

## A sirtuinok szerepe a neuronok öregedésében és kapcsolatuk a neurodegeneratív betegségekkel

Füzesi Dóra, Moussong Éva, Pintér Bertalan

Munkánk a sirtuinok neurális öregedésben betöltött szerepének vizsgálatát célozza molekuláris szintű hálózatos modellezéssel. A megvalósítás első lépésében átfogó irodalom- és adatbáziskutatást kezdtünk el, amelynek keretein belül a STRING, a UniProt és a KEGG adatbázisokat használtuk fel a vizsgált sirtuinok molekuláris kapcsolatainak kigyűjtéséhez. Míg az UniProt-ból a kölcsönható partnerek részletes listáját kaptuk meg, addig a STRING-ből közvetlenül kinyerhettük a kölcsönhatás típusára (aktivitás, gátlás, komplexképzés, poszttranszlációs módosítás) vonatkozó információkat is. Elkezdtek az adatbázisokból szerzett adatokat rendszerezni aszerint, hogy mi a vizsgált fehérje szerepe, mik a közvetlen partnerei, hogyan történik a szabályozása, milyen egyéb tényezők befolyásolhatják a működését. A teljes adathalmaz elkészítése a rendelkezésre állónál jóval több időt venne igénybe, de a hiánytalansága nem feltétele a jól működő modellnek – ám szükséges a megbízhatóság alátámasztásához és a hivatkozhatóságához.

A modellalkotáshoz a COPASI (complex pathway simulator) szoftvert használjuk, amely biokémiai és jelátviteli hálózatok modellezésére és analízisére alkalmas. Azért választottuk ezt a szoftvert, mert könnyen kezelhető, rugalmas, számos elem és reakciótípus kezelésére képes felhasználóbarát módon. SBML nyelvet (Systems Biology Markup Language) használ, amely lehetővé teszi, hogy az itt elkészített modelltervünket átvihessük más bioinformatikai szoftverekbe és grafikus programokba is. A kivitelezés első lépéseiben a SIRT1 közvetlen partnereit vittük be a rendszerbe és állítottuk be az interakcióikat. A tervezett modellhez a hálózat kialakításában részt vevő molekulák listája, a köztük fennálló kölcsönhatások és a molekulákhoz rendelhető koncentrációértékek képeznek bemenetet. A koncentrációkra vonatkozó adatok, amelyek a modell kvantifikálásához és a hálózat dinamikájának vizsgálatához szükségesek, egyelőre nem állnak rendelkezésünkre, mert kevés az erre vonatkozó irodalmi adat. A COPASI-ban azonban elég néhány koncentrációs értéket nagyságrendileg ismerünk, illetve hasznos, ha tudjuk, mely alkotók vannak a többihez képest nagy koncentrációban, mert ezeket rögzíthetjük. Ha ez megtörtént, már tudunk beépített algoritmusokkal egyensúlyi koncentrációkat és paramétereket becsülni. A modellbe eddig bevitt reakciókat le is futtattuk, a paraméterbecsléseket elvégeztük.

A továbbiakban folytatjuk az adatbázis és a modell bővítését, futtatva és ellenőrizve az egyes reakciók működését, részfolyamatonként és utanként felépítve a rendszert. Később az anyagcsere útvonalait és betegségekben érintett molekulák kapcsolatait tartalmazó adatbázisok (pl. KEGG) alapján szerezhethetünk releváns információt azokról a folyamatokról, amelyekben a sirtuin1 és sirtuin2 fehérjék részt vehetnek. A neurális öregedést és egyes betegségeket leíró reakcióhálózatokat a magunk által felállított hálózattal összevetve képet kaphatunk arról, hogy mennyire fed át a sirtuinokkal kapcsolatban lévő molekulák halmaza és az öregedésben vagy betegségekben részt vevő molekulák halmaza. Ha lehetőség nyílik a modell dinamikájának figyelembe vételére, el kell végezni a modell validálását. Ezután szimulációk alapján tehetünk predikciókat arra vonatkozóan, hogy mely molekulákat érdemes célozni, ha az öregedés vagy egyes betegségek kialakulása ellen kívánunk beavatkozni.