

З. Я. Федорович, Р. В. Фафула, Е. І. Личковський, З. Д. Воробець
 ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

МОДЕЛЮВАННЯ ДИНАМІКИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ІОНІВ Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , H^+ ТА МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦІАЛУ ЛІМФОЦИТІВ

Запропоновано методологічний підхід до дослідження динаміки основних фізико-хімічних параметрів лімфоцитів. Розроблено математичну модель, що імітує транспортування іонів, зміни мембранного потенціалу та рН клітини. Отримана модель включає в себе такі: 1) системи транспортування іонів плазматичної мембрани Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-ази, калієві, натрієві, кальцієві та хлорні канали, Na^+ - Ca^{2+} -, Na^+ - H^+ - і Ca^{2+} - H^+ -обмінники, Na^+ , 2Cl^- , K^+ -котранспортер; 2) залежність мембранного потенціалу від іонів Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} ; 3) залежність мембранного потенціалу від рН клітини. Модельні рівняння одержано з огляду на принцип збереження маси та електронейтральності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лімфоцити, транспортування іонів, іонні канали, обмінники, помпи, математичне моделювання.

ВСТУП. Багато динамічних властивостей клітини визначаються завдяки інтегральному функціонуванню клітинних мембранних транспортерів [17]. Одним з таких класичних випадків є генерування різниці електричного потенціалу на плазматичній мембрані тваринної клітини, що є наслідком узгодженого функціонування іонних транспортерів, які здійснюють пасивне та активне транспортування іонів [2]. Математичне представлення такої системи досить складне і зазвичай складається із систем нелінійних диференціальних рівнянь, які описують зміни мембранного потенціалу, клітинного об'єму та рН, деяких внутрішньо- і позаклітинних концентрацій [3, 5, 15, 24]. Такі системи важко проаналізувати, їх вивчення вимагає числової симуляції швидких та/або періодичних змін мембранного потенціалу збудливих і незбудливих клітин [9].

Комплексність таких моделей полягає в тому, що у живих клітинах іонне транспортування через мембрану одночасно впливає як на рН, об'єм клітини, так і на мембранний потенціал [4, 7, 8, 11].

Оскільки за структурним і хімічним складом клітина не перебуває в стані термодинамічної рівноваги, то для підтримання такого стану необхідний постійний притік речовини та енергії, а також відтік продуктів життєдіяльності [6]. Отже, самоорганізацію системи можна ініціювати шляхом зміни її параметрів.

© З. Я. Федорович, Р. В. Фафула, Е. І. Личковський, З. Д. Воробець, 2012.

Як відомо, реакції, які перебігають у клітині, є надзвичайно складними та охоплюють багато проміжних сполук. Математичний опис таких реакцій здійснюють складними системами рівнянь, що не завжди можна розв'язати аналітично. В такому випадку варто застосувати методи числового розв'язування систем рівнянь, а для дослідження "поведінки" моделі можна обмежитись якісною картиною явищ [16].

Головною умовою більшості моделей, які описують активність клітин як про-, так і еукаріотів, є транспортування позитивних іонів калію, кальцію та натрію, а також негативно зарядженого хлору, які впливають на мембранний потенціал [10].

Метою цього дослідження було вивчити роль іонних транспортерів у динамічних властивостях незбудливих клітин, зокрема на прикладі лімфоцитів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Ми запропонували математичну модель, що описує зміни внутрішньоклітинних концентрацій іонів калію, кальцію, натрію та протона, а також негативно зарядженого хлору, рН та мембранного потенціалу. Разом ці сім фізико-хімічних змінних можуть розширити знання про головні динамічні властивості незбудливих клітин.

Для проведення теоретичного дослідження вивчення ролі іонних транспортерів у динамічних властивостях лімфоцита ми розробили нелінійну динамічну модель транспортування іонів через плазматичну мембрану,

взявши за основу такі головні експериментальні дослідження і спостереження [13, 14, 18–23, 25]:

1. Розподіл іонів між внутрішньоклітинною та позаклітинною сторонами мембрани є асиметричним.

2. Ca^{2+} входить у клітину з Ca^{2+} -депо або ззовні завдяки роботі Ca^{2+} -каналів і транспортується з клітини у позаклітинне середовище за енергозалежними механізмами, а саме: Mg^{2+} -активованою, Ca^{2+} -АТФ-азою та Na^+/H^+ , $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінниками.

3. Гомеостаз Na^+ у лімфоциті підтримується так: Na^+ надходить у клітину пасивно натрієвими каналами та за енергозалежним механізмом (вторинноактивне транспортування), а саме Na^+/H^+ , $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінниками та Na^+ , 2Cl^- , K^+ -котранспортером. Надлишок Na^+ випомпується з клітини Na^+ , K^+ -АТФ-азою.

4. K^+ транспортується з клітини пасивно калієвими каналами й у клітину за первинноактивним механізмом – Na^+ , K^+ -АТФ-азою та вторинноактивно – Na^+ , 2Cl^- , K^+ -котранспортером.

5. Концентрація хлору всередині клітини підтримується в строго визначених межах. Аніони хлору переносяться через мембрану з клітини за допомогою хлорних каналів, а надходять у клітину через механізм вторинного транспортування, а саме Na^+ , 2Cl^- , K^+ -котранспортером.

6. Для нормального функціонування іонотранспортувальних систем, а як наслідок і самої клітини, необхідне підтримання певного значення внутрішньоклітинного рН. Головними системами, які регулюють гомеостаз іонів H^+ , а отже, і кислотно-лужні зсуви, у клітині є Na^+/H^+ - та $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінники.

7. При побудові моделі транспортування іонів через плазматичну мембрану лімфоцита нехтуємо наявністю великого числа типів іонних каналів. Також у моделі не враховано вплив Na^+ -залежного та незалежного $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обмінників, оскільки їх робота відіграє

несуттєву роль у розподілі іонів. Відомо, що Na^+ -залежний $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обмінник нейтралізує клітинну ацидифікацію, Na^+ -незалежний $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обмінник нормалізує алкалізацію клітин. Не враховано також вплив іонотранспортувальних систем ендоплазматичного ретикулула і мітохондрій та іонозв'язувальних білків у підтриманні іонного гомеостазу.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Іонні транспортери, включені у модель, проілюстровано на рисунку. Транспортування іонів між зовнішнім середовищем та внутрішньоклітинним простором регулюється Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азами, калієвими, натрієвими, кальцієвими та хлорними каналами, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -, Na^+/H^+ - і $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обмінниками, Na^+ , 2Cl^- , K^+ -котранспортером.

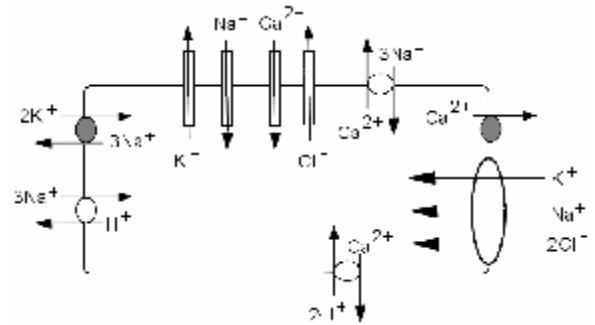


Рис. Схема, що ілюструє головні іонотранспортувальні системи у лімфоциті. На рисунку зображено напрямки потоку іонів такими системами: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-ази, калієві, натрієві, кальцієві та хлорні канали, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -, Na^+/H^+ - і $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обмінники, Na^+ , 2Cl^- , K^+ -котранспортер.

Математична модель складається зі змінних, а саме: концентрацій іонів Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} та H^+ , рН клітини. Побудова моделі вимагає врахування передусім найістотніших причинно-наслідкових зв'язків і складається з 5 диференціальних рівнянь, що містять зміну в часі концентрацій кожного з 5 типів іонів. Позначення у системі рівнянь k_1 – k_{16} відповідають константам швидкості транспортування іонів білками-переносниками та існуючого електрохімічного потенціалу:

$$\begin{aligned}
 \frac{d[\text{K}^+]_i}{dt} &= -k_1[\text{K}^+]_i + 2k_5[\text{K}^+]_i[\text{Na}^+]_i + k_{13}[\text{K}^+]_i[\text{Cl}^-]_i \\
 \frac{d[\text{Na}^+]_i}{dt} &= k_2[\text{Na}^+]_i - 3k_6[\text{Na}^+]_i[\text{K}^+]_i + 3k_8[\text{Na}^+]_i[\text{Ca}^{2+}]_i + 3k_{10}[\text{Na}^+]_i[\text{H}^+]_i + k_{12}[\text{Na}^+]_i[\text{Cl}^-]_i \\
 \frac{d[\text{Ca}^{2+}]_i}{dt} &= k_3[\text{Ca}^{2+}]_i - k_7[\text{Ca}^{2+}]_i - k_9[\text{Na}^+]_i[\text{Ca}^{2+}]_i + k_{15}[\text{Ca}^{2+}]_i[\text{H}^+]_i \\
 \frac{d[\text{Cl}^-]_i}{dt} &= -k_4[\text{Cl}^-]_i + k_{14}[\text{K}^+]_i[\text{Cl}^-]_i + k_{14}[\text{Na}^+]_i[\text{Cl}^-]_i \\
 \frac{d[\text{H}^+]_i}{dt} &= -k_{11}[\text{Na}^+]_i[\text{H}^+]_i + 2k_{16}[\text{Ca}^{2+}]_i[\text{H}^+]_i \\
 \text{pH}_i &= -\lg[\text{H}^+]_i,
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

де $[K^+]_i$, $[Na^+]_i$, $[Ca^{2+}]_i$, $[Cl^-]_i$, $[H^+]_i$ – внутрішньоклітинні концентрації калію, натрію, кальцію, хлору та водню відповідно; k_1 – константа швидкості перенесення іонів калію K^+ -каналом; k_2 – константа швидкості перенесення іонів натрію Na^+ -каналом; k_3 – константа швидкості перенесення іонів кальцію Ca^{2+} -каналом; k_4 – константа швидкості перенесення іонів хлору Cl^- -каналом; k_5 – константа швидкості перенесення іонів калію Na^+ , K^+ -АТФ-азою; k_6 – константа швидкості перенесення іонів натрію Na^+ , K^+ -АТФ-азою; k_7 – константа швидкості перенесення іонів кальцію Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азою; k_8 – константа швидкості перенесення іонів натрію Na^+ - Ca^{2+} -обмінником; k_9 – константа швидкості перенесення іонів кальцію Na^+ - Ca^{2+} -обмінником; k_{10} – константа швидкості перенесення іонів натрію Na^+ - H^+ -обмінником; k_{11} – константа швидкості перенесення іонів водню Na^+ - H^+ -обмінником; k_{12} – константа швидкості перенесення іонів натрію Na^+ , $2Cl^-$, K^+ -котранспортером; k_{13} – константа швидкості перенесення іонів калію Na^+ , $2Cl^-$, K^+ -котранспортером; k_{14} – константа швидкості перенесення іонів хлору Na^+ , $2Cl^-$, K^+ -котранспортером; k_{15} – константа швидкості перенесення іонів кальцію Ca^{2+} - H^+ -обмінником; k_{16} – константа швидкості перенесення іонів водню Ca^{2+} - H^+ -обмінником.

Константу швидкості перенесення іонів k знаходимо як відношення вхідного чи вихідного потоку до концентрації речовини по тій стороні мембрани, звідки йде речовина. Одиниці вимірювання k – см/с. Оскільки константи

швидкості одностороннього перенесення іонів залежать від трансмембранної різниці електричних потенціалів та коефіцієнта проникності мембрани для даного типу іонів, то вони визначаються таким співвідношенням [2]:

$$k = P_i \frac{zF}{RT} \frac{V_1 - V_2}{1 - \exp\left[\frac{zF}{RT}(V_2 - V_1)\right]}, \quad (2)$$

де R – універсальна газова стала; T – абсолютна температура; F – число Фарадея; $V_1 - V_2$ – різниця мембранного потенціалу; z – валентність іона; P_i – проникність мембрани для іонів i -го типу, см/с.

Оскільки мембрана лімфоцита є проникною для натрію, калію, хлору та кальцію, сумарний іонний струм дорівнює нулю, то у цьому випадку:

$$I_{Na} + I_K + I_{Cl} + I_{Ca} = 0, \quad (3)$$

де I_{Na} , I_K , I_{Cl} , I_{Ca} – струми, створені іонами Na^+ , K^+ , Cl^- та Ca^{2+} відповідно. Отже,

$$0 = \frac{P_{Na} F^2 E_m [Na^+]_i - [Na^+]_o \exp(-FE_m / RT)}{RT} + \frac{P_K F^2 E_m [K^+]_i - [K^+]_o \exp(-FE_m / RT)}{RT} + \frac{P_{Cl} F^2 E_m [Cl^-]_o - [Cl^-]_i \exp(-FE_m / RT)}{RT} + \frac{4P_{Ca} F^2 E_m [Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_o \exp(-2FE_m / RT)}{RT} \quad (4)$$

З рівняння (4) визначаємо величину мембранного потенціалу:

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{4 \frac{1 - \exp(-E_m F / RT)}{1 - \exp(-2E_m F / RT)} P_{Ca} [Ca^{2+}]_o \exp(-2E_m F / RT) + P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{4 \frac{1 - \exp(-E_m F / RT)}{1 - \exp(-2E_m F / RT)} P_{Ca} [Ca^{2+}]_i + P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o}.$$

Якщо позначити вираз $\frac{1 - \exp(-E_m F / RT)}{1 - \exp(-2E_m F / RT)}$ як α і $\alpha = \frac{1 - \exp(-E_m F / RT)}{1 - \exp(-2E_m F / RT)}$,

то рівняння, що описує величину мембранного потенціалу, буде таким:

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{4\alpha P_{Ca} [Ca^{2+}]_o \exp(-2E_m F / RT) + P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{4\alpha P_{Ca} [Ca^{2+}]_i + P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o}, \quad (5)$$

де $[Ca^{2+}]_i$, $[Ca^{2+}]_o$ – концентрація кальцію, $[K^+]_i$, $[K^+]_o$ – концентрація калію, $[Na^+]_i$, $[Na^+]_o$ – концентрація натрію, $[Cl^-]_i$, $[Cl^-]_o$ – концентрація хлору у внутрішньо- і позаклітинному середовищі відповідно; E_m – мембранний потенціал; P_{Ca} , P_K , P_{Na} і P_{Cl} – коефіцієнти проникності мембрани для іонів кальцію, калію, натрію і хлору.

Формула (5) є модифікованим рівнянням Гольдмана-Ходжкіна-Катца, що описує мембранний потенціал, створений одно- та дво-валентними іонами.

Як відомо, значення коефіцієнтів проникності мембрани є величиною змінною, вона залежить як від величини мембранного потенціалу, так і від концентрації іонів [12], тому рівняння (5) модифікуємо, виходячи з рівняння (3) і виконавши такі умови:

1. За умови рівності нулю іонного струму для хлору та кальцію, $I_{Na} = -I_K$:

$$\frac{P_{Na}}{P_K} = \frac{[K^+]_o \exp\left(-\frac{FE_m}{RT}\right) - [K^+]_i}{[Na^+]_i - [Na^+]_o \exp\left(-\frac{FE_m}{RT}\right)}. \quad (6)$$

2. За умови рівності нулю іонного струму для натрію та кальцію, $I_{Cl} = -I_K$:

$$\frac{P_{Cl}}{P_K} = \frac{[K^+]_o \exp\left(-\frac{FE_m}{RT}\right) - [K^+]_i}{[Cl^-]_o - [Cl^-]_i \exp\left(-\frac{FE_m}{RT}\right)}. \quad (7)$$

3. За умови рівності нулю іонного струму для хлору та натрію, $I_{Ca} = -I_K$:

$$\frac{P_{Ca}}{P_K} = -\frac{[K^+]_i - [K^+]_o \exp\left(-\frac{FE_m}{RT}\right) \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{2FE_m}{RT}\right)\right]}{\left[1 - \exp\left(-\frac{FE_m}{RT}\right)\right] \left[[Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_o \exp\left(-\frac{2FE_m}{RT}\right) \right]}. \quad (8)$$

Отже, рівняння, що дозволяє обчислити мембранний потенціал лімфоцита, має такий вигляд:

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{4\alpha \frac{P_{Ca}}{P_K} [Ca^{2+}]_o \exp(-2E_m F / RT) + [K^+]_o + \frac{P_{Na}}{P_K} [Na^+]_o + \frac{P_{Cl}}{P_K} [Cl^-]_i}{4\alpha \frac{P_{Ca}}{P_K} [Ca^{2+}]_i + [K^+]_i + \frac{P_{Na}}{P_K} [Na^+]_i + \frac{P_{Cl}}{P_K} [Cl^-]_o}. \quad (9)$$

Запропонована математична модель (1–9) дозволяє дослідити розподіл іонів, трансмембранний потенціал та рН лімфоцита.

ВИСНОВКИ. Кожна з перерахованих іоно-транспортувальних систем робить свій внесок в утворення і підтримку концентраційних

градієнтів іонів на плазматичній мембрані лімфоцита, утворюючи мембранний потенціал. Отримана система рівнянь дає змогу розрахувати концентрації головних іонів (натрію, калію, кальцію, хлору, водню), рН всередині клітини і потенціал спокою на мембрані лімфоцита.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антонов В. Ф. Мембранный транспорт / В. Ф. Антонов // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – № 6. – С. 14–20.
2. Веренинов А. А. Транспорт ионов через клеточную мембрану. Анализ потоков / А. А. Веренинов. – Л.: Наука, 1978. – 286 с.
3. Волобуев А. Н. Моделирование ионного транспорта в биомембранах / А. Н. Волобуев // Математическое моделирование. – 2004. – **16**, № 3. – С. 78–86.
4. Дика М. В. Дослідження динаміки мембранозв'язаних біоелектричних процесів ембріональних клітин з використанням комп'ютерного моделювання: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / М. В. Дика. – Львів, 2001. – 19 с.
5. Лахно В. Д. Математическая клетка. Концепции построения математических моделей переноса заряда в живой клетке / В. Д. Лахно // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Прикладная и компьютерная математика. – 2003. – **2**, № 2. – С. 77–84.
6. Николис Т. Познание сложного / Т. Николис, И. Пригожин. – М.: Мир, 1992. – 336 с.
7. Федорович З. Я. Перерозподіл потенціал-генеруючих іонів Na^+ , K^+ , Cl^- та Ca^{2+} в ранньому ембріогенезі холоднокровних: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / З. Я. Федорович. – Львів, 2010. – 22 с.

8. A compartmental model analysis of integrative and self-regulatory ion dynamics in pollen tube growth / J. Liu, B. M. A. G. Piette, M. J. Deeks [et al.] // PLoS One. – 2010. – **5**, № 10. – P. 1–15.
9. A mathematical model of fluid secretion from a parotid acinar cell / E. Gina, E. J. Crampin, D. A. Brownc [et al.] // J. Theor. Biol. – 2007. – **7**, № 248 (1). – P. 64–80.
10. A theory for the membrane potential of living cells / L. P. Endresen, K. Hall, J. S. Hoye [et al.] // Biological Physics. – 1998. – P. 1–22.
11. Biophysically based mathematical modeling of interstitial cells of cajal slow wave activity generated from a discrete unitary potential basis / R. A. Faville, A. J. Pullan, K. M. Sanders [et al.] // Biophys. J. – 2009. – **96**. – P. 4834–4852.
12. Calumin, a Ca^{2+} -binding protein on the endoplasmic reticulum, alters the ion permeability of Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} (CRAC) channels / M. Konno, H. Shirakawa, T. Miyake [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2012. – **417**, № 2. – P. 784–789.
13. Counillon L. The expanding family of eucaryotic Na^+/H^+ exchangers / L. Counillon, J. Pouyssegur // J. Biol. Chem. – 2000. – **275**, № 7. – P. 1–4.
14. Fischer K. G. Characterization of a Na^+-Ca^{2+} exchanger in podocytes / K. G. Fischer, N. Jonas, F. Poschenrieder // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2002. – **17**. – P. 1742–1750.

15. Gedde M. M. Membrane potential and human erythrocyte shape / M. M. Gedde, W. H. Huestis // Biophys. J. – 1997. – **72**. – P. 1220–1233.

16. Higgins J. P. Nonlinear Systems in Medicine / J. P. Higgins // Yale J. Biol. Med. – 2002. – **75**. – P. 247–260.

17. Hoffmann E. K. Physiology of cell volume regulation in vertebrates / E. K. Hoffmann, I. H. Lambert, S. F. Pedersen // Physiol. Rev. – 2009. – **89**. – P. 193–277.

18. Koksoy A. A. Na^+ , K^+ -ATPase / A. A. Koksoy // A review journal of Ankara medical school. – 2002. – **24**, № 2. – P. 73–82.

19. Kurtz I. Na^+ -independent $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchange in Madin-Darby canine kidney cells. Role in intracellular pH regulation / I. Kurtz, K. Golchini // J. Biol. Chem. – 1987. – **262**, № 10. – P. 4516–4520.

20. Modulation of Kv channel expression and function by TCR and costimulatory signals during peripheral CD4⁺ lymphocyte differentiation / Q. H. Liu, B. K. Fleischmann, B. Hondowicz [et al.] // J. Exp. Med. – 2002. – **196**. – P. 897–909.

21. Phipps D. J. Chloride-channel block inhibits T lymphocyte activation and signaling / D. J. Phipps, D. R. Branch, L. C. Schlichter // Cell Signal. – 1996. – **8**. – P. 141–149.

22. Pre-steady state electrogenic events of $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ exchange and transport by the Ca^{2+} -ATPase / F. Tadini-Buoninsegni, G. Bartolommei, M. R. Moncelli [et al.] // J. Biol. Chem. – 2006. – **281**, № 49. – P. 37720–37727.

23. Role of chloride/bicarbonate antiport in the control of cytosolic pH. Cell-line differences in activity and regulation of antiport / K. Reinertsen, T. Tonnessen, J. Jacobsen [et al.] // J. Biol. Chem. – 1988. – **263**, № 23. – P. 11117–11125.

24. Rybak S. L. Theoretical considerations on the role of membrane potential in the regulation of endosomal pH / S. L. Rybak, F. Lanni, R. F. Murphy // Biophys. J. – 1997. – **73**. – P. 674–687.

25. Voltage gated potassium channel in human T lymphocytes / M. D. Cahalan, K. G. Chandy, T. E. De Coursey [et al.] // J. Physiol. – 1985. – **358**. – P. 197–237.

З. Я. Федорович, Р. В. Фафула, Е. И. Личковський, З. Д. Воробец
ЛЬВОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЦИНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , H^+ И МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА ЛИМФОЦИТОВ

Резюме

Предложен методологический подход к исследованию динамики основных физико-химических параметров лимфоцитов. Разработана математическая модель, имитирующая транспортировку ионов, изменения мембранного потенциала и pH клетки. Полученная модель включает в себя следующее: 1) системы транспортировки ионов плазматической мембраны Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азы, калиевые, натриевые, кальциевые и хлорные каналы, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -, Na^+/H^+ - и $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обменники, Na^+ , 2Cl^- , K^+ -котранспортер; 2) зависимость мембранного потенциала от ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} ; 3) зависимость мембранного потенциала от pH клетки. Модельные уравнения получены с точки зрения принципа сохранения массы и электронейтральности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфоциты, транспортировка ионов, ионные каналы, обменники, помпы, математическое моделирование.

Z. Ya. Fedorovych, R. V. Fafula, E. I. Lychkovskyy, Z. D. Vorobets
DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

MODELING OF DYNAMICS OF INTERNAL Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , H^+ IONS CONCENTRATION AND MEMBRANE POTENTIAL OF LYMPHOCYTE

Summary

A methodological approach to study of the dynamics of the basic physical and chemical parameters of lymphocytes was suggested. The mathematical model that simulates the ions transport, changes in membrane potential and cell pH was created. The model includes 1) ion transporting system of plasma membrane Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP-ase, potassium, sodium, calcium and chloride channels, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -, Na^+/H^+ - and $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -exchangers, Na^+ , 2Cl^- , K^+ -cotransporter; 2) the dependence of membrane potential on Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} ions; 3) membrane potential dependence on cell pH. Model equations derived in terms of the principle of conservation of mass and electroneutrality.

KEY WORDS: lymphocytes, ions transport, ion channels, exchangers, pumps, mathematical modeling.

Отримано 11.07.12

Адреса для листування: Р. В. Фафула, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна, e-mail: roman_fafula@ukr.net.