

# 用離散型事件驅動方式模擬生化行為－以紅血球細胞代謝為例

陳智泉 研究生

國立暨南國際大學資管所

S94213521@ncnu.edu.tw

俞旭昇 副教授

國立暨南國際大學資管所

sysu@ncnu.edu.tw

蔡劍霞 研究員

國家高速網路與計算中心

jstsai@nchc.org.tw

## 摘要

本研究利用離散型(discrete)事件驅動(event-driven)的方法，採用 Time Petri Nets 建立一個模組化方式來模擬與計算各種生化行為，可廣泛的用在基因調控、代謝途徑與信號傳導作用等模擬。研究初期將先著重於分子層級細胞代謝的反應。

動力學方面，使用二分逼近演算法來模擬酵素動力學。若某反應利用二分法所逼近的平衡常數介於  $[K_{eq} - a, K_{eq} + a]$  的範圍內，則視為達到平衡。若還會觸發其他反應，則再進行其他反應的平衡解。當所有模擬的反應都達到平衡時，即可求得一 steady state 濃度值。採用二分法的好處是，若使用者只在乎最後的 steady state 濃度值，用此法將可以大大的降低電腦的模擬時間。

排程方面，以  $1/K_{cat}$  值作為反應的完成時間，完成時間越早的越優先執行。如果此反應會觸發其他反應，則再將此兩反應的  $1/K_{cat}$  值相加，並重新排定優先權。反應執行時會先鎖定(lock)資源，等執行完後再釋放。並用程式語言的多執行緒(Multi-Thread)來模擬生化行為的平行處理。

本研究以 Java 物件導向程式語言實作，並以紅血球細胞的代謝為例進行模擬。

關鍵字：離散型、事件驅動、Time Petri Nets、平衡常數、紅細胞代謝

# 用離散型事件驅動方式模擬生化行為—以紅血球細胞代謝為例

## 摘要

本研究利用離散型(discrete)事件驅動(event-driven)的方法,採用 Time Petri Nets 建立一個模組化方式來模擬與計算各種生化行為,可廣泛的用在基因調控、代謝途徑與信號傳導作用等模擬。研究初期將先著重於分子層級細胞代謝的反應。

動力學方面,使用二分逼近演算法來模擬酵素動力學。若某反應利用二分法所逼近的平衡常數介於  $[K_{eq} - a, K_{eq} + a]$  的範圍內,則視為達到平衡。若還會觸發其他反應,則再進行其他反應的平衡解。當所有模擬的反應都達到平衡時,即可求得一 steady state 濃度值。採用二分法的好處是,若使用者只在乎最後的 steady state 濃度值,用此法將可以大大的降低電腦的模擬時間。

排程方面,以  $1/K_{cat}$  值作為反應的完成時間,完成時間越早的越優先執行。如果此反應會觸發其他反應,則再將此兩反應的  $1/K_{cat}$  值相加,並重新排定優先權。反應執行時會先鎖定(lock)資源,等執行完後再釋放。並用程式語言的多執行緒(Multi-Thread)來模擬生化行為的平行處理。

本研究以 Java 物件導向程式語言實作,並以紅血球細胞的代謝為例進行模擬。

關鍵字:離散型、事件驅動、Time Petri Nets、平衡常數、紅細胞代謝

## 1. 前言

傳統生物學是以化約論的觀點,假設一個複雜的系統可以分割成許多不會互相干擾的子系統,只要將子系統研究清楚,就能瞭解複雜系統的行為。而系統生物學是以合成的角度來看生物學,認為子系統存在不獨立的可能性,希望尋找新的方法來解決子系統間交互作用的問題。本研究就是以系統生物學的觀點出發,建立各種計算生化行為所需引用的機制,將這些機制寫成計算物件來模擬各種生化反應,如細胞代謝的模擬可用相關的酵素動力學機

制來模擬。若起始條件是 DNA,則用特殊的規則來表達調控機制。而最終的目的要探究下列的課題:

1. 機轉研究:當某一種基因被啟動或抑制時,代謝網路如何變化。
2. 複方療效分析:在不同的時間點投以不同濃度的藥物組合時,代謝網路如何變化。
3. 體質研究:相同的藥物在不同的代謝網路裡,會產生何種效果,在臨床上可針對不同的體質投以不同的藥物。
4. 藥靶辨識:找出代謝網路裡具有決定性作用的基因或酵素,做為標靶辨識或治療標的的確認,亦可做為藥物副作用的預測。

## 2. 文獻探討

### 2.1 模擬的策略

一般而言,對於生化模擬策略有時間切片(time slice)和事件驅動(event driven)兩種。

#### 2.1.1 時間切片

時間切片用在連續型資料,採用常微分方程(Ordinary Differential Equations, ODE)的方式計算反應速率。優點為較精確;缺點為時間單位的拿捏,要以何種時間為單位,才能精準的表達生化反應。再者,此種方式會運用到相當多的參數,部份參數值尚需透過實驗才能決定,故顯得曠日費時,且這些參數通常對生化學家而言並無意義。採用此方式的模擬軟體如 E-Cell[4]、Metatool[5]、Gepasi3[6]、與[7]等。

#### 2.1.2 事件驅動

事件驅動用在離散型資料,將生化反應儲存於佇列(Queue)中,再依某種條件依序取出執行。優點是可以利用較少且普遍的參數,即可進行模擬;缺點是可能會喪失一定的精準度。此類的軟體如 DiMSim[8]、[9]及本研究等。

## 2.2 Petri Nets

Petri Nets[1]是由 C. A. Petri 於 1962 年的博士論文中首先提出,後來再經由多位 MIT 的研究人

員在1968年至1976年的研究，才形成理論的基礎。是一個同時具有圖形化及數學化的正規模擬工具。

以一個圖形化的模擬工具而言，它利用代幣(token)來模擬系統的動態及同步行為，具有如 flow charts 及 networks 等可以被用來當作視覺化的模擬方法。

以一個數學化的模擬工具而言，它以建立狀態方程式(state equation)、代數方程式及其他數學模式的方式來處理與分析系統的行為。

### 2.2.1 Petri Nets 的組成元素

Petri Nets 由兩種基本元素所組成，即位置(place)與轉置(transition)，並存在射線(arc)，射線可由位置連向轉置或轉置連向位置，而形成一個網路。若以圖形表示，則位置畫成圓圈、轉置畫成條狀而射線以箭頭來表示。位置裡面有代幣，以黑點表示，而射線具方向性且具有權重。

一個 Petri Nets 具有五個要素， $PN=(P,T,F,W,M_0)$

1.  $P = \{p_1, p_2, \dots, p_m\}$  是一個有限個數位置的集合。
2.  $T = \{t_1, t_2, \dots, t_n\}$  是一個有限個數轉置的集合。
3.  $F \subseteq (P \times T) \cup (T \times P)$  是一個射線的集合。
4.  $W : F \rightarrow \{1,2,3, \dots\}$  是一個權重方程式。
5.  $M_0 = \{M_{(p_1)}, M_{(p_2)}, \dots, M_{(p_m)}\} : P \rightarrow \{0, 1, 2, \dots\}$  是一個初始標記，其中  $M_{(p_i)}$  代表在位置  $p_i$  內代幣的數目。

### 2.2.2 Petri Nets 的性質

Petri Nets 是網路性質的模擬工具，認識其性質對建構合宜的生化代謝網路模型甚為重要。

1. 可及性(reachability)：  
假設存在一組引發序列，使 Petri Nets 可由標記  $M_i$  推進至  $M_j$ ，則稱標記  $M_j$  為標記  $M_i$  可及的。
2. 有限性(boundedness)：  
可及性組內每一標記內的代幣為有限個數時，該 Petri Nets 稱為有界的。
3. 活轉性(liveness)：  
在有初始標記的 Petri Nets，從任一標記皆可找到引發序列，使某一轉置被引發，則稱此 Petri Nets 具活轉性。

4. 可逆性(reversibility)：每個可及性標記都能逆推回初始標記，可逆性能幫助推論循環性質的系統。

### 2.2.3 高階 Petri Nets

經過改良的高階 Petri Nets 更適宜用在不同的模擬上，其中廣泛用於生化模擬的如：

1. Time Petri Nets：其位置或轉置可被指定延遲時間。
2. Colored Petri Nets：用顏色和註記表現代幣間的不同，使轉置有更複雜的引發規則。
3. Hybrid Petri Nets：其位置可以有連續數值的代幣數。

由於基質或產物的濃度具有連續數值的特性，且基質或產物的轉換需經過一定的時間，故本研究可視為 Hybrid Petri Nets 與 Time Petri Nets 的整合。

## 3. 模擬方法與程式架構

### 3.1 修正後的 Petri Nets

傳統的 Petri Nets 無法完全套用在生化網路的模擬，故本研究採用了部份[2]所提的對 Petri Nets 的修正，使其更符合實際環境的生化模擬。修正如下：

1. 單向變雙向：

生化反應通常都是可逆性的，但傳統的 Petri Nets 是單向的，故將 Petri Nets 之射線由單向變成雙向。

2. 轉置不再是黑箱作業：

傳統 Petri Nets 視轉置(transition)為黑箱作業，只要代幣符合條件，即可觸發轉置。而本研究將轉置視為計算物件，所有會影響反應速率的參數及其計算方法將寫入其中，藉此可以動態計算轉置兩方位置內的代幣值。

3. 增加邏輯閘設計：

生化網路是由多組反應路徑所構成，一個基質可能會參與眾多反應，此時將牽涉到反應路徑的選擇，即哪個轉置要先觸發的問題。若用傳統 PN 來模擬將造成位置選擇的矛盾。故在射線上加入邏輯閘的設計，依照某種條件來

判斷哪個位置要先被執行，如  $1/K_{cat}$  值越小越先執行或酵素濃度需大於一定值才能執行。

### 3.2 模擬的方法

#### 3.2.1 排程問題

酵素轉變數(turnover number,  $K_{cat}$ )，定義為酵素分子在被受質飽和情形下，在單位時間內受質分子被轉換為產物之數目(單位： $s^{-1}$ )。若取倒數( $1/K_{cat}$ )，則為轉換一個分子所需的時間(單位:s)。

本研究將每組反應的  $1/K_{cat}$  值定為反應的完成時間，亦即 delay time。之後將所有反應，依 delay time 的大小由小至大依序加入佇列(Queue)中，再依序取出執行，即反應的完成時間越短者越優先執行。若某個正在執行的反應之基質或產物還會觸發其他反應，則再將此兩反應的 delay time 相加，再丟入 Queue 中重新排定優先權。由於 F-heap[10]有較高的執行效率，故本研究是採用 F-heap 來實作。

某個反應在執行時會先鎖定(lock)資源，即鎖定該反應基質或產物的濃度，等執行完後再釋放。若下一個等待被執行的反應之資源已被鎖定，則需等待，直到資源被釋放為止。

生化反應是平行處理，但電腦是循序處理，在本研究中是以程式語言中的多執行緒(Multi-Thread)來解決此問題。

#### 3.2.2 轉置的計算

轉置的計算即在計算濃度的轉換。本研究採用二分逼近演算法來逼近平衡常數(Equilibrium Constant,  $K_{eq}$ )。此法的優點是可以快速的求得平衡解;缺點是無法知道每個時間點上的濃度變化。但若使用者只在乎最後的 steady state 濃度值，用二分逼近法來做濃度轉換，將可以大大的降低電腦的模擬時間。

化學反應可分為可逆反應與不可逆反應，當正反應速率等於逆反應速率時，代表兩邊物質的濃度變化極微小，小到幾乎不再改變，則稱為化學平衡。當整個系統內的反應都達到化學平衡時則稱為穩定狀態(steady state)。

達到化學平衡時，亦可得到一平衡常數

(Equilibrium Constant,  $K_{eq}$ )。計算方法見公式(1)。本研究的方法是若平衡常數介於  $[K_{eq} - a, K_{eq} + a]$  的範圍內，則視為達到平衡。

二分逼近  $K_{eq}$  演算法

```
boolean binaryCut() { //若會觸發其他反應則 return true
for 找尋某反應所有 (基質濃度/基質係數) 中的最小值為 proMin;
for 找尋某反應所有 (產物濃度/產物係數) 中的最小值為 subMin;
if (subMin == 0 && proMin == 0) return false; //此反應無法進行
if (不可逆反應 && subMin == 0) return false; //此反應無法進行
left = - proMin; //將 proMin 設為負
right = subMin;
delta = (left + right) / 2;

/*****
                                delta=(left+right)/2
                                |
left= - proMin                |                right=subMin
                                |
                                delta 為初始的轉換濃度，
                                若 delta 為正，代表基質濃度較大，
                                若 delta 為負，代表產物濃度較大
*****/

do {
for 計算平衡常數值  $K_{eq}^0 = \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$ ;
/**視為平衡**/
if ( $K_{eq}^0 == K_{eq}$  || (不可逆反應 && ( $K_{eq}^0 > K_{eq}$ ))) {
for 印出 所有基質濃度 - delta * 基質係數;
for 印出 所有產物濃度 + delta * 產物係數;
if (濃度變化量 > 0.01%) return true; //表示還會觸發其他反應
return false; //不會觸發其他反應
}

if ( $K_{eq}^0 > K_{eq}$ ) { //產物濃度過多，要降低 delta，讓產物濃度減少
若為可逆反應 right = delta;
}else{ //基質濃度過多，要增加 delta，讓基質濃度減少
Left = delta;
}
delta = (left + right) / 2;
}while(true);
}
```

圖 1 二分逼近演算法

資料來源：本研究

由公式(1)計算後的值若未達到此範圍時，在可逆反應下，若此值  $< K_{eq}$ ，則向右反應(基質往產物的方向移動)，若此值  $> K_{eq}$  則向左反應(產物往基質的方向移動)，直到此值介於  $[K_{eq} - a, K_{eq} + a]$  的範圍內而止。在不可逆反應下，將持續向右進行到此值  $> K_{eq}$  或介於  $[K_{eq} - a, K_{eq} + a]$  的範圍內才停止。

假設有一化學反應為  $aA + bB \rightleftharpoons cC + dD$ ，則此反應達到平衡時的平衡常數值  $K_{eq}$ ，可由下列的公式計算：

$$K_{eq} = \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b} \quad (1)$$

### 3.3 程式架構

#### 3.3.1 系統組成

整個系統以 Java 物件導向程式語言來開發，並考量未來的可再利用性，參考各種 Design Patterns 將系統重構，程式主要由三大部份組成，與使用者溝通的圖形介面、系統核心與後端的資料庫。

##### 3.3.1.1 與使用者溝通的圖形介面

允許使用者自行新增及刪除欲模擬的代謝路徑、起始濃度與一切模擬所需要的參數。

##### 3.3.1.2 系統核心

整個核心程式包含了反應執行的排程與欲模擬的計算物件，當未來擴增模擬項目時只要針對計算物件寫程式即可，而反應的排程部份可不作變動，整個程式具有彈性。計算物件包括計算反應速率的動力學、達到 steady-state 的方法及各種欲模擬的生化網路，如基因調控、代謝路徑及信號傳導等。

##### 3.3.1.3 後端資料庫

後端資料庫儲存了各種欲模擬的網路及模擬所需要的各種參數值。

#### 3.3.2 系統架構圖

使用者選擇一個欲模擬的項目，如紅細胞代謝。輸入各種模擬所需的初始參數值，模擬完後與實驗數據相比較，根據結果再來修正模型。

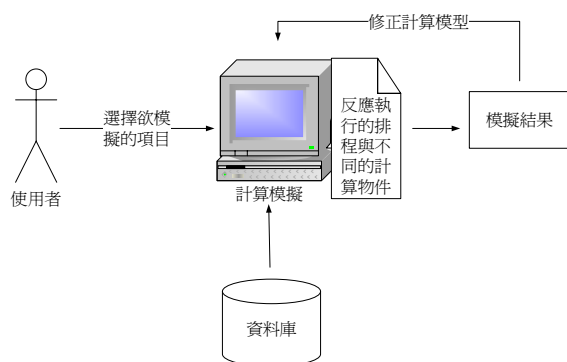


圖 2 系統架構圖

資料來源：本研究

#### 3.3.3 重要的 class

##### 1. Reaction :

Reaction 是一個抽象類別，用 Petri Nets 來表示生化網路時，Reaction 即代表 Transition，以矩形來表示。Reaction 定義為抽象類別的目的在實

作多型，可以針對某組反應，執行其所需要的計算物件。

##### 2. Chemometrics :

Chemometrics 繼承 Reaction，為一計算物件。每個反應有一個完成時間，即 delay time，並傳入是否可逆的參數，如果其反應是屬於由酵素驅動的基層調控迴路，則以酵素動力學作為運算的基礎(本研究目前是以二分法來模擬酵素動力學)。如果起始條件是 DNA，則用特殊的規則來表達調控機制。

##### 3. Reactant :

即 Petri Nets 中的 place，以圓形來表示，每組反應皆有所屬的基質和產物，在此皆以 Reactant 來表達。

##### 4. Compartment :

Compartment 繼承 Reactant，為生化反應的地點，可以為胞器、細胞、器官或組織等。如代謝作用是細胞中各種一連串的化學反應。可呼叫此 class 的 method 來得到某組反應的基質和產物。本研究初期只會探討分子層級在細胞內的代謝行為。

##### 5. Expression :

觸發器，利用邏輯式子 (and、or、>、<、=) 來剖析每組反應的引發規則，如酵素濃度需大於 0 才會被觸發。

##### 6. ActionQueue

生化反應的排程，並以 F-Heap 作為排程演算法。當生化反應進行時，會同時有多組反應符合引發規則而進行觸發，並且會有同個基質同時參與多組反應的情形發生，這時就會產生出一些問題，如哪個反應要先觸發，某個基質要先參與哪個反應的觸發等問題。在本研究中利用 delay time、多執行緒和 locking 的機制來解決。

##### 7. Simulate

建構生化模擬所需要的資料，並且會有 2 個執行緒運行於 ActionQueue。主要的執行緒會創造出一個 ActionQueue 物件和 Executor 執行緒，並將所有符合引發規則的反應加上 delay time 放入

ActionQueue 的排程裡，依照優先權順序等待被執行。至於 Executor 執行緒則是以事件驅動，逐一執行轉置的計算，並一一記錄 reactants 濃度變化的振盪情形，直到 Queue 為空而止。

## 4. 成熟紅血球細胞代謝

### 4.1 紅細胞代謝

紅細胞不僅可以運輸氧和二氧化碳，還參與血液的酸鹼平衡。人類的紅細胞可分為早期的有核紅細胞、網織紅細胞與成熟紅細胞[3]。

有核的紅細胞含有細胞核、內質網和粒線體等，可以合成核酸和蛋白質，並可通過有氧化獲得能量。網織紅細胞沒有細胞核和 DNA，不能合成核酸，但有少量的粒線體和 RNA 可以合成蛋白質和進行有氧化。

成熟的紅細胞內缺乏細胞核、內質網、粒線體及高爾基體，不能進行核酸和蛋白質的生物合成，也不能進行三羧酸循環，不能利用脂肪酸，其代謝特徵與有核紅細胞和網織紅細胞均不相同。

成熟紅細胞的代謝由糖酵解、2, 3DPG bypass、五碳糖磷酸途徑和腺嘌呤核苷酸代謝組成。主要通過糖酵解(Glycolysis)獲取能量，約有 90%的糖通過這個途徑，其餘的糖則通過五碳糖磷酸鹽途徑(The pentose phosphate pathway)和 2, 3-二磷酸甘油酸旁路(2, 3-DPG)途徑代謝(又稱 Rapoport-Leubering bypass)。(2,3-DPG bypass 是紅血球細胞內專有的代謝途徑。)這些通路相互聯繫，相互補充，構成了整個成熟紅細胞的代謝體系，為紅細胞提供能量、及具還原性質的 NADH 和 NADPH，以及一些很重要的代謝物，如 2, 3-DPG。2, 3-DPG 主要是調控氧和血紅素的親合力。

成熟紅血球細胞代謝圖參考[11]製成。相關的化學反應式及反應的 Keq 和 Kcat 值整理成表 1~表 5。文獻[11~14]是一系列紅血球細胞代謝的研究，其是利用常微分方程來模擬出最後的 steady state 值，每組不可逆反應皆有一組專屬的公式來求反應速率，但其多數的不可逆反應皆無提供平衡常數值，故本研究未來尚須找尋缺乏的平衡常數值或尋求其他的解決方法。

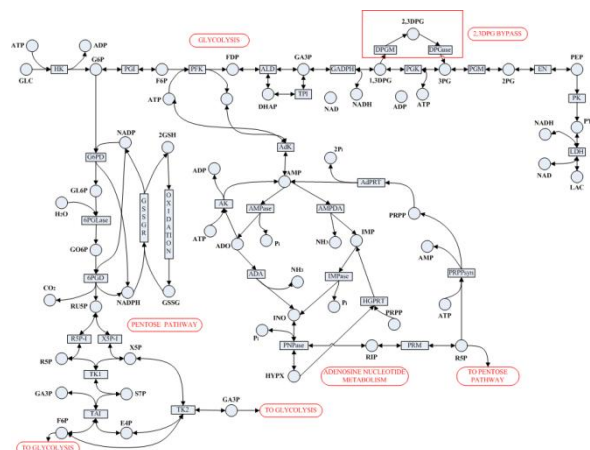


圖 3 成熟紅血球細胞代謝 Petri nets 圖

資料來源：參考[11]繪製而成

表 1 糖解作用的化學反應式

酵素名稱	反應式
HK	$\text{Glu} + \text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{G6P}$
PGI	$\text{G6P} \rightleftharpoons \text{F6P}$
PFK	$\text{ATP} + \text{F6P} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{FDP}$
ALD	$\text{FDP} \rightleftharpoons \text{DHAP} + \text{GA3P}$
TPI	$\text{DHAP} \rightleftharpoons \text{GA3P}$
GADPH	$\text{GA3P} + \text{NAD} \rightleftharpoons \text{NADH} + 1,3\text{DPG}$
PGK	$1,3\text{DPG} + \text{ADP} \rightleftharpoons 3\text{PG}$
PGM	$3\text{PG} \rightleftharpoons 2\text{PG}$
EN	$2\text{PG} \rightleftharpoons \text{PEP}$
PK	$\text{PEP} + \text{ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{PYR}$

資料來源：[11]

表 2 2, 3DPG bypass 的化學反應式

酵素名稱	反應式
DPGM	$1,3\text{DPG} \rightarrow 2,3\text{DPG}$
DPGase	$2,3\text{DPG} \rightarrow 3\text{PG}$

資料來源：[11]

表 3 五碳糖磷酸鹽途徑的化學反應式

酵素名稱	反應式	
氧化期	G6PD	$\text{G6P} + \text{NADP}^+ \rightarrow 6\text{-PGL} + \text{NADPH}$
	6PGLase	$6\text{-PGL} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 6\text{-PG}$
	6PGD	$6\text{-PG} + \text{NADP}^+ \rightarrow \text{RU-5-P} + \text{NADPH} + \text{CO}_2$
	GSSGR	$\text{GSSG} + \text{NADPH} \rightarrow 2\text{GSH} + \text{NADP}$

	GSHoxidation	2GSH→GSSG
非氧化期	R5P-I	RU-5-P⇌R5P
	X5p-I	RU-5-P⇌X5P
	TK1	R5P+X5P⇌GA3P+S7P
	TA1	GA3P+S7P⇌F6P+E4P
	TK2	X5P+E4P ⇌F6P+GA3P

資料來源：[11]

表 4 腺嘌呤核苷酸代謝

酵素名稱	反應式
ADA	ADO→NH <sub>3</sub> + INO
AK	ADO+ATP→ADP+AMP
AMPDA	AMP+ NH <sub>3</sub> →IMP
AMPase	AMP→ P <sub>i</sub> +ADO
IMPase	IMP→ P <sub>i</sub> +INO
AdPRT	ADENINE+PRPP→AMP
PRPPsyn	R5P+ATP→AMP+PRPP
HGRPT	HYPX+PRPP→IMP
AdK	AMP+ATP⇌2ADP
PRM	RIP⇌R5P
PNPase	INO+P <sub>i</sub> ⇌ HYPX+RIP

資料來源：[11]

表 5 紅細胞代謝所有酵素的 Keq 和 Kcat 值

代謝名稱	酵素縮寫	Keq	Kcat
糖解作用	HK	-	4
	PGI	0.41	3330
	PFK	-	185
	ALD	0.081	14
	TPI	17.5	9000
	GADPH	0.0179	65
	PGK	1800	354
	PGM	6.8	384
	EN	0.59	69.6
	PK	-	4000
	LDH	0.0224	643
2, 3DPG bypass	DPGM	-	3.6
	DPGase	-	2.6

五碳糖磷酸鹽途徑	氧化期	G6PD	5.9	571
		6PGLase	-	-
		6PGD	169	0.217
		GSSGR	52.4	210
		GSHoxidation	-	1.25
	非氧化期	R5P-I	2.57	2100
		X5p-I	3	1300
		TK1	1.2	45
		TA1	1.05	-
		TK2	10.3	46
腺嘌呤核苷酸代謝	ADA	-	18.5	
	AK	-	25.5	
	AMPDA	-	-	
	AMPase	-	62	
	IMPase	-	-	
	AdPRT	-	-	
	PRPPsyn	-	-	
	HGRPT	-	25.5	
	AdK	1.65	783	
	PRM	13.3	173	
	PNPase	0.09	110	

資料來源:Keq 值來自 [13],Kcat 值查詢 BRENDA

資料庫,-號為尚未找到的參數值

## 4.2 系統畫面

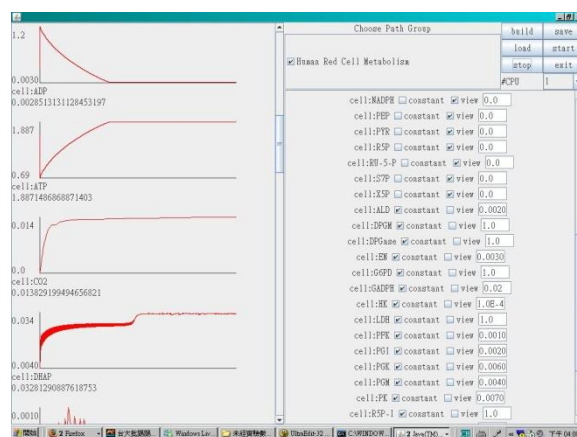


圖 4 系統截取畫面

資料來源：本研究

圖 4 為系統截取畫面，由於截至目前為止尚未能找到完整可供模擬的參數( $K_{eq}$ )，故本系統仍需待有完整的參數來模擬及驗證與回饋修正。

## 5. 結果與討論

本研究以系統生物學的合成角度來看待複雜的生命體系，認為生命的運作過程是一連串細胞、組織、器官、系統等的交互作用而產生與維持的。本研究目前雖以細胞的代謝為主，但只要有相關的運算機制，即可進行基因調控或訊號傳導等。

研究此領域的困難點在於，雖然近年來相關的生化資料庫，如 Brenda、KEGG、PDB...等已累積了相當龐大的資料。但大都僅限於定性的圖形或相關動力學參數的值，而可用來驗證系統的實驗數據則是顯得貧乏，故很難去驗證系統的正確性。再加上生命體的運作流程相當複雜，若以 *in vitro* 進行實驗，所得到的數據也難以保證在體內進行時是否相同，更增加研究此領域的困難度。話雖如此，生化系統的模擬還是具有相當大的參考價值。

## 6. 參考文獻

- [1] 李允中、王小璠、蘇木春，2003「模糊理論及其應用」，全華。
- [2] 蔡劍霞，民 94，以系統生物學修正 Petri Nets 於代謝網路之應用，暨南大學資訊管理研究所碩士論文。
- [3] 吳土良、周迎會、黃新祥，2005「醫學生物化學與分子生物學」，科學。
- [4] Tomita, M., Hashimoto, K. and Takahashi, K. "E-CELL: Software environment for whole-cell simulation." *Bioinformatics* 1999, 15, pp.72-84.
- [5] Pfeiffer, T., Nuno, J.C., Montero, F., Schuster S. "Metatool: for studying metabolic networks." *Bioinformatics* 1999, 15, pp.251-257.

- [6] Mendes, P. "Simulation of biochemical pathways with gepasi3." *Trends Biochem. Sci* 1997, 22, pp.223-252.
- [7] Lee, I.D. and Palsson, B.O. "A Macintosh software package for simulation of human red blood cell metabolism" *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 1992, 38, pp.195-226.
- [8] Xia, X.Q. and Wise, M.J. "DiMSim: A Discrete-Event Simulator of Metabolic Networks" *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2003, 43, pp.1011-1019.
- [9] Genrich, H., Kiiffner, R. and Voss, K. "Executable Petri net models for the analysis of metabolic pathways" *Int. J. STTT*, 2000, 3, pp.394-404.
- [10] Fredman, M. and Tarjan, R. "Fibonacci heaps and their uses in improved network optimization algorithms." *JACM*, 1987, 34, pp.596-615.
- [11] Joshi, A. and Palsson, B.O. "Metabolic Dynamics in the Human Red Cell. Part I—A Comprehensive Kinetic Model" *J. theor. Biol.* 1989, 141, pp.515-528.
- [12] Joshi, A. and Palsson B.O. "Metabolic Dynamics in the Human Red Cell. Part II—Interactions with the Environment" *J. theor. Biol.* 1989, 141, pp.529-545.
- [13] Joshi, A. and Palsson, B.O. "Metabolic Dynamics in the Human Red Cell. Part III—Metabolic Reaction Rates" *J. theor. Biol.* 1990, 142, pp.41-68.
- [14] Joshi, A. and Palsson, B.O. "Metabolic Dynamics in the Human Red Cell. Part IV—Data Prediction and Some Model Computations" *J. theor. Biol.* 1990, 142, pp.69-85.