

Enzyme als Regler

Peter Bützer

„Erstaunlicherweise können viele Leute sich nicht vorstellen, dass Phantasie in der Naturwissenschaft eine Rolle spielt. Es handelt sich um eine sehr interessante Spielart von Phantasie, die ganz anders ist als die eines Künstlers. Die grosse Schwierigkeit besteht darin, dass man versuchen muss, sich etwas vorzustellen, das man nie gesehen hat, das jedoch in allen Einzelheiten zu dem passt, was man bereits gesehen hat, und das sich von allem unterscheidet, was bisher gedacht worden ist; darüber hinaus muss es präzise formuliert und nicht nur eine verschwommene Theorie sein¹.“

Richard Phillips Feynman (1918 - 1988), amerikanischer Physiker

Inhalt

1	Geschichte	1
2	Enzym-Systeme	3
3	Steuerung durch Enzyme	4
4	Alkoholproduktion von Hefe als Beispiel	5
4.1	Problemstellung: Alkoholgehalt im Wein	5
4.2	Logistisches Wachstum als Modell (Typ 9)	6
14.	Dokumentation (Gleichungen, Parameter)	6
24.	Vergleich von Messungen und Simulation	7
4.3	Modell mit „Selbstvergiftung“	7
14.	Dokumentation (Gleichungen, Parameter)	8
24.	Vergleich des Modells der Selbstvergiftung mit Messungen	10
4.4	Endprodukthemmung (Feedback-Hemmung)	10
14.	Modell einer Stoffwechselkette (Typ 3)	12
24.	Dokumentation (Gleichungen, Parameter)	13
34.	Vergleich von Messungen und Simulation	14
5	Glossar	16
6	Literatur	21

1 Geschichte

Schon Andreas Libavius (1555-1616) hat bereits 1597 in seinem Buch „Alchymia“ die enzymatische Katalyse als Fermentation verwendet². Die Bezeichnung Ferment ist seit dem 17. Jahrhundert in Gebrauch zur qualitativen Beschreibung der Gärung von Stärkeprodukten, aber auch der Verdauung und der Fäulnis.

Eines der ersten Enzyme, das entdeckt wurde - obgleich seine wahre Natur damals kaum erahnt werden konnte - war das Pepsin, ein proteinabbauendes Enzym des Magensaftes. Der italienische Physiologe Lazzaro Spallanzani (1729-1799) fütterte Falken mit Fleischstückchen, die in feinsten Drahtgehäusen eingeschlossen waren. Als die Vögel später wie gewohnt die unverdauten Reste (das „Gewölle“) erbrachen, fand man, dass die Drahtbüchsen leer waren. Dies zeigte, dass der Magensaft der Vögel etwas enthalten musste, das Fleisch verdauen konnte.



Abbildung 1: Ein Wanderfalke und Fermente?

Diese Experimente wurden schon 1783 ausgeführt. Dennoch dauerte es noch lange, bis Enzyme systematisch untersucht wurden.

Die erste kontrollierte katalytische Reaktion ist 1811 in St. Peterburg vom Russen Gottlieb Sigismund Constantin Kirchoff (1764–1833) gefunden worden³. Er untersuchte das Verhalten von Stärke in kochendem Wasser. Nachdem er nur einig Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt hatte, stellte er fest, dass sich die Stärke rasch auflöste. Nachdem er feststellte, dass die Schwefelsäure nach der Reaktion nicht aufgebraucht worden war, kam er zum Schluss, dass diese Substanz half Stärke in Zucker umzuwandeln.

1833 begannen die chemischen Untersuchungen der [Enzyme](#), als der französische Chemiker Anselme Payen (1795 - 1871) Amylase (damals noch Diastase genannt) das erste Enzym überhaupt entdeckte. Die Enzyme spielen eine zentrale Rolle im Stoffwechsel aller lebenden Organismen. Der Grossteil der chemischen Reaktionen, von der Energieumwandlung bis zur Übertragung der Erbinformation, wird von Enzymen katalysiert und gesteuert.

1858 konnte der Louis Pasteur (1822-1895) beim Studium des Gärungsprozesses zeigen, dass Zuckerlösungen vollkommen stabil sind, sofern sie steril und unter Luftabschluss bleiben. Gelangt aber Luft an die Lösungen, so fallen Hefezellen aus der Luft hinein und der Gärungsprozess setzt unmittelbar ein. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass die Säuerung von Wein und Milch von der Tätigkeit anderer Mikroorganismen abhängt, die Pasteur seinerzeit „Fermente“ nannte. Er glaubte, dass an der Fermentation, der Säuerung und an verwandten Prozessen spezielle Mikroorganismen beteiligt und diese Vorgänge mit ihrem Leben untrennbar verknüpft sind.

1897, bereitete der deutsche Chemiker Eduard Buchner (1860 - 1917), einen Saft, in dem er lebende Hefezellen mit Sand und Kieselgur (einer silikathaltigen Erde) zerrieb und das Produkt in einer hydraulischen Presse auspresste. Der resultierende Hefesaft sollte medizinischen Zwecken dienen, aber er wurde sehr schnell schlecht und das Problem der Konservierung musste gelöst werden. Unter anderem versuchte es Buchner mit der Kochbuchchemie, indem er grosse Mengen Rohrzucker hinzufügte. Ohne es zu wissen, legte er auf diese Weise das Fundament für unsere gesamte heutige Kenntnis über die Enzyme, denn obgleich sein *Hefesaft keine intakten Hefezellen mehr enthielt*, brachte er den Zucker zur lebhaften Gärung. Hier wurde zum ersten Mal ein „Ferment“ künstlich von den Zellen, die es hervorgebracht hatten, getrennt.

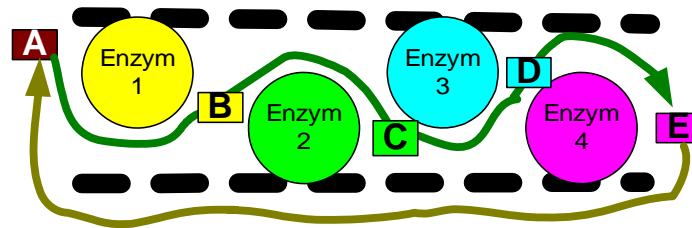
Enzyme sind als Biokatalysatoren bekannt, welche Reaktionen beschleunigen. Weit weniger bekannt ist ihre mindestens ebenso wichtige Aufgabe als Regler bei metabolischen Prozessen. Diese Eigenschaft kann jedoch nur erkannt werden, wenn man die enzymatischen Reaktionen [system](#)dynamisch als Prozesse mit Substraten, [Inhibitoren](#) ([allosterisch](#), [kompetitiv](#)), [Aktivatoren](#), [Effektoren](#) und den Rückkopplungen betrachtet.



Abbildung 2: alpha-Amylase (Diastase)

Seit 1999 ist die SI-Einheit um die katalytische Aktivität zu messen das Katal (kat) in mol pro Sekunde (unter Standardbedingungen⁴).

2 Enzym-Systeme



Stoffwechselkette: $A \xrightarrow{E_1} B \xrightarrow{E_2} C \xrightarrow{E_3} D \xrightarrow{E_4} E$

Abbildung 3: Modell der Regelung durch Stoffwechselprodukt in einer Enzymkette (A, B, C, D: Substrate, B, C, D, E: Produkte, Rückkopplung von E auf Enzym 1)

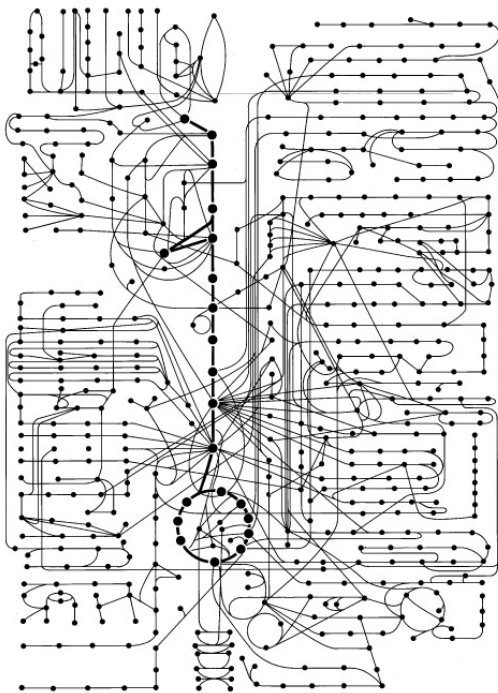


Abbildung 4: Stark vereinfachte Darstellung der biochemischen Pfade im Metabolismus des Menschen

Wichtig: Substrat und Enzym sind in einem dynamischen Gleichgewicht.

Aus dem Ausgangsstoff A (Substrat) wird über drei Zwischenprodukte B, C und D das Endprodukt E synthetisiert. Man nennt das eine sogenannte **Stoffwechselkette**, die hier von vier Enzymen E_1 , E_2 , E_3 und E_4 katalysiert wird. Da mehrere Enzyme und mehrere Zwischenschritte für die Synthese von E notwendig sind (hier vier), unterscheidet sich das Endprodukt E in seiner Struktur erheblich vom Ausgangsstoff A. Wenn genügend Endprodukt E hergestellt ist, sollte die Zelle dessen Herstellung einstellen. Eine zu hohe Konzentration des Endproduktes E für die Zelle schädlich sein, und zudem verbraucht die Synthese Energie und Rohstoffe, die man an anderer Stelle sinnvoller nutzen könnte.

Wie lässt sich eine Stoffwechselkette regeln?

Ganz einfach könnte das letzte Enzym E_4 gehemmt werden, dann würde kein Endprodukt mehr gebildet (end of the pipe Regelung). Der

Nachteil dieses Verfahrens wäre, dass weiterhin A abgebaut wird und die Zwischenprodukte B, C und D entstehen. Da D nicht mehr weiterverarbeitet wird, käme es in kurzer Zeit zu einer Anhäufung von D mit möglicherweise negativen Folgen für die Zelle. Zudem würde weiterhin der Ausgangsstoff (A) und Energie verbraucht. Die günstigste Stelle, an der die Stoffwechselkette beeinflusst werden kann, ist das erste Enzym der Kette, E_1 . Wenn E_1 gehemmt wird, wird A nicht mehr umgesetzt, und damit werden die Zwischenprodukte B, C, D so wie das Endprodukt E nicht mehr gebildet. Die Reaktionskette ist unterbrochen, es werden keine Edukte und keine Energie mehr umgesetzt, und die Zwischenprodukte akkumulieren sich in der Zelle nicht. Nun muss aber nicht ganz blockiert werden, das erste Enzym E_1 kann einfach entsprechend dem Bedarf mehr oder weniger gebremst werden.

3 Steuerung durch Enzyme

Wie kann das erste Enzym gehemmt werden? So zum Beispiel: Die Hemmung soll dann eintreten, wenn die Endproduktkonzentration E einen bestimmten Wert erreicht hat. Warum wird aber E₁ nicht auch durch eines der Zwischenprodukte B, C, oder D gehemmt? Möglich wäre das schon, aber die **Konzentration der Zwischenprodukte B, C und D im Zellplasma ist sehr gering**. Sobald das Enzym E₁ wenig B synthetisiert hat, wird das Zwischenprodukt vom nächsten Enzym E₂ sofort zu C umgesetzt. Es kommt somit nicht zu einer Akkumulation von B. Das gleiche trifft für das Zwischenprodukt C zu. Sobald die Konzentration von C genügend gross ist, werden die Moleküle C durch das Enzym E₃ zu D umgebaut. Und weiter, wenn die Konzentration von D einen bestimmten Wert erreicht hat, steigt sie auch nicht mehr weiter an, denn jetzt wandelt das letzte Enzym der Stoffwechselkette D zum Endprodukt E um. Erst das Endprodukt E wird nicht weiterverarbeitet (sonst wäre es ja kein Endprodukt). E kann sich daher in der Zelle anhäufen. Also ist es sinnvoll, dass das Schlüsselenzym E₁ vom Endprodukt mit einer **negativen Rückkopplung** gehemmt wird!

Wie kann das Enzym E₁ durch das Endprodukt E gehemmt werden? Wenn das Endprodukt E ähnlich aufgebaut ist wie der Ausgangsstoff A, dann könnte eine sogenannte **kompetitive Hemmung** stattfinden: Das Endprodukt E setzt sich in das aktive Zentrum des Enzyms E₁, kann aber nicht weiter verarbeitet werden. Je höher die Endprodukt-Konzentration E, desto häufiger sind die E₁-Moleküle blockiert, und desto unwahrscheinlicher ist es, dass ein Molekül A umgesetzt werden kann. Dieser einleuchtende Mechanismus hat eine wichtige Voraussetzung: Der Hemmstoff E muss dem eigentlichen Substrat A sehr ähnlich sein. Bei der Stoffwechselkette mit den vier Enzymen dürfte dies allerdings sehr unwahrscheinlich zutreffen. Das Substrat A wird ja viermal umgebaut, durch die Enzyme E₁, E₂, E₃ und E₄. Das Endprodukt E wird dem Ausgangsstoff A molekular sehr wenig ähnlich sein, sondern dürfte eine wesentlich andere Struktur zeigen.

Eine kompetitive Hemmung durch einen substratähnlichen Stoff ist also als Mechanismus für die **Endprodukthemmung** wenig wahrscheinlich, weil das Endprodukt E eine von Substrat A sehr verschiedene Struktur hat. Das Endprodukt bindet sich nicht im aktiven Zentrum des Enzyms, um es zu blockieren, man spricht dabei von einer **allosterischen Inhibition**.

Enzyme können in unterschiedlichen **Konformationen** vorkommen. Nur in einem der möglichen Zustände passt das Substrat A in das aktive Zentrum und kann zum Produkt umgesetzt werden. Der andere **allosterische** Zustand des Enzyms hat ein **verformtes aktives Zentrum**, welches das Substrat nicht aufnehmen kann: dieser Zustand ist somit **inaktiv**. Eine hohe Konzentration von Endprodukt E führt dazu, dass das Enzym E₁ lange in der **inaktiven Konformation** verweilt, eine kleine Endproduktkonzentration führt zu einer kurzen inaktiven Zeit (Geschwindigkeit der **Gleichgewichtseinstellung**). Wenn die Endproduktkonzentration niedrig ist, liegt das Enzymmolekül hauptsächlich in der **aktiven Konformation** vor, damit kann viel Endprodukt synthetisiert werden.

Einfache Beispiele, die ohne grossen experimentellen Aufwand untersucht, und mit einer Simulation verglichen werden können, sind wenige bekannt.

4 Alkoholproduktion von Hefe als Beispiel

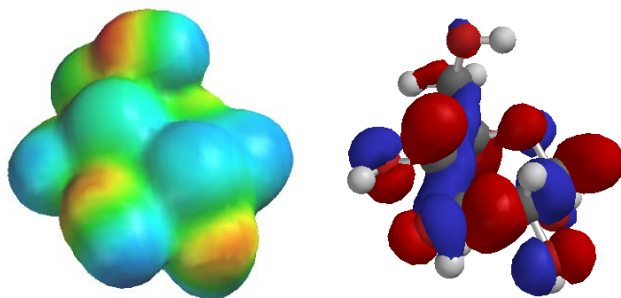
4.1 Problemstellung: Alkoholgehalt im Wein

Theoretisch werden bei der alkoholischen Gärung von Wein 100 g Zucker über 12 enzymatische Reaktionsschritte in 51,1 g Alkohol und 48,9 g Kohlendioxid abgebaut. Durch die Bildung von Biomasse und verschiedener Gärungsprodukte beträgt die Ethanolausbeute praktisch, je nach Zusammensetzung der Hefepopulation und Gärbedingungen, jedoch nur 45–48 g (88 – 94%). Bei der Weinherstellung können als Gärverfahren die durch eigene Mikroorganismen hervorgerufene Spontangärung oder aber die Reingärung durch Zugabe von Reinzuchthefen angewendet werden. Zunächst dominieren in der natürlichen Mikroflora des Mostes und der Obstmaischn die Apiculatus-Hefen oder "wilden Hefen", die das Substrat angären (Spontangärung), sich jedoch durch die Bildung von Ethanol und den Verbrauch von Sauerstoff nur kurzzeitig weiter vermehren können. Später überwiegen die Saccharomyces-Hefen (Weinhefen), die osmotolerant, kälte- und alkoholresistent als Reinzuchthefen verwendet werden.

Wie muss man sich den zeitlichen Verlauf dieser Gärung vorstellen?

Hefe ist ein Enzymsystem, das Glucose ($C_6H_{12}O_6$) in mehreren Schritten in Ethanol (CH_3CH_2OH) umwandelt⁵. Diese beiden Substanzen sind chemisch sehr unterschiedlich.

Glucose



Ethanol

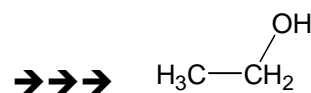
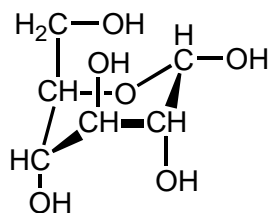
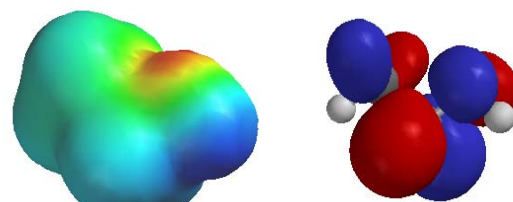
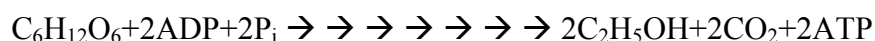


Abbildung 5: Edukt (Substrat) und Produkt der Gärung

Ethanol ist das Endprodukt, welches die Enzymkette als Inhibitor beeinflusst.



Ein Experiment zeigt, dass Ethanol einen Einfluss auf die Aktivität der Hefe hat.

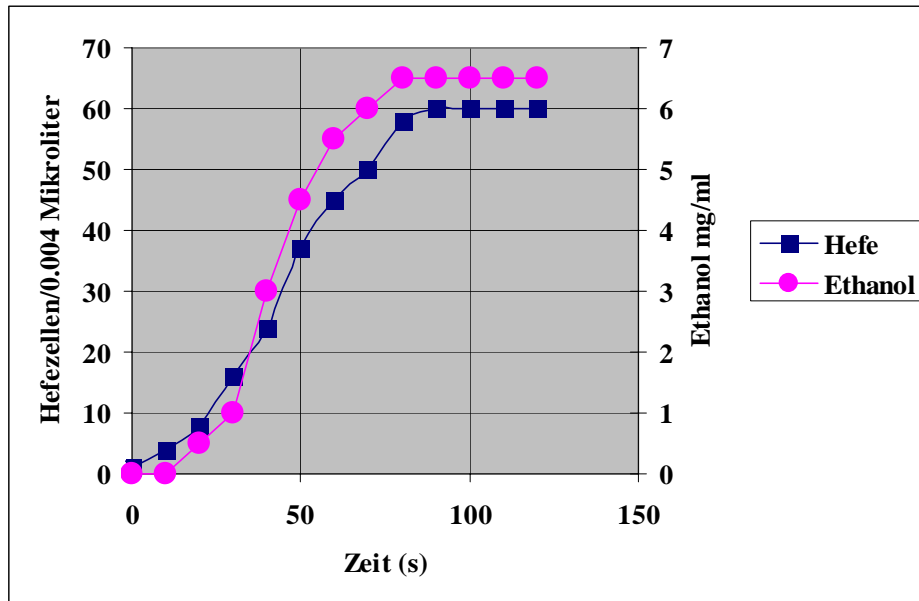


Abbildung 6: Hefewachstum und Ethanolproduktion⁶

Dass es sich um eine Hemmung handelt, zeigt sich darin, dass nach 80 Stunden eine hohe Hefezellen-Konzentration vorhanden ist, die Ethanolproduktion aber nicht weiter ansteigt, obwohl noch genügend Restzucker⁷ vorhanden wäre – ein Beispiel für logistisches Wachstum.

4.2 Logistisches Wachstum als Modell (Typ 9)⁸

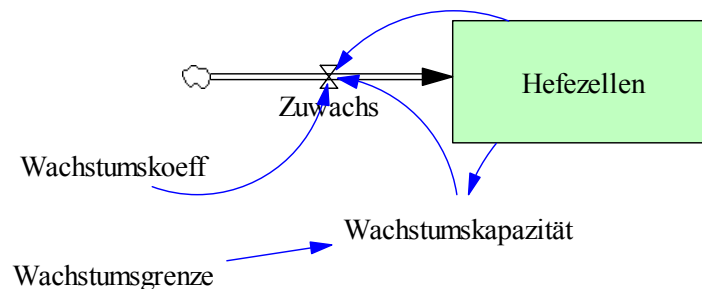


Abbildung 7: Simulationsdiagramm⁹ des logistischen Wachstums von Hefe

14. Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (01) FINAL TIME = 120
Units: Hour
The final time for the simulation.
- (02) Hefezellen= INTEG (Zuwachs,2)
Units: Anzahl [0,?]
- (03) INITIAL TIME = 0
Units: Hour
The initial time for the simulation.
- (04) SAVEPER = TIME STEP
Units: Hour [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (05) TIME STEP = 1
Units: Hour [0,?]
The time step for the simulation.

- (06) Wachstumsgrenze= 60
Units: Anzahl [0,1000,10]
- (07) Wachstumskapazität= Wachstumsgrenze-Hefezellen
Units: Anzahl [0,?]
- (08) Wachstumskoeff= 0.0012
Units: 1/Hour/Anzahl [0,0.01]
- (09) Zuwachs= Wachstumskoeff*Hefezellen*Wachstumskapazität
Units: Anzahl/Hour [0,?]

24. Vergleich von Messungen und Simulation

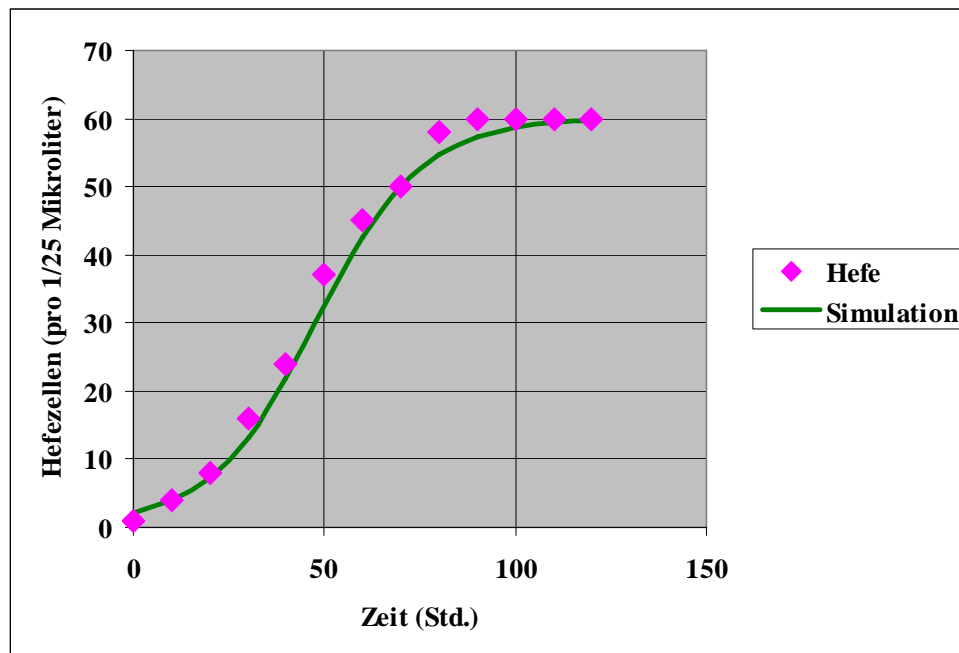


Abbildung 8: Hefewachstum als logistisches Wachstum (Wachstumsgrenze: 60, $k = 0.0012$)

Selbstverständlich spielt hier das Absterben der Hefezellen auch mit, kann jedoch mit diesen Messungen nicht erkannt werden, weil zwischen lebenden und toten Zellen nicht unterschieden wurde.

Betrachtet man die Messungen, dann liegt die Möglichkeit auf der Hand, auch den zeitlichen Verlauf der Ethanolmenge mit einem logistischen Wachstum zu beschreiben – das Modell würde mit den Messdaten recht gut übereinstimmen. Eine Erklärung, weshalb die Ethanolmenge eine logistische Zunahme zeigen soll, dürfte jedoch recht schwierig sein. Dieses Beispiel zeigt, dass ein zu den Messdaten passendes Modell nicht zwangsläufig auch eine gute Interpretation liefern muss.

Diese Experimente führen immer wieder zur Aussage, dass sich mit diesen Daten ableiten lasse, dass die Hefe durch das eigene Produkt, den Ethanol gehemmt werde – eine Selbstvergiftung. Das ist so nicht richtig. Wenn die Hefe durch eine andere Begrenzung (Edukte oder Platz) das Wachstum langsam einstellen und dann absterben würde, wäre für Ethanol dieselbe Kurve zu erwarten. Es muss daher nachgewiesen werden, dass Ethanol die Aktivität der Hefezellen lediglich hemmt.

4.3 Modell mit „Selbstvergiftung“

Man kann sich vorstellen, dass ein Enzym durch das eigene Produkt sich selbst „vergiftet“ und damit inaktiv wird. Wie diese Inaktivierung vor sich geht, ist für das Modell nicht

entscheidend – es kann sich um eine kompetitive oder eine allosterische Inhibition, ja sogar um eine Denaturierung oder einen Abbau handeln.

Beispiel: [Hefe](#) wird durch ihr Produkt Ethanol „vergiftet“. Je mehr Ethanol vorhanden ist, desto weniger Hefe steht für die Gärung zur Verfügung, bis schliesslich alle Hefe blockiert ist.

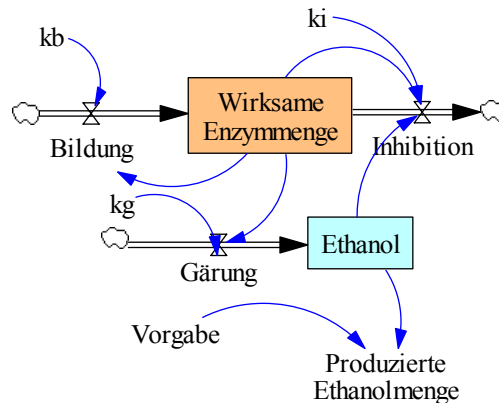


Abbildung 9: Flussdiagramm der Inhibition durch das Produkt

14. Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (01) $\text{Bildung} = kb \cdot \text{Wirksame Enzymmenge}$
Units: mmol/Minute
- (02) $\text{Ethanol} = \text{INTEG}(\text{Gärung}, 0)$
Units: mmol [0,?]
- (03) $\text{FINAL TIME} = 120$
Units: Minute
The final time for the simulation.
- (04) $\text{Gärung} = kg \cdot \text{Wirksame Enzymmenge}$
Units: mmol/Minute
- (05) $\text{Inhibition} = ki \cdot \text{Wirksame Enzymmenge} \cdot \text{Ethanol}$
Units: mmol/Minute [0,?]
- (06) $\text{INITIAL TIME} = 0$
Units: Minute
The initial time for the simulation.
- (07) $kb = 0.1$
Units: 1/Minute [0,1]
- (08) $kg = 0.005$
Units: 1/Minute [0,0.01]
- (09) $ki = 0.06$
Units: 1/Minute/mmol [0,?]
- (10) $\text{SAVEPER} = \text{TIME STEP}$
Units: Minute [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (11) $\text{TIME STEP} = 1$
Units: Minute [0,?]
The time step for the simulation.
- (12) $\text{Wirksame Enzymmenge} = \text{INTEG}(\text{+Bildung-Inhibition}, 10)$
Units: mmol [0,?]
- (01) $\text{Bildung} = kb \cdot \text{Wirksame Enzymmenge}$
Units: mg/Minute
- (02) $\text{Ethanol} = \text{INTEG}(\text{Gärung}, 0)$

- Units: mg [0,?]
 (03) FINAL TIME = 120
 Units: Minute
 The final time for the simulation.
- (04) Gärung=kg*Wirksame Enzymmenge
 Units: mg/Minute
- (05) Inhibition=ki*Wirksame Enzymmenge*Ethanol
 Units: mg/Minute [0,?]
- (06) INITIAL TIME = 0
 Units: Minute
 The initial time for the simulation.
- (07) kb= 0.1
 Units: 1/Minute [0,1]
- (08) kg= 0.0009
 Units: 1/Minute [0,0.001]
- (09) ki= 0.032
 Units: 1/Minute/mg [0,?]
- (10) SAVEPER = 10
 Units: Minute [0,?]
 The frequency with which output is stored.
- (11) TIME STEP = 1
 Units: Minute [0,?]
 The time step for the simulation.
- (12) Wirksame Enzymmenge= INTEG (+Bildung-Inhibition, 10)
 Units: mg [0,?]

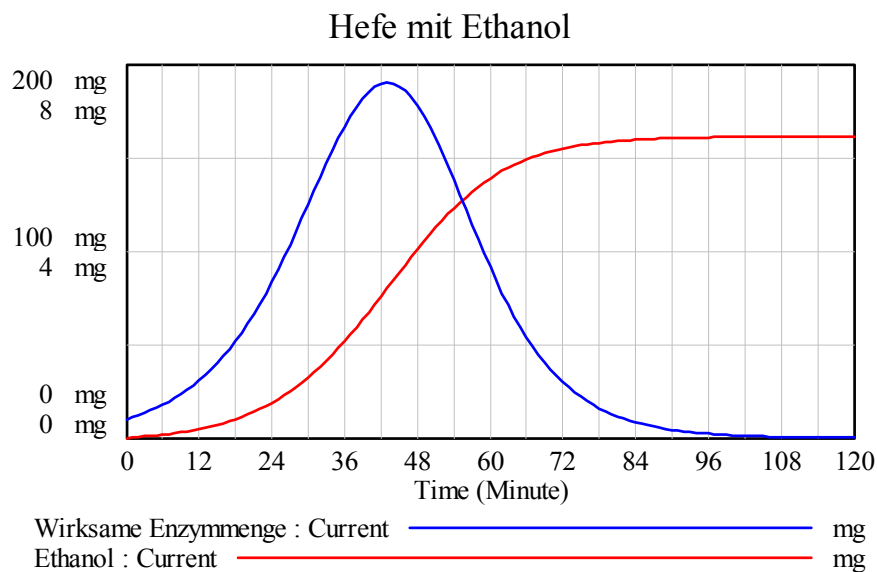


Abbildung 10: Untere Kurve (rot): Wirksame Enzymkonzentration, Obere Kurve (blau): Substratkonzentration=Inhibitorkonzentration.

Die „Selbstvergiftung“ führt zu einer stabilen End-Konzentration, wie sie z.B. bei der Vergärung von Traubenmost zu Wein gefunden wird.

24. Vergleich des Modells der Selbstvergiftung mit Messungen

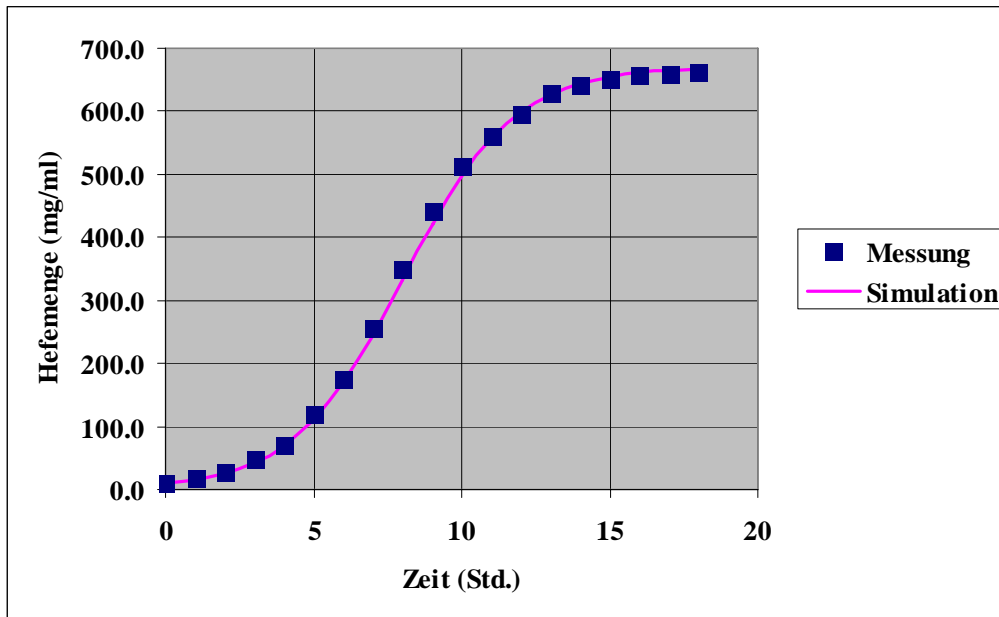


Abbildung 11: Vergleich von Messung und Simulation der Selbstvergiftung

Folgerung

Um ein und dasselbe Phänomen zu beschreiben sind oft mehrere Modelle anwendbar, die sich bei der Interpretation unterscheiden.

Nur Experimente können entscheiden, welches Modell zutreffend ist.

4.4 Endprodukthemmung (Feedback-Hemmung)

Die Endprodukthemmung, als Verallgemeinerung der „Selbstvergiftung“ von Hefe durch den Ethanol, lässt sich experimentell zeigen.

Experiment:

Variante 1: 5g Trockenhefe + 10g Glucose + 200ml H₂O + 20ml H₂O (bei 40°C in 250ml Erlenmeyer auf Magnetrührer)

Variante 2: 5g Trockenhefe + 10g Glucose + 200ml H₂O + 20ml Ethanol 95%ig (bei 40°C in 250ml Erlenmeyer auf Magnetrührer)

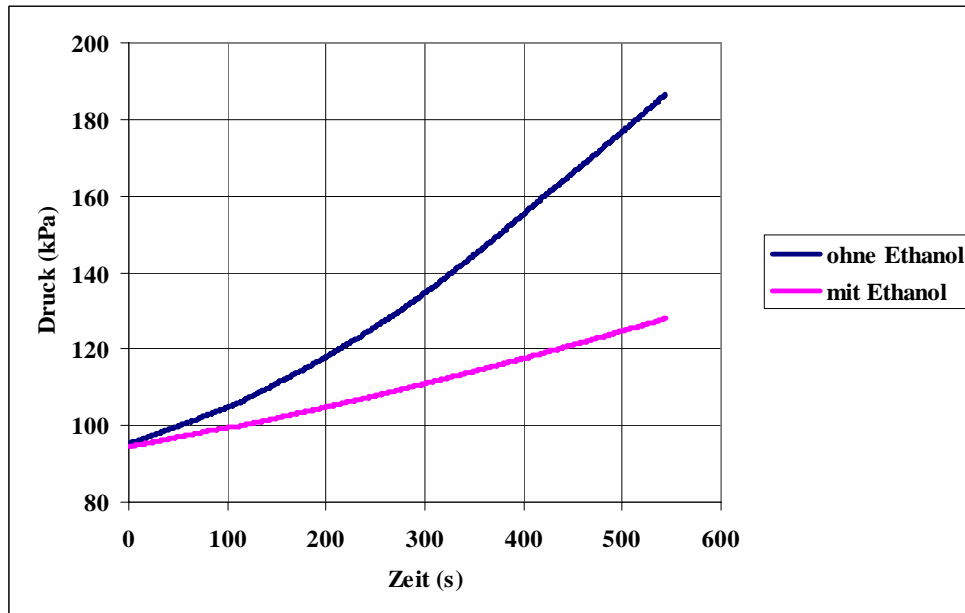


Abbildung 12: Endproduktthemmung der Hefe durch Ethanol

Dieses Experiment macht deutlich, dass die Aktivität in Gegenwart von 10% Ethanol deutlich gehemmt wird.

Neben dem aktiven Zentrum hat ein sogenanntes **allosterisches Enzym** ein zweites reaktives Zentrum, das allosterische Zentrum. Dieses kann von einem **Effektor** besetzt werden (Schlüssel-Schloss-Prinzip). Bei der **Endproduktthemmung** übernimmt ein Endproduktmolekül E die Rolle des Effektors, genauer, die Rolle eines Inhibitors (Hemmstoffs).

Mit Substrat: $A \rightleftharpoons E_1 \rightarrow B$;

Mit Inhibitor: $E \rightleftharpoons E_1 \rightleftharpoons B$ (E ist hier Inhibitor)

Wichtig: Inhibitor und Enzym sind ebenfalls in einem dynamischen Gleichgewicht.

Befindet sich ein Inhibitor (hier E) im allosterischen Zentrum, so liegt das Enzym in einer inaktiven Konformation vor – das nennt man allosterische Hemmung. Erst wenn der Inhibitor E das allosterische Zentrum wieder verlässt, kann das Enzym in die aktive Konformation "zurückklappen" und wieder Substrat A umsetzen (allosterisches Enzym).

Da es sich um ein Gleichgewicht handelt gilt:

Je höher die Konzentration des Endproduktes E ist, desto grösser ist auch der Anteil der inaktiven Enzymmoleküle, und desto niedriger wird die Enzymaktivität von E_1 , eine negative Rückkopplung.

Wenn die Endproduktkonzentration wieder sinkt (z.B. weil das Endprodukt E von einer anderen Stoffwechselkette umgesetzt wird), so erhöht sich der Anteil der aktiven Enzymmoleküle, und es wird wieder Endprodukt E hergestellt. Das erneuert so lange, bis wieder eine hohe Konzentration erreicht ist.

14. Modell einer Stoffwechselkette (Typ 3)¹⁰

Mit einer Simulation kann gezeigt werden, wie diese Regelung der Endprodukthemmung als dynamischer Prozess abläuft.

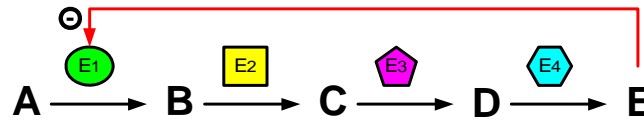


Abbildung 13: Endprodukthemmung, Wirkungsdiagramm

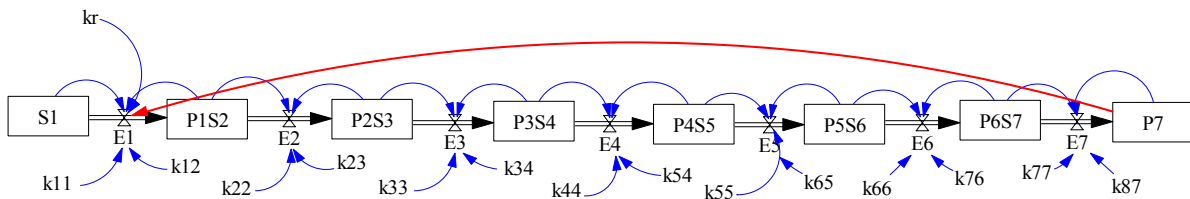


Abbildung 14: Endprodukthemmung, Simulationsdiagramm

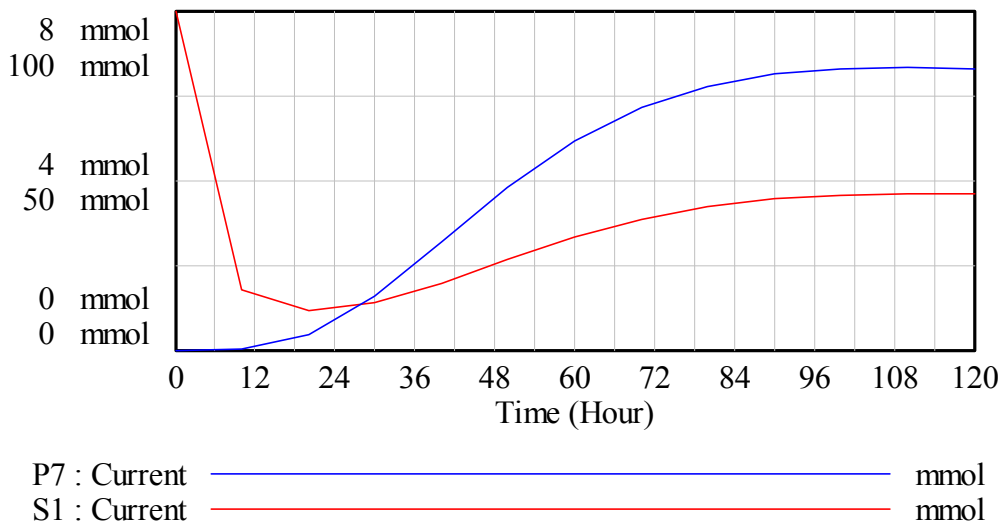


Abbildung 15: Zeitdiagramm: Endprodukthemmung, Zeitdiagramm und Parameter

Charakteristisch für diese Enzymketten ist der verzögerte Start der Reaktion, der bei der Gärung mit Hefe sehr gut beobachtet werden kann.

Bei dieser Simulation kann die gemessene Verzögerung erst mit minimal 7 „Enzymen“ erreicht werden (in der Realität sind es 12 Reaktionsschritte).

24. Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (01) $E1 = IF \text{ THEN ELSE}(S1 \leq 0.1, 0, k11 * S1 - kr * P7) - IF \text{ THEN ELSE}(P1S2 \leq 0.1, 0, k12 * P1S2)$
 Units: mmol/Hour [0,?]
 Geschwindigkeit, mit der das Enzym 1 die Hin- und die Rückreaktion katalysiert
- (02) $E2 = k22 * P1S2 - k23 * P2S3$
 Units: mmol/Hour
 Geschwindigkeit, mit der das Enzym 2 die Hin- und die Rückreaktion katalysiert
- (03) $E3 = k33 * P2S3 - k34 * P3S4$
 Units: mmol/Hour
 Geschwindigkeit, mit der das Enzym 3 die Hin- und die Rückreaktion katalysiert
- (04) $E4 = k44 * P3S4 - k54 * P4S5$
 Units: mmol/Hour [0,?]
 Geschwindigkeit, mit der das Enzym 4 die Hin- und die Rückreaktion katalysiert
- (05) $E5 = k55 * P4S5 - k65 * P5S6$
 Units: mmol/Hour [0,?]
 Geschwindigkeit, mit der das Enzym 5 die Hin- und die Rückreaktion katalysiert
- (06) $E6 = k66 * P5S6 - k76 * P6S7$
 Units: mmol/Hour [0,?]
 Geschwindigkeit, mit der das Enzym 6 die Hin- und die Rückreaktion katalysiert
- (07) $E7 = k77 * P6S7 - k87 * P7$
 Units: mmol/Hour [0,?]
 Geschwindigkeit, mit der das Enzym 7 die Hin- und die Rückreaktion katalysiert
- (08) FINAL TIME = 130
 Units: Hour
 The final time for the simulation.
- (09) INITIAL TIME = 0
 Units: Hour
 The initial time for the simulation.
- (10) $k11 = 0.3$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (11) $k12 = 0.1$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (12) $k22 = 0.2$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (13) $k23 = 0.15$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (14) $k33 = 0.1$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (15) $k34 = 0.1$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (16) $k44 = 0.1$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (17) $k54 = 0.1$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (18) $k55 = 0.1$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (19) $k65 = 0.1$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (20) $k66 = 0.1$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (21) $k76 = 0.1$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (22) $k77 = 0.1$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (23) $k87 = 0.14$
 Units: 1/Hour [0,1]
- (24) $kr = 2$
 Units: 1/Hour [0,3]
- (25) $P1S2 = INTEG(E1 - E2, 1)$
 Units: mmol [0,?]

- (26) P2S3= INTEG (E2-E3, 1)
Units: mmol [0,200]
- (27) P3S4= INTEG (E3-E4, 0.001)
Units: mmol [0,200]
- (28) P4S5= INTEG (E4-E5, 0)
Units: mmol [0,200]
- (29) P5S6= INTEG (E5-E6, 0)
Units: mmol [0,?]
- (30) P6S7= INTEG (E6-E7, 0)
Units: mmol [0,?]
- (31) P7= INTEG (E7, 0)
Units: mmol [0,?]
- (32) S1= INTEG (-E1, 100)
Units: mmol [0,?]
- (33) SAVEPER = 1
Units: Hour [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (34) TIME STEP = 0.1
Units: Hour [0,?]
The time step for the simulation.

34. Vergleich von Messungen und Simulation

Vergleich der Simulation mit Messdaten des zeitlichen Verlaufs der Ethanolmenge bei Gärung mit Hefe

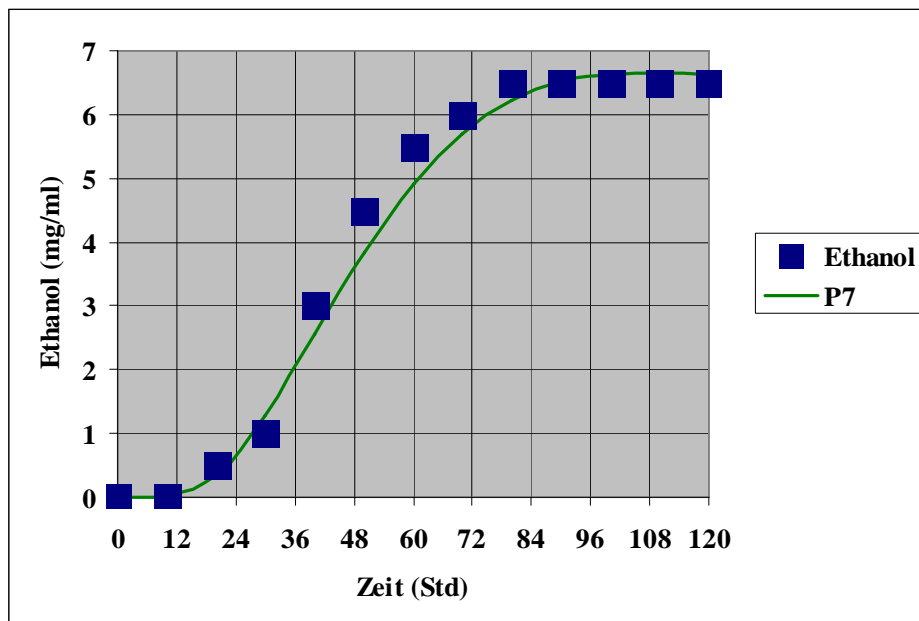


Abbildung 16: Vergleich von Messung¹¹ und Simulation der Endproduktthemmung

Die Regulation des Stoffwechsels durch Enzyme spielt eine mindestens ebenso wichtige Rolle wie ihre katalytische Aktivität.

Die Regulierbarkeit bestimmt z.B., welcher von zwei alternativen Stoffwechselwegen in einer gegebenen Situation eingeschlagen wird.

Die Reversibilität der Vorgänge garantiert, dass eine Anpassung zu jedem Zeitpunkt möglich ist und sich die Zelle auf Änderungen im Substrat- und Produktangebot mit kleinem Zeitverzug einstellen kann. Es ist leicht erkennbar, dass es sich hierbei um äusserst wirtschaftliche und effizient arbeitende Mechanismen handelt.

5 Glossar

Adaptation: Die physische oder psychische **vorübergehende oder dauernde Anpassung** eines Organismus, Organs, Gewebes, einer Zelle oder eines Regelsystems (z.B. Synapse) an veränderte Bedingungen. Bsp.: a) Abnahme der Empfindungsintensität bei fortdauernder Reizeinwirkung von gleichbleibender Stärke. Anzutreffen auf der Ebene der Sinnesrezeptoren (periphere Adaptation) oder auf nachgeschalteten Ebenen des Sinneskanals (zentrale Adaptation, auch Habituation). b) Anpassung der Sauerstofftransportkapazität des Blutes an den Aufenthalt in grossen Höhen durch Vermehrung der Erythrozyten.

Aktivator = Effektor, welcher das Enzym in der aktiven **Konformation** fixiert.

aktive Stelle: Ort im Enzym, in einer Vertiefung der Globulärstruktur liegend, an welcher der katalytische Vorgang geschieht.

allosterisch: an einem anderen Ort; Hemmung eines **Enzyms** an einer anderen Stelle als der aktiven Stelle.

Allosterische Hemmung: Ein substratähnlicher Stoff setzt sich in das allosterische Zentrum des Enzyms und verhindert damit, dass das aktive Zentrum „arbeiten“ kann. Nach kurzer Zeit ist das Enzym aber wieder frei und kann weiterarbeiten (**Gleichgewichtsreaktion**).

Allosterisches Enzym = Enzym mit einem aktiven und einem allosterischen Zentrum.

Chemotaxis: Durch chemische Reize ausgelöste gerichtete Bewegung von Zellen auf die Reizquelle hin oder das Fortbewegen von der Reizquelle weg (positive oder negative Chemotaxis) → **Regelung**.

Computersimulation: **Nachbildung eines realen Systems** mit seinen dynamischen Prozessen in einem mathematischen Modell **mit Hilfe des Computers**. Es können dabei Erkenntnisse zu den Wirkungsnetzen und dessen Wechselwirkungen im System gewonnen werden, die mit Experimenten an der Wirklichkeit überprüft werden müssen.

Dissoziation: **Aufhebung einer Verbindung**. a) Reversibler Zerfall einer chemischen Verbindung in Moleküle, Atome oder Ionen. b) Unterschiedlich stark ausgeprägte Empfindungsstörung verschiedener Sinnesqualitäten. c) Unterschiedlich stark ausgeprägte Normabweichung der Liquorbestandteile bei krankhaften Veränderungen des ZNS. d) Nicht beidseits koordinierte Augenabweichung im Sinne einer Bewegungsstörung bei krankhaften Prozessen des ZNS.

dynamisches Gleichgewicht: Gleichgewichtssituation bei dem zwei entgegengesetzte Vorgänge permanent ablaufen und dieselbe Geschwindigkeit zeigen, z. B. Hin- und Rückreaktion ($dc_{\text{hin}}/dt = dc_{\text{rück}}/dt$).

Effektor = kleines Molekül, welches sich in das allosterische Zentrum setzen kann.

Efficiency (Wirkungsgrad): Das Verhältnis von Ausgangsleistung zu Eingangsleistung wird normalerweise bei voller Belastung und nominalen Eingangsbedingungen gemessen. Bei Mehrfachausgängen kann der Wirkungsgrad von der Aufteilung der Ausgangsleistung auf die verschiedenen Ausgänge abhängen.

Endprodukthemmung (feedback inhibition) Feedback-Hemmung, ist die Regulation eines oder mehrerer Enzyme einer Enzymkette durch das Endprodukt der Synthesekette

Entropie: Thermodynamischer Ausdruck als „**Mass für die Unordnung**“ eines Systems. Jedem Übergang von einem Anfangs- in einen Folgezustand ist eine bestimmte Entropieänderung zugeordnet. Bsp.: Ist in einem System Wärme ungleich verteilt, kennzeichnet die Entropie die Tendenz zum Temperatenausgleich im System.

Enzymaktivität: Geschwindigkeit, mit der ein Enzym eine Menge Substrat katalysiert (Reaktionsgeschwindigkeit bezogen auf die Enzymkonzentration).

Enzyme sind **funktionelle Proteine**, die durch ihre dreidimensionale Struktur chemische Prozesse katalysieren (Biokatalysatoren). Die Modellvorstellung ist, dass Enzyme ihre Substrate in eine neue Raumstruktur zwingen oder Reaktanden so nahe zusammenführen, dass die Reaktion leichter ablaufen kann. Grundsätzlich ist die Reaktion für Assoziation und Dissoziation gleich beschleunigt. Meist wird jedoch ein Produkt abgezogen, so dass sich Reaktionsgleichgewichte verschieben (Le Châtelier). Enzyme bestehen in der Regel aus einem Protein-Anteil und einer weiteren Gruppe (Ionen, organische Moleküle), dem Coenzym.

Fühler: Der Fühler oder **Sensor**, in biologischen Systemen oft auch **Rezeptor** genannt, ist eine Mess- bzw. Registriervorrichtung, die den augenblicklichen Wert (**Istwert**) der zu regelnden Grösse misst. Der Fühler meldet das, was er fühlen kann, nicht das, was er im Sinne des Regelsystems fühlen soll.

Gleichgewichtsreaktionen: Chemische Reaktion bestehend aus Hin- und Rückreaktion; beide laufen gleichzeitig ab. Beim Erreichen der Gleichgewichtskonzentration sind beide Geschwindigkeiten gleich gross – aber beide Reaktionen sind permanent am Laufen → dynamisch.

Hefen (yeast) sind einzellige Mikroorganismen aus der Gruppe der Pilze und kommen überall in der Natur vor. Als Mikroorganismen enthalten Hefen Enzymsysteme. Zur Vermehrung benötigen sie Wärme, Wasser und Zucker. Bei der Zersetzung des Zuckers entstehen Alkohol und Kohlensäure.

Homöostase: Körperfunktionen werden durch **Regulation** innerhalb sehr enger Grenzen konstant gehalten und etwaige Veränderungen sofort wieder ausgeglichen. Bsp. Werden von aussen Stoffe zugeführt, die der Körper selbst herstellen kann, dann vermindert er die Produktion oder stellt sie ganz ein.

Inhibitor = **Effektor**, welcher das Enzym in der inaktiven **Konformation** fixiert.

Isotonie: Zustand gleicher oder konstanter Konzentrationen gelöster Teilchen bzw. Ausgleich des osmotischen Druckes von Lösungen in getrennten **Kompartimenten**. Bei Isotonie findet keine Nettoverschiebung von Flüssigkeit von einem Kompartiment zum anderen statt. Lösungen mit einer Osmolarität von ca. 300 mosmol/l sind isoton mit der Körperflüssigkeit.

Kompartimentierung: a) Funktionelle Abgrenzung von Reaktionsräumen in Zellen (meist als Teil einer Organelle), die **Enzyme/Rezeptoren** und Reaktionspartner für einen bestimmten biochemischen Prozess enthalten oder Substanzspeicher sind. b) Stoffabhängige Unterteilung

des Körpers in Volumenbereiche (Kompartimente), in denen Substanzen sich homogen verteilen und gleichen pharmakokinetischen Bedingungen unterliegen.

Kompetitive Hemmung: Ein substrat-/wirkstoffähnlicher Stoff setzt sich in das aktive Zentrum des [Enzyms/Rezeptors](#), kann aber nicht umgesetzt/aktiv werden. Dadurch wird das Enzym/Rezeptor für eine gewisse Zeit blockiert, und die Enzym-/Rezeptoraktivität sinkt. Nach kurzer Zeit ist das Enzym/Rezeptor aber wieder frei und kann weiterarbeiten ([Gleichgewichtsreaktion](#)).

kompetitive Inhibitor: **Hemmstoff** von Enzymen oder Rezeptoren, der eine ähnliche Struktur wie das Substrat/Wirkstoff besitzt und deshalb vom Enzym/Rezeptor damit verwechselt wird.

Komplexität eine Eigenschaft von [Systemen](#) oder Realitätsbereichen. Sie charakterisiert die **Vielfalt der Wechselwirkungen von Teilsystemen oder Systemelementen** und beschreibt das Verhalten von unterscheidbaren Zuständen des Systems. Sie kann quantifiziert werden mit Hilfe des Begriffs der Varietät. Je grösser die Komplexität desto höher ist Unbestimmtheit von Ereignissen. Komplexe Systeme sind unüberschaubar, vernetzt, undurchsichtig und oft wahrscheinlichkeitsabhängig.

Konformationen sind unterschiedliche räumliche Zustände eines Moleküls.

Konformere Moleküle haben unterschiedliche Oberflächen. Konformation: Räumliche Struktur der Proteine und Peptide.

Konvergenz: Prinzip einer Verschaltung, das die Bündelung des Datenflusses von mehreren vorgeschalteten Elementen auf ein nachgeschaltetes Element beschreibt.

Leistungsregelung: Regelungsprinzipien, nach denen ein System betrieben wird. Zum Beispiel: ab welcher Konzentration eines Hormons, Neurotransmitters oder eines Produkts einer Stoffwechselkette Energie bereitgestellt oder verbraucht wird.

Modell: **Vereinfachtes Abbild einer realen Situation**. Es muss durch hinreichende Ähnlichkeit mit diesem gekennzeichnet sein und wird für [Simulationen](#) verwendet.

Modellbildung: Diese erfolgt durch die vereinfachende **Nachbildung** der Struktur eines [Systems](#) (Original) durch ein analoges System (Modell). Dafür werden bestimmte Eigenschaften des Originals ausgewählt und im Modell abgebildet.

osmotischer Druck. Druckdifferenz zwischen zwei durch eine semipermeable Membran voneinander getrennten Kompartimenten. Er wird verursacht durch die unterschiedlichen Konzentrationen an gelösten Substanzen. Dabei ist die Membran für das Lösungsmittel, nicht aber für gelöste Substanzen durchlässig. Einheit des Drucks: Pascal (Pa)= Newton (N)/m².

Regelgrösse (Regelstrecke, Istwert): **Zustand oder Vorgang, der konstant gehalten werden soll**. Der Istwert stimmt nur selten mit dem Sollwert (Führungsgrösse) überein, in den meisten Fällen schwankt er um ihn. Die Frequenz der Schwingung hängt von der Reaktionsgeschwindigkeit des Systems ab ([Zeitverhalten](#)), die Amplitude (Bandbreite) von der Leistungskapazität des Regelsystems.

Regelung: Vorgang, bei dem die **Regelgrösse (Istwert)**, trotz Einwirkung von Störungen (**Störgrösse**), fortlaufend erfasst, mit der Führungsgrösse (**Sollwert**), verglichen, und abhängig von der Abweichung im Sinne einer Angleichung an die Führungsgrösse gesteuert wird.

Regelzeit: Zeitdifferenz zwischen Eingangs- und Ausgangssignal (resp. Konzentration). Sie bestimmt das **Zeitverhalten**.

Regler: Im Regler werden **Istwert** und **Sollwert** miteinander verglichen und abgeglichen. Geht der Istwert mit negativem Vorzeichen in den Abgleich ein, spricht man von **negativer Rückkopplung**. Eine **positive Rückkopplung**, wie sie z.B. bei einer Wachstumsfunktion zum tragen kommt, führt entweder zu Selbstverstärkereffekten oder zu einem Systemzusammenbruch.

Regulation. **Steuerung von Abläufen** in beliebigen Systemen. Die Regulation über **Regelkreise** dient biochemisch der Erhaltung der **Homöostase** oder der Anpassung und Koordination unterschiedlicher Abläufe. Bsp.: Der Blutdruck wird durch Regulation innerhalb bestimmter Grenzen an die jeweilige Belastungssituation des Organismus angepasst.

Regulator (Regelkreis), Regulation: **Teil eines Systems**, welcher das Ausgangssignal (Nervenreiz, Konzentration..) regelt. Sein **Zeitverhalten** ist für die Stabilität des Systems von entscheidender Bedeutung.

Reversibilität: Umkehrbarkeit, das Gegenteil ist Irreversibilität

Rezeptoren: Membranproteine, die spezifisch auf chemische Stoffe oder physikalische Reize reagieren (binden); dadurch werden intrazellulär Reaktionen ausgelöst

Rückkopplung oder auch **Feedback**, kennzeichnet eine **gegenseitige Beeinflussung** zwischen Elementen eines Systems. Man unterscheidet **positive** und **negative Rückkopplung**. Chemisch: Rückwirken eines Reaktionsprodukts auf den laufenden Prozess.

Rückkopplung, negative: Diese wirkt im System **stabilisierend**. Notwendige Bedingung dafür ist die Vorzeichenumkehr im **Regler** (negative feedback): Ein Element, das einen Anstieg der Eingangsgrösse mit einem Absinken der Ausgangsgrösse (**Istwert**) beantwortet oder umgekehrt (feedback inhibition).

Rückkopplung, positive: Diese wirkt **verstärkend** und **führt zu einem Ungleichgewicht** im System. Notwendige Bedingung dafür ist die fehlende Vorzeichenumkehr im Regler (positive feedback): Ein Element beantwortet einen Anstieg der Eingangsgrösse mit einem Anstieg der Ausgangsgrösse (**Istwert**) oder umgekehrt. Sie führt zu dysfunktionaler Instabilität.

Sensitivität, Empfindlichkeit: Die Empfindlichkeit eines Systems gegenüber **spezifischen Veränderungen**, z.B. Temperatur, Wirkstoffe, Licht etc.

Simulation: Durchspielen verschiedener Entwicklungsmöglichkeiten am **Computer**. Simulation hat zum Ziel, das Verhalten eines Systems mit Hilfe eines **Modells**, z. B. ein Wirkungsnetz zu untersuchen, um Wissen für optimale Strukturen und Prozesse zu entwickeln.

Sollwert (Zielwert): Einstellungswert des **Reglers** durch die Führungsgrösse

steady state: Gleichgewichtszustand.

Stellglied: Regelelement, das den Wert der Regelgrösse ändert; z. B. Hormondrüse

Stellgrösse: Grösse der Beeinflussung der Regelgrösse durch das Stellglied

Steuerung: Vorgang in einem System, bei dem sich eine oder mehrere Grössen als Eingangsgrössen, andere Grössen als Ausgangsgrössen systematisch beeinflussen.

Störgrösse: Auf ein System wirken Störgrössen ein, die ausgeregelt werden müssen. Die Störungen müssen korrigierbar sein. Übersteigen sie die Regelkapazität eines Systems, kommt es zu einer Regelkatastrophe, das System bricht zusammen.

Strategie: Im Verlauf der Evolution der Lebewesen haben sich zwei prinzipielle Strategien für die Population N entwickelt: die **r- und K-Strategie** (= r- und K-Selektion). Die **r-Strategie** ist (ohne Berücksichtigung von K) durch eine hohe Vermehrungsrate r gekennzeichnet. Sie tritt vor allem bei Arten in Erscheinung, die darauf spezialisiert sind, neue Lebensräume mit variablen Bedingungen zu besiedeln, oder bei solchen, deren Populationsgrössen starken Schwankungen unterworfen sind. Die **K-Strategie** hingegen beschreibt eine geregelte, dichteabhängige Vermehrung (unter Berücksichtigung der Kapazitätsgrenze des Lebensraums K). Sie kommt bei Arten in stabilen Lebensräumen vor, in denen eine hohe Vermehrungsrate r ohne Vorteil wäre, und gilt als evolutionär progressiver als die r-Strategie. In der Natur findet man meist alle denkbaren Übergänge zwischen beiden Extremen. Man kann daher sagen, dass sich eine Art vornehmlich der einen Strategie bedient, obwohl Anteile der anderen nicht zu übersehen sind. Manchmal bedingen äussere Umstände, z.B. unvorhergesehene Änderungen der Lebensbedingungen, einen Wechsel von einer Strategie zur anderen. $dN / dt = rN(K - N) / K$, N: Population, K: Kapazität

Synergie: Das einander positiv beeinflussende Zusammenwirken verschiedener Prozesse.

System (griech.: systema = "das Zusammengestellte") fasst Funktionselemente (Funktionseinheiten, Funktionsglieder) sowie deren Wechselwirkungen untereinander als Ganzes zusammen. Die funktionellen Beziehungen der Systemelemente bedingen die besonderen Eigenschaften und Leistungen eines Systems: die Systemeigenschaften. Jedes System beschreibt nur einen Ausschnitt aus der Realität, es hat also eine Systemgrenze zum Umfeld. Wichtig ist die Unterscheidung von Systemelementen auf gleicher Hierarchieebene von solchen auf unter- bzw. übergeordneten Ebenen. Systeme auf untergeordneter Ebene sind Teilsysteme (Subsysteme) eines höherrangigen Systems. In jedem System steckt das Ziel oder die Absicht die Funktion dieses Systems besser zu verstehen. Das zeitliche Verhalten, die Dynamik ist für viele Systeme eine zentrale Eigenschaft.

Systemgrenzen bestimmen was gehört dazu - was nicht? Systemgrenzen müssen festgelegt und gut begründet werden. Input und Output eines Systems (Austausch und Umwandlung von Materie, Energie und Information. Auf das System äussere Faktoren ein: Konzentration, Lösungsmittel, Temperatur, Strahlung,...)

Temperaturkoeffizient, Q10: Durchschnittliche relative Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit in Funktion der Änderung der Reaktionstemperatur um 10°C (oder 10 K) bei sonst konstanten Bedingungen.

Zeitverhalten: Faktor für die Beschreibung der Zeit in Übertragungssystemen. Ein Eingangssignal führt zeitlich verzögert zu einem Ausgangssignal. Übertragungssysteme können daher - sofern sie selbst komplex strukturiert sind - über ein „Gedächtnis“ verfügen, in dem Eingangssignale additiv oder multiplikativ verrechnet werden.

Zielzellen: Zellen, die für ein Hormon den passenden [Rezeptor](#) enthalten.

6 Literatur

- ¹ Feynman R.P., Was soll das alles?, Piper Verlag GmbH, München, 1999, S.35
- ² Libavius A., Die Alchemie des Andreas Libavius, Ein Lehrbuch aus dem Jahre 1597, Verlag Chemie, Weinheim, 1964, S. 103
- ³ Asimow Isaac, Kleine Geschichte der Chemie, Wilhelm Goldman Verlag, München, 1969, S.84
- ⁴ Standardbedingungen: Druck $p = 1 \text{ atm} = 101325 \text{ Pa} = 1,01325 \text{ bar}$, Temperatur $T = 298,15 \text{ K}$ bei 25 °C und dabei ist die Luftdichte $\rho = 1,184 \text{ kg/m}^3$. Weiterhin ist üblich $T = 293,15 \text{ K}$ bei 20 °C und dabei ist die Luftdichte $\rho = 1,204 \text{ kg/m}^3$.
- ⁵ Das Ausgangsprodukt Glucose wird zunächst zu Pyruvat (Brenztraubensäure) metabolisiert; (Stichworte: Glykolyse und 2-Keto-3-desoxy-6-phosphogluconat-Weg). Mittels Pyruvat-Decarboxylase wird Pyruvat zu Acetaldehyd decarboxyliert, der dann durch Alkohol-Dehydrogenase zu Ethanol reduziert wird.
- ⁶ Krebs, Ch.J.: Ecology; The experimental analysis of distribution and abundance, New York 1972 (1.Auflage) und 1984 (3.Auflage), S.217
- ⁷ Bei idealen Gärbedingungen (warme Vergärung) kann ein Wein bis auf einen Restzucker-Gehalt von 0,7 g/l runtergären, gilt aber bereits unter 4 g/l als „völlig durchgegoren“ (sehr trocken).
- ⁸ Bützer P., Roth M., Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, verlag pestalozzianum, Zürich 2006, 94ff
- ⁹ Simulations-Software: Vensim[®] PLE, Ventana Systems, Inc., <http://www.vensim.com/>
- ¹⁰ Bützer P., Roth M., Die Zeit im Griff, verlag pestalozzianum, Zürich 2006, 50ff
- ¹¹ Krebs, Ch.J.: Ecology; The experimental analysis of distribution and abundance, New York 1972 (1.Auflage) und 1984 (3.Auflage), S.217