

A MITOKONDRIÁLIS ANYAGCSERE MODELLEZÉSE

Sváb Gergely^{1,2}, Szederkényi Gábor², Horváth Gergő¹, Ádám Veronika¹, Tretter László¹

¹Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet, MTA-SE Neurobiokémiai Kutatócsoport

²Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai és Bionikai Kar

A mitokondriumok fontos szerepet töltenek be a szervezet sejtjeinek anyagcseréjében. A mitokondriális citrát-kör által katalizált reakciók közismertek, viszont a mitokondrium aktuális metabolitszintjeiről kevés információval rendelkezünk. Joggal vetődik fel az igény a ciklusban résztvevő intermedierek időbeli koncentráció-változásának leírására, mivel ezek számos kórállapotban megváltoznak. Az irodalomban megtalálható modellek elsősorban az egyensúlyi állapotok leírásával foglalkoznak, melyeket a kinetikai és termodinamikai paraméterekből határoznak meg. Ezek a modellek széles tartományban mozgó paramétereket igényelnek, ezért a validációjuk során jelentős ponttalanságok figyelhetők meg.

A munkánk során egy pontosabb kvantitatív modellt szeretnénk fölláttani a citrát-köri folyamatok analízise érdekében, melynek célja a reakciókat katalizáló enzimek megváltozott működése során kialakult anyagcsere állapotok leírása. Emellett a mitokondrium új körülményekhez való metabolikus adaptációját vizsgáljuk.

A modellezés során a Michaelis-Menten enzimkinetikát használtuk a reakciósebességek és a transzportok sebességeinek meghatározáshoz. Az enzimek és transzporterek paramétereit enzimkinetikai méréseink és irodalmi adatok alapján határoztuk meg. A reakciók során lezajló koncentráció-változásokat differenciálegyenletekkel írtuk föl, és MATLAB környezetben implementáltuk.

A modellezés során fiziológias paraméterek és kezdeti értékek mellett a modell eredményei eltértek az egyensúlyi koncentrációktól, aminek okaként feltételeztük, hogy a modell nem vette figyelembe a mitokondrium és a környezete közti intermediér áramlásokat. Transzportereket építve a modellbe elértük az egyensúlyi koncentrációkat, ezáltal szimulálva az egészséges működést. Az iszkémiát követő módosult koncentrációkat kezdeti értéként alkalmazva megfigyelhető volt, hogy a mitokondrium az iszkémia lezajlása után elkezd helyreállítani a szubsztrátok arányát a fiziológias arányra.

Modellünket a későbbiekben más kórállapotokban kívánjuk felhasználni. Az egyes enzimek defektusainak következtében megváltozott paramétereinek metabolizmusra gyakorolt hatását szeretnénk kvantitatívan megbecsülni. Ezáltal szeretnénk komplex képet kapni a mitokondrium metabolizmusáról és metabolikájáról.

Támogatók: OTKA (NK 81983), TÁMOP (4.2.2./B-09/1), MTA (MTA TKI 2013), Nemzeti Agykutatási Program (KTIA_13_NAP-A-III/6)