

Samenvatting

Microben zijn sterker als de specifieke flux die ze nodig hebben gemaximaliseerd wordt. Dit proefschrift maakt een paar aspecten van deze evolutionaire drijfveer inzichtelijk.

In Hoofdstuk 2 wordt een vijf-dimensionaal model van glycolyse in *S. Cerevisiae* geanalyseerd. Dit is een uitbreiding van het drie-dimensionale model dat wordt geanalyseerd in [19]. We beschrijven een bifurcatie die opmerkelijk simpel is en we verduidelijken wat de invloed is van NADH op de bistabiliteit tussen de ongebalanceerde toestand en de gebalanceerde toestand. Verder laten we zien dat er tegengestelde belangen zijn voor de microbe in hoeverre de enzymen van het bovenste gedeelte van glycolyse tot expressie gebracht moeten worden. Enerzijds levert meer expressie een hogere snelheid van glycolyse in de optimale aanpassing naar een nieuwe bron van glucose, anderzijds levert dit een grotere kans op bistabiliteit met de ongebalanceerde toestand. De populatie is opgewassen hiertegen is als zij heterogeen is in deze expressie. Dan zal een deel van de populatie ook in de ongebalanceerde toestand terecht raken, maar over het geheel genomen is er optimale aanpassing.

In Hoofdstuk 3 beschouwen we een model van een lineaire keten van n enzymatische reacties, waar de capaciteit van enzymproductie ε dynamisch wordt gestuurd. Het doel van deze sturing is optimale specifieke flux. Deze sturing volgt één metabooliet, de sensor x_s . Omdat de sensor indirect registreert hoe de externe nutriëntconcentratie x_0 verandert, is het een model van robuuste

sturing naar optimale specifieke flux. In dit hoofdstuk verduidelijken we de quasi-stabiele toestand (QSS) die volgt na scheiding van tijdschalen; we nemen aan dat het metabolisme snel balanceert, terwijl de enzymproductie en groei zich langzamer aanpassen. De QSS is een bijectie tussen de metabole concentraties en enzymconcentraties en we laten zien dat het unieke optimum lokaal stabiel is. Deze resultaten en hun beperkingen worden verder geschetst via numerieke simulaties van de kleinst mogelijke lineaire keten.

In Hoofdstuk 4 beschouwen we modellen die vergelijkbaar zijn met die in Hoofdstuk 3. We bekijken de relatie tussen de concentratie van de sensor en de resulterende enzymproductie ε . Deze relatie tussen sensor en resultaat vormt een theoretische voorspelling van robuuste sturing naar optimale specifieke flux, volgend uit de kinetische functies f_j en de stoichiometrie.

Hoofdstuk 4 is een verkennend onderzoek, gericht op het beter leren begrijpen van de relatie tussen de sensor en de resulterende enzymproductie. De analyse bevat een theoretische afleiding van twee limieten bij de eindpunten van het domein voor x_s , en een aantal numerieke simulaties om trends te vinden.

Uit deze analyse van Hoofdstuk 4 komen een aantal inzichten naar voren. De equilibriumlimiet wordt beredeneerd. Onze afleiding geeft volledig inzicht in hoe gevoelig de enzymconcentraties in deze limiet zijn ten opzichte van de parameters. De andere limiet zet de nutriëntconcentratie op oneindig. Er volgt dat ook alle interne concentraties inclusief de sensor oneindig worden. Verder raken alle enzymen volledig verzadigd met substraat, waarna we laten zien dat de investering in enzymen in deze limiet in verhouding staat met de tijd die een enzym erover doet om van substraat de producten te maken.

Los van deze limietwaarden bekijken we ook hoe deze enzym-productie afhangt van de sensor concentratie x_s door numerieke simulaties te doen. Hier zien we dat een hogere equilibrium limiet dan limiet op oneindig een goede indicatie is dat de functie dalend zal zijn en andersom. Maar de functies kunnen ook niet monotoon zijn, zodat deze trend niet meer waar is. De aanwezigheid van meerdere voedselbronnen, de gevoeligheid van interne concentraties als gevolg van een verandering van de nutriëntconcentratie, en schaalbaarheid van de resultaten worden onderzocht met numerieke simulaties. Hierdoor zien we trends die voorspelbaarheid van de relatie teweeg brengen.