Andreas Kremling

Kompendium Systembiologie

Andreas Kremling

Kompendium Systembiologie

Mathematische Modellierung und Modellanalyse

STUDIUM

**VIEWEG+
TEUBNER**

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der
Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über
<<http://dnb.d-nb.de>> abrufbar.

1. Auflage 2012

Alle Rechte vorbehalten

© Vieweg+Teubner Verlag | Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH 2012

Lektorat: Ulrich Sandten | Kerstin Hoffmann

Vieweg+Teubner Verlag ist eine Marke von Springer Fachmedien.

Springer Fachmedien ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media.

www.viewegteubner.de

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Umschlaggestaltung: KünkelLopka Medienentwicklung, Heidelberg

Druck und buchbinderische Verarbeitung: AZ Druck und Datentechnik, Berlin

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Printed in Germany

ISBN 978-3-8348-1907-9

Die Idee zu diesem Kompendium entstand während der Vorbereitung von Vorlesungen, die ich im Rahmen des Studienganges Biosystemtechnik an der Universität Magdeburg gehalten habe. Ermutigt durch viele Anregungen von Studenten und von ehemaligen Kollegen am Max-Planck-Institut Magdeburg habe ich mir die Zeit genommen, alle Aufschriebe und Hilfsblätter durchzusehen, zu sortieren und zu strukturieren. Das Kompendium wendet sich an Studierende mit Grundkenntnissen in Mathematik und Systemtheorie, die sich für die Modellierung und Analyse von komplexen biochemischen Netzwerken interessieren und die die Prozesse, die in einer Zelle ablaufen, verstehen wollen und daraus Schlussfolgerungen über die Funktion und das Verhalten der Netzwerke kennenlernen möchten. Damit unterstützt es Vorlesungen im Bereich der mathematischen Modellierung zellulärer Systeme und erlaubt es, eine Übersicht und Anwendungsmöglichkeiten der mathematischen Modellierung in der Systembiologie zu erhalten. Da der Stoff anhand von zahlreichen Beispielen vertieft wird, ist das Kompendium auch ideal zum Selbststudium geeignet.

Biologisches Grundwissen, welches zum Verständnis der Beispiele notwendig ist, wird in kompakter Form dargestellt. Hier geht mein Dank an Dr. Katharina Pflüger-Grau, die sich des Kapitels angenommen hat. Im Kompendium werden viele Beispiele durch Abbildungen unterstützt, in denen Simulationen mit MATLAB gezeigt werden. Die entsprechenden Dateien können dem interessierten Leser zur Verfügung gestellt werden. Damit wird es möglich, die gezeigten Simulationen selbstständig durchzuführen und mit den Parameterwerten zu experimentieren.

Ein großer Dank gilt Frau Kathrin Schumann, die für die erste Fassung alles Material in $\text{\LaTeX}$ gesetzt hat. Herzlichen Dank auch an alle Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, vor allem an Frau Berthold und an Frau Haller sowie an die Studentinnen und Studenten, die bei der Durchsicht und Korrektur des Kompendiums mitgeholfen haben. Herrn Blässle gilt mein Dank für die Erstellung der $\text{\LaTeX}$ -Endfassung.

München, im Juli 2011

A. Kremling

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung & Grundlagen	1
1	Einleitung	3
2	Biologische Grundlagen	11
2.1	Die Zelle – eine Einführung	11
2.2	Zellteilung und Wachstum	12
2.3	Grundlagen des Stoffwechsels	13
3	Grundlagen der mathematischen Modellierung	29
3.1	Begriffsdefinitionen – Übersicht Modellklassen – Vorgehensweise	29
3.2	Stochastische Systembeschreibung	32
3.3	Deterministische Modellierung	40
3.4	Qualitative Modellierung und Analyse	47
3.5	Modellierung auf der Einzelzellebene – die Populationsbilanz	50
3.6	Datengetriebene Modellierung	53
3.7	Thermodynamik	54
4	Modellkalibrierung und Versuchsplanung	69
4.1	Regression	69
4.2	Dynamische Systeme	82
II	Modellierung zellulärer Prozesse	89
5	Grundlagen der Reaktionstechnik	91
6	Enzymatische Stoffumwandlung	93
6.1	Grundlagen der Enzymkinetik	93
6.2	Modelle für allosterische Enzyme	97
6.3	Einfluss von Effektoren	100
6.4	Die Hill-Gleichung	104
6.5	Mehrsubstrat-Kinetiken	105
6.6	Die Wegscheider-Bedingung	109
6.7	Alternative kinetische Ansätze	110

7	Polymerisationsprozesse	115
7.1	Makroskopische Betrachtung	115
7.2	Mikroskopische Betrachtung	116
7.3	Einfluss von Regulatorproteinen (Transkriptionsfaktoren, Repressoren)	121
7.4	Interaktion mehrerer Regulatoren	125
7.5	Replikation	131
8	Transportprozesse	135
9	Signaltransduktionssysteme und genetisch regulierte Netzwerke	137
9.1	Einfache Modelle der Signaltransduktion	137
9.2	Oszillierende Systeme	145
9.3	Genetisch regulierte Netzwerke	147
9.4	Komplexe Signaltransduktionssysteme	153
9.5	Räumliche Gradienten durch Signaltransduktion	164
9.6	Analyse von Signalwegen nach Heinrich	168
III	Analyse von Modulen & Motifen	173
10	Allgemeine Methoden der Modellanalyse	175
10.1	Analyse von Zeithierarchien	175
10.2	Sensitivitätsanalyse	188
10.3	Metabole Kontrolltheorie	195
10.4	Strukturierte kinetische Modellierung	200
10.5	Modellreduktion bei Signalproteinen	204
11	Aspekte der Regelungstheorie	209
11.1	Beobachtbarkeit	209
11.2	Monotone Systeme	213
11.3	Integrale Rückführung	221
11.4	Robuste Regelung	227
12	Motive in regulatorischen Netzwerken	233
12.1	Feedforward-Loop (FFL)	234
12.2	Strukturelle und dynamische Eigenschaften des FFL	234
IV	Analyse zellulärer Netzwerke	241
13	Metabole Stoffflussanalyse	243
13.1	Rekonstruktion von Stoffwechselnetzen	243
13.2	Eigenschaften der Matrix N	245
13.3	Stationäre Flussverteilung	251
13.4	Anwendung bei Signaltransduktionssystemen	256

14 Topologische Eigenschaften	259
14.1 Netzwerkmaße	259
14.2 Topologische Überlappung	262
14.3 Entstehung skalenfreier Netzwerke	263
15 Top-Down-Ansätze zur Ableitung von mathematischen Modellen	265
15.1 Clustertechniken	265
15.2 Reverse Engineering	273
Anhang	279
A Ergänzende Formelsammlung	281
B Literatur	291
Glossar	295
Sachverzeichnis	297