ЖУРНАЛ ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 94, № 11, с. 1723–1726

БИОФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.124

КИНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СОПРЯЖЕННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЦИКЛОВ: ОРНИТИНОВОГО И ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ

© 2020 г. Ю. А. Ершов[a], К. Д. Лукин[b], Т. К. Слонская[c],*, М. А. Хачатурян[c]

[a] Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана, Москва, Россия

[b] Минский филиал РЭУ имени Г.В. Плеханова, Минск, Республика Беларусь

[c] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

*e-mail: tslonskaya@mail.ru

Поступила в редакцию 27.12.2019 г.
После доработки 27.12.2019 г.
Принята к публикации 21.01.2020 г.

На основе кинетического графа и модели биокинетики сопряженных метаболических циклов лимонной кислоты и орнитинового цикла подобраны константы биохимических реакций и решена система из восьми обыкновенных дифференциальных уравнений. Построены зависимости количества метаболитов и продуктов от времени.

Ключевые слова: сопряжение метаболических циклов, кинетика метаболитов, константы биохимических реакций, система обыкновенных дифференциальных уравнений

DOI: 10.31857/S0044453720110060

Существование сопряженных метаболических циклов в организме экспериментально доказано [1]. Изучена кинетика биохимических реакций отдельных стадий метаболических путей [2]. Кинетика сопряженных метаболических циклов изучена недостаточно из-за большого числа параметров, влияющих на протекание биохимических процессов. Воссоздать подобные процессы in vitro для изучения и анализа практически невозможно, поэтому актуальным, а иногда и единственным, остается подход с использованием математического моделирования.

Сложные связи между орнитиновым циклом и циклом лимонной кислоты (рис. 1), с точки зрения химической кинетики, предложено описывать с помощью кинетического графа [2] и моделировать с помощью системы обыкновенных дифференциальных уравнений.

В [3] приводится система обыкновенных дифференциальных уравнений (I), а также формулируются задачи, связанные с этой системой.

$$dx_0/dt = v_0 - k_{x01}x_0, \quad (1)$$

$$dx_1/dt = k_{x01}x_0 + k_{x31}x_3 - k_{x12}x_1, \quad (2)$$

$$dx_2/dt = k_{x12}x_1 - k_{x23}x_2 + k_{y22}y_2 - k_{y21}y_2, \quad (3)$$

$$\left.\begin{aligned} dx_3/dt &= k_{x23}x_2 - k_{x31}x_3 - k_{x3p}x_3, \quad (4)\\ dy_1/dt &= k_{y21}x_2 - k_{y21}y_1, \quad (5)\end{aligned}\right\} \quad (\mathrm{I})$$

$$dy_2/dt = k_{y12}y_1 - k_{y22}y_2 - k_{y2p}y_2, \quad (6)$$

$$dp_x/dt = k_{x3p}x_3, \quad (7)$$

$$dp_y/dt = k_{y2p}y_2. \quad (8)$$

Здесь v_0 – скорость поступления основного субстрата (x_0); x_i, y_i, p_x, p_y – количества метаболитов и продуктов; k_{ijk} – константы скорости реакций на соответствующих стадиях циклов.

Настоящая работа посвящена построению кинетических кривых зависимости количества метаболитов и продуктов x_i, y_i, p_x, p_y от времени на основе решения системы дифференциальных уравнений (I), а также проведению регуляризации полученных решений для метаболитов и продуктов на основе базы экспериментальных данных для значений констант скорости реакций. Для достижения поставленной цели:

а) проанализированы неизвестные функции системы (I): $x_0(t)$, $x_1(t)$, $x_2(t)$, $y_1(t)$, $y_2(t)$, $p_x(t)$, $p_y(t)$. Все коэффициенты k с индексами – постоянные величины;

б) подобраны значения концентраций субстратов (табл. 1) и констант для решения системы дифференциальных уравнений (табл. 2).

При $v_0 = v_0(t)$ уравнение (1) – линейное дифференциальное уравнение первого порядка. Частное решение этого уравнения при начальном условии $x_0(0) = a$:

$$x_0 = v_0/k_{x01} - (v_0/k_{x01} - a)\exp(-k_{x01}t). \quad (\mathrm{II})$$

Рис. 1. Схема сопряженных метаболических циклов: цикла лимонной кислоты и орнитинового цикла.

Подставив это значение для x_0 в уравнение (2) системы (I), получаем систему обыкновенных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами относительно неизвестных функций $x_1(t)$, $x_2(t)$, $y_1(t)$, $y_2(t)$, $p_x(t)$, $p_y(t)$. Решаем эту систему в пакете Wolfram Mathematica.

При моделировании рассматривали варианты А и Б.

А. Пусть $k_{y22} = k_{y21}$. В этом случае система (I) распадается на три подсистемы: (2), (3*), (4); (5), (6) и (7), (8); при этом

$$dx_2/dt = k_{x12}x_1 - k_{x23}x_2. \qquad (3^*)$$

Решаем подсистему (2), (3*), (4), полагая при $t = 0$: $v_0 = 0.1$, $a = 2$, $x_i = y = p_x = p_y = 0$. Для удобства введены следующие обозначения: $x_1(t) = x(t)$, $x_2(t) = y(t)$, $x_3(t) = z(t)$. Программа для решения этой системы имеет вид

$$\begin{gathered}\mathrm{NDSolve}[\{x'[t] == 0.1 - 0.08\exp[-0.01t] + \\ + 0.0013z[t] - 0.21x[t], \\ y'[t] == 0.21x[t] - 0.0016y[t], \\ z'[t] == 0.0016y[t] - 0.0022z[t], \\ x[0] == 0,\ y[0] == 0,\ z[0] == 0\}, \{x, y, z\}, \{t, 0, 100\}].\end{gathered}$$

Графики полученных интегральных кривых приведены на рис. 2.

Таблица 1. Концентрации субстратов (y_i) в метаболических циклах

y_i, M	$t = 10$ с	$t = 360$ с	$t = 600$ с
y_1 (аргинин сукцинат)	9.31×10^{-7}	2.40×10^{-6}	2.44×10^{-6}
y_2 (аргинин)	3.90×10^{-7}	8.82×10^{-7}	9.04×10^{-7}
Орнитин	3.96×10^{-4}	2.58×10^{-4}	2.56×10^{-4}
Цитрулин	4.81×10^{-5}	1.84×10^{-4}	1.86×10^{-4}
Мочевина	1.20×10^{-5}	2.20×10^{-3}	3.77×10^{-3}
x_2 (сукцинат)	9.50×10^{-7}	9.04×10^{-6}	1.09×10^{-5}

Таблица 2. Значения кинетических констант в уравнениях

k_{y21}, 1/с	k_{y12}, 1/с	k_{y2p}, 1/с	k_{x23}, 1/с
2.04×10^{-3}	1.00×10^{-4}	1.00×10^{-2}	1.6×10^{-3}
k_{x12}, 1/с	k_{x3p}, 1/с	k_{y22}, 1/с	k_{x31}, 1/с
2.0×10^{-1}	0.9×10^{-3}	1.5×10^{-3}	1.3×10^{-3}

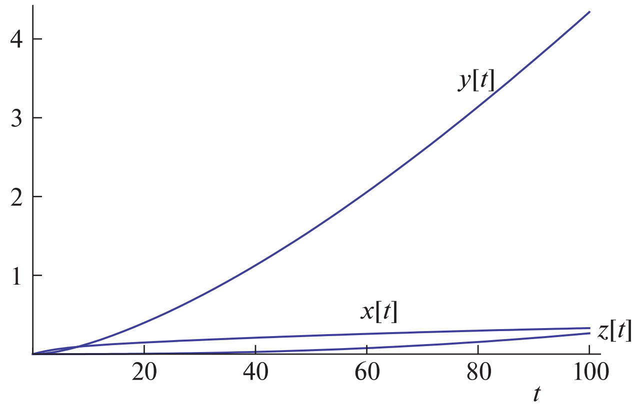

Рис. 2. Интегральные кривые функций $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$.

Решаем подсистему (5), (6). Так как функция x_2 найдена в виде интерполяционного многочлена, то, подставив этот многочлен в подсистему (5), (6). Решаем ее так же, как и подсистему (2), (3*), (4). При этом вводим обозначения $y_1(t) = Y(t)$, $y_2(t) = Z(t)$. Программа для решения этой подсистемы:

$$\text{NDSolve}[\{Y'[t] == 0.0024(0.000318t^2 + 0.012558t) - 0.0024Y[t], \; Z'[t] == 0.0001Y[t] - 0.0025Z[t], \; Y[0] == 0,\; Z[0] == 0\}, \{Y, Z\}, \{t, 0, 100\}]$$

Графики функций $Y(t)$, $Z(t)$ представлены на рис. 3.

Решаем третью подсистему (7), (8). Функции $x_3[t]$ и $y_2[t]$ найдены выше в виде интерполяционных многочленов:

$$k_{x3p}x_3[t] = 317.7\times10^{-10}t^2 - 7371\times10^{-10}t,$$

$$k_{y2p}y_2[t] = 1.85\times10^{-12}t^3 - 8.82\times10^{-11}t^2 + 105\times10^{-11}t.$$

Решение системы (7), (8) находится непосредственным интегрированием:

$$p[t] = 10^{-10}(105.9t^3 - 3685.5t^2),$$
$$q[t] = 10^{-11}(0.0462t^4 - 2.94t^3 + 52.5t^2).$$

Б. Снимая ограничение: $k_{y22} \neq k_{y21}$, решаем исходную систему (I) при следующих значениях констант:

$$K_{y21} = 2.04\times10^{-3}\ 1/c, \quad K_{y12} = 10^{-4}\ 1/c,$$
$$K_{y2p} == 10^{-2}\ 1/c, \quad K_{x23} = 1,$$
$$K_{x23} = 1.6\times10^{-3}\ 1/c, \quad K_{x31} = 1.3\times10^{-3}\ 1/c,$$
$$K_{x12} = 2.1\times10^{-1}\ 1/c, \quad K_{x3p} = 0.9\times10^{-3}\ 1/c,$$
$$K_{y2p} = 10^{-3}\ 1/c, \quad K_{y22} = 1.5\times10^{-3}\ 1/c.$$

Программа имеет вид:

$$\text{NDSolve}[\{x'[t] == 0.1 - 0.08\exp[-0.01t] + 0.0013z[t] - 0.21x[t],\; y'[t] == 0.21x[t] - 0.0016y[t],\; z'[t] == 0.0016y[t] - 0.0022z[t],\; Y'[t] == 0.002y[t] - 0.002Y[t],\; Z'[t] == 0.0001Y[t] - 0.0025Z[t],\; p'[t] == 0.0009z[t],\; q'[t] == 0.001Z[t],\; x[0] == 0,\; y[0] == 0,\; z[0] == 0,\; Y[0] == 0,\; Z[0] == 0,\; p[0] == 0,\; q[0] == 0\}, \{x, y, z, Y, Z, p, q\}, \{t, 0, 100\}].$$

Получены решения функций $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$, $Y(t)$, $Z(t)$, $p(t)$, $q(t)$.

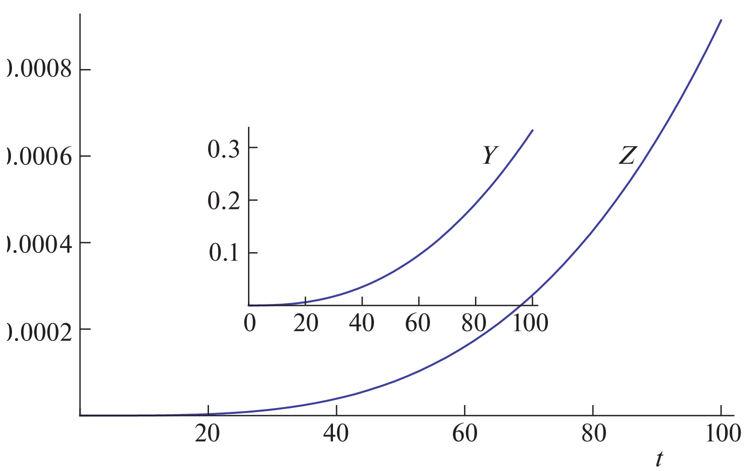

Рис. 3. Интегральные кривые функций $Y(t)$, $Z(t)$.

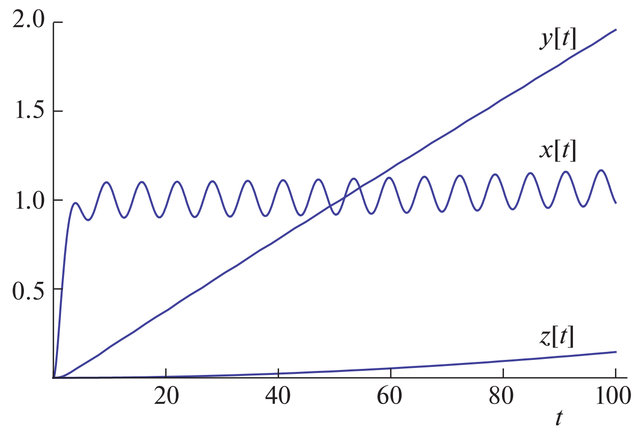

Рис. 4. Интегральные кривые функций $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$ при поступлении субстратов.

При значении $k_{x12} = 2.1 \times 10^{-2}$ $1/c$ решение этой системы получаем аналогично.

Решение системы (I) существенно зависит от ее первого уравнения. Решение этого уравнения задается формулой (II). При $v_0 = 2$ решение первого уравнения принимает вид:

$$x_0 = 2 - \exp(-t).$$

Решение системы для $x_0 = 2 - \exp(-t)$:

$$\begin{gathered}\mathrm{NDSolve}[\{x'[t] == -x[t] + 0.5z[t] + 2 - \exp[-t],\\ y'[t] == x[t] - 1.5y[t] + 0.5Z[t],\\ z'[t] == 1.5y[t] - z[t],\ Y'[t] == y[t] - Y[t],\\ Z'[t] == 0.6Y[t] - 2Z[t],\ p'[t] == 0.5z[t],\\ q'[t] == Z[t],\ x[0] == 0,\ y[0] == 0,\ z[0] == 0,\\ Y[0] == 0,\ Z[0] == 0,\ p[0] == 0,\ q[0] == 0\},\\ \{x, y, z, Y, Z, p, q\}, \{t, 0, 20\}].\end{gathered}$$

При периодическом приеме пищи, т.е. при поступлении субстратов, функцию $v_0(t)$ задают в виде: $v_0(t) = 1 + v_0 \sin t$. Решение для x_0 в этом случае имеет вид: $x_0(t) = 1 - 0.9t + 0.1(\sin t - \cos t)$. Ниже приводится решение системы (I) для этого случая:

$$\begin{gathered}\mathrm{NDSolve}[\{x'[t] == -x[t] + 0.5z[t] + 1 -\\ - 0.9\exp[-t] + 0.1(\sin[t] - \cos[t]),\\ y'[t] == 0.21x[t] - 0.0016y[t],\\ z'[t] == 0.0016y[t] - 0.0022z[t],\\ Y'[t] == 0.002y[t] - 0.002Y[t],\\ Z'[t] == 0.0001Y[t] - 0.0025Z[t],\\ p'[t] == 0.0009z[t],\ q'[t] == 0.001Z[t],\\ x[0] == 0,\ y[0] == 0,\ z[0] == 0,\ Y[0] == 0,\\ Z[0] == 0,\ p[0] == 0,\ q[0] == 0\},\\ \{x, y, z, Y, Z, p, q\}, \{t, 0, 100\}].\end{gathered}$$

Графики искомых функций $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$ приведены на рис. 4. Вид полученных кинетических кривых согласуется с экспериментальными данными.

Полученные результаты могут служить базой для количественного прогнозирования при изучении сложных биохимических процессов метаболических циклов в организме человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mogilevskaya E., Demin O., Goryanin I.* // J. Biol. Phys. 2006. V. 32. P. 245.
2. *Feng Qi, Xuewen Chen, Beard D.A.* // Biochim. Biophys. Acta. 2008. V. 1784(11). P. 1641.
3. *Ершов Ю.А.* // Журн. физ. химии. 2016. Т. 90. № 1. С. 13.