

Optimale Enzymaktivitäten und metabolische Kontrolltheorie

Tim Landgraf und Jannis Uhlendorf

20. Februar 2006

Inhaltsverzeichnis

1	Metabolische Kontrollanalyse	2
1.1	Grundlagen	2
1.1.1	Stöchiometrische Matrix und stationärer Zustand	2
1.1.2	Sensitivitäten	3
1.2	Koeffizienten der Kontrolltheorie	4
1.2.1	Lokale Koeffizienten: Elastizitäten	4
1.2.2	Globale Koeffizienten: Response- und Kontrollkoeffizienten	4
1.2.3	Berechnung der Koeffizienten	6
1.2.4	Normalisierung	7
1.3	Theoreme	7
1.3.1	Summationstheoreme	8
1.3.2	Mathematische Ableitung der Summationstheoreme	9
1.3.3	Konnektivitätstheoreme	9
2	Optimale Enzymkonzentrationen	10
2.1	Das Optimalitätsprinzip	10
2.1.1	Einführung	10
2.1.2	Allgemeine Definition von Optimalität	10
2.2	Lineare Reaktionskette	12
2.3	Verzweigtes Reaktionssystem	14
2.4	allgemeiner Fall	19

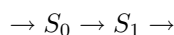
1 Metabolische Kontrollanalyse

Die metabolische Kontrollanalyse (MCA) dient dazu die Auswirkungen kleiner Parameteränderungen auf ein metabolisches Netzwerk zu untersuchen. Das metabolische Netz wird hierbei in einem stationären Zustand betrachtet. Ein stationärer Zustand bezeichnet ein Fließgleichgewicht eines Systems, bei dem ständig Substanzen in ein System einströmen und zu Produkten umgewandelt werden, die Konzentrationen der Zwischenprodukte jedoch konstant bleiben.

1.1 Grundlagen

1.1.1 Stöchiometrische Matrix und stationärer Zustand

Um ein Reaktionssystem auf ein mathematisches Modell abzubilden ist es zunächst nötig die Topologie und Stöchiometrie des Netzes zu beschreiben. Dies ist mit einer stöchiometrischen Matrix möglich. Eine stöchiometrische Matrix enthält sämtliche stöchiometrischen Koeffizienten eines Reaktionssystems, wobei jeder Spalte der Matrix eine Reaktion und jeder Zeile der Matrix ein Substrat entspricht. Der Eintrag $N[i, j]$ enthält den stöchiometrischen Koeffizienten, mit welchem das i -te Substrat in die j -te Reaktion eingeht und 0 falls dieses Substrat nicht an dieser Reaktion beteiligt ist. Das lineare Reaktionssystem



ergibt zum Beispiel folgende Stöchiometrische Matrix:

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

Die erste Zeile entspricht hierbei dem Substrat S_0 . Man erkennt an der 1 das S_0 durch die erste Reaktion produziert wird und an der -1 an zweiter Stelle, das Reaktion 2 S_0 abbaut. An Reaktion 3 nimmt S_0 nicht teil, weshalb hier eine 0 steht.

Die zeitliche Änderung der Konzentration eines Substrates lässt sich durch die Summation der einzelnen Reaktionsgeschwindigkeiten, an denen das Substrat beteiligt ist, multipliziert mit den jeweiligen stöchiometrischen Koeffizienten ausdrücken. Man kann die zeitliche Änderung also ausdrücken durch:

$$\frac{dS_i}{dt} = \sum_{j=1}^r n_{ij} v_j$$

In Matrixschreibweise lässt sich dies ausdrücken durch

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

wobei N die Stöchiometrische Matrix und V den Vektor der Reaktionsgeschwindigkeiten bezeichnet. Das Ergebnis ist ein Vektor mit der zeitlichen Änderung der Substrate.

Die Konzentrationen der einzelnen Substrate lassen sich zu jedem Zeitpunkt aus den Parametern berechnen, welche die Reaktionen beschreiben die Einfluss auf das Substrat haben. Es gilt also

$$S = S(p)$$

Wenn sich das System in einem stationären Zustand befindet gilt die Einschränkung das keines der Substrate ab- oder aufgebaut werden darf. Dies schränkt die mögliche Wahl der einzelnen Reaktionsgeschwindigkeiten ein, die somit nur noch Werte annehmen dürfen, welche diese Bedingung erfüllen. Da die Reaktionsgeschwindigkeiten zum einen von ihren Parametern sowie zum anderen von den Substratkonzentrationen abhängen kann man schreiben:

$$V = V(S(p), p)$$

Da wie gesagt die Konzentration der Substrate im stationären Zustand konstant ist gilt:

$$NV = NV(S(p), p) = 0$$

Um Diese Bedingung aufrecht zu erhalten können die Substratkonzentrationen sowie die von diesen abhängigen Reaktionsgeschwindigkeiten nur bestimmte Werte annehmen. Die Reaktionsgeschwindigkeiten im stationären Zustand nennt man hierbei Flüsse J . Der Vektor der Reaktionsgeschwindigkeiten ist im stationären Zustand also ein Vektor von Flüssen:

$$\begin{pmatrix} J_1 \\ J_2 \\ J_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix}$$

Gleichungen für die einzelnen Flüsse findet man durch Beachtung des Reaktionssystems $NV = 0$. Es ist weiterhin zu beachten, dass die Flüsse nicht wie die Reaktionen von den Substratkonzentrationen abhängen, da diese sich ja in einem stationären Zustand berechnen lassen. Die Flüsse hängen also nur von den Parametern ab und es gilt:

$$J(p) = V(S(p), p)$$

1.1.2 Sensitivitäten

Um allgemein den Einfluss einer Größe x auf eine Größe y zu untersuchen betrachten wir die Änderung von y bei einer geringen Änderung von x . Diesen Einfluss bezeichnet man als Sensitivität und er quantifiziert die Auswirkung welche x auf y ausübt.

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

Da Δx gegen Null strebt kann man diese Gleichung in folgender Weise als Differentialgleichung ausdrücken:

$$C_x^y = \frac{\partial y}{\partial x}$$

Diese Sensitivität ist allerdings nicht unabhängig von einer Umskalierung der Größen, weshalb es sinnvoll ist eine Normierung durchzuführen. Diese Normierung geschieht durch eine Multiplikation der Sensitivität mit der Einflussgröße geteilt durch die beeinflusste Größe.

$$C_x^y = \frac{x}{y} \frac{\partial y}{\partial x}$$

Durch diese Normierung werden Skalierungen aus den Sensitivitäten herausgekürzt.

1.2 Koeffizienten der Kontrolltheorie

1.2.1 Lokale Koeffizienten: Elastizitäten

Bei der Metabolischen Kontrollanalyse betrachtet man den Einfluss kleiner Parameteränderungen auf ein Reaktionssystem. Hierbei unterscheidet man zwei verschiedene Betrachtungsweisen. Zum Einen interessiert man sich für die direkte Auswirkung von Parameteränderungen auf die verschiedenen Reaktionsgeschwindigkeiten und zum Anderen möchte man die Auswirkungen solcher Parameteränderung auf ein gesamtes System, welches sich in einem stationären Zustand befindet, quantifizieren. Die erste Betrachtungsweise ist eine lokale, die nur eine direkte Auswirkung eines Parameters beschreibt, während die letztere eine globale Betrachtung darstellt, die das gesamte Reaktionssystem im stationären Zustand betrachtet.

Die im Folgenden vorgestellten Elastizitäten beschreiben den direkten Einfluss von Parameter- bzw. Substratkonzentrationsänderungen auf die Reaktionsgeschwindigkeiten und stellen somit lokale Koeffizienten dar. Hierbei wird nicht das gesamte Reaktionssystem im steady state, sondern jede Reaktion isoliert für sich betrachtet. Je nachdem ob man den Einfluss eines Parameters oder einer Substratkonzentration betrachtet spricht man von ε - bzw. π -Elastizitäten. π -Elastizitäten beschreiben den direkten Einfluss einer Substratkonzentrationsänderung auf eine Reaktionsrate. Die Formel zur Berechnung dieser Elastizität ist analog zur allgemeinen Sensitivität gegeben durch:

$$\varepsilon_i^k = \frac{S_i}{v_k} \frac{\partial v_k}{\partial S_i}$$

Betrachtet man an Stelle der Substratkonzentration einen anderen Parameter, welcher die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflusst spricht man von π -Elastizitäten.

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

Hat ein Parameter keinen Einfluss auf eine Reaktion so ist die entsprechende Elastizität 0.

1.2.2 Globale Koeffizienten: Response- und Kontrollkoeffizienten

Im Gegensatz den lokalen Koeffizienten, die nur direkte Auswirkungen auf Reaktionen betrachten, beziehen sich globale Koeffizienten auf ein gesamtes Reaktionssystem, welches sich im stationären Zustand befindet. Da im stationären Zustand die Reaktionsgeschwindigkeiten und Substratkonzentrationen bestimmte Bedingungen zu erfüllen haben, muss die Änderung einer Reaktionsrate durch die Übrigen Reaktionsgeschwindigkeiten ausgeglichen werden und hat somit einen Einfluss auf das gesamte System. Um eine solche Änderung des Systems durch Sensitivitäten zu beschreiben geht man davon aus, dass die Änderung einer Reaktionsrate um einen bestimmten Faktor $v_k \rightarrow v_k + \Delta v_k$ zu einem neuen stationären Zustand in Nähe des Alten führt ($J \rightarrow J + \Delta J$, $S \rightarrow S + \Delta S$).

Betrachtet man den Einfluss einer Parameteränderung auf den stationären Zustand erhält man die Responsekoeffizienten. Hierbei beschreiben Flussresponsekoeffizienten den Einfluss einer Parameteränderung auf die verschiedenen

Flüsse, also die Reaktionsgeschwindigkeiten im stationären Zustand. Die Formel hierfür lautet:

$$R_{p_m}^{J_j non} = \frac{\partial J_j}{\partial p_m}$$

(ein non bezeichnet im Folgenden einen nicht normierten Koeffizienten) oder normiert:

$$R_{p_m}^{J_j} = \frac{p_m}{J_j} \frac{\partial J_j}{\partial p_m}$$

Analog dazu lassen sich die Substratresponsekoeffizienten definieren, die den Einfluss einer Parameteränderung auf die Substratkonzentrationen beschreiben:

$$R_{p_m}^{S_i non} = \frac{\partial S_i}{\partial p_m}$$

bzw.

$$R_{p_m}^{S_i} = \frac{p_m}{S_i} \frac{\partial S_i}{\partial p_m}$$

Wie bereits erwähnt leitet eine Reaktionsratenänderung zu einem neuen stationären Zustand. Es ist also von Interesse in welcher Weise eine Änderung einer Reaktionsrate das gesamte System beeinflusst. Dies wird durch die zweite wichtige Gruppe der globalen Koeffizienten, der Kontrollkoeffizienten beschrieben. Betrachtet man den Einfluss einer Reaktionsratenänderung auf die Flüsse so erhält man die Flusskontrollkoeffizienten. Da sich die Flüsse jedoch mathematisch nicht als Funktion der Reaktionsraten ausdrücken lassen und eine Reaktionsratenänderung durch eine Parameteränderung verursacht wird untersucht man mathematisch die Änderung eines Flusses in Abhängigkeit eines Parameters geteilt durch die Änderung einer Reaktionsrate in Abhängigkeit des selben Parameters. Dies führt zu folgender Definition der Konzentrationskontrollkoeffizienten:

$$C_{v_k}^{J_j non} = \frac{\partial J_j}{\partial p_k} \left(\frac{\partial v_k}{\partial p_k} \right)^{-1}$$

Wie schon zuvor können wir ebenfalls die normierten Kontrollkoeffizienten betrachten:

$$C_{v_k}^{J_j} = \frac{v_k}{J_j} \frac{\partial J_j}{\partial p_k} \left(\frac{\partial v_k}{\partial p_k} \right)^{-1}$$

Wichtig ist hierbei noch die Annahme, dass jeder Parameter p_k nur eine Reaktion v_k direkt beeinflusst, was bei der Berechnung der Koeffizienten mit Matrizen wichtig ist. Ein positiver Wert eines Koeffizienten bedeutet hierbei eine positive Kontrolle der jeweiligen Reaktionsrate auf den Fluss, eine Hochregulation der Reaktion führt also auch zu einer Hochregulation des entsprechenden Flusses. Eine negativer Wert bedeutet analog dazu eine negative Kontrolle.

Neben dem Einfluss der Reaktionsraten auf die Flüsse, kann man ebenfalls den Einfluss auf die zweite stationäre Größe, die Substrate untersuchen und erhält somit die Konzentrationskontrollkoeffizienten. Die mathematische Definition folgt hierbei den Flusskontrollkoeffizienten. Die unnormierten Konzentrationskontrollkoeffizienten lauten:

$$C_{v_k}^{S_i non} = \frac{\partial S_i}{\partial p_k} \left(\frac{\partial v_k}{\partial p_k} \right)^{-1}$$

und die Normierten:

$$C_{v_k}^{S_i} = \frac{v_k}{S_i} \frac{\partial S_i}{\partial p_k} \left(\frac{\partial v_k}{\partial p_k} \right)^{-1}$$

1.2.3 Berechnung der Koeffizienten

Die Berechnung der verschiedenen Koeffizienten erfolgt mit Matrizenrechnung weshalb hier kurz die Matrixschreibweise der Koeffizienten eingeführt werden soll. Fasst man die Sensitivitäten so zusammen, dass die verschiedenen Einflussgrößen die Spalten, und die zu betrachtenden Größen die Zeilen der Matrix bilden erhält man eine Sensitivitätsmatrix, welche den Umgang mit den Sensitivitäten extrem erleichtert. Zum Beispiel kann man die Flusskontrollkoeffizienten in einer Matrix zusammenfassen, wobei jeweils ein Fluss eine Zeile und eine Reaktion eine Spalte bildet zusammenfassen, was zu folgender Matrix führt:

$$C^J = \begin{pmatrix} C_{v_1}^{J_1} & C_{v_2}^{J_1} & \dots & C_{v_r}^{J_1} \\ C_{v_1}^{J_2} & C_{v_2}^{J_2} & \dots & C_{v_r}^{J_2} \\ \vdots & & & \vdots \\ C_{v_1}^{J_r} & C_{v_2}^{J_r} & \dots & C_{v_r}^{J_r} \end{pmatrix}$$

Analog dazu können Substratkontrollkoeffizienten, Responsekoeffizienten und Elastizitäten zusammengefasst werden.

Bei der Ableitung der Gleichungen der globalen Koeffizienten geht man wieder davon aus, dass die Substrate konstant bleiben und die Reaktionsgeschwindigkeiten durch die Substrate und Parameter bestimmt werden:

$$NV(S(p), p) = 0$$

Eine implizite Ableitung dieser Gleichung nach dem Parametervektor p führt zu der Gleichung:

$$N \frac{\partial V}{\partial S} \frac{\partial S}{\partial p} + N \frac{\partial V}{\partial p} = 0$$

man erkennt leicht, dass der Term die Einflüsse der Parameter auf die Substrate, also die Substratresponsekoeffizienten $R^{non} = \frac{\partial S}{\partial p}$ enthält, nach welchen sich die Gleichung leicht auflösen lässt. Ein Umstellen und Multiplikation mit dem Inversen der Jacobian $N \frac{\partial V}{\partial S} = M$ führt zu:

$$\begin{aligned} \left(N \frac{\partial V}{\partial S} \right)^{-1} N \frac{\partial V}{\partial S} \frac{\partial S}{\partial p} &= - \left(N \frac{\partial V}{\partial S} \right)^{-1} N \frac{\partial V}{\partial p} \\ \Rightarrow \frac{\partial S}{\partial p} &= - \left(N \frac{\partial V}{\partial S} \right)^{-1} N \frac{\partial V}{\partial p} = R^{Snon}(1) \end{aligned}$$

multipliziert man diese Gleichung mit dem Inversen der Reaktionsgeschwindigkeiten abgeliertet nach den Parametern erhält man die Konzentrationskontrollkoeffizienten:

$$\frac{\partial S}{\partial p} \left(\frac{\partial V}{\partial p} \right)^{-1} = - \left(N \frac{\partial V}{\partial S} \right)^{-1} N = C^{Snon}$$

Ähnlich erfolgt die Herleitung der Gleichung der Flusskontrollkoeffizienten. Hierbei geht man zunächst von der Definition der Flüsse aus, die besagt das

die Flüsse die Reaktionsgeschwindigkeiten im stationären Zustand sind, wobei die Flüsse von den Parametern und die Reaktionsgeschwindigkeiten von den Substratkonzentrationen und den Parametern abhängen. Also:

$$J(p) = V(S(p), p)$$

erneut wird diese Gleichung implizit nach dem Parametervektor abgeleitet:

$$\frac{\partial J}{\partial p} = \frac{\partial V}{\partial S} \frac{\partial S}{\partial p} + \frac{\partial V}{\partial p}$$

Zu erkennen enthält die Gleichung die Substratresponsekoeffizienten $R^{Snon} = \frac{\partial S}{\partial p}$. Einsetzen von (1) führt zu:

$$\frac{\partial J}{\partial p} = -\frac{\partial V}{\partial S} \left(N \frac{\partial V}{\partial S} \right)^{-1} N \frac{\partial V}{\partial p} + \frac{\partial V}{\partial p} = \left[I - \frac{\partial V}{\partial S} \left(N \frac{\partial V}{\partial S} \right)^{-1} N \right] \frac{\partial V}{\partial p} = R^{Jnon}$$

Also ist:

$$\begin{aligned} C^{Jnon} &= \frac{\partial J}{\partial p} \left(\frac{\partial V}{\partial p} \right)^{-1} = \left[I - \frac{\partial V}{\partial S} \left(N \frac{\partial V}{\partial S} \right)^{-1} N \right] \\ &= I + \frac{\partial V}{\partial S} C^{Snon} \end{aligned}$$

Zu beachten ist, dass sich die globalen Koeffizienten komplett aus lokalen Koeffizienten (Stöchiometrische Matrix und Elastizitäten) berechnen lassen.

1.2.4 Normalisierung

Wie bereits erwähnt lassen sich sämtliche Koeffizienten der metabolischen Kontrolltheorie in normalisierter oder nicht normalisierter Form darstellen. Die Normierung einer Sensitivität erfolgt durch Multiplikation mit der Einflussgröße geteilt durch die zu untersuchende Größe.

$$C_x^y = \frac{x}{y} \frac{\partial y}{\partial x}$$

Eine Matrix von Koeffizienten wird normiert, indem von links die Inverse der Diagonalmatrix der zu betrachtenden Größe, und von rechts die Diagonalmatrix der Einflussgröße anmultipliziert wird. Für die Flusskontrollkoeffizienten lautet dies also:

$$C^J = (dgJ)^{-1} \cdot C^{Jnon} \cdot dgJ$$

wobei dgJ die Diagonalmatrix der Flüsse bezeichnet:

$$\begin{pmatrix} J_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & J_2 & & \vdots \\ \vdots & & \ddots & \\ 0 & \cdots & & J_r \end{pmatrix}$$

1.3 Theoreme

Die Arbeit mit den verschiedenen Kontrollkoeffizienten wird durch einige Theoreme vereinfacht, welche sich mathematisch ableiten lassen. Diese Theoreme sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden

1.3.1 Summationstheoreme

Die Summationstheoreme stellen eine Verbindung zwischen den verschiedenen Kontrollkoeffizienten eines Flusses bzw. eines Substrates dar. Für die Flusskontrollkoeffizienten besagen sie, dass sich alle normierten Koeffizienten eines Flusses zu 1 aufsummieren.

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

oder in Matrixschreibweise

$$C^J \cdot \mathbf{1} = 1$$

Die Interpretation dieses Zusammenhangs lautet, dass die Enzyme (Reaktionen) eines Systems sich die Kontrolle über den Fluss teilen.

Das Summationstheorem für die Konzentrationskontrollkoeffizienten besagt, dass sich die normierten Kontrollkoeffizienten für ein Substrat zu 1 summieren.

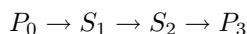
$$\sum_{k=1}^r C_{v_k}^{S_i} = 0$$

oder

$$C^S \cdot \mathbf{1} = 0$$

Eine Interpretation besagt auch hier eine Aufteilung der Kontrolle unter den Reaktionen. Allerdings spiegelt dieses Theorem die Annahme des stationären Zustands wieder, wonach kein Substrat auf- oder abgebaut wird. Also üben einige Reaktionen eine positive, andere eine negative Kontrolle auf ein Substrat aus. In der Summation dürfen diese Reaktionen die Konzentration des Substrates jedoch nicht verändern, weshalb sich die Kontrolle zu 1 summiert.

Die Summationstheoreme lassen sich anschaulich an folgendem Gedankenexperiment veranschaulichen. Angenommen wir betrachten folgenden linearen Reaktionsweg:



Da es sich um einen linearen Weg handelt müssen die Reaktionsgeschwindigkeiten alle den selben Wert annehmen um einen stationären Zustand zu bilden. Der Fluss J besteht also aus einem Vektor mit r gleichen Einträgen. Wenn nun alle Reaktionsgeschwindigkeiten um einen konstanten Faktor α geändert werden

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

ändert sich auch der Fluss entsprechend:

$$\frac{\delta J}{J} = \alpha$$

Da sich für jedes Substrat die ab- und die aufbauende Reaktionsgeschwindigkeit in gleichem Maße ändert bleiben die Substratkonzentrationen allerings konstant.

Die Änderungen der Flüsse und Substratkonzentrationen werden hierbei durch die Kontrollkoeffizienten beschrieben. Die Änderung des gesamten Flusses

ist die Summation der Änderungen hervorgerufen durch die einzelnen Reaktionen

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

Da sich alle Reaktionen sowie der Fluss um den Faktor α ändern gilt hier:

$$\alpha = \alpha(C_1^J + C_2^J + C_3^J)$$

also

$$1 = C_1^J + C_2^J + C_3^J$$

Die Flusskontrollkoeffizienten eines linearen Systems summieren sich also zu 1, was ja die Aussage des Summationstheorems war.

Auch die Änderung der Substratkonzentrationen lässt sich durch Kontrollkoeffizienten beschreiben

$$\frac{\delta S_1}{S_1} = C_1^{S_1} \frac{\delta v_1}{v_1} + C_2^{S_1} \frac{\delta v_2}{v_2} + C_3^{S_1} \frac{\delta v_3}{v_3}$$

Da die Substratkonzentrationen allerdings wie oben erläutert konstant bleiben gilt:

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

1.3.2 Mathematische Ableitung der Summationstheoreme

Die Mathematische Ableitung der Summationstheoreme ist erstaunlich einfach, weshalb sie hier kurz erwähnt werden soll. Die Formel der normalisierten Substratkontrollkoeffizienten lautet:

$$C^S = (dgS)^{-1} \left(-N \frac{\partial V}{\partial S} \right)^{-1} N(dgJ)$$

Beachten wir weiterhin die Annahme, dass im stationären Zustand keine Substrate ab- bzw. aufgebaut werden $NV = NJ = 0$ erhalten wir durch Multiplikation mit dem Einservektor 1 das Summationstheorem:

$$C^S \cdot 1 = 0$$

($dgJ \cdot 1 = J$, also wird der rechte Teil der Gleichung 0)

Die Formel der Flusskontrollkoeffizienten lautet:

$$C^J = I - (dgJ)^{-1} \frac{\partial V}{\partial S} \left(N \frac{\partial V}{\partial S} \right)^{-1} N(dgJ)$$

hier verläuft die Argumentation analog, was zu folgender Gleichung führt:

$$C^J 1 = I \cdot 1 = 1$$

1.3.3 Konnektivitätstheoreme

Die Konnektivitätstheoreme stellen eine Verbindung zwischen Kontrollkoeffizienten und Elastizitäten her. Das Konnektivitätstheorem für die Flusskontrollkoeffizienten lautet:

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

oder in Matrixschreibweise:

$$C^{Jnon} \cdot \varepsilon^{non} = 0$$

Summiert man also alle Flusskontrollkoeffizienten eines Flusses multipliziert mit den Elastizitäten eines beliebigen Substrates erhält man 0.

Für die Substratkontrollkoeffizienten lautet das Theorem:

$$\sum_{k=1}^r C_{v_k}^{S_j} \varepsilon_{S_i}^{v_k} = -\delta_{ij}$$

wobei

$$\delta = \begin{cases} 0 & i \neq j \\ 1 & \text{sonst} \end{cases}$$

oder in Matrixschreibweise:

$$C^{Snon} \cdot \varepsilon^{non} = -I$$

Eine Interpretation ist hier allerdings nicht so anschaulich möglich wie bei den Summationstheoremen

2 Optimale Enzymkonzentrationen

2.1 Das Optimalitätsprinzip

2.1.1 Einführung

Biologische Systeme haben sich im Laufe ihrer evolutionären Geschichte einer Reihe von vielfältigsten Veränderungen anpassen müssen. So wurden nur jene ausgelesen, die sich besser als alle anderen an z.B. einen Nährstoffmangel oder andere feindliche Umweltbedingungen adaptieren konnten. Das gilt sowohl für ganze Spezies als auch im Kleinen für z.B. zellinterne Aufgaben, wie Signaltransduktions- oder Stoffwechselwege. Allerdings waren nicht nur auf evolutionärgeschichtlicher Zeitskala Anpassungen von Nöten, sondern auch die Fähigkeit kurzzeitige Störungen des Gleichgewichtes durch eine geeignete Änderung systeminterner Parameter auszugleichen. Wir werden uns hier mit letztgenannten, also kurzfristigen, Anpassungen beschäftigen. Dazu benutzen wir hauptsächlich [Klipp, Heinrich, 1999] als Quelle. Wir werden im Folgenden Beispiele eines möglichen Modellierungsansatzes vorstellen, detailliert die mathematische Vorgehensweise erläutern und abschließend die Ergebnisse diskutieren.

2.1.2 Allgemeine Definition von Optimalität

Unsere Annahme wird sein, dass ein biologisches und im Laufe der Evolution 'gereiftes' System im Gleichgewichtszustand optimal eingestellt ist, aber auch genauso optimal auf Störungen dieses Gleichgewichtes reagiert. Die Definition von 'optimal' kann vielfältig ausfallen. So kann man sich vorstellen, dass es für eine Zelle wünschenswert ist z.B. den ATP-Gewinn eines bestimmten Stoffwechselweges zu maximieren; oder den Fluss eines Signalweges (siehe Tabelle 1). Man geht im Allgemeinen und o.B.d.A. davon aus, dass eine Zelle, ein Stoffwechsel- oder Signaltransduktionsweg optimal eingestellt ist, wenn eine Fitness-Funktion

minimieren	maximieren
ATP-Gewinn	Anzahl von Reaktionsschritten
Fluss	Fluss
Effizienz	Enzymkonzentrationen

Tabelle 1: Mögliche Varianten für eine Optimalitätsdefinition.

F, die variabel definiert sein kann, maximiert ist. Um eine möglichst genaue Beschreibung für die Fitness zu bekommen definieren wir hier F wie folgt :

$$F(x, y) = U(x, y) + V(x, y)$$

Dabei sei F abhängig von nur zwei Parametern x und y (F kann natürlich auch mehrdimensionale Abhängigkeiten besitzen). F kann aufgeteilt werden in einen Anteil U(x,y) und V(x,y). U(x,y) sind hier die Kosten für eine Parameterkombination (x,y). V(x,y) der Nutzen aus (x,y). Mögliche Kandidaten für V sind in Tabelle 1 angegeben (Vorzeichen geeignet wählen). Kostenterme wären z.B. Proteinsynthese, bzw. zusätzliche Kosten z.B. für die Produktion von Ribosomen. In Abbildung 1 ist eine Fitnessfunktion für zwei Enzyme einer linearen Reaktionskette (aus [Liebermeister, 2004]) geplottet. Unsere Annahme ist, dass

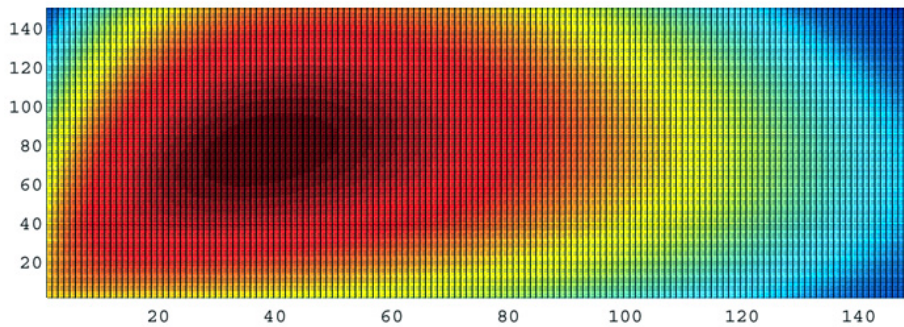
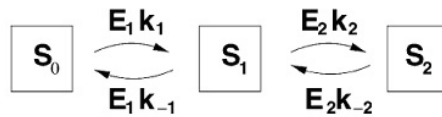


Abbildung 1: Oben : Reaktionskette aus drei Reaktanten. Unten : Fitnessfunktion $F(E) = -a(E_1 + E_2) - b(E_1 + E_2)^2 + J(E)$. E sei hier die Menge der Enzyme $E = \{E_1, E_2\}$. Der erste Term beschreibt die Kosten der Proteinsynthese, der zweite Term die zusätzlichen Kosten (z.B. für die Produktion von Ribosomen) bei hohem Enzymbedarf. Der Nutzen-Term ist hier der Fluss J.

ein biologisches System im stabilen Zustand optimal eingestellt ist, d.h. die Parameter so gewählt sind, dass die Fitnessfunktion maximiert wird. In Abbildung 1 wäre dies ca. im Punkt $(E_1, E_2) = (40, 80)$ der Fall. Wird das System nun gestört, d.h. werden interne Parameter (im obigen Fall z.B. die Parameter $a, b, k_1, k_{-1}, k_2, k_{-2}$) ein wenig verändert, so verschiebt sich das Maximum der Fitness-Landschaft. Eine nun folgende zentrale Frage der Optimalitätstheorie

ist, wie nun die Enzymänderungen dE_1 , dE_2 gewählt werden müssen um vom Ausgangspunkt auf das neue Optimum von F zu gelangen.

Im folgenden Abschnitt stellen wir einen Ansatz vor, der zusätzlich Fragen beantwortet, wie das ganze System auf diese Optimierung reagiert. Hilfreich bei der Quantifizierung dieser Reaktion wird das Konzept der metabolischen Kontrolltheorie sein. Hier geben verschiedene Sensitivitäten und Koeffizienten Aufschluss darüber, wie das System auf infinitesimale Änderungen von Parametern wie Substrat- oder Enzymkonzentrationen reagiert und wieviel Kontrolle jene Parameter auf globale Funktionen, wie z.B. den Fluss ausüben. (Vgl. dazu die vorhergehenden Kapitel)

Klipp und Heinrich ([Klipp, Heinrich, 1999]) stellen zu minimierende Enzymkonzentrationen in den Mittelpunkt ihrer Betrachtungen. Ein Zellzustand wird als optimal definiert, wenn die gesamte Enzymmenge E_{tot} für einen Stoffwechselweg minimal ist. Es leuchtet ein, dass die Zelle bestrebt ist Ressourcen zu sparen und somit die Menge an Proteinen gering hält unter der Bedingung, dass trotzdem alle Zellfunktionen vollständig ausgeführt werden können. Diese Bedingung wird formuliert als das Beibehalten des steady-state-Flusses in einem Referenzzustand. Bleibt also der Fluss gleich, trotzdem die totale Enzymkonzentration gesunken ist, so hat die Zelle nur Ressourcen gespart und keine Leistung eingebüßt - sie ist also in einen optimaleren Zustand übergegangen.

Wir werden diese Definition der Optimalität aufgreifen und nun detaillierter auf zwei Spezialfälle metabolischer Netzwerke, lineare und verzweigte Reaktionssysteme, und daran anschliessend, den allgemeinen Fall eingehen.

2.2 Lineare Reaktionskette

Gegeben sei nun ein lineares Reaktionssystem der Form :



Ein Ausgangssubstrat P_1 wird in r Reaktionen mit n Zwischenprodukten S_i in ein Endprodukt P_2 überführt, oder andersherum (die Reaktionen sind allesamt reversibel). Für jede der r Reaktionen existiert ein Enzym E_i , welches diese Reaktion katalysiert. Im Folgenden nehmen wir an, dass die Reaktionsraten V_i in einer linearen Weise von den Enzymkonzentrationen E_i abhängen.

$$V_i = E_i f_i(S_1, \dots, S_n)$$

Dabei können die Intermediate S_1 bis S_n auch in nichtlinearer Weise, hier als Funktion f_i symbolisiert, zur Reaktionsgeschwindigkeit beitragen. Da wir uns in einer unverzweigten Reaktionskette befinden, gilt im Gleichgewichtszustand : $J = V_i$ für alle i . So definiert ist unser System bereit für eingehende Optimalitätsbetrachtungen. Wir wollen nun die minimale totale Enzymkonzentration finden unter der korrespondierende Fluss gleich dem steady-state-Fluss J_0 ist. Dazu leiten wir die Zielfunktion, also die totale Enzymmenge, nach den einzelnen Enzymen ab und benutzen die Methode der Lagrange-Multiplikatoren um unsere Nebenbedingung zu erhalten (Hilfreiche Informationen zur Lagrange

Methode finden sich im Internet unter den in den Quellen angegebenen Adressen.). Das ergibt folgende Variationsgleichung :

$$\frac{\partial}{\partial E_i} \sum_{j=1}^r E_j + \lambda [J(E_1, \dots, E_r) - J_0] = 0$$

Hierbei ist die Summe auf der linken Seite die Summe der Enzyme, also die zu minimierende totale Enzymmenge. $J(E)$ ist der zur Konfiguration der Enzyme korrespondierende Fluss und J_0 wie beschrieben der steady-state-Fluss. λ ist der Lagrange Multiplikator. Da die einzelnen Enzyme linear mit Faktor 1 in die Summe eingehen ist die partielle Ableitung nach einem beliebigen E_i gleich 1. J_0 hängt nicht von den Enzymen ab, somit können wir obige Gleichung vereinfachen zu

$$1 + \lambda \frac{\partial J}{\partial E_i} = 0$$

Umstellen ergibt :

$$\frac{\partial J}{\partial E_i} = \frac{-1}{\lambda} \quad (1)$$

Dies kann erweitert werden zu

$$\frac{e_i}{J} \left(\frac{\partial J}{\partial E_i} \right)_{E_j=e_j} = -\frac{e_i}{J} \frac{1}{\lambda}$$

Die linke Seite der Gleichung repräsentiert den Flusskontrollkoeffizienten C_i der Reaktion i auf den Fluss J . Wir verwenden e_i für die Enzymkonzentrationen im optimalen Zustand. Dies gilt im Folgenden analog für e_{tot} und auch die Kontrollkoeffizienten c_i . Wendet man das Summationstheorem der metabolischen Kontrolltheorie an, so erhalten wir weiterhin :

$$\lambda = \frac{-e_{tot}}{J}$$

und somit gilt :

$$(C_i)_{E_j=e_j} = \frac{e_i}{e_{tot}} \quad (2)$$

Dieses Ergebnis zeigt, dass die Flusskontrollkoeffizienten im optimalen Zustand ¹ direkt abhängen von den individuellen Enzymkonzentrationen e_i . Somit ist offensichtlich auch die Verteilung der Flusskontrollkoeffizienten gleich der Verteilung der Enzymkonzentrationen. Dieser Fall allgemeiner Kinetik zeigt also diese interessante Eigenschaft. Wenden wir für die Reaktionsraten eine klassische Massenwirkungskinetik an, sind also

$$V_i = E_i(S_{i-1}k_i - S_i k_{-i}),$$

so gilt für den steady-state-Fluss J :

$$J = \frac{P_1 \prod_{i=1}^n q_i - P_2}{\sum_{j=1}^n \frac{1}{E_j k_{-j}} \prod_{m=j+1}^n q_m}, q_i = \frac{k_i}{k_{-i}}$$

¹d.h. in dem Zustand bei dem die totale Enzymkonzentration minimal ist, also $E_{tot} = e_{tot}$

Setzt man obigen Ausdruck in Gleichung 1 ein, so erhält man für die minimalen Enzymkonzentrationen :

$$e_i = \frac{J^0}{N} \sqrt{Y_i} \sum_{l=1}^n \sqrt{Y_l}$$

mit $Y_j = \frac{1}{k_{-j}} \prod_{m=j+1}^n q_m$ und $N = P_1 \prod_{i=1}^n q_i - P_2$. Da uns nun nur noch J_0 fehlt, erstellen wir uns ein Referenzsystem, in dem wir die Enzymkonzentrationen E_i gleichverteilen, also $E_i = E_{tot}/n$ setzen.

Die resultierenden minimalen Enzymkonzentrationen haben die Form :

$$e_i = \frac{E_{tot}}{n} \frac{\sqrt{Y_i} \sum_{j=1}^n \sqrt{Y_j}}{\sum_{l=1}^n Y_l}.$$

Der geneigte Leser möge es als Übung nachrechnen: obige Gleichung impliziert $e_{tot} \leq E_{tot}$ und bestätigt somit unsere Methodik. Fügt man dieses Resultat in Gleichung 2 ein, so erhält man für die Flusskontrollkoeffizienten im optimalen Zustand:

$$c_i = \frac{\sqrt{Y_i}}{\sum_{j=1}^n \sqrt{Y_j}}$$

bzw. für jene im Referenzsystem :

$$C_i = \frac{Y_i}{\sum_{j=1}^n Y_j}$$

Um den Effekt der Optimierung auf das System zu erfassen, tragen wir die Standardabweichung für die Flusskontrollkoeffizienten in beiden Systemen als Funktion der Gleichgewichtskonstanten q auf. Abbildung 2 zeigt die Standardabweichungen der Flusskontrollkoeffizienten des optimierten Systems und des Referenzsystems für ein lineares Reaktionssystem mit 5 Enzymen ($q_i = q, k_{-i} = k_-$). Über einen großen Bereich von Gleichgewichtskonstanten q gilt die Beziehung $\sigma^{opt}/\sigma^{ref} \leq 1$. Für den Fall unterschiedlicher kinetischer Konstanten ist dies eben wahr, wie in [Klipp, Heinrich, 1999] gezeigt.

Das heißt also, dass für lineare Reaktionssysteme gleich mehrere wichtiger Eigenschaften gelten. Gleichung 2 zeigt, dass die Verteilung der Flusskontrollkoeffizienten im optimalen Zustand der Verteilung der minimalen Enzymkonzentrationen entspricht. Desweiteren wurde gezeigt, dass die Optimierung eines linearen Reaktionssystems einhergeht mit einer Verkleinerung der Varianz der Flusskontrollkoeffizienten. Das heißt, dass im optimierten System jede einzelne Reaktion gleichmäßiger, gleichberechtigter oder auch gleichgewichtiger Kontrolle auf den Fluss ausübt - also das Kräfteverhältnis ausgeglichener gestaltet ist. Dies jedoch gilt nicht im Allgemeinen. Wählen wir z.B. die Enzymkonzentrationen unseres Referenzsystems dergestalt, dass die korrespondierenden Flusskontrollkoeffizienten paarweise gleich sind², so würde eine Optimierung eine Vergrößerung der Varianz der Flusskontrollkoeffizienten bewirken.

2.3 Verzweigtes Reaktionssystem

Sei ein verzweigtes Reaktionssystem wie folgt gegeben:

²Somit wäre deren Standardabweichung gleich 0

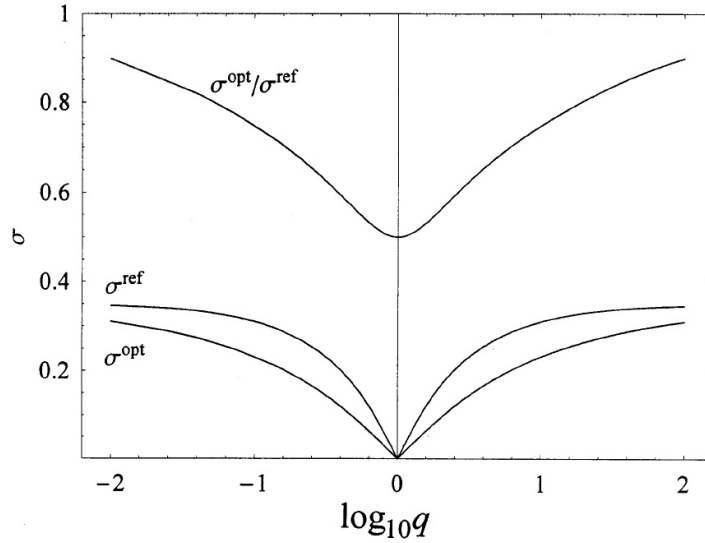
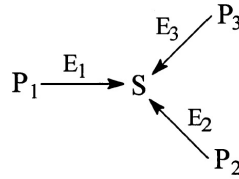


Abbildung 2: Standardabweichungen der Flusskontrollkoeffizienten des optimierten Systems σ^{opt} und des Referenzsystems σ^{ref} als Funktion der Gleichgewichtskonstanten q



Die zeitliche Entwicklung des zentralen Metaboliten S wird durch die Differentialgleichung

$$\frac{dS}{dt} = V_1 + V_2 + V_3$$

beschrieben. Die Reaktionsraten V_i sind gegeben durch :

$$V_i = E_i(P_i k_i - S k_{-i}) \quad (3)$$

Somit ergeben sich explizite Ausdrücke für die Metabolitkonzentration S im steady-state und den Fluss J :

$$S = \frac{E_1 P_1 k_1 + E_2 P_2 k_2 + E_3 P_3 k_3}{E_1 k_{-1} + E_2 k_{-2} + E_3 k_{-3}}$$

bzw.

$$J = \frac{E_i [P_i k_i (E_j k_{-j} + E_m k_{-m}) - k_{-i} (E_j P_j k_j + E_m P_m k_m)]}{E_1 k_{-1} + E_2 k_{-2} + E_3 k_{-3}}$$

Setzen wir wieder $E_i = E_{tot}/n$ als Referenzsystem in obere Gleichung ein, so erhalten wir für die Flüsse J_i :

$$J_i = \frac{E_{tot} k}{9} (3P_i - P)$$

P ist hier die Summe aller drei P_i . Somit ist der Fluss J_i nur noch abhängig von dem jeweilig beteiligten externen Metaboliten P_i . In einer so genannten P-Simplex-Repräsentation können wir die Flüsse J_i als Funktion der P_i plotten. Abbildung 3 zeigt vorerst nur deren Vorzeichen. Ausgehend von der Gleichung

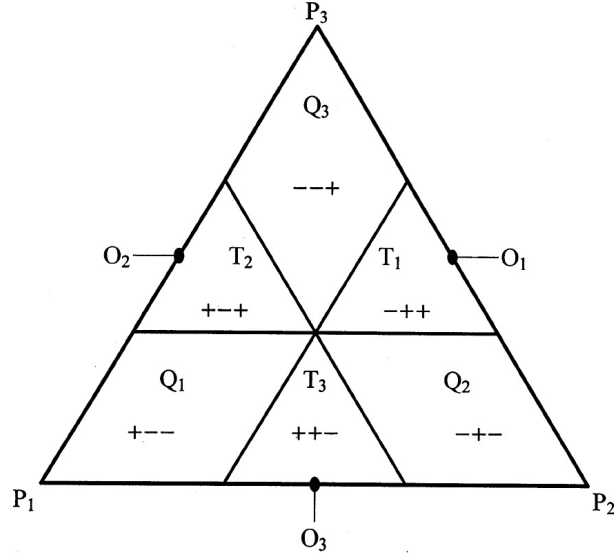


Abbildung 3: P-Simplex-Repräsentation der steady-state-Flüsse J_i . Die Metabolitkonzentrationen P_i sind begrenzt durch $P = P_1 + P_2 + P_3$. Die Eckpunkte P_i stellen volle Enzymkonzentrationen der P_i , also $P_i = P$ dar. Dem gegenüber stehen die Punkte O_i die $P_i = 0$ und $P_j = P/2$, $j \neq i$ repräsentieren. Für $k_i = k_{-i}$ werden die Vorzeichen der Flüsse J_i abhängig von den Metabolitkonzentrationen P_i aufgetragen. Ein positives Vorzeichen steht für den Nettofluss von P_i nach S . Sechs Regionen T_i und Q_i entstehen innerhalb des P-Simplex, in denen jeweils ein Fluss ein anderes Vorzeichen als die anderen beiden Flüsse aufweist. Diese Regionen korrespondieren mit verschiedenen Netzwerkkonfigurationen wie in Abb. 4 gezeigt.

der Reaktionsraten (Gleichung 3) erhalten wir einen Ausdruck der Enzymkonzentrationen :

$$E_i = \frac{V_i}{P_i k_i - S k_{-i}} \quad (4)$$

Es soll nun wieder unser Ziel sein, die minimale totale Enzymkonzentration E_{tot} zu finden. Dazu setzen wir wieder die Ableitung der Summe der Einzelkonzentrationen gleich 0 :

$$\frac{dE_{tot}}{dS} = \frac{d(E_1 + E_2 + E_3)}{dS} = \sum_{i=1}^3 \frac{J_i k_{-1}}{(P_i k_i - S k_{-i})^2} = 0$$

Dies ist, wie man leicht nachprüfen kann, ein Minimum, da die zweite Ableitung $d^2 E_{tot}/dS^2 > 0$. Diesen Ausdruck können wir nun nach S umstellen, um dessen Konzentration im optimalen Zustand s zu erhalten. Die optimalen Enzymkonzentrationen e_i errechnen wir daher, indem wir s in Gleichung 4 einsetzen. Wiederum erhalten wir einen Ausdruck, der nur noch abhängig ist von den externen

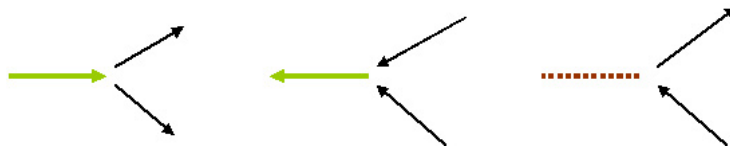


Abbildung 4: Zu bestimmten Regionen im P-Simplex korrespondierende Netzwerkkonfigurationen. Links : Region Q_i . Mitte : Region T_i . Rechts : Gerade $P_i = 1/3$

Metabolitkonzentrationen. Erneute Anwendung der P-Simplex-Repräsentation ergibt uns die Abbildungen 5 bis 8.

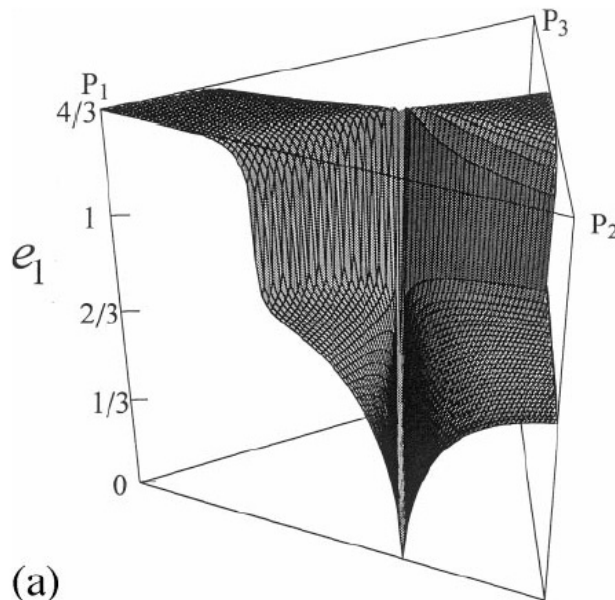


Abbildung 5: Optimale Konzentration von e_1 im P-Simplex. Zu beachten sind die Plateaus hoher Konzentrationen in den Regionen T_1 bzw. Q_1 .

Abbildung 5 zeigt die optimale Konzentration von e_1 abhängig von den drei P_i . Als Dichteplot ist die gleiche Funktion in Abbildung 6 dargestellt. Ähnliche Plots erhält man für die anderen Enzyme durch zyklisches Austauschen der Indizes. Auffällig sind die zwei Plateaus in den Regionen T_1 und Q_1 . Hier ist die optimale Enzymkonzentration e_1 maximal. Das heißt also, das Enzym E_i , welches die Umwandlung von P_i über S in P_j $j \neq i$ katalysiert (Siehe Abb. 4, Links), oder den umgekehrten Weg kontrolliert (Siehe Abb. 4, Mitte) erhält eine höhere Enzymkonzentration im optimalen Zustand als die beiden anderen. Gut in Abbildung 6 zu erkennen, ist die gegen 0 gehende Enzymkonzentration von e_1 bei $P_1 = 1/3$. Diese Konfiguration impliziert einen Fluss $J_1 = 0$ (Siehe Abb. 4, Rechts) und braucht somit auch keine Enzyme die diese Reaktion katalysieren. Unsere Methodik scheint also wiederum von den Ergebnissen gestützt zu

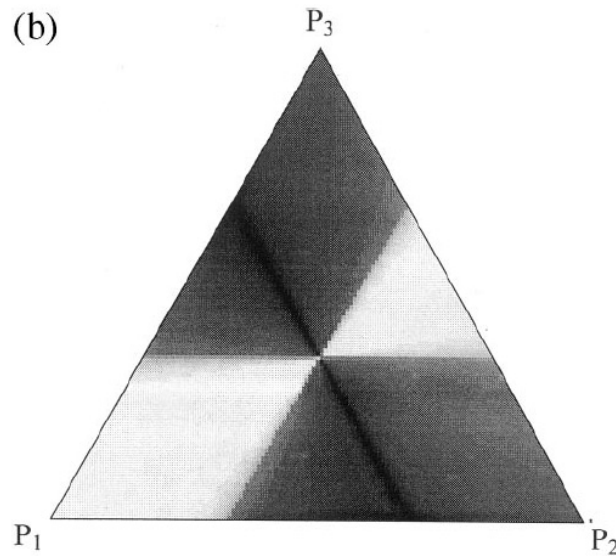


Abbildung 6: Dichteplot. Jeder Punkt repräsentiert eine Lösung des Optimierungsproblems für die korrespondierende Flusskonfiguration.

werden. Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die totale Enzymkonzentration e_{tot} im optimalen Zustand. Nur verwiesen werden soll auf den Beweis, dass $e_{tot} \leq E_{tot}$ gilt für verschiedene Gleichgewichtskonstanten ([Klipp, Heinrich, 1999]).

Analog zu dem vorangegangenen Kapitel zeigen wir nun, wie sich die Verteilung der Flusskontrollkoeffizienten bei der Optimierung entwickelt. Die Herleitung dem interessierten Leser zur nachträglichen Lektüre empfehlend, geben wir die Flusskontrollmatrix C für das verzweigte Reaktionssystem an :

$$\mathbf{C} = \mathbf{I}_3 - \frac{1}{E_1 k_{-1} + E_2 k_{-2} + E_3 k_{-3}} \begin{pmatrix} E_1 k_{-1} & \frac{J_2}{J_1} E_1 k_{-1} & \frac{J_3}{J_1} E_1 k_{-1} \\ \frac{J_1}{J_2} E_2 k_{-2} & E_2 k_{-2} & \frac{J_3}{J_2} E_2 k_{-2} \\ \frac{J_1}{J_3} E_3 k_{-3} & \frac{J_2}{J_3} E_3 k_{-3} & E_3 k_{-3} \end{pmatrix} \quad (5)$$

Der Quotient der Standardabweichungen $\sigma^{opt} / \sigma^{ref}$ sei hier auch ohne Herleitung mit dem Verweis auf die originale Publikation gegeben mit :

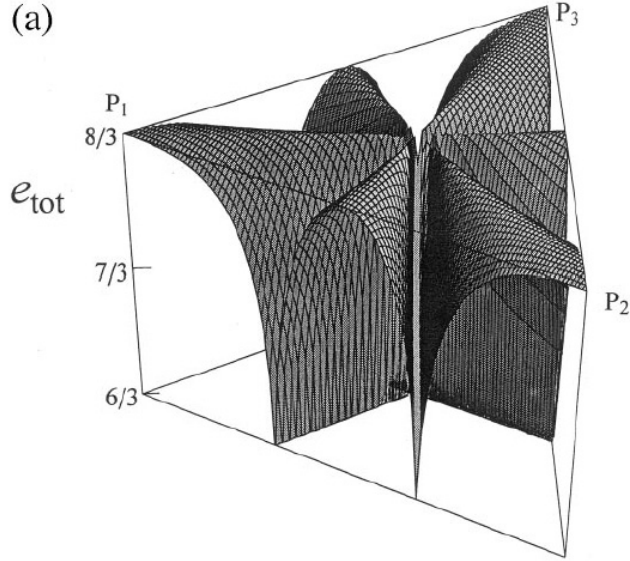


Abbildung 7: Optimale totale Enzymkonzentration e_{tot} im optimalen Zustand.

$$\frac{\sigma^{opt}}{\sigma^{ref}} = \frac{(k_{-1} + k_{-2} + k_{-3})}{(e_1 k_{-1} + e_2 k_{-2} + e_3 k_{-3})} \sqrt{\frac{\left(\frac{e_1 k_{-1}}{J_1}\right)^2 + \left(\frac{e_2 k_{-2}}{J_2}\right)^2 + \left(\frac{e_3 k_{-3}}{J_3}\right)^2}{\left(\frac{k_{-1}}{J_1}\right)^2 + \left(\frac{k_{-2}}{J_2}\right)^2 + \left(\frac{k_{-3}}{J_3}\right)^2}} \quad (6)$$

Hieraus konnte durch numerische Simulationen gezeigt werden, dass :

$$\frac{\sigma^{opt}}{\sigma^{ref}} \leq \frac{\sqrt{3}}{2} \leq 1$$

Somit ist auch unsere Vermutung bestätigt worden, dass die Minimierung der totalen Enzymmenge auch im verzweigten Reaktionssystem erstens eine Reduktion der Standardabweichung der Flusskontrollkoeffizienten bewirkt. Zweitens natürlich ist die totale Enzymkonzentration im optimalen Zustand kleiner als im Referenzsystem. Dies gilt im allgemeinen nicht für die individuellen Enzymkonzentrationen; diese können ggf. auch ansteigen. Gleichung 2 bei dem linearen Reaktionssystem konnte nicht für das verzweigte System bestätigt werden. Reaktionssysteme mit beliebiger Netzwerkstruktur und Stöchiometrie behandeln wir nun im folgenden Kapitel.

2.4 allgemeiner Fall

Im folgenden sollen nun die Auswirkungen der Minimierung der Enzymkonzentration im allgemeinen Fall untersucht werden. Ausgangspunkt ist ein Reaktionssystem mit r Reaktionen und n Metaboliten. Eine Einschränkung auf die

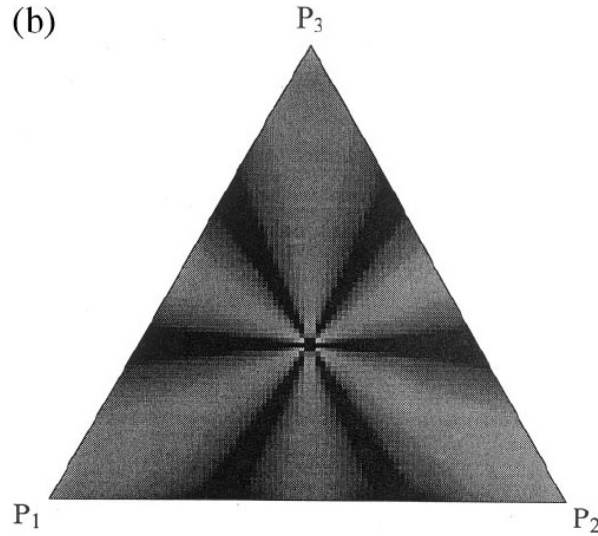


Abbildung 8: Dichteplot der optimalen totalen Enzymkonzentration in P-Simplex-Repräsentation.

Topologie des Netzwerkes wird nicht gemacht. Wie bereits in den vorangegangenen Beispielen ist das Ziel die Minimierung der totalen Enzymkonzentration unter Aufrechterhaltung der Flüsse. Aus dieser Annahme folgt, dass die Reaktionsgeschwindigkeiten fest sind. Es gilt also: $V_i = V_i^{(0)}$. Die betrachteten Systeme unterscheiden sich voneinander also nur in ihrer Enzymkonzentration.

Weiterhin wird wie bisher angenommen, dass die Reaktionsrate V_i linear von der jeweiligen Enzymkonzentration, allerdings ggf. nichtlinear von den Substratkonzentrationen abhängt.

$$V_i = E_i f_i(S_1, \dots, S_n)$$

also lauten die Enzymkonzentrationen:

$$E_i = E_i(S_1, \dots, S_n) = \frac{V_i^{(0)}}{f_i}$$

Unser Ziel ist die Minimierung der Gesamtzymkonzentration $E_{tot} = \sum_{i=1}^r E_i$. Also muss die erste Ableitung 0 ergeben:

$$\frac{\partial E_{tot}}{\partial S_j} = \frac{\partial \sum_{i=1}^r E_i}{\partial S_j} = 0$$

Aus dieser Differentialgleichung lässt sich folgende Gleichung ableiten.

$$\sum_{i=1}^r \frac{e_i}{V_i^{(0)}} \frac{\partial V_i}{\partial S_j} = 0$$

die sich in Matrixform als

$$\left(\frac{\partial V}{\partial S} \right)^T (dgJ)^{-1} e = 0$$

darstellen lässt. Hierbei bezeichnet e_i die Enzymkonzentration im optimalen Zustand. Zur Erinnerung: Die Formel der normierten Elastizitäten lautet

$$\varepsilon = (dgJ)^{-1} \cdot \frac{\partial V}{\partial S} \cdot dgS$$

bzw.

$$\varepsilon^T = dgS \cdot \left(\frac{\partial V}{\partial S} \right)^T \cdot (dgJ)^{-1}$$

Also folgt aus der oben abgeleiteten Gleichung ein Zusammenhang zwischen Elastizitäten und Enzymkonzentrationen, der allerdings nur im Zustand minimierter Enzymkonzentration gilt.

Weiterhin lässt sich in diesem Optimalen Zustand ein Zusammenhang zwischen den Flusskontrollkoeffizienten und Enzymkonzentrationen herstellen, der dem Konnektivitätstheorem ähnlich ist. Dieser Zusammenhang lautet:

$$C^J e = e$$

Im Optimalen Zustand ist die Enzymkonzentration also ein Eigenvektor zum Eigenwert 1 der transponierten Flusskontrollkoeffizientmatrix. Die Gleichung weist eine gewisse Ähnlichkeit zum Konnektivitätstheorem der Flusskontrollkoeffizienten auf ($C^J \cdot \varepsilon = 0$). Allerdings werden bei dieser Gleichung alle Kontrollkoeffizienten eines Flusses aufsummiert, während beim Konnektivitätstheorem über alle Reaktionen aufsummiert wird.

Allgemein lassen sich für Systeme, welche sich in einem optimierten Zustand befinden also bestimmte Aussagen treffen, welche auf nicht optimierte Systeme nicht zutreffen.

Quellen

- Klipp, Heinrich. 1999 Competition for enzymes in metabolic pathways: Implications for optimal distributions of enzyme concentrations and for the distribution of flux control
- Liebermeister, Klipp, Schuster, Heinrich. 2003 A theory of optimal differential gene expression
- Klipp, Herwig, Kowald, Wierling, Lehrach. Systems Biology in Practice. Concepts, Implementation and Application
- Heinrich, Schuster. The Regulation Of Cellular Systems
- Liebermeister. Analysis of optimal differential gene expression
- Edda Klipp Vorlesung: Mathematische Modellierung von Stoffwechselprozessen und Genexpression
- <http://www.slimy.com/steward/teaching/tutorials/Lagrange.html>
- http://en.wikipedia.org/wiki/Lagrange_multipliert