

PB050: Modelování a predikce v systémové biologii

David Šafránek

20.10.2011

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Obsah

Základy deterministických modelů – opakování

Kinetika enzymů

Obsah

Základy deterministických modelů – opakování

Kinetika enzymů

Shrnutí

- deterministický přístup poskytuje tzv. makropohled (populační model)
- ireversibilní reakce 1. řádu modelována jako exponenciální přeměna látky
- zákon o aktivním působení hmoty modeluje reakce se dvěma produkty/reaktanty (reakce 2. řádu)

Shrnutí

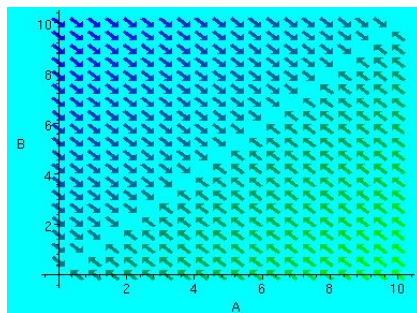
- deterministický přístup poskytuje tzv. makropohled (populační model)
- ireversibilní reakce 1. řádu modelována jako exponenciální přeměna látky
- zákon o aktivním působení hmoty modeluje reakce se dvěma produkty/reaktanty (reakce 2. řádu)
 - rychlost reakce charakterizována limitní změnou koncentrace produktu v čase
 - změna koncentrace produktu v čase $\Delta t =$
[počet kolizí molekul reaktantů] \times [pravděp. kolize]
 - vyjádřeno přímou úměrností se součinem koncentrací molekul reaktantů

Shrnutí

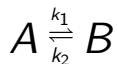
- deterministický přístup poskytuje tzv. makropohled (populační model)
- ireversibilní reakce 1. řádu modelována jako exponenciální přeměna látky
- zákon o aktivním působení hmoty modeluje reakce se dvěma produkty/reaktanty (reakce 2. řádu)
 - rychlost reakce charakterizována limitní změnou koncentrace produktu v čase
 - změna koncentrace produktu v čase $\Delta t =$
[počet kolizí molekul reaktantů] \times [pravděp. kolize]
 - vyjádřeno přímou úměrností se součinem koncentrací molekul reaktantů
- obecný zákon používaný pro deterministické modelování populačních jevů
- možnost simulace (Eulerova metoda)

Reakce 1. řádu

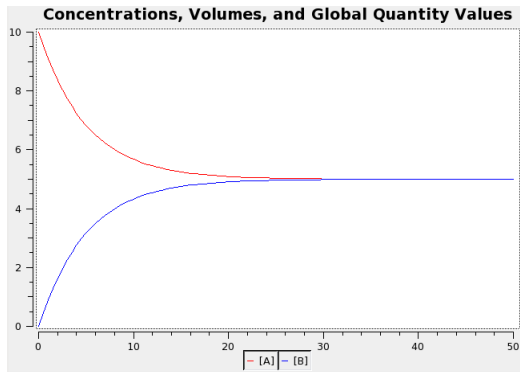
- $A \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} B$
- fázový prostor pro $k_1 = k_2 = 0.1$ (Maple):



```
> with(DEtools):
> dfieldplot([diff(A(t),t)=-0.1*A(t) + 0.1*B(t), diff(B(t),t)=0.1*A(t)
- 0.1*B(t)], [A(t),B(t)], t=0..10,A=0..10,B=0..10, arrows=LARGE,
color=[0.1*A(t) - 0.1*B(t),-0.1*A(t) + 0.1*B(t),.1]);
```

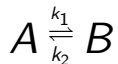
Reakce 1. řádu

$$k_1 = k_2 = 0.1$$

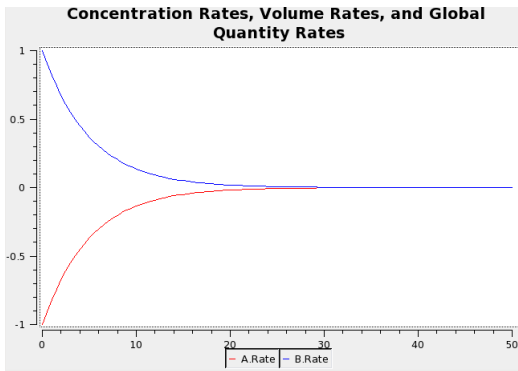


průběh $A(t)$ a $B(t)$ pro $A(0) = 10$, $B(0) = 0$

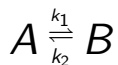
Reakce 1. řádu



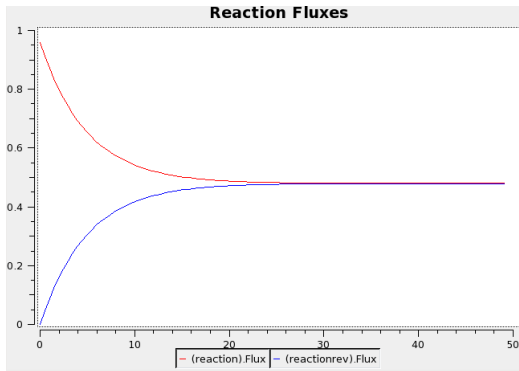
$$k_1 = k_2 = 0.1$$



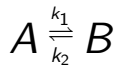
průběh $\frac{dA(t)}{dt}$ a $\frac{dB(t)}{dt}$ v čase pro $A(0) = 10$, $B(0) = 0$

Reakce 1. řádu

$$k_1 = k_2 = 0.1$$

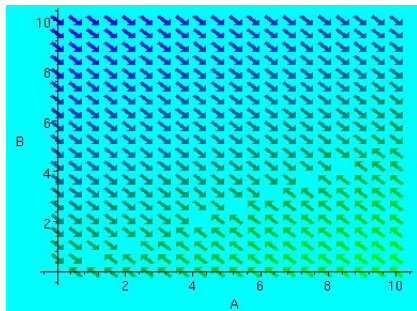
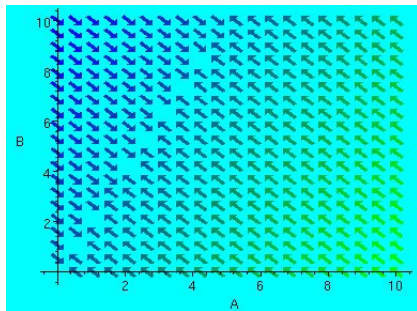


výkon reakcí v čase pro $A(0) = 10$, $B(0) = 0$

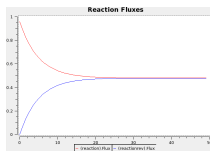
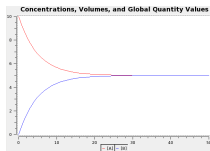
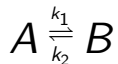
Reakce 1. řádu

$$k_1 = 0.2, k_2 = 0.1$$

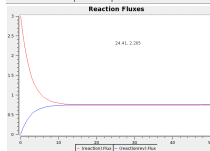
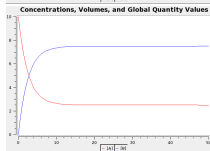
$$k_1 = 0.1, k_2 = 0.2$$



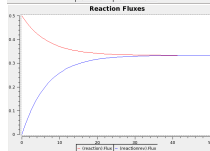
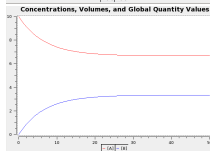
Reakce 1. řádu



$$k_1 = 0.1, k_2 = 0.1$$

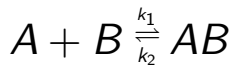


$$k_1 = 0.2, k_2 = 0.1$$

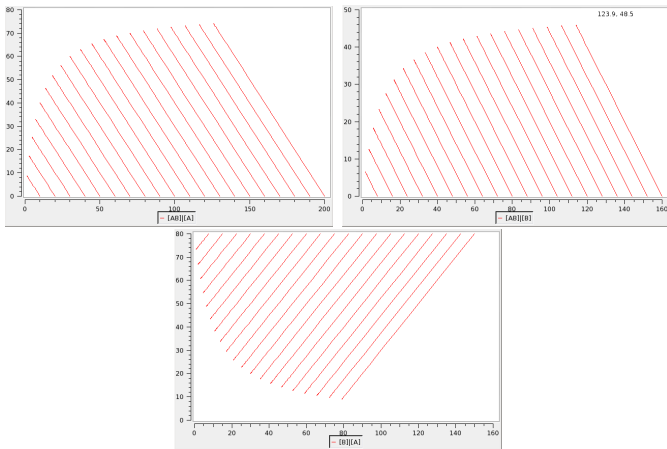


$$k_1 = 0.1, k_2 = 0.2$$

Reakce 2. řádu



$$k_1 = 0.1, k_2 = 1$$

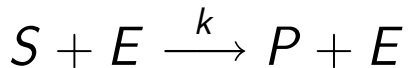


Obsah

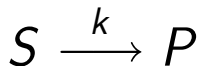
Základy deterministických modelů – opakování

Kinetika enzymů

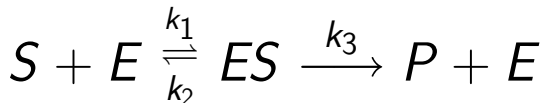
Katalytické reakce



- enzym E působí jako katalyzátor reakce
- nelze přímo použít “mass action”
- zjednodušeně lze chápat jako reakci:



- skutečná rychlost závisí na koncentraci enzymu E v buňce

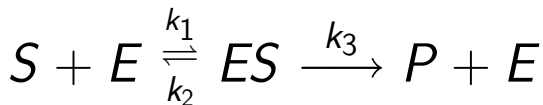
Michaelis-Menten

- obecně možnost modelovat pomocí “mass action”
- jak získat hodnoty k_1, k_2 ?
- změny proměnných probíhají v různých časových škálách
- dynamika $[ES]$ se jeví vzhledem k vývoji $[P]$ výrazně dynamičtější

$$k_1, k_2 \gg k_3$$

- lze využít ke zjednodušení modelu

L. Michaelis, M. L. Menten. Die kinetik der invertinwirkung. Biochem. Z, Vol. 49, No. 333-369. (1913)

Michaelis-Menten

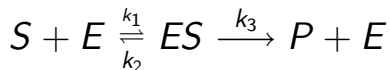
$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1[E][S] + k_2[ES]$$

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_1[E][S] + k_2[ES] + k_3[ES]$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - k_2[ES] - k_3[ES]$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_3[ES]$$

Michaelis-Menten

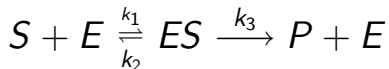


- uvažujeme-li $S(0) \gg E$, dochází při katalytické reakci ke konstantnímu ustálení ES na relativně dlouhý časový úsek

G.E. Briggs and J.B.S. Haldane. A Note on the Kinetics of Enzyme Action.

Biochem J. 1925; 19(2): 338-339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1259181/>

Michaelis-Menten



- uvažujeme-li $S(0) \gg E$, dochází při katalytické reakci ke konstantnímu ustálení ES na relativně dlouhý časový úsek

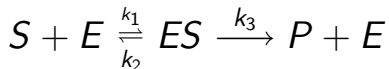
G.E. Briggs and J.B.S. Haldane. A Note on the Kinetics of Enzyme Action.

Biochem J. 1925; 19(2): 338-339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1259181/>

- pomocí kvazi-stabilní abstrakce lze zjednodušit:

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0$$

Michaelis-Menten



- uvažujeme-li $S(0) \gg E$, dochází při katalytické reakci ke konstantnímu ustálení ES na relativně dlouhý časový úsek

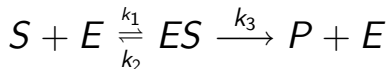
G.E. Briggs and J.B.S. Haldane. A Note on the Kinetics of Enzyme Action.

Biochem J. 1925; 19(2): 338-339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1259181/>

- pomocí kvazi-stabilní abstrakce lze zjednodušit:

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0 \Rightarrow 0 = k_1[E][S] - (k_2 + k_3)[ES] \quad (1)$$

Michaelis-Menten



- uvažujeme-li $S(0) \gg E$, dochází při katalytické reakci ke konstantnímu ustálení ES na relativně dlouhý časový úsek

G.E. Briggs and J.B.S. Haldane. A Note on the Kinetics of Enzyme Action.

Biochem J. 1925; 19(2): 338-339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1259181/>

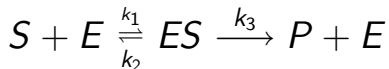
- pomocí kvazi-stabilní abstrakce lze zjednodušit:

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0 \Rightarrow 0 = k_1[E][S] - (k_2 + k_3)[ES] \quad (1)$$

- celková koncentrace enzymu $[E_T]$ v systému je dána součtem volné a vázané formy:

$$[E_T] = [E] + [ES]$$

Michaelis-Menten



- uvažujeme-li $S(0) \gg E$, dochází při katalytické reakci ke konstantnímu ustálení ES na relativně dlouhý časový úsek

G.E. Briggs and J.B.S. Haldane. A Note on the Kinetics of Enzyme Action.

Biochem J. 1925; 19(2): 338-339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1259181/>

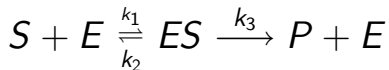
- pomocí kvazi-stabilní abstrakce lze zjednodušit:

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0 \Rightarrow 0 = k_1[E][S] - (k_2 + k_3)[ES] \quad (1)$$

- celková koncentrace enzymu $[E_T]$ v systému je dána součtem volné a vázané formy:

$$[E_T] = [E] + [ES] \Rightarrow [E] = [E_T] - [ES]$$

Michaelis-Menten



- uvažujeme-li $S(0) \gg E$, dochází při katalytické reakci ke konstantnímu ustálení ES na relativně dlouhý časový úsek

G.E. Briggs and J.B.S. Haldane. A Note on the Kinetics of Enzyme Action.

Biochem J. 1925; 19(2): 338-339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1259181/>

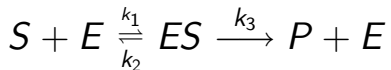
- pomocí kvazi-stabilní abstrakce lze zjednodušit:

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0 \Rightarrow 0 = k_1[E][S] - (k_2 + k_3)[ES] \quad (1)$$

- celková koncentrace enzymu $[E_T]$ v systému je dána součtem volné a vázané formy:

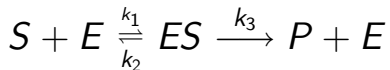
$$[E_T] = [E] + [ES] \Rightarrow [E] = [E_T] - [ES]$$

- dosazením do (1) dostáváme: $[ES] = [E_T] \frac{1}{1 + \frac{k_2 + k_3}{k_1[S]}}$

Michaelis-Menten

- Michaelisova konstanta K_m – koncentrace substrátu S při níž je dosaženo poloviny maxima produkce P :

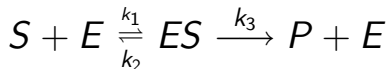
$$K_m = \frac{k_2 + k_3}{k_1}$$

Michaelis-Menten

- Michaelisova konstanta K_m – koncentrace substrátu S při níž je dosaženo poloviny maxima produkce P :

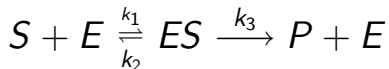
$$K_m = \frac{k_2 + k_3}{k_1}$$

$$[ES] = [E_T] \frac{1}{1 + \frac{K_m}{[S]}}$$

Michaelis-Menten

- $[E_T]$ odpovídá iniciální koncentraci enzymu (před započítáním katalýzy), a lze jej vzhledem ke kvazi-stabilní abstrakci chápat jako konstantu ve vztahu

$$[ES] = [E_T] \frac{1}{1 + \frac{K_m}{[S]}} \quad (2)$$

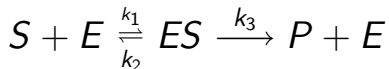
Michaelis-Menten

- $[E_T]$ odpovídá iniciální koncentraci enzymu (před započítáním katalýzy), a lze jej vzhledem ke kvazi-stabilní abstrakci chápat jako konstantu ve vztahu

$$[ES] = [E_T] \frac{1}{1 + \frac{K_m}{[S]}} \quad (2)$$

- dle “mass action” platí pro P : $\frac{dP}{dt} = k_3[ES]$

Michaelis-Menten



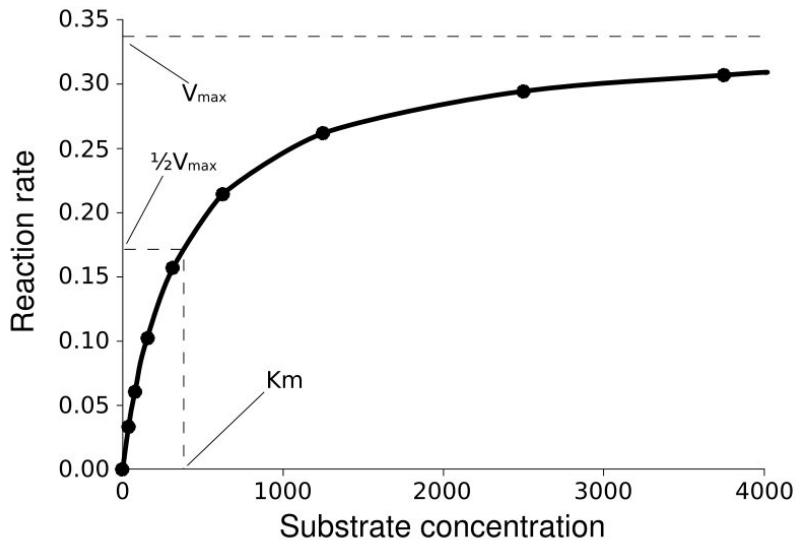
- $[E_T]$ odpovídá iniciální koncentraci enzymu (před započítáním katalýzy), a lze jej vzhledem ke kvazi-stabilní abstrakci chápat jako konstantu ve vztahu

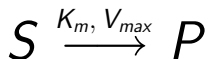
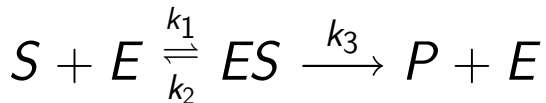
$$[ES] = [E_T] \frac{1}{1 + \frac{K_m}{[S]}} \quad (2)$$

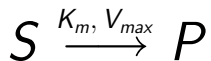
- dle “mass action” platí pro P : $\frac{dP}{dt} = k_3[ES]$
- substitucí dle vztahu (2) dostáváme:

$$\frac{dP}{dt} = V_{max} \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

kde konstanta $V_{max} = k_3[E_T]$ udává maximální dynamiku katalytické reakce

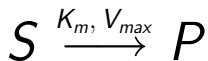
Michaelis-Menten

Michaelis-Menten – redukce parametrů

Michaelis-Menten

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$

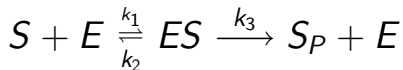
$$\frac{dP}{dt} = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$

Michaelis-Menten

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$

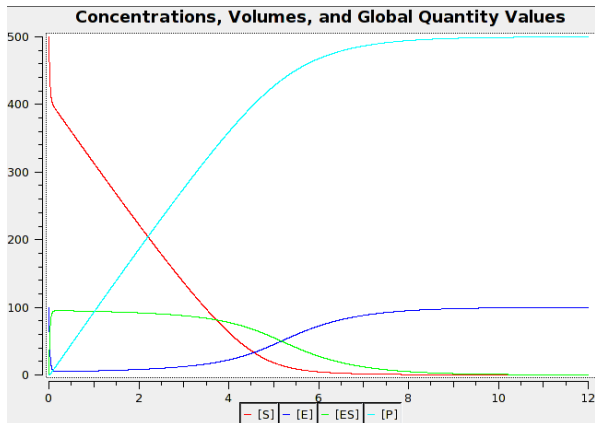
$$\frac{dP}{dt} = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$

- příkladem je fosforylace (enzymy kinázy, EC 2.7.1.)



- S_P značí fosforylovanou látku S
- fosforylace způsobuje chemickou aktivaci látky

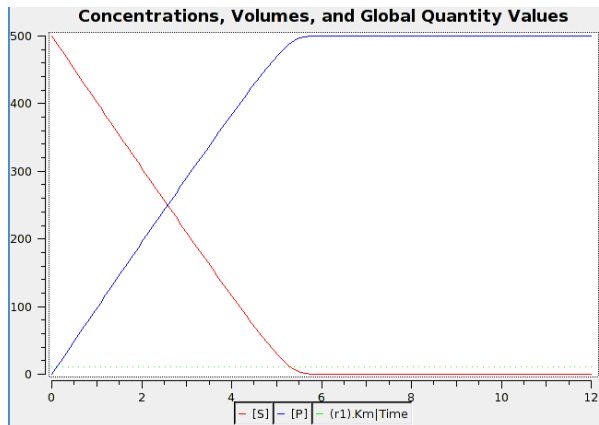
Michaelis-Menten



$$k_1 = 0.1$$

$$k_2 = 1$$

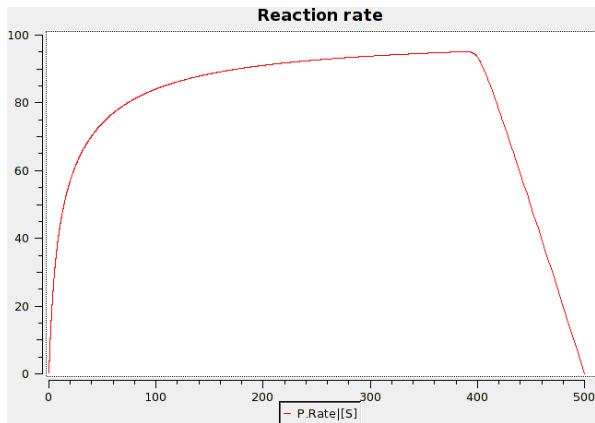
$$k_3 = 1$$

Michaelis-Menten

$$K_m = \frac{1+1}{0.1} = 20$$

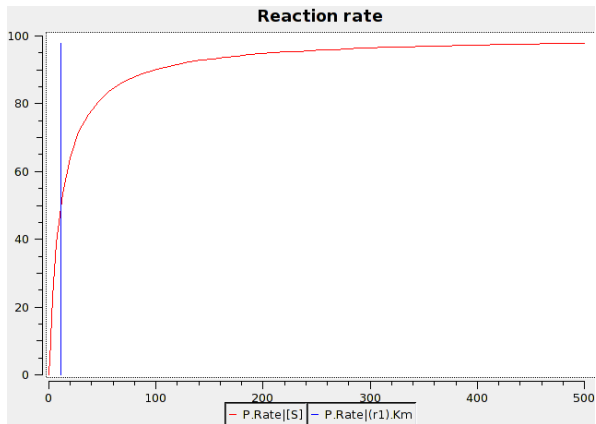
$$V_{max} = k_3[E_T] = 1 \cdot 100 = 100$$

Michaelis-Menten



výkon katalýzy v závislosti na množství substrátu
(původní model mass action)

Michaelis-Menten



výkon katalýzy v závislosti na množství substrátu
(zjednodušený model Michaelis-Menten)

Michaelis-Menten – specifické módy

- $S \gg K_m$
 $\Rightarrow \frac{S}{K_m+S} \approx 1 \Rightarrow \frac{dP}{dt} \approx V_{max} = k_3E(0)$
- $S = K_m$
 $\Rightarrow \frac{S}{K_m+S} = \frac{1}{2} \Rightarrow \frac{dP}{dt} = \frac{V_{max}}{2} = \frac{k_3E(0)}{2}$
- $S \ll K_m$
 $\Rightarrow \frac{S}{K_m+S} \approx \frac{S}{K_m}$ a navíc $ES \approx 0$ a tedy $E(0) \approx E$
 $\Rightarrow \frac{dP}{dt} \approx V_{max} \frac{S}{K_m} \approx \frac{k_3}{K_m}[E][S]$
- konstanta $\frac{k_3}{K_m}$ vystihuje celkovou efektivitu enzymu
 - perfektní enzymy dosahují maximální hodnoty dané možnostmi difúze – $10^8 - 10^{10} M^{-1}s^{-1}$

Michaelis-Menten – omezení

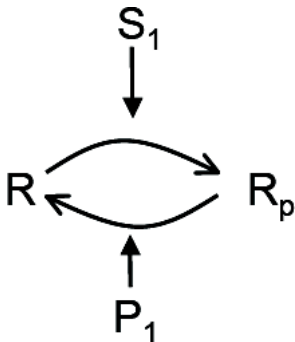
- předpokládáme, že produkt se nekonvertuje zpětně na substrát
- vychází se z iniciální koncentrace enzymu před katalýzou (neuvažuje se dynamika vlastního enzymu!)
 - enzym není v průběhu reakce regulovaný
- přesnost dána vztahem:

$$\epsilon = \frac{E(0)}{S(0) + K_m}$$

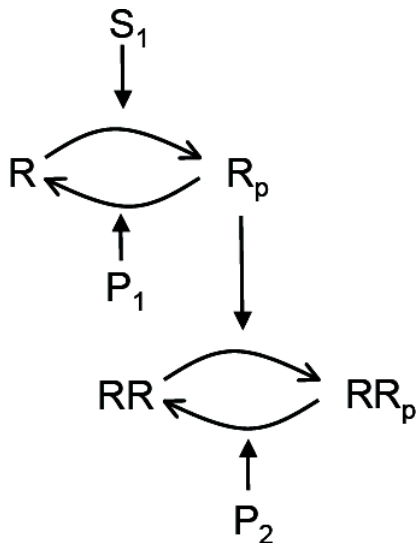
- dává dobré výsledky, když $[E] \ll [S]$

Michaelis-Menten – reversibilní reakce

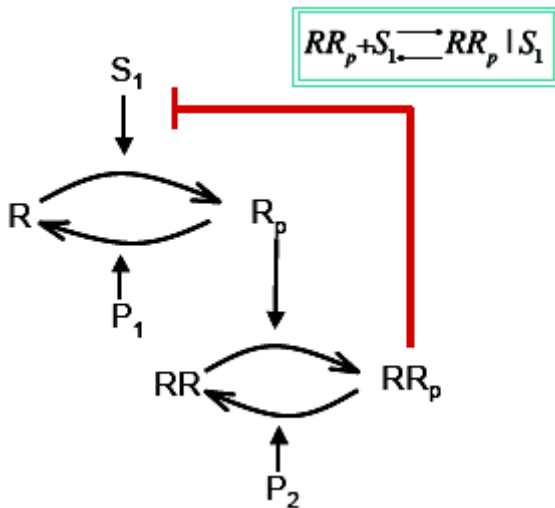
- reversibilní varianta Michaelis-Menten kinetiky:



$$\frac{dR_p}{dt} = V_{f \max} \frac{[R]}{K_{mf} + [R]} - V_{r \max} \frac{[R_p]}{K_{mr} + [R_p]}$$

Kaskády transdukce signálů

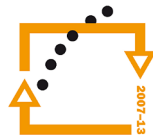
Zpětné vazby



Poděkování

Předmět připravován za podpory projektu OPvK Vzdělání pro konkurenceschopnost, projekt *“Inovace bakalářského a magisterského studijního oboru Bioinformatika ve směru Systémová biologie”*, reg. číslo CZ.1.07/2.2.00/07.0464.

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ