VL - 29 Nov 2019

① Wdh: Stöchiometrische Matrix / Stoffwechselnetzwerk

Stoffwechsel: Knoten. Reaktionen

Bsp $A + B \to C$

$C \to 2B$

$B \to A$

	v_1	v_2	v_3
A	-1	+1	+1
B	-1	+2	-1
C	+1	-1	0

= r (über Spalten)

= m (über Zeilen)

Spalten: Reaktionen

ODE:

$$\frac{dx}{dt} = N \cdot v(x, p)$$

$$\frac{d}{dt}\begin{bmatrix} A \\ B \\ C \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & 0 & +1 \\ -1 & +2 & -1 \\ +1 & -1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{bmatrix}$$

normal $r > m$

② Eigenschaften über N

rank(N): Anzahl unabhängiger Zeilen

m - rank(N): Anzahl abh. Zeilen

Linker Nullraum $E \cdot N = 0$

Linker Nullraum: $E =$

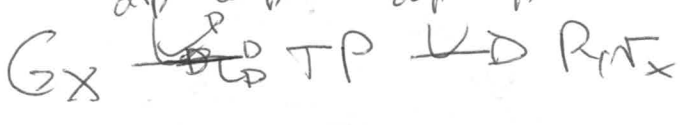
Bsp $E = [1 \;\; 1 \;\; 2]$ Vektor $N^T := \{e \in \mathbb{R}^m \mid e \cdot N = 0\}$

Darstellung von E ist nicht eindeutig

Relevanz $E \cdot N = 0 \Rightarrow E\frac{dx}{dt} = EN \cdot v = 0$

$\Rightarrow Ex = \text{const}$

(3) Massenbilanz
Ersatz der Variablen
go back to glycolysis



	v_1	v_2	v_3
$N =$ TP	2	−1	0
dlp	−1	+1	−1
ddp	+1	−1	+1

Gx + atp → ddp + 2TP
TP + ddp → atp + PyrX
dlp → adp

$$\frac{dx}{dt} = N \cdot v$$

$E = [0 \;\; 1 \;\; 1]$

choose: $x = \begin{bmatrix} x_{ind} \\ x_{dep} \end{bmatrix}$

$atp + adp = const = A^{total}$

$\Rightarrow ddp = A^{total} - atp$

$v(adp_T) = v(A^{tot} - atp, \ldots$

allgemein

$$\underbrace{[-L' \;\; 1]}_{E} \underbrace{\begin{bmatrix} x_{ind} \\ x_{dep} \end{bmatrix}}_{x} = const$$

$$\Rightarrow x_{dep} = L' x_{ind} + const$$

hier $L' = [0, -1]$ also $ddp = [0 \;\; -1] \begin{bmatrix} TP \\ alp \end{bmatrix} + c$

$= -dlp + const$

Reduziertes System

$$\frac{dx_{ind}}{dt} = N^0 \cdot v(x,p)$$

$$N^0 = \begin{bmatrix} 2 & -1 & 0 \\ -1 & +1 & -1 \end{bmatrix}$$

$$N = L \cdot N^0 = \begin{bmatrix} 1 \\ \hline L' \end{bmatrix} \cdot N^0$$

Link Matrix

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & -1 \end{bmatrix}$$

rechts nullraum

$$\frac{dx}{dt} = N \cdot v(x,p)$$

steady state $N \cdot v(x^0,p) = 0$ } $v(x^0,p) = v^0$

steady-state fluxe vorhalten liegen im rechten Nullraum von N

$\ker N = \{g \in \mathbb{R}^r \mid \vec{N} \cdot \vec{g} = 0\}$

K

$v^0 \in K$

flux cone
Flusskegel

K hat $r - \text{rank}(N)$ Spalten

Bsp glycolyse

$$\begin{bmatrix} 2 & -1 & 0 \\ -1 & +1 & -1 \\ +1 & -1 & +1 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} 0 & +1 \\ +2 & -1 \\ -1 & 0 \end{bmatrix} \quad r=3, \; m=3, \; \text{rank}(U)=2$$

$\Rightarrow$ 1 Dissoziation $m - \text{rank} = 1$

$\Rightarrow$ Nullraum $r - \text{rank}(N) = 1$ Spalte

$$K = \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \\ 1 \end{bmatrix}$$

$\Rightarrow v^0 = \vec{K} \cdot \vec{\alpha}$

K: basis des Nullraums
nicht eindeutig

alle steady state fluss loops v^0 liegen im Nullraum.

möglich, der Nullraum variant.

$$K = \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 2 \\ 1 & 2 \\ 1 & 0 \\ 0 & 2 \end{bmatrix}$$

$$v^0 = K \cdot \begin{bmatrix} \alpha_1 \\ \alpha_2 \end{bmatrix}$$

Nullraum kennt erst nicht an biophysikal. Irreversibilität, etc

inhaltlich: Massenbilanz

$$\frac{dx}{dt} = \begin{bmatrix} 1 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \end{bmatrix}$$

$$K = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} \Rightarrow v_1 = v_2$$

$$\frac{d}{dt}x = \begin{bmatrix} 1 & -1 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{bmatrix}$$

$$K = \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$$

2 unabhängige Flüsse

one constraint pro Metabolit

$r - \text{rank}(N)$

unabhängige Zeilen

$r >> m$ aber meist viel!

⑤ eng verwandt: Konzept der elementaren Flussmoden

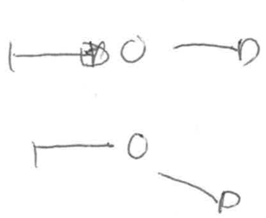
Flussmode: set of react.

?

enumeration

Bsp

2 Flussmoden



viel größer als Basis

definieren "pathways"

Analyzing metabolic networks

Many facettes

(6a) Topologische analyse:

Hypergraph: A + B → P + Q (R1)

substrate graph:

bipartite graph:

reaction graph

R2: ~~AA~~ X → A   R2 → R1

gerichtet ungerichtet.

allerlei eigenschaften — globale Analyse der Verteilung aber nicht gut für fachliche Fragen

SLIDES

1. topology
2. kinetic model
3. Stoichiometric analysis → all based on (right) nullspace!

the most successful method

⑦ Network reconstruction

Complete account of reactions
associated with Genes

Gen → Enzym → Reaktion

ISO enzyme: different Gen → gleiche Reaktion

Komplex Gen A + Gen B → Enzym → Reaktion

bifunktionell Gen A → Enzym → R1
→ R2

genutzt man aus Datenbanken

Genom + KEGG

um stöchiometrische Info! Kein Datensatz
vorhanden

+ Pseudoreaktionen

z.B. ATP verbrauch

Problem = viele manuelle Probleme

Gap-Filling

FBA / Flussbilanzanalyse

$N \cdot v^0 = 0$ + objective function

$\max v_{bio}$

s.t. $N \cdot v^0 = 0$

$\alpha_i \leq v_i^0 \leq \beta_i$

v_{bio}: Wachstum
ATP produkt
enzyme: maximum
produkt
function

verschiedene Varianten:

- flux variability analysis
- constraints based generation fluss

Anwendung: SIMPLEX algorithm

Lineare optimierung

prof. implementierung: gurobi
Cplex

⑨ Ausblick

① Ratengleichg + kinetische Modelle

$\dot{X} = N \cdot V(x, p)$ "as nonlinear kinetic system"

Basic analysis: Simulation + Bifurkation, steady state

also

Metabolic Control Analysis (MCA)

Formalism to investigate how does the system respond to perturbations – in particular changes in enzyme levels

$V = f(\cdot\cdot) \cdot E$

Kontrollkoeffizient

C^X: concentration control coefficient → change in concentration when there is a change x_j in Enzyme j

C^J: flux control coefficient

often scaled:

$\hat{C}^{X_i}_j$: relative change in concentration given a relative change in E

$\hat{C}^{J_i}_j$: " " → global properties

$\frac{\Delta X_i / X}{\Delta E_j / E_j}$ | $\frac{dx}{dp} \Rightarrow N\left[\frac{\partial v}{\partial p} + \frac{\partial v}{\partial x}\frac{dx}{dp}\right] = 0$

$$\frac{dx}{dp} = \underbrace{-\left(N \frac{\partial v}{\partial x}\Big|_{x_0}\right)^{-1} N}_{C^X} \frac{\partial v}{\partial p}$$