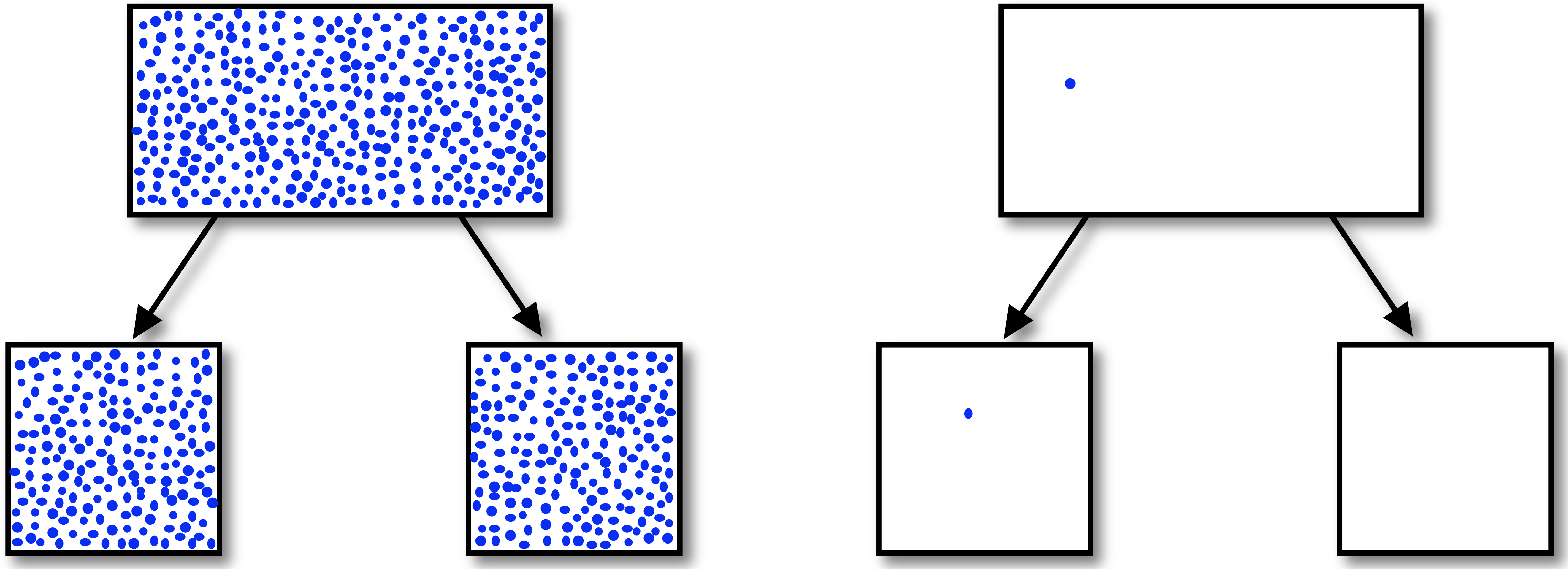
V13 Stochastische Effekte & Diffusion

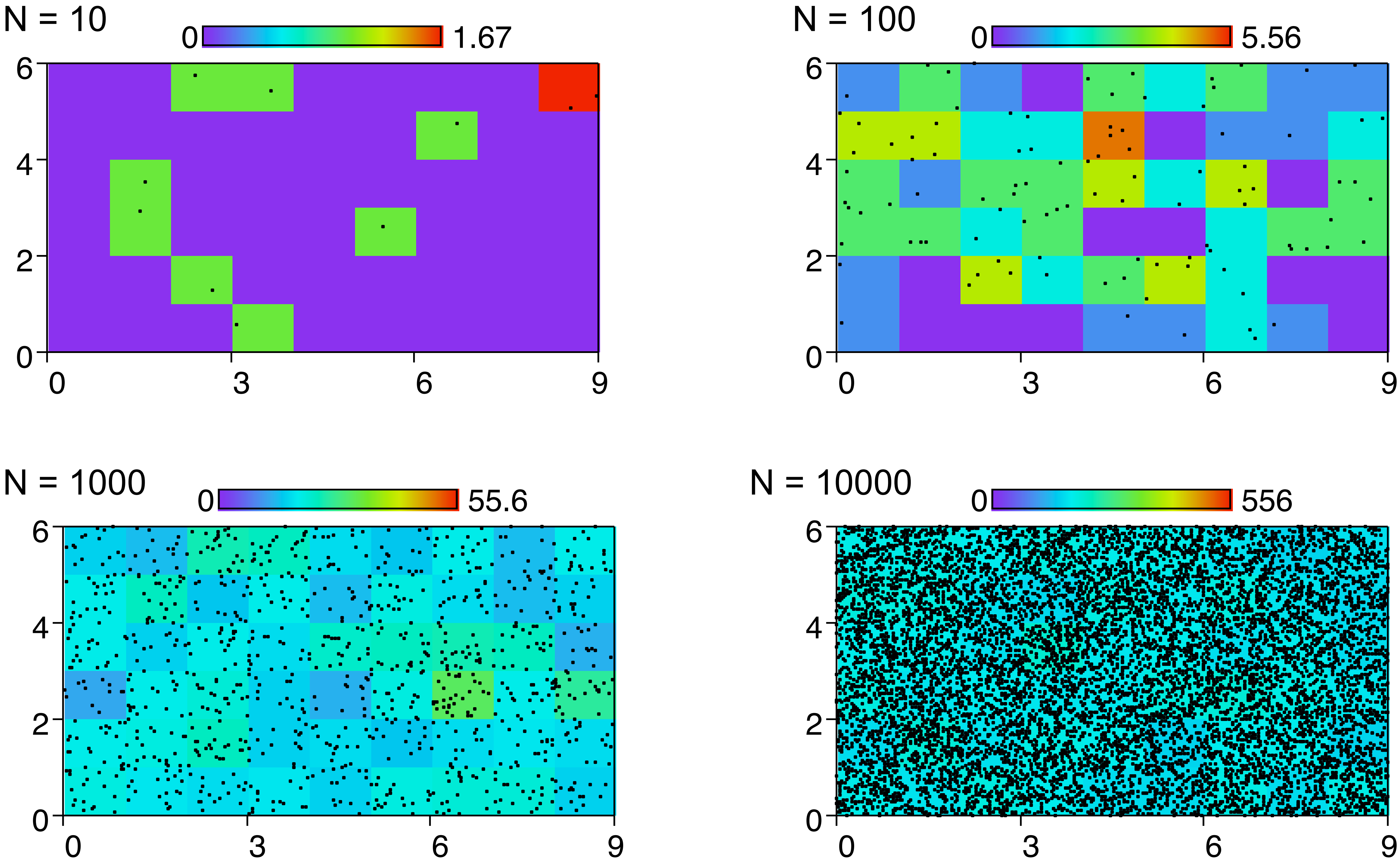


$$\text{Dichte} = \frac{\text{ununterscheidbare Teilchen}}{\text{Volumen}}$$

Klausur-relevanter Vorlesungsstoff

Vorlesung	Folien
1	14-23, 27, 35,
2	6-44
3	4-23, 26, 35-48
4	14, 22
5	1-34, 39, 41
6	1-11, 15-36
7	5-6, 9-12, 16-18,
8	9-36
9	6, 12-16, 26-28
10	1, 4, 7-9
11	8-10, 13
12	3-8, 16-18, 31-33, 38
13	4, 22, 24-28, 30-31

Dichtefluktuationen



Poisson-Verteilung

Betrachte Kontinuum *w* mit im Mittel λ Ereignissen pro Einheitsintervall Δ*w*

Annahmen:

i) Seltenheit: <<1 Ereignisse in [*w*, *w*+Δ*w*], höchstens ein Ereignis

ii) Proportionalität: <*N*> = λ Δ*w*

iii) Geschichtslosigkeit (Markov-Prozess)

Wahrscheinlichkeit, dass *k* Ereignisse pro Einheitszeitintervall auftreten:

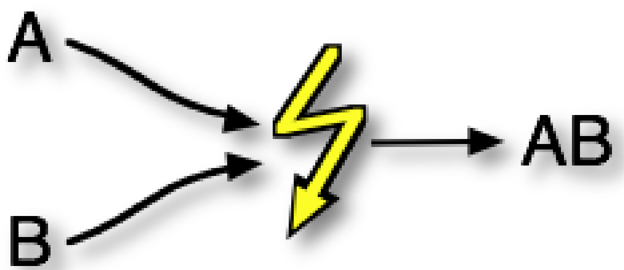
$$p_k = \frac{\lambda^k}{k!} e^{-\lambda}$$

Mittelwert: $\langle k \rangle = \sum k \, p_k = \lambda$ Varianz: $\sigma^2 = \sum p_k \, (k - \langle k \rangle)^2 = \lambda$

Relative Streuung (Fehler): $$\frac{\Delta k}{k} = \frac{\sigma}{\langle k \rangle} = \frac{1}{\sqrt{\lambda}}$$

Mittlere Teilchenzahl	100	1000	1 Mol
relative Unsicherheit	10%	3%	1e-12

Reaktionen im Teilchenbild



Assoziation:

A + B => AB

Kontinuierliche Ratengleichung: $\frac{d[AB]}{dt} = k\,[A]\,[B]$

Anzahl neuer AB in *V* während Δt:

$$\begin{aligned}
\Delta N_{AB} &= \frac{d[AB]}{dt}\,V\,\Delta t \\
&= k_{AB}\,\frac{N_A}{V}\,\frac{N_B}{V}\,V\,\Delta t \\
&= \frac{k_{AB}\,\Delta t}{V}\,N_A\,N_B \\
&= P_{AB}\,N_A\,N_B
\end{aligned}$$

Reaktionsrate k_{AB} => Reaktionswahrscheinlichkeit P_{AB}

Direkte Implementierung

A + B => AB

Continuous_AB.py

```python
# continuous association of A and B

# parameter
tEnd = 5.0
dt = 0.01
volume = 100.0

# rate and probability
kAB = 1.0
prob = kAB * dt / volume

# initial conditions: particle numbers
A = 1000
B = 1000
AB = 0

# convert to densities
A = A/volume
B = B/volume
AB = AB/volume

# main loop
t = 0.0
print t, "\t", A, "\t", B, "\t", AB

while(t<tEnd):
    dAB = dt * kAB * A * B

    AB += dAB
    A -= dAB
    B -= dAB

    # increment time and output
    t += dt
    print t, "\t", A, "\t", B, "\t", AB
```

Stochastic_AB.py

```python
# Stochastic association of A + B => AB

import random

# parameter
tEnd = 5.0
dt = 0.01
volume = 100.0

# rate and probability
kAB = 1.0
prob = kAB * dt / volume

# initial conditions
A = 1000
B = 1000
AB = 0

# main loop
t = 0.0
print t, "\t", A/volume, "\t", B/volume, "\t", AB/volume

while(t<tEnd):
    dAB = 0
    # check for every pair A, B
    for ia in xrange(A):
        for ib in xrange(B):
            r = random.random()
            if (r < prob):
                dAB+=1
    AB += dAB
    A -= dAB
    B -= dAB

    # increment time and output
    t += dt
    print t, "\t", A/volume, "\t", B/volume, "\t", AB/volume
```

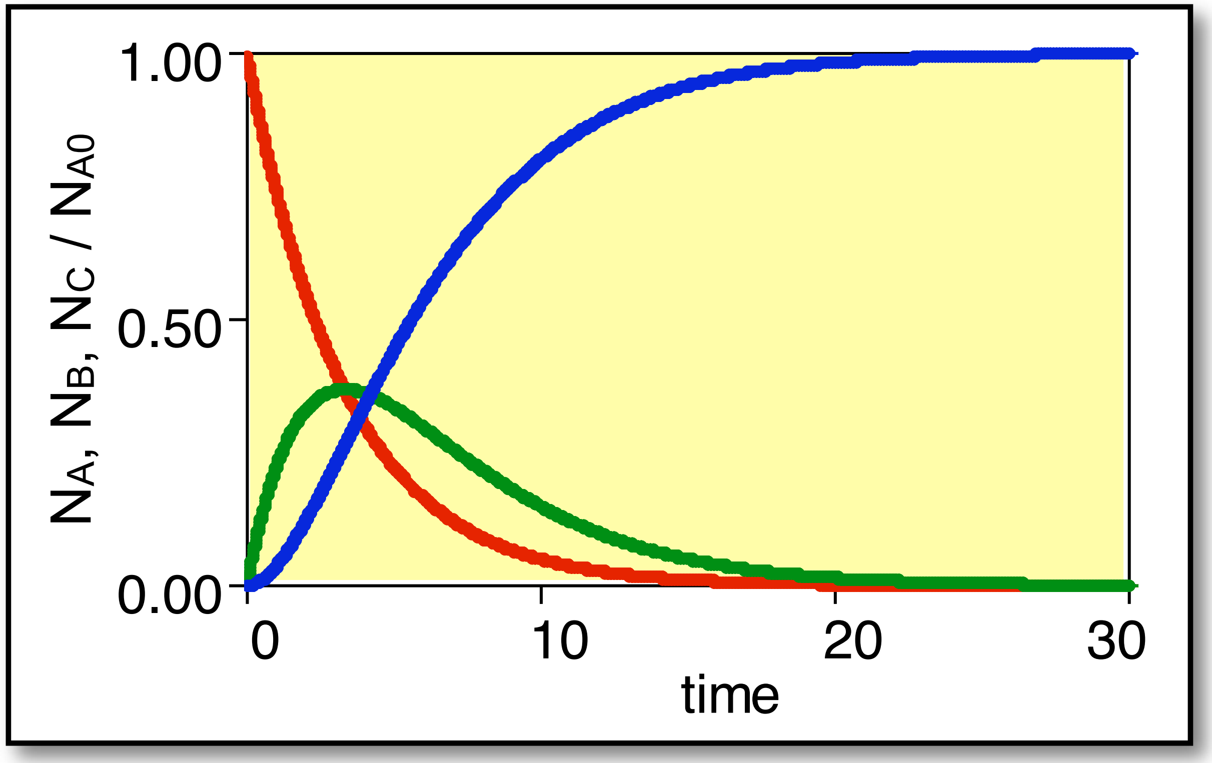
Achtung: didaktische Implementierungen!

Beispiel: Reaktions-Kette

A => B => C

Raten: $$\frac{dA}{dt} = -k_1 A \qquad \frac{dB}{dt} = k_1 A - k_2 B \qquad \frac{dC}{dt} = k_2 B$$

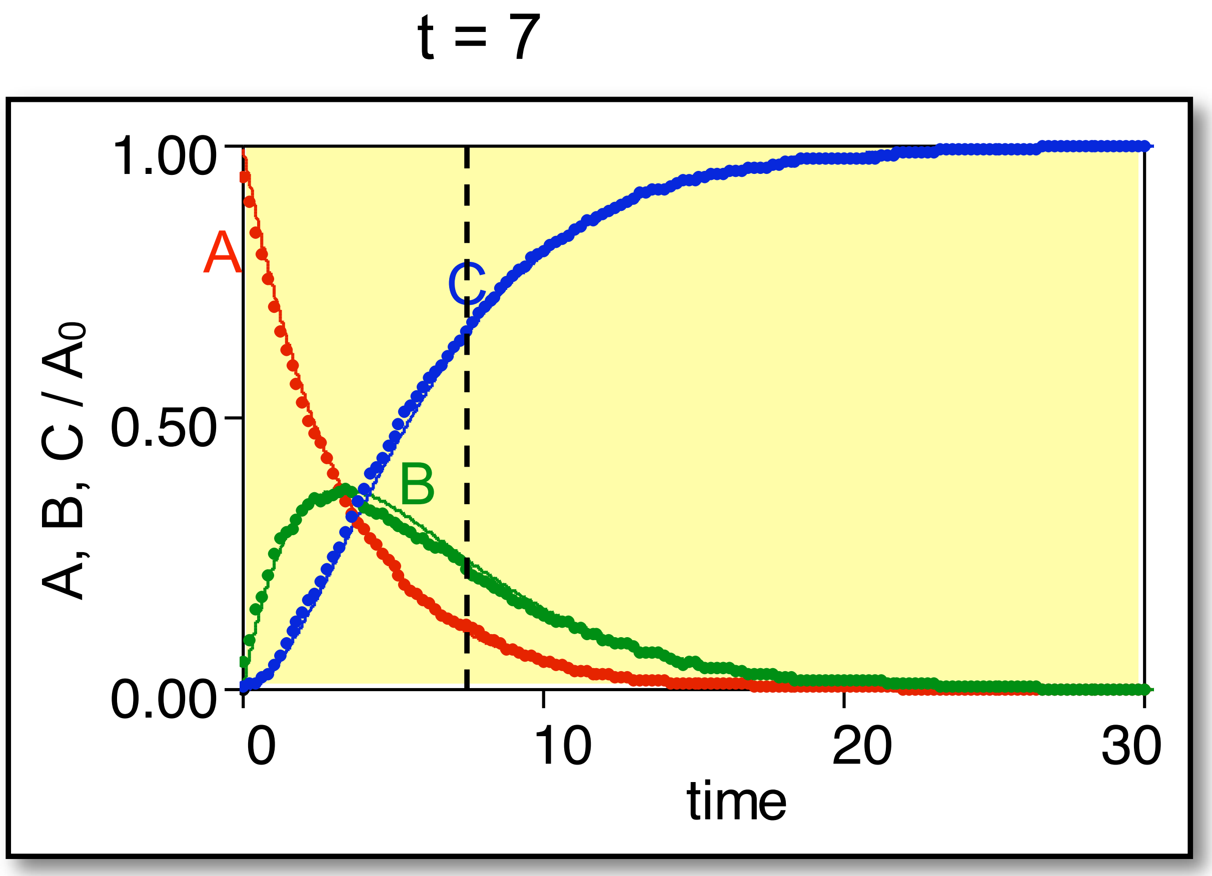
Zeitentwicklung aus den kontinuierlichen Raten:



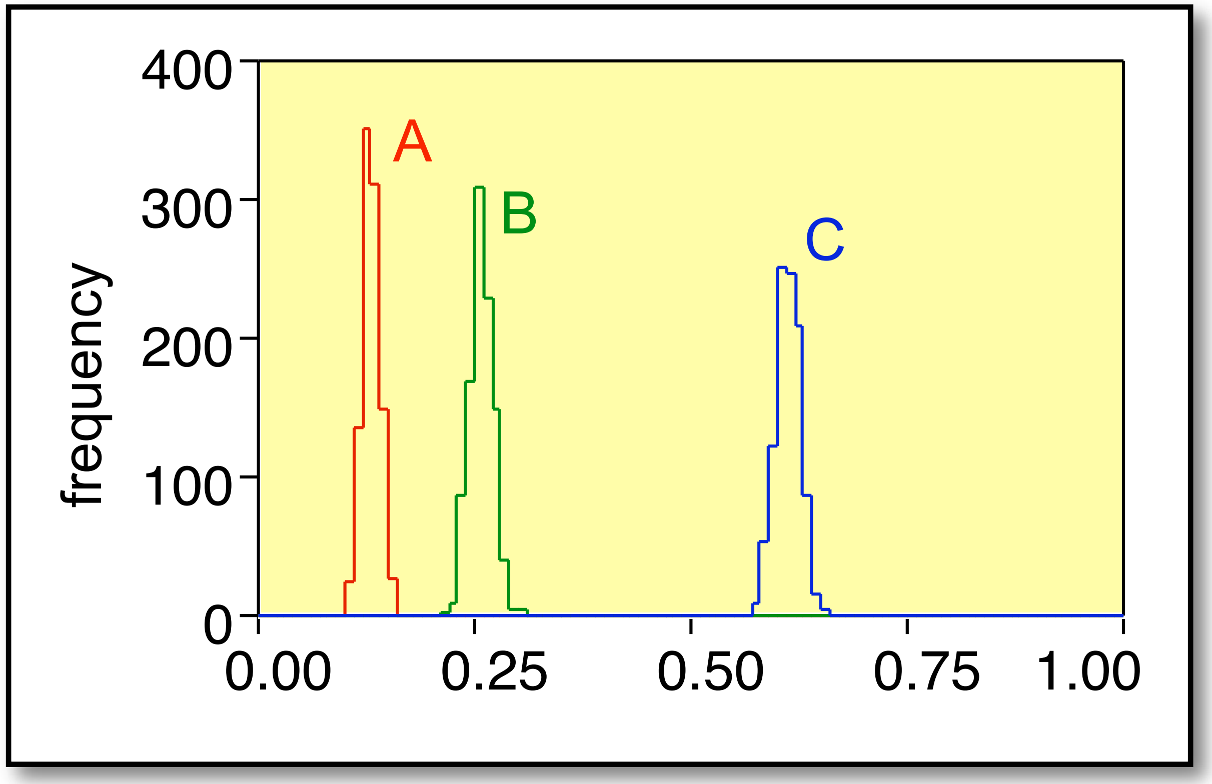
$k_1 = k_2 = 0.3$

Stochastische Simulation

A => B => C A_0 = 1000 Teilchen bei t = 0



$k_1 = k_2 = 0.3$

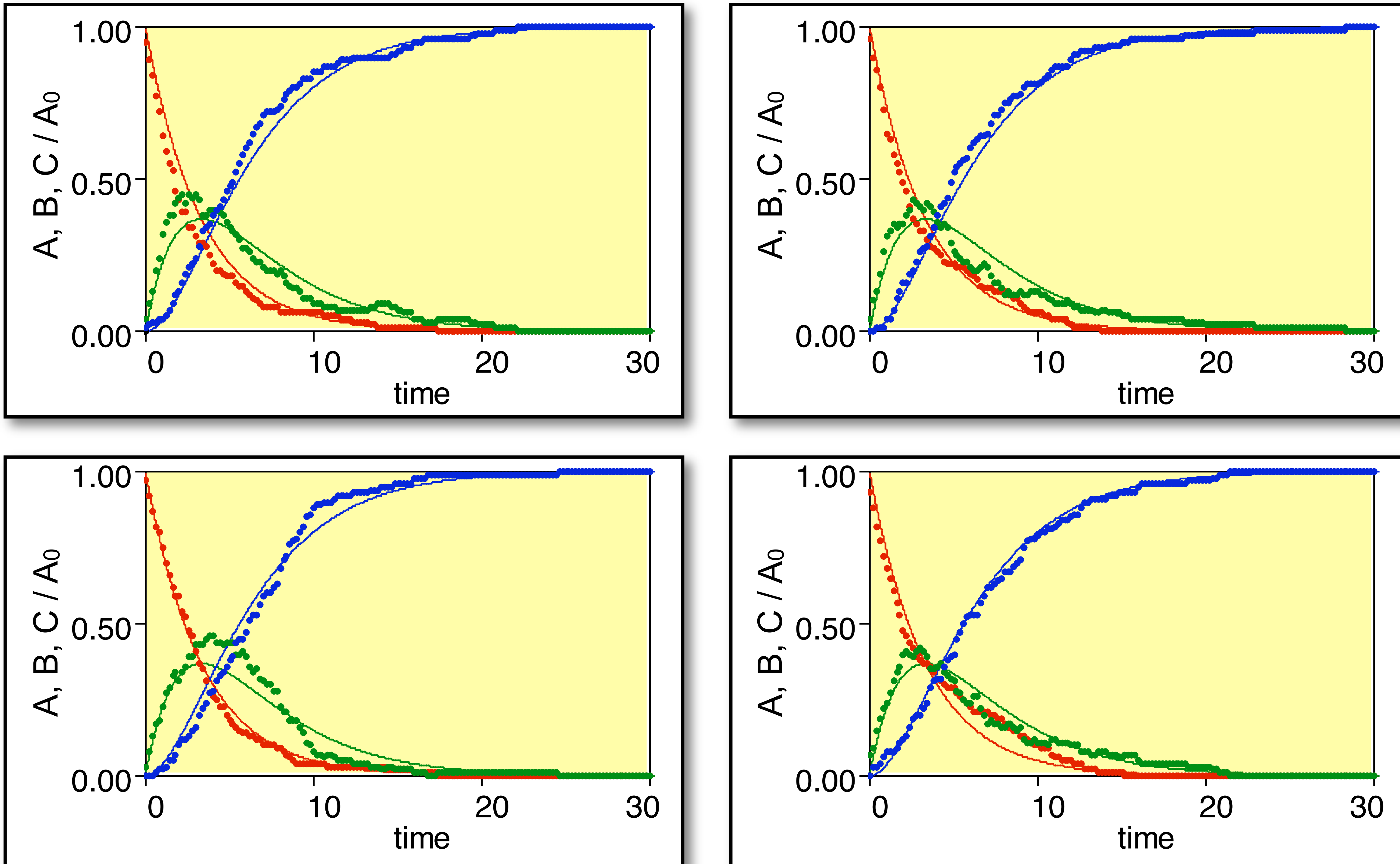


Werte bei t = 7 (1000 Läufe)

=> Fluktuationen

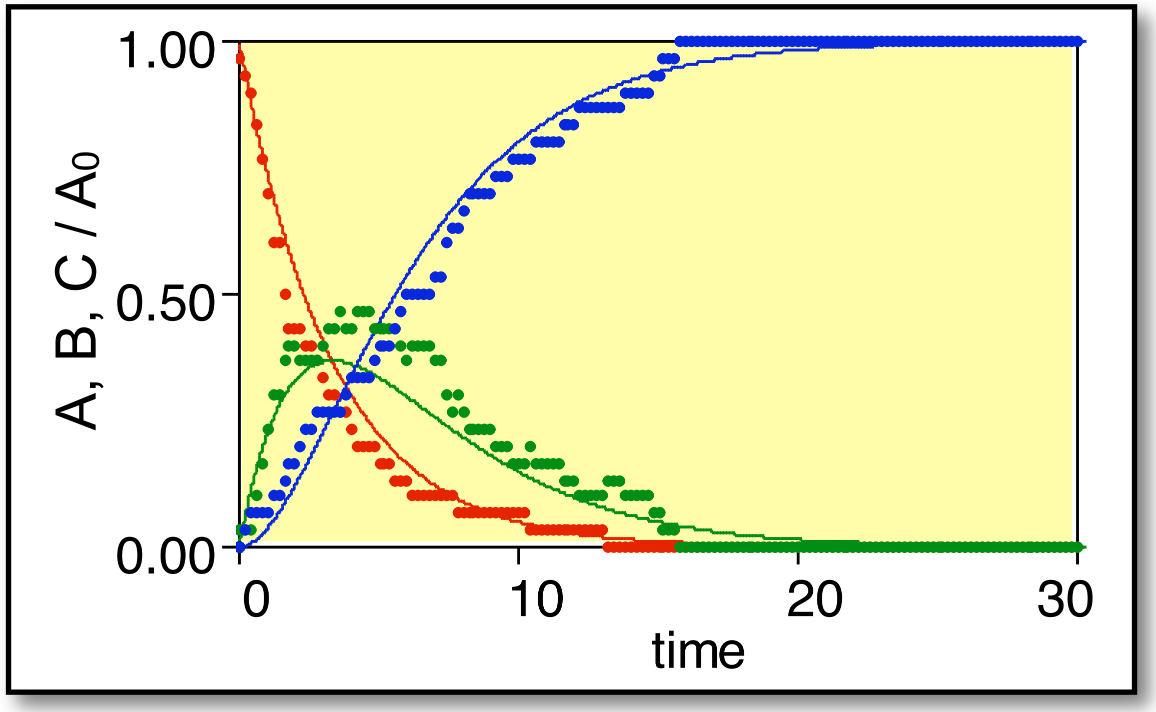
Weniger Teilchen => Mehr Rauschen

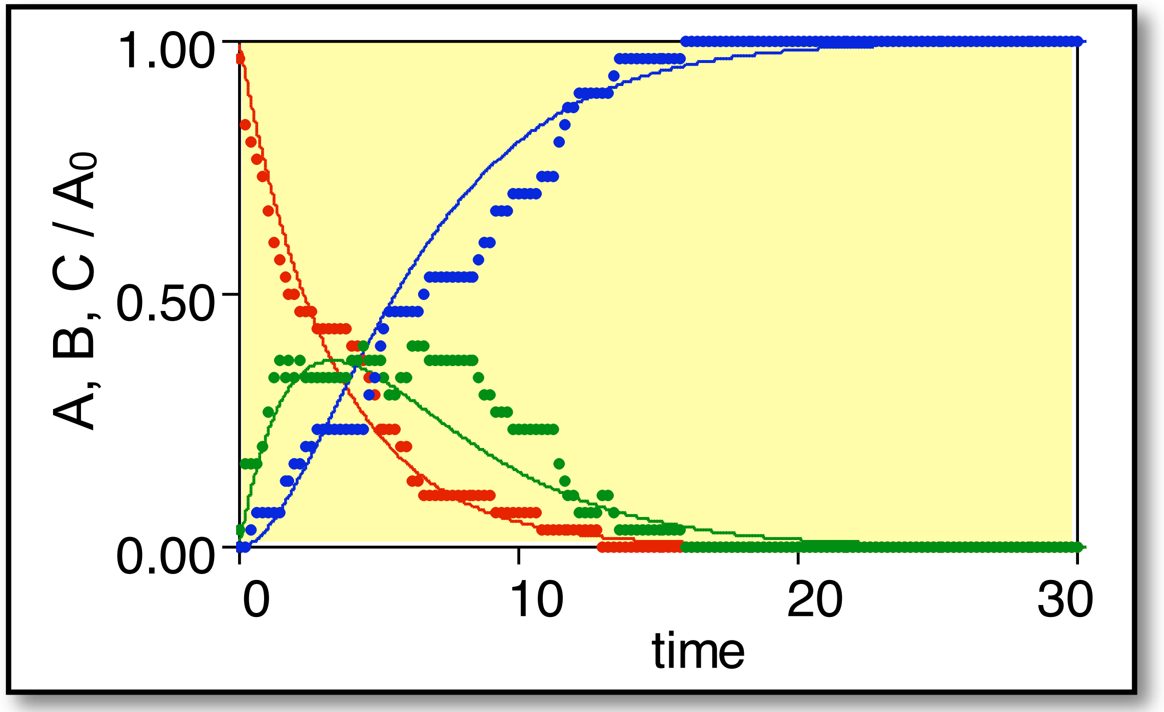
$A_0 = 100$

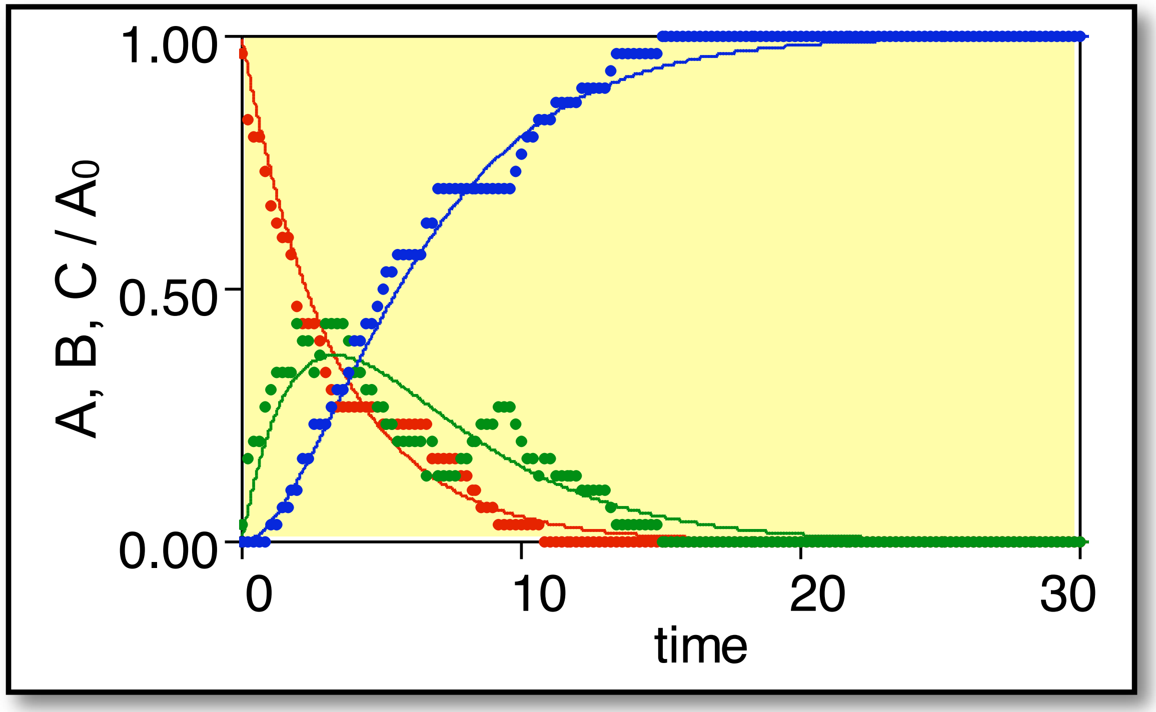


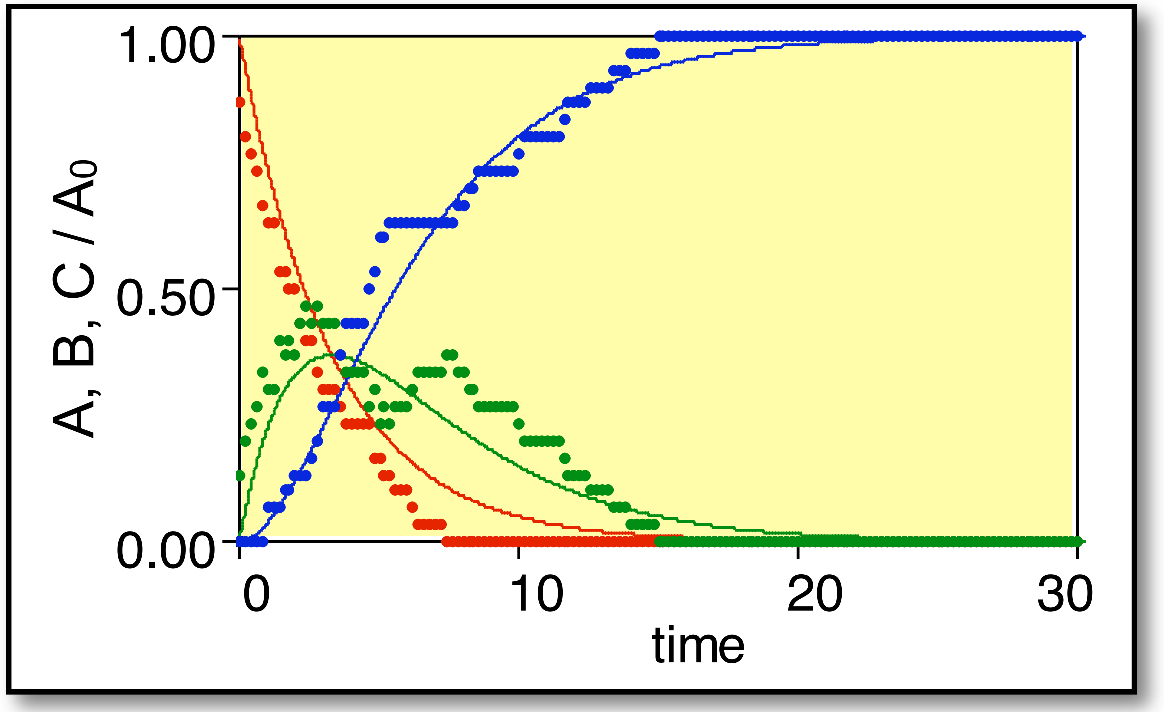
Noch weniger Teilchen

$A_0 = 30$









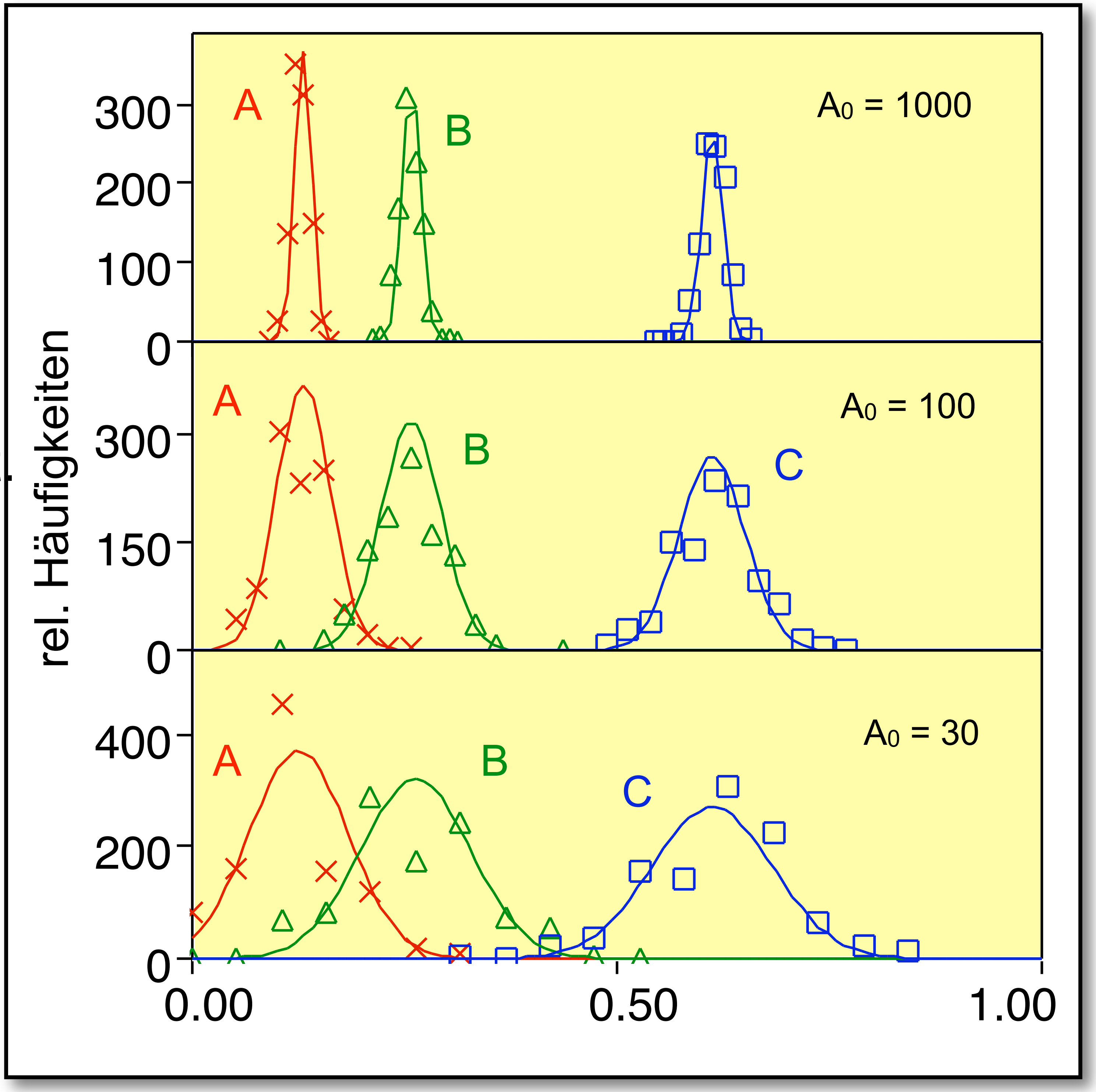
Varianz vs. Teilchenanzahl

Poisson:
relative Abweichung $\propto 1/\sqrt{N}$

1000 Simulationsläufe,
Werte sichern bei t = 7.

Fit der Verteilung mit Gaussvert.
(Normalverteilung)

$$g(x) = \exp\left[-\frac{(x-\langle x\rangle)^2}{w/\sqrt{A_0}}\right]$$



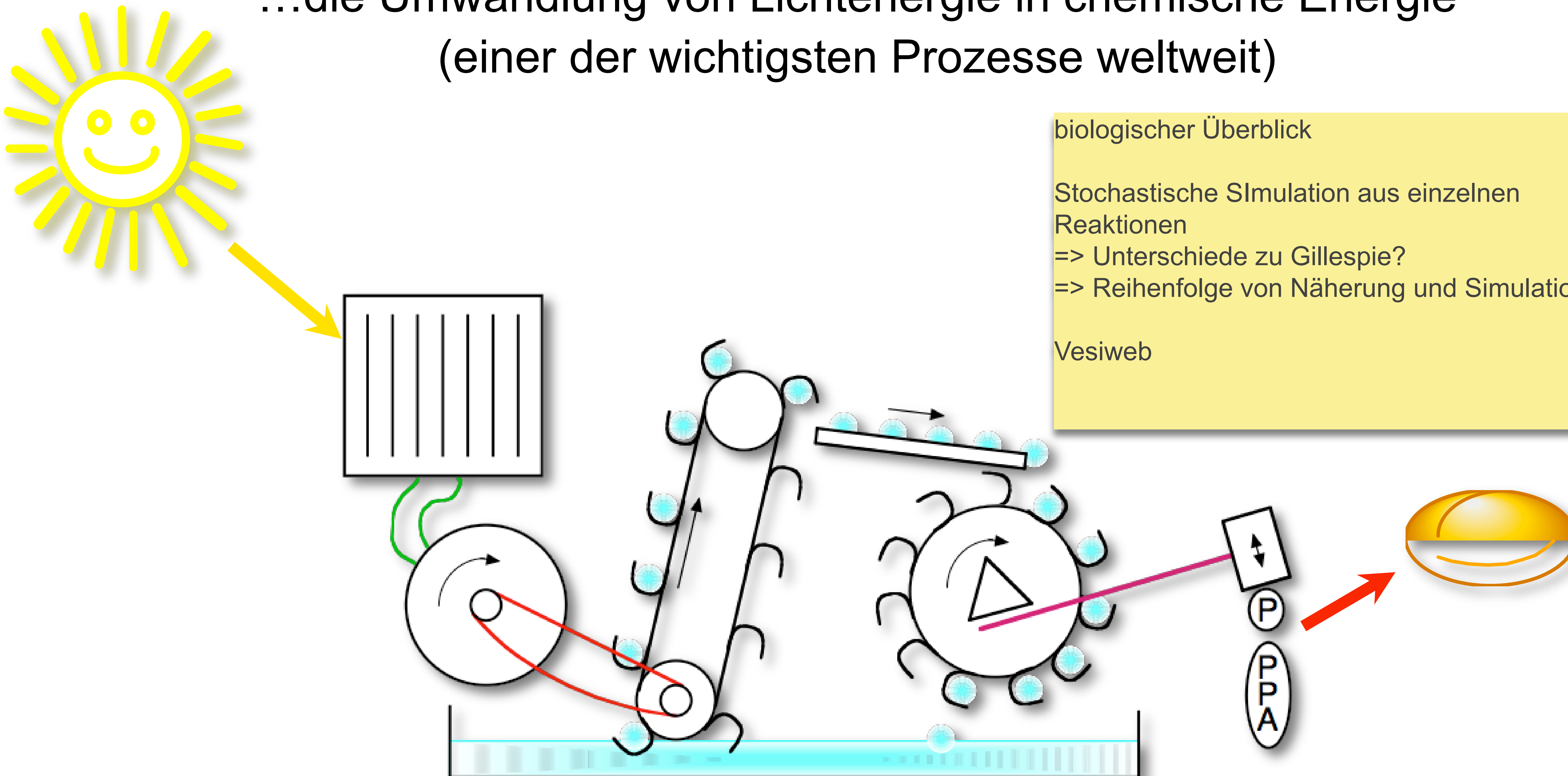
$\langle A\rangle = 0.13$, $w_A = 0.45$

$\langle B\rangle = 0.26$, $w_B = 0.55$

$\langle C\rangle = 0.61$, $w_C = 0.45$

Photosynthese ist…

…die Umwandlung von Lichtenergie in chemische Energie
(einer der wichtigsten Prozesse weltweit)

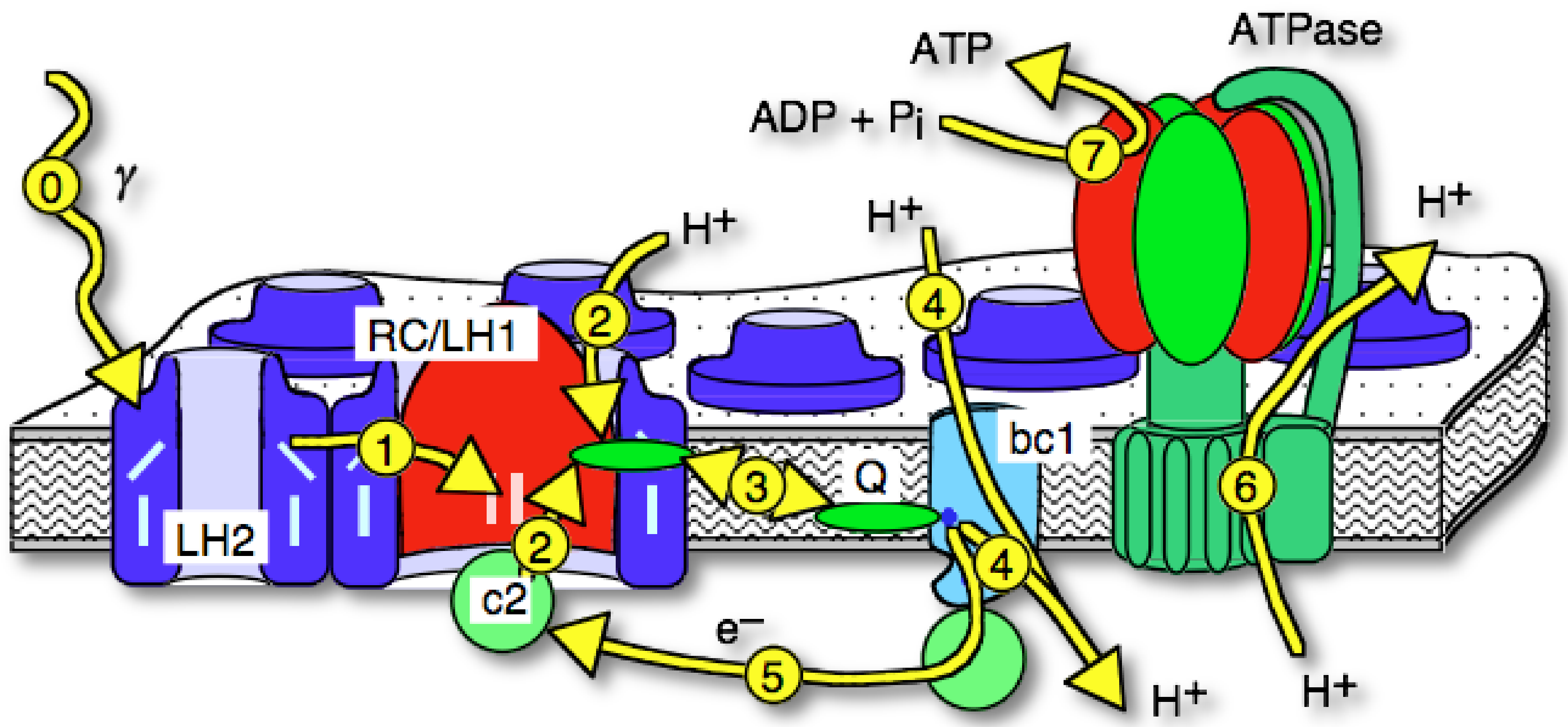


biologischer Überblick

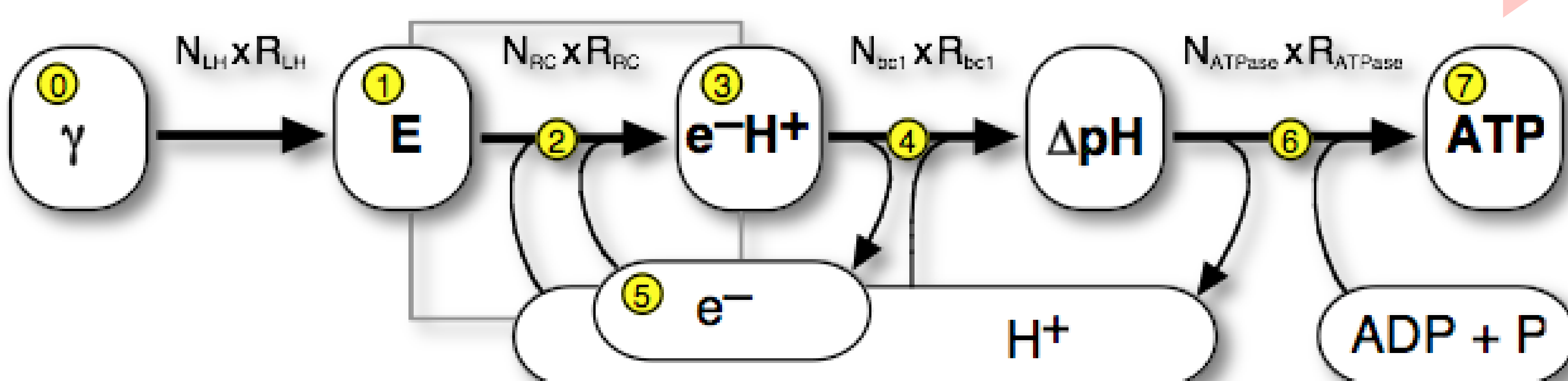
Stochastische SImulation aus einzelnen Reaktionen
=> Unterschiede zu Gillespie?
=> Reihenfolge von Näherung und Simulation

Vesiweb

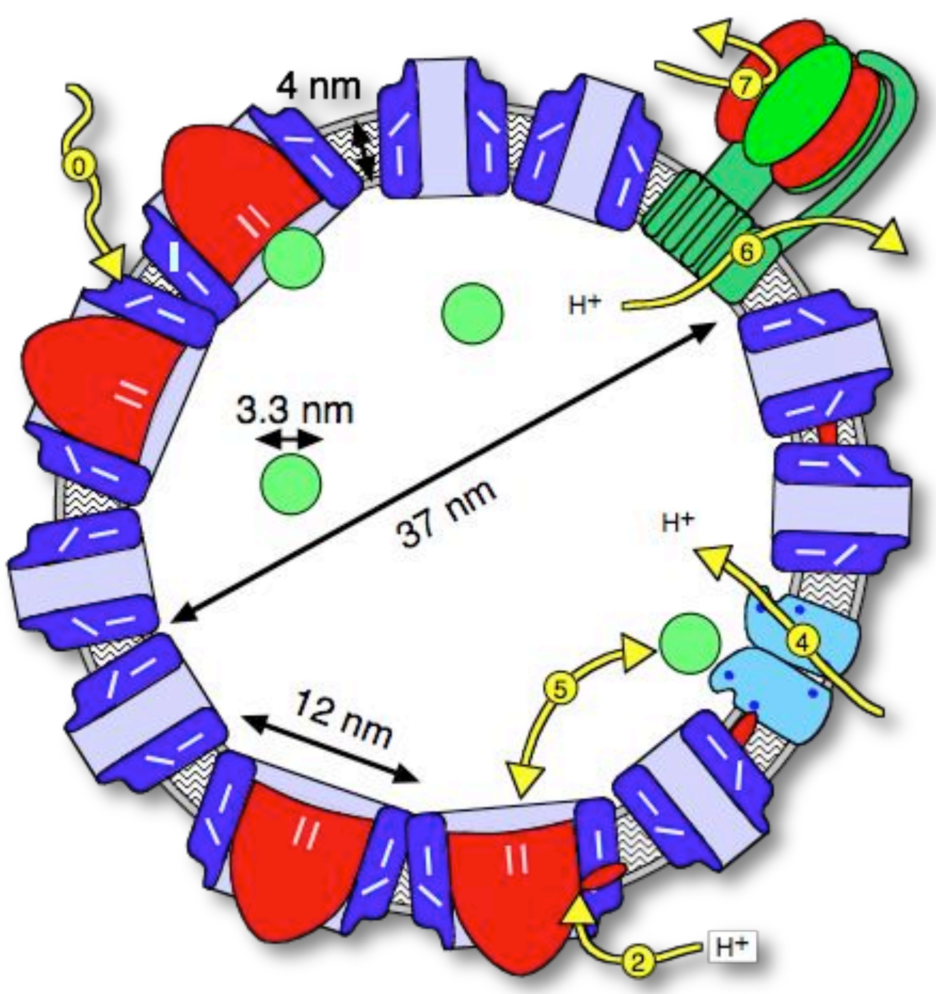
Photosynthese in *Rb. sphaeroides*

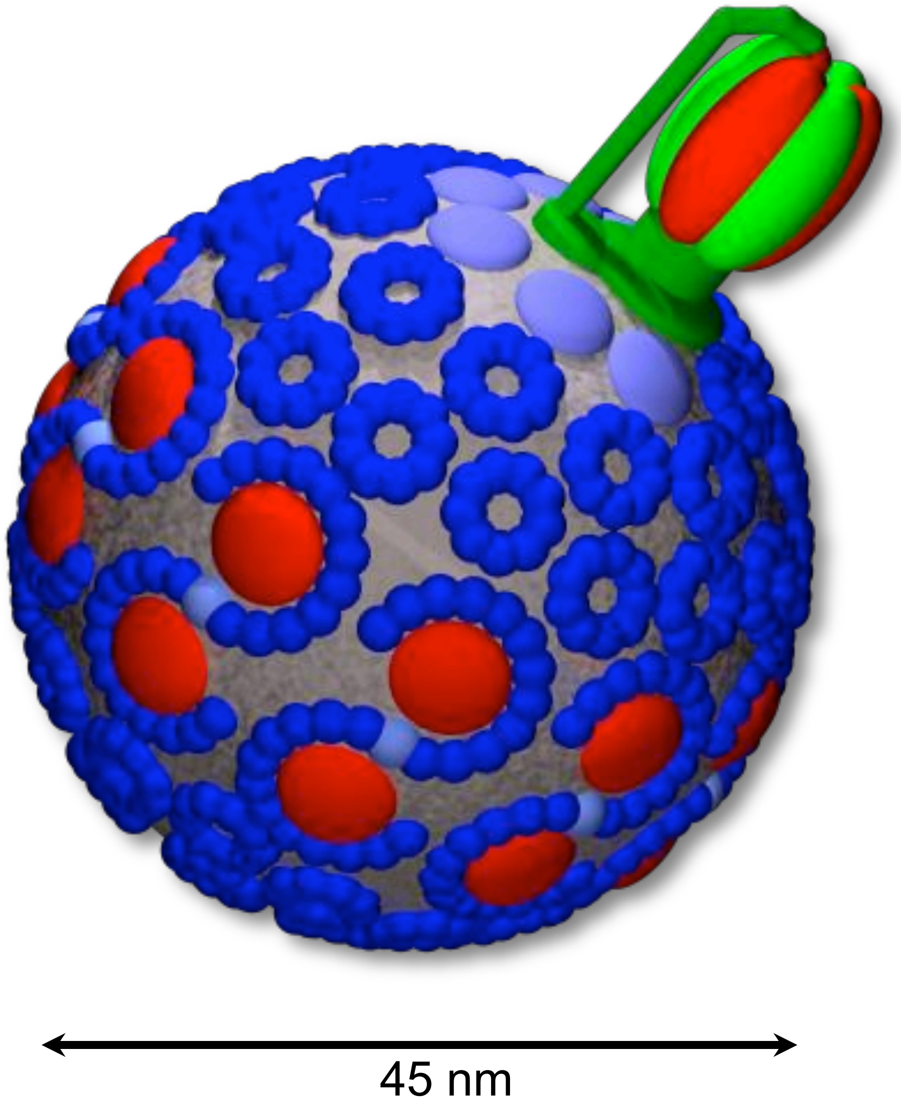


Licht-energie | elektronische Anregungen | e⁻-H⁺-Paare | Protonen-gradient | chemische Energie



Chromatophoren-Vesikel



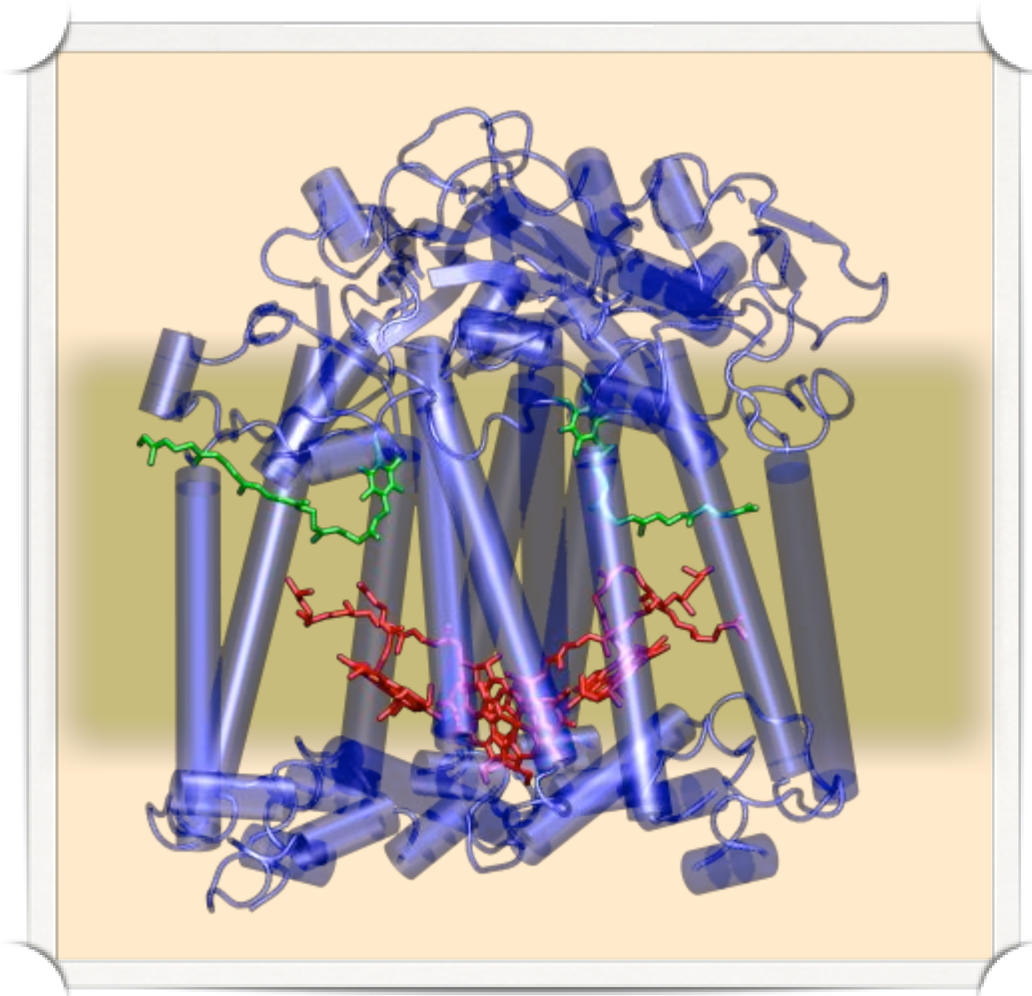


=> einfach: 4 Proteine + 2 Transporter + H$^+$; Kristallstrukturen u. Reaktionen
=> klein: <30 Proteine + LHCs; alles Prozesse im Vesikel
=> abgeschlossen: definierte Randbedingungen für die Simulation
=> praktisch: Anregung mit Licht, spektroskopische Messungen

Geyer, Helms, BPJ 91 (2006) 921 + 927

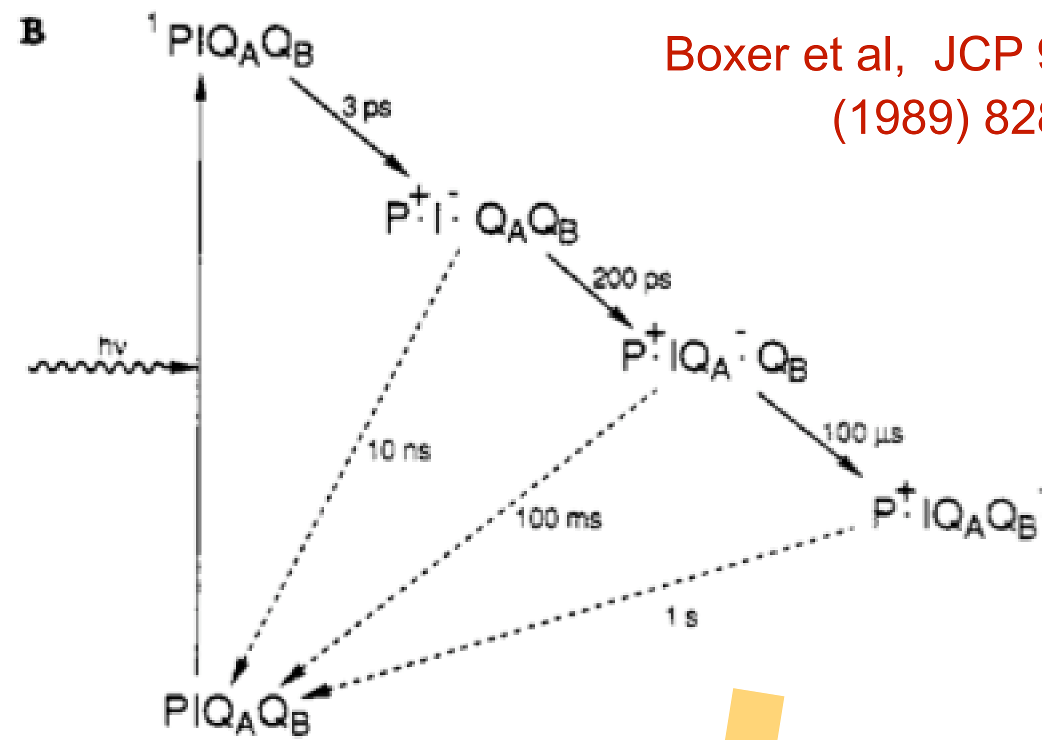
Modellierung der Proteine

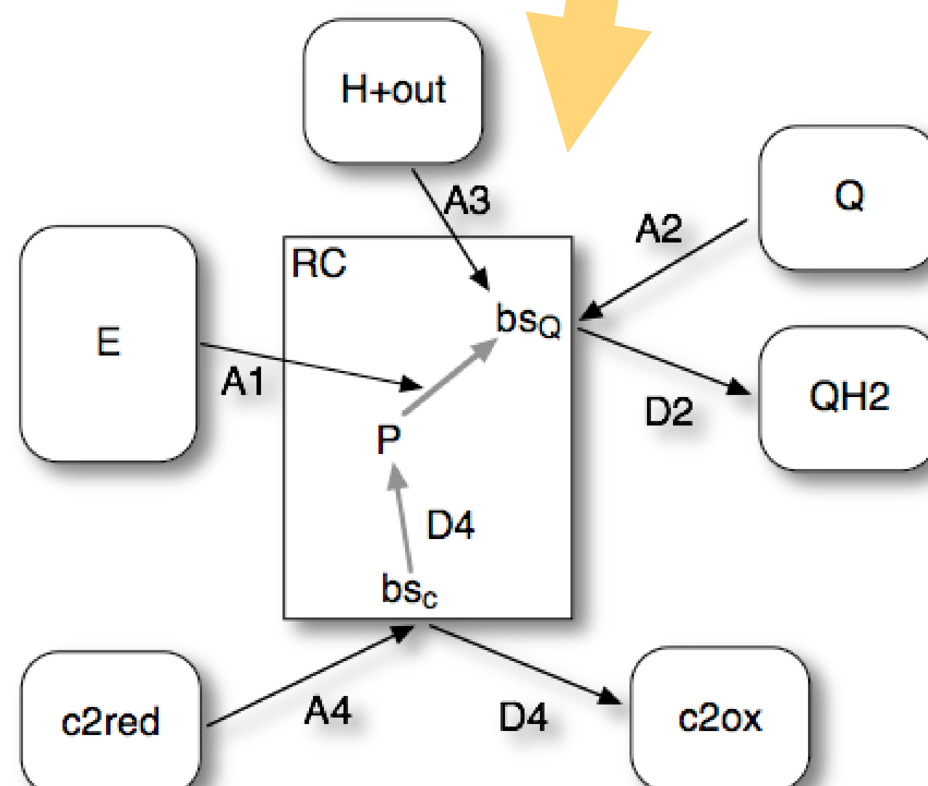
RC: Photon =>
Ladungstrennung



1AIJ.pdb

Boxer et al, JCP 93 (1989) 8280





Stochastische Reaktionen

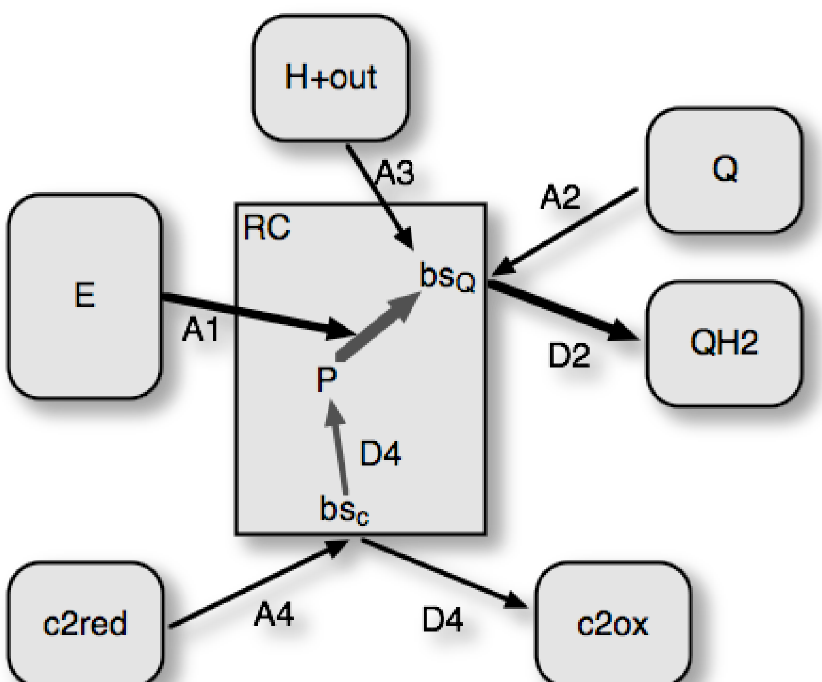
Wenn BS frei ist => Assoziation möglich: BS + X => BS:X

1) sind alle Bedingungen erfüllt?

2) chemische Reaktionskinetik:

Reaktionsrate: $$\frac{d[\mathrm{BS{:}X}]}{dt} = k_{on}\,[\mathrm{BS}]\,[\mathrm{X}]$$

Bindungs-W.keit pro BS: $P_{on} = k_{on}\,[\mathrm{X}]\,\Delta t$



for each timestep Δt:
    for each reaction:
        conditions fulfilled?
            determine probability:
                perform reaction

Geyer, Lauck, Helms, J Biotech 129 (2007) 212

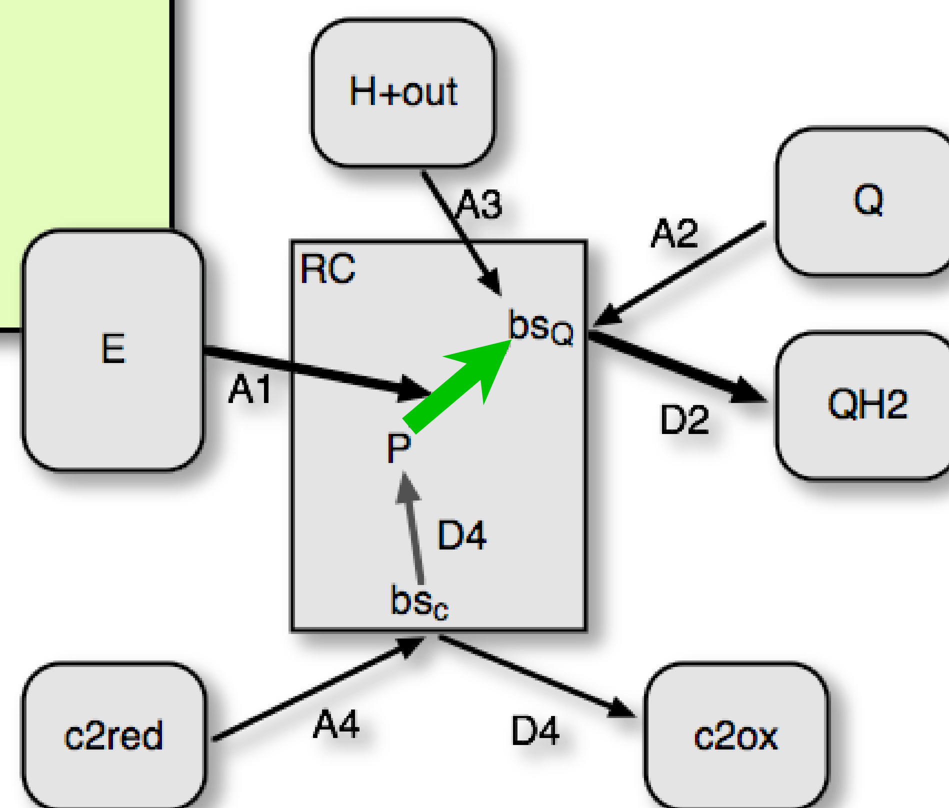
Bsp: Elektronentransfer im RC

```
// R1: transfers an electron to the Quinone
//      using the energy from an exciton{    if (bs_Q && (e_P == 1)
&& (e_Q == 0) &&
        ((He_Q == 0) || (He_Q == 1)))    {        if (LHPoolp-
>take_out(LH_kon))        {           e_P = 0;            e_Q = 1;
writeInternals();        }
    }}
```

Bedingungen?

Wahrscheinlichkeit?

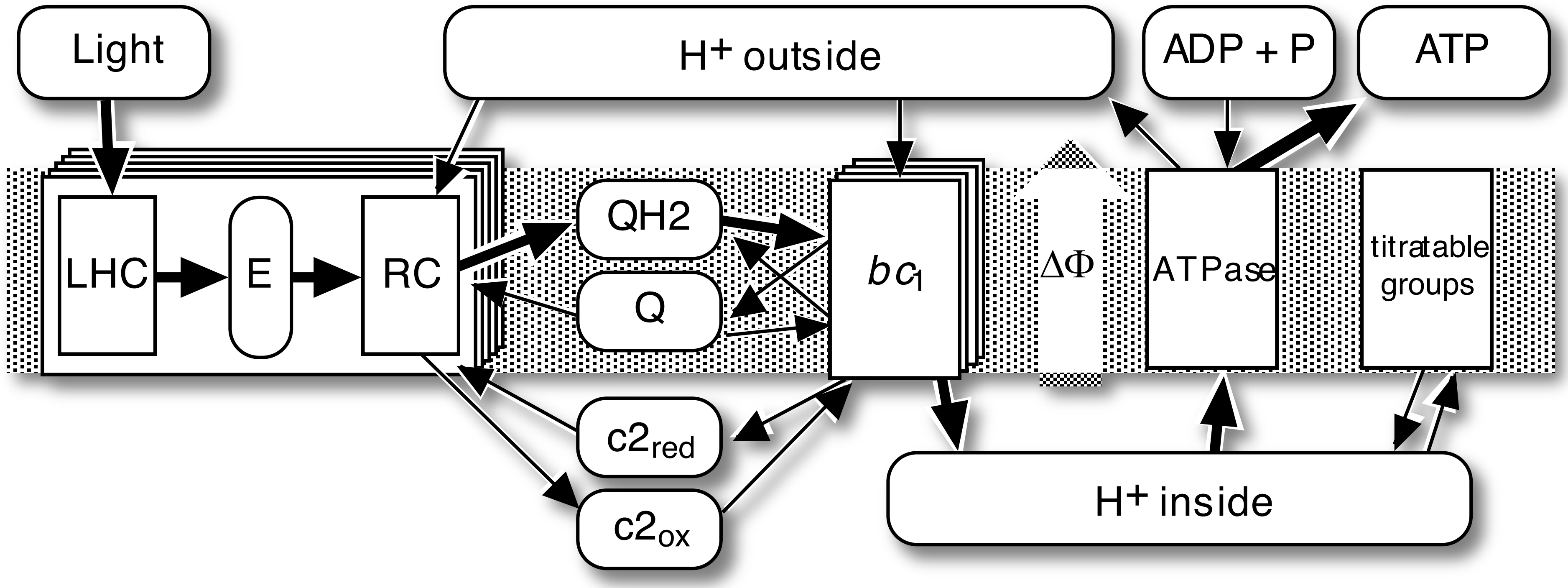
Reaktion!



Protein = {BS; Reaktionen(Zustand)}

Geyer, Lauck, Helms, J Biotech 129 (2007) 212

"Pools-and-Proteins"–Modell



40 **aktive Proteine**
- unabhängig voneinander
- stochastische Reaktionen mit je 1 Molekül
- Anzahl wie auf dem Vesikel

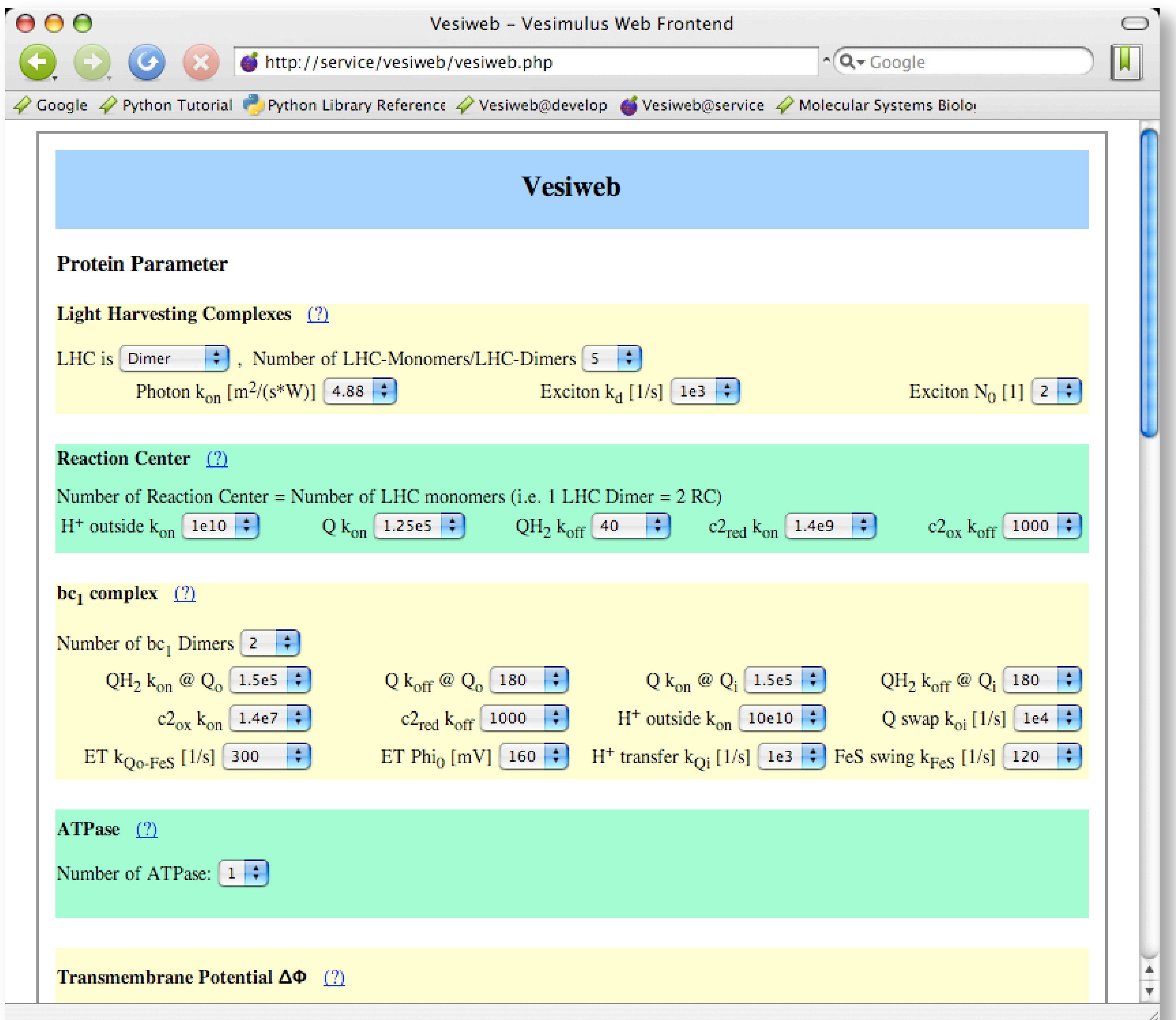
19 **passive Pools**
- ein Pool pro Metabolit
- hier: Diffusion ist schnell

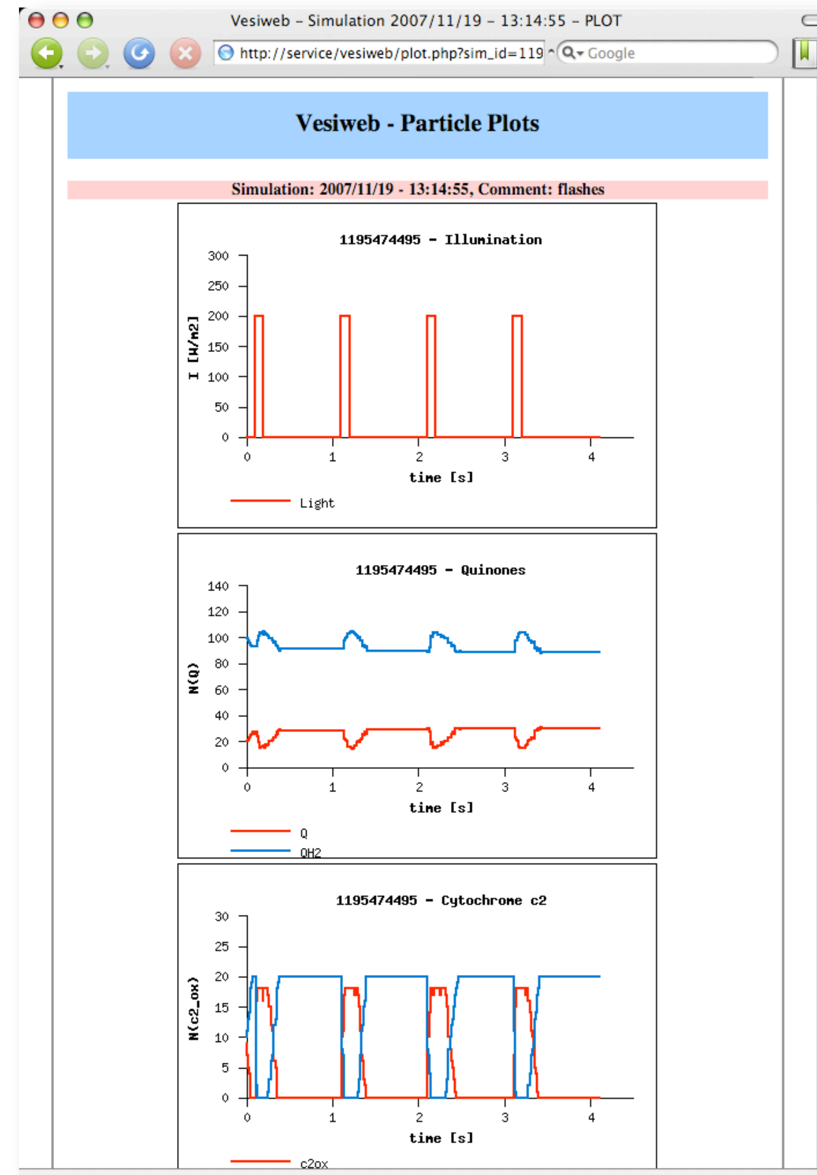
Verbindungen definieren das biologische System
=> Pfade als "emergent behavior"

Geyer, Lauck, Helms, J Biotech 129 (2007) 212

Web Interface

Simulationen über Konfigurationsdatei oder
web-interface @ service.bioinformatik.uni-saarland.de/vesiweb



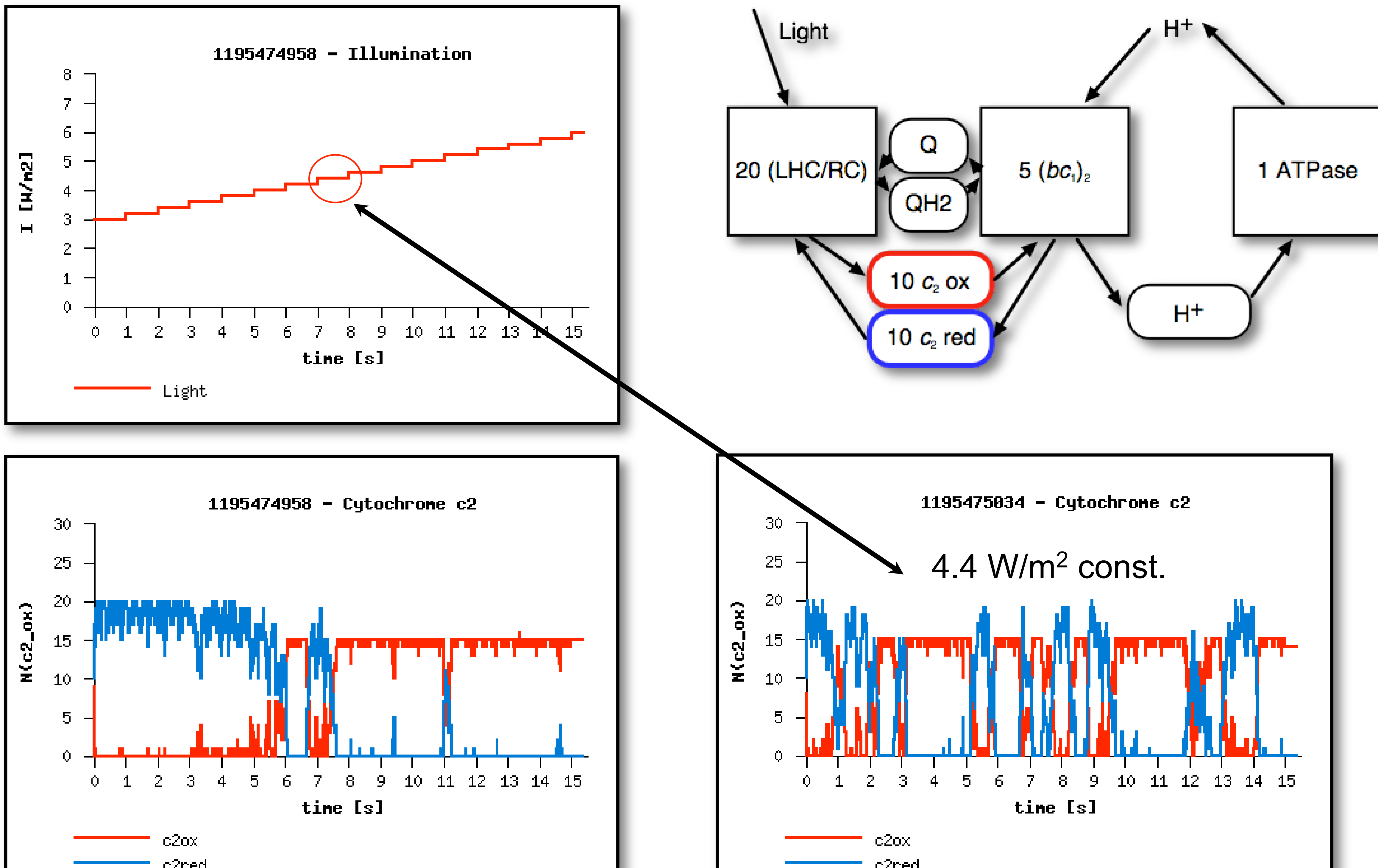


- Verstehen der Prozesse
- Modell-Verifikation + Parametrisierung gegen Experimente

[Florian Lauck. T.G., 2006]

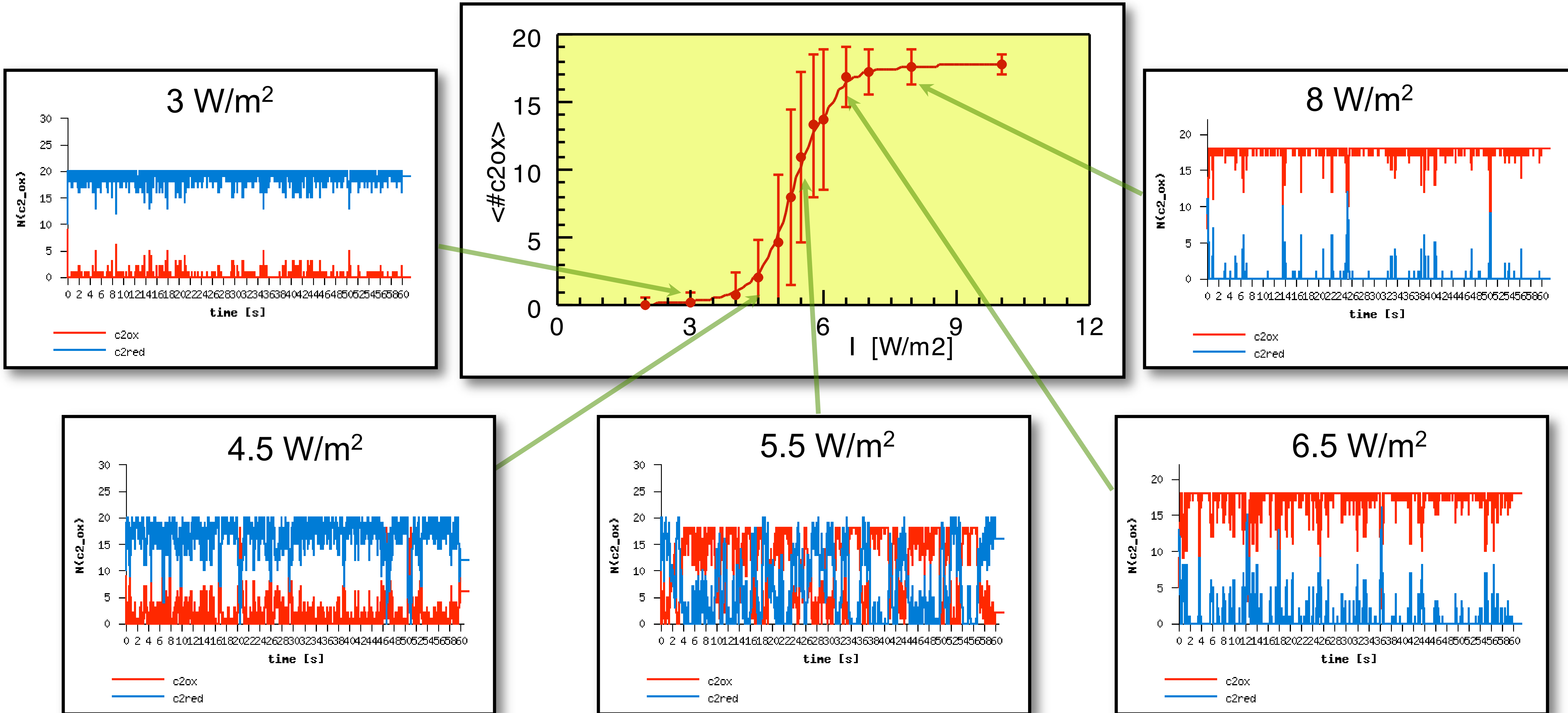
Stochastische Effekte

Oxidationszustand des Cytochrom *c*-Pools bei kontinuierlicher Beleuchtung



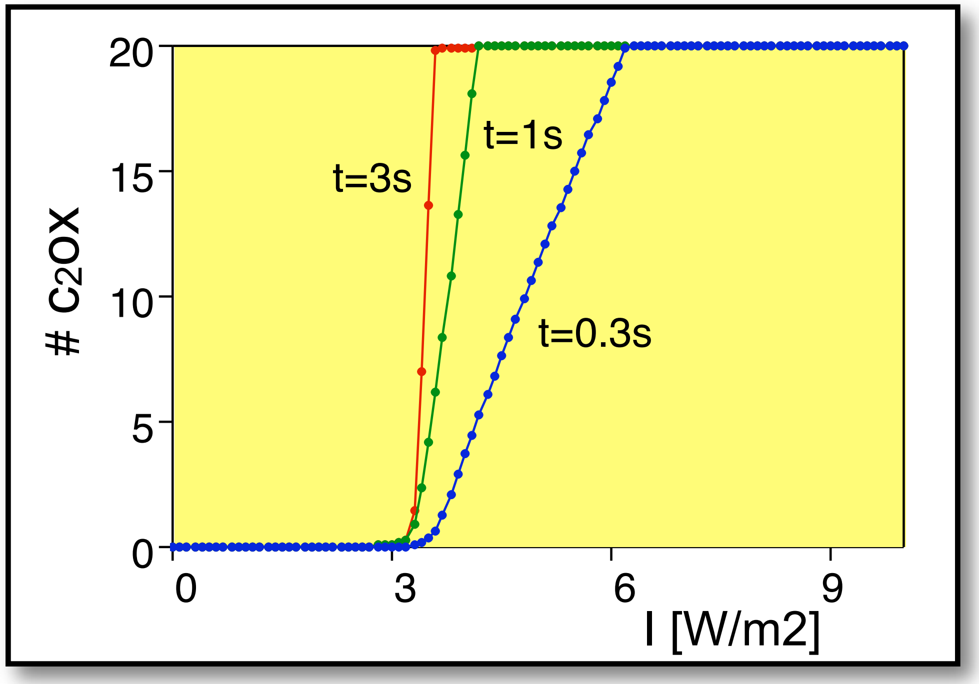
Steady State <=> Fluktuationen

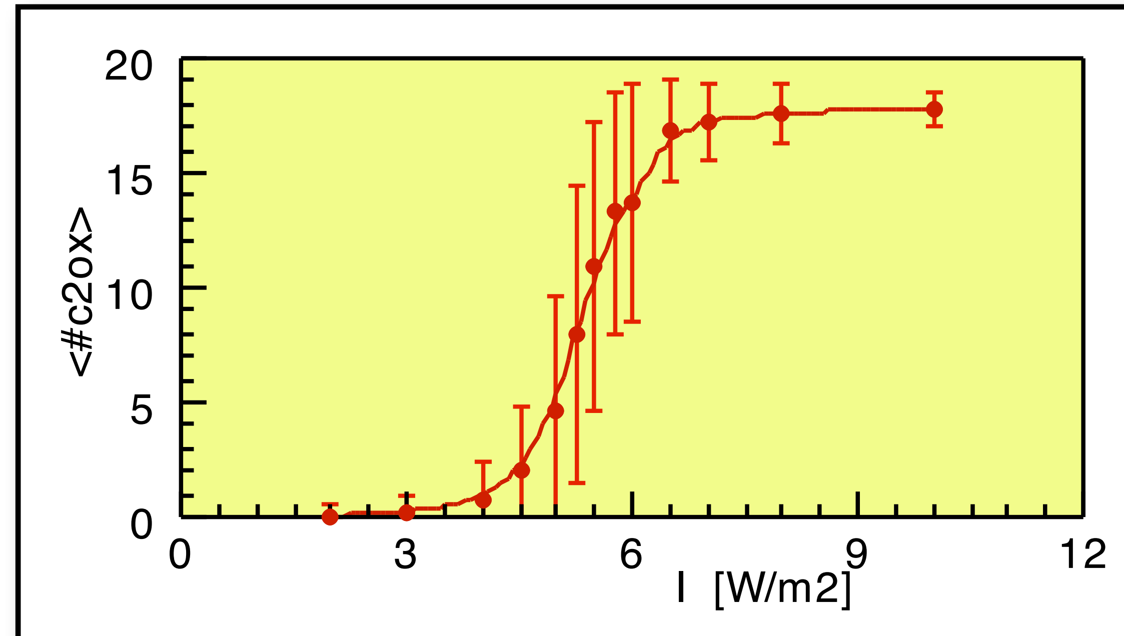
60 Sek. bei konstanter Beleuchtung mit 10 RC/LHC-Dimeren und 4 bc1-Dimeren
=> Oxidationszustand des Cytochrom *c*-Pools



=> weicher Übergang mit starken Fluktuationen

Deterministisch vs. Stochastisch

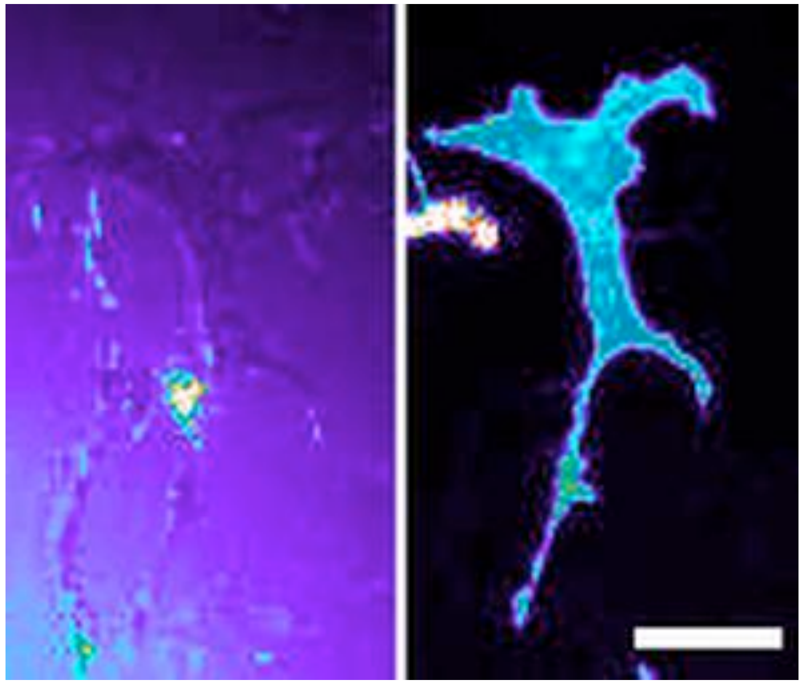




Gleichungen mitteln, dann simulieren	<=>	Mehrfach simulieren, dann Ergebnisse mitteln
scharfer Übergang	<=>	weicher Übergang auch für lange Zeiten
nur numerische Unsicherheiten	<=>	Fluktuationen ≈ Signal
Reproduzierbare Werte	<=>	nur Mittelwert reproduzierbar

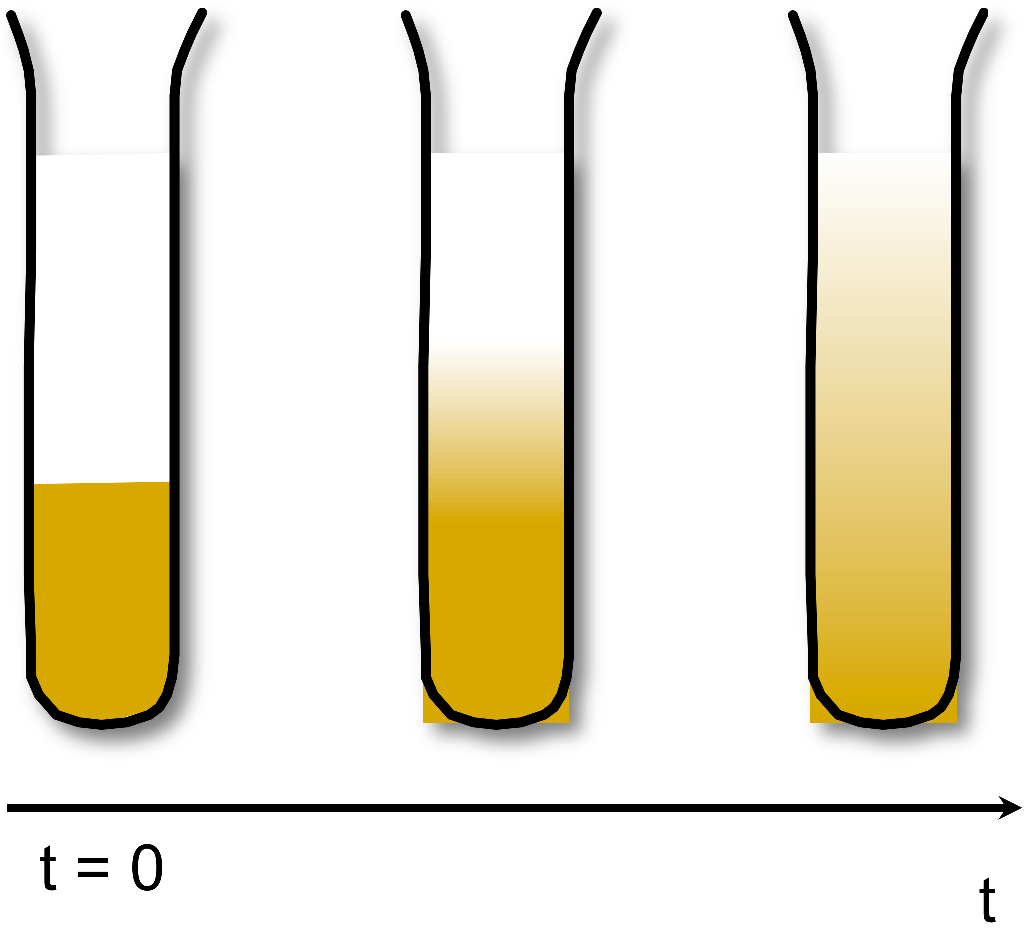
Prozesse in einer Zelle

Schneider und Haugh "Quantitative elucidation of a distinct spatial gradient-sensing mechanism in fibroblasts", *JCB* **171** (2005) 883



PI 3-kinase signaling in response to a transient PDGF gradient. The video depicts the experiment presented in Fig. 5 A of the paper, with TIRF time courses of the extracellular OG 514-dextran gradient (left) and intracellular CFP-AktPH translocation response (right). A CFP-AktPH-transfected fibroblast was stimulated with a moving PDGF gradient for 21 min, after which a uniform bolus of 10 nM PDGF and subsequently wortmannin were added (additions indicated by the flashing screen). The video plays at 7.5 frames/s (150x speed up). Bar, 30 μm.

Diffusion



Diffusion
=> verschmiert Unterschiede

Entwicklung der ortsabh. Dichte
<=> Diffusionsgleichung

$$\rho(\vec{r}, t) = \frac{\Delta N(\vec{r}, t)}{\Delta V}$$

+ ortsabhängige Quellen und Senken

Kontinuitätsgleichung

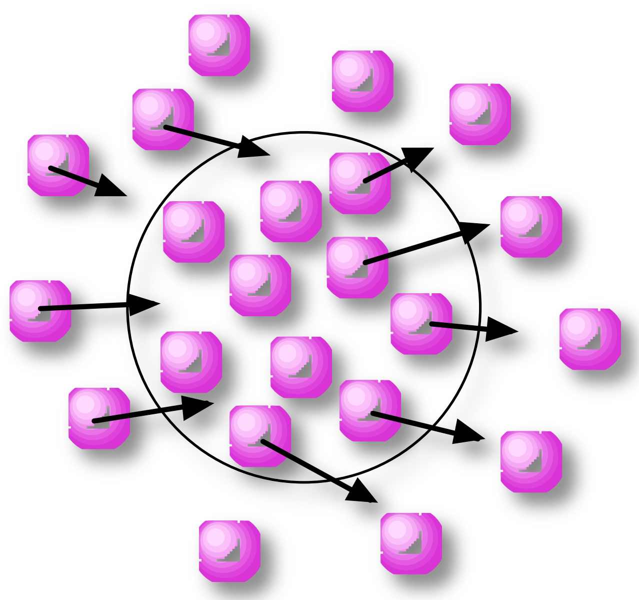
Zwei Beiträge zur Diffusionsgleichung:

1) Kontinuitätsgleichung: wo bleibt das Material?

$$\frac{\partial \rho(\vec{r},t)}{\partial t} = -\nabla \vec{j}(\vec{r},t) = -\text{div } \vec{j}(\vec{r},t)$$

Änderung der Dichte ρ bei (r, t)

Divergenz des Stromes = Quellen und Senken für Teilchen



partielle Ableitung:
=> betrachte nur Änderungen von ρ in der Zeit an einem festgehaltenen Ort r (nicht: Ortsverschiebungen r = r(t))

$$\Delta N = N_{in} - N_{out} = 3 - 5 = -2$$

Diffusionsstrom

2) Diffusionsstrom durch Dichteunterschiede (Gradienten) – Fick‘sches Gesetz:

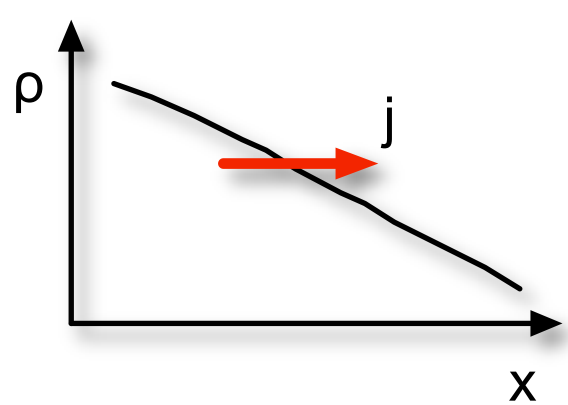
$$\vec{j}(\vec{r},t) = -D\ \nabla\rho(\vec{r},t) = -D\ \mathrm{grad}\ \rho(\vec{r},t)$$

Diffusionstrom bei (r, t)

Strom fließt weg von hohen Dichten

Diffusions–koeffizient

Dichte-fluktuationen (=Gradienten)

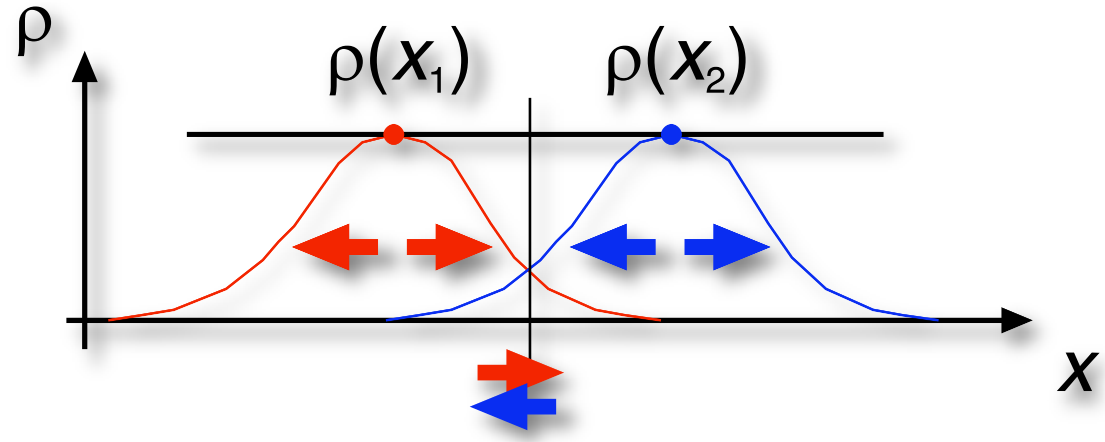


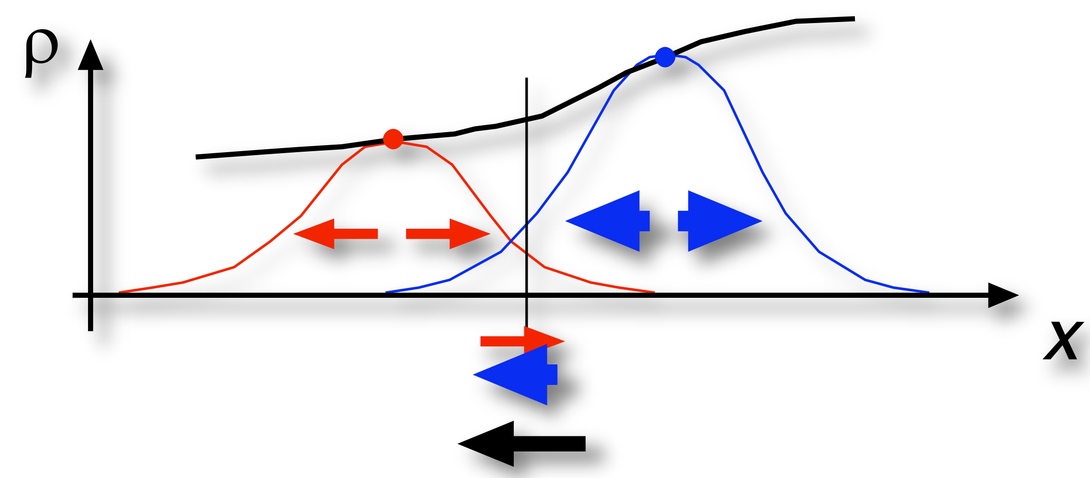
hier: phänomenologischer Umrechnungsfaktor von Dichteunterschieden in Teilchenströme

Diffusion mikroskopisch

Ohne externe Kräfte

=> Teilchen bewegen sich in alle Richtungen gleich wahrscheinlich
(Gauss'sche Wahrscheinlichkeit)





$\rho(x_1) = \rho(x_2)$ => $j_{diff} = 0$

$\rho(x_1) < \rho(x_2)$ => $j_{diff} < 0$

$$j_{diff} \propto -\frac{\rho(x_2) - \rho(x_1)}{x_2 - x_1} \Rightarrow \frac{d\rho}{dx}$$

Gleiche Dichten an x_1 und x_2:
=> gleiche Anzahl Teilchen springt
von x_1 => x_2 wie von x_2 => x_1

Unterschiedliche Dichten:
=> mehr Teilchen springen
von x_2 => x_1 als von x_1 => x_2

Diffusionsgleichung: partielle DGL

Diffusionsstrom

$$\vec{j}(\vec{r},t) = -D\ \nabla\rho(\vec{r},t) = -D\ \text{grad}\ \rho(\vec{r},t)$$

in Kontinuitätsgleichung einsetzen

$$\frac{\partial\rho(\vec{r},t)}{\partial t} = -\nabla\vec{j}(\vec{r},t) = -\text{div}\ \vec{j}(\vec{r},t)$$

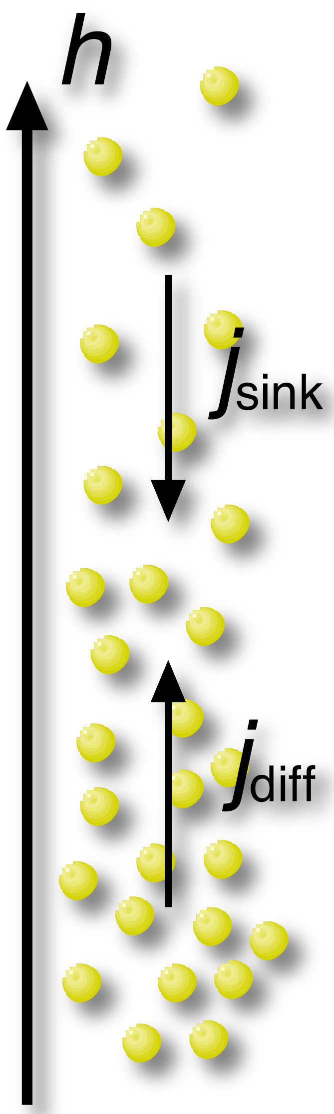
=> Diffusionsgleichung:

$$\boxed{\frac{\partial\rho(\vec{r},t)}{\partial t} = -\nabla\left(-D\,\nabla\rho(\vec{r},t)\right) \overset{D(\vec{r},t)\,=\,\text{const}}{=} D\,\Delta\rho(\vec{r},t)}$$

=> Vollständige Beschreibung der zeitabhängigen Dichteverteilung
(ohne externe Kräfte)

Zur Boltzmann-Verteilung

Diffusion unter dem Einfluß einer externen Kraft (z.B. Schwerkraft)
=> stationäre Lösung der Diffusionsgleichung



zwei Beiträge

Gravitation
=> Moleküle sinken

$$j_{sink}(h) = v\rho(h) = -\frac{mg}{\gamma}\rho(h)$$

Dichteunterschied
=> Diffusionsstrom

$$j_{diff}(h) = -D\frac{d\rho(h)}{dh}$$

stationärer Zustand: $j_{sink}(h) + j_{diff}(h) = 0$

Mit $D = \frac{k_B T}{\gamma}$ => $\frac{d\rho(h)}{dh} = -\frac{mg}{k_B T}\rho(h)$

$$\rho(h) = \rho_0 \exp\left[-\frac{mgh}{k_B T}\right]$$

stationärer Zustand ist unabhängig von D (aber: Relaxationszeit)

Integration

Bisher: (System von) ODEs

$$\frac{d}{dt} X_i = f_i(X_1, X_2, \ldots)$$

- Zeitentwicklung abhängig von den **lokalen** Werten der Systemparameter
- alle Ableitungen nach der Zeit

Jetzt: Diffusionsgl. mit konstantem D:

$$\frac{\partial \rho(\vec{r}, t)}{\partial t} = D \, \Delta \rho(\vec{r}, t)$$

- Zeitentwicklung bestimmt durch **globale** Werte (Verteilungen) der Variablen (gesamte Dichte ρ(r) nötig für Gradient)
- Ableitungen nach **Zeit und Ort**

FTCS–Integrator

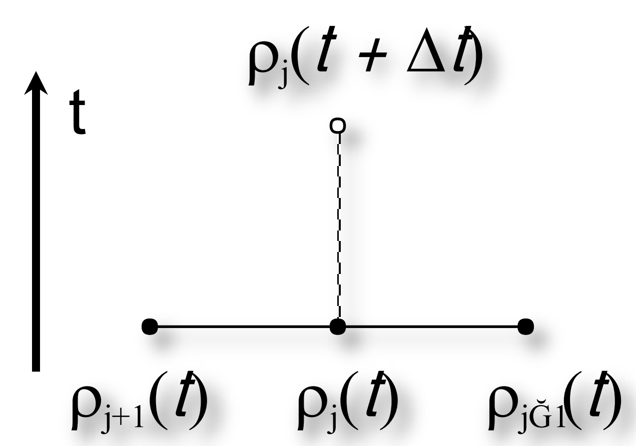
Diffusionsgleichung mit konstantem D in 1D:

$$\frac{\partial \rho(\vec{x},t)}{\partial t} = D\, \frac{\partial^2 \rho(\vec{x},t)}{\partial x^2}$$

Direkte Implementierung auf einem Gitter $\{\rho(x_i)\}$ mit Abstand Δx:

$$\frac{\rho_j(t+\Delta t) - \rho_j(t)}{\Delta t} = D\, \frac{\rho_{j+1}(t) - 2\rho_j(t) + \rho_{j-1}(t)}{\Delta x^2}$$

Forward in **T**ime   **C**entered in **S**pace



Propagationsschritt:

$$\rho_j(t+\Delta t) = \rho_j(t) + \Delta t\, D\, \frac{\rho_{j+1}(t) - 2\rho_j(t) + \rho_{j-1}(t)}{\Delta x^2}$$

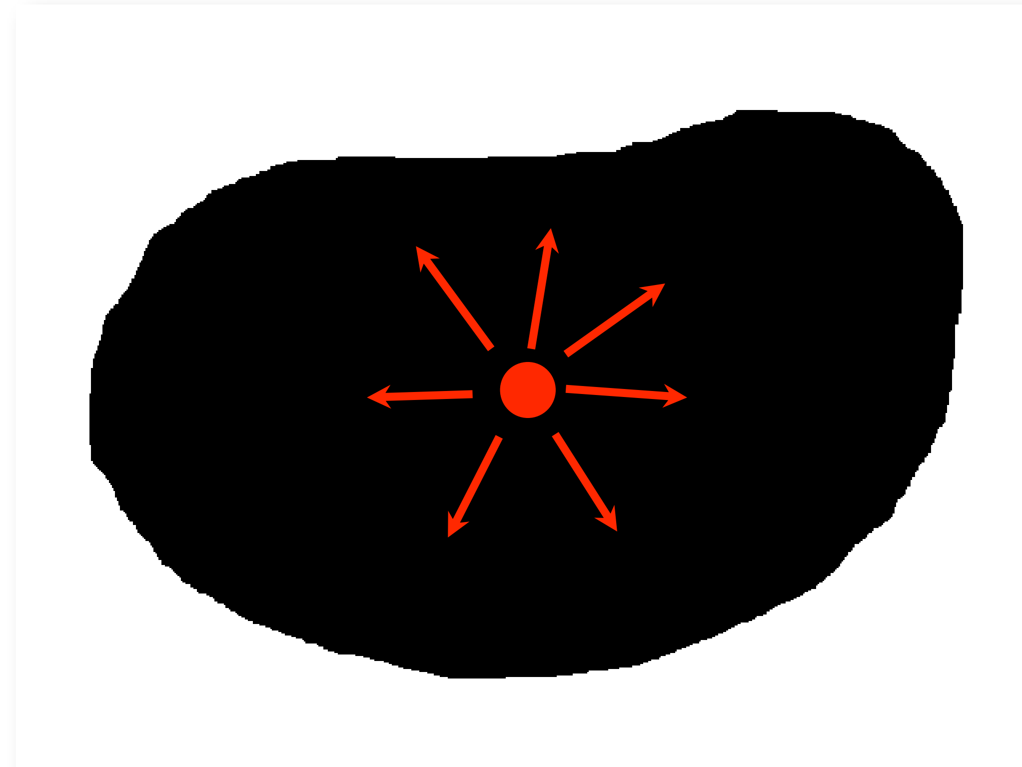
Stabil für: $\boxed{\Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{2D}}$ (Δt < DIffusionszeit über Abstand Δx)

Beispiel: Diffusion

Moleküle werden bei x_s produziert und in der ganzen Zelle abgebaut

Diffusion in beliebiger Geometrie:

=> Einfluß der Wände?



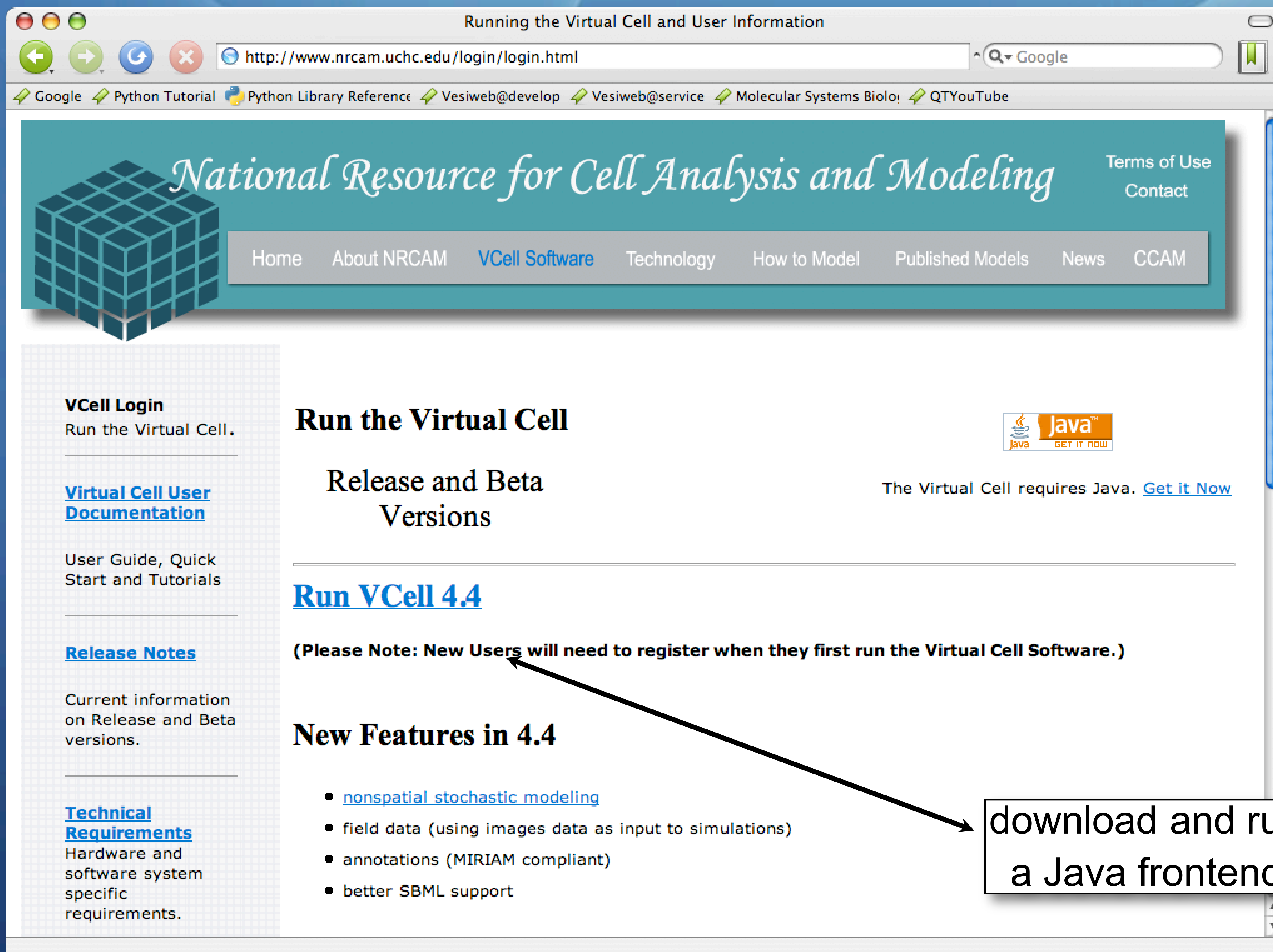
Simulationstool?

Do-It-Yourself

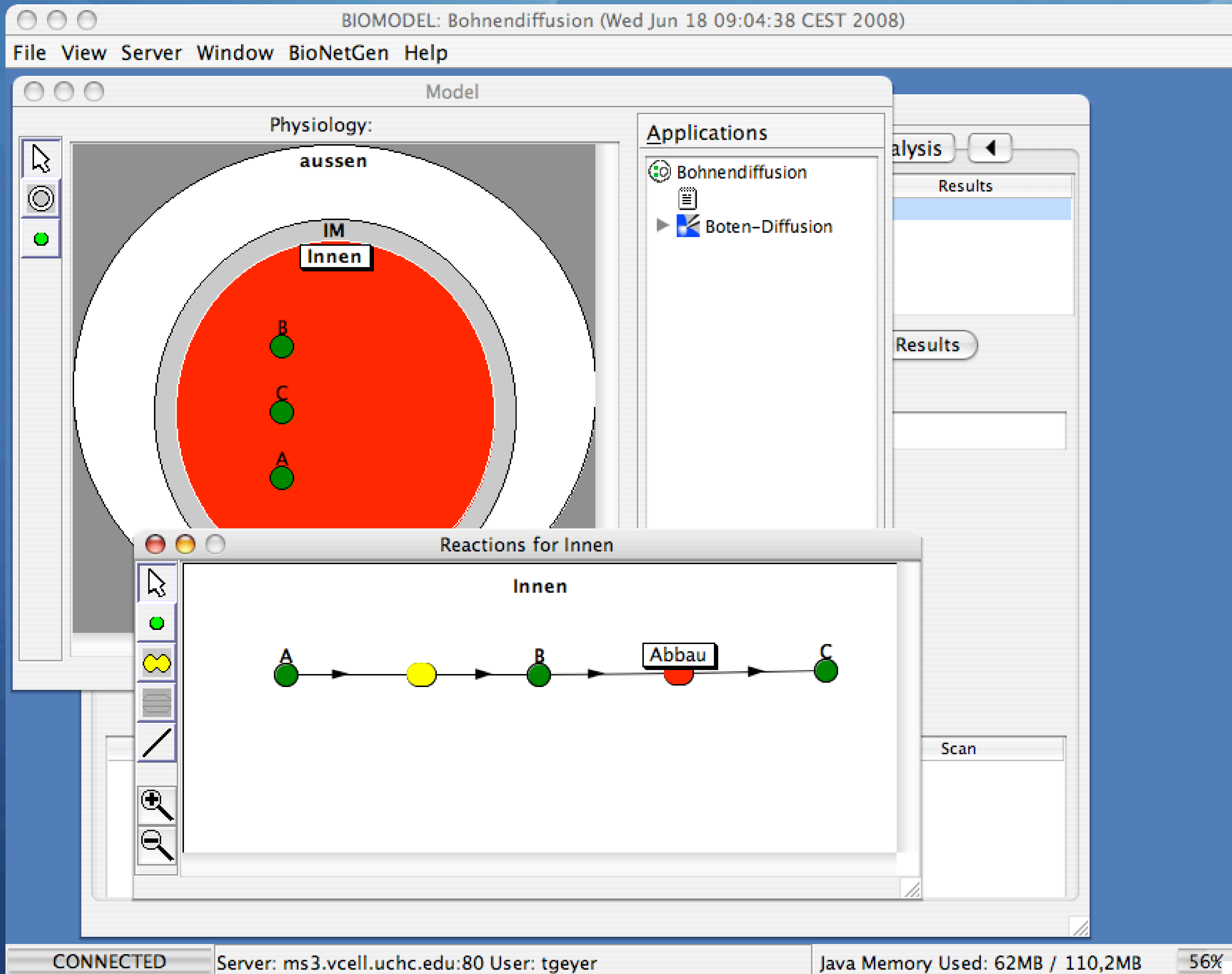
fertige SW

"The Virtual Cell":

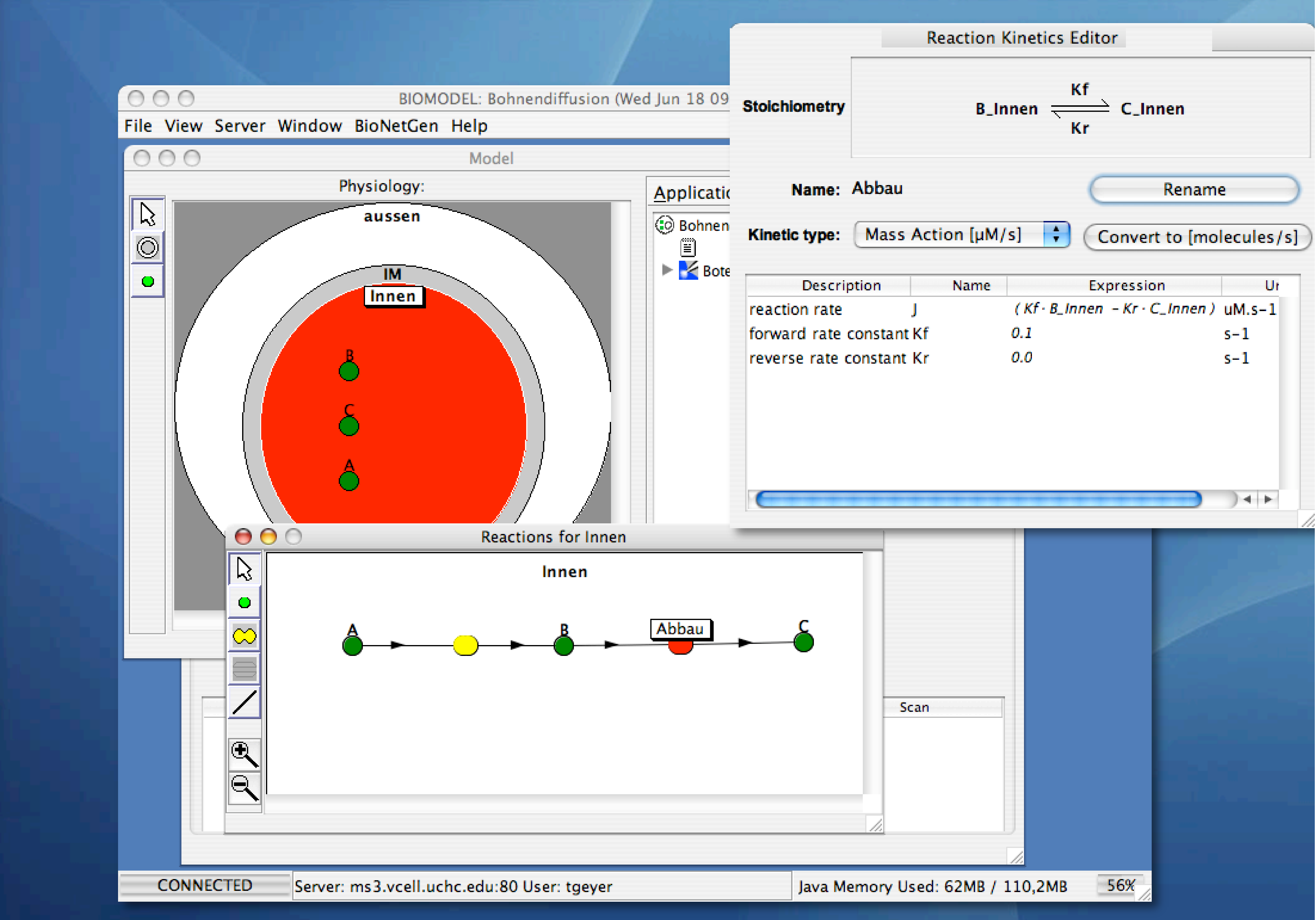
- Reaktions-Diffusions-Systeme
- kontinuierliche und stochastische Integration
- frei definierbare Geometrien (Fotos)
- lokales Java-Frontend + Cluster @ NRCAM



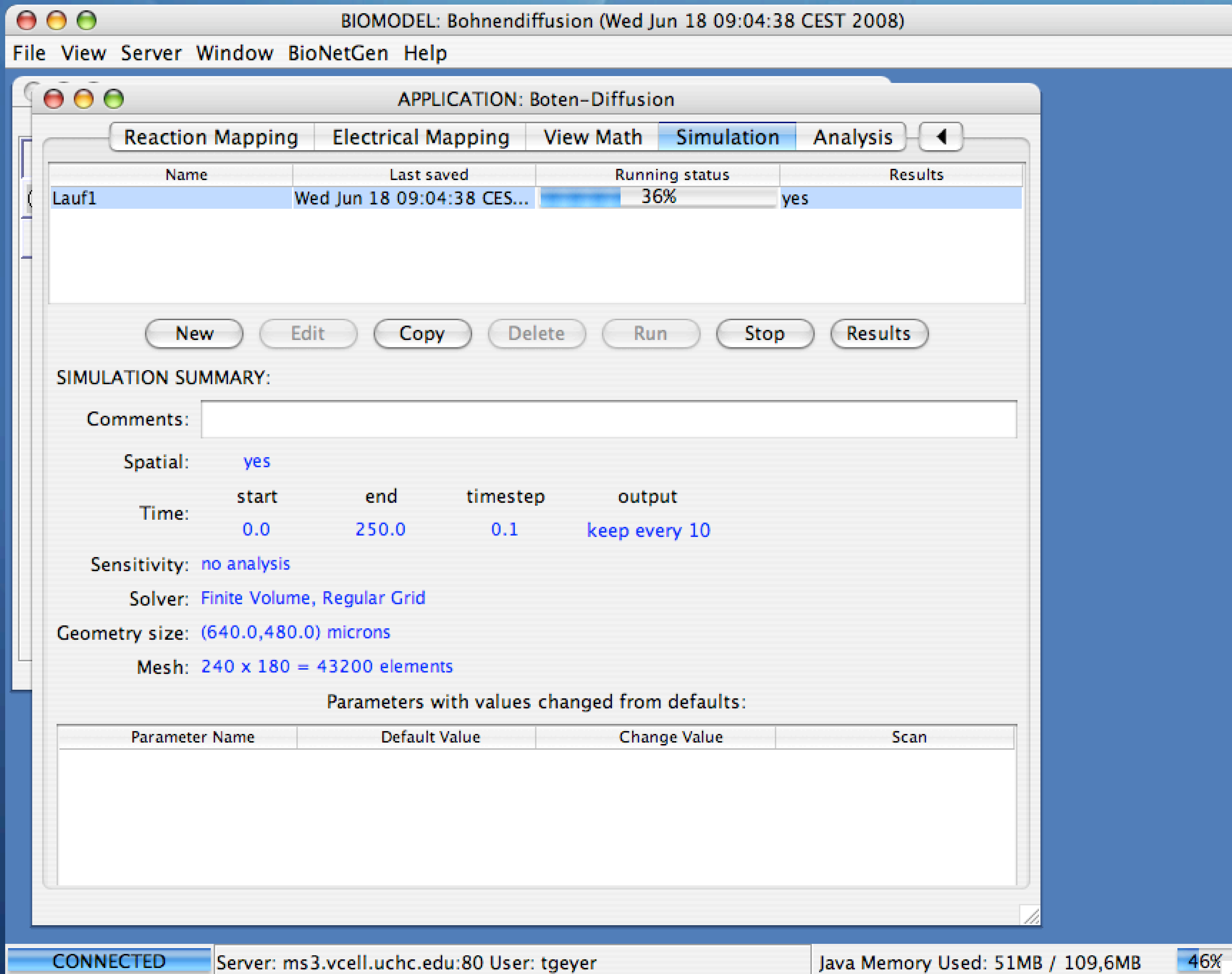
download and run a Java frontend

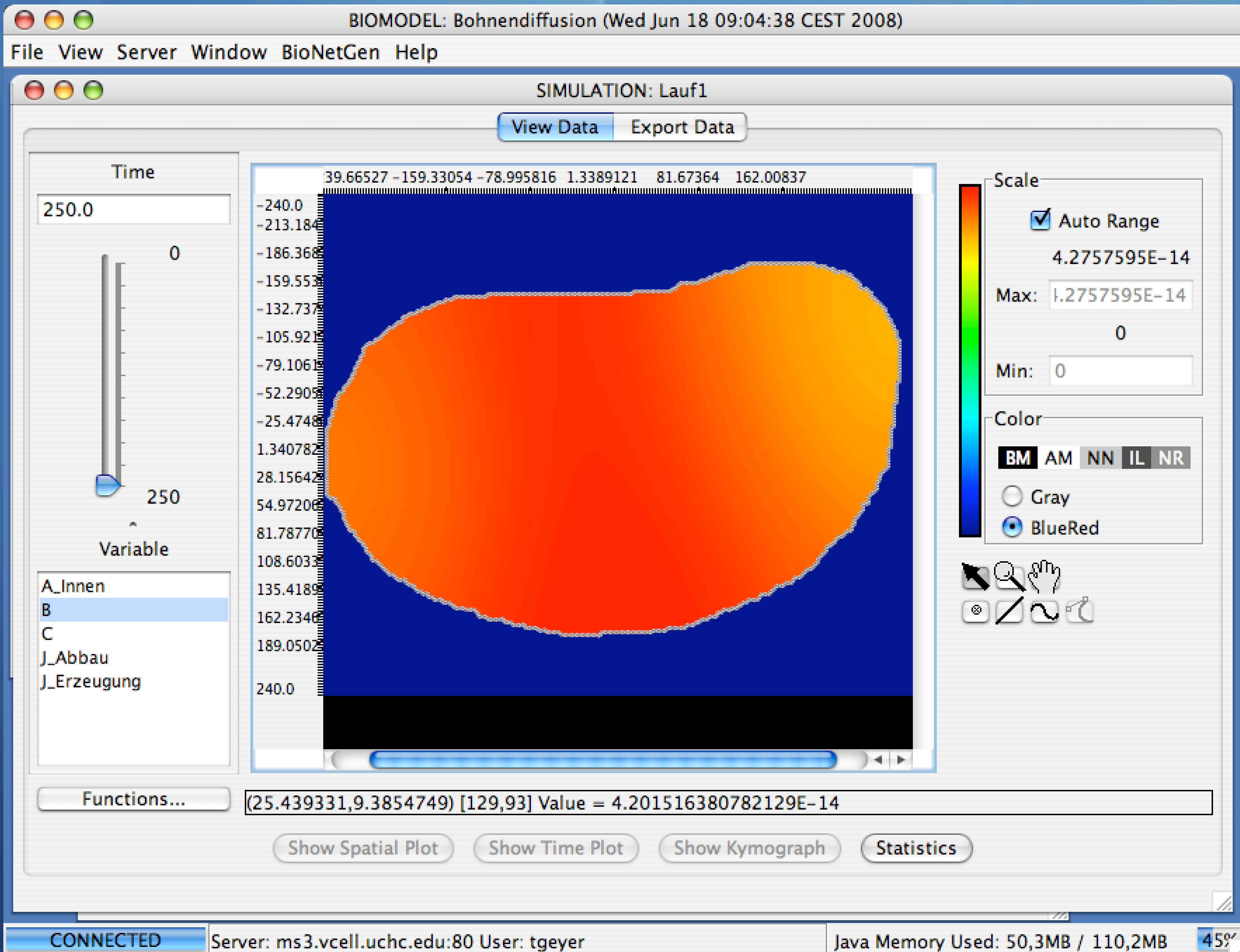


BIOMODEL: Bohnendiffusion (Wed Jun 18 09:04:38 CEST 2008)
File View Server Window BioNetGen Help
Model
Physiology:
aussen
IM
Innen
B
C
A
Applications
Bohnendiffusion
Boten-Diffusion
alysis
Results
Results
Reactions for Innen
Innen
A
B
Abbau
C
Scan
CONNECTED
Server: ms3.vcell.uchc.edu:80 User: tgeyer
Java Memory Used: 62MB / 110,2MB
56%



BIOMODEL: Bohnendiffusion (Wed Jun 18 09
File View Server Window BioNetGen Help
Model
Physiology:
aussen
IM
Innen
B
C
A
Reaction Kinetics Editor
Stoichiometry
B_Innen
Kf
Kr
C_Innen
Name: Abbau
Rename
Kinetic type: Mass Action [µM/s]
Convert to [molecules/s]
Description Name Expression
reaction rate J (Kf · B_Innen - Kr · C_Innen) uM.s-1
forward rate constant Kf 0.1 s-1
reverse rate constant Kr 0.0 s-1
Reactions for Innen
Innen
A
B
Abbau
C
Scan
CONNECTED
Server: ms3.vcell.uchc.edu:80 User: tgeyer
Java Memory Used: 62MB / 110,2MB
56%


BIOMODEL: Bohnendiffusion (Wed Jun 18 09:04:38 CEST 2008)
File View Server Window BioNetGen Help
APPLICATION: Boten-Diffusion
Reaction Mapping
Electrical Mapping
View Math
Simulation
Analysis
Name
Last saved
Running status
Results
Lauf1
Wed Jun 18 09:04:38 CES...
36%
yes
New
Edit
Copy
Delete
Run
Stop
Results
SIMULATION SUMMARY:
Comments:
Spatial: yes
Time: start end timestep output
0.0 250.0 0.1 keep every 10
Sensitivity: no analysis
Solver: Finite Volume, Regular Grid
Geometry size: (640.0,480.0) microns
Mesh: 240 x 180 = 43200 elements
Parameters with values changed from defaults:
Parameter Name
Default Value
Change Value
Scan
CONNECTED
Server: ms3.vcell.uchc.edu:80 User: tgeyer
Java Memory Used: 51MB / 109,6MB
46%


BIOMODEL: Bohnendiffusion (Wed Jun 18 09:04:38 CEST 2008)
File View Server Window BioNetGen Help
SIMULATION: Lauf1
View Data
Export Data
Time
250.0
0
250
Variable
A_Innen
B
C
J_Abbau
J_Erzeugung
Functions...
Scale
Auto Range
4.2757595E-14
Max:
0
Min:
Color
BM AM NN IL NR
Gray
BlueRed
(25.439331,9.3854749) [129,93] Value = 4.201516380782129E-14
Show Spatial Plot
Show Time Plot
Show Kymograph
Statistics
CONNECTED
Server: ms3.vcell.uchc.edu:80 User: tgeyer
Java Memory Used: 50,3MB / 110,2MB