

КИНЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАБОТЫ МИТОХОНДРИАЛЬНО-РЕТИКУЛЯРНОЙ СЕТИ

© 2021 г. Г.В. Кудрявцева, Ю.А. Маленков, В.В. Шишкин, В.И. Шишкин, А.А. Картунен

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

E-mail: visvi@mail.ru

Поступила в редакцию 05.11.2019 г.

После доработки 05.11.2019 г.

Принята к публикации 22.01.2021 г.

Митохондриально-ретикулярная сеть, функционально интегрированная в процессы энергообеспечения всех систем жизнедеятельности организма, рассматривается как открытая, динамическая, саморегулирующаяся организация, участвующая в обеспечении энергетического гомеостаза клетки под контролем главного энергетического индикатора — АМФ-активируемой протеинкиназы. Митохондриально-ретикулярная сеть регулируется по крайней мере тремя разнонаправленными энергетическими векторами — делением и слиянием митохондрий, а также митохондриальными механизмами апоптоза. Предложена кинетическая математическая модель функционирования митохондриально-ретикулярной сети. Поиск эффективных стратегий функционирования митохондриально-ретикулярной сети сводится к математической задаче максимизации целевой функции при наличии ограничения. Эта задача решается с помощью функции Лагранжа.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриально-ретикулярная сеть, окислительное фосфорилирование, цепочки энергетического снабжения.

DOI: 10.31857/S0006302921020095

На современном этапе развития науки использование математического аппарата как универсального языка междисциплинарного научного общения является очевидным и общепризнанным. В биологии и медицине построение адекватных математических моделей, количественно и достаточно точно описывающих процессы и явления на молекулярном уровне, становится просто необходимым в силу их мультипараметричности и разнокачественности, а также инвазивности и чрезвычайной сложности алгоритмов проведения экспериментов как в условиях *in vivo*, так и в условиях *in vitro*. Помимо важного общетеоретического аспекта математическое моделирование динамики медико-биологических функциональных систем [1, 2] имеет серьезное прикладное значение, поскольку позволяет выразить результат научного абстрагирования данной конкретной проблемы посредством, например, дифференциальных уравнений и придать таким образом полученным данным количественные динамические характеристики.

Все отмеченное выше полностью относится и к проблемам биоэнергетики. Возросший интерес

ученых к дальнейшей расшифровке биоэнергетических процессов в клетке объясняется сегодня тем, что любое нарушение митохондриальной функциональной динамики сопряжено не только с развитием «митохондриальных» болезней, но и с другими тяжелыми патологиями, системными патологическими проявлениями, старением организма, возникновением онкологических заболеваний и др. [3–12] (см. таблицу).

В представленном исследовании митохондриально-ретикулярная сеть (МРС) рассматривается с позиций теории функциональных систем [1, 2] как универсальная эукариотическая функциональная система энергообеспечения клетки, сложившаяся и закреплённая в ходе эволюционного процесса.

Целью настоящей работы явилось кинетическое моделирование энергетических процессов в клетке на примере функционирования динамической митохондриально-ретикулярной сети.

МИТОХОНДРИАЛЬНО-РЕТИКУЛЯРНАЯ СЕТЬ

Известно, что свыше 95% биологической энергии генерируется в митохондриальных структурах в результате метаболических процес-

Сокращения: МРС — митохондриально-ретикулярная сеть; ЦЭС — цепочки энергетического снабжения (дыхательная цепь митохондрий)..

Некоторые процессы и явления, связанные со степенью энергизации тканей (биоэнергетика митохондриально-ретикулярной сети)

Степень энергизации тканей	Процессы и явления
Снижение продукции АТФ	1. Аноксия (гипоксия) различных генезов: гемодинамическая (кровопотери, пороки сердца, тромбозы, спазм сосудов); гемоглобиновая (связывание гемоглобина токсинами и дыхательными ядами, гипогемоглобинемия различной этиологии, гемоглобинопатии). 2. Онкологические заболевания, интоксикация, окисление этанола, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, нейродегенеративный синдром, ишемия миокарда, процессы старения организма, анемии, сердечная недостаточность, грипп, гипогликемия, сахарный диабет, тромбофлебит, атеросклероз, гипотериоз, авитаминоз витаминов группы В, геморрагический шок, судороги (как результат предельного истощения АТФ). 3. Блокировка дыхательной цепи митохондрий. (Ингибиторы НАДН-дегидрогеназ: стероиды, жирорастворимые витамины, тяжелые металлы, мышьяк, фторорганические соединения, спирты, ароматические и гетероциклические соединения, ненасыщенные алифатические и циклические углеводороды. Ингибитор ФАДН-сукцинатдегидрогеназы: малонат, оксалоацетат. Ингибиторы цитохром С- оксидазы: цианиды, угарный газ, сероводород, карбоксин, ионы цинка). 4. Разобщение дыхания с окислительным фосфорилированием: протонофоры (липофильные соединения, свободные жирные кислоты, билирубин, продукты перекисного окисления липидов, салицилаты, гормоны щитовидной железы, динитрофенол, пентахлорфенол, производные витамина К), ионофоры (простагландины, анестетики, полипептидные антибиотики – валиномицин, нигерицин, грамицидины А, В, С). 5. Стимулирование свободнорадикальных процессов в митохондриях (продукция активных форм кислорода в дыхательной цепи митохондрий: ионы кислорода, свободные радикалы и перекиси). 6. Необратимая кальцификация и высокоамплитудное набухание митохондрий.
Интенсификация продукции АТФ	1. Активация биохимических, биофизических и физико-химических процессов. Локализация митохондрий в цитоплазме специализированных клеток в местах наибольшего энергопотребления (в поперечно-полосатой мускулатуре они сосредоточены около миофибрилл; в сперматозоидах – обвивают ось жгутика, т.к. постоянное потребление АТФ обеспечивает необходимое движение хвоста гамет; очень много митохондрий в мотонейронах спинного мозга и клетках спинального ганглия; локализация митохондрий в нервных клетках наблюдается вблизи синапсов, что обеспечивает энергией процессы передачи нервных импульсов; митохондрии стволовых клеток распределены хаотично, поскольку энергия АТФ практически равномерно используется всеми органоидами клетки; в процессе биосинтеза белка митохондрии группируются в зонах эргастоплазмы, т.е. в зонах цитоплазмы, насыщенной РНК- рибосомами). 2. Интенсификация клеточного дыхания и скорости окислительного фосфорилирования. 3. Возрастание скорости метаболизма, объема кровотока, микроциркуляции и степени оксигенации тканей; интенсификация локального кровообращения и лимфотока. 4. Активация мембранных и лизосомальных ферментов, деполимеризация гиалуроновой и хондроитинсерной кислот. 5. Обеспечение апоптоза, как энергозависимого процесса. 6. Стимулирование репаративной регенерации тканей (очищение очага воспаления от клеточного детрита и патогенных микроорганизмов, рассасывание отеков, заживление ран, трофических язв, стимулирование остеосинтеза). 7. Активация митотической активности клеток, поддержание высокого пролиферативного потенциала клеток (например. клетки системы кроветворения, эпителиальные клетки, гепатоциты и др.). 8. Усиление адаптационно-трофических и компенсаторно-адаптивных процессов. 9. Стимуляция функциональной активности клеток и клеточных органелл (вибрация ядра, деление митохондрий), усиленная митохондриальная динамика мышечных клеток при физической нагрузке. 10. Низкоамплитудное (обратимое) набухание митохондрий. 11. Биотрансформация ксенобиотиков.

сов и мембранозависимого фосфорилирования, сопровождающего преобразование материальных пищевых субстратов и кислорода в полезную энергию макроэргических фосфоэфирных связей АТФ. Посредством митохондрий образуется основная часть макроэргов, т. е. соединений, при гидролизе которых убыль свободной энергии составляет не менее 5 ккал/моль. Установлено, что в среднем в клетках человека содержится от 100 до 500 митохондрий, занимающих в общем от 10 до 20% внутриклеточного объема. При этом в зависимости от интенсивности дыхательных процессов ткани в одной митохондрии может быть сосредоточено, например, 5000 дыхательных цепей (печень человека), или же 20000 дыхательных цепей (сердце человека). В клетках миокарда, например, насчитывается до 5000 митохондрий и, следовательно, примерно $10 \cdot 10^7$ дыхательных цепей. Отметим, что организм взрослого человека за сутки синтезирует и расходует в среднем около 40–60 кГ АТФ, при этом каждая молекула АТФ ресинтезируется свыше 2000 раз в сутки [13].

Дыхательная цепь митохондрий располагается во внутренней мембране митохондрий и представляет собой мультиферментное образование, организованное в виде четырех крупных мембранно-связанных мультиферментных комплекса. Это пример многокомпартментной электрон-транспортной системы трансмембранных белков и переносчиков электронов, заключающей в себе сложный многоступенчатый и крайне чувствительный процесс сопряжения дыхания с окислительным фосфорилированием. Процесс начинается отщеплением протона и электрона от метаболического субстрата окисления при участии наиболее уязвимого и лабильного НАДН-дегидрогеназного (НАДФН-дегидрогеназного) звена. НАДН-дегидрогеназы играют исключительно важную роль в процессе клеточного дыхания и сопряженного с ним процесса окислительного фосфорилирования. Этим ферментативным звеном дыхательной цепи митохондрий формируется свыше 40% протонного градиента. Транспорт электронов по дыхательной цепи происходит по градиенту $ox-red$ -потенциала (в порядке его убывания) и заканчивается включением неорганического фосфата в молекулу АДФ (процесс окислительного фосфорилирования) посредством АТФ-синтазы (протонная АТФ-синтаза), представленной в митохондриях в виде крупных АТФ-синтазных комплексов. АТФ-синтаза — высокоэффективная ферментативная субстанция, превращающая электрохимическую энергию в механическую и вновь — в энергию химических связей [14].

Митохондриально-ретикулярная сеть рассматривается авторами как открытая, динамическая, саморегулирующаяся организация, участвующая в

обеспечении энергетического гомеостаза клетки под контролем главного энергетического индикатора — АМФ-активируемой протеинкиназы [15]. Каждый элемент митохондриально-ретикулярной сети взаимодействует достижению полезных адаптационных результатов: генерации и трансформации энергии в клетке. МРС регулируется по крайней мере тремя разнонаправленными энергетическими векторами — делением и слиянием митохондрий, а также митохондриальными механизмами апоптоза. Интересно, что в процессе генерации и трансформации энергии в электрон-транспортных сетях митохондрия может разогреваться до 50°C [16].

Очевидно, что архитектура МРС обладает тканевой специфичностью и напрямую зависит от метаболических особенностей клеток, их энергетических потребностей и морфофункциональной организации. В свою очередь эти положения определяют количество митохондрий в клетке, их энергоресурсный потенциал, а следовательно, — число, форму и площадь крист, плотность матрикса, толщину и степень проницаемости митохондриальных мембран и др. Специфика структурно-функциональной динамики и пространственной организации МРС являются определяющими факторами в обеспечении нормального гомеостаза клетки, а возможные нарушения морфофункционального профиля МРС ассоциируются с развитием серьезных патологических процессов и процессов старения в организме [13, 17–19].

В плане изложенного выше отметим, что по сути, МРС — это определяющий адаптационный механизм клетки, сформировавшийся в эволюции, возможно, в процессе симбиогенеза [20]. Вовлеченность МРС в работу всех систем жизнеобеспечения клетки универсальна: поддержание энергетического и кальциевого гомеостаза, контроль уровня активных форм кислорода: ионов кислорода, свободных радикалов и перекисей, оксида азота (предупреждение оксидативного стресса), биотрансформация ксенобиотиков, регуляция клеточной смерти (митохондрии — центральное звено апоптоза — программируемой клеточной смерти) [21–25].

Каждая митохондрия внутри формирует собственное поляризованное электрон-транспортное пространство, включающее в себя (на основе биологической симбиотики, функциональной и топографической компартментализации и колокализации) цепочки энергетического снабжения (ЦЭС) как аналог динамической дыхательной цепи митохондрий, представленные фермент-субстратными комплексами, метаболитами и интермедиатами энергетического пула, локализованными во внутренней митохондриальной мембране, и структурно-функциональными элементами эндоплазматиче-

ческого ретикулума [23, 26, 27]. Биологическая симбиотика в данном контексте — это совокупность взаимосвязанных и обязательных взаимодействий, складывающихся между клеткой и МРС. Функциональная и топографическая компартиментализация — это локализация и распределение (взаимное расположение, компоновка) элементов поляризованного электрон-транспортного пространства митохондрий (областей, зон-компартиментов), содержащих отдельные взаимосвязанные фермент-субстратные комплексы, которые структурно и функционально формируют цепочки энергетического снабжения. Колокализация — совместное, взаимосвязанное распределение, расположение, разноуровневое взаимодействие электрон-транспортных систем митохондрий, объединенных в ЦЭС.

Наглядно прослеживается прагматическая взаимосвязь, существующая внутри МРС между различными электрон-транспортными элементами, составляющими ЦЭС. Примем условно, что слева направо по ЦЭС передается программная информация об уровне энергизации клетки, восстребованности макроэргических фосфатов, концентрации метаболитов и значении потенциала мембраны митохондрий, а справа налево — информация о реализации заданной программы действий. Каждая данная цепочка в МРС является условно линейной и не содержит дублирующих звеньев. Консерватизм и пластичность организации всех ЦЭС в МРС распространяется на каждое звено ЦЭС, отражая принцип изоморфизма построения МРС различного уровня организованной сложности.

Основная регуляторная функция ЦЭС, ответственных за выработку макроэргических фосфатов, в норме — это расшифровка сигналов от МРС на продукцию АТФ, что в известной мере зависит от количественного содержания дыхательных ферментов. Например, в митохондриях бурого жира преобладают дыхательные ферменты по сравнению с ферментами, осуществляющими фосфорилирование АДФ. В связи с этим в митохондриях бурого жира превалируют процессы свободного окисления, не сопряженного с окислительным фосфорилированием [28]. Такой вариант функционирования МРС при нормальном обмене веществ здорового человека можно назвать пассивным, отражающим консерватизм архитектурного и функционального построения МРС. Однако, в ситуациях, требующих повышенных энергозатрат требуется их оптимизация и интенсификация работы МРС. Это уже активная функция ЦЭС, входящих в МРС, и обладающих свойством пластичности в плане того, что оптимизация уровня АТФ управляется за счет баланса между симпатической и парасимпатической регуляцией в организме. При этом доминирующую роль в процессе играют два метаболита —

сукцинат и α -кетоглутарат, связанные с адренергической и холинергической регуляцией соответственно через сукцинатдегидрогеназу и α -кетоглутаратдегидрогеназу, что имеет серьезную прагматическую мотивировку [23]. Поэтому каждая ЦЭС обладает своей системой управления, снабжается аналитической информацией и имеет свою доминанту (целевую функцию) для выбора оптимальной стратегии управления.

Важной особенностью динамики ЦЭС, входящих в МРС, является тот факт, что передача информации по каналам ЦЭС характеризуется нарастанием колебательных процессов («Bullwhip effect» или «BW-эффект») [29, 30]. Причина, возникновения BW-эффекта, по нашему мнению, может быть объяснена на основе применения теории бифуркаций. По-видимому, возникновение BW-эффекта заключается в наличии когерентных (согласованно протекающих во времени колебаний, разность фаз которых постоянна) автоколебаний самих систем управления, составляющих ЦЭС в МРС. Проявление BW-эффекта в работе МРС следует отнести за счет естественных ограничений:

- прогнозирования продукции макроэргических фосфатов в ЦЭС только в прямом направлении;
- взаимосвязями между структурной организацией и функцией МРС;
- разнокачественностью регуляторных систем самовосстановления на уровне клеточных оргanelл (митохондрии) и на уровне клетки (известно, например, что митохондриальная ДНК на порядок более уязвима по отношению к свободным радикалам, чем ядерная ДНК) [31];
- колебаниями энергетической емкости МРС в зависимости от физиологического статуса организма (норма, токсикологическое воздействие, болезни) [32–34].

Наличие BW-эффекта носит негативный характер и может вызвать резонансные явления, парализующие работу МРС и приводящие к необратимым нарушениям (разрывам) связей в ЦЭС и даже к полному разобщению дыхания с окислительным фосфорилированием [35]. С другой стороны, резонансные взаимодействия в ЦЭС способны синтезировать некие диссипирующие (условно долгоживущие) агломераты ферментативных систем (мультиферментные комплексы), входящие в состав ЦЭС, и задающие, например (в зависимости от энергетической потребности клетки), оптимизационную программу превалирования дыхательных ферментов над ферментами окислительного фосфорилирования, и наоборот [28].

Таким образом, можно заключить, что детерминированность работы резонирующего комплекса ЦЭС обеспечивается только в том случае,

если его структура комплементарна внешнему потоку энергии и адекватно контролируется АМФ-активируемой протеинкиназой. Неопределенность и нарушения в работе МРС начинаются тогда, когда не выделена структура резонирующего комплекса и не соблюдены основные термодинамические принципы его работы: принцип экономии энтропии и принцип минимума диссипации [36, 37]. То есть чем выше энергоемкость МРС, тем меньше уровень энтропии в системе и тем большим энергетическим потенциалом она обладает.

Мы исходим из того положения, что управленческие решения в процессе работы МРС принимаются на уровне каждой митохондриальной ЦЭС исключительно в целях получения максимального положительного результата (т. е. оптимизации работы всей МРС) и имеют доминирующую мотивацию.

Система принятия решения в каждой ЦЭС представляет собой несколько функций разных мультиферментных комплексов, часть из которых является главной, а остальные — дополнительными. Главные и наиболее уязвимые звенья ЦЭС (НАДН-дегидрогеназы и протоноформное разобщение дыхания с окислительным фосфорилированием) обмениваются полной информацией посредством МРС и оптимизируют ее энергозатраты [14].

ПОСТРОЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ МИТОХОНДРИАЛЬНО-РЕТИКУЛЯРНОЙ СЕТИ

При разработке и описании кинетической математической модели работы МРС мы опирались на постулаты профессора А.В. Прасолова (СПбГУ) и ряд публикаций отечественных и зарубежных ученых [26,37].

Все звенья ЦЭС в МРС являются ее организованными структурными компонентами (мембранносвязанные мультиферментные комплексы); все ЦЭС являются замкнутыми; слева направо по ЦЭС передается программная информация об уровне энергизации клетки, востребованности макроэргических фосфатов в виде АТФ, концентрации метаболитов и значении потенциала мембраны митохондрий, а справа налево — информация о реализации заданной программы действий.

На первом этапе построения модели введем необходимые обозначения:

1. Вектор $X = \{x_k\}_{k=1}^m$ — это управляющая переменная системы МРС. Для каждого звена ЦЭС управление задается специфическими характеристиками: объемом имеющихся макроэргических фосфатов, доступностью энергетических метаболитов (в особенности янтарной и α -кетоглутаровой кислот), количественным соотношением ды-

хательных ферментов и ферментов, осуществляющих фосфорилирование АДФ, уровнем сопряженности процессов дыхания с окислительным фосфорилированием. Все эти характеристики ЦЭС, которым могут приравняться произвольные (экспериментальные) значения, являются управлениями.

2. Функции $\{f_i(X)\}_{i=1}^n$ — целевые функции всех эшелонов ЦЭС МРС. В качестве целевых функций могут выступать энергетические затраты, тогда целью является минимизация соответствующей функции; или интенсификация работы сети (синтез АТФ) — тогда решение принимается для увеличения функции. Далее мы считаем, что $f_i(X)$ — энергетическая прибыль звена ЦЭС.

3. Допустимое множество Ω стратегий X определяет интервалы значений каждой управляющей переменной X_k . Например, метаболический запрос на дополнительную энергизацию тканей (при различных напряжениях организма, развитии патологических процессов и др. — см. таблицу).

4. Эффективное Парето-множество (Парето-оптимальность) $W \subset \Omega$ является целью настоящего проекта. Внутри этого множества лежит оптимальная стратегия управления ЦЭС МРС [38]. При решении поставленной многокритериальной задачи мы исследуем вопрос сужения множества Парето на основе конечного набора квантов информации [39]. В нашем случае Парето-оптимальность — это достижение оптимальной стратегии управления ЦЭС МРС в плане оптимального обеспечения энергетических запросов клетки и биологической ткани в целом.

5. Функция полезности доминантной структуры всех ЦЭС как функциональных подсистем МРС является линейной комбинацией четырех мембранносвязанных мультиферментных комплексов, с весовыми коэффициентами, которые выбираются в зависимости от уровня различных метаболитов в клетке, поступающих в ЦЭС.

6. Вводится следующее допущение: норма энергообеспечения МРС клетки β_k рассчитывается только с учетом работы всех ЦЭС клетки (F_{main}), исключая субстратное фосфорилирование.

Норма энергообеспечения МРС исчисляется как отношение суммарной продукции митохондриальной АТФ к энергетическим затратам клетки за сутки, выраженное в процентах. С учетом того, что время жизни одной молекулы АТФ составляет в среднем минуту [14], эффективность работы каждого звена МРС определяется одной из целевых функций f_k , заданной на множестве управляющих переменных $X \in R^m$. Пусть в клетке содержится n ЦЭС, так, что $k = 1, 2, \dots, n$. Управля-

ющие переменные $X = \{x_k\}_{k=1}^m$ с точки зрения интерпретации являются здесь стратегиями поведения всей функциональной системы МРС и отдельных сегментов, в частности. После предварительного анализа системы в пространстве $X \in R^m$ выделено Ω допустимых стратегий. Предположим, что цель задачи найти стратегии, которые дают наибольшие значения всем функциям вида $f_i(X)$. Однако это не всегда возможно. Если стратегия X^* доставляет наибольшее значение сразу всем $f_i(X)$, то задача становится тривиальной: находим для каждой $f_i(X)$ множество точек максимума и ищем их пересечение. Если результат не является пустым множеством, то он и дает решение задачи. На практике, однако, ситуация является более сложной и требует громоздких вычислений (поэтому здесь мы их не приводим). Сначала из множества Ω удаляются так называемые доминируемые стратегии, то есть такие стратегии, которые можно улучшить в пределах допустимого множества Ω . Формально точку $Y \in \Omega$ назовем доминируемой, если существует $X \in \Omega$ такой области, что для всех целевых функций имеют место неравенства $f_i(Y) \leq f_i(X)$. Оставшееся после удаления множество стратегий называют эффективным множеством W (или Парето-множеством), $W \subset \Omega \subset R^m$ [39]. Эффективные стратегии обладают свойством компромиссной оптимальности в том смысле, что улучшение функционального состояния (оптимизация деятельности) одной части ЦЭС невозможно без ухудшения какой-либо другой. Отсюда следует, что необходимо знать эффективное множество W и именно в нем искать оптимальную стратегию. Для случая, когда $f_i(X)$ линейны по X , а множество Ω выпукло, разработаны численные методы оценки Парето-множества W . В представленной работе мы опираемся на две теоремы, которые обосновывают применение линейных комбинаций целевых функций $f_i(X)$, $i = 1, \dots, n$, для оценки

области W [37]. Пусть $\mu = \{\mu_k\}_{k=1}^n$ — вектор с положительными компонентами, сумма которых равна единице.

Теорема 1. Если $X^* = \arg \max_{X \in \Omega} \sum_{k=1}^n \mu_k f_k(X)$ для некоторого вектора μ , то $X^* \in W$.

Теорема 2. Если $X^* \in W$, то существует вектор μ такой, что $X^* = \arg \max_{X \in \Omega} \sum_{k=1}^n \mu_k f_k(X)$.

Если $\mu = \mu(x)$ и $\mu_k(X) > 0$ и $\sum_{k=1}^n \mu_k(X) = 1$, то теоремы останутся верны.

Множество указанных векторов μ ограничено в R^n , поэтому можно с определенной точностью проанализировать все указанные μ и для каждого вычислить наибольшее значение: $\sum_{k=1}^n \mu_k f_k(X)$.

Тогда, согласно теореме 1, получим множество $X^*(\mu)$, которое и является оценкой эффективного множества W . На данном этапе формализации предположим, что мы вычислили оценку: $\hat{w}: W \subset \hat{w} \subset \Omega \subset R^m$.

Выделим из n звеньев некие l , которые отнесем к главным звеньям цепочки энергетического снабжения, а остальные $(n - 1)$ назовем дополнительными. Для оптимизации по главной части создадим свертку целевых функций:

$$F_{\text{main}} = \sum_{i=1}^l \alpha_i f_i(x), \quad (1)$$

где $\alpha_i \geq 0$, $\sum_{i=1}^l \alpha_i = 1$.

Дополнительным звеньям предложим фиксированную норму энергообеспечения из пределов, определенных эффективным множеством W , т.е. $f_k(X) = \beta_k$, $k = l+1, \dots, n$, где $\beta_k = f_k(Y_k)$ — фиксированная норма энергообеспечения МРС клетки, рассчитывается только с учетом работы всех ЦЭС клетки (F_{main}), исключая субстратное фосфорилирование.

Подчеркнем, что норма энергообеспечения допустима в том смысле, что существует некая фиксированная норма энергообеспечения МРС β_k , которая не мешает каждому элементу цепочек энергетического снабжения максимизировать свой ресурсный потенциал и увеличить выработку АТФ. В таком случае, вопрос поиска оптимума функционирования МРС сводится к математической задаче максимизации целевой функции при наличии ограничения. Эта задача решается с помощью функции Лагранжа. Максимизация функции Лагранжа выглядит следующим образом:

$$G(X) = F_{\text{main}}(X) + \sum_{k=l+1}^n \lambda_k [f_k(X) - \beta_k], X \in W.$$

В этом плане особый интерес представляет выбор весовых коэффициентов $\{\alpha_i\}$, $i = 1, \dots, l$ в формуле линейной свертки (1). Общая целевая функция централизованной части цепочки энергетического снабжения (аналог функции полезности) задается на множество Ω , и оптимальная страте-

гия X^* доставляет ей наибольшее значение среди всех стратегий из $\hat{w}$.

Для каждого набора $\{\alpha_i\}$, $i = 1, \dots, l$ будет своя оптимальная стратегия.

Пусть l централизованных участков ЦЭС используют C_i ($i = 1, \dots, l$) ключевых метаболитов для синтеза АТФ. Тогда в качестве весовых коэффициентов могут рассматриваться величины, представленные дробью вида $\alpha_i = C_i / \sum_{i=1}^l C_i$. Такие распределения удовлетворяют условиям:

$$\alpha_i > 0, \sum_{i=1}^l \alpha_i = 1.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует учитывать, что МРС функционирует как открытая термодинамическая подсистема клетки, способная достигнуть некоего стационарного состояния, когда отток энтропии может уравновесить ее прирост. Такие системы, характеризующиеся приростом энтропии, называются диссипативными [40, 41]. В МРС, как и в любой диссипативной системе, возможно возникновение ситуации, когда внутренний прирост энтропии будет ниже ее отдачи. Именно тогда возникают и нарастают флуктуации как в самой МРС, так и во входящих в нее ЦЭС. Таким образом, намечается неравновесный фазовый переход, обусловленный флуктуациями, расширяющимися внутри ЦЭС, формирующих непосредственно саму МРС и определяющими непосредственно степень энергизации всей МРС. Баланс энтропии определяет устойчивость МРС в целом как многокомпонентной и многоуровневой функциональной системы [41, 42], и обуславливает степень ее самоорганизации при наступлении негэнтропийных фазовых переходов, вызванных нарушениями энергетического гомеостаза клетки.

МРС следует отнести к разряду сложных энергетически значимых мультипараметрических, пространственно-временных диссипативных структур клетки [40, 41], характеризующихся неравновесными фазовыми квантовыми переходами, обусловленными разрастающимися флуктуациями и развитием бифуркационных явлений непосредственно в самих ЦЭС, определяющих структурно-функциональную основу всей МРС. Энергетические процессы, происходящие в МРС, поддаются системному квантованию [43]. Генезис устойчивого энергоснабжения клетки, обусловленный функциональной динамикой МРС, генетически детерминирован, эволюционно обусловлен и в целом носит циклический ха-

рактер и непосредственно зависит от степени сопряженности процессов дыхания с окислительным фосфорилированием в митохондриальных компартментах. Оптимизация митохондриального метаболизма, установление в клетке оптимального соотношения аэробного гликолиза и дыхания — это путь преодоления возрастных изменений в организме, вектор борьбы с онкозаболеваниями и «митохондриальными» болезнями [44, 45]. И в этом отношении биологические сетевые подходы и их применение в изучении процессов старения организма, развития онкологических процессов, заболеваний различного этиопатогенеза может оказаться весьма перспективным [46].

Знание целевых функций отдельных звеньев ЦЭС дает нам возможность оценить эффективную (точнее слабо эффективную) область. Это требует конкретизации структуры системы управления: какие из звеньев ЦЭС (дыхательной цепи митохондрий) должны управляться централизованно, а какие получают относительную свободу. Централизованное управление подразумевает некоторое ранжирование энергетических ресурсов, установление приоритетов, которое формально определяется весовыми коэффициентами свертки целевых функций.

Все изложенное выше демонстрирует необходимость использования в анализе энергетической динамики работы МРС теории многофункциональной оптимизации. К сожалению, эта теория не содержит универсальных методов построения эффективных областей и их оценок. Для каждой математической модели требуется обоснование принятия решения. Поэтому нам представляется наиболее целесообразным построение моделей ЦЭС МРС в виде набора целевых функций, заданных над некоторым ограниченным множеством допустимых стратегий, с последующей оценкой эффективного множества полученных критериев и выбором главной и дополнительной частей ЦЭС. Принятие стратегического решения завершает анализ модели.

Предложенный математический проект оптимальной структурной и функциональной компоновки МРС, полностью обеспечивающий энергозапросы клетки в различных физиологических состояниях, может быть развит в следующих направлениях:

— рассмотрение дополнительных особенностей работы ЦЭС МРС (таких, например, как различные функции распределения потока энергетических метаболитов (например, сукцината и α -кетоглутарата); изменения состава и структуры (в частности, — вязкости), среды митохондриального матрикса; включение дополнительных ферментативных блоков (например, превалирование ферментов, осуществляющих фосфорилирова-

ние АДФ над дыхательными ферментами) в МРС, обеспечивающей гомеостатический баланс макроэргических фосфатов и т.п.;

– разработка численных методов оценки эффективного множества стратегий энергетической динамики МРС, основанных на знании вида целевых функций;

– анализ различных комбинаций звеньев ЦЭС МРС (например, выделение главной и дополнительных частей; выявление эффективных комбинаций централизованного, а также децентрализованного управления метаболическими процессами, минимизирующими BW-эффект).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Физиологические системы организма*, под ред. акад. К. В. Судакова (Медицина, М., 1987).
2. П. К. Анохин, *Кибернетика функциональных систем* (Медицина, М., 1998).
3. B. Payne and P. Chinnery, *Biochim. Biophys. Acta – Bioenergetics* **1847** (11), 1347 (2015).
4. J. Zhu and C. Chu, *J. Alzheimer's Disease* **20** (2), 325 (2010).
5. D. Wallace, W. Fan, and V. Procaccio, *Annu. Rev. Pathol.* (5), 297 (2011).
6. S. Cardoso, R. Seiq, and P. Moreira, *Expert Rev. Neurother.* **17** (1), 77 (2017).
7. A. Grimm, A. Eckert, *J. Neurochem.* **143** (4), 418 (2017).
8. M. Ristow and K. Zarse, *Exp. Gerontol.* **45** (6), 410 (2010).
9. A. Fatokun, V. Dawson, and T. Dawson, *Br. J. Pharmacol.* **17** (8), 2000 (2014).
10. A. Y. Harin, *Nanotechnology* **28** (10), 46 (2017).
11. И. О. Мазунин, Н. В. Володько, Е. Б. Стариковская и Р. И. Сукерник, *Молекуляр. биология* **44** (5), 755 (2010).
12. C. Desler, et al., *Curr. Med. Chem.* **24** (10), 15 (2017).
13. J. Piquereau, F. Caffin, M. Novotova, et al., *Front. Physiol.* **4**, Art. No 102 (2013). DOI: 10.3389/fphys.2013.00102
14. V. P. Skulachev, *Mol. Aspects Med.* (20), 139 (1999).
15. V. I. Shishkin, V. V. Shishkin, Y. A. Malenkov, and G. V. Kudriavtseva, *Ann. Rheum. Dis.* **76** (6), 507 (2017).
16. D. Chretien, P. Benit, H.-H. Ha, et al., *PLoS Biol.* **16** (1), e2003992 (2018). DOI: 10.1371/journal.pbio.2003992.
17. S. Lorez-Arnaiz, et al. *Neurochem. Res.* **41** (1-2), 353 (2016).
18. D. Harman, *Biogerontology* **10** (6), 773 (2009).
19. A. Kuznetsov, M. Hermann, and V. Saks, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **41** (10), 1928 (2009).
20. N. Lane, *J. Theor. Biol.* **434** (7), 124 (2017).
21. T. Cali, et al., *J. Biol. Chem.* **287** (22), 17914 (2012).
22. B. Westermann, *Biochim. Biophys. Acta - Bioenergetics* **1817** (10), 1833 (2012).
23. М. В. Захарченко, Автореф. дис. ... канд. биол. наук (Пушино, 2012).
24. L. Galluzzi, I. Vitale, and S. Aaronson, *Cell Death Differ.* **25**, 486 (2018).
25. G. Kroemer, L. Galluzzi, and P. Vandenabeele, *Cell Death Differ.* **16**, 3 (2009).
26. Е. А. Метёлкин, Автореф. дис. ... канд. биол. наук (МГУ, М., 2008).
27. И. С. Виноградская, Т. Г. Кузнецова и Е. А. Супруненко, *Вестн. МГУ. Сер. 16 – Биология*, № 2, 16 (2014).
28. Н. А. Кутукова, П. Г. Назаров, Г. В. Кудрявцева и В. И. Шишкин, *Успехи геронтологии* **29** (4), 586 (2016).
29. Y. Chen, J. Drezner, and D. Ryan, *Management Sci.* **46** (3), 436 (2000).
30. J. Dejonckheere, S. Disney, M. Lambrecht, and D. Towill, *Eur. J. Operat. Res.* **5**, 24 (2003).
31. C. S. Palmer, et al., *EMBO Rep.* **12** (6), 43 (2011).
32. Р. В. Деев, А. И. Билялов и Т. М. Жампеисов, *Гены и клетки* **13** (1), 6 (2018).
33. О. В. Ковалева, М. С. Шитова и И. Б. Зборовская, *Клинич. онкогематология* **7** (2), 103 (2014).
34. R. Gomez-Sintes, M. Ledesma, and P. Boya, *Ageing Res. Rev.* **32**, 150, (2016).
35. B. Hassard, *Theory and application of Hopf bifurcation* (Cambridge Univ. Press, 1981).
36. С. Д. Хайтун, *Развитие естественнонаучных взглядов о соотношении закона возрастания энтропии и эволюции. Концепция самоорганизации в исторической ретроспективе* (Наука, М., 1994).
37. А. В. Прасолов, *Математические методы экономической динамики* (Лань, СПб., 2008).
38. В. В. Подиновский и В. Д. Ногин, *Парето-оптимальные решения многокритериальных задач* (Наука, М., 2007).
39. А. С. Холево, в сб. *Итоги науки и техники, сер. Соврем. проблемы математического фундаментального направления* (Наука, М., 1991), сс. 5–132.
40. И. Пригожин и Д. Кондепуди, *Современная термодинамика. От тепловых двигателей до диссипативных структур* (Наука, М., 2002).
41. Г. Николис и И. Пригожин, *Самоорганизация в неравновесных системах: от диссипативных структур*

- к упорядоченности через флуктуации (Мир, М., 1979).
42. А. Н. Ремизов, *Медицинская и биологическая физика* (Дрофа, М., 2003).
43. Л. Аккарди, *Диалоги о квантовой механике* (РХД, М., 2004).
44. Н. В. Хундерякова и др., *Здоровье и образование в 21 веке* **19** (12), 298 (2017).
45. L. Ferrucci and E. Fabbri, *Nature Rev. Cardiol.* **15**, 505 (2018).
46. P. Zhang and Y. Itan, *Gene* **10** (10), 797 (2019).

Kinetic Modeling of Mitochondrial-Reticular Network Dynamics

G.V. Kudryavtseva, Yu.A. Malenkov, V.V. Shishkin, V.I. Shishkin, and A.A. Kartunen

Saint-Petersburg State University, Universitetskaya nab. 7/9, St. Petersburg, 199034 Russia

This study indicates a mitochondrial-reticular network, functionally integrated into the processes that provide energy to all systems of the organism as open, dynamic, self-regulatory organization involved in the energy homeostasis of the cell under the control of AMP-activated protein kinase as the main energy indicator. The mitochondrial-reticular network is regulated by at least three multidirectional energy vectors – mitochondrial fission and fusion, and mitochondrial apoptosis mechanisms. A kinetic mathematical model of mitochondrial-reticular network function is proposed. A search for effective strategies for the functioning of mitochondrial-reticular network is resolved into constrained optimization through the use of the Lagrange multiplier.

Keywords: mitochondria, mitochondrial-reticular network, oxidative phosphorylation, chain of energy supply