

# Modellierung und Modellanalyse in der Systembiologie am Beispiel der Kohlenhydrataufnahme bei *Escherichia coli*

## Modeling in Systems Biology

Andreas Kremling

---

In der Systembiologie gewinnt die Entwicklung und Analyse von mathematischen Modellen immer mehr an Bedeutung. Die Erfolge bei der messtechnischen Erfassung der Genexpression und bei Metaboliten führen zu einer großen Fülle von Informationen über biologische Phänomene und erlauben es sehr detaillierte Modelle zur Beschreibung von Stoffwechsel, Signaltransduktion und Genexpression aufzustellen. Mathematische Modelle, die eine quantitative Beschreibung und Analyse ermöglichen, haben dabei eine entscheidende Bedeutung. Der Beitrag stellt am Beispiel der Kohlenhydrataufnahme bei *Escherichia coli* unterschiedliche Modellvarianten vor, die zur Bearbeitung spezifischer Fragestellungen entwickelt wurden.

In Systems Biology the development and analysis of mathematical models becomes more and more important. Based on new measurement techniques, nowadays, experimental data from different sources are available that could be integrated into the models. An interesting example is the carbohydrate uptake in *Escherichia coli* that is described with two model variants: a very detailed and a reduced model.

**Schlagwörter:** Modellierung, Parameteridentifikation, Modellanalyse

**Keywords:** Modeling, parameter identification, model analysis

---

## 1 Einleitung

Die Erfolge der modernen molekularen Biologie bei der Analyse der genetischen Strukturen bei einer Vielzahl von Organismen und die neuen Methoden, den Zustand der Zelle messtechnisch gut zu erfassen, haben die Systembiologie zu einer aufstrebenden neuen Forschungsrichtung werden lassen. Heute stehen daher eine große Anzahl von Datenbanksystemen zur Verfügung, die umfangreiche Datenmengen speichern und strukturieren. Diese Datenbanken konzentrieren sich hauptsächlich auf Sequenzdaten, Stoffwechsel- und Regulationswege unterschiedlicher Mikroorganismen. Neue Messtechniken wie beispielsweise die Chip-Technologie und die Gel-Elektrophorese gestatten heute einen quantitativen Blick in die Zelle. Andere Techniken erlauben die Messung von intrazellulären Metaboliten in einem Zeitfenster von 2/100 Sekunden und gestatten

daher die Analyse von sehr schnellen Dynamiken, wenn die Zellen entsprechend angeregt werden. Diese beiden Entwicklungen – verfügbares Wissen über die genetische Organisation von Zellen und die neuen Messtechniken – ebnen den Weg der Biologie von einer qualitativen zu einer quantitativen Wissenschaft. Stoffwechsel- und Regulationswege sind jedoch durch eine große Anzahl interagierender Komponenten gekennzeichnet. Um diese komplexen Systeme besser verstehen und womöglich auch Vorhersagen über das ganzheitliche Verhalten machen zu können, bedarf es aber weiterer Hilfsmittel. Eines dieser Hilfsmittel ist die detaillierte mathematische Beschreibung von zellulären Vorgängen. Mathematische Modelle stellen dann das Herzstück einer neuen Vorgehensweise bei der Analyse des Wachstums- und Produktbildungsverhaltens von zellulären Systemen dar. Sie zeichnet sich durch eine starke Kooperation zwischen Naturwissenschaftlern, Informatikern und

Ingenieuren aus und versucht durch eine starke Kopplung zwischen Experiment und Theorie einen Beitrag zum verbesserten Verständnis der in einer Zelle ablaufenden Vorgänge zu leisten.

In diesem Beitrag soll anhand der Kohlenhydrataufnahme bei *Escherichia coli* der Modellierungsvorgang, die Modellverifikation und die anschließende Modellanalyse exemplarisch dargestellt werden. Zunächst werden unterschiedliche Problemstellungen in Hinblick auf die Modellentwicklung aufgegriffen, anschließend das Beispiel der Kohlenhydrataufnahme vorgestellt. Da hier eine ganze Reihe von Experimenten zur Verfügung stehen, können kinetische Parameter geschätzt und das System dann analysiert werden.

## 2 Modellierung zellulärer Systeme

Zelluläre Systeme zeichnen sich durch eine Vielzahl von interagierenden Komponenten aus. Um zu handhabbaren Modellen zu gelangen, muss daher eine Auswahl an Komponenten, biochemischen Reaktionen und Wechselwirkungen getroffen werden, welche die wesentlichen Eigenschaften des Systems wiedergeben. Je nach Fragestellung ergeben sich daher sehr umfangreiche und detaillierte Modelle. Um Modelle mit unterschiedlichem Detaillierungsgrad zu entwickeln und zu verwalten, wurde in den letzten Jahren eine Systematik entwickelt, die auf einem Modellierungskonzept basiert, welches für verfahrenstechnische Systeme entwickelt wurde [6].

Eine zentrale Idee des Konzeptes ist es, dem Anwender Modellbausteine zur Verfügung zu stellen, die parametrisiert und mit anderen Modellbausteinen zu höher strukturierten Modellen – den Funktionseinheiten – verschaltet werden. Die Modellbausteine besitzen strukturelle Eigenschaften und verhaltensbeschreibende Eigenschaften. Die strukturellen Eigenschaften erlauben eine passende Verschaltung der Bausteine, während die Verhaltensbeschreibung den einzelnen Bausteinen eine mathematische Beschreibung zuordnet.

Bausteine, die einzelne Metabolite oder Proteine beschreiben, sowie Bausteine, die die biochemische Stoffumwandlung charakterisieren, werden als elementare Modellbausteine bezeichnet. Aus ihnen kann ein mathematisches Modell des gesamten Stoffwechsels aufgebaut werden. Zur vollständigen Beschreibung der in einer Zelle ablaufenden Prozesse sind jedoch noch weitere Grundbausteine notwendig: Zelluläre Systeme sind in der Lage, sich sehr schnell auf ändernde Umweltbedingungen einzustellen. Dies liegt zum einen an der Möglichkeit der Informationsverarbeitung, um einen äußeren Reiz – etwa in Form einer drastischen Veränderung der Substratkonzentration – in ein zelluläres Signal umzuwandeln. Dieses Signal wird weitergeleitet und verarbeitet, um eine zelluläre Antwort hervorzurufen. Die Prozesse der Signaltransduktion beruhen hauptsächlich auf Wechselwirkungen von Proteinen. Desweiteren besitzt die Zelle eine hohe Anzahl von Steuer- und Regelkreisen, die es erlauben, gewünschte Stoffwechselwege zu- oder abzuschalten und damit in op-

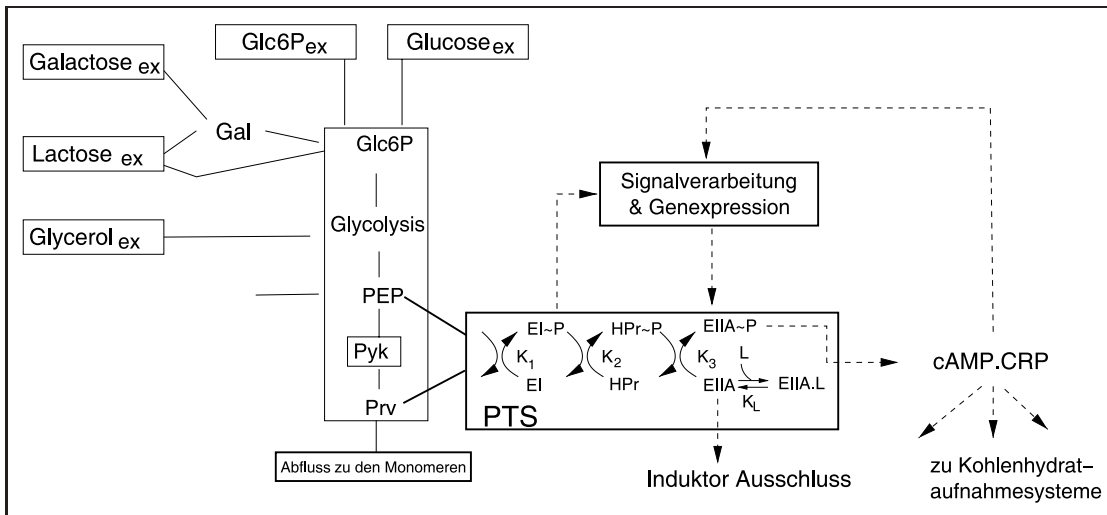
timaler Weise auf die neue Situation zu reagieren. Dies äußert sich beispielsweise in der Änderung der Syntheserate oder Aktivität der entsprechenden Stoffwechsellzyme. Zur Beschreibung dieser Prozesse wird zusätzlich die Modellklasse der Signalwandler benötigt.

Mit Hilfe des Konzeptes lassen sich für einen ausgesuchten Bereich des Stoffwechsels Modelle mit unterschiedlichem Detaillierungsgrad angeben. Sollen Modelle entwickelt werden, die das Verhalten von Wildtyp-Stämmen und Mutanten-Stämmen unter verschiedenen Umweltbedingungen wiedergeben und zudem noch unterschiedliche Zeitfenster abdecken, so müssen die einzelnen Prozesse sehr genau beschrieben werden. Ist man auf der anderen Seite an Prinzipien der zellulären Regulation interessiert, genügt es oft, nur einen kleinen Ausschnitt aus einem Netzwerk zu betrachten und dessen Eigenschaften zu analysieren. Das nun folgende Beispiel der Kohlenhydrataufnahme bei *Escherichia coli* zeigt exemplarisch wie solche Modelle aufgebaut sind und was sie leisten können.

## 3 Modellorganismus *Escherichia coli*

Das Bakterium *Escherichia coli* besitzt eine ganze Reihe unterschiedlicher Transportsysteme (Proteine, die eine Aufnahme von Komponenten aus dem Medium heraus erlauben, beispielsweise durch aktiven Transport gegen das Konzentrationsgefälle) für Kohlenhydrate und kann daher unter verschiedensten Bedingungen kultiviert werden. Durch molekularbiologische Untersuchungen ist bekannt, dass die einzelnen Transportsysteme von der Zelle nur dann bereitgestellt werden, wenn tatsächlich Bedarf besteht. Diese Transportsysteme werden als induzierbar bezeichnet. Bild 1 zeigt eine schematische Übersicht über die einzelnen Teilnetzwerke des Modells. Die Aufnahme der einzelnen Kohlenhydrate wird über einzelne Proteine oder kurze Stoffwechselwege realisiert. Diese Stoffwechselwege münden, wie im Bild gezeigt, dann in die sogenannten Zentralen Stoffwechselwege, die durch die Glykolyse repräsentiert werden (die Glykolyse stellt eine Gruppe von enzymkatalysierten Reaktionen dar, die in fast allen Organismen zur Gewinnung von Energie benötigt werden). Für die Zelle ist dann entscheidend, wie groß der Fluss durch die Glykolyse ist. Ein niedriger Fluss deutet auf eine Hungersituation hin, ein hoher Fluss zeigt eine gute Nährstoffversorgung an. Der glykolytische Fluss wird nun über das Phosphotransferasesystem (PTS) gemessen. Das PTS stellt wiederum eine Gruppe von Reaktionen dar, bei der eine Phosphatgruppe von einem Protein auf ein anderes Protein übertragen wird. Der Ausgang dieses Sensors, das phosphorylierte Protein EIIAP ist ein Aktivator des Regulatorproteins (Transkriptionsfaktor) Crp: Crp kann in aktiver Form die Proteinsynthese stark beschleunigen. Da Crp bei der Genexpression fast aller Transportsysteme involviert ist, schließt sich damit der Kreis.

Zur Beschreibung dieser Kohlenhydrataufnahme wurde zunächst ein sehr detailliertes Modell erstellt [1;4;5]. Das



**Bild 1:** Schematische Darstellung der wichtigsten Module der Kohlenhydrataufnahme. Nach Aufnahme durch spezifische Transportsysteme werden die Substrate in den zentralen Stoffwechselwegen wie der Glycolyse weiterverstoffwechselt. Der Fluss durch die Glycolyse wird über das PTS gemessen. Der Ausgang des PTS ist das phosphorylierte Protein EIIAP. Dieses aktiviert den globalen Transkriptionsfaktor Crp, der in die Genexpression fast aller Transporter involviert ist. Das PTS ist eine Sequenz von Reaktionen, bei der eine Phosphatgruppe von einer Komponente auf eine andere Komponente weitergegeben wird. Auch die Expression dieser Proteine ist reguliert.

Modell umfasst ca. 50 Differentialgleichungen und 20 algebraische Gleichungen. Es beinhaltet eine große Anzahl von Parametern, die zum Teil aus der Literatur zusammengestellt oder im Rahmen der Parameteridentifikation geschätzt wurden.

Wichtigstes Phänom, welches durch das Modell quantitativ richtig wiedergegeben wird, ist die sogenannte „Kataboliten-Repression“. Kataboliten-Repression meint die Fähigkeit des Zuckers Glukose, die Aufnahme einer ganzen Reihe von anderen Kohlenhydraten zu blockieren. In der Zelle wird diese Blockade durch eine Vielzahl von biochemischen Reaktionen, die ein komplexes Signaltransduktionssystem bilden, realisiert. Wie in Bild 1 gezeigt, ist hier ebenfalls wieder das PTS beteiligt. In seiner unphosphorylierten Form wirkt das Protein EIIA als Hemmstoff, der die Geschwindigkeit anderer Transportsysteme stark vermindern kann. Dieses Phänomen wird als „Induktorausschluss“ bezeichnet.

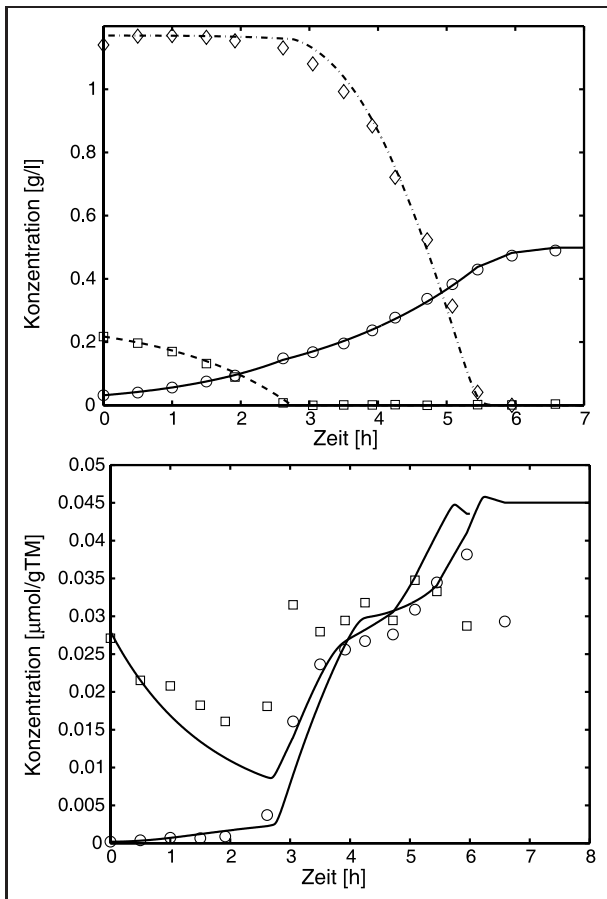
## 4 Modellverifikation

Um das Modell zu validieren, d. h. zu überprüfen, ob es die Realität richtig beschreibt, sind eine ganze Reihe von Experimenten durchgeführt worden. Diese Experimente wurden so geplant, dass das System, aus unterschiedlichen Blickwinkeln betrachtet, angeregt wurde: (i) Eine Variation der Kohlenhydratequellen führt zur Expression der beteiligten Transportsysteme. Ob zwei Aufnahmesysteme miteinander in Wechselwirkung stehen, kann dann leicht in einer Batchkultur überprüft werden, wenn eine Mischung von zwei Zuckern vorgelegt wird. (ii) Unterschiedliche Vorkulturen sorgen dafür, dass die intrazellulären Bedingungen zu Beginn des Experiments unterschiedlich sind. So führt beispielsweise eine Laktosevorkultur dazu, dass bereits die

entsprechenden Enzyme des Laktosestoffwechsels induziert sind. Ein Vergleich mit einer Glukosevorkultur zeigt dann, ob die Interaktionen der beiden Aufnahmesysteme richtig modelliert wurden. (iii) Eine Analyse der Signaltransduktionseinheiten erfolgt durch Verwendung speziell konstruierter Mutantenstämme, die Defekte in der Signalweiterleitung besitzen. Damit kann überprüft werden, ob die Signalverarbeitung und -weiterleitung richtig wiedergegeben wird. (iv) Die Auflösung verschiedener Zeitfenster kann durch eine Störung einer Gleichgewichtslage durch eine impulsförmige Anregung realisiert werden (Experimente laufen innerhalb von zwei Minuten ab) oder durch Versuche in Batch- und kontinuierlicher Kultur (Experimente laufen über mehrere Stunden ab).

Exemplarisch sollen für die verschiedenen diskutierten Fälle Beispiele gezeigt werden. Bild 2 zeigt den Verlauf von Biomasse, Glukose, Laktose und das für den Laktosetransport benötigte Protein LacZ in einem typischen Diauxie-Experiment. Zu Beginn des Experiments werden beide Substrate vorgelegt. Sind verschiedene Vorkulturen verwendet worden (beim zweiten Plot Glukose und Laktose), so sehen die Verläufe von Biomasse, Glukose und Laktose fast identisch aus, während bei LacZ die unterschiedlichen Anfangswerte zu sehen sind. Das Modell gibt richtig wieder, dass selbst bei hohen Werten an LacZ eine Regulation greift und zum Abbau des Proteins in der ersten Phase des Experimentes führt. Nach Verbrauch der Glukose wird die Synthese wieder verstärkt.

Bild 3 zeigt nun das Verhalten einer Mutante beim gleichen Experiment. Hier ist ein Gen deletiert worden, welches einen Regulator für das Laktose-Operon kodiert. Fehlt dieser Regulator, so wird das Protein LacZ sofort gebildet, allerdings nicht mit maximaler Rate. Erst in der zweiten Phase, wenn die Glukose ausgeht, kommt es zur vollen Expression. Dies zeigt, dass die Interaktion von zwei Tran-

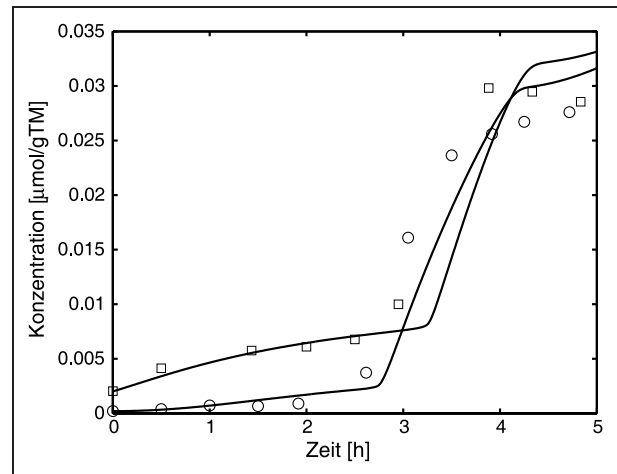


**Bild 2:** Oben: Zeitlicher Verlauf von Biomasse (Symbol Kreise), Glukose (Symbol Quadrat) und Laktose (Symbol Raute) in einem Diauxieexperiment (Diauxie bedeutet ein zweiphasiges Wachstum). Erst nach vollständigem Verbrauch von Glukose wird die Laktose aufgenommen. Unten: Verlauf der Konzentration des Enzyms LacZ in zwei verschiedenen Experimenten. Wird Glukose als Vorkultur gewählt, so findet während des Wachstums auf Glukose im Hauptexperiment kaum Synthese von LacZ statt (Symbol Kreis). Wird Laktose als Vorkultur gewählt (Symbol Quadrat), so ist zu Anfang des Experiments die Konzentration deutlich höher. Durch die Interaktion der beiden Aufnahmesysteme kommt es jedoch zu keiner Neusynthese von LacZ und das Enzym wird durch Wachstum ausgedünnt.

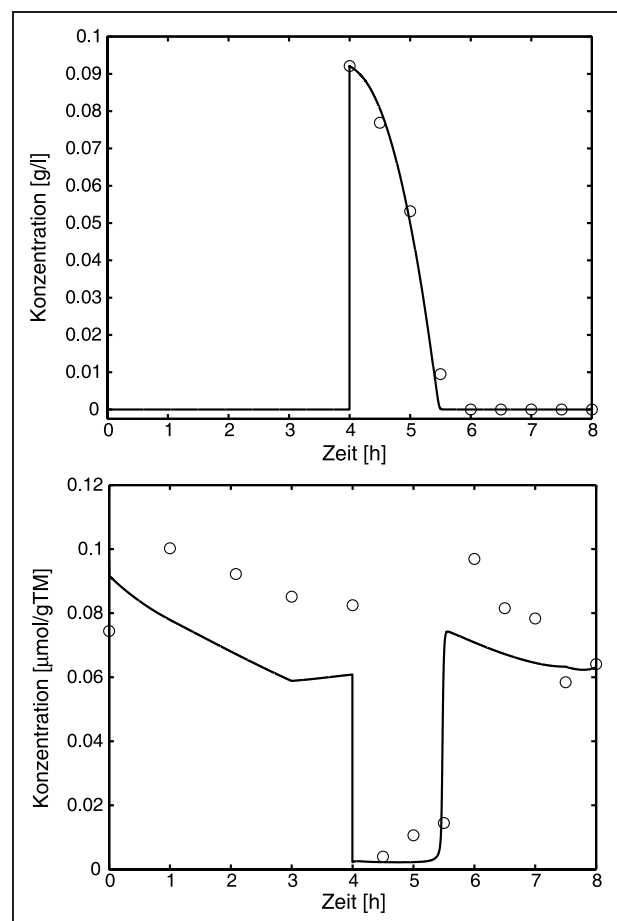
skriptionsfaktoren, hier der globale Regulator Crp und der spezifische Regulator LacI richtig modelliert wurden.

Ein drittes Experiment zeigt die Dynamik von EIIAP, wenn aus einer Gleichgewichtslage gestört wird, wo EIIAP hohe Werte zeigt (Bild 4). Durch die pulsartige Zugabe von Glukose wird das System ausgelenkt, die Zellen nehmen gleich die Glukose auf. Dazu wird die Energie in Form der Phosphatgruppen des PTS verwendet: der Phosphorylierungsgrad von EIIA sinkt schnell ab. Nach Verbrauch der Glukose stellt sich der alte Wert wieder ein.

Bei der Analyse der vorliegenden experimentellen Daten wurde eine Korrelation der Wachstumsrate  $\mu$  der Organismen mit der phosphorylierten Form des Proteins EIIA des PTS festgestellt. Um diese Korrelation besser zu verstehen, wurde ein vereinfachtes Modell der Glykolyse und des Signalweges erstellt. Dabei sind eine ganze Reihe von Reaktionen des detaillierten Modells zusammengefasst und mit einfachen Kinetiken beschrieben worden.



**Bild 3:** Verlauf der Konzentration des Enzyms LacZ in zwei verschiedenen Experimenten. Wird der Wildstamm gewählt, so findet während des Wachstums auf Glukose im Experiment kaum Synthese von LacZ statt (Symbol Kreis). Wird eine Mutante gewählt (Symbol Quadrat), die keinen Laktoserepressor mehr besitzt, so findet gleich zu Beginn des Experiments eine Synthese von LacZ statt. Allerdings ist die Rate gering, da der globale Transkriptionsfaktor Crp noch nicht aktiviert ist. Dies geschieht erst bei vollständigem Verbrauch von Glukose im Medium.

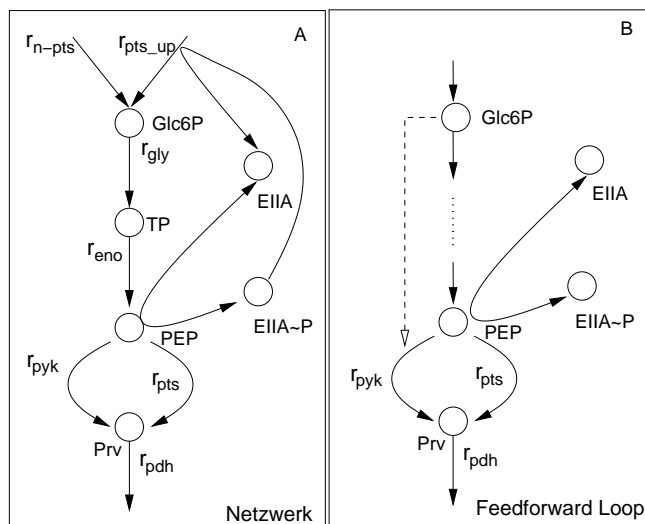


**Bild 4:** Oben: Zeitlicher Verlauf von Glukose in einem „Disturbed“-Batch Experiment. Die Kultur wächst auf Glyzerin bis zur exponentiellen Phase. Dann wird Glukose gepulst und die Systemantwort beobachtet. Unten: Verlauf der Konzentration von EIIAP. Durch den Puls kommt es zu einer schnellen Reduktion des Phosphorylierungsgrades. Die Phosphatgruppen werden gleich auf die aufgenommene Glukose übertragen. Symbol Kreis stellt die Messungen dar.

### 5 Vereinfachte Modellbeschreibung

Das vereinfachte Modell fokussiert sich auf die Beschreibung und Charakterisierung des Sensors der Kohlenhydrataufnahme. Aus den experimentellen Beobachtungen, die zur Validierung des Modells verwendet wurden, ergab sich eine interessante Korrelation zwischen der spezifischen Wachstumsrate  $\mu$  und der phosphorylierten Komponente EIIAP des PTS. Die Komponente EIIAP nimmt eine Schlüsselstellung ein, da sie Ausgangspunkt für die Synthese von cAMP ist. cAMP ist ein sogenannter „Second Messenger“, der aus ATP durch das Enzym Adenylatzyklase gebildet wird. cAMP wechselwirkt wiederum mit dem Transkriptionsfaktor Crp, welcher bei vielen Operons, die in die Kohlenhydrataufnahme involviert sind, als Aktivator fungiert. Um die Funktionsweise des Sensors zu verstehen, wird folgendes vereinfachte Schema betrachtet, welches nur glykolytische Reaktionen sowie das PTS betrachtet. Allerdings sind hier die Komponenten des PTS zu einer Größe zusammengefasst. Die Eingangsgrößen in das System sind die Aufnahmeraten für Kohlenhydrate, die das PTS als Energielieferanten benötigen,  $r_{pts\_up}$  und die andere Energiequellen für den Transport verwenden  $r_{n-pts}$ . Ausgangsgröße ist der Phosphorylierungsgrad von EIIA (EIIAP) bezogen auf die Gesamtmenge an EIIA ( $EIIA_0$ ). Wie in Bild 5 zu sehen ist, wird für PTS Zucker die Komponente EIIAP für den Transportschritt benötigt.

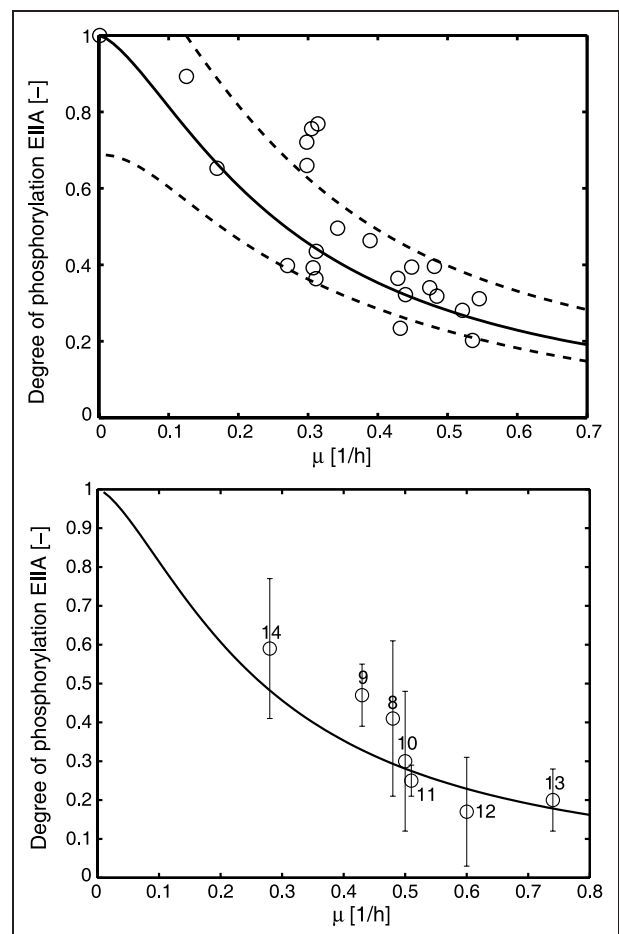
Da nun eine vereinfachte Modellstruktur vorliegt, sind die kinetischen Parameter für dieses Modell erneut zu ermitteln. Zur Modellanpassung wurde wie folgt vorgegangen. Nur ein Teil der Messdaten wurde zur Schätzung der Parameter verwendet, während der zweite Teil der Daten dann



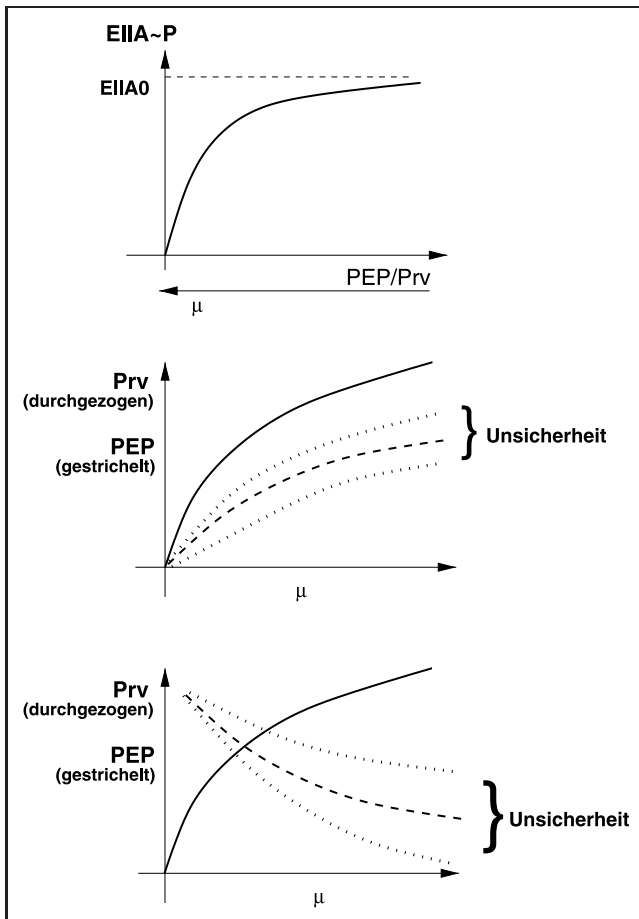
**Bild 5:** Schema des reduzierten Modells. Links: Stoffwechselreaktionen, die die Glycolyse sowie die PTS-Reaktionen berücksichtigen. Eingangsgrößen sind die Aufnahmeraten  $r_{pts\_up}$  und  $r_{n-pts}$ . Ausgangsgröße ist die EIIAP, die wiederum den Eingang in ein weiteres Modul darstellt, welches die Genexpression beschreibt. Rechts: Ein Metabolit der Glycolyse (in *E. coli* ist der Metabolite Fru-1,6-Bisphosphat, im Modell ist er durch Glc6P ersetzt) aktiviert die Pyruvatkinase-Reaktion  $r_{pyk}$ . Diese Aktivierung hat einen entscheidenden Einfluss auf die Robustheit des Systems.

zur Validierung herangezogen wurde. Bild 6 oben zeigt zunächst die Anpassung an Daten aus dynamischen Experimenten mit Glukose und Laktose als Kohlenhydratquelle. Die gestrichelten Linien geben ein 95% Vertrauensintervall der Simulation an, welches auf einer Linearisierung der Modellgleichungen beruht. Die untere Kurve zeigt die gleiche Simulation nun mit einem komplett anderen Satz von Messdaten. Hier wurde *E. coli* auf verschiedenen Nicht-PTS Kohlenhydraten angezogen und in der exponentiellen Phase eine Probe gezogen. Man sieht, dass die Simulation die Messdaten ausreichend gut wiedergibt. Auch für Kohlenhydrate, die auf PTS Zuckern wachsen, konnten gute Ergebnisse im Vergleich zwischen experimentellen Daten und Simulationsrechnungen erzielt werden [2].

Bei der Modellanalyse wurde der Frage nachgegangen, welchen Vorteil das Netzwerk durch den in Bild 5 gezeigten Feedforward Loop besitzt. Rückführungen dienen ja bekanntlich der Stabilisierung und der Robustheit. Die Struktur des Feedforward Loop ist vor allem durch die Netzwerk-Analyse der Gruppe von U. Alon bekannt geworden, der gezeigt hatte, dass der Feedforward Loop



**Bild 6:** Oben: Vergleich zwischen Simulation und experimentellen Daten für Diauxie-Experimente mit Glukose und Laktose (gezeigt sind nur die Daten in der Laktosephase). Unten: Vergleich zwischen Simulation und experimentellen Daten für Batch-Experimente mit verschiedenen Kohlenstoffquellen. Der Phosphorylierungsgrad ist definiert als phosphoryliertes EIIAP bezogen auf die Gesamtmenge an EIIA und liegt daher zwischen 0 und 1.



**Bild 7:** Oben: Nach der angegebenen Gleichung ergibt sich ein hohes PEP/Pyruvat-Verhältnis und damit ein hoher Phosphorylierungsgrad bei einer niedrigen Wachstumsrate. Ein hoher Phosphorylierungsgrad wird für eine niedrige Wachstumsrate gemessen. Mitte: PEP und Pyruvat als Funktion der Wachstumsrate. Sensitive Struktur, da Unsicherheiten leicht zu starken Verschiebungen des Verhältnisses führen können. Unten: PEP und Pyruvat als Funktion der Wachstumsrate. Robuste Struktur, da Unsicherheiten kaum zu Verschiebungen des Verhältnisses führen.

im Transkriptionsnetzwerk von *Escherichia coli* besonders häufig vorkommt [7]. Für das vorliegende Modell konnte eine neue interessante Eigenschaft ermittelt werden, die im Folgenden kurz vorgestellt werden soll. Im Falle von Nicht-PTS Zuckern, kann man die Messgleichung wie folgt angeben:

$$\text{EIIAP} = \text{EIIAP}_0 \frac{\frac{\text{PEP}}{\text{Prv}}}{K_{pts} + \frac{\text{PEP}}{\text{Prv}}}, \quad (1)$$

wobei  $\text{PEP}$  und  $\text{Prv}$  die Konzentrationen der Metabolite sind und  $K_{pts}$  die Gleichgewichtskonstante des PTS darstellt. Die Gleichung sagt aus, dass der Sensor das Verhältnis aus PEP und Pyruvat miteinander verrechnet. Wie in Bild 6 gezeigt, wird EIIAP mit der Wachstumsrate kleiner. Daraus folgt, dass der Quotient aus PEP und Pyruvat sehr genau eingestellt werden muss, wenn man annimmt, dass beide Poolgrößen ebenfalls mit der Wachstumsrate steigen. Der Anstieg von PEP über der Wachstumsrate muss immer kleiner sein als der Anstieg von Pyruvat. Eine günstigere Situation erhält man, wenn PEP mit der Wachstumsrate im-

mer kleiner werden würde. Dann ist garantiert, dass das Verhältnis aus PEP und Pyruvat mit der Wachstumsrate ebenfalls kleiner wird. Die Situation ist in Bild 7 dargestellt. Geht man der Frage nach, wie die robuste Struktur von der Zelle realisiert werden kann, so stellt eine Möglichkeit die in Bild 5 gezeigte Feedforward-Steuerung dar. Eine hohe Wachstumsrate und damit verbunden ein hoher Fluss durch die Glykolyse erfordert auch einen hohen Fluss durch die Pyruvatkinase. Wenn nun allerdings die PEP Konzentration mit steigender Wachstumsrate kleiner werden soll, muss dies kompensiert werden, da sonst die Rate nicht aufrecht erhalten werden kann. Die Komponenten in der oberen Hälfte der Glykolyse können nun als Signal eingreifen und durch eine Aktivierung der Pyruvatkinase die Rate bewerkstelligen, da die Konzentrationen dieser Metabolite mit steigender Wachstumsrate ebenfalls ansteigen. Damit liegt mit der Feedforward-Steuerung ein Element vor, welches zu einem robusten Verhalten des Systems führt [3].

## 6 Schlussfolgerungen

Mathematische Modelle in der Systembiologie können als Bindeglied zwischen dem vorhandenen biologischen Detailwissen und den beobachteten experimentellen Daten gesehen werden. Dem Modell kommt dann die Aufgabe zu, eine Übereinstimmung und damit auch die Konsistenz zwischen beiden zu überprüfen und damit gegebenenfalls das Wissen über das System zu erweitern. Modelle müssen auch sehr zielgerichtet entwickelt werden, wobei heute das Spektrum von sehr detaillierten bis zur sehr einfachen Modellen reicht. Im obigen Beispiel diente das detaillierte Modell dazu, um eine ganze Reihe unterschiedlichster Umweltbedingungen, Stammhintergründe sowie auch verschiedene Zeitfenster abzudecken. Das reduzierte (stationäre) Modell hingegen sollte nur die experimentellen Daten, die den Zusammenhang zwischen Wachstumsrate und Phosphorylierungsgrad von EIIA beschreiben, abdecken. Allerdings konnte damit die Funktionsweise des Feedforward-Loops analysiert werden und gezeigt werden, dass diese Schaltung robuster ist als Schaltungen ohne den Feedforward-Loop.

In der Systembiologie zeichnet sich ab, dass aussagekräftige mathematische Modelle ein sehr gutes Hilfsmittel zur Aufklärung und zum besseren Verständnis von zellulären Prozessen sind. Allerdings sind die Entwicklungszeiten noch zu lange und die Modelle meist doch zu eng auf bestimmte Bedingungen festgelegt, sodass bis jetzt nur in Ausnahmefällen wie z.B. bei der bakteriellen Chemotaxis mit Hilfe von mathematischen Modellen grundlegend neue Erkenntnisse gewonnen werden konnten. Dies liegt hauptsächlich an den großen Unsicherheiten, mit denen die Modelle entworfen werden, sei es, dass die Struktur nicht gut genug bekannt ist, oder die kinetischen Parameter nur unzureichend geschätzt werden konnten. Hier können neuere Methoden aus den Ingenieurwissenschaften, wie beispielsweise die robuste Modellanalyse angreifen, um zu sicheren und verlässlicheren Aussagen zu kommen.

## Literatur

- [1] K. Bettenbrock, S. Fischer, A. Kremling, K. Jahreis, T. Sauter, and E.D. Gilles. A quantitative approach to catabolite repression in *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.*, 281:2578–2584, 2006.
- [2] A. Kremling, K. Bettenbrock, and E.D. Gilles. Analysis of global control of *Escherichia coli* carbohydrate uptake. *BMC Systems Biology*, 1:42, 2007.
- [3] A. Kremling, K. Bettenbrock, and E.D. Gilles. A feed-forward loop guarantees robust behavior in *escherichia coli* carbohydrate uptake. *Bioinformatics*, 24:704–710, 2008.
- [4] A. Kremling, K. Bettenbrock, B. Laube, K. Jahreis, J. W. Lengeler, and E.D. Gilles. The organization of metabolic reaction networks: III. Application for diauxic growth on glucose and lactose. *Metab. Eng.*, 3(4):362–379, 2001.
- [5] A. Kremling and E.D. Gilles. The organization of metabolic reaction networks: II. Signal processing in hierarchical structured functional units. *Metab. Eng.*, 3(2):138–150, 2001.
- [6] A. Kremling, K. Jahreis, J. W. Lengeler, and E.D. Gilles. The organization of metabolic reaction networks: A signal-oriented approach to cellular models. *Metab. Eng.*, 2(3):190–200, 2000.
- [7] S. Mangan, A. Zaslaver, and U. Alon. The coherent feed-forward loop serves as a sign-sensitive delay element in transcription networks. *J. Mol. Biol.*, 334:197–204, 2003.

Manuskripteingang: 24. Oktober 2007.



**Dr.-Ing. Andreas Kremling** ist Mitarbeiter der Fachgruppe Systembiologie am MPI Magdeburg. Hauptarbeitsgebiete: Modellierung zellulärer Systeme und Parameteridentifikation.

Adresse: Max-Planck-Institut Magdeburg, Fachgruppe Systembiologie, Sandtorstr. 1, 39106 Magdeburg, E-Mail: kremling@mpi-magdeburg.mpg.de



## Die richtigen IT-Systeme zur richtigen Zeit und mit vertretbarem Aufwand.



Walter Ruf, Thomas Fittkau  
**Ganzheitliches IT-Projektmanagement**  
Wissen, Praxis, Anwendungen

2008 | XXV, 275 S. | gb.  
€ 29,80 | ISBN 978-3-486-58567-4

Die richtige Balance zwischen fundiertem Wissen und Erfolgsfaktoren in der Praxis.

Die richtigen IT-Systeme zur richtigen Zeit und mit vertretbarem Aufwand, das ist heute in vielen Unternehmen von herausragender Bedeutung für den langfristigen Erfolg. Erfolg wird man bei IT-Projekten dann haben, wenn man ganzheitlich orientiertes theoretisch fundiertes Wissen mit in der Praxis bewährten Ansätzen verbinden kann. Gerade diese Kombination aus theoretischen Erkenntnissen und praktisch erprobten Ratschlägen soll helfen, sich das stets interessante und spannende Feld des IT-Projektmanagements zu erschließen.

Oldenbourg

150 Jahre  
Wissen für die Zukunft  
Oldenbourg Verlag

Bestellen Sie in Ihrer Fachbuchhandlung oder direkt bei uns:  
Tel: 089/45051-248, Fax: 089/45051-333, verkauf@oldenbourg.de