

УДК 539.3

ОБ ОДНОЙ МОДЕЛИ ПРОЦЕССА НАРУШЕНИЯ НОРМАЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ НАНООБЪЕКТОВ¹*Иванова Е. А.², Морозов Н. Ф.³***ON ONE MODEL OF PROCESS OF DISTURBANCE OF NORMAL FUNCTIONING OF BIOLOGICAL NANO-OBJECTS**

Ivanova E. A., Morozov N. F.

The mathematical description of movement of ions through a cellular membrane of neurons, based on a hypothesis that dependence of an ionic current from membrane potential is the function having more than one steady equilibrium position, is offered.

Введение

Характерной особенностью биологических объектов является тот факт, что изменения, происходящие на клеточном и внутриклеточном уровне (иными словами, на микро- и наноразмерном масштабном уровне) оказывают существенное влияние на функционирование биологического объекта в целом, т.е. проявляются на макроуровне. Поясним сказанное следующим примером. Причиной ряда заболеваний, таких как эпилепсия, шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и т.п. являются нарушение нормального функционирования нейронов. На определенной стадии перечисленных заболеваний их симптомы начинают проявляться на макроуровне в той или иной форме (в частности, можно отметить дисфункцию двигательной системы).

Другая особенность биологических организмов, отличающая их от неживой природы, заключается в том, что большинство параметров, характеризующих биологические объекты, не являются константами, а существенно зависят от внешних воздействий, которым подвергается данный объект. Например, параметры жесткости мышечных тканей зависят от того, находятся мышцы в расслабленном или напряженном состоянии. При воздействии осциллирующей нагрузки с частотой,

близкой к резонансной, жесткость мышц начинает меняться в результате чего происходит уход собственной частоты от частоты внешнего возбуждения. Это свойство биологических объектов проявляется и на клеточном, и на внутриклеточном уровне. Способность биологических объектов изменять свои параметры предохраняет их от быстрого разрушения вследствие воздействия на них внешних факторов. Вместе с тем, длительное и регулярное внешнее воздействие на биологический объект может привести к нарушению его нормального функционирования. В этом заключается причина многих профессиональных заболеваний, вызванных постоянным воздействием на организм человека вибраций, шума, электромагнитных полей и тому подобных воздействий.

Ниже будет предложена модель, позволяющая дать одно из возможных объяснений механизма возникновения и развития заболеваний, связанных с нарушением нормального функционирования нейронов вследствие воздействия на них внешних возбудителей.

1. Описание объекта исследования

Основными структурными элементами нервной системы являются нейроны [1]. Функции нейронов заключаются в восприятии

¹Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МД-4829.2007.1 и гранта Президента РФ НШ-3081.2008.1.

²Елена Александровна Иванова, д-р. физ.-мат. наук, профессор кафедры теории упругости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. E-mail: ivanova@ei5063.spb.edu

³Никита Федорович Морозов, академик РАН, заведующий кафедрой теории упругости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета.

внешнего раздражения, его переработке и передаче на другие нейроны. Нейрон имеет тело диаметром от 5 до 100 мк, от которого отходит одно крупное волокно (аксон) и множество мелких ветвей (дендритов). Внутри нейрона и снаружи находятся ионы натрия, калия, хлора и кальция, причем наружная среда в 10 раз богаче натрием, а внутренняя среда в 10 раз богаче калием. Нейрон покрыт плазматической мембраной — полупроницаемой клеточной оболочкой, которая обеспечивает регуляцию концентрации ионов внутри нейрона и обмен ионами с окружающей средой. Внешние раздражения передаются через определенные участки мембраны — водные поры трансмембранных белков, известных как ионные каналы. Мембрана нейрона имеет толщину около 5 нм и состоит из двух слоев липидных молекул. В состоянии покоя мембрана поляризована: снаружи регистрируется положительный заряд, внутри — отрицательный, при этом мембранный потенциал равен приблизительно 70 мВ (точнее, в зависимости от типа нейрона, мембранный потенциал имеет величину от 30 до 100 мВ). Электрическое поле нейрона достаточно быстро затухает и имеет протяженность порядка 100 мк.

Ответом нейрона на внешнее раздражение является изменение величины мембранного потенциала. Происходит это следующим образом. При возбуждающих воздействиях увеличивается проницаемость мембраны, что обуславливает вхождение положительно заряженных ионов натрия в клетку и, следовательно, уменьшение разности потенциалов по обе стороны мембраны, т. е. ее деполяризацию. При тормозных воздействиях проницаемость мембраны также увеличивается, но незначительно, так что она становится проницаема главным образом для ионов калия, диаметр которых меньше, чем диаметр ионов натрия. Так как ионов калия больше внутри клетки, они выходят из нее наружу, что приводит к увеличению поляризации мембраны. Таким образом, гиперполяризация мембраны связана с торможением деятельности нейрона, деполяризация мембраны связана с повышением возбудимости нейрона. Ответный разряд нейрона возникает лишь тогда, когда изменения мембранного потенциала достигают порогового значения — критического уровня деполяризации. Эта величина составляет примерно 10 мВ.

Более подробную информацию по данному вопросу можно найти в работах [1–4].

2. Движении ионов сквозь клеточную мембрану

Таким образом, чтобы понять причины нарушения нормального функционирования нейронов, необходимо исследовать задачу о движении ионов сквозь клеточную мембрану. Поскольку характер движения ионов обусловлен двумя факторами: наличием мембранного потенциала и градиентом концентрации ионов, математическая формулировка задачи может оказаться весьма сложной.

Начнем построение математической модели с рассмотрения абстрактного колебательного контура, состоящего из индуктивности L , емкости C и сопротивления R . Соотношения, связывающие заряд Q , ток I и напряжение на емкости V , имеют следующий вид:

$$I = -\frac{dQ}{dt}, \quad Q = CV, \quad V = L\frac{dI}{dt} + RI. \quad (2.1)$$

Легко показать, что система (2.1) сводится к уравнению

$$\frac{LC}{R} \frac{d^2V}{dt^2} + C \frac{dV}{dt} + \frac{1}{R}V = 0. \quad (2.2)$$

В нашем случае объектом исследования являются ионы, движущиеся по ионным каналам — встроенным в мембрану молекулам белка, которые образуют поры, проницаемые для ионов. Согласно данным работы [1], связь между током ионов I и мембранным потенциалом V в ионном канале описывается преобразованным законом Ома: $I = \gamma(V - V_0)$, где γ — проводимость канала (величина, обратная сопротивлению), V_0 — мембранный потенциал покоя. Проводимость канала зависит от двух факторов: от проницаемости канала (это внутреннее свойство канала) и от концентрации ионов около устьев канала. Таким образом, ток ионов зависит и от электрического потенциала мембраны, и от градиента концентрации ионов. При нулевом мембранном потенциале наблюдается движение ионов, обусловленное градиентом концентрации. Для приближенного описания этого движения можно использовать уравнение диффузии. Однако более адекватно движение ионов описывается моделями Эйринга [5]. При достаточно большом мембранном потенциале возможно движение ионов против концентрации. Зависимость проводимости канала γ от концентрации ионов приводит к тому, что проводимость становится функцией мембранного потенциала: $\gamma = \gamma(V)$, а связь между током ионов и

мембранным потенциалом оказывается нелинейной. В частности, нелинейную связь между током ионов и мембранным потенциалом дает модель Ходжкина–Хаксли [6]. С учетом сказанного, для тока ионов вместо третьего уравнения системы (2.1) следует использовать модифицированное уравнение

$$V - V_0 = L \frac{dI}{dt} + \frac{1}{\gamma(V)} I. \quad (2.3)$$

С учетом (2.3), вместо уравнения (2.2) получим

$$LC\gamma(V) \frac{d^2V}{dt^2} + C \frac{dV}{dt} + \gamma(V)(V - V_0) = 0. \quad (2.4)$$

Основное равновесное положение соответствует мембранному потенциалу покоя $V_0 \approx 70$ мВ, точное значение которого зависит от концентрации ионов по обе стороны мембраны и вычисляется по закону Нернста [1]. Введем в рассмотрение отклонение мембранного потенциала от потенциала покоя: $\tilde{V} = V - V_0$. Обозначим $\gamma_0 = \gamma(V_0)$. Далее предположим, что в коэффициенте при второй производной отклонение γ от γ_0 можно не учитывать. Тогда уравнение (2.4) примет вид

$$LC\gamma_0 \frac{d^2\tilde{V}}{dt^2} + C \frac{d\tilde{V}}{dt} + I(\tilde{V}) = 0, \quad (2.5)$$

где

$$I(\tilde{V}) = \gamma(\tilde{V})\tilde{V}. \quad (2.6)$$

Предположим наличие некоторого внешнего воздействия, которое, вообще говоря, может иметь различную физическую природу. Это может быть механическое воздействие, в частности, звуковое и ультразвуковое, тепловое воздействие, электрическое и электро-магнитное воздействие, а также воздействие, возникающее в результате химических и электро-химических реакций в биологическом организме. Не конкретизируя физическую природу внешнего воздействия, будем считать, что оно представляет собой осциллирующую затухающую функцию, например, следующего вида:

$$F_*(t) = \xi \sin(\Omega_0 t) e^{-\alpha t}. \quad (2.7)$$

Здесь ξ , Ω_0 и α — постоянные величины, характеризующие, соответственно, амплитуду, частоту и затухание функции $F_*(t)$. С учетом внешнего воздействия (2.7), уравнение (2.5)

запишется

$$LC\gamma_0 \frac{d^2\tilde{V}}{dt^2} + C \frac{d\tilde{V}}{dt} + I(\tilde{V}) = \xi \sin(\Omega_0 t) e^{-\alpha t}. \quad (2.8)$$

Итак, уравнение (2.8) описывает движение нейронов сквозь клеточную мембрану. Конкретный вид функции $I(\tilde{V})$ в уравнении (2.8) пока остается неопределенным. Известно только, что эта функция является нелинейной. Для того, чтобы написать выражение для $I(\tilde{V})$, соответствующее физической реальности, нужны дополнительные экспериментальные данные.

Далее, основываясь на рассмотренной ниже механической аналогии, мы сформулируем гипотезу относительно вида функции $I(\tilde{V})$, которая позволит объяснить механизм «заболевания» нейронов.

3. Механическая аналогия

Хорошо известно, что процессы различной физической природы часто описываются одними и теми же математическими уравнениями. Например, уравнение колебаний линейного осциллятора описывает и движение груза на пружине, и изменение тока в электрической цепи; волновое уравнение описывает как акустические колебания, так и электромагнитные, а уравнение теплопроводности и уравнение диффузии с математической точки зрения идентичны. Поэтому, прежде чем предпринять попытку объяснить процессы, происходящие в нейронах, рассмотрим простой пример из классической механики.

Итак, рассмотрим движение груза на пружине при наличии силы трения, линейно зависящей от скорости груза, и внешней возмущающей силы

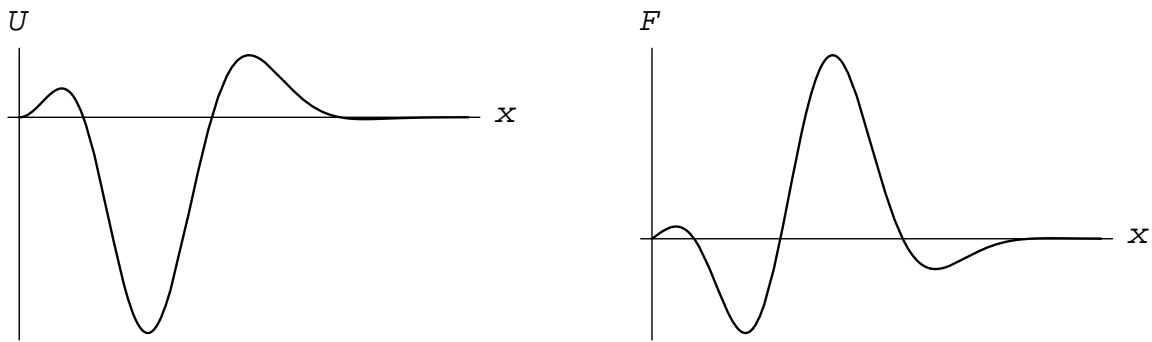
$$F_*(t) = f_* \sin(\Omega_0 t) e^{-\alpha t}, \quad (3.1)$$

где f_* , Ω_0 и α — постоянные величины, характеризующие амплитуду, частоту и затухание соответственно.

Предположим, что энергия упругой пружины — нелинейная функция вида

$$U(x) = \frac{1}{2} cx^2 \cos(ax) e^{-bx^2}, \quad (3.2)$$

где a , b , c — константы, x — смещение груза из положения равновесия, которое в дальнейшем мы будем называть основным. Тогда, сила, действующая на груз со стороны упругой

Рис. 1. Графики функций $U(x)$ (слева) и $F(x)$ (справа)

пружины, вычисляется по формуле

$$F(x) \equiv U'_x(x) = cx \left[(1 - bx^2) \cos(ax) - \frac{ax}{2} \sin(ax) \right] e^{-bx^2}. \quad (3.3)$$

Графики функций $U(x)$ и $F(x)$ приведены на рис. 1.

Поскольку в данной работе ставится цель объяснения процесса на качественном уровне, конкретный вид выражения для энергии упругой пружины не имеет значения. Важен только один фактор: система должна иметь несколько устойчивых положений равновесия, т. е. энергия упругого взаимодействия должна иметь несколько минимумов. Как видно из рис. 1, выражение (3.2) отвечает этому требованию.

Уравнение колебаний груза имеет вид:

$$m \frac{d^2x}{dt^2} + \beta \frac{dx}{dt} + F(x) = f_* \sin(\Omega_0 t) e^{-\alpha t}. \quad (3.4)$$

Здесь m — масса груза, β — коэффициент трения, функция $F(x)$ определяется формулой (3.3).

Предположим, что в начальный момент времени груз находится в основном положении равновесия, а его начальная скорость равна нулю. Действие внешней вынуждающей силы выводит груз из состояния покоя и дальнейшее развитие событий происходит по одному из двух сценариев в зависимости от параметров вынуждающей силы.

1) Если амплитуда вынуждающей силы небольшая, в течение некоторого промежутка времени груз совершает произвольное движение, которое через некоторое время приобретает характер затухающих колебаний вблизи основного положения равновесия.

2) При больших значениях амплитуды вынуждающей силы на начальном этапе движения груз совершает колебания с достаточно

большой амплитудой, которые через некоторое время переходят в затухающие колебания вблизи некоторого положения равновесия, отличного от основного.

По нашему мнению, нечто подобное происходит и с нейронами. При этом первый сценарий описывает нормальное функционирование нейрона, а второй — патологию, возникающую вследствие влияния внешних факторов.

4. Идентификация параметров

Нетрудно видеть, что с математической точки зрения электрическая задача (2.8) и механическая задача (3.3) идентичны. Нелинейность силы упругого взаимодействия в механической задаче соответствует утверждению о нелинейном характере соотношения между током ионов и мембранным потенциалом в электрической задаче.

Наша гипотеза заключается в том, что функция $I(\tilde{V})$ в электрической задаче имеет такой же вид, как сила упругого взаимодействия $F(x)$ в механической задаче:

$$I(\tilde{V}) = \gamma_0 \tilde{V} \left[(1 - b\tilde{V}^2) \cos(a\tilde{V}) - \frac{a\tilde{V}}{2} \sin(a\tilde{V}) \right] e^{-b\tilde{V}^2}. \quad (4.1)$$

Параметры a и b в выражении (4.1) зависят от концентрации ионов и проницаемости канала. Подчеркнем, что мы считаем важным, чтобы функция $I(\tilde{V})$ имела такую структуру, которая могла бы обеспечить наличие нескольких устойчивых положений равновесия в системе (рис. 1). Выражение (4.1) — один из примеров подобной функции.

В соответствие с предложенной нами моделью, мы полагаем, что нейроны, находящи-

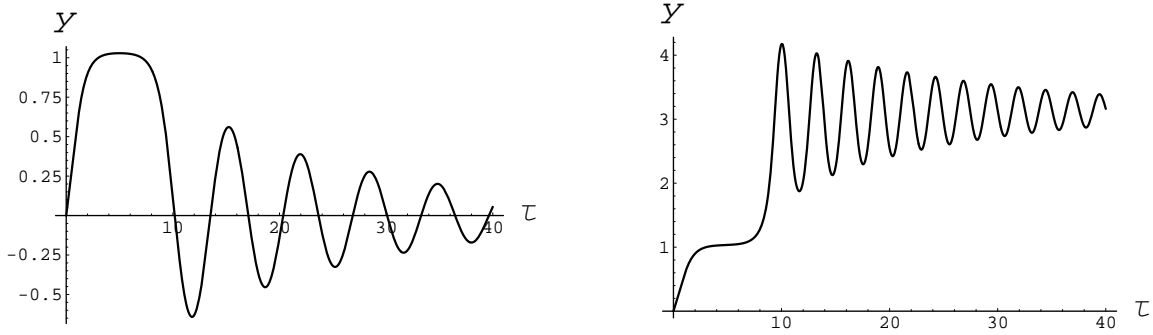


Рис. 2. Графики функций $y(\tau)$: движение вблизи основного положения равновесия (слева) и переход в соседнее устойчивое положение равновесия (справа)

еся в основном положении равновесия, являются «здоровыми», а нейроны, перешедшие в другое устойчивое положение равновесия, — «заболевшими». Мы предполагаем также, что переход значительной части нейронов в такое положение равновесия, при котором мембрана гиперполяризована, приводит к дегенеративным заболеваниям, а переход значительной части нейронов в положение равновесия, при котором мембрана деполяризована, приводит к заболеваниям, связанным с повышенной возбудимостью. При переходе системы из основного положения равновесия в какое-либо другое устойчивое положение равновесия изменяется мембранный потенциал покоя. Измерение этого параметра позволит судить о том, к какому состоянию находятся нейроны.

5. Численный анализ

Ниже на основании численных расчетов проанализируем характер поведения системы в зависимости от амплитуды, частоты и длительности внешнего воздействия.

Приведем уравнение (2.8) к безразмерной форме:

$$\frac{d^2y}{d\tau^2} + 2n \frac{dy}{d\tau} + z(y) = f \sin(\Omega\tau) e^{-\varepsilon_0\tau}, \quad (5.1)$$

где

$$z(y) = y \left[(1 - \varepsilon y^2) \cos y - \frac{y}{2} \sin y \right] e^{-\varepsilon y^2}, \quad (5.2)$$

$$\varepsilon = \frac{b}{a^2}.$$

Безразмерные переменные связаны с размерными соотношениями

$$y = a \tilde{V}, \quad \tau = \frac{t}{\sqrt{LC}}, \quad (5.3)$$

а безразмерные параметры вычисляются по формулам

$$2n = \frac{1}{\gamma_0} \sqrt{\frac{C}{L}}, \quad f = \frac{a\xi}{\gamma_0}, \quad (5.4)$$

$$\Omega = \Omega_0 \sqrt{LC}, \quad \varepsilon_0 = \alpha \sqrt{LC}.$$

Численный анализ показал, что при определенных соотношениях амплитуды, частоты и длительности внешнего воздействия система, находящаяся в основном положении равновесия, может переходить в соседнее устойчивое положение равновесия, в то время как при других соотношениях перечисленных параметров система будет оставаться в основном положении равновесия. Движение системы вблизи основного положения равновесия и ее переход в соседнее устойчивое положение равновесия иллюстрирует рис. 2.

В табл. 1. приведены значения амплитуд f_1 , при которых система остается вблизи основного положения равновесия и близких к ним амплитуд f_2 , при которых система уже переходит в соседнее устойчивое положение равновесия. Вычисления проводились при различных значениях параметра ε_0 , характеризующего длительность внешнего воздействия, и следующих значениях остальных параметров: $n = 0,05$, $\varepsilon = 0,1$, $\Omega = 1,0$ (резонансная частота линейной системы). В табл. 2. приведены зависимости значений амплитуд f_1 и f_2 от частоты возбуждающего воздействия. Вычисления проводились при следующих значениях параметров: $n = 0,05$, $\varepsilon = 0,1$, $\varepsilon_0 = 1,0$.

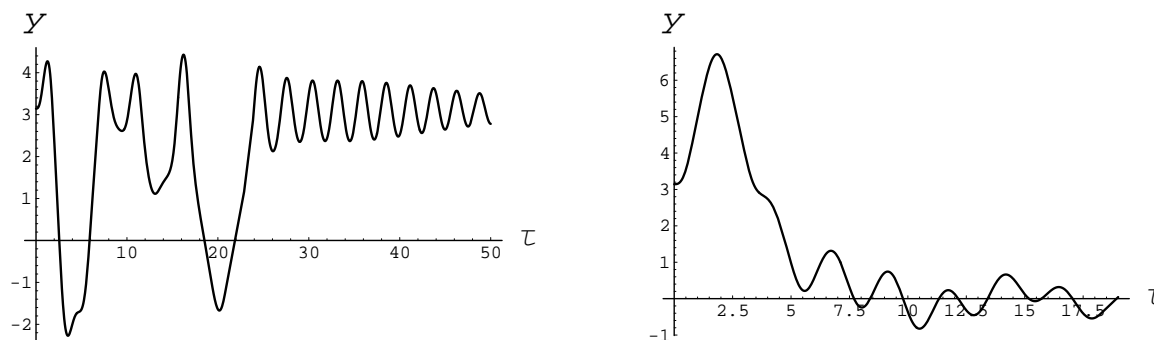
Анализ численных результатов показал, что длительные воздействия значительно опаснее, чем кратковременные, поскольку при длительных воздействиях уход из основного положения равновесия и переход в соседнее положение равновесия происходит при существенно меньших значениях амплитуды воз-

Таблица 1. Зависимость f_1 и f_2 от длительности внешнего воздействия

$1/\varepsilon_0$	f_1	f_2
0,1	81,67	81,68
1,0	1,81	1,82
10,0	0,60	0,61
100,0	0,16	0,17

Таблица 2. Зависимость f_1 и f_2 от частоты внешнего воздействия

Ω	f_1	f_2
100,00	80,10	80,11
10,00	7,99	8,00
1,00	1,81	1,82
0,10	12,18	12,19
0,01	121,28	121,29

Рис. 3. Графики функций $y(\tau)$ при значениях $n = 0,05$, $\varepsilon = 0,1$, $\varepsilon_0 = 0,1$, $\Omega = 2,555$: $f = 5,00$ — движение вблизи исходного устойчивого положения равновесия (слева); $f = 9,19$ — переход в основное положение равновесия (справа)

действия. Этот результат находится в полном соответствии с тем фактом, что профессиональные заболевания наблюдаются у людей, постоянно подвергающихся воздействию осциллирующих нагрузок, тогда как кратковременное воздействие такой же интенсивности никакого вреда организму не наносит. Наиболее опасные частоты — это частоты, близкие к резонансной частоте. Однако даже при частотах, далеких от резонансной, воздействие представляет опасность, если его амплитуда достаточно велика. Этот вывод также находится в соответствии с тем, что наблюдается в природе. Для биологического организма опасность могут представлять различные по своей природе осциллирующие воздействия, лежащие в очень широком частотном диапазоне.

Возникает естественный вопрос: если система перешла из основного положения равновесия в соседнее положение, можно ли с помощью осциллирующего внешнего воздействия вернуть ее обратно? Вопрос является актуальным в связи с тем, что существуют методики лечения, основанные на применении звукового, ультразвукового и электромагнитного воздействия определенной частоты. В ряде случаев эти методики приводят к успеху. Численный анализ показал, что с помощью осциллирующего воздействия можно перевести систему в основное положение равновесия, но для

этого требуется тщательный подбор параметров воздействия. Например, рис. 3, 4 иллюстрируют тот факт, что при одних значениях параметров для перехода в основное положение равновесия требуется большая амплитуда воздействия, чем та, при которой система остается в исходном положении равновесия, а при других значениях параметров — наоборот. Существует также опасность перехода на какое-нибудь другое устойчивое положение равновесия, если такое существует.

6. Обсуждение результатов

Нами предложено математическое описание движения ионов сквозь клеточную мембрану нейронов, основанное на гипотезе о том, что зависимость ионного тока от мембранного потенциала — функция, имеющая несколько устойчивых положений равновесия. Мы полагаем, в результате внешнего воздействия большой интенсивности нейроны, находящиеся в основном положении равновесия, могут перейти в какое-либо другое устойчивое положение равновесия и остаться в нем после прекращения действия внешнего возбудителя. Согласно этой модели, нейроны, находящиеся в основном положении равновесия, следует считать «здоровыми», а нейроны, перешедшие в дру-

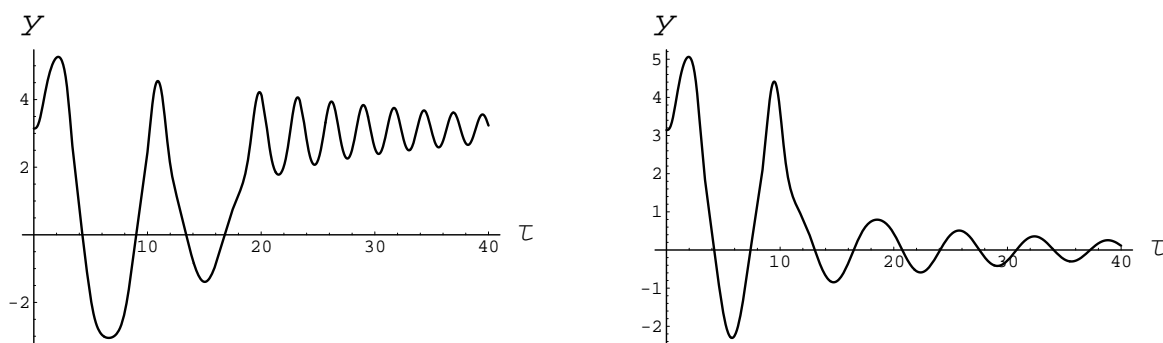


Рис. 4. Графики функций $y(\tau)$ при значениях $n = 0,05$, $\varepsilon = 0,1$, $\varepsilon_0 = 1,0$, $\Omega = 1,0$: $f = 16,47$ — движение вблизи исходного устойчивого положения равновесия (слева); $f = 16,10$ — переход в основное положение равновесия (справа).

гое устойчивое положение равновесия, — «заболевшими». Разным положениям равновесия соответствуют разные значения мембранного потенциала покоя, измерение которого, по нашему мнению, позволит судить о состоянии нейронов.

Литература

1. Николлс Дж. Г., Мартин А. Р., Валлас Б. Дж., Фукс П. А. От нейрона к мозгу. М.: ????????, 2003. 672 с.
2. Мозг (сборник статей). М.: Мир, 1982. ??? с.
3. Рис. Э., Стернберг М. Введение в молекулярную биологию. От клеток к атомам. М.: Мир. 2002. 142 с.
4. Фомин С. В., Беркинблит М. Б. Математические проблемы в биологии. М.: Наука. 1973. 200 с.
5. Jonson F. H., Eyring H., Polissar M. J. The kinetic basis of molecular biology. Wiley, New York. 1954. ??? p.
6. Ходжсин А. Нервный импульс. М.: Мир. 1965. ??? с.

Ключевые слова: математическая модель, клеточная мембрана, нейрон, ионный ток, мембранный потенциал, устойчивость, колебательный контур, математическая модель Эйринга, математическая модель Ходжкина-Хаксли

Статья поступила 29 марта 2008 г.

Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

© Иванова Е. А., Морозов Н. Ф., 2008