

УДК 539.3

**МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА
КЛЕТКИ СИНО-АТРИАЛЬНОГО УЗЛА**

В.Н. Тарасов

Работа сердца связана с регулярным сокращением мышц образующих сердечные стенки. Ритмичное сокращение этих мышц вызвано распространением электрического потенциала действия (ПД) по сердечным волокнам. Большинство этих волокон способны самовозбуждаться. Этим он отличается от ПД в нервных клетках: там для возбуждения ПД необходим некоторый сигнал (ток инициализации). Участок сердца, дающий возбуждение максимальной величины – это сино-атриальный узел (СА). В настоящей работе предлагается математическая модель электрической активности клеток СА.

Построение математической модели

Известно, что клетки СА генерируют ПД, который определяется различными концентрациями ионов на внутренней и внешней сторонах мембраны. Таким образом мембрану можно рассматривать как конденсатор, между зарядом и напряжением выполнено равенство

$$Q = cU, \tag{1}$$

где Q – заряд, U – напряжение, c – емкость мембраны. Дифференцируя равенство (1) получим

$$I = c \frac{dU}{dt}, \tag{2}$$

где I – ток, проходящий через мембрану. Измеряемой величиной обычно является разность потенциалов на сторонах мембраны (мембранный потенциал), график типичного потенциала в зависимости от времени приведен на рис 1. Функцию, изображенную на рис 1 обозначим через $\Phi(t)$ (экспериментальная кривая). Данный график заимствован из [2].

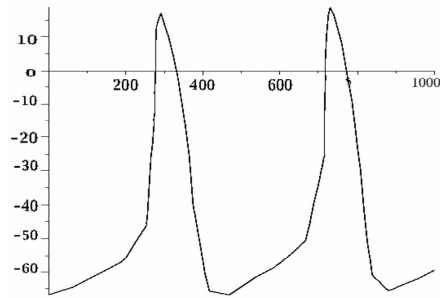


рис. 1

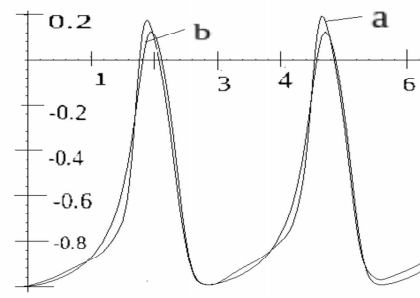


рис. 2

Из результатов экспериментов следует, что формирование мембранного потенциала представляет собой некоторый автоколебательный процесс. Общий ток через мембрану складывается из ионных токов (калиевый, натриевый, кальциевый и другие) ионы проходят через каналы в мембране (для каждого типа ионов свои каналы). Проводимость этих каналов зависит от мембранного потенциала, кроме того величина ионных токов зависит, разумеется, от концентрации ионов на внутренней и внешней стороне мембраны. Также имеются ионные насосы, которые переносят ионы против градиента электрохимического потенциала, при этом затрачивается энергия.

В клетках СА происходит генерация незатухающих колебаний А.А. Андронов назвал такие системы автоколебательными [1], и также показал что автоколебания невозможны в системах, описываемых дифференциальными уравнениями первого порядка и в линейных системах (т.е. в системах, описываемых линейными дифференциальными уравнениями).

Из сказанного выше можно предположить, что клетки СА представляют собой некоторую нелинейную электрическую схему (с точки зрения генерации мембранного потенциала), описываемой системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = f_1(U, I) \\ \frac{dI}{dt} = f_2(U, I) \end{cases} \quad (3)$$

где $f_1(U, I)$, $f_2(U, I)$ достаточное число раз дифференцируемые функции. Будем предполагать, что они представляют собой многочлены двух переменных некоторой степени. Предполагается также, что система является автономной, т.е. правые части системы не содержат явно время.

Теперь задача ставится следующим образом: подобрать коэффициенты полиномов в правых частях системы (3) таким образом, чтобы

функция $U(t)$ аппроксимировала наблюдаемую кривую, изображенную на рис.1 с достаточной степенью точности. При этом желательно, чтобы степень полиномов была как можно меньше.

На рис.1 время измеряется в миллисекундах $t \in [0, 1000]$, потенциал в милливольтгах (mv). Удобнее работать с безразмерными величинами, поэтому сделаем замену переменных

$$t = \frac{1000\tau}{2\pi}, \quad \tau \in [0, 2\pi], \quad \varphi(\tau) = \frac{\Phi(\tau)}{\Phi(0)}.$$

В данном случае $\Phi(0) = -66.8mv$ и является минимальным значением экспериментального потенциала $\Phi(t)$.

Одним из простейших и самых изветных уравнений, описывающих нелинейные автоколебания является уравнение Ван Дер Поля

$$\frac{d^2u}{d\tau^2} - \mu(1 - u^2)\frac{du}{d\tau} + \beta u = 0. \quad (4)$$

Это уравнение используется, например, в [6], однако применение его там ничем не обосновано. Решение уравнения (4) симметрично относительно оси τ и форма автоколебаний не совпадает с наблюдаемой.

Для моделирования мембранного потенциала будем использовать несколько более сложное уравнение

$$\frac{d^2u}{d\tau^2} = \beta_1(u - \beta_2)^2 + (\beta_3 + \beta_4(u - \beta_2) + \beta_5(u - \beta_2)^2)\frac{du}{d\tau} - \beta_6(u - \beta_2), \quad (5)$$

или эквивалентную ему систему

$$\begin{cases} \frac{dy}{d\tau} = \beta_1(u - \beta_2)^2 + (\beta_3 + \beta_4(u - \beta_2) + \beta_5(u - \beta_2)^2)y - \beta_6(u - \beta_2) \\ \frac{du}{d\tau} = y. \end{cases} \quad (6)$$

Уравнение (5) имеет единственное неустойчивое положение равновесия $u = \beta_2$. Решение системы (6) зависит от коэффициентов $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_6)$, т.е. $u(\tau) = u(\tau; \beta)$. Для того, чтобы определить коэффициенты β возьмем точки $\tau_i = 2\pi i/m$, $i \in [0 : m]$, где m натуральное число, и введем в рассмотрение функцию

$$\begin{aligned} f(\beta) = & \sum_{i=0}^m \min_j \left(\sqrt{(u(\tau_i; \beta) - \varphi(\tau_j))^2 + (\tau_i - \tau_j)^2} + \right. \\ & \left. + \sum_{j=0}^m \min_i \left(\sqrt{(u(\tau_i; \beta) - \varphi(\tau_j))^2 + (\tau_i - \tau_j)^2} \right) \right). \end{aligned} \quad (7)$$

Вектор коэффициентов находим, решая задачу оптимизации:

$$f(\beta) = \min_{\tilde{\beta}} f(\tilde{\beta}). \quad (8)$$

Функция $f(\beta)$, вообще говоря не является непрерывно дифференцируемой, поэтому для решения задачи (8) применялся метод Монте-Карло. Для вычисления значений функции $u(\tau_i; \beta)$ в точках сетки использовался метод Рунге-Кутты четвертого порядка точности, причем на интервале интегрирования $[0 : 2\pi]$ число шагов $N = 4000$, в формуле (7) $m = 400$. Программа была составлена на языке программирования ФОРТРАН-90.

В результате решения задачи оптимизации было получено следующее решение.

$$\beta = (-25.98179, -0.284866, 2.4379215, -5.9363316, 35.8858104, 19.5746535)$$

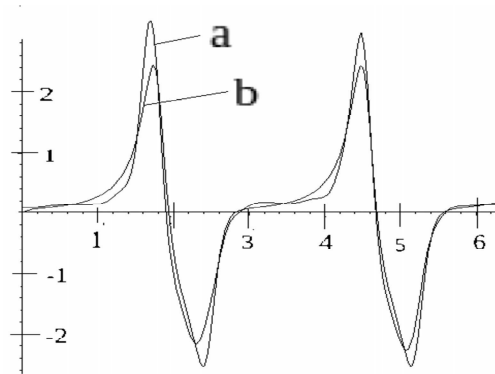


рис. 3

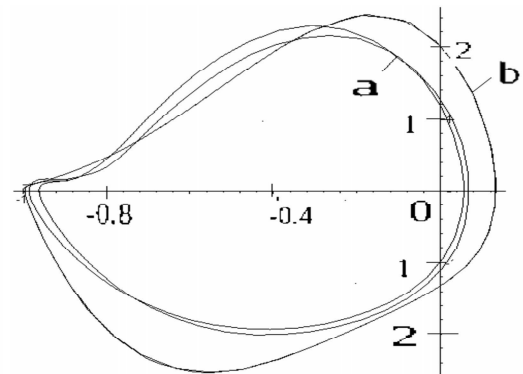


рис. 4

На рис.2 а- экспериментальная кривая (в безразмерном виде), б- функция $u(\tau)$, являющаяся решением системы уравнений (6). На рис.3 а - производная экспериментальной кривой, б $-y(\tau)$, производная $u(\tau)$, полученная в результате решения системы дифференциальных уравнений (6). На рис.4 б- фазовая кривая $(u(\tau), y(\tau) \tau \in [0, 2\pi])$ -предельный цикл системы (6), а- экспериментальная кривая $(\varphi(\tau), \varphi'_\tau(\tau) \tau \in [0, 2\pi])$. Используя методы [1] можно показать, что предельный цикл системы (6) является асимптотически устойчивым.

Для дифференцирования функций, определяемых по экспериментальным данным использовался следующий метод. Пусть

$$\psi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_{-\infty}^{\infty} \varphi(t) \exp\left(-\frac{(x-t)^2}{2\sigma^2}\right) dt.$$

Ясно, что $\psi(x) \rightarrow \varphi(x)$ при $\sigma \rightarrow \infty$. Тогда

$$\varphi'(x) \approx \psi'(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_{-\infty}^{\infty} \varphi(t) \exp\left(-\frac{(x-t)^2}{2\sigma^2}\right) (t-x) dt.$$

Замечание 1. Коэффициенты системы уравнений (6) (или, что тоже самое (7)) получаются большими по модулю. Не смотря на величину коэффициентов при интегрировании системы (6) неустойчивости счета не наблюдается. Результаты работы Фортран-программы проверены в системе MAPLE 8, при помощи которой нарисованы графики.

Замечание 2. Функция $f(\beta)$ отличается от обычной функции метода наименьших квадратов, потому что решение $u(\tau; \beta)$ на некоторых участках имеет большие производные, и использование более простой целевой функции вида $f(\beta) = \sum_{i=0}^m (u(\tau_i; \beta) - \varphi(\tau_i))^2$ не привело ни к какому разумному результату. К тому же расстояние между двумя кривыми разумно определить следующим образом. Пусть

$$\gamma_1 = \{\varphi_1 = \varphi_1(\tau), \varphi_2 = \varphi_2(\tau)\}, \gamma_2 = \{\psi_1 = \psi_1(\tau), \psi_2 = \psi_2(\tau)\}, \tau \in [a, b]$$

-две кривые, заданные параметрическим образом. Тогда

$$\rho(\gamma_1, \gamma_2) = \frac{1}{2} \int_a^b \left(\min_{t \in [a, b]} \sqrt{(\varphi_1(t) - \psi_1(t))^2 + (\varphi_2(t) - \psi_2(t))^2} + \min_{t \in [a, b]} \sqrt{(\varphi_1(t) - \psi_1(\tau))^2 + ((\varphi_2(t) - \psi_2(\tau))^2)} \right) dt.$$

Иными словами для любой точки, лежащей на кривой γ_1 отыскивается ближайшая ей точка кривой γ_2 и наоборот и все эти расстояния суммируются вдоль всей кривой. Такое определение расстояния не зависит от параметризации кривой.

Замечание 3. Математических моделей электрической активности мембран существует достаточно много. Чаще всего для их построения модифицируется (усложняется с целью более детального описания) модель Ходжкина-Хаксли. Такие модели предлагаются например в [2, 3]. Однако, как и в модели Ходжкина-Хаксли, вероятности открывания и закрывания ионных каналов (в модели Ходжкина-Хаксли переменные m, n, h) не удается отождествить с какими-либо реальными компонентами мембраны ([4]). Таким образом все эти модели также являются феноменологическими. Также автору данной работы не удалось получить авоколебания используя уравнения модели как [2], так и [3]. Повидимому способ описания мембранных потенциалов в клетках, способных самовозбуждаться, и в нейронах должен быть различным.

Литература

1. **Андронов А.А., Витт А.А., Хайкин С.Э.** Теория колебаний. М.: Физматгиз. 1959. 999 с.
2. **Zhang H, Holden A.V., Kodama I, Honjo H, Lei M, Varghese T, Boyett M.R.** (2000) Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279:H397–H421
3. **R. Wilder, H.J. Jongasma and A.C.G. van Ginneken.** Pacemaker activity of the rabbit sinoatrial node// *Biophys. J. Biophysical Society* Volume 60, 1991. P. 1202-1216.
4. **Буравцев В.Н.** Модель авторегуляции в системе аксона кальмара// *Биофизика*, 1999. Т 44, вып 5. С. 892–897.
5. **Карнаухов А.В., Карнаухова Е.В.** Новый метод идентификации систем на основе критерия минимальной квадратичной невязки для задач биофизики// *Биофизика*, 2004. Т 49, вып 1. С. 88–97.
6. **Богачева И.Н., Кучер В.И., Щербакова Н.А., Мусиенко П.Е., Герасименко Ю.П.** Математическое моделирование процессов формирования локомоторных паттернов при эпидуральной стимуляции спинного мозга с учетом периферической обратной связи// *Биофизика*, 2005. Т 50, вып 6. С. 1125–1130.

Summary

Tarasov V.N. Modeling the cell membrane potential of the sinoatrial node

The work of the heart associated with a regular contractions of muscle forming the heart wall. The heart rate caused by the spread of the electrical action potential (AP) on heart fibers. Most of these fibers can self-excite. This is in contrast to AP in the nerve cells. For self-excitation AP in neuronal cells requires a signal (current initialization). Sector of the heart, giving the excitation maximum value - it is sinoatrial node. In this paper a mathematical model of electrical activity of cells of the sinoatrial node is proposed.