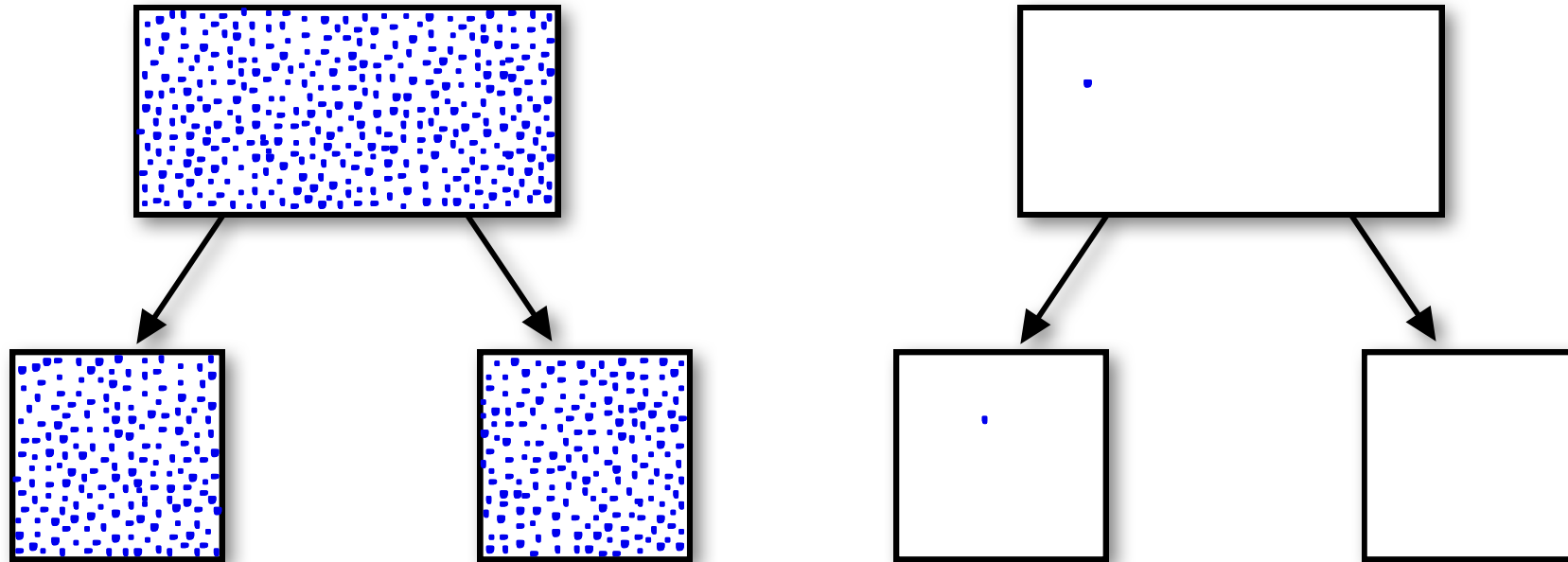


V13 Stochastische Effekte & Diffusion

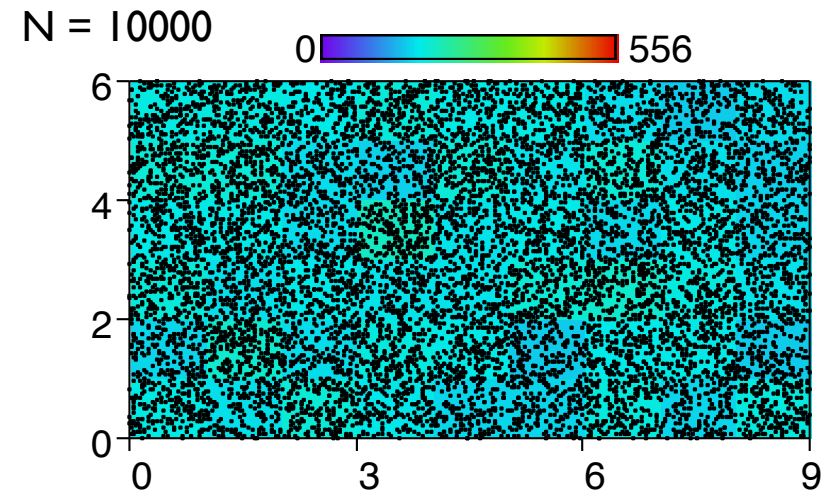
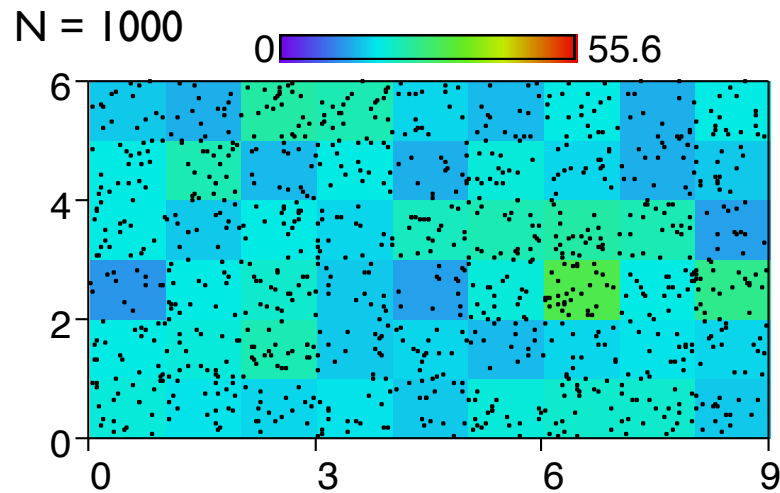
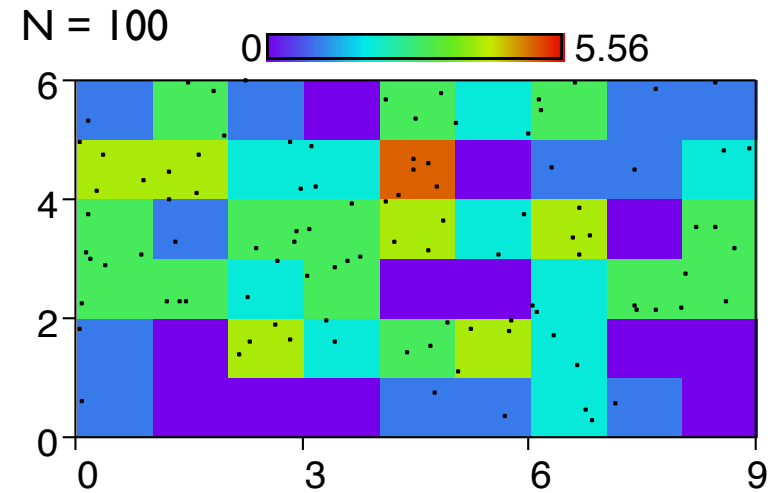
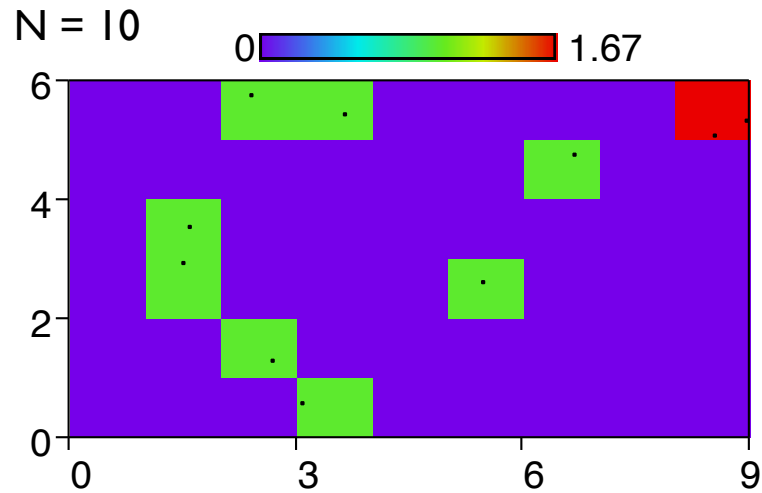


$$\text{Dichte} = \frac{\text{ununterscheidbare Teilchen}}{\text{Volumen}}$$

Klausur-relevanter Vorlesungsstoff

Vorlesung	Folien
1	14-23, 27, 35,
2	3-43
3	3-22, 25, 34-46
4	13
5	1-34, 39, 41
6	1-11, 15-36
7	5-6, 9-12, 16-18
8	9-35
9	7, 13-17, 27-29
10	1, 4,5, 7-9
11	3-8, 16-18, 31-33, 38
12	8-10, 13
13	4, 22, 24-28, 30-31

Dichtefluktuationen



Poisson-Verteilung

Betrachte Kontinuum w mit im Mittel λ Ereignissen pro Einheitsintervall Δw

Annahmen:

- i) Seltenheit: $\ll 1$ Ereignisse in $[w, w+\Delta w]$, höchstens ein Ereignis
- ii) Proportionalität: $\langle N \rangle = \lambda \Delta w$
- iii) Geschichtslosigkeit (Markov-Prozess)

Wahrscheinlichkeit, dass k Ereignisse pro Einheitszeitintervall auftreten:

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

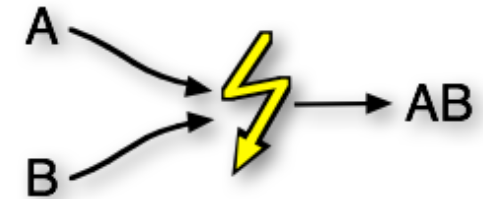
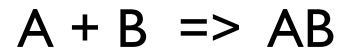
Mittelwert: $\langle k \rangle = \sum k p_k = \lambda$ Varianz: $\sigma^2 = \sum p_k (k - \langle k \rangle)^2 = \lambda$

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:



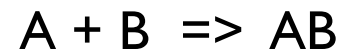
Kontinuierliche Ratengleichung: $\frac{d[AB]}{dt} = k[A][B]$

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 $k_{AB} \Rightarrow$ Reaktionswahrscheinlichkeit P_{AB}

Direkte Implementierung



```
Continuous_AB.py

# 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

# 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
```

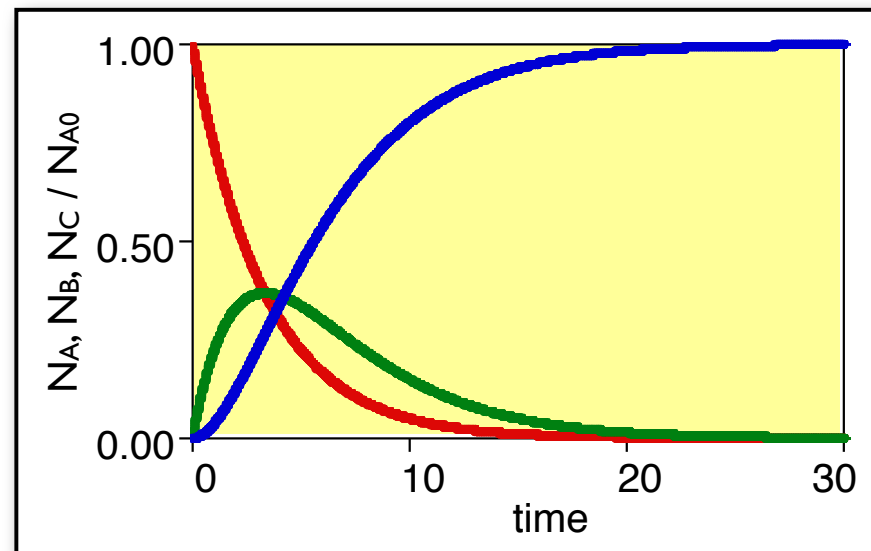
Achtung: didaktische Implementierungen!

Beispiel: Reaktions-Kette



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

Zeitentwicklung aus den kontinuierlichen Raten:



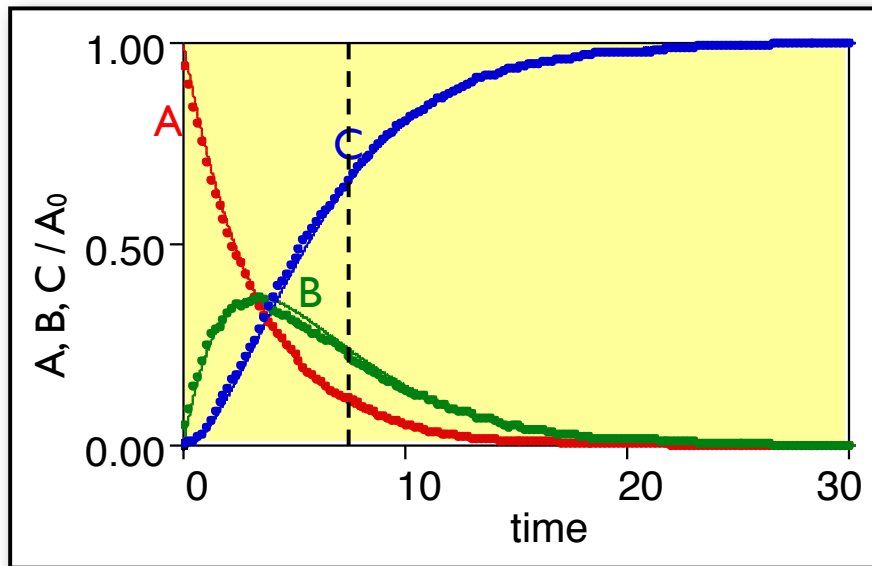
$$k_1 = k_2 = 0.3$$

Stochastische Simulation

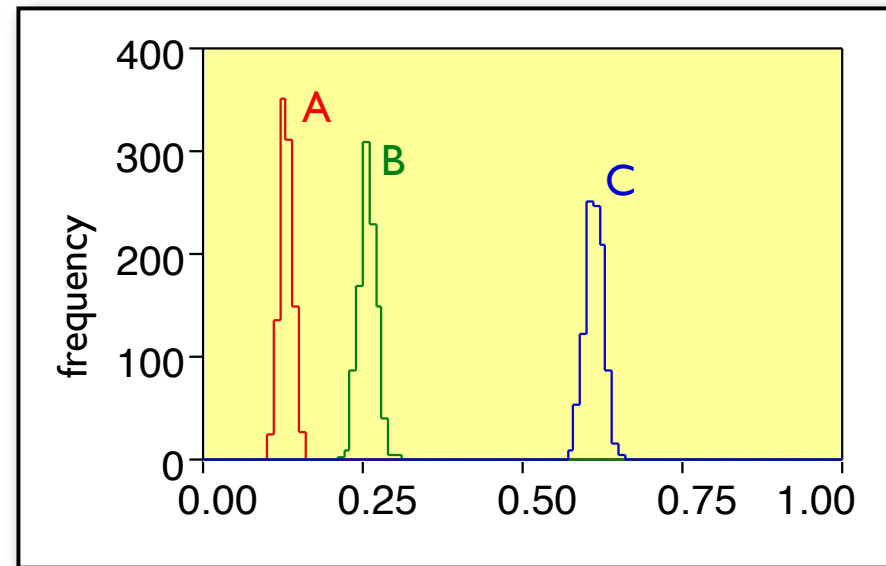
$A \Rightarrow B \Rightarrow C$

$A_0 = 1000$ Teilchen bei $t = 0$

$t = 7$



$k_1 = k_2 = 0.3$

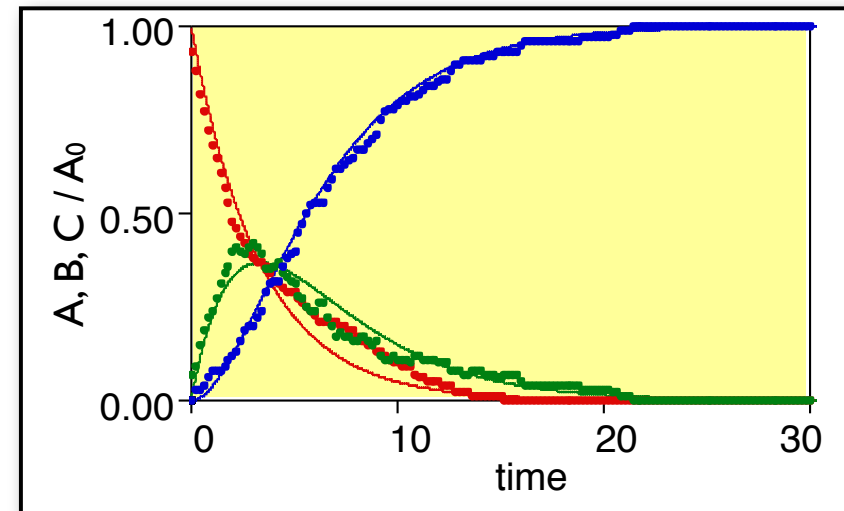
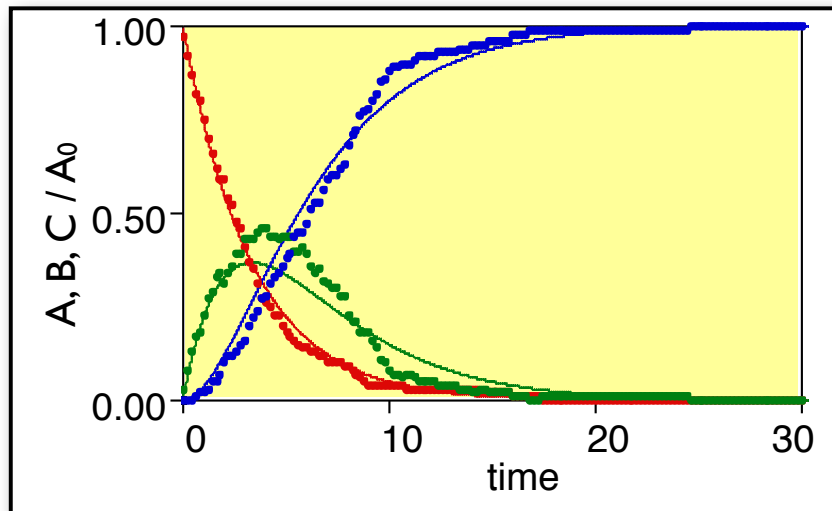
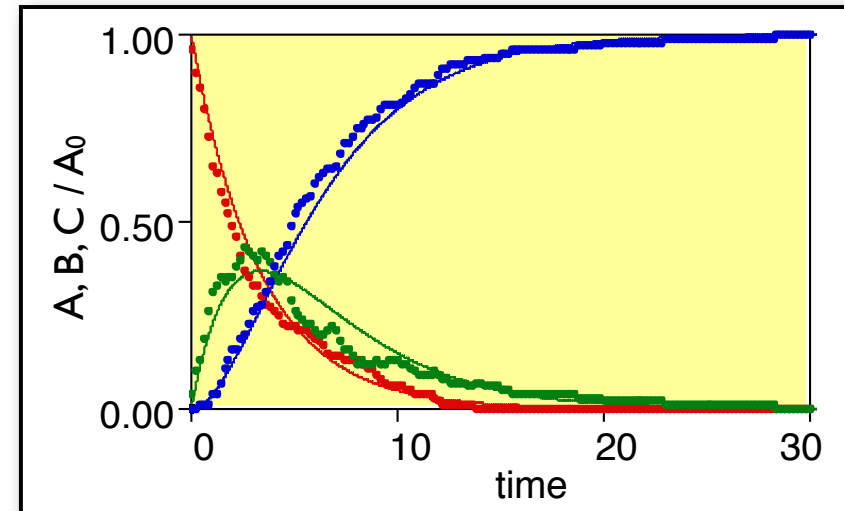
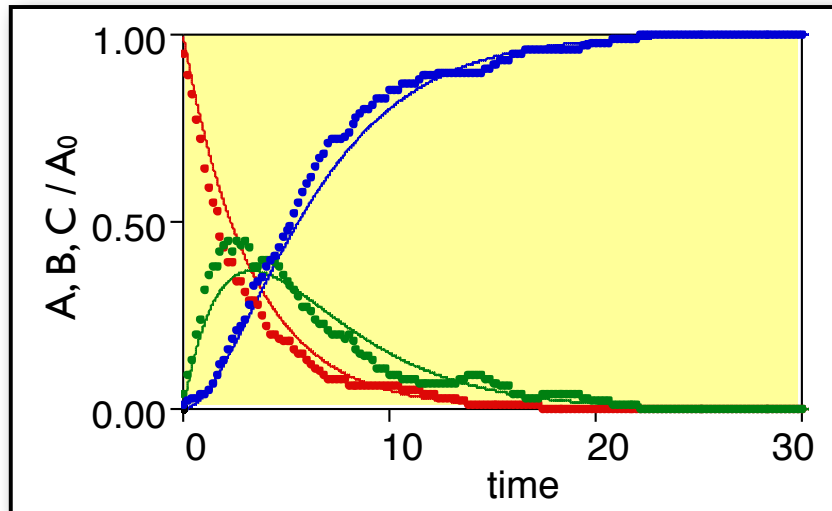


Werte bei $t = 7$ (1000 Läufe)

\Rightarrow Fluktuationen

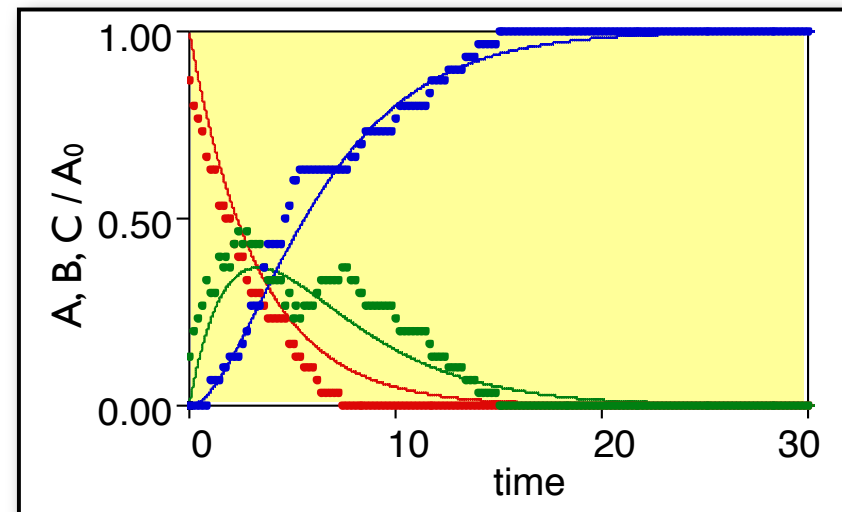
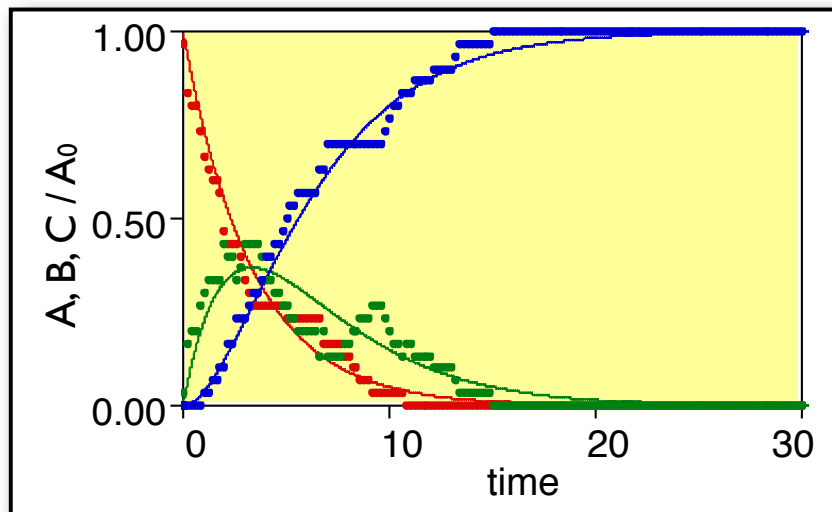
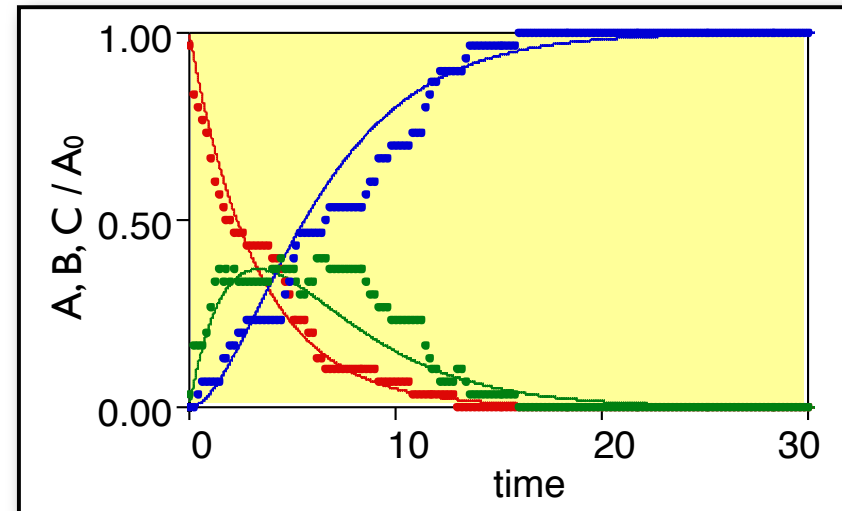
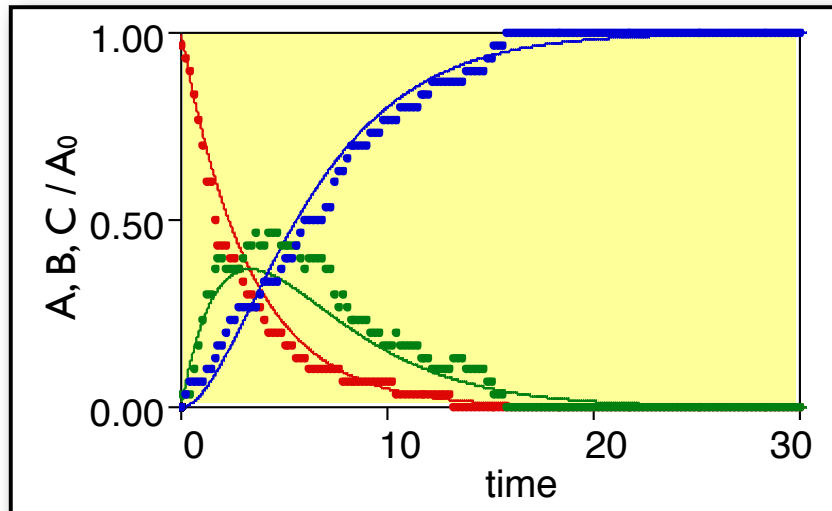
Weniger Teilchen => Mehr Rauschen

$$A_0 = 100$$



Noch weniger Teilchen

$$A_0 = 30$$



Varianz vs. Teilchenanzahl

Poisson:

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

1000 Simulationsläufe,
Werte sichern bei $t = 7$.

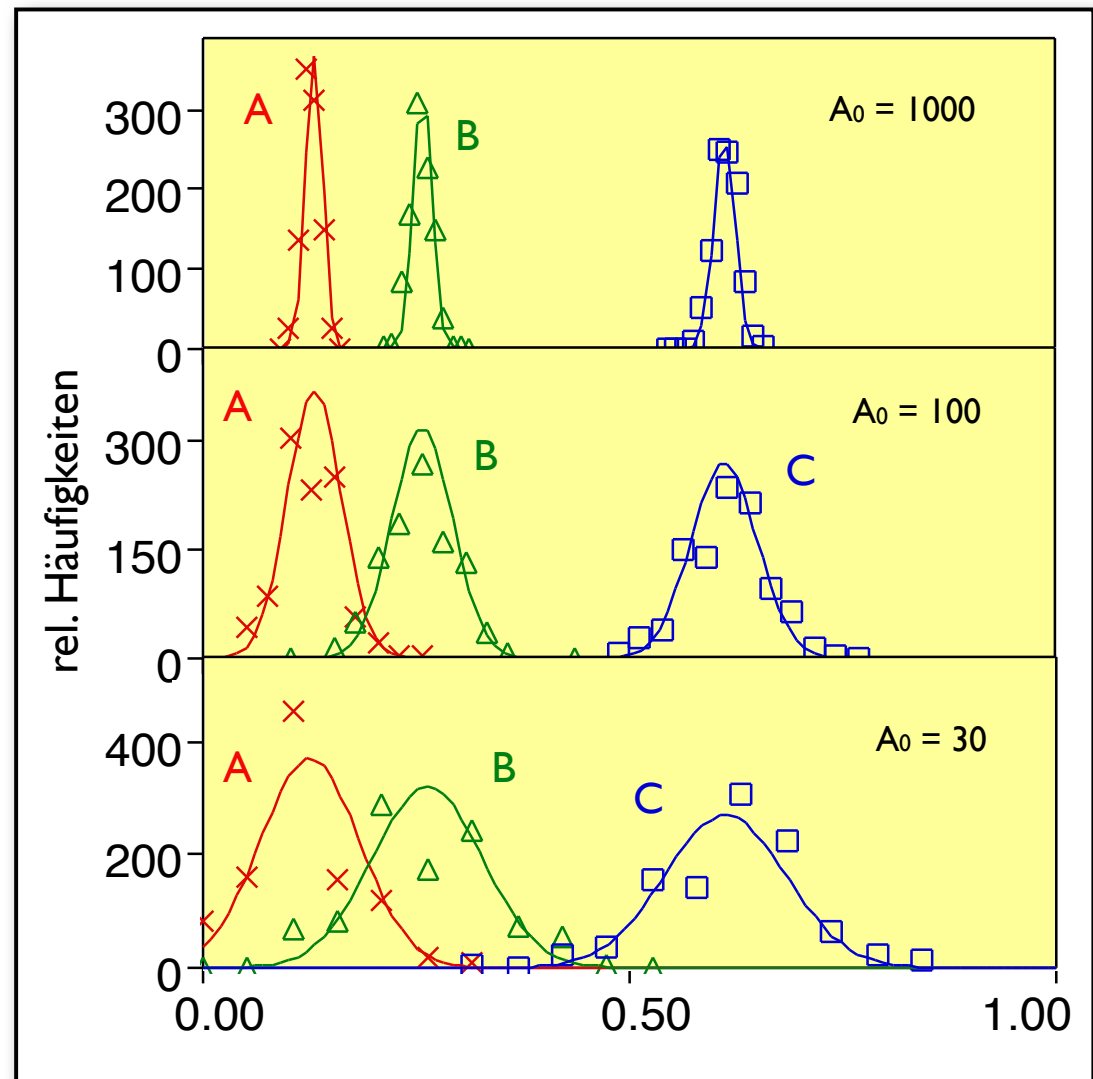
Fit der Verteilung mit Gaussvert.
(Normalverteilung)

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

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

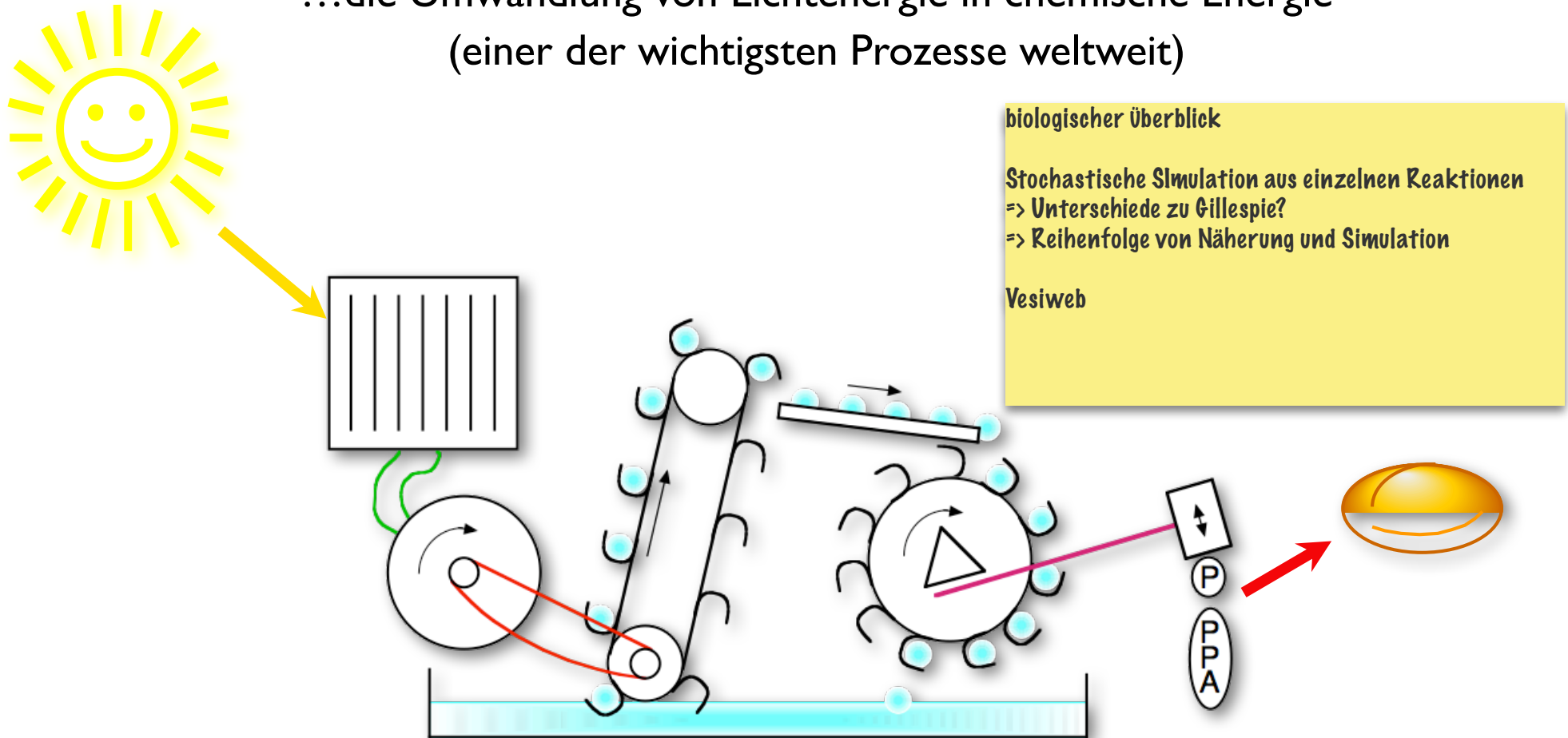
$$\langle B \rangle = 0.26, \quad w_B = 0.55$$

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

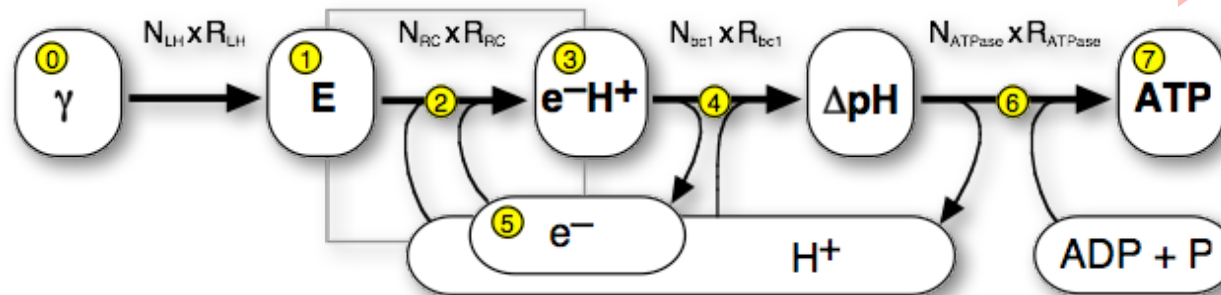
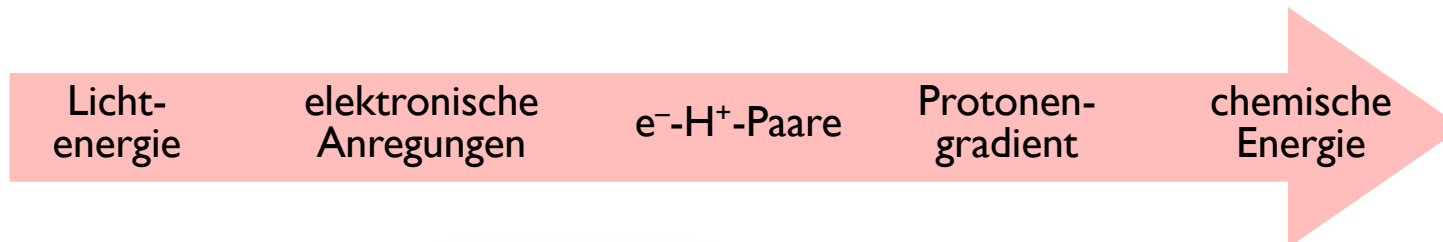
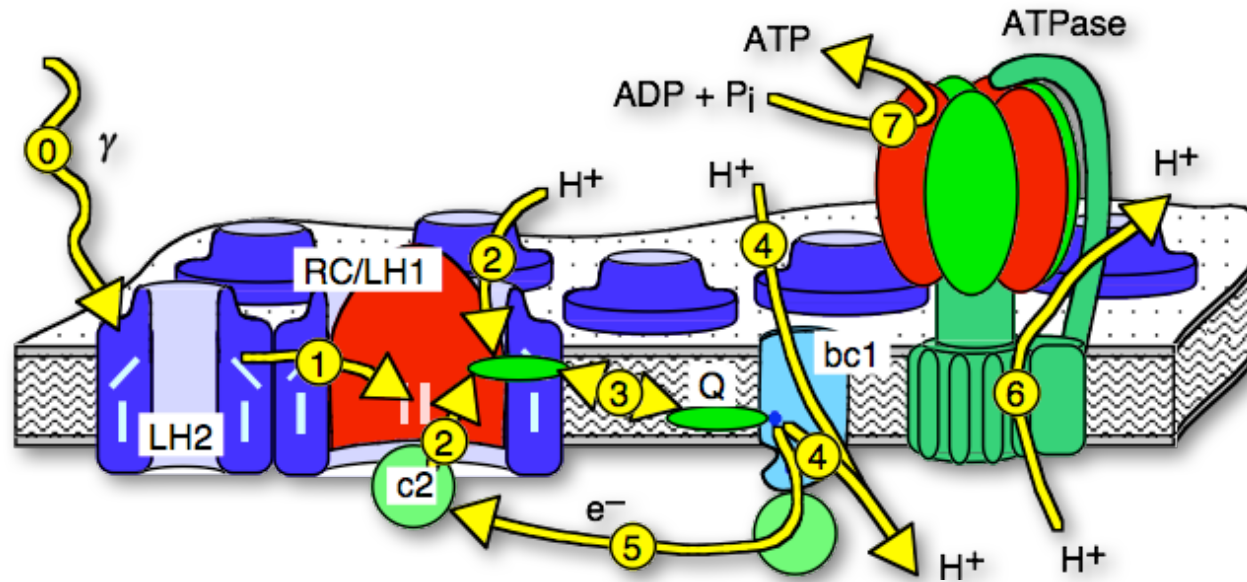


Photosynthese ist...

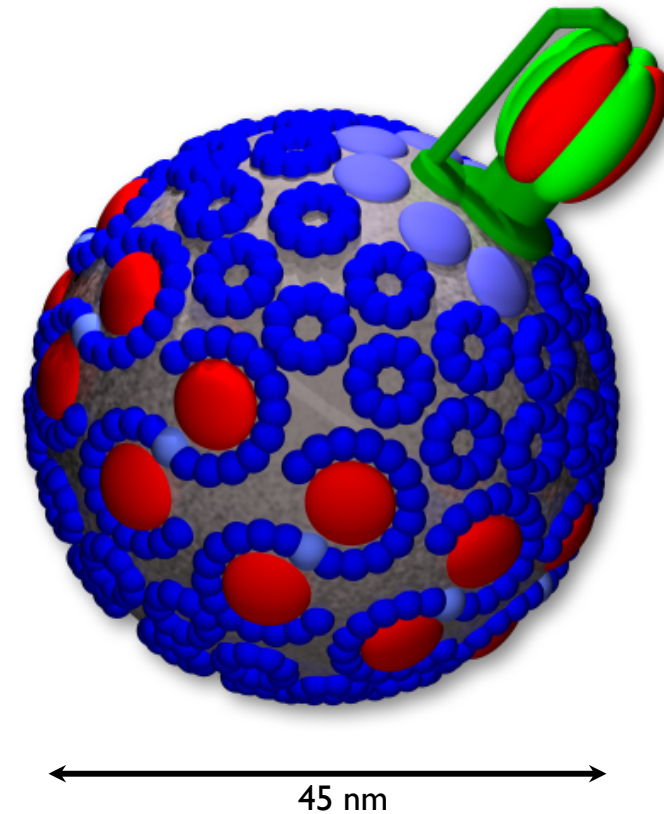
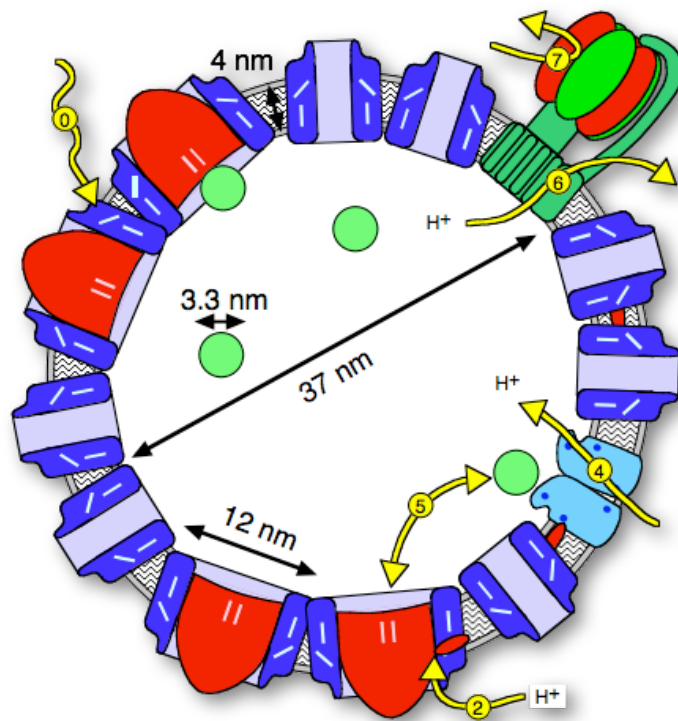
...die Umwandlung von Lichtenergie in chemische Energie
(einer der wichtigsten Prozesse weltweit)



Photosynthese in *Rb. sphaeroides*



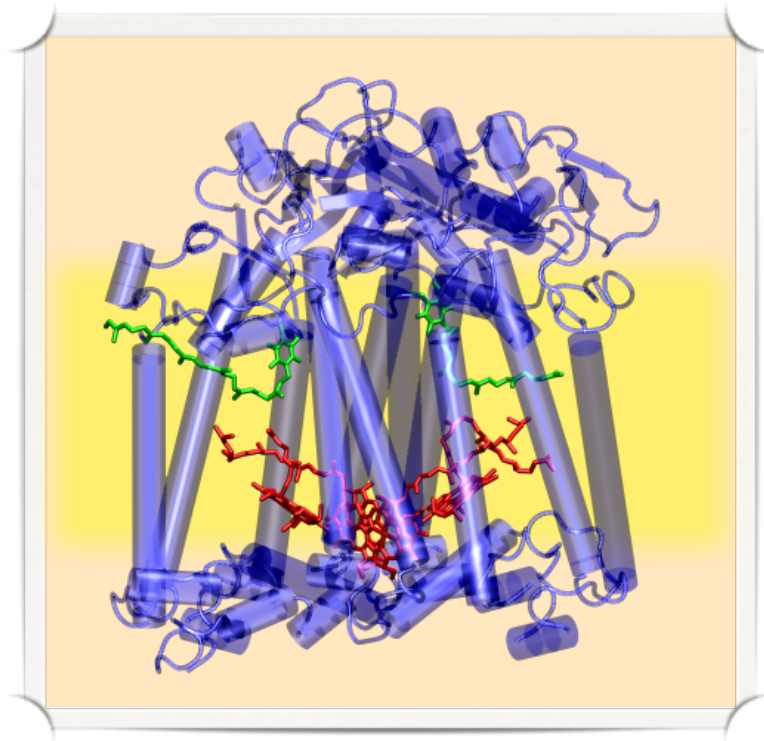
Chromatophoren-Vesikel



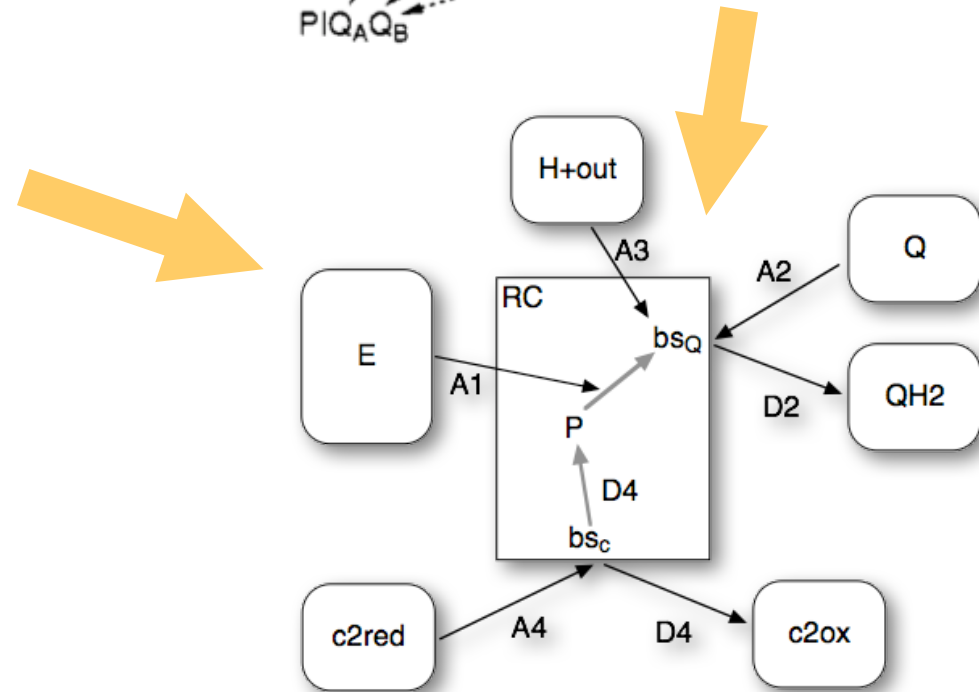
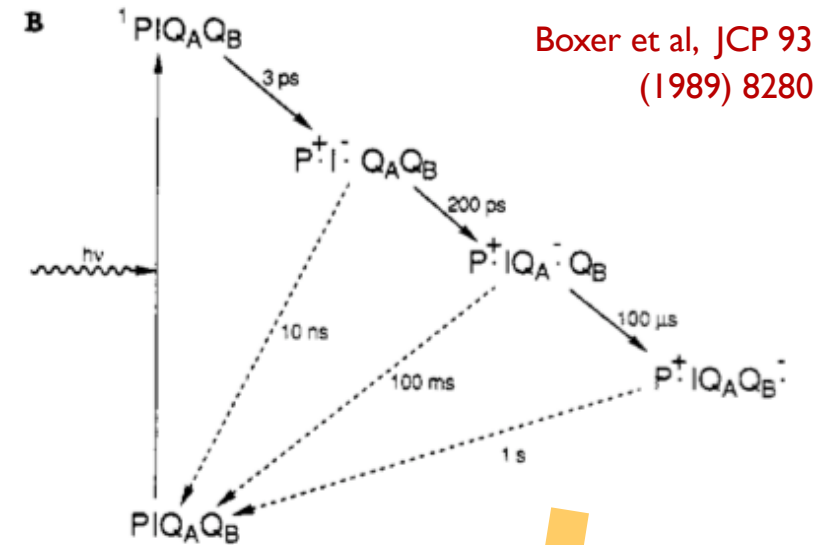
- => einfach: 4 Proteine + 2 Transporter + H^+ ; Kristallstrukturen u. Reaktionen
- => klein: <30 Proteine + LHCs; alle Prozesse im Vesikel
- => abgeschlossen: definierte Randbedingungen für die Simulation
- => praktisch: Anregung mit Licht, spektroskopische Messungen

Modellierung der Proteine

RC: Photon => Ladungstrennung



1Alj.pdb



Stochastische Reaktionen

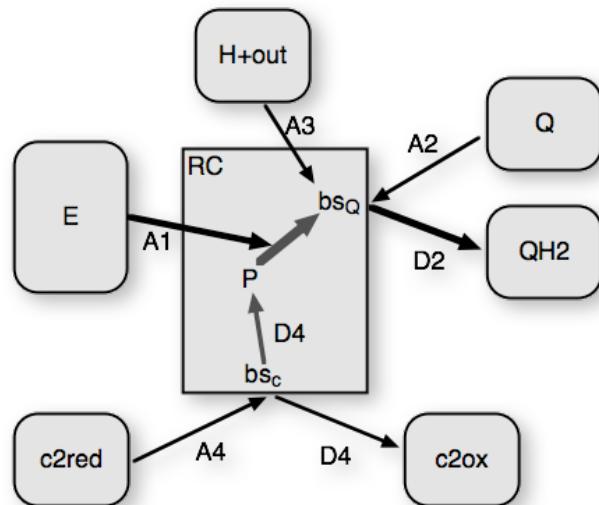
Wenn BS frei ist => Assoziation möglich: $BS + X \Rightarrow BS:X$

1) sind alle Bedingungen erfüllt?

2) chemische Reaktionskinetik:

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

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



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(); }
}}
```

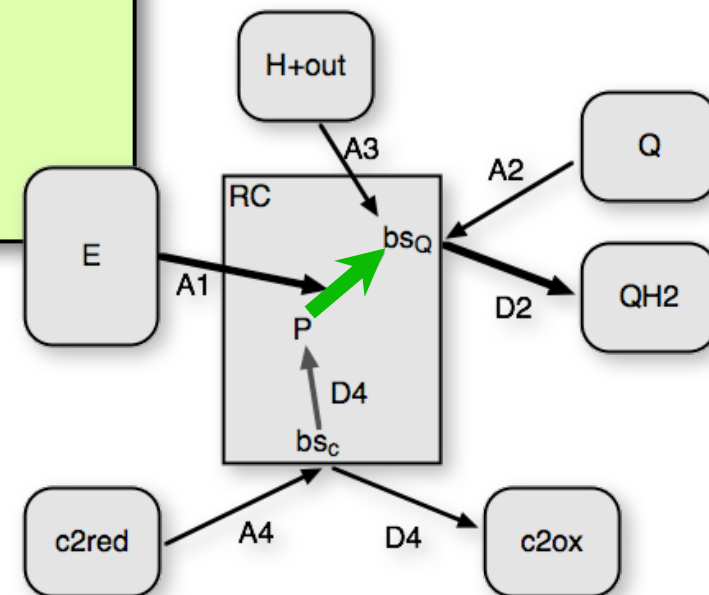
Bedingungen?

Wahrscheinlichkeit?

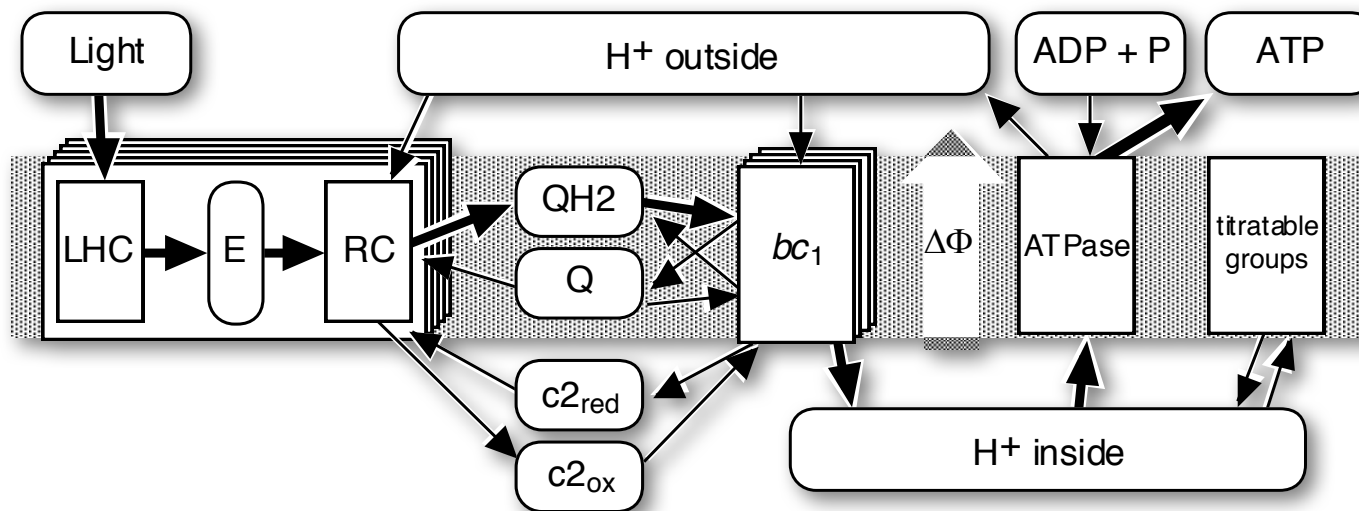
Reaktion!

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

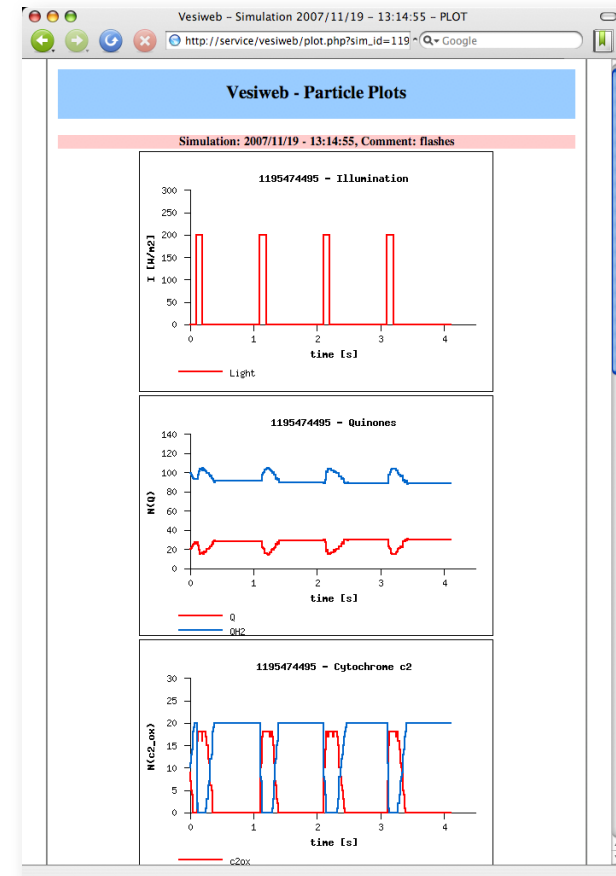
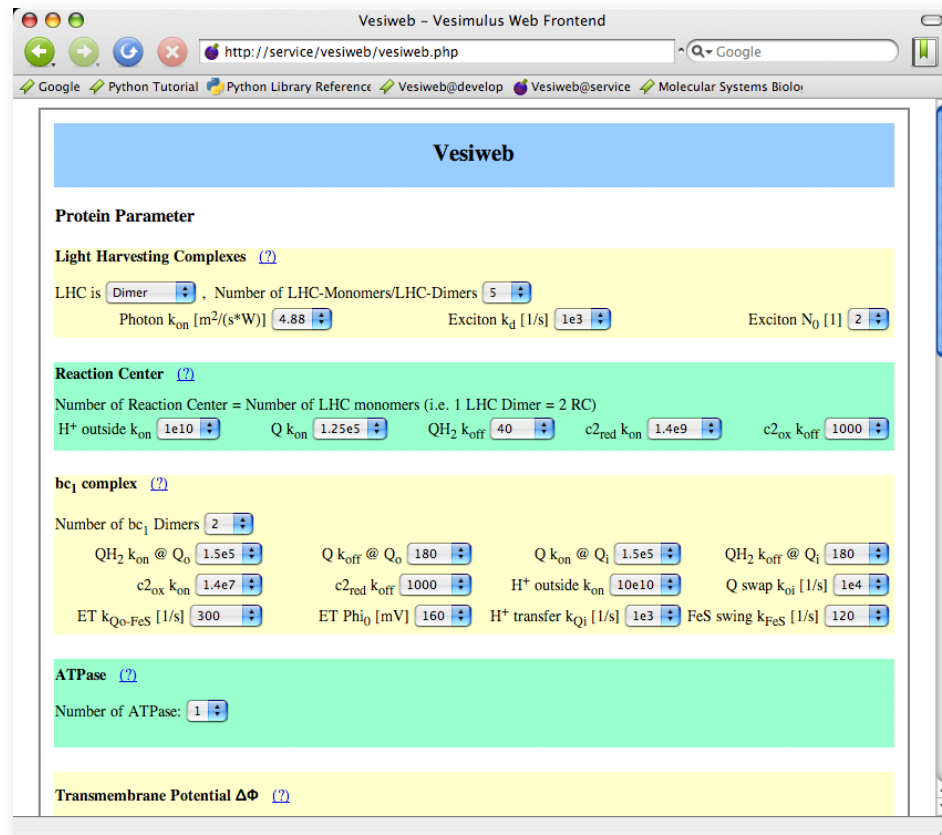
- ein Pool pro Metabolit
- hier: Diffusion ist schnell

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

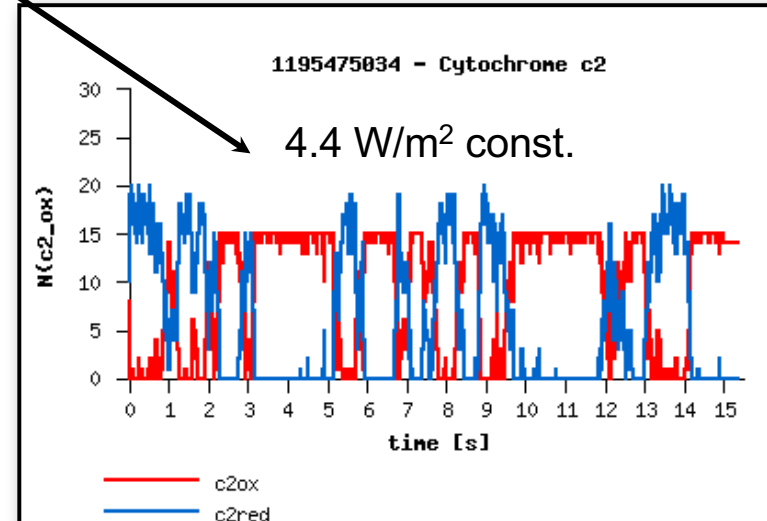
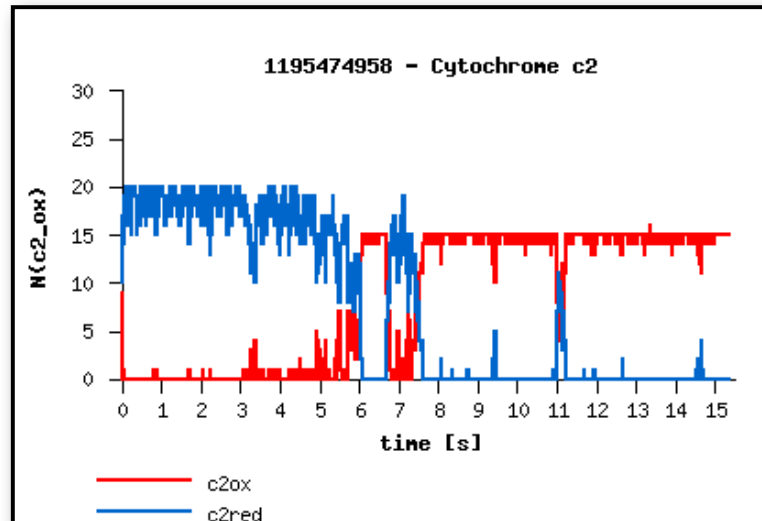
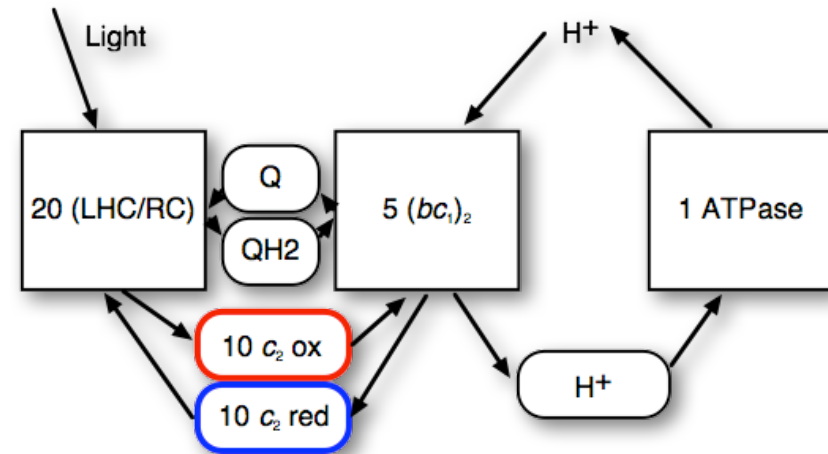
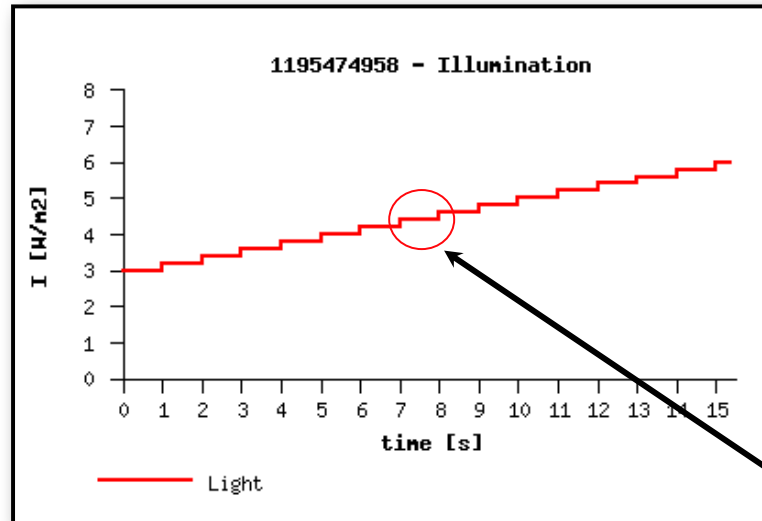


- Verstehen der Prozesse
- Modell-Verifikation + Parametrisierung gegen Experimente

[Florian Lauck. T.G., 2006]

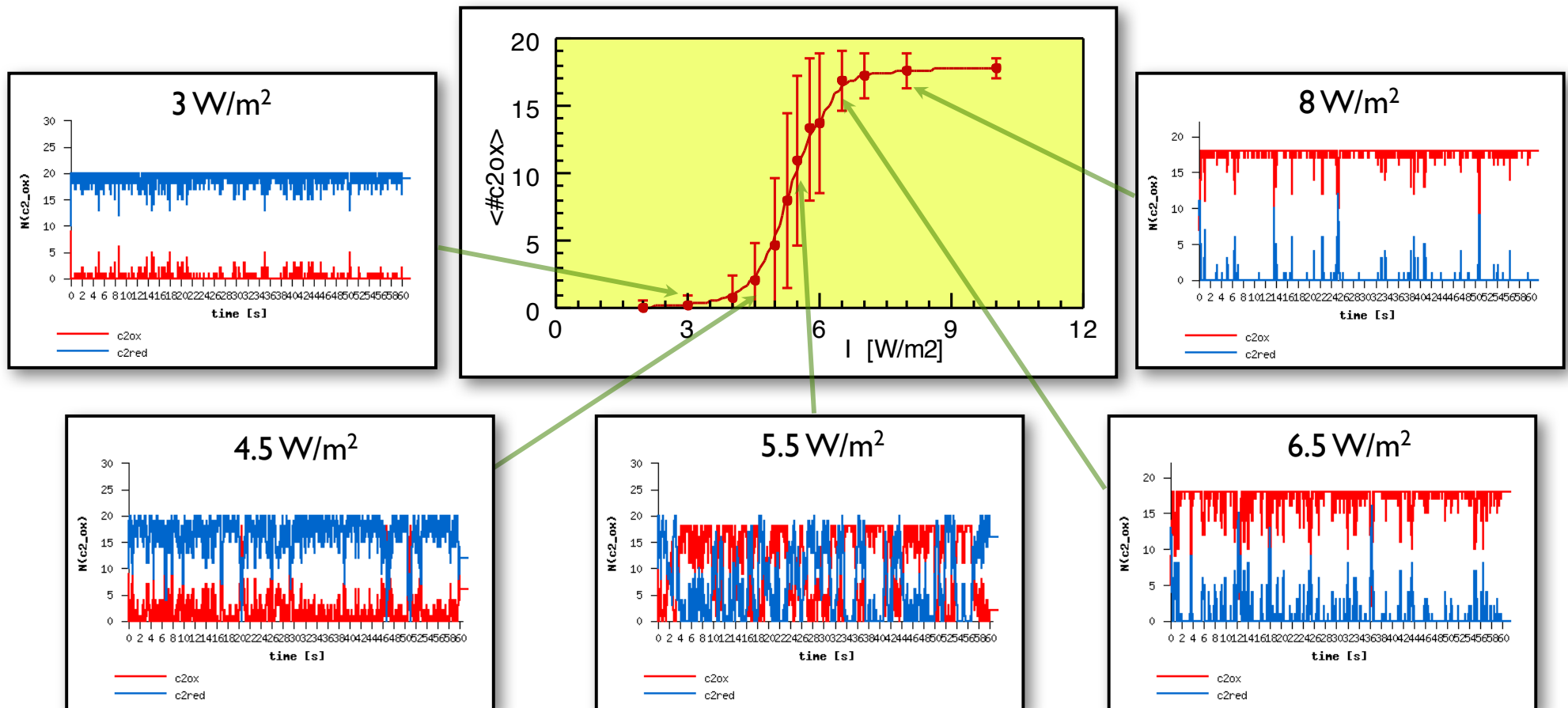
Stochastische Effekte

Oxidationszustand des Cytochrom c-Pools bei kontinuierlicher Beleuchtung



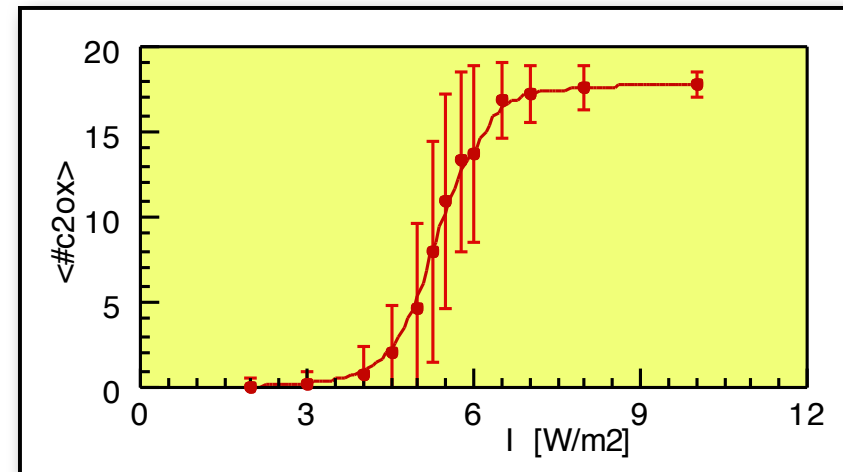
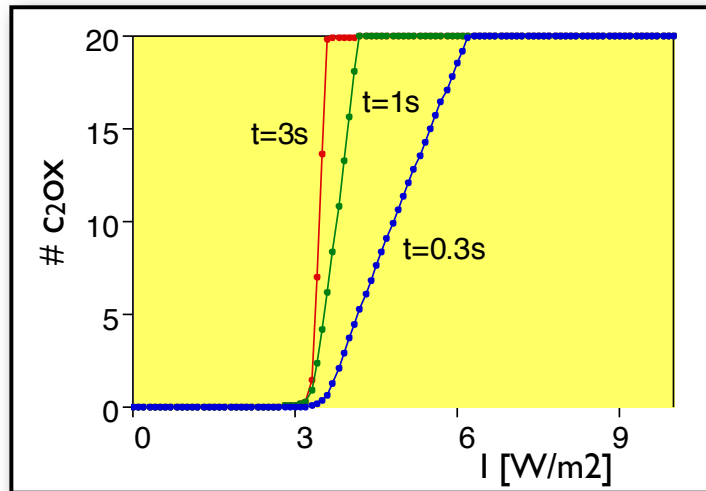
Steady State \Leftrightarrow Fluktuationen

60 Sek. bei konstanter Beleuchtung mit 10 RC/LHC-Dimeren und 4 bcI-Dimeren
 \Rightarrow Oxidationszustand des Cytochrom c-Pools



\Rightarrow 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 <=>

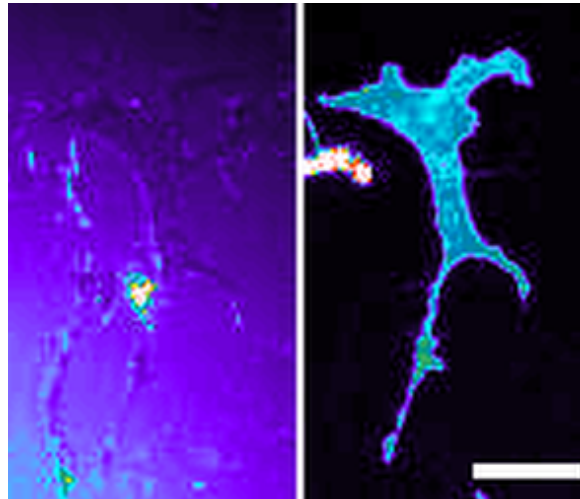
Fluktuationen \approx Signal

Reproduzierbare Werte <=>

nur Mittelwert reproduzierbar

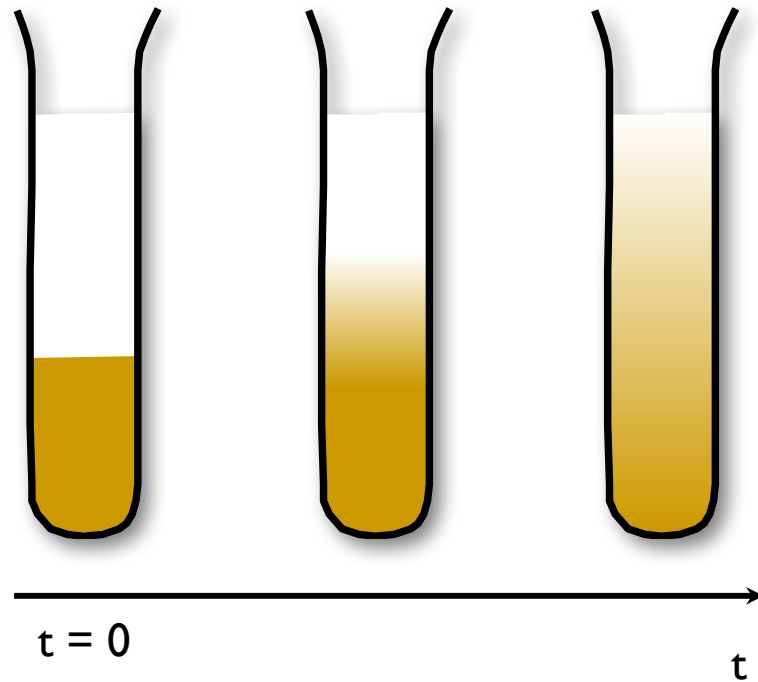
Prozesse in einer Zelle

Schneider und Haug "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 μ m.

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

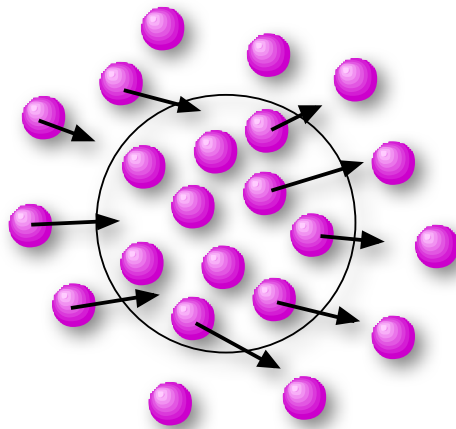
Zwei Beiträge zur Diffusionsgleichung:

I) 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

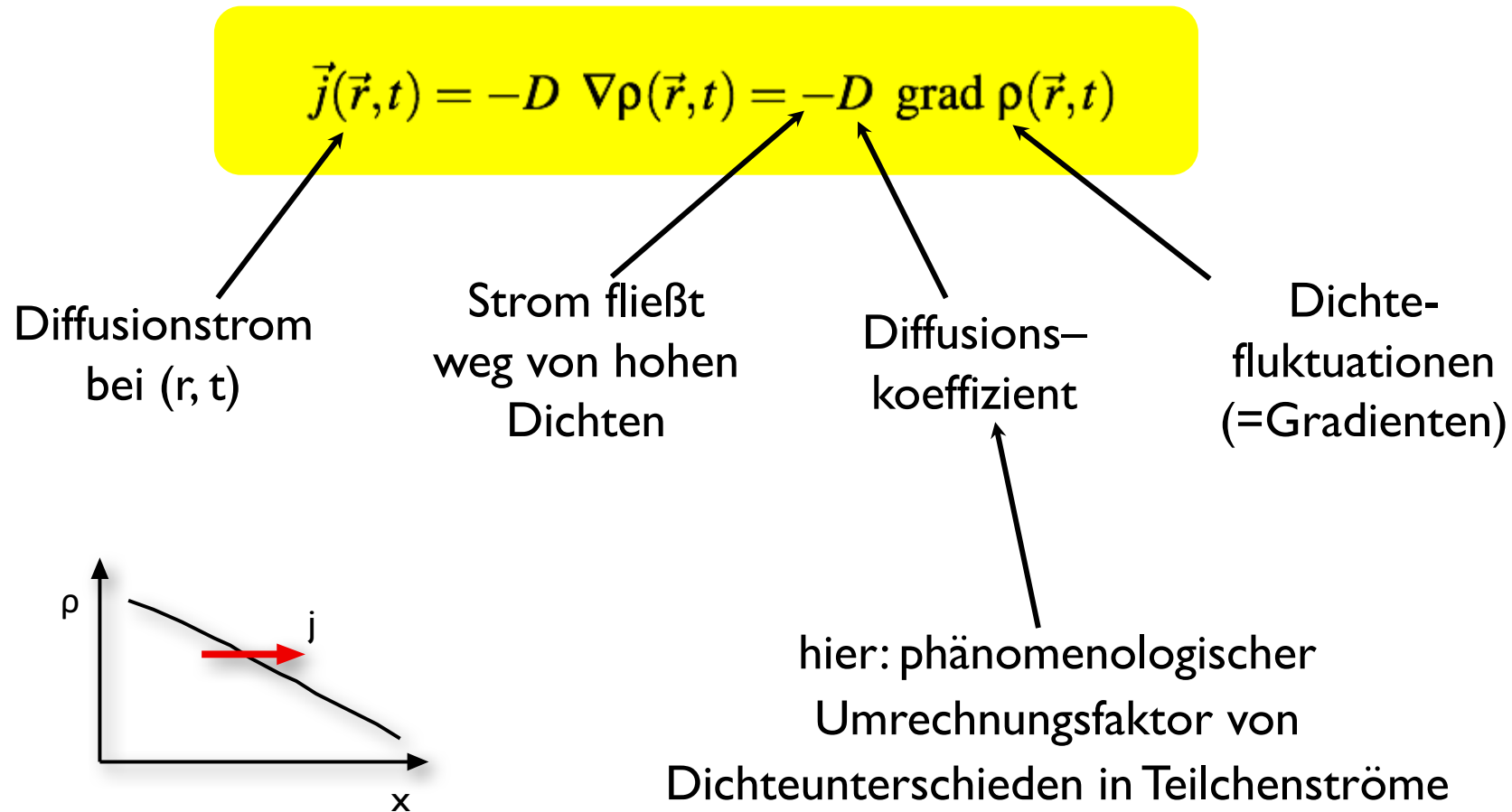


partielle Ableitung:
=> betrachte nur Änderungen von ρ in der Zeit an einem
festgehaltenen Ort r (nicht: Ortsverschiebungen $r = r(t)$)

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

Diffusionsstrom

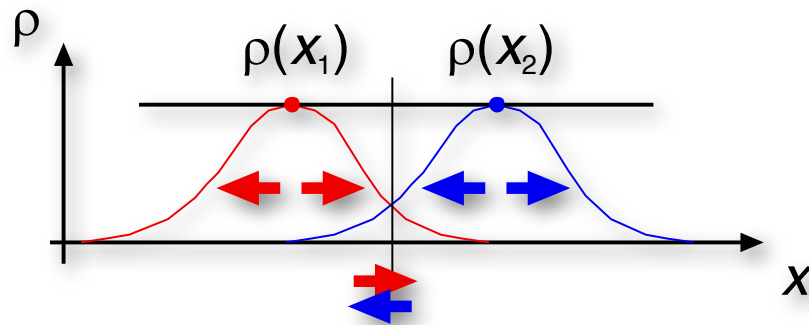
2) Diffusionsstrom durch Dichteunterschiede (Gradienten) – Fick'sches Gesetz:



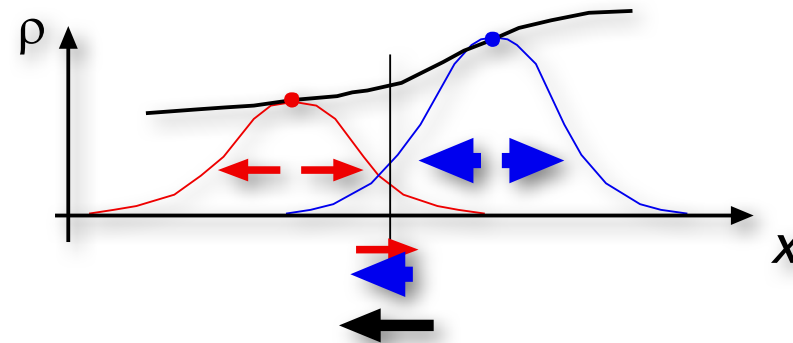
Diffusion mikroskopisch

Ohne externe Kräfte

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



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



$$\rho(x_1) < \rho(x_2) \Rightarrow j_{\text{diff}} < 0$$

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

Gleiche Dichten an x_1 und x_2 :

=> gleiche Anzahl Teilchen springt
von $x_1 \Rightarrow x_2$ wie von $x_2 \Rightarrow x_1$

Unterschiedliche Dichten:

=> mehr Teilchen springen
von $x_2 \Rightarrow x_1$ als von $x_1 \Rightarrow x_2$

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

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

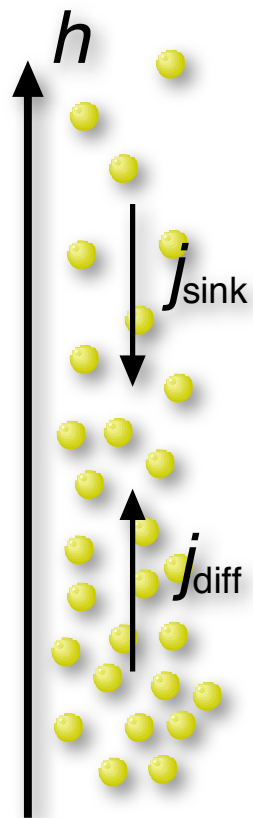
=> Diffusionsgleichung:

$$\frac{\partial \rho(\vec{r}, t)}{\partial t} = -\nabla \cdot (-D \nabla \rho(\vec{r}, t)) \stackrel{D(\vec{r}, t) = \text{const}}{=} D \Delta \rho(\vec{r}, t)$$

=> 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

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

Dichteunterschied
=> Diffusionsstrom

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

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

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

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

stationärer Zustand ist unabhängig
von D (aber: Relaxationszeit)

Integration

Bisher: (System von) ODEs

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

- 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 $\rho(r)$ 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 :

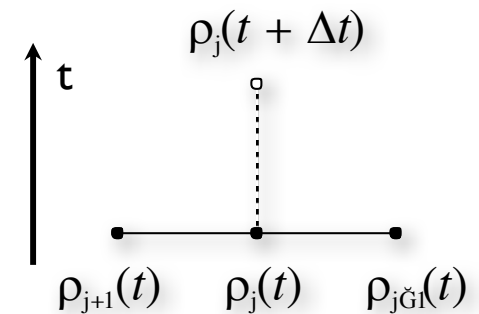
$$\frac{\rho_j(t + \Delta t) - \rho_j(t)}{\Delta t} = D \frac{\rho_{j+1}(t) - 2\rho_j(t) + \rho_{j-1}(t)}{\Delta x^2}$$

Forward in **T**ime

Centered 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:

$$\Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{2D}$$

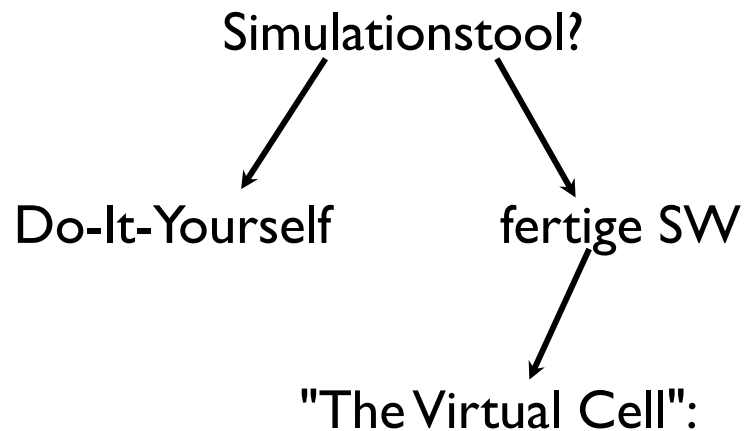
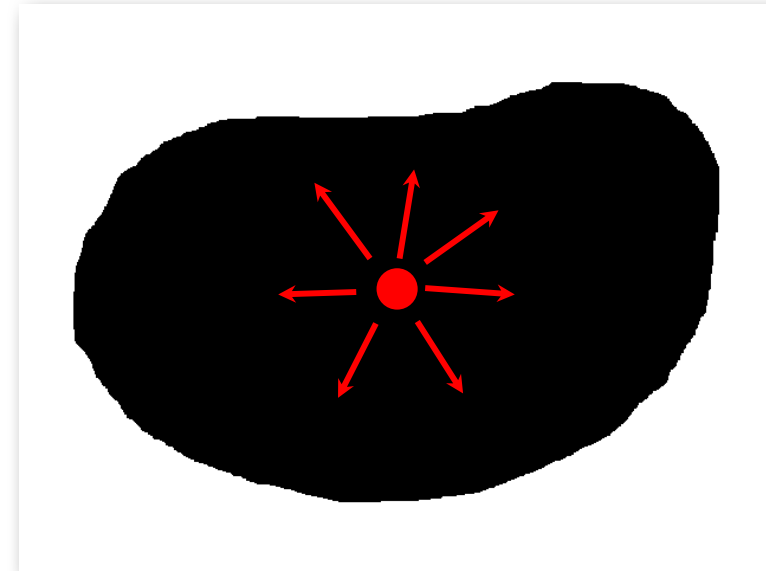
($\Delta t < \text{Diffusionszeit über Abstand } \Delta x$)

Beispiel: Diffusion

Moleküle werden bei x_s produziert und in der ganzen Zelle abgebaut

Diffusion in beliebiger Geometrie:

=> Einfluß der Wände?



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

Running the Virtual Cell and User Information

http://www.nrcam.uchc.edu/login/login.html

Google Python Tutorial Python Library Reference Vesiweb@develop Vesiweb@service Molecular Systems Biolo! QTYoutube

National Resource for Cell Analysis and Modeling

Terms of Use
Contact

Home About NRCAM **VCell Software** Technology How to Model Published Models News CCAM

VCell Login

Run the Virtual Cell.

[Virtual Cell User Documentation](#)

User Guide, Quick Start and Tutorials

[Release Notes](#)

Current information on Release and Beta versions.

[Technical Requirements](#)

Hardware and software system specific requirements.

Run the Virtual Cell

Release and Beta Versions

The Virtual Cell requires Java. [Get it Now](#)

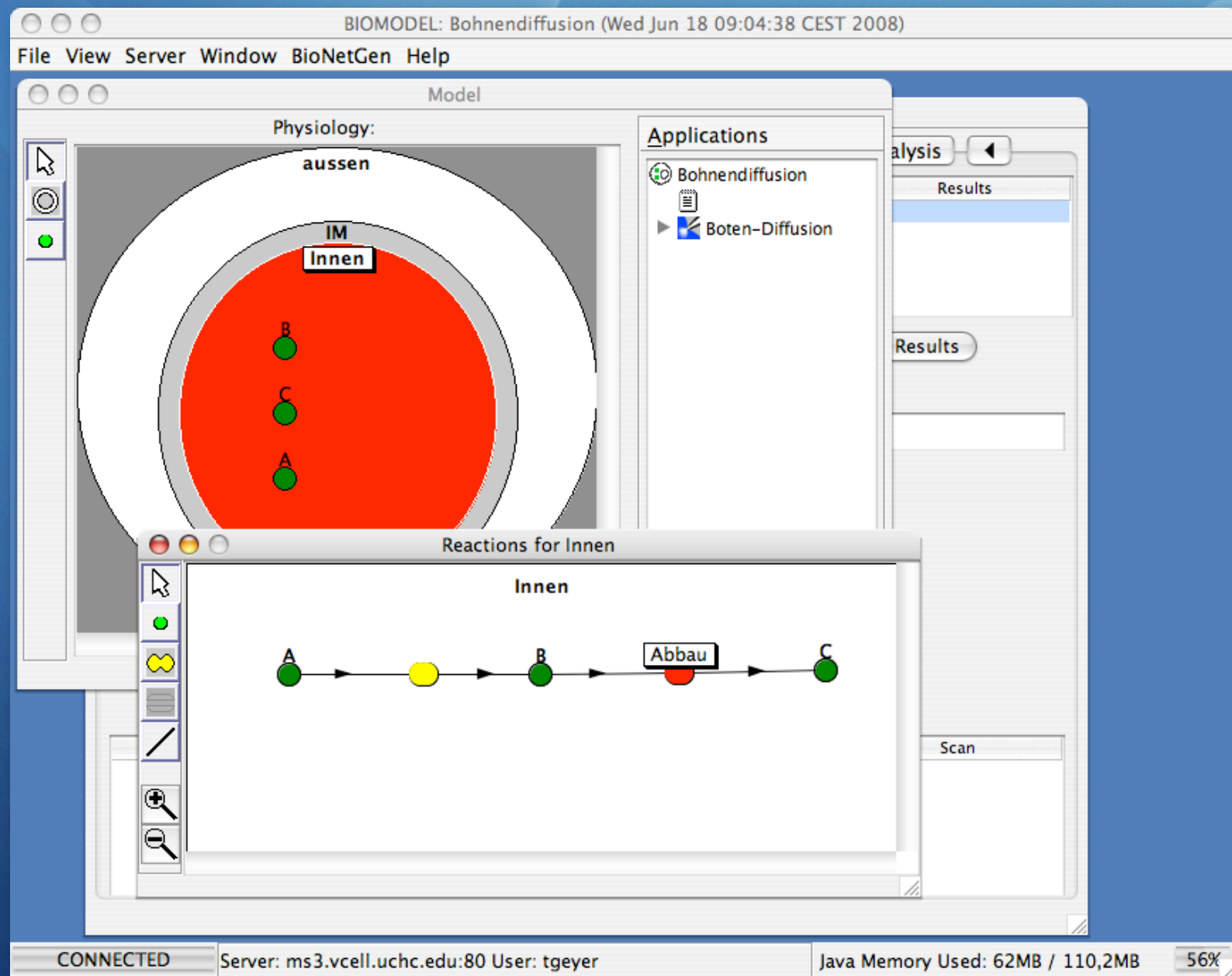
Run VCell 4.4

(Please Note: New Users will need to register when they first run the Virtual Cell Software.)

New Features in 4.4

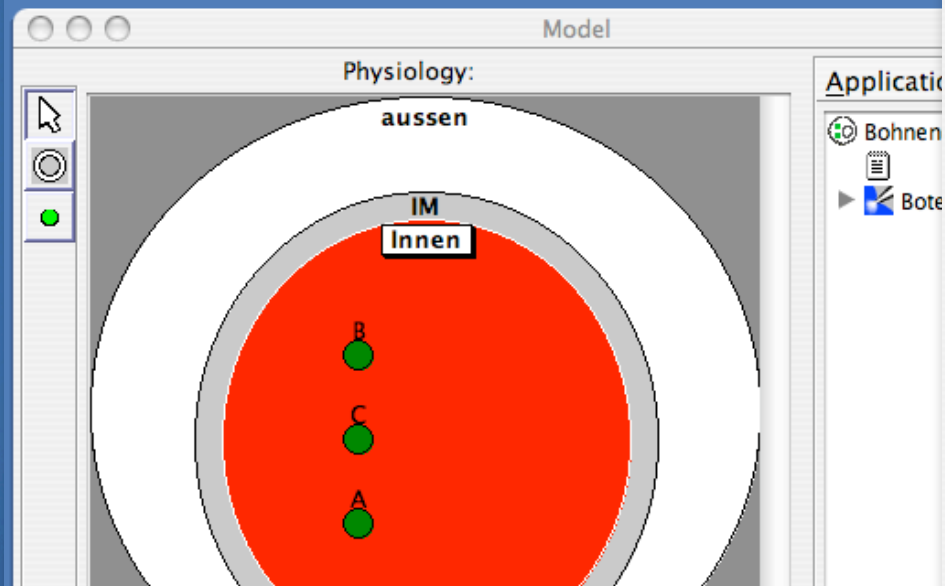
- [nonspatial stochastic modeling](#)
- field data (using images data as input to simulations)
- annotations (MIRIAM compliant)
- better SBML support

download and run a Java frontend



BIOMODEL: Bohnendiffusion (Wed Jun 18 09)

File View Server Window BioNetGen Help



Reaction Kinetics Editor

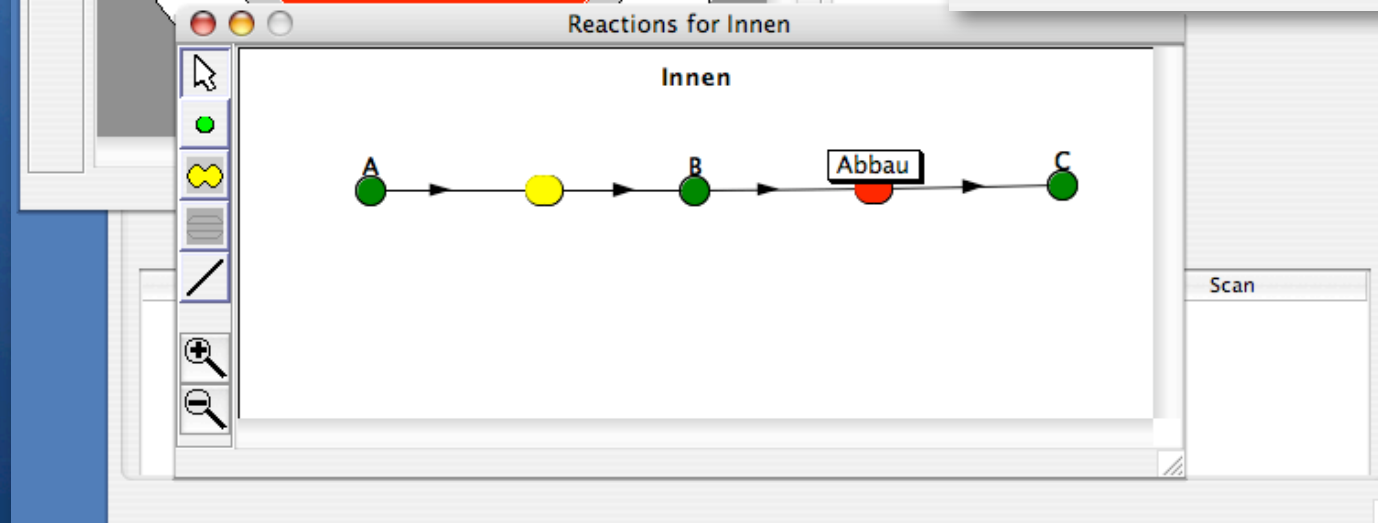
Stoichiometry

$$B_Innen \xrightleftharpoons[Kr]{Kf} C_Innen$$

Name: Abbau Rename

Kinetic type: Mass Action [$\mu\text{M/s}$] Convert to [molecules/s]

Description	Name	Expression	Unit
reaction rate	J	$(Kf \cdot B_Innen - Kr \cdot C_Innen)$	$\mu\text{M.s}^{-1}$
forward rate constant	Kf	0.1	s^{-1}
reverse rate constant	Kr	0.0	s^{-1}



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%

