

Script zur Vorlesung :

Dynamische Modelle in der Biology

Von der Mathematischen Biologie zur
Systembiologie

Vorlesung SS 14

Prof. Dr. Jens Timmer

July 30, 2014

Contents

1	Einleitung	4
2	Integration von Differentialgleichungen	6
I	Von der Mathematischen Biologie ...	10
3	Populationsdynamik	10
3.1	Eine Spezies	10
3.2	Lotka-Volterra System	12
3.3	Infektions Modelle	26
4	Erregbare Systeme	35
4.1	Hodgkin-Huxley – Modell	37
4.2	Fitzhugh-Nagumo – Modell	45
5	Strukturbildung	48
5.1	Turing Mechanismus	48
5.2	Accurate cell division	58
6	Enzymdynamik	59
6.1	Michaelis-Menten Kinetik	62
6.2	Enzym Inhibition	67
6.3	Kooperativität	69
6.4	Oszillationen	71
7	Ein ganz besonderer Saft	71
7.1	Hämoglobin und Myoglobin	72
7.2	Facilitated Diffusion	75
II	... zur Systembiologie	80
8	Einleitung	80
8.1	Ein bißchen Zellbiologie, Biochemie, Molekularbiologie	83

9	Metabolismus	84
9.1	Metabolische Kontrolltheorie	84
9.2	Elementarmodenanalyse	95
10	Signaltransduktion	99
10.1	Module	100
10.2	Chemotaxis	115
10.3	Kontrolltheorie	124
10.4	Anwendungsbeispiele	127
11	Genregulation	128
11.1	Gillespie-Algorithmus	128
11.2	Network Motifs	132
11.3	Positive Feedforward-Loops	132
12	Zellzyklus	132
13	Wo kommen die Modelle her ?	133
13.1	Parameterschätzung in Dynamischen Modellen	133
13.2	Modellselektion	133
13.3	Sensitivitätsanalysen	133
14	Zurück zur Populationsdynamik	133
15	Was fehlt	135

1 Einleitung

Org-Krams:

- Welche Fakultät ?
- Biologen und Mathematik, Nichtbiologisches Nebenfach
- Übung ganz wichtig! Wer kann nicht hacken ? R
- Abteilungshomepage und Vorlesungshomepage
- Kommunikation über homepage
- Script auf homepage unter mathbio_sysbio.pdf. Ist eine Baustelle.
- Fragen bei Unklarheiten !
- Evaluationspunkt: Nachfragen
- Mittwoch wird flexibel gehandhabt
- "Wo bleibt der Zwang ?", Scheinkriterien, Diplom, Bachelor, Master ?
- Inhaltsverzeichnis
- ZEICHNUNG: Die drei Richtungen der Physik und die Kräfte
- Meditation über das Direkte und das Inverse Problem.
 - Direktes Problem
 - * Schaue Biologie an
 - * Schreibe Gleichung hin
 - * Untersuche Gleichung und ihre Lösungen
 - Inverses Problem
 - * Schluß von Daten auf Modell
 - * Parameterbestimmung
 - * Essentiell statistisch

Verhältnis Mathematische Biologie zu Systembiologie
Gründe für Nischendasein der Mathematische Biologie

- Nicht nah an der Biologie
- Daten nicht verfügbar

Ziel/Nutzen mathematischer Modelle in Biologie:

- Annahmen explizit machen
- Verständnis essentieller Eigenschaften
- Verständnis für die Rolle dynamischer Prozesse, z.B. Rückkopplung
- Komplexität handhaben
- Vorhersage und Kontrolle
- Allgemeine Prinzipien erkennen
- Verstehen, was bekannt ist
- "If you can't model it, you don't understand it"

Männchen-FOLIE

Literatur: FOLIE

- J.D. Murray: Mathematical Biology [95]. Die Bibel
- F. Brauer, C. Castillo-Chávez: Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology [16]
- J. Keener, J. Sneyd: Mathematical Physiology [66]. Von Biochemie bis Muscle and Ear
- C.P. Fall, E.S. Marland, J.M. Wagner, J.J. Tyson: Computational Cell Biology [29]. All about cells
- F.C. Hoppenstaedt, C.S. Peskin: Modeling and Simulation in Medicine and Biology [55]. Geht ins Biomedical Engineering
- M. Farkos: Dynamical Models in Biology. [30]. Recht mathematisch, i.w. Populationsdynamik

- D.S. Jones, B.D. Sleeman: Differential Equations and Mathematical Biology [63], eher mathematisch
- Bulletin of Mathematical Biology: Special Issue "Classics of Theoretical Biology" Volume 52 & 53, Reprints wichtiger paper mit Besprechung
- Biochemie:
 - L. Stryer: Biochemistry [9]. Die harte Tour
 - H. Rehm, F. Hammar: Biochemie light [107]. Die sanfte Tour

2 Integration von Differentialgleichungen

Bemerkung zum Umgang mit Numerik. Bester Einstieg: "Numerical Recipes" [102]

Alle Modelle im folgenden werden Differentialgleichungen sein.

Aufgabe: Gegeben

- Dynamisches System:

$$\dot{\vec{x}} = \vec{f}(\vec{x}) \quad ,$$

- Startwerte: $\vec{x}(t_0)$
- Finde Trajektorie $\vec{x}(t_i)$, $t_i > t_0$, die bis auf einen kontrollierbaren Fehler mit wahrer Trajektorie übereinstimmt.

Nomenklatur:

$$\frac{d}{dt} = \dot{}, \quad \frac{d}{dx} = ' , \quad \text{Beachte: } \ddot{x} = \dot{f}(x) = f'(x)\dot{x} = f'(x)f(x) \quad (*)$$

Grundsätzliche Idee :

- Integrations-Schrittweite : h
- Taylor-Entwicklung :

$$x_{t+h} = x_t + \dot{x}_t h + \frac{1}{2} \ddot{x}_t h^2 + \frac{1}{6} x_t^{(3)} h^3 + O(h^4) \quad (\dagger)$$

\dot{x}_t gegeben durch $f(x_t)$, aber $x_t^{(n)}$ möchte man nicht ausrechnen.

- Abbruch nach erster Ordnung: Euler-Verfahren:

$$x_{t+h} = x_t + f(x_t)h + O(h^2)$$

”Erster Ordnungs Verfahren”

- Idee: Höhere Ordnung durch geschickte Funktionsauswertungen.
 - Betrachte:

$$\begin{aligned} k_1 &= f(x_t)h \\ x_{t+h} &= x_t + f\left(x_t + \frac{1}{2}k_1\right)h \\ x_{t+h} &= x_t + f\left(x_t + \frac{1}{2}f(x_t)h\right)h \\ x_{t+h} &= x_t + \left[f(x_t) + f'(x_t)\frac{1}{2}f(x_t)h\right]h \\ x_{t+h} &= x_t + f(x_t)h + \frac{1}{2}f'(x_t)f(x_t)h^2 \end{aligned}$$

- Mit (*) cancelled sich der 2. Ordnungs-Term in (†) und man erhält ein Verfahren 2. Ordnung (Midpoint Method).

FOLIE Recipes p.705

- Dieses läßt sich weiterspinnen
Speziell:

$$\begin{aligned} k_1 &= f(x_t)h \\ k_2 &= f(x_t + k_1/2)h \\ k_3 &= f(x_t + k_2/2)h \\ k_4 &= f(x_t + k_3)h \\ x_{t+h} &= x_t + \frac{k_1}{6} + \frac{k_2}{3} + \frac{k_3}{3} + \frac{k_4}{6} + O(h^5) \end{aligned}$$

heißt 4. Ordnung Runge-Kutta (1895)

- Im Allgemeinen:
Ein 4. Ordnung Runge-Kutta Schritt mit h ist genauer als 2 Midpoint-Schritte mit $h/2$ ist genauer als 4 Euler-Schritte mit $h/4$.
- In der Regel: Integrationsschrittweite = Samplingschrittweite
- Schrittweitensteuerung:
 - Verfahren, um den Fehler zu kontrollieren
 - Interne Fehlerabschätzung und entsprechende Adjustierung der Schrittweite
 - Beispiel: Runge-Kutta 4/5:
 - * Integriere mit Runge-Kutta 4. Ordnung
 - * Integriere mit Runge-Kutta 5. Ordnung
 - * Schätze aus Differenz Fehler ab
 - * matlab-Routine `ode45`, die in Übung verwendet wird.

Implizite Verfahren für steife Systeme, i.e. Systeme mit sehr unterschiedlichen Zeitskalen.

- Betrachte

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= 998 x_1 + 1998 x_2 \\ \dot{x}_2 &= -999 x_1 - 1999 x_2\end{aligned}$$

mit $x_1(0) = 1, x_2(0) = 0$

- Lösung:

$$\begin{aligned}x_1(t) &= 2e^{-t} - e^{-1000t} \\ x_2(t) &= -e^{-t} + e^{-1000t}\end{aligned}$$

Sehr unterschiedliche Zeitskalen: 1 und 1/1000

- Runge-Kutta muss sich an schneller Zeitskaler orientieren, obwohl diese irrelevant ist

- Begründung: Betrachte:

$$\dot{x} = -c x, \quad c > 0$$

Betrachte Euler-Verfahren, gilt für höhere Ordnungsverfahren entsprechend

$$x_{t+h} = x_t + \dot{x}_t h = (1 - ch)x_t$$

Verfahren heißt explizit, weil x_{t+h} explizit durch x_t gegeben ist.

- Instabil, wenn $|1 - ch| > 1$, i.e. $h > 2/c$
- Lösung: Implizite Verfahren:

$$x_t = x_{t+h} - \dot{x}_{t+h} h \underbrace{=}_{\text{hier}} x_{t+h} + c x_{t+h} h = x_{t+h}(1 + ch)$$

Ergibt:

$$x_{t+h} = \frac{x_t}{1 + ch}$$

Stabil für alle h !

- Idee lässt sich auf nichtlineare DGLs $\dot{x} = f(x)$ verallgemeinern
- Dann:

$$x_{t+h} = x_t + f(x_{t+h})h, \quad \text{”implizit”}$$

Part I

Von der Mathematischen Biologie

...

3 Populationsdynamik

Mathematische Biologie (Physik auch :-)) ist im wesentlichen Populationsdynamik:
Populationen von:

- Molekülen
- Viren
- Tieren
- Besetzungszahlen-Formalismus in QM (a und a^\dagger)

3.1 Eine Spezies

T.R. Malthus, 1798: An Essay on the Principle of Population [84]
Dunkle Wolken über der Menschheit !

$$\dot{N} = \text{Geburten} - \text{Todesfälle} + \text{Zuwanderung}$$

- 1798 nicht viel Wanderung
- Geburten: $\propto N$
- Todesfälle $\propto N$

$$\dot{N} = aN - bN = (a - b)N$$

$$N(t) = N(0)e^{(a-b)t}$$

- $a - b < 0$: allgemeines Aussterben
- $a - b > 0$: Wachstum über alle Grenzen

- Pro Kopf Wachstumsrate $\frac{\dot{N}}{N} = a - b$

Das kann nicht wirklich sein:

Verhulst, 1838 [139] & Pearl, Reed 1920 [100]:

Logistische Differentialgleichung ($x = N$):

$$\dot{x} = ax - bx^2$$

oder:

$$\dot{x} = (a - bx)x$$

mit zustandsabhängiger Pro-Kopf-Wachstumsrate \dot{x}/x : $(a - bx)$, umfaßt:

- begrenzte Ressourcen
- Kriege
- Würdigung der Vorhersagen exponentieller Modelle (Club of Rome)

Übliche Transformation $r = a$, $K = a/b$:

$$\dot{x} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right), \quad r, K > 0$$

Lösung der Gleichung (durch Anstarren)

- x klein: $\dot{x} = rx \implies x(t) \propto e^{rt}$
- x groß: $\dot{x} = -\frac{r}{K}x^2 \implies x(t) \propto \frac{K}{\frac{r}{t}}$
- $x = K$: $\dot{x} = 0$

Lösung der Gleichung (Separation der Variablen):

$$\int \frac{dx}{x(K-x)} = \frac{r}{K} \int dt$$

Mit Partialbruchzerlegung

$$\frac{1}{x(K-x)} = \frac{1}{K} \left(\frac{1}{x} + \frac{1}{K-x} \right)$$

folgt:

$$\begin{aligned}\frac{r}{K}t + c &= \frac{1}{K} \left(\int \frac{1}{x} dx + \int \frac{1}{K-x} dx \right) \\ &= \frac{1}{K} (\log x - \log(K-x))\end{aligned}$$

Mit $x(t=0) = x_0 < K$

$$c = \frac{1}{K} (\log x_0 - \log(K-x_0))$$

Ergibt final:

$$x(t) = \frac{Kx_0}{x_0 + (K-x_0)e^{-rt}}$$

Gilt auch für $x_0 \geq K$

Betrachte 2. Ableitung

$$\ddot{x} = r^2 x \left(1 - \frac{2x}{K}\right) \left(1 - \frac{x}{K}\right)$$

Wechselt Vorzeichen bei $x = K/2$

ZEICHNUNG Lösung der Gleichung, Besonderheit $x_0 < > K/2$

Interpretation:

- $K = a/b$: Kapazität des Biotops
- Geschwindigkeit des Erreichens: r .

FOLIE USA-Bevölkerung 1790-1990

3.2 Lotka-Volterra System

Beschreibt oszillatorische Jäger-Beute Populationen

Beispiel: Fellstatistik der Hudson Bay Company

FOLIE Candian Lynx data

Originalliteratur: [82, 141]

Lotka war about chemische Reaktionen

- Jäger-Beute Modell, motiviert an Oszillationen in adriatischen Fischpopulationen.
- Jäger: $y(t)$
- Beute: $x(t)$

Annahmen:

- Ohne Jäger nimmt Beute proportional zu seiner Anzahl mit $a x$ zu.
- Beute nimmt durch Fraß proportional zu beider Anzahl ab: $-bxy$
 b : Fraßeffizienz
- Jäger nehmen durch Beute proportional zu beider Anzahl zu: cxy .
 c : Fraßwirkungsgrad
- Jäger sterben proportional zu ihrer Anzahl: $-dy$
- Gute Durchmischung der Populationen

Ergibt:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= ax - bxy \\ \dot{y} &= cxy - dy\end{aligned}$$

Kann man auch lesen als Änderung der Wachstums/Sterbe-Rate:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= (a - by) x \\ \dot{y} &= (-d + cx) y\end{aligned}$$

Folgende Analyse wird zeigen, daß das Modell unbiologisch ist.

Für Analyse: Übergang zu dimensionslosen Größen

- Nie geregelt möglich

- Aber immer hilfreich

$$u(\tau) = \frac{cx(t)}{d}, \quad v(\tau) = \frac{by(t)}{a}, \quad \tau = at, \quad \alpha = \frac{d}{a}$$

ergibt:

$$\begin{aligned} \frac{du}{d\tau} &= u(1-v) \\ \frac{dv}{d\tau} &= \alpha v(u-1) \end{aligned}$$

Bemerke: Es gibt nur einen wirklich freien Parameter

Fixpunkte: $rhs = 0$

- $u = v = 0$ uninteressant
- $u = v = 1$ interessant

Im (u, v) -Phasenraum folgt:

$$\frac{dv}{du} = \alpha \frac{v(u-1)}{u(1-v)}$$

mit singulären Punkten bei $u = v = 0$ und $u = v = 1$

Lösung durch Separation der Variablen:

$$\int \frac{1-v}{v} dv = \alpha \int \frac{u-1}{u} du$$

ergibt:

$$\log v - v + C = \alpha(-\log u + u)$$

oder:

$$-\log vu^\alpha + v + \alpha u = C$$

- C ist Erhaltungsgröße der Bewegung: "Erstes Integral"
- Satz:

– Gegeben D-dimensionales dynamisches System mit $\frac{D}{2}$ Erhaltungsgrößen

- Dann ist System integrabel, d.h. auf Torus transformierbar
- Diskussion Sonne-Planet System & Unterschied zu Harmonischem Oszillator, Frequenz Amplituden-abhängig
- Lotka-Volterra-System ist ein konservatives System
 C ist keine Hamilton-Funktion, daher Transformation [68, 69, 70]:

- Formuliere Ausgangs-Lotka-Volterra als

$$\dot{n}_i = \epsilon_i n_i + \frac{1}{\beta_i} \alpha_{ij} n_i n_j, \quad \alpha_{ij} = -\alpha_{ji}, \alpha_{kk} = 0 \quad (1)$$

Einstein'sche Summenkonvention

- Nichttrivialer Fixpunkt n_j^* aus $\dot{n}_i = 0$

$$\epsilon_i \beta_i + \alpha_{ij} n_j^* = 0, \quad n_j^* = -\alpha_{ij}^{-1} \epsilon_i \beta_i \quad (2)$$

- Variablentransformation (geschickt geschaut):

$$z_i = \log(n_i/n_i^*)$$

- Nach n_i aufgelöst:

$$n_i = n_i^* e^{z_i}$$

Dies ist keine kanonische Transformation !

- Mit (Index i unterdrückt)

$$\dot{z} = \frac{\partial}{\partial t} \log \frac{n}{n^*} = \frac{n^*}{n} \frac{\dot{n}}{n^*} = \frac{\dot{n}}{n}, \quad \dot{n} = \dot{z} n = \dot{z} n^* e^z$$

in Gl. (1) eingesetzt, folgt mit Hilfe von Gl. (2)

$$\dot{z}_i = \gamma_{ij} \tau_j (e^{z_j} - 1) = \gamma_{ij} \frac{\partial G}{\partial z_j}$$

mit

$$\gamma_{ij} = \frac{\alpha_{ij}}{\beta_i \beta_j}, \quad \tau_j = n_j^* \beta_j, \quad G = \tau_j (e^{z_j} - z_j)$$

– Nun:

$$Q = z_1, \quad P = z_2$$

$$H = \gamma\tau_1(e^Q - Q) + \gamma\tau_2(e^P - P), \quad \text{mit } \gamma = \gamma_{12} = -\gamma_{21}$$

und

$$\dot{Q} = \frac{\partial H}{\partial P}, \quad \dot{P} = -\frac{\partial H}{\partial Q}$$

- Nicht stabil unter (selbst kleinen) externen Störungen.
- Kann so nicht biologisch realisiert sein.
- Darf man nicht mit Runge-Kutta integrieren. Benötigt symplektische Integratoren [36, 20], die "Energieerhaltung" gewährleisten.

Minimum von $C(u, v)$ aus:

$$\frac{\partial C(u, v)}{\partial u} = 0$$

$$-\log vu^\alpha + v + \alpha u = C \quad -\alpha \frac{1}{uv}v + 0 + \alpha = 0$$

$$\implies u_{\min} = 1$$

und entsprechend

$$\frac{\partial C(u, v)}{\partial v} = 0 \implies v_{\min} = 1$$

in Originalvariablen: $x_{\min} = d/c$, $y_{\min} = a/b$
und

$$C_{\min} = 1 + \alpha$$

Entwicklung um $C_{\min}, u_{\min} = v_{\min} = 1$:

$$\begin{aligned} u &= u_{\min} + x = 1 + x \\ v &= v_{\min} + y = 1 + y \end{aligned}$$

$$C = -\log(1+y) - \alpha \log(1+x) + (1+y) + \alpha(1+x)$$

Mit $\log(1+z) \approx z - z^2/2$ folgt

$$C = -y + y^2/2 - \alpha(x - x^2/2) + 1 + y + \alpha(1+x)$$

und

$$y^2/2 + \alpha x^2/2 = C - (1+\alpha) > 0$$

eine Ellipsen-Gleichung.

ZEICHNUNG (u, v) - Diagramm

Oder:

$$\begin{aligned} \frac{du}{d\tau} &= u(1-v) \\ \frac{dv}{d\tau} &= \alpha v(u-1) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} u &= u_{min} + x = 1 + x \\ v &= v_{min} + y = 1 + y \end{aligned}$$

Ergibt:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= -(1+x)y \\ \frac{dy}{d\tau} &= \alpha(1+y)x \end{aligned}$$

Da x, y klein, xy vernachlässigen:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= -y \\ \frac{dy}{d\tau} &= \alpha x \end{aligned}$$

folgt:

$$\ddot{x} = -\alpha x$$

MERKE: Lotka-Volterra-System ist ein schwingendes konservatives/Hamilton'sches System

Für kleine Auslenkung: Harmonischer Oszillator

Integrationseffekt bei Übung

Exkurs: Lineare (lokale) Stabilitätsanalyse von Fixpunkten

Betrachte:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= f_1(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_2)\end{aligned}$$

mit Fixpunkten x_1^* und x_2^*

$$\begin{aligned}0 &= f_1(x_1^*, x_2^*) \\ 0 &= f_2(x_1^*, x_2^*)\end{aligned}$$

- Stabilität des Fixpunktes: Linearisiere Dynamik um Fixpunkt

Mit

$$x_1 = x_1^* + \tilde{x}_1, \quad x_2 = x_2^* + \tilde{x}_2$$

$$(\dot{x}_1^* + \dot{\tilde{x}}_1) = \dot{x}_1^* + \dot{\tilde{x}}_1 = f_1(x_1^* + \tilde{x}_1, x_2^* + \tilde{x}_2) \approx f_1(x_1^*, x_2^*) + \frac{\partial f_1(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_1} \tilde{x}_1 + \frac{\partial f_1(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_2} \tilde{x}_2 + O(\tilde{x}^2)$$

$$(\dot{x}_2^* + \dot{\tilde{x}}_2) = \dot{x}_2^* + \dot{\tilde{x}}_2 = f_2(x_1^* + \tilde{x}_1, x_2^* + \tilde{x}_2) \approx f_2(x_1^*, x_2^*) + \frac{\partial f_2(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_1} \tilde{x}_1 + \frac{\partial f_2(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_2} \tilde{x}_2 + O(\tilde{x}^2)$$

Ergibt mit $\vec{\tilde{x}} = \begin{pmatrix} \tilde{x}_1 \\ \tilde{x}_2 \end{pmatrix}$

$\dot{\vec{\tilde{x}}} = \left(\begin{array}{cc} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} \end{array} \right) \bigg _{x^*} \vec{\tilde{x}} = A \vec{\tilde{x}} \quad \text{das linearisierte System}$
--

- Lösung:

$$\vec{x}(t) = \vec{x}(0)e^{At}, \quad e^{At} = 1 + At + \frac{1}{2}A^2t^2 + \dots$$

Diagonalisiere A

$$A = VDV^T = V \begin{pmatrix} a + ic & 0 \\ 0 & b + ic \end{pmatrix} V^T, \quad V \text{ orthogonale Matrix}$$

$$\vec{x}(t) = \vec{x}(0)e^{V \begin{pmatrix} a + ic & 0 \\ 0 & b + ic \end{pmatrix} V^T t}$$

Die Eigenwerte $\lambda_{1,2}$ von A legen das qualitative Verhalten fest:

$$\tilde{x}_1(t) = a_1 e^{Re(\lambda_1)t} \cos(Im(\lambda_1)t + \phi_1) + a_2 e^{Re(\lambda_2)t} \cos(Im(\lambda_2)t + \phi_2)$$

- Allgemein:
 - Alle Realteile negativ: stabil
 - Eigenwerte reell: rein exponentiell
 - Eigenwerte complex: Spirale
 - Eigenwerte rein imaginär: Wirbel

Mit Skizze Phasenraum und Zeitraum

Realteile	Imaginärteile	Bezeichnung
-, -	0	stabiler Knoten
+, +	0	instabiler Knoten
+, -	0	Sattelpunkt
-, -	$\neq 0$	Stabiler Strudel
+, +	$\neq 0$	Instabiler Strudel
0, 0	$\neq 0$	Wirbel

Eigenwerte von A aus:

$$\det(A - \lambda I) = \det \begin{pmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{pmatrix} = (a - \lambda)(d - \lambda) - bc = \lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) = 0$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{\operatorname{tr} A}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{\operatorname{tr} A}{2}\right)^2 - \det A}$$

Ergo:

Beide Eigenwerte haben negativen Realteil, i.e. Fixpunkt ist stabil, wenn:

- $\operatorname{tr} A(x^*, y^*) < 0$
- $\det A(x^*, y^*) > 0$

In Populationsdynamik in der Regel:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= xF(x, y) \\ \dot{y} &= yG(x, y) \end{aligned}$$

mit $F(x, y)$, $G(x, y)$ Pro-Kopf Wachstumsrate

Dann

$$\left(\begin{array}{cc} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{array} \right) \bigg|_{(x^*, y^*)} = \begin{pmatrix} x^* F_x(x^*, y^*) + F(x^*, y^*) & x^* F_y(x^*, y^*) \\ y^* G_x(x^*, y^*) & y^* G_y(x^*, y^*) + G(x^*, y^*) \end{pmatrix}$$

Vier Möglichkeiten für Gleichgewichte:

- $(0, 0)$

$$A = \begin{pmatrix} F(0, 0) & 0 \\ 0 & G(0, 0) \end{pmatrix}$$

- $(K, 0)$ mit $F(K, 0) = 0$

$$A = \begin{pmatrix} KF_x(K, 0) & KF_y(K, 0) \\ 0 & G(K, 0) \end{pmatrix}$$

- $(0, M)$ mit $G(0, M) = 0$

$$A = \begin{pmatrix} F(0, M) & 0 \\ MG_x(0, M) & MG_y(0, M) \end{pmatrix}$$

- Der allgemeinste Fall:

$$(K, M) \neq (0, 0), F(K, M) = 0, G(K, M) = 0$$

$$A = \begin{pmatrix} KF_x(K, M) & KF_y(K, M) \\ MG_x(K, M) & MG_y(K, M) \end{pmatrix}$$

Ergo: Es vereinfacht sich immer.

Exkurs Ende

Zurück zu Lotka-Volterra um den Fixpunkt $(1, 1)$:

•

$$\begin{aligned} \frac{du}{d\tau} &= u(1 - v) \\ \frac{dv}{d\tau} &= \alpha v(u - 1) \end{aligned}$$

- Linearisierung um Fixpunkt $(1, 1)$ ergibt:

$$\dot{\vec{x}} = \begin{pmatrix} 0 & -1 \\ \alpha & 0 \end{pmatrix} \vec{x} = A\vec{x}$$

Symplektische Struktur

- Ergibt imaginäre Eigenwerte:

$$\lambda_{1,2} = \pm i\sqrt{\alpha} \implies \text{Wirbel}$$

- Störe die Form der Dynamik leicht:

$$\begin{aligned} \dot{u} &= u(1 - v) = u - uv & \text{nach } (1 + \epsilon_1)u - (1 + \epsilon_2)uv + \epsilon_3v + \epsilon_4u^2v + \dots \\ \dot{v} &= \alpha v(u - 1) = -\alpha v + \alpha vu & \text{nach } -(\alpha + \epsilon_5)v + \dots \end{aligned}$$

bis auf Nullmengen der Störungen $\implies A_{11}, A_{22} \neq 0$

und damit

$$\text{Re}(\lambda_{1,2}) \neq 0$$

- Also:

Die (integrable Hamilton'sche) Wirbel-Lösung ist nicht stabil unter kleinen allgemeinen Modellstörungen.

ZEICHNUNG: Deformation der Wirbel

ZEICHNUNG: Deformation der stabilen Strudel

Zusammenfassung:

- Lotka-Volterra zeigt, daß einfachste Jäger-Beute Modelle schwingen können.
- Lotka-Volterra speziell unrealistisch, da konservativ (Hamilton'sch).
 - Instabile Trajektorien unter äußeren Störungen
 - Instabile qualitative Dynamik unter Parameteränderungen

Erweiterungen des Lotka-Volterra-Systems

Ziel muß ein Grenzyklus sein.

Grenzyklus:

- Abstoßender Fixpunkt ...
- ... aber anziehende, periodische Lang-Zeit Lösung
- (Weitgehend) unabhängig von Startwerten eindeutige Lösung
- Festgelegte Skala, denke an Größe der Insel
- Nicht Hamilton'sch: dissipativ

Klassisches Beispiel:

van der Pol Oszillator, 1922 [138]

Eventuell ergänzen: van der Pol in Lienhard Darstellung und graphische Erklärung, siehe R. Chachra PRE 86, 026712, 2012

Bemerkung:

- Entwickelt für Triodenschwingkreis
- Später für Modellierung neuronaler Aktivität verallgemeinert [14]

$$\ddot{x} = \mu (1 - x^2) \dot{x} - \omega_0^2 x, \quad \mu > 0$$

FOLIE van der Pol

Der Effekt:

x^2 -Term:

- $x^2 < 1$: negative Dämpfung: System nimmt Energie auf (Batterie)
- $x^2 > 1$ Dämpfung wird aktiv: System gibt Energie ab (Widerstand)
- Folge: Attraktor, in diesem Falle: ein Grenzzyklus
Unabhängig von Startwerten nähert sich jede Trajektorie einer eindimensionalen invarianten Menge. Potentialinterpretation. Vergleich zu Hamilton'schen Systemen
- Liouville-Theorem nicht erfüllt. Phasenraumvolumen wird vernichtet. Von zwei Dimensionen auf eine Dimension.

ZEICHNUNG dazu

Physikalisch: Offenes System

Nicht im Gleichgewicht mit der Umgebung

- Kleine Amplitude: Nieder-entropische Energie fließt rein
- Große Amplitude: Energie wird hoch-entropisch dissipiert
- Entropieunterschied sorgt für Strukturen

Lineare Stabilitätsanalyse:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= x_2 \\ \dot{x}_2 &= \mu (1 - x_1^2) x_2 - \omega_0^2 x_1 \end{aligned}$$

Fixpunkt:

$$\begin{aligned} 0 &= x_2 \\ 0 &= \mu (1 - x_1^2) x_2 - \omega_0^2 x_1 \end{aligned}$$

bei $(0,0)$.

Linearisierung um $(0,0)$:

$$A = \left. \frac{\partial \vec{f}}{\partial \vec{x}} \right|_{x^*} = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -\omega_0^2 & \mu \end{pmatrix}$$
$$\det \begin{pmatrix} -\lambda & 1 \\ -\omega_0^2 & \mu - \lambda \end{pmatrix} = \lambda^2 - \lambda\mu + \omega_0^2$$
$$\lambda_{1,2} = \frac{\mu}{2} \pm \sqrt{\mu^2/4 - \omega_0^2}$$

Eigenwerte:

- Positive Realteile \implies Fixpunkt $(0,0)$ ist abstoßend
- $\mu < 2\omega_0$ instabilen Strudel
- $\mu \geq 2\omega_0$ instabiler Knoten "überdämpfte Schwingung"⁻¹

Exkurs: Globale Analyse:

Poincaré-Bendixson Theorem: Asymptotische Lösungen in zeitkontinuierlichen 2 dimensional Systemen :

- Stabile Fixpunkte
- Grenzzyklen
- (Explodierende Lösungen)
- Hamilton'sche Systeme, im wesentlichen Harmonischer Oszillator

Beweis:

Eindeutigkeit der Lösung

Ändert sich grundsätzlich in 3 Dimensionen: Chaos

Eventuell: Lyapunov-Funktion, um globale Konvergenz zu zeigen

Exkurs Ende

Erinnere: Es gibt immer Störungen:

Stochastischer van der Pol Oszillator:

$$\ddot{x} = \mu(1 - x^2)\dot{x} - x + \epsilon,$$

FOLIE stochastischer van der Pol

Zurück zu Lotka-Volterra:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= ax - bxy \\ \dot{y} &= cyx - dy\end{aligned}$$

- Verhulst-Dynamik für z.B. Beute

$$\begin{aligned}\dot{x} &= ax \left(1 - \frac{x}{K_x}\right) - bxy \\ \dot{y} &= cyx - dy\end{aligned}$$

reicht im allgemeinen nicht. Kann stabiles Fixpunkt-Verhalten bewirken

- Hinreichend: Andere Interaktionsterme:

Beispiel:

Sättigungseffekt

$$\begin{aligned}\dot{x} &= ax - b\frac{x}{x+S}y \\ \dot{y} &= cy\frac{x}{x+S} - dy\end{aligned}$$

Bemerkung :

Terme der Form $\frac{x}{x+S}$ werden wir in Kap. 6 Enzymdynamik wiedersehen.

- Konkurrenz zweier Jäger y, z um die selbe Ressource \implies Einer Stirbt aus.
Principle of competitive exclusion

$$\begin{aligned}\dot{x} &= ax - b_1xy - b_2xz \\ \dot{y} &= cyx - dy \\ \dot{z} &= ezx - fz\end{aligned}$$

- Stochastische Versionen, siehe [19]

3.3 Infektions Modelle

Erste Arbeit von 1927 [67], schön besprochen in [4]

- Wie entwickelt sich die Infektion ? Wird sie zur Epidemie ?
- Wie soll man impfen ?

SIR-Modelle

Bezeichnungen:

- S : Suszeptible
- I : Infektiöse
- R : Removed (immun, isoliert, tot)
- Manchmal auch: E : Exposed, wie ausgesetzt, Zeit bevor Infizierte infektiös werden ($SEIR$ -Modell)
- Manchmal auch: noch ein S für vorübergehende Immunität nach removed, wie bei Malaria

Abfolge:

$$S \rightarrow I \rightarrow R$$

3.3.1 Gut gemischt

Annahmen:

- Effekte kurz in Bezug auf infektionsfreie Lebenserwartung $S + I + R = N$
- Ansteckung durch Zweipunkt-Wechselwirkung mit rSI
- Removed proportional zu I
- Gute Durchmischung der Populationen

Ergibt SIR Modell:

$$\dot{S} = -rSI \tag{3}$$

$$\dot{I} = rSI - aI \tag{4}$$

$$\dot{R} = aI \tag{5}$$

Es folgt:

$$\dot{S} + \dot{I} + \dot{R} = 0 \implies S(t) + I(t) + R(t) = N$$

Teilchenerhaltung o.k.

Fixpunkte:

$$\begin{aligned} 0 &= -rSI \\ 0 &= rSI - aI \\ 0 &= aI \end{aligned}$$

- $(S^*, I^*, R^*) = (\tilde{S}, 0, \tilde{R})$ mit

$$\tilde{S} = \tilde{S}(S(0), I(0), R(0))$$

$$\tilde{R} = \tilde{R}(S(0), I(0), R(0))$$

Beachte: Im Unterschied zu van der Pol: Fixpunkt hängt von Anfangswerten ab

- $I^* = 0$, aber beruhigt das ?
- Unter welchen Bedingungen breitet sich eine Infektion aus ?

Lineare Näherung in i um Fixpunkt (hier identisch zur Originalgleichung):

$$\dot{i} = (rS - a)i$$

- Stabil für $S < \frac{a}{r} =: \rho$
- Instabil für $S > \frac{a}{r} =: \rho$
- ρ erläutern: Relative removal rate

Anfangsbedingungen:

$$S(0) > 0, \dot{S}(0) < 0, \quad I(0) > 0, \quad R(0) = 0$$

Wichtigste Frage:

- Gegeben $S(0)$, $I(0)$, r , a : Wird sich die Infektion zur Epidemie ausbreiten ?
- Oder anders: $\dot{I}(0) > 0$ oder $\dot{I}(0) < 0$

$$\dot{I}(0) = (rS(0) - a) I(0)$$

$$\begin{aligned} \dot{I}(0) < 0 & \quad \text{wenn } S(0) < \frac{a}{r} = \rho \\ \dot{I}(0) > 0 & \quad \text{wenn } S(0) > \frac{a}{r} = \rho \end{aligned}$$

Fallunterscheidung:

- Da $\dot{S}(t) \leq 0$ und damit $S(t) < S(0)$ folgt für $S(0) < \frac{a}{r}$:

$$\dot{I} = (rS - a)I \leq 0, \quad \forall t \geq 0$$

Die Infektion stirbt aus.

- Andersrum, wenn $S(0) > \frac{a}{r}$ folgt Epidemie, i.e. $I(t) > I(0)$ für gewisse Zeit $t > 0$.

- Dies ist ein Schwellwertphänomen

- Statt Relative Removal Rate $\rho = \frac{a}{r}$ oder contact rate $1/\rho = \frac{r}{a}$, oft reproduction rate:

$$R_0 = \frac{r S(0)}{a}, \quad \text{kritischer Wert} = 1$$

Anzahl der in komplett suszeptibler Bevölkerung sekundär von einem primär Infizierten infizierten

Betrachte (S, I) Phasenraum:

$$\frac{dI}{dS} = -\frac{(rS - a)I}{rSI} = -1 + \frac{\rho}{S}$$

Separation der Variablen:

$$\int dI = \int \left(-1 + \frac{\rho}{S}\right) dS$$

ergibt:

$$I + S - \rho \log S = C = I(0) + S(0) - \rho \log S(0) \quad (6)$$

FOLIE Fig. 19.1, Murray, Initially $I(0)+S(0)=N$

Wie schwer wird die Epidemie ?

- Maximumsbedingung:

$$\dot{I} = rSI - aI = I(rS - a) = 0$$

Folgt :

Maximum bei $S = \frac{a}{r} = \rho$

- Damit aus Gl. (6)

$$\begin{aligned} I_{max} &= \rho \log \rho - \rho + I(0) + S(0) - \rho \log S(0) \\ &= N - \rho + \rho \log \rho / S(0) \end{aligned}$$

- Good news: Nach Durchgang durch Maximum ist $I = 0$ stabiler Fixpunkt $\implies I(\infty) = 0$.

Naive Erwartung: Gesamtpopulation wird durchseucht, am Ende $R(\infty) = N$

Aber

Eine wichtige Folgerung (Vorhersage) des Modells:

Aus Modellgleichungen Gln. (3,5) folgt:

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{S}{\rho}$$

Ergibt:

$$S(t) = S(0)e^{-R(t)/\rho} \geq S(0)e^{-N/\rho}, \quad \text{da } N \geq R(t)$$

und

$$S(0)e^{-N/\rho} > 0, \quad \text{wenn } S(0) > 0$$

Damit folgt:

$$S(t) > 0 \quad \forall t$$

speziell

$$0 < S(\infty) = N - R(\infty)$$

$$S(\infty) = S(0) \exp \left[-\frac{R(\infty)}{\rho} \right] = S(0) \exp \left[-\frac{N - S(\infty)}{\rho} \right]$$

Transzendente Gleichung, Lösung numerisch/graphisch

Damit Gesamtzahl Infizierter:

$$I_{total} = I(0) + S(0) - S(\infty)$$

Folgerung (Modellvorhersage):

Die Epidemie endet mangels Infiziöser nicht mangels Suszeptibler !

- Je tödlicher eine Infektion, desto geringer die Wahrscheinlichkeit, daß sie eine Epidemie wird.
- Beispiel: Ebola
- Das Problem der Epidemie ist nicht das Sterben, sondern das Anstecken.
- Schlimmster Fall: Hoch infektiös, langsam tötend. Beispiel: AIDS

Vergleich mit empirischen Daten

- Schwache Epidemien
 - R klein
 - r klein
 - a groß
 - Ergo R/ρ klein

Häufig wird $R(t)$, bzw. dR/dt in Removed/Zeitraum, schlimmstenfalls Tote/Tag registriert.

$$\frac{dR}{dt} = aI = a(N - R - S) = a \left(N - R - S(0) \exp \left[-\frac{R}{\rho} \right] \right)$$

$$\frac{R}{\rho} < 1$$

Approximiere:

$$\frac{dR}{dt} = aI = a(N - R - S) = a \left(N - R - S(0) + \frac{S(0)R}{\rho} - \frac{S(0)R^2}{2\rho^2} \right)$$

Lösung:

$$R(t) = \frac{\rho^2}{S(0)} \left[\left(\frac{S(0)}{\rho} - 1 \right) + \alpha \tanh \left(\frac{\alpha at}{2} - \phi \right) \right]$$

mit

$$\alpha = \alpha(S(0), \rho, N) = \left[\left(\frac{S(0)}{\rho} - 1 \right)^2 + \frac{2S(0)(N - S(0))}{\rho^2} \right]^{1/2}$$

$$\phi = \phi(S(0), \rho, \alpha) = \frac{\tanh^{-1} \left(\frac{S(0)}{\rho} - 1 \right)}{\alpha}$$

Removal Rate:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{\alpha^2 a \rho^2}{2S(0)} \frac{1}{\cos^2 \left(\frac{\alpha at}{2} - \phi \right)}$$

Mit effektiv 3 freien Parametern

Beispiel: Bombay Pest Epidemie 1905-06

Removed= tot, $dR(t)/dt$ = Tote/Woche

FOLIE Murray Fig. 19.2

- Schwere Epidemie I: Grippe an Englischer Schule

Berichtet: $I(t)$

Fit des kompletten Systems:

FOLIE Murray Fig. 19.3

$N = 763$, $S(0) = 762$, $I(0) = 1$, $\rho = 202$ (aus Fit)

Modell-Bedingung für Epidemie: $S(0) > \rho$ klar erfüllt

- Schwere Epidemie II, Eyam (bei Sheffield)
Pest 1666, Auslöser der großen Pest in London

FOLIE Brauer Fig. 7.2-7.4

Anwendungen des Modells:

- Was sind optimale Impfstrategien ? Wieviel % der Menschen in welchen Abständen [125] ?

Ziel der Impfung: Reduktion der reproduction rate R_0

$$R_0 = \frac{rS(0)}{a}, \quad p : \text{immunisierte Fraktion} \quad R_0 = \frac{r(1-p)S(0)}{a}$$

Drücke R_0 auf $R_0 < 1$.

- AIDS

FOLIE AIDS: Es gibt noch einen Zustand mehr am Ende

- Was passiert mit SARS, Vogelgrippe ?

Beispiele für Erweiterungen :

- Zustand E wie exposed
 - Infiziert
 - Infektiös
 - aber noch nicht krank

- $R \longrightarrow S$

Malaria: Überlebende können wieder Suzeptible werden

3.3.2 Räumliche Effekte

- Im folgenden ohne R , hängt eh nur an
- Zentrale Frage: Gibt es epidemische Wellen ?
- Betrachtung diffusiver Effekte per Wärmeleitungsgleichung

$$\dot{u} = D\nabla^2 u$$

Ergibt:

$$\dot{S} = -rSI + D\nabla^2 S \quad (7)$$

$$\dot{I} = rSI - aI + D\nabla^2 I \quad (8)$$

Reaktions-Diffusions-Gleichung

Epidemische Welle:

- $I(x, t) = I(z)$
- $S(x, t) = S(z)$
- mit $z = x - vt$ und $0 \leq I(z), S(z) < \text{const}$
- ZEICHNUNG: Wellen wie gewohnt, Welle im allgemeinen
- Beachte:
$$\frac{\partial I}{\partial t} = \frac{dI}{dz} \frac{dz}{dt} = -v \frac{dI}{dz} \text{ und } \frac{\partial I}{\partial x} = \frac{dI}{dz}$$
- Ergibt gewöhnliche DGl in z .

Strategie :

- Setze Welle an
- Schaue, ob es zum Ziel führt (á la Separationsansatz in QM)

Scheiterendes Beispiel: Wärmeleitungsgleichung

$$-v \frac{du}{dz} = D \frac{d^2 u}{dz^2} \implies u(z) = A + B e^{-vz/D}$$

Nicht beschränkt: Wärmeleitungsgleichung produziert keine Wellen

Zurück zu Gln. (7,8)

Dimensionlose Größen:

$$\tilde{I} = \frac{I}{S_0}, \tilde{S} = \frac{S}{S_0}, \tilde{x} = \left(\frac{rS_0}{D}\right)x, \tilde{t} = rS_0t, \lambda = \frac{a}{rS_0}$$

ergibt, Tilden wieder weggelassen :

$$S'' + cS' + \lambda IS = 0 \quad (9)$$

$$I'' + cI' + I(S - \lambda) = 0 \quad (10)$$

c : Ausbreitungsgeschwindigkeit

Linearisiere Gl. (10) an Ausbreitungskante: $S \rightarrow 1, I \rightarrow 0$:

$$I'' + cI' + I(1 - \lambda) \approx 0$$

mit Lösung:

$$I(z) \propto \exp \left[(-c \pm \{c^2 - 4(1 - \lambda)\}^{1/2})z/2 \right]$$

- Da $I(z) \rightarrow 0$ mit $I(z) > 0$ kann es nicht schwingen
- Es gibt Wellen, wenn

$$c \geq 2\sqrt{1 - \lambda}, \quad \lambda = \frac{a}{rS(0)} < 1$$

- Erinnere: $\rho = \frac{a}{r}, S(0) > \rho$ war oben Epidemiebedingung
- In dimensionsbehafteten Einheiten: $v = \sqrt{rS(0)D(1 - a/rS(0))}$
- Entsprechend linearisiere Gl. (9)

Ergibt:

FOLIE Travelling wave

Bemerkung: Die grosse Pest von 1348 hat den Münsterbau kleine 100 Jahre einschlafen lassen

Reaktionsdiffusionsgleichungen sind weites Feld:

- Lotka-Volterra mit Diffusion
- Die berühmteste: Belousov-Zhabotinski-Reaktion
- Siehe auch Kapitel 5 Strukturbildung

2 FOLIEN zu Reaktionsdiffusionsgleichungen

TO DO:

Infektionsmodelle in small world netzwerken haben keinen Epidemic threshold, siehe PRE Laessig siehe auch [112]

Percolation: Scale free network bricht nicht zusammen, wenn randomly attacked, but vulnerable against targeted attack.

Mit adaptivem Netzwerk [45]

Zusammenfassung des Kapitels:

- Einfache Jäger-Beute Modelle zeigen oszillatorisches Verhalten
- Lotka-Volterra ist Hamilton'sch
- Infektionen haben Schwellenverhalten
- Berücksichtigung von Diffusion erlaubt Infektionswellen

4 Erregbare Systeme

∃ zwei Arten von Zellen:

- Nichterregbare Zellen: Stimulus führt zu Relaxation zum Gleichgewicht
Beispiel: Hautzellen
- Erregbare Zellen: (Hinreichender) Stimulus führt zu Aktionpotential
Beispiele: Herzzellen, Muskel, Neurone

ZEICHNUNG Neuron

FOLIE Aktionspotential

Anschauliches Beispiel:
Streichholz:

- Kleine Fluktuationen in z.B. Temperatur: Nix passiert
- Große Fluktuation: Eigendynamik: Abbrennen

oder Klospülung :-)

Wichtige Größe: **Nernst-Potential**
Effekt spezifisch permeabler Membranen:
Zwei Kräfte:

- elektrisch
- osmotisch

FOLIE Nernst-Potential

Betrachte Änderung der Gibbs'schen Freien Energie bei Übertritt:

$$\Delta G = -kT \log \frac{[Ion]_{out}}{[Ion]_{in}} + ze\Delta V$$

Im Gleichgewicht:

$$\Delta V = V_{Nernst} = \frac{kT}{ze} \log \frac{[Ion]_{out}}{[Ion]_{in}}$$

Im Falle mehrerer Ionen komplizierter.

Squid Axon:

	Na ⁺	K ⁺
Intrazellulär	50 mM	397 mM
Extrazellulär	437 mM	20 mM
Nernst Potential	+56 mV	-77 mV

Sorgt im Bereich zwischen -77 und +56 mV für Ströme in unterschiedliche Richtungen.

Ruhepotential: -65 mV

4.1 Hodgkin-Huxley – Modell

FOLIE Giant Squid

FOLIE Squid axon and Action potential (Rinzel)

FOLIE TO DO: FOLIE mit Protein-Strukturen, Science paper

- Empirisches Model [52, 53]
- Daten aus Tintenfisch Axonen

FOLIE GIANT Squid, Axon Messung

- Abgeleitet ohne molekulares Verständnis des zu Grunde liegenden Mechanismus', aber geniale Spekulation
- Sehr erfolgreich. "Most important model in all of the physiological literature"
- Nobelpreis 1963

Schöne Zusammenfassung [108]

ZEICHNUNG Membran mit Pumpen und Kanälen, Kapazität erwähnen

FOLIE Ionenkanal, damals noch nicht bekannt.

FOLIE Ersatzschaltkreis

Ausgangsgleichung:

$$C_m \dot{V} + I_{ion}(V) = 0$$

Relevante Ionen im Tintenfischaxon:

- Na^+
- K^+
- Rest (mainly Cl^-) zusammengefaßt zu Leakstrom

Annahme $I \propto V$, ergibt:

$$C_m \dot{V} = -g_{Na}(V - V_{Na}) - g_K(V - V_K) - g_L(V - V_L) + I_{app}$$

mit Leitfähigkeiten g_{Na} , g_K , g_L , und I_{app} : applied Current, angelegter Strom.

Zusammengefaßt:

$$C_m \dot{V} = -g_{eff}(V - V_{eq}) + I_{app}$$

mit

- $g_{eff} = g_{Na} + g_K + g_L$
- $V_{eq} = (g_{Na}V_{Na} + g_KV_K + g_LV_L)/g_{eff}$
- $R_m = 1/g_{eff}$ ist $\approx 1000\Omega cm^2$
- Zeitkonstante: $\tau_m = C_m R_m \approx 1 \text{ msec}$

Folge:

- Bei konstantem angelegtem Strom I_{app} , geht Membranpotential schnell gegen:

$$V = V_{eq} + R_m I_{app}$$

- Das gilt empirisch für kleine Ströme I_{app} , aber nicht für größere.
- Ergo:
 - $I \propto V$ kann so nicht stimmen.
 - Leitfähigkeiten g_s müssen dynamisch sein.

Strategie:

Teile und herrsche

- Isoliere Aufbaustücke (komplett unphysiologisch)
- Modelliere sie
- Baue alles wieder zusammen

Experimentelle Techniken

- Space-Clamp
- Getrennte Untersuchung von Na^+ und K^+ durch Blocken mit Tetrodotoxin, TTX, (Na^+) und Tetrathylammonium, TEA, (K^+)
- Voltage Clamp - Technik
 - Regelung (I_{app}), die Potential einstellt, $V = \text{const}$
 - Potentialsprünge
 - $\dot{V} = 0 \implies g_i(t)(V - V_{eq_i}) = I_{app}(t) = \text{Strom durch Membran}$

$$g_i(t) = \frac{I_{app}(t)}{V - V_{eq_i}}$$

FOLIE Voltage Clamp - Technik

- Ergibt: Zeitabhängige Leitfähigkeitsmessung
- Beachte: In Natur nicht möglich, da sich V da ja grade ändert

FOLIE Conductance over time

Experimentelles Ergebnis:

- g_K geht sigmoidal bei Anschalten, monoton bei Abschalten
- g_{Na} biphasisch

Ansatz:

Wähle Differentialgleichung für g_K und g_{Na}

Kalium Leitfähigkeit

- Monotoner Abfall: 1. Ordnung DGL.
- Sigmoidaler Anstieg: 3. oder 4. Ordnung DGL.
- (Genialer) Ansatz (HH)

$$\begin{aligned} g_K &= \bar{g}_K n^4, \quad \bar{g}_K = \text{const}, \quad n \in [0, 1] \\ \dot{n} &= \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n \end{aligned} \tag{11}$$

- Spekulation (HH): "may be given a physical basis":

Kalium kann die Membran passieren, wenn vier unabhängige, identische Entitäten an einem bestimmten Platz ("for example inside") sind

- n ist der Anteil "an bestimmtem Platz" (open)
- $1 - n$ der Rest (closed)
- α_n und β_n sind die Übergangsraten

- Andere Formulierung für Gl.(11):

$$\tau_n(v)\dot{n} = n_\infty(v) - n \quad (12)$$

Mit

$$n_\infty(v) = \frac{\alpha_n(v)}{\alpha_n(v) + \beta_n(v)} \quad \text{asymptotischer Zustand} \quad (13)$$

$$\tau_n(v) = \frac{1}{\alpha_n(v) + \beta_n(v)} \quad \text{Zeitskala} \quad (14)$$

Beweis:

$$\begin{aligned} \frac{1}{\alpha_n(v)\beta_n(v)}\dot{n} &= \frac{\alpha_n(v)}{\alpha_n(v) + \beta_n(v)} - n \\ \dot{n} &= \alpha_n(v) - (\alpha_n(v) + \beta_n(v))n \\ \dot{n} &= \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n \end{aligned}$$

Andersrum:

$$\alpha_n(v) = n_\infty(v)/\tau_n(v) \quad (15)$$

$$\beta_n(v) = (1 - n_\infty(v))/\tau_n(v) \quad (16)$$

- Spannungs-Steps:

- Aufwärts:

Bei $t = 0$, Sprung: v von 0 auf v_s ($n(0) = 0$)

Lösung von Gl.(12) gibt:

$$n(t) = n_\infty(v_s) \left[1 - \exp\left(\frac{-t}{\tau_n(v_s)}\right) \right] \quad (17)$$

- * Monoton wachsend
 - * monoton fallende Steigung
 - * Potenzierung $g_K = \bar{g}n^4(t)$ gibt sigmoidales Verhalten
- Abwärts von v_s auf 0

$$n(t) = n_\infty(v_s) \exp\left(\frac{-t}{\tau_n(0)}\right) \quad (18)$$

Potenzierung $g_K = \bar{g}n^4(t)$ bleibt monoton fallend

- $\alpha_n(v)$ und $\beta_n(v)$ Bestimmung :
 - Für viele Spannungssprünge, fitte Gln. (17, 18). Ergibt $n_\infty(v)$ und $\tau_n(v)$
 - Mit Gln. (15, 16)

$$\begin{aligned} \alpha_n(v) &= n_\infty(v)/\tau_n(v) \\ \beta_n(v) &= (1 - n_\infty(v))/\tau_n(v) \end{aligned}$$

FOLIE $\alpha_n(v), \beta_n(v)$

Nichttriviales Ergebnis:

- * Es hätte von Tier zu Tier variabel sein können
 - * Es hätte Hysterese-Effekte geben können
- Parametrisiere das Ergebnis

$$\begin{aligned} \alpha_n(v) &= 0.01 \frac{10 - \nu}{\exp\left(\frac{10-\nu}{10}\right) - 1} \\ \beta_n(v) &= 0.125 \exp\left(-\frac{\nu}{80}\right) \end{aligned}$$

- * $\beta_n(v)$ rein empirisch
 - * $\alpha_n(v)$ motiviert aus Bewegung geladener Teilchen in Membranen [44], weitere Einsicht in zu Grunde liegendes
- Rückeingesetzt

FOLIE $n_\infty(v)$

MERKE:

- Der Ansatz enthält $\alpha_n(v)$, $\beta_n(v)$, i.e. spannungsabhängige Größen
- *In vivo* bewirkt Änderung von v und damit von $\alpha_n(v)$, $\beta_n(v)$:
Zeitabhängige Differentialgleichung
- Durch Voltage clamp Technik wird v fixiert.
- Durch verschiedene "geclamped" v wird $\alpha_n(v)$, $\beta_n(v)$ "abgetastet"

Natrium Leitfähigkeit

FOLIE Leitfähigkeit noch einmal

- Biphasisch: DGl mindestens 2. Ordnung
- (Genialer) Ansatz (HH):

$$\begin{aligned} g_{Na} &= \bar{g}_{Na} m^3 h, \quad \bar{g}_{Na} = \text{const}, \quad m, h \in [0, 1] \\ \dot{m} &= \alpha_m(v)(1 - m) - \beta_m(v)m \\ \dot{h} &= \alpha_h(v)(1 - h) - \beta_h(v)h \end{aligned}$$

- Spekulation:
 - m "activating molecules", schnell, öffnen mit wachsendem v :

$$\frac{\partial \alpha_m(v)}{\partial v} > 0 > \frac{\partial \beta_m(v)}{\partial v}$$

- h "inactivating molecules", langsam, schließen mit wachsendem v :

$$\frac{\partial \beta_h(v)}{\partial v} > 0 > \frac{\partial \alpha_h(v)}{\partial v}$$

FOLIE Inactivating particle

FOLIE $\alpha_m(v)$, $\beta_m(v)$ Kurven

Zentraler Punkt des HH-Modells: Bestimmung von $\dot{g}(v)$

Das Hodgkin-Huxley Modell:

$$\begin{aligned}C_m \dot{v} &= -\bar{g}_K n^4 (\nu - \nu_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (\nu - \nu_{Na}) - g_L (\nu - \nu_L) + I_{app} \\ \dot{n} &= \alpha_n(v)(1-n) - \beta_n(v)n \\ \dot{m} &= \alpha_m(v)(1-m) - \beta_m(v)m \\ \dot{h} &= \alpha_h(v)(1-h) - \beta_h(v)h\end{aligned}$$

mit

$$\begin{aligned}\alpha_n &= 0.01 \frac{10 - \nu}{\exp\left(\frac{10-\nu}{10}\right) - 1} \\ \beta_n &= 0.125 \exp\left(-\frac{\nu}{80}\right) \\ \alpha_m &= 0.1 \frac{25 - \nu}{\exp\left(\frac{25-\nu}{10}\right) - 1} \\ \beta_m &= 4 \exp\left(-\frac{\nu}{18}\right) \\ \alpha_h &= 0.07 \exp\left(-\frac{\nu}{20}\right) \\ \beta_h &= \frac{1}{\exp\left(\frac{30-\nu}{10}\right) + 1}\end{aligned}$$

mit jeweils $v = V - V_{eq}$

FOLIEN steady state und time constants (4.5, 4.6)

Der Mechanismus:

- Zentral: Trennung von Zeitskalen : $\tau_m(v) \ll \tau_n(v), \tau_h(v)$
- Hinreichend großer Stimulus (I_{app})
- Aktivierung der Na-Kanäle (m) schnell und folgt dem Strom
- Autokatalytische Verstärkung von m (Steady-State Folie), Einwärtsstrom Na, starker Anstieg

- Allmählich setzen Inaktivierung der Na-Kanäle (h) und Aktivierung der K-Kanäle (n) ein
- K-Kanäle: Auswärtsstrom: starker Abfall und Unterschwingen
- Sobald v beim Ausgang, geht n auf 0.

Vier Phasen:

- Aufwärts (m)
- Excited Wechselspiel m, h, n
- Refraktär (h noch klein), kein Stimulus kann reaktivieren,
- Recovery (auf dem Weg zu Ausgang), hinreichend grosser Stimulus kann reaktivieren

FOLIE Zeitverläufe m, h, n , und g_s und V (4.8, 9, 7)

FOLIE Vergleich Experiment und Simulation

Mechanismen für kontinuierliches Spiken:

- Hinreichend großer I_{app} sorgt für Wiederstart in Recovery-Periode

FOLIE Spike train

- Erhöhung des extrazellulären Kaliums

?? Eventuell: Slow/fast manifold Sachen

Zusammenfassung HH-Model:

- Input: $\dot{g}(V)$
- Resultat: Dynamische $V(t)$
- Sagt auch Ausbreitung von Nervenimpulsen richtig vorher, siehe unten

Molekulares Verständnis über Ionenkanäle erst später, siehe Science 2003 [61, 62].

4.2 Fitzhugh-Nagumo – Modell

Vereinfachtes HH-Modell, das Prinzip klarmacht [35, 96]
"Model of a model"

- v Potential, skaliert auf $v = 0$: Ruhepotential
- $v = a$ Potential, über dem das Neuron feuert soll.
- $v = 1$ Potential, bei dem die Natrium Kanäle ganz offen sind.
- Das Modell:

$$\dot{v} = v(a - v)(v - 1)$$

tut das:

- $v = 0$ stabiler Fixpunkt
- $v = a$ instabiler Fixpunkt
- $v = 1$ stabiler Fixpunkt

ZEICHNUNG v-Verhalten

- Für $0 < v < a$ läuft Modell nach $v = 0$ zurück
- Für $a < v < 1$ läuft Modell nach $v = 1$, und stoppt.

Man braucht Blocking-Mechanismus w

- Kein Blocking, wenn $v = 0$
- Zunehmendes Blocking, wenn $v \rightarrow 1$
- Das Modell:

$$\dot{w} = \epsilon(v - \gamma w)$$

Stabile Punkte

- w fix: $w = v/\gamma$
- $v = 0$ $w = 0$
- $v = 1$ $w = 1/\gamma$

- ϵ bestimmt Annäherungsgeschwindigkeit an stabile Punkte
 ϵ ist klein, Prozeß ist langsam.
- Wirkung der Blockade auf v : $\dot{v} = -w$

Insgesamt FitzHugh-Nagumo Modell:

$$\begin{aligned}\dot{v} &= v(a-v)(v-1) - w + I_{app} \\ \dot{w} &= \epsilon(v - \gamma w)\end{aligned}$$

Kubisches Form von R.H.S. der HH-Gleichung motiviert

Phasenraumverhalten, Teil II nach Fixpunktverhalten:

- Nullcline: Kurven im Phasenraum mit $\dot{x} = 0$
- FOLIE zum Verhalten im Phasenraum
 - Subthreshold
 - Suprathreshold
 - Möglichkeit periodischen Feuerns erklären 6.13b

Vielleicht noch Hindmarsh-Rose Modell [51]

HH und FH lassen sich auch wieder räumlich formulieren

- Space clamp aufheben
- Kabel-Gleichung, Lord Kelvin für schlecht isolierte Kabel
 a Radius, R Widerstand

$$I = \frac{a}{2R} \frac{\partial^2}{\partial x^2} V$$

- Ergibt

$$C_m \dot{v} = \frac{a}{2R} \frac{\partial^2}{\partial x^2} v - \bar{g}_K n^4 (v - v_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (v - v_{Na}) - g_L (v - v_L) + I_{app}$$

eine PDE.

- Wie bei SIR-Modell Annahme von $v(x, t) = v(z)$ mit $z = x - ct$
- Ergibt:

$$\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} = \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 v}{\partial t^2}$$

- Gibt ODE mit Wellenlösung = Ausbreitung von Nervenimpulsen

Wichtig:

- Aktionspotentialausbreitung ist nicht durch Spannungsdifferenz getrieben
- Kein $U = R I \implies$ keine Wärmedissipation durch R
- Unterschied zum Computer

Zusammenfassung des Kapitels:

- HH-Model abgeleitet aus (unphysiologischen) Potential-Sprung Experimenten
- Beschreibt erfolgreich (freilaufende) Aktionspotentiale von Neuronen
- Hodgkin-Huxley Modell ist das Highlight der mathematischen Modelle in der Biologie
- Sehr empirisch orientiert
- FithHugh-Nagumo Modell bringt den Mechanismus auf den Punkt

5 Strukturbildung

5.1 Turing Mechanismus

Schöne Zusammenfassung [94]

Motivierendes Beispiel:

How the leopard got his spots?

FOLIE Leoparden-Giraffe-Löwen-fell

Mathematisch:

Wellenphänomen im eigentlichen Sinne, nicht Fronten wie bei SIR-Modellen

1952: Turing'sche entwicklungsbiologische Strukturbildung-Theorie [134]

- Kein empirisches Modell
- Allgemeines Prinzip
- Biologische Realisierung lange umstritten, erstes Beispiel: [127]

Zentral:

”Morphogene”

- Morphologie = Gestalt
- Grobe Vorstellung: Katalysatoren, Enzyme, die diffundieren und reagieren können
- ”Aktivator” stimuliert Fleckenbildung
- ”Inhibitor” unterdrückt sie
- Dynamik von Aktivator und Inhibitor formt ”Prepattern”
- Abhängig von Konzentrationen differenzieren sich Zellen spezifisch
- Findet zu bestimmten Zeitpunkt der Embryogenese statt

Veranschaulichung [93] :

- Trockener Wald

- Dünn verteilte Feuerwehrlaute mit Hubschraubern
- Zufällige Feuerausbrüche ("Aktivator"), die sich ausbreiten (Diffusion)
- Feuerwehrlaute ("Inhibitor") diffundieren schnell mit Hubschraubern und dämpfen Feuer ein
- Ergibt: Patches von verbranntem und grünem Wald
- Klappt nur, wenn Inhibitor schneller als Aktivator diffundiert

5.1.1 Theorie

Das Modell mit $c_i = c_i(x, y, t) \in R^+$ [Mol/m²] in Gebiet B :

$$\dot{c}_1 = f(c_1, c_2) + D_1 \nabla^2 c_1 \quad \text{Aktivator}$$

$$\dot{c}_2 = g(c_1, c_2) + D_2 \nabla^2 c_2 \quad \text{Inhibitor}$$

Turing hat damit 1952 Reaktions-Diffusions-Systeme erfunden.

Dimensionslos machen:

- Typische Skalen:
 - L Räumliche Skala von B
 - T Zeitliche Skala der Reaktionen
- Dann mit
 - $\gamma = L^2/D_1 T$
regelt Verhältnis von Reaktions- zu Diffusionseffekten
 - $d = D_2/D_1$

$$\dot{u} = \gamma f(u, v) + \nabla^2 u$$

$$\dot{v} = \gamma g(u, v) + d \nabla^2 v$$

Randbedingungen auf ∂B mit \vec{n} Auswärtsnormalenvektor

$$\text{zero flux : } (\vec{n} \cdot \vec{\nabla})u = (\vec{n} \cdot \vec{\nabla})v = 0$$

Bedeutung: Keine Einflüsse von außen

Annahmen:

[1.] \exists räumlich homogener stationärer Zustand (u_0, v_0) als positive Lösung von $f(u_0, v_0) = g(u_0, v_0) = 0$

[2.] (u_0, v_0) stabil bei Abwesenheit räumlicher Variationen

[3.] (u_0, v_0) instabil bei Diffusion und räumlichen Störungen

Ist eine der Annahmen nicht erfüllt, liegt kein Turing-Mechanismus vor.

Die Turing-Analyse

[1.]

- Bestimme räumlich homogenen stationären Zustand (u_0, v_0) als Lösung von $f(u_0, v_0) = g(u_0, v_0) = 0$.
- \exists positive Lösung, gehe zu [2.]

[2.]

Ohne räumliche Variationen gilt

$$\dot{u} = \gamma f(u, v), \quad \dot{v} = \gamma g(u, v)$$

Betrachte Stabilität:

- Linearisiere um stationären Zustand (u_0, v_0) mit:

$$\vec{w} = \begin{pmatrix} u - u_0 \\ v - v_0 \end{pmatrix} \implies \dot{w} = \gamma A w, \text{ mit } A = \begin{pmatrix} f_u & f_v \\ g_u & g_v \end{pmatrix}_{u_0, v_0}$$

Lineares System: $\implies w \propto e^{\lambda t}$

$$\lambda_{1,2} \text{ aus } |\gamma A - \lambda 1| = 0$$

- Ergibt:

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2}\gamma \left[(f_u + g_v) \pm \sqrt{(f_u + g_v)^2 - 4(f_u g_v - f_v g_u)} \right]$$

Lineare Stabilität wenn $Re(\lambda_{1,2}) < 0$, also:

$$f_u + g_v = \text{tr } A < 0, \quad f_u g_v - f_v g_u = |A| > 0 \quad (19)$$

Stellt Einschränkungen an mögliche Modelle und ihre Parameter dar.

- \exists Lösung von Gl. (19), gehe zu [3.]

[3.]

- Nehme Diffusion mit:

$$\dot{w} = \gamma A w + D \nabla^2 w, \quad D = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & d \end{pmatrix} \quad (20)$$

- Zur Lösung, betrachte zeitunabhängige Lösung des räumlichen Eigenwert-Problems:

$$\nabla^2 W(r) + k^2 W(r) = 0 \quad (21)$$

- N.B.: In 1D auf $[0, a]$:

$$W(x) \propto \cos(n\pi x/a) \text{ mit } n \in \mathbb{N}, \text{ erfüllt zero flux}$$

Eigenwert $k = n\pi/a$ heißt Wellenzahl, $1/k \propto$ Wellenlänge

- **Separationsansatz** (slight abuse of notation concerning k):

$$w(r, t) = \sum_k c_k e^{\lambda_k t} W_k(r), \quad c_k \text{ aus Anfangszustand } w(r, 0)$$

Das in Gl. (20) eingesetzt und $e^{\lambda_k t}$ gekürzt, folgt mit Gl. (21) für jedes k :

$$\begin{aligned} \lambda(k) W_k &= \gamma A W_k + D \nabla^2 W_k \\ &= \gamma A W_k - D k^2 W_k \end{aligned}$$

– Nun

$$\lambda_{1,2}(k) \text{ aus } |\lambda 1 - \gamma A + Dk^2| = 0$$

Ergibt:

$$\lambda^2 + \lambda[k^2(1+d) - \gamma(f_u + g_v)] + h(k^2) = 0 \quad (22)$$

mit

$$h(k^2) = dk^4 - \gamma(df_u + g_v)k^2 + \gamma^2|A|$$

– Lösungen instabil, wenn $Re(\lambda)$ aus Gl. (22) > 0 .

• Bedingungen für Musterbildung

– Instabilität bei räumlichen Störungen braucht $Re(\lambda(k)) > 0$, for some $k \neq 0$.

2 Möglichkeiten:

$$* [k^2(1+d) - \gamma(f_u + g_v)] < 0$$

$$* h(k^2) < 0$$

– Da $(f_u + g_v) < 0$ und $k^2(1+d) > 0 \forall k \neq 0$ scheidet 1. Möglichkeit aus.

Also

$$h(k^2) = dk^4 - \gamma(df_u + g_v)k^2 + \gamma^2|A| < 0$$

Aus Gl. (19): $|A| > 0$, ergo: einzige Chance negativ zu werden:

$d f_u + g_v > 0 \quad (23)$
$\implies d \neq 1, \text{ da } f_u + g_v < 0$

Ferner: f_u und g_v haben unterschiedliches Vorzeichen

– Realistische Modelle: $f_u > 0$, da Aktivator sich aktiviert.

Folge: $g_v < 0 \implies$

$d > 1 : D_2 > D_1$

- Gl. (23) ist notwendig, aber noch nicht hinreichend.

Minimalwert von $h(k^2)$:

$$h_{\min} = \gamma^2 \left[|A| - \frac{(d f_u + g_v)^2}{4d} \right], \quad k_{\min}^2 = \gamma \frac{(d f_u + g_v)}{2d} \quad (24)$$

Damit $h(k^2) < 0$, wenn:

$$\boxed{\frac{(d f_u + g_v)^2}{4d} > |A|}$$

Am Punkt der Änderung (Bifurkation):

- Bei der Bifurkation:

$$|A| = \frac{(d f_u + g_v)^2}{4d}$$

- Legt kritisches Diffusionskoeffizienten-Verhältnis d_c (> 1) fest:

$$|A| = f_u g_v - f_v g_u = \frac{(d_c f_u + g_v)^2}{4d_c}$$

- Kritische Wellenzahl nach Gl. (24):

$$k_c^2 = \gamma \frac{(d_c f_u + g_v)}{2d_c} = \gamma \sqrt{\frac{|A|}{d_c}} \quad (25)$$

k-Bereich instabiler Moden

- Wenn immer $h(k^2) < 0$ sind die Moden instabil:
- für $d > d_c$ Nullstellen k_1^2, k_2^2

- Instabil für $k \in [k_1^2 : k_2^2]$

FOLIE 14.4 oder zeichnen, wichtig $h(0) = |A| > 0$, Bereich fängt nicht bei 0 an.

- Dispersionsrelation erklären

Zusammenfassung der Bedingungen an $f(u, v)$ und $g(u, v)$:

$$\begin{array}{ll} f_u + g_v < 0, & f_u g_v - f_v g_u > 0 \quad \text{aus Stabilität ohne räumliche Störungen} \\ d f_u + g_v > 0 & (d f_u + g_v)^2 > 4d |A| \quad \text{aus Instabilität gegen räumliche Störungen} \end{array}$$

Ende der Turing-Analyse

Nur 1. Näherung:

- Alles war in linearer Näherung, i.e. bei $Re(\lambda(k)) > 0$ exponentiell wachsend
- Wachstum geht nicht beliebig
- irgendwann bremsen nichtlineare Effekte

Diskussion der Anfangsbedingungen

Bemerkung zur Übung:

- Sie stammt aus dem Turing Original paper
- Das Modell ist die lineare Näherung
- Warum explodiert die Lösung nicht ?

Parameter sind so gewählt, daß genau man genau bei der Bifurkation ist:

$$|A| = \frac{(d f_u + g_v)^2}{4d}$$

D.h.:

$$Re(\lambda(k)) \begin{cases} = 0 & \text{für } k_c \text{ nach Gl. (25)} \\ < 0 & \text{sonst} \end{cases}$$

- Alles bis auf eine Mode wird weggedämpft

Normalerweise wirkt Diffusion stabilisierend, weil "verschmierend"

Turing zeigt:

- Wenn für $D_1 = D_2 = 0$ das System gegen räumlich homogenen Fixpunkt geht,
...
- ... dann kann Diffusion mit $D_1 < D_2$ zu räumlich inhomogenen Mustern führen
- Short range activation, long range inhibition, sorgt für Muster im mittleren Wellenzahl Bereich
Feurwehrmanntechnisch klar machen
- Diffusionsgetriebene Instabilität: Turing Instabilität
Kleine räumliche Störungen wachsen zu Mustern
- Symmetriebruch
- Andere Mechanismen der Strukturbildung in PDEs, speziell CGLE:
 - Eckhaus Instabilität
 - ZigZag Instabilität
 - Benjamin-Feir Instabilität

Merke:

Unterschied der Hodgkin-Huxley und der Turing Strategie.

Für Diskussion HH vs. Turing Modellierungs-Strategie, siehe [144]

5.1.2 Beispiel für Turing-Analyse

Toy-Modell, Schnackenberg, 1973 [114]

1D:

$$\begin{aligned}\dot{u} &= \gamma f(u, v) + u_{xx} = \gamma(a - u + u^2 v) + u_{xx} \\ \dot{v} &= \gamma g(u, v) + dv_{xx} = \gamma(b - u^2 v) + dv_{xx}\end{aligned}$$

[1.]

Homogener stationärer Zustand

$$\begin{aligned} 0 &= a - u + u^2v \\ 0 &= b - u^2v \end{aligned}$$

Ergibt:

$$u_0 = a + b, \quad v_0 = \frac{b}{(a + b)^2}, \quad b > 0, a + b > 0$$

Am stationärer Zustand

$$f_u = \frac{b - a}{a + b}, \quad f_v = (a + b)^2 > 0, \quad g_u = \frac{-2b}{a + b}, \quad g_v = -(a + b)^2 < 0$$

$$|A| = f_u g_v - f_v g_u = (a + b)^2 > 0$$

Wegen der Notwendigkeit der unterschiedlichen Vorzeichen von f_u und g_v folgt $b > a$ [2.] & [3.]

Bedingungen an $f(u, v)$ und $g(u, v)$ verlangen

$$\begin{aligned} f_u + g_v < 0 &\implies (a + b)^3 > b - a \\ f_u g_v - f_v g_u > 0 &\implies (a + b)^2 > 0 \\ df_u + g_v > 0 &\implies d(b - a) > (a + b)^3 \\ (df_u + g_v)^2 - 4d(f_u g_v - f_v g_u) > 0 &\implies [d(b - a) - (a + b)^3]^2 > 4d(a + b)^4 \end{aligned}$$

Dies legt den Turing-Raum der erlaubten Parameter fest.

FOLIEN mit short-range, long range, Lösungen in 2D

5.1.3 Gierer-Meinhardt

Gierer-Meinhardt Modelle 1972 [40, 88]

- Schritt zur Biologie/Intuition
- 2 Klassen von Modellen/Mechanismen

Erinnere

$$f_u > 0, \quad g_v < 0, \quad f_u g_v - f_v g_u > 0$$

Ergo:

Entweder

(i.) $f_v < 0$ und $g_u > 0$

oder

(ii.) $f_v > 0$ und $g_u < 0$

(i) Aktivator-Inhibitor System

$$\begin{aligned}\dot{a} &= \sigma_a + \rho_a \frac{a^2}{(1 + \kappa_a a^2)h} - \mu_a a + D_a \nabla^2 a \\ \dot{h} &= \sigma_h + \rho_h a^2 - \mu_h h + D_h \nabla^2 h\end{aligned}$$

FOLIE malen

(ii) Aktivator-Substrat System

$$\begin{aligned}\dot{a} &= \sigma_a + \rho_a \frac{a^2 s}{1 + \kappa_a a^2} - \mu_a a + \nabla^2 a \\ \dot{s} &= \sigma_s - \rho_s \frac{a^2 s}{1 + \kappa_a a^2} + D_s \nabla^2 s\end{aligned}$$

FOLIE malen

5.1.4 Vergleich mit Realität

- FOLIE 2D-Simulationen

FOLIE surface scale Effekt

Begründet, uniformes Fell von Maus und Elephant, aber gefleckt bei Leopard

FOLIE mit Tier (b) (*Capra aegagrus hircus*), kann man sich im Mundenhof, vorne gleich links auf ZMF Gelände, ansehen

FOLIE Giraffe

FOLIE Zebra

FOLIE Schwänze

Analogie zur stehenden Wellen. Bei effektiv 1D gibt's auch nur 1D Muster

FOLIE Beinansatz

- Wahre Modellvorhersage:
 - Tiere mit Flecken auf dem Körper können gestreifte Schwänze haben, ...
 - ... aber gestreifte Tiere können keine gepunkteten Schwänze haben
- Sieht aus als verstösse es gegen 2. Hauptsatz der Thermodynamik, tut es aber (natürlich) nicht.
- Erster mechanistischer biologischer Nachweis in 2006 [127]

5.2 Accurate cell division

Accurate cell division
[106, 58] EMBO J paper

- Zellzyklus E. Coli
- Wo ist die Mitte ?
- Beobachtung: MinC, MinD, MinE oszillieren
- Im Mittel erhöhte MinE Konzentration in der Mitte

Modell:

$$\begin{aligned}\frac{d\rho_D}{dt} &= -\frac{\sigma_1}{1 + \sigma'_1\rho_e} \rho_D + \sigma_2\rho_e\rho_d + D_D \frac{\partial^2\rho_D}{\partial x^2} \\ \frac{d\rho_d}{dt} &= \frac{\sigma_1}{1 + \sigma'_1\rho_e} \rho_D - \sigma_2\rho_e\rho_d\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{d\rho_E}{dt} &= \frac{\sigma_4}{1 + \sigma'_4 \rho_D} \rho_e + \sigma_3 \rho_D \rho_E + D_E \frac{\partial^2 \rho_E}{\partial x^2} \\ \frac{d\rho_e}{dt} &= -\frac{\sigma_1}{1 + \sigma'_4 \rho_D} \rho_e + \sigma_3 \rho_D \rho_E\end{aligned}$$

Irgendwann mal ausbauen ...

Zusammenfassung des Kapitels:

- Turing Modell ist Prinzipien-orientiert
Short range Activation, long range Inhibition
- Es gibt (k)einen harten Realisierungsnachweis in der Natur
Erste Schritte: [38, 127]
- Diskussion: HH-Strategie vs. Turing Strategie

6 Enzymdynamik

Übergang von Teil 1 Mathbio zu Teil 2 Sysbio. Hier einzelnes Enzym, dann Netzwerke von Enzymen.

Enzyme kennen wir schon als "Morphogene" von Turing

In gesamter Zellbiologie wichtig, von Metabolismus bis Biotechnologie.

Massenwirkungs"gesetz"

Betrachte zwei Substanzen, die zu einer dritten reagieren



Rate k gibt Produktionsrate $\frac{dC}{dt}$ an und ist Produkt aus:

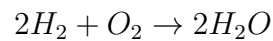
- Anzahl der Kollisionen von A und B per Zeiteinheit ($\propto [A][B]$)
- Wahrscheinlichkeit, daß Aktivierungsenergie (Freie Energie) der Reaktion überschritten wird.

Ergibt:

$$\frac{d[C]}{dt} = k[A][B] \quad (27)$$

Identifikation von Gl. (26) mit Gl. (27) ist das **Massenwirkungs''gesetz''**,
Kein Naturgesetz, eher wie Ohm'schen Gesetz

- Gilt i.d.R. nur für elementare Reaktionen
- Oft gute effektive Beschreibung, z.B.

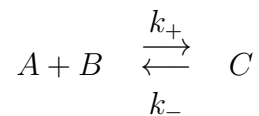


Elementare Reaktionen:

- $H_2 \rightarrow 2H$ (Zündung)
- $H + O_2 \rightarrow OH + O$
- $O + H_2 \rightarrow OH + H$
- $OH + H_2 \rightarrow H_2O + H$

- Nicht gültig bei
 - sehr hohen Konzentrationen
 - diffusionslimitierten Reaktionen
 - sehr niedrigen Konzentrationen, diskrete Dynamik

Viele Reaktionen sind reversibel:



Führt auf:

$$\frac{d[C]}{dt} = -k_-[C] + k_+[A][B]$$

Im Gleichgewicht:

$$k_-[C]_{eq} = k_+[A]_{eq}[B]_{eq}$$

Da $G_0 = [A] + [C] = \text{const}$

$$[C]_{eq} = G_0 \frac{[B]_{eq}}{K_{eq} + [B]_{eq}}$$

$K_{eq} = k_-/k_+$: Gleichgewichtskonstante

Wichtigste Abweichung vom Law of Mass action: Enzymdynamik

- Enzyme: Proteine, die Reaktionen katalysieren
- Katalyse: Verringerung der Aktivierungsenergie

ZEICHUNG zur Aktivierungsenergie

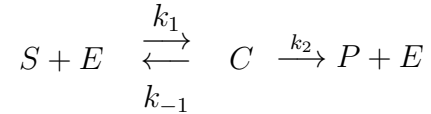
- Beispiel: Zucker und Zigarettensche
- Beschleunigt i.d.R. Reaktion in beide Richtungen
- Katalysator wird nicht verbraucht
- Wirkung z.B. durch
 - Aufhebung von elektrischer Abstoßung der Reaktanten
 - Aufbrechen von Verbindungen
- Enzyme sind i.d.R. hochspezifisch
- Beschleunigung der Reaktion um bis zu 10^7
- Substrate: Opfer der Enzyme
- I.d.R. Enzymkonzentration klein
- I.d.R. Enzyme größer als Substrate
 - Nette Ausnahme, Kap. 10.1.4 MAP-Kinase, wo Substrate zu Enzymen werden

Ausführliche Literatur: Dixon, Webb [25]

Wichtigstes Beispiel:

6.1 Michaelis-Menten Kinetik

Originalarbeit von 1913: [89]



- Motiviert aus: Enzym Invertin verwandelt Substrat Saccharose in Produkte Glukose und Fruktose.
- Zweiter Schritt unidirektional, weil P schnell abgeführt wird

Mit $s = [S]$, $c = [C]$, ... und Massenwirkungsgesetz für beide Reaktionen folgt:

$$\begin{aligned}\dot{s} &= k_{-1}c - k_1 se \\ \dot{e} &= (k_{-1} + k_2)c - k_1 se \\ \dot{c} &= k_1 se - (k_{-1} + k_2)c \\ \dot{p} &= k_2 c\end{aligned}$$

mit erhaltenen Größen: $e_T = e + c$ und $s_T = s + c + p$, d.h. nur zwei unabhängige Gleichungen

- 4 Gleichungen
- 2 Erhaltungsgrößen \implies 2 Gleichungen
- Ziel: Eine Gleichung für Produkt-Produktionsrate in Abhängigkeit von Substrat
- 1 Weitere Annahme notwendig.

Zwei Ansätze:

- Gleichgewichts-Approximation (Original Version)
- Quasi-Steady-State Approximation (nach Briggs/Haldane [17])

Gleichgewichts-Approximation

Annahme: $\dot{s} = 0$

$$k_1 se = k_{-1}c$$

Diskussion, siehe unten.

Da $e = e_T - c$, folgt:

$$\begin{aligned} k_1 se_T - k_1 sc &= k_{-1}c \\ k_1 se_T &= c(k_{-1} + k_1 s) \\ c &= \frac{k_1 se_T}{k_{-1} + k_1 s} \end{aligned}$$

mit $K_s = k_{-1}/k_1$

$$c = \frac{e_T s}{K_s + s}$$

Damit folgt für Geschwindigkeit V der Reaktion, i.e. Produktionsrate \dot{p} für P:

$$V = \dot{p} = k_2 c = k_2 \frac{e_T s}{K_s + s} = \frac{V_{max} s}{K_s + s} \quad (28)$$

mit $V_{max} = k_2 e_T$

Diskussion:

- Enzym-Dynamik ist raus.
- ZEICHUNG der Gleichung
- Für kleine Substrate Konzentrationen: linear
- Für grosse Substrate Konzentrationen: Sättigung bei V_{max}
Alles Enzym im Komplex gebunden.
- $V_{max} = k_2 e_T$: Dissoziationsreaktion $C \xrightarrow{k_2} P + E$ ist Raten-limitierend
- Problem:
 - Annahme: $k_1 se = k_{-1}c$ nur wahr, wenn kontinuierlicher Nachschub, im Fließgleichgewicht

– Sonst Näherung, eben die Gleichgewichtsnäherung, mit

$$\begin{aligned}\dot{s} = -\dot{p} &= -\frac{k_2 e_T s}{k_{-1}/k_1 + s} \\ c &= \frac{e_T s}{k_{-1}/k_1 + s}\end{aligned}$$

Quasi-Steady-State Approximation

Annahme: Raten für Bildung und Zerfall des Komplexes C sind im wesentlichen gleich, d.h.:

$$\dot{c} \approx 0$$

Für Klarheit, dimensionslose Variablen:

$$\sigma = \frac{s}{s_T}, \quad \chi = \frac{c}{e_T}, \quad \tau = k_1 e_T t, \quad \kappa = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_T}, \quad \epsilon = \frac{e_T}{s_T}, \quad \alpha = \frac{k_{-1}}{k_1 s_T}$$

Durch $e = e_T - c$ und $p = s_T - s - c$, führt das auf:

$$\begin{aligned}\frac{d\sigma}{d\tau} &= -\sigma + \chi(\sigma + \alpha) \\ \epsilon \frac{d\chi}{d\tau} &= \sigma - \chi(\sigma + \kappa)\end{aligned}\tag{29}$$

Nun:

- Enzyme sehr effizient
- ihre Konzentration i.d.R. klein relativ zu Konzentration von Substraten (Ausnahme, siehe Kap. 10.1.4 MAP-Kinase)

D.h.:

$$\epsilon = \frac{e_T}{s_T} \ll 1 \approx 10^{-2} - 10^{-7}$$

Folge:

- Gl. (29) ist schnell
- Bleibt nahe dem Gleichgewicht, verhält sich adiabatisch

- auch wenn σ (ehemals s) sich ändert
- erinnere Blocking-Variable w beim FithHugh-Nagumo – Modell, war genau andersrum

Quasi-Steady-State Approximation:

- Setze $\epsilon \frac{d\chi}{d\tau} = 0$
- Das ist nicht das selbe wie $\frac{d\chi}{d\tau} = 0$, aber äquivalent zu: $\frac{dc}{dt}$, der obigen Annahme.

Quasi-Steady-State Approximation bedeutet:

- χ ändert sich, ...
- ... aber auf Mannigfaltigkeit : $\sigma - \chi(\sigma + \kappa)$
- Separation der Zeitskalen

QSS Approximation ist gültig, wenn

- ϵ klein
- $\frac{d\chi}{d\tau}$ in der Ordnung von 1

Nun folgt:

$$\begin{aligned}\chi &= \frac{\sigma}{\sigma + \kappa} \\ \frac{d\sigma}{d\tau} &= -\frac{(\kappa - \alpha)\sigma}{\sigma + \kappa}\end{aligned}$$

In alten Variablen:

$$V = \dot{p} = -\dot{s} = \frac{k_2 e_T s}{K_m + s} = \frac{V_{max} s}{K_m + s} \quad (30)$$

$$c = \frac{e_T s}{K_m + s}$$

mit $K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$

- Dies ist einfaches Beispiel der “Singular Perturbation Theory”

- Form der Gleichung identisch zu Michaelis-Menten Kinetik Gl. (28), nur $K_s = k_{-1}/k_1$ statt $K_m = \frac{k_{-1}+k_2}{k_1}$
- Unterschied recht egal, da die Gleichung als eigenständig betrachtet wird.
- Beachte: 2 Parameter statt original 3.

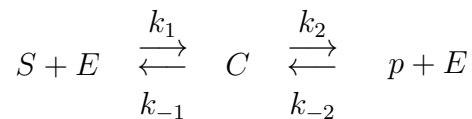
Historische Bestimmung von V_{max} und K_m :

Lineweaver-Burk-plots: Invertiere Gl. (30):

$$\frac{1}{V} = \frac{1}{V_{max}} + \frac{K_m}{V_{max}} \frac{1}{s}$$

Weitere Beispiele für Michaelis-Menten:

- Reversible Produktbildung



führt auf

$$v = \frac{V_{max}^+ s_1 / K_{mS} - V_{max}^- s_2 / K_{mP}}{1 + s_1 / K_{mS} + s_2 / K_{mP}}$$

mit V_{max}^+ , V_{max}^- , K_{mS} , K_{mP} wie üblich

- Unidirektionale bimolekulare Reaktionen

ZEICHNUNG

$$V = \frac{V_{max}ab}{K_{mA}K_{mB} + K_{mA}a + K_{mB}b + ab}$$

- and much more complicated ...

6.2 Enzym Inhibition

Enzym Inhibitoren verringern katalytische Wirkung

Irreversible Inhibitoren setzen Enzymwirkung auf 0, Beispiele: Cyanid, viele Nervengase

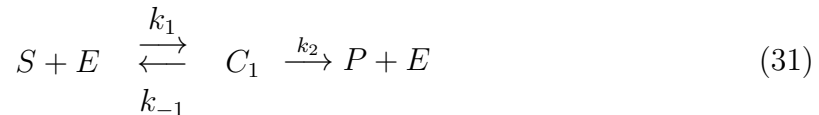
Im Folgenden:

- Kompetitive Inhibition
- Allosterische Inhibition

Kompetitive Inhibition

- \exists andere Substanzen, die auch an Enzym binden können
- Substrat muß damit konkurrieren
- Kompetitive Inhibitoren ähnlich zu Substrat (Schlüssel-Schloß Prinzip)

Einfachstes Beispiel:



Analyse wie oben in QSS Näherung und $i \gg e$, i.e. $i = \text{const}$:

$$c_1 = \frac{K_i e_T s}{K_m i + K_i s + K_m K_i} \quad (33)$$

$$c_2 = \frac{K_m e_T i}{K_m i + K_i s + K_m K_i} \quad (34)$$

mit $K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$, $K_i = k_{-3}/k_3$

Geschwindigkeit V der Reaktion :

$$V = k_2 c_1 = \frac{k_2 K_i e_T s}{K_m i + K_i s + K_m K_i} = \frac{V_{max} s}{K_m (1 + i/K_i) + s}$$

Also

Kompetitiver Inhibitor bewirkt:

- Erhöhung der Michaelis-Menten-Konstante K_m um Faktor $1 + i/K_i$
- keine Veränderung der maximalen Geschwindigkeit V_{max}

Allosterische Inhibition

- Enzym hat mehrere Bindungsstellen, nicht nur enzymatisch aktive
- Bindung von Substanz an inaktive ändert Konformation des Enzyms. Das kann Aktivität der aktiven hemmen (vergrößern)
- Diese inaktiven Bindungsstellen heißen allosterisch oder regulatorisch
- Allosterische Inhibitoren können sonstwas sein.
- allosterisch: an einem anderen Ort, weil Hemmung des Enzyms an einer anderen Stelle als der aktiven

Einfachster Fall:

- Eine enzymatische Bindungsstelle
- Eine allosterische Bindungsstelle, setzt katalytische Wirkung auf Null

FOLIE/ZEICHNUNG Wiring

Analyse im Gleichgewicht (in QSS Näherung komplizierteres Ergebnis):

$$V = \frac{V_{max}}{1 + i/K_i} \frac{s}{K_s + s}$$

mit $K_s = k_{-1}/k_1$, $K_i = k_{-3}/k_3$ und $V_{max} = k_2 e_T$

Also :

Allosterischer Inhibitor bewirkt:

- Keine Änderung der Michaelis-Menten-Konstante
- Verminderung von V_{max} um Faktor $1 + i/K_i$

N.B.: Folgerung in QSS-Näherung nicht so grade

Insgesamt Merke:

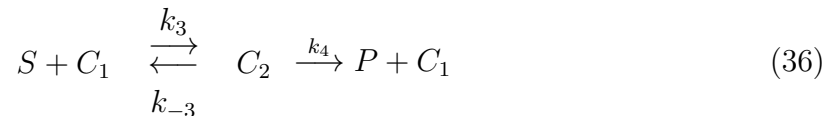
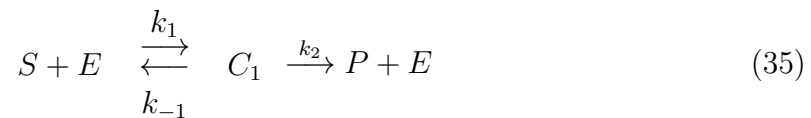
Durch Auswirkung auf V_{max} und Michaelis-Menten-Konstante kann zwischen kompetitiver und allosterischer Inhibition unterschieden werden.

6.3 Kooperativität

Oft:

- Enzym hat mehrere enzymatisch aktive Bindungsstellen
- Bindung an eine beeinflußt Verhalten der anderen

Einfachstes Beispiel: Zwei identische, symmetrische Bindungsstellen:



Massenwirkungsgesetz und Quasi-Steady-State Approximation:

$$c_1 = \frac{K_2 e_T s}{K_1 K_2 + K_2 s + s^2} \quad (37)$$

$$c_2 = \frac{e_T s^2}{K_1 K_2 + K_2 s + s^2} \quad (38)$$

mit $K_1 = \frac{k_{-1}+k_2}{k_1}$, $K_2 = \frac{k_{-3}+k_4}{k_3}$

Reaktionsgeschwindigkeit:

$$V = k_2 c_1 + k_4 c_2 = \frac{(k_2 K_2 + k_4 s) e_T s}{K_1 K_2 + K_2 s + s^2}$$

Betrachte zwei Extremfälle:

- Keine Wechselwirkung

$$k_1 = 2k_3 = 2k_+, \quad 2k_{-1} = k_{-3} = 2k_-, \quad k_4 = 2k_2, \quad K = K_1 = K_2$$

$$V = \frac{2k_2 e_T (K + s) s}{K^2 + 2Ks + s^2} = 2 \frac{k_2 e_T s}{K + s}$$

Rate doppelt so groß wie eine alleine, macht Sinn.

- Extrem-Kooperation

- Bindet die erste, wird die zweite beliebig schnell
- Modellierung: $k_3 \rightarrow \infty$, $k_1 \rightarrow 0$, aber $k_1 k_3 = \text{const}$
- Entsprechend $K_1 \rightarrow \infty$, $K_2 \rightarrow 0$, $K_1 K_2 = \text{const} = K_m^2$

ergibt:

$$V = \frac{k_4 e_T s^2}{K_m^2 + s^2} = \frac{V_{\max} s^2}{K_m^2 + s^2}$$

FOLIE positive, negative Kooperativität

Mit n Bindungsstellen folgt mit

$$K_1 \rightarrow \infty, \quad K_i \rightarrow 0, \quad K_1 K_i = \text{const}, \quad K_m^n = \prod_i K_i :$$

$$V = \frac{V_{\max} s^n}{K_m^n + s^n}$$

eine immer sigmoidalere Kurve: Ultrasensitivität. U.S. erklären

Bei Fit an empirische Daten, wird n nicht unbedingt bedeutungssicher als Hill-Koeffizient der Kooperativität bezeichnet.

Detaillierte Modelle :

- Monod-Wyman-Changeux – Modell [92], siehe Blut-Kapitel. Schöner Review [21]
- Koshland-Nemethy-Filmer – Modell [77]

Das Ganze geht natürlich auch beliebig viel komplizierter :-)

6.4 Oszillationen

[123]

[29]

Zusammenfassung des Kapitels:

- Michaelis-Menten Kinetik ist wichtigste Abweichung vom Massen-Wirkungs Gesetz
- Inhibitorische Effekte sind differenzierbar
- Kooperativität gibt Ultrasensitivität

7 Ein ganz besonderer Saft

Reminder:

- Ideales Gas:

$$PV = nkT \text{ oder } P = ckT$$

- Gasgemisch mit Anteilen x_i :
Partialdruck : $P_i = x_i P$
- Grenze Gas (mit P_i s) – Flüssigkeit (c_i s) :
 $c_i = \sigma_i P_i$
 σ_i : Löslichkeit

7.1 Hämoglobin und Myoglobin

Sauerstofftransport:

- Von der Lunge in den Körper: Rote Blutkörperchen (Erythrozyten)
Transporterprotein: Hämoglobin.
- Innerhalb der Muskeln: Myoglobin

FOLIE Sättigungskurven

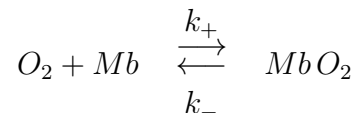
- Sauerstoffpartialdruck in der Lunge: 100 mm Hg.
Hämoglobin gesättigt
- Mittlere Sauerstoffpartialdruck im Gewebe (Muskel): 40 mm Hg
Sauerstoff geht von Hämoglobin zu Myoglobin
- Plötzlicher Bedarf an O_2 : Partialdruck auf, say, 20 mm Hg
Großer Übertrag von O_2 in den Muskel

Das macht Sinn !

Der Mechanismus:

Myoglobin:

- Myoglobin besitzt eine Häm-Gruppe, die ein O_2 -Molekül binden kann.
Gebundener Komplex: Oxymyoglobin



- Massenwirkungsgesetz:

$$\dot{O}_2 = -k_+[Mb][O_2] + k_-[Mb O_2]$$

- Im Gleichgewicht:

$$k_+[O_2][Mb] = k_-[Mb O_2] \implies [Mb O_2] = \frac{1}{K}[O_2][Mb]$$

- Anteil Y besetzter Mb – Bindungsstellen

Mit $K = k_-/k_+$

$$Y = \frac{[Mb O_2]}{[Mb] + [Mb O_2]} = \frac{[O_2]}{K + [O_2]}$$

- Von Konzentration zu Partialdruck: $[O_2] = \sigma_{O_2} P_{O_2}$, gibt mit $K_p = K/\sigma_{O_2}$:

$$Y = \frac{P_{O_2}}{K_p + P_{O_2}}$$

FOLIE Vergleich Myoglobin gemessen/Modell

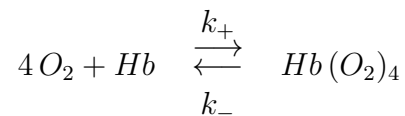
$K = 2.6\sigma_{O_2}$ mm Hg leicht verwirrende, aber übliche Angabeart

Hämoglobin:

- Hämoglobin besitzt vier Häm-Gruppen, die jeweils ein O_2 -Molekül binden können.

I. Einfachstes Modell:

- Bindung auf "einen Schlag":



- Massenwirkungsgesetz:

$$4\dot{O}_2 = -k_+[Hb][O_2]^4 + k_-[Hb(O_2)_4]$$

- Anteil Y besetzter Hb – Bindungsstellen

Mit $K^4 = k_-/k_+$

$$Y = \frac{[Hb(O_2)_4]}{[Hb] + [Hb(O_2)_4]} = \frac{[O_2]^4}{K^4 + [O_2]^4}$$

- FOLIE Vergleich Hämoglobin gemessen/”One Stroke”-Modell

II. Formales Modell

- Fitte formal:

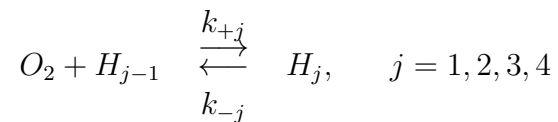
$$\frac{[O_2]^n}{K^n + [O_2]^n}$$

Erinnere : n Hill-Koeffizient

- Ergibt: $n = 2.5$ und $K = 26\sigma$ mm Hg
- Keine theoretische Basis für dieses Modell

III. Detailliertes Modell

- Die elementaren Schritte:



mit $H_j = Hb(O_2)_j$

- Im Gleichgewicht

$$[H_j] = \frac{k_{+j}}{k_{-j}} [H_{j-1}] [O_2] = \frac{[H_{j-1}] [O_2]}{K_j}, \quad K_j = k_{-j}/k_{+j}$$

- Anteil Y besetzter Hb – Bindungsstellen

$$Y = \frac{\sum_{j=1}^4 j H_j}{4 \sum_{j=0}^4 H_j}$$

- Gleichgewichtsbedingung eingesetzt:

$$Y = \frac{\sum_{j=1}^4 j \alpha_j [O_2]^j}{4 \sum_{j=0}^4 \alpha_j [O_2]^j}$$

mit $\alpha_j = \prod_{i=1}^j K_i^{-1}$, $\alpha_0 = 1$

- Fittet man dies an die empirische Kurve, ergibt sich:

- * $K_1 = 45.9\sigma$ mm Hg
- * $K_2 = 23.9\sigma$ mm Hg
- * $K_3 = 23.1\sigma$ mm Hg
- * $K_4 = 1.5\sigma$ mm Hg

Bemerke: $K_4 \ll K_1, K_2, K_3$

Das bedeutet:

- * Wenn drei O_2 gebunden, besteht große Affinität, auch ein viertes zu binden.
- * Oder: Sind alle Bindungsstellen besetzt, ist das Ablösen des ersten O_2 am schwersten
- * Briefmarken-Beispiel
- * Diese positive Kooperativität ist nicht komplett verstanden, aber mit Monod-Wyman-Changeux – Modell gut beschrieben

Mutter und Kind haben unterschiedliches Hämoglobin

Das Krokodil [50]:

- Krokodile können bis zu einer Stunde unter Wasser bleiben
- Sie haben besonderes Hämoglobin mit einer Bindungsstelle für Bicarbonat.
- Bicarbonat: Salz der Kohlensäure
- Bicarbonat reichert sich beim Luftanhalten an
- Diese bewirkt per allosterischem Effekt eine Verringerung der Bindungsaffinität für Sauerstoff

FOLIE aus Crocohaemoglobin.pdf

- Es steht mehr O_2 zur Verfügung.

7.2 Facilitated Diffusion

Reminder:

- Fick'sches Gesetz

u Menge einer Substanz

Allgemeiner Erhaltungssatz, Kontinuitätsgleichung:

$$\dot{u} = f - \nabla J$$

f Produktionsrate, J Fluß

Wenn

$$J = -D\nabla u \quad \text{Fick'sches Gesetz}$$

mit Diffusionskoeffizient D , dann

$$\dot{u} = f + \nabla D \nabla u$$

Wenn D konstant

$$\dot{u} = f + D \nabla^2 u$$

Ohne Produktion:

$$\dot{u} = D \nabla^2 u$$

- Massenabhängigkeit von D

Einstein 1906 [27]:

Für Kugeln

$$D = \frac{kT}{6\pi\mu a}, \quad \mu \text{ Viskosität} \quad a \text{ Radius}$$

Von Radius a zu Gewicht M :

$$D = \frac{kT}{3\mu} \left(\frac{\rho}{6\pi^2 M} \right)^{1/3}$$

Dichte ρ großer Proteine i.w. konstant: Je schwerer, desto lahm

- Ohm'sches Gesetz

stationäre Diffusion durch Wand :

$$\begin{aligned} c(0, t) &= c_l & c(L, t) &= c_r \\ \dot{c} &= 0 & -D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} &= 0 \\ c(x) &= c_l + (c_r - c_l) \frac{x}{L} & J &= \frac{D}{L} (c_l - c_r) \end{aligned}$$

Facilitated Diffusion

Das Phänomen:

- Myoglobin: Molekulargewicht 16890, $D = 4.4 \times 10^{-7}$
Sauerstoff: MW 32, $D = 1.2 \times 10^{-5}$
- Fluß von O_2 im Muskel ist schneller in Anwesenheit von Myoglobin
- Auf ersten Blick: Counterintuitive

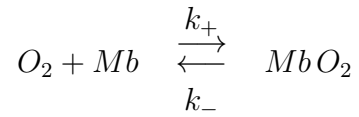
Das Modell:

- Betrachte: 1 D
- $s = [O_2]$, $m = [Mb]$, $c = [Mb O_2]$
 $D_m = D_c \ll D_s$
- Reaktions-Diffusions-System:

$$\begin{aligned} \frac{\partial s}{\partial t} &= D_s \frac{\partial^2 s}{\partial x^2} - f \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= D_m \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} - f \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= D_c \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + f \end{aligned} \tag{39}$$

mit f Aufnahme rate von O_2 ins Mb .

Wegen Massenwirkungsgesetz für



folgt:

$$f = -k_-c + k_+sm$$

- Randbedingungen:

$$- \quad x = 0: s = s_0, \quad x = L: s = s_L$$

$$- \quad Mb \text{ und } MbO_2 \text{ bleibt im Muskel: } \frac{\partial m}{\partial x} = \frac{\partial c}{\partial x} = 0 \text{ für } x = 0 = L$$

- Wegen $m + c = m_T$ kann auf Gl. (39) verzichtet werden.
- Myoglobin im Überschuß

Analyse

- Stationärer Zustand:

$$0 = \dot{s} + \dot{c} = D_s s_{xx} + D_c c_{xx}$$

Integration bezüglich x :

$$D_s s_x + D_c c_x = -J$$

Integrationskonstante J : Sauerstoff-fluß, noch unbekannt

Noch eine Integration:

$$J = \frac{D_s}{L}(s_0 - s_L) + \frac{D_c}{L}(c_0 - c_L), \quad c_0, c_L \text{ noch unbekannt}$$

- Quasi-Steady-State Näherung für Komplexbildung

$$c = m_T \frac{s}{K + s}, \quad \text{mit } K = k_-/k_+$$

Eingesetzt:

$$\begin{aligned} J &= \frac{D_s}{L}(s_O - s_L) + \frac{D_c}{L}m_T \left(\frac{s_0}{K + s_0} - \frac{s_L}{K + s_L} \right) \\ &= \frac{D_s}{L}(s_O - s_L) \left(1 + \frac{D_c}{D_s} \frac{m_T K}{(K + s_0)(K + s_L)} \right) \\ &= \frac{D_s}{L}(1 + \mu\rho)(s_O - s_L) \end{aligned}$$

mit

$$\rho = \frac{D_c}{D_s} \frac{m_T}{K} \quad \mu = \frac{K^2}{(K + s_0)(K + s_L)}$$

- Interpretation:
 - Ohne Mb : $\rho = 0 \implies$ reine Fick'sche Diffusion
 - Mit Mb ist Fluß um Faktor $\mu\rho$ erhöht
 - Effekt am größten für kleine Konzentration von O_2 , dann μ am Maximum von 1
 - ρ kann Werte um 100 annehmen
 - Zusammengefaßt: Links absaugen, rechts abgeben

ZEICHNUNG dazu

Kritik an Fac. Diff.: [64], Review [146]

Zusammenfassung des Kapitels:

- Bindung von O_2 an Hämoglobin ist populärstes Beispiel für Kooperativität (auch wenn Hämoglobin kein Enzym)
- Facilitated Diffusion: Sauerstofftransport im Muskel schneller in Anwesenheit von langsam diffundierendem Myoglobin

Part II

... zur Systembiologie

8 Einleitung

Literatur:

- H. Kitano: Foundations of Systems Biology, 2001 [73]
- Für biochemisches Grundwissen: H. Rehm, F. Hammar: Biochemie light, 2001 [107]
- Für Kontrolltheorie: K. Zhou and J.C. Doyle and K. Glover, Robust and optimal control, 1996 [151]
- Für Metabolism:
 - R. Heinrich, S. Schuster: The Regulation of Cellular Systems, 1996 [49]
 - D. Fell: Understanding the Control of Metabolism, 1997 [31]
- E.O. Voit: Computational Analysis of Biochemical Systems, 2000 [140]
- C.P. Fall et al.: Computational Cell Biology, 2002 [29]
- E. Klipp et al.: Systems Biology in Practice [75]
- L. Alberghina, H. Westerhoff: Systems Biology [1]
- U. Alon: Introduction to Systems Biology and the Design Principles of Biological Networks [2]
- Z. Szallasi, J. Stelling, V. Periwal: System Modelling in Cellular Biology [133]
- J. Paulsson, J. Elf: Stochastic Modeling in Systems Modeling in Cellular Biology [99]

System Biologie allgemein

Grundlagenforschung:

- Sequenziertes Genom (ca. 25.000 Gene) erklärt nicht Funktion

- Funktion wird durch Regulation bestimmt
- Regulation = Wechselwirkung & Dynamik
- Funktion: Eigenschaft eines dynamischen Netzwerkes
- "System Biologie": Verständnis von zellulären Prozessen basierend auf mathematischer Modellierung der Netzwerke
- "System" von Systemwissenschaften: Ermittlung der Eigenschaften von Modellen
- Nicht im Elfenbeinturm, sondern dicht an der Biologie

Beispiel:

- Wie trifft die Zelle Entscheidungen
 - Wachsen ?
 - Teilen ?
 - Sterben (Apoptose) ?
- und das in einem noisy environment ?

Medizin (angewandte Biologie):

- Wirkstofffindung wird immer teuer und ineffizienter
- 10 Jahre, 1 Mrd. € / \$
- (Mathematisches) Verständnis soll helfen

Zentrale Ziele:

- Aufklärung von Funktionen. "Funktion" gibt es in der Physik nicht. "Warum?"-Fragen

Macht in Biologie im Lichte der Evolution Sinn:

- Seit es Gene gibt, gibt es Mutationen (schneller laufen, härter zubeißen)
 - Gibt es Konkurrenz, führt dies zu Selektion
- Robustheit [74, 129, 131] Phenotypische Stabilität unter Störungen

- der Umgebung (extrinsisch)
- intrinsische stochastische Effekte
- genetische Variabilität
- Medizinische Eingriffe rational machen

Drei wichtige Themenbereiche:

- Metabolismus (Stoffwechsel)

FOLIE dazu

- Stoffflüsse
- Globale Erhaltungsgrößen
- Stationärer Zustand ist interessant

- Signaltransduktion

FOLIEN dazu

- Informationsflüsse
- Lokale Erhaltungsgrößen
- Transiente Zustände

- Genregulation

FOLIEN dazu

- Keine Erhaltungsgrößen

In vivo hängen sie natürlich zusammen

Zwei Unterbereiche:

- Allgemeine Prinzipien
 - Robustheit
 - Qualitativ vs. quantitativ
 - * Ist Struktur der Netzwerke zentral ? [143]
 - * oder aber konkrete Parameter ? [46, 74]

- Konkrete Modelle konkreter (Sub-)systeme [132, 8, 80]

Hier Konzentration auf Ersteres, zu Zweiterem Bemerkungen später

Väter der Systembiologie:

- Norbert Wiener (1894-1964)
Cybernetics, or Control and Communication in the Animal and the Machine, 1948 [145]
- Monod [60, 91]
- Ludwig von Bertalanffy (1901-1972)
General System Theory, 1968 [142]
- Fürs Gemüt: Lessons from the past [144]

Kritische Würdigung, á la Gespräch mit Hassenstein

8.1 Ein bißchen Zellbiologie, Biochemie, Molekularbiologie

Best Book: [107]

Biologie:

- FOLIE
- Prokaryoten & Eukaryoten
- Mitochondrien, Ribosomen, Golgi-Apparat, endoplasmatisches Retikulum
- Schema Signaltransduktion, Phosphorylierung
- Gene, ORFs, Promotor, mRNA, tRNA, Proteine, aus 4 Basen in Dreierblöcken
mache 20 Aminosäuren
- Metabolismus: ATP, Aminosäuren
- Genregulation: Transkriptionsfaktoren

Experimentelle Methoden:

- DNA Chips
- Southern, Northern, Western, Immuno precipitation
- Konvokale Mikroskopie
Green Fluorescent Protein, FRAP, FRET, FLIM
- Massenspektroskopie

Zentral: Nie von fremden Wörtern und Abkürzungen verwirren lassen

9 Metabolismus

FOLIE Beispiel für metabolisches System

Alle Reaktionschritte sind enzymvermittelt

- Metabolische Netzwerke sind durch Enzyme definiert
- Enzyme durch Gene gegeben
- Wären alle diese Gene plus posttranslationaler Modifikationen bekannt, würde man alle Systeme kennen

9.1 Metabolische Kontrolltheorie

Vom einzelnen Enzym á la Kapitel 6 Enzymdynamik zu Netzwerken von enzymvermittelten Reaktionen

Literatur:

- R. Heinrich, S. Schuster: The Regulation of Cellular Systems, 1996 [49]
- D. Fell: Understanding the Control of Metabolism, 1997 [31]

Fragen:

- Welche Teilreaktion bestimmt den Fluß wie stark ?
- Gibt es einen rate limiting step ?
Erinnere Michalis-Menten $C \rightarrow P$. $V_{max} = V_{max}(k_2)$

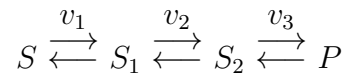
- Welche Enzyme sind geeignete Angriffspunkte für Medikamente ?

Nomenklatur

- Metabolitenkonzentration: S wie Substrat
- Parameter jedweder Form: p
- Reaktionsgeschwindigkeiten: $v(S, p)$
Beispiel Michaelis-Menten

$$v(S, p) = \frac{v_{max} S}{K_m + S}$$

- Stöchiometrische Matrix N



$$\dot{S}_1 = v_1 - v_2, \quad \dot{S}_2 = v_2 - v_3$$

$$N = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}$$

Legt Topologie fest

Variationen darüber:

- Verzweigtes System:
ZEICHUNG dazu

$$\dot{S}_1 = v_1 - v_2 - v_3 \quad N = (1 \ -1 \ -1)$$

- bei $2H_2 + O_2 \rightarrow 2H_2O$ gibt's auch mehr als $\{0, 1\}$

- Stöchiometrische Matrix beschreibt nur die internen Metaboliten. Externe Metaboliten können in anderen Reaktionen involviert sein, und werden als gegeben angenommen

Damit Dynamik:

$$\frac{dS_i}{dt} = \sum_{j=1}^r n_{ij} v_j(S, p)$$

oder kompakt

$$\dot{S} = N v, \quad \text{nichtlinear in } S \text{ \& } p, \text{ aber linear in } v$$

Im folgenden immer: betrachte System im stationären Zustand:

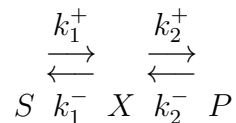
$$N v = 0$$

Das macht für Metabolismus Sinn: Stationärer Fluß durch das System:

$$J = J(S(p), p) = J(p)$$

Ein Beispiel:

- Betrachte



mit

$$v_1 = k_1^+ S - k_1^- X \quad \text{und} \quad v_2 = k_2^+ X - k_2^- P$$

- Also:

$$\dot{X} = v_1 - v_2, \quad N = \begin{pmatrix} 1 & -1 \end{pmatrix}$$

Stationärer Zustand:

$$N v = 0 \implies v_1 = v_2 \quad \text{geht bei linearer Kette auch nicht anders}$$

- Aus $v_1 = v_2$ folgt

$$X = \frac{k_1^+ S + k_2^- P}{k_1^- + k_2^+}$$

und

$$J = v_1 = v_2 = k_1^+ S - k_1^- \frac{k_1^+ S + k_2^- P}{k_1^- + k_2^+} = \frac{k_1^+ k_2^+ S - k_1^- k_2^- P}{k_1^- + k_2^+} \quad (40)$$

- Fluß in Abhängigkeit von Input & Output (und Parametern)
- Das werden wir weiter unten verallgemeinern, see Gl. (41)

- $J = 0$ für

$$k_1^+ k_2^+ S = k_1^- k_2^- P$$

$$\frac{P}{S} = \frac{k_1^+ k_2^+}{k_1^- k_2^-}, \quad q_1 q_2 = q \quad \text{Gleichgewichtskonstanten}$$

Kontrollkoeffizienten:

Was ändert sich, wenn sich etwas ändert ?

Wie ändert sich etwas, wenn ein Parameter leicht geändert wird ?

- (Relative) Flußkontrollkoeffizienten:

$$C_k^{J_j} = \lim_{\Delta v_k \rightarrow 0} \frac{\Delta J_j / J_j}{\Delta v_k / v_k} = \frac{\partial \ln J_j}{\partial \ln v_k}$$

Natur ist logarithmisch. Weber's Gesetz: $\Delta S / S$

Bedeutung: $C_k^{J_j} = x$ heißt, dass eine Änderung von v_k um 1% eine Änderung von J_j von $x\%$ bewirkt

Änderung von v_k hängt ab von Änderung der Parameter $p_{k'}$, z.B. bei Michaelis-Menten v_{max} oder K_m

Daher eigentlich:

$$C_k^{J_j} = \frac{v_k}{J_j} \frac{\partial J_j / \partial p_{k'}}{\partial v_k / \partial p_{k'}}$$

- (Relative) Konzentrationskontrollkoeffizienten:

Analog:

$$C_k^{S_i} = \lim_{\Delta v_k \rightarrow 0} \frac{\Delta S_i / S_i}{\Delta v_k / v_k} = \frac{v_k}{S_i} \frac{\partial S_i / \partial p_{k'}}{\partial v_k / \partial p_{k'}} = \frac{\partial \ln S_i}{\partial \ln v_k}$$

- Kontrollkoeffizienten sind globale Eigenschaften oder Systemeigenschaften:
Was passiert sich hier, wenn ich dort etwas ändere

Praktische Ermittlung

- Können in der Regel nicht analytisch berechnet werden.
- Numerisch:
 - Berechne J_j oder S_i im ungestörten System
 - Störe System leicht, berechne \tilde{J}_j oder \tilde{S}_i
 - Bilde Differenz, siehe Übung

Elastizitätskoeffizienten

Elastizitätskoeffizienten messen lokale Eigenschaften: Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von Substratkonzentration und Parametern

- ϵ -Elastizitäten

$$\epsilon_i^k = \frac{\partial \ln v_k}{\partial \ln S_i}, \quad k, \text{ weil } S_i \text{ Substrat von mehr als einem Enzym sein kann}$$

- π -Elastizitäten

$$\pi_m^k = \frac{\partial \ln v_k}{\partial \ln p_m}$$

Können i.d.R. analytisch berechnet werden.

Beispiel:

Michaelis-Menten Kinetik:

$$v = \frac{v_{max}S}{K_m + S}$$

- ϵ

$$\begin{aligned} \frac{\partial v}{\partial S} &= \frac{v_{max}(K_m + S) - v_{max}S}{(K_m + S)^2} = \frac{v_{max}K_m}{(K_m + S)^2} \\ \epsilon_i^k &= \frac{\partial \ln v_k}{\partial \ln S_i} = \frac{S}{v} \frac{\partial v}{\partial S} = \frac{K_m}{K_m + S} \end{aligned}$$

ZEICHNUNG dazu

- π_m

$$\pi_{V_{max}}^k = 1$$

Klar, weil linear

$$\pi_{K_m}^k = -\frac{K_m}{K_m + S} = -\epsilon_i^k$$

ZEICHUNG dazu

Summationstheoreme

Die Kontrollkoeffizienten sind nicht unabhängig

Einfache Herleitung, gültig, wenn jede Reaktion nur von einem Enzym katalysiert wird

Erinnerung:

Satz über homogene Funktionen (Euler, 1707-1783)

Sei

$$f(\lambda x_1, \lambda x_2, \dots, \lambda x_n) = \lambda^\mu f(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

dann gilt

$$\sum_{i=1}^n \frac{\partial f(x_1, x_2, \dots, x_n)}{\partial x_i} \frac{x_i}{f(x_1, x_2, \dots, x_n)} = \mu$$

Beweis:

Differenziere Annahme nach λ

$$\sum_{i=1}^n \frac{\partial f(\lambda x_1, \lambda x_2, \dots, \lambda x_n)}{\partial (\lambda x_i)} x_i = \mu \lambda^{\mu-1} f(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

Setze $\lambda = 1$

$$\sum_{i=1}^n \frac{\partial f(x_1, x_2, \dots, x_n)}{\partial x_i} x_i = \mu f(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

Teile durch $f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ ergibt Behauptung

- Oft Reaktionsgeschwindigkeit linear in Enzymkonzentration, wie bei Michaelis-Menten

$$v = k_2 \frac{e_T s}{K_s + s} = \frac{V_{max} s}{K_s + s}$$

mit $V_{max} = k_2 e_T$

- Dann gilt

$$\frac{\partial v_k}{\partial E_k} = \frac{v_k}{E_k}$$

und für Kontrollkoeffizienten gilt:

$$C_k^{J_j} := \frac{\partial \ln J_j}{\partial \ln v_k} = \frac{v_k}{J_j} \frac{\partial J_j}{\partial v_k} = \frac{E_k}{J_j} \frac{\partial J_j}{\partial E_k} = \frac{\partial \ln J_j}{\partial \ln E_k} =: C_{E_k}^{J_j}$$

$C_k^{S_i}$ analog

- Gilt nun allgemein:

$$v_j = E_j g_j(S_1, \dots, S_n)$$

so folgt im stationären Zustand:

$$\sum_{j=1}^r n_{ij} v_j = \sum n_{ij} E_j g_j = 0$$

Änderung aller Enzymkonzentrationen um Faktor λ : $E_j \rightarrow \lambda E_j$ kürzt sich heraus.

Ergo:

Stationäre Metabolitenverteilung ändert sich nicht:

$$S_i(\lambda E_1, \dots, \lambda E_r) = \lambda^0 S_i(E_1, \dots, E_r)$$

Homogen vom Grad 0

- Differenziere nach λ , rechte Seite = 0

$$\sum_j \frac{\partial S_i}{\partial(\lambda E_j)} \frac{\partial(\lambda E_j)}{\partial \lambda} = \sum_j \frac{\partial S_i}{\partial(\lambda E_j)} E_j = 0$$

Betrachte $\lambda = 1$ und dividiere durch S_i ergibt:

$$\sum_j \frac{E_j}{S_i} \frac{\partial S_i}{\partial E_j} = \sum_j C_{E_j}^{S_i} = 0$$

Die Summe aller Konzentrationskontrollkoeffizienten eines Substrates ist Null
Folge: Es muss positive und negative Kontrolle geben

Für Flußkontrollkoeffizient:

- Änderung der Enzymkonzentration bewirkt:

$$J_i(\lambda E_1, \dots, \lambda E_r) = \lambda^1 J_i(E_1, \dots, E_r)$$

Homogen vom Grad 1

- Differenziere nach λ

$$\sum_j \frac{\partial J_i}{\partial(\lambda E_j)} \frac{\partial(\lambda E_j)}{\partial \lambda} = \sum_j \frac{\partial J_i}{\partial(\lambda E_j)} E_j = J_i$$

- Betrachte $\lambda = 1$ und dividiere durch J_i ergibt:

$$\sum_j \frac{E_j}{J_i} \frac{\partial J_i}{\partial E_j} = \sum_j C_{E_j}^{J_i} = 1$$

Die Summe aller Flußkontrollkoeffizienten eines Flusses ist Eins

$C_{E_j}^{J_i}$ kann in verzweigten (und damit "abzweigenden") pathway auch negativ sein

Bestimmt man Koeffizienten empirisch, folgt aus Summe $\neq \{0, 1\}$ Unvollständigkeit des Systems. Zumindest im Prinzip.

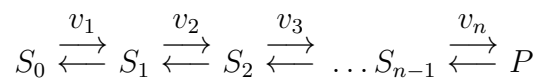
Analog Konnektivitäts-Theoreme:

$$\sum_{k=1}^M C_k^{J_i} \epsilon_j^k = 0, \quad \sum_{k=1}^M C_k^{S_i} \epsilon_j^k = -\delta_{ij}$$

sagen etwas über lokale Verschaltung

Ein Beispiel : Unverzweigte Reaktionskette

- Betrachte:



Geschwindigkeit der Einzelreaktionen ist Funktion von Substrat und Produkt:

$$v_i = v_i(S_{i-1}, S_i)$$

- Annahme: Lineare Kinetik

$$v_i = k_{+i} S_{i-1} - k_{-i} S_i, \quad \text{mit inverser Gleichgewichtskonstanten } q_i = k_{+i}/k_{-i}$$

folgt für Fluß in Verallgemeinerung von Gl. (40)

$$J = \frac{S_0 \prod_{j=1}^n q_j - P}{\sum_{j=1}^n \frac{1}{k_{+j}} \prod_{m=j}^n q_m} \quad (41)$$

- Für Kontroll-Koeffizienten (k_{+i}, k_{-i} so ändern, dass q_i konstant bleibt, macht Sinn bei Änderung der Enzym-Konzentration)

$$C_i^J = \frac{v_k}{J} \frac{\partial J / \partial p_{k'}}{\partial v_k / \partial p_{k'}}$$

folgt:

$$C_i^J = \frac{\frac{1}{k_{+i}} \prod_{j=i}^n q_j}{\sum_{j=1}^n \frac{1}{k_{+j}} \prod_{m=j}^n q_m} \quad (42)$$

- Beachte:
 - Für Kontrollkoeffizienten C_i^J haben Bezug zu $\frac{1}{k_{+i}}$
 - Aber: Kontrollkoeffizienten jeder Reaktion hängen von den anderen Reaktionen ab.
 - Das "alte Dogma", dass der langsamste Schritt geschwindigkeitsbestimmend ist, stimmt nicht einfach
- Dazu betrachte Relaxationszeit der Enzyme:

$$\tau_i = \frac{1}{k_{+i} + k_{-i}} \quad \text{Fragen, ob klar, sonst vorturnen}$$

Aus Gl. (42) wird

$$C_i^J = \frac{\tau_i(1 + q_i) \prod_{j=i+1}^n q_j}{\sum_{j=1}^n \tau_j(1 + q_j) \prod_{m=j+1}^n q_m} \quad (43)$$

- Folgerungen

- Für $q_i = 1$ ergibt sich:

$$C_i^J = \frac{\tau_i}{\sum_{j=1}^n \tau_j}$$

das "alte Dogma"

- Betrachte letzten Kontrollkoeffizienten bei Kette aus drei Reaktionen

$$C_3^J = \frac{\tau_3(1 + q_3)}{\tau_1(1 + q_1)q_2q_3 + \tau_2(1 + q_2)q_3 + \tau_3(1 + q_3)}$$

Für $\tau_3, q_3 = \text{const.}$, $q_1 \rightarrow \infty$ oder $q_2 \rightarrow \infty$ folgt $C_3^J \rightarrow 0$

Ergo: Irreversiblen Schritten nachgelagerte Reaktionen haben keine Flußkontrolle, egal wie langsam sie sind, siehe Übung

- Allgemein: Kontrollkoeffizienten hängen nicht nur davon ab, wie langsam das kontrollierende Enzym ist, sondern auch von Position in der Kette
- Betrachte Kontrollkoeffizienten aufeinanderfolgender Schritte: Aus Gl. (43) folgt:

$$\frac{C_i^J}{C_{i+1}^J} = \frac{\tau_i(1 + q_i)}{\tau_{i+1}(1 + q_{i+1})} q_{i+1}$$

Gilt für alle Reaktionen $q_j > 1$, besteht Tendenz, daß Kontrollkoeffizienten am Anfang der Kette größer sind als am Ende

Kontrollkoeffizienten in optimalen Zuständen

- Maximierung des Flusses wichtiges evolutionäres Optimierungskriterium

$$J \rightarrow Max.$$

- Aber begrenzte Enzymmenge
Nebenbedingung der Optimierung:

$$\sum_l E_l = E_{tot} = const.$$

- Lagrange Multiplikatoren
Optimiere:

$$J^* = J + \lambda \left(\sum_l E_l - E_{tot} \right)$$

Ergibt für beliebige Paare i, j

$$\frac{\partial J^*}{\partial E_i} = \frac{\partial J}{\partial E_i} + \lambda = 0, \quad \frac{\partial J^*}{\partial E_j} = \frac{\partial J}{\partial E_j} + \lambda = 0$$

Damit

$$\frac{\partial J}{\partial E_i} = \frac{\partial J}{\partial E_j}$$

unnormierte Flußkontrollkoeffizienten müssen gleich sein

- Normierung:

$$\frac{1}{E_i} \left(\frac{E_i}{J} \frac{\partial J}{\partial E_i} \right) = \frac{1}{E_j} \left(\frac{E_j}{J} \frac{\partial J}{\partial E_j} \right)$$

also

$$\frac{C_i^J}{C_j^J} = \frac{E_i}{E_j}$$

Kontrollkoeffizienten müssen wie Enzymkonzentrationen verteilt sein

Aus dem Summationstheorem folgt:

$$C_i^J = \frac{E_i}{\sum_j E_j}$$

Weitere Beispiele: Heinrich/Schuster. Chap. 6.2.

- Maximal schnelle Relaxation zum Gleichgewicht
- Maximierung der Wachstumsrate

Zusammenfassung des Kapitels:

- Hauptresultat der MCA: Summations und Connectivity Theoreme, die die Beziehung zwischen System- und Komponenten-Verhalten beschreiben.
- Erlauben Aussagen, auch wenn sich die Flüsse nicht explizit als Funktionen der Parameter berechnen lassen

Räumliche Effekte: Diffusion Control ≤ 0.5 [101]

9.2 Elementarmodenanalyse

Urpaper [119], Überblick [117]

Null-Space Ansatz

Metabolisches System im Gleichgewicht

$$N v(S, p) = 0$$

- Parameter bekannt: Berechne S , i.d.R. nichtlineares Problem

- Parameter unbekannt: Berechne v , ist lineares Problem

$$N v = 0$$

- In der Regel unterbestimmt (zum Glück)
- Liefert Constraints.
- Beispiel: Lineare Kette:
 - Alle "Flüsschen" sind gleich
 - Aber spezifischer Wert nicht festgelegt

Beziehung zwischen den Flüssen gegeben durch

$$N K = 0$$

mit K Matrix mit maximalem Rang

Die Spalten des Kernes der stöchiometrischen Matrix legen die möglichen Flüsse fest

Beispiel:

- ZEICHUNG nach FOLIE
-

$$N = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & -1 \end{pmatrix}$$

Mögliches K

$$K = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 1 \\ 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}$$

ZEICHNUNG der Spalten

- Spalten von K sind mögliche Wege durch das Netzwerk
Jeder realisierte Fluß ist Linearkombination der Spaltenvektoren

$$\begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 1 \\ 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_1 + \lambda_2 \\ \lambda_2 \\ \lambda_1 \end{pmatrix}$$

Enzyme Subsets:

- Enzyme, die stets in festgelegtem Verhältnis arbeiten
- Proportionale Zeilen von K entsprechen Enzyme Subset.
- Beispiel

ZEICHNUNG nach Folien

$$N = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}$$

$$K = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix}$$

Enzyme Subsets: $\{1,6\}$ $\{2,3\}$, $\{4,5\}$

Nachteile des Null-space Ansatzes:

- Nicht eindeutig
- Basis Vektoren nicht notwendiger Weise maximal einfach
- Verstossen mitunter gegen Richtung irreversibler Reaktionen
- Beschreiben knock-outs mitunter nicht richtig

FOLIE

Darum Elementarmoden-Analyse [116, 118, 120]

Definition Elementarmode v^*

- (i) $Nv^* = 0$
- (ii) v^* erfüllt Vorzeichenbedingung irreversibler Reaktionen $v_{irr} > 0$
- (iii) v^* ist nicht zerlegbar.

I.e., es gibt kein \tilde{v}^* , für das gilt

- \tilde{v}^* erfüllt (i), (ii)
- \tilde{v}^* hat Nullen, wo v^* sie hat, und mindestens eine mehr.

Man kann zeigen:

- Elementarmoden sind eindeutig bis auf einen Faktor (im Gegensatz zu Nullspace-Ansatz)
- Alle realisierbaren Flußverteilungen sind positive Linearkombinationen der Elementarmoden

$$v = \sum_k a_k v_k^*, \quad a_k \geq 0$$

- Elementarmoden definieren einen Konus im Raum der Reaktionen
 - Alle erlaubte Reaktionen liegen innerhalb des Konus'
- ZEICHNUNG dazu, Achsen Reaktionsraten der Enzyme

FOLIEN Beispiel Elementarmoden

- Beschreiben knock-outs richtig

FOLIE

Bestimmung der Elementarmoden

- Analog zur Gauß-Jordan Elimination

- Einheitsmatrix I , bilde Tableau $(N^T : I)$
- Paarweise Kombination von Zeilen, so dass maximal viele Spalten von N^T Null-Vektor werden
- Verändertes I gibt Elementarmoden

Anwendung [117]

- Metabolische Netze sind keine Graphen, sondern Hypergraphen
- Warum wir kein Zucker aus Fett machen können
 - FOLIE Human
 - Es gibt Reaktionskette von AcCoA, diese ist aber nicht realisierbar
 - Es gibt nur eine Elementarmode
 - FOLIE Pflanzen
 - Shunt
 - Es gibt Reaktionskette von AcCoA, diese ist auch realisierbar

Verwandtes Konzept: Extremal pathways

Unterscheiden sich bei der Behandlung reversibler Reaktionen,

- Elementarmoden Analyse nimmt sie mit
- Extremal pathways trennen Hin- und Rückrichtung

Weitergehendes:

- Verwendung der Elementarmoden für Robustheitsuntersuchungen [130]
- Anwendung auf Optimierung von Pathways: [121]

To do: Westerhoff paper compartmentierung und turbo, control theory

10 Signaltransduktion

FOLIEN JAK/STAT FOLIE Schoeberl, auf feedbacks verweisen

10.1 Module

10.1.1 Feedback-Loops

Negative Feedback-Loops

Literatur:

- Review "Feedback for physicists: a tutorial essay on control" [7]
- Schöner Überblick: "Sniffers, buzzers ..." [136]

FOLIE anmalen: Sauro-paper [113]

System beschrieben durch:

$$\begin{aligned}y &= Ae \\ e &= u - Fy\end{aligned}$$

Elimination von e , um Input/Output Beziehung zu bekommen, erinnere Michaelis-Menten :

$$y = A(u - Fy)$$

$$y = \frac{A}{1 + AF} u, \quad \text{oder einfach } y = Gu$$

mit G Closed-loop Verstärkungsfaktor.

Sofort klar:

$$G = \frac{A}{1 + AF} < A$$

Warum also Feedback ?

4 Gründe (erstmal $d = 0$)

- Kontrolle der Verstärkung durch Feedback

Für

$$\underline{\text{Loopgain}} \ AF \gg 1 \quad \implies \quad G \approx \frac{A}{AF} = \frac{1}{F}$$

Feedback bestimmt Verstärkereigenschaften

- Robust gegen Variationen des Verstärkers

Wie wirken sich Veränderungen des Verstärkers auf G aus ?

$$\frac{\partial G}{\partial A} = \frac{\partial}{\partial A} \frac{A}{1 + AF} = \frac{1}{(1 + AF)^2}$$

Empfindlichkeit nimmt mit Loopgain ab

In relativen Einheiten

$$\frac{\partial G}{\partial A} \frac{A}{G} = \frac{1}{1 + AF}$$

also

$$\frac{\Delta G}{G} = \frac{1}{1 + AF} \frac{\Delta A}{A}$$

- Linearisierung des Systems

Betrachte nichtlinearen Verstärker $A(u)$:

$$G(u) = y = A(e), \quad e = u - Fy = u - FG(u)$$

ergibt:

$$G(u) = A(u - FG(u))$$

Differentieren

$$G'(u) = A'(u - FG(u))(1 - FG'(u))$$

Aufgelöst nach G'

$$G' = \frac{A'}{1 + A'F}$$

Für $A'F \gg 1$ folgt:

$$G'(u) \approx \frac{1}{F}$$

Das System wird linear

- Robust gegen Störungen des Outputs

Nun schalte Störungen des Outputs ein, i.e. $d \neq 0$

$$\begin{aligned} y &= Ae - d \\ e &= u - Fy \end{aligned}$$

Elimination von e ergibt:

$$y = \frac{Au - d}{1 + AF}$$

Die Sensitivität gegen Störungen des Outputs

$$\frac{\partial y}{\partial d} = -\frac{1}{1 + AF}$$

Konkret:

Abführung/Weiterverarbeitung des Outputs stört das System nicht.

Feedback führt zu Modularisierung

Dies ist nicht zu unterschätzen. Nur deswegen können wir über Subsysteme reden.

- Subsystem ist 1. Ordnung
- Wechselwirkung mit anderen Subsystemen ist 2. Ordnung

Vergleich Hinforschung, speziell höhere Hirnfunktionen

- Hier scheint die Wechselwirkung der führende Term zu sein.
- Zerlegung in Module nicht/schwer möglich

Für alles gilt:

- Robust yet fragile
- Verlagerung von A nach F

- Flugzeugbeispiel
 - Flugzeug der Gebrüder Wright war nicht robust gegen Seitenwind, aber gegen Ausfall der Elektronik (da nicht vorhanden)
 - Airbus ist robust gegen Seitenwind, aber nicht gegen Ausfall der Elektronik.

Konsequenzen für Medikamentenfindung:

- Never target inside a negative feedback loop !
- FOLIE SAURO-paper
-

Proportionaler Feedback erlaubt kein perfektes Tracking:
Siehe [7]

$$y_{\infty} = \frac{A}{1 + AF} u_{\infty}, \quad y_{\infty} < u_{\infty}$$

Bisher statisch, nun betrachte Dynamik:

- Rückkopplung kann zu (Über-)Schwingungen führen.
Beispiel:
Wassertemperatur beim Duschen
- Einfachstes Beispiel:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -ax - by \\ \dot{y} &= cx - dy \end{aligned}$$

Interpretation:

- y wird positiv von x reguliert
- x wird negativ von y reguliert
- Beide sind negativ-selbstreguliert.

Lineares System:

- $Tr = -a - d$ bestimmt Autoregulation
- $Det = ad + bc$ bestimmt Feedback-Regulation

Schwingung, wenn $Tr^2 < 4Det$: Starker negativer Feedback kann Schwingen bewirken

- FOLIE von Tau-Mu
- Bei Tragflügeln kann das katastrophal sein.

Integral negative feedback

FOLIE aus [150] zeichnen

- Heizung: Temperatur ist Integral über Energie
- Sorgt für perfektes tracking.

$$\dot{y}(t) = -\frac{1}{\tau}y(t) + \frac{K_i}{\tau^2} \int_{-\infty}^t [u_{\infty} - y(t')] dt'$$

Differenziere:

$$\ddot{y}(t) = -\frac{1}{\tau}\dot{y}(t) + \frac{K_i}{\tau^2}[u_{\infty} - y(t)]$$

Stationäre Lösung: $y_{\infty} = u_{\infty}$

- siehe Kap. 10.2 Chemotaxis

Positive Feedback-Loops

Überblicke: [136, 34, 33, 148]. Gute Übung: [148]

Hübsch: [34]

Einfachstes Beispiel. Sagen, dass loosy erklärt, um Spaß an Übung nicht zu klauen

- Prozeß 1 hemmt Prozeß 2
- Prozeß 2 hemmt Prozeß 1
- Beide Prozesse mit Synthese und Degradation
- ZEICHUNG dazu

- Prozess 2 sei "stärker"
 - Erhöhe Synthese von Prozess 1, bis er überwiegt
 - Und fahre ihn wieder runter
 - Ergibt Hysterese
- ZEICHUNG dazu

Anderes Beispiel ausführlich in der Übung

Beachte:

Bistabiles Verhalten mit negativem Feed-back gibt Relaxation Oscillations

Medizinische Bedeutung:

FOLIE Hoenberg-Diss, dashed lines if feedback is active

- Prozess 1 positiv aktivierend auf Prozess 2
- Prozess 2 negativ auf 1 Prozezz 1
- Macht Homeostase

Beachte: Phosphorylierung ist reversible. Aber der Switch ist irreversibel [126]

Siehe auch [15]

10.1.2 Feed-forward Loops

Transkriptionsfaktoren als Output von Signalling, das folgende für anschliessende Genregulation am besten untersucht.

Zeichnung 4.1 Feed-back und Feed-forward Loop

Unterscheidung: Kohärente und inkohärente Feed-forward Loops

Folie Alon 4.3

Kohärente Feed-forward Loops

Betrachte Type-1 kohärenten Feed-forward Loop mit logischem UND

ZEICHUNG Alon 4.5, 4.6 ohne S_y

FOLIE 4.7

Verzögerung bei Aktivierung

FOLIE 4.8b

Keine Verzögerung bei Deaktivierung

ZEICHUNG 4.8c

Vorzeichenabhängiges Verzögerungselement, Fahrstuhltür-Effekt

Robust gegen Fluktuationen im inaktiven Zustand

Betrachte Type-1 kohärenten Feed-forward Loop mit logischem OR

ZEICHUNG

Robust gegen Fluktuationen im aktiven Zustand

Inkohärente Feed-forward Loops

Betrachte Type-1 inkohärenten Feed-forward Loop mit logischem UND

ZEICHUNG Alon 4.11a ohne S_y

FOLIE Alon 4.12

Puls Generator

Mehrere davon regeln timing der just in time Genexpression

to do:

Weber-Fechtner Gesetz durch Feedforward-Loop

Negative Rückkopplung beschleunigt Signalübertragung [109]

Literatur: [128] [24]

Kap. 8 in F.C. Hoppenstaedt, C.S. Peskin: Modeling and Simulation in Medicine and Biology [55]. Geht ins Biomedical Engineering

10.1.3 Zero order ultrasensitivity

Reversible Modifikationen von Proteinen T sind häufiges Regulationsmotiv

FOLIE Nils Diss a zeichnen v_1 und v_2 austauschen

Warum ?

Einfachster Fall [42, 43]

- Enzyme, die modifizieren (M) und demodifizieren (D)
- Phosphorylierung durch Kinasen
- Dephosphorylierung durch Phosphatasen

$$\dot{T}^* = v_1 - v_2$$

$$v_1 = \frac{k_1 M T}{K_1 + T}$$

$$v_2 = \frac{k_2 D T^*}{K_2 + T^*}$$

Mit

$$T + T^* = T_{tot}$$

$$v_1 = \frac{k_1 M (T_{tot} - T^*)}{K_1 + (T_{tot} - T^*)}$$

ergibt sich:

$$v_1 = \frac{k_1 M (1 - T^*/T_{tot})}{K_1/T_{tot} + (1 - T^*/T_{tot})}$$

$$v_2 = \frac{k_2 D (T^*/T_{tot})}{K_2/T_{tot} + (T^*/T_{tot})}$$

Beide hängen nur von T^* ab.

FOLIE Nils Diss b

Enzyme arbeiten in Sättigung, "Zero order" Reaktionen
 "Zero order ultrasensitivity" = Schwellwert-Verhalten, Robustheit

Kritik daran [13]
 Überblick Module:

FOLIE aus "Sniffers, buzzers ..."

10.1.4 Phosphorylierungskaskaden

Die berühmteste: MAP Kinase Kaskade

Literatur: MAP Kinase [32, 59, 71, 11, 12]

- MAP Kinase Kaskade: Mitogen activated Protein Kinase Kaskade
- Mitogen: von "Mitosis induzierend", Mitosis: Zellteilung

FOLIE: ganz komplex

FOLIE: Schema

Statisch

Dreimal Michaelis-Menten gibt sigmoidal [32]
 Robust gegen Variationen des Inputs, wenn nicht nah an Schwelle

Dynamisch [48]

FOLIE HEINRICH

Notation:

- \tilde{x}_i : nicht-phosphorylierte (inaktive) Kinase
- x_i : phosphorylierte (aktive) Kinase, $x_i = 0$ für $t < 0$
- $c_i = \tilde{x}_i + x_i$: Gesamt
- $R(t)$: Rezeptoraktivierung

Annahmen:

- Konzentration Kinase-Substrate-Komplex klein gegen die der Partner, sonst volle MM-Kinetik
- Dephosphorylierung proportional zu x_i
- Rezeptoraktivierung: $R(t) = 0$ für $t < 0$ $R(t) = R \exp(-\lambda t)$ für $t > 0$
- Aktive Phosphatasen sind konstant

Dann gilt, für ersten Schritt:

$$\dot{x}_1 = \tilde{a}_1 R(t) \tilde{x}_1 - b_1 x_1$$

für die weiteren:

$$\dot{x}_i = \tilde{a}_i x_{i-1} \tilde{x}_i - b_i x_i$$

Mit $c_i = \tilde{x}_i + x_i$ und $a_i = c_i \tilde{a}_i$

$$\dot{x}_1 = a_1 R(t) \left(1 - \frac{x_1}{c_1}\right) - b_1 x_1 \quad (44)$$

für die weiteren:

$$\dot{x}_i = a_i x_{i-1} \left(1 - \frac{x_i}{c_i}\right) - b_i x_i \quad (45)$$

Beachte: $x_i(0) = x_i(\infty) = 0$

Charakteristische Größen:

- Signaling time:

$$\tau_i = \frac{T_i}{I_i}, \quad \text{mit } I_i = \int_0^\infty x_i(t) dt, \quad T_i = \int_0^\infty t x_i(t) dt$$

- Signal Dauer:

$$\vartheta_i = \sqrt{\frac{Q_i}{I_i} - \tau_i^2}, \quad \text{mit } Q_i = \int_0^\infty t^2 x_i(t) dt$$

- Signal Amplitude:

$$S_i = \frac{I_i}{2\vartheta_i}$$

- FOLIE dazu

Betrachte: Schwach aktivierten pathway: $x_i \ll c_i$

Dann wird aus Gln. (44,45)

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= a_1 R(t) - b_1 x_1 \\ \dot{x}_i &= a_i x_{i-1} - b_i x_i \end{aligned} \tag{46}$$

Die Größen τ_i , θ_i , S_i können analytisch berechnet werden:

- τ

– Aus Rezeptoraktivierung $R(t) = R \exp(-\lambda t)$ folgt:

- * $I_0 = R/\lambda$
- * $T_0 = R/\lambda^2$
- * $\tau_0 = 1/\lambda$

– Aus Gl. (46) folgt:

$$I_i = \frac{a_i}{b_i} I_{i-1} \tag{47}$$

da

$$I_i = \int_0^\infty x_i(t) dt = \int_0^\infty \frac{a_i}{b_i} x_{i-1}(t) - \frac{1}{b_i} \dot{x}_i dt = \frac{a_i}{b_i} I_{i-1}$$

Folglich:

$$I_n = \frac{R}{\lambda} \prod_{i=1}^n \frac{a_i}{b_i}$$

- Multipliziere Gl. (46) mit t und integriere über t ergibt

$$\int t \dot{x}_i dt = a_i \int_0^\infty t x_{i-1}(t) dt - b_i \int_0^\infty t x_i(t) dt$$

LHS: Partielle Integration:

$$\int t \dot{x}_i dt = [x_i t]_0^\infty - \int x_i dt = -I_i$$

Zusammen

$$I_i = -a_i T_{i-1} + b_i T_i \quad (48)$$

- Teile Gl. (48) durch I_i und ergänze 1

$$1 = -a_i \frac{T_{i-1} I_{i-1}}{I_{i-1} I_i} + b_i \frac{T_i}{I_i}$$

Erinnere Definition $\tau_i = \frac{T_i}{I_i}$ und Gl. (47)

Ergibt:

$$1 = -a_i \tau_{i-1} \frac{b_i}{a_i} + b_i \tau_i$$

Rekursionsgleichung für τ_i

$$\tau_i = \tau_{i-1} + \frac{1}{b_i}$$

Damit:

$$\tau_n = \frac{1}{\lambda} + \sum_{i=1}^n \frac{1}{b_i}$$

Signalling time hängt nur von (gleichberechtigten) Phosphatasen ab.

- ϑ_i

- Multipliziere Gl. (46) mit t^2

- Integration ergibt:

$$2T_i = -a_i Q_{i-1} + b_i Q_i$$

- Führt auf

$$\vartheta_i^2 = \vartheta_{i-1}^2 + \frac{1}{b_i^2}$$

und schließlich auf

$$\vartheta_n = \sqrt{\frac{1}{\lambda^2} + \sum_{i=1}^n \frac{1}{b_i^2}}$$

Signal Dauer hängt nur von (gleichberechtigten) Phosphatasen ab.

- Analog:

$$S_n = \frac{\frac{R}{2} \prod_{i=1}^n \frac{a_i}{b_i}}{\sqrt{1 + \lambda^2 \sum_{i=1}^n \frac{1}{b_i^2}}} = \frac{\frac{R}{2} \prod_{i=1}^n \frac{a_i}{b_i}}{\lambda \vartheta_n} \quad (49)$$

Interpretation:

- Kinasengeschwindigkeit haben keinen Einfluß auf Signalling time und Dauer
- Hohe Amplitude durch schnelle Kinasen und langsame Phosphatasen
Kinasen haben größeren Einfluß auf Amplitude als Phosphatasen, da letztere unten und oben im Bruch
- Phosphatasen haben negativen Effekt auf alle Größen
Ergo: Hohe Amplituden nur auf Kosten hoher Signalling time und Dauer
- Es gilt $\tau_{i+1} > \tau_i$, $\vartheta_{i+1} > \vartheta_i$
- Für S_{i+1} zu S_i gibt's alle Möglichkeiten
- Experimentell bestätigt [57], siehe auch [56]

FOLIE Hornberg

Verstärkung:

Aus Gl. (49) folgt, dass $S_{i+1} > S_i$, wenn

$$b_i < a_i \sqrt{1 - \frac{1}{a_i^2 \vartheta_{i-1}^2}}$$

- Phosphatase muß langsamer als Kinase sein. Das macht Sinn
- Dauer des vorhergehenden Schrittes lang: Phosphatase darf etwas schneller sein.

Da Dauer ϑ_i mit i zunimmt: Verstärkung besser spät in der Kaskade

- FOLIE Fig. 3

Gegensätzliche Effekte:

Längere Kaskaden ...

- ... bewirken höher Signalling time und Dauer
- ... erlauben Verteilung der Verstärkung mit schnelleren Phosphatasen in den einzelnen Schritten

FOLIEN HEINRICH paper Fig. 4a Verstärkungsfaktor, 4b konstanter Verstärkungsfaktor von 10

- Längere Kaskaden ermöglichen schärfere und schnellere Signale.
- Erklärung für biologisches Faktum, daß Kaskaden i.d.R. mehrere Schritte haben

Betrachte stark aktivierten pathway

- Permantente Stimulation mit R , stationärer Zustand (pathologisch)

– Ausgangsgleichung

$$\dot{x}_i = a_i x_{i-1} \left(1 - \frac{x_i}{c_i} \right) - b_i x_i = 0$$

ergibt

$$x_i = \frac{c_i x_{i-1}}{\frac{b_i}{a_i} c_i + x_{i-1}} \quad (50)$$

- Hat Michaelis-Menten Form
- Bedingung für Verstärkung, $x_i > x_{i-1}$:

$$x_{i-1} < c_i \left(1 - \frac{b_i}{a_i}\right)$$

- * wie oben $a_i > b_i$ notwendige Bedingung für Verstärkung (nur damit's nicht negativ wird)
- * hier nicht hinreichend, zusätzlich $x_{i-1} < c_i$, in Worten
- Gl. (50) kann iteriert werden:

$$\frac{1}{x_i} = \sum_{j=1}^i \frac{1}{c_j} \prod_{k=j+1}^i \frac{b_k}{a_k} + \frac{1}{R} \sum_{k=1}^i \frac{b_k}{a_k}$$

oder:

$$x_i = \frac{x_i^{max} R}{K_{M,i} + R}$$

Führt begrenztem Verstärkungsbereich

- FOLIE Fig. 5, Folie fehlt ? Check paper
- Transiente Zustände
 - Signal Dauer hängt logarithmisch von $\frac{b_i}{a_i}$ ab
 - Signal Dauer hängt von Phosphatasen und Kinasen ab.
 - Spätere Phosphatasen haben stärkerer Effekte

Crosstalk

- FOLIE Fig. 6a
- Y inhibiert Phosphatase b_i durch

$$b_i = \frac{b_i^0}{1 + \frac{Y}{K_i}}$$

- Betrachte permanente Stimulation R und $Y \propto R$

- Ergibt Bedingung für konstante Weiterleitung:

$$R^2 + (K - c)R - Kc \left(1 - \frac{b^0}{a}\right) = 0$$

Gibt es zwei positive Lösungen: FOLIE Fig. 6b, gestrichelt ohne Crosstalk

- Unterdrückt Grundrauschen
- Ergibt weiten Arbeitsbereich

last not least: Feedback

- Erinnerung an 2. MAPK Folie
- FOLIE: Sensitivitäten mit und ohne Feedback

10.1.5 Kinetic Proofreading

Alon Buch

Picasso Ausstellung

zwei Beispiele

10.2 Chemotaxis

Chemotaxis, das best-untersuchte Signaltransduktionssystem

Literatur: [5, 3, 104, 76]

Das Phänomen:

- Bakterien können Nahrungsgradienten detektieren
- Sie sind zu klein, um dies über Messungen "hinten" und "vorne" zu machen
- Strategie:
 - Wechsel immer wieder erratisch die Richtung (tumble) mit steady state Frequenz
 - Wenn positiver Gradient in momentaner Richtung verringere Frequenz, i.e. behalte Richtung bei (swim)

- Wenn nicht mehr: tumble again

Realisierung durch Flagella Drehsinn, Veranschaulichen

- Detektiert Änderungen von 2 % über 4-5 (!) Größenordnungen unabhängig von Absolutkonzentration

FOLIE: Adaptation

- Räumlicher Gradient wird durch zeitliche Änderung bestimmt
- Steuergröße Tumbling-Frequenz. Diese ist in homogenem Medium unabhängig von Absolutkonzentration.

10.2.1 Einfachste Version

Glossary:

- Kinase: Enzym, das Protein phosphoryliert, und damit aktiviert
- Phosphatase: Enzym, das Protein dephosphoryliert, und damit inaktiviert
- CheA, CheB, ..., Ras, Raf, Erk, SOS: Proteinnamen witzigen Ursprungs, nicht verwirren lassen

Beschreibung des Systems, parallel ZEICHUNG

- Es gibt methylierte und unmethylierte Rezeptoren
- Ligandenbindung an methylierten Rezeptor dephosphoryliert CheA
- CheA_p phosphoryliert CheY
- CheY_p modifiziert tumbling Frequenz, hat engen Arbeitsbereich

FOLIE aus [22] zum Arbeitsbereich

Diesen unabhängig von Absolutkonzentration beizubehalten ist die Aufgabe

- CheR methyliert Rezeptoren
- CheB demethyliert aktive Rezeptoren

- Wichtig:
 - Nur methylierter Rezeptor kann aktiviert werden
 - Aktivierung hängt von Ligand ab

In Gleichungen, mit $CheX = X$:

- Wahrscheinlichkeit für Aktivierung von methyliertem Rezeptor:

$$p = \left(1 - \frac{L}{K_L + L}\right) \quad (51)$$

L : Ligandenkonzentration, K_L : Michaelis-Menten Konstante

- Konzentration aktivierter Rezeptoren T_a :

$$T_a = p T_m \quad (52)$$

mit T_m Konzentration methylierter Rezeptoren.

- Dynamik der Konzentration methylierter Rezeptoren:

$$\dot{T}_m = k_R R - k_B B \frac{T_a}{K_B + T_a} \quad \text{erinnere } k_x X = V_{max}^X \quad (53)$$

Biologisches Wissen/Annahme:

- Das methylierende Enzym R arbeitet in Sättigung
- Das demethylierende Enzym B wirkt nur auf aktive Rezeptoren
- Dynamik des phosphorylierten $CheA_p$:

$$\dot{A}_p = k_A (A_{tot} - A_p) T_a - k_Y A_p (Y_{tot} - Y_p) \quad (54)$$

Zweiter Term: Weitergabe von Phosphat-Gruppe an $CheY$

- Dynamik des phosphorylierten $CheY_p$, im wesentlichen angehängt:

$$\dot{Y}_p = k_Y A_p (Y_{tot} - Y_p) - \gamma_Y Y_p \quad (55)$$

Stationäre Zustände:

$$\begin{aligned} T_a &= K_B \frac{k_r R}{k_B B - k_r R} \\ A_p &= \frac{k_A T_a A_{tot}}{k_A T_a + k_Y (Y_{tot} - Y_p)} \approx \frac{k_A T_a}{k_Y} \frac{A_{tot}}{Y_{tot}} \\ Y_p &= \frac{k_y A_p Y_{tot}}{k_Y A_p + \gamma_y} \end{aligned}$$

Näherung: $k_Y Y_{tot} \gg k_A T_a$, $Y_{tot} \gg Y_p$ so sagts die Biologie/Annahme

Adaptiv, wenn stationärer Wert von CheA_p nicht von L abhängt

Alles hängt an T_a

- Mit $V_{max}^R = k_R R$ und $V_{max}^B = k_B B$
- Biologisch: $V_{max}^R < V_{max}^B$
- Dann:

$$\dot{T}_m = V_{max}^R - V_{max}^B \frac{T_a}{K_B + T_a} \quad (56)$$

- Steady state: $\dot{T}_m = 0$

$$T_a^{st} = K_B \frac{V_{max}^R}{V_{max}^B - V_{max}^R}$$

- Für $T_a < T_a^{st}$: $\dot{T}_m > 0$ und damit $\dot{T}_a > 0$
- Für $T_a > T_a^{st}$: $\dot{T}_m < 0$ und damit $\dot{T}_a < 0$

- Ergo:

A_p^{st} ist stabil

- A_p^{st} hängt von Parametern ab
- Adaptationszeit auch

- Stabilität nicht
- Robust ohne Parameter-finetuning

Das Prinzip:

- Erhöhung von L bewirkt schnelle Erniedrigung von T_a , Gln. (51,52)
- $CheA$ wird zügig dephosphoryliert Gl. (54)
- T_m wird langsam runtergefahren, Gln. (56)
- Das bringt T_a und $CheA_p$ zurück auf Fixpunktwert

In Worten:

- Veränderung der Methylierung kompensiert absolute Ligandeneffekte
- Gedächtnis für Absolutkonzentration über Methylierungsgrad

10.2.2 Biologisch realisierte Versionen

- Es gibt fünf Methylierungsstufen: $m = 0, \dots, 4$
- Wahrscheinlichkeit aktiv zu sein hängt von Ligand und Methylierungsstufe ab

$$p_m(L) = V_m \left(1 - \frac{L^{H_m}}{K_m^{H_m} + L^{H_m}} \right)$$

mit

- $H_m = 1.2$
- $V_m = m/4$
- K_m monoton steigend mit $K_m \approx 10K_{m-1}$
Bewirkt Sensitivität über 4-5 Größenordnungen

- Konzentration Rezeptoren auf Methylierungsstufe m : T_m
- Konzentration aktiver Rezeptoren: $T_a = \sum_m p_m(L)T_m$

Ferner:

- $CheA_p$ phosphoryliert $CheB$ UND nur $CheB_p$ kann Rezeptor demethylieren

- Die Dephosphorylierung von von $CheY_p$ geschieht durch Phosphatase Z

FOLIE Barkai/Leibler

$$\begin{aligned} \dot{T}_m = & k_R R \frac{T_{m-1}}{K_R + T_{tot}} + k_B p_{m+1}(L) B_p \frac{T_{m+1}}{K_B + T_a} \\ & - k_R R \frac{T_m}{K_R + T_{tot}} - k_B p_m(L) B_p \frac{T_m}{K_B + T_a} \end{aligned} \quad (57)$$

$$\dot{A}_p = k_A (A^T - A_p) T_A - k_Y A_p (Y^T - Y_p) - k'_B A_p (B^T - B_p) \quad (58)$$

$$\dot{Y}_p = k_Y A_p (Y^T - Y_p) - k_Z Y_p Z \quad (59)$$

$$\dot{B}_p = k'_B A_p (B^T - B_p) - \gamma_B B_p, \quad (60)$$

Das Prinzip (weglassen, war schon):

- Der Kern: $CheA_P(L) = p_m(L) T_m(CheA_P)$
- Änderung der Ligandenkonzentration bewirkt schnelle Änderung der Aktivierung von CheA
- Aktivierung von CheA bewirkt langsame Demethylierung des Rezeptors
- Dies senkt Aktivierung von CheA wieder
- Veränderung der Methylierung kompensiert absolute Ligandeneffekte
- Gedächtnis für Absolutkonzentration über Methylierungsgrad
- Beachte: Demethylierung hängt von $CheA_p$, nicht explizit von T_m
- Integral Negative Feedback [150], ändern, war schon oben so

10.2.3 Robustheit

Warum

- Phosphorylierung von $CheB$

- Phosphatase Z

wenn das einfachste Modell es auch tut ?

Empirische Beobachtung:

Die Proteine fluktuieren von Zelle zu Zelle in korrelierter Weise [105, 23]

FOLIE Lerner

Experimentelles Result: Korrelierte Fluktuationen dominieren.

ZEICHNUNG Fluktuationen

Liegt für E. coli daran, daß sie auf einem Regulon kodiert sind.

Frage:

Ist Verhalten robust unter (korrelierten) Fluktuationen ?

FOLIEN Alon ??

Beispiel:

- Erinnere

$$\dot{T}_m = V_{max}^R - V_{max}^B \frac{T_a}{K_B + T_a}, \quad V_{max}^X = X k_x$$

$CheR$ arbeitet in Sättigung

- Steady state: $\dot{T}_m = 0$

$$T_a^{st} = K_B \frac{V_{max}^R}{V_{max}^B - V_{max}^R}$$

- Skaliere $CheR$ & $CheB$

$$CheR \rightarrow \lambda CheR, \quad \& \quad CheB \rightarrow \lambda CheB$$

ergibt

$$T_a^{st} = K_B \frac{\lambda V_{max}^R}{\lambda V_{max}^B - \lambda V_{max}^R} = K_B \frac{V_{max}^R}{V_{max}^B - V_{max}^R}$$

- Das klappt.

Betrachte einfaches Modell

$$\begin{aligned}\dot{T}_m &= k_R R - k_B B \frac{T_a}{K_B + T_a} \\ \dot{A}_p &= k_A (A_{tot} - A_p) T_a - k_Y A_p (Y_{tot} - Y_p) \\ \dot{Y}_p &= k_Y A_p (Y_{tot} - Y_p) - \gamma_Y Y_p\end{aligned}$$

- Stationäre Zustände

$$\begin{aligned}T_a &= K_B \frac{k_r R}{k_B B - k_r R} \\ A_p &= \frac{k_A T_a A_{tot}}{k_A T_a + k_Y (Y_{tot} - Y_p)} \approx \frac{k_A T_a}{k_Y} \frac{A_{tot}}{Y_{tot}} \\ Y_p &= \frac{k_y A_p Y_{tot}}{k_Y A_p + \gamma_y}\end{aligned}$$

Näherung: $k_Y Y_{tot} \gg k_A T_a$, $Y_{tot} \gg Y_p$ so sagts die Biologie/Annahme

- Nun: Skaliere Protein-Konzentrationen:
 - Gln. für T_a und A_p sind invariant
 - Gl. für Y_p nicht.

Spricht gegen einfachstes Modell

- Erweiterung hatte Phosphatase Z :

$$\dot{Y}_p = k_Y A_p (Y_{tot} - Y_p) - k_Z Z Y_p$$

- Dann Steady State (mit Annahme $K_Z Z \gg K_Y A_p$, entspricht $Y_p \ll Y_{tot}$)

$$Y_p = \frac{K_Y A_p}{k_Z} \frac{Y_{tot}}{Z_{tot}}$$

und auch robust.

Analog kann man zeigen :

- *CheR* muss existieren und in Sättigung arbeiten, Automethylierung reicht nicht
- *CheB_p* darf keine Phosphatase haben
- $CheA_p \ll CheA_{tot}$, $CheY_p \ll CheY_{tot}$

Unterdrückung des unkorrelierten Rauschens:
Resultat: der negative integrale Feedback durch

- *CheA_p* phosphoryliert *CheB*
- *CheB_p* senkt Methylierungsgrad der Rezeptoren
- Das senkt *CheA_p*

sorgt für Rauschunterdrückung

In silico Biologie

- Implementiere In silico Mutanten
- Vergleiche chemotaktisches Verhalten mit dem lebenden Bakterium
 - In silico Mutante chemotaktisch, wenn steady state in [2.2 mM, 4.3 mM]
 - Bakterium: Rennstrecke

FOLIE Compare chemotactic behaviour

FOLIE Impossible Experiments

Zusammenfassung

- E. coli muß adaptiv und robust sein
- Optimiert, um mit Fluktuationen umzugehen
- So kompliziert wie nötig, so einfach wie möglich
- Regulation auf Protein-, nicht auf Genebene
- Beispiel für "understand what you know"

10.3 Kontrolltheorie

Speziell für enzymatisch vermittelte Reaktionen

- Kinasen
- Phosphatasen

$$\dot{x}_j = \sum_{i=1}^m n_{ij} e_i v_i(\vec{x}), \quad e_i \text{ Enzymaktivitäten}$$

Formale Lösung:

$$x_j(e, t) = x_j(0) + \int_{\tau}^t \sum_{i=1}^m n_{ij} e_i v_i(\vec{x}(\tau)) d\tau$$

Betrachte Zeitskalierung [57]

$$\begin{aligned} t' &= t/\lambda \\ e'_i &= e_i \lambda \end{aligned}$$

Ergibt

$$x_j(\lambda e, t/\lambda) = x_j(0) + \int_{\tau=0}^{\tau=t/\lambda} \sum_{i=1}^m n_{ij} \lambda e_i v_i(\vec{x}(\tau)) d\tau$$

Substituiere $z = \lambda \tau$

$$x_j(\lambda e, t/\lambda) = x_j(0) + \int_{z=0}^{z=t} \sum_{i=1}^m n_{ij} e_i v_i(\vec{x}(\tau)) dz, \quad d\tau = 1/\lambda dz$$

Damit:

$$x_j(\lambda e, t/\lambda) = x_j(0) + (x_j(e, t) - x_j(0))$$

$$x(\lambda e, \lambda^{-1}t) = \lambda^0 x(e, t)$$

Ergibt:

- Konzentrationen x_i sind homogen vom Grade 0
- Konzentrationen sind homogene Funktionen der Enzymaktivitäten vom Grade 1
- Konzentrationen sind homogene Funktionen der Zeit vom Grade -1

Analog zur metabolischen Kontrolltheorie mit

$$C_t^x = \frac{d \ln x}{d \ln t} \quad \text{und} \quad C_i^x = \frac{d \ln x}{d \ln e_i}$$

liefert Eulers Theorem:

$$\sum_{i=1}^n C_i^x = C_t^x$$

Für Extremwerte und stationäre Werte von x_j gilt $C_t^{x_j} = 0$

Bei Signaltransduktion sind (nichtstationäre) Extremwerte, i.e. Amplituden, wichtig:

$$\sum_{i=1}^n C_i^{x_j} = 0$$

Interpretation: Für Amplitude gilt

- Positive und negative Kontrolle gleich stark
- Kinasen und Phosphatasen haben gleich starken Einfluß

Oft wichtig: Gesamt-Output "Area under the curve"

$$I(t) = \int_{\tau=0}^t x(\tau) d\tau$$

Skalierung:

$$I(e/\lambda, \lambda t) = \int_{\tau=0}^{\lambda t} x(e/\lambda, \lambda \tau) d\tau = \int_{\tau=0}^{\lambda t} x(e, \tau) d\tau = \int_{\tau=0}^z x(e, \tau) dz = \lambda I(e, t)$$

Mit

$$C_t^{I(t)} = \frac{d \ln I(t)}{d \ln t} \quad \text{und} \quad C_i^{I(t)} = \frac{d \ln I(t)}{d \ln e_i}$$

und Euler's Theorem:

$$\sum_{i=1}^n C_i^{I(t)} - C_t^{I(t)} = -1$$

Nimmt das Signal im endlichen wieder ab, folgt $C_t^{I(\infty)} = 0$, und

$$\sum_{i=1}^n C_i^{I(\infty)} = -1$$

Analog: Skalieren Enzymkonzentrationen und betrachte Zeit T bis bestimmte Konzentration y_j erreicht ist

Führt auf

$$\sum_{i=1}^n C_i^T = -1$$

Interpretation der beiden letzten Fälle:

- Phosphatasen haben größeren Einfluß auf Area-under-the-curve und Dauer

Beispiel MAP Kinase

- Duration $\sum = -1$ Phosphatasen wichtiger als Kinasen
- Amplitude $\sum = 0$ gleich wichtig

Baustelle:

Fluctuation Dissipation Theorem bei Summation law = -1: Response ist grade gleich
- fluctuation

10.4 Anwendungsbeispiele

- Rezeptormodellierung [79]
- Methoden für grosse Systeme: [6, 18, 8]
- Von ganz groß kommend [10], [143]
- Wenig Daten, viele Parameter [37, 115]
- Westerhoff, Hornberg: Oncogene sind keine guten Targets, weil sie keine Kontrolle mehr haben.
- Einzelfallstudien [132, 8, 80]
 - MAP Kinase Ferrell und andere ZITATE ERGAENZEN
 - EGF [72, 47, 115]
 - PDGF [98]
 - Insulin [122]
 - JAK/STAT Epo/IFN- γ [132, 149, 152]
 - Wnt [80]
 - Apoptose [37, 8, 28]
 - TNF- α [54]

11 Genregulation

[78] ihr Biophys. J. paper zu wann stochastisch simulieren

Merke: Gerland Vortrag: Bei Interaktionen an Transkriptions-Faktoren machen eindeutige Inhibitions- und Aktivierungspfeile keinen Sinn

Sein Vergleich TF-Networks mit Neural networks.

Bayesian nnets können kein feedback

11.1 Gillespie-Algorithmus

Olaf, Kap 4.5, p.101 fuer Aufgabe

Literatur:

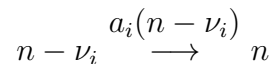
- Original [41]
- See also: [39, 87, 103]
- Kritische Auseinandersetzung mit Grundlagen und Interpretation [147]

Sei

$$P_n(t) = \text{Prob}(\#S_i = n)$$

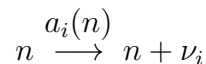
Betrachte:

- Zufluß nach $P_n(t)$



mit $a_i(n_{\nu_i})$ die Rate, mit der Änderung um ν_i , gegeben Zustand war in $n - \nu_i$

- Abfluß von $P_n(t)$



mit $a_i(n)$ die Rate, mit der Änderung um ν_i , gegeben Zustand war in n

Dann Master-Gleichung:

$$\dot{P}_n = \sum_{i=1}^M a_i(n - \nu_i) P_{n-\nu_i} - a_i(n) P_n$$

In der Regel nicht analytisch zu lösen.

Gillespie-Algorithmus: Statt analytischer Lösung

- Simuliere viele Trajektorien
- Ermittle Resultate durch Motteln
- Welche Reaktion ist die nächste ?
- Wann wird sie stattfinden ?

Zentrale Größe: $P(i, \tau)$

$P(i, \tau)d\tau$: Wahrscheinlichkeit für Reaktion R_i im Intervall $(t + \tau, t + \tau + d\tau)$, gegeben System in Zustand $S(t)$

$$P(i, \tau)d\tau = P_0(\tau) P_i(d\tau)$$

mit

- $P_i(d\tau) = a_i d\tau$: Wahrscheinlichkeit, dass Reaktion R_i im Intervall $(t + \tau, t + \tau + d\tau)$ stattfindet.
- $P_0(\tau)$: Wahrscheinlichkeit, dass gegeben Zustand $S(t)$ keine Reaktion im Intervall $(t, t + \tau)$ stattfindet

Die Wahrscheinlichkeit, dass irgendeine Reaktion im Intervall $d\tau$ stattfindet, ist:

$$\sum_{i=1}^M a_i d\tau$$

Definiere:

$$a^* = \sum_{i=1}^M a_i$$

Wahrscheinlichkeit für keine Reaktion im Intervall $d\tau$: $1 - a^* d\tau$.

Daher

$$P_0(\tau + d\tau)P_0(\tau)(1 - a^* d\tau)$$

Ergibt Differentialgleichung

$$\dot{P}_0 = -a^* P_0, \text{ mit Lösung } P_0(\tau) = e^{-a^* \tau}$$

Zusammengefaßt:

$$P(i, \tau) = a_i e^{-a^* \tau}$$

?? $h_i c_i$

Wann und welche ?

- Wann ?

Summation über alle Reaktionen

$$\bar{P}(\tau) = \sum_{i=1}^M P(i, \tau) = a^* e^{-a^* \tau}$$

ergibt mit $\bar{P}(\tau)d\tau$ Wahrscheinlichkeit für nächste Reaktion in Intervall $(t + \tau, t + \tau + d\tau)$

- Welche ?

Gegeben eine Reaktion geschieht im Intervall, gibt die bedingte Wahrscheinlichkeit

$$\tilde{P}(i|\tau) = \frac{P(i, \tau)}{\bar{P}(\tau)} = \frac{a_i e^{-a^* \tau}}{a^* e^{-a^* \tau}} = \frac{a_i}{a^*}$$

die Wahrscheinlichkeit, dass es Reaktion i ist.

Auf dem Weg zum Algorithmus:

- Wann ?

– Die kumulative Verteilung $F(t)$ für $\bar{P}(\tau)$ lautet:

$$F(t) = \int_{-\infty}^t \bar{P}(\tau) d\tau = a^* \int_0^t e^{-a^* \tau} d\tau = 1 - e^{-a^* t}$$

- Sei r_1 gleichverteilte Zufallszahl im Intervall $[0, 1]$
- Wählt man t , so dass $F(t) = r_1$, ist die Wahrscheinlichkeitsdichte von t die von $\bar{P}(\tau)$

- Man erhält somit t durch

$$t = F^{-1}(r_1) = \frac{1}{a^*} \ln \left(\frac{1}{1 - r_1} \right)$$

- Da r_1 genauso gleichverteilt ist wie $1 - r_1$, gilt für die Zufallsvariable der Zeit τ der nächsten Reaktion :

$$t = F^{-1}(r_1) = \frac{1}{a^*} \ln \left(\frac{1}{r_1} \right) = -\frac{1}{a^*} \ln r_1$$

- Welche ?

- Sei r_2 eine gleichverteilte Zufallszahl in $[0, 1]$
- Welche Reaktion stattfindet wird durch

$$\sum_{i=1}^{j-1} \frac{a_i}{a^*} \leq r_2 a^* < \sum_{i=1}^j \frac{a_i}{a^*}$$

bestimmt

Der Algorithmus:

1. Initialisierung

- Setze $t = 0$
- Wähle Anzahlen von Molekülen $\#S_i$

2. Berechne Propensities

- $a_j = h_j c_j$
- Berechne $a^* = \sum_{j=1}^N$

3. Ziehe zwei gleichverteilte Zufallszahlen r_1, r_2

- Bestimme $\tau = 1/a^* \ln 1/r_1$
- Bestimme j so, dass

$$\sum_{i=1}^{j-1} a_i \leq r_2 a^* < \sum_{i=1}^j a_i$$

4. Update

- Update der Anzahl der Moleküle nach dem Reaktionschema
- Setze $t = t + \tau$
- Gehe zu Punkt 2

Der Zusammenhang zwischen den Ratenkonstanten k_i und den a_i hängt von der Form der Reaktion ab

- Keine First-Principle Ableitung für a_i möglich.
- "Rückwärts" von k_i zu a_i

11.2 Network Motifs

[124, 85, 90]

[65]

Ein Gen nach dem anderen, Arbeiten von U. Alon

11.3 Positive Feedforward-Loops

Feedforward Loops: Fahrstuhltür-Effekt

Negative Rückkopplung beschleunigt Signalübertragung [109]

[128]

[24]

Kap. 8 in F.C. Hoppenstaedt, C.S. Peskin: Modeling and Simulation in Medicine and Biology [55]. Geht ins Biomedical Engineering

12 Zellzyklus

[97, 137, 135]

driven by growth, not a limit cycle

Parameterschätzung durch Mutantenerklärung

13 Wo kommen die Modelle her ?

Elementarmodenanalyse: Annotiertes Genom reicht, weil Existenz von Enzymen alles festlegt

Literaturdaten: Enzymaktivität oft überschätzt

13.1 Parameterschätzung in Dynamischen Modellen

13.2 Modellselektion

13.3 Sensitivitätsanalysen

[111] aus Manchester Bioinformatics Sentero paper

14 Zurück zur Populationsdynamik

Zusammenfassung bisheriger Dynamiken

- Explosion oder Aussterben bei Malthus
- Transient zu Fixpunkt bei Verhulst
- Hamilton'sche Schwingung bei Lotka-Volterra
- Grenzyklus im erweiterten Lotka-Volterra
- Wellenfronten bei SIR
- Erregbare Transienten und Schwingungen bei Hodgkin-Huxley und FithHugh-Nagumo
- Wellenstrukturen bei Turing
- Feedback Mechanismen
- Perfekte Adaptation bei Chemotaxis

In Kap. 3 zeitkontinuierliche Populationsdynamiken

Hier: Zeitdiskrete

Wichtig:

- Es gibt kein 1 : 1 - Hin und Her

- Beide haben ihre Existenzberechtigung

Betrachte Generationen x_i mit Vermehrung und Begrenzung
Logistische Abbildung [86] :

$$x_i = rx_{i-1} - rx_{i-1}^2 = rx_{i-1}(1 - x_{i-1}), \quad 0 \leq x_i \leq 1, \quad r \in [0, 4]$$

ZEICHNUNG zu Iteration und Fixpunkten

FOLIE Bifurkationsdiagramm Log. Map

Merkwürdige Bifurkationen auch in kontinuierlichen Systemen:
 Beispiel: Rössler-System [110]

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -y - z \\ \dot{y} &= x + ay \\ \dot{z} &= b + (x - c)z\end{aligned}$$

mit $a, b, c > 0$, typische Parameter $a = b = 0.1$, c ist Kontrollparameter

FOLIE Bifurkationsdiagramm Rössler

Lorenz System [81] :

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \sigma(y - x) \\ \dot{y} &= -y + x(r - z) \\ \dot{z} &= xy - bz\end{aligned}$$

mit $\sigma = 10$, $b = 8/3$, $r > 0$ Kontrollparameter, $r=42$

FOLIE Lorenz Attraktor

FOLIE Sensitivität gegen Anfangsbedingungen Lorenz

Für das Phasenraum-Volumen von Dynamik $\dot{\vec{x}} = \vec{f}(\vec{x})$ gilt allgemein:

$$\frac{dV}{dt} = \int_V d^d x \operatorname{div} \vec{f}(\vec{x}) = \int_V d^d x \sum_{i=1}^d \frac{\partial f_i}{\partial x_i} \quad (61)$$

Für Hamilton'sche System gilt $dV/dt = 0$, für dissipative $dV/dt < 0$.
Für das Lorenzmodell gilt

$$\frac{dV}{dt} = -(\sigma + 1 + b)V < 0, \quad (\sigma > 0, b > 0) \quad (62)$$

oder:

$$V(t) = V(0) e^{-(\sigma+1+b)t} \quad (63)$$

$e^{-(\sigma+1+b)} \approx 10^{-6}$, also ganz schön heftig.

- Die invariante Menge kann also nicht dreidimensional sein.
- Für $r = 42$ aber auch nicht 2 dimensional, da nicht periodisch.
- Fraktaler Attraktoren, aperiodische Trajektorien,
- interessante Bifurkationen und ...
- ... Sensitivität gegen Anfangsbedingungen :
- All das kommt im nächsten Semester

15 Was fehlt

- Gause Daten bei Populationsdynamik [16]
- Calcium waves [66]
- Eigens Hyperzyklus [30]
- Vielleicht: Beuter/Glass Bull. Math. Biol. als schlechtes Beispiel [26]
- Mackey-Glass [83]
- Kontrolltheorie für Signaltransduktion aus Hornberg - Diss

References

- [1] L. Alberghina and H.V. Westerhoff. *Systems Biology*. Springer, New York, 2005.
- [2] U. Alon. *Introduction to Systems Biology and the Design Principles of Biological Networks*. Chapman & Hall, London, 2006.
- [3] U. Alon, M.G. Surette, N. Barkai, and S. Leibler. Robustness in bacterial chemotaxis. *Nature*, 397:168–171, 1999.
- [4] R.M. Anderson. The Kermack-McKendrick epidemic threshold theorem. *Bull. Math. Biol.*, 52:3–32, 1990.
- [5] N. Barkai and S. Leibler. Robustness in simple biochemical networks. *Nature*, 387:913–917, 1997.
- [6] D. Battogtokh, D.K. Asch, M.E. Case, J. Arnold, and H.B. Schüttler. An ensemble method for identifying regulatory circuits with special reference to the *ga* gene cluster of *neurospora crassa*. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99:16904–16909, 2002.
- [7] J. Bechhoefer. Feedback for physicists: a tutorial essay on control. *Rev. Mod. Phys.*, 77:783–836, 2005.
- [8] M. Bentele, I. Lavrik, M. Ulrich, S. Stößer, H. Kaltoff, P.H. Krammer, and R. Eils. Mathematical modeling reveals threshold behaviour of CD95-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 166:839–851, 2004.
- [9] J.M. Berg, J.L. Tymoczko, and L. Stryer. *Biochemie*. Spektrum Akademischer Verlag, Berlin, 2003.
- [10] U.S. Bhalla, P.T. Ram, and R. Iyengar. MAP kinase phosphatase as a locus of flexibility in a mitogen-activated protein kinase signaling network. *Science*, 297:1018–1023, 2003.
- [11] N. Blüthgen and H. Herzel. MAP-kinase-cascade: Switch, amplifier or feedback controller ? In *2nd Workshop on Computation of Biochemical Pathways and Genetic Network - Berlin*, pages 55–62. Logos-Verlag, Berlin, 2001.
- [12] N. Blüthgen and H. Herzel. How robust are switches in intracellular signaling cascades? *J. Theo. Biol.*, 225:293–300, 2003.

- [13] N. Blüthgen, S. Legewie, H. Herzel, and B. Kholodenko. Mechanisms generating ultrasensitivity, bistability and oscillation in signal transduction. In S. Choi, editor, *Introduction to Systems Biology*, page in press. Humana Press, 2006.
- [14] K.F. Bonhöffer. Models of nerve excitation. *Naturw.*, 40:301, 1953.
- [15] O. Brandman, J.E. Ferrell, R. Li, and T. Meyer. Interlinked fast and slow positive feedback loops drive reliable cell decisions. *Science*, 310:496–498, 2005.
- [16] F. Brauer and C. Castillo-Chávez. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer, New York, 2000.
- [17] G.E. Briggs and J.B.S Haldane. A note on the kinematics of enzyme action. *Biochem. J.*, 19:338–339, 1925.
- [18] K.S. Brown and J.P. Sethna. Statistical mechanics approaches to models with many poorly known parameters. *Phys. Rev. E*, 68:021904, 2003.
- [19] G.Q. Cai and Y.K. Lin. Stochastic analysis of the Lotka-Volterra model for ecosystems. *Phys. Rev. E*, 70:041910, 2004.
- [20] J. Candy and W. Rozmus. A symplectic integration algorithm for separable hamiltonian functions. *J. Computational Physics*, 92:230–256, 1991.
- [21] J.-P. Changeux and S.J. Edelstein. Allosteric mechanisms of signal transduction. *Science*, 308:1424–1428, 2005.
- [22] P. Cluzel, M. Surette, and S. Leibler. An ultrasensitive bacterial motor revealed by monitoring signaling proteins in single cells. *Science*, 287:1652–1655, 2000.
- [23] A. Colman-Lerner, A. Gordon, E. Serra, T. Chin, O. Resnekov, D. Endy, C. G. Pesce, and R. Brent. Regulated cell-to-cell variation in a cell-fate decision system. *Nature*, 437:699–706, 2005).
- [24] H. De Jong. Modeling and simulation of genetic regulatory systems: A literatur review. *J. Comp. Biol.*, 9:67–103, 2002.
- [25] M. Dixon and E.C. Webb. *Enzymes*. Academic Press, New York, 1979.
- [26] R. Edwards, A. Beuter, and L. Glass. Parkinsonian tremor and simplification in network dynamics. *Bull. Math. Biol.*, 61:157–17, 1999.

- [27] A. Einstein. Zur Theorie der Brownschen Bewegung. *Annalen der Physik*, 19:371, 1906.
- [28] T. Eissing, H. Conzelmann and E.D. Gilles, F. Allgöwer, E. Bullinger, and P. Scheurich. Bistability analyses of a caspase activation model for receptor-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 279:36892–36897, 2004.
- [29] C.P. Fall, E.S. Marland, J.M. Wagner, and J.J. Tyson. *Computational Cell Biology*. Springer, New York, 2002.
- [30] M. Farkos. *Dynamical Models in Biology*. Academic Press, London, 2001.
- [31] D. Fell. *Understanding the Control of Metabolism*. Portland Press, London, 1997.
- [32] J.E. Ferrell. Tripping the switch fantastic: how a protein kinase cascade can convert graded inputs into switch-like outputs. *Trends in BioSciences (TIBS)*, 21:460–466, 1996.
- [33] J.E. Ferrell. Self-perpetuating states in signal transduction: positive feedback, double-negative feedback and bistability. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 6:140–148, 2002.
- [34] J.E. Ferrell and W. Xiong. Bistability in cell signaling: How to make continuous processes discontinuous, and reversible processes irreversible. *Chaos*, 11:227–236, 2001.
- [35] R. Fitzhugh. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membranes. *Biophys. J.*, 1:445–466, 1961.
- [36] E. Forest and R.D. Ruth. Fourth-order symplectic integration. *Physica D*, 43:105–117, 1990.
- [37] M. Fussenegger, J.E. Bailey, and J. Varner. A mathematical model of caspase function in apoptosis. *Nature Biotech.*, 18:768–774, 2000.
- [38] A. Garfinkel, Y. Tintut, D. Tetrsek, K. Boström, and L.L. Demer. Pattern formation by vascular mesenchymal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 101:9247–9250, 2003.
- [39] M.A. Gibson and J. Bruck. Efficient exact stochastic simulation of chemical systems with many species and many channels. *J. Phys. Chem.*, 104:1876–1889, 2000.

- [40] A. Gierer and H. Meinhardt. A theory of biological pattern formation. *Kybernetik*, 12:30–39, 1972.
- [41] D.T. Gillespie. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *J. Comp. Physics*, 22:403–434, 1976.
- [42] A. Goldbeter and D.E. Koshland. An amplified sensitivity arising from covalent modification in biological systems. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 78:6840–6844, 1981.
- [43] A. Goldbeter and D.E. Koshland. Ultrasensitivity in biochemical systems controlled by covalent modification. interplay between zero-order and multistep effects. *J. Biol. Chem.*, 259:14441–14447, 1984.
- [44] D.E. Goldman. Potential, impedance and rectification in membranes. *J. Gen. Physiol.*, 27:37–60, 1943.
- [45] T. Gross, C.J. Dommar D’Lima, and Bernd Blasius. Epidemic dynamics on an adaptive network. *Phys. Rev. Lett.*, 96:208701, 2006.
- [46] C.C. Guet, M.B. Elowitz, W. Hsing, and S. Leibler. Combinatorial synthesis of genetic networks. *Science*, 296:1466–1470, 2002.
- [47] J.M. Haugh, A. Wells, and D.A. Lauffenburger. Mathematical modeling of epidermal growth factor receptor signaling through phospholipase C pathway: mechanistic insights and predictions for molecular interventions. *Biotechnol Bioeng*, 70:225–238, 2000.
- [48] R. Heinrich, B.G. Neel, and T.A. Rapoport. Mathematical models of the protein kinase signal transduction. *Molecular Cell*, 9:957–970, 2002.
- [49] R. Heinrich and S. Schuster. *The Regulation of Cellular Systems*. Chapman & Hall, New York, 1996.
- [50] N. Hennakao-Komiyama, G. Miyazaki, J. Tame, and K. Nagai. Transplanting a unique allosteric effect from crocodile into human haemoglobin. *Nature*, 315:244–246, 1995.
- [51] L.J. Hindmarsh and R.M. Rose. A model of neural bursting using three coupled first order differential equations. *Proc. Roy. Soc. B*, 221:87, 1984.
- [52] A.L. Hodgkin. The local electric changes associated with repetitive action in a non-medullated axon. *J. Physiol.*, 107:165–181, 1948.

- [53] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. A quantitative description of ion currents and its application to conduction and excitation in nerve membranes. *J. Physiol.*, 117:500–544, 1952.
- [54] A. Hoffmann, A. Levchenko, M.L. Scott, and D. Baltimore. The I κ B-NF- κ B signaling module: Temporal control and selective gene activation. *Science*, 298:1241–1245, 2002.
- [55] F.C. Hoppenstaedt and C.S. Peskin. *Modeling and Simulation in Medicine and Biology*. Springer, New York, 2001.
- [56] J.J. Hornberg, B. Binder, F.J. Bruggeman, B. Schoeberl, R. Heinrich, and H.V. Westerhoff. Control of MAPK signalling: from complexity to what really matters. *Oncogene*, 24:5533–5542, 2005.
- [57] J.J. Hornberg, F.J. Bruggeman, B. Binder, C.R. Geest, A.J.M. Bij de Vaate, J. Lankelma, R. Heinrich, and H.V. Westerhoff. Principles behind the multifarious control of signal transduction. *FEBS Journal*, 272:244–258, 2005.
- [58] M. Howard, A.D. Rutenberg, and S. de Vet. Dynamic compartmentalization of bacteria: Accurate division in *e. coli*. *Phys. Rev. Lett.*, 87:278102, 2001.
- [59] C.-Y.F. Huang and J.R. Ferrell. Ultrasensitivity in the mitogen-activated protein kinase cascade. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93:10078–10083, 1996.
- [60] F. Jacob and J. Monod. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.*, 3:318–356, 1961.
- [61] Y. Jiang, A. Lee, J. Chen, V. Ruta, M. Cadene, B.T. Chait, and R. MacKinnon. X-ray structure of a voltage-dependent K⁺ channel. *Nature*, 423:33–41, 2003.
- [62] Y. Jiang, V. Ruta, J. Chen, A. Lee, and R. MacKinnon. The principle of gating charge movements in a voltage-dependent K⁺ channel. *Nature*, 423:42–48, 2003.
- [63] D.S. Jones and B.D. Sleeman. *Differential Equations and Mathematical Biology*. Chapman & Hall, Boca Raton, 2003.
- [64] K.D. Jurgens, T. Peters, and G. Gros. Diffusivity of myoglobin in intact skeletal muscle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 91:3829–3833, 1994.

- [65] S. Kalir, S. Mangan, and U. Alon. A coherent feed-forward loop with a SUM input function prolongs flagella expression in *escherichia coli*. *Mol. Sys. Biol.*, 2005.
- [66] J. Keener and J. Sneyd. *Mathematical Physiology*. Springer, New York, 1998.
- [67] W.O. Kermack and A.G. McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. London*, 115:700–721, 1927.
- [68] E.H. Kerner. Dynamical aspects of kinetics. *Bull. Math. Biophys.*, 26:333–349, 1964.
- [69] E.H. Kerner. Note on Hamiltonian format of Lotka-Volterra dynamics. *Phys. Lett. A*, 151:401–402, 1990.
- [70] E.H. Kerner. Comment on Hamiltonian structures for the n -dimensional Lotka-Volterra equations. *J. Math. Phys.*, 38:1218–1223, 1996.
- [71] B.N. Kholodenko. Negative feedback and ultrasensitivity can bring about oscillations in the mitogen-activated protein kinase pathway cascade. *Eur. J. Biochem.*, 267:1583–1588, 2000.
- [72] B.N. Kholodenko, O.V. Demin, G. Moehren, and J.B. Hoek. Quantification of short term signaling by the epidermal growth factor receptor. *J. Biol. Chem.*, 274:30169–30181, 1999.
- [73] H. Kitano. *Foundations of Systems Biology*. MIT Press, Cambridge, 2001.
- [74] H. Kitano. Computational systems biology. *Nature*, 420:206–210, 2002.
- [75] E. Klipp, R. Herwig, A. Kowald, C. Wierling, and H. Lerrach. *Systems Biology in Practice*. Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [76] M. Kollmann, K. Bartholomé, L. Lovdok, J. Timmer, and V. Sourjik. Design principles of a bacterial signalling network. *Nature*, 438:504–507, 2005.
- [77] D.E. Koshland Jr., G. Nemethy, and D. Filmer. Comparison of experimental binding data and theoretical models in protein containing subunits. *Biochem.*, 5:365–385, 1966.
- [78] U. Kummer, B. Krajnc, J. Pahle, A.K. Green, C.J. Dixon, and M. Marhl. Transition from stochastic to deterministic behavior in calcium oscillations. *Biophys J.*, 89:1603–1611, 2005.

- [79] D.A. Lauffenburger and J.J. Linderman. *Receptors*. Oxford University Press, Oxford, 1993.
- [80] E. Lee, A. Salic, R. Krüger, R. Heinrich, and M.W. Kirschner. The roles of APC and Axin derived from experimental and theoretical analysis of the Wnt pathway. *PLoS*, 1:116–132, 2003.
- [81] E.N. Lorenz. Deterministic aperiodic flow. *J. Atmos. Sci.*, 20:130, 1963.
- [82] A.J. Lotka. *Elements of Physical Biology*. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1925.
- [83] M.C. Mackey and L. Glass. Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science*, 197:287–289, 1977.
- [84] T.R. Malthus. *An Essay on the Principle of Population*. J. Johnson in St. Paul’s Churtyard, London, 1798.
- [85] S. Mangan and U. Alon. Structure and function of the feed-forward loop network motif. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 100:11980–11985, 2003.
- [86] R.M. May. Simple mathematical models with very complicated dynamics. *Nature*, 261:459–467, 1976.
- [87] H.H. McAdams and A. Arkin. Stochastic mechanisms in gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 100:15522–15527, 1997.
- [88] H. Meinhardt. *Models of biological pattern formation*. Academic Press, London, 1982.
- [89] L. Michaelis and M.I. Menten. Die Kinetik der Invertinwirkung. *Biochem. Z.*, 49:333–369, 1913.
- [90] R. Milo, S. Shen-Orr, S. Itzkovitz, N. Kashtan, D. Chklovkii, and U. Alon. Network motifs: Simple building blocks of complex networks. *Science*, 298:824–827, 2002.
- [91] J. Monod and F. Jacob. Teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth, and differentiation. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 26:389–401, 1961.
- [92] J. Monod, J. Wyman, and J.-P. Changeux. On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *J. Mol. Biol.*, 12:88–118, 1965.

- [93] J.D. Murray. How the leopard gets its spots. In *Scientific American*, volume 258, pages 80–87. Scientific American, Inc, New York, March 1988.
- [94] J.D. Murray. Turing’s theory of morphogenesis - its influence on modelling biological pattern and form. *Bull. Math. Biol.*, 52:119–152, 1990.
- [95] J.D. Murray. *Mathematical Biology*. Springer, Berlin, 1993.
- [96] J.S. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. Inst. Radio Eng.*, 1962:2061–2071, 1962.
- [97] B. Novák, Z. Pataki, A. Ciliberto, and J.J. Tyson. Mathematical model of the cell division cycle of fission yeast. *Chaos*, 11:277–286, 2001.
- [98] C.S. Park, I.C. Schneider, and J.M. Haugh. Kinetic analysis of platelet-derived growth factor receptor/phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling in fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, 278:37064–37072, 2003.
- [99] J. Paulsson and J. Elf. *Stochastic Modeling in Systems Modeling in Cellular Biology*. MIT Press, Cambridge, 2006.
- [100] R. Pearl and L.J. Reed. On the rate of growth of the population on the United States since 1790 and its mathematical representation. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 6:275–288, 1920.
- [101] M.A. Peletier, H.V. Westerhoff, and B.N. Kholodenko. Control of spatially heterogeneous and time-varying cellular reaction networks: a new summation law. *J. Theo. Biol.*, 225:477–487, 2003.
- [102] W.H. Press, B.P. Flannery, S.A. Saul, and W.T. Vetterling. *Numerical Recipes*. Cambridge University Press, Cambridge, 1992.
- [103] C.V. Rao and A.P. Arkin. Stochastic chemical kinetics and the quasi-steady-state assumption: Application to the Gillespie algorithm. *J. Chem. Phys.*, 118:4999–5010, 2003.
- [104] C.V. Rao, U.R. Kirby, and A.P. Arkin. Design and diversity in bacterial chemotaxis: A comparative study in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. *PLoS Biology*, 2:239–252, 2004.
- [105] J.M. Raser and E.K. O’Shea. Control of stochasticity in eukaryotic gene expression. *Science*, 304:1811–1814, 2004.

- [106] D. M. Raskin and P.A.J. de Boer. Rapid pole-to-pole oscillation of a protein required for directing division to the middle of *escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. USA*, 96:4971–4976, 1999.
- [107] H. Rehm and F. Hammar. *Biochemie light*. Verlag Harri Deutsch, Frankfurt, 2001.
- [108] J. Rinzel. Electrical excitability of cells, theory and experiment: Review of the Hodgkin-Huxley foundation and an update. *Bull. Math. Biol.*, 52:5–23, 1990.
- [109] N. Rosenfeld, M. Elowitz, and U. Alon. Negative autoregulation speeds the response times of transcription networks. *J. Mol. Biol.*, 323:785–793, 2002.
- [110] O.E. Rössler. An equation for continuous chaos. *Phys. Lett. A*, 57:397–381, 1976.
- [111] A. Saltelli, K. Chan, and M. Scott, editors. *Sensitivity Analysis*. Wiley, New York, 2000.
- [112] R.P. Satorras and A. Vespignami. Epidemic spreading in scale-free networks. *Phys. Rev. Lett.*, 86:3200–3203, 2001.
- [113] H.M. Sauro and B.N. Kholodenko. Quantitative analysis of signaling networks. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 86:4–43, 2004.
- [114] J. Schnackenberg. Simple chemical reaction systems with limit cycle behaviour. *J.Theo. Biol.*, 81:389–400, 1979.
- [115] B. Schoeberl, C. Eichler-Jonsson, E.D. Gilles, and G. Müller. Computational modeling of the dynamics of the MAP kinase cascade activated by surface and internalized EGF receptors. *Nature Biotech.*, 20:370–375, 2002.
- [116] S. Schuster, T. Dandekar, and D. Fell. Detection of elementary flux modes in biochemical networks: a promising tool for pathway analysis and metabolic engineering. *Trends Biotech.*, 17:53–60, 1999.
- [117] S. Schuster and D. Fell. Modelling and simulating metabolic networks. In T. Lengauer, editor, *Bioinformatics: From Genomics to Therapies*. Wiley-VCH, 2006.
- [118] S. Schuster, D. Fell, and T. Dandekar. A general definition of metabolic pathways useful for systematic organization and analysis of complex metabolic networks. *Nature Biotech.*, 18:326–332, 2000.

- [119] S. Schuster and C. Hilgetag. On elementary flux modes in biochemical reaction systems at steady state. *J. Biol. Systems*, 2:165–182, 1994.
- [120] S. Schuster, T. Pfeiffer, F. Moldenhauer, I. Koch, and T. Dandekar. Exploring the pathway structure of metabolism: Decomposition into subnetworks and application to mycoplasma pneumoniae. *Bioinformatics*, 18:351–361, 2002.
- [121] J. Schwender, F. Goffmann, J.B. Ohlrogge, and Y. Shachar-Hill. Rubisco without the Calvin cycle improves the carbon efficiency of developing green seeds. *Nature*, 432:779–782, 2004.
- [122] A.R. Sedaghat, A. Sherman, and M.J. Quon. A mathematical model of the metabolic insulin signaling pathways. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 283:E1084–1101, 2002.
- [123] I.H. Segel. *Enzyme Kinetics*. John Wiley and Sons, New York, 1975.
- [124] S. Shen-Orr, R. Milo, S. Mangan, and U. Alon. Network motifs in the transcriptional regulation network of Escherichia coli. *Nature Genetics*, 31:64–68, 2002.
- [125] B. Shulgin, L. Stone, and Z. Agur. Pulse vaccination strategy in the SIR epidemic model. *Bull. Math. Biol.*, 60:1123–1148, 1998.
- [126] J.C. Sible. Thanks for the memory. *Nature*, 426:392–393, 2003.
- [127] S. Sick, S. Reinker, J. Timmer, and T. Schlake. WNT and DKK determine hair follicle spacing through a reaction-diffusion mechanism. *Science*, 314:1447–1450, 2006.
- [128] P. Smolen, D.A. Baxter, and J.H. Byrne. Modelling transcriptional control in gene networks - Methods recent results, and the future. *Bull. Math. Biol.*, 62:247–292, 2000.
- [129] J. Stelling, E.D. Gilles, and F.J. Doyle, III. Robustness properties of circadian clock architectures. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 101:13210–13215, 2004.
- [130] J. Stelling, S. Klamt, K. Bettenbrock, S. Schuster, and E.D. Gilles. Metabolic network structure determines key aspects of functionality and regulation. *Nature*, 420:190–193, 2003.
- [131] J. Stelling, U. Sauer, Z. Szallasi, F.J. Doyle, and J. Doyle. Robustness of cellular functions. *Cell*, 118:675–685, 2004.

- [132] I. Swameye, T. Müller, J. Timmer, O. Sandra, and U. Klingmüller. Identification of nucleocytoplasmic cycling as a remote sensor in cellular signaling by data-based modeling. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 100:1028–1033, 2003.
- [133] Z. Szallasi, J. Stelling, and V. Periwal. *System Modelling in Cellular Biology*. MIT Press, Cambridge, 2006.
- [134] A. Turing. The chemical basis of morphogenesis. *Phil. Trans. Roy. Soc.*, 237:37–72, 1952.
- [135] J.J. Tyson, C.K. Chen, and B. Novák. Network dynamics and cell physiology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2:908–916, 2001.
- [136] J.J. Tyson, K.C. Chen, and B. Novák. Sniffers, buzzers, toggles and blinkers: dynamics of regulatory and signalling pathways in the cell. *Current Opinion in Cell Biology*, 15:221–231, 2003.
- [137] J.J. Tyson and B. Novák. Regulation of the eukaryotic cell cycle: Molecular antagonism, hysteresis, and irreversible transitions. *J. Theor. Biol.*, 210:249–263, 2001.
- [138] B. van der Pol. On oscillation-hysteresis in a simple triode generator. *Phil. Mag.*, 43:700–719, 1922.
- [139] P.F. Verhulst. Notice sur la loi que la population suit dans so accroissement. *Corr. Math. et Phys.*, 10:113–121, 1838.
- [140] E.O. Voit. *Computational Analysis of Biochemical Systems*. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
- [141] V. Volterra. Variazioni e fluttuazioni del numero d’individui in specie animali conviventi. *Mem. Accad. Sci. Lincei*, 2:31–113, 1926, translated in R.N. Chapman: Animal Ecology. New York: McGraw Hill, 1931, 409–448.
- [142] L. von Bertalanffy. *General Systems Theory*. Braziller, New York, 1968.
- [143] G. von Dassow, E. Meir, E.M. Munro, and G.M. Odell. The segment polarity network is a robust developmental module. *Nature*, 406:188–192, 2000.
- [144] J.N. Weiss, Z. Qu, and A. Garfinkel. Understanding biological complexity: lessons from the past. *FASEB J.*, 17:1–6, 2003.

- [145] N. Wiener. *Cybernetics, or Control and Communication in the Animal and the Machine*. MIT Press, 1948.
- [146] J.B. Wittenberg and B.A. Wittenberg. Myoglobin function reassessed. *J. Exp. Biol.*, 206:2011–2020, 2003.
- [147] O. Wolkenhauer, M. Ullah, W. Kolch, and K.-H. Cho. Modelling and simulation of intracellular dynamics: Choosing an appropriate framework. *IEEE Transactions on NanoBioScience*, 3:200–207, 2004.
- [148] W. Xiong and J.R. Ferrell. A positive-feedback-based bistable ‘memory module’ that governs a cell fate decision. *Nature*, 426:460–464, 2003.
- [149] S. Yamada, S. Shiono, A. Joo, and A. Yoshimura. Control mechanisms of JAK/STAT signal transduction pathway. *FEBS Lett.*, 579:190–196, 2003.
- [150] T.M. Yi, Y. Huang, M.I. Simon, and J. Doyle. Robust perfect adaptation in bacterial chemotaxis through integral feedback control. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97:4649–4653, 2000.
- [151] K. Zhou, J.C. Doyle, and K. Glover. *Robust and Optimal Control*. Prentice Hall, River, NJ, 1996.
- [152] Z. Zi, K.H. Cho, M.H. Sung, X. Xiang, J. Zheng, and Z. Sun. In silico identification of the key components and steps in IFN- γ induced JAK-STAT signaling pathway. *FEBS Lett.*, 579:1101–1108, 2005.