

УДК 577.121

Д.П. Воронин, ассистент,**М.П. Евстигнеев, профессор, д-р физ.-мат. наук***Севастопольский национальный технический университет**ул. Университетская, 33, г. Севастополь, Украина, 99053**E-mail: max_evstigneev@mail.ru***ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОДЕЛИ ПАЧИНКО ДЛЯ ОПИСАНИЯ
БИОЛОГИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА**

Дано теоретическое описание процессов метаболизма на основе модели Пачинко и теории массового обслуживания (ТМО). Предложенный подход предполагает вероятностную природу метаболических превращений и пуассоновское распределение входящего потока молекул субстрата. Основной акцент данной работы поставлен на рассмотрении исходящего потока метаболитов или эффективности процесса метаболизма. Проанализированы два частных случая: короткоживущих и долгоживущих комплексов молекул субстрата в точках метаболизирования без организации очередей. Сделан вывод, что подход, основанный на теории массового обслуживания, дает возможность описать широкий ряд метаболических превращений с вероятностной точки зрения.

Ключевые слова: метаболизм, метаболические пути, Пачинко, теория массового обслуживания.

Введение

Метаболизм – неотъемлемое свойство всех живых организмов на Земле, определяющее жизненные функции живых объектов на всех уровнях организации. До настоящего времени основное внимание исследователей было направлено на разработку экспериментальных методов и общей методологии изучения метаболических процессов и метаболитов [1-4]. Намного меньше внимания уделялось аналитическому рассмотрению метаболизма. Согласно [5], любая биологическая система фактически является многомерным объектом, описание которого терминами математической логики оказывается чрезвычайно сложной задачей. Однако принято считать, что на качественном уровне процесс метаболизма может быть рассмотрен в терминах общей схемы, названной моделью Пачинко (рисунок 1) [5]. Это интуитивная модель, которая не предоставляет каких-либо новых биофизических механизмов и является вероятностной по своей сути, следовательно, должна быть описана методами теории вероятностей. До сих пор подобного анализа проведено не было, поэтому целью настоящей работы является описание метаболизма в терминах модели Пачинко с использованием подходов теории вероятностей.

Результаты и обсуждение.

Качественное описание модели Пачинко.

Согласно [5], модель Пачинко по идеологии, положенной в ее основу, аналогична принципу функционирования типичного автомата Пачинко (японского пинбола), в котором результат определяется вероятностным потоком вбрасываемых игроком стальных шариков и их соударениями с булавками. На схеме модели Пачинко (рисунок 1) представлены ксенобиотический метаболизм и взаимодействия с эндогенными, сим-эндогенными, сим-ксенобиотическими и транс-ксенобиотическими элементами. На этой схеме булавки (далее – *пины*) соответствуют основным метаболизирующим ферментам или транспортным молекулам, которые реализуют путь движения метаболита в организме (соответствует последовательности соударения шарика с булавками). Отверстия (далее – *холы*) соответствуют захвату шарика, т.е. точкам выхода метаболита из системы, или центрам метаболизма. Шарик, вбрасываемый в автомат, соответствует входящему потоку молекул (субстрату). Шарик, прошедший через отверстие и выбывающий из автомата, соответствует выходящему потоку метаболитов. Некоторые пути через автомат более вероятны, чем другие, обусловленные комбинацией химических и фермент-субстратных взаимодействий. Мутация в какой-либо точке эквивалентна перемещению или изменению размера булавки, что изменяет вероятность различных путей через автомат. Конечный результат метаболизма определяется последовательностью и локализацией предыдущих метаболических превращений. Высоковероятные превращения дают макрометаболиты, маловероятные превращения приводят к формированию микрометаболитов. На процесс метаболизма также влияет наличие метаболитов других типов, проходящих через систему. Это приводит к взаимодействию между молекулами разных типов и, возможно, к блокированию обычно используемых путей при метаболизме субстрата. Более детальное описание соответствия модели Пачинко процессу метаболизма выходит за рамки настоящей работы и представлено в [5].

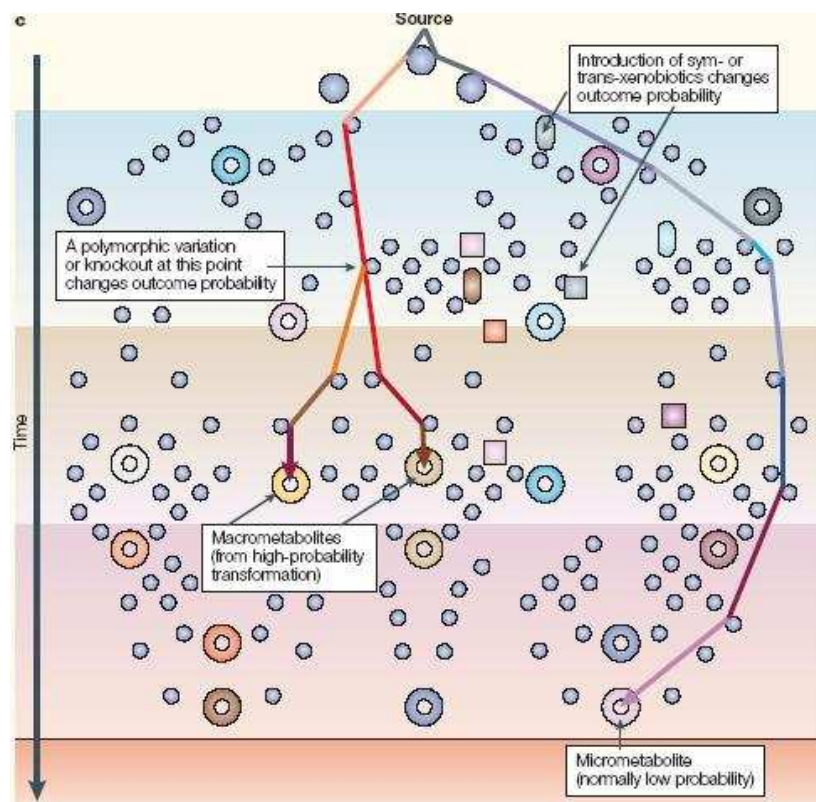


Рисунок 1 – Схема моделі Пачинко [5]

Формулювання загального вероятностного підходу для описання моделі Пачинко.

В описаній вище якостивній моделі можна виділити наступні чотири ключові об'єкти: входять потік молекул субстрата; вихідний потік метаболітів; центри метаболізму (холи); транспортні молекули або ферменти (пини). Аналіз моделі Пачинко з урахуванням вероятностного механізму процесів, що відбуваються в ній, призводить до висновку, що вона може бути описана в термінах теорії масового обслуговування (ТМО). Головне допущення цього підходу полягає в пуассоновському характері входять потоку молекул

$$P_k(t) = \frac{(\lambda t)^k}{k!} e^{-\lambda t}, \quad (1)$$

де P_k – ймовірність того, що за час t в систему надійде рівно k молекул; λ – інтенсивність потоку молекул, що надходять в систему.

Будемо характеризувати метаболізм відношенням інтенсивності вихідного потоку метаболітів λ_{out} до інтенсивності входять потоку (субстрата) λ_{in} :

$$\varphi = \frac{\lambda_{out}}{\lambda_{in}}.$$

Назвемо цю величину ефективністю процесу метаболізму в даній біологічній системі.

Можна вважати, що ефективність метаболізму пропорційна ймовірності взаємодії молекул, що входять в систему, з пинами і холами. В загальному випадку ця ймовірність залежить від часу і від параметрів взаємодій з пинами ($a_1, a_2, \dots, a_m$) і холами ($b_1, b_2, \dots, b_l$):

$$\varphi = P(t; a_1, a_2, \dots, a_m; b_1, b_2, \dots, b_l) \quad (2)$$

Следователно, основна задача моделювання процесу метаболізму в даній роботі полягає в визначенні виду функції (2) при різних умовах.

Модель з швидким розпадом комплексів молекула-пин і молекула-хол.

Припустимо, що входять потік молекул однорідний, містить тільки однотипні молекули, які активізують процес метаболізму в холах. Нехай пини і холи, розподілені випадковим чином по об'єму системи, мають концентрації C_p і C_h відповідно. Випадковий розподіл передбачає, що всі шляхи в системі рівно ймовірні. Розглянемо граничний випадок, коли час

распада комплексов молекула-пин (τ_p) и молекула-хол (τ_h) намного меньше по сравнению со временем входа новой молекулы в систему

$$\tau = 1/\lambda_{in} \gg \tau_p, \tau_h. \quad (3)$$

Пусть входящая в систему молекула взаимодействует с пинами и холами с вероятностями p_p и p_h , соответственно. В состоянии равновесия эти вероятности будут пропорциональны соответствующим концентрациям:

$$P_p = K_p \cdot C_p, \quad P_h = K_h \cdot C_h. \quad (4)$$

Согласно формулировке модели Пачинко, входящая молекула совершит ($i-1$) взаимодействий с пинами и последний i -й шаг приведет к холу. Вероятность такого пути имеет вид:

$$p_i = p_p^{i-1} p_h.$$

Полагая, что число возможных взаимодействий достаточно велико, полная вероятность, дающая точный результат в форме выходного метаболита, должна быть записана как сумма всех p_i :

$$P = \sum_{i=1}^{\infty} p_p^{i-1} \cdot p_h = \frac{p_h}{1 - p_p}. \quad (5)$$

С учетом равенства (4), окончательно получаем

$$\varphi = P = \frac{K_h C_h}{1 - K_p C_p}$$

Модель долгоживущих комплексов молекула-хол.

Граничные условия (3) могут быть сняты. Будем также считать, что некоторые холы могут быть заняты обработкой первой захваченной молекулы и, следовательно, недоступны для других молекул. Чтобы оценить этот процесс, необходимо более детально рассмотреть взаимодействие молекулы с холлом. Предположим, что вблизи хола нет очереди молекул, ожидающих обработки.

Следуя описанной выше последовательности рассуждений, вероятность прохождения через ряд пинов и попадания в хол может быть получена из (5)

$$P_p = \sum_{i=1}^{\infty} p_p^{i-1} = \frac{1}{1 - p_p}. \quad (6)$$

В случае пуассоновского потока молекул (1), вероятность того, что за промежуток времени t ни одна молекула не попадет в хол, имеет вид

$$P_0(t) = \exp(-\lambda_{in} t).$$

Ограничимся рассмотрением потоков малой интенсивности, либо малых времен наблюдения $\lambda_{in} t \ll 1$. Тогда экспоненту можно упростить

$$\exp(-\lambda_{in} t) \approx 1 - \lambda_{in} t. \quad (7)$$

Учитывая, что вероятность попадания в хол также зависит от ряда взаимодействий с пинами (6), можно записать выражение для вероятности $P_0(\Delta t)$ того, что за малый период времени Δt ни одна молекула не попадет в хол

$$P_0(\Delta t) = 1 - \lambda_{in} P_p \Delta t. \quad (8)$$

Тогда обратная (8) вероятность будет описывать вероятность попадания в хол за Δt лишь одной молекулы:

$$P_1(\Delta t) = 1 - P_0(\Delta t) = \lambda_C \Delta t,$$

где $\lambda_C = \lambda_{in} P_p$ тождественно потоку вблизи хола.

Рассмотрим систему с n центрами метаболизма (холами). Вычислим вероятность того, что за короткий период времени ($t, t + \Delta t$) все центры освободятся. Это может произойти при следующих условиях:

– в момент времени t все холы свободны и за промежуток времени ни одна молекула не попала в хол, P_{00}

$$P_{00} = P_0(t) \cdot (1 - \lambda_C \Delta t) \quad (9)$$

– в момент времени t один хол занят, но за промежуток времени комплекс молекула-хол распался и ни одна молекула не попала в хол P_{10} (пусть часть времени Δt слишком мала, чтобы учитывать вероятность того, что два или более хола могут быть заняты в момент наблюдения)

$$P_{10} = P_1(t) \cdot (1 - \lambda_C \cdot \Delta t) \cdot H(\Delta t), \quad (10)$$

где $H(t)$ – вероятность распада комплекса молекула-хол к моменту t .

Предположим экспоненциальное распределение для H (распространенное в ТМО)

$$H(t) = 1 - \exp(-t/\tau_H).$$

Для малых Δt , $H(\Delta t) \approx \Delta t/\tau_H = \Delta t \cdot \nu_H$, где $\nu_H = 1/\tau_H$ представляет частоту обработки входящих в хол молекул. Таким образом выражение (10) принимает форму

$$P_{10} = P_1(t) \cdot (1 - \lambda_C \Delta t) \cdot \Delta t \cdot \nu_H. \quad (11)$$

В результате, к концу Δt вероятность освобождения всех холлов равна

$$P_0(t + \Delta t) = P_{00} + P_{10} = P_0(t) \cdot (1 - \lambda_C \Delta t) + P_1(t) \cdot (1 - \lambda_C \Delta t) \cdot \Delta t \cdot \nu_H. \quad (12)$$

Оценка (12) дает

$$\frac{P_0(t + \Delta t) - P_0(t)}{\Delta t} = -\lambda_C P_0(t) + P_1(t) (1 - \lambda_C \Delta t) \nu_H. \quad (13)$$

Выражение (13) упрощается при $\Delta t \rightarrow 0$

$$\frac{dP_0(t)}{dt} = -\lambda_C P_0(t) + P_1(t) \nu_H. \quad (14)$$

Подобные рассуждения позволяют вывести дифференциальные уравнения для случая, когда k центров заняты

$$\frac{dP_k(t)}{dt} = \lambda_C P_{k-1}(t) - (\lambda_C + k \nu_H) P_k(t) + (k+1) \nu_H P_{k+1}(t). \quad (15)$$

При $k = n$

$$\frac{dP_n(t)}{dt} = \lambda_C P_{n-1}(t) - n \nu_H P_n(t). \quad (16)$$

Рассмотрим состояние равновесия. Очевидно, производные вероятностей в выражениях (14)-(16) должны быть равны нулю, в результате получаем систему линейных дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} -\lambda_C P_0 + P_1 \nu_H = 0 \\ \dots \\ \lambda_C P_{k-1} - (\lambda_C + k \nu_H) P_k + (k+1) \nu_H P_{k+1} = 0 \\ \dots \\ \lambda_C P_{n-1} - n \nu_H P_n = 0 \\ \sum_{k=0}^n P_k = 1 \end{cases}. \quad (17)$$

Последовательная подстановка уравнений в (17) дает решение системы

$$P_k = \frac{\rho^k}{k!} P_0, \quad (18)$$

где $\rho = \lambda_C / \nu_H$ представляет отношение входящего потока молекул вблизи хола к частоте обработки в холе. Заменим последнее уравнение в (17) на (18)

$$P_0 = \left[\sum_{k=0}^n \frac{\rho^k}{k!} \right]^{-1} \quad (19)$$

и подставим (19) в (18)

$$P_k = \frac{\rho^k}{k!} \left[\sum_{i=0}^n \frac{\rho^i}{i!} \right]^{-1}. \quad (20)$$

На данном этапе целесообразно проанализировать распределение значений P_k по числу k (рисунок 2).

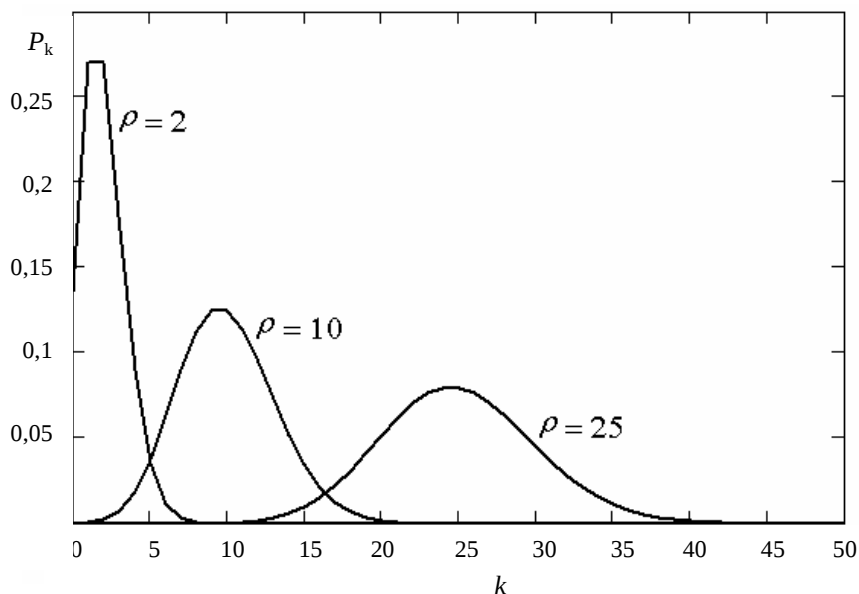


Рисунок 2 – Распределение вероятности того, что k центров заняты ($n = 50$)

Из рисунка хорошо видно, что существует максимум распределения, зависящий от количества занятых холлов при данном входном потоке субстрата λ_{in} . Что касается частоты обработки ν_H , то при увеличении входящего потока ($\rho = 2, 10, 25$) максимум распределения смещается вправо. Это означает, что большее число холлов заняты и система становится более загруженной. Очевидно, каждый занятый холл производит выходящий метаболит и, следовательно, зная распределение занятых холлов (20), можно вычислить выходящий поток λ_{out}

$$\lambda_{out} = P_H (P_1 \nu_H + 2P_2 \nu_H + \dots + nP_n \nu_H) = P_H \nu_H \sum_{k=1}^n k P_k = P_H \nu_H \sum_{k=1}^n \left(k \frac{\rho^k}{k!} \left[\sum_{i=0}^n \frac{\rho^i}{i!} \right]^{-1} \right)$$

и эффективность метаболизма

$$\varphi = \frac{\lambda_{out}}{\lambda_{in}} = \frac{P_P P_H}{\rho} \sum_{k=1}^n \left(k \frac{\rho^k}{k!} \left[\sum_{i=0}^n \frac{\rho^i}{i!} \right]^{-1} \right). \quad (21)$$

Функция $\varphi(\rho)$ изображена на рисунке 3.

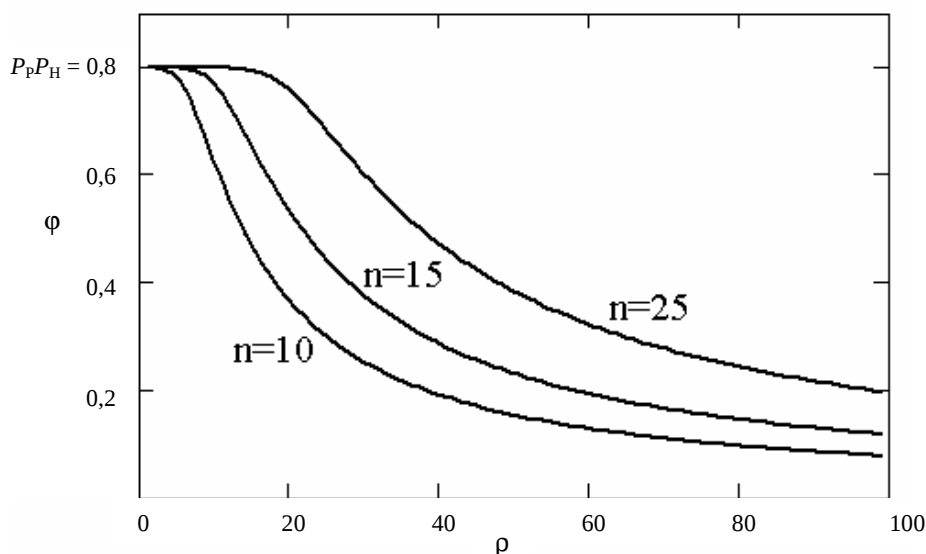


Рисунок 3 – Зависимость эффективности метаболизма от входящего потока молекул (ρ) для различного количества холлов n и $P_P P_H = 0,8$

Очень медленный поток метаболитов ($\rho \rightarrow 0$) полностью обрабатывается системой холлов, и эффективность метаболизма максимальна ($\sim 80\%$, см. рисунок 3). Выражение $\rho \rightarrow 0$ подобно выражению (3), которое означает, что метаболизм при таких условиях функционирует в соответствии с моделью быстрого распада (см. выше). Увеличение ρ приводит к пропорциональной (примерная аппроксимация, см. рисунок 2) загрузке холлов – в итоге большинство холлов становятся занятыми. Это означает, что производство выходящих метаболитов в основном определяется скоростью обработки в холе (v_H) (которая остается постоянной) и, следовательно, ϕ уменьшается. Увеличение числа центров метаболизма (n) приводит к увеличению числа точек обработки в системе и, следовательно, к большему ϕ (рисунок 3).

Качественно некоторые выводы можно получить и из рисунка 4. Очень малое n означает, что система не в состоянии обработать все поступающие молекулы, тогда как высокое n позволяет это. Увеличение входного потока (ρ) при неизменном n понижает эффективность метаболизма (рисунок 4), как это наблюдалось на рисунке 3.

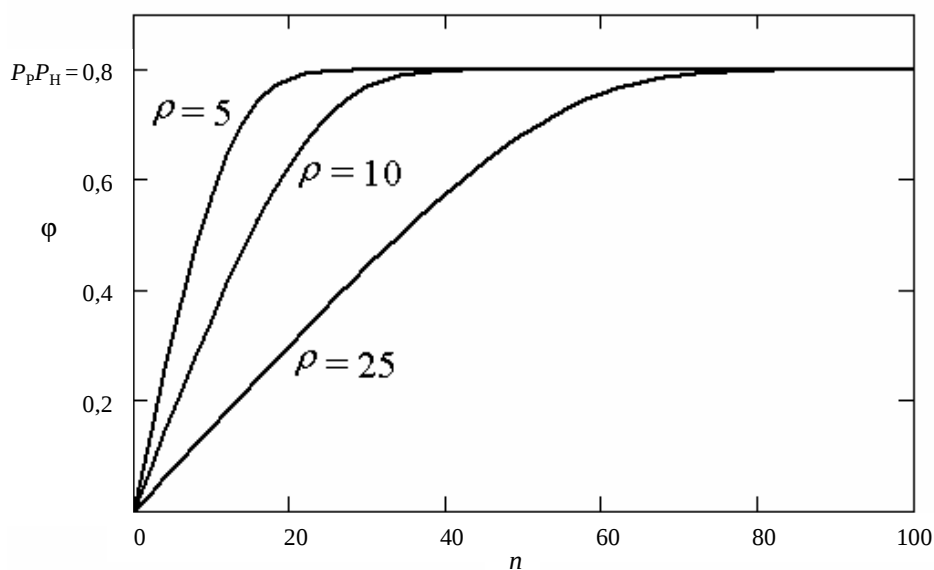


Рисунок 4 – Зависимость эффективности метаболизма ϕ от общего числа холлов в системе для различных входящих потоков ρ и $P_P P_H = 0,8$

Выводы

Представленные в настоящей работе результаты описывают только частные случаи метаболизирующей системы с различными уровнями взаимодействий между исходными молекулами, поступающими в систему, и центром метаболизма без организации очереди. Главным результатом данной работы является демонстрация возможности исследования биологического метаболизма с помощью формализма теории массового обслуживания. Существуют все основания полагать, что этот подход позволит анализировать более сложные случаи метаболических процессов, например, учет неоднородности потока поступающих молекул (введение микрометаболитов, блокирующих метаболизм при попадании в центр метаболизма), последующий учет конкуренции между макро- и микрометаболитами за связывание с холами, создание очереди в системе и т.д. Необходимо лишь иметь ввиду два фундаментальных предположения, которые лежат в основе проведенного исследования: вероятностная природа процессов, и рассмотрение поступающих молекул как пуассоновского потока событий.

Библиографический список использованной литературы

1. Nicholson J.K. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function / J.K. Nicholson, J. Connelly, J.C. Lindon, E. Holmes // Nature Rev. Drug Discov. — 2002. — V. 1. — P. 153–161.
2. Holmes E. Chemometric contributions to the evolution of metabonomics: mathematical solutions to characterizing and interpreting complex biological NMR spectra / E. Holmes, H. Antti // Analyst. — 2002. — V. 127. — P. 1549–1557.

3. Keun H.C. Improved analysis of multivariate data by variable stability scalling: application to NMR-based metabolic profiling / H.C. Keun, T.M.D. Ebbels, H. Antti [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. — 2003. — V. 490. — P. 265–277.

4. Lindon J.C. Contemporary issues in toxicology. The role of metabonomics in toxicology and its evaluation by the COMET project / J.C. Lindon, J.K. Nicholson, E. Holmes, H. Antti [et al.] // *Toxicol. and Applied Pharmacol.* — 2003. — V. 187. — P. 137–146.

5. Nicholson J.K. Understanding 'Global' Systems Biology: Metabonomics and the Continuum of Metabolism / J.K. Nicholson, I.D. Whilson // *Nature*. — 2003. — V. 2. — P. 668–676.

Поступила в редакцію 6.07.2010 г.

Воронін Д.П., Євстигнєєв М.П. Теоретичний аналіз моделі Пачінко для опису біологічного метаболізму

Дано теоретичний опис процесів метаболізму на основі моделі Пачінко і теорії масового обслуговування (ТМО). Запропонований підхід передбачає імовірнісну природу метаболічних перетворень та пуассонівський розподіл вхідного потоку молекул субстрату. Основний акцент даної роботи поставлено на розгляді вихідного потоку метаболітів або ефективності процесу метаболізму. Проаналізовано два випадки: короткоживучих і довгоживучих комплексів молекул субстрату в точках метаболізування без організації черг. Зроблено висновок, що підхід, заснований на теорії масового обслуговування, дає змогу описати широкий ряд метаболічних перетворень з імовірнісної точки зору.

Ключові слова: метаболізм, метаболічні шляхи, Пачінко, теорія масового обслуговування.

Voronin D.P., Evstigneev M.P. Theoretical analysis of the Pachinko model for description of biological metabolism

Theoretical description of the process of metabolism is developed on the basis of the Pachinko model and the Mass Service Theory (MST). The suggested approach relies on the probabilistic nature of the metabolic events and the Poisson distribution of the incoming flow of substrate molecules. The main focus of the work is an output flow of metabolites or the effectiveness of metabolism process. Two models have been analyzed: short and long-living complexes of the source molecules with a metabolizing point (Hole) without queuing. It is concluded that the approach based on Mass Service Theory enables a very broad range of metabolic events to be described theoretically from a single probabilistic point of view.

Keywords: metabolism, metabolic pathways, Pachinco, mass service theory.