

A kompartmentalizáció hatása az epiteliális-mezenchimális tranzíció egy Boole modelljére

A daganatsejtek epiteliális-mezenchimális tranzíciója (EMT) fokozza a gyógyszer-rezisztenciájukat és az egyik első lépése a metasztázisok képződésének. Ez egy visszafordítható folyamat: inverze a mezenchimális-epiteliális tranzíció (MET). Mind az EMT gátlása, mind a MET kiváltása potenciális terápiás célpont, élénk kutatás tárgya. Boole-modellezéssel, egy hálózatbiológiai módszerrel, lehetséges rendszerszinten vizsgálni az EMT komplex jelátvitelét. Jelátviteli adatbázisok alapján ezek a modellek kompartmentalizálhatóak: szétválaszthatóak a nódusok közti interakciók szubcelluláris kompartmentumok (pl. sejtmag, citoplazma) között. Korábbi munkánkban kompartmentalizáltunk egy kiindulási EMT Boole-modellt.

Célunk volt a kompartmentalizált EMT modellünk validációja. Modellünk elemzése során az epiteliális állapot stabilitását, az EMT gátlását és a MET kiváltását terveztük megvizsgálni. Törekedtünk eredményeinket összehasonlítani a kiindulási modell kimenetével.

Dinamikus szimulációkat hajtottunk végre a BooleanNet szoftverrel, melyek során különböző nódusokat perturbáltunk. A szimulációk után attraktor stabilitási és stabil motívum analízist alkalmaztunk. A modell validálásához a szakirodalomban fellelhető kísérletek eredményeivel hasonlítottuk össze modellünk kimenetét.

A kiindulási modell validálásához felhasznált kísérletek mindegyikének megfelelt a modellünk kimenete. Kompartmentalizációval az epiteliális állapot stabilitása a 4-szeresére nőtt, miközben a mezenchimális állapot stabilitása mindkét modellben jelentősen meghaladta az epiteliálisét. A kompartmentalizált modellben, a kiindulási modellben meglévőkön felül, 3 további perturbáció (AKT inaktiváció, sejtmagi és citoplazmai GSK3B aktiváció) gátló szerepét mutattuk ki a TGFB mediálta EMT-ben. Előre jeleztük, hogy a sejtmagi GSK3B aktiválása erősebb gátlást fejez ki. Ezt a szakirodalomban később megjelent kísérletek eredményei igazolták. Mindkét modell KLF4 nódussal történő kiegészítése után csak a kompartmentalizált modellben tudtunk elérni részleges MET-et.

Egy TGFB mediálta EMT Boole-modell kompartmentalizációjával megmutattuk, hogy szubcelluláris szinten lehetséges az EMT jelátvitelét – *in silico* – idő- és költséghatékonyan modellezni. A kompartmentalizált modellünk, a kiinduláshoz képest, jobban leképezte az EMT jelátviteli szabályozását.