

С.А. Охотников, Г.П. Быстрой, И.А. Лыков

МАССОПЕРЕНОС И ВОЛНЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ В СИСТЕМЕ СОКРАЩАЮЩИХСЯ МИОФИБРИЛЛ В ПРИСУТСТВИИ РАСТВОРА С ИОНАМИ Ca^{2+}

С использованием методов нелинейной термодинамики была изучена модель сокращения миофибрилл, учитывающая изменение ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме при фиксированном значении концентрации АТФ. Данная модель сводится к системе уравнений Лоренца, к которой добавляется уравнение, описывающее изменение концентрации ионов кальция в растворе. Получено выражение для скорости волны переключения, зависящей от констант химических реакций в саркоплазматическом ретикулуме.

Миофибрилла, сокращения, модель, нелинейная термодинамика, раствор, ионы кальция.

Рассмотрение различных объектов живой и неживой природы как преобразователей информации или систем, состоящих из элементарных преобразователей информации, составляет сущность так называемого кибернетического подхода к изучению этих объектов. Мышечное волокно, и в частности миофибрилла в растворе, представляет собой множество взаимосвязанных объектов, способных воспринимать, запоминать и перерабатывать информацию, а также обмениваться ею, что характерно для кибернетических систем [1]. Управление и передача информации в системе миофибрилла — раствор осуществляется с помощью изменения в системе определенных параметров, к которым можно отнести константы скоростей реакций, проходящих в растворе, скорость волны переключения приведенной концентрации ионов кальция, корреляционная размерность аттрактора.

Явление, связанное с волнами переключения, заключается в последовательном переключении бистабильных элементов из одного устойчивого состояния в другое под каким-либо внешним воздействием. Волны переключения неоднократно рассматривались в литературе и имеют отношение к различным физическим, химическим и биологическим системам [2].

Как известно, кальций участвует в регуляции важнейших физиологических процессов в миокарде: сократительной функции, поддержании целостности мембран и т.д. Дисбаланс кальция может приводить к многообразным нарушениям структуры и функции клеток [3].

Мышечные клетки также имеют специализированную органеллу, называемую саркоплазматическим ретикулумом, которая захватывает из цитозоля (часть цитоплазмы, занимающая пространство между мембранными органеллами) ионы кальция. Основной мембранный белок саркоплазматического ретикулума — кальций-АТФ-аза, накачивающая внутрь ионы кальция [4]. Быстрое сокращение и расслабление миофибрилл в каждом цикле мышечного сокращения следует за высвобождением ионов кальция из саркоплазматического ретикулума и затем повторным захватом его из цитозоля. Проникая в клетку через «медленные» L -каналы, ионы кальция стимулируют высвобождение из депо собственного внутриклеточного кальция, что необходимо для сокращения миофибрилл. Расслабление мышечного волокна связано с работой особого механизма — «кальциевого насоса», который обеспечивает от-

качку ионов Ca^{2+} из миофибрилл обратно в трубочки саркоплазматического ретикулаума [5, 6]. На это также тратится энергия АТФ (аденозинтрифосфорная кислота).

В настоящей работе сделана попытка построить модель данных процессов, записав четыре нелинейных уравнения, три из которых описывают механические процессы, связанные с сокращением, включая вязкоупругость, а четвертое, с учетом диффузионного члена,— изменение концентрации ионов Ca^{2+} в растворе; при этом предполагается постоянство концентрации АТФ. Предложена схема химических реакций в саркоплазматическом ретикулауме с участием ионов Ca^{2+} . Проводится анализ полученного странного аттрактора.

Механохимическая модель

Механическая модель. Для системы миофибрилл постулируем, что развиваемые напряжения не зависят от поперечной координаты миофибрилл [7, 8]. Тогда динамическое уравнение одномерного продольного сокращения относительно оси растяжения в линейной задаче в условиях действия внутреннего напряжения σ примет вид

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = -\alpha\varepsilon + \beta\sigma, \quad (1)$$

где ε — модуль относительной одномерной деформации вдоль протяженной цепи миофибриллы, α и β — некоторые параметры системы, $\alpha = 1/\tau_\varepsilon$,

где τ_ε — время релаксации величины деформации. Из условия $\dot{\varepsilon} = 0$ получаем закон Гука при $\mu_0 = \alpha/\beta$, или $\beta = 1/\mu_0\tau_\varepsilon$.

Второе уравнение, имеющее в левой части производную $\dot{\sigma}$, описывает изменение внутреннего напряжения в системе. Данное уравнение есть уравнение Максвелла [9] и имеет вид

$$\frac{d\sigma}{dt} = -\gamma\sigma + \nu\mu\varepsilon, \quad (2)$$

где m — модуль упругости, γ и ν — некоторые параметры, имеющие размерность обратного времени. При $\dot{\sigma} = 0$ должен выполняться закон Гука, поэтому $\gamma = \nu = 1/\tau_\sigma$.

Наконец, третье уравнение описывает изменение модуля упругости μ и имеет вид

$$\frac{d\mu}{dt} = \Gamma(\mu'_0 - \mu) - k\sigma\varepsilon, \quad (3)$$

где $\Gamma = 1/\tau_\mu$ — параметр релаксации модуля упругости, μ'_0 — некоторый модуль упругости, пояснения по которому приведены далее. Член вида $\sigma\varepsilon$ соответствует работе, которую совершает миофибрилла при сокращении или расслаблении, связанную с изменением структурных отношений и тем самым ведущую к изменению модуля упругости.

Заменой переменных и параметров

$$x = \sqrt{k\tau_\sigma} \varepsilon, \quad y = \frac{\sqrt{k\tau_\sigma}}{\mu_0} \sigma, \quad \omega = \frac{\mu}{\mu_0},$$

$$s = \frac{\tau_\sigma}{\tau_\mu}, \quad l = \frac{\tau_\sigma}{\tau_\varepsilon}, \quad r = \frac{\mu'_0}{\mu_0}, \quad t \equiv \frac{t}{\tau_\sigma}$$

уравнения (1)–(3) приводятся к виду

$$\begin{cases} \dot{x} = l(y - x) \\ \dot{y} = -y + x\omega \\ \dot{\omega} = -s\omega + sr - xy \end{cases}$$

Эти соотношения превращаются в уравнения Лоренца, если положить $\omega = r - z$:

$$\begin{cases} \dot{x} = l(y - x), \\ \dot{y} = -y + rx - xz, \\ \dot{z} = -sz + xy. \end{cases} \quad (4)$$

Таким образом, в интерпретации сокращения миофибрилл в растворе переменная x отвечает величине деформации ε , y — внешнему напряжению σ , а z — модулю упругости μ , а точнее, его относительному изменению $z = r - \omega = (\mu'_0 - \mu)/\mu_0$.

Учет концентрации ионов кальция. Приведем следующую, используемую в работе [2], математическую модель изменения концентрации ионов кальция при сокращении миофибрилл в виде уравнения диффузии

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\Delta c + h\varepsilon + R(c), \quad (5)$$

где c — концентрация ионов кальция, h — некоторый параметр, D — коэффициент диффузии, $R(c)$ — кинетическая функция, отвечающая за скорость химической реакции. Данная модель описывает как пространственное (слагаемое $D\Delta c$), так и временное изменение концентрации ионов кальция в миофибрилле. В модели присутствует кинетическая функция $R(c)$, которая отвечает за порядок химических реакций с участием ионов Ca^{2+} , и линейная зависимость от величины деформации $h\varepsilon$, влияющая на скорость изменения концентрации ионов кальция в миофибрилле. Функции источников и стоков входят в величину $R(c)$.

Опишем процесс, который соответствует данной кинетической функции. Изменение проницаемости саркоплазматического ретикулума приводит к выделению ионов кальция и кальций-АТФ-азы. Далее две молекулы ионов кальция, сталкиваясь с кальций-АТФ-азой, образуют три молекулы ионов кальция. Образовавшийся кальций диффундирует в миофибриллы, где, присоединяясь к регуляторным белкам актинмиозиновой системы (АМ), «включает» процесс сокращения. Данные процессы происходят при постоянном значении концентрации АТФ. Таким образом, веществам A и B соответствуют кальций-АТФ-аза и актинмиозиновый комплекс.

Определим кинетическую функцию как $R(c) = k_4b - k_1c + k_2ac^2 - k_3c^3$. Данной функции соответствует следующая схема химических реакций:

$$A + 2C \leftrightarrow 3C(k_2, k_3),$$

$$C \leftrightarrow B(k_1, k_4).$$

$$A \leftrightarrow B \text{ (суммарная реакция).}$$

В скобках указаны константы прямой и обратной реакции соответственно, a , b , c — концентрации веществ A , B , C . Первой реакции соответствуют слагаемые $k_2ac^2 - k_3c^3$, а второй — $k_4b - k_1c$.

Заменой переменных и параметров в уравнении (5)

$$D^* = \frac{D\tau_\sigma}{r_0^2}, \quad k_1^* = k_1\tau_\sigma, \quad k_2^* = \frac{k_2}{k}h^2\tau_\sigma^2, \quad k_3^* = \frac{k_3}{k}h^2\tau_\sigma^2, \quad k_4^* = k_4\tau_\sigma,$$

$$a^* = a\sqrt{\frac{k}{\tau_\sigma}}\frac{1}{h}, \quad b^* = b\sqrt{\frac{k}{\tau_\sigma}}\frac{1}{h}, \quad c^* = c\sqrt{\frac{k}{\tau_\sigma}}\frac{1}{h}, \quad c_c = \sqrt{\frac{\tau_\sigma}{k}}h$$

последнее приводится к виду

$$\frac{\partial c^*}{\partial t} = D^*\Delta c^* + x + (k_4^*b^* - k_1^*c^* + k_2^*a^*c^{*2} - k_3^*c^{*3}), \quad (6)$$

где r_0 — радиус миофибриллы, c_c — значение концентрации ионов кальция в некоторой критической точке ($c = c_c$, $c^* = 1$), в которой происходит смена режима работы системы миофибрилла — раствор. Используя значения переменной и параметров в этой точке, можно перейти к безразмерному виду уравнения (5). Введем новую переменную $\eta = c^* - c_0^*$, где c_0^* — фиксированное значение безразмерной величины концентрации веществ с ионами кальция, а также следующие параметры:

$$c_0^* = \frac{k_2^*a^*}{3k_3^*}, \quad g = k_1^* - \frac{(k_2^*a^*)^2}{3k_3^*}, \quad d = \frac{k_1^*k_2^*a^*}{3k_3^*} - \frac{2(k_2^*a^*)^3}{27k_3^{*3}} - k_4^*b^*.$$

В уравнении (6) присутствует пространственный член, который характеризует изменение приведенной концентрации η за счет диффузионных процессов. В результате уравнение (6) приводится к безразмерному виду

$$\frac{\partial \eta}{\partial t} = D^*\Delta \eta - k_3^*(\eta^3 + \frac{g}{k_3^*}\eta + \frac{d-x}{k_3^*}), \quad (7)$$

где $x = \sqrt{k\tau_\sigma}\varepsilon$ — приведенная деформация. Особенность уравнения (7) в том, что оно допускает решения в виде волны переключения. При ее распространении миофибрилла переходит из одного устойчивого состояния в другое.

Решение системы уравнений

Решение в виде бегущих волн. Скорость волны переключения для уравнения (7). Для того чтобы уравнение (7) допускало решение в виде волны переключения, необходимо, чтобы уравнение $f(\eta) = x - (k_3^*\eta^3 + g\eta + d) = 0$ имело три решения, два из которых (η_1 и η_3) соответствуют устойчивым состояниям концентрации ионов кальция, а одно (η_2) — неустойчивому состоянию. Для существования 3 корней уравнения (7) необходимо выполнение условия

$$\left(\frac{g}{3k_3^*}\right)^3 + \left(\frac{d-x}{2k_3^*}\right)^2 \leq 0.$$

Условие равенства здесь соответствует сепаратрисе, ограничивающей область метастабильных состояний двумя ветвями складок вместе с нулевой точкой [10]. Задача состоит в нахождении постоянной скорости фронта переключения V из одного состояния η_1 в другое η_3 . Рассмотрим «бегущие» волны и перейдем в систему координат, движущуюся вместе с волной со скоростью V вдоль оси x . Для этого делаем замену переменной $\xi = x - Vt$. Тогда уравнение (7) приводится к виду

$$D^* \frac{\partial^2 \eta}{\partial \xi^2} + V \frac{\partial \eta}{\partial \xi} + f(\eta) = 0 \quad (8)$$

с граничными условиями: $\eta \rightarrow \eta_1$ при $\xi \rightarrow +\infty$ и $\eta \rightarrow \eta_3$ при $\xi \rightarrow -\infty$. Данным граничным условиям удовлетворяет следующее упрощенное дифференциальное уравнение:

$$\frac{\partial \eta}{\partial \xi} = q(\eta - \eta_1)(\eta - \eta_3),$$

где q — некоторая константа, которую следует определить. Подставив последнее выражение в (8), находим следующие величины:

$$q = \sqrt{k_3^*/2D^*}, \quad V = \sqrt{\frac{k_3^* D^*}{2}} (\eta_1 + \eta_3 - 2\eta_2).$$

Скорость волны переключения в системе миофибрилла — раствор зависит только от констант скоростей химических реакций и от концентрации веществ a и b .

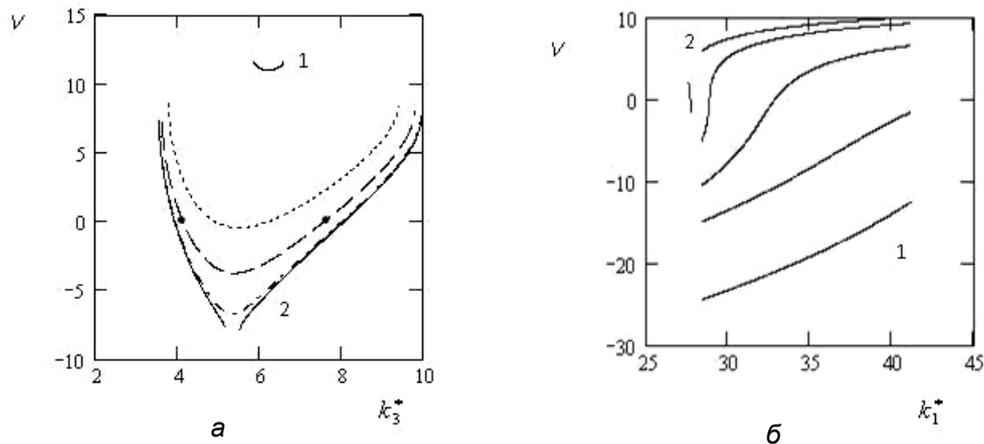


Рис. 1. Скорость волны переключения в зависимости от констант скоростей химических реакций k_3^* (а) ($1-k_1^* = 0.01$, $k_1^* = 12.91$) и k_1^* (б) ($1-k_3^* = 2$, $k_3^* = 10.9$)

На рис.1 представлены графики зависимости скорости волны переключения от констант скоростей химических реакций. Как видно из рис.1а, при определенном значении константы k_3^* в профиле скорости возникает разрыв (кри-

вая 2), связанный с выходом волны переключения в область метастабильного состояния. При определенных условиях константа k_3^* влияет на образование нового равновесного состояния миофибриллы в растворе с ионами кальция. Кривые 1–2 описывают движение волн переключения внутри области сепаратрисы и тем самым переход к новому стационарному состоянию. С другой стороны, константа k_1^* не приводит к образованию нового равновесного состояния (рис. 1б). Таким образом, в процессе сокращения миофибриллы за счет изменения температуры раствора константы скоростей могут изменить свое значение, что приведет к образованию нового стационарного состояния, в котором миофибрилла находится до следующего акта сокращения.

Точки на одной из ветвей рис. 1а соответствуют для своего профиля волны переключения двум стационарным состояниям, в отличие от рис. 1б, для которого существует одно стационарное состояние.

Численные решения уравнения (7). Численные решения уравнения (7) совместно с системой (4) указывают на сложную нелинейную динамику системы. Об этом говорит нелинейная временная зависимость приведенной концентрации η с учетом диффузионных процессов в системе (рис. 2а). Теоретический временной ряд переходит в экспериментальный [6] при $\tau_c = 0.011\text{с}$, $c_0^* = 1.894$, $c_c = 0.028\text{моль/м}^3$. Как видно из рис. 2а и 4, система уравнений имеет несколько стационарных состояний, указывающих на многоступенчатый химический процесс в миофибрилле.

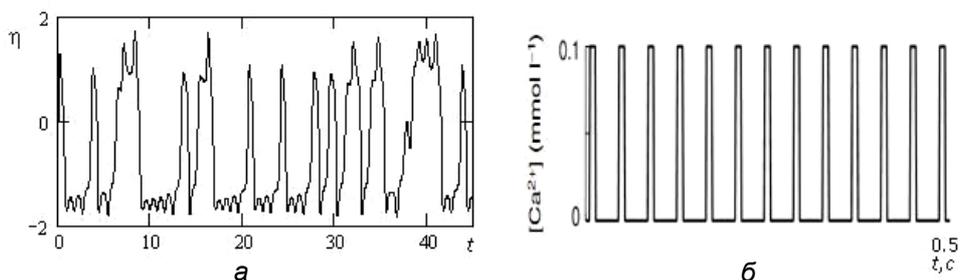


Рис. 2. Теоретическая (а) и экспериментальная кривые (б) [6] временной зависимости концентрации ионов кальция в миофибрилле

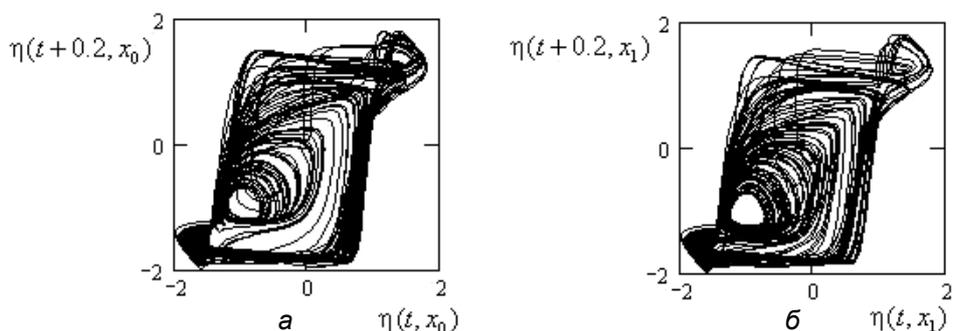


Рис. 3. Псевдофазовые портреты с одним временным шагом $\Delta = 0.2$ и с различным пространственным положением $x_0 = 15 \cdot 10^{-3}$ (а) и $x_1 = 25 \cdot 10^{-3}$ (б)

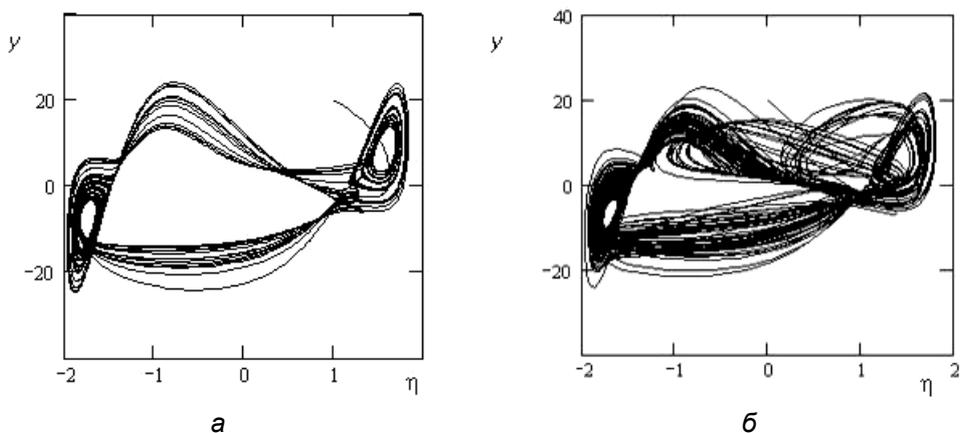


Рис. 4. Зависимость величины u , отвечающей за внутренние напряжения, от приведенной концентрации η раствора с ионами кальция при $D^* = 0$ (а) и $D^* = 5.9 \cdot 10^{-5}$ (б)

От границы к центру миофибриллы временная зависимость концентрации ионов кальция, а также псевдофазовые портреты (рис. 3) приобретают неизменную форму. Данный факт указывает на постоянство диффузионного процесса (установившийся поток переноса вещества с ионами кальция) внутри миофибриллы. Появление в системе диффузионного потока усложняет структуру процессов, связанных с переносом ионов кальция (рис. 4). Описываемый аттрактор отличается от аттрактора Лоренца увеличенным числом стационарных точек, которые зависят от пространственной координаты.

Анализ аттракторов

Корреляционная размерность. Одним из критериев хаотического поведения системы является фрактальность фазового и псевдофазового портретов, а также полученного аттрактора. Использование фрактального подхода к таким объектам позволяет количественно охарактеризовать такие взаимосвязанные свойства систем, как тенденцию развития и самоподобие структуры [11].

Очень часто на практике вычисляют не саму хаусдорфову размерность аттрактора, а корреляционную размерность, которая сходится быстрее и ограничивает хаусдорфову фрактальную размерность D_2 снизу. Вследствие чувствительной зависимости от начальных условий временная корреляция между приведенными концентрациями ионов кальция отсутствует. Однако существует пространственная корреляция, которую можно охарактеризовать с помощью какой-то функции. Рассмотрим множество точек в двумерном фазовом пространстве в координатах $(\eta_{k+\Delta}, \eta_k)$. Пусть $N(r)$ — число точек этого множества, расположенных внутри окружности радиуса r . Если как $\vec{\eta}_i$ обозначить радиус-вектор точки с координатами $(\eta_{k+\Delta}, \eta_k)$, то характеристикой пространственной корреляции [12, 13] можно выбрать следующую функцию:

$$C(r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N H(r - |\vec{\eta}_i - \vec{\eta}_j|).$$

Здесь H — функция Хэвисайда, равная по определению единице при положительных значениях аргумента и нулю при остальных значениях. Тогда в

некоторой ограниченной области параметра r будет выполняться степенной закон $C(r) = C_0 r^{D_2}$, в котором показатель степени D_2 равен корреляционной размерности аттрактора. Следует отметить, что применимость степенного закона справедлива не во всем диапазоне изменения r . При малых r число пар точек, расстояние между которыми меньше r , мало, поскольку число точек на аттракторе ограничено, и статистика становится бедной. При больших r величина $C(r)$ достигает насыщения, когда величина r становится сравнимой с размером аттрактора, поскольку тогда начинают учитываться все N точек. По тангенсу угла наклона касательной к графику $\log(C(r))$ определялась корреляционная размерность D_2 [11, 13].

В результате численных расчетов получена корреляционная размерность для аттрактора, изображенного на рис. 4а, которая равна $D_2 = 1.181$. Размерность для аттрактора на рис. 4б — $D_2 = 1.386$. Данные размерности показывают, что система персистентная [13], если сохраняется тенденция к увеличению или уменьшению величины, за счет того что показатель Херста лежит в диапазоне от 0.5 до 1. Действительно, из динамики рис. 2а видно, что уменьшение приведенной концентрации ионов кальция со временем ограничено, не ниже значения 10^{-7} моль/м³ [5], по достижении которого концентрация начинает возрастать, что указывает на приход к саркоплазматическому ретикулуму нервного импульса. Таким образом, значение корреляционной размерности позволяет говорить о персистентном характере изменения приведенной концентрации ионов кальция, а это указывает на ее ограниченность, направление изменения концентрации ионов кальция и самоподобие процесса.

Для определения правильности вычислений было получено значение корреляционной размерности для аттрактора Лоренца $D_2 = 2.09$, что хорошо согласуется с известным литературным значением [11]: $D_2 = 2.1$.

Для нашей динамической системы методом, описанным в [11], по поведению корреляционной размерности D_2 можно определить наименьшее число независимых переменных, определяющее однозначно динамику системы.

Число независимых переменных. Странный аттрактор системы, как известно, это фрактальное множество, одной из характеристик которого является корреляционная размерность. Алгоритм ее расчета был описан ранее. Такенс [11] показал, что можно восстановить некоторые свойства аттрактора по временной последовательности одной составляющей, в нашем случае — приведенной концентрации ионов Ca^{2+} в растворе при сокращении миофибрилл. Для определения минимальной размерности вложения необходимо построить зависимость корреляционной размерности D_2 , вычисленной заменой вектора $\bar{\eta}_i$ на $\bar{\eta}_i(t) = \{\bar{\eta}_i(t), \bar{\eta}_i(t + \tau), \dots, \bar{\eta}_i(t + (d - 1)\tau)\}$, от размерности вложения d . Размерность d , начиная с которой D_2 перестает расти, и есть минимальная размерность вложения аттрактора, т.е. наименьшее количество независимых переменных, необходимое для описания аттрактора. В качестве величины временной задержки τ берется сдвиг, при котором достигается первый минимум автокорреляционной функции взятой временной последовательности для обеспечения максимальной взаимной независимости компонент вектора $\bar{\eta}_i(t)$. Данный метод позволяет оценить сложность системы.

Рис. 5 показывает, что на границе миофибриллы и в ее центре число независимых переменных $d = 3$ (показано стрелками).

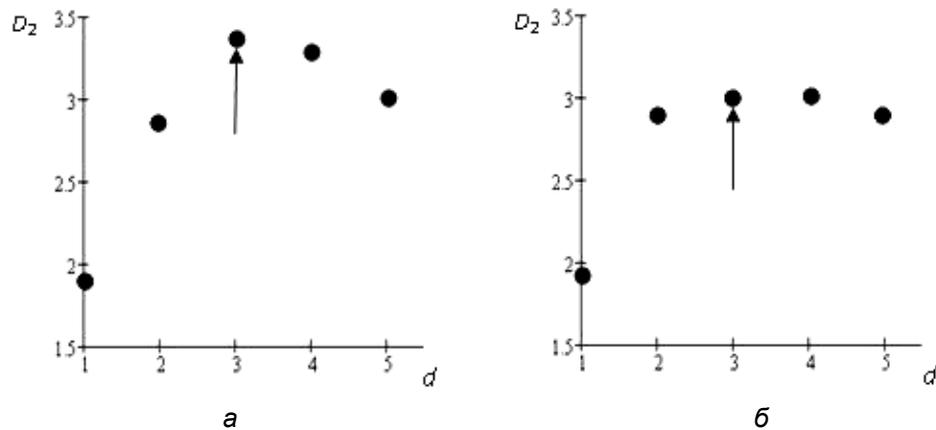


Рис. 5. Зависимость корреляционной размерности D_2 от размерности вложения d на границе миофибриллы (а) и в ее центре (б)

При этом в центре системы минимальное число независимых переменных может быть меньше 3 за счет упорядоченности системы (рис. 5б — мало меняющееся значение D_2). Данный факт также указывает на то, что в центре миофибриллы химические реакции с участием ионов кальция связаны друг с другом; последнее означает, что константы химических реакций взаимозависимы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винер Н. Кибернетика, или управление и связь в животном и машине. 2-е изд. М.: Наука, 1983. 344 с.
2. Murray J. D. Mathematical Biology. Springer-Verlag. Berlin; Heidelberg; N. Y.; L.; P.; Tokyo, 1984. 760 с.
3. Ескунов П.Н. Возможности коррекции постшемических реперфузионных изменений миокарда крыс с помощью финоптина // Бюл. СО РАМН. 2005. № 3 (117). С. 87–90.
4. Мецлер Д. Биохимия. Химические реакции в живой клетке. М.: Москва, 1980. Т. 1. 408 с.
5. Рубин А.Б. Биофизика. М.: Наука, 2000. Т. 2. 467 с.
6. Chase P. B., MacPherson J. M., Daniel T. L. A spatially explicit model of the half sarcomere: Myofilament compliance affects Ca^{2+} regulation // Ann. Biomed. 2004. Eng. 32. P. 1559–1568.
7. Охотников С.А., Быстрая Г.П. Возникновение самовозбуждения и его описание в системе саркомер — раствор // Письма в ЖЭТФ. 2008. Vol. 88, No 10. С. 797–800.
8. Быстрая Г.П., Богинич А.В. Термодинамика многоядерных клеток: Системное моделирование самоорганизующегося саркомера с хаотической динамикой параметра порядка // Вестн. кибернетики. Тюмень: Изд-во ИПОС СО РАН, 2007. № 6. С. 77–91.
9. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Теория упругости. М.: Наука, 1965. 204 с.
10. Быстрая Г.П., Макаров Л.В., Шилин Г.Ф. Неравновесная термодинамика процессов горного производства. М.: Недра, 1991. 119 с.
11. Шустер Г. Детерминированный хаос. Введение. М.: Мир, 1988. 240 с.
12. Заславский Г.М. Стохастичность динамических систем. М.: Наука, 1984. 271 с.
13. Федер И. Фракталы. М.: Мир, 1991. 261 с.

S.A. Okhotnikov, G.P. Bystrai, I.A. Lykov

MASS TRANSFER AND SWITCHING WAVES IN THE SYSTEM OF CONTRACTING MYOFIBRILS IN THE PRESENCE OF SOLUTION WITH IONS OF Ca^{2+}

Using methods of nonlinear thermodynamics, subject to consideration being a model of contracting myofibrils accounting for transformation of calcium ions in sarco-plasmatic reticulum under fixed value of ATF-concentration. The model is reduced to a system of Lorentz equations added by an equation describing change in the concentration of calcium ions in the solution. The authors obtained an expression regarding the switching wave velocity, dependant on constants of chemical reactions in the sarco-plasmatic reticulum.

Myofibril, contractions, model, nonlinear thermodynamics, solution, calcium ions.