

Sfingolipidy (m.in. ceramidy) to cząsteczki, których właściwości zmuszają naukowców do zrewidowania poglądów na temat metabolicznych funkcji lipidów. Stosownie do swojej nazwy (przedrostek „sfingo” pochodzi od legendarnego sfinksa) są źródłem wielu zagadek. Odkrycia dokonane w ciągu ostatnich trzech dekad dowiodły ich kluczowej roli w sygnalizacji komórkowej oraz kontroli losów komórki. Zaburzenia metabolizmu sfingolipidów leżą u podłoża wielu stanów patologicznych, w tym chorób neurodegeneracyjnych. Należy podkreślić, że postęp w badaniach podstawowych nad zrozumieniem skomplikowanych mechanizmów molekularnych rządzących sfingolipidomiką jest uzależniony od istnienia adekwatnych i wyczerpujących modeli metabolicznych.

Proponowane przez nas badania mają stanowić odpowiedź na potrzebę zarówno stworzenia formalnych matematycznych modeli obliczeniowych opisujących molekularne procesy, jak i narzędzi pozwalających na efektywne zagłębianie się w naturę tych procesów przy użyciu danych eksperymentalnych. Konkretnie, w kwestii modelowania, interesuje nas złożoność metabolizmu sfingolipidów w ludzkich komórkach nerwowych oraz globalny metabolizm komórek nerwowych podlegających apoptozie (neurodegeneracja).

Wobec powyższego, jako główny cel niniejszego projektu określamy opracowanie wieloskalowego modelu ścieżek metabolicznych i sygnałowych modulowanych przez sfingolipidy.

Chcielibyśmy zastosować podejście integracyjne, które daje duże nadzieje na uzyskanie istotnych biologicznie wniosków. Integracja dotyczy wykorzystania różnorodnych danych z biotechnologii o dużej przepustowości, (danych transkryptomicznych, proteomicznych i lipidomicznych). Przez wieloskalowość rozumiemy natomiast syntezę kilku modeli formalnych obejmujących zjawiska biologiczne zachodzące w skali pojedynczej ścieżki sygnałowej lub szlaku metabolicznego, szerszej skali komórkowej, a następnie na poziomie całego organizmu.

Najbardziej szczegółowy model będzie bazował na opracowanym przez nas w ostatnim czasie kinetycznym modelu metabolizmu sfingolipidów (matematycznie reprezentowanym przez układ równań różniczkowych zwyczajnych). Model ten zostanie zintegrowany z globalną rekonstrukcją komórkowego metabolizmu Recon2, która z kolei pozwoli na predykcję poziomu poszczególnych metabolitów. Kolejny model, farmakokinetyczny typu PK-PD, oparty o równania różniczkowe pozwoli na opisanie sekrecji poszczególnych związków do płynów ustrojowych oraz ich dystrybucję do poszczególnych organów.

Kolejnym zadaniem badawczym jest dopasowanie opracowanej sieci metabolicznej do danych opisujących ekspresję poszczególnych enzymów w komórce. Pozwoli to na zaproponowanie specyficznych metabolomów dla poszczególnych stanów patogennych. Synergia metabolomu i transkryptomu zostanie osiągnięta za pomocą bayesowskiego podejścia MCMC (ang. Markov Chain Monte Carlo). Zaproponowane przez nas nowe, uniwersalne metody integracji wysokoprzepustowych danych, pozwolą badać biomedyczne problemy z wielu różnych perspektyw jednocześnie. Końcowy etap badań zostanie przeprowadzony w oparciu o dane lipidomiczne pochodzące z eksperymentów spektrometrycznych wykonanych przez współpracujący z nami zespół z ECBiG (Europejskie Centrum Bioinformatyki i Genomiki) w Poznaniu. Naszym celem będzie walidacja modelu matematycznego poprzez zgodność jego predykcji ze zmierzonym eksperymentalnie poziomami lipidów w komórce.

Podsumowując w projekcie stworzone zostaną matematyczne modele metaboliczne odpowiadające różnym skalom i poziomom badanego zjawiska – neurodegeneracji. Do ich opracowania wykorzystane zostaną nowatorskie metody analiz biostatystycznych oraz integracji danych transkryptomicznych i lipidomicznych z modelami obliczeniowymi. Dzięki temu stosując podejście systemowe mamy nadzieję stworzyć nowe narzędzia o szerokim zastosowaniu w bioinformatyce i tak zwanej medycynie molekularnej. Liczymy na to, że zastosowanie ich do badania procesu neurodegeneracji będzie stanowiło istotny krok w zrozumieniu mechanizmów chorób takich jak choroba Alzheimera czy Parkinsona.