

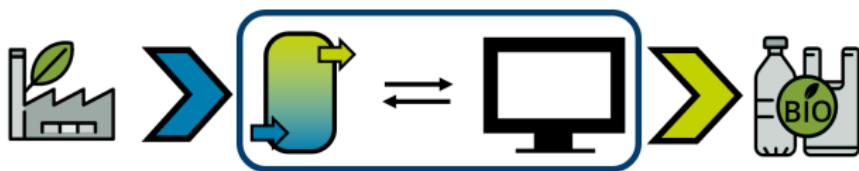
Enzym-Kaskaden-Analyse

Parameterbestimmung und Fehlerfortpflanzung

Antonia Berger

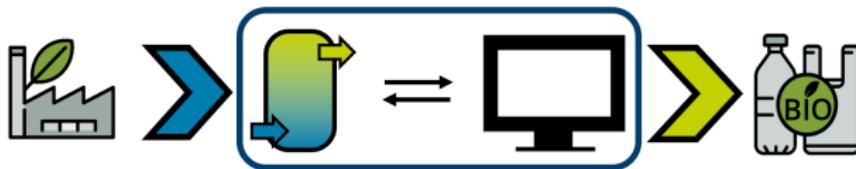
17. November 2025

"Was bisher geschah"



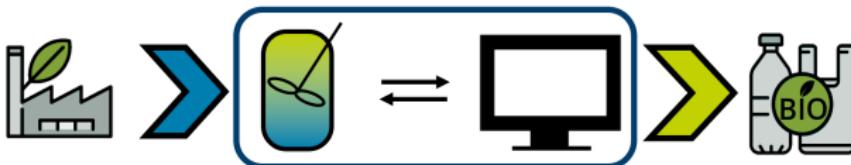
- Modellierung nicht linearer Austauschraten zwischen flüssig-flüssig Phasen
- Rechnen von Austauschraten und Reactionen im equilibrierten Zustand

Überblick



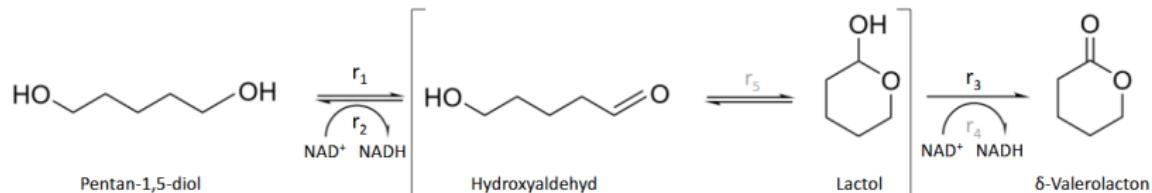
- Enzymkinetik Modellierung in CADET
- Parameterbestimmung unter Berücksichtigung von Messfehlern
- PioReactor

Überblick



- Enzymkinetik Modellierung in CADET
- Parameterbestimmung unter Berücksichtigung von Messfehlern
- PioReactor

Modellierung der Enzymkinetik



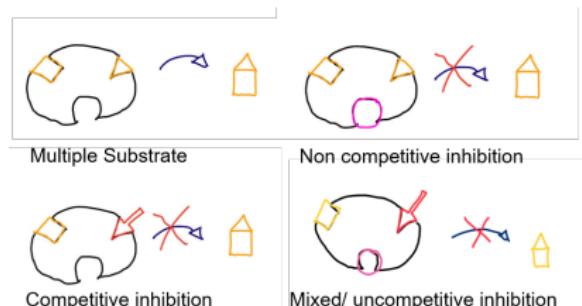
$$r_1 = \frac{V_{max1}[PD][NAD]}{(K_{m11} + [PD])(K_{m12} + [NAD])}$$

$$r_2 = \frac{V_{max2}[NADH][HD]}{(K_{m21}(1 + \frac{[PD]}{K_i}) + [HD])(K_{m22} + [NADH])}$$

$$r_3 = \frac{V_{max3}[HD][NAD]}{(K_{m31} + [HD])(K_{m32} + [NAD])}$$

Modellierung der Enzymkinetik

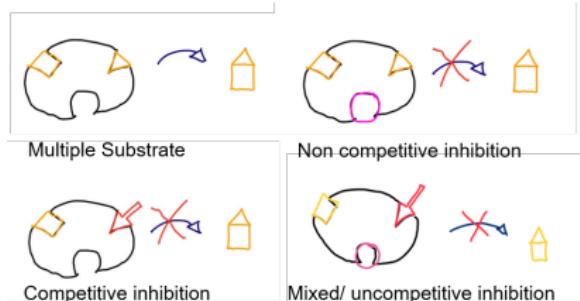
- Multi Substrat Michaelis-Menten Kinetik
- Verschiedene Inhibitor Typen
- In CADET implementiert
 - In verschiedenen Pioprozesse anwendbar
 - Verwendbar mit anderen Reaktionsmodellen
 - Sensitivitätsanalyse möglich



$$\nu_j = \nu_{\max,j} \prod_{i=1}^{N_{\text{sub},j}} \nu_{i,j} = \nu_{\max,j} \prod_{i=1}^{N_{\text{sub},j}} \frac{c_{i,j}}{K_{M_{i,j}} + c_{i,j}}$$

Modellierung der Enzymkinetik

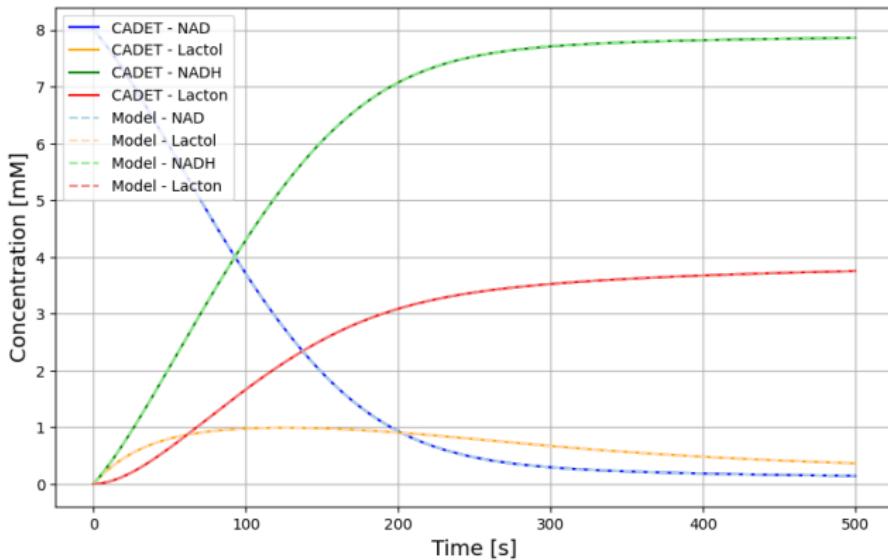
- Multi Substrat Michaelis-Menten Kinetik
- Verschiedene Inhibitor Typen
- In CADET implementiert
 - In verschiedenen Pioprozesse anwendbar
 - Verwendbar mit anderen Reaktionsmodellen
 - Sensitivitätsanalyse möglich



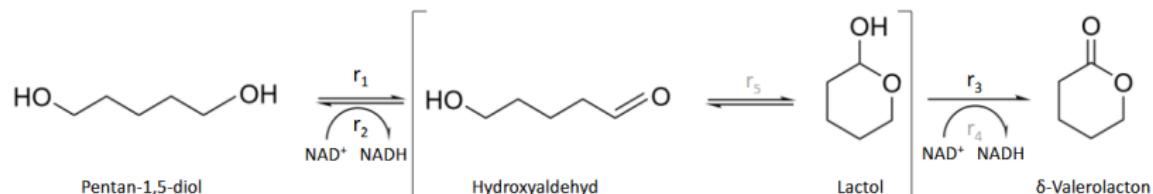
Zum Beispiel: Kompetitive Inhibitor

$$\nu_{i,j} = \frac{c_{i,j}}{K_{M_{i,j}} \left(1 + \sum_{k \in \mathcal{I}_{i,j}} \frac{c_k}{K_{l_k}^c} \right) + c_{i,j}}$$

Modellierung der Enzymkinetik



Parameterbestimmung

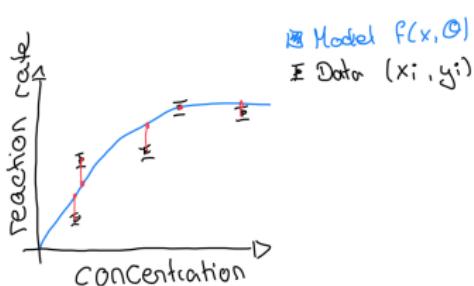


- Mit Julian zusammen
- Gegeben Roh-Daten von Enzymkinetik Experimenten
- Analyse von der Parameterbestimmung mit berücksichtigung Messfehlern

Frage: Wie gut sind meine Parameterbestimmungen unter Berücksichtigung von Messfehlern?

Parameterschätzung aus kinetischen Daten

Experimentaler Auflauf



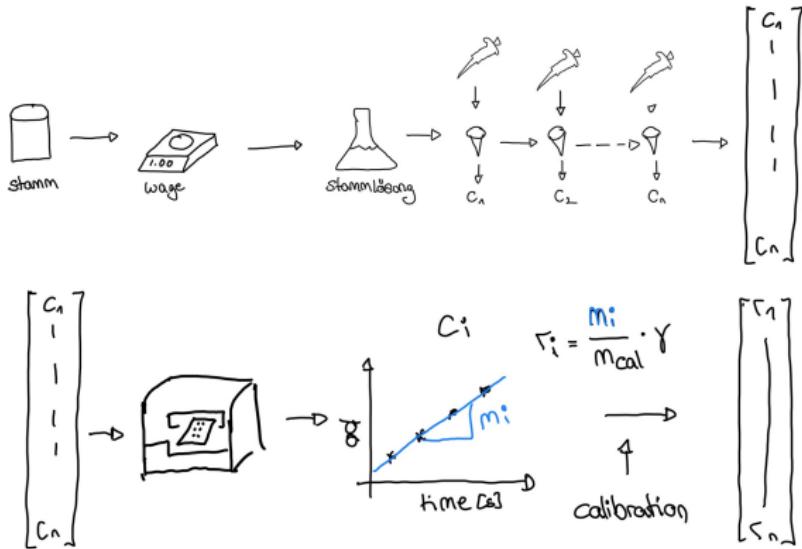
$$\min_{\theta} \sum_i \left(\frac{f(c_i, \theta) - r_i}{\sigma_i} \right)^2$$

- c_i : Konzentrationsmessung zum Zeitpunkt i
- $f(c_i, \theta) = \frac{c_i \cdot V_{max}}{c_i + K_m}$: Modelfunktion
- $\theta = (V_{max}, K_m)$: Parameter
- σ_i : Standardabweichung der Messung

Beobachtung

Durch den Experimenten Aublauf können verschiedene Arten von Messfehlern auftreten.

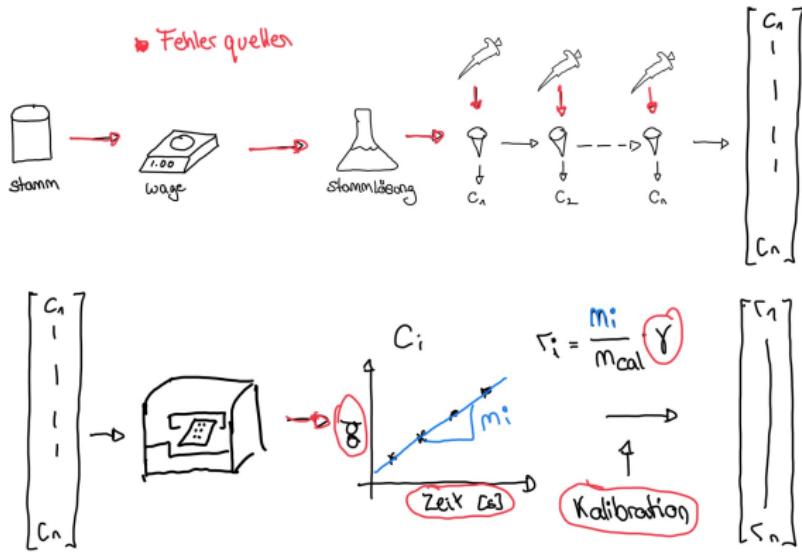
Berechnung von Reaktionsraten



Raten Berechnung

$$r = A[U/mg] = \frac{m_{od}[A_{340}/s] \cdot 60s/min \cdot \phi_{well} \cdot \phi_{prod}}{m_{cal}[A_{340}\mu/M] \cdot c_{prod}[mg/L]}$$

Berechnung von Reaktionsraten



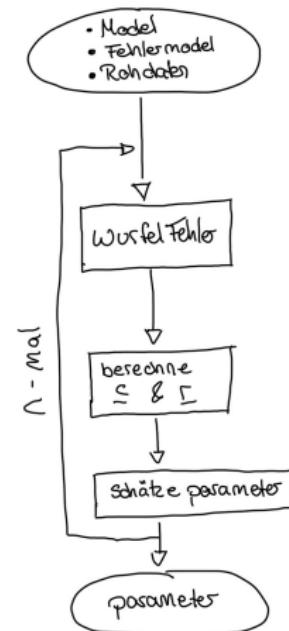
Raten Berechnung

$$r = A[U/mg] = \frac{m_{od}[A_{340}/s] \cdot 60s/min \cdot \phi_{well} \cdot \phi_{prod}}{m_{cal}[A_{340}\mu/M] \cdot c_{prod}[mg/L]}$$

Fehler Berücksichtigung

Ansatz

- Fehler kategorisiert
 - Pipettierfehler → Konzentrationsfehler
 - Messfehler im Plate Reader → Fluoreszenzfehler und Zeitfehler
- Annahme: Fehler in einer Kategorie sind normalverteilt und unabhängig
- Parameterbestimmung aus Rohdaten wird der Workflow mit den jeweiligen Fehlern nachgebildet
- Monte Carlo Simulation zur Fehlerfortpflanzung



Ergebnisse Reaction 1 und 3

Ergebnisse Reaction 2

Simulationsergebnisse mit geschätzten Parametern

Nächste Schritte

- Ergebnisse analysieren diskutieren und adaptieren
 - Sind die Fehlerannahmen realistisch?
 - Sind die Fehlergrößen realistisch?
 - Mehrdimensionale Parameterabschätzung
- Enzymaktivierung integrieren

AUSBLICK: PioReactor

Ziel: Messen, Modellieren, Regeln in CADET
mit Model Predictive Control und Moving Horizon Estimation

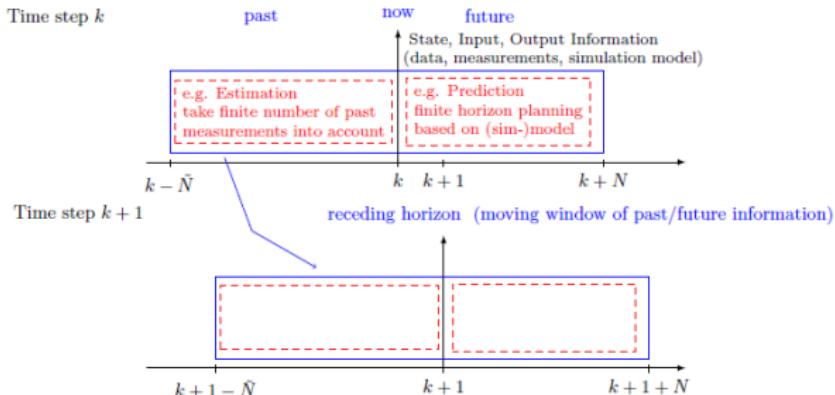


Abbildung: Aus Vorlesungsskript siehe [1]

AUSBLICK: PioReactor

Ziel: Messen, Modellieren, Regeln in CADET
mit Model Predictive Control und Moving Horizon Estimation

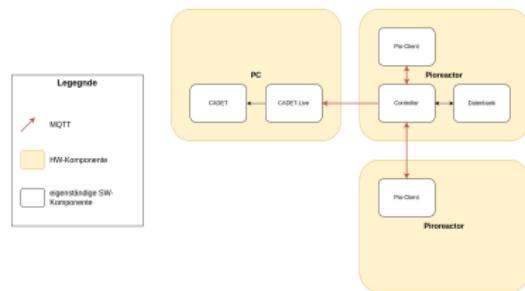
- Programmierbare Bioreaktor als Prototype
- Tobias Jülich (IB) Test Process aufsetzen
- Jannis Bergmann (Student) Datenmanagement und CADET Schnittstelle entwickeln



AUSBLICK: PioReactor

Ziel: Messen, Modellieren, Regeln in CADET
mit Model Predictive Control und Moving Horizon Estimation

- Programmierbare Bioreaktor als Prototype
- Tobias Jülich (IB) Test Process aufsetzten
- Jannis Bergmann (Student) Datenmanagement und CADET Schnittstelle entwickeln



Literatur



[1] C. Ebenbauer and M. Gharbi, *Lectures on RECEDING HORIZON OPTIMAL CONTROL*, 2022.