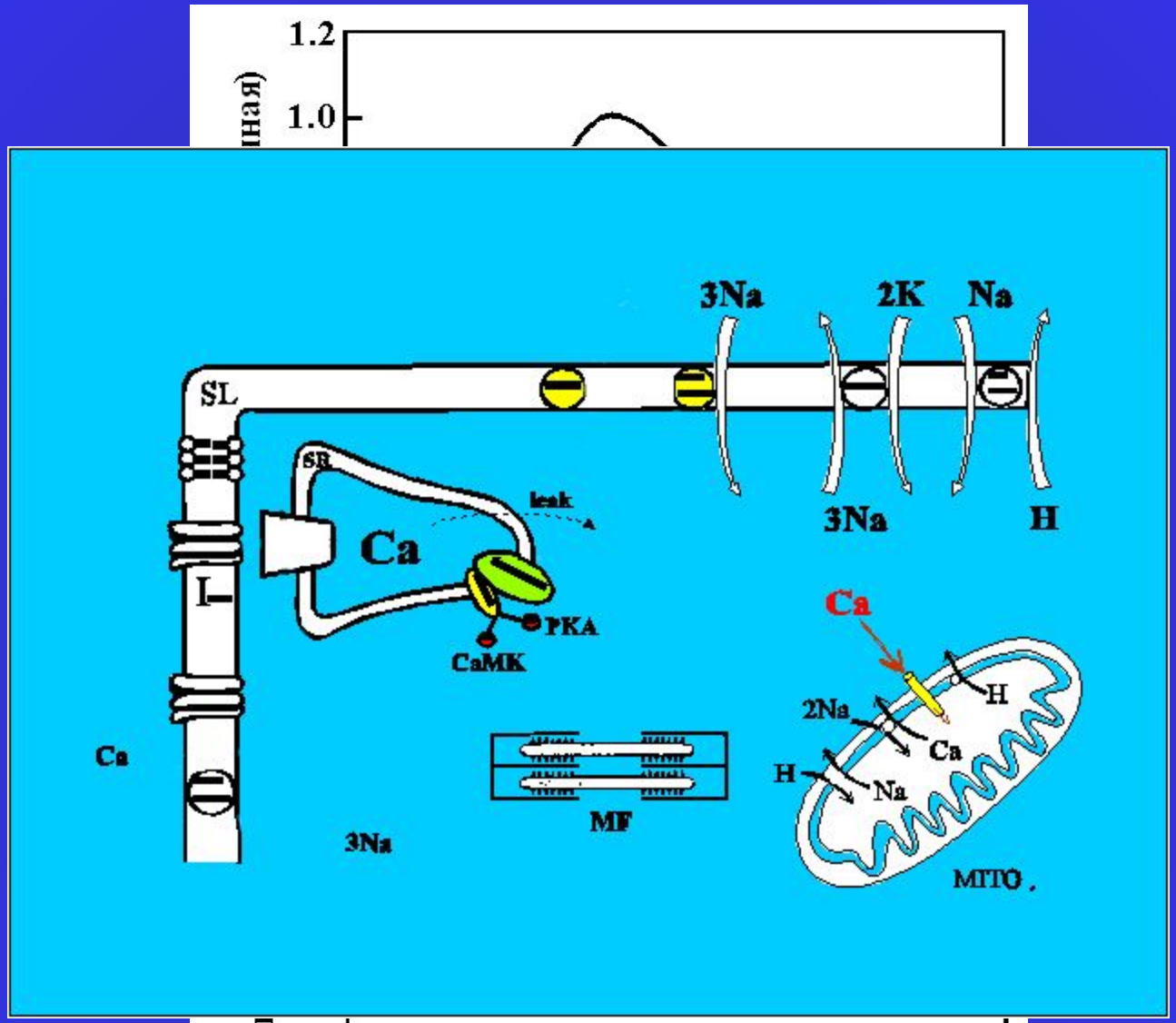
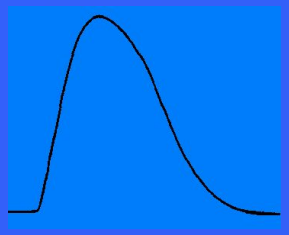
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАЩЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Механическая активность миокарда и ее кальциевая регуляция

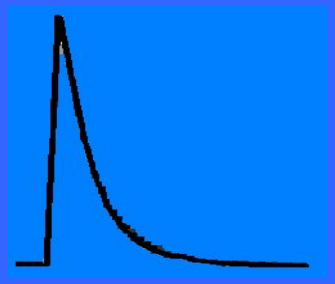

3Na
2K
Na
SL
SR
leak
Ca
3Na
H
PKA
CaMK
Ca
2Na
H
Ca
H
Na
Ca
MF
3Na
MITO

Три основных блока модели:

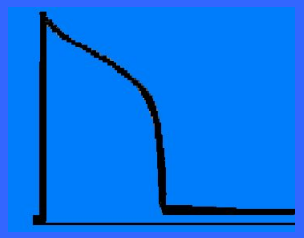
МЕХАНИЧЕСКИЙ БЛОК



БЛОК КАЛЬЦИЕВОЙ КИНЕТИКИ И КАЛЬЦИЕВОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ



ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ БЛОК



Модели механической активности миокарда с учетом его кальциевой активации:

- Ландсберг-Зайдман (Landesberg & Sideman, Am J Physiol, 1994);
- Хантер (Hunter ea, PBMB, 1998);
- Райс-Винслоу (Rice ea, Am J Physiol, 1999).

Модели электрической активности кардиомиоцита:

- Нобл (Noble & Varghese, Can J Cardiol, 1998)
- Луо-Руди (Luo & Rudy, Circ Res, 1991; Luo & Rudy, Circ Res, 1994; Faber & Rudy, Biophys J, 2000; и др.);
- Джафри-Райс-Винслоу (Jafri ea, Biophys J, 1998).

Потенциал действия

Изменение мембранного потенциала:

Noble D. 1998

$$\frac{dE}{dt} = -\frac{1}{C_m}\sum i_k$$

E **– мембранный потенциал**
C_m **– емкость мембраны**
i_k **– ионный ток**

Уравнение для ионного тока:

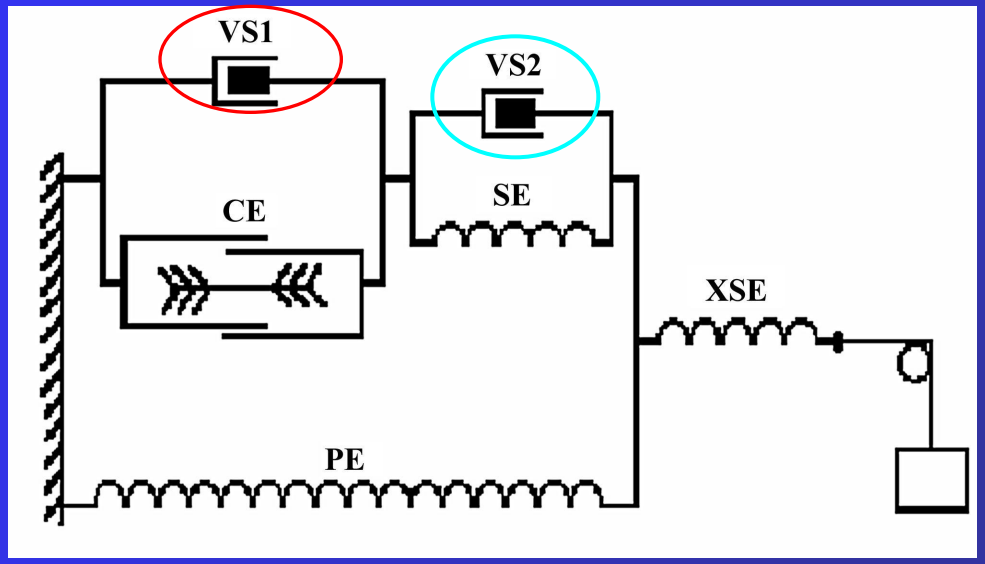
$$i_k = g_k(E - E_k)$$

$$g_k = g_k(E, [X]_i, [X]_o, \ldots)$$

$$E_k = \frac{RT}{zF}\ln\frac{[X]_o}{[X]_i}$$

g_k – проводимость мембраны
E_k – равновесный потенциал
$[X]_o$ и $[X]_i$ – концентрации ионов данного вида (Na^+, K^+, Ca^{2+}) снаружи и внутри клетки
R- газовая постоянная
T –абсолютная температура
F –число Фарадея
z –заряд иона

Механический блок модели



$$F_{muscle} = F_{XSE}$$

$$F_{XSE} = F_{PE} + F_{CE} + k_{P_vis} \cdot v$$

$$F_{XSE} = F_{PE} + F_{CE} + k_{S_vis} \cdot (w - v)$$

$$F_{SE} = \beta_1 \cdot [\exp(\alpha_1 \cdot (l_2 - l_1)) - 1]$$

$$F_{PE} = \beta_2 \cdot [\exp(\alpha_2 \cdot l_2) - 1]$$

$$F_{XSE} = \beta_3 \cdot [\exp(\alpha_3 \cdot l_3) - 1]$$

$$v = \frac{dl_1}{dt} \qquad w = \frac{dl_2}{dt}$$

F_{muscle} - сила мышцы; F_{SE} - сила элемента ***SE***; F_{PE} - сила элемента ***PE***; F_{XSE} - сила элемента ***XSE;*** l_1 - изменение длины сократительного элемента; l_2 - изменение длины элемента ***PE***; l_3 - изменение длины элемента ***XSE***.

Сила сократительного элемента: $F_{CE} = \lambda \cdot p(v) \cdot N$,

N - доля прикрепившихся силогенерирущих поперечных мостиков

$$\frac{dN}{dt} = k_+(v) \cdot M(A) \cdot n_1(l_1) \cdot ((l_1 + S_0)/(l_{max} + S_0)) \cdot (1 - N) - k_-(v) \cdot N$$

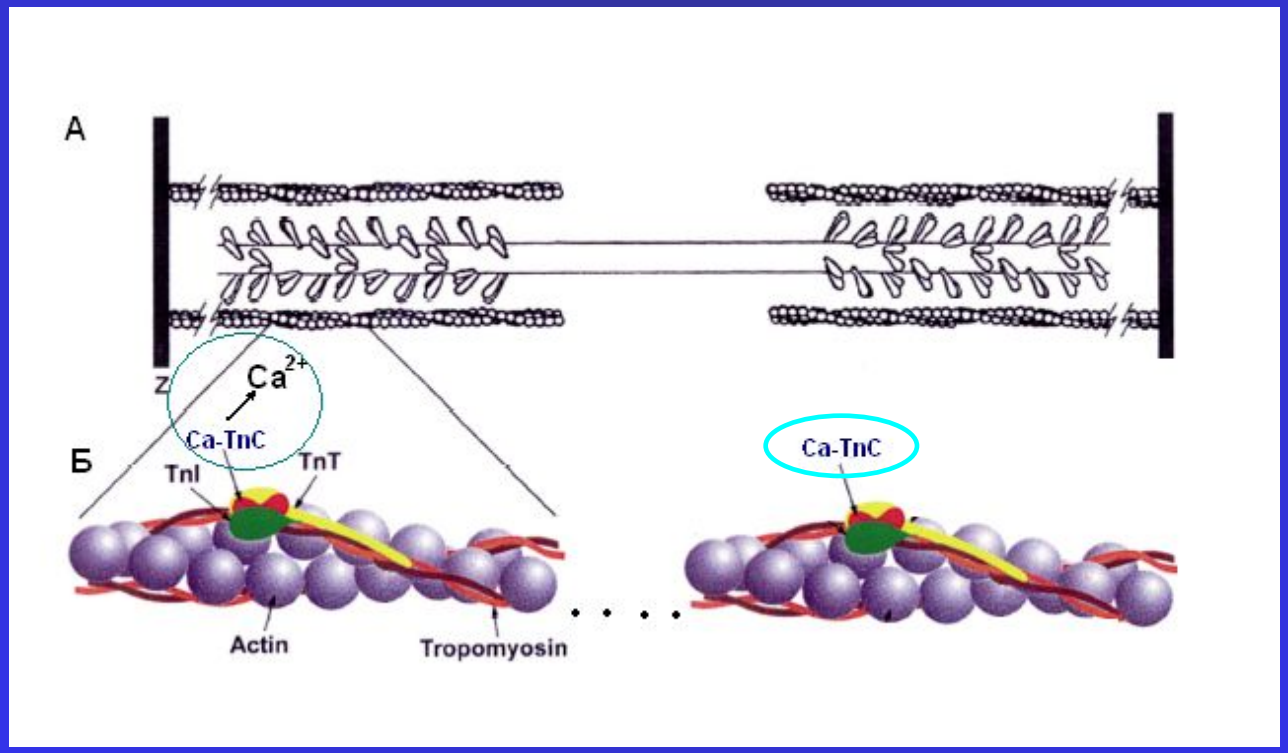
Межфиламентарное расстояние уменьшается при увеличении длины кардиомиоцита

$\boldsymbol{n}_1$ - вероятность того, что миозиновая головка “найдет” доступный центр связывания на нити актина - растет при увеличении длины $\boldsymbol{l}_1$

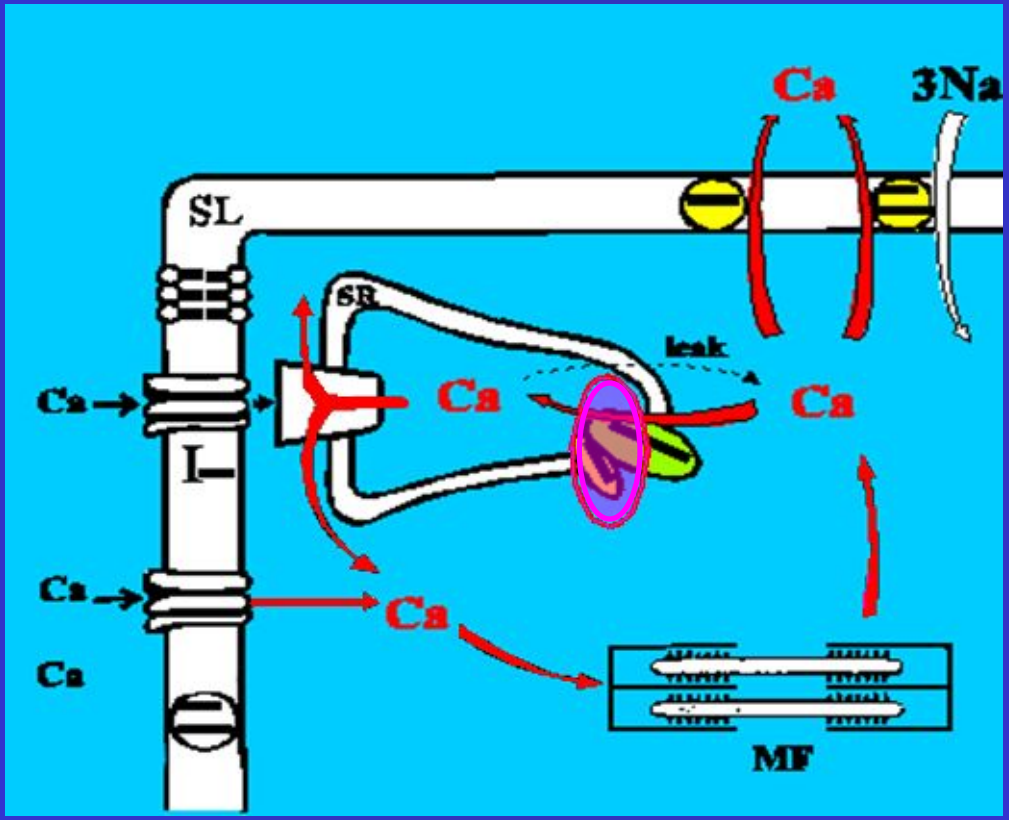
Блок кальциевой регуляции

$$\frac{dA}{dt} = a_{on} \cdot (A_{tot} - A) \cdot Ca_C - \bar{a}_{off} \cdot exp(-k_A \cdot A) \cdot \pi(N_A) \cdot A$$

$$\pi(N_A) = \begin{cases} 1 & \text{для } N_A \le 0 \\ \pi_0^{s_c \cdot N_A} & \text{для } 0 < N_A < s_c^{-1} \\ \pi_0 & \text{для } N_A \ge s_c^{-1} \end{cases}$$



Кальциевый насос СР в модели



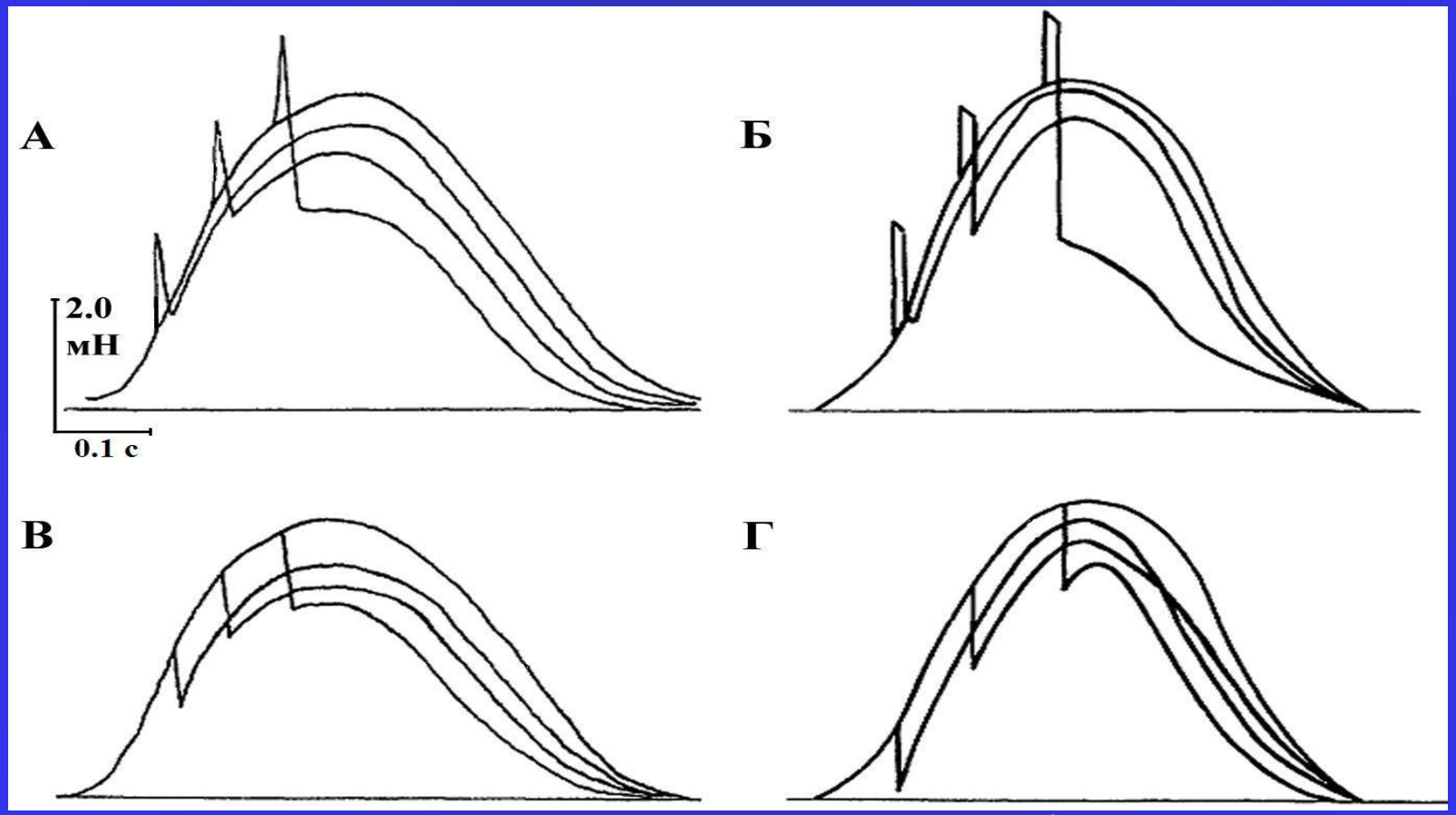
$$i_{up} = r(Ca_{up}) \cdot \frac{Ca_C}{K_{pump} + Ca_C}$$

$$r(Ca_{up}) = \alpha_{up} \cdot exp(-k_{inh} \cdot Ca_{up})$$

Модель:

феномен грузозависимого расслабления и эффекты быстрых деформаций сердечной мышцы в цикле сокращение-расслабление

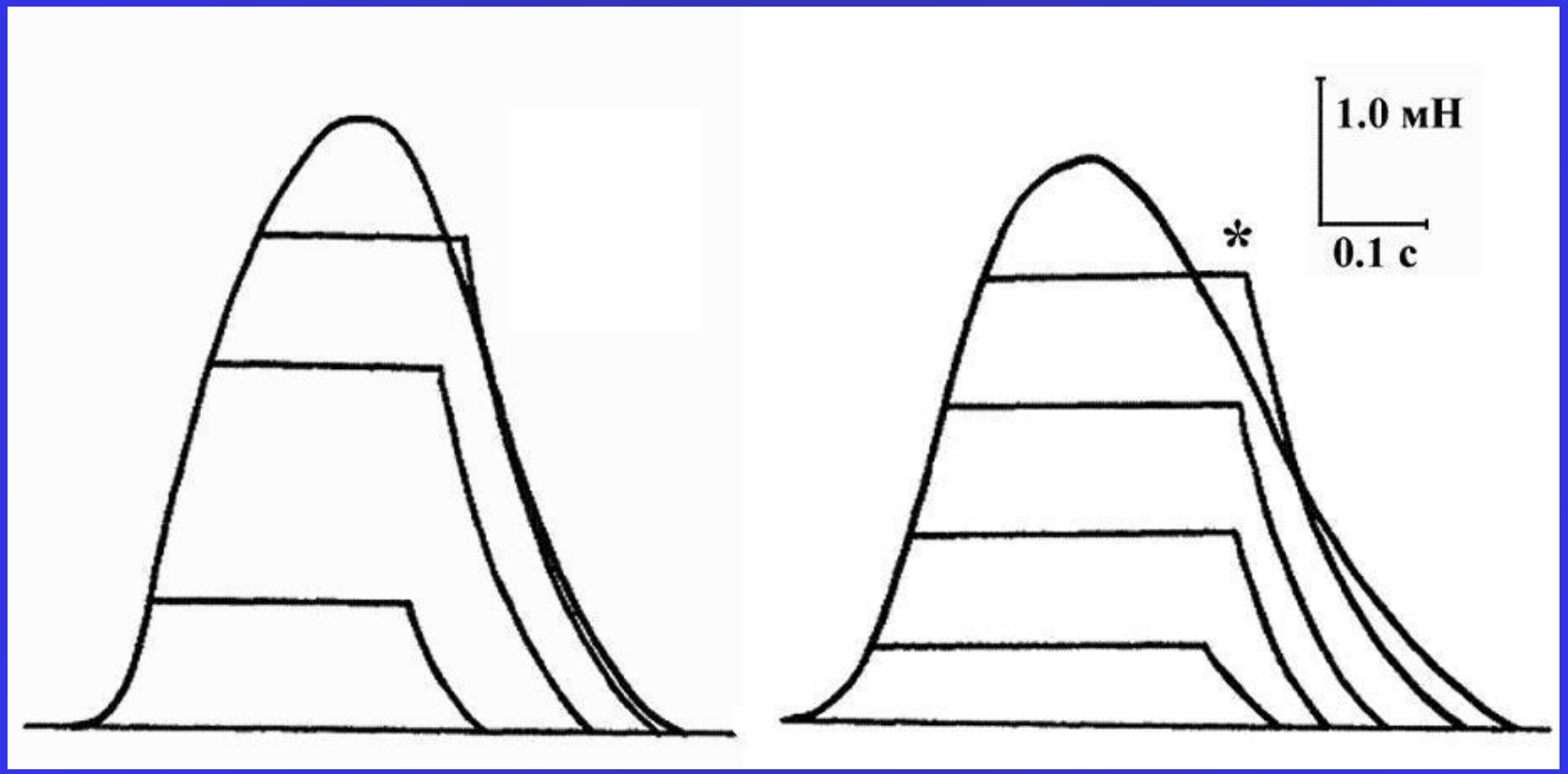
Влияние быстрых деформаций на временной ход развития изометрического напряжения



эксперимент *модель*

Izakov, Katsnelson, Blyakhman, Markhasin, Shklyar . Circ Res, 1991

Циклы сокращение-расслабление под разными грузами

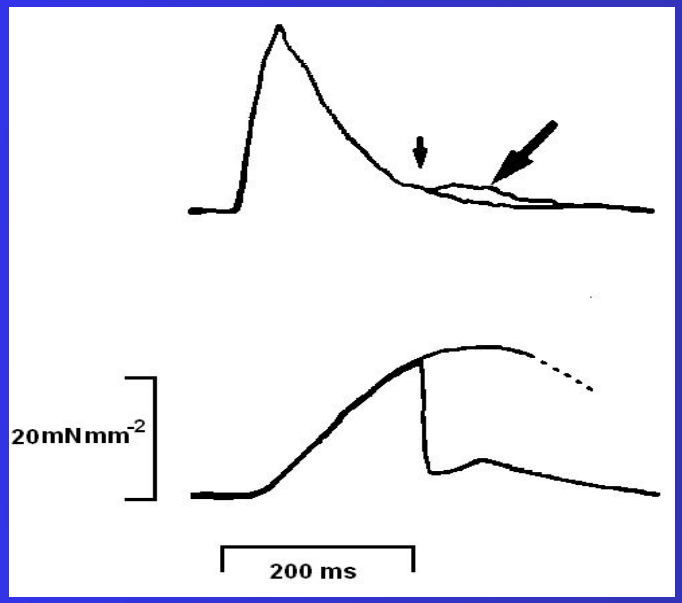


эксперимент *модель*

Izakov, Katsnelson, Blyakhman, Markhasin, Shklyar . Circ Res, 1991

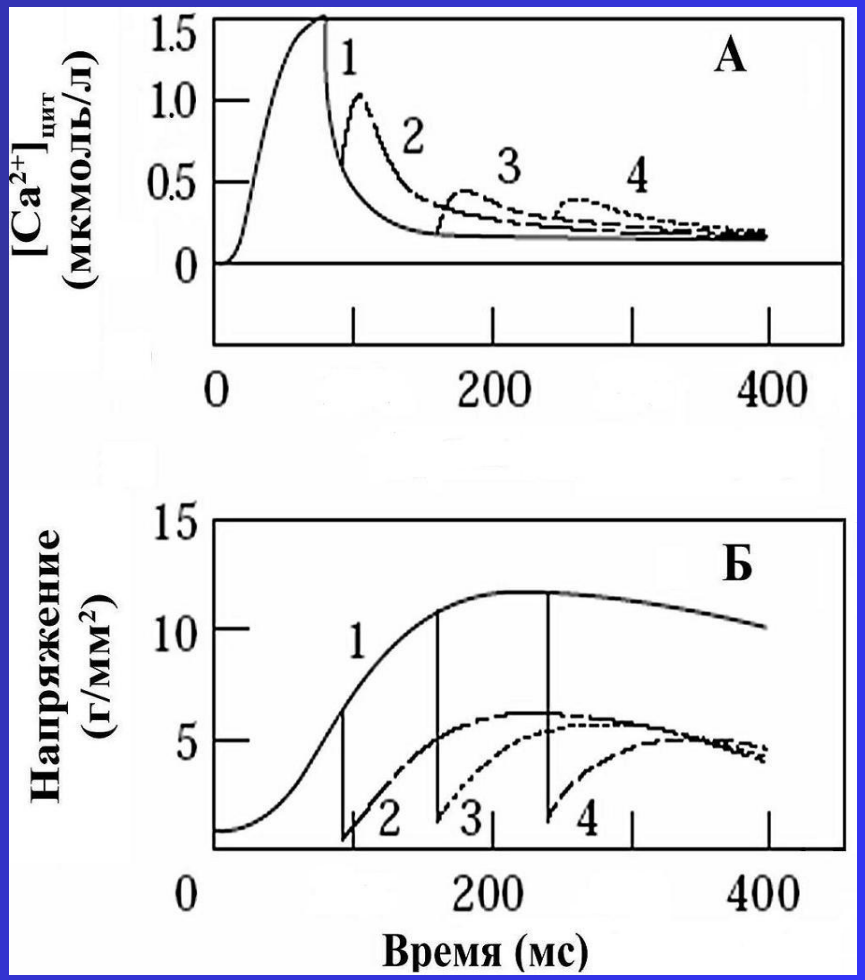
Имитация влияния быстрых отпусканий сердечной мышцы в ходе изометрического сокращения на кальциевый переход

эксперимент



Lab, Circ Res, 1982

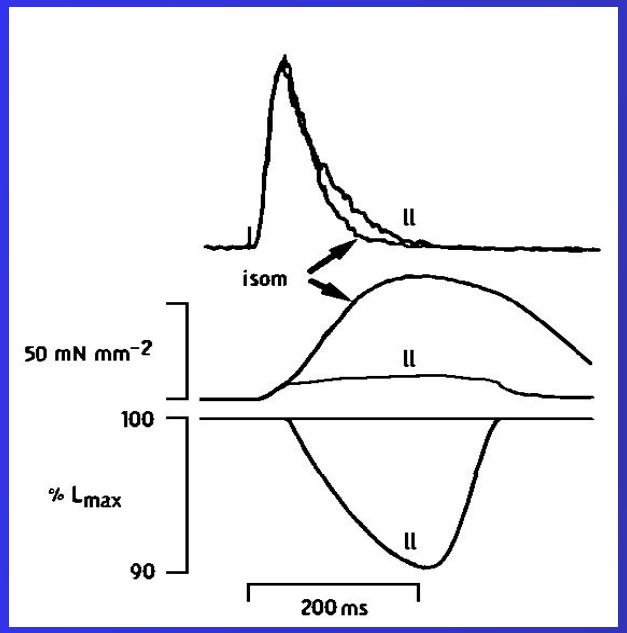
модель



Katsnelson & Markhasin, J Mol Cell Cardiol, 1996

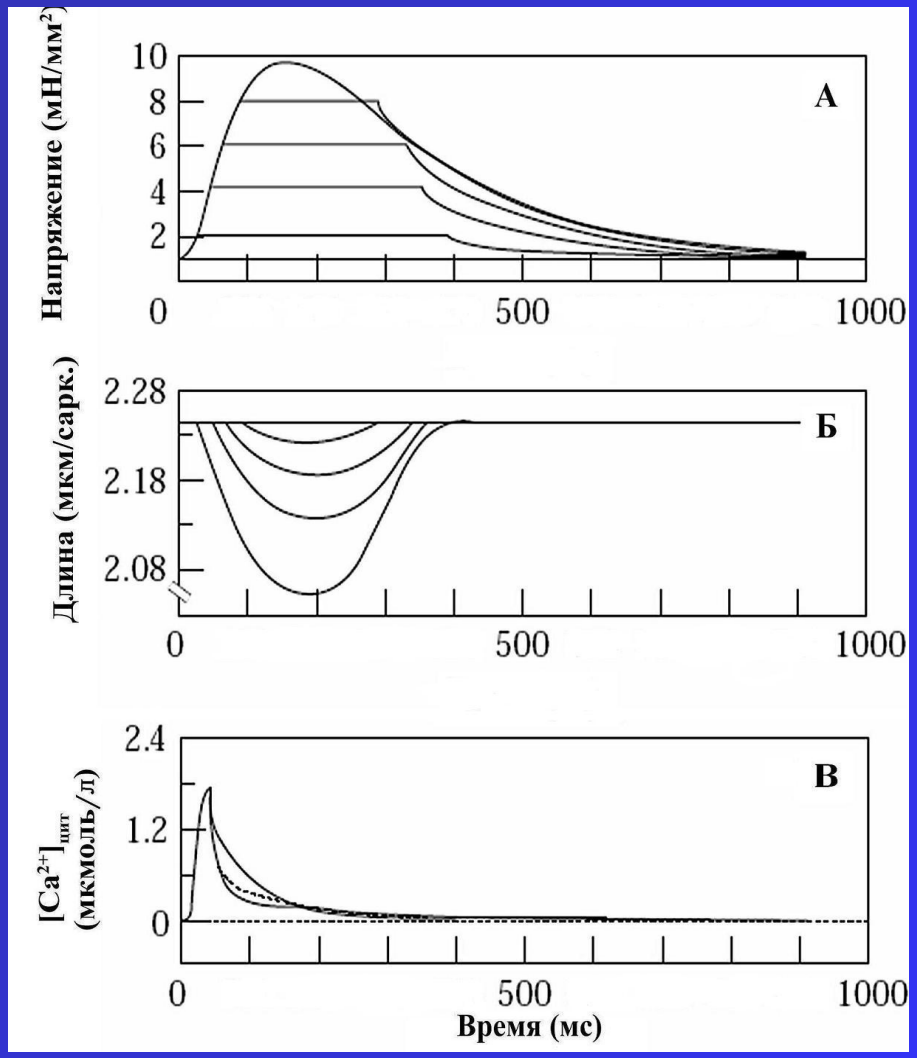
Имитация кальциевых переходов в серии сокращений под разными нагрузками

эксперимент



Lab, Circ Res, 1982

модель



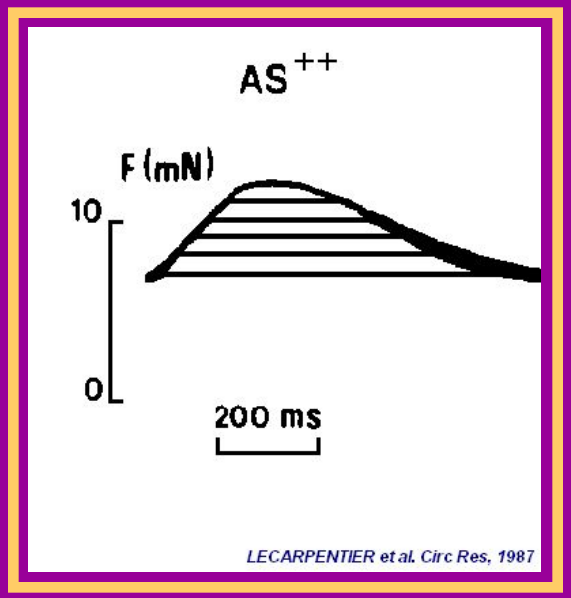
Katsnelson & Markhasin, J Mol Cell Cardiol, 1996

Модель:

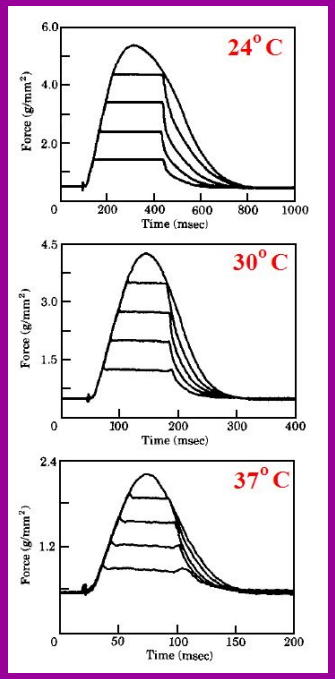
роль кальциевого насоса СР в ослаблении феномена грузозависимого расслабления при гипертрофии миокарда и при росте температуры

Эксперимент:

Гипертрофия сердечной мышцы при стенозе аорты (AS^{++})



Эффект нагревания мышцы

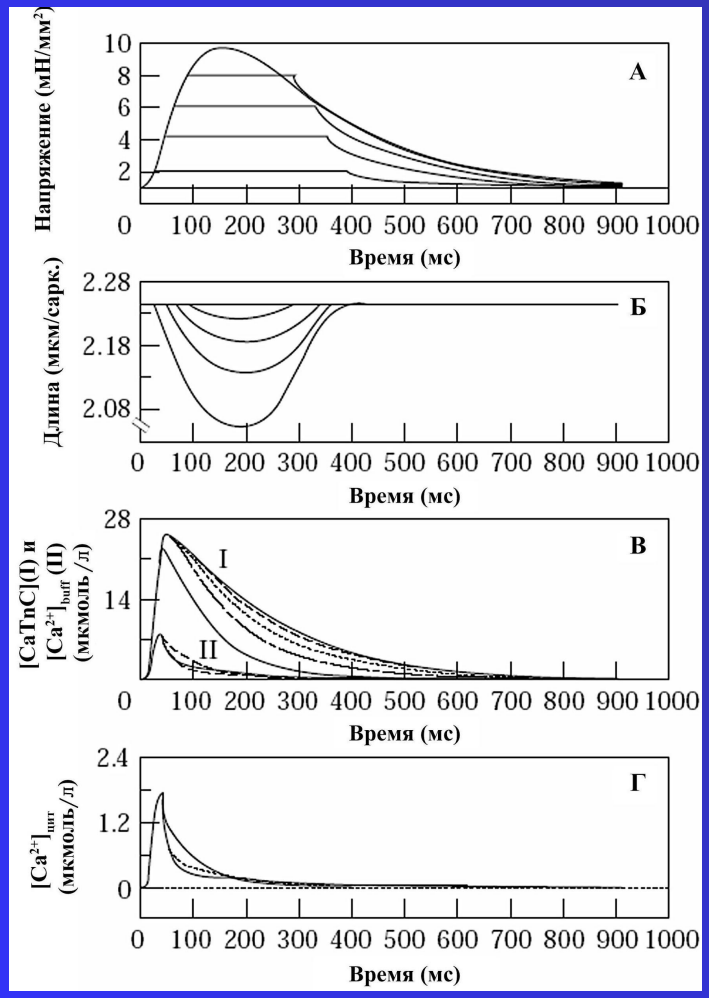


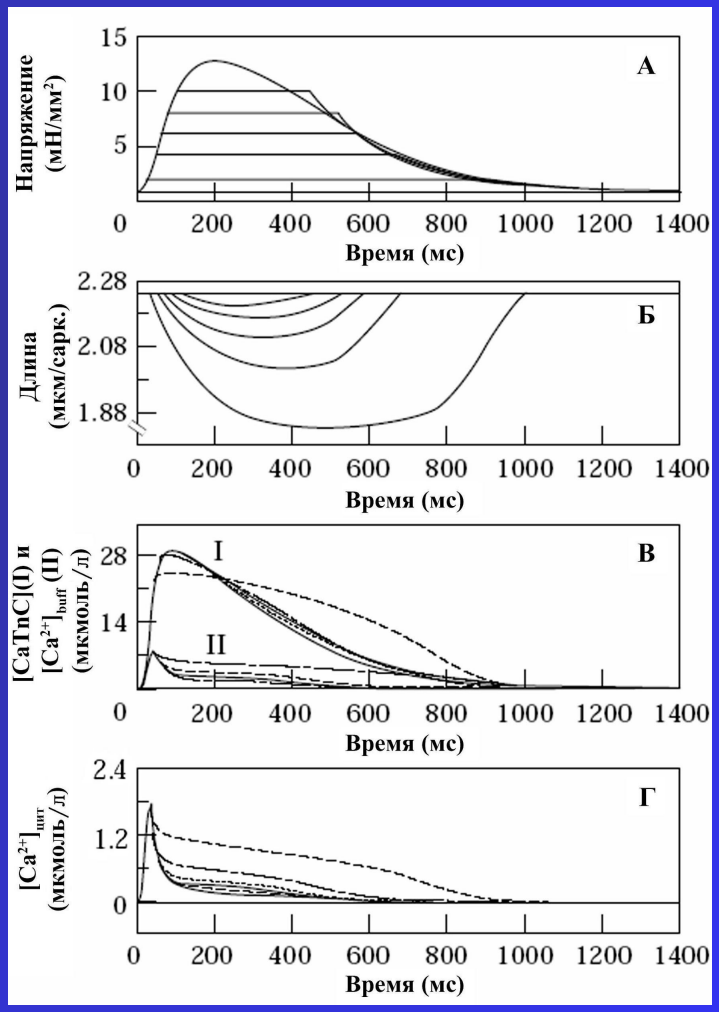
Dobrunz & Berman, J Mol Cell Cardiol, 1994

Моделирование грузозависимого расслабления и его исчезновения при усилении ингибирования Ca^{2+}-насоса СР

$$i_{up} = r(Ca_{up}) \cdot \frac{Ca_C}{K_{pump} + Ca_C}$$

$$r(Ca_{up}) = \alpha_{up} \cdot exp(-k_{inh} \cdot Ca_{up})$$



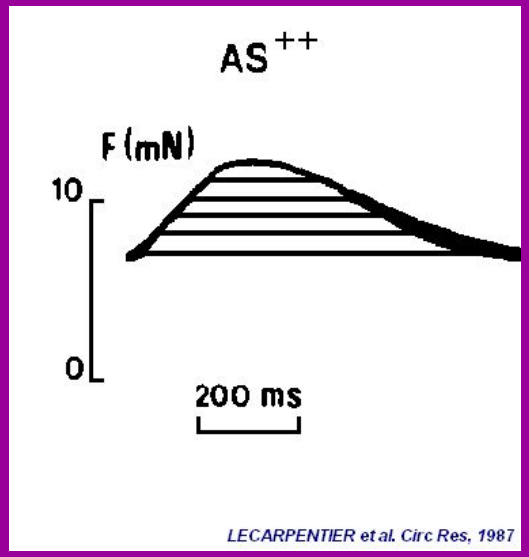


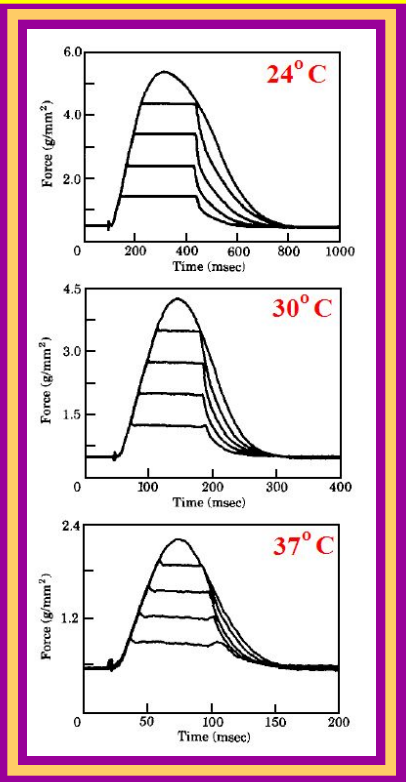
Katsnelson & Markhasin, J Mol Cell Cardiol, 1996

Модель:

роль кальциевого насоса СР в ослаблении феномена грузозависимого расслабления при гипертрофии миокарда и при росте температуры

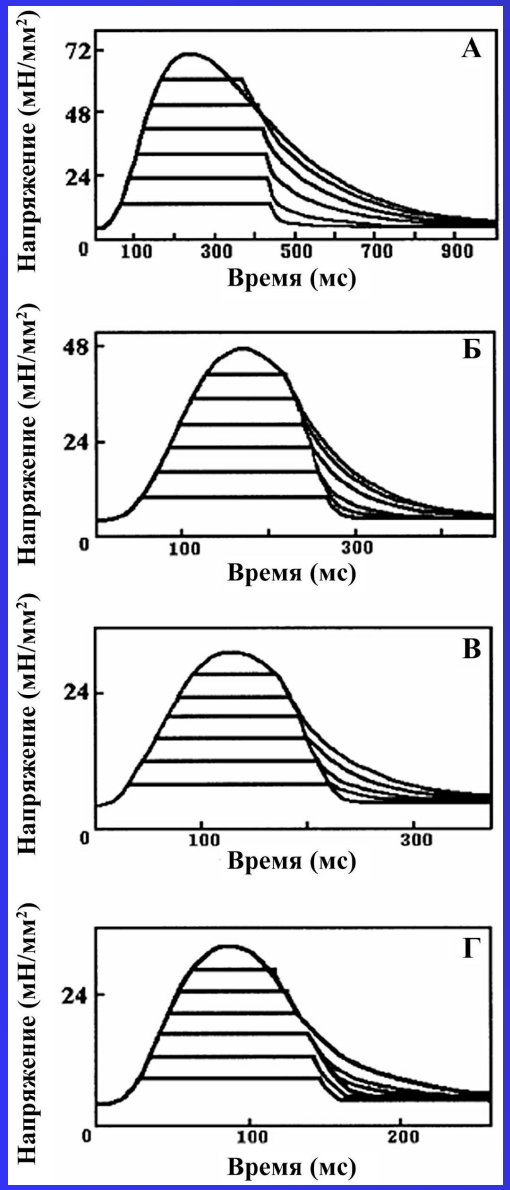
Эксперимент:





Dobrunz & Berman, J Mol Cell Cardiol, 1994

Имитация влияния температуры на эффект грузозависимого расслабления сердечной мышцы



до «нагревания»

фактор (α), т.е. ускорение кальциевого насоса СР

+ фактор (β), т.е. ускорение высвобождения кальция из СР

+ фактор (γ), т.е. ускорение прикрепления/открепления поперечных мостиков.

Katsnelson et al, G Physiol & Biophysics, 2000

Связь между скоростью насоса СР и грузозависимостью *НЕМОНОТОННА*.

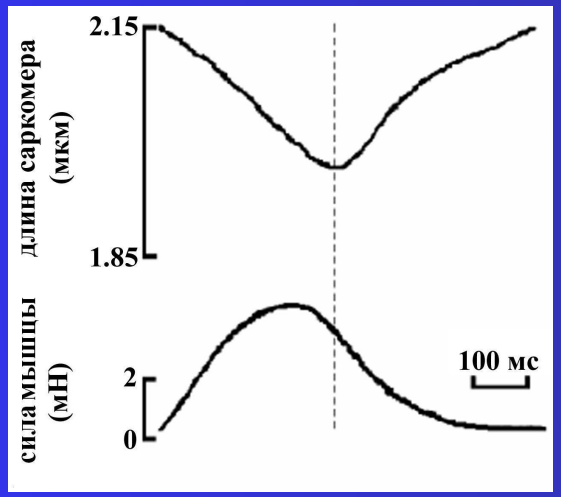
Ослабление грузозависимости продуцируется двумя противоположными отклонениями от нормальной скорости насоса :

- **замедлением насоса, вызванным усилением его ингибирования;**
- **ускорением насоса вследствие увеличения скорости переноса кальция неингибированными молекулами кальциевой АТФ-азы СР.**

Модель:

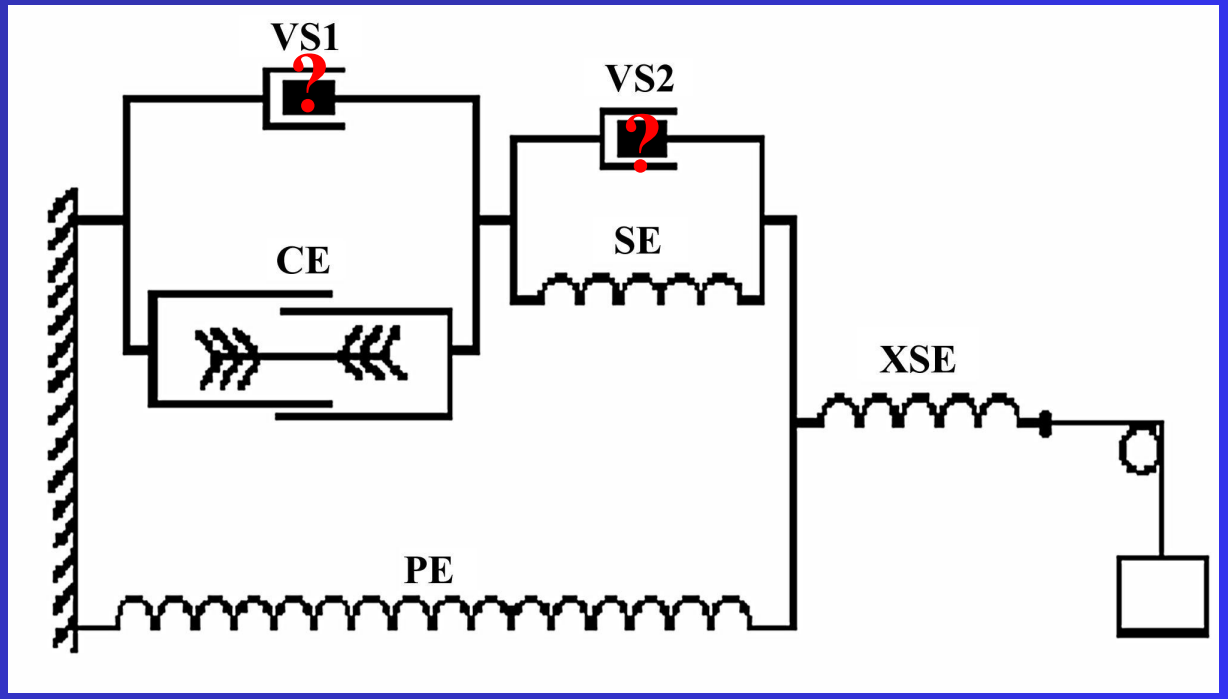
вклад вязкости в активное механическое поведение сердечной мышцы

Какова роль вязкости в рассогласовании временного хода развития напряжения мышцы и хода изменения длин саркомеров?

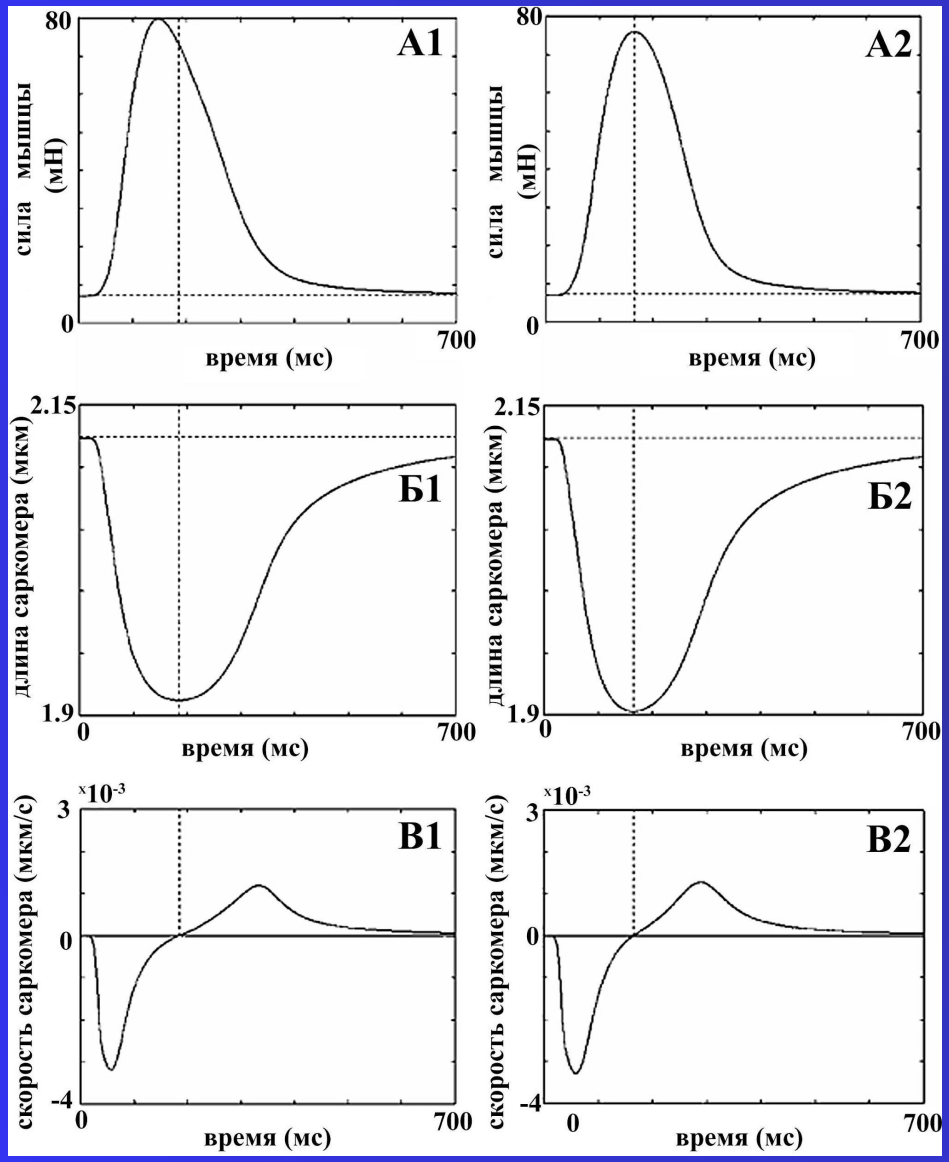


трабекула правого желудочка крысы

Lecarpentier & Chemla, 1990



Сопоставление хода развития изометрической силы с ходом изменения длины контрактильного элемента (саркомера) в модели



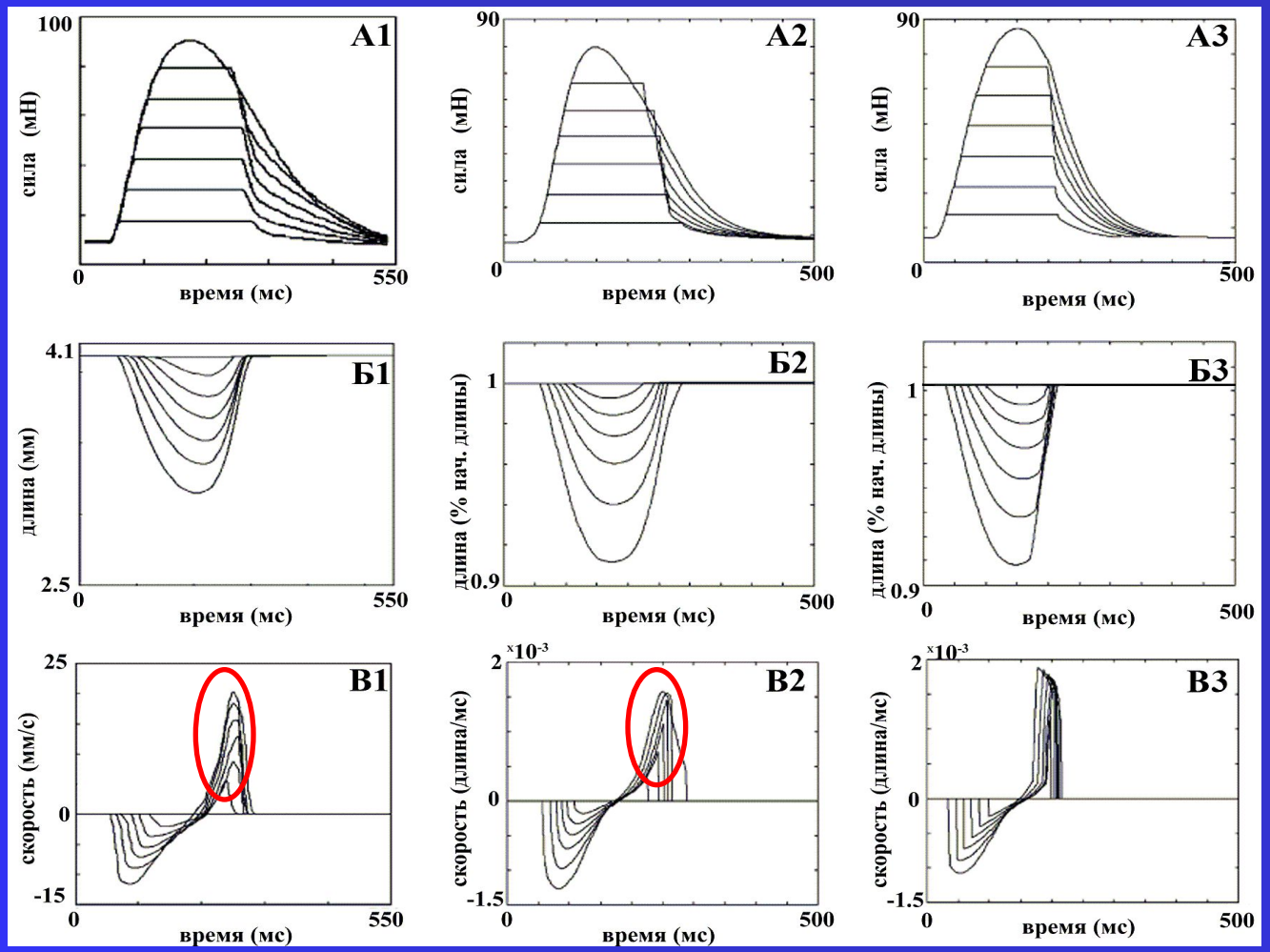
VS1 & VS2 *только VS1*

Katsnelson et al, J Theor Biol, 2004

Реальная и виртуальные серии циклов сокращение-расслабление

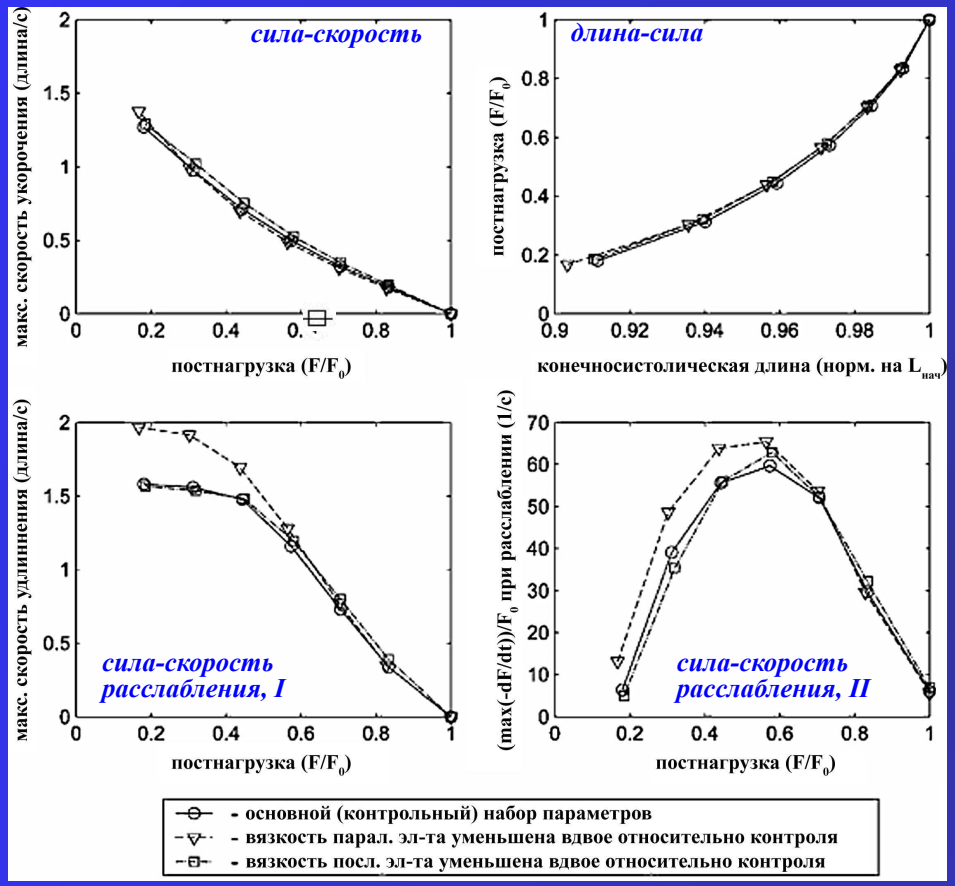
реальный эксперимент *численный эксперимент*

с вязкостью *без вязкости*



Katsnelson et al, J Theor Biol, 2004

Влияние вязкости на основные характеристики сокращение-расслабление сердечной мышцы



Изометрические инотропные индексы виртуальных мышц в зависимости от их вязкости

Уровень вязкости	Амплитуда изометрической силы F_0 (мН)	Время достижения F_0 (мс)	$[+dF/dt]_{max}/F_0$	Время достижения $[+dF/dt]_{max}/F_0$ (мс)
⊖	79.745	147.3786	15.2426	81.6550
▽	95.088	147.8542	14.8072	74.5038
⊟	76.718	150.4779	14.8519	83.3340

Katsnelson et al, J Theor Biol, 2004

Вклад вязких элементов в активное поведение сердечной мышцы

(по результатам моделирования)

ПАРАЛЛЕЛЬНАЯ ВЯЗКОСТЬ VS1:

- **не влияет на инотропные свойства;**
- **существенно влияет на основные лузитропные характеристики.**

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ВЯЗКОСТЬ VS2:

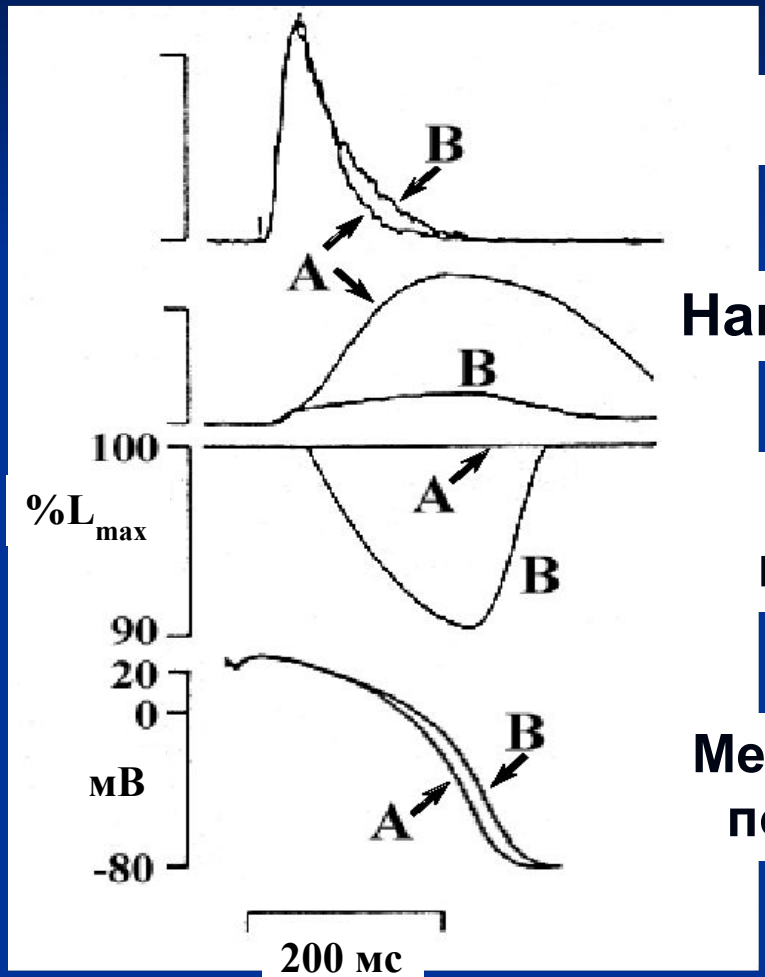
- **не влияет ни на инотропные, ни на лузитропные свойства;**
- **вызывает экспериментально наблюдаемое рассогласование между временем достижения пика изометрической силы и временем укорочения саркомеров.**

Модель:

механо-электрические обратные связи

Эксперимент на папиллярной мышце хорька (M. Lab и др., 1984)

Численный эксперимент

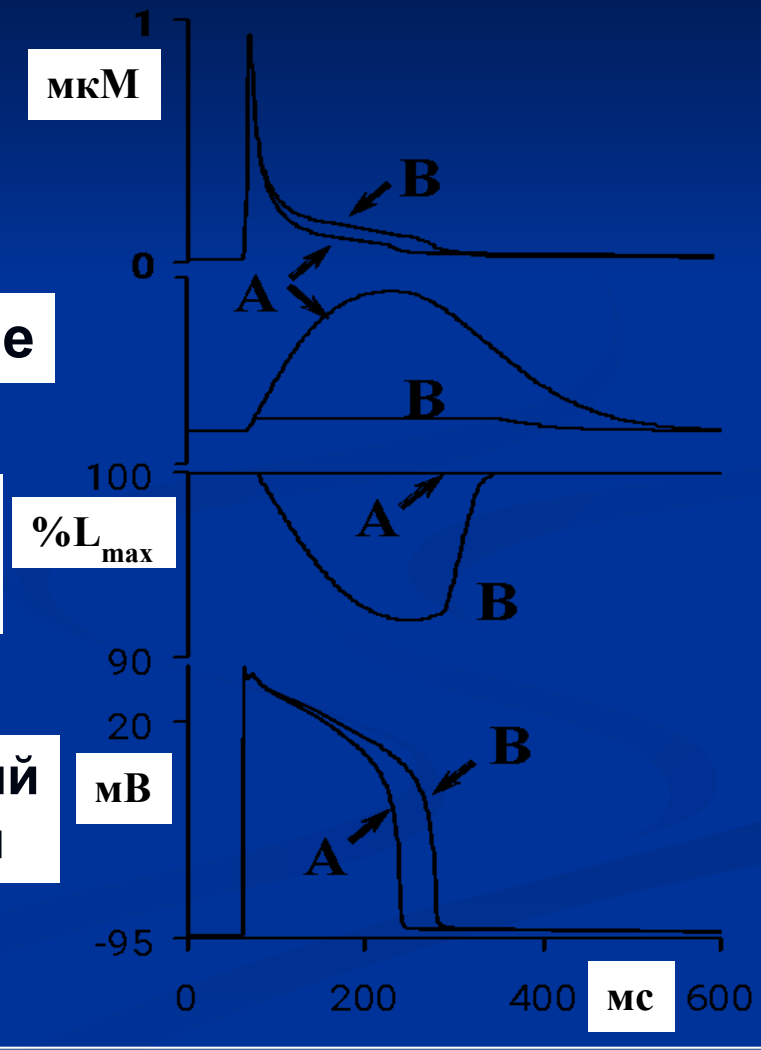


$[Ca^{2+}]_i$

Напряжение

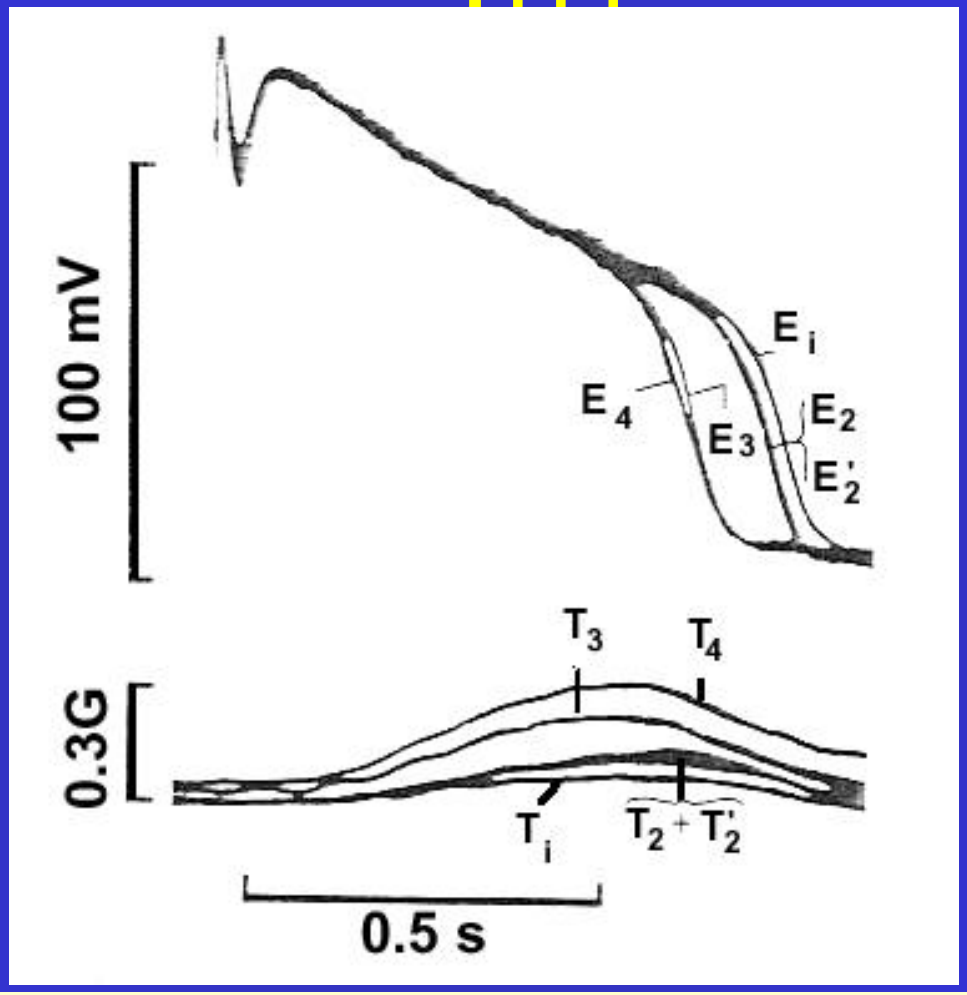
Длина мышцы

Мембранный потенциал



А – изометрическое сокращение; В – изотоническое сокращение

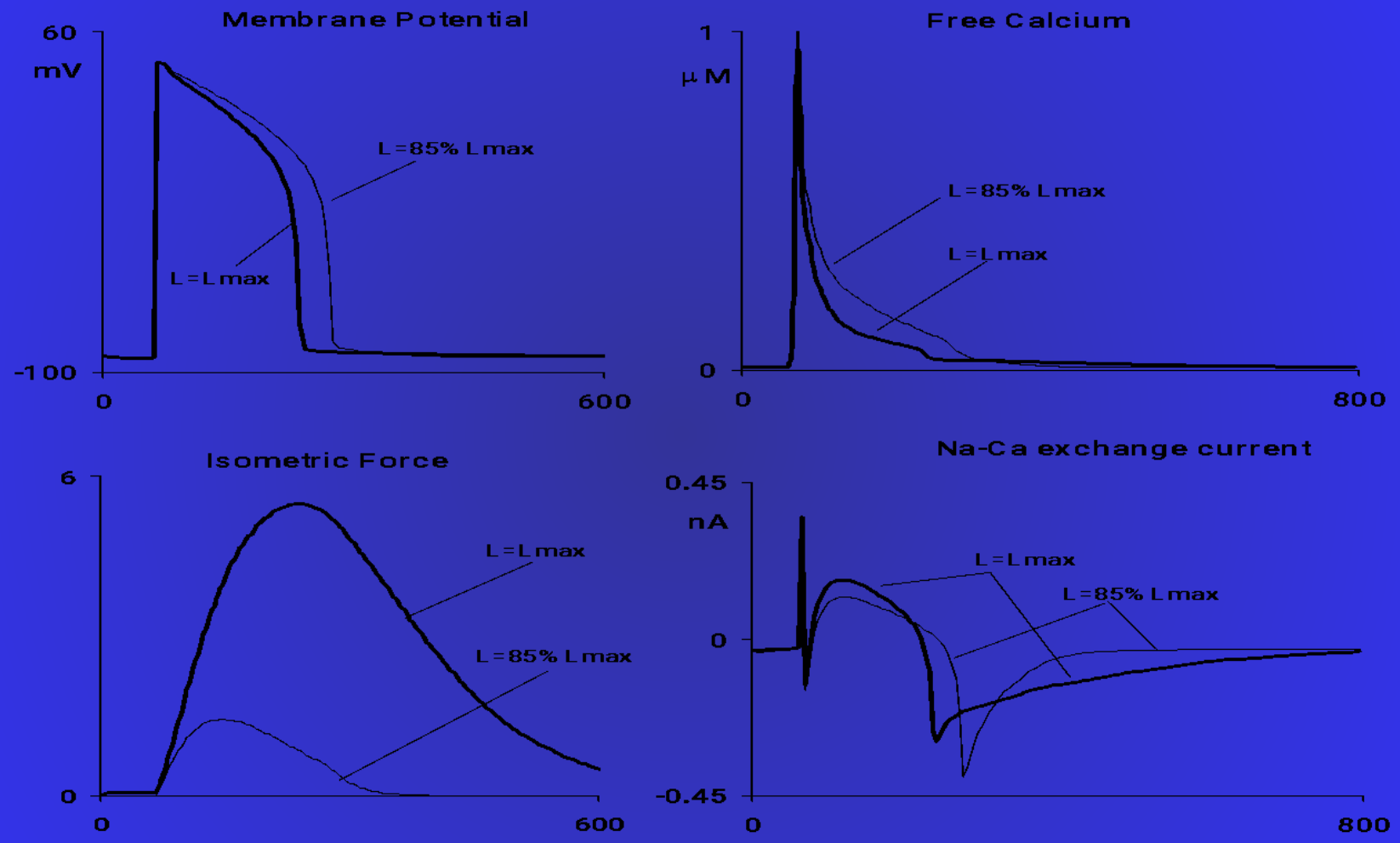
Электромеханическая обратная связь в сердце



M. Lab и др., 1980

Экспериментальная запись механической и электрической активности полоски миокарда лягушки при последовательном изменении начальной длины препарата

Электромеханическое взаимодействие в модели кардиомиоцита



Влияние начальной длины мышцы на изометрическое сокращение

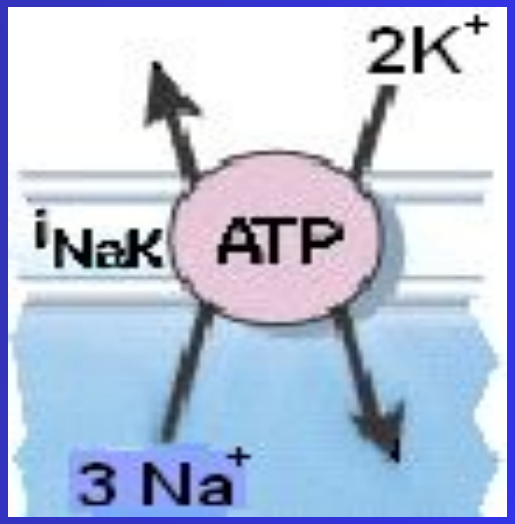
Модель:

нарушения электрической и механической активности миокарда при перегрузке кардиомиоцитов кальцием

Ослабление активности Na^+-K^+- насоса

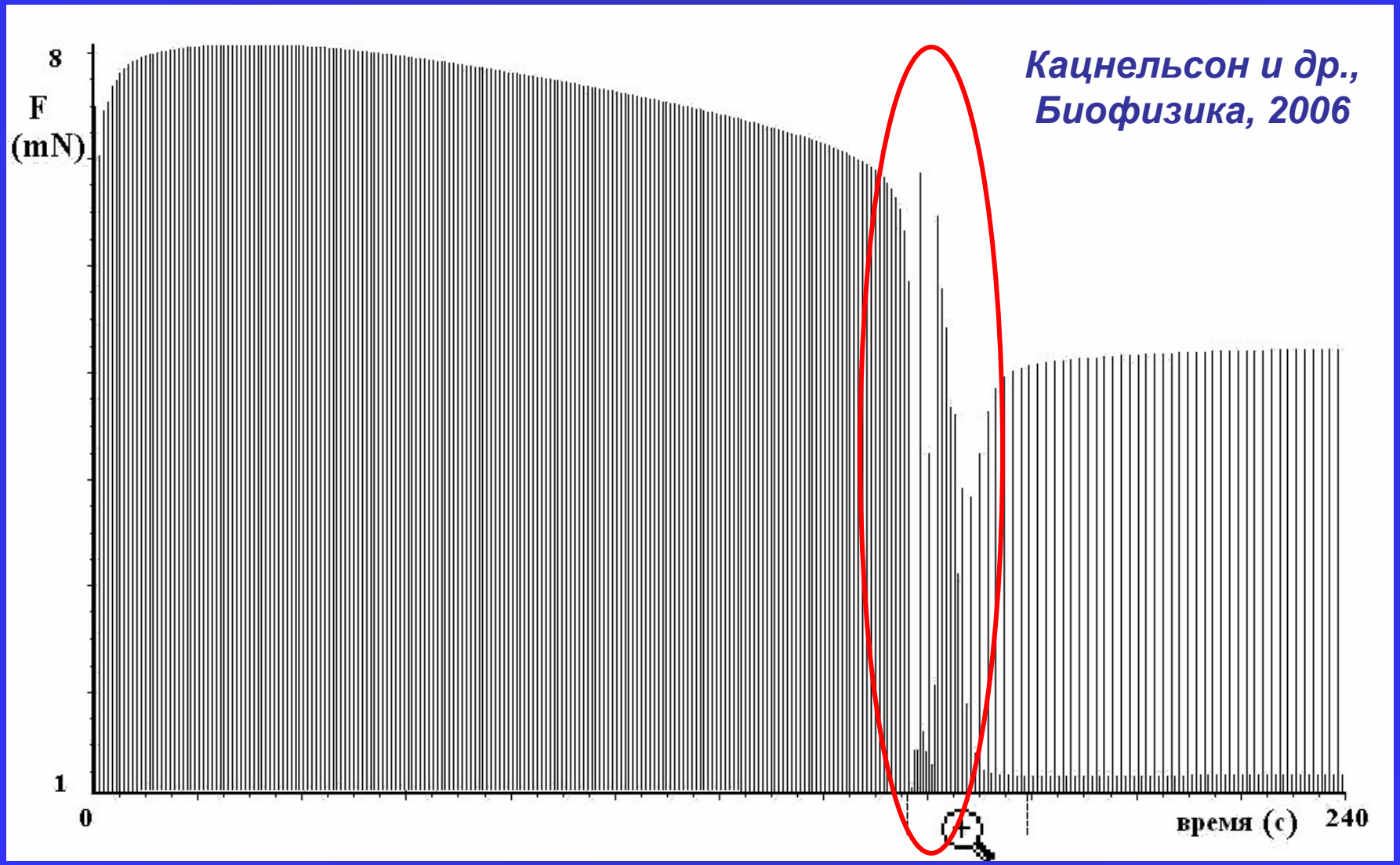
- ***Na^+-K^+ насос, ток i_{NaK}:***

$$i_{NaK} = \hat{i}_{NaK} \cdot \frac{[K]_o}{[K]_o + K_{m,K}} \cdot \frac{[Na]_i}{[Na]_i + K_{m,Na}}$$



Замедление работы насоса осуществлялось с помощью увеличения константы Михаелиса $K_{m,Na}$

Возникновение экстрасистол в переходном процессе



Ход развития напряжения, динамика свободного кальция и мембранный потенциал

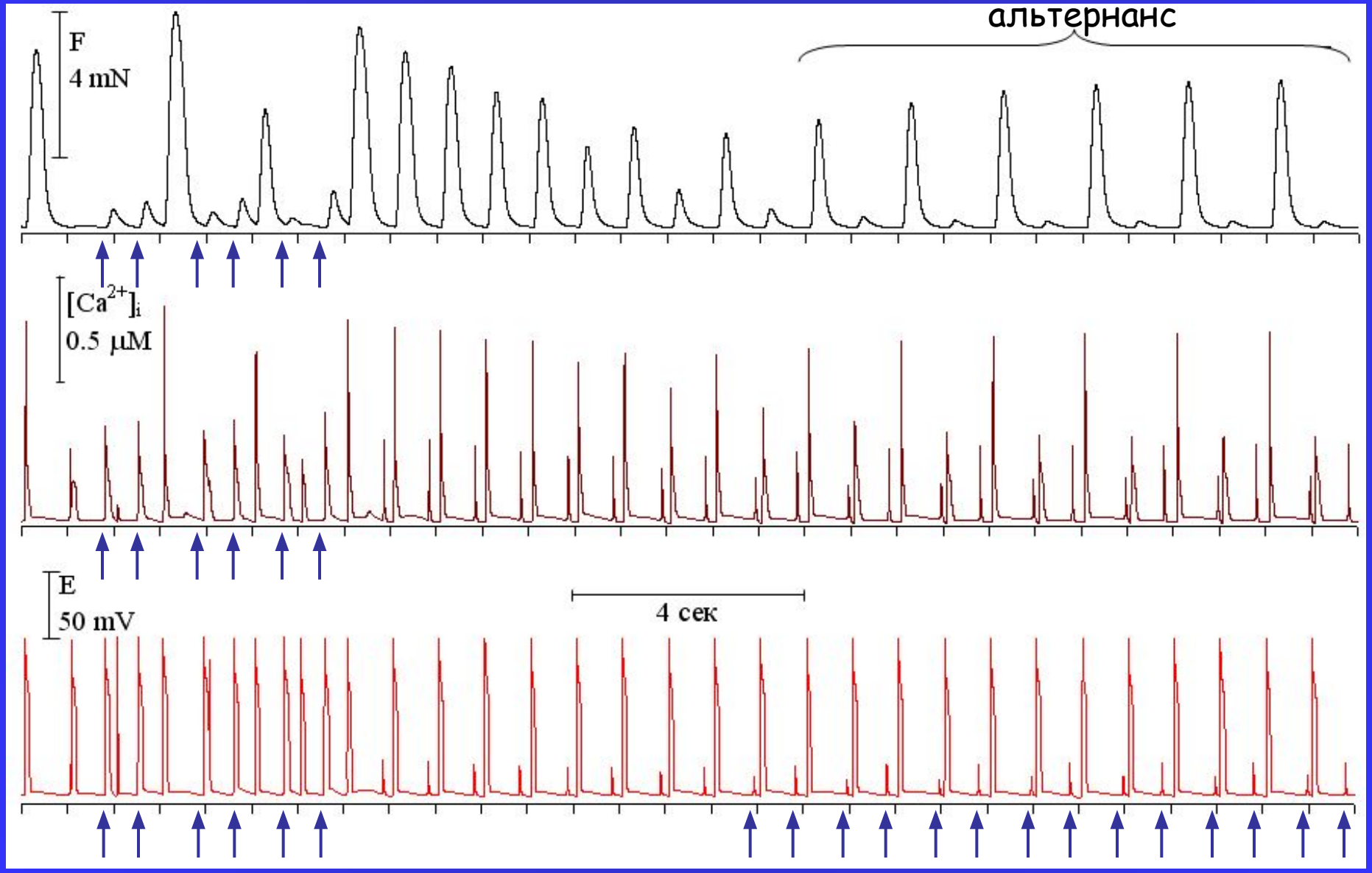


Схема механизмов, лежащих в основе нарушений ритма, возникающих при ослабленной Na^+-K^+ АТФазе

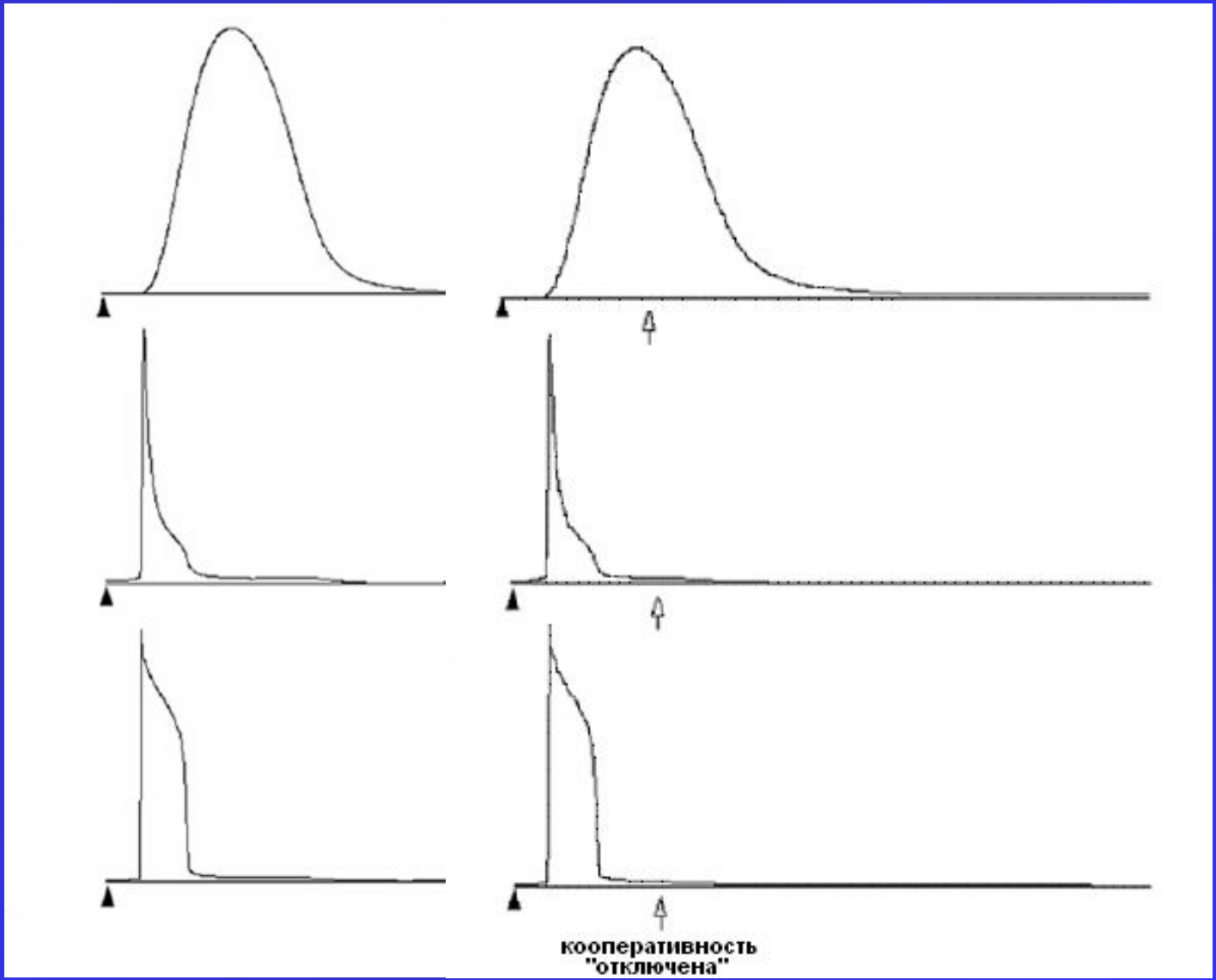
Ослабленная Na^+-K^+ АТФаза → Медленный рост $[Na^+]_i$ → Na^+-Ca^{2+} обмен → Накопление Ca^{2+} в цитозоле →

→ Накопление Ca^{2+} в СР → Перегрузка Ca^{2+} терминальных цистерн СР ? →

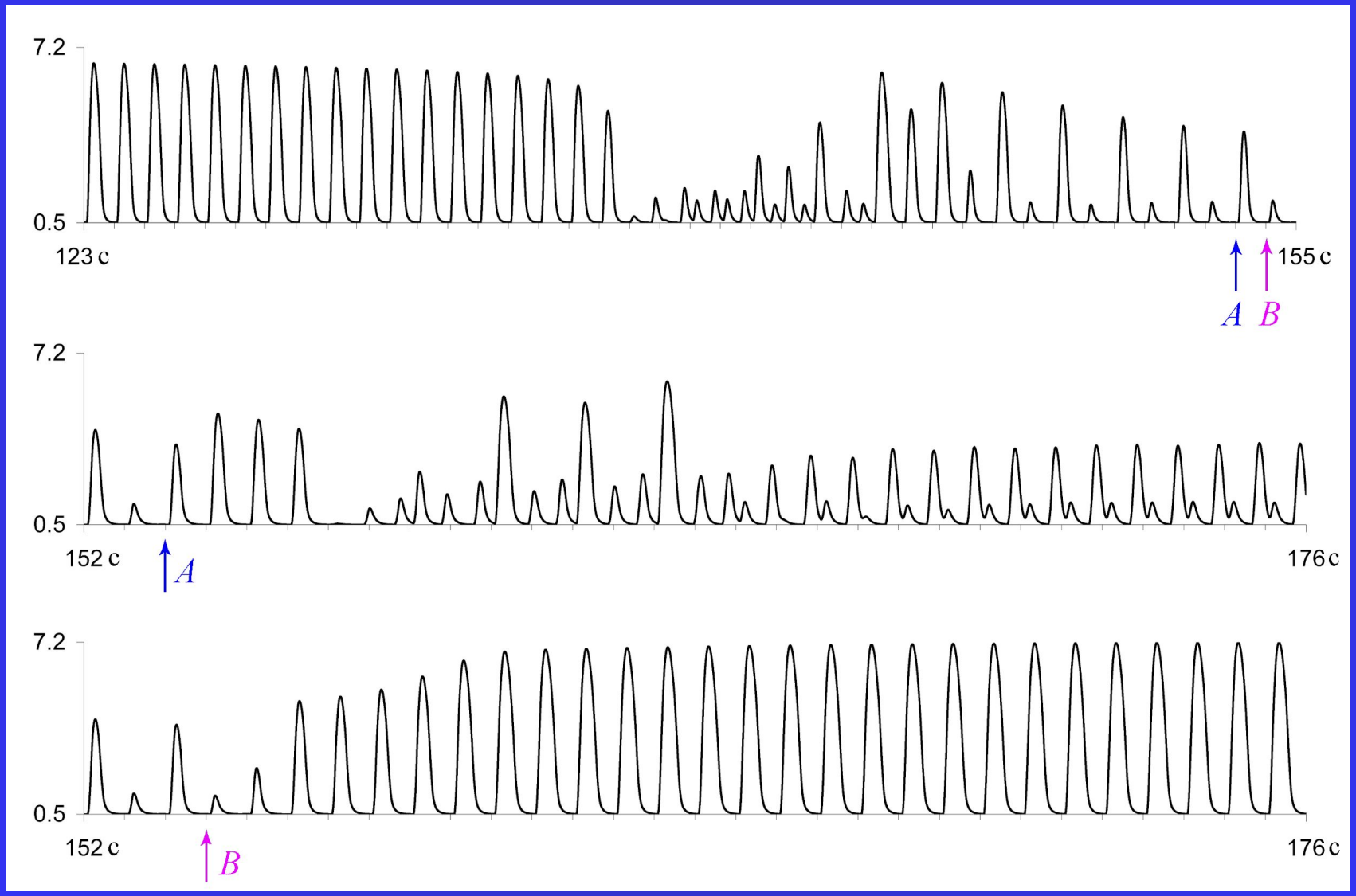
→ **Спонтанное высвобождение Ca^{2+} из СР между стимулами** → Na^+-Ca^{2+} обмен → Спонтанный ПД →

→ Спонтанное сокращение

Связь появления экстрасистолы с кооперативностью “Xb – Ca-TnC”

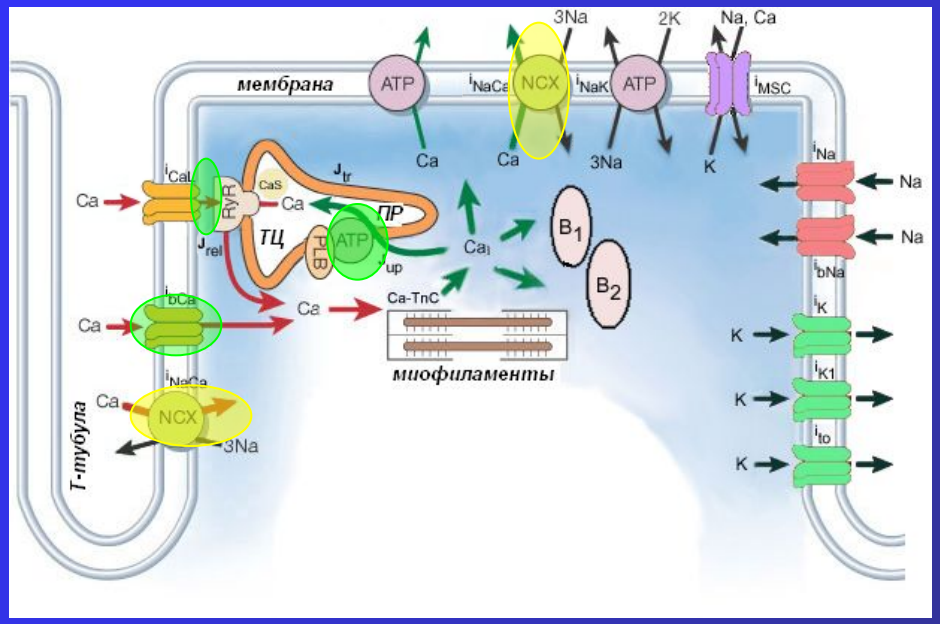


Эффект восстановления функции Na^+-K^+ АТФазы в различные фазы развития аритмии



Katsnelson ea, Lect Notes Comp Sci, 2007

Результаты «лечения»



Кацнельсон и др., РФЖ, 2007

Результаты различных «терапевтических» воздействий на кардиомиоцит с у меньшенной скоростью $Na^{\pm}$–$K^{\pm}$ насоса

	скорость насоса СР 18%↓	*медленный Ca^{2+} ток 20%↓*	*ток через Na^{+}-Ca^{2+} обменник 20%↑*	*чувствительность скорости высвобождения Ca^{2+} из СР к Ca^{2+}в цитозоле 20%↓*	*скорость насоса СР и медленный Ca^{2+} ток 11%↓ (одновременно)*
Fm	88.5%	95.7%	99.2%	119.7%	94.4%
t30	101.8%	104.1%	108.8%	138.2%	105.3%
$[Ca^{2+}]_{SR}$	122.9%	122.7%	135.1%	134.2%	119.2%

Примечания. Стрелки (↑ и ↓) обозначают соответственно увеличение или уменьшение соответствующего параметра. Величины F_m, t_{30}, $[Ca^{2+}]_{SR}$ выражены в % от нормы

Непосредственно перед «приступом острой сердечной недостаточности» в $[Ca^{2+}]_{SR}$ = 142% от нормы (пороговое значение для возникновения «приступа» в моделируемом кардиомиоците). Сила F_m в стационарных условиях после «приступа» равна 30.8% от нормы.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная математическая модель механической активности миокарда адекватно воспроизводит все основные особенности цикла сокращение-расслабление сердечной мышцы в изометрическом, изотоническом и физиологическом режимах.
2. В модели найден единый механизм, обеспечивающий влияние механических условий сокращения на ход кальциевой активации кардиомиоцитов. Установлено, что в основе этого влияния лежат: (1) кооперативность регуляторных и сократительных белков и (2) зависимость вероятности образования поперечных мостиков от текущей длины саркомера.
3. В рамках модели показано, что наблюдаемое при выраженной гипертрофии миокарда ослабление грузозависимости вплоть до полного ее исчезновения вызывается замедлением поглощения кальция в саркоплазматический ретукулюм (СР) в связи с усилением ингибирования кальциевой АТФ-азы СР.
4. В целом, влияние скорости кальциевого насоса СР на грузозависимость немонотонно. А именно, грузозависимость уменьшается как в результате замедления насоса, вызванного усилением его ингибирования, так и в результате его ускорения вследствие увеличения скорости транслокации Ca^{2+} молекулами кальциевой АТФ-азы СР.
5. Вязкость мышечной ткани влияет на активное механическое поведение миокарда. В частности, концевая вязкость препаратов сердечной мышцы является причиной рассогласования между временным ходом роста изометрического напряжения и ходом укорочения саркомеров. Вязкость внутренних участков препарата заметно модулирует фазу расслабления, оказывая влияние на скоростные характеристики этого процесса.
6. При объединении модели механической активности с моделью электрической активности ‘Noble-98’ был получен контур механо-электрической обратной связи, возникающий в результате сопряжения Na^{+}-Ca^{2+} обменного тока в кардиомиоцитах и кооперативного воздействия поперечных мостиков на сродство TnC к Ca^{2+}.
7. Модель предсказывает, что эта обратная связь может играть роль триггера при возникновении острой сердечной недостаточности в условиях кальциевой перегрузки кардиомиоцитов. В рамках модели намечены пути коррекции этой патологии. Наиболее удачный результат коррекции наблюдался при имитации действия β-блокаторов в модели.

Автор считает своим долгом почтить память д.м. н. В.Я. Изакова, по инициативе и под руководством которого в 1986 году была начата разработка математической модели сокращений сердечной мышцы.

А также поблагодарить коллег, внесших огромный вклад в разработку модели и ее анализ:

- члену-корр. РАН **В.С. Мархасина**;
- коллег из ИИФ УрО РАН: **О.Э. Соловьеву, Т.Б. Сульман, П.В. Коновалова, Н.А. Викулову, Л.В. Никитину;**
- **Д. Нобла (Denis Noble)** и **П. Коля (Peter Kohl**) из Оксфордского
- Университета (Oxford University, UK);
- коллег из Франции (Universite´ Paris Sud 11, Le Kremlin-Bice´tre, France):
- **Ива Лекарпентье (Yves Lecarpentier),**
- **Дени Шемла (Denis Chemla)**
- **Катрин Коро (Katherine Coirault)**