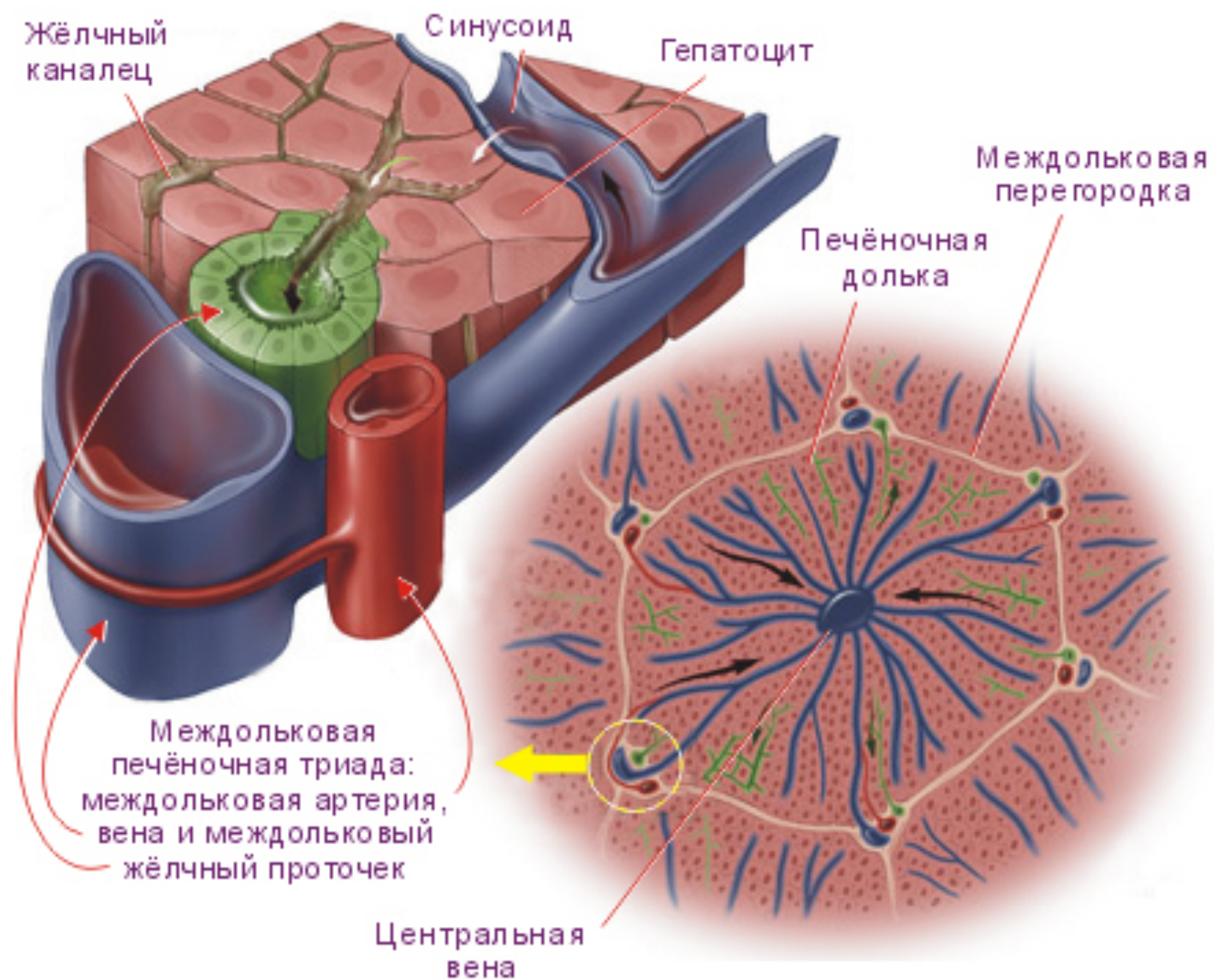


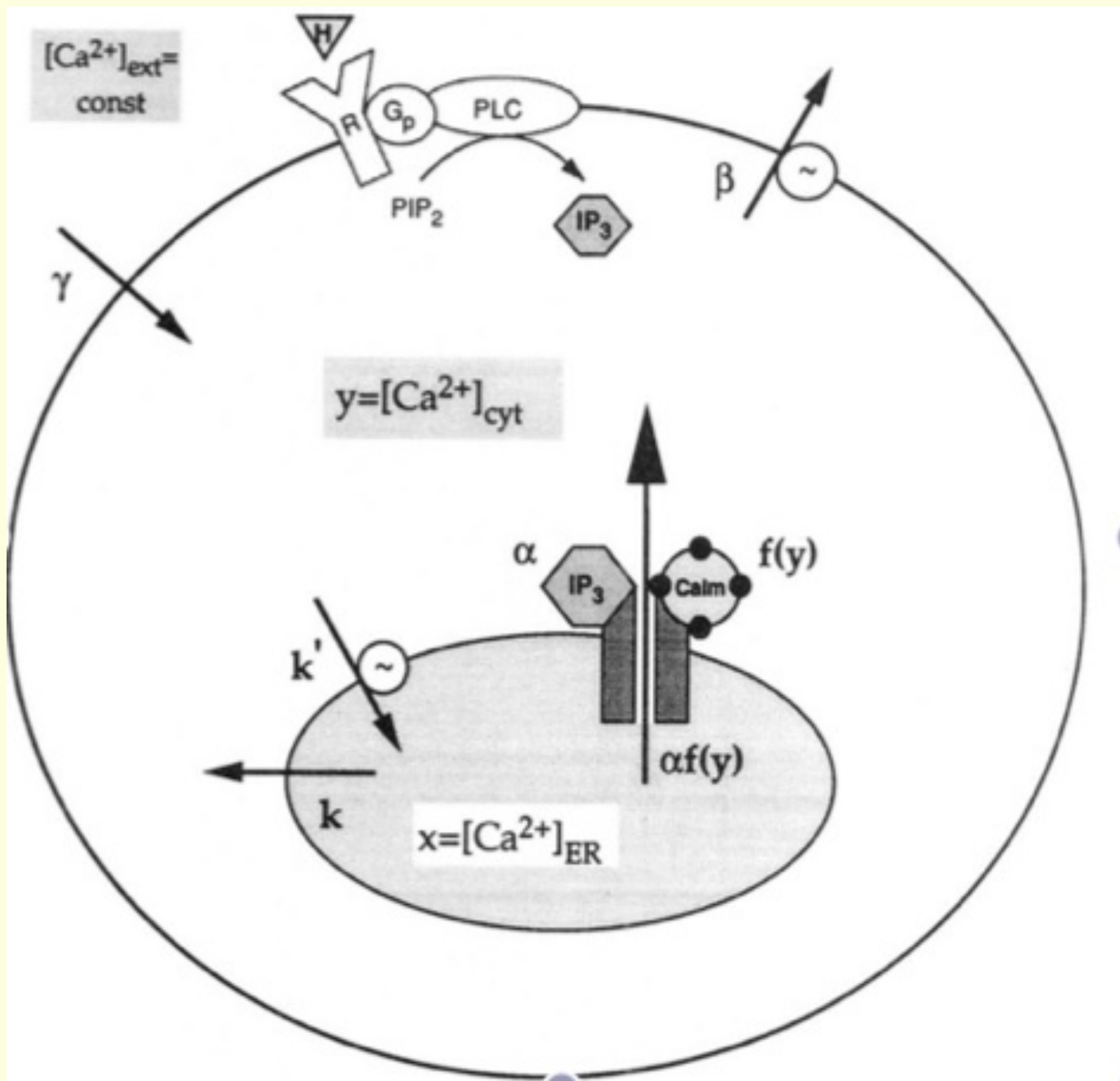
# Колебания концентрации кальция в гепатоцитах печени

## Исследование модели

Жуков Олег



# Система



- $H$  – гормон
- $R$  – рецептор
- $G_p$  – G-белок
- $PLC$  – Фосфолипаза Ц
- $IP_3$  – инозитолтрифосфат
- $Calm$  – кальмодулин
- 
- $\sim$  - АТФ-зависимые каналы (константы  $k'$ ,  $\beta$ )
- $\alpha$  – константа  $IP_3$  – зависимого канала
- $k$ ,  $\gamma$  – константы пассивных каналов
- 
- $x$  – концентрация Са в ЭПР
- $y$  – концентрация Са в цитоплазме

# Формулировка модели

## Допущения модели:

- 1) В клетке существует *один* Са-депонирующий компартмент
- 2) Потоки Са из ER и внеклеточного пространства в цитоплазму определяются преимущественно концентрациями Са в этих компартментах
- 3) Потоки Са через каналы однонаправлены

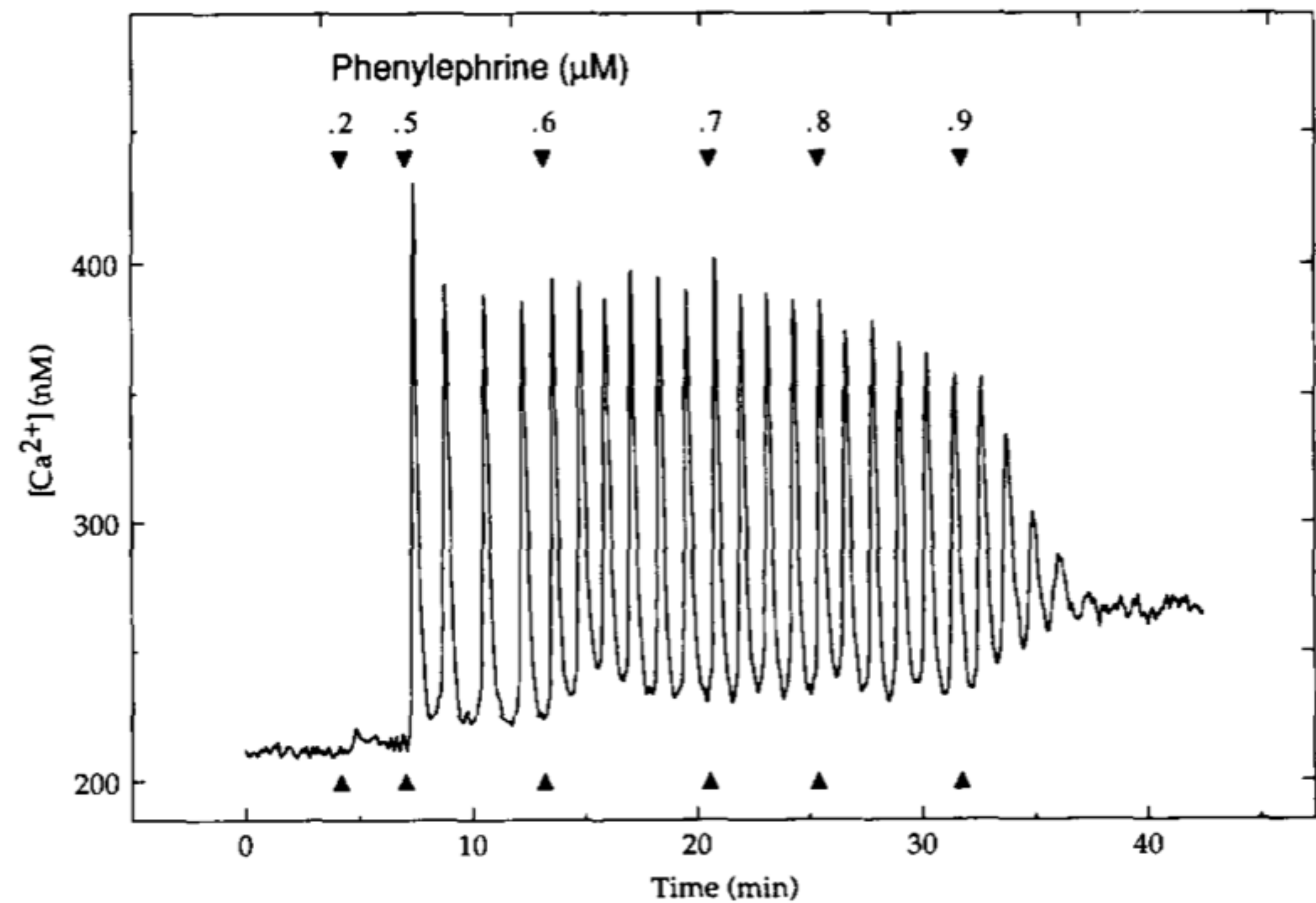
# Формулировка модели

Модель:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = k'y - kx - \alpha f(y)x \\ \frac{dy}{dt} = kx - k'y + \alpha f(y)x + \gamma - \beta y \\ f(y) = \frac{y^n}{a^n + y^n} \end{cases}$$

$$a = \frac{1}{2} [Ca^{2+}]_{cyt, \max}$$

- $x$  – концентрация  $Ca$  в ЭПР
- $y$  – концентрация  $Ca$  в цитоплазме
- $\gamma$  - концентрация  $Ca$  во внеклеточном пространстве
- $\alpha$  – константа IP3 –зависимого канала





# Задачи

Исследовать влияние:

1. параметра, который описывает *действие гормона* на поведение системы
2. Параметра, который описывает *стимуляцию* клетки

$\alpha$

$\gamma$

# Анализ

Координаты стационарного состояния:

$$\bar{x} = \frac{k' \gamma}{\beta \left( k + \frac{\alpha \gamma^n}{(a\beta)^n + \gamma^n} \right)}$$

$$\bar{y} = \gamma / \beta$$



# Анализ

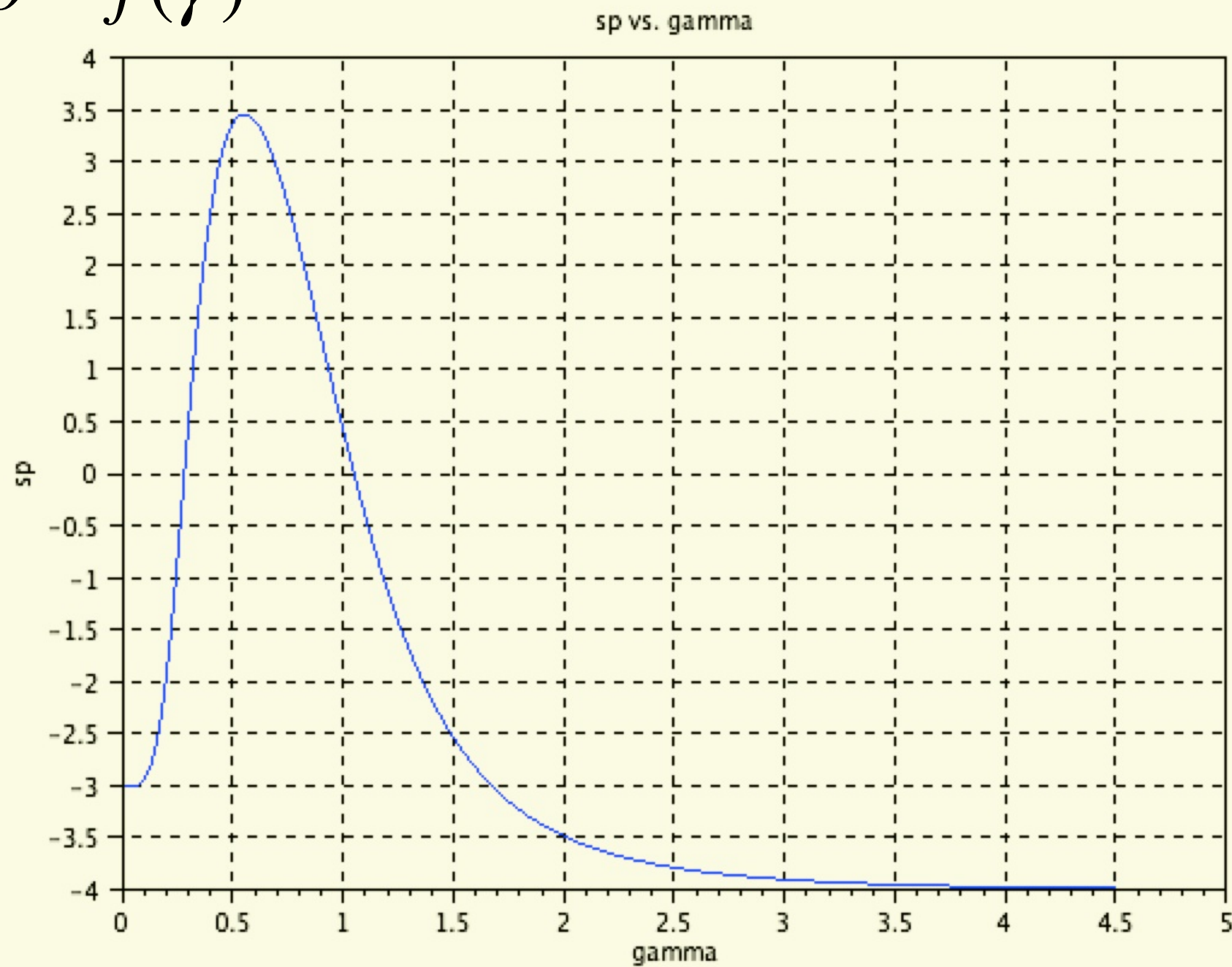
$$\begin{cases} \frac{d\xi}{dt} = a_{11}\xi + a_{12}\eta \\ \frac{d\eta}{dx} = a_{21}\xi + a_{22}\eta \end{cases} \quad \left| \begin{array}{cc} a_{11} - \lambda & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda \end{array} \right| = 0 \quad \lambda^2 - sp\lambda + \Delta = 0$$

$$\lambda = \frac{sp \pm \sqrt{sp^2 - 4\Delta}}{2}$$

$$sp = -\beta - k - k' - \frac{\alpha\gamma^n}{(a\beta)^n + \gamma^n} + \frac{n(a\beta\gamma)^n \alpha k'}{[(a\beta)^n + \gamma^n][\gamma^n(\alpha + k) + k(a\beta)^n]}$$

$$\Delta = \beta \left( \frac{\alpha\gamma^n}{(a\beta)^n + \gamma^n} + k \right)$$

$$sp = f(\gamma)$$

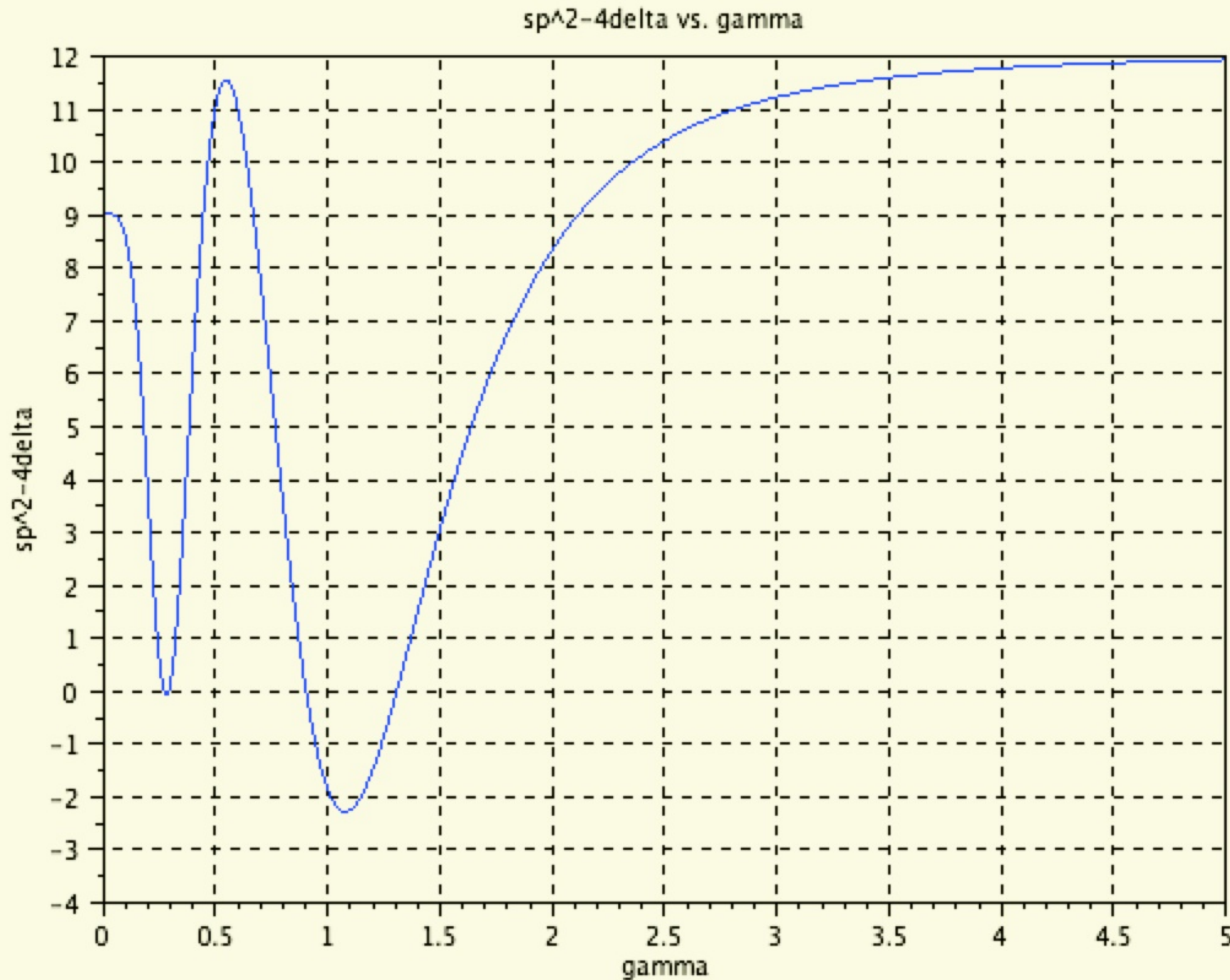


Неустойчивое поведение:

$sp > 0$

$$\gamma \in (0.28; 1.05)$$

$$sp^2 - 4\Delta = f(\gamma)$$



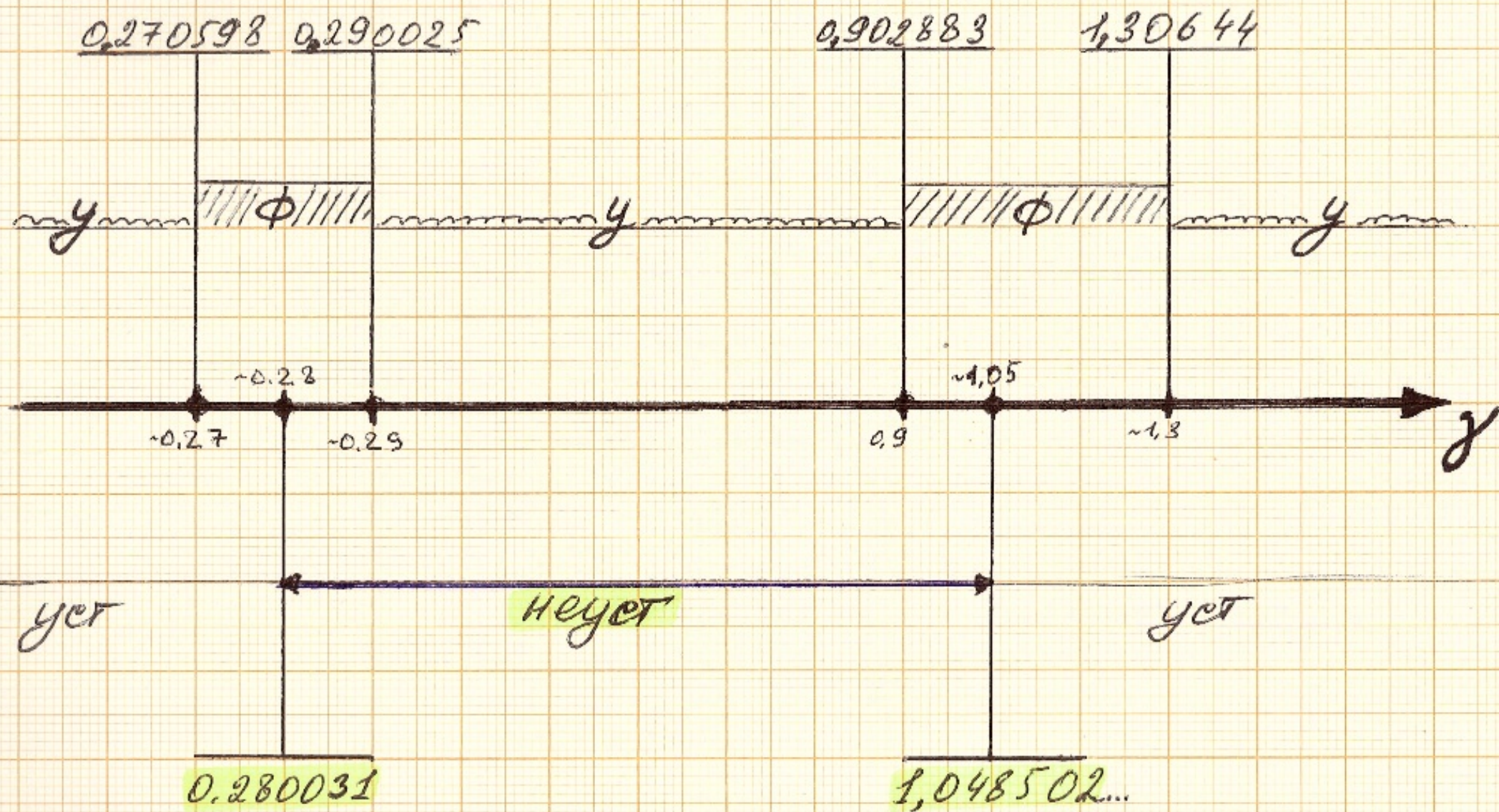
Фокус:

$$\gamma \in (0.27; 0.29) \cup (0.9; 1.3)$$

Узел:

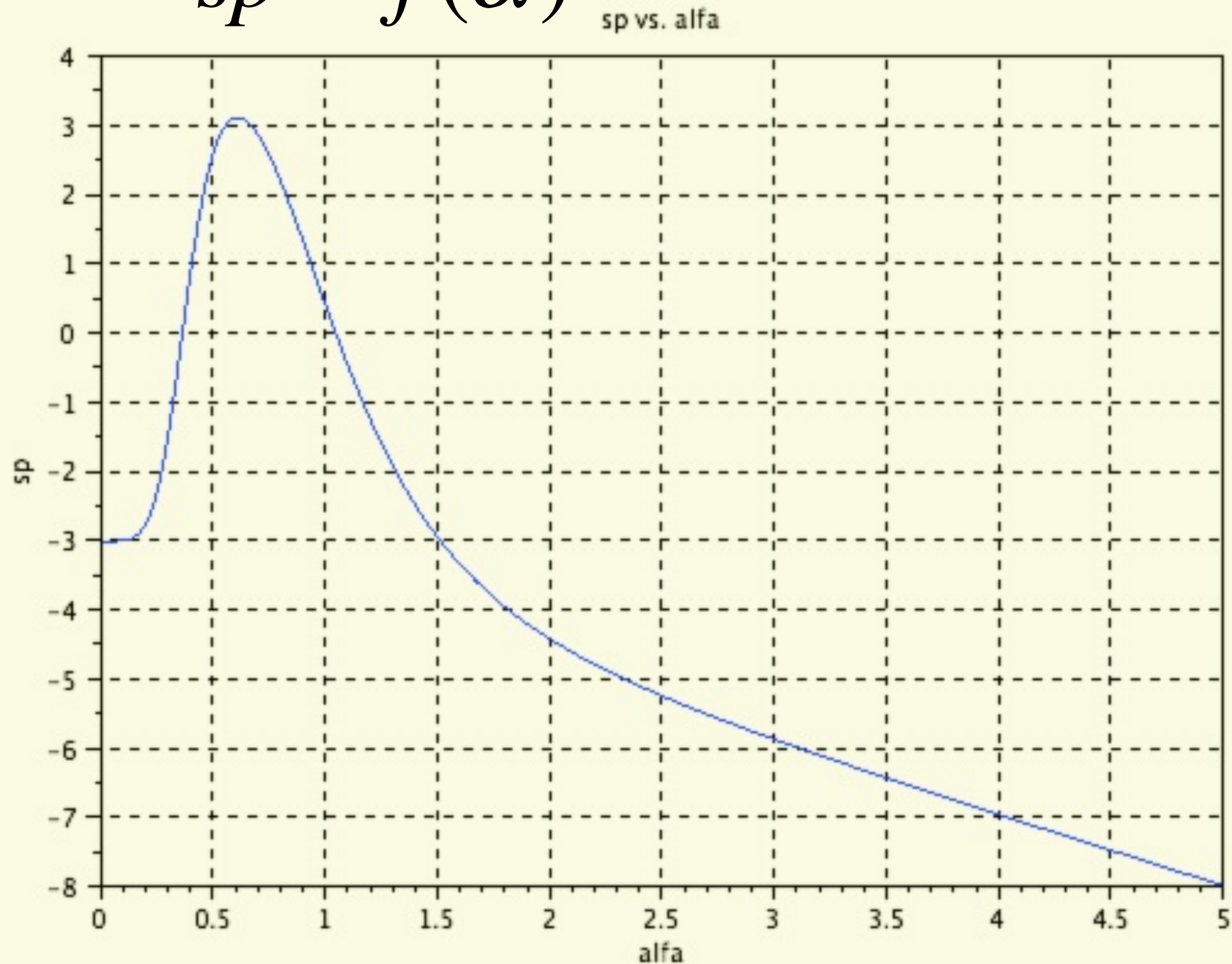
$$\gamma \in (-\infty; 0.27) \cup (0.29; 0.9) \cup (1.3; \infty)$$







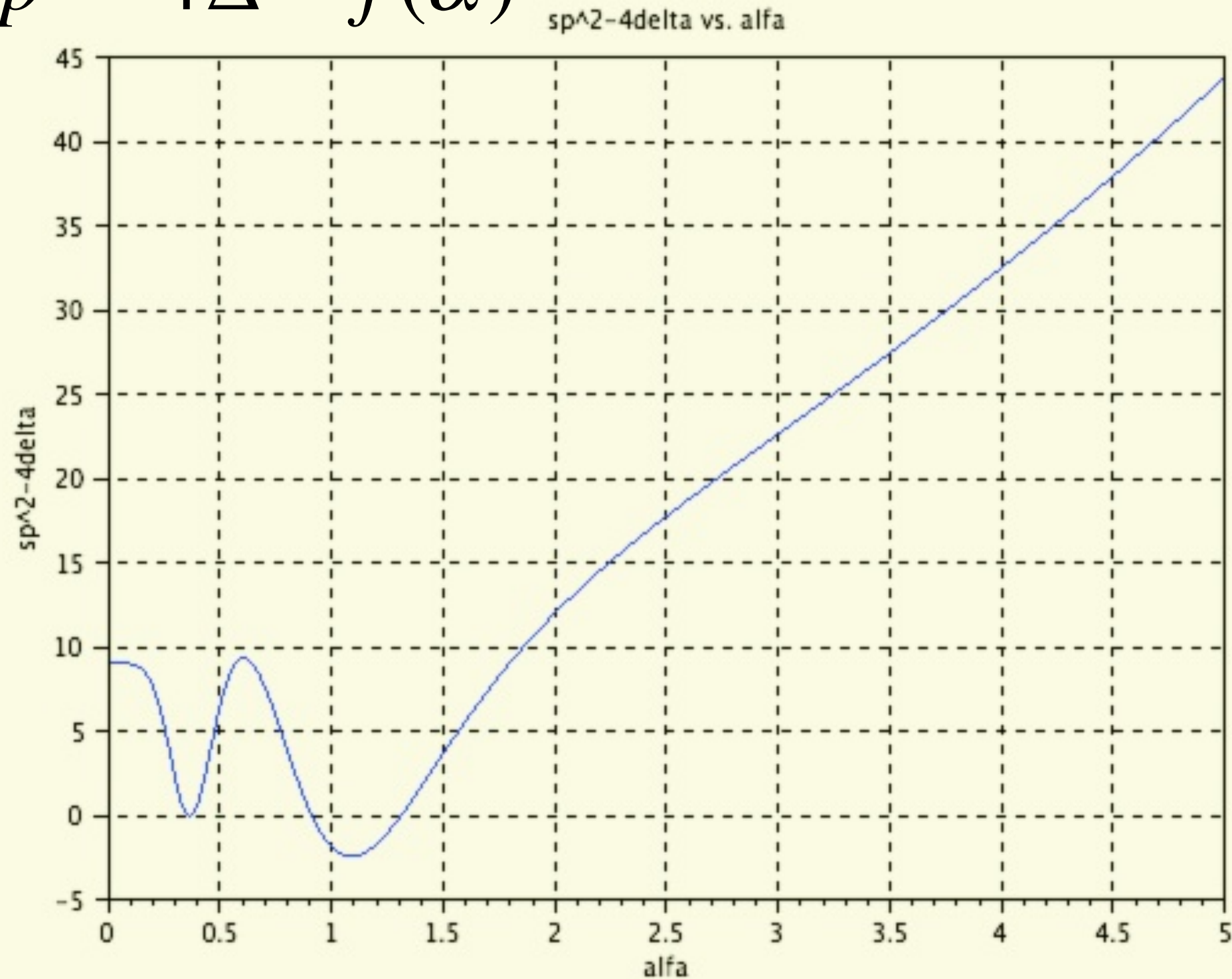
$$sp = f(\alpha)$$



Неустойчивое поведение:  
 $sp > 0$  ( $sp = -b$ )

$$\alpha \in (0.36; 1.05)$$

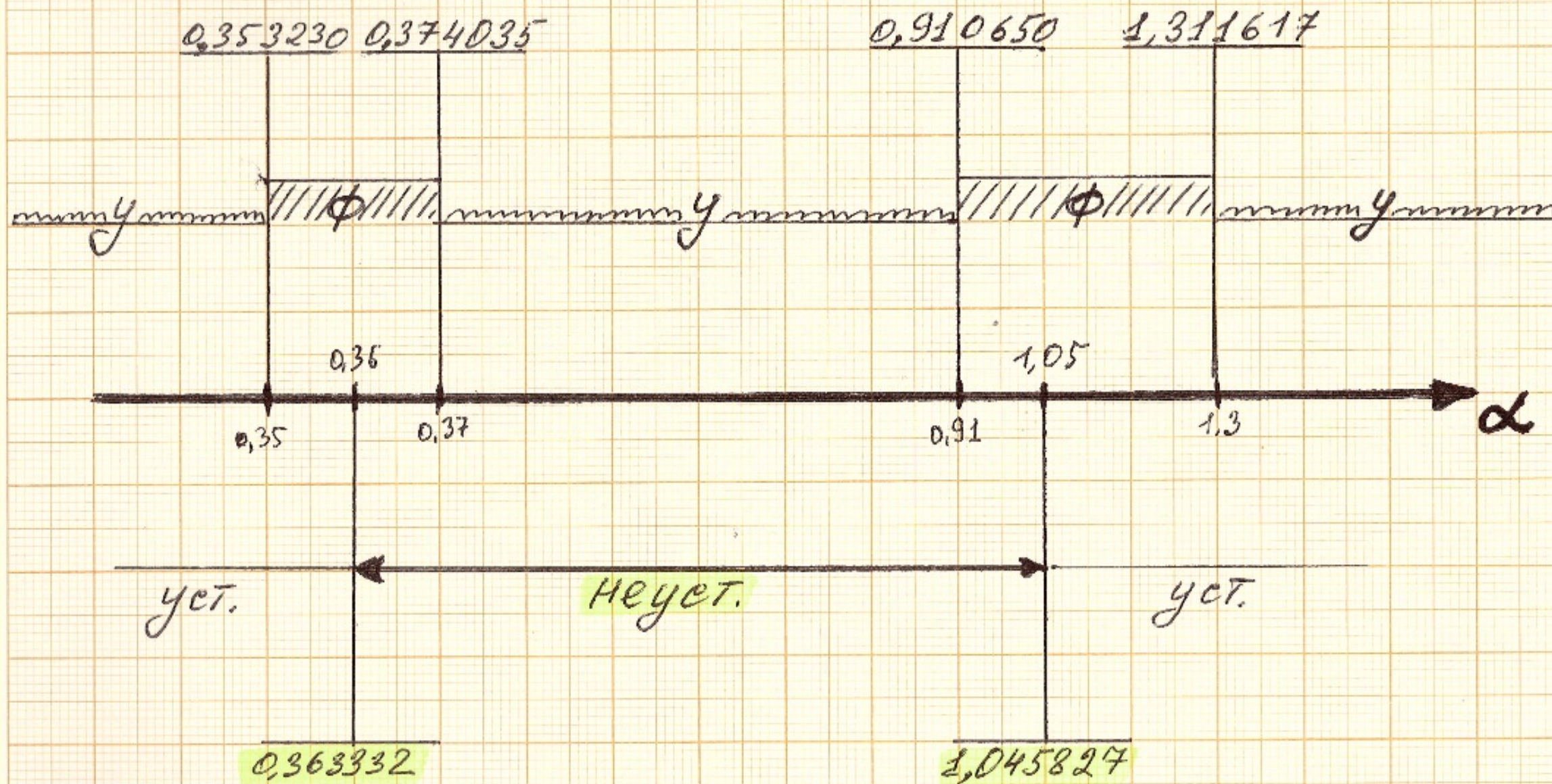
$$sp^2 - 4\Delta = f(\alpha)$$



Фокус:  $\alpha \in (0.35; 0.37) \cup (0.91; 1.31)$

Узел:  $\alpha \in (-\infty; 0.35) \cup (0.37; 0.91) \cup (1.31; \infty)$







$$sp=0 \quad \gamma=f(\alpha)$$

☒  $0=\beta+k+l+\frac{xy^n}{(a\beta)^n+y^n}\left(1-\frac{1}{((x+k)y^4+k(a\beta)^n)}\right)$

☐  $\beta=1$

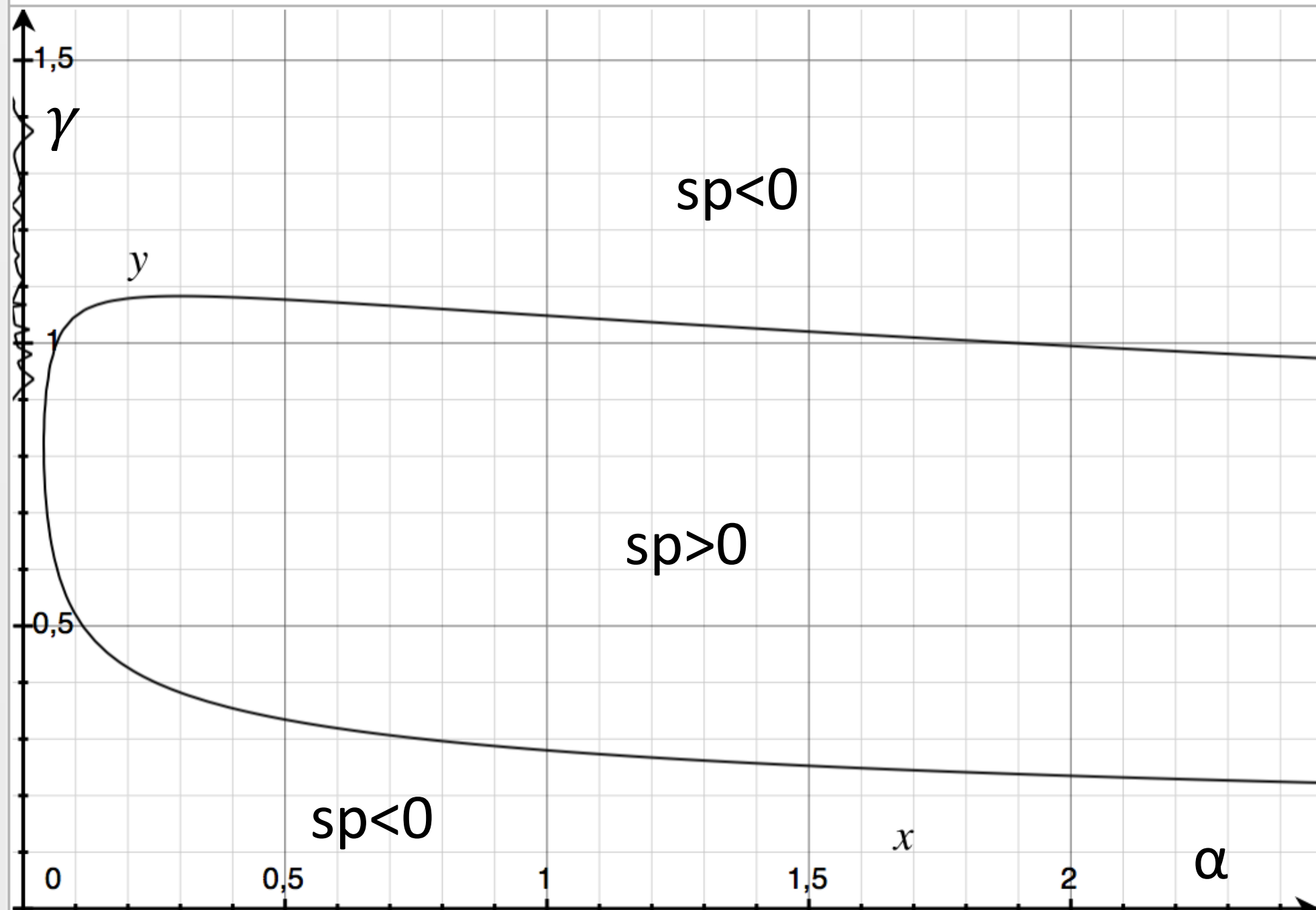
☐  $k=0.01$

☐  $l=2$

☐  $a=1$

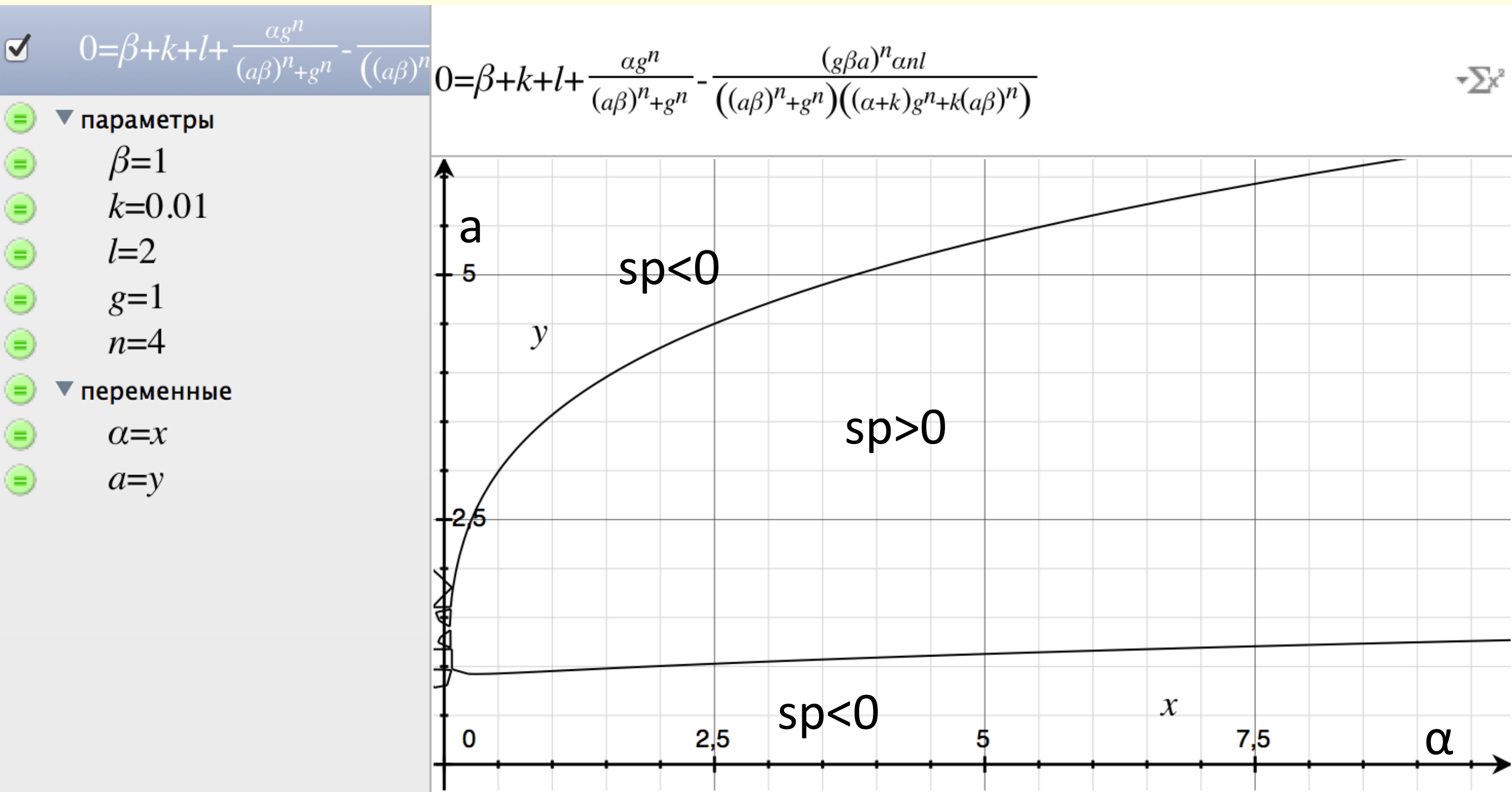
☐  $n=4$

$$0=\beta+k+l+\frac{xy^n}{(a\beta)^n+y^n}\left(1-\frac{(a\beta)^n n l}{((x+k)y^4+k(a\beta)^n)}\right)$$



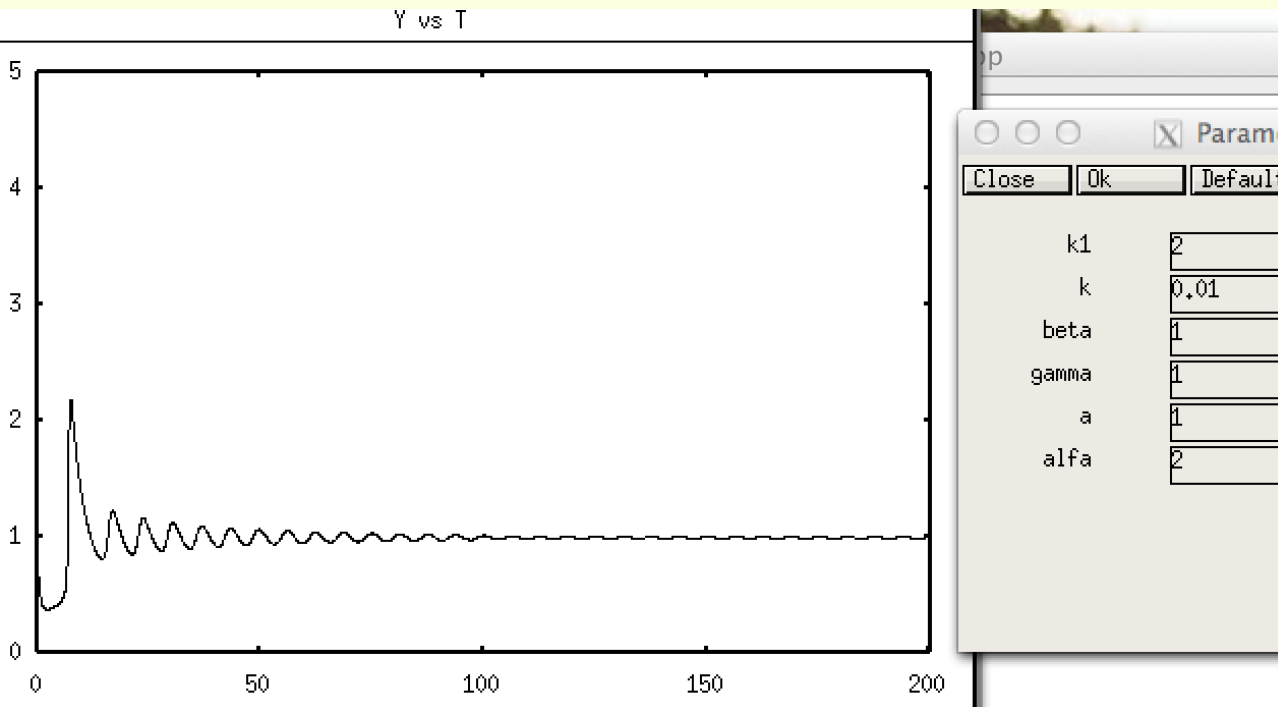
$$sp=0 \quad a=f(\alpha)$$

$$a = \frac{1}{2} \left[ C a^{2+} \right]_{\text{cyt}, \text{max}}$$



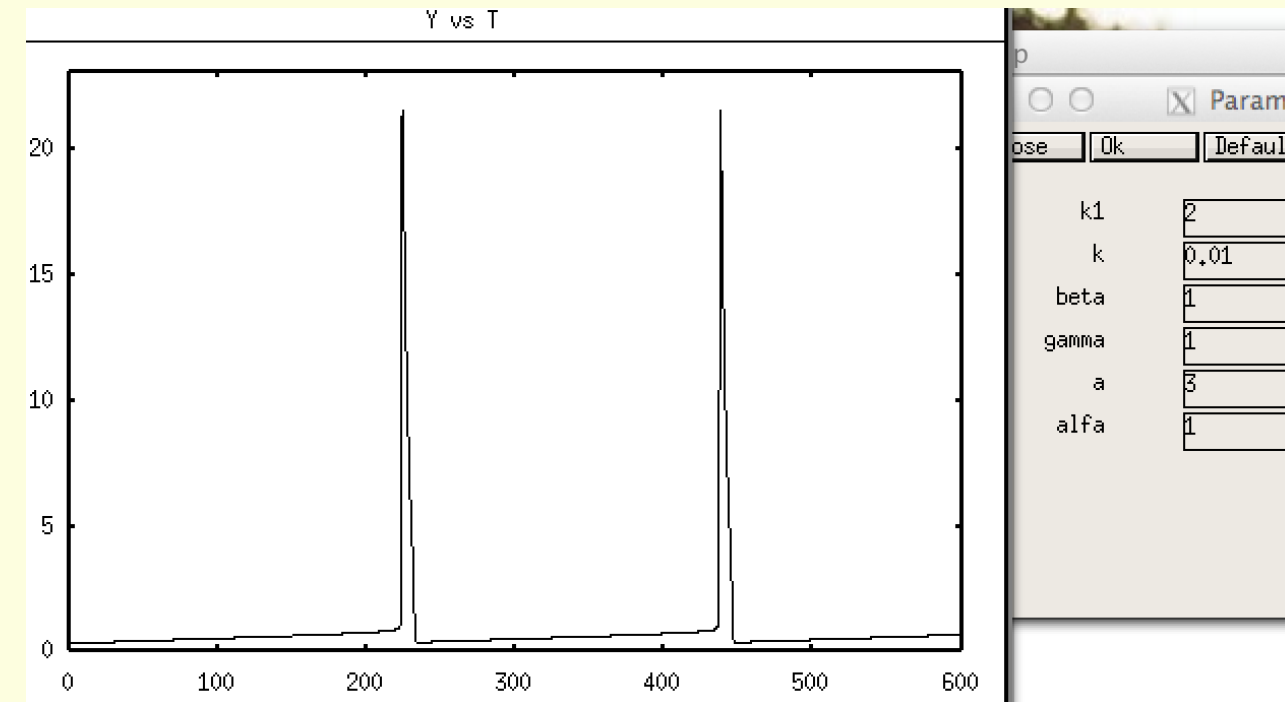
## Около нижней пороговой концентрации

- Мало гормона

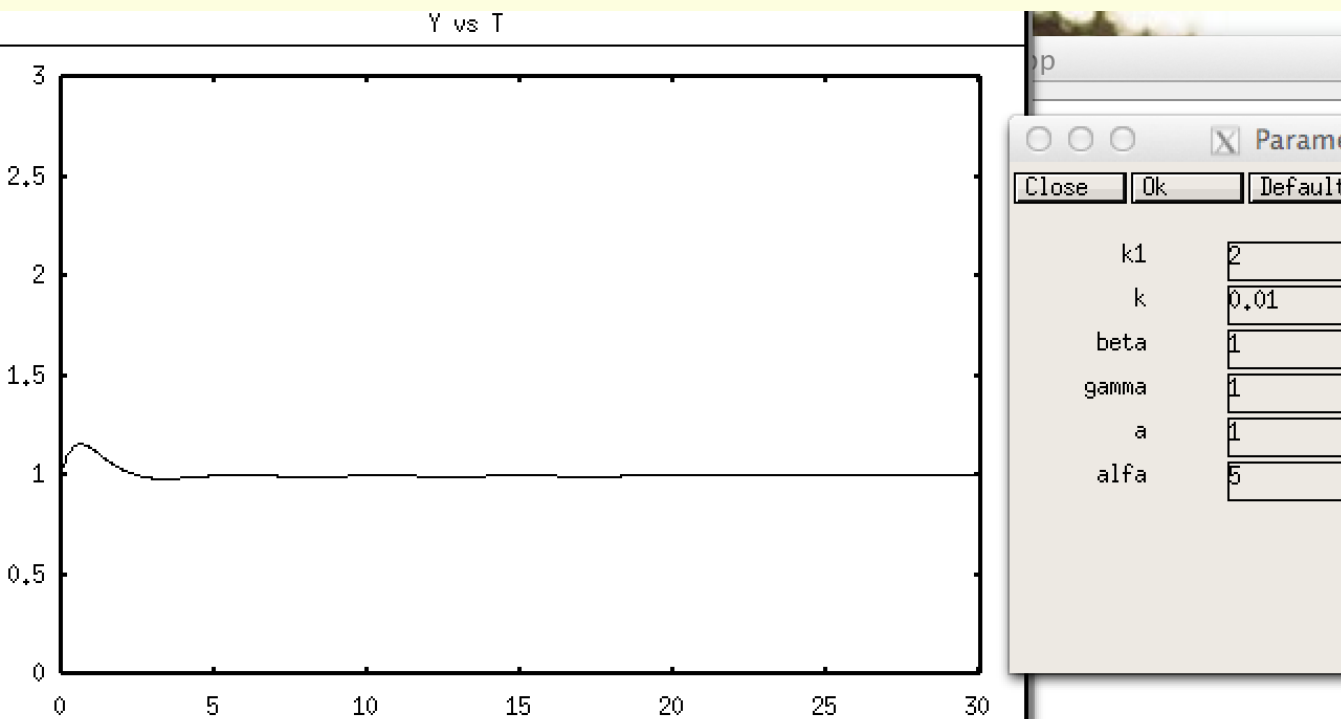


## За пределами верхней пороговой концентрации

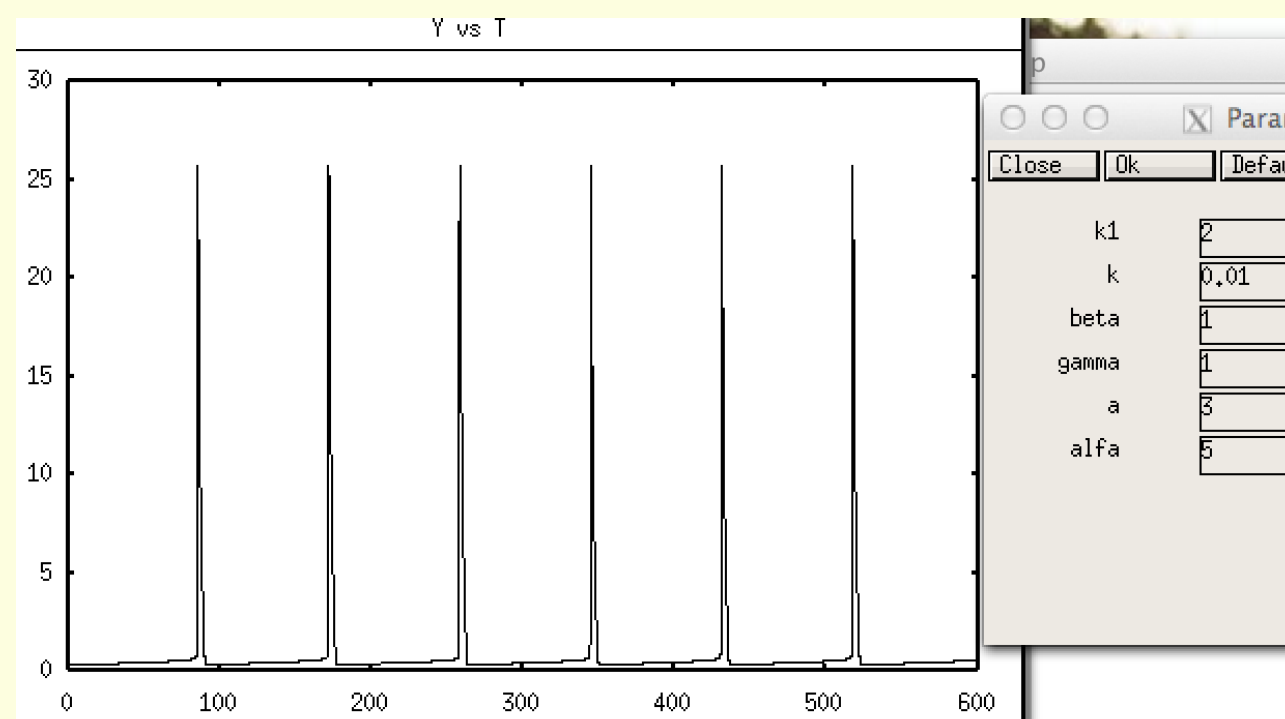
- Больше гормона



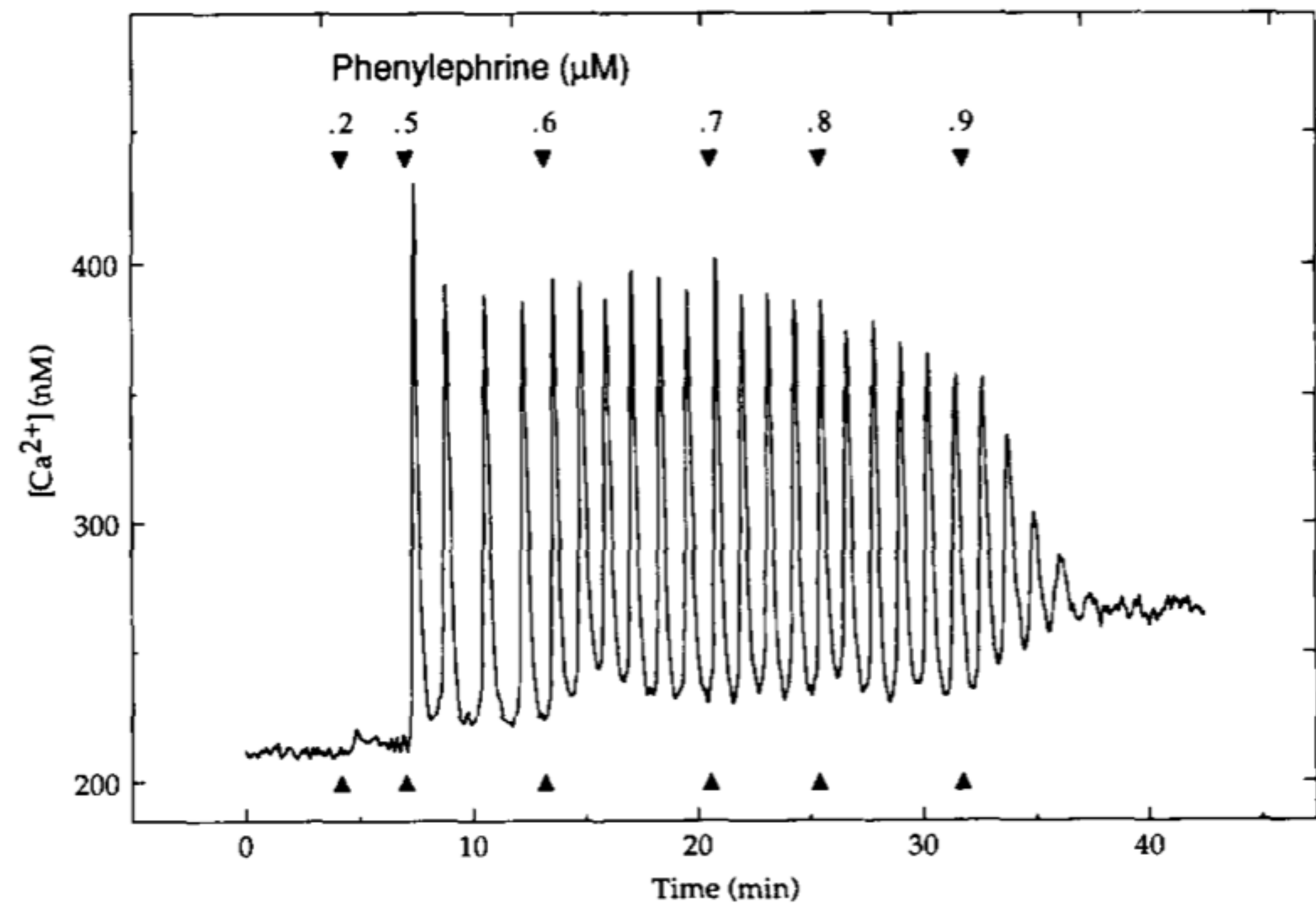
- Мало гормона



- Больше гормона







# Выводы

1.

а) в области  $\alpha \in (0.36; 1.05)$   
наблюдаются устойчивые колебания

$\alpha$   
( $\gamma=1$ )

б) фокус  $\alpha \in (0.35; 0.37) \cup (0.91; 1.31)$

в) узел  $\alpha \in (-\infty; 0.35) \cup (0.37; 0.91) \cup (1.31; \infty)$

2.

а) в области  $\gamma \in (0.28; 1.05)$

( $\alpha=1$ )  
 $\gamma$

- устойчивые колебания

б) фокус  $\gamma \in (0.27; 0.29) \cup (0.9; 1.3)$

в) узел  $\gamma \in (-\infty; 0.27) \cup (0.29; 0.9) \cup (1.3; \infty)$

**Спасибо за внимание!**