

# ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Г. П. Быстрой, А. В. Богинич

## ТЕРМОДИНАМИКА МНОГОЯДЕРНЫХ КЛЕТОК: СИСТЕМНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ САМООРГАНИЗУЮЩЕГОСЯ САРКОМЕРА С ХАОТИЧЕСКОЙ ДИНАМИКОЙ ПАРАМЕТРА ПОРЯДКА

*Статья посвящена анализу общих принципов самоорганизации при деформации саркомеров в нелинейной модели с хаотической динамикой поведения параметра порядка. Предполагалось, что саркомеры обладают эффектом не только вязкоупругости, но и последействия. В результате при малых деформациях для параметра порядка получено однородное нелинейное дифференциальное уравнение второго порядка, решения которого дают при самовозбуждении странный аттрактор. В рамках модели приводятся результаты оценки ее адекватности с экспериментом, намечен ряд критериев для дальнейшего изучения систем саркомеров — миофибрилл.*

### Введение

Мышечное волокно представляет собой сложную многоядерную клетку, содержащую одну-две тысячи более тонких вытянутых волоконцев (миофибрилл) диаметром 1–2 мкм, состоящих из элементарных сократительных единиц — саркомеров, длина которых в покоящейся мышце составляет ~2,2 мкм, т. е. это достаточно протяженные объекты, для моделирования деформации которых можно использовать феноменологический подход [1]. Толстые и тонкие нити саркомеров образованы из сократительных (миозин и актин) и  $Ca^{+2}$  — чувствительных регуляторных белков.

Для понимания молекулярных механизмов мышечного сокращения математическое моделирование составляет существенную часть исследований. Современный уровень техники не позволяет проследить за динамикой молекулярного мотора непосредственно в мышце, однако его работу можно смоделировать, основываясь на знаниях о молекулярной конструкции саркомера и его физико-химических свойствах как вязкоупругой среды. Критерием адекватности модели служит степень совпадения описания макроскопически смоделированных свойств мышцы с экспериментальными результатами. Описать такие сложные клетки требуется не только на механическом уровне, но и на уровне термодинамики и электрофизического уровня.

Общепринято считать, что в процессе цикла укорочения-удлинения саркомера нити сократительных белков актина и миозина не изменяют свою длину, а лишь скользят относительно друг друга [2, 3]. Имеются многочисленные экспериментальные доказательства того, что внутренние напряжения в саркомере формируются в результате химических реакций с участием  $Ca$ ,  $Mg$ , АТФ и др. [4].

Проблема моделирования сокращений саркомера в условиях скольжения усугубляется следующим. Экспериментально [5, 6] зафиксирована самовозбуждающаяся хаотическая динамика сокращений, что, вероятно, и обуславливает дрожание фибрилл и мышц в целом. Вопросы нелинейного поведения мышц (саркомеров) в нестационарных условиях остаются открытыми [1]. Нелинейные процессы, в отличие от линейных, имеют несколько стационарных состояний, которые должны обуславливать ступенчатый характер деформации саркомеров [7, 8]. При значительных деформациях таких ступенек должно

быть много. Таким образом, рациональная модель должна давать не только ступенчатый характер, отмеченный в экспериментах по сокращению, но и хаотическую динамику данного процесса.

Целью данной работы являлись создание и анализ общих принципов самоорганизации нелинейной модели деформации саркомеров, приводящей при больших деформациях к хаотической динамике ступенчатых сокращений, отличающейся тем самым от линейной модели Гука и учитывающей релаксацию внутренних напряжений, величины деформации и последствие. Нами была выдвинута гипотеза, что в саркомере существуют нелинейные колебания миоминовой системы с диссипацией, которые забирают часть энергии, выделяющейся при химической реакции. Предполагалось, что при колебаниях вся энергия поступает в раствор, а повышение температуры незначительно.

### **Динамика линейного сокращения саркомера**

*Линейная модель вязкоупругих деформаций.* В классической теории мышечного сокращения все модели растяжения саркомера в общем виде подчиняются закону Гука:

$$\sigma_{ik} = 2\mu\varepsilon_{ik}, \quad (1)$$

где  $\sigma_{ik}$  — напряжения (поток импульса),  $\varepsilon_{ik}$  — величина деформации (термодинамическая сила),  $\mu$  — модуль упругости. Законом (1) описываются малые линейные трехразмерные деформации (по осям  $x, y, z$ ). Постулируется, что развиваемые напряжения не зависят от поперечной координаты саркомера. Тогда динамическое уравнение одномерного продольного сокращения относительно по оси растяжения в линейной задаче в условиях действия внешнего напряжения  $\sigma$  примет вид

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = -\varphi \frac{\partial G}{\partial \varepsilon}, \quad (2)$$

где

$$G = -\sigma_e \varepsilon + \frac{1}{2} \mu \varepsilon^2,$$

следовательно:

$$\frac{1}{\varphi} \frac{d\varepsilon}{dt} = -\mu \varepsilon + \sigma_e; \quad (3)$$

здесь  $\varepsilon$  — модуль относительной одномерной деформации вдоль протяженной цепи полимера,  $G$  — потенциальная функция, упругая составляющая которой пропорциональна квадрату деформации и работе внешних сил при растяжении,  $\varphi$  — некоторая размерная константа. Это означает, что рассогласование внутренних напряжений  $\sigma_i = \mu \varepsilon$  и внешних  $\sigma_e$  определяется скоростью деформации  $d\varepsilon/dt$  с точностью до постоянной  $\varphi$ .

Будем предполагать, что в случае вязкоупругих напряжений саркомер с малой скоростью одномерных деформаций при  $\sigma_i \approx \sigma_e$  подчиняется уравнению Максвелла [9]

$$\sigma_i + \tau \frac{d\sigma_i}{dt} = \eta_0 \dot{\varepsilon}, \quad (4)$$

где  $\tau$  — время релаксации внутренних напряжений саркомера,  $\eta_0$  — коэффициент динамической вязкости. При моделировании на основе (4) предполагается, что саркомер по своим деформационным свойствам является промежуточным между ньютоновской жидкостью ( $\tau/\Delta t \ll 1$ ) и твердым телом ( $\tau/\Delta t \gg 1$ ), подчиняющимся закону Гука (1) [9]. В последнее время процессы, описываемые уравнениями типа (4), получили название локально-неравновесных [13].

*Связь с классической теорией.* В литературе описывается несколько математических моделей мышечного сокращения [1–3]. В теории Хаксли и ряде других моделей постулируется линейная зависимость между силой и длиной (координатой мостика) саркомера. Такая зависимость следует из того, что данные модели опираются на классический закон Гука, который в свою очередь и дает линейную зависимость между силой и величиной упругой деформации.

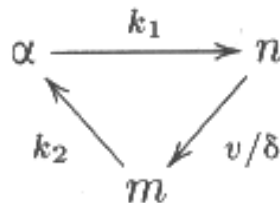
В кинетической теории В. И. Дещеревского [3] рассмотрена модель работы мостика с трехстадийным кинетическим циклом, включающим одно замкнутое состояние  $\alpha$  мостика и два разомкнутых — тянущее  $n$  при  $x > 0$  и тормозящее  $m$  при  $x < 0$  (рис. 1).

Кроме того, рассматривая предельный случай, константы скоростей обратных переходов в цикле мостика можно не учитывать, так как они пренебрежимо малы. Постулируется, что и развиваемая сила и константы скоростей переходов между стадиями цикла ( $k_1, k_2, \vartheta/\delta$ ) не зависят от координаты мостика.

В соответствии с циклом модели (рис. 1) для числа тянущих ( $n$ ) и тормозящих ( $m$ ) мостиков Дещеревский записал систему обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dn}{dt} = k_1(\alpha - n - m) - \frac{n}{\delta}, \\ \frac{dm}{dt} = \frac{n}{\delta} - k_2 m, \end{cases} \quad (5)$$

где  $\alpha$  — полное число доступных для замыкания мостиков при длине 0,5 саркомера [1, 3],  $\vartheta$  — скорость скольжения нитей,  $\delta$  — длина зоны, в которой мостик развивает тянущую силу,  $k_1$  — среднее значение константы скорости замыкания свободных мостиков,  $k_2$  — константа скорости распада тормозящих мостиков.



**Рис. 1.** Трехстадийный кинетический цикл модели В. И. Дещеревского

Покажем, ввиду важности, что линейная модель малых деформаций (3) и (4), являющаяся базовой для построения нелинейной модели саркомера, соответствует модели Дещеревского (5). Будем считать, что величина деформации пропорциональна числу тянущих мостиков  $\varepsilon = L \cdot n$  ( $L = \text{const}$  — де-

формационный параметр одного мостика). Тогда первое уравнение системы (5) примет вид

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = -\left(k_1 + \frac{\mathfrak{G}}{\delta}\right)\varepsilon + Lk_1(\alpha - m). \quad (6)$$

Из сравнения (6) и (3) следует, что между модулем упругости  $\mu_0$  и константа-ми рис. 1 существует взаимозависимость

$$\mu_0\varphi = \left(k_1 + \frac{\mathfrak{G}}{\delta}\right), \sigma = \frac{Lk_1(\alpha - m)}{\varphi}. \quad (7), (8)$$

Рассмотрим случай малой скорости деформации  $\dot{\varepsilon}$ , в котором внутренние и внешние напряжения равны  $\sigma_e \approx \sigma_i = \sigma$ . Выражение (8) показывает, что с увеличением числа тормозящих мостиков  $m$  напряжения уменьшаются. Таким образом, уравнения (3) и (6) идентичны с точностью до приведенных коэффициентов. Выразим  $m$  из (8):  $m = \alpha - \sigma\varphi/Lk_1$ . Учитывая временные зависимости внутренних напряжений  $\sigma = \sigma(t)$  и числа тормозящих мостиков  $m = m(t)$  в саркомере, получаем

$$\frac{dm}{dt} = -\frac{\varphi}{Lk_1} \frac{d\sigma}{dt}; \frac{d\alpha}{dt} = 0. \quad (9)$$

Подставим (9) во второе уравнение системы (5), а также учтем, что в соответствии с уравнением (3) справедливо уравнение

$$\varepsilon = -\frac{1}{\mu_0} \dot{\varepsilon} + \frac{\sigma}{\mu_0}. \quad (10)$$

В результате получаем уравнение типа уравнения Максвелла для внутренних напряжений, несущественно отличающееся от (4):

$$\sigma + \tau \frac{d\sigma}{dt} = f(\eta_0) \dot{\varepsilon} + A. \quad (11)$$

Здесь  $\tau = \varphi/\phi$  — время релаксации внутренних напряжений,  $f(\eta_0) = \mathfrak{G}k_1/\mu_0\delta\varphi\phi$  — функция коэффициента вязкости,  $A = k_1k_2\alpha L/\varphi$  — константа,  $\varphi = \mu_0k_2/k_1 + \mathfrak{G}/\delta$ . Если  $k_1k_2\alpha L \ll \phi$ , то константой  $A$  можно пренебречь, что и приводит к уравнению (4).

Такая модель соответствует следующим представлениям. Пусть саркомер имел некоторую первоначальную длину, которой соответствовало некоторое число тормозящих мостиков. Если в момент времени  $t = 0$  скачком изменить его длину  $l_1$ , растянув саркомер или позволив ему сжаться до длины  $l_2$ , то этому будет соответствовать другое число тормозящих мостиков. Из (5) и (10) следует, что количество тормозящих мостиков, а с ним и напряжения будут стремиться к своему новому значению по экспоненциальному закону:

$$m = m_0 e^{-k_2 t}, \sigma = \sigma_0 e^{-t/\tau}.$$

В итоге мы показали, что система линейных уравнений (3), (4), описывающая линейные деформации и релаксацию вязких напряжений в саркоме-

ре, эквивалентна системе уравнений Дещеревского (5), в которой релаксация напряжений напрямую не заложена.

### **Динамика нелинейного сокращения саркомера**

*Нелинейная модель.* Известно, что свободная энергия гидролиза АТФ преобразуется в энергию упругой деформации молекул фермента, которая затем может быть использована для совершения механической работы. Описываемый процесс динамики мышечных белков при значительных (средних) деформациях не является линейным, поэтому при моделировании мы не можем использовать линейный закон Гука. Для нелинейных процессов одномерной деформации по оси растяжения представим, следуя [9], в виде полинома

$$\mu(\varepsilon) = \mu_0(1 - k\varepsilon + \chi\varepsilon^2), \quad (12)$$

где  $\mu_0$  — коэффициент упругости для линейных систем, а  $k$  и  $\chi$  — некоторые коэффициенты [9], характеризующие зависимость модуля упругости в направлении оси растяжения от величины деформации.

Подставив выражение для  $\mu(\varepsilon)$  в исходное динамическое уравнение (3), получим для саркомера термодинамическое уравнение с кубической правой частью

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = -\varphi(\mu_0\chi\varepsilon^3 - \mu_0k\varepsilon^2 + \mu_0\varepsilon - \sigma), \quad (13)$$

или, введя в модель потенциальную функцию  $G$  — свободную энергию, связанную с нелинейной упругой деформацией, получим

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = -\varphi \frac{\partial G}{\partial \varepsilon}, \quad G = \frac{\mu_0\chi\varepsilon^4}{4} - \frac{\mu_0k\varepsilon^3}{3} + \frac{1}{2}\mu_0\varepsilon^2 - \sigma\varepsilon. \quad (14)$$

Линейная часть этого потенциала содержит квадратичную функцию. Для стационарных деформаций в результате из (15) следует нелинейный закон деформации саркомера

$$\sigma_e = \mu_0\varepsilon - \mu_0k\varepsilon^2 + \mu_0\chi\varepsilon^3, \quad (15)$$

в котором внешние напряжения  $\sigma_e$  и внутренние (правая часть (15)) равны друг другу. При малых деформациях (в линейном случае) из (15) получаем закон Гука.

Для уравнения (14) можно выделить некоторую критическую точку, в которой происходит смена режима работы саркомера. Используя значения переменной и параметров в этой точке, можно перейти к относительному виду уравнения (14) [14]. Для этого умножим левую и правую части дифференциального уравнения (14) на  $(2\mu_0\chi\varepsilon_c^3)^{-1}$ . Получаем

$$\frac{d\varepsilon^*}{dt} = -\left( \varepsilon^{*3} - \frac{k}{\chi\varepsilon_c} \varepsilon^{*2} + \frac{1}{\chi\varepsilon_c^2} \varepsilon^* - \sigma^* \right), \quad (16)$$

где  $\varepsilon_c$  — значение модуля деформации в некоторой критической точке  $\varepsilon = \varepsilon_c$  ( $\varepsilon^* = 1$ ). Тем самым мы ввели масштаб деформации. Приведем следующие обозначения:

$$\varepsilon^* = \frac{\varepsilon}{\varepsilon_c}, \quad t^* = \mu_0 \chi \varphi \varepsilon_c^2 t = \frac{t}{t_0} \equiv t, \quad \sigma^* = \frac{\sigma}{\mu_0 \chi \varepsilon_c^3} = \frac{\sigma}{\sigma_c}.$$

Величина  $\sigma_c = \mu_0 \varepsilon_c^3$  характеризует значение обобщенного внешнего поля в этой критической точке. Чтобы перейти к канонической форме, необходимо переобозначить переменную и параметры уравнения (8), что приведет к исчезновению части членов (в соответствии с теоремой Тома [10, 11]); в данном случае исчезнет квадратичный член [8, 12]. Следуя [8], перейдем к новой переменной  $\eta = \varepsilon^* - \varepsilon_0^*$ , характеризующей отклонение приведенной величины деформации саркомера  $\varepsilon^* = \varepsilon / \varepsilon_c$  от некоторого среднего значения  $\varepsilon_0^* = \varepsilon_0 / \varepsilon_c = k/3\chi\varepsilon_c$ . Тогда уравнение (16) при условии равенства в критической точке  $a^* = b^* = 0$  и, следовательно,  $\eta = 0$  примет вид

$$\frac{d\eta}{dt} = -(\eta^3 + a^* \eta + b^*), \quad (17)$$

где канонические управляющие параметры  $a^*$  и  $b^*$  представлены выражениями:

$$a^* = -3(\varepsilon_0^{*2} - 1), \quad b^* = -\sigma^* + 3\varepsilon_0^* - 2\varepsilon_0^{*3}.$$

В нашей модели параметр  $b^*$  является параметром рассогласования приложенного внешнего поля  $\sigma^*$  и собственного поля саркомера  $\sigma_s^* = 3\varepsilon_0^* - 2\varepsilon_0^{*3}$ :  $b^* = -\sigma^* + \sigma_s^*$ .

Как одно из следствий нелинейной модели получаем, что при продвижении нитей навстречу друг другу в результате скачка длины  $\eta$  в последовательном упругом элементе замкнутого мостика возникает упругая деформация (сжатие):

$$\sigma^* = \sigma_s^* + a^* \eta + \eta^3. \quad (18)$$

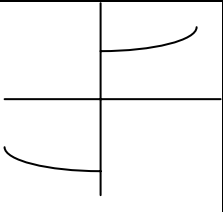
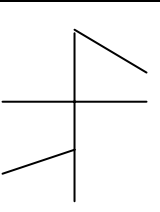
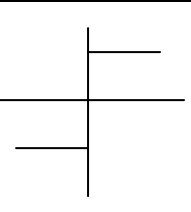
Особенностью уравнения (18) является то, что в его трижды вырожденной критической точке  $\eta = a^* = b^* = 0$  ( $\varepsilon^* = \varepsilon_0^* = \sigma^* = 1$ ) потенциал из одноямычного становится двухъямным, и рассматриваемая система переходит в режим бистабильного поведения [10]. Таким образом, имеет место потеря устойчивости, но и всегда есть возможность стабилизации в одном из минимумов потенциала. Именно такие уравнения (18) и изучаются в теории катастроф и нелинейной динамике [9, 10].

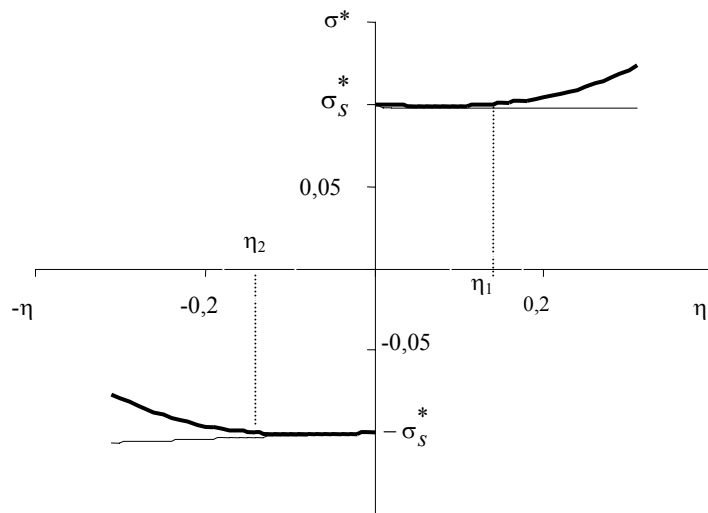
Для двухъямного потенциала ( $a^* < 0$ ) имеем для указанных знаков  $b^*$  нелинейную модель деформации саркомера и ее асимптотические приближения — линейную модель и модель Дещеревского (табл.).

Следовательно, одно замкнутое состояние саркомера разбивается на два состояния в зависимости от знака развиваемой силы — тянущее при  $\eta = \varepsilon^* - \varepsilon_0^* > 0$  и тормозящее при  $\eta = \varepsilon^* - \varepsilon_0^* < 0$  (рис. 3). Значение  $\varepsilon_0^*$  определяется следующим образом: для стационарного состояния полагаем  $b^* = 0$ , тогда

$$\eta(\eta^2 + a^*) = 0. \quad (19)$$

### Асимптотические приближения нелинейной модели

Знак $b^*$	Нелинейная модель	Линейная модель	Модель Дещеревского	Примечание
$b^* > 0$	$\sigma^* = \sigma_s^* -  a^*  \eta + \eta^3$	$\sigma^* = \sigma_s^* -  a^*  \eta$	$\sigma^* = \sigma_s^*$	См. рис. 3
Рис. 2				См. рис. 3
$b^* < 0$	$\sigma^* = -\sigma_s^* +  a^*  \eta - \eta^3$	$\sigma^* = -\sigma_s^* +  a^*  \eta$	$\sigma^* = -\sigma_s^*$	См. рис. 3



**Рис. 3.** Напряжения  $\sigma^*$ , развиваемые замкнутыми мостиками в саркомере, в зависимости от удлинения (укорочения). При  $a^* = 0,02$  имеем  $\eta_1 = \sqrt{-a^*} = 0,141$ ,  $\eta_2 = -\sqrt{-a^*} = -0,141$ . Связь с моделью Дещеревского:  $\eta_1 = \delta / \varepsilon_c$  соответствует  $\varepsilon = \delta$  — началу тянущей зоны;  $\eta_1 = -\delta / \varepsilon_c$  соответствует  $\varepsilon = \delta$  — началу тормозящей зоны

Решив (19), получаем два ненулевых корня

$$\eta_1 = \sqrt{-a^*}, \quad \eta_2 = -\sqrt{-a^*}.$$

Подставив решения в  $\eta = \varepsilon^* - \varepsilon_0^*$ , получаем два выражения  $\varepsilon_1^* = \varepsilon_0^* + \sqrt{-a^*}$ ,  $\varepsilon_2^* = \varepsilon_0^* - \sqrt{-a^*}$ , из сложения которых находим полезную формулу для  $\varepsilon_0^*$  как некоторого среднего значения деформации саркомера:

$$\varepsilon_0^* = \frac{\varepsilon_1^* + \varepsilon_2^*}{2}. \quad (20)$$

Таким образом, среднее значение деформации саркомера определяется как среднее арифметическое между деформациями в минимумах потенциала

$$G^* = \frac{1}{4}\eta^4 + \frac{1}{2}a^*\eta^2 + b^*\eta$$

при  $b^* = 0$ . Следует отметить, что для локально-равновесных процессов, в отличие от локально-неравновесных [13], соответствие между параметром порядка, потенциальной функцией и скоростью изменения параметра порядка  $\dot{\eta}$  для любых моментов времени всегда однозначно.

*Переход от релаксационных уравнений к уравнениям второго порядка.* Для локально-неравновесных процессов, а к ним, несомненно, относятся процессы деформации саркомеров, в которых необходимо учитывать релаксацию внутренних напряжений, а лучше — релаксацию потенциальной функции  $G$ , связанной с производством энтропии, следует решать совместно систему двух динамических уравнений для параметра порядка  $\eta = \varepsilon^* - \varepsilon_0^*$  и приведенной скорости изменения энтропии  $G^*(t + \tau_r)$ . Последняя является знакопеременной потенциальной функцией, и для нее справедливо градиентное уравнение в случае локально-неравновесных процессов

$$\frac{d\eta}{dt} = -\frac{\partial G^*}{\partial \eta}, \quad (21)$$

$$G^* + \tau_r \frac{dG^*}{dt} = \frac{1}{4}\eta^4 + \frac{1}{2}a^*\eta^2 + b^*\eta; \quad (22)$$

здесь  $\tau_r \equiv \tau_r / t_0$  — время релаксации скорости изменения энтропии, или время релаксации потока одного из самых длительных неравновесных процессов. В системе уравнений (21), (22) уже два параметра порядка,  $\eta(t)$  и  $G^*(t)$ . Представление релаксации потенциальной функции в форме (22) для саркомера является в модели для локально-неравновесных процессов более общим, чем просто релаксация внутренних напряжений. Это связано с тем, что в реальных процессах вязкоупругости релаксируют не только как в уравнении Максвелла поток  $\sigma$  (внутренние напряжения), но и термодинамическая сила — величина деформации  $\varepsilon$ . Поэтому такое представление, т. е. приближение в рамках локального неравновесия, является более полным, чем уравнение Максвелла (4).

Дифференцировав (22) по  $\eta$  и подставив полученное выражение в (21), получаем дифференциальное уравнение второго порядка для локально-неравновесных процессов в саркомере

$$\frac{\partial \eta}{\partial t} + \tau_r \frac{\partial^2 \eta}{\partial t^2} = f(\eta, t), \quad f(\eta, t) = -\frac{\partial G^*}{\partial \eta} = -(\eta^3 + a^*\eta + b^*) \quad (23)$$



(такие процессы характеризуются временем релаксации  $\tau$  [13]). Здесь  $f$  — обобщенная сила саркомера, потенциальная энергия которого дается двухъямным потенциалом  $G^*(t)$  [8]. Член с  $\tau_r$  можно не учитывать, когда время релаксации потенциальной функции  $G^*$  (изменения энтропии) существенно меньше времени действия внешних сил  $\tau_r / \Delta t \ll 1$ . Следует обратить внимание на то, что в нелинейном уравнении (15) сила  $f$ , параметр порядка  $\eta$ , скорость его изменения  $\frac{\partial \eta}{\partial t}$  и член  $\tau_r \frac{\partial^2 \eta}{\partial t^2}$  определены в один и тот же момент времени  $t$ . Это означает, что эффект последействия в такой модели отсутствует.

Можно рассмотреть частный случай, когда внешняя сила  $\sigma^*$  изменяется по гармоническому закону. Предположим, что сила, действующая на актин, равна по величине и противоположна по знаку силе, действующей на миозин. Вероятно, эту силу (напряжения) можно связать, например, с возникновением и исчезновением кулоновского заряда, который взаимодействует с зарядом, закрепленным на актине. Последнее означает, что управляющие параметры в (23) можно представить в условиях периодического действия кровотока в виде

$$b^* = -\sigma^* + \sigma_s^* = -\sigma_0^* \cos \omega t,$$

здесь  $\omega$  — циклическая частота изменения темпов подачи кислорода с кровью  $\sigma^*$ ; при  $t = 0$   $\sigma_0^* = \sigma^* - \sigma_s^*$ .

*Учет последействия.* Если следовать [2], то для саркомеров — достаточно протяженных цепей полимеров — следует учитывать также последействие в связи с конечной скоростью распространения возмущений, связанной в том числе со скольжением нитей белков актина и миозина. При этом если внешнее воздействие представлено в момент времени  $t - \tau$ , то обобщенная сила  $f = -\partial G^* / \partial \eta$  задана при последействии в виде  $f(t - \tau)$ . При этом диссипативный  $\frac{\partial \eta}{\partial t}$  и инерционный  $\tau_r \frac{\partial^2 \eta}{\partial t^2}$  члены определены в момент времени  $t$ . В результате приходим к уравнению второго порядка для  $\eta$  с запаздыванием:

$$\frac{\partial \eta}{\partial t} + \tau_r \frac{\partial^2 \eta}{\partial t^2} = f(t - \tau), \quad (24)$$

здесь  $\tau$  — время последействия. Моделирование последействия в самом простом случае подразумевает разложение силы  $f(t - \tau)$  в ряд Тейлора; ограничиваясь двумя слагаемыми (не доказывая строго в математическом отношении сходимость такого разложения), представим:

$$f(t - \tau) \cong f(t) - \tau \left( \frac{\partial f(t)}{\partial \eta} \frac{d\eta}{dt} + \frac{\partial f}{\partial t} \right), \quad (25)$$

где

$$f(t) = -\frac{\partial G}{\partial \eta} = -(\eta^3 + a^* \eta) + \sigma_0^* \cos \omega t. \quad (26)$$

В системе нелинейных уравнений (24)–(26) содержится уже три параметра порядка,  $\eta(t)$ ,  $G^*(t)$  и  $f(t - \tau)$ .

#### Обобщенная диссипативная модель

В результате совместного рассмотрения уравнений (16)–(18) для деформации саркомеров, находящихся в локально-неравновесном состоянии, с запаздыванием при средних деформациях каноническое однородное уравнение второго порядка для величины деформации  $\eta$  [3]:

$$\tau_r \ddot{\eta} + \Gamma(t) \dot{\eta} + \eta^3 + a^* \eta = \sigma_0^* \cos \omega t, \quad (27)$$

здесь коэффициент затухания и амплитуда внешней силы равны соответственно

$$\Gamma(t) = 1 - \tau(3\eta^2 + a^*) > 0, \quad \sigma_0^* = \sigma_0^*(1 + \tau \omega t g(\omega t)).$$

Параметр  $\tau = \tau/t_0$  — приведенное время последствия,  $\tau_r = \tau_r/t_0$  — приведенное время релаксации потенциальной функции. Это время определяется наибольшим временем релаксации термодинамического потока или термодинамической силы.

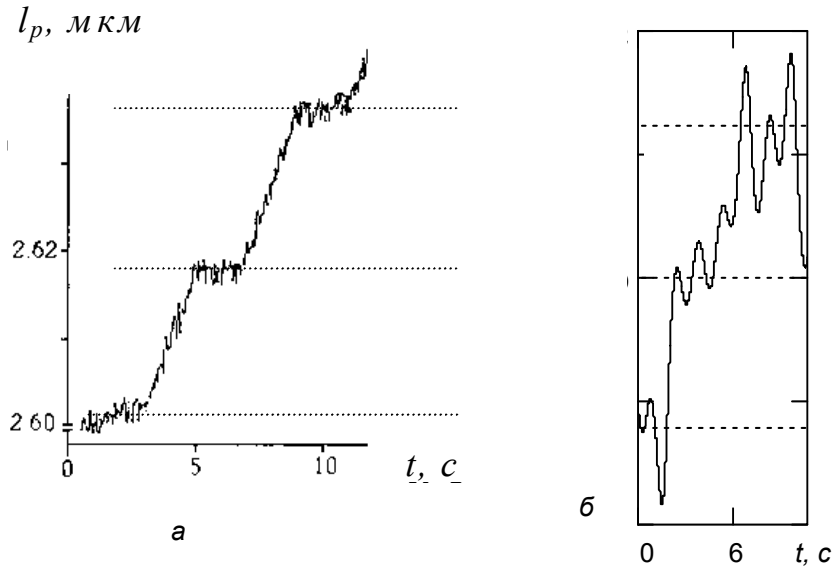
В правой части уравнения (27) стоит периодическая сила, действующая на саркомер, присутствие которой мы связываем с кровотоком. Переменный параметр  $\gamma = \Gamma(t)/\tau_r$  является в такой модели параметром диссипации (коэффициентом трения), а описываемый процесс — диссипативным. Справедливость уравнения (27), дающего при некоторых значениях управляющих параметров хаотические решения, означает, во-первых, что установление равновесия в саркомере происходит не монотонно, а в колебательном режиме с собственными частотами хаотических колебаний, определяемыми физическими параметрами саркомера (актин-миозиновой системы). Поэтому в реальном саркомере будет целый спектр собственных частот. Во-вторых, реально мостики нелинейно взаимодействуют с актином, в условиях последствия и релаксации результатом будут хаотические колебания такого маятника, следовательно, в реальном саркомере существуют малые высокочастотные пульсации, при которых энергия переходит в тепло. Это означает, что энергия диссипирует в мелкомасштабных пульсациях, как и при турбулентности. При этом малые частоты соответствуют масштабу энергии. Своеобразие заключается в том, что пульсации являются зависимыми от времени — каждое последующее неравновесное состояние зависит от предыдущего.

#### Результаты экспериментов. Результаты численных расчетов

В работах [5, 6] были проведены эксперименты по сокращению саркомеров. В ходе эксперимента было выяснено, что толстый филамент запирательной мышцы моллюска способен изменять свою длину в диапазоне физических нагрузок. Это свидетельствует о нелинейности данной системы.

Детальный анализ динамики саркомеров продемонстрировал отсутствие гладкости процессов удлинения и укорочения препаратов. Трассы изменения длины саркомеров как на фазе удлинения, так и на фазе укорочения имели хаотическую ступенчатообразную форму (рис. 4а), часто с высокой регулярностью чередования периодов движения и остановок. Размер ступеней не является случайной величиной, он оказался кратным определенной величине и не зависел от направленности изменения длины саркомеров. Конечно, теорети-

ческие решения в пределах одной ступени имеют большую амплитуду, чем в экспериментах. Тем не менее данный результат следует признать удовлетворительным, так как модель впервые дает не только ступенчатый, но и хаотический характер поведения величины деформации.



**Рис. 4.** Экспериментальные результаты по сокращению саркомера (а), которые сравниваются с теоретической кривой (б):  $a^* = -1,5$ ,  $\omega = 2,6$ ,  $\tau = 0,216$ ,  $\eta(0)=0,3$ ,  $\sigma_0^* = 1,8$

Ступени наблюдались как в активирующем растворе, так и в отсутствии АТФ и ионов кальция. В том и другом случае характерные размеры ступеней были одинаковыми, хотя можно было заметить некоторое перераспределение наиболее вероятных величин ступеней. При средних деформациях наблюдается три ступени, с увеличением деформации число ступенек становится больше трех. Отметим своеобразный характер самовозбуждения такой нелинейной системы при периодическом воздействии на нее с потерей устойчивости и одновременно с некоторой стабилизацией на ступеньках.

#### Автономная система уравнений для нелинейных колебаний длины саркомера

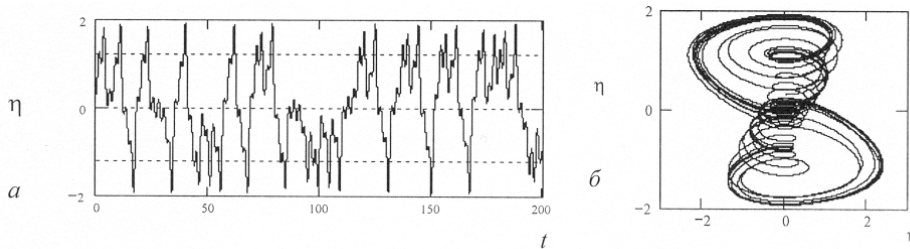
Численные решения нелинейного уравнения для  $\eta$  (27), которое представлялось системой трех нелинейных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \dot{X} = Y, \\ \dot{Y} = -\frac{1}{\tau_r} (\Gamma(X)Y - H_0^* \cos(Z) + (X^3 + a^* X)), \\ \dot{Z} = \omega, \end{cases} \quad (28)$$

где

$$X = \eta, \dot{X} = \frac{\partial \eta}{\partial t}, \Gamma(X) = 1 - \tau(3X^2 + a^*), H_0^* = H_0^{*/} (1 + \tau \omega t g Z),$$

показывают наличие в широкой области значений управляющих параметров не только регулярных, но и хаотических решений (рис. 5) для трехступенчатой реакции.



**Рис. 5.** Динамика самовозбуждения саркомеров с трансформацией периодических воздействий кровотока на хаотические параметры порядка (а) в модели одномерной нелинейной деформации саркомера при наличии релаксации и последействия; фазовый портрет (б):  $t = t/t_0$ ,  $t_0 = 0,34$  с

#### Странный аттрактор

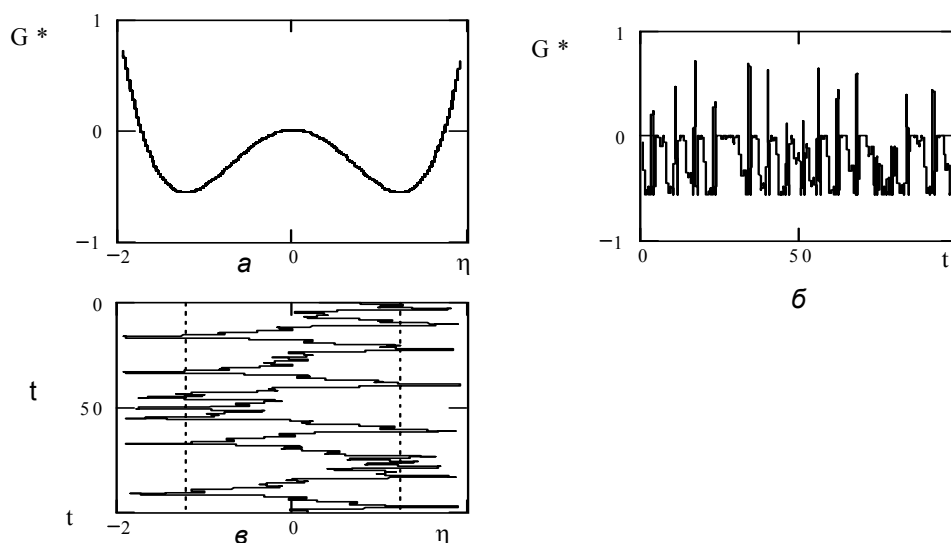
Как видно из рисунков, при некоторых значениях параметров в решениях уравнения (27) возникает гомо- и гетерофазный хаос, реализующийся по типу странного аттрактора. В такой нелинейной термодинамической системе параметр порядка «мечется» между тремя стационарными состояниями (фазами)

$$\eta_+ = \sqrt{-a^*}, \quad \eta_0 = 0, \quad \eta_- = -\sqrt{-a^*},$$

два из которых являются симметричными. Подставив хаотические решения в выражение для потенциальной функции  $G^*$ , получаем хаотические значения (при  $a^* < 0$ , рис. 6). Ниши функции соответствуют состояниям 1 и 2 замкнутого мостика. Параметр порядка  $\eta = \varepsilon^* - \varepsilon_0^*$  характеризует изменение механической координаты для саркомера.

Хаотическую динамику решений уравнения можно представить как хаотические колебания в одной из потенциальных ям с перебросом время от времени в другую яму. Как видно, нелинейные процессы имеют несколько стационарных состояний, которые, вероятно, и обуславливают ступенчатый характер деформации, представленный на рис. 4. Хаос детерминированный и отражает проявление нелинейности, релаксации и последействия.

Перескоки между ступенями на стадии удлинения объекта и на стадии его сокращения рассматриваются как неравновесные фазовые переходы, связанные со структурными изменениями в саркомере. Решения реализуются по типу странного аттрактора, отличающегося от странного аттрактора Лоренца увеличенным числом аттракторов.



**Рис. 6.** Хаотическая динамика изменения потенциальной функции  $G^*$  (производства энтропии) при одномерной деформации саркомера с релаксацией и последствием (а, б) и параметра порядка  $\eta$  (в). Положительные значения  $G^*$  соответствуют асимптотически устойчивым состояниям по Ляпунову  $G^* \geq 0, dG/dt \leq 0$  [15], отрицательные — структурной устойчивости

### Заключение

При разработке модели предполагалось, что деформация саркомеров как сложных конструкторов миозиновых и актиновых нитей не подчиняется закону Гука. Закон деформации для саркомеров выбирался нелинейным, при этом модуль упругости являлся функцией величины деформации. Была выдвинута гипотеза, что саркомеры обладают эффектом вязкоупругости (подчиняются закону Максвелла), когда имеет место релаксация тензора внутренних напряжений со временем релаксации  $\tau_r$ . Была установлена связь линейной модели малых деформаций саркомеров с классической теорией, в частности с линейной моделью В. И. Дещеревского. Далее считали эффект последствия для протяженных в одном направлении нитей, когда после начала действия обобщенной силы формирование поля скоростей деформации и поля «ускорений» задерживается во времени. Вводятся время последствия  $\tau$  и возмущающая сила, изменяющаяся по гармоническому закону, которую мы связываем с периодическим кровотоком. В общем случае временной вид возмущающей силы может задаваться, что должно соответствовать экспериментам.

В результате для средних деформаций получено однородное нелинейное дифференциальное уравнение второго порядка во времени для параметра порядка — отклонения величины деформации от среднего значения. Это уравнение эквивалентно системе трех нелинейных дифференциальных уравнений, для которых фазовый объем уменьшается, что свидетельствует о диссипативном характере протекающих неравновесных процессов. Система из этих трех уравнений и решалась численными методами.

При определенных значениях управляющих параметров решения для перемещений имеют, как и в экспериментах, хаотический ступенчатый характер. Хаос детерминированный — никаких источников шумов в уравнении не присутствует — и отражает проявление нелинейности, релаксации и последовательности. Перескоки между ступенями как на стадии удлинения объекта, так и на стадии его сокращения рассматриваются как неравновесные фазовые переходы, связанные с изменением структуры саркомера.

Решения полученного уравнения реализуются по типу странного аттрактора, отличающегося от странного аттрактора Лоренца увеличенным числом аттракторов: в случае постоянно действующей гармонической силы хаотические решения наблюдаются между тремя ступенями (верхней, средней и нижней). Последнее соответствует экспериментам по сокращению саркомеров [9, 17, 18] при средних деформациях.

Для дальнейшего изучения систем саркомеров — миофибрилл могут быть определены показатели Ляпунова, энтропия Колмогорова, время забывания системой начальных условий, пульсации скорости изменения энтропии, производства энтропии, нелинейного тензора напряжений, псевдофазовые портреты, строятся бифуркационные диаграммы для параметра порядка и коэффициента затухания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рубин А. Б. Биофизика. — М.: Наука, 2000. — Т. 2. — 467 с.
2. Хилл А. Механика мышечного сокращения. — М.: Мир, 1972. — 182 с.
3. Дещеревский В. И. Математические модели мышечного сокращения. — М.: Наука, 1977. — 150 с.
4. Бендолл Дж. Мышцы, молекулы и движение. — М.: Мир, 1970. — 256 с.
5. Blyakhman F., Tourovskaia A., Pollack G. H. Quantal sarcomere-length changes in relaxed single myofibrils // Biophysical Journ. — 2001. — August. — Vol. 81. — P. 1093.
6. Nagornyak E., Blyakhman F., Pollack G. H. Effect of sarcomere length on step size in relaxed rabbit psoas muscle // Journ. of muscle research and cell motility. — 2004. — Vol. 25. — P. 37–43.
7. Быстрая Г. П., Ворох А. С., Андреев С. В. Детерминированный хаос в динамике тока одиночных ионных каналов биомембран // Биофизика. — 2005. — Т. 50, № 5. — С. 851–861.
8. Быстрая Г. П., Пивоваров Д. В. Неравновесные системы. — Свердловск: УрГУ, 1989. — 187 с.
9. Быстрая Г. П., Макаров Л. В., Шилин Г. Ф. Неравновесная термодинамика процессов горного производства. — М.: Недра, 1991. — 119 с.
10. Гилмор Р. Прикладная теория катастроф. — М.: Мир, 1984. — Т. 1. — 350 с.
11. Арнольд В. И. Теория катастроф. — М.: Наука, 1990. — 115 с.
12. Быстрая Г. П., Студенок С. И., Иванова С. И. Детерминированная модель гомотазных и гетерофазных флуктуаций в системе «жидкость-пар» // ТВТ. — 2002. — Т. 40, № 5. — С. 779.
13. Соболев С. Л. Локально-неравновесные модели процессов переноса // УФН. — Т. 167, № 10. — С. 1095.
14. Быстрая Г. П. Метод функций Ляпунова в анализе открытых термодинамических систем // Вестн. кибернетики. — Тюмень: Изд-во ИПОС СО РАН, 2005. — № 4. — С. 122–137.
15. Меркин Д. Р. Введение в теорию устойчивости движения. — М.: Наука, 1987. — 297 с.

G. P. Bystraj, A. V. Bogyinich

THERMODYNAMICS OF POLYNUCLEAR CELLS: SYSTEMIC SIMULATION  
OF SELF-ORGANIZING SARCOMETER WITH RANDOM DYNAMICS  
OF ORDER PARAMETER

*The article is devoted to analysis of general principles of self-organization under strain of sarcometers in non-linear model with random dynamics of order parameter's behaviour. It was supposed that sarcometers possess not only the effect of viscoelasticity, but also that of secondary action. As a result, under minor strains for order parameter, a second-order homogeneous non-linear differential equation was obtained, which solutions give a strange attractor under self-excitation. Within the limits of the model, the authors cite evaluation results of its adequacy with the experiment, suggesting a number of criteria for further studying of sarcometers' systems — myofibrils.*