

Script zur Vorlesung :

Dynamische Modelle in der Biology

**Von der Mathematischen Biologie zur
Systembiologie**

Vorlesung SS 16

Prof. Dr. Jens Timmer

28. Juni 2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Integration von Differentialgleichungen	8
I	Von der Mathematischen Biologie ...	14
3	Populationsdynamik	14
3.1	Eine Spezies	14
3.2	Lotka-Volterra System	18
3.3	Infektions Modelle	38
4	Erregbare Systeme	56
4.1	Hodgkin-Huxley – Modell	60
4.2	FitzHugh-Nagumo - Modell	83
4.3	Hindmarsh-Rose model	87
5	Strukturbildung	90
5.1	Turing Mechanismus	90
5.2	Accurate cell division	108
6	Enzymdynamik	109
6.1	Michaelis-Menten Kinetik	113
6.2	Enzym Inhibition	119
6.3	Kooperativität	121
6.4	Oszillationen	124
7	Ein ganz besonderer Saft	124
7.1	Hämoglobin und Myoglobin	125
7.2	Facilitated Diffusion	132
II	... zur Systembiologie	136
8	Einleitung	136
8.1	Ein bißchen Zellbiologie, Biochemie, Molekularbiologie	144

9	Metabolismus	147
9.1	Metabolische Kontrolltheorie	148
9.2	Elementarmodenanalyse	161
10	Signaltransduktion	171
10.1	Module	172
10.2	Chemotaxis	210
10.3	Kontrolltheorie	226
10.4	Anwendungsbeispiele	229
11	Genregulation	230
11.1	Gillespie-Algorithmus	230
11.2	Network Motifs	234
11.3	Positive Feedforward-Loops	235
12	Zellzyklus	235
13	Wo kommen die Modelle her ?	235
13.1	Parameterschätzung in Dynamischen Modellen	235
13.2	Modellselektion	235
13.3	Sensitivitätsanalysen	235
14	Zurück zur Populationsdynamik	235
15	Was fehlt	244

1 Einleitung

Org-Krams:

- Welche Fakultät ?
- Biologen und Mathematik, Nichtbiologisches Nebenfach
- Übung ganz wichtig! Wer kann nicht hacken ? R
- Kommunikation über homepage
- Fragen bei Unklarheiten !
- Evaluationspunkt: Nachfragen
- Mittwoch wird flexibel gehandhabt
- "Wo bleibt der Zwang ?" , Scheinkriterien, Diplom, Bachelor, Master ?
- Inhaltsverzeichnis
- Münsterfragen

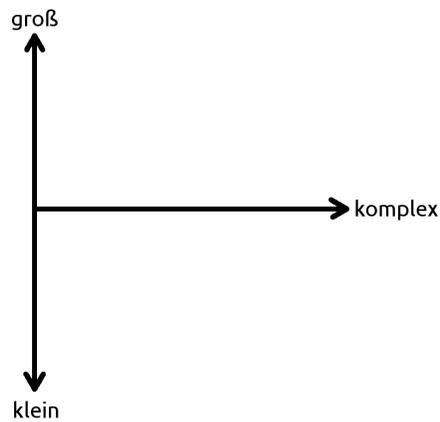


Abbildung 1.1: Die drei Richtungen der Physik

- Meditation über das Direkte und das Inverse Problem.
 - Direktes Problem

- * Schau 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
 Mathematische Biologie

- Nur wenige Player, kleine Systeme
- Lange Tradition, hier ältestes paper von 1798
- Oft nicht nah an der Biologie
- Daten waren oft nicht verfügbar

Systembiologie

- Untersucht intrazelluläre Netzwerke, "systems"
- Wendet Systemtheorie der Ingenieure zur Analyse an
- Erste Ideen um 1950
- Geburtsjahr: 2001
- Enttäuschung über Human Genome Project
- Nah an den Daten

Grundsätzliches zwischen Physik & Biologie

Physik :

- Der Glaube an fundamentale Gesetze war sehr produktiv
- Formulierung der Gesetze durch Mathematik

Biologie :

- Prinzipien statt fundamentaler Gesetze
- Dank der Evolution macht "Funktion" in der Biologie Sinn
- Verwendung von Mathematik, um Funktion und Prinzipien zu verstehen

Evolution braucht nur zwei Beiträge

- Variation
- Begrenzte Ressourcen

Ziel/Nutzen mathematischer Modelle in Biologie:

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

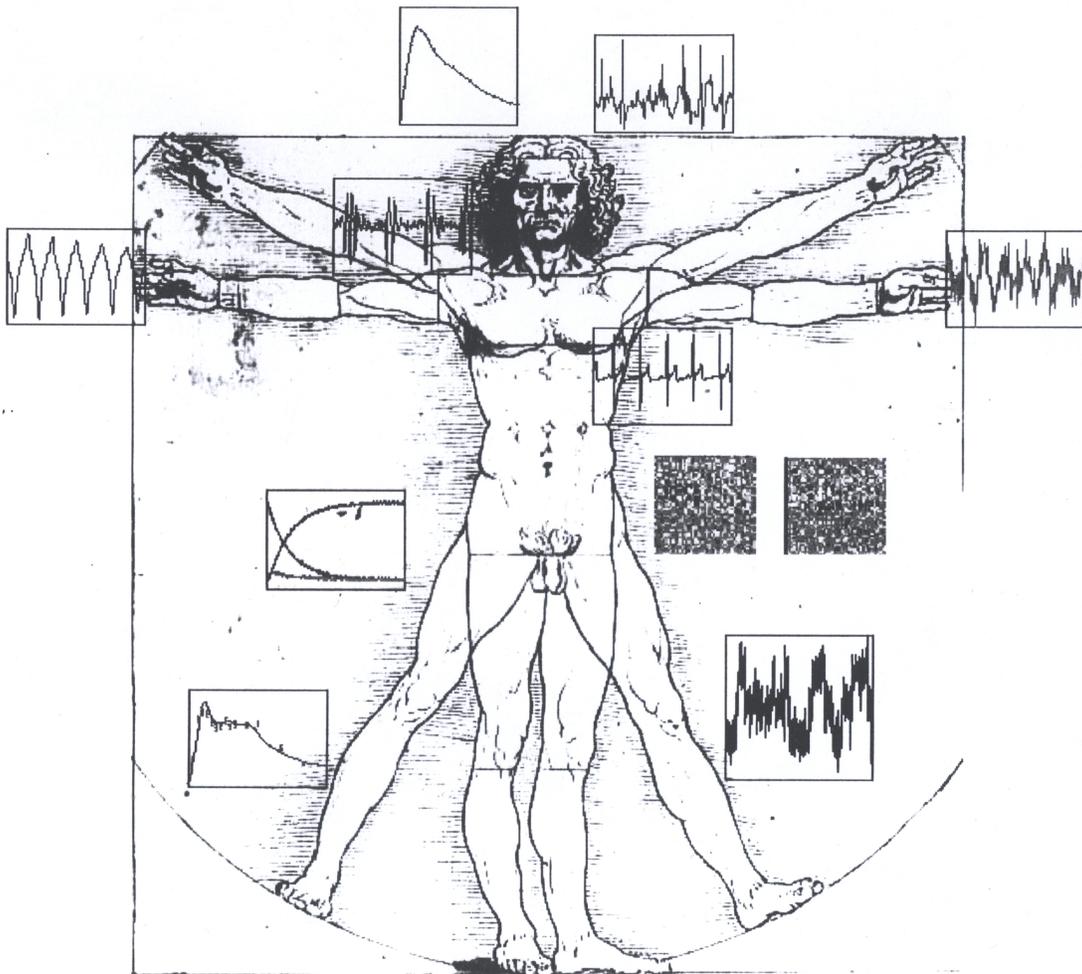


Abbildung 1.2: Wir sind ein dynamisches System auf allen Zeit- und Längenskalen

Literatur: FOLIE

- J.D. Murray: Mathematical Biology [92]. Die Bibel
- F. Brauer, C. Castillo-Chávez: Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology [16]
- J. Keener, J. Sneyd: Mathematical Physiology [64]. Von Biochemie bis Muscle and Ear. Mein Lieblingsbuch

- 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 [54]. 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 [61], 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 [104]. Die sanfte Tour

2 Integration von Differentialgleichungen

Bemerkungen zum Umgang mit Numerik:

- Versuche nicht, das Rad neu zu erfinden !
- Manche Sachen muss man wirklich verstehen, z.B. steife Differentialgleichungen
- Viele Algorithmen muss man einfach nur anwenden können, z.B. Zufallszahlengeneratoren
- DAS Buch: "Numerical Recipes" [99]

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, alle Vektoren unterdrückt:

$$\frac{d}{dt} = ; \quad \frac{d}{dx} = ', \quad \text{Beachte: } \ddot{x} = \dot{f}(x) = f'(x)\dot{x} = f'(x)f(x) \quad (1)$$

Grundsätzliche Idee :

- Integrations-Schrittweite : h
- Taylor-Entwicklung :

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

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

- Abbruch nach erster Ordnung: Euler-Verfahren:

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

”Erster Ordnung 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 Gl. (1) cancelled sich der 2. Ordnungs-Term in Gl. (2) und man erhält ein Verfahren 2. Ordnung (Midpoint Method).

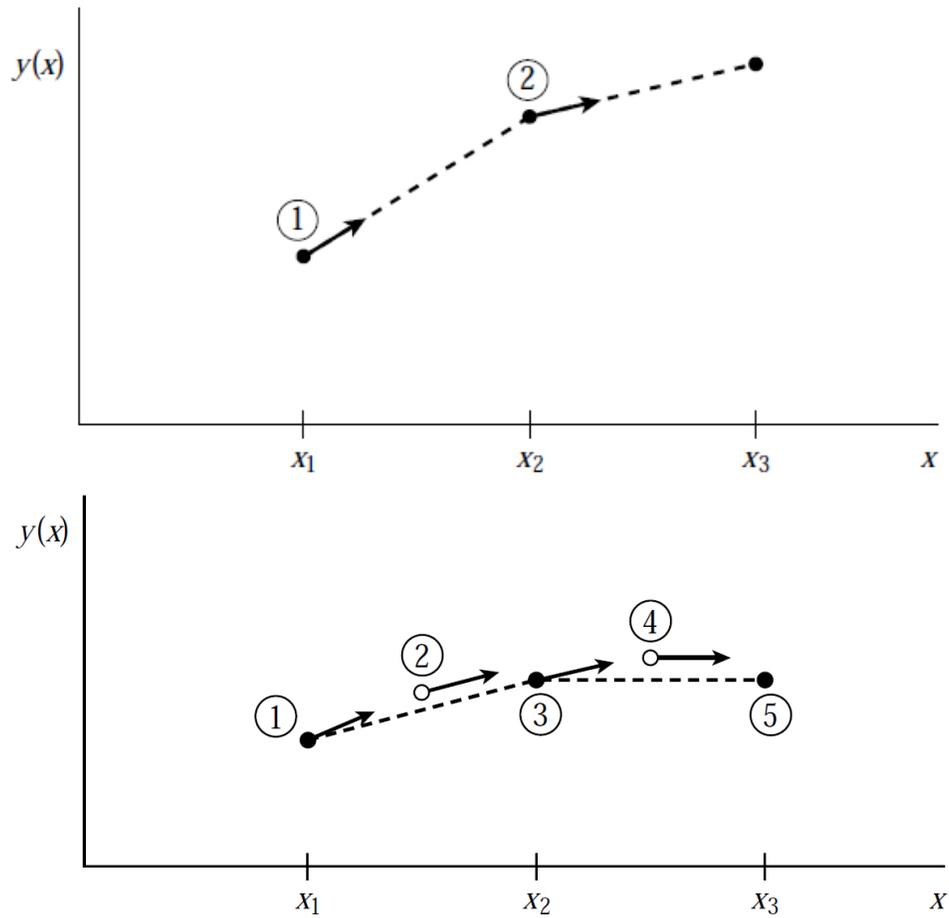


Abbildung 2.1: Euler und Midpoint Verfahren

Dieses läßt sich weiterspinnen

- Allgemein:

$$\begin{aligned}
 k_1 &= f(x_t) h \\
 k_j &= f\left(x_t + \sum_l \Gamma_{jl} k_l\right) h \\
 x_{t+h} &= x_t + \sum_{j=1}^p \gamma_j k_j
 \end{aligned}$$

- Speziell:

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

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 $h/4$.

Schrittweitensteuerung:

- Verfahren, um den Fehler zu kontrollieren
- Interne Fehlerabschätzung und entsprechende Adjustierung der Schrittweite h
- Beispiel: Runge-Kutta 4/5:
 - Integriere mit Runge-Kutta 4. Ordnung
 - Integriere mit Runge-Kutta 5. Ordnung
 - Schätze aus Differenz Fehler ab
 - Ist der Fehler zu gross, verringere Schrittweite h
 - Relativer und/oder absoluter Fehler ...

Implizite Verfahren für steife Systeme

- Steife Systeme: 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:

$$\dot{x} = -cx, \quad c > 0, \quad \text{Lösung: } x(t) = x(0) e^{-ct}$$

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.

- Bemerkung: Euler Verfahren entspricht

$$\dot{x}_t \approx \frac{x_{t+h} - x_t}{h}, \quad \text{Vorwärtsdifferenz}$$

- Instabil, wenn $|1 - ch| > 1$, i.e. $h > 2/c$
- Konsequenz: Ist c gross, Prozess ist schnell, muss h klein sein

- Lösung: Implizite Verfahren:

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

Ergibt:

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

Stabil für alle h !

- Bemerkung: Implizites Euler Verfahren entspricht

$$\dot{x}_{t+h} \approx \frac{x_{t+h} - x_t}{h}, \quad \text{Rückwärtsdifferenz}$$

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

Dann:

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

Wird numerisch gelöst

Lessons learned

- Numerische Integration von Differentialgleichungen durch geschickte Funktionsauswertungen
- Runge-Kutta 4. Ordnung in der Regel die Methode der Wahl
- Steife Systeme brauchen implizite Verfahren

Teil 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 [82]
Dunkle Wolken über der Menschheit !

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

- 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

- Fall $a = b$ ist irrelevant: Fine-tuning ist in der Biologie nicht möglich

Das kann nicht wirklich sein:

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

Verhulst, 1838 [135] & Pearl, Reed 1920 [97]:

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

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 $x(t=0) = x_0 < K$ bestimme Integrationskonstante

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

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 $x = K/2$, Wendepunkt

Dies ist eine testbare Vorhersage des Modells

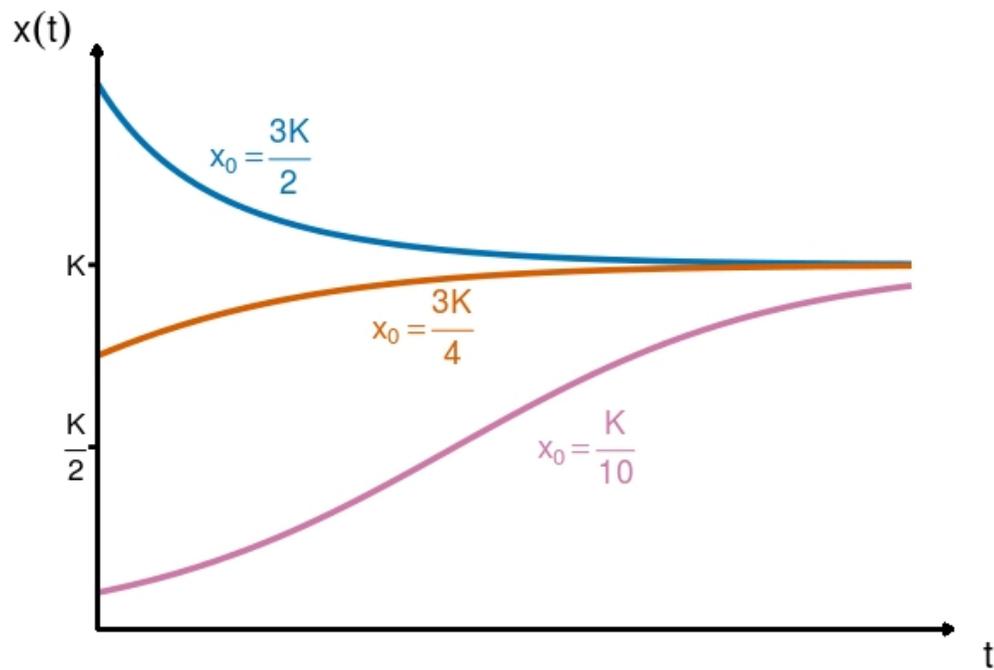


Abbildung 3.1: Lösung der Gleichung

Interpretation:

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

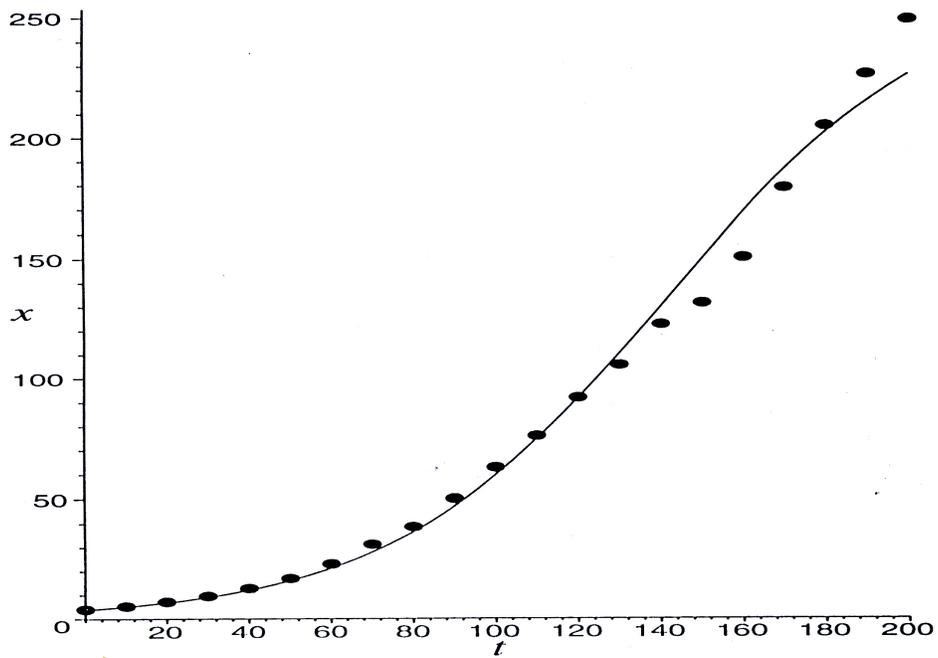


Abbildung 3.2: USA-Bevölkerung 1790-1990

3.2 Lotka-Volterra System

Beschreibt oszillatorische Jäger-Beute Populationen

Beispiel: Fellstatistik der Hudson Bay Company

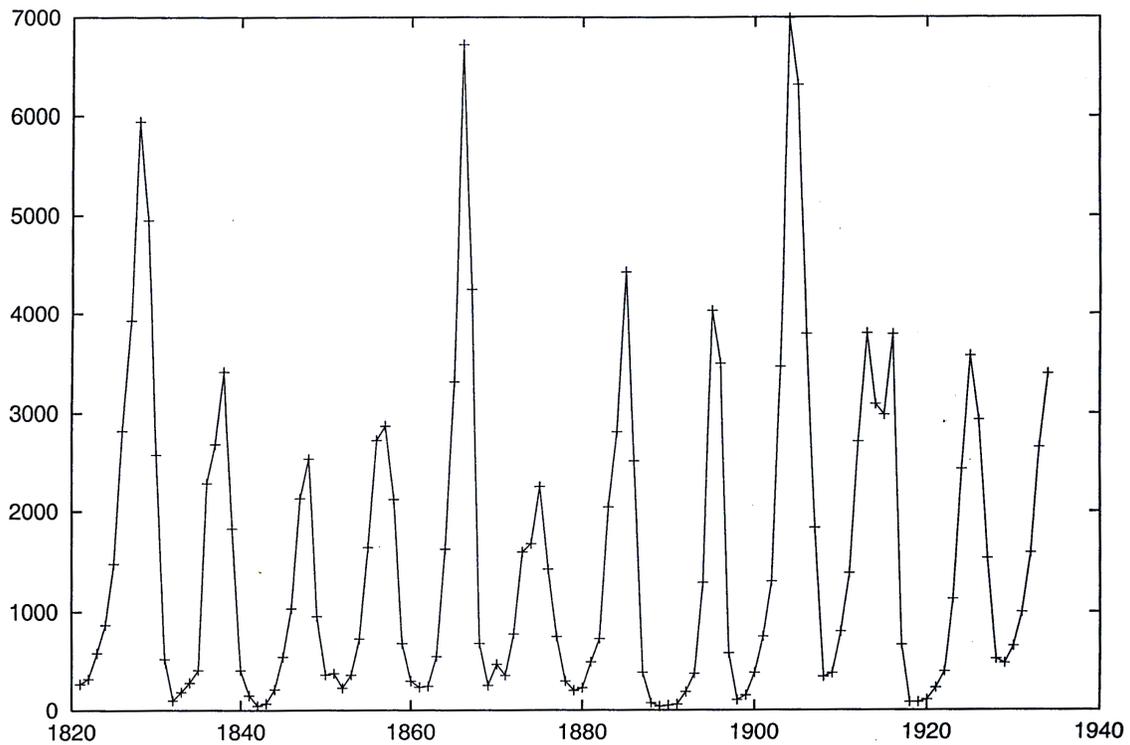


Abbildung 3.3: Lynx-Daten 1820-1936

Originalliteratur von 1925 & 1926: [80, 137]

Lotka war about chemische Reaktionen

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

Annahmen:

- Ohne Jäger nimmt Beute proportional zu seiner Anzahl mit ax 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. Gewöhnliche Differentialgleichungen statt partieller Differentialgleichungen

Ergibt:

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

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

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

Folgende Analyse wird zeigen, daß das Modell physikalisch/biologisch ausgeschlossen 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: α

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:

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

- $C(u, v)$ 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
 - Überlagerung kreisförmiger Bewegungen
 - Diskussion Sonne-Planet System & Unterschied zu Harmonischem Oszillator, Frequenz Amplituden-abhängig
- Lotka-Volterra-System ist ein konservatives System
 - Aber C ist keine Hamilton-Funktion
 - Bewegungsgleichungen folgen nicht aus Hamilton-Gleichungen mit $H = C$
 - Daher finde geschickte Transformation [66, 67, 68]:
 - Formuliere Ausgangs-Lotka-Volterra als

$$\dot{n}_i = \epsilon_i n_i + \frac{1}{\beta_i} \alpha_{ij} n_i n_j, \quad \alpha_{ij} = -\alpha_{ji}, \alpha_{kk} = 0 \quad (3)$$

Einstein'sche Summenkonvention

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

$$\epsilon_i \beta_i + \alpha_{ij} n_j^* = 0, \quad n_j^* = -\alpha_{ij}^{-1} \epsilon_i \beta_i \quad (4)$$

- 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)

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

in Gl. (3) eingesetzt, folgt mit Hilfe von Gl. (4)

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

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:

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

Definiere Hamiltonfunktion

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

und erhalte Hamilton-Gleichungen

$$\dot{Q} = \frac{\partial H}{\partial P}, \quad \dot{P} = -\frac{\partial H}{\partial Q} \quad (5)$$

- Konservative/Hamilton'sche Systeme & Biologie

- Hamilton'sche Systeme sind nicht stabil unter zufälligen Störungen

- Trajektorien divergieren
- Folge: Lotka-Volterra kann nicht biologisch realisiert sein.
- Nebenbemerkung: Gl. (5) darf man nicht mit Runge-Kutta integrieren. Benötigt symplektische Integratoren [36, 20], die "Energieerhaltung" gewährleisten.

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

$$\begin{aligned}\frac{\partial C(u, v)}{\partial u} &= 0 \\ C &= -\log vu^\alpha + v + \alpha u \\ -\alpha \frac{1}{uv} v + 0 + \alpha &= 0 \\ \implies u_{min} &= 1\end{aligned}$$

und entsprechend

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

Erinnere $u = v = 1$ war nicht-trivialer fixed point 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.

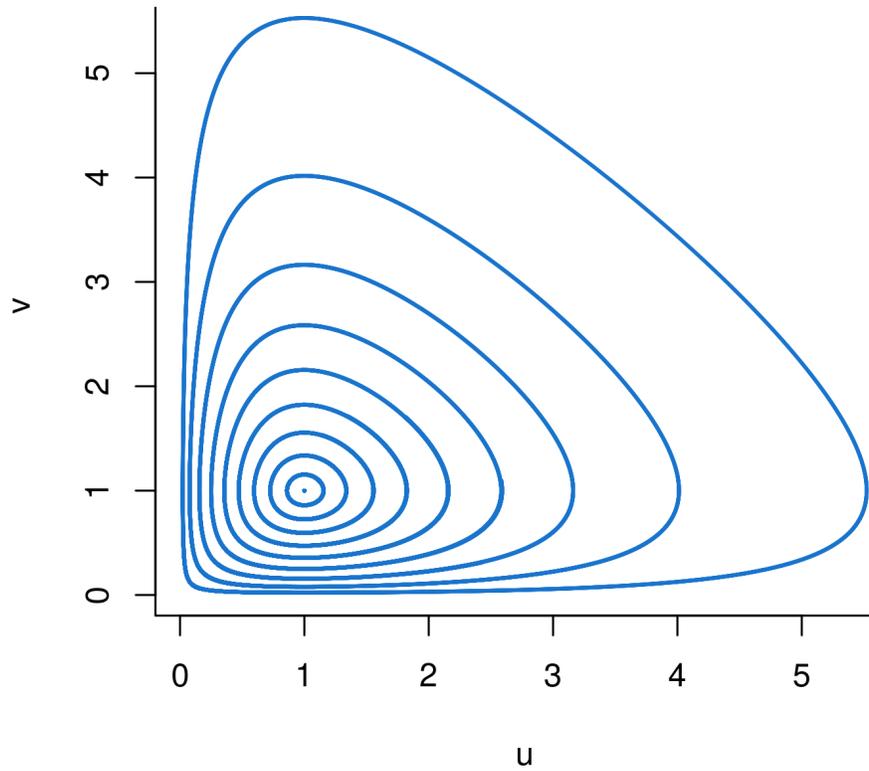


Abbildung 3.4: (u, v) - Diagramm

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

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

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

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

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:

$$\vec{\tilde{x}}(t) = \vec{\tilde{x}}(0) e^{At}$$

e^{At} definiert durch Potenzreihe:

$$e^{At} = 1 + At + \frac{1}{2} A^2 t^2 + \dots$$

Diagonalisiere A

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

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

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:

- Beide 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:

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

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

Ergo:

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

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

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

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

Vier Möglichkeiten für Gleichgewichte:

- $(0, 0)$

$$A = \left(\begin{array}{cc} F(0, 0) & 0 \\ 0 & G(0, 0) \end{array} \right)$$

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

$$A = \left(\begin{array}{cc} KF_x(K, 0) & KF_y(K, 0) \\ 0 & G(K, 0) \end{array} \right)$$

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

$$A = \left(\begin{array}{cc} F(0, M) & 0 \\ MG_x(0, M) & MG_y(0, M) \end{array} \right)$$

- Der allgemeinste Fall:

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

$$A = \left(\begin{array}{cc} KF_x(K, M) & KF_y(K, M) \\ MG_x(K, M) & MG_y(K, M) \end{array} \right)$$

Ergo: Es vereinfacht sich immer.

Exkurs Ende

Zurück zu Lotka-Volterra

- Betrachte Dimensionslose Variante

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

- 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:

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

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 kleinsten allgemeinen Modellstörungen.

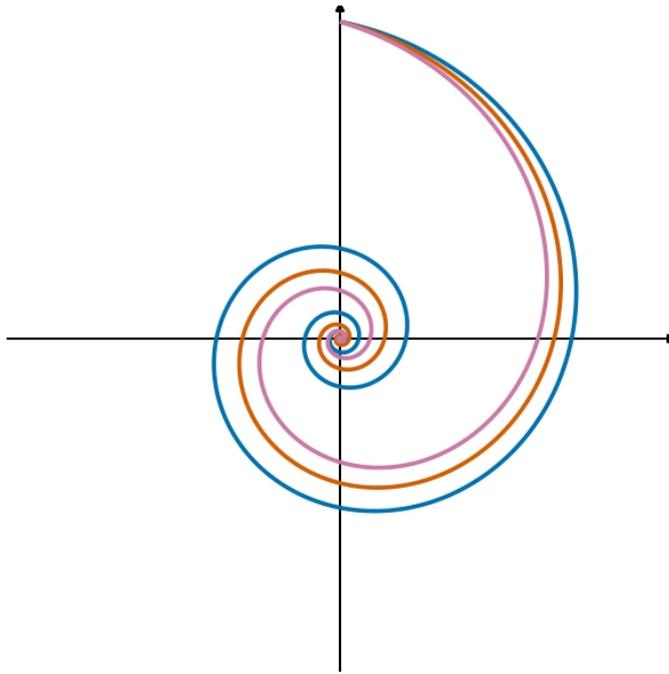


Abbildung 3.5: Deformation der stabilen Strudel

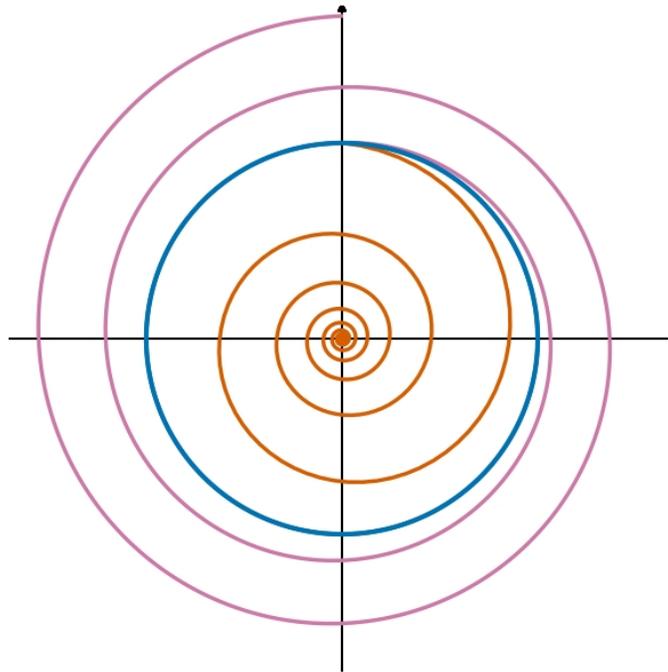


Abbildung 3.6: Deformation der Wirbel

Zusammenfassung:

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

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 [134]

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]

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

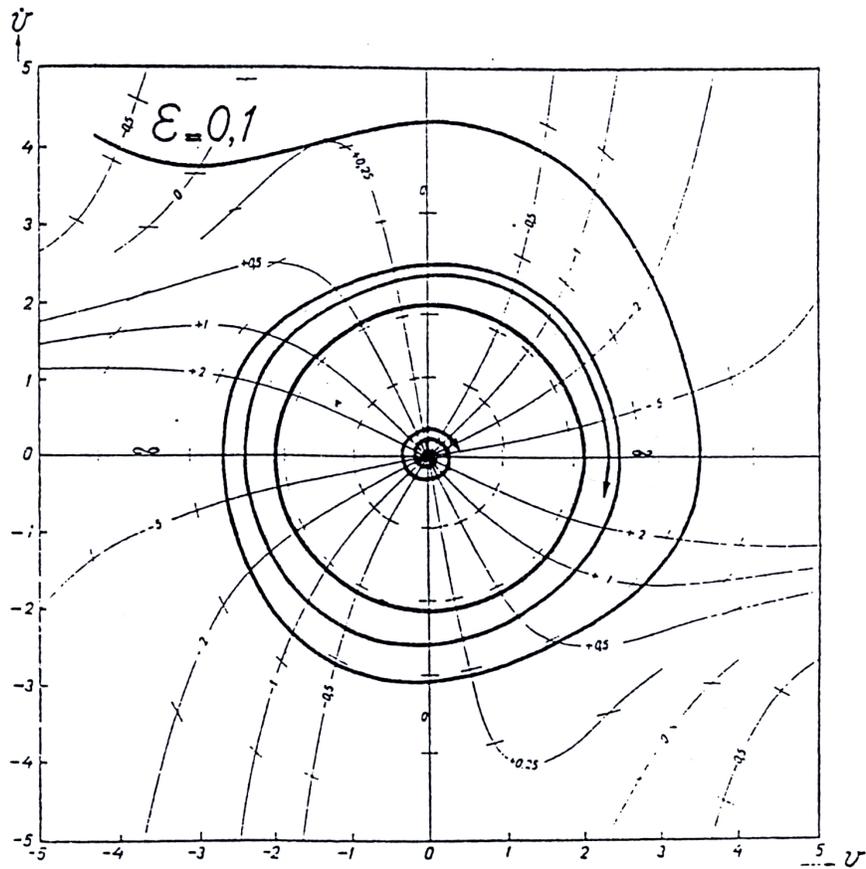
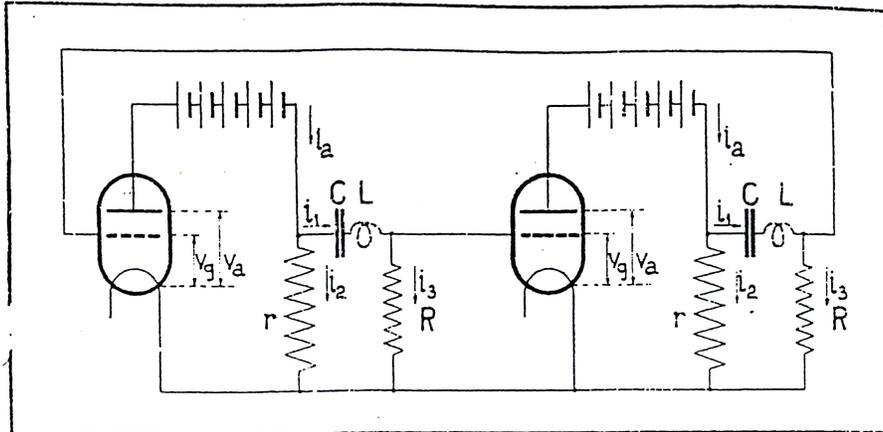


Abbildung 3.7: Van-der-Pol-Oszillator

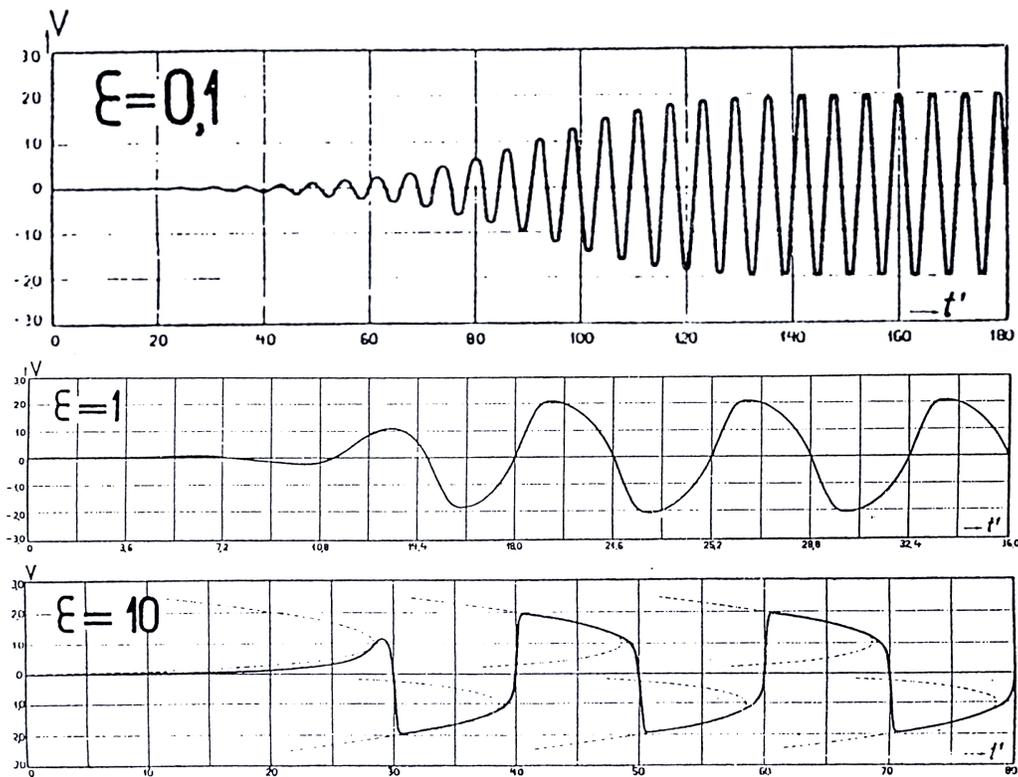


Abbildung 3.8: Van-der-Pol-Oszillator

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 invariante Menge. Potentialinterpretation. Vergleich zu Hamilton'schen Systemen

- Liouville-Theorem nicht erfüllt. Phasenraumvolumen wird vernichtet. Von zwei Dimensionen auf eine Dimension.

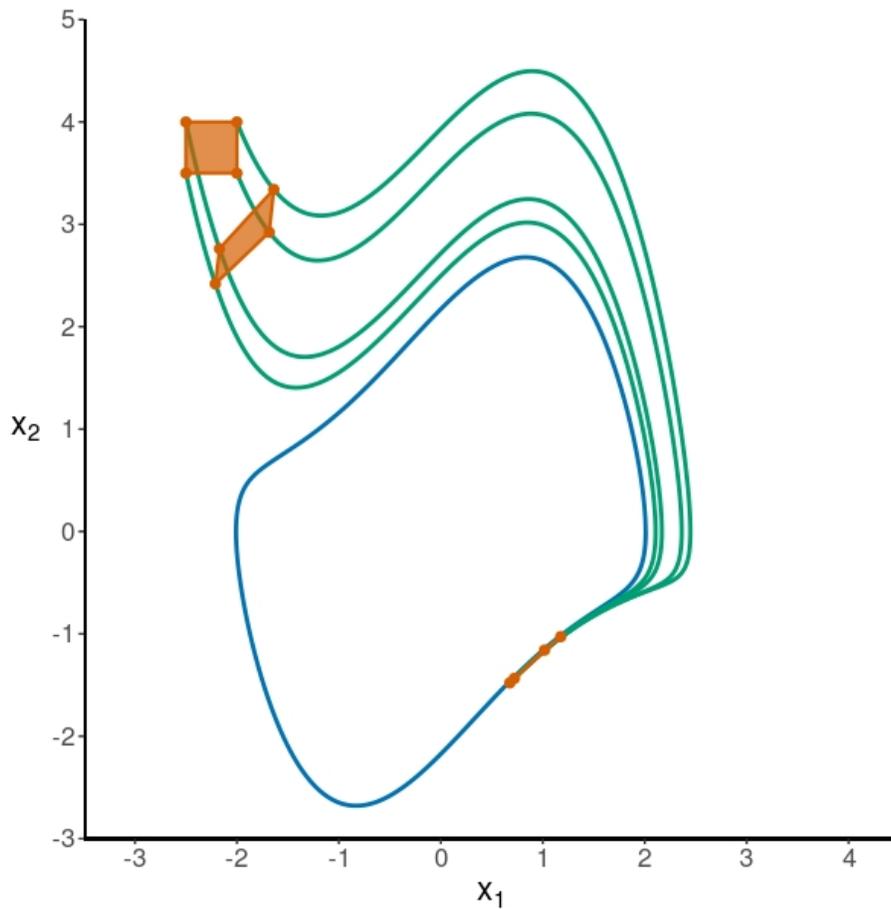


Abbildung 3.9: Phasenraumvolumen nicht erhalten

- Auf Grund von Attraktivität können Grenzzyklen mit Runge-Kutta Methoden integriert werden

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):

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

Eigenwerte:

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

Exkurs: Globale Analyse:

Poincaré-Bendixson Theorem: Asymptotische Lösungen in zeitkontinuierlichen 2-dimensionalen 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:

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

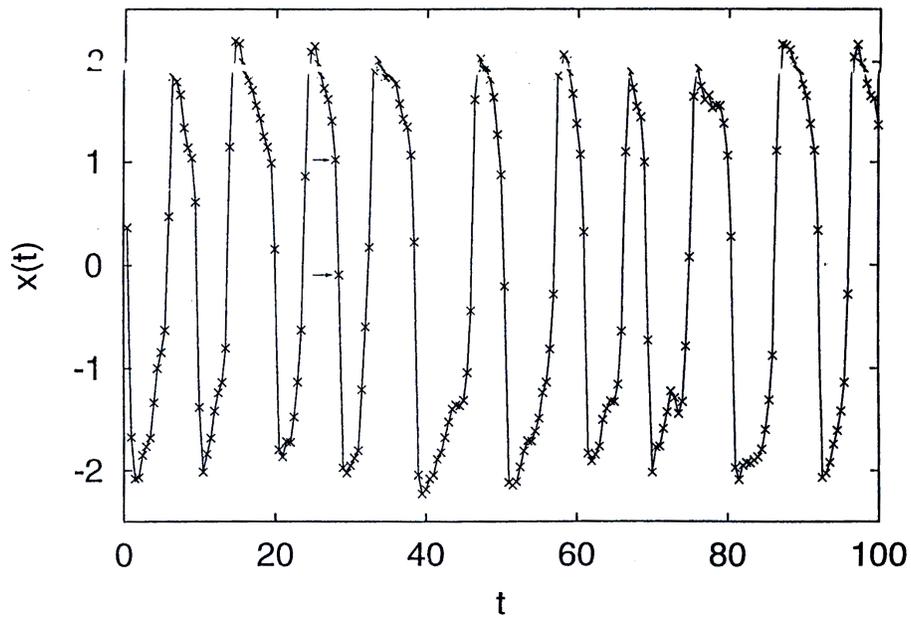


Abbildung 3.10: stochastischer van-der-Pol-Oszillator

Zurück zu Lotka-Volterra:

$$\dot{x} = ax - bxy$$

$$\dot{y} = cyx - dy$$

- 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.

- Viele Erweiterungen, z.B. Konkurrenz zweier Jäger y, z um die selbe Beute x

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

Man kann zeigen: Einer der Jägers tirbt aus. Principle of competitive exclusion

- Stochastische Versionen, siehe [19]

3.3 Infektions Modelle

Erste Arbeit: Kermack & McKendrick, 1927 [65], schön besprochen in [4]

Fragen:

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

- Wie breitet sich eine Epidemie räumlich aus ?

SIR-Modelle

Bezeichnungen:

- S : Suszeptible
- I : Infektiöse
- R : Removed (immun, isoliert, tod)
- 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:

$$\dot{S} = -rSI \tag{6}$$

$$\dot{I} = rSI - aI \tag{7}$$

$$\dot{R} = aI \tag{8}$$

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

$$\begin{aligned}\tilde{S} &= \tilde{S}(S(0), I(0), R(0)) \\ \tilde{R} &= \tilde{R}(S(0), I(0), R(0))\end{aligned}$$

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

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

Gl. (7):

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

- Abnahme für $S < \frac{a}{r} =: \rho$
- Zunahme 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 $\dot{I}(0) < 0$

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

$$\dot{I}(0) < 0 \quad \text{wenn } S(0) < \frac{a}{r} = \rho$$

$$\dot{I}(0) > 0 \quad \text{wenn } S(0) > \frac{a}{r} = \rho$$

Fallunterscheidung:

- Da $\dot{S}(t) \leq 0$ und damit $S(t) \leq S(0)$ 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:

$$I + S - \rho \log S = C = I(0) + S(0) - \rho \log S(0) \quad (9)$$

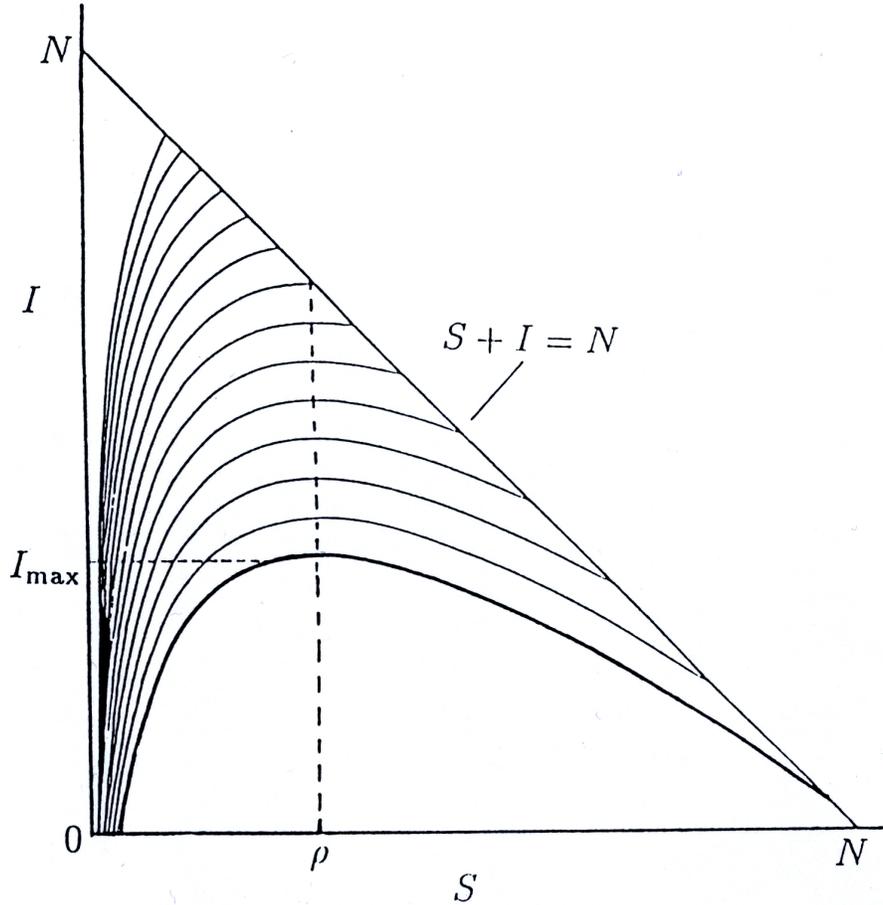


Abbildung 3.11: Startwerte: $I(0)+S(0)=N$

Wie schwer wird die Epidemie ?

- Maximumsbedingung für Infizierte:

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

Folgt :

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

- Damit aus Gl. (9)

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

- 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. (6,8) 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

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

da $I(\infty) = 0$

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

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, Diskussion letzter Ausbruch, $S(0)$ groß
- 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
 - I, R klein
 - r klein
 - a groß
 - ρ groß
 - Ergo R/ρ klein

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

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

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

Approximiere:

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

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, $dR(t)/dt = \text{Tote/Woche}$

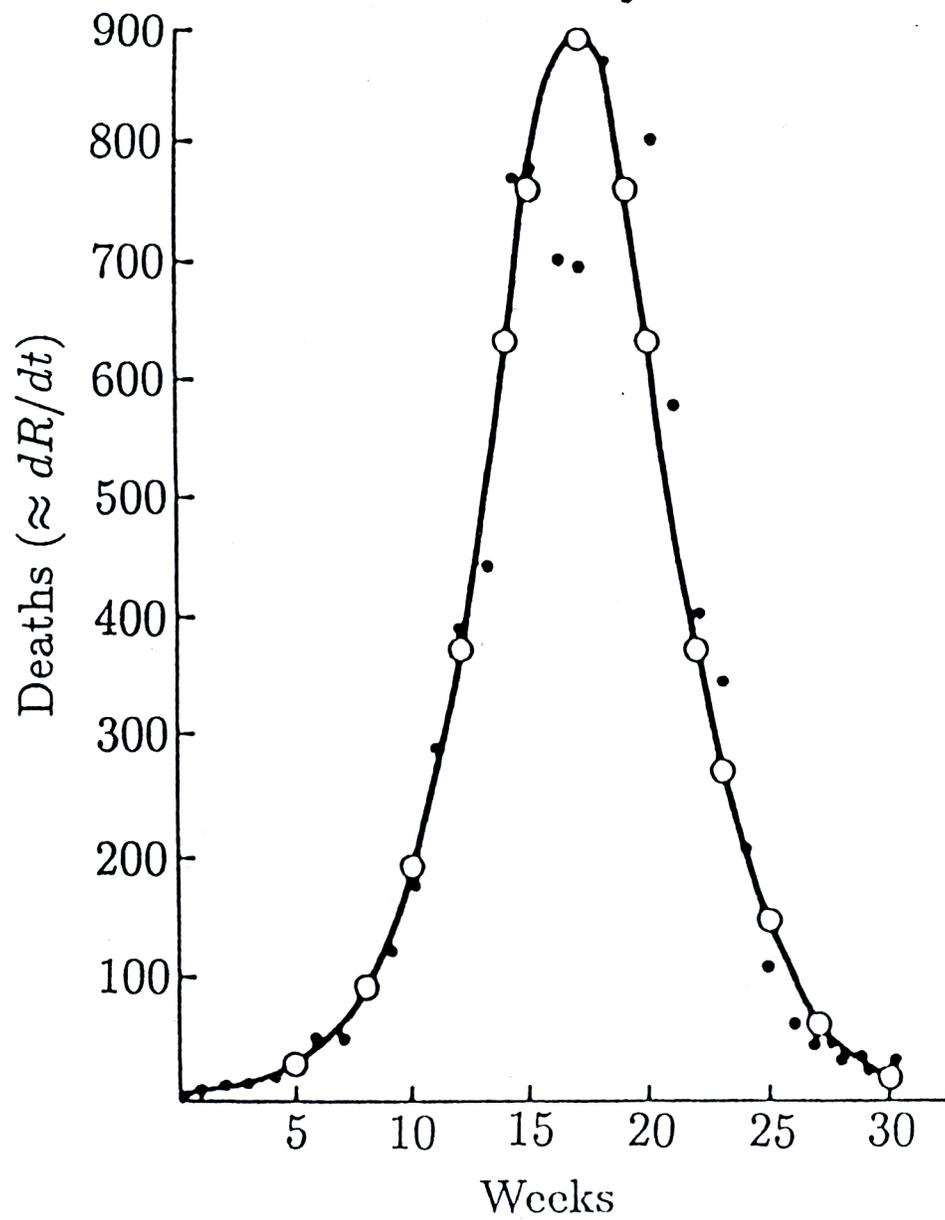


Abbildung 3.12: Bombay Pest-Epidemie 1905-1906

- Schwere Epidemie I: Grippe an Englischer Schule

Berichtet: $I(t)$

Fit des kompletten Systems:

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

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

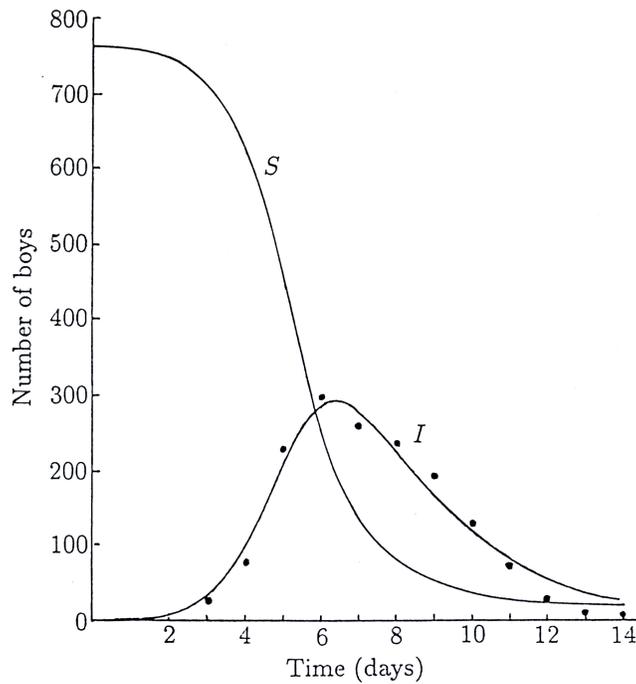


Abbildung 3.13: Grippe-Epidemie an englischer Schule

- Schwere Epidemie II, Eyam (bei Sheffield)

Pest 1666, Auslöser der großen Pest in London

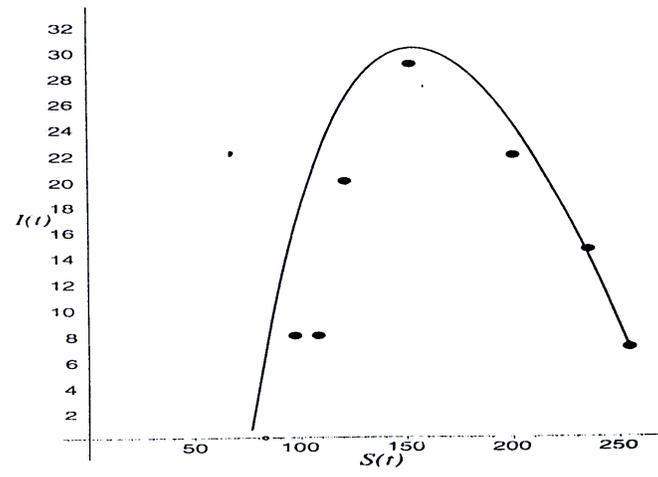
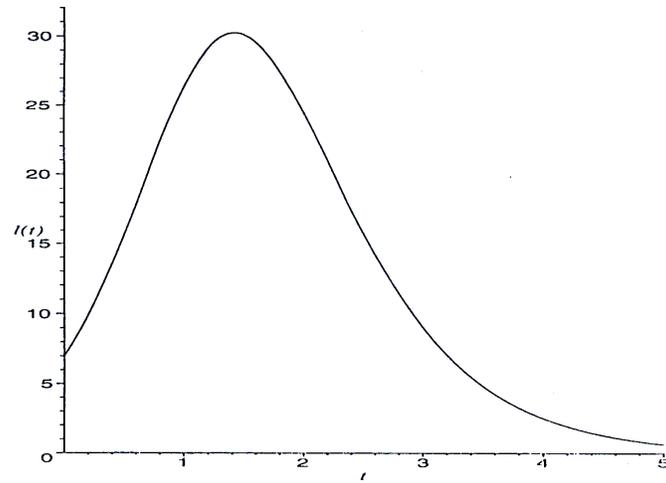
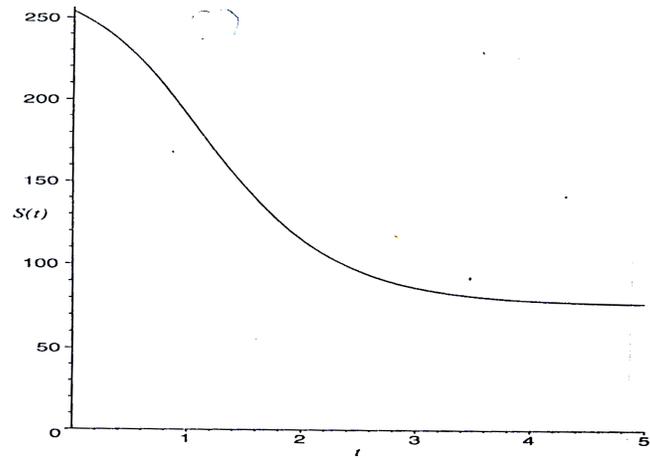


Abbildung 3.14: Pest-Epidemie bei Sheffield

Anwendungen des Modells:

- Was sind optimale Impfstrategien ? Wieviel % der Menschen in welchen Abständen [121] ?

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 $R_0 < 1$.

Beispiele für Erweiterungen :

- AIDS

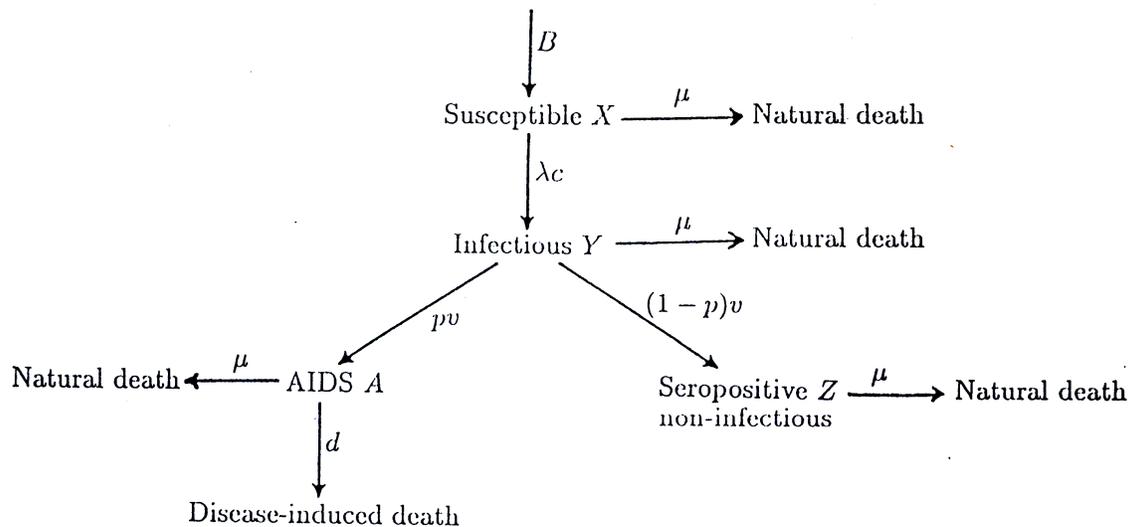


Abbildung 3.15: AIDS: Noch ein Zustand mehr am Ende

- Zustand E wie exposed
 - Infiziert
 - Noch nicht infektiös

Malaria:

- Überlebende sind zeitlang immun, dann wieder suszeptibel
- Füge hinzu: $R \rightarrow Im \rightarrow S$
- Der Kreis schließt sich

3.3.2 Räumliche Effekte

- Im folgenden ohne R , hängt eh nur an
- Zentrale Frage: Gibt es epidemische Wellen ?
- Modellierung räumliche Effekte durch Diffusion per Wärmeleitungsgleichung

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

Ergibt:

$$\dot{S} = -rSI + D\nabla^2 S \quad (10)$$

$$\dot{I} = rSI - aI + D\nabla^2 I \quad (11)$$

Reaktions-Diffusions-Gleichung

Epidemische Welle:

- $I(x, t) = I(z)$
- $S(x, t) = S(z)$
- mit $z = x - vt$ und $0 \leq I(z), S(z) < const$

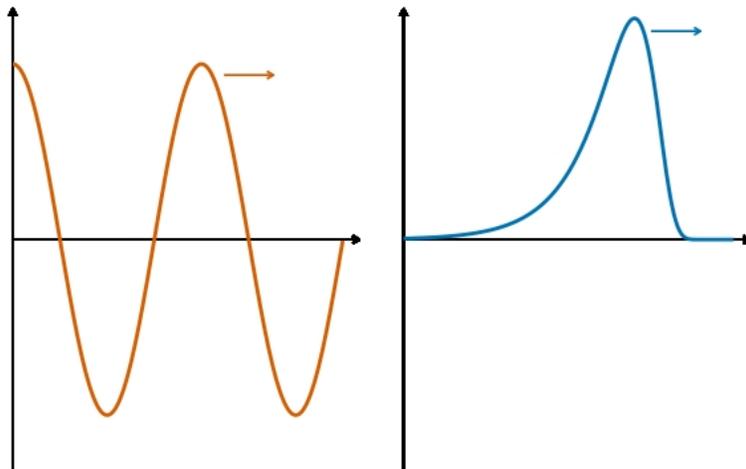


Abbildung 3.16: Wellen wie gewohnt, Welle im allgemeinen

- Beachte:

$$\frac{\partial I}{\partial t} = \frac{dI}{dz} \frac{dz}{dt} = -v \frac{dI}{dz} \quad \text{und} \quad \frac{\partial I}{\partial x} = \frac{dI}{dz}$$

- Ergibt gewöhnliche DGL 2. Ordnung in z .

Strategie :

- Setze Welle an
- Schauge, 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. (10,11)

Dimensionlose Größen:

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

ergibt, Tilden wieder weggelassen :

$$S'' + cS' + \lambda IS = 0 \tag{12}$$

$$I'' + cI' + I(S - \lambda) = 0 \tag{13}$$

c : Ausbreitungsgeschwindigkeit

Linearisiere Gl. (13) an Ausbreitungskante: $S \rightarrow 1$

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

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 $I(z) > 0$ für $z \rightarrow \pm\infty$ darf es nicht schwingen

- Es gibt Wellen, wenn

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

- Erinnerung: $\rho = \frac{a}{r}$, $S(0) > \rho$ war oben Epidemiebedingung
- In dimensionsbehafteten Einheiten: $v = \sqrt{rS(0)D(1 - a/rS(0))}$
- Entsprechend linearisiere Gl. (12)

In voller Schönheit:

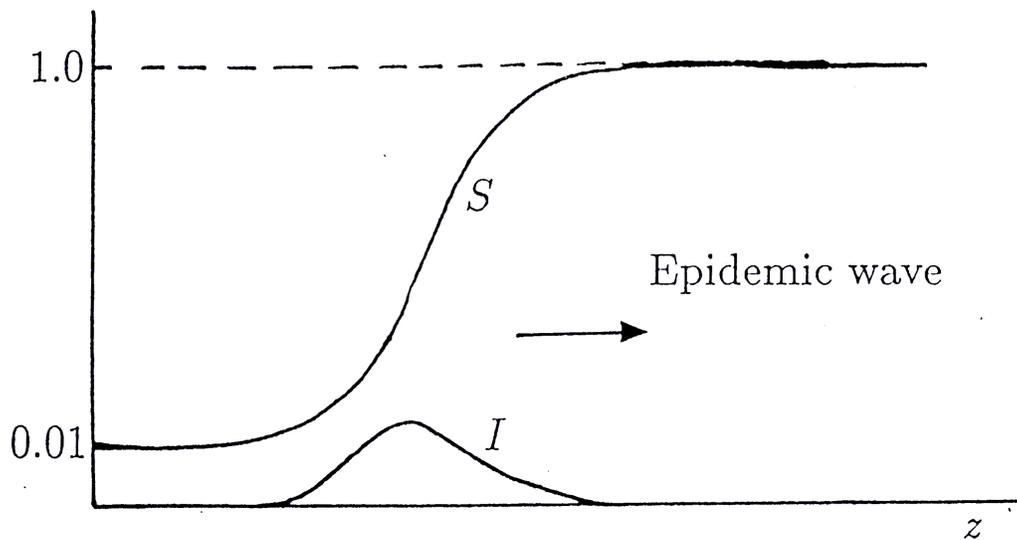


Abbildung 3.17: Epidemie-Welle

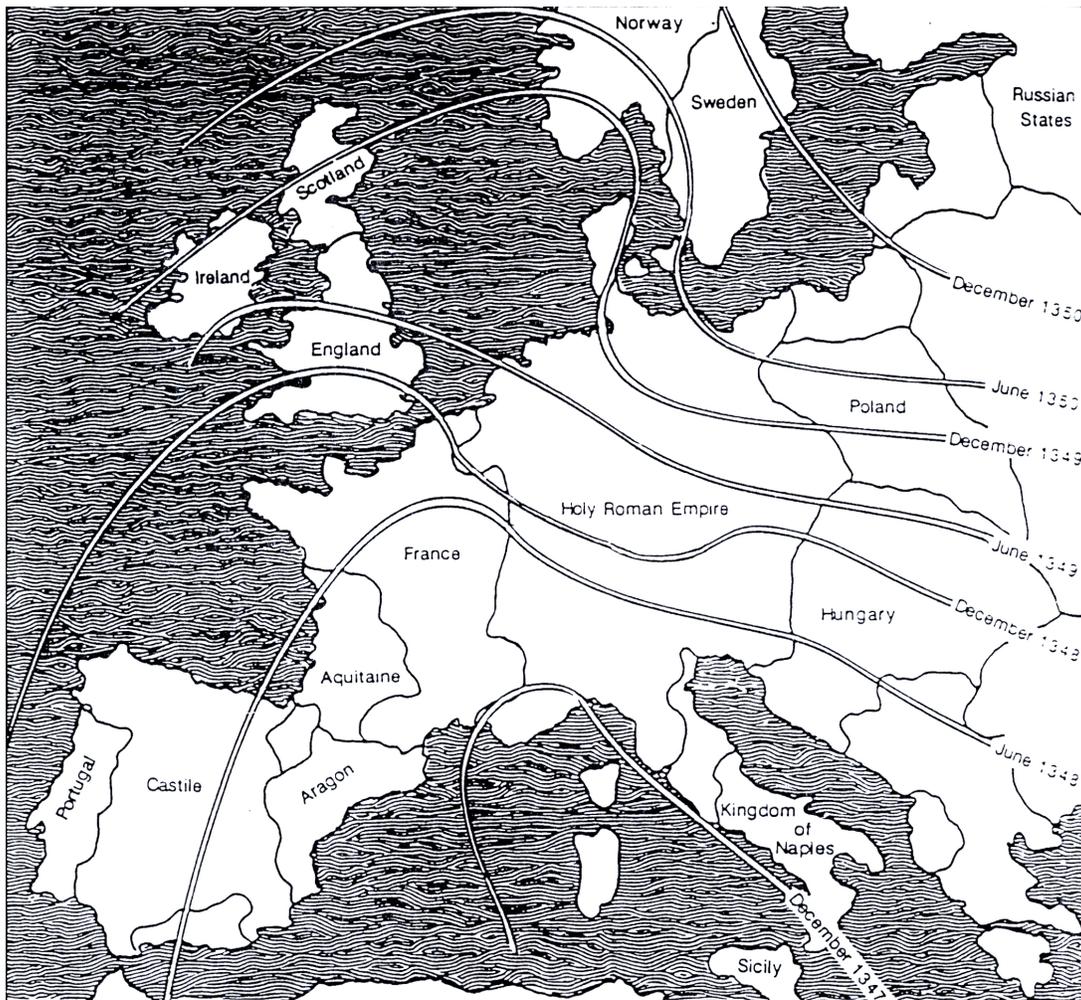


Abbildung 3.18: Ausbreitung der Pest in Europa

- 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 Musterbildung durch Turing Mechanismus

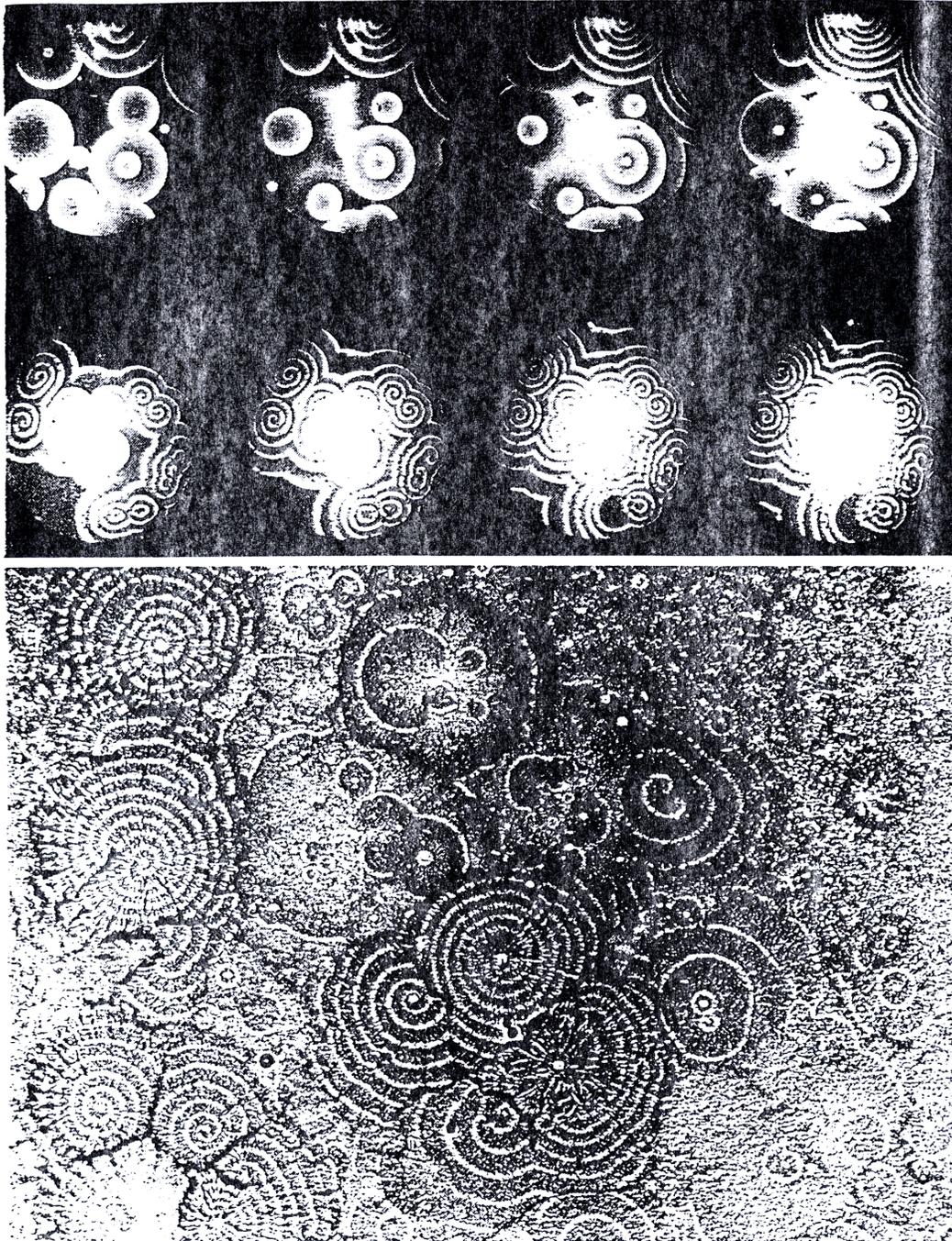


Abbildung 3.19: Reaktionsdiffusionsgleichungen

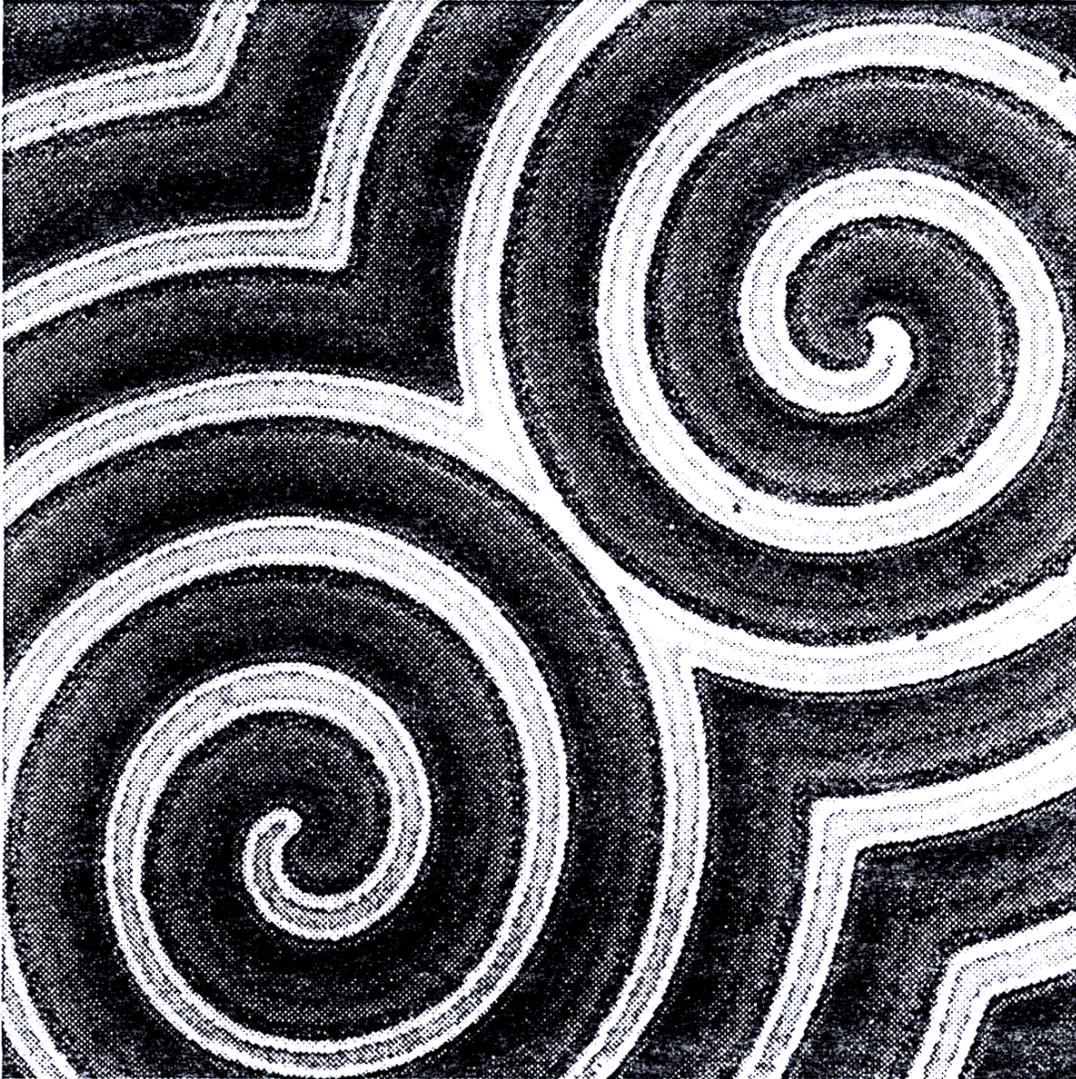


Abbildung 3.20: Reaktionsdiffusionsgleichungen

Inenglisher Version middle ages and today, Gauss and Cauchy

TO DO:

Infektionsmodelle in small world netzwerken haben keinen Epidemic threshold, siehe PRE Laessig siehe auch [108]

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

Mit adaptivem Netzwerk [44]

Zusammenfassung des Kapitels:

- Einfache Jäger-Beute Modelle zeigen oszillatorisches Verhalten
- Lotka-Volterra ist Hamilton'sch
 - Trajektorien divergieren unter Rauschen
 - Skala ist nicht fixiert
 - Modellstruktur nicht robust
- Infektionen haben Schwellenverhalten
- Epidemien enden auf Grund des Mangels an Infektiösen
- Berücksichtigung von Diffusion erlaubt Infektionswellen

4 Erregbare Systeme

∃ zwei Arten von Zellen:

- Nichterregbare Zellen: Stimulus führt zu monotoner Relaxation zurück zum Gleichgewicht
Beispiel: Hautzellen
- Erregbare Zellen: (Hinreichender) Stimulus führt zu Aktionpotential
Beispiel: Neurone

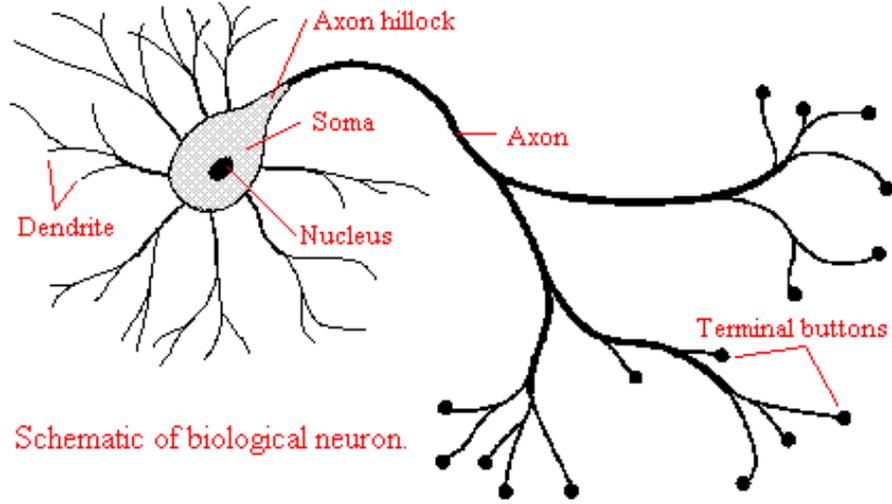


Abbildung 4.1: Neuron

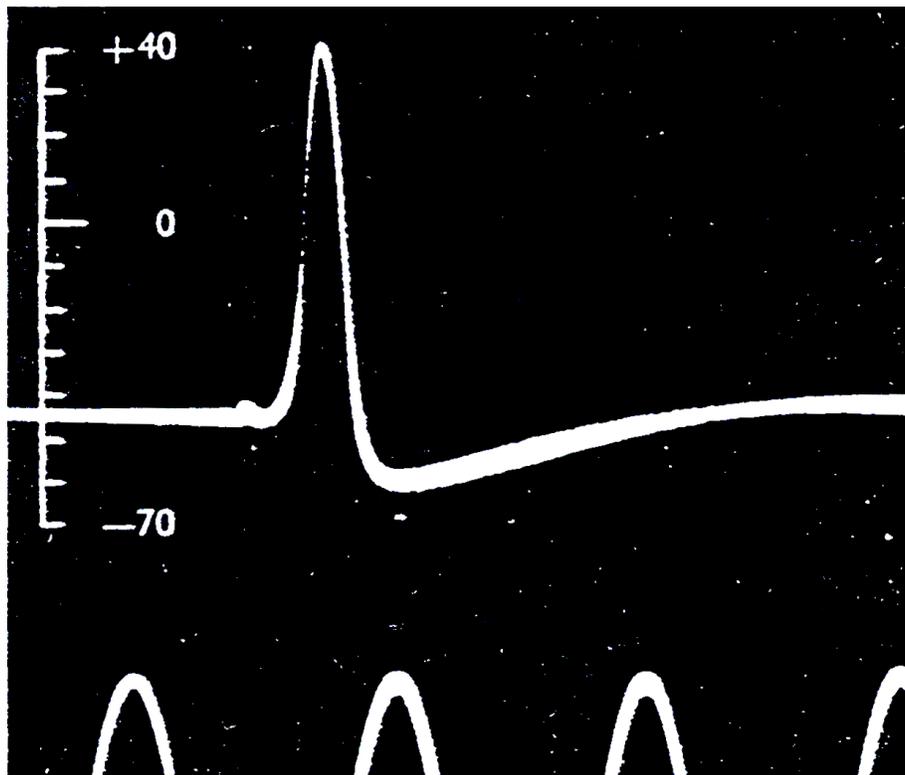


Abbildung 4.2: Aktionspotential

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

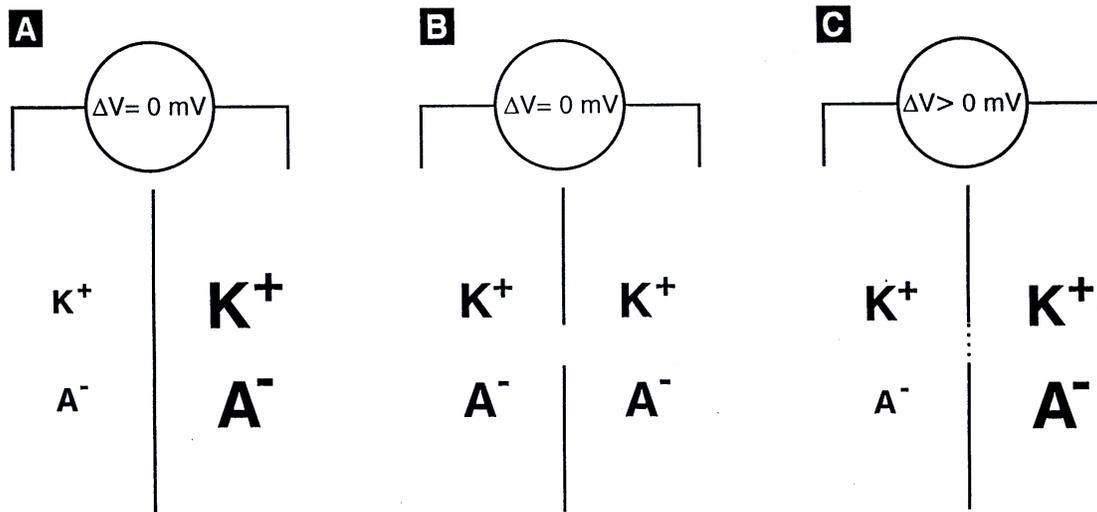


Abbildung 4.3: Nernst-Potential

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

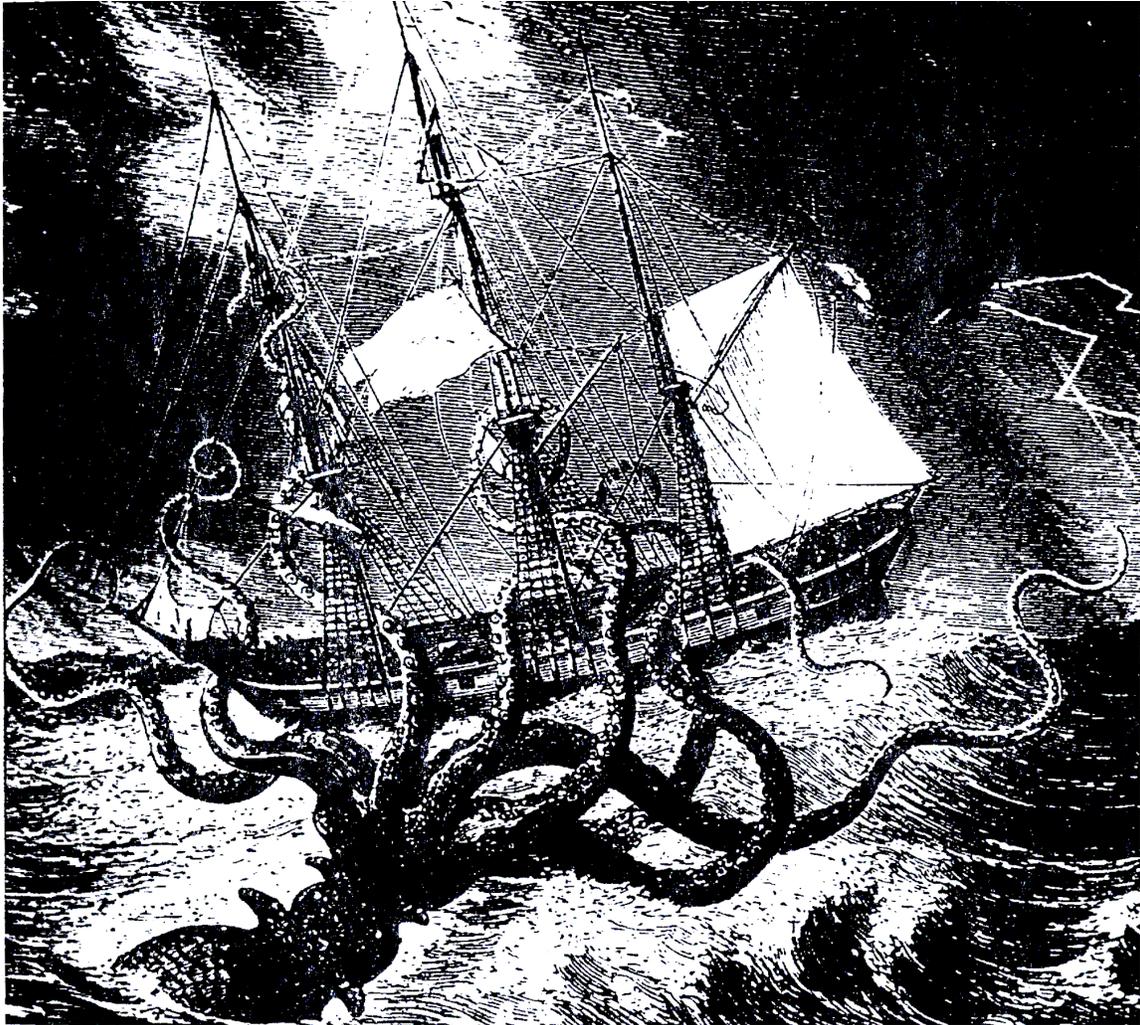


Abbildung 4.4: The infamous giant squid, having nothing to do with the work of Hodgkin and Huxley on the squid giant axon

TO DO: FOLIE mit Protein-Strukturen, Science paper

- Empirisches Model [51, 52]
- Daten aus Tintenfisch Axonen

Stimulus

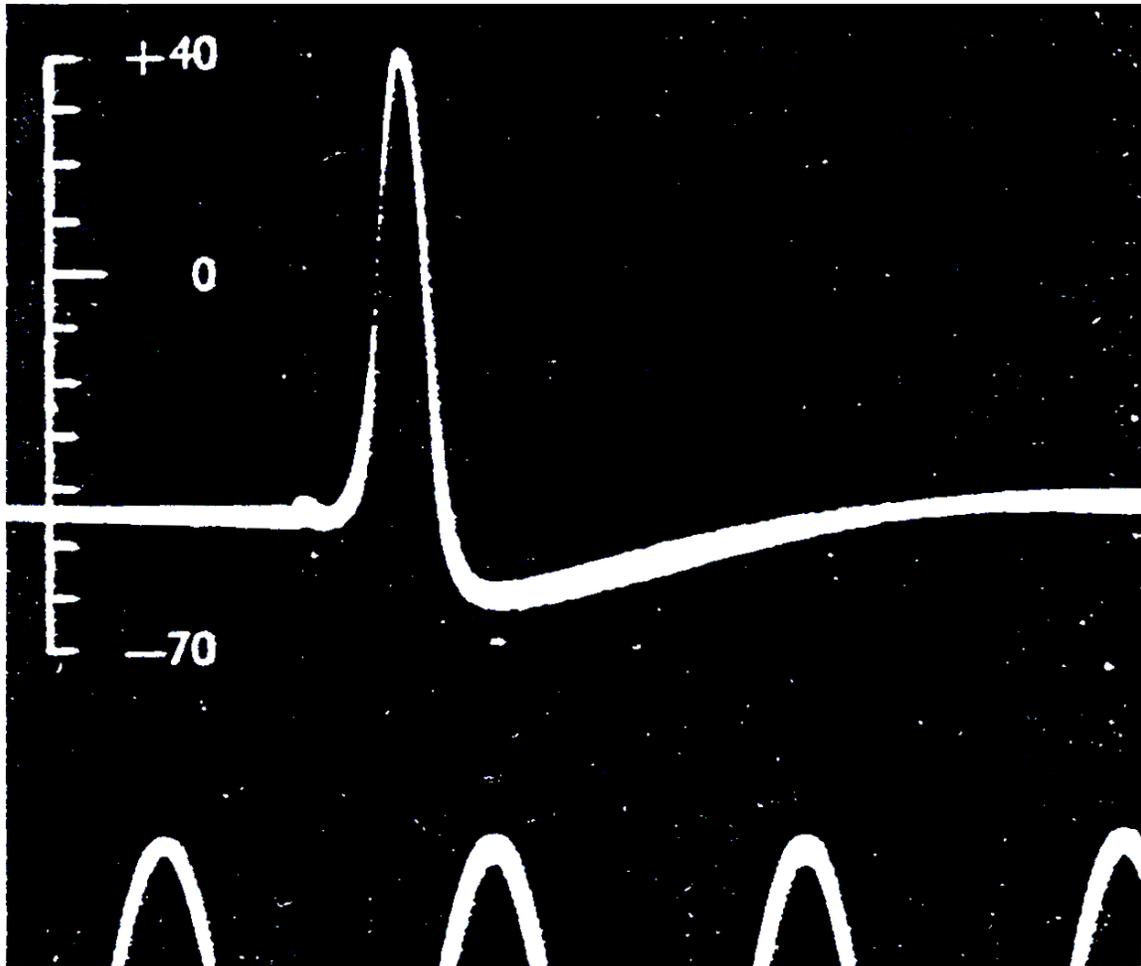
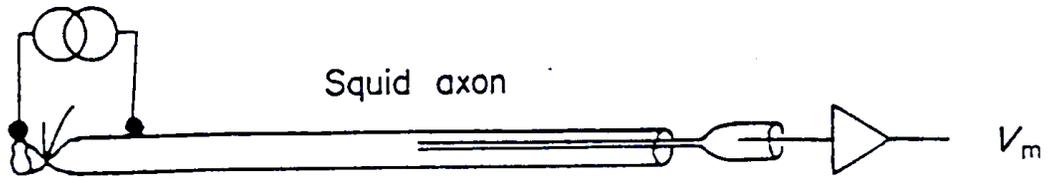


Abbildung 4.5: Squid axon und Aktionspotential

- Abgeleitet ohne molekulares Verständnis des zu Grunde liegenden Mechanis-

mus', aber geniale Spekulation darüber

- Sehr erfolgreich. "Most important model in all of the physiological literature"
- Nobelpreis 1963

Schöne Zusammenfassung [105]

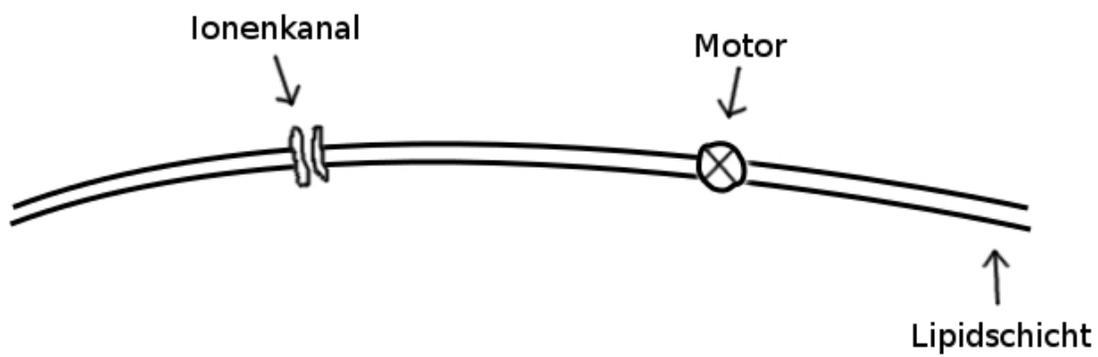


Abbildung 4.6: Membran mit Pumpen und Ionenkanälen

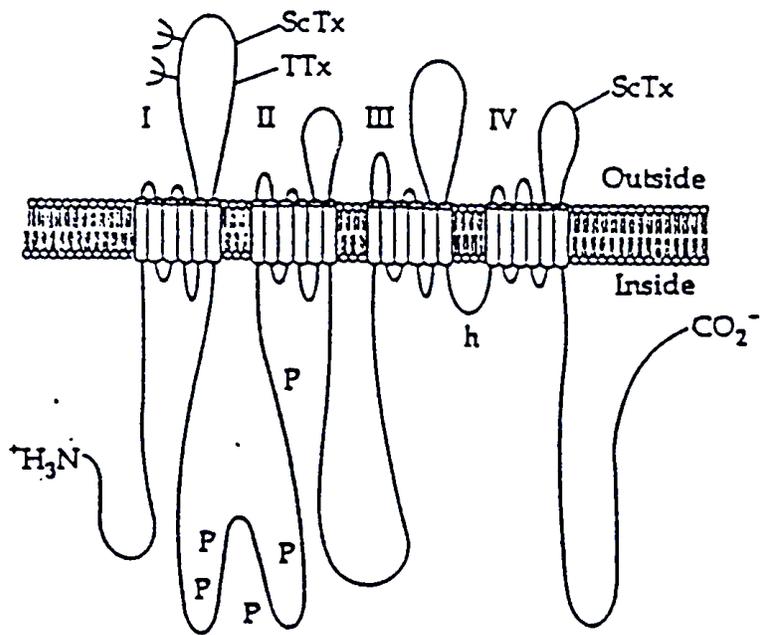
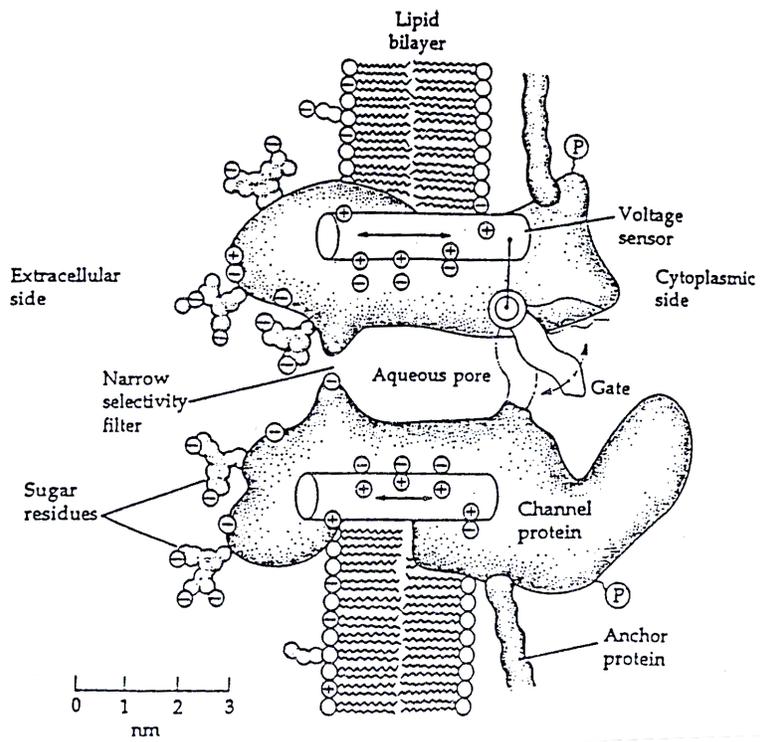


Abbildung 4.7: Ionenkanal

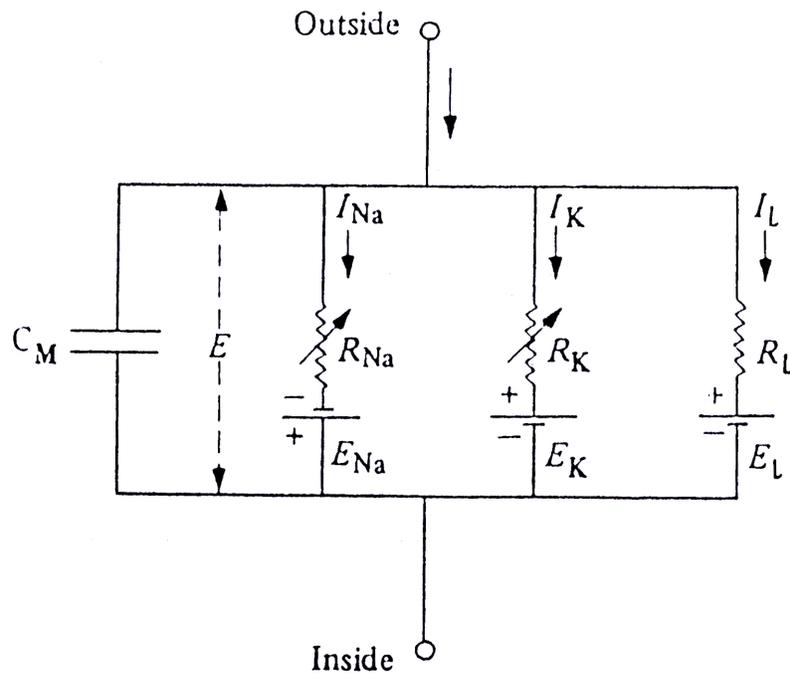


Abbildung 4.8: Ersatzschaltkreis

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, extern 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: $\tau_m = C_m R_m \approx 1$ 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, basierend auf komplett unphysiologischen Experimenten
- Baue alles wieder zusammen

Experimentelle Techniken

- Space-Clamp
- Getrennte Untersuchung von Na^+ und K^+ Kanälen durch Blocken mit Tetrodotoxin, TTX, (Na^+) und Tetrathylammonium, TEA, (K^+)

- Voltage Clamp - Technik, komplett unphysiologisch
 - Regelung von $I_{app}(t)$, die Potential einstellt, so dass $V = \text{const}$
 - Potentialsprünge
 - $\dot{V} = 0 \implies g_i(t)(V - V_{eq_i}) = I_{app}(t) = \text{Strom durch Membran}$

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

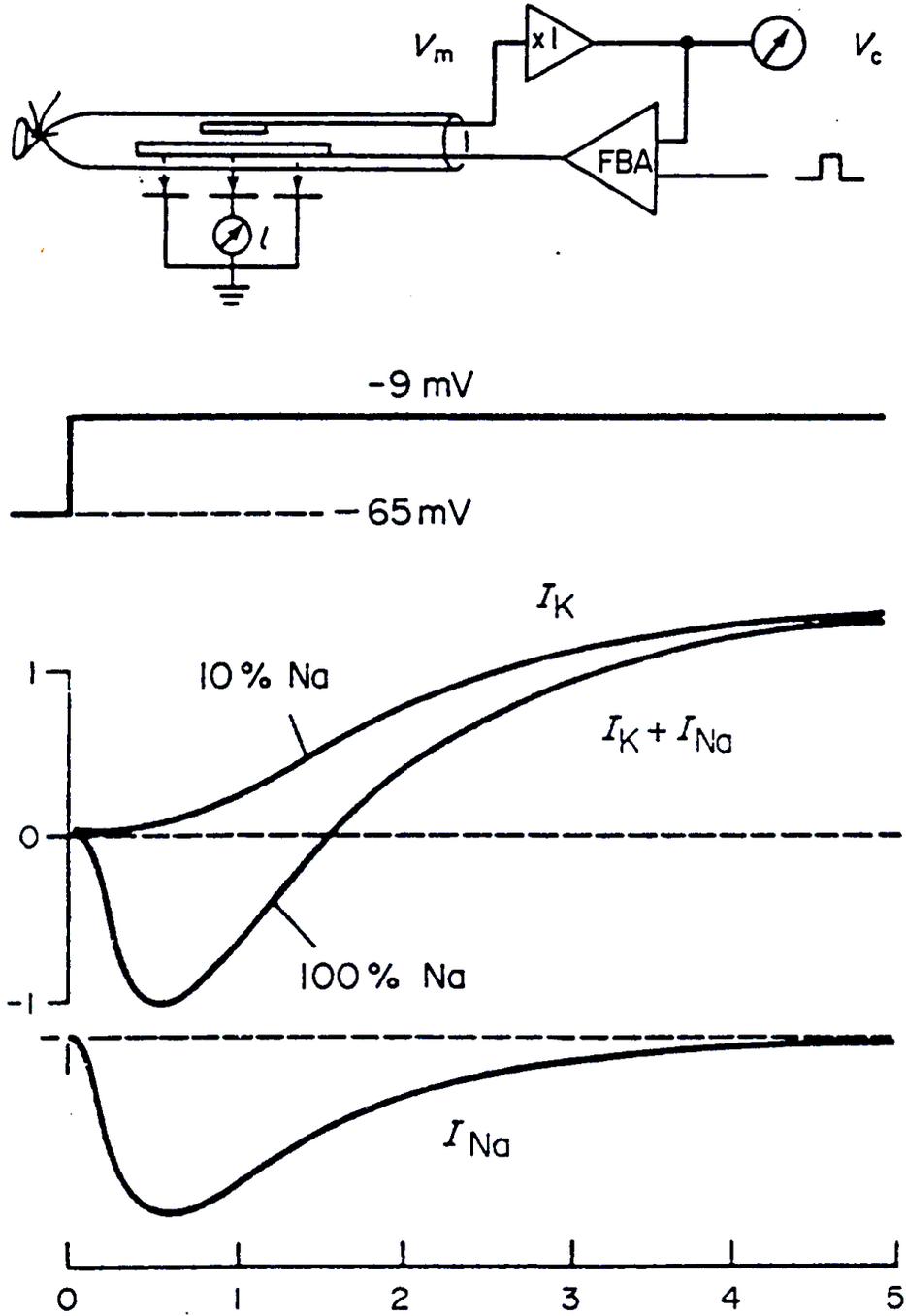


Abbildung 4.9: Voltage Clamp - Technik

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

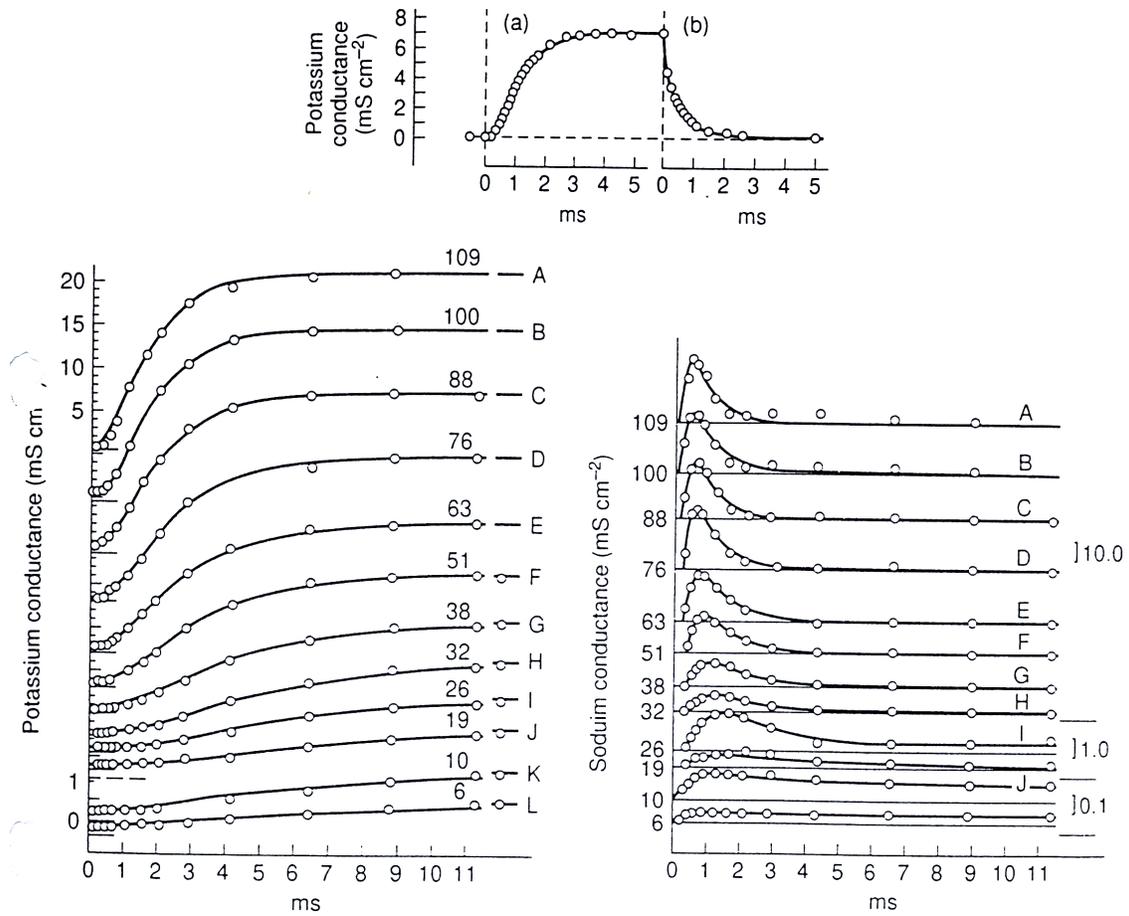


Abbildung 4.10: Leitfähigkeit über die Zeit

Experimentelles Ergebnis:

- g_K geht sigmoidal bei Anschalten, ohne Wendepunkt 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)

$$\begin{aligned} g_K &= \bar{g}_K n^4, \quad \bar{g}_K = const, \quad n \in [0, 1] \\ \dot{n} &= \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n \end{aligned} \quad (14)$$

- 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. (14):

$$\tau_n(v)\dot{n} = n_\infty(v) - n \quad (15)$$

Mit

$$n_\infty(v) = \frac{\alpha_n(v)}{\alpha_n(v) + \beta_n(v)} \quad \text{asymptotischer Zustand} \quad (16)$$

$$\tau_n(v) = \frac{1}{\alpha_n(v) + \beta_n(v)} \quad \text{Zeitskala} \quad (17)$$

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:

$$\alpha_n(v) = n_\infty(v)/\tau_n(v) \quad (18)$$

$$\beta_n(v) = (1 - n_\infty(v))/\tau_n(v) \quad (19)$$

- Spannungs-Sprünge:

- Aufwärts:

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

- Lösung von Gl. (15) gibt:

$$n(t) = n_\infty(v_s) \left[1 - \exp\left(\frac{-t}{\tau_n(v_s)}\right) \right] \quad (20)$$

- * Monoton wachsend

- * monoton fallende Steigung

- * Potenzierung $g_K(t) = \bar{g}n^4(t)$ gibt sigmoidales Verhalten

- Abwärts von v_s auf 0

$$n(t) = n_\infty(v_s) \exp\left(\frac{-t}{\tau_n(0)}\right) \quad (21)$$

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

- $\alpha_n(v)$ und $\beta_n(v)$ Bestimmung :

- Für viele Spannungssprünge, fitte Gln. (20, 21). Ergibt $n_\infty(v)$ und $\tau_n(v)$

- Mit Gln. (18, 19)

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

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

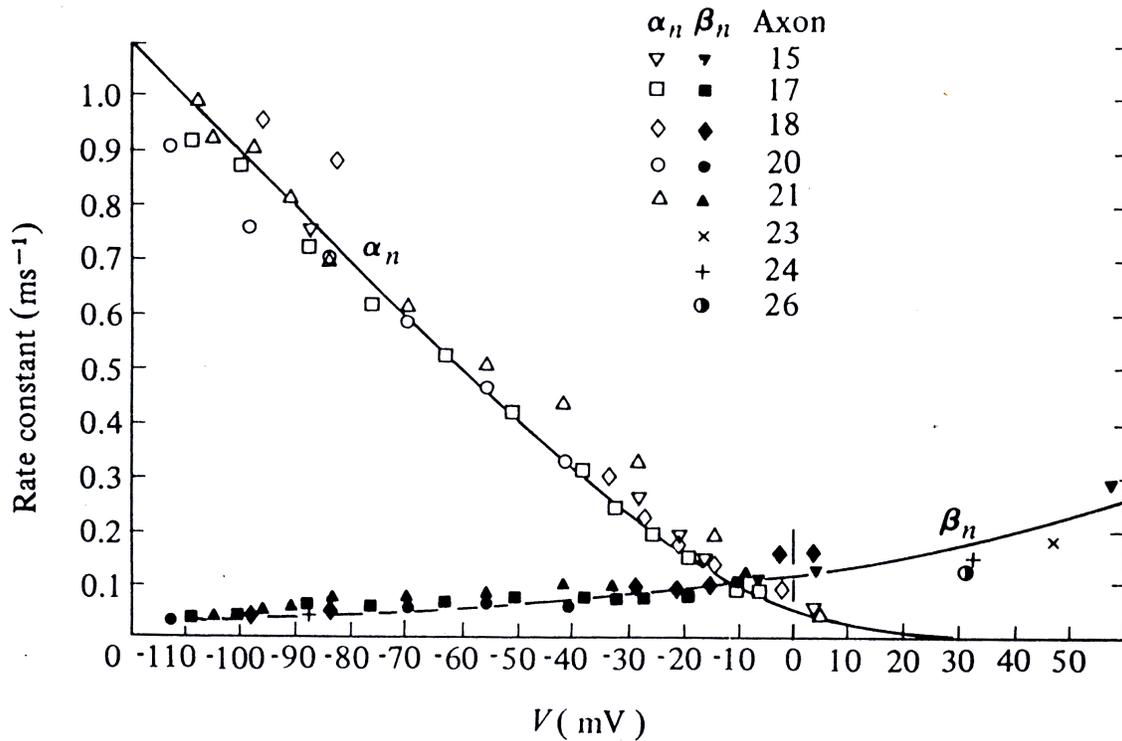


Abbildung 4.11: $\alpha_n(v), \beta_n(v)$

– Nichttriviales Ergebnis:

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

– Parametrisiere das Ergebnis

$$\alpha_n(v) = 0.01 \frac{10 - v}{\exp\left(\frac{10-v}{10}\right) - 1}$$

$$\beta_n(v) = 0.125 \exp\left(-\frac{v}{80}\right)$$

- * $\beta_n(v)$ rein empirisch
- * $\alpha_n(v)$ motiviert aus Bewegung geladener Teilchen in Membranen [43], weitere Einsicht in zu Grunde liegendes

– Rückeingesetzt

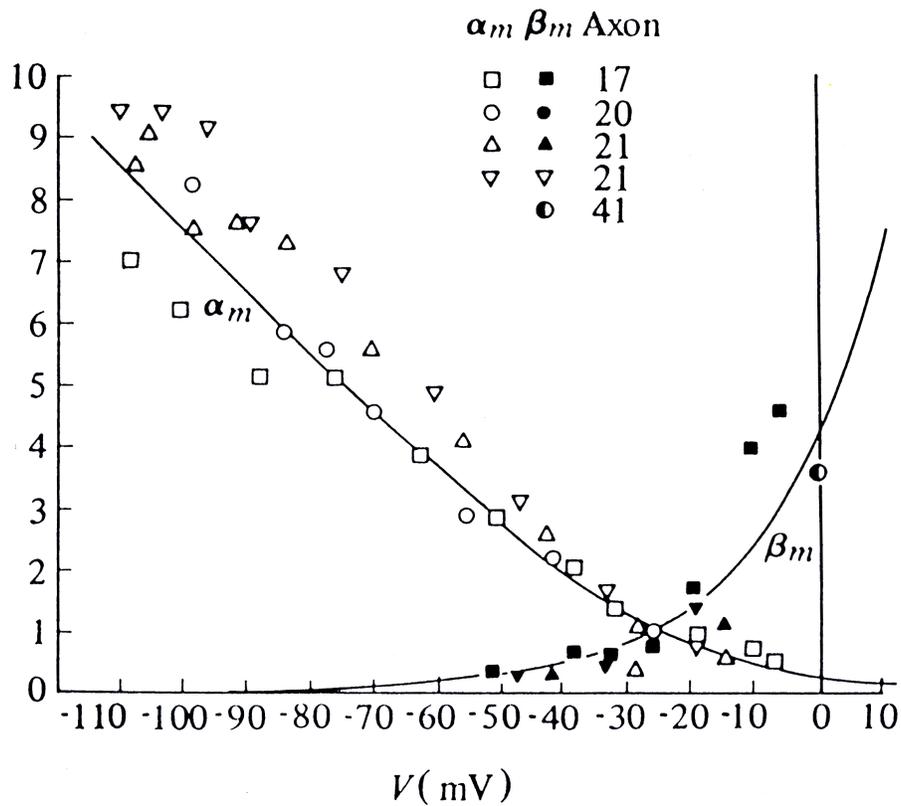


Abbildung 4.12: $n_{\infty}(v)$

MERKE:

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

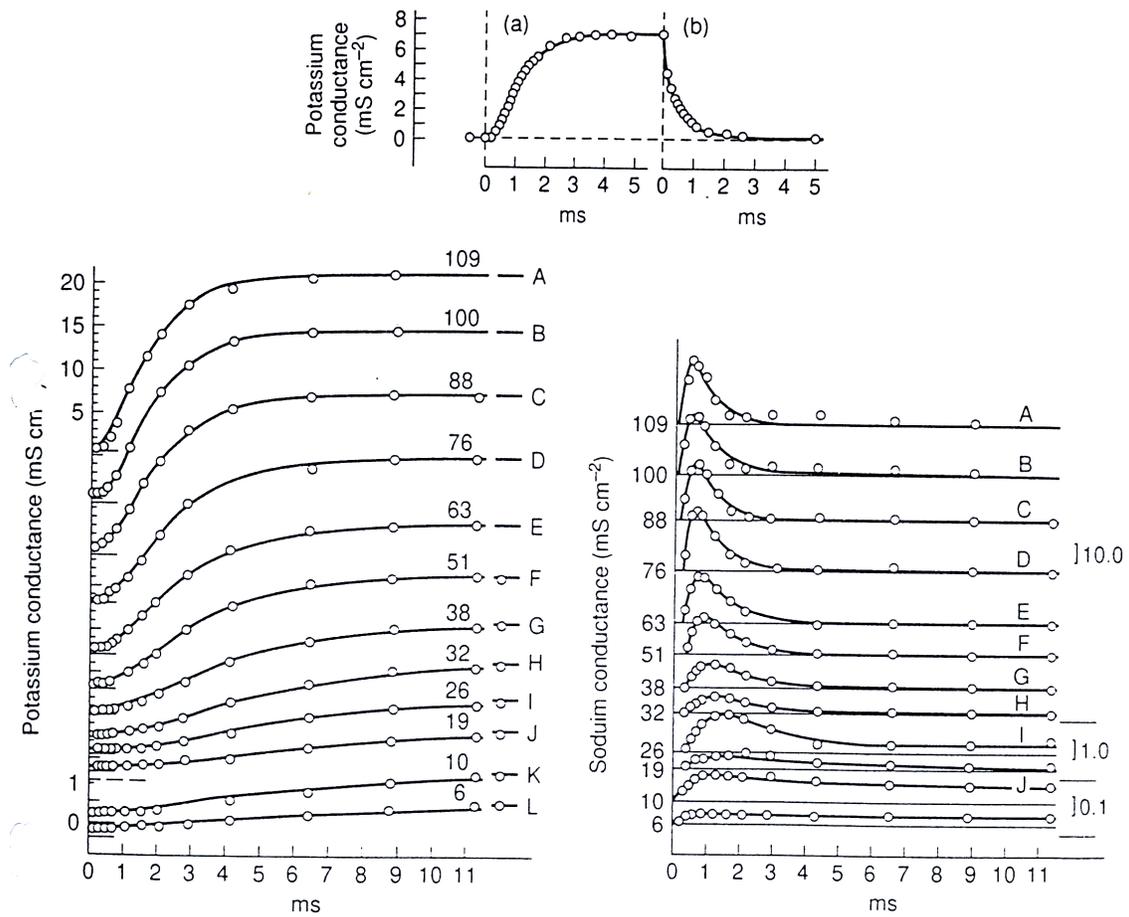


Abbildung 4.13: Leitfähigkeit noch einmal

Natrium Leitfähigkeit

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

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

- 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 :

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

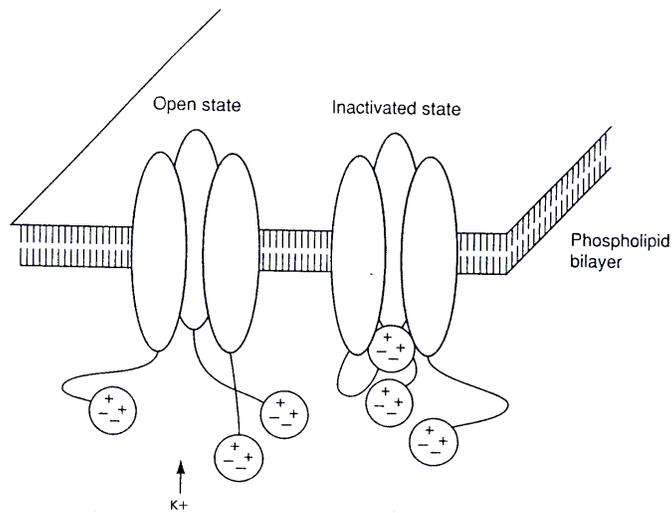
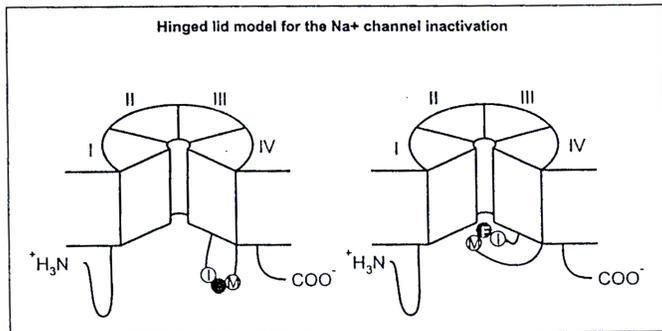
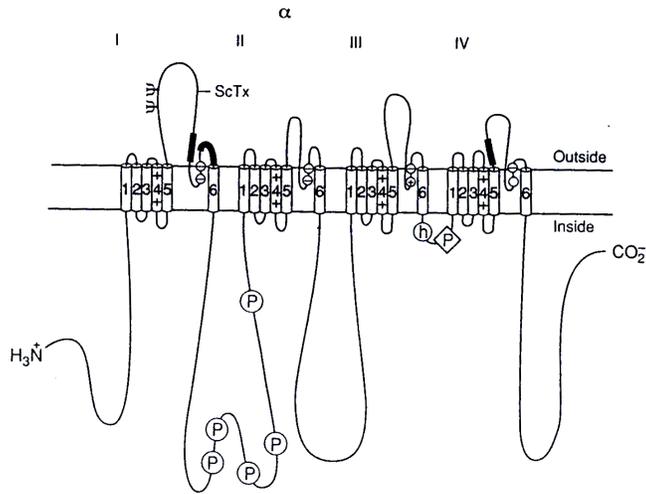


Abbildung 4.14: Inactivating particle

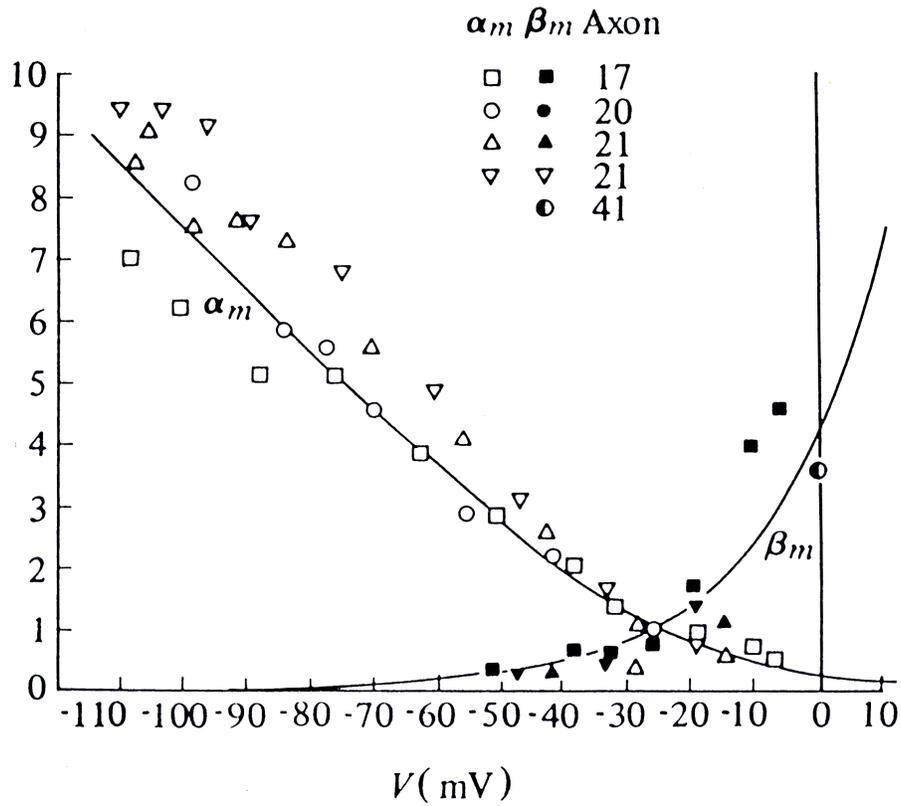


Abbildung 4.15: $\alpha_m(v)$, $\beta_m(v)$ Kurven

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

Das Hodgkin-Huxley Modell:

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

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 $v = V - V_{eq}$

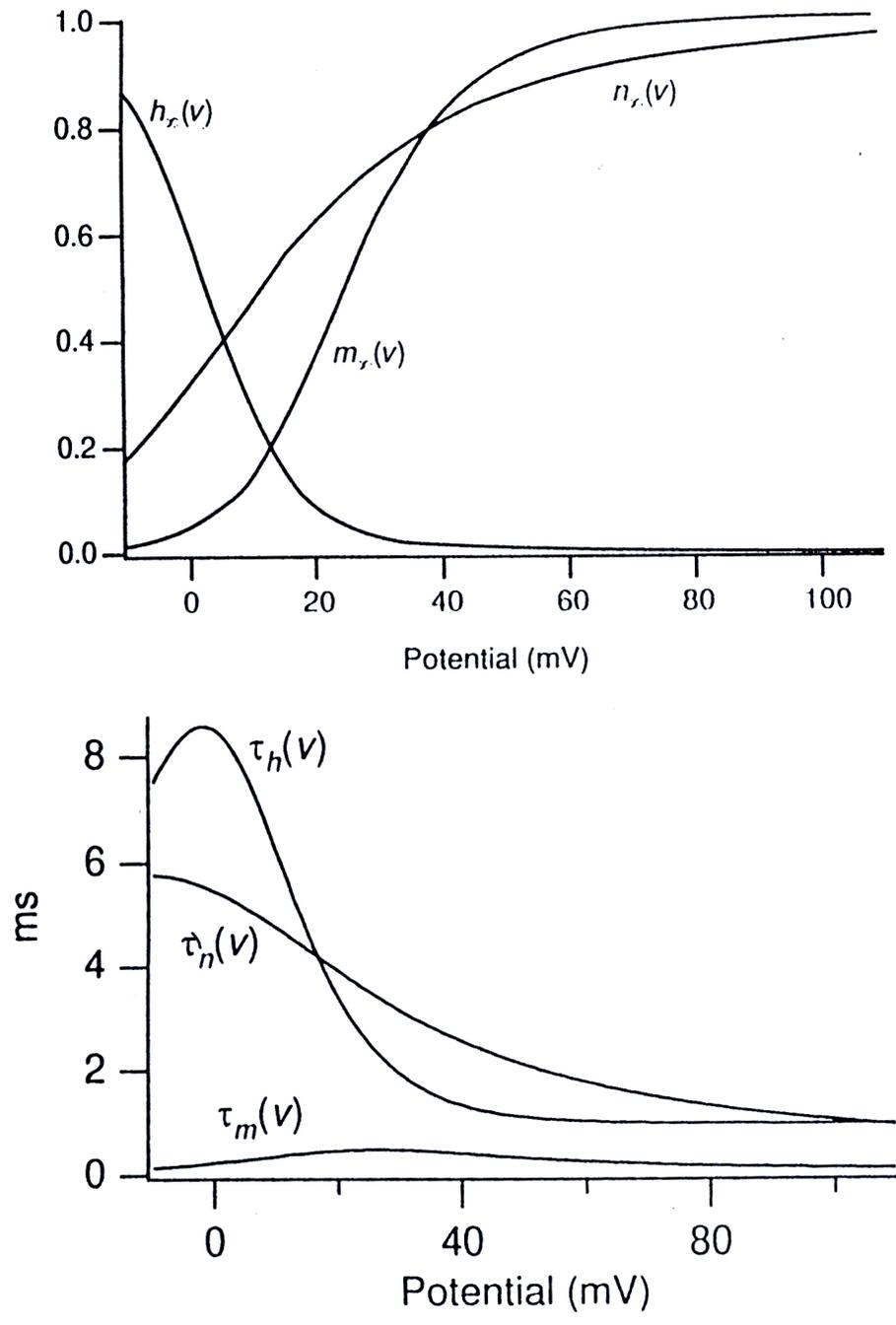


Abbildung 4.16: steady state und time constants

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, Bedeutung siehe unten
- Recovery (auf dem Weg zu Ausgang), hinreichend grosser Stimulus kann reaktivieren

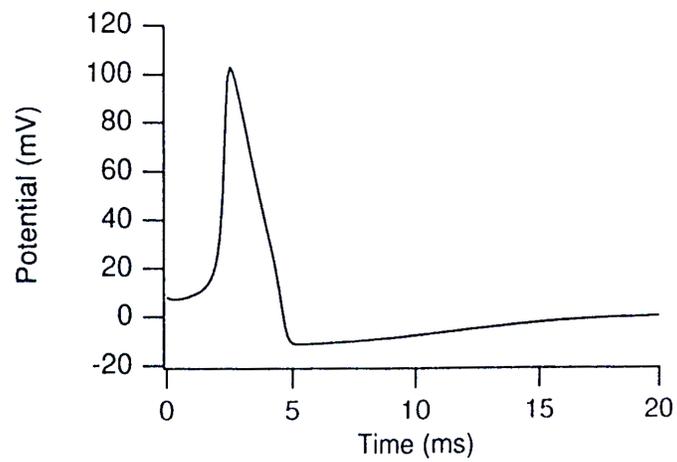
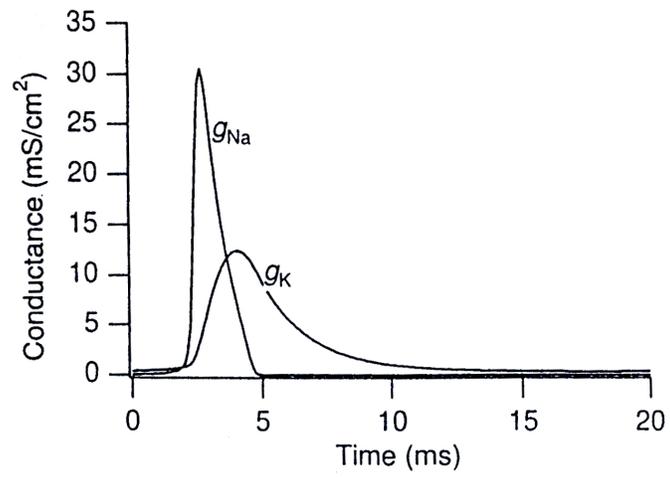
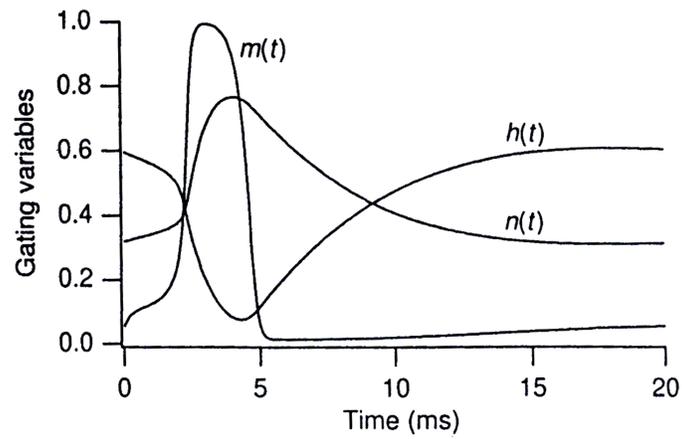


Abbildung 4.17: Zeitverläufe m , h , n , und g_s und V

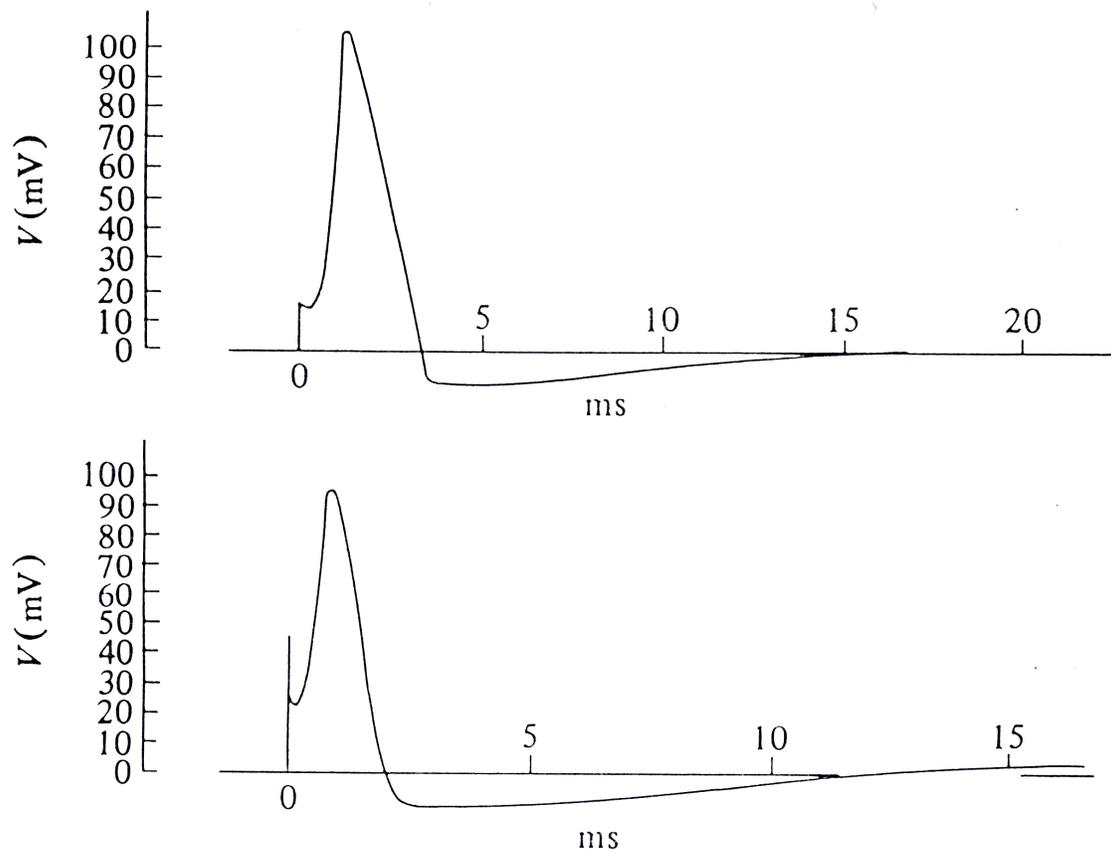


Abbildung 4.18: Vergleich Experiment und Simulation

Mechanismen für kontinuierliches Spiken:

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

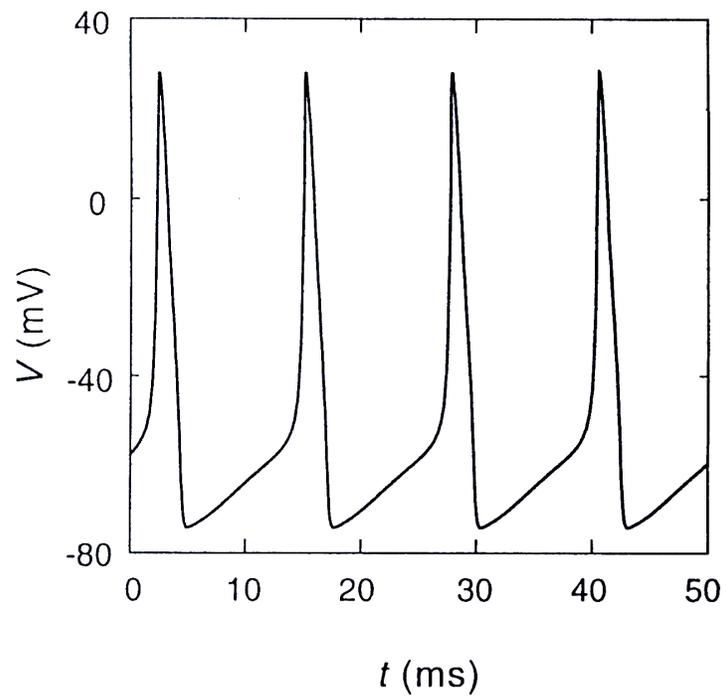
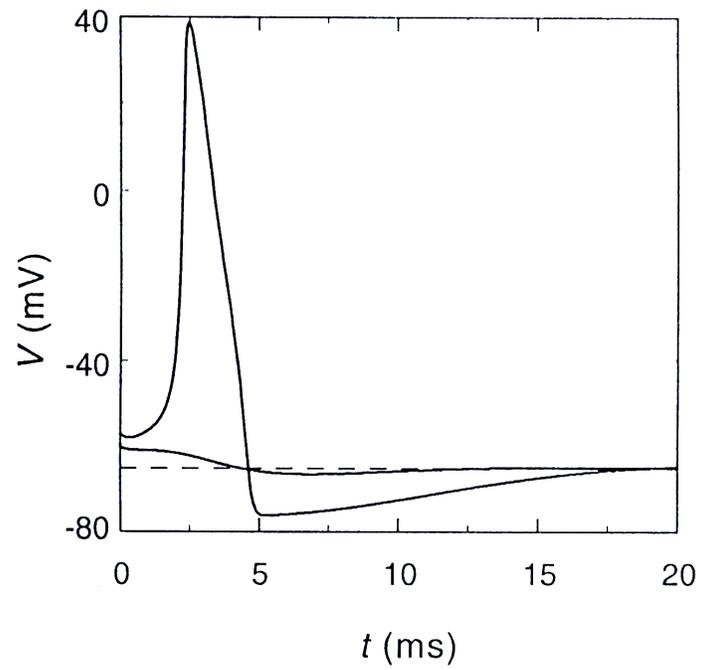


Abbildung 4.19: Spike train

- Erhöhung des extrazellulären Kaliums

?? Eventuell: Slow/fast manifold Sachen

Zusammenfassung HH-Modell, für m & h analog

- Input:

$$\dot{n} = f(\alpha(v), \beta(v), n) \quad (22)$$

- Resultat: $\dot{v} = g(n, v)$
- Dieses wiederum ändert $\alpha(v), \beta(v)$ in Gl. (22)
- Sagt auch Ausbreitung von Nervenimpulsen richtig vorher, siehe unten

Molekulares Verständnis über Ionenkanäle erst später, siehe *Science* 2003 [59, 60].

4.2 FitzHugh-Nagumo - Modell

Vereinfachtes HH-Modell, das Prinzip klarmacht [35, 93]

”Model of a model”

- v Potential, skaliert auf $v = 0$: Ruhepotential
- $v = a$ Potential, über dem das Neuron feuern 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

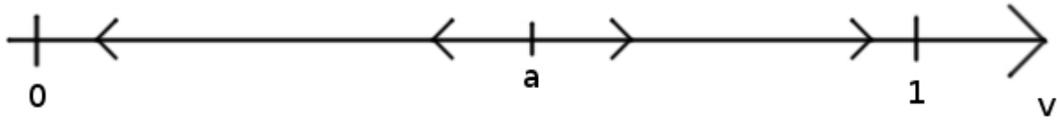


Abbildung 4.20: v -Verhalten

- 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 $\dot{x} = 0$

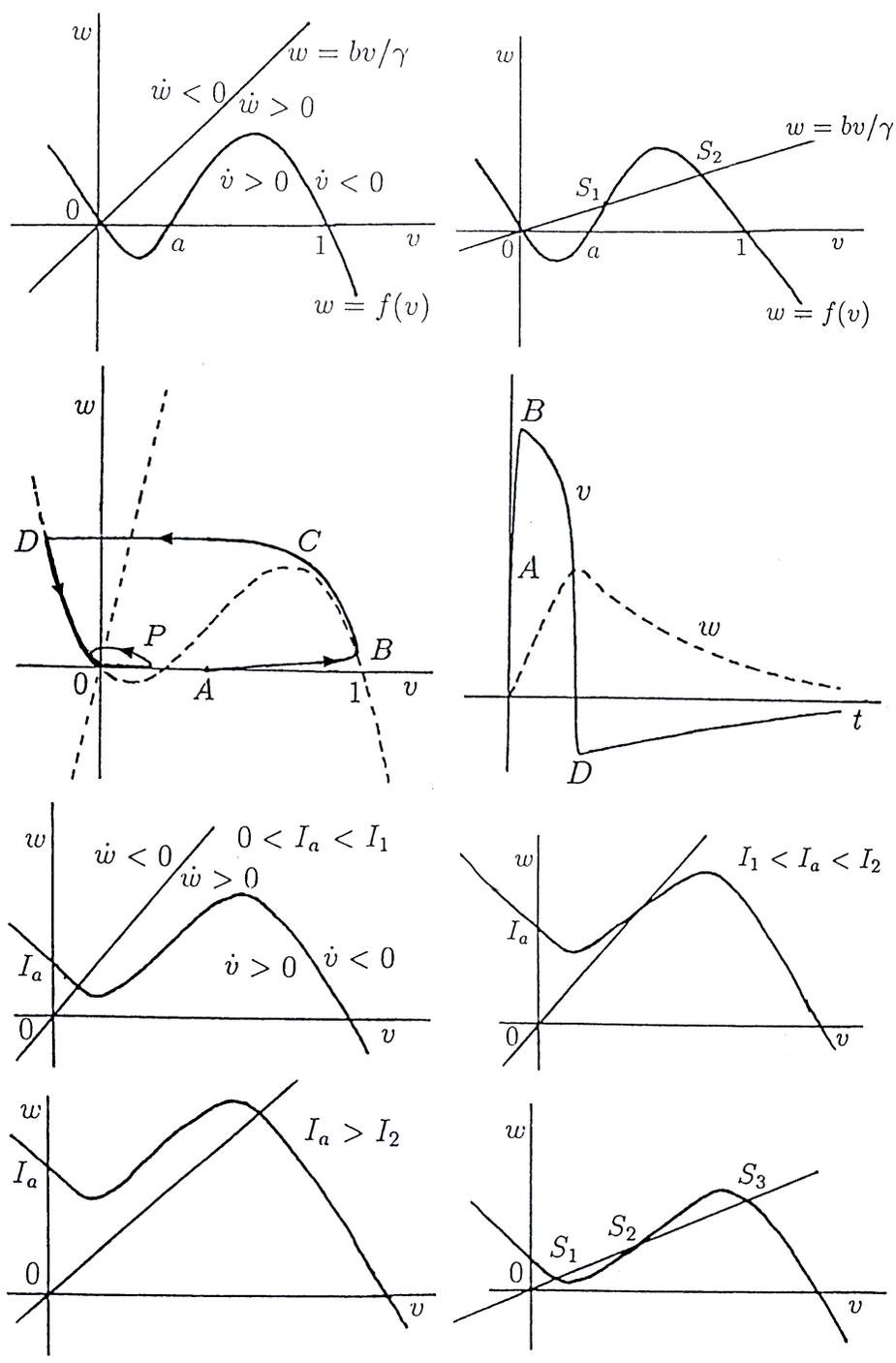


Abbildung 4.21: Verhalten im Phasenraum

- Subthreshold
- Suprathreshold
- Möglichkeit periodischen Feuerns erklären 6.13b

4.3 Hindmarsh-Rose model

- Oft beobachtet: Bursting, i.e. Gruppierung von Aktionspotentialen
- Diese kann durch das Hindmarsh-Rose Modell reproduziert werden, 1984 [50]

$$\begin{aligned} \dot{x} &= y + ax^2 - bx^3 - z + I_{app} && \text{schnelles Natrium} \\ \dot{y} &= c - dx^2 - y && \text{schnelles Kalium} \\ \dot{z} &= r(s(x - x_r) - z) && \text{langsamer Rest} \end{aligned}$$

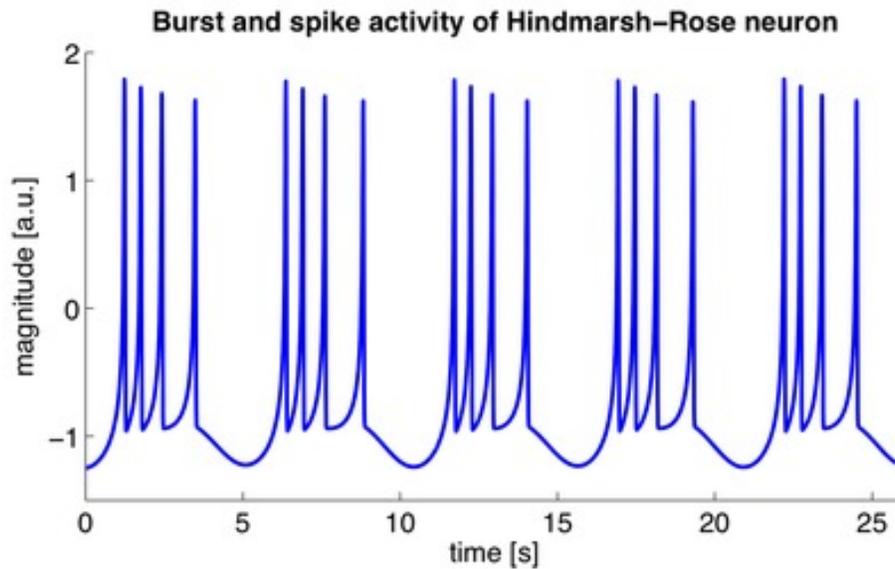


Abbildung 4.22: Neutrales Bursting im HR Modell

- Für bestimmte Parameter zeigt das HR-Modell chaotisches Verhalten, i.e. starke Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen.

-

DAS toy model für chaotische neuronale Dynamik.

HH und FH lassen sich auch wieder räumlich formulieren

- Space clamp aufheben
- Kabel-Gleichung
 - Beschreibt schlecht isolierte Kabel
 - Lord Kelvin, 1855
 - Folgt aus Ohm'schem und Kirchhoff'schem Gesetz
 - a Radius, R Widerstand
 - x entlang dem Kabel, I : Strom durch Isolation

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

Hier: Offene Ionenkanäle sind schlechte Isolierung

- 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

Big picture:

- Funktion der Refraktärzeit: Verhinderung, dass Aktionspotential rückwärts läuft
- Erinnerung: Epidemische Wellen können nicht rückwärts laufen, da die Infizierten fehlen
- Aktionspotentiale, weil keine aktivierbaren Neurone da sind.

Wichtig:

- Aktionspotentialausbreitung ist nicht durch Spannungsdifferenz entlang des Axons getrieben
- Kein $R = U/I \implies$, keine Wärmedissipation durch R
- Unterschied zum Computer, bei denen dissipierte

Zusammenfassung des Kapitels:

- HH-Modell 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
- FitzHugh-Nagumo Modell bringt den Mechanismus auf den Punkt

5 Strukturbildung

5.1 Turing Mechanismus

Schöne Zusammenfassung [91]

Motivierendes Beispiel:

- How the leopard got his spots?

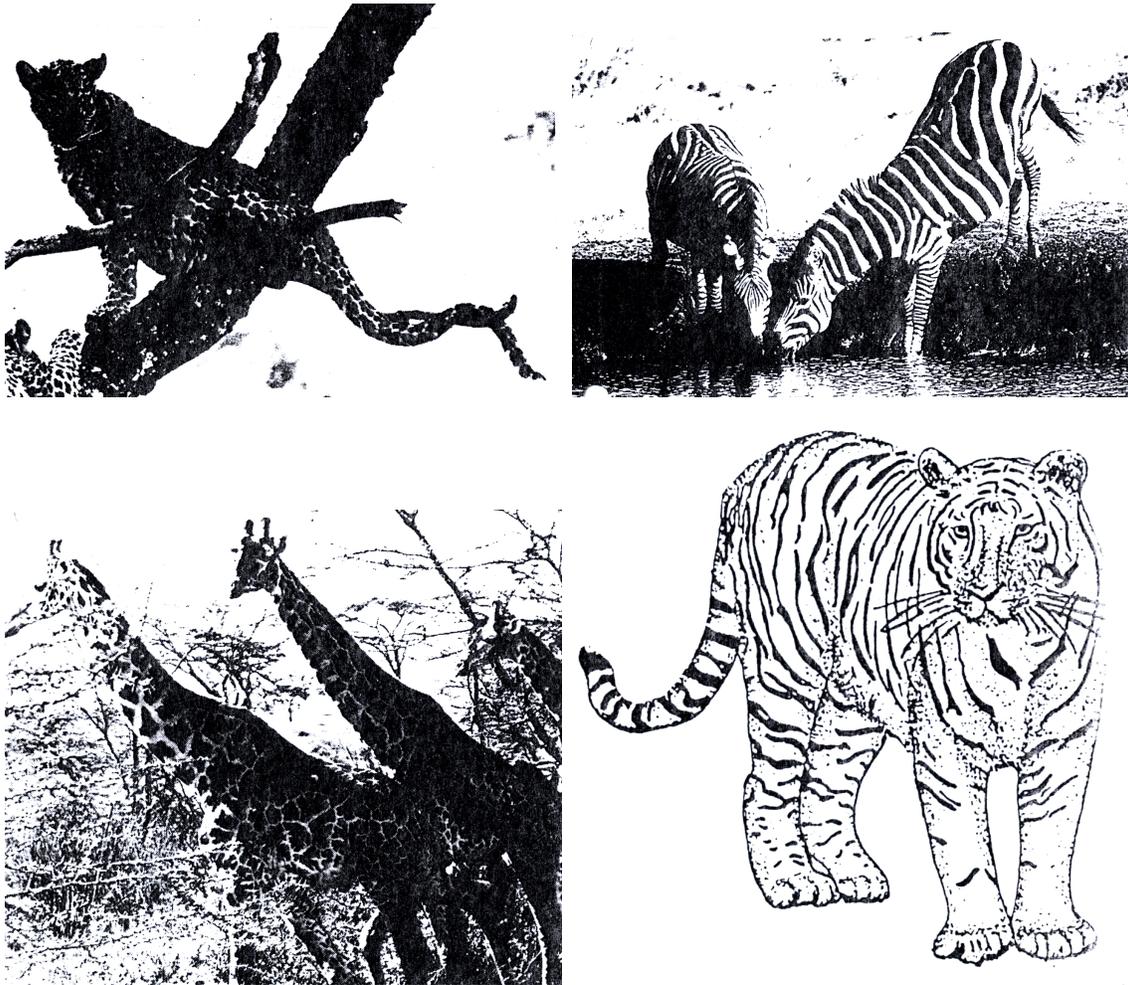


Abbildung 5.1: Leoparden-, Giraffen-, Löwenfell

- Beachte: Wir haben nur 24.000 Gene. Das Muster kann daher nicht genetisch kodiert sein

- Mathematisch:

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

1952: Turing'sche entwicklungsbiologische Strukturbildung-Theorie [130]

- Kein empirisches Modell
- Allgemeines Prinzip
- Biologische Realisierung lange umstritten, erstes Beispiel: [123]

Zentral:

"Morphogene"

- Morphologie = Gestalt
- Grobe Vorstellung: Zwei Katalysatoren, Enzyme, die diffundieren und reagieren können
- "Aktivator" stimuliert Fleckenbildung
- "Inhibitor" unterdrückt sie
- Dynamik von Aktivator und Inhibitor formt "Prepattern"
- Abhängig von ihren lokalen Konzentrationen differenzieren sich Zellen später spezifisch
- Findet in bestimmten Zeitraum der Embryogenese statt

Veranschaulichung [90] :

- Trockener Wald
- Dünn verteilte Feuerwehrleute mit Hubschraubern
- Zufällige Feuerausbrüche ("Aktivator"), die sich langsam ausbreiten (Diffusion)
- Feuerwehrleute ("Inhibitor") diffundieren schnell mit Hubschraubern und dämpfen Feuer ein
- Ergibt: Patches von verbranntem im grünem Wald: Muster
- 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 :

$$\begin{aligned}\dot{c}_1 &= f(c_1, c_2) + D_1 \nabla^2 c_1 && \text{Aktivator} \\ \dot{c}_2 &= g(c_1, c_2) + D_2 \nabla^2 c_2 && \text{Inhibitor}\end{aligned}$$

Turing hat damit 1952 Reaktions-Diffusions-Systeme erfunden.

Dimensionslos machen:

- Charakteristische 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
Erinnere $[D] = m^2/s$
 - $d = D_2/D_1$

$$\begin{aligned}\dot{u} &= \gamma f(u, v) + \nabla^2 u \\ \dot{v} &= \gamma g(u, v) + d \nabla^2 v\end{aligned}$$

Randbedingungen auf ∂B mit \vec{n} Auswärtsnormalenvektor

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

Bedeutung: Massive Wände, Keine Einflüsse von außen, kein Entkommen aus dem Inneren

Bedingungen des Turing Mechanismus:

- [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 von Diffusion

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

Ist eine der Bedingungen nicht erfüllt, liegt kein Turing-Mechanismus vor.
To be noted

- Condition [3.] is the basis for the final pattern
- In [2.] & [3.] linear (un)stability analysis will be employed
- Cool idea: Typically, diffusion destroys patterns, here it creates them
- If a partial differential equation does not fulfill the 3 conditions it can still be a cool PDE, possibly also produce patterns. But not by the Turing mechanism
- Initially not clear whether Turing mechanism can be realised by any process.

Therefore:

Die Turing-Analyse

Gegeben ein konkretes System mit spezifizierten $f(u, v)$, $g(u, v)$ und d
 $f(u, v)$ und $g(u, v)$ können parametrisiert sein:

$$f(u, v) = f(u, v, p_f), \quad g(u, v) = g(u, v, p_g) \quad \text{siehe Kap. 5.1.2}$$

[1.]

- Bestimme räumlich homogenen stationären Zustand (u_0, v_0) als Lösung der algebraischen Gleichungen $f(u_0, v_0) = g(u_0, v_0) = 0$.
- Wenn keine positive Lösung existiert, ist das System aus dem Rennen ein Turing Muster zu erzeugen
- Wenn eine positive Lösung existiert, gehe zu [2.]

[2.]

Ohne Diffusion 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:

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

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

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

- Ergibt:

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

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

$$f_u + g_v = tr A < 0, \quad f_u g_v - f_v g_u = |A| > 0 \quad (23)$$

Stellt Einschränkungen an mögliche Modelle und ihre Parameter dar.

- Gilt Gl. (23), gehe zu [3.]

[3.]

- Nehme Diffusion mit:

$$\dot{w} = \gamma A w + D \nabla^2 w, \quad D = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & d \end{pmatrix} \quad (24)$$

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

$$\nabla^2 W(r) + k^2 W(r) = 0 \quad (25)$$

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

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

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. (24) eingesetzt, $e^{\lambda_k t}$ und c_k gekürzt, gilt für jedes k da W_k s orthogonal:

$$\lambda(k)W_k = \gamma AW_k + D\nabla^2 W_k$$

Mit Gl. (25) folgt

$$\lambda(k)W_k = \gamma AW_k - Dk^2 W_k$$

- Bestimme $\lambda_{1,2}(k)$ aus

$$|\lambda \mathbb{1} - \gamma A + Dk^2| = 0$$

Ergibt:

$$\lambda^2 + \lambda[k^2(1 + d) - \gamma(f_u + g_v)] + h(k^2) = 0 \quad (26)$$

mit

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

- Lösungen instabil, wenn $Re(\lambda)$ aus Gl. (26) > 0 .

• Bedingungen für Musterbildung

- Instabilität unter Diffusion braucht $Re(\lambda(k)) > 0$, for some $k \neq 0$.
2 Möglichkeiten:
 - 1: $[k^2(1 + d) - \gamma(f_u + g_v)] < 0$
 - 2: $h(k^2) < 0$
- Da mit Gl. (23) $(f_u + g_v) < 0$ und $k^2(1 + d) > 0 \forall k \neq 0$ sowieso scheidet 1. Möglichkeit aus.

Also

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

Aus Gl. (23): $|A| > 0$, ergo: einzige Chance negativ zu werden:

$$d f_u + g_v > 0 \quad (27)$$

$$\implies d \neq 1, \text{ da } f_u + g_v < 0$$

Ferner: f_u und g_v haben unterschiedliches Vorzeichen

- Realistische Modelle: $f_u > 0$, da Aktivator sich aktiviert. Erinnerung das Feuer

Folge: $g_v < 0 \implies$

$$d > 1 : D_2 > D_1$$

- Gl. (27) ist notwendig, aber noch nicht hinreichend.

Minimalwert von $h(k^2)$:

$$h_{\min} = \gamma^2 \left[|A| - \frac{(d f_u + g_v)^2}{4d} \right], \quad k_{\min}^2 = \gamma \frac{(d f_u + g_v)}{2d} \quad (28)$$

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

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

Am Punkt der Änderung, Bifurkation, qualitative Änderung des Verhaltens :

- 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. (28):

$$k_c^2 = \gamma \frac{(d_c f_u + g_v)}{2d_c} = \gamma \sqrt{\frac{|A|}{d_c}} \quad (29)$$

k-Bereich instabiler Moden

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

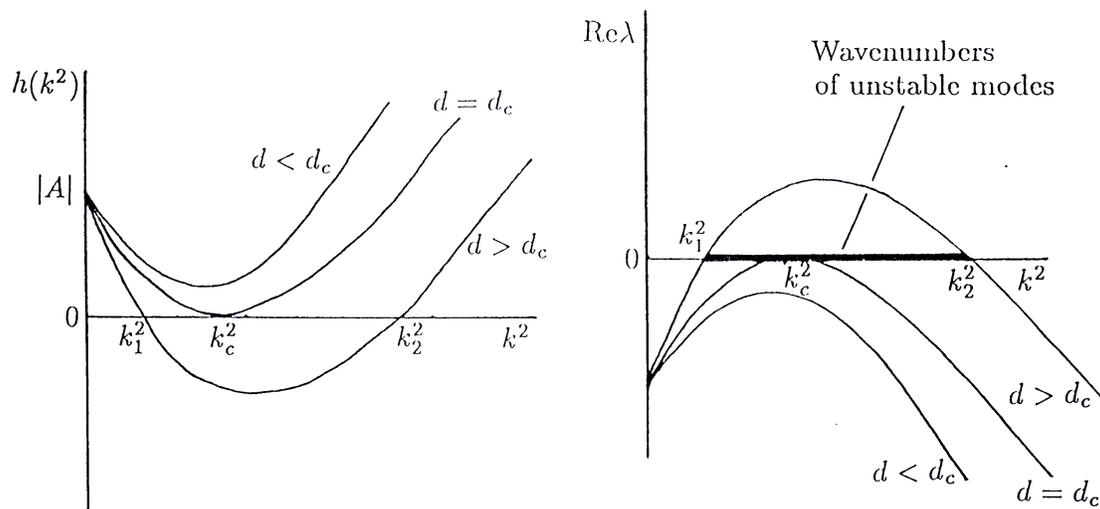


Abbildung 5.2: Die Dispersionsrelation

- Dispersionsrelation erklären, Raum und Zeit, Impuls und Energie

Beachte:

- $h(0) = |A| > 0$, entspricht Bedingung [2.]
- Unstabiler Bereich von k fängt nicht bei $k = 0$ an und geht nicht bis $k = \infty$. Nur so etwas kann ein "Muster" sein

- Muster ist nicht streng periodisch, da viele k^2 s $\in [k_1^2 : k_2^2]$ beitragen
- Anfangsbedingungen: Zufällige räumliche Fluktuationen
Diese bestimmen c_k s im Separationsansatz fuer $w(r, t)$
Alle Felle einer Art haben das selbe globale Aussehen, sind aber im Detail nicht identisch

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

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

Ende der Turing-Analyse

Bisher nur lineare Näherung:

- Alles war in linearer Näherung, i.e. bei $Re(\lambda(k)) > 0$ exponentiell wachsend
- Wachstum geht nicht beliebig
- irgendwann bremsen nichtlineare Effekte
- Betrachte Imaginärteil von λ : Wenn $Im(\lambda(k)) \neq 0 \implies$ zeitliche Oszillationen
- Stoppen, wenn "bestimmter Zeitraum der Embrogenese" vorbei ist

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.:

$$\operatorname{Re}(\lambda(k)) \begin{cases} = 0 & \text{für } k_c \text{ nach Gl. (29)} \\ < 0 & \text{sonst} \end{cases}$$

- 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
Feuerwehrmannstechnisch klar machen
- Diffusionsgetriebene Instabilität: Turing Instabilität
Kleine räumliche Störungen wachsen zu Mustern
- Symmetriebruch der Translations- und Drehinvarianz der stabilen homogenen Lösung unter den Bedingungen [1.] & [2.]
- Andere Mechanismen der Strukturbildung in PDEs, speziell komplexe Ginzburg-Landau Gleichung¹:

$$\dot{A} = A - (1 - ib)|A|^2A + (1 + ia)\nabla^2A$$

- Eckhaus Instabilität
- ZigZag Instabilität
- Benjamin-Feir Instabilität

¹Nicht zu Verwechseln mit der Ginzburg-Landau Theorie der Phasenübergänge, Supraleitung

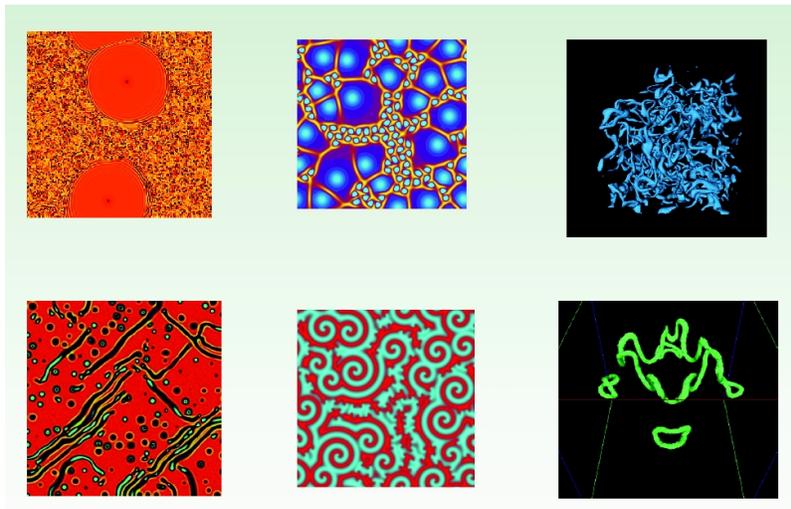


Abbildung 5.3: Complexe Ginzburg-Laundau Gleichung

Merke:

Fundamentaler Unterschied der Hodgkin-Huxley und der Turing Strategie.
Für Diskussion HH vs. Turing Modellierungs-Strategie, siehe [140]

5.1.2 Beispiel für Turing-Analyse

Toy-Modell, Schnackenberg, 1973 [110]

1D:

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

[1.] Homogener positiver stationärer Zustand

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

Ergibt:

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

Bedingungen an die Parameter

Am stationärer Zustand

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

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

Wegen der Notwendigkeit der unterschiedlichen Vorzeichen von f_u und g_v folgt $b > a$

[2.] Stabil ohne Diffusion

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

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

[3.] Instabil ohne Diffusion

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

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

Dies legt den Turing-Raum der erlaubten Parameter fest.

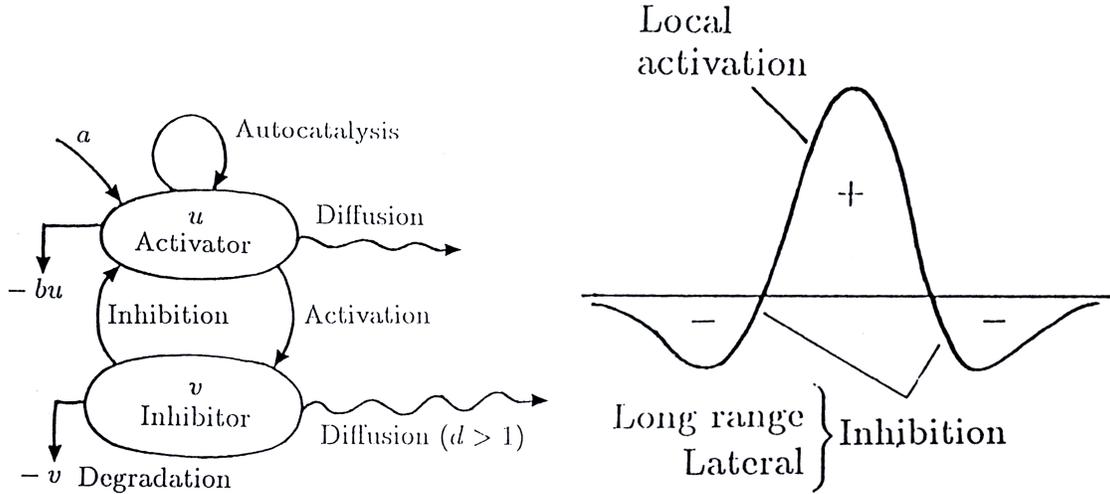


Abbildung 5.4: short-range, long range, Lösungen in 2D

5.1.3 Gierer-Meinhardt Modelle

- Konkretes Beispiel in Turing 1952 war unbiologisch und nicht intuitiv

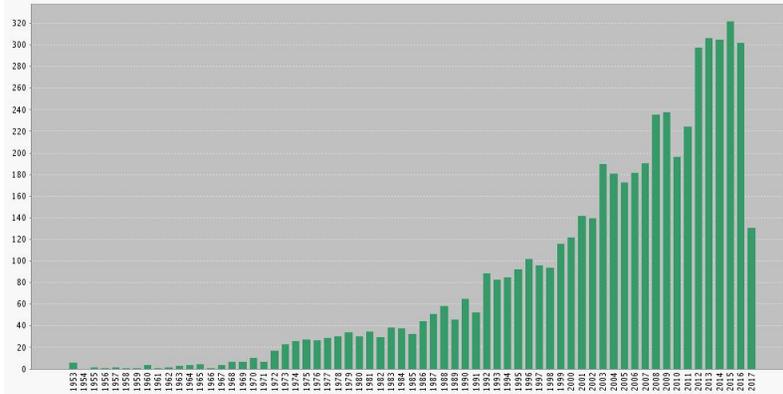


Abbildung 5.5: Zitate vom Turing 1952 paper, a sleeping beauty.

- Gierer-Meinhardt Modelle, 1972 [39, 86]: 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

$$\begin{aligned} \dot{u} &= \sigma_u + \rho_u \frac{u^2}{(1 + \kappa_a u^2)v} - \mu_u u + D_u \nabla^2 u \\ \dot{v} &= \text{sigma}_v + \rho_v u^2 - \mu_v v + D_v \nabla^2 v \end{aligned}$$

Check for $f_v < 0$ and $g_u > 0$

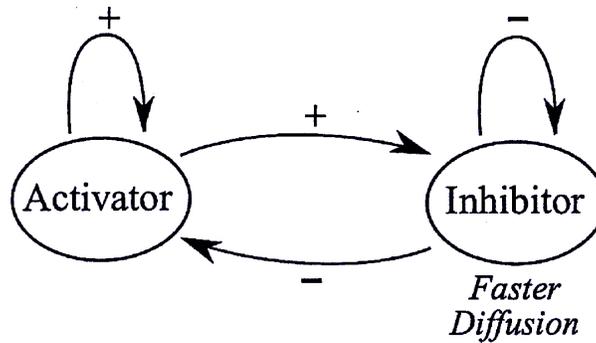


Abbildung 5.6

(ii) Aktivator-Substrat System

$$\dot{u} = \sigma_u + \rho_u \frac{u^2 v}{1 + \kappa_u u^2} - \mu_u u + D_u \nabla^2 u$$

$$\dot{v} = \sigma_v - \rho_v \frac{u^2 v}{1 + \kappa_u u^2} - \mu_v v + D_v \nabla^2 v$$

Check for $f_v > 0$ and $g_u < 0$

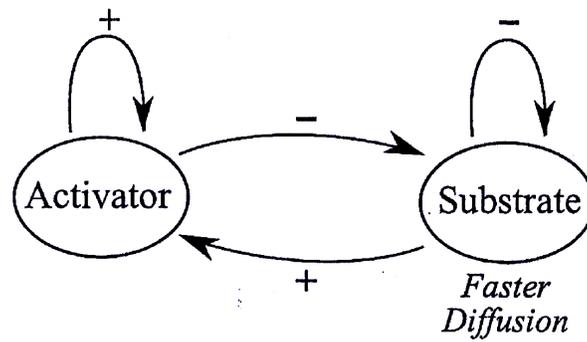


Abbildung 5.7

5.1.4 Vergleich mit Realität

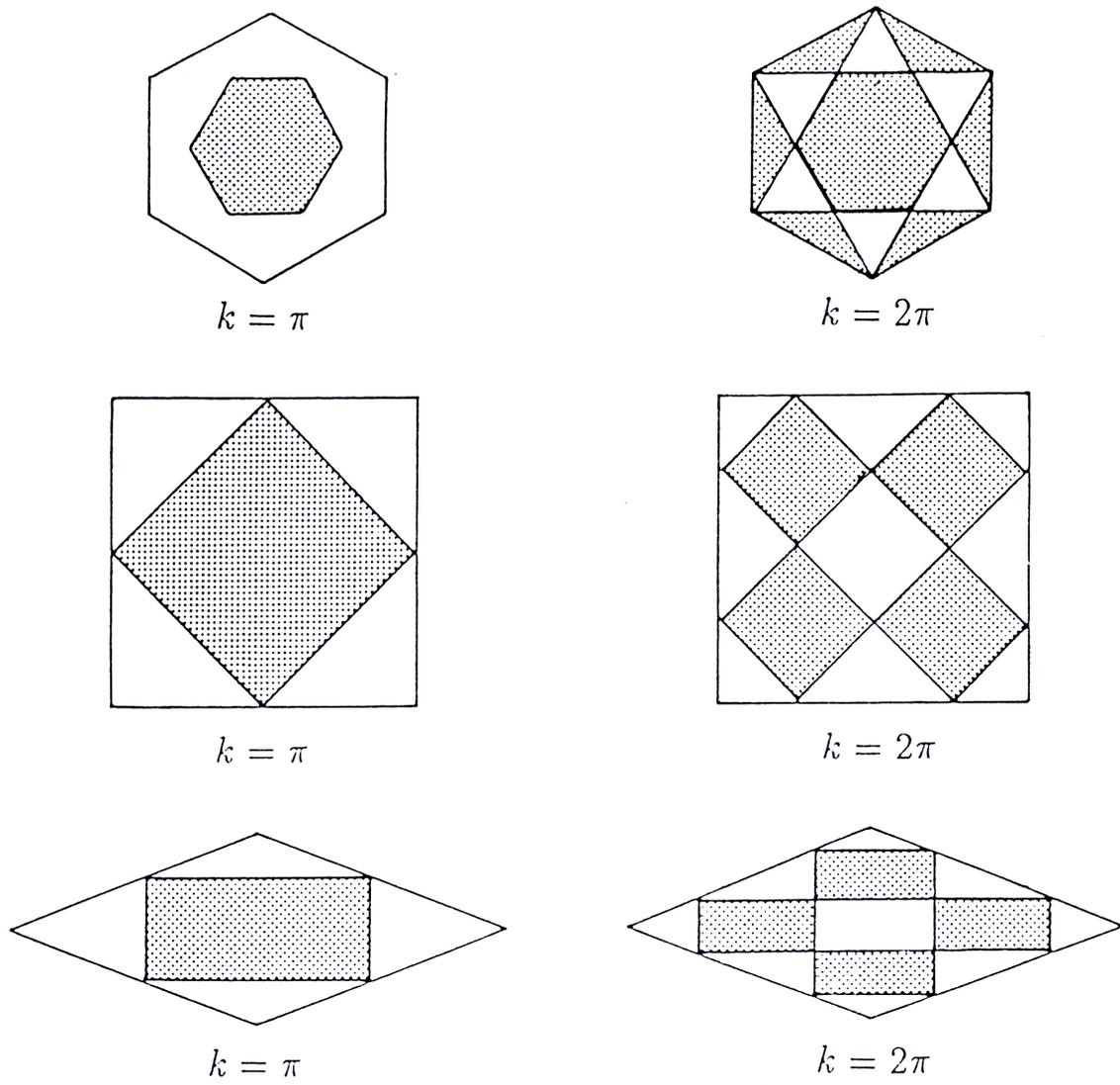


Abbildung 5.8: 2D-Simulationen

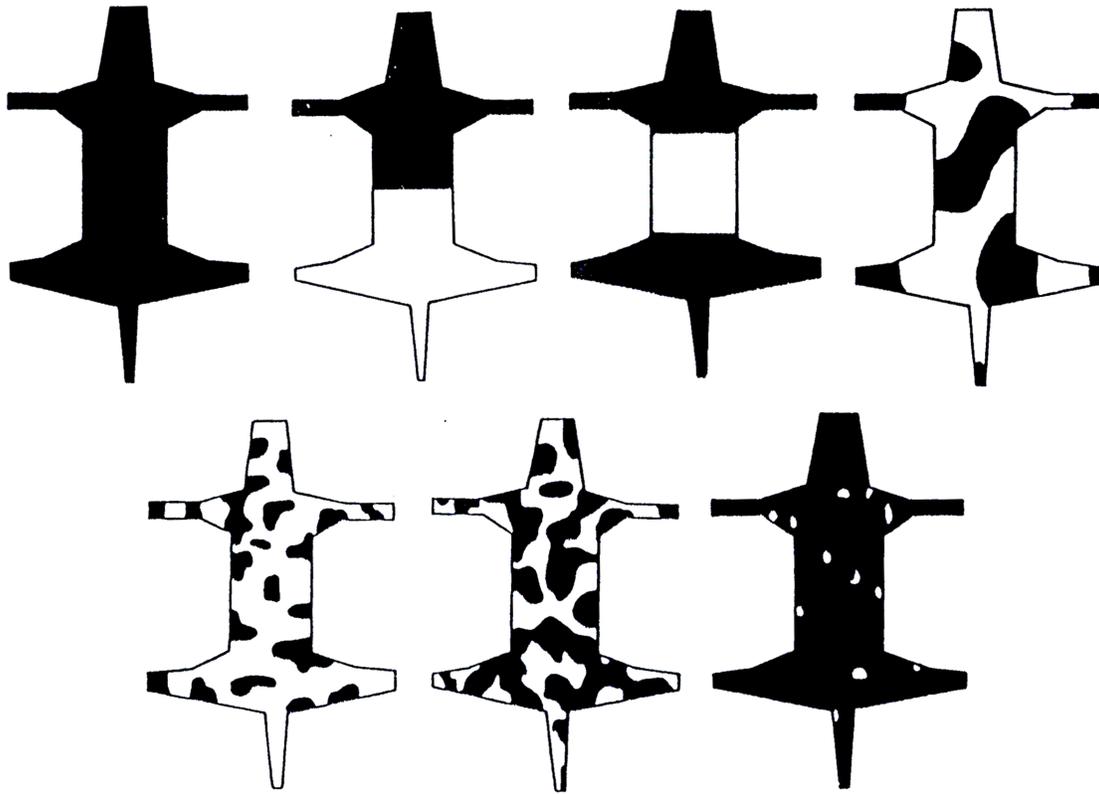


Abbildung 5.9: surface scale Effekt

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



Abbildung 5.10: Giraffe

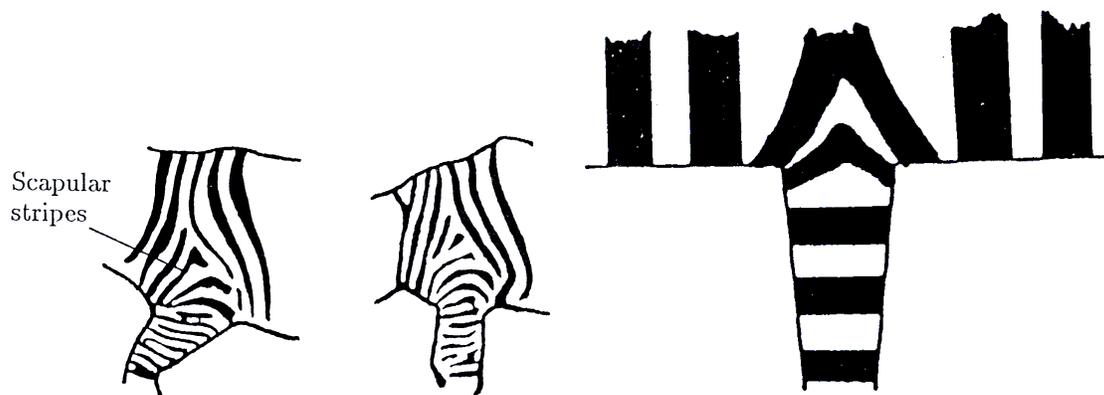


Abbildung 5.11: Beinansatz

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

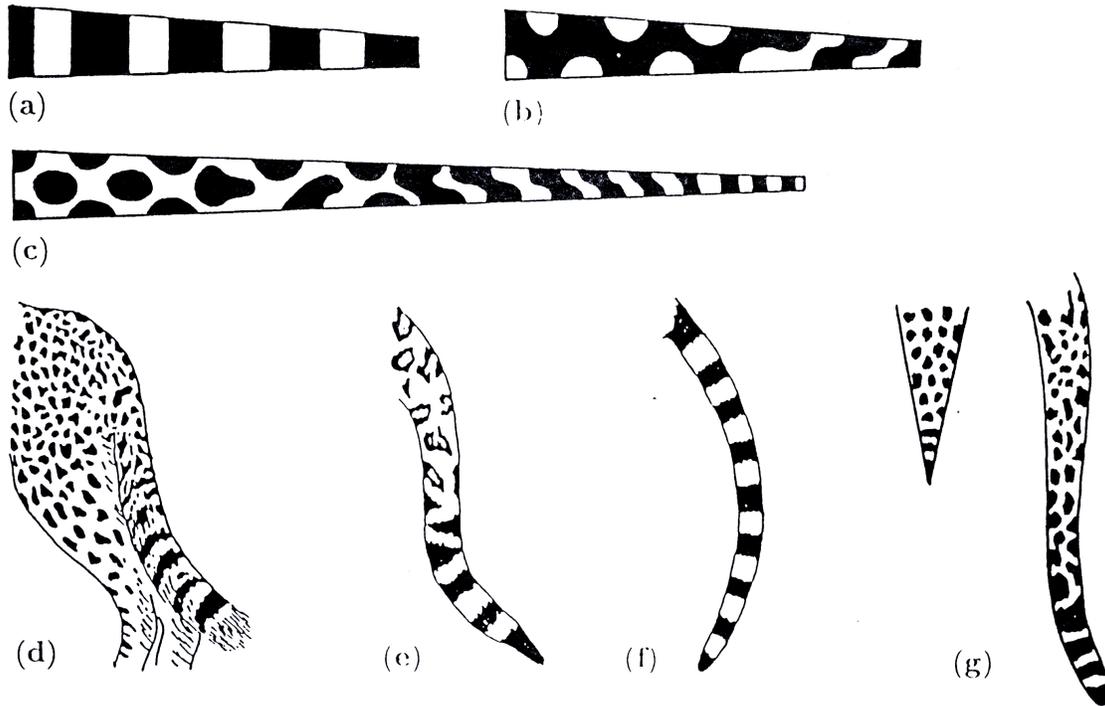


Abbildung 5.12: Schwänze

- 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 [123]

5.2 Accurate cell division

Accurate cell division
 [103, 57] EMBO J paper

- Zellzyklus E. Coli
- Wo ist die Mitte ?

- Beobachtung: MinC, MinD, MinE oszillieren
- Im Mittel erhöhte MinE Konzentration in der Mitte

Modell:

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_D}{dt} &= -\frac{\sigma_1}{1 + \sigma'_1\rho_e} \rho_D + \sigma_2\rho_e\rho_d + D_D \frac{\partial^2 \rho_D}{\partial x^2} \\ \frac{d\rho_d}{dt} &= \frac{\sigma_1}{1 + \sigma'_1\rho_e} \rho_D - \sigma_2\rho_e \rho_d \\ \frac{d\rho_E}{dt} &= \frac{\sigma_4}{1 + \sigma'_4\rho_D} \rho_e + \sigma_3\rho_D \rho_E + D_E \frac{\partial^2 \rho_E}{\partial x^2} \\ \frac{d\rho_e}{dt} &= -\frac{\sigma_1}{1 + \sigma'_4\rho_D} \rho_e + \sigma_3\rho_D \rho_E \end{aligned}$$

Irgendwann mal ausbauen ...

Zusammenfassung des Kapitels:

- Turing Modell ist Prinzipien-orientiert
Short range Activation, long range Inhibition
- Diffusiongetriebene Instabilität
- Nicht intuitiv, da normaler Weise Diffusion Strukturen zerstört
- Gierer-Meinhardt bring Mechanismus näher an die Biology
- Diskussion: HH-Strategie vs. Turing Strategie

6 Enzymdynamik

- Übergang von Teil 1 Mathbio zu Teil 2 Sysbio. Hier einzelnes Enzym, dort 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:

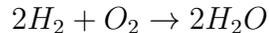
- Anzahl der Kollisionen von A und B per Zeiteinheit: $\propto [A][B]$
- Wahrscheinlichkeit, daß bei Kollision Aktivierungsenergie (Freie Energie Barriere) der Reaktion überschritten wird.

Ergibt:

$$\frac{d[C]}{dt} = k[A][B] \quad (31)$$

Identifikation von Schema (30) mit Gl. (31) 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)
- $H + O_2 \rightarrow OH + O$
- $O + H_2 \rightarrow OH + H$
- $OH + H_2 \rightarrow H_2O + H$

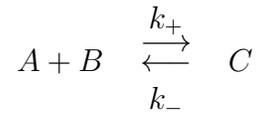
- Nicht gültig bei
 - sehr hohen Konzentrationen, molecular crowding führt zu

$$\frac{d[C]}{dt} = k[A]^\alpha[B]^\beta$$

- diffusionslimitierten Reaktionen
Reaktion-Diffusions Systems

- sehr niedrigen Konzentrationen, "Konzentration" macht keinen Sinn mehr
diskrete Dynamik, Gillespie Algorithmus [40], Kap. 11.1

Viele (im Prinzip alle) 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

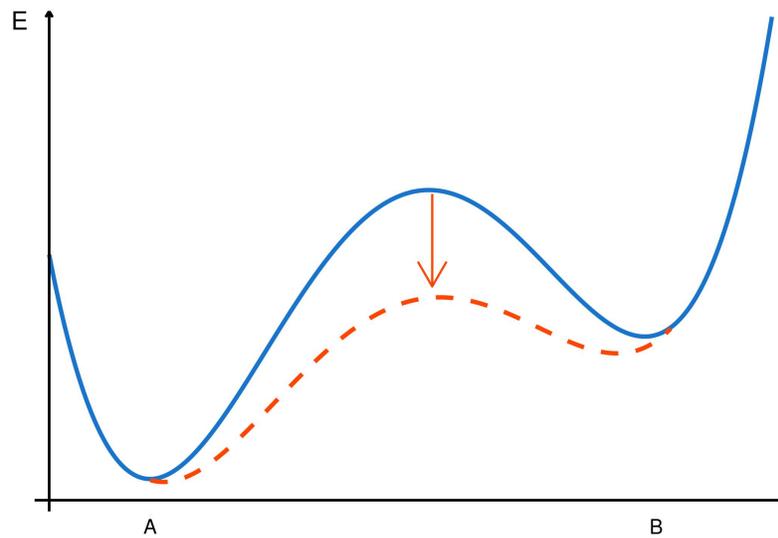


Abbildung 6.1: Aktivierungsenergie wird durch Katalysator gesenkt

- Beispiel: Zucker und Zigarettensasche
 - Beschleunigt i.d.R. Reaktion in beide Richtungen, typischer Weise eine bevorzugt
 - Katalysator wird in Reaktion nicht verbraucht
 - Wirkung z.B. durch:
 - Aufhebung von elektrostatischer Abstoßung der Reaktanten
 - Aufbrechen von Verbindungen in Molekülen
 - Enzyme sind i.d.R. hochspezifisch
 - Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit um bis zu 10^7
 - Substrate: Opfer der Enzyme
 - I.d.R. Enzymkonzentration klein, da hoch effizient
 - I.d.R. Enzyme größere Moleküle als Substrate
- Nette Ausnahme, Kap. 10.1.4 MAP-Kinase, wo Substrate zu Enzymen werden

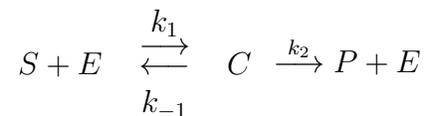
Ausführliche Literatur: Dixon, Webb [25]

Wichtigstes Beispiel:

6.1 Michaelis-Menten Kinetik

Originalarbeit von 1913: [87]

Mit S : Substrat, E : Enzym, P : Produkt



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

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

$$\dot{s} = k_{-1}c - k_1se \quad (32)$$

$$\dot{e} = (k_{-1} + k_2)c - k_1se$$

$$\dot{c} = k_1se - (k_{-1} + k_2)c$$

$$\dot{p} = k_2c \quad (33)$$

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

- Ausgangslage: 4 Gleichungen
- 2 Erhaltungsgrößen \implies 2 Gleichungen
- Ziel: Eine Gleichung für Produkt-Produktionsrate \dot{p} in Abhängigkeit von Substrat s
- Oder: Direkte Beziehung zwischen s in *rhs* von Gl. (32) und \dot{p} in Gl. (33)
- \implies 1 Weitere Annahme notwendig.

- Wenn eine Annahme nicht erfüllt ist, führt sie zu einer Näherung, gut oder schlecht, hängt davon ab

Zwei Ansätze:

- Gleichgewichts-Näherung (Original Version)
- Quasi-Steady-State Näherung (nach Briggs/Haldane, 1925 [17])

Gleichgewichts-Approximation

- Annahme: $\dot{s} = 0$
Substrate wird kontinuierlich nachgefüttert

- Gl. (32) ergibt:

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

Diskussion, siehe unten.

Da $e = e_T - c$, folgt:

$$\begin{aligned} k_1 se_T - k_1 sc &= k_{-1}c \\ k_1 se_T &= c(k_{-1} + k_1s) \\ c &= \frac{k_1 se_T}{k_{-1} + k_1s} \end{aligned}$$

mit Michaelis-Menten Konstante $K_s = k_{-1}/k_1$

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

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

$$V = \dot{p} = k_2 c = k_2 \frac{e_T s}{K_s + s} = \frac{V_{max} s}{K_s + s} \quad (34)$$

mit $V_{max} = k_2 e_T$

- Beachte: Enzym-Dynamik ist raus.

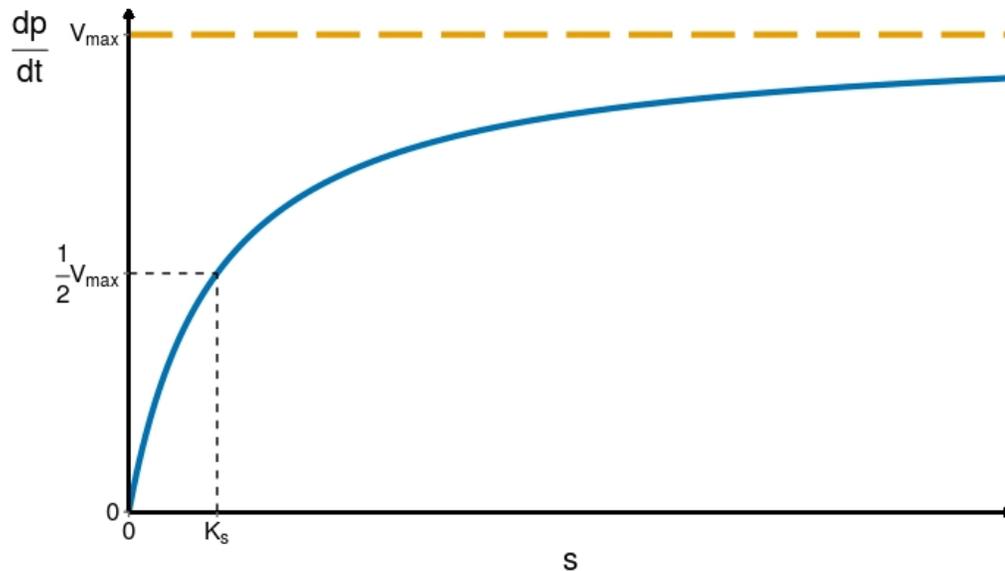


Abbildung 6.2: Michaelis-Menten Kinetik

- Für kleine Substrate Konzentrationen: linear
- Für grosse Substrate Konzentrationen: Sättigung bei V_{max}
Alles Enzym im Komplex gebunden.
- Skala festgelegt durch K_s : Für $s = K_s$ gilt $V = V_{max}/2$
- $V_{max} = k_2 e_T$: Dissoziationsreaktion $C \xrightarrow{k_2} P + E$ ist Raten-limitierend
- Annahme $k_1 s e = k_{-1} c$ nur wahr, wenn kontinuierlicher Nachschub, im Fließgleichgewicht
- Sonst Näherung, eben die Gleichgewichtsnäherung, mit

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:

$$\begin{aligned} \frac{d\sigma}{d\tau} &= -\sigma + \chi(\sigma + \alpha) \\ \epsilon \frac{d\chi}{d\tau} &= \sigma - \chi(\sigma + \kappa) \end{aligned} \quad (35)$$

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. (35) ist schnell
- χ bleibt nahe dem Gleichgewicht, verhält sich adiabatisch
- insbesondere wenn σ (ehemals s) sich ändert. Unterschied zu Gleichgewichtsnäherung
- Zeitskalen-Separation
- 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 : $0 = \sigma - \chi(\sigma + \kappa)$
- Separation der Zeitskalen

QSS Approximation ist gültig, wenn

- ϵ klein
- $\frac{d\chi}{d\tau}$ ist 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:

$$\begin{aligned}V = \dot{p} &= \frac{k_2 e_T s}{K_m + s} = \frac{V_{max} s}{K_m + s} \\ c &= \frac{e_T s}{K_m + s}\end{aligned}\tag{36}$$

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

- Dies ist einfaches Beispiel der "Singular Perturbation Theory"
- Form der Gleichung identisch zu Gleichgewichts-Approximation Gl. (34), nur

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \quad \text{statt} \quad K_s = k_{-1}/k_1$$

- Unterschied recht egal, da die Gleichung als eigenständig betrachtet wird.
- Beachte: Jetzt 2 Parameter, V_{max} , K_m , statt original 3 k_1 , k_{-1} , k_2 .

Historische Bemerkung

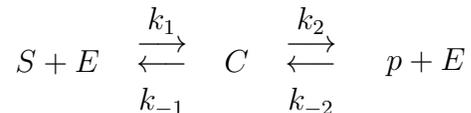
- Bestimmung von V_{max} und K_m ohne Computer:
Lineweaver-Burk-plots: Invertiere Gl. (36):

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

- Messe V für verschiedene s
- Bestimme $\frac{1}{V_{max}}$ und $\frac{K_m}{V_{max}}$ per linearer Regression
- Löse nach K_m and V_{max} auf

Beispiele für komplexere Enzym-Reaktionen

- Reversible Produktbildung

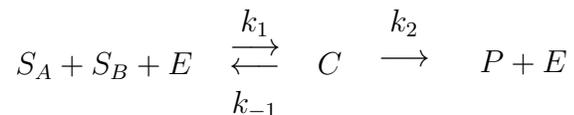


führt mit $a = [S_A]$, $b = [S_B]$ auf

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

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

- Uni-direktionale bi-molekulare Reaktionen



führt auf

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

- and much more complicated ...

6.2 Enzym Inhibition

- Enzym Inhibitoren verringern katalytische Wirkung
- Irreversible Inhibitoren setzen Enzymwirkung auf 0.

Beispiele:

- Cyanid: Block Enzym Cytochrome-C Oxidase, Zellen können keinen Sauerstoff mehr aufnehmen
- Viele Nervengase

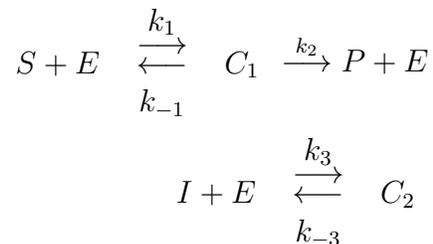
Im Folgenden:

- Kompetitive Inhibition
- Allosterische Inhibition

Kompetitive Inhibition

- \exists andere Substanzen, die auch an katalytisch aktive Bindungsstelle des Enzyms binden können
- Kompetitive Inhibitoren ähnlich zu Original-Substrat (Schlüssel-Schloß Prinzip)
- Substrat muß damit konkurrieren

Einfachstes Beispiel:



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

$$\begin{aligned} c_1 &= \frac{K_i e_T s}{K_m i + K_i s + K_m K_i} \\ c_2 &= \frac{K_m e_T i}{K_m i + K_i s + K_m K_i} \end{aligned}$$

mit

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

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 enzymatisch inaktiven Bindungsstellen heißen allosterisch oder regulatorisch
- Allosterische Inhibitoren können sonstwas sein.
- allosterisch (griechisch): 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

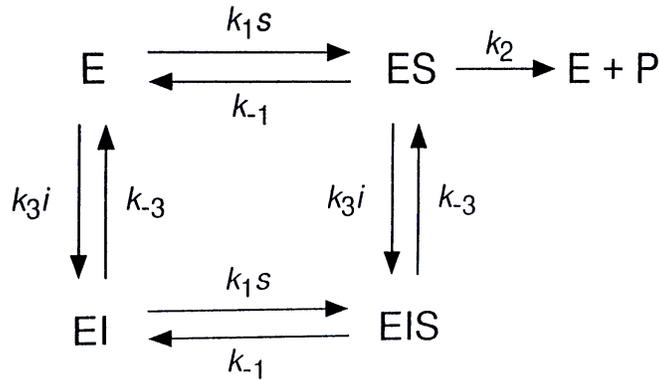


Abbildung 6.3: Wiring

Analyse im Gleichgewicht (in QSS Näherung komplizierteres Ergebnis):

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

mit

$$K_s = \frac{k_{-1}}{k_1}, \quad K_i = \frac{k_{-3}}{k_3}, \quad V_{max} = k_2 e_T$$

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:

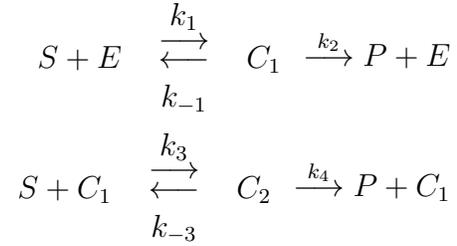
Durch Auswirkung auf V_{max} und Michaelis-Menten-Konstante kann zwischen kompetitiver und allosterischer Inhibition unterschieden werden.

6.3 Kooperativität

Oft:

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

Einfachstes Beispiel: Zwei identische, symmetrische Bindungsstellen:



Massenwirkungsgesetz und Quasi-Steady-State Approximation $dc_i/dt = 0$

$$\begin{aligned}
 c_1 &= \frac{K_2 e_T s}{K_1 K_2 + K_2 s + s^2} \\
 c_2 &= \frac{e_T s^2}{K_1 K_2 + K_2 s + s^2}
 \end{aligned}$$

mit

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

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

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

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

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 $k_1 k_3 = const$
- Entsprechend $K_1 \rightarrow \infty$, $K_2 \rightarrow 0$, $K_1 K_2 = const = K_m^2$

ergibt:

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

Nur k_4 in V_{max} , macht Sinn

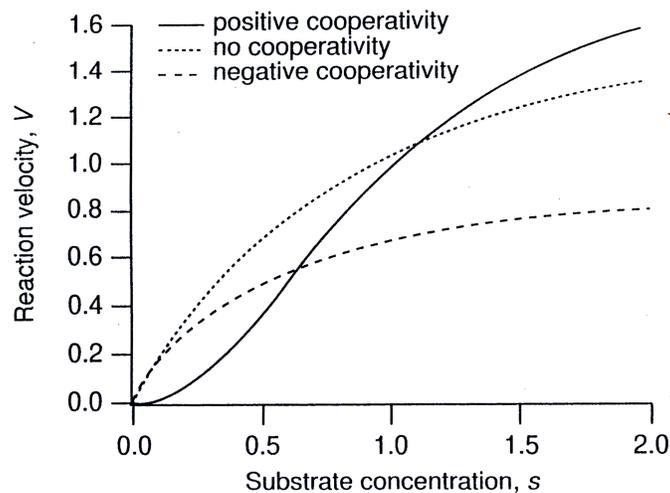


Abbildung 6.4: Positive & negative Kooperativität

Mit n Bindungsstellen mit

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

folgt

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

eine immer sigmoidalere Kurve.

- Führt zu Ultrasensitivität.
Wichtig zur Rauschunterdrückung
- Bei Fit an empirische Daten, wird n nicht unbedingt bedeutungssicher als Hill-Koeffizient der Kooperativität bezeichnet.
- Es gilt Hill-Koeffizient \leq Anzahl der Bindungsstellen

Detaillierte Modelle :

- Monod-Wyman-Changeux – Modell [89], siehe Blut-Kapitel. Schöner Review [21]
- Koshland-Nemethy-Filmer – Modell [75]

Das Ganze geht natürlich auch beliebig viel komplizierter :-)

6.4 Oszillationen

[119]

[29]

Zusammenfassung des Kapitels:

- Michaelis-Menten Kinetik ist wichtigste Abweichung vom Massen-Wirkungs Gesetz
- Inhibitorische Effekte sind differenzierbar durch Effekt auf V_{max} and K_m
- 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
- Historisch bedingt: Resultate in Partialdruck

7.1 Hämoglobin und Myoglobin

Löslichkeit im Blut von

- CO_2 : 3.3×10^{-5} Molar/mmHg
- O_2 : 1.4×10^{-6} Molar/mmHg

Faktor: 20

- CO_2 kann einfach im Blut gelöst transportiert werden
- O_2 muss transportiert werden

Sauerstofftransport:

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

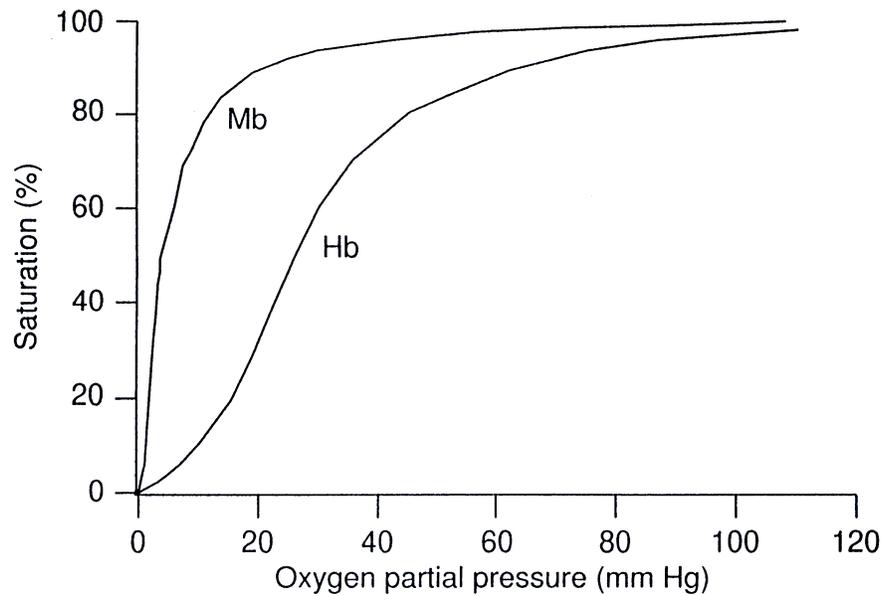


Abbildung 7.1: Sättigungskurven von Hämoglobin und Myoglobin

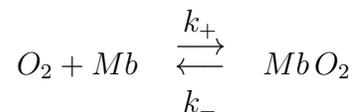
- Sauerstoffpartialdruck in der Lunge: 100 mm Hg.
 \Rightarrow Hämoglobin gesättigt
- Mittlere Sauerstoffpartialdruck im Gewebe (Muskel): 40 mm Hg
 \Rightarrow Sauerstoff geht von Hämoglobin zu Myoglobin
- Plötzlicher Bedarf an O_2 : Partialdruck auf, say, 20 mm Hg
 \Rightarrow Großer Übertrag von O_2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

Das macht Sinn !

Der Mechanismus:

Myoglobin:

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



- Massenwirkungsgesetz:

$$[\dot{O}]_2 = -k_+[Mb][O_2] + k_-[MbO_2]$$

- Im Gleichgewicht:

$$k_+[O_2][Mb] = k_-[MbO_2] \implies [MbO_2] = \frac{1}{K}[O_2][Mb]$$

- Anteil Y besetzter Mb – Bindungsstellen

Mit $K = k_-/k_+$

$$Y = \frac{[MbO_2]}{[Mb] + [MbO_2]} = \frac{[O_2]}{K + [O_2]}$$

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

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

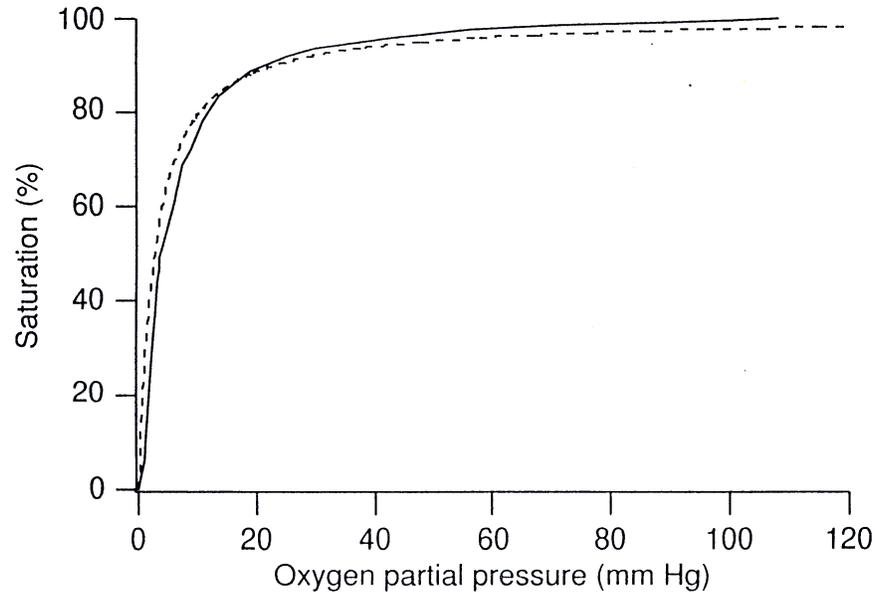


Abbildung 7.2: Vergleich Sättigungskurven Myoglobin gemessen vs. Modell

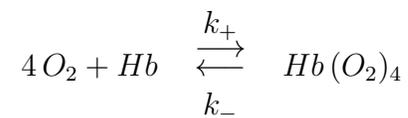
- Modell beschreibt die Daten
- $K = 2.6\sigma_{O_2}$ mm Hg leicht verwirrende, aber übliche Angabeart

Hämoglobin:

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

(i) Einfachstes Modell:

- Bindung auf "einen Schlag":



- Massenwirkungsgesetz:

$$[Hb] = -k_+[Hb][O_2]^4 + k_-[Hb(O_2)_4]$$

- Anteil Y besetzter Hb - Bindungsstellen

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

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

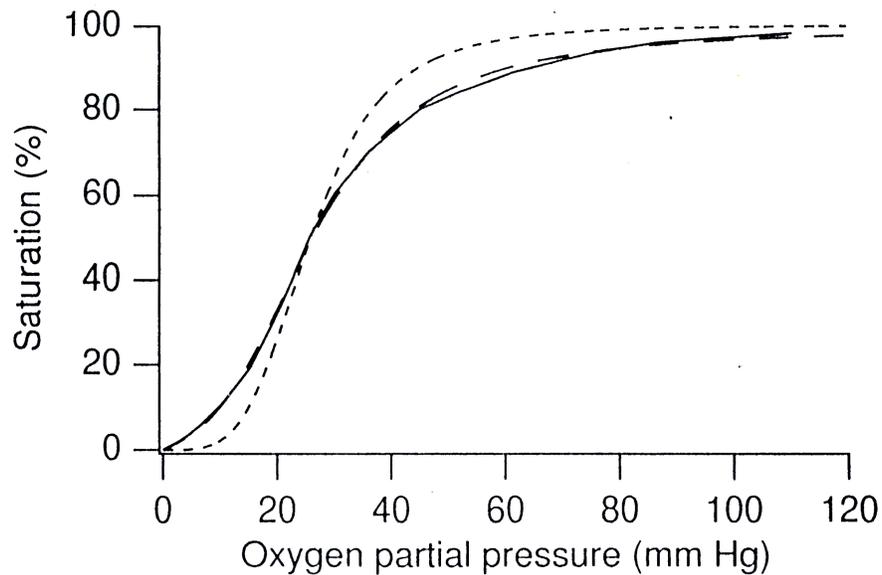


Abbildung 7.3: Vergleich Hämoglobin gemessen vs. "One Stroke", formales, detailliertes Modell

- Modell beschreibt die Daten nicht

(ii) Formales Modell

- Fitte formal:

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

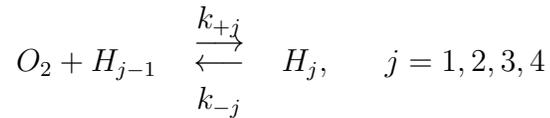
Erinnere : n Hill-Koeffizient

⇒ Mindestens drei Bindungsstellen

- Ergibt: $n = 2.5$ und $K = 26\sigma$ mm Hg
- Modell beschreibt die Daten, aber 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

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

- 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
- Macht Sinn: Sichert sicheren Transport von gestätigtem Hämoglobin im Blut und gewährleistet schnelle Freisetzung am Muskel wenn diese beginnt
- Beachte: Keine Kooperativität im strikten Sinne wie bei Enzymen
- Diese positive Kooperativität ist nicht komplett mechanistisch verstanden, aber mit Monod-Wyman-Changeux Modell gut beschrieben

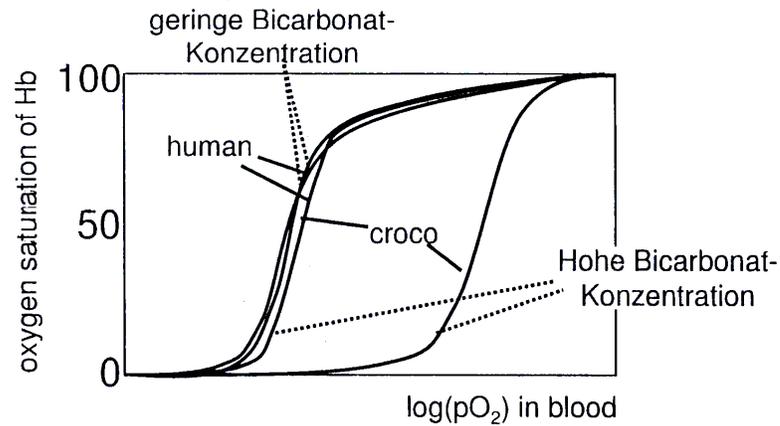
Mutter und Fötus haben unterschiedliches Hämoglobin

Das Krokodil [49]:

- 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

Transplanting a unique allosteric effect from crocodile into human haemoglobin

Hennakao et al. (1995) Nature 373



⇒ croco: conformation change due to allosteric binding of bicarbonate
oxygen binding affinity decreases

Abbildung 7.4: Crocohaemoglobin

- Es steht mehr O₂ zur Verfügung.

7.2 Facilitated Diffusion

Check with english version

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:

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

Erinnere Wärmeleitungsgleichung

- 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 :

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

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

- Ohm'sches Gesetz

stationäre Diffusion durch Wand :

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

Facilitated Diffusion

Das Phänomen:

- Myoglobin: Molekulargewicht 16890, $D = 4.4 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$
Sauerstoff: MW 32, $D = 1.2 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$
- Faktor: 30
- Fluß von O_2 im Muskel ist schneller in Anwesenheit von Myoglobin
- Auf ersten Blick: Counterintuitive

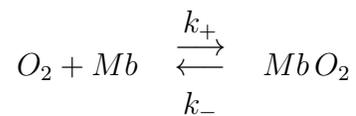
Das Modell:

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

$$\begin{aligned} \frac{\partial s}{\partial t} &= D_s \frac{\partial^2 s}{\partial x^2} - f \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= D_m \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} - f \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= D_c \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + f \end{aligned} \quad (37)$$

mit f Aufnahme rate von O_2 ins Mb .

- Wegen Massenwirkungsgesetz für



folgt:

$$f = -k_- c + k_+ s m$$

- Randbedingungen:

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

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

- Wegen $m + c = m_T$ kann auf Gl. (37) verzichtet werden.
- Myoglobin im Überschuß

Analyse

- Stationärer Zustand:

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

Integration bezüglich x :

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

Integrationskonstante J : Sauerstoff-fluß, noch unbekannt

Noch eine Integration:

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

\Longrightarrow Quasi-Steady-State Näherung für Komplexbildung

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

Eingesetzt:

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

mit

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

- 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.: [62], Review [142]

Zusammenfassung des Kapitels:

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

Teil II

... zur Systembiologie

8 Einleitung

Literatur:

- H. Kitano: Foundations of Systems Biology, 2001 [71]
- Für biochemisches Grundwissen: H. Rehm, F. Hammar: Biochemie light, 2001 [104]
- Für Kontrolltheorie: K. Zhou and J.C. Doyle and K. Glover, Robust and optimal control, 1996 [147]

- Für Metabolism:
 - R. Heinrich, S. Schuster: The Regulation of Cellular Systems, 1996 [48]
 - D. Fell: Understanding the Control of Metabolism, 1997 [31]
- E.O. Voit: Computational Analysis of Biochemical Systems, 2000 [136]
- C.P. Fall et al.: Computational Cell Biology, 2002 [29]
- E. Klipp et al.: Systems Biology in Practice [73]
- 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 [129]
- J. Paulsson, J. Elf: Stochastic Modeling in Systems Modeling in Cellular Biology [96]

System Biologie allgemein

Grundlagenforschung:

- 2001: Erstes humane Genom sequenziert, 10 Jahre, 3 Mrd. \$, heute: 1 Woche, 1000 \$
- Sequenziertes Genom (ca. 24.000 Gene) erklärt nicht (Dys)Funktion
- Funktion wird durch Regulation bestimmt
- Regulation = Wechselwirkung & Dynamik
- Funktion: Eigenschaft eines dynamischen Netzwerkes von Proteinen
- Nicht per Intuition zu verstehen
- "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 ?
 - Teilen ?
 - Sterben (Apoptose) ?
- und das in einem noisy environment ?

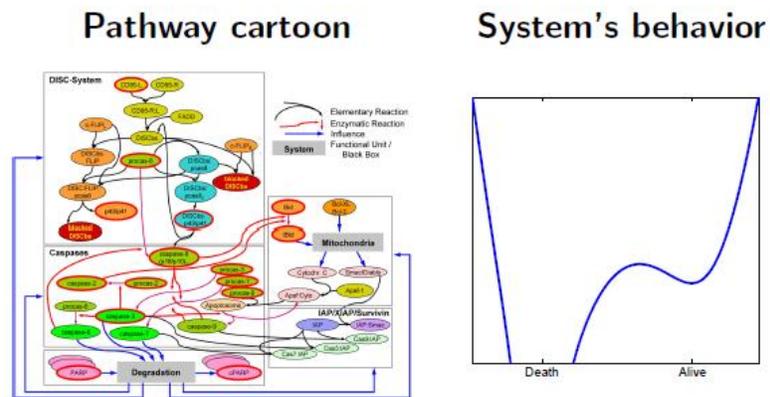


Abbildung 8.1: Apoptosis, threshold behavior, one-way bistable

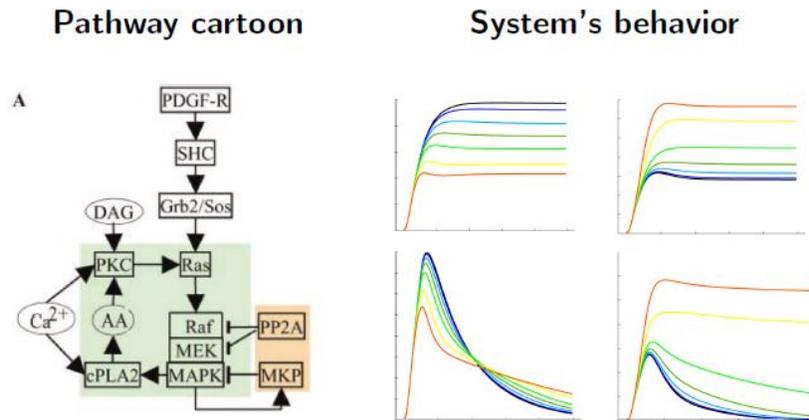


Abbildung 8.2: MAP kinase, parameters & time scales important

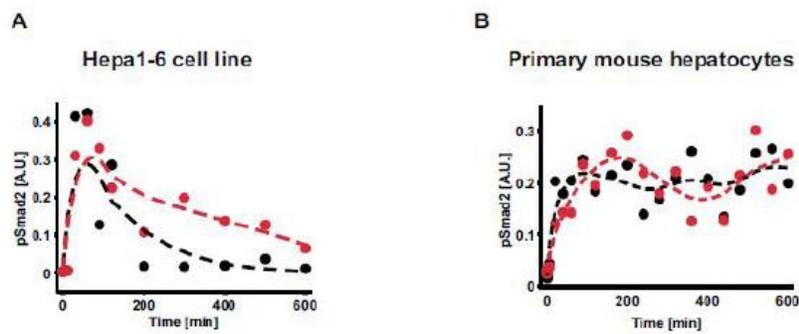


Abbildung 8.3: Same pathway different behavior, biological example

Medizin (angewandte Biologie):

- Wirkstofffindung wird immer teuer und ineffizienter
- 10 Jahre, 1 Mrd. € / \$
- Mathematisches & mechanistisches 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 verstehen [72, 125, 127] Phenotypische Stabilität unter Störungen
 - der Umgebung
 - intrinsische stochastische Effekte
 - extrinsische stochastische Effekte
- Medizinische Eingriffe rational machen

Drei wichtige Themenbereiche der Zell/System Biologie:

- Metabolismus (Stoffwechsel)
 - Stoffflüsse
 - Globale Erhaltungsgrößen
 - Stationärer Zustand ist interessant

– Transiente Zustände

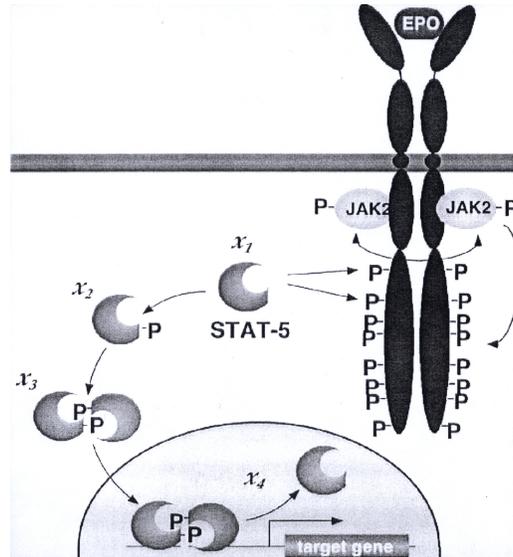
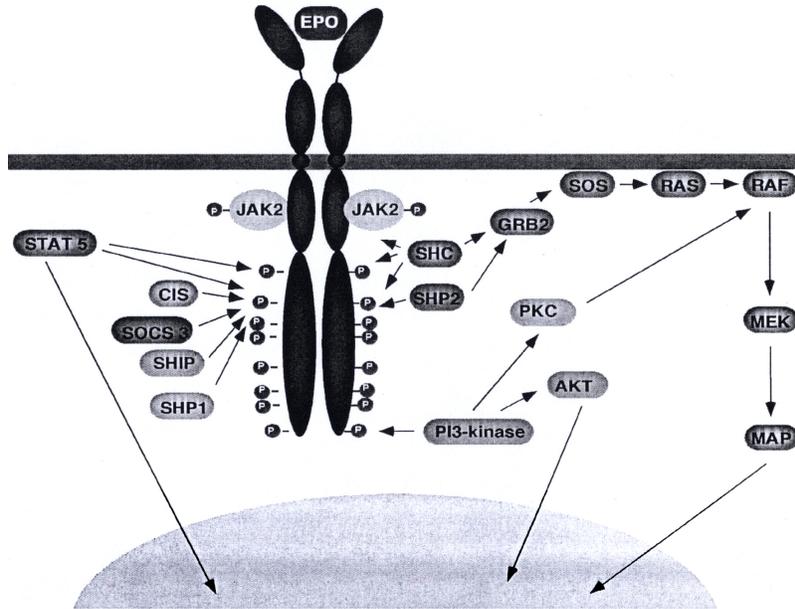


Abbildung 8.5

- Genregulation

- Keine Erhaltungsgrößen
- Alles ist transient

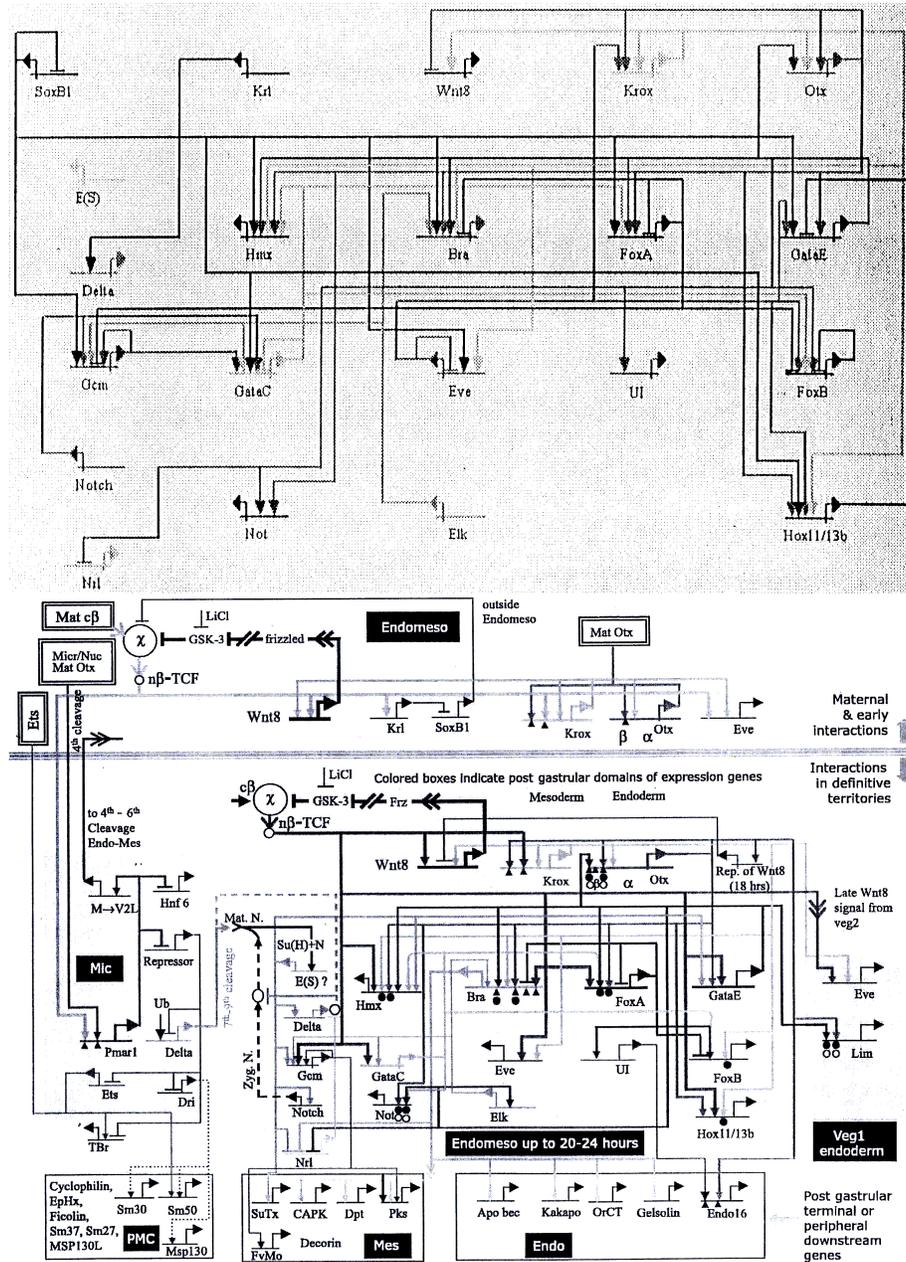


Abbildung 8.6

In vivo hängen sie natürlich zusammen, aber agieren typischer Weise auf verschiedenen Zeitskalen

Zwei Stossrichtungen:

- Allgemeine Prinzipien verstehen
 - Robustheit
 - Qualitativ vs. quantitativ
 - * Ist Struktur der Netzwerke zentral ? [139]
 - * oder aber konkrete Parameter ? [45, 72]
- Konkrete Modelle konkreter Netzwerke [128, 8, 78]

Zu früh geboren

- Norbert Wiener (1894-1964)
Cybernetics, or Control and Communication in the Animal and the Machine, 1948 [141]
- Ludwig von Bertalanffy (1901-1972)
Zu einer allgemeinen Systemlehre, *Biologia Generalis*. 1948 [138]
- Fürs Gemüt: Lessons from the past [140]

Kritische Würdigung, á la Gespräch mit Hassenstein

8.1 Ein bißchen Zellbiologie, Biochemie, Molekularbiologie

Best Book: [104]

Das zentrale Dogma der Molekularbiologie:

- DNA besteht aus vier Nukleotidbasen (A, C, G, T)
RNA besteht aus vier Nukleotidbasen (A, C, G, U)
Protein besteht aus 21 Aminosäuren
Drei Nukleotidbasen kodieren für eine Aminosäure

- Zentrales Dogma: DNA macht RNA, RNA macht Protein
- Von DNA zu RNA: Transkription
- Von RNA zu Protein: Translation
- Von DNA zu Protein: Expression
- Heute: Alles viel komplizierter

Biologie:

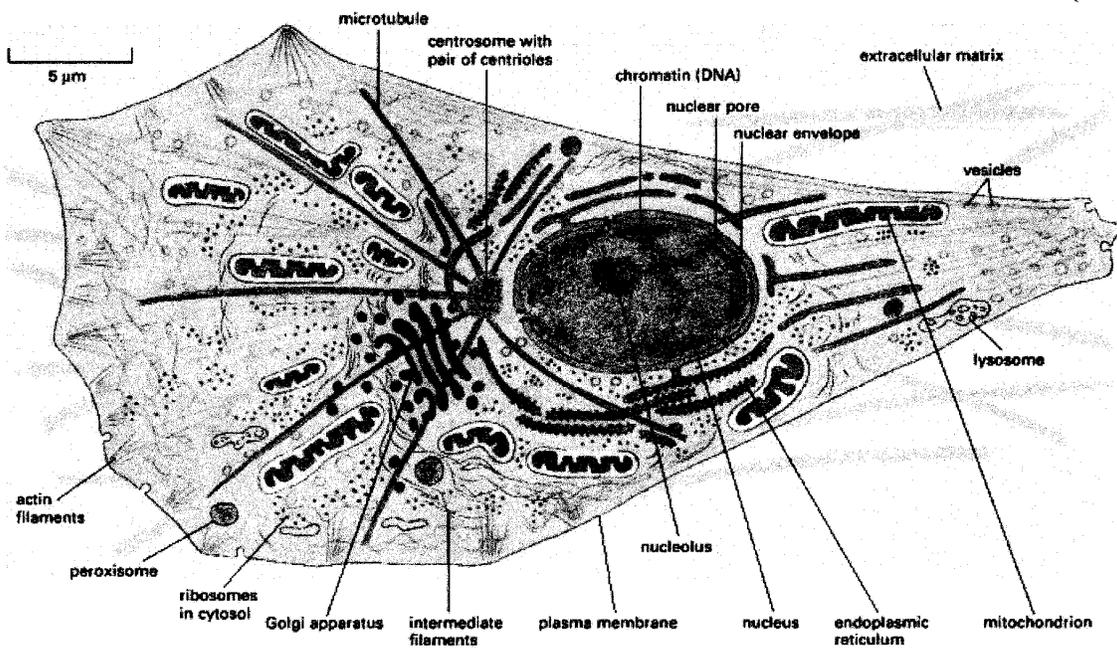


Abbildung 8.7: Zelle, Grundeinheit alles Lebens

- Prokaryoten & Eukaryoten
- Mitochondrien, Ribosomen, Golgi-Apparat, endoplasmatisches Retikulum
- Schema Signaltransduktion, Phosphorylierung
- Gene, ORFs, Promotor
- Metabolismus: ATP, Aminosäuren

- Genregulation: Transkriptionsfaktoren

Experimentelle Methoden:

- Southern blot: DNA Erkennung
- Northern blot: RNA Erkennung
- Western blot: Protein Erkennung
- DNA Chips, deep sequencing
- Mikroskopie
 - Green Fluorescent Protein
 - FRAP Fluorescence Recovery after Photobleaching
 - FRET Förster/fluorescence resonance energy transfer
 - FLIM Fluorescence-lifetime imaging microscopy
- Massenspektroskopie
 - Hoch sensitive Messung von Proteinen und Metaboliten

Zentral: Nie von fremden Wörtern und Abkürzungen verwirren lassen

9 Metabolismus

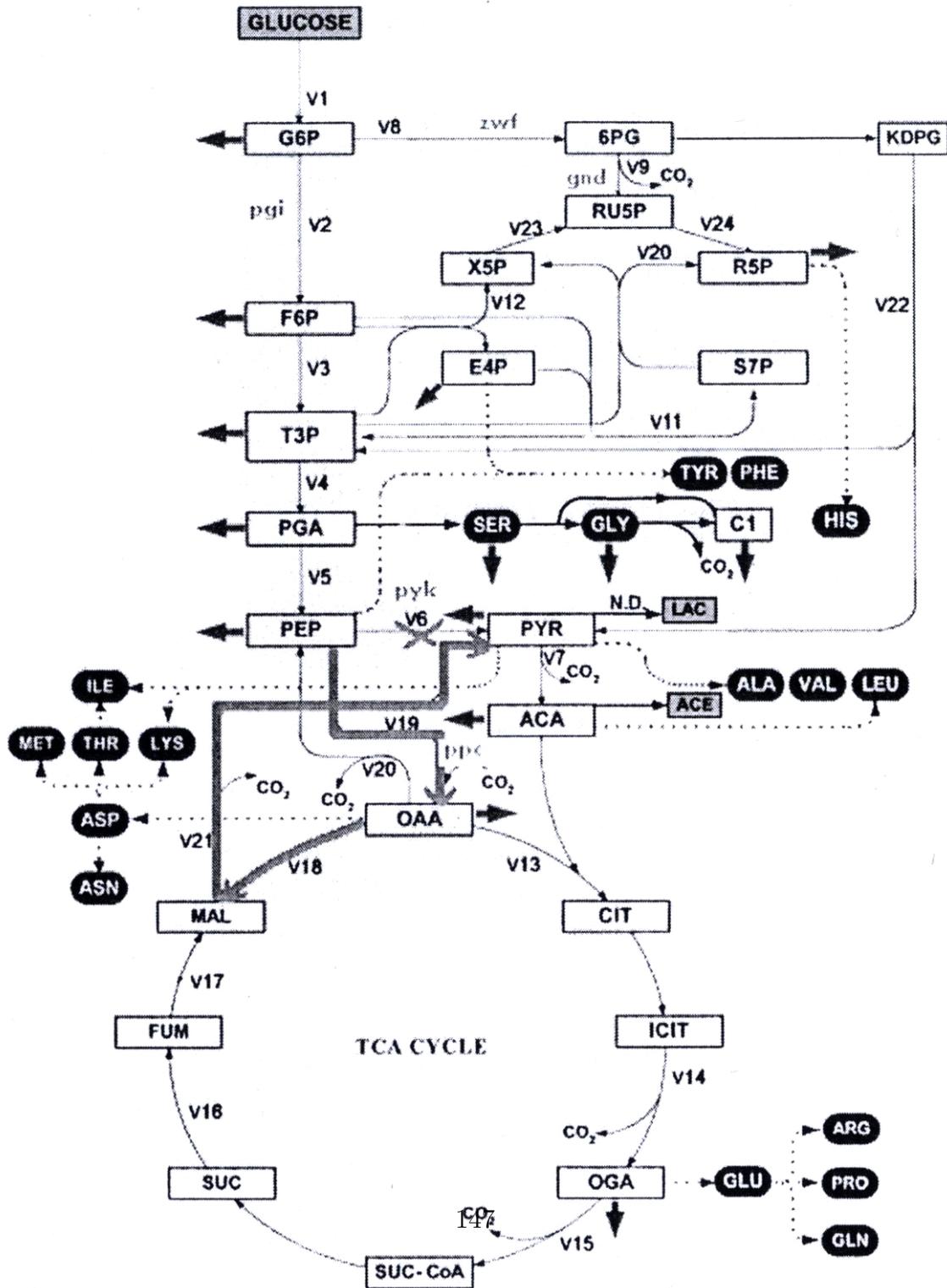


Abbildung 9.1: Beispiel für metabolisches Netzwerk

- Alle Reaktionsschritte sind enzymvermittelt
 \implies Metabolische Netzwerke sind durch involvierte Enzyme definiert
- Enzyme durch Gene gegeben
- Sind alle exprimierten Gene bekannt, ist Struktur des metabolischen Netzwerk bekannt

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 [48]
- 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 ?

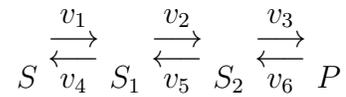
Nomenklatur

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

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

$v(S, p)$ kann auch negativ sein

- Stöchiometrische Matrix N



$$\dot{S}_1 = v_1 - v_2 - v_4 + v_5, \quad \dot{S}_2 = v_2 - v_3 - v_5 + v_6$$

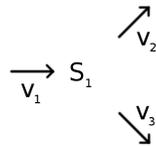
$$N = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & -1 & 1 \end{pmatrix}$$

Legt Topologie fest

Variationen darüber:

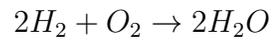
- Verzweigtes System:

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



Verzweigtes System

- Wasser



$$N = (2 \ 1)$$

- 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

$$\dot{S} = N v$$

Wichtig:

- Nichtlinear in S & p
- aber linear in v

Im folgenden immer: betrachte System im stationären Zustand:

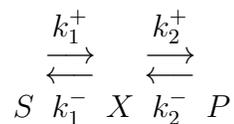
$$N v = 0$$

Das macht für Metabolismus Sinn: Stationärer Fluß durch das System²:

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

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:

$$\dot{X} = v_1 - v_2, \quad N = (1 \quad -1)$$

Stationärer Zustand:

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

²Macht absolut keinen Sinn für Signalling und Genregulation

- Aus $v_1 = v_2$ folgt

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

und

$$J = v_1 = v_2 = k_1^+ S - k_1^- \frac{k_1^+ S + k_2^- P}{k_1^- + k_2^+} = \frac{k_1^+ k_2^+ S - k_1^- k_2^- P}{k_1^- + k_2^+} \quad (38)$$

- Fluß in Abhängigkeit von Input & Output (und Parametern)
- Das werden wir weiter unten verallgemeinern, see Gl. (39)

- $J = 0$ für

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

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

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:

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

- (Relative) Konzentrationskontrollkoeffizienten:

Analog:

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

- 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

$$\frac{\partial v}{\partial S} = \frac{v_{max}(K_m + S) - v_{max}S}{(K_m + S)^2} = \frac{v_{max}K_m}{(K_m + S)^2}$$

$$\epsilon_i^k = \frac{\partial \ln v_k}{\partial \ln S_i} = \frac{S}{v} \frac{\partial v}{\partial S} = \frac{K_m}{K_m + S}$$

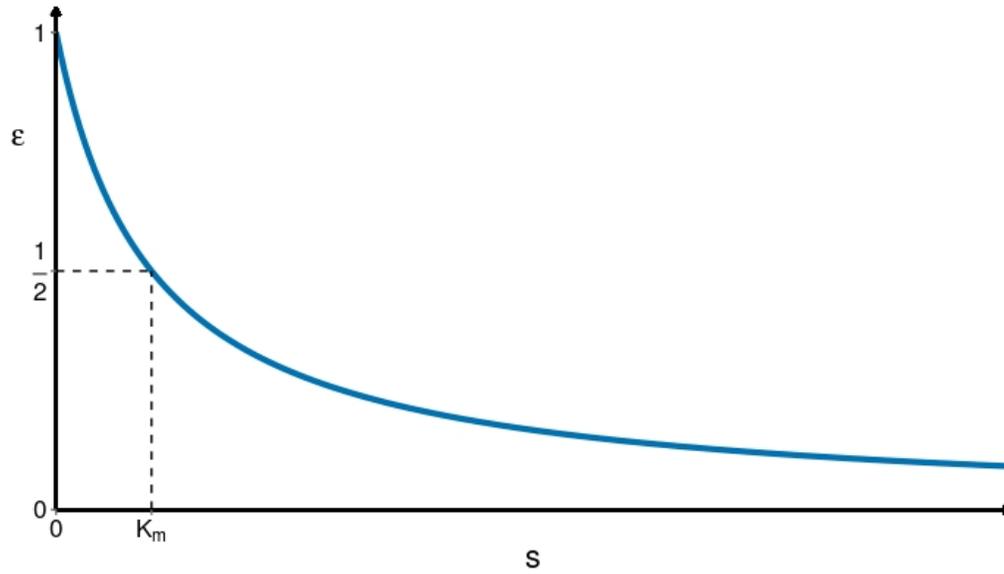


Abbildung 9.2

- π_m

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

Klar, weil linear

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

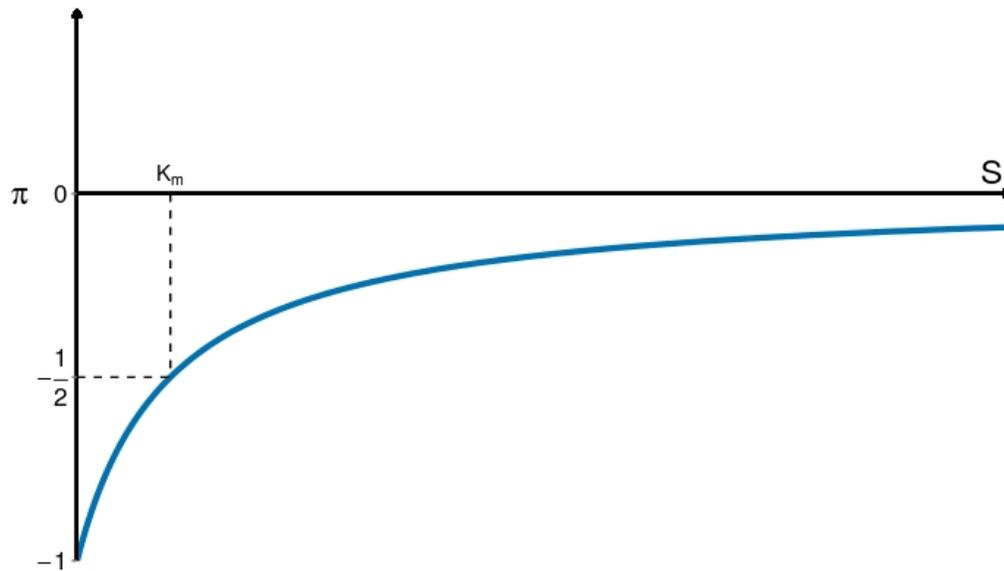


Abbildung 9.3

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:

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

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.

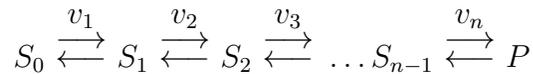
Analog Konnektivitäts-Theoreme:

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

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. (38)

$$J = \frac{S_0 \prod_{j=1}^n q_j - P}{\sum_{j=1}^n \frac{1}{k_{+j}} \prod_{m=j}^n q_m} \quad (39)$$

- 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:

$$C_i^J = \frac{\frac{1}{k_{+i}} \prod_{j=i}^n q_j}{\sum_{j=1}^n \frac{1}{k_{+j}} \prod_{m=j}^n q_m} \quad (40)$$

- 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. (40) wird

$$C_i^J = \frac{\tau_i(1 + q_i) \prod_{j=i+1}^n q_j}{\sum_{j=1}^n \tau_j(1 + q_j) \prod_{m=j+1}^n q_m} \quad (41)$$

- 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. (41) 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

$$J \rightarrow \text{Max.}$$

- Aber begrenzte Enzymmenge

Nebenbedingung der Optimierung:

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

- 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 [98]

9.2 Elementarmodenanalyse

Urpaper [115], Überblick [113]

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:

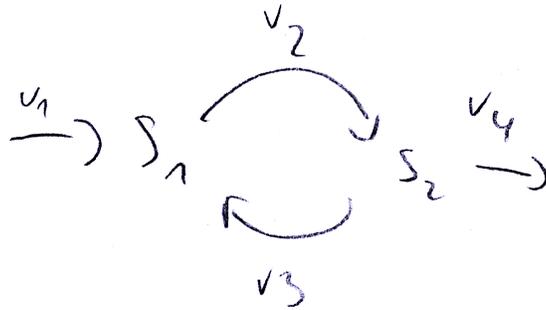


Abbildung 9.4

-

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

Mögliches K

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

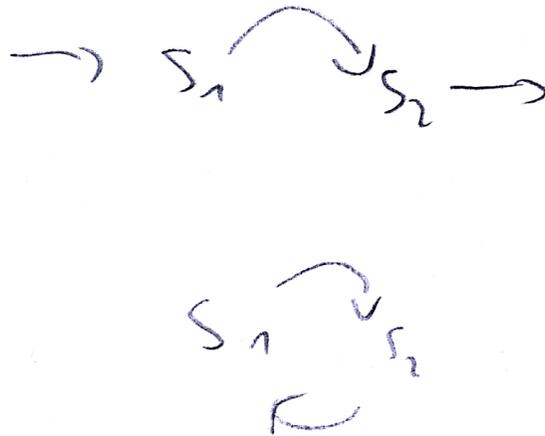


Abbildung 9.5

- 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

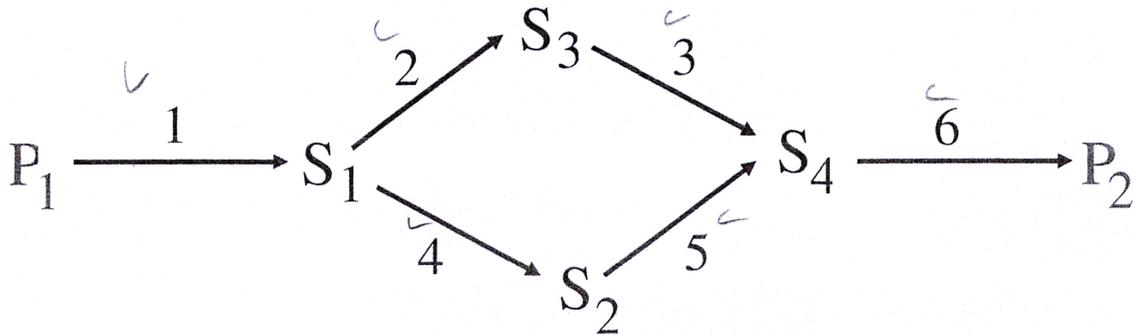


Abbildung 9.6

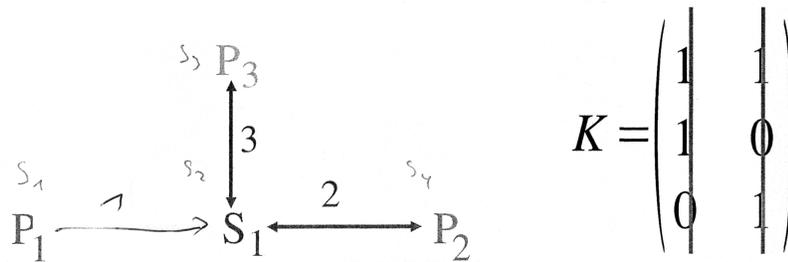
$$N = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}$$

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

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



After knock-out of enzyme 1, the route $\{-2, 3\}$ remains!

Abbildung 9.7

Darum Elementarmoden-Analyse [112, 114, 116]

Definition Elementarmode v^*

- $Nv^* = 0$
- v^* erfüllt Vorzeichenbedingung irreversibler Reaktionen $v_{irr} > 0$
- 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'

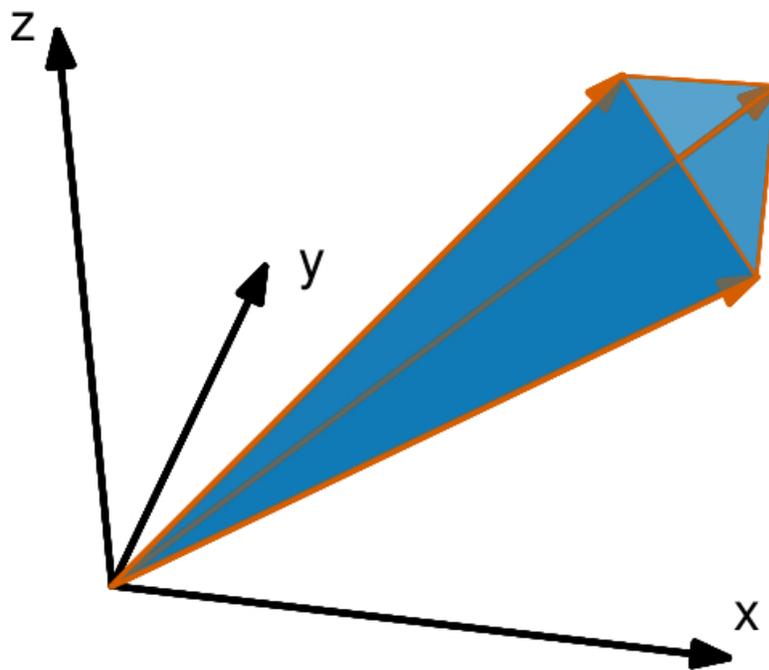


Abbildung 9.8: Achsen Reaktionsraten der Enzyme

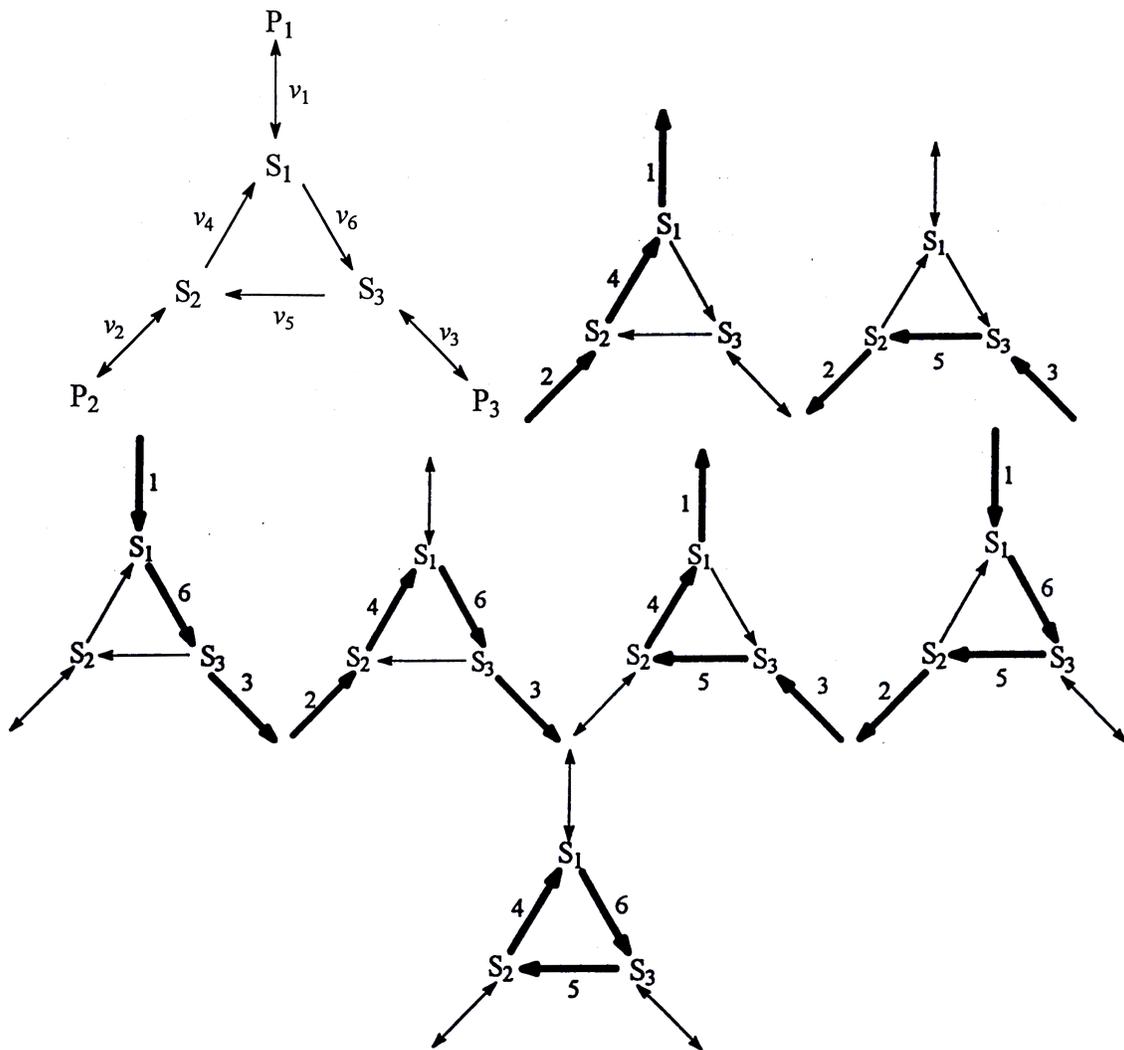


Abbildung 9.9: Beispiel Elementarmoden

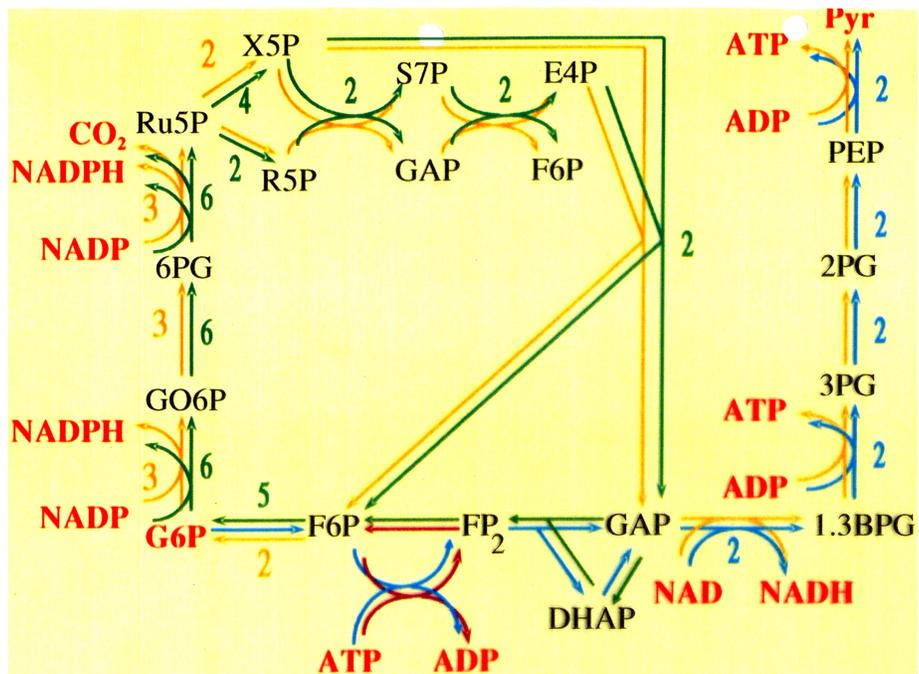


Abbildung 9.10: Beispiel Elementarmoden

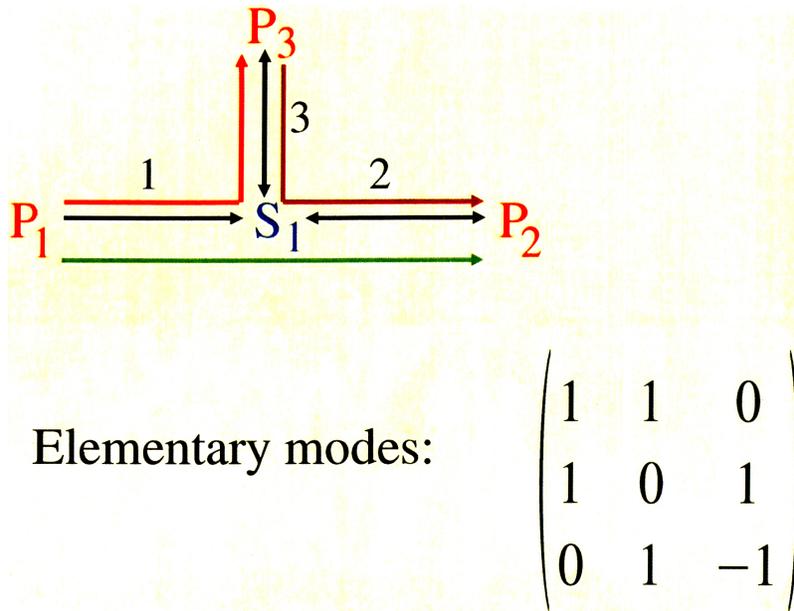


Abbildung 9.11: beschreiben knock-outs richtig

- Beschreiben knock-outs richtig

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
- Verwandertes I gibt Elementarmoden

Anwendung [113]

- Metabolische Netze sind keine Graphen, sondern Hypergraphen
- Warum wir kein Zucker aus Fett machen können

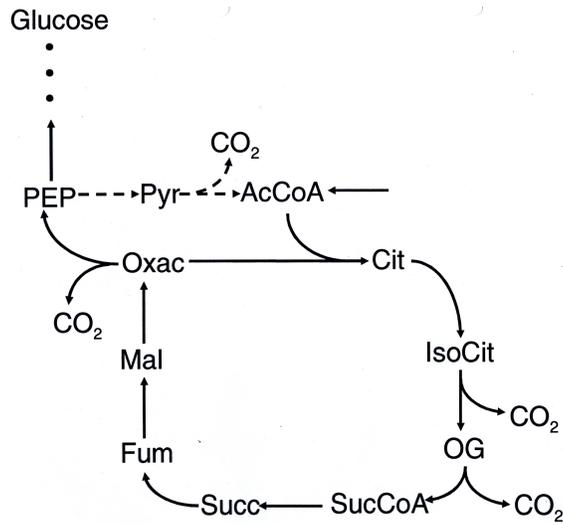


Abbildung 9.12: Human

- Es gibt Reaktionskette von AcCoA, diese ist aber nicht realisierbar
- Es gibt nur eine Elementarmode

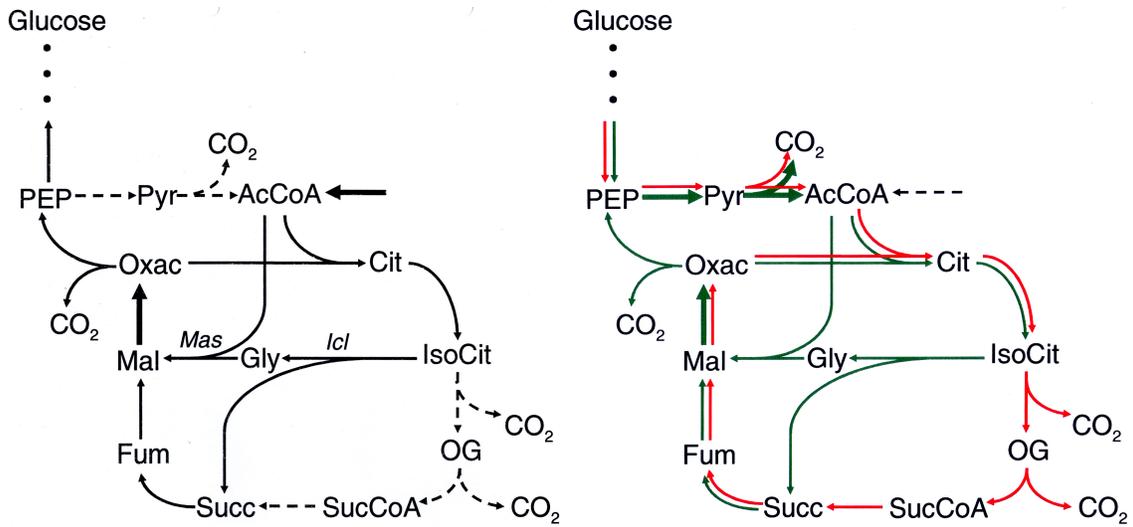


Abbildung 9.13: Pflanzen

- 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 [126]
- Anwendung auf Optimierung von Pathways: [117]

To do: Westerhoff paper compartmentierung und turbo, control theory

10 Signaltransduktion

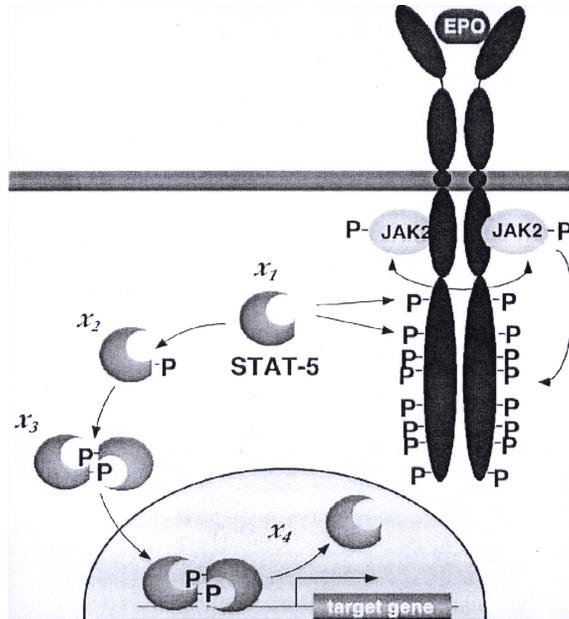
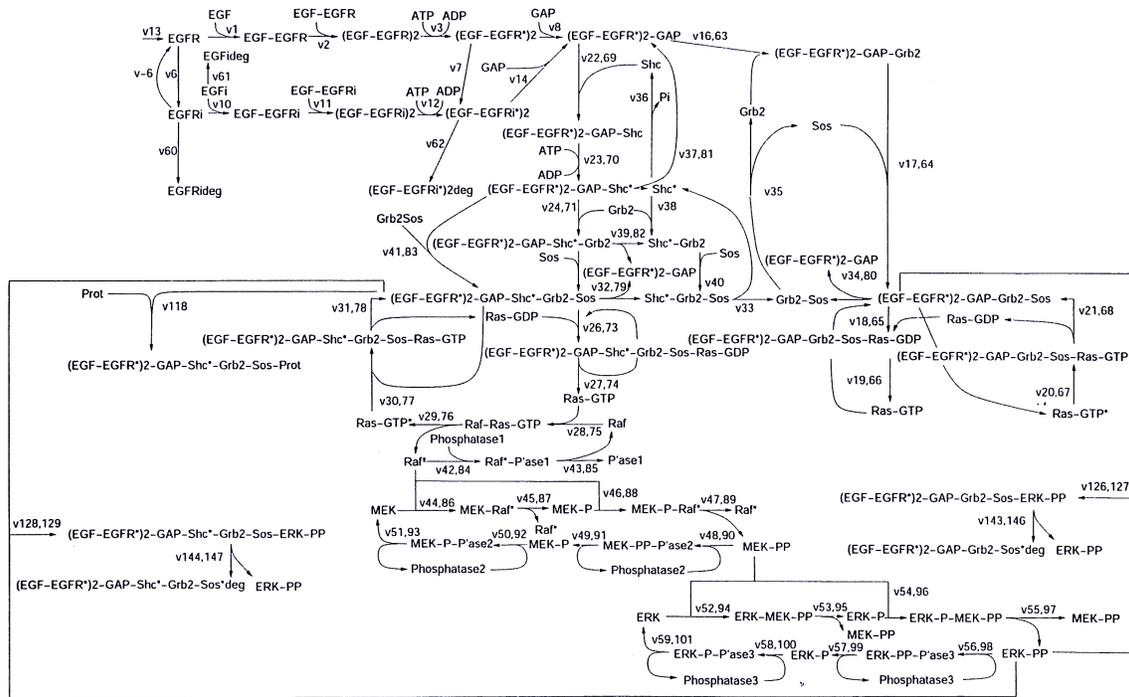


Abbildung 10.1: Schoeberl, JAK/STAT

10.1 Module

10.1.1 Feedback-Loops

Negative Feedback-Loops

TO DO PID-controler, I: Gedaechnis, D: vorausschauend

- P: propotional. Considers current deviation
- I: integral. Forms a memory of past deviations
- D. differential: Looks at rate of change, predicts future behavior

Literatur:

- Review "Feedback for physicists: a tutorial essay on control" [7]
- Schöner Überblick: "Sniffers, buzzers ..." [132]

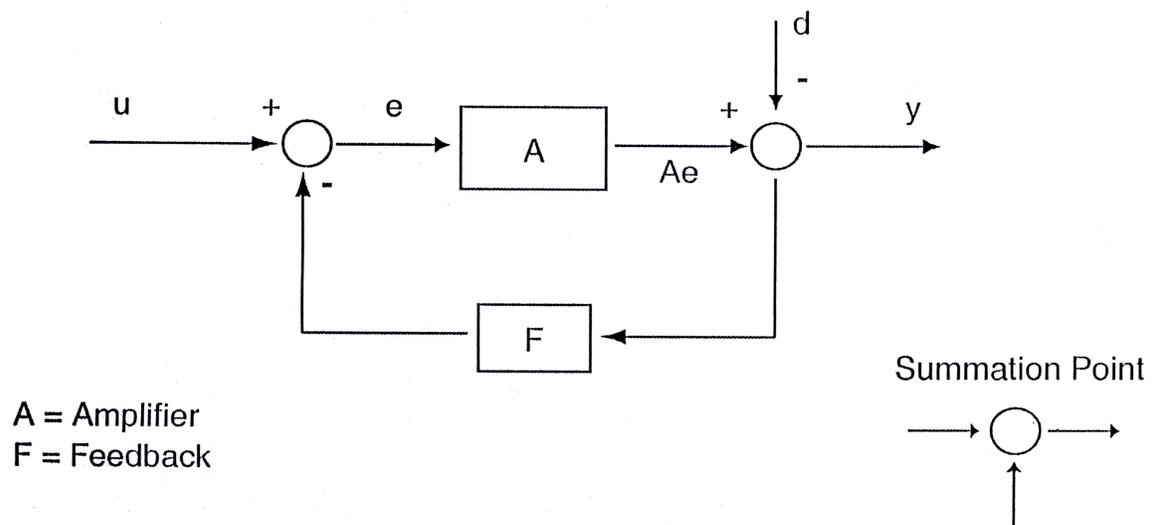


Abbildung 10.2: Sauro-paper [109]

System beschrieben durch:

$$y = Ae$$
$$e = u - Fy$$

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

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

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 !

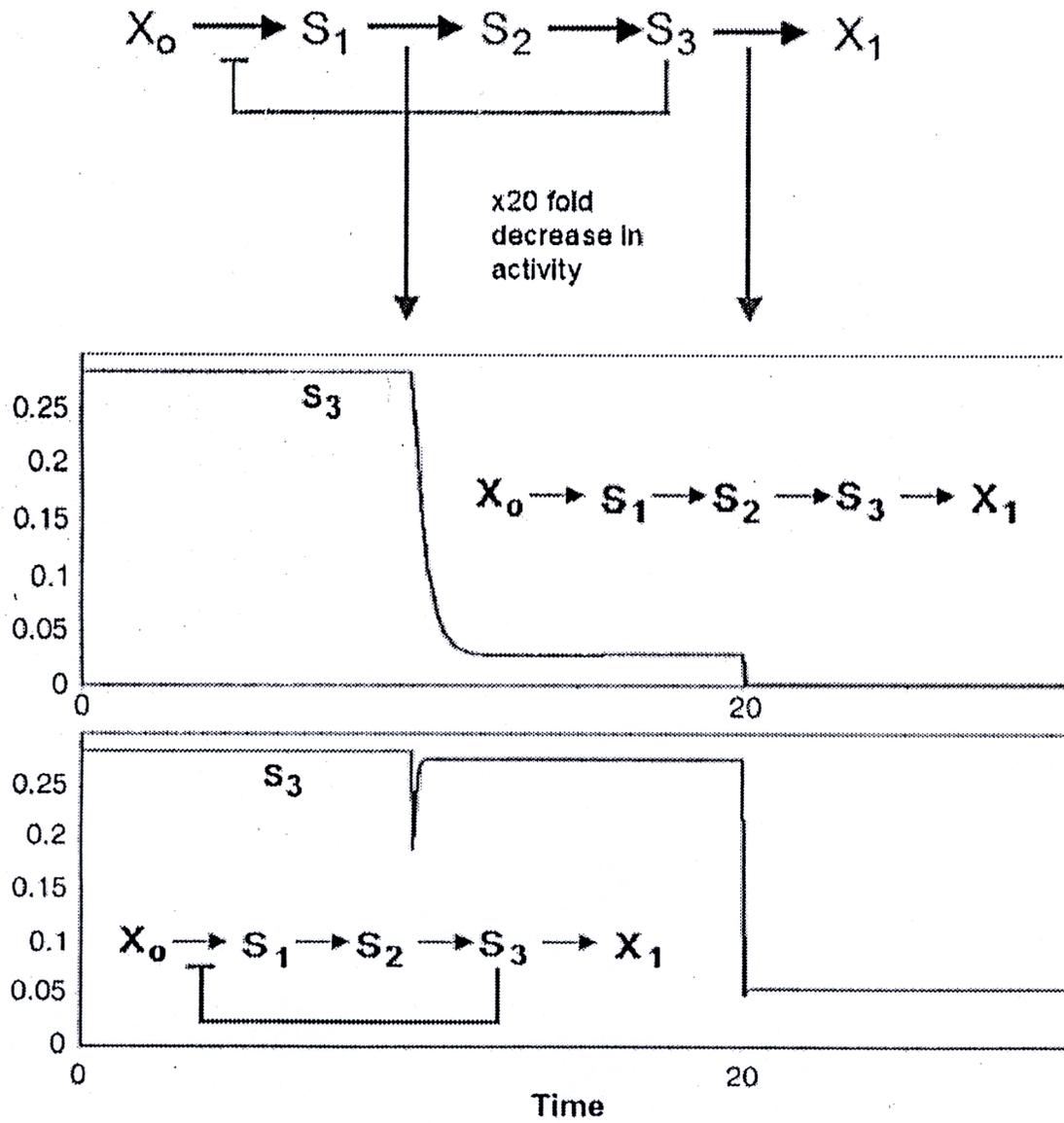


Abbildung 10.3: SAURO-paper

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:

$$\dot{x} = -ax - by$$

$$\dot{y} = cx - dy$$

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

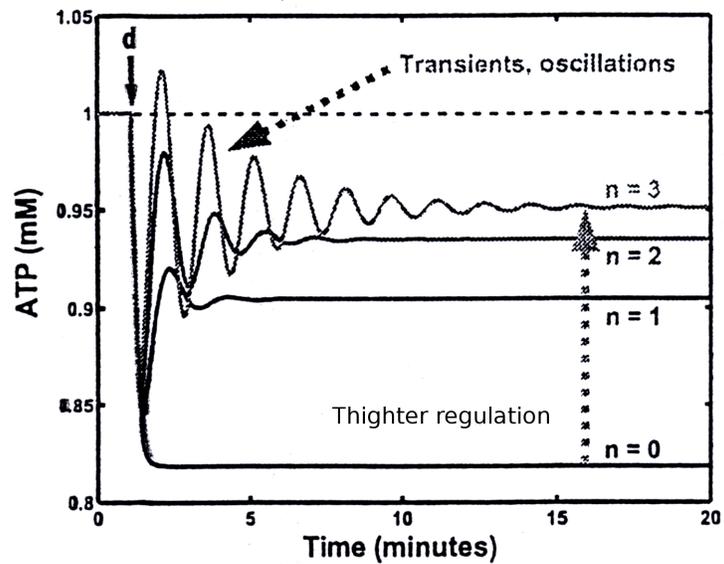
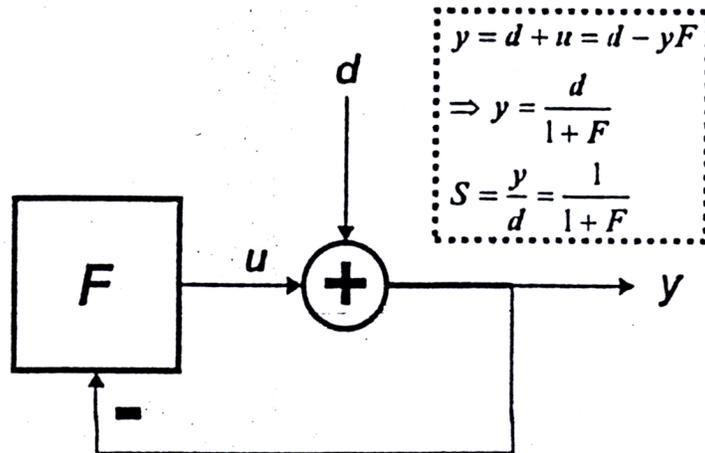
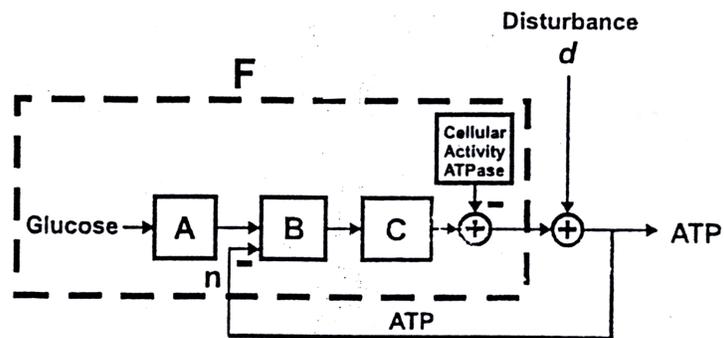


Abbildung 10.4: Tau-Mu

- Bei Tragflügeln kann das katastrophal sein.

Integral negative feedback

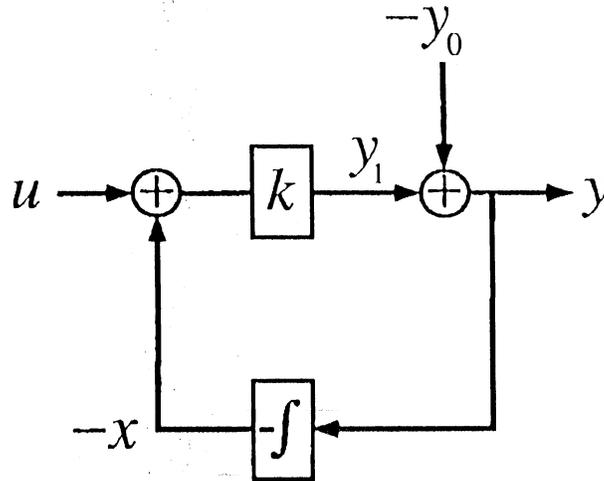


Abbildung 10.5: [146]

- 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: [132, 34, 33, 144]. Gute Übung: [144]

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

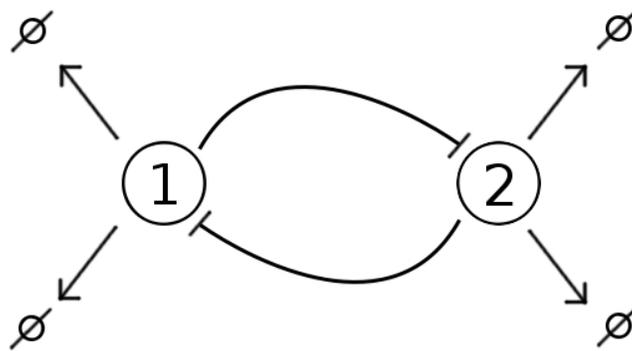


Abbildung 10.6: Beispiel: 2 sich gegenseitig hemmende Prozesse

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

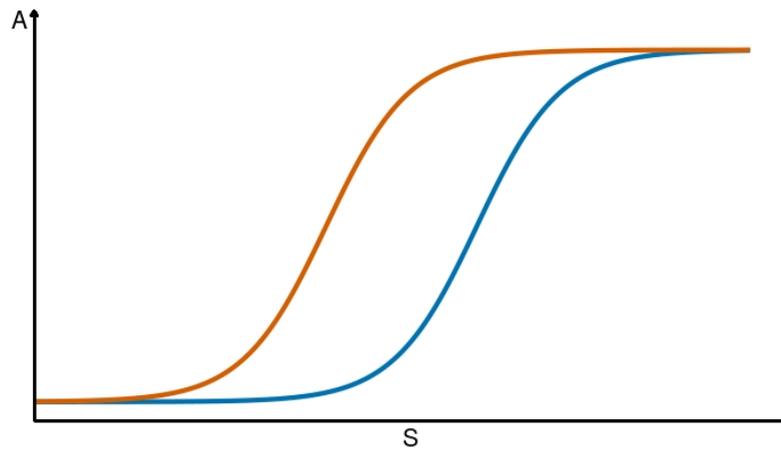


Abbildung 10.7

Anderes Beispiel ausführlich in der Übung

Beachte:

Bistabiles Verhalten mit negativem Feed-back gibt Relaxation Oscillations

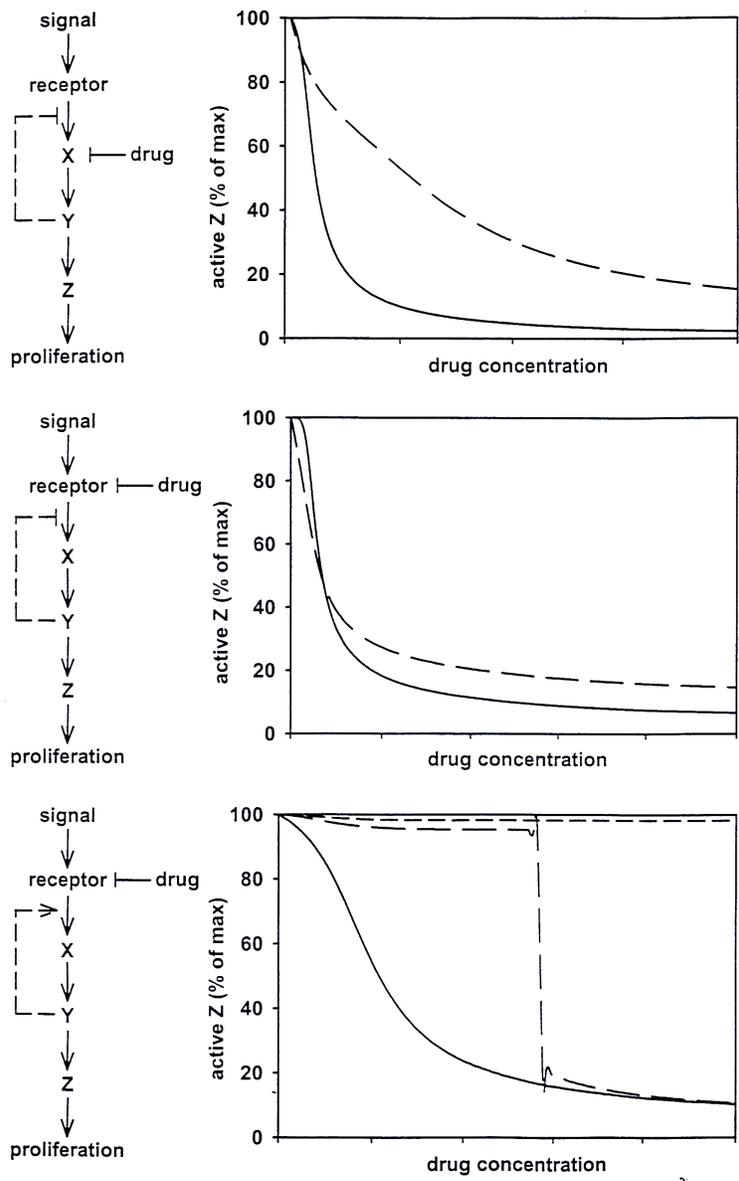


Abbildung 10.8: Hoenberg-Diss, dashed lines if feedback is active

Medizinische Bedeutung:

- 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 [122]

Siehe auch [15]

10.1.2 Feed-forward Loops

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

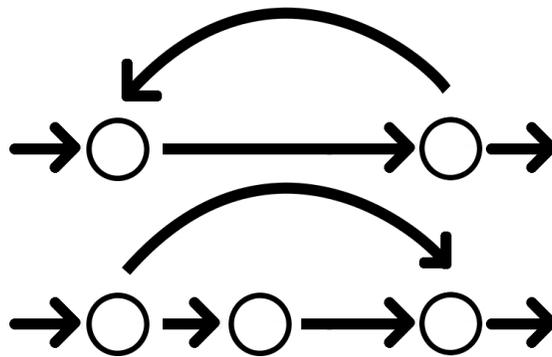
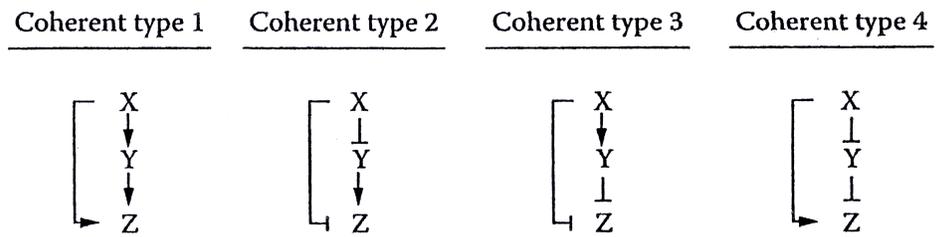


Abbildung 10.9: Feed-back und Feed-forward Loop

Unterscheidung: Kohärente und inkohärente Feed-forward Loops

Coherent FFL



Incoherent FFL

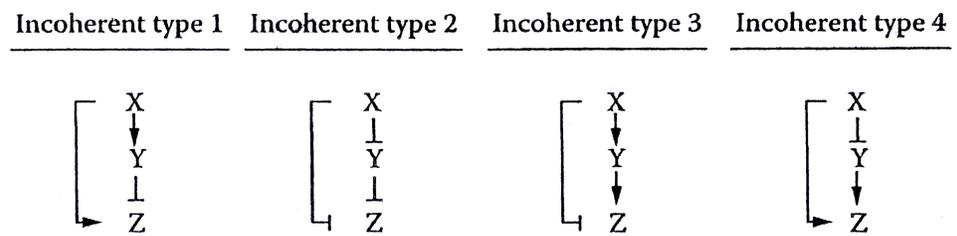


Abbildung 10.10: Alon 4.3

Kohärente Feed-forward Loops

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

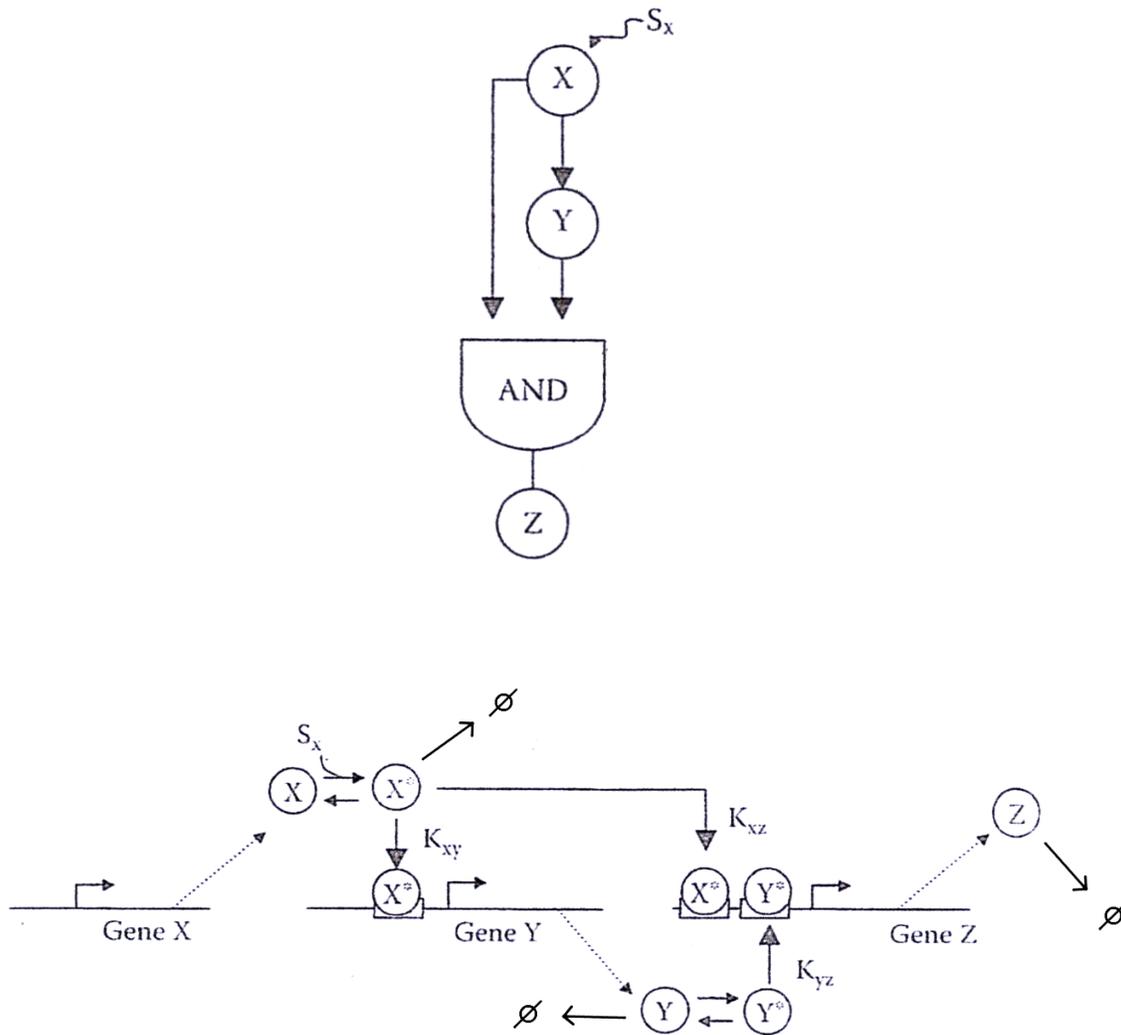


Abbildung 10.11: Alon 4.5, 4.6 ohne S_y

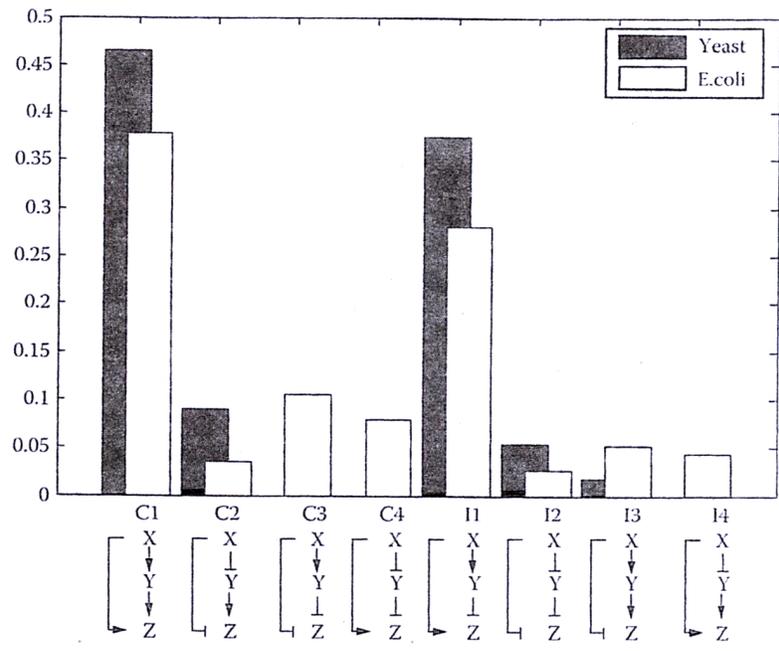


Abbildung 10.12: Alon 4.4

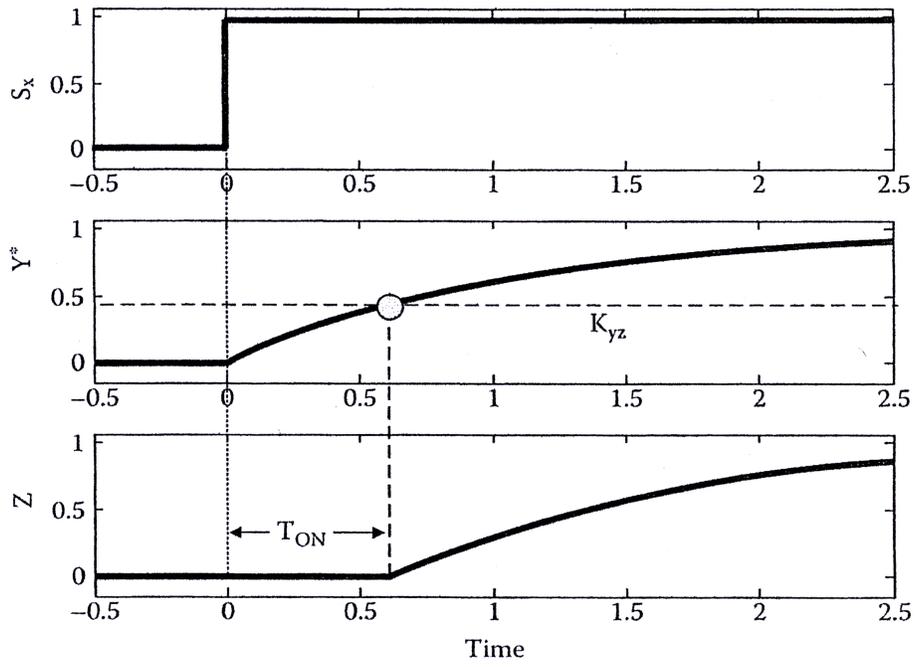


Abbildung 10.13: Alon 4.7

Verzögerung bei Aktivierung

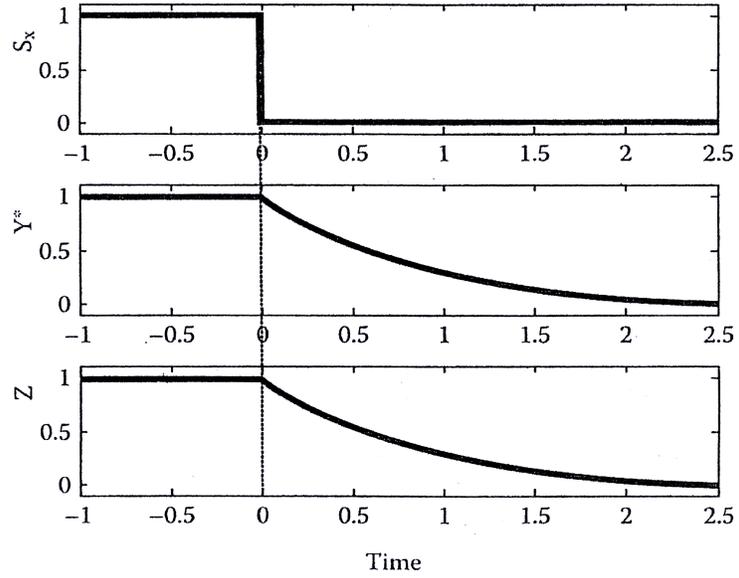


Abbildung 10.14: Alon 4.8b

Keine Verzögerung bei Deaktivierung

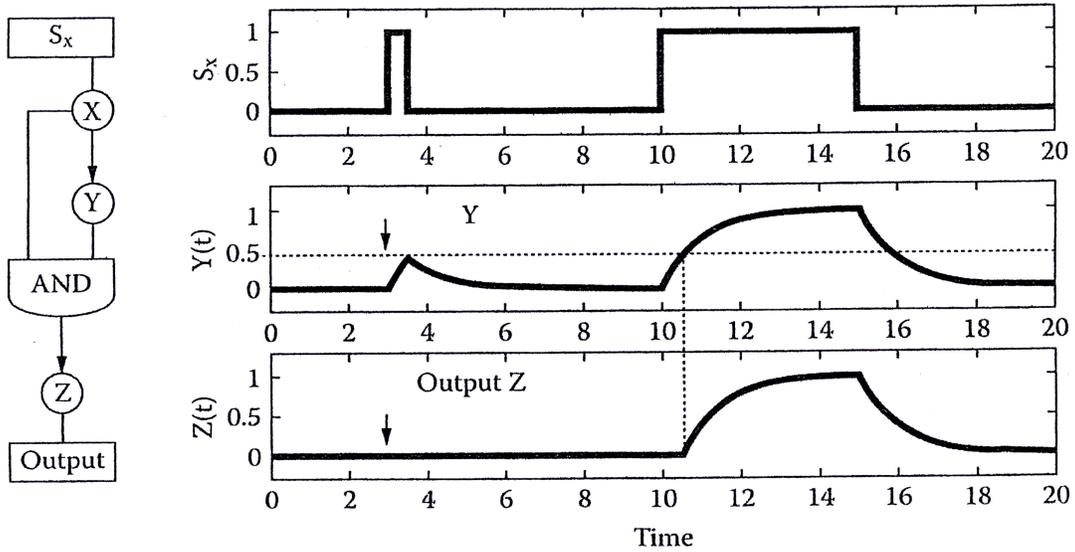


Abbildung 10.15: Alon 4.8c

Vorzeichenabhängiges Verzögerungselement, Fahrstuhltür-Effekt

Robust gegen Fluktuationen im inaktiven Zustand

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

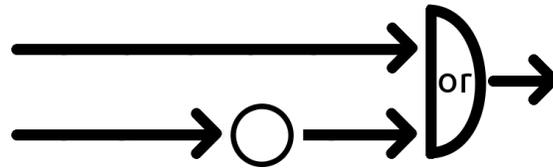


Abbildung 10.16

Robust gegen Fluktuationen im aktiven Zustand

Inkohärente Feed-forward Loops

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

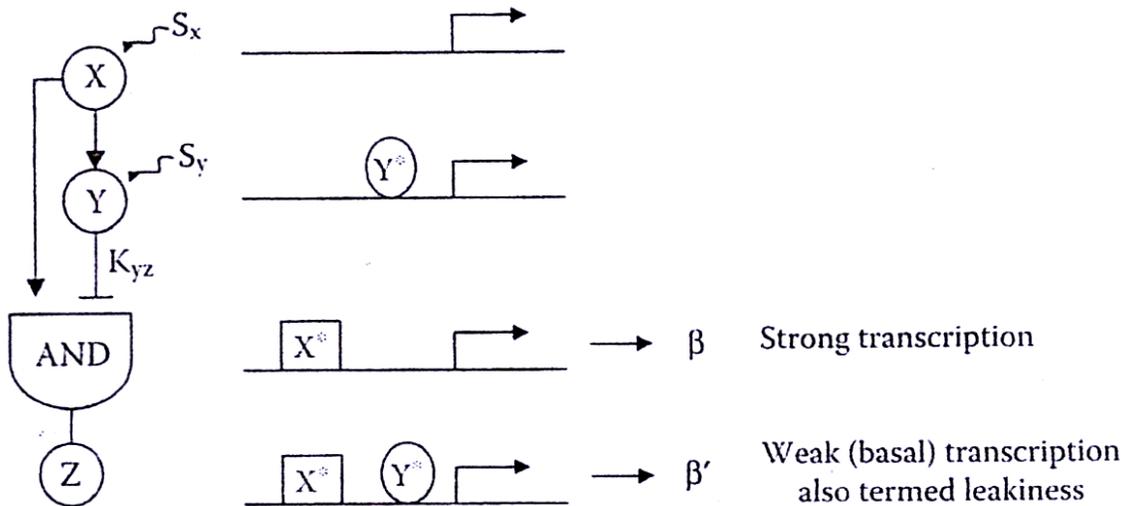


Abbildung 10.17: Alon 4.11a ohne S_y

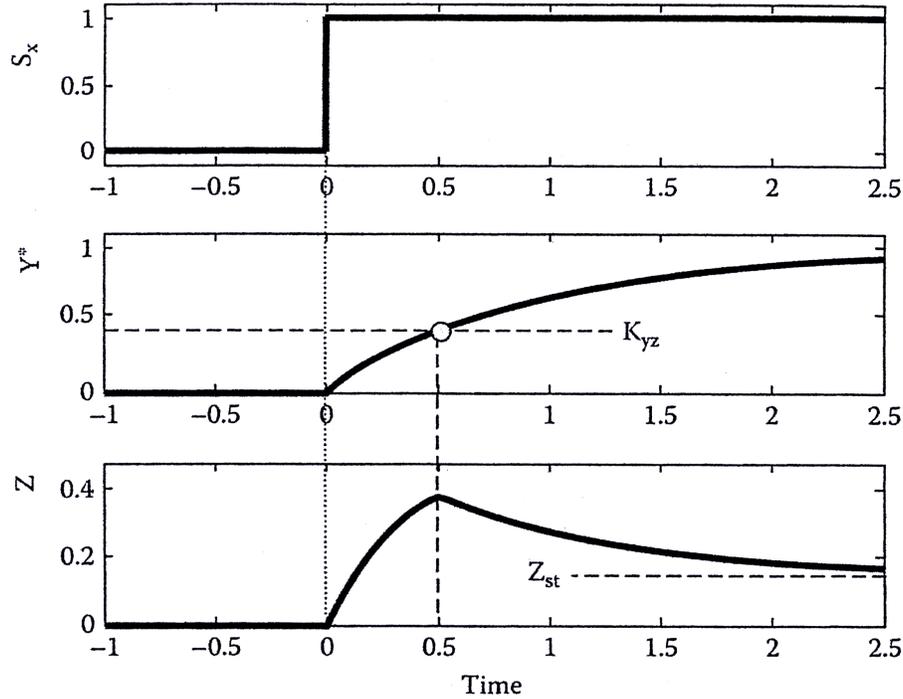


Abbildung 10.18: Alon 4.12

Puls Generator

Mehrere davon regeln timing der just in time Genexpression

to do:

Weber-Fechtner Gesetz durch Feedforward-Loop

Negative Rückkopplung beschleunigt Signalübertragung [106]

Literatur: [124] [24]

Kap. 8 in F.C. Hoppenstaedt, C.S. Peskin: Modeling and Simulation in Medicine and Biology [54]. Geht ins Biomedical Engineering

10.1.3 Zero order ultrasensitivity

Reversible Modifikationen von Proteinen T sind häufiges Regulationsmotiv

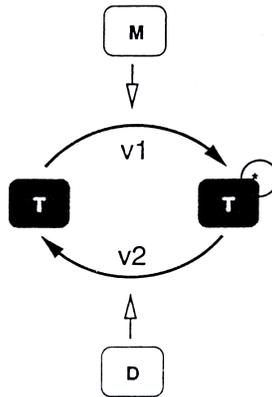


Abbildung 10.19: Nils Diss a zeichnen v_1 und v_2 wurden vertauscht

Warum ?

Einfachster Fall [41, 42]

- 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.

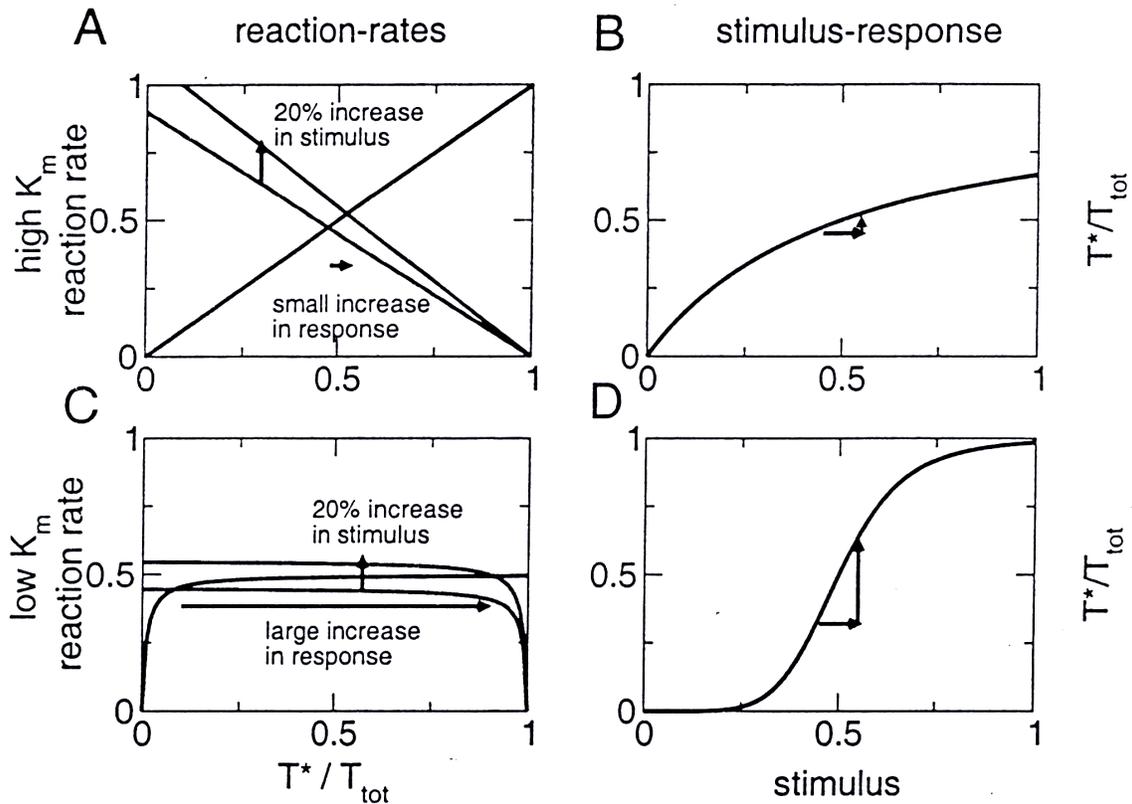


Abbildung 10.20: Nils Diss b

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

Kritik daran [13]
 Überblick Module:

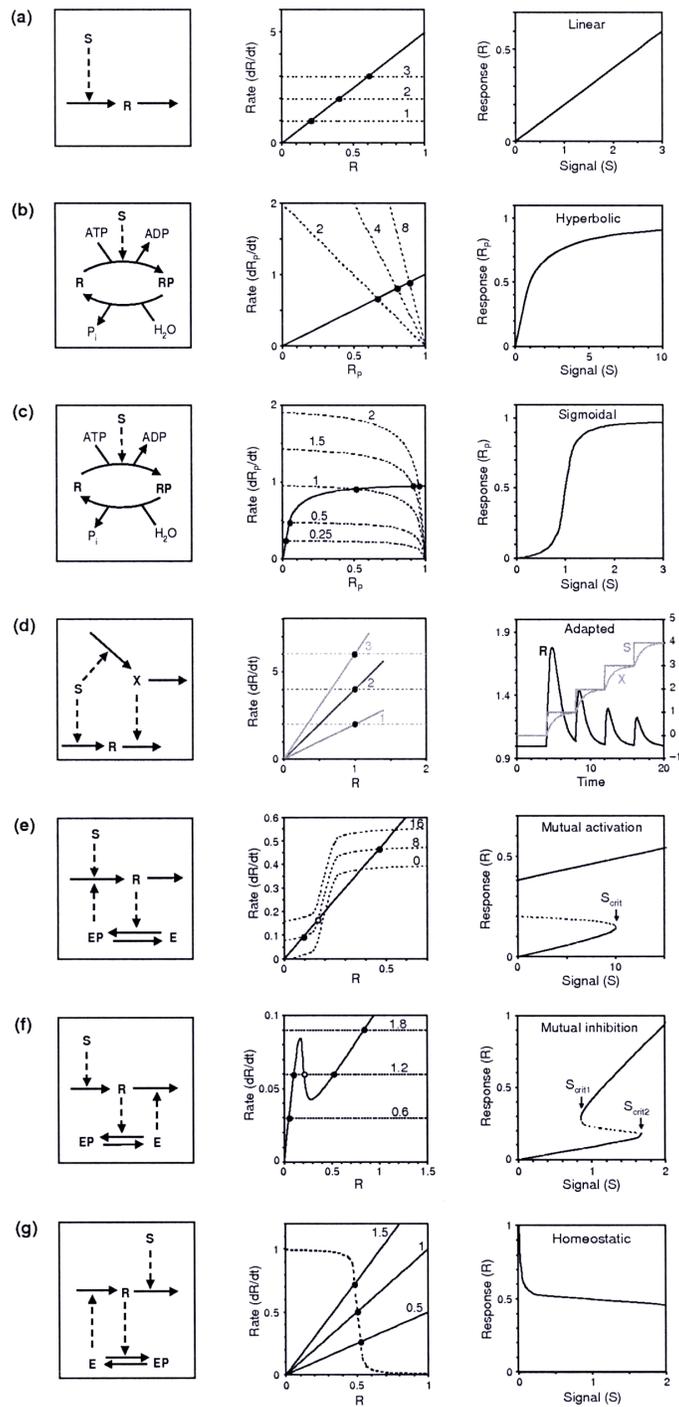


Abbildung 10.21: "Sniffers, buzzers ..."

10.1.4 Phosphorylierungskaskaden

Die berühmteste: MAP Kinase Kaskade

Literatur: MAP Kinase [32, 58, 69, 11, 12]

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

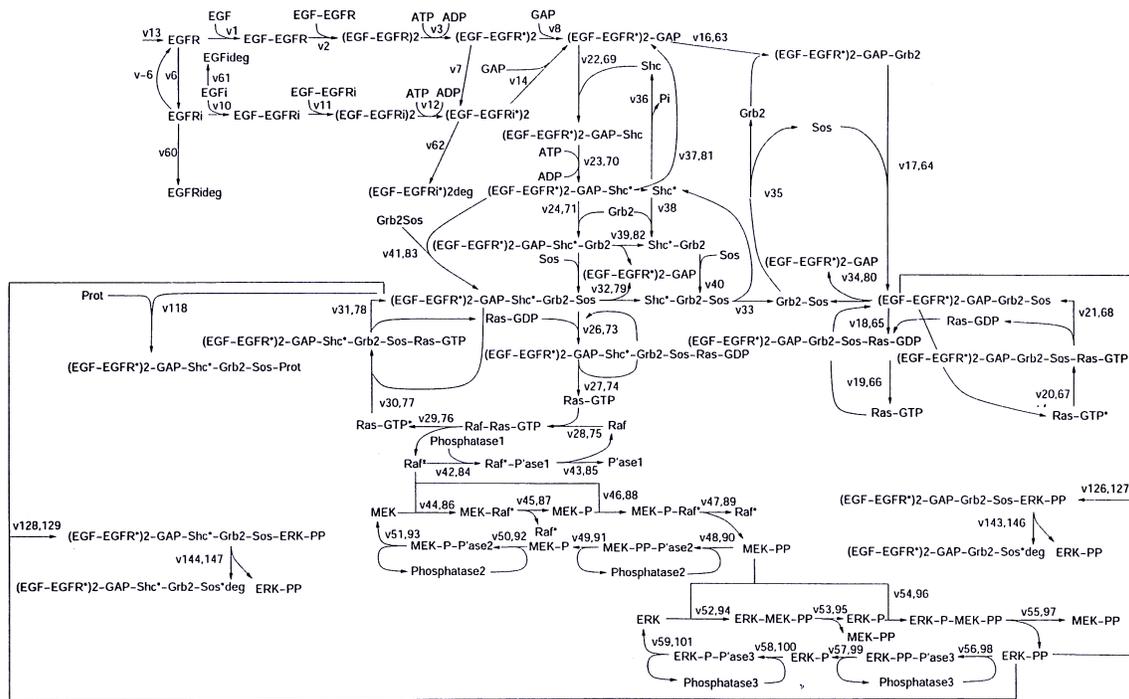


Abbildung 10.22: ganz komplex

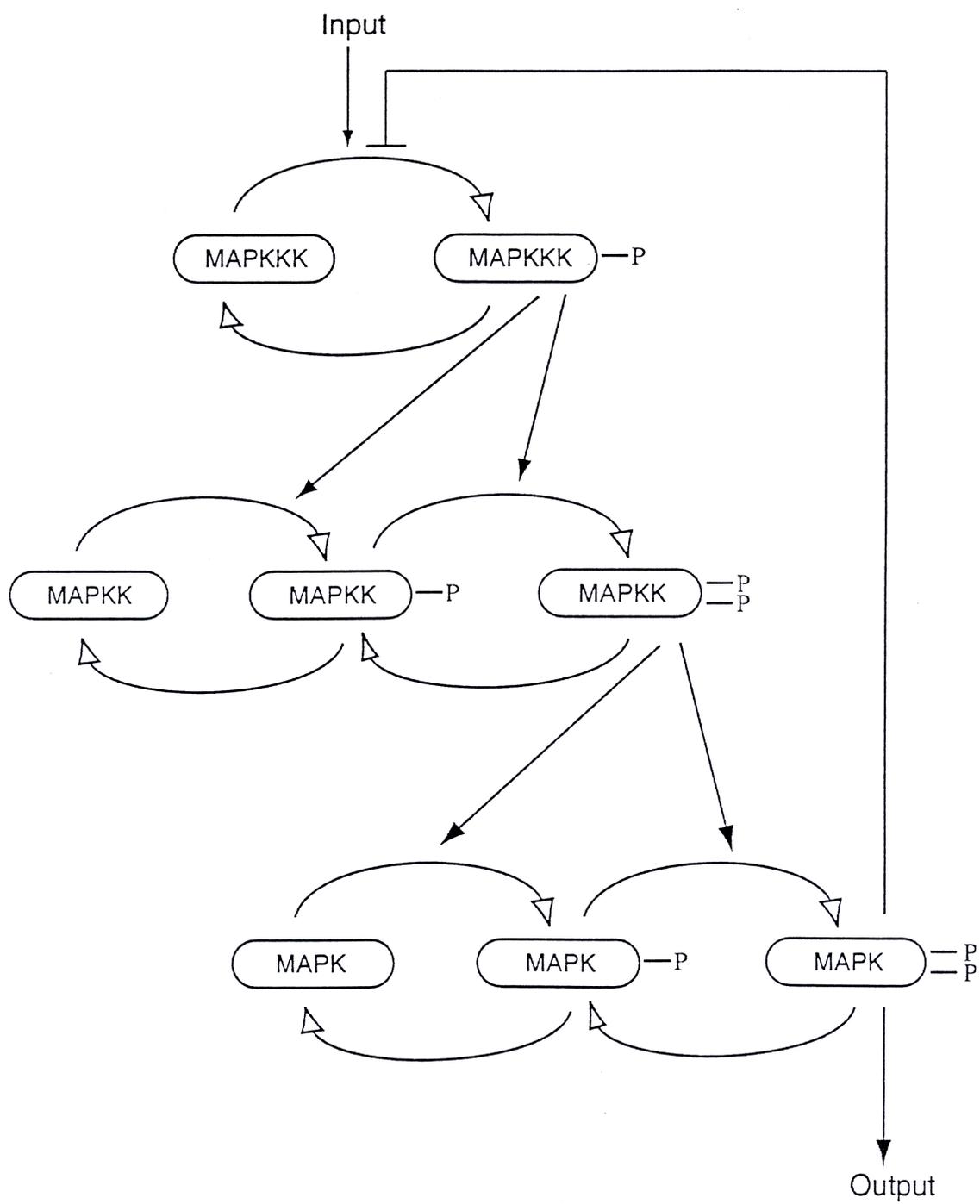


Abbildung 10.23: Schema

Statisch

Dreimal Michaelis-Menten gibt sigmoidal [32]

Robust gegen Variationen des Inputs, wenn nicht nah an Schwelle

Dynamisch [47]

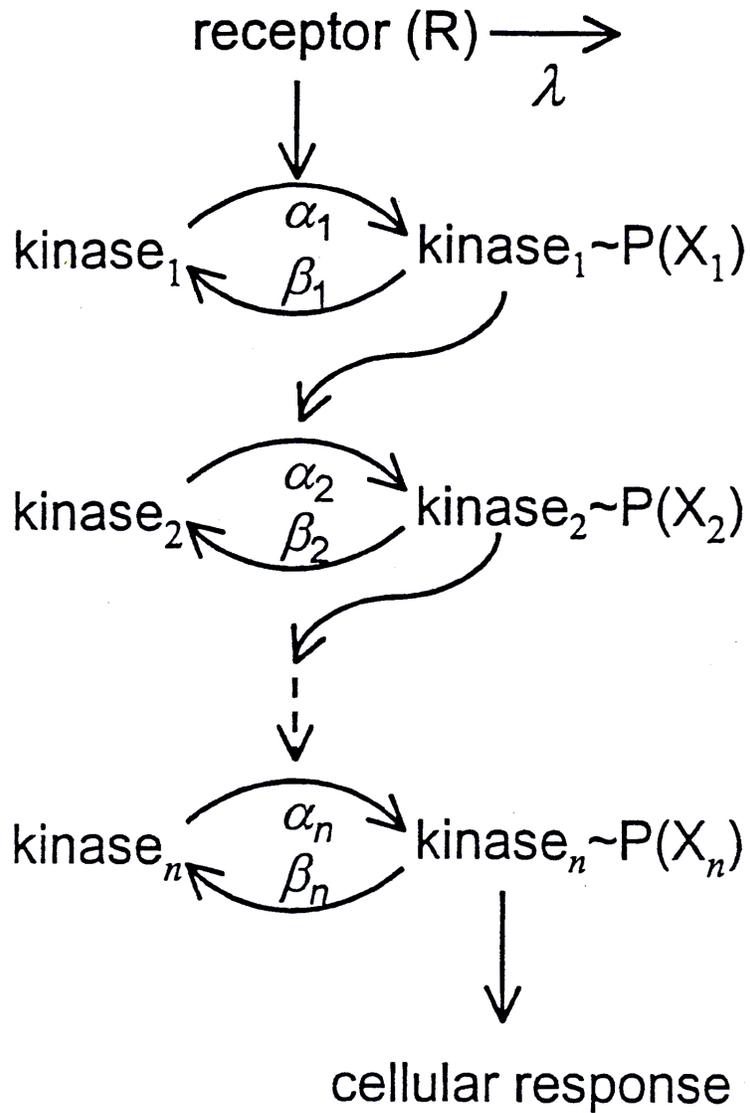


Abbildung 10.24: HEINRICH

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 $a_i = c_i \tilde{a}_i$

$$\dot{x}_1 = a_1 R(t) \left(1 - \frac{x_1}{c_1}\right) - b_1 x_1 \quad (42)$$

für die weiteren:

$$\dot{x}_i = a_i x_{i-1} \left(1 - \frac{x_i}{c_i}\right) - b_i x_i \quad (43)$$

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:

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

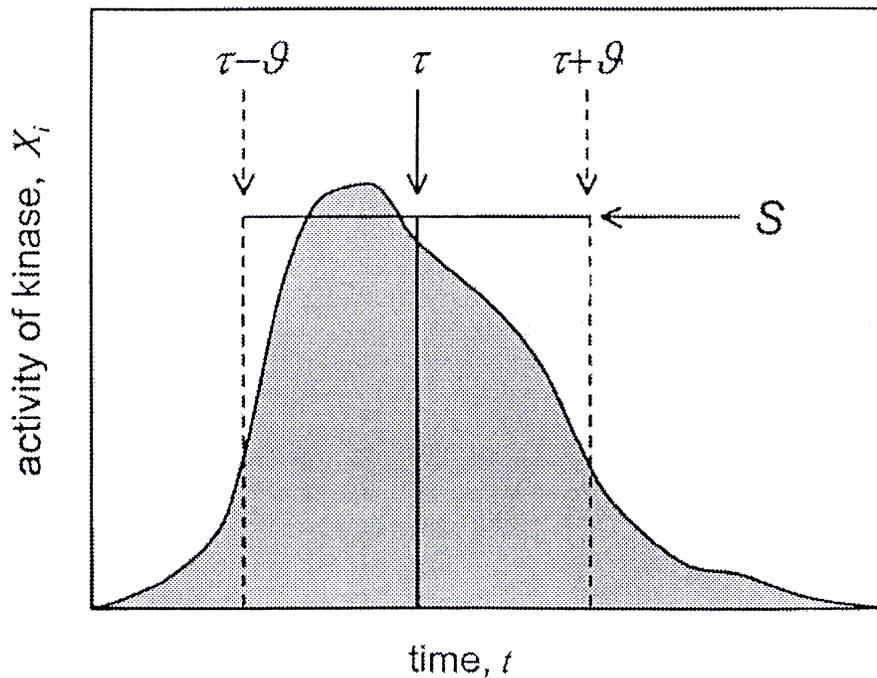


Abbildung 10.25

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

Dann wird aus Gln. (42,43)

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= a_1 R(t) - b_1 x_1 \\ \dot{x}_i &= a_i x_{i-1} - b_i x_i \end{aligned} \tag{44}$$

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. (44) folgt:

$$I_i = \frac{a_i}{b_i} I_{i-1} \quad (45)$$

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. (44) 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

$$I_i = -a_i T_{i-1} + b_i T_i \quad (46)$$

– Teile Gl. (46) 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. (45)

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. (44) 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:

$$S_n = \frac{\frac{R}{2} \prod_{i=1}^n \frac{a_i}{b_i}}{\sqrt{1 + \lambda^2 \sum_{i=1}^n \frac{1}{b_i^2}}} = \frac{\frac{R}{2} \prod_{i=1}^n \frac{a_i}{b_i}}{\lambda \vartheta_n} \quad (47)$$

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 [56], siehe auch [55]

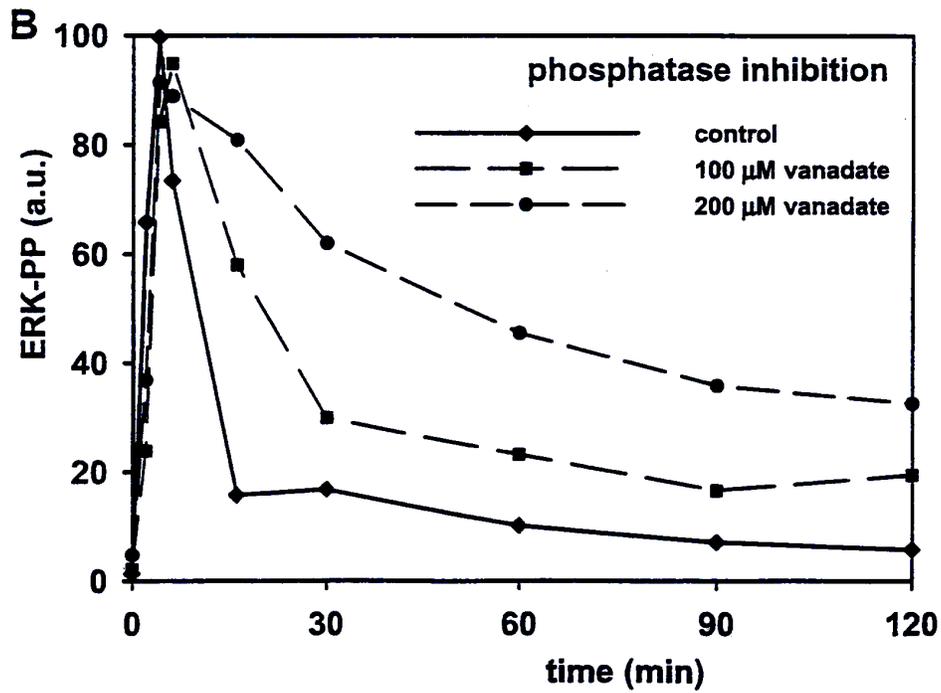
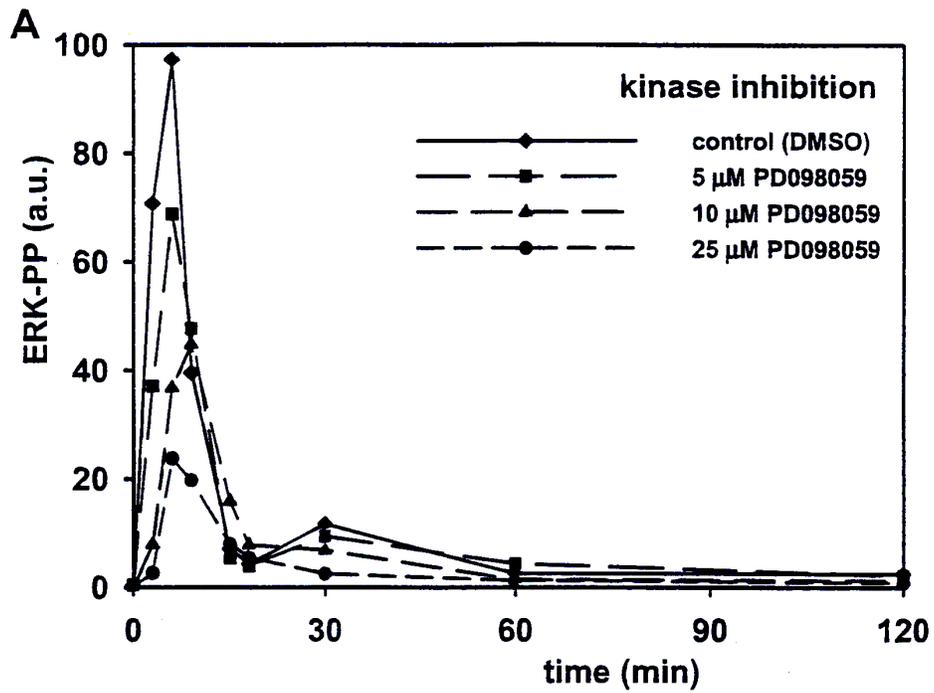


Abbildung 10.26: Hornberg

Verstärkung:

Aus Gl. (47) 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

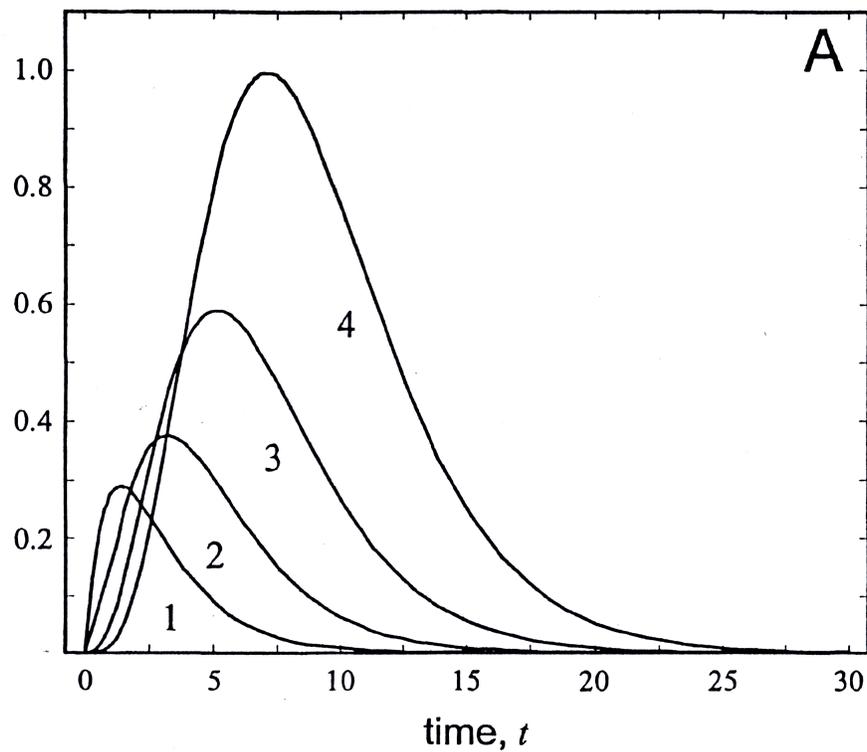


Abbildung 10.27: Fig. 3

Gegensätzliche Effekte:

Längere Kaskaden ...

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

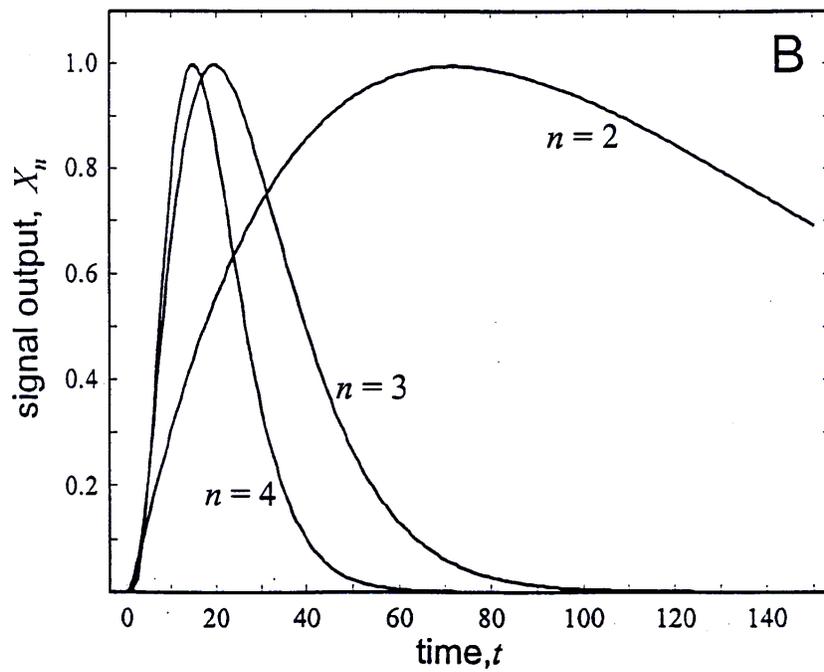
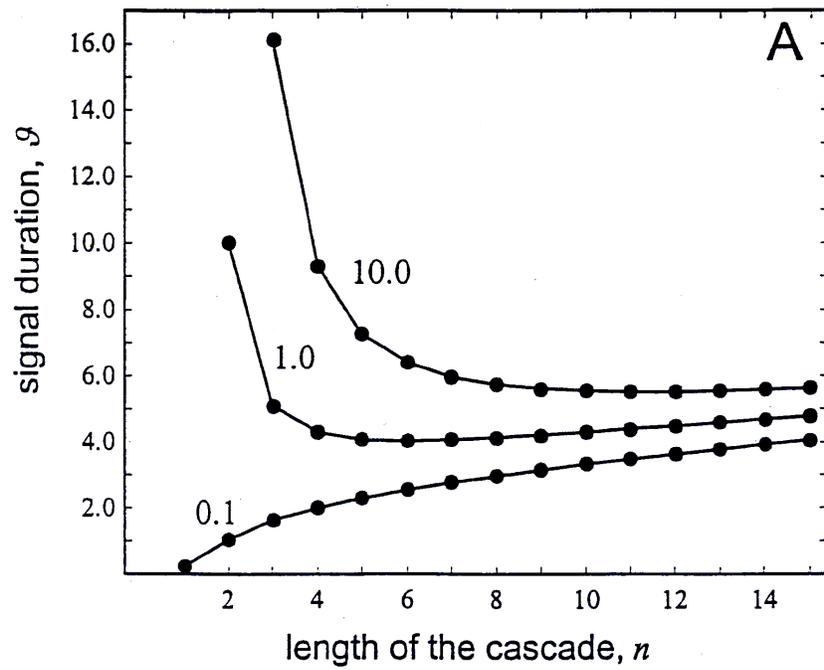


Abbildung 10.28: HEINRICH paper Fig. 4a Verstärkungsfaktor, 4b konstanter Verstärkungsfaktor von 10

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

Betrachte stark aktivierten pathway

- Permanente 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

$$x_i = \frac{c_i x_{i-1}}{\frac{b_i}{a_i} c_i + x_{i-1}} \quad (48)$$

- 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. (48) 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

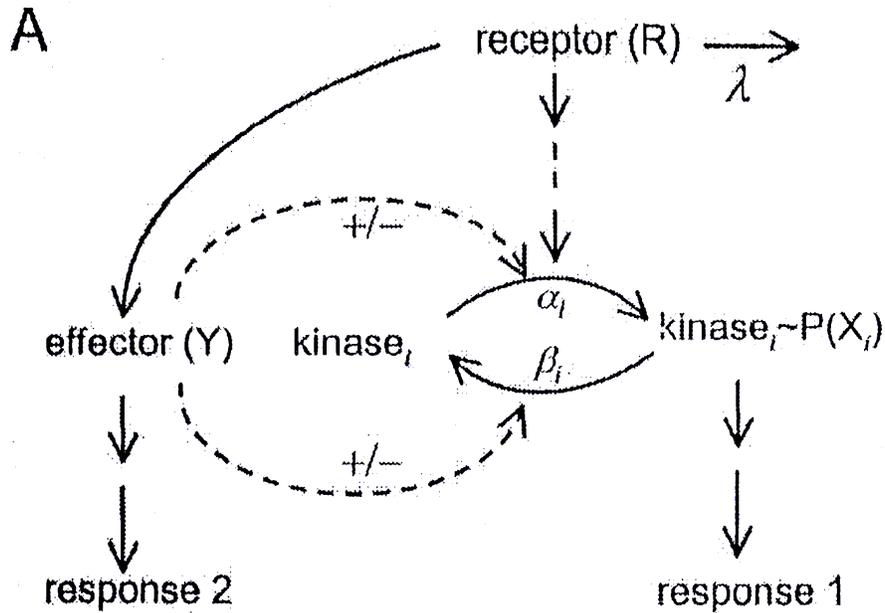


Abbildung 10.29: Fig. 6a

- Y inhibiere 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:

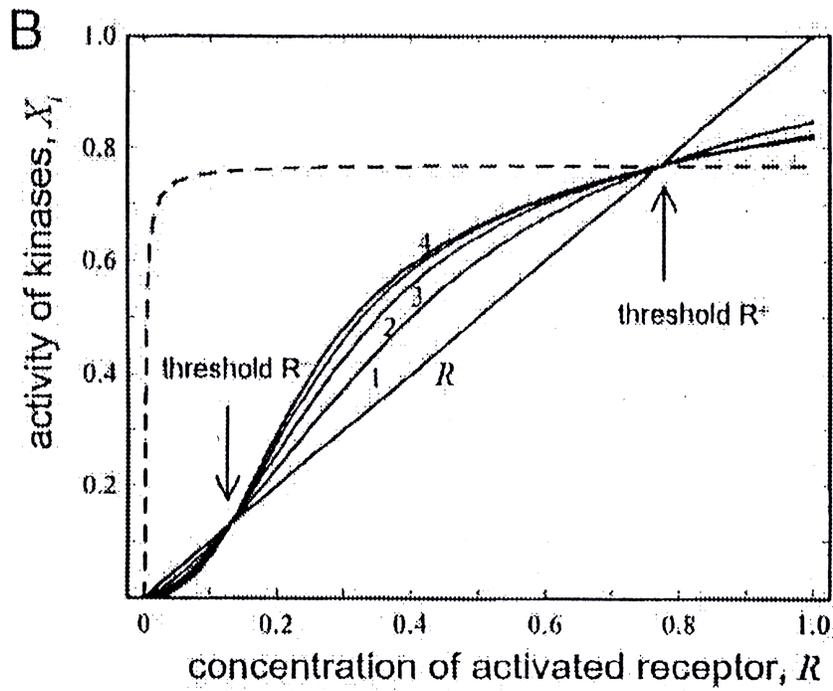


Abbildung 10.30: Fig. 6b, gestrichelt ohne Crosstalk

- Unterdrückt Grundrauschen
- Ergibt weiten Arbeitsbereich

last not least: Feedback

- Erinnerung an 2. MAPK Folie

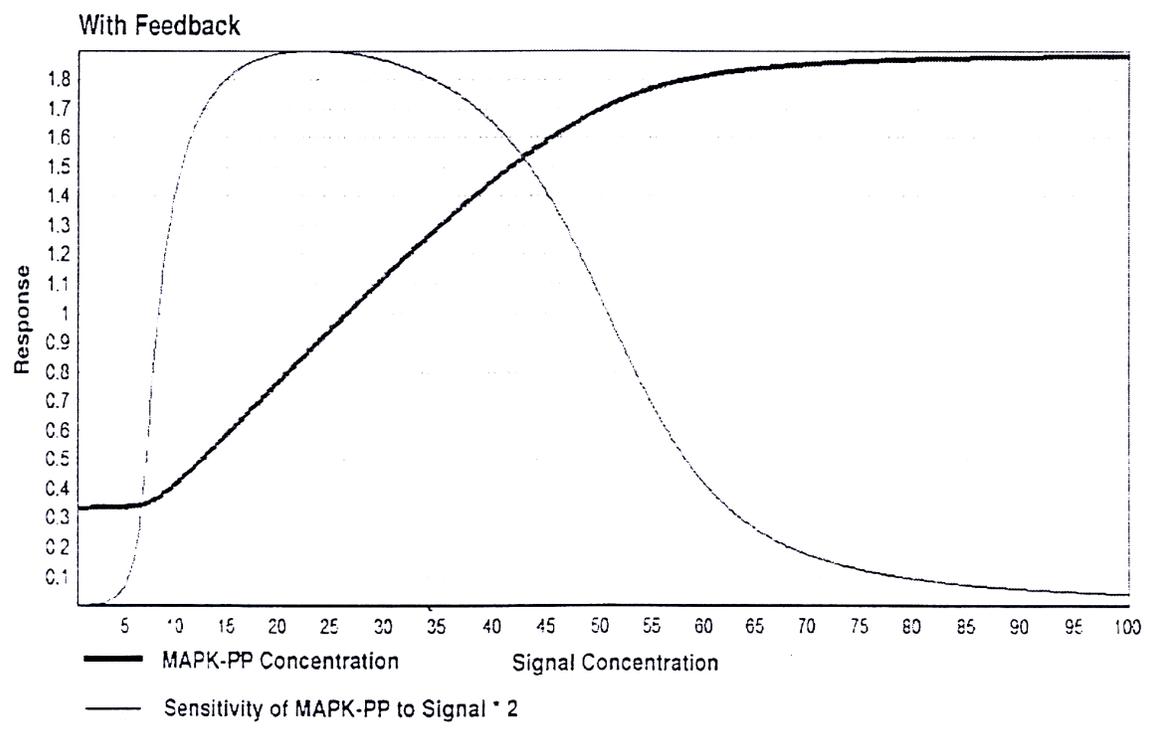
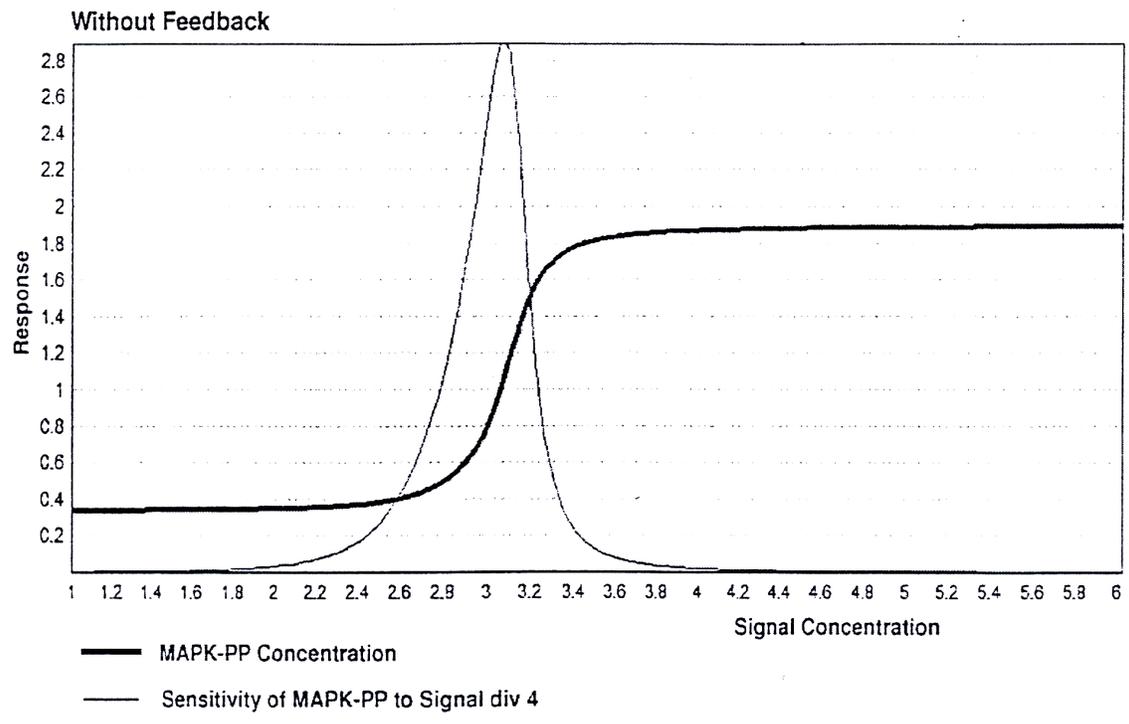


Abbildung 10.31: Sensitivitäten mit und ohne Feedback

10.1.5 Kinetic Proofreading

Alon Buch

Picasso Ausstellung

zwei Beispiele

10.2 Chemotaxis

Chemotaxis, das best-untersuchte Signaltransduktionssystem

Literatur: [5, 3, 101, 74]

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

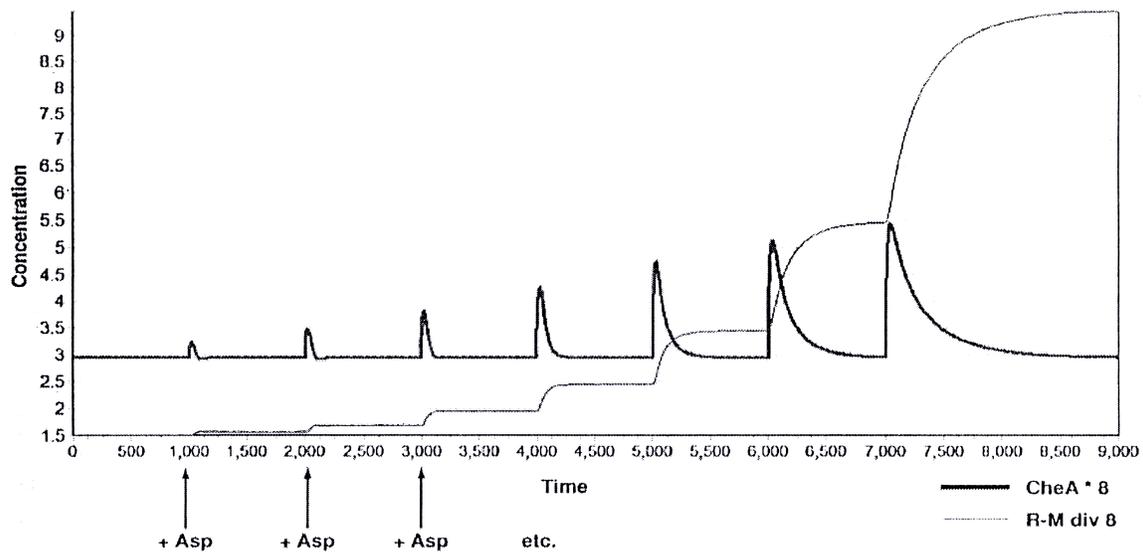


Abbildung 10.32: Adaption

- 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 Diesen unabhängig von Absolutkonzentration beizubehalten ist die Aufgabe

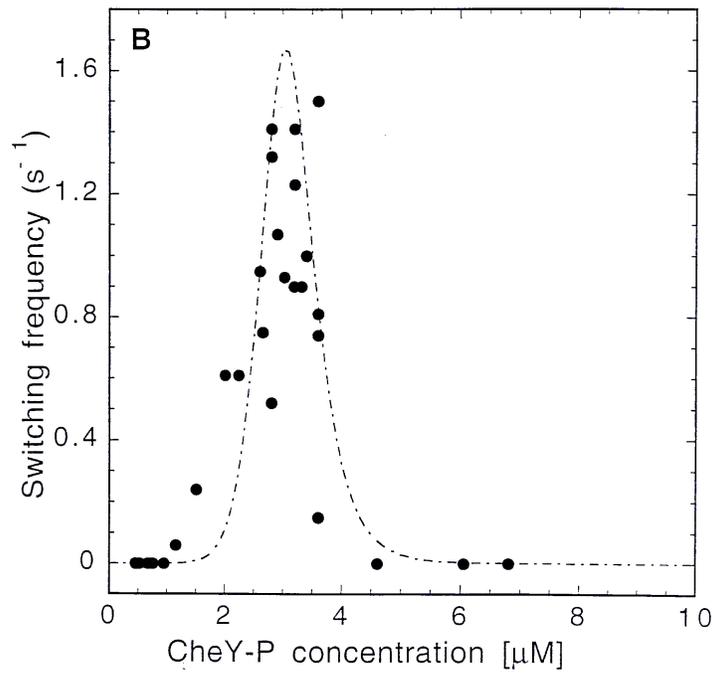
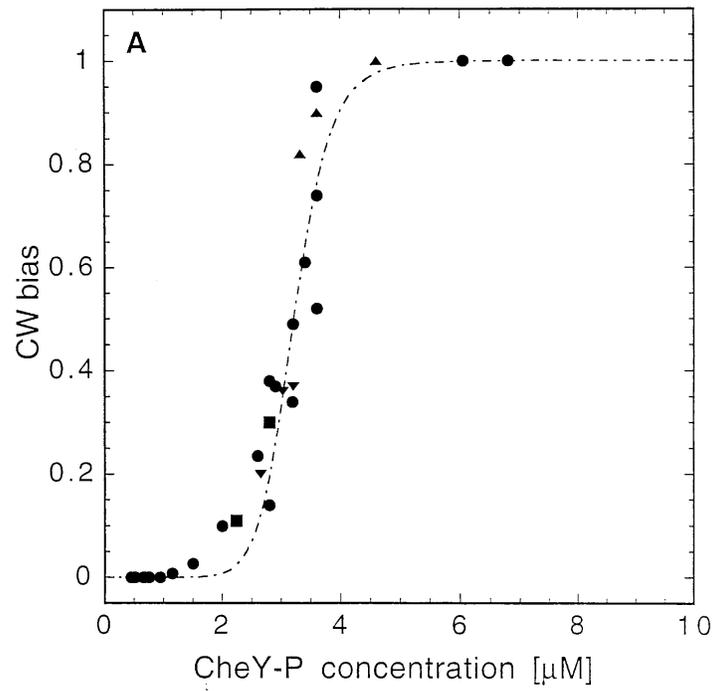
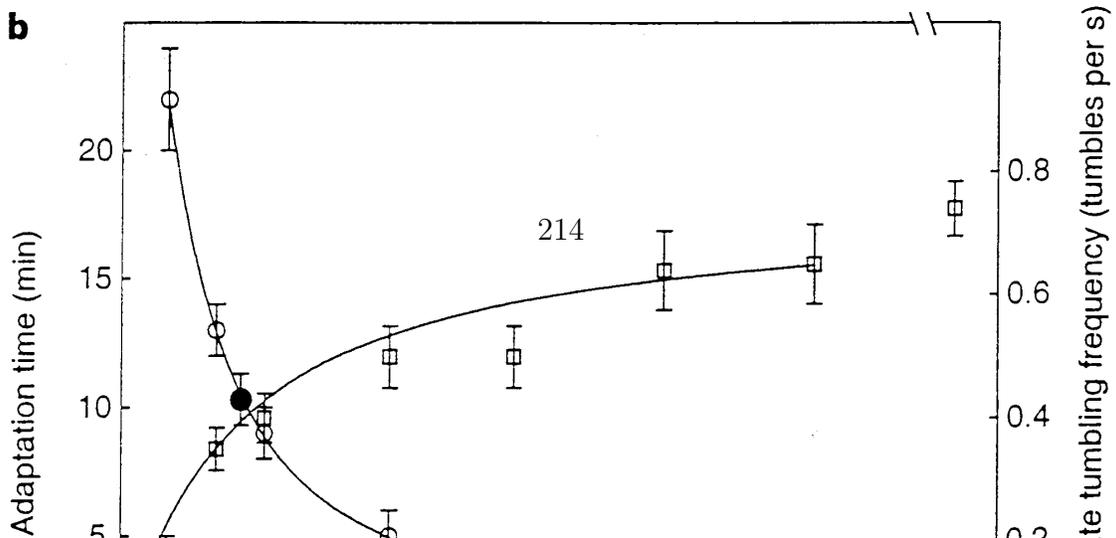
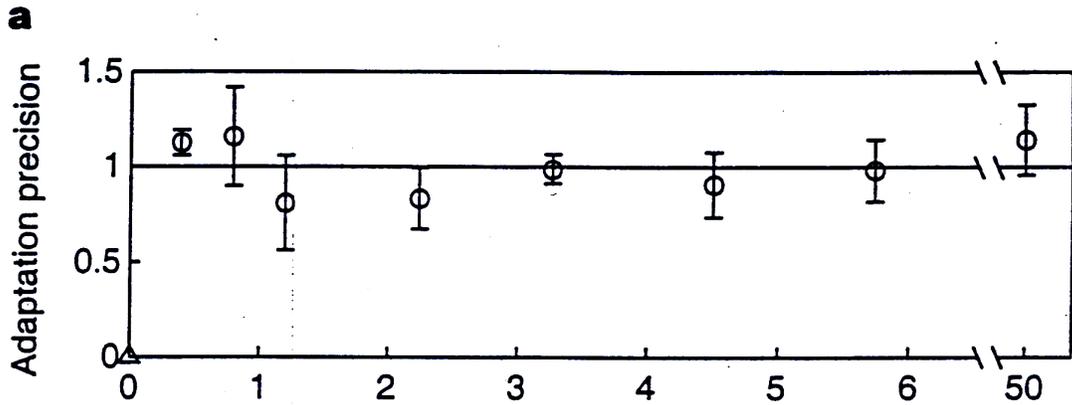
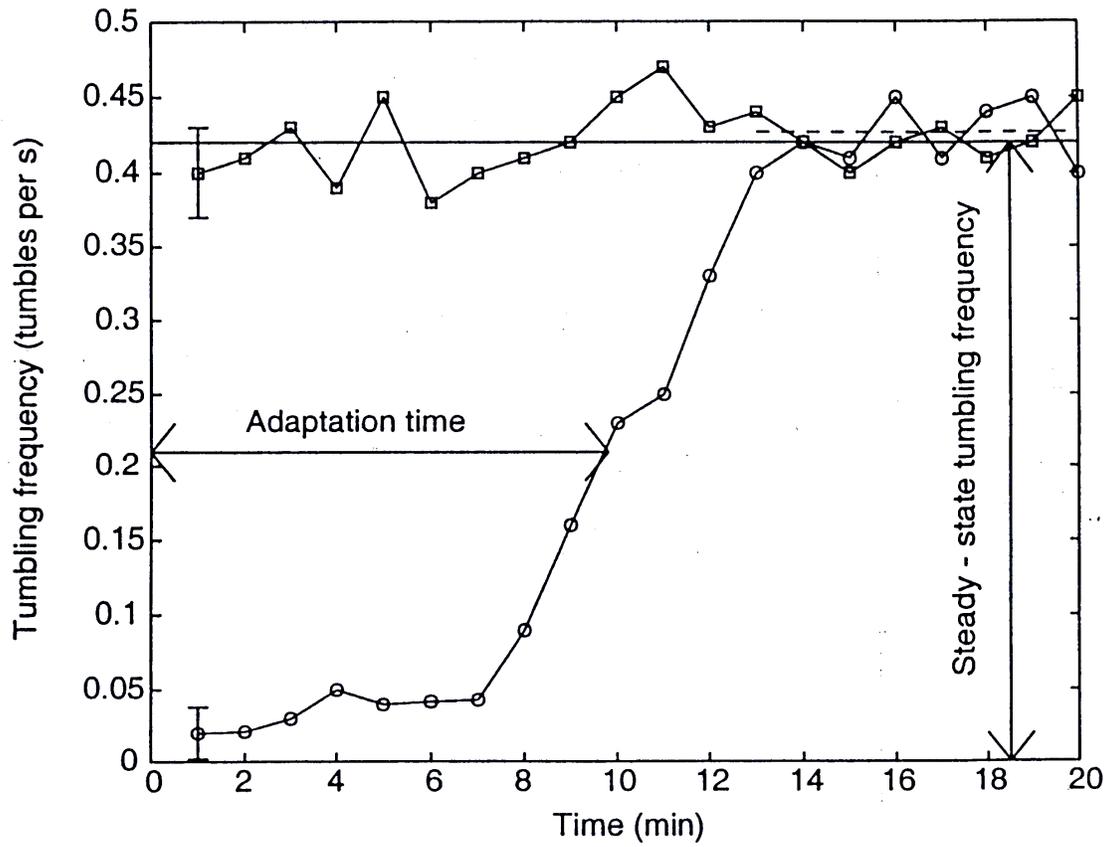


Abbildung 10.33: [22] zum Arbeitsbereich



- 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:

$$p = \left(1 - \frac{L}{K_L + L}\right) \quad (49)$$

L : Ligandenkonzentration, K_L : Michaelis-Menten Konstante

- Konzentration aktivierter Rezeptoren T_a :

$$T_a = p T_m \quad (50)$$

mit T_m Konzentration methylierter Rezeptoren.

- Dynamik der Konzentration methylierter Rezeptoren:

$$\dot{T}_m = k_R R - k_B B \frac{T_a}{K_B + T_a} \quad \text{erinnere } k_x X = V_{max}^X \quad (51)$$

Biologisches Wissen/Annahme:

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

$$\dot{A}_p = k_A (A_{tot} - A_p) T_a - k_Y A_p (Y_{tot} - Y_p) \quad (52)$$

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

- Dynamik des phosphorylierten $CheY_p$, im wesentlichen angehängt:

$$\dot{Y}_p = k_Y A_p (Y_{tot} - Y_p) - \gamma_Y Y_p \quad (53)$$

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:

$$\dot{T}_m = V_{max}^R - V_{max}^B \frac{T_a}{K_B + T_a} \quad (54)$$

- 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. (49,50)
- $CheA$ wird zügig dephosphoryliert Gl. (52)
- T_m wird langsam runtergefahren, Gln. (54)
- 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 demethylisieren
- Die Dephosphorylierung von von $CheY_p$ geschieht durch Phosphatase Z

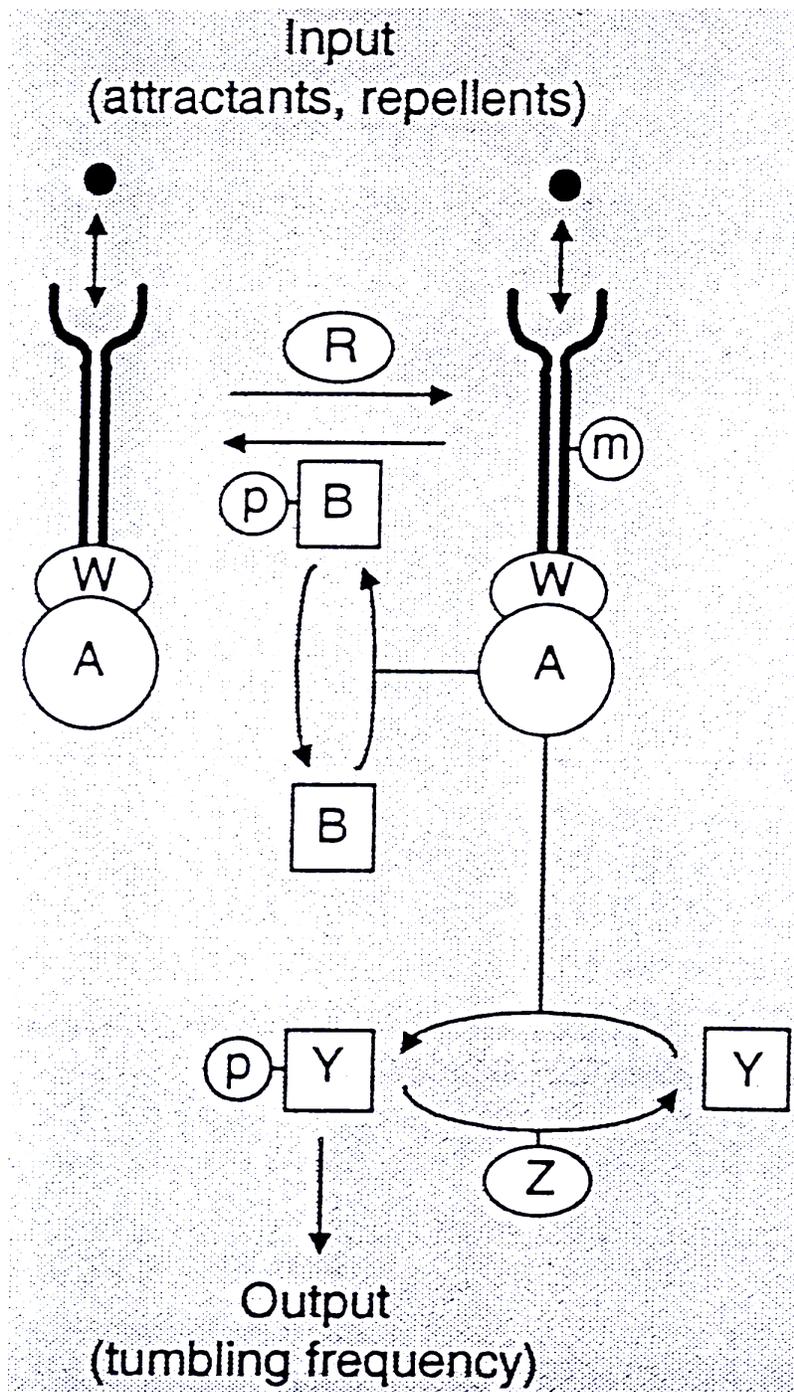


Abbildung 10.35: Barkai/Leibler

$$\begin{aligned} \dot{T}_m &= k_R R \frac{T_{m-1}}{K_R + T_{tot}} + k_B p_{m+1}(L) B_p \frac{T_{m+1}}{K_B + T_a} \\ &\quad - k_R R \frac{T_m}{K_R + T_{tot}} - k_B p_m(L) B_p \frac{T_m}{K_B + T_a} \end{aligned} \quad (55)$$

$$\dot{A}_p = k_A (A^T - A_p) T_A - k_Y A_p (Y^T - Y_p) - k'_B A_p (B^T - B_p) \quad (56)$$

$$\dot{Y}_p = k_Y A_p (Y^T - Y_p) - k_Z Y_p Z \quad (57)$$

$$\dot{B}_p = k'_B A_p (B^T - B_p) - \gamma_B B_p, \quad (58)$$

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 [146], ändern, war schon oben so

10.2.3 Robustheit

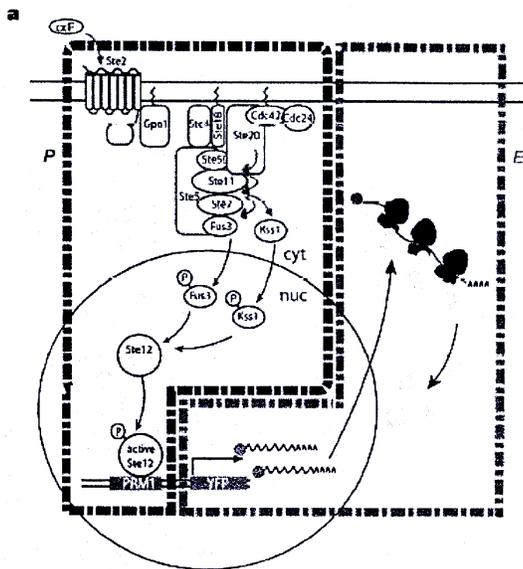
Warum

- Phosphorylierung von $CheB$
- Phosphatase Z

wenn das einfachste Modell es auch tut ?

Empirische Beobachtung:

Die Proteine fluktuieren von Zelle zu Zelle in korrelierter Weise [102, 23]



System output for cell i

$$y_i = P_i \Delta T \times E_i = (L_i(\alpha \text{ factor}) + \lambda_i) \Delta T \times (G_i + \gamma_i)$$

Variation in system output

$$\eta^2(y) = \eta^2(L) + \eta^2(\lambda) + \eta^2(\gamma) + \eta^2(G) + 2\rho(L, G)\eta(L)\eta(G)$$

where $\eta^2 \equiv \frac{\sigma^2}{\mu^2}$

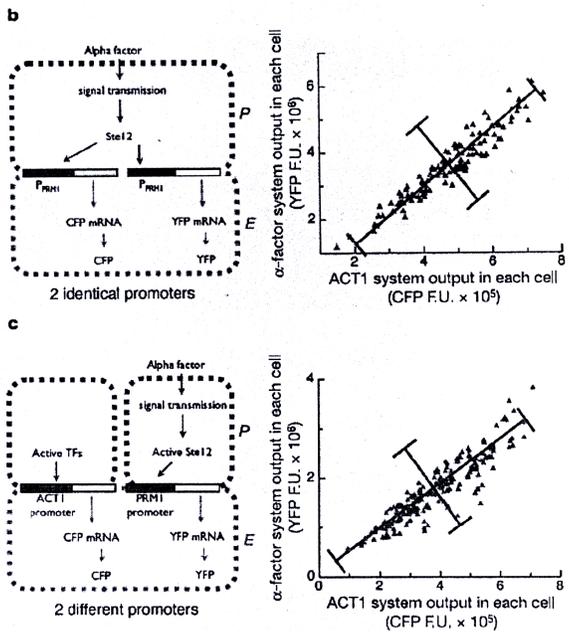


Abbildung 10.36: Lerner

Experimentelles Resultat: Korrelierte Fluktuationen dominieren.

ZEICHNUNG Fluktuationen

Liegt für E. coli daran, daß sie auf einem Regulon kodiert sind.

Frage:

Ist Verhalten robust unter (korrelierteren) 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: $\dot{T}_m = 0$

$$T_a^{st} = K_B \frac{V_{max}^R}{V_{max}^B - V_{max}^R}$$

- Skalieren *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

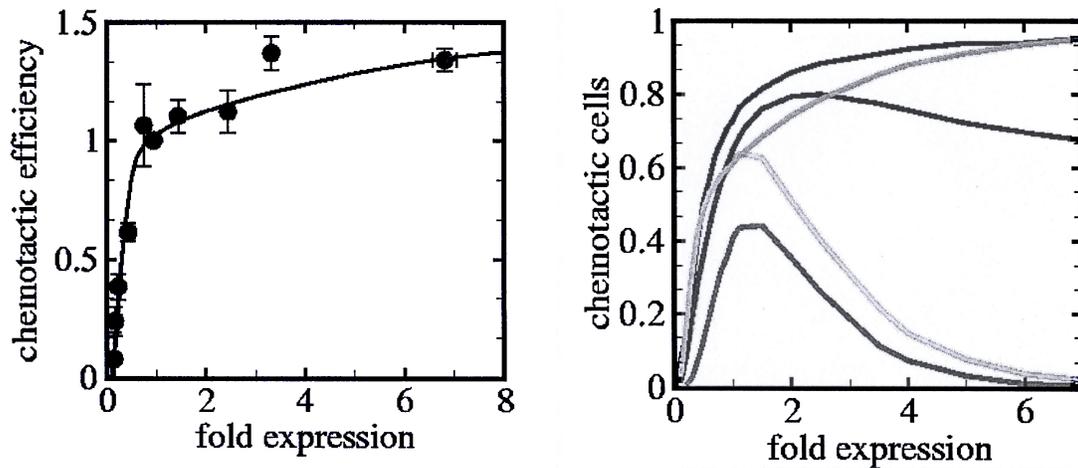


Abbildung 10.37

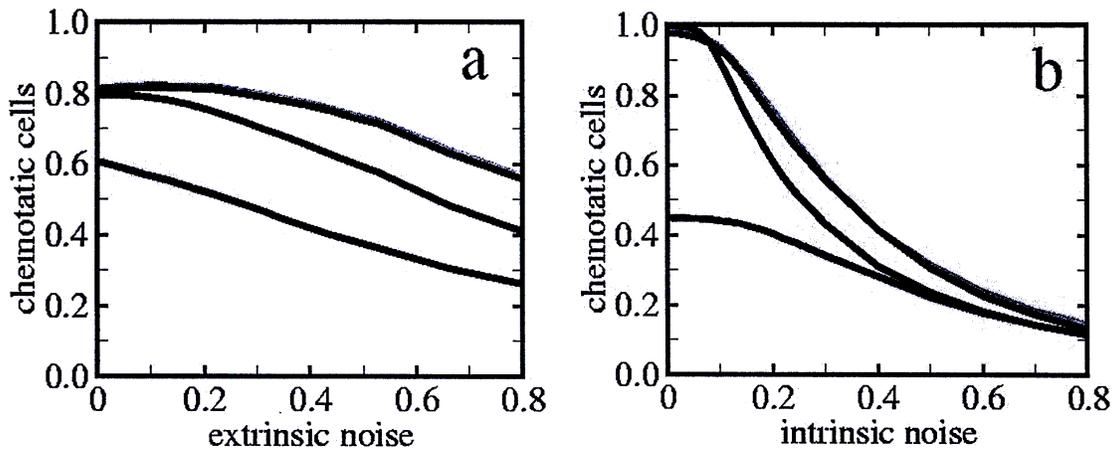


Abbildung 10.38: Compare chemotactic behaviour

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:

$$x_j(e, t) = x_j(0) + \int_{\tau}^m \sum_{i=1}^m n_{ij} e_i v(\vec{x}(\tau)) d\tau$$

Betrachte Zeitskalierung [56]

$$\begin{aligned} t' &= t/\lambda \\ e'_i &= e_i \lambda \end{aligned}$$

Ergibt

$$x_j(\lambda e, t/\lambda) = x_j(0) + \int_{\tau=0}^{\tau=t/\lambda} \sum_{i=1}^m n_{ij} \lambda e_i v(\vec{x}(\tau)) d\tau$$

Substituiere $z = \lambda\tau$

$$x_j(\lambda e, t/\lambda) = x_j(0) + \int_{z=0}^{z=t} \sum_{i=1}^m n_{ij} e_i v(\vec{x}(\tau)) dz, \quad d\tau = 1/\lambda dz$$

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 [77]
- Methoden für grosse Systeme: [6, 18, 8]
- Von ganz groß kommend [10], [139]
- Wenig Daten, viele Parameter [37, 111]
- Westerhoff, Hornberg: Oncogene sind keine guten Targets, weil sie keine Kontrolle mehr haben.

- Einzelfallstudien [128, 8, 78]
 - MAP Kinase Ferrell und andere ZITATE ERGAENZEN
 - EGF [70, 46, 111]
 - PDGF [95]
 - Insulin [118]
 - JAK/STAT Epo/IFN- γ [128, 145, 148]
 - Wnt [78]
 - Apoptose [37, 8, 28]
 - TNF- α [53]

11 Genregulation

[76] 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:

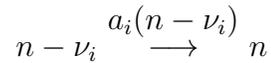
- Original [40]
- See also: [38, 85, 100]
- Kritische Auseinandersetzung mit Grundlagen und Interpretation [143]

Sei

$$P_n(t) = Prob(\#S_i = n)$$

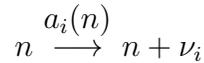
Betrachte:

- 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

[120, 83, 88]

[63]

Ein Gen nach dem anderen, Arbeiten von U. Alon

11.3 Positive Feedforward-Loops

Feedforward Loops: Fahrstuhltür-Effekt

Negative Rückkopplung beschleunigt Signalübertragung [106]

[124]

[24]

Kap. 8 in F.C. Hoppenstaedt, C.S. Peskin: Modeling and Simulation in Medicine and Biology [54]. Geht ins Biomedical Engineering

12 Zellzyklus

[94, 133, 131]

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

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 [84] :

$$x_i = rx_{i-1} - rx_{i-1}^2 = rx_{i-1}(1 - x_{i-1}), \quad 0 \leq x_i \leq 1, \quad r \in [0, 4]$$

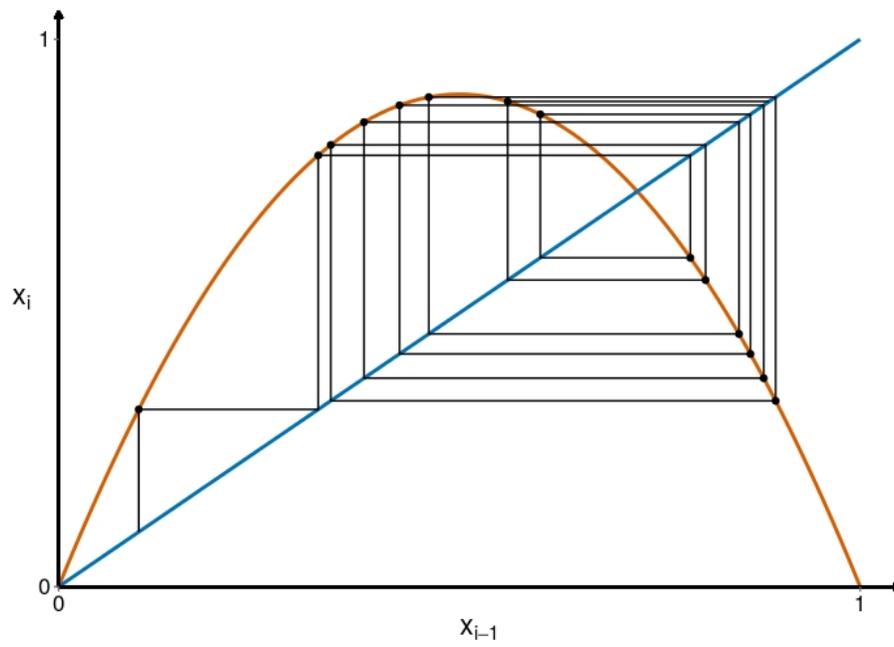


Abbildung 14.1: Iteration und Fixpunkten

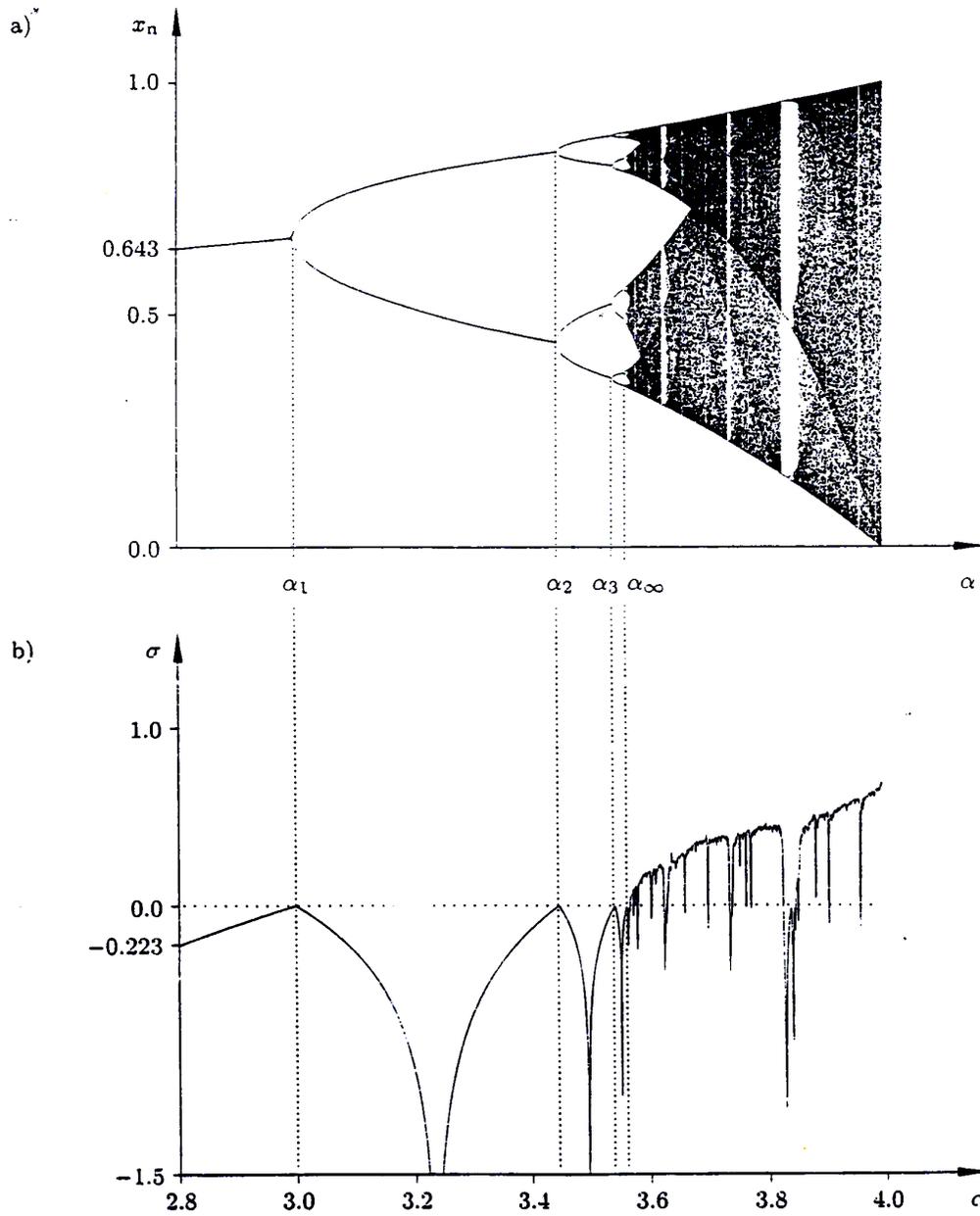


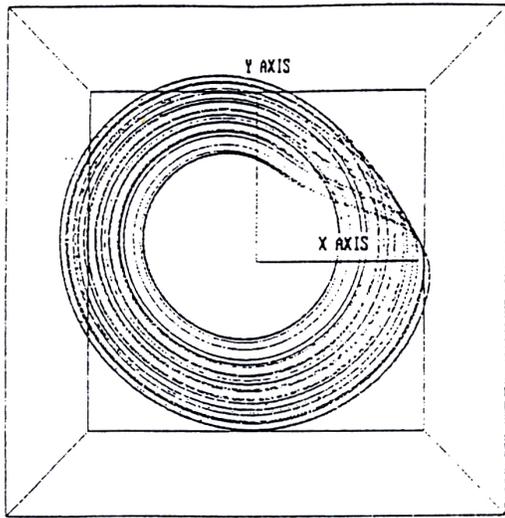
Abb. 5.4.8 (a) Bifurkationsdiagramm für die logistische Abbildung $x_{n+1} = \alpha x_n(1 - x_n)$ und
 (b) Histogramm des Lyapunov-Exponent $\sigma(\alpha)$

Abbildung 14.2: Bifurkationsdiagramm Log. Map

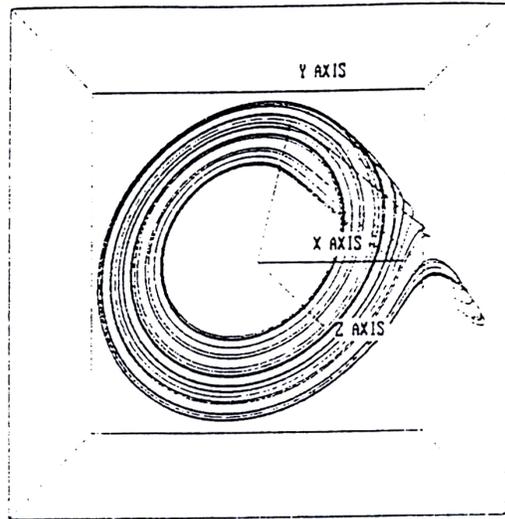
Merkwürdige Bifurkationen auch in kontinuierlichen Systemen:
Beispiel: Rössler-System [107]

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -y - z \\ \dot{y} &= x + ay \\ \dot{z} &= b + (x - c)z\end{aligned}$$

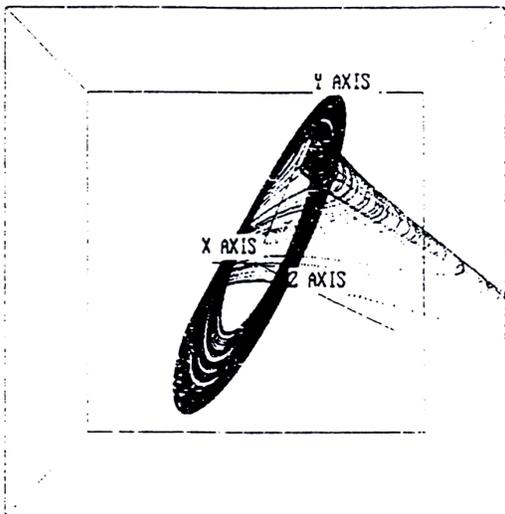
mit $a, b, c > 0$, typische Parameter $a = b = 0.1$, c ist Kontrollparameter



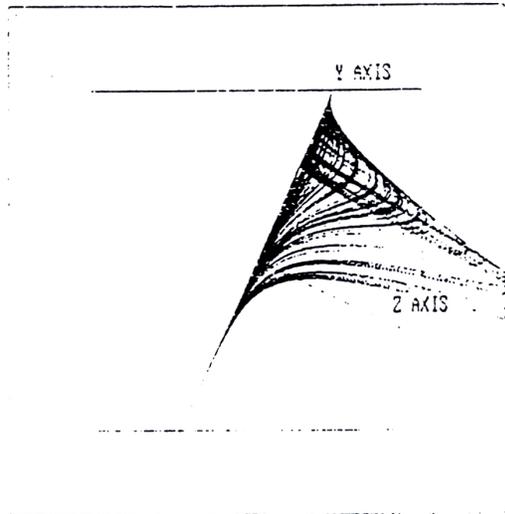
(a)



(b)



(c)



(d)

Abbildung 14.3

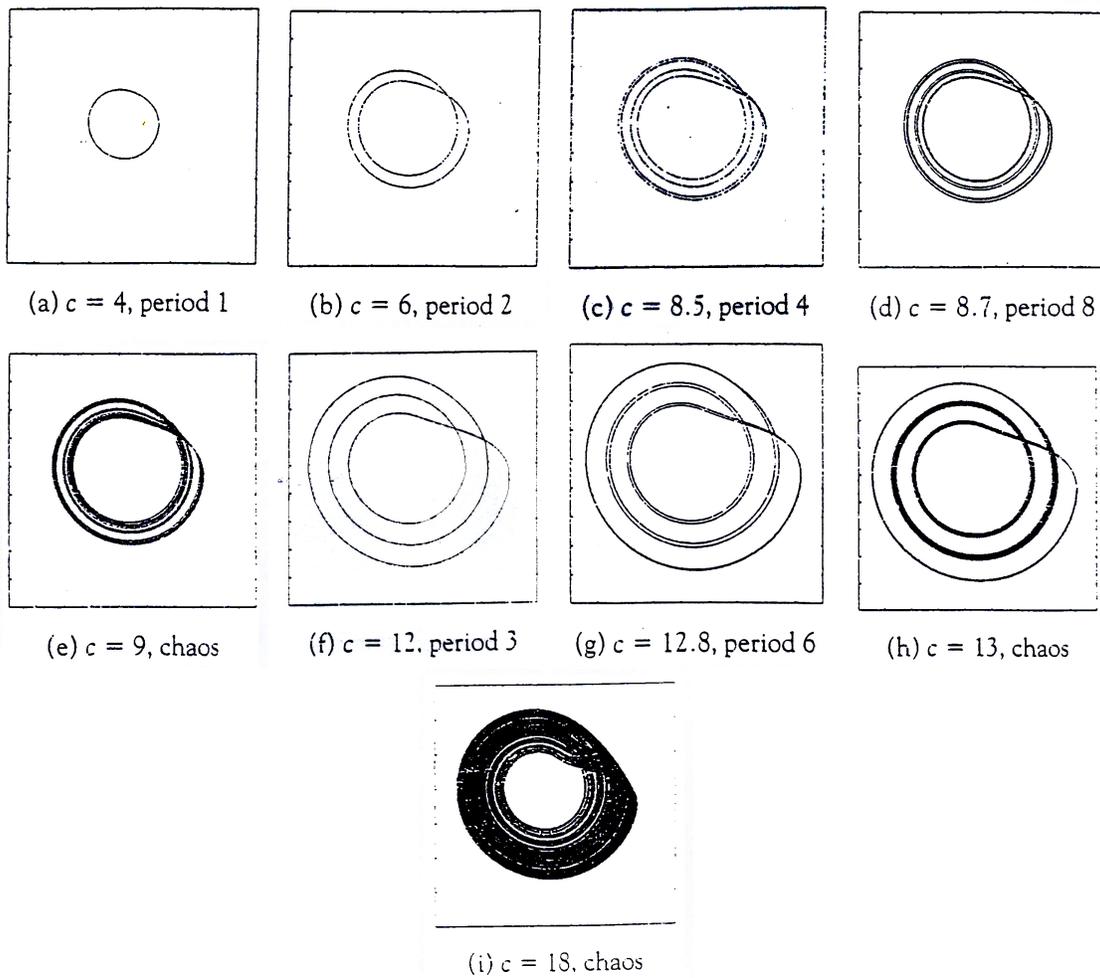


Abbildung 14.4: Bifurkationsdiagramm Rössler

Lorenz System [79] :

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \sigma(y - x) \\ \dot{y} &= -y + x(r - z) \\ \dot{z} &= xy - bz\end{aligned}$$

mit $\sigma = 10$, $b = 8/3$, $r > 0$ Kontrollparameter, $r=42$

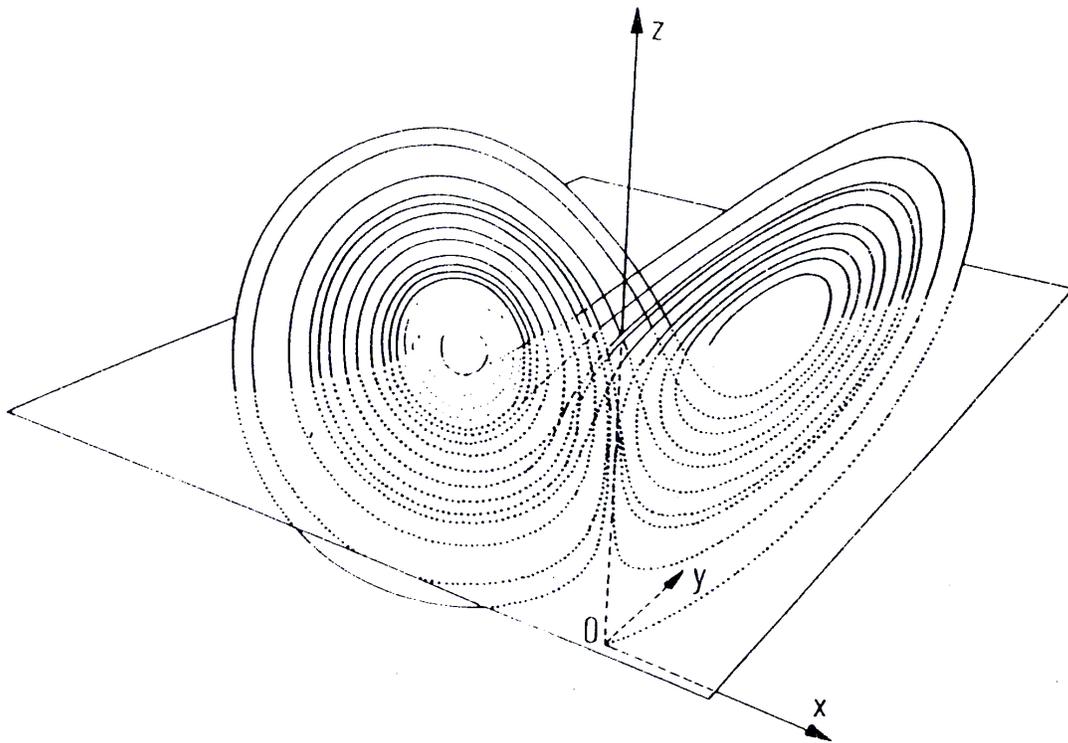


Abbildung 14.5: Lorenz Attraktor

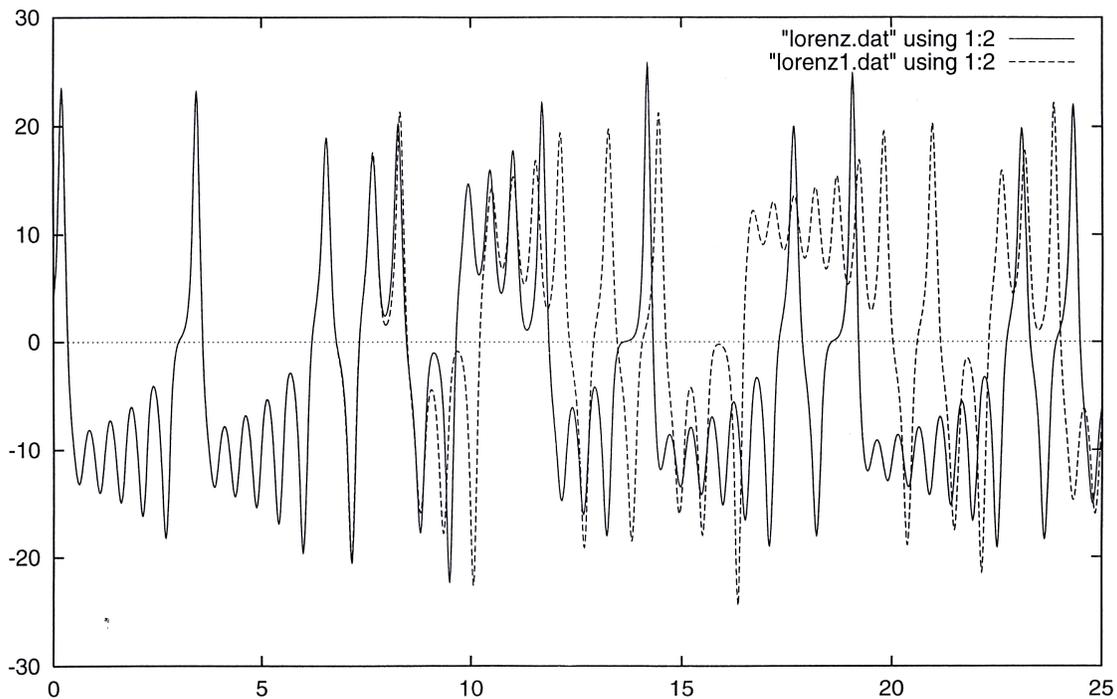


Abbildung 14.6: Sensitivität gegen Anfangsbedingungen Lorenz

Für das Phasenraum-Volumen von Dynamik $\dot{\vec{x}} = \vec{f}(\vec{x})$ gilt allgemein:

$$\frac{dV}{dt} = \int_V d^d x \operatorname{div} \vec{f}(\vec{x}) = \int_V d^d x \sum_{i=1}^d \frac{\partial f_i}{\partial x_i} \quad (59)$$

Für Hamilton'sche System gilt $dV/dt = 0$, für dissipative $dV/dt < 0$.

Für das Lorenzmodell gilt

$$\frac{dV}{dt} = -(\sigma + 1 + b)V < 0, \quad (\sigma > 0, b > 0) \quad (60)$$

oder:

$$V(t) = V(0) e^{-(\sigma+1+b)t} \quad (61)$$

$e^{-(\sigma+1+b)} \approx 10^{-6}$, 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 [64]
- Eigens Hyperzyklus [30]
- Vielleicht: Beuter/Glass Bull. Math. Biol. als schlechtes Beispiel [26]
- Mackey-Glass [81]
- Kontrolltheorie für Signaltransduktion aus Hornberg - Diss

Literatur

- [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. Herzog, 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 literature 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] 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.
- [39] A. Gierer and H. Meinhardt. A theory of biological pattern formation. *Kybernetik*, 12:30–39, 1972.

- [40] D.T. Gillespie. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *J. Comp. Physics*, 22:403–434, 1976.
- [41] A. Goldbeter and D.E. Koshland. An amplified sensitivity arising from covalent modification in biological systems. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 78:6840–6844, 1981.
- [42] 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.
- [43] D.E. Goldman. Potential, impedance and rectification in membranes. *J. Gen. Physiol.*, 27:37–60, 1943.
- [44] T. Gross, C.J. Dommar D’Lima, and Bernd Blasius. Epidemic dynamics on an adaptive network. *Phys. Rev. Lett.*, 96:208701, 2006.
- [45] C.C. Guet, M.B. Elowitz, W. Hsing, and S. Leibler. Combinatorial synthesis of genetic networks. *Science*, 296:1466–1470, 2002.
- [46] 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.
- [47] R. Heinrich, B.G. Neel, and T.A. Rapoport. Mathematical models of the protein kinase signal transduction. *Molecular Cell*, 9:957–970, 2002.
- [48] R. Heinrich and S. Schuster. *The Regulation of Cellular Systems*. Chapman & Hall, New York, 1996.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] A.L. Hodgkin. The local electric changes associated with repetitive action in a non-medullated axon. *J. Physiol.*, 107:165–181, 1948.

- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] F.C. Hoppenstaedt and C.S. Peskin. *Modeling and Simulation in Medicine and Biology*. Springer, New York, 2001.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] M. Howard, A.D. Rutenberg, and S. de Vet. Dynamic compartmentalization of bacteria: Accurate division in *e. coli*. *Phys. Rev. Lett.*, 87:278102, 2001.
- [58] C.-Y.F. Huang and J.R. Ferrell. Ultrasensitivity in the mitogen-activated protein kinase cascade. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93:10078–10083, 1996.
- [59] Y. Jiang, A. Lee, J. Chen, V. Ruta, M. Cadene, B.T. Chalt, and R. MacKinnon. X-ray structure of a voltage-dependent K⁺ channel. *Nature*, 423:33–41, 2003.
- [60] 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.
- [61] D.S. Jones and B.D. Sleeman. *Differential Equations and Mathematical Biology*. Chapman & Hall, Boca Raton, 2003.
- [62] K.D. Jurgens, T. Peters, and G. Gros. Diffusivity of myoglobin in intact skeletal muscle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 91:3829–3833, 1994.
- [63] 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.
- [64] J. Keener and J. Sneyd. *Mathematical Physiology*. Springer, New York, 1998.

- [65] W.O. Kermack and A.G. McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. London*, 115:700–721, 1927.
- [66] E.H. Kerner. Dynamical aspects of kinetics. *Bull. Math. Biophys.*, 26:333–349, 1964.
- [67] E.H. Kerner. Note on Hamiltonian format of Lotka-Volterra dynamics. *Phys. Lett. A*, 151:401–402, 1990.
- [68] E.H. Kerner. Comment on Hamiltonian structures for the n -dimensional Lotka-Volterra equations. *J. Math. Phys.*, 38:1218–1223, 1996.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] H. Kitano. *Foundations of Systems Biology*. MIT Press, Cambridge, 2001.
- [72] H. Kitano. Computational systems biology. *Nature*, 420:206–210, 2002.
- [73] E. Klipp, R. Herwig, A. Kowald, C. Wierling, and H. Lerrach. *Systems Biology in Practice*. Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [74] M. Kollmann, K. Bartholomé, L. Lovdok, J. Timmer, and V. Sourjik. Design principles of a bacterial signalling network. *Nature*, 438:504–507, 2005.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] D.A. Lauffenburger and J.J. Linderman. *Receptors*. Oxford University Press, Oxford, 1993.

- [78] 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.
- [79] E.N. Lorenz. Deterministic aperiodic flow. *J. Atmos. Sci.*, 20:130, 1963.
- [80] A.J. Lotka. *Elements of Physical Biology*. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1925.
- [81] M.C. Mackey and L. Glass. Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science*, 197:287–289, 1977.
- [82] T.R. Malthus. *An Essay on the Principle of Population*. J. Johnson in St. Paul’s Churtyard, London, 1798.
- [83] S. Mangan and U. Alon. Structure and function of the feed-forward loop network motif. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 100:11980–11985, 2003.
- [84] R.M. May. Simple mathematical models with very complicated dynamics. *Nature*, 261:459–467, 1976.
- [85] H.H. McAdams and A. Arkin. Stochastic mechanisms in gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 100:15522–15527, 1997.
- [86] H. Meinhardt. *Models of biological pattern formation*. Academic Press, London, 1982.
- [87] L. Michaelis and M.I. Menten. Die Kinetik der Invertinwirkung. *Biochem. Z.*, 49:333–369, 1913.
- [88] 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.
- [89] J. Monod, J. Wyman, and J.-P. Changeux. On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *J. Mol. Biol.*, 12:88–118, 1965.
- [90] J.D. Murray. How the leopard gets its spots. In *Scientific American*, volume 258, pages 80–87. Scientific American, Inc, New York, March 1988.
- [91] J.D. Murray. Turing’s theory of morphogenesis - its influence on modelling biological pattern and form. *Bull. Math. Biol.*, 52:119–152, 1990.

- [92] J.D. Murray. *Mathematical Biology*. Springer, Berlin, 1993.
- [93] J.S. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. Inst. Radio Eng.*, 1962:2061–2071, 1962.
- [94] 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.
- [95] 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.
- [96] J. Paulsson and J. Elf. *Stochastic Modeling in Systems Modeling in Cellular Biology*. MIT Press, Cambridge, 2006.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] W.H. Press, B.P. Flannery, S.A. Saul, and W.T. Vetterling. *Numerical Recipes*. Cambridge University Press, Cambridge, 1992.
- [100] 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.
- [101] C.V. Rao, U.R. Kirby, and A.P. Arkin. Design and diversity in bacterial chemotaxis: A comparative in study in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. *PLoS Biology*, 2:239–252, 2004.
- [102] J.M. Raser and E.K. O’Shea. Control of stochasticity in eukaryotic gene expression. *Science*, 304:1811–1814, 2004.
- [103] 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.
- [104] H. Rehm and F. Hammar. *Biochemie light*. Verlag Harri Deutsch, Frankfurt, 2001.

- [105] 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.
- [106] N. Rosenfeld, M. Elowitz, and U. Alon. Negative autoregulation speeds the response times of transcription networks. *J. Mol. Biol.*, 323:785–793, 2002.
- [107] O.E. Rössler. An equation for continuous chaos. *Phys. Lett. A*, 57:397–381, 1976.
- [108] R.P. Satorras and A. Vespignani. Epidemic spreading in scale-free networks. *Phys. Rev. Lett.*, 86:3200–3203, 2001.
- [109] H.M. Sauro and B.N. Kholodenko. Quantitative analysis of signaling networks. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 86:4–43, 2004.
- [110] J. Schnackenberg. Simple chemical reaction systems with limit cycle behaviour. *J. Theo. Biol.*, 81:389–400, 1979.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] S. Schuster and D. Fell. Modelling and simulating metabolic networks. In T. Lengauer, editor, *Bioinformatics: From Genomics to Therapies*. Wiley-VCH, 2006.
- [114] 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.
- [115] S. Schuster and C. Hilgetag. On elementary flux modes in biochemical reaction systems at steady state. *J. Biol. Systems*, 2:165–182, 1994.
- [116] 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.

- [117] 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.
- [118] 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.
- [119] I.H. Segel. *Enzyme Kinetics*. John Wiley and Sons, New York, 1975.
- [120] 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.
- [121] B. Shulgin, L. Stone, and Z. Agur. Pulse vaccination strategy in the SIR epidemic model. *Bull. Math. Biol.*, 60:1123–1148, 1998.
- [122] J.C. Sible. Thanks for the memory. *Nature*, 426:392–393, 2003.
- [123] 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.
- [124] 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.
- [125] J. Stelling, E.D. Gilles, and F.J. Doyle, III. Robustness properties of circadian clock architectures. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 101:13210–13215, 2004.
- [126] 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.
- [127] J. Stelling, U. Sauer, Z. Szallasi, F.J. Doyle, and J. Doyle. Robustness of cellular functions. *Cell*, 118:675–685, 2004.
- [128] 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.
- [129] Z. Szallasi, J. Stelling, and V. Periwal. *System Modelling in Cellular Biology*. MIT Press, Cambridge, 2006.

- [130] A. Turing. The chemical basis of morphogenesis. *Phil. Trans. Roy. Soc.*, 237:37–72, 1952.
- [131] J.J. Tyson, C.K. Chen, and B. Novák. Network dynamics and cell physiology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2:908–916, 2001.
- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] B. van der Pol. On oscillation-hysteresis in a simple triode generator. *Phil. Mag.*, 43:700–719, 1922.
- [135] P.F. Verhulst. Notice sur la loi que la population suit dans so accroissement. *Corr. Math. et Phys.*, 10:113–121, 1838.
- [136] E.O. Voit. *Computational Analysis of Biochemical Systems*. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
- [137] 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.
- [138] L. von Bertalanffy. *Zu einer allgemeinen Systemlehre, Biologia Generalis*. MIT Press, New York, 1948.
- [139] 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.
- [140] J.N. Weiss, Z. Qu, and A. Garfinkel. Understanding biological complexity: lessons from the past. *FASEB J.*, 17:1–6, 2003.
- [141] N. Wiener. *Cybernetics, or Control and Communication in the Animal and the Machine*. MIT Press, 1948.
- [142] J.B. Wittenberg and B.A. Wittenberg. Myoglobin function reassessed. *J. Exp. Biol.*, 206:2011–2020, 2003.

- [143] 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.
- [144] W. Xiong and J.R. Ferrell. A positive-feedback-based bistable 'memory module' that governs a cell fate decision. *Nature*, 426:460–464, 2003.
- [145] S. Yamada, S. Shiono, A. Joo, and A. Yoshimura. Control mechanisms of JAK/STAT signal transduction pathway. *FEBS Lett.*, 579:190–196, 2003.
- [146] 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.
- [147] K. Zhou, J.C. Doyle, and K. Glover. *Robust and Optimal Control*. Prentice Hall, River, NJ, 1996.
- [148] 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.