

# DINAMIKUS MODELLEZÉS ÉS MODELLANALÍZIS A NEUROENDOKRINOLÓGIÁBAN



*A Ph.D. Disszertáció tézisei*

Csercsik Dávid

Témavezető:  
Szederkényi Gábor, Ph.D.

Tudományos tanácsadó:  
Hangos Katalin, D.Sc.

Péter Pázmány Katolikus Egyetem  
Információs Technológiai kar

Budapest, 2010

## 1. A kutatás motivációja és céljai

A biológiai rendszerelmélet egy egyre nagyobb érdeklődésre számot tartó interdiszciplináris tudományág, melynek, mely célja a biológiai hálózatokban fellelhető kölcsönhatások és kölcsönhatás-hálózatok számítástudományi leírása és tanulmányozása. Az effajta megközelítésből származó modellek felhasználhatóak dinamikus mechanizmusok és jelenségek magyarázatára, illetve alkalmazásukkal értékes predikciók nyerhetők a tanulmányozott rendszer viselkedésére vonatkozóan.

Az egyik legfontosabb és legérdekesebb ismert komplex biológiai rendszer a női reproduktív neuroendokrin rendszer, ahol a divatos *komplex* kifejezés nemcsak a kölcsönhatásokban résztvevő elemek illetve a kölcsönhatások számára vonatkozik, hanem a rendszer folyamataihoz tartozó időskálák széles tartományára is.

A biológiai rendszerelmélet fontos eszközei közé tartozó dinamikus modelleket már több ízben alkalmazták a neuroendokrinológiában különféle dinamikus jelenségek, pl. párzás által indukált prolaktin ritmus [1], dopamin szintézis és felszabadulás [2] illetve magnocelluláris sejtek membrán-elektrofiziológiai leírására [3].

Kutatásaim alatt a neuroendokrin modellezés és modellanálízis két érdekes területére kívántam fókuszálni, ahol az elmúlt évtized új biológiai eredményei utat nyitottak az új dinamikai paradigmák matematikai leírásának és mérnöki analízisének. Ebben az interdiszciplináris témában a felhasznált modellek szintézisét, identifikációját és analízisét illetően a biológiai rendszerelmélet eszköztára mellett a mérnöki tudományok területén gyökerező módszereket is alkalmaztam.

Az disszertáció vizsgálatainak első tárgyai a gyors (G-protein csatolt) és lassú ( $\beta$ -arresztin csatolt) jelátviteli mechanizmushoz kapcsolódó konvergens jelátviteli utak voltak [4, 5].

A 2000-es évekig a G protein csatolt receptorokhoz kapcsolódó legszélesebb körben elfogadott klasszikus paradigma a G proteinek  $\alpha$  és  $\beta\gamma$  alegységeit tekintette a sejt belső rendszere felé információt közvetítő egyedüli szignifikáns elemeknek (lásd [6]). Az elmúlt években bebizonyosodott, hogy a  $\beta$ -arresztinek nemcsak a receptor deszenzitizációban, és a jelátvitel csillapításában vesznek részt [7], hanem fontos szerepet játszanak egy endocitikus fehérje komplex kialakulásában is, mely kiindulópontként szolgál egy G protein független jelátviteli út beindításában [8, 9, 4, 10, 5], mely a G protein függő jelátviteli utakhoz hasonlóan az intracelluláris jelátvitelben központi szerepet betöltő ERK enzim aktivációját befolyásolja. Annak felis-

merése hogy egy receptor több jelátviteli út forrásaként szerepelhet, illetve a receptorhoz kötődő különféle ligandok egyszerre befolyásolhatják ezeket az útvonalakat (szemben az útvonal-specifikus hatóanyagokkal, amilyen például a Lítium a dopamin jelátvitel esetén [11]), a hatékonyság koncepciójának átértékeléséhez vezetett [12].

Az utóbbi idők fent említett biológiai felfedezései olyan dinamikus modellek felépítését tették lehetővé [13], melyek alkalmasak a két konvergens, de minőségileg különböző jelátviteli mechanizmus leírására. Az első tézis foglalkozik ezzel a területtel. A javasolt modell szigorú reakciókinetikai formában (a tömeghatás törvénye szerint) kerül leírásra, hogy egy olyan modellosztályban maradjunk, ahol a Feinberg és társai által publikált deficiencia-alapú multistabilitással kapcsolatos eredmények [14, 15, 16] alkalmazhatóak.

A második terület, melyet munkám részletez, a Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuronok elektrofiziológiai modellezése. A GnRH-t a hypothalamus választja ki pulzatil módon [17], a pulzusok között eltelt idő a 8-tól 240 percig terjedő tartományban mozog. Az agyalapi mirigy elülső lebenye a GnRH hatására szintén pulzatil módon LH-t (luteinizáló hormon) és FSH-t (follicle-stimulating hormone) választ el, melyek a petefészekben található tüszők érését és növekedését szabályozzák. Egyéb más szabályozási mechanizmusok mellett a petefészek hormonjai visszacsatolást adnak a hypothalamus és a hypophysis felé. A hypothalamikus, hipofizeális és a petefészek által termelt hormonok rendszere ezen többszörös visszacsatolási hurkok által szabályozza és tartja fenn a méhnyálkahártya ciklust a felnőtt női szervezetben.

A zöld fluoreszcens protein (GFP) technológia, és transzgenikus egerek felhasználásával lehetővé vált GnRH neuronok célzott elektrofiziológiai vizsgálata [18, 19]. Az ilyen mérésekből származó elektrofiziológiai adatok segítségével pedig megnyílt az út eme fontos idegsejt matematikai modellezésének lehetősége előtt.

Továbbá, míg a Hodgkin-Huxley típusú modellek osztálya széles körben elterjedt, és domináns az elméleti idegtudomány irodalmában, nem jellemzőek az irodalomban az ezen fontos modellosztály identifikálhatósági tulajdonságainak analíziséhez kapcsolódó eredmények. Munkám második és harmadik tézise foglalkozik neuronális modellek identifikálhatóságával és paraméterbecslésével.

## 2. Eszközök és Módszerek

A közönséges differenciálegyenletek (ODE-k) által leírt dinamikus rendszerek [20], széles körben használatosak a biológiai rendszerelmélet, és az elméleti idegtudomány [21] területén fellelhető modellek leírására. Ez munka szintén az ODE modellek alkalmazásán és analízisén alapul.

### 2.1. Reakciókinetikai rendszerek és a tömeghatás törvénye

Ahogy már korábban említettük, az első tézishez kapcsoló modell, mely a G protein függő és független jelátvitelt írja le, a reakciókinetikai rendszerek osztályához tartozik. A reakciókinetikai rendszerek esetén  $n$  kémiai anyagot tekintünk, melyek  $r$  reverzibilis reakciólépésben vesznek részt **egy zárt rendszerben izotermális és izobár körülmények között**:

$$\sum_{i=1}^n \alpha_{ij} \chi_i \rightleftharpoons \sum_{i=1}^n \beta_{ij} \chi_i \quad \text{for } j = 1, \dots, r \quad (1)$$

ahol az  $\alpha_{ij}, \beta_{ij} \in \mathbb{N}$  egészeket a  $\chi_i$  anyagok sztöchiometrikus együtthatóinak hívjuk a  $j$ -ik reakciólépésben. Az  $r$  számú sztöchiometrikus vektort a  $v_{ij} = \beta_{ij} - \alpha_{ij}$  képlet definiálja. Feltételezzük, hogy a reakciósebességet minden reverzibilis léplés esetén a tömeghatás törvénye határozza meg [14]:

$$W_j(x) = k_j^+ \prod_{i=1}^n x_i^{\alpha_{ij}} - k_j^- \prod_{i=1}^n x_i^{\beta_{ij}} \quad (2)$$

ahol  $k_j^+$  és  $k_j^-$  a  $j$ -edik reakciólépés direkt és inverz reakciósebességi együtthatói. Az anyagok koncentrációvektorát  $x$  reprezentálja, ahol az  $x_i \geq 0$  komponens a  $\chi_i$  anyag koncentrációja.

Az állapotok időbeli trajektóriáit leíró reakciókinetikai egyenletek az alábbi formában fejezhetőek ki mátrixok segítségével:

$$\dot{x} = \mathcal{N} \cdot W(x) \quad (3)$$

ahol  $\mathcal{N} \in \mathbb{R}^{n \times r}$  és  $W \in \mathbb{R}^{r \times 1}$  a sztöchiometrikus vektorokból és a reakciórátaákból álló mátrixok. Az anyagok sztöchiometrikus vektorok által definiált lineáris kombinációit komplexeknek hívjuk.

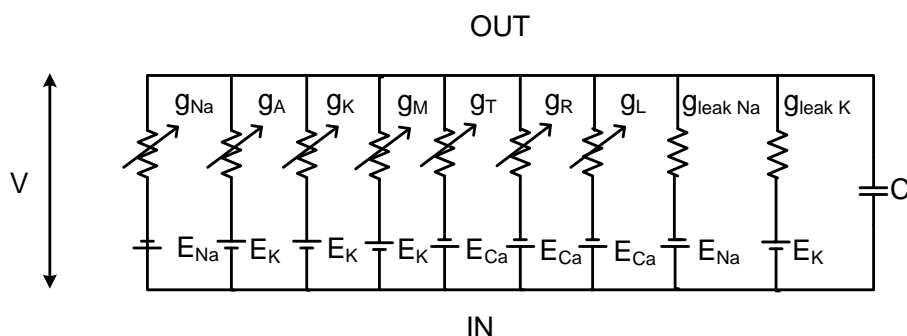
### Reakciósémák

A kinetikus rendszerek grafikus reprezenátciójára használhatunk *reakciósémákat*, melyek az enzimatis és nem enzimatis reakciókat írják le tömörített formában (nem ábrázolva minden egyes reakciólépést). Matematikai szempontból a reakciósémák **hipergráfok**, melyben az élek egynél több

csúcsra is illeszkedhetnek. A reakcióséma csúcspontjai a nem enzimatikus-komplex típusú komponenseknek felelnek meg, míg a hiper-élek kémiai reakciókat (nem feltétlenül reakció lépéseket!) írnak le. Egy enzim-katalizált reakciót egy, a három komponensre (S, E, P - szubsztrát, enzim, termék) illeszkedő él pár ír le. Az első tézisben ismertetett modell reakciósémája az 1-es ábrán látható (lásd a 3 fejezetet).

## 2.2. Membrándinamika és ioncsatornák Hodgkin-Huxley típusú matematikai modellezése

A Hodgkin-Huxley (HH) típusú modellek, melyek az elméleti idegtudomány legszélesebb körben használt modellosztályát képviselik, nemlineáris áramköri modellek, melyek párhuzamosan kapcsolt feszültségfüggő (illetve feszültségfüggetlen) konduktanciákból állnak. Ezek a konduktanciák különféle membrán-áramoknak felelnek meg.



1. ábra. A GnRH neuron párhuzamos konduktancia modellje (lásd 3. tézis), melyben az egyes konduktanciák különféle feszültségfüggő és -független ioncsatornákat reprezentálnak. A nátrium konduktanciát  $g_{Na}$  jelöli,  $g_A$ ,  $g_K$  és  $g_M$  jelöli az A-típusú, "delayed rectifier" és M-típusú kálium konduktanciákat,  $g_T$ ,  $g_R$  és  $g_L$  pedig a T, R és L típusú kalcium konduktanciákat.  $g_{leakNa}$  és  $g_{leakK}$  konduktanciák a feszültségfüggetlen szivárgási áramoknak felelnek meg

Az általános HH modell az ionáramok következő formában történő leírására alapul:

$$I_i = g_i m_i^{p_{mi}} h_i^{p_{hi}} (V - E_i) \quad (4)$$

ahol  $I_i$  az  $i$ -ik csatorna árama,  $m_i$  és  $h_i$  az ezen áramhoz kapcsolódó aktivációs és inaktivációs változók, melyek  $p_{mi}$  és  $p_{hi}$  kitevői a független feszültségfüggő fehérje alegységek számát írják le.  $V$  a transzmembrán feszültség és  $E_i$  a megfelelő ionhoz tartozó egyensúlyi potenciál.

Az aktivációs és inaktivációs változók dinamikáját a következő egyenlet írja le:

$$\frac{dm_i}{dt} = (m_{i\infty}(V) - m_i) / \tau_{mi}(V), \quad \frac{dh_i}{dt} = (h_{i\infty}(V) - h_i) / \tau_{hi}(V) \quad (5)$$

ahol  $m_{i\infty}(V)$  és  $h_{i\infty}(V)$  az aktivációs és inaktivációs változók feszültségfüggő egyensúlyi (steady-state) függvényei, és  $\tau_{mi}(V)$  és  $\tau_{hi}(V)$  pedig a feszültségfüggő időállandók.

A feszültségfüggő egyensúlyi függvényeket általában Boltzmann-függvényekkel írjuk le a következő formában:

$$\left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2} - V}{k}\right)\right)^{-1}$$

Ahol a  $V_{1/2}$  és  $k$  a megfelelő típusú ionáramokhoz tartozó paraméterek. Az időállandók feszültségfüggését általában Gauss-típusú függvényekkel jellemezzük:

$$c_b + c_a \exp\left(-\frac{(V_{Max} - V)^2}{\sigma^2}\right)$$

ahol az  $c_b$ ,  $c_a$ ,  $V_{Max}$  és  $\sigma$  értékek hasonlóan az adott áramtól függenek.

### 2.3. Identifikálhatóság és modellparaméter-bebecslés

A modellstruktúra megállapítása után a modellezési folyamat következő lépése a paraméterbecslés, melynek minősége kritikus a modell későbbi felhasználhatóságának tekintetében (lásd [22]). A rendszer identifikálhatósági tulajdonságai írják le, hogy elméletileg létezik-e lehetőség a rendszer paramétereinek egyértelmű megállapítására megfelelő bemenet-kimeneti mérésekből vagy sem [23, 24]. Az identifikálhatósági analízishez használt differenciálalgebrai módszerek fejlődése és tanulmányozása nagyban hozzájárult számos fontos rendszerelméleti probléma megértéséhez [25]. Emellett meg kell jegyezni, hogy az identifikálhatóság analitikus megállapítása nagyon nehéz feladat lehet a rendszerkomplexitás egy bizonyos szintje fölött.

A második tézisben leírt identifikálhatósági vizsgálatok szimbolikus számítási programok (pl. DAISY [26]) segítségével kerültek kivitelezésre. Az első tézisben leírt G protein jelátviteli modell paraméterbecslését irodalmi adatok alapján végeztem, míg a GFP (green fluorescent protein) -alapú whole-cell patch clamp elektrofiziológiai méréseket, melyek a harmadik tézisben szereplő GnRH idegsejtmodell alapjául szolgáltak, Farkas Imre végezte a Kísérleti Orvostudományi Intézet Endokrin Neurobiológia Kutatócsoportjának laboratóriumában. A G protein csatolt, és lassú jelátvitelt leíró reakciókinetikai modell paraméterbecslése a Nelder-Mead simplex módszerrel történt [27], míg a GnRH neuron-modell esetében az APPS (Asynchronous Parallel

Pattern Search) [28] algoritmust alkalmaztam, mely hatékonyan valósítható meg párhuzamos és grid környezetben.

Idegsejtmodellek paraméterbecslésére általában két módszer elterjedt: a *voltage clamp* és a *current clamp* protocol. Az előbbinél a transzmembrán feszültséget rögzítik egy adott értéken, és a membránon átfolyó áram értékét mérik, míg a másodikonál a sejtbe injektált áram értéke fix, és a membrán feszültségváltozását mérik. Current clamp esetén a membránfeszültség időbeli változása a következő differenciálegyenlettel számolható

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C}(\sum_i I_i) \quad (6)$$

ahol  $C$  a membrán kapacitása az  $I_i$ -k pedig a feszültségfüggő és -független áramokhoz tartozó tagok.

### 3. Új tudományos eredmények

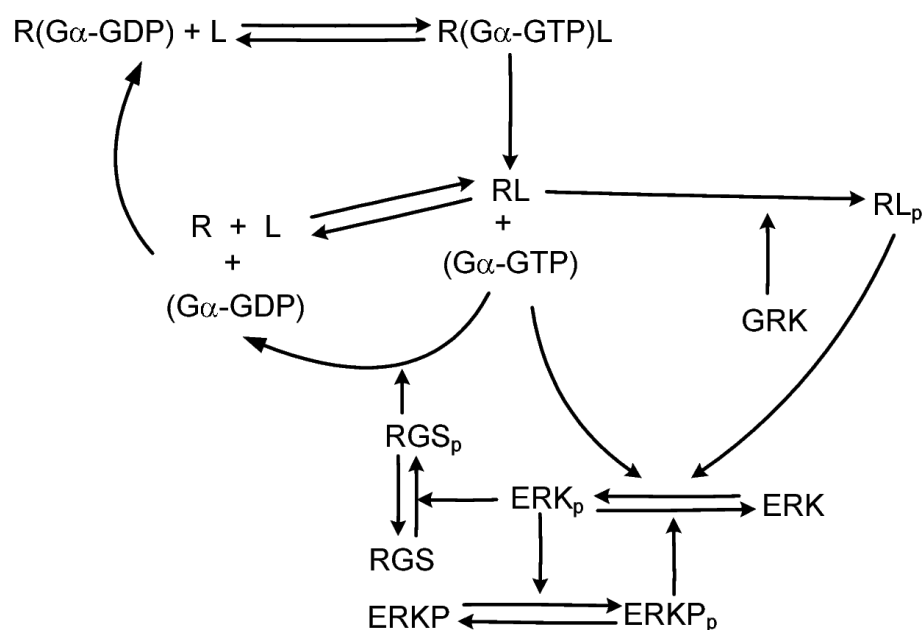
A disszertáció fő tudományos hozzájárulásait a következő tézisek összegzik.

#### 1. Tézis *Intracelluláris jelátviteli útvonalak ODE modellezése: gyors és lassú jelátvitel*

(2. fejezet, [P1], [P3])

A G protein csatolt jelátvitel leírására egy egyszerűsített modellt fejlesztettem ki, mely figyelembe veszi a lassú (*beta*-arresztin csatolt) jelátvitel, illetve az RGS és ERKP függő regulációs mechanizmusok hatását. A modell paramétereit numerikus optimalizálás segítségével határoztam meg.

Megmutattam, hogy a rendszer javasolt reakciókinetikai modellje a G protein függő, és független ERK aktivációs dinamikának egy elfogadható kvalitatív közelítését adja, mely jó egyezést mutat a kísérletek során megfigyelt viselkedéssel.



2. ábra. A gyors (G protein csatolt) és lassú ( $\beta$ -arresztin csatolt) jelátvitelt leíró kinetikus modell reakciósémája



## 2. Tézis *Hodgkin-Huxley* típusú idegsejt modellek identifikálhatósági analízise

(3. fejezet, [P6])

Megvizsgáltam egy Hodgkin-Huxley típusú feszültségfüggő ioncsatorna-modell identifikálhatósági tulajdonságait voltage clamp mérési körülményeket feltételezve. Formális identifikálhatósági analízist alkalmazva megmutattam, hogy még a legegyszerűbb esetben is, amikor csak a steady state aktivációs és inaktivációs paramétereket, illetve a konduktanciát tekintjük ismeretlennek, a három paraméter közül nem választható ki identifikálható pár.

Emellett egy új identifikációs módszert javasoltam, ami a paraméterbecslési probléma dekompozícióján alapul. Az első rész magában foglalja a maximális konduktancia értékek és a steady state aktivációs/ inaktivációs paraméterek több voltage clamp görbe alapján történő becslését. A steady state áramok használata biztosítja, hogy az első paramétercsoport függetlenül becsülhető a többitől. A paraméterbecslés ezen részfeladata egy nemlineáris algebrai egyenletrendszer megoldására vezethető vissza, ami optimalizációs problémaként oldható meg.

A paraméterbecslés második része a feszültségfüggő időállandók becslését tartalmazza, és szintén átfogalmazható optimalizációs problémává. A paraméterbecslési eljárást in silico adatokon mutattam be, ahol az optimalizálási feladatok megoldására mindkét esetben a Nelder-Mead simplex algoritmust használtam.

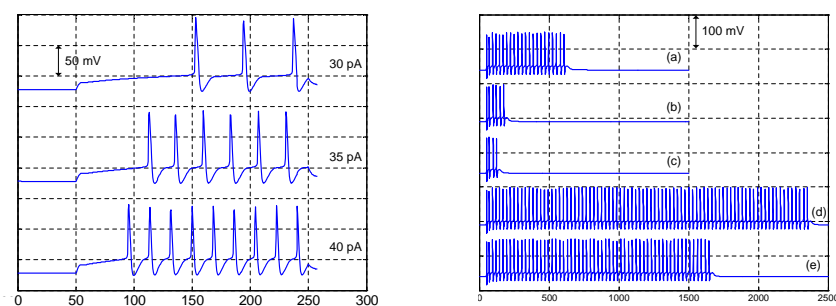
A vizsgálatok eredményei alapján új javaslatokat fogalmaztam meg a voltage clamp kísérletek tervezésével kapcsolatban.

### 3. tézis *GnRh neuron elektrofiziológia Hodgkin-Huxley modellezése* (4. Fejezet, [P2], [P4], [P5], [P6], [P7])

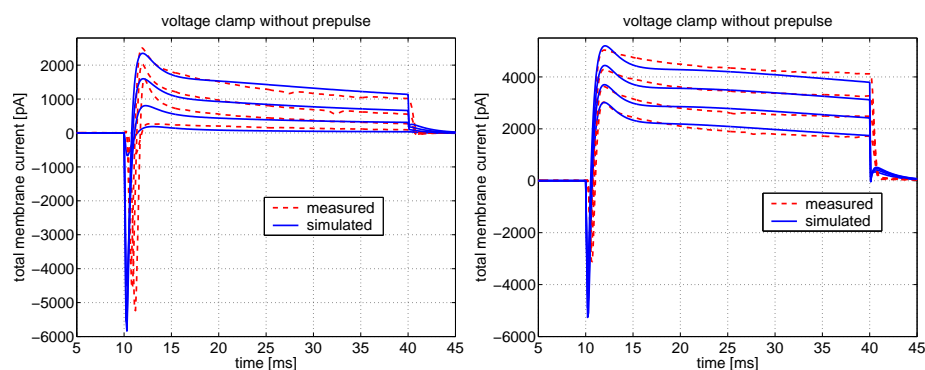
Egy egyszerű, egy kompartmentből álló Hodgkin-Huxley típusú GnRH neuronmodellt dolgoztam ki, mely jól reprodukálja a hypothalamikus szeletekből származó sejteken végzett mérések adataiból származó voltage clamp (VC) görbéket, és a current clamp (CC) görbék olyan fontos tulajdonságait, mint a nyugalmi potenciál, depolarizációs amplitúdó, nyugalmi potenciál alatti hiperpolarizáció és injektált áram hatására megfigyelt átlagos tüzelési frekvencia.

A modell paramétereit több GnRh neuron átlagolt VC görbéi, és a CC görbék karakterisztikus értékeinek segítségével becsültem meg. Az eredményként kapott paramétereket illetően a legtöbb esetben jó egyezést találtam az irodalmi adatokkal.

A modell paramétereit megváltoztatva a model képessé válik a burst-ölésre. Megvizsgáltam különféle paraméterek burst hossza vonatkozó hatását.



3. ábra. A modell szimulált current clamp görbéi, és változó hosszúságú burst-ök



4. ábra. Mért illetve szimulált voltage clamp görbék

## 4. A tézisekhez kapcsolódó publikációk

### Referált folyóiratcikkek

- [P1] D. Csercsik, K.M. Hangos and G.M. Nagy, "A simple reaction kinetic model of rapid (G protein dependent) and slow ( $\beta$ -Arrestin dependent) transmission," *Journal of Theoretical Biology*, vol 255(7), pp. 119-128, 2008, doi:10.1016/j.jtbi.2008.07.032 IF: 2.454 (**Thesis 1**)
- [P2] D. Csercsik, I. Farkas, G. Szederkényi, E. Hrabovszky, Zs. Liposits and K.M. Hangos, "Hodgkin-Huxley type modelling and parameter estimation of GnRH neurons," *BioSystems*, vol 100, pp. 198-207, 2010, doi:10.1016/j.biosystems.2010.03.004 IF: 1.477 (**Thesis 3**)

### Konferencia kiadványok

- [P3] D. Csercsik, K.M. Hangos, Gy.M. Nagy "Reaction kinetic models of rapid (g-protein dependent) and slow (beta-arrestin dependent) transmission," *Conference Abstract: Proc. IBRO International Workshop on Complex Neural Networks, "From synaptic transmission to seeing the brain in action,"* 24-26 January Debrecen, Hungary, 2008. (**Thesis 1**)
- [P4] D. Csercsik , G. Szederkényi., K.M. Hangos and I. Farkas: "Parameter Estimation of Hodgkin-Huxley model of GnRH neurons," *Proceedings of the 9th International Phd. workshop: Young Generation Viewpoint*, October 1 - 3, Izola, Slovenia, 2008. (**Thesis 3**)
- [P5] D. Csercsik , G. Szederkényi., K.M. Hangos and I. Farkas: "Model Synthesis and Identification of a One-Compartment Hodgkin-Huxley Type GnRH Neuron Model," *Frontiers in Systems Neuroscience. Conference Abstract: 12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society.* doi: 10.3389/conf.neuro.01.2009.04.106 (**Thesis 3**)
- [P6] D. Csercsik , G. Szederkényi., K.M. Hangos and I. Farkas: "Dynamical Modeling and Identification of a GnRH neuron," *MCBMS'09 7th IFAC symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems*, August 12-14, Aalborg, Denmark, 2009 (**Thesis 3**)
- [P7] D. Csercsik , G. Szederkényi., K.M. Hangos and I. Farkas: "Model Synthesis and Identification of a Hodgkin-Huxley-Type GnRH neuron model," *ECC'09 European Control Conference*, August 23-26, Budapest, Hungary, 2009 (**Thesis 3**)
- [P8] D. Csercsik , G. Szederkényi. and K.M. Hangos: "Identifiability of a Hodgkin-Huxley type ion channel under voltage step measurement conditions," *9th International Symposium on Dynamics and Control of Process Systems*, July 5-7, Leuven, Belgium, 2010 (**Thesis 2**)

## Egyéb publikációk

- [E1] D. Csercsik, Cs. Fazekas. and K.M. Hangos, "Dynamical Analysis and Control of a Simple Nonlinear Limb Model," *Proceedings of the 3rd European Medical and Biological Engineering Conference*, Prague, Czech Republic , November 20 - 25, 2005.
- [E2] D. Csercsik, G. Szederkényi., "Cascade Control Methods of a Simple Nonlinear Limb Model," *Proceedings of the 7th International Ph.D. Workshop: Young Generation Viewpoint*, Hrubá Skála, Czech Republic, September 25 - 29, 2006.
- [E3] D. Csercsik, "Simple Dynamical Gamma-loop Models," *Proceedings of the 2nd Biomedical Engineering Conference of Young Biomedical Engineers and Researchers*, July 19 - 21, 2006 - Kladno, Czech Republic. *Lekar a Technika* 2:308-314, 2006.
- [E4] D. Csercsik and G. Szederkényi.: "Using graph-theoretic methods to find flat outputs," *Proceedings of the 8th International Phd. workshop: Young Generation Viewpoint*, September 16 - 20, Balatonfüred, Hungary, 2007.
- [E5] D. Csercsik, G. Szederkényi., and K.M. Hangos "Cascade Stabilization and Reference Tracking of a Simple Nonlinear Limb Model," *Proceedings of the 26th IASTED International Conference Modelling, Identification and Control*, February 12 - 14, - Innsbruck, Austria p. 369-374, 2007.
- [E6] Cs. Fazekas, D. Csercsik, G. Szederkényi., K.M. Hangos.: "Simulator for multi-scale musculoskeletal models with reflex circuits," *Proc. EUROSIM 2007* (B. Zupanic, R. Karba, S. Blazic), no. TH-1-P4-5, ISBN: 978-3-901608-32-2, September 9-13, Ljubljana, Slovenia, on CD, 2007.

## 5. Az eredmények lehetséges felhasználási területei

A reproduktív rendszer számos rendellenessége során (melyeket például policisztikus ovárium szindróma [29], vagy hormonális fogamzásgátló szerek hosszantartó használata okozhat) a hormonális ciklusban zavar állhat be, illetve esetenként a ciklus meg is szűnhet. Ilyen esetekben a fertilitás helyreállításának érdekében alkalmazott egyik lehetséges terápia a kulcshormon GnRH adása a pacienseknek. Ezen módszer hátránya, hogy az ilyen gyógyszerek szájon át történő adagolása lassú felszívódást indukál, ami nemkívánat mellékhatásokhoz vezethet: Egy tanulmány publikálása után, ami a petefészekrák megnövekedett kockázatát mutatta ki azon nőknél, akik több mint 12 hónapig clomifene-t kaptak, az Egyesült Királyság Gyógyszerbiztonsági Bizottsága úgy foglalt állást, hogy nem ajánlja a clomifen 6 hónapnál hosszabb használatát. Ezen probléma egy lehetséges megoldását jelenthetik a hordozható GnRH pumpák, melyek képesek a gyógyszert pulzatil módon közvetlenül a vérbe juttatni, ezáltal fiziológiához közeli idő-koncentráció görbét elérve. Meg kell jegyezni viszont hogy ezen eszközök optimális működtetése olyan visszacsatolást igényelne, amely figyelembe veszi a gyógyszerhatás dinamikáját. Az első tézisben leírt és ahhoz hasonló modellek elősegíthetik az ilyen eszközök fejlesztését és alkalmazását.

Az arresztinek szerepe a lassú jelátvitelben és GnRH hatásban betöltött funkciójukon túl manapság az élettan és a gyógyászat egyre több területén válik nyilvánvalóvá. Az egészségügyi szakértők a diabetes mellitusra, mint a jövő betegségére szoktak hivatkozni. A WHO (World Health Organization) statisztikái szerint 2030-ra a diabetes-es populáció 4%-ról (ami 2000-ben, 171 millió embert jelent) 5.4%-ra való (366 millió) emelkedése várható. Számos új eredmény mutat rá annak lehetőségére, hogy a  $\beta$ -arresztinek központi szerepet játszanak a diabetes mellitus-ban illetve az inzulinrezisztanciában [30, 31, 32].

A második tézisben ismertetett identifikálhatósági analízis és paraméterbecslési módszer idegsejtmodellek szintézisénel és identifikációjánál használható. Továbbá ezen eredmények modellezési célú elektrofiziológiai mérések során használt voltage clamp protokollok jövőbeli tervezésének alapjául szolgálhatnak.

A harmadik tézisben ismertetett elektrofiziológiai GnRH sejtmodellt később egy, a hypothalamikus GnRH pulzus generátor struktúrát leíró modellben kívánom felhasználni. A GnRH pulzus generátor egy élettanilag releváns modellje jelentősen emelné reproduktív neuroendokrin ciklus matematikai modelljeinek klinikai relevanciáját. Továbbá egy ilyen modell használható

idegsejtek interakcióinak tanulmányozására is. Egy 2-3 sejtmódebből álló hálózat alkalmas lehet többféle kölcsönhatás, többek között az endokannabinoid signaling vizsgálatára.

## Hivatkozások

- [1] R. Bertram, M. Egli, N. Toporikova, and M.E. Freeman. A mathematical model for the mating-induced prolactin rhythm of female rats. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 290:E573–E582, 2006.
- [2] J.A. Best, H.F. Nijhout, and M.C. Reed. Homeostatic mechanisms in dopamine synthesis and release: a mathematical model. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 6, 2009.
- [3] A.O. Komendantov, N.A. Trayanova, and J.G. Tasker. Somato-dendritic mechanisms underlying the electrophysiological properties of hypothalamic magnocellular neuroendocrine cells: A multicompartmental model study. *Journal of Computational Neuroscience*, 23:143–168, 2007. DOI 10.1007/s1-827-007-0024-z.
- [4] K.L. Pierce and R.J. Lefkowitz. Classical and new roles of  $\beta$ -arrestins in the regulation of G-protein-coupled receptors. *Nature Reviews Neuroscience*, 2:727–733, 2001.
- [5] J.M. Beaulieu, S. Marion, R.M. Rodriguiz, I.O. Medvedev, T.D. Sotnikova, V. Ghisi, W.C. Wetsel, R.J. Lefkowitz, R.R. Gainetdinov, and M.G. Caron. A  $\beta$ -arrestin 2 signaling complex mediates lithium action on behavior. *Cell*, 132:125–136, 2008.
- [6] R. J. Lefkowitz. Historical review: a brief history and personal retrospective of seven-transmembrane receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25:413–422, 2004.
- [7] N.J. Freedman and R.J. Lefkowitz. Desensitization of G protein-coupled receptors. *Recent Progress in Hormone Research*, 51:319–351, 1996.
- [8] K. A. DeFea, Z. D. Vaughn, E. M. O’Bryan, D. Nishijima, O. Dery, and N. W. Bunnett. The proliferative and antiapoptotic effects of substance P are facilitated by formation of a beta-arrestin-dependent scaffolding complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 98:11086–91, 2000.
- [9] L. M. Luttrell, F. L. Roudabush, E. W. Choy, W. E. Miller, and M. E. Field. Activation and targeting of extracellular signal-regulated kinases by beta-arrestin scaffolds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 98:2449–2454, 2001.
- [10] J. M. Beaulieu, T. D. Sotinkova, S. Marion, R. J. Lefkowitz, R. R. Gainetdinov, and M. G. Caron. An Akt/ $\beta$ -Arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell*, 122:261–273, 2005.
- [11] J. M. Beaulieu, T. D. Sotinkova, W. D. Yao, L. Kockeritz, J. R. Woodgett, R.R. Gainetdinov, and M. G. Caron. Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 101:5099–5114, 2004.

- [12] S. Galandrin, G. Oligny-Longpre, and M. Bouvier. The evasive nature of drug efficacy: implications for drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences*, 28:423–430, 2007.
- [13] G. Leng and D. J. MacGregor. Mathematical modelling in neuroendocrinology. *Journal of Neuroendocrinology*, 20:713–718, 2008.
- [14] M. Feinberg. On chemical kinetics of a certain class. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, 46:1–41, 2004.
- [15] G. Craciun and M. Feinberg. Multiple equilibria in complex chemical reaction networks: II The species-reaction graph. *Siam Journal of Applied Mathematics*, 66:1321–1338, 2006.
- [16] G. Craciun and M. Feinberg. Understanding bistability in complex enzyme-driven reaction networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103:8697–8702, 2006.
- [17] R.C. Wilson, J.S. Kesner, J.M. Kaufmann, T. Uemura, T. Akema, and E. Knobil. Central electrophysiological correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology*, 39:256–260, 1984.
- [18] A.E. Herbison, J.R. Pape, S.X. Simonian, M.J. Skynner, and J.A. Sim. Molecular and cellular properties of GnRH neurons revealed through transgenics in mouse. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 185:185–194, 2001.
- [19] K.J. Suter, J.P. Wuarin, B.N. Smith, F.E. Dudek, and S.M. Moenter. Whole-cell recordings from preoptic/hypothalamic slices reveal burst firing in gonadotropin-releasing hormone neurons identified with green fluorescent protein in transgenic mice. *Endocrinology*, 141:3731–3736, 2000.
- [20] M.W. Hirsch, S. Smale, and R.L. Devaney. *Differential Equations, Dynamical Systems, and an Introduction to Chaos*. Academic Press, 84 Theobald’s Road London WC1X 8RR, UK, 2004.
- [21] E.M. Izhikevich. *Dynamical Systems in Neuroscience*. The MIT Press, 999 Riverview Drive Suite 208 Totowa New Jersey 07512, 2005.
- [22] L. Ljung. *System Identification - Theory for the User*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1987.
- [23] E. Walter. *Identification of State Space Models*. Springer, Berlin, 1982.
- [24] E. Walter. *Identifiability of Parametric models*. Pergamon Press, Oxford, 1987.
- [25] M. Fliess and S. T. Glad. An algebraic approach to linear and nonlinear control. In H. L. Treutelman and J. C. Willeuis, editors, *Essays on control: Perspectives in the theory and its applications*, pages 223–267. Birkhauser, Boston, 1993.
- [26] M. P. Saccomani, S. Audoly, and L. D’Angio. Parameter identifiability of nonlinear systems: the role of initial conditions. *Automatica*, 39:619–632, 2003.

- [27] J.A. Nelder and R. Mead. A simplex method for function minimization. *The Computer Journal*, 7:308–313, 1965.
- [28] T.G. Kolda and V.J. Torczon. On the convergence of asynchronous parallel pattern search. *SIAM Journal of Optimization*, 14:939–964, 2004.
- [29] N. Bayram, M. van Wely, and F. van der Veen. Pulsatile gonadotrophin releasing hormone for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, 2004.
- [30] J. Stockli and David E. James. Insulin action under arrestin. *Cell Metabolism*, 9:213–214, 2009.
- [31] J.T. Rodgers and P. Puigserver. Insulin resistance:  $\beta$ -arrestin development. *Cell Research*, 19:275–276, 2009.
- [32] B. Luan, J. Zhao, H. Wu, B. Duan, G. Shu, X. Wang, D. Li, W. Jia, J. Kang, and G. Pei. Deficiency of a  $\beta$ -arrestin-2 signal complex contributes to insulin resistance. *Nature*, 457:1146–1150, 2009.