

PA052: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

13.10.2011



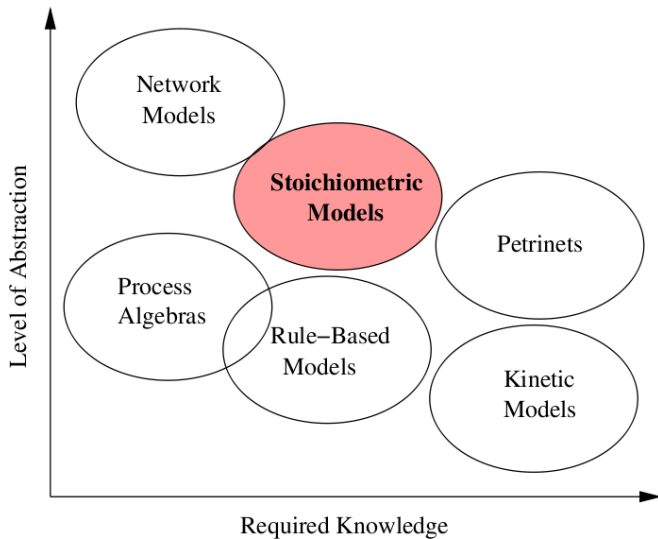
Obsah

Analýza biologických sítí

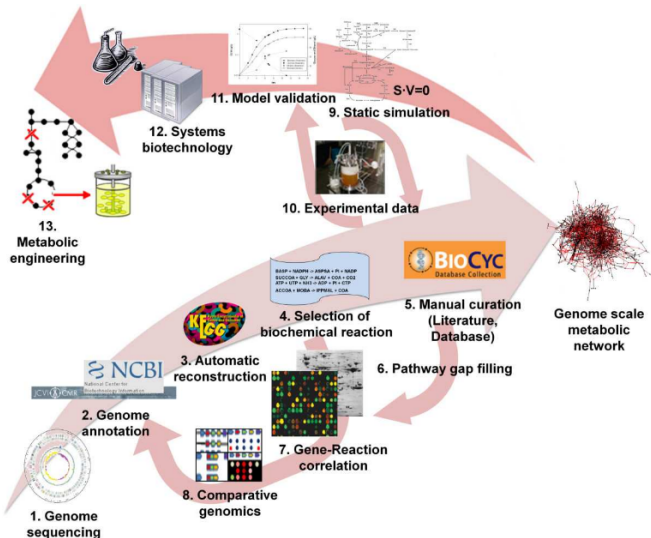
Obsah

Analýza biologických sítí

Modelový prostor v systémové biologii



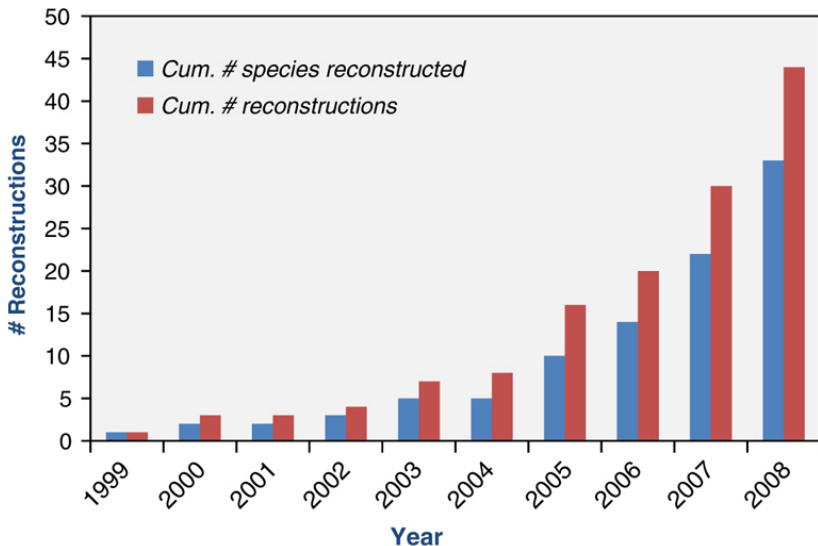
Rekonstrukce metabolických sítí v kontextu genomu



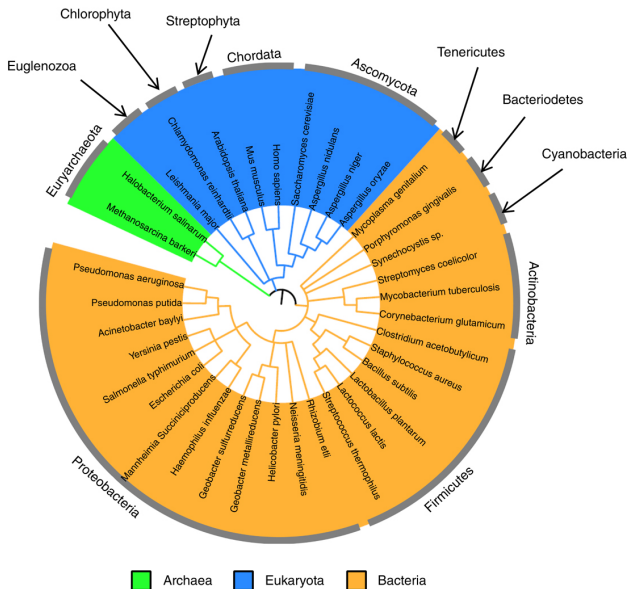
Lee KY et al (2010) "The genome-scale metabolic network analysis of *Zymomonas mobilis* ZM4 explains physiological features and suggests ethanol and succinic acid production strategies." *Microbial Cell Factories* 9:94. doi:10.1186/1475-2859-9-94

Rekonstrukce metabolických sítí v kontextu genomu

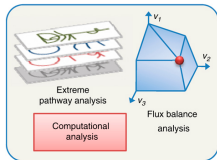
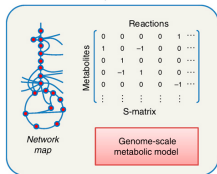
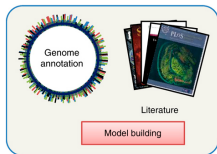
Vývoj



Filogenetický strom rekonstrukcí metabolických sítí



Základní workflow analýzy metabolických sítí



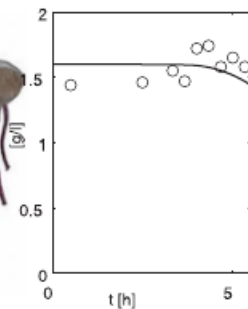
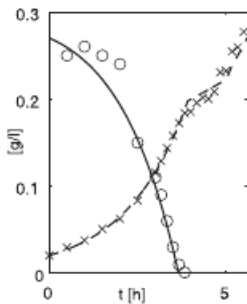
- zasazení high-throughput dat do kontextu metabolické sítě
- obohacení anotace genomu
- statická analýza funkčních stavů
- *dále: integrace s genovou regulační sítí*

Známé aplikace rekonstrukce metabolických sítí

- objasnění významu metabolických drah a jejich využití
 - objev genu *cimA* v *Geobacter sulfurreducens* (EC 2.3.1.182)
 - časování transkripční regulace *S. cerevisiae*
- analýza rozdílů drah mezi podobnými organismy
- detekce redundantních drah a metabolických cílů léčiv
- cílené řízení organismu
 - škálování produkce vakcíny proti meningitidě
 - zvýšení frekvence dýchání *G. sulfurreducens*
 - zefektivnění fermentace *S. cerevisiae*

Produkce a spotřeba metabolitů

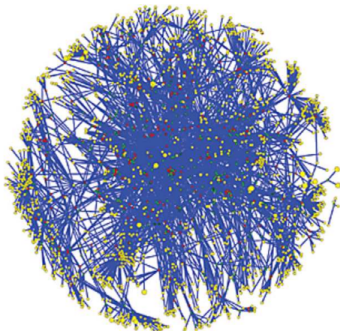
E. coli



spotřeba glukózy a produkce biomasy

spotřeba glycerolu

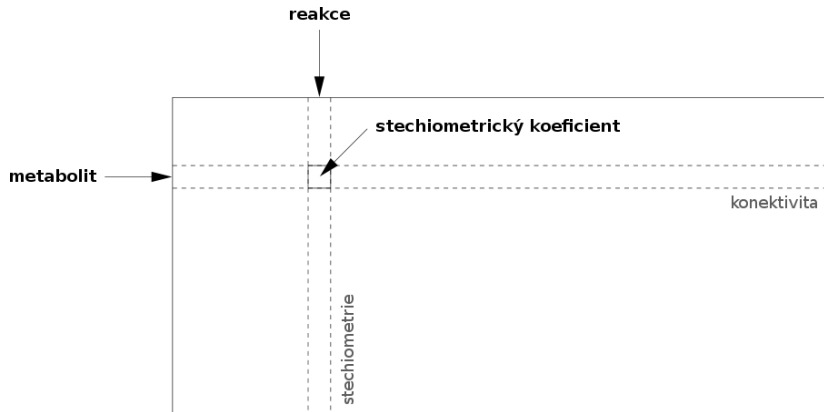
Co je metabolická síť?



$$S = \begin{bmatrix} s_{11} & s_{12} & \dots & s_{1n} \\ s_{21} & s_{22} & \dots & s_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ s_{m1} & s_{m2} & \dots & s_{mn} \end{bmatrix}$$

- formální popis vztahů mezi metabolity
 ⇒ graf vs. matice (tzv. **stechiometrická matice**)
- zachycuje tok hmoty
 - spotřeba (up-take)
 - produkce (growth)

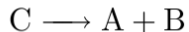
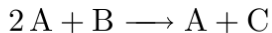
Popis stechiometrické matice



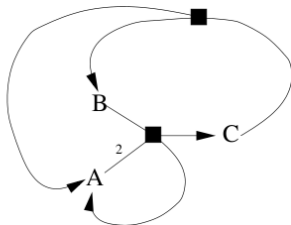
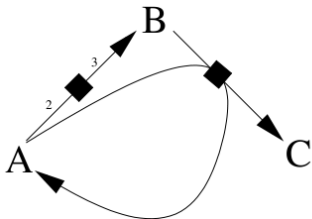
Metabolická síť jako síť reakcí



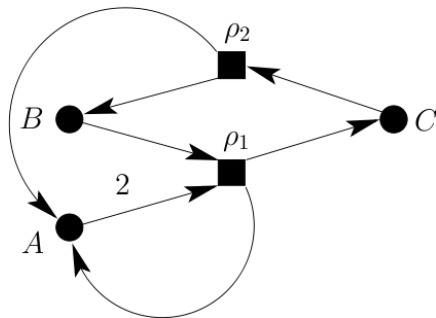
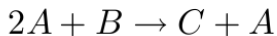
$$\mathbf{S} = \begin{pmatrix} -2 & 0 \\ 3 & -1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$$



$$\mathbf{S} = \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ -1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix}$$

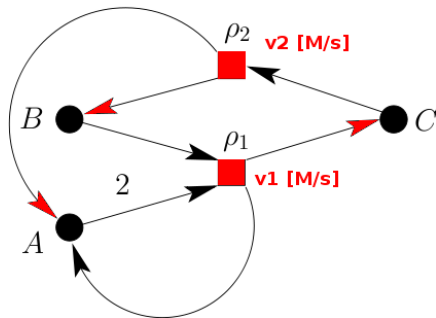
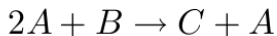


Toky v metabolické síti



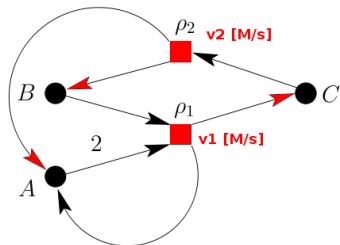
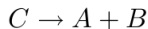
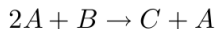
metabolity ve vysokém molárním množství
 \Rightarrow uvažujeme **molární koncentraci** [$M = \text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$]

Toky v metabolické síti



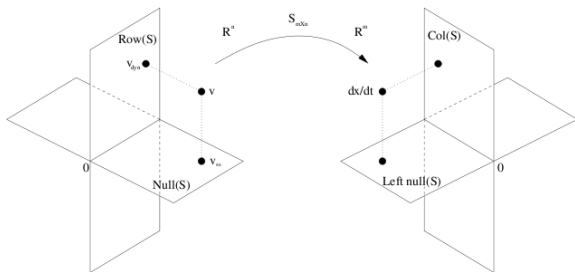
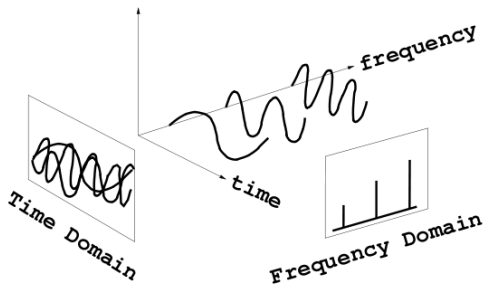
v infinitesimálním časovém úseku probíhá mnoho reakcí
 \Rightarrow uvažujeme **okamžitý tok reakce** (flux) [$M \cdot s^{-1}$]

Význam stechiometrické matice



$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} [A] \\ [B] \\ [C] \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ -1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \end{pmatrix}$$

Význam stechiometrické matice



Význam stechiometrické matice

- distribuce reakčního toku do změn jednotlivých metabolitů

$$\frac{d}{dt}[\vec{X}] = S \cdot \vec{v}$$

- zastavení metabolismu $\frac{d}{dt}[\vec{X}] = 0$:

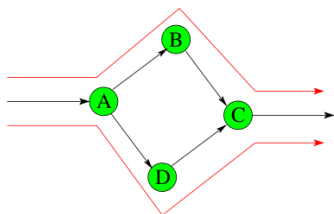
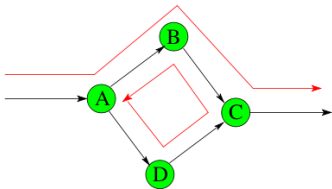
$$\frac{d}{dt}[\vec{X}] = S \cdot \vec{v}$$

$$0 = S \cdot \vec{v}$$

- každé řešení \vec{v} této lineární soustavy je “vyvážená” distribuce reakčního toku (implikující rovnovážný stav charakterizovaný nulovou změnou koncentrací metabolitů)
- báze prostoru řešení (tzv. nulového prostoru) daná jádrem K :

$$S \cdot K(i) = 0$$

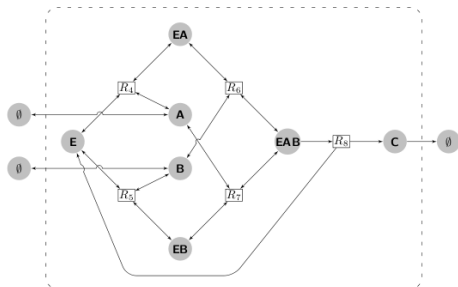
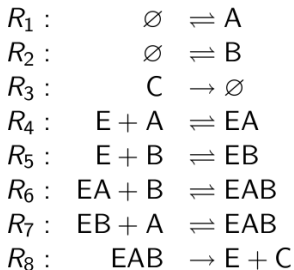
Význam stechiometrické matice



$$S = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 \end{bmatrix} \quad K = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 1 & -1 \\ 1 & -1 \\ 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \quad K' = \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 1 \\ 0 & 1 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$$

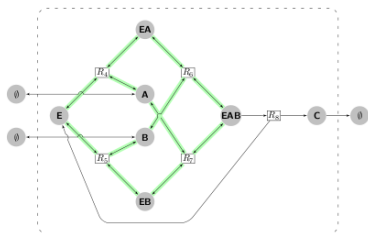
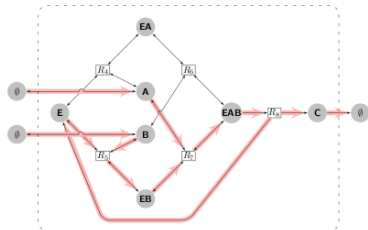
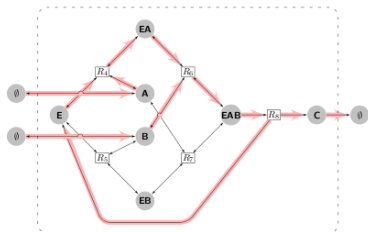
- K nelze přímo chemicky interpretovat (možnost záporných prvků)
- tok elementárními (ireversibilními) reakcemi nemůže být záporný!
- proto se používá transformace do konvexní báze (zde K')

Využití nulového prostoru



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

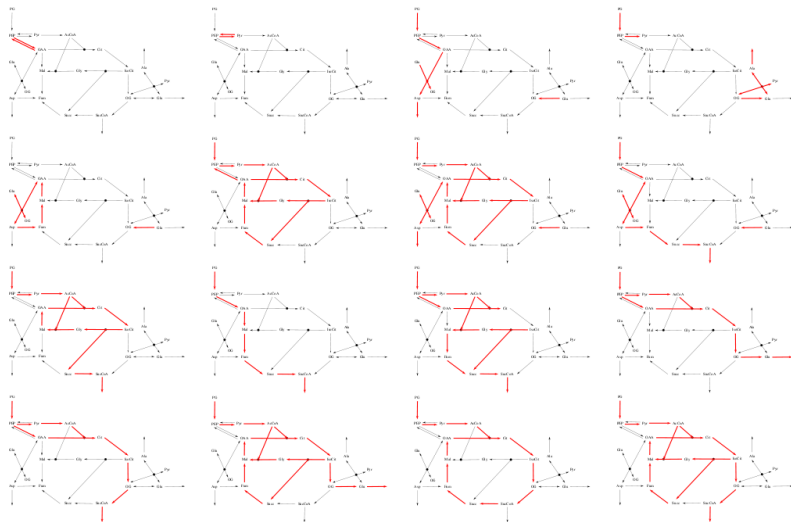
Elementární módy metabolismu



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

Elementární módy metabolismu

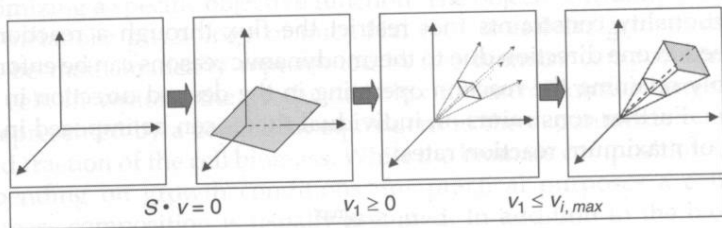
E. coli – módy glykolýzy



Schuster S et al (1999), "Detection of elementary flux modes in biochemical networks: a promising tool for pathway analysis and metabolic engineering." *Trends Biotechnol* 17:53-60. doi:10.1016/S0167-7799(98)01290-6

Analýza metabolismu s omezeními

- jak omezit prostor všech funkčních stavů metabolismu?
- řešením je klást omezující podmínky
 ⇒ zastavení metabolismu, pozitivní toky, shora omezené toky



Analýza metabolismu s omezeními optimalizací

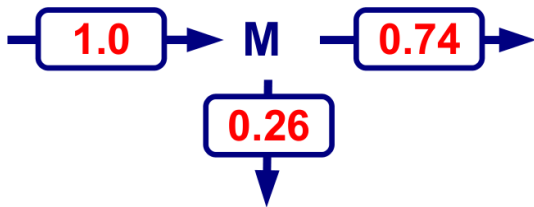
- za předpokladu konstantního rozložení biomasy \vec{c} lze hledat takové funkční stavy, které optimalizují (např. maximalizují) tvorbu biomasy
- k omezujícím podmínkám přidáme optimalizační podmínku
- řešení optimalizačního problému $\max \vec{c}^T \vec{v}$ s omezeními:

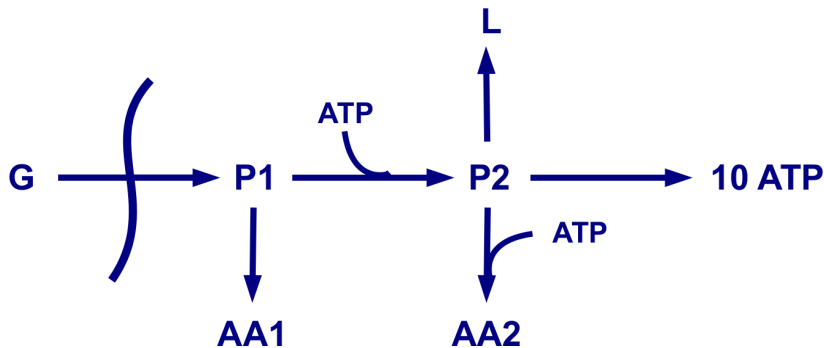
$$S\vec{v} = 0, 0 \leq v_i \leq v_i^{max}$$

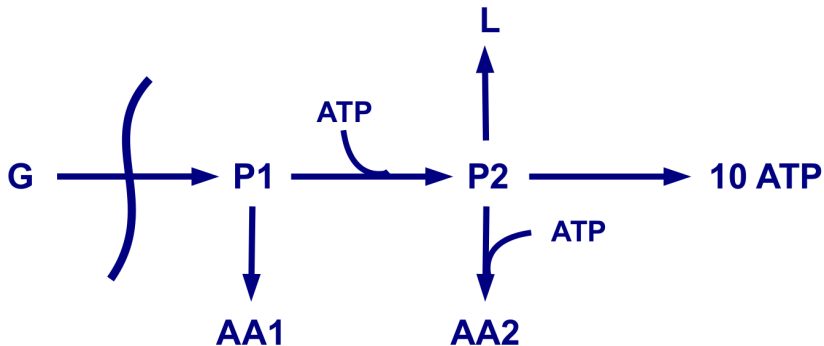
- tzv. **flux balance analysis (FBA)**

Analýza metabolismu s omezeními optimalizací

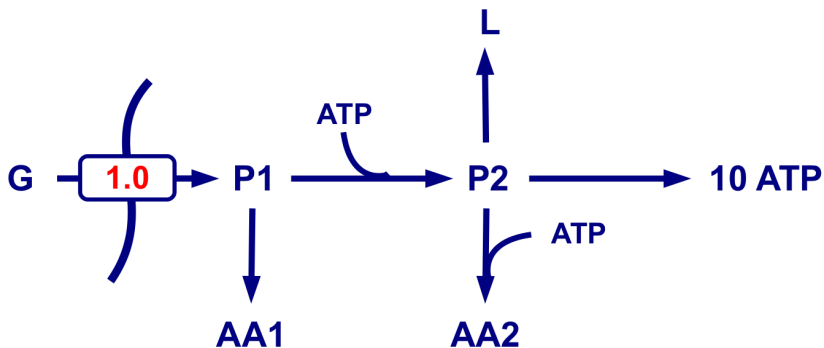
Flux Balance Analysis



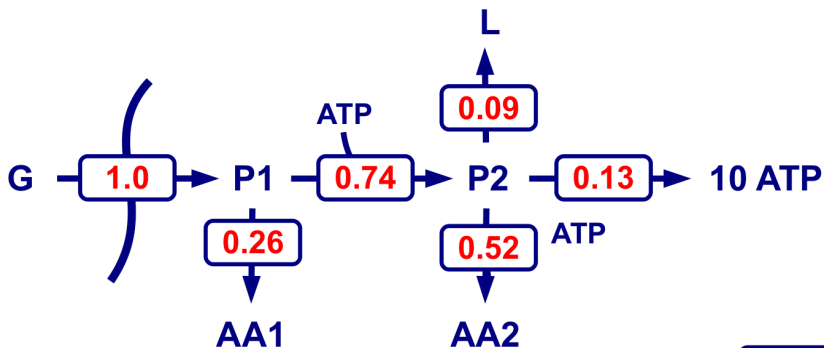
*Analýza metabolismu s omezeními optimalizací**Flux Balance Analysis*

*Analýza metabolismu s omezeními optimalizací**Flux Balance Analysis*

The BOF: $1 L + 3 AA1 + 6 AA2 \rightarrow 1 \text{ g biomass}$

*Analýza metabolismu s omezeními optimalizací**Flux Balance Analysis*

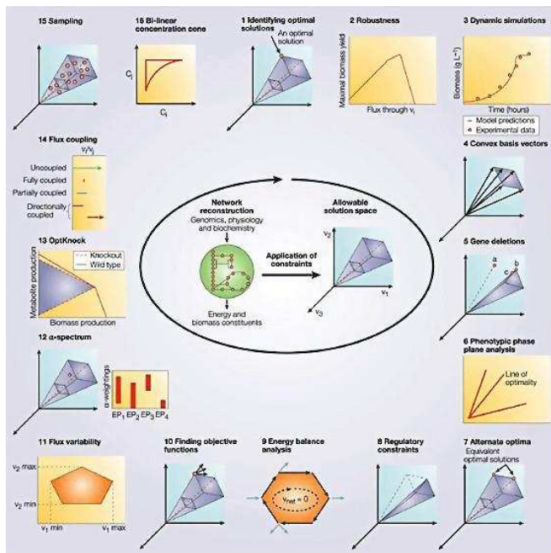
The BOF: $1 L + 3 AA1 + 6 AA2 \rightarrow 1 \text{ g biomass}$

*Analýza metabolismu s omezeními optimalizací**Flux Balance Analysis*

The BOF: $1 L + 3 AA1 + 6 AA2 \rightarrow 1 \text{ g biomass}$

Analýza funkčních stavů metabolismu





Přehled metod



Integrace s genovou regulací

- časová škála genové regulace řádově pomalejší
- lze využít při integrované analýze
- regulated FBA (rFBA)
 - reakce aktivní/neaktivní wrt aktuální “nastavení” regulační logiky
 - detekce aktivity transkripčních faktorů skrz mimobuněčné koncentrace metabolitů

Literatura

-  Kitano, H. *Foundations of Systems Biology*. MIT Press, 2001.
-  Palsson, B. *Systems Biology: Properties of Reconstructed Networks*. Cambridge University Press, 2006.
-  Rigoutsos, I. and Stephanopoulos, G. *Systems Biology Volume II: Networks, Models, and Applications*. Oxford University Press, 2004.
-  Klipp, E. et al. *Systems Biology in Practise: Concepts, Implementation and Application*. Wiley-VCH, 2005.