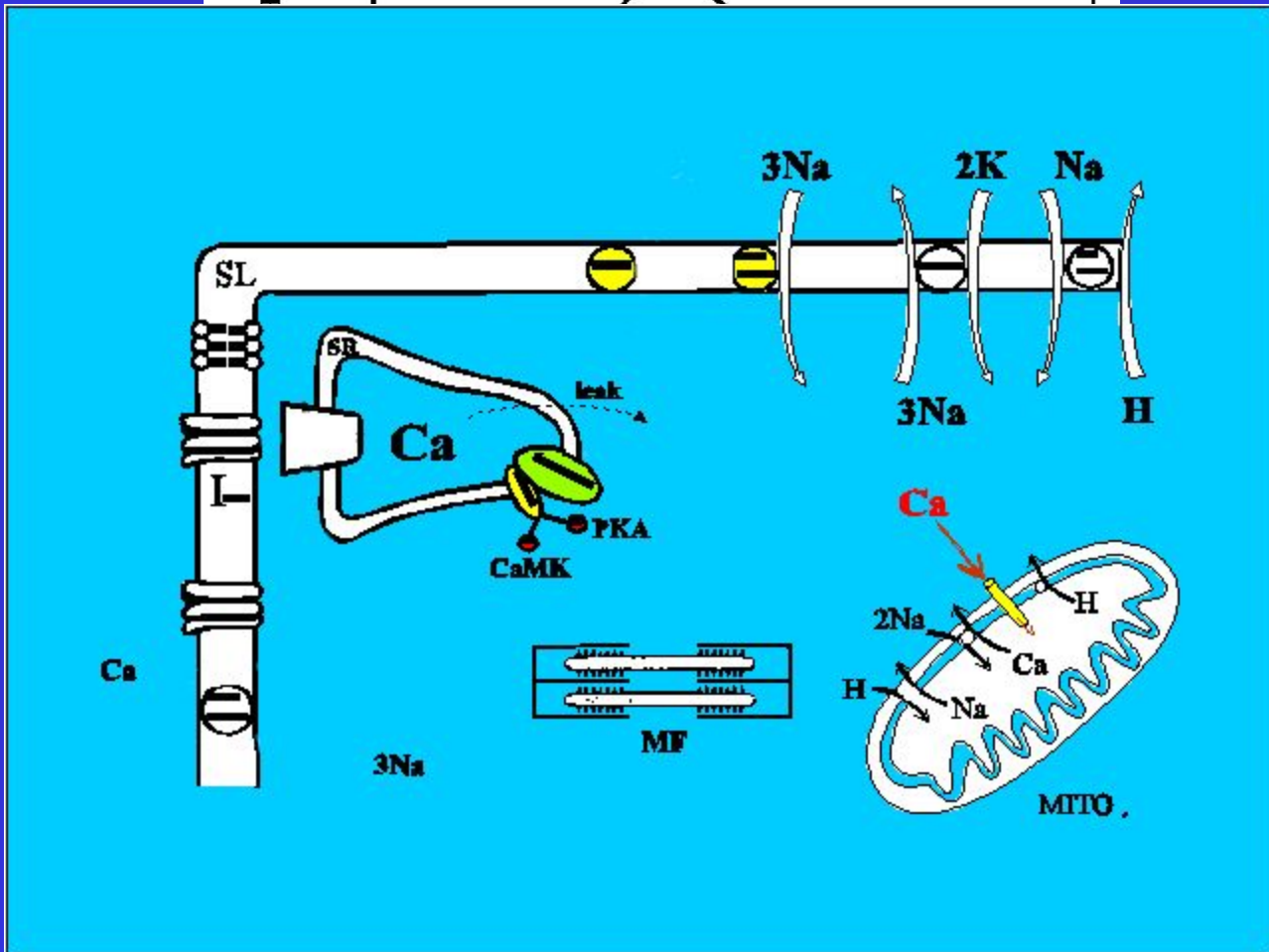
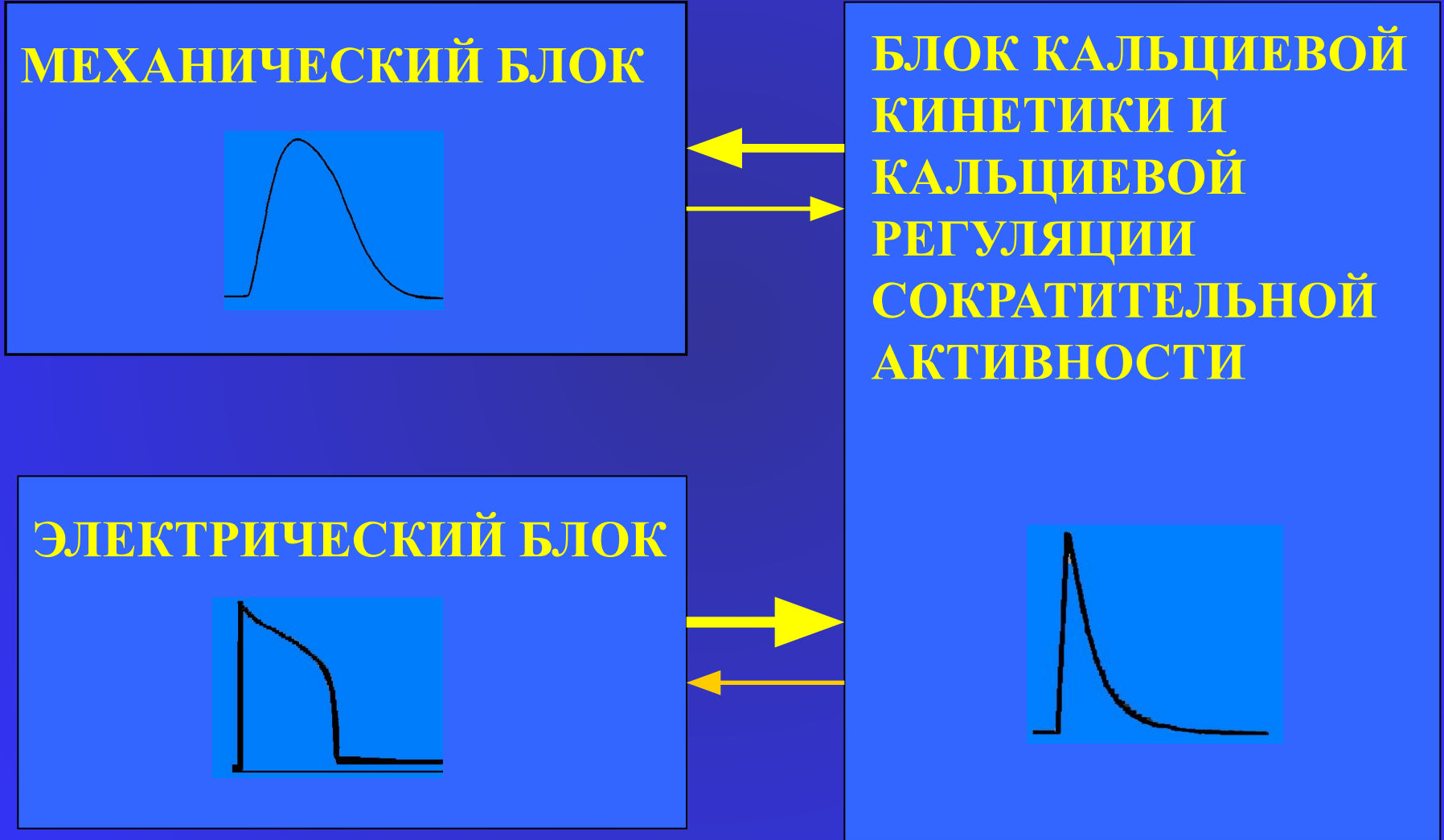


**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
РЕГУЛЯЦИИ СОКРАЩЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ
МЫШЦЫ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ**

**Механическая
активность миокарда
и ее кальциевая
регуляция**



Три основных блока модели:



Модели механической активности миокарда с учетом его кальциевой активации:

- Ландсберг-Зайдман (Landesberg & Sideman, Am J Physiol, 1994);
- Хантер (Hunter ea, PBMВ, 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:

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

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

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

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

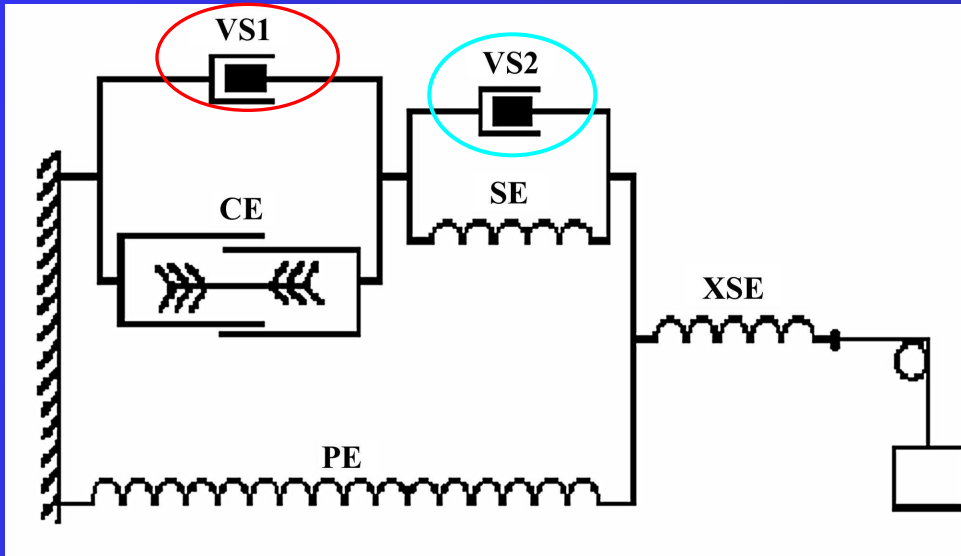
R – газовая постоянная

T – абсолютная температура

F – число Фарадея

z – заряд иона

Механический блок модели



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

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

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

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

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

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

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

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 силогенерирующих поперечных мостиков

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

Межфиламентарное расстояние
уменьшается при увеличении длины
кардиомиоцита

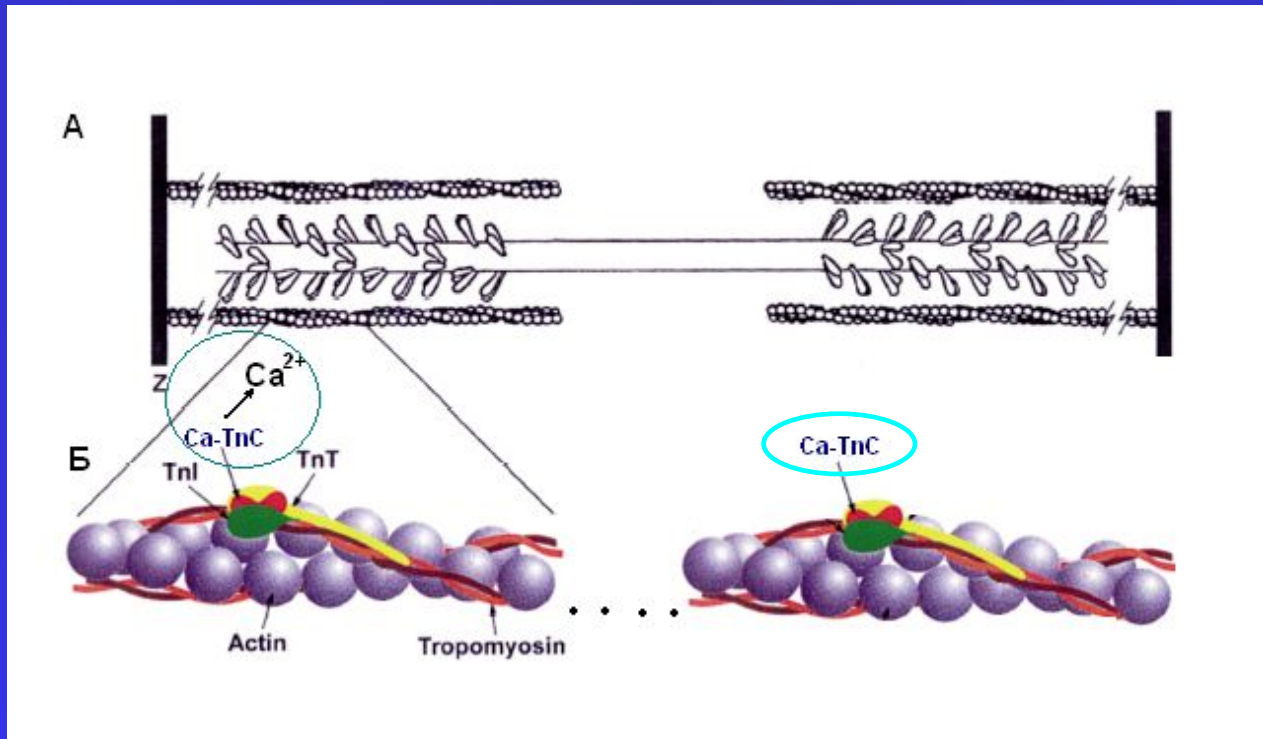


n_1 - вероятность того, что миозиновая
головка “найдет” доступный центр
связывания на нити актина - растет
при увеличении длины l_1

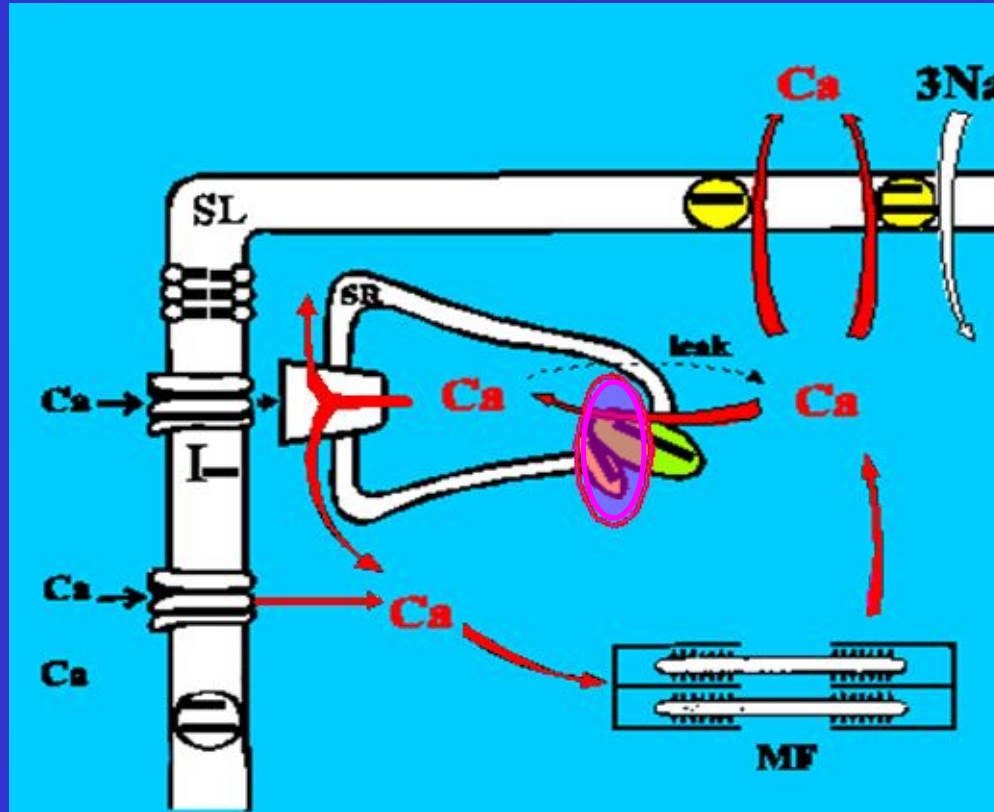
Блок кальциевой регуляции

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

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



Кальциевый насос СР в модели



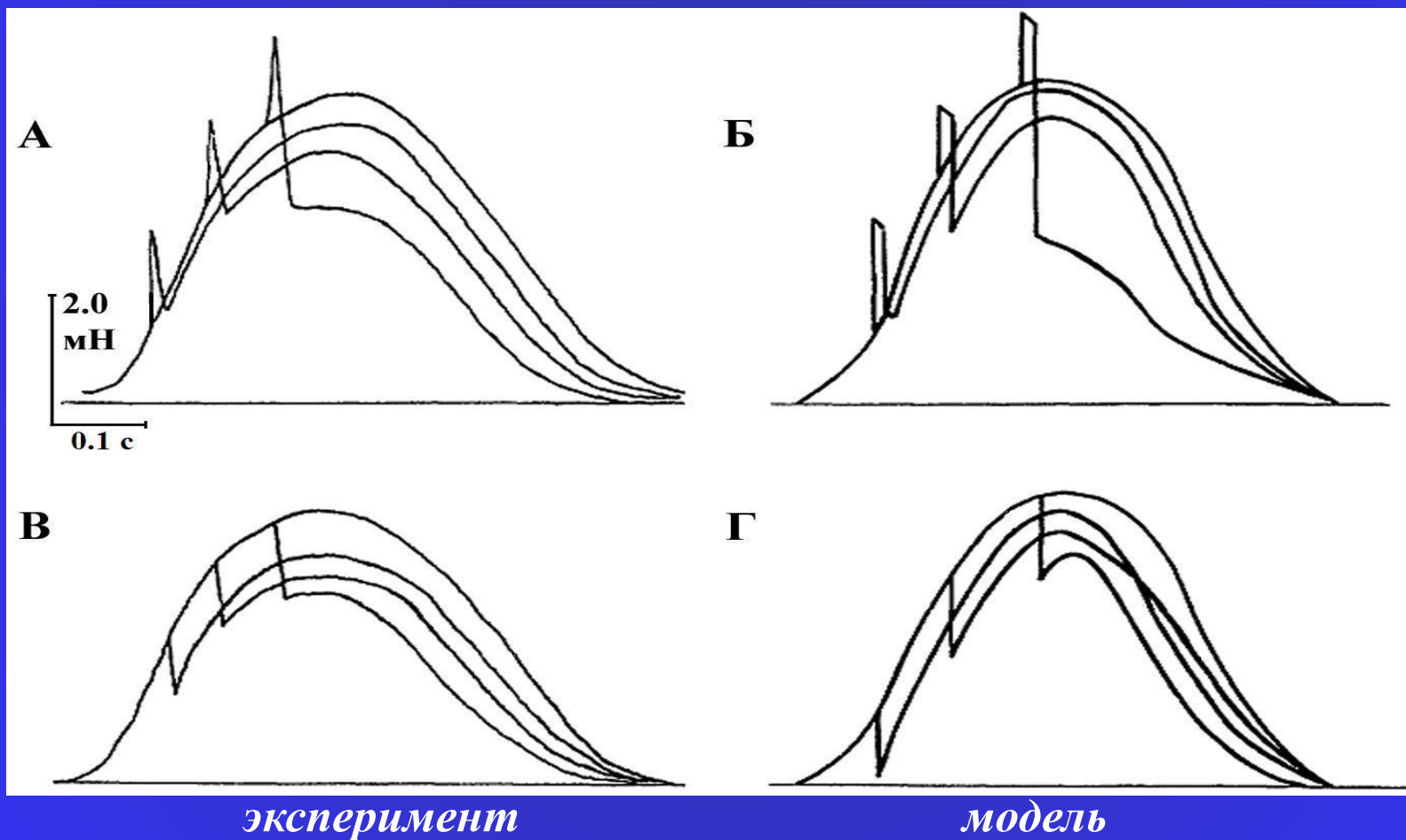
$$i_{up} = r(Ca_{up}) \cdot \frac{Ca_c}{K_{pump} + Ca_c}$$

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

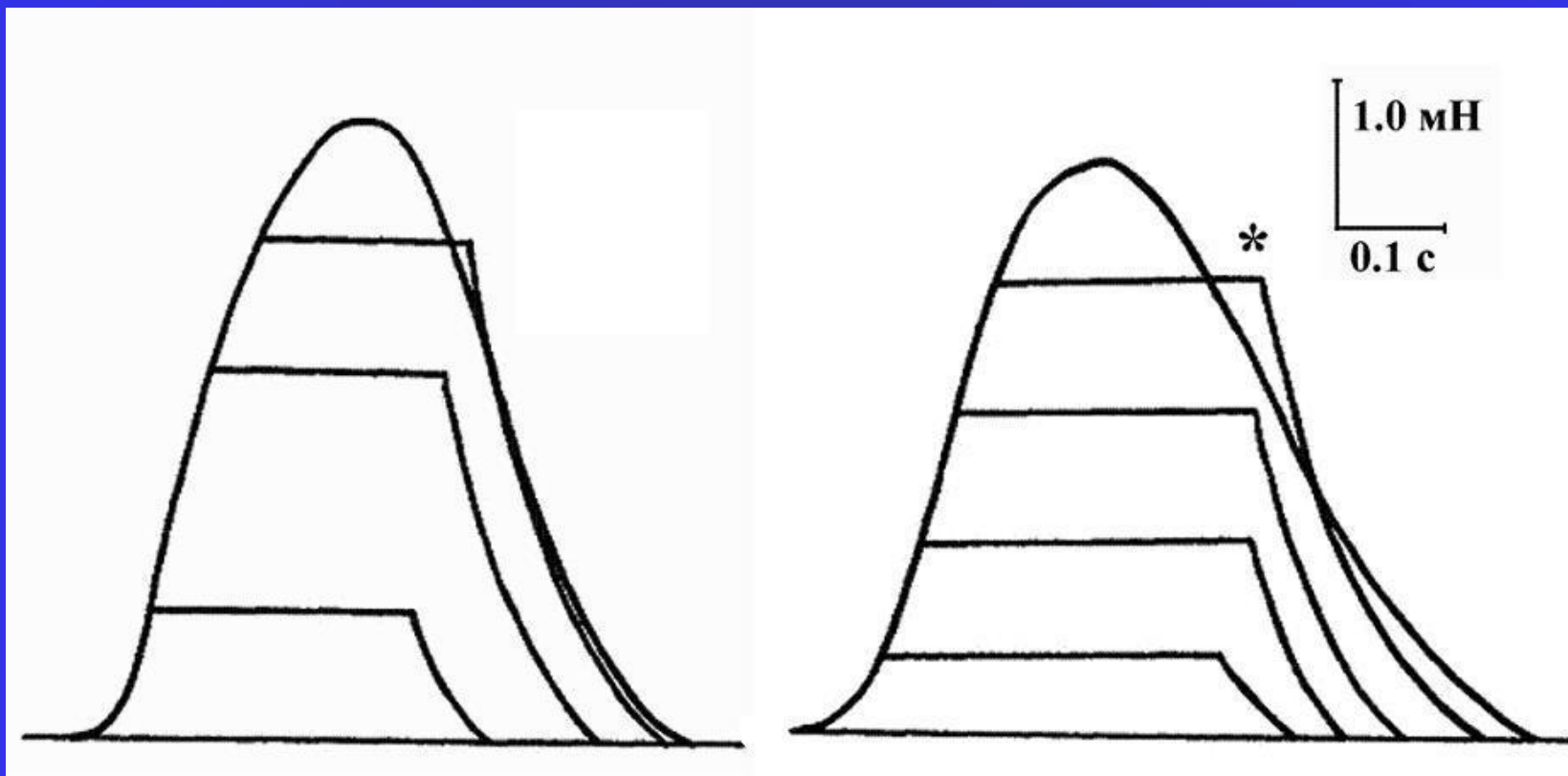
Модель:

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

Влияние быстрых деформаций на временной ход развития изометрического напряжения



Циклы сокращения-расслабления под разными грузами

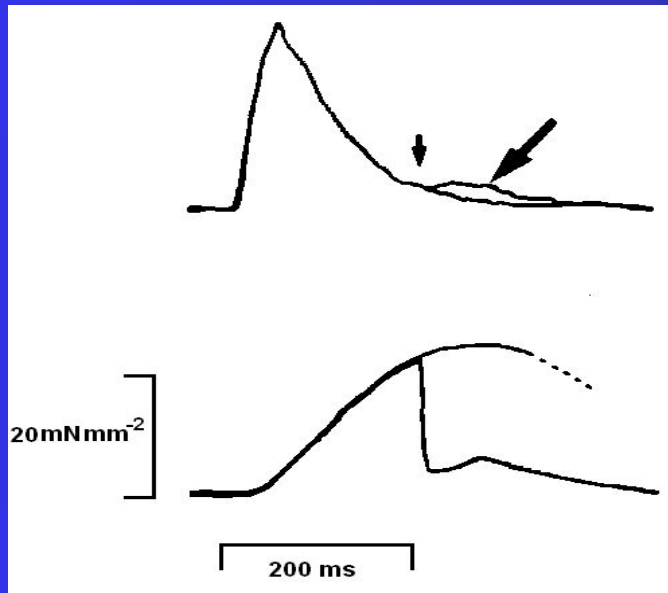


эксперимент

модель

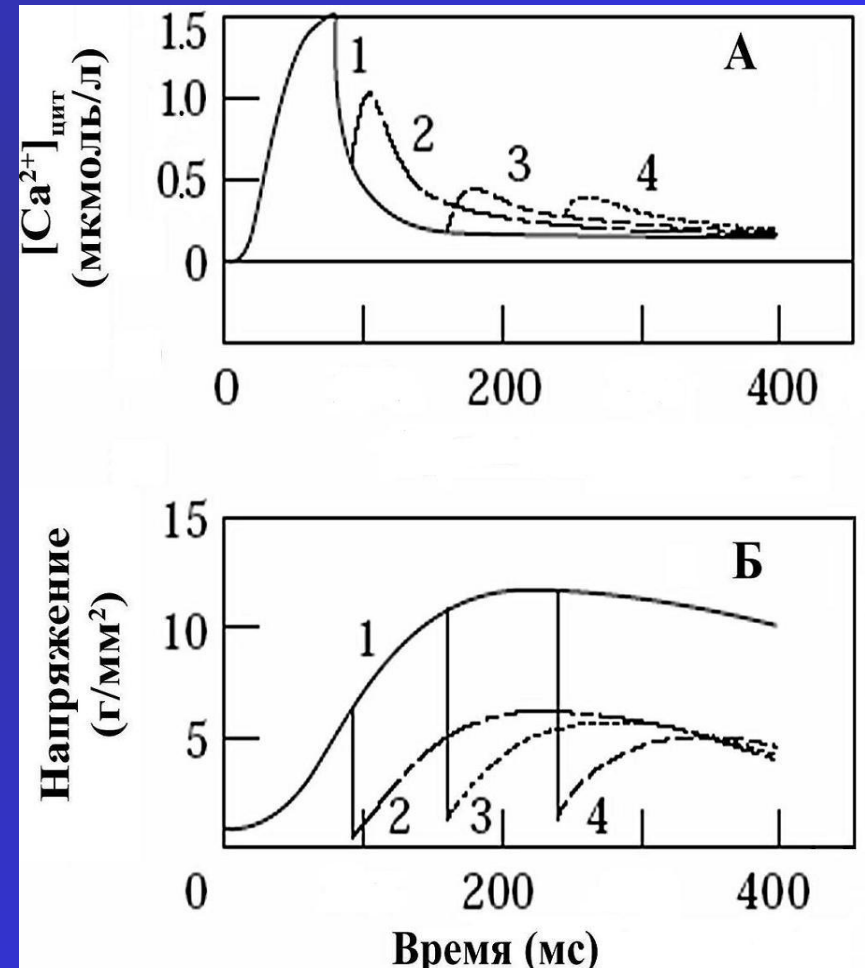
Имитация влияния быстрых отпусканий сердечной мышцы в ходе изометрического сокращения на кальциевый переход

эксперимент



Lab, Circ Res, 1982

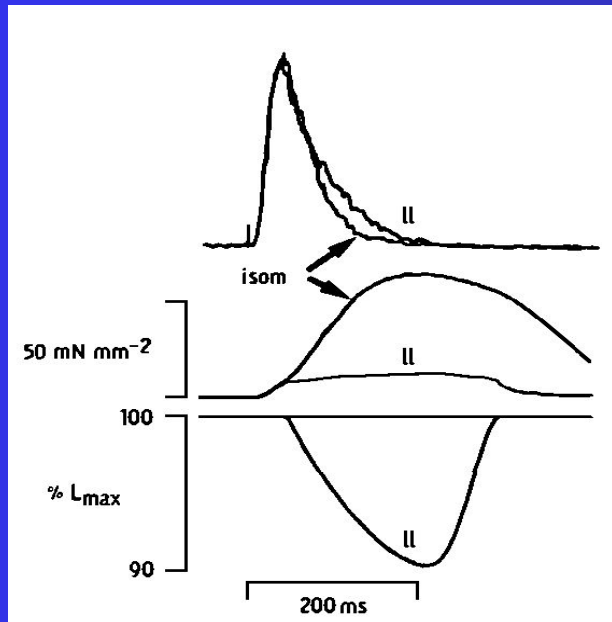
модель



Katsnelson & Markhasin, J Mol Cell Cardiol, 1996

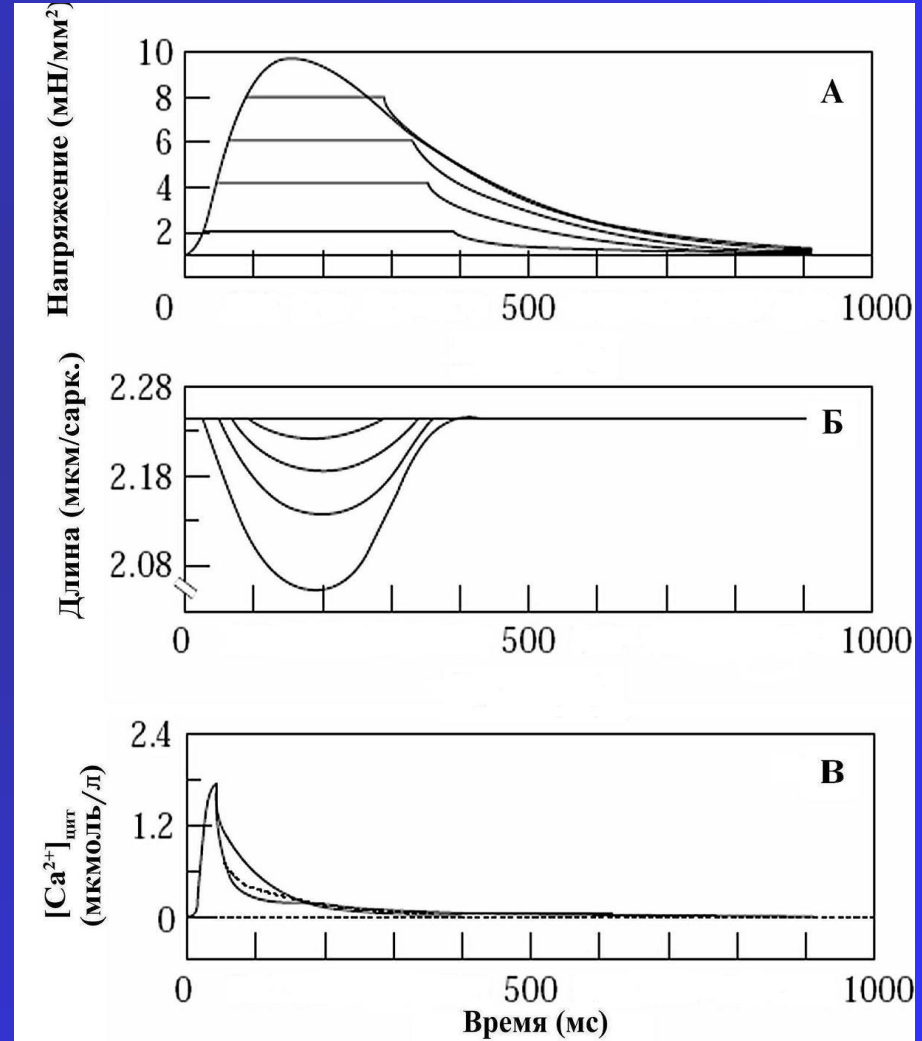
Имитация кальциевых переходов в серии сокращений под разными нагрузками

эксперимент



Lab, Circ Res, 1982

модель



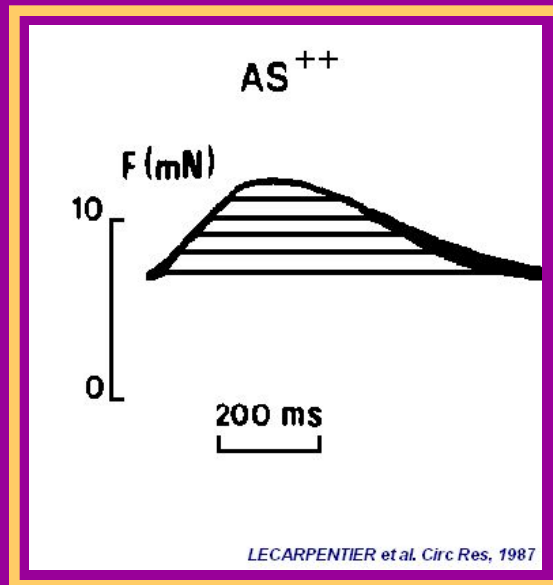
Katsnelson & Markhasin, J Mol Cell Cardiol, 1996

Модель:

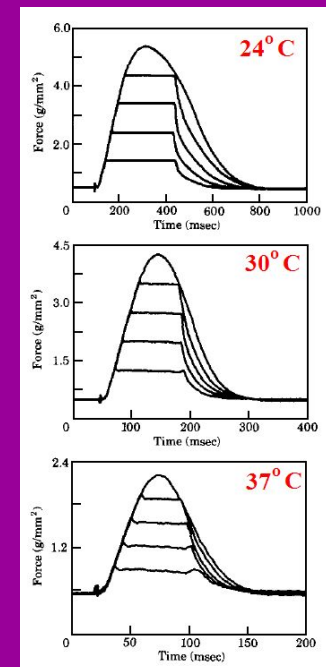
роль кальциевого насоса СР в
ослаблении феномена грузозависимого
расслабления при гипертрофии
миокарда и при росте температуры

Эксперимент:

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



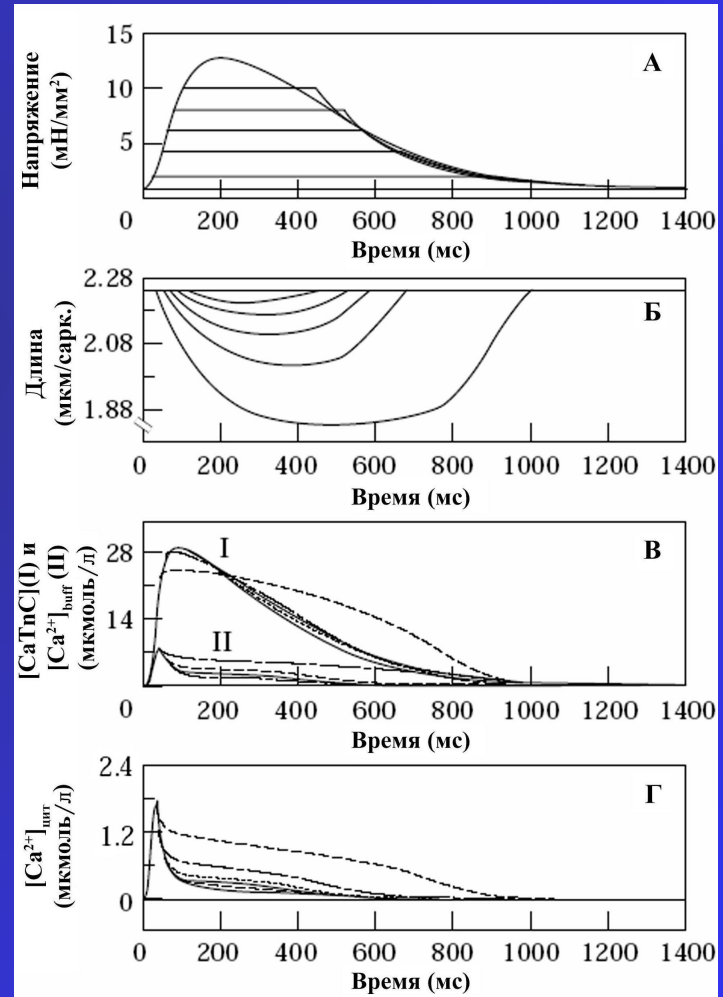
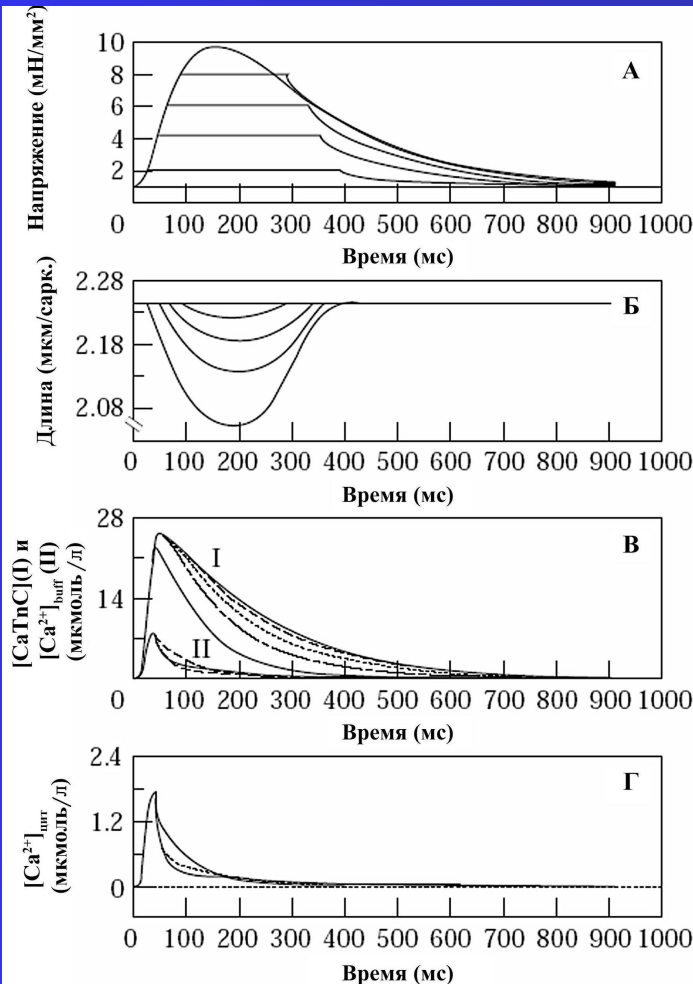
Эффект нагревания мышцы



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

$$i_{up} = r(\text{Ca}_{up}) \cdot \frac{\text{Ca}_c}{K_{\text{rump}} + \text{Ca}_c}$$

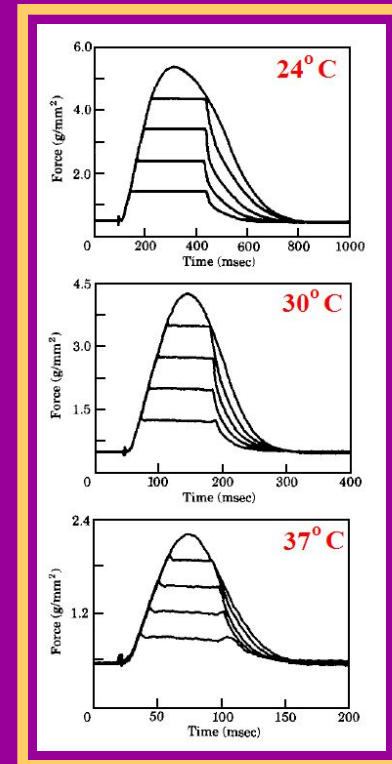
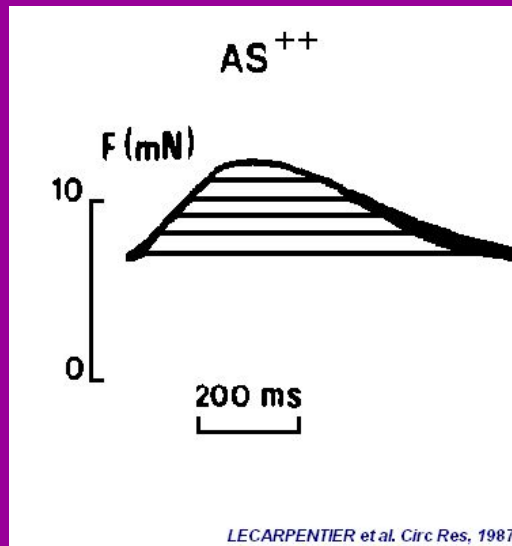
$$r(\text{Ca}_{up}) = \alpha_{up} \cdot \exp(-k_{inh} \cdot \text{Ca}_{up})$$



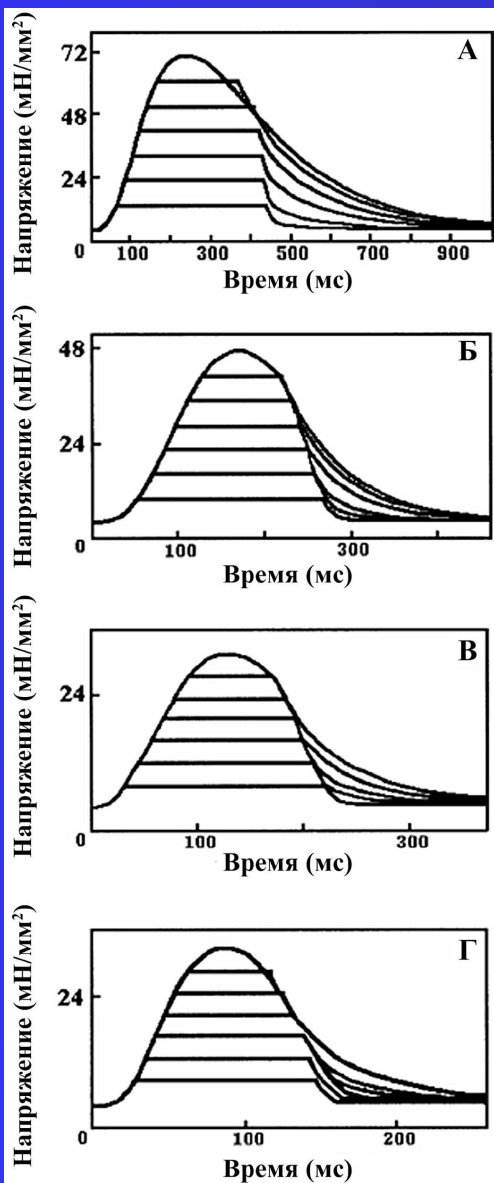
Модель:

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

Эксперимент:



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.

Связь между скоростью насоса СР и грузозависимостью
НЕМОНОТОННА.

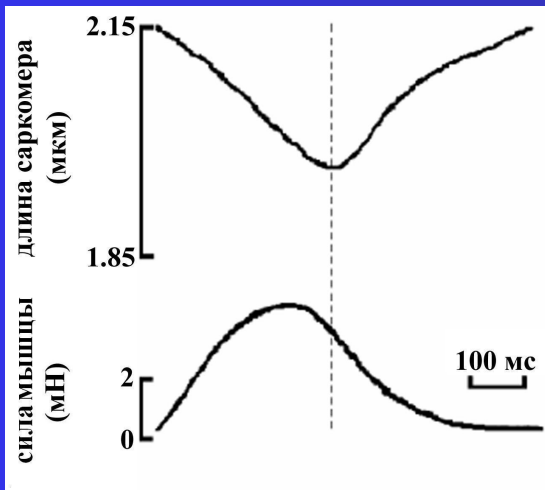
Ослабление грузозависимости продуцируется двумя
противоположными отклонениями от нормальной скорости
насоса :

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

Модель:

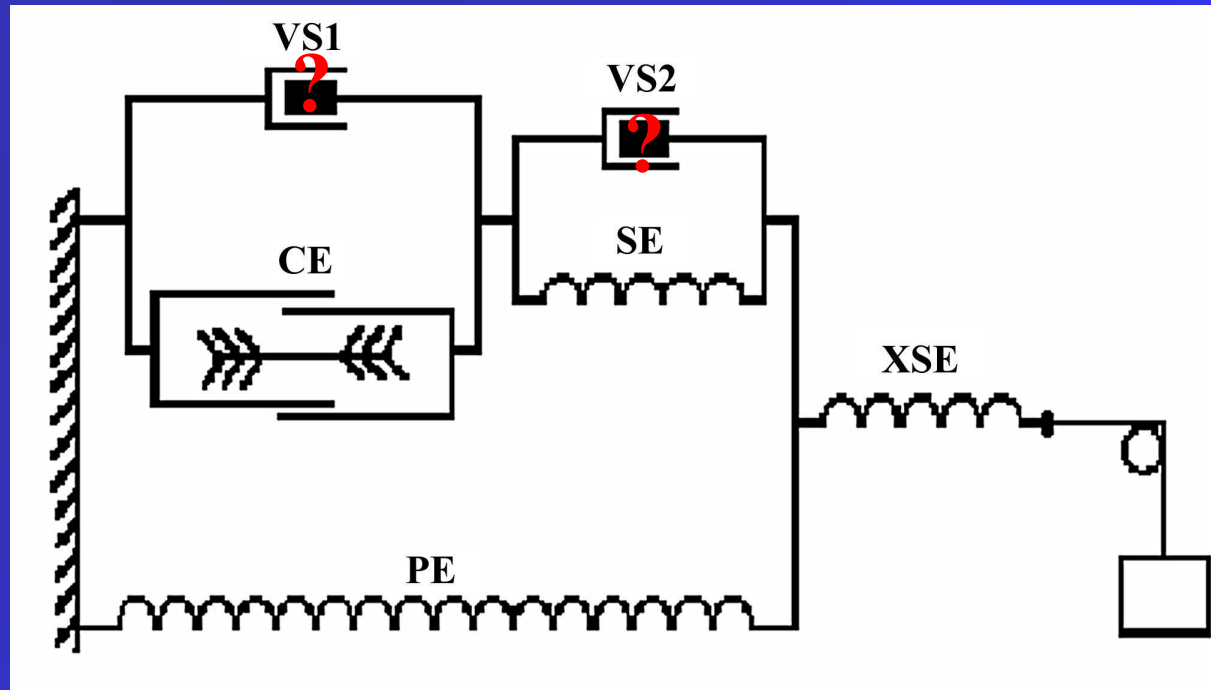
**вклад вязкости в активное
механическое поведение
сердечной мышцы**

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



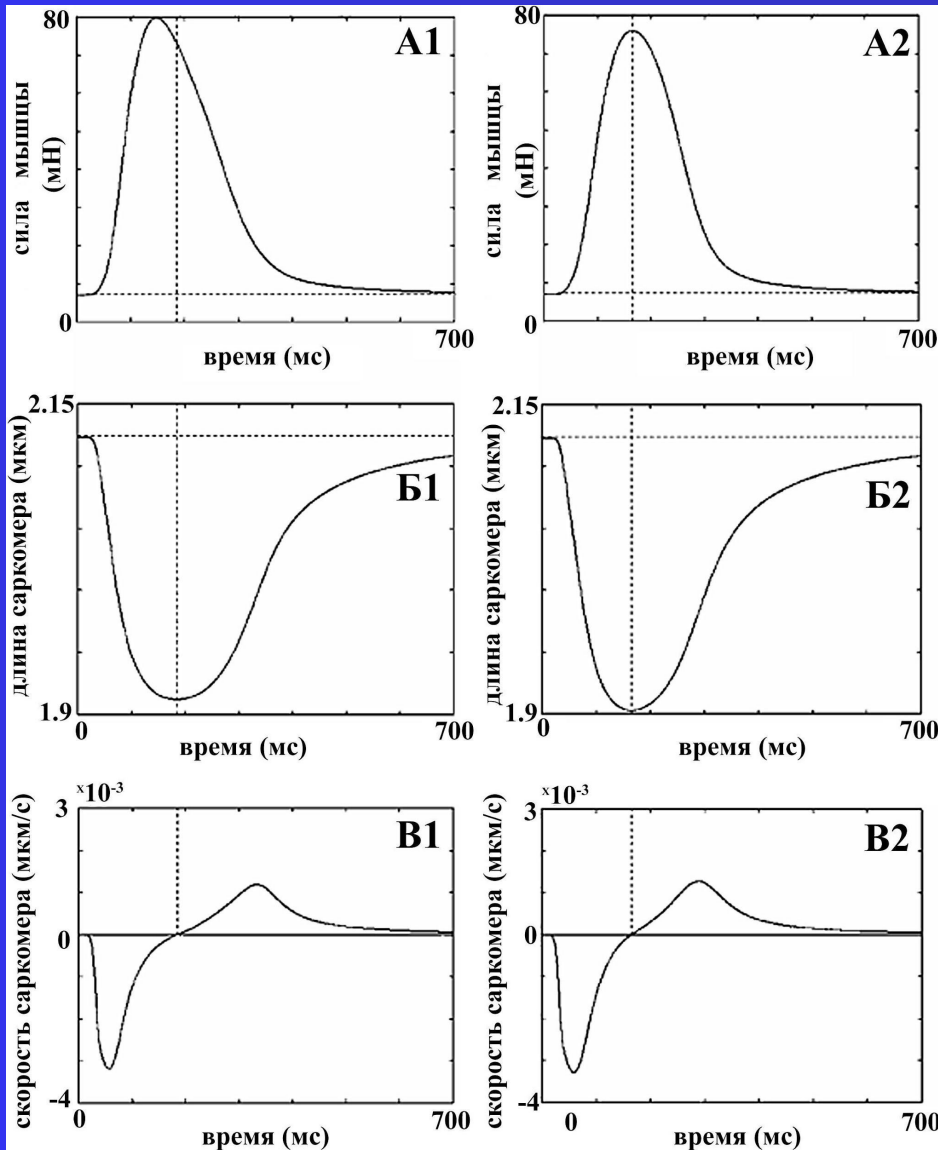
*трабекула правого
желудочка крысы*

Lecarpentier & Chemla, 1990



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

МОДЕЛИ



VS1 & VS2

только VS1

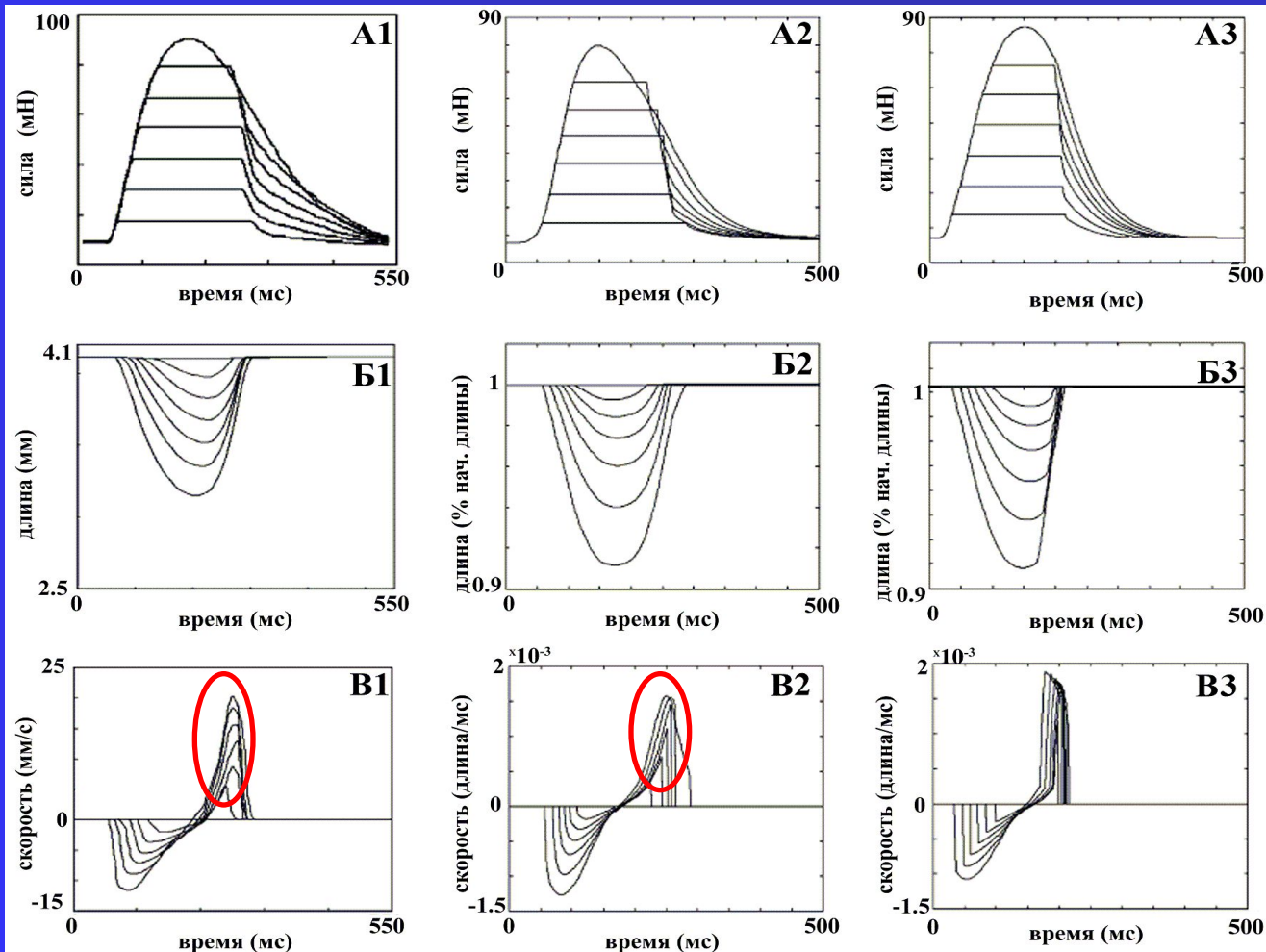
Реальная и виртуальные серии циклов сокращения-расслабления

реальный эксперимент

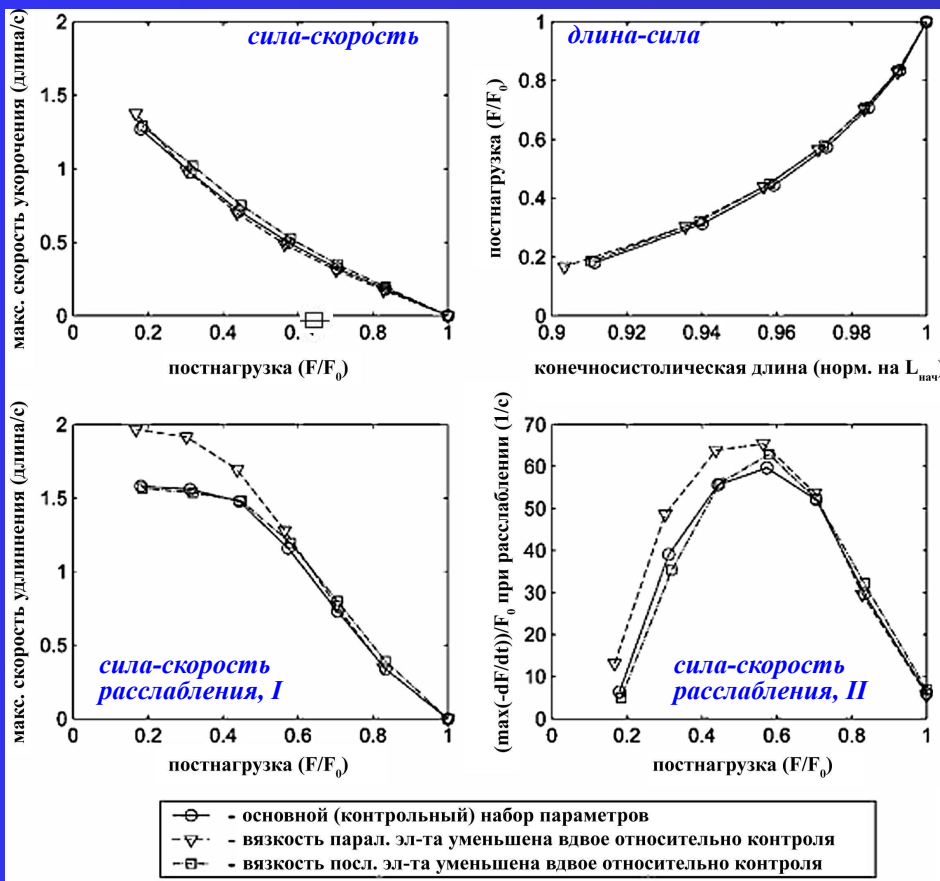
численный эксперимент

с вязкостью

без вязкости



Влияние вязкости на основные характеристики сокращения-расслабления 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

Вклад вязких элементов в активное поведение сердечной мышцы (по результатам моделирования)

ПАРАЛЛЕЛЬНАЯ ВЯЗКОСТЬ VS1:

- не влияет на инотропные свойства;
- существенно влияет на основные лужитропные характеристики.

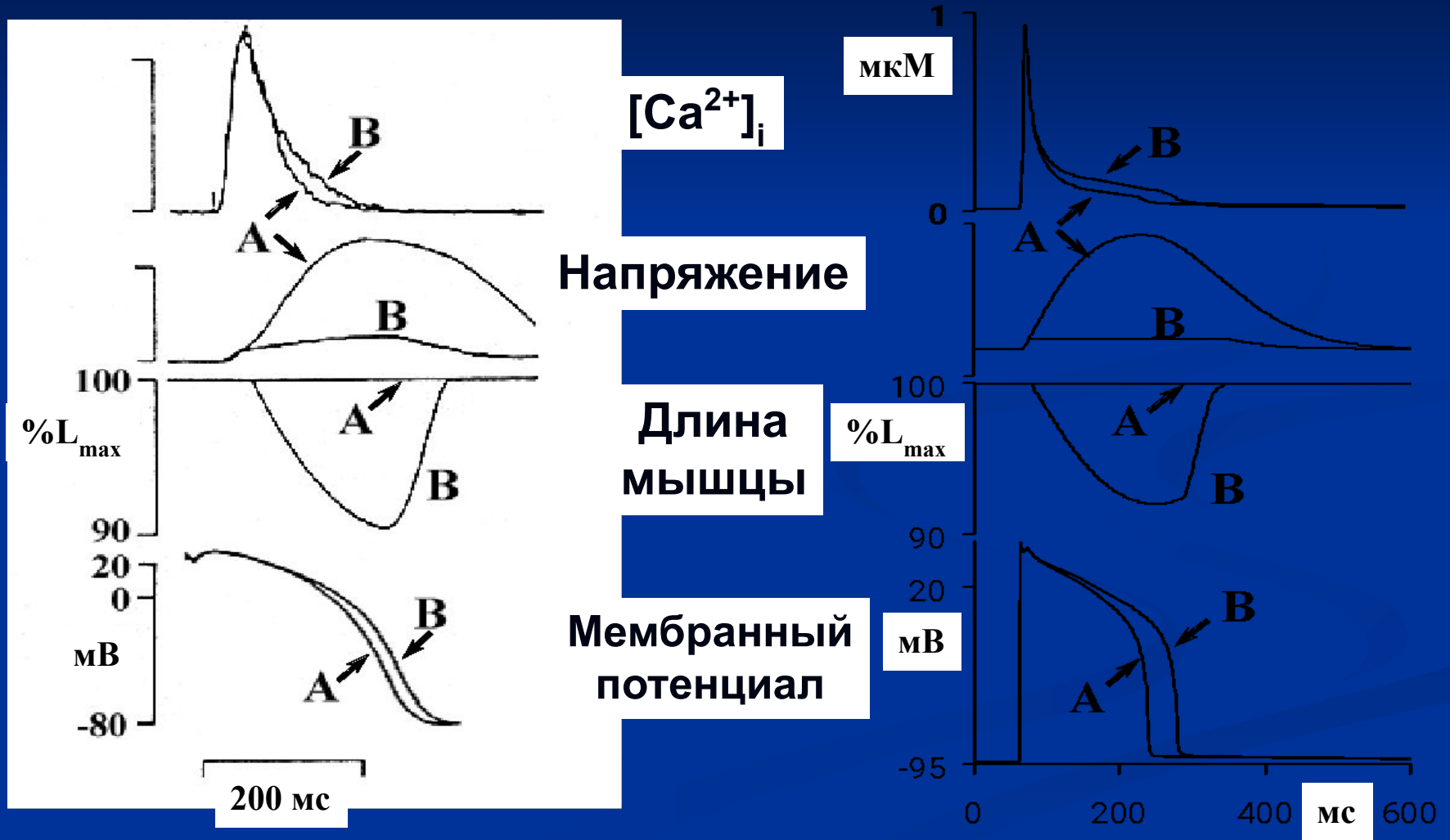
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ВЯЗКОСТЬ VS2:

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

Модель:

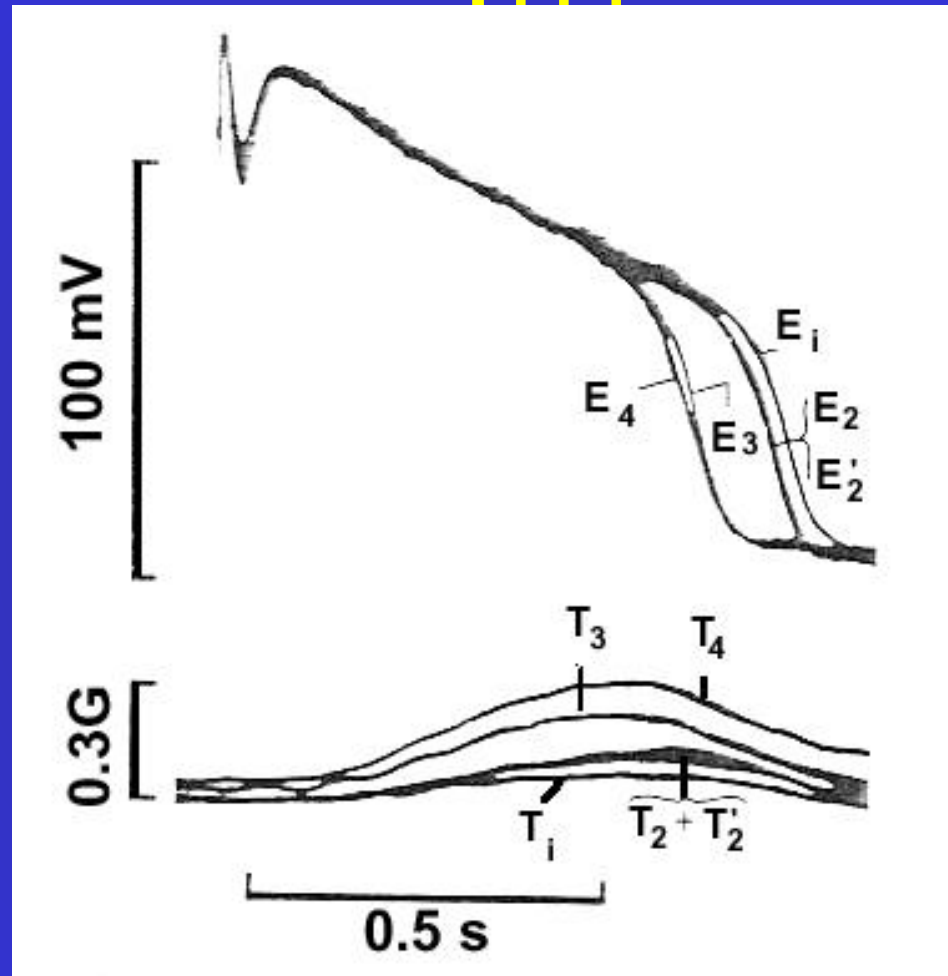
механо-электрические обратные связи

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



А – изометрическое сокращение; В – изотоническое сокращение

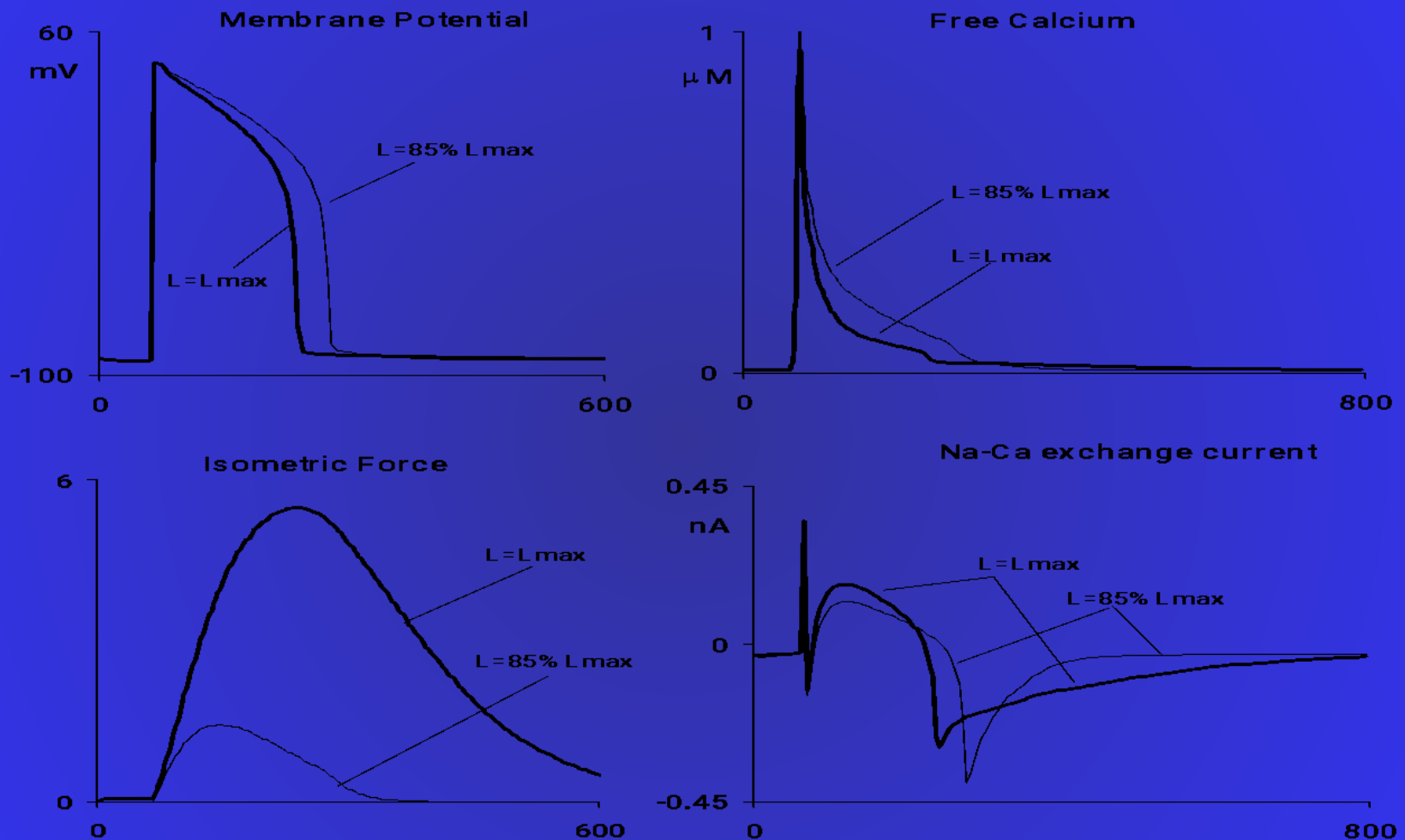
Электромеханическая обратная связь в сердце



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

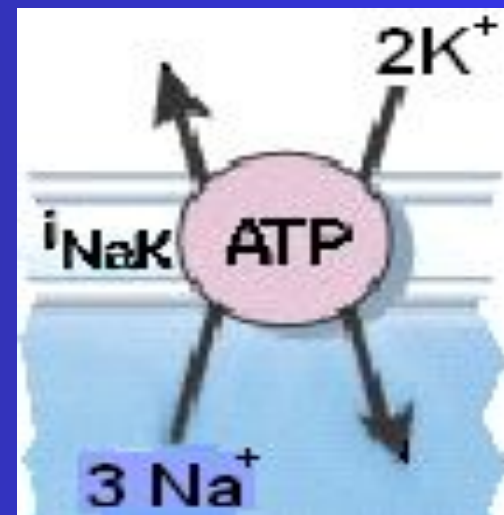
Модель:

**нарушения электрической и
механической активности
миокарда при перегрузке
кардиомиоцитов кальцием**

Ослабление активности $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -насоса

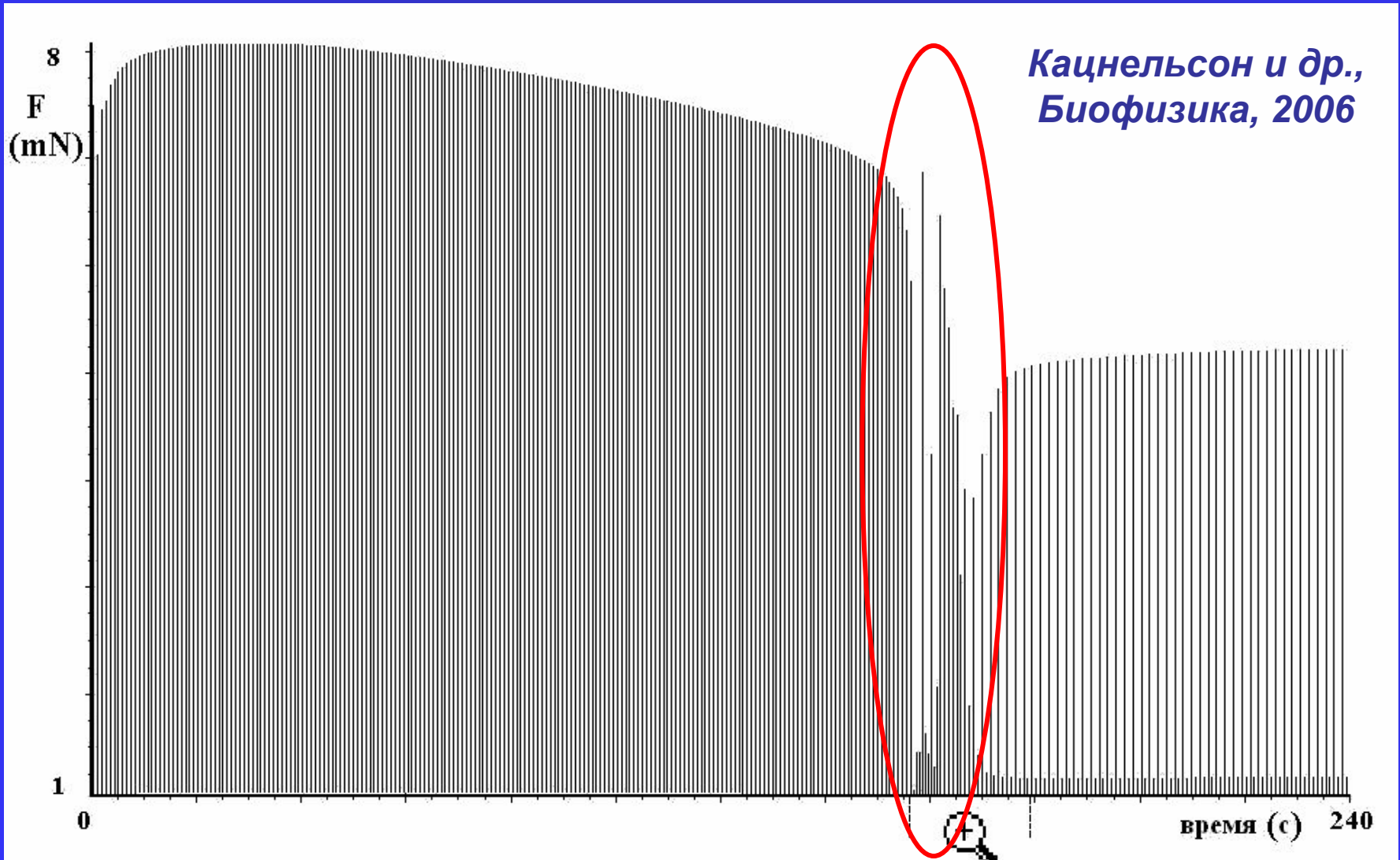
- $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насос, ток i_{NaK} :

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



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

Возникновение экстрасистол в переходном процессе



Ход развития напряжения, динамика свободного кальция и мембранный потенциал

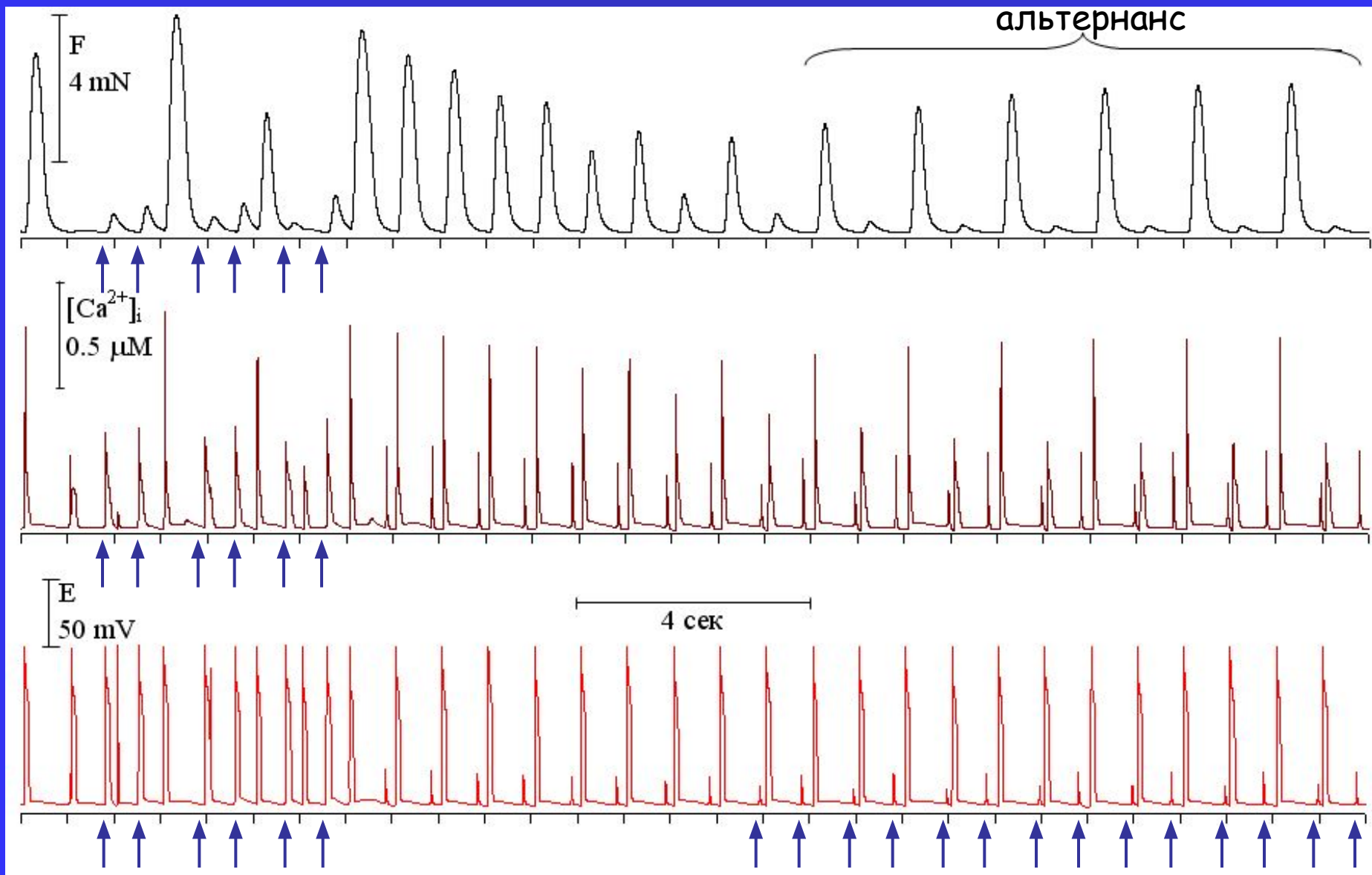
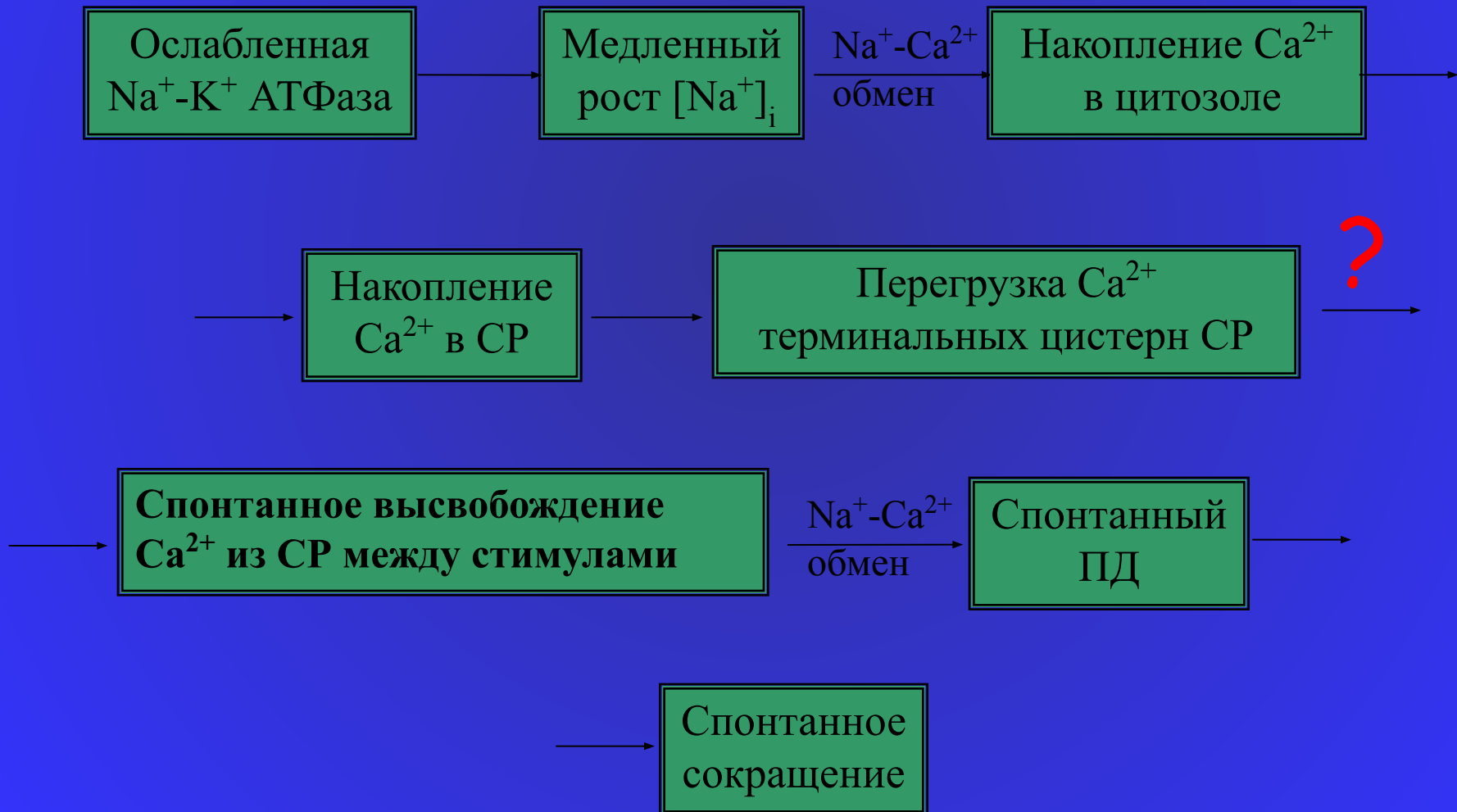
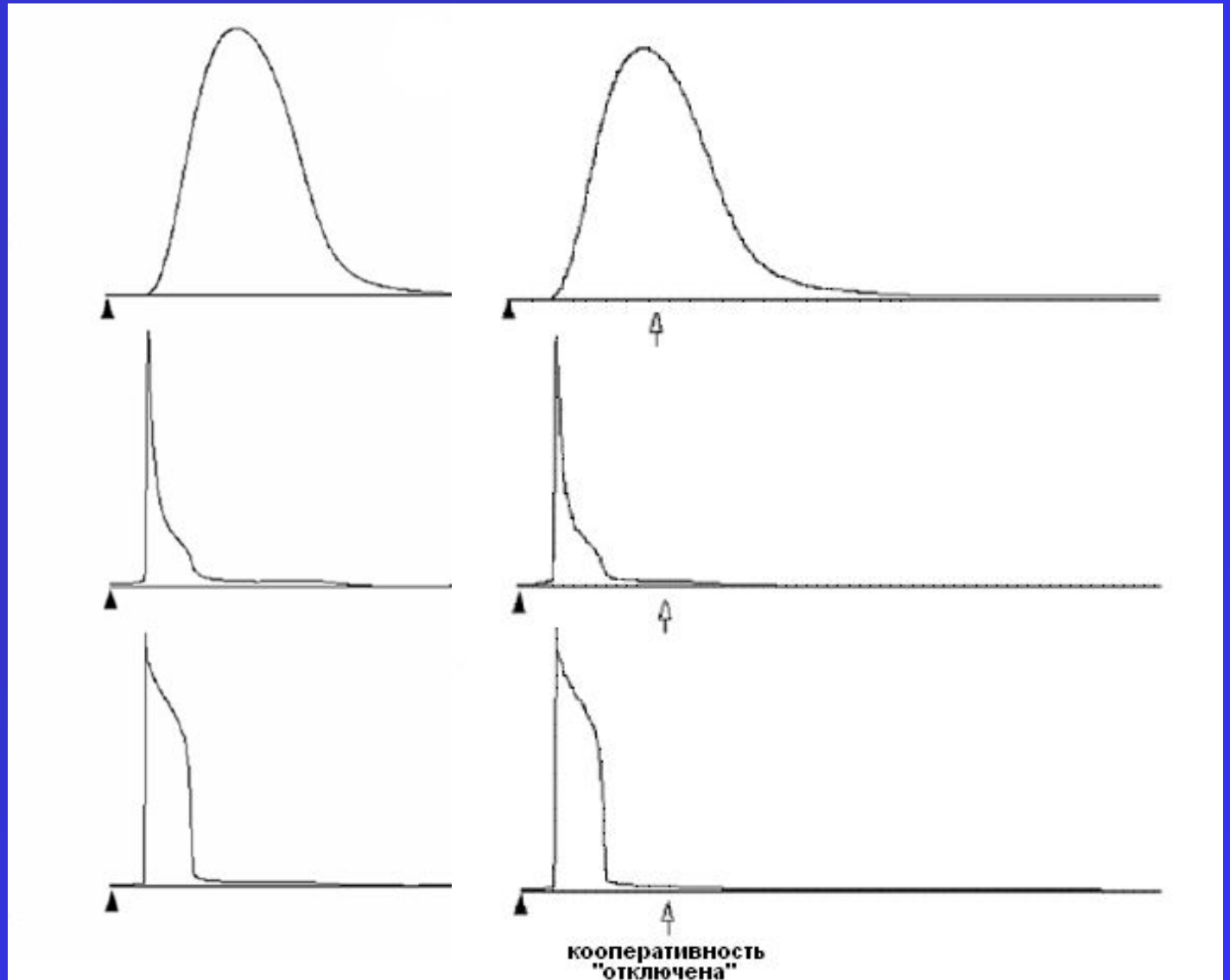


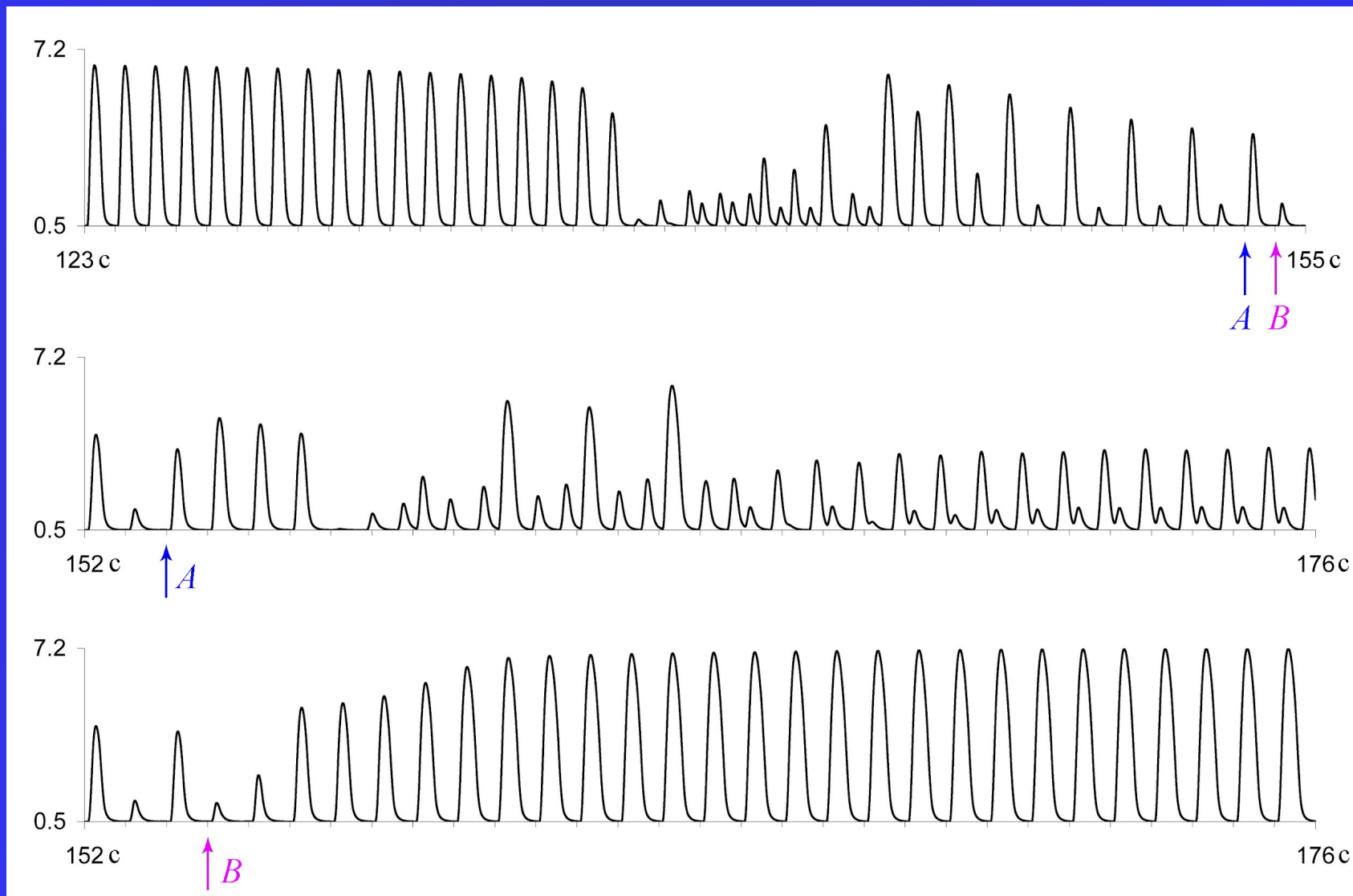
Схема механизмов, лежащих в основе нарушений ритма, возникающих при ослабленной Na^+ - K^+ АТФазе



Связь появления экстрасистолы с кооперативностью “Хб – Са-ТnC”

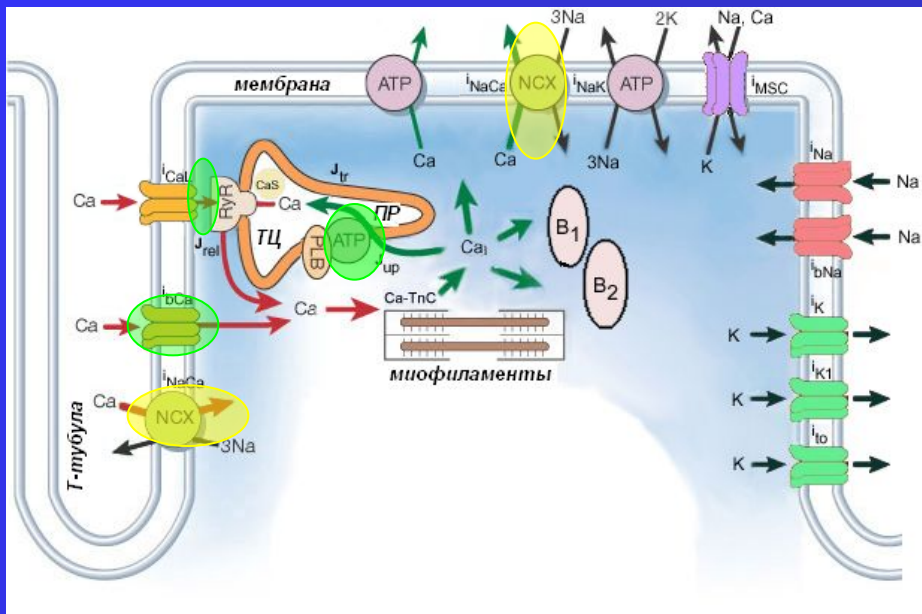


Эффект восстановления функции Na^+ - K^+ АТФазы в различные фазы развития аритмии



Результаты «лечения»

Кацнельсон и др.,
РФЖ, 2007



Результаты различных «терапевтических»
воздействий на кардиомиоцит с уменьшенной
скоростью $\text{Na}^+ \text{--} \text{K}^+$ насоса

	скорость насоса CP 18%↓	медленный Ca^{2+} ток 20%↓	ток через $\text{Na}^+ \text{--} \text{Ca}^{2+}$ обменник 20%↑	чувствительность скорости высвобождения Ca^{2+} из CP к Ca^{2+} в цитозоле 20%↓	скорость насоса CP 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%
$[\text{Ca}^{2+}]_{\text{SR}}$	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} , $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{SR}}$ выражены в % от нормы

Непосредственно перед «приступом острой сердечной недостаточности» в $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{SR}} = 142\%$ 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 ретикулум (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 средство ТnC 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)**