

Optimalsteuerung III - Optimale Enzymkonzentration [1]

Christopher Hardt, Matr.-Nr.: 378 54 80

18.02.2006

Zusammenfassung

Die Einstellung bzw. die Aufrechterhaltung einer Proteinkonzentration in der Zelle hat selbstverständlich ihren Nutzen, aber auch ihre Kosten (in Form von Energie oder Material). Beides kann man als Funktion der Proteinmenge auffassen. Die Konzentration des Enzyms soll dann optimal für den Energiehaushalt sein, wenn die Rentabilität, also die Differenz aus Nutzen und Kosten, maximal ist.

Am Beispiel eines Enzyms, das direkt für die Bildung von ATP zuständig ist (*Nutzen*), aber dessen Biosynthese eben auch ATP verbraucht (*Kosten*), werden mathematische Modelle aufgestellt. Unter der Annahme, dass die Kosten linear mit der Enzymmenge steigen, während der Nutzen einer Sättigungskurve folgt, wird gezeigt, dass ein Optimum für die Enzymkonzentration existiert.

1 Einleitung

Zur Motivation gibt Reich gleich zu Beginn seines Artikels ein sehr schönes Beispiel:

Gibt man *E. coli* in ein Medium, dessen einzige Nährstoffquelle aus Laktose besteht, so macht β -Galaktosidase, zuständig für den Energiegewinn aus Laktose, 3% des neugebildeten Proteins aus. Zwar könnte man durch genetische Manipulation diesen Wert auf bis zu 15% steigern, doch würde diese Kultur dann schlechter wachsen als der Wildtyp (mit 3% β -Galaktosidase-Anteil).

Daraus lässt sich folgern, dass für das Wachstum der Zelle ein Wert von 3% anscheinend optimal ist und dass es innere Zellmechanismen gibt, die diesen Wert einstellen und halten. Es existiert offenbar ein Selektionsvorteil für dieses Optimum, welches dann in Experimenten z.B. zur Produktgewinnung aus *E. coli* berücksichtigt werden sollte.

Es geht nun darum, beispielhaft anhand eines sehr einfachen kinetischen Schemas ein mathematisches Modell aufzustellen und zu zeigen, dass ein solches Optimum für die Konzentration eines Enzyms existiert.

2 Theorie

Es ist offensichtlich, dass für die Einstellung bzw. Aufrechterhaltung einer bestimmten Enzymkonzentration in der Zelle Energie notwendig ist, sei es nun

in Form von ATP, essentiellen Faktoren wie Vitaminen und Aminosäuren oder schlicht und einfach die begrenzte Synthesekapazität der Zelle.

Es erscheint zunächst vernünftig diese *Kosten* als linear anzusehen, d.h. dass die aufgewendete Energie proportional zur Anzahl der Enzymmoleküle, sprich zur Konzentration ist.

Auf der anderen Seite muss die Aufrechterhaltung der Enzymkonzentration auch ihren *Nutzen* haben, da selektive Prozesse sonst für die Entfernung des Enzyms sorgen würden. Dieser ist allerdings begrenzt, d.h. dass irgendwann eine weitere Erhöhung der Enzymkonzentration nicht mehr viel am Output des Systems verändert, da einfach nicht genügend Substrat vorhanden ist oder die Synthesekapazität erreicht wird.

In den folgenden Modellen wird nun darauf hingearbeitet, die Rentabilität, also die Differenz aus Nutzen und Kosten zu maximieren und die entsprechende Enzymkonzentration E , für die dieses Maximum erreicht wird, zu bestimmen:

$$\text{Nutzen}(E) - \text{Kosten}(E) = \text{Max}$$

2.1 Das Grundmodell

Die Betrachtungen werden zunächst an einem relativ einfachen kinetischen Schema (Abb. 1) durchgeführt. Es zeigt ein metabolisches System, in dem das Enzym E direkt an der Produktion von ATP beteiligt ist, andererseits aber auch ATP zu dessen Herstellung benötigt wird.

Der obere Teil der Abbildung zeigt den metabolischen Abschnitt des Systems, bei dem unter konstanter Zuführung v_0 (auf 1 normiert) eines Substrats S mit Hilfe des Enzyms E die Anzahl γ_a an ATP-Molekülen gebildet wird (*Nutzen*). Dabei stellt v_c die Konkurrenz- und Verdünnungsrate von S und v_a die Assimilationsrate dar, also wie schnell ATP gebildet wird.

Der untere Teil beschreibt den Anabolismus, also wie E mit der Geschwindigkeit v_s und der Anzahl γ_s an ATP-Molekülen synthetisiert wird. v_e beschreibt dabei die Abbaurate von E und kann als $\bar{v}_e = \bar{E}/\tau_E$ mit $\tau_E =$ Turnoverzeit geschrieben werden.

Unter der Annahme von Stationarität von E und S (\bar{E} bzw. \bar{S}) kann man für den metabolischen Nutzen auf den Term $N = \bar{E}/(\bar{E} + K)$ mit der Affinitätskonstanten $K = k_c/k_a$ gelangen. Dieser Ausdruck hat Sättigungsform in \bar{E} . $C = \bar{E}/\tau_E$ beschreibt die Kosten. Es ergibt sich daraus folgende Kosten-Nutzen-Funktion:

$$\psi(\bar{E}) = \gamma_a \frac{\bar{E}}{\bar{E} + K} - \gamma_s \frac{\bar{E}}{\tau_E}$$

Zur Maximierung des Ausdrucks muss die 1. Ableitung gleich 0 gesetzt werden, woraus sich die optimale Enzymkonzentration

$$E_{opt} = \sqrt{c \cdot K} - K$$

mit $c = \frac{\gamma_a \cdot \tau_E}{\gamma_s}$ ergibt.

Beispielhaft für die Parameterwerte $\gamma_a = 16, K = 0,1, \tau_E = 0,2, \gamma_s = 4$ (links) bzw. $= 60$ (rechts) zeigt Abbildung 2 den Verlauf von Nutzen- und Kostenfunktion in Abhängigkeit von der Enzymkonzentration E . E_{opt} liegt an der Stelle wo die Differenz aus Nutzen und Kosten maximal ist, gleichbedeutend

mit der Stelle, wo beide Funktionen die gleiche Steigung haben. Im linken Fall existiert ein Optimum bei knapp unter $\bar{E} = 0,2$. Im rechten Fall dagegen gibt es kein Maximum (bzw. es liegt bei $\bar{E} = 0$); die Kosten zur Herstellung des Enzyms sind in dem Fall zu hoch und sollten daher zum Verschwinden des Enzyms beitragen.

Abbildung 3 beschreibt E_{opt} (links) bzw. die Substrataufnahmerate $(\bar{v}_a)_{opt}$ (rechts) in Abhängigkeit von K , welches als Konkurrenzparameter zwischen Umwelt und dem betrachteten System um das Substrat S angesehen werden kann ($c = 0,8$). Abb. 3A zeigt einen glockenförmigen Verlauf mit einem Maximum bei $K = c/4$ (im Artikel $K = \sqrt{c}/2$). Sowohl bei niedrigerer als auch bei höherer Konkurrenz nimmt E_{opt} ab. Die Substrataufnahme $(\bar{v}_a)_{opt}$ dagegen sinkt monoton mit steigender Konkurrenz ab (Abb. 3B).

Dieses Grundmodell berücksichtigt nicht die Dynamik der ATP-Konzentration in dessen Abhängigkeit von E . Aus diesem Grund wird das Modell im Folgenden erweitert.

2.2 Das erweiterte Modell

Das erweiterte Modell fasst neben dem Enzym E auch ATP als eine dynamische Variable auf. Abbildung 4 zeigt das entsprechende kinetische Schema, welches gegenüber dem Grundmodell um den ATP/ADP-Reaktionszyklus erweitert erscheint. A_3 steht dabei für die ATP-Konzentration, während A_2 die ADP-Konzentration beschreibt, welche mit der Rate v_p aus A_3 hervorgeht. $A_2 + A_3$ soll dabei stets konstant bei 1 gehalten werden.

Für dieses System liegen folgende Bilanzgleichungen vor:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= 1 - v_c - v_a \\ \dot{A}_3 &= \gamma_a v_a - v_p - \gamma_s v_s \\ \dot{E} &= v_s - v_e\end{aligned}$$

Unter der Annahme von Stationarität und Massenwirkungskinetik gelangt man durch Eliminierung von \bar{S} und \bar{E} auf das folgende Rentabilitätsfunktional:

$$\psi = \frac{k \cdot \bar{A}_2 \cdot \bar{A}_3}{k \cdot \bar{A}_2 \cdot \bar{A}_3 + 1} - h \cdot \bar{A}_3 = p \cdot \bar{A}_3$$

mit den Parametern

$$k = \frac{k_s \cdot k_a}{k_c \cdot k_e} : (\text{Nutzenparameter})$$

$$h = \frac{\gamma_s}{\gamma_a} \cdot k_s : (\text{Kostenparameter})$$

$$p = \frac{k_p}{\gamma_a} : (\text{Leistungsparameter})$$

In Abbildung 5 ist links der Energiestatus \bar{A}_3 und rechts der Enzymgehalt \bar{E} (beide im stationären Zustand) in Abhängigkeit vom Sytheseparameter k_s dargestellt (feste Parameter: $\gamma_s = 0,6, \gamma_a = 1, k_p = 0,3, k_c/k_a = 0,1$ und $k_e = 1$). \bar{A}_3 hat ein Maximum, d.h. dass die Auslastung des Systems an dieser

Stelle optimal ist. Im rechten Bild ist zu sehen, wie \bar{E} monoton mit k_s variiert (Sättigungskurve).

Abbildung 6 zeigt links die Produktbildungsrate $p\bar{A}_3$ als Funktion von \bar{E} mit $\bar{E} = k_s \cdot A_3/k_e$. ähnlich wie in Abb. 3 (links) ist auch hier eine Glockenkurve mit einem Maximum zu sehen, also eine bestimmte Enzymkonzentration, bei der die Energieeffizienz des Systems optimal ist.

Das rechte Bild zeigt Nutzen und Kosten als Funktionen von \bar{E} . Wie im Grundmodell (Abb. 2) sind auch hier die Kosten linear, während der Nutzen einer Sättigungskurve folgt, so dass eine optimale Enzymkonzentration bestehen kann.

3 Diskussion

Für die behandelten, relativ einfach gehaltenen Modelle wurde über mathematische Formulierungen gezeigt, dass ein Optimum für die Enzymkonzentration existiert. Dies ist auf das Wechselspiel zwischen Nutzen und Kosten des Enzymgehalts zurückzuführen, wobei die Differenz Nutzen minus Kosten ein Maximum einnimmt.

Sicherlich ist die hier vorgestellte Modellierung auf Grund der wenigen Parameter und der nur 2 Variablen (E und ATP) eine sehr starke Vereinfachung, doch könnte man das Modell nahezu beliebig komplexer gestalten. Auerdem lassen die Modelle nur qualitative und keine quantitativen Analysen zu; es wird lediglich mit ATP-Einheiten gerechnet.

Dennoch zeigen die Untersuchungen, dass in der Zelle bestimmte innere und äußere Bedingungen herrschen müssen, damit eine optimale Effizienz bzgl. des Energiehaushalts gewährleistet wird. Dies sollte für Experimente, z.B. bei der erzwungenen Produktion von bestimmten Proteinen in Bakterien, berücksichtigt werden.

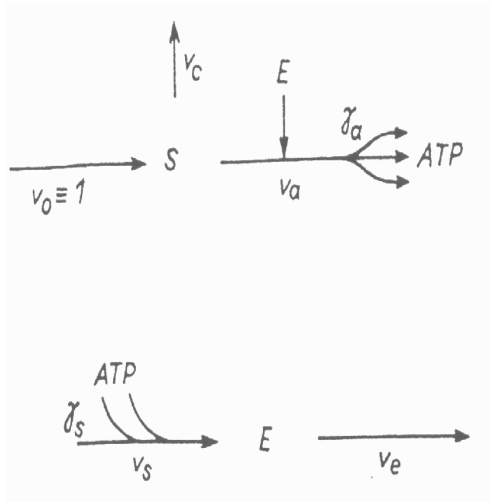


Abbildung 1: Kinetisches Schema des Grundmodells

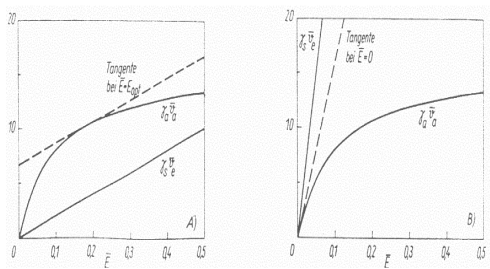


Abbildung 2: Rentabilität vs. \bar{E}

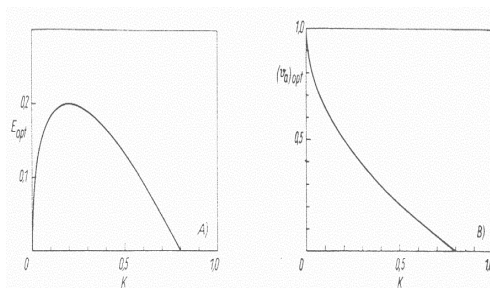


Abbildung 3: E_{opt} vs. K und $(v_a)_{opt}$ vs. K

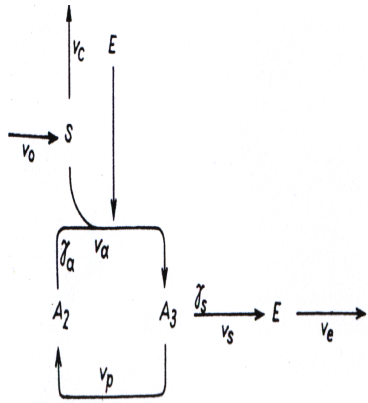


Abbildung 4: Kinetisches Schema des erweiterten Modells

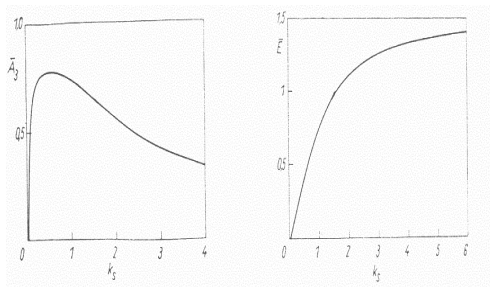


Abbildung 5: \bar{A}_3 vs. k_s und \bar{E} vs. k_s

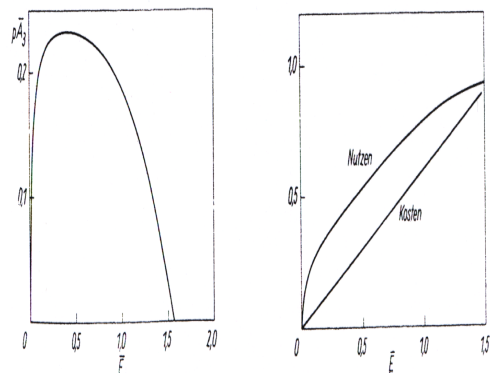


Abbildung 6: $p\bar{A}_3$ vs. \bar{E} und Rentabilität vs. \bar{E}

Literatur

- [1] J.G. Reich. Zur Ökonomie im Proteinhaushalt der lebenden Zelle. *Bio-med. Biochem. Acta*, 42:7/8, 839–848, 1983.