

# МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В БИОФИЗИКЕ

## Лекция 5

### Динамика внутриклеточной концентрации ионов кальция

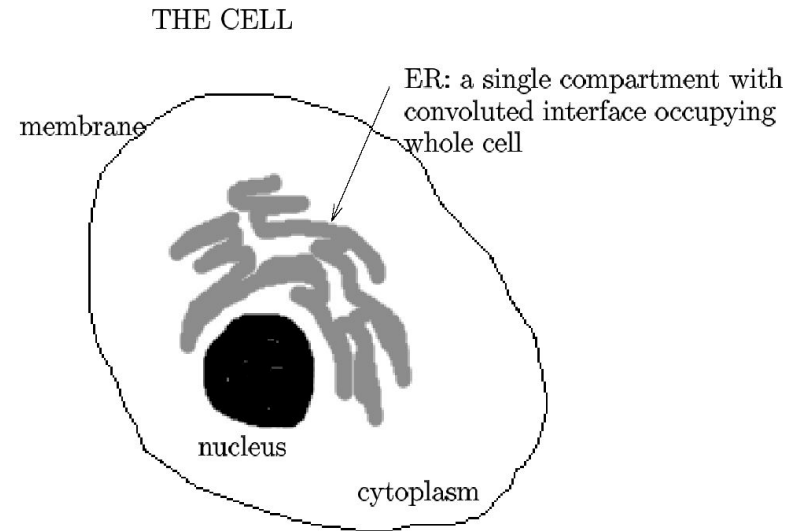
# Колебания концентрации $\text{Ca}^{2+}$

## играют важную роль в:

- функционирование мускульных клеток
- электрофизиология сердца
- секреция инсулина (бета-клетки)
- адаптация фоторецепторов и т.д.
- высокая концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в течение длительного времени вредна
- в организме  $\text{Ca}^{2+}$  хранится в костях
- внеклеточная концентрация – около 1mM
- внутриклеточная концентрация – в 1000 раз меньше
- поддержание градиента  $\text{Ca}^{2+}$  требует затрат энергии
- механизмы поддержания градиента:

**удаление** (pumping) и складирование во внутриклеточных структурах (mitochondria, the endoplasmic reticulum ER, sarcoplasmic reticulum SR, секреторные гранулы )

$\text{Ca}^{2+}$ -ATPase,  $\text{Na}^{+}$  -  $\text{Ca}^{2+}$  exchanger



Мат.  
методы  
в  
биофизи

Лекция 5 ( Д.Э. Постнов, 8

# Механизмы поддержания концентрации $Ca^{2+}$

**удаление** (pumping) и складирование во внутриклеточных структурах mitochondria, the endoplasmic reticulum ER, the sarcoplasmic reticulum SR, секреторные гранулы  
 $Ca^{2+}$ ATPase,  $Na^{+}$  -  $Ca^{2+}$  exchanger.

## Приток

### 1. $Ca^{2+}$ каналы

- управляемые напряжением
- управляемые рецепторами
- управляемые вторичными носителями
- механически управляемые

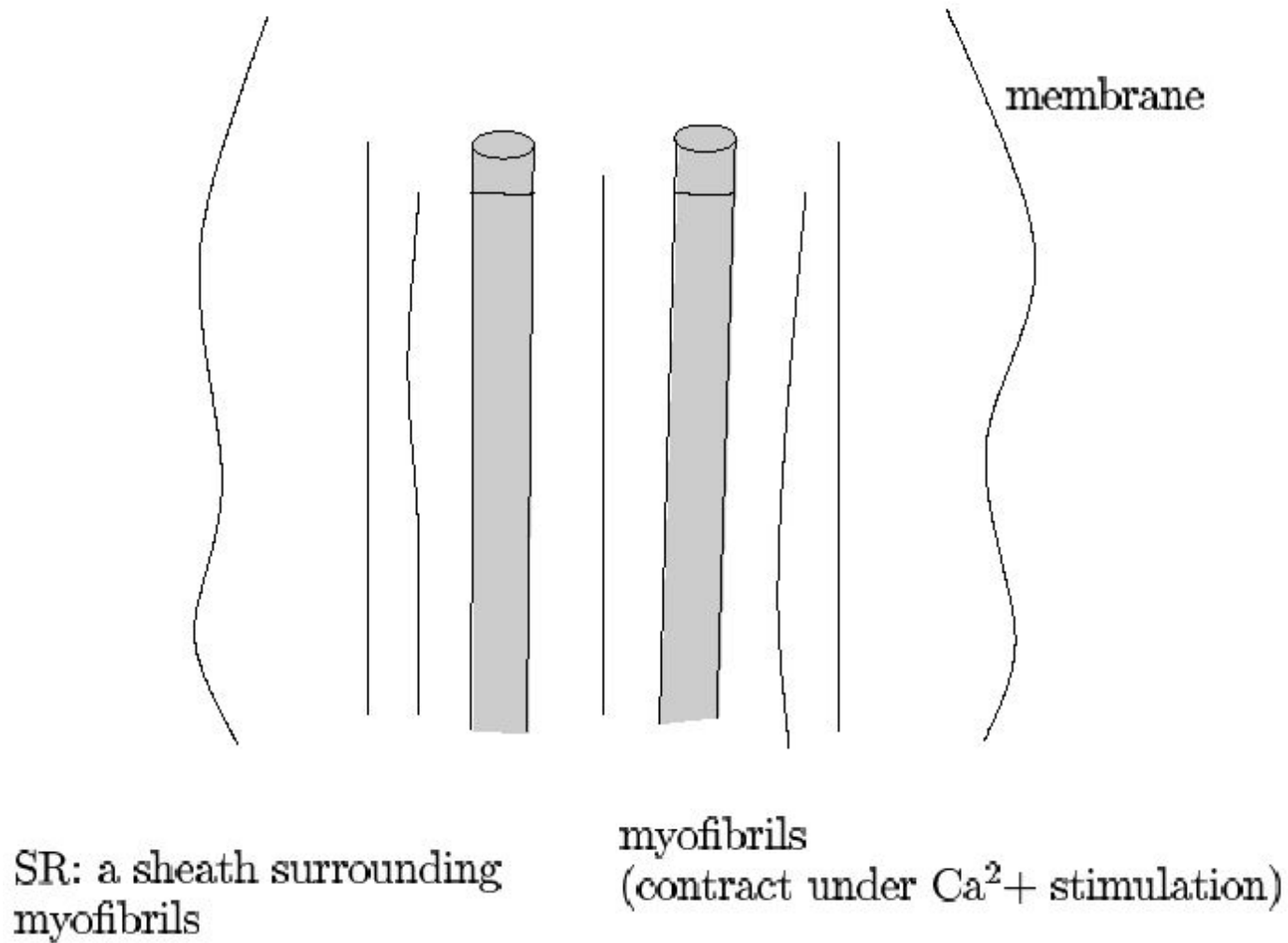
### 2. Высвобождение из внутриклеточных запасов

рианодиновые рецепторы (мышцы,  $Ca^{2+}$  чувствительные, SR)

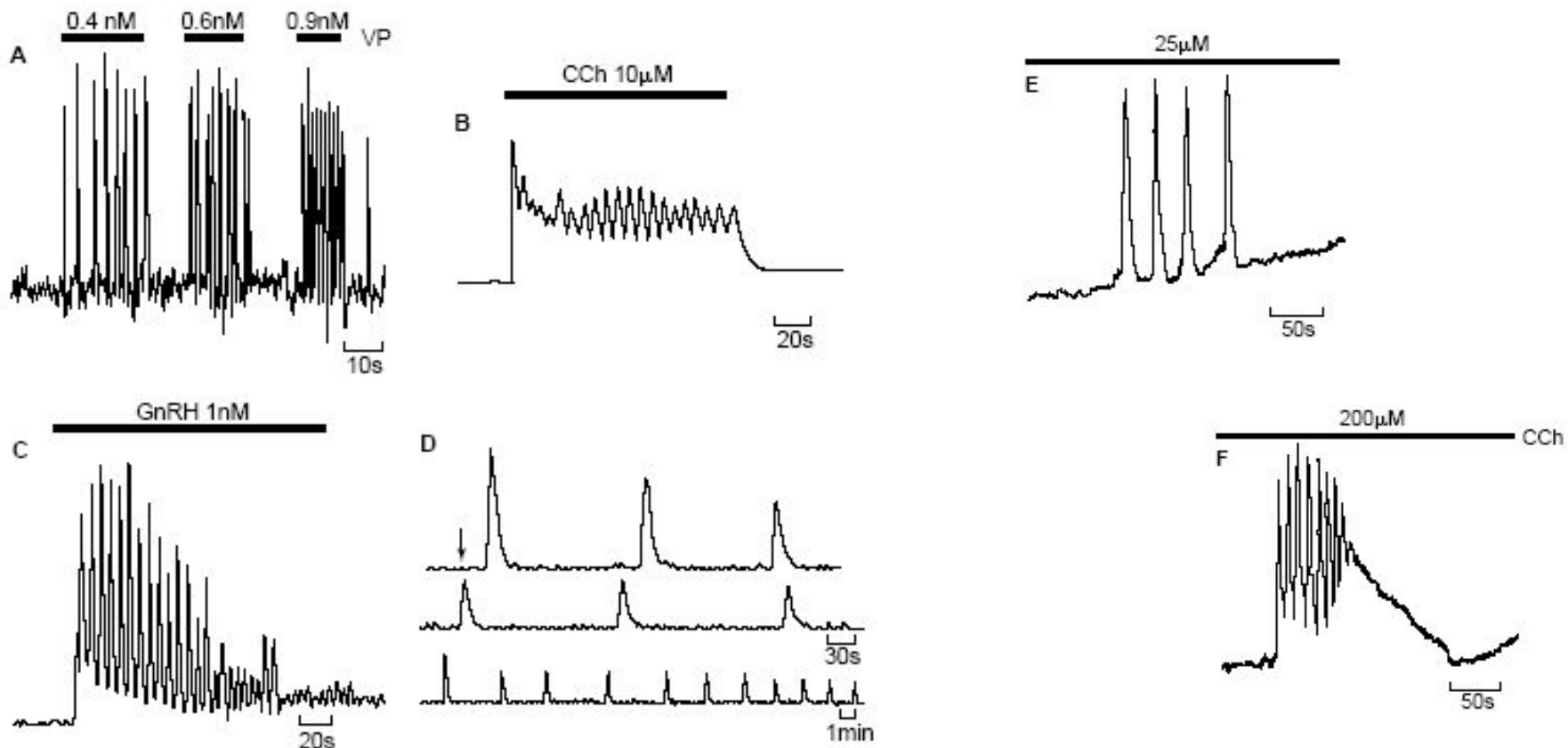
IP<sub>3</sub> рецепторы (внешнее управление)

# Роль ионов кальция в сокращении мышц

MUSCLE CELL

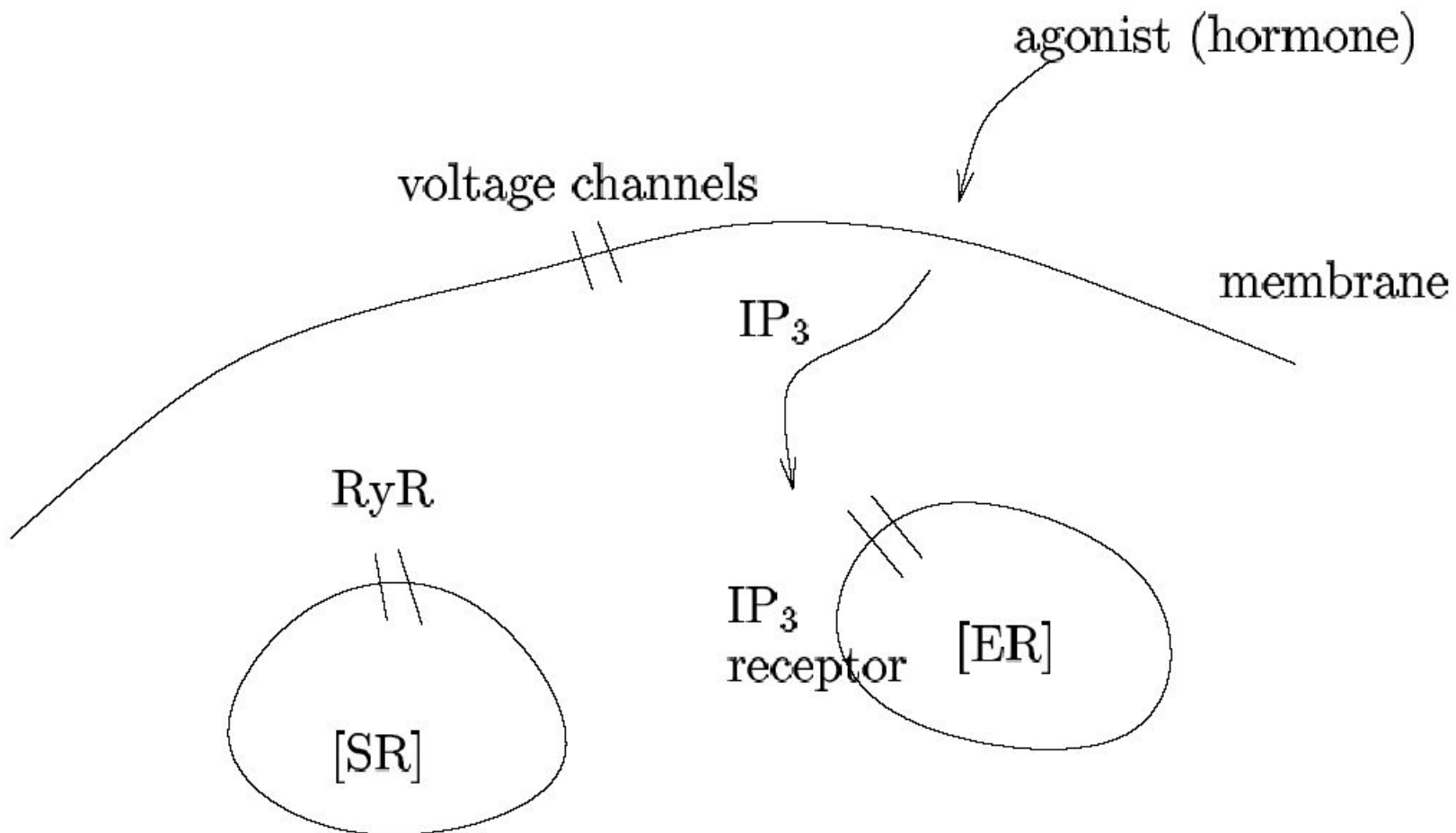


# Другие типы $\text{Ca}^{2+}$ колебаний



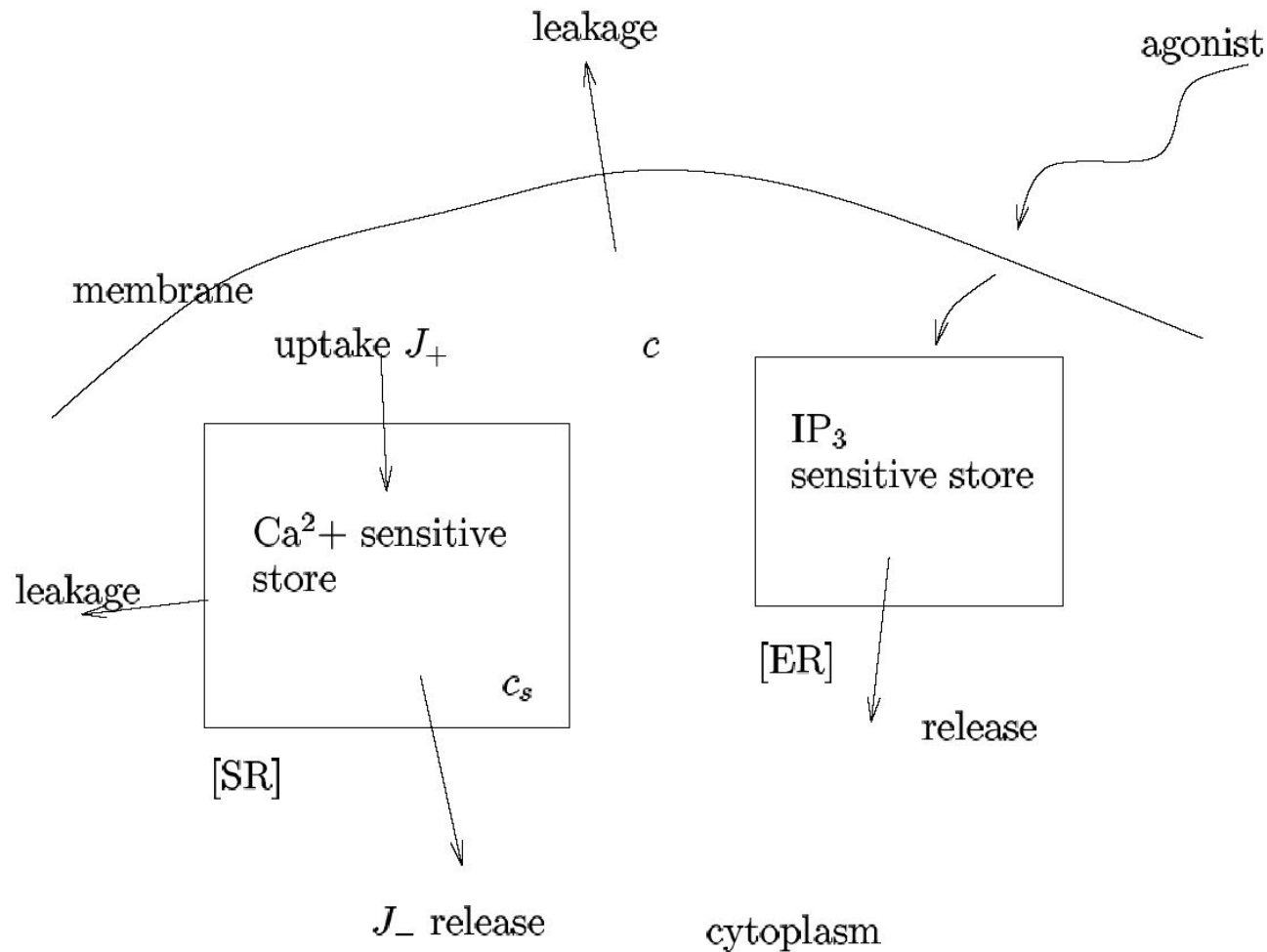
**Figure 5.2** Typical calcium oscillations from a variety of cell types. A: Hepatocytes stimulated with vasopressin (VP). B: Rat parotid gland stimulated with carbachol (CCh). C: Gonadotropes stimulated with gonadotropin-releasing hormone (GnRH). D: Hamster eggs after fertilization. The time of fertilization is denoted by the arrow. E and F: Insulinoma cells stimulated with two different concentrations of carbachol. (Berridge and Galione, 1988, Fig. 2.)

# Модель двух емкостей



# Последовательность событий

Hormone  $\rightarrow$   $IP_3$   $\rightarrow$   $Ca^{2+}$  release from  $IP_3$  sensitive store  $\rightarrow$   $Ca^{2+}$  release from  $Ca^{2+}$  sensitive store; excess  $Ca^{2+}$  is pumped out of cell.



## Модель внутриклеточного обмена

$$\frac{dc}{dt} = \underbrace{r}_{\text{release from IP}_3 \text{ store}} - \underbrace{kc}_{\text{leakage to outside}} - \left[ \underbrace{J_+}_{\text{uptake by RyRs}} - \underbrace{J_-}_{\text{CICR}} - \underbrace{k_s c_s}_{\text{leakage from Ca}^{2+} \text{ store}} \right],$$

$$\frac{dc_s}{dt} = J_+ - J_- - k_s c_s,$$

$$J_+ = \frac{V_1 c^n}{K_1^n + c^n},$$

$$J_- = \left( \frac{V_2 c_s^m}{K_2^m + c_s^m} \right) \underbrace{\left( \frac{c^p}{K_3^p + c^p} \right)}_{\text{the CICR part}}.$$



## Переход к безразмерным величинам

$$c = K_1 u, \quad t \sim \frac{1}{k}, \quad c_s = K_2 v, \quad \Rightarrow$$

$$\begin{aligned} \dot{u} &= \mu - u - \frac{\gamma}{\varepsilon} f(u, v), \\ \dot{v} &= \frac{1}{\varepsilon} f(u, v) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mu &= \frac{r}{kK_1}, \quad \gamma = \frac{K_2}{K_1}, \quad \varepsilon = \frac{kK_2}{V_2}; \\ f &= \beta \left( \frac{u^n}{1 + u^n} \right) - \left( \frac{v^m}{1 + v^m} \right) \left( \frac{u^p}{\alpha^p + u^p} \right) - \delta v, \\ \alpha &= \frac{K_3}{K_1}, \quad \beta = \frac{V_1}{V_2}, \quad \delta = \frac{k_s K_2}{V_2}. \end{aligned}$$

## Типичные значения параметров

$$k = 10 \text{ s}^{-1}, \quad K_1 = 1 \mu\text{M}, \quad K_2 = 2 \mu\text{M}, \quad K_3 = 0.9 \mu\text{M},$$

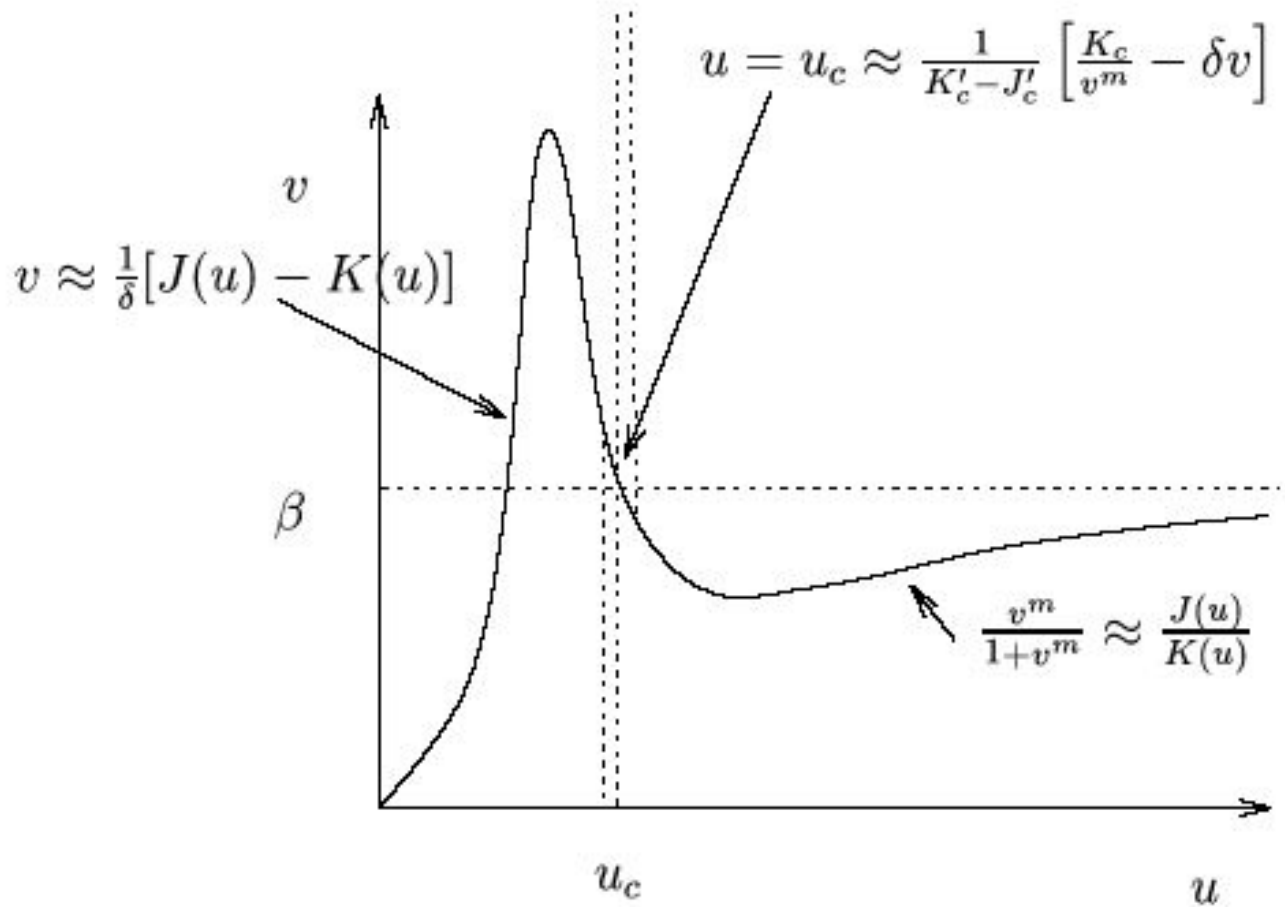
$$V_1 = 65 \mu\text{M s}^{-1}, \quad V_2 = 500 \mu\text{M s}^{-1}, \quad k_s = 1 \text{ s}^{-1},$$

$$m = 2, \quad n = 2, \quad p = 4 \quad \Rightarrow$$

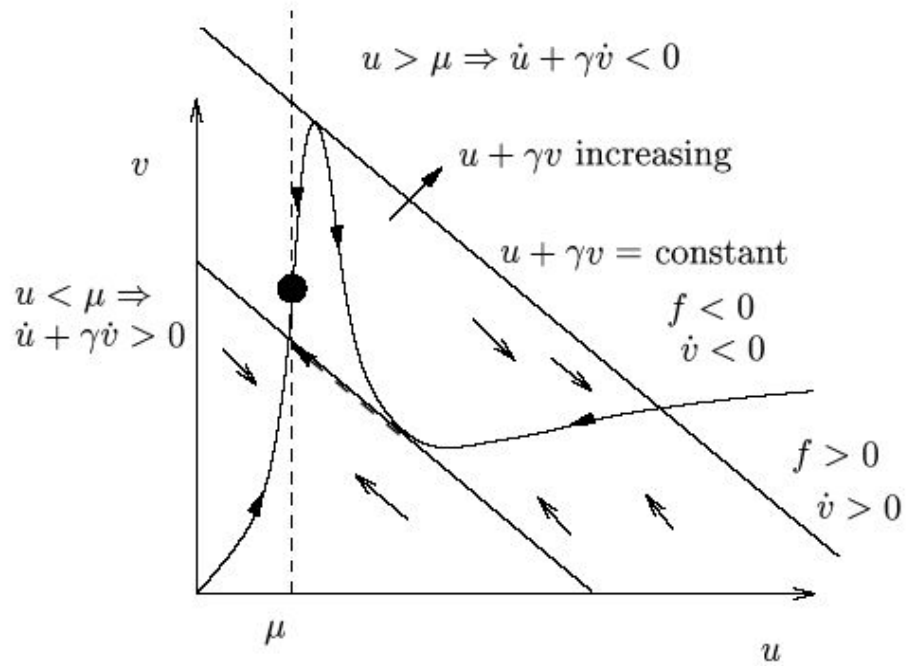
$$\alpha \sim 0.9, \quad \beta \sim 0.13, \quad \gamma \sim 2, \quad \delta \sim 0.004, \quad \varepsilon \sim 0.04.$$

$$\mu = 1 \text{ if } r = 10 \mu\text{M s}^{-1}.$$

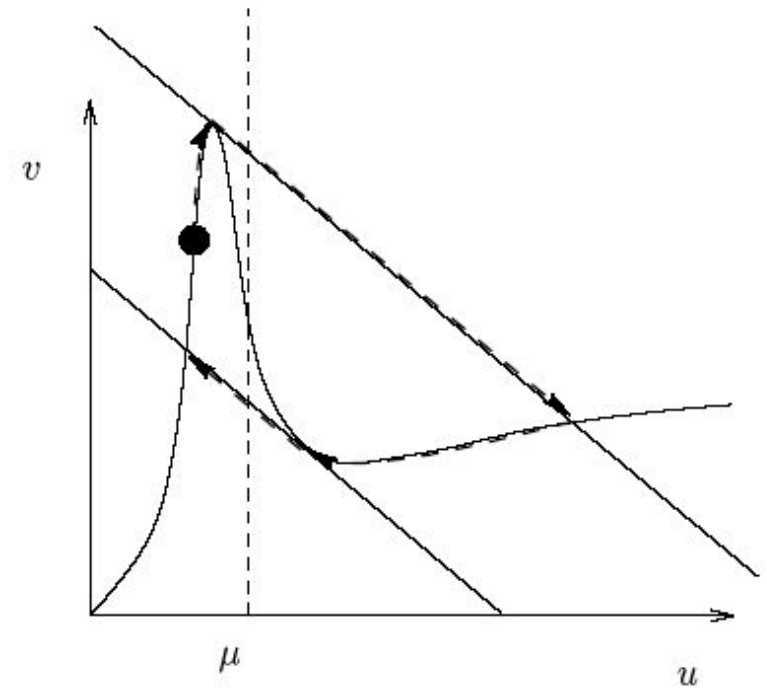
# Анализ с помощью нульклин



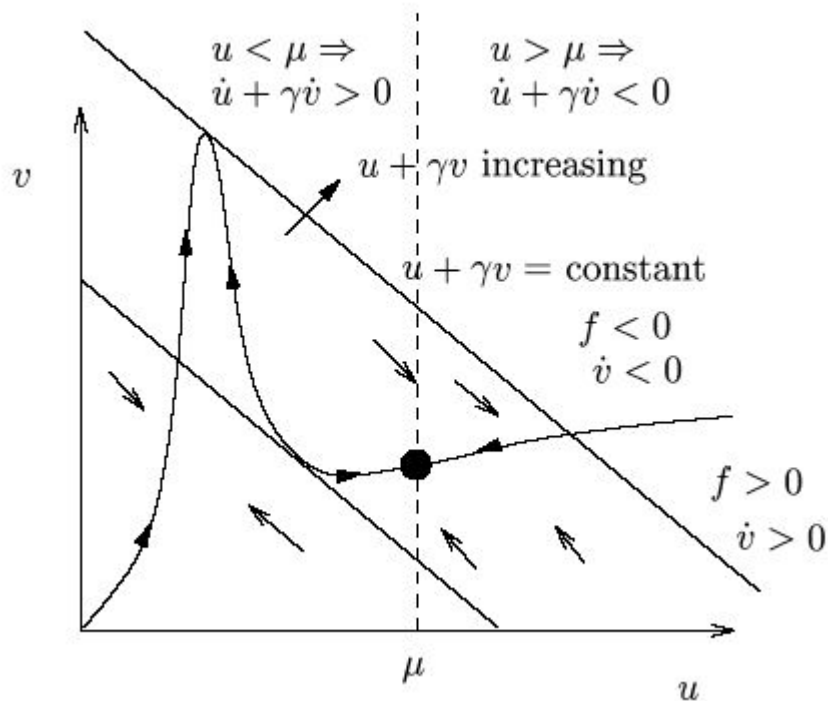
# Анализ с помощью нульклин



## Возбудимый режим

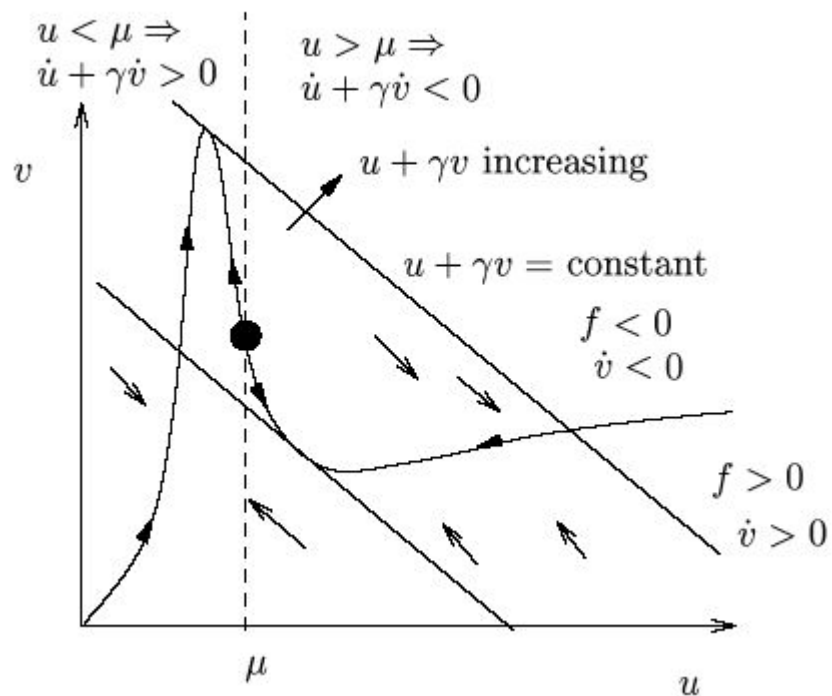


# Анализ с помощью нульклин

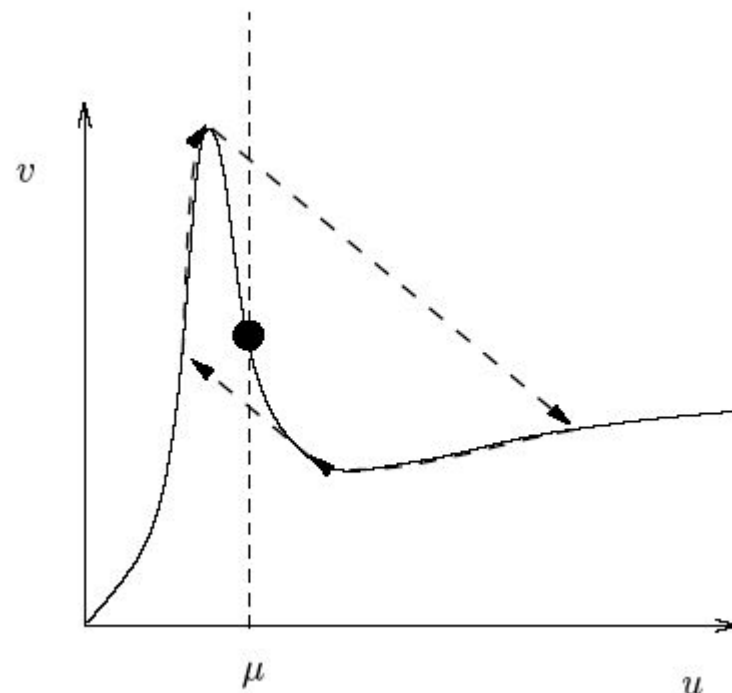


Устойчивое состояние  
равновесия

# Анализ с помощью нульклин



## Автоколебания

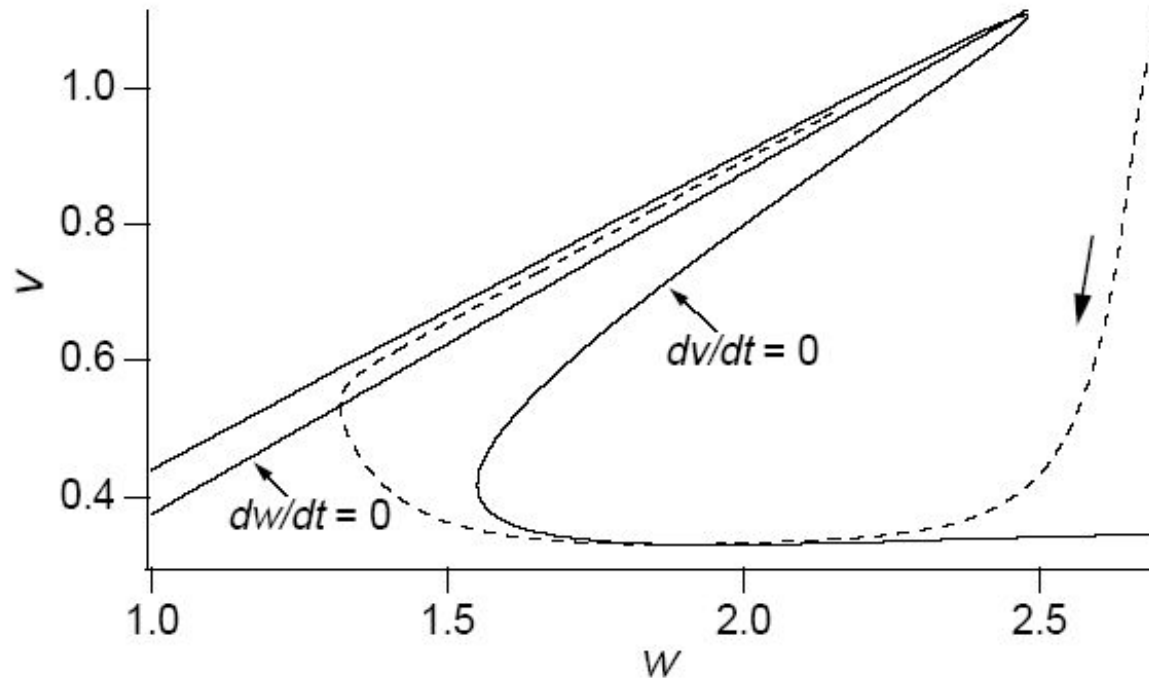


# Анализ с помощью нульклин (дополнительная замена переменных)

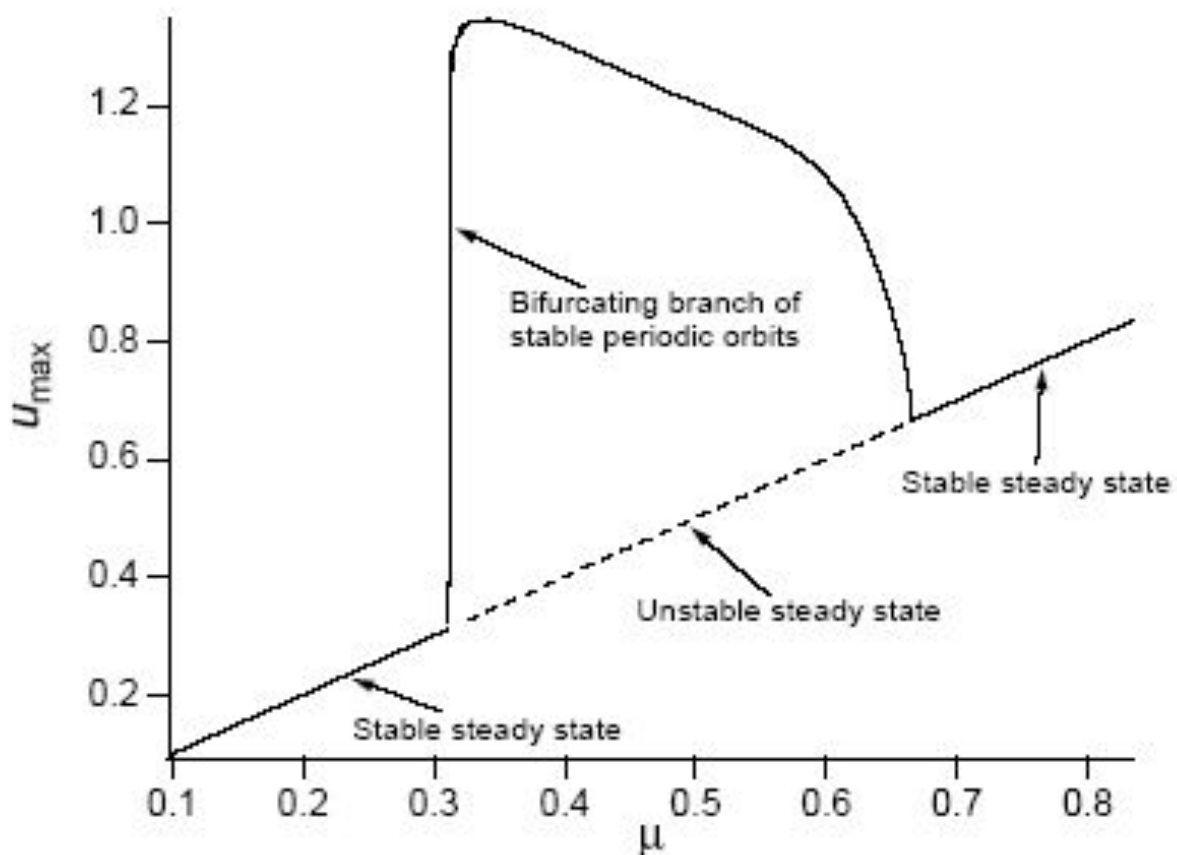
$$w = u + \gamma v$$

$$\frac{dw}{dt} = \mu - (w - \gamma v),$$

$$\frac{dv}{dt} = \frac{1}{\epsilon} f(w - \gamma v, v) = \frac{1}{\epsilon} F(w, v).$$



# Однопараметрическая бифуркационная диаграмма






## Учет притока и деградации IP3

*Bulletin of Mathematical Biology* (1999) **61**, 507–530

Article No. bulm.1999.0095

Available online at <http://www.idealibrary.com> on 



### **Bursting, Chaos and Birhythmicity Originating from Self-modulation of the Inositol 1,4,5-trisphosphate Signal in a Model for Intracellular $\text{Ca}^{2+}$ Oscillations**

GÉRALD HOUART, GENEVIÈVE DUPONT AND  
ALBERT GOLDBETER

Unité de Chronobiologie Théorique, Faculté des Sciences,  
Université Libre de Bruxelles, Campus Plaine,  
C.P. 231, B-1050 Brussels,  
Belgium

*E-mail:* [agoldbet@ulb.ac.be](mailto:agoldbet@ulb.ac.be)

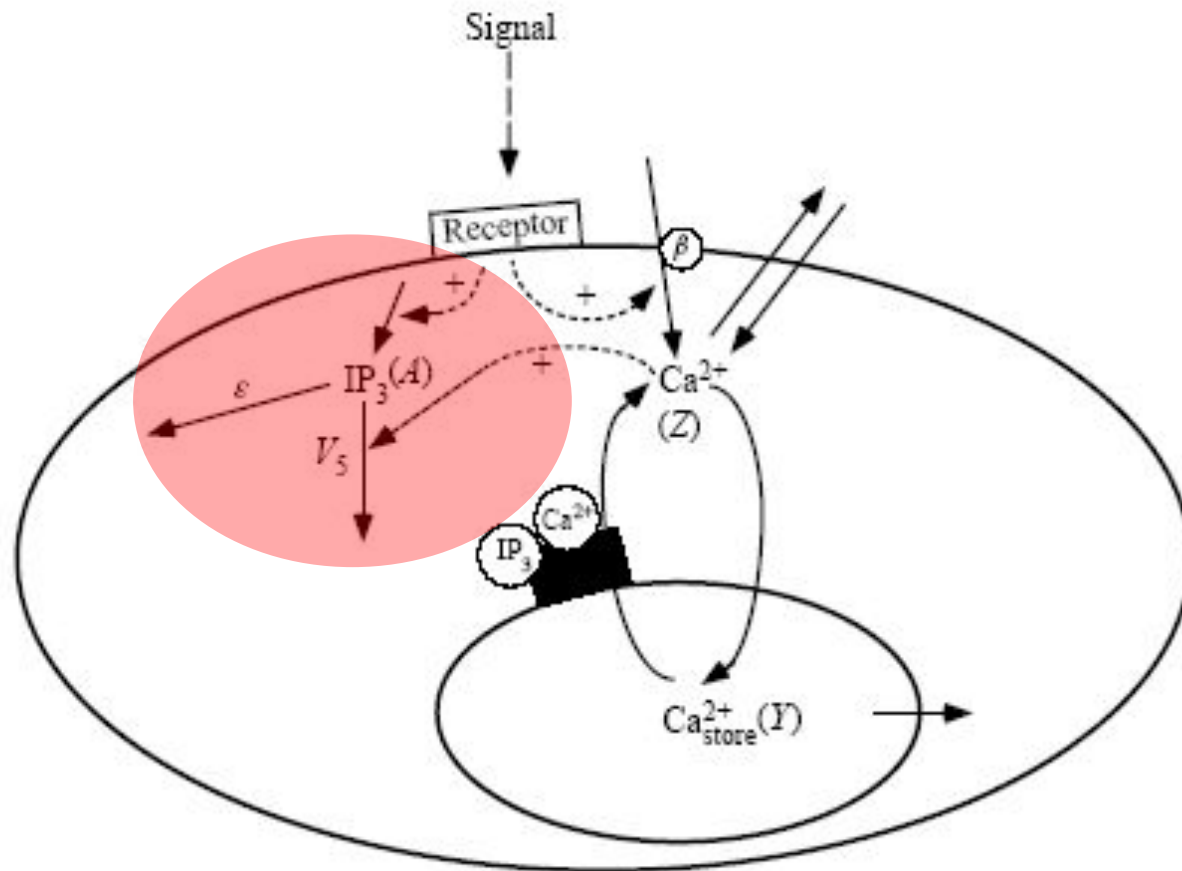


Figure 1. Schematic representation of the model based on the interplay between CICR and the  $Ca^{2+}$ -stimulated degradation of  $InsP_3$  (see text for details). Besides simple periodic oscillations, this model can produce complex  $Ca^{2+}$  oscillations including bursting, chaos, quasiperiodic behavior, as well as birhythmicity.

Кальций в  
цитоплазме

$$\frac{dZ}{dt} = V_{in} - V_2 + V_3 + k_f Y - kZ$$

Кальциевый  
Обмен с ER

$$\frac{dY}{dt} = V_2 - V_3 - k_f Y$$

Прирост и деградация  
IP3

$$\frac{dA}{dt} = \beta V_4 - V_5 - \varepsilon A,$$

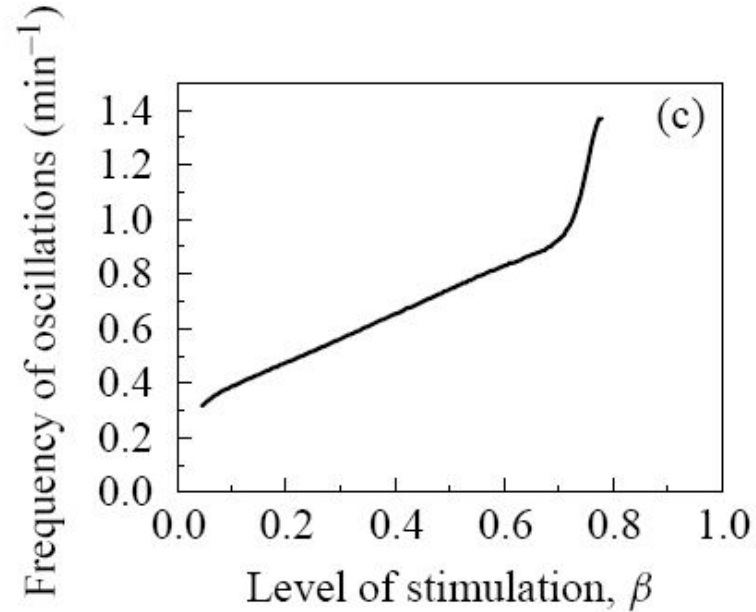
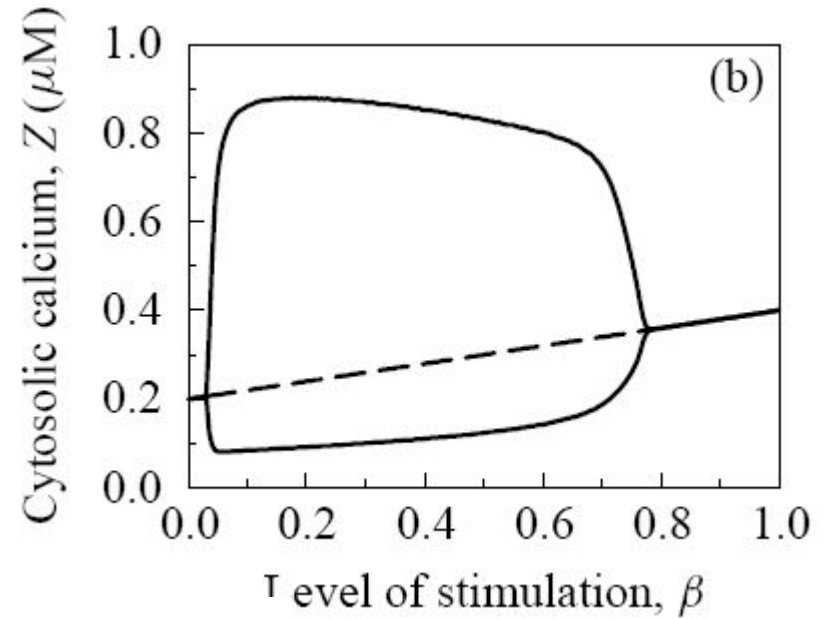
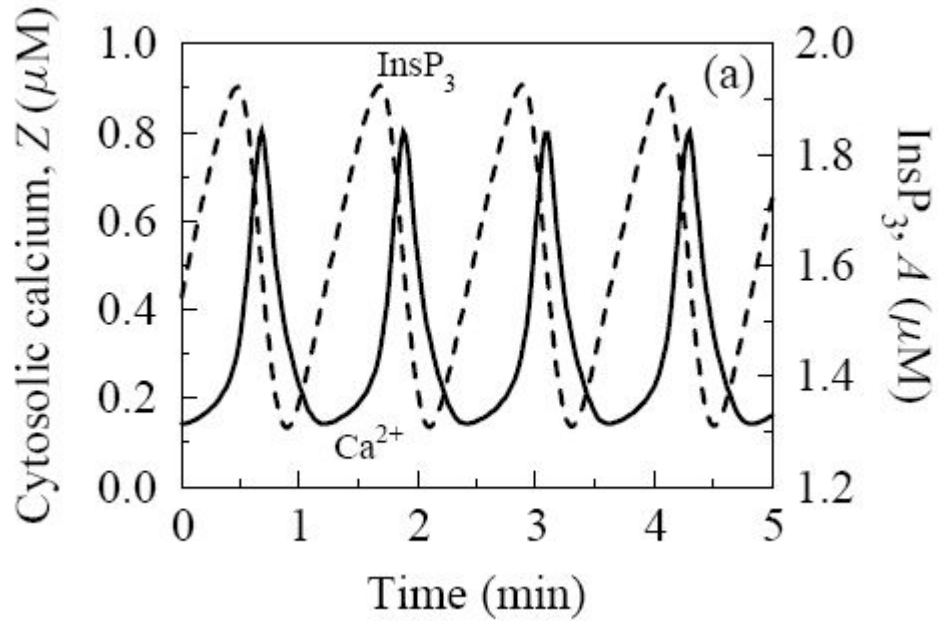
$$V_{in} = V_0 + V_1 \beta$$

$$V_3 = V_{M3} \frac{Z^m}{K_Z^m + Z^m} \frac{Y^2}{K_Y^2 + Y^2} \frac{A^4}{K_A^4 + A^4}$$

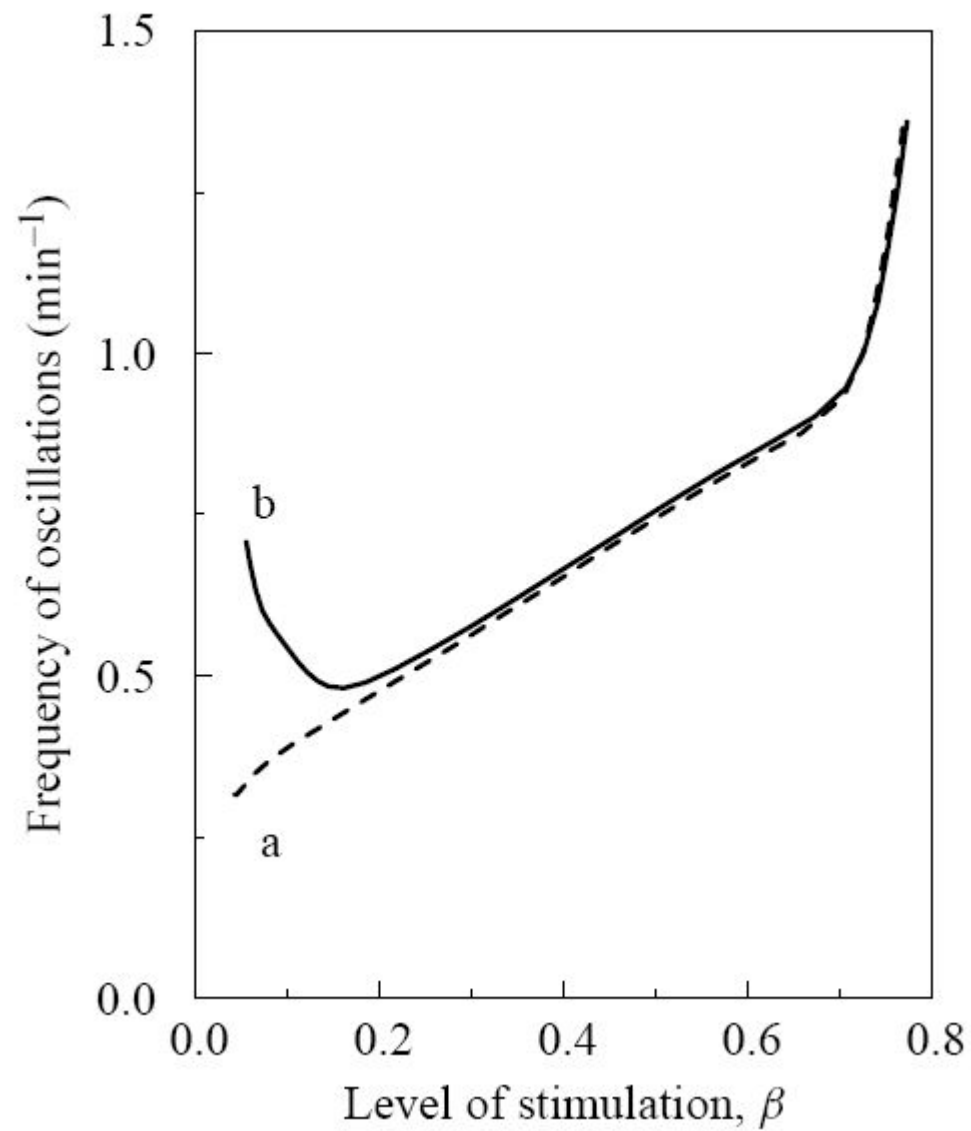
$$V_2 = V_{M2} \frac{Z^2}{K_2^2 + Z^2}$$

$$V_5 = V_{M5} \frac{A^p}{K_5^p + A^p} \frac{Z^n}{K_d^n + Z^n}.$$

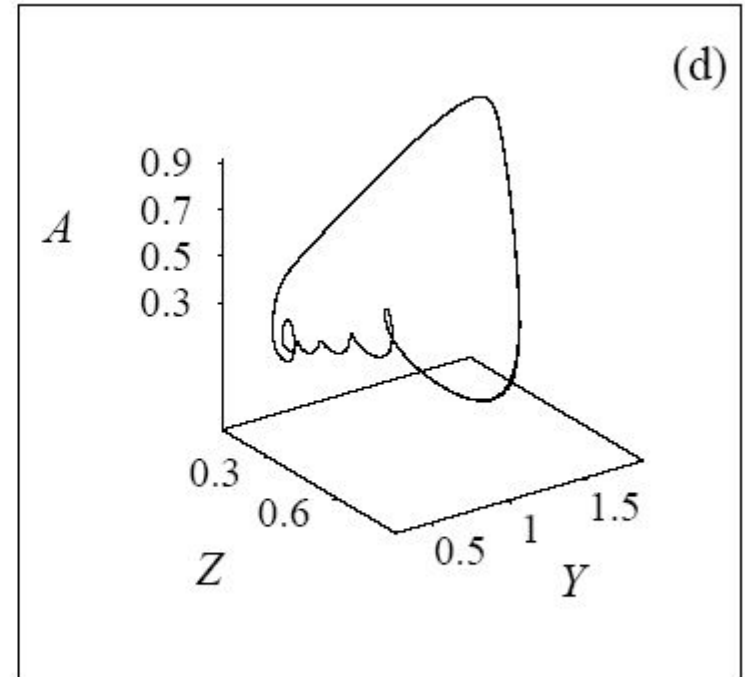
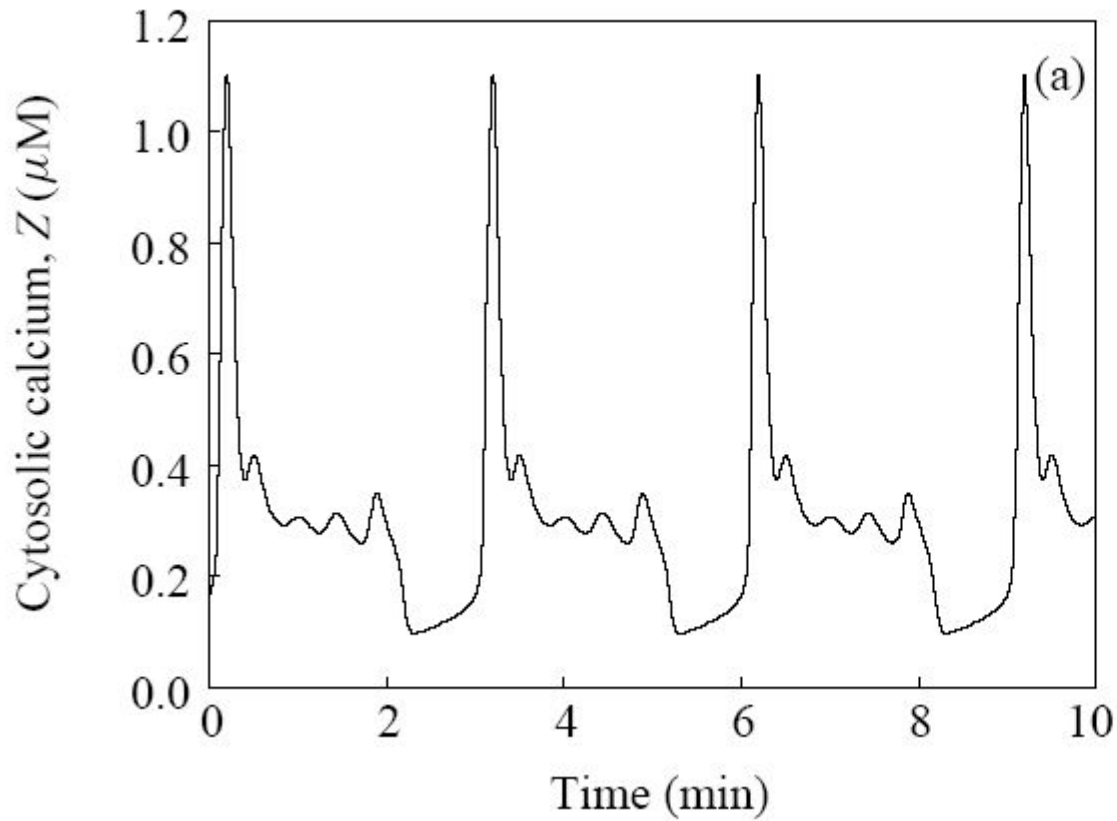
# Характеристики колебаний



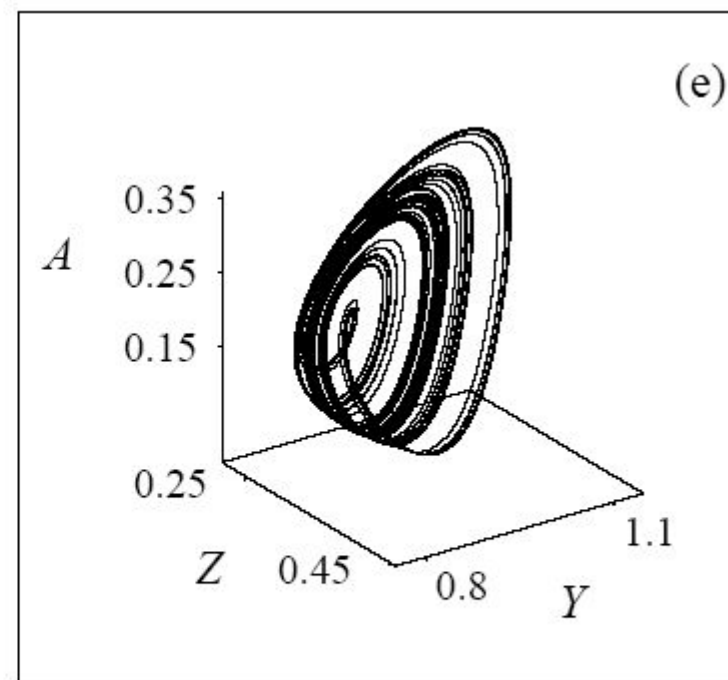
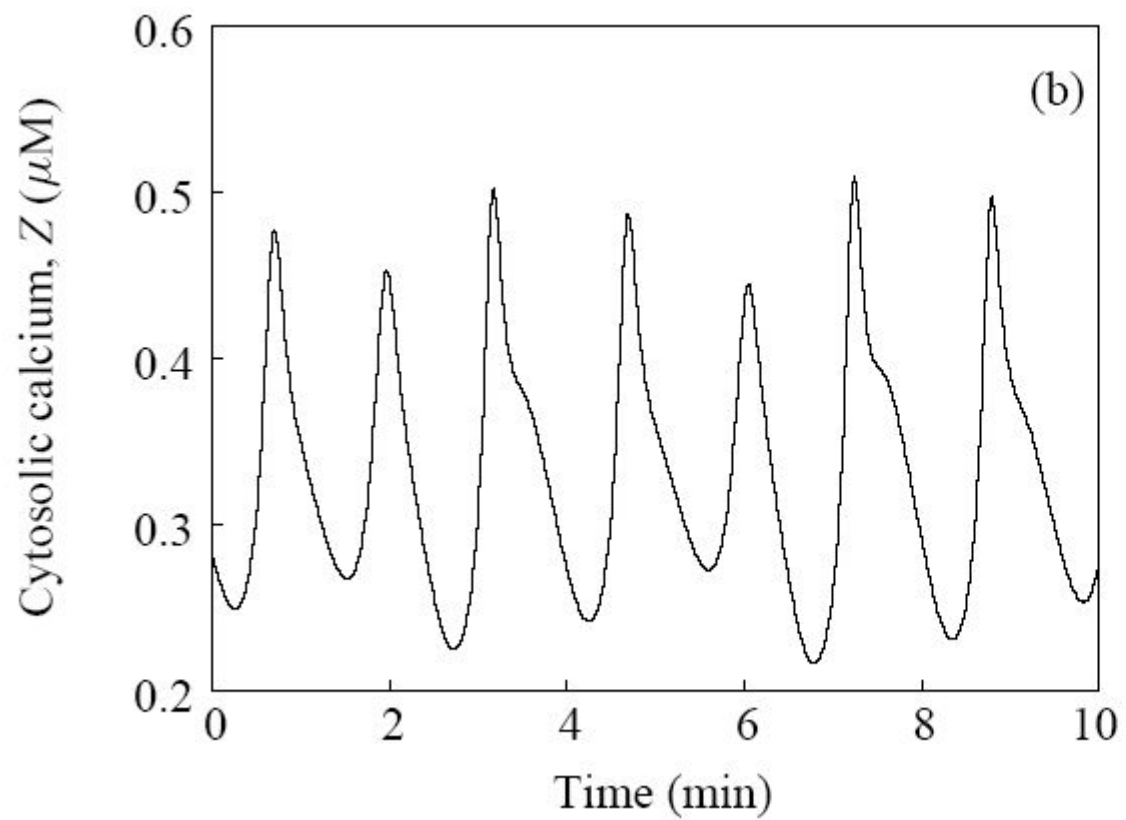
## Частота в зависимости от величины внешнего стимула



# Колебания сложной формы



# Хаос



# Квазипериодические колебания

