

ANALIZA DINAMIKE METABOLIČKIH REAKCIJA DEKOMPOZICIJOM I GLAVNIM KOMPONENTAMA DYNAMIC METABOLIC FLUX ANALYSIS BY DECOM- POSITION AND PRINCIPAL COMPONENTS

Želimir Kurtanek

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno-biotehnološki fakultet,
Pierottijeva 6, 10000 Zagreb

Metabolički putovi bioloških stanica su vrlo kompleksni samoregulirajući reakcijski sustavi koji omogućavaju svrhovitu prilagodbu živih sustava na promjene u okolini. Modeliranje i analiza ovih sustava ima za svrhu unapređenje upravljanja biotehnoloških procesa na molekularnoj razini primjenom genetičkog inženjerstva ali i na makroskopskoj razini unapređenjem procesa u bioreaktoru. Osnova analize metaboličkih reakcija u stacionarnom stanju zasniva se na svojstvima stehiometrijske matrice, ali dinamička analiza koja otkriva mehanizme enzimske regulacije je bitno složenija zbog nepouzdanosti kinetičkih modela. U svrhu pojednostavljenja dinamičke analize u radu je primijenjen postupak dekompozicije reakcijskog sustava i određivanje glavnih komponenata. Za dekompoziciju i određivanje glavnih komponenata primijenjen je numerički postupak dekompozicije singularnih vrijednosti (SVD) dinamičkih bilanci. Postupak je primijenjen za eksperimentalne vrijednosti odaziva koncentracija metabolita središnjeg metabolizma tijekom 20 sekundi u stanici *E. coli* potaknutog impulsnom promjenom ekstracelularne koncentracije glukoze⁽¹⁾. Dekompozicijom izvornog modela⁽²⁾ od 14 bilanci s 160 kinetičkim parametara u obliku sustava jako spregnutih i krutih nelinearnih diferencijalnih jednadžbi dobivene su četiri glavne komponente koje pokrivaju 85 % varijacije dinamičkih promjena svih metabolita. Statistička analiza pogrešaka modela i eksperimentalnih podataka nakon dekompozicije ukazuje na znatno unapređenje slaganja u usporedbi s kompleksnim izvornim modelom. Rezultati dekompozicije omogućuju znatno jednostavniji naknadni postupak kinetičkog modeliranja, jasniji uvid u mehanizme enzimatske regulacije, a s time i pouzdaniju procjenu mogućih učinaka modifikacije metabolizma primjenom genetičkog inženjerstva.

Literatura

- 1) D. Degenring, C. Froemel, G. Dikta, R. Takors, *J. Process Control*, **14** (2004) 729-745.
- 2) S. Čerić, Ž. Kurtanek, *Chem. Biochem. Eng. Q.*, **20** (3) (2006) 243-253.

DYNAMIC METABOLIC FLUX ANALYSIS BY DECOMPOSITION AND PRINCIPAL COMPONENTS

Želimir Kurtanek

University of Zagreb

Faculty of Food Technology and Biotechnology,
Pierottijeva 6, 10000 Zagreb, CROATIA

Metabolic networks of biological cells are very complex and selfregulated reaction systems which enable goal oriented and adaptive responses of living organisms on perturbations in surroundings. Modeling and mathematical analysis enables advance of control of biotechnological processes on molecular level by genetic engineering, but also on macroscopic level by improvement of processes in a bioreactor. Metabolic flux analysis is commonly performed under steady state assumption which enables evaluation of the fluxes from knowledge of stoichiometric matrix and fundamental constraints, but analysis of the fluxes under dynamic conditions reveals mechanisms of imbedded enzyme control and is unreliable due to uncertainties of kinetic models. Here are applied methods of decomposition and principal components with aim of essential simplification of the analysis. The method is based on the numerical procedure of singular value decomposition (SVD) applied to the model of dynamic balances. Analyzed are dynamic responses of the metabolite concentrations of *E. coli* central metabolism during 20 seconds of impulse perturbation of extracellular glucose⁽¹⁾. Decomposition of the original model⁽²⁾ based on 14 mass balances with 160 kinetic parameters given as a system of strongly coupled and stiff ordinary differential equations gave four principal components which account for 85 % of dynamic variations of the model metabolites. Statistical analysis of errors between the model and experimental data shows significant improvement of the predictions in comparison with the original model. Results obtained by decomposition enable additional simplification in the postponed kinetic modeling and more reliable insight into enzyme control mechanisms leading to more reliable predictions of effects of genetic engineering modifications.

Literature

- 1) D. Degenering, C. Froemel, G. Dikta, R. Takors, *J. Process Control*, **14** (2004) 729-745.
- 2) S. Čerić, Ž. Kurtanek, *Chem. Biochem. Eng. Q.*, **20** (3) (2006) 243-253.

