

Analisis Matematis dan Komputasi Dinamika IP_3 pada Perambatan Gelombang Kalsium Persamaan Li-Rinzel

Syifa Fauzia¹, Anis Yuniati^{1*}

¹ Program Studi Fisika, Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga, Jl. Marsda Adisucipto 519739, Indonesia

*E-mail: anis.yuniati@uin-suka.ac.id

INTISARI

Telah dilakukan analisis terhadap dinamika IP_3 pada perambatan gelombang kalsium persamaan Li-Rinzel dengan membandingkan *gating variable* (h) dan fraksi aktivasi reseptor IP_3 (q) secara matematis dan komputasi. Analisis secara matematis dilakukan dengan membandingkan beberapa persamaan yang digunakan oleh Stimberg dkk. serta Nadkarni dan Jung. Adapun analisis secara komputasi dilakukan dengan mensimulasikan *astrocyte* model Li-Rinzel. Pemodelan ini dibuat menggunakan simulator Brian2. Hasil analisis dari kedua metode menunjukkan bahwa variabel q (fraksi aktivasi reseptor IP_3) sesuai dengan *gating variable* (h). Hal ini menunjukkan bahwa kedua metode analisis yang digunakan telah sesuai, dimana keduanya menunjukkan hasil yang setara.

Kata Kunci : Astrocytes, Fraksi aktivasi Reseptor IP_3 , Gating variable, Li-Rinzel

ABSTRACT

An analysis of the dynamics of IP_3 on the calcium wave propagation of the Li-Rinzel equation was done by comparing the *gating variable* (h) and IP_3 receptor activation fraction (q) mathematically and computationally. Mathematical analysis is done by comparing several equations used by Stimberg et al. and Nadkarni and Jung. The computational analysis is done by simulating the astrocyte Li-Rinzel model. This modeling was made using the Brian2 simulator. The results of the analysis of the two methods indicate that the variable q (IP_3 receptor activation fraction) corresponds to the *gating variable* (h). This shows that the two analytical methods used are appropriate, where both show the equivalent results.

Keywords : Astrocytes, Gating variable, IP_3 receptor activation fraction, Li-Rinzel

Pendahuluan

Sistem saraf dibangun oleh dua jenis sel, yaitu sel neuron yang secara langsung terlibat dalam transmisi elektrik dan pemrosesan informasi, serta sel glia. Jumlah sel glia melebihi sel neuron, dimana kedua jenis sel tersebut menempati ruang dalam jaringan saraf. Tipe sel glia yang utama pada sistem saraf pusat (SSP) adalah *astrocyte* dan *oligodendrocyte*, sedangkan pada sistem saraf tepi (SST) terdapat *schwann cell*, *enteric glial cell* dan *satellite cell* [1]. Sel glia yang paling banyak dipelajari adalah *astrocyte*. Bertentangan dengan kepercayaan lama bahwa pemrosesan informasi di dalam otak adalah tugas neuron secara eksklusif, penelitian akhir-akhir ini mendemonstrasikan bahwa *astrocyte* mendengarkan komunikasi neuron, menjawab dan berbicara kembali ke neuron, sehingga memodulasi fungsi mereka [2]. *Astrocyte* merupakan elemen pensinyalan dinamis yang mengintegrasikan input neuron, menunjukkan rangsangan kalsium, dan dapat memodulasi neuron yang berdekatan [3].

Kadar Ca^{2+} intraseluler dalam *astrocyte* (seperti pada kebanyakan jenis sel lainnya) dapat dimodulasi oleh beberapa mekanisme, seperti masuknya Ca^{2+} dari ruang ekstraseluler atau pelepasan terkontrol dari simpanan Ca^{2+} intraseluler seperti retikulum endoplasma (RE) dan mitokondria [4]. Dalam *astrocyte*, CICR (*Calcium Induced Calcium Release*) yang bergantung pada IP_3 dari RE dianggap sebagai mekanisme utama yang bertanggung jawab atas dinamika Ca^{2+} intraseluler [5]. CICR pada dasarnya dikendalikan oleh interaksi dari dua transportasi spesifik: penghabisan dari RE ke sitoplasma yang dimediasi oleh pembukaan Ca^{2+} yang bergantung pada saluran reseptor IP_3 (IP_3R) dan masuknya ke RE yang disebabkan oleh aksi pompa *sarco-endoplasmik reticulum Ca^{2+} ATPase* (SERCA) [6]. Peristiwa yang mendasari perpindahan gelombang kalsium *astrocyte* telah menjadi fokus dari beberapa penelitian [7]. De Young dan Keizer telah membangun model kinetik dengan mengandalkan pengukuran kuantitatif aktivasi Ca^{2+} dan penghambatan reseptor inositol 1,4,5-trisphosphate (IP_3) dalam retikulum endoplasma [8], yang selanjutnya disederhanakan oleh Li dan Rinzel [9]. Beberapa peneliti menggunakan model Li dan Rinzel ini untuk melakukan simulasi *astrocyte*, seperti Stimberg dkk. [10] serta Nadkarni dan Jung [11].

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Stimberg dkk, terdapat kenaikan konsentrasi neurotransmitter pada sinapsis yang akan merangsang aktivasi reseptor *astrocyte* (Γ_A). Selanjutnya Γ_A akan merangsang produksi IP_3 , dimana konsentrasi IP_3 di dalam sel dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti *phospholipase $C\beta$* (J_β), $C\delta$ (J_δ) dan konstanta produksi IP_3 oleh sumber stimulus eksogen (J_{ex}). Selanjutnya konsentrasi IP_3 akan mempengaruhi aktivasi reseptor IP_3 pada Retikulum Endoplasma (RE). Dalam hal ini, terdapat *gating variable h* yang bertanggungjawab terhadap membuka dan menutupnya *channel*. Penelitian lain yang dilakukan oleh Nadkarni dan Jung mendefinisikan aktivitas reseptor IP_3 pada RE sebagai fraksi aktivasi reseptor IP_3 (q) [11]. Reseptor IP_3 yang teraktivasi akan mempengaruhi pelepasan kalsium dari RE sebagai pemicu mekanisme CICR (*Calcium Induced Calcium Release*) yang mengatur konsentrasi kalsium *astrocyte* [10].

Pada penelitian tersebut, variabel yang digunakan oleh Nadkarni dan Jung mirip dengan variabel yang digunakan oleh Stimberg dkk, tetapi terdapat perbedaan pada persamaan *gating variable h* yang digunakan oleh Stimberg dkk., dimana Nadkarni dan Jung menggunakan fraksi dari aktivasi reseptor IP_3 (q). Pada penelitian ini, akan dilakukan analisis terhadap dinamika IP_3 pada perambatan gelombang kalsium persamaan Li-Rinzel dengan membandingkan variabel h dan q secara matematis dan komputasi.

Metode Penelitian

Analisis secara matematis dilakukan dengan membandingkan beberapa persamaan yang digunakan oleh Stimberg dkk. [10] serta Nadkarni dan Jung [11]. Adapun analisis secara komputasi dilakukan dengan mensimulasikan *astrocyte* model Li-Rinzel. Stimberg dkk

menuliskan model tersebut dalam dua bentuk persamaan. Persamaan pertama menyatakan kesetimbangan massa untuk Ca^{2+} (C) dalam pernyataan 3 flux (J_r, J_l, J_p), sedangkan persamaan kedua menyatakan *gating variable* (h) pada de-inaktivasi *channel* yang bertanggungjawab terhadap CICR, sebagai berikut:

$$\frac{dC}{dt} = J_r + J_l - J_p \quad (1)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h} \quad (2)$$

dimana:

$$J_r = \Omega_C m_\infty^3 h^3 (C_T - (1 + \rho_A)C) \quad (3)$$

$$J_l = \Omega_L (C_T - (1 + \rho_A)C) \quad (4)$$

$$J_p = O_p \mathcal{H}_2(C, K_p) \quad (5)$$

$$m_\infty = \mathcal{H}_1(C, d_5) \mathcal{H}_1(I, d_1) \quad (6)$$

$$h_\infty = d_2 \frac{I + d_1}{d_2(I + d_1) + (I + d_3)C} \quad (7)$$

$$\tau_h = \frac{I + d_3}{\Omega_2(I + d_1) + O_2(I + d_3)C} \quad (8)$$

dengan J_r adalah CICR, J_l adalah kebocoran Ca^{2+} dari RE, dan J_p adalah penyerapan Ca^{2+} dari sitosol kembali menuju ER melalui pompa $\text{Ca}^{2+}/\text{ATPase}$, sedangkan m_∞ , h_∞ , dan τ_∞ merupakan konstanta. Lambang \mathcal{H} menyatakan fungsi sigmoidal (Hill) dengan $\mathcal{H}_n(x, K) = x^n / (x^n + K^n)$.

Nadkarni dan Jung menjelaskan model Li-Rinzel dalam bentuk lain sebagai berikut [11]:

$$\frac{d[\text{Ca}^{2+}]}{dt} = -J_{channel} - J_{pump} - J_{leak} \quad (9)$$

$$\frac{dq}{dt} = \alpha_q(1 - q) - \beta_q q \quad (10)$$

dimana $[\text{Ca}^{2+}]$ menyatakan konsentrasi Ca^{2+} ruang intraselular, dan q menyatakan fraksi dari aktivasi IP_3Rs . $J_{channel}$ menyatakan flux kalsium dari RE menuju ruang intraselular melalui saluran IP_3R , J_{pump} menyatakan flux kalsium yang dipompa dari ruang intraselular menuju RE, dan J_{leak} menyatakan kebocoran flux dari RE menuju ruang intraselular. Beberapa flux tersebut diperoleh dari:

$$J_{channel} = c_1 v_1 m_\infty^3 n_\infty^3 q^3 ([\text{Ca}^{2+}] - [\text{Ca}^{2+}]_{ER}) \quad (11)$$

$$J_{pump} = \frac{v_3 [\text{Ca}^{2+}]^2}{k_3^2 + [\text{Ca}^{2+}]^2} \quad (12)$$

$$J_{leak} = c_1 v_2 ([\text{Ca}^{2+}] - [\text{Ca}^{2+}]_{ER}) \quad (13)$$

dengan:

$$m_\infty = \frac{[\text{IP}_3]}{[\text{IP}_3] + d_1} \quad (14)$$

$$n_\infty = \frac{[\text{Ca}^{2+}]}{[\text{Ca}^{2+}] + d_5} \quad (15)$$

$$\alpha_q = a_2 d_2 \frac{[\text{IP}_3] + d_1}{[\text{IP}_3] + d_3} \quad (16)$$

$$\beta_q = a_2 [\text{Ca}^{2+}] \quad (17)$$

Untuk menentukan dinamika IP_3 , Stimberg dkk. menggunakan persamaan kesetimbangan massa sebagai berikut [6]:

$$\frac{dI}{dt} = J_\beta(\Gamma_A) + J_\delta - J_{3K} - J_{5P} + J_{ex} \quad (18)$$

J_β dan J_δ menyatakan produksi enzimatik oleh *phospholipase* $\text{C}\beta$ dan $\text{C}\delta$, J_{3K} dan J_{5P} menyatakan degradasi oleh IP_3 -kinase dan *inositol polyphosphatase 5-phosphatase*. J_β dibuat sebanding dengan fraksi yang diaktifkan dari *astrocytic metabotropic receptors* (dalam persamaan ditulis Γ_A) untuk memodelkan stimulasi sinaptik dari reseptor tersebut yang memulai produksi IP_3 yang dimediasi *phospholipase* $\text{C}\beta$. Istilah J_{ex} menyatakan produksi IP_3 yang

konstan oleh sumber stimulasi eksogen seperti, misalnya, difusi penguraian atau intraseluler IP_3 dari daerah subseluler yang jauh dari situs CICR [12]. Variabel-variabel tersebut diperoleh dengan:

$$J_{\beta}(\Gamma_A) = O_{\beta}\Gamma_A \tag{19}$$

$$J_{\delta} = O_{\delta}\frac{K_{\delta}}{K_{\delta}+I}\mathcal{H}_2(C, K_{\delta}) \tag{20}$$

$$J_{3K} = O_{3K}\mathcal{H}_4(C, K_D)\mathcal{H}_1(I, K_{3K}) \tag{21}$$

$$J_{5P} = \Omega_{5P}I \tag{22}$$

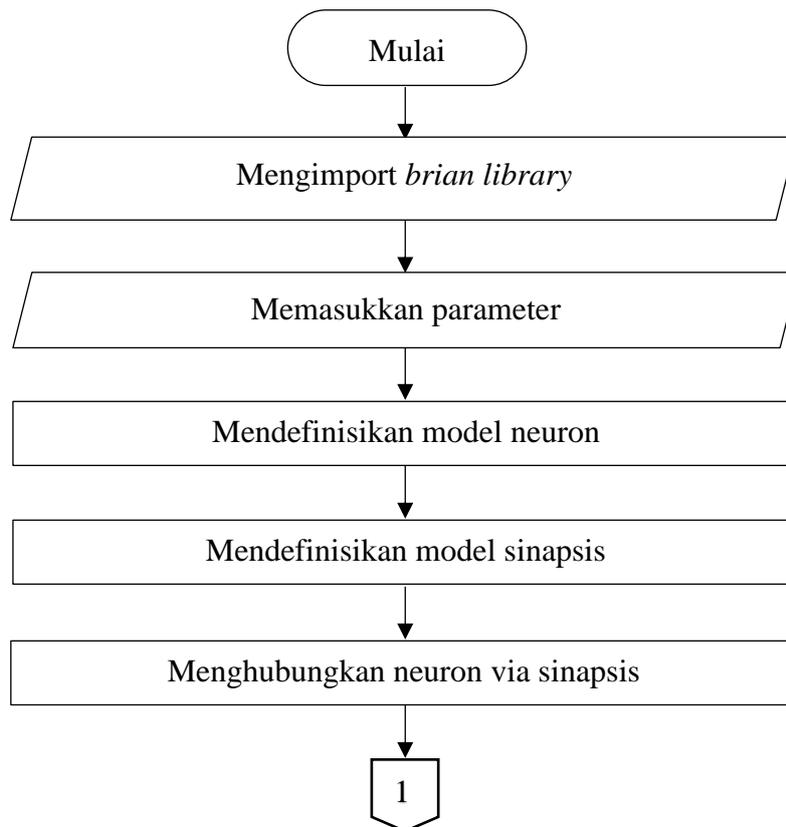
$$J_{ex} = -\frac{F_{ex}}{2}\left(1 + \tanh\left(\frac{|\Delta I_{bias}| - I_{\theta}}{\omega_I}\right)\right)sgn(\Delta I_{bias}) \tag{23}$$

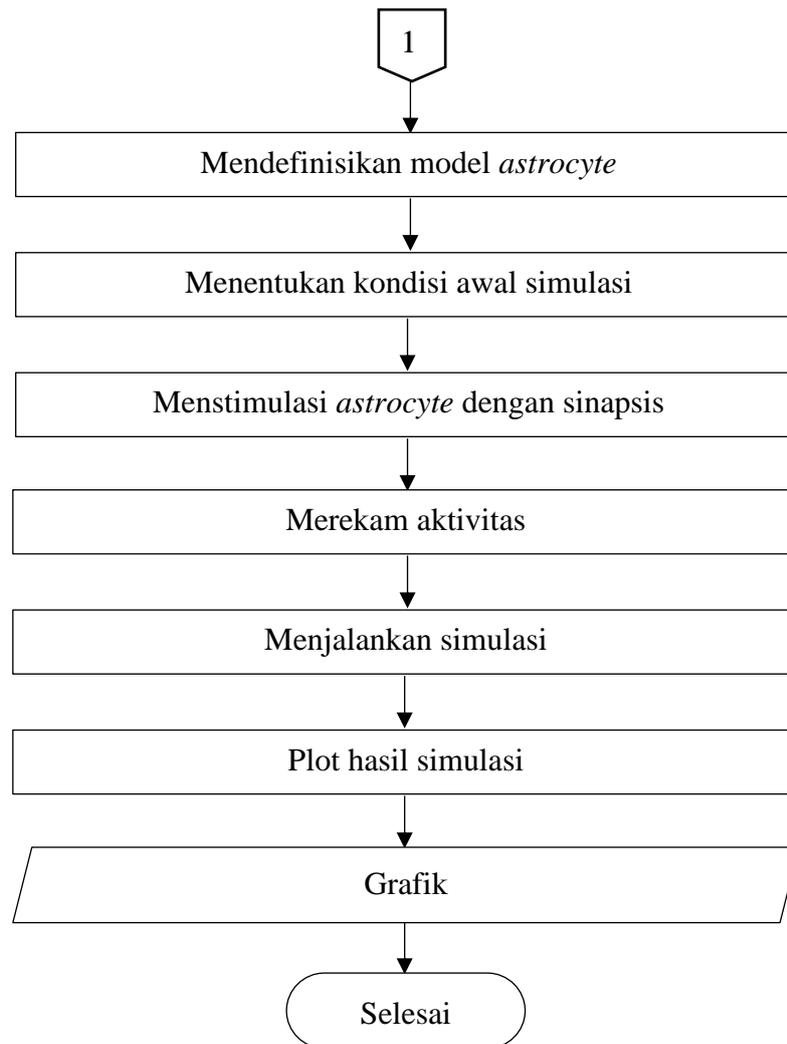
$$\Delta I_{bias} = I - I_{bias} \tag{24}$$

dimana fraksi aktivasi reseptor *astrocyte* bergantung pada konsentrasi neurotransmitter dalam ruang periastrocytic (Y_s), diperoleh dengan persamaan [13] :

$$\frac{d\Gamma_A}{dt} = O_N Y_s (1 - \Gamma_A) - \Omega_N (1 + \zeta \cdot \mathcal{H}_1(C, K_{KC}))\Gamma_A \tag{25}$$

Dalam memodelkan *Astrocyte* pada penelitian ini dipilih model Li-Rinzal, dengan model neuron dan sinapsis sederhana. Parameter yang digunakan diambil dari Stimberg dkk. [10], sedangkan parameter untuk fraksi dari aktivasi IP_3 Rs (q) mengacu pada penelitian Nadkarni dan Jung [11]. Pemodelan ini dibuat menggunakan simulator Brian2. Simulator Brian tersedia sebagai paket bahasa pemrograman Python. Penulisan program dapat dilakukan di perangkat lunak Jupyter Notebook. Program ditulis menggunakan bahasa python. Untuk membuka Jupyter Notebook dapat melalui Anaconda Prompt atau melalui Anaconda Navigator. Selanjutnya program dituliskan di Jupyter Notebook dengan tahapan sebagai berikut





Gambar 1. Algoritma penulisan program

Hasil dan Pembahasan

Perbandingan matematis yang dilakukan mengacu pada persamaan (1) dan (9). Persamaan (1) menyatakan kesetimbangan massa untuk Ca^{2+} (C) dalam pernyataan 3 flux (J_r , J_l , J_p) sebagaimana yang telah dirangkum dalam Stimberg dkk. [10], dengan melibatkan beberapa konstanta sebagai berikut:

Tabel 1. Konstanta dalam persamaan (1) [10]

Simbol	Nilai
O_p	$0,9 \mu\text{Ms}^{-1}$
K_p	$0,1 \mu\text{M}$
C_T	$2 \mu\text{M}$
ρ_A	$0,18$
Ω_C	6 s^{-1}
Ω_L	$0,1 \text{ s}^{-1}$
d_1	$0,13 \mu\text{M}$
d_2	$1,05 \mu\text{M}$
O_2	$0,2 \mu\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$
d_3	$0,9434 \mu\text{M}$
d_5	$0,08 \mu\text{M}$

Adapun persamaan (9) menyatakan konsentrasi Ca^{2+} ruang intraselular yang dipengaruhi oleh $J_{channel}$, J_{pump} , dan J_{leak} sebagaimana yang telah dirangkum oleh Nadkarni dan Jung [11], dengan melibatkan beberapa konstanta sebagai berikut:

Tabel 2. Konstanta dalam persamaan (9) [11]

Simbol	Nilai
c_1	0,185
v_1	$6 s^{-1}$
v_2	$0,11 s^{-1}$
v_3	$0,9 \mu Ms^{-1}$
k_3	$0,1 \mu M$
d_1	$0,13 \mu M$
d_2	$1,049 \mu M$
d_3	$0,9434 \mu M$
d_5	$0,08234 \mu M$
a_2	$0,2 \mu M^{-1}s^{-1}$
c_0	$2,0 \mu M$

Tahap analisa matematika yang pertama adalah membandingkan J_p pada persamaan (1) dengan J_{pump} pada persamaan (9). Kedua variabel tersebut masing-masing diperoleh dari persamaan (5) dan (12). Dengan memasukkan konstanta yang berkaitan, maka diperoleh:

$$\frac{J_p}{J_{pump}} = \frac{\frac{c^2}{c^2 + (0,1 \mu M)^2}}{\frac{[Ca^{2+}]^2}{(0,1 \mu M)^2 + [Ca^{2+}]^2}} \tag{26}$$

dengan $C = [Ca^{2+}]$, maka

$$J_p = J_{pump} \tag{27}$$

Tahap analisa matematika selanjutnya yaitu membandingkan J_l pada persamaan (1) dengan J_{leak} pada persamaan (9). Kedua variabel tersebut masing-masing diperoleh dari persamaan (4) dan (13). Dengan memasukkan konstanta yang berkaitan, maka diperoleh:

$$\frac{J_l}{-J_{leak}} = \frac{(0,1 s^{-1}) (2 \mu M - 1,18 C)}{(0,11 s^{-1}) (2,0 \mu M - 0,185 [Ca^{2+}])} \tag{28}$$

Dengan estimasi $0,1 s^{-1} = 0,11 s^{-1}$ dan $1,18 C = 0,185 [Ca^{2+}]$, maka

$$J_l = -J_{leak} \tag{29}$$

Substitusi persamaan (27) dan (29) ke dalam persamaan gelombang kalsium (1) dan (9), dimana $\frac{dC}{dt} = \frac{d[Ca^{2+}]}{dt}$, sehingga diperoleh

$$J_r = -J_{channel} \tag{30}$$

dengan memasukkan konstanta yang berkaitan ke dalam persamaan (30), maka diperoleh:

$$h^3(2 \mu M - 1,18 C) = q^3(2,0 \mu M - (1,185) [Ca^{2+}]) \tag{31}$$

dengan $1,18 C = (1,185) [Ca]^{2+}$, maka :

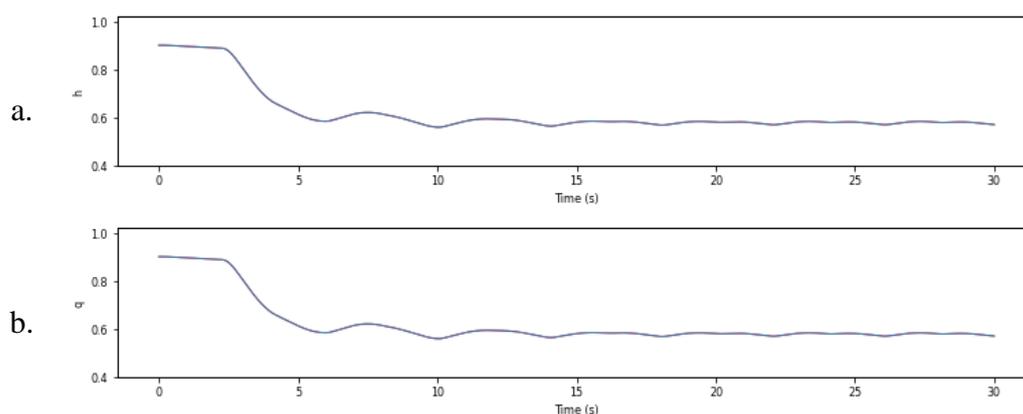
$$h^3 = q^3 \quad (32)$$

sehingga :

$$h = q \quad (33)$$

Hasil penurunan persamaan menunjukkan bahwa *gating variable* (h) sesuai dengan fraksi aktivasi reseptor IP_3 (q).

Analisa secara komputasi dilakukan dengan melakukan simulasi *gating variable* (h) dan fraksi aktivasi IP_3 Reseptor (q), sesuai dengan persamaan (2) dan (10). Simulasi yang dilakukan oleh Stimberg dkk. telah berhasil memvisualisasikan dinamika *gating variable* (h) dengan dan tanpa *noise* [10]. Adapun simulasi yang dilakukan pada penelitian ini mengacu pada penelitian Stimberg dkk. tanpa *noise*. Untuk membandingkan kedua variabel, dilakukan dua jenis simulasi. Simulasi yang pertama untuk memvisualisasikan *gating variable* (h) yang mengacu pada persamaan (2). Simulasi yang lain untuk memvisualisasikan fraksi aktivasi reseptor IP_3 (q) yang mengacu pada persamaan (10).



Gambar 2. (a) *Gating variable* (h) tanpa *noise* yang mengacu persamaan (2) (b) Dinamika fraksi aktivasi reseptor IP_3 (q) yang mengacu pada persamaan (10)

Kedua hasil simulasi menunjukkan bahwa kedua variabel memiliki dinamika yang sama, dimana kondisi awal berada pada kisaran 0,9, diikuti penurunan fraksi, yang kemudian mengalami fluktuasi dan cenderung konstan pada kisaran 0,6. Hal ini sesuai dengan hasil analisa secara matematis yang ditunjukkan pada persamaan (33) dimana fraksi aktivasi reseptor IP_3 (q) memiliki nilai yang sama dengan *gating variable* (h).

Kesimpulan dan Saran

Hasil analisa secara matematis menunjukkan bahwa *gating variable* (h) dan fraksi aktivasi reseptor IP_3 (q) adalah setara. Hasil tersebut juga didukung dengan analisa komputasi, yang menunjukkan bahwa hasil simulasi variabel q (fraksi aktivasi reseptor IP_3) memiliki dinamika yang sama dengan *gating variable* (h). Hal ini menunjukkan bahwa kedua metode analisis yang digunakan telah sesuai, dimana keduanya menunjukkan hasil yang setara. Adapun saran untuk melengkapi penelitian ini adalah pengembangan bahasan mengenai variabel lain, seperti dinamika fraksi aktivasi reseptor *astrocyte*, dinamika kalsium dalam sel *astrocyte*, serta keterkaitan antara satu variabel dengan variabel lainnya.

Daftar Rujukan

- [1] K. R. Jessen, "Cells in Focus," *The International of Biochemistry & Cell Biology* 36, pp. 1861-1867, 2004.
- [2] S. Nadkarni and P. Jung, "Spontaneous Oscillation of Dressed Neurons : A New Mechanism for Epilepsy?," *Physical Review Letters* vol.91 No. 26, pp. 1-4, 31 Desember 2003.
- [3] A. Araque, G. Carmignoto and P. G. Haydon, "Dynamic Signaling Between Astrocytes and Neurons," *Annu. Rev. Physiol.* , pp. 63: 795-813, 2001.
- [4] M. J. Berridge, P. Lipp and D. Bootman, "The Versatility And Universality of Calcium Signalling," *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, pp. 11-21, 2000.
- [5] C. Agulhon, J. Petravicz, A. B. McMullen, E. J. Sweger, S. K. Minton, S. R. Taves, K. B. Casper, T. A. Fiacco and K. D. McCarthy, "What Is the Role of Astrocyte Calcium in Neurophysiology?," *Neuron* 59, pp. 932-946, 2008.
- [6] M. De Pitta, M. Goldberg, V. Volman, H. Berry and E. Ben-Jacob, "Glutamate Regulation of Calcium and IP3 Oscillating and Pulsating Dynamics in Astrocytes," *J Biol Phys* 35, pp. 383-411, 2009.
- [7] P. G. Haydon, "Glia : Listening and Talking to the Synapse," *Nature Reviews Vol. 2*, pp. 185-193, 2001.
- [8] G. W. De Young and J. Keizer, "A Single-Pool Inositol 1,4,5-Triphosphate-Receptor-Based Model Agonist-Stimulated Oscillation in Ca^{2+} Concentration," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, pp. 9895-9899, 1992.
- [9] Y.-X. Li and J. Rinzel, "Equations for InsP3 Receptor-mediated $[Ca^{2+}]_i$ Oscillations Derived from a Detailed Kinetic Model : A Hodgkin-Huxley Like Formalism," *J. theor. Biol.* 166, pp. 461-473, 1994.
- [10] M. Stimberg, D. F. Goodman, R. Brette and M. De Pitta, "Modelling neuron-glia interactions with the Brian 2 simulator," pp. 1-33, 2017.
- [11] S. Nadkarni and P. Jung, "Dressed Neurons : Modelling Neural-Glial Interactions," *Physical Biology* , pp. 35-41, 2004.
- [12] M. Goldberg, M. De Pitta, V. Volman, H. Berry and E. Ben-Jacob, "Nonlinear Gapjunctions Enable Long-Distance Propagation of Pulsating Calcium Waves in Astrocyte Networks," *PLoS Computational Biology* (6), p. e1000909, 2010.
- [13] G. Wallach, J. Lallouette, N. Herzog, M. De Pitta, E. B. Jacob, H. Berry and Y. Henein, "Glutamate Mediated Astrocytic Filtering of Neuronal Activity," *PLOS Computational Biology* (10), p. e1003964, 2014.