

Einzelzelle vs. Zellpopulation: Modellierung und Parameteridentifikation

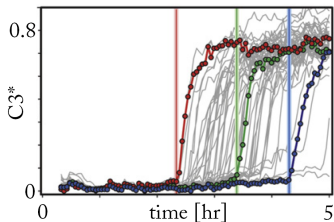
Jan Hasenauer, Frank Allgöwer

Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik
Universität Stuttgart

Peter Scheurich, Malgorzata Doszczak
Institut für Zellbiologie und Immunologie
Universität Stuttgart

Rolf Findeisen, Steffen Borchers
Institut für Automatisierungstechnik
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

June, 19th

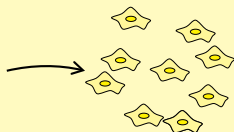
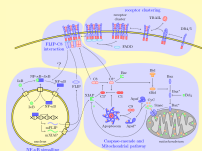


Albeck et al., Quantitative Analysis of Pathways Controlling Extrinsic Apoptosis in Single Cells, Molecular Cell 2008

Fakten

- 1.) Einzelne Zellen innerhalb einer Zellpopulation können sich unterscheiden!
- 2.) Das Fitten eines Einzelzellmodells zu Populationsdurchschnittsdaten kann zu biologisch aussagekraftlosen Modellen führen!

Notwendig: Untersuchung heterogener Populationen



- parametrisches Einzelzellmodell
- Modellierung von Zell-Zell Variabilität
- Parameteridentifikation



- 1 Modellierung der Einzelzelle
 - Proapoptotischer Signalweg
 - Module \leftrightarrow Gesamtsystem

- 2 Einzelzelle \rightarrow Zellpopulationen
 - Modellierung Heterogener Zellpopulationen
 - Schätzung der Parameterverteilung
 - Beispiel

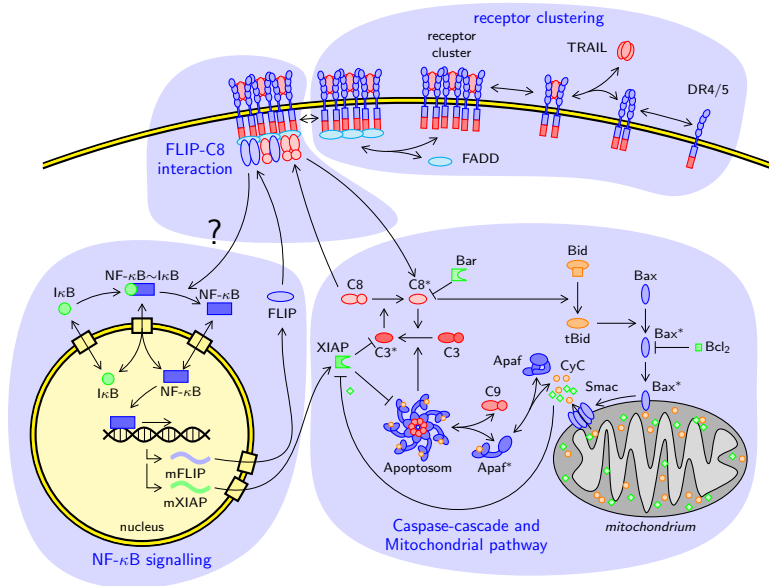
- 3 Kooperationen innerhalb des Projekts



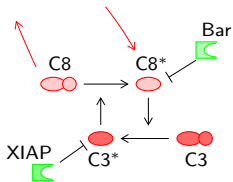
- 1 Modellierung der Einzelzelle
 - Proapoptotischer Signalweg
 - Module \leftrightarrow Gesamtsystem

- 2 Einzelzelle \rightarrow Zellpopulationen
 - Modellierung Heterogener Zellpopulationen
 - Schätzung der Parameterverteilung
 - Beispiel

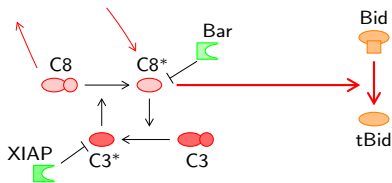
- 3 Kooperationen innerhalb des Projekts



Proapoptotischer Signalweg: Reaktionen



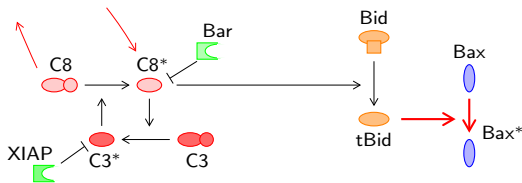
Proapoptotischer Signalweg: Reaktionen



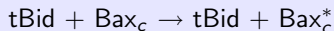
Aktivierung von Bid



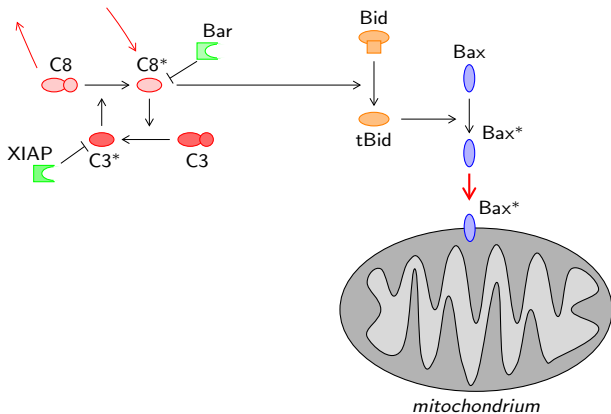
Proapoptotischer Signalweg: Reaktionen



Aktivierung von Bax_c



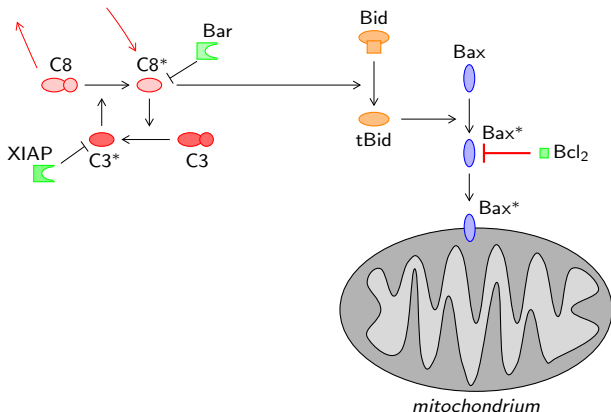
Proapoptotischer Signalweg: Reaktionen



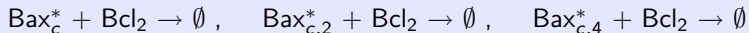
Translokation von Bax_c^*

$Bax_c^* \rightarrow Bax_m^*$

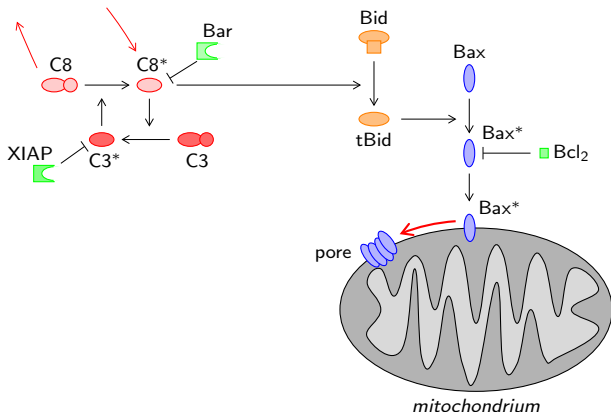
Proapoptotischer Signalweg: Reaktionen



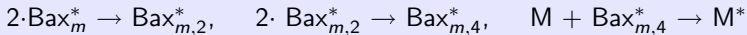
Inhibition von Bax



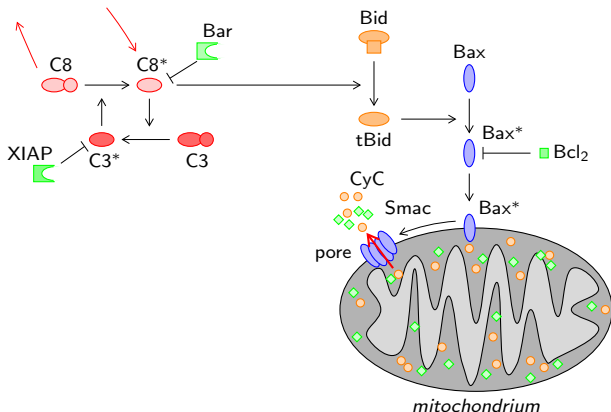
Proapoptotischer Signalweg: Reaktionen



Komplexbildung von $Bax^*_{m,4}$ und anschließende Porenöffnung



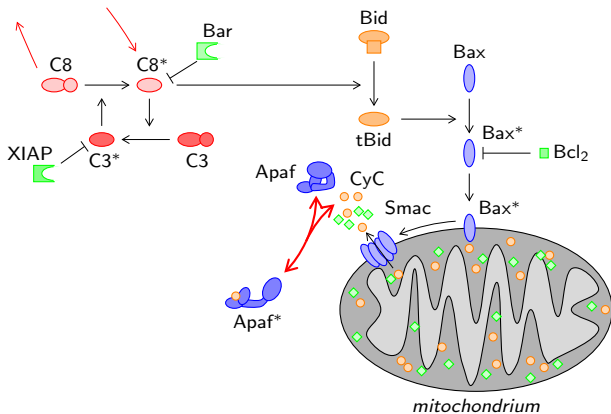
Proapoptotischer Signalweg: Reaktionen



Freisetzung von Cytochrom C und Smac



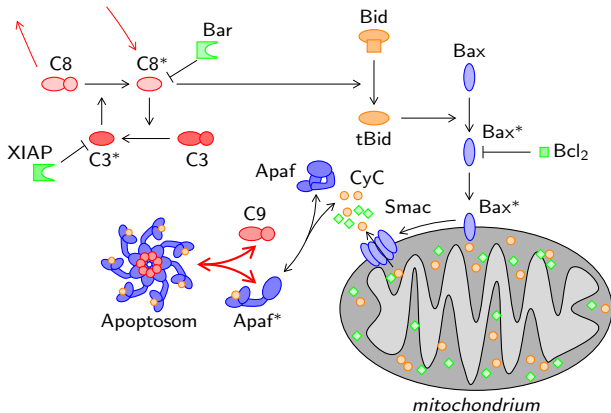
Proapoptotischer Signalweg: Reaktionen



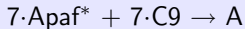
Aktivierung von Apaf



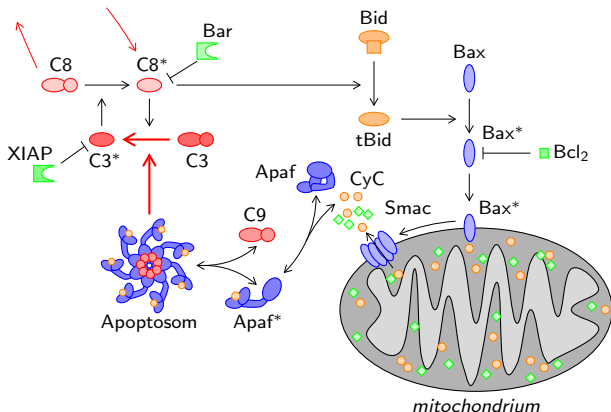
Proapoptotischer Signalweg: Reaktionen



Bildung des Apoptosoms



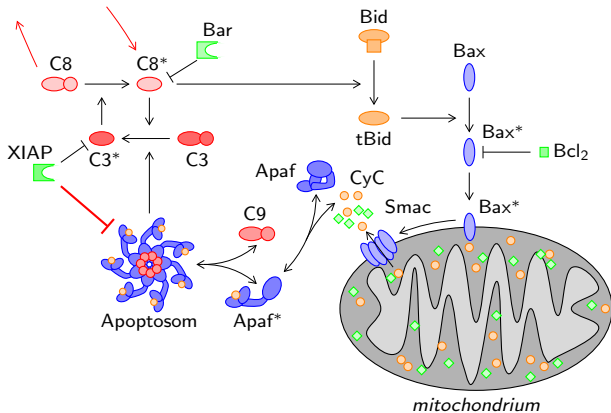
Proapoptotischer Signalweg: Reaktionen



Proteolytische Spaltung von Caspase 3



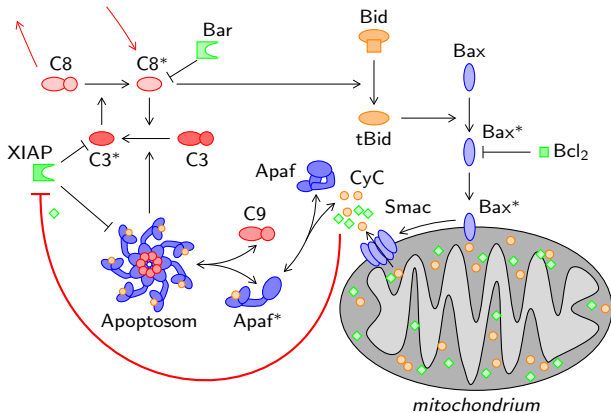
Proapoptotischer Signalweg: Reaktionen



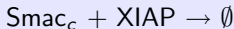
Inhibition des Apoptosoms



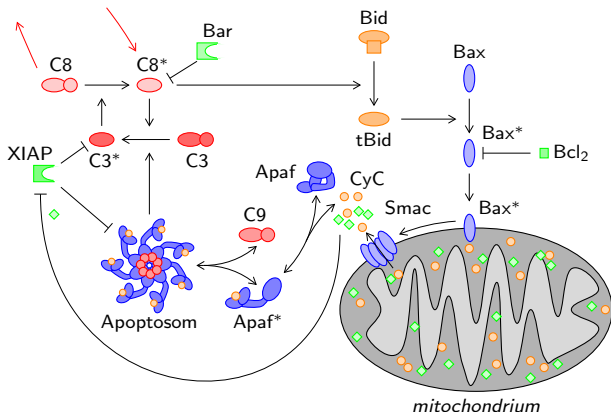
Proapoptotischer Signalweg: Reaktionen



Inhibition von XIAP



Proapoptotischer Signalweg: Reaktionen



Mitochondrial Signalweg als Verstärker

Feedback: $C8^* \rightarrow Bax^* \rightarrow CyC \rightarrow Apoptosom \rightarrow C3^* \rightarrow C8^*$

Proapoptotischer Signalweg: Modell



No.	Reaction
1	$C8 \xrightarrow{\text{stimuli}} C8^*$
2	$C8^* + C3 \rightarrow C3^*$
3	$C3^* + C8 \rightarrow C8^*$
4	$C8^* + IAP \rightleftharpoons C8^* \sim IAP$
5	$C3^* + XIAP \rightleftharpoons C3^* \sim XIAP$
6	$C8^* + Bid \rightarrow C8^* + tBid$
7	$tBid + Bax_c \rightarrow tBid + Bax_c^*$
8	$Bax_c^* \rightarrow Bax_m^*$
9	$Bax_m^* + Bax_m^* \rightarrow Bax_{m,2}^*$
10	$Bax_{m,2}^* + Bax_{m,2}^* \rightarrow Bax_{m,4}^*$
11	$Bax_c^* + Bcl_2 \rightarrow \emptyset$
12	$Bax_{c,2}^* + Bcl_2 \rightarrow \emptyset$
13	$Bax_{c,4}^* + Bcl_2 \rightarrow \emptyset$
14	$M + Bax_{m,4}^* \rightarrow M^*$
15	$M^* + CyC_m \rightarrow M^* + CyC_c$
16	$M^* + Smac_m \rightarrow M^* + Smac_c$
17	$CyC_c + Apaf \rightarrow Apaf^*$
18	$7 \cdot Apaf^* + 7 \cdot C9 \rightarrow A$
19	$A + C3 \rightarrow A + C3^*$
20	$A + XIAP \rightarrow \emptyset$
21	$Smac_c + XIAP \rightarrow \emptyset$

+ Turnover reactions

Modeldaten

- 22 Zustände, dafür
- 18 AB bekannt
- 41 frei Parameter, davon
- 27 Parameter aus Literatur
 - *Rehm et al.*, 2003
 - *Eissing et al.*, 2004
 - *Albeck et al.*, 2008



Proapoptotischer Signalweg: Modell

No.	Reaction
1	$C8 \xrightarrow{\text{stimuli}} C8^*$
2	$C8^* + C3 \rightarrow C3^*$
3	$C3^* + C8 \rightarrow C8^*$
4	$C8^* + IAP \rightleftharpoons C8^* \sim IAP$
5	$C3^* + XIAP \rightleftharpoons C3^* \sim XIAP$
6	$C8^* + Bid \rightarrow C8^* + tBid$
7	$tBid + Bax_c \rightarrow tBid + Bax_c^*$
8	$Bax_c^* \rightarrow Bax_m^*$
9	$Bax_m^* + Bax_m^* \rightarrow Bax_{m,2}^*$
10	$Bax_{m,2}^* + Bax_{m,2}^* \rightarrow Bax_{m,4}^*$
11	$Bax_c^* + Bcl_2 \rightarrow \emptyset$
12	$Bax_{c,2}^* + Bcl_2 \rightarrow \emptyset$
13	$Bax_{c,4}^* + Bcl_2 \rightarrow \emptyset$
14	$M + Bax_{m,4}^* \rightarrow M^*$
15	$M^* + CyC_m \rightarrow M^* + CyC_c$
16	$M^* + Smac_m \rightarrow M^* + Smac_c$
17	$CyC_c + Apaf \rightarrow Apaf^*$
18	$7 \cdot Apaf^* + 7 \cdot C9 \rightarrow A$
19	$A + C3 \rightarrow A + C3^*$
20	$A + XIAP \rightarrow \emptyset$
21	$Smac_c + XIAP \rightarrow \emptyset$

+ Turnover reactions

Modeldaten

- 22 Zustände, dafür
- 18 AB bekannt
- 41 frei Parameter, davon
- 27 Parameter aus Literatur
 - *Rehm et al.*, 2003
 - *Eissing et al.*, 2004
 - *Albeck et al.*, 2008

Nächste Schritte

- Durchführung eigener Messungen (→ Gruppe Scheurich)
- Parameteridentifikation
- Modellvalidierung



Proapoptotischer Signalweg: Modell

No.	Reaction
1	$C8 \xrightarrow{\text{stimuli}} C8^*$
2	$C8^* + C3 \rightarrow C3^*$
3	$C3^* + C8 \rightarrow C8^*$
4	$C8^* + IAP \rightleftharpoons C8^* \sim IAP$
5	$C3^* + XIAP \rightleftharpoons C3^* \sim XIAP$
6	$C8^* + Bid \rightarrow C8^* + tBid$
7	$tBid + Bax_c \rightarrow tBid + Bax_c^*$
8	$Bax_c^* \rightarrow Bax_m^*$
9	$Bax_m^* + Bax_m^* \rightarrow Bax_{m,2}^*$
10	$Bax_{m,2}^* + Bax_{m,2}^* \rightarrow Bax_{m,4}^*$
11	$Bax_c^* + Bcl_2 \rightarrow \emptyset$
12	$Bax_{c,2}^* + Bcl_2 \rightarrow \emptyset$
13	$Bax_{c,4}^* + Bcl_2 \rightarrow \emptyset$
14	$M + Bax_{m,4}^* \rightarrow M^*$
15	$M^* + CyC_m \rightarrow M^* + CyC_c$
16	$M^* + Smac_m \rightarrow M^* + Smac_c$
17	$CyC_c + Apaf \rightarrow Apaf^*$
18	$7 \cdot Apaf^* + 7 \cdot C9 \rightarrow A$
19	$A + C3 \rightarrow A + C3^*$
20	$A + XIAP \rightarrow \emptyset$
21	$Smac_c + XIAP \rightarrow \emptyset$

+ Turnover reactions

Modeldaten

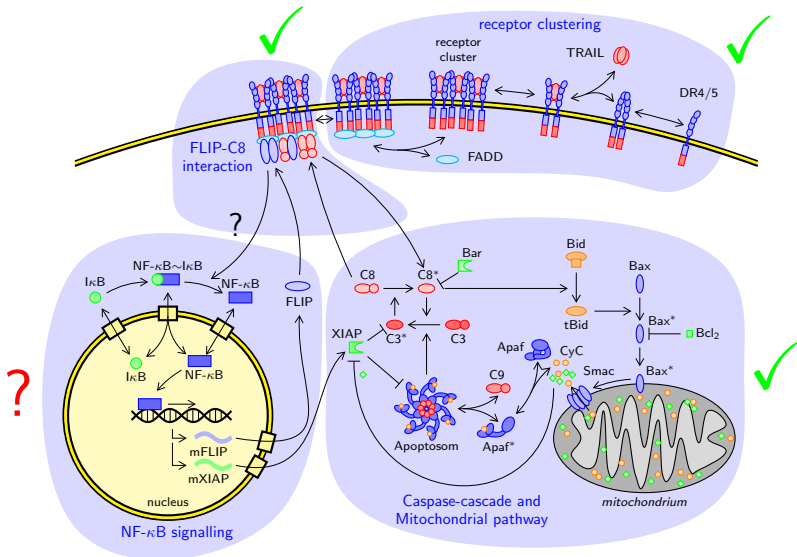
- 22 Zustände, dafür
- 18 AB bekannt
- 41 frei Parameter, davon
- 27 Parameter aus Literatur
 - *Rehm et al.*, 2003
 - *Eissing et al.*, 2004
 - *Albeck et al.*, 2008

Nächste Schritte

- Durchführung eigener Messungen (→ Gruppe Scheurich)
- Parameteridentifikation
- Modellvalidierung

⇒ viele Daten/Parameter verfügbar!

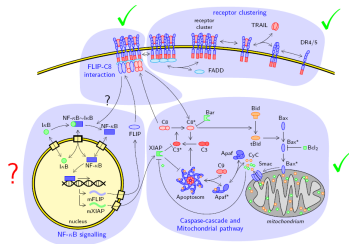
Module ↔ Gesamtsystem





Module

- ✓ Rezeptor Clustering
- ✓ FLIP-C8 Interaktion
- ✓ Caspase Kaskade und Mitochondrialer Signalweg
 - NF- κ B Signalweg



Offene Punkte

- Kopplung der Module zum Gesamtsystem (SBToolbox → SBML)
- Parameteridentifikation
- Modellvalidierung
 - wo nötig Verfeinerung des Modells
- Sensitivitätsanalyse zur Ermittlung der relevanten Parameter
- Systemanalyse



- 1 Modellierung der Einzelzelle
 - Proapoptotischer Signalweg
 - Module \leftrightarrow Gesamtsystem

- 2 Einzelzelle \rightarrow Zellpopulationen
 - Modellierung Heterogener Zellpopulationen
 - Schätzung der Parameterverteilung
 - Beispiel

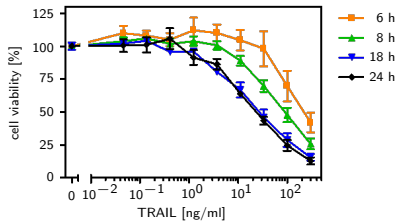
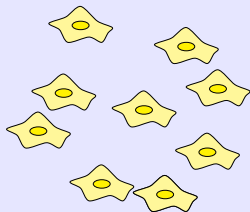
- 3 Kooperationen innerhalb des Projekts



- 1 Modellierung der Einzelzelle
 - Proapoptotischer Signalweg
 - Module ↔ Gesamtsystem
- 2 Einzelzelle → Zellpopulationen
 - Modellierung Heterogener Zellpopulationen
 - Schätzung der Parameterverteilung
 - Beispiel
- 3 Kooperationen innerhalb des Projekts

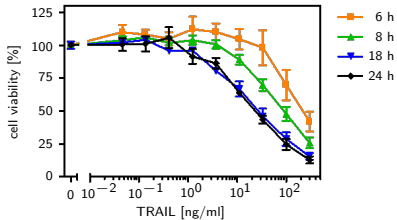
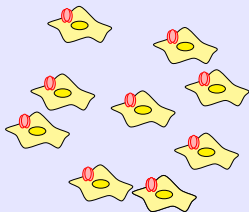


Zytotoxizitäts-Assays



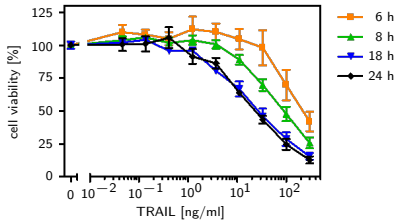
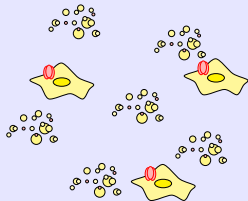


Zytotoxizitäts-Assays



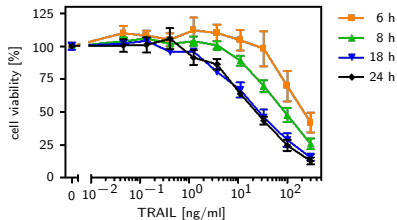
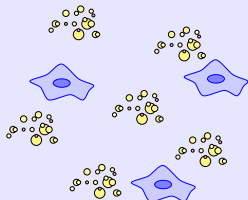


Zytotoxizitäts-Assays





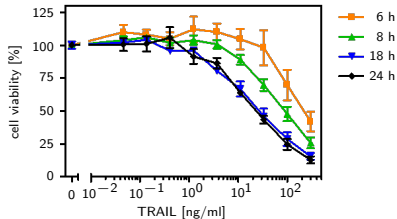
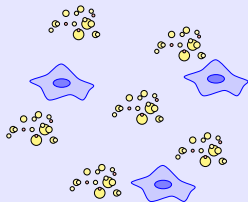
Zytotoxizitäts-Assays



Manche Zellen sterben, andere überleben!



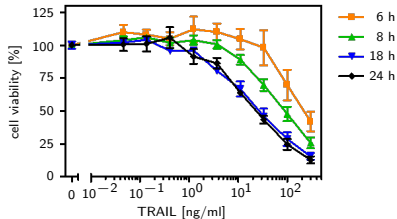
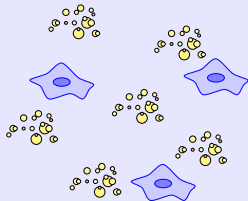
Zytotoxizitäts-Assays



Manche Zellen sterben, andere überleben!
→ Was macht den Unterschied?



Zytotoxizitäts-Assays



Manche Zellen sterben, andere überleben!
→ Was macht den Unterschied?

Gründe für Heterogenität

- Stochastizität in chemischen Reaktionen
- ungleiche Verteilung der Zellmaterials bei der Zellteilung
- genetische und epigenetische Abweichungen



Ein Modell eines Reaktionsnetzwerkes in einer Population von N Zellen wird beschrieben durch

$$\begin{aligned} \dot{x}^{(i)}(t) &= f(x^{(i)}(t), p^{(i)}), & x^{(i)}(0) &= x_0(p^{(i)}), \\ y^{(i)}(t) &= h(x^{(i)}(t), p^{(i)}), & i &= 1, \dots, N, \end{aligned}$$

wobei

- $x^{(i)} \in \mathbb{R}^n$... Zustandsvariablen der i .ten Zelle
- $y^{(i)} \in \mathbb{R}^q$... Messgrößen der i .ten Zelle
- $p^{(i)} \in \mathbb{R}^m$... Parametervektor der i .ten Zelle

Die Parameter innerhalb der Zellpopulation sind verteilt entsprechend der kumulativen Wahrscheinlichkeitsverteilungsfunktion $\Phi : \mathbb{R}^m \rightarrow [0, 1]$ mit

$$\text{Prob}(p_1^{(i)} \leq p_1, \dots, p_m^{(i)} \leq p_m) = \Phi(p_1, \dots, p_m).$$



Ein Modell eines Reaktionsnetzwerkes in einer Population von N Zellen wird beschrieben durch

$$\begin{aligned} \dot{x}^{(i)}(t) &= f(x^{(i)}(t), p^{(i)}), & x^{(i)}(0) &= x_0(p^{(i)}), \\ y^{(i)}(t) &= h(x^{(i)}(t), p^{(i)}), & i &= 1, \dots, N, \end{aligned}$$

wobei

- $x^{(i)} \in \mathbb{R}^n$... Zustandsvariablen der i .ten Zelle
- $y^{(i)} \in \mathbb{R}^q$... Messgrößen der i .ten Zelle
- $p^{(i)} \in \mathbb{R}^m$... Parametervektor der i .ten Zelle

Die Parameter innerhalb der Zellpopulation sind verteilt entsprechend der kumulativen Wahrscheinlichkeitsverteilungsfunktion $\Phi : \mathbb{R}^m \rightarrow [0, 1]$ mit

$$\text{Prob}(p_1^{(i)} \leq p_1, \dots, p_m^{(i)} \leq p_m) = \Phi(p_1, \dots, p_m).$$

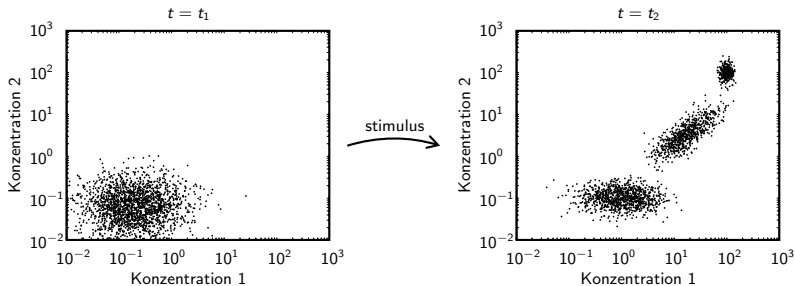
Gegeben Zellpopulationsdaten, ermittle die Verteilungsfunktion $\Phi(p)$, so dass die geschätzte Population die Messdaten möglichst gut reproduziert.



Welche Messungen sind vorhanden?

- Einzelzellmessung (z.B. Einzelzell Fluoreszenz Mikroskopie)
- Populationsdaten (z.B. Durchflusszytometrie)
- Populationsdurchschnittsdaten (z.B. Western Blotting)

Fluoreszenz Mikroskopie

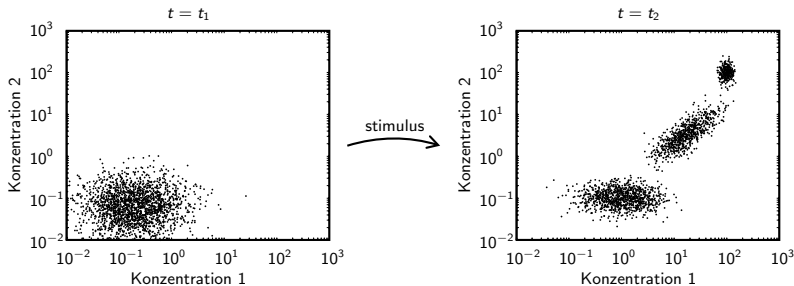




Welche Messungen sind vorhanden?

- Einzelzellmessung (z.B. Einzelzell Fluoreszenz Mikroskopie) -
- Populationsdaten (z.B. Durchflusszytometrie) ✓
- Populationsdurchschnittsdaten (z.B. Western Blotting) ✓

Fluoreszenz Mikroskopie



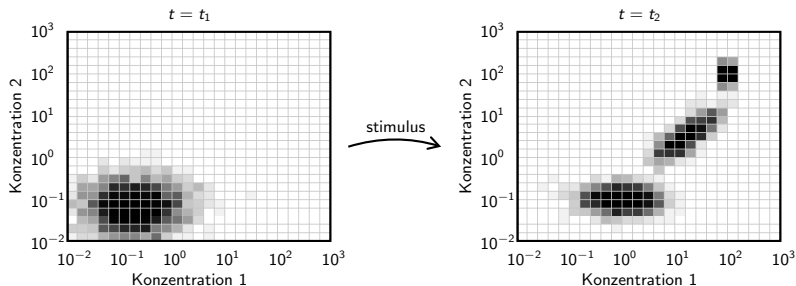
Berücksichtigung experimentell verfügbarer Messdaten!



Welche Messungen sind vorhanden?

- Einzelzellmessung (z.B. Einzelzell Fluoreszenz Mikroskopie) -
- Populationsdaten (z.B. Durchflusszytometrie) ✓
- Populationsdurchschnittsdaten (z.B. Western Blotting) ✓

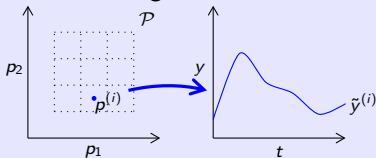
Fluoreszenz Mikroskopie



Berücksichtigung experimentell verfügbarer Messdaten!

Schätzung der Parameterverteilung

0. Vorverarbeitung der Experimentaldaten $\rightarrow Y(t_k)$
1. Berechnung von Trajektorien einzelner Zellen $y^{(i)}(t_k)$ für Parameter $p^{(i)}$ die im biologisch sinnvollen Parametergebiet liegen
2. Diskretisierung der simulierten Trajektorien $\rightarrow \tilde{Y}^{(i)}(t_k)$



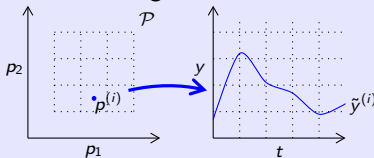
3. Berechnung der Gewichte φ_i der einzelnen Parametervektoren $p^{(i)}$ durch das Lösen eines konvexen Optimierungsproblems

$$\begin{aligned} & \text{maximiere} && \text{Entropie}(\varphi) \\ & \text{so dass} && \left| \underbrace{\sum_{i=1}^M \varphi_i \tilde{Y}^{(i)}(t_k)}_{\text{simulierte Population}} - \underbrace{Y(t_k)}_{\text{Daten}} \right| \leq \epsilon \quad \forall k \\ & && \varphi_1 + \varphi_2 + \dots = 1, \quad \varphi_i \geq 0 \end{aligned}$$

4. Wenn Fit gut genug ist dann stop, andernfalls zurück zu 1.

Schätzung der Parameterverteilung

0. Vorverarbeitung der Experimentaldaten $\rightarrow Y(t_k)$
1. Berechnung von Trajektorien einzelner Zellen $y^{(i)}(t_k)$ für Parameter $p^{(i)}$ die im biologisch sinnvollen Parametergebiet liegen
2. Diskretisierung der simulierten Trajektorien $\rightarrow \tilde{Y}^{(i)}(t_k)$



3. Berechnung der Gewichte φ_i der einzelnen Parametervektoren $p^{(i)}$ durch das Lösen eines konvexen Optimierungsproblems

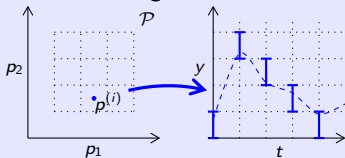
$$\begin{aligned} &\text{maximiere} && \text{Entropie}(\varphi) \\ &\text{so dass} && \left| \sum_{i=1}^M \varphi_i \tilde{Y}^{(i)}(t_k) - Y(t_k) \right| \leq \epsilon \quad \forall k \\ &&& \text{simulierte Population} \quad \text{Daten} \\ &&& \varphi_1 + \varphi_2 + \dots = 1, \quad \varphi_i \geq 0 \end{aligned}$$

4. Wenn Fit gut genug ist dann stop, andernfalls zurück zu 1.

Schätzung der Parameterverteilung



0. Vorverarbeitung der Experimentaldaten $\rightarrow Y(t_k)$
1. Berechnung von Trajektorien einzelner Zellen $y^{(i)}(t_k)$ für Parameter $p^{(i)}$ die im biologisch sinnvollen Parametergebiet liegen
2. Diskretisierung der simulierten Trajektorien $\rightarrow \tilde{Y}^{(i)}(t_k)$



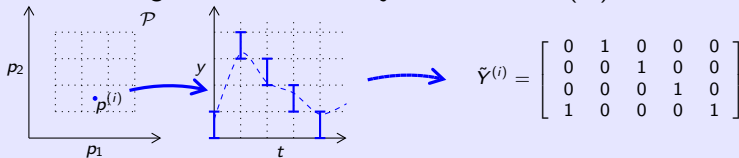
3. Berechnung der Gewichte φ_i der einzelnen Parametervektoren $p^{(i)}$ durch das Lösen eines konvexen Optimierungsproblems

$$\begin{aligned} &\text{maximiere} && \text{Entropie}(\varphi) \\ &\text{so dass} && \left| \underbrace{\sum_{i=1}^M \varphi_i \tilde{Y}^{(i)}(t_k)}_{\text{simulierte Population}} - \underbrace{Y(t_k)}_{\text{Daten}} \right| \leq \epsilon \quad \forall k \\ &&& \varphi_1 + \varphi_2 + \dots = 1, \quad \varphi_i \geq 0 \end{aligned}$$

4. Wenn Fit gut genug ist dann stop, andernfalls zurück zu 1.

Schätzung der Parameterverteilung

0. Vorverarbeitung der Experimentaldaten $\rightarrow Y(t_k)$
1. Berechnung von Trajektorien einzelner Zellen $y^{(i)}(t_k)$ für Parameter $p^{(i)}$ die im biologisch sinnvollen Parametergebiet liegen
2. Diskretisierung der simulierten Trajektorien $\rightarrow \tilde{Y}^{(i)}(t_k)$



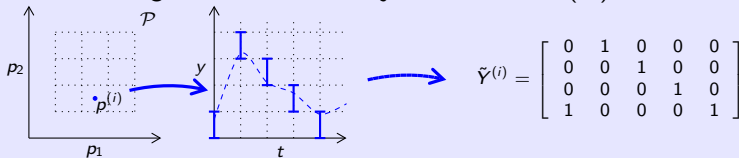
3. Berechnung der Gewichte φ_i der einzelnen Parametervektoren $p^{(i)}$ durch das Lösen eines konvexen Optimierungsproblems

$$\begin{aligned} & \text{maximiere} && \text{Entropie}(\varphi) \\ & \text{so dass} && \left| \sum_{i=1}^M \varphi_i \tilde{Y}^{(i)}(t_k) - Y(t_k) \right| \leq \epsilon \quad \forall k \\ & && \text{simulierte Population} \quad \text{Daten} \\ & && \varphi_1 + \varphi_2 + \dots = 1, \quad \varphi_i \geq 0 \end{aligned}$$

4. Wenn Fit gut genug ist dann stop, andernfalls zurück zu 1.

Schätzung der Parameterverteilung

0. Vorverarbeitung der Experimentaldaten $\rightarrow Y(t_k)$
1. Berechnung von Trajektorien einzelner Zellen $y^{(i)}(t_k)$ für Parameter $p^{(i)}$ die im biologisch sinnvollen Parametergebiet liegen
2. Diskretisierung der simulierten Trajektorien $\rightarrow \tilde{Y}^{(i)}(t_k)$



$$\tilde{Y}^{(i)} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

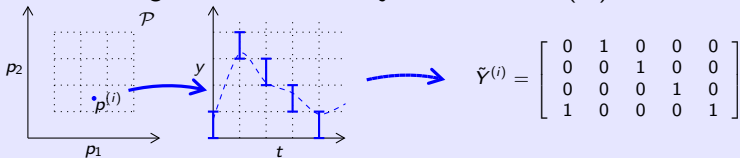
3. Berechnung der Gewichte φ_i der einzelnen Parametervektoren $p^{(i)}$ durch das Lösen eines konvexen Optimierungsproblems

$$\begin{aligned} &\text{maximiere} && \text{Entropie}(\varphi) \\ &\text{so dass} && \left| \sum_{i=1}^M \varphi_i \tilde{Y}^{(i)}(t_k) - Y(t_k) \right| \leq \epsilon \quad \forall k \\ &&& \text{simulierte Population} \quad \text{Daten} \\ &&& \varphi_1 + \varphi_2 + \dots = 1, \quad \varphi_i \geq 0 \end{aligned}$$

4. Wenn Fit gut genug ist dann stop, andernfalls zurück zu 1.

Schätzung der Parameterverteilung

0. Vorverarbeitung der Experimentaldaten $\rightarrow Y(t_k)$
1. Berechnung von Trajektorien einzelner Zellen $y^{(i)}(t_k)$ für Parameter $p^{(i)}$ die im biologisch sinnvollen Parametergebiet liegen
2. Diskretisierung der simulierten Trajektorien $\rightarrow \tilde{Y}^{(i)}(t_k)$



3. Berechnung der Gewichte φ_i der einzelnen Parametervektoren $p^{(i)}$ durch das Lösen eines konvexen Optimierungsproblems

maximiere Entropie(φ)

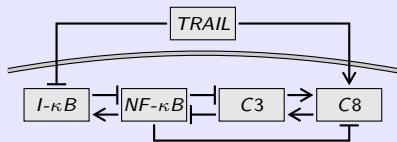
Für weitere Informationen:

S. Waldherr, J. Hasenauer, F. Allgöwer, (2009). Estimation of biochemical network parameter distributions in cell populations. Proceedings of the 15th IFAC Symposium on System Identification, (To appear)

Beispiel: Qualitative TRAIL Signaltransduktion (1)



Biologisches System



$$\begin{aligned}\frac{d[C8]}{dt} &= -[C8] + \frac{1}{2}(\beta_4([NF-\kappa B])\alpha_1([TRAIL]) + \alpha_3([C3])) \\ \frac{d[C3]}{dt} &= -[C3] + \alpha_2([C8])\beta_3([NF-\kappa B]) \\ \frac{d[NF-\kappa B]}{dt} &= -[NF-\kappa B] + \beta_2([C3])\beta_5([I-\kappa B]) \\ \frac{d[I-\kappa B]}{dt} &= -[I-\kappa B] + \frac{1}{2}(\beta_1([TRAIL]) + \alpha_4([NF-\kappa B]))\end{aligned}$$

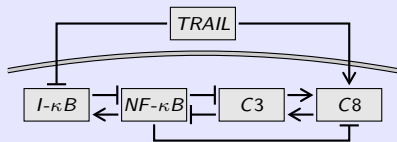
worin: α_i = Aktivierungsfunktion, β_j = Inhibierungsfunktion

→ Modell reproduziert das qualitative Verhalten einzelner Zellen

Beispiel: Qualitative TRAIL Signaltransduktion (1)



Biologisches System



$$\begin{aligned}\frac{d[C8]}{dt} &= -[C8] + \frac{1}{2}(\beta_4([NF-\kappa B])\alpha_1([TRAIL]) + \alpha_3([C3])) \\ \frac{d[C3]}{dt} &= -[C3] + \alpha_2([C8])\beta_3([NF-\kappa B]) \\ \frac{d[NF-\kappa B]}{dt} &= -[NF-\kappa B] + \beta_2([C3])\beta_5([I-\kappa B]) \\ \frac{d[I-\kappa B]}{dt} &= -[I-\kappa B] + \frac{1}{2}(\beta_1([TRAIL]) + \alpha_4([NF-\kappa B]))\end{aligned}$$

worin: α_i = Aktivierungsfunktion, β_j = Inhibierungsfunktion

→ Modell reproduziert das qualitative Verhalten einzelner Zellen

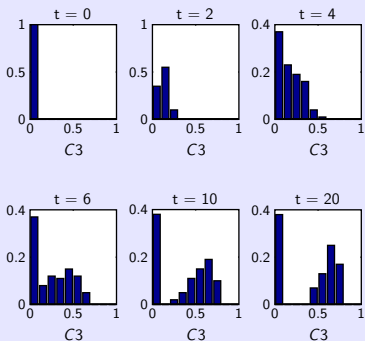
Problem

Gegeben Messungen der $C3$ and $NF-\kappa B$ Aktivität von 10000 Zellen zu 10 verschiedenen Zeitpunkten, schätze die Verteilung von 4 Parametern.

Beispiel: Qualitative TRAIL Signaltransduktion (2)



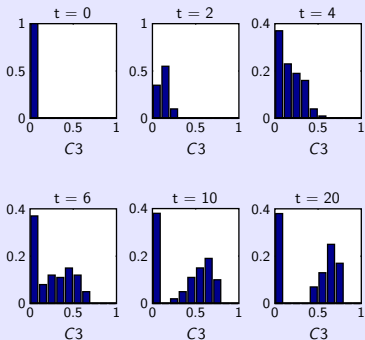
Histogramm der künstlichen Messdaten der C3 Aktivität



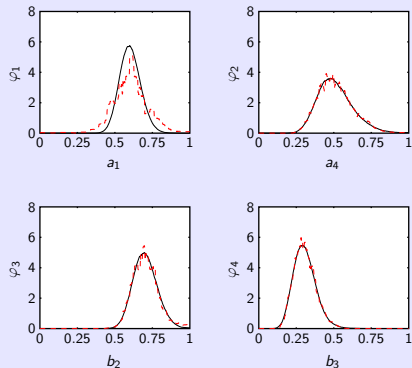
Beispiel: Qualitative TRAIL Signaltransduktion (2)



Histogramm der künstlichen
Messdaten der C3 Aktivität



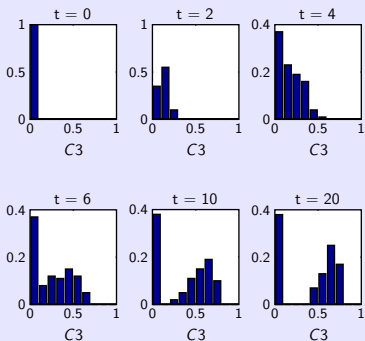
Wirkliche vs **geschätzte** Parameterverteilung



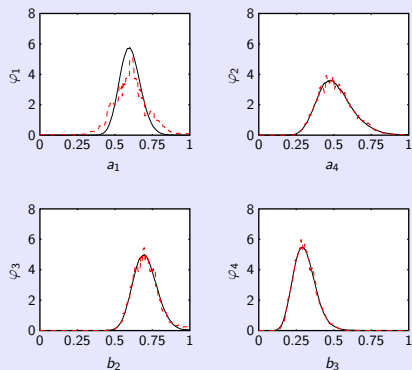
Beispiel: Qualitative TRAIL Signaltransduktion (2)



Histogramm der künstlichen Messdaten der C3 Aktivität



Wirkliche vs geschätzte Parameterverteilung



- sehr gute Schätzung von drei der vier Parameterverteilungen
- gute Schätzung für sensitive Parameter
- effiziente Berechnung (Rechenzeit ca. 10 Minuten)



Ergebnisse

- einfacher heuristischer Ansatz zur Schätzung von Parameterverteilungen in Zellpopulationen
- sampling-basierter Ansatz kombiniert mit Methoden aus der konvexen Optimierung
- Verwendung von existierenden Messmethoden!



Ergebnisse

- einfacher heuristischer Ansatz zur Schätzung von Parameterverteilungen in Zellpopulationen
- sampling-basierter Ansatz kombiniert mit Methoden aus der konvexen Optimierung
- Verwendung von existierenden Messmethoden!

Nutzen

Populationsdaten \Rightarrow Populationsmodell mit Einzelzellauflösung

- Detaillierte Untersuchung von Quellen für Heterogenität (Marker)
- Gezielte Behandlung von heterogenen Zellpopulationen



Ergebnisse

- einfacher heuristischer Ansatz zur Schätzung von Parameterverteilungen in Zellpopulationen
- sampling-basierter Ansatz kombiniert mit Methoden aus der konvexen Optimierung
- Verwendung von existierenden Messmethoden!

Nutzen

Populationsdaten \Rightarrow Populationsmodell mit Einzellauflösung

- Detaillierte Untersuchung von Quellen für Heterogenität (Marker)
- Gezielte Behandlung von heterogenen Zellpopulationen

Ausblick

- Theoretische Analyse (z.B. Konvergenz, Identifizierbarkeit)
- Anwendung auf reale Messdaten



- 1 Modellierung der Einzelzelle
 - Proapoptotischer Signalweg
 - Module \leftrightarrow Gesamtsystem

- 2 Einzelzelle \rightarrow Zellpopulationen
 - Modellierung Heterogener Zellpopulationen
 - Schätzung der Parameterverteilung
 - Beispiel

- 3 Kooperationen innerhalb des Projekts



- 1 Modellierung der Einzelzelle
 - Proapoptotischer Signalweg
 - Module \leftrightarrow Gesamtsystem

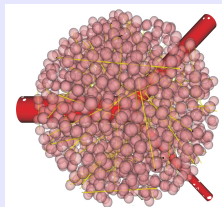
- 2 Einzelzelle \rightarrow Zellpopulationen
 - Modellierung Heterogener Zellpopulationen
 - Schätzung der Parameterverteilung
 - Beispiel

- 3 Kooperationen innerhalb des Projekts



Partikelsimulation (Gruppe Reuss)

Kopplung von Einzelzellmodell und Partikelsimulation auf Ebene der Rezeptoren in MATLAB.



Kontinuumsansatz (Gruppe Helmig)

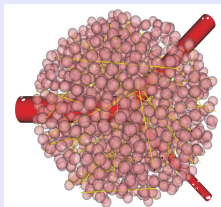
Entwicklung eines stark reduzierten Modells einer Zellpopulation das TRAIL Bindung und Internalisierung beschreibt.

$$\begin{aligned} \frac{\partial \Phi \rho x}{\partial t} - \nabla \cdot \left(\frac{K \rho x}{\mu} \nabla p + \Phi \rho \tau D \nabla x \right) \\ - \Phi (k_{on} \times \rho [R] - k_{off} [R - L]) \\ - \Phi \left(L_L \frac{A}{V} (p_{is} - p_{lym}) \times \rho \right) + q = 0 \end{aligned}$$



Partikelsimulation (Gruppe Reuss)

Kopplung von Einzelzellmodell und Partikelsimulation auf Ebene der Rezeptoren in MATLAB.



Kontinuumsansatz (Gruppe Helmig)

Entwicklung eines stark reduzierten Modells einer Zellpopulation das TRAIL Bindung und Internalisierung beschreibt.

$$\begin{aligned} \frac{\partial \Phi \rho x}{\partial t} - \nabla \cdot \left(\frac{K \rho x}{\mu} \nabla p + \Phi \rho \tau D \nabla x \right) \\ - \Phi (k_{on} \times \rho [R] - k_{off} [R - L]) \\ - \Phi \left(L_L \frac{A}{V} (p_{is} - p_{lym}) \times \rho \right) + q = 0 \end{aligned}$$

Danke an:



Institut für Systemtheorie
und Regelungstechnik



Institut für Zellbiologie
und Immunologie



Institut für
Automatisierungstechnik



Institut für
Bioverfahrenstechnik



Institut für
Wasserbau

