



A MITOKONDRIÁLIS ANYAGCSERE MODELLEZÉSE

Sváb Gergely^{1,2}, Szederkényi Gábor², Horváth Gergő¹, Tretter László¹

¹ Semmelweis Egyetem Orvosi Biokémiai Intézet, MTA-SE Neurobiokémiai Kutatócsoport

² Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai és Bionikai Kar



Bevezetés

A mitokondriumok fontos szerepet töltenek be a szervezet sejtjeinek anyagcseréjében. A mitokondriális citrát-kör által katalizált reakciók közismertek, viszont a mitokondrium aktuális metabolizmusáról kevés információval rendelkezünk. Joggal vetődik fel az igény a ciklusban résztvevő intermedierek időbeli koncentráció-változásának leírására, mivel ezek számos kórállapotban megváltoznak. Az irodalomban megtalálható modellek elsősorban az egyensúlyi állapotok leírásával foglalkoznak, melyeket a kinetikai és termodinamikai paraméterekből határoznak meg. Ezek a modellek széles tartományban mozgó paramétereket igényelnek, ezért a validációjuk során jelentős ponttalanságok figyelhetők meg.

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

A modellezés során a Michaelis-Menten enzimkinetikát használtuk a reakciósebességek és a transzportok sebességeinek meghatározáshoz. Az enzimek és transzporterek paramétereit enzimkinetikai méréseink és irodalmi adatok alapján határoztuk meg. A reakciók során lezajló koncentráció-változásokat differenciálegyenletekkel írtuk föl, és MATLAB környezetben implementáltuk.

A modellezés során először 4 különálló rendszert (citrát-kör, elektron transzportlánc, malát-aszpartát és citrát-piruvát inga) modelleztünk, majd később ezeket összekapcsoltuk egy integrált modellé. Egyes enzimek és szubsztrátok több modulban is részt tudnak venni, ezáltal összekapcsolva a különálló rendszereket, továbbá ennek következtében tudjuk vizsgálni a rendszeren belüli szabályozási mechanizmusokat.

A modellt a későbbiekben különböző kórállapotokban kívánjuk felhasználni. Az enzimek defektusainak következtében kialakult megváltozott paraméterek metabolizmusra gyakorolt hatását szeretnénk kvantitatívan leírni. Ezáltal szeretnénk komplex képet kapni a mitokondrium komplex metabolizmusáról és metabolomikájáról.

Következtetés és további tervek

A modell jelenlegi állapotában képes kvalitatívan szimulálni a mitokondrium anyagcseréjének központi részét. A kvantitatív működés leírásához a paraméterek pontosítása szükséges, melyeket további mérésekkel és paraméterbecslési eljárásokkal kívánunk meghatározni. Emellett további részrendszerek elkészítésével, illetve transzporterek és enzim-szubsztrát interakciók hozzáadásával szeretnénk pontosítani a modellt.

Modell felépítése és implementálása

• **Szubsztrátok változásának meghatározása:** differenciálegyenletek alkalmazásával, a Michaelis-Menten enzimkinetikai modell felhasználásával.

• **Paraméterek meghatározása:** saját mérési eredmények és irodalomból származó értékek felhasználásával.

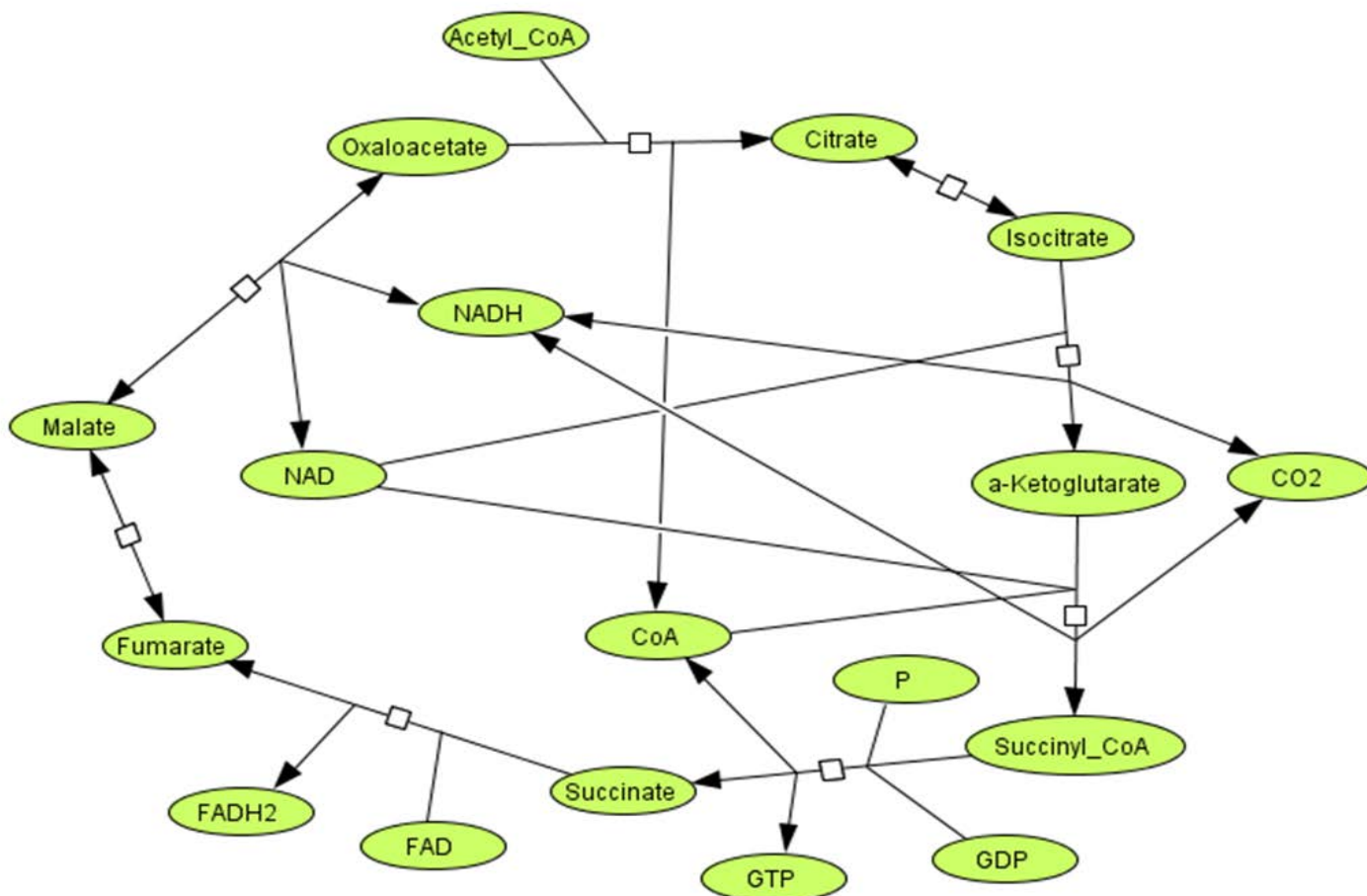
• **Reakciók modelljének elkészítése:** reakciók modellezése a reverzibilitás és a rendűség függvényében.

• **MATLAB környezetben történő megvalósítás:** ode23s differenciál egyenlet megoldó segítségével, sztöchiometriai mátrix és reakciósebesség vektor használatával.

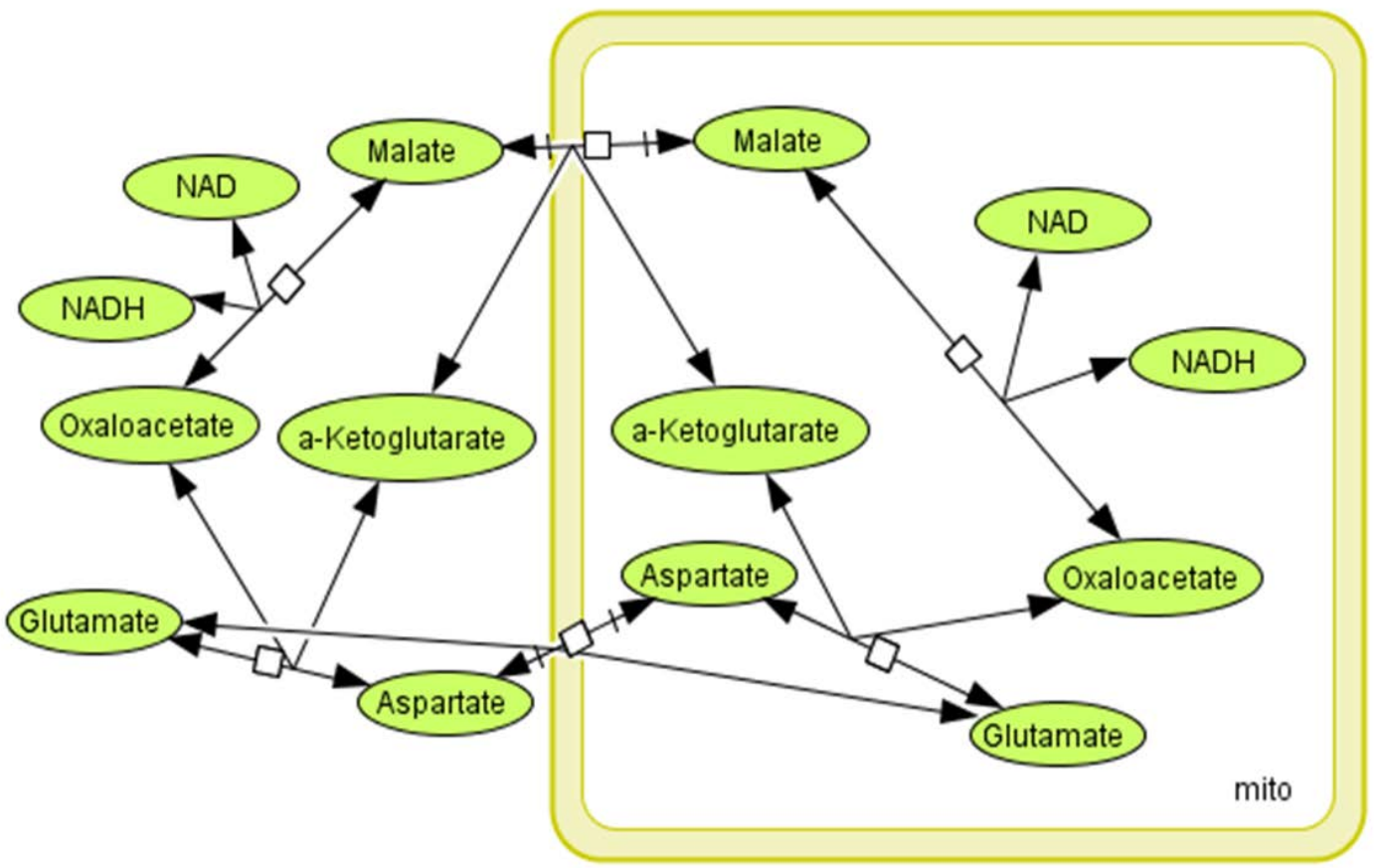
Köszönetnyilvánítás:

OTKA (NK 81983), TÁMOP (4.2.2./B-09/1), MTA (MTA TKI 2013), Nemzeti Agykutatási Program (KTIA_13_NAP-A-III/6), European Social Fund (EFOP-3.6.2-16-2017-00013 and EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009)

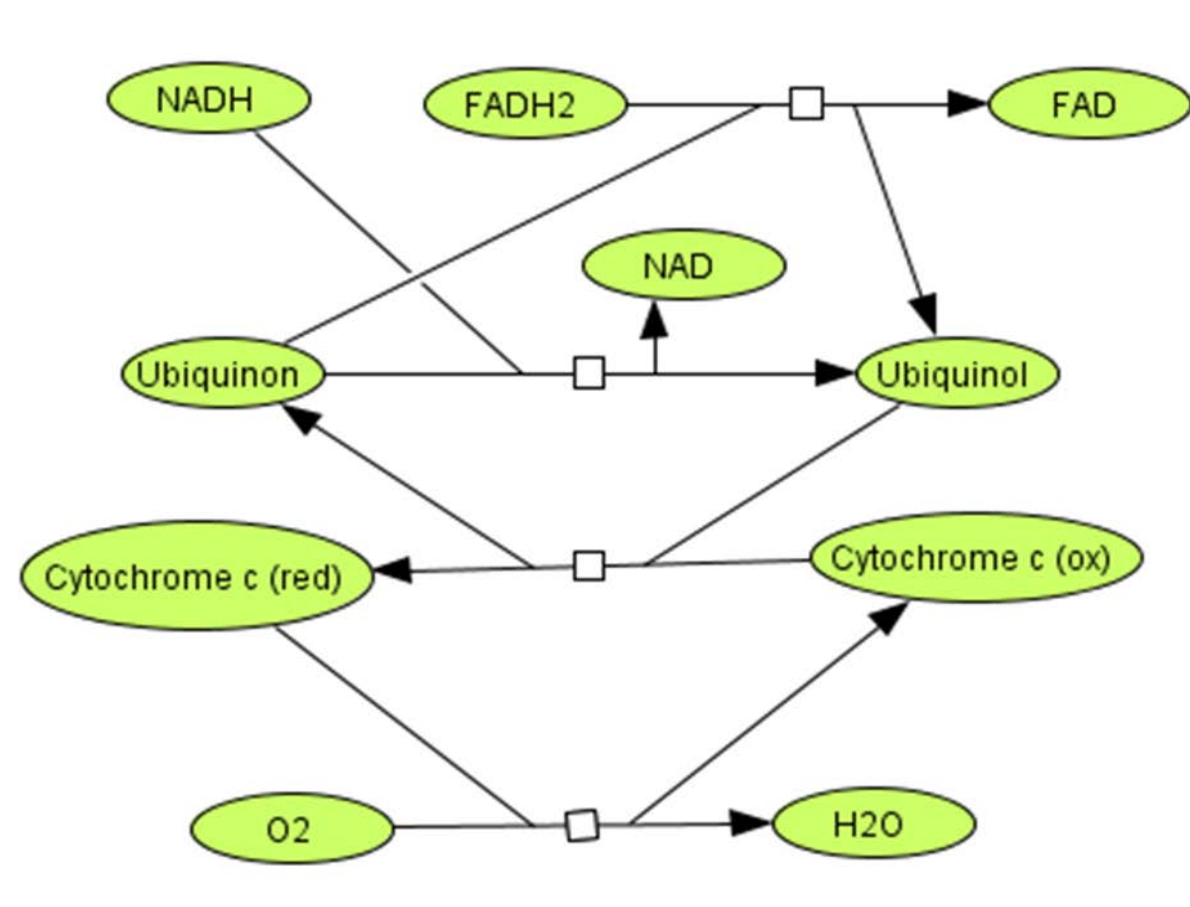
A modellben használt reakcióhálózatok



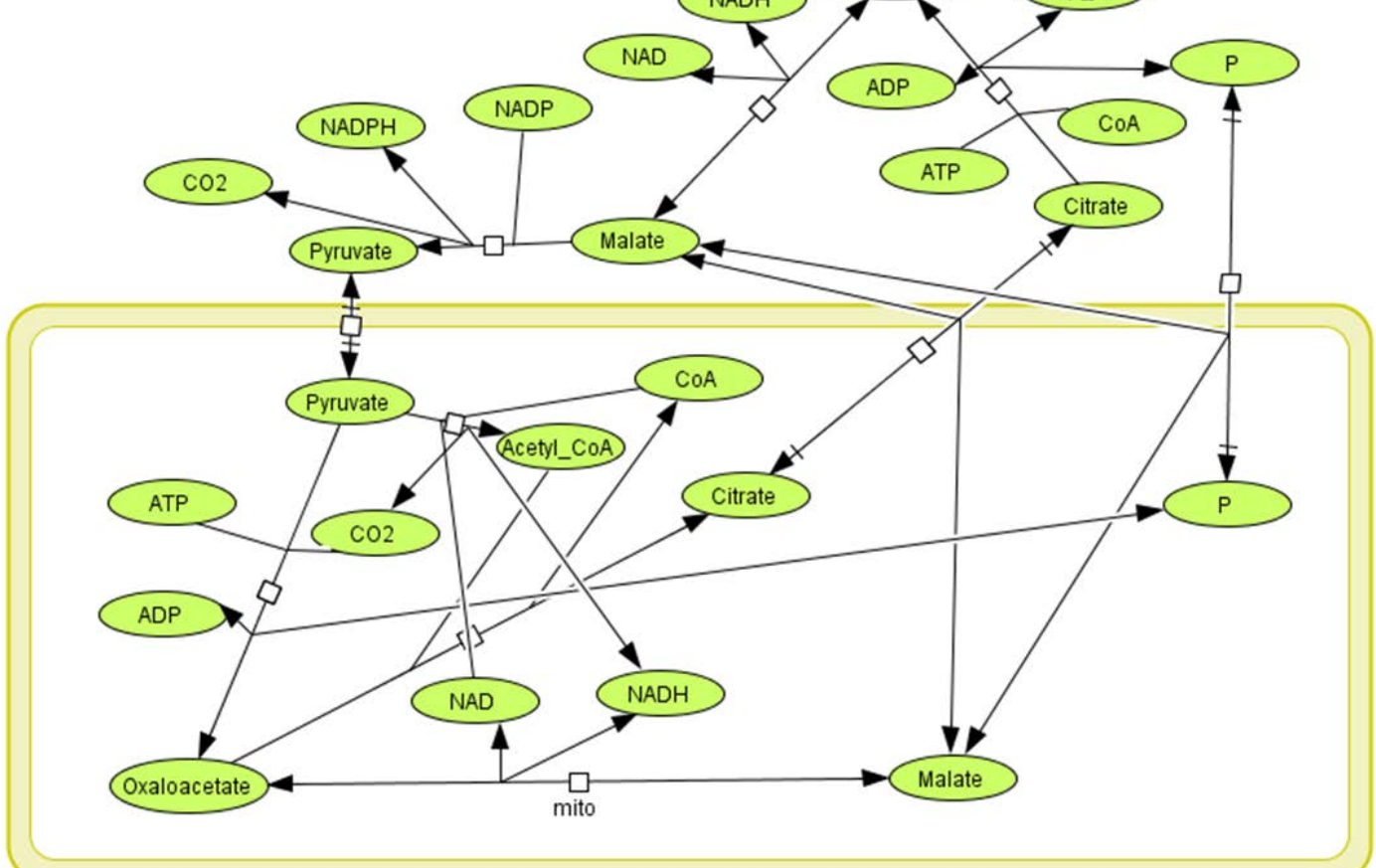
A citrát-kör reakciógráfja



A malát-aszpartát inga reakciógráfja

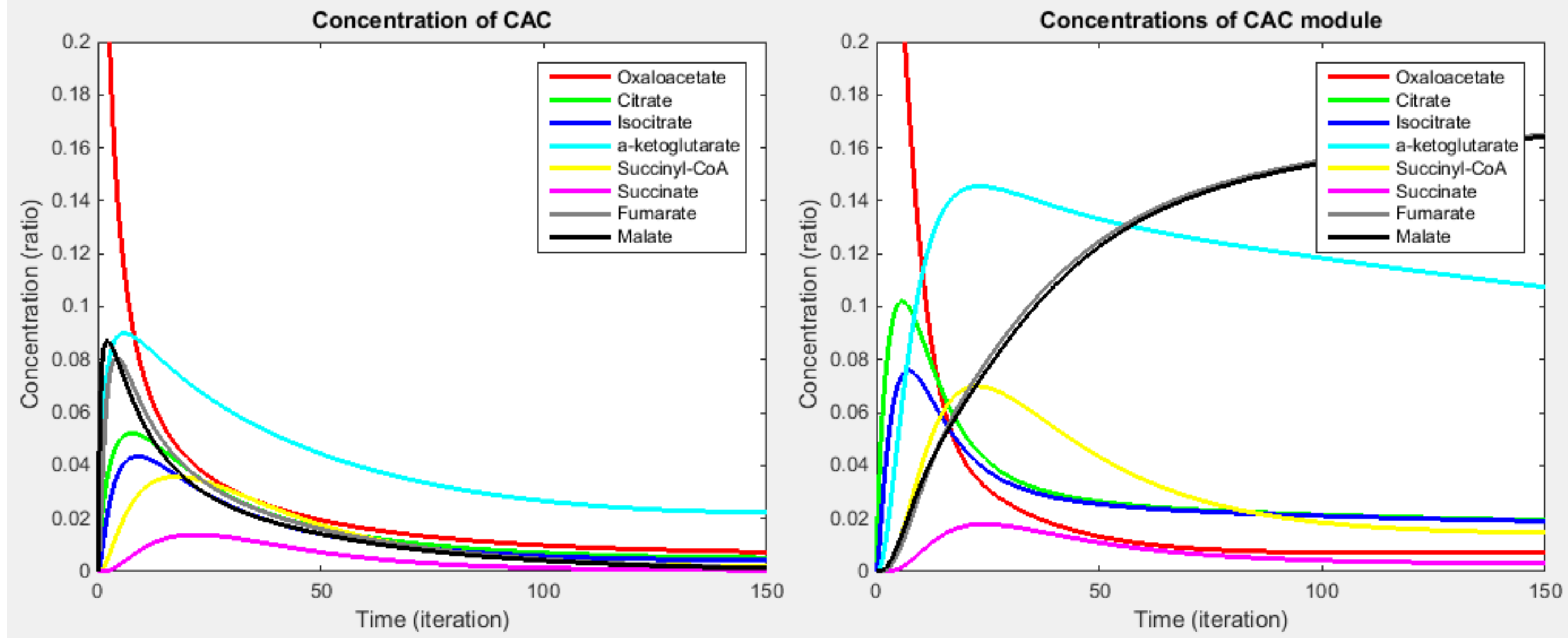


Az elektron transzportlánc reakciógráfja

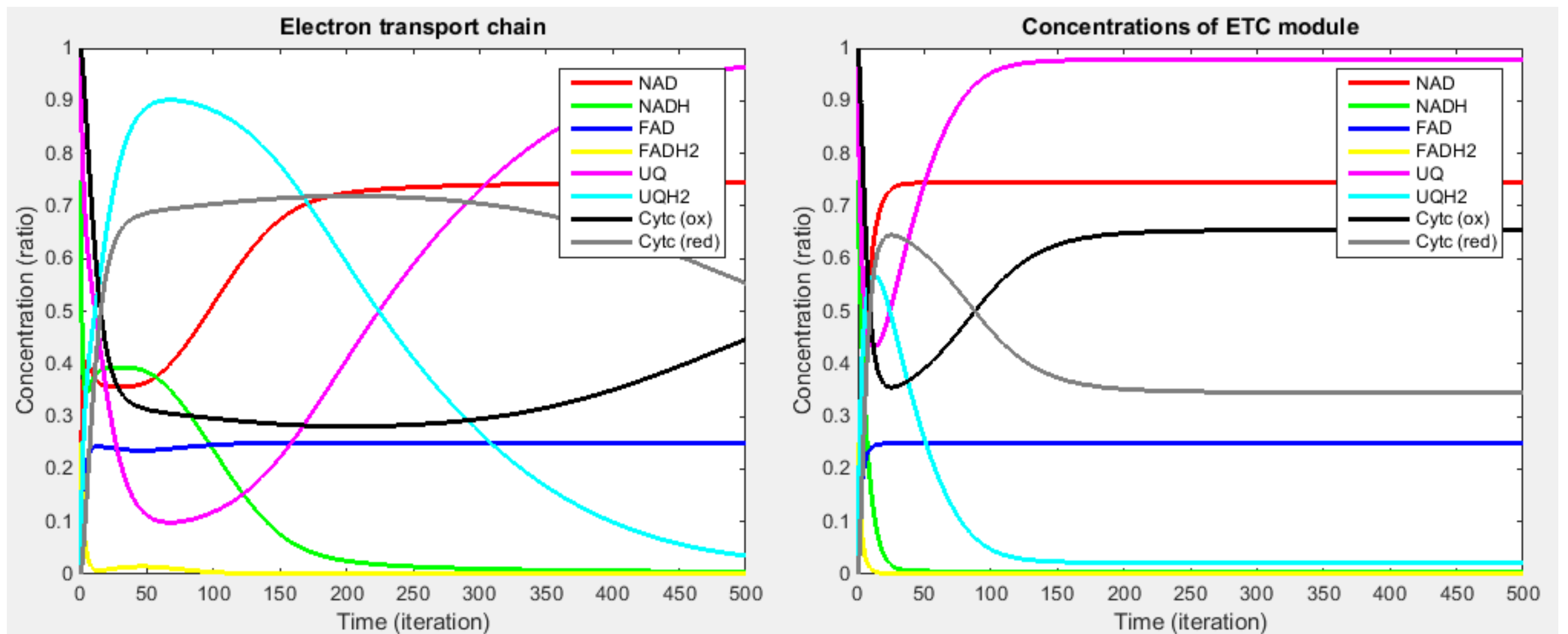


A citrát-piruvát inga reakciógráfja

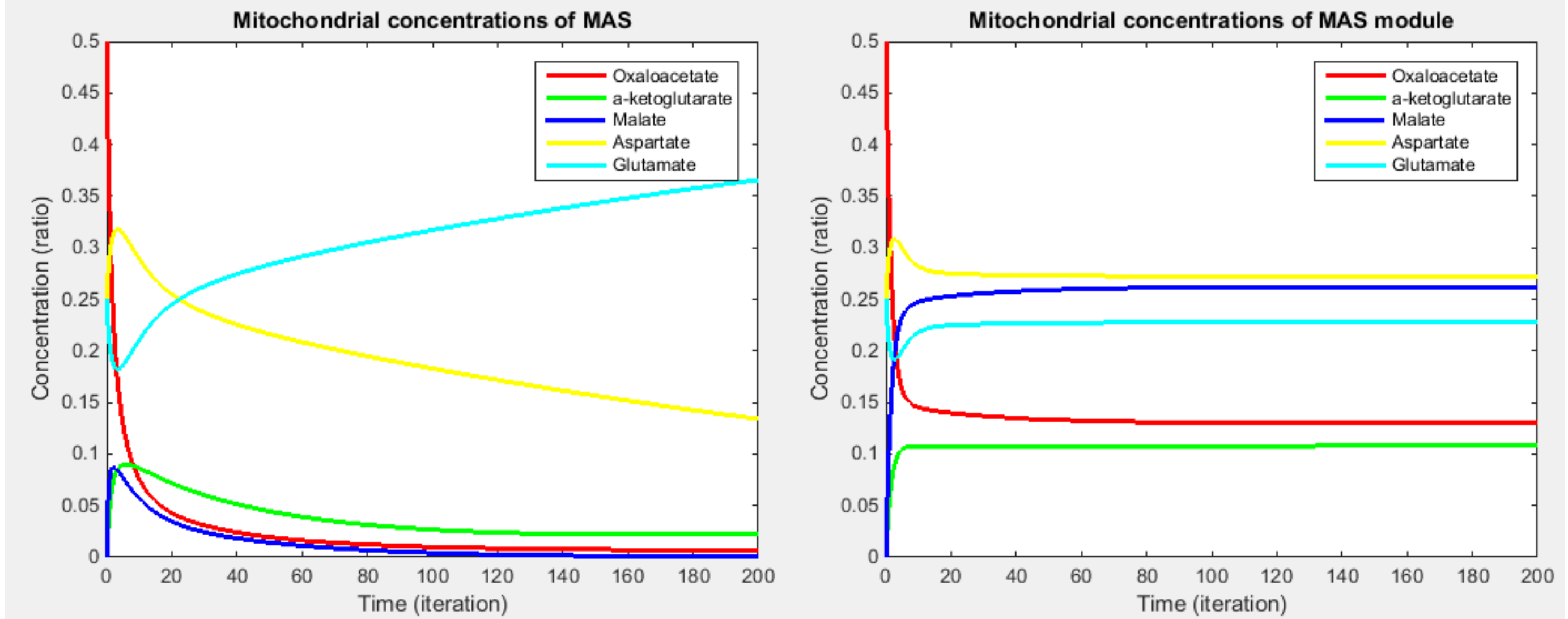
Különálló modulok és integrált modell eredményeinek összehasonlítása



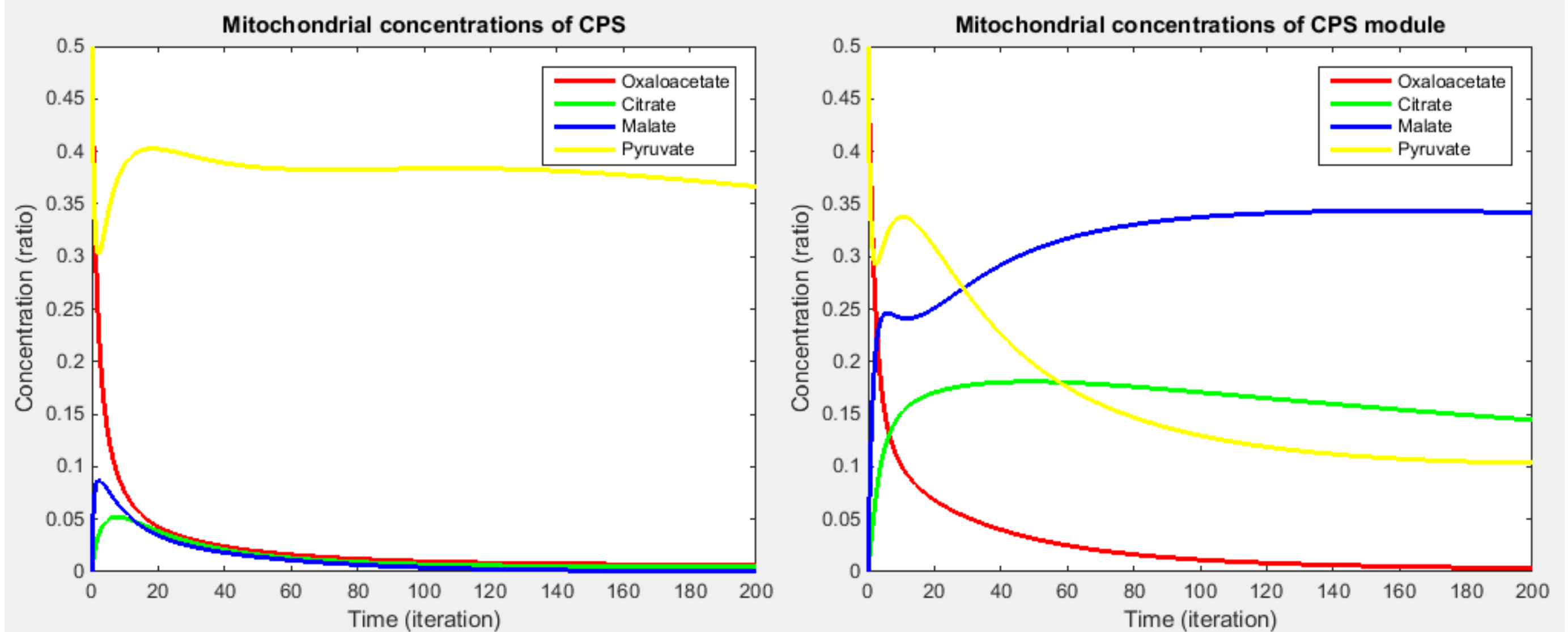
Citrát-kör szimulációinak összehasonlítása



Elektron transzportlánc szimulációinak összehasonlítása



Malát-aszpartát inga szimulációinak összehasonlítása

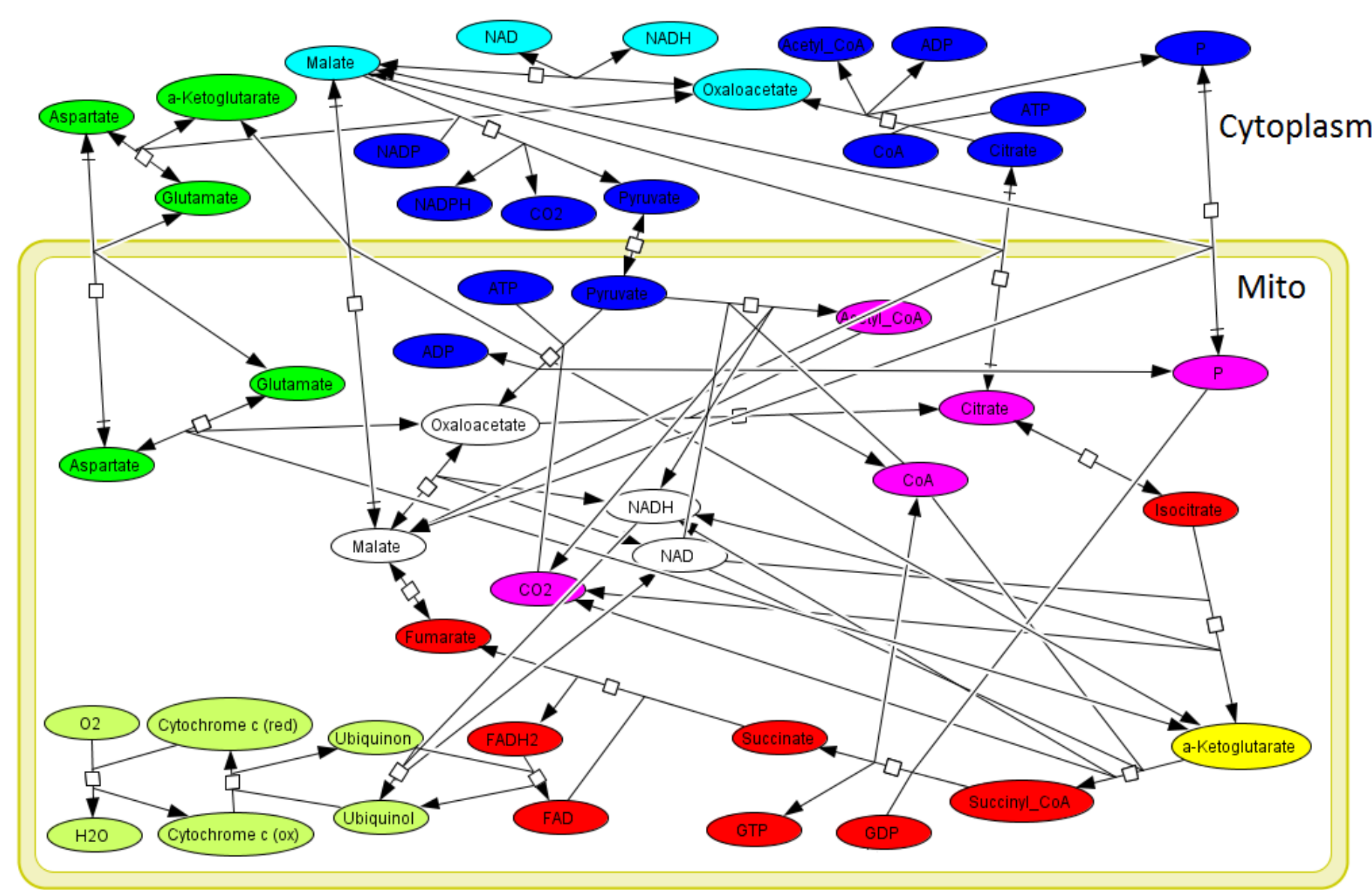


Citrát-piruvát inga szimulációinak összehasonlítása

Eredmény

- A modell képes numerikusan kiszámítani a 45 szubsztrát koncentrációinak változását az idő függvényében.
- A különálló modulok a bemenetek segítségével könnyen tesztelhetők, és vizsgálható a szabályozásuk.
- Az integrált modellben az önálló modulok kimenetei más modul bemeneteit képezi, így a modulok egymást szabályozzák, ezzel vizsgálható a részfolyamatok egymásra hatása, illetve a komplex rendszer dinamikája.
- A modell bővítésével egyre dominánsabbá válik a folyamatok közötti belső szabályozás, ami az enzimek és transzporterek megfelelő paraméterezése mellett képes lehet kvantitatívan is visszaadni a szubsztrátok időbeli változását.
- A fiziológiai értékek és a modell eredményei közti dinamika kvalitatívan elfogadható korrelációt képes adni.

Az integrált modell reakciógráfja



A reakciósebességek meghatározása

$$V_{S_1 \rightarrow S_2} = \frac{V_{max}(E)[S_1]}{[S_1] + K_M(S_1, E)} \quad V_{S_2 \rightarrow S_1} = \frac{V_{max}(E)[S_2]}{[S_2] + K_M(S_2, E)}$$

$$V_{S_1 \rightleftharpoons S_2} = \frac{V_{max}(E)[S_1]}{[S_1] + K_M(S_1, E)} - \frac{V_{max}(E)[S_2]}{[S_2] + K_M(S_2, E)} = \\ = V_{max}(E) \cdot \left(\frac{[S_1]}{[S_1] + K_M(S_1, E)} - \frac{[S_2]}{[S_2] + K_M(S_2, E)} \right)$$

Reakciósebesség elsőrendű reakciók esetén

$$S_1 + S_2 + \dots + S_n \rightleftharpoons P_1 + P_2 + \dots + P_n$$

$$V_{S_1, S_2, \dots, S_n} = V_{max}(E) \cdot \left(\frac{[S_1]}{[S_1] + K_M(S_1, E)} \right) \cdot \left(\frac{[S_2]}{[S_2] + K_M(S_2, E)} \right) \cdot \dots \cdot \left(\frac{[S_n]}{[S_n] + K_M(S_n, E)} \right)$$

$$V_{P_1, P_2, \dots, P_n} = V_{max}(E) \cdot \left(\frac{[P_1]}{[P_1] + K_M(P_1, E)} \right) \cdot \left(\frac{[P_2]}{[P_2] + K_M(P_2, E)} \right) \cdot \dots \cdot \left(\frac{[P_n]}{[P_n] + K_M(P_n, E)} \right)$$

$$V_{S \rightleftharpoons P} = V_{S_1, S_2, \dots, S_n} - V_{P_1, P_2, \dots, P_n} = \\ = V_{max}(E) \cdot \left(\left(\frac{[S_1]}{[S_1] + K_M(S_1, E)} \right) \cdot \left(\frac{[S_2]}{[S_2] + K_M(S_2, E)} \right) \cdot \dots \cdot \left(\frac{[S_n]}{[S_n] + K_M(S_n, E)} \right) - \right. \\ \left. - \left(\frac{[P_1]}{[P_1] + K_M(P_1, E)} \right) \cdot \left(\frac{[P_2]}{[P_2] + K_M(P_2, E)} \right) \cdot \dots \cdot \left(\frac{[P_n]}{[P_n] + K_M(P_n, E)} \right) \right)$$

Reakciósebesség magasabb rendű reakciók esetén

