

С.Сейфуллин атындағы Қазақ агротехникалық университетінің 60 жылдығына арналған «Сейфуллин оқулары– 13: дәстүрлерді сақтай отырып, болашақты құру» атты Республикалық ғылыми-теориялық конференциясының материалдары = Материалы Республиканской научно-теоретической конференции «Сейфуллинские чтения – 13: сохраняя традиции, создавая будущее», посвященная 60-летию Казахского агротехнического университета имени С.Сейфуллина. - 2017. - Т.1, Ч.5. - С.242-245

СТЕХИОМЕТРИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАЗ ДАННЫХ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ

Иксымбаева Ж.С., Алдашова М.О

Метаболизм клетки включает в себя сотни и тысячи реакций и является сложной саморегулирующейся системой. В настоящее время накопленные экспериментальные данные о метаболических процессах в различных клетках позволяют строить математические модели метаболических сетей. Как правило, один и тот же продукт биосинтеза может быть получен несколькими метаболическими путями. Математическое моделирование позволяет найти и проанализировать возможные варианты получения целевых продуктов биосинтеза и найти среди них тот, который является оптимальным для поставленной задачи. На основе результатов оптимизации и анализа модели методами генной инженерии можно вносить соответствующие изменения в генотип клетки и получать такое перераспределение метаболических потоков, которое приводит к увеличению выхода целевого метаболита. В последние годы построены генетические карты многих простейших организмов. Расшифровка геномов разных организмов дала толчок к возникновению новой дисциплины — функциональная геномика, направленной на изучение роли определенных последовательностей для организма. В традиционных науках, химии белка и биохимии, появились новые направления, такие как протеомика и метаболомика. Информация о последовательности генов собрана в различные базы данных [<http://www.brenda.uni-koeln.de>, <http://biocyc.org>] [1], что позволяет воспроизвести весь массив метаболических путей для отдельного организма. Метаболическое моделирование является одним из самых многообещающих подходов системной биологии для предсказания *in silico* функционирования клетки на основе взаимосвязи и взаимодействия всех клеточных компонент.

Стехиометрические модели. Одним из способов описания метаболических реакций клетки является построение потоковых моделей, основанных на допущении о стационарном состоянии концентраций метаболитов. Стационарное состояние метаболической системы реализуется в клетках, растущих с постоянной скоростью, и соответствует экспоненциальной фазе роста. При таком подходе модель метаболизма представляет собой систему линейных алгебраических уравнений, переменными которой являются сами скорости метаболических реакций. Для построения математической модели стационарного метаболизма необходимо знать только список метаболитов, участвующих в рассматриваемой метаболической системе, и реакции, связывающие их. Проиллюстрируем построение стехиометрической модели на простом примере. Рассмотрим схему метаболических реакций, $v_1 \dots v_6$, в результате которых исходный метаболит S_1 превращается в метаболит S_4 , являющийся конечным продуктом, рисунок 1.

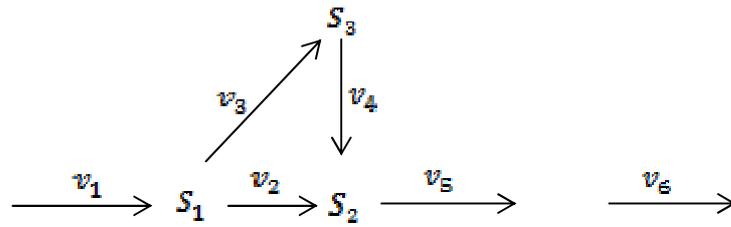


Рисунок 1 – Схема модельного метаболического пути. S_i — метаболиты, v_i — скорости реакций

Будем считать, что скорости, направленные на образование метаболита, имеют положительный знак, а скорости реакций, в которых метаболит расходуется, имеют отрицательный знак. Построим матрицу стехиометрических коэффициентов, соответствующую приведенной схеме. Столбцы матрицы соответствуют скоростям реакций, строки — метаболитам.

$$N = \begin{matrix} & v_1 & v_2 & v_3 & v_4 & v_5 & v_6 \\ \begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2 & -1 \end{pmatrix} & S_1 \\ & S_2 \\ & S_3 \\ & S_4 \end{matrix}$$

Проанализируем строки матрицы.

Коэффициенты первой строки означают, что метаболит S_1 образуется в реакции v_1 и расходуется в реакциях v_2 и v_3 .

Коэффициенты второй строки означают, что метаболит S_2 образуется в реакции v_2 и v_4 и расходуется в реакции v_5 .

Коэффициенты третьей строки означают, что метаболит S_3 образуется в реакции v_3 и расходуется в реакции v_4 .

Коэффициенты четвертой строки означают, что 2 молекулы метаболита S_4 образуются в реакции v_5 , при этом в реакции v_6 расходуется только 1 молекула метаболита S_4 .

Запишем вектор скоростей реакций:

$$V = \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \\ v_5 \\ v_6 \end{pmatrix}$$

Тогда систему уравнений, описывающую превращение метаболитов на рис. 1, можно представить в матричном виде:

$$\begin{pmatrix} \frac{dS_1}{dt} \\ \frac{dS_2}{dt} \\ \frac{dS_2}{dt} \\ \frac{dS_4}{dt} \\ \frac{dS_4}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2 & -1 \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \\ v_5 \\ v_6 \end{pmatrix} \quad (1)$$

Уравнения (1) называются уравнениями баланса, поскольку они отражают все процессы, в результате которых метаболит образуется или расходуется. В стационарном состоянии все потоки, направленные на образование конкретного метаболита, уравновешены потоками, в результате которых концентрация этого метаболита уменьшается. Сумма всех потоков, участвующих в изменении концентрации данного метаболита, таким образом, равна нулю. Для системы дифференциальных уравнений это означает, что сумма всех скоростей реакций, в которых участвует данный метаболит, равна нулю. Тогда все правые части уравнений приравниваются нулю, и система дифференциальных уравнений вырождается в систему алгебраических уравнений:

Уравнения (1) называются **уравнениями баланса**, поскольку они отражают все процессы, в результате которых метаболит образуется или расходуется. В стационарном состоянии все потоки, направленные на образование конкретного метаболита, уравновешены потоками, в результате которых концентрация этого метаболита уменьшается. Сумма всех потоков, участвующих в изменении концентрации данного метаболита, таким образом, равна нулю. Для системы дифференциальных уравнений это означает, что сумма всех скоростей реакций, в которых участвует данный метаболит, равна нулю. Тогда все правые части уравнений приравниваются нулю, и система дифференциальных уравнений вырождается в систему алгебраических уравнений:

$$\begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2 & -1 \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \\ v_5 \\ v_6 \end{pmatrix} = 0. \quad (2)$$

Умножая матрицу стехиометрических коэффициентов на вектор скоростей, получим систему алгебраических уравнений или систему **уравнений баланса** для стационарного состояния:

$$\begin{cases} v_1 - v_2 - v_3 = 0, \\ v_2 + v_4 - v_5 = 0, \\ v_3 - v_4 = 0, \\ 2v_5 - v_6 = 0. \end{cases} \quad (3)$$

Задача линейного программирования. Полученная система включает 4 уравнения и 6 переменных, поэтому является *недоопределенной*. Такая система имеет бесконечное число решений и не может быть решена однозначно. Однако, можно выделить некое пространство, в котором мы сможем найти максимум или минимум функционала, определяемого из нашей системы, и **поставить задачу линейного программирования (задачу оптимизации)**: задать допустимое

множество, целевую функцию и критерий поиска (ищем максимум или минимум) [2].

Такое пространство выделяется естественным образом, поскольку величины потоков всегда ограничены положительными значениями. Для оптимизации выбирается некая целевая функция, обычно это один или нескольких потоков, суммарная величина которых по биологическому смыслу задачи должна быть максимальна (минимальна). Пусть в рассматриваемой схеме нас интересует максимальный выход конечного продукта S_4 , определяемый скоростью v_6 .

Тогда задача линейного программирования для рассматриваемой схемы будет выглядеть следующим образом:

Найти максимум *целевой функции* z ,

$$z = v_6 \rightarrow \max,$$

при следующих условиях:

$$\begin{cases} v_1 - v_2 - v_3 = 0, \\ v_2 + v_4 - v_5 = 0, \\ v_3 - v_4 = 0, \\ 2v_5 - v_6 = 0. \end{cases} \quad (4)$$

$$0 \leq v_1 \dots v_6 \leq \infty.$$

Таким образом, используя базы данных, можно построить потоковую модель и поставить задачу оптимизации для поиска решений модели [3].

Список литературы

1. <http://biocyc.org>.
2. Atkins W.K.G. 1926. A Quantitative Consideration of Some Factors Concerned with Plant Growth in Water // J. Cons. Explor. Mer. Part II. V. 1. P. 197–226.
3. Aiba, S. & Matsuoka, M. (1979) Identification of metabolic model: citrate production from glucose by *Candida lipolytica*. Biotechnol. Bioeng. 21, 1373–1386.