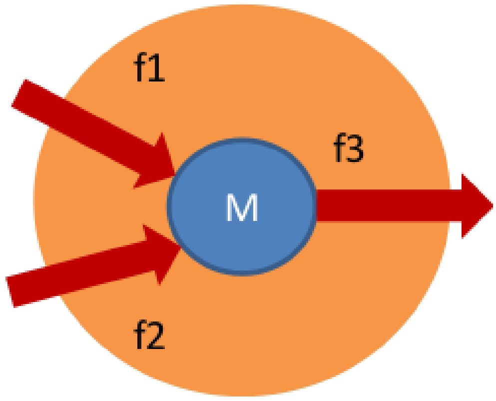
Temaøvelsesopgave i lineære ligningssystemer: *Cellers metaboliske netværk*

Cellers metaboliske netværk er meget komplekse og involverer hundredvis af enzymer og metabolitter. Tilsammen sørger disse enzymer for at lave byggesten til cellerne (som DNA, proteiner, lipider, osv) samt for at forsyne cellerne med energi til vækst og vedligeholdelse. Metaboliske netværk er mærkværdigt bevarede på tværs af forskellige organismer som bakterier, planter og dyr. Forståelse for hvordan disse netværk fungerer kan hjælpe os med at løse biotekopgaver og udvikle ny medicin.
Tilstanden i et metabolisk netværk beskrives af fluxe/massestrømme gennem samtlige reaktioner. Fluxe svarer til reaktionshastighederne af de tilhørende enzymatiske reaktioner. Reaktionshastigheder afhænger af mange cellulære parametre i en ikke-lineær model. Det er dog muligt at simulere mange netværk ved at bruge systemer af lineære ligninger. Idet kemiske stoffer reagerer med en bestemt støkiometri, kan man lave massebalancer for hver metabolit ved at bruge loven om massebevarelse. Som regel laver man kun massebalanceligninger for intracellulære metabolitter, dvs metabolitter som findes inde i cellerne. Cellens vægge definerer dermed grænsen for systemet. På diagram 1 vises der et eksempel af et simpelt metabolisk netværk med 3 massestrømme og 1 metabolit.
Ifølge loven om massebevarelse gælder følgende massebalance for metabolit M:

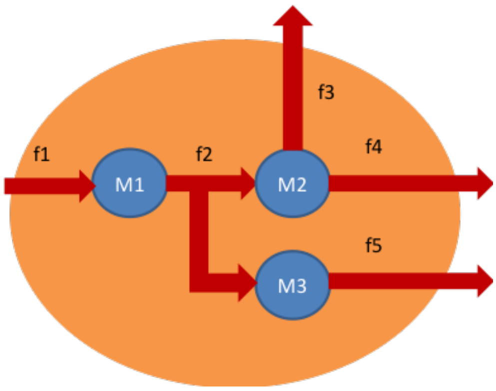
$$f_1 + f_2 = f_3 \;\Leftrightarrow\; f_1 + f_2 - f_3 = 0.$$

1.1 Eksempel 1

Betragt det nedenstående diagram 2 for et givet metabolisk netværk, hvor tre metabolitter og fem massestrømme er indtegnet:
Til netværket er der knyttet fem støkiometriske ligninger, som udtrykker masse- input/output balancen i de tilsvarende givne kemiske reaktioner (bemærk specielt for-



Figur 1.1: Diagram 1



Figur 1.2: Diagram 2

tegnskonventionen i ligningerne):

$$
\begin{aligned}
&\text{Reaction 1} & M_1 &= 0 \\
&\text{Reaction 2} & -M_1 + \tfrac{1}{2}M_2 + \tfrac{1}{2}M_3 &= 0 \\
&\text{Reaction 3} & -M_2 &= 0 \\
&\text{Reaction 4} & -M_2 &= 0 \\
&\text{Reaction 5} & -M_3 &= 0
\end{aligned} \tag{1-1}
$$

Vi opstiller de fem reaktioner i en støkiometrisk matrix således at antallet af rækker er lig med antallet af metabolitter, og antallet af søjler er lig med antallet af reaktioner:

$$
\mathbf{A} = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{2} & -1 & -1 & 0 \\ 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}
$$

Opgave 1.1

Ud fra diagram 2 ovenfor kan vi udtrykke massestrømmene gennem M_1 ved hjælp af følgende ligning, hvor alle 5 ubekendte massestrømme indgår:

$$f_1 - f_2 + 0 \cdot f_3 + 0 \cdot f_4 + 0 \cdot f_5 = 0$$

Find tilsvarende ligninger for massestrømmene gennem M_2 (her har du udover diagram 2 brug for en oplysning i reaktionsligningerne) og for massestrømmene gennem M_3. Vis herved at massestrømmene i hele netværket kan udtrykkes vha. et homogent lineært ligningssystem der har $\mathbf{A}$ som koefficientmatrix.

Opgave 1.2

Bestem den fuldstændige løsning for det i foregående opgave omtalte homogene lineære ligningssystem, og angiv antallet af frie parametre.

Opgave 1.3

Beskriv sammenhængen mellem rangen af $\mathbf{A}$ og det antal massestrømme vi er nødt til at måle for at kunne bestemme samtlige massestrømme i netværket.

Opgave 1.4

En måling har vist at $f_4 = \frac{1}{4}$ og $f_5 = \frac{1}{2}$. Bestem de øvrige tre massestrømme i netværket.

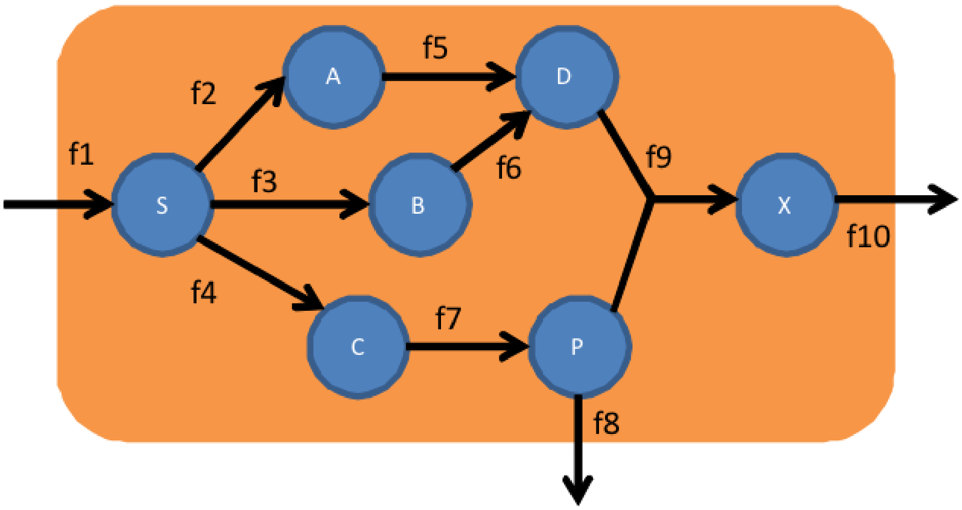
Opgave 1.5

Antag at målingen i stedet havde vist at $f_1 = 1$ og $f_3 = \frac{1}{2}$. Hvordan ville massestrømmene i netværket da være?

1.2 Eksempel 2

På det nedenstående diagram ses der et simplificeret metabolisk netværk af en filamentøs svamp, som kan producere et immunhæmmende stof. Svampen kan konvertere substrat S til produkt P og/eller til bi-produkt X

Til netværket er der knyttet 10 støkiometriske ligninger, som udtrykker massebalancen



Figur 1.3: Diagram 3

i de tilsvarende givne kemiske reaktioner:

$$
\begin{array}{rr}
R1 & S = 0 \\
R2 & -S + A = 0 \\
R3 & -S + B = 0 \\
R4 & -S + C = 0 \\
R5 & -A + D = 0 \\
R6 & -B + D = 0 \\
R7 & -C + P = 0 \\
R8 & -P = 0 \\
R9 & -P - D + 2X = 0 \\
R10 & -X = 0
\end{array}
\tag{1-2}
$$

Opgave 1.6

Opstil den støkiometriske matrix som svarer til de 10 ovenstående reaktionsligninger (Vink: Indsæt kommandoen ”interface(rtablesize=[indsæt et tal]))”for at få Maple til at vise store matricer).

Opgave 1.7

Hvor mange målinger af massestrømme skal vi udføre for at kunne bestemme samtlige massestrømme i netværket?

Opgave 1.8

Find de øvrige massestrømme hvis $f_1 = 1$, $f_2 = \frac{1}{4}$ og $f_3 = \frac{1}{4}$. Hvor stor er udstrømningen fra P (dvs. f_8) og fra X (dvs. f_{10}) i dette tilfælde?

Opgave 1.9

Antag at det i situationen i opgave 8 er muligt at nedjustere f_3. Hvad er da den største værdi f_3 må antage, hvis det ønskes at forholdet mellem udstrømningen fra P og fra X er mindst $\frac{1}{2}$?