

Vorlesung “Biologische Thermodynamik” - Themenliste zur Klausur

Vorläufige Version des Skriptes auf der Veranstaltungswebseite

http://jaguar.biologie.hu-berlin.de/~wolfram/pages/vorlesung_modellierung_von_zellprozessen_2009/

1 Begriffe/Definitionen/Formeln

- Kinetische Modelle (Formel, Größen, Einheiten)
- Stöchiometrische Matrix, interne + externe Stoffe
- Massenwirkungskinetik, Michaelis-Menten-Kinetik
- Reversible und irreversible Reaktionen
- Chemisches Gleichgewicht und Fließgleichgewicht (=stationärer Zustand)
- Asymptotische Stabilität, Bedingung (Jakobimatrix, Eigenwertgleichung)
- Bistabilität
- Flussbilanzanalyse (Formeln und geometrische Deutung)
- Sensitivitäten und normierte Sensitivitäten
- Elastizitäten und Antwortkoeffizienten (=”Responsekoeffizienten”)
- Direktes und inverses Problem (=Simulation und Modellbestimmung)
- Bifurkation
- Kinetische Modelle mit verschiedenen oder veränderlichen Kompartimentvolumina
- Kernmatrizen K und G und ihre Bedeutung
- Lineare Erhaltungsbedingungen
- Freie Enthalpie, chemisches Potential, Reaktionsaffinität
- Wegscheider-Bedingungen
- Beziehung zwischen Reaktionsrichtung und chemischen Potentialen
- Fraktale
- Potenzgesetz, geometrische und allometrische Skalierung
- S-Systeme
- Wahrheitstafeln und Boolesche Formeln
- Boolesche Netze (Regeln: synchron, asynchron, deterministisch, zufällig)
- Spiel des Lebens
- Graph und Adjazenzmatrix
- Erdős-Renyi-Zufallsgraphen, Eigenschaften

- Skalenfreie Netze, Eigenschaften
- Attraktor (in kinetischen und Booleschen Modellen)
- Statistische Tests: Nullhypothese, Konfidenzniveau, Signifikanz
- Netzwerk motive
- Single-input-Module
- Feed-forward-Schleife
- Bindungsgleichgewicht für Promotersequenzen (besetzte und unbesetzte Stellen)
- Boltzmannverteilung
- Bindungsgleichgewicht: freie Energie / Besetzungswahrscheinlichkeit / Dissoziationskonstante
- Steuerungsfunktion des Lac-Operons
- Hauptkomponentenanalyse
- Netzwerkkomponentenanalyse
- Spiel des Lebens
- Antwortzeit für Knoten in Steuerungsnetzen
- Quasigleichgewichtsnäherung und Quasistationaritätsnäherung
- Parameteranpassung, Likelihood
- Modellauswahl, Überfitten, Kreuzvalidierung
- Likelihood-Ratio-Test und Akaikes Auswahlkriterium
- Markoveigenschaft
- Chemische Mastergleichung
- Gillespie-Algorithmus

2 Verständnis

- Was ist ein Modell?
- Fließgleichgewicht, Aufbau = Abbau, interne und externe Stoffe
- Irreversibilität (Rechtfertigung?)
- Zusammenhang zwischen Stabilität und Jakobimatrix
- Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen booleschen, kinetischen, stochastischen und FBA-Modellen
- Vereinfachende Annahmen im Formalismus “kinetische Modelle”
- Inverses Problem und Identifizierbarkeit
- Ursache der Verdünnungs- und Transportterme in Kompartimentmodellen
- Geometrische Interpretation der Flussbilanzanalyse
- Herleitung der Haldane-Beziehung $k^{eq} = k_+/k_-$

- Potenzgesetz und geometrische Skalierung
- Struktur von Erdős-Rényi-Zufallsgraphen und skalenfreien Netzen
- Konstruktion von skalenfreien Netzen (“Wer hat, dem wird gegeben”)
- Statistische Tests, Nullhypothese etc.
- Randomisieren von Graphen durch Vertauschen von Kanten
- Test für Netzwerk motive
- Mögliche Funktionen der Selbstinhibierung
- Beschleunigte Antwort durch Selbstinhibierung
- Mögliche Funktionen von Feed-forward-Schleifen
- Steuerung des Lac-Operons
- Allgemeine Möglichkeiten der Modellvereinfachung
- Problem “steife Differentialgleichungen” und mögliche Lösungen
- Zeitskalentrennung, Dimensionsreduktion im Zustandsraum
- Mögliche Kriterien für gute Modelle
- Unterschied guter Fit / gute Vorhersage
- Zusammenhang Likelihood / Summe der quadratischen Residuen, Voraussetzungen?
- Überfitten und mögliche Maßnahmen dagegen
- Methoden/Kriterien für Modellauswahl
- Wie entsteht Bistabilität?
- Unterschied Elastizität/Antwortkoeffizient
- Warum verliert ein schnelles Enzym die Kontrolle?
- Reduktionismus/Holismus
- “Bottom-up” und “Top-down”-Modellierung
- Herleitung von Verdünnungs- und Transporttermen
- Begründung der Wegscheider-Bedingungen
- Markoveigenschaft
- Chemische Mastergleichung
- Stochastische Simulation
- Molekulardynamik
- Unterschiede zwischen Kinetischen Modellen, chemischer Mastergleichung, stochastischer Simulation

3 Praktiken

- Aufstellen eines kinetischen Modells aus Summenformeln oder Netzwerkschema
- Bestimmung der stationären Flussverteilungen in einem biochemischen Netzwerk
- Bestimmung von Gleichgewichtsreaktionen
- Bestimmung linearer Erhaltungsbedingungen
- Bestimmung thermodynamisch korrekter stationärer Flussverteilungen
- Bestimmung von stationären Konzentrationen in einfachen Systemen
- Stabilitätsanalyse für stationären Zustand
- Übersetzung Wahrheitstafel \leftrightarrow boolesche Formel
- Bestimmung der Zeitkurven für Stoffe mit stückweis konstanter Produktion (boolesche Formel) und linearem Abbau
- Test für Netzwerkmotive
- Herleitung von Genregulationsfunktionen aus Bindungsgleichgewichten
- Quasigleichgewichtsnäherung und Quasistationaritätsnäherung durchführen
- Parameteranpassung durch Minimierung der Summe der quadratischen Residuen
- Anwendung des Likelihood-ratio-tests und des Akaike-Kriteriums
- (im Prinzip) Programmierung einer stochastischen Simulation mittels Gillespie-Algorithmus