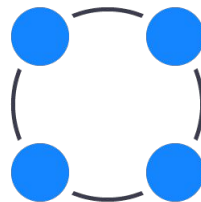




УНИВЕРСИТЕТ ИТМО



ИНСТИТУТ  
БИОИНФОРМАТИКИ

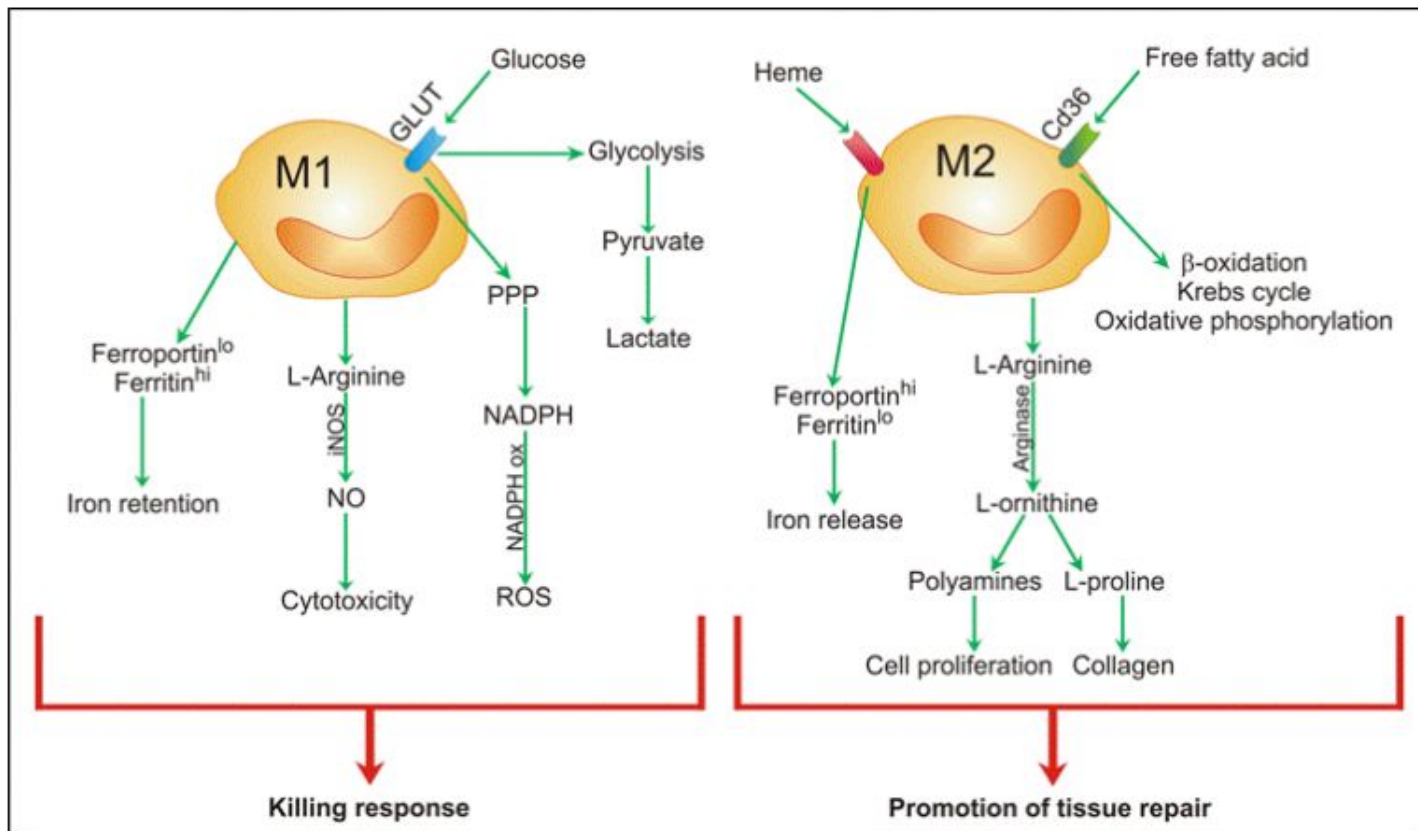
# Изучение и разработка метаболической модели макрофагов

Студенты: Чеблоков А.А.,  
Родина Н.П.

Руководители: Гайнуллина А.Н.,  
Сергушичев А.А.

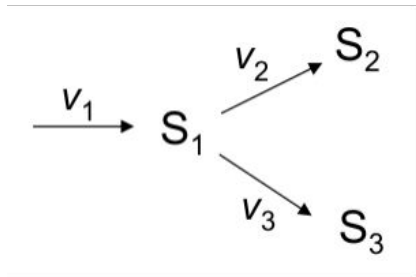
Санкт-Петербург  
2018

Макрофаги — клетки первой линии иммунной защиты:  
уничтожают патогены (M1), поддерживают тканевой гомеостазис (M2)



# Метод: FBA (flux balance analysis)

В условиях допущенного нами стационарного состояния результат умножения стехиометрической матрицы, составленной из всех реакций клетки, на скорость потоков через эти реакции равен нулю.



$$\begin{pmatrix} \frac{dS_1}{dt} \\ \frac{dS_2}{dt} \\ \frac{dS_3}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} v_1 - v_2 - v_3 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix}$$

$$\frac{dS}{dt} = Nv$$

$$\frac{dS}{dt} = 0 \rightarrow Nv = 0$$

# Метод: FBA (flux balance analysis)

## I. Определить пространство решений:

- Уравнения баланса массы для всех метаболитов.

$$Nv = 0$$

- Ограничения на потоки - максимальные и минимальные значения потоков (если известно).

$$\alpha_i \leq v_i \leq \beta_i$$

## II. Определить целевую функцию.

$$z = \sum_i c_i v_i$$

На выходе мы имеем наиболее вероятное, согласно нашим данным, **распределение потоков** через активные в данный момент реакции

(для решения используется метод линейного программирования).



# Актуальность:

Использование метаболической FBA-модели позволяет увидеть координацию между метаболическими путями на уровне целой клетки.

Тем не менее для работы с существующей FBA-моделью метаболизма макрофагов необходимо понимать **принципы ее работы** и иметь **представления о M1-активации** макрофагов, сформулированные в ходе молекулярно-биологических экспериментов.

## Цель работы:

Научиться интерпретировать результаты FBA.

Запуская модель на тех или иных условиях, узнать что-то новое о

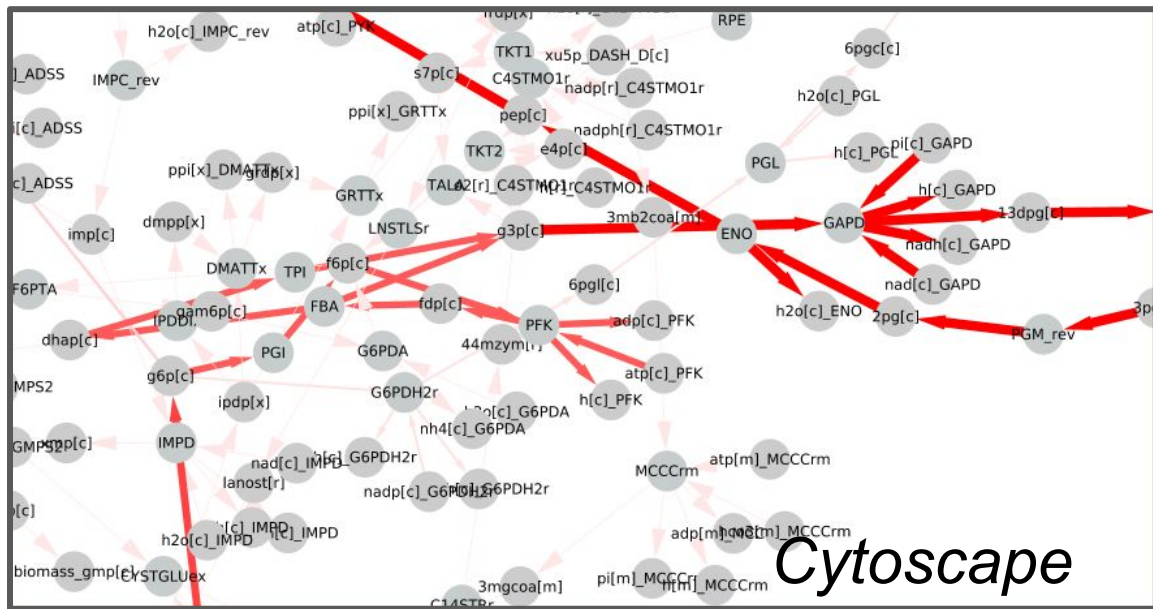
- метаболизме макрофагов,
- самой модели.

# Задачи:

1. Изучить литературные данные, описывающие актуальные представления о M1-поляризации макрофагов (Саша).
2. Овладеть необходимыми навыками для работы с FBA-моделью, понять, какого рода информацию она может предоставить (Саша, Наташа).
3. Реализовать читабельную и эстетически приятную визуализацию результатов (Саша).
4. Изучить результаты FBA при запуске на нескольких условиях (Саша).
5. Исследовать пространство оптимальных решений (FVA) (Наташа).

# Предыдущее решение для визуализации результатов FBA в Cytoscape

1. Множество пересекающихся ребер и вершин
2. Все метаболические пути расположены вперемешку



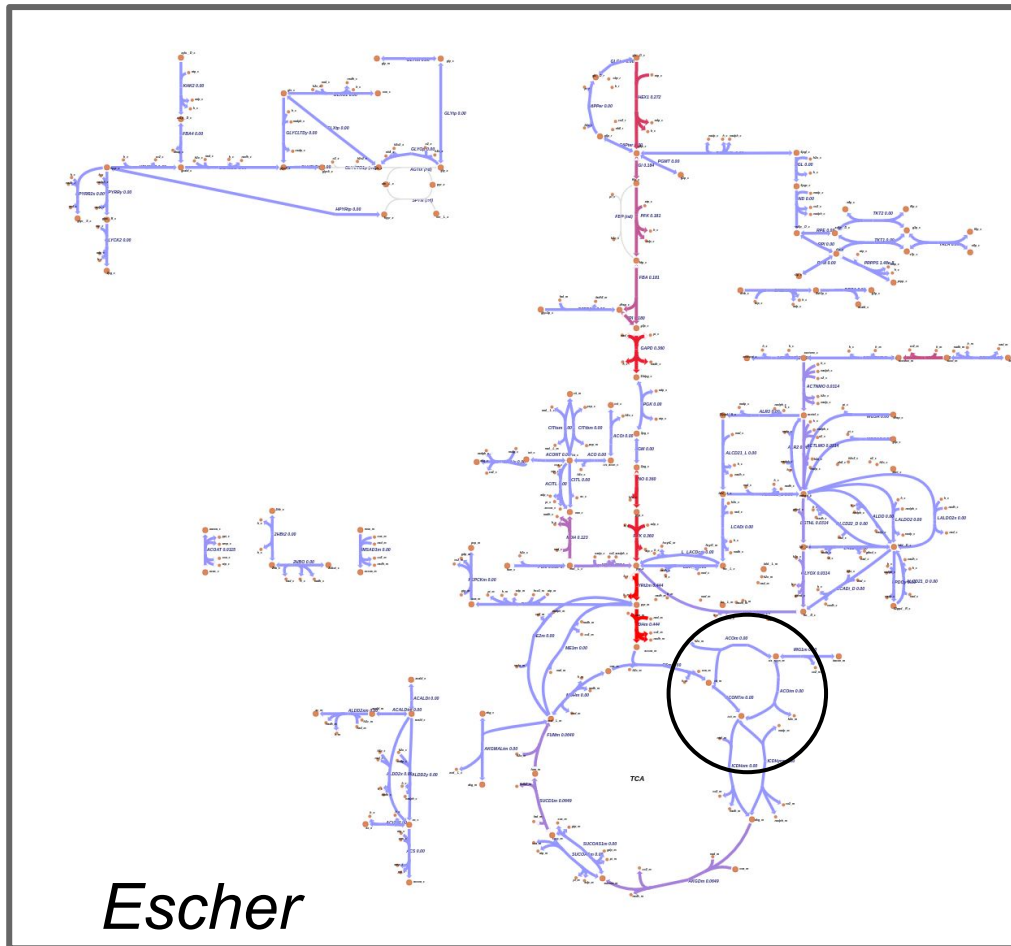
# Визуализация в Escher

Новое решение для визуализации:

1. Нет пересекающихся ребёр и вершин
2. Метаболические пути разграничены и подписаны
3. Есть возможность настройки

Для получения такой визуализации:

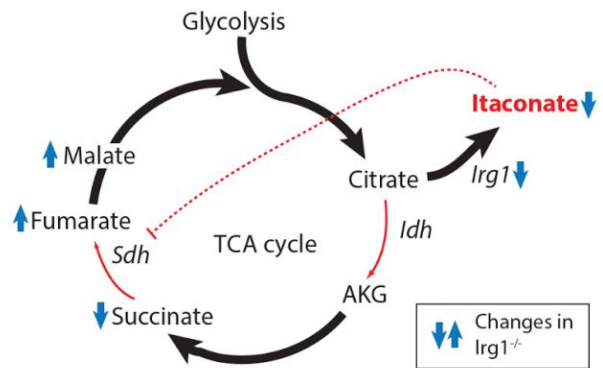
1. За основу взята карта RECON.COMBINED
2. Удалены реакции не присутствующие в модели
3. Добавлены реакции не присутствующие на карте (обведены на рисунке)





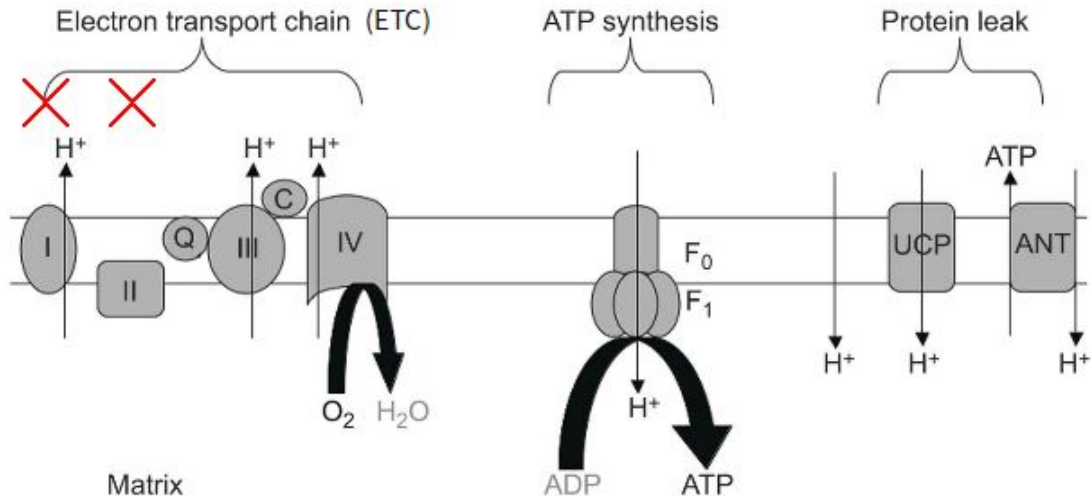
# Актуальные представления о M1-поляризации макрофагов: роль итаконата и NO

4-12 часов:

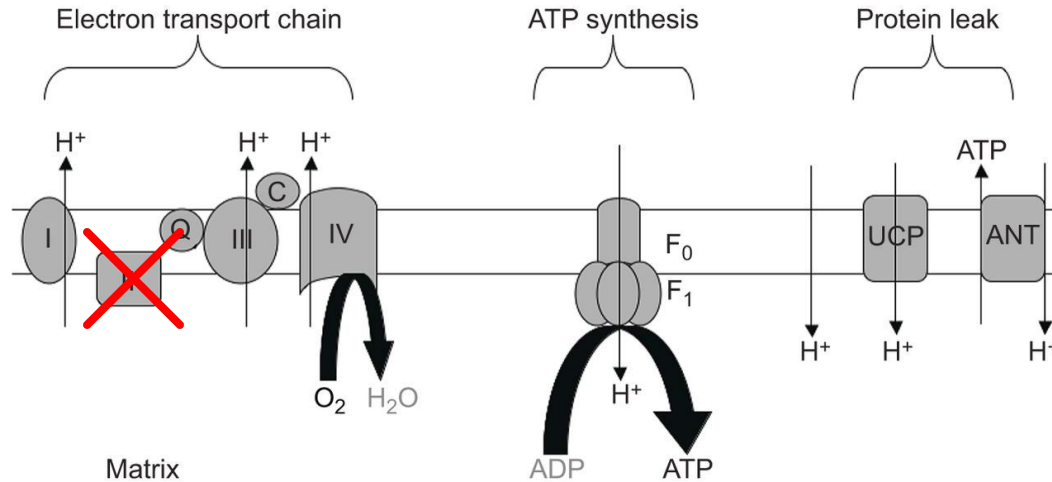


(Lampropoulou et al, 2016)

12-24 часа:



# 4-12 часов: продукция итаконата



Целевая функция:

- Производство итаконата

Накопление итаконата приводит к ингибированию сукцинат дегидрогеназы (СукДГ)

Добавляем констрейнт (ограничение):

- Удаляем реакцию СукДГ из сети

# 12-24 часа: Производство итаконтата и NO

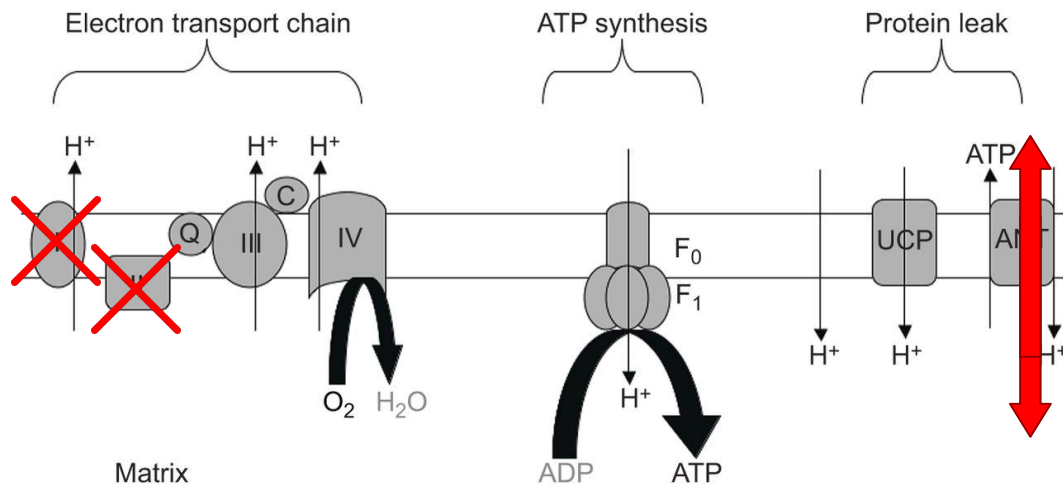
Целевая функция:

- Добавляем производство NO

Известно, что NO способен ингибировать комплекс I ЭТЦ

Добавляем второй констрейнт (ограничение):

- Удаляем реакцию НАДН-ДГ (комплекс I) из сети



НО! При таких условиях не удаётся получить решение, так как траты АТФ в митохондриях превосходят производство АТФ

=>

Реакцию транспорта АТФ через митохондриальную мембрану делаем обратимой!

# Flux Variability Analysis (FVA)

Анализ нестационарных метаболических потоков (АНМП, FVA) — метод, позволяющий решить обратную задачу для FBA.

Решением является максимально и минимально возможные значения потока для каждой реакции,

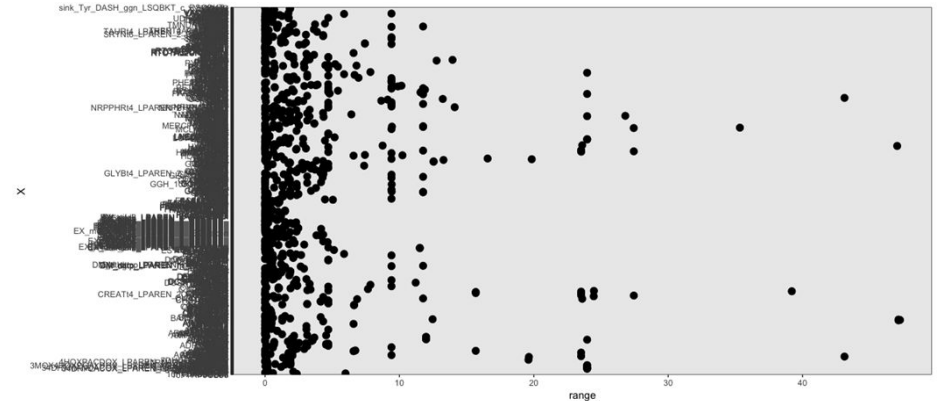
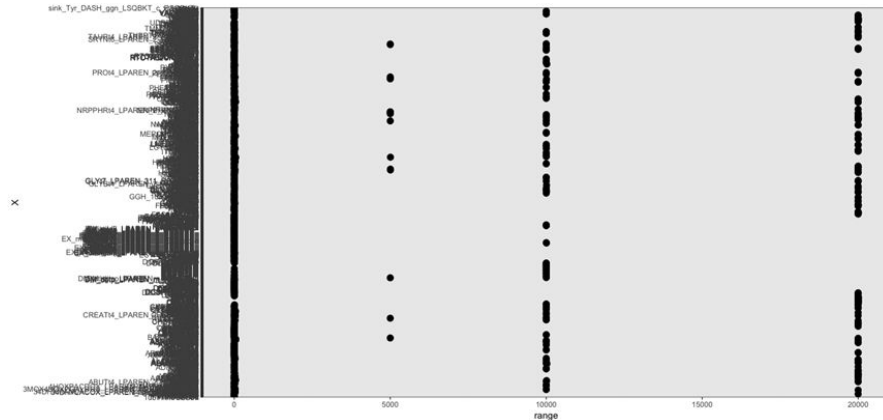
# Flux Variability Analysis (FVA)

Анализ нестационарных метаболических потоков (АНМП, FVA) — метод, позволяющий решить обратную задачу для FBA.

Решением является максимально и минимально возможные значения потока для каждой реакции,

Реакции, в зависимости от значений диапазона разбиваются на 4 группы

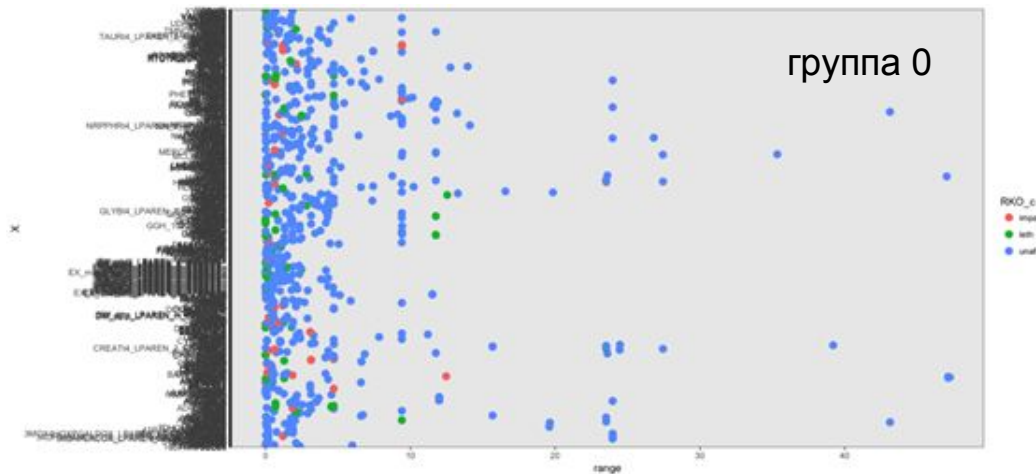
Группа 0



# Аннотация результатов FVA

## MetaNetX

RKO-c	#reac
<b>impr</b> Reaction which single knockout improves growth $1.05 < \text{RKO-c}$	0
<b>unaf</b> Reaction which single knockout has no significant effect on growth $0.95 < \text{RKO-c} \leq 1.05$	1252
<b>impa</b> Reaction which single knockout decrease but not abolish growth $0.05 < \text{RKO-c} \leq 0.95$	54
<b>leth</b> Reaction which single knockout seriously affect growth $\text{RKO-c} \leq 0.05$	74
<i>Total:</i>	1380



# Спасибо за внимание!

## Репозиторий на git:

[https://github.com/chebaleksandr/MACROPHAGE\\_BI\\_2018](https://github.com/chebaleksandr/MACROPHAGE_BI_2018)