

# Metaboolsete radade matemaatiline modelleerimine

Eero Raudsepp

# Töö eesmärk

- Ensüümi mehhanismide matemaatiline modelleerimine
- kMech/Cellerator/Mathematica

# Olemasolevad vs kMech

GEPASI  
JARNAC

kMech

Michaelis-Menten  
kineetika

Kiiruskonstantide  
kasutamine

King-Altman meetod

Nii ühe kui mitme  
substraadiga  
keemilised  
reaktsioonid

# Simple catalytic mudel

1 substraadi ja 1  
produktiga mittepööratav  
reaktsioon, kus ei ole  
kofaktoreid ega ensüümi  
vaheolekuid

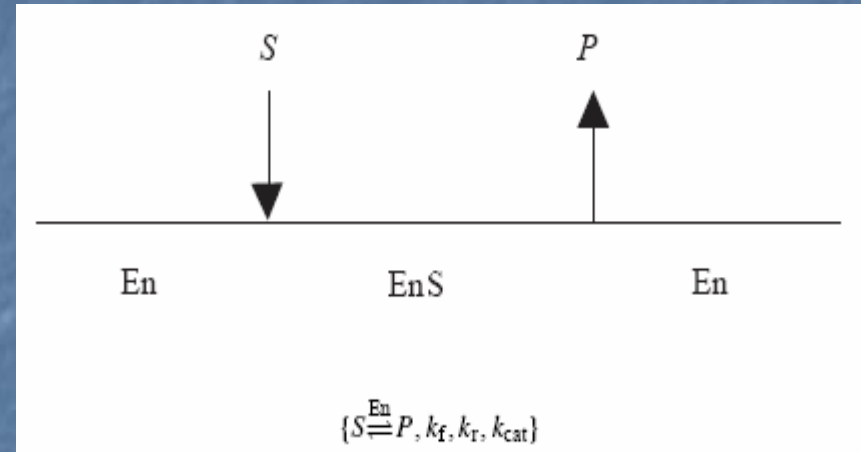
S – substraat

P – produkt

En – vabaensüüm

EnS – ensüüm-substraat  
kompleks

$k_f$ ,  $k_r$ ,  $k_{cat}$  -  
kiiruskonstandid



$$\frac{d[S]}{dt} = -k_f[S][\text{En}] + k_r[\text{EnS}],$$

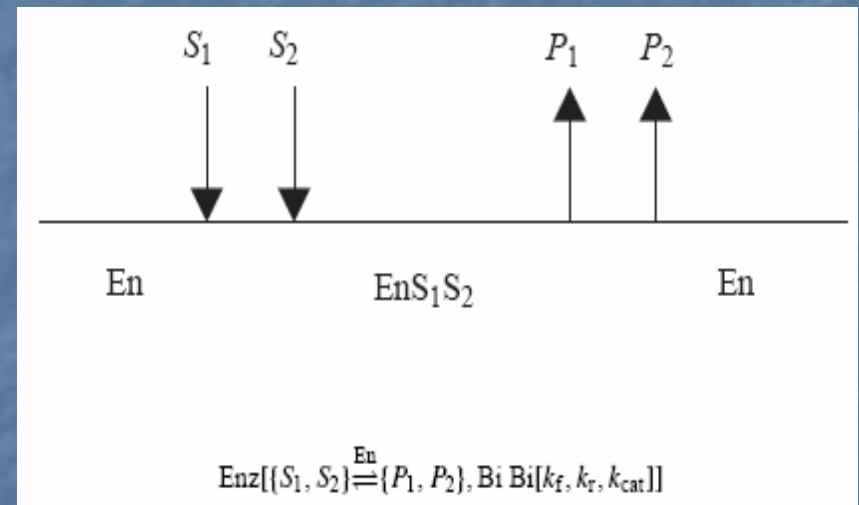
$$\frac{d[P]}{dt} = k_{cat}[\text{EnS}],$$

$$\frac{d[\text{En}]}{dt} = -k_f[S][\text{En}] + k_r[\text{EnS}] + k_{cat}[\text{EnS}],$$

$$\frac{d[\text{EnS}]}{dt} = k_f[S][\text{En}] - k_r[\text{EnS}] - k_{cat}[\text{EnS}].$$

# Bi Bi mudel

- 2 substraati/2 produkti
- Ensüüm-substraat kompleksi moodustumine



# Cellerator

$$\frac{d[S_1]}{dt} = -k_f[S_1][S_2][En] + k_r[EnS_1S_2],$$

$$\frac{d[S_2]}{dt} = -k_f[S_2][S_1][En] + k_r[EnS_1S_2],$$

$$\frac{d[P_1]}{dt} = k_{cat}[EnS_1S_2],$$

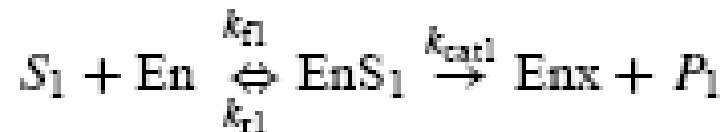
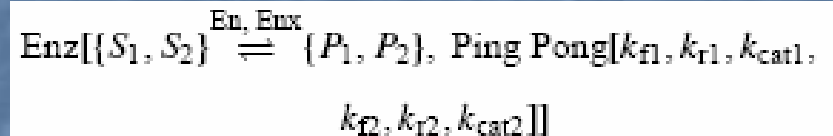
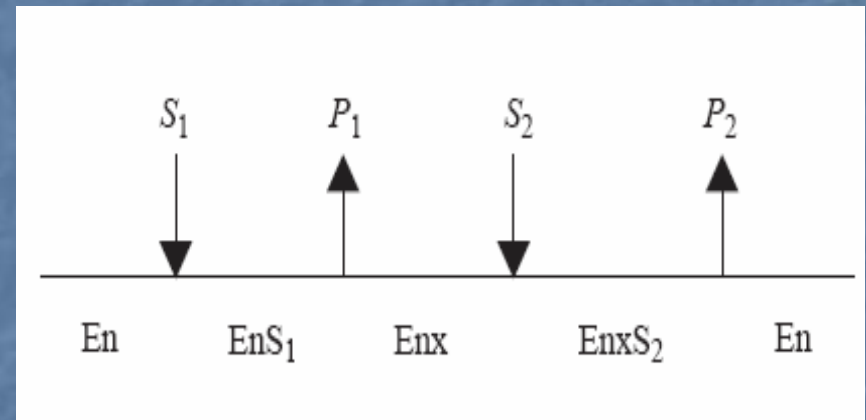
$$\frac{d[P_2]}{dt} = k_{cat}[EnS_1S_2],$$

$$\begin{aligned} \frac{d[En]}{dt} &= -k_f[S_1][S_2][En] + k_r[EnS_1S_2] \\ &\quad + k_{cat}[EnS_1S_2], \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[EnS_1S_2]}{dt} &= k_f[S_1][S_2][En] - k_r[EnS_1S_2] \\ &\quad - k_{cat}[EnS_1S_2]. \end{aligned}$$

# Ping Pong Bi Bi mudel

- Järjestatud sündmused
- Ensüüm erinevates olekutes





# Cellerator

$$\frac{d[S_1]}{dt} = -k_{f1}[S_1][En] + k_{r1}[EnS_1],$$

$$\frac{d[S_2]}{dt} = -k_{f2}[S_2][Enx] + k_{r2}[EnxS_2],$$

$$\frac{d[P_1]}{dt} = k_{cat1}[EnS_1],$$

$$\frac{d[P_2]}{dt} = k_{cat2}[EnxS_2],$$

$$\frac{d[En]}{dt} = -k_{f1}[S_1][En] + k_{r1}[EnS_1] + k_{cat2}[EnxS_2],$$

$$\frac{d[Enx]}{dt} = -k_{f2}[S_2][Enx] + k_{r2}[EnxS_2] + k_{cat1}[EnS_1],$$

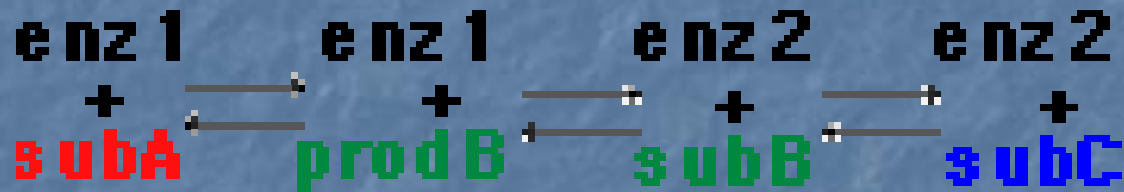
$$\frac{d[EnS_1]}{dt} = k_{f1}[S_1][En] - k_{r1}[EnS_1] - k_{cat1}[EnS_1],$$

$$\frac{d[EnxS_2]}{dt} = k_{f2}[S_2][Enx] - k_{r2}[EnxS_2] - k_{cat2}[EnxS_2].$$



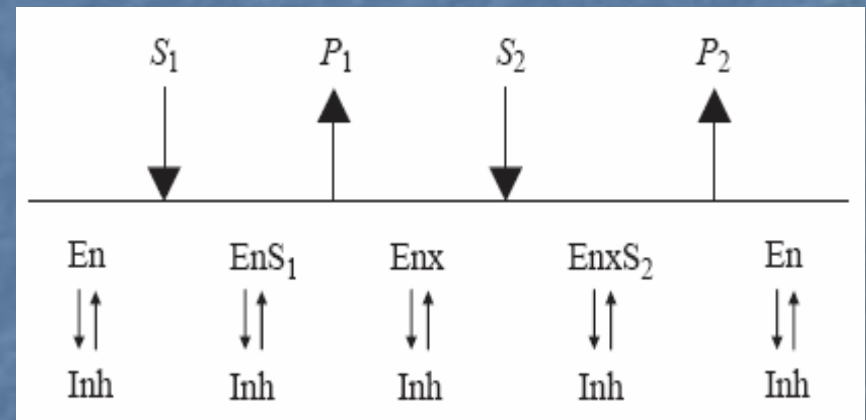
# Inhibitsioonimehhanismid

- Mittekonkureeriv inhibitsioon
- Konkureeriv inhibitsioon
- Allosteeriline inhibitsioon



# Mittekonkureeriv inhibitsioon (NCI)

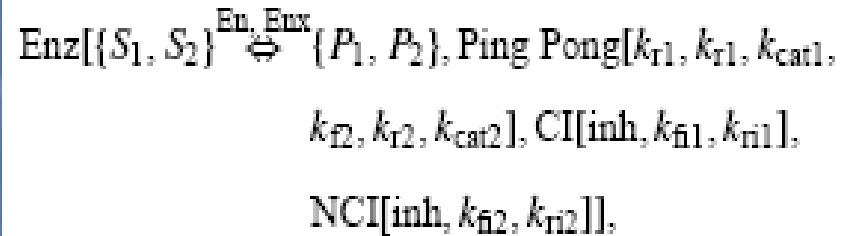
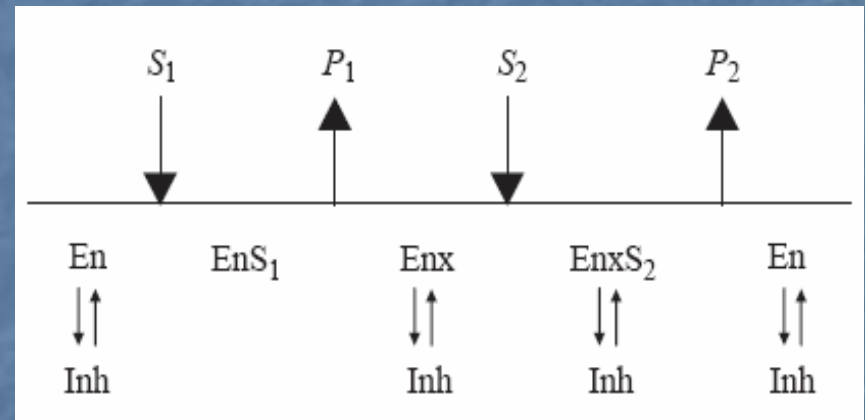
- Inhibiitor saab seonduda ensüümi kõigi olekutega



$Enz[\{S_1, S_2\} \xrightleftharpoons{En, Enx} \{P_1, P_2\}, \text{Ping Pong}[k_{f1}, k_{r1}, k_{cat1}, k_{r2},$   
 $k_{r2}, k_{cat2}], \text{NCI}[\text{inh}, k_{\bar{n}1}, k_{r1}, k_{\bar{n}2}, k_{r2},$   
 $\text{residualRate}]]$

# Konkureeriv inhibitsioon (CI)

- Inhibiitor saab seonduda ainult ensüümi vabaolekuga



# Allosteeriline regulatsioon

- Ensüüm eksisteerib aktiivses või inaktiivses olekus
- Monod-Wyman-Changeux (MWC) mudel

R – aktiivse ensüümi hulk

$Y_f$  – ensüümi küllastatus

S, A, I – substraadi, aktivaatori, inhibiitori kontsentratsioon

$K_m, K_a, K_i$  – dissotsiatsioonikonstandid

n – substraadi seondumissaitide arv

$$R = \frac{(1 + \alpha)^n}{L(1 + c\alpha)^n + (1 + \alpha)^n}$$

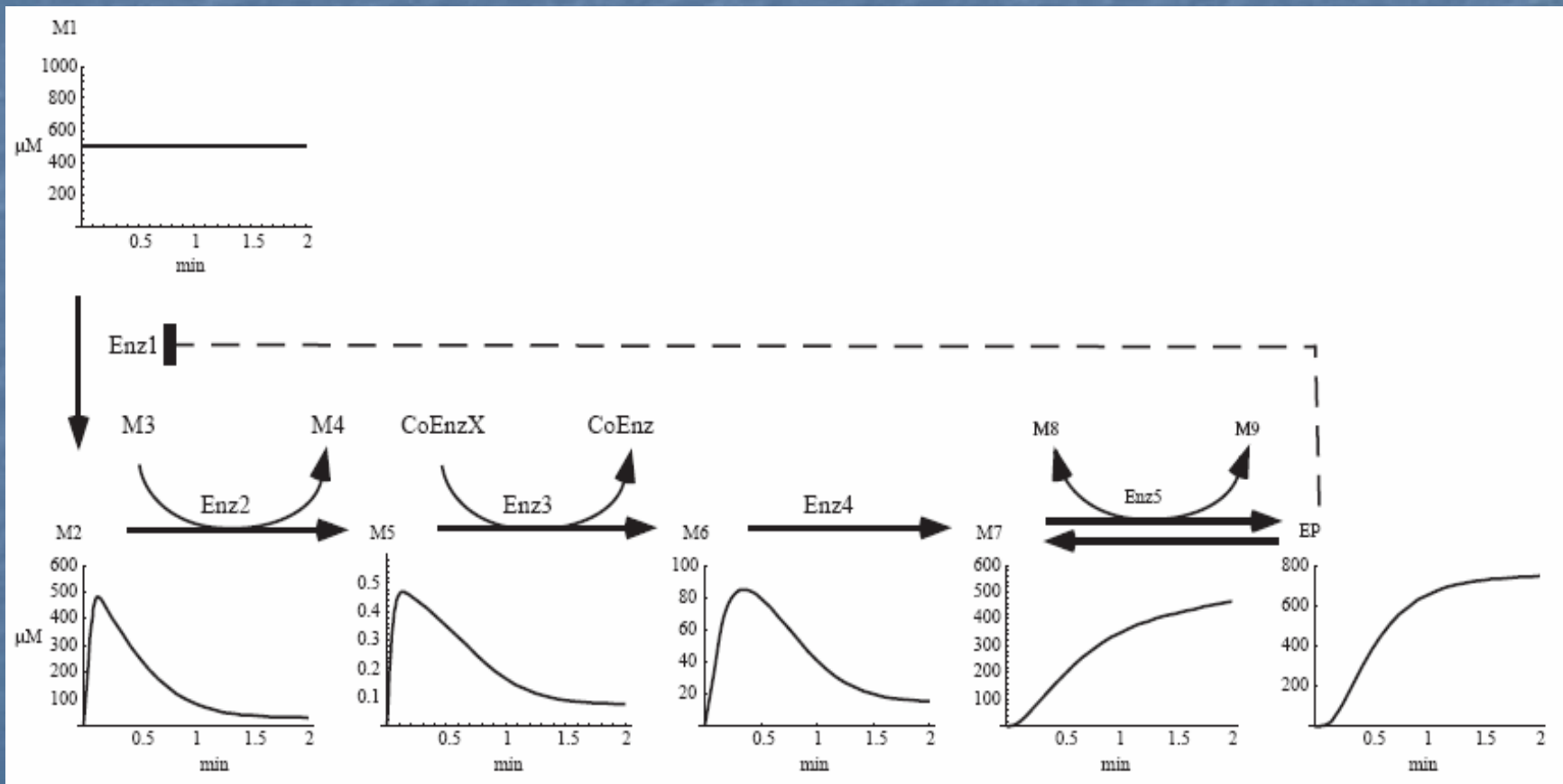
and

$$Y_f = \frac{Lc\alpha(1 + c\alpha)^{n-1} + \alpha(1 + \alpha)^{n-1}}{L(1 + c\alpha)^n + (1 + \alpha)^n},$$

where

$$L = L_0 \frac{(1 + \beta)^n}{(1 + \gamma)^n}, \quad \alpha = \frac{S}{K_m}, \quad \beta = \frac{I}{K_i}, \quad \gamma = \frac{A}{K_a}.$$

# E.coli K12 L-isoleutsiini biosüntees



# Kokkuvõte

- kMech kirjutatud Mathematica keeles
- Konverteerib ensüümi mehhanismid Cellerator reaktsioonideks
- Windows, Linux, MacOS



# Kasutatud kirjandus

- Yang CR, Shapiro BE, Mjolsness ED, Hatfield GW (2005) An enzyme mechanism language for the mathematical modeling of metabolic pathways  
Bioinformatics Vol. 21, 774-780