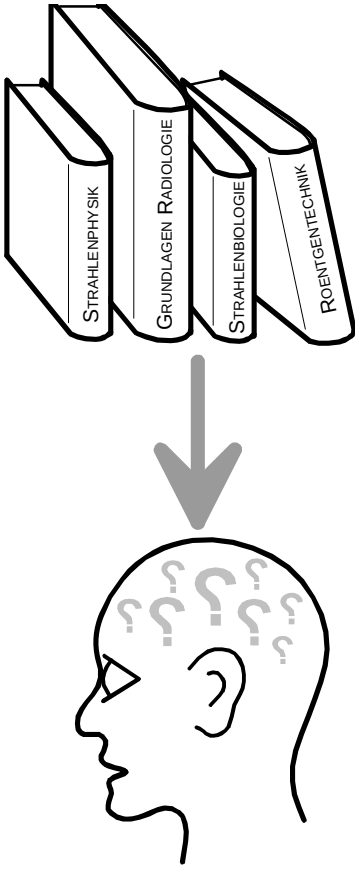
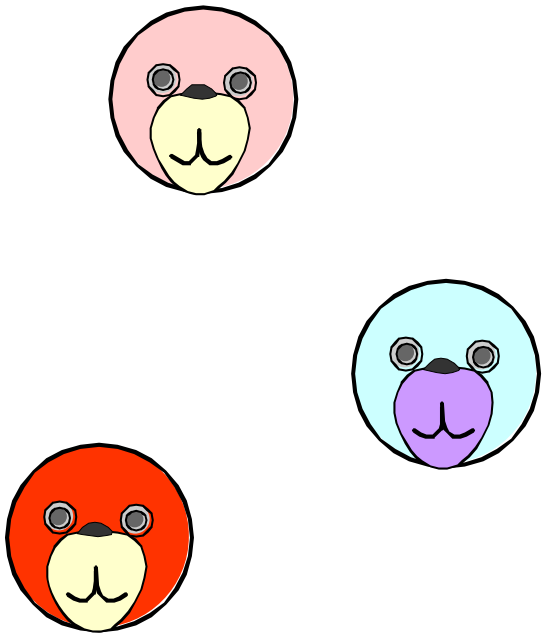
2. Modellierung biologischer Regelkreise



Beispiele:

- Die Beschreibung der Transkription von Genen
- Lipidstoffwechsel und Lipidtransport
- Wärmehaushalt
- Autonome Oszillation der Herzmuskulatur und Herzrhythmus
- Modellierung des Blutkreislaufs und elektrisches Kreislauf-Analogon

Die Beschreibung der Transkription von Genen

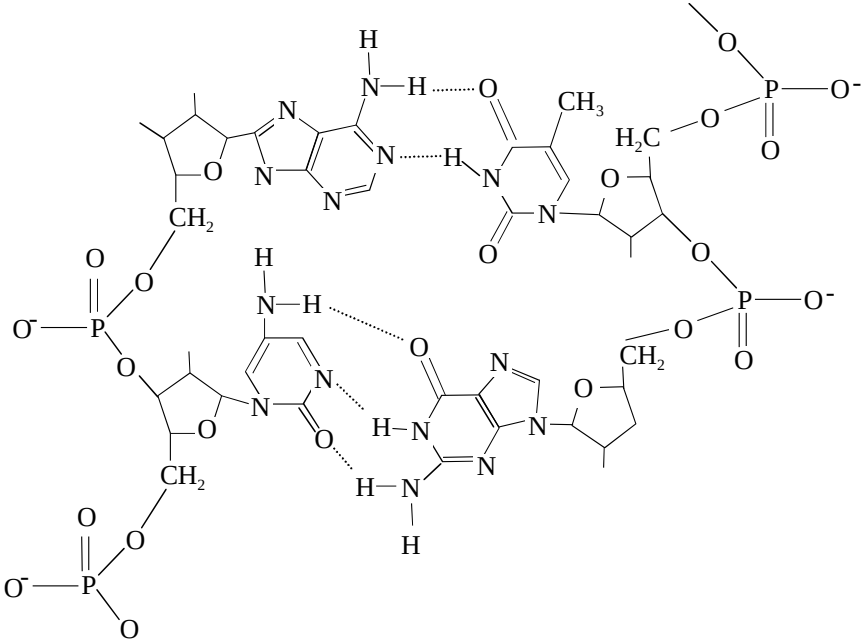


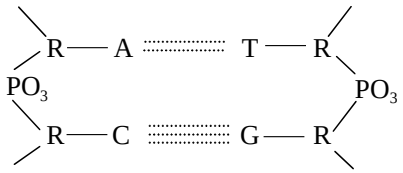
Kodierung biologischer Information auf der DNA

genetisch gespeichertes Merkmal: Genotyp

``*realisiertes*`` Merkmal: Phänotyp

Aufbau der DNA

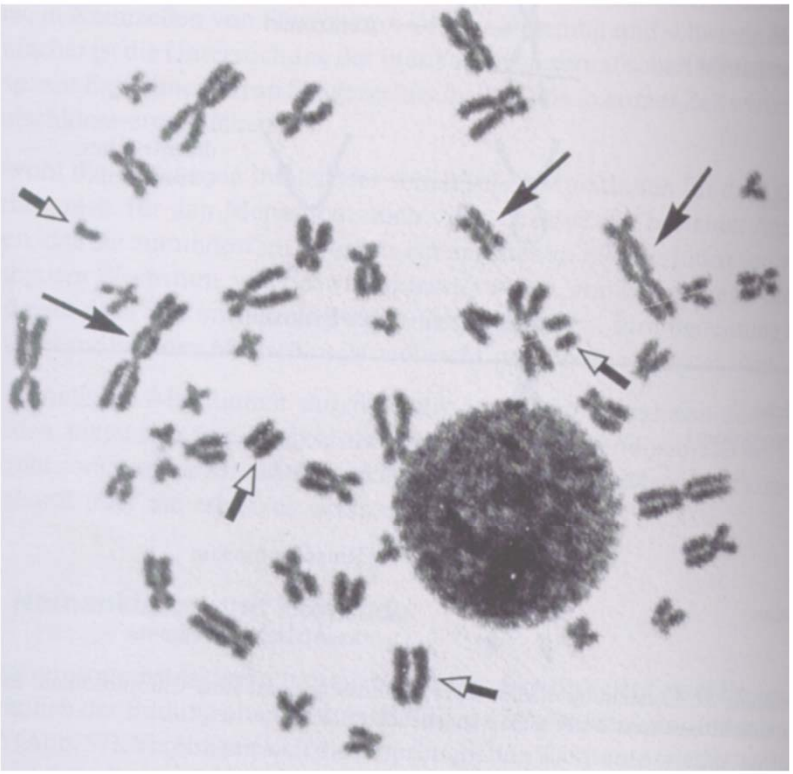




Basen

- Adenin (A)
- Guanin (G)
- Cytosin (C)
- Thymin (T)

Aufbau der DNA



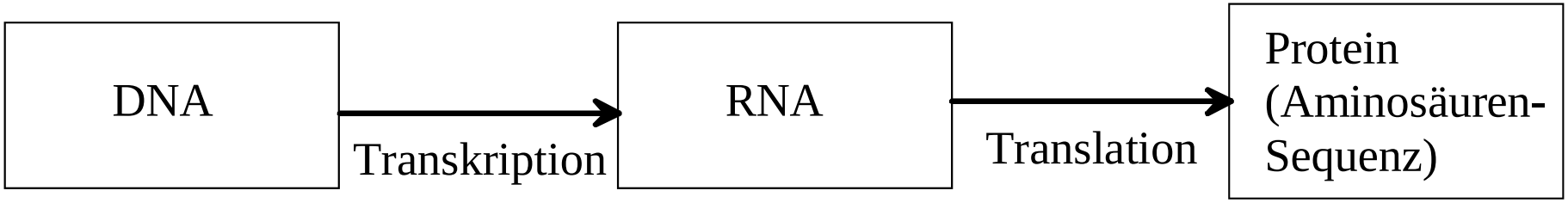
Einheiten

- Basenpaare
- Triplet
- Gen
- Chromosom
- DNA wird durch Histone stabilisiert

Transkription und Translation

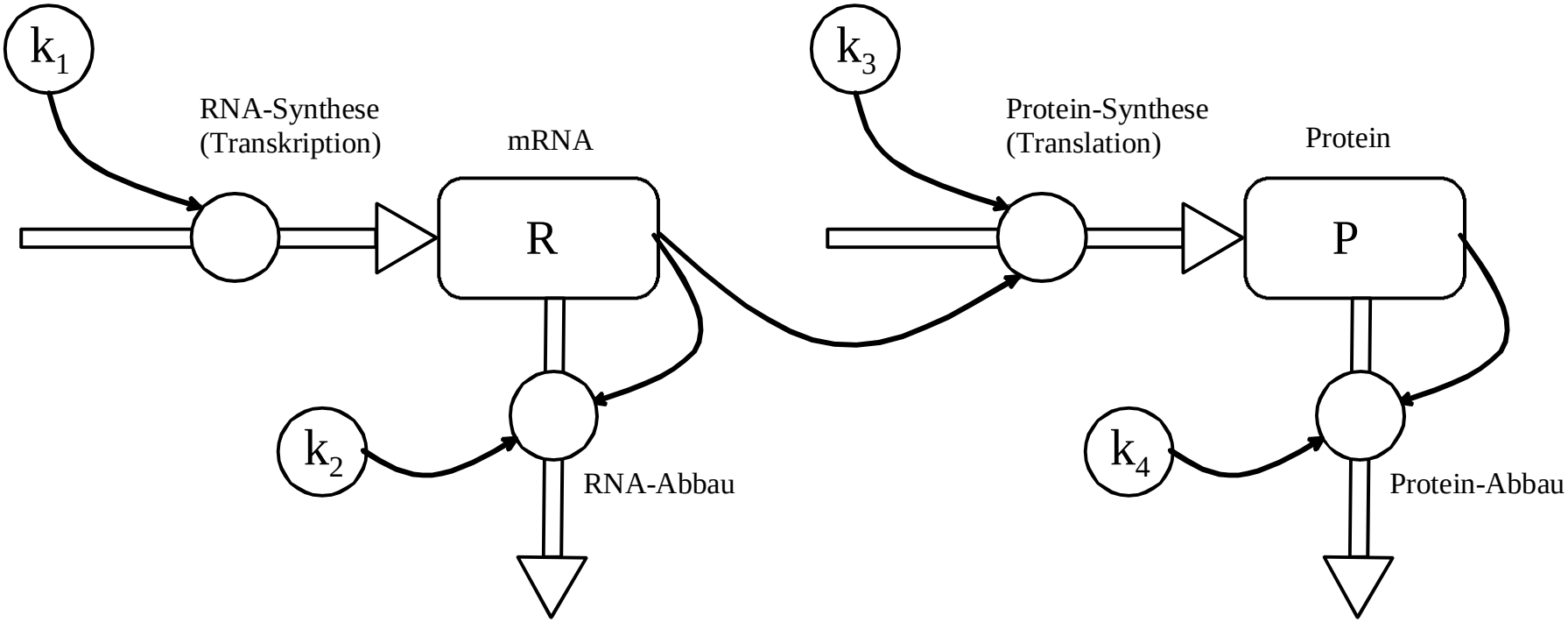
Transkription: Auslesen der Information → RNA

Translation: Umsetzung in Protein



1. Position	2. Position				3. Position
	U(A)	C(G)	A(T)	G(C)	
U(A)	Phe	Ser	Tyr	Cys	U(A)
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C(G)
	Leu	Ser	*Stop*	*Stop sec*	A(T)
	Leu	Ser	*Stop*	Trp	G(C)
C(G)	Leu	Pro	His	Arg	U(A)
	Leu	Pro	His	Arg	C(G)
	Leu	Pro	Gln	Arg	A(T)
	Leu	Pro	Gln	Arg	G(C)
A(T)	Ile	Thr	Asn	Ser	U(A)
	Ile	Thr	Asn	Ser	C(G)
	Ile	Thr	Lys	Arg	A(T)
	Met	Thr	Lys	Arg	G(C)
G(C)	Val	Ala	Asp	Gly	U(A)
	Val	Ala	Asp	Gly	C(G)
	Val	Ala	Glu	Gly	A(T)
	Val	Ala	Glu	Gly	G(C)

Modell für Transkription und Translation



Modell für Transkription und Translation

$$\frac{dR}{dt} = k_1 - k_2 R$$

$$\frac{dP}{dt} = k_3 R - k_4 P$$

R: mRNA

P: Protein

Modell für Transkription und Translation

$$\frac{dR}{dt} = k_1 - k_2 R$$

R: mRNA

P: Protein

$$\frac{dP}{dt} = k_3 R - k_4 P$$

$$\boxed{R(t) = \frac{k_1}{k_2} - \left(\frac{k_1}{k_2} - R_0 \right) \cdot e^{-k_2 t}}$$

Modell für Transkription und Translation

Gleichgewichte

$$R(t) = \frac{k_1}{k_2} - \left(\frac{k_1}{k_2} - R_0 \right) \cdot e^{-k_2 t}$$

$$R_{eq} = k_1 / k_2$$

$$R(t) = R_{eq} - \left(R_{eq} - R_0 \right) \cdot e^{-k_2 t}$$

Modell für Transkription und Translation

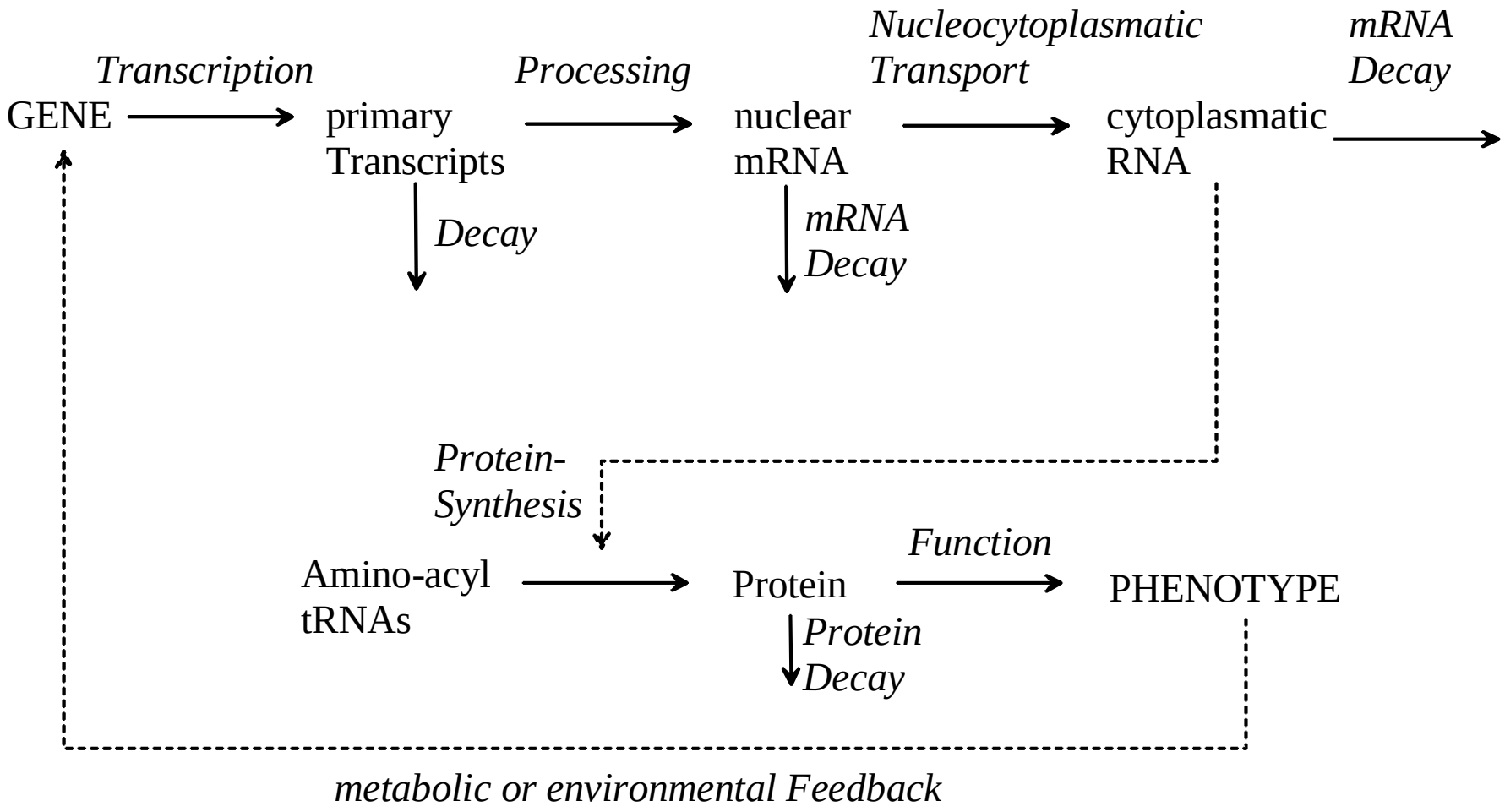
Gleichgewichte

$$R(t) = \frac{k_1}{k_2} - \left(\frac{k_1}{k_2} - R_0 \right) \cdot e^{-k_2 t}$$

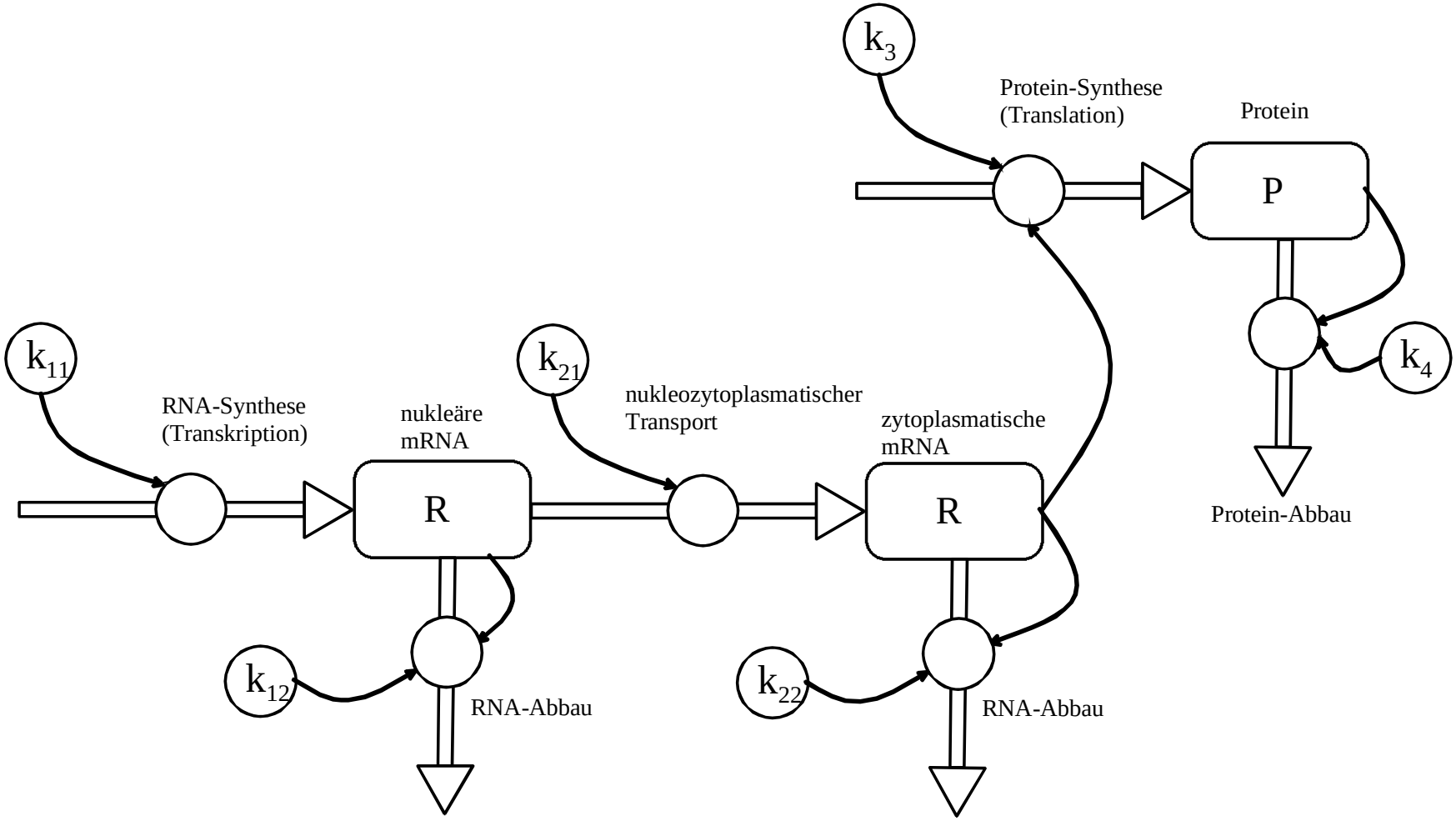
$$R_{eq} = k_1 / k_2 \longrightarrow P_{eq} = k_3 R_{eq} / k_4$$

$$R(t) = R_{eq} - \left(R_{eq} - R_0 \right) \cdot e^{-k_2 t}$$

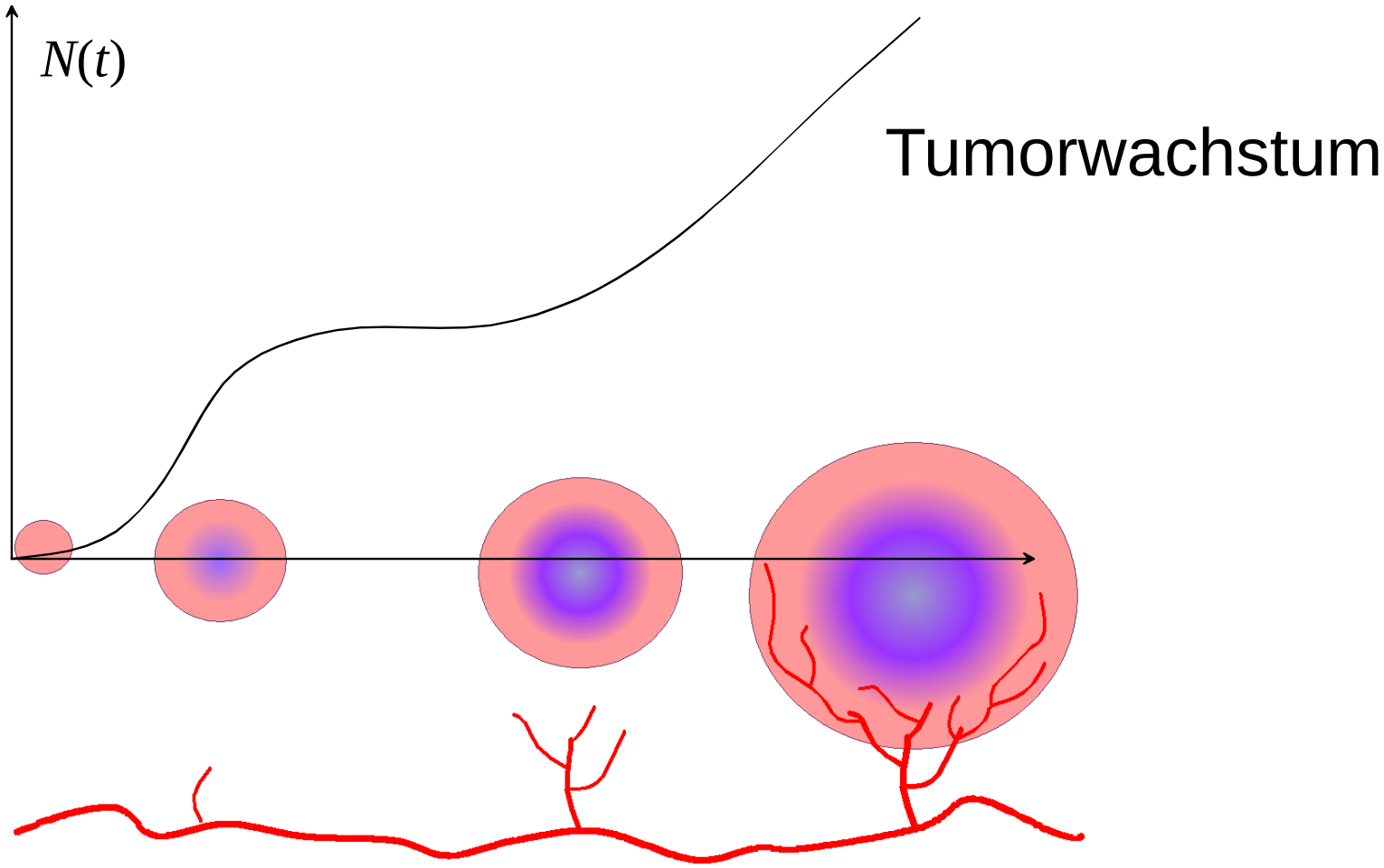
Modell für Transkription und Translation



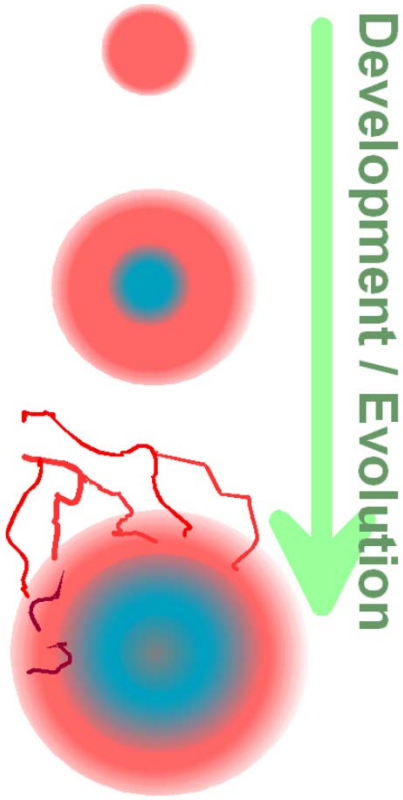
Modell für Transkription und Translation



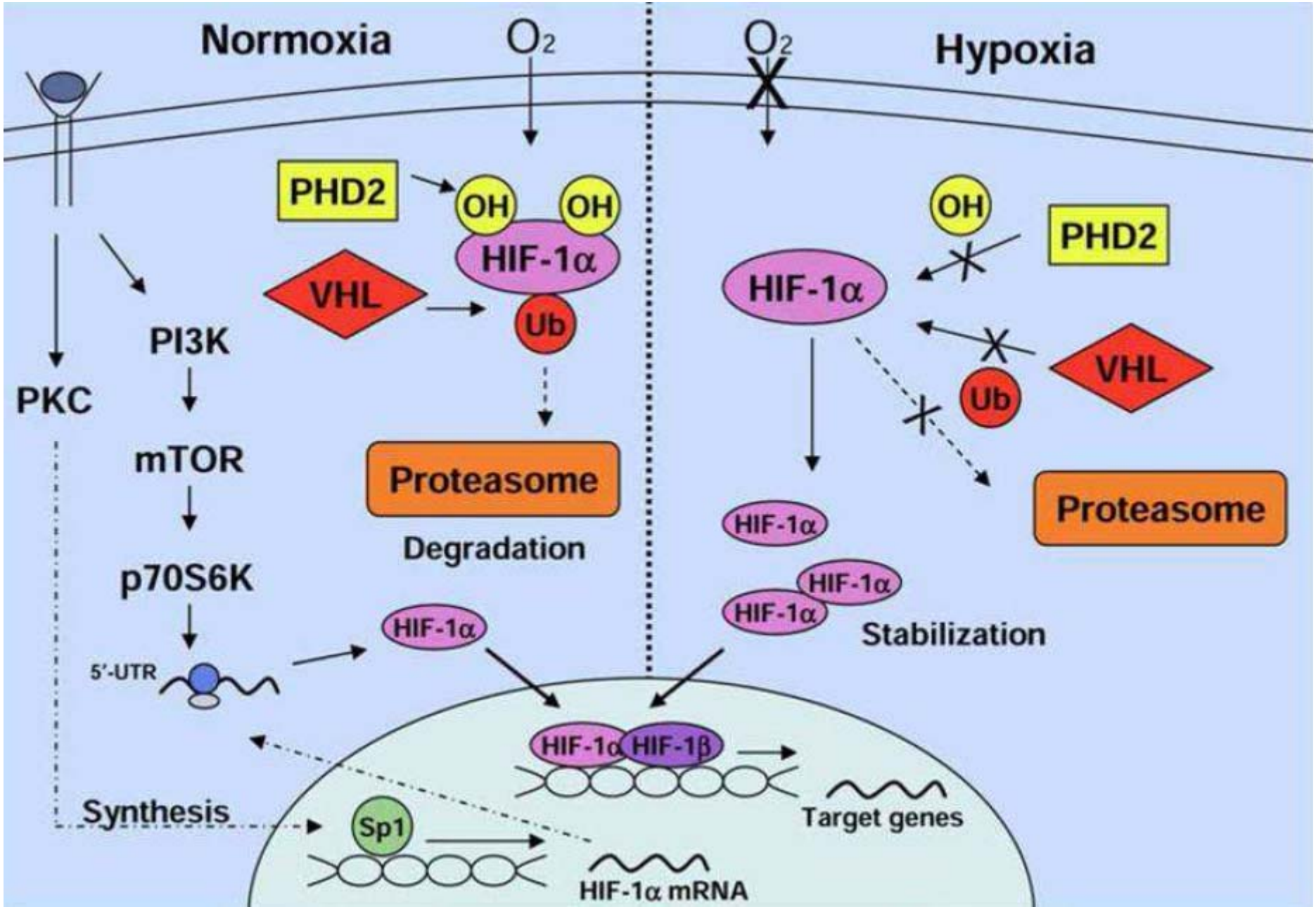
Genetischer Schalter am Beispiel Hypoxie



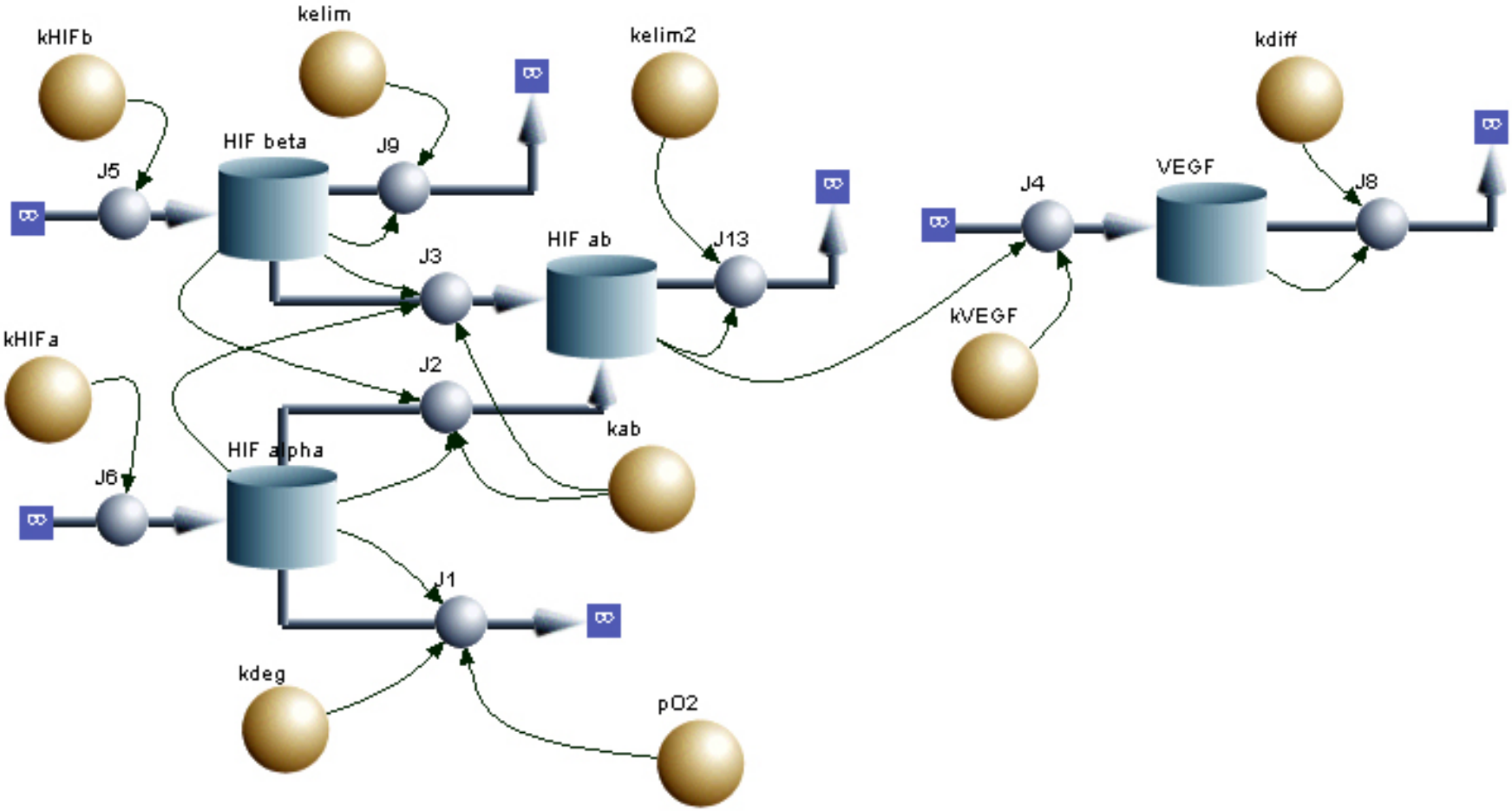
Genetischer Schalter am Beispiel Hypoxie



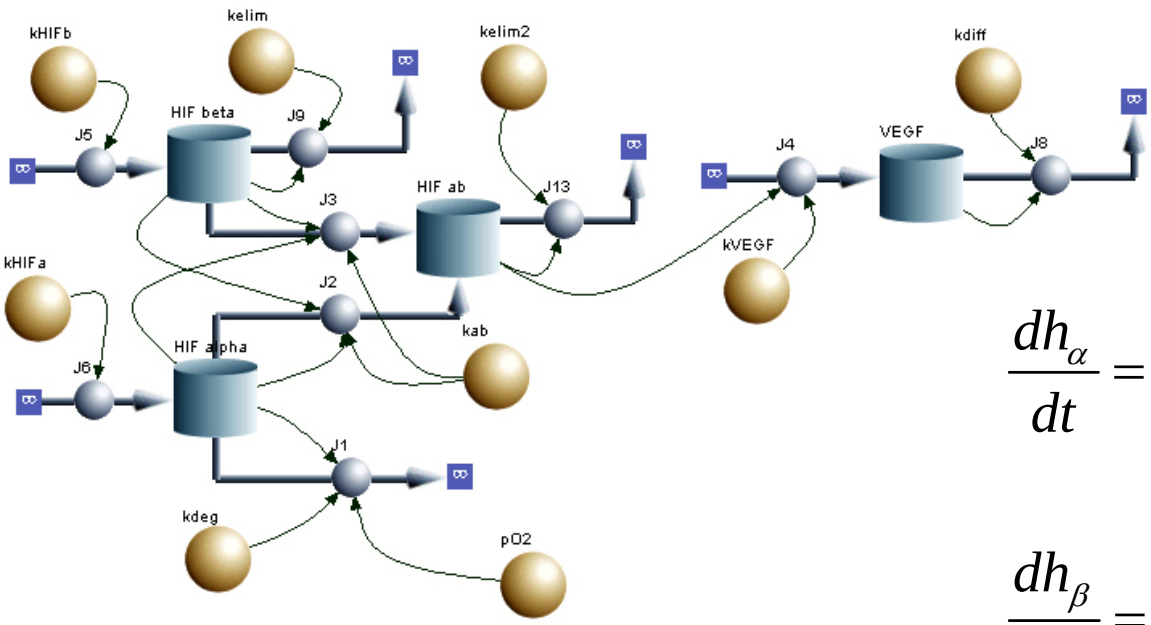
- Wachstumsmodell
- Sauerstoffverbrauch
- hypoxiegesteuerte Angiogenese / Vaskulogenese


Normoxia
O2
O2
Hypoxia
PHD2
OH
OH
HIF-1α
VHL
Ub
PI3K
PKC
mTOR
Proteasome
Degradation
p70S6K
5'-UTR
HIF-1α
HIF-1α
HIF-1β
Synthesis
Sp1
HIF-1α mRNA
Target genes
OH
PHD2
HIF-1α
VHL
Ub
Proteasome
HIF-1α
HIF-1α
HIF-1α
Stabilization

Genetischer Schalter am Beispiel Hypoxie



Genetischer Schalter am Beispiel Hypoxie



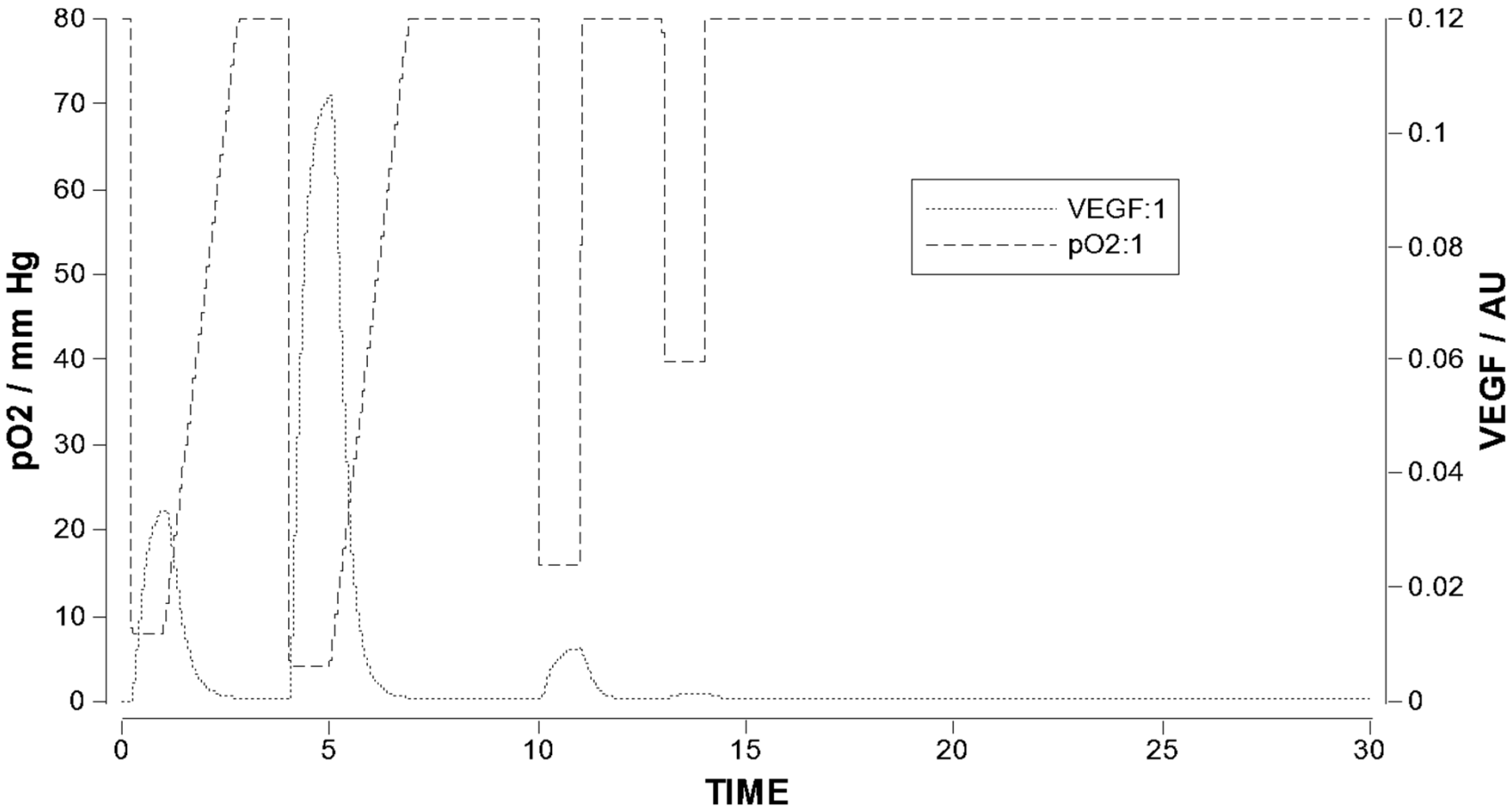
$$\frac{dh_\alpha}{dt} = k_\alpha - k_{O_2} p_{O_2}^2 h_\alpha - k_{\alpha\beta} h_\alpha h_\beta$$

$$\frac{dh_\beta}{dt} = k_\beta - k_{\alpha\beta} h_\alpha h_\beta - k_{\beta e} h_\beta$$

$$\frac{dh_{\alpha\beta}}{dt} = 2k_{\alpha\beta} h_\alpha h_\beta - k_{\alpha\beta e} h_{\alpha\beta}$$

$$\frac{dv}{dt} = k_v h_{\alpha\beta} - k_{ve} v$$

Genetischer Schalter am Beispiel Hypoxie



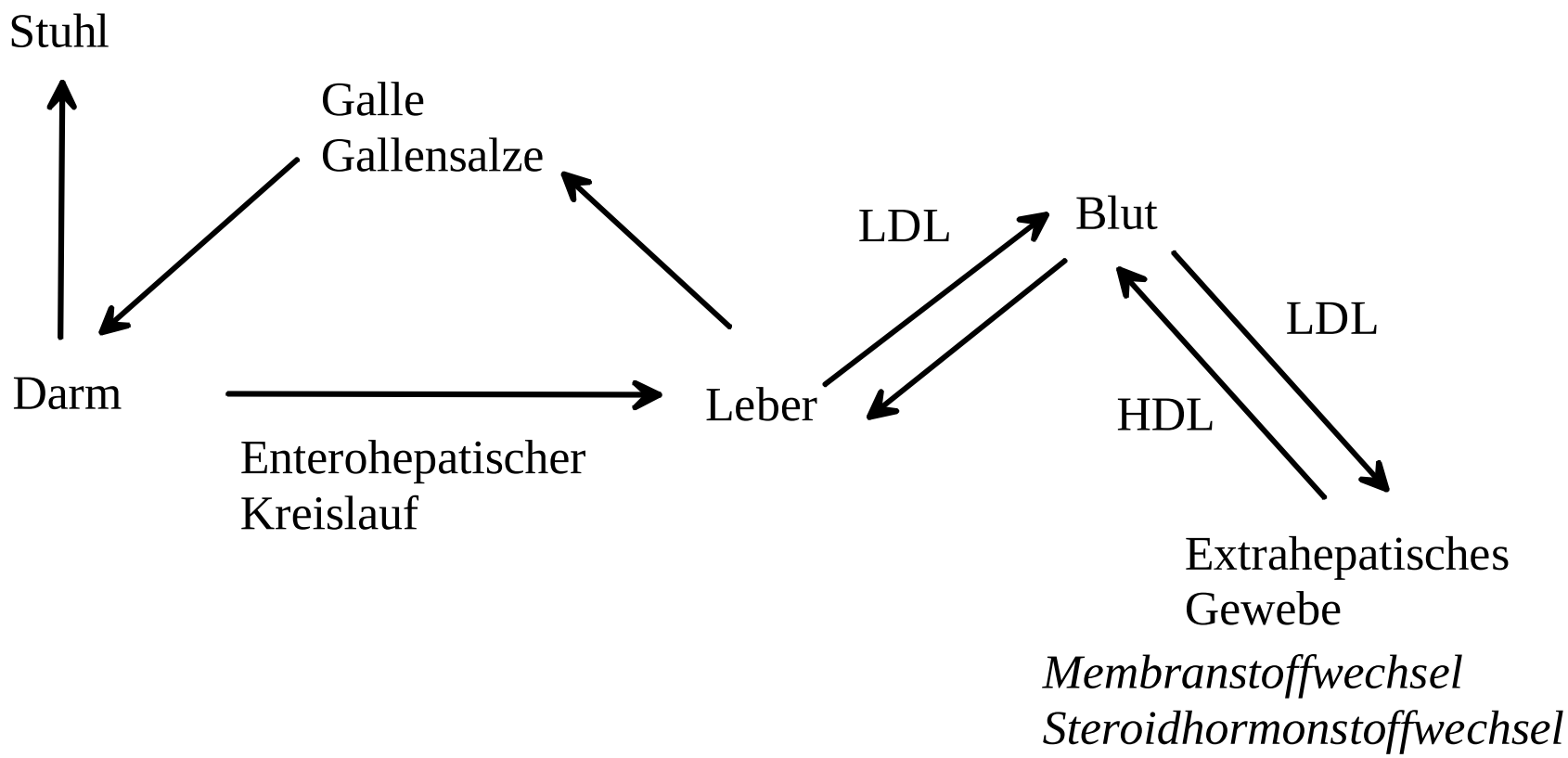
Lipidstoffwechsel und Lipidtransport

Fettaufnahme (täglich ca.60-100 g)

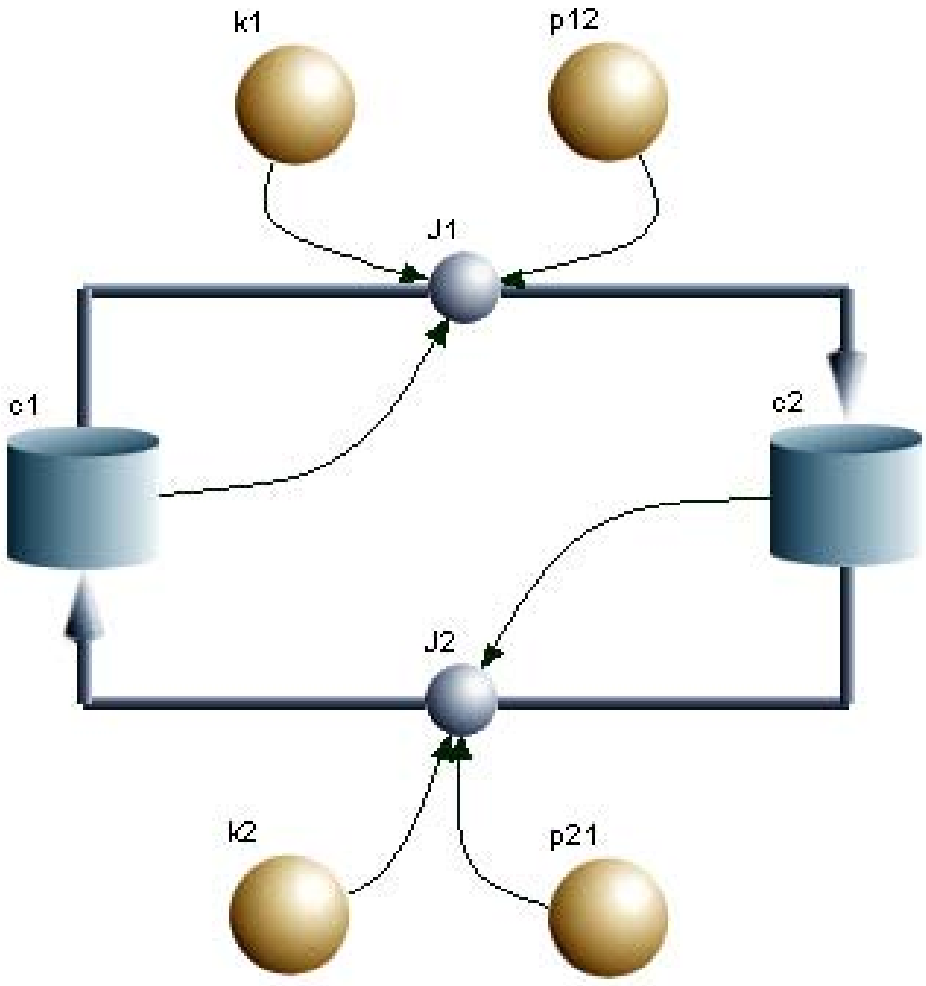
- Neutralfette oder Triglyceride
- Phospholipide, Cholesterinester
- fettlöslichen Fitamine A, D, E, K

Problem: Transport in wässerigem Milieu!

Lipidstoffwechsel und Lipidtransport



Lipidstoffwechsel und Lipidtransport



Lipidstoffwechsel und Lipidtransport

$$\frac{dc_1}{dt} = k_2 p_{21} c_2 - k_1 p_{12} c_1$$

$$\frac{dc_2}{dt} = -k_2 p_{21} c_2 + k_1 p_{12} c_1$$

c_i: Protein-Konzemtration im Kompartiment i

p_{ik}: Transport-Protein vom Kompartiment i zum Kompartiment k

Lipidstoffwechsel und Lipidtransport

$$\frac{dc_1}{dt} = k_2 p_{21} c_2 - k_1 p_{12} c_1$$

$$\frac{dc_2}{dt} = -k_2 p_{21} c_2 + k_1 p_{12} c_1$$

$$dc_i / dt = 0$$

$$\downarrow$$

$$k_1 p_{12} c_1 = k_2 p_{21} c_2$$

Lipidstoffwechsel und Lipidtransport

$$\frac{dc_1}{dt} = k_2 p_{21} c_2 - k_1 p_{12} c_1$$

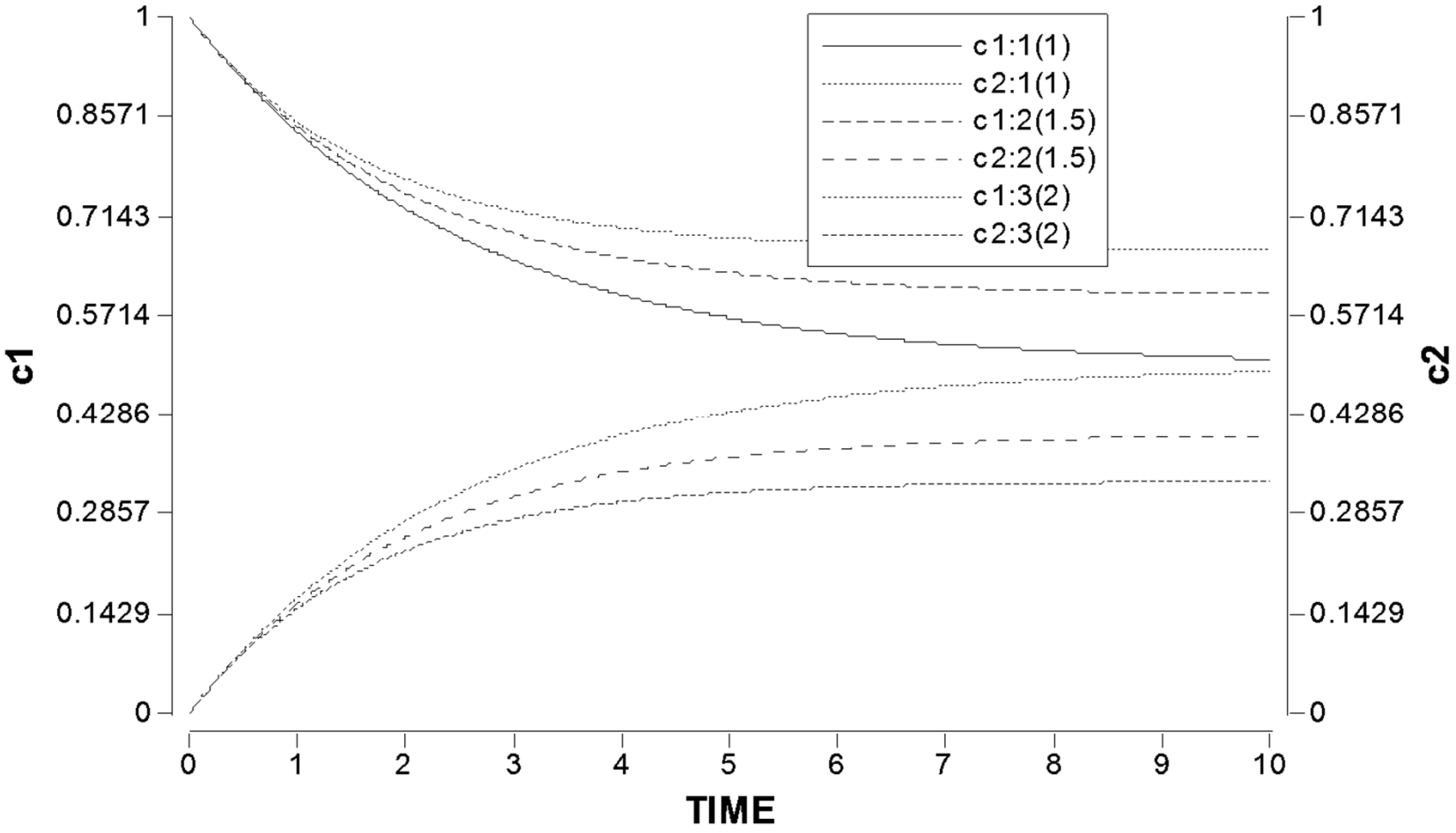
$$\frac{dc_2}{dt} = -k_2 p_{21} c_2 + k_1 p_{12} c_1$$

$$dc_i / dt = 0$$

$$\downarrow$$

$$k_1 p_{12} c_1 = k_2 p_{21} c_2 \longrightarrow \boxed{\frac{c_1}{c_2} = \frac{k_2 p_{21}}{k_1 p_{12}}}$$

Lipidstoffwechsel und Lipidtransport



Lipidstoffwechsel und Lipidtransport

$$\frac{dc_1}{dt} = k_2 p_{21} c_2 - k_1 p_{12} c_1$$

Lösen mit Eigenwert-methode

$$\frac{dc_2}{dt} = -k_2 p_{21} c_2 + k_1 p_{12} c_1$$

$$\frac{dc_i}{dt} = a_{ik} c_k \qquad a_{ik} = \begin{pmatrix} -k_1 p_{12} & k_2 p_{21} \\ k_1 p_{12} & -k_2 p_{21} \end{pmatrix}$$

Lipidstoffwechsel und Lipidtransport

$$a_{ik} = \begin{pmatrix} -k_1 p_{12} & k_2 p_{21} \\ k_1 p_{12} & -k_2 p_{21} \end{pmatrix}$$

Lösen mit Eigenwert-methode

$$\det(a_{ik} - \lambda \delta_{ik}) = 0$$

Lipidstoffwechsel und Lipidtransport

$$a_{ik} = \begin{pmatrix} -k_1 p_{12} & k_2 p_{21} \\ k_1 p_{12} & -k_2 p_{21} \end{pmatrix}$$

Lösen mit Eigenwert-methode

$$\det(a_{ik} - \lambda \delta_{ik}) = 0$$

$$\lambda = -(k_1 p_{12} + k_2 p_{21})$$

Lipidstoffwechsel und Lipidtransport

$$a_{ik} = \begin{pmatrix} -k_1 p_{12} & k_2 p_{21} \\ k_1 p_{12} & -k_2 p_{21} \end{pmatrix}$$

Lösen mit Eigenwert-methode

$$\det(a_{ik} - \lambda \delta_{ik}) = 0$$

$$\lambda = -(k_1 p_{12} + k_2 p_{21})$$

$$e^{\lambda t} = e^{-(k_1 p_{12} + k_2 p_{21}) \cdot t}$$

Lipidstoffwechsel und Lipidtransport

Zeitkonstante(n)

$$e^{\lambda t} = e^{-(k_1 p_{12} + k_2 p_{21}) \cdot t}$$

$$e^{-(k_1 p_{12} + k_2 p_{21}) \cdot t} \leq q$$

Lipidstoffwechsel und Lipidtransport

Zeitkonstante(n)

$$e^{\lambda t} = e^{-(k_1 p_{12} + k_2 p_{21}) \cdot t}$$

$$e^{-(k_1 p_{12} + k_2 p_{21}) \cdot t} \leq q$$

$$\boxed{t_s = -\frac{\ln q}{k_1 p_{12} + k_2 p_{21}}}$$

Wärmehaushalt

homoiotherme Lebewesen: Kerntemperatur konstant (beim Menschen ca. 37°C)

In Ruhe Wärmeproduktion ca. 50% inneren Organe und ca. zu 20% Muskulatur und Haut

Bei körperlicher Arbeit Anteil der Muskulatur gegen 90%, wobei auch absolute Wärmeproduktion um ein mehrfaches ansteigt.

Wärmehaushalt

Bei extremen Umgebungsbedingungen spezielle Mechanismen für Wärmeproduktion oder die Kühlung (Muskelnzittern oder bei Säuglingen zitterfrei durch Verbrennen des braunen Körperfettes)

Steuerzentrum der Thermoregulation ist der Hypothalamus. Hier befinden sich Thermorezeptoren, welche die Kerntemperatur registrieren.

Wärmehaushalt

$$\frac{dQ}{dt} = I_Q^{in} - I_Q^{out}$$

Kompartimentales Modell der Thermoregulation

Wärmehaushalt

$$\frac{dQ}{dt} = I_Q^{in} - I_Q^{out}$$

Kompartimentales Modell der Thermoregulation

$$\frac{dE_{chem}}{dt} = -k(T_R - T) \cdot E_{chem} - I_E^{(1)}$$

$$\frac{dQ}{dt} = \boxed{k(T_R - T) \cdot E_{chem}} - \gamma \cdot (T - T_U)$$

Wärmehaushalt

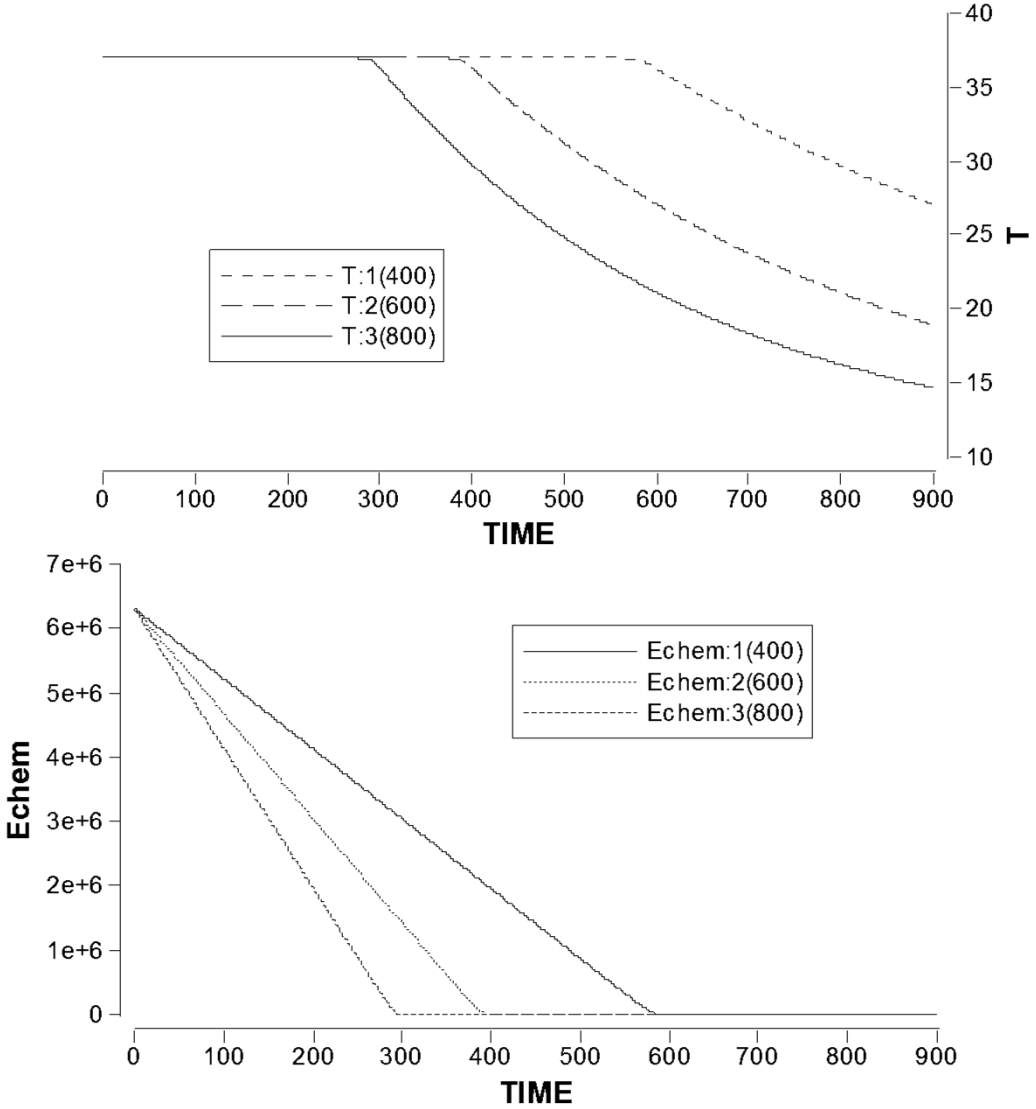
Kompartimentales Modell der Thermoregulation

$$\frac{dQ}{dt} = I_Q^{in} - I_Q^{out}$$

$$\frac{dE_{chem}}{dt} = -k(T_R - T) \cdot E_{chem} - I_E^{(1)}$$

$$\frac{dQ}{dt} = \boxed{k(T_R - T) \cdot E_{chem}} - \boxed{\gamma \cdot (T - T_U)}$$

Wärmehaushalt



Wärmehaushalt

Abkühlungsphase

$$I_E^{(2)} = k(T_R - T) \cdot E_{chem} = 0$$

$$\longrightarrow \quad \frac{dQ}{dt} = -\gamma \cdot (T - T_U)$$

Wärmehaushalt

$$\frac{dQ}{dt} = -\gamma \cdot (T - T_U)$$

Abkühlungsphase

$$\rightarrow \quad \frac{dT}{dt} = -\frac{\gamma}{mc} \cdot \left(T - T_U\right)$$

Wärmehaushalt

$$\frac{dQ}{dt} = -\gamma \cdot (T - T_U)$$

Abkühlungsphase

$$\rightarrow \quad \frac{dT}{dt} = -\frac{\gamma}{mc} \cdot \left(T - T_U\right)$$

$$T - T_u = \vartheta$$

$$\frac{d\vartheta}{dt} = \frac{d}{dt}\left[T - T_u\right] = \frac{dT}{dt}$$

Wärmehaushalt

$$\frac{dQ}{dt} = -\gamma \cdot (T - T_U)$$

Abkühlungsphase

$$\rightarrow \quad \frac{dT}{dt} = -\frac{\gamma}{mc} \cdot \left(T - T_U\right)$$

$$T - T_u = \vartheta$$

$$\frac{d\vartheta}{dt} = \frac{d}{dt}\left[T - T_u\right] = \frac{dT}{dt}$$

$$\rightarrow \quad \frac{d\vartheta}{dt} = -\frac{\gamma}{mc_p} \cdot \vartheta$$

Wärmehaushalt

Abkühlungsphase

$$\frac{d\vartheta}{dt} = -\frac{\gamma}{mc_p} \cdot \vartheta$$

$$\int \frac{d\vartheta}{\vartheta} = -\frac{\gamma}{mc_p} \cdot \int dt = -\frac{\gamma}{mc_p} \cdot t + const. = \ln\left|\vartheta\right|$$

Wärmehaushalt

Abkühlungsphase

$$\frac{d\vartheta}{dt} = -\frac{\gamma}{mc_p} \cdot \vartheta$$

$$\int \frac{d\vartheta}{\vartheta} = -\frac{\gamma}{mc_p} \cdot \int dt = -\frac{\gamma}{mc_p} \cdot t + const. = \ln\left|\vartheta\right|$$

$$\vartheta(T) = \vartheta_0 \cdot e^{-\frac{\gamma}{mc_p} \cdot t}$$

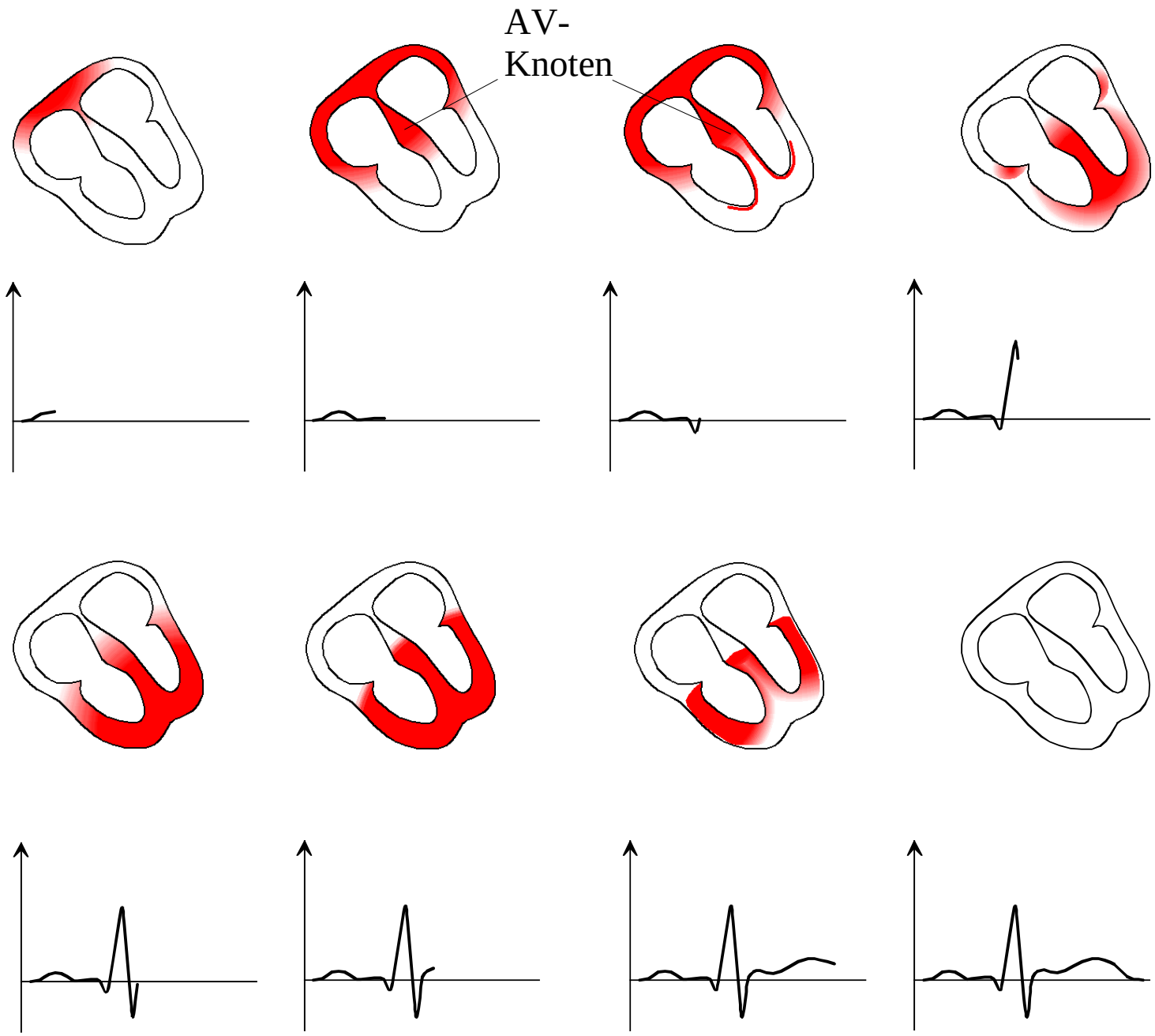
Autonome Oszillation der Herzmuskulatur und Herzrhythmus

Experimentell (auch in-vitro) lässt sich feststellen, dass ausserhalb des Körpers Herzmuskelfasern autonome Oszillationen ausführen.

Frequenz zwar über efferenten Äste des N. vagus und Sympathikus beeinflussbar, aber periodischen Kontraktionen scheinen durch einen Myokardfasern-intrinsischen Regel-kreis bestimmt zu sein (Autorhythmie des Herzens).

Autonome Oszillation der Herzmuskulatur und Herzrhythmus

- zwei Typen von Muskelnfaserzellen: Die einen bilden die Impulse, die anderen beantworten diese mit Kontraktionen
- Erregung des Herzens normalerweise durch den Sinusknoten
- Erregung breitet sich von dort über beide Vorhöfe und die Atrioventrikular-Knoten (AV-Knoten) aus und wird dann via Hissches Bündel zu den Purkinjeschen Fäden auf das Kammermyokard übertragen.


AV-
Knoten

Autonome Oszillation der Herzmuskulatur und Herzrhythmus

$$\frac{ds}{dt} = f(s,b)$$

$$\frac{db}{dt} = g(s,b)$$

autonome dynamische Systeme

s: Länge einer Muskelfaser

b: elektrische Kontrollvariable

Autonome Oszillation der Herzmuskulatur und Herzrhythmus

$$\frac{ds}{dt} = f(s_0, b_0) + \left(s - s_0\right) \cdot \frac{\partial f(s_0, b_0)}{\partial s} + \left(b - b_0\right) \cdot \frac{\partial f(s_0, b_0)}{\partial b} + R_1$$

$$\frac{db}{dt} = g(s_0, b_0) + \left(s - s_0\right) \cdot \frac{\partial g(s_0, b_0)}{\partial s} + \left(b - b_0\right) \cdot \frac{\partial g(s_0, b_0)}{\partial b} + R_2$$

Autonome Oszillation der Herzmuskulatur und Herzrhythmus

linearisiertes System

$$\begin{pmatrix} \dot{s} \\ \dot{b} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} \\ m_{21} & m_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} s \\ b \end{pmatrix}$$

$$m_{11} = \frac{\partial f}{\partial s} \qquad m_{12} = \frac{\partial f}{\partial b}$$

$$m_{21} = \frac{\partial g}{\partial s} \qquad m_{22} = \frac{\partial g}{\partial b}$$

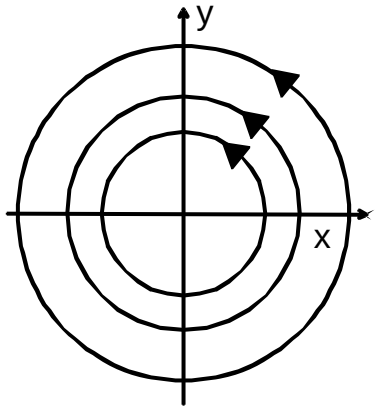
Autonome Oszillation der Herzmuskulatur und Herzrhythmus

linearisiertes System

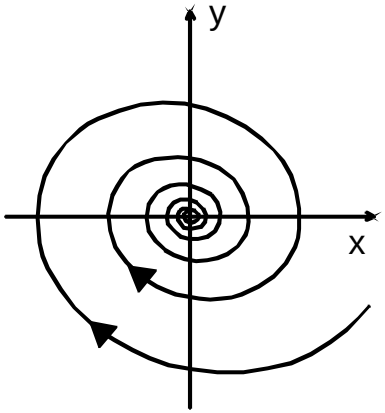
$$\begin{pmatrix} \dot{s} \\ \dot{b} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} \\ m_{21} & m_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} s \\ b \end{pmatrix}$$

$$\det(m_{ik} - \xi \delta_{ik}) = 0$$

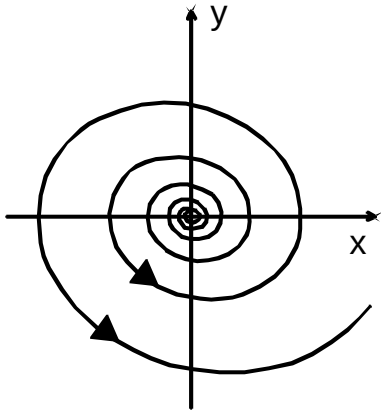
$$\xi^2 - (m_{11} + m_{22}) \cdot \xi + m_{11} m_{22} - m_{12} m_{21} = 0$$



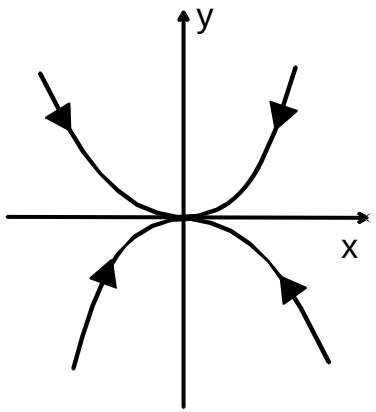
Zentrum,
ξ_1 und ξ_2 rein imaginär



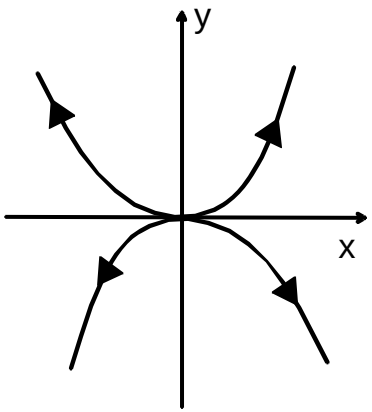
Zentrum,
ξ_1 und ξ_2 rein imaginär,
mit negativem Realteil



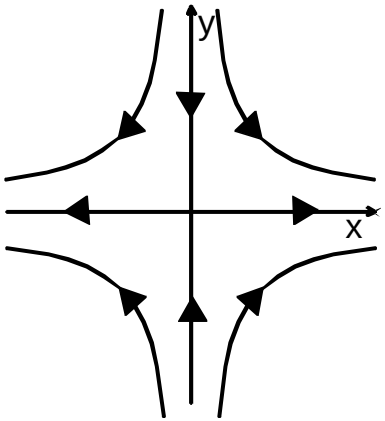
Zentrum,
ξ_1 und ξ_2 rein imaginär,
mit positivem Realteil



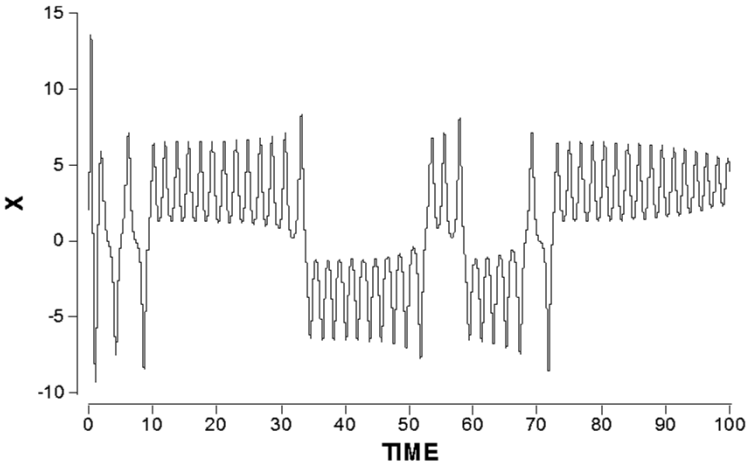
stabiler Knoten,
ξ_1 und ξ_2 reell, negativ



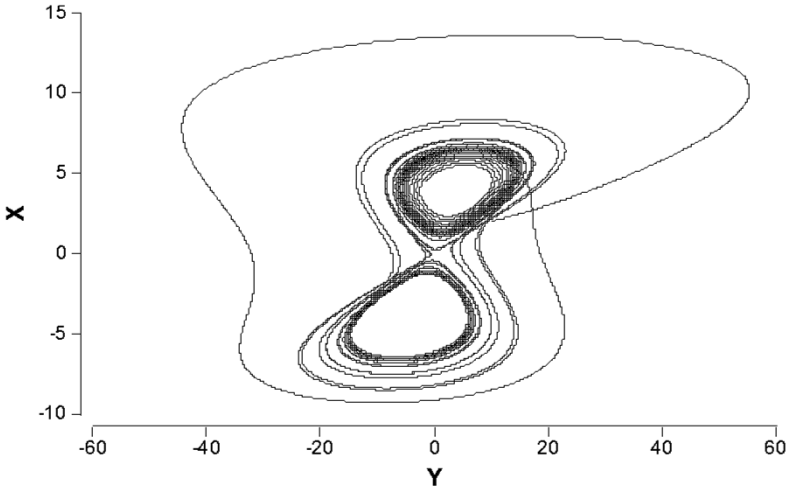
instabiler Knoten,
ξ_1 und ξ_2 reell, positiv



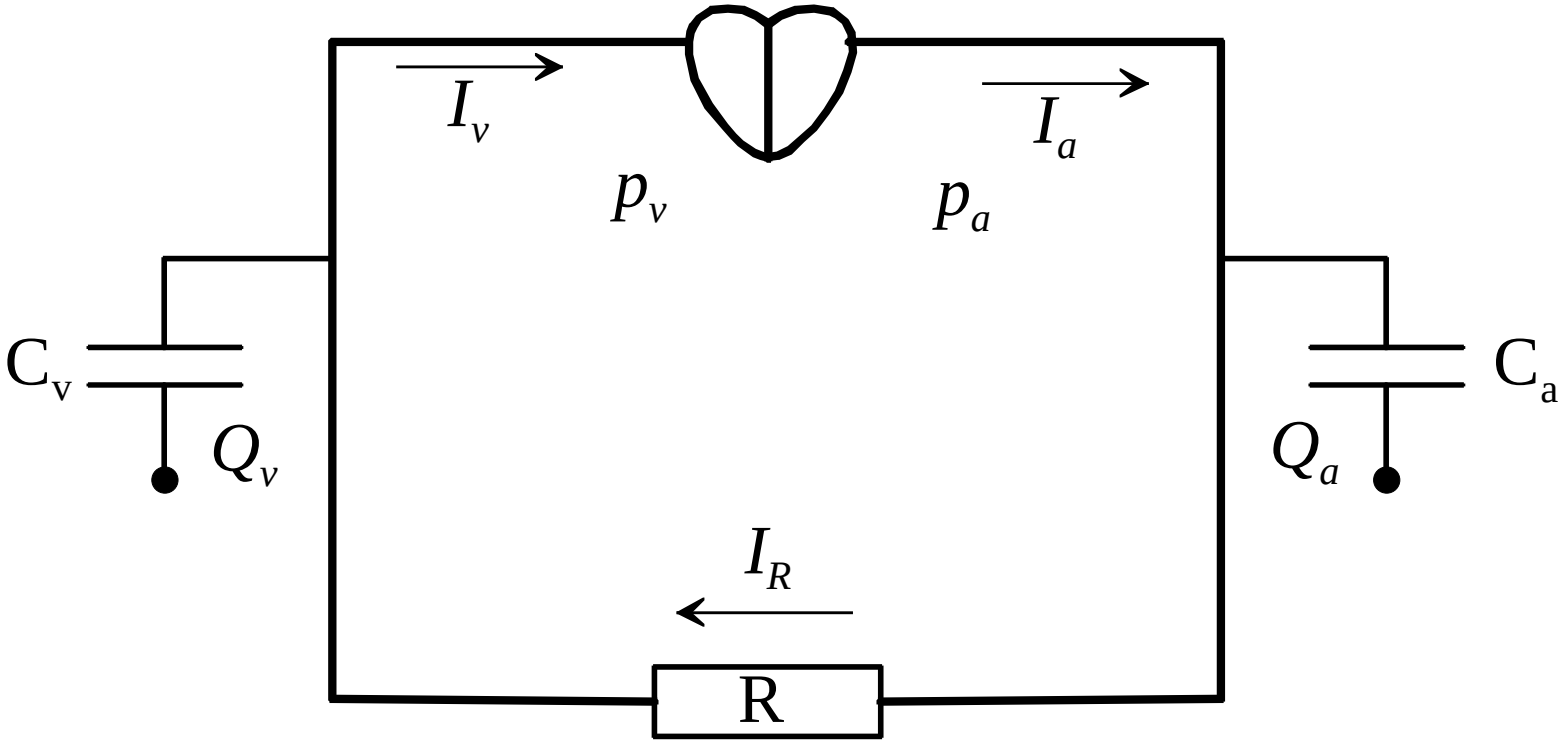
Sattelpunkt,
ξ_1 und ξ_2 reell,
$\xi_1\xi_2 < 0$



Chaotische Zustände beim Myokard: Kammerflimmern, Arythmien etc.



Modellierung des Blutkreislaufs und elektrisches Kreislauf-Analogon



Modellierung des Blutkreislaufs und elektrisches Kreislauf-Analogon

$$I_a - I_R = \frac{dQ_a}{dt} = \frac{dQ_a}{dp_a} \cdot \frac{dp_a}{dt}$$

p_a, p_v: Drücke im arteriellen und venösen System

C: hydraulische Kapazität

Modellierung des Blutkreislaufs und elektrisches Kreislauf-Analogon

$$I_a - I_R = \frac{dQ_a}{dt} = \frac{dQ_a}{dp_a} \cdot \frac{dp_a}{dt}$$

$$C_a = \frac{dQ_a}{dp_a}$$

p_a, p_v: Drücke im arteriellen und venösen System

C: hydraulische Kapazität

Modellierung des Blutkreislaufs und elektrisches Kreislauf-Analogon

$$I_a - I_R = \frac{dQ_a}{dt} = \frac{dQ_a}{dp_a} \cdot \frac{dp_a}{dt}$$

$$C_a = \frac{dQ_a}{dp_a}$$

$$I_a - I_R = C_a \cdot \frac{dp_a}{dt}$$

p_a, p_v: Drücke im arteriellen und venösen System

C: hydraulische Kapazität

Modellierung des Blutkreislaufs und elektrisches Kreislauf-Analogon

$$I_a - I_R = \frac{dQ_a}{dt} = \frac{dQ_a}{dp_a} \cdot \frac{dp_a}{dt}$$

$$C_a = \frac{dQ_a}{dp_a}$$

$$I_a - I_R = C_a \cdot \frac{dp_a}{dt}$$

$$I_R - I_v = C_v \cdot \frac{dp_v}{dt}$$

p_a, p_v: Drücke im arteriellen und venösen System

C: hydraulische Kapazität

Modellierung des Blutkreislaufs und elektrisches Kreislauf-Analogon

``Ohmsches Gesetz´´ der Hydraulik

$$I_a - I_R = C_a \cdot \frac{dp_a}{dt}$$

$$I_R - I_v = C_v \cdot \frac{dp_v}{dt}$$

$$\boxed{R \cdot I_R = p_a - p_v}$$

Modellierung des Blutkreislaufs und elektrisches Kreislauf-Analogon

``Ohmsches Gesetz´´ der Hydraulik

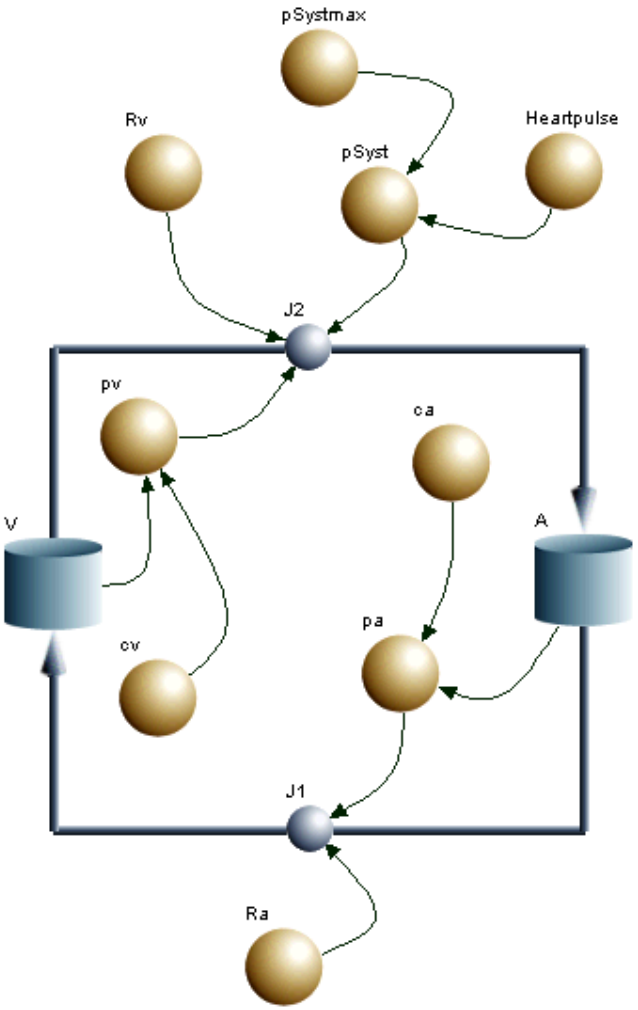
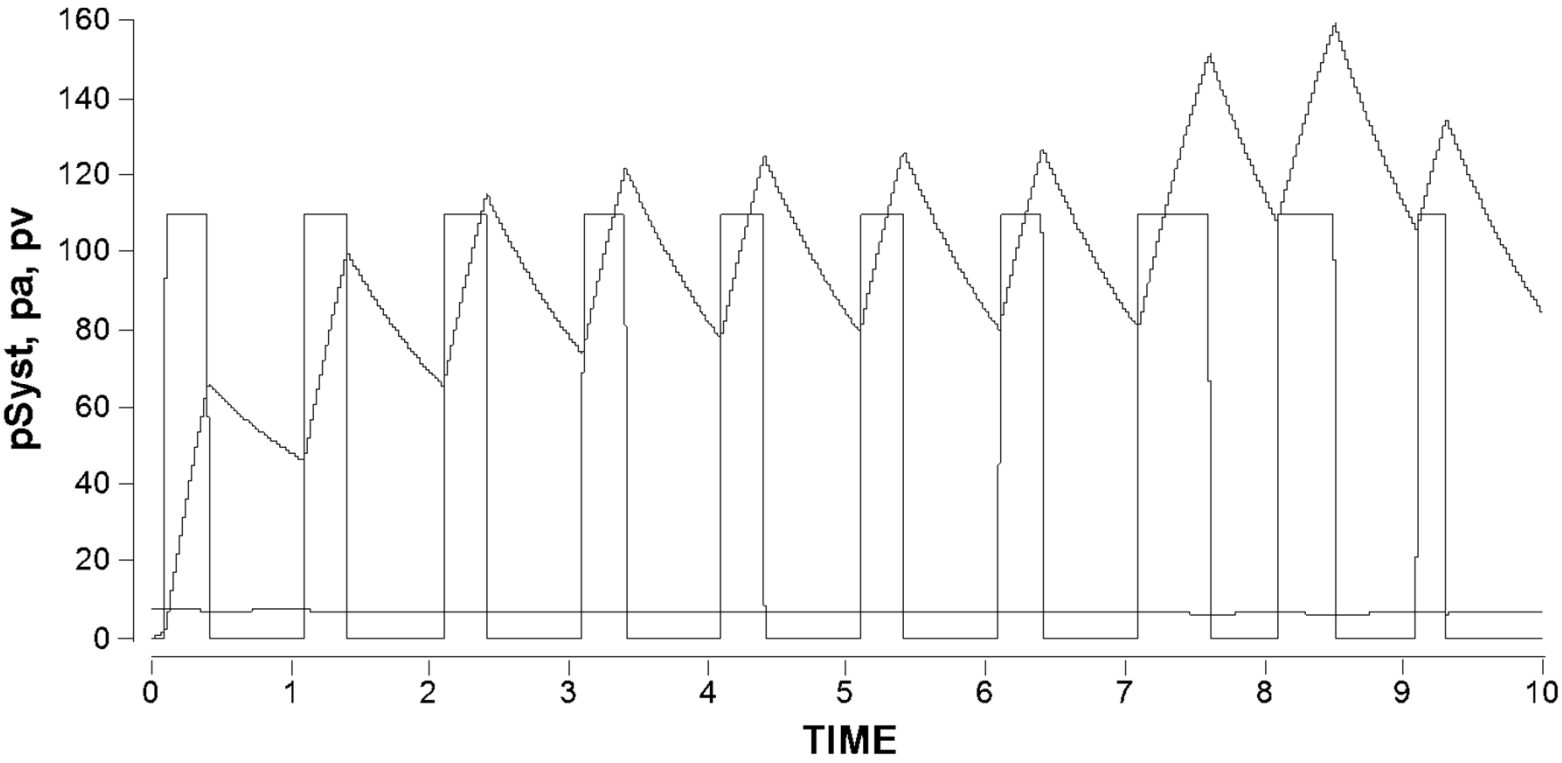
$$I_a - I_R = C_a \cdot \frac{dp_a}{dt}$$

$$I_R - I_v = C_v \cdot \frac{dp_v}{dt}$$

$$R \cdot I_R = p_a - p_v$$

$$\boxed{R_V = \frac{8\eta l}{\pi r^4}}$$

Modellierung des Blutkreislaufs und elektrisches Kreislauf-Analogon



Modellierung des Blutkreislaufs und elektrisches Kreislauf-Analogon