

Modellierung und Datenintegration in der Systembiologie

Sommersemester 06, Dozent: Wolfram Liebermeister

Klausuraufgaben

Aufgabe 1 (6 Punkte)

Betrachte das Glykolysemodell aus Klipp et al., 2002 (Zusatzblatt).

- (a) Wie lautet die stöchiometrische Matrix? (Reihenfolge der Variablen: X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , NADH, NAD⁺, ATP, ADP. Das Produkt CO₂ sei extern, also nicht balanciert.) Beachte: in der Reaktion v_1 entstehen aus einem Molekül Glukose *zwei* Moleküle Triosephosphate.
- (b) Gib zwei Erhaltungsbedingungen an und zeige anhand der stöchiometrischen Matrix, dass sie erfüllt sind.
- (c) Gib drei unabhängige stationäre Flussverteilungen an und zeige anhand der stöchiometrischen Matrix, dass sie tatsächlich stationär sind.
- (d) Wieviele Moleküle ATP werden durch Glykolyse netto aus einem Molekül Glukose gewonnen? Begründe die Zahl mit Hilfe der stöchiometrischen Matrix. (Hinweis: lass hier die ATP-verbrauchende Reaktion v_7 außer Acht).
- (d) Die Reaktionen 3 und 4 beschreiben die Umwandlungen zwischen Pyruvat und Ethanol. Nimm für beide Reaktionen irreversible Massenwirkungskinetik an und drücke die Gleichgewichtskonstante

$$q = \frac{[\text{NAD}^+][\text{Ethanol}]}{[\text{NADH}][\text{Pyruvate}]}$$

als Funktion der kinetischen Parameter aus.

- (e) Nimm jetzt für dieselben beiden Reaktionen reversible Massenwirkungskinetik an. Welche Beziehung zwischen den kinetischen Parametern muss mindestens erfüllt sein, damit das Modell thermodynamisch korrekt ist? (Tipp: die Gleichgewichtskonstante ist durch die freien Energien der Reaktanden festgelegt und daher unabhängig vom Enzym.)

Aufgabe 2 (2 Punkte)

Erkläre den Unterschied zwischen (1) (mechanisch) stabilem Gleichgewicht, (2) thermodynamischem Gleichgewicht und (3) Fließgleichgewicht (Steady state). Nenne jeweils ein (idealisiertes) Beispiel.

Aufgabe 3 (2 Punkte)

Wie sind in der metabolischen Kontrolltheorie die Reaktionselastizitäten definiert? Was ist der Unterschied zu den Flussresponsekoeffizienten?

Aufgabe 4 (4 Punkte)

Ein Protein Y hemmt seine eigene Produktion und wird linear abgebaut. Die Systemgleichung

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\beta}{1 + y/k} - \alpha y \quad (1)$$

werde ersetzt durch die Näherung

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\beta k}{y} - \alpha y. \quad (2)$$

(a) Berechne die Konzentration \bar{y} im stationären Zustand für Gl. (2).

(b) Zeige, dass

$$y(t) = \bar{y} \sqrt{1 - e^{-2\alpha t}} \quad (3)$$

die Lösung von Gl. (2) zur Anfangsbedingung $y(0) = 0$ ist. (Hinweis: setze zum Beweis Gl. (3) in Gl. (2) ein).

(c) Skizziere schematisch den Kurvenverlauf von Gl. (3).

(d) In welchen Teilen der Zeitkurve ist Gl. (2) eine eher schlechte bzw. eher gute Näherung von Gl. (1)?

Aufgabe 5 (2 Punkte)

Das National Institute for Ball Research und das Bundesinstitut für vergleichende Ballspielforschung haben statistische Modelle M1, M2, M3 (NIBR) bzw. Modell M4 (BfvB) zur Vorhersage des Fußballweltmeisters erarbeitet. Ein Sieg Italiens wird von diesen Modellen vorhergesagt mit Wahrscheinlichkeiten 0.1, 0.2, 0.3 bzw 0.4. Wir nehmen an, dass genau eines der Modelle die Wirklichkeit korrekt wiedergibt. Zu Beginn der Weltmeisterschaft werden alle vier Modelle als gleich wahrscheinlich betrachtet (gleiche a-priori-Wahrscheinlichkeiten).

(a) Was sind die a-posteriori-Wahrscheinlichkeiten der vier Modelle nach dem Sieg Italiens? Tipp: verwende die Bayessche Formel

$$p(M_i|x) p(x) = p(x|M_i) p(M_i),$$

wobei $p(M_i)$ die a-priori-Wahrscheinlichkeiten der Modelle bezeichnet und x für die Daten, d.h., den tatsächlichen Sieg Italiens, steht.

(b) Welches der beiden Institute hat mit höherer a-posteriori-Wahrscheinlichkeit das richtige Modell erstellt? Welchen Wert hat der Normierungsfaktor $p(x)$? Wie kann man ihn interpretieren?

Aufgabe 6 (2 Punkte)

Um eine experimentelle Zeitreihe zu erklären, stehen zwei Modelle A (mit 3 freien Parametern) und B (mit 5 freien Parametern) zur Verfügung. Die Anpassung der Daten durch Modell B ist besser als die Anpassung durch Modell A.

Welche Gründe sprechen für die Verwendung von Modell A bzw. Modell B? Wie könnte man vorgehen, um sich für eines der beiden zu entscheiden?