

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАБОТЫ РЕЦЕПТОРА 3 ТИПА К ИНОЗИТОЛ-3-ФОСФАТУ (IP3R3)

Болдова А.Е., Василевская В.Д.¹, Свешникова А.Н.²

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, 30

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва

²Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, 117997, Москва

Внутриклеточный кальций (Ca^{2+}) является одним из важнейших вторичных посредников в клетке, регулирующим такие процессы, как секреция, изменение формы, дифференцировка, пролиферация, и даже клеточная смерть. Одним из важнейших элементов, управляющих концентрацией Ca^{2+} в цитозоле, является канал-рецептор к инозитол-1,4,5-трисфосфату (IP3, IP3R), находящийся в мембране эндоплазматического ретикула (ЭПР). На сегодняшний день существует много математических моделей, описывающих работу IP3R 2 типа. В то же время, модель IP3R 3 типа, учитывающая динамические свойства данного канала, не была предложена.

Целью настоящей работы является разработка достоверной математической модели IP3R 3 типа, учитывающей нелинейный характер зависимости активности рецептора от концентрации Ca^{2+} и IP3 в цитозоле.

В качестве метода исследования была построена математическая модель, представляющая собой систему дифференциально-алгебраических уравнений. Параметры модели подбирались автоматически по ранее опубликованным экспериментальным данным [1]. Численное решение было получено методом LSODA с помощью программного обеспечения COPASI.

В результате исследования была предложена компьютерная модель, описывающая динамические свойства IP3R 3 типа. Было показано, что в простейшей системе, включающей IP3R 3 типа и кальциевую АТФ-азу SERCA2b, не наблюдается осцилляций в широком диапазоне параметров. Наиболее часто возникающим режимом функционирования системы является ответ «все-или-ничего», при котором в зависимости от концентрации IP3 либо не наблюдается мобилизации кальция, либо происходит полное опустошение кальциевых депо.

Таким образом, мы заключаем, что IP3R3 не демонстрирует способности к поддержанию кальциевых осцилляций, что согласуется с его предполагаемой ролью основного кальциевого канала сайтов контакта митохондрий с эндоплазматическим ретикулом. Работа поддержана грантом РФФ 21-74-20087.

Литература.

1. Mak, D.O.; McBride, S.; Foskett, J.K. //J Gen Physiol 2001, doi:10.1085/jgp.117.5.435.