

Пономаренко Д.І.

КІІІ ім. Ігоря Сікорського

Метаболічна реконструкція (моделювання метаболічних шляхів на прикладі прокаріотів)

Метаболізм клітини включає в себе сотні і тисячі реакцій і є складною саморегулюючою системою. Метаболічне моделювання є одним з найбільш багатообіцяючих підходів системної біології для передбачення *in silico* функціонування клітини на основі взаємозв'язку і взаємодії всіх клітинних компонентів.

Метаболічні шляхи або мережа складається з ряду каталізованих ферментами реакцій, які використовують субстрат для демонстрації характерного фенотипу і в процесі накопичують продукти. Характеристика та кількісна оцінка всіх швидкостей реакцій метаболічної мережі підпадає під моделювання метаболічного шляху.

Метаболічні моделі включають в себе: список всіх можливих реакцій, набір правил регуляції окремих реакцій, наявність термодинамічних обмежень, які задають можливі напрямки реакцій, параметри зв'язку з навколишнім середовищем [1].

Основними інструментами теоретичного дослідження метаболізму є математичні моделі, які описують структуру метаболічних мереж і динаміку метаболічних потоків.

Підходи до побудови математичних моделей метаболізму:

1. кінетичний, при якому метаболічна система клітини розглядається як сукупність метаболітів, концентрації яких змінюються в часі.

При кінетичному підході будується система рівнянь, кожне з яких описує закономірність зміни в часі концентрації одного з метаболітів клітини в залежності від концентрації відповідного ферменту і концентрацій всіх інших метаболітів. Кінетичний підхід дозволяє будувати і досліджувати моделі лише для порівняно невеликих фрагментів метаболічної системи, що включають до

50-60-ти компонентів, і не застосовуються для дослідження метаболізму клітини в цілому.

2. потоковий підхід, при якому метаболічна система розглядається як сукупність *потоків* перетворень метаболітів.

При поточковому підході в якості невідомих в рівняннях моделі фігурують потоки. Модель представляє собою систему лінійних алгебраїчних рівнянь, число яких дорівнює числу метаболітів в метаболічній системі, що моделюється, а число невідомих - числу реакцій, що в ній відбуваються, тобто числу ферментів, які керують швидкостями реакцій в системі метаболізму. Система рівнянь балансу потоків становить стехіометричну поточкову модель метаболізму [2].

Методи моделювання метаболічних шляхів:

1. Аналіз метаболічного потоку (MFA)
2. Аналіз метаболічного потоку ^{13}C (^{13}C -MFA)
3. Аналіз балансу потоку (FBA)
4. Аналіз метаболічних шляхів (MPA)

Основні стадії створення моделі: створення повної метаболічної мережі, накладення обмежень на модель, визначення цільової функції [3].

Процес метаболічної реконструкції включає наступні етапи: проект реконструкції, уточнення моделі, перетворення моделі в математичне/обчислювальне уявлення, оцінка і налагодження моделі шляхом експериментів.

Особливості моделювання пурпурової несірчаної бактерії роду *Rhodobacter*: аналіз метаболізму починається з розгляду гліколізу, пентозофосфатного шляху, циклу трикарбонових кислот і циклу Кальвіна. Список реакцій основного метаболізму отриманий з бази даних KEGG для виду *Rhodobacter sphaeroides*. В систему додані шляхи синтезу всіх амінокислот і відток речовин для синтезу ліпідів і список реакцій фотосинтезу. Пурпурні бактерії мають здатність виробляти кисень і запасати полігідроксibuтират, відповідні біохімічні реакції додані до моделі. При побудові стехіометричних

моделей максимізується виробництво біомаси, що еквівалентно напрацюванням метаболітів гліколізу і циклу трикарбонових кислот у фізіологічних співвідношеннях. В цьому випадку інші метаболічні шляхи можуть виявитися неактивними, тому вибір цільової функції не підходить для докладного дослідження метаболізму пурпурової несірчаної бактерії роду *Rhodobacter*. Тестування моделі проводилося шляхом порівняння відомих швидкостей [4].

Метаболічна реконструкція забезпечує високо математичну, структуровану платформу, що дає зрозуміти системну біологію метаболічних шляхів в організмі. Для характеристики розподілення потоків в клітині успішно використовується стехіометричне моделювання (FBA або MFA), в якому проводиться лінійна оптимізація розподілення потоків метаболітів в стаціонарному стані при відомій стехіометрії реакцій.

Література

1. Моделирование метаболических путей // Московский государственный университет имени М. В. Ломоно́сова - <http://mathbio.ru/lectures/2017/lecture09.pdf>.
2. Электронный учебно-методический комплекс по учебной дисциплине метаболическая инженерия // Белорусский государственный университет - 2016 - <https://elib.bsu.by/bitstream/123456789/162354/1/%D0%A3%D0%9C%D0%9A%20%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%20%D0%B8%D0%BD%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%8F.pdf>.
3. Flux balance analysis // Википедия - https://en.m.wikipedia.org/wiki/Flux_balance_analysis.
4. А.Н. Голомысова. Математическое моделирование бактериального метаболизма / А.Н. Голомысова, М. Гомельский, П.С. Иванов // Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова – 2010 – <https://cyberleninka.ru/article/n/matematiceskoe-modelirovanie-bakterialnogo-metabolizma>.