

СТРУКТУРНО-ХИМИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОРГАНИЗАЦИИ МАТЕРИАЛА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ КАРТАХ

Обзор

© 2004 г. А. Г. Малыгин^{1,2}

¹ Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН,
119071 Москва, Ленинский пр., 33; факс (095)954-2732,
электронная почта: agmalygin@mail.ru

² Институт биоорганической химии
им. М.М. Шемякина и Ю.Р. Овчинникова, РАН
117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 07.07.04

Предложен нетрадиционный подход к составлению метаболических карт, основанный на обнаружении симметрии в структуре сети реакций метаболизма. Суть его в том, что если соединения и реакции расположить на метаболической карте в соответствии с их химическими свойствами, то структура карты приобретает периодическую форму. На построенных таким образом картах метаболическая сеть получает естественную двумерную систему координат. При этом градуировка оси *X* отражает число атомов углерода в скелете соединений, размещенных в колонках, а градуировка оси *Y* – число -СООН-групп у соединений, заполняющих серии рядов на карте. В результате такая система координат разбивает поле карт на прямоугольные блоки, каждый из которых содержит соединения с одинаковым числом атомов углерода и одинаковым числом -СООН-групп. Последнее существенно улучшает карты, делая их более удобным источником метаболической информации и сообщая им эвристические свойства. Периодичность структуры сети реакций метаболизма облегчает запоминание информации о биохимических реакциях и их продуктах. Карты могут быть использованы как универсальный ключ к базам данных по любой биологической информации, систематически связанной с метаболической информацией, могут иметь ценность для медицины и фармакологии, поскольку помогают уяснять метаболические процессы, вовлеченные в разрушение специфических лекарств, или выявлять последовательности реакций, блокируемые или инициируемые введением этих лекарств в организм.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболизм, метаболическая карта, система, структура, симметрия, биохимическая реакция, сеть, информация.

В настоящей работе предлагается к рассмотрению общий подход к организации материала на метаболических картах, основанный на симметрии, обнаруживаемой в структуре сети реакций метаболизма. Эта симметрия выявляется в результате анализа сходства и различия в структурно-химических характеристиках метаболитов. При этом все метаболиты и их реакции принимаются равноценными участниками метаболического процесса, который в свою очередь рассматривается последовательно со структурно-химических позиций. Нарушения симметрии стимулируют поиск новых метаболитов и реакций, восстанавливающих полноту симметрии, или заставляют искать убедительные внешние причины для объяснения этих нарушений.

В отличие от традиционного подхода к организации материала на метаболических картах, в основе которого лежат представления о цент-

ральных метаболических путях, предлагаемый подход отделяет структуру метаболической сети от ее функции, рассматривая метаболические пути как динамические состояния метаболической сети. Принципиальная неограниченность числа таких состояний исключает полноту отображения метаболических путей на картах. Попытки их отображения на традиционных метаболических картах страдают непоследовательностью и противоречивостью. Напротив, структурный подход не допускает таких противоречий. Например, структурный подход исключает дублирование на картах противоположно направленных реакций, входящих в различные метаболические пути.

На основе структурной симметрии разработана естественная прямоугольная сетка координат, которая существенно упрощает поиск нужной информации и облегчает восприятие предс-

тавленному на картах материала. Вместе с тем, подчеркивая нарушения графической симметрии, обусловленные пропусками отдельных метаболитов и реакций на картах, прямоугольная сетка координат делает более явными эвристические свойства карт.

ОБЩИЙ ПОДХОД К ОБНАРУЖЕНИЮ СИММЕТРИИ В СТРУКТУРЕ СЕТИ РЕАКЦИЙ МЕТАБОЛИЗМА И ПОСТРОЕНИЮ НА ЭТОЙ ОСНОВЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ КАРТ

Сеть реакций метаболизма – это система. И, как всякая система, она предполагает существование составляющих ее элементов и отношений между ними, иначе называемых связями. В случае метаболической сети в качестве элементов следует рассматривать отдельные метаболиты, которые удобно изображать структурными формулами, сопровождаемыми названиями метаболитов. В качестве связей естественно рассматривать биохимические реакции, в результате которых метаболиты превращаются друг в друга.

Подобно другим системам сеть реакций метаболизма можно характеризовать структурой и функциональными состояниями. В самом общем виде ее функциональные состояния определяются концентрациями метаболитов и скоростями их перехода друг в друга в пространстве биосферы, в рамках отдельных организмов или их отдельных частей (органов, тканей, клеток и субклеточных компартментов). Понятно, что количество различных состояний при этом беспредельно. Напротив, структура метаболической сети ограничена и включает лишь качественное описание метаболитов и принципиальную возможность протекания тех или других биохимических реакций и вследствие этого, несмотря на сложность, она конечна и обозрима. Обнаружение в структуре сети реакций метаболизма симметрии позволяет сделать ее еще более доступной для восприятия и сообщает ей эвристические свойства.

Поиск в структуре сети реакций метаболизма симметрии исходит из самого общего определения симметрии как свойства объекта состоять из сходных частей, сходным образом связанных друг с другом.

Очевидно, что сходство частей структуры сети реакций метаболизма может быть основано на сходстве метаболитов и сходстве соединяющих их реакций.

Сходство метаболитов определяется сходством строения углеродного скелета их молекул и наличием одинаковых функциональных групп. Метаболиты, содержащие одинаковые функци-

ональные группы в составе молекул, такие как $-OH$, $-C=O$, $-COOH$, $-CH_2=CH_2-$, или их определенные сочетания, например, сочетание карбонильной и карбоксильной групп у 2-кетокислот, сочетание двойной связи и карбоксильной группы у 3,4-ненасыщенных кислот и т.д., названы функционально-аналогичными.

Сходными реакциями будут реакции, осуществляющие одинаковое превращение отдельных функциональных групп или их сочетаний. Например, сходными будут все реакции окисления спиртов до альдегидов или реакции восстановления двойных связей до ординарных, или реакции декарбоксилирования 2-кетокислот до альдегидов и т.д.

При этом оказалось, что в большинстве случаев на биохимические реакции может быть распространено известное положение органической химии (именуемое ниже принципом соответствия), согласно которому соединения со сходным строением молекул участвуют в сходных реакциях, образуя при этом производные, также сходные по строению их молекул.

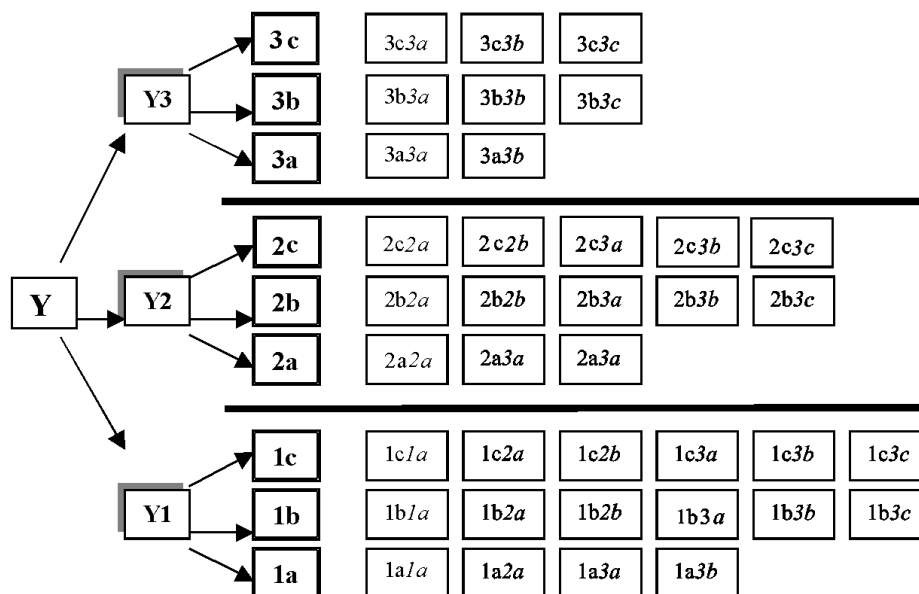
Основываясь на принятом выше определении симметрии, для ее поиска метаболиты необходимо было подвергнуть классификации по признаку наличия у них сходства в химическом строении. Затем, опираясь на сформулированный выше принцип соответствия, функционально-аналогичные метаболиты одного класса следовало соединить сходными реакциями с функционально-аналогичными метаболитами другого класса.

Принципиальная схема первой части работы показана на рис. 1. Она состоит из двух этапов.

На первом этапе метаболиты были расклассифицированы по исчисляемому признаку (Y_1 , Y_2 , Y_3). В случае карбоновых кислот в качестве такого признака выбиралось число карбоксильных групп в молекулах метаболитов. Затем метаболиты с одинаковым числом исчисляемых признаков разделялись на ряды по качественным признакам (a , b , c). В общем случае это были признаки, определяющие функциональную аналогичность метаболитов. На схеме метаболиты представлены в виде ограниченных тонкими линиями прямоугольников, внутри которых цифрами прямого шрифта обозначено число исчисляемых признаков, а буквами прямого шрифта – качественные признаки. Области, составленные метаболитами, характеризуемыми одинаковым числом исчисляемых признаков, разделены на схеме жирными горизонтальными линиями.

На втором этапе метаболиты в рядах классифицировались по другому исчисляемому признаку (X_1 , X_2 , X_3). В реальных ситуациях в качестве такого признака выбиралось число атомов

I этап



II этап

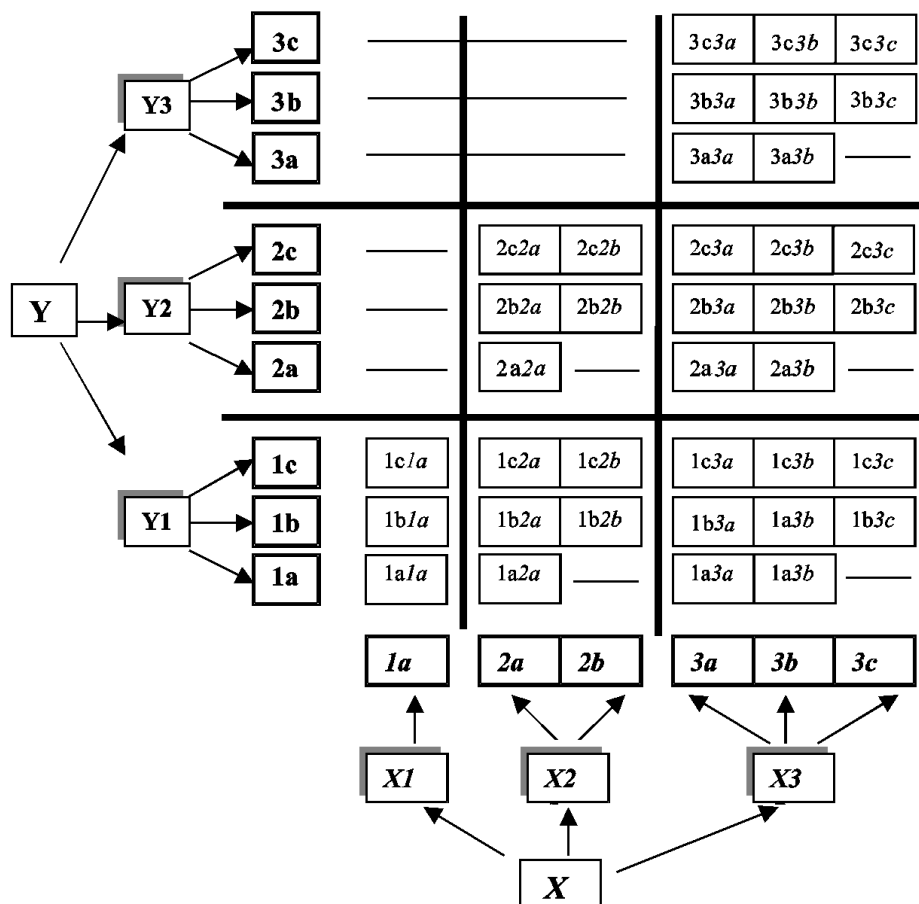


Рис. 1. Принципиальная схема классификации метаболитов по химическим признакам

углерода в углеродном скелете молекул. Метаболиты с одинаковым числом исчисляемых признаков в свою очередь были разделены по качественным признакам (*a*, *b*, *c*): идентичность характера разветвленности углеродного скелета молекул или положение гидроксильных групп в скелете. Число исчисляемых признаков у метаболитов обозначено в прямоугольниках цифрами, набранными курсивом, а качественные признаки – курсивными буквами. Области, составленные метаболитами с одинаковым числом исчисляемых признаков, разграничены на схеме жирными вертикальными линиями.

В результате пересечения горизонтальных и вертикальных разграничительных линий все поле схемы оказывается разбитым на блоки, составленные метаболитами, молекулы которых характеризуются двумя числами исчисляемых признаков X- и Y-типов. Эти блоки имеют сходную структуру и их можно рассматривать как промежуточные единицы систематизации. При этом разграничительные горизонтальные и вертикальные линии образуют естественную сетку координат.

Вторая часть работы продемонстрирована на примере карты метаболизма карбоновых кислот (рис. 2) [1, 2].

Основу структуры карты составляет описанная выше классификация метаболитов по химическим признакам. Так, классификация по числу карбоксильных групп отражена на карте в виде трех уровней ее структуры, отмеченных последовательными вертикальными надписями с левой стороны: монокарбоновые кислоты, дикарбоновые кислоты и трикарбоновые кислоты.

Классификация по сходству остальных признаков представлена рядами функционально-аналогичных соединений внутри уровней. Наименования этих рядов приведены в виде горизонтальных надписей также с левой стороны карты. Нетрудно заметить, что имеется стандартная последовательность наименований, которая повторяется на всех трех уровнях. Таким образом, симметрия карты проявляется в виде периодичности ее структуры по вертикали.

Классификация по числу атомов углерода в углеродном скелете молекул и строение самого скелета представлены вертикальными колонками, которые помечены в нижней части карты соответствующими числами с буквенными индексами. При этом буква «н» (нормальный) обозначает линейность углеродного скелета, а буква «и» (изомерный) с различным числом штрихов – формы скелета, изомерные к линейной.

Выявленная в классификации метаболитов симметрия определяет на карте симметрию сети реакций, обеспечивающих взаимопревращение

метаболитов. При этом известные реакции обозначены непрерывными стрелками, а реакции, предполагаемые на основе требования сохранения симметрии, – прерывистыми стрелками. Нетрудно видеть, что в симметричной сети реакций на карте большую часть составляют известные реакции, подтверждая тем самым справедливость распространения принципа соответствия на биохимические реакции.

Чтобы не перегружать черно-белое изображение карты, линии сетки координат на рис. 2 опущены. В этом случае составляющие карту блоки обнаруживаются как участки карты, проекции которых на горизонтальную координатную ось соответствуют цифровым индексам, а на вертикальную – буквенным сокращениям: 1-М, 2-М, 2-Д, 3-М, 3-Д, 4-М, 4-Д, 5-М, 5-Д, 6-М, 6-Д, 6-Т и т.д.

Нетрудно видеть, что структура карты разделяет реакции на два больших класса. Это реакции, связывающие блоки между собой и соответственно протекающие с изменением числа карбоксильных групп или размеров углеродного скелета молекул, и реакции внутри блоков, которые не сопровождаются изменением числа карбоксильных групп или изменением размеров углеродного скелета молекул.

К реакциям первого класса относятся реакции конденсации метаболитов с низкомолекулярными фрагментами, реакции декарбоксилирования и окислительно-восстановительные реакции, сопровождающиеся соответственно возникновением или исчезновением карбоксильной группы.

К реакциям второго класса относятся реакции с изменением функциональных групп, не сопровождающиеся образованием или исчезновением карбоксильной группы, а также реакции изомеризации молекул.

Аналогичным образом составлены карты метаболизма углеводов и азотистых соединений [3]. Общий план организации материала на картах представлен на рис. 3. Можно видеть, что вертикальные линии сетки координат являются сквозными для всех трех карт и разграничивают участки метаболической сети, включающие метаболиты с определенным числом атомов углерода в скелете. На горизонтальной оси эти участки обозначены соответствующими числами.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ОБНАРУЖИВАЕМОЙ В СЕТИ РЕАКЦИЙ МЕТАБОЛИЗМА СИММЕТРИИ

Прямоугольная сетка координат облегчает использование карт в качестве учебного и справочного материала. Регулярная структура карт откры-

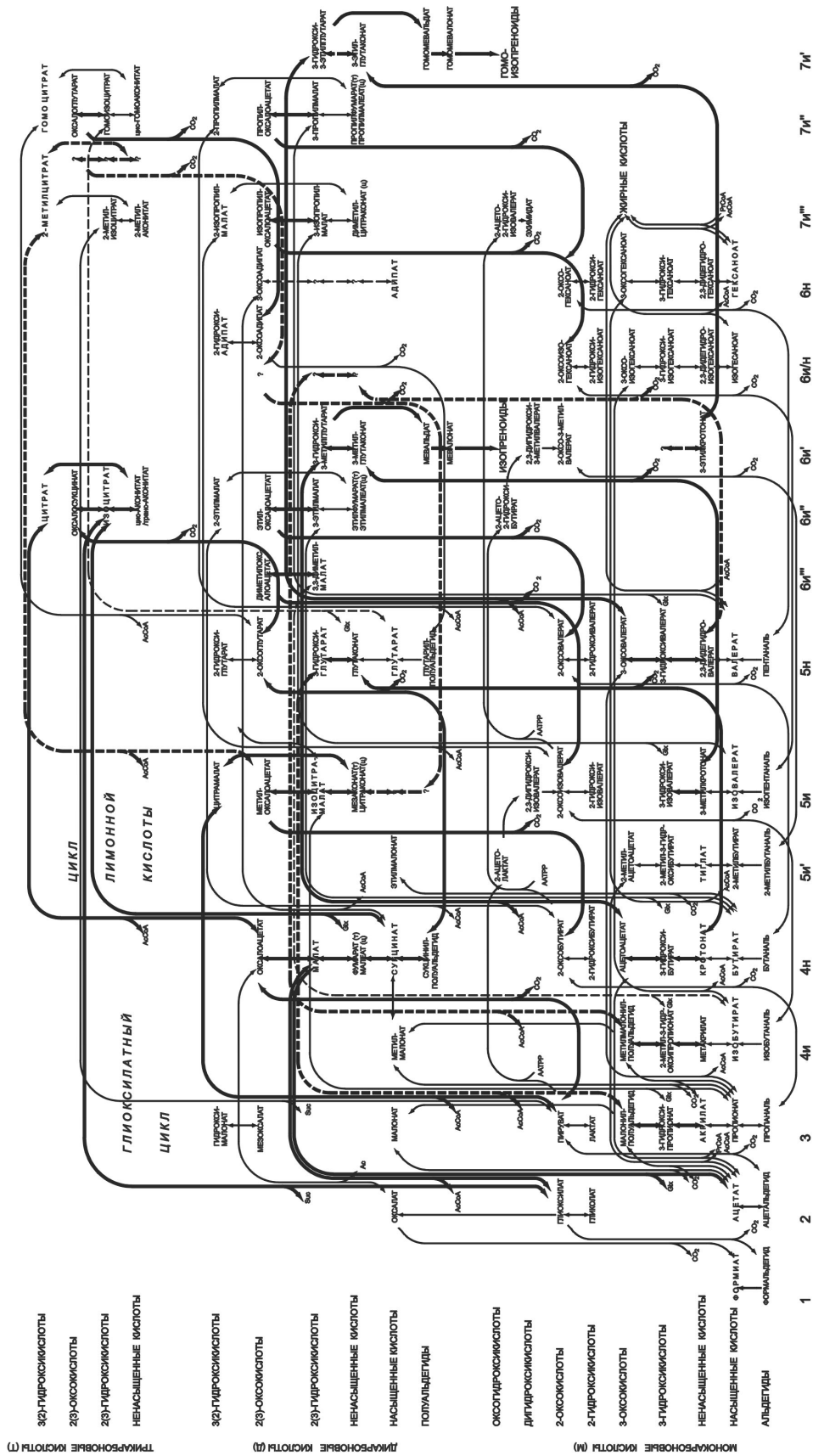


Рис. 2. Структура карты метаболизма карбоновых кислот

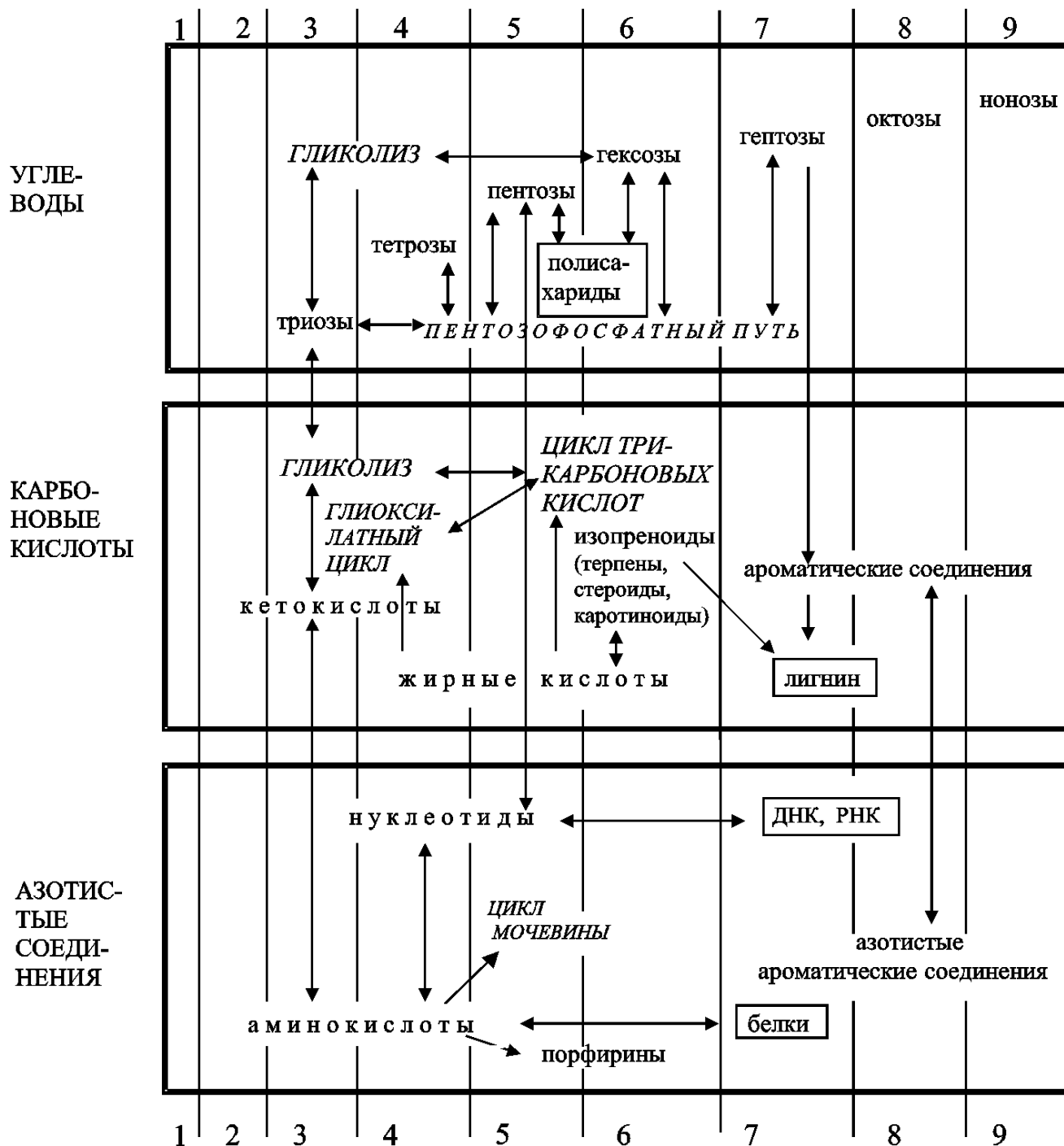


Рис. 3. Общий вид организации материала на картах метаболизма углеводов, карбоновых кислот и азотистых соединений

вает возможность их применения как основы для рациональной систематизации любой системно связанной с метаболизмом информации [2, 4].

В частности, структура карт удобна для систематизации врожденных и приобретенных заболеваний, вызванных нарушениями метабо-

лизма. Например, на карте метаболизма карбоновых кислот в один ряд на уровне монокарбоновых кислот укладывается врожденная патология — болезнь кленового сиропа, вызываемая отсутствием декарбоксилаз разветвленных 2-оксокислот, и молочнокислый ацидоз, связанный

с недостаточной активностью пируватдегидрогеназы. Сходное положение на уровне дикарбоновых кислот занимает 2-кетoadипиновая ацидурия, вызываемая недостатком 2-кетoadипатдегидрогеназной активности.

На основе регулярной структуры карт могут быть систематизированы применяемые в качестве лекарств или ядов ингибиторы метаболизма. Такая систематизация могла бы быть полезна в фармакологии. В качестве примера можно привести фторзамещенные аналоги лимонной кислоты, которые могут получаться в результате летального синтеза из фторуксусной кислоты и соответствующих 2-кетокислот подобно тому, как фторлимонная кислота образуется в цикле трикарбоновых кислот из фторуксусной кислоты и оксалоацетата. Естественно, что эти фторзамещенные соединения будут занимать на карте такое же закономерное положение, как соответствующие аналоги лимонной кислоты.

Достижения жидкостной и газовой хроматографии позволяют быстро получать полную количественную информацию практически обо всех низкомолекулярных соединениях как среды обитания, так и внутренней среды организмов. Однако из-за сложности системной интерпретации получаемых результатов эти возможности в должной мере не используются. Построенные на новых принципах метаболические схемы существенно облегчают задачу системной интерпретации большого объема фактического материала, получаемого в результате хроматографического анализа сложных смесей природных веществ. В частности, на основании данных о концентрации метаболитов в тканях и жидкостях организма и их изменениях во времени могут быть построены варианты карт, комплексно описывающие динамические состояния метаболизма.

Биохимические реакции отдельных организмов биосферы объединены в единую сеть через пищевые цепи. Поэтому карты в сущности описывают обмен веществ в рамках всей биосферы. Систематическая информация о концентрациях метаболитов в водной среде, в почве и атмосфере, представленная в структуре карт, могла бы выполнять функцию комплексной характеристики состояний среды с целью установления границ естественных колебаний и выявления причин выхода за эти границы. Такая организация тестирования внешней среды была бы более прямой и более полной характеристикой ее экологического состояния, чем применяемое в настоящее время тестирование на соответствие уровней загрязнения нормам ПДК.

В экспериментальной работе карты могут быть использованы при планировании искус-

ственных перестроек метаболизма организмов при помощи методов генной инженерии. В этой связи было бы интересно попытаться обнаружить элементы связи между симметрией структуры сети реакций метаболизма и функциональной организацией геномов организмов.

Поскольку всякая симметрия требует завершенности, то встречающиеся в структуре сети реакций метаболизма нарушения симметрии нуждаются в специальном объяснении. Причины этих нарушений могут быть двух родов.

Причины первого рода обусловлены недостаточной изученностью некоторых участков метаболической сети. В этом случае обнаруживаемые в структуре метаболической сети пропуски могут быть использованы для целенаправленного поиска в живых организмах тех реакций и метаболитов, отсутствие которых нарушает регулярность структуры карт. Аналогичным образом карты могут быть использованы и для прогнозирования любой другой системно связанной с метаболизмом информации. В частности, в фармакологии прогностические свойства карт можно использовать для поиска новых естественных и искусственных регуляторов метаболизма, примером предполагаемых регуляторов метаболизма могут служить приводимые выше фторпроизводные аналогов лимонной кислоты.

Причины нарушений второго рода могут состоять в наличии более сложных закономерностей, налагающих принципиальные ограничения на проявление очевидной симметрии. В частности, такие нарушения могут быть вызваны несовместимостью ряда признаков в структуре одного соединения. Этот вариант условно демонстрируется на принципиальной схеме (рис. 1) как закономерная несовместимость исчисляемых признаков: $X1$ и $Y2$, $X1$ и $Y3$, $X2$ и $Y3$, приводящая к выпадению соответствующих блоков, а также качественных признаков: $2b$ и $1a$, $2b$ и $2a$, $3c$ и $1a$, $3c$ и $2a$, $3c$ и $3a$, приводящая к выпадению соответствующих соединений в каждом блоке.

В конкретном случае в структуре карты метаболизма карбоновых кислот (рис. 2) закономерно выпадают блоки 1-Д, 1-Т, 2-Т, 3-Т из-за того, что количество карбоксильных групп не может превышать число атомов углерода в углеродном скелете. Блоки 4-Т и 5-Т на карте оказываются пустыми в результате того, что соединения, сочетающие три карбоксильные группы в четырех- и пятиуглеродных скелетах, в природе не обнаруживаются ввиду своей неустойчивости. Другим наглядным примером структурных ограничений служит ограничение числа изомеров углеродного скелета количеством атомов углерода в соединениях. Этим объясняется то, что

вертикальные области карты, включающие соединения с одним, двумя и тремя атомами углерода в скелете, состоят только из одной колонки, а количество изомеров и, следовательно, число колонок возрастают в числе, только начиная с четвертой области. К закономерным нарушениям структурной симметрии в сети реакций метаболизма, причину которых еще предстоит раскрыть, могут быть отнесены изначальная асимметрия встречаемости в живой природе оптически активных изомеров и ограничение представленных в белках аминокислот только двадцатью вариантами структур.

Ввиду того, что информация по метаболизму занимает большой объем, исключительно важно для ее обобщения и систематизации использовать современную вычислительную технику. Однако вопрос ее эффективного использования для этих целей нуждается в глубокой концептуальной проработке. Для того чтобы разрешить этот вопрос, необходимо ясно представить себе возможности и принципиальные границы применимости компьютеризации, а также четко определить реальные задачи, которые могут быть разрешены с ее помощью. В связи с этим сформулирована концепция использования вычислительной техники в биохимии, которая предусматривает выполнение компьютерными системами следующих трех функций:

1) обеспечение эффективности справочно-поисковой работы, которая позволяла бы по отрывочной информации быстро конструировать полное информационное поле изучаемой проблемы;

2) естественная организация метаболической информации, предполагающая удобство ее обозрения и экстраполяции на основе структурной симметрии сети реакций метаболизма;

3) сравнительный анализ и обобщение получаемого современными аналитическими методами непрерывного потока экспериментальной количественной информации по метаболизму.

Эти системы должны служить в качестве инструментов диагностики и комплексного изучения метаболизма организмов. Периодическая структура метаболических карт могла бы стать удобным ключом для компьютеризированных баз данных о биохимических состояниях внутренней среды организма в условиях нормы и патологии. Такие базы данных были бы весьма полезны в медицине для многопараметрической диагностики отклонений от нормы и для контроля изменений внутренней среды организма в процессе лечения. На основе использования симметрии структуры сети реакций метаболизма, возможностей современной хроматографической техники и результатов анализа белкового состава живых объектов методом двумерного электрофореза в полиакриламидном геле не трудно разработать конкретные программы реализации второй и третьей функций компьютерного моделирования метаболизма.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 04-04-48178А).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Malygin, A.G. (2000) *J.Mol.Med.*, 78, 66–73.
2. Малыгин А.Г. (1999) *Метаболизм карбоновых кислот (периодическая схема)*, Международная программа образования, Москва.
3. Малыгин А.Г. (1992) *Обмен веществ (Метаболизм)*. *Химическая энциклопедия*, т. 3, Советская энциклопедия, Москва, с. 610–628.
4. Малыгин А.Г. (2002) В сб. *Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии. II Международный симпозиум и II Сисакяновские чтения*, т. 2 (29 мая – июня 2001 г., Москва, Дубна), Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, с. 105–110.

**STRUCTURE-CHEMICAL APPROACH TO ORGANIZATION
OF INFORMATION ON METABOLIC CHARTS****A. G. Malygin***A. N. Bach Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky pr. 33,
Moscow 119071, Russia; fax: (095)954-2732, E-mail: agmalygin@mail.ru*

Received July 7, 2004

A non-traditional approach to construction of metabolic charts is proposed. It is based on the discovery of symmetry in structure of metabolic reaction networks. So, if the compounds and the reactions are located on the metabolic chart according to their chemical features, the chart structure will acquire a periodic pattern. The charts thus created have a natural two-dimensional coordinate system of metabolic networks. The points on the X-axis correspond to number of carbon atoms in the carbon skeleton of compounds in columns and the points on the Y-axis correspond to number of -COOH groups in compounds filing in series of rows on the charts. As a result this coordinate system sections the field of the charts into rectangular blocks each of which contains compounds with the same numbers of carbon atoms and the same numbers of -COOH groups. The latter substantially improves the charts and makes them a more valid source of metabolic data processing heuristic properties. The periodicity of metabolic network structure enables to us easily remember information about biochemical reactions and their products. The charts can also be used as a universal key for any biological database information, which is systematically connected with the metabolic information. The charts may be of value in medicine and pharmacology because they can help to understand the metabolic processes involved in breakdown of a particular drug or to find the chain of reactions blocked or initiated by the introduction of this drug into an organism.

Key words: metabolism, metabolic chart, system, structure, symmetry, biochemical reaction, network, information