

Quantitative und Theoretische Biologie

Oliver Ebenhöf

<http://qtb.hhu.de>

<https://wiki.hhu.de/display/QTBP>

21.5.2015



Theoretische Biologie?

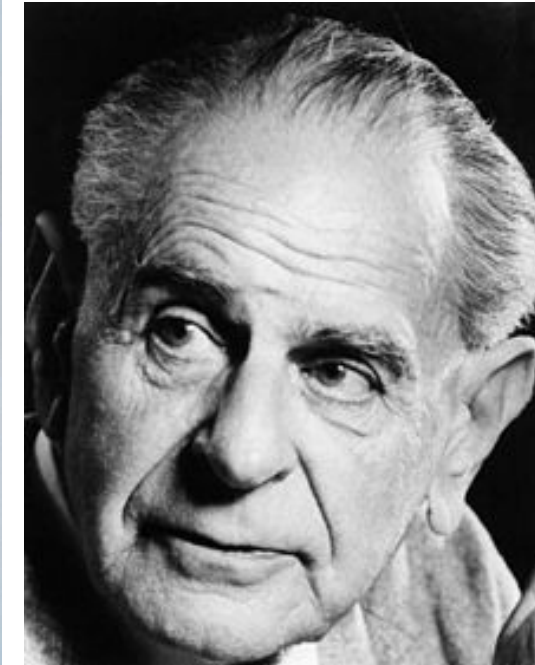
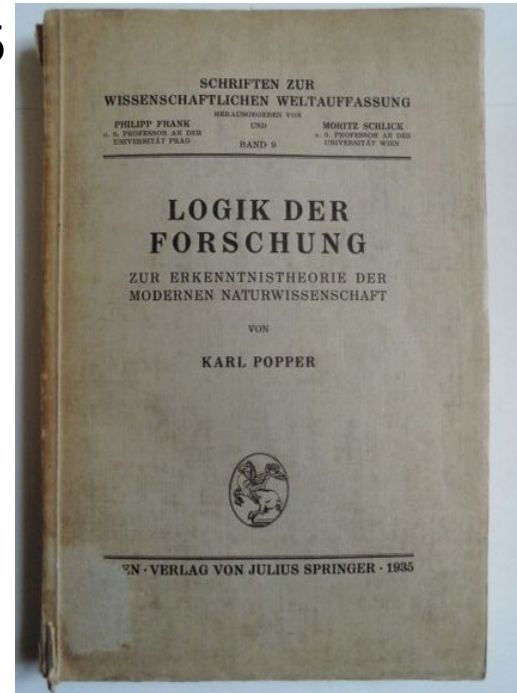
Theoretische Physik

- Theoretische Mechanik
- Elektrodynamik
- Quantenmechanik
- Statistische Physik

Theorien erklären eine Vielzahl an Phänomenen mit einer kleinen Anzahl von *grundlegenden Prinzipien!*

Was ist eine Theorie?

Wissenschaftstheorie nach Popper, 1935



www.wikimedia.org - LSE Library

Sir Karl Raimund Popper

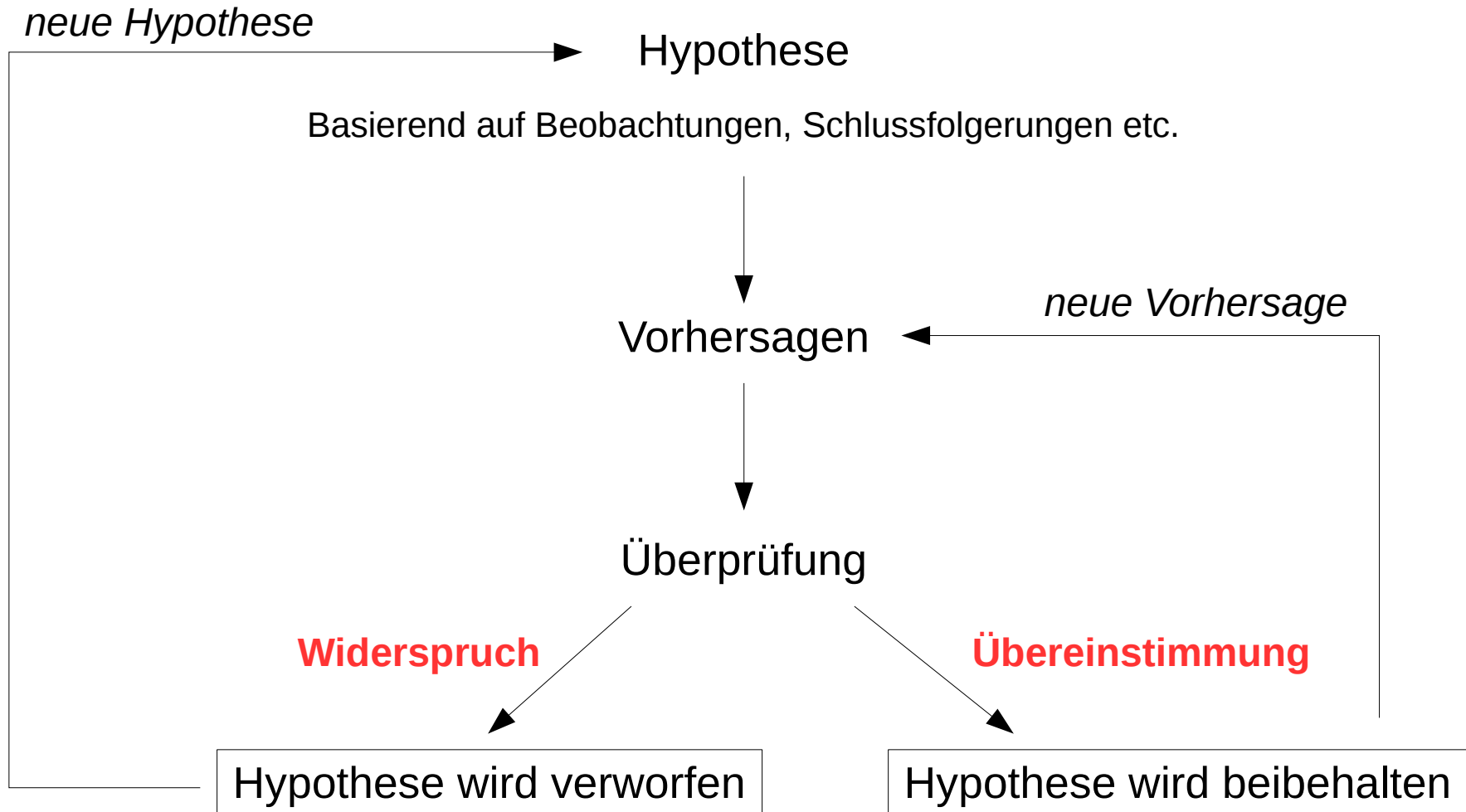
Kritik an *positivistisch-induktivistischer* Sicht der Wissenschaft

- Verallgemeinerungen durch Beobachtungen als Grundlage

Popper: *Empirisches Falsifikationsprinzip*

- Hypothesen können nie bewiesen, sondern nur widerlegt werden!

Wissenschaftliches Arbeiten

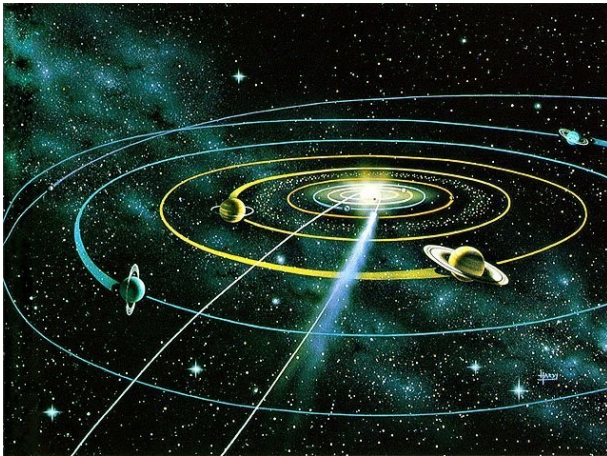


Wird eine Hypothese in einer Vielzahl von Experimenten nicht widerlegt, kann sie sich zu einer Theorie entwickeln

Newtons Gravitationstheorie

Prinzip: Kraft = Masse * Beschleunigung

$$\vec{F} = m \cdot \vec{a}$$



www.thehungryandfoolish.com



www.hh.schule.de



www.welt.de

Darwins Evolutionstheorie

Prinzipien: Mutation und natürliche Selektion

Eklärt: die Entstehung von neuen Arten

Darwins Evolutionstheorie

Prinzipien: Mutation und natürliche Selektion

Eklärt: die Entstehung von neuen Arten

Wo ist der Unterschied zu Theorien aus der Physik?

Darwins Evolutionstheorie

Prinzipien: Mutation und natürliche Selektion

Eklärt: die Entstehung von neuen Arten

Wo ist der Unterschied zu Theorien aus der Physik?

Darwins Theorie ist nicht *quantitativ*!

Quantitative Biologie

Erst seit relativ kurzer Zeit können wir molekularbiologische, subzelluläre Prozesse in großer Zahl quantifizieren!

- Metabolomics
 - Transcriptomics
 - Proteomics
 - Lipidomics
- etc...

Die Herausforderung der nächsten Jahrzehnte wird sein, diese Vielzahl an Daten in einem **konsistenten theoretischen Gerüst** zu beschreiben und zu erklären!

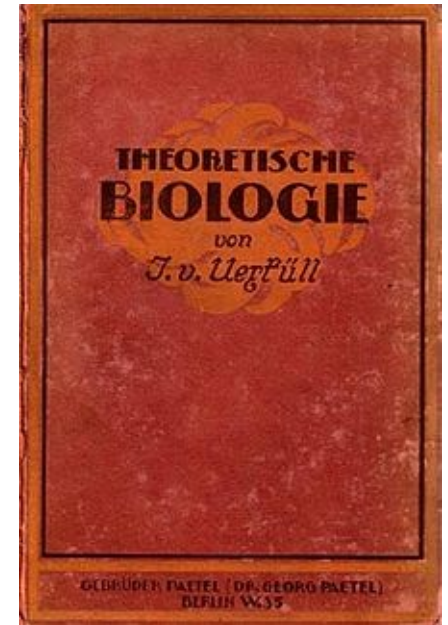
Geschichte der Theoretischen Biologie

1901: erste Verwendung des Begriffs durch Johannes Reinke im Buch "Einleitung in die Theoretische Biologie"

Damals: weniger mathematisch, mehr konzeptionelle Grundlegung der Biologie

Weitere wichtige Autoren der vormathematischen Theorie: Jakob Johann von Uexküll, Julius Schaxel

Frühe mathematische Ansätze zur Beschreibung der Biologie:



Michaelis-Menten Kinetik

1903: Beschreibung der Kinetik durch Victor Henri

1913: Mechanistische Erklärung durch Leonor Michaelis und Maud Menten

1925: George Edward Briggs und John Burdon Sanderson Haldane:
Neue Herleitung, die auch heute verwendet wird

Populationsdynamik

1925/26: Alfred Lotka und Vito Volterra:

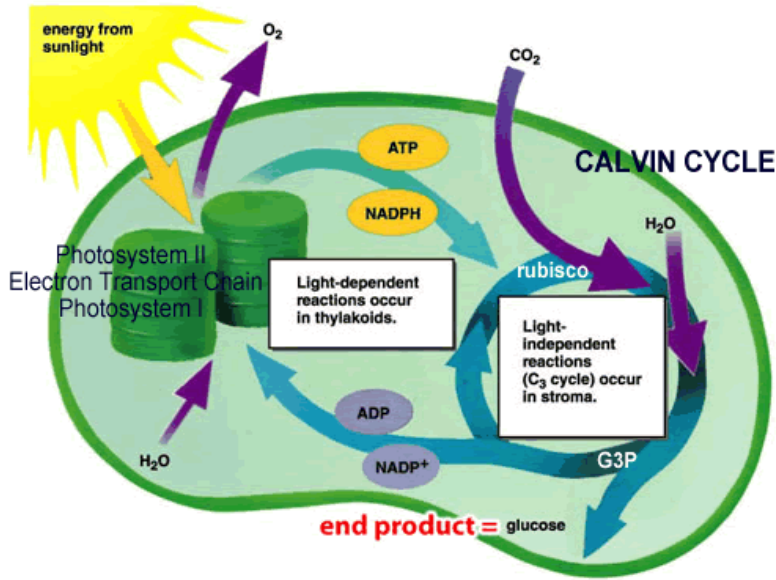
Beschreibung von Populationsdynamiken mittels ***Differentialgleichungen***

Zwei Hauptziele der Theoretischen Forschung

Die Suche nach *allgeingültigen Prinzipien*

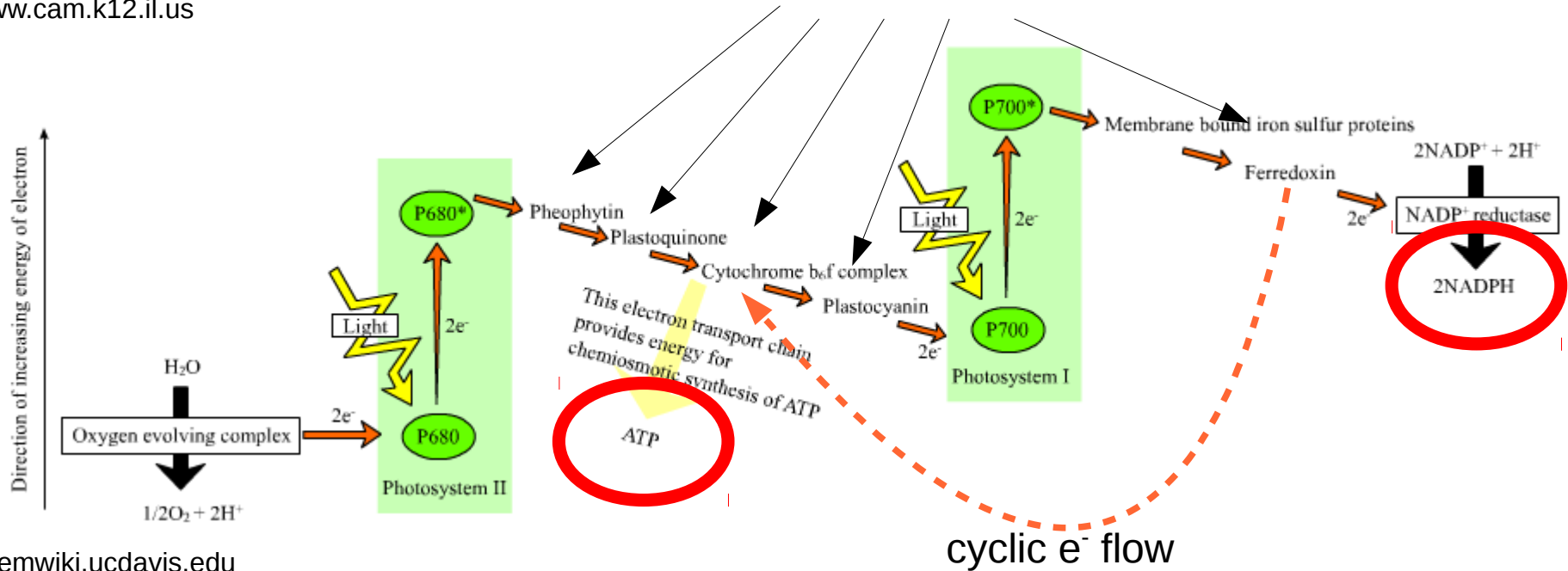
Theoretisches Gerüste für *Klassen* von Phänomenen

Photosynthese



<http://www.cam.k12.il.us>

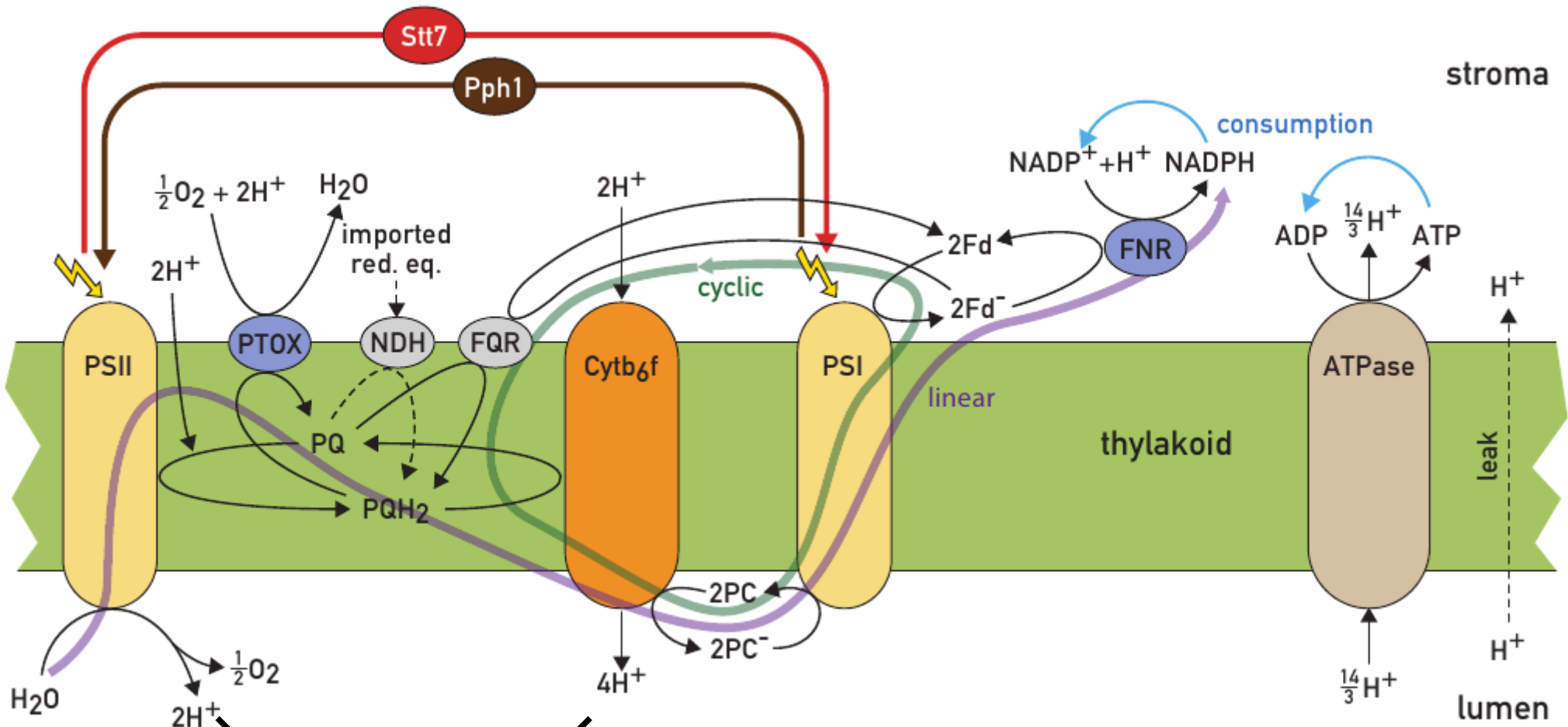
redox couples



<http://chemwiki.ucdavis.edu>

Mathematische Modellierung des e⁻-Transports

regulation of cross-section by antenna movement (state transitions)



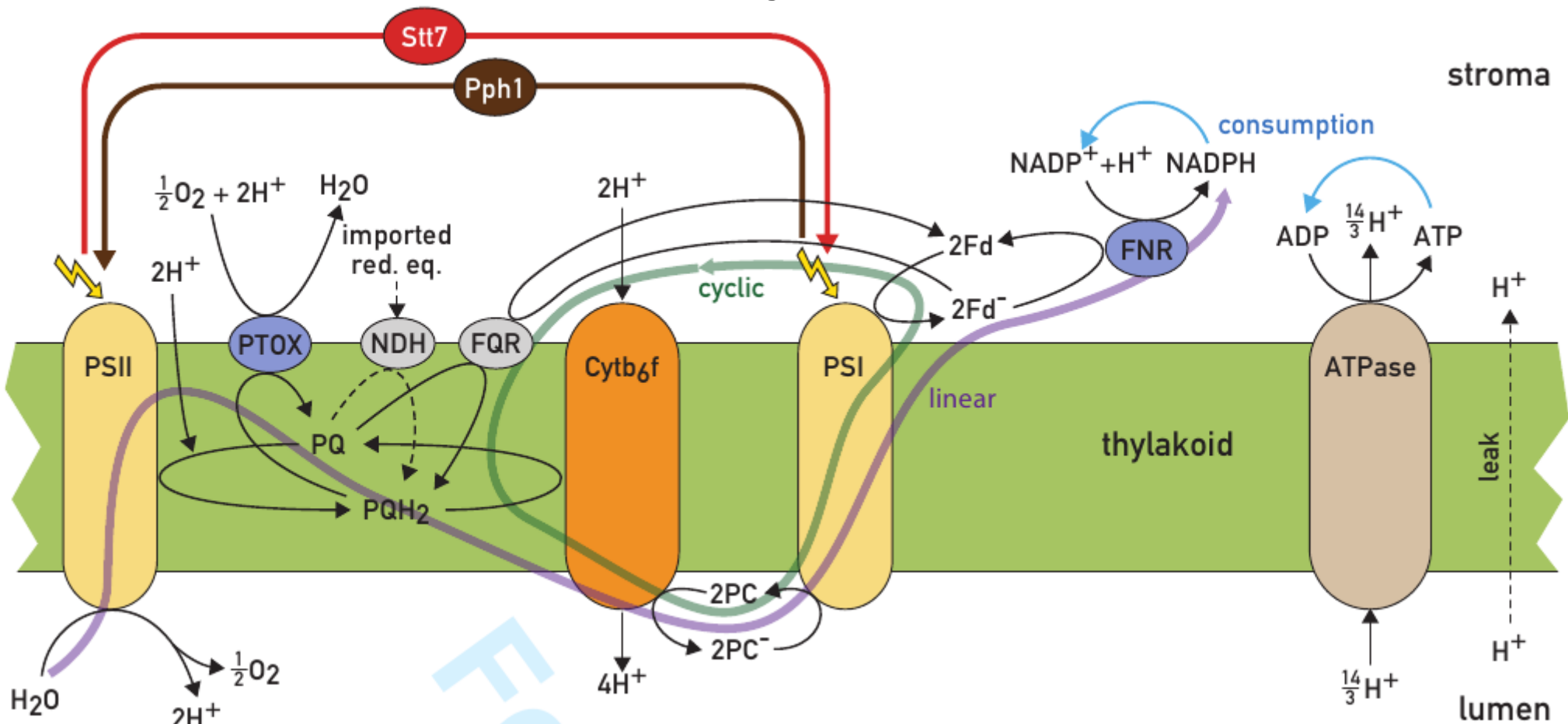
low pH

energy-dependent quenching
(dissipation of excess energy as heat)

Anna Matuszyńska



Photosynthese

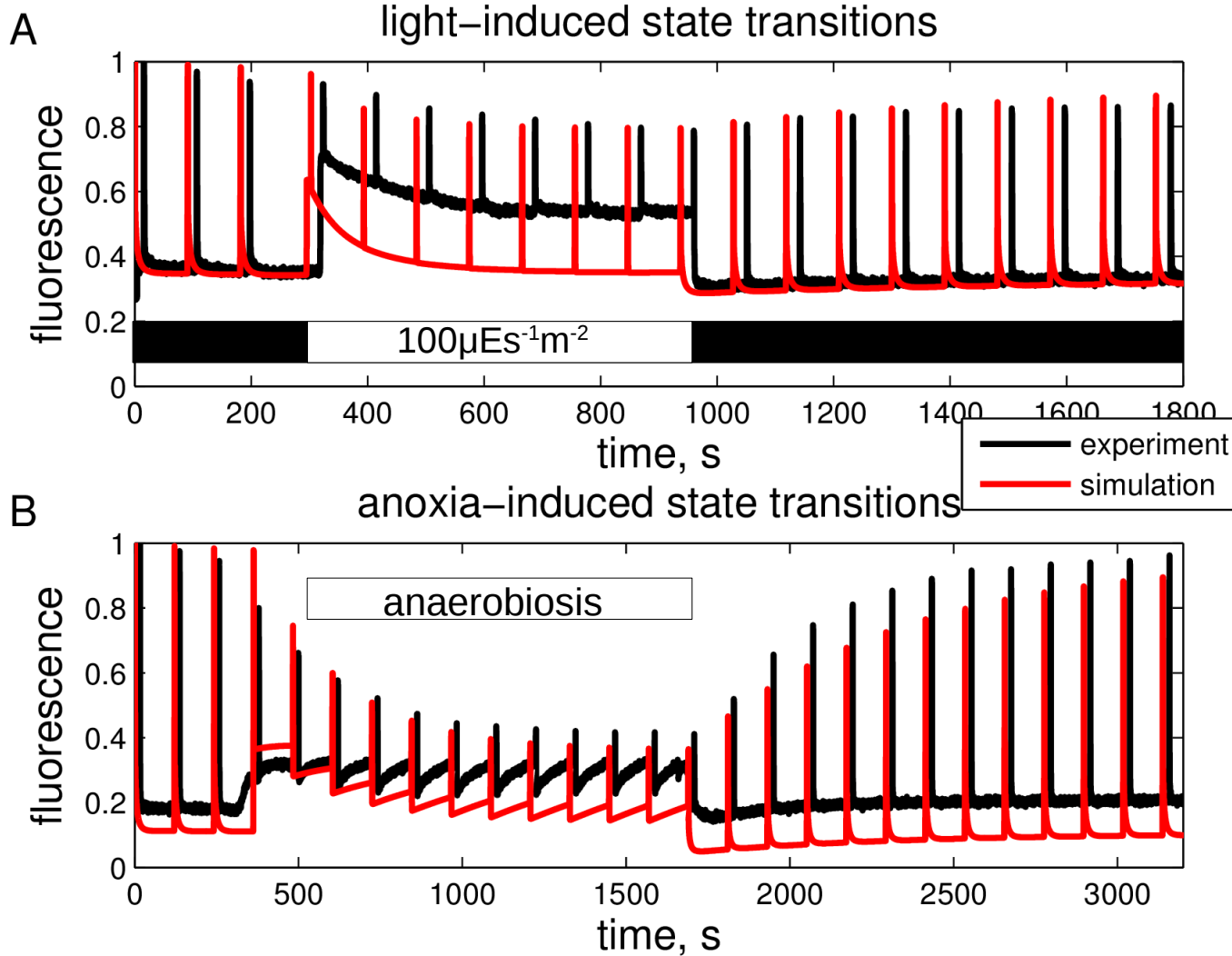


Beschreibung der veränderlichen Größen durch Differentialgleichungen, z.B.:

$$\frac{dP}{dt} = v_{PSII} - v_{b6f} + v_{FQR} - v_{PTOX} + v_{NDH}$$

P : Redoxzustand des PQ-pools; v 's: Raten der beteiligten Prozesse

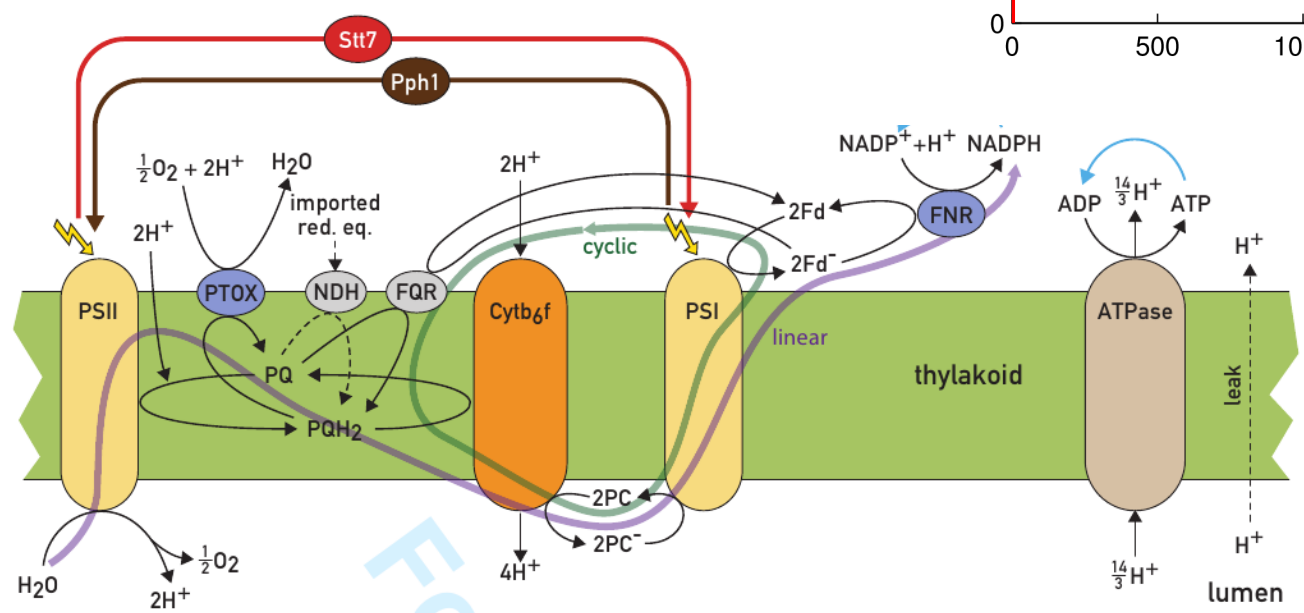
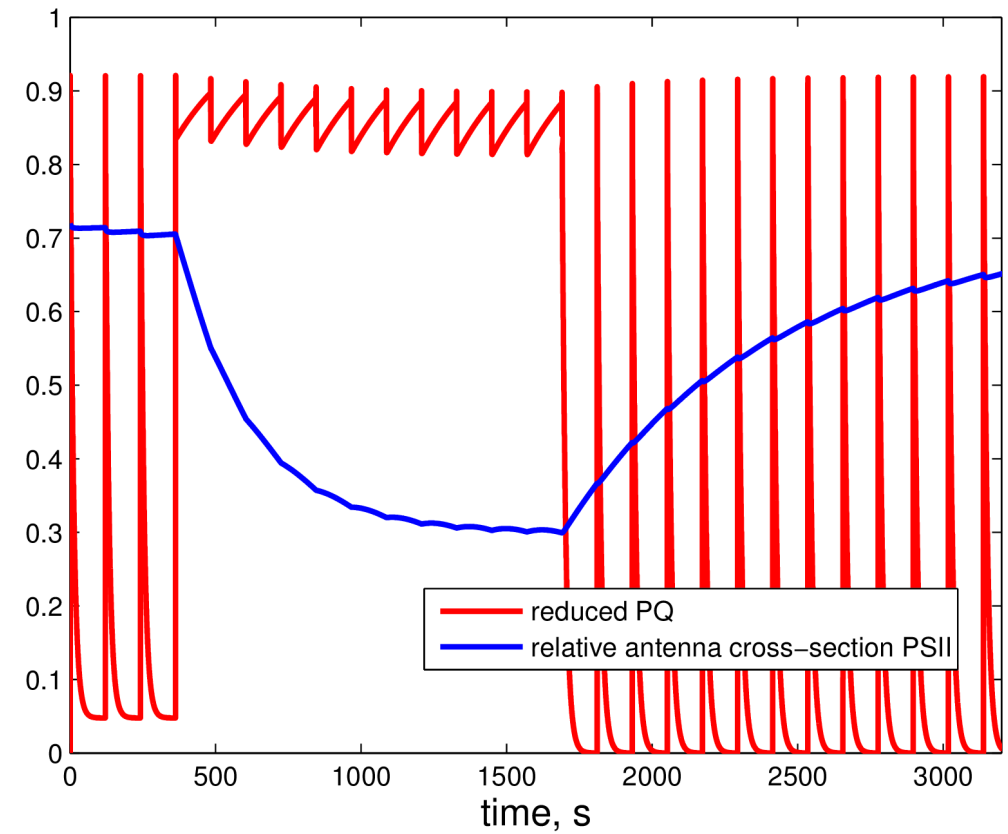
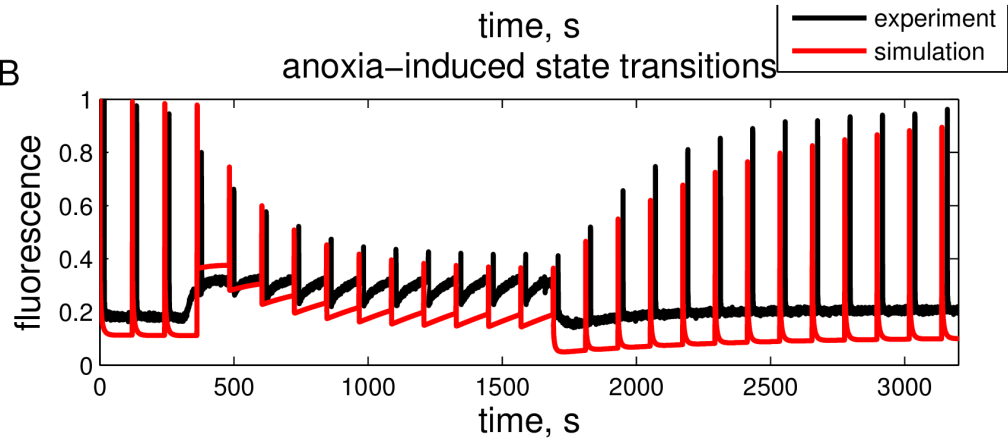
Vergleich mit experimentellen Daten



(Here: no qE-dependent quenching)

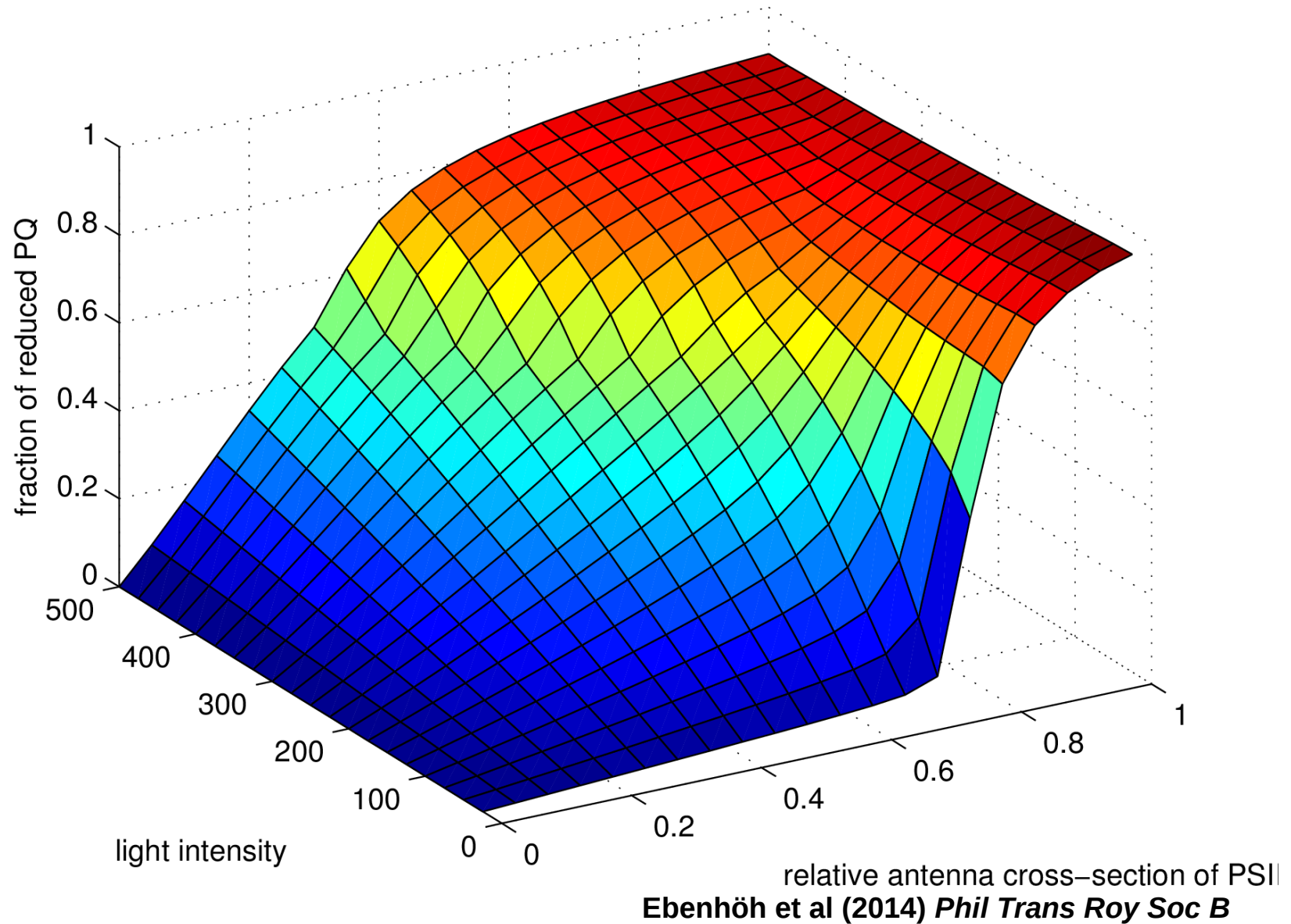
Modellanalyse (versteckte Variablen) 1

anoxia-induced state transitions

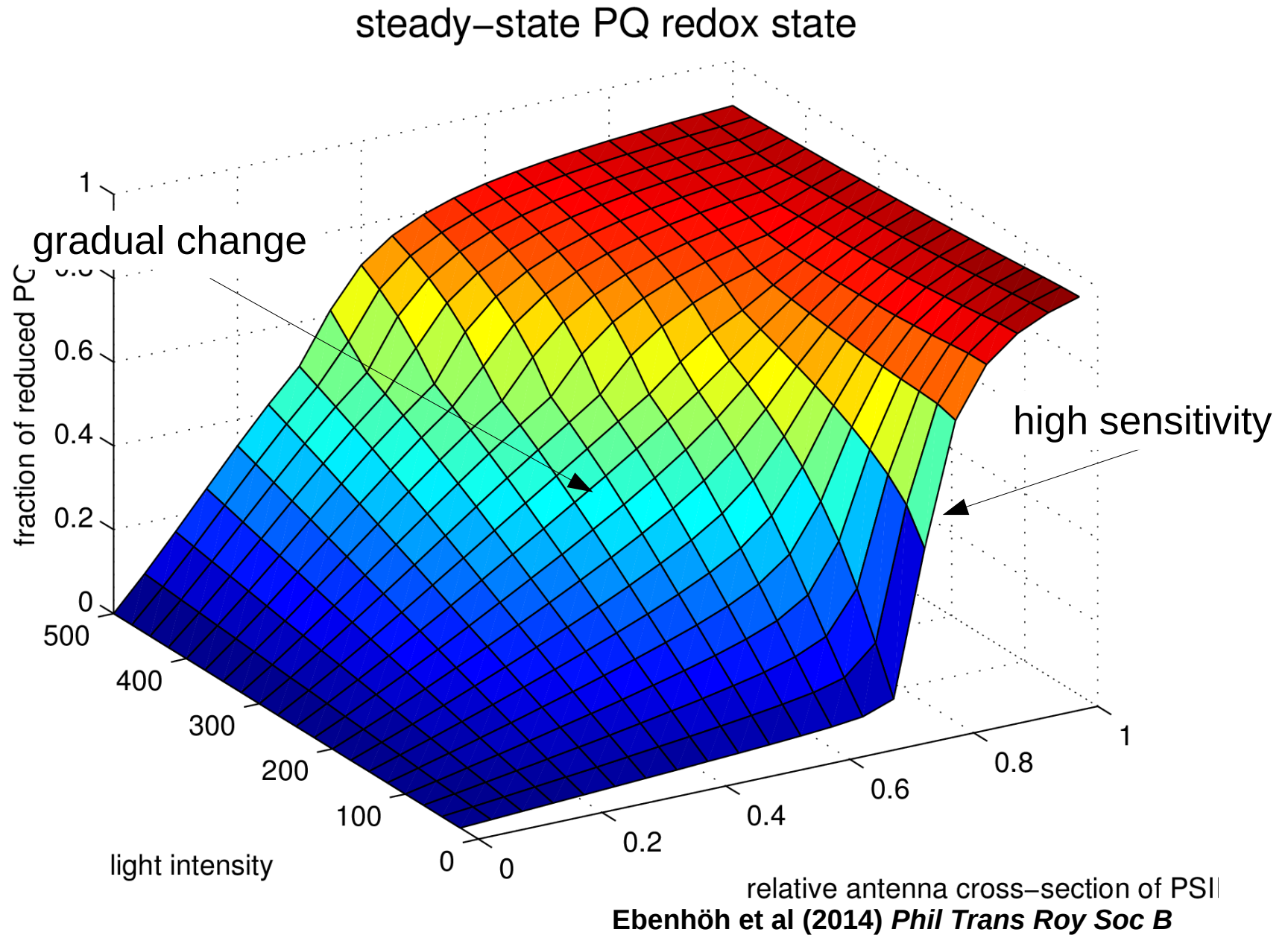


Modellvorhersagen / Erklärung von Prinzipien

steady-state PQ redox state

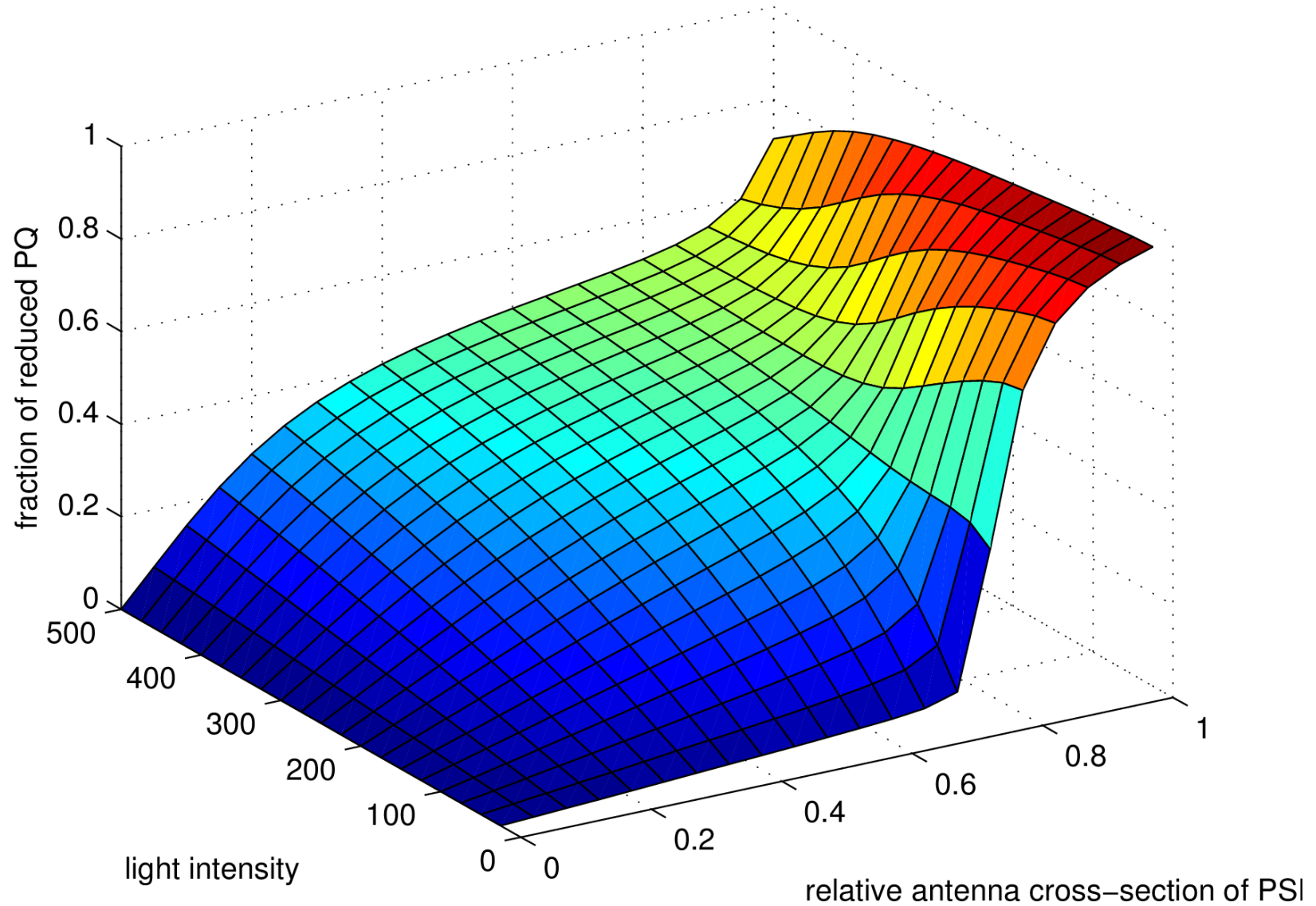


Modellvorhersagen / Erklärung von Prinzipien



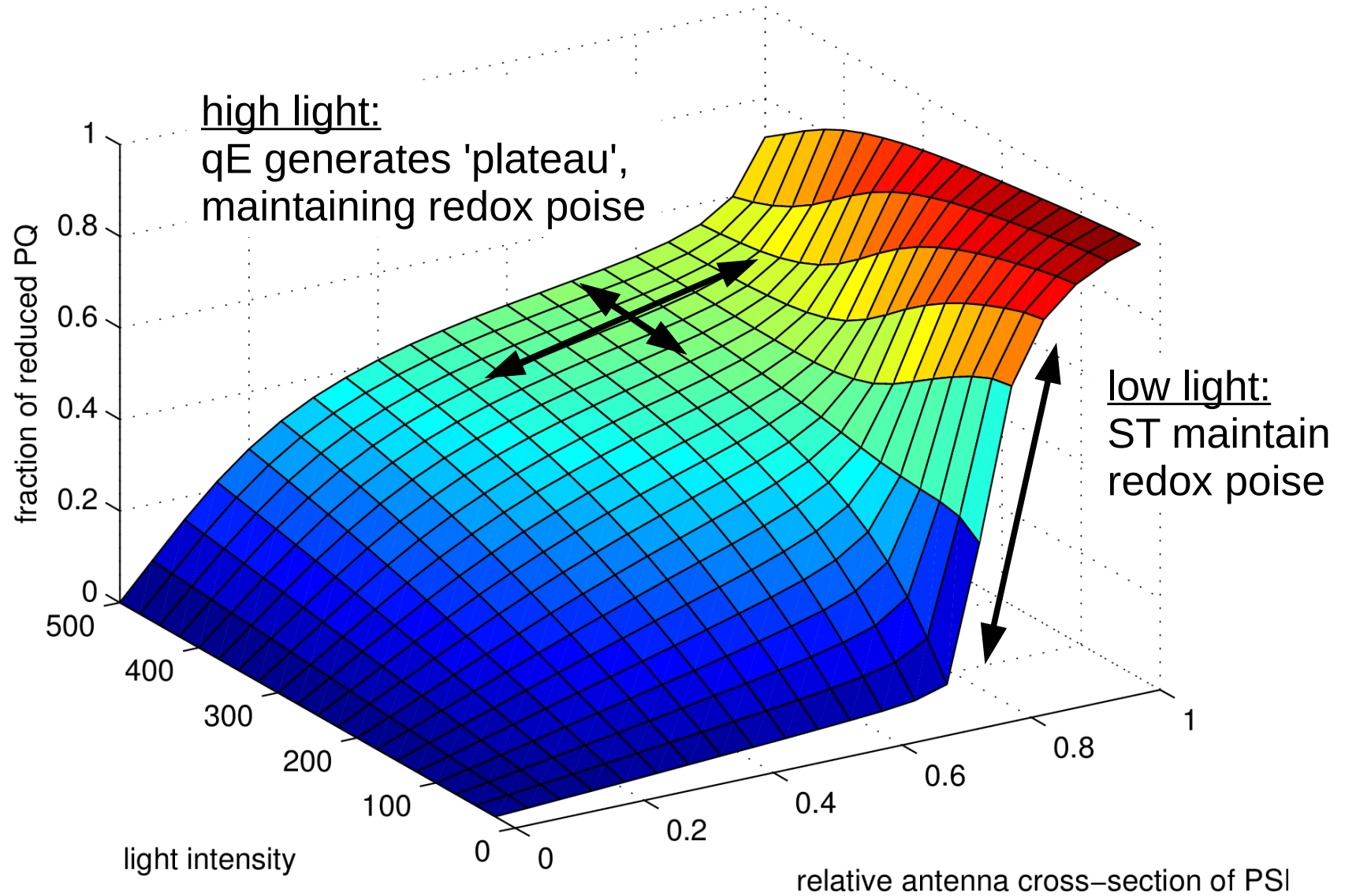
Modellvorhersagen / Erklärung von Prinzipien

PQ redox state with qE

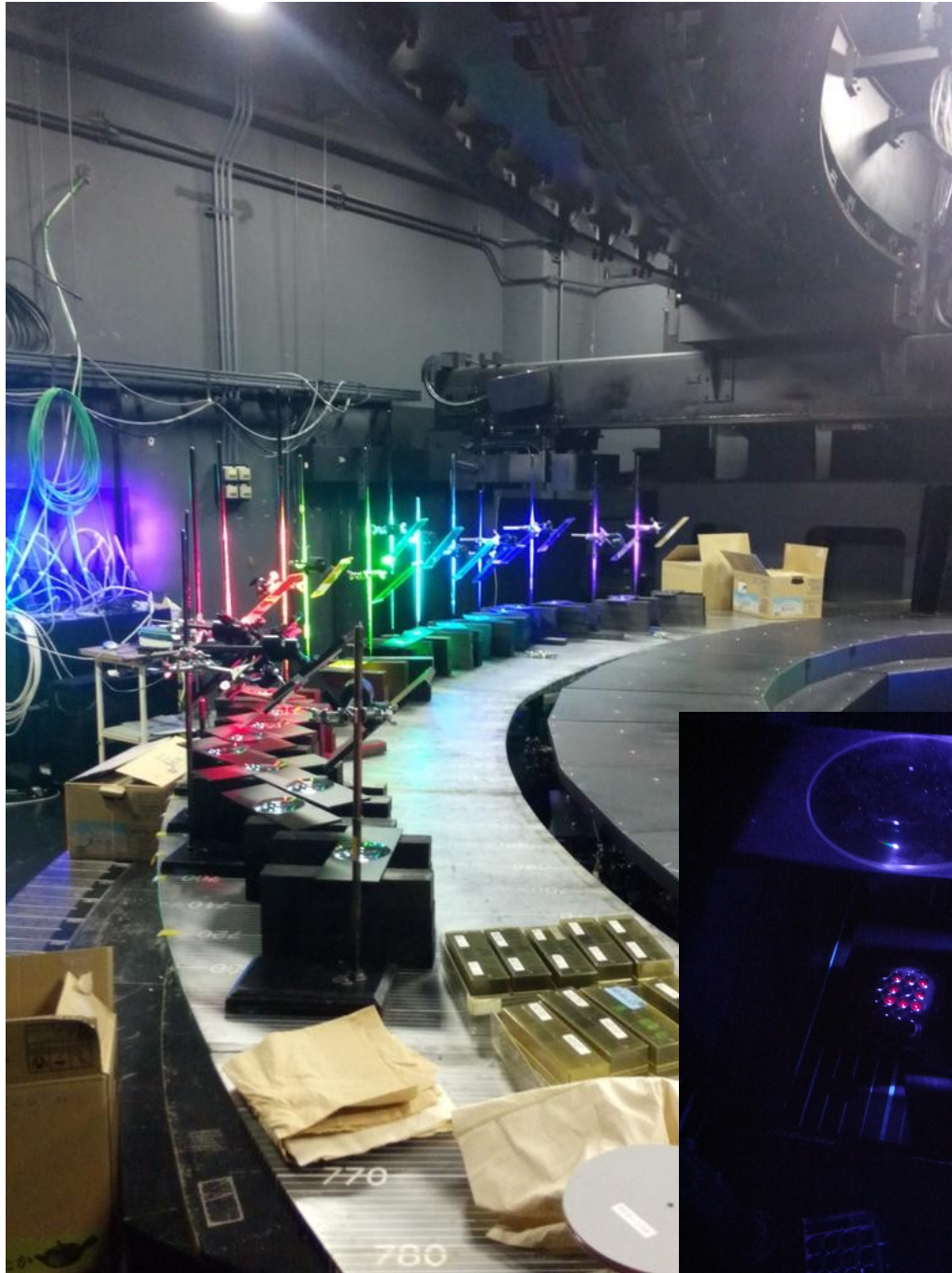


Modellvorhersagen / Erklärung von Prinzipien

PQ redox state with qE



Experimentelle Überprüfung der Hypothesen



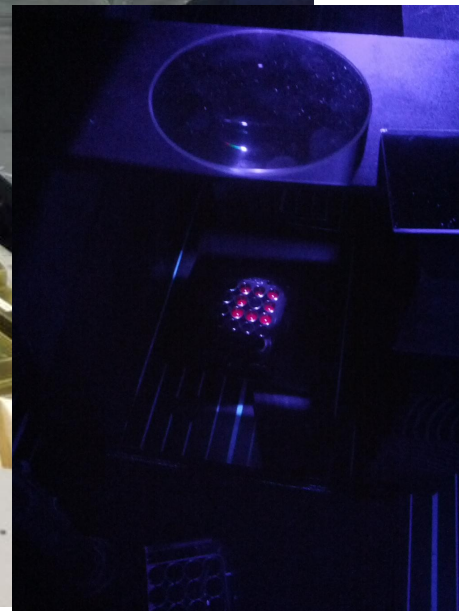
Illuminierung von Algen unter verschiedenen Wellenlängen



Unterschiedliche Anregung von PSII und PSI



Bestimmung der Cross-Sections mittels 77K Fluoreszenzspektroskopie



Experiment am NIBB Okazaki
(OLS –
Okazaki Large Spectrograph)

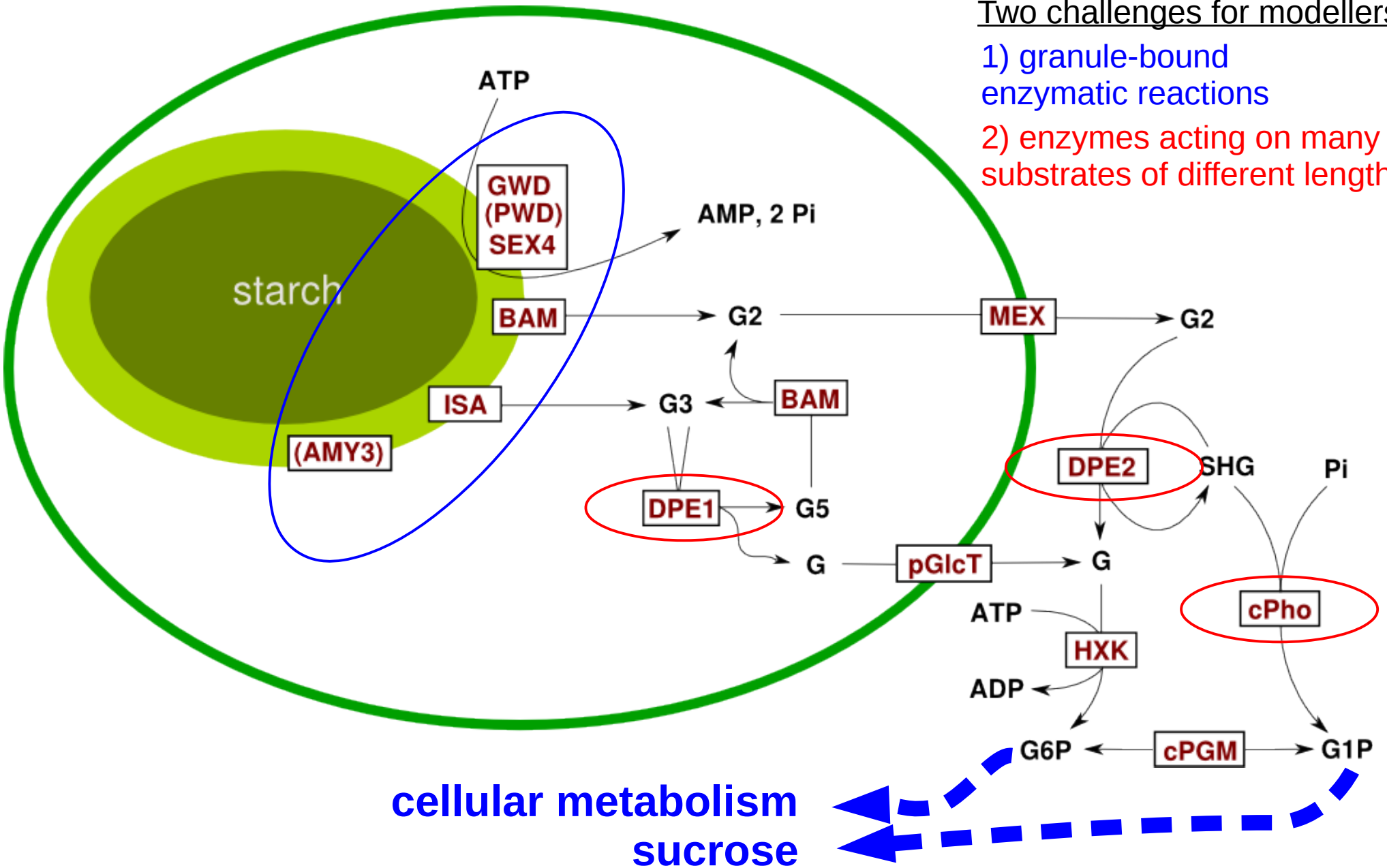
Andere Forschungsthemen

- Stärkemetabolismus
- Kohlenstoffmetabolismus (Calvin-Benson Cycle)
- Mikrobielle Ökosysteme
- Interaktionen von Bakterien mit Algen/Pflanzen
- Signalwege

Stärkeabbau

Two challenges for modellers:

- 1) granule-bound enzymatic reactions
- 2) enzymes acting on many substrates of different lengths



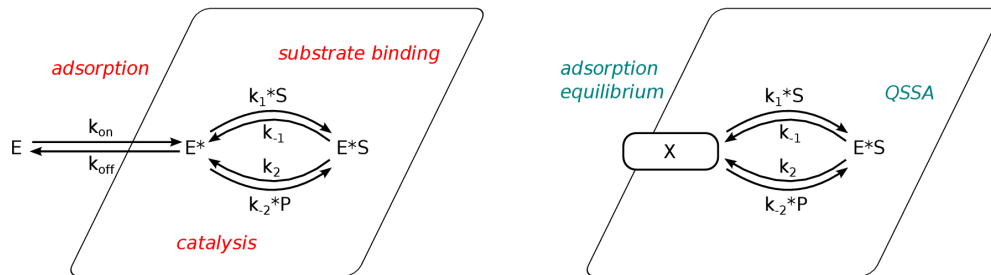
cellular metabolism
sucrose

Oberflächenaktive Enzyme

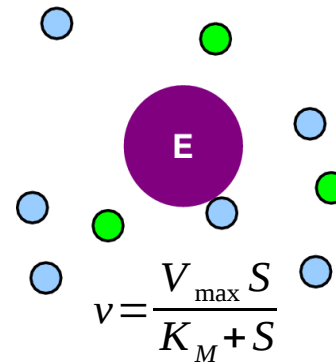
Fundamental question:

What is an appropriate rate law for surface-active enzymes?

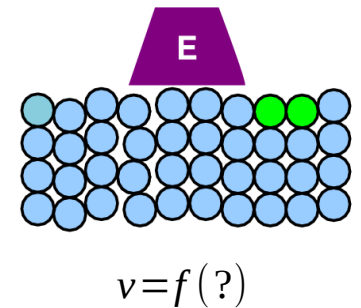
Derivation of a generic surfactive rate-law



dissolved substrate



aggregated substrate
(with interfacial reaction space)

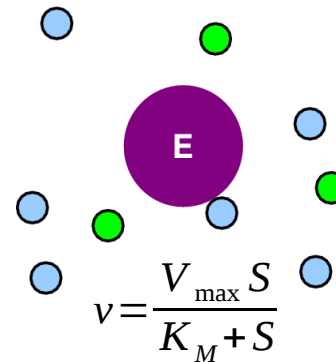


$$v = \frac{k_A a_s \Phi_{eq} [M] [E_0] (k_S \langle *S \rangle - k_P \langle *P \rangle)}{1 + k_A a_s \Phi_{eq} [M] \left(1 + \frac{\langle *S \rangle}{K_{mS}} + \frac{\langle *P \rangle}{K_{mP}} \right)} = \frac{V_M^{app} \frac{[M]}{K_{mM}^{app}}}{1 + \frac{[M]}{K_{mM}^{app}}}$$

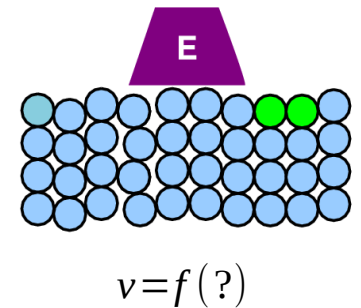
Oberflächenaktive Enzyme

Fundamental question:
What is an appropriate rate law for surface-active enzymes?

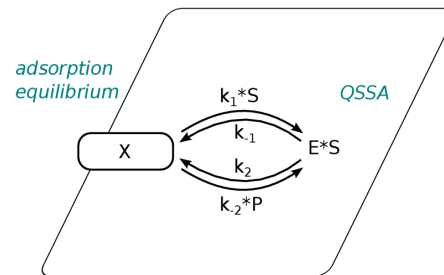
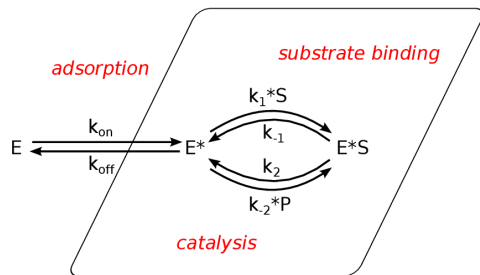
dissolved substrate



aggregated substrate
(with interfacial reaction space)



Derivation of a generic surfactive rate-law



$$v = \frac{k_A a_s \Phi_{eq} [M] [E_0] (k_S \langle *S \rangle - k_P \langle *P \rangle)}{1 + k_A a_s \Phi_{eq} [M] \left(1 + \frac{\langle *S \rangle}{K_{mS}} + \frac{\langle *P \rangle}{K_{mP}} \right)} = \frac{V_M^{app} \frac{[M]}{K_{mM}^{app}}}{1 + \frac{[M]}{K_{mM}^{app}}}$$

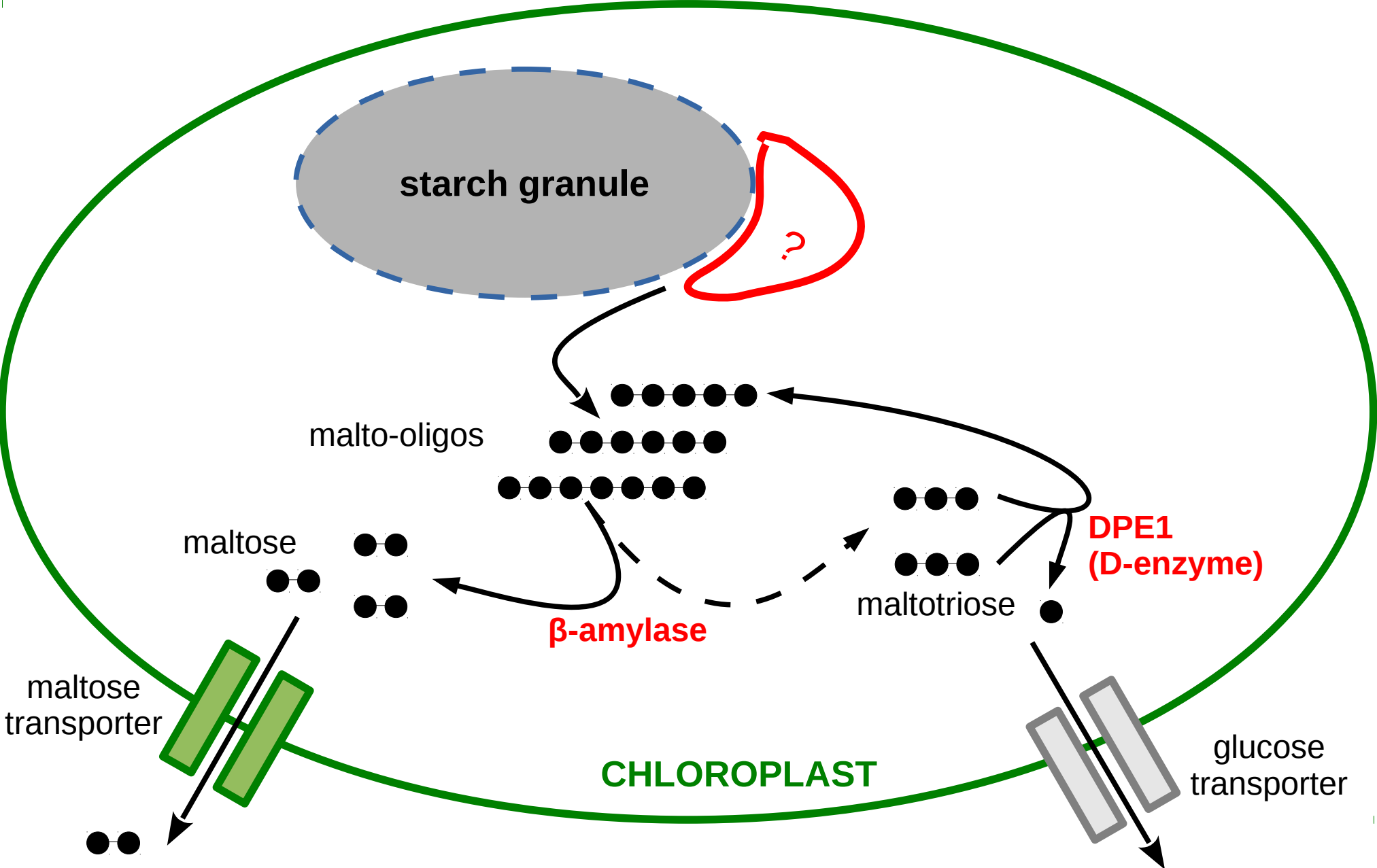
specific surface area

“few big objects behave different to many small objects”

available area function

“many enzymes (also others) jam the surface”

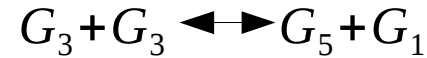
Polymeraktive Enzyme



Polymeraktive Enzyme

DPE1

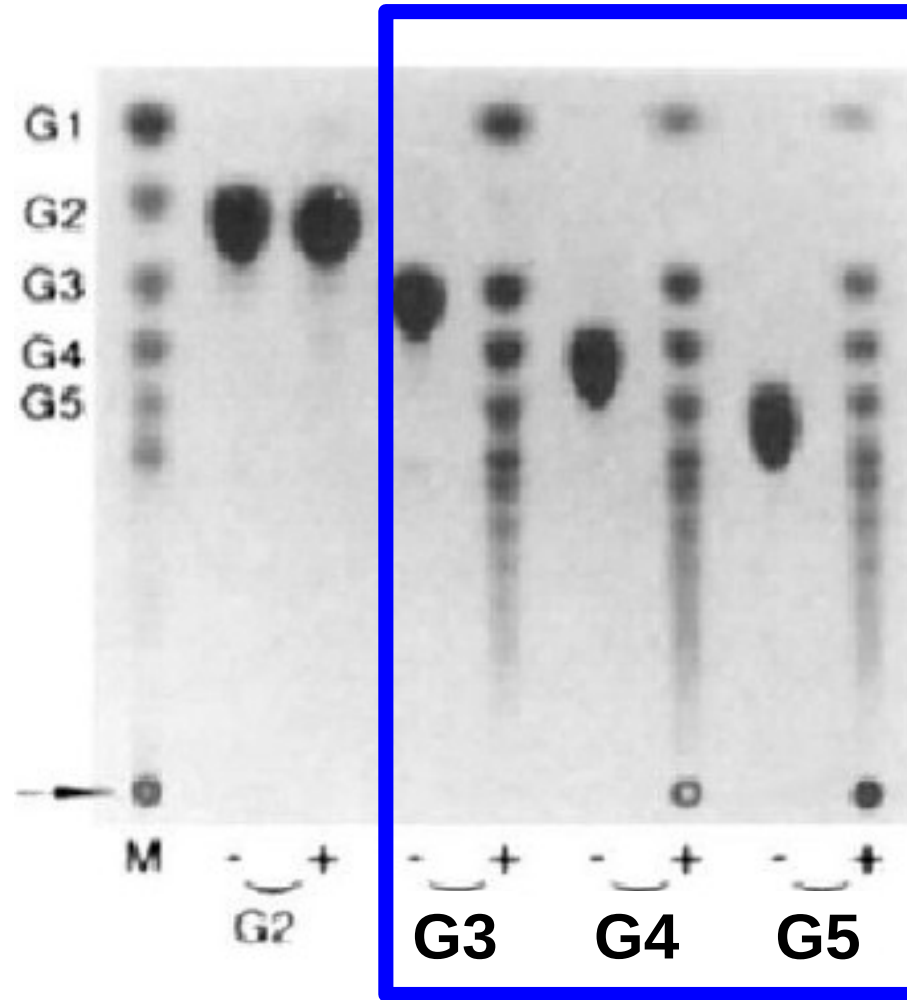
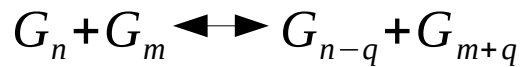
Metabolisiert maltotriose



EC: 2.4.1.25

Aber nicht nur!

Allgemein:



DPE1 produces a set of glucans of different length in *in vitro* assays.

Equilibrium distribution depends on initial conditions!

(Takahashi et al., JBC 1993)

$K_{eq} ???$

Eine neue Theorie polymeraktiver Enzyme

$$S = - \sum x_k \ln x_k \rightarrow \max!$$

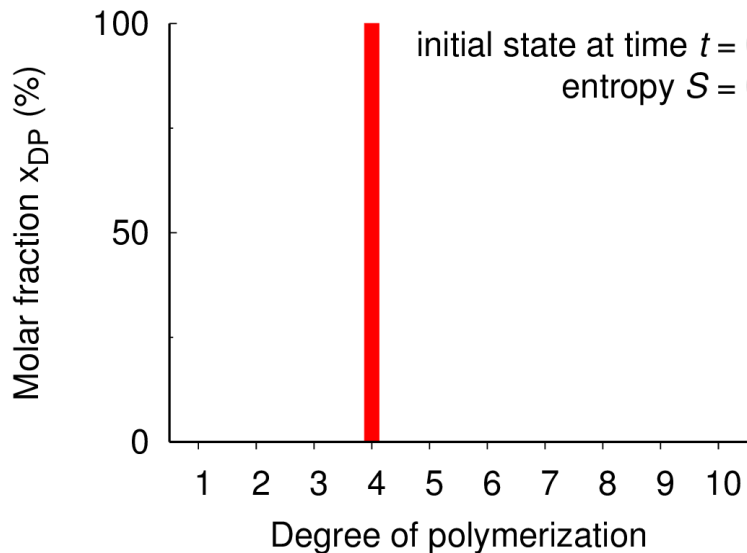
conservation of #molecules: $\sum x_k = 1$

conservation of #bonds: $\sum k \cdot x_k = DP_{ini} - 1$

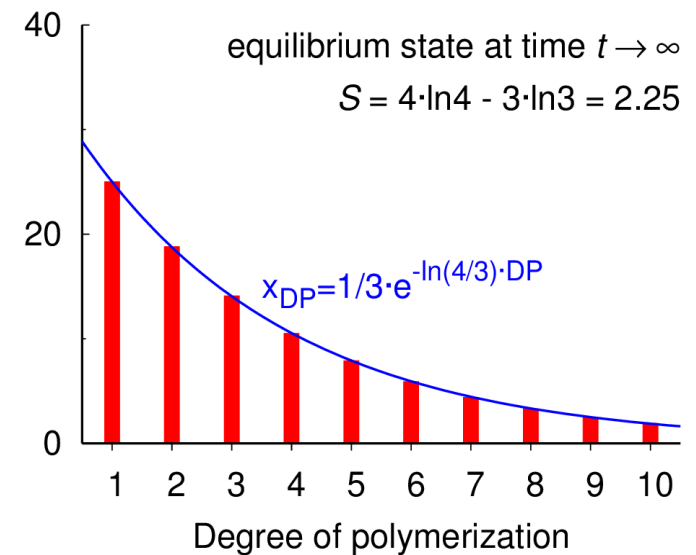
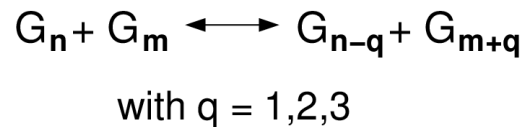
implies

$$x_i = \frac{1}{Z} e^{-\beta E_i}, \quad \beta = \ln \frac{DP_{ini}}{DP_{ini} - 1}$$

predicts



DPE1 action

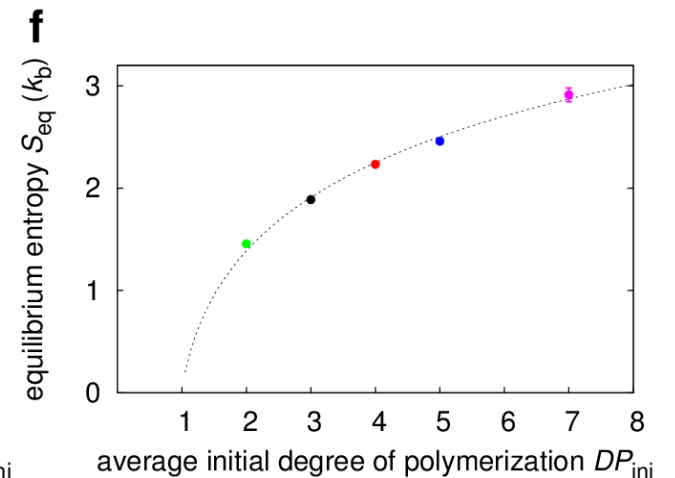
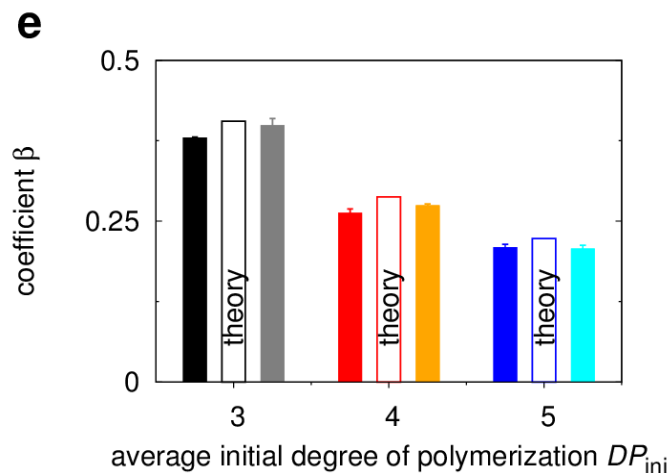
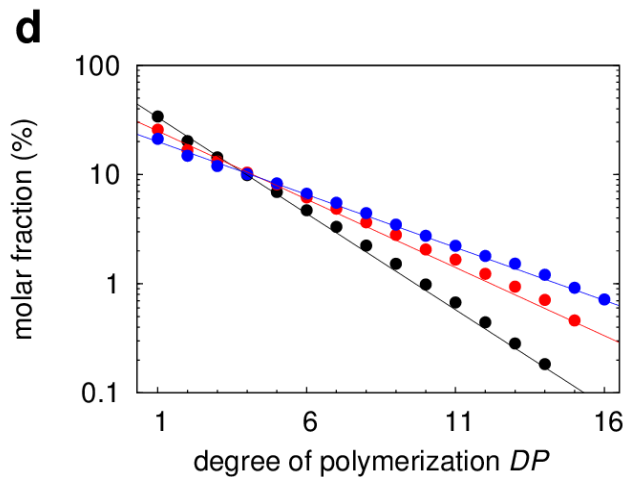
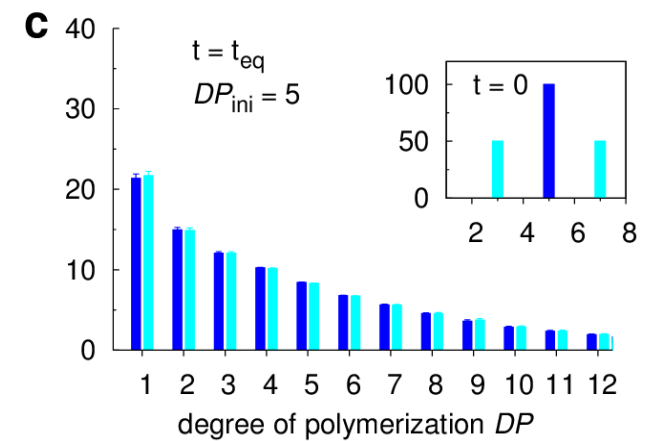
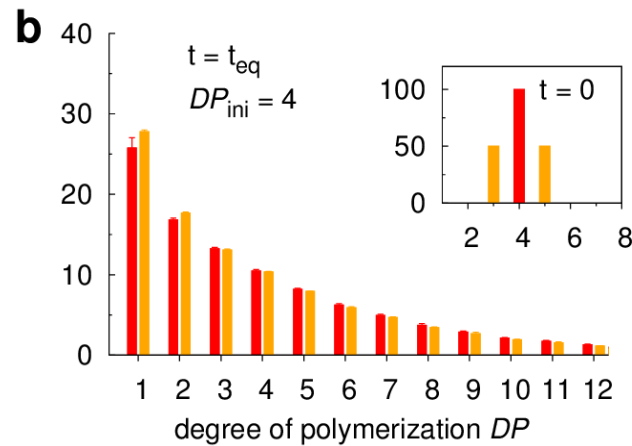
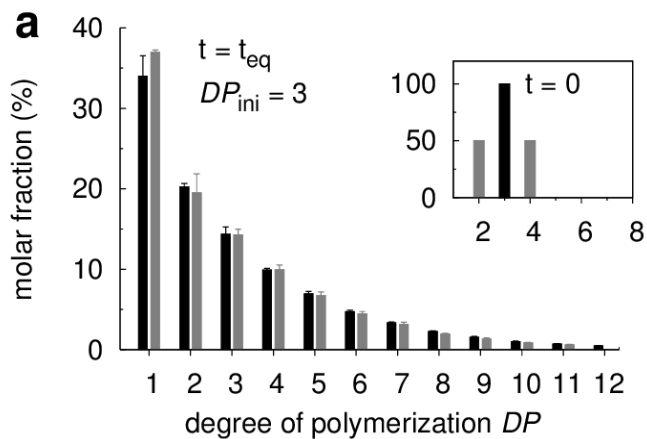


**An instance of the
2nd law of TD!**

Bestätigung durch das Experiment

Experiments with Martin Steup, University of Potsdam

method: capillary electrophoresis



β is a generalisation of the equilibrium constant for polydisperse mixtures

(Kartal et al, 2011, Mol Syst Biol)

Bachelormodul Mathematische Modellierung

- Beschreibung biologischer Prozesse mittels Differentialgleichungen
- Stabilitätsanalyse
- Einfache Systeme
 - Bistabilität
 - Oszillationen