

ДОСЛІДЖЕННЯ IN SILICO МЕТАБОЛІЗМУ МЕТІОНІНУ В ЕРИТРОЦИТАХ ЛЮДИНИ ТА ЙОГО РОЛІ У ПІДТРИМЦІ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ КЛІТИН

Доценко О. І., Громадська Я. О.

Донецький національний університет імені Василя Стуса, Вінниця, Україна
o.dotsenko@donnu.edu.ua

У попередніх дослідженнях (Dotsenko, 2019) було показано, що реакції циклу метіоніну можуть бути залучені у процеси, спрямовані на подовження часу життя еритроцитів з мутантними формами гліколітичних ферментів, зокрема глюкозофосфатізомеразою. У літературі є окремі відомості про наявність деяких метаболітів циклу в еритроцитах та їх роль у процесах метилювання, зниження окисного навантаження та підтримки синтезу глутатіону. Дотепер невідома роль гомоцистеїну та фолатів в еритроцитах, хоча рівень фолатів цих клітин використовується для діагностики низки захворювань. Кінетичні механізми реакцій циклу метіоніну в еритроцитах практично не досліджені. Складність метаболізму метіоніну, а також проблеми, пов'язані з експериментальним дослідженням його регуляції, роблять математичне моделювання перспективним методом вивчення роботи метаболічної мережі еритроцитів. У зв'язку з цим, мета роботи полягала створенні математичної кінетичної моделі циклу метіоніну в еритроцитах та дослідженні його впливу на функціонування інших метаболічних циклів клітини.

Центральний вуглецевий метаболізм змодельовано з використанням моделі Holzhütter, в якій 38 диференціальних рівнянь були побудовані на основі точних кінетичних рівнянь. До моделі були залучені реакції відновлення метгемоглобіну цитоплазматичними NADH-залежною *cytb5*- і FMN-залежною редуктазами, цикл регенерації нуклеотидів, та цикл синтезу глутатіону. Кінетичні рівняння цих процесів описані у літературних джерелах і базах даних. До моделі був залучений блок реакцій участі гемоглобіну і глутатіону у окисно-відновних цитоплазматичних процесах, описаний раніше (Dotsenko, 2016). Цикл метіоніну відтворювали за даними експериментальних досліджень його ролі в еритроцитах та з використанням відомостей про кінетику цього циклу в гепатоцитах, що є достатньо вивченою.

Остаточна модель включала 90 диференційних рівнянь, що описували динаміку зміни ключових метаболітів та потоків реакцій в еритроцитах. Модель створена у програмі COPASI, моделювання здійснювали з використанням інструментарію COPASI. Адекватність створеної моделі перевіряли шляхом порівняння стаціонарних концентрацій метаболітів моделі з даними літературних джерел.

Отримані розрахунки з використанням моделі дозволяють показати:

- важливість метаболізму метіоніну в еритроцитах, роль S-аденозилметіоніну (SAM) та аденозину у якості альтернативних енергетичних джерел, роль SAM як важливого донору метилу в багатьох реакціях трансметилювання, біологічна функція яких пов'язана з відновленням або деградацією пошкоджених віком білків. Ці процеси набувають особливого значення в умовах окисного стресу та ензимопатій;
- роль нечасто згадуваного маршруту через SAHN як джерела аденіну і аденозину і додаткових можливостей для створення ATP;
- надмірність шляхів порятунку, які використовують SAM і аденозин;
- роль гомоцистеїну у поповненні пулу глутатіону і його залученості у процеси інактивзації активних форм кисню при окисному навантаженні на клітину.
- роль співвідношення $[SAM]/[SAH]$ у тонкому регулюванні потоків реакцій метилювання білків, циклу нуклеотидів та глутатіону і передчасного старіння клітин.