Übungsaufgaben und Projekte

zur Vorlesung *Einführung in die mathematische Biologie*

1 Jagd und Ernte (Harvesting)

Man diskutiere den Effekt der regelmäßigen Entnahme von Individuen aus einer intrinsisch logistisch wachsenden Population.

1. Man interpretiere die Gleichungen

$$\dot{u} = \gamma u \left(1 + \frac{u}{K}\right) - H \qquad \text{für } t > 0, \qquad u(0) = u_0 \tag{1}$$

und

$$\dot{u} = \gamma u \left(1 + \frac{u}{K}\right) - h\, u \qquad \text{für } t > 0, \qquad u(0) = u_0 \tag{2}$$

mit jeweils positiven Konstanten H und h biologisch! Was könnte es noch für mögliche Ernteterme geben?

2. Man diskutiere das asymptotische Verhalten der Lösungen für $t \to \infty$ in Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen u_0! Dabei gehe man insbesondere auf die Existenz von positiven Gleichgewichtspopulationen in Abhängigkeit von den Parametern H bzw. h ein (und finde kritische Werte H^* und h^*, an denen sich die möglichen Lösungsverhalten qualitativ ändern)! Man diskutiere dabei insbesondere den Unterschied zu $H = 0$ bzw. $h = 0$, um den Effekt der Entnahme zu verstehen!

3. Wie findet man für allgemeines intrinsisches Wachstum $f(u)$ mögliche Gleichgewichtspunkte von

$$\dot{u} = f(u) - H \tag{3}$$

beziehungsweise

$$\dot{u} = f(u) - h\, u \tag{4}$$

und bestimmt deren Stabilität? Unter welchen Bedingungen an f findet man ein kritisches H^* bzw. h^* wie im logistischen Fall?

2 Ein Räuber-Beute-Modell mit logistischem Wachstum für beide Spezies

Man formuliere und untersuche ein Räuber-Beute-Modell mit bilinearem Jagdterm (vgl. die Modelle in Abschnitt 2.2.4)!

1. Man formuliere das relevante Anfangswertproblem und interpretiere die darin auftretenden Terme!

2. Unter welchen Bedingungen an die Parameter existiert ein Koexistenzgleichgewicht und wie lautet dieses im Fall seiner Existenz? Was kann über dessen Stabilitätsverhalten ausgesagt werden? Was kann über mögliche periodische Lösungen gesagt werden?

3. Man diskutiere die möglichen Stabilitätsverhalten aller anderen Gleichgewichtspunkte in Abhängigkeit von den Parametern und wie stehen deren Stabilitätswechsel im Zusammenhang mit der möglichen Existenz und Stabilität des Koexistenzgleichgewichts?

4. Man gehe bei der Diskussion der Stabilität der Gleichgewichtspopulationen mit nur einer Spezies auf den Effekt des Eindringens der jeweils anderen Spezies im Sinne von Satz 2.10 ein!

3 Simulation eines Räuber-Beute-Systems

Zur Illustration des Lösungsverhaltens des Räuber-Beute-Systems

$$\dot{u} = \gamma u \left(1 - \frac{u}{K}\right) - a\, u^q v \;=:\; f_u(u,v) \qquad \text{f. } t > 0, \quad u(0) = u_0 \tag{5a}$$

$$\dot{v} = -\delta v + \alpha\, a\, u^q v \;=:\; f_v(u,v) \qquad \text{f. } t > 0, \quad v(0) = v_0. \tag{5b}$$

vom Rosenzweig-MacArthur-Typ (vgl. Abschnitt 2.2.4) wähle man drei Sätze von Parametern, welche die Existenz eines positiven Koexistenzgleichgewichts sichern, welches

- im ersten Fall asymptotisch stabil ist,
- im zweiten Fall instabil ist und von einem stabilen Grenzzyklus eingeschlossen (also insbesondere ein instabiler Fokus) ist und
- im dritten Fall ein instabiler Knoten ist!

Für jeden dieser Fälle nutze man ein Visualisierungsprogramm, um das Vektorfeld (f_u, f_v) in der (u,v)-Ebene in geeigneter Form darzustellen. Kann man daran schon die Lage der Gleichgewichtspunkte und der eventuell existierenden Grenzzyklen erahnen?

Man simuliere die Lösung des Systems für jeden der drei Fälle mit verschiedenen Anfangsbedingungen und interpretiere jeweils das asymptotische Verhalten. Dazu schreibe man ein Programm (in einer frei wählbaren Programmiersprache, auch Mathematica, MatLab, Octave o.ä. sind erlaubt), das die Gleichungen integriert und stelle die Lösungen in geeigneter Form graphisch dar! Die dafür genutzte Software ist wiederum frei wählbar.

4 Ein Modell für Symbiose mit linearen Pro-Kopf-Wachstumsraten

Man formuliere und untersuche ein Modell für die Symbiose zweier Spezies mit allgemeinen linearen Pro-Kopf-Wachstumsraten!

1. Man formuliere das relevante Anfangswertproblem und interpretiere die darin auftretenden Terme!
2. Welches sind die Bedingungen für die Existenz eines Koexistenzgleichgewichts? Wie lautet dieses?
3. Man untersuche die Stabilität der verschiedenen Gleichgewichtspunkte! Welcher Zusammenhang besteht zwischen den Stabilitäts- und Existenzbedingungen für die einzelnen Gleichgewichte?
4. Unter welchen Bedingungen ist die Symbiose für beide/eine/keine der Spezies obligatorisch? Gibt es hier einen Zusammenhang zur Existenz und Stabilität des Koexistenzgleichgewichts?

5 Zwei Jäger im Wettbewerb um eine Beute

Es soll die Möglichkeit der Koexistenz zweier Jägerspezies, die eine gemeinsame Beute jagen, untersucht werden. Dazu sei ein Rosenzweig-MacArthur-Modell

$$\dot{u} = u\,(\Gamma(u) - v\varphi(u) - w\psi(u)) \tag{6a}$$
$$\dot{v} = v\,(-\delta_v + \alpha u\varphi(u)) \tag{6b}$$
$$\dot{w} = w\,(-\delta_w + \beta u\psi(u)) \tag{6c}$$

mit Beute u und Räubern v und w angenommen.

1. Man interpretiere die einzelnen Terme in den Gleichungen und formuliere sinnvolle Bedingungen an die Funktionen Γ, φ und ψ (vgl. Abschnitt 2.2.4)!
2. Man finde Bedingungen für die Existenz von Gleichgewichtspunkten $(\bar{u}, \bar{v}, 0)$ und $(\hat{u}, 0, \hat{w})$ und prüfe diese Bedingungen auf Kompatibilität!
3. Man prüfe für jedes dieser beiden Gleichgewichte (sofern existent), unter welchen Bedingungen es stabil gegen Invasion der anderen Räuberspezies (im Sinne von Satz 2.10) ist! In welcher Beziehung stehen diese Bedingungen?
4. Man untersuche Bedingungen für die Koexistenz aller drei Spezies in einem Gleichgewichtspunkt und diksutiere gegebenenfalls dessen Stabilität!
5. Schließlich diskutiere man die Schlüsse, die mit Blick auf das asymptotische Verhalten der Lösungen des Systems gezogen werden können!

6 Herleitung der Michaelis-Menten-Gleichung

Die Michaelis-Menten-Gleichung soll aus der Flussgleichgewichtsnäherung mit alternativen kleinen Parametern hergeleitet werden.

1. Man formuliere die dimensionslosen Varianten der Gleichungen für den Komplex und das Substrat und führe geeignete dimensionslose Parameter unter Annahme der Kleinheit von

$$\varepsilon = \frac{\bar{e}}{s_0 + K_M} \qquad \text{bzw.} \qquad \varepsilon = \frac{\bar{e}}{s_0 + K_{eq}}$$

ein!

2. Man nutze die Lösungen der jeweiligen Gleichungen $\varepsilon \frac{\mathrm{d}\tilde{c}}{\mathrm{d}\tau} = 0$, um eine nur von $\tilde{s}$ und den Parametern abhängige Gleichgewichtskonzentration für den Komplex zu finden! Daraus leite man durch Rückübersetzung in die ursprünglichen Variablen die Rate $\dot{p}$ der Produktion von P ab und vergleiche das Ergebnis mit der Michaelis-Menten-Gleichung und der Gleichgewichtsnäherung aus der Vorlesung!
3. Man diskutiere biologische Szenarien, in denen diese Art der Herleitung der in der Vorlesung vorgeführten überlegen ist! Vor allem finde man Bedingungen, unter denen das Vorgehen in der Vorlesung keine vernünftige Näherung versprechen kann!

7 Allosterische Inhibition unter Michaelis-Menten-Näherung

Man leite die Produktionsrate $\dot{p}$ bei allosterischer Inhibition unter Annahme $\varepsilon = \frac{\bar{e}}{s_0}$ her!

1. Man formuliere die dimensionslosen Gleichungen für Substrat und alle Komplexe unter allosterischer Inhibition nach Einführung des als klein angenommenen Parameters
$$\varepsilon = \frac{\bar{e}}{s_0},$$
wobei auch $\frac{\bar{e}}{i_0}$ als klein angenommen werde, sodass s **und** i in Vielfachen von s_0 gemessen von ähnlicher Größenordnung wie c, d, f gemessen in Vielfachen von $\bar{e}$ sind!

2. Man leite aus dem durch
$$\varepsilon \frac{\mathrm{d}\tilde{c}}{\mathrm{d}\tau} = 0, \qquad \varepsilon \frac{\mathrm{d}\tilde{d}}{\mathrm{d}\tau} = 0, \qquad \varepsilon \frac{\mathrm{d}\tilde{f}}{\mathrm{d}\tau} = 0$$
entstehenden System einen Ausdruck für $\tilde{c}$ im Gleichgewicht her und gewinne daraus durch Rückübersetzung in die ursprünglichen Variablen den entsprechenden Wert von c!

3. Daraus leite man die Produktionsrate $\dot{p}$ für das Produkt her und vergleiche diese mit der aus der Gleichgewichtsnäherung erhaltenen Rate in der Vorlesung!

8 Unvollständige allosterische Inhibition und wechselseitige Beeinflussung der Raten

Die Produktionsrate von P unter unvollständiger allosterischer Inhibition und gegenseitiger Beeinflussung der Reaktionsraten für Substrat- und Inhibitorbindung soll aus der Gleichgewichtsnäherung hergeleitet werden.

1. Man stelle die Reaktionsgleichungen für die allosterische Inhibition eines Enzyms unter folgenden veränderten Annahmen auf:
   - Vorhandensein des Inhibitors im Komplex unterbindet die Dissoziation zu P nicht, sondern verringert nur deren Rate k_d um einen Faktor β.
   - Ist ein Inhibitor am Enzym gebunden, so werden die Bindungs- und Ablöseraten zwischen Substrat und Enzym verändert. Gleiches gilt umgekehrt für die Bindungs- und Ablöseraten zwischen Enzym(komplex) und Inhibitor, wenn bereits ein Substratmolekül am Enzym gebunden hat.

   Es ist ratsam, im folgenden beide Erweiterungen zunächst getrennt und anschließend zusammen zu diskutieren.

2. Man leite unter Annahme der Gleichgewichtsapproximation (vgl. allosterische Inhibition in der Vorlesung) das relevante lineare Gleichungssystem für die Gleichgewichtskonzentrationen der Komplexe her und berechne dessen Lösungen für c und f (man benötigt nun beide!) in Abhängigkeit von s und i!

3. Man nutze diese Konzentrationen, um die Produktionsrate $\dot{p}$ zu bestimmen! Wie unterscheidet sich diese vom Fall in der Vorlesung? Wie wirken sich insbesondere Änderungen der Inhibitorkonzentration aus?

9 Ein numerisches Beispiel für die Gleichgewichts- und Michaelis-Menten-Näherung

Man untersuche ein System der Form

$$S + E \underset{k_u}{\overset{k_b}{\rightleftarrows}} C \xrightarrow{k_d} P + E \tag{7}$$

$$P \xrightarrow{k_i} S. \tag{8}$$

1. Als Substrat sei Proteinphosphatase 2A ($PP2A$) gegeben, die durch aktivierte Proteinkinase A (PKA, als Enzym) phosphoryliert werden kann (zum Produkt $PP2A^*$). Dabei sind die Reaktionsraten nach [1] durch
$$k_b = 2.5 \cdot 10^{-12}\, M^{-1} s^{-1}, \qquad k_u = 0.3\, s^{-1}, \qquad k_d = 0.1\, s^{-1}, \qquad k_i = 4 \cdot 10^{-3}\, s^{-1}$$
gegeben. Als gesamte $PP2A$-Konzentration sei $\bar{s} = 2 \cdot 10^{-6}\, M$ angenommen, die Gesamtkonzentration von PKA liegt in der Größenordnung von $5 \cdot 10^{-5}\, M$, allerdings ist stets nur ein Teil davon aktiv. Man gehe daher in drei Fällen von Enzymkonzentrationen von $\bar{e} = 1 \cdot 10^{-7}\, M$, $\bar{e} = 1 \cdot 10^{-6}\, M$ bzw. $\bar{e} = 1 \cdot 10^{-5}\, M$ aus.

2. Man bestimme und vergleiche zunächst für das einfache Phosphorylierungssystem ohne Inaktivierung die Produktionsraten $\dot{p}$ laut Gleichgewichts- und Michaelis-Menten-Näherung für konstante Substratkonzentration $s = 2 \cdot 10^{-6}\, M$ und die in Punkt 1 angegebenen Gesamtenzymkonzentrationen!

3. Die Bindungsrate k_b hängt in Wahrheit auch noch von der Konzentration verfügbaren Phosphats (in Form von ATP) ab. Wie ändert sich diese Rate unter der Annahme von Massenwirkungskinetik, wenn man diese Konzentration auf 10% (des oben angenommen Normalwerts) verringert bzw. auf 500% erhöht? Welche Auswirkungen hat jede dieser Änderungen auf die soeben berechnetet Produktionsraten?

4. Man berechne explizit die Gleichgewichtslösungen des kompletten Systems (mit Inaktivierungsreaktion) sowie der durch Gleichgewichts- und Michaelis-Menten-Approximation vereinfachten Systeme für die in Punkt 1 angegebenen Reaktionsraten und Gesamtkonzentrationen von $PP2A$ und aktivem PKA. Auch hier sollen wieder die Auswirkungen der durch wie in Punkt 3 variierte ATP-Konzentrationen veränderten Bindungsrate k_b untersucht werden.

5. Man vergleiche die in Punkt 4 gefundenen Gleichgewichtskonzentrationen und stelle fest, welcher der Approximationen bei welchen Konzentrationen von aktivem PKA sinnvolle Vorhersagen liefert!

6. Man löse schließlich die Anfangswertprobleme für das volle sowie die approximierenden Gleichgewichtsnäherungs- und Michaelis-Menten-Systeme für die in Punkt 1 gegebenen Reaktionskonstanten und Gesamtkonzentrationen mit den Anfangsbedingungen

$$s(0) = \bar{s}, \quad e(0) = \bar{e}, \quad c(0) = 0, \quad p(0) = 0$$

und visualisiere die Lösungen in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm! Was ist über die Qualität der Approximationen für die Dynamik des Systems bis zum Erreichen des Gleichgewichts im Fall der verschiedenen Werte von $\bar{e}$ zu sagen?

References

[1] M. Lindskog, M. S. Kim, M. A. Wikström, K. Blackwell, J. Hellgren Kotaleski, *Transient Calcium and Dopamine Increase PKA Activity and $DARPP$-32 Phosphorylation*, PLoS Comput Biol **2(9)**:e119 (2006)

	Projekt	Name
1	Harvesting	
2	Räuber/Beute analytisch	
3	Räuber/Beute numerisch	
4	Symbiose	
5	2 Jäger/Beute	
6	Michaelis-Menten	
7	Inhibition M.-M.	
8	Unvollständige Inhibtion	
9	Enzyme numerisch	