



Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова  
Факультет вычислительной математики и кибернетики  
Кафедра математической кибернетики

---

Стешин Семен Сергеевич

**Khnum: быстрая open-source программа  
для расчета метаболических потоков  
с использованием  $^{13}\text{C}$ -углерода**

Выпускная квалификационная работа

Научный руководитель:  
к.ф.м.н., доцент  
Шуплецов М. С.

Москва — 2020

### **Аннотация**

В биологии и медицине встречается задача определения скорости метаболических потоков внутри клетки. Один из методов решения этой задачи —  $^{13}\text{C}$ -Metabolic Flux Analysis — анализ метаболических потоков с использованием  $^{13}\text{C}$ -углерода. В этом методе, исследователи проводят эксперимент и обрабатывают его результаты на компьютере. Проблема в том, что современные программы для анализа метаболических потоков либо имеют закрытый код и платны для коммерческого использования, либо написаны неэффективно, из-за чего вычисления могут занимать недели для одного эксперимента. В этой работе проведен краткий обзор метода, написана эффективная программа для решения задачи и проведено сравнение с существующими аналогами.

# Оглавление

<b>1</b>	<b>Введение</b>	<b>2</b>
1.1	Мотивация . . . . .	2
1.2	Эксперимент . . . . .	3
1.3	Компьютерное моделирование . . . . .	3
<b>2</b>	<b>Основные понятия</b>	<b>4</b>
2.1	Глоссарий . . . . .	4
2.2	Прямая задача . . . . .	4
2.3	Обратная задача . . . . .	4
<b>3</b>	<b>Постановка задачи</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Основная часть</b>	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>Полученные результаты</b>	<b>7</b>

# Глава 1

## Введение

### 1.1 Мотивация

Рак — вторая по частоте причина смерти в мире[1]. Сто лет назад Отто Варбург заметил[2] особенность раковых клеток: они склонны производить энергию с помощью активного гликолиза, вместо более эффективного окислительного фосфорилирования. Знание этого позволило находить опухоли с помощью позитронно-эмиссионной томографии, а Варбурга наградили Нобелевской премией.

Диабетом болеет 8.8% людей в мире[3]. Почти 4 миллиона в год умирает из-за этой болезни. Лечения пока нет, но есть симптоматическая терапия инъекциями инсулина. Раньше его получали из поджелудочных желез свиней и коров, но препарат было сложно очистить, поэтому иногда случались аллергические реакции. Все изменилось в 1978 году, когда компания Genentech смогла создать генетически-модифицированную кишечную палочку, которая в ходе жизнедеятельности производила чистый человеческий инсулин[4]. Сейчас таким образом производят почти весь препарат.

В случае с эффектом Варбурга, открытие заключалось в изменении скорости химической реакции, протекающей внутри клетки. В случае с инсулином, решается задача метаболической инженерии — увеличить скорость синтеза инсулина, не убив кишечную палочку. В обоих случаях надо уметь измерять скорости внутриклеточных химических реакций — их называют потоками. Один из современных методов измерения потоков —  $^{13}\text{C}$ -Metabolic Flux Analysis (далее *MFA*), что переводится как анализ метаболических потоков. Этому методу посвящена наша работа.

*MFA* имеет множество применений в исследованиях рака[5–11], в метаболической инженерии[12–14] и в других областях[15–17].

**1.2 Эксперимент**

**1.3 Компьютерное моделирование**

## Глава 2

### Основные понятия

2.1 Глоссарий

2.2 Прямая задача

2.3 Обратная задача

## Глава 3

### Постановка задачи

## Глава 4

### Основная часть



## Глава 5

### Полученные результаты

# Литература

- [1] Всемирная Ассоциация Здравоохранения. Cancer [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (дата обращения: 12.03.2020)
- [2] Warburg O., Wind F., Negelein E. The metabolism of tumors in the body //The Journal of general physiology.— 1927. — Т. 8. — №. 6. — С. 519.
- [3] Zimmet P. et al. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies //Nature Reviews Endocrinology. — 2016. — Т. 12. — №. 10. — С. 616.
- [4] Cohen S. N. et al. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro //Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1973. — Т. 70. — №. 11. — С. 3240–3244.
- [5] Metallo C. M., Walther J. L., Stephanopoulos G. Evaluation of  $^{13}\text{C}$  isotopic tracers for metabolic flux analysis in mammalian cells //Journal of biotechnology. — 2009. — Т. 144. — №. 3. — С. 167–174.
- [6] Walther J. L. et al. Optimization of  $^{13}\text{C}$  isotopic tracers for metabolic flux analysis in mammalian cells //Metabolic engineering. — 2012. — Т. 14. — №. 2. — С. 162–171.
- [7] Hiller K., Metallo C. M. Profiling metabolic networks to study cancer metabolism //Current opinion in biotechnology. — 2013. — Т. 24. — №. 1. — С. 60–68.
- [8] Boroughs L. K., DeBerardinis R. J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth //Nature cell biology. — 2015. — Т. 17. — №. 4. — С. 351–359.

- [9] Dong W., Keibler M. A., Stephanopoulos G. Review of metabolic pathways activated in cancer cells as determined through isotopic labeling and network analysis //Metabolic engineering. — 2017. — T. 43. — C. 113–124.
- [10] Antoniewicz M. R. A guide to  $^{13}\text{C}$  metabolic flux analysis for the cancer biologist //Experimental & molecular medicine. — 2018. — T. 50. — №. 4. — C. 1–13.
- [11] Badur M. G., Metallo C. M. Reverse engineering the cancer metabolic network using flux analysis to understand drivers of human disease //Metabolic engineering. — 2018. — T. 45. — C. 95–108.
- [12] Nakahigashi K. et al. Systematic phenome analysis of Escherichia coli multiple-knockout mutants reveals hidden reactions in central carbon metabolism //Molecular systems biology. — 2009. — T. 5. — №. 1.
- [13] Crown S. B., Long C. P., Antoniewicz M. R. Integrated  $^{13}\text{C}$ -metabolic flux analysis of 14 parallel labeling experiments in Escherichia coli //Metabolic engineering. — 2015. — T. 28. — C. 151–158.
- [14] Long C. P. et al. Enzyme I facilitates reverse flux from pyruvate to phosphoenolpyruvate in Escherichia coli //Nature communications. — 2017. — T. 8. — №. 1. — C. 1–8.
- [15] Wahrheit J., Nicolae A., Heinzle E. Eukaryotic metabolism: measuring compartment fluxes //Biotechnology journal. — 2011. — T. 6. — №. 9. — C. 1071–1085.
- [16] Metallo C. M., Vander Heiden M. G. Understanding metabolic regulation and its influence on cell physiology //Molecular cell. — 2013. — T. 49. — №. 3. — C. 388–398.
- [17] Dieuaide-Noubhani M., Alonso A. P. (ed.). Plant metabolic flux analysis: methods and protocols. — Humana Press, 2014.