

Modellierung und Simulation in der Biochemie

Ursula Kummer

Vorlesung 2

Modellierung von Systemen

Übersicht

- Kurze Wdh.
- Beschreibung von Systemen allgemein
- Einfache abstrakte Systeme
- Prinzip der raum-zeitlichen Modellierung
- Fallbeispiele

Kurze Wdh.

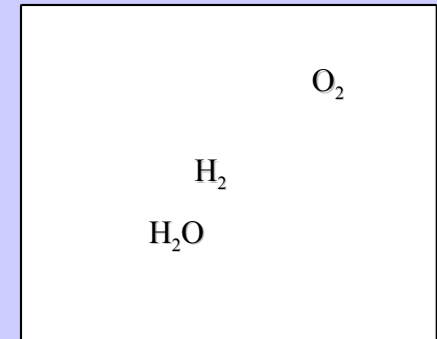
- Reaktionen, die ohne Enzym verlaufen oder die Elementarschritte einer biochemischen Reaktion können “exakt” durch MWG beschrieben/modelliert werden
- Unter Beteiligung eines Enzyms erhält man die approximative MM-Kinetik (Überschuß Substrat, schnelles GG der ES-Bildung relativ langsame Produktbildung)
- Daten hauptsächlich direkt aus Experiment, Literatur und DB

Systeme - eine Einführung

Geschlossenes System:

im GG ist das System tot!

Bsp:

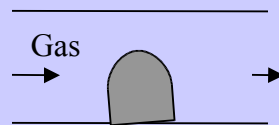


Offenes System:

In der Systemtheorie ist ein offenes System definiert über den Austausch von Stoffen.

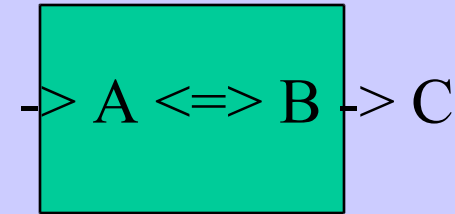
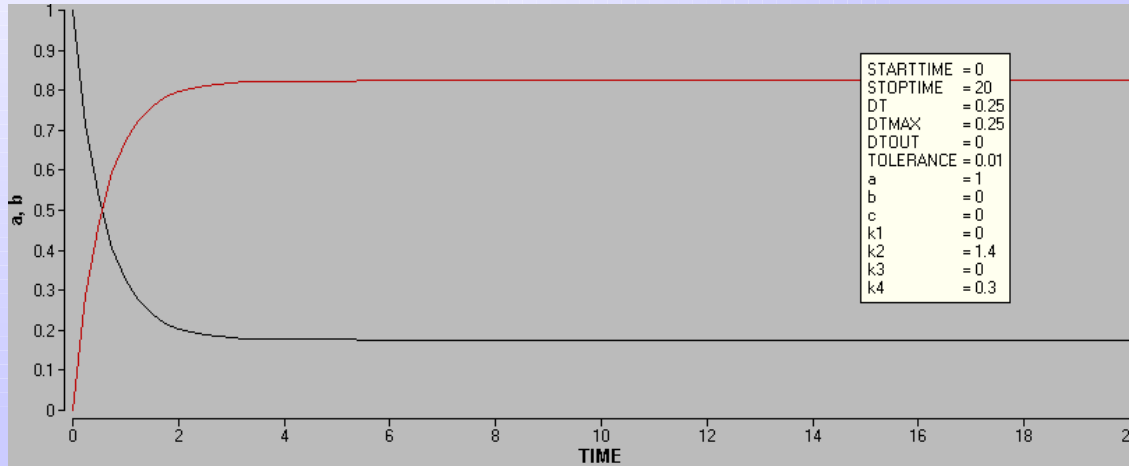
Der Materieaustausch liegt in der gleichen Größenordnung wie der innere Stoffumsatz.

Bsp:

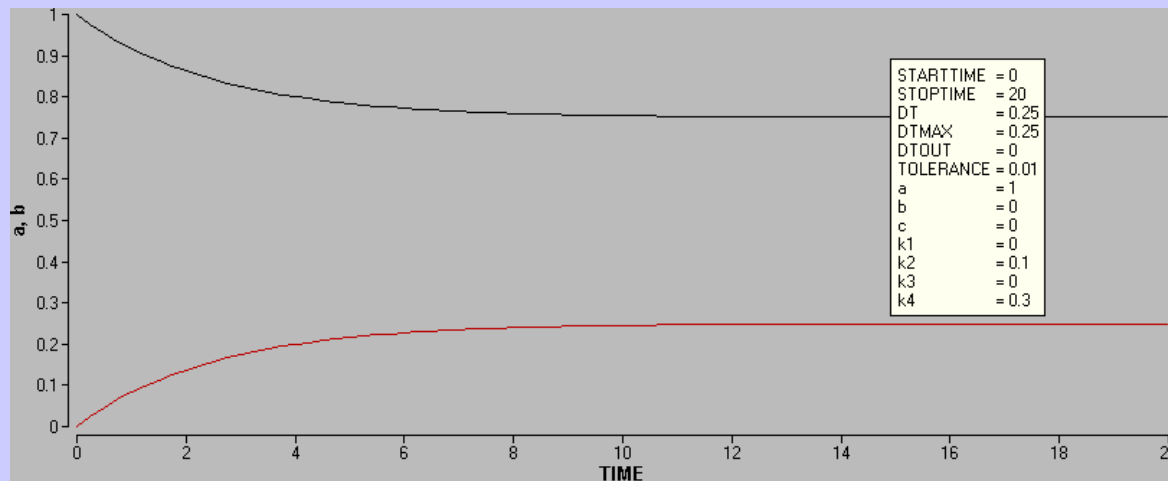


Stationärer Zustand kann sich einstellen, ändert sich nicht in der Zeit, ist aber kein GG-Zustand.

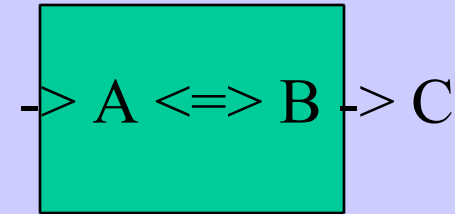
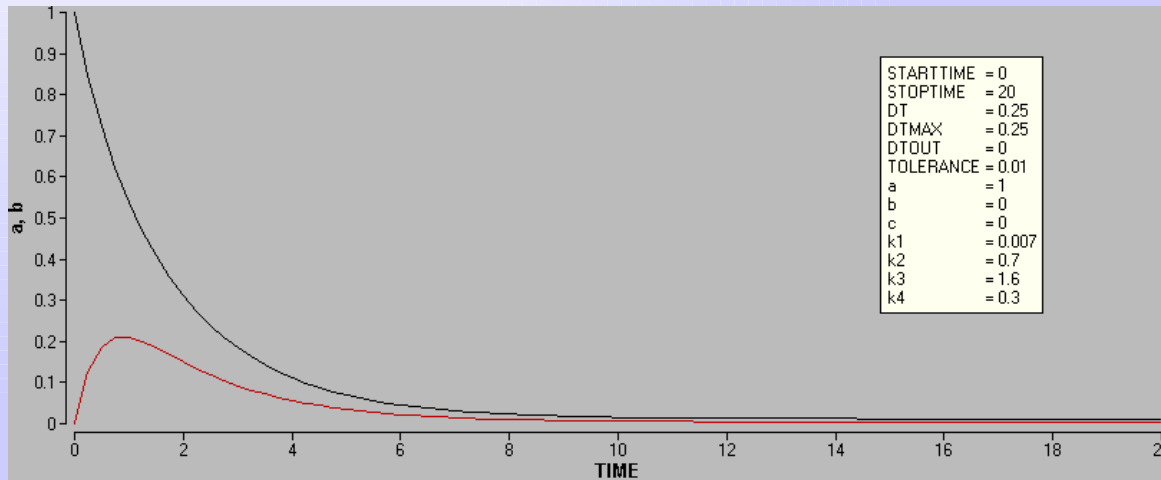
Systeme - eine Einführung - GG



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 - Beschreibung

- n System- oder Zustandsvariablen: veränderliche Größen des Systems (z.B. Konzentrationen)

Ihnen entspricht ein:

n-dim Zustandsraum \mathbb{R}^n mit

n-dim Zustandsvektor $\underline{x}(t) \in \mathbb{R}^n$

- m Parameter: Geschwindigkeitskonstanten, konst. Zuflüsse, Gesamtkonz. an Katalysatoren etc.

Ihnen entspricht ein:

m-dim Parameterraum \mathbb{R}^m mit

m-dim Parametervektor $\underline{p} \in \mathbb{R}^m$

- unabhängige Variable: Zeit (t)
- n-dim Geschwindigkeitsvektor $\underline{x}' \in \mathbb{R}^n$

Systeme - abstrakte Beispiele

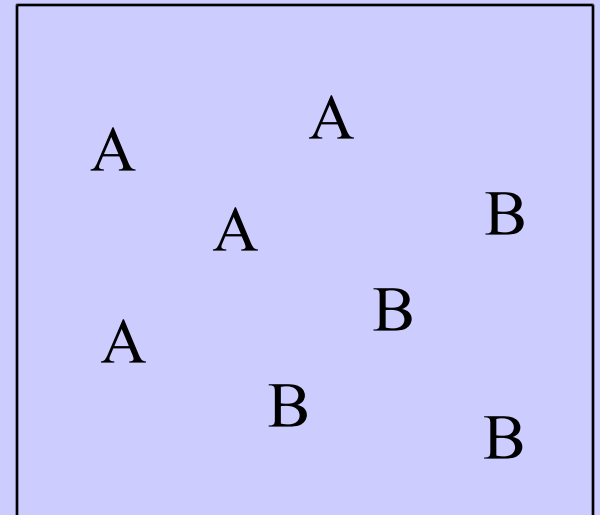
Einfachstes System:



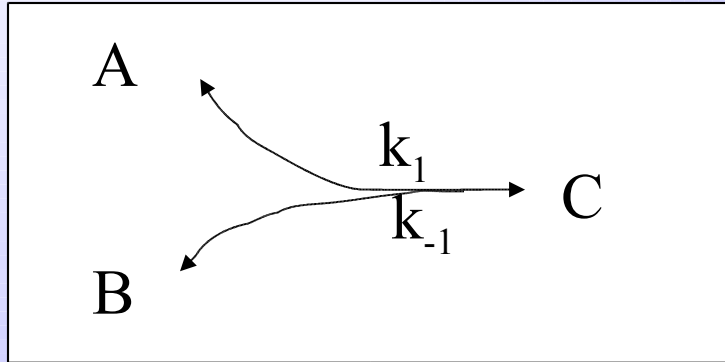
Systemgleichungen:

$$d[A]/dt = dA/dt = A' = -k*[A] = -k*A$$

$$d[B]/dt = dB/dt = B' = k*[A] = k*A$$



Systeme - abstrakte Beispiele



Reversible Reaktion

$$K = \frac{C}{A * B}$$

Gleichgewichtskonstante

$$d[A]/dt = -k_1 * [A] * [B] + k_{-1} * [C]$$

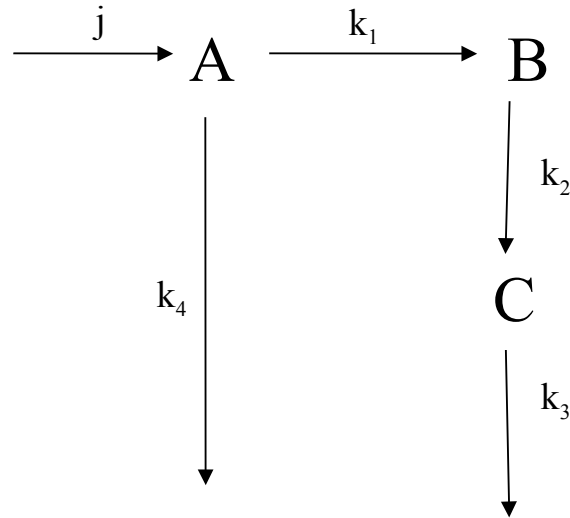
$$d[B]/dt = -k_1 * [A] * [B] + k_{-1} * [C]$$

$$d[C]/dt = k_1 * [A] * [B] - k_{-1} * [C]$$

Systemgleichungen

Systeme - abstrakte Beispiele

Beispiel für ein lineares System:



Systemgleichungen:

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

Systeme - abstrakte Beispiele

Beispiel für ein nichtlineares System:

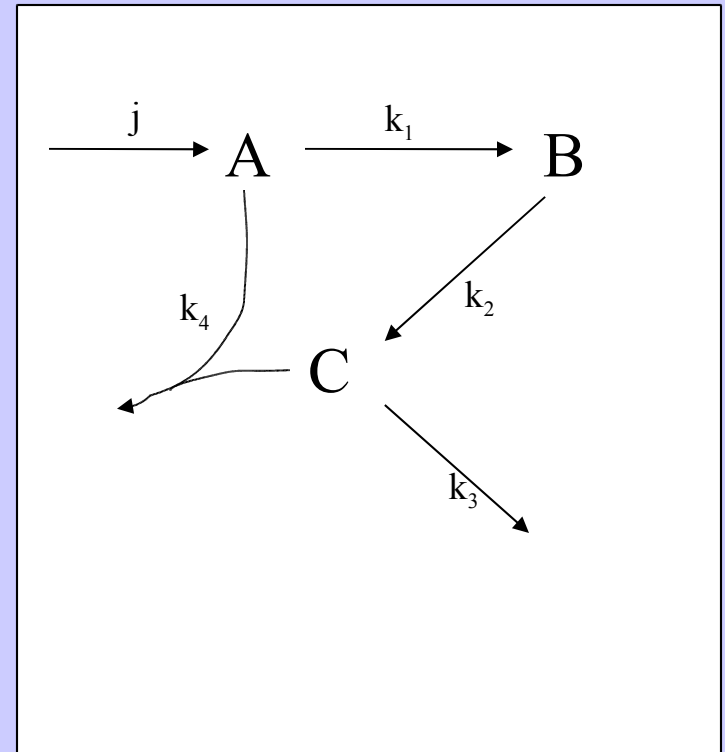
Systemgleichungen:

$$d[A]/dt = -k_1 * [A] - k_4 * [A] * [C] + j$$

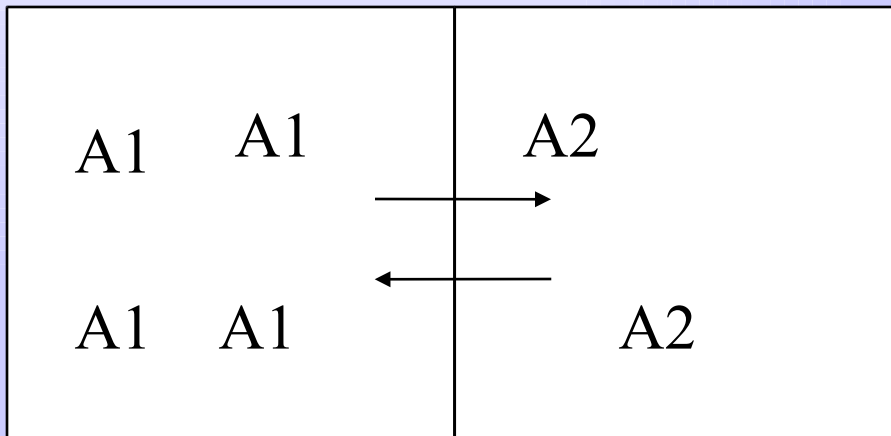
$$d[B]/dt = k_1 * [A] - k_2 * [B]$$

$$d[C]/dt = +k_2 * [B] - k_3 * [C] - k_4 * [A] * [C]$$

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



Systeme - räumliche Ausdehnung



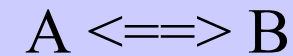
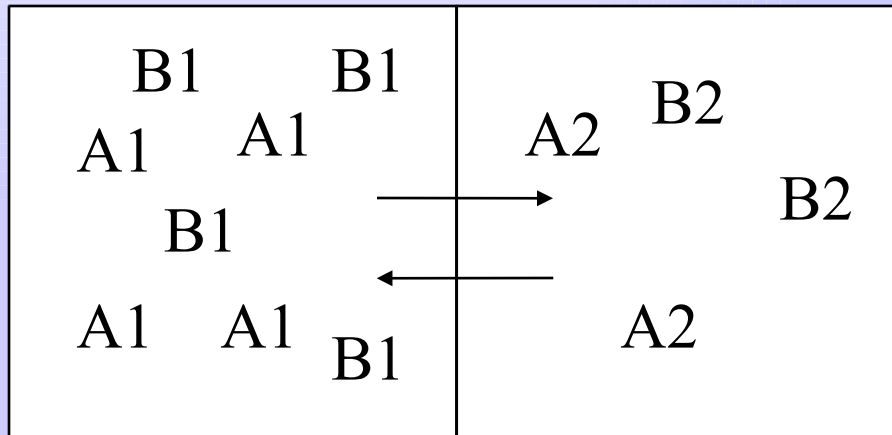
Stoffaustausch zwischen
zwei Kompartimenten

$$dA1/dt = -k^*A1 + k^*A2 = +k^*(A2 - A1)$$

$$dA2/dt = +k^*A1 - k^*A2 = -k^*(A2 - A1)$$

Systeme - räumliche Ausdehnung

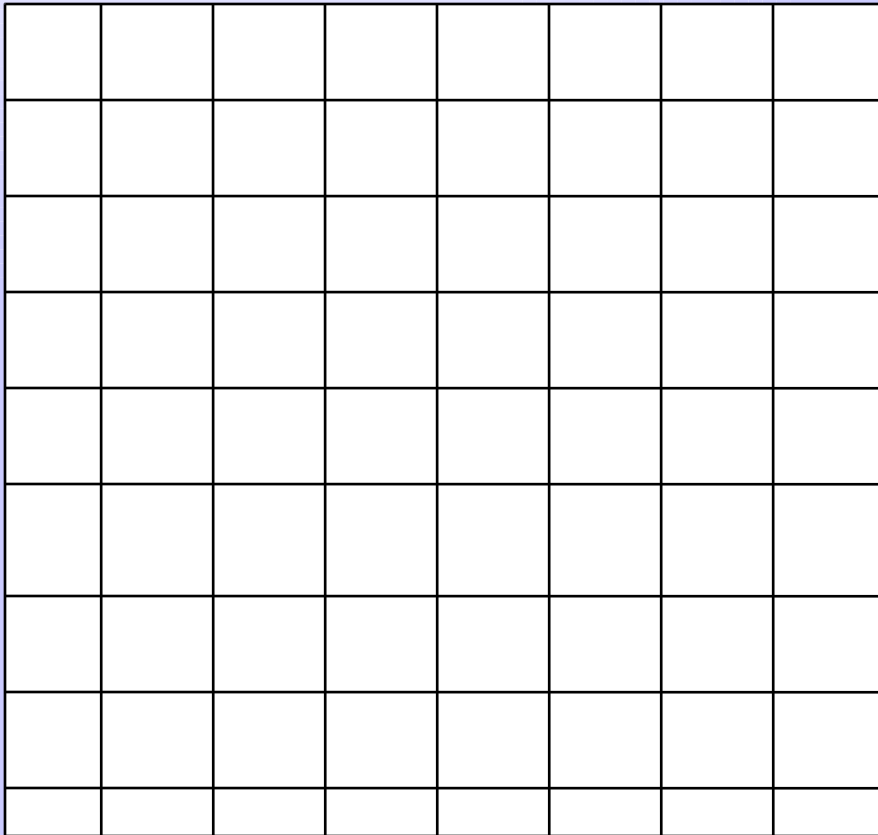
Ähnliches gilt für Reaktionssysteme



$$dA_1/dt = -k_1 * A_1 + k_{-1} * B_1 - k * A_1 + k * A_2$$

etc.

Systeme - räumliche Ausdehnung



Unterteilung des Raumes in beliebig kleine, diskrete Einheiten, zwischen denen Stoffaustausch stattfindet.
Achtung:
Randbedingungen!

Wdh.: Reaktionssysteme mit enzymatischer Katalyse

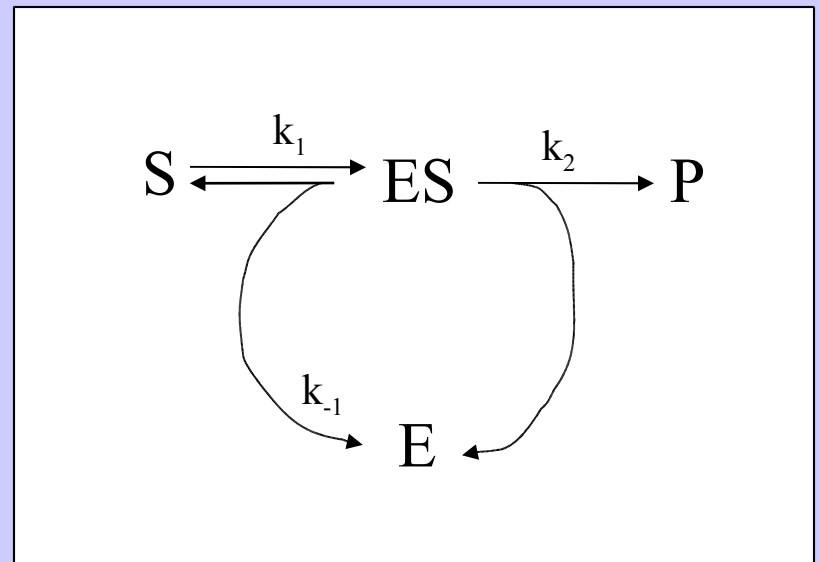
Einfacher Fall:

Als Systemgleichungen ergeben sich mit der Näherung, daß ES sich im partiellen steady state befindet:

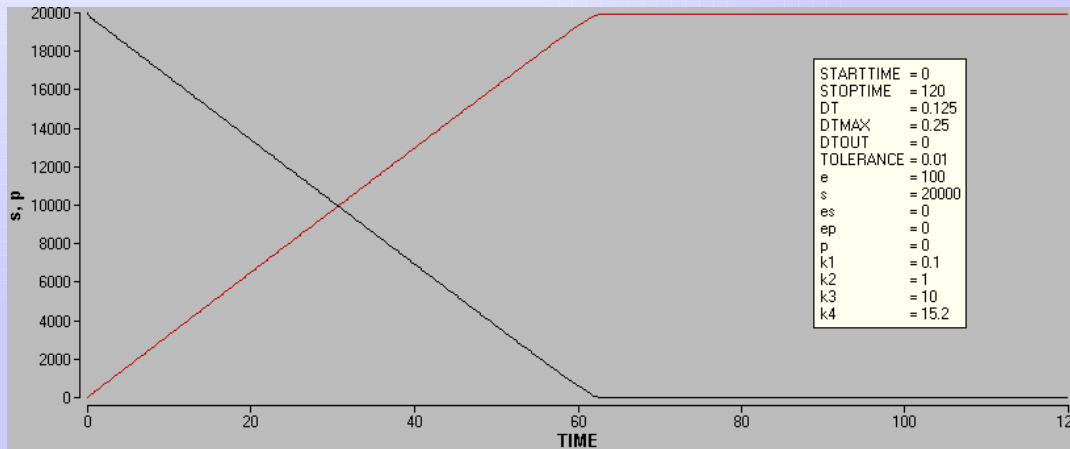
$$d \text{ ES} / dt = 0$$

und der Definition $K_M = (k_{-1} + k_2) / k_1$

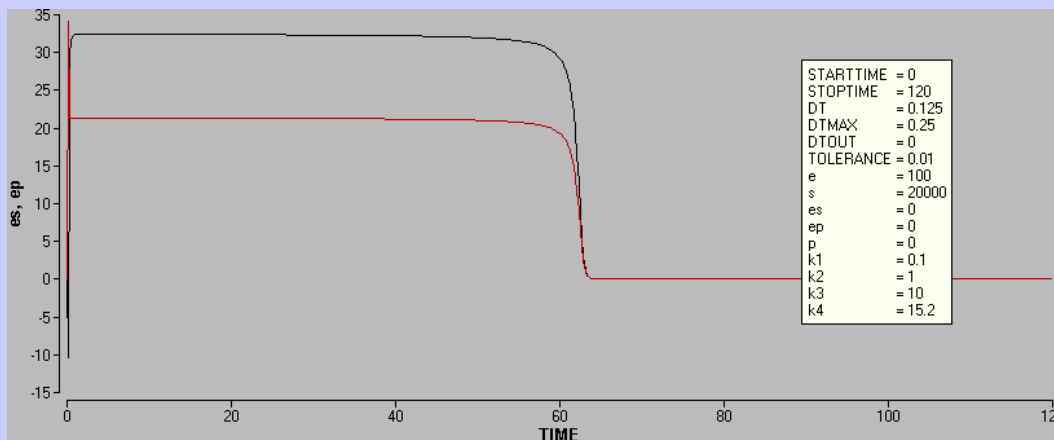
$$\frac{dS}{dt} = -k_2 * E_0 * \frac{S}{(K_M + S)}$$



Wdh.: Reaktionssysteme mit enzymatischer Katalyse



Die Intermediate ändern während der Reaktion ihre Konzentration kaum.



Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

- Die Glykolyse in der Hefe (*Saccharomyces cerevisiae*) soll modelliert werden
- Frage: Ist es ok, die räumliche Ausbreitung der Zelle zu vernachlässigen? (Diffusionsgeschwindigkeit, Konzentration)
- Aber: räumliche Komponente durch Glukoseimport
- Wird nach Teusink et al., Eur. J. Biochem. 267, 5313, 2000 diskutiert (mit Abänderungen)

Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

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

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

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

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

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

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

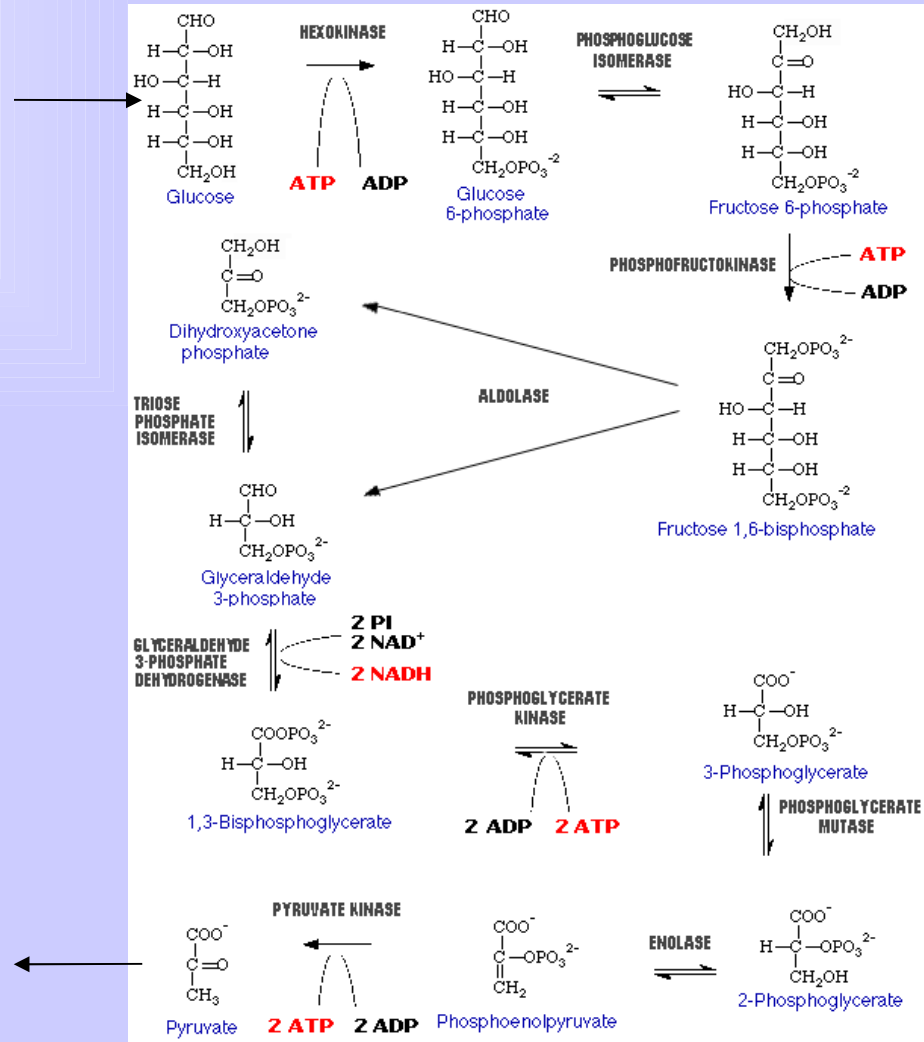
$$bpg' = v_{gpdh} - v_{pgk}$$

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

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

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

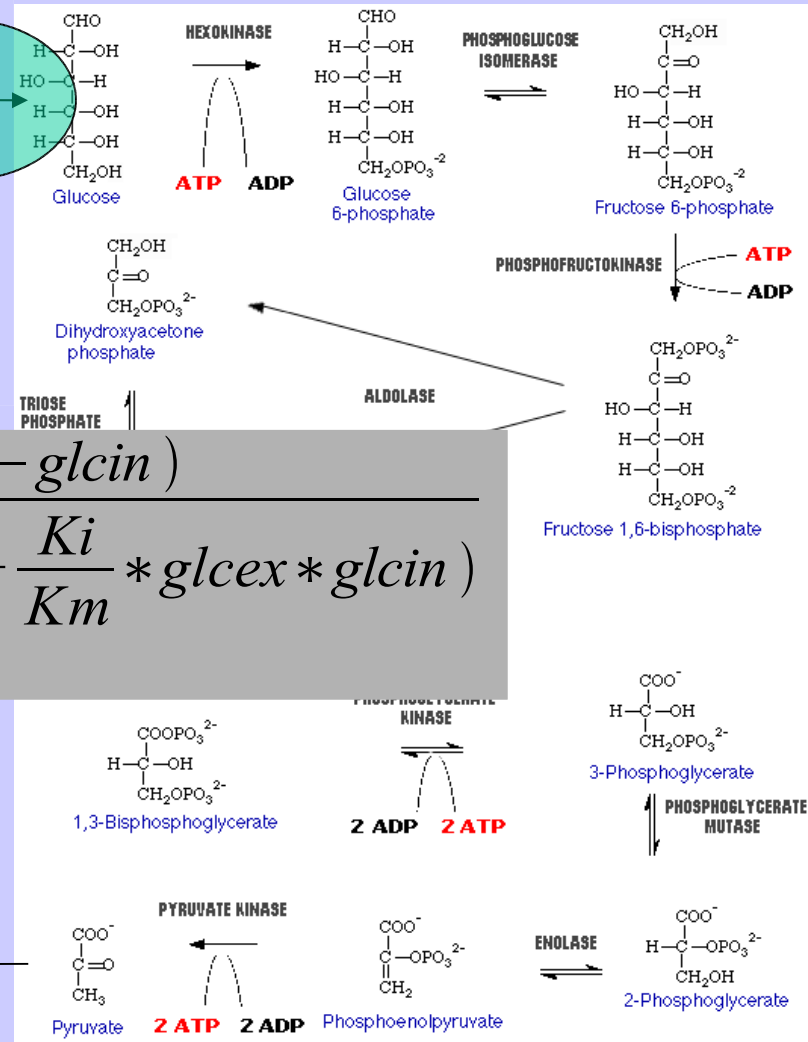
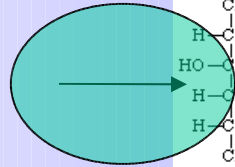
$$py' = v_{pyk} - v_{py}$$



Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

V_{trans}

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



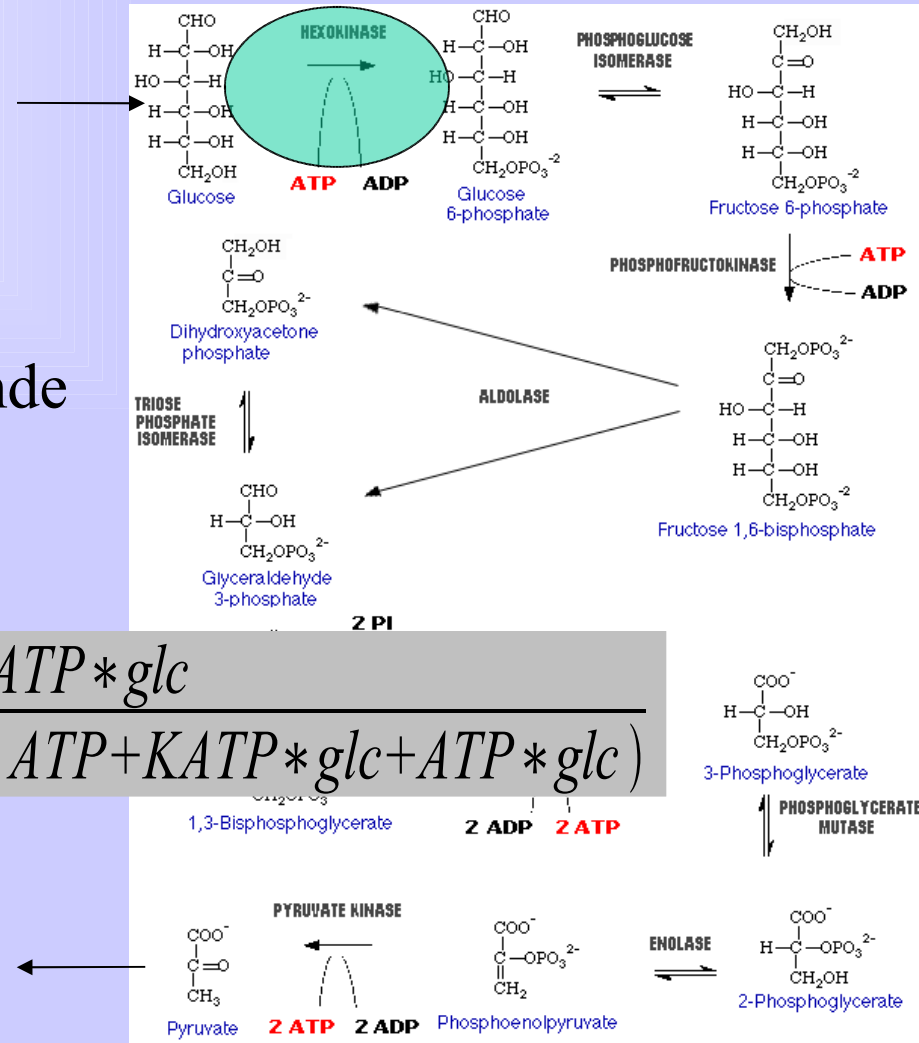
$$v_{trans} = V_{trans} * \frac{(glc_{ex} - glc_{in})}{(K_m + glc_{ex} + glc_{in} + \frac{K_i}{K_m} * glc_{ex} * glc_{in})}$$

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

Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

V_{hk}

- Glukosebindung scheint ATP-bindung zu erleichtern
- MM für 2 nicht-konkurrierende Substrate

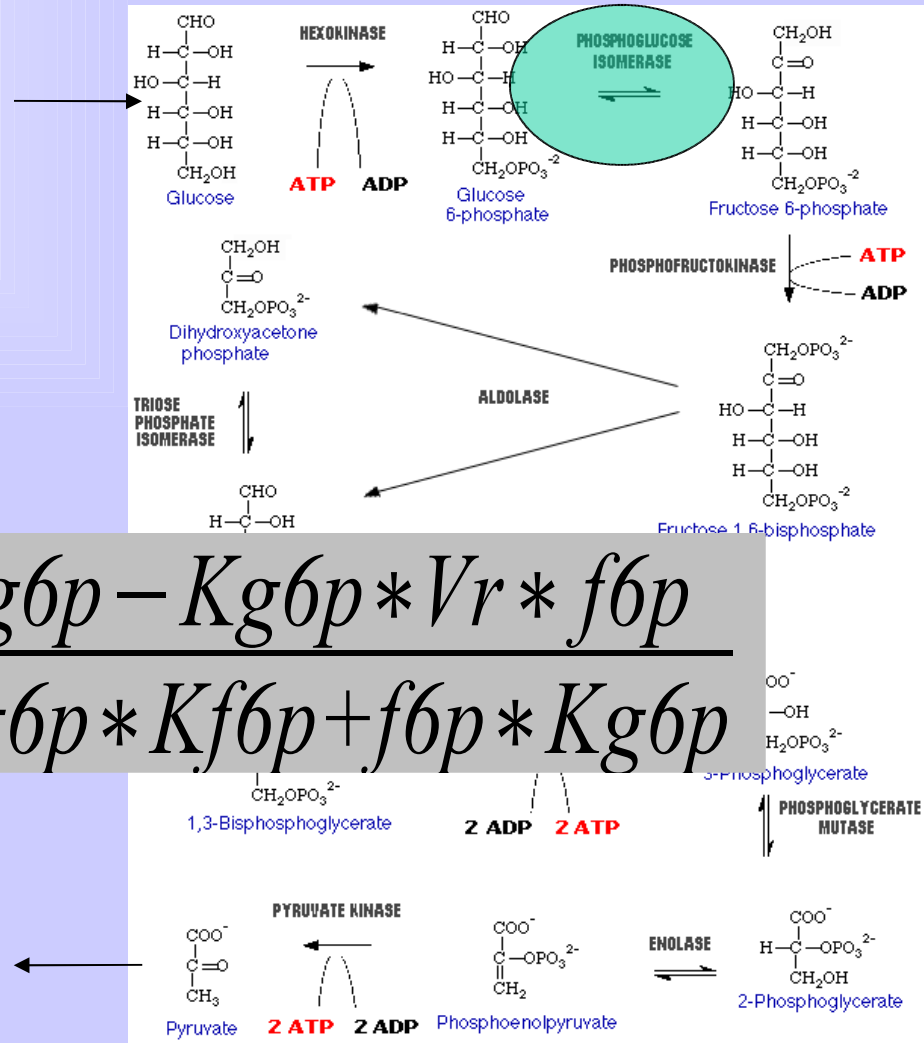


$$v_{hk} = V_{hk} * \frac{ATP * glc}{(K_{ATP} * K_{glc} + K_{glc} * ATP + K_{ATP} * glc + ATP * glc)}$$

Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

V_{pgi}

- Reaktion stark reversibel
- reversible MM

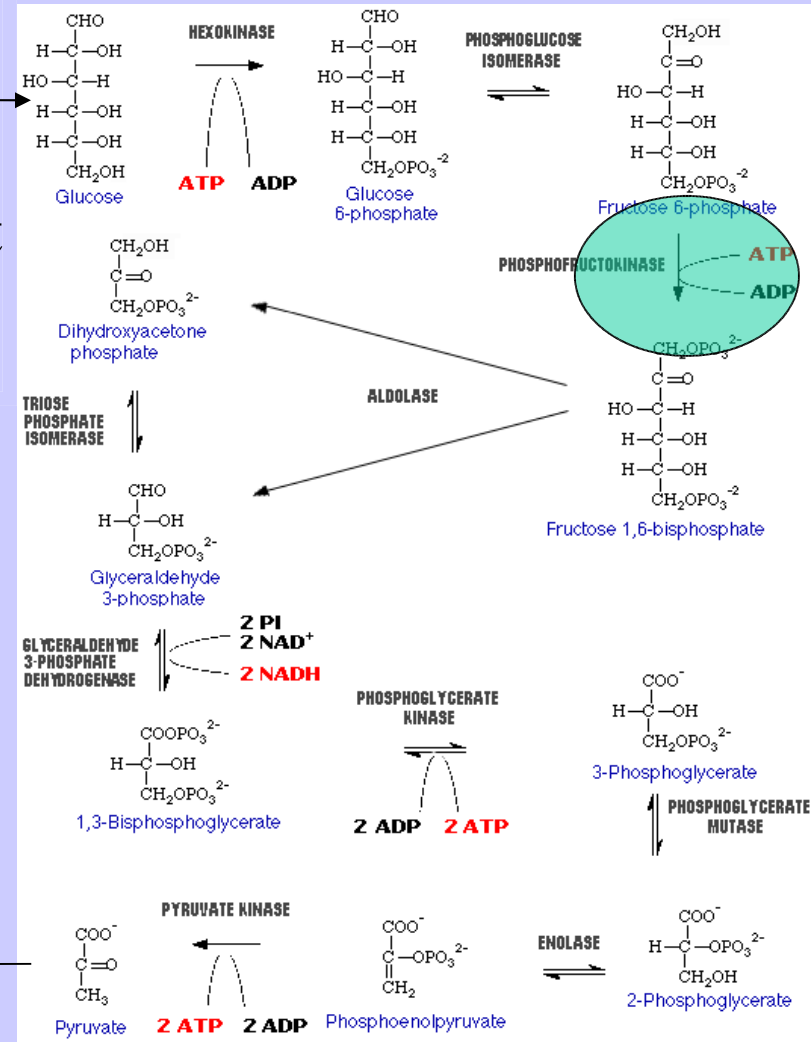


$$v_{pgi} = \frac{K_{f6p} * V_{hin} * g_{6p} - K_{g6p} * V_r * f_{6p}}{K_{g6p} * K_{f6p} + g_{6p} * K_{f6p} + f_{6p} * K_{g6p}}$$

Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

V_{pfk}

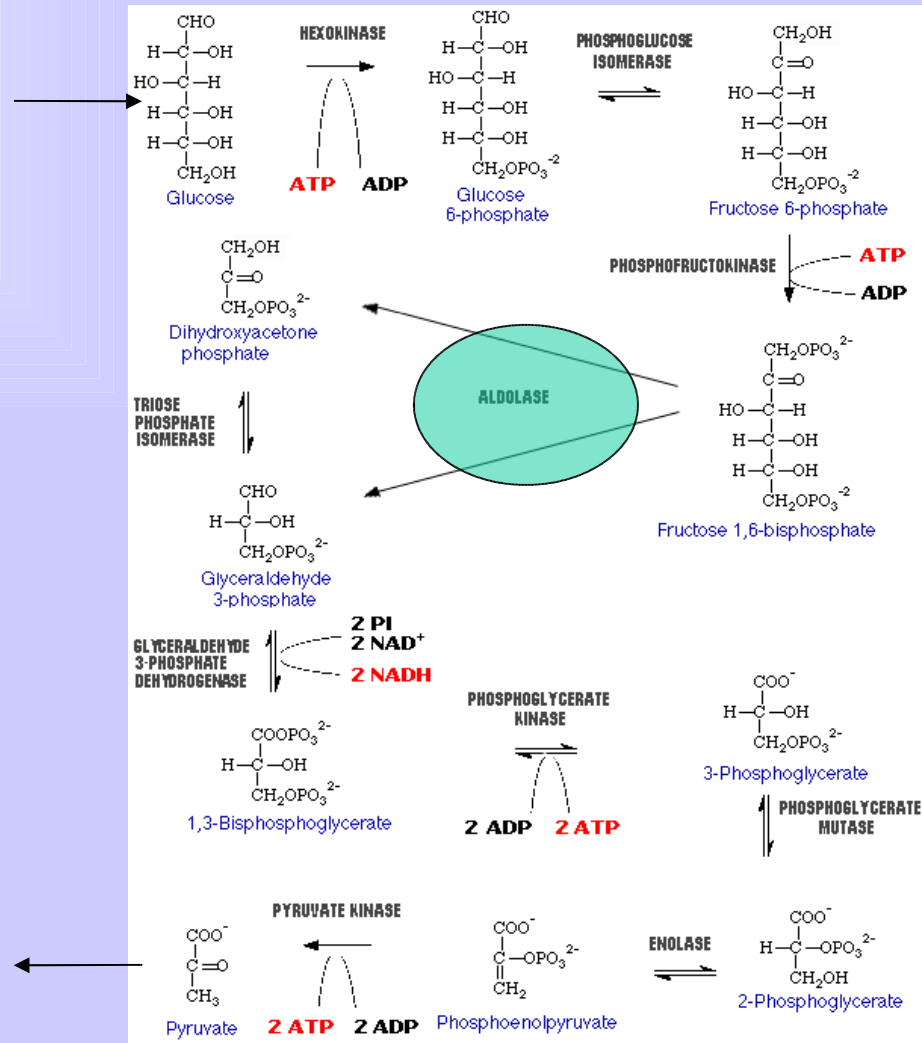
- viele Regulatoren
- einige werden hier als konstant angenommen
- Kinetik wird nicht komplett quantitativ beschrieben (Problem der „combinatorial explosion“)
- s. Tafel und Artikel (als Appendix zur Vorlesung)



Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

V_{ald}

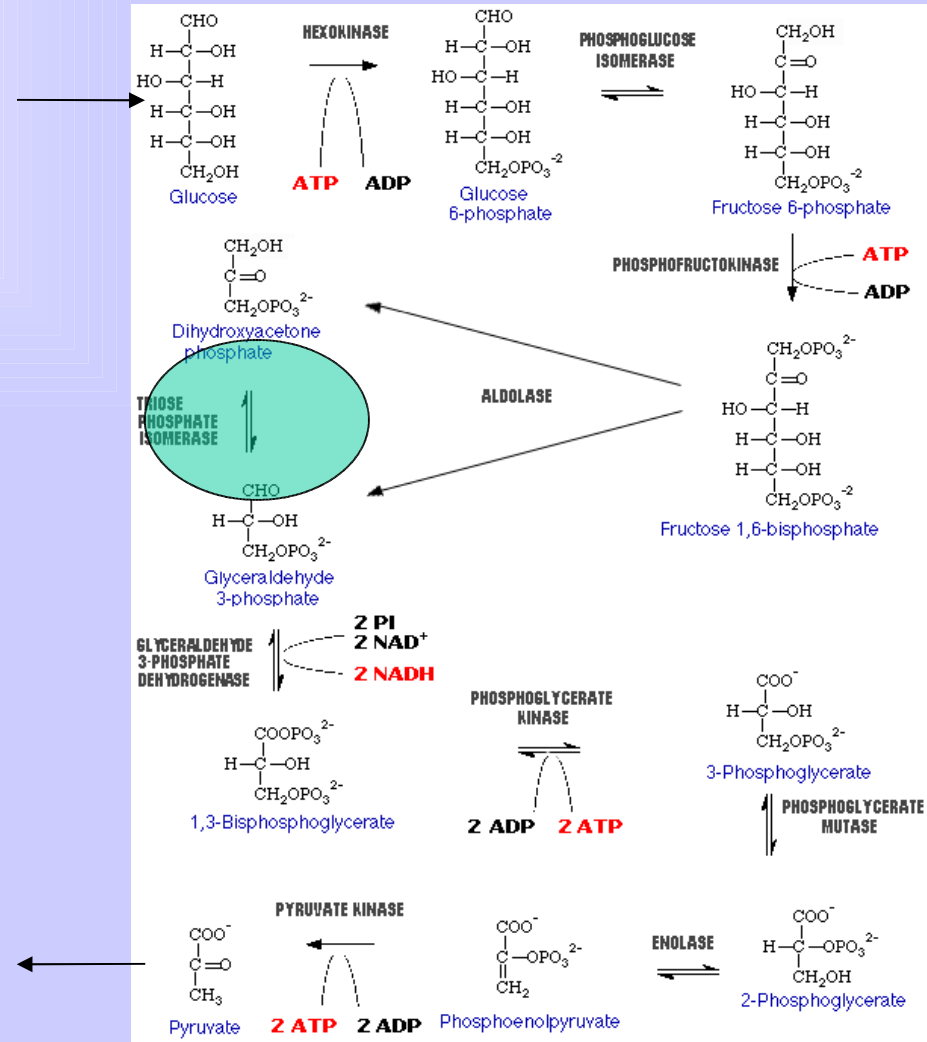
- reversible ordered uni-bi
- g3p bindet nach dhap
- oder simple MM
- s. Tafel und Artikel



Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

V_{ti}

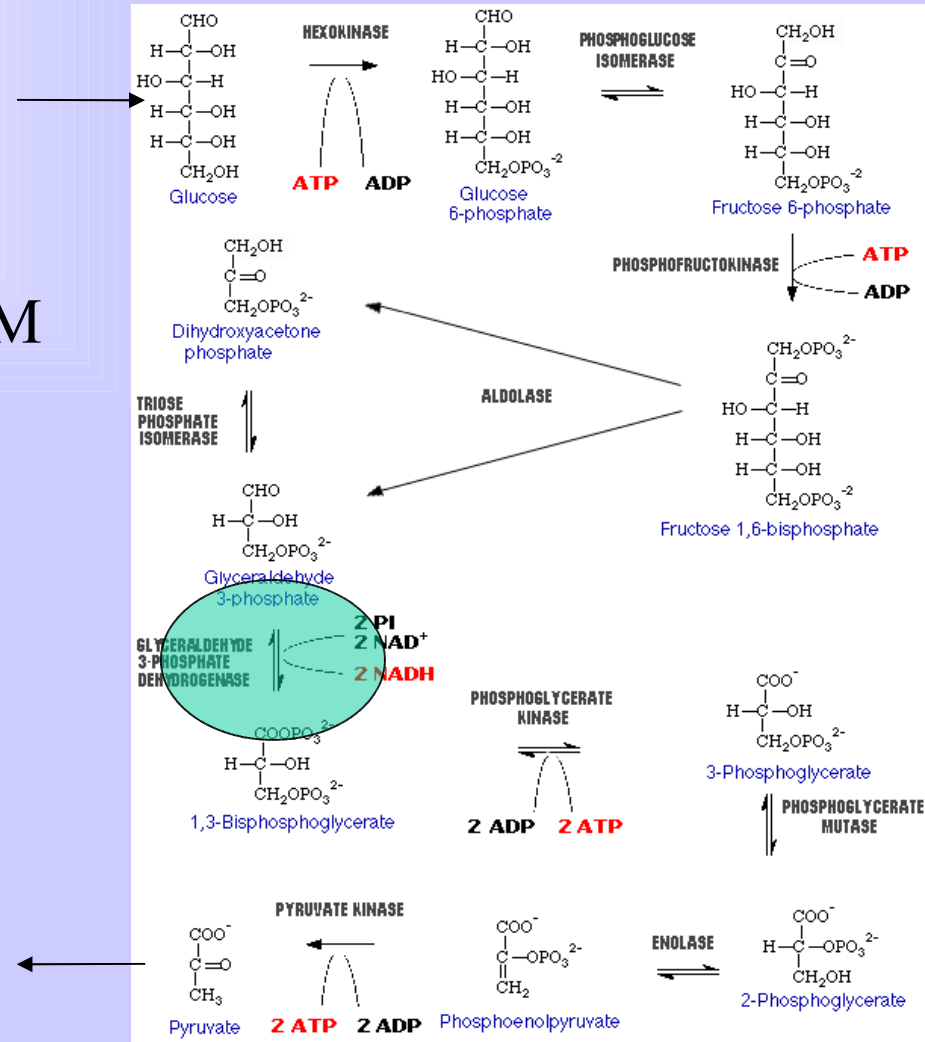
- schnelle Reaktion
- schnelles GG
- dhap kann durch g3p ausgedrückt werden



Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

V_{gpdh}

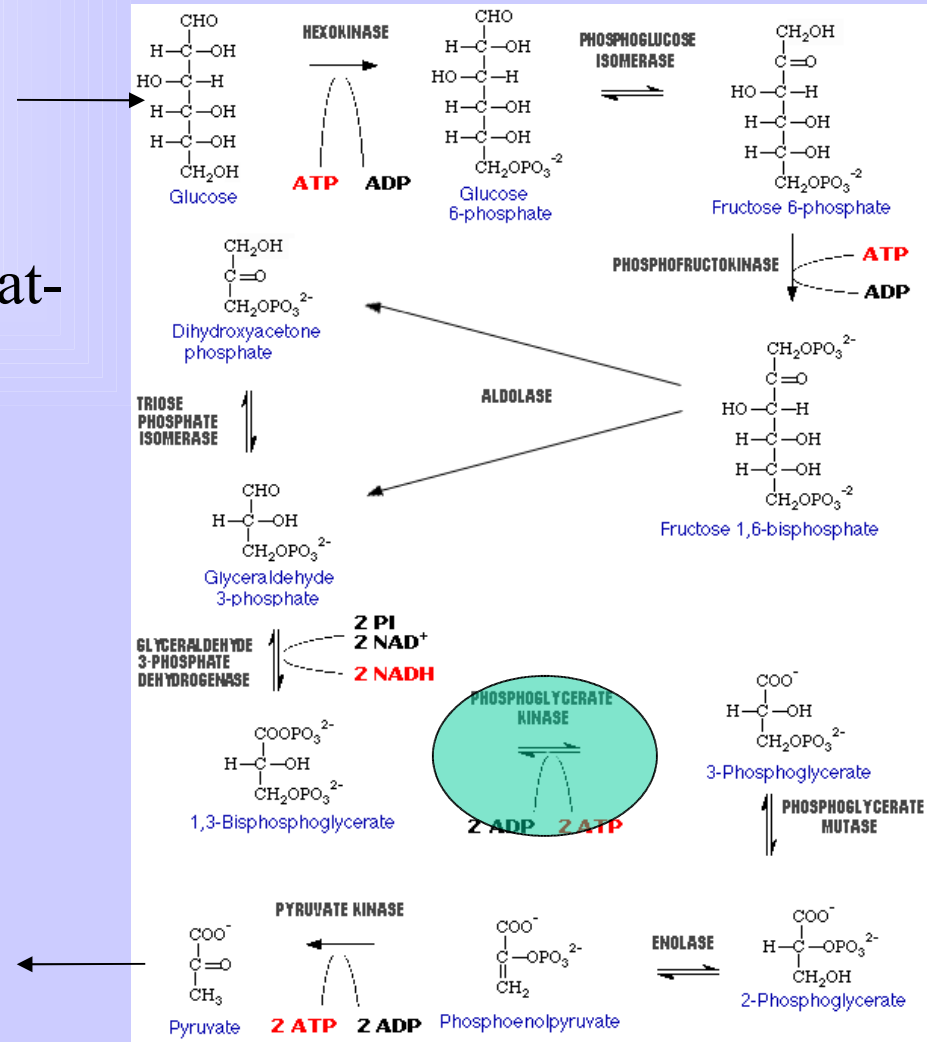
- kann auch kooperativ sein
- hier reversible 2-Substrat-MM



Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

V_{pgk}

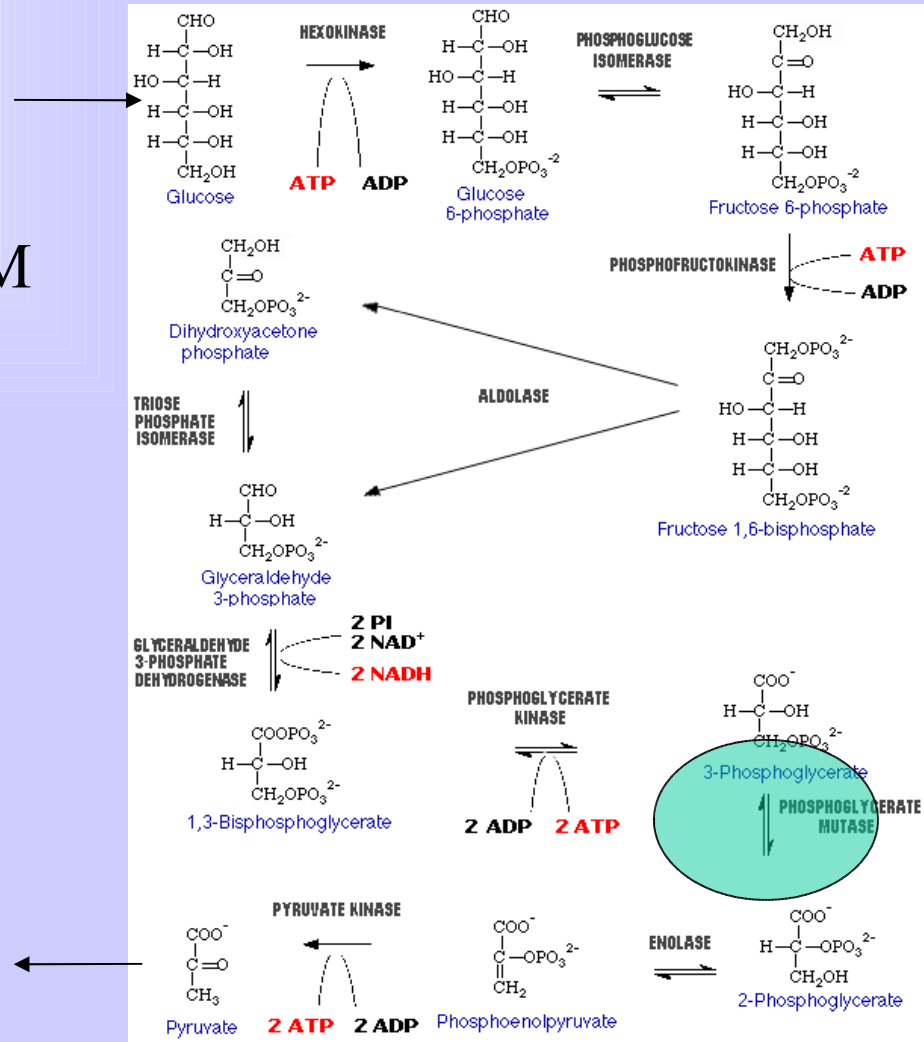
- ebenfalls reversible 2-Substrat-MM



Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

V_{pgm}

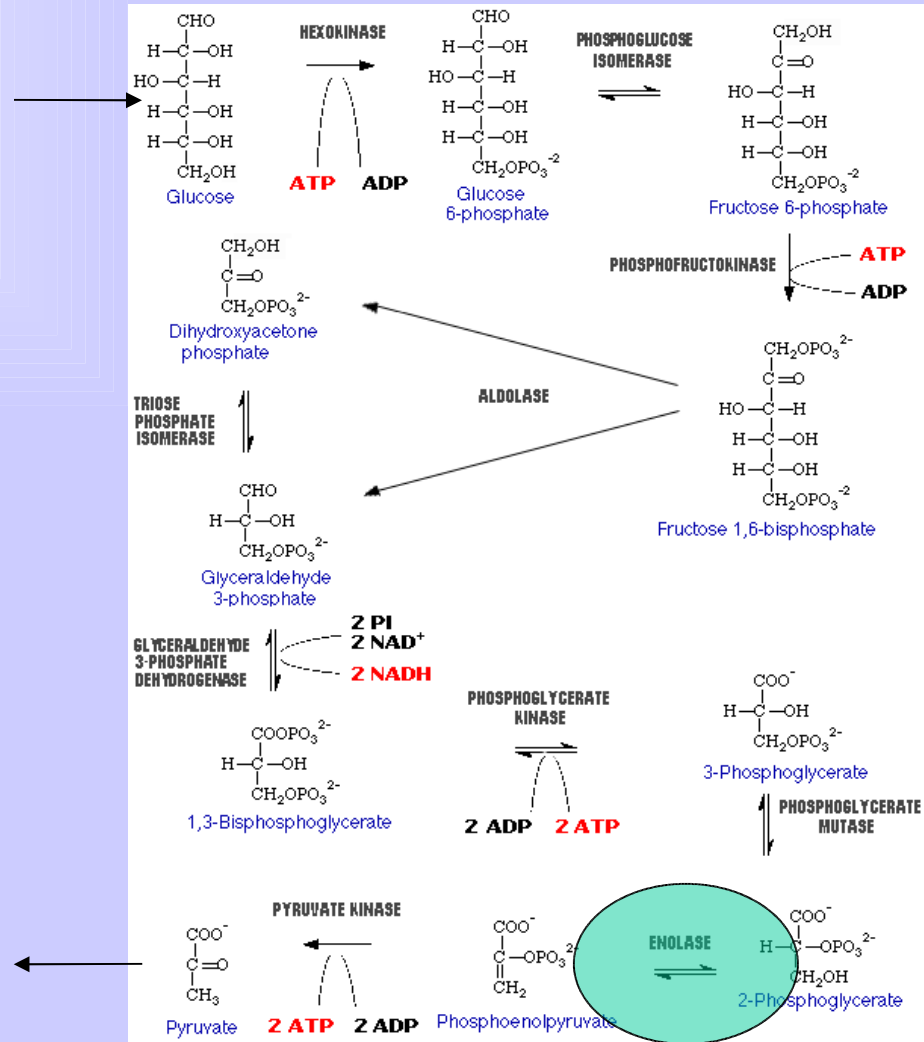
- reversible 1-Substrat-MM



Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

V_{eno}

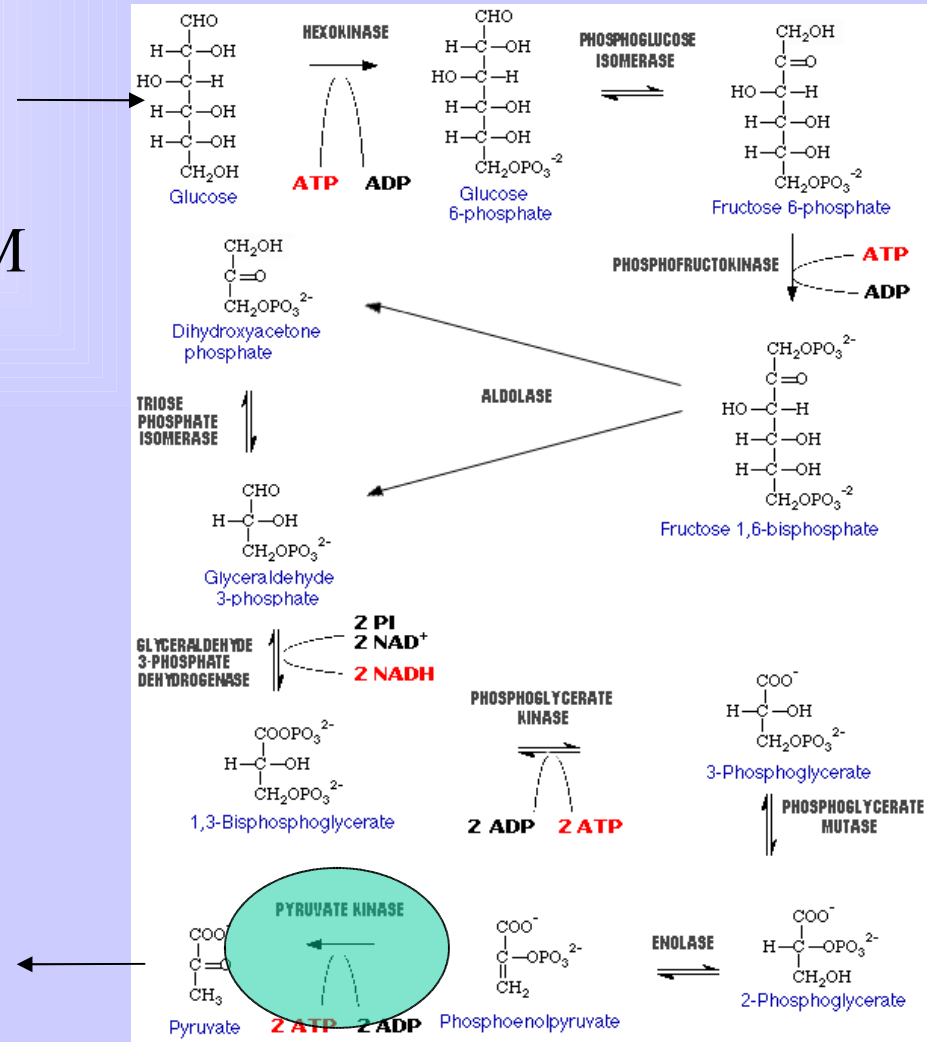
- reversible 1-Substat-MM



Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

V_{pyk}

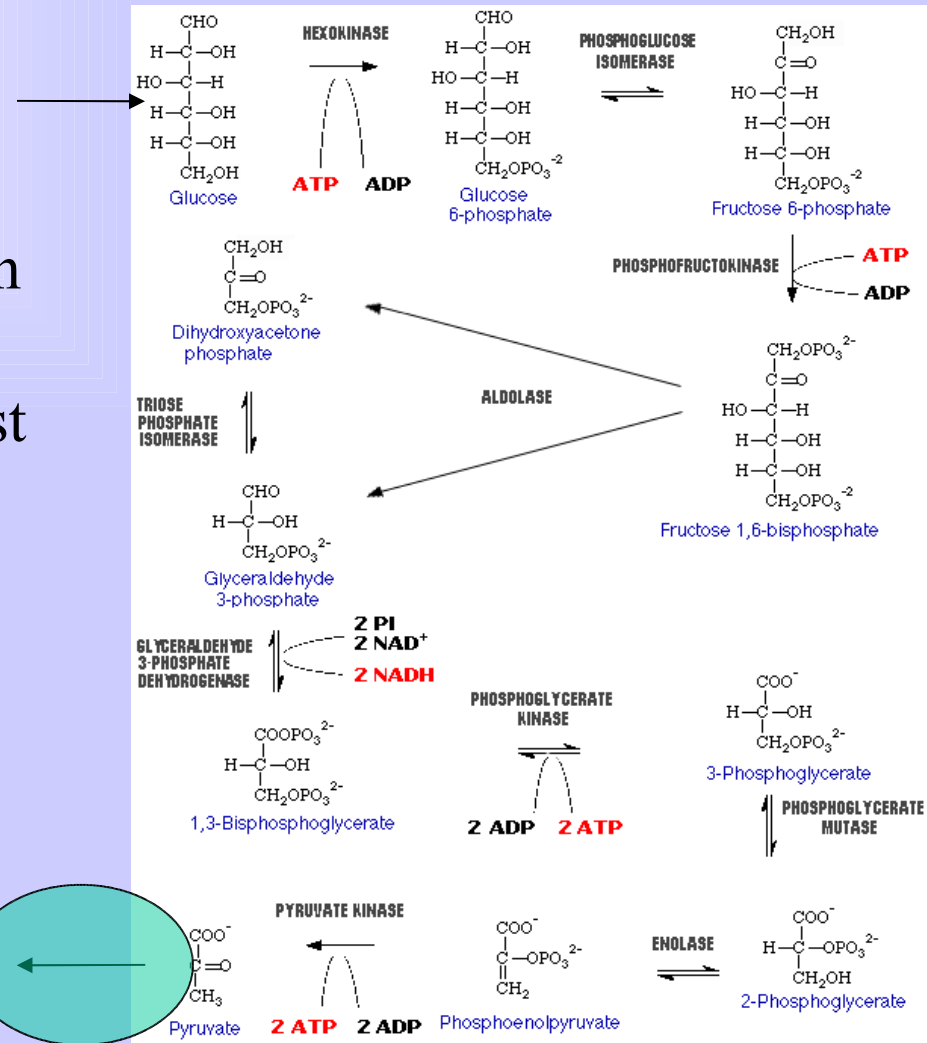
- irreversible 2-Substrat-MM



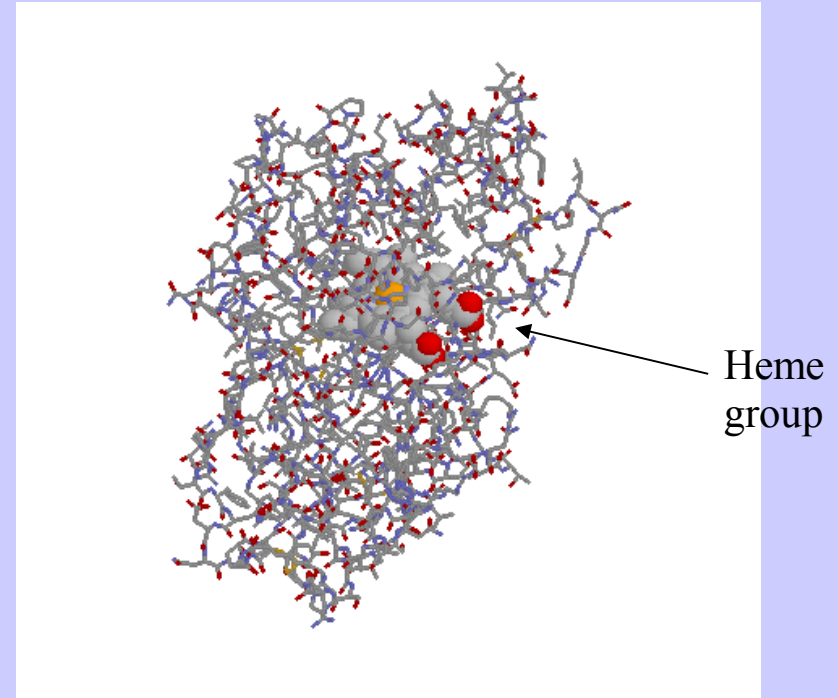
Fallbeispiel: Glykolyse in Hefe

V_{py}

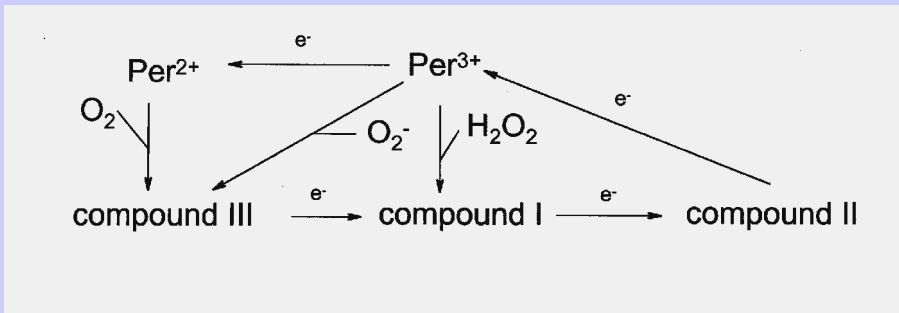
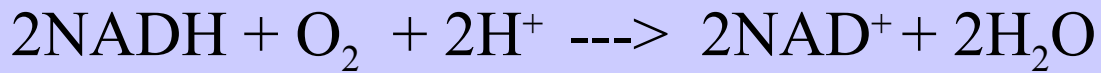
- Hängt davon ab, was danach kommt
- -> einfachste Möglichkeit ist die lineare Abhängigkeit



Fallbeispiel Peroxygenasen in Leukozyten



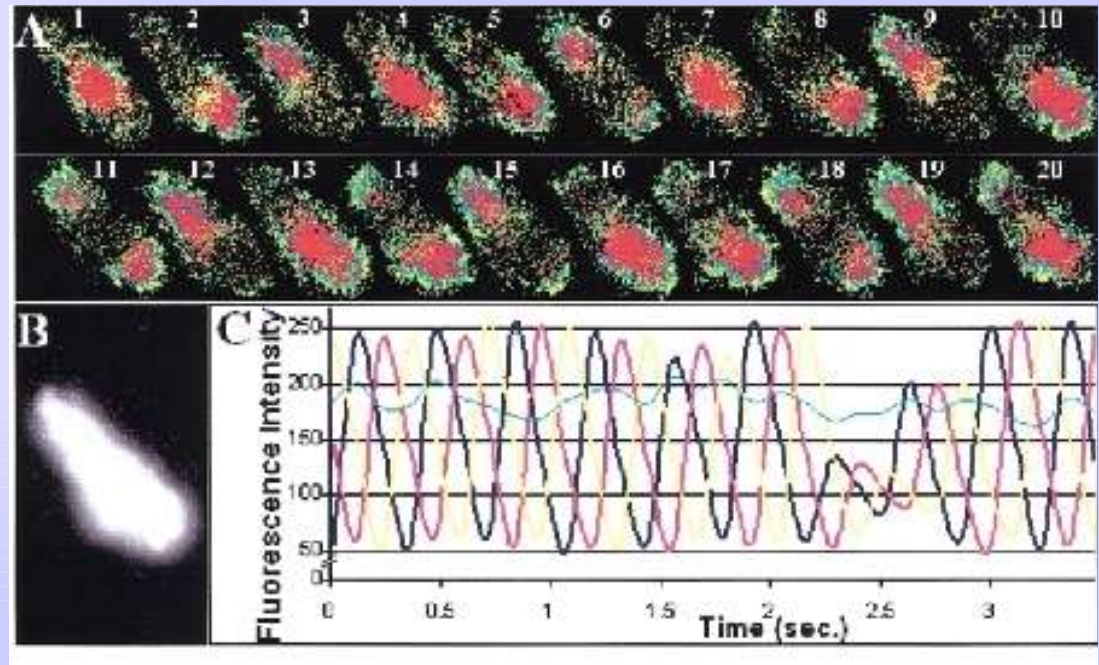
Gesamtgleichung:



Fallbeispiel Peroxidase in Leukozyten

Reaction	Rate expression (R_i)	Rate constant
<i>Reactions occurring in phagosome:</i>		
1. $H_2O_2 + per^{3+} \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} coI$	$k_1[H_2O_2]_p[Per^{3+}]_p - k_{-1}[coI]_p$	$k_1 = 5.0 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ $k_{-1} = 58 \text{ s}^{-1}$
2. $coI + MLTH \xrightarrow{k_2} coII + MLT^{\cdot}$	$k_2[coI]_p[MLTH]_p$	$k_2 = 1.0 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
3. $coII + MLTH \xrightarrow{k_3} per^{3+} + MLT^{\cdot}$	$k_3[coII]_p[MLTH]_p$	$k_3 = 4.0 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
4. $per^{3+} + O_2^- \xrightarrow{k_4} coIII$	$k_4[per^{3+}]_p[O_2^-]_p$	$k_4 = 1.1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
5. $2H^+ + 2O_2^- \xrightarrow{k_5} H_2O_2 + O_2$	$k_5[O_2^-]_p^2$	$k_5 = 1.0 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
6. $coIII + O_2^- \xrightarrow{k_6} coI + O_2$	$k_6[coIII]_p[O_2^-]_p$	$k_6 = 1.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
<i>Reactions occurring in cytoplasm:</i>		
7. $NADPH + O_2 \xrightarrow{k_7} NADP^+ + H_2O_2$	$k_7[NADPH]_c[O_2]_c$	$k_7 = 1 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
8. $NADP^{\cdot} + O_2 \xrightarrow{k_8} NADP^+ + O_2^-$	$k_8[NADP^{\cdot}]_c[O_2]_c$	$k_8 = 5.0 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
9. $2H^+ + 2O_2^- \xrightarrow{k_9} H_2O_2 + O_2$	$k_9[O_2^-]_c^2$	$k_9 = 5.0 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
10. $MLT^{\cdot} + NADPH \xrightarrow{k_{10}} MLTH + NADP^{\cdot}$	$k_{10}[MLT^{\cdot}]_c[NADPH]_c$	$k_{10} = 1.0 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
11. $2NADP^{\cdot} \xrightarrow{k_{11}} (NADP)_2$	$k_{11}[NADP^{\cdot}]_c^2$	$k_{11} = 6.0 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
12. $\xrightarrow{k_{12}} NADPH$	k_{12}	$k_{12} = 22\text{-}35 \text{ }\mu\text{M s}^{-1}$
13. $\xrightleftharpoons[k_{-13}]{k_{13}} O_2(\text{cytoplasm})$	$k_{13} - k_{-13}[O_2]_c$	$k_{13} = 12.5 \text{ }\mu\text{M s}^{-1}$ $k_{-13} = 4.5 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$
<i>Diffusion terms:</i>		
14. $O_2(\text{phagosome}) \xrightleftharpoons[k_{14}]{k_{14}} O_2(\text{cytoplasm})$	$k_{14}([O_2]_p - [O_2]_c)$	$k_{14} = 30 \text{ s}^{-1}$
15. $H_2O_2(\text{phagosome}) \xrightleftharpoons[k_{15}]{k_{15}} H_2O_2(\text{cytoplasm})$	$k_{15}([H_2O_2]_p - [H_2O_2]_c)$	$k_{15} = 30 \text{ s}^{-1}$
16. $MLTH(\text{phagosome}) \xrightleftharpoons[k_{16}]{k_{16}} MLTH(\text{cytoplasm})$	$k_{16}([MLTH]_p - [MLTH]_c)$	$k_{16} = 10 \text{ s}^{-1}$
17. $MLT^{\cdot}(\text{phagosome}) \xrightleftharpoons[k_{17}]{k_{17}} MLT^{\cdot}(\text{cytoplasm})$	$k_{17}([MLT^{\cdot}]_p - [MLT^{\cdot}]_c)$	$k_{17} = 10 \text{ s}^{-1}$
18. $O_2^-(\text{phagosome}) \xrightleftharpoons[k_{18}]{k_{18}} O_2^-(\text{cytoplasm})$	$k_{18}([O_2^-]_p - [O_2^-]_c)$	$k_{18} = < 0.01 \text{ s}^{-1}$
<i>NADPH oxidase:</i>		
19. $NADPH(\text{cytoplasm}) + 2O_2(\text{phagosome}) \rightarrow NADP^+(\text{cytoplasm}) + 2O_2^-(\text{phagosome})$	$\frac{V\alpha(1+\alpha)}{L+(1+\alpha)^2} \frac{[O_2]_p}{K_O + [O_2]_p}; \alpha = \frac{[NADPH]_c}{K_{NADPH}}$	$V = 288 \text{ }\mu\text{M s}^{-1}$ $L = 550$ $K_O = 1.5 \text{ }\mu\text{M}$ $K_{NADPH} = 60 \text{ }\mu\text{M}$

Fallbeispiel: Peroxidase in Leukozyten



- NAD(P)H-Konzentration oszilliert mit hoher Frequenz
- Konzentrationswellen werden ebenso beobachtet

Software

- CellDesigner (Kitano) - graphischer Entwurf
- Madonna (www.berkeleymadonna.com) - graphischer Entwurf
- COPASI (www.copasi.org) - Reaktionsgleichungen
- ProMot (Gilles) - graphischer Entwurf