

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В БИОФИЗИКЕ

Лекция 5

Динамика внутриклеточной концентрации ионов кальция

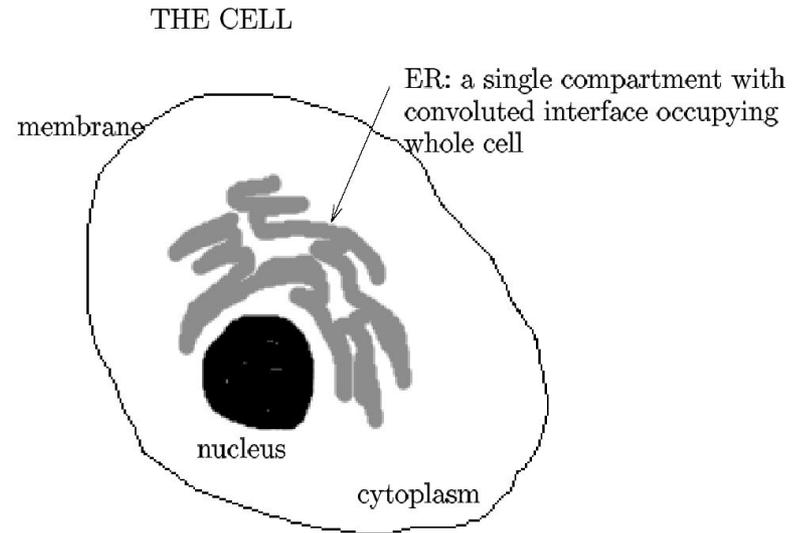
Колебания концентрации Ca^{2+}

играют важную роль в:

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

Ca^{2+} -ATPase, Na^{+} - 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

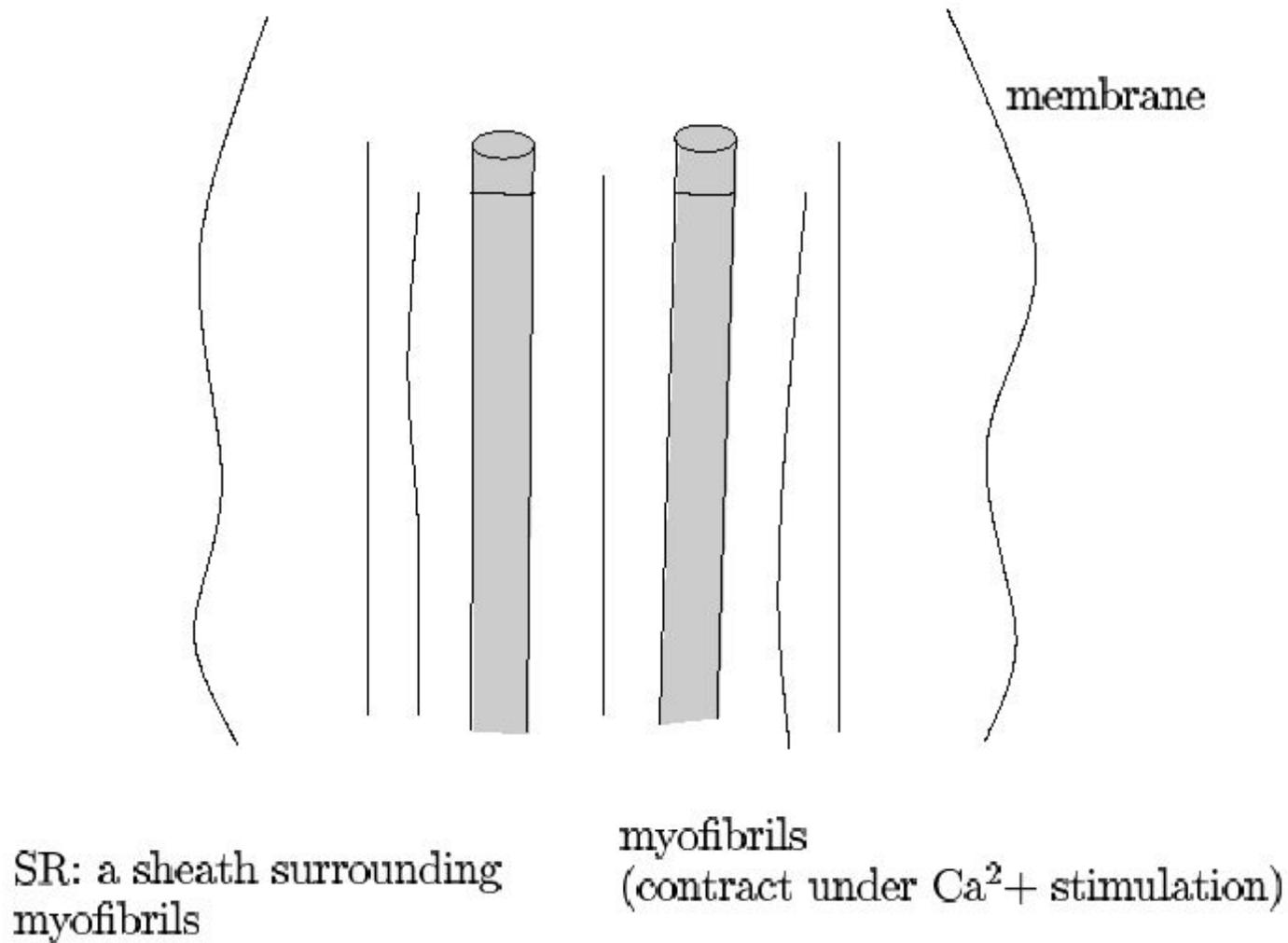
2. Высвобождение из внутриклеточных запасов

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

IP3 рецепторы (внешнее управление)

Роль ионов кальция в сокращении мышц

MUSCLE CELL



Другие типы Ca^{2+} колебаний

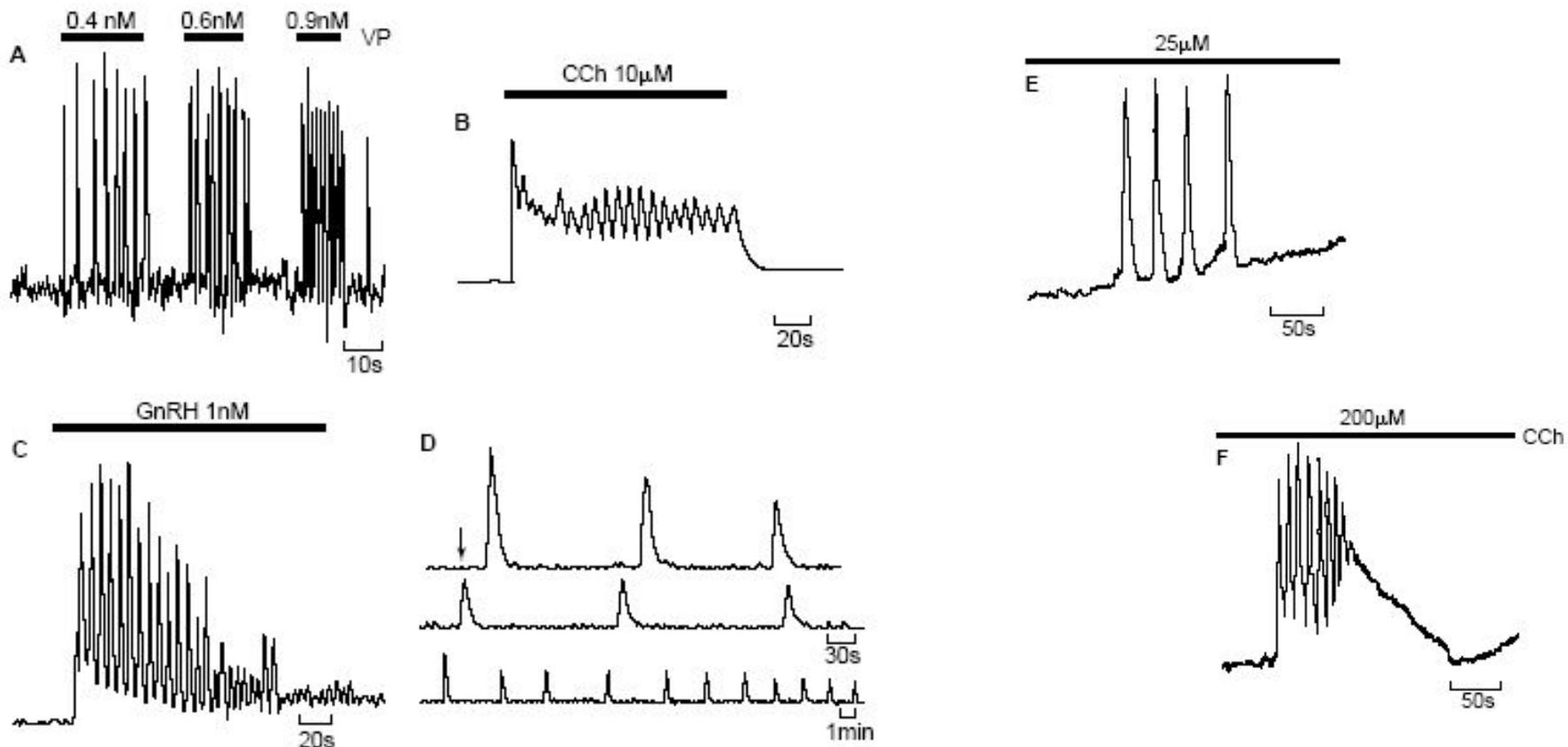
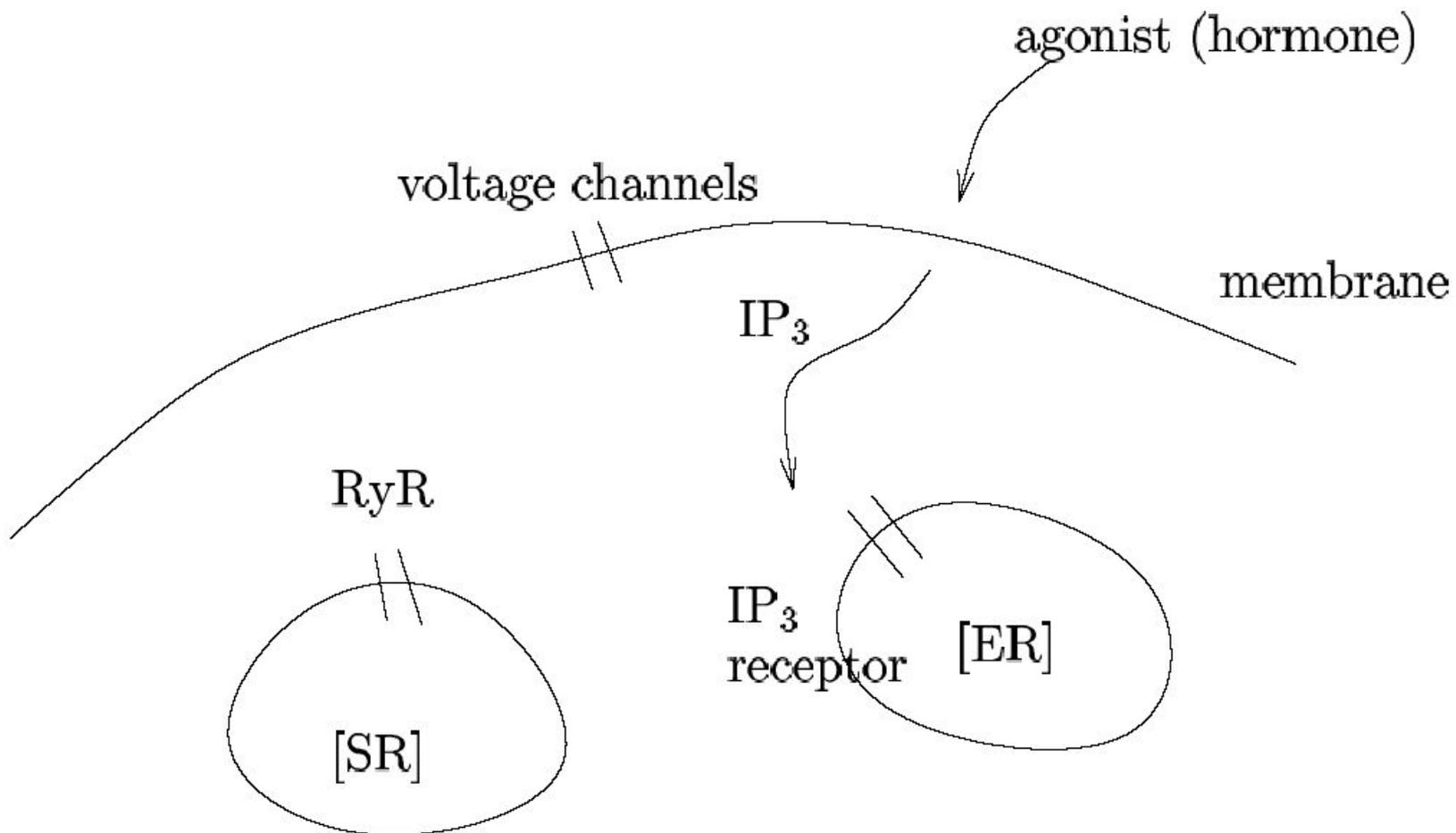


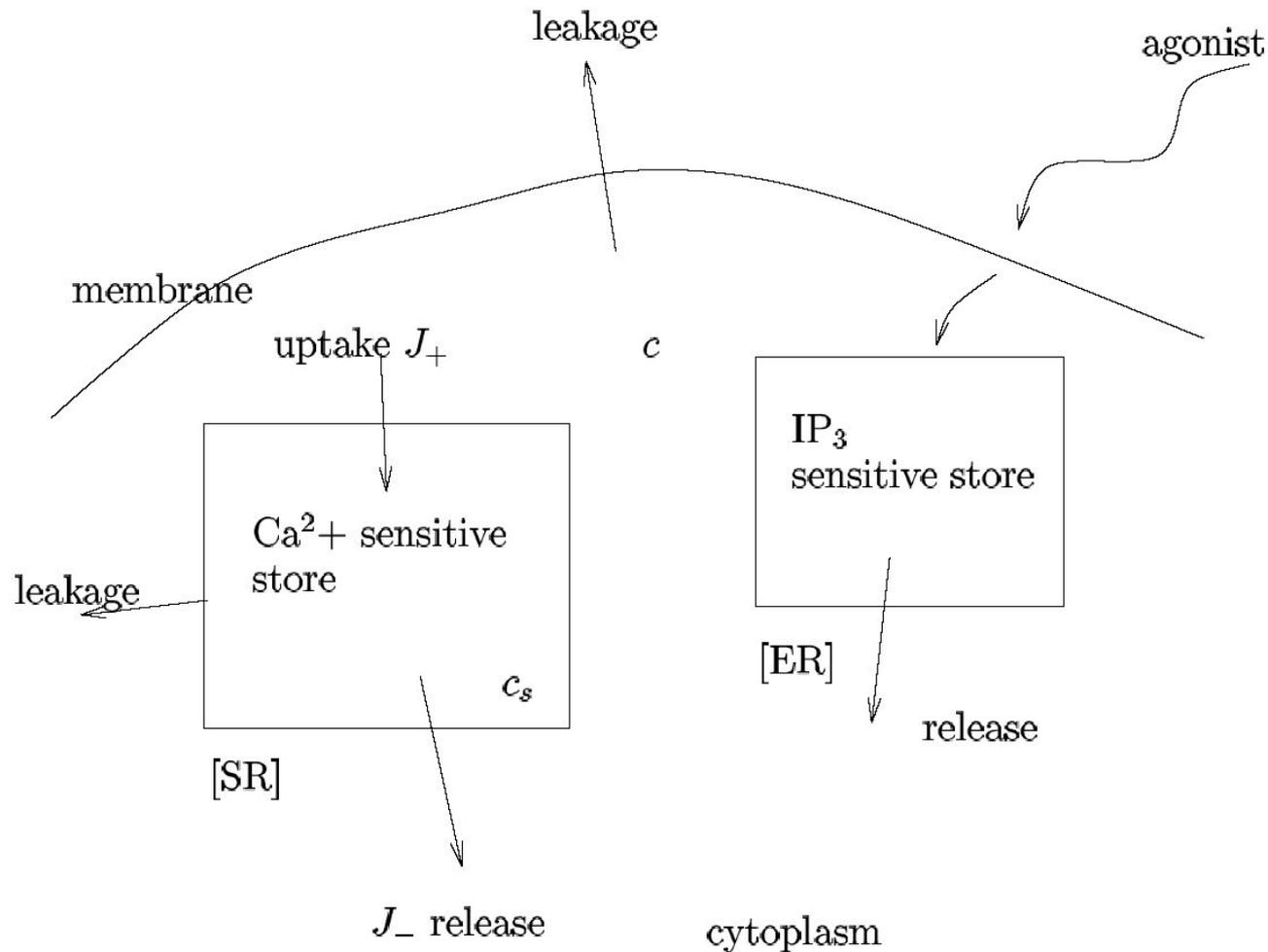
Figure 5.2 Typical calcium oscillations from a variety of cell types. A: Hepatocytes stimulated with vasopressin (VP). B: Rat parotid gland stimulated with carbachol (CCh). C: Gonadotropes stimulated with gonadotropin-releasing hormone (GnRH). D: Hamster eggs after fertilization. The time of fertilization 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

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

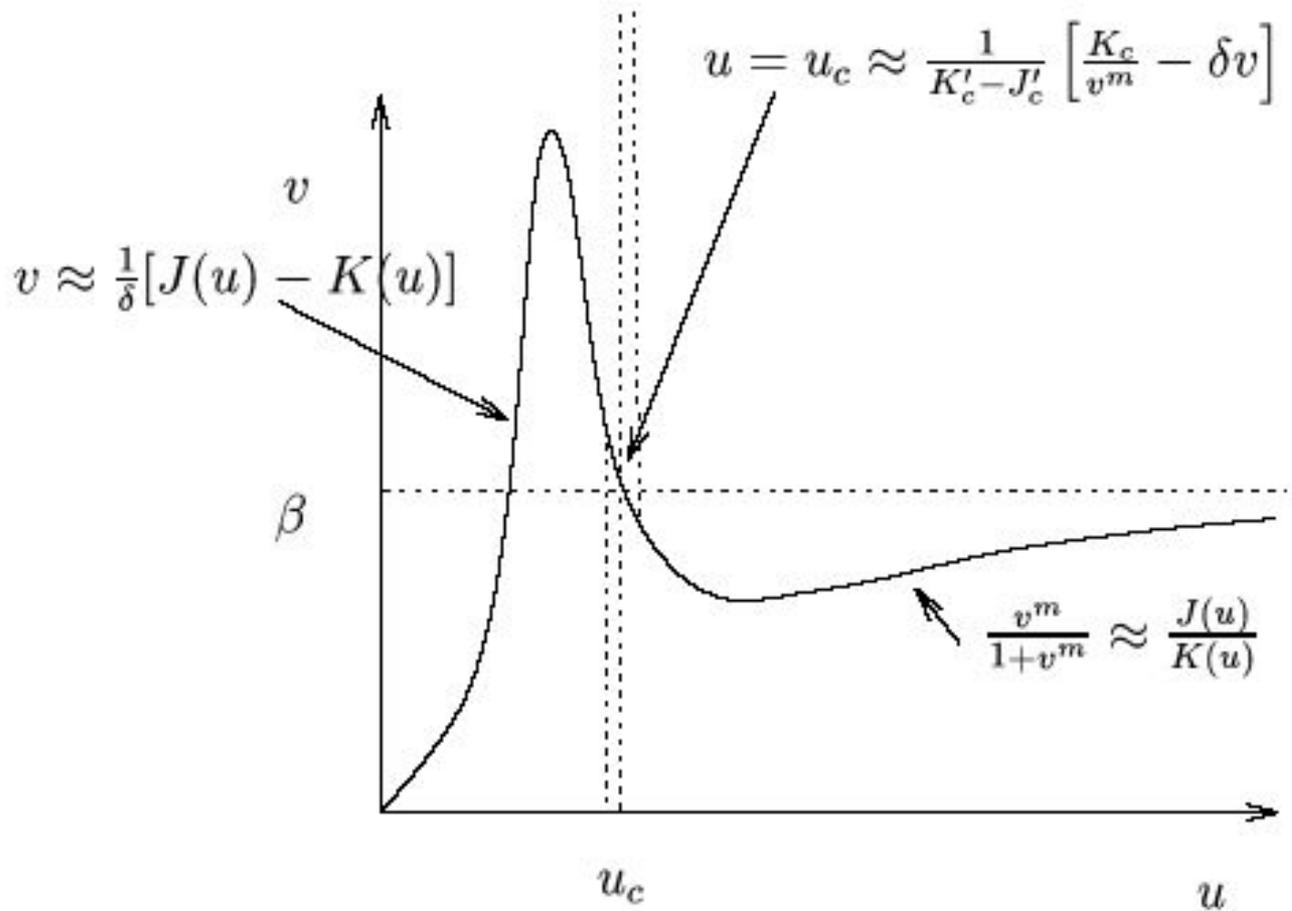
$$V_1 = 65 \mu\text{M s}^{-1}, \quad V_2 = 500 \mu\text{M s}^{-1}, \quad k_s = 1 \text{ s}^{-1},$$

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

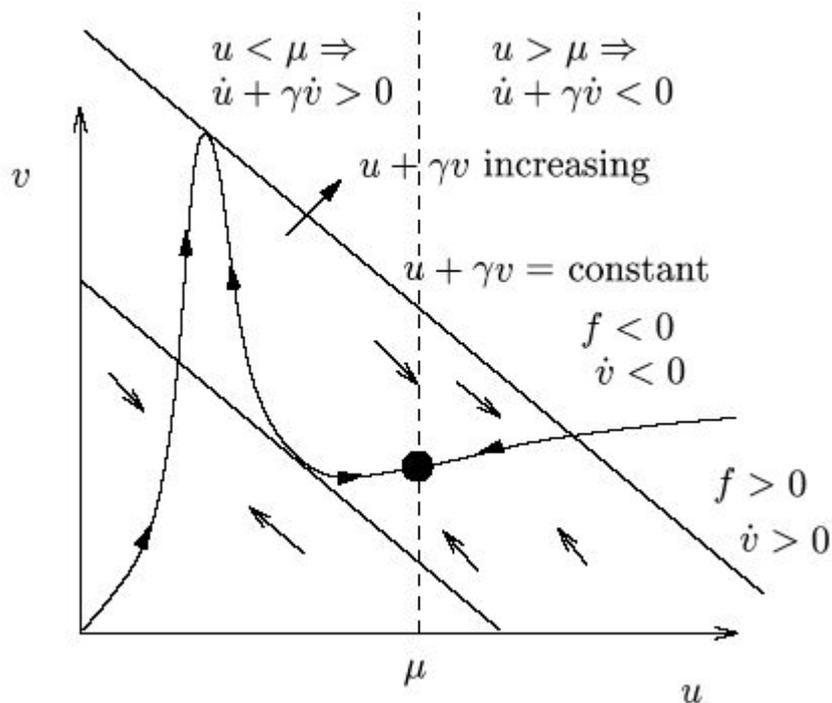
$$\alpha \sim 0.9, \quad \beta \sim 0.13, \quad \gamma \sim 2, \quad \delta \sim 0.004, \quad \varepsilon \sim 0.04.$$

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

Анализ с помощью нульклин

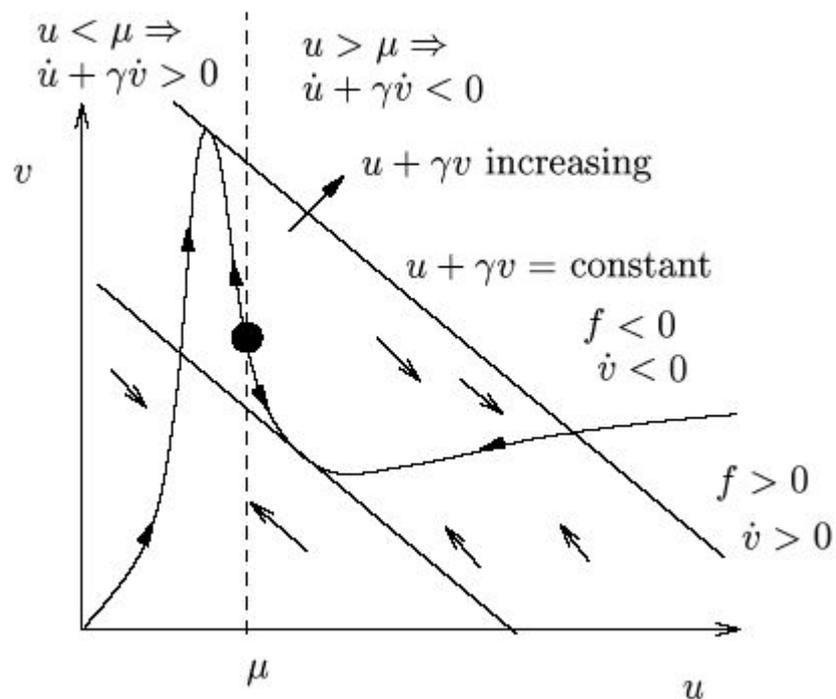


Анализ с помощью нульклин

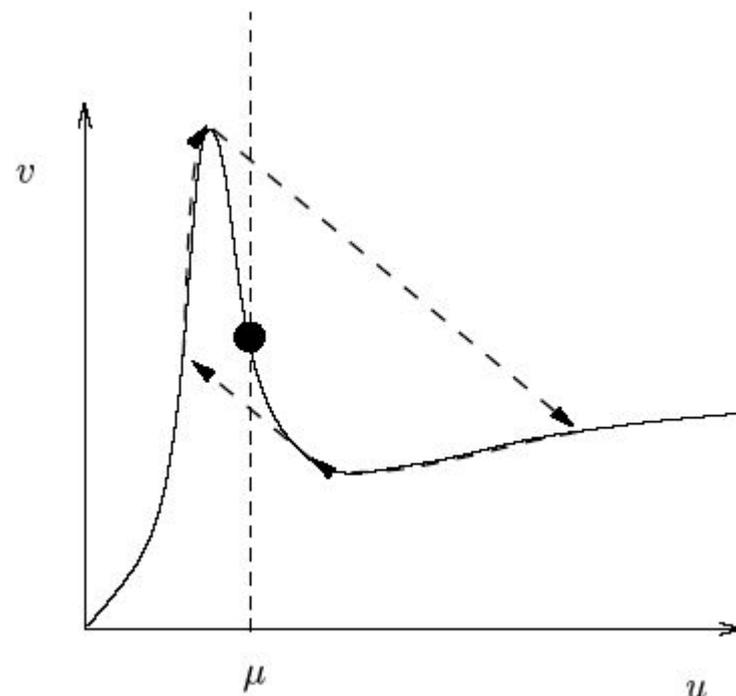


Устойчивое состояние
равновесия

Анализ с помощью нульклин



Автоколебания

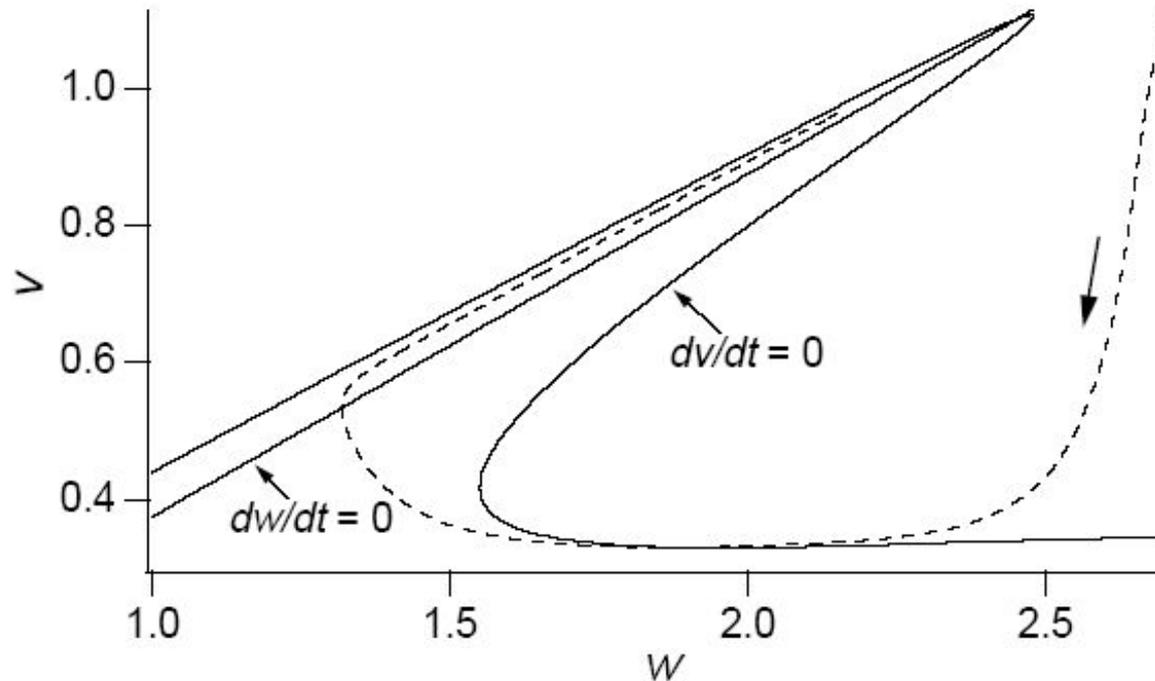


Анализ с помощью нульклин (дополнительная замена переменных)

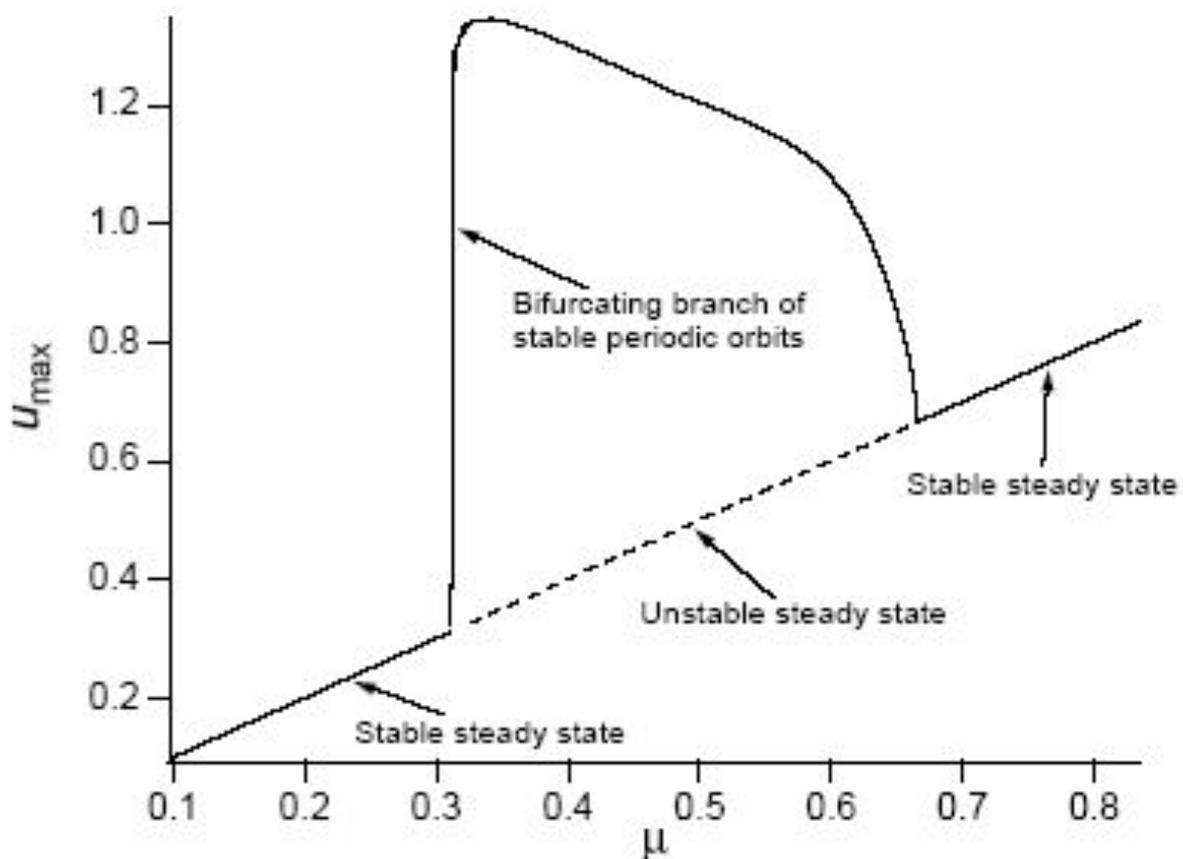
$$w = u + \gamma v$$

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

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



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 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

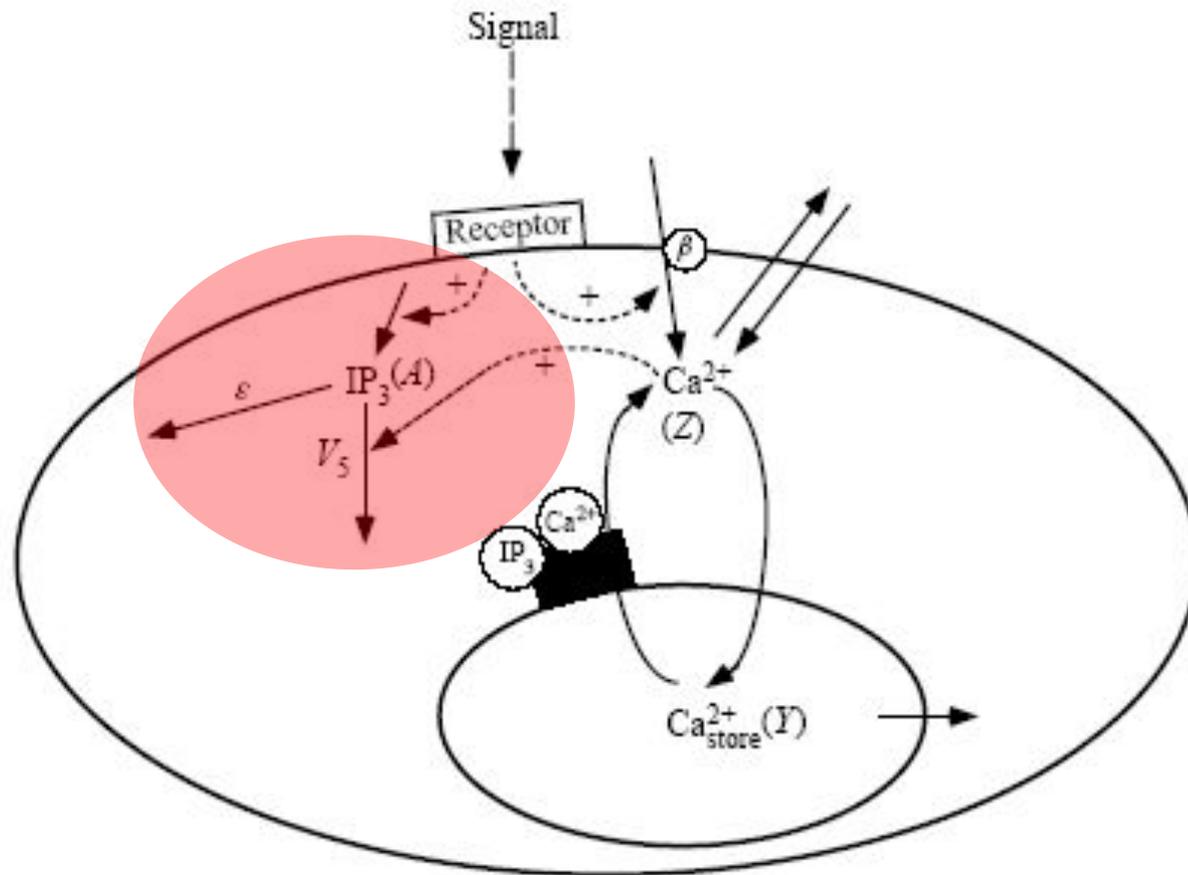


Figure 1. Schematic representation of the model based on the interplay between CICR and the Ca^{2+} -stimulated degradation of $InsP_3$ (see text for details). Besides simple periodic oscillations, this model can produce complex Ca^{2+} oscillations including bursting, chaos, quasiperiodic behavior,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

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

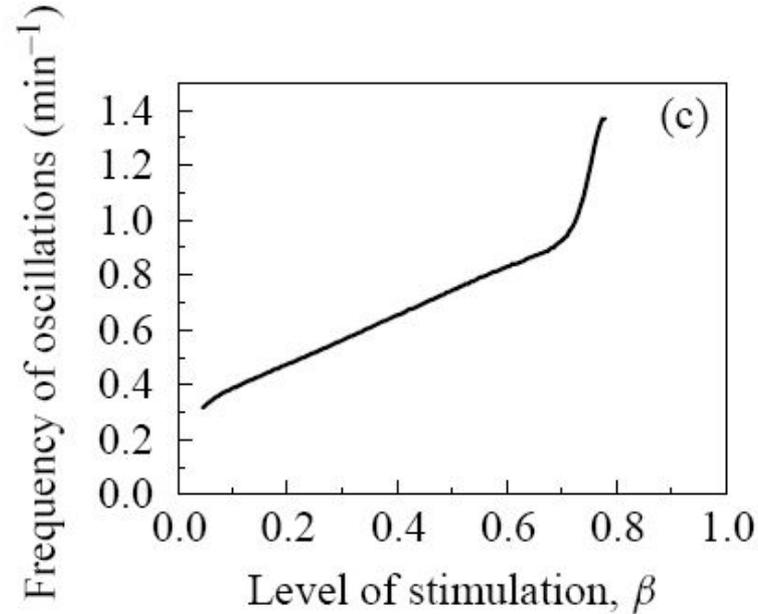
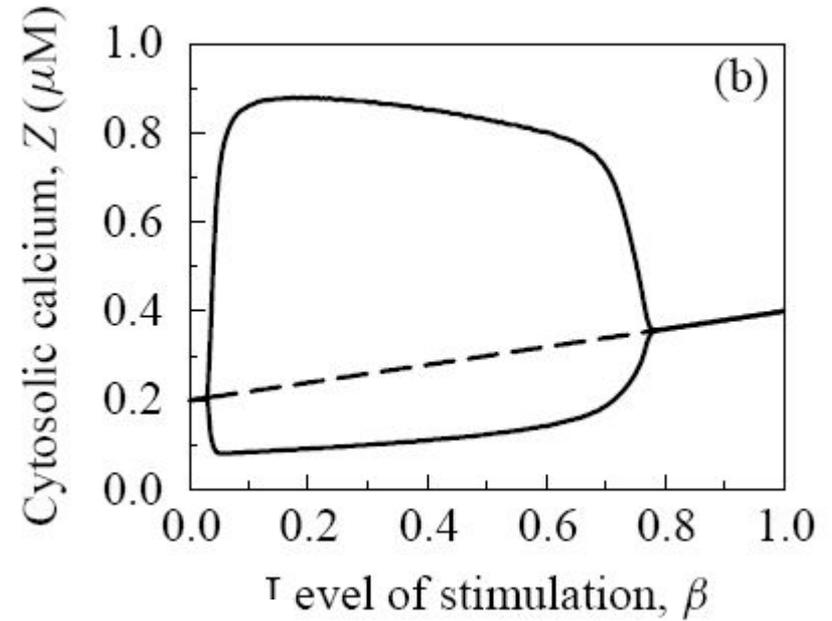
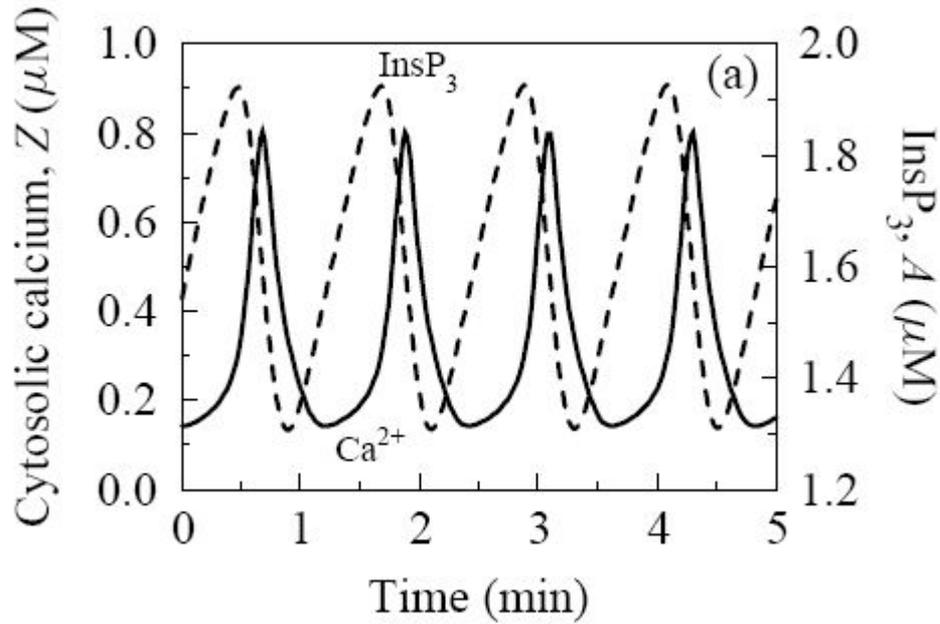
$$V_{in} = V_0 + V_1 \beta$$

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

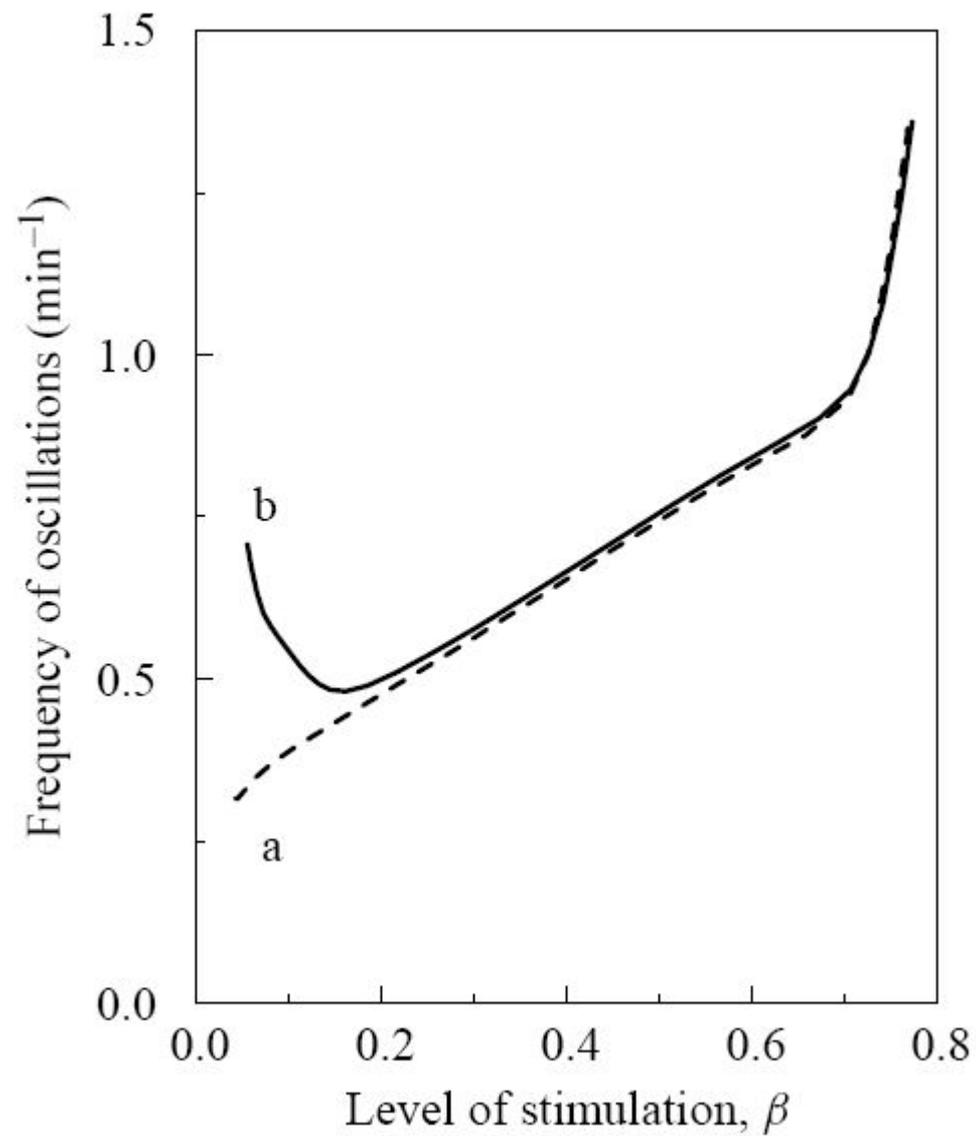
$$V_2 = V_{M2} \frac{Z^2}{K_2^2 + Z^2}$$

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

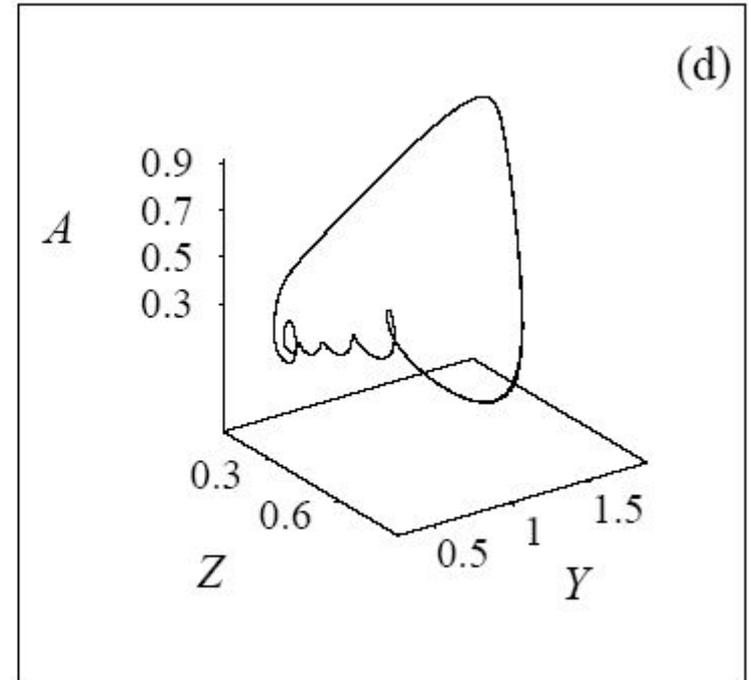
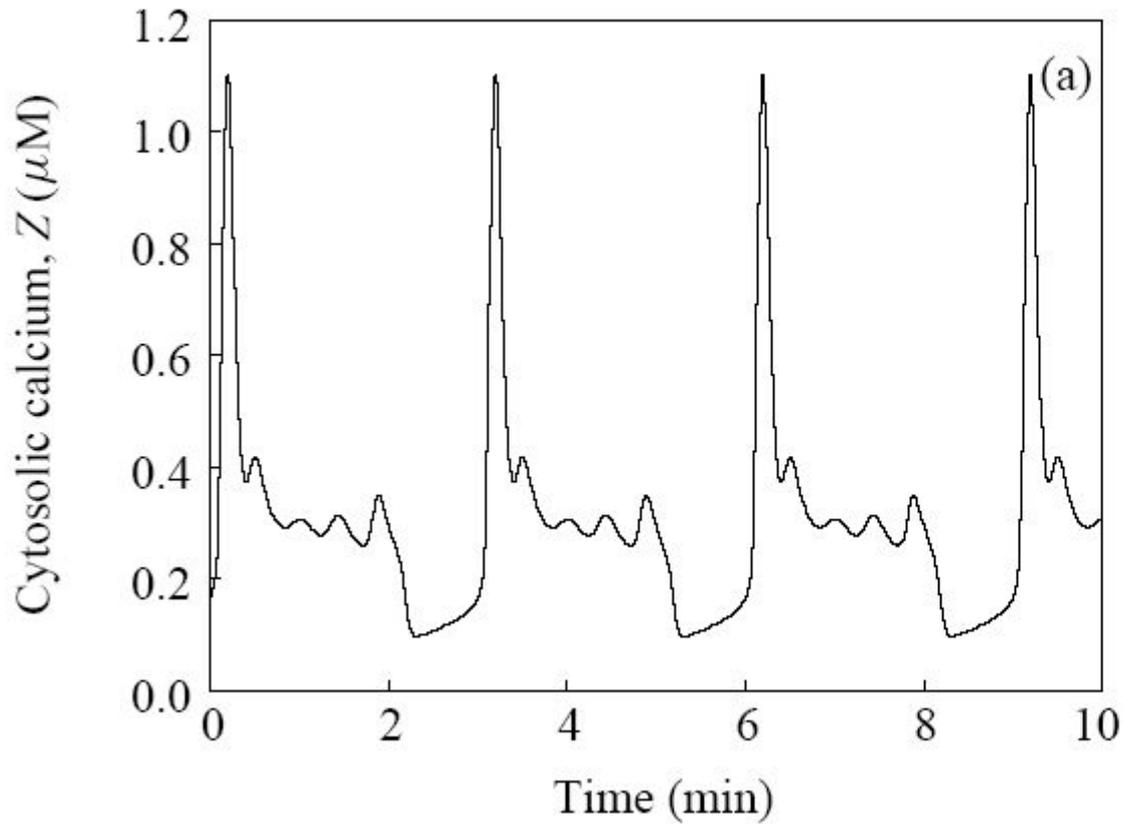
Характеристики колебаний



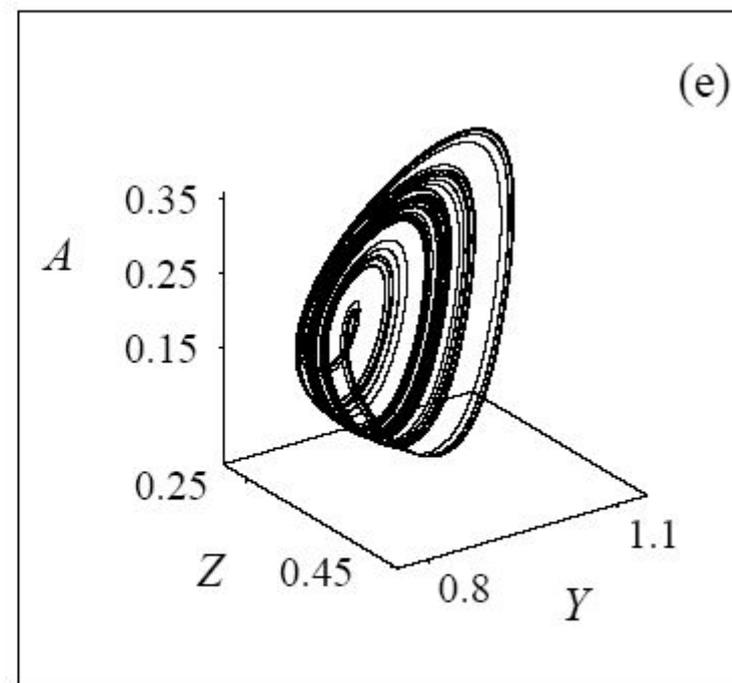
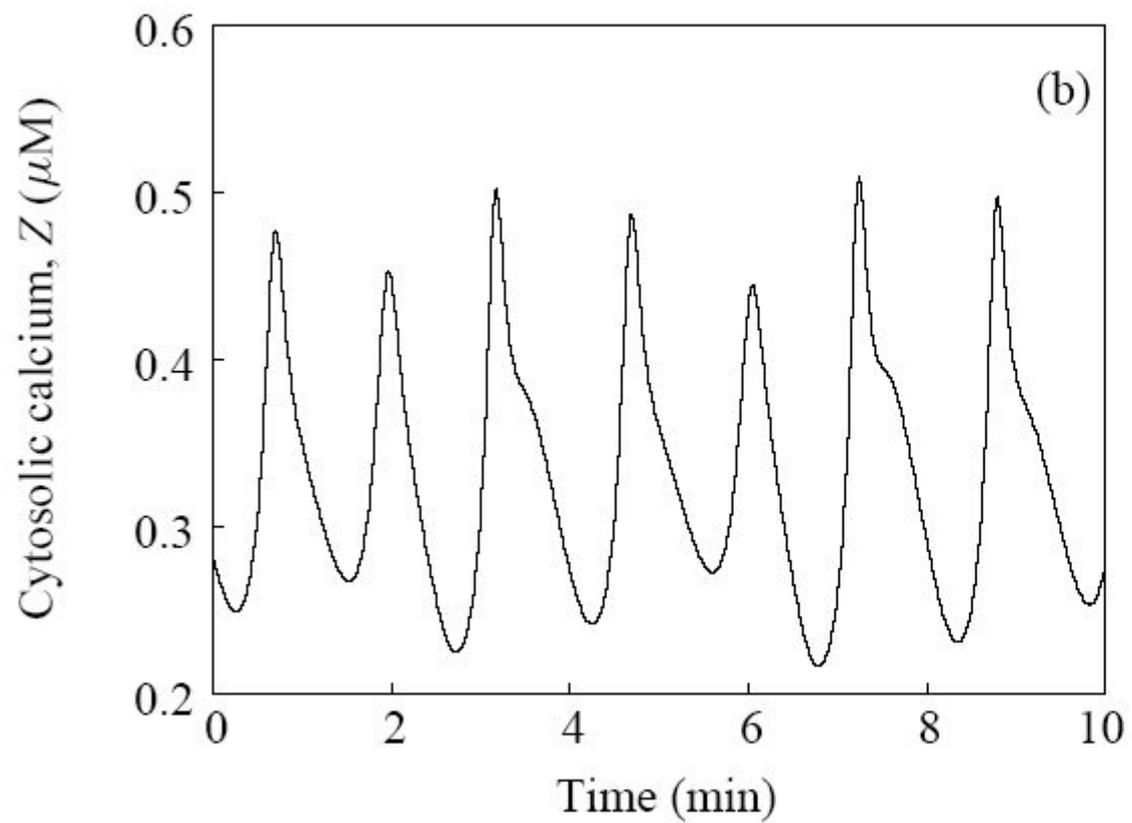
Частота в зависимости от величины внешнего стимула



Колебания сложной формы



Хаос



Квазипериодические колебания

