

Системная биология - модели

М.Гельфанд
«Сравнительная геномика»

БиБи 4 курс

системная биология - модели

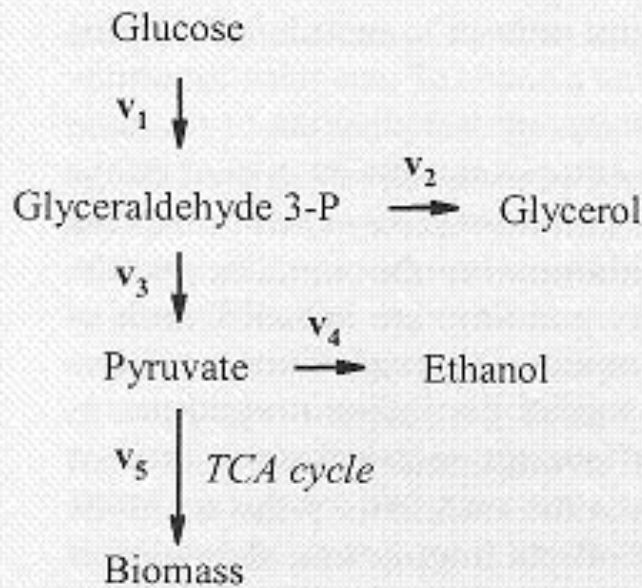
- ПОТОКОВЫЕ
 - линейное программирование
 - эксперименты
 - Виткуп
 - Палссон – необычные источники
 - Палссон – мутанты
- кинетические – метаболизм
- регуляторные

Потоковые модели – стационарное состояние

- Задаем список реакций (стехиометрические соотношения)
- Задаем балансы метаболитов (синтезируется столько же, сколько расходуется)
- Задаем другие ограничения (состав среды)
- Максимизируем производство биомассы (её состав задан) или чего-то еще (АТФ)
- Это сводится к задаче линейного программирования: выпуклый многогранник задан линейными ограничениями типа равенств (балансы) и неравенств (положительные потоки), надо максимизировать линейный функционал

Уравнения баланса

A



2 intracellular metabolites

$$\begin{aligned} \text{Glyceraldehyde 3-P:} & \quad v_1 - v_2 - v_3 = 0 \\ \text{Pyruvate:} & \quad v_3 - v_4 - v_5 = 0 \end{aligned}$$

$$S \times v = 0$$

$$\begin{bmatrix} 1 & -1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & -1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \\ v_5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

B

Measured fluxes: v_1, v_2, v_4

$$S \times v = S_m \times v_m + S_c \times v_c = 0$$

$$\begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_4 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 1 & -1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} v_3 \\ v_5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Solution

$$\begin{bmatrix} v_3 \\ v_5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & -1 & -1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_4 \end{bmatrix}$$

$$\begin{aligned} v_3 &= v_1 - v_2 \\ v_5 &= v_1 - v_2 - v_4 \end{aligned}$$

Пространство решений

1. Mathematically formalize constraints

$$S \bullet v = 0 \quad (1)$$

$$\alpha_i \leq v_i \leq \beta_i \quad (2)$$

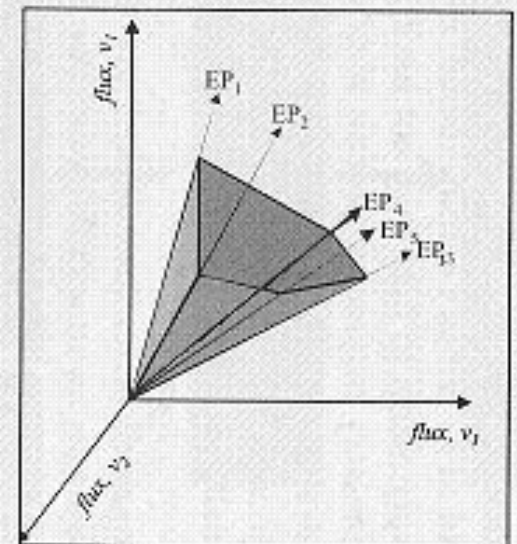
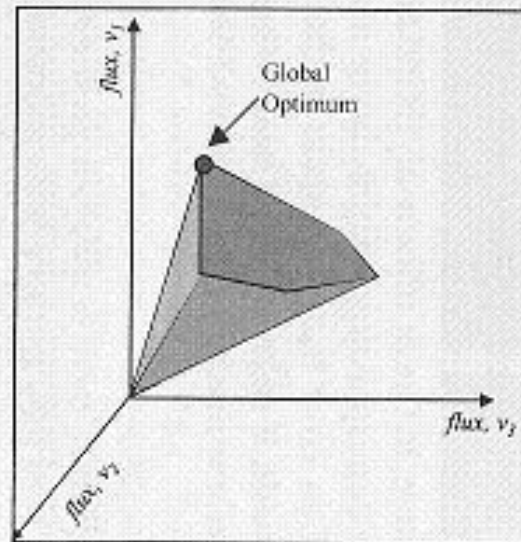
$$rxn = \text{if } A \text{ and } B \quad (3)$$

2. Apply analytical method

Flux balance analysis

Extreme pathway analysis

3. Interpret solution



Что получается (кишечная палочка)

- заведомо таким образом можно предсказать принципиальные ограничения на выход продукта – полезно для биотехнологии
- Удовлетворительно предсказываются потоки в стационарном состоянии
 - если лимитирует углерод
 - если лимитирует азот – хуже
- потоки при необычном источнике углерода предсказываются хуже
 - но хорошо после того, как на этом источнике жило много поколений – приспособление за счет регуляции?

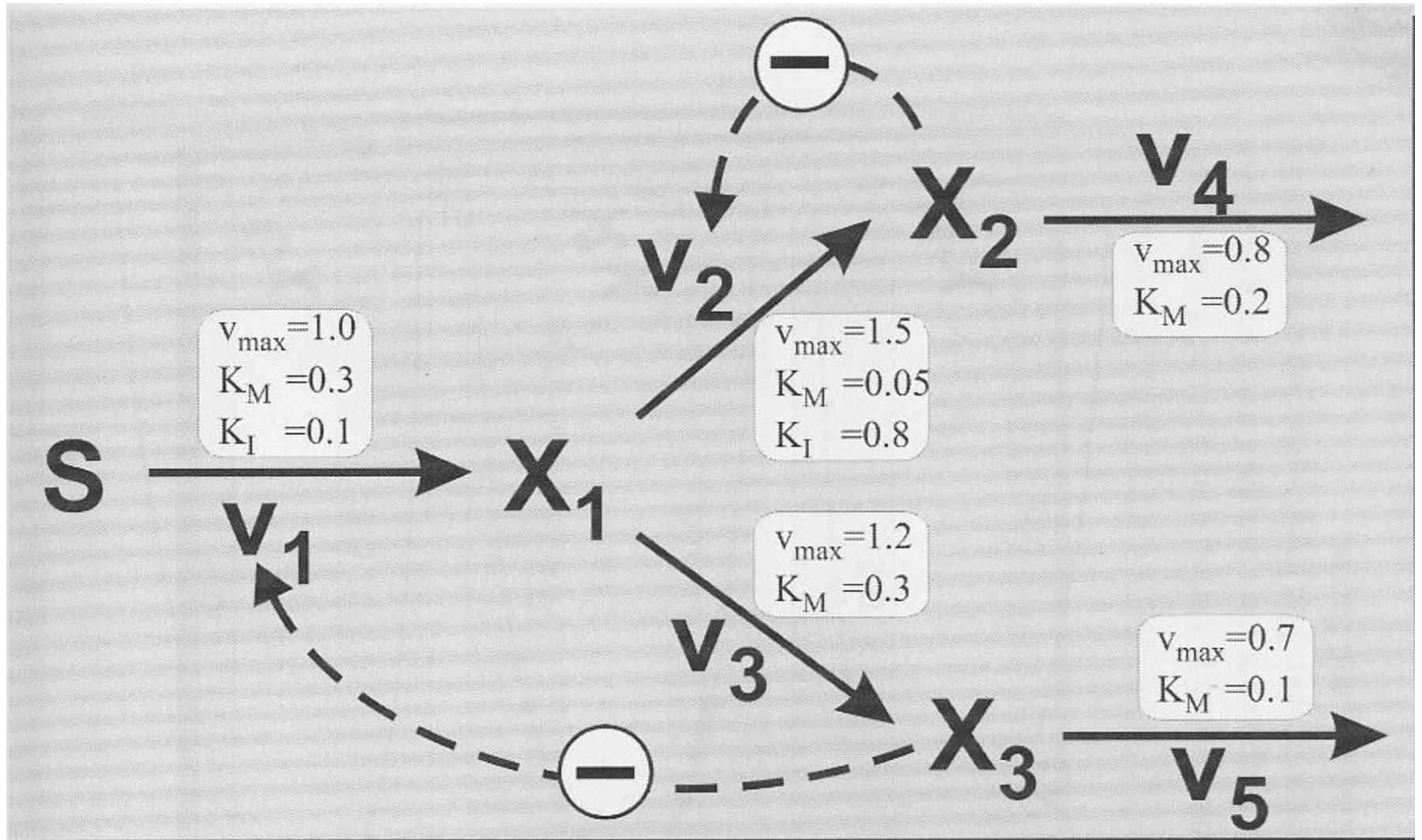
МУТАНТЫ

- фенотип предсказывается хорошо – но не надо было огород городить, достаточно рассмотреть топологию карты метаболических путей (если в результате мутации сильно удлинились пути до необходимых метаболитов, скажем, входящих в биомассу, то такой мутант не живет)
 - к тому же тут внутреннее противоречие – данные о реакциях принципиально неполны, пропущенная (отсутствующая в списке) реакция полностью эквивалентна мутации
 - и впрямь, находили новые реакции (в кишечной палочке)
- потоки предсказываются плохо, но:
 - надо смотреть не глобальный экстремум, а точку в многограннике, ближайшую к старому экстремуму – тогда все правильно
 - приличные предсказания, если прошло много поколений – приспособления за счет регуляции?

КИНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

- система дифференциальных уравнений, описывающих реакции их (изолированного) пути

пример (абстрактный)



система уравнений

$$v_1 = v_{\max,1} \cdot \frac{S}{S + K_{M,1}} \cdot \frac{K_{I,1}}{X_3 + K_{I,1}}$$

$$v_2 = v_{\max,2} \cdot \frac{X_1}{X_1 + K_{M,2}} \cdot \frac{K_{I,2}}{X_2 + K_{I,2}}$$

$$\dot{X}_1 = v_1 - v_2 - v_3$$

$$\dot{X}_2 = v_2 - v_4$$

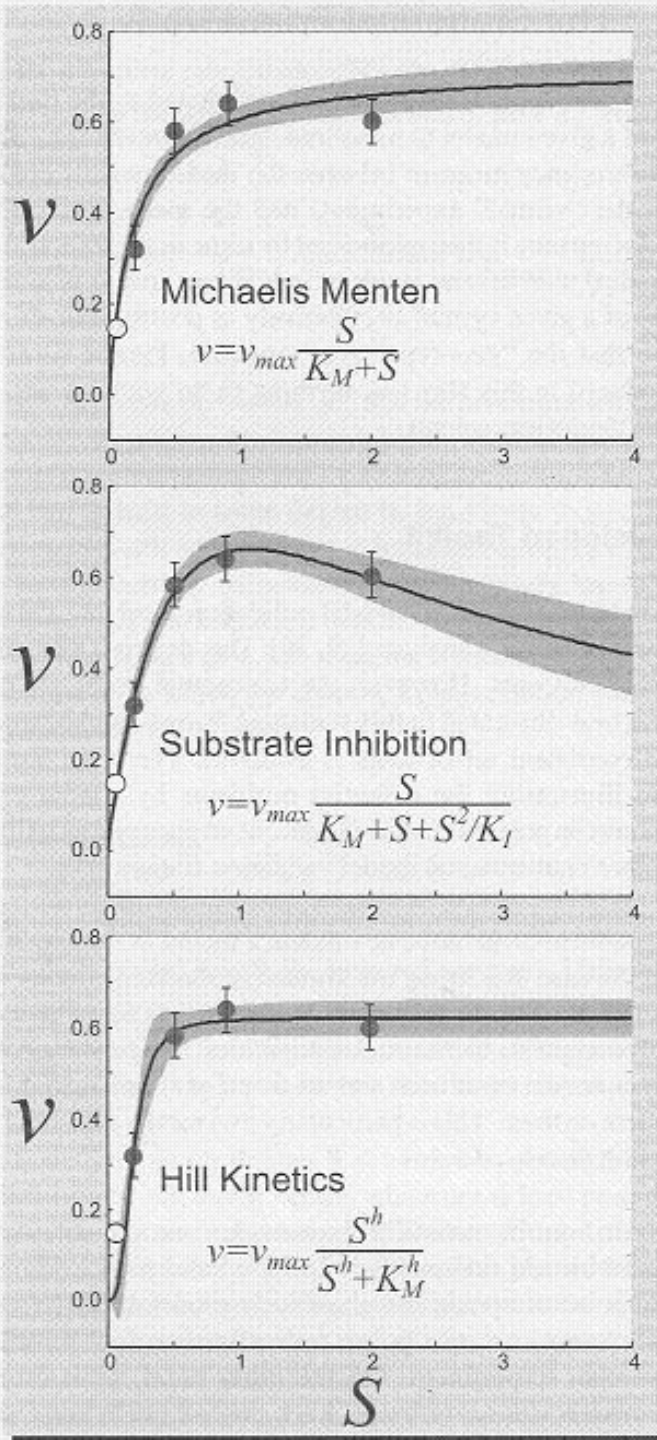
$$\dot{X}_3 = v_3 - v_5$$

$$v_3 = v_{\max,3} \cdot \frac{X_1}{X_1 + K_{M,3}}$$

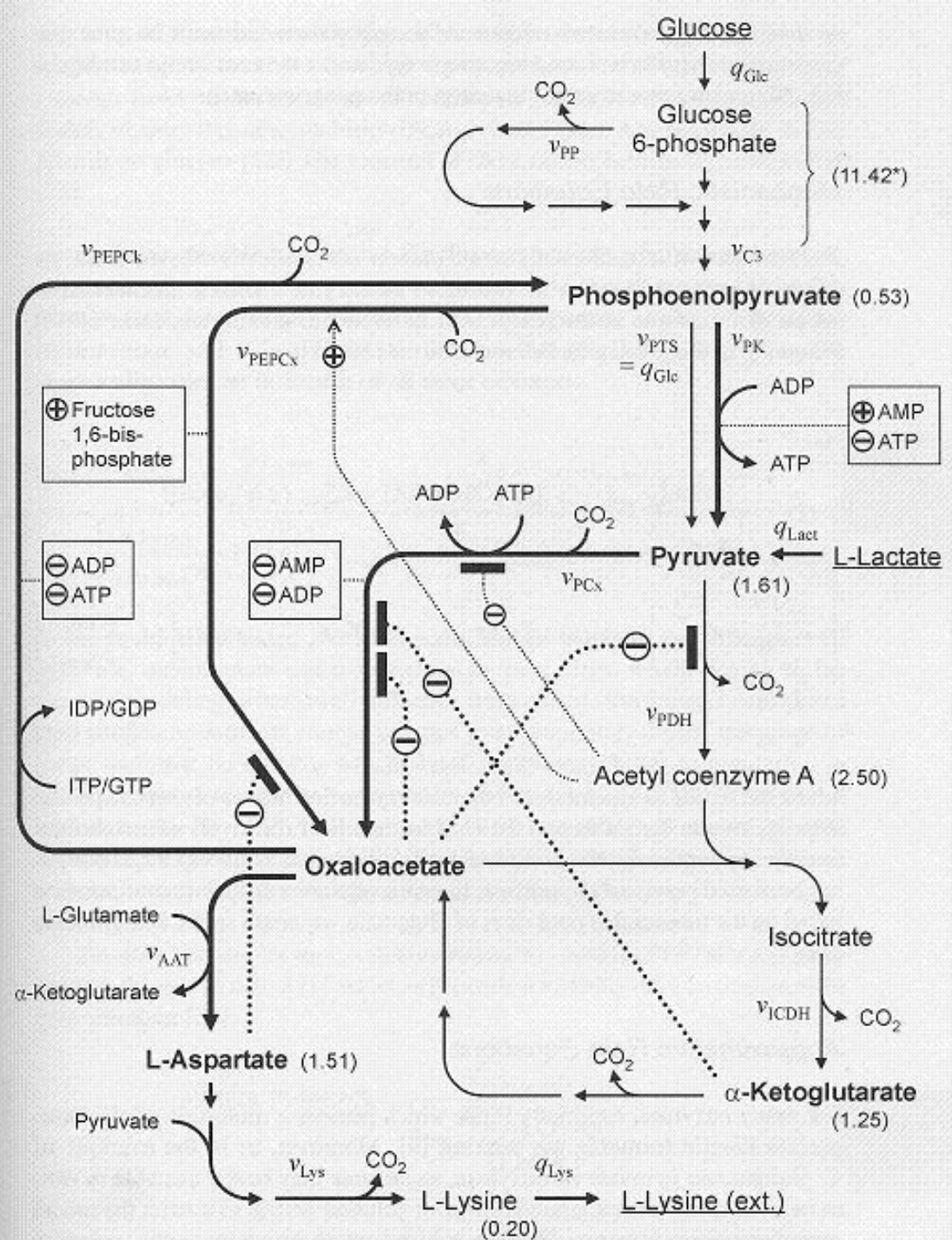
$$v_4 = v_{\max,4} \cdot \frac{X_2}{X_2 + K_{M,4}}$$

$$v_5 = v_{\max,5} \cdot \frac{X_3}{X_3 + K_{M,5}}$$

разные виды кинетических уравнений



пример
(реальный) –
синтез лизина в
*Corynebacterium
glutamicum*



кинетические уравнения

- фосфоенолпируват карбоксикиназа

$$v_{\text{PEPCK}} = k_{\text{PEPCK}} \cdot \frac{v_{\text{PEPCK,max}}}{1 + \frac{K_{m,\text{OAA,PEPCK}}}{[\text{OAA}]}}$$

- пируват карбоксилаза

$$v_{\text{PCx}} = k_{\text{PCx}} \cdot \frac{v_{\text{PCx,max}}}{1 + \frac{K_{m,\text{Pyr,PCx}}}{[\text{Pyr}]}} \cdot \frac{1}{1 + \frac{[\text{OAA}]}{K_{i,\text{OAA,PCx}}}} \cdot \frac{1}{1 + \frac{[\alpha\text{KG}]}{K_{i,\alpha\text{KG,PCx}}}}$$

- L-аспартат аминотрансфераза

$v_{\text{AAT}} =$

$$\frac{v_{\text{AAT,max(f)}} \cdot v_{\text{AAT,max(r)}} \left([\text{Glu}][\text{OAA}] - K_{\text{eq,AAT}}^{-1} [\text{Asp}][\alpha\text{KG}] \right)}{\left\{ v_{\text{AAT,max(r)}} \left[[\text{Glu}][\text{OAA}] + K_{m,\text{OAA,AAT}} \cdot [\text{Glu}] + K_{m,\text{Glu,AAT}} \cdot [\text{OAA}] \left(1 + \frac{[\text{Asp}]}{K_{d,\text{Asp,AAT}}} \right) \right] \right. \\ \left. + v_{\text{AAT,max(f)}} \cdot K_{\text{eq,AAT}}^{-1} \left[[\text{Asp}][\alpha\text{KG}] + K_{m,\alpha\text{KG,AAT}} \cdot [\text{Asp}] + K_{m,\text{Asp,AAT}} \cdot [\alpha\text{KG}] \left(1 + \frac{[\text{Glu}]}{K_{d,\text{Glu,AAT}}} \right) \right] \right\}}$$

проблемы

- СЛОЖНО КАК ВЫЧИСЛИТЕЛЬНО, ТАК И (ГЛАВНОЕ) СОДЕРЖАТЕЛЬНО
- ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПОМИМО ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ СЛОЖНОСТИ
 - неустойчивые системы диф. ур.
 - много параметров, часто не известных
- ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ
 - прямая (редко)
 - косвенная – подгон решений под известный ответ (например, по зависимости концентраций веществ) – минимизация отклонения
 - правила гигиены: оставить часть экспериментальных данных (не использовать при подгонке), потом проверить, насколько хорошо они воспроизводятся

результаты

- при аккуратной работе удастся предсказать эффект мутаций, оптимизировать систему, предсказать эффект замены ферментов (изменения констант, снятия ингибирования и т.п.)

кинетический анализ регуляции

- то же самое, только меряют концентрации факторов транскрипции, образующих регуляторную сеть
- нет хороших результатов

