

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕМБРАННОГО И КАЛЬЦИЕВОГО ОСЦИЛЛЯТОРОВ В КЛЕТКАХ ВОДИТЕЛЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА: МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

© 2015 г. А.М. Рывкин* **, Н.М. Зорин*, А.С. Москвин*,
О.Э. Соловьёва* ** ***, В.С. Мархасин* **

*Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19

**Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН,
620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

***Институт математики и механики Уральского отделения РАН,
620049, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 106

E-mail: alex-ryvkin@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.08.15 г.

После доработки 21.08.15 г.

Развита единая модель кальциевой динамики в клетках водителя сердечного ритма с учетом синергетического эффекта взаимодействующих внешнего мембранного и внутриклеточного кальциевого осцилляторов («мембранных и Ca^{2+} -часов»). Особенностью модели является описание стохастической динамики Ca^{2+} -высвобождающих единиц в рамках электронно-конформационного механизма функционирования рианодин-чувствительных кальциевых каналов – основных элементов управления кальциевой динамикой в сердечных клетках. Показано, что взаимодействие двух клеточных осцилляторов обеспечивает устойчивый режим генерации потенциала действия в клетках водителя сердечного ритма даже в условиях стохастической Ca^{2+} -динамики. Подробно исследовано влияние чувствительности рианодин-чувствительных кальциевых каналов к повышению концентрации кальция во внутриклеточных накопителях и в диадном пространстве саркоплазмы на поведение кальцийвысвобождающей системы. Проведен параметрический анализ объединенной модели пейсмейкерных клеток.

Ключевые слова: сердечный пейсмейкер, возбудимость, потенциал действия, рианодиновые каналы.

Динамика внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) играет важную роль в формировании и регуляции сердечного ритма, а также в сопряжении возбуждения сокращением в сердечных клетках. Ключевым внутриклеточным процессом, обеспечивающим изменение концентрации Ca^{2+} на порядок величин в сердечном цикле, является кальцием вызванное высвобождение кальция. Ионы Ca^{2+} накапливаются в гигантском белковом контейнере – сети саркоплазматического ретикула (СР) и высвобождаются оттуда через специализированные кальциевые рианодин-чувствительные каналы (RyR-каналы), расположенные на мембране саркоплазматического ретикула. Высвобождение ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула имеет триггерный характер в ответ на стимул, обусловленный

поступлением в клетку относительно небольшого количества Ca^{2+} из внеклеточной среды через сарколеммальные каналы L-типа. Рабочий режим пейсмейкерных клеток синусового узла сердца предполагает наличие автоколебаний концентрации внутриклеточного Ca^{2+} за счет его периодических высвобождений из саркоплазматического ретикула. Патологический режим спонтанных осцилляций Ca^{2+} может возникать и в клетках рабочего миокарда при кальциевой перегрузке [1]. Важно, что устойчивые периодические высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула наблюдались в клетках водителей ритма даже при отсутствии стимуляции со стороны внешних мембранных токов [2,3], т.е. были обусловлены работой внутреннего химического осциллятора, названного «кальциевыми часами» клетки [4]. Существование такого осциллятора было предсказано Э. Бозлером еще в 1942 г. [5], однако его природа до сих пор остается предметом дискуссий

Сокращения: СР – саркоплазматический ретикулум, RyR-каналы – рианодин-чувствительные каналы, ПД – потенциал действия, ЭК-модель – электронно-конформационная модель.

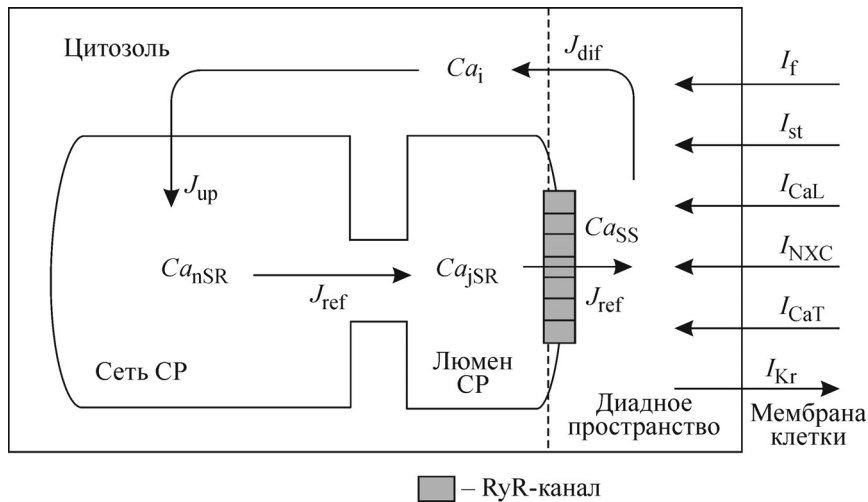


Рис. 1. Схематическое изображение клетки водителя сердечного ритма кролика, ее основные функциональные компоненты и их взаимодействие в базовой ML-модели. Ca^{2+} -динамика включают в себя динамику высвобождения из и поглощения в СР (Ca^{2+} -часы), а также трансмембранные токи через каналы L-типа и через натрий-кальциевый обменник (NCX) в оба направления. Ca_i – концентрация Ca^{2+} в цитозоле, Ca_{sub} – в субмембранном пространстве, Ca_{nSR} – в сети СР, Ca_{jSR} – в люмене СР. $J_{SR\text{Carel}}$ – поток Ca^{2+} , высвобождающегося из СР, $J_{Ca\text{dif}}$ – поток диффузии кальция из диадного пространства в цитозоль, J_{up} – поток поглощения (закачки) кальция из цитозоля в сеть СР, J_{tr} – поток заполнения люмена СР, I_{NCX} – ток натрий-кальциевого обменника, I_{CaT} – кальциевый ток через потенциалзависимые каналы Т-типа, I_{Kr} – быстрый запаздывающий ток выпрямления, I_{st} – стабилизирующий ток, I_f – ток, активируемый гиперполяризацией, или «забавный» ток.

[2,3]. В работе [4] была разработана модель клеток синусно-предсердного узла (ML-модель), которая описывает самосогласованное взаимодействие внутренних кальциевых «часов» и внешнего мембранного осциллятора клетки и позволяет исследовать механизмы формирования и устойчивости автоколебаний мембранного потенциала («мембранных часов») и концентрации Ca^{2+} в различных отделах сердечной клетки (рис. 1). Авторы показали, что самосогласованное взаимодействие внутреннего Ca^{2+} -осциллятора с мембранными «часами» обеспечивает надежность и пластичность работы ритмоводителей в достаточно широком диапазоне динамических параметров. Однако, как большинство интегративных феноменологических моделей, ML-модель не учитывает ряд важнейших биофизических особенностей субклеточных элементов кальцийвысвобождающей системы. В частности, к ним относятся структура и механизмы функционирования RyR-каналов – огромных наноскопических белков, их кооперативное взаимодействие в рамках кластера (от десятков до сотен каналов, образующих фрагмент квадратной решетки [6]), взаимодействие RyR с локальным высвобождающим отделом (люменом) СР и саркоплазматическим диадным пространством между сарколеммой и мембраной СР (рис. 1). Дискуссионным представляется и основное предположение ML-модели о концентрации Ca^{2+} в диадном пространстве (Ca_{SS})

как основном активаторе RyR-каналов, которое не учитывает многочисленных экспериментальных фактов, свидетельствующих о важной роли «люменальной» активации [7,8].

Следует отметить, что в комплексе субклеточных молекулярных подсистем, участвующих в электромеханическом сопряжении в рабочих кардиомиоцитах, супрамолекулярная система RyR-каналов саркоплазматического ретикулума играет ключевую роль. В отличие от клеток водителей сердечного ритма появление спонтанных высвобождений ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в рабочих кардиомиоцитах является патологическим проявлением, способным инициировать экстрасистолы и аритмии. Нарушения функционирования кальцийвысвобождающей системы кардиомиоцитов являются одними из основных причин клеточной патологии, в частности, при перегрузке кардиомиоцитов кальцием, которая зачастую имеет место при гипертрофии миокарда, сердечной недостаточности, ряде аритмий [1].

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И МЕТОДЫ

Базовая модель активности клетки водителя ритма. В качестве основы построенной нами модели клетки водителя ритма взята ML-модель [4], опирающаяся на общепринятую схему структуры клетки (рис. 1). Она состоит из че-

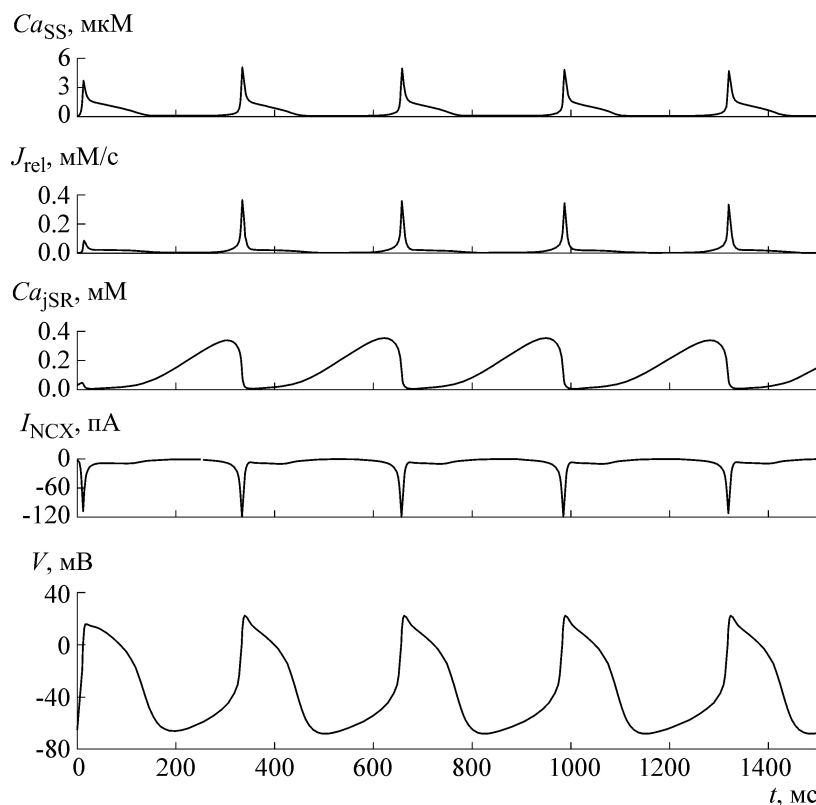


Рис. 2. Графики временной зависимости переменных, полученные в ходе численного эксперимента на оригинальной модели Мальцева–Лакатты: Ca_{SS} – концентрация кальция в диадном пространстве, J_{rel} – ток высвобождения кальция из люмена СР, I_{NCX} – ток натрий-кальциевого обменника, V_M – мембранный потенциал.

трех основных компонентов: диадного пространства, цитозоля, сети саркоплазматического ретикулума и высвобождающего отдела терминальных цистерн (люмена) СР. Концентрации Ca^{2+} в диадном пространстве и в люмене СР (Ca_{SS} и Ca_{JSR} соответственно) являются главными управляющими величинами, подчиняющимися стандартным кинетическим уравнениям с учетом псевдостационарной диффузии между диадным пространством, саркоплазмой и отделами саркоплазматического ретикулума. Для описания динамики кальция и кинетики кальциевых буферов (кальсеквестрина, кальмодулина и др.) использовались модели Т. Шеннона [9,10] и Ю. Кураты [11,12], адаптированные для клеток водителя сердечного ритма кролика.

Потенциал действия (ПД) формируется совокупностью трансмембранных ионных токов и определяется следующим уравнением:

$$\frac{dV}{dt} = - \frac{\sum I_{membrane}}{C_m},$$

где C_m – мембранная емкость, $\sum I_{membrane}$ – сумма мембранных токов.

Одним из важнейших токов, определяющих мембранный потенциал, является так называемый «забавный ток» («funny current», I_f). Экспериментально продемонстрировано участие I_f тока в формировании процесса медленной диастолической деполяризации и в регуляции скорости протекания этого процесса под влиянием химических агентов [13]. Показано, что снижение I_f снижает скорость диастолической деполяризации и увеличивает время достижения порогового значения мембранного потенциала для инициации потенциала действия, что обуславливает снижение частоты сердечных сокращений.

Результаты численных экспериментов по исследованию самосогласованного поведения кальциевых и мембранных «часов», проведенных в рамках МЛ-модели (рис. 2), с хорошей степенью точности соотносятся с экспериментальными данными [2,3] по частоте осцилляций Ca^{2+} -«часов» и амплитуде ПД.

Электронно-конформационная модель динамики RyR-каналов. Ранее нами была разработана электронно-конформационная модель (ЭК-модель) одиночного RyR-канала и кластера RyR-каналов [14–18], способная описать важ-

нейшие особенности поведения изолированных и взаимодействующих RyR-каналов в рабочих кардиомиоцитах и в клетках водителя сердечного ритма.

RyR-канал является гигантским макромолекулярным белком (30 × 30 нм) с молекулярной массой 4-565 кДа. Как и все ионные каналы, он имеет огромное число внутренних электронных и конформационных степеней свободы. Тем не менее сложнейшая структура RyR-каналов до недавнего времени сводилась к простейшей модели «дыра в стене» с набором различных (открытых и закрытых) состояний, описываемых в рамках теории марковских цепей. Мы свели огромное число степеней свободы RyR-канала к двум: быстрой и медленной, условно называя их электронной и конформационной соответственно. Забывая о достаточно сложной структуре RyR-каналов, мы предполагаем существование только двух электронных состояний канала: «открытого» и «закрытого», а единственная конформационная координата Q считается классической переменной. Изменение электронного и конформационного состояний регулирует основную функцию RyR-каналов, определяет, открыт ли канал и способен ли пропускать ионы.

Конформационная координата Q определяет «сечение» RyR-канала, или точнее проводимость канала, в то время как электронная степень свободы определяет пребывание его в открытом или закрытом состоянии. Принципиально новым элементом ЭК-модели является «энергетический» подход, т.е. введение энергии как важнейшей характеристики состояния RyR-канала, меняющейся в процессе функционирования канала.

Состояния канала описываются двухъямным конформационным потенциалом, минимумы которого соответствуют открытому и закрытому состояниям RyR-канала. Устойчивость открытого или закрытого состояния определяет параметр «эффективного давления» Ca^{2+} в люмене, описываемый формулой:

$$p = 2 \frac{Ca_{jSR}^n}{Ca_{jSR}^n - K_{Ca}^n} - 1, \quad (1)$$

где n – коэффициент Хилла, в дальнейшем принятый равным 6, Ca_{jSR} – концентрация ионов кальция в люмене CP, K_{Ca} – концентрация ионов кальция в люмене CP, при которой эффективное давление равняется нулю и минимумы КП уравновешены. При $p < 0$ глобальным минимумом является закрытое состояние, а при $p > 0$ – открытое.

Вероятность электронной активации RyR-каналов P_{elect} зависит в ЭК-модели от концентрации Ca^{2+} в диадном пространстве. В данной работе эта вероятность полагалась пороговой:

$$P_{elect} = \begin{cases} \lambda_{elect}^{max} Ca_{SS} / (\alpha + Ca_{SS}), & \text{при } Ca_{SS} \geq Ca_{SS\ crit} \\ 0, & \text{при } Ca_{SS} < Ca_{SS\ crit}, \end{cases} \quad (2)$$

где $\lambda_{elect}^{max} = 0,01$ (в безразмерных единицах) – амплитуда вероятности электронных переходов, $\alpha = 1,2$ мкМ, $Ca_{SS\ crit}$ – пороговое значение концентрации Ca^{2+} в диадном пространстве, при котором начинается электронная активация каналов.

Ранее мы показали, что ЭК-модель способна описать следующие известные на сегодняшний день эффекты (см., например, статьи [14,15]): стохастический характер динамики каналов при стационарных условиях, изменение вероятности процессов открытия/закрытия каналов при различном уровне концентрации Ca^{2+} со стороны диадного пространства ($cis[Ca]$) и со стороны люмена CP ($trans[Ca]$), процесс адаптации канала и др.

На основе ЭК-модели RyR-канала была разработана модель высвобождающей единицы сердечной клетки, включающей кластер структурно- и функционально-сопряженных RyR-каналов (от десятков до сотен каналов, образующих, как правило, фрагмент квадратной решетки), люмен CP и соответствующее диадное пространство, и включены в модель динамики кальция в сердечной клетке.

В процессе проведения компьютерных экспериментов на базе ЭК-модели было показано, что изолированная от мембранных «часов» высвобождающая единица в клетке водителя сердечного ритма может вести себя как самоподдерживающийся осциллятор с различными значениями частоты и амплитуды концентрации Ca^{2+} во всех отделах высвобождающей единицы [17,18], зависящими от параметров модели. Таким образом, включение простой биофизически обоснованной ЭК-модели RyR-каналов в модель высвобождающей единицы позволяет объяснить формирование и свойства спонтанного колебательного режима как в клетке водителей сердечного ритма при нормальных физиологических условиях, так и в рабочем кардиомиоците при перегрузке люмена CP кальцием.

Нами был дан детальный анализ различных динамических режимов работы высвобождающей единицы при изменении скорости заполнения люмена и константы конформационного взаимодействия между соседними RyR-каналами, анализ влияния параметров системы на

частоту и амплитуду осцилляций [17]. В целом ЭК-модель предлагает новый взгляд на основные механизмы, управляющие потоками кальция, и может служить отправной точкой для дальнейших исследований физических принципов формирования регулярной динамики сердечных клеток и ее нарушений *in vivo* и *in vitro*.

Интегративная модель динамики ионов Ca^{2+} в клетке водителя сердечного ритма. В данной работе нами предложена интегративная модель клетки водителя сердечного ритма, объединяющая электронно-конформационную модель Ca^{2+} -высвобождающей системы с ML-моделью электрической активности клеток [4].

Нами разработан программный комплекс, позволяющий моделировать динамику кальциевых потоков в клетке с учетом взаимодействия кальциевого и мембранного осцилляторов. Проведена серия численных экспериментов по исследованию взаимодействия двух осцилляторов при изменении параметров, характеризующих чувствительность RyR-каналов к воздействию ионов Ca^{2+} со стороны люмена CP и со стороны диадного пространства. Во-первых, мы варьировали параметр K_{Ca} (см. формулу (1)), равный пороговому значению Ca_{jSR} (см. формулу (2)), при достижении которого минимум конформационного потенциала, соответствующий закрытому состоянию, становится метастабильным и каналы могут переходить в открытое состояние путем «туннелирования» через потенциальный барьер [17,18]. Другой варьируемый параметр $\text{Ca}_{\text{SS crit}}$ соответствует пороговому значению концентрации Ca^{2+} в диадном пространстве, при котором вероятность электронных переходов становится отличной от нуля.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Используя стандартный протокол электронно-конформационной теории, мы провели серию численных экспериментов по моделированию динамики самосогласованных внешнего мембранного и внутреннего кальциевого осцилляторов. При этом использованы стандартные параметры модели Мальцева–Лакатты [4], параметры электронно-конформационной модели были взяты, как и в работе [17].

При достаточно низких значениях параметра порогового значения концентрации Ca^{2+} в диадном пространстве $\text{Ca}_{\text{SS crit}} = 1$ мкМ (рис. 3а,в), Ca_{SS} достигает порогового значения вследствие поступления достаточного количества Ca^{2+} в диадное пространство через каналы L-типа. При $\text{Ca}_{\text{SS}} = \text{Ca}_{\text{SS crit}}$ начинаются массовые электронные переходы RyR-каналов в открытое со-

стояние, открывается большое количество каналов, инициируя усиленное высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Вследствие этого понижается уровень Ca_{jSR} и происходит перестроение конформационного потенциала в пользу стабильности закрытого состояния, и, как следствие, происходит закрытие каналов. В данном случае осцилляции внутриклеточного кальция запускаются активацией RyR-каналов мембранным током, т.е. мембранные «часы» управляют кальциевыми «часами». Следует также отметить, что при низком значении $\text{Ca}_{\text{SS crit}}$ варьирование параметра K_{Ca} не влияет на частоту работы системы, так как частоту в данном случае определяет внешний мембранный осциллятор. Как видно из сравнения рис. 2 и рис. 3, частота колебаний в обобщенной модели ниже, чем в оригинальной модели Мальцева–Лакатты.

При высоком пороговом значении параметра $\text{Ca}_{\text{SS crit}}$ ($\text{Ca}_{\text{SS crit}} = 3$ мкМ, рис. 3б,г) количества ионов Ca^{2+} , поступающих извне с кальциевым током во время фазы медленной деполаризации потенциала, оказывается недостаточным, чтобы преодолеть порог активации и запустить процесс открытия RyR-каналов и высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума. В этом случае высвобождение Ca^{2+} начинается после достижения надпороговой концентрации Ca^{2+} в люмене CP ($\text{Ca}_{\text{jSR}} = 0,5$ мМ или $\text{Ca}_{\text{jSR}} = 0,75$ мМ соответственно), которой соответствует положительное значение параметра эффективного давления p в люмене саркоплазматического ретикулума. При этом происходит перестройка конформационного потенциала RyR-каналов, при которой энергетически выгодным становится открытое состояние канала. Сначала происходит туннелирование небольшого количества каналов в открытое состояние и начинается высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. В данном случае авторитмическая активность клетки в основном определяется конформационными изменениями состояния канала вследствие наполнения люмена CP, нежели стимуляцией электронных переходов состояния RyR-каналов вследствие притока кальция извне клетки. Следовательно, ключевую роль в авторитмической активности играют кальциевые «часы».

Как видно из рисунков, при высоком уровне $\text{Ca}_{\text{SS crit}} = 3$ мкМ количество открытых каналов в процессе высвобождения меньше, чем при более низком $\text{Ca}_{\text{SS crit}} = 1$ мкМ. Вследствие этого остаточный уровень Ca_{jSR} больше после завершения высвобождения, соответственно, системе требуется меньшее время для достижения критического уровня Ca^{2+} в люмене, из-за

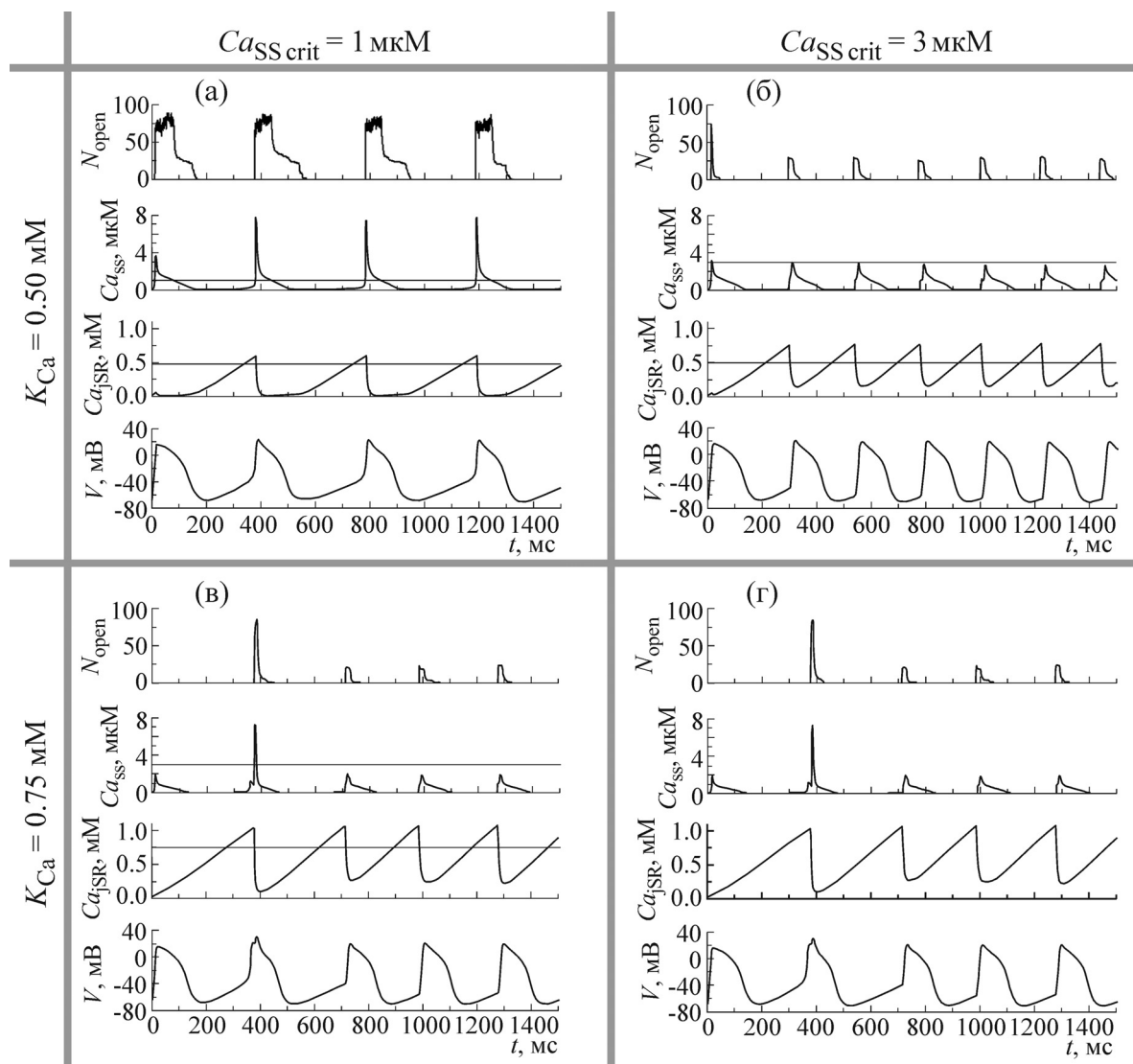


Рис. 3. Зависимости числа открытых каналов, концентрации Ca^{2+} в диадном пространстве и в люмене СР, а также потенциала действия от времени при различных значениях пороговой концентрации Ca^{2+} в диадном пространстве и параметра ЭК-модели K_{Ca} .

этого частота колебаний выше, чем при более существенном высвобождении. При $K_{Ca} = 0,75 \text{ mM}$ (рис. 3г) частота осцилляций меньше, чем при $K_{Ca} = 0,5 \text{ mM}$ (рис. 3б), так как системе требуется большее время, чтобы уровень концентрации Ca^{2+} в люмене достиг критического значения, необходимого для активации RyR -каналов.

На рис. 4 приведены графики зависимости частоты колебаний системы и амплитуды изменений потенциала действия от значений пороговой концентрации Ca^{2+} в диадном пространстве для активации каналов. Как видно из графиков, частота осцилляций растет с увеличением $Ca_{SS\ crit}$, а амплитуда ПД снижается.

При этом резкое увеличение частоты потенциала действия (при $Ca_{SS\ crit} \in [1,8;2,5] \text{ m}\mu\text{M}$) означает ослабление влияния мембранного осциллятора на авторитмическую активность клетки и увеличение роли Ca^{2+} -«часов».

Из графиков видно, что при достаточно больших значениях $Ca_{SS\ crit}$ и при $K_{Ca} = 0,5 \text{ mM}$ частота осцилляций больше, чем при $K_{Ca} = 0,75 \text{ mM}$, из-за того, как уже утверждалось, что ведущую роль в авторитмической активности при данном уровне $Ca_{SS\ crit}$ играют Ca^{2+} -«часы», а их частоту определяют параметры динамики Ca^{2+} между отделами Ca^{2+} -высвобождающей единицы.

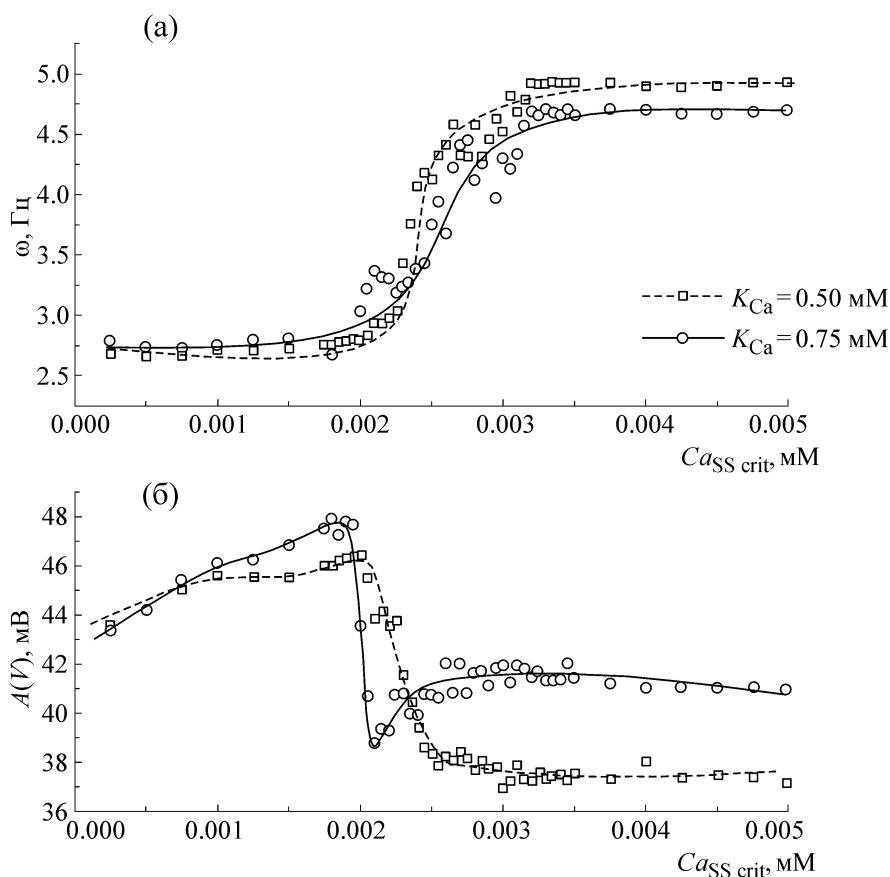


Рис. 4. Графики зависимости частоты ω и амплитуды A колебаний потенциала действия V от критического уровня $Ca_{SS\ crit}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты серии численных экспериментов свидетельствуют о том, что электронно-конформационная модель RyR-канала не только дает адекватное описание автоколебательного режима высвобождающих единиц сердечной клетки – так называемого внутреннего кальциевого осциллятора [17], но позволяет описать и синэргетический режим взаимодействующих внутреннего и внешнего мембранного осцилляторов. Самосогласованная работа мембранных и кальциевых «часов» в клетках синусного узла зависит от ряда параметров, изменение которых позволяет управлять работой внутриклеточного электрохимического осциллятора и регулировать частоту и амплитуду генерации ПД. В зависимости от значений параметров модели либо внешние мембранные «часы», либо внутриклеточные кальциевые «часы» могут выступать в роли ведущего либо ведомого осциллятора, что обеспечивает удивительную устойчивость автоколебательного режима.

Включение электронно-конформационной модели RyR-каналов в оригинальную ML-модель активности пейсмекера позволяет учесть ряд важнейших физиологических факторов, таких как стохастический характер функционирования RyR-каналов и высвобождения кальция из люмена CP, выяснить ряд тонких деталей влияния различных параметров RyR-каналов и связанных с ним белков на автоколебательный режим клеток ритмоводителя, предсказать новые механизмы обеспечения устойчивости и надежности работы водителей сердечного ритма.

Исследования выполнены при финансовой поддержке Программы повышения конкурентоспособности ведущих университетов РФ (постановление Правительства РФ № 211 от 16 марта 2013 г.) («Разработка и параметрический анализ электронно-конформационной модели RyR-каналов») и гранта Российского научного фонда № 14-35-00005 («Разработка объединенной модели функционирования клеток водителя сердечного ритма»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Bers, *Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force* (Springer Science & Business Media, 2001), vol. 237, p. 105.
2. T. M. Vinogradova, et al., *Circ. Res.* **94** (6), 802 (2004).
3. K. Y. Bogdanov, et al., *Circ. Res.* **99**, 979 (2006).
4. V. A. Maltsev and E. G. Lakatta, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **296**, 594 (2009).
5. E. Bozler, *Amer. J. Physiol.* **138**, 273 (1943).
6. E. A. Sobie, et al., *Biophys. J.* **83**, 59 (2002).
6. I. Gyorke and S. Gyorke, *Biophys. J.* **75** (6), 2801 (1998).
7. R. Wilders, et al., *Biophys. J.* **60** (5), 1202 (1991).
8. T. Shannon, et al., *Circ. Res.* **93** (7), 592 (2003).
9. T. Shannon, et al., *Biophys. J.* **87** (5), 3351 (2004).
10. Y. Kurata, et al., *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **283** (5), H2074 (2002).
11. Y. Kurata, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **285** (6), H2804 (2003).
12. M. Baruscotti, et al., *Pharmacology & Therapeutics* **107**, 59 (2005).
13. A. S. Moskvina, et al., *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **90** (1), 88 (2006).
14. A. S. Moskvina, et al., *Письма в ЖЭТФ* **102**, 1 (2015).
15. А. М. Рывкин, ВУРМАН **2**, 117 (2013).
16. А. М. Рывкин и др., *Докл. РАН* **444** (5), 572 (2012).
17. А. С. Moskvina, et al., *Письма в ЖЭТФ* **93** (7), 403 (2011).

Interaction of Membrane and Calcium Oscillators in Cardiac Pacemaker Cells: Mathematical Modeling

**A.M. Ryvkin* **, N.M. Zorin*, A.S. Moskvina*,
O.E. Solovyova* ** ***, and V.S. Markhasin* ****

**Ural Federal University, ul. Mira 19, Ekaterinburg, 620002 Russia*

***Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Pervomayskaya 106, Ekaterinburg, 620049 Russia*

****Institute of Mathematics and Mechanics, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Sofyi Kovalevskoy 106, Ekaterinburg, 620049 Russia*

An integrative model of the calcium dynamics in cardiac pacemaker cells is developed taking into account a synergetic effect of the interaction between an outer membrane oscillator and an intracellular calcium oscillator ("membrane and Ca²⁺-clock"). The main feature of the model is a description of the stochastic dynamics of Ca²⁺ release units within the electron-conformational mechanism of the functioning of ryanodine-sensitive calcium channels. It is shown that interaction of two cellular oscillators provides a stable action potential generation in the cardiac pacemaker cells even in the case of the stochastic Ca²⁺ dynamics. We studied in detail the effect of ryanodine channels sensitivity to an increase in the intracellular calcium concentration in sarcoplasmic reticulum and in the dyadic space on the behavior of calcium-release system. A parametric analysis of the integrative model of pacemaker cells is performed.

Key words: cardiac pacemaker, irritability, action potential, ryanodine channels