

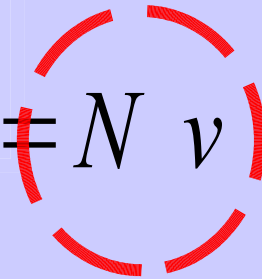
Modellierung und Simulation in der Biochemie

Ursula Kummer

Vorlesung 8

SNA

Topologische Analyse biochemischer Pfade

$$\frac{d}{dt} n = N v$$


n = Konzentrationen

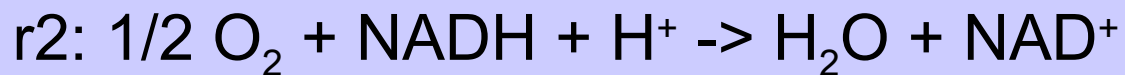
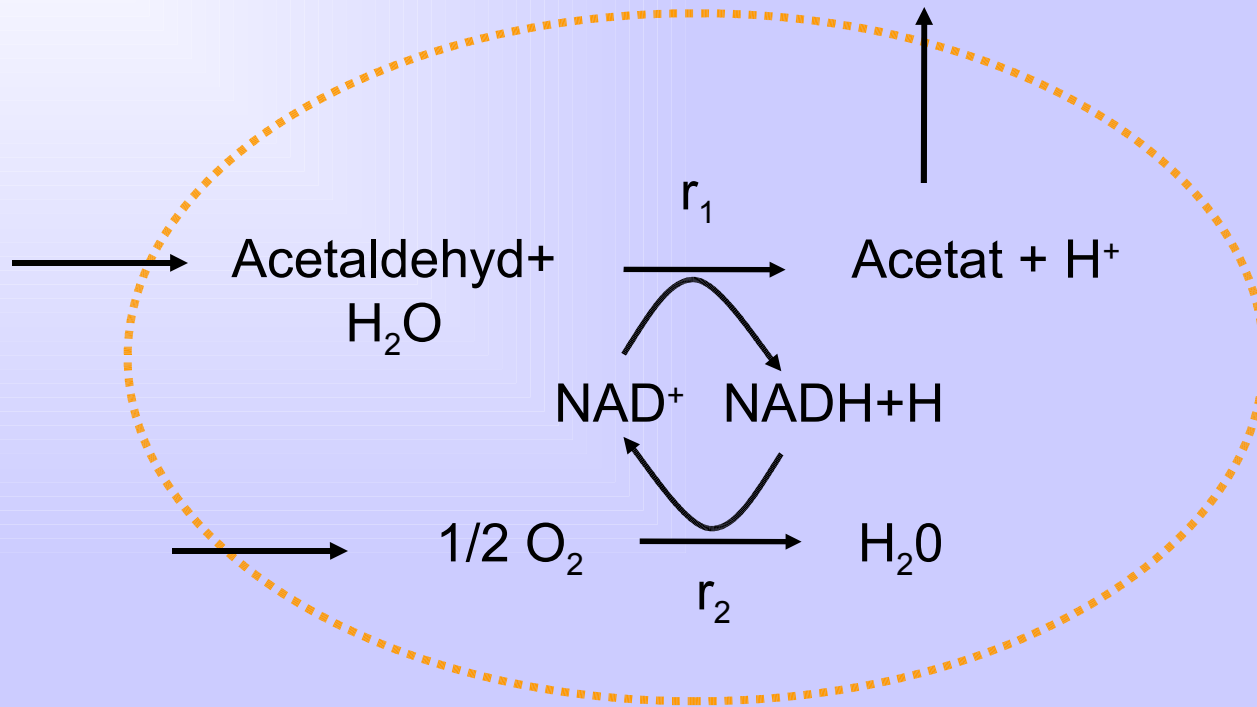
N = stöchiometrische Matrix

v = Ratenvektor

Chemische Entitäten (Atome, Ionen, Moleküle oder Komplexe von Atomen und/oder Ionen), die in einem Reaktionssystem teilnehmen, ohne ihre Integrität zu verlieren und immer im System verbleiben heissen “**conserved moieties**” (Erhaltungsgrößen)

Beispiel:





	r_1	r_2	t_1	t_2	t_3
Acetaldehyde	-1	0	1	0	0
Acetate	1	0	0	-1	0
O_2	0	-1/2	0	0	1
H^+	-1	2	0	0	0
H_2O	-1	1	0	0	0
NADH	1	-1	0	0	0
NAD^+	-1	1	0	0	0

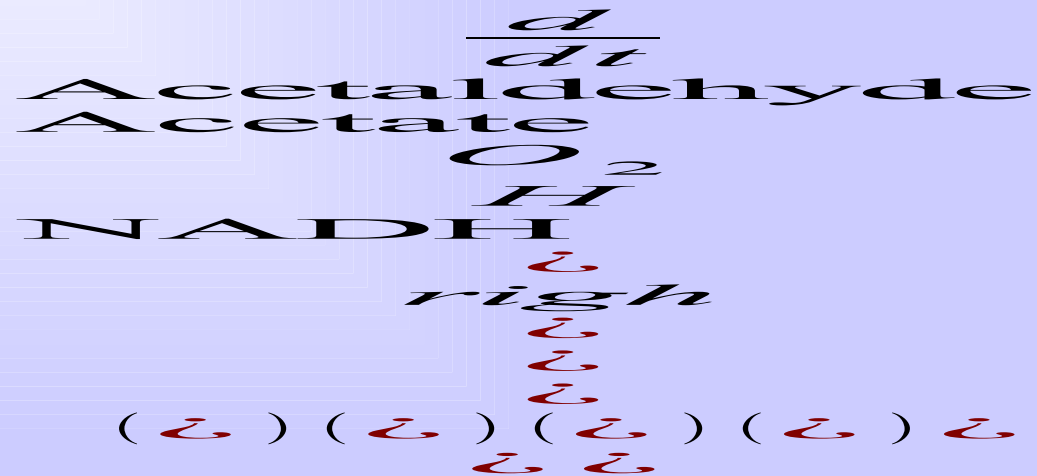
$NADH + NAD^+ = \text{const.}$
 $H_2O + NADH = \text{const.}$

Das Vorhandensein von
Konservierungsbeziehungen führt zu
linear abhängigen Reihen in der
stöchiometrischen Matrix N
-> Diese kann reduziert werden!

	r_1	r_2	t_1	t_2	t_3
Acetaldehyde	-1	0	1	0	0
Acetate	1	0	0	-1	0
O_2	0	-1/2	0	0	1
H	-1	2	0	0	0
NADH	1	-1	0	0	0
NAD	-1	1	0	0	0
H_2O	-1	1	0	0	0

N

N'



$$\frac{d}{dt} NAD = - \frac{d}{dt} NADH = \frac{d}{dt} H_2O$$

$$NAD = - NADH + const.$$

Wenn ein metabolisches Netzwerk n Konservierungsbeziehungen enthält (conserved moieties), gibt es n algebraische Gleichungen, die diese beschreiben.

Elementarmodenanalyse

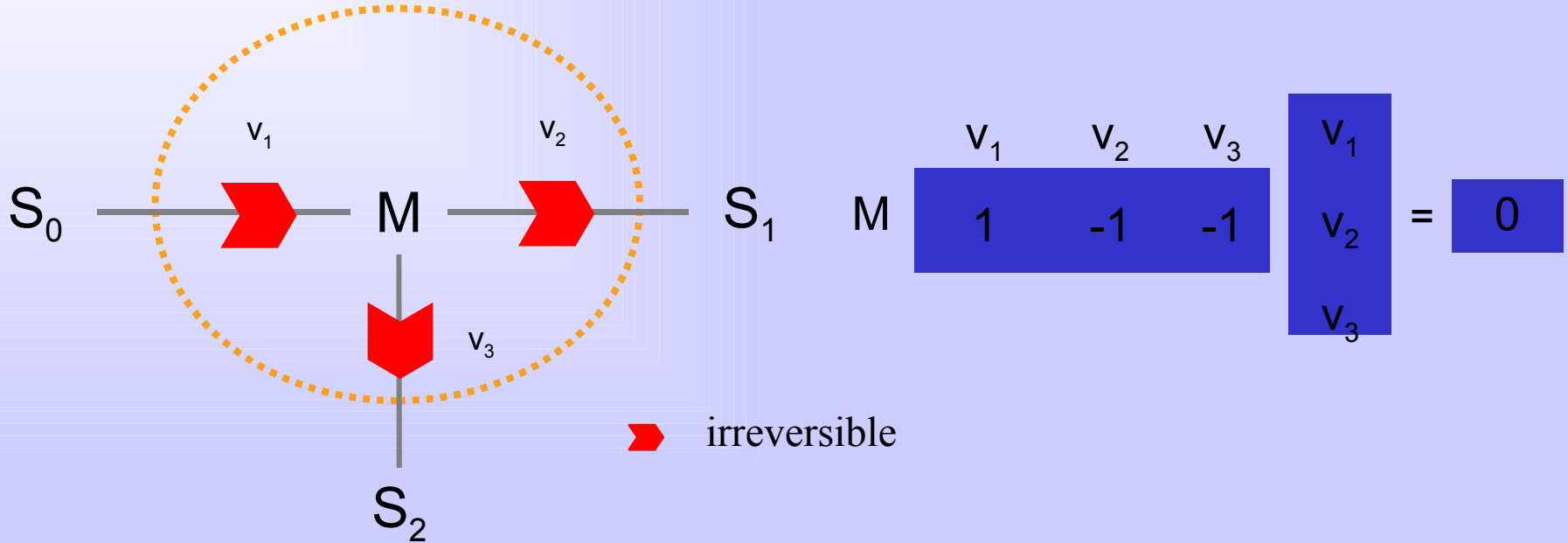
Kern

$$\mathbf{N} \mathbf{v} = \mathbf{0}$$

Das heißt, es handelt sich um eine ss-Bedingung!

Freiheitsgrade

Zahl der Freiheitsgrade = Zahl der Flüsse - Zahl der linear abhängigen Reihen der stöchiometrischen Matrix N

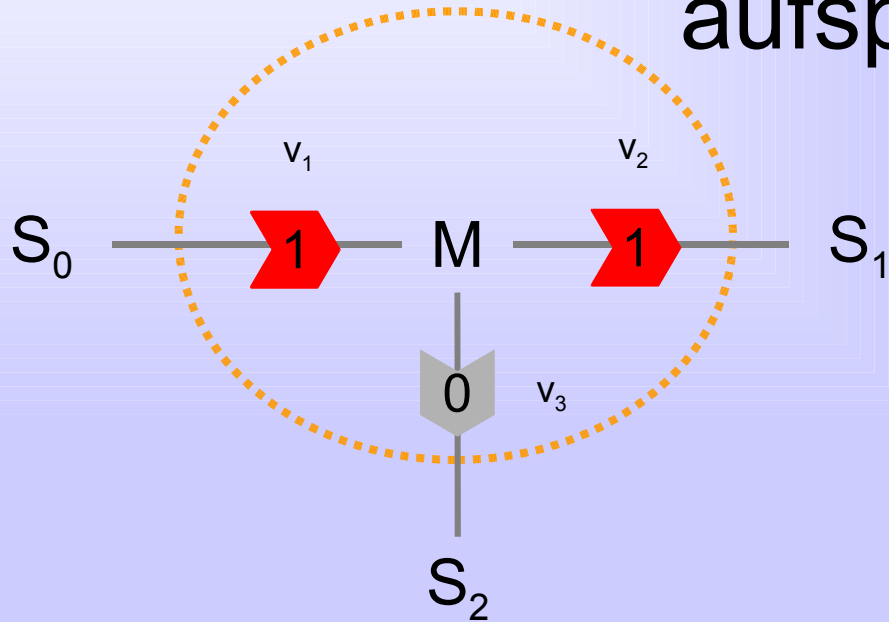


Zahl der Freiheitsgrade = $3 - 1 = 2$

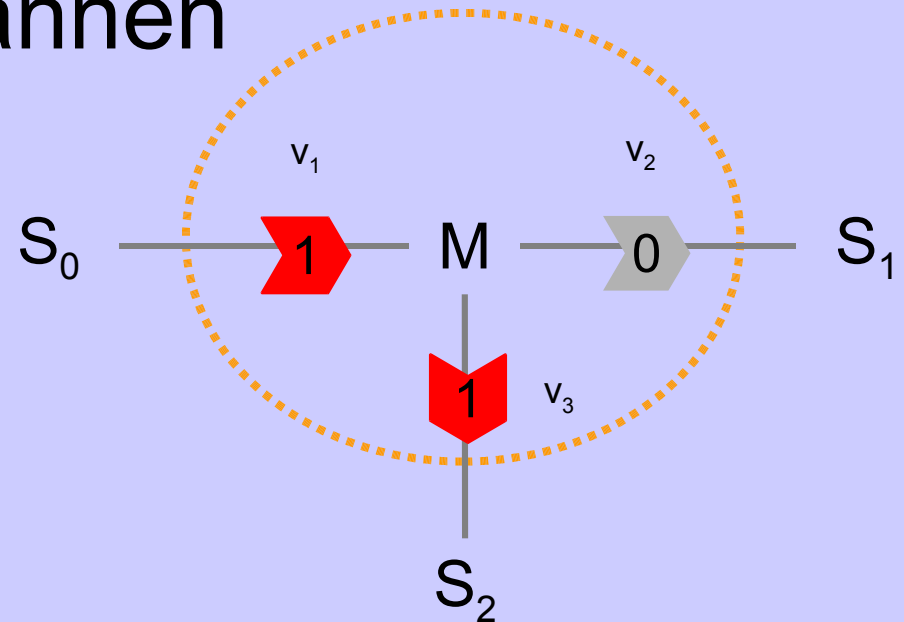
Der Null-Space (Kern) wird von zwei **2 Basisvektoren aufgespannt** (flux modes)

a) Flux vectors, die den Kern von N

aufspannen

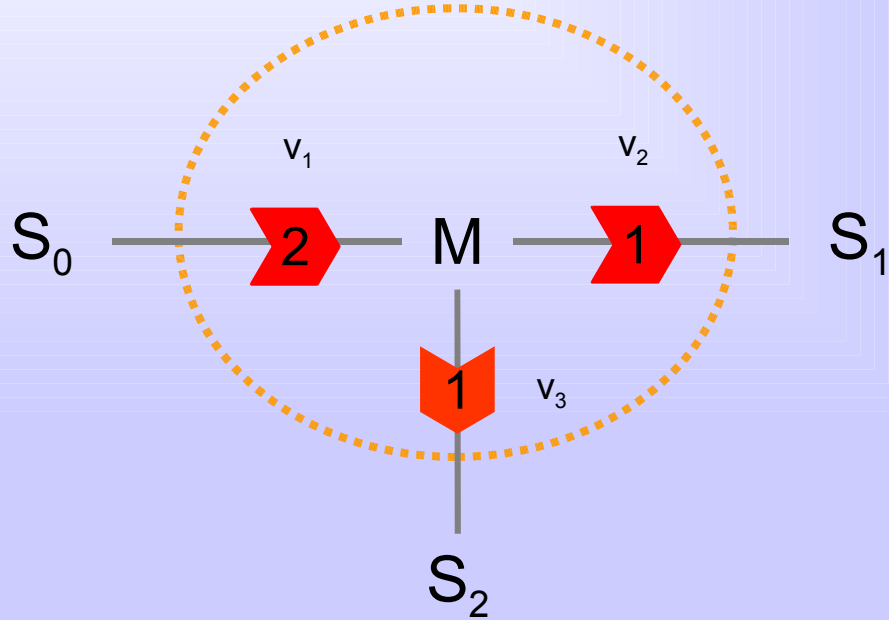


Flux Mode a1

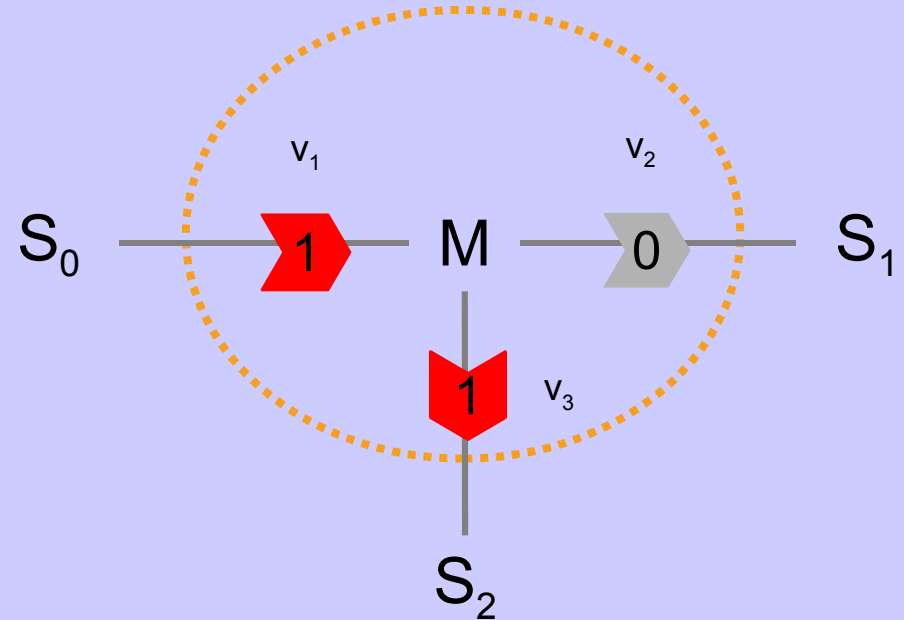


Flux Mode a2

b) Flux vectors, die den Kern von N aufspannen

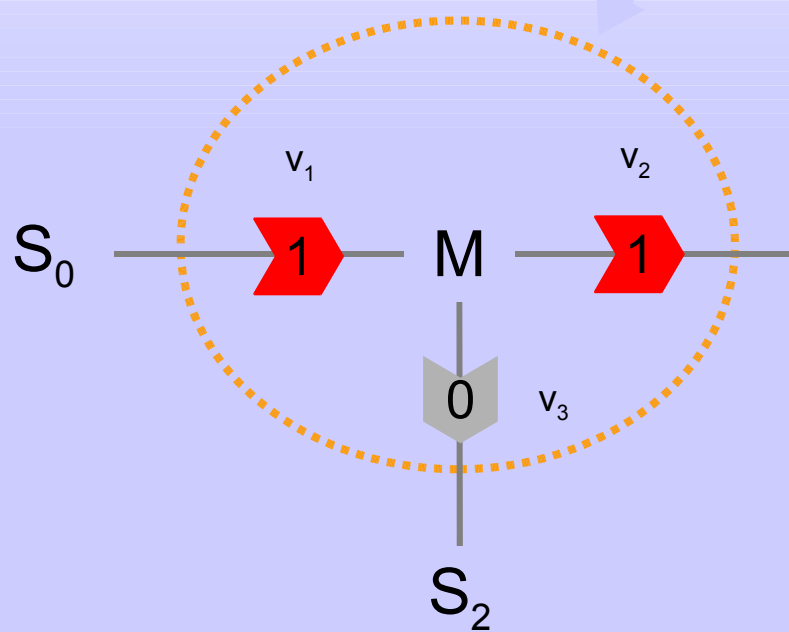
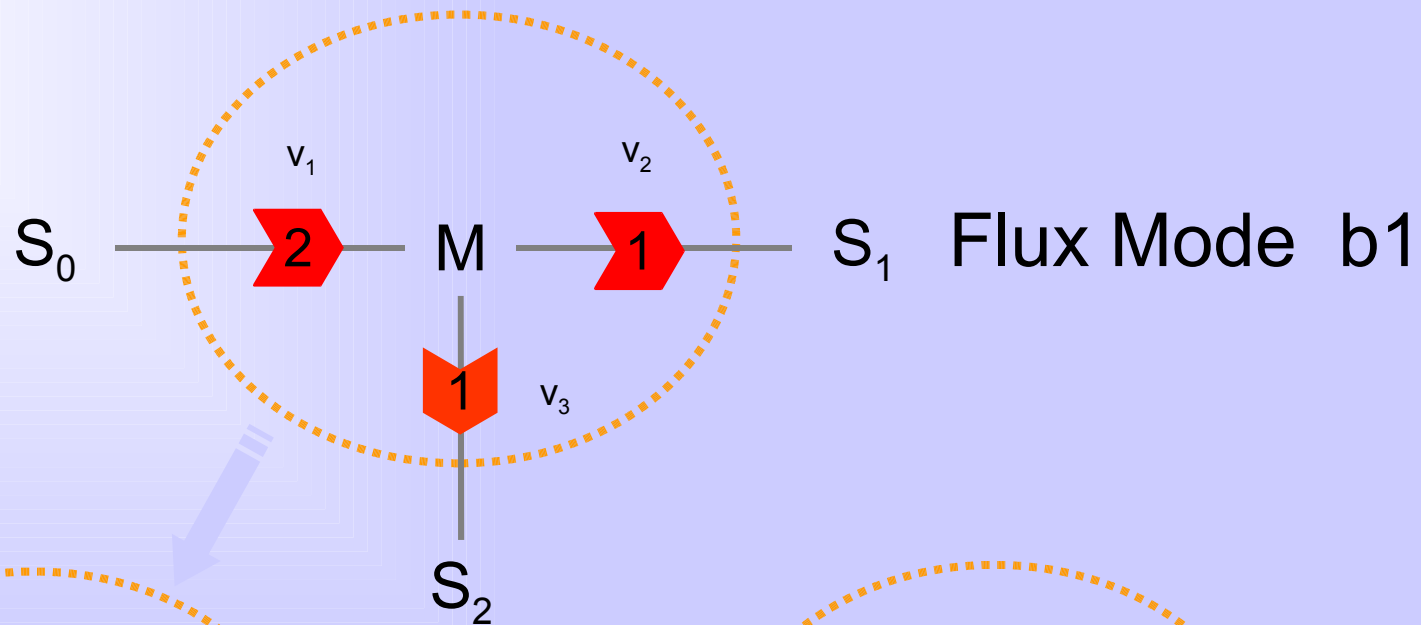


Flux Mode b1

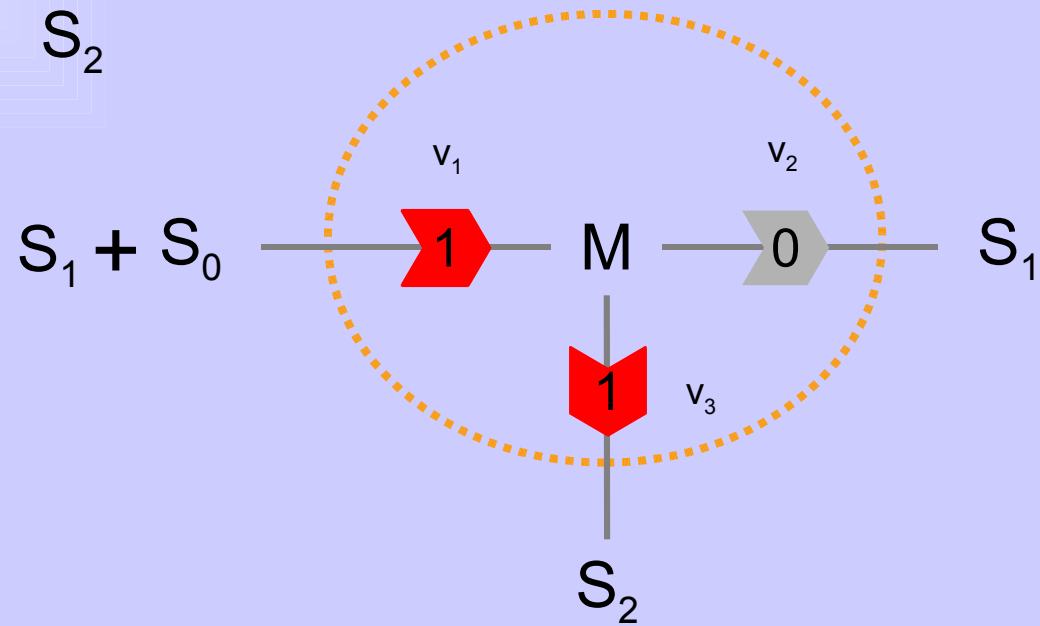


Flux Mode b2

-> Die Basis des Kern von N ist NICHT
eindeutig



Elementarmode 1

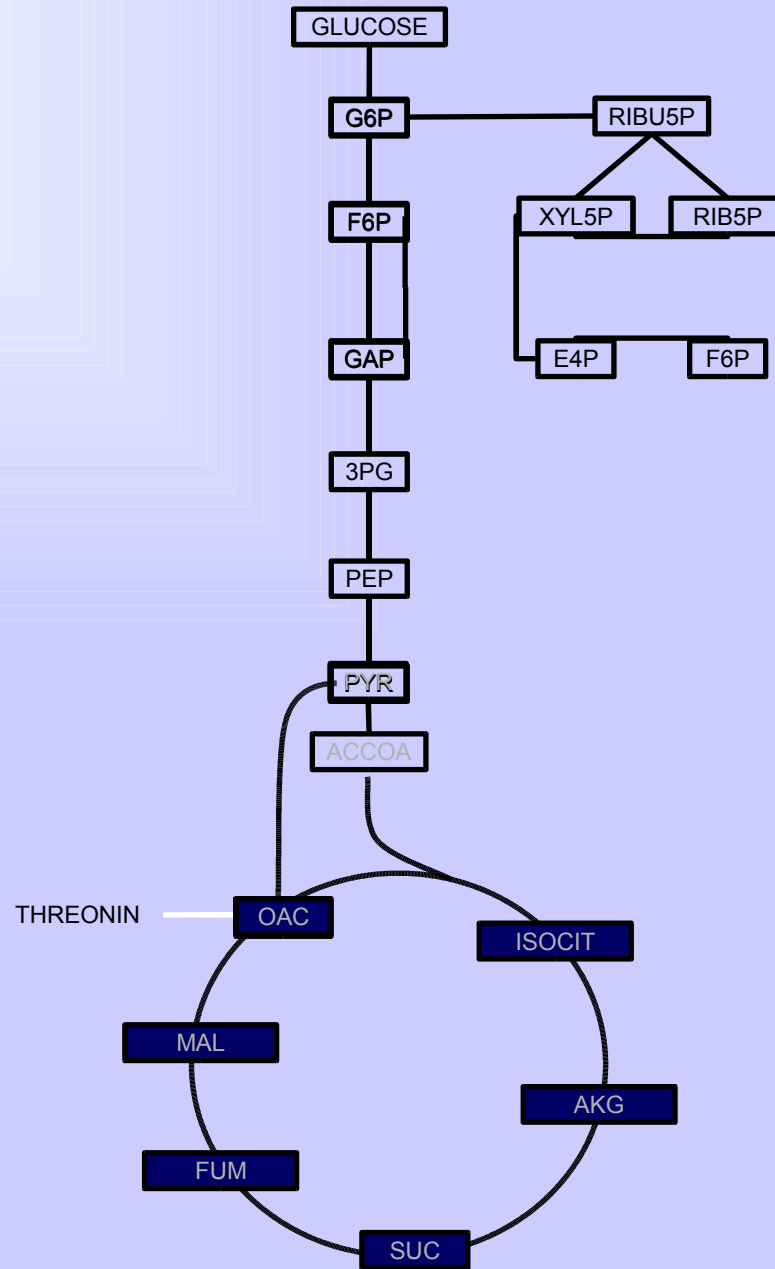


Elementarmode 2

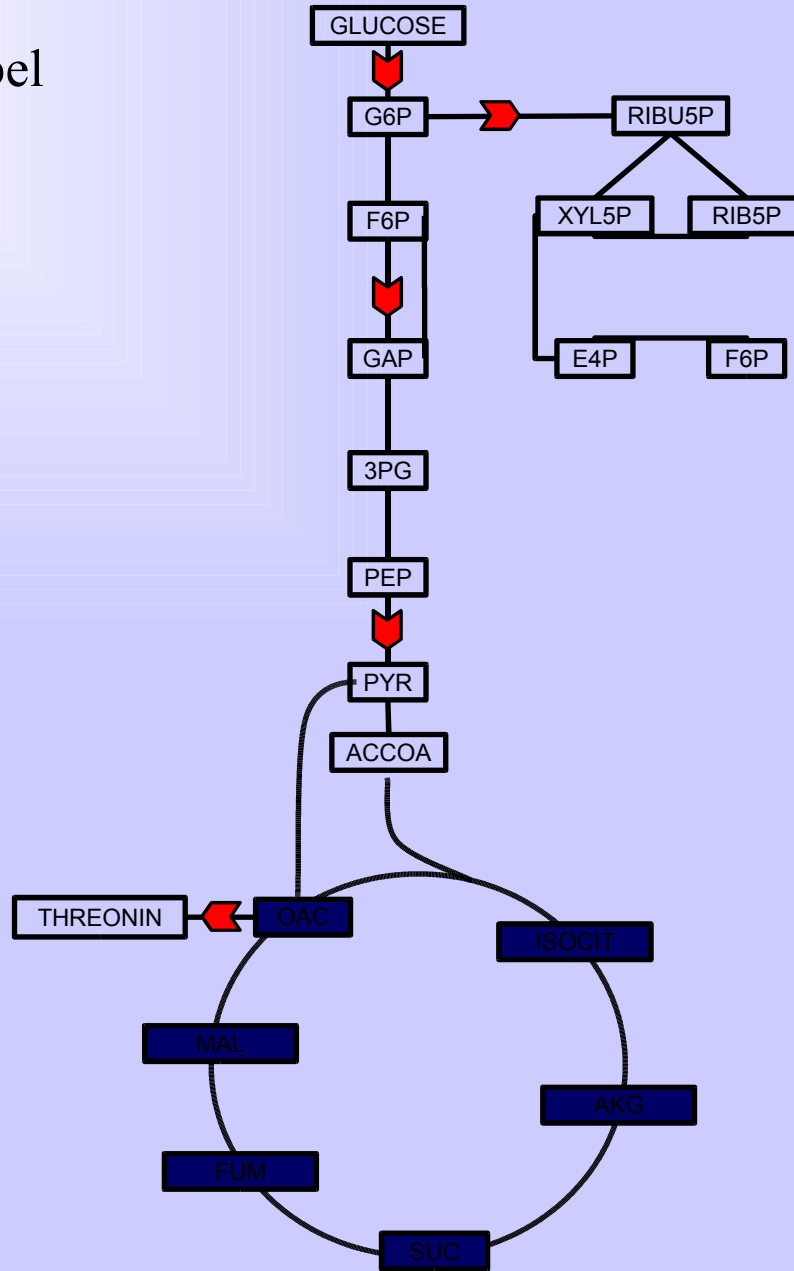
Elementarmoden

- Unter steady state-Annahme!
- Können nicht in kleinere Moden zerlegt werden (z.B. Moden mit weniger Enzymen)

Beispiel

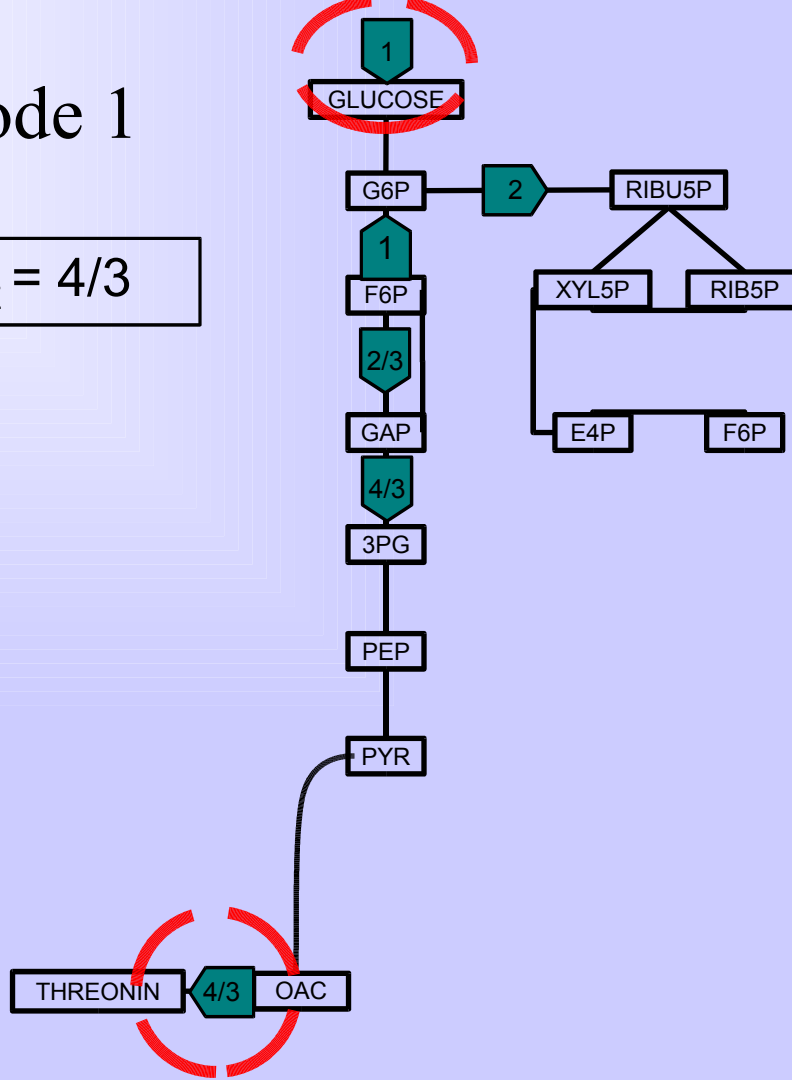


➤ irreversibel



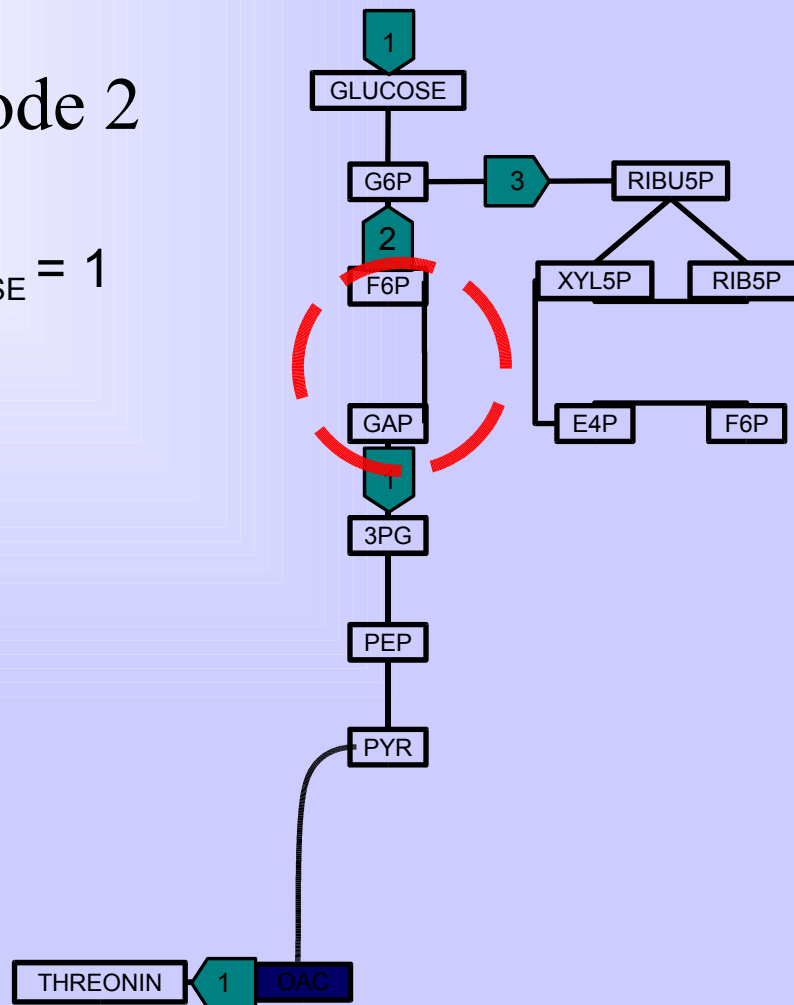
Elementarmode 1

$$Y_{\text{THREONIN} / \text{GLUCOSE}} = 4/3$$



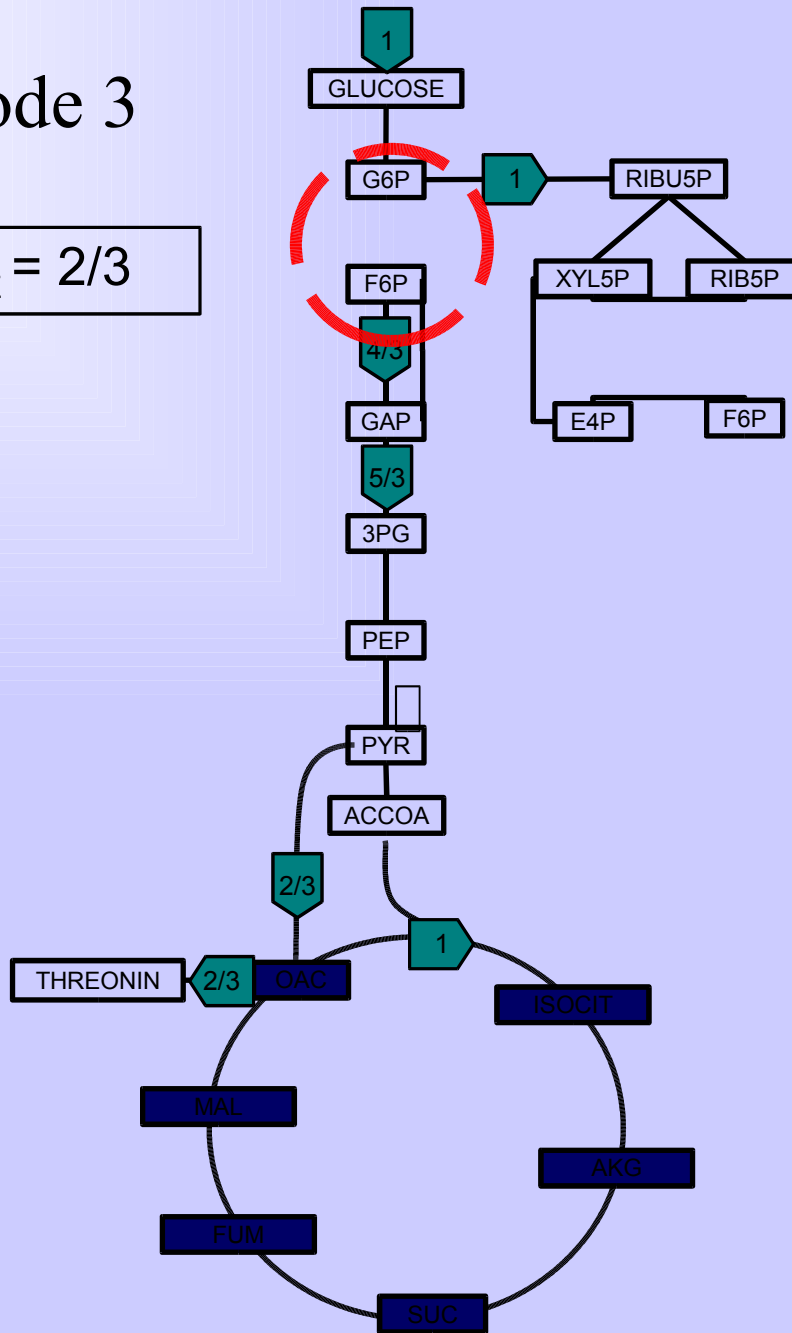
Elementarmode 2

$$Y_{\text{THREONIN} / \text{GLUCOSE}} = 1$$



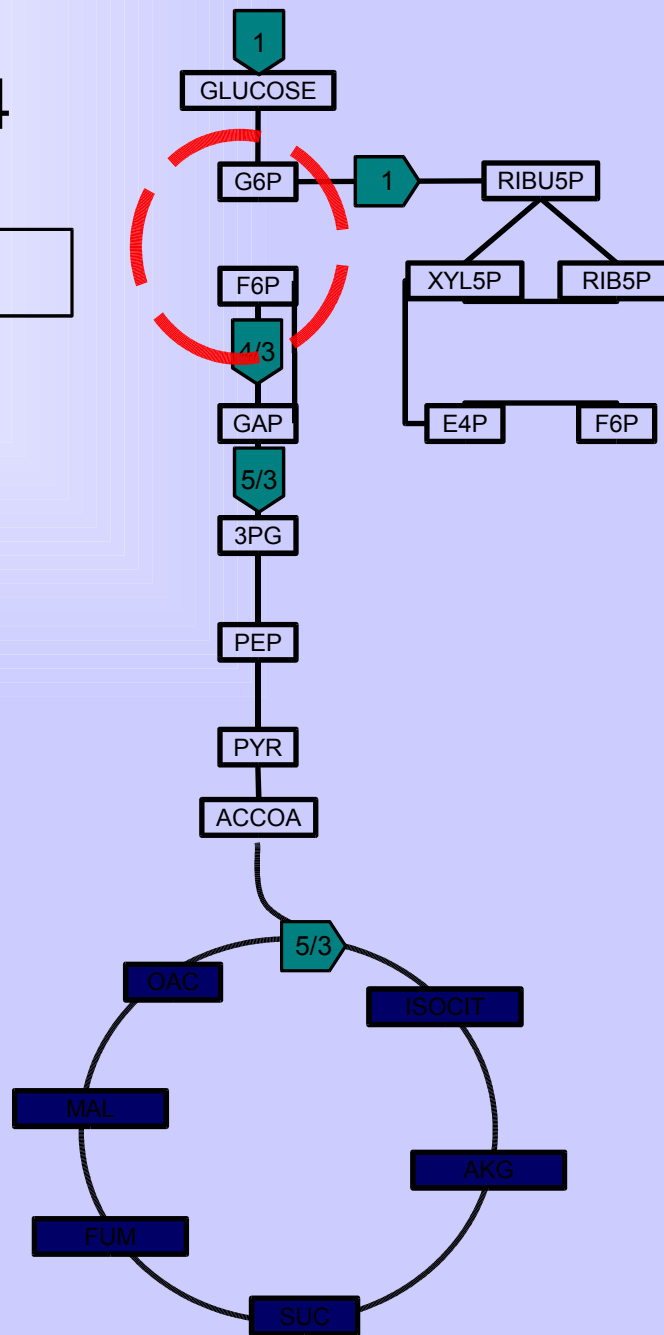
Elementarmode 3

$$Y_{\text{THREONIN} / \text{GLUCOSE}} = 2/3$$



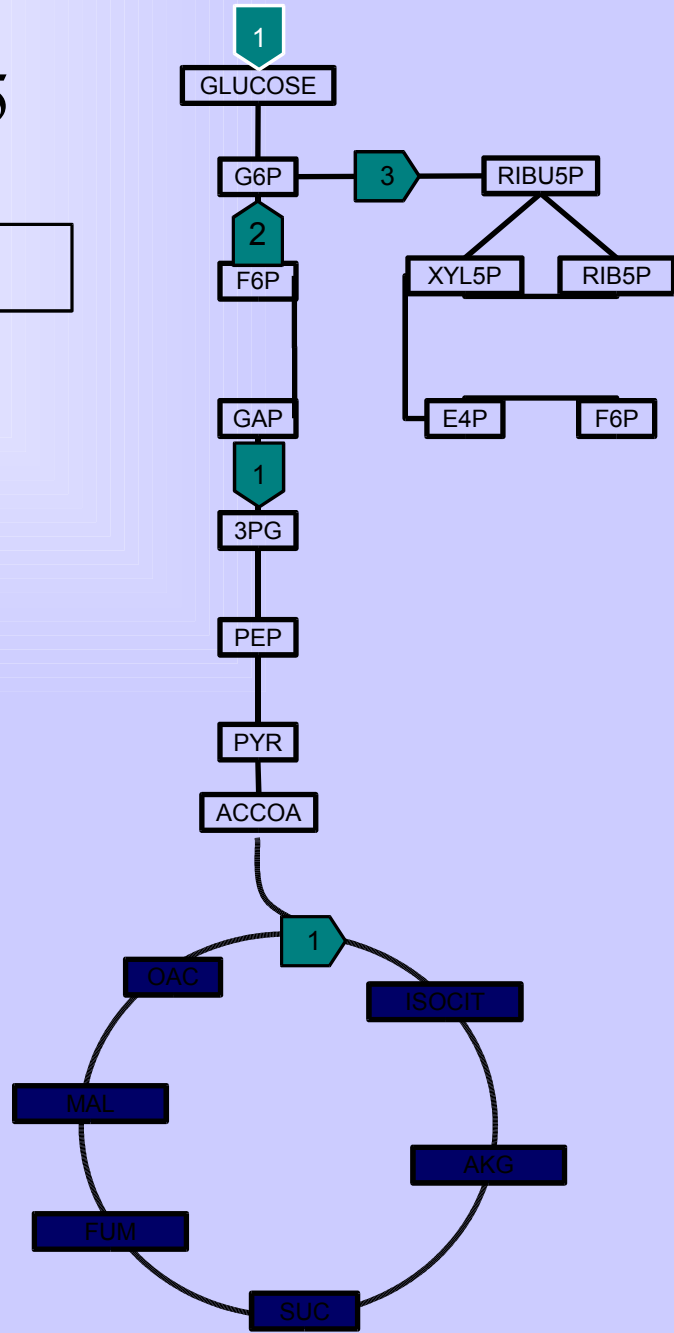
Elementarmode 4

$$Y_{\text{THREONIN} / \text{GLUCOSE}} = 0$$



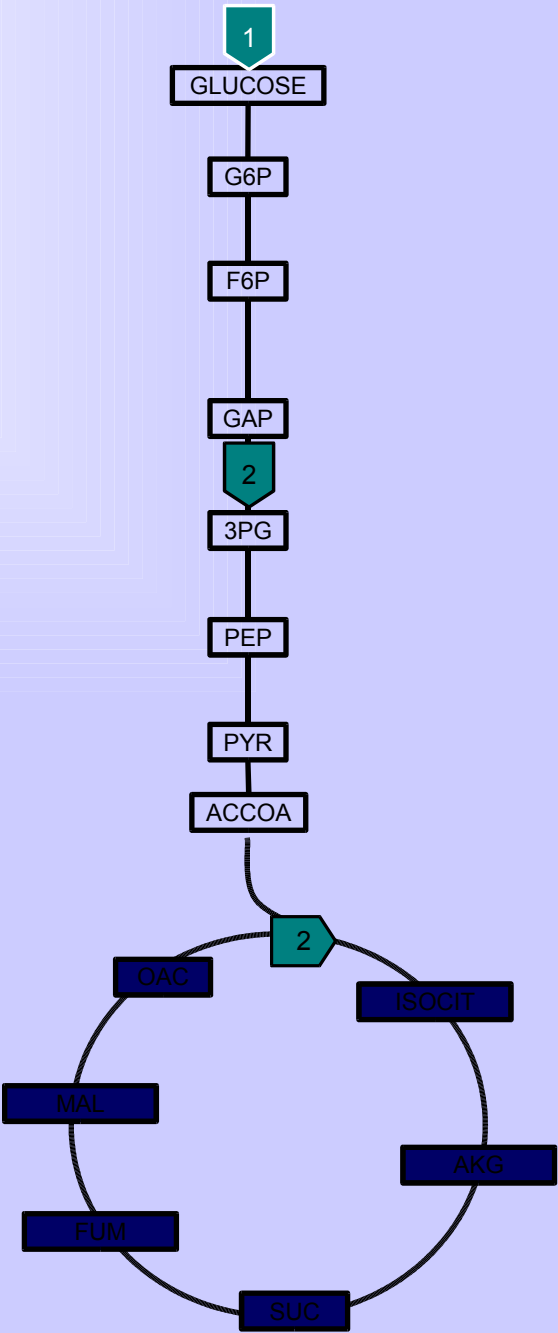
Elementarmode 5

$$Y_{\text{THREONIN} / \text{GLUCOSE}} = 0$$



Elementarmode 6

$$Y_{\text{THREONIN} / \text{GLUCOSE}} = 0$$



Elementarmoden

Metabolic Engineering

- Optimale und suboptimale Ausbeuten können errechnet werden
- Identifizierung von Enzymen, die nicht absolut notwendig sind
- Optimierung

Elementarmoden

In der Modellierung

- Identifizierung der Flüsse durch das System
- Identifizierung von “toten Unternetzen”
- Identifizierung von “futile cycles”

Elementarmoden

Eigenschaften

- Der komplette Satz von Elementarmoden ist einzigartig
- Der Vektorraum der von den Elementarmoden aufgespannt wird ist gleich der Dimension des Kerns

Software

- Copasi berechnet Elementarmoden (www.copasi.org)
- Metatool - macht nur das. Guter Algorithmus, aber keine besonders nette Bedienung
(www.bioinf.mdc-berlin.de/projects/metabolic/metatool)
- Flux Analyzer (nächste Seite)

