

VU Research Portal

Computational modelling and analysis of brain metabolism in neurodegenerative diseases

Supandi, F.B.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Supandi, F. B. (2016). *Computational modelling and analysis of brain metabolism in neurodegenerative diseases*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

Neurodegeneratieve ziektes zijn ziektebeelden die veroorzaakt worden door een degeneratie van zenuwcellen, ook wel neuronen genoemd. Twee van de meest voorkomende neurodegeneratieve ziektes zijn de ziekte van Alzheimer (AD) en de ziekte van Parkinson (PD). De exacte oorzaken en mechanismen voor deze ziektes zijn tot op heden grotendeels onbekend en er zijn op dit moment nog geen effectieve behandelingen om de progressie in deze ziektes te vertragen of teniet te doen. Verstoringen in de stofwisseling van de aangedane neuronen, met name in glucose- en zuurstofopname, zijn duidelijk waarneembaar in zowel AD als PD. De stofwisseling wordt ook wel het metabolisme genoemd. In dit proefschrift wordt geprobeerd een beter begrip van de veranderingen van de stofwisseling gedurende het ziekteproces te bereiken met behulp van computermodellen en -simulaties. De resultaten van dit soort analyses kunnen bijdragen aan het voorspellen van veranderingen van het metabole netwerk in hersencellen onder verschillende omstandigheden.

Bij het bestuderen van het metabolisme van het brein wordt allereerst gekeken naar de hersenstofwisseling van gezonde individuen, niet alleen gedurende rust maar ook bij lichamelijke inspanning waarbij het metabolisme in het brein substantieel verhoogd blijkt te zijn. Een computationele studie naar humaan metabolisme gedurende intensieve duursporten wordt beschreven in **Hoofdstuk 2**. De analyse van de veranderingen in het metabolisme in het brein gedurende inspanning maakte deel uit van een demonstratie van het modelleren van een 'virtueel fysiologisch' model van menselijk metabolisme gedurende inspanning. Er werd onder andere een 'geheel lichaamsmodel' ontwikkeld, hetgeen 25 verschillende compartimenten bevat die hoofd, torso, armen, handen, benen en voeten voorstellen. We onderzochten omzetting van energie en warmtetransport, toegepast op een wielrenner bij een bergtijdrit in de Tour de France, waarbij de biochemische gebeurtenissen bij spiercontractie in de benen van de wielrenner werden voorspeld. We voorspelden dat de temperatuur van de hersenen op kan lopen tot 39 °C bij zo'n topprestatie van een wielrenner. Daarnaast wordt het brein ook blootgesteld aan verhoogde melkzuurwaarden in het bloed. In dit hoofdstuk wordt een model van centraal energiemetabolisme van het brein besproken. We berekenen hersenmetabolisme gedurende normale rustomstandigheden en gedurende maximale lichamelijke inspanning. Bij 15 minuten van inspanning verdubbelt de glucose-opname in het brein ten opzicht van de rustomstandigheden, maar daarnaast wordt ook een grote hoeveelheid melkzuur opgenomen. Tegelijkertijd blijft de toename aan zuurstofverbruik bescheiden. Om deze onbalans in koolstofsubstraten en zuurstofopname te verklaren, onderzoeken we de hypothese dat de koolstofatomen afkomstig van de toegenomen glucose- en lactaatopname deels richting de aanmaak van vetzuren en lipiden in het brein gestuurd worden. De berekening met het computermodel laat zien dat de noodzakelijke balans in ATP en koolstof in de hersenen behouden kan blijven op deze manier. Hieruit volgt dat het brein betrokken zou kunnen zijn bij het verwijderen van lactaat uit het bloed gedurende zware inspanning.

De berekeningen van hersenmetabolisme gedurende inspanning en bij neurodegeneratieve ziektes maken gebruik van flux balans analyse (FBA), een wiskundige methode voor het berekenen van de verdeling van metabolisme in metabole netwerken bij 'steady-state', door het optimaliseren van een doel-functie die onderhevig is aan vastgestelde beperkingen. Een voorbeeld uit het gewone leven is bijv. het optimaliseren van de productie van een fabriek gegeven een beperkte hoeveelheid grondstoffen en beperkt aantal werknemers. Een cruciale aanname in FBA is dat de concentraties van stofwisselings-producten in het orgaan of in de cel niet veranderen. Dit kan een goede benadering zijn bij ziektes die relatief langzaam ontstaan, maar deze aanname is wellicht niet correct bij acute condities, zoals bijvoorbeeld een acute onderbreking van de bloedstroom naar het brein, waarbij glucose en zuurstof afnemen en melkzuur zal ophopen.

Om gebaseerd op de FBA-benadering netwerken van biochemische reacties te bouwen en verdelingen van stofwisselingsnelheden (fluxen) voor alle enzymreacties te berekenen, hebben we een softwarepakket ontwikkeld met de naam 'BiGGR'. Dit computer pakket maakt gebruik van de programmeertaal en softwareomgeving 'R', welke uitgebreid gebruikt worden voor genomics werk. BiGGR maakt op dit moment deel uit van 'Bioconductor', een website met een verzameling vrij te gebruiken open source software voor bioinformatica. BiGGR faciliteert het inlezen van metabole modellen van onder andere de BiGG-database, waar reconstructies van het metabolisme van vele organismen te vinden zijn. Metabole reacties kunnen teruggevonden worden door te zoeken in deze database. Het pakket kan daarna gebruikt worden voor FBA-berekeningen en voor het in beperkte mate visualiseren van de berekende resultaten betreffende de metabole reacties. Een introductie van de eerste versie van BiGGR is te vinden in **Hoofdstuk 2**, en een meer gedetailleerde uitleg van een verbeterde versie van het softwarepakket en voorbeelden van toepassingen worden gegeven in **Hoofdstuk 3**.

Een FBA van een metabool netwerk maakt vaak gebruik van optimalisatie van een biologische functie van de cel, zoals zoveel mogelijk ATP productie, groei van de cellen of vorming van bepaalde biochemische producten. Echter, er is de nodige discussie over wat de meest toepasselijke functie is voor de stofwisseling in een cel of orgaan. Voor een gezond brein gingen we uit van maximale ATP-productie voor een gegeven hoeveelheid voedingsstof.

Beschikbaarheid en ontwikkelingen van meettechnieken in de modern biologie in dit tijdperk van de genomics zorgen ervoor dat er gegevens beschikbaar is voor de FBA om schattingen van de flux te verbeteren wanneer condities van de cel veranderen. Wij ontwikkelden een nieuw algoritme voor het incorporeren van informatie betreffende hoeveelheden boodschapper RNA, die de veranderingen in activiteit van de genen (genexpressie) laten zien, die bijvoorbeeld het gevolg zijn van de progressie van een ziekte. Dit nieuwe algoritme heet 'Least-squares with equalities and inequalities-FBA' (Lsei-FBA) en wordt uitgelegd in **Hoofdstuk 3**.

De Lsei-FBA-methode gebruikt genexpressiedata van patiënten als input en gebruikt een verbeterde versie van het centrale koolstofmetabolisme-model dat ontwikkeld werd in Hoofdstuk 2 om metabole fluxen te voorspellen. Bij wijze van voorbeeld werd dit nieuwe algoritme in Hoofdstuk 3 toegepast op AD-patiënten, waarbij genexpressie post-mortem gemeten werd in de hippocampus, het hersengebied dat het meest aangetast wordt gedurende de eerste fase van de ziekte. De voorspellingen voor glucose- en zuurstofopname komen vrij goed overeen met de experimentele metingen in AD-patiënten. Deze overeenkomst met de gemeten opname ondersteunt het idee dat voorspellingen van de interne fluxverdeling binnen het gehele netwerk waardevol kunnen zijn (zie hieronder).

We hebben het Lsei-FBA-algoritme vervolgens toegepast op het centrale koolstofmetabolisme-model om fluxveranderingen in diverse hersengebieden te voorspellen voor PD in **Hoofdstuk 4** en voor AD in **Hoofdstuk 5**. Bij PD voorspelden we een afname van de metabole flux via het centrale koolstofmetabolisme in de substantia nigra, frontale cortex, cerebellum en putamen, met name wat betreft de volgende deelprocessen van de stofwisseling: de glycolyse (afbraak van suiker), de TCA-cyclus (citroenzuurcyclus) en de oxidatieve fosforylering (vorming van energie in de vorm van ATP door reactie van elektronen uit de voedingsstoffen met zuurstof). Ook voorspelden we een toename van melkzuur-productie en verschuivingen in redox-shuttles die grofweg gezegd elektronen de mitochondriën in transporteren. Een afname van metabolisme via alpha-ketoglutarate dehydrogenase, een enzym in het midden van de TCA-cyclus wordt gecompenseerd via de GABA-shunt. In dit stofwisselingspad wordt glutamaat, dat ook wel als stimulerende neurotransmitter dient, omgezet in GABA, dat ook wel als remmende neurotransmitter wordt gebruikt. Het kan zijn dat deze stofwisselingsreactie alleen maar wordt gebruikt als een sluiproute om een blokkade in de stofwisseling te omzeilen zonder consequenties voor de neurotransmissie. In tegenstelling tot afname van metabolisme in de substantia nigra en vele andere hersengebieden, wordt er juist een toename van metabole fluxen ten opzichte van gezonde controles voorspeld in de globus pallidus pars interna. Dit stemt overeen met de toename aan elektrofysiologische activiteit in dit gebied bij PD.

Voor AD voorspelden we verminderde fluxen in de glycolyse, zuurstofconsumptie en ATP-synthese in de meeste hersengebieden. De GABA-shunt wordt geactiveerd om te compenseren voor de verminderde activiteit van het enzyme alpha-ketoglutarate dehydrogenase. Veranderingen in metabole fluxen worden geassocieerd met specifieke hersengebieden: de grootste veranderingen werden voorspeld in de midtemporale gyrus, de hippocampus, posterieure cingulaire cortex en de entorhinale cortex. De voorspelde veranderingen in de frontale gyrus en primaire visuele cortex waren daarentegen minimaal.

Samengevat zorgt het modelleren van metabole netwerken ervoor dat er met computermodellen voorspellingen gedaan kunnen worden over complexe veranderingen in het metabole netwerk van het brein van patiënten, wat op dit moment

meestal nog niet direct gemeten kan worden. De eerste resultaten zijn veelbelovend en de benadering kan verder ontwikkeld en getest worden. Ook zou deze benadering verder getest kunnen worden op andere ziektebeelden.