

Modellierung und Simulation in der Biochemie

Ursula Kummer

Vorlesung 6

MCA

Übersicht

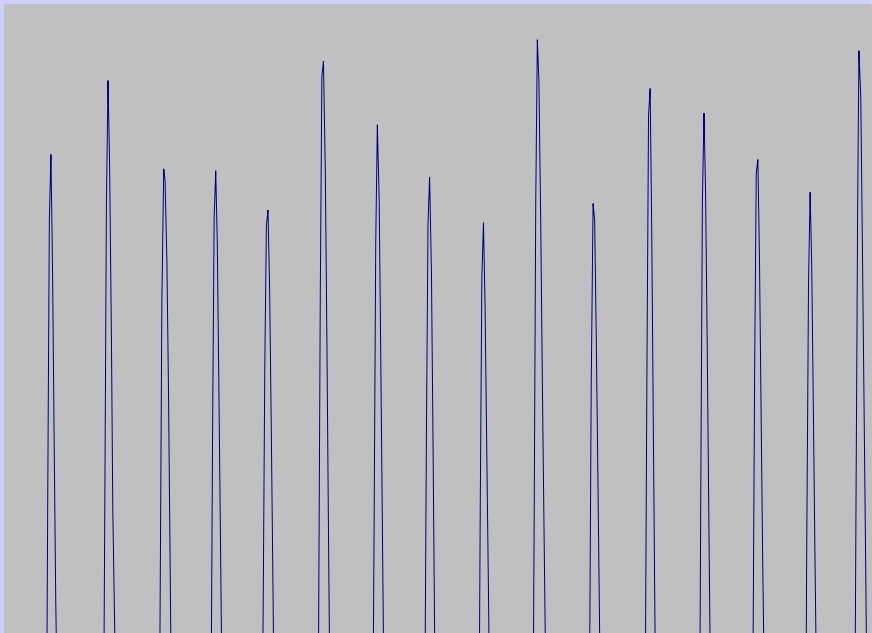
- kurze Wdh.
- MCA (Metabolic Control Analysis)

Mit Material von Edda Klipp (MCA)

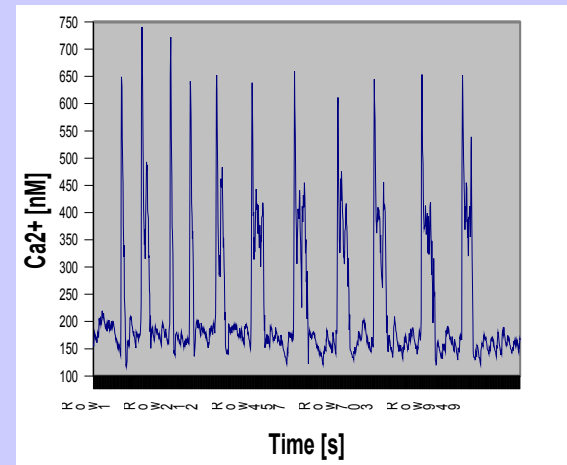
Example: Experimental Data

Concentration of calcium ions in hepatocytes during stimulation with a) phenylephrine and b) ATP

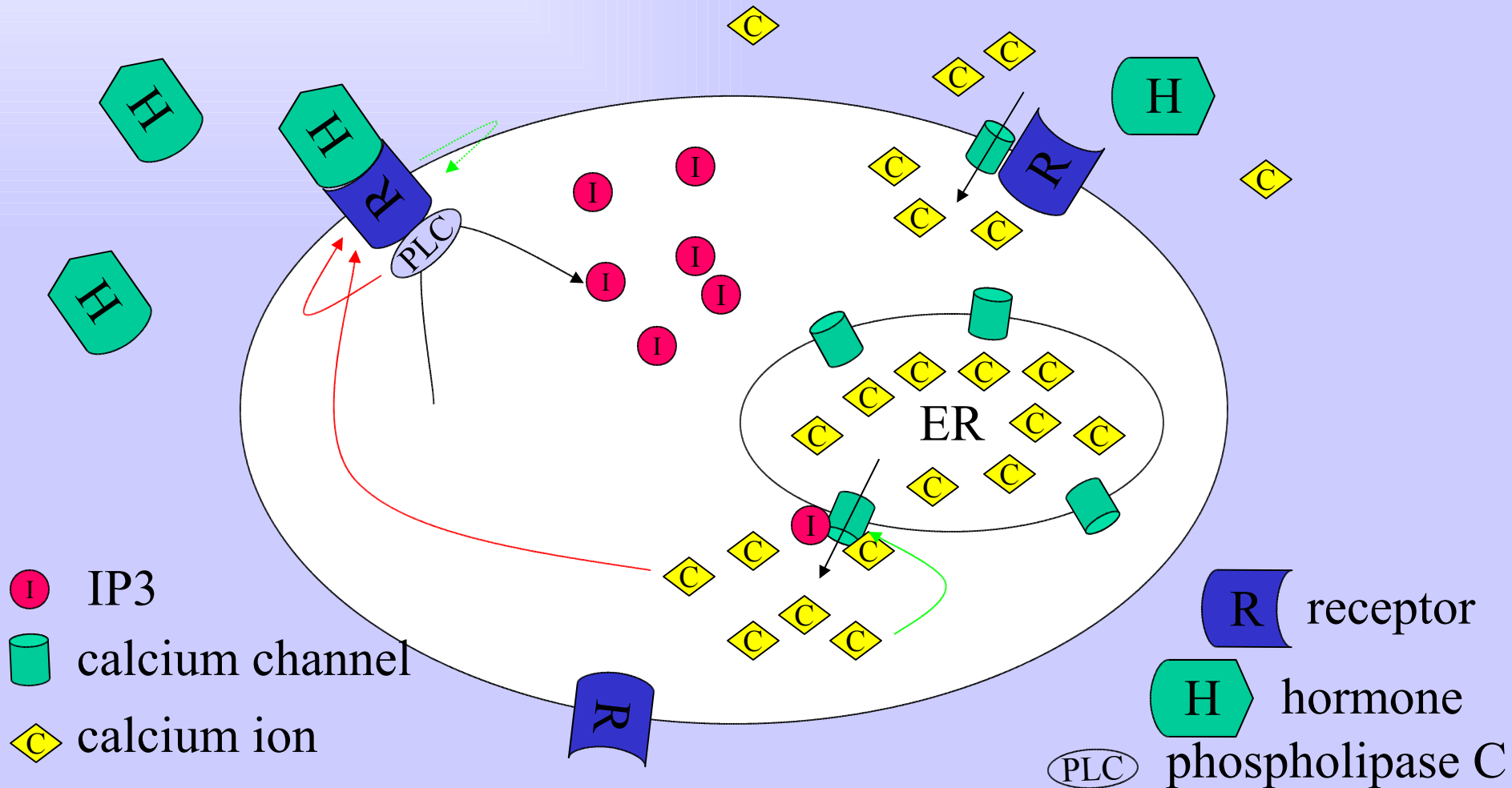
a)



b)



Schematic Overview



Receptor Oriented Calcium Model: General Description

$$[G_{\alpha}]' = Act - Deact$$

$$[PLC]' = Act_{PLC} - Deact_{PLC}$$

$$[Ca_{cyt}]' = +J_{ER,in} - J_{ER,out} + J_{PM,in} - J_{PM,out} + J_{Mito,in} - J_{Mito,out}$$

$$[Ca_{ER}]' = -J_{ER,in} + J_{ER,out}$$

$$[Ca_{Mito}]' = -J_{Mito,in} + J_{Mito,out}$$

The model takes into account negative feedbacks of active PLC and (indirectly) calcium on G_{α} activation. In addition, a receptor specific cooperativity in G_{α} activation, receptor activated PM channels, CICR, Ca-pumps, RaM and PTP. (Based on Kummer et al., Biophys.J., Vol. 79, 1188-95, 2000)

Receptor oriented calcium model

$$[G\alpha]' = k_1 + (k_2[G\alpha]) - k_3 \frac{[G\alpha][PLC]}{([G\alpha] + K_4)} - k_5 \frac{[G\alpha][Ca_{cyt}]}{([G\alpha] + K_6)}$$

$$[PLC]' = k_7[G\alpha] - k_8 \frac{[PLC]}{([PLC] + K_9)}$$

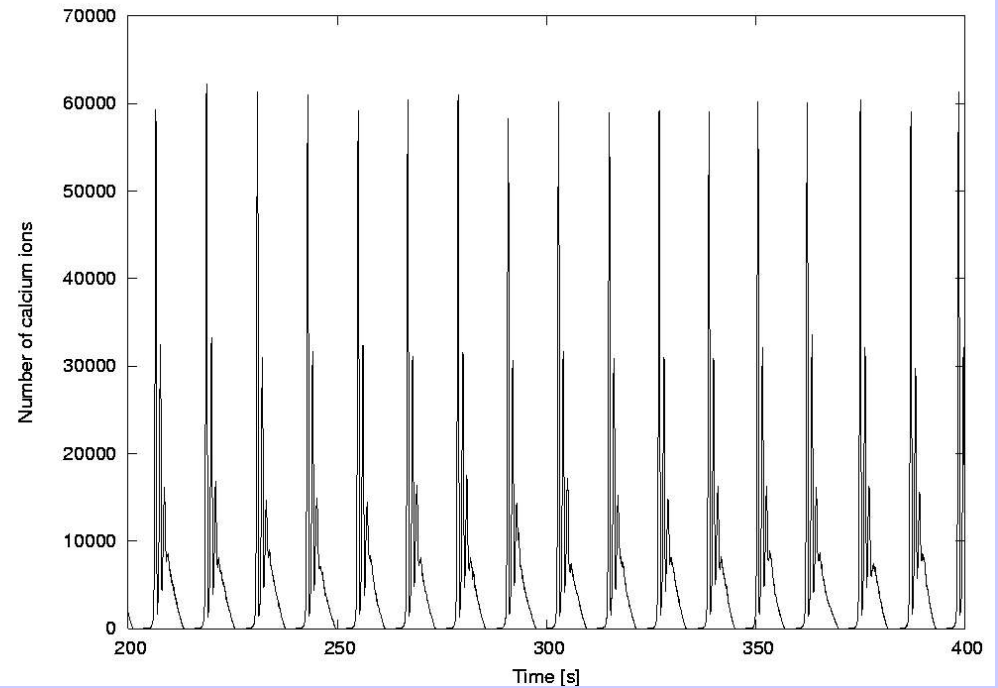
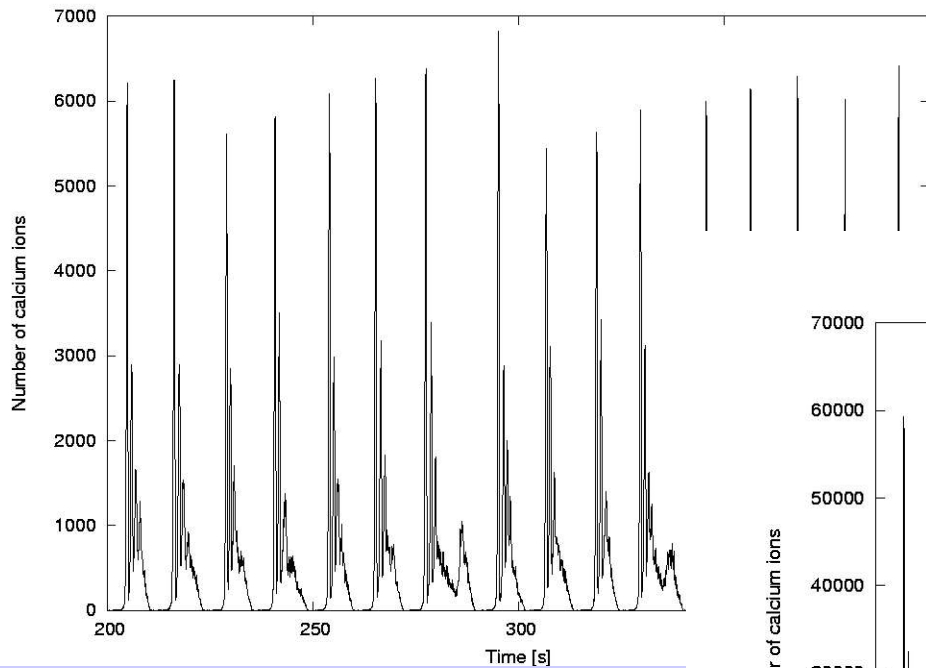
$$[Ca_{cyt}]' = (Ca_{ER} - Ca_{cyt}) * \frac{k_{10} * Ca_{cyt} * PLC^4}{PLC^4 + K_{11}^4} + k_{12} * PLC + k_{13} * i[G\alpha]$$

$$i - k_{14} \frac{[Ca_{cyt}]}{([Ca_{cyt}] + K_{15})} - k_{16} \frac{[Ca_{cyt}]}{([Ca_{cyt}] + K_{17})} - k_{18} \frac{[Ca_{cyt}]^n}{([Ca_{cyt}]^n + K_{19}^n)} + (Ca_{mit} - Ca_{cyt}) * k_{20} \frac{[Ca_{cyt}]}{([Ca_{cyt}] + K_{21})}$$

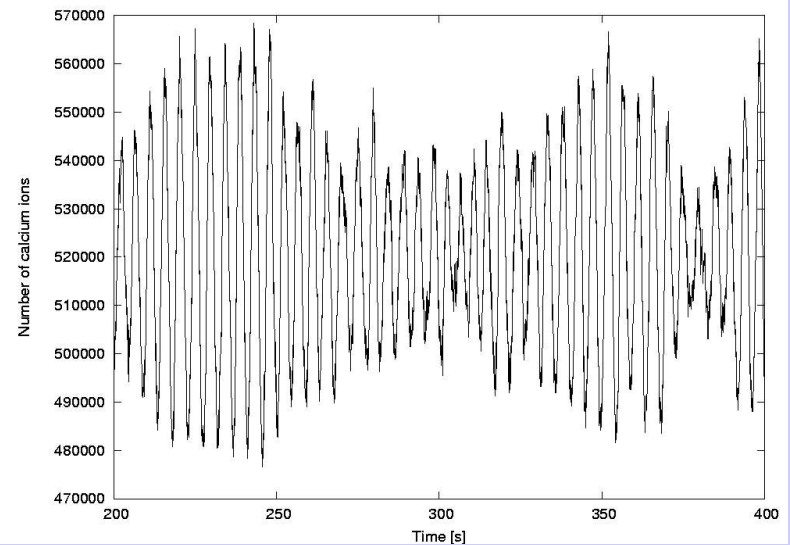
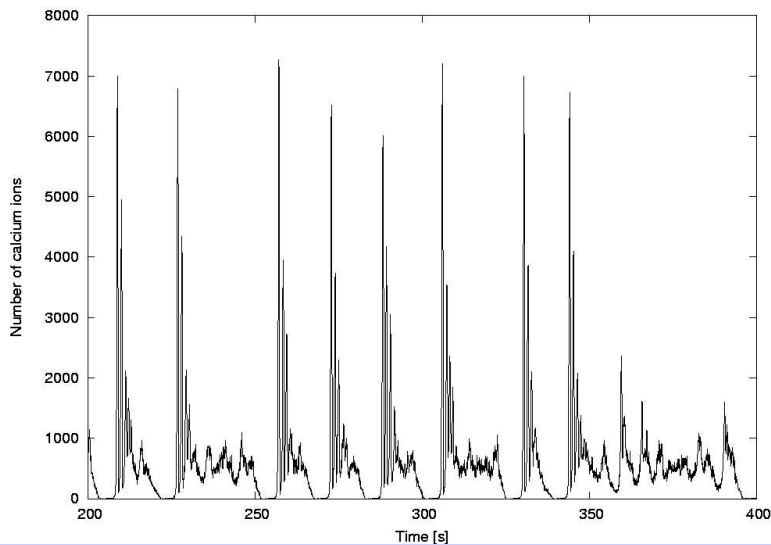
$$[Ca_{ER}]' = -(Ca_{ER} - Ca_{cyt}) * \frac{k_{10} * Ca_{cyt} * PLC^4}{PLC^4 + K_{11}^4} + k_{16} \frac{[Ca_{cyt}]}{([Ca_{cyt}] + K_{17})}$$

$$[Ca_{Mito}]' = k_{18} \frac{[Ca_{cyt}]^n}{([Ca_{cyt}]^n + K_{19}^n)} - (Ca_{mit} - Ca_{cyt}) * k_{20} \frac{[Ca_{cyt}]}{([Ca_{cyt}] + K_{21})}$$

Transition stochastic/deterministic



Stochastics does not only add noise....



Approaching a steady state!

Metabolische Kontrolltheorie

Zur ihrer Entwicklung führten Fragen wie:

- Viele Mechanismen und regulatorische Eigenschaften isolierter metabolischer Reaktionen sind bekannt – welchen quantitative Bedeutung haben sie für den Metabolismus *in vivo*?
- Welcher Schritt eines metabolischen Systems kontrolliert einen bestimmten Flux, welcher nicht?
- Welche Effektoren oder Modifikatoren haben den größten Einfluß auf die Reaktionsrate?

Beispiel: biotechnologische Produktion eines Stoffes, Steigerung der Umsatzrate
Frage: welches Enzym ist zu aktivieren, um den größten Effekt zu erzielen?

Beispiel: krankhafte Stoffwechselstörung, Überproduktion eines Stoffes
Frage: welche Reaktionen kann man modifizieren, um die Überproduktion gezielt zu drosseln?

Koeffizienten der Kontrolltheorie

Stoffwechselsysteme sind Netzwerke; ihr Gesamtverhalten beruht auf der Struktur des Netzes und den Eigenschaften der einzelnen Komponenten.

Es gibt zwei Typen von Koeffizienten : lokale und globale



Elastizitätskoeffizienten

quantifizieren die Empfindlichkeit einer Rate für die Änderung einer Konzentration oder eines Parameters

direkt, unmittelbar
(kein steady state)

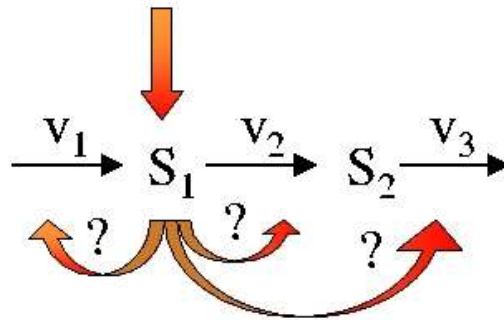
Kontrollkoeffizienten

Responsekoeffizienten

Quantitatives Maß für Änderung einer steady-state Variablen

Erreichen eines neuen steady states
Abhängig von Netzwerkstruktur

Lokal: Elastizitätskoeffizienten



Frage: Wie empfindlich (sensitiv) ist die Geschwindigkeit einer Enzymreaktion gegenüber kleinen Änderungen einer Metabolit-Konzentration?

Betrachten des Enzyms als isoliert,
Gesucht: unmittelbarer Effekt

$$\epsilon_{ki} = \left(\frac{S_i}{v_k} \frac{\Delta v_k}{\Delta S_i} \right)_{\Delta S_i \rightarrow 0} = \frac{S_i}{v_k} \frac{\partial v_k}{\partial S_i} = \frac{\partial \ln v_k}{\partial \ln S_i}$$

Elastizitätskoeffizient der
Reaktion k bezüglich des
Metaboliten S_i

Parameterelastizität

ε -Elastizitäten enthalten die Ableitungen bezüglich der Metabolitkonzentrationen (einer Variablen!).

π -Elastizitäten enthalten die Ableitungen bezüglich der anderen Parameter (kinetischer Konstanten, Enzymkonzentration,...)

$$\pi_{km} = \frac{\partial \ln v_k}{\partial \ln p_m}$$