

ПОСТРОЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СЕТЕЙ

Д.Е. Щербакова, Н.Ю. Юдина

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный лесотехнический университет
имени Г.Ф. Морозова»

Аннотация. В статье представлено описание построения и реализации программы, которая по заданной стехиометрической матрице строит граф (метаболическую сеть). Метаболические сети играют ключевую роль в понимании клеточных процессов и разработке новых подходов в медицинских и биотехнологических исследованиях. Основные методы моделирования включают как качественные, так и количественные подходы, каждый из которых имеет свои особенности и применения.

Ключевые слова: метаболические сети, моделирование, системная биология, качественные методы, количественные методы.

BUILDING METABOLIC NETWORKS

D.E. Scherbakova, N.Yu. Yudina

Voronezh State University of Forestry and Technologies named after G.F. Morozov

Abstract. The article presents a description of the construction and implementation of a program that builds a graph (metabolic network) based on a given stoichiometric matrix. Metabolic networks play a key role in understanding cellular processes and developing new approaches in medical and biotechnological research. The main modeling methods include both qualitative and quantitative approaches, each of which has its own characteristics and applications.

Keywords: metabolic networks, modeling, systems biology, qualitative methods, quantitative methods.

Методы построения и исследования метаболических сетей основаны на представлении их в виде графов, где метаболит выступает в качестве вершины, а метаболические реакции порождают ребра. При этом, метаболические реакции часто не могут быть описаны простыми графами, в которых каждое ребро связывает две только вершины. Поэтому, для построения метаболических сетей часто используют гиперграфы, которые представляют собой обобщение графов, в которых одно ребро может соединять любое количество вершин.

За последние десятилетия математическое и вычислительное моделирование стало широко признанным инструментом в биологии, и его стремление делать надёжные прогнозы, как правило, оценивается потенциально очень полезным.

В этой работе мы опишем работу созданного программного продукта, который по заданной стехиометрической матрице строит граф (метаболическую сеть).

Входные данные: стехиометрическая матрица

Выходные данные: метаболическая сеть

В коде для моделирования метаболической сети по стехиометрической матрице используем следующие библиотеки и функции:

1) `networkx` (NetworkX): Эта библиотека предоставляет инструменты для работы с графами и сетями. Она используется для создания и визуализации графа метаболической сети. Был импортирован модуль `networkx` с псевдонимом `nx`.

2) `matplotlib.pyplot` (Matplotlib): Это библиотека для создания графиков и визуализации данных. Здесь она используется для отображения графа метаболической сети. Был импортирован модуль `pyplot` из `matplotlib` с псевдонимом `plt`.

3) `numpy` (NumPy): Эта библиотека предоставляет поддержку работы с массивами и матрицами. Она используется для задания стехиометрической матрицы и выполнения некоторых операций над ней. Был импортирован модуль `numpy` с псевдонимом `np`.

В коде программы выполним следующие шаги для создания моделирования метаболической сети:

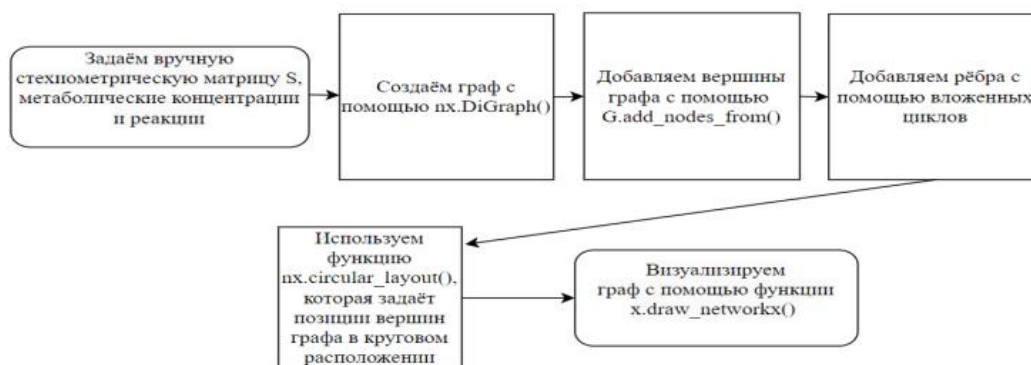


Рисунок 1 – Схема моделирования метаболической сети

Задание стехиометрической матрицы S осуществляется вручную с помощью массива NumPy. Матрица описывает структуру реакций в метаболической сети.

```
S = np.array([[...]]),
```

Задание списков `metabolicconcentrations` и `reactions` для хранения метаболических концентраций и реакций соответственно. Эти списки определяют вершины и ребра графа метаболической сети.

```
metabolicconcentrations = ["..."]
```

```
reactions = ["..."]
```

Создание графа G с помощью `nx.DiGraph()`. Это направленный граф, который будет представлять метаболическую сеть.

```
G = nx.DiGraph()
```

Добавление вершин графа G с помощью `G.add_nodes_from(metabolicconcentrations)`. Каждая метаболическая концентрация из списка `metabolicconcentrations` становится вершиной графа.

`G.add_nodes_from(metabolicconcentrations)`

Добавление рёбер графа G с помощью вложенных циклов. В цикле `for i, reaction in enumerate(reactions)`: происходит итерация по индексам и элементам списка `reactions`, где `i` - индекс реакции, а `reaction` - название реакции.

С помощью `np.where(S[:,i] < 0)[0]` находятся индексы реагентов для текущей реакции `i` в столбце `i` стехиометрической матрицы `S`. Аналогично, с помощью `np.where(S[:,i] > 0)[0]` находятся индексы продуктов реакции.

Вложенными циклами `for r in reactants` и `for p in products`: происходит итерация по индексам реагентов и продуктов соответственно.

В каждой итерации создаётся ребро в графе G с помощью

`G.add_edge(metabolicconcentrations[r], metabolicconcentrations[p], weight=S[r,i])`

Здесь `metabolicconcentrations[r]` и `metabolicconcentrations[p]` - вершины графа, представляющие реагенты и продукты реакции соответственно, а `S[r, i]` - вес ребра, соответствующий значению в стехиометрической матрице `S` для данной реакции и соответствующих реагента и продукта.

Задание позиций вершин для визуализации:

1. После добавления всех рёбер в граф, используется функция `nx.circular_layout(G)`, которая задаёт позиции вершин графа на плоскости в круговом расположении. Результат сохраняется в переменную `pos`.

2. Визуализация графа:

3. С использованием функции `x.draw_networkx(G, pos, with_labels=True, node_color='c', node_size=1000)` граф G визуализируется на основе заданных позиций вершин `pos`. Устанавливаются параметры отображения, такие как `with_labels=True` (отображение меток вершин), `node_color='c'` (цвет вершин), `node_size=1000` (размер вершин).

4. Затем вызывается `plt.show()` для отображения графа.

2.2 Тестирование кода

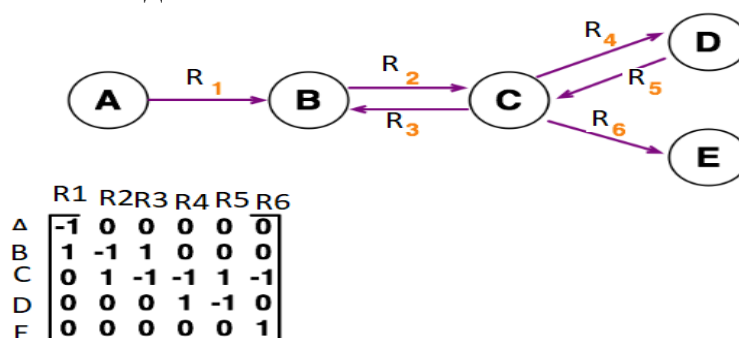


Рисунок 2 – Исходные данные

Объединим для удобства рёбра, соединяющие две вершины и уберём номера реакций, так как в масштабном построении метаболической сети это будет более удобно и наглядно. Используем код из Приложения, написанный ранее, и добавим матрицу из примера:

```

import networkx as nx
import matplotlib.pyplot as plt
import numpy as np
# задаём в ручную стехиометрическую матрицу
S = np.array([[-1, 0, 0, 0, 0, 0],
              [1, -1, 1, 0, 0, 0],
              [0, 1, -1, -1, 1, -1],
              [0, 0, 0, 1, -1, 0],
              [0, 0, 0, 0, 0, 1]])
# задаём метаболические концентрации и реакции
metabolicconcentrations = ["A", "B", "C", "D", "E"]
reactions = ["R1", "R2", "R3", "R4", "R5", "R6"]
# создаём граф с помощью библиотеки NetworkX
G = nx.DiGraph()
# добавляем вершины графа
G.add_nodes_from(metabolicconcentrations)
# добавляем ребра графа
for i, reaction in enumerate(reactions):
    reactants = np.where(S[:,i] < 0)[0]
    products = np.where(S[:,i] > 0)[0]
    for r in reactants:
        for p in products:
            G.add_edge(metabolicconcentrations[r], metabolicconcentrations[p],
weight=S[r,i])
# задаём позиции вершин на плоскости для визуализации
pos = nx.circular_layout(G)
# рисуем граф
nx.draw_networkx(G, pos, with_labels=True, node_color='c', node_size=1000)
plt.show()

```

Строится граф метаболической сети на основе стехиометрической матрицы S. Результат работы представлен на рис. 3.

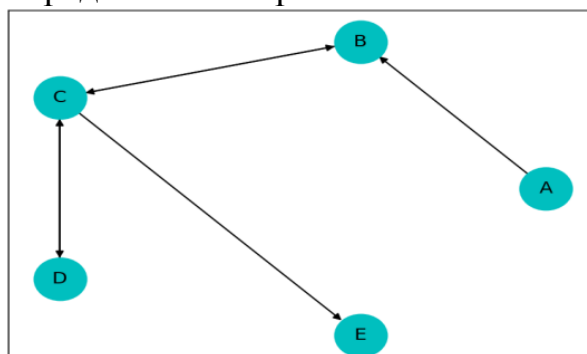


Рисунок 3 – Граф метаболической сети на основе стехиометрической матрицы S

Вершины графа представляют метаболические концентрации, а ребра обозначают реакции между концентрациями. Граф позволяет визуально

представить связи между различными метаболическими концентрациями и реакциями в метаболической сети.

Real life example. Стехиометрическая матрица редуцированной сети реагирования на гипоксию имеет вид:

$$\Phi = \begin{pmatrix} k_1 & k_2 & k_3 & k_4 & k_5 & k_6 & k_{12} & k_{13} & k_{14} & k_{15} & k_{16} & k_{17} & k_{18} & k_{19} & k_{20} & k_{21} & k_{22} & k_{23} & k_{30} \\ \begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 & 1 & 0 & 0 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & 1 & -1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & -1 & 1 & 0 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix} \end{pmatrix} \begin{matrix} S_3 \\ S_4 \\ S_5 \\ S_6 \\ S_7 \\ S_{12} \\ S_{13} \\ S_{14} \\ S_{15} \\ S_{16} \\ S_{17} \\ S_{18} \\ S_{22} \\ S_{30} \end{matrix}$$

Рисунок 4 – Стехиометрическая матрица редуцированной сети реагирования на гипоксию

Результат работы программы выглядит представлен на рис. 5.

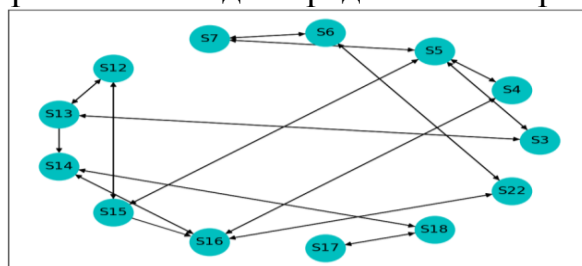


Рисунок 5 – Граф метаболической сети на основе стехиометрической матрицы редуцированной сети реагирования на гипоксию

Список литературы

1. Александрова, В. А. Моделирование биологических систем. – Москва: Издательство МГУ, 2015. – 250 с.
2. Баранов, С. В., Лаврова, Н. В. Методы и модели в системной биологии. – СПб.: Питер, 2018. – 312 с.
3. Семенов В. А., Петрова М. И. Основы вычислительного биоинформатического моделирования. – Москва: Наука, 2019. – 284 с.
4. Кузнецов, В. М. Введение в системную биологию и моделирование. – Москва: Физматлит, 2020. – 220 с.

References

1. Aleksandrova, V. A. Modeling of Biological Systems. – Moscow: MSU Publishing House, 2015. – 250 p.
2. Baranov, S. V., Lavrova, N. V. Methods and Models in Systems Biology. – St. Petersburg: Piter, 2018. – 312 p.
3. Semenov, V. A., Petrova, M. I. Fundamentals of Computational Bioinformatics Modeling. – Moscow: Nauka, 2019. – 284 p.
4. Kuznetsov, V. M. Introduction to Systems Biology and Modeling. – Moscow: Fizmatlit, 2020. – 220 p.