Kompleksy blonowe

Nowe zagadnienia w badaniu dynamiki wapnia w komórce

INNOWACYJNA GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

IPPT PAN

FNP
Fundacja na rzecz Nauki Polskiej

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ ROZWOJU REGIONALNEGO

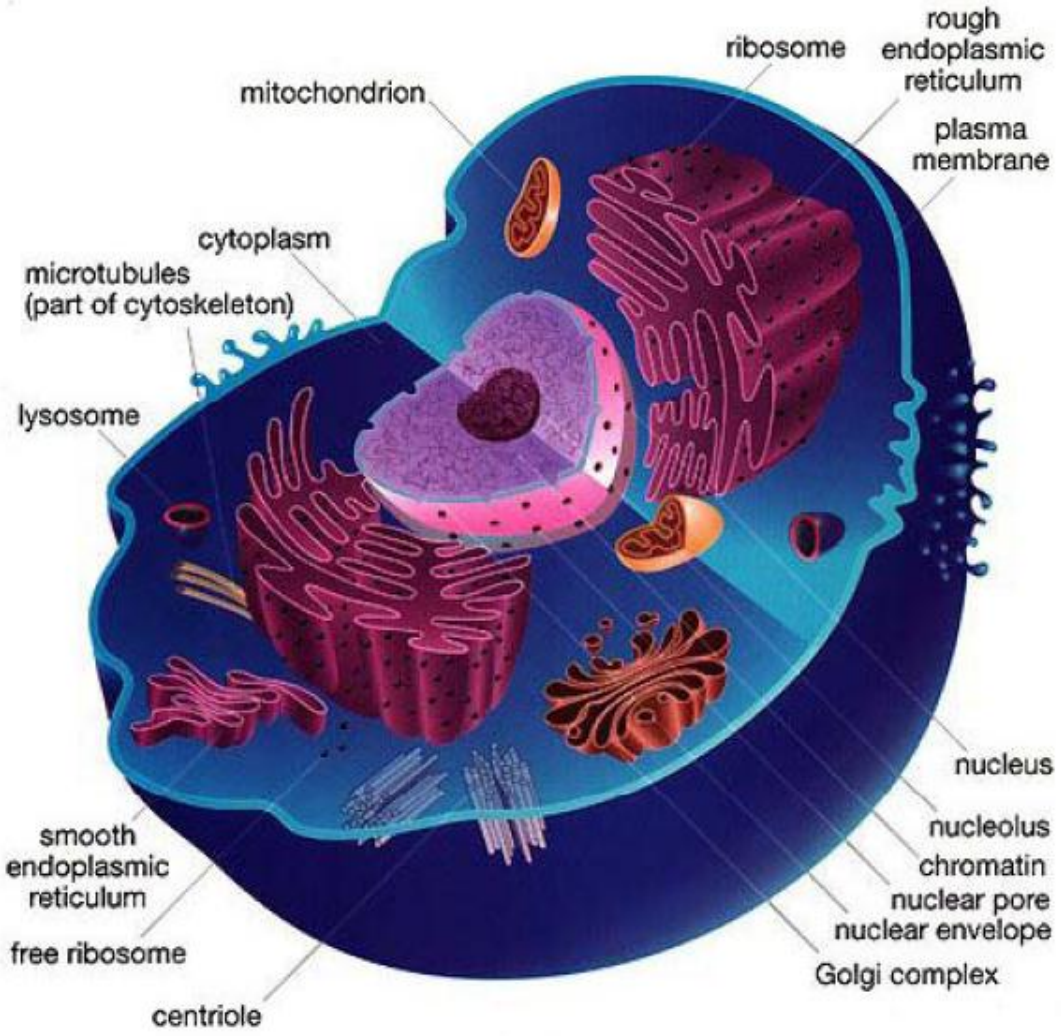
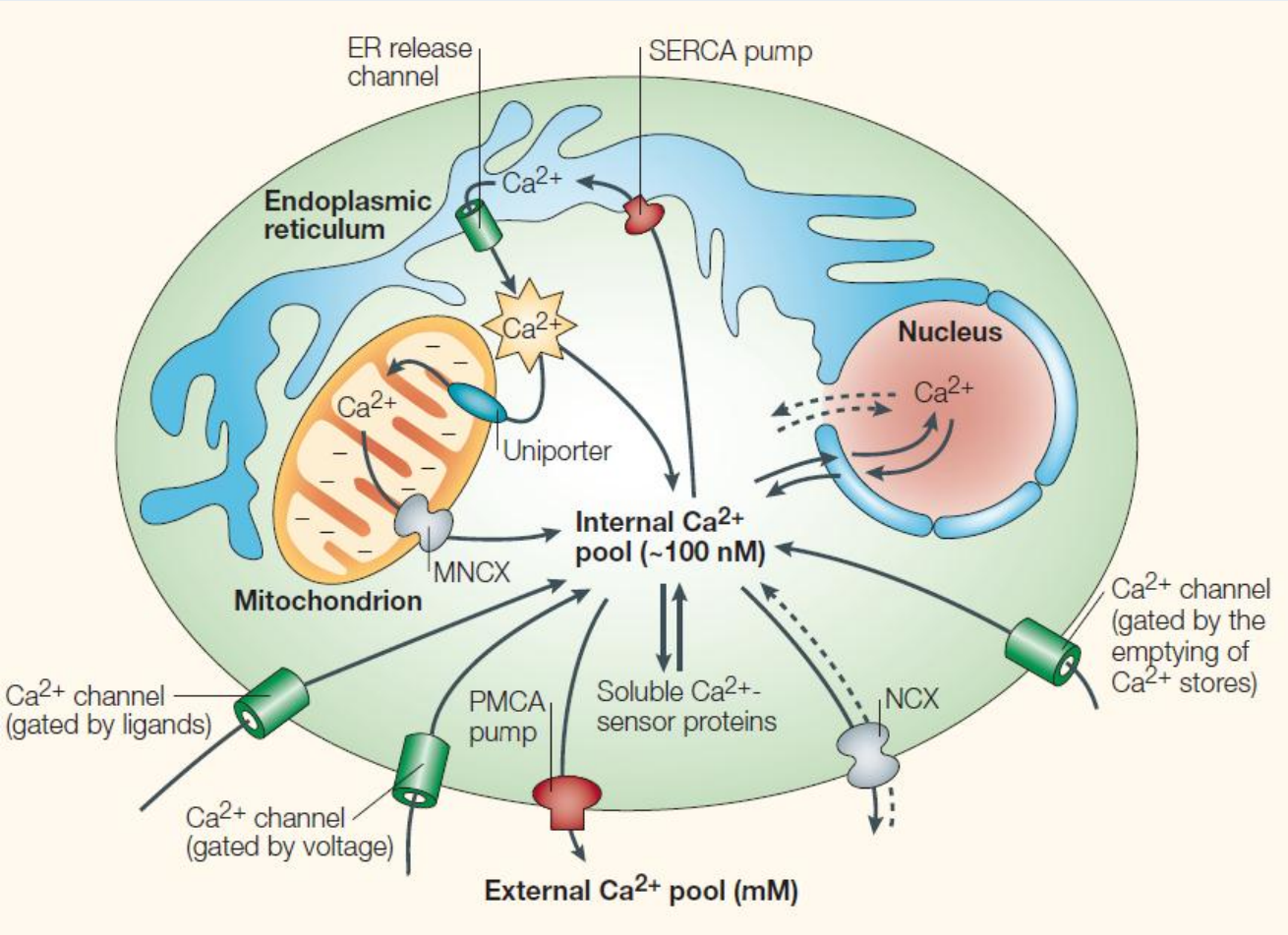


Image from: www.uvm.edu

Homeostaza Ca^{2+}



Co to jest?

MAM:

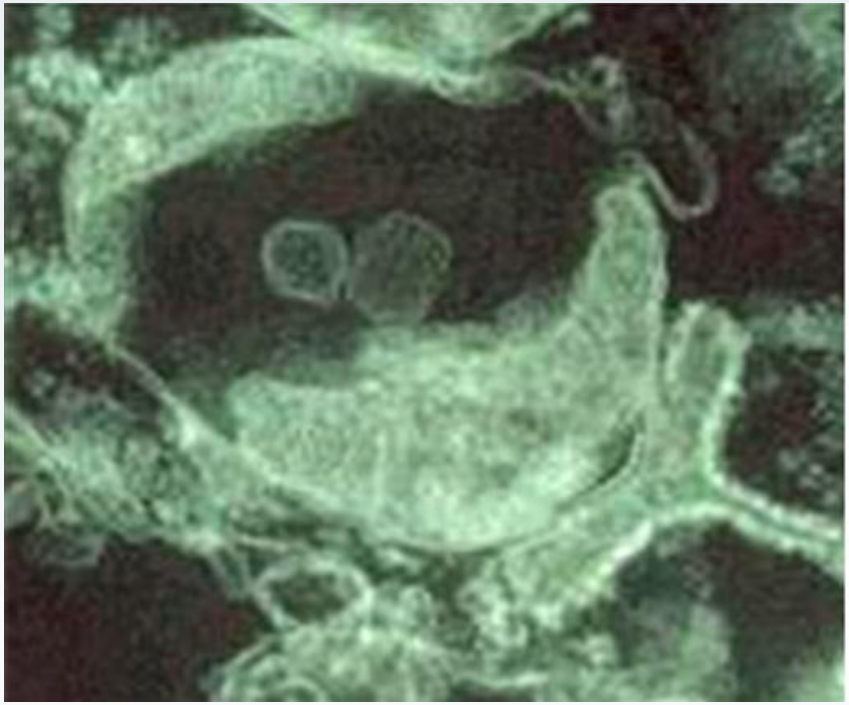
mitochondria-associated ER membrane

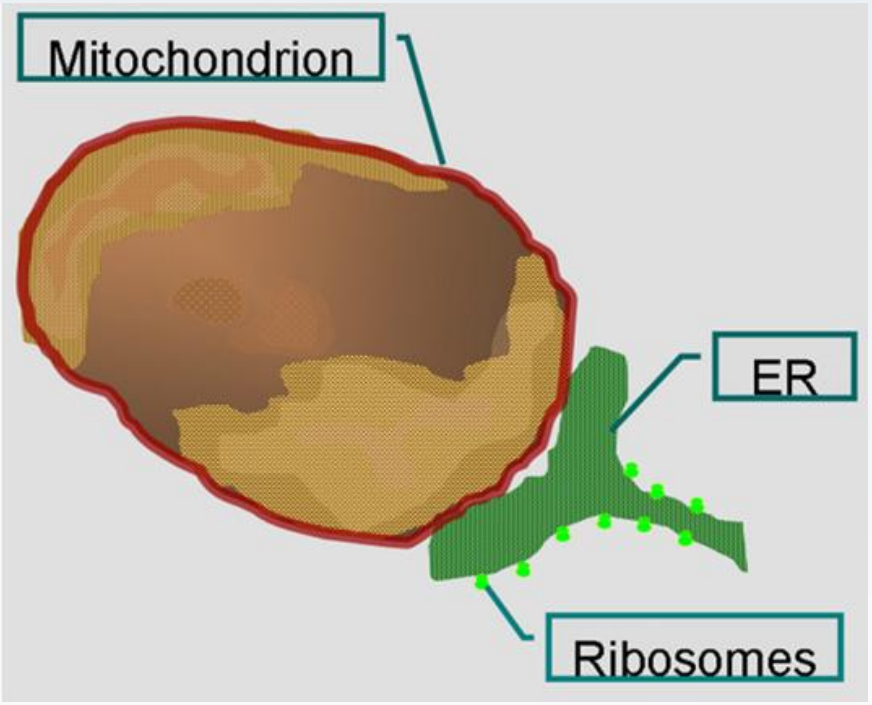
PAM:

Plasma-membrane-associated ER membrane

MAM

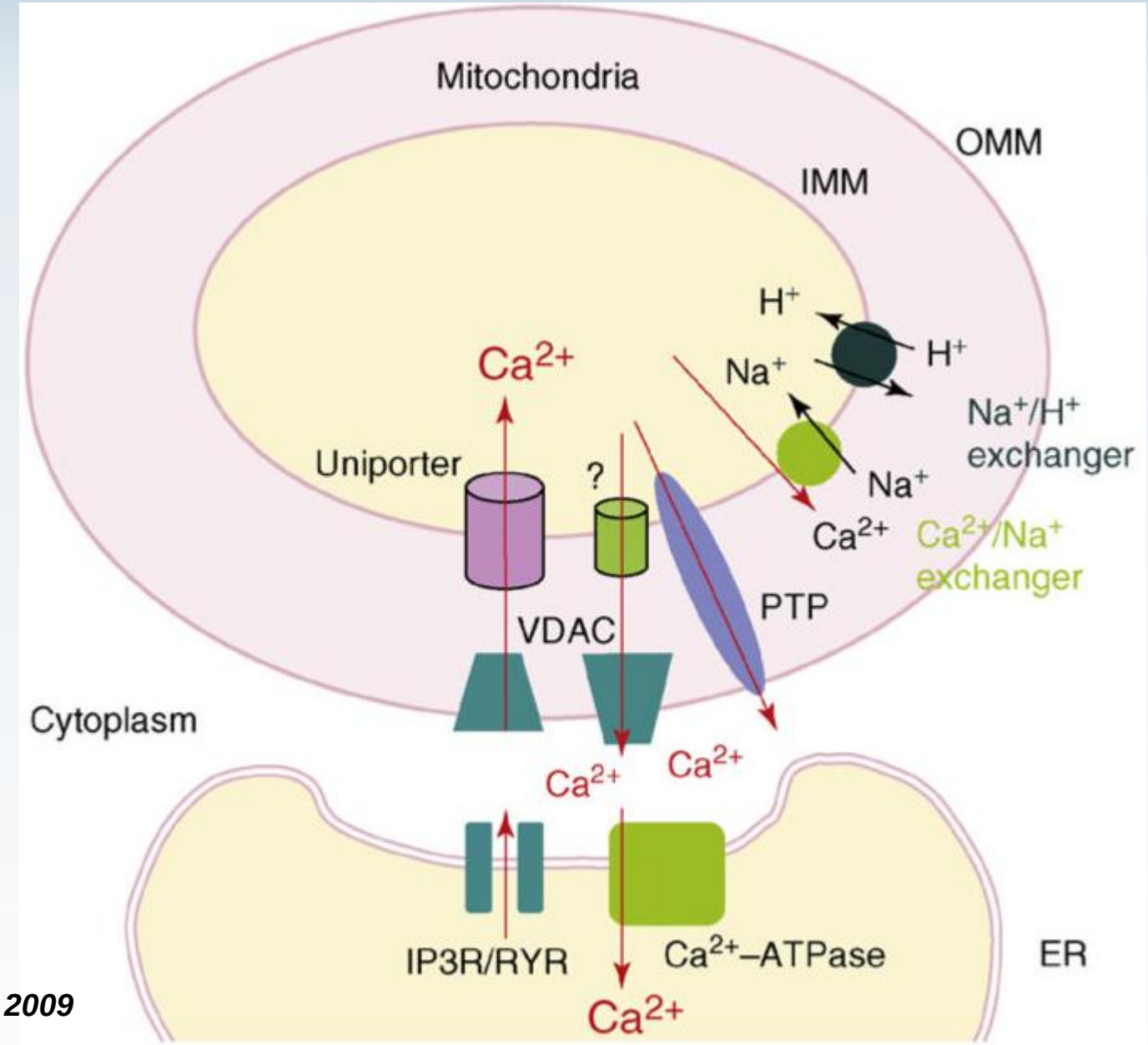
(26.000x) Mariusz R. Wieckowski



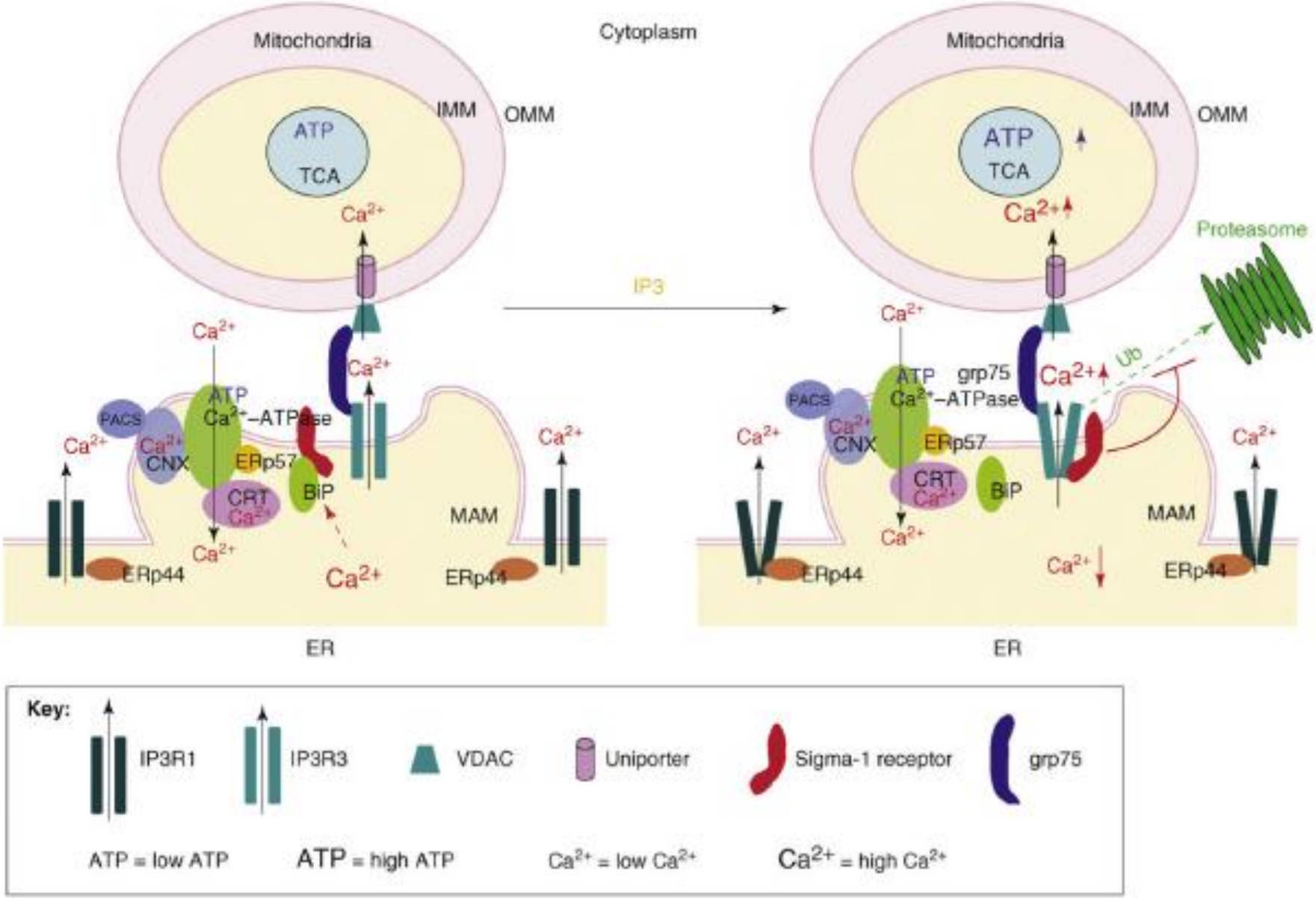


Bialka tworzące kompleksy MAM

- IP_3R
- VDAC1 (voltage-dependent anion channel)
- Grp75
- Calnexin / Calreticulin
- PACS-2
- ERp44 & ERp57
- Sima-1 receptr
- AMF-R (autocrine motility factor receptor)
- Mitofuzyna 1 i 2 (Mfn1, Mfn2)
- SERCA



Hayashi et al. 2009



INNOWACYJNA GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI
IPPT PAN
FNP Fundacja na rzecz Nauki Polskiej
UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ ROZWOJU REGIONALNEGO

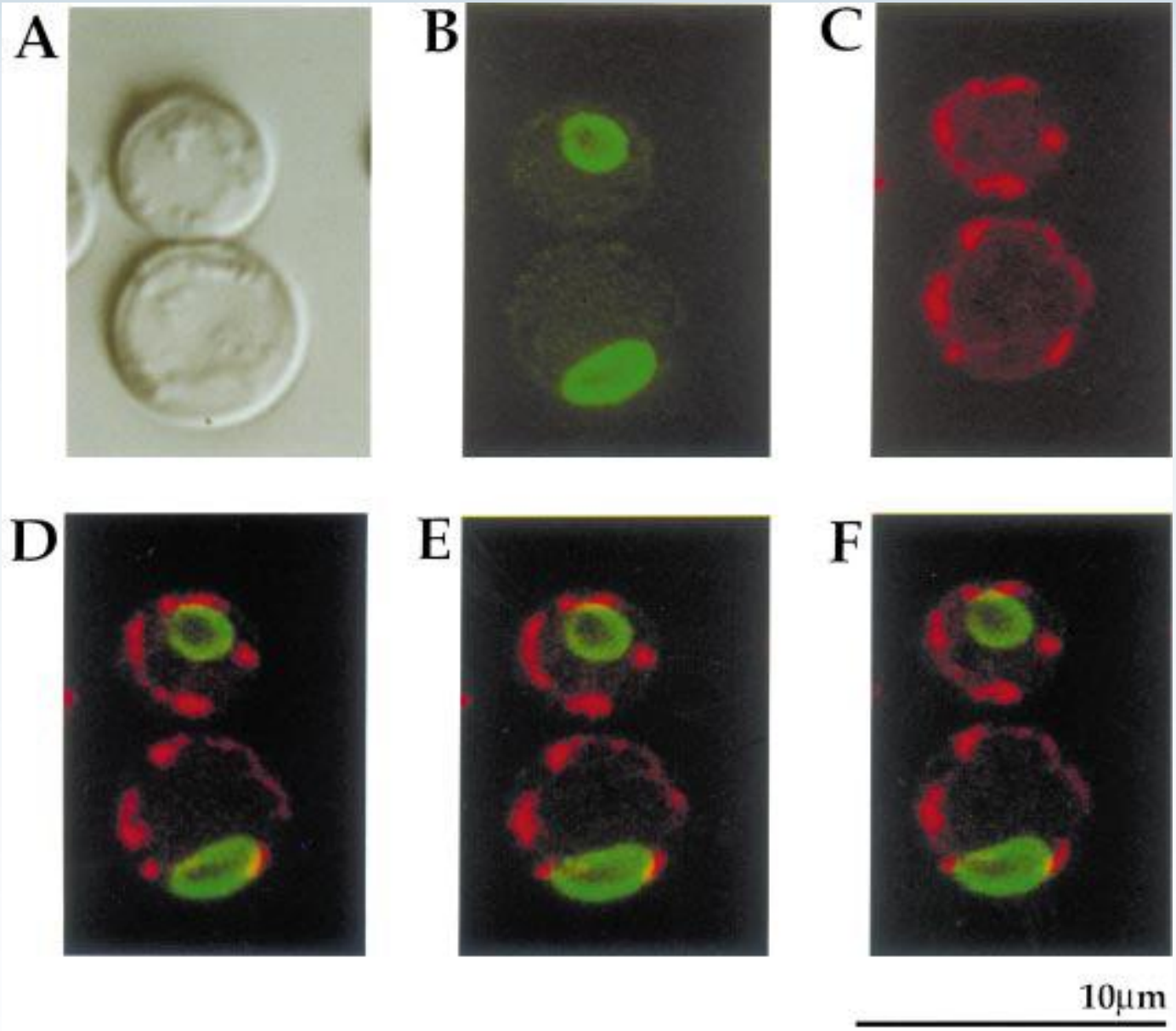
Funkcje MAM

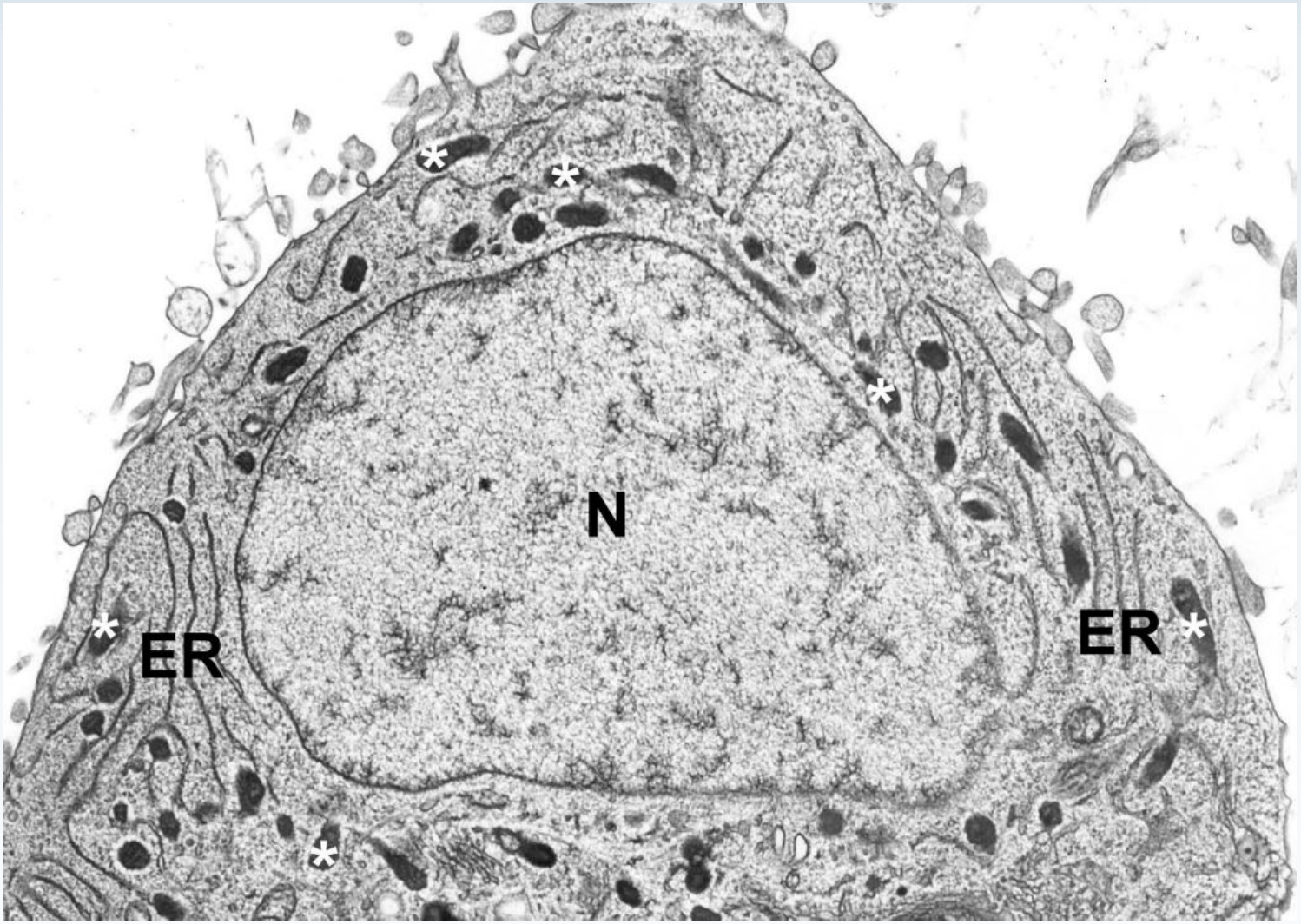
- Hommeostaza wapniowa

- Regulacja aktywności enzymów cyklu Krebsa *(dehydrogenaza pirogronianowa, dehydrogenaza alfa-ketoglutaranu i izocytrynianu)*

- Metabolizm lipidów i glukozy

(syntaza fosfatydyloseryny, fosfastydyloetanoloaminy, metylotransferaza-2,metylotransferazatransferaza metylowa diacyloglicerolu, acylotransferaza acylo-CoA:cholesterol, glukozo-6-fosfataza)



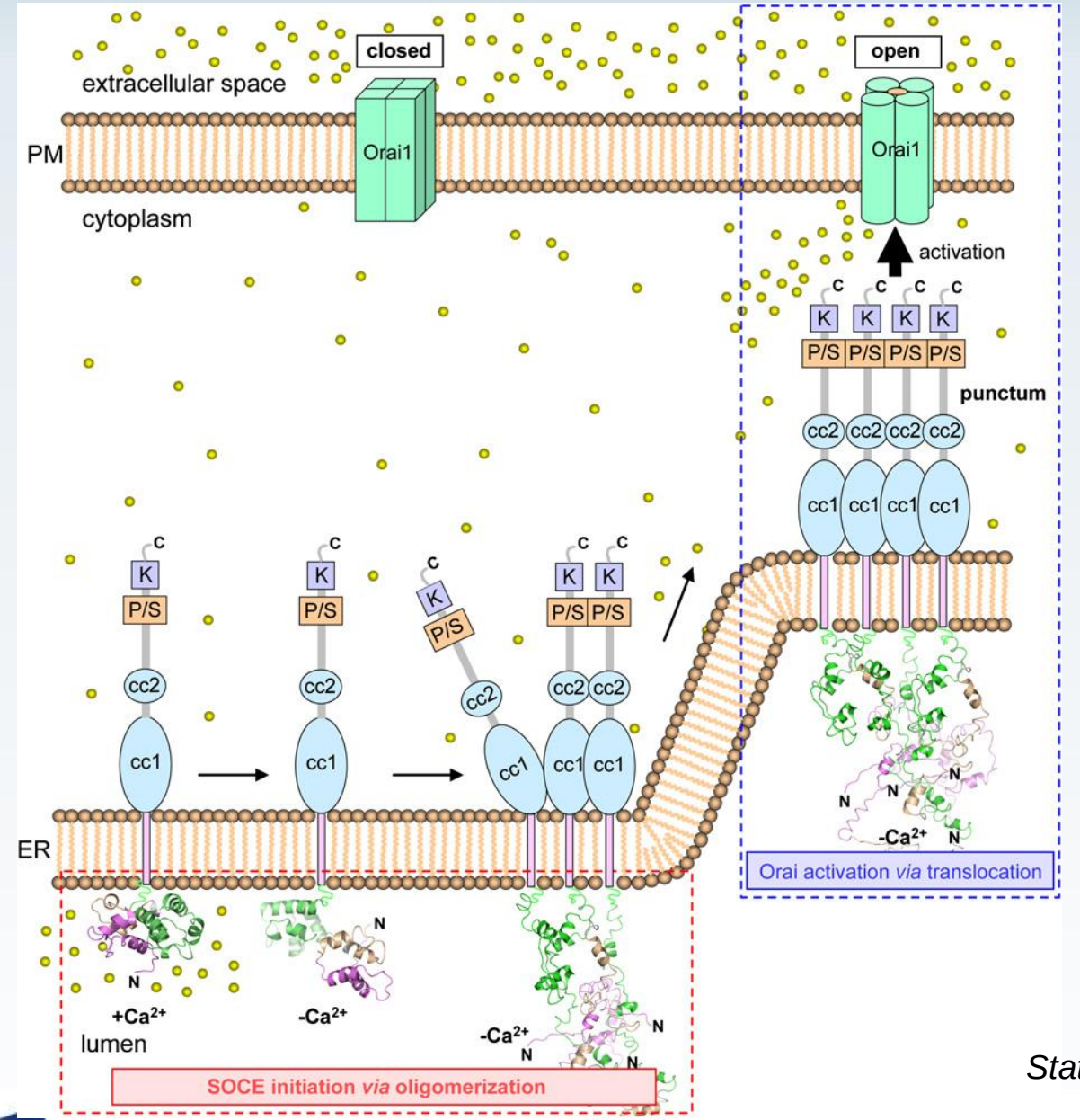


Rizzuto et al. 2004

INNOWACYJNA GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI
IPPT PAN
FNP
Fundacja na rzecz Nauki Polskiej
UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ ROZWOJU REGIONALNEGO

Bialka tworzące kompleksy PAM

- Grp75
- Calnexin / Calreticulin
- PACS-2
- STIM 1 i 2
- Ori 1,2 i 3



STIM acts as a ER luminal Ca^{2+} sensor. Depletion of store causes STIM aggregation

- STIM aggregates bind and activate Orai ion channels on plasma membrane
- Ca^{2+} influx in vicinity of ER allows refilling

Stathopulos et al. 2008

Współczesne modele ujmujące mitochondria

INNOWACYJNA GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI
IPPT PAN
FNP Fundacja na rzecz Nauki Polskiej
UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ ROZWOJU REGIONALNEGO

Model Marhla

ELSEVIER

BioSystems 57 (2000) 75–86

Bio Systems

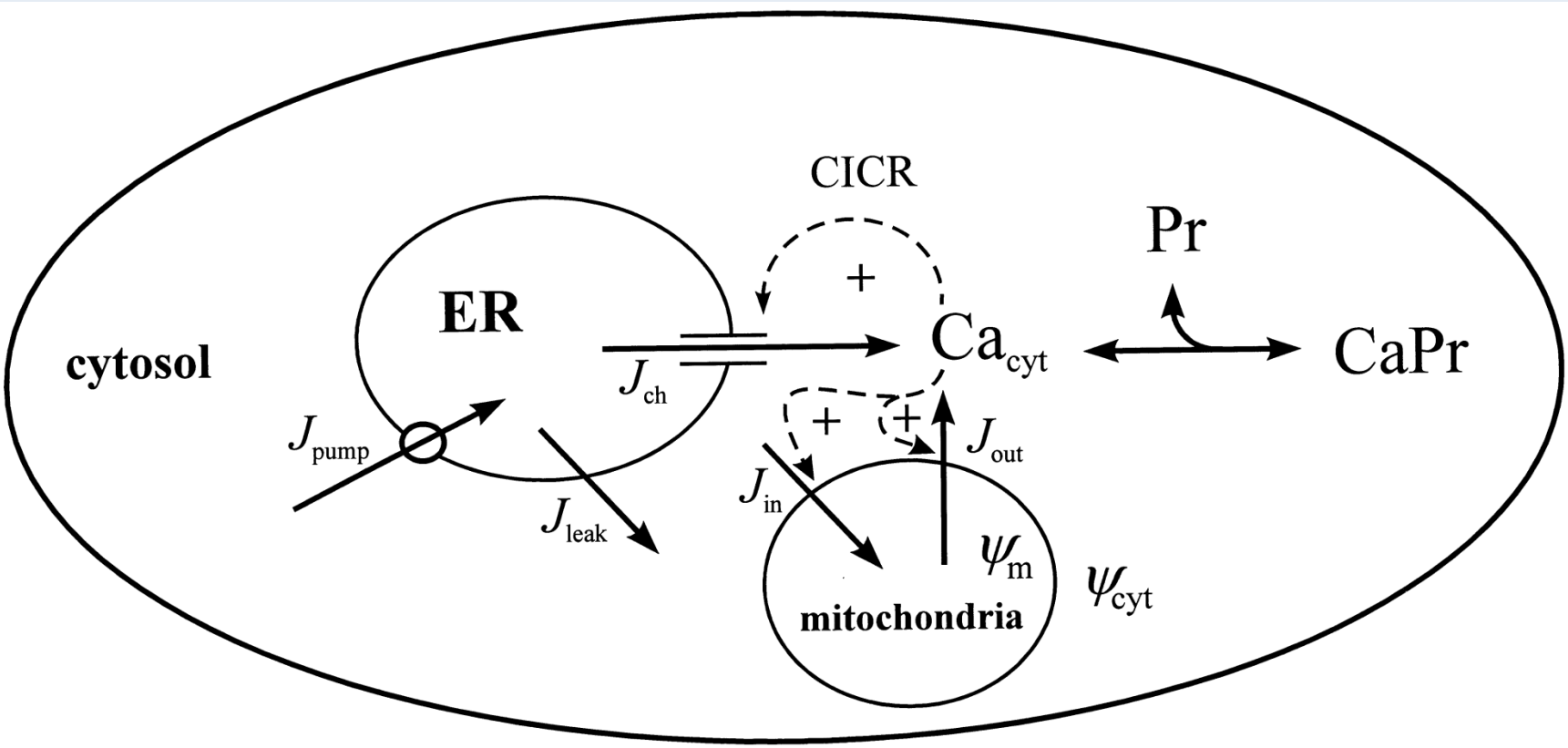
www.elsevier.com/locate/biosystems

Complex calcium oscillations and the role of mitochondria and cytosolic proteins

Marko Marhl [a,*], Thomas Haberichter [b], Milan Brumen [a,c], Reinhart Heinrich [b]

[a] *Department of Physics, Faculty of Education, University of Maribor, Koroška cesta 160, SI-2000 Maribor, Slovenia*
[b] *Institute of Biology, Theoretical Biophysics, Humboldt University Berlin, Invalidenstr. 42, D-10115 Berlin, Germany*
[c] *Josef Stefan Institute, Jamova 39, SI-1000 Ljubljana, Slovenia*

Received 14 March 2000; received in revised form 31 May 2000; accepted 2 June 2000

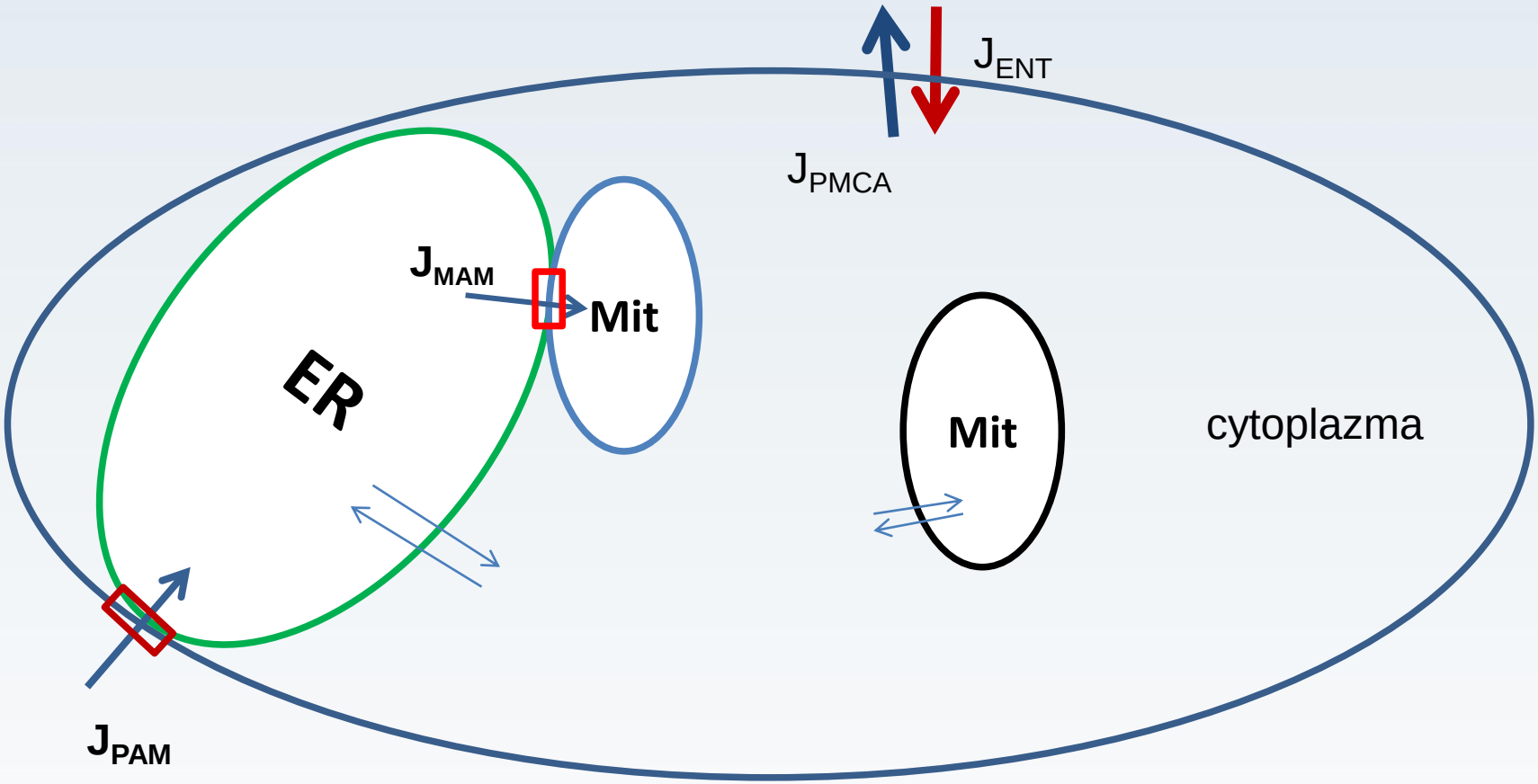


- $\frac{dCa_{ER}}{dt} = \frac{\beta_{ER}}{\rho_{ER}} \left(J_{pump} - J_{ch} - J_{leak}\right)$

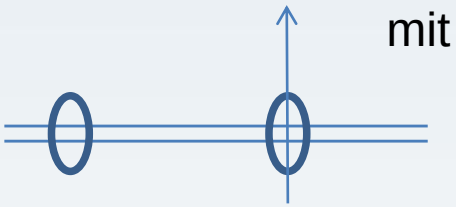
- $\frac{dCa_{Mit}}{dt} = \frac{\beta_{Mit}}{\rho_{Mit}} \left(J_{in} - J_{out}\right)$

- $\frac{dCa_{cyt}}{dt} = \frac{dCa_{cyt}}{dt} = \left(J_{ch} + J_{leak} - J_{pump}\right) + \left(J_{out} - J_{in}\right) - k_{-} * CaPr - k_{+} * Ca_{cyt}Pr$

… gdzie

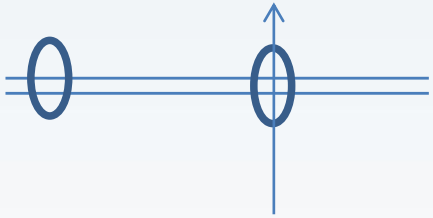


zewn

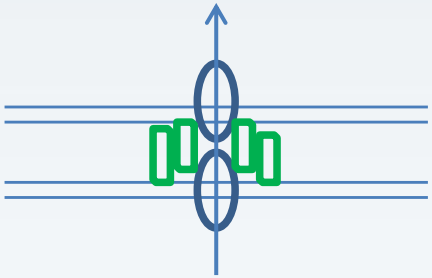


mit

cyt



ER



Równania opisujące zmiany poziomu wapnia w komórce:

- $\frac{dCa_{ER}}{dt} = \frac{\beta_{ER}}{\rho_{ER}}(J_{pump} - J_{ch} - J_{leak}) + K6 * J_{PAM} - \frac{\beta_{MAM}}{\rho_{MAM}} * J_{MAM}$
- $\frac{dCa_{Mit}}{dt} = \frac{\beta_{Mit}}{\rho_{Mit}}(J_{in} - J_{out}) + \frac{\beta_{MAM}}{\rho_{MAM}} * J_{MAM}$
- $\frac{dCa_{cyt}}{dt} = (J_{ch} + J_{leak} - J_{pump}) + (J_{out} - J_{in}) - k\_CaPr - k_{+}Ca_{cyt}\,\mathrm{Pr} - J_{PMCA} + J_{ENT}$
- $\frac{dCa_{Pr}}{dt} = k_{+} * Ca_{cyt}(Pr_{tot} - CaPr) - k\_CaPr$

Uwzględnienie PAM i MAM w równaniach

$$J_{MAM} = K_{MAM} \frac{Ca_{ER}^8}{K4^8 + Ca_{ER}^8}$$

$$J_{PAM} = K_{PAM} \frac{K5^8}{K5^8 + Ca_{ER}^8}$$

$$J_{PMCA} = K_{PMCA} * Ca_{cyt}$$

Dziękuję za uwagę

Michał Dyzma

mdyzma@ippt.gov.pl

INNOWACYJNA GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

IPPT PAN

FNP
Fundacja na rzecz Nauki Polskiej

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ ROZWOJU REGIONALNEGO

Prądy wapniowe

- Ca^{2+} induced Ca^{2+} release (CICR)
- capacitative Ca^{2+} entry (CCE) / store operated ca influx (SOC)
- Ca^{2+} Release Activated Ca^{2+} Current (CRAC)

INNOWACYJNA GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI
IPPT PAN
FNP Fundacja na rzecz Nauki Polskiej
UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ ROZWOJU REGIONALNEGO