

Metabolizm komórkowy jest bardzo złożoną siecią enzymów, metabolitów i innych biomolekuł wymaganych do utrzymania homeostazy i odpowiedniej reakcji na bodźce. Po wprowadzeniu metod precyzyjnej spektrometrii mas możliwe stało się badanie metabolizmu komórkowego. Jednakże pomiary te dostarczają tylko migawek stężeń i nie oddają w pełni dynamiki zmian (strumieni) spowodowanych przez zaburzenia w stężeniach substratów, enzymów, leków wprowadzanych do komórki w celach terapeutycznych lub obcych substancji dostających się do komórki. Pomimo tego, że nowsze metody technologiczne umożliwiły badania biologiczne na poziomie nanoskali, badanie dynamiki takich systemów wymaga również zastosowania dodatkowych metod obliczeniowych, aby w pełni zrozumieć występujące współzależności. Możliwość wykorzystania komputerów do symulacji przepływów metabolicznych w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne i/lub zmiany w środowisku komórkowym byłyby bardzo korzystne przy przygotowywaniu i planowaniu eksperymentów laboratoryjnych i badań na zwierzętach. Pozwoliłyby to badaczom przewidzieć wpływ tych zmian na metabolizm komórkowy. W rezultacie liczba eksperymentów laboratoryjnych czy testów na zwierzętach mogłaby zostać ograniczona, a czas na opracowanie nowych leków zmniejszony.

Systemy dynamiczne zostały modelowane przy użyciu układów równań różniczkowych zwyczajnych, odkąd w XVII wieku Isaac Newton i Gottfried Wilhelm Leibniz opracowali rachunek różniczkowy. Jednak to standardowe podejście staje się dość niedokładne, gdy dynamiczne relacje między zmiennymi systemowymi cechują się losowością. W 1906 roku Andrey Markow po raz pierwszy opisał dynamiczne relacje losowych, zależnych wielkości. Obecnie takie systemy są powszechnie określane jako łańcuchy Markowa. Wraz z rozprzestrzenianiem się usług telefonicznych na początku XX wieku stało się oczywiste, że aby przewidzieć i opisać działanie sieci telefonicznych, należy zastosować technikę modelowania zależnych zmiennych losowych. Pomysł ten doprowadził duńskiego inżyniera, Agnera Krarupa Erlanga, do modelowania liczby połączeń telefonicznych przybywających na wymianę za pomocą procesu Poissona, który był pierwszym wprowadzeniem i zastosowaniem teorii kolejowania.

Celem projektu jest opracowanie modelu symulacji komputerowej do modelowania metabolizmu komórki ludzkiej za pomocą wzajemnie połączonych sieci kolejowania. W takim modelu każda kolejka reprezentuje inny rodzaj interesującej cząsteczki. Z uwagi na względną łatwość łączenia sieci kolejowania taki model miałby charakter modułowy i pozwalałby na dodawanie nowych elementów składowych reprezentujących oddzielne szlaki metaboliczne po opracowaniu reprezentujących je modułów. W oparciu o wstępne wyniki oczekuje się, że opracowany model umożliwiłby komputerową symulację złożonych i wzajemnie powiązanych szlaków metabolicznych wraz z kontrolującą je wewnątrzkomórkową siecią sygnalizacyjną. Wykorzystanie sieci kolejowania zamiast zwykłych równań różniczkowych lub bezpośredniego opisu łańcucha Markowa pozwoli na znacznie większą skalowalność modelu, zarówno pod względem liczby zaangażowanych typów cząsteczek, jak i zakresów dynamicznych reakcji chemicznych. W każdej komórce ludzkiej znajduje się wiele tysięcy metabolitów i innych małych cząsteczek, co sprawia, że intuicyjny aspekt rozumienia dynamiki metabolitu jest prawie niemożliwy. Ponadto, jak pokazano w naszej wstępnej pracy, podejście do sieci kolejowania pozwala na łatwe uwzględnianie losowych zmian między różnymi komórkami oraz wewnątrzkomórkowego szumu molekularnego, jak również reakcji warunkowych, których aspekty nie są łatwe do uchwycenia poprzez konwencjonalne modelowanie biochemiczne.

Proponowany projekt doprowadzi do opracowania komputerowego modelu symulacyjnego metabolizmu glukozy połączonego z powiązaną siecią sygnalizacyjną. Model obejmie kaskadę sygnalizacyjną od detektorów insuliny na błonie komórkowej do przyjęcia przez komórkę glukozy i wszystkie etapy przekształcania glukozy w energię komórkową. Ponadto ostateczny model symulacyjny obejmie szlaki metaboliczne do konwersji lipidów i białek do komórkowych cząsteczek przenoszących energię wraz ze ścieżkami sygnałowymi kontrolującymi te procesy metaboliczne. Wszystkie opracowane narzędzia symulacyjne zostaną udostępnione w formie interaktywnej strony internetowej, gdzie możliwe będzie przeprowadzanie symulacji przepływów metabolicznych w trybie online. Narzędzie dostarczy naukowcom i twórcom leków metodę przewidywania przepływów metabolicznych, które mają kluczowe znaczenie w opracowywaniu nowych leków i pokażą ich twórcom, w jaki sposób komórki reagują na określony związek. Znacznie skróci to czas przeprowadzania eksperymentów, ponieważ eksperymenty z symulacją komputerową będą znacznie łatwiejsze do przygotowania niż hodowle komórkowe lub eksperymenty na zwierzętach. Komputerowe badania symulacyjne mogą przyczynić się do ograniczenia liczby przeprowadzanych badań na zwierzętach. Umożliwi to naukowcom rozważenie o wiele więcej możliwości, czasem takich, które wydają się być niesablonowe. Pozwoli to na znaczne obniżenie kosztów opracowywania nowych leków, co z kolei oznacza obniżenie ich ceny.