

Progetto 14:

Dinamica del calcio intracellulare durante la contrazione muscolare

Descrizione del problema

Lo ione calcio (Ca^{2+}) è implicato in svariate funzioni cellulari, tra cui: la contrazione muscolare, la secrezione ormonale, l'andamento dei fotorecettori, etc. Diversi meccanismi operano affinché la contrazione muscolare dello ione calcio sia adeguata allo svolgimento delle diverse funzioni cellulari. Ad esempio, per aiutare la contrazione muscolare, la concentrazione del calcio intracellulare deve passare, molto rapidamente (pochi ms), da un valore di riposo di qualche decina di nM a un valore circa dieci volte maggiore. Tale aumento è sostenuto da due distinti meccanismi. Inizialmente, il rilascio di un neurotrasmettitore da parte delle terminazioni che innervano il muscolo attiva sulla membrana cellulare dei canali ionici permeabili allo ione calcio. Essendo la concentrazione extracellulare dello ione calcio circa 10^4 volte quella intracellulare, in seguito all'apertura dei canali permeabili al calcio, si ha un flusso entrante di ioni calcio (J_{ext}) dallo spazio extracellulare che tende a far aumentare la concentrazione $[Ca^{2+}]$. Tale aumento induce un rapido rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico J_{SR} attraverso i canali che sono sensibili alla concentrazione del calcio intracellulare medesimo. Tale fenomeno è noto come “ Ca^{2+} induced Ca^{2+} release” (CICR). Per limitare l'accumulo Ca^{2+} , il calcio intracellulare è riassorbito nel reticolo in misura proporzionale alla sua concentrazione $[Ca^{2+}]$; il rateo di riassorbimento per unità di concentrazione, di valore $1 \frac{1}{ms}$, è indicato con la lettera λ .

Formulazione matematica

Il modello descrive lo stato della concentrazione intracellulare di calcio attraverso un'equazione differenziale ordinaria di primo ordine, nella quale vengono considerati tre contributi di flusso: corrente J_{EXT} ,

corrente J_{SR} e riassorbimento. L'equazione di bilancio che descrive la cinetica della concentrazione del calcio intracellulare è:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = J_{ext} + J_{sr} - \lambda[Ca^{2+}] \quad (1)$$

La corrente J_{SR} modella il contributo fornito dal reticolo sarcoplasmatico all'aumento della concentrazione $[Ca^{2+}]_i$, ed è rappresentata da una curva sigmoideale perché in seguito al debole stimolo esterno fornisce una quantità significativa di ione in tempi estremamente brevi. Per modellare J_{SR} si utilizza l'espressione analitica:

$$J_{SR} = J_{SRmax} \frac{[Ca^{2+}]^n}{Ca_{50}^n + [Ca^{2+}]^n} \quad (2)$$

A seconda del valore assunto dal flusso entrante di calcio (J_{ext}) varia il punto di equilibrio del sistema. Risolvendo numericamente l'equazione (1) in ambiente MatLab si ottengono le dinamiche del sistema al variare del parametro J_{ext} . Si distinguono tre casi:

- $J_{ext} = 20 \mu M/s \rightarrow$ condizione di riposo
- $J_{ext} = 50 \mu M/s \rightarrow$ condizione basale
- $J_{ext} = 110 \mu M/s \rightarrow$ condizione di tetanizzazione

Partendo in ogni simulazione da condizione iniziale nulla, al variare della quantità di ioni calcio che entra nell'unità di tempo e nell'unità di volume attraverso la membrana si osservi come vari il valore di regime raggiunto dalla concentrazione di calcio intracellulare.

Per i parametri n , J_{SRmax} e Ca_{50} si utilizzino i valori di $n=3$, $J_{SRmax}=100e-3 \mu M/ms$ e $Ca_{50}=100e-3 \mu M$.

