

Математическое моделирование зависимости времени активации рианодинового рецептора от магния

Япаров Б.Я., Ивченко В.В.

Уральский Федеральный Университет, Екатеринбург

bogdan.iaparov@urfu.ru

Рианодиновый рецептор сердечной клетки (RyR2) играет ключевую роль в электромеханическом сопряжении, открываясь из-за резкого увеличения $[Ca^{2+}]$ в диадном пространстве и высвобождая кальций из саркоплазматического ретикулума. Активность канала регулируется различными внутриклеточными ионами (кальций, магний), молекулами (рианодин, кофеин и т.д.), белками (кальмодулин, FKBP и т.д.). В данной работе исследуется активация RyR2 резким увеличением $[Ca^{2+}]$ при разных $[Mg^{2+}]$ методом математического моделирования. В качестве модели активности RyR2 использовалась aHTG модель, в основе которой лежит MWC модель аллостерической регуляции ионного канала. Математически aHTG представляет из себя марковскую цепь, поэтому, активация RyR2 описывается системой уравнений Колмогорова. Показано, что магний многократно увеличивает время активации RyR2, что соответствует экспериментальным данным. Была найдена точная полиномиальная модель зависимости времени активации от конечной $[Ca^{2+}]$ и $[Mg^{2+}]$ при $[Mg^{2+}] > 200$ мкМ.

Ключевые слова: рианодиновый рецептор, уравнение Колмогорова, регрессионная модель.

Mathematical modelling of the ryanodine receptor’s activation time dependence on magnesium

Iaparov B.I., Ivchenko V.V.

Ural Federal University, Yekaterinburg

Cardiac ryanodine receptor (RyR2) plays a key role in excitation-contraction coupling by an opening after a rapid increase of $[Ca^{2+}]$ inside dyadic space and releasing calcium from sarcoplasmic reticulum. Ion channel activity is regulated by different intracellular ions (calcium, magnesium), molecules (ryanodine, caffeine, etc.), proteins (calmodulin, FKBP, etc.). In this work the activation of RyR2 was studied by rapid increase of $[Ca^{2+}]$ at different $[Mg^{2+}]$ using mathematical modelling. As a model of RyR activity, aHTG model was used, which is based on allosteric regulation of ion channel by ligand binding. aHTG is a Markov chain hence the RyR2 activation can be described by a system of Kolmogorov–Chapman equations. It was shown, that magnesium significantly increases the RyR2’s activation time which agrees with experimental data. A precise regression model was found for an activation time dependence on endpoint $[Ca^{2+}]$ and $[Mg^{2+}]$ at $[Mg^{2+}] > 200$ μ M.

Key words: ryanodine receptor, Kolmogorov equation, regression analysis.

1. Введение

Рианодиновый рецептор сердечной клетки (RyR2) играет ключевую роль в электромеханическом сопряжении, открываясь из-за резкого увеличения $[Ca^{2+}]$ в диадном пространстве и высвобождая кальций из саркоплазматического ретикулума. Нарушения в работе рианодинового рецептора приводят к аритмиям и острой сердечной недостаточности [1]. Активность канала регулируется различными внутриклеточными ионами (кальций, магний), молекулами (рианодин, кофеин и т.д.), белками (кальмодулин, FKBP и т.д.) [2]. Поэтому, для понимания электромеханического сопряжения, необходимо понимание

функционирования рианодинового рецептора и, в частности, факторов, влияющих на его активацию кальцием.

В данной работе исследовалось влияние ионов магния $[Mg^{2+}]$ на активацию RyR2 резким повышением концентрации ионов кальция $[Ca^{2+}]$. Используя модель аллостерического гомотетрамерного гейтинга (aHTG) [3, 4] было показано, что ионы магния многократно увеличивают время активации RyR2, что соответствует экспериментальным данным [5]; зависимость времени активации от конечной $[Ca^{2+}]$ и $[Mg^{2+}]$ при $[Mg^{2+}] > 200$ мкМ описывается полиномиальной моделью 4 степени.

2. Методы

В качестве модели активности RyR2 использовалась модель aHTG, в основе которой лежит аллостерическая модель Моно–Виман–Шанже (MWC) [6] с добавлением состояний, которые соответствуют моде низкой активности канала и инактивации [7]. Модель представляет из себя марковскую цепь с дискретными состояниями. Модель учитывает присоединение ионов кальция и магния к одному месту связывания, присоединение магния и инактивационному месту связывания и конформационную динамику канала [4]. Всего в модели 66 состояний. Параметры модели подбирались таким образом, чтобы они описывали экспериментальные данные по равновесным вероятностям пребывания в открытом состоянии и временам активации канала при разных $[Mg^{2+}]$ [5].

Для нахождения времени активации решалась задача Коши:

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = P\mathbf{Q}([Mg^{2+}], [Ca^{2+}]), \\ P(0) = P_{eq}(\mathbf{Q}([Mg^{2+}], [Ca_0^{2+}])), \end{cases}$$

где \mathbf{Q} – матрица перехода aHTG модели. $P_{eq}(\mathbf{Q})$ – предельные вероятности состояний с матрицей перехода \mathbf{Q} , $[Ca^{2+}]$ – конечная концентрация ионов кальция, $[Ca_0^{2+}] < [Ca^{2+}]$. Время активации находилось как время, при котором вероятность пребывания в открытом состоянии P_0 достигает 63.2 % от максимального изменения P_0 . Для решения задачи Коши был написан скрипт на языке Python с использованием библиотеки Scipy (scipy.org/). Регрессионная модель была построена с помощью библиотеки Scikit-learn (scikit-learn.org/).

3. Результаты

На рисунке 1 представлена зависимость времени активации RyR2 от $[Ca^{2+}]$ и $[Mg^{2+}]$. Из рисунка видно, что при $[Ca^{2+}] > 2.5$ мкМ, ионы магния монотонно увеличивают время активации канала многократно. При конечных $[Ca^{2+}] < 2.5$ мкМ и высокой $[Mg^{2+}]$ время активации уменьшается. Это можно объяснить практически неразличимыми P_0 в начальном и конечном состояниях из-за ингибирования магнием.

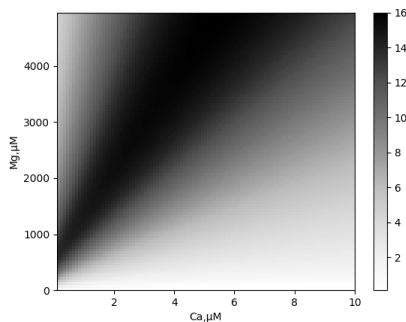


Рис 1. Зависимость времени активации от конечной $[Ca^{2+}]$ и $[Mg^{2+}]$. На рисунке время в мс.

Для описания времени активации простой эмпирической моделью подбиралась оптимальная полиномиальная модель с зависимостью от $[Ca^{2+}]$ и $[Mg^{2+}]$. Было найдено, что полиномиальная модель 4 степени имеет коэффициент детерминации $R^2 = 0.96$, который не увеличивается с последующим увеличением степени.

На рисунке 2 показана относительная погрешность данных из расчётов на основе aHTG модели и регрессионной модели. Видно, что основные расхождения наблюдаются при $[Mg^{2+}] < 200$ мкМ. Таким образом, при $[Mg^{2+}] > 200$ мкМ, время активации RyR2 описывается полиномиальной моделью 4 степени.

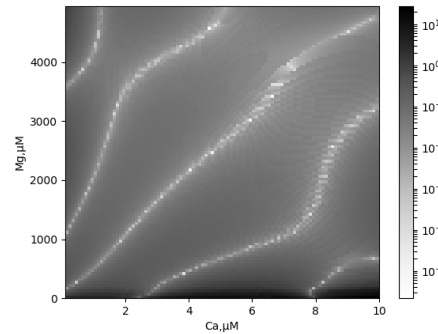


Рис 2. Относительная погрешность данных из расчётов на основе aHTG модели и регрессионной модели.

4. Выводы

В данной работе была исследована активация RyR2 резким увеличением концентрации ионов кальция при разных концентрациях ионов магния методом математического моделирования. В качестве модели активности RyR2 использовалась aHTG модель, в основе которой лежит MWC модель аллостерической регуляции ионного канала. Показано, что магнием многократно увеличивает время активации RyR2, что соответствует экспериментальным данным. Была найдена точная полиномиальная модель 4 степени зависимости времени активации от $[Ca^{2+}]$ и $[Mg^{2+}]$ при концентрациях ионов магния больше 200 мкМ.

Понимание активации RyR2 кальцием в различных условиях играет важную роль в понимании процесса электромеханического сопряжения. Дальнейшая работа в данном направлении связана с исследованием влияния других лигандов, температуры, давления на активацию RyR2.

5. Благодарности

Работа выполнена при поддержке Министерства Образования и Науки РФ, проекты Госзадания № 5719 и 2277.

6. Список литературы

1. Györke S., Carnes C. Dysregulated sarcoplasmic reticulum calcium release: Potential pharmacological target in cardiac disease. *Pharmacol. Ther.* 2008. V. 119. № 3. P. 340–354. doi: [10.1016/j.pharmthera.2008.06.002](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.06.002).
2. Lanner J.T., Georgiou D.K., Joshi A.D. Ryanodine receptors: structure, expression, molecular details, and function in calcium release. *Cold. Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010. V. 2. № 11. P. a003996. doi: [10.1101/cshperspect.a003996](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003996).
3. Zahradník I., Györke S., Zahradníková A. Calcium activation of ryanodine receptor channels--reconciling RyR gating models with tetrameric channel structure. *J. Gen. Physiol.* 2005. V. 126. № 5. P. 515–527. doi: [10.1085/jgp.200509328](https://doi.org/10.1085/jgp.200509328).
4. Zahradníková A.1., Valent I., Zahradník I. Frequency and release flux of calcium sparks in rat cardiac myocytes: a relation to RYR gating. *J. Gen. Physiol.* 2010. V. 136. № 1. P. 101–116. doi: [10.1085/jgp.200910380](https://doi.org/10.1085/jgp.200910380).
5. Zahradníková A.1., Dura M., Györke I., Escobar A.L., Zahradník I., Györke S. Regulation of dynamic behavior of cardiac ryanodine receptor by Mg^{2+} under simulated physiological conditions. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2003. V. 285. № 5. P. C1059–C1070. doi: [10.1152/ajpcell.00118.2003](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00118.2003).
6. Monod J., Wyman J., Changeux J.-P. On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *J. Mol. Biol.* 1965. V. 12. P. 88–118. doi: [10.1016/S0022-2836\(65\)80285-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(65)80285-6).
7. Zahradníková A., Zahradník I. Description of modal gating of the cardiac calcium release channel in planar lipid membranes. *Biophys. J.* 1995. V. 69. № 5. P. 1780–1788. doi: [10.1016/S0006-3495\(95\)80048-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(95)80048-2).