



ИНСТИТУТ
ЦИТОХИМИИ И
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ



Математическое подтверждение защитной роли активации митохондриальной поры при глутамат индуцированном всплеске роста активных форм кислорода

О.А. Загубная^{1,2}, Я.Р. Нарциссов^{1,2}, В.А. Селиванов^{2,3}, М. Касканте^{2,3}

zagubnaya@icmph.ru, ORCID: 0000-0001-6623-6938

¹ НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии,
Москва, Россия

² Biomedical Research Group,
BiDiPharma GmbH, Зик, Германия

³ Department of Biochemistry and Molecular Biomedicine,
Faculty of Biology, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

⁴ CIBER of Hepatic and Digestive Diseases (CIBEREHD) and
Metabolomics Node at Spanish National Bioinformatics Institute (INB-
ISCI-ES- ELIXIR), Institute of Health Carlos III (ISCI), Madrid, Spain

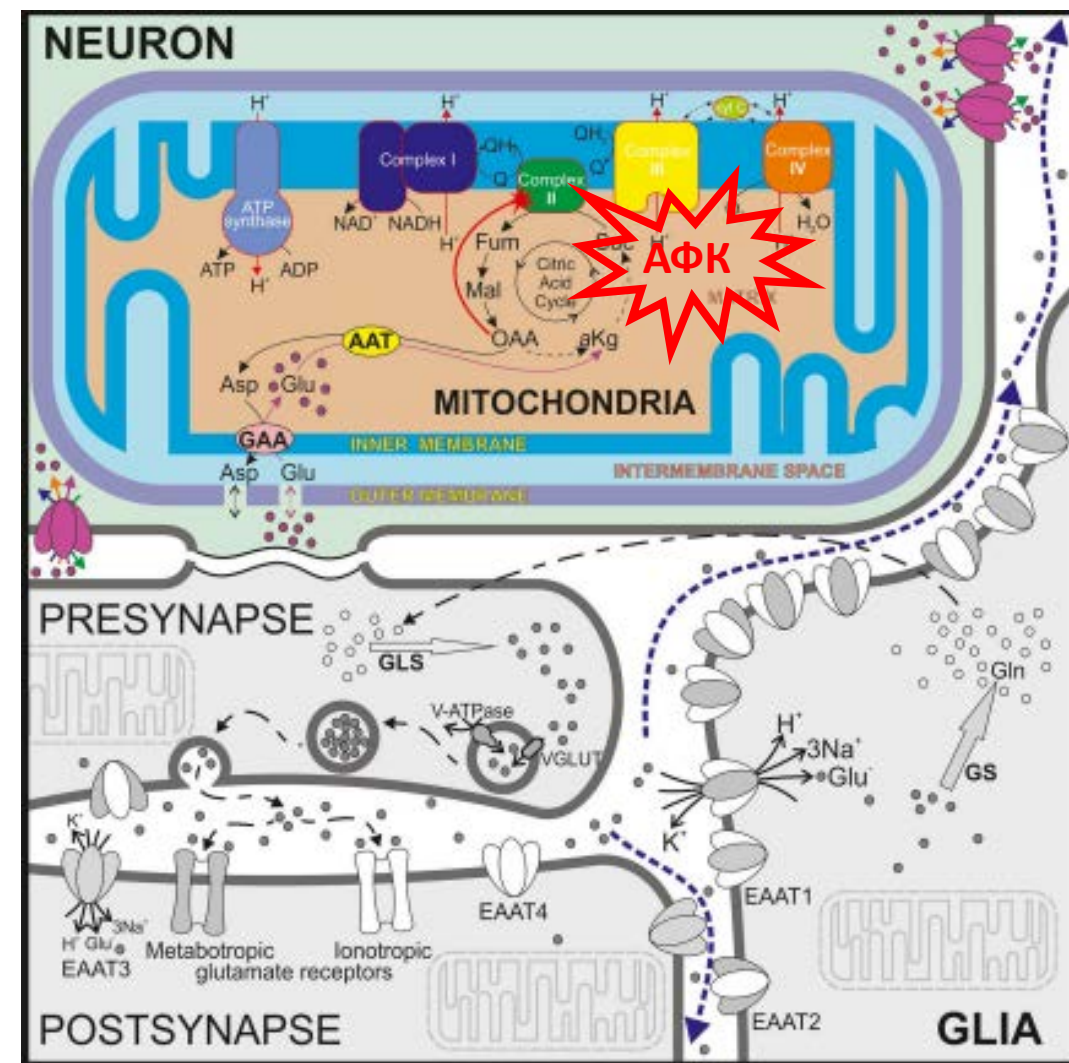


Рост АФК при повышении концентрации внеклеточного глутамата

- Глутаматэргическая нейротрансmissão
- Перенос глутамата из глии в нейрон
- Диффузия остаточного глутамата “spillover”
- Эксайтотоксичность глутамата
 - Чрезмерная активация глутаматных рецепторов
 - Нарушение буферной системы Ca^{2+}
 - Вторичная эксайтотоксичность
 - Генерация АФК комплексами ДЦ
 - Активация митохондриальной поры

Цель работы:

Исследовать связь генерации АФК и открытия митохондриальной поры во внесинаптических митохондриях при повышенной концентрации внеклеточного глутамата [2]



[1]

1. Selivanov VA, Zagubnaya OA, Nartsissov YR, Cascante M. Unveiling a key role of oxaloacetate-glutamate interaction in regulation of respiration and ROS generation in nonsynaptic brain mitochondria using a kinetic model. *PLoS ONE*. 2021; e0255164.
2. Zagubnaya OA, Selivanov VA, Pekker M, Jonkhout CJH, Nartsissov YR, Cascante M. Mathematical Modeling Unveils a New Role for Transient Mitochondrial Permeability Transition in ROS Damage Prevention. *Cells*. 2025; 14(13):1006.



Схема процессов, описываемых кинетической моделью митохондриального и клеточного метаболизма

- Программное обеспечение C++ с открытым доступом “Mitodyn”
<https://github.com/seliv55/mito/tree/complete>
- Система ОДУ для
 - Транспорта метаболитов через **клеточную** и **внутреннюю митохондриальную** мембраны
 - Транспорта и метаболизма глутамата, включая малат-аспаратный челночный механизм
 - Гликолиза, транспорта и метаболизма пирувата
 - ЦТК
 - Динамики редокс-состояний **комплексов ДЦ**
 - **Окислительного фосфорилирования**
 - Потребления **АТФ**

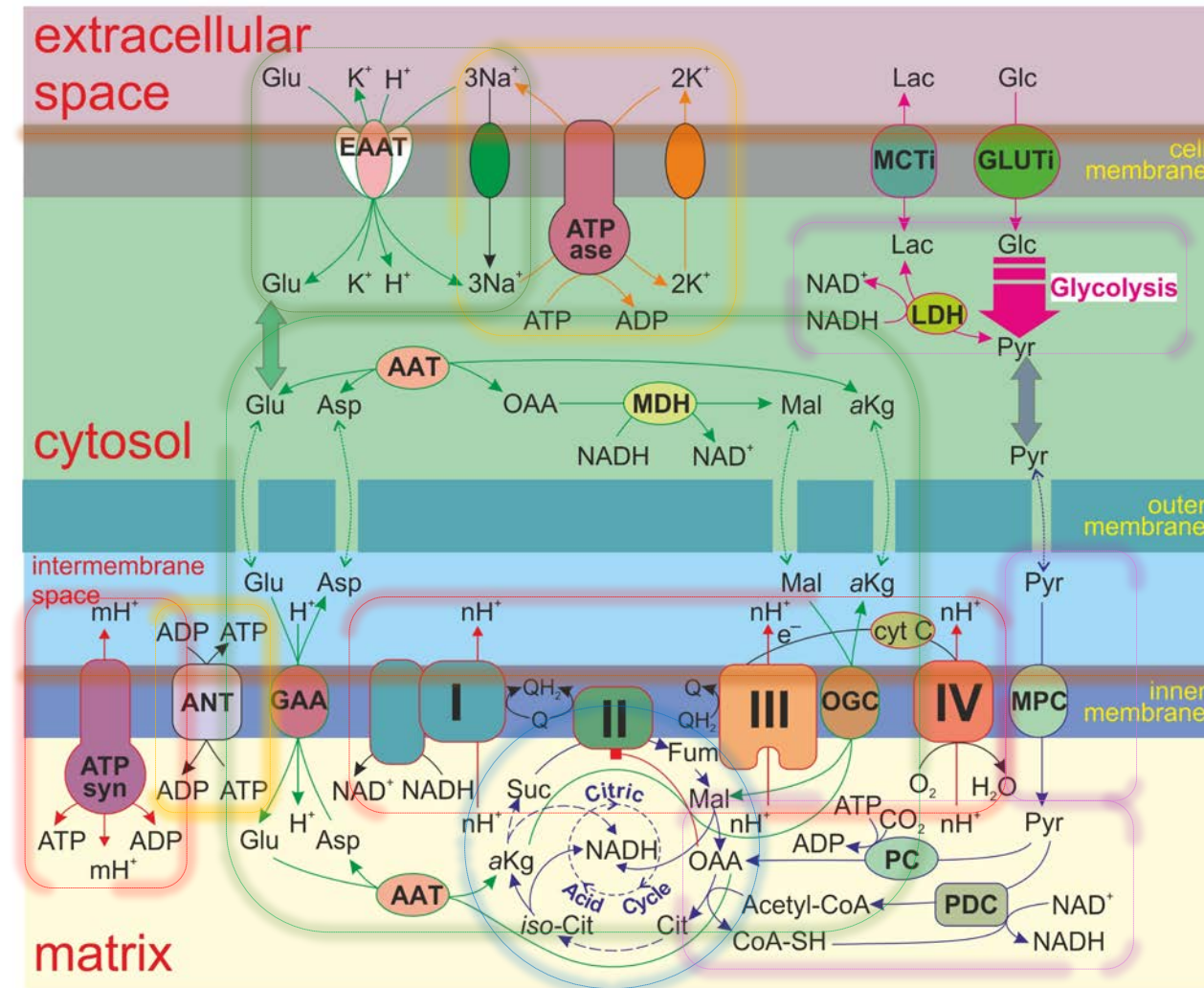
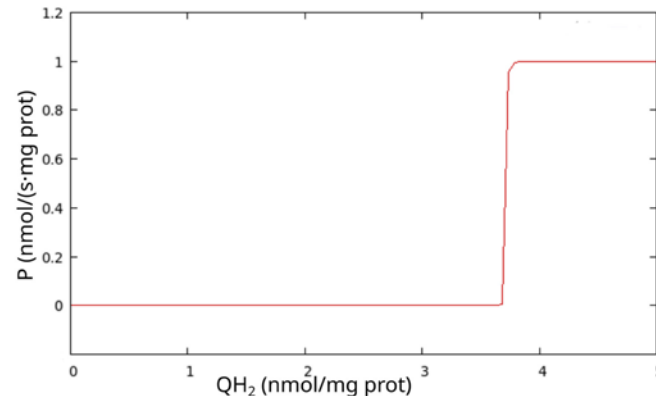




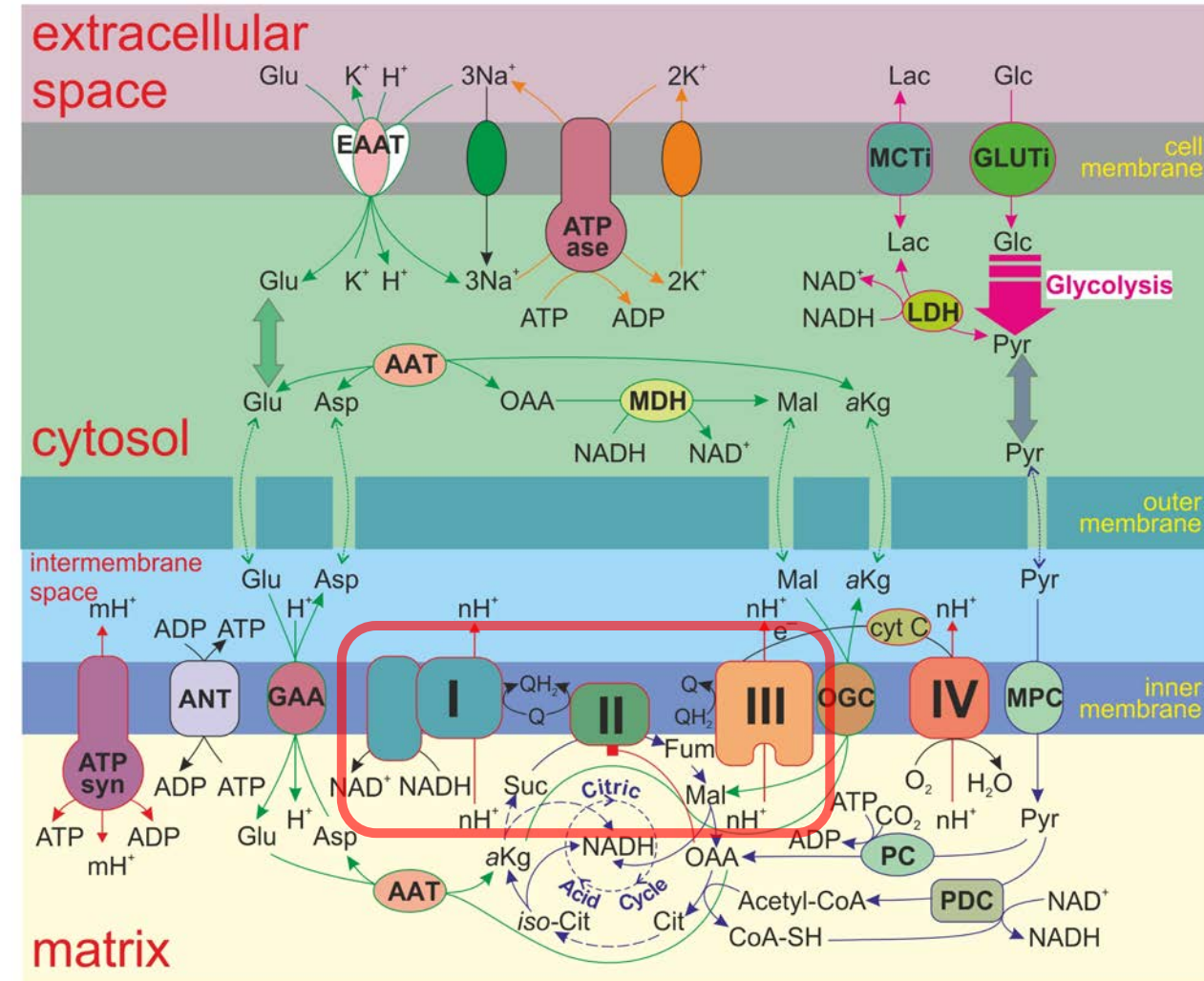
Схема процессов, описываемых кинетической моделью митохондриального и клеточного метаболизма

- Система из 393 ОДУ
- Феноменологическое моделирование поры
 - Открытие митохондриальной поры $\Leftrightarrow$ рост АФК
 - Вспышка роста АФК $\Rightarrow QH_2 \gg Q$
 - Проницаемость поры для растворимых веществ $\leq 1,5$ кДа

$$P = (\arctan(1000 \times ([QH_2] - [QH_2]_{max}))/0,5\pi + 1)/2$$



- Уравнение Гольдмана-Ходжкина-Катца





Состояние системы под воздействием внеклеточного глутамата

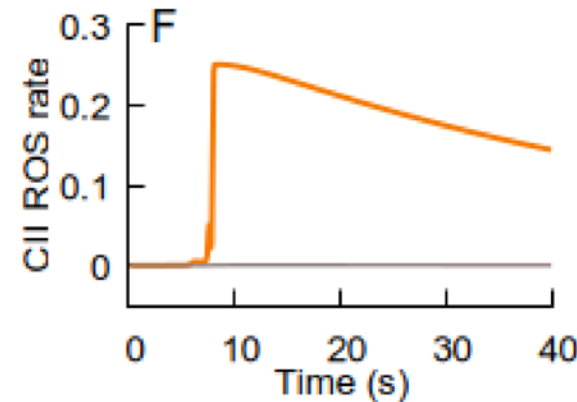
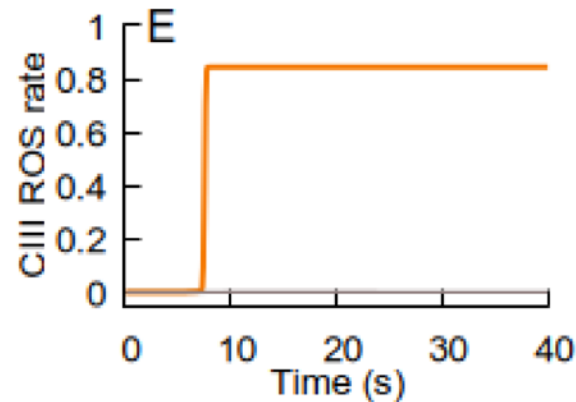
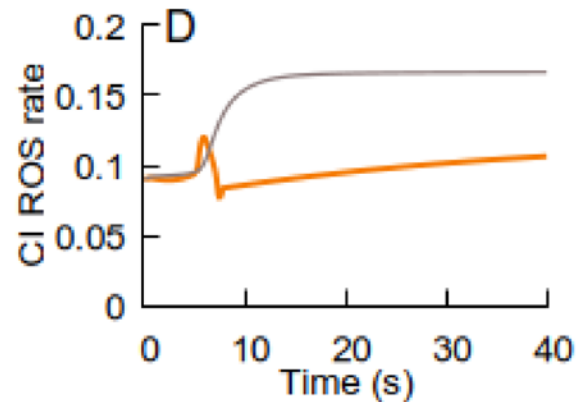
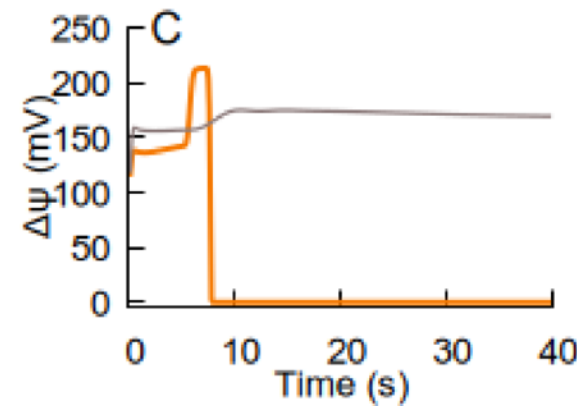
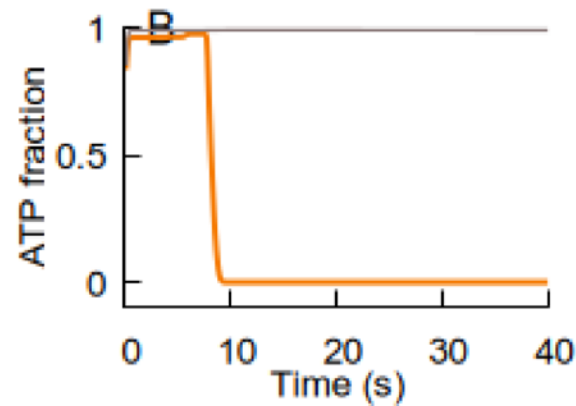
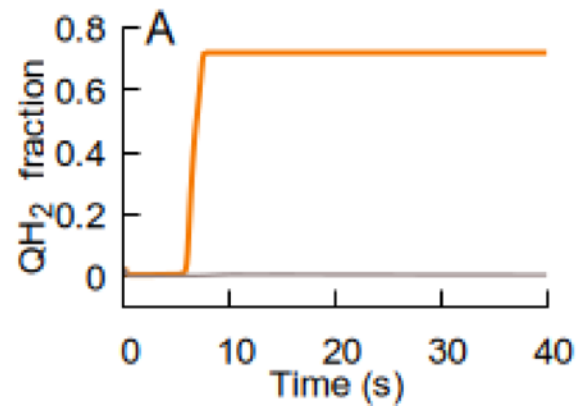
Наличие двух устойчивых состояний:

[Glu_{out}] = 0,01 mM

- Низкий уровень QH₂
- Стабильный синтез АТФ
- Высокий мембранный потенциал Δψ
- Низкая скорость роста АФК

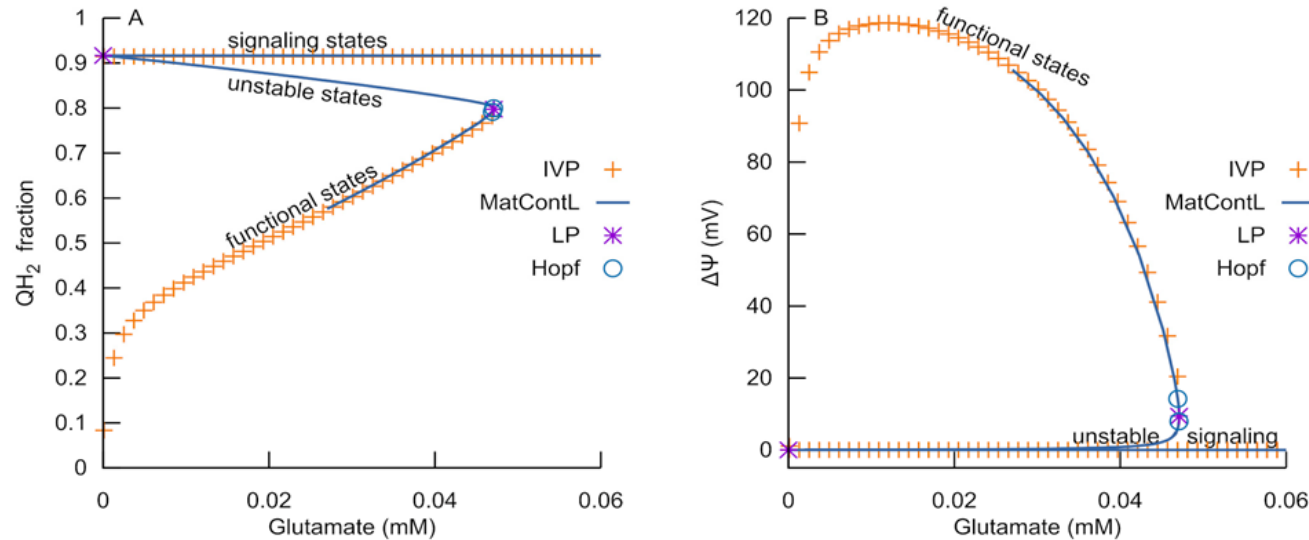
[Glu_{out}] = 0,08 mM

- Высокий уровень QH₂
- Отсутствует синтез АТФ
- Низкий мембранный потенциал Δψ
- Высокая скорость роста АФК





Бифуркационный анализ сокращенной модели системы



- Программное обеспечение C++ с открытым доступом “Mitodyn” для сокращенной модели

<https://github.com/seliv55/mito/tree/reduced>

- IVP – решения задачи с начальными условиями
- Для поиска неустойчивых стационарных состояний использовано ПО MatContL
- Точки бифуркации:
 - Седло-узел (LP)
 - Андронова-Хопфа (Hopf)

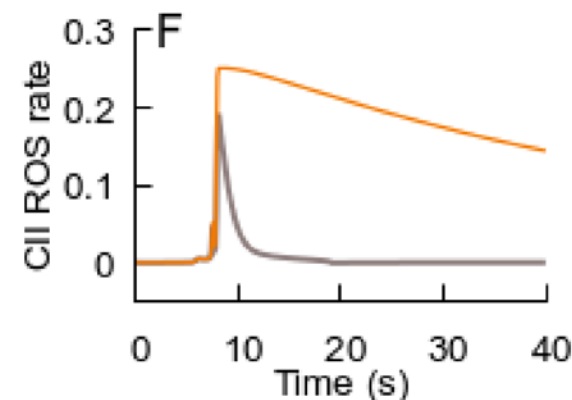
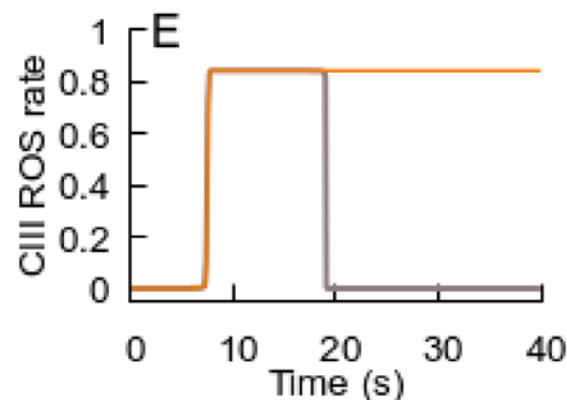
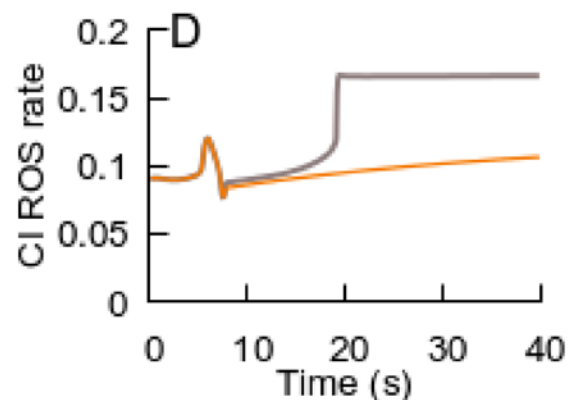
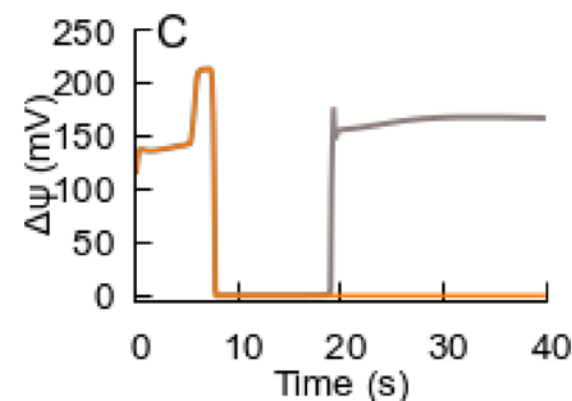
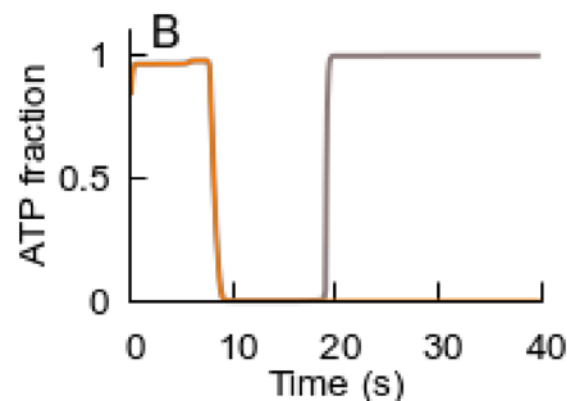
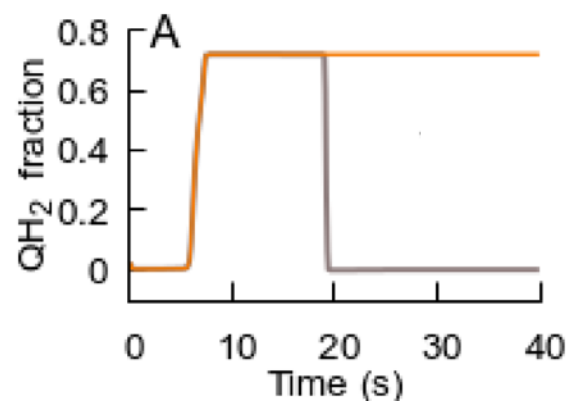
■ Система ОДУ для сокращенной модели:

- Транспорт метаболитов через клеточную и внутреннюю митохондриальную мембраны
- Транспорт и метаболизма глутамата, включая ~~малат-аспартатный челночный механизм~~
- Гликолиза, транспорта и метаболизма пирувата
- ЦТК
- ~~Динамики редокс-состояний комплексов ДЦ => Одно результирующее уравнение для каждого комплекса ДЦ~~
- Окислительного фосфорилирования
- Потребления АТФ

- $[ATP] + [ADP] = 20 \frac{nmol}{mg}$
- $[NAD^+] + [NADH] = 20 \frac{nmol}{mg}$
- $[Q] + [QH_2] = 4.1 \frac{nmol}{mg}$



Симуляция открытия митохондриальной поры при высоком уровне внеклеточного глутамата



Есть открытие поры при росте QH₂ =>

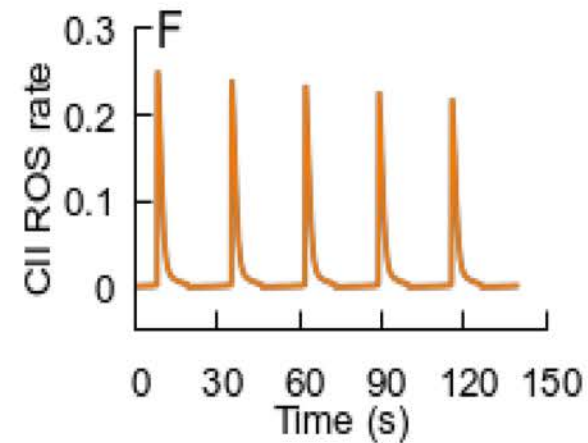
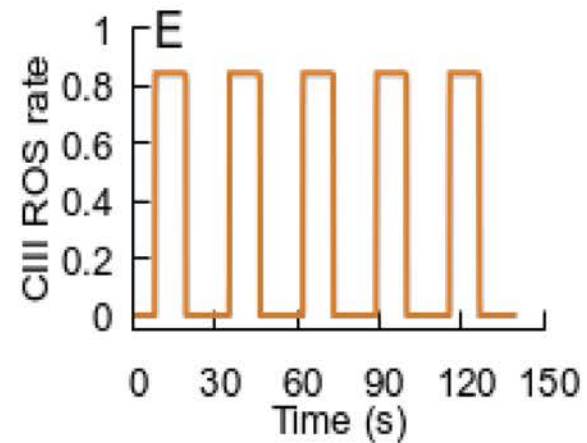
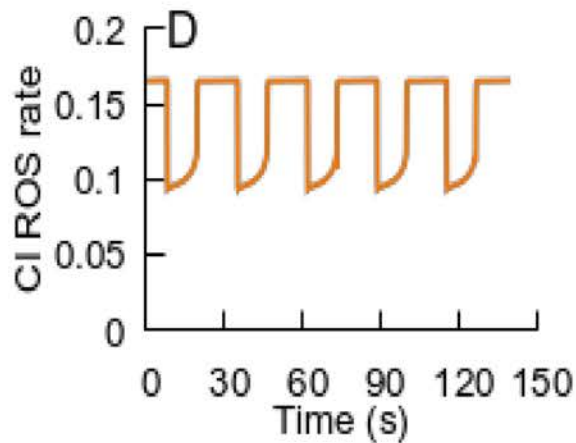
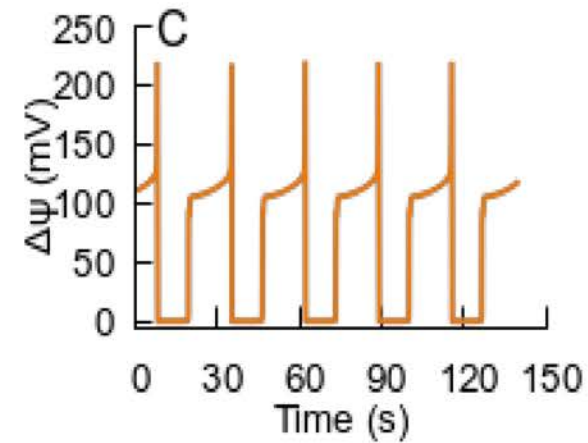
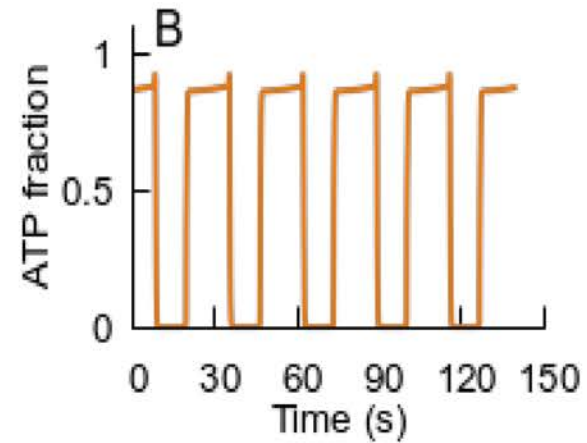
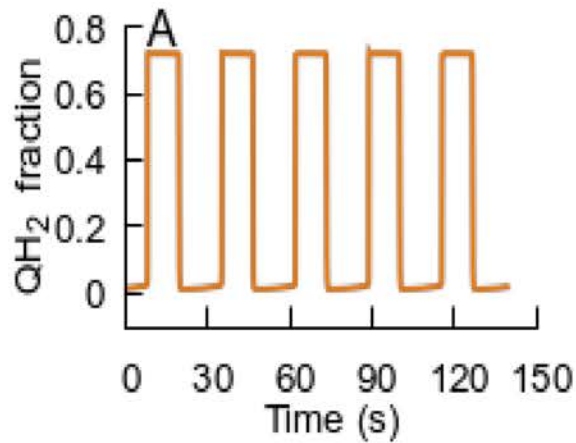
- Снижение уровня QH₂
- Возврат к синтезу АТФ
- Восстановление мембранного потенциала $\Delta\psi$
- Снижение скорости роста АФК

Нет открытия поры при росте QH₂

- Высокий уровень QH₂
- Отсутствие синтеза АТФ
- Низкий мембранный потенциал $\Delta\psi$
- Высокая скорость роста АФК



Динамика при высокой концентрации внеклеточного глутамата и функциональной митохондриальной поре



[Glu_{out}] = 0,8 μ M

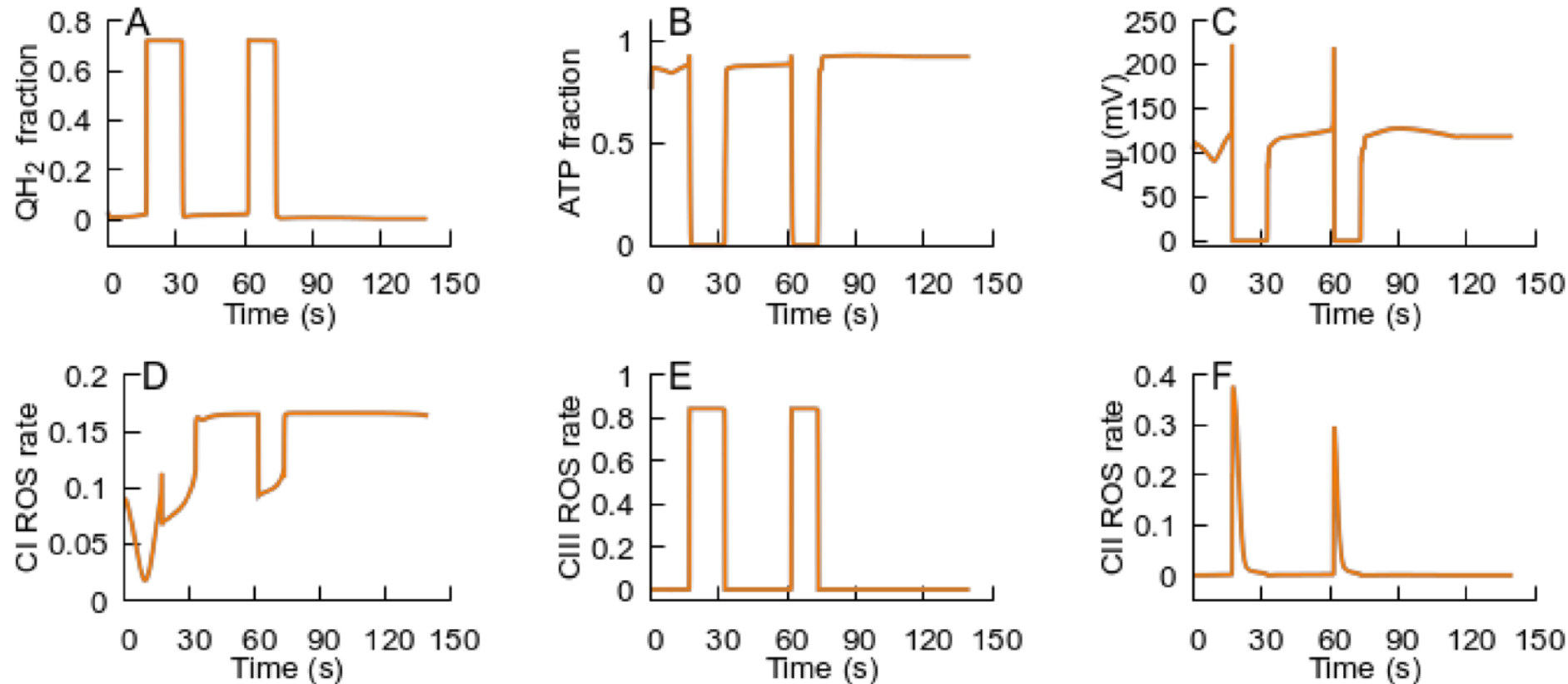
- Высокий уровень QH₂
- Отсутствует синтез АТФ
- Низкий мембранный потенциал $\Delta\psi$
- Высокая скорость роста уровня АФК

Открытие митохондриальной поры

- Снижение уровня QH₂
- Восстановление синтеза АТФ
- Восстановление мембранного потенциала
- Снижение скорости роста уровня АФК



Затухание колебаний при снижении концентрации внеклеточного глутамата



$[\text{Glu}_{\text{out}}]_{t=0c} = 0,08 \text{ mM}$

$\Rightarrow$

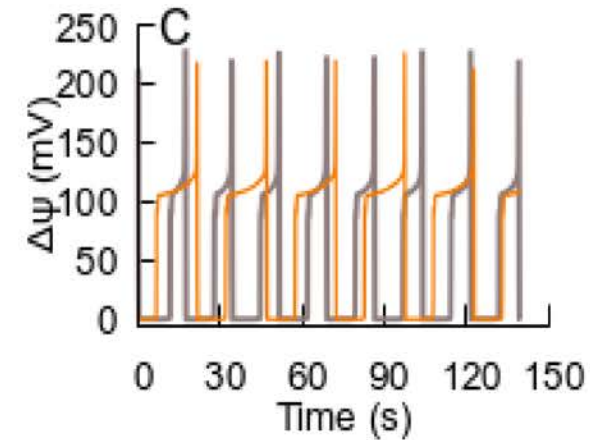
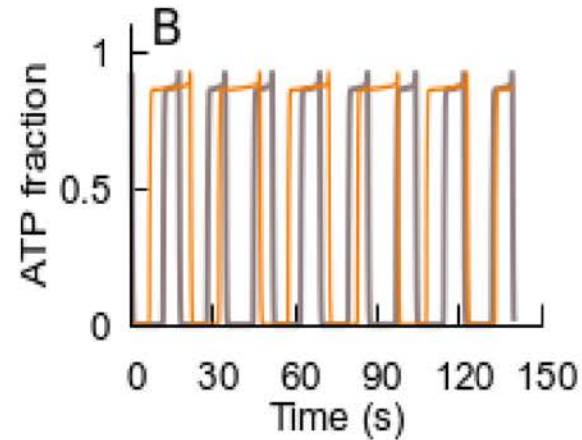
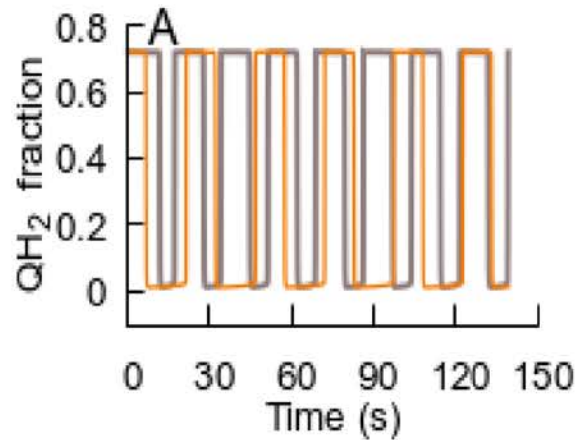
$[\text{Glu}_{\text{out}}]_{t=70c} = 0,01 \text{ mM}$

При функциональной
митохондриальной
поре происходит
возврат системы в
состояние **синтеза
АТФ**.

Без открытия поры
система останется в
состоянии **генерации
АФК**.

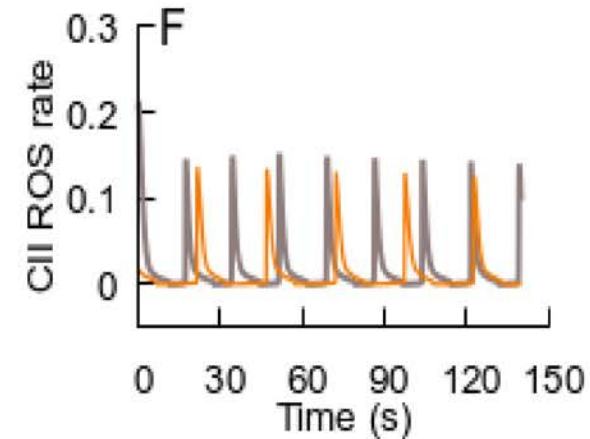
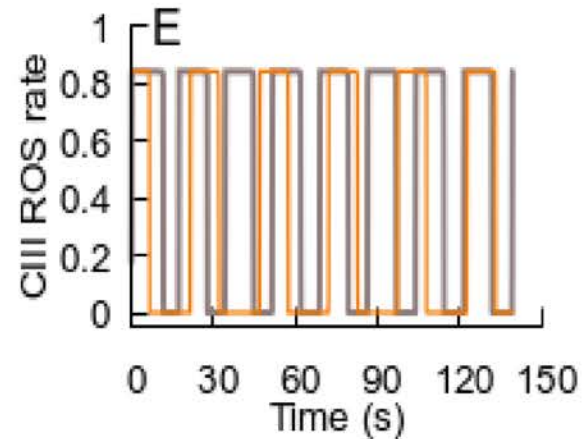
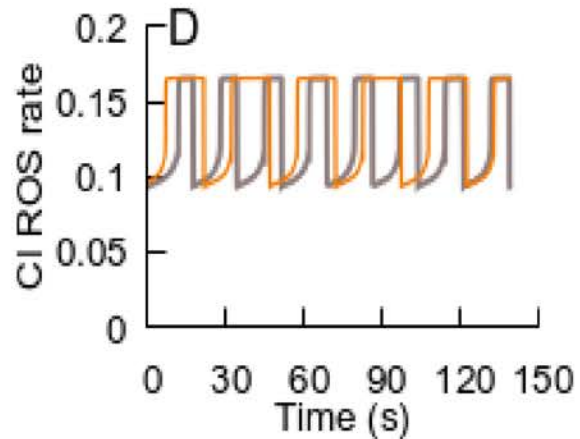


Влияние скорости ЦТК на частоту колебаний системы



[Glu_{out}] ↑

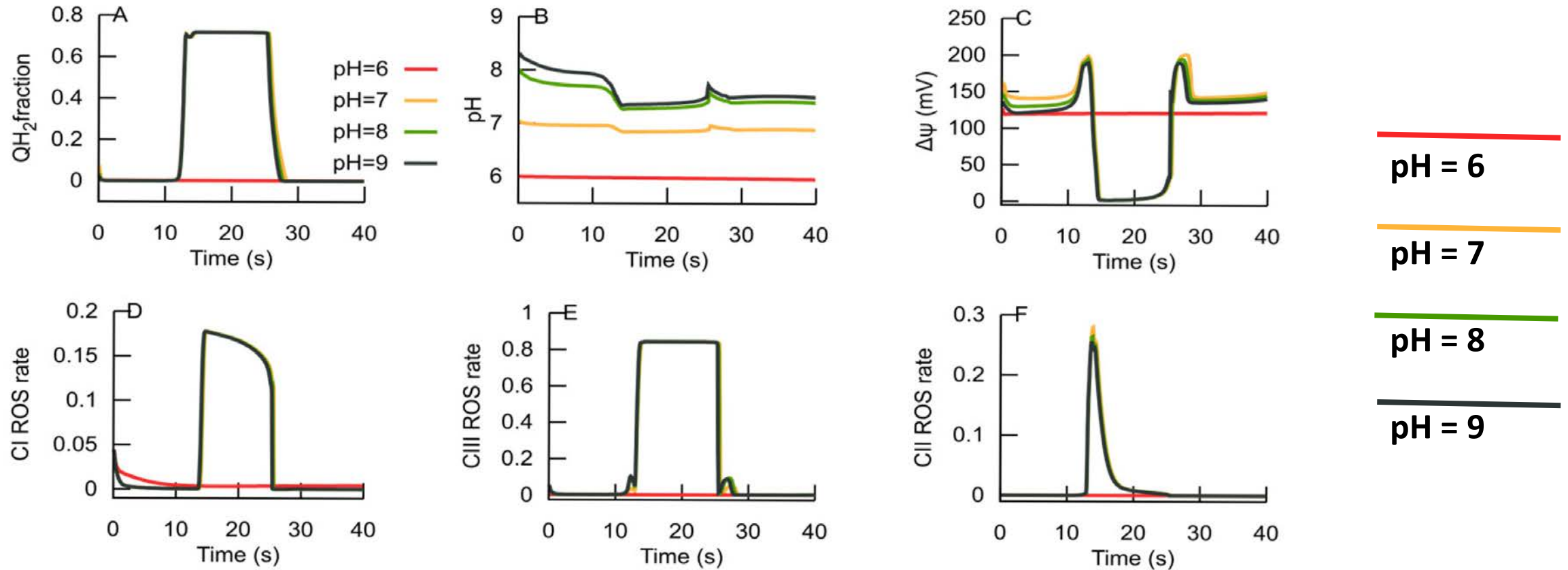
[Mal_{out}] ↑



Функциональная
митохондриальная
пора

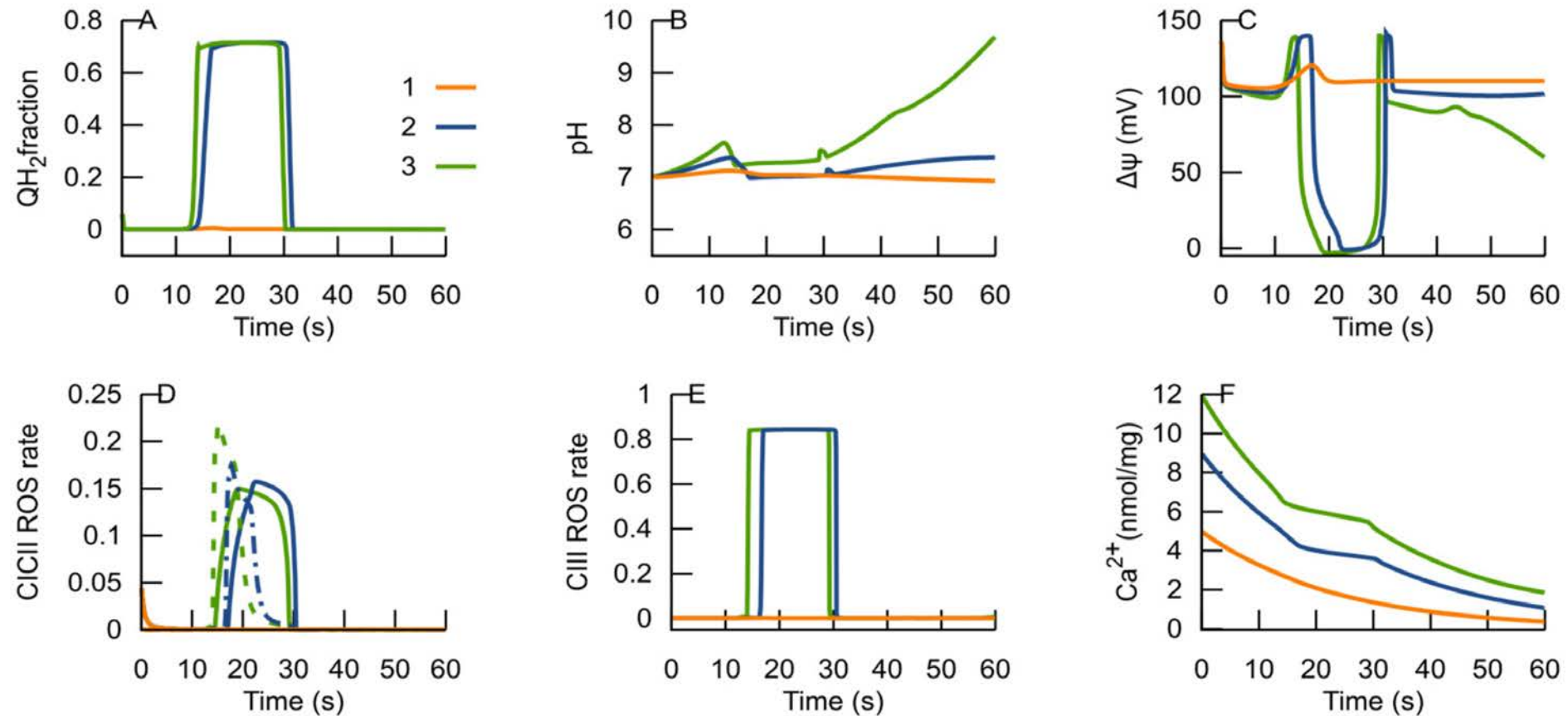


Влияние уровня pH на частоту колебаний системы





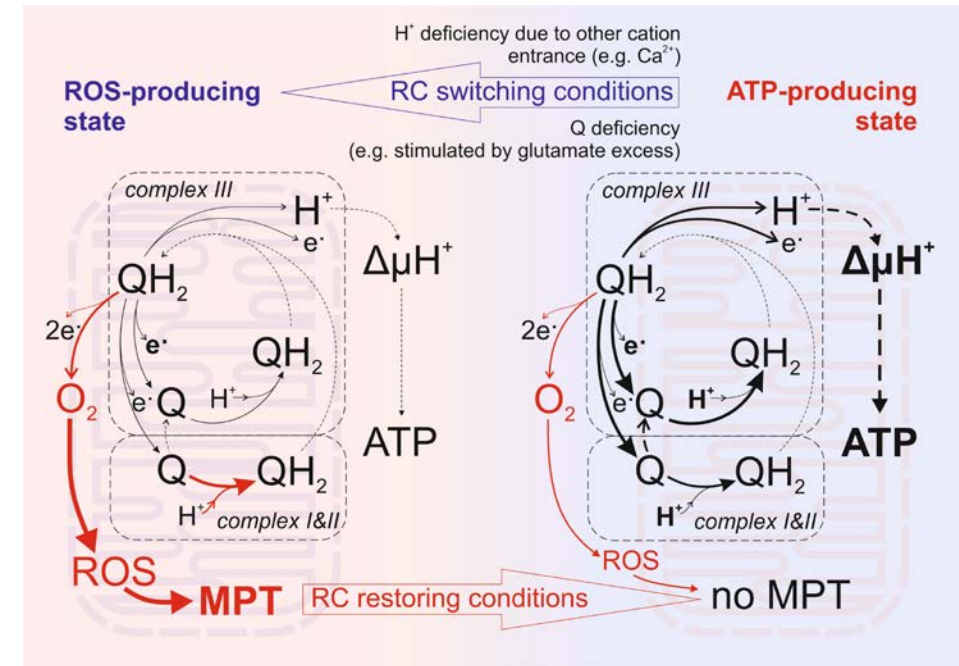
Влияние ионов Ca^{2+} на частоту колебаний системы





Выводы

- Переход системы из состояния синтеза АТФ в состояние генерации АФК происходит в связи с дефицитом H^+ или убухинона, и сопровождается всплеском концентрации АФК.
- Глутамат, как активатор II комплекса ДЦ, может вызывать чрезмерное восстановление убухинона и переход в состояние генерации АФК. При этом последующее снижение уровня глутамата не может вызвать обратный переход в состояние синтеза АТФ, если не происходит открытие митохондриальной поры.
- Повышение концентрации АФК в состоянии их генерации сопровождается открытием митохондриальной поры.
- Открытие митохондриальной поры является защитной реакцией на переход системы из состояния синтеза АТФ в состояние генерации АФК и способствует возвращению ДЦ в исходное состояние, а снижение уровня АФК приводит к ее закрытию.
- Колебания состояний системы и митохондриальной поры могут наблюдаться в определенных устойчивых метаболических условиях и наблюдаются как в реальных, так и в моделируемых экспериментах.
- Если открытие митохондриальной поры не приводит к восстановлению состояния синтеза АТФ, система остается в состоянии генерации АФК, а открытое состояние поры становится необратимым.





Благодарность

**Marta
Cascante**

Professor at
University of
Barcelona

ORCID: 0000-
0002-2062-
4633

**Vitaly A.
Selivanov**

PhD, Academic
researcher at
University of
Barcelona

ORCID: 0000-
0002-7937-9249



ciberehd isciüü



Благодарность

Елена Валерьевна Машковцева



MD, PhD,
**Директор НИИ цитохимии и
молекулярной фармакологии**
ORCID: 0000-0001-5899-5491



**ИНСТИТУТ
ЦИТОХИМИИ И
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ**

Ярослав Рюрикович Нарциссов



Associate Professor, PhD,
**Руководитель Отдела
математической биологии и биофизики**
ORCID: 0000-0001-9020-7686

XVII конференция «Математические модели и численные методы в биологии и медицине»

ИВМ РАН, Москва 16 октября — 17 октября 2025 г.



Спасибо за внимание!

О.А. Загубная, Я.Р. Нарциссов, В.А. Селиванов, М. Касканте