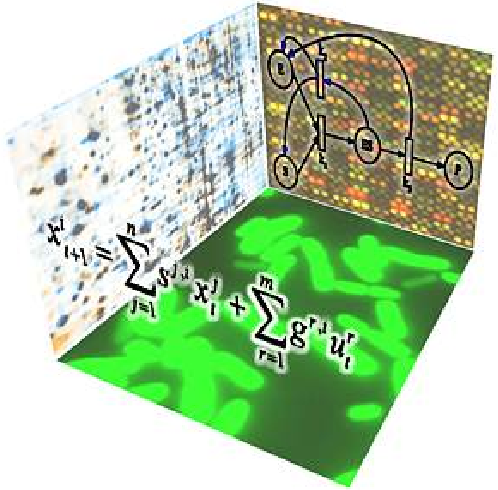
Universitat Autònoma
de Barcelona



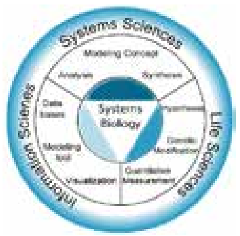
Optativa 4rt curs de Biotecnologia

Modelització i simulació de biosistemes

Control metabòlic P2

Joan Albiol

Departament d'Enginyeria Química
Escola d'Enginyeria
Universitat Autònoma de Barcelona



Teoria del Control Metabòlic (Metabolic Control Theory)

Exemple senzill d'aplicació:

Determinació de coeficients de control de flux a partir dels teoremes

$$P_0 \overset{v_1}{\rightleftharpoons} S \overset{v_2}{\rightleftharpoons} P_1$$

Teorema del sumatori: $C^J_{v_1} + C^J_{v_2} = C^J_1 + C^J_2 = 1$

Teorema de la connectivitat: $C^J_1 \varepsilon^1_S + C^J_2 \varepsilon^2_S = 0$

Aïllant els coeficients de control: $C^J_1 = \dfrac{\varepsilon^2_S}{\varepsilon^2_S - \varepsilon^1_S}$ i $C^J_2 = \dfrac{-\varepsilon^1_S}{\varepsilon^2_S - \varepsilon^1_S}$

Com que: $\varepsilon^1_S = \dfrac{\partial \ln v_1}{\partial \ln S} < 0$ i $\varepsilon^2_S = \dfrac{\partial \ln v_2}{\partial \ln S} > 0$ llavors $\boxed{C^J_1 > 0}$ i $\boxed{C^J_2 > 0}$

Ambdues reaccions tenen coeficients de control de flux positius i per tant amb control positiu del flux. Accelerar qualsevol augmenta el flux.

Exemple senzill d'aplicació:

Determinació de coeficients de control de concentració a partir de teoremes

$$P_0 \overset{v_1}{\rightleftharpoons} S \overset{v_2}{\rightleftharpoons} P_1$$

Teorema del sumatori: $C^S_{v_1} + C^S_{v_2} = C^S_1 + C^S_2 = 0$

Teorema de la connectivitat: $C^S_1 \varepsilon^1_S + C^S_2 \varepsilon^2_S = -1$

Aïllant els coeficients de control: $C^S_1 = \dfrac{1}{\varepsilon^2_S - \varepsilon^1_S}$ i $C^S_2 = \dfrac{-1}{\varepsilon^2_S - \varepsilon^1_S}$

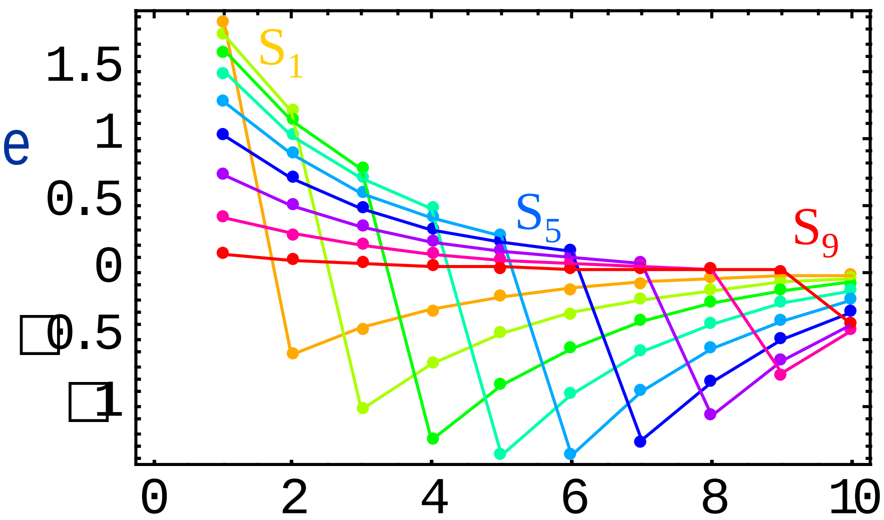
Com que: $\varepsilon^1_S = \dfrac{\partial \ln v_1}{\partial \ln S} < 0$ i $\varepsilon^2_S = \dfrac{\partial \ln v_2}{\partial \ln S} > 0$ llavors $\boxed{C^S_1 > 0}$ i $\boxed{C^S_2 < 0}$

Les reaccions productores tenen coeficients de control de concentració positius (augmenten la concentració) i les reaccions consumidores el tenen negatiu (disminueixen la concentració)

Exemple per una via sense embrancaments llarga:

$$P_1 \xleftrightarrow{v_1} S_1 \cdots \; S_{i\text{-}1} \xleftrightarrow{v_i} S_i \xleftrightarrow{v_{i+1}} \cdots \; S_{r\text{-}1} \xleftrightarrow{v_r} P_2$$

Coeficients de control de la concentració



Reacció

Les reaccions productores tenen coeficients de control positius i les reaccions consumidores el tenen negatiu.

Exemples modificant diferents reaccions

Exemple de via sense embrancaments:

Suposem cinètica d'acció de masses reversible amb Keq=2

$$P_1 \overset{v_1}{\longleftrightarrow} S_1 \overset{v_2}{\longleftrightarrow} S_2 \overset{v_3}{\longleftrightarrow} S_3 \overset{v_4}{\longleftrightarrow} P_2$$

Paràmetres: $k_{+i} = 2, k_{-i} = 1, \quad q_i = 2$

$v_i = E_i \left(k_{+i} S_{i-1} - k_{-i} S_i\right) \quad q_i = k_{+i} / k_{-i}$ =Keq

$P_1 = P_2 = 1 \qquad E_i = 1$

Flux al SS: $J = 1$

CCF

	(v1)	(v2)	(v3)	(v4)
(v1)	0.533333	0.266667	0.133333	0.0666667
(v2)	0.533333	0.266667	0.133333	0.0666667
(v3)	0.533333	0.266667	0.133333	0.0666667
(v4)	0.533333	0.266667	0.133333	0.0666667

CCC

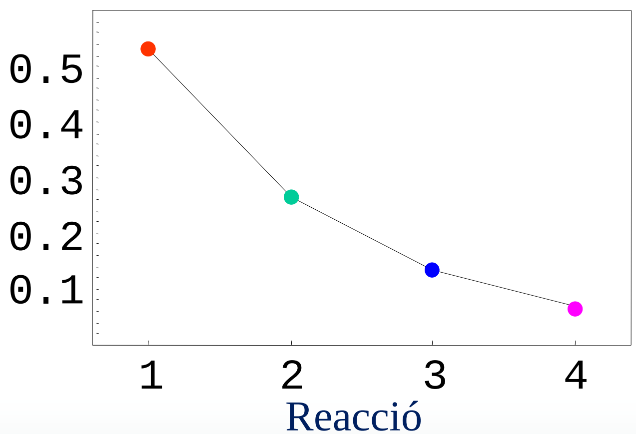
	(v1)	(v2)	(v3)	(v4)
S1	0.466667	-0.266667	-0.133333	-0.0666667
S3	0.266667	0.133333	0.0666667	-0.466667
S2	0.4	0.2	-0.4	-0.2

Elasticitats:

	S1	S3	S2
(v1)	-1	0	0
(v2)	2	0	-1
(v3)	0	-1	2
(v4)	0	2	0

Coefficients de control del flux

$$C_k^J = \frac{E_k}{J}\frac{\partial J}{\partial E_k}$$



Incrementem l'enzim: E_1 à $E_1 + 1\%$

Canvi de flux: J à $J + C_1 * 1\% = 1.0053$

	Name	Flux (mmol/s)	Chemical Eq
1	v1	1.00531	S0 = S1
2	v2	1.00531	S1 = S2
3	v3	1.00531	S2 = S3
4	v4	1.00531	S3 = S4

	Name	Type	Concentration (mmol/ml)
1	S1	reactions	1.00464
2	S2	reactions	1.00398
3	S3	reactions	1.00265

Exemples modificant diferents reaccions

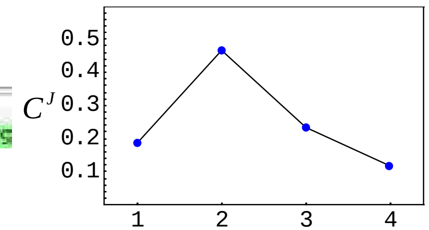
Exemple de via sense embrancaments II:

Efectes sobre el flux en estat estacionari de diferents canvis enzimàtics

$$P_1 \xleftrightarrow{v_1} S_1 \xleftrightarrow{v_2} S_2 \xleftrightarrow{v_3} S_3 \xleftrightarrow{v_4} P_2 \quad \boxed{J = 1.7441}$$

$$E_1 = 5, E_{2,3,4} = 1$$

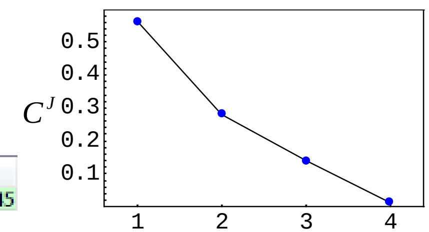
	(v1)	(v2)	(v3)	(v4)
(v1)	0.186047	0.465116	0.232558	0.116279



$$P_1 \xleftrightarrow{v_1} S_1 \xleftrightarrow{v_2} S_2 \xleftrightarrow{v_3} S_3 \xleftrightarrow{v_4} P_2 \quad \boxed{J = 1.0563}$$

$$E_{1,2,3} = 1, E_4 = 5$$

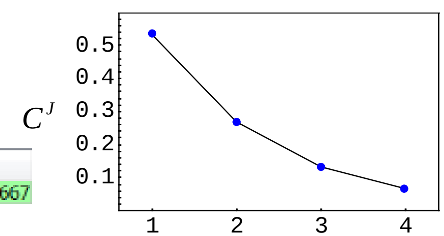
	(v1)	(v2)	(v3)	(v4)
(v1)	0.56338	0.28169	0.140845	0.0140845



$$P_1 \xleftrightarrow{v_1} S_1 \xleftrightarrow{v_2} S_2 \xleftrightarrow{v_3} S_3 \xleftrightarrow{v_4} P_2 \quad \boxed{J = 2}$$

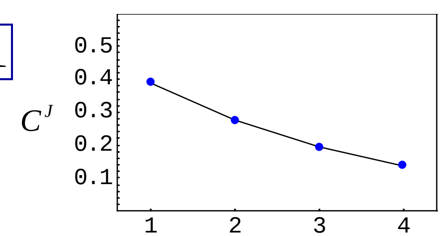
$$E_1 = E_2 = E_3 = E_4 = 2$$

	(v1)	(v2)	(v3)	(v4)
(v1)	0.533333	0.266667	0.133333	0.0666667



$$P_1 \xleftrightarrow{v_1} S_1 \xleftrightarrow{v_2} S_2 \xleftrightarrow{v_3} S_3 \xleftrightarrow{v_4} P_2 \quad \boxed{J = 2.2871}$$

$$E_1 = 3.124,\ E_2 = 2.209,\ E_3 = 1.562,\ E_4 = 1.105$$



$$\boxed{C_i^J = \frac{E_i}{E_{total}}}$$

	(v1)	(v2)	(v3)	**(v4)**
(v1)	0.390489	0.276153	0.195282	0.138076

Relació de cada enzim òptima respecte el total presenta igual relació als CCF finals

Exemples modificant diferents reaccions

Universitat Autònoma de Barcelona

Exemple de via sense embrancaments:

Efectes sobre el flux en estat estacionari quan hi ha passos irreversibles o retroinhibició

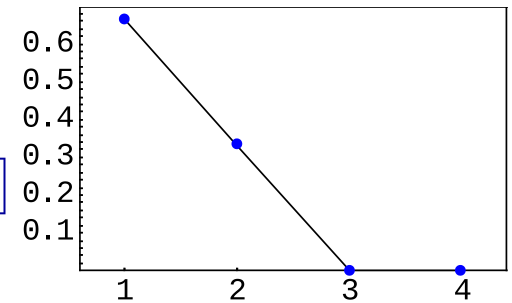
v2 irreversible

$$P_1 \xleftrightarrow{v1} S_1 \xrightarrow{v2} S_2 \xleftrightarrow{v3} S_3 \xleftrightarrow{v4} P_2$$

$$\boxed{J = 1.333}$$

$$E_1 = E_2 = E_3 = E_4 = 1$$

	(v1)	(v2)	(v3)	(v4)
(v1)	0.666667	0.333333	0	0

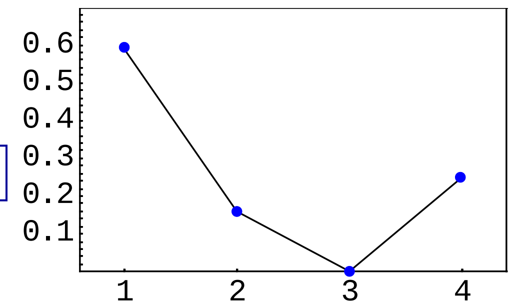


v2 irreversible
Feedback S_3 a v1

$$P_1 \xleftrightarrow{v1} S_1 \xrightarrow{v2} S_2 \xleftrightarrow{v3} S_3 \xleftrightarrow{v4} P_2$$

$$\boxed{J = 0.849}$$

	(v1)	(v2)	(v3)	(v4)
(v1)	0.578499	0.155872	-3.6021e-17	0.265629

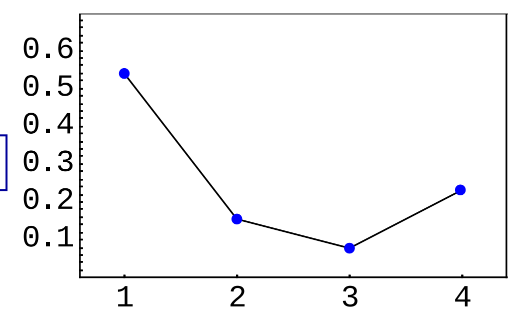


Feedback S_3 a v1

$$P_1 \xleftrightarrow{v1} S_1 \xleftrightarrow{v2} S_2 \xleftrightarrow{v3} S_3 \xleftrightarrow{v4} P_2$$

$$\boxed{J = 0.717}$$

	(v1)	(v2)	(v3)	(v4)
(v1)	0.51934	0.150371	0.0751857	0.255103



Teoremes en forma matricial

A partir del sistema d'equacions habitual és pot deduir una expressió matricial per calcular els coeficients de control a partir de les elasticitats

$$\frac{ds}{dt} = \mathbf{Nv}[\mathbf{s},\mathbf{p}] \Rightarrow \begin{bmatrix} \mathbf{C}^{\mathrm{J}} \\ \mathbf{C}^{\mathrm{s}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathcal{K} & -\varepsilon_{\mathrm{s}}\mathcal{L} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathcal{K} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathcal{L} \end{bmatrix}$$

Matriu d'enllaç

Kernel

Separant els termes dependents i independents:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{C}^{\mathrm{J_i}} \\ \mathbf{C}^{\mathrm{J_d}} \\ \mathbf{C}^{\mathrm{S_i}} \\ \mathbf{C}^{\mathrm{S_d}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathcal{K} & -\varepsilon_{\mathrm{s}}\mathcal{L} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_{n-r} & \mathbf{0} \\ \mathcal{K}_0 & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{I}_r \\ \mathbf{0} & \mathcal{L}_0 \end{bmatrix}$$

r=rang
n= num. fluxes

On les matrius són les versions re-escalades:

$$\begin{aligned}
\mathbf{C}^{\mathrm{J}} &= (\mathbf{D}^{\mathrm{J}})^{-1} \cdot \bar{\mathbf{C}}^{\mathrm{J}} \cdot \mathbf{D}^{\mathrm{J}} \\
\mathbf{C}^{\mathrm{s}} &= (\mathbf{D}^{\mathrm{s}})^{-1} \cdot \bar{\mathbf{C}}^{\mathrm{s}} \cdot \mathbf{D}^{\mathrm{J}} \\
\varepsilon_{\mathrm{s}} &= (\mathbf{D}^{\mathrm{J}})^{-1} \cdot \bar{\varepsilon}_{\mathrm{s}} \cdot \mathbf{D}^{\mathrm{s}} \\
\mathbf{R}^{\mathrm{J}}_{\mathrm{p}} &= (\mathbf{D}^{\mathrm{J}})^{-1} \cdot \bar{\mathbf{R}}^{\mathrm{J}}_{\mathrm{p}} \cdot \mathbf{D}^{\mathrm{p}} \\
\mathbf{R}^{\mathrm{s}}_{\mathrm{p}} &= (\mathbf{D}^{\mathrm{s}})^{-1} \cdot \bar{\mathbf{R}}^{\mathrm{s}}_{\mathrm{p}} \cdot \mathbf{D}^{\mathrm{p}} \\
\mathbf{R}^{\mathrm{J}}_{\mathrm{T}} &= (\mathbf{D}^{\mathrm{J}})^{-1} \cdot \bar{\mathbf{R}}^{\mathrm{J}}_{\mathrm{T}} \cdot \mathbf{D}^{\mathrm{T}} \\
\mathbf{R}^{\mathrm{s}}_{\mathrm{T}} &= (\mathbf{D}^{\mathrm{s}})^{-1} \cdot \bar{\mathbf{R}}^{\mathrm{s}}_{\mathrm{T}} \cdot \mathbf{D}^{\mathrm{T}} \\
\mathcal{L} &= (\mathbf{D}^{\mathrm{s}})^{-1} \cdot \mathbf{L} \cdot \mathbf{D}^{\mathrm{s_i}} \\
\mathcal{K} &= (\mathbf{D}^{\mathrm{J}})^{-1} \cdot \mathbf{K} \cdot \mathbf{D}^{\mathrm{J_i}} \\
\mathcal{N}_{\mathrm{R}} &= (\mathbf{D}^{\mathrm{s_i}})^{-1} \cdot \mathbf{N}_{\mathrm{R}} \cdot \mathbf{D}^{\mathrm{J}} \\
\mathcal{M} &= (\mathbf{D}^{\mathrm{s_i}})^{-1} \cdot \mathbf{M} \cdot \mathbf{D}^{\mathrm{s_i}}
\end{aligned}$$

Agafant només els independents:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{C}^{\mathrm{J_i}} \\ \mathbf{C}^{\mathrm{S_i}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathcal{K} & -\varepsilon_{\mathrm{s}}\mathcal{L} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_{n-r} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{I}_r \end{bmatrix}$$

Ajuntant en una sola matriu els termes:

$$\mathbf{C}^{\mathrm{i}} = [\mathbf{C}^{\mathrm{J_i}}\ \mathbf{C}^{\mathrm{S_i}}]^T \qquad \mathbf{E} = [\mathcal{K}\ \ -\varepsilon_{\mathrm{s}}\mathcal{L}]$$

Quedaria el sistema senzill: $\mathbf{C}^{\mathrm{i}}\mathbf{E} = \mathbf{I}_n$ Equivalent a: $\mathbf{E}\mathbf{C}^{\mathrm{i}} = \mathbf{I}$

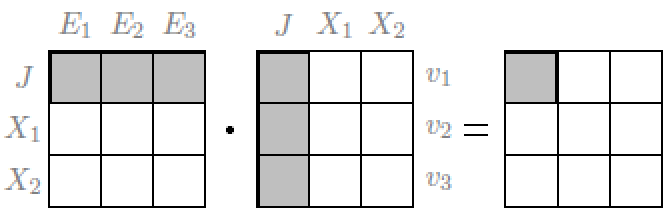
Que permet calcular els coeficients de control a partir de les elasticitats: $\mathbf{C}^{\mathrm{i}} = \mathbf{E}^{-1}$

I els coeficients dependents:

$$\begin{aligned}
\mathbf{C}^{\mathrm{S_d}} &= \mathcal{L}_0\mathbf{C}^{\mathrm{S_i}} \\
\mathbf{C}^{\mathrm{J_d}} &= \mathcal{K}_0\mathbf{C}^{\mathrm{J_i}}
\end{aligned}$$

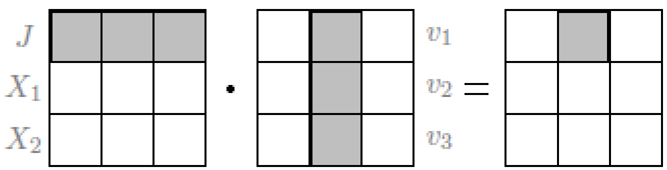
Hofmeyr 2001

Teoremes en forma matricial (forma alternativa)



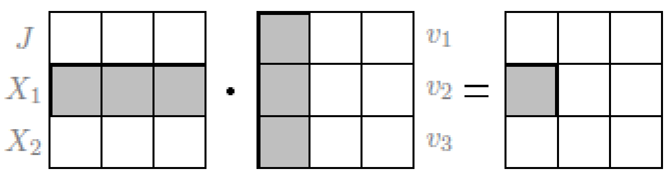
$$\sum_{i=1}^{n} C_i^J = 1$$

T. Sumatori CCF



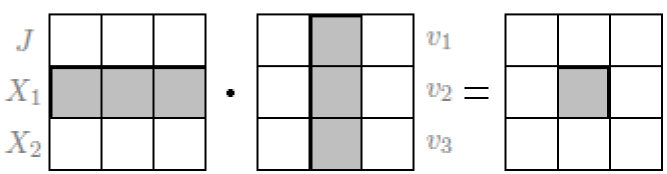
$$\sum_{i=1}^{n} C_i^{X_j} = 0$$

T. Sumatori CCC



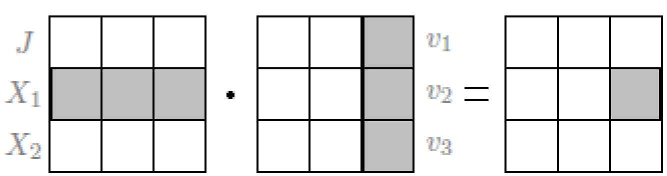
$$\sum_{i=1}^{n} C_i^J \varepsilon_{X_j}^i = 0$$

T. Connectivitat de flux



$$\sum_{i=1}^{n} C_i^{X_j} \varepsilon_j^i = -1$$

T. Connectivitat de la concentració (i = j)



$$\sum_{i=1}^{n} C_i^{X_j} \varepsilon_k^i = 0$$

T. Connectivitat de la concentració (i <> k)

$$\mathbf{E} \cdot \mathbf{C} = \mathbf{M}$$

(aquí la M no és la matriu identitat)

Càlculs de coeficients de control en forma matricial

Exemple 1 (forma alternativa amb signes negatius a la dreta)

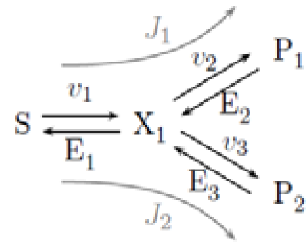
$$\mathrm{S} \underset{\mathrm{E}_1}{\overset{v_1}{\rightleftarrows}} \mathrm{X}_1 \underset{\mathrm{E}_2}{\overset{v_2}{\rightleftarrows}} \mathrm{X}_2 \underset{\mathrm{E}_3}{\overset{v_3}{\rightleftarrows}} \mathrm{P}$$

$$\begin{array}{c} \\ J_1 \\ X_1 \\ X_2 \end{array}
\begin{array}{c} \begin{array}{ccc} E_1 & E_2 & E_3 \end{array} \\ \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ \varepsilon_1^1 & \varepsilon_1^2 & 0 \\ 0 & \varepsilon_2^2 & \varepsilon_2^3 \end{bmatrix} \end{array}
\begin{array}{c} \begin{array}{ccc} J_1 & X_1 & X_2 \end{array} \\ \begin{bmatrix} C_1^J & C_1^{X_1} & C_1^{X_2} \\ C_2^J & C_2^{X_1} & C_2^{X_2} \\ C_3^J & C_3^{X_1} & C_3^{X_2} \end{bmatrix} \end{array}
\begin{array}{c} \\ v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{array}
=
\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{C} = \mathbf{E}^{-1} \cdot \mathbf{M}$$

$$\left[\overbrace{\begin{matrix} C_1^J \\ C_2^J \\ C_3^J \end{matrix}}^{\text{CCF}} \; \overbrace{\begin{matrix} C_1^{X_1} & C_1^{X_2} \\ C_2^{X_1} & C_2^{X_2} \\ C_3^{X_3} & C_3^{X_3} \end{matrix}}^{\text{CCC}} \right] = \frac{1}{\varepsilon_1^1 \varepsilon_2^2 - \varepsilon_1^1 \varepsilon_2^3 + \varepsilon_1^2 \varepsilon_2^3} \begin{bmatrix} \varepsilon_1^2 \varepsilon_2^3 & \varepsilon_2^2 - \varepsilon_2^3 & -\varepsilon_1^2 \\ -\varepsilon_1^1 \varepsilon_2^3 & \varepsilon_2^3 & \varepsilon_1^1 \\ \varepsilon_1^1 \varepsilon_2^2 & -\varepsilon_2^2 & \varepsilon_1^2 - \varepsilon_1^1 \end{bmatrix}$$

Exemple 2 (forma alternativa amb signes negatius a la dreta)



kernel

$$
\begin{array}{c} \\ J_1 \\ J_2 \\ X_1 \end{array}
\begin{array}{c}
\begin{array}{ccc} E_1 & E_2 & E_3 \end{array} \\
\begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 \\ \varepsilon_1^{X_1} & \varepsilon_2^{X_1} & \varepsilon_3^{X_1} \end{bmatrix}
\end{array}
\begin{array}{c}
\begin{array}{ccc} J_1 & J_2 & X_1 \end{array} \\
\begin{bmatrix} C_1^{J_1} & C_1^{J_2} & C_1^{X_1} \\ C_2^{J_1} & C_2^{J_2} & C_2^{X_1} \\ C_3^{J_1} & C_3^{J_2} & C_3^{X_1} \end{bmatrix}
\end{array}
\begin{array}{c} \\ v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{array}
=
\begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}
$$

$$\mathbf{C} = \mathbf{E}^{-1} \cdot \mathbf{M}$$

CCF CCC

$$
\begin{bmatrix} C_1^{J_1} & C_1^{J_2} & C_1^{X_1} \\ C_2^{J_1} & C_2^{J_2} & C_2^{X_1} \\ C_3^{J_1} & C_3^{J_2} & C_3^{X_1} \end{bmatrix}
= -\frac{1}{\varepsilon_1^{X_1} - \varepsilon_2^{X_1} - \varepsilon_3^{X_1}}
\begin{bmatrix} \varepsilon_2^{X_1} + \varepsilon_3^{X_1} & \varepsilon_2^{X_1} + \varepsilon_3^{X_1} & 1 \\ -\varepsilon_1^{X_1} & -\varepsilon_1^{X_1} & -1 \\ -\varepsilon_1^{X_1} & -\varepsilon_1^{X_1} & -1 \end{bmatrix}
$$

Exemple 1: aplicació del mètode matricial per un sistema senzill (versió sense signes negatius a la dreta)

$$s \overset{E_1}{\leftrightarrow} X_1 \overset{E_2}{\leftrightarrow} X_2 \overset{E_3}{\leftrightarrow} X_3 \overset{E_4}{\leftrightarrow} p$$

$$\begin{pmatrix} 1 & 1 & \cdots & 1 \\ \varepsilon^1_{X_1} & \varepsilon^2_{X_1} & \cdots & \varepsilon^L_{X_1} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \varepsilon^1_{X_{L-1}} & \varepsilon^2_{X_{L-1}} & \cdots & \varepsilon^L_{X_{L-1}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C^J_1 & -C^{X_1}_1 & \cdots & -C^{X_{L-1}}_1 \\ C^J_2 & -C^{X_1}_2 & \cdots & -C^{X_{L-1}}_2 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ C^J_L & -C^{X_1}_L & \cdots & -C^{X_{L-1}}_L \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 1 \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{EC} = \mathbf{I}$$

Exemple de càlcul matricial per sistemes sense branques

Esquema

$$s \overset{E_1}{\leftrightarrow} X_1 \overset{E_2}{\leftrightarrow} X_2 \overset{E_3}{\leftrightarrow} X_3 \overset{E_4}{\leftrightarrow} p$$

Cinètiques

$$v_1 = E_1 \frac{k_{cat,1}\left(s - \frac{X_1}{K_{eq,1}}\right)}{s + K_{m,1} + \frac{X_1}{K_{eq,1}}} \qquad v_2 = E_2 \frac{k_{cat,2}\left(X_1 - \frac{X_2}{K_{eq,2}}\right)}{X_1 + K_{m,2} + \frac{X_2}{K_{eq,2}}} \frac{1}{1 + \frac{X_3}{K_I}}$$

$$v_3 = E_3 \frac{k_{cat,3}\left(X_2 - \frac{X_3}{K_{eq,3}}\right)}{X_2 + K_{m,3} + \frac{X_3}{K_{eq,3}}} \qquad v_4 = E_4 \frac{k_{cat,4}\left(X_3 - \frac{p}{K_{eq,4}}\right)}{X_3 + K_{m,4} + \frac{p}{K_{eq,4}}}$$

Paràmetres cinètics

$k_{cat,1} = 2,\ k_{cat,2} = 5,\ k_{cat,3} = k_{cat,4} = 1$

$K_{eq,1} = K_{eq,2} = K_{eq,3} = K_{eq,4} = 1$

$K_{m,1} = K_{m,2} = K_{m,3} = K_{m,4} = 1$

$K_I = 0.1$

Concentracions al estat estacionari de substrats i enzims

$s = 1;\ p = 0.01;\ E_1 = E_2 = E_3 = E_4 = 1;$

Matriu elasticitats

$$\mathbf{E} = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ \varepsilon^1_{X_1} & \varepsilon^2_{X_1} & 0 & 0 \\ 0 & \varepsilon^2_{X_2} & \varepsilon^3_{X_2} & 0 \\ 0 & \varepsilon^2_{X_3} & \varepsilon^3_{X_3} & \varepsilon^4_{X_3} \end{pmatrix}$$

Exemple de càlcul matricial per sistemes sense branques

Valors numèrics

Matriu elasticitats

$$\mathbf{E} = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ -3.5189 & 2.7384 & 0 & 0 \\ 0 & -2.2998 & 1.4456 & 0 \\ 0 & -0.6872 & -0.8693 & 0.8690 \end{pmatrix}$$

Càlcul coeficients de control:

$$\begin{pmatrix} C_1^J & -C_1^{X_1} & -C_1^{X_2} & -C_1^{X_3} \\ C_2^J & -C_2^{X_1} & -C_2^{X_2} & -C_2^{X_3} \\ C_3^J & -C_3^{X_1} & -C_3^{X_2} & -C_3^{X_3} \\ C_4^J & -C_4^{X_1} & -C_4^{X_2} & -C_4^{X_3} \end{pmatrix} = \mathbf{E}^{-1} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.1353 & -0.2457 & -0.1872 & -0.1557 \\ 0.1739 & 0.0494 & -0.2406 & -0.2001 \\ 0.2766 & 0.0786 & 0.3090 & -0.3183 \\ 0.4142 & 0.1177 & 0.1188 & 0.6741 \end{pmatrix}$$

CCF CCC

Conclusions generals:

• La sobre-expressió d'un sol enzim té rarament un efecte important sobre el flux de la via

• Es comprova a la pràctica que els enzims altament regulats no son necessariament les millors dianes per a l'enginyeria genètica

• El concepte de 'pas limitant' d'una via és un concepte excessivament simplificat

• El control sobre el flux d'una via està distribuït entre múltiples enzims

• Es necessita la sobre expressió de múltiples enzims per aconseguir un efecte important sobre el flux de la via

Els sistemes metabòlics son xarxes i el seu comportament depèn de l'estructura de la xarxa i de les propietats dels seus components