

6. Modellierung von Metabolismus, Kompartimentmodelle, Struktur-Funktions-Modelle

Lebewesen verfügen über ein biochemisches Reaktions- und Regulationsnetzwerk

- chemische Umsetzungen
- regulatorische Wirkungsbeziehungen (Aktivierung, Hemmung)

jeder Austausch der Grundgrößen "Materie", "Energie" und "Information" ist durch chemische Stoffflüsse realisiert:

- Materiefluss durch chemische Umsetzungen und Transportschritte zwischen Kompartimenten
- Energiefluss durch Produktion energiereicher Kosubstrate (ATP = Adenosintriphosphat, NADH = Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, u.a.)
- Informationsfluss durch Synthese informationshaltiger Makromoleküle (DNA, RNA)

wie können Stoffwechselfvorgänge modelliert werden?

Grundlagen aus der physikalischen Chemie

einfache chem. Reaktion: $A \rightarrow P$
 A heißt "Edukt", P "Produkt"

Reaktionsgeschwindigkeit: $RG = \frac{d[P]}{dt} = -\frac{d[A]}{dt}$

($[P]$: Konzentration von P)

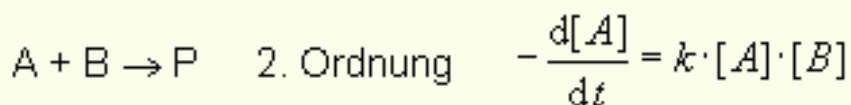
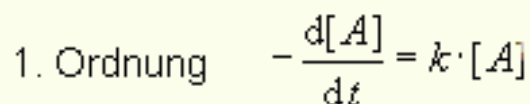
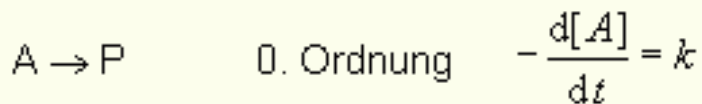
Klassifikation von Reaktionen nach der Art der Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration:

Reaktionsordnung a

$$-\frac{d[A]}{dt} = k \cdot [A]^a \quad (k \text{ ist temperaturabhängig})$$

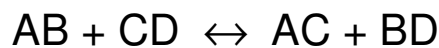
$a = 1$: "Reaktion erster Ordnung", Geschwindigkeit proportional zur Konzentration (gilt für viele Zerfallsreaktionen)

– es gibt dann eine konstante Halbwertszeit: $t_{0.5} = (\ln 2) / k$.



wenn im Fall 2. Ordn. [B] sehr groß ist (z.B. Wasser), hat [B] praktisch keinen Einfluss – "pseudo-1. Ordnung".

Reaktionen laufen im Allgemeinen in 2 Richtungen ab:



Geschw. der "Hin"reaktion: $k_1 \cdot [AB] \cdot [CD]$

Geschw. der "Rück"reaktion: $k_2 \cdot [AC] \cdot [BD]$

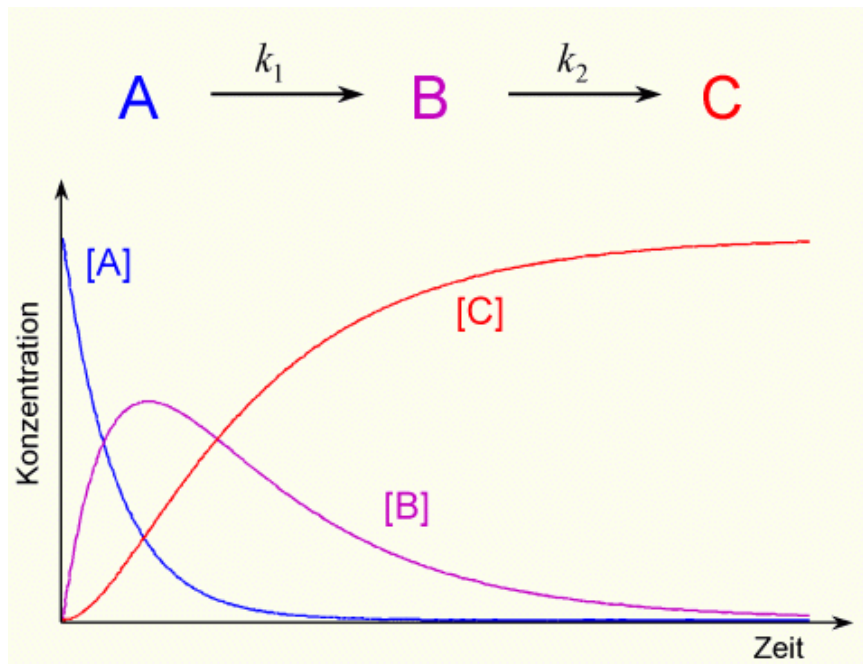
Gleichgewicht stellt sich ein, wenn beide Geschwindigkeiten gleich sind (Massenwirkungsgesetz, MWG):

$$k_1 \cdot [AB] \cdot [CD] = k_2 \cdot [AC] \cdot [BD]$$

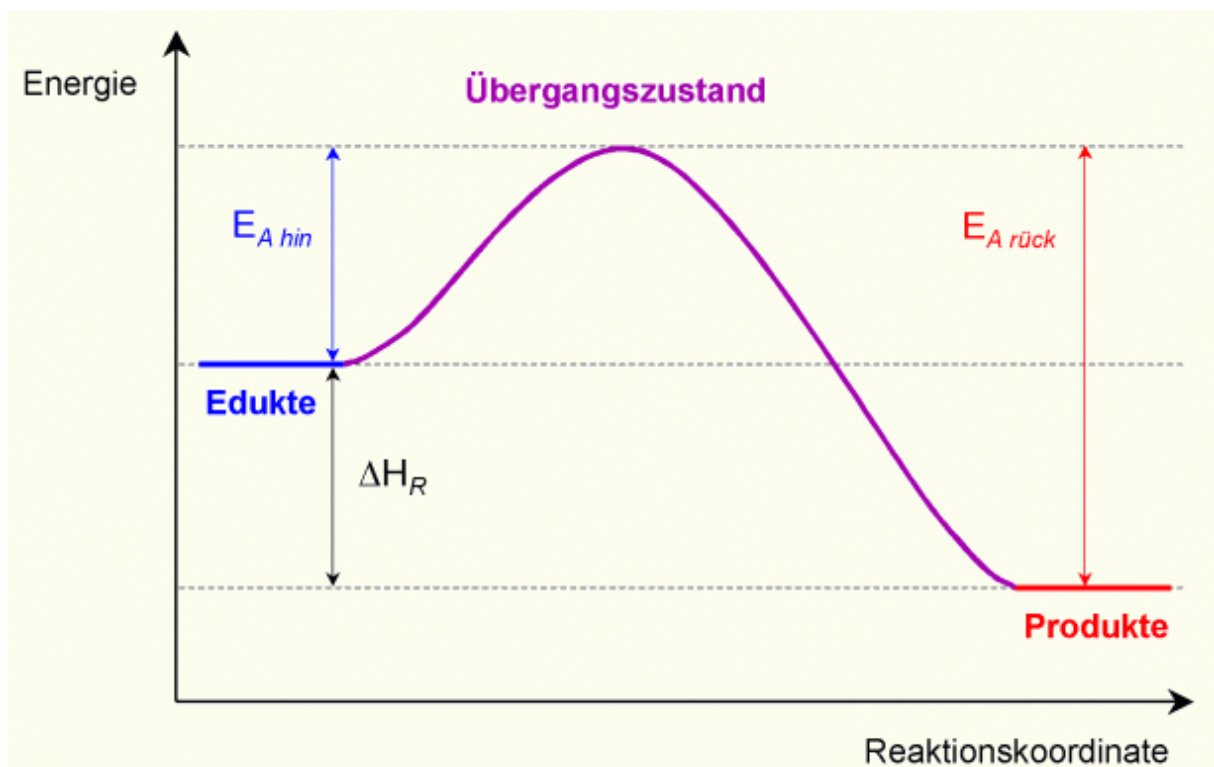
$K = k_1 / k_2$ heißt Massenwirkungskonstante der Reaktion.

In Lebewesen: chemische Systeme in der Regel fern vom Gleichgewicht.

Kinetik bei Reaktionsketten:



Energie bei Reaktionen:

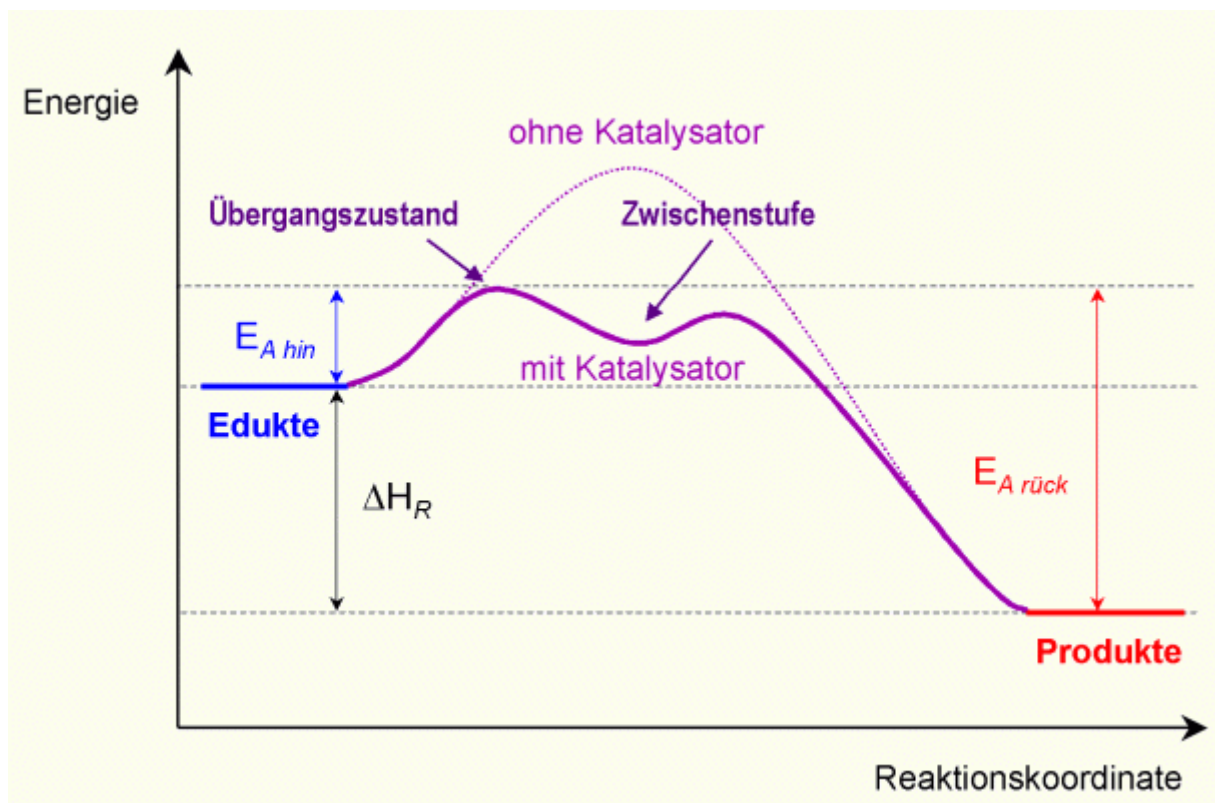


ΔH_R heißt *Reaktionsenthalpie* (bestimmt Lage des Gleichgew.)

$E_{A \text{ hin}}$ heißt *Aktivierungsenergie* (beeinflusst die Geschw., bzw. k)

Arrhenius-Gleichung: $k = A \cdot e^{\frac{-E_A}{R \cdot T}}$ (T = Temperatur;
 A , R : konst.)

Katalysatoren beeinflussen die Aktivierungsenergie (nicht die Reaktionsenthalpie):



- Beschleunigung der Reaktion (ggf. um mehrere Größenordnungen)
- geringerer Energieaufwand, um die Reaktion in Gang zu setzen

wichtigste Katalysatoren in lebenden Systemen sind *Enzyme*.

Die Reaktionen in lebenden Organismen laufen bei verhältnismäßig kleinen Temperaturen, in der Regel unter 40°C ab. Damit sie ausreichend schnell ablaufen, sind hochaktive Katalysatoren, die *Enzyme*, am Werk. Die Enzyme sind Proteine, in die teilweise Metallkomplexe oder organische Cofaktoren eingelagert sind. Enzyme arbeiten nicht nur schnell, sondern auch sehr selektiv, d.h. sie besitzen (in der Regel) eine hohe Substratspezifität. Dies ist in biochemischen Systemen sehr wichtig, da in den Zellen ein Gemisch sehr ähnlicher Verbindungen vorliegt, von denen oft nur eine in einer speziellen Weise umgesetzt werden soll. Ein weiteres Charakteristikum der Enzyme ist die vielseitige Regulationsmöglichkeit ihrer Aktivität.

von Enzym katalysierte Reaktion:

E Enzym

S Substrat (Edukt)

ES Enzym-Substrat-Komplex

P Produkt



bei hoher Substrat-Konzentration hängt die Reaktionsgeschwindigkeit i. wesentl. nur von der Konzentration des Enzym-Substrat-Komplexes ab:

$$v = \frac{d[P]}{dt} = k \cdot [ES]$$

Erst bei kleiner Substratkonzentration wird die Abhängigkeit von $[S]$ bemerkbar \Rightarrow "Michaelis-Menten-Gleichung" (aus MWG für die Reaktion $E + S \leftrightarrow ES$):

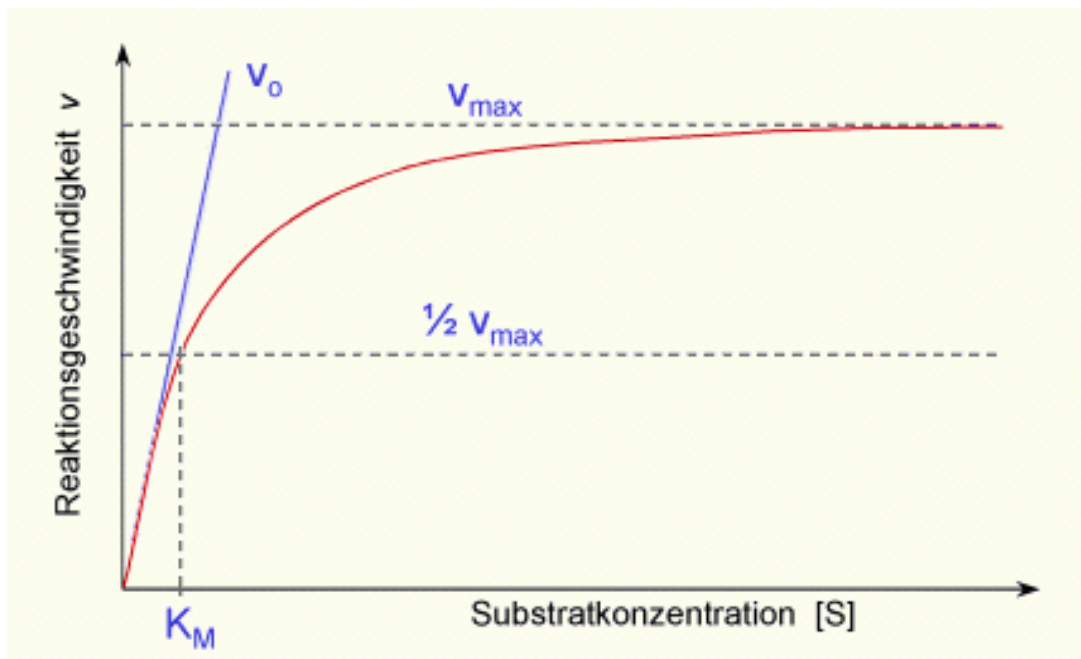
$$[ES] = \frac{[E]_0 \cdot [S]}{K_M + [S]}$$

darin ist $[E]_0$ die Gesamt-Enzymkonzentration. K_M heißt "Michaelis-Konstante".

Für die Reaktionsgeschwindigkeit gilt dann:

$$v = v_{\max} \cdot \frac{[S]}{K_M + [S]}$$

Dies ist die Grundlage der gängigen quantitativen Modelle der Reaktionskinetik in lebenden Systemen.

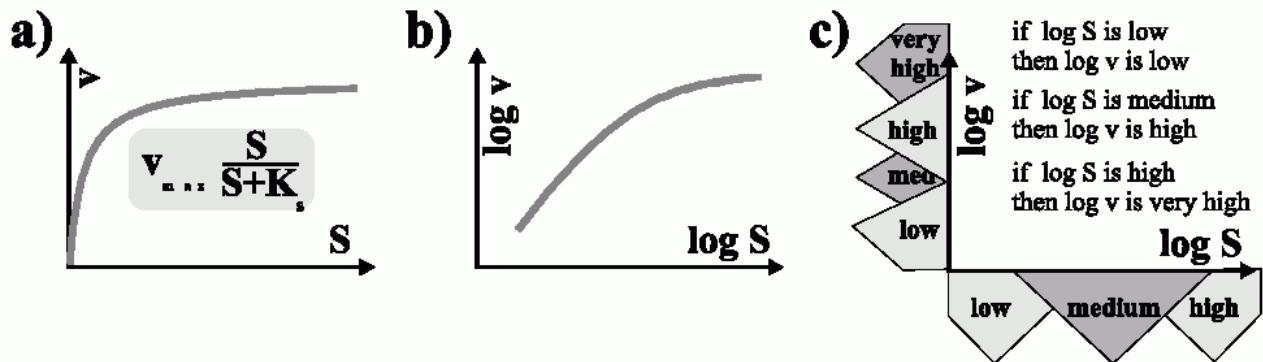


"Michaelis-Menten-Kinetik"

Probleme:

- die Konstanten der einzelnen Reaktionen werden meistens "in vitro" gemessen (im Reagenzglas, d.h. im Labor, außerhalb des Organismus); Bedingungen in der Zelle sind anders: Vorliegen weiterer (möglicher) Reaktionspartner, anderer Diffusionskoeffizient, räumliche Inhomogenitäten, zeitliche Schwankungen der Konzentrationen...
- mögliches Zusammenwirken *mehrerer* Enzyme im Cytoplasma (Enzymkomplexe) wird nicht berücksichtigt
- genetische Regelung der Enzymproduktion und des Enzymabbaus: prinzipiell ebenfalls mit diesem Ansatz modellierbar, aber sehr komplex und aufwändig (allein an der Initiation der Translation der mRNA am Ribosom sind etwa 10 interagierende Komponenten beteiligt)

⇒ Einsatz von Modellen mit verschiedenem Präzisionsgrad:



- präzises reaktionskinetisches Modell (siehe oben),
- "kanonisches S-System": standardisierte Funktionsverläufe auf doppelt-logarithmischer Skala (standardisierte Exponentialterme)
- Fuzzy-Regelsystem

(nach Wiechert et al. 1998)

Inhibition der Enzymaktivität:

- Bei der **kompetitiven Hemmung** konkurriert ein Inhibitor mit dem Substrat um einen Platz im aktiven Zentrum. Bei einer großen Inhibitor-Konzentration sind die aktiven Zentren der meisten Enzymmoleküle blockiert, die Reaktion kommt zum Erliegen. Steigt die Substratkonzentration an, verdrängen Substratmoleküle den Inhibitor aus dem aktiven Zentrum, die Reaktion kann stattfinden.
- Greift ein Inhibitor außerhalb des aktiven Zentrums an, wird die Struktur des Enzyms verändert. Die Enzyme werden deaktiviert, es kommt zur **nicht kompetitiven Hemmung**. Diese Hemmung kann durch eine große Substratkonzentration nicht überwunden werden. Die Hemmung kann reversibel oder irreversibel erfolgen.

(nach FIZ Chemie, Berlin, Website www.vs-c.de/beispiele)

Schon einzelne metabolische Grundprozesse in Organismen (Atmung, Photosynthese, Proteinsynthese...) bestehen aus zahlreichen Reaktionsschritten mit einer großen Zahl von Enzymen, Aktivatoren, Inhibitoren und Co-Faktoren.

Beispiel *Photosynthese*:

Grundgleichung:



Photosynthese =

endotherme Reduktion von Kohlendioxid



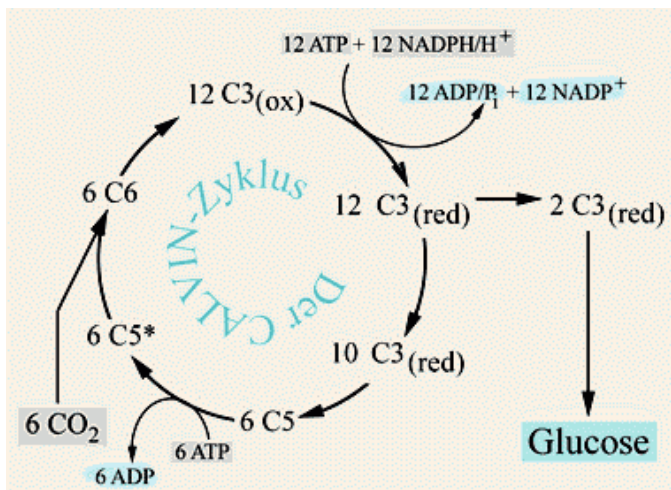
zerfällt in:

- Lichtreaktion (Bereitstellung von ATP und NADPH)
- Dunkelreaktion (endotherme Reduktion von CO₂)

- verschiedene Varianten (C3-Pflanzen, C4-Pflanzen, CAM-Pflanzen)

- zahlreiche Enzyme beteiligt; das wohl wichtigste:
Ribulose-1,5-Biphosphat-Carboxylase (Rubisco)
mengenmäßig häufigstes Protein der Welt

die Dunkelreaktion bei C3-Pflanzen:



(nach U. Helmich)

klassische Herangehensweise bei Simulation der metabolischen Funktionen von Organismen:

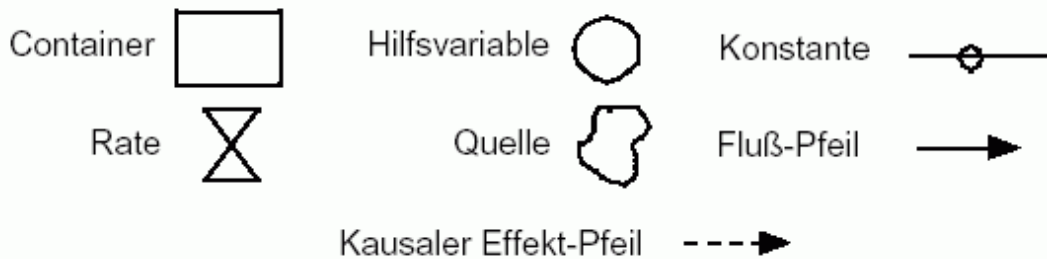
- Beschränkung auf einige, gut verstandene Schlüsselprozesse (chemisch, physikalisch)
- Beschreibung dieser Prozesse durch Gleichungssysteme (i.d. Regel partielle Differentialgleichungen, bzw. geeignet diskretisiert)
- Zusammenfügen in Form von "Kompartiment-Modellen", gemäß dem Paradigma der (technischen) "System-Dynamik" (Flüsse zwischen Kompartimenten, Regler).

System Dynamics

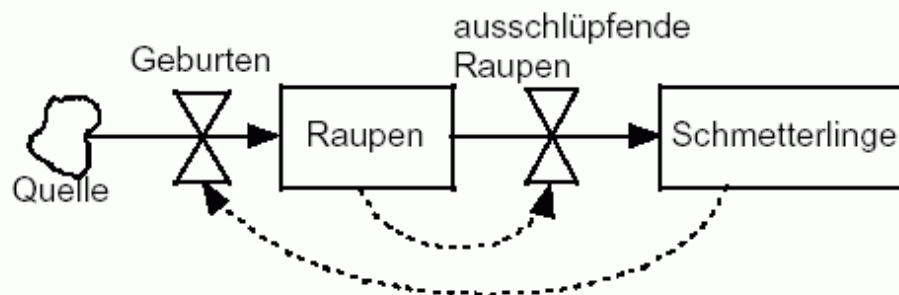
- 1958 von J. Forrester als „industrial dynamics“ eingeführt.
- Nach Bild aus der Hydraulik
Flussmodelle mit Kontainern und Ventilen.
- Anwendungen in Wirtschaft, Sozialwissenschaften...
- Simulationssprachen:
 - SIMPLE (Simulating Industrial Management Problems with Lots of Equations)
 - DYNAMO (DYNAMIC Models)
 - STELLA (Structural Thinking, Experimental Learning Laboratory with Animation)
- Methodik:
 1. Konstruktion eines kausalen Diagramms mit Kennzeichnung der positiv und negativ wirkenden Einflüsse und Identifikation der positiven und negativen Rückkopplungen
 2. Konstruktion des Flussdiagramms
 3. Übersetzung in Differentialgleichungen
 4. Simulation

Flußdiagramme

- Zustandsgrößen werden in Containern gespeichert und verändern sich durch mittels eines Ventils geregelten Abflüsse und über ein Ventil geregelten Zuflüsse.
- Flüsse fließen in Rohren von einer undefinierten Wolke (Quelle) zu einer weiteren undefinierten Wolke (Senke).
- Zusätzliche Wirkbeziehungen, die Zu- und Abflüsse verändern.
- Graphik-Primitive:



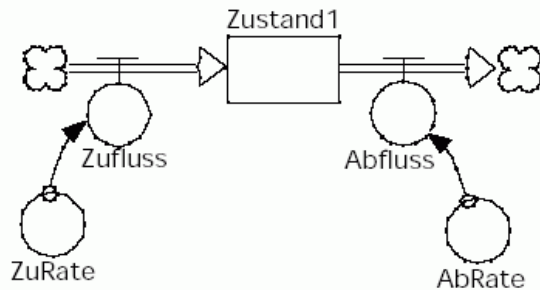
Beispiel:



- beachte: Metaphern aus der Technik (Container, Ventile) – nicht so sehr aus der Informatik.

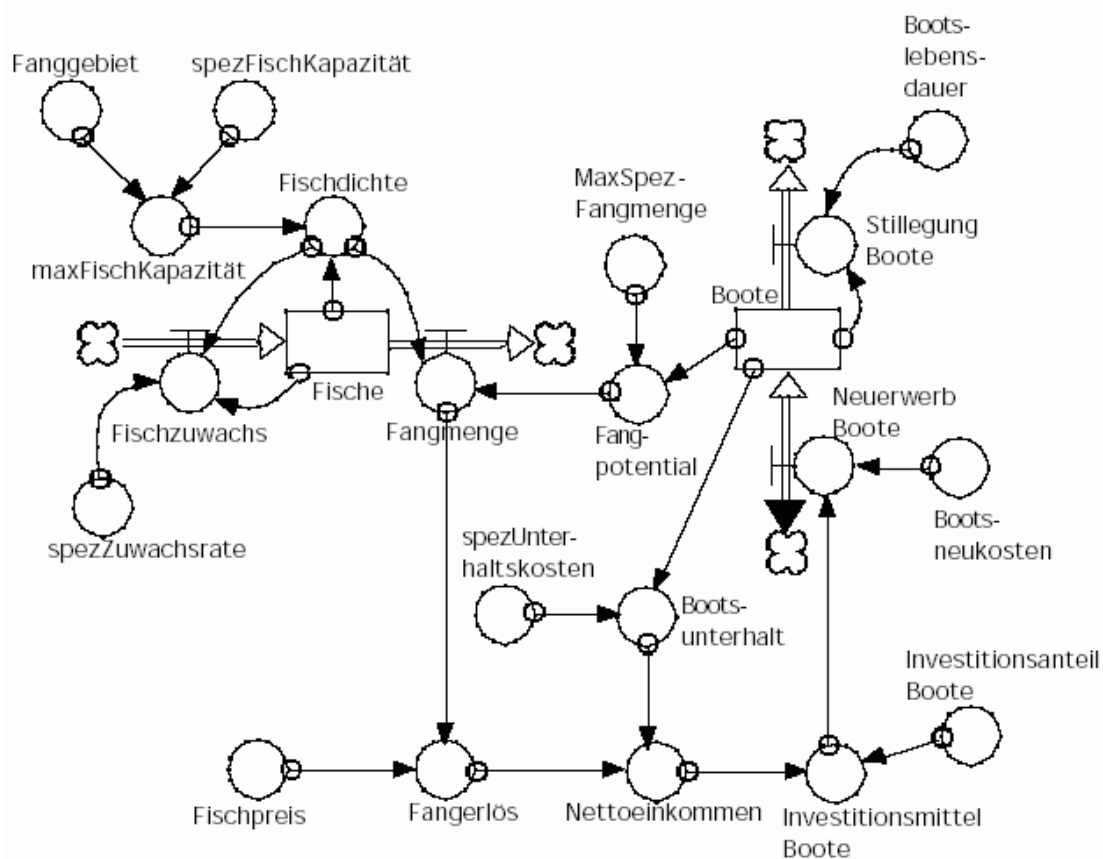
es gibt fertige Tools für diese Art von Modellen, z.B. STELLA

STELLA -Strukturdiagramme



$$\text{Zustand1}(t) = \text{Zustand1}(t-dt) + (\text{Zufluss} - \text{Abfluss}) * dt$$
 INIT Zustand1=0
 INFLOWS:
 Zufluss = ZuRate
 OUTFLOWS:
 Abfluss = AbRate

Beispiel: Fischfangsystem



Fischfang-Systemgleichungen

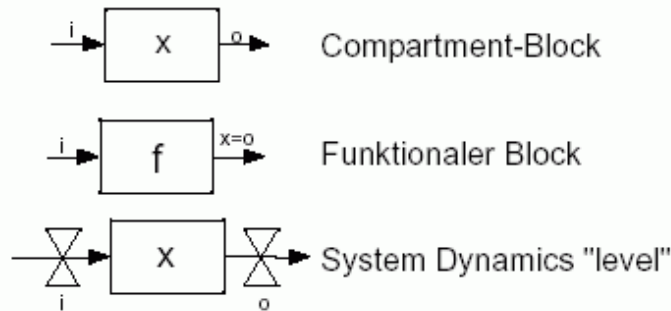
- $Boote(t) = Boote(t-dt) + (Neuerwerb_Boote - Stillegung_Boote) * dt$
 - INIT Boote = 100
 - INFLOWS:
 - ☞ $Neuerwerb_Boote = Investitionsmittel_Boote / Bootsneukosten$
 - OUTFLOWS:
 - ☞ $Stillegung_Boote = Boote / Bootslebensdauer$
- $Fische(t) = Fische(t-dt) + (Fischzuwachs - Fangmenge) * dt$
 - INIT Fische = 5000
 - INFLOWS:
 - ☞ $Fischzuwachs = spezZuwachsrate * Fische * (1 - Fischdichte)$
 - OUTFLOWS:
 - ☞ $Fangmenge = Fangpotential * Fischdichte$
- Bootslebensdauer = 15
- Bootsneukosten = 100000
- Bootsunterhalt = $spezUnterhaltskosten * Boote$
- Fangerlös = $Fischpreis * Fangmenge$
- Fanggebiet = 100
- Fangpotential = $MaxSpezFangmenge * Boote$
- Fischdichte = $Fische / maxFischKapazität$
- Fischpreis = 1000
- Investitionsanteil_Boote = 0,5
- Investitionsmittel_Boote = $Nettoeinkommen * Investitionsanteil_Boote$
- maxFischKapazität = $Fanggebiet * spezFischkapazität$
- MaxSpezFangmenge = 100
- Nettoeinkommen = $Fangerlös - Bootsunterhalt$
- spezFischkapazität = 100
- spezUnterhaltskosten = 50000
- spezZuwachsrate = 1

anderes Beispiel:

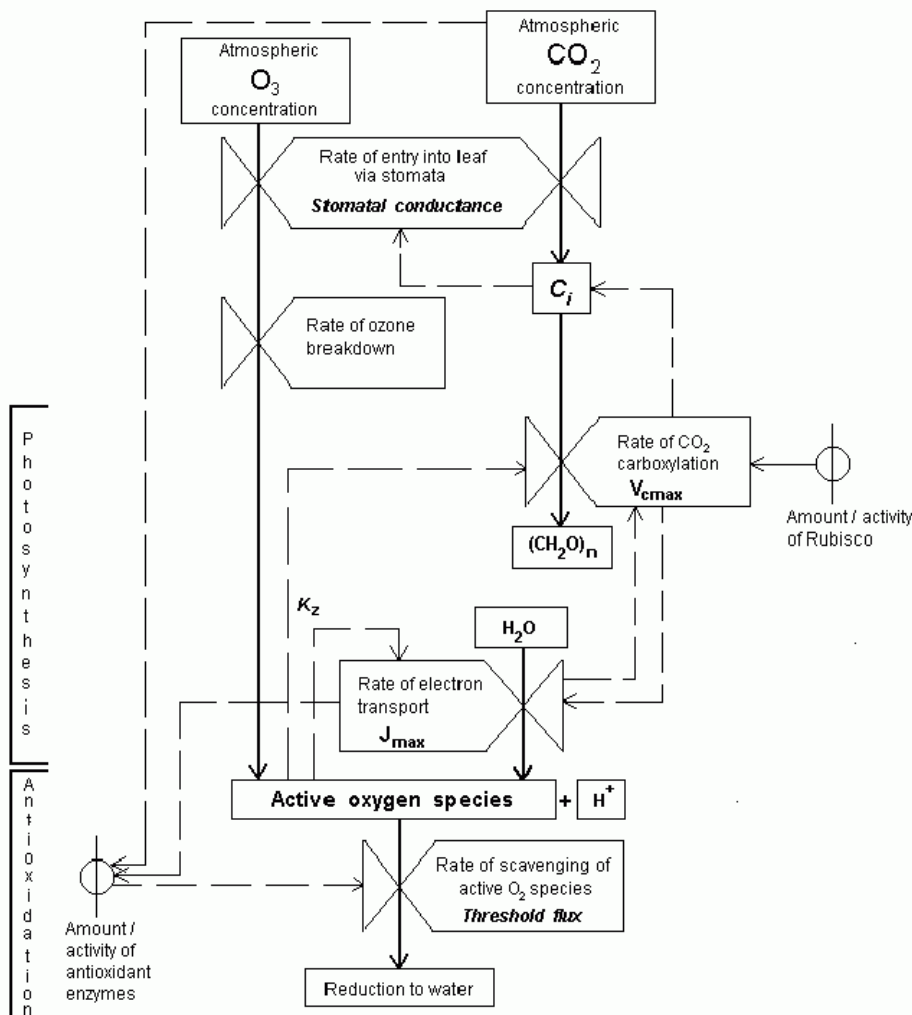
- Bekanntestes *System Dynamics* - Modell:
Wachstum in einer Welt mit begrenzten Ressourcen
„World3“-Modell als Basis für den Bericht „Die Grenzen des Wachstums“ an den „Club of Rome“ von Forrester/Meadows 1971.
- Modell aus 5 Sektoren:
 - Umweltverschmutzung
 - Sich erschöpfende Ressourcen
 - Bevölkerung
 - Landwirtschaft (mit Nahrungsmittelerzeugung, Bodenfruchtbarkeit, Landentwicklung und Erosion)
 - Wirtschaft (mit Industrieoutput, Dienstleistungsoutput, Arbeitsplätzen)

Abteilungsmodelle: „compartments“

- Das zu untersuchende System wird durch ein Netz von „compartments“ repräsentiert.
- Jede Abteilung besitzt ein bestimmtes Volumen und eine bestimmte Funktionalität.



Beispiel: Modell der Wirkung von Ozon auf Pflanzen



(Martin et al. 2000)

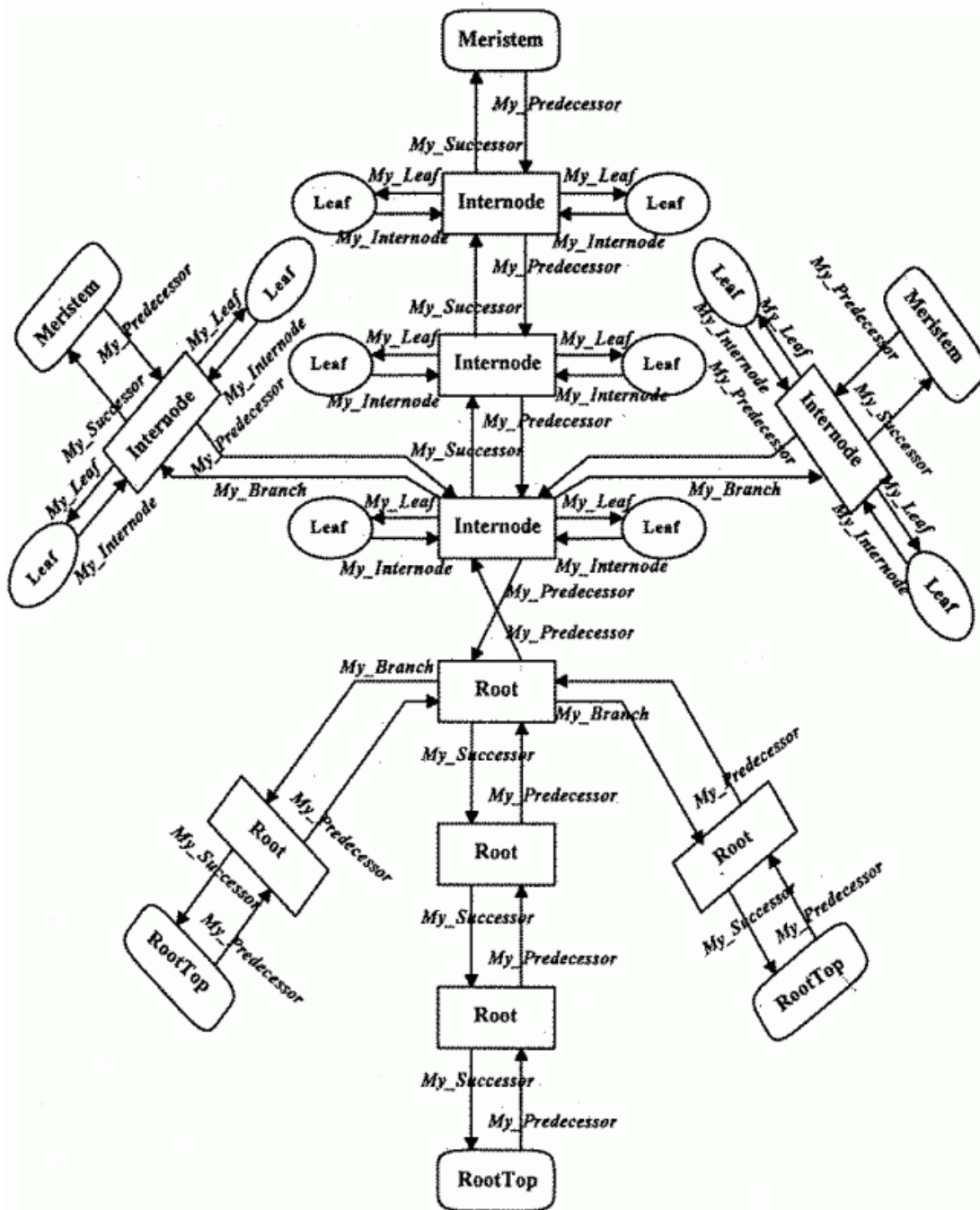
Nachteile der Kompartiment-Modelle:

- wenig Strukturinformation (Morphologie)
- da die Differentialgleichungen für Gesamt-Stoffflüsse postuliert werden, wird viel an globaler Dynamik schon in das Modell hineingesteckt – kein "echter" ALife-Ansatz; nicht genug Raum für emergente Phänomene
- nur wenige Schlüsselprozesse sind berücksichtigt: Unvollständigkeit
- wesentliche Parameter sind nicht messbar und müssen durch "Fitting" anhand von Simulationsläufen bestimmt werden – dadurch Gefahr der Beliebigkeit des Modell-Outputs
- wesentliche Parameter stammen nicht aus "sicheren" physiko-chemischen Gesetzen, sondern aus Messungen am Organismus oder aus Schätzungen – Frage: darf man extrapolieren? (Beispiel: Feinwurzel-Absterberaten)

Kombination von Morphogenese-Modellen mit prozessorientierten Ansätzen:

Struktur-Funktions-Modelle

Ansatz: Kompartiment-Ansatz auf einzelne Module verteilen (Zellen: geht nur bei sehr kleinen Organismen; Organe – z.B. Spross-Segmente, Blätter bei Pflanzen)

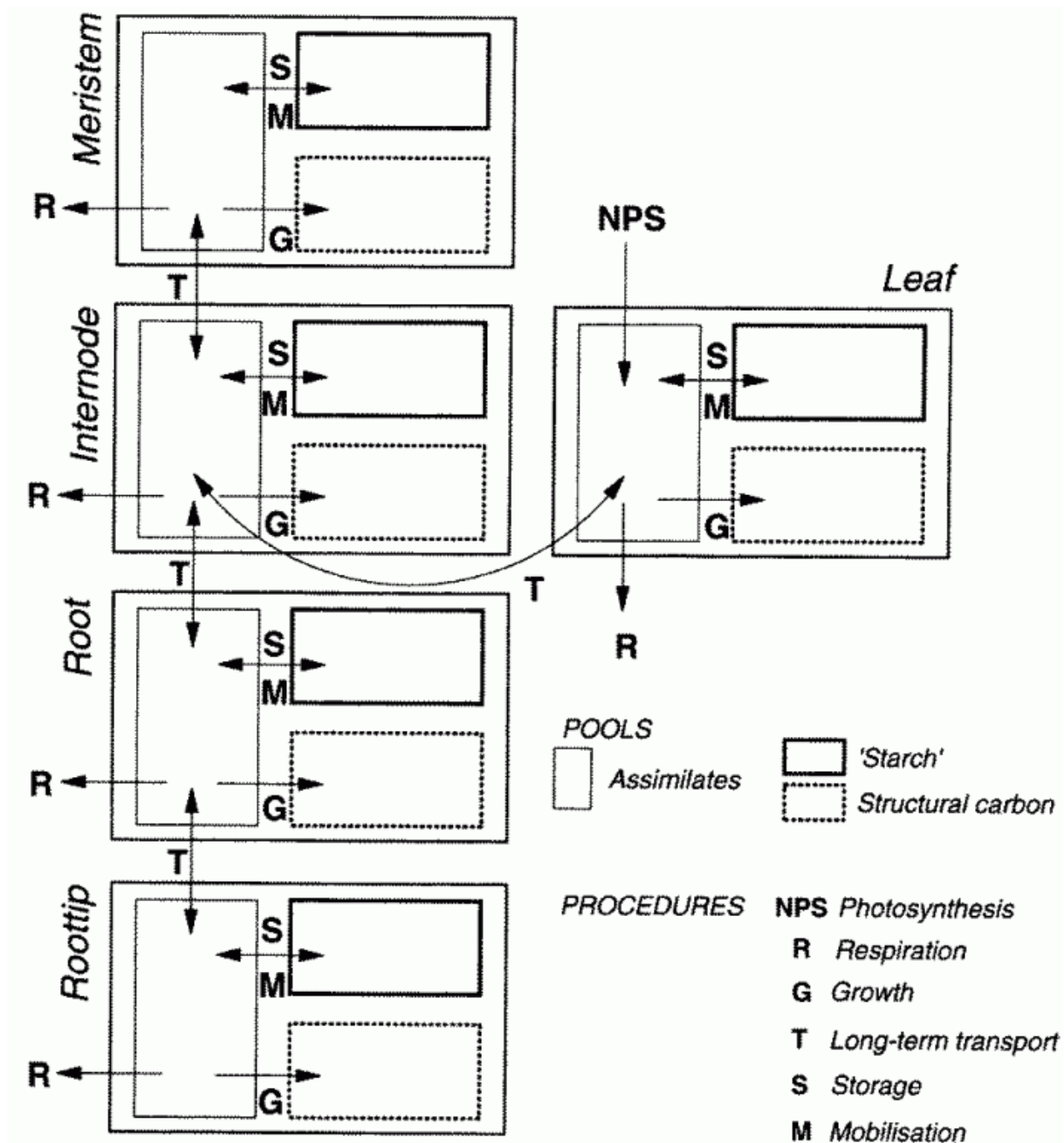


objektorientiertes, generisches Pflanzenmodell bei Breckling (1996); jedes Objekt verfügt über Methoden zur Photosynthese, Atmung etc.

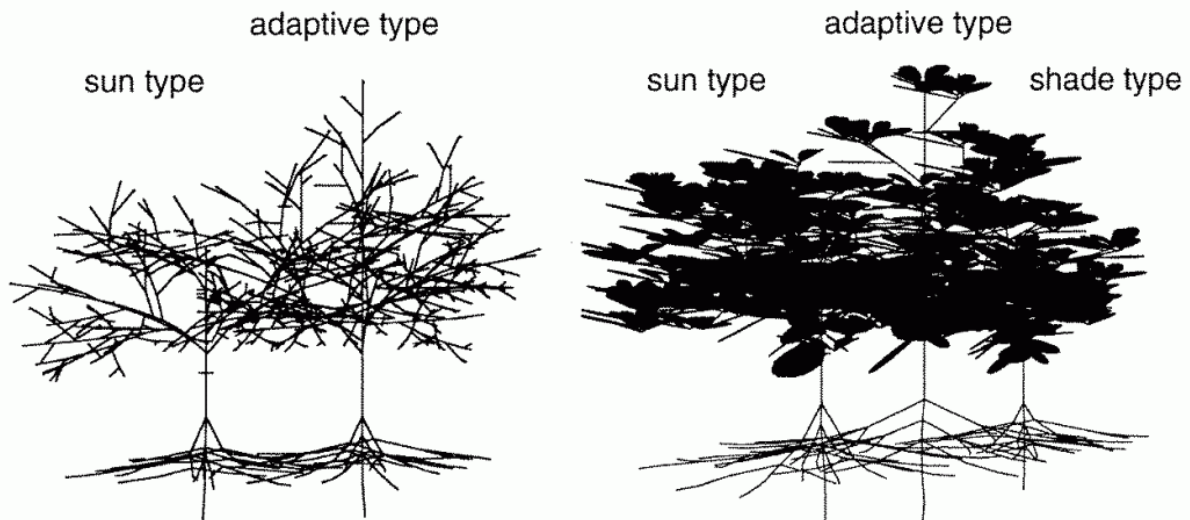
Beispiele: (a) ALMIS (Modell der Schwarzerle *Alnus glutinosa*, Eschenbach 2000)

Prozesse:

- Photosynthese (präzises Modell)
- Respiration
- Nährstoffaufnahme
- C- und N-Transport im Baum
- Demobilisierung (Anlegen von Stärkepools) und Mobilisierung



die 3 Typen, in Konkurrenz:



⇒ der flexibelste, "adaptive" Typ gewinnt einen sogar noch deutlicheren Vorteil gegenüber den anderen

(b) AMAPpara (de Reffye et al. 1997)

Prozesse:

- Wassertransport in der Pflanze
- Transpiration
- Wachstum (abhängig von Transpiration)

- verzichtet auf metabolisches Photosynthesemodell

Transpiration und Photosynthese sind gekoppelt über die Stomata (Spaltöffnungen der Blätter):

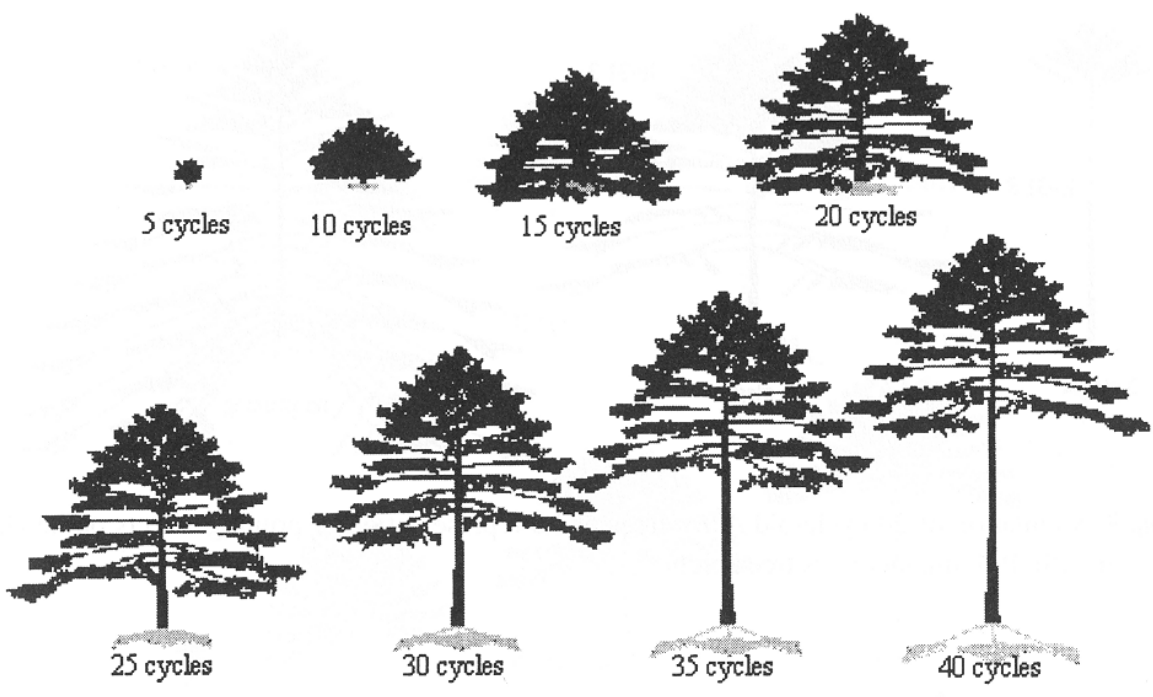
wenig Wasserabgabe – wenig CO₂-Aufnahme

viel CO₂-Aufnahme – viel Wasserabgabe (evtl. zu viel!)

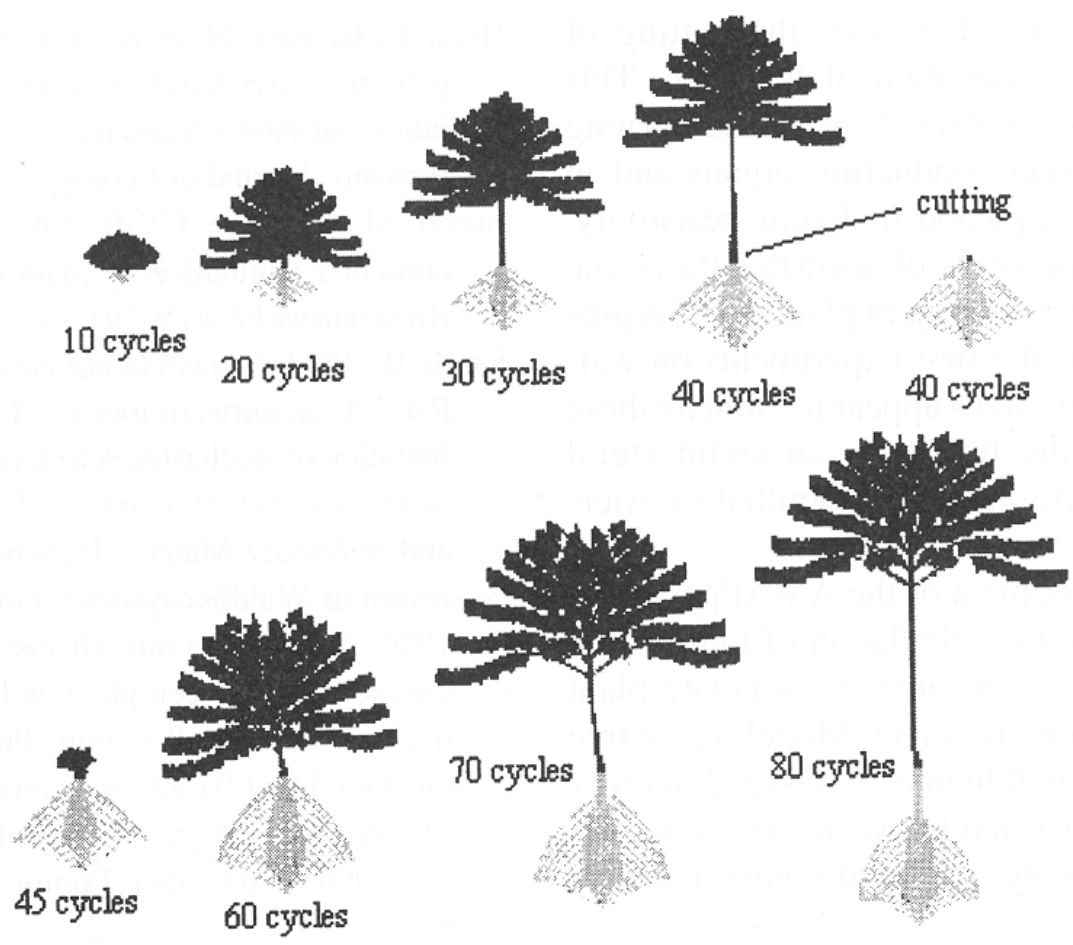
im Modell: Annahme einer konstanten WUE (*Water use efficiency* – Verh. von transpiriertem Wasser zu aufgenommenem C) (Vereinfachung)

Architektur (oberirdischer Teil und Wurzeln getrennt):
stochastisches Modell der Meristem-Produktivität (AMAP-Modell, auch für Landschaftsvisualisierung im Gebrauch)

Simulation "ungestörten" Wachstums:



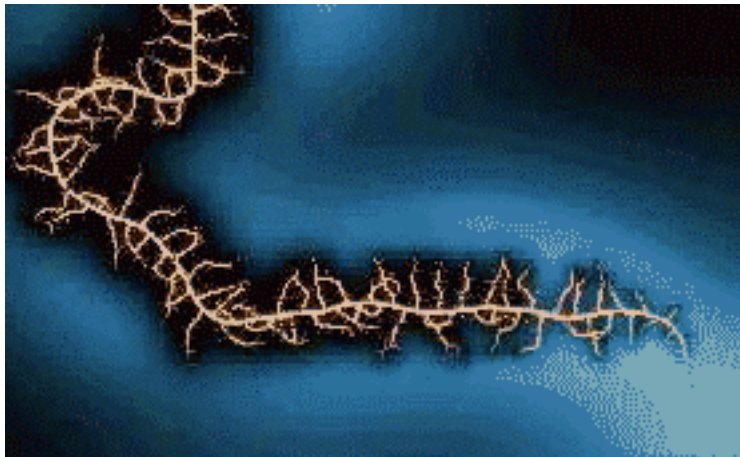
Regeneration nach Eingriff:



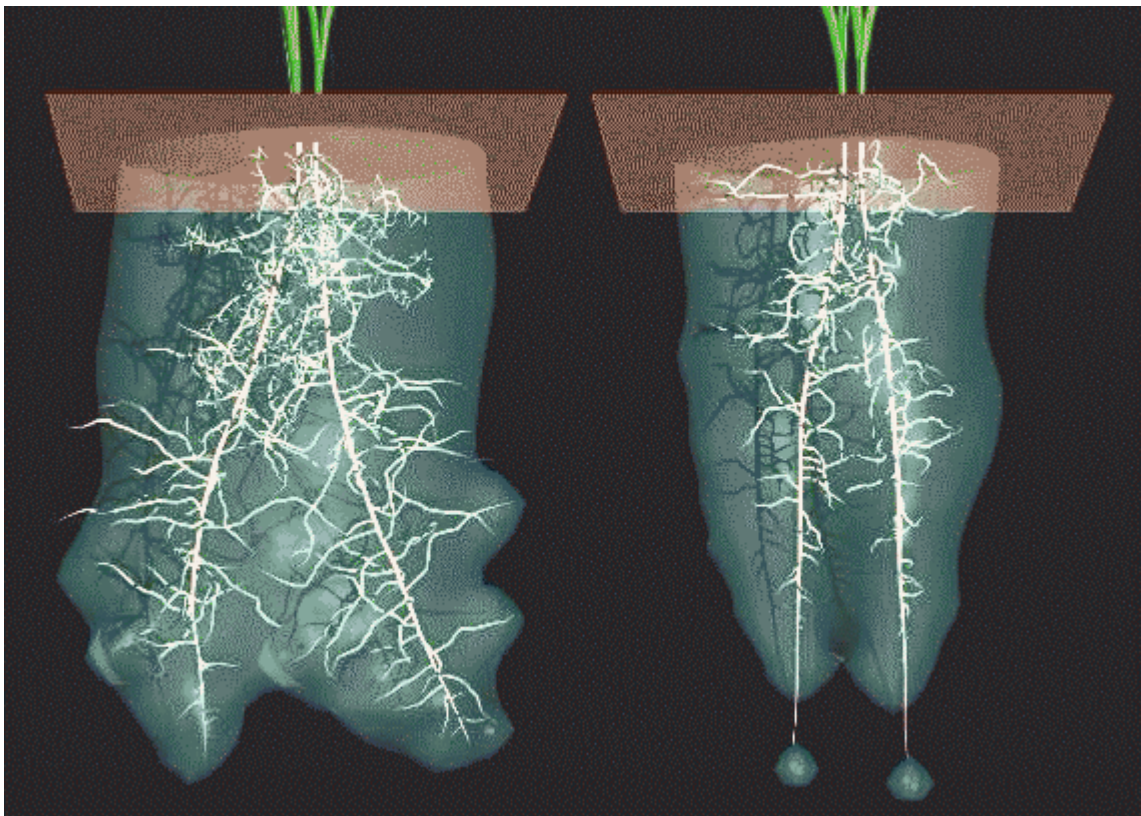
(c) Wurzelwachstumsmodell von Prusinkiewicz et al.

Prozesse:

- Wurzelwasseraufnahme
- Wasserbewegung im Boden (3D-Diffusionsgleichungen)
- Wurzelwachstum (mit open L-System), ressourcengelenkt



Konkurrenz zweier Wurzeln:



(rechts mit stärkerem Wachstum der Seitenwurzeln)

(d) TRAGIC (Hauhs et al., BITÖK - Bayreuth, 1995, 2000)

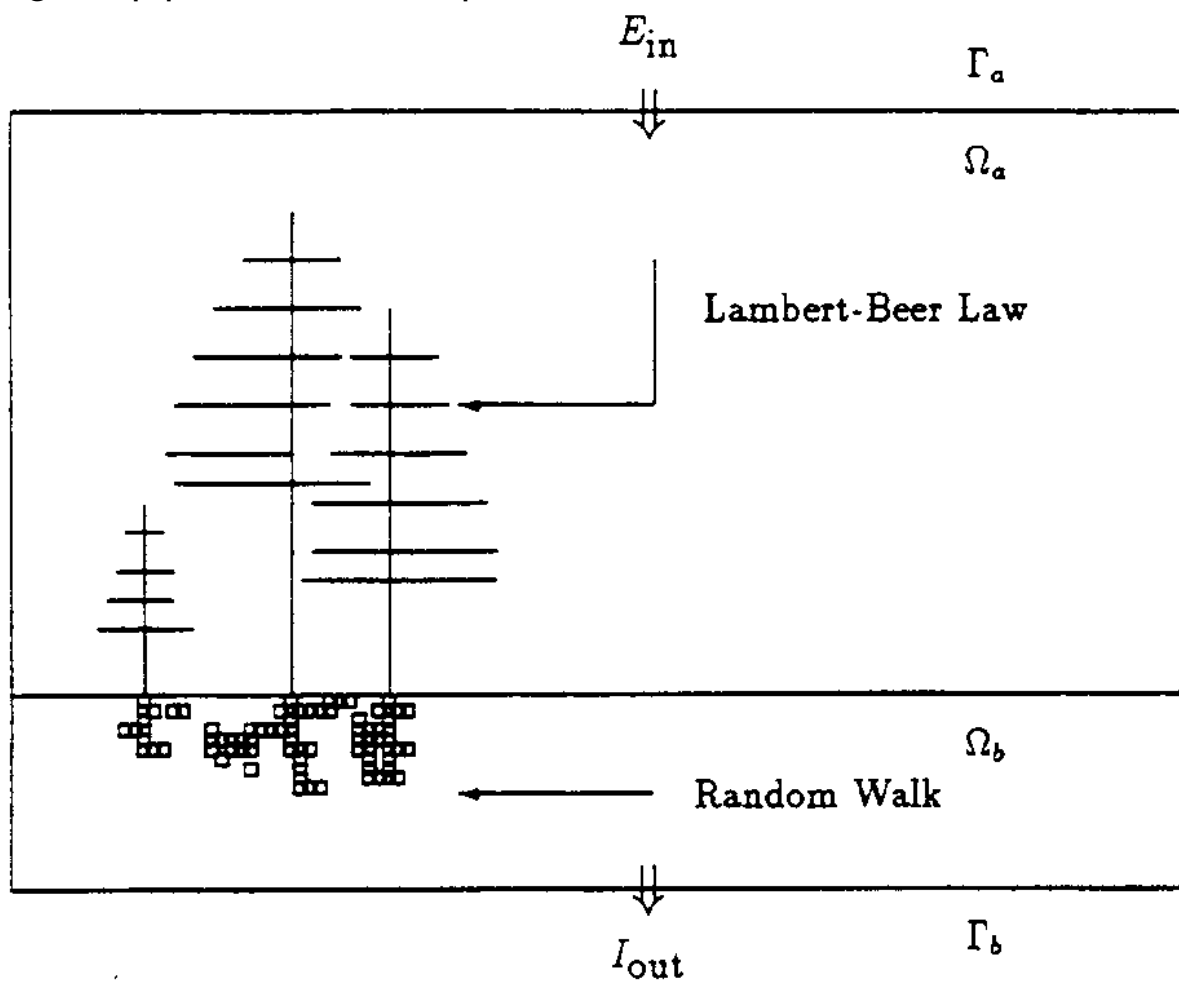
(TRAGIC = Tree Response to Acidification of Groundwater in Catchments; jedoch ist dies keine korrekte Modellbeschreibung)

Prozesse:

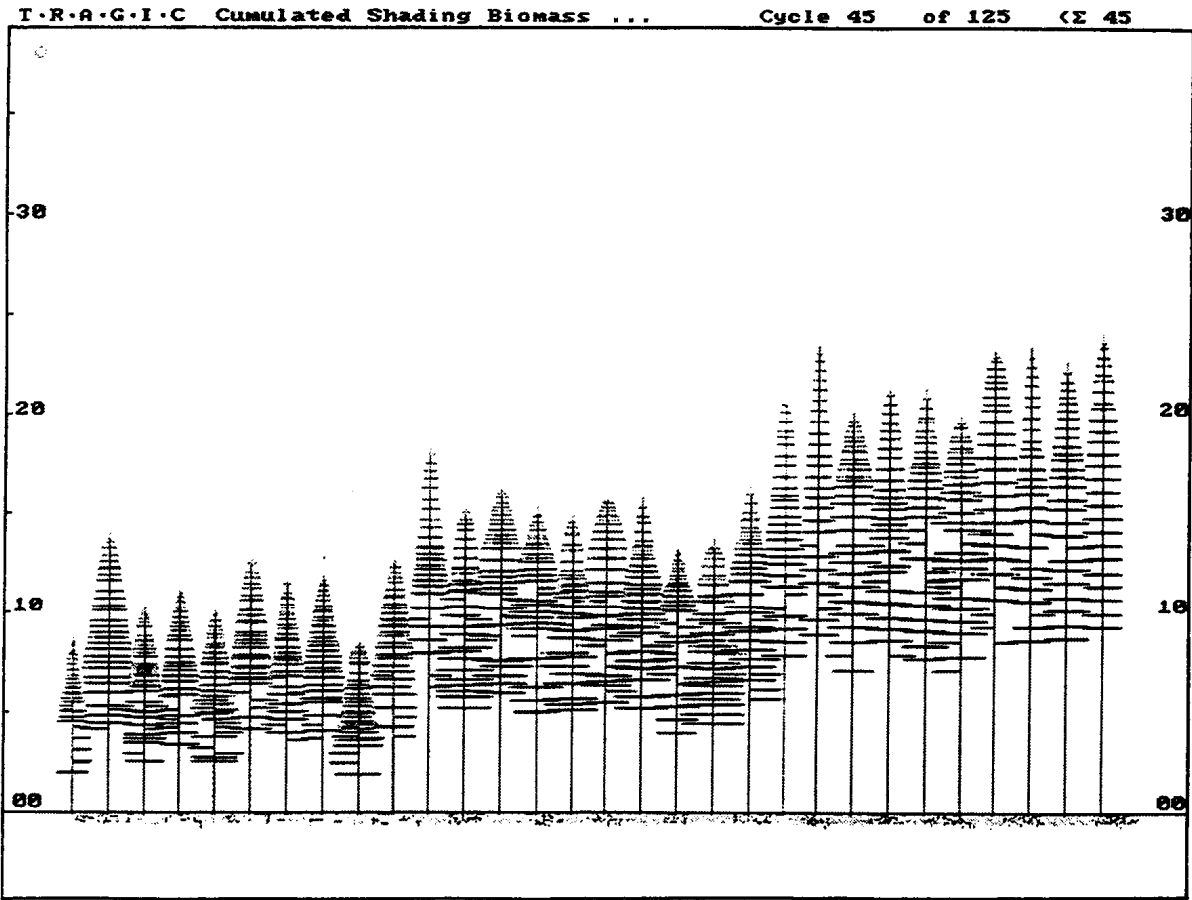
- Nährstoffaufnahme
- Photosynthese
- Wachstum (abhängig von Assimilat und Nährstoff)

Nährstoffpakete bewegen sich in einem *random walk* im Bodenraum und werden durch DLA an bestehende Wurzeln angelagert ("Wusel-Voxel")

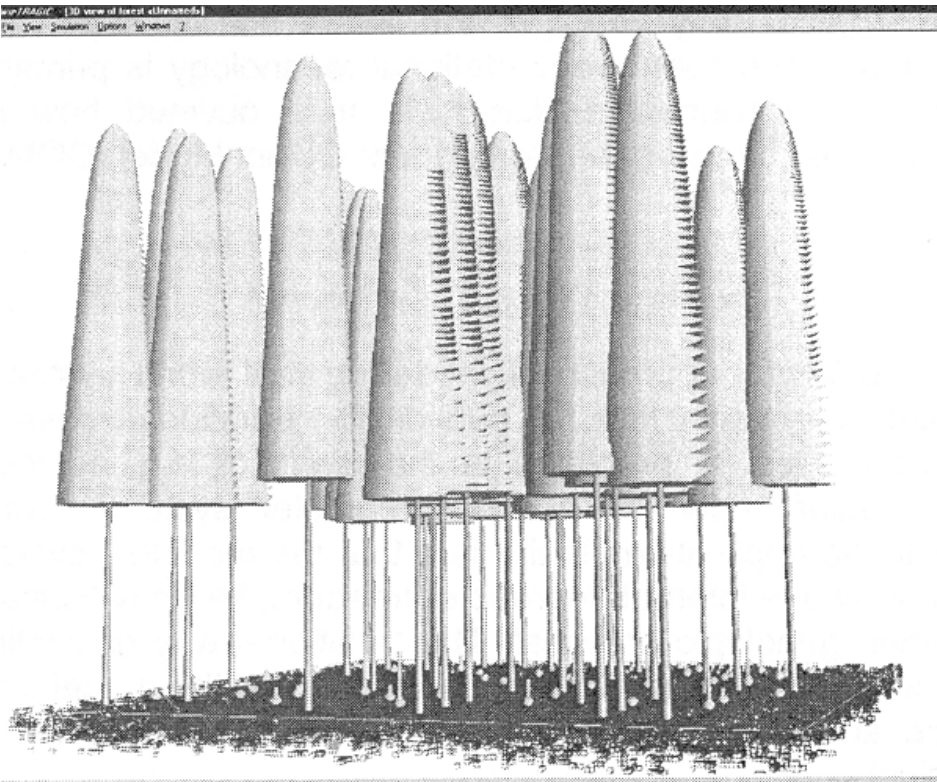
oberirdischer Teil gehorcht deterministischen Wachstumsregeln; pipe model-Prinzip



Simulationsergebnis der 2D-Version:



neuere Versionen arbeiten in 3D:



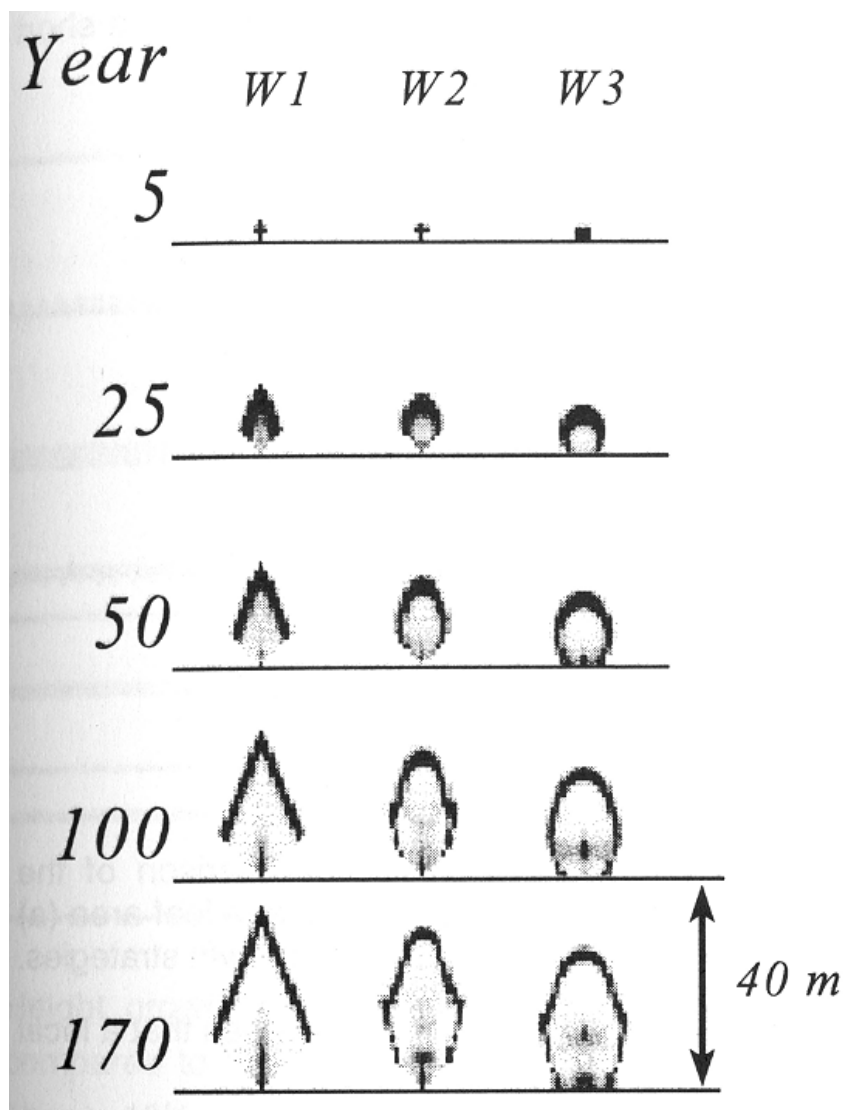
TRAGIC beinhaltet auch Reproduktion der Bäume und enthält mit der Höhenwachstumsfunktion einen "evolvierbaren" Parameter – Modellexperimente über zahlreiche Baumgenerationen möglich

(e) Modell von M. Sonntag (1998)

Prozesse:

- Photosynthese
- Respiration
- Turnover

pipe-model Restriktionen für die Strukturbildung
Morphologie auf Basis eines *2D-Zellularautomaten!*



W1, W2, W3: verschiedene Architektur-Varianten

(f) Modell eines Buchen-Fichten-Mischbestandes in der Sprache XL

Prozesse:

Lichtinterzeption (Strahlverfolgung)

Photosynthese (für Buche)

Assimilat-Allokation (für Buche)

strukturelle Regeln basieren auf Messungen an realen Pflanzen

Umsetzung mit Hilfe des Werkzeugs GroIMP

resultierende Konkurrenzeffekte in einer einseitig beschienenen Baumgruppe:

