

IV117: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

22.10.2008

Obsah

Základy deterministických modelů

Kinetika enzymů

Obsah

Základy deterministických modelů

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)

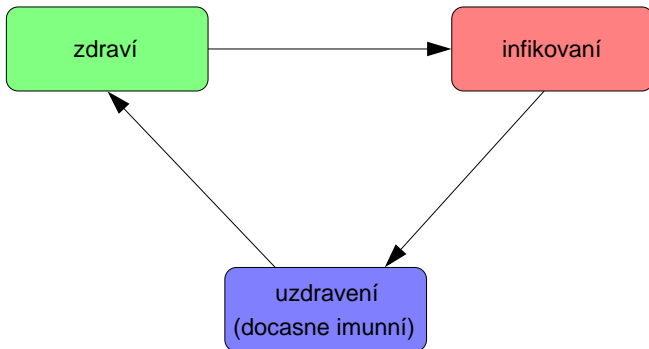
Shrnutí

- 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. účinnosti kolize]
 - vyjádřeno přímou úměrností se součinem koncentrací molekul reaktantů

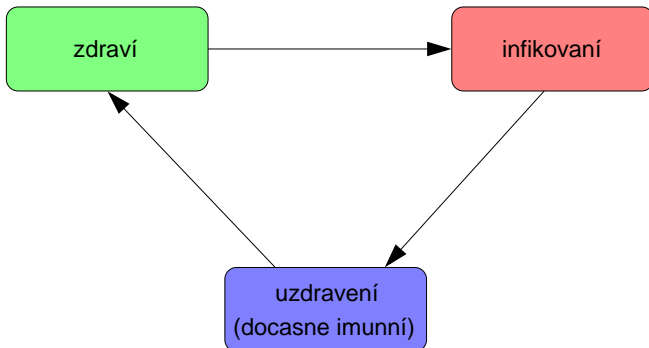
Shrnutí

- 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. účinnosti kolize]
 - vyjádřeno přímou úměrností se součinem koncentrací molekul reaktantů
- obecný zákon používaný pro deterministické modelování populačních jevů
- možnost simulace (Eulerova metoda)

Populační model šíření epidemie



Populační model šíření epidemie



- způsob šíření: individuální kontakt
- léčba trvá cca. 2 týdny
- předpokládáme přítomnost alespoň jednoho infikovaného

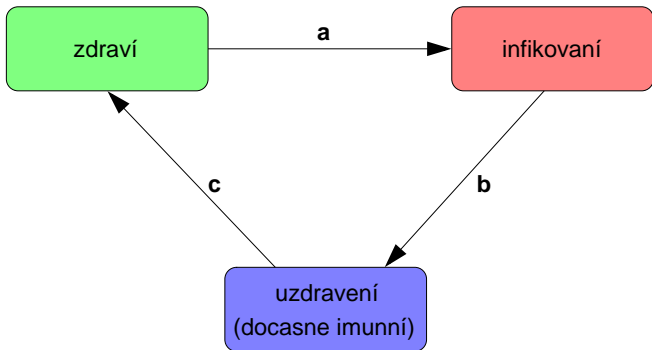
Populační model šíření epidemie – proměnné

- definice závislých proměnných
 - počet zdravých — S
 - počet infikovaných — I
 - počet vyléčených — R

Populační model šíření epidemie – proměnné

- definice závislých proměnných
 - počet zdravých — S
 - počet infikovaných — I
 - počet vyléčených — R
- definice nezávislých proměnných
 - čas — t
 - mohli bychom uvažovat navíc např. prostor, věk

Populační model šíření epidemie – konstanty



- nutno specifikovat rychlost jednotlivých dynamických vztahů za jednotku času

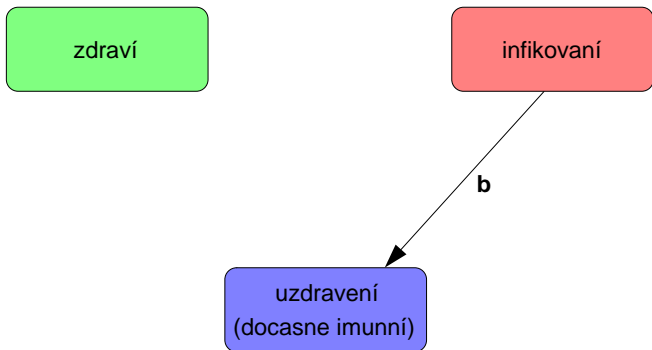
Populační model šíření epidemie – konstanty

- předpokládejme, že průměrně 2 lidé ze 100 infikovaných se uzdraví za den
- tedy pravděpodobnost uzdravení za jeden den je $p_b = \frac{2}{100}$
- definujeme rychlost procesu uzdravení b , [počet uzdravení/den]

$$b = \frac{p_b}{den} = \frac{2}{100} den^{-1} = \frac{1}{50} den^{-1}$$

- podobně lze definovat konstanty a (rychlost nákazy) a c (rychlost ztráty imunity)

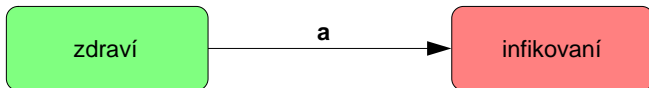
Populační model šíření epidemie – rovnice



- uvažujeme-li pouze nezávislý proces uzdravování, dostáváme:

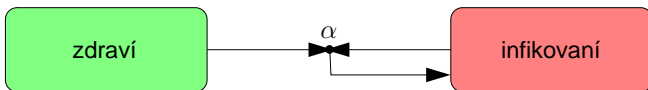
$$\frac{dI}{dt} = -bI \quad \frac{dR}{dt} = bI$$

Populační model šíření epidemie – rovnice

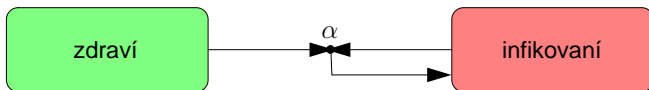


- vstupní proměnou procesu nákazy není jen počet zdravých jedinců
- proměnná závisí na počtu nemocných!

Populační model šíření epidemie – rovnice



Populační model šíření epidemie – rovnice

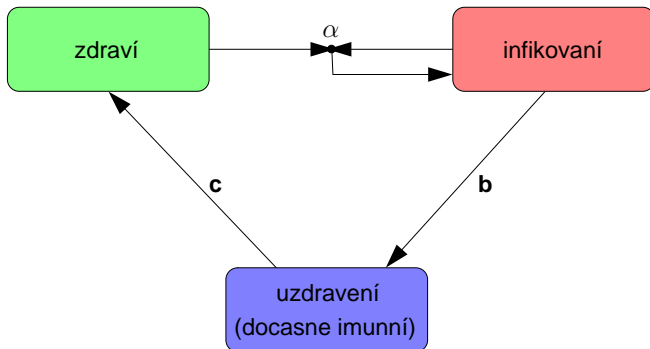


- jelikož předpokládáme šíření choroby přímým kontaktem osob, dle zákona o aktivním působení hmoty lze přírůstek infikovaných uvažovat jako přímo úměrný součinu počtu infikovaných a zdravých osob:

$$\frac{dl}{dt} = \alpha IS$$

- konstantu a [počet nakažených/den] nahrazujeme konstantou α [počet nakažených/(počet zdravých \times den)]

Populační model šíření epidemie – rovnice

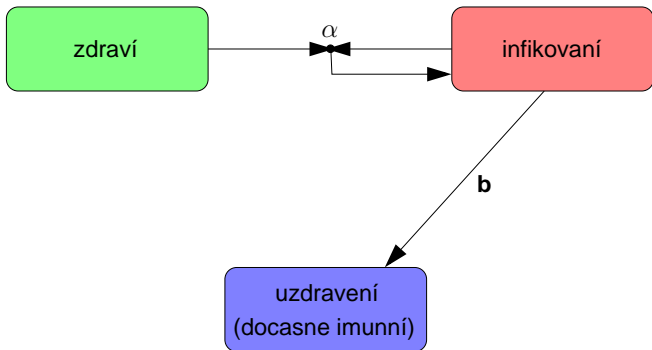


$$\frac{dS}{dt} = -\alpha IS + cR$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha IS - bI$$

$$\frac{dR}{dt} = bI - cR$$

Kermack-McKendrick model



pro $c = 0$ (permanentní imunita, $\frac{1}{c} \rightarrow \infty$) dostáváme:

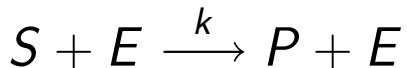
$$\frac{dS}{dt} = -\alpha IS \qquad \frac{dI}{dt} = \alpha IS - bI$$

Obsah

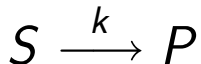
Základy deterministických modelů

Kinetika enzymů

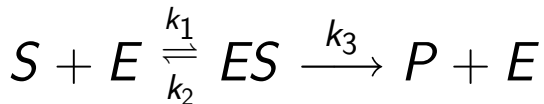
Katalytické reakce



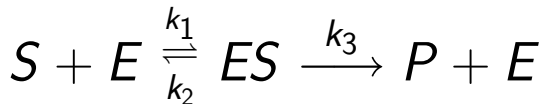
- enzym E působí jako katalyzátor reakce
- nelze přímo použít “mass action”
- jde v podstatě o reakci:



- skutečná rychlost závisí na koncentraci enzymu E v buňce

Michaelis-Menten

- probíhá ve dvou časových škálách
- k_3 výrazně nižší než k_1 a k_2
- možnost aplikovat “mass action”

Michaelis-Menten

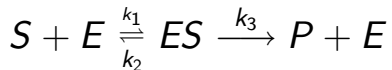
$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1[E][S] + k_2[ES]$$

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

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

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

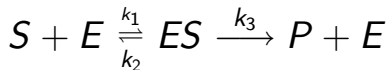
Michaelis-Menten



- pomocí kvazi-stabilní abstrakce lze zjednodušit:

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

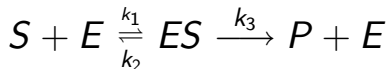
Michaelis-Menten



- pomocí kvazi-stabilní abstrakce lze zjednodušit:

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

Michaelis-Menten



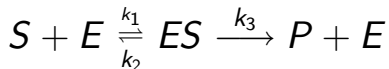
- pomocí kvazi-stabilní abstrakce lze zjednodušit:

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

- 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



- pomocí kvazi-stabilní abstrakce lze zjednodušit:

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

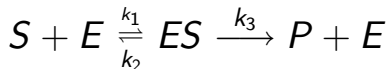
- Michaelisova konstanta K_m – koncentrace substrátu S při níž je dosaženo poloviny maxima produkce P :

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

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

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

Michaelis-Menten



- pomocí kvazi-stabilní abstrakce lze zjednodušit:

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

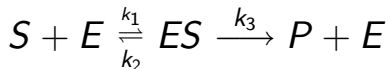
- Michaelisova konstanta K_m – koncentrace substrátu S při níž je dosaženo poloviny maxima produkce P :

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

- 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



- pomocí kvazi-stabilní abstrakce lze zjednodušit:

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

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

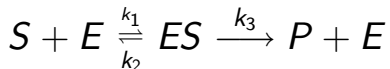
$$K_m = \frac{k_2 + k_3}{k_1}$$

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

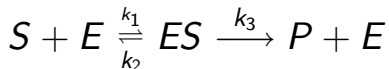
Michaelis-Menten



- $[E_T]$ 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

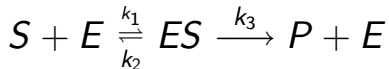


- $[E_T]$ odpovídá iniciální koncentraci enzymu (před započítáním katalýzy), a lze jej vzhledem ke kvazi-stabilní abstrakci chápat jako konstantu ve vztahu

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

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

Michaelis-Menten



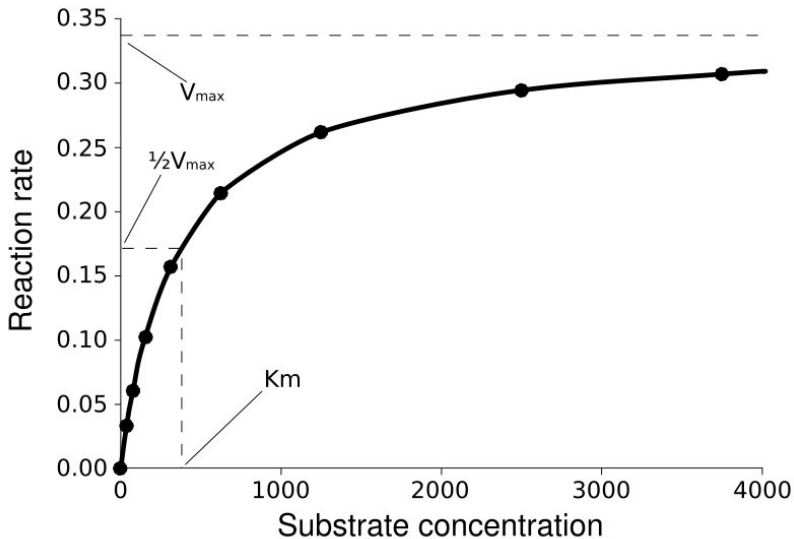
- $[E_T]$ odpovídá iniciální koncentraci enzymu (před započítáním katalýzy), a lze jej vzhledem ke kvazi-stabilní abstrakci chápat jako konstantu ve vztahu

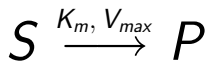
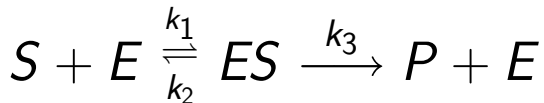
$$[ES] = [E_T] \frac{1}{1 + \frac{K_m}{[S]}} \quad (2)$$

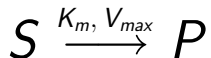
- dle “mass action” platí pro P : $\frac{dP}{dt} = k_3[ES]$
- substitucí dle vztahu (2) dostáváme:

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

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

Michaelis-Menten

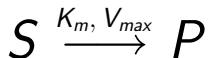
Michaelis-Menten

Michaelis-Menten

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

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

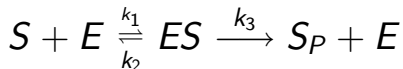
Michaelis-Menten



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

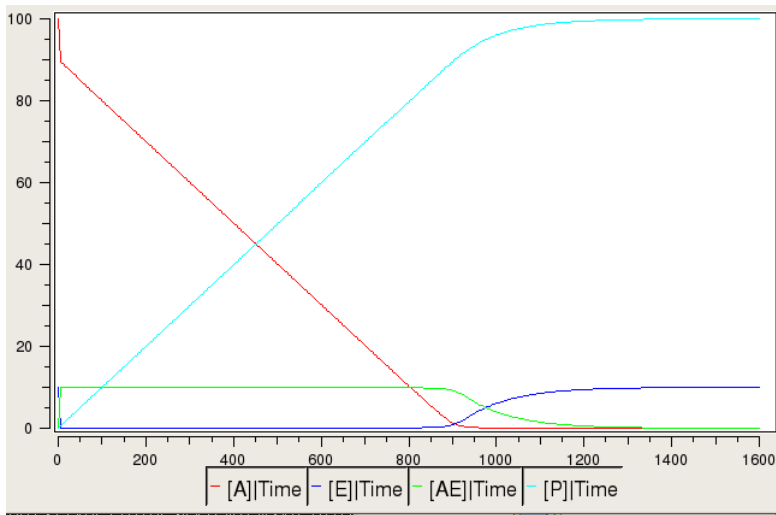
$$\frac{dP}{dt} = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$

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



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

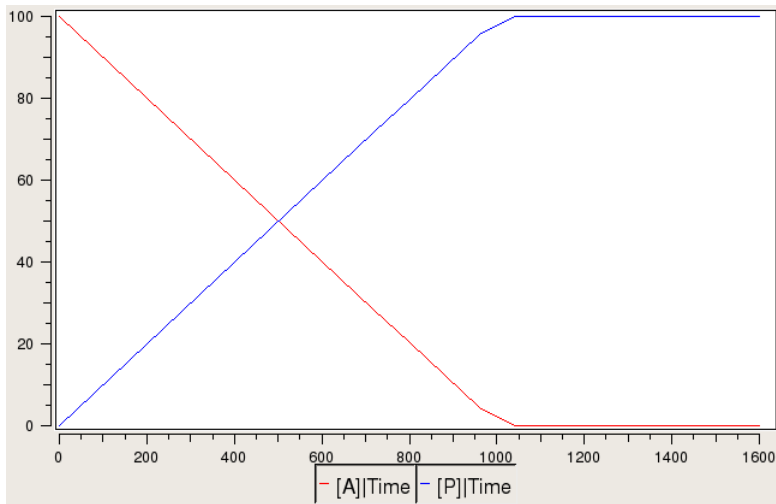
Michaelis-Menten



$$k_1 = 1$$

$$k_2 = 0.1$$

$$k_3 = 0.01$$

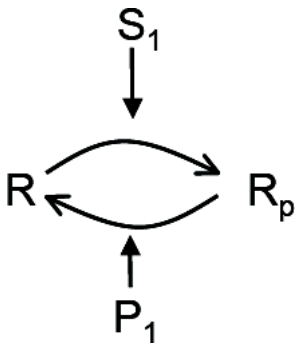
Michaelis-Menten

$$K_m = \frac{0.1+0.01}{1} = 0.11$$

$$V_{max} = k_3[E_T] = 0.01 \cdot 100 = 1$$

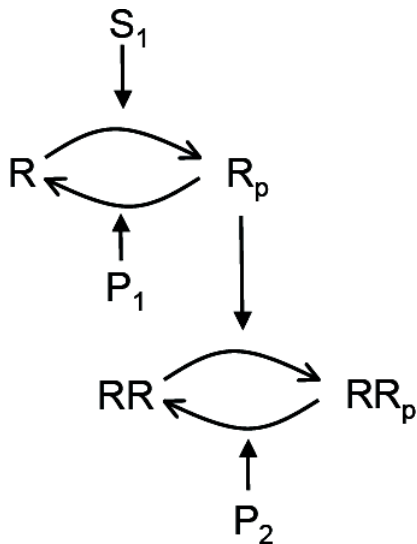
Michaelis-Menten – předpoklady

- produkt se nekonvertuje zpětně na substrát
- $[E] \ll [S]$
- vychází se z iniciální koncentrace enzymu před katalýzou (neuvažuje se dynamika vlastního enzymu!)
- existuje i reversibilní varianta:



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

Kaskády transdukce signálů



Zpětné vazby

