

A MITOKONDRIÁLIS ANYAGCSEREHÁLÓZAT MODELLJE

Sváb Gergely^{1,2}, Szederkényi Gábor², Horváth Gergő¹, Tretter László¹¹ Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet, MTA-SE Neurobiokémiai Kutatócsoport² Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai és Bionikai Kar

A mitokondriumok fontos szerepet töltenek be a szervezet sejtjeinek anyagcseréjében. A mitokondriális citrát-kör által katalizált reakciók közismertek, viszont a mitokondrium aktuális metabolitszintjeiről kevés információval rendelkezünk. Joggal vetődik fel az igény a mitokondrium intermediereinek időbeli koncentráció-változásának leírására, mivel ezek számos kórállapotban megváltoznak. Az irodalomban megtalálható modellek széles tartományban mozgó paraméter-értékeket adnak meg, ezért a validációjuk során jelentős ponttalanságok figyelhetők meg.

A munkánk során egy pontosabb kvantitatív modellt szeretnénk fölláttani a mitokondriális anyagcsere folyamatok analízise érdekében, melynek célja a reakciókat katalizáló enzimek megváltozott működése során kialakult anyagcsere állapotok leírása. Emellett a mitokondrium új körülményekhez való metabolikus adaptációját vizsgáljuk.

A modellezés során a citrát-kör, az elektron transzportlánc, a malát-aszpartát és a citrát-piruvát inga működését külön-külön szimuláltuk, majd később összekapcsoltuk. A reakciósebességek meghatározásához a Michaelis-Menten enzimkinetikát használtuk. A transzportok sebességét a koncentráció gradiensek alapján határoztuk meg. A modellben szereplő enzimek és transzporterek paramétereit enzimkinetikai méréseink és irodalmi adatok alapján, illetve paraméterbecslési eljárásokkal határoztuk meg. A reakciók során lezajló koncentráció-változásokat differenciál-egyenletekkel írtuk föl. A modell 45 differenciális változót tartalmaz a különböző anyagok koncentrációinak megfelelően. A modellt MATLAB környezetben implementáltuk, a differenciál-egyenletek megoldásához ode23s solvert használtunk.

Az eredményeink azt mutatják, hogy az önálló folyamatok ugyan külön könnyen szabályozhatóak, azonban működésük jelentősen eltér a fiziológiástól. Ezzel szemben a modulok összekapcsolásával egy komplex rendszer jön létre, amiben az egyes modulok egymást képesek szabályozni a kimeneteik által, így a fiziológiához közeli eredményeket kaphatunk.

Ez eredmények azt mutatják, hogy a modell bővítésével és paramétereinek pontosításával egyre jobban tudjuk közelíteni a fiziológiás folyamatokat, ezért későbbi terveink között szerepel további anyagcsere folyamatok beépítése, és a hiányzó illetve pontatlan paraméter értékek mérése. Modellünket a későbbiekben szeretnénk felhasználni különböző kórállapotok modellezésére azáltal, hogy az egyes enzimek defektusainak következtében megváltozott paramétereinek metabolizmusra gyakorolt hatását szeretnénk kvantitatívan megbecsülni. Ezáltal szeretnénk komplex képet kapni a mitokondrium metabolizmusáról és metabolomikájáról, és megjósolni az egyes enzimdefektusok súlyosságát.

Támogatók: EFOP-3.6.2-16-2017-00013, EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009