

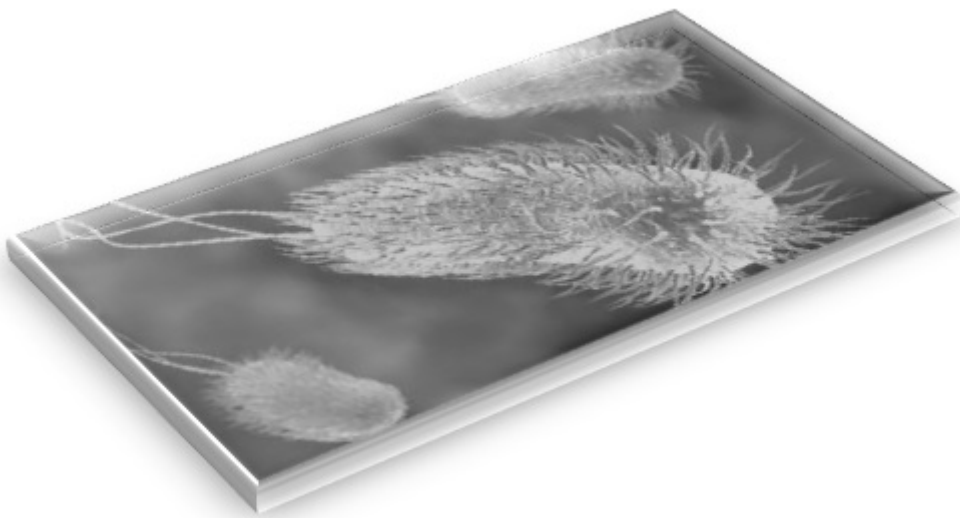
Perfekte adaptatie van biochemische processen

Renate Veelbehr

20 juli 2014

Bachelorscriptie

Begeleiding: dr. Bob Planqué



Afdeling Wiskunde
Faculteit der Exacte Wetenschappen

Samenvatting

Het is belangrijk dat een biochemisch proces goed om kan gaan met zijn omgeving. Een biochemisch proces kan zich aanpassen zodat verstoringen in de input weinig tot geen effect hebben op de output. Een biochemisch proces vertoont robuuste perfecte adaptatie wanneer het systeem altijd terug kan keren naar een evenwichtssituatie, zoals die was voor de verstoring en dit doet zonder aan parameters te draaien.

Integral feedback is een controle mechanisme dat verstoringen verwijdert ten op zichte van de evenwichtssituatie. Integral feedback controle zorgt ervoor dat de output van een systeem altijd naar zijn gewenste output toe gaat. Dit controle mechanisme is vaak aanwezig in een biochemisch proces. Er zit een verband tussen integral feedback controle en robuuste perfecte adaptatie, namelijk:

Een dynamisch systeem vertoont robuuste perfecte adaptatie $\iff$ Er is een integral feedback controle aanwezig in het dynamisch systeem.

Een voorbeeld van een biochemisch proces dat robuuste perfecte adaptatie vertoont is de chemotaxis van een E.coli bacterie. Chemotaxis is beweging gestuurd door externe chemische stoffen. De informatie uit de chemische stoffen wordt gebruikt om de juiste richting te bepalen. Belangrijk is dat de bacterie zijn gevoeligheid voor de omgeving behoudt. Op die manier kan de bacterie steeds naar een hogere concentratie toezwemmen. In deze scriptie hebben we aangetoond dat integral feedback controle het mechanisme is dat ervoor zorgt dat de bacterie zijn gevoeligheid behoudt. De integral feedback controle zorgt ervoor dat de dynamica van beweging steeds terug keert naar een evenwichtssituatie.

Titel: Perfecte adaptatie van biochemische processen

Auteur: Renate Veelbehr, renate.veelbehr@student.vu.nl, 2145359

Begeleiding: dr. Bob Planqué

Einddatum: 20 juli 2014

Afdeling Wiskunde

Vrije Universiteit Amsterdam

de Boelelaan 1081, 1081 HV Amsterdam

<http://www.math.vu.nl/>

Inhoudsopgave

1	Inleiding	4
2	Robuuste perfecte adaptatie en integral feedback	5
2.1	Controlesystemen in een biochemisch netwerk	5
2.2	Integral feedback control	7
2.2.1	Reactieschema integral feedback	7
2.3	Stabiliteit van een systeemmatrix M	9
2.3.1	Definities en stellingen	9
2.4	Verband robuuste perfecte adaptatie en integral control	11
3	Bacteriële chemotaxis	14
3.1	Beweging van een bacterie	14
3.1.1	Belangrijke chemische reacties voor beweging	15
3.1.2	Genen/eiwitten betrokken bij beweging	16
3.2	Model van Barkai-Leibler	19
3.2.1	Receptorcomplexen en parameters in het model	19
3.2.2	Aannames van het model	20
3.2.3	Vergelijkingen in het Barkai-Leibler model	21
3.3	Afleiding integral feedback controle Yi [2]	23
3.3.1	Uitwerking vergelijking integral feedback controle	23
3.4	Stabiliteit van systeemmatrix A voor chemotaxis	26
3.5	Linearisatie rond het evenwicht	29
4	Conclusie	32
	Bibliografie	34

1 Inleiding

Deze bachelorscriptie gaat over perfecte adaptatie van biochemische processen, geschreven ter afronding van de bachelor Biomedische Wiskunde aan de Vrije Universiteit in Amsterdam.

Biochemische processen dienen goed om te kunnen gaan met hun omgeving. De omgeving van een biochemisch proces kan veel variëren. Het is belangrijk dat een proces zich aanpast, zodat de input weinig effect heeft op de output. We kunnen drie verschillende vormen van aanpassing onderscheiden. Dit zijn adaptatie, perfecte adaptatie en robuuste perfecte adaptatie. De manier waarop een biochemisch proces zich aanpast op een blijvende stimulus hangt af van de vorm. Een stimulus zorgt voor een korte verhoging of verlaging in de outputwaarden. Bij *adaptatie* gaat het systeem snel naar een evenwicht toe. Bij *perfecte adaptatie* gaat het systeem snel naar het evenwicht toe zoals die was voor de aanwezigheid van de stimulus. Dit is ook het geval bij *robuuste perfecte adaptatie*, alleen is deze adaptatie ongevoelig voor veranderingen in parameterwaarden en inputwaarden.

In deze scriptie wordt een voorbeeld gegeven van een biochemisch proces dat robuuste perfecte adaptatie vertoont. Dit is de chemotaxis van de E.coli bacterie. Er is veel onderzoek gedaan naar chemotaxis. Barkei en Leibler hebben in 1997 een artikel gepubliceerd waarin zij een wiskundig model opstellen voor chemotaxis [1]. In 2000 is voor het eerst een artikel gepubliceerd waarin de link wordt gelegd tussen integral feedback controle en perfecte adaptatie van een dynamisch systeem. Dit is een artikel van Yi et al. waarin zij aantonen dat integral feedback controle ervoor zorgt dat bacteriële chemotaxis robuuste perfecte adaptatie vertoont [2].

Het doel van deze scriptie is een verband te leggen tussen robuuste perfecte adaptatie van een dynamisch systeem en integral feedback controle. Eerst leggen we dit verband in het algemeen, waarbij we ingaan op de controle theorie en de stabiliteit van een dynamisch systeem. Daarna willen we dit verband aantonen op het systeem voor chemotaxis van de E. coli bacterie aan de hand van het Barkai-Leibler model en het artikel van Yi et al.

Bij deze wil ik mijn begeleider Bob Planqué bedanken voor zijn overgedragen kennis, hulp en feedback.

2 Robuuste perfecte adaptatie en integral feedback

Een *biochemisch proces* is de verzamelnaam voor chemische reacties/verbindingen die aanwezig zijn in cellen of organismen. Een biochemisch netwerk is opgebouwd uit verschillende biochemische processen. Vaak bestaat een biochemisch netwerk uit verschillende netwerkmotieven. Een *netwerkmotief* is een specifieke structuur dat onderdeel is van het biochemisch proces. Vaak dient zo'n motief als controle/feedback element om een proces goed te laten verlopen. Een biochemisch netwerk is erg complex en is vaak in staat om onder allerlei omstandigheden te blijven functioneren.

Het is opmerkelijk dat een verstoring in een deel van een biochemisch proces niet altijd effect heeft op de rest van het proces. Sommige biochemische processen bevatten namelijk een mechanisme dat ervoor zorgt dat het proces zich aanpast. In de inleiding hebben we al kort iets verteld over de verschillende vormen van adaptatie. We kunnen er drie onderscheiden: Adaptatie, perfecte adaptatie en robuuste perfecte adaptatie. In deze scriptie gaat het vooral over perfecte adaptatie en robuuste adaptatie. Een belangrijk verschil tussen deze twee vormen is dat bij *perfecte adaptatie*, in aanwezigheid van een stimulus, wordt gedraaid aan parameters, zoals reactiesnelheden en enzymconcentraties, om weer terug te gaan naar een evenwichtssituatie. Bij *robuuste perfecte adaptatie* wordt er niet gedraaid aan parameters. Robuustheid is de hoofdeigenschap van het netwerk en zorgt ervoor dat het systeem onafhankelijk van de omgeving en parameters terugkeert naar een evenwichtssituatie.

2.1 Controlesystemen in een biochemisch netwerk

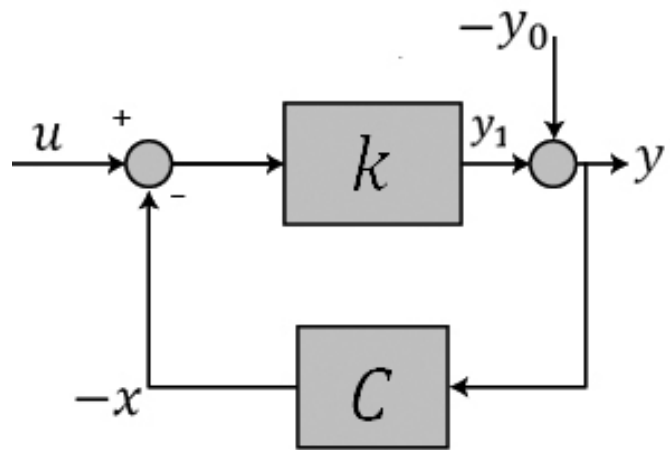
Een biochemisch proces kan in staat zijn tot robuuste perfecte adaptatie doordat bepaalde netwerkmotieven aanwezig zijn in het systeem. In dit geval is het netwerkmotief een controlemechanisme. Dit controlemechanisme kan zorgen voor positieve feedback controle of negatieve feedback controle op het systeem.

Positieve feedback controle

Positieve feedback controle zorgt ervoor dat een kleine verstoring een positieve invloed heeft op het systeem. De kleine verstoring in de input zal door de positieve feedback controle een steeds groter wordende verstoring in de output veroorzaken. Deze scriptie gaat over perfecte adaptatie. Een systeem moet dus continu in staat zijn om terug te gaan naar een evenwichtssituatie. Positieve feedback controle kan hier niet voor zorgen en wordt in deze scriptie daarom niet verder behandeld.

Negatieve feedback controle

Negatieve feedback controle zorgt ervoor dat verstoringen in het systeem zo klein mogelijk blijven en zo snel mogelijk weer ongedaan worden gemaakt. In figuur 2.1 is een standaard stroomschema te zien van negatieve feedback controle. Hierin is u de input variabele, $y(t)$ de output variabele en $x(t)$ de controle variabele. Inputvariabele u zorgt voor de productie van een actuele output $y_1(t)$. De actuele output wordt vergeleken met een referentie output y_0 . De outputvariabele $y(t) = y_1(t) - y_0$. Dit noemen wij de systeemerror. Het controle element voert een bepaalde functie uit op de systeemerror en geeft het resultaat weer terug aan het systeem.



Figuur 2.1: Negatieve feedback controle [3]

Er zijn drie soorten negatieve feedback controles die kunnen optreden in een systeem [4]. Het verschil zit hem in de functie van de controller:

Proportionele controle

Bij *proportionele controle* wordt de systeemerror vermenigvuldigd met een constante (c) voordat het terug wordt gegeven aan het systeem. De controlevariabele hier is: $x(t) = cy(t)$. Deze manier van feedback wordt meestal gebruikt om fouten op een bepaald moment te verminderen. Nadeel hiervan is dat wanneer je een fout snel weg wilt hebben, dit ook kan, maar het systeem daarvan instabiel kan raken.

Integrale controle

Bij *integrale controle* wordt de systeemerror geïntegreerd en het resultaat wordt teruggegeven aan het systeem. De controlevariabele is: $x(t) = \int y(t)dt$.

Dit soort feedback verwijdt verstoringen ten opzichte van de evenwichtssituatie. Dit betekent dat een systeem door middel van integral feedback altijd terug kan gaan naar zijn evenwichtssituatie. Integral feedback controle wordt in de volgende paragraaf verder behandeld.

Afgeleide controle

Bij *afgeleide controle* wordt de systeemerror gedifferentieerd en het resultaat wordt teruggegeven aan het systeem. De controlevariabele hier is: $x(t) = \frac{dy(t)}{dt}$. Dit feedbacksysteem zorgt ervoor dat een systeem alvast anticipeert op komende veranderingen. De damping neemt toe, waardoor de stabiliteit toeneemt en de tijdelijke errors afnemen.

2.2 Integral feedback control

Integral feedback control is een controlesysteem uit de controletheorie die daar wordt gebruikt om er zeker van te zijn dat de output van een systeem altijd naar een gewenste output toe gaat, ongeacht de variaties in systeemparameters. Integral feedbackcontrole komt vaak voor in biochemische processen.

2.2.1 Reactieschema integral feedback

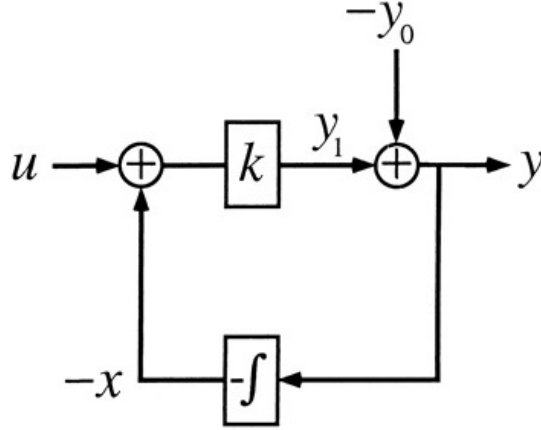
In figuur 2.2 staat een standaard reactieschema van integral feedback controle, zoals gegeven in het artikel van Yi et. al [2]. De variabelen hierin zijn:

$$\begin{aligned} u &= \text{input van het systeem} \\ y_1(t) &= \text{actuele output} \\ y_0 &= \text{referentie output} \\ y(t) &= \text{output van het systeem} \\ &= y_1(t) - y_0 \\ x(t) &= \text{tijdsintegraal van de systeemerror} \\ &= \int (y_1(t) - y_0) dt. \end{aligned}$$

Stel dat er geen integral feedback controle aanwezig is in het systeem. Het systeem heeft dan geen dynamica. De vergelijking voor de actuele output is dan:

$$y_1 = ku. \tag{2.1}$$

Integral feedback controle introduceert in dit geval de dynamica in het systeem.



Figuur 2.2: Standaard reactieschema voor integral feedback (uit: [2]).

De actuele output van het systeem (2.1) wordt gecorrigeerd met controle variabele x . De actuele output wordt nu:

$$y_1 = k(u - x), \text{ met } \dot{x} = y_1 - y_0. \quad (2.2)$$

Op het moment dat de actuele output y_1 hoger ligt dan de gewenste output y_0 dan is $\dot{x} > 0$. Het proces wordt geremd, zodat y_1 minder wordt geproduceert en naar zijn gewenste output toegaat, dus $y_1 - y_0 \rightarrow 0$. Op het moment dat $y_1 < y_0$, dan is $\dot{x} < 0$ en wordt het proces gestimuleerd om meer y_1 te produceren, zodat $y_1 - y_0 \rightarrow 0$. Wanneer we de uitdrukking van y_1 substitueren in de vergelijking voor $\dot{x}$ uit (2.2), dan krijgen we:

$$\dot{x} = k(u - x) - y_0 \quad (2.3)$$

$$= -kx + ku - y_0. \quad (2.4)$$

Differentiaalvergelijking (2.4) is van eerste orde. De oplossing van de differentiaalvergelijking is:

$$x(t) = Ce^{-kt} + \frac{ku - y_0}{k}. \quad (2.5)$$

Waarin C een constante is. In een evenwichtssituatie geldt $\dot{x} = 0$. Uit (2.4) volgt dat in evenwicht:

$$x \rightarrow u - \frac{y_0}{k}. \quad (2.6)$$

Uit de evenwichtsooplossing voor x in (2.6) en de vergelijking van y_1 in (2.2) volgt in evenwicht dat:

$$y_1 \rightarrow k(u - (u - \frac{y_0}{k})) = y_0. \quad (2.7)$$

De evenwichtsoplossing van de actuele output y_1 is dus onafhankelijk van input-variabele u en zal daarom altijd naar de evenwichtssituatie toegaan, zoals die was voor de verstoring in het systeem. Dit is robuuste perfecte adaptatie. Er zit dus een verband tussen robuuste perfecte adaptatie en integral feedback. Een integral feedback systeem verzekert je ervan dat de output van een systeem altijd naar de gewenste output toe gaat. De gewenste output is de output van het systeem in evenwicht en die is onafhankelijk van de input.

Integral feedback controle in cruisecontrol

Een duidelijk voorbeeld van integral feedback controle is de cruisecontrol in een auto. Cruisecontrol is een mechanisme dat ervoor zorgt dat de auto altijd een constante snelheid blijft rijden, ongeacht zijn omgeving. Stel dat de cruisecontrol wordt ingesteld op een snelheid van 100 km/uur. Als we een berg oprijden, dan zal normaal gesproken de snelheid van de auto afnemen. Maar de cruisecontrol zorgt ervoor dat de snelheid 100 km/uur blijft, ondanks dat de weerstand van de auto verandert. De cruisecontrol meet namelijk een kleine afwijking in de actuele output vergeleken met de referentie output van 100 km/uur. In dit geval is de actuele output lager dan de referentie output. De cruisecontrol zorgt ervoor dat de snelheid weer iets omhoog gaat, zodat het verschil weer terug naar 0 gaat. Hetzelfde geldt wanneer de auto naar beneden rijdt. Normaal gesproken zou de snelheid van de auto toenemen, maar op dat moment meet het systeem een verschil in actuele en referentie output. De actuele output ligt in dit geval hoger dan de referentie output. De systeemerror wordt teruggegeven aan het systeem, waardoor het systeem besluit iets in snelheid af te nemen om het verschil tussen actuele en referentie output weer terug naar 0 te brengen.

2.3 Stabiliteit van een systeemmatrix M

Stabiliteit van een dynamisch systeem is noodzakelijk voor het hebben van integral feedback controle. We willen daarom eerst weten wat we nodig hebben om aan te kunnen tonen dat een systeem stabiel is. De parameters uit een dynamisch systeem kunnen we weergeven in een systeemmatrix. Uit deze matrix kunnen we veel informatie halen over de stabiliteit van het systeem. Een systeem is stabiel als de dominante eigenwaarde van de systeemmatrix gelijk is aan 0.

2.3.1 Definities en stellingen

We beginnen met een aantal begrippen en stellingen.

Irreducibel

Irreducibiliteit in een matrix M kan op veel manieren gekarakteriseerd worden. Wij kiezen ervoor dit te doen met behulp van de onderliggende gerichte graaf G_M . Een **gerichte graaf** is een graaf die bestaat uit een verzameling knopen en pijlen: $G_M = (V, E)$. Met V de verzameling knopen en E de verzameling geordende paren van knopen. Als $M_{ij} > 0$ dan loopt er een pijl van i naar j in G_M . Met behulp van een gerichte graaf kunnen we bepalen wat de connectiviteit van de systeemmatrix is.

Een gerichte graaf is **enkelvoudig samenhangend** als $\forall u, v \in G_M$ een pad van u naar v en een pad van v naar u loopt. Elk punt moet dus bereikbaar zijn vanuit elk ander punt. Als een gerichte graaf enkelvoudig samenhangend is, dan kunnen we de volgende stelling gebruiken om irreducibiliteit aan te tonen:

Stelling 2.1. Irreducibiliteit

Matrix M is irreducibel $\iff$ Gerichte graaf G_M is enkelvoudig samenhangend.

Het bewijs van deze stelling laten we in deze scriptie buiten beschouwing. Voor de geïnteresseerde lezer is het bewijs na te lezen in hoofdstuk 6 uit [5].

Niet-negatief

We zeggen dat een matrix M *niet-negatief* is als al zijn entrees niet-negatief zijn (≥ 0). Een matrix kan ook *niet-negatief behalve op de diagonaal* zijn. In deze matrix zijn alle entrees niet-negatief, behalve op de diagonaal. Die zijn niet allemaal positief.

Primitief

Een niet-negatieve irreducibele matrix kan primitief of niet-primitief zijn. Primitiviteit kunnen we laten zien door de grootste gemeenschappelijke deler van de lengtes van de cycli (d) te bepalen. We kunnen de volgende stelling gebruiken om primitiviteit aan te tonen:

Stelling 2.2. Primitiviteit

Laat M niet-negatief en irreducibel. Dan is M primitief $\iff \text{ggd}(d) = 1$.

Deze stelling wordt niet bewezen in deze scriptie maar is terug te lezen in hoofdstuk 8 uit [5].

Perron-Frobenius matrix

Om de stabiliteit van een systeem aan te tonen, kunnen we gebruik maken van de eigenschappen van een Perron-Frobenius matrix. Een matrix M is *Perron-Frobenius* als:

- M irreducibel,
- M niet-negatief en
- M primitief is.

Als M een Perron-Frobenius matrix is, dan kunnen we onderstaande stelling gebruiken. Deze stelling zegt iets over de dominante eigenwaarde en over de eigenvectoren die daarbij horen. De uitspraken in deze stelling kunnen ons helpen de stabiliteit van het systeem aan te tonen.

Stelling 2.3. *Perron-Frobenius*

Als M een Perron-Frobenius matrix is, dan geldt:

1. *M heeft een dominante eigenwaarde λ_0 ; λ_0 is reëel, heeft multipliciteit 1 en is groter dan de absolute waarde van de andere eigenwaarden; $|\lambda_i| < \lambda_0, \forall i > 0$*
2. *De rechtseigenvector v en de linkseigenvector w die bij de dominante eigenwaarde λ_0 horen, zijn strikt positief:*
 $Mv = \lambda_0 v$ met $v > 0$
 $w^T M = \lambda_0 w^T$ met $w > 0$
3. *De eigenvectoren die niet bij de dominante eigenwaarde λ_0 horen, zijn niet strikt positief.*

Als matrix M slechts irreducibel en niet-negatief is, dan zijn er wellicht meerdere eigenwaarden met dezelfde norm als λ_0 .

2.4 Verband robuuste perfecte adaptatie en integral control

Eerder in dit hoofdstuk staat beschreven wat robuuste perfecte adaptatie in een dynamisch systeem is en wat integral feedback controle doet. Het is nu interessant om hier een verband tussen te leggen. In de literatuur ([2] en [4]) wordt gesteld dat integral feedback controle noodzakelijk is voor een biochemisch proces om robuuste perfecte adaptatie te vertonen. Echter wordt uit deze artikelen niet geheel duidelijk waarom dit zo is. Dit gaan wij proberen te verduidelijken. We hebben de volgende stelling die we gaan bewijzen:

Stelling 2.4. *Een dynamisch systeem vertoont robuuste perfecte adaptatie $\iff$ Er is een integral feedback controle aanwezig in het dynamisch systeem*

Bewijs. " $\Rightarrow$ " Het bewijzen dat een dynamisch systeem met robuuste perfecte adaptatie integral feedback controle heeft, vergt een aantal stappen.

Een dynamisch systeem van de vorm $\dot{s} = f(s, p)$ kunnen we lineariseren rond een evenwicht (s_0, p_0) . We krijgen dan:

$$f(s, p) = f(s_0, p_0) + \frac{\partial f}{\partial s}(s_0, p_0)(s - s_0) + \frac{\partial f}{\partial p}(s_0, p_0)(p - p_0) + h.o.t. \quad (2.8)$$

We weten dat $f(s_0, p_0) = 0$ want (s_0, p_0) is een evenwicht. We introduceren $x = s - s_0$. Dan is $\dot{x} = \dot{s} = f(s, p)$. Ook introduceren we $q = p - p_0$. Dan krijgen we:

$$\dot{x} = \frac{\partial f}{\partial s}(s_0, p_0)x + \frac{\partial f}{\partial p}(s_0, p_0)q + h.o.t. \quad (2.9)$$

We noemen $A = \frac{\partial f}{\partial s}(s_0, p_0)$ en $b = \frac{\partial f}{\partial p}(s_0, p_0)$. Dan krijgen we de volgende linearisatie van $f(s, p)$ rond het evenwicht (s_0, p_0) :

$$\dot{x} = Ax + bq. \quad (2.10)$$

Een vereiste voor integral feedback controle is dat een systeem stabiel moet zijn. Als een systeem stabiel is dan blijft de dynamica in de buurt van een evenwicht (s_0, p_0) . Vergelijking (2.10) beschrijft de dynamica van de controle parameter. We willen nu een vergelijking vinden voor systeemerror y van de vorm $y = cx + dp$. We hebben dan het volgende stelsel lineaire vergelijkingen:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + bp \\ y &= cx + dp \end{aligned}$$

Hierin is x de controleparameter, y de systeemerror en p de concentratie van de input. In een evenwichtssituatie geldt $\dot{x} = 0$. De systeemerror y moet dan ook 0 zijn. Dus voor alle inputparameters p moet gelden:

$$y = 0 \iff [c \ d] = 0 \text{ of } \det \begin{pmatrix} A & b \\ c & d \end{pmatrix} = 0$$

De eerste situatie is triviaal. De tweede situatie geldt alleen als $\exists k \in \mathbb{R}^n, k \neq 0$ zodat $k[A \ b] = [c \ d]$. Wanneer je stelt dat: $z = kx$ dan hebben we: $\dot{z} = k\dot{x} = k(Ax + bu) = cx + du = y$. Wanneer we een k kunnen vinden waarvoor dit geldt, dan kunnen we laten zien dat er integral feedback aanwezig is in het systeem. We hebben dan dat $y = 0 \iff$ de systeemerror is 0 en y is onafhankelijk van systeemparameters.

" $\Leftarrow$ " Wanneer we een stabiel dynamisch systeem hebben zodat

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + bu \text{ en} \\ \dot{z} &= k\dot{x} = y. \end{aligned}$$

Dan is y de systeemerror. In het evenwicht is $\dot{x} = 0$, dus $k\dot{x} = 0$ en daaruit volgt dat $y = 0$. $\square$

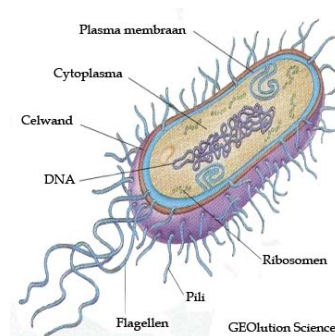
In het volgende hoofdstuk gaan we aan de hand van een voorbeeld (chemotaxis) dat zich perfect aanpast aan zijn omgeving, laten zien dat integral feedback het onderliggende mechanisme is.

3 Bacteriële chemotaxis

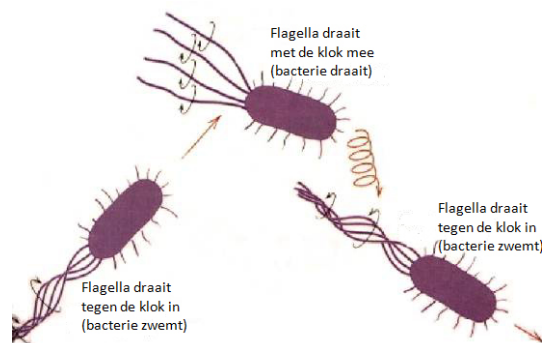
Chemotaxis is beweging op basis van chemische stoffen. De informatie die de chemische stoffen geven, wordt gebruikt om de juiste richting van bewegen te bepalen. De juiste richting is bijvoorbeeld naar het gebied toe waar de hoogste concentratie voedsel, licht, etc. aanwezig is. Een bacterie beweegt door middel van chemotaxis. Daardoor is een bacterie in staat om steeds de richting op te gaan waar de hoogste concentratie is. Hierbij is niet zozeer de absolute concentratie belangrijk, maar juist de gradiënt. Wanneer een bacterie zich in een omgeving bevindt waar de concentratie voedsel al heel hoog is, dan moet hij evengoed zijn gevoeligheid voor chemische stoffen behouden. De beweging van de bacterie moet dus teruggaan naar een evenwichtssituatie, zodat zijn gevoeligheid behouden blijft. De evenwichtssituatie is onafhankelijk van de absolute concentratie. De evenwichtssituatie vertoont dus robuuste perfecte adaptatie. Op die manier kan de bacterie steeds naar een hogere concentratie toe bewegen.

3.1 Beweging van een bacterie

Een bacterie is een ééncellig organisme dat behoort tot de prokaryote organismen. "Prokaryoot" betekent letterlijk: "Voor kernig". Een bacterie heeft dus geen celkern. In figuur 3.1 is de bouw van een bacterie te zien. Een bacteriecel bestaat uit verschillende componenten: cytoplasma, celwand, DNA, ribosomen, pila, flagellen en een cytoplasmamembraan. We bespreken hier alleen de componenten die belangrijk zijn bij het bewegen van de bacterie, dit zijn het cytoplasmamembraan en de flagellen. Het cytoplasmamembraan zorgt voor de opname en uitgifte van stoffen uit de omgeving. Op dit membraan zitten receptorcomplexen die signalen kunnen opvangen en door kunnen geven aan de cel. De flagellen zijn een soort staartjes die de bacteriecel heeft om zich te kunnen bewegen.



Figuur 3.1: Bouw van een bacterie



Figuur 3.2: De werking van de flagella bij het bewegen van een bacterie [6]. Draait de flagella tegen de klok in, dan zwemt de bacterie en draait de flagella met de klok mee, dan draait de bacterie.

Een bacterie beweegt door middel van een flagella, zie figuur 3.2. De flagella werkt als motortje van de bacterie. Een bacterie verplaatst zich door afwisselend te zwemmen en te draaien. Op het moment dat een bacterie draait, komt hij niet vooruit maar zal hij een willekeurige richting op draaien. Een flagella kan twee kanten op draaien. Draait hij tegen de klok in, dan zal de bacterie recht vooruit zwemmen. Draait hij met de klok mee, dan zal de bacterie gaan draaien op zijn plaats. De frequentie van draaien hangt af van de chemicaliën die aanwezig zijn in de omgeving. Deze chemicaliën worden ook wel liganden genoemd, omdat het stoffen zijn die binden aan het membraan (Latijn: ligare = binden). Liganden kunnen ook een bacterie aantrekken of afstoten. Dit noemen we respectievelijk attractors en repellers. Deze stofjes kunnen de draaifrequentie van een bacterie veranderen. Wanneer bijvoorbeeld een bacterie van een attractant afzwemt, dan zal de frequentie van draaien toenemen, en vice versa. Een bacterie bevat een intern mechanisme dat kan bepalen of de situatie verbetert of juist niet verbetert ten opzichte van de voorgaande richting. Zo is hij continu in staat om naar de hoogste concentratie attractant toe te bewegen. Maar een bacterie bevat ook een intern mechanisme die als het ware steeds "vergeet" of de bacterie de juiste kant op zwemt. Daarom zal de bacterie continu blijven afwisselen tussen draaien en zwemmen.

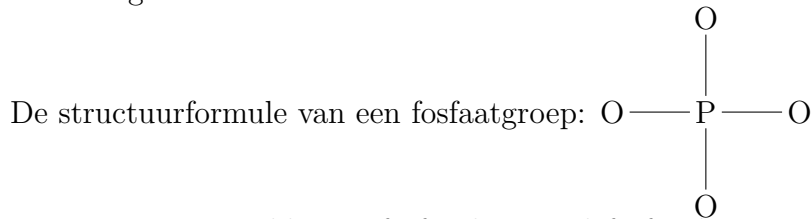
3.1.1 Belangrijke chemische reacties voor beweging

Er zijn een aantal chemische reacties die een grote rol spelen bij de beweging van bacteriën. Hieronder even een korte uitleg over deze reacties.

Fosforylering

Bij fosforylering wordt een fosfaatgroep gebonden aan een molecuul. Een

fosfaatgroep bestaat uit één fosfor (P) atoom en vier zuurstof (O) atomen. De formule is PO_4^{3-} . Door fosforylering kan een molecuul voorzien worden van energie en zorgen voor een verdere reactie. Fosforylatie vindt plaats door eiwitten die *kinases* worden genoemd. Enzymen en receptoren kunnen door fosforylatie aan of uit worden gezet. Door fosforylatie in het proces van beweging worden bepaalde enzymen aangezet, die ervoor zorgen dat de bacterie gaat draaien.



Het tegenovergestelde van fosforylatie is defosforylatie. Hierbij laat de fosfaatgroep los van het molecuul. Defosforylatie vindt plaats door eiwitten die *phosphatases* worden genoemd.

Methylatie

Methylatie is een biochemische reactie waarbij een methylgroep wordt gebonden aan een molecuul. Een methylgroep bestaat uit drie waterstof (H) atomen en één koolstof (C) atoom. De formule is CH_3 . Het koolstofatoom heeft een vrij elektronenpaar en kan zich binden aan een ander atoom/molecuul. De reactie die een methylgroep teweeg kan brengen hangt af van het molecuul waar hij aan bindt. In het geval bij beweging van bacteriën: Door methylatie van een groep eiwitten op het membraan van de bacterie, wordt een signaal doorgegeven om bepaalde eiwitten te laten fosforyleren, zodat een bacterie gaat draaien.



Het tegenovergestelde van methylatie is demethylatie. Bij demethylatie laat de methylgroep los van het molecuul. Demethylatie in het geval van bacterie beweging zorgt ervoor dat het signaal voor het draaien van de bacterie wordt geremd, waardoor de bacterie weer verder gaat met zwemmen.

3.1.2 Genen/eiwitten betrokken bij beweging

Bewegingen van een bacterie hangen af van de chemicaliën die op dat moment in de omgeving aanwezig zijn. Op het membraan van de bacterie zijn receptoren

aanwezig die signalen van buitenaf kunnen opvangen. Zij geven dit signaal door aan het inwendige mechanisme van de bacterie, waardoor een bepaalde reactie kan optreden. De receptoren die op het membraan zitten, noemen we ook wel *transmembraanreceptoren*. Deze receptoren vormen samen met *methyl-accepterende eiwitten* (Methyl-accepting Chemotaxis Protein, MCP) een receptorcomplex. Het receptorcomplex is er verantwoordelijk voor dat een signaal wordt opgevangen en wordt doorgegeven aan de rest van het systeem.

Bij het hele signaaltransductiesysteem voor beweging van een bacterie worden de producten van zes *Che-genen*, *Chemotaxis*-genen, gebruikt. Che-genen zijn verantwoordelijk voor de aanmaak van Che-eiwitten en deze spelen een belangrijke rol bij bacteriële chemotaxis.

Er zijn vier Che-eiwitten verantwoordelijk voor de beweging van de bacterie:

CheW

CheW is het *adapter eiwit* waaraan methylgroepen kunnen binden. Dit eiwit is onderdeel van het receptorcomplex en werkt als verbindingsmolecuul. Een ligand kan binden aan dit eiwit, waardoor de signaaltransductie op gang wordt gebracht.

CheA

CheA is een *histidine kinase* en is onderdeel van het receptorcomplex. Methylgroepen kunnen zich binden aan het receptorcomplex, waardoor het receptorcomplex wordt gemethyleerd. Wanneer dit gebeurt, dan wordt CheA gestimuleerd om actief te worden. Op het moment dat CheA actief wordt, is het hele receptorcomplex actief. Actief receptorcomplex is in staat om CheY te fosforyleren. Hoe hoger de fractie actieve eiwitten, hoe hoger de frequentie van draaien.

CheY

CheY is de *response regulator*. Dit eiwit kan gefosforyleerd worden door CheA. Door het binden van een fosfaatgroep aan CheY, wordt CheY-P gevormd. Dit eiwit zorgt ervoor dat het motortje van de flagella met de klok mee gaat bewegen, zodat de bacterie gaat draaien. Zo kan de bacterie van richting veranderen.

CheZ

CheZ is een *phosphoprotein phosphatase*. Een phosphatase is een eiwit dat in staat is om een fosfaatgroep van een molecuul af te breken. Bij beweging wordt dit phosphatase eiwit gebruikt om CheY-P te defosforyleren naar CheY.

Het dynamisch systeem van de beweging van een bacterie bevindt zich in evenwicht. Op het moment dat een bacterie in een omgeving komt met nieuwe stimuli, dan zal de bacterie altijd terugkeren naar dit evenwicht, ondanks dat de stimuli nog aanwezig zijn. Een bacterie kan zich aanpassen aan een blijvende stimulus. Op die manier behoudt de bacterie zijn gevoeligheid voor nieuwe stimuli (zoals chemische gradiënten). Voor deze eigenschap zijn twee Che-eiwitten verantwoordelijk:

CheR

CheR is een eiwit dat een receptorcomplex methyleren. Op het moment dat het receptorcomplex gemethyleerd is, wordt CheA gestimuleerd om actief te worden.

CheB

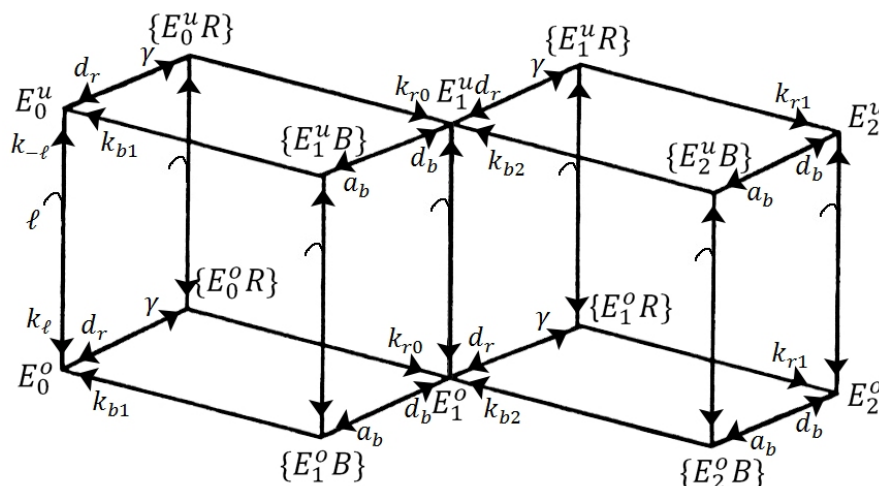
Het actief zijn van het receptorcomplex kan worden gecompenseerd. CheB kan namelijk een receptorcomplex demethyleren, waardoor CheA weer geïnactiveerd wordt.

De receptoren van de bacterie die gevoelig zijn voor liganden zijn omkeerbaar methyleerbaar. Wanneer bijvoorbeeld een chemot attractor bindt aan het receptorcomplex, dan betekent dit dat de bacterie de juiste richting op zwemt. Op dat moment wordt de werking van CheA onderdrukt. Hierdoor wordt CheY niet meer omgezet naar CheY-P en neemt de concentratie van dit laatste eiwit af. Door afname van CheY-P zal de bacterie minder gaan draaien, en dus rechtdoor blijven zwemmen (richting zijn chemo attractor). Echter wordt dit effect direct weer geremd door een controlemechanisme dat merkt dat het systeem uit evenwicht is. Door CheR kan een receptorcomplex gemethyleerd worden, hierdoor kan CheA geactiveerd worden, waardoor CheY omgezet wordt naar CheY-P en de draaifrequentie weer omhoog gaat. CheB kan dit effect weer compenseren door het actieve receptorcomplex weer te demethyleren, zodat het complex weer inactief wordt. Op deze manier gaat de dynamica voor beweging altijd weer terug naar een evenwicht. Methylatie en demethylatie van het receptorcomplex zijn erg belangrijk bij de adaptieve eigenschap van een bacterie.

Wanneer de eiwitten CheR en CheB geen rol zouden spelen bij de beweging van bacteriën, dan zou de bacterie op een gegeven moment zijn gevoeligheid verliezen voor chemische gradiënten. Zo kan er bijvoorbeeld niet meer worden opgemerkt dat er een ander gebied is waar de concentratie voedsel veel hoger is en zal de bacterie niet meer de juiste kant op zwemmen. Een belangrijk design criterium voor het systeem voor chemotaxis is dus dat de fractie actieve eiwitten (dat de draaifrequentie van de bacterie bepaalt) in evenwicht onafhankelijk moet zijn van de ligand concentratie.

3.2 Model van Barkai-Leibler

Barkai en Leibler hebben voor de bacteriële chemotaxis een wiskundig model beschreven [1]. Dit model beschrijft de dynamica van de verschillende fasen waarin een receptorcomplex zich kan bevinden. Onderliggend aan dit model is integral feedback controle. Dit is afgeleid door Yi et al. en wordt verderop besproken in paragraaf 3.3.



Figuur 3.3: Verschillende receptorcomplexen en parameters in het Barkai-Leibler model.

3.2.1 Receptorcomplexen en parameters in het model

Op het membraan van de bacterie zitten receptorcomplexen (E) die signalen kunnen opvangen en doorgeven. Zoals eerder genoemd bestaat het receptorcomplex uit MCP's, CheA en CheW eiwitten. Een receptorcomplex kan zich in verschillende fasen bevinden. We introduceren E_m^i als receptorcomplex. Het aantal gemethyleerde zijden geven we aan met m . Het receptorcomplex kan gebonden of ongebonden zijn aan een ligand: $i \in \{o, u\}$. Hierbij is o gebonden en u ongebonden.

Voor de eenvoud gaan we er in dit model vanuit dat $m \in \{0, 1, 2\}$. Aan een receptorcomplex kunnen dus twee methylgroepen, één methylgroep of geen methylgroepen gebonden zijn. Omdat een receptorcomplex gebonden of ongebonden kan zijn aan een ligand, kunnen we nu zes verschillende receptorcomplexen onderscheiden. Dit zijn de receptorcomplexen: $E_0^o, E_0^u, E_1^o, E_1^u, E_2^o$ en E_2^u .

Er zijn twee eiwitten die zich aan het receptorcomplex kunnen binden. Dit zijn CheR en CheB. Respectievelijk noteren wij deze gebonden receptorcomplexen als $\{E_m^i R\}$ en $\{E_m^i B\}$. Wanneer een receptorcomplex aan CheR gebonden zit, dan kan het gemethyleerd worden en wanneer het aan CheB gebonden zit, dan kan het

gedemethyleerd worden. Een receptorcomplex kan alleen binden aan CheR als het een ongemethyleerde zijde heeft en kan alleen binden aan CheB als het een gemethyleerde zijde heeft. We kunnen de volgende receptorcomplexen onderscheiden: $\{E_0^o R\}$, $\{E_0^u R\}$, $\{E_1^o R\}$, $\{E_1^u R\}$, $\{E_1^o B\}$, $\{E_1^u B\}$, $\{E_2^o B\}$ en $\{E_2^u B\}$. We hebben nu dus een model met in totaal 14 verschillende receptorcomplexen, zie figuur 3.3.

Een receptorcomplex kan actief zijn of inactief. Dit hangt af van de ligandconcentratie en de hoeveelheid zijden die gemethyleerd zijn. De frequentie van draaien van de bacterie hangt af van de fractie receptorcomplexen die zich in actieve staat bevinden. Actief receptorcomplex zorgt voor fosforylatie van CheY, waardoor de bacterie kan gaan draaien.

We gebruiken tien verschillende snelheidsconstanten, zie figuur 3.3. Dit zijn: k_ℓ , $k_{-\ell}$, d_r , d_b , a_b , γ , k_{r_0} , k_{r_1} , k_{b_1} en k_{b_2} . Hierin is $\gamma = (a_r \alpha_m^i + a'_r (1 - \alpha_m^i))R$. Dit beschrijft de snelheid waarmee een receptorcomplex kan binden aan eiwit CheR (a_r bij actief en a'_r bij inactief receptorcomplex) en de snelheid waarmee het receptorcomplex actief kan worden (α_m^i). Er zijn drie verschillende enzymconcentraties: CheR, CheB en de receptorcomplexen E .

De *input* van het systeem is de ligandconcentratie (ℓ) en de *output* van het systeem is de gemiddelde fractie van de receptorcomplexen dat in actieve staat is ($\bar{E}$).

3.2.2 Aannames van het model

In het model zijn een aantal aannames gedaan. Bijvoorbeeld: een snelle binding van een ligand kan zorgen voor een plotselinge verandering in activiteit van het receptorcomplex, de affiniteit van binden is onafhankelijk van receptoractiviteit en methyleringsniveau en methylering en demethylering gebeurt op langzamere tijdschalen dan het binden en loslaten van een ligand. Er zijn vier aannames die gedaan zijn die ook daadwerkelijk noodzakelijk zijn voor de afleiding van integral feedback. Dat zijn:

Aanname 1.

CheB demethyleert alleen actieve receptorcomplexen. CheR methyleert zowel inactieve als actieve receptorcomplexen.

Aanname 2.

De snelheidsconstanten van methylering en demethylering zijn relatief onafhankelijk van het aantal zijden dat al gemethyleerd is en van de ligandbinding. K_b is de Michaelis-Menten constante van CheB en is onafhankelijk van ligandbinding en methylering.

Aanname 3.

De activiteit van receptorcomplex E_0 is verwaarloosbaar klein en wordt als

inactief verondersteld.

Aanname 4.

De concentratie eiwit R dat gebonden is aan een receptorcomplex, R_{bnd} , is onafhankelijk van ligandconcentratie.

3.2.3 Vergelijkingen in het Barkai-Leibler model

Eerder in dit hoofdstuk hebben we gezien dat het model uit 14 verschillende receptorcomplexen bestaat. De dynamica van deze receptorcomplexen kunnen we beschrijven met een differentiaalvergelijking die is opgesteld aan de hand van figuur 3.3. Het systeem voor chemotaxis bestaat uit de volgende differentiaalvergelijkingen:

$$\begin{aligned}
\dot{E}_0^u &= (-\ell k_\ell - \gamma)E_0^u + k_{-\ell}E_0^o + d_r\{E_0^u R\} + k_b\{E_1^u B\} \\
\dot{E}_0^o &= \ell k_\ell E_0^u + (-k_{-\ell} - \gamma)E_0^o + d_r\{E_0^o R\} + k_b\{E_1^o B\} \\
\dot{\{E_0^u R\}} &= \gamma E_0^u + (-d_r - \ell k_\ell - k_{r_0})\{E_0^u R\} + k_{-\ell}\{E_0^o R\} \\
\dot{\{E_0^o R\}} &= \gamma E_0^o + \ell k_\ell \{E_0^u R\} + (-d_r - k_{-\ell} - k_{r_0})\{E_0^o R\} \\
\dot{E}_1^u &= k_{r_0}\{E_0^u R\} + (-a_b - \gamma - \ell k_\ell)E_1^u + k_{-\ell}E_1^o + d_r\{E_1^u R\} + d_b\{E_1^u B\} + k_b\{E_2^u B\} \\
\dot{E}_1^o &= k_{r_0}\{E_0^o R\} + \ell k_\ell E_1^u + (-a_b - \gamma - k_{-\ell})E_1^o + d_r\{E_1^o R\} + d_b\{E_1^o B\} + k_b\{E_2^o B\} \\
\dot{\{E_1^u R\}} &= \gamma E_1^u + (-d_r - k_{r_1} - \ell k_\ell)\{E_1^u R\} + k_{-\ell}\{E_1^o R\} \\
\dot{\{E_1^o R\}} &= \gamma E_1^o + \ell k_\ell + (-d_r - k_{r_1} - k_{-\ell})\{E_1^o R\} \\
\dot{\{E_1^u B\}} &= a_b E_1^u + (-k_b - d_b - \ell k_\ell)\{E_1^u B\} + k_{-\ell}\{E_1^o B\} \\
\dot{\{E_1^o B\}} &= a_b E_1^o + \ell k_\ell \{E_1^u B\} + (-k_b - d_b - k_{-\ell})\{E_1^o B\} \\
\dot{E}_2^u &= k_{r_1}\{E_1^u R\} + (-\ell k_\ell - a_b)E_2^u + k_{-\ell}E_2^o + d_b\{E_2^u B\} \\
\dot{E}_2^o &= k_{r_1}\{E_1^o R\} + \ell k_\ell E_2^u + (-k_{-\ell} - a_b)E_2^o + d_b\{E_2^o B\} \\
\dot{\{E_2^u B\}} &= a_b E_2^u + (-k_{b_2} - \ell k_\ell - d_b)\{E_2^u B\} + k_{-\ell}\{E_2^o B\} \\
\dot{\{E_2^o B\}} &= a_b E_2^o + \ell k_\ell \{E_2^u B\} + (-k_{b_2} - k_{-\ell} - d_b)\{E_2^o B\}.
\end{aligned}$$

Het is overzichtelijker de differentiaalvergelijkingen in matrixvorm te schrijven:

$$\begin{pmatrix} \dot{E}_0^u \\ \dot{E}_0^o \\ \{E_0^u R\} \\ \{E_0^o R\} \\ \dot{E}_1^u \\ \dot{E}_1^o \\ \{E_1^u R\} \\ \{E_1^o R\} \\ \{E_1^u B\} \\ \{E_1^o B\} \\ \dot{E}_2^u \\ \dot{E}_2^o \\ \{E_2^u B\} \\ \{E_2^o B\} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\ell k_\ell - \gamma & k_{-\ell} & d_r & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_b & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \ell k_\ell & -k_{-\ell} - \gamma & 0 & d_r & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_b & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \gamma & 0 & -d_r - \ell k_\ell - k_{r0} & k_{-\ell} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & \ell k_\ell & -d_r - k_{-\ell} - k_{r0} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{r0} & 0 & -a_b - \gamma - \ell k_\ell & k_{-\ell} & d_r & 0 & d_b & 0 & 0 & 0 & k_{b2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_{r0} & \ell k_\ell & -a_b - \gamma - k_{-\ell} & 0 & d_r & 0 & d_b & 0 & 0 & 0 & k_{b2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma & 0 & -d_r - k_{r1} - \ell k_\ell & k_{-\ell} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma & \ell k_\ell & -d_r - k_{r1} - k_{-\ell} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_b & 0 & 0 & -k_b - d_b - \ell k_\ell & k_{-\ell} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_b & 0 & \ell k_\ell & -k_b - d_b - k_{-\ell} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{r1} & 0 & 0 & -\ell k_\ell - a_b & k_{-\ell} & d_b & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{r1} & 0 & \ell k_\ell & -k_{-\ell} - a_b & 0 & d_b \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_b & 0 & -k_{b2} - \ell k_\ell - d_b & k_{-\ell} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_b & \ell k_\ell & -k_{b2} - k_{-\ell} - d_b \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E_0^u \\ E_0^o \\ \{E_0^u R\} \\ \{E_0^o R\} \\ E_1^u \\ E_1^o \\ \{E_1^u R\} \\ \{E_1^o R\} \\ \{E_1^u B\} \\ \{E_1^o B\} \\ E_2^u \\ E_2^o \\ \{E_2^u B\} \\ \{E_2^o B\} \end{pmatrix}$$

Dit kunnen we korter opschrijven: $\dot{x} = Ax$, met A de hierboven gegeven matrix, die we de systeemmatrix zullen noemen. We kunnen zien in de systeemmatrix dat de rijen in elke kolom optellen tot 0. Dit is ook logisch, want de totale concentratie enzym is constant, dus we hebben te maken met massabehoud.

3.3 Afleiding integral feedback controle Yi [2]

Vergelijking 3.1, gegeven door Yi, beschrijft hoe de integral feedback in het Barkei-Leibler model zit. Het is een combinatie van verschillende differentiaalvergelijkingen van de dynamica van receptorcomplexen op een dusdanige manier gekozen dat het onafhankelijk is geworden van de ligandconcentratie ℓ .

$$\begin{aligned} & \left(\frac{dE_0^u}{dt} + \frac{d\{E_0^u R\}}{dt} \right) + \left(\frac{dE_0^o}{dt} + \frac{d\{E_0^o R\}}{dt} \right) - \epsilon \left[\left(\frac{dE_2^u}{dt} + \frac{d\{E_2^u B\}}{dt} \right) + \left(\frac{dE_2^o}{dt} + \frac{d\{E_2^o B\}}{dt} \right) \right] \\ & = -k_r \left(\{E_0^u R\} + \{E_0^o R\} + \{E_1^u R\} + \{E_1^o R\} \right) + B \frac{k_b}{K_b} (\bar{E}_1^u + \bar{E}_1^o + \bar{E}_2^u + \bar{E}_2^o) \end{aligned} \quad (3.1)$$

Deze integral feedback controle is onafhankelijk van de input van het systeem. Dit is ook duidelijk te zien in de matrix die bij dit model hoort. De differentiaalvergelijkingen van de receptorcomplexen worden dusdanig opgeteld dat elke term ℓk_ℓ wegvalt tegen de term $-\ell k_\ell$.

3.3.1 Uitwerking vergelijking integral feedback controle

Het is niet vanzelfsprekend dat vergelijking 3.1 klopt. Er zijn namelijk een aantal aannames gedaan om deze vergelijking af te leiden. We willen graag weten wat deze aannames zijn en hoe ze zijn gebruikt om tot de afleiding van vergelijking 3.1 te komen.

Eerst tellen we stap voor stap de differentiaalvergelijkingen bij elkaar op:

$$\left(\frac{dE_0^u}{dt} + \frac{dE_0^o}{dt} \right) = -\gamma(E_0^u + E_0^o) + d_r(\{E_0^u R\} + \{E_0^o R\}) + k_b(\{E_1^u B\} + \{E_1^o B\}) \quad (3.2)$$

$$\left(\frac{d\{E_0^u R\}}{dt} + \frac{d\{E_0^o R\}}{dt} \right) = \gamma(E_0^u + E_0^o) - d_r(\{E_0^u R\} + \{E_0^o R\}) - k_{r_o}(\{E_0^u R\} + \{E_0^o R\}) \quad (3.3)$$

$$\left(\frac{dE_2^u}{dt} + \frac{dE_2^o}{dt} \right) = -a_b(E_2^u + E_2^o) + k_{r_1}(\{E_1^u R\} + \{E_1^o R\}) + d_b(\{E_2^u B\} + \{E_2^o B\}) \quad (3.4)$$

$$\left(\frac{d\{E_2^u B\}}{dt} + \frac{d\{E_2^o B\}}{dt} \right) = a_b(E_2^u + E_2^o) - k_{b_2}(\{E_2^u B\} + \{E_2^o B\}) - d_b(\{E_2^u B\} + \{E_2^o B\}). \quad (3.5)$$

We kunnen zien dat er een aantal termen tegen elkaar zijn weggevallen. Wanneer we nu (3.3) optellen bij (3.2) en (3.5) optellen bij (3.4) vallen er weer een aantal

termen weg en krijgen we:

$$\left(\frac{dE_0^u}{dt} + \frac{dE_0^o}{dt}\right) + \left(\frac{d\{E_0^u R\}}{dt} + \frac{d\{E_0^o R\}}{dt}\right) = k_b(\{E_1^u B\} + \{E_1^o B\}) - k_{r_0}(\{E_0^u R\} + \{E_0^o R\})$$

en

$$\left(\frac{dE_2^u}{dt} + \frac{dE_2^o}{dt}\right) + \left(\frac{d\{E_2^u B\}}{dt} + \frac{d\{E_2^o B\}}{dt}\right) = k_{r_1}(\{E_1^u R\} + \{E_1^o R\}) - k_{b_2}(\{E_2^u B\} + \{E_2^o B\}).$$

We hebben nu de vergelijking:

$$\begin{aligned} & \left(\frac{dE_0^u}{dt} + \frac{d\{E_0^u R\}}{dt}\right) + \left(\frac{dE_0^o}{dt} + \frac{d\{E_0^o R\}}{dt}\right) - \epsilon \left[\left(\frac{dE_2^u}{dt} + \frac{d\{E_2^u B\}}{dt}\right) + \left(\frac{dE_2^o}{dt} + \frac{d\{E_2^o B\}}{dt}\right) \right] = \\ & k_{b_1}(\{E_1^u B\} + \{E_1^o B\}) - k_{r_0}(\{E_0^u R\} + \{E_0^o R\}) - \epsilon \left[k_{r_1}(\{E_1^u R\} + \{E_1^o R\}) \right. \\ & \left. - k_{b_2}(\{E_2^u B\} + \{E_2^o B\}) \right]. \end{aligned} \quad (3.6)$$

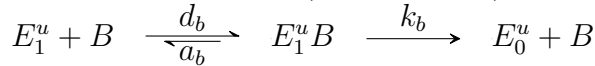
Aannames

In paragraaf 3.3.2 van deze scriptie zijn vier aannames genoemd uit het Barkai-Leibler model die noodzakelijk zijn om integral feedback af te leiden. We gebruiken bij deze stap een deel van **Aanname 2**: De snelheidsconstanten van methylering en demethylering zijn relatief onafhankelijk van het aantal gemethyleerde zijden en van de ligandbinding. We kunnen dus stellen dat: $\epsilon = \frac{k_{r_0}}{k_{r_1}} = \frac{k_{b_1}}{k_{b_2}}$, $k_{r_0} = k_r$ en $k_{b_1} = k_b$. Dan krijgen we de vergelijking:

$$-k_r(\{E_0^u R\} + \{E_0^o R\} + \{E_1^u R\} + \{E_1^o R\}) + k_b(\{E_1^u B\} + \{E_1^o B\} + \{E_2^u B\} + \{E_2^o B\})$$

In het artikel van Yi gebruiken ze: $\{E_m^i B\} = B\bar{E}_m^i/K_b$. Wanneer we deze uitdrukking substitueren in bovenstaande vergelijking, dan komt de vergelijking exact uit op datgene waar we naar opzoek zijn. Maar waar komt de uitdrukking $B\bar{E}_m^i/K_b$ vandaan?

Dit heeft te maken met de Michaelis-Menten kinetiek die van toepassing is op de reactie met CheB (**Aanname 2**). We hebben het volgende reactieschema:



In woorden staat hierboven: Een receptorcomplex met één gemethyleerde zijde kan binden met eiwit CheB, dit gebeurt met snelheid d_b . Er kunnen dan twee dingen gebeuren. Het receptorcomplex kan met reactiesnelheid k_b gedemethyleerd worden op één zijde, zodat het receptorcomplex geen gemethyleerde zijden meer

heeft, E_0^u en het receptorcomplex E_1^u kan weer loslaten van eiwit CheB, zonder dat de omzetting heeft plaatsgevonden. Dit gaat met snelheid a_b . Door een quasy-steady state reductie te doen kunnen we de Michaelis Menten constante bepalen [7]. Dit is: $K_b = \frac{d_b + k_b}{a_b}$.

Als we kijken naar dit proces in evenwicht, dan krijgen we:

$$\{E_1^u B\} = \frac{a_b}{d_b + k_b} [E_1^u][B] = \frac{1}{K_b} [E_1^u][B] \quad (3.7)$$

Uit **Aanname 1** volgt dat CheB alleen kan binden aan het receptorcomplex als deze actief is. Een actief receptorcomplex noteren we als $\bar{E}_m^i$:

$$\{E_1^u B\} = \frac{1}{K_b} [E_1^u][B] = \frac{1}{K_b} [\bar{E}_1^u][B]$$

Als we de gestelde aannames doen, dan klopt vergelijking 3.1.

We introduceren nu variabele z . Variabele z geeft een benadering van het totale methylniveau van de receptorcomplexen. We definiëren variabele z als volgt:

$$z = E_0^u + \{E_0^u R\} + E_0^o + \{E_0^o R\} - \epsilon \left[E_2^u + \{E_2^u B\} + E_2^o + \{E_2^o B\} \right]. \quad (3.8)$$

We definiëren nu $\dot{z} = k\dot{x}$. Uit (3.8) volgt dat:

$$k\dot{x} = \left(\frac{dE_0^u}{dt} + \frac{d\{E_0^u R\}}{dt} \right) + \left(\frac{dE_0^o}{dt} + \frac{d\{E_0^o R\}}{dt} \right) - \epsilon \left[\left(\frac{dE_2^u}{dt} + \frac{d\{E_2^u B\}}{dt} \right) + \left(\frac{dE_2^o}{dt} + \frac{d\{E_2^o B\}}{dt} \right) \right].$$

We definiëren nu y als de systeemerror van dit systeem:

$$y = -k_r \left(\{E_0^u R\} + \{E_0^o R\} + \{E_1^u R\} + \{E_1^o R\} \right) + B \frac{k_b}{K_b} (\bar{E}_1^u + \bar{E}_1^o + \bar{E}_2^u + \bar{E}_2^o).$$

We hebben dus de vergelijking: $k\dot{x} = y$ dat de integral feedback beschrijft in chemotaxis.

Evenwichtssituatie Chemotaxis

Integral feedback zorgt ervoor dat de output van het systeem naar de gewenste output in zijn evenwichtssituatie gaat. De totale concentratie receptorcomplex is constant en uit **Aanname 3** volgt dat de activiteit van receptorcomplex E_0 verwaarloosbaar klein is. De totale activiteit van de receptorcomplexen is dus: $A = \bar{E}_1^u + \bar{E}_1^o + \bar{E}_2^u + \bar{E}_2^o$. De receptorcomplexen die gebonden zijn aan het eiwit

CheR, noteren we als R_{bnd} . We krijgen dan:

$$k\dot{x} = y = -k_r R_{bnd} + B \frac{k_b}{K_b} A = \frac{k_b}{K_b} B \left(A - \frac{k_r R_{bnd} K_b}{k_b B} \right).$$

In evenwicht geldt: $\dot{x} = 0 \iff A = \frac{k_r R_{bnd} K_b}{k_b B}$. Dus $A_{st} = \frac{k_r R_{bnd} K_b}{k_b B}$ de activiteit van de receptorcomplexen in evenwicht. Hierin zijn k_r , k_b en K_b snelheidsconstanten en B , de concentratie CheB eiwit, onafhankelijk van de ligandconcentratie. Uit **Aanname 4** volgt dat R_{bnd} ook onafhankelijk is van de ligandconcentratie. De evenwichtssituatie is dus robuust voor de omgevingsfactoren en daardoor is perfecte adaptatie van toepassing.

Integral Control

Integral feedback controle corrigeert de afwijking van het systeem ten opzichte van de evenwichtssituatie en zorgt ervoor dat die afwijking weer terug naar 0 gaat. De integral feedback wordt beschreven door de vergelijking: $\dot{z} = k\dot{x} = y = \frac{k_b}{K_b} B(A - A_{st})$.

De evenwichtssituatie van chemotaxis is: $A_{st} = \frac{k_r R_{bnd} K_b}{k_b B}$ en is onafhankelijk van de input (ℓ) van het systeem. Op het moment dat de activiteit van het systeem A hoger wordt dan A_{st} , dan is $\dot{z} > 0$. Je wilt dat de activiteit wordt geremd en dat daarom de draaifrequentie van de bacterie omlaag gaat. Eiwit CheB zal het receptorcomplex demethyleren, waardoor CheA geremd wordt CheY te fosforileren. Hierdoor gaat de draaifrequentie omlaag en zal de bacterie naar zijn evenwichtssituatie toegaan.

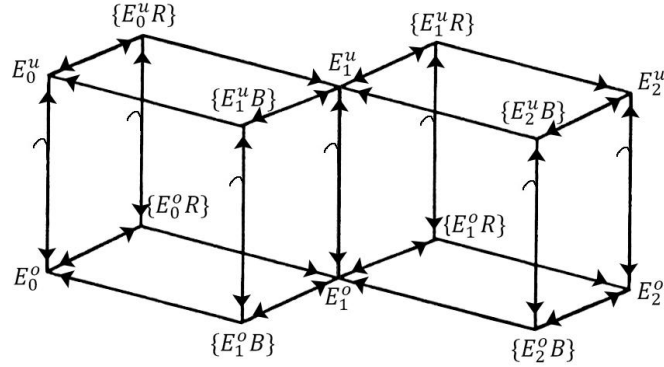
3.4 Stabiliteit van systeemmatrix A voor chemotaxis

Om iets te kunnen zeggen over de stabiliteit van systeemmatrix A willen we eerst aantonen dat A een Perron-Frobenius matrix is. In het vorige hoofdstuk hebben we besproken dat een matrix A Perron-Frobenius is als hij irreducibel, primitief en niet-negatief is.

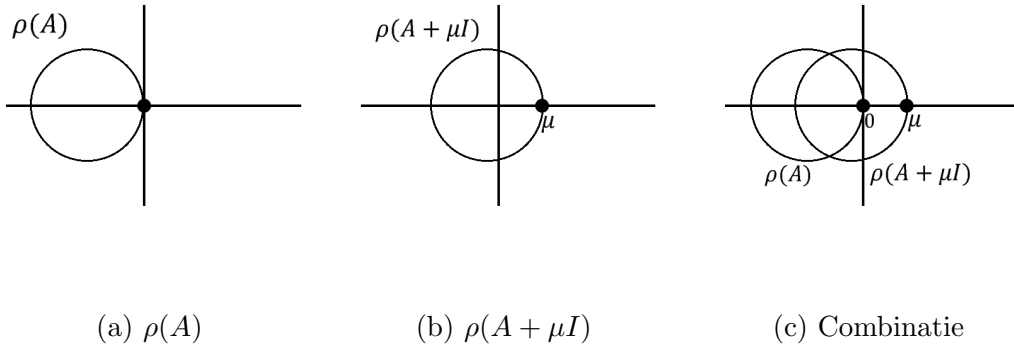
Irreducibel

Om aan te tonen dat A irreducibel is gebruiken we Stelling 2.1. Deze stelling vertelt ons: A irreducibel $\iff$ gerichte graaf G_A is enkelvoudig samenhangend.

Het systeem voor chemotaxis dat wij onderzoeken bestaat uit 14 verschillende receptorcomplexen. Matrix A beschrijft de dynamica voor dit systeem. Matrix A is 14×14 . We maken een gerichte graaf G_A met precies 14 punten. Elk punt geeft een verschillende fase van het receptorcomplex weer. Als $A_{ij} > 0$ dan betekent



Figuur 3.4: Gerichte graaf van het Barkai-Leibler model



Figuur 3.5: Verschuiving diagonaal van matrix A zorgt voor verschuiving van de eigenwaarden in het complexe vlak

dit dat receptorcomplex i kan overgaan in receptorcomplex j . Er loopt dus een pijl van i naar j . We bekijken de gerichte graaf G_A , zie figuur 3.4. Hier kunnen we zien dat alle punten bereikbaar zijn vanuit elk ander punt. Graaf G_A is dus enkelvoudig samenhangend en daarom is systeemmatrix A irreducibel.

Niet-negatief

We hebben laten zien dat A irreducibel is. Als we systeemmatrix A bekijken, kunnen we zien dat de entrees op de diagonaal negatief zijn en dat de overige entrees niet-negatief zijn. Matrix A is dus *niet-negatief behalve op de diagonaal*.

Niet-negatief behalve op de diagonaal

Matrix A voldoet niet aan de eisen voor een Perron-Frobenius matrix. Maar dat hoeft ook niet. Omdat alle negatieve entrees op de diagonaal liggen en de rest van

de entrees niet-negatief zijn, kunnen we de diagonaal van de matrix verschuiven dat het een niet-negatieve matrix wordt. We kiezen μ zodanig dat $\mu \geq \max |a_{ii}|$. Dan is matrix $A + \mu I \geq 0$ een niet-negatieve matrix.

Matrix $A + \mu I$ is irreducibel en niet-negatief. De matrix is niet primitief. Laat λ de dominante eigenwaarde zijn van $A + \mu I$. We mogen de stelling van Perron-Frobenius wel gebruiken, maar met de kanttekening dat er mogelijk meerdere eigenwaarden dezelfde norm hebben als de dominante eigenwaarde λ . Omdat $A + \mu I$ niet primitief is, kunnen er meerdere eigenwaarden op de spectraalstraal liggen. Uit de Perron Frobenius stelling kunnen we halen dat de rechts (v) en links (w) eigenvectoren die bij λ horen strikt positief zijn en dat ze de enige strikt positieve eigenvectoren zijn. De eigenvectoren van de niet dominante eigenwaarden zijn namelijk niet strikt positief.

Om de stabiliteit van een systeem aan te tonen, willen we laten zien dat de dominante eigenwaarde (λ_0) van de systeemmatrix gelijk is aan 0. We willen aantonen dat $Re(\lambda_i) < 0 \forall i$, behalve voor $i = 0$.

Doordat we de diagonaal van matrix A hebben verschoven met μ , is ook het complex spectrum van eigenwaarden verschoven. Zie figuur 3.5. Als λ een eigenwaarde is van $A + \mu I$, dan is $\lambda - \mu$ een eigenwaarde van A . Dit volgt uit het onderstaande:

$$\begin{aligned}
\lambda \in \rho(A + \mu I) & \iff \\
\det(A + \mu I - \lambda I) = 0 & \iff \\
\det(A + (\mu - \lambda)I) = 0 & \iff \\
\det(A - (\lambda - \mu)I) = 0 & \iff \\
\lambda - \mu \in \rho(A) &
\end{aligned}$$

Wanneer je de diagonaal van een matrix verschuift, dan verschuiven dus ook de eigenwaarden. De links- en rechtseigenvectoren blijven echter hetzelfde. Dit kunnen we op de volgende manier zien:

Voor rechtseigenvector v geldt:

$$\begin{aligned}
(A + \mu I)v &= \lambda v & \iff \\
Av + \mu Iv &= \lambda v & \iff \\
Av &= (\lambda - \mu)v \\
&= \lambda_0 v.
\end{aligned}$$

Voor linkseigenvector w geldt:

$$\begin{aligned}
w^T(A + \mu I) &= \lambda w^T & \iff \\
w^T A + w^T \mu I &= \lambda w^T & \iff \\
w^T A &= (\lambda - \mu)w^T \\
&= \lambda_0 w^T.
\end{aligned}$$

In matrix A kunnen we zien dat de rijen uit elke kolom optellen tot 0. Dit betekent dat er een linkseigenvector w bestaat waarvoor geldt: $w^T A = 0$. De linkseigenvector is $w^T = (1 \ 1 \ \dots \ 1 \ 1)^T$ en is strikt positief. Omdat $w^T A = \lambda_0 w^T = 0$, moet $\lambda_0 = 0$. De andere eigenwaarden liggen daar links van. Hun reële deel is dus negatief en λ_0 is de dominante eigenwaarde.

Primitief

Helaas kunnen we primitiviteit niet aantonen in het systeem voor chemotaxis en in het verschoven systeem. Er kunnen dus meerdere eigenwaarden op de spectraalstraal liggen, maar wanneer we de matrix terugschuiven naar zijn oorspronkelijk matrix, dan kunnen we concluderen dat 0 er op zijn minst ook op ligt. We weten nu dat $\lambda_0 = 0$ de dominante eigenwaarde is en daarom kunnen we concluderen dat het systeem voor bacterële chemotaxis stabiel is.

3.5 Linearisatie rond het evenwicht

Voor integral feedback controle hebben we een noodzakelijke conditie nodig van het systeem. Dit is de conditie dat het systeem stabiel moet zijn. In de vorige paragraaf hebben we aangetoond dat het systeem voor chemotaxis een stabiel systeem is. De vraag is nu waar de integral feedback controle in het systeem voor chemotaxis zit. In paragraaf 3.3 hebben we een afleiding van integral feedback gezien aan de hand van een linearisatie rond het evenwicht bij een vaste ligandconcentratie. Het is interessant om te zien hoe we dit kunnen gebruiken in de afleiding van integral feedback in chemotaxis. We willen dus een k vinden, zodat $k \begin{bmatrix} A & b \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} c & d \end{bmatrix}$

We hebben een dynamisch systeem van de vorm $\dot{s} = A(\ell)s$, waarin A de systeemmatrix, s een vector met de verschillende fasen van het receptorcomplex en ℓ de ligandconcentratie is. Voor systeemmatrix A geldt dat $\det(A(\ell)) = 0 \ \forall \ell$, omdat $\lambda_0 = 0$ een eigenwaarde van A . In een evenwicht $\dot{s} = 0$ gaat $s \rightarrow s_0$ waarbij $s_0 \in \text{Ker}(A(\ell))$ en er als volgt uit ziet:

$$s_0 = \begin{bmatrix} \frac{a_b k_b k_{b_2} k_{-\ell} (d_r + k_{r_1}) (d_r + k_{r_1} \epsilon)}{(d_b + k_b) k_\ell k_{r_1}^2 \ell \gamma^2 \epsilon} \\ \frac{a_b k_b k_{b_2} (d_r + k_{r_1}) (d_r + k_{r_1} \epsilon)}{(d_b + k_b) k_{r_1}^2 \gamma^2 \epsilon} \\ \frac{a_b k_b k_{b_2} k_{-\ell} (d_r + k_{r_1})}{(d_b + k_b) k_\ell k_{r_1}^2 \ell \gamma \epsilon} \\ \frac{a_b k_b k_{b_2} (d_r + k_{r_1})}{(d_b + k_b) k_{r_1}^2 \gamma \epsilon} \\ \frac{k_{b_2} k_{-\ell} (d_r + k_{r_1})}{k_\ell k_{r_1} \ell \gamma} \\ \frac{k_{b_2} (d_r + k_{r_1})}{k_{r_1} \gamma} \\ \frac{k_{b_2} k_{-\ell}}{k_\ell k_{r_1} \ell} \\ \frac{k_{b_2}}{k_{r_1}} \\ \frac{a_b d_r k_{b_2} k_{-\ell} + a_b k_{b_2} k_{-\ell} k_{r_1}}{d_b k_\ell k_{r_1} \ell \gamma + k_b k_\ell k_{r_1} \ell \gamma} \\ \frac{a_b k_{b_2} (d_r + k_{r_1})}{(d_b + k_b) k_{r_1} \gamma} \\ \frac{(d_b + k_b) k_{r_1} \gamma}{(d_b + k_{b_2}) k_{-\ell}} \\ \frac{a_b k_\ell \ell}{d_b + k_{b_2}} \\ \frac{a_b}{k_{-\ell}} \\ \frac{k_{-\ell}}{k_\ell \ell} \\ 1 \end{bmatrix}.$$

Wat belangrijk is op te merken in s_0 is dat dit evenwicht afhankelijk is van de ligand concentratie ℓ . We introduceren $x = s - s_0$. In het evenwicht gaat $x \rightarrow 0$. We gaan nu een linearisatie doen rond een evenwicht (s_0, ℓ_0) :

$$\begin{aligned} x' &= s' = A(\ell)s \\ &= A(\ell)(x + s_0) \\ &= [A(\ell_0) + A'(\ell_0)(\ell - \ell_0) + \dots](x + s_0). \end{aligned}$$

We introduceren $q = \ell - \ell_0$, dan krijgen we:

$$\begin{aligned} x' &= [A(\ell_0) + A'(\ell_0)q + \dots](x + s_0) \\ &= A(\ell_0)x + A(\ell_0)s_0 + A'(\ell_0)qx + A'(\ell_0)qs_0. \end{aligned}$$

De term $A(\ell_0)s_0 = 0$, omdat dat het punt in evenwicht is. De term $A'(\ell_0)qx = 0$, omdat q en x beiden klein zijn. De term is dus een hogere orde term. We houden over:

$$x' = A(\ell_0)x + A'(\ell_0)s_0q + h.o.t.$$

De term $A(\ell_0) = A$ en de term $A'(\ell_0)s_0 = b$. We houden dan de vergelijking $x' = Ax + bq$ over. We willen nu een k vinden zodat $k(Ax + bq)$ onafhankelijk wordt voor de ligand concentratie ℓ . Als we kijken naar systeemmatrix A en naar vergelijking 3.1, dan kunnen we zien dat dit geldt voor: $k =$

$\begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\epsilon & -\epsilon & -\epsilon & -\epsilon \end{bmatrix}$. Is dit de enige k waarvoor dit geldt?

In het systeem voor chemotaxis geldt dat $d = 0$ in $\dot{x} = Ax + bu$ en $y = cx + du$. Dus we hebben: $k \begin{bmatrix} A & b \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} c & 0 \end{bmatrix}$. Ook kunnen we stellen dat $kb = 0$, want $kA'(l_0)x_0 = 0$, dus we houden het volgende systeem over: $kA = c$, dus:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= Ax \\ k\dot{x} &= kAx = cx = y.\end{aligned}$$

We kunnen iets over c zeggen. Als we kijken naar vergelijking 3.1 dan kunnen we zien dat c gelijk is aan:

$$c = \begin{bmatrix} 0 & 0 & -k_r & -k_r & 0 & 0 & -k_r & -k_r & k_b & k_b & 0 & 0 & k_b & k_b \end{bmatrix}.$$

We kunnen nu kijken waar k aan moet voldoen om te zorgen dat bijvoorbeeld het eerste element uit c gelijk is aan 0 en dat het voldoet aan $kA = c$. Dit geldt als de eerste drie elementen uit k gelijk aan elkaar zijn: $k_1 = k_2 = k_3$. Kijken we nu naar het tweede element uit c dan volgt hieruit dat $k_1 = k_2 = k_4$. Op deze manier zijn we elk element in c nagegaan en komen we tot de volgende conclusie: k moet van de vorm $\begin{bmatrix} k_1 & k_1 & k_1 & k_1 & k_5 & k_5 & k_5 & k_5 & k_5 & k_5 & k_{11} & k_{11} & k_{11} & k_{11} \end{bmatrix}$ zijn. We kunnen dus veel oplossingen vinden voor k als het maar deze vorm heeft.

Om aan te tonen dat er integral feedback aanwezig is in het systeem voor chemotaxis, hebben we laten zien dat er een k bestaat, zodat $k \begin{bmatrix} A & b \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} c & d \end{bmatrix}$.

4 Conclusie

Een biochemisch systeem kan zich aanpassen aan zijn omgeving om ervoor te zorgen dat verstoringen in de inputwaarden geen effect hebben op de outputwaarden. Het systeem vertoont robuuste perfecte adaptatie als het systeem steeds naar hetzelfde evenwicht teruggaat, zonder aan parameters van het systeem te draaien. Hiervoor is het controle mechanisme integral feedback noodzakelijk. In deze scriptie hebben we aangetoond dat:

Een dynamisch systeem vertoont robuuste perfecte adaptatie $\iff$ Er is een integral feedback controle aanwezig in het dynamisch systeem.

Een dynamisch systeem kan beschreven worden door $\dot{x} = f(x, u)$. Integral feedback controle in een dynamisch systeem kun je laten zien door het systeem te lineariseren rond een evenwicht naar de vorm van $\dot{x} = Ax + bu$, stabiliteit rond dat evenwicht aan te tonen en vervolgens een k te vinden zodat de systeemerror $y = cd + du$ een lineaire combinatie wordt van $k\dot{x}$. Dus $k\dot{x} = y$.

Een voorbeeld van een biochemisch proces dat robuuste perfecte adaptatie laat zien is chemotaxis van de E. coli bacterie. Een bacterie is door chemotaxis in staat om steeds de juiste richting op te bewegen. De juiste richting is bijvoorbeeld naar een hogere concentratie voedsel toe. Het is belangrijk dat een bacterie zijn gevoeligheid behoudt voor zijn omgeving. De dynamica voor het bewegen moet dus elke keer teruggaan naar een evenwicht, ongeacht wat zijn omgeving doet. In deze scriptie hebben we integral feedback aangetoond in het dynamisch systeem voor bewegen. Dit hebben we gedaan aan de hand van het artikel van Barkai en Leibler en het artikel van Yi.

Uit het artikel van Yi hebben we gehaald hoe integral feedback controle in het chemotaxis mechanisme verweven zit. De feedback controle zit hem in:

$$\begin{aligned} k\dot{x} &= \left(\frac{dE_0^u}{dt} + \frac{d\{E_0^u R\}}{dt} \right) + \left(\frac{dE_0^o}{dt} + \frac{d\{E_0^o R\}}{dt} \right) - \epsilon \left[\left(\frac{dE_2^u}{dt} + \frac{d\{E_2^u B\}}{dt} \right) + \left(\frac{dE_2^o}{dt} + \frac{d\{E_2^o B\}}{dt} \right) \right] \\ &= -k_r \left(\{E_0^u R\} + \{E_0^o R\} + \{E_1^u R\} + \{E_1^o R\} \right) + B \frac{k_b}{K_b} (\bar{E}_1^u + \bar{E}_1^o + \bar{E}_2^u + \bar{E}_2^o) = y \end{aligned}$$

Variabale y is de systeemerror en x de controleparameter. Er wordt in dit systeem dus gecorrigeerd met het verschil tussen de concentraties receptorcomplex gebon-

den aan CheR en gebonden aan CheB. Wij hebben integral feedback afgeleid door eerst te lineariseren, stabiliteit van het systeem aan te tonen en vervolgens een k gevonden, waarvoor geldt $k\dot{x} = kAx = cx = y$. In steady state geldt: $\dot{x} = 0$ en daarom moet y ook naar 0 gaan. Deze k is niet uniek, k moet van de vorm $[k_1 \ k_1 \ k_1 \ k_1 \ k_5 \ k_5 \ k_5 \ k_5 \ k_5 \ k_5 \ k_{11} \ k_{11} \ k_{11} \ k_{11}]$ zijn. Ook y is niet uniek. In het artikel van Yi hebben zij een y gekozen, namelijk het verschil tussen de concentraties receptorcomplexen die gebonden zijn aan CheR en CheB. Maar als deze y een lineaire combinatie is van $k\dot{x}$ met k die voldoet aan bovenstaande condities, dan werkt de integral feedback ook.

Bibliografie

- [1] N. Barkai and S. Leibler, *Robustness in simple biochemical networks*, Nature, Vol 387, 26 june 1997.
- [2] Tau-Mu Yi, Yun Huang, Melvin I. Simon, and John Doyle, *Robust perfect adaptation in bacterial chemotaxis through integral feedback control*, PNAS, Vol. 97, no. **9**, 4649 - 4653, 25 April 2000.
- [3] <http://ctms.engin.umich.edu>
- [4] Zoltan Szallasi, Jörg Stelling and Vipul Periwal, *System modelling in cellular biology*, A Bradford Book, Cambridge, Massachusetts, London, England, 2006.
- [5] Horn and Johnson, *Matrix analysis*, Cambridge University Press, 1985
- [6] <https://www.bio.cmu.edu>
- [7] Lin and Segel, *Mathematics applied to deterministic problems in the natural sciences*, SIAM, Philadelphia, 1988.