

Michał Dyzma

Pracownia Modelowania w Biologii i Medycynie, IPPT PAN

Promotor: dr hab. Bogdan Kaźmierczak

Temat: *Modelowanie oscylacji wapniowych w komórkach eukariotycznych z uwzględnieniem obszarów kontaktu pomiędzy mitochondriami a retikulum endoplazma tycznym*

Retikulum endoplazmatyczne i mitochondria to jedne z najważniejszych organelli komórkowych. Spełniają one szereg istotnych funkcji w procesach życiowych komórki, stanowią poza tym najważniejsze magazyny wapnia wewnątrzkomórkowego. Gromadzenie wapnia w magazynach retikularnych i mitochondrialnych przeciwdziała podwyższonej koncentracji jonów wapnia w cytozolu, która w dłuższym okresie czasu jest szkodliwa dla komórki. Poznanie mechanizmów przepływu jonów wapniowych między powyższymi kompartmentami ma więc istotne znaczenie w zrozumieniu wielu zjawisk, gdyż wapń spełnia podstawową rolę w sygnalizacji wewnątrz- i międzykomórkowej. Przez długi czas wydawało się, że retikulum endoplazmatyczne i mitochondria są strukturami dobrze od siebie oddzielonymi a transport wapnia między nimi odbywa się jedynie pośrednio, poprzez cytozol. Badania doświadczalne wykazały jednak istnienie szeregu obszarów bliskiego kontaktu pomiędzy retikulum endoplazmatycznym a mitochondriami, które w literaturze biologicznej określa się mianem kompleksów MAM (co jest skrótem od pełnej nazwy *Mitochondria-Associated endoplasmic reticulum Membrane complexes*). Kompleksy takie mediują niemal bezpośredni przepływ jonów wapnia pomiędzy retikulum a mitochondrium, tzn. bez istotnego udziału przepływów odbywających się poprzez cytozol. Kompleksy MAM stanowią jedynie około 6-7 procent powierzchni zewnętrznej błony mitochondrialnej. Mimo tego, ich istnienie może wpływać istotnie na szybkość wymiany wolnych jonów wapnia pomiędzy powyższymi organellami, gdyż przeważająca część receptorów IP3 odpowiedzialnych za wypływ wapnia z retikulum endoplazmatycznego znajduje się w ich rejonie.

Celem pracy jest analiza wpływu obszarów bliskiego kontaktu pomiędzy retikulum endoplazmatycznym a mitochondriami na ewolucję koncentracji wapnia w komórce. Pewne aspekty istnienia kompleksów typu MAM można opisać już w ramach modelu nieprzestrzennego, w którym koncentracje wapnia uśredniane są po objętości poszczególnych kompartmentów. Model taki zadany jest układem równań różniczkowych zwyczajnych opisujących czasową ewolucję tych koncentracji. Istnienie mikrodomen MAM zostało tutaj uwzględnione poprzez wprowadzenie dodatkowych przepływów wapniowych pomiędzy retikulum endoplazmatycznym a mitochondriami. Przeprowadzone obliczenia numeryczne pozwoliły na zbadanie wpływu wielkości parametru k_{MAM} określającego intensywność przepływu w mikrodomenach MAM na zachowanie się rozwiązań układu, w szczególności na istnienie rozwiązań oscylacyjnych, ich okres, baseny przyciągania cyklu granicznego, czy też na występowanie rozwiązań chaotycznych. Wprowadzenie dodatkowego przepływu sprawia, iż dla dostatecznie dużych wartości parametru k_{MAM} , rozpatrywany układ może stać się układem bistabilnym, w którym występują dwa atraktory: stabilny cykl graniczny oraz stabilny punkt stacjonarny. Przy dalszym zwiększaniu parametru k_{MAM} , basen przyciągania cyklu granicznego kurczy się i większość trajektorii układu znajduje się w basenie przyciągania punktu stacjonarnego, który charakteryzuje się wysokim poziomem wapnia w mitochondriach. Jeśli zatem trajektoria układu znajduje się w basenie przyciągania tego punktu, może to oznaczać, że komórka wejdzie na ścieżkę apoptotyczną. Akumulacja wapnia w mitochondriach oraz ich pęcznienie występuje bowiem w początkowej fazie apoptozy. W przeprowadzonych rozważaniach uwzględniliśmy również istnienie RaM, szybkiego trybu pracy uniportera mitochondrialnego odpowiedzialnego za pobór wapnia. Tryb taki włącza się lub wyłącza w zależności od 'obsadzenia' domen wiążących jony wapniowe.

Zastosowane podejście pozwoliło na uwzględnienie istnienia obszarów bliskiego sąsiedztwa retikulum endoplazmatycznego i mitochondriów (kompleksów MAM) w modelu jednorodnym przestrzennie, zadany przez równania różniczkowe zwyczajne na uśrednione po kompartmentach koncentracje jonów wapnia. Wykazaliśmy, że obecność kompleksów wpływa na dynamikę wapnia w komórkach eukariotycznych. Modyfikuje np. charakter oscylacji wapniowych poprzez zmniejszenie ich okresu, większą regularność czasową oraz mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia efektów chaotycznych. Wzrost intensywności bezpośredniego przepływu retikularno-mitochondrialnego może zapoczątkować procesy apoptotyczne w komórkach.