

E2 - Proteine

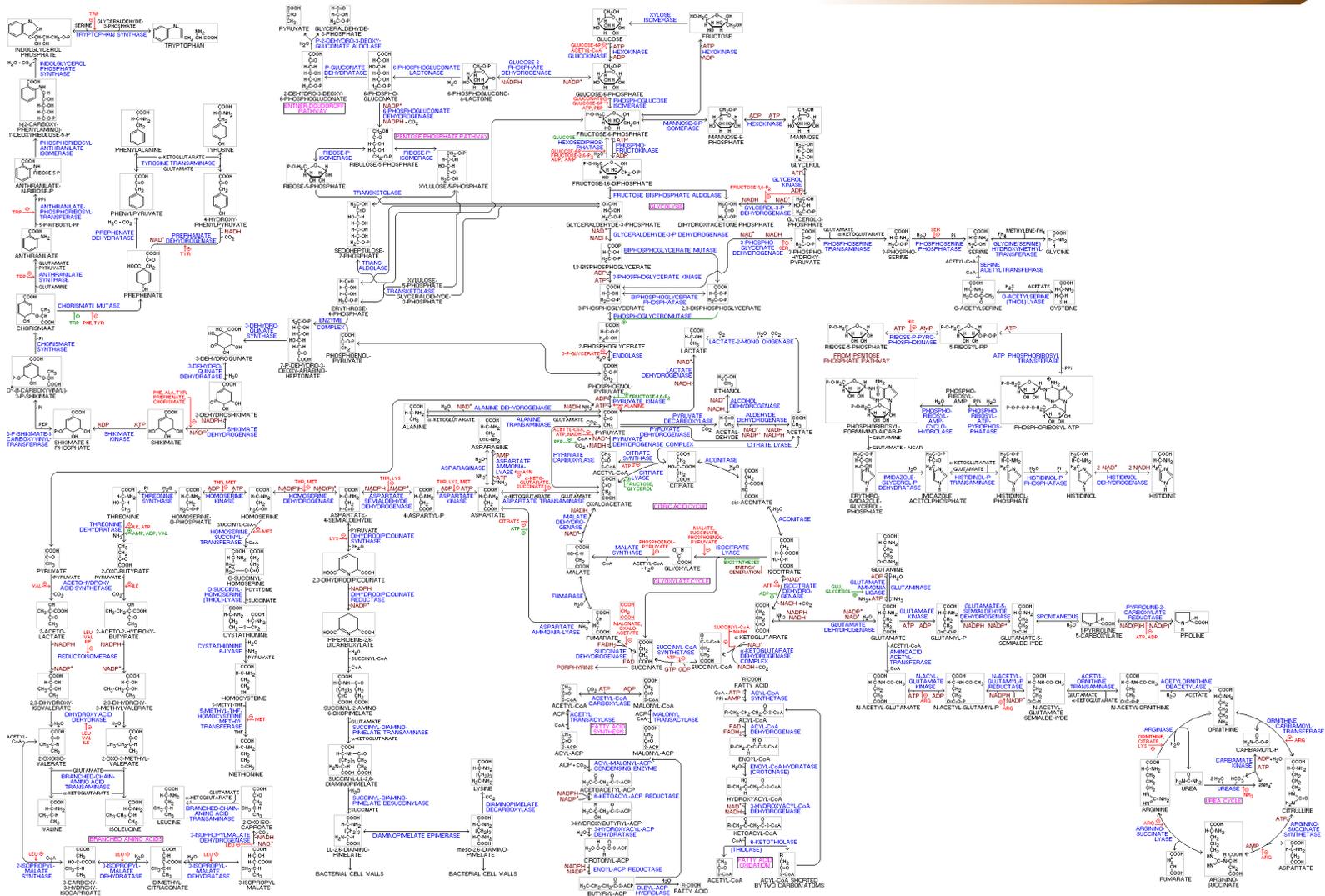


6. Tag: Biochemische Netzwerke - Einführung und Modellierung

Ursula Kummer, Sven Sahle

Femke Mensonides, Irina Surovtsova, Jürgen Zobeley

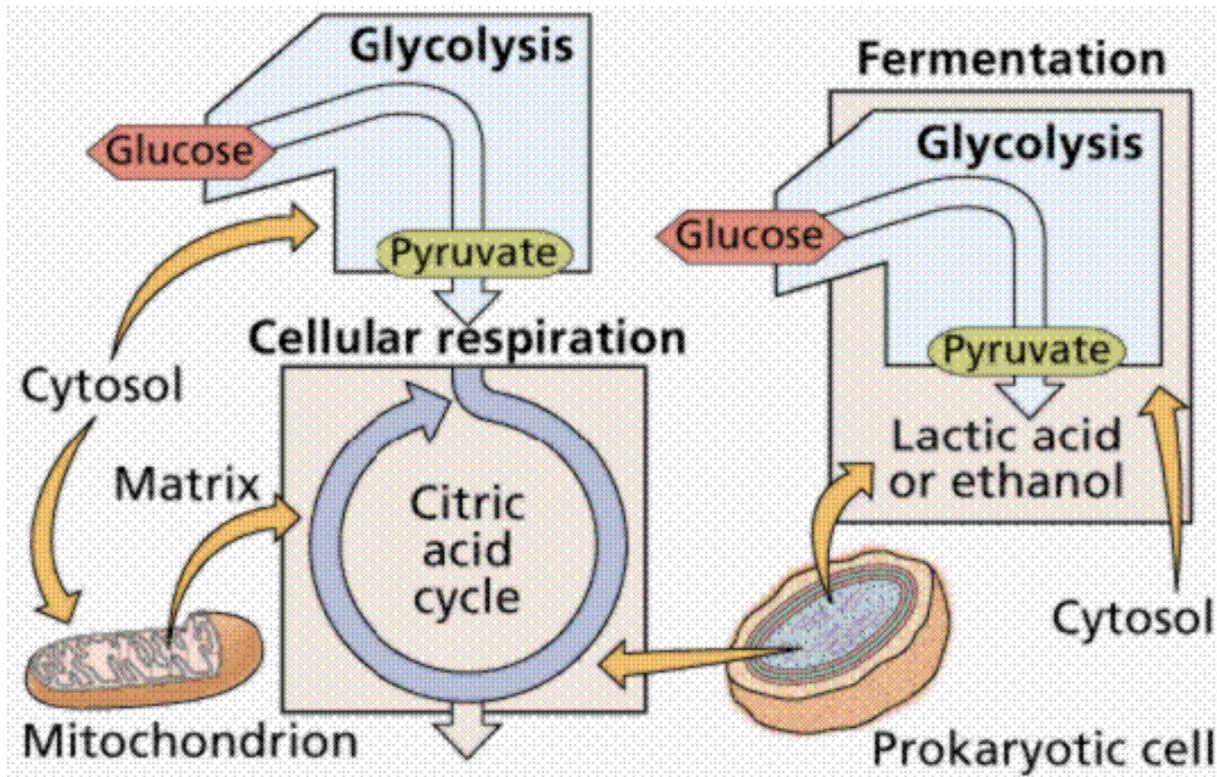
Stoffwechsel - Ein Netzwerk chemischer Reaktionen



Metabolische Pfade

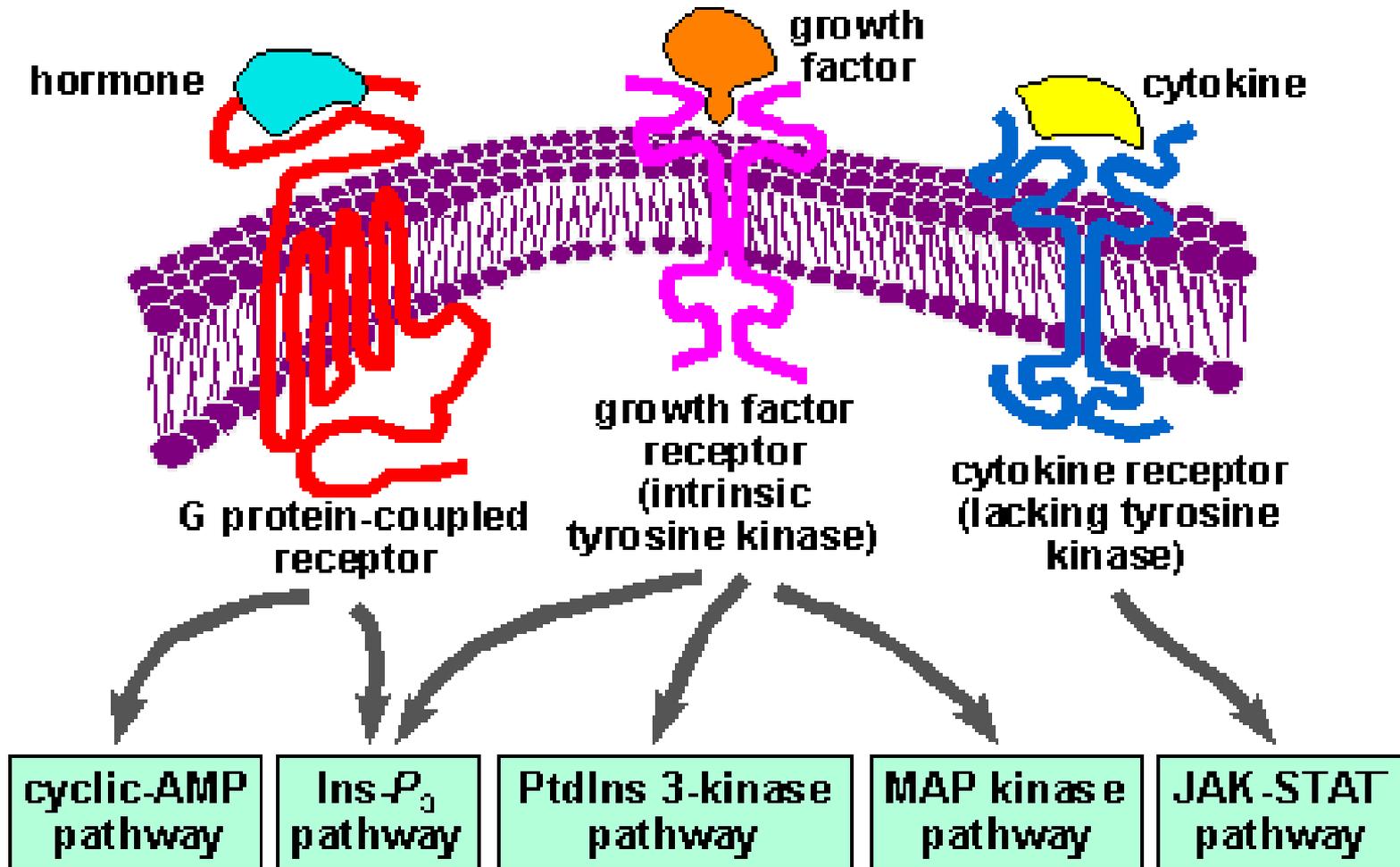
- Es gibt keine klare Definition dieses Begriffs!
- Beispiel für einen abstrakten Pfad:
$$A \longrightarrow B \longrightarrow C \longrightarrow D \longrightarrow E$$
- Pfade sind immer reguliert, z.B. inhibiert E das Enzym, das die Reaktion A zu B katalysiert
- Es gibt eine Menge Mythen über Metabolismus, sogar in gebräuchlichen Lehrbüchern.
Paradebeispiel: “Rate-limiting steps” und irreversible Reaktionen

Der Metabolismus findet in Kompartimenten statt



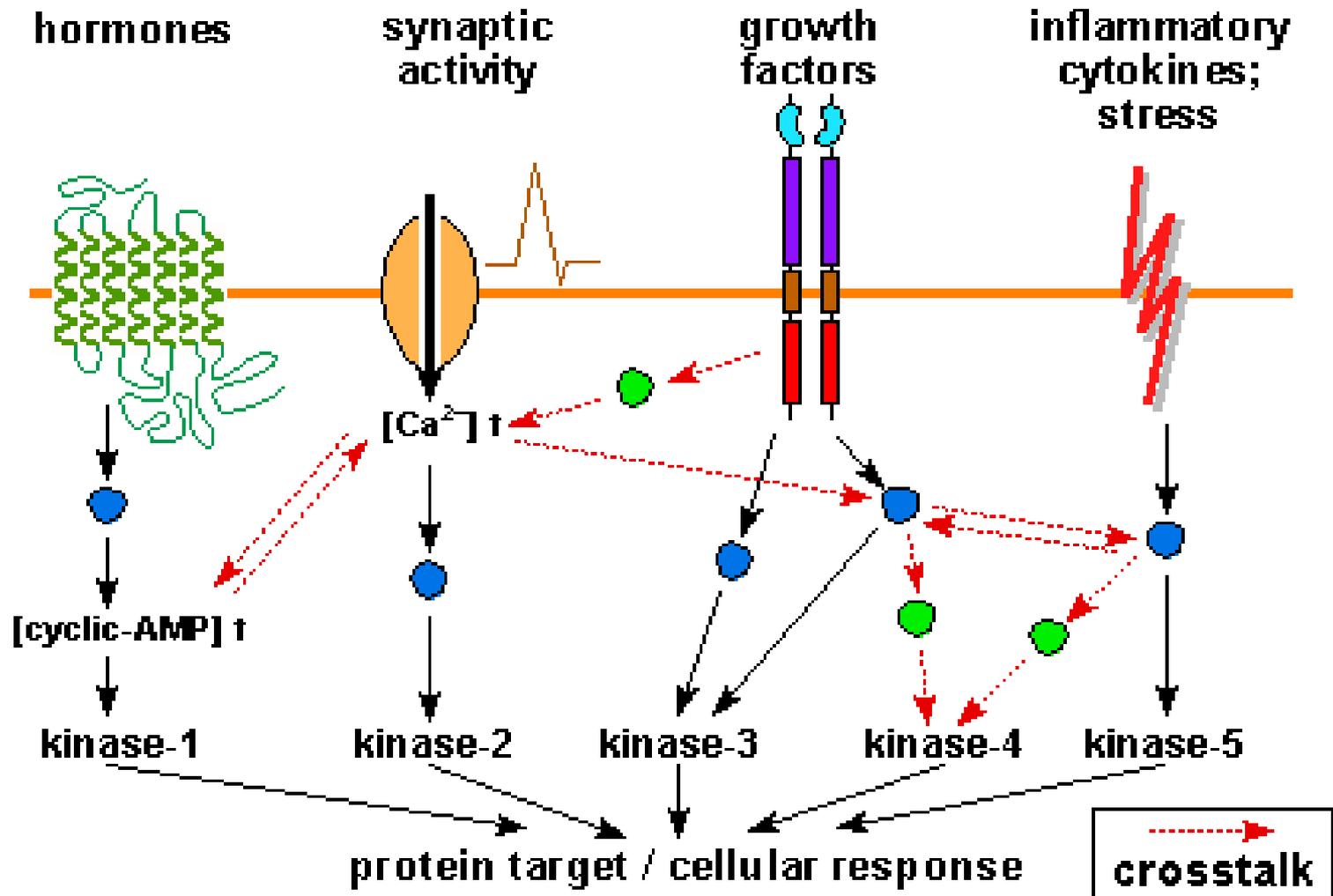
Signaltransduktion

Signal Transduction from Cell Surface Receptors

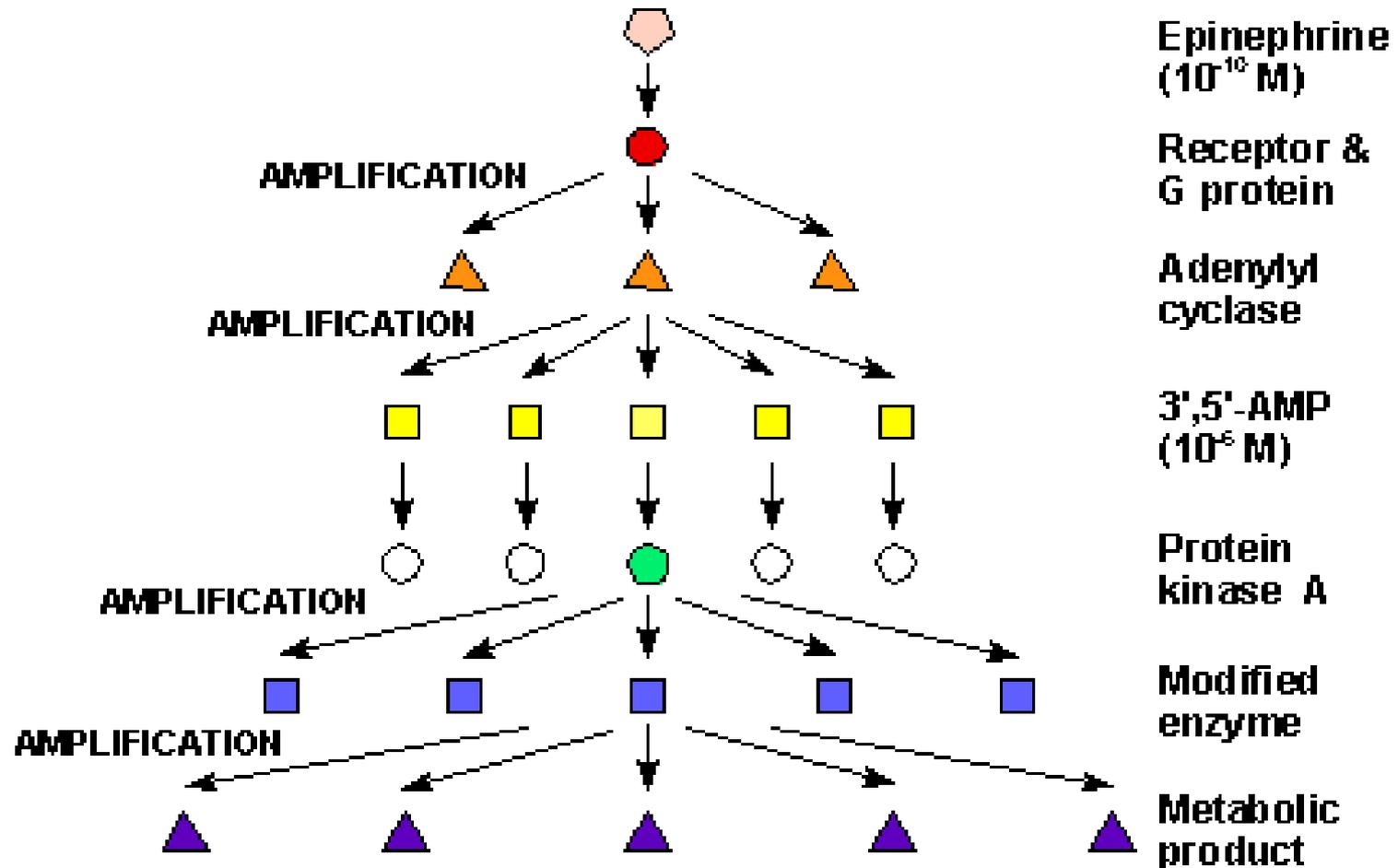


Signaltransduktion

Crosstalk between Signaling Cascades



Signaltransduktion



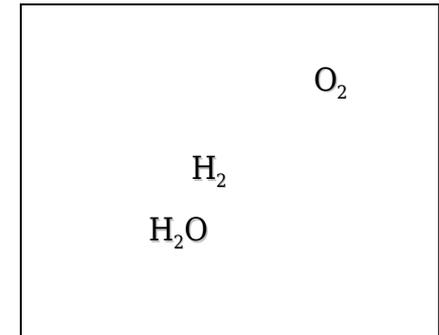
Cascade Organization and Amplification during Signal Transduction

Systeme - eine Einführung

Geschlossenes System:

im GG ist das System tot!

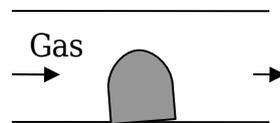
Bsp:



Offenes System:

In der Systemtheorie ist ein offenes System definiert über den Austausch von Stoffen. Der Materieaustausch liegt in der gleichen Größenordnung wie der innere Stoffumsatz.

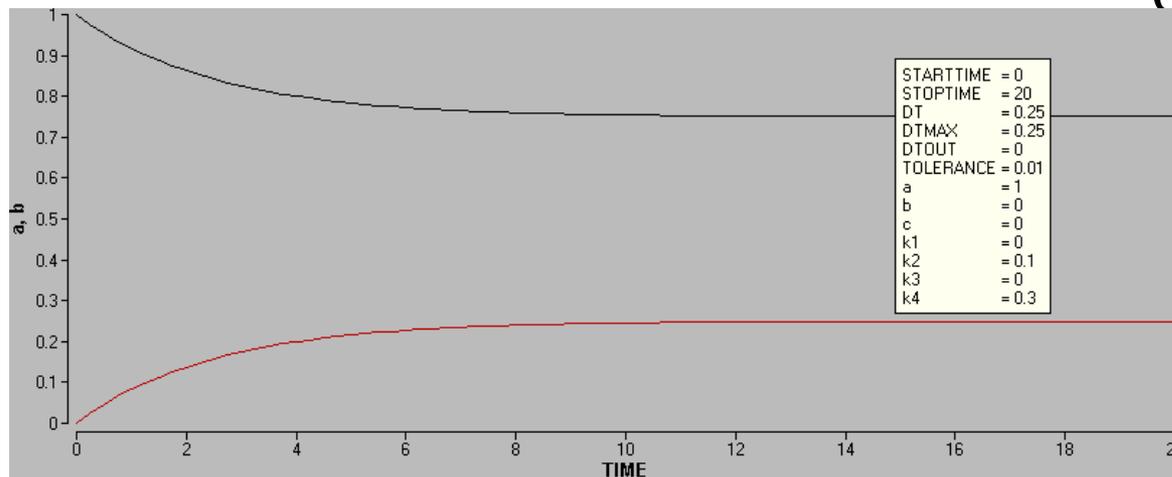
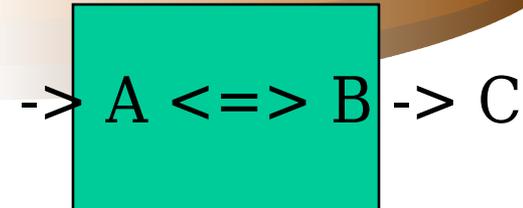
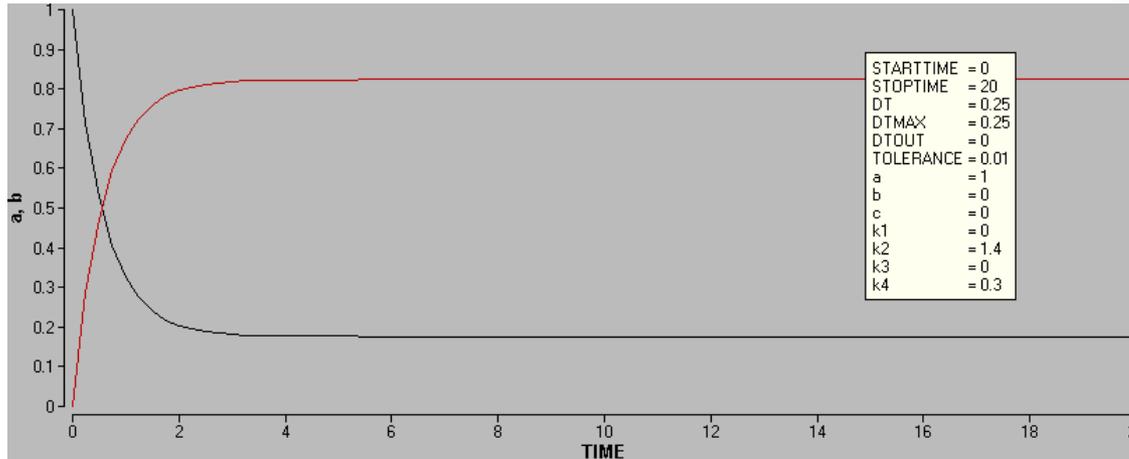
Bsp:



Stationärer Zustand kann sich einstellen, ändert sich nicht in der Zeit, ist aber kein GG-Zustand.

Systeme - eine Einführung -

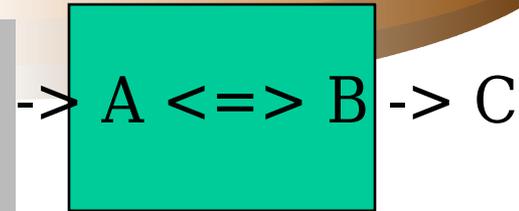
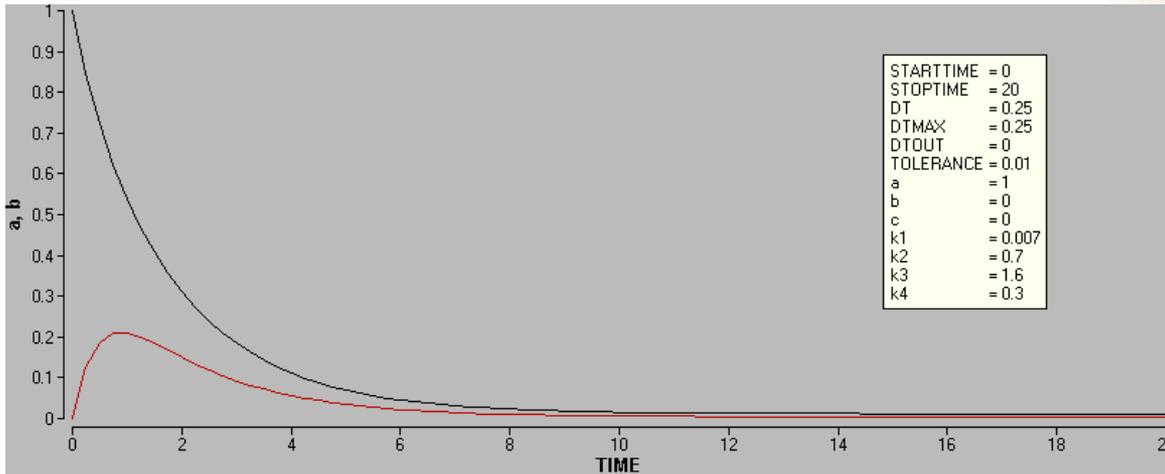
GG



Die Geschwindigkeiten der Hin- und Rückreaktion entscheiden, wie schnell und welches GG erreicht wird, wenn Zu- und Abflüsse 0 sind, d.h. das System geschlossen ist.

Systeme - eine Einführung -

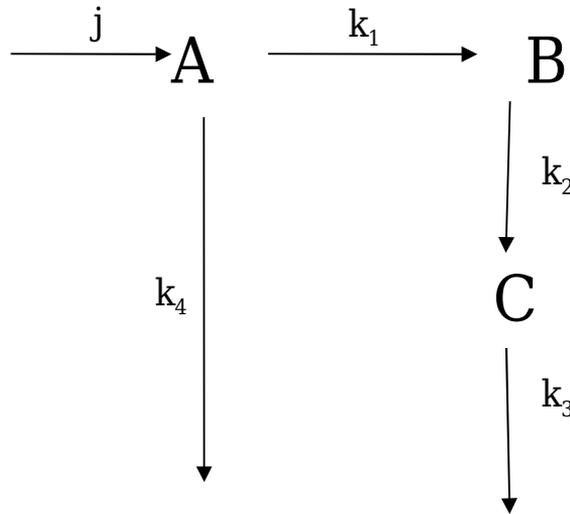
SS



Bei einem Durchfluß durch das System stellt sich ein völlig anderer Zustand ein!

Systeme - abstrakte Beispiele

Beispiel für ein lineares System:



Systemgleichungen:

$$\begin{aligned} \frac{d[A]}{dt} &= -k_1 * [A] && - k_4 * [A] + j \\ \frac{d[B]}{dt} &= k_1 * [A] - k_2 * [B] \\ \frac{d[C]}{dt} &= + k_2 * [B] - k_3 * [C] \end{aligned}$$

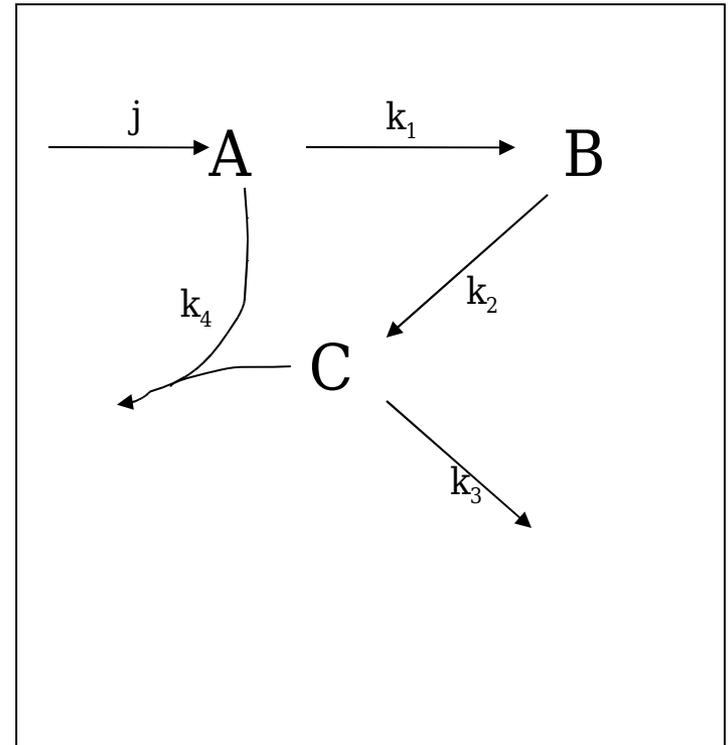
Systeme - abstrakte Beispiele

Beispiel für ein nichtlineares System:

Systemgleichungen:

$$\begin{aligned} [A]/dt &= -k_1 * [A] && - k_4 * [A] * [C] && + j \\ [B]/dt &= k_1 * [A] - k_2 * [B] \\ [C]/dt &= + k_2 * [B] - k_3 * [C] - k_4 * [A] * [C] \end{aligned}$$

Nichtlinearität durch Term $k_4 * [A] * [C]$



Fallbeispiel: Glykolyse



- Die Glykolyse soll modelliert werden
- Frage: Ist es ok, die räumliche Ausbreitung der Zelle zu vernachlässigen? (Diffusionsgeschwindigkeit, Konzentration)
- Aber: räumliche Komponente durch Glukoseimport

Fallbeispiel: Glykolyse

$$glc' = v_{trans} - v_{hk}$$

$$g6p' = v_{hk} - v_{pgi}$$

$$f6p' = v_{pgi} - v_{pfk}$$

$$f16p' = v_{pfk} - v_{ald}$$

$$dhap' = v_{ald} - v_{ti}$$

$$gap' = v_{ald} + v_{ti} - v_{gpdh}$$

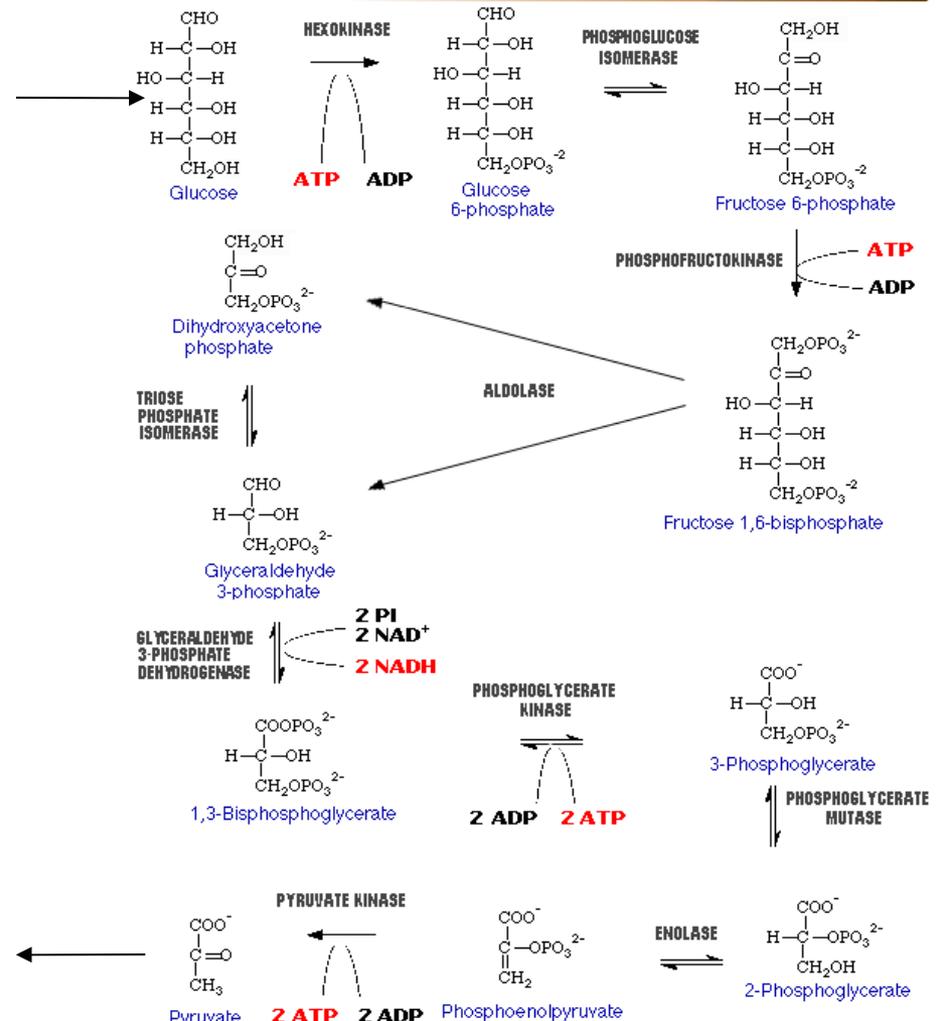
$$bpg' = v_{gpdh} - v_{pgk}$$

$$p3g' = v_{pgk} - v_{pgm}$$

$$p2g' = v_{pgm} - v_{eno}$$

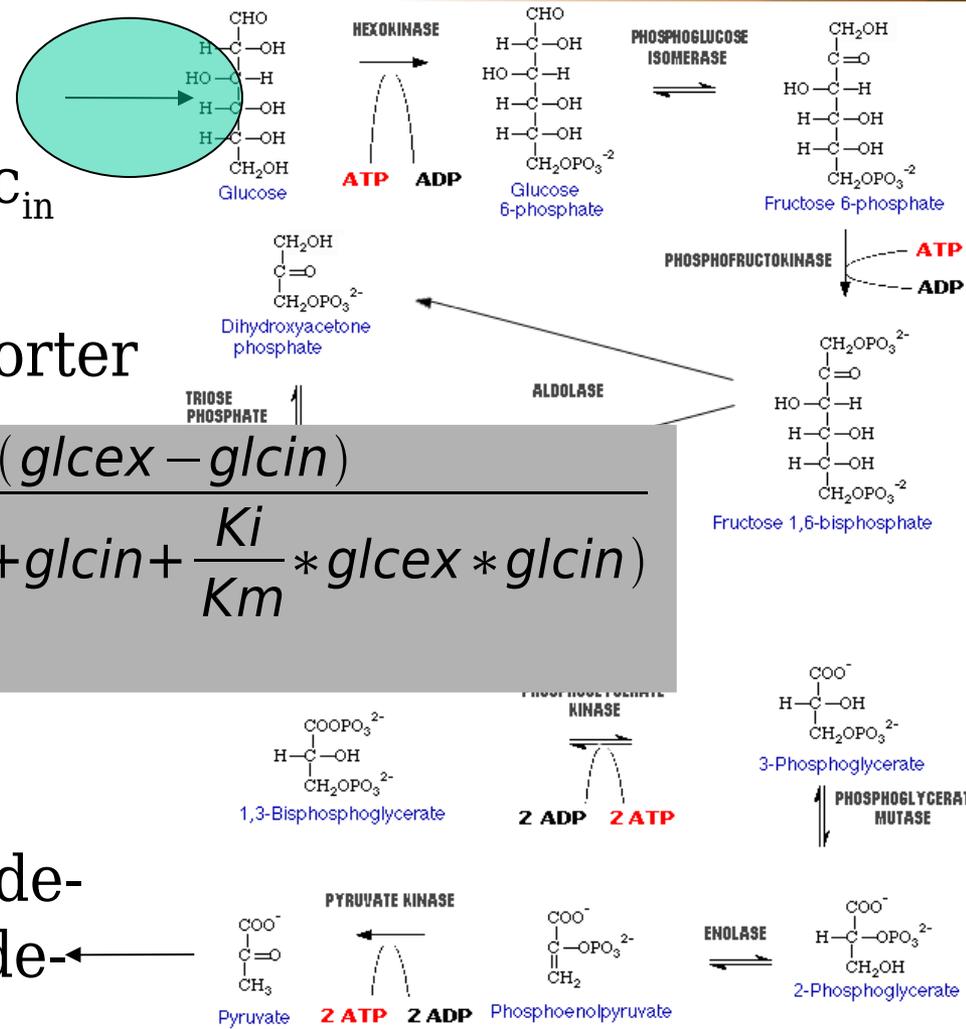
$$pp' = v_{eno} - v_{pyk}$$

$$py' = v_{pyk} - v_{py}$$



Fallbeispiel: Glykolyse V_{trans}

- erleichterte Diffusion
- daher abhängig von glc_{in}
- glc_{ex}
- symmetrischer Transporter



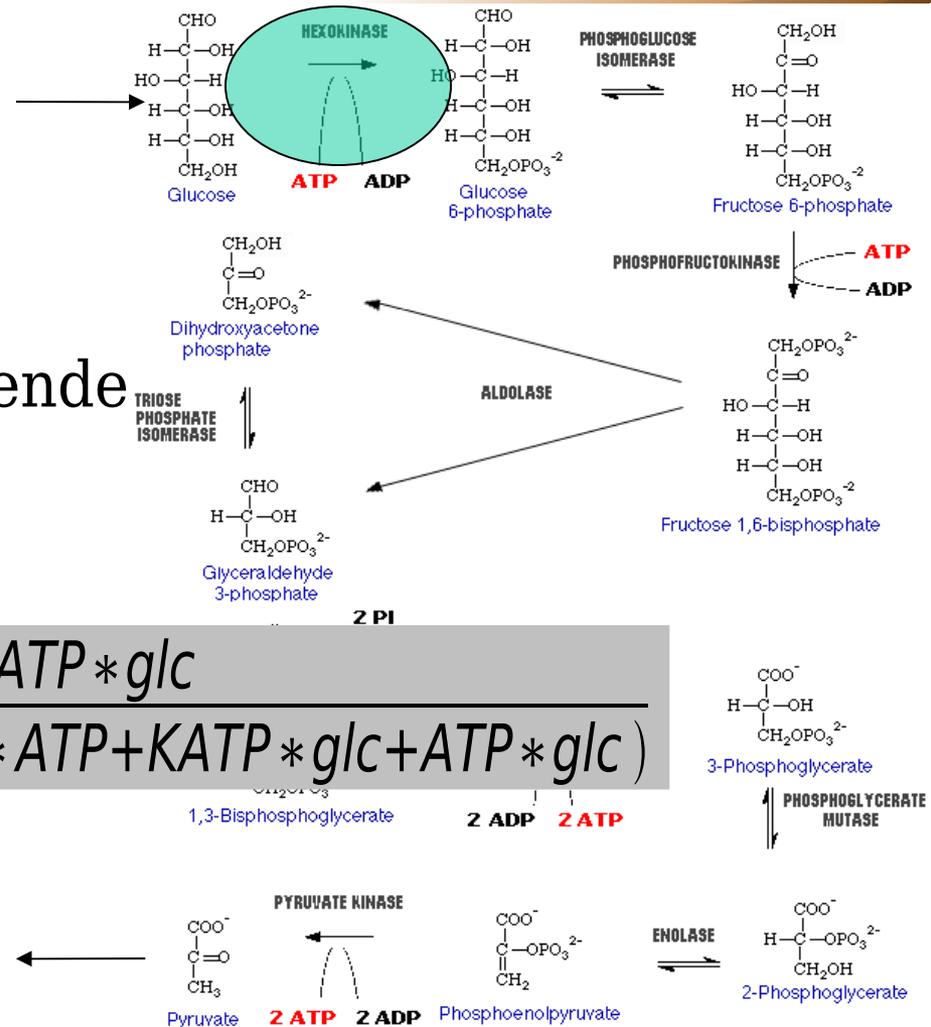
$$v_{trans} = V_{trans} * \frac{(glc_{ex} - glc_{in})}{(K_m + glc_{ex} + glc_{in} + \frac{K_i}{K_m} * glc_{ex} * glc_{in})}$$

K_i resultiert durch die relative Mobilität des beladenen im Vergl. zum unbeladenen Transporter

Fallbeispiel: Glykolyse V_{hk}

Glukosebindung scheint ATP-bindung zu erleichtern

MM für 2 nicht-konkurrierende Substrate



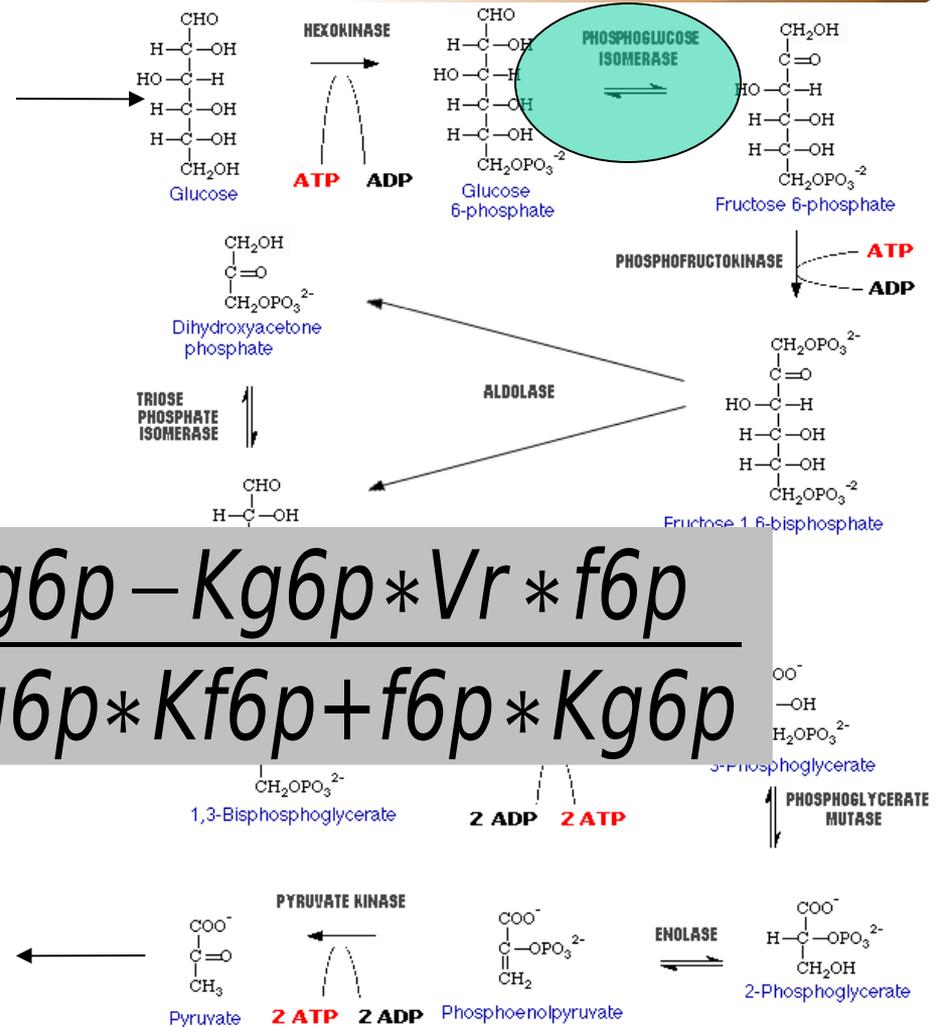
$$v_{hk} = V_{hk} * \frac{ATP * g_{lc}}{(K_{ATP} * K_{g_{lc}} + K_{g_{lc}} * ATP + K_{ATP} * g_{lc} + ATP * g_{lc})}$$

1,3-Bisphosphoglycerate **2 ADP** **2 ATP**

Fallbeispiel: Glykolyse

V_{pgi}

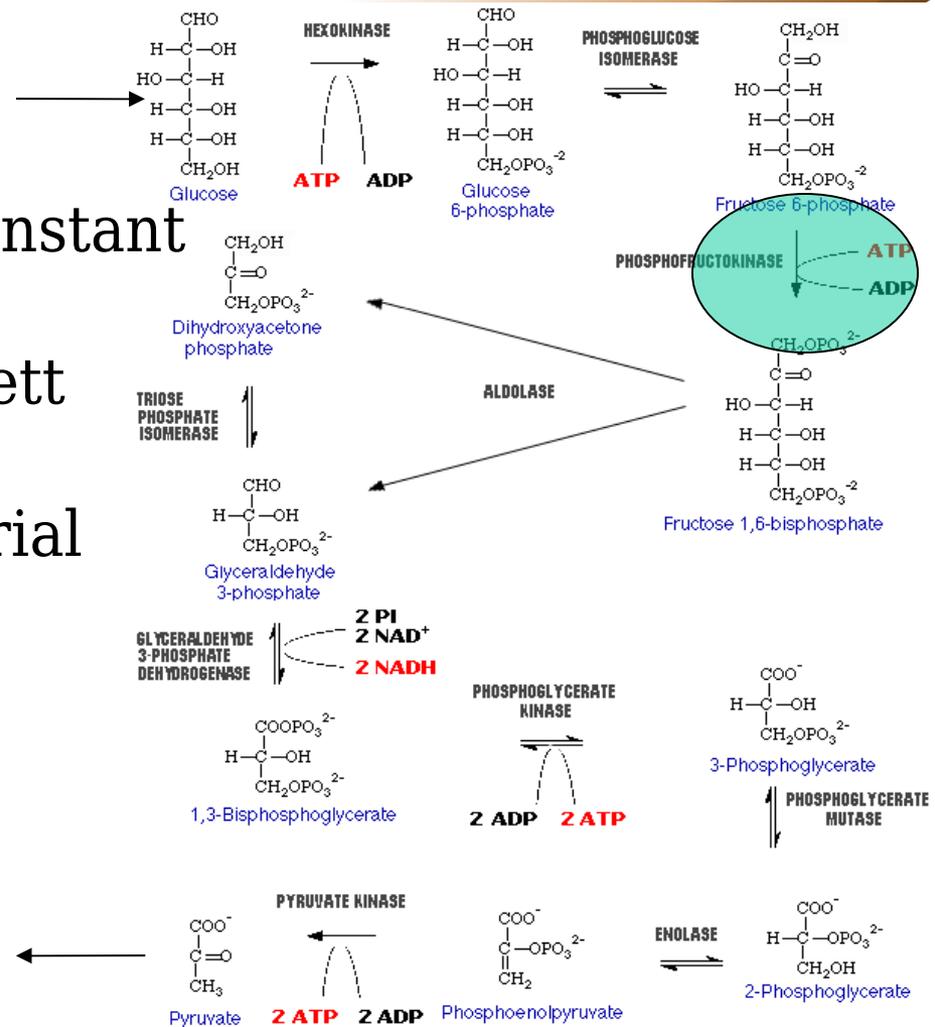
- Reaktion stark reversibel
- reversible MM



$$v_{pgi} = \frac{K_{f6p} * V_{hin} * g_{6p} - K_{g6p} * V_r * f_{6p}}{K_{g6p} * K_{f6p} + g_{6p} * K_{f6p} + f_{6p} * K_{g6p}}$$

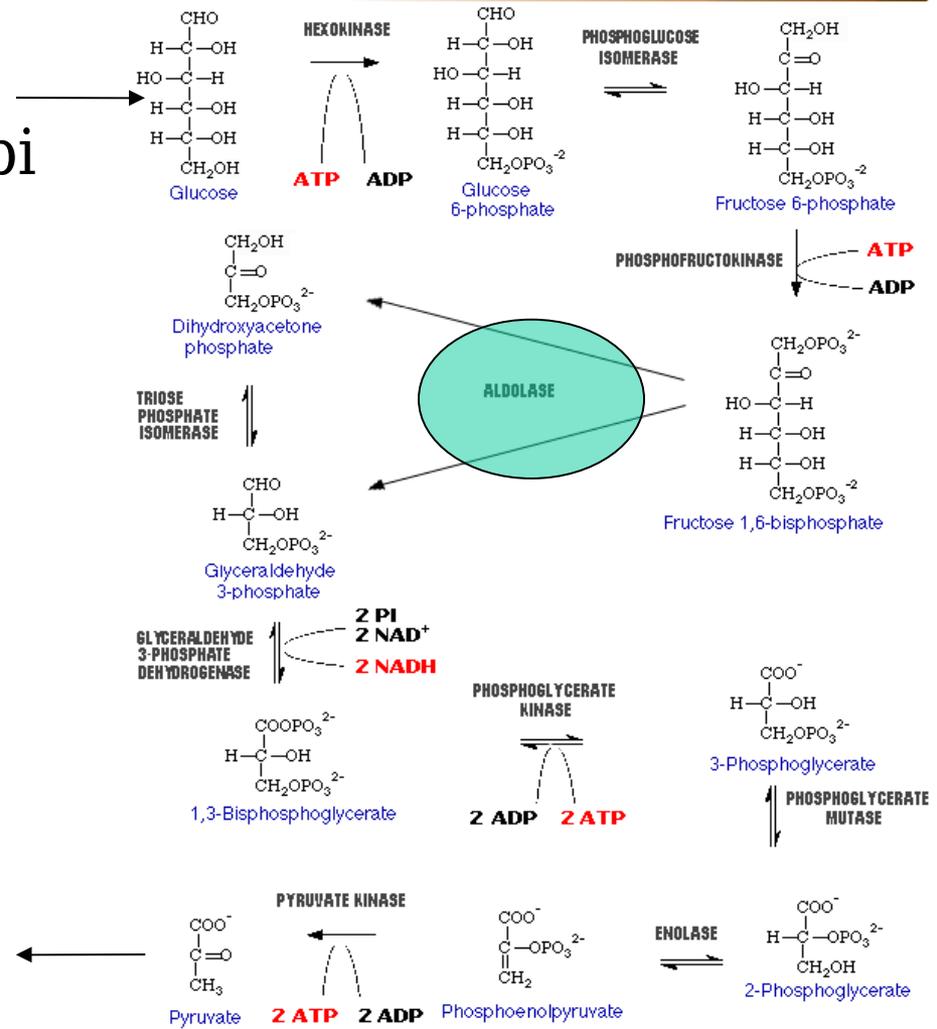
Fallbeispiel: Glykolyse V_{pfk}

- viele Regulatoren
- einige werden hier als konstant angenommen
- Kinetik wird nicht komplett quantitativ beschrieben (Problem der „combinatorial explosion“)
- s. Tafel und Artikel (als Appendix zur Vorlesung)



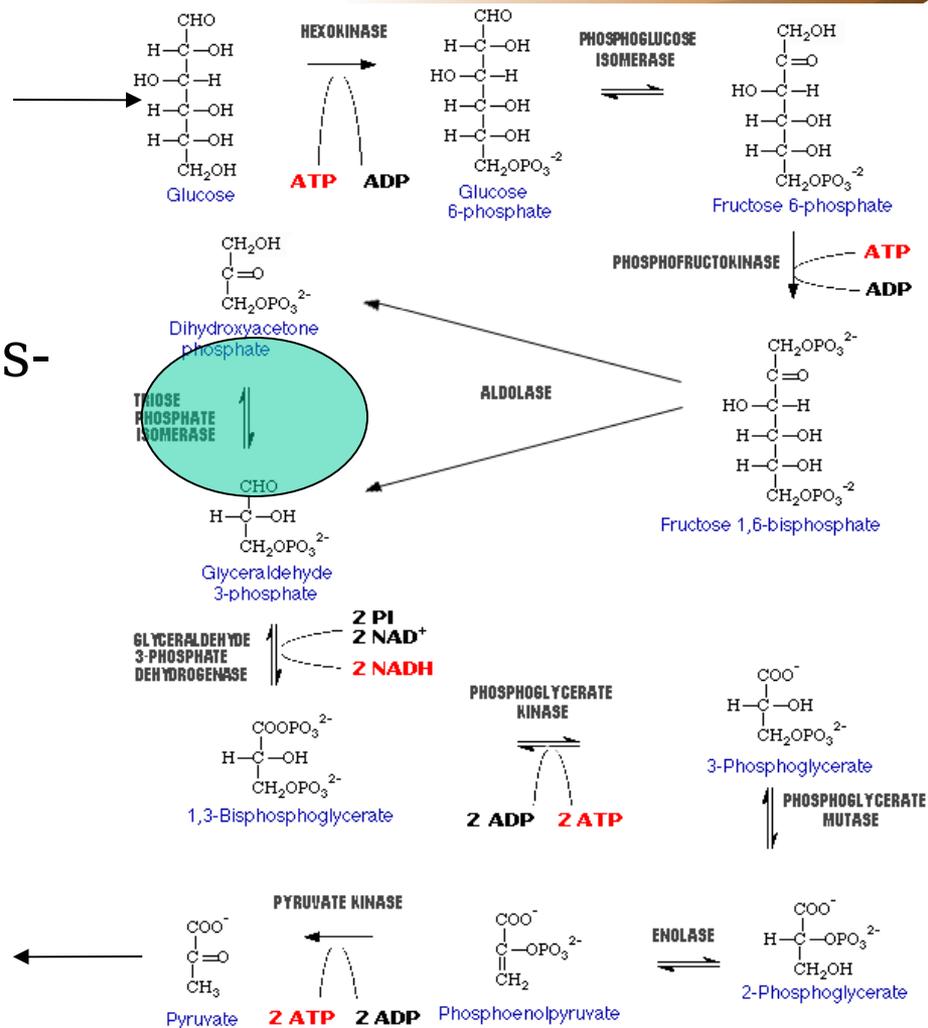
Fallbeispiel: Glykolyse V_{ald}

- reversible ordered uni-bi
- g3p bindet nach dhap
- oder simple MM
- s. Tafel und Artikel



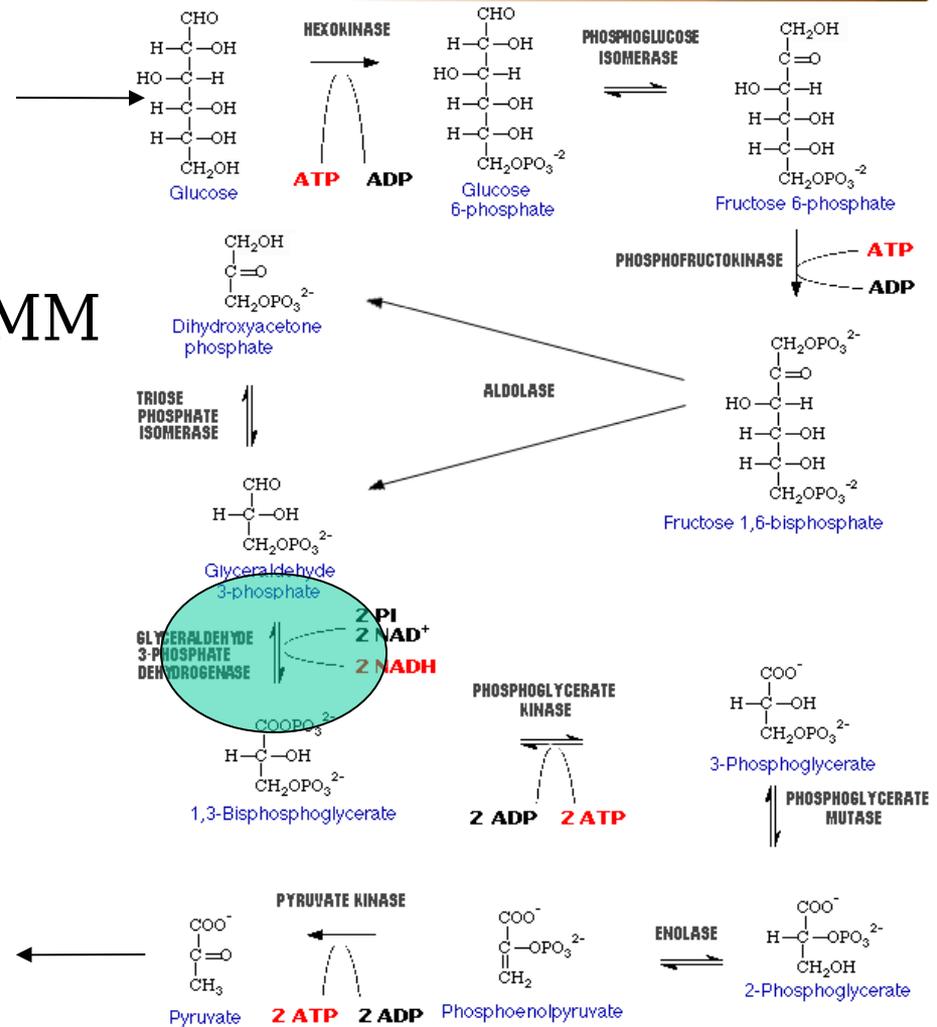
Fallbeispiel: Glykolyse V_{ti}

- schnelle Reaktion
- schnelles GG
- dhap kann durch g3p ausgedrückt werden



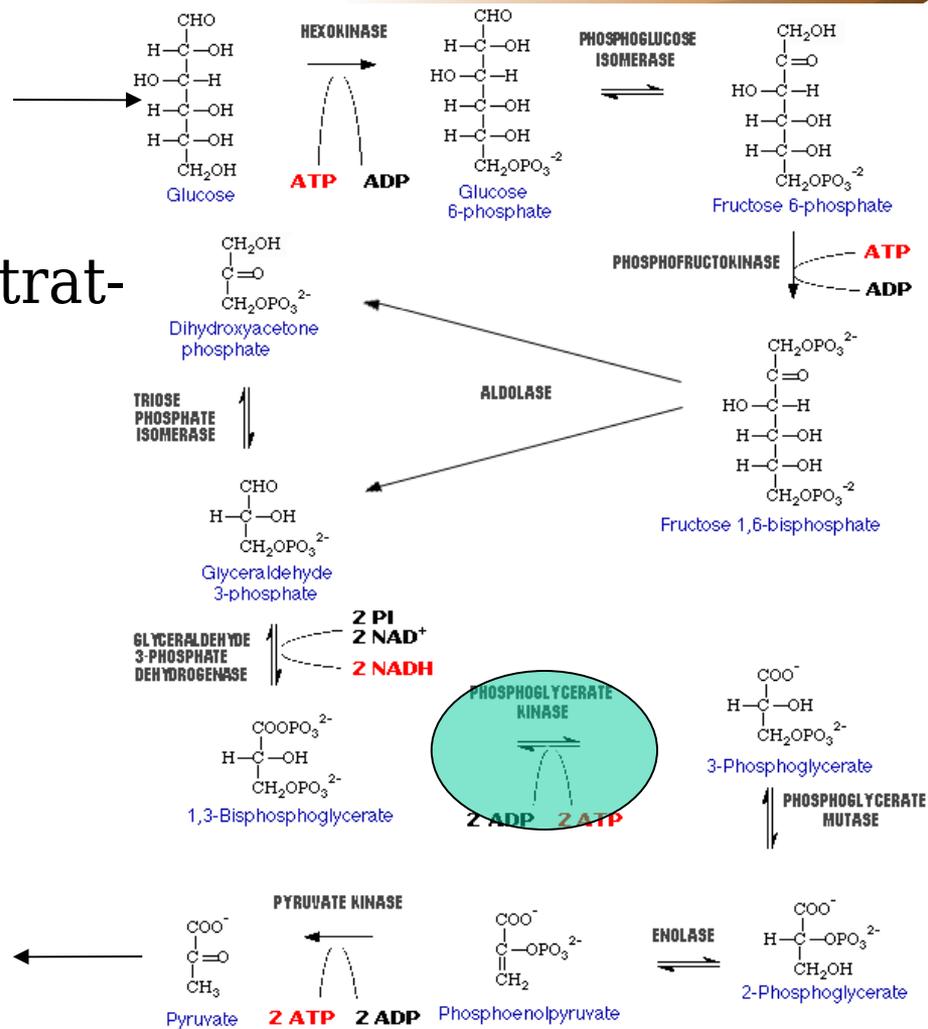
Fallbeispiel: Glykolyse V_{gpdh}

kann auch kooperativ sein
hier reversible 2-Substrat-MM



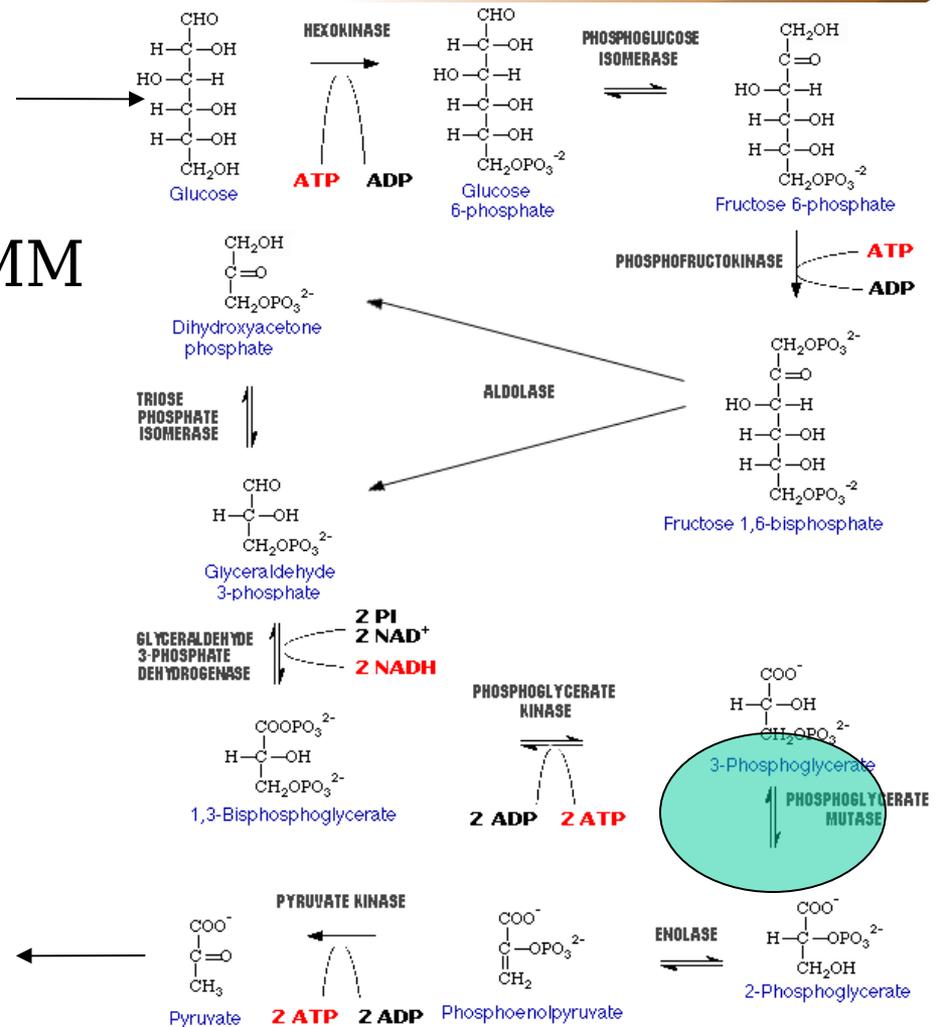
Fallbeispiel: Glykolyse^V_{pgk}

ebenfalls reversible 2-Substrat-
MM



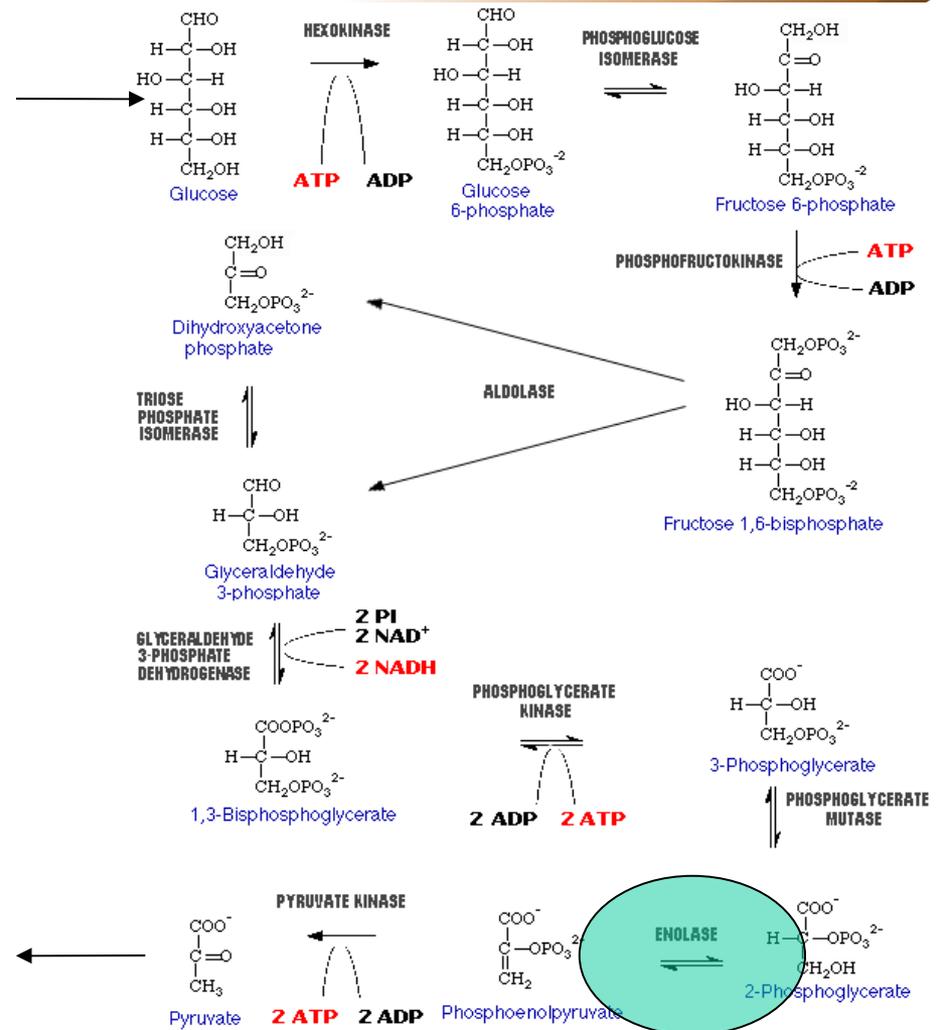
Fallbeispiel: Glykolyse V_{pgm}

- reversible 1-Substrat-MM



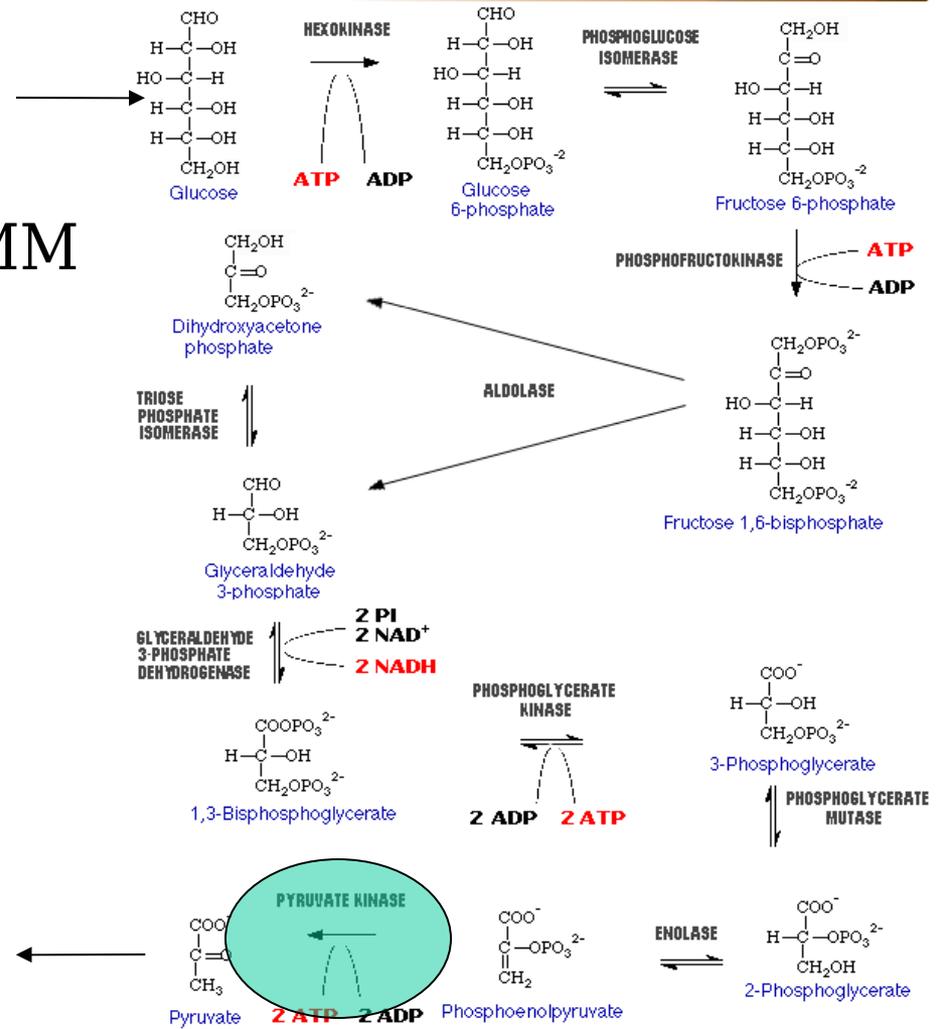
Fallbeispiel: Glykolyse V_{eno}

- reversible 1-Substat-MM



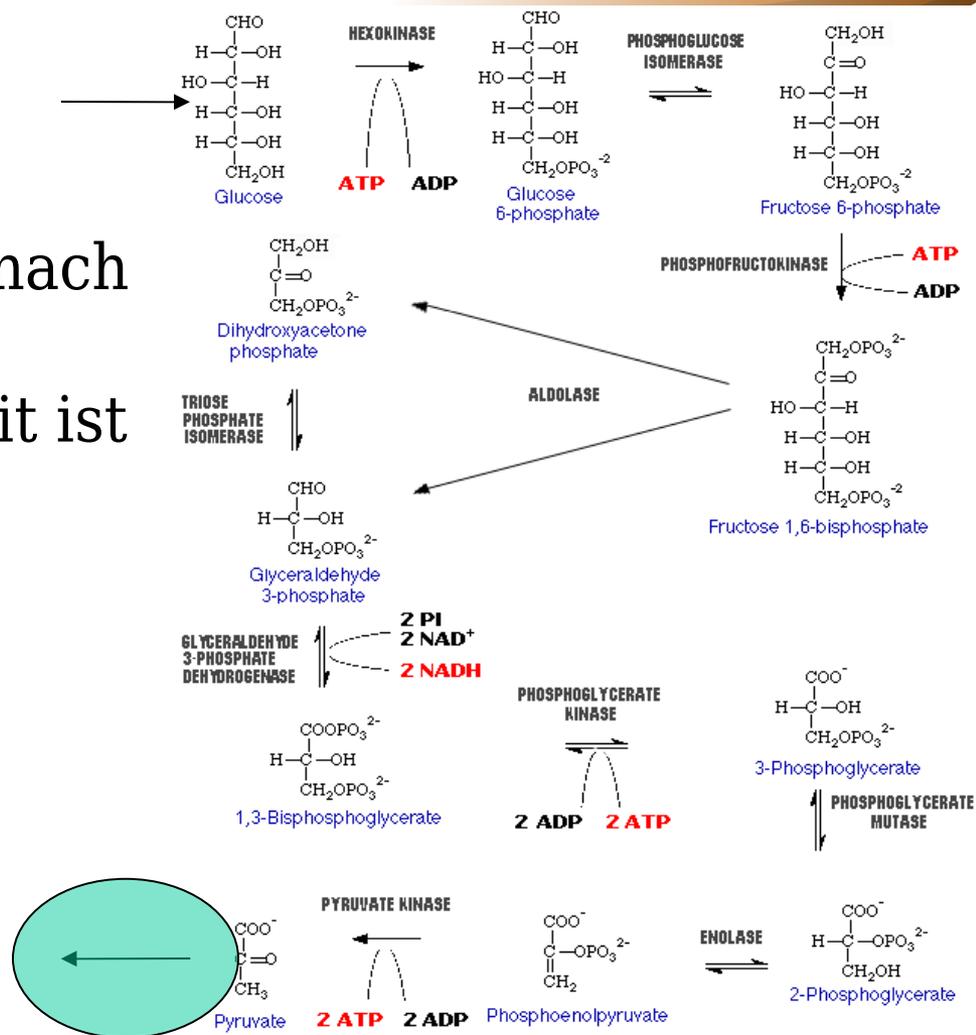
Fallbeispiel: Glykolyse^V_{pyk}

- irreversible 2-Substrat-MM



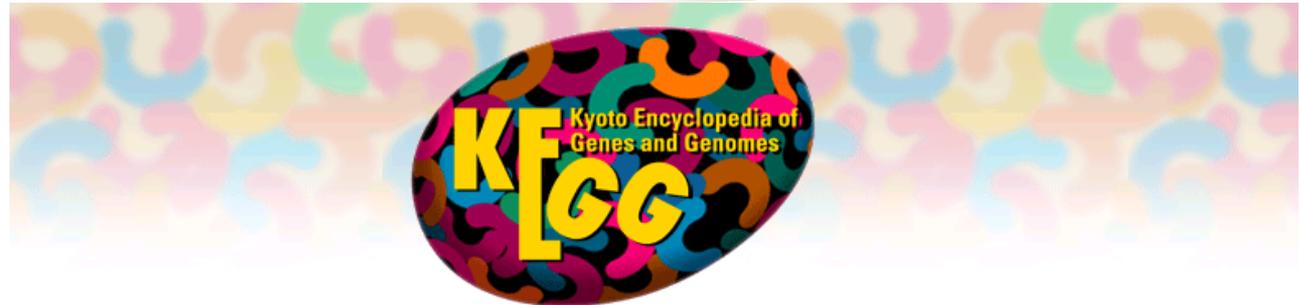
Fallbeispiel: Glykolyse V_{py}

- Hängt davon ab, was danach kommt
- -> einfachste Möglichkeit ist die lineare Abhängigkeit



Datenbanken im Netz

<http://www.genome.jp/kegg/>



KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

A grand challenge in the post-genomic era is a complete computer representation of the cell, the organism, and the biosphere, which will enable computational prediction of higher-level complexity of cellular processes and organism behaviors from genomic and molecular information. Towards this end we have been developing a bioinformatics resource named KEGG as part of the research projects of the Kanehisa Laboratories in the Bioinformatics Center of Kyoto University and the Human Genome Center of the University of Tokyo.

[Help](#)

● Main entry points to the KEGG web service

- [KEGG2](#) KEGG Table of Contents [Update notes](#)
- [PATHWAY](#) KEGG pathway maps for biological processes
- [BRITE](#) Functional hierarchies of biological systems
- [GENES](#) Gene catalogs and ortholog relations in complete genomes
- [LIGAND](#) Chemical compounds, drugs, glycans, and reactions

● Organism-specific entry points to the KEGG web service

[KEGG Organisms](#) Choose [Help](#)

● Subject-specific entry points to the KEGG web service

[DRUG](#) Drug structures, structure maps, and classification

Datenbanken im Netz

<http://www.genome.jp/kegg/>

