

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ В МАТЕМАТИЧЕСКОЙ
МОДЕЛИ КЛЕТКИ

А.А.ЯШИН

Медицинский институт, Тульский государственный университет, 300028, г. Тула, ул. Болдина, 128

Аннотация: выявлена и математически формализована закономерность высвобождения ионов кальция из внутриклеточных депо под влиянием внешних факторов. Для формализации использована биофизическая и биохимическая модель «черного ящика», то есть исследована функция преобразования входного сигнала в выходной. Исследование выполнено в контексте разработки математической модели клетки.

Ключевые слова: ионы кальция, функция преобразования, математическая формализация, модель «черного ящика», входной сигнал, выходной сигнал.

STUDY OF THE RELEASE OF CALCIUM IONS FROM MATHEMATIC MODEL OF CELL

A.A. YASHIN

Medical Institute, Tula State University

Abstract: identified and mathematically formalized regularity of the release of calcium ions from the intracellular depot under the influence of external factors. For formalization used biophysical and biochemical model of «a black box», i.e. the investigated function for the conversion of the input signal to the output. The study was carried out in the context of developing a mathematical model of cell.

Key words: calcium ions, conversion function, mathematical formalization, model of «a black box», input signal, output signal.

При разработке математической модели клетки важно учесть базовые процессы ее функционирования; в частности, процессы высвобождения ионов кальция из внутриклеточных депо под влиянием внешних факторов. Биофизические механизмы здесь в достаточной степени изучены [1, 2], что не скажешь о их математической формализации. В то же время разработанные методы биологического математического моделирования позволяют это сделать [3-5]. Ниже рассматривается математическая формализация процесса в модели «черного ящика», в которой исследуется функция преобразования входного сигнала в выходной. То есть целью работы является установление функциональной зависимости уровня выходного сигнала $U_{\text{вых.}}(t)$ при различных характеристиках входного сигнала $U_{\text{вх.}}(t)$ – от времени после воздействия при различных параметрах входного сигнала:

$$U_{\text{вых.}}(t) = \varphi[U_{\text{вх.}}(t)] \Big|_{\psi(t)}, \quad (1)$$

где $\psi(t)$ – (возможная учитываемая) функция изменения влияния внешних факторов.

Решение (1) в общем виде затруднено, поэтому сначала рассмотрим функцию $U_{\text{вых.}}(t)$ – типичный вид ее [1, 2] представлен на рис. 1.

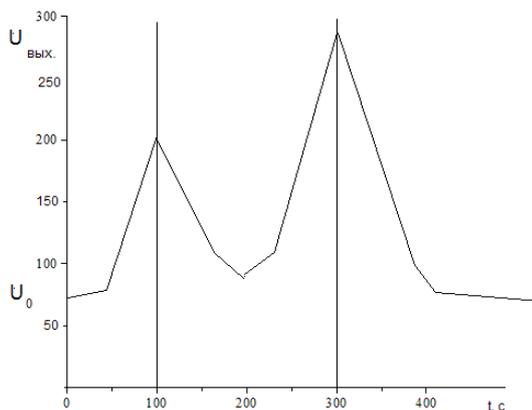


Рис. 1. Зависимость выходного сигнала от времени воздействия (Значения по оси ординат – в милливольтгах)

Как следует из графика на рис. 1, функция $U_{\text{вых.}}(t)$ обладает следующими характерными для процесса высвобождения ионов кальция свойствами:

– после воздействия инициируется процесс изменения $U_{\text{вых.}}$, характеризующийся двумя максимумами: U_{max_1} – при времени $t_{\text{max}_1} = 100$ с; U_{max_2} – при времени $t_{\text{max}_2} = 300$ с; U_0 – базовый постоянный уровень сигнала;

– внешний (принципиальный) вид функции $U_{\text{вых.}}(t)$ с наличием двух максимумов U_{max_1} и U_{max_2} не зависит от параметров входного сигнала $U_{\text{вх.}}(t)$ (1);

– в зависимости от величин входного сигнала $U_{\text{вх.}}(t)$ амплитуда выходного сигнала $U_{\text{вых.}}(t)$ функционально изменяется, то есть изменяется величина (значения) максимумов U_{max_1} и U_{max_2} , но их пропорции сохраняются.

На рис. 2 представлена графически типичная зависимость (1) без учета фактора $\psi(t)$ [1, 2].

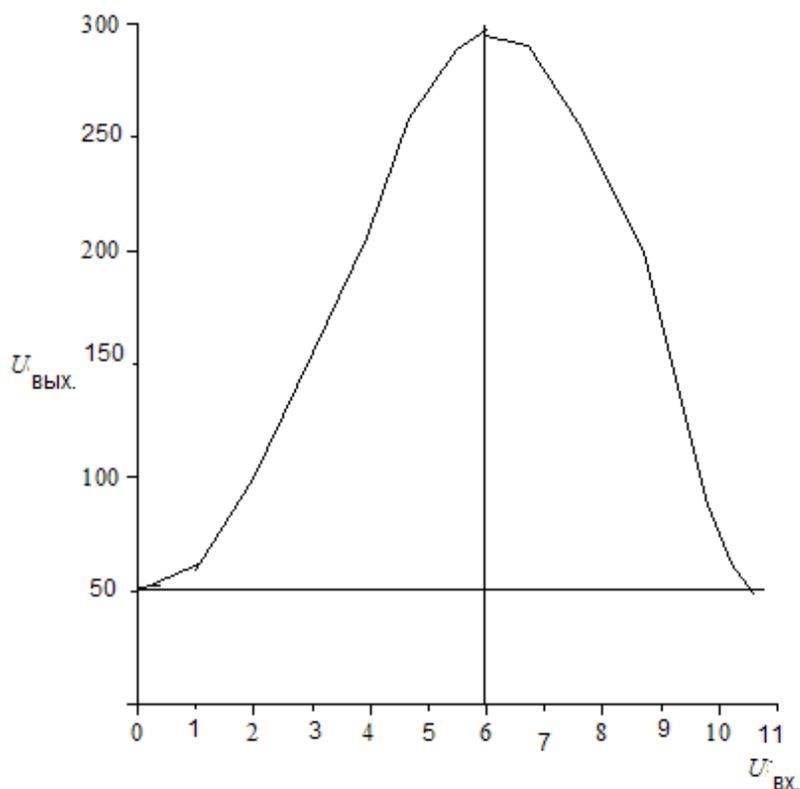


Рис. 2. Зависимость выходного сигнала от входного

Зависимость на рис. 2 близка к реальной ситуации, имеет место максимум отклика при некотором оптимальном значении входного сигнала, диапазон действия составляет один порядок; то есть при увеличении входного сигнала в 10 раз выходной сигнал – от базового уровня – повышается, доходя до максимума, снижается и возвращается к минимальному уровню.

Наконец, зависимость (1) имеет выраженный нелинейный характер от времени внешнего воздействия. При времени 100 с и 300 с (см. рис. 1) эффект выражено выше, нежели при любом другом времени воздействия – даже при большей амплитуде входного сигнала. Формализуем поставленную задачу.

$$\begin{aligned}
 U_{\text{вых.}} &= U_{\text{вых.}}(t), U_0 - \text{базовый постоянный.} \\
 U_{\text{loc max}_1} &= U(100); U_{\text{loc max}_2} = U(300); \\
 U_{\text{loc max}_2} &> U_{\text{loc max}_1}; U_{\text{вых.}}|_{U_{\text{вх.}}=0} = U_0.
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

Возьмем функцию вида

$$U_{\text{вых.}}|_{U_{\text{вх.}} \rightarrow 10U_{\text{вх.}}} = a \cos(bU_{\text{вх.}}) + c, a < 0.
 \tag{3}$$

График функции на рис. 2 (амплитуда) проходит через точки (0,50), (6,280), (11,50). Подставив координаты в функцию $U_{\text{вых.}}(U_{\text{вх.}})$, получим систему уравнений:

$$\begin{cases} a + c = 50, \\ a \cos 6b + 2 = 280, \\ a \cos 11b + c = 50; \end{cases} \quad \begin{cases} a + c = 50, \\ 11b = 2\pi, \\ a(\cos 11b - \cos 6b) = 50 - 280; \end{cases}$$

$$\begin{cases} a \left(1 - \frac{\cos \pi}{11}\right) = 50 - 280, \\ b = \frac{2\pi}{11}, \\ a + c = 50; \end{cases} \quad \begin{cases} a = \frac{-230}{1 - \frac{\cos \pi}{11}}, \\ b = \frac{2\pi}{11}, \\ c = \frac{\frac{50 \cos \pi}{11} + 280}{\frac{\cos \pi}{11} - 1}. \end{cases} \quad (4)$$

Зависимость выходного сигнала от входного имеет вид

$$U_{\text{вых.}} = \frac{230}{\frac{\cos \pi}{11} - 1} \cos\left(\frac{2\pi}{11} U_{\text{вх.}}\right) + \frac{\frac{50 \cos \pi}{11} + 280}{\frac{\cos \pi}{11} - 1}. \quad (5)$$

Запишем зависимость выходного сигнала от времени в виде кусочно-непрерывной функции:

$$U_{\text{вых.}}(t) = \begin{cases} a_1 \cos(b_1 t) + c_1, 0 < t < 100 \\ U_{\text{max}_1}, t = 100 \\ a_2 \cos(b_2 t) + c_2, 100 < t < 300 \\ U_{\text{max}_2}, t = 300 \\ \frac{a_3}{t} + b_3, t > 300 \end{cases}. \quad (6)$$

Участок 1 проходит через точки $(0, U_0), (50, 150), (100, U_{\text{max}_1})$, отсюда:

$$\begin{cases} a_1 = \frac{2(U_0^2 - 300U_0 + 22500)}{3U_0 + U_{\text{max}_1} - 600}, \\ b_1 = \frac{\pi}{50} - \frac{1}{50} \arccos\left(0,5 \frac{U_0 + U_{\text{max}_1} - 300}{U_0 - 150}\right), \\ c_1 = \frac{U_0^2 + U_0 U_{\text{max}_1} - 45000}{3U_0 + U_{\text{max}_1} - 600}. \end{cases} \quad (7)$$

Участок 2 проходит через точки $(100, U_{\text{max}_1}), (200, 30), (300, U_{\text{max}_2})$, отсюда:

$$\begin{cases} a_2 = \frac{3(U_{\text{max}_1}^2 - 500U_{\text{max}_1} + 32000)}{5U_{\text{max}_1} + 2U_{\text{max}_2} + 100}, \\ b_2 = \frac{\pi}{80} - \frac{1}{80} \arccos\left(0,25 \frac{U_{\text{max}_1} + U_{\text{max}_2} + 50}{U_{\text{max}_1} + 25}\right), \\ c_2 = \frac{U_{\text{max}_1}^2 + 2U_{\text{max}_1} U_{\text{max}_2} - 10000}{5U_{\text{max}_1} + U_{\text{max}_2} - 200}. \end{cases} \quad (8)$$

Участок 3 проходит через точки $(300, U_{\text{max}_2}), (400, U_0)$, отсюда:

$$\begin{cases} a_3 = 1200(U_{\text{max}_2} - U_0), \\ b_3 = 4U_0 - 3U_{\text{max}_2}. \end{cases} \quad (9)$$

Тогда функция примет вид с учетом (2)-(9):

$$\begin{cases}
 \frac{2(U_0^2 - 300U_0 + 22500)}{3U_0 + U_{\max_1} - 600} \cos\left(\frac{\pi}{50} - \frac{1}{50} \arccos\left(0,5 \frac{U_0 + U_{\max_1} - 300}{U_0 - 150}\right)\right)t + \\
 + \frac{U_0^2 + U_0 U_{\max_1} - 45000}{3U_0 + U_{\max_1} - 600}, 0 < t < 100; \\
 \frac{3(U_{\max_1}^2 - 500U_{\max_1} + 32000)}{5U_{\max_1} + 2U_{\max_2} + 100} \cos\left(\frac{\pi}{80} - \frac{1}{80} \arccos\left(0,25 \frac{U_{\max_1} + U_{\max_2} + 50}{U_{\max_1} + 25}\right)\right)t + \\
 + \frac{U_{\max_1}^2 + 2U_{\max_1} U_{\max_2} - 10000}{5U_{\max_1} + U_{\max_2} - 200}, 100 < t < 300; \\
 U_{\max_2}, t = 300; \\
 \frac{1200(U_{\max_2} - U_0)}{t} + 4U_0 - 3U_{\max_2}, t > 300.
 \end{cases} \quad (10)$$

Отсюда искомая функция $U_{\text{вых}} = U_{\text{вых}}(t, U_{\text{вх}})$ имеет вид:

$$\begin{aligned}
 U_{\text{вых}} = U_{\text{вых}}(t) U_{\text{вых}}(U_{\text{вх}}) = \\
 \left(\frac{230}{\cos \frac{\pi}{11} - 1} \cos\left(\frac{2\pi}{11} U_{\text{вх}}\right) + \frac{50 \cos \frac{\pi}{11} + 280}{\cos \frac{\pi}{11} - 1} \right) U_{\text{вых}}(t). \quad (11)
 \end{aligned}$$

Численное моделирование показало, что при использовании функции вида косинус график функций наиболее близко проходит от характерных точек и сохраняется его вид.

Более адекватной является экспоненциальная функция в качестве аппроксимирующей.

Приведем формализацию данной задачи.

$$\begin{aligned}
 U_{\text{вых}} = U_{\text{вых}}(t), U_0 - \text{базовый постоянный.} \\
 U_{\text{loc max}_1} = U(100); U_{\text{loc max}_2} = U(300); \\
 U_{\text{loc max}_2} > U_{\text{loc max}_1}; U_{\text{вых}}|_{U_{\text{вх}}=0} = U_0. \quad (12)
 \end{aligned}$$

Возьмем функцию вида $U_{\text{вых}}|_{U_{\text{вх}} \rightarrow 10U_{\text{вх}}} = a \exp(U_{\text{вх}}) + b \exp(-U_{\text{вх}})$. (13)

График функции на рис. 2 проходит через точки (0,50), (11,50). Подставив координаты в функцию $U_{\text{вых}}(U_{\text{вх}})$, получим систему уравнений:

$$\begin{cases}
 a + b = 50, \\
 a \exp(11) + b \exp(-11) = 50;
 \end{cases}
 \begin{cases}
 a = \frac{50}{\exp(11) + 1}, \\
 b = \frac{50 \exp(11)}{\exp(11) + 1}.
 \end{cases} \quad (14)$$

Зависимость выходного сигнала от входного имеет вид

$$U_{\text{вых}} = \frac{50}{\exp(11) + 1} \exp(U_{\text{вх}}) + \frac{50 \exp(11)}{\exp(11) + 1} \exp(-U_{\text{вх}}). \quad (15)$$

Запишем зависимость выходного сигнала от времени в виде функции:

$$U_{\text{вых}}(t) = f \exp(lt) + g \exp(-kt). \quad (16)$$

График проходит через точки $(0, U_0 = 70), (50, 150), (100, U_{\max_1} = 200), (300, U_{\max_1} = 280)$, отсюда

$$\begin{cases}
 f + g = U_0, \\
 f \exp(50l) + g \exp(-50k) = 150, \\
 f \exp(100l) + g \exp(-100k) = U_{\max_1}, \\
 f \exp(300l) + g \exp(-300k) = U_{\max_2}.
 \end{cases} \quad (17)$$

Искомая функция $U_{\text{вых}} = U_{\text{вых}}(t, U_{\text{вх}})$ имеет вид:

$$\begin{aligned}
 U_{\text{вых}} = U_{\text{вых}}(t) U_{\text{вых}}(U_{\text{вх}}) = \\
 = \left(\frac{50}{\exp(11) + 1} \exp(U_{\text{вх}}) + \frac{50 \exp(11)}{\exp(11) + 1} \exp(-U_{\text{вх}}) \right) U_{\text{вых}}(t). \quad (18)
 \end{aligned}$$

Численное моделирование показало, что при использовании функции вида сумма экспонент график функций наиболее точно проходит через необходимые точки и сохраняется его вид.

Выводы:

1. Поставлена задача математической формализации процесса высвобождения ионов кальция в математической модели клетки.

2. На основе типичных (графических) зависимостей выходного сигнала в модели процесса сформулирована задача математической аппроксимации.

3. Полученные математические модели (2)-(11) и (12)-(18), соответственно, для аппроксимации косинусоидальной и экспоненциальной функциями, при численном моделировании показали адекватность разработанной математической формализации.

Автор благодарит аспиранта В.В.Лапидуса (физико-математический факультет Тульского госуниверситета; научный руководитель профессор С.А.Воробьев), за помощь в численном моделировании.

Литература

1. *Леднев, В.В.* Биоэффекты слабых комбинированных, постоянных и переменных магнитных полей / В.В. Леднев // Биофизика.– 1996.– Т. 41.– Вып. 1.– С. 24–232.

2. База знаний по биологии человека.– (Режим доступа) URL: <http://humbio.ru/humbio/cytology/001a5d15.htm>

3. Математические методы современной биомедицины и экологии / А.А.Яшин [и др.]; под общ. Ред. Е.И.Нефедова, А.А. Хадарцева и А.А.Яшина.– Тула: Изд-во Тульск. гос. ун-та, 1997.– 223 с.

4. *Лаврик, В.И.* Конформные отображения физико-топологических моделей / В.И. Лаврин, В.П. Фильчакова, А.А. Яшин; отв. ред. Ю.А.Митропольский; АН УССР. Институт математики. – Киев: Наукова думка, 1990.– 376 с.

5. *Воробьев, А.С.* Математическая обработка результатов исследований в медицине, биологии и экологии / С.А. Воробьев, А.А. Яшин; под ред. А.А.Яшина.– Тула: Изд-во Тульск. гос. ун-та, 1999.– 120 с.