



# 系统生物学 (Systems Biology)

马彬广



# 代谢系统建模

(代谢控制分析)

(第十讲)



# 代谢控制分析 (Metabolic Control Analysis)



# 代谢控制分析理论



代谢控制分析理论是一种强大的定性定量分析工具，它主要研究代谢网络稳态特性与单个反应特性之间的关系，关注网络稳态性质，对于小的参数变化的敏感性。

代谢控制分析理论主要解决如下问题：

- 整个代谢网络的行为能否根据单个反应的特性进行预测？
- 哪些单步的反应控制着稳态的流分布和代谢物浓度？是否存在限速步骤？
- 哪个酶的效应物或者修饰对于代谢网络的影响最显著？



# 控制分析系数



代谢网络的行为由其组分性质（单个反应及其动力学特征）和网络结构（不同反应所包含的反应物，或简言之，化学计量学）所共同决定，因此，对网络中的一个反应所施加的影响将由该反应的局部特征和该反应在网络全局中的地位所共同决定。

令 $\gamma(x)$ 表示某变量随另一个变量 $x$ 的变化。改变量 $\Delta x$ 对 $\gamma$ 所产生的影响由如下系数表示：

$$c_x^\gamma = \left( \frac{x}{\gamma} \frac{\Delta \gamma}{\Delta x} \right)_{\Delta x \rightarrow 0}$$

该系数表示相对量之比，前面的因子 $x/\gamma$ 是归一化因子，使系数独立于单位和数量级。

在 $\Delta x \rightarrow 0$ 时，根据极限的定义，有：

$$c_x^\gamma = \frac{x}{\gamma} \frac{\partial \gamma}{\partial x} \quad \text{数学上，等价于：} \quad c_x^\gamma = \frac{\partial \ln \gamma}{\partial \ln x}$$

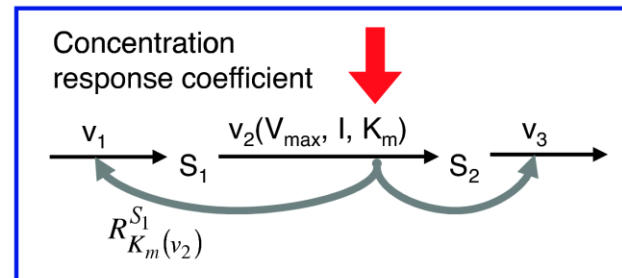
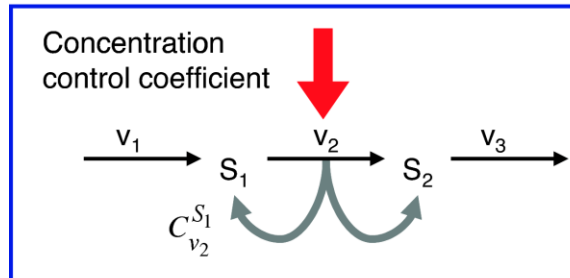
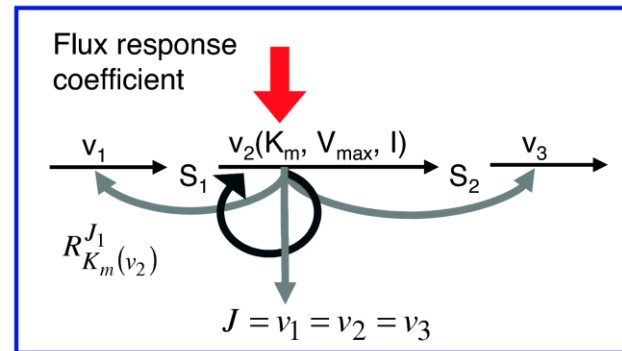
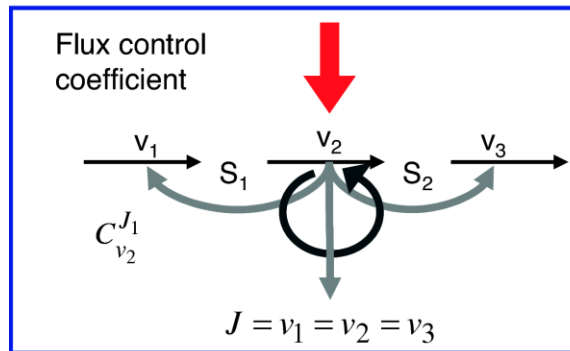
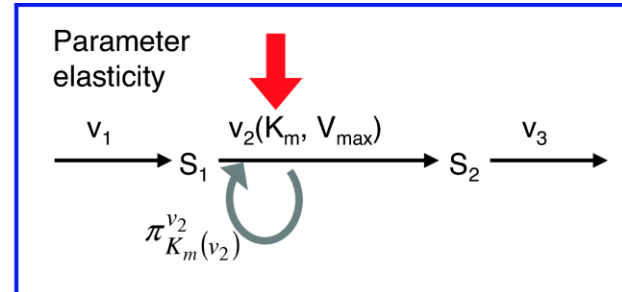
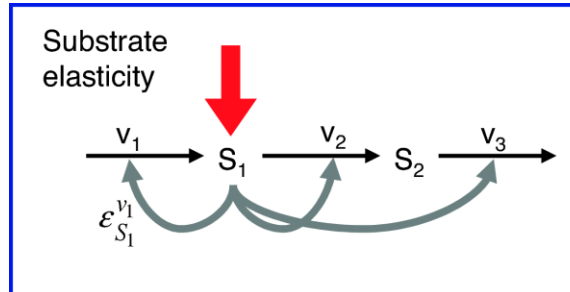
归一化带来问题：当 $\gamma$ 等于0时，系数无定义，因此，有时根据需要也用非归一化的系数。



# 控制系数的分类



反映局部特征: 弹性系数; 反映全局特征: 控制系数和响应系数。



© 2010 Wiley-VCH, Weinheim  
Klipp - Systems Biology  
ISBN: 978-3-527-31874-2 fig-02-11



# 底物浓度弹性系数 (Substrate elasticity)



定义: 
$$\epsilon_i^k = \frac{S_i}{v_k} \frac{\partial v_k}{\partial S_i}$$

含义: 反应速率对反应物浓度变化的敏感度。

举例: 在糖酵解的模型中, 反应1的速率取决于ATP的浓度。  
敏感度可定义为:

$$\epsilon_{ATP}^1 = \frac{ATP}{v_1} \frac{\partial v_1}{\partial ATP}$$

由: 
$$v_1 = \frac{V_{\max,1} ATP}{K_{ATP,1} + ATP}$$

得: 
$$\epsilon_{ATP}^1 = \frac{ATP}{v_1} \frac{\partial}{\partial ATP} \left( \frac{V_{\max,1} ATP}{K_{ATP,1} + ATP} \right) = \frac{ATP}{v_1} \frac{V_{\max,1} (K_{ATP,1} + ATP) - V_{\max,1} ATP}{(K_{ATP,1} + ATP)^2} = \frac{ATP}{K_{ATP,1} + ATP}$$



# 底物浓度弹性系数 (Substrate elasticity)



再比如，在米氏动力学中，

$$v = \frac{V_{\max} S}{K_m + S}$$

若求 $v$ 对 $S$ 的弹性系数，则有：

$$\epsilon_S^v = \frac{S}{v} \frac{\partial}{\partial S} \left( \frac{V_{\max} S}{K_m + S} \right) = \frac{S}{v} \frac{V_{\max} (K_m + S) - V_{\max} S}{(K_m + S)^2} = \frac{S}{K_m + S}$$

当某反应速率不直接依赖于某底物浓度时，底物弹性系数为0.

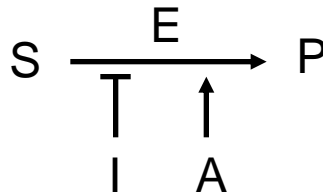




# 弹性系数的取值范围



对于下列反应：



代谢物浓度的弹性系数通常在以下范围内：

$$\varepsilon_S^v = \frac{\partial \ln v}{\partial \ln S} > 0, \quad \text{且} \quad \varepsilon_P^v = \frac{\partial \ln v}{\partial \ln P} \leq 0$$

多数情况下，反应速率会随底物的浓度增加而增大，随产物的浓度的增加而减小。

但当发生底物抑制时，即当  $S > S_{opt}$ ， $\varepsilon_S^v$  可能取负值。

如果反应不可逆或产物浓度因外部机制而保持为零，则  $\varepsilon_P^v = 0$ 。

效应物 I 和 A 的弹性系数遵守： $\varepsilon_A^v = \frac{\partial \ln v}{\partial \ln A} > 0$  且  $\varepsilon_I^v = \frac{\partial \ln v}{\partial \ln I} < 0$ 。

而这正是活化剂和抑制剂本身的含义。



# 弹性系数的取值范围



对于大多数酶促反应来说，反应速率 $v$ 与酶浓度 $E$ 成正比。且有：

$$\varepsilon_E^v = \frac{\partial \ln v}{\partial \ln E} = \frac{\partial \ln kE}{\partial \ln E} = \frac{\partial (\ln k + \ln E)}{\partial \ln E} = \frac{\partial \ln E}{\partial \ln E} = 1$$

酶和底物间更加复杂的反应中，如代谢物隧道效应(**metabolic channeling**)，即一种酶直接将底物传递给下一种酶，而不释放中间产物到介质中)，则可能会使这一规则出现例外。

参数弹性系数 (Parameter elasticity)

定义：

$$\pi_i^k = \frac{p_m}{v_k} \frac{\partial v_k}{\partial p_m}$$

含义：反应速率对动力学常数、酶或外部代谢物浓度等参量变化的敏感度。



# 控制系数 (control coefficients)



控制系数是针对稳态定义的，而稳态则由稳态浓度和稳态流来表征：

$$\text{稳态浓度 } \mathbf{S}^{st} = \mathbf{S}^{st}(\mathbf{p}); \text{ 稳态流 } \mathbf{J} = \mathbf{v}(\mathbf{S}^{st}(\mathbf{p}), \mathbf{p})$$

由参量改变  $p_k \rightarrow p_k + \Delta p_k$ ，而带来的反应速率的改变  $v_k \rightarrow v_k + \Delta v_k$ ，只要其足够小，则会驱使系统从当前的稳态到达一个临近的稳态，即有，  $\mathbf{S} \rightarrow \mathbf{S} + \Delta \mathbf{S}$  和  $\mathbf{J} \rightarrow \mathbf{J} + \Delta \mathbf{J}$

$$\text{流控制系数: } C_k^j = \frac{v_k}{J_j} \frac{\partial J_j}{\partial v_k} = \frac{v_k}{J_j} \frac{\partial J_j / \partial p_k}{\partial v_k / \partial p_k}$$

表征某反应的速率  $v_k$  对稳态流  $J_j$  的控制。

$$\text{注意: } \frac{\partial v_k}{\partial p_k} \neq 0 \quad \text{且} \quad \frac{\partial v_l}{\partial p_k} = 0 \quad (l \neq k)$$

参数  $p_k$  可能是酶的浓度，动力学常数，特定效应物（如抑制剂）的浓度等。

$$\text{类似地，浓度控制系数: } C_k^i = \frac{v_k}{S_i^{st}} \frac{\partial S_i^{st}}{\partial v_k}$$



# 响应系数 (response coefficients)



稳态是由参数决定的。响应系数就是直接度量稳态变量对参数变化的敏感性。

有：
$$R_m^j = \frac{p_m}{J_j} \frac{\partial J_j}{\partial p_m} \quad \text{和} \quad R_m^i = \frac{p_m}{J_j} \frac{\partial S_i}{\partial p_m}$$

前者表示流对参量扰动的响应，而后者则刻画稳态浓度对参量扰动的响应。

控制系数的矩阵表示：

$$\mathbf{C}^J = \{C_k^j\}, \quad \mathbf{C}^S = \{C_k^i\}, \quad \mathbf{R}^J = \{R_m^j\}, \quad \mathbf{R}^S = \{R_m^i\}, \quad \boldsymbol{\varepsilon} = \{\varepsilon_i^k\}, \quad \boldsymbol{\pi} = \{\pi_m^k\}$$

归一化系数与非归一化系数之间由下列矩阵关联：

符号  $dg$  代表对角阵，如：
$$dg\mathbf{J} = \begin{pmatrix} J_1 & 0 & 0 \\ 0 & J_2 & 0 \\ 0 & 0 & J_3 \end{pmatrix}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{C}^J &= (dg\mathbf{J})^{-1} \cdot \text{non} \mathbf{C}^J \cdot dg\mathbf{J} \\ \mathbf{C}^S &= (dg\mathbf{S})^{-1} \cdot \text{non} \mathbf{C}^J \cdot dg\mathbf{J} \\ \mathbf{R}^J &= (dg\mathbf{J})^{-1} \cdot \text{non} \mathbf{R}^J \cdot dg\mathbf{p} \\ \mathbf{R}^S &= (dg\mathbf{S})^{-1} \cdot \text{non} \mathbf{R}^S \cdot dg\mathbf{p} \\ \boldsymbol{\varepsilon} &= (dg\mathbf{v})^{-1} \cdot \text{non} \boldsymbol{\varepsilon} \cdot dg\mathbf{S}^{st} \\ \boldsymbol{\pi} &= (dg\mathbf{v})^{-1} \cdot \text{non} \boldsymbol{\pi} \cdot dg\mathbf{p} \end{aligned}$$



# 代谢控制分析中的定理



加法定理：描述对一个特定稳态流或浓度施加总体控制的效果。

流控制系数和浓度控制系数分别满足：

$$\sum_{k=1}^r C_{v_k}^{J_j} = 1 \quad \text{and} \quad \sum_{k=1}^r C_{v_k}^{S_i} = 0$$

用矩阵表示则为： $\mathbf{C}^J \cdot \mathbf{1} = \mathbf{1}$  and  $\mathbf{C}^S \cdot \mathbf{1} = \mathbf{0}$

对于非归一化的控制系数，加法定理写作：

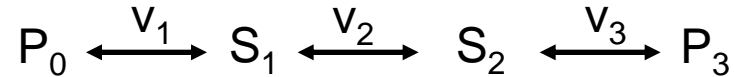
$$\text{non } \mathbf{C}^J \cdot \mathbf{K} = \mathbf{K} \quad \text{and} \quad \text{non } \mathbf{C}^S \cdot \mathbf{K} = \mathbf{0}$$



# 举例说明流控制的加法定理



设想如下无分支通路：



若我们进行一个受控实验，使所有3个反应速率的改变比例均为 $\alpha$ ，那么，考察稳态流和代谢物浓度如何变化？

$$\frac{\delta v_1}{v_1} = \frac{\delta v_2}{v_2} = \frac{\delta v_3}{v_3} = \alpha$$

流则会有相同程度的增加：
$$\frac{\delta J}{J} = \alpha$$

但是由于产生和降解反应速率的增量相同，因此，代谢物浓度保持恒定：

$$\frac{\delta S_1}{S_1} = \frac{\delta S_2}{S_2} = 0$$



# 举例说明流控制的加法定理



局部速率改变对系统变量 $S_1$ ,  $S_2$ 和 $J$ 的总体效果, 可以看作单独效果的加合, 即有:

$$\frac{\delta J}{J} = C_1^J \frac{\delta v_1}{v_1} + C_2^J \frac{\delta v_2}{v_2} + C_3^J \frac{\delta v_3}{v_3}$$

利用关系:  $\frac{\delta v_1}{v_1} = \frac{\delta v_2}{v_2} = \frac{\delta v_3}{v_3} = \alpha$  和  $\frac{\delta J}{J} = \alpha$

有:  $\alpha = \alpha(C_1^J + C_2^J + C_3^J)$ , 即,  $C_1^J + C_2^J + C_3^J = 1$



# 举例说明流控制的加法定理



同样，对于浓度 $S_1$ 的改变，可以得到：
$$\frac{\delta S_1}{S_1} = C_1^{S_1} \frac{\delta v_1}{v_1} + C_2^{S_1} \frac{\delta v_2}{v_2} + C_3^{S_1} \frac{\delta v_3}{v_3}$$

利用关系：
$$\frac{\delta v_1}{v_1} = \frac{\delta v_2}{v_2} = \frac{\delta v_3}{v_3} = \alpha$$
 和 
$$\frac{\delta S_1}{S_1} = \frac{\delta S_2}{S_2} = 0$$

得：
$$C_1^{S_1} + C_2^{S_1} + C_3^{S_1} = 0$$

同理，对于浓度 $S_2$ 有：
$$C_1^{S_2} + C_2^{S_2} + C_3^{S_2} = 0$$

上述虽是特例，但对一般的化学反应体系也成立。





# 连接定理



流控制系数和弹性系数由下式关联：

$$\sum_{k=1}^r C_{v_k}^{J_j} \varepsilon_{S_i}^{v_k} = 0$$

浓度控制系数和弹性系数之间的关系：

$$\sum_{k=1}^r C_{v_k}^{S_h} \varepsilon_{S_i}^{v_k} = -\delta_{hi} \quad \text{其中, } \delta_{hi} = \begin{cases} 0, & \text{if } h \neq i \\ 1, & \text{if } h = i \end{cases}, \quad \text{即所谓的Kronecker符号。}$$

用矩阵表示连接定理：

$$\mathbf{C}^J \cdot \boldsymbol{\varepsilon} = \mathbf{0} \quad \text{和} \quad \mathbf{C}^S \cdot \boldsymbol{\varepsilon} = -\mathbf{I}, \quad \text{这里 } \mathbf{I} \text{ 表示 } n \times n \text{ 的单位阵。}$$



# 连接定理



对于非归一化系数有：

${}^{non}C^J \cdot {}^{non}\boldsymbol{\varepsilon} \cdot \mathbf{L} = \mathbf{0}$  和  ${}^{non}C^S \cdot {}^{non}\boldsymbol{\varepsilon} \cdot \mathbf{L} = -\mathbf{L}$ ，这里 $\mathbf{L}$ 表示化学计量学矩阵中独立行与非独立行之间的链接矩阵。

对于非归一化的系数，把加法定理和连接定理放到一起，用矩阵表述则为：

$$\begin{pmatrix} {}^{non}C^J \\ {}^{non}C^S \end{pmatrix} \cdot (\mathbf{K} \quad {}^{non}\boldsymbol{\varepsilon} \cdot \mathbf{L}) = \begin{pmatrix} \mathbf{K} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & -\mathbf{L} \end{pmatrix}$$

有了上述加法定理和连接定理，结合化学计量学矩阵的信息，就可以算出给定代谢网络的所有控制系数了。



# 举例



例如，对于反应系统：



流控制系数满足定理： $C_1^J + C_2^J = 1$  且  $C_1^J \varepsilon_S^1 + C_2^J \varepsilon_S^2 = 0$

解之得流控制系数： $C_1^J = \frac{\varepsilon_S^2}{\varepsilon_S^2 - \varepsilon_S^1}$  和  $C_2^J = \frac{-\varepsilon_S^1}{\varepsilon_S^2 - \varepsilon_S^1}$

由于通常  $\varepsilon_S^1 < 0$  和  $\varepsilon_S^2 > 0$ ，因此， $C_1^J > 0$  且  $C_2^J > 0$ 。

这意味着两种反应对于稳态流施加正向控制，即，其中任何一个反应加速都会导致流 $J$ 增加，与直觉是一致的。



# 举例



浓度控制系数满足：

$$C_1^S + C_2^S = 0 \quad \text{且} \quad C_1^S \varepsilon_S^1 + C_2^S \varepsilon_S^2 = -1$$

解得：

$$C_1^S = \frac{1}{\varepsilon_S^2 - \varepsilon_S^1} \quad \text{和} \quad C_2^S = \frac{-1}{\varepsilon_S^2 - \varepsilon_S^1}$$

由于  $\varepsilon_S^1 < 0$  和  $\varepsilon_S^2 > 0$ ，故此， $C_1^S > 0$  和  $C_2^S < 0$ 。

即，第一个反应加速会使稳态的浓度 $S$ 增加，而第二个反应加速则导致相反的情况。



# 举例



经过数学推导，稳态流控制系数和浓度控制系数，可以表示成，稳态下，浓度矢量、流矢量、反应速率矢量和化学计量学矩阵的函数，关系如下：

$$\mathbf{C}^J = \mathbf{I} - (dg\mathbf{J})^{-1} \left( \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{S}} \left( \mathbf{N} \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{S}} \right)^{-1} \mathbf{N} \right) (dg\mathbf{J})$$

$$\mathbf{C}^S = (dg\mathbf{S})^{-1} \left( \left( \mathbf{N} \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{S}} \right)^{-1} \mathbf{N} \right) (dg\mathbf{J})$$

上面的形式非常适合做分析或数值计算，也适合于MCA定理的推导。