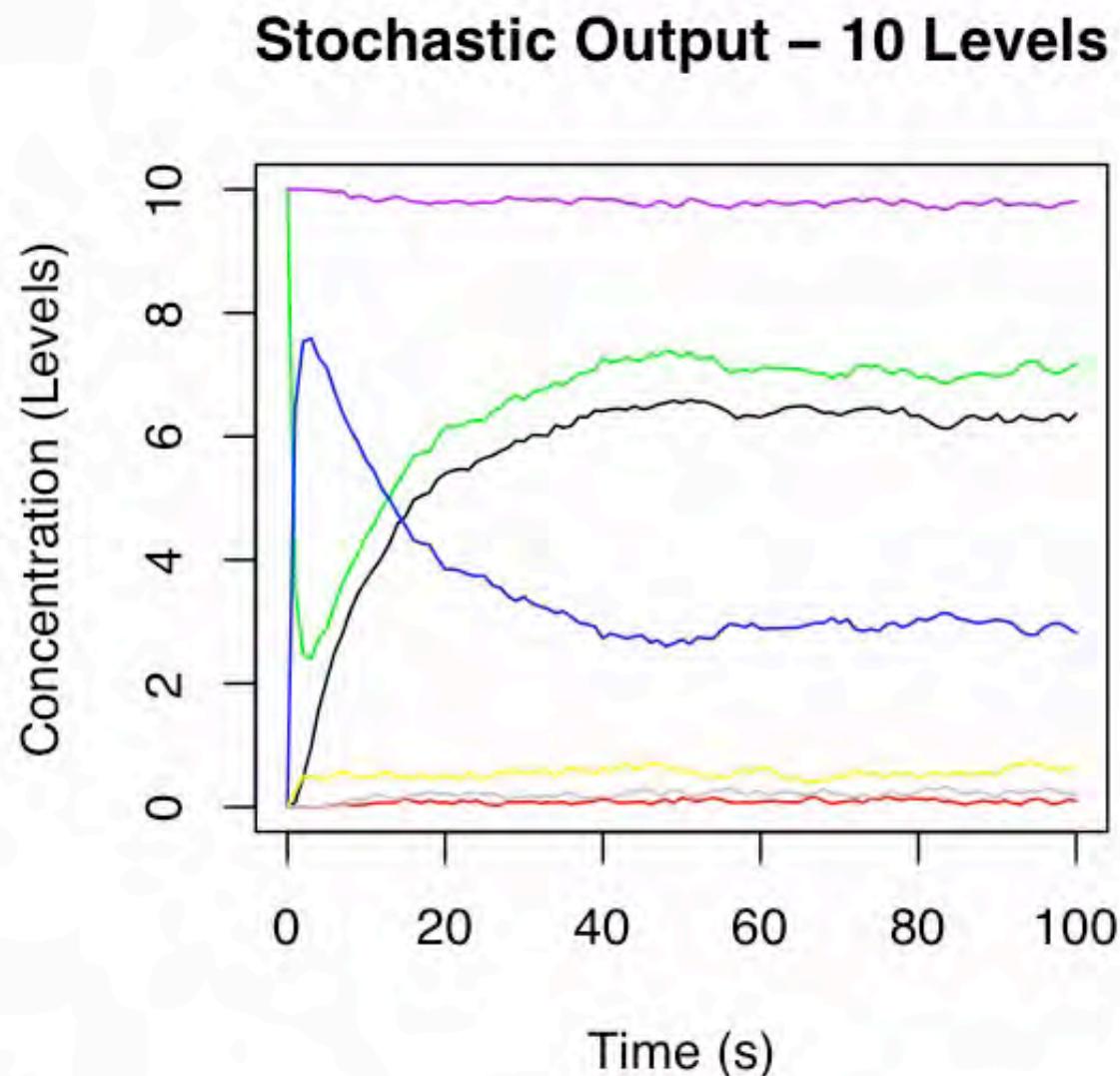
□ Anfangsbedingungen

$$[Raf1^*]_{t=0} = 2 \mu\text{Molar}$$

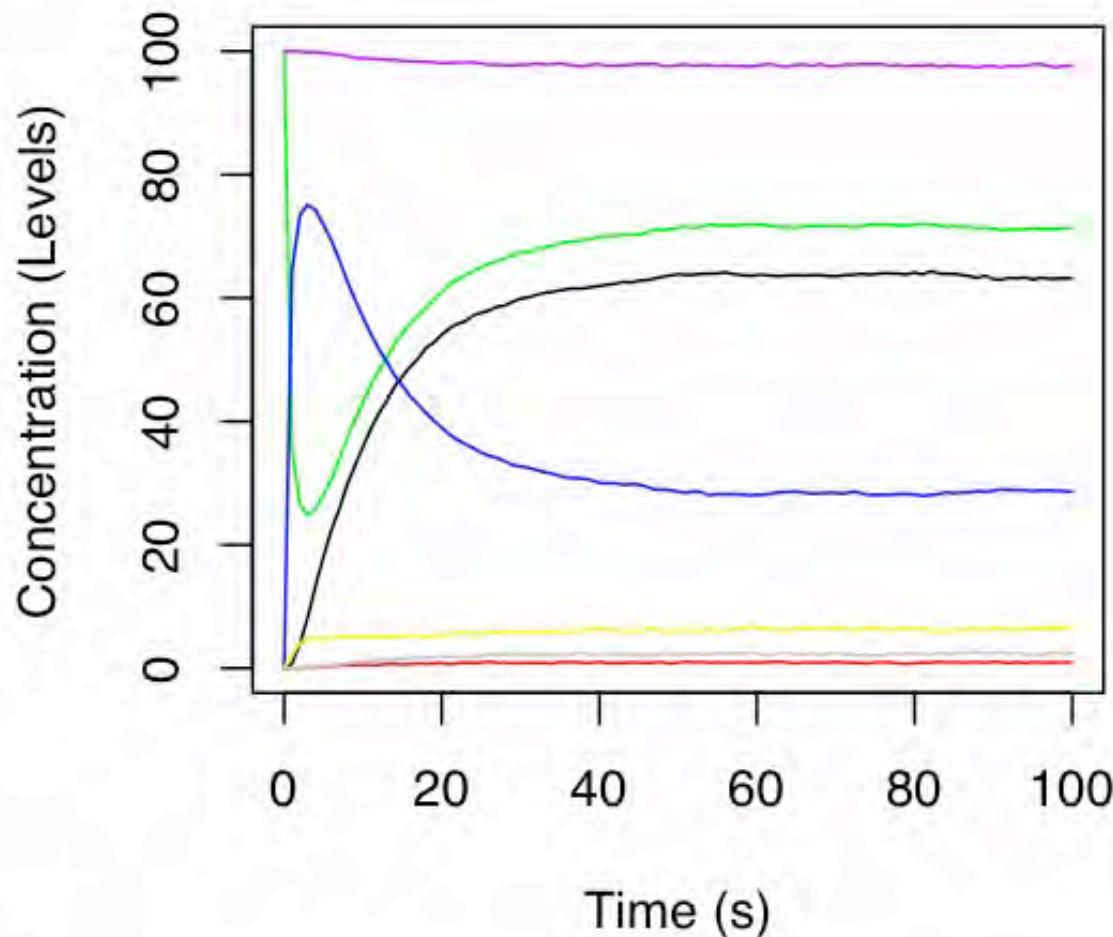
Konzentrationen
Markierung

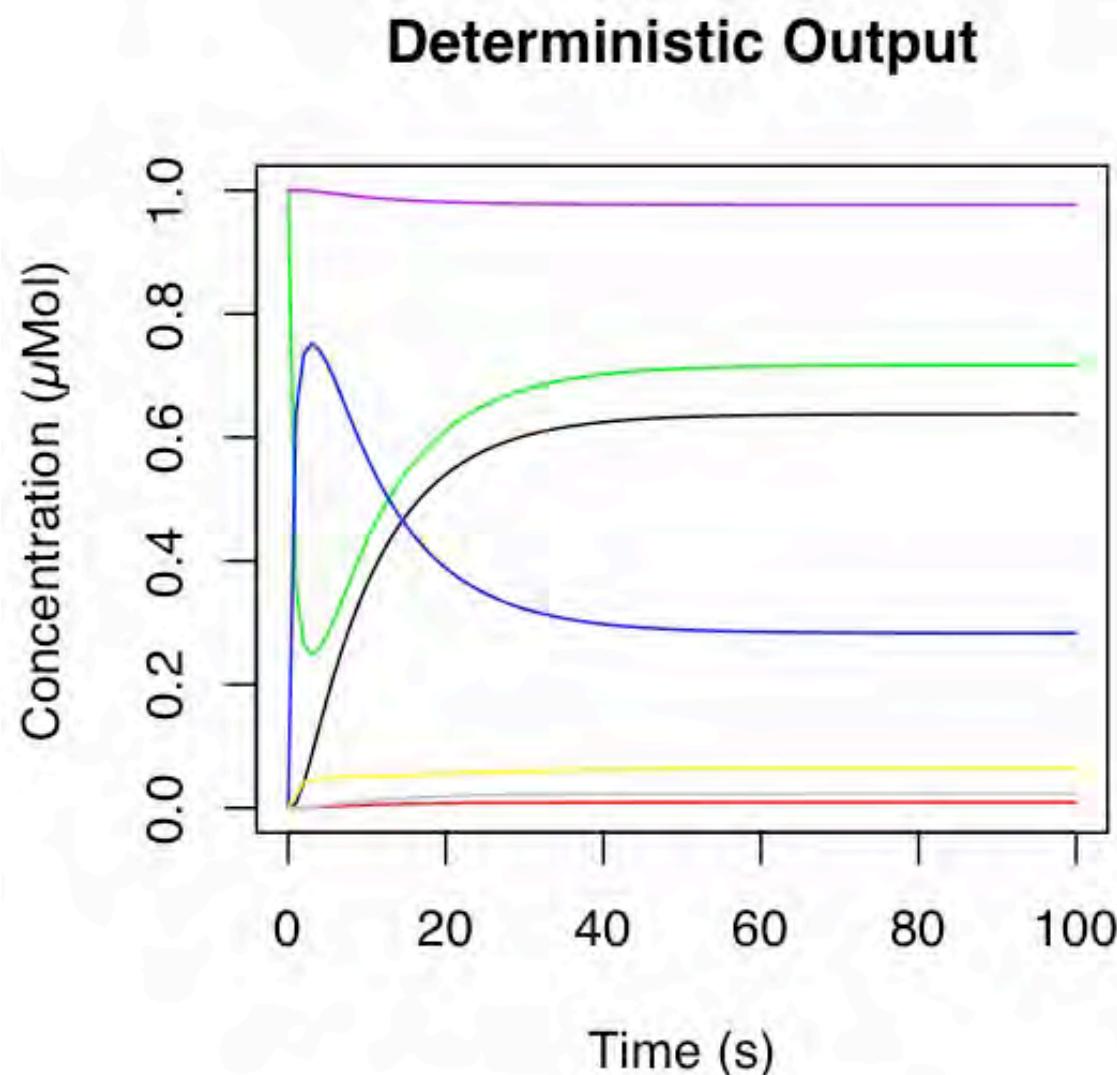
Stochastic Output – 1 Level



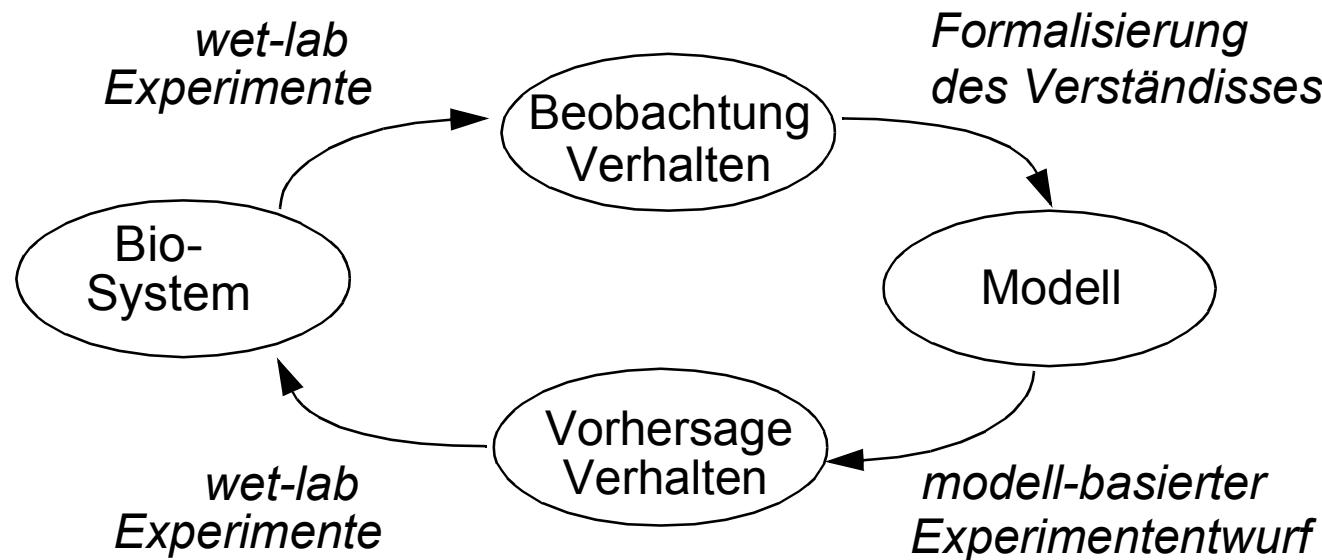


Stochastic Output – 100 Levels

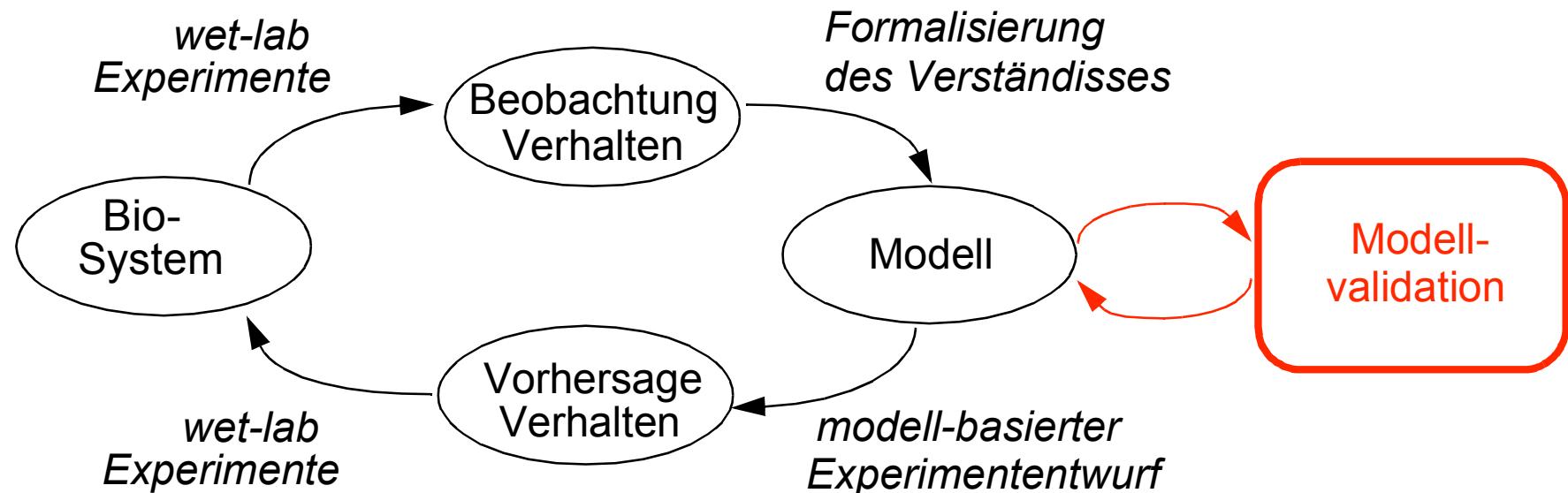




MODELLIERUNG = FORMALE WISSENSREPRÄSENTATION



MODELLIERUNG = FORMALE WISSENSREPRÄSENTATION



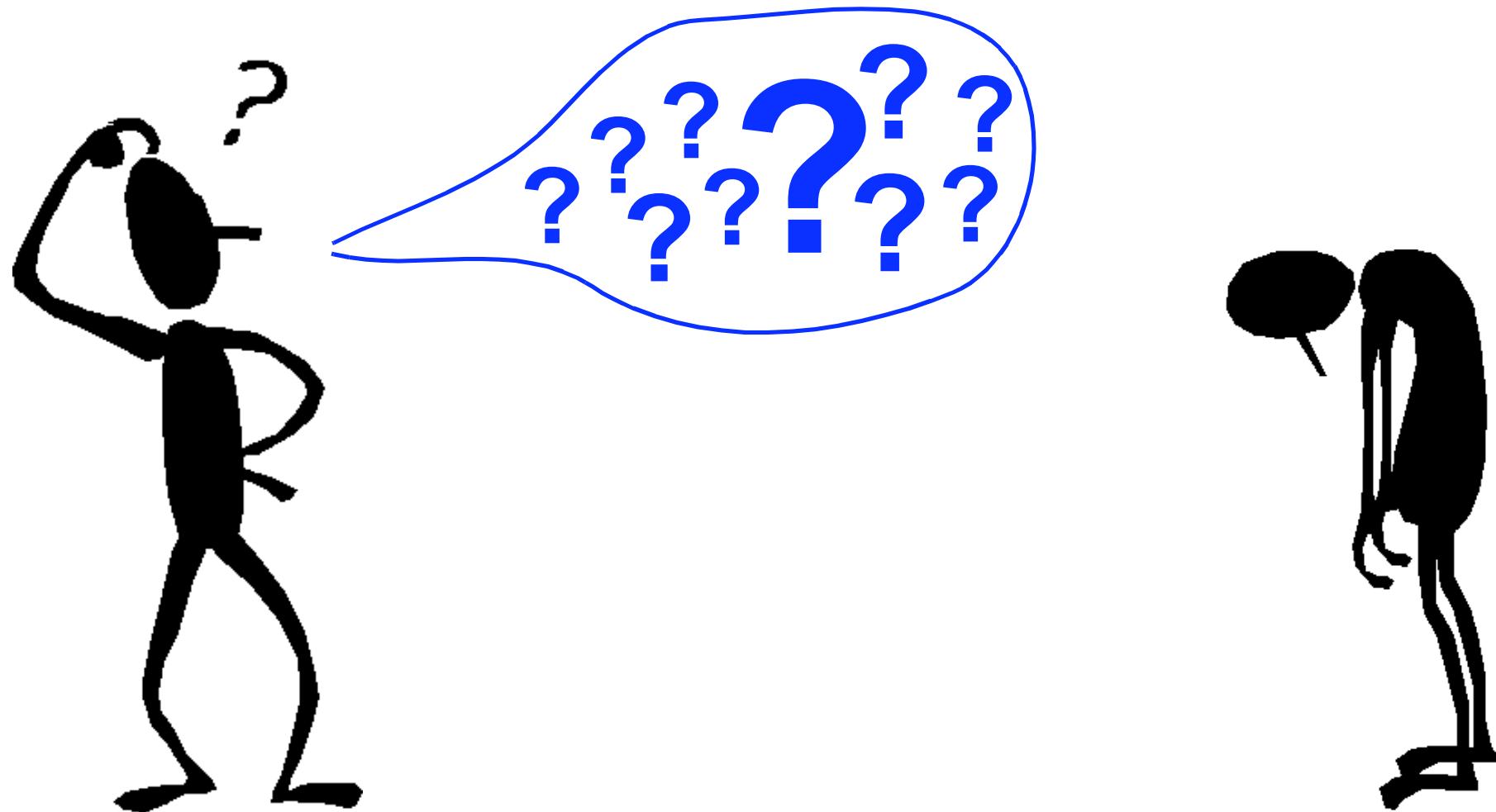
MODELL-VALIDATION = ERHÖHTES VERTRAUEN

LANGZEIT- VISION

MEDIZINISCHE BEHANDLUNG



MEDIZINISCHE BEHANDLUNG, METHODE 1: TRIAL-AND-ERROR MEDIKAMENTIERUNG



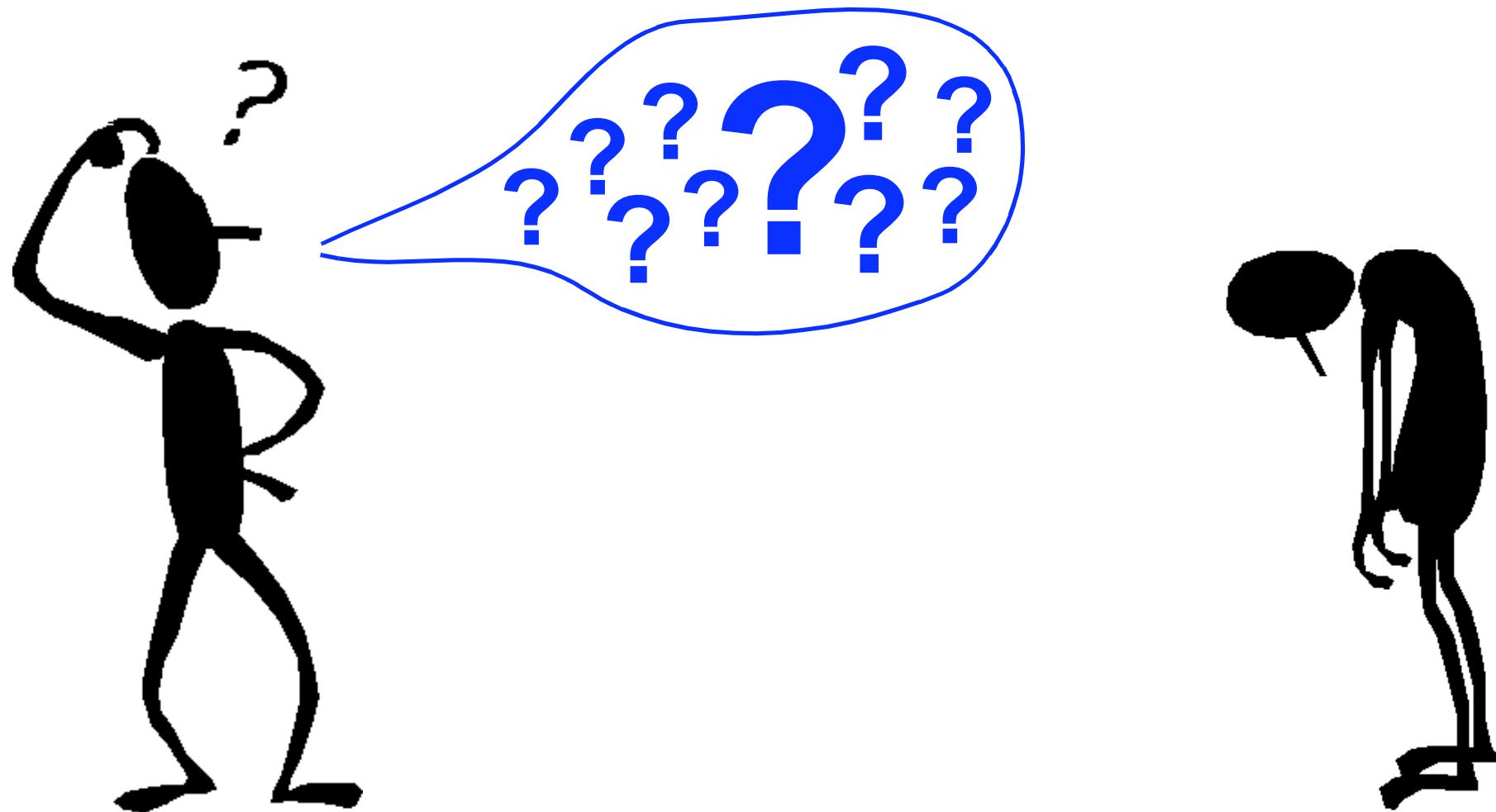
MEDIZINISCHE BEHANDLUNG, METHODE 1: TRIAL-AND-ERROR MEDIKAMENTIERUNG



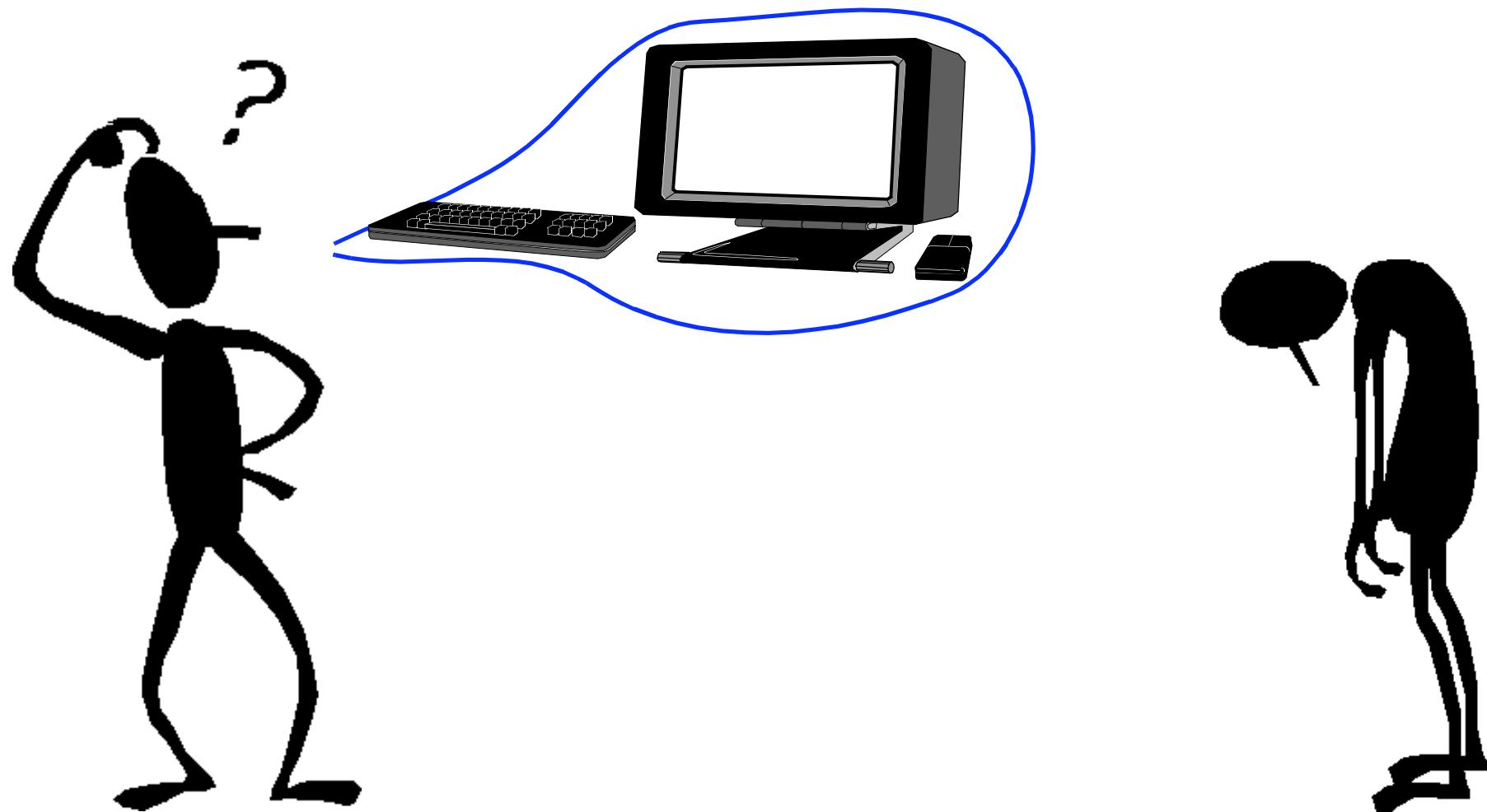
MEDIZINISCHE BEHANDLUNG, METHODE 1: TRIAL-AND-ERROR MEDIKAMENTIERUNG



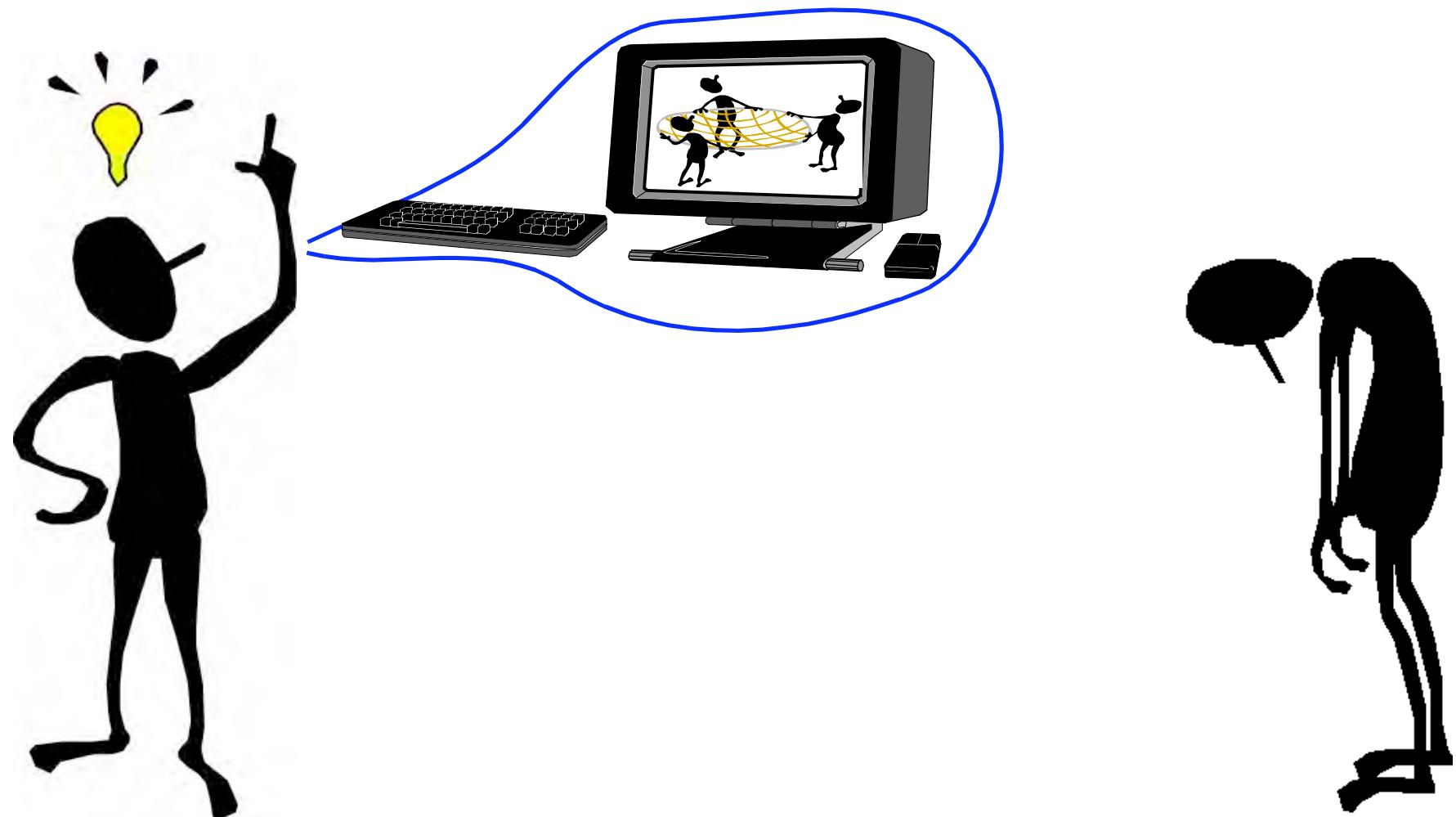
MEDIZINISCHE BEHANDLUNG, METHODE 2:



MEDIZINISCHE BEHANDLUNG, METHODE 2: MODELL-BASIERTE MEDIKAMENTIERUNG



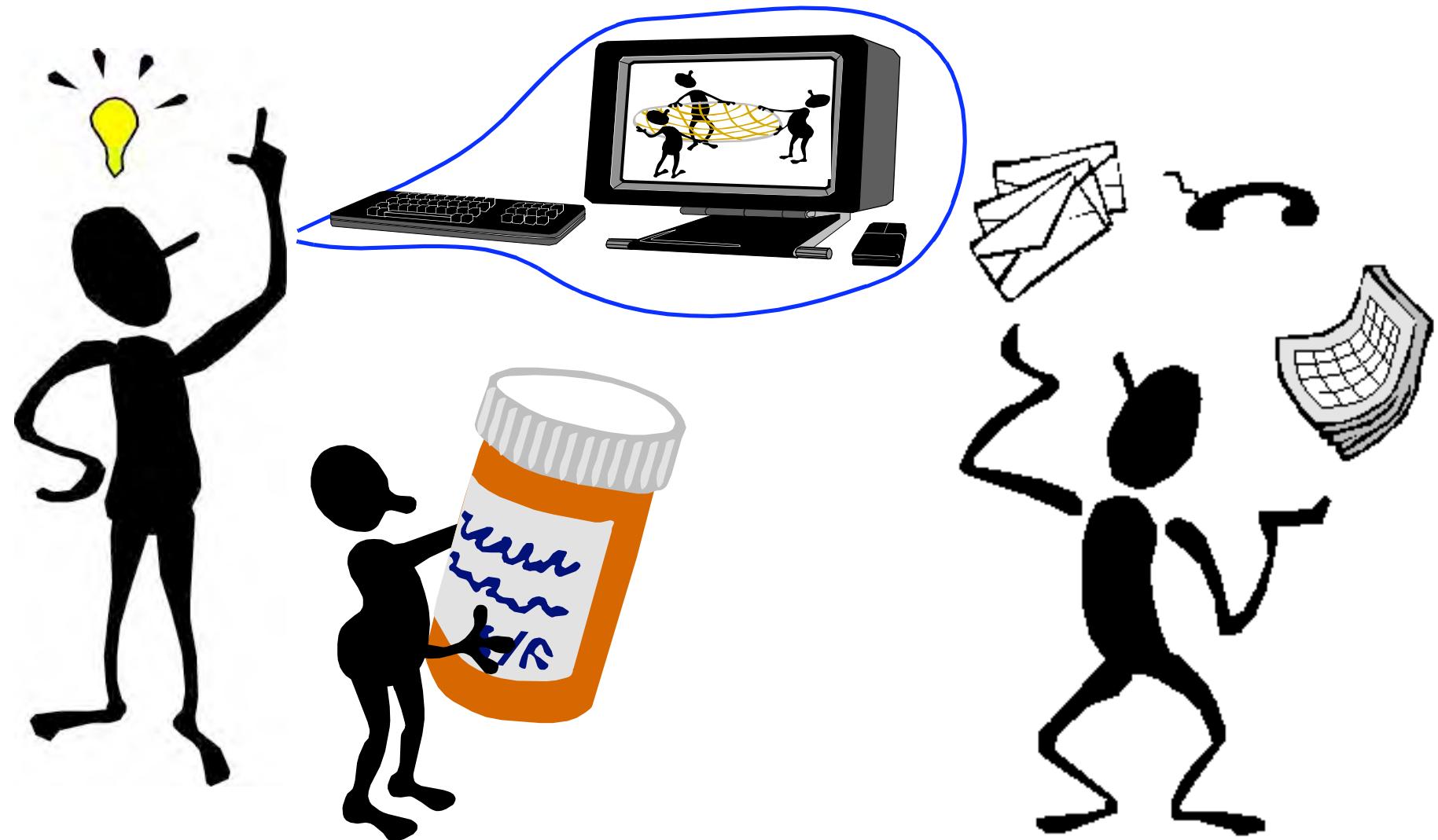
MEDIZINISCHE BEHANDLUNG, METHODE 2: MODELL-BASIERTE MEDIKAMENTIERUNG



MEDIZINISCHE BEHANDLUNG, METHODE 2: MODELL-BASIERTE MEDIKAMENTIERUNG



MEDIZINISCHE BEHANDLUNG, METHODE 2: MODELL-BASIERTE MEDIKAMENTIERUNG



□ MITARBEITER / PROMOTIONSSTUDENTEN

Mostafa Herajy, Fei Liu, Christian Rohr, Martin Schwarick

. . . und viele Studenten sowie frühere Mitarbeiter

□ PRINCIPAL COLLABORATORS

Rainer Breitling

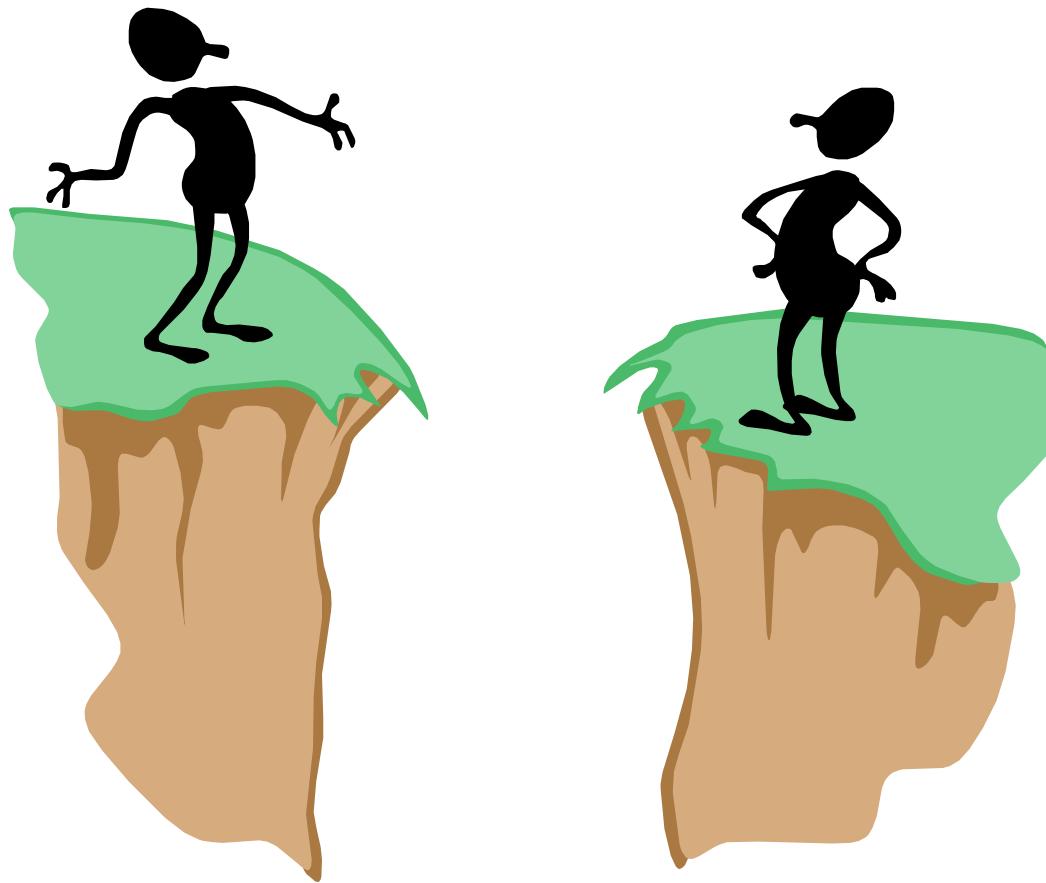
*University Glasgow, Integrative and Systems Biology &
University of Groningen, Groningen Bioinformatics Centre*

David Gilbert

*Brunel University London/Uxbridge,
School of Information Systems, Computing and Mathematics*

Wolfgang Marwan

*Otto von Guericke University & Magdeburg Centre for Systems Biology &
Max Planck Institute for Dynamics of Complex Technical Systems*



[HTTP://WWW-DSSZ.INFORMATIK.TU-COTTBUS.DE](http://WWW-DSSZ.INFORMATIK.TU-COTTBUS.DE)