

СТЕХИОМЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ

Минкевич И.Г.

ФГБУН Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрабина
Российская Академия наук
192290, Пущино, Московская область, Россия
e-mail: minkevich@ibpm.pushchino.ru

Рассмотрены основы теоретического конструирования метаболических путей, превращающих заданные субстраты в желаемые продукты. Исходная информация для решения таких задач содержится в базах данных о биохимических реакциях. Алгоритм, синтезирующий метаболические пути, должен выбрать из такой базы необходимые реакции и определить потоки через них. Существующие в этой области публикации оставляют непроработанными ряд важных моментов в решении таких задач.

Известные уравнения баланса стационарных потоков имеют вид: $\sum_{r=1}^R v_{kr} z_r = b_k$ (k и r — номера веществ и реакций, v_{kr} — стехиометрическая матрица, z_r — потоки через реакции, b_k — потоки обмена системы с внешней средой. Необходимо найти z_r при заданных b_k . Эта внешне простая задача осложнена двумя свойствами: 1) матрица v_{kr} не квадратная, 2) для необратимых реакций есть жесткие ограничения: $z_r \geq 0$.

Разработанный нами метод решения этой задачи содержит следующие этапы.

- 1) Приведение системы уравнений к виду, когда число уравнений меньше числа неизвестных. Этот этап включает обеспечение равенства ранга системы числу уравнений.
- 2) Разбиение матрицы полученной системы N на две: $N = (A \ C)$, где A — квадратная матрица полного ранга, и соответствующее разбиение вектора $\vec{z} = \begin{pmatrix} \vec{x} \\ \vec{y} \end{pmatrix}$.
- 3) Изучение ограничений на те компоненты \vec{y} и \vec{x} , которые соответствуют необратимым реакциям. Нами обнаружено, что среди плоскостей, соответствующих нулевым потокам через необратимые реакции, имеются семейства параллельных плоскостей. Это позволяет оставить только плоскости, соответствующие самому сильному ограничению в каждом из таких семейств. Кроме того, обнаружено, что существуют совокупности ограничений приводящие к фиксации значений некоторых из искомым переменных и, как следствие, к уменьшению размерности пространства векторов \vec{y} .
- 4) Поиск линейно независимых векторов \vec{y} . Для каждого из них вычисляются векторы \vec{x} , используя матрицу A . Нулевые значения части компонент векторов \vec{x} и \vec{y} означают, что соответствующие реакции не участвуют в этих метаболических путях.
- 5) Вычисление величин b_k , соответствующие строкам исходной системы уравнений, временно отброшенным при выполнении этапа 1.

Использование этого подхода показало его эффективность.