

# СЕКЦІЯ «БІОЛОГІЯ»

## Підсекція біофізики

УДК 577.3

### АНАЛІЗ IN SILICO НАСЛІДКІВ ІНАКТИВАЦІЇ S-АДЕНОЗИЛМЕТІОНІНДЕКАРБОКСИЛАЗИ ПРИ ПУХЛИННОМУ РОСТІ

*О. І. Доценко, Г. Б. Ткаченко*

Пухлинний ріст залежить від репрограмування клітинного метаболізму, що є як прямим, так і непрямим наслідком онкогенних мутацій. Головна особливість метаболізму пухлинних клітин полягає в здатності знаходити необхідні поживні речовини в найчастіше небагатому на них навколишньому середовищі і використовувати ці сполуки для підтримки своєї життєдіяльності і нарощування біомаси. Протягом останнього десятиліття інтерес до пухлинного метаболізму різко відновився завдяки появі нових біохімічних та молекулярно-біологічних методик. Дослідження обміну речовин пухлинних клітин розширили наше розуміння механізмів і результати пухлино-асоційованих метаболічних порушень на різних етапах пухлиноутворення. Однак існуюча інформація все ж залишається дуже дисперсною і системно не інтегрованою. У зв'язку з цим перспективним підходом для дослідження метаболічних процесів є математичне моделювання, що дає можливість для передбачення in silico функціонування клітини на основі взаємозв'язків і взаємодії всіх клітинних компонентів.

Мета роботи полягала в дослідженні можливості репрограмування клітинного метаболізму на підставі аналізу in silico наслідків інактивациі S-аденозилметіоніндекарбоксилази (SAMdc, EC:4.1.1.50), ключового ферменту циклу поліамнів і поширеної мішені протипухлинної терапії.

Для вирішення поставлених задач була розроблена стехіометрична метаболічна модель, що включала три метаболічних цикли: поліамнів, метіоніну та цикл регенерації метіоніну. В моделі передбачені входи з циклів сечової кислоти, та фолатного. В моделі використані 36 реакцій та 41 метаболіт (з них 20 – внутрішні метаболіти). Для математичного опису та аналізу метаболічних потоків використовували метод аналізу стаціонарних потоків (у англійській літературі FluxBalanceAnalysis, FBA), який заснований на припущенні матеріального балансу метаболітів, лінійному програмуванні, та основні математичні методи аналізу стехіометричних моделей (розрахунки кількості елементарних мод (EFM), метод аналізу стаціонарних потоків (FBA), коефіцієнтів контролю ефективності потоків (CEF)). В роботі запропоновано розширити можливості аналізу взаємодій у складній біохімічній системі з використанням коефіцієнтів контролю ефективності потоків (CEF), моделюючи як суперекспресію, так і пригнічення синтезу певних ферментів. Модель була розроблена у програмі CellNetAnalyser 2017.

Відомо, що активність SAMdc у більшості пухлинних клітин підвищена, тому підвищення її активності зв'язують з ростом пулу поліамнів, що можуть впливати на ріст пухлини. За отриманими результатами, зростання активності SAMdc, що

спостерігається при пухлинному рості, приводить до збільшення потоків через ферменти синтезу поліамінів, але це зростання несуттєве і не перевищує 10 %.

При цьому суттєво знижуються процеси катаболізму поліамінів, що співпадає з експериментальними даними, які свідчать про суттєве пригнічення процесів катаболізму поліамінів при пухлинному рості. Таким чином, можна стверджувати, що підвищення вмісту поліамінів при умовах пухлинного росту відбувається не за рахунок синтезу, а в результаті зниження їх катаболізму.

За результатами моделювання, інактивація SAMdc приведе до зниження потоків через ферменти синтезу і ацетилювання сперміну і спермідину. При цьому суттєве зниження потоків прогнозується тільки при інактивації SAMdc більше ніж на 50 %. Потоки через реакції катаболізму путресцину, сперміну і спермідину не будуть змінюватися у межах інактивації SAMdc до 50%, і знижуються якщо ступінь інактивації ферменту перевищить 50%. Але слід зазначити, що максимальне зниження процесів катаболізму при цьому не перевищує 10%. Таким чином, зниження активності SAMdc до рівня 50% від норми може привести до зниження загального пула поліамінів за рахунок гальмування їх синтезу і незмінній швидкості катаболізму.

За отриманими даними SAMdc значно більше контролює потоки метіонінового циклу, ніж циклу поліамінів. Отримані результати свідчать, що підвищена активність SAMdc приводить до зниження потоків через ферменти метіонінового циклу, але не більше ніж на 30 %, тоді як інактивація SAMdc приведе до суттєвого зростання потоків через цикл метіоніну. Тому при використанні терапевтичних засобів, спрямованих на інактивацію SAMdc потрібно враховувати можливість репрограмування клітинного метаболізму пухлин і використання S-аденозилметіоніну (SAM) у процесах метилування і катаболізму серину. Показано, що ракові клітини залежать від високого рівня SAM, так як їх підвищена швидкість проліферації вимагає постійного дублювання маркерів метилування хроматину, метилування РНК і SAM-залежного синтезу мембранних ліпідів. Крім того буде створена можливість підвищеного синтезу глутатіону - метаболіту, захищаючого пухлинні клітини від окислювального стресу.

Виявлено, що ферменти які послідовно працюють з SAMdc, а саме ферменти циклу регенерації метіоніну та спермін/спермідин синтази будуть впливати на перерозподіл потоків у метаболічній мережі, так само як і SAMdc

У роботі показано, що результати моделювання добре збігаються з даними експериментальних робіт, що свідчить про можливість використання моделі для прогнозування або формулювання певних гіпотез.

УДК 581.1.03+631.531.173

## **ФУР'Є АНАЛІЗ БІОЕЛЕКТРИЧНИХ ВІДГУКІВ РОСЛИН НА ПЕРІОДИЧНО МІНЛИВЕ СВІТЛО**

*А. М. Міщенко, С. А. Кузінский*

Здатність рослин реагувати на зміни інтенсивності світла змінами поверхневого електричного потенціалу добре відома. Інтерпретація природи електричного відгуку ускладнюється завдяки наступним чинникам: 1) характеристики відгуку залежать від багатьох факторів (інтенсивність світла та його спектральний склад, рівень різноманітних газів в атмосфері, температура то що); 2) відгук має інтегральний характер, представляє собою суму електричних відгуків тканин різних типів чи тканин що знаходяться на різній глибині відносно поверхні листа.