

**Table S3.** Sensitivity of autophosphorylation of CaMKII to variations in input parameters (varied over a 2.5 fold range from mean of data in Table S1) as measured by partial rank correlation coefficient (PRCC) at different  $\text{Ca}^{2+}$  concentration ranges. Model parameters are ranked by their PRCC values at 0.1, 1 and 2 seconds after  $\text{Ca}^{2+}$  addition. Parameters with PRCC values lower than 0.3 are not shown.

0.1 sec			1 sec			2 sec		
Parameter	Confidence Interval		Parameter	Confidence Interval		Parameter	Confidence Interval	
<b>Low <math>\text{Ca}^{2+}</math> (1 - 5 <math>\mu\text{M}</math>)</b>								
$[\text{Ca}^{2+}]$	0.78	0.73	$[\text{Ca}^{2+}]$	0.78	0.73	$[\text{Ca}^{2+}]$	0.78	0.73
$k_p^{\text{CaM}1\text{C}}$	0.73	0.66	$k_p^{\text{CaM}1\text{C}}$	0.72	0.66	$k_p^{\text{CaM}1\text{C}}$	0.72	0.65
$k_p^{\text{CaM}1\text{N}}$	0.64	0.56	$[\text{CaM}]$	0.64	0.56	$[\text{CaM}]$	0.64	0.57
$[\text{CaM}]$	0.63	0.55	$k_p^{\text{CaM}2\text{C}}$	0.57	0.48	$k_p^{\text{CaM}2\text{C}}$	0.60	0.52
$k_{\text{on}}^{\text{K}1\text{N}}$	0.43	0.32	$k_p^{\text{CaM}1\text{N}}$	0.48	0.38	$k_p^{\text{CaM}1\text{N}}$	0.46	0.36
$k_p^{\text{CaM}2\text{N}}$	0.40	0.29	$k_{\text{on}}^{\text{K}1\text{N}}$	0.46	0.36	$k_{\text{on}}^{\text{K}1\text{N}}$	0.45	0.35
$k_{\text{on}}^{\text{K}1\text{C}}$	-0.29	-0.40	$k_{\text{off}}^{\text{K}1\text{N}}$	-0.36	-0.46	$k_{\text{off}}^{\text{K}1\text{N}}$	-0.35	-0.45
$k_{\text{off}}^{\text{K}1\text{N}}$	-0.39	-0.49	$\text{K}_\text{D}$	-0.62	-0.69	$\text{K}_\text{D}$	-0.62	-0.69
$\text{K}_\text{D}$	-0.64	-0.71						
<b>Medium <math>\text{Ca}^{2+}</math> (10 - 50 <math>\mu\text{M}</math>)</b>								
$[\text{Ca}^{2+}]$	0.78	0.73	$[\text{Ca}^{2+}]$	0.78	0.73	$[\text{Ca}^{2+}]$	0.78	0.73
$k_p^{\text{CaM}4}$	0.65	0.58	$k_p^{\text{CaM}2\text{C}}$	0.59	0.51	$k_p^{\text{CaM}2\text{C}}$	0.63	0.55
$k_p^{\text{CaM}2\text{N}1\text{C}}$	0.61	0.53	$k_{\text{on}}^{\text{K}1\text{N}}$	0.53	0.43	$k_{\text{on}}^{\text{K}1\text{N}}$	0.53	0.43
$k_p^{\text{CaM}1\text{N}2\text{C}}$	0.38	0.27	$k_p^{\text{CaM}1\text{N}2\text{C}}$	0.46	0.36	$k_p^{\text{CaM}1\text{N}2\text{C}}$	0.48	0.37
$k_p^{\text{CaM}2\text{N}}$	0.37	0.26	$k_p^{\text{CaM}4}$	0.46	0.36	$k_{\text{off}}^{\text{K}1\text{C}}$	0.43	0.32
$k_p^{\text{CaM}1\text{C}}$	0.36	0.25	$k_{\text{off}}^{\text{K}1\text{C}}$	0.43	0.32	$k_{\text{off}}^{\text{K}2\text{C}}$	0.41	0.30
$k_{\text{on}}^{\text{K}2\text{N}}$	0.36	0.25	$k_p^{\text{CaM}1\text{C}}$	0.39	0.28	$k_p^{\text{CaM}1\text{C}}$	0.40	0.30
$k_{\text{off}}^{\text{K}2\text{N}}$	-0.26	-0.37	$k_{\text{on}}^{\text{K}2\text{N}}$	0.38	0.27	$k_p^{\text{CaM}4}$	0.40	0.29
$\text{K}_\text{D}$	-0.63	-0.70	$k_{\text{off}}^{\text{K}2\text{N}}$	-0.28	-0.39	$k_{\text{on}}^{\text{K}2\text{C}}$	-0.31	-0.42
			$k_{\text{on}}^{\text{K}2\text{C}}$	-0.31	-0.42	$k_{\text{on}}^{\text{K}1\text{C}}$	-0.32	-0.42
			$k_{\text{on}}^{\text{K}1\text{C}}$	-0.34	-0.44	$k_{\text{off}}^{\text{K}1\text{N}}$	-0.43	-0.52
			$k_{\text{off}}^{\text{K}1\text{N}}$	-0.42	-0.52	$\text{K}_\text{D}$	-0.61	-0.68
			$\text{K}_\text{D}$	-0.61	-0.69			
<b>High <math>\text{Ca}^{2+}</math> (50 - 250 <math>\mu\text{M}</math>)</b>								
$[\text{Ca}^{2+}]$	0.68	0.61	$[\text{Ca}^{2+}]$	0.68	0.60	$[\text{Ca}^{2+}]$	0.68	0.60
$k_p^{\text{CaM}4}$	0.64	0.56	$k_p^{\text{CaM}4}$	0.58	0.50	$[\text{CaM}]$	0.55	0.46
$[\text{CaM}]$	0.54	0.44	$[\text{CaM}]$	0.52	0.43	$k_p^{\text{CaM}4}$	0.54	0.45