

E2

Proteine

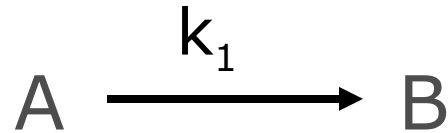
8. Tag
Gleichgewichtszustände

Ursula Kummer, Sven Sahle,
Femke Mensonides, Irina Surovtsova, Jürgen Zobeley

Numerische Integration

Wiederholung vom Vortag

Einfaches Beispiel:



$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1 \cdot [A]$$

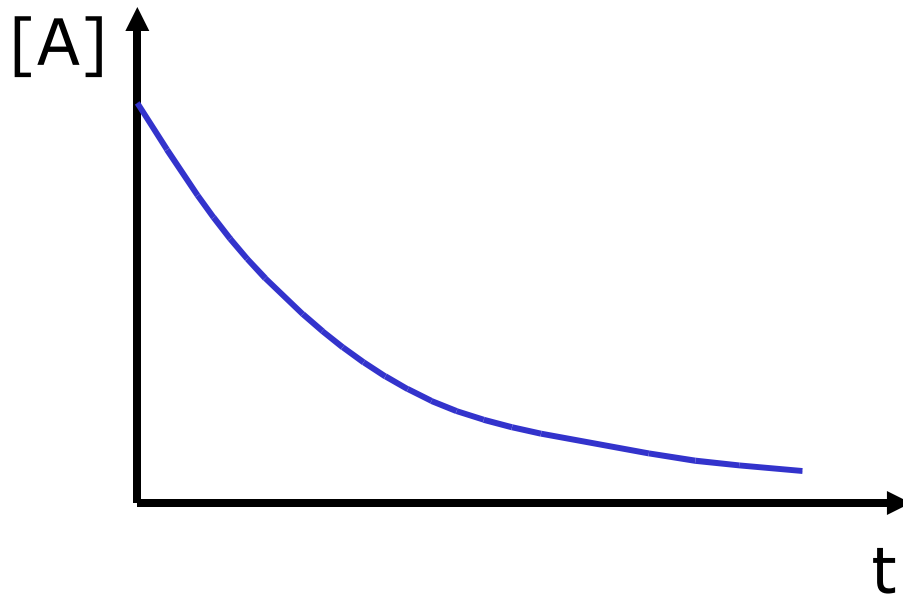
↑
Änderungsrate
für die
Konzentration von A

↑
Geschwindigkeitskonstante

↑
aktuelle Konzentration
von A

Differentialgleichung:
$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1 \cdot [A]$$

Als Ergebnis erwarten wir eine Zeitreihe, zum Beispiel als graphische Darstellung:



Dafür brauchen wir Zahlenwerte für $[A](t)$, z.B. $[A]$ zum Zeitpunkt $t=5\text{s}$.

Wir kennen aber nur den Wert $[A](0)$ und die Änderungsrate für $[A]$.

Analytische Lösung der Differentialgleichung

Für sehr einfache Differentialgleichungen kann man einen mathematischen Ausdruck als Lösung finden:

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1 \cdot [A] \quad \longrightarrow \quad [A](t) = [A](0) \cdot e^{-k_1 \cdot t}$$

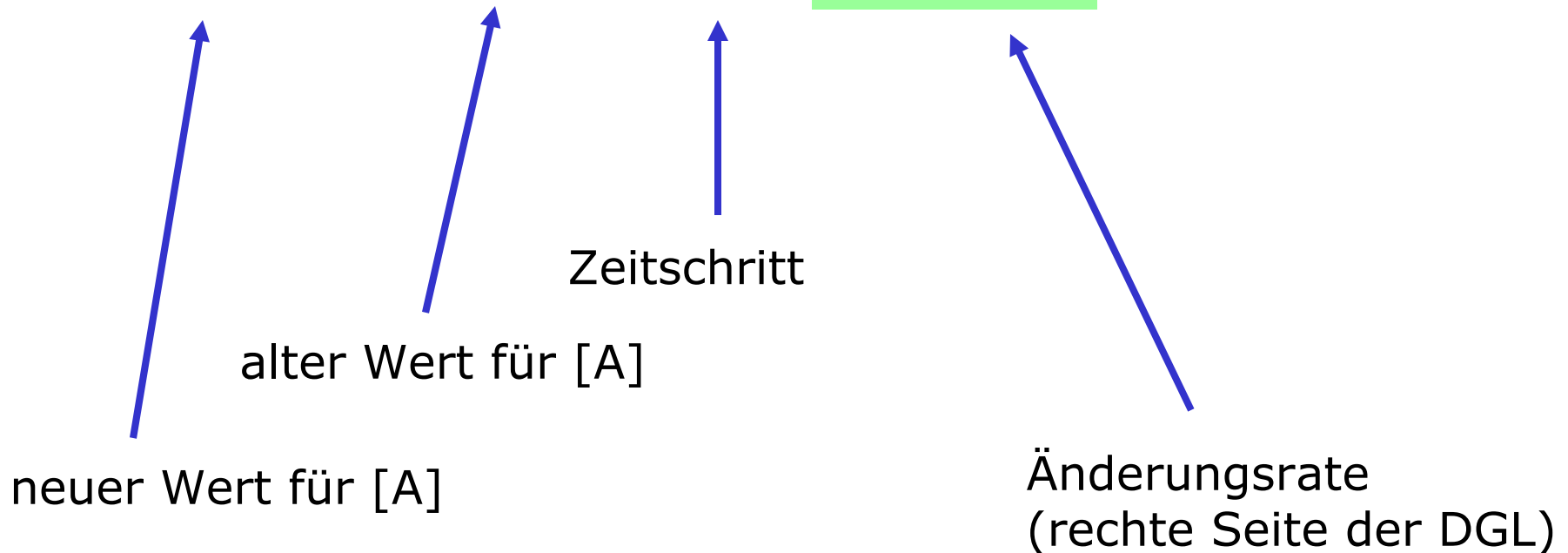
Damit kann man $[A]$ für jeden Zeitpunkt t direkt ausrechnen.

Für diese Vorgehensweise sind biochemische Modelle fast immer zu kompliziert. Eine analytische Lösung ist nicht möglich!

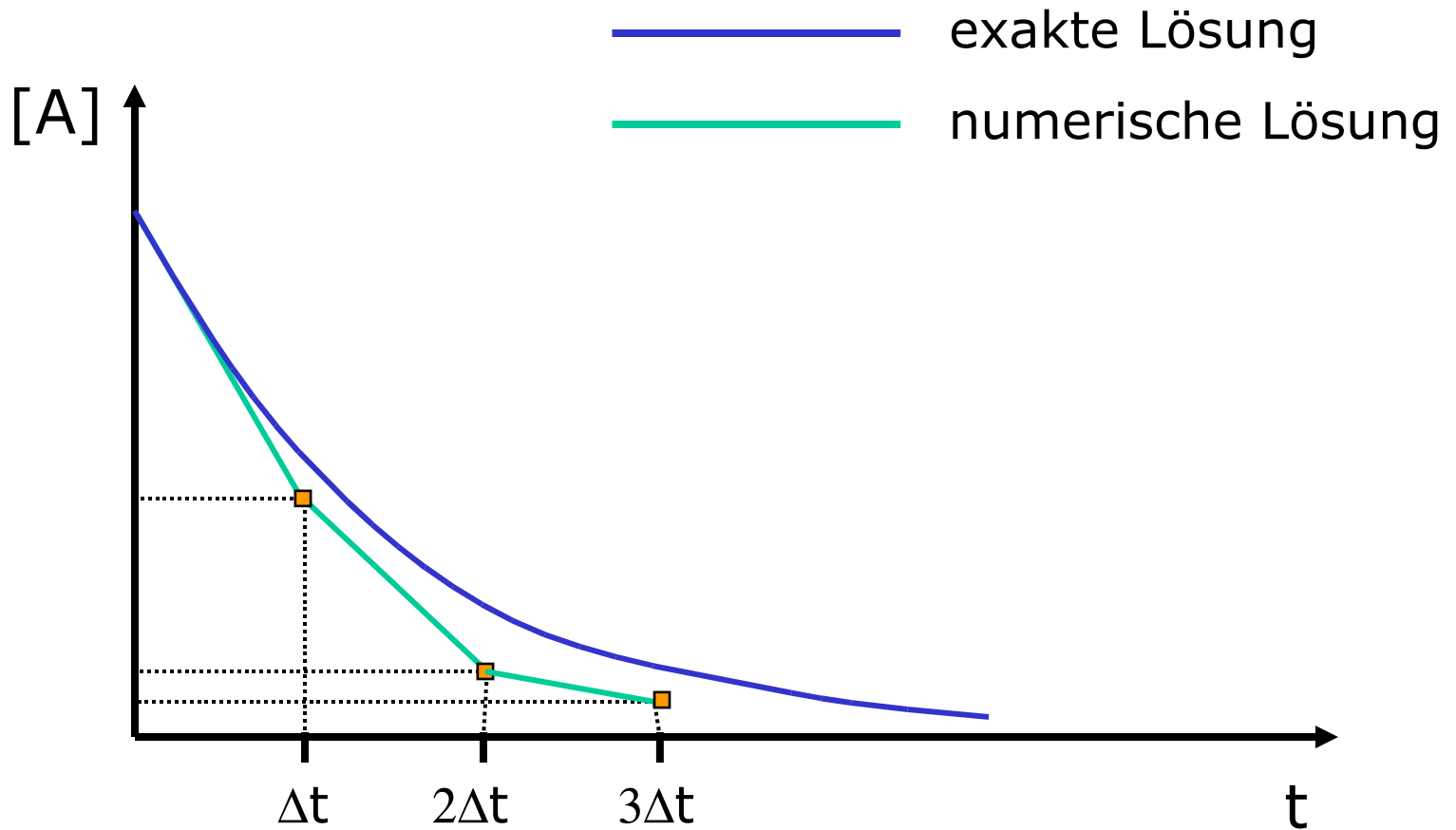
Numerische Lösung der Differentialgleichung (Euler)

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1 \cdot [A]$$

$$[A](t+\Delta t) = [A](t) + \Delta t \cdot (-k_1 \cdot [A](t))$$



Eulerverfahren



Verbesserungen des Eulerverfahrens:

- Methoden, die pro Rechenschritt einen kleineren Fehler produzieren (z.B. Runge-Kutta)
- Automatische Schrittweitensteuerung; es werden nur dann kleine Schrittweiten verwendet, wenn das System dies erfordert
- Methoden, die mit steifen Systemen zurechtkommen (s. Vorlesung vom Vortag)

Gleichgewichtszustände

Gleichgewichtszustände

Wir interessieren uns für Zustände des Systems, in dem sich die Variablen, d.h. die Konzentrationen der Metabolite, nicht ändern.

Warum?

- Weniger aufwändig zu berechnen. Stationäre Zustände konnten auch schon untersucht werden, als Computer für Simulationen noch nicht zur Verfügung standen
- Viele mathematische Verfahren zur Analyse von Modellen lassen sich nur in einem stationären Zustand anwenden
- Auch wenn sich Lebewesen nie in einem wirklichen stationären Zustand befinden, lassen sich Teilsysteme für begrenzte Zeiträume als stationär beschreiben

Arten stationärer Zustände

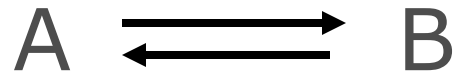
Einfachster Fall: $A \longrightarrow B$

radioaktiver Zerfall oder irreversible Reaktion.
Die Reaktion läuft vollständig ab, danach kann nichts mehr passieren, weil das Substrat verbraucht ist.

Kann in chemischen Systemen eigentlich nicht vorkommen, es sei denn, man hat (unrealistisch) irreversible Reaktionen modelliert.



(Thermodynamisches) Gleichgewicht



Das System ist geschlossen (kein Massen- oder Energieaustausch mit der Aussenwelt).

Im geschlossenen System stellt sich nach einiger Zeit immer ein Gleichgewicht ein. Es finden zwar noch Reaktionen statt, aber die Vorwärts- und Rückwärtsrichtung ist für alle Reaktionen gleich schnell.

Thermodynamische Gleichgewichte findet man in vitro, jedoch nie in lebenden Systemen.

Englisch: Equilibrium



Fließgleichgewicht



Das System ist offen; es gibt Zuflüsse und Abflüsse (immer beides). Auch hier kann sich ein Zustand einstellen, bei dem sich die Konzentrationen nicht mehr ändern. Es kann aber auch zu Oszillationen oder anderem komplexen Verhalten kommen.

Wenn wir in lebenden Organismen (vereinfachend) ein Gleichgewicht annehmen, ist immer ein Fließgleichgewicht gemeint.

Englisch: Steady State



Modellierung eines offenen Systems

Z.B. in Copasi

Zufluß: $-> \mathbf{A}$ oder $\mathbf{A}_{\text{extern}} -> \mathbf{A}$
↑
konstant

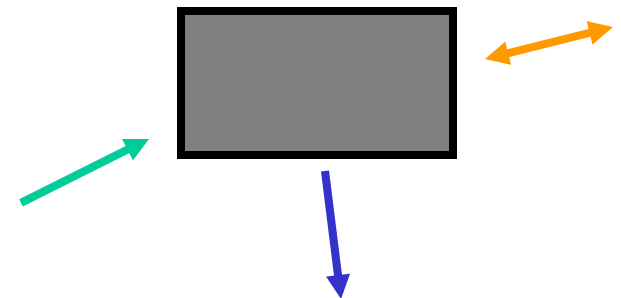
Abfluß: $\mathbf{A} ->$ oder $\mathbf{A} -> \mathbf{A}_{\text{extern}}$

Dabei darf $\mathbf{A}_{\text{extern}}$ keinen Einfluß auf das System haben.

Offenes/geschlossenes System

Wenn das System als Black Box betrachtet wird

- Geschlossen: Das System wird mit Sicherheit einen Gleichgewichtszustand einnehmen.
- Offen: Energie und/oder Masse kann ausgetauscht werden. Jedes Verhalten ist möglich!



Berechnung des Steady State

- Einfachste Möglichkeit: Simulation.
Nachteil: Vergleichsweise großer Rechenaufwand
- Newton-Verfahren
Mit dem Newton-Verfahren kann ein Steady State effizient und genau berechnet werden

Berechnung des Steady State

Mathematisch bedeutet Steady State, daß die rechte Seite der Differentialgleichung den Wert Null annimmt. Dann ändern sich die Konzentrationen nicht. Wir suchen also die Nullstellen einer Funktion.

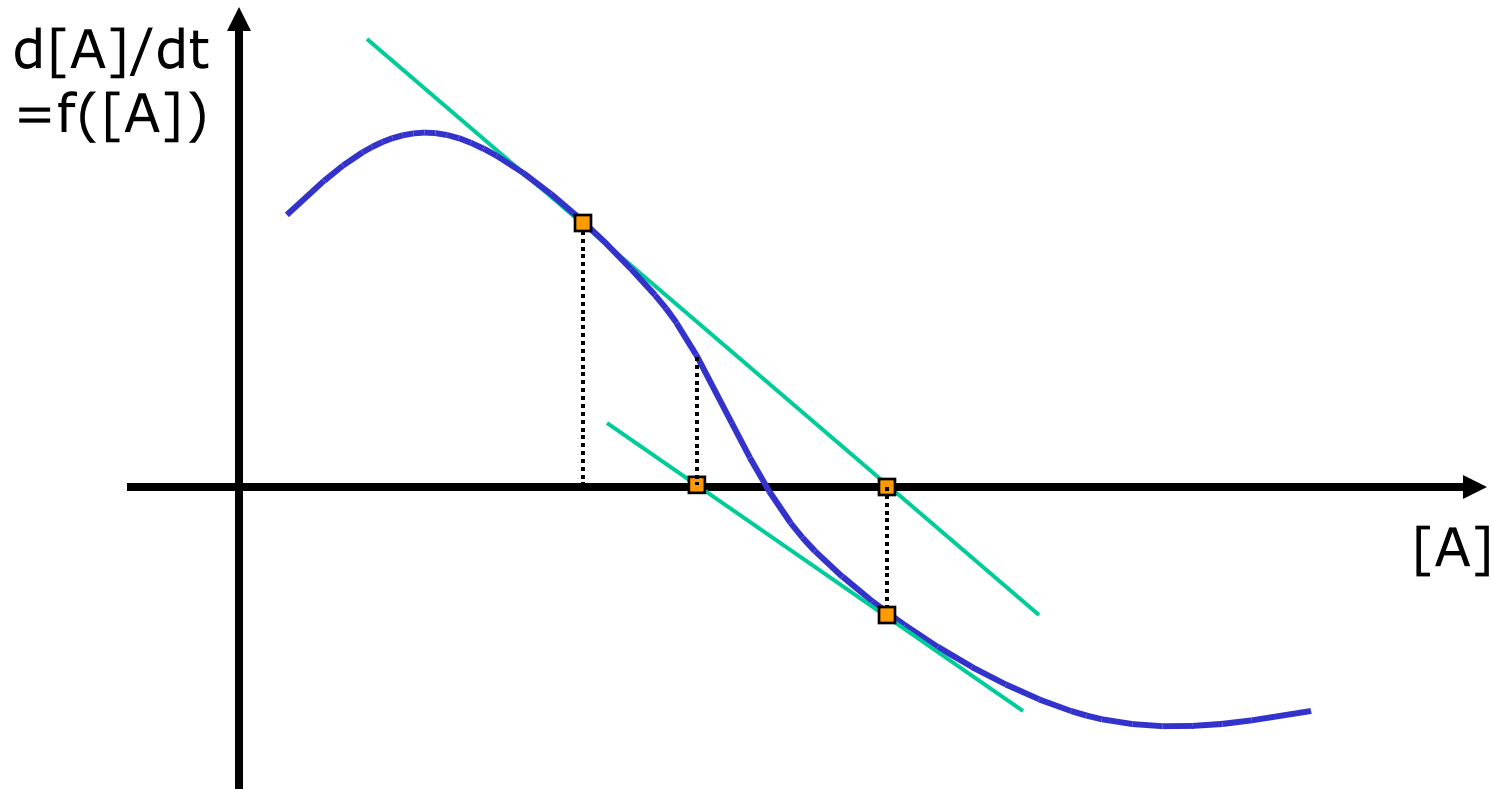
$$d[A]/dt = f([A])$$

Steady State:

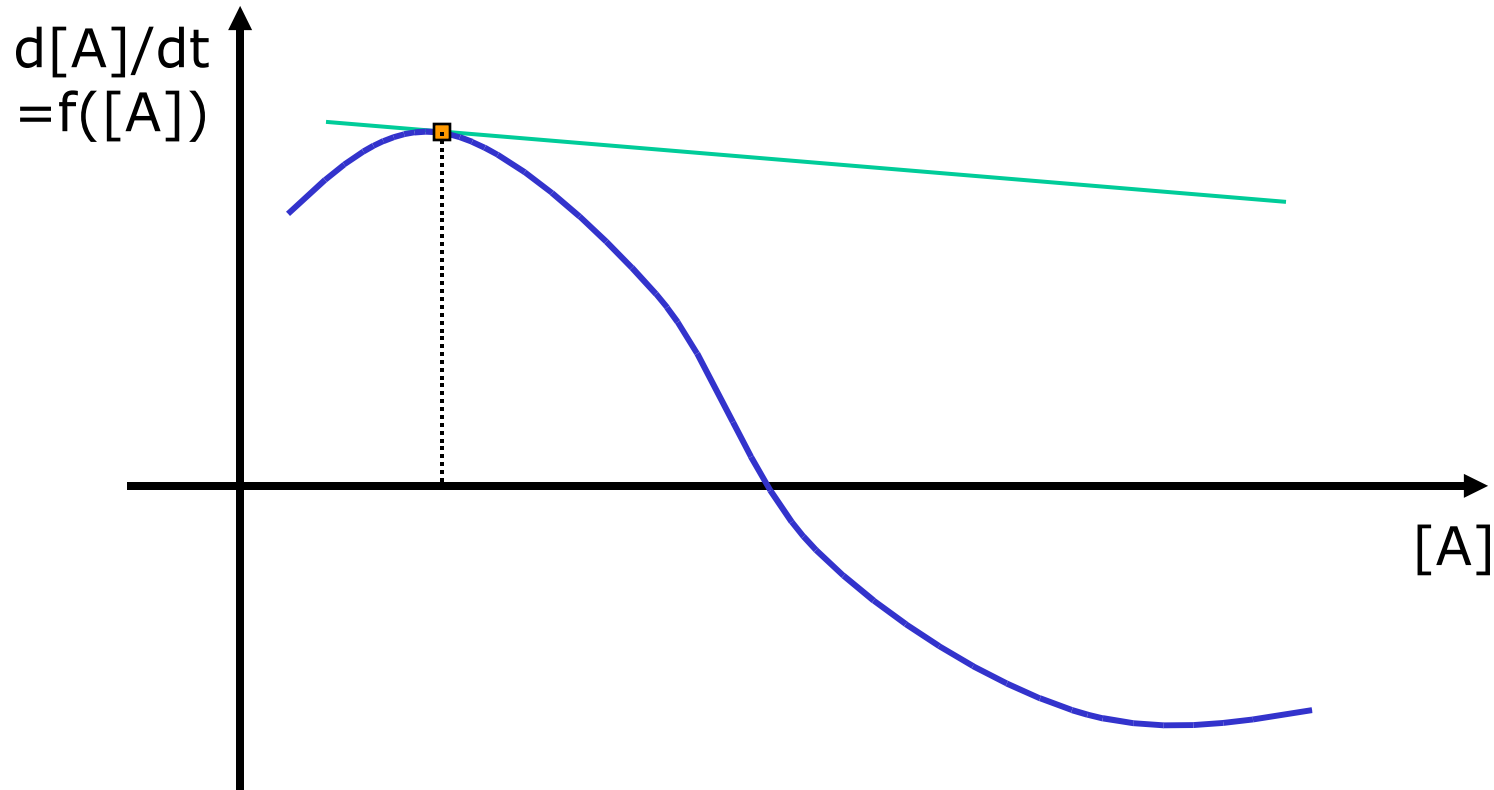
$$f([A]) = 0$$

Newton-Verfahren

$$[A]_{i+1} = [A]_i - \frac{f([A]_i)}{f'([A]_i)}$$



Probleme des Newton-Verfahrens



Copasi benutzt eine Kombination aus einem verbesserten Newton-Verfahren und numerischer Integration



Praktische Hinweise zur Modellierung

Einheiten:

- Reaktionsgeschwindigkeit: **Konzentration/Zeit** (außer bei Reaktionen zwischen mehreren Kompartments)
- K_M -Werte: **Konzentration**
- v_{\max} -Werte: **Konzentration/Zeit**
- k_{cat} -Werte: **Zeit⁻¹**

Praktische Hinweise zur Modellierung

Für die Reaktionsgeschwindigkeit eines Mechanismus gibt es teilweise leicht unterschiedliche Schreibweisen:

$$v_{\max} = E k_{\text{cat}}$$

In jeder Enzymkinetik kann v_{\max} durch das Produkt von Enzymkonzentration und k_{cat} (oder turnover-rate) ersetzt werden.

Praktische Hinweise zur Modellierung

Schreibweise mit Gleichgewichtskonstante, z.B. reversible MM:

$$\frac{v^+ \cdot \frac{A}{K_A} \cdot \left(1 - \frac{B}{A \cdot K_{\text{eq}}}\right)}{1 + \frac{A}{K_A} + \frac{B}{K_B}} = \frac{v^+ \cdot \frac{A}{K_A} - v^- \cdot \frac{B}{K_B}}{1 + \frac{A}{K_A} + \frac{B}{K_B}}$$

mit: $K_{\text{eq}} = \frac{v^+}{v^-} \cdot \frac{K_B}{K_A}$