



# 系统生物学 (Systems Biology)

马彬广



# 代谢系统建模

## (代谢网络与流量分析)

(第八讲)

# The Omics-Cascade

What can happen

**GENOME**

**Bioinformatics**

What appears to be happening

**TRANSCRIPTOME**

What makes it happen

**PROTEOME**

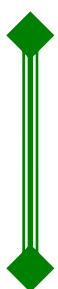
What actually happens

**Systems Biology**

**METABOLOME**

**PHENOTYPE**

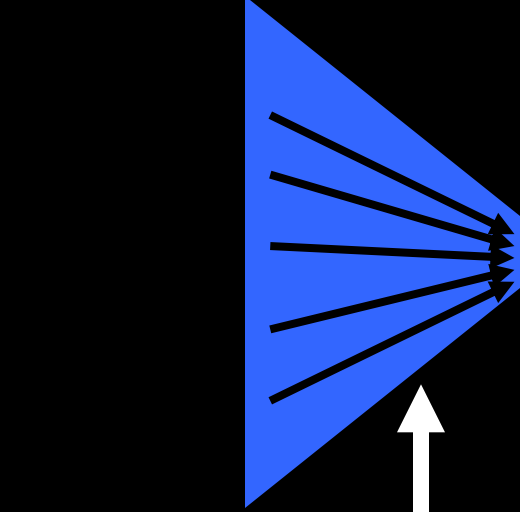
**WHY WE CARE!**



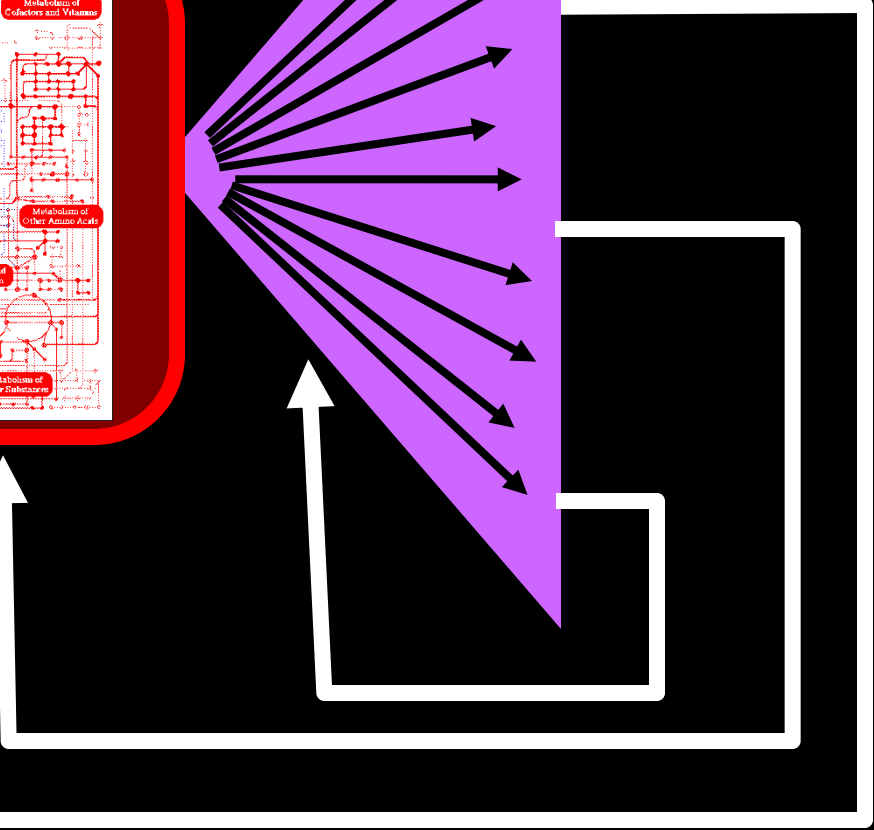
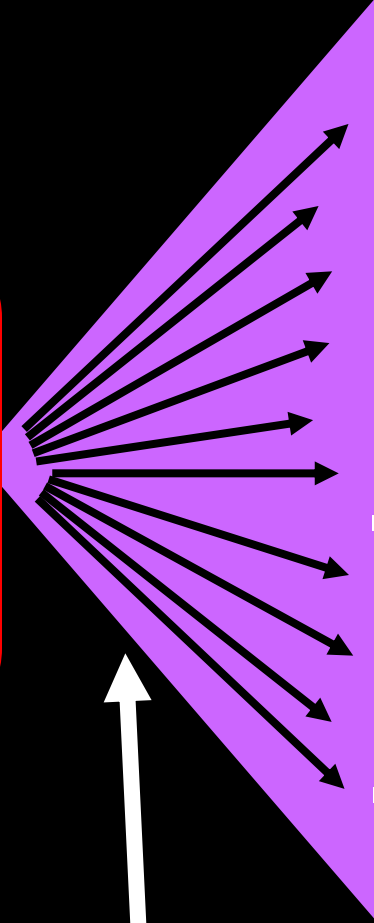
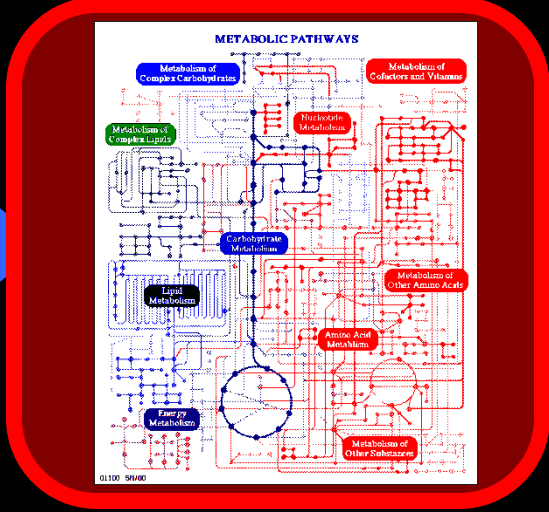
# Whole cell metabolism

# Polymerization and assembly

## Core metabolism



Transport



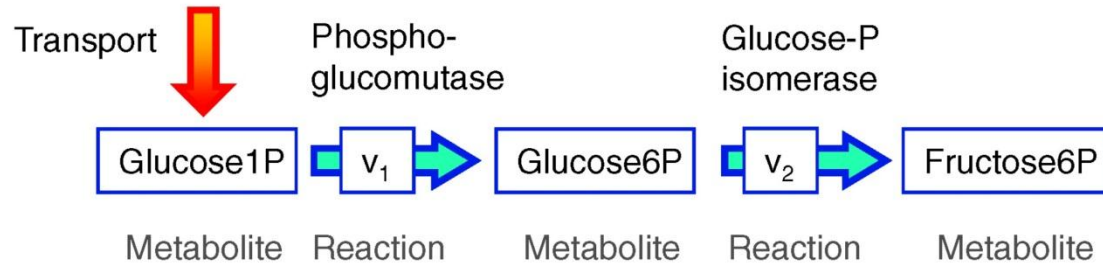
Autocatalytic and regulatory feedback



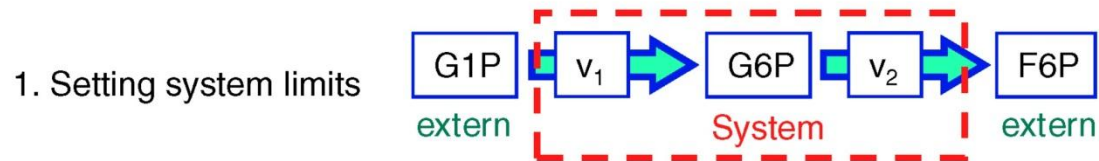
# 代谢系统建模的一般步骤



## (a) Basic Elements of Metabolic Networks



## (b) Design of Structured Dynamic Models



2. Balancing

$$\frac{d}{dt}G6P = v_1 - v_2$$

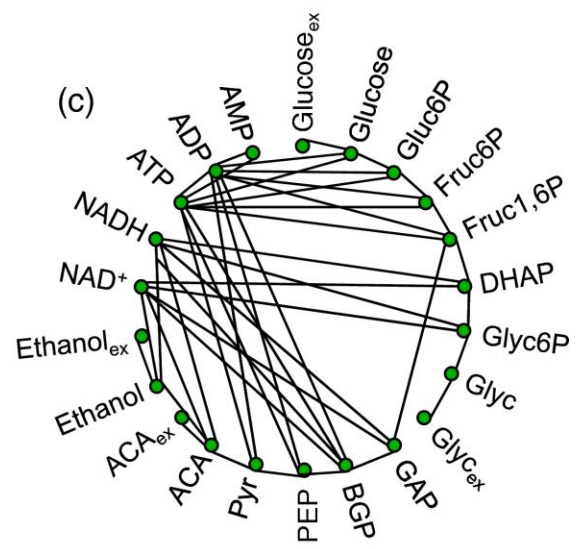
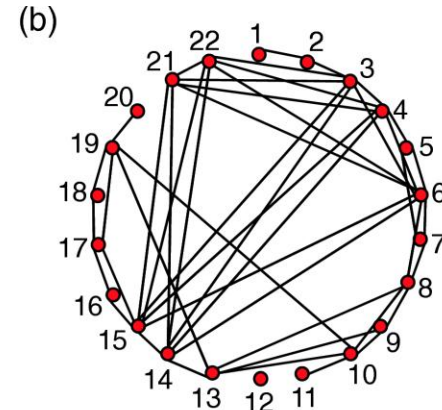
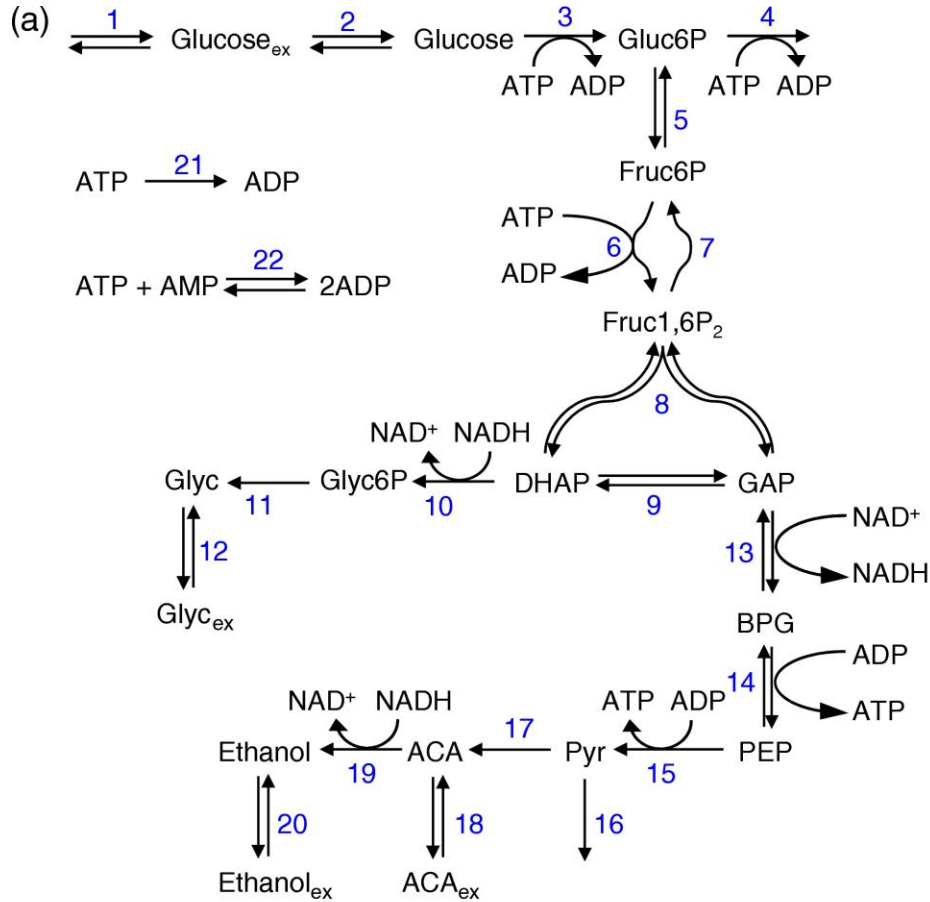
3. Assignment of Kinetics

$$v_1 = \frac{V_{\max,1} \cdot G1P}{K_{m,1} + G1P}$$

$$v_2 = \frac{V_{\max,2} \cdot G6P}{K_{m,2} + G6P}$$



# 糖酵解的完整模型



© 2010 Wiley-VCH, Weinheim  
 Klipp - Systems Biology  
 ISBN: 978-3-527-31874-2 fig-03-05

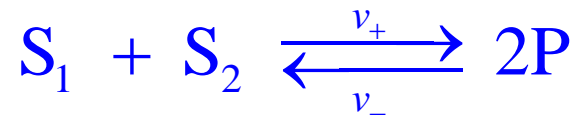


# 代谢网络的化学计量学分析



- 代谢网络模型的基本元件有 (1) 物质及其浓度； (2) 改变物质浓度的反应或转运过程。
- 在生物环境中，反应通常由酶来催化，而转运步骤则由转运蛋白或相关通道来执行。它们可以用相同的模型进行描述。
- 化学计量学可以分析代谢网络的拓扑结构和稳态特性，研究各成份和流如何在网络中分布与平衡。

**化学计量系数**表示反应中底物和产物分子的份数，例如对于如下反应：



$S_1$ 、 $S_2$ 和 $P$ 的化学计量学系数分别是-1、-1和2，即，1摩尔 $S_1$ 和1摩尔的 $S_2$ 反应，生产2摩尔的产物 $P$ ；化学计量学系数的赋值不唯一，也可以写成-1/2、-1/2和1。对于逆向反应来说，则为1、1、-2。

浓度随时间的变化： $\frac{dS_1}{dt} = -v$ 、 $\frac{dS_2}{dt} = -v$  和  $\frac{dP}{dt} = 2v$



# 系统方程



对于一个含有  $m$  种物质和  $r$  种反应的代谢网络，系统的动力学可以由系统方程（由于要考虑到底物和产物消耗的平衡，也可称为平衡方程）来描述（Glansdorff和Prigogine 1971；Reder 1988）：

$$\frac{dS_i}{dt} = \sum_{j=1}^r n_{i,j} v_j \quad i = 1, \dots, m$$

其中， $n_{ij}$  为代谢物  $i$  在反应  $j$  中的化学计量系数。这里我们假设反应是浓度变化的唯一原因，没有对流或扩散引起的质量流。如果系统包含有几个间室 (compartment)，上述平衡方程同样适用。在这种情况下，每种组分若处于不同间室中，则个被视为单独的组分，转运步骤形式上被视为将一个间室中的组分转换为另一间室中的相同组分的反应。

赋予反应  $v_j$  中物质  $S_i$  的化学计量系数  $n_{ij}$  组成所谓的化学计量矩阵：

$$N = \{n_{ij}\} \quad i = 1, \dots, m \quad j = 1, \dots, r$$

这里每一列属于一个反应，每一行涉及一种物质。

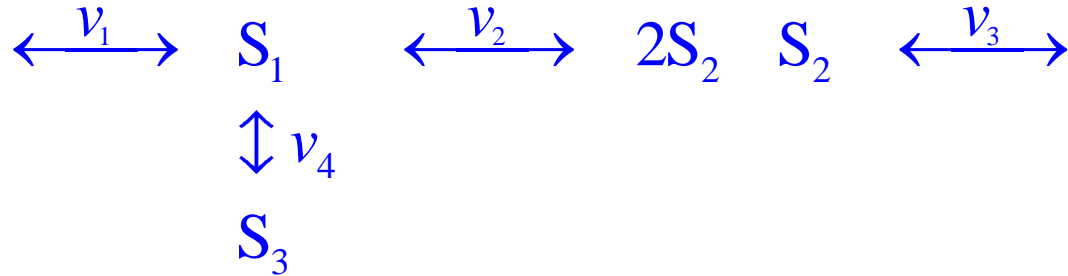




# 举例



例如，对于简单的反应网络：



其化学计量学矩阵为：

$$\mathbf{N} = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & -1 \\ 0 & 2 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

注意：上述反应都是可逆的。为了规定 $\mathbf{N}$ 中的符号，人为赋予箭头方向“从左到右”和“从上到下”为正反向。如果网络的流向是从 $S_3$ 到 $S_1$ ，则速率 $v_4$ 的值为负。



# 基本反应的计量学矩阵



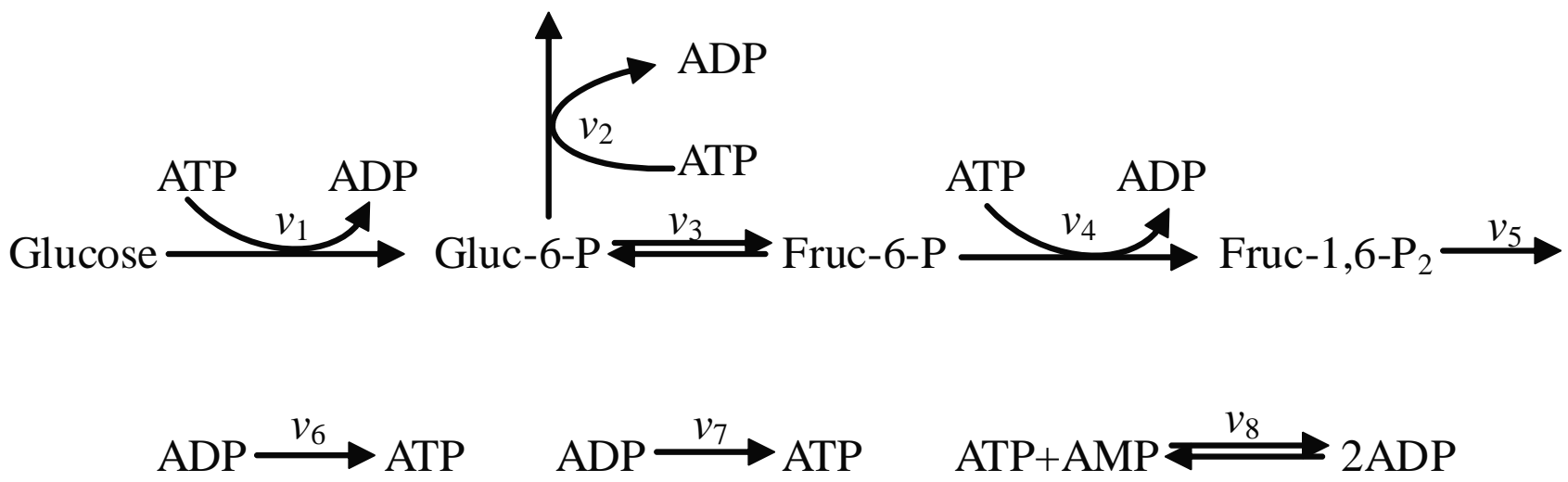
Table 2.4 Different reaction networks and their stoichiometric matrices<sup>a</sup>.

Network	Stoichiometric matrix
N1 $S_1 + S_2 + S_3 \xrightarrow{v_1} S_4 + 2S_5$	$N = \begin{pmatrix} -1 \\ -1 \\ -1 \\ 1 \\ 2 \end{pmatrix}$
N2 $v_1 \rightarrow S_1 \xrightarrow{v_2} S_2 \xrightarrow{v_3} S_3 \xrightarrow{v_4} S_4 \xrightarrow{v_5}$	$N = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}$
N3 	$N = (1 \quad -1 \quad -1)$
N4 	$N = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & -1 \\ 0 & 2 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$
N5 	$N = \begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 \\ 0 & -1 & 1 \\ 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}$
N6 	$N = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$

<sup>a</sup>Note that external metabolites are neither drawn in the network nor included in the stoichiometric matrix. Thin arrows denote reactions, bold arrows denote activation.



# 例如：上游糖酵解代谢



化学计量学矩阵:

反应物按行顺序:  
 Gluc-6-P  
 Fruc-6-P  
 Fruc-1, 6-P<sub>2</sub>  
 ATP  
 ADP  
 AMP

$$N = \begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & -1 & 0 & -1 & 0 & 1 & -1 & -1 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & -1 & 1 & 2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix}$$



# 代谢系统数学模型的矢量形式



变量包括:

浓度值向量  $\mathbf{S} = (S_1, S_2, \dots, S_n)^T$

反应速率向量  $\mathbf{v} = (v_1, v_2, \dots, v_r)^T$

参量向量  $\mathbf{p} = (p_1, p_2, \dots, p_m)^T$

化学计量学矩阵  $\mathbf{N} = \{n_{ij}\}$

如果系统处于稳态, 还可以考虑包含稳态流的向量

$\mathbf{J} = (J_1, J_2, \dots, J_r)^T$

用这些数学概念, 平衡方程可表示成矢量形式:

$$\frac{d\mathbf{S}}{dt} = \mathbf{N}\mathbf{v}$$



# 例如：上游糖酵解代谢



浓度向量

$$S = \begin{pmatrix} Gluc6P \\ Fruc6P \\ Fruc1,6P_2 \\ ATP \\ ADP \\ AMP \end{pmatrix}$$

速率向量

$$v = \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \\ v_5 \\ v_6 \\ v_7 \\ v_8 \end{pmatrix}$$

参数向量

$$p = \begin{pmatrix} Glucose \\ V_{max,1} \\ K_{ATP,1} \\ K_{Glucose,1} \\ k_2 \\ V_{max,3}^f \\ V_{max,3}^r \\ K_{Gluc6P,3} \\ K_{Frac6P,3} \\ V_{max,4} \\ K_{F6P,4} \\ k_4 \\ k_5 \\ k_6 \\ k_7 \\ k_{8f} \\ k_{8r} \end{pmatrix}$$

系统动力学方程

$$\frac{dS}{dt} = Nv$$

化学计量学矩阵

$$N = \begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & -1 & 0 & -1 & 0 & 1 & -1 & -1 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & -1 & 1 & 2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix}$$



# 化学计量学矩阵中所包含的信息



化学计量学矩阵包含了关于代谢网络结构的重要信息，主要有以下三个方面：

- 1、反应通路的信息（有无支链的反应路径或死胡同）；
- 2、稳态流模式信息（稳态中允许的流及基元流模式）；
- 3、反应物的物质守恒关系（物质不灭，分子的部分数守恒）。

处于稳态时，有 
$$\frac{dS}{dt} = Nv = 0$$

右边的等号部分，表示确定速率 $v$ 的线性方程组。只有当 $N$ 的秩( $\text{Rank}(N)$ )小于 $r$ 时，这个方程才具有非平凡解。该解称为矩阵 $N$ 的零空间，也叫核矩阵，用 $K$ 表示，即 $K$ 满足：

$$NK = 0$$

核矩阵能表示相应的线性依赖关系。核矩阵的选择不唯一，可以用初等变换转换形式。核矩阵中包括 $r - \text{Rank}(N)$ 个基本向量。每个可能的稳态流都能够用 $K$ 中的列 $k_i$ 的一种线性组合来表示：

$$J = \sum_{i=1}^{r - \text{Rank}(N)} a_i k_i$$

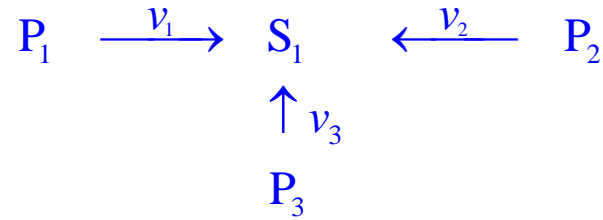
其中的系数 $a_i$ ，需要有相应的单位（ $M \cdot s^{-1}$ 或 $mol \cdot L^{-1} \cdot s^{-1}$ ）



# 举例



对于系统



化学计量学矩阵  $\mathbf{N} = (1 \ 1 \ 1)$ 。这里  $r = 3$  个反应，以及  $\text{Rank}(\mathbf{N}) = 1$ 。核矩阵含有  $3 - 1 = 2$  个基本向量，如：

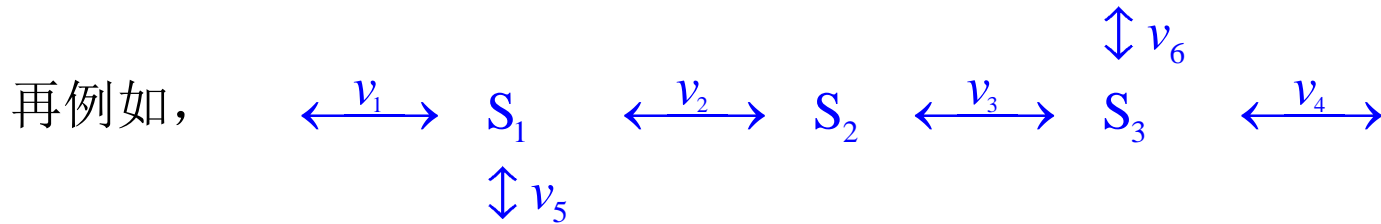
$$\mathbf{K} = (\mathbf{k}_1, \mathbf{k}_2), \text{ 其中, } \mathbf{k}_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ -1 \\ 0 \end{pmatrix}, \mathbf{k}_2 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

对于每种稳态流有：

$$\mathbf{J} = \alpha_1 \cdot \mathbf{k}_1 + \alpha_2 \mathbf{k}_2$$



# 举例



该系统包含6个反应，其化学计量学矩阵为：
$$\mathbf{N} = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

其秩为3，因此该核矩阵含有3个基向量：
$$\mathbf{k}_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{k}_2 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{k}_3 = \begin{pmatrix} -1 \\ -1 \\ -1 \\ -1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

因为基向量中，第二个反应与第三个反应所对应的项始终相同，故在任何稳态下，通过反应2和3的流一定相同。

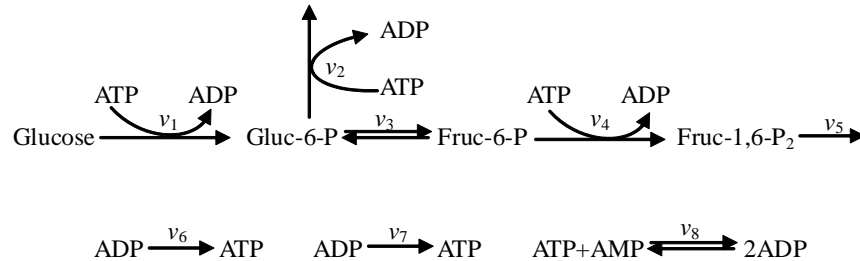




# 基元流模式与极端通路



反应通路(pathway): 由共有的代谢物串联起来的一组连续的反应。



流模式(M): 通过网络的直接路径的流向量的集合, 其数学定义如下:

$$M = \{ \mathbf{v} \in R^r \mid \mathbf{v} = \lambda \mathbf{v}^*, \lambda > 0 \}$$

这里 $\mathbf{v}^*$ 是 $r$ 维向量(非空), 且满足如下两个条件:

- (1) 稳态, 即 $d\mathbf{S}/dt = \mathbf{N}\mathbf{v} = \mathbf{0}$ ;
- (2) 符合约束, 即 $\mathbf{v}^*$ 中的流方向要符合规定的不可逆关系。

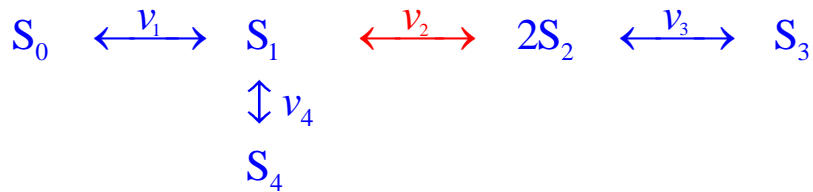
如果由  $-\mathbf{v}$  组成的集合 $M'$ 也是流模式, 那么就称由 $\mathbf{v}$ 组成的流模式 $M$ 是可逆的。如果流模式 $M$ 采用的是最小的反应集合, 而不能再进一步分解, 即, 向量 $\mathbf{v}$ 不能表示成满足条件(1)和(2)却比 $\mathbf{v}$ 包含更多零项的向量的线性组合, 那么就称 $M$ 为基元流模式。基元流模式的数目大于等于零空间中基本向量的数目。



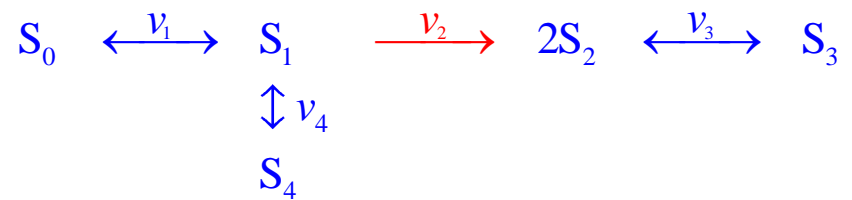
# 举例



系统A



系统B



区别在于 $v_2$ 的可逆性。基元流模式将外部代谢物 $S_0$ 和 $S_3$ ， $S_0$ 和 $S_4$ ， $S_3$ 和 $S_4$ 连接起来。对于A和B的情况，有：

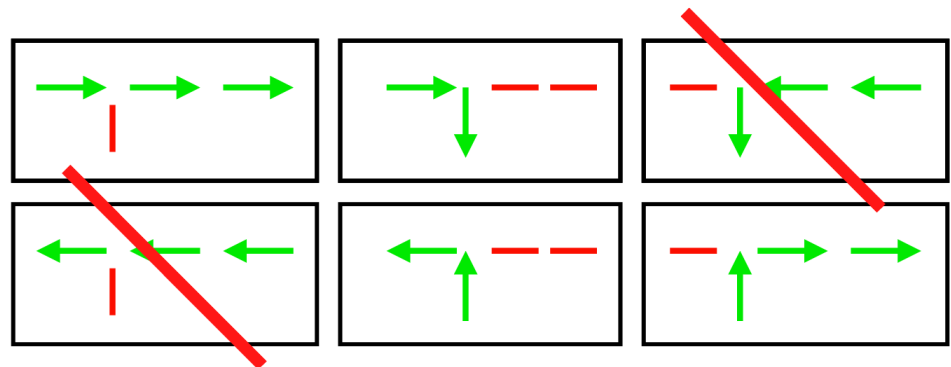
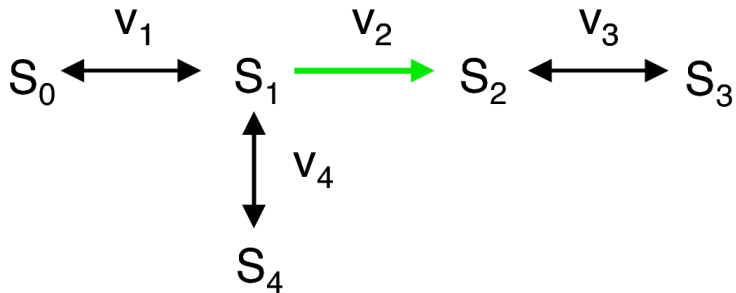
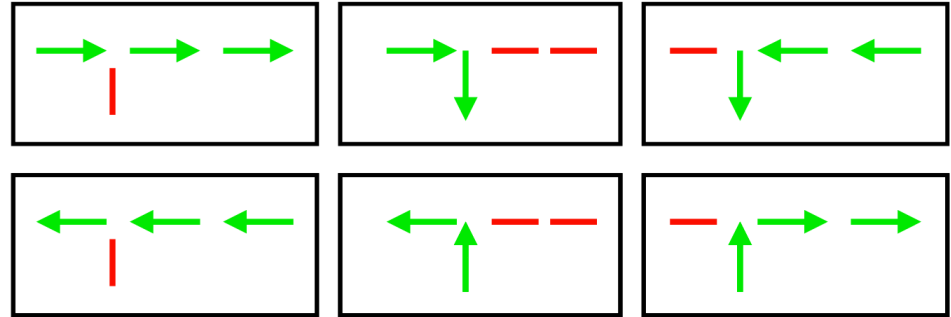
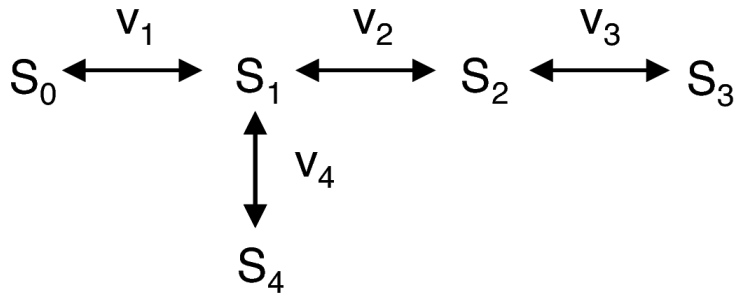
$$V^A = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ -1 \\ -1 \\ 1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} -1 \\ -1 \\ -1 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} -1 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ -1 \end{pmatrix} \quad \text{和} \quad V^B = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} -1 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ -1 \end{pmatrix}$$



# 举例



## Elementary Flux Modes



© 2010 Wiley-VCH, Weinheim  
Klipp - Systems Biology  
ISBN: 978-3-527-31874-2 fig-02-06



# 举例



- ❑ 基元流模式的集合是唯一确定的，因此，可以用软件来计算代谢网络的基元流模式。
- ❑ 极端通路（**extreme pathway**）是类似于基元流模式的一个概念（**Schilling & Palsson**等），但是所有反应受流方向的约束，即只能有单向的反应，而基元流模式的概念允许可逆反应。为了获得极端通路，可逆反应可以分解成正反两部分。这样来看，极端通路集合是基元流模式集合的子集，且极端通路间彼此相互独立。
- ❑ 基元流模式作为分析代谢网络通路的方法，已经被用于检验代谢通路的冗余性，物种特异的代谢网络重构，分析酶缺失的效应，分析药效及鉴定药物靶标等研究。



## 參考文獻



Heinrich, R & Schuster, S. (1996) The regulation of cellular systems, Chapman & Hall, New York.

Pfeiffer T. et al. (1999) METATOOL: for studying metabolic networks.

Schilling, C.H. et al. (1999) Metabolic pathway analysis: basic concepts and scientific applications in the post-genomic era. Biotechnology Progress, 15, 296-303.

Schuster, S. et al. (1999) Detection of elementary flux modes in biochemical networks: a promising tool for pathway analysis and metabolic engineering. Trends in Biotechnology, 17, 53-60.

Schuster, S. et al. (2000) A general definition of metabolic pathways useful for systematic organization and analysis of complex metabolic networks. Nature, Biotechnology, 18, 326-332.

Schuster S. et al. (2002) Journal of Mathematical Biology, 45, 153-181.



# 流平衡分析 (Flux Balance Analysis)



是在化学计量学分析的基础上，进一步加上约束条件，来研究代谢系统的理论容量和运作模式的一套方法。主要考虑如下约束：

(1) 稳态假设； (2) 热力学约束； (3) 酶催化能力约束。

在这些约束条件下，单个代谢流的流量限定在一个区间内：

$$\alpha_i \leq v_i \leq \beta_i$$

进一步的约束可能由外部条件造成。这些约束条件将稳态流限定在一个可解的空间内，但通常还是不能产生唯一解。特定代谢流分布的确定，还要规定一个目标函数（比如某产物最大化），从而转化成一个优化问题，用线性规划等方法求解。例如，目标函数定义：

$$Z = \sum_{i=1}^r c_i v_i \rightarrow \max$$

其中， $Z$ 是目标函数， $c_i$ 表示单个速率的权重， $v_i$ 自然表示反应速率。



# 举例



例如，在糖酵解的例子中，

$$\frac{d}{dt} Gluc6P = v_1 - v_2 - v_3$$

$$\frac{d}{dt} Fruc6P = v_3 - v_4$$

$$\frac{d}{dt} Fruc1,6P_2 = v_4 - v_5$$

$$\frac{d}{dt} ATP = -v_1 - v_2 - v_4 + v_6 + v_7 - v_8$$

$$\frac{d}{dt} ADP = v_1 + v_2 + v_4 - v_6 - v_7 + 2v_8$$

$$\frac{d}{dt} AMP = -v_8$$

若以最小化ATP消耗为目标，则有：

$$Z = -v_1 - v_2 - v_4 + v_6 + v_7 - v_8 \rightarrow \min$$

或

$$Z = v_1 + v_2 + v_4 - v_6 - v_7 + v_8 \rightarrow \max$$



# 守恒关系： $N^T$ 的零空间



对于守恒关系的推导，我们考虑一个矩阵**G**满足：

$$\mathbf{GN} = \mathbf{0}$$

再根据系统的动力学方程：
$$\frac{d\mathbf{S}}{dt} = \mathbf{N}\mathbf{v}$$

我们有：
$$\mathbf{G}\dot{\mathbf{S}} = \mathbf{GN}\mathbf{v} = \mathbf{0} \quad \text{也即：} \quad \mathbf{GS} = \text{constant}$$

□ **G**的独立行数等于 $n - \text{Rank}(\mathbf{N})$ ，这里 $n$ 是系统中代谢物的数目。 $\mathbf{G}^T$ 是 $\mathbf{N}^T$ 的核矩阵，因此有类似于**K**的性质。**G**的解不唯一，它的行的每一个线性组合也是一个有效解。

□ **G**存在一个最简的表达式  $\mathbf{G} = (\mathbf{G}_0, \mathbf{I}_{n - \text{Rank}(\mathbf{N})})$ 。找出这个最简的表达式，有助于简化系统中守恒关系的表述，但要找到这种最简形式，可能需要对代谢物浓度变量重新编号和排序（即，调整它们在浓度矢量中的位置）。

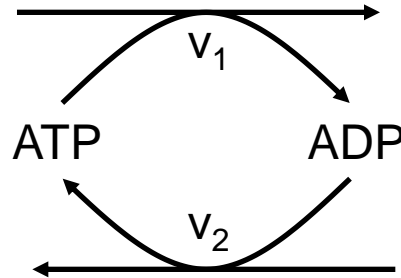




# 举例



例如，考虑下列一组反应：



代谢物浓度矢量为  $S = \begin{pmatrix} \text{ATP} \\ \text{ADP} \end{pmatrix}$  化学计量学矩阵  $N = \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix}$

可求得  $G = (1 \quad 1)$  即满足：  $G^T = \text{kernel}(N^T)$

从条件  $GS = \text{constant}$ ，可得  $\text{ATP} + \text{ADP} = \text{constant}$ ，即我们得到该系统中腺苷酸A是守恒的，ATP + ADP的总量由初始条件决定。



# 用守恒关系化简微分方程组



具体做法如下：

重排计量学矩阵 $\mathbf{N}$ 和浓度向量中的行，使相互线性独立的行在顶部，相关的行在底部。这时 $\mathbf{N}$ 被拆分成独立部分 $\mathbf{N}^0$ 和相关部分 $\mathbf{N}'$ 。引入连接矩阵 $\mathbf{L}$ ，则有

$$\mathbf{N} = \begin{pmatrix} \mathbf{N}^0 \\ \mathbf{N}' \end{pmatrix} = \mathbf{L}\mathbf{N}^0 = \begin{pmatrix} \mathbf{I}_{\text{Rank}(\mathbf{N})} \\ \mathbf{L}' \end{pmatrix} \mathbf{N}^0$$

其中， $\mathbf{I}_{\text{Rank}(\mathbf{N})}$ 是 $\mathbf{N}$ 秩大小的单位阵。据此微分方程组可以重新写为：

$$\dot{\mathbf{S}} = \begin{pmatrix} \dot{\mathbf{S}}_{\text{indep}} \\ \dot{\mathbf{S}}_{\text{dep}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{I}_{\text{Rank}(\mathbf{N})} \\ \mathbf{L}' \end{pmatrix} \mathbf{N}^0 \mathbf{v}$$

因此，微分方程组就简化成：

相关部分的浓度向量满足： $\dot{\mathbf{S}}_{\text{dep}} = \mathbf{L}'\mathbf{S}_{\text{indep}}$

积分得： $\mathbf{S}_{\text{dep}} = \mathbf{L}' \cdot \mathbf{S}_{\text{indep}} + \text{constant}$

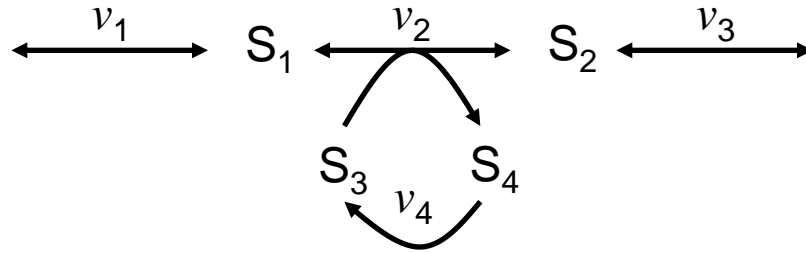
$$\begin{cases} \dot{\mathbf{S}}_{\text{indep}} = \mathbf{N}^0 \mathbf{v} \\ \mathbf{S}_{\text{dep}} = \mathbf{L}' \cdot \mathbf{S}_{\text{indep}} \end{cases}$$



# 举例



例如:



其化学计量学矩阵、简化后的计量学矩阵和连接矩阵分别是:

$$\mathbf{N} = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 & -1 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{N}^0 = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & -1 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{L} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{L}' = (0 \quad 0 \quad -1)$$

于是:

由  $\mathbf{G} = (0 \ 0 \ 1 \ 1)$  得守恒关系:  $S_3 + S_4 = \text{constant}$ .

$$\begin{aligned} \dot{S}_1 &= v_1 - v_2 & \dot{S}_1 &= v_1 - v_2 \\ \dot{S}_2 &= v_2 - v_3 & \dot{S}_2 &= v_2 - v_3 \\ \dot{S}_3 &= v_4 - v_2 & \dot{S}_3 &= v_4 - v_2 \\ \dot{S}_4 &= v_2 - v_4 & S_3 + S_4 &= \text{constant} \end{aligned} \Rightarrow$$