Системная биология - модели

М.Гельфанд
«Сравнительная геномика»

БиБи 4 курс

системная биология - модели

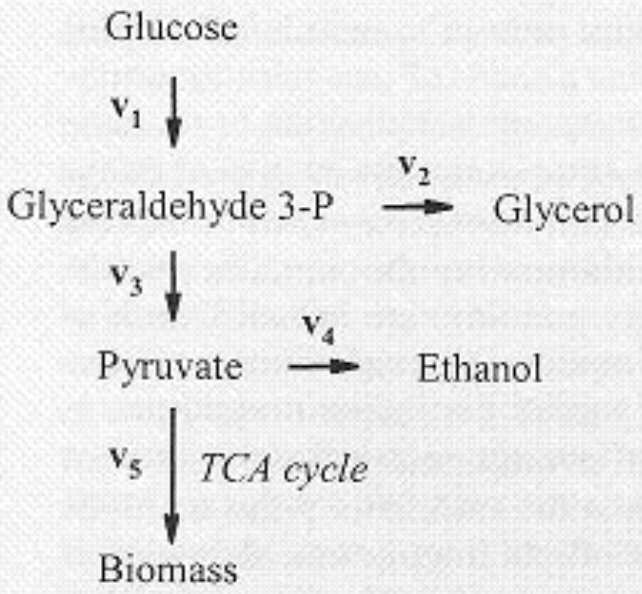
- потоковые
  - линейное программирование
  - эксперименты
    - Виткуп
    - Палссон – необычные источники
    - Палссон – мутанты
- кинетические – метаболизм
- регуляторные

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 ограничеными типа равенств (балансы) и неравенств (положительные потоки), надо максимизировать линейный функционал

Уравнения баланса

A



2 intracellular metabolites

Glyceraldehyde 3-P: $v_1 - v_2 - v_3 = 0$

Pyruvate: $v_3 - v_4 - v_5 = 0$

$$\mathbf{S} \times \boldsymbol{v} = \mathbf{0}$$

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

B

Measured fluxes: $\mathbf{v_1}, \mathbf{v_2}, \mathbf{v_4}$

$$\mathbf{S} \times \boldsymbol{v} = \mathbf{S_m} \times \boldsymbol{v_m} + \mathbf{S_c} \times \boldsymbol{v_c} = \mathbf{0}$$

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

Solution

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

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

Пространство решений

1. Mathematically formalize constraints

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

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

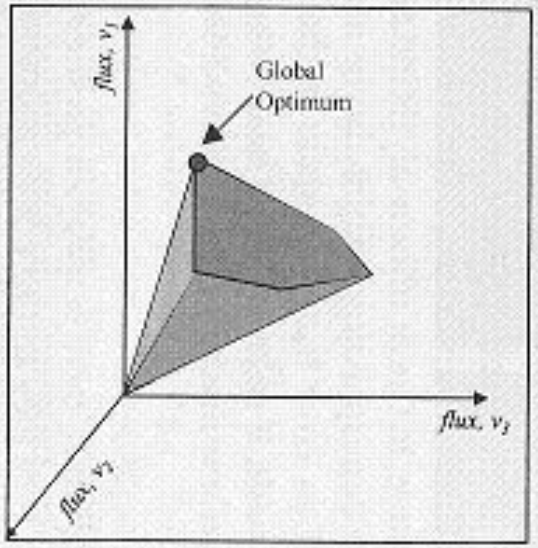
$$rxn = \text{if A and B} \quad (3)$$

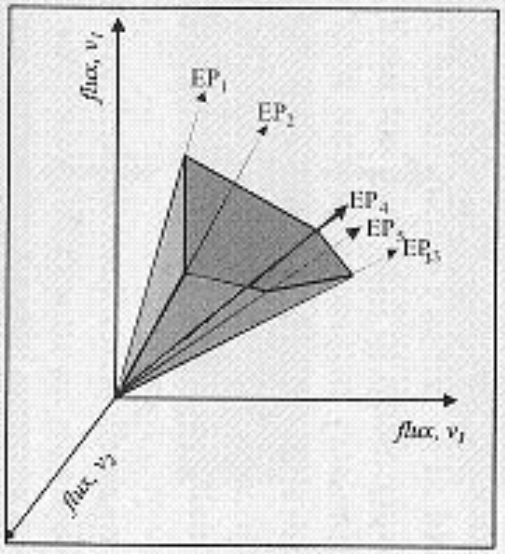
2. Apply analytical method

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?

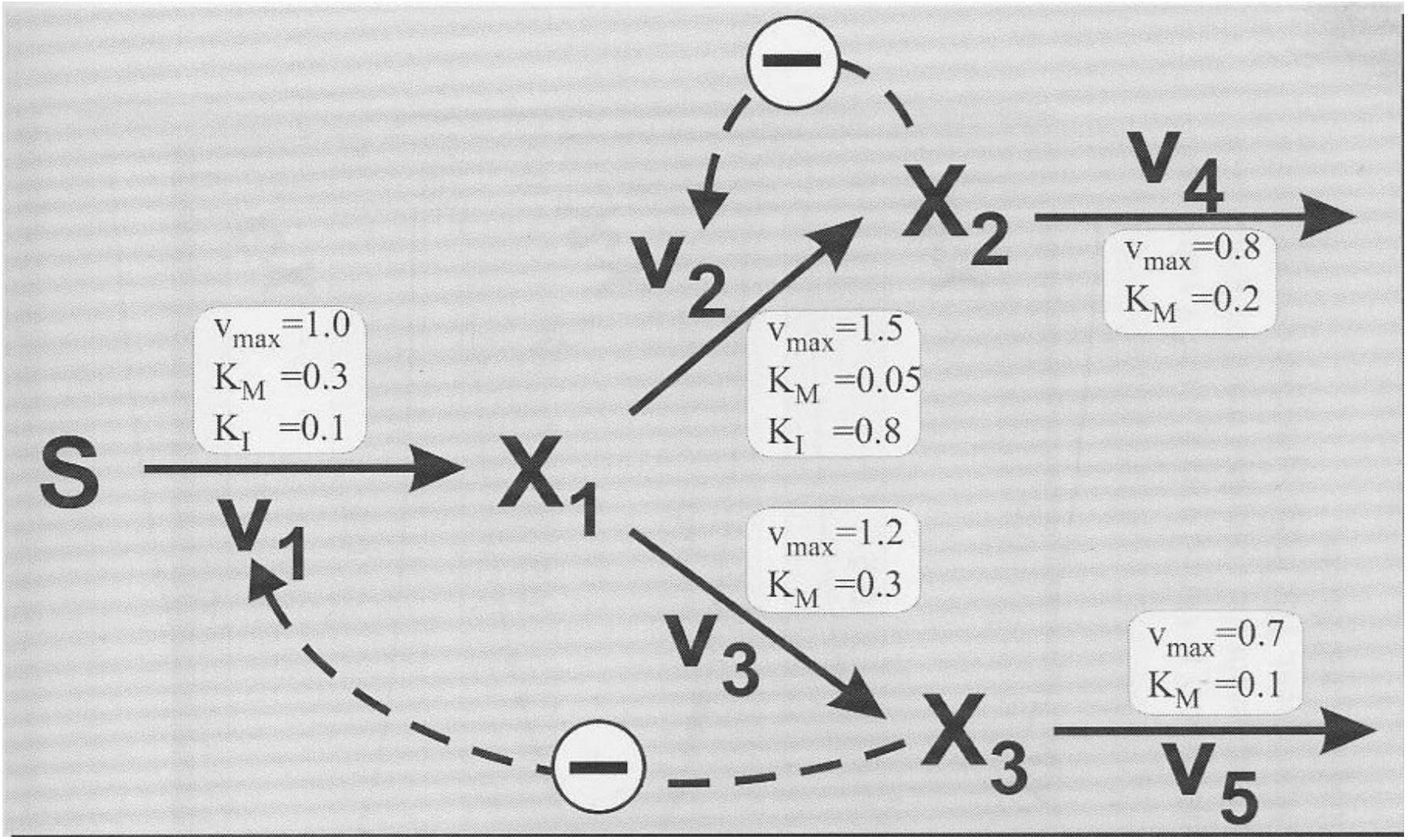
мутанты

- 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

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

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

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

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

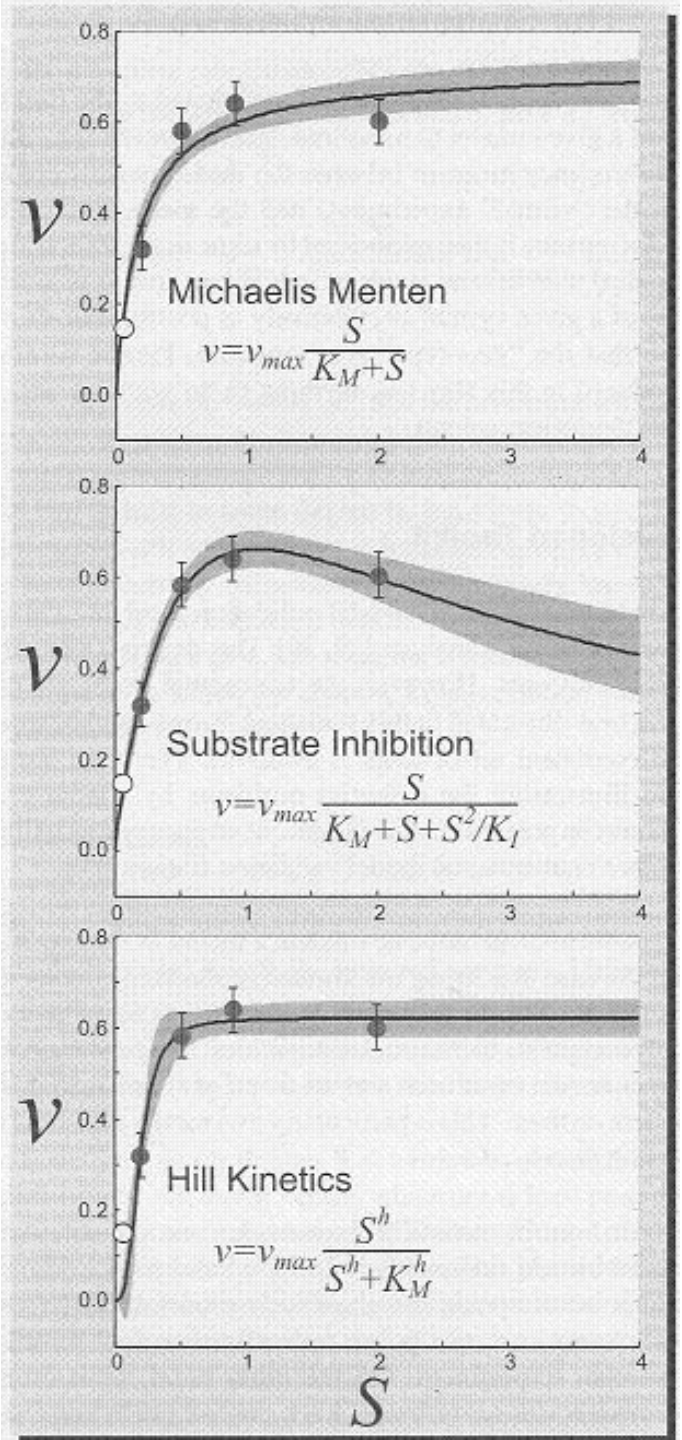
$$v_2 = v_{\max,2} \cdot \frac{X_1}{X_1 + K_{M,2}} \cdot \frac{K_{I,2}}{X_2 + K_{I,2}}$$

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

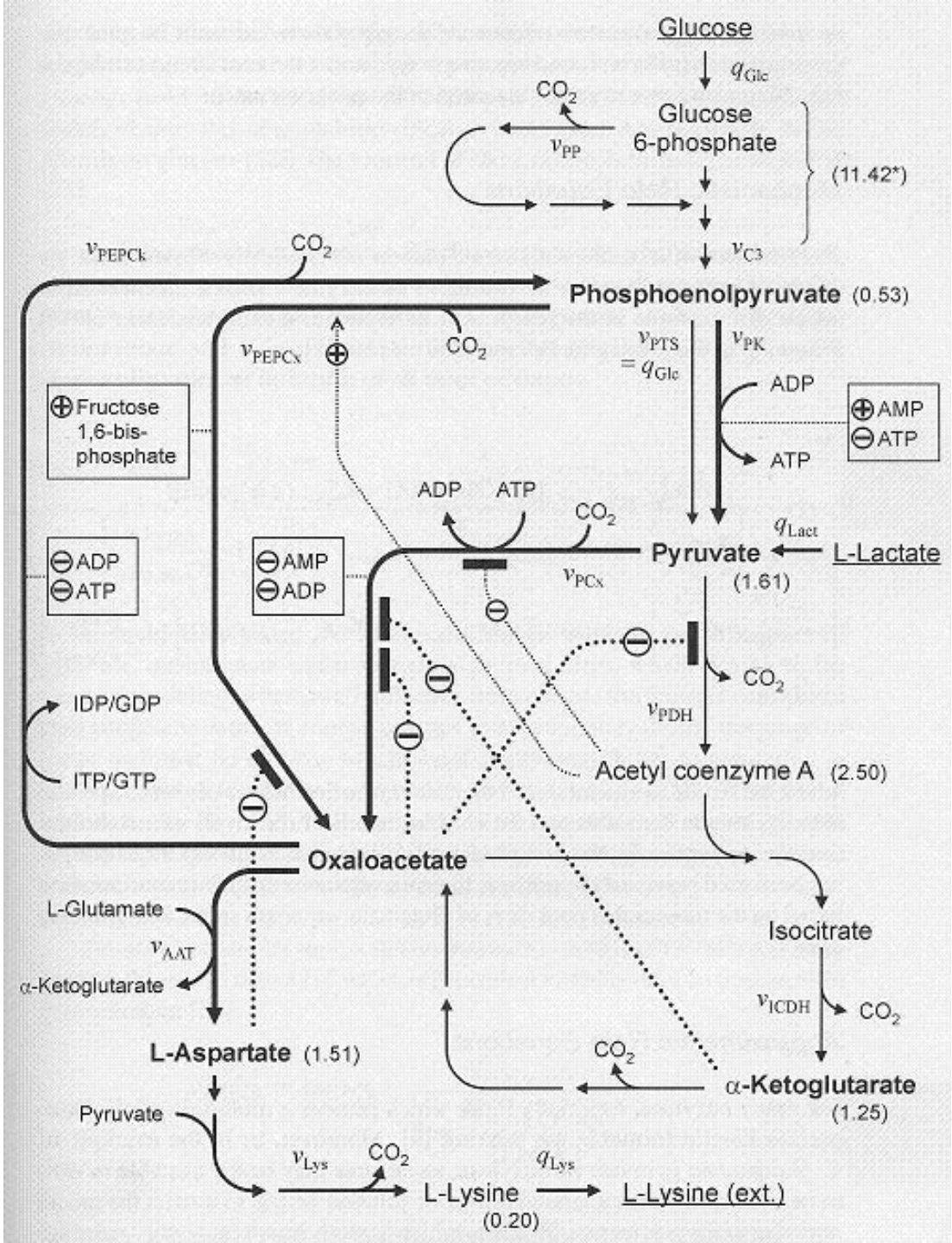
$$v_4 = v_{\max,4} \cdot \frac{X_2}{X_2 + K_{M,4}}$$

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

разные виды кинетических уравнений



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



кинетические уравнения

- фосфоенолпируват карбоксикиназа

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

- пируват карбоксилаза

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

- L-аспартат амино-трансфераза

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

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 удается 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