

Begriffe

System – Systemobjekte

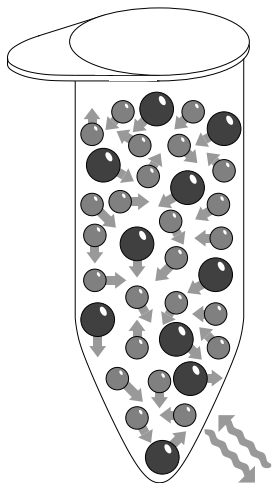
Systemobjekte – Transition

Simulationsmethoden

- **statisch vs. dynamisch**
- **deterministisch vs. stochastisch**
- **endogen vs. exogen**

Dynamische Simulationen im Speziellen:

- ereignisgesteuert vs. zeitgesteuert
- diskret vs. kontinuierlich



Stochastischer Simulationsansatz – Digestion

Sisyphus (IX)

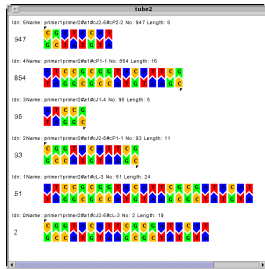
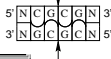
operation parameters:

tube name:
recognition sequence
and restriction site:



side effect parameters:

rate of not executed molecular cuts: 5%
rate of star activity (unspecificity): 5%
wildcarded recognition sequence:

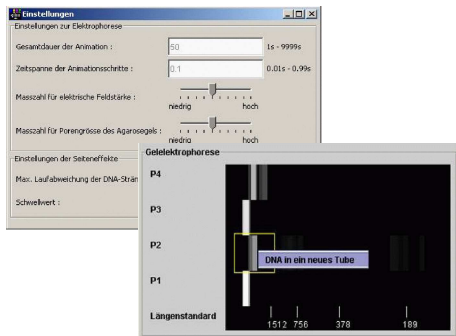


Simulationsansatz für Gel Electrophoresis

Sisyphus (X)

Dynamisch kontinuierlich

- Herleitung einer mathematischen Gesetzmäßigkeit für den zu simulierenden Vorgang
- Finden einer geeigneten Abstraktionsstufe
- Diskretisierung und Animation des zeitlichen und räumlichen Ablaufs



Grafik: C. Fruttschi, P. Grossniklaus.
Simulation ausgewählter
DNA-Computing-Operationen.
HTI Bern, 2004

Beschreibung der Gelelektrophorese

Sisyphus (XI)

Gleichgewicht zwischen elektrischer und Reibungskraft

$$F_E = F_R$$

$$F_E = q \cdot E = q \cdot \frac{U}{h}$$

Objektladung q

Gleichspannung U

Elektrodenabstand h

$$F_R = 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r \cdot v \quad (\text{Stokessches Gesetz})$$

Materialkonstante für Viskosität des Mediums η

wirksamer Radius r

Bewegungsgeschwindigkeit v

⇒ Annahme: Kugel („DNA-Knäuel“) bewegt sich durch Flüssigkeit

Beschreibung der Gelelektrophorese

Sisyphus (XI)

Gleichgewicht zwischen elektrischer und Reibungskraft

$$F_E = F_R$$

$$F_E = q \cdot E = q \cdot \frac{U}{h}$$

Objektladung q

Gleichspannung U

Elektrodenabstand h

$$F_R = 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r \cdot v \quad (\text{Stokessches Gesetz})$$

Materialkonstante für Viskosität des Mediums η

wirksamer Radius r

Bewegungsgeschwindigkeit v

⇒ Annahme: Kugel („DNA-Knäuel“) bewegt sich durch Flüssigkeit

Beschreibung der Gelelektrophorese

Sisyphus (XI)

Gleichgewicht zwischen elektrischer und Reibungskraft

$$F_E = F_R$$

$$F_E = q \cdot E = q \cdot \frac{U}{h}$$

Objektladung q

Gleichspannung U

Elektrodenabstand h

$$F_R = 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r \cdot v \quad (\text{Stokessches Gesetz})$$

Materialkonstante für Viskosität des Mediums η

wirksamer Radius r

Bewegungsgeschwindigkeit v

⇒ Annahme: Kugel („DNA-Knäuel“) bewegt sich durch Flüssigkeit

Beschreibung der Gelelektrophorese

Sisyphus (XII)

Radius r auf Masse und Dichte zurückführen

$$V_{\text{Kugel}} \geq V_{\text{DNA-Molekül}}$$
$$\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3 \geq \frac{m}{\rho}$$

Masse m
Dichte ρ

Daraus folgt:

$$r \geq \left(\frac{3}{4 \cdot \pi} \cdot \frac{m}{\rho} \right)^{\frac{1}{3}}$$
$$r = \left(\frac{3}{4 \cdot \pi} \cdot \frac{m}{\rho} \right)^{\frac{1}{3}} \cdot G \text{ mit } G > 1$$

Beschreibung der Gelelektrophorese

Sisyphus (XII)

Radius r auf Masse und Dichte zurückführen

$$\begin{aligned} V_{\text{Kugel}} &\geq V_{\text{DNA-Molek\ddot{u}l}} \\ \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3 &\geq \frac{m}{\rho} \\ &\text{Masse } m \\ &\text{Dichte } \rho \end{aligned}$$

Daraus folgt:

$$\begin{aligned} r &\geq \left(\frac{3}{4 \cdot \pi} \cdot \frac{m}{\rho} \right)^{\frac{1}{3}} \\ r &= \left(\frac{3}{4 \cdot \pi} \cdot \frac{m}{\rho} \right)^{\frac{1}{3}} \cdot G \text{ mit } G > 1 \end{aligned}$$

Beschreibung der Gelelektrophorese

Sisyphus (XII)

Radius r auf Masse und Dichte zurückführen

$$\begin{aligned} V_{\text{Kugel}} &\geq V_{\text{DNA-Molekül}} \\ \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3 &\geq \frac{m}{\rho} \\ &\text{Masse } m \\ &\text{Dichte } \rho \end{aligned}$$

Daraus folgt:

$$\begin{aligned} r &\geq \left(\frac{3}{4 \cdot \pi} \cdot \frac{m}{\rho} \right)^{\frac{1}{3}} \\ r &= \left(\frac{3}{4 \cdot \pi} \cdot \frac{m}{\rho} \right)^{\frac{1}{3}} \cdot G \text{ mit } G > 1 \end{aligned}$$

Beschreibung der Gelelektrophorese

Sisyphus (XIII)

Bewegungsgleichung der DNA-Moleküle im Gel

Zurückgelegter Weg s in Abhängigkeit von der Zeit t

$$s(t) = v \cdot t$$

$$s(t) = \frac{q \cdot E}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot \left(\frac{3 \cdot m}{4 \cdot \pi \cdot \rho}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot G} \cdot t$$

$$= \underbrace{\frac{q}{6 \cdot \pi \cdot \left(\frac{3}{4 \cdot \pi \cdot \rho}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot G}}_{\text{idealisierend als Laufkonstante aufgefasst}} \cdot \underbrace{\frac{E}{\eta}}_{\text{DNA-unabhängige Konstante}} \cdot \underbrace{\frac{1}{m^{\frac{1}{3}}}}_{\text{DNA-abhängige Konstante}} \cdot t$$

$$= C \cdot \frac{E}{\eta} \cdot \frac{1}{m^{\frac{1}{3}}} \cdot t$$

⇒ Laufabweichungen (Seiteneffekteinflüsse) durch randomisiertes Variieren von DNA-Molekülmassen m nachbilden

Beschreibung der Gelelektrophorese

Sisyphus (XIII)

Bewegungsgleichung der DNA-Moleküle im Gel

Zurückgelegter Weg s in Abhängigkeit von der Zeit t

$$s(t) = v \cdot t$$

$$s(t) = \frac{q \cdot E}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot \left(\frac{3 \cdot m}{4 \cdot \pi \cdot \rho}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot G} \cdot t$$

$$= \underbrace{\frac{q}{6 \cdot \pi \cdot \left(\frac{3}{4 \cdot \pi \cdot \rho}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot G}}_{\text{idealisierend als Laufkonstante aufgefasst}} \cdot \underbrace{\frac{E}{\eta}}_{\text{DNA-unabhängige Konstante}} \cdot \underbrace{\frac{1}{m^{\frac{1}{3}}}}_{\text{DNA-abhängige Konstante}} \cdot t$$

$$= C \cdot \frac{E}{\eta} \cdot \frac{1}{m^{\frac{1}{3}}} \cdot t$$

⇒ Laufabweichungen (Seiteneffekteinflüsse) durch randomisiertes Variieren von DNA-Molekülmassen m nachbilden

Beschreibung der Gelelektrophorese

Sisyphus (XIII)

Bewegungsgleichung der DNA-Moleküle im Gel

Zurückgelegter Weg s in Abhängigkeit von der Zeit t

$$s(t) = v \cdot t$$

$$s(t) = \frac{q \cdot E}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot \left(\frac{3 \cdot m}{4 \cdot \pi \cdot \rho}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot G} \cdot t$$

$$= \underbrace{\frac{q}{6 \cdot \pi \cdot \left(\frac{3}{4 \cdot \pi \cdot \rho}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot G}}_{\text{idealisierend als Laufkonstante aufgefasst}} \cdot \underbrace{\frac{E}{\eta}}_{\text{DNA-unabhängige Konstante}} \cdot \underbrace{\frac{1}{m^{\frac{1}{3}}}}_{\text{DNA-abhängige Konstante}} \cdot t$$

$$= C \cdot \frac{E}{\eta} \cdot \frac{1}{m^{\frac{1}{3}}} \cdot t$$

⇒ Laufabweichungen (Seiteneffekteinflüsse) durch randomisiertes Variieren von DNA-Molekülmassen m nachbilden

Beschreibung der Gelelektrophorese

Sisyphus (XIII)

Bewegungsgleichung der DNA-Moleküle im Gel

Zurückgelegter Weg s in Abhängigkeit von der Zeit t

$$s(t) = v \cdot t$$

$$s(t) = \frac{q \cdot E}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot \left(\frac{3 \cdot m}{4 \cdot \pi \cdot \rho}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot G} \cdot t$$

$$= \underbrace{\frac{q}{6 \cdot \pi \cdot \left(\frac{3}{4 \cdot \pi \cdot \rho}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot G}}_{\text{idealisierend als Laufkonstante aufgefasst}} \cdot \underbrace{\frac{E}{\eta}}_{\text{DNA-unabhängige Konstante}} \cdot \underbrace{\frac{1}{m^{\frac{1}{3}}}}_{\text{DNA-abhängige Konstante}} \cdot t$$

$$= C \cdot \frac{E}{\eta} \cdot \frac{1}{m^{\frac{1}{3}}} \cdot t$$

⇒ Laufabweichungen (Seiteneffekteinflüsse) durch randomisiertes Variieren von DNA-Molekülmassen m nachbilden

Beschreibung der Gelelektrophorese

Sisyphus (XIV)

Bestimmung der Molekülmasse aus der Bindungsmatrix

| Nucleotid bzw. Strangendenmarkierung | chemische Summenformel | Masse m_X in g | Molekulargewicht M_X in $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$ |
|--------------------------------------|--|-------------------------|---|
| A | $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_6\text{P}$ | $5,4668 \cdot 10^{-22}$ | 329,2 |
| C | $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$ | $5,2337 \cdot 10^{-22}$ | 315,2 |
| G | $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_7\text{P}$ | $5,7324 \cdot 10^{-22}$ | 345,2 |
| T | $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$ | $5,3004 \cdot 10^{-22}$ | 319,2 |
| H | OH | $2,8243 \cdot 10^{-23}$ | 17,0 |
| P | PO_4 | $1,5770 \cdot 10^{-22}$ | 95,0 |
| B | $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ | $4,0572 \cdot 10^{-22}$ | 244,3 |

Bandenintensität von Anzahl Wasserstoffbrücken abhängig

Maßzahl: $\#w = 2 \cdot \#AT + 3 \cdot \#CG$

Maßzahl in Graustufe (Helligkeitswert) umrechnen

Aufsummieren aller Helligkeitswerte über die Gellänge pro Zeitschritt

Beschreibung der Gelelektrophorese

Sisyphus (XIV)

Bestimmung der Molekülmasse aus der Bindungsmatrix

| Nucleotid bzw. Strangendenmarkierung | chemische Summenformel | Masse m_X in g | Molekulargewicht M_X in $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$ |
|---|--|-------------------------|--|
| A | $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_6\text{P}$ | $5,4668 \cdot 10^{-22}$ | 329,2 |
| C | $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$ | $5,2337 \cdot 10^{-22}$ | 315,2 |
| G | $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_7\text{P}$ | $5,7324 \cdot 10^{-22}$ | 345,2 |
| T | $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$ | $5,3004 \cdot 10^{-22}$ | 319,2 |
| H | OH | $2,8243 \cdot 10^{-23}$ | 17,0 |
| P | PO_4 | $1,5770 \cdot 10^{-22}$ | 95,0 |
| B | $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ | $4,0572 \cdot 10^{-22}$ | 244,3 |

Bandenintensität von Anzahl Wasserstoffbrücken abhängig

Maßzahl: $\#w = 2 \cdot \#AT + 3 \cdot \#CG$

Maßzahl in Graustufe (Helligkeitswert) umrechnen

Aufsummieren aller Helligkeitswerte über die Gellänge pro Zeitschritt

Simulationsansatz – Detect

Sisyphus (XV)

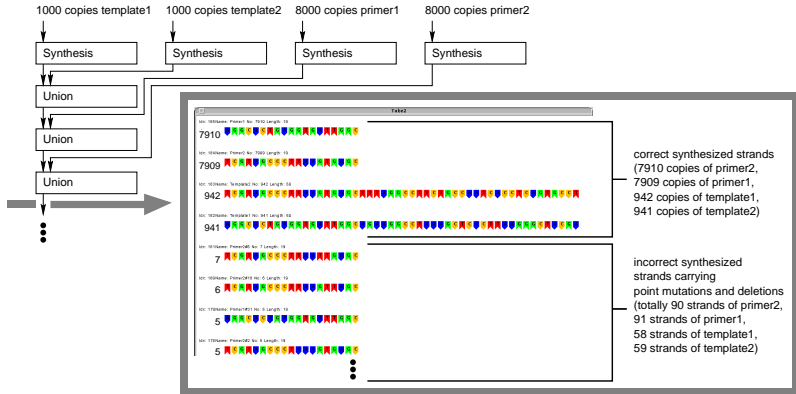
Simulation von DNA-Chips (Microarrays)



R. Lehmann, B. Jambresic. Simulation der Arbeitsweise eines DNA-Chips. HTI Bern, 2005

Beispiel für Operationsfolgen – PCR

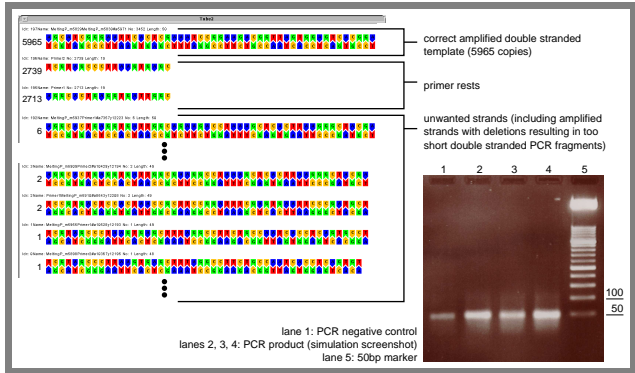
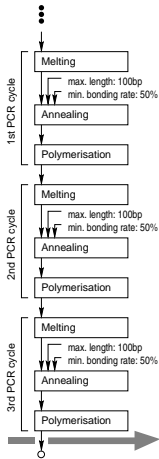
Sisyphus (XVI)



⇒ Sichtbarmachen von Seiteneffekteinflüssen

Beispiel für Operationsfolgen – PCR

Sisyphus (XVII)



Eigenschaften von Sisyphus

Sisyphus (XVIII)

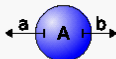
DNA-Operationen

Eigenschaften der beschriebenen Simulationen

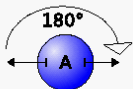
| | | Synthesis | Union | Split | Melting | Digestion | Labeling | Polymerisation | Affinity Purification | Annealing | Ligation | Gel Electrophoresis |
|-------------------------------|---|-----------|-------|-------|---------|-----------|----------|----------------|-----------------------|-----------|----------|---------------------|
| ausgewertete Parameter | Simulationsergebnis primärstrukturabhängig | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | Simulationsergebnis sekundärstrukturabhängig | | | | | ■ | | ■ | | ■ | ■ | ■ |
| | Simulationsergebnis von Masse der Objekte abhängig | | | | ■ | | | | | ■ | | ■ |
| | Simulationsergebnis von Ort oder Lage der Objekte abhängig | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ |
| | Simulationsergebnis von Bewegungsgeschwindigkeit der Objekte abhängig | | | | ■ | | | | | ■ | ■ | ■ |
| genutzte Simulationsmethoden | statisch | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | |
| | dynamisch diskret | | | | | | | | | ■ | ■ | |
| | dynamisch kontinuierlich | | | | | | | | | | | ■ |
| | deterministisch (unter Vernachlässigung der Seiteneffekteinflüsse) | | | | | | ■ | ■ | | | | ■ |
| | stochastisch (unter Vernachlässigung der Seiteneffekteinflüsse) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | |
| | exogen (bzgl. Temperaturspezifität) | | | | ■ | | | | | ■ | | |
| berücksichtigte Seiteneffekte | Punktmutationen | ■ | | | | | | ■ | | | | |
| | Deletions | ■ | | | | | | | | | | |
| | unerwünschte nichtlineare DNA (Artefakte) | | | | | | | ■ | | ■ | ■ | |
| | Strangverluste | | ■ | ■ | | | | | ■ | | | |
| | unvollständiger Prozessverlauf | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | |
| | unspezifische Wirkungen im Prozessverlauf | | | | | | | | ■ | | | ■ |

SRSim: Simulator für mol. Dynamik im Raum (III)

a) monomer with two sites



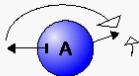
b) reaction rule for polymerization:



c) linear arrangement of the binding sites



d) rectangular arrangement of the binding sites



e) less than 180°, slight inclination out of the plane



