

Modellierung und Simulation in der Biochemie

Ursula Kummer

Vorlesung 9

Dynamik 1

Übersicht

- Schaltverhalten als einfache Dynamik
- Bestimmung des steady-state
- Einführung nichtlineare Dynamik:
Oszillationen, Chaos, Phasenplots
- Beispiele

Dynamik allgemein

- Sicher einer der schwammigsten Begriffe überhaupt :-)
- Im weitesten Sinne bezeichnet er die zeitliche Entwicklung eines Systems und daher genau das, was wir bei der Simulation eh' beobachten
- Ein weites Feld innerhalb der Dynamik ist die nichtlineare Dynamik, die sich mit den Fällen beschäftigt, in denen stark nichtlineares Verhalten auftritt, z.B. Oszillationen, Chaos

Kinetische Schalter

- Verschiedenste theoretische Modelle sind in der Biochemie realisiert
- Im Metabolismus gibt es solche Elemente, um tatsächliches Schalten unter bestimmten Bedingungen zu realisieren.
- Im Prinzip ist allosterisches Verhalten ein Ansatz für ein “weiches” Schalten

Clock Reactions

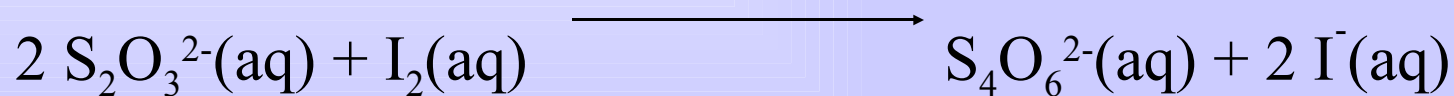
- Sind dadurch charakterisiert, daß ein plötzlicher Wechsel der Zustände nach einer bestimmten, wohldefinierten Zeit erfolgt.
- In der Chemie z.B. ein Farbumschlag.
- Die Kinetik wird häufig durch auftretende Konkurrenzsituationen bestimmt.
- Beliebte “Show”-Experimente. “Treat ‘em to Tchaikovsky”

Clock Reactions

Die Ioduhr:

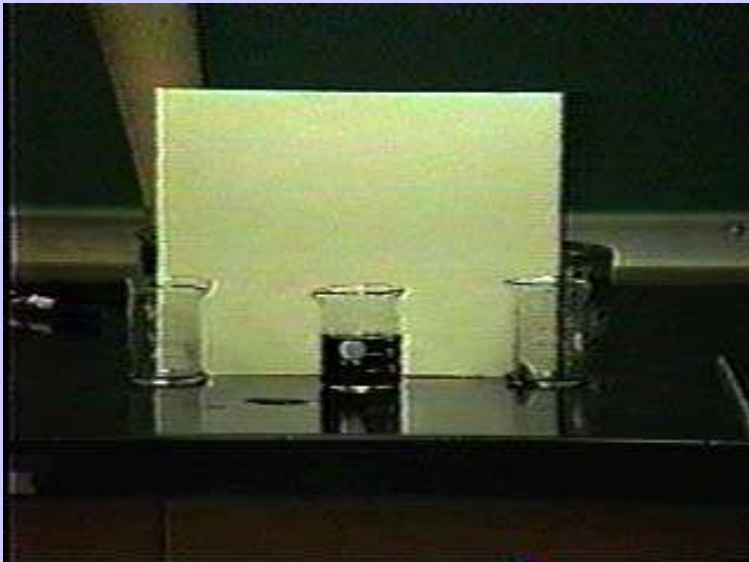
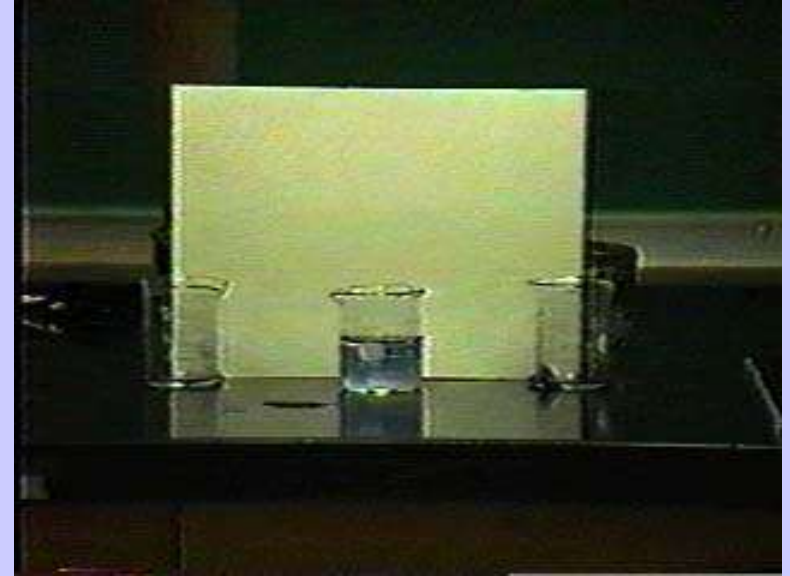
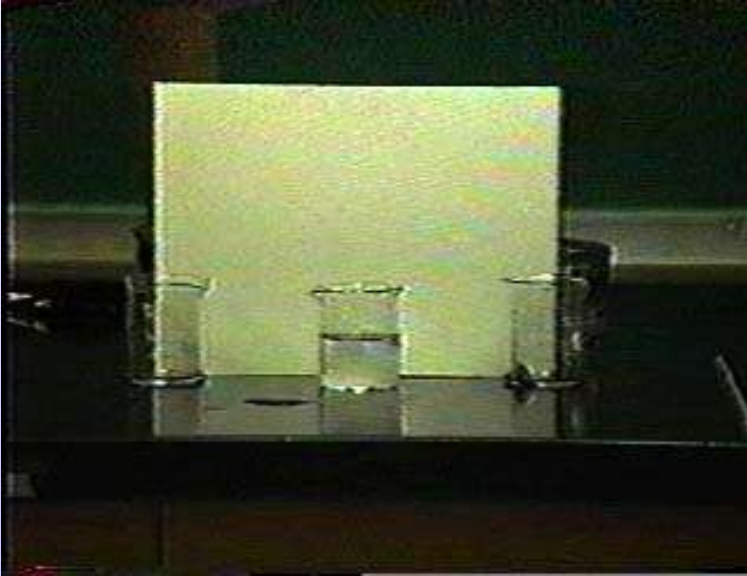


- Kleine Menge $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$:



- Die Produktion von I_2 ist langsam im Vergleich zur zweiten Reaktion
- Iod und Iodid bilden I_3^- , welches durch beigegebene Stärke sichtbar gemacht ist.

Clock Reactions

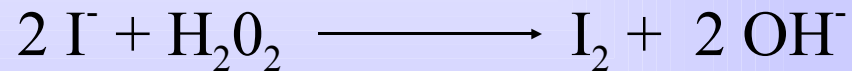


Die Ioduhr:

Der Farbumschlag passiert sehr schnell und die Zeit bis zum Umschlag läßt sich ganz genau berechnen.

Enzymatische Ioduhr

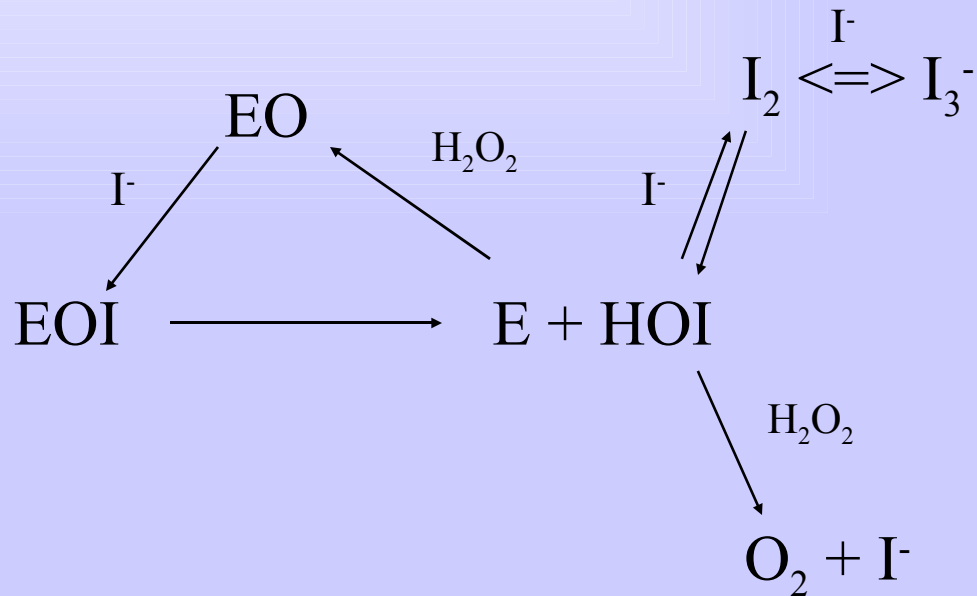
- Peroxidasen katalysieren die Oxidation von Iodid:



- Verfolgt man die Entstehung des Iods, so kann dieses sich auch wie in der klassischen Ioduhr verhalten, d.h. die Konzentration bleibt über lange Zeit null und steigt dann schnell an.
- Die Reaktion spielt physiologisch eine große Rolle bei der Iodierung von Thyroglobulin und bei cytotoxischen und antibakteriellen Reaktionen

Enzymatische Ioduhr

Mechanismus:



Der Mechanismus wurde mittels Computersimulation aufgeklärt. Wichtig ist es die richtige Abstraktionsebene zu treffen!

Bestimmung des Steady States

Der steady state ist definiert über

$$\underline{x}_{ss}' = \underline{0}$$

Für ein lineares inhomogenes Dgl.-Gleichungssystem resultiert dieses in einem linearen inhomogenen algebraischen Gleichungssystem

$$\underline{A}\underline{x}_{ss} + \underline{j} = \underline{0}$$

Dieses ist relativ leicht lösbar

-> Im linearen System gibt es immer nur einen steady state, der phänomenologisch dem stationären Zustand (Fließgleichgewicht) entspricht.

Analyse linearer Systeme

Aufstellen des linearen inhomogenen Dgl-Systems

$$\underline{\mathbf{x}}' = \underline{\mathbf{A}} \underline{\mathbf{x}} + \underline{\mathbf{j}}$$

Die Matrix $\underline{\mathbf{A}}$ ist die Matrix der Geschwindigkeitskonstanten.
Der Vektor $\underline{\mathbf{j}}$ ist der Vektor der konstanten Zuflüsse.

Definition des stationären Zustandes (ss = steady state):

$$\underline{\mathbf{x}}'_{\text{ss}} = \underline{\mathbf{0}}$$

Liefert ein lineares inhomogenes algebraisches Gleichungssystem

$$\underline{\mathbf{A}} \underline{\mathbf{x}}_{\text{ss}} + \underline{\mathbf{j}} = \underline{\mathbf{0}}$$

Analyse linearer Systeme

- Lineare Systeme können immer exakt gelöst werden.
- Das inhomogene System wird dazu in ein homogenes überführt:

Einführung von Relativkoordinaten:

$$\underline{y} = \underline{x} - \underline{x}_{ss}$$

$$\Rightarrow \underline{x} = \underline{x}_{ss} + \underline{y}$$

Eingesetzt in das inhomogene System liefert:

$$\begin{aligned}\underline{y}' &= \underline{A}(\underline{x}_{ss} + \underline{y}) + \underline{j} \\ &= \underline{A}\underline{x}_{ss} + \underline{A}\underline{y} + \underline{j}\end{aligned}$$

da $\underline{A}\underline{x}_{ss} + \underline{j} = \underline{0}$ folgt

$$\underline{y}' = \underline{A}\underline{y}$$

Analyse nichtlinearer Systeme

Ein nichtlineares System wird beschrieben durch

$$\underline{x}' = \underline{f}(\underline{x})$$

Der Unterschied zu den linearen Systemen mit $\underline{x}' = A\underline{x}$ liegt darin, dass die Matrix A nun nicht mehr konstant ist, sondern eine Funktion von \underline{x} ist:

$$\underline{x}' = \underline{A}(\underline{x})\underline{x}$$

Um das System zu beschreiben, müßte man das nichtlineare Gleichungssystem lösen, was aber im allgemeinen nicht möglich ist. Daher kommen Näherungsverfahren in's Spiel.

Analyse nichtlinearer Systeme

Newton-Verfahren zur Bestimmung des kritischen Punktes:

$$\mathbf{x}_{ss}' = 0$$

Durch Entwicklung einer Taylorreihe um einen Startwert \mathbf{x}_0 ergibt sich:

$$f(\mathbf{x}_0 + \mathbf{h}) = f(\mathbf{x}_0) + \mathbf{h}f'(\mathbf{x}_0) + 1/2\mathbf{h}^2f''(\mathbf{x}_0) \dots\dots$$

Nun sei der Funktionswert an der gesuchten Stelle = 0

$$\Rightarrow \mathbf{h} = - f(\mathbf{x}_0)/f'(\mathbf{x}_0)$$

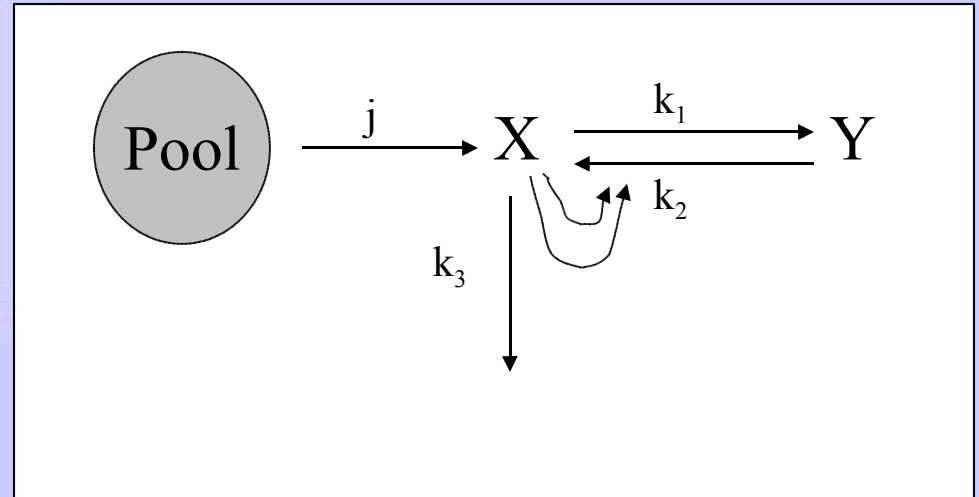
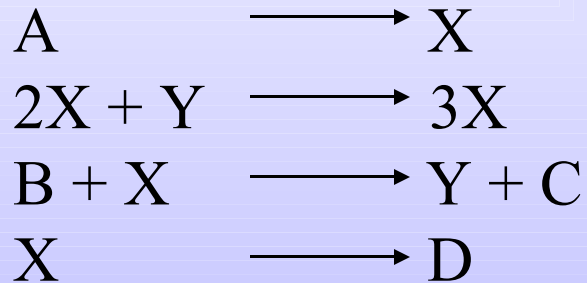
Man erhält das neue \mathbf{x} durch die Vorschrift:

$$\mathbf{x} = \mathbf{x}_0 + \mathbf{h} = \mathbf{x}_0 - f(\mathbf{x}_0)/f'(\mathbf{x}_0)$$

$$\text{Iterationsverfahren: } \mathbf{x}^{(k+1)} = \mathbf{x}^{(k)} - f(\mathbf{x}^{(k)})/f'(\mathbf{x}^{(k)})$$

Stark nichtlineare Systeme

Der Brusselator (Prigogine):



A,B,C als konstant angenommen.

Systemgleichungen:

$$dX/dt = j - k_1 * X + k_2 * X^2 * Y - k_3 * X$$

$$dY/dt = + k_1 * X - k_2 * X^2 * Y$$

Stabilitätsbetrachtungen

Es wird untersucht, wie sich das System in unmittelbarer Nachbarschaft des krit. Punktes verhält.

Der kritische Punkt ist definiert als $\underline{x}'_{\text{krit.}} = \underline{0}$

Das führt zu dem nichtlinearen Gleichungssystem $\underline{f}(\underline{x}_{\text{krit.}}) = \underline{0}$

Im Unterschied zu linearen Systemen können damit mehrere krit. Punkte auftreten.

Betrachtung des 1-dim. Falles: x_0 mit $f(x_0) = 0$

Ansatz:

Taylorentwicklung um die Nachbarschaft eines krit. Punktes $x_0 + h$

$$f(x_0 + h) = f(x_0) + (df/dx)_{x_0} * h + 1/2 * (d^2f/dx^2)_{x_0} * h^2 + \dots$$

Stabilitätsbetrachtungen im mehrdimensionalen Raum

\underline{x}_0 mit $\underline{f}(\underline{x}_0) = \underline{0}$

Taylorentwicklung um $\underline{x}_0 + \underline{h}$:

mit $f_k(\underline{x}_0 + \underline{h}) = f_k(\underline{x}_0) + \sum (\delta f_k / \delta x_l)_{x_0} * h_l + \dots$

Ergibt sich $\underline{f}(\underline{x}_0 + \underline{h}) = \underline{f}(\underline{x}_0) + \underline{J}_0 * \underline{h} + \dots$

Mit der Jacobi-Matrix \underline{J}_0

Damit ist am kritischen Punkt : $\underline{f}(\underline{x}_{\text{krit}} + \underline{h}) = \underline{J}_{\text{krit.}} * \underline{h}$

Mit $\underline{h} = \underline{x} - \underline{x}_{\text{krit.}}$ folgt $\underline{x}' = \underline{f}(\underline{x}) = \underline{J}_{\text{krit.}} * \underline{h} = \underline{h}'$

\underline{h} kann als Störvektor angesehen werden.

Stabilitätsbetrachtungen im mehrdimensionalen Raum

Die Gleichung $\underline{h}' = \underline{J}^* \underline{h}$ hat immer eine triviale Lösung:

$$\underline{h}(t) = 0$$

Diese ist jedoch uninteressant, da es natürlich keine zeitliche Entwicklung der Störung gibt, wenn überhaupt nicht gestört wird.

Weitere Lösungen sind durch $\Sigma = w_j e^{\lambda_j t}$ gegeben.

Diese beschreiben das zeitliche Verhalten der Störung in der Umgebung des kritischen Punkts.

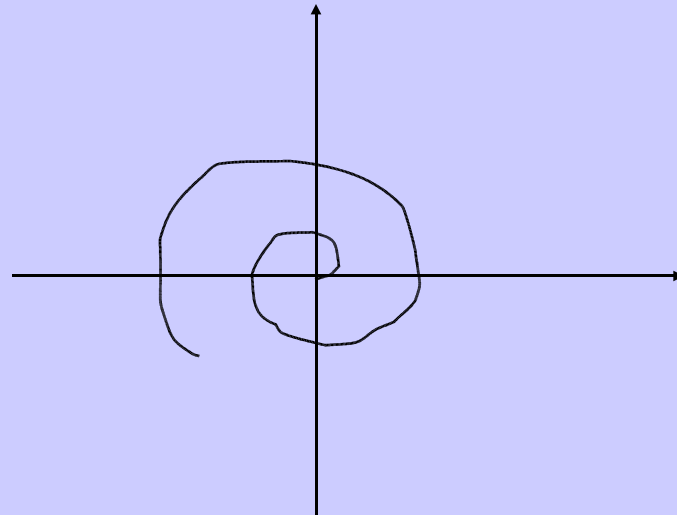
Dabei kann λ_k reell sein oder konjugiert komplex, wobei für die Stabilität nur der Realteil entscheidend ist.

Ist λ positiv, dann verstärkt sich die Störung

Ist λ negativ, dann liegt eine Dämpfung der Störung vor

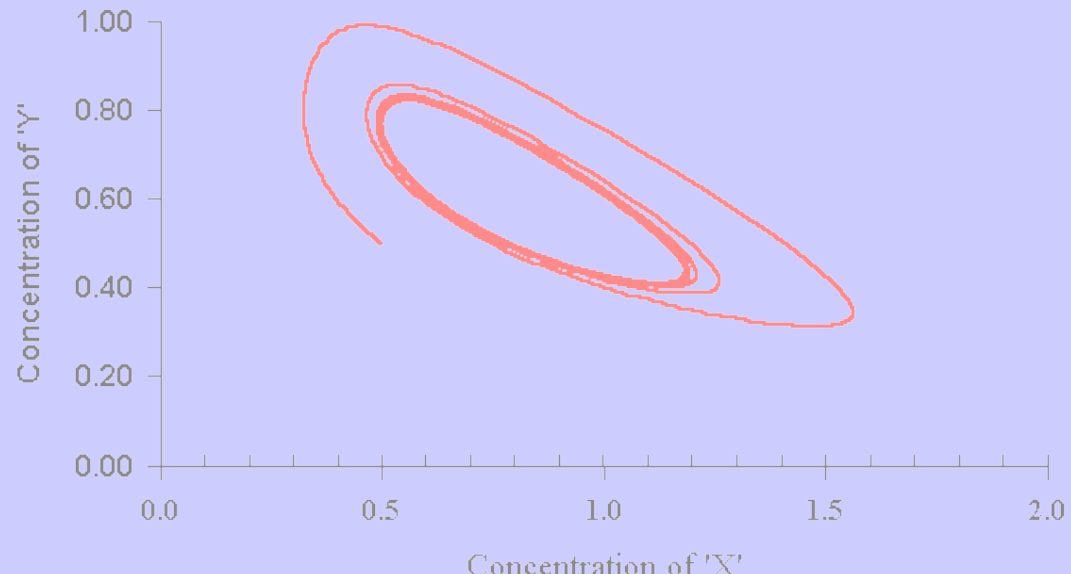
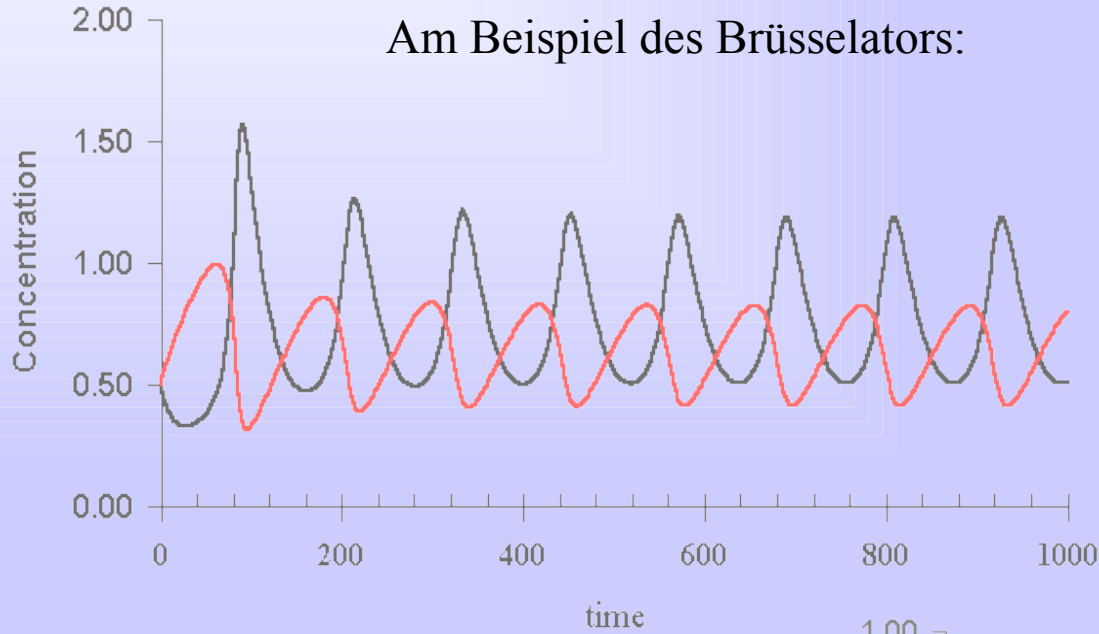
Brennpunkte

- Brennpunkt: Trajektorien haben um den Brennpunkt einen Drehsinn
 - stabiler Brennpunkt (SB für $n \pm i\omega$): Einschwingen des Systems in den kritischen Punkt
 - instabiler Brennpunkt (IB für $p \pm i\omega$): Entfernen des Systems vom kritischen Punkt und Stabilisierung in einem Grenzzyklus (Bei Stabilität im Großen)



Der Phasenraum:

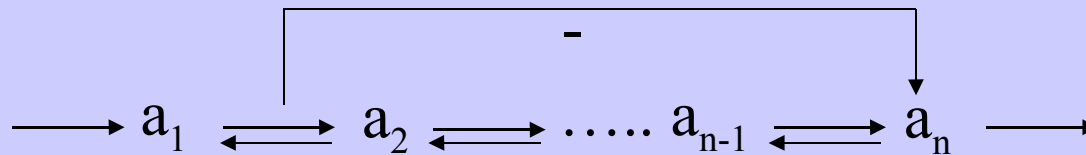
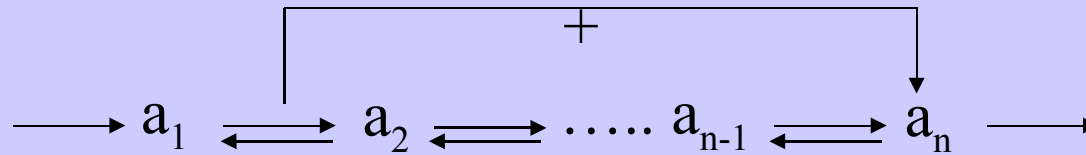
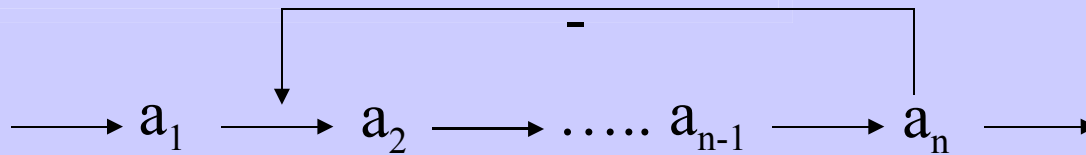
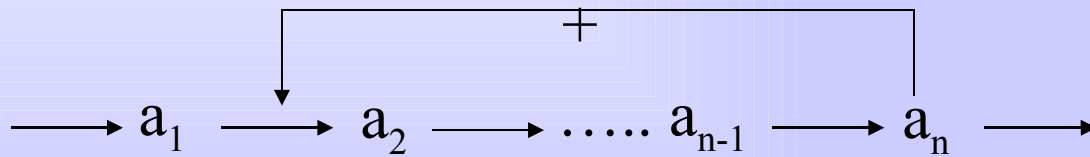
Am Beispiel des Brusselators:



Wann gibt es Oszillationen?

Goldene Regel:

Immer dann, wenn ein feedback existiert,
der nicht unmittelbar ist.



Hopf-Bifurkationen

Übergang von einem stationären in einen
oszillierenden Zustand (später verallgemeinert)
- E. Hopf, 1942

Immer dann, wenn

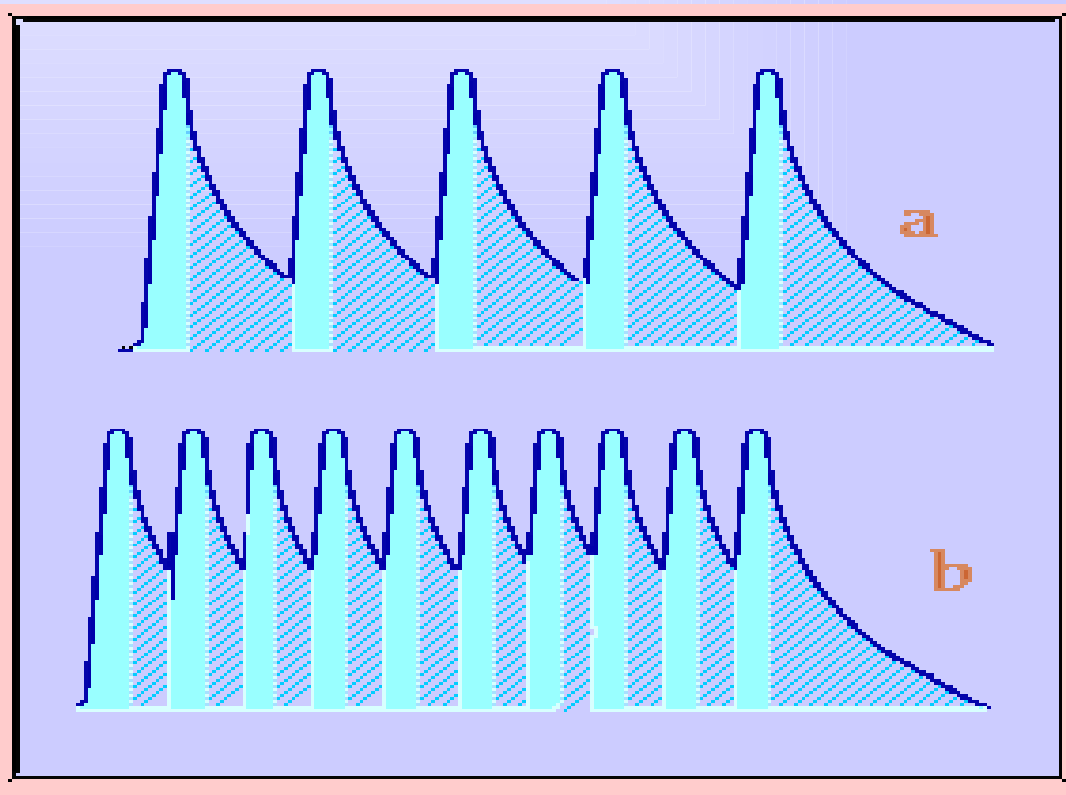
- sich das System gerade noch im stationären Zustand befindet
- die Jacobi-Matrix am stationären Zustand ein Paar rein imaginärer Eigenwerte besitzt, so daß oszillierende Lösungen auftreten

Dynamik in der Biochemie

- Konzept des Fließgleichgewichts in vielen Fällen falsch
- Lebende Systeme sind dynamisch, d.h. ihre Komponenten verändern sich stark mit der Zeit
- Beispiel: Oszillationen in der Konzentration von Metaboliten im Organismus werden häufig gefunden
- Musterbildung hat ebenfalls dynamische Ursachen

Oszillationen in der Biochemie

Einige Beispiele:



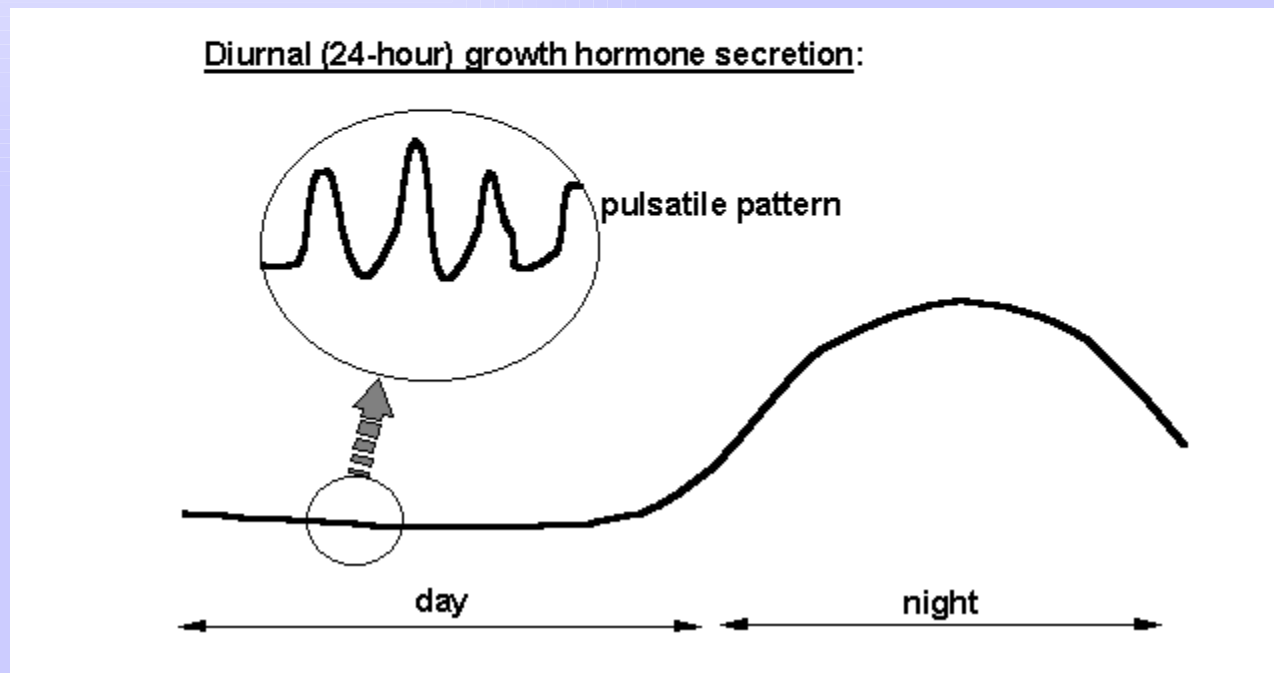
Nervensignale:

Ein Teil der Information wird in der Frequenz des Signals (der Oszillation) codiert.

Wird der Auslöser stärker, erhöht sich die Frequenz.

Oszillationen in der Biochemie

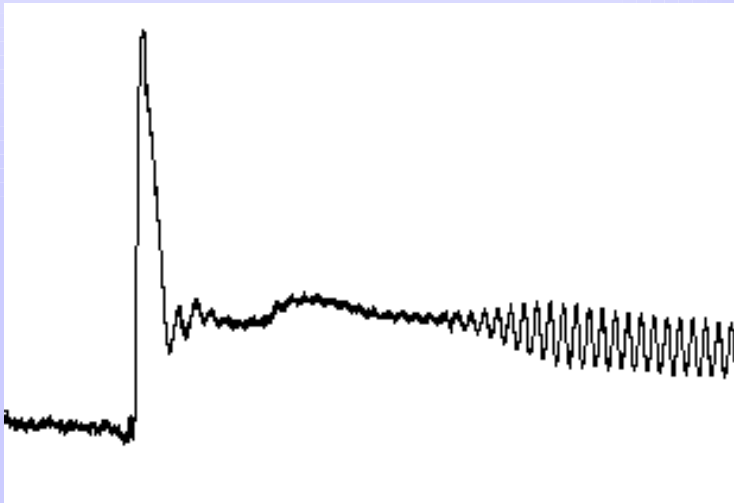
Einige Beispiele:



Auch in der Frequenz von Hormonoszillationen ist Information codiert.

Oszillationen in der Biochemie

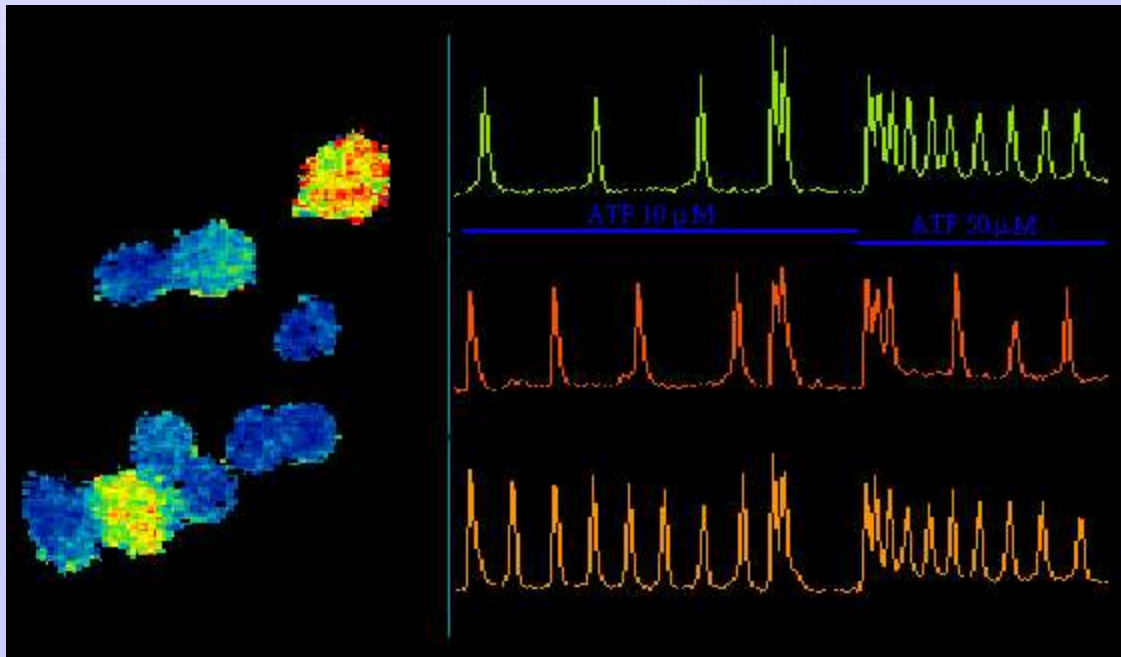
Einige Beispiele:



Intermediate der Glykolyse
oszillieren unter bestimmten
Bedingungen.
Nutzen noch unbekannt.

Oszillationen in der Biochemie

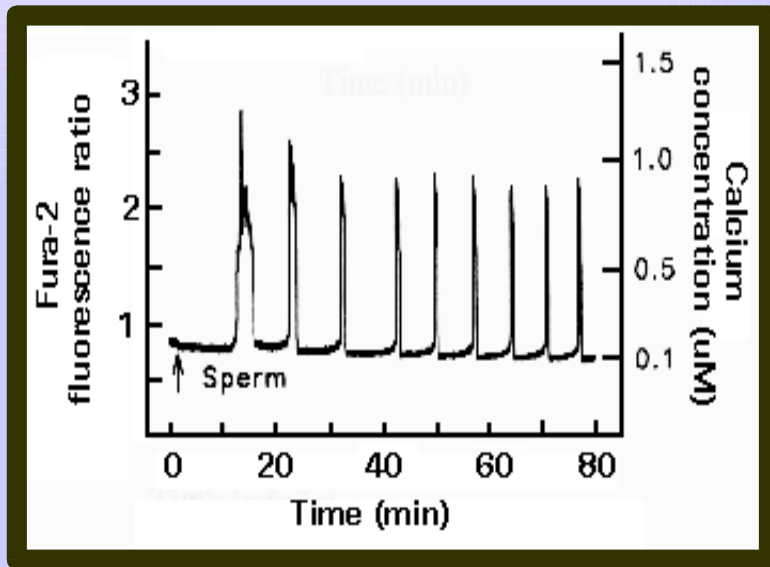
Einige Beispiele:



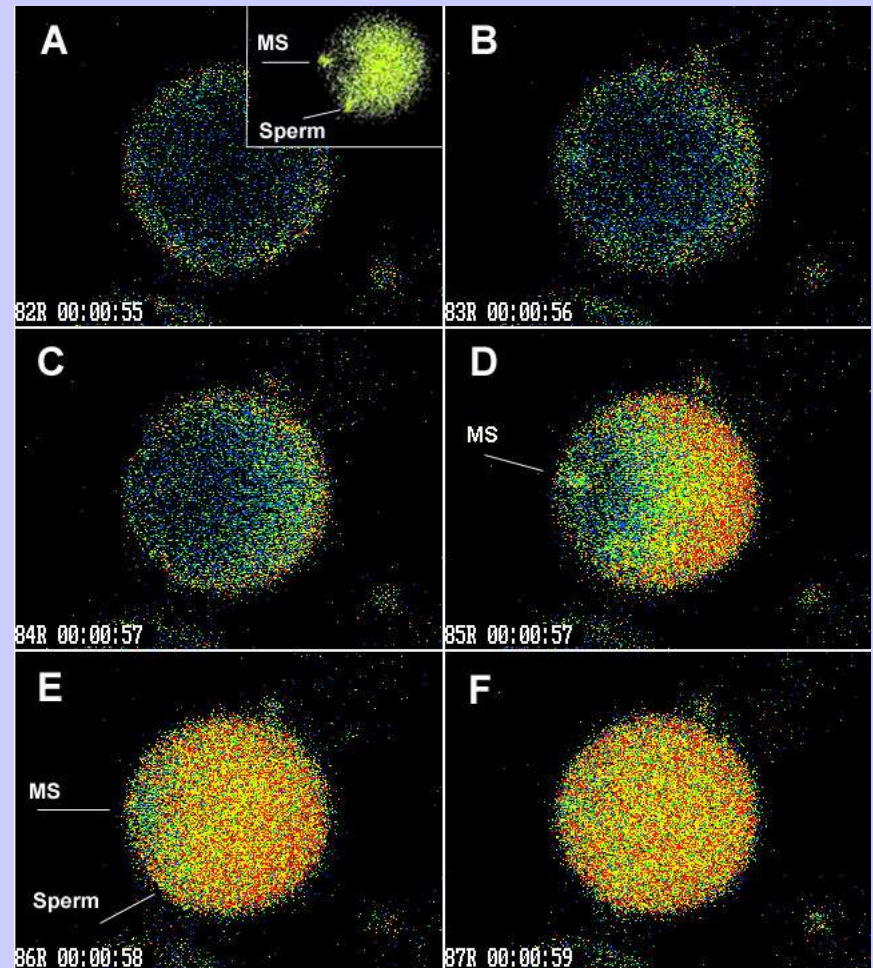
Calciumoszillationen codieren ebenfalls Information.

Oszillationen in der Biochemie

Fertilisation von Eizellen (Maus)



Kline D., Theriogenology, 1996, vol. 45, 81-90

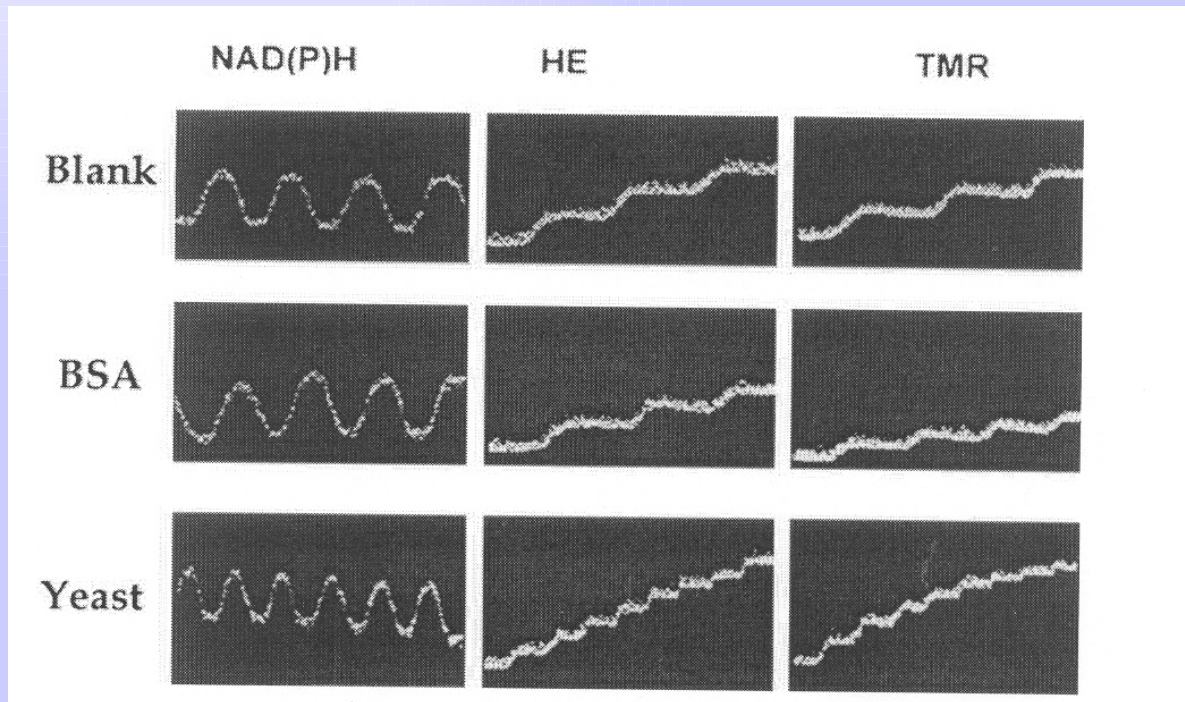


Chris Fox (www.kent.edu/projects/cell)

Beispiel: Aktivierung von Neutrophilen

- NAD(P)H kann aufgrund seiner Eigenfluoreszenz direkt gemessen werden
- Fluoreszierende, spezifische Marker gibt es für Calcium, Sauerstoffradikale, Protonen
- Hoch-zeitauflösende Mikroskopie ermöglicht Bilder im ms-Abstand
 - > Beobachtung: Metabolitkonzentrationen oszillieren und die Frequenz dieser Oszillationen steigt bei der Aktivierung der Leukozyten

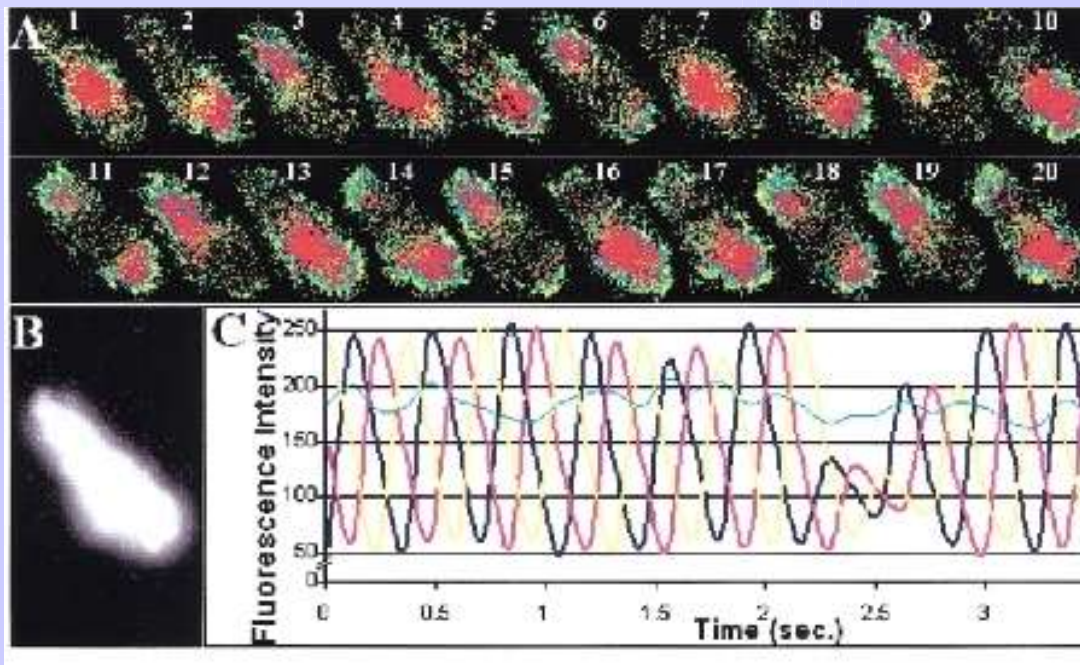
Beispiel: Aktivierung von Neutrophilen



Superoxid-
produktion

Andere ROS

Beispiel: Aktivierung von Neutrophilen



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

Software zur Bestimmung des steady states

Gepasi (www.gepasi.org) und in Zukunft Copasi (www.copasi.org) bieten Newton-Verfahren zur Bestimmung des steady states

