

## www.biophys.msu.ru

## Модели

## нелинейного мира

Лекция 11

- Галина Юрьевна Ризниченко
- Каф. биофизики Биологического ф-та Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, к.119
- тел: +7(495)9390289; факс: (495)9391115;
- E-mail: riznich@biophys.msu.ru



mathbio.ru/mnw



Аксон 9-дневной мыши

Потенциалы в сердце

## Распространение нервного импульса и активность сердца



#### Моделирование волн в сердечной ткани



## Задача распространения нервного импульса.

В ответ на ступенчатое изменение напряжения вдоль мембраны проходит одиночный нервный импульс— потенциал действия, который длится примерно 1 мс и распространяется со скоростью от 1 до 100 м/с.



Форма нервного импульса во времени. Потенциал отсчитывается от уровня потенциала покоя. По оси х – время в мс.



A.L.Hodgkin

## Модель Ходчкина-Хаксли

**Hodgkin A.L., Huxley A. F.** A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nurve // *J. Physiol*. (London), 1952, v.117, p. 500-544.

$$\begin{split} I(t) &= C \frac{dV}{dt} + I_i, \qquad I_i = I_{\text{Na}} + I_{\text{K}} + I_{\text{L}}.\\ \frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} &= C \frac{\partial V}{\partial t} + (V - E_K) \overline{g}_K n^4 + (V - E_{Na}) \overline{g}_{Na} m^3 h + (V - E_0) \overline{g}_0, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n (1 - n) - \beta_n n, \qquad \text{Калиевый ток} \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_n (1 - n) - \beta_n m, \qquad \text{Натриевый ток} \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_n (1 - h) - \beta_n h, \qquad \text{Аругие ионы} \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h (1 - h) - \beta_h h, \qquad \text{А.F.Huxley} \end{split}$$

### Модель Фитцхью-Нагумо

**Fitzhugh R.** Impulses and physiological states in theoretical model of nerve membrane // *Biophys. J.*, 1961, v.1, p. 445-466.

Nagumo J.S., Arimoto S., Yoshizava S. An active pulse transmission line simulating nerve axon // *Proc. IRE*, 1962, v. 50, p. 2061-2071.

Мембранный потенциал



**Ричард ФитцХью́** (FitzHugh Richard, 1922-2007)

Остальные переменные

$$\frac{du}{dt} = f(u) - v + I_a, \quad \frac{dv}{dt} = bu - \gamma v,$$
$$f(u) = u(a - u)(u - 1).$$

Модель распространения волны Петровского-Колмогорова- Пискунова-Фишера



## Распределенная модель Фитцхью-Нагумо



Надпороговое воздействие





# Моделирование процессов возбуждения в сердце



Сердце – объемная система со сложной пространственной организацией, в которой каждый элемент является или генератором колебаний или возбудимым элементом

# Форма Потенциала Действия в различных отделах сердца



# Эксперимент: оптическое картирование эпикарда



*Mechanical* + *electrical activity* 



Electrical activity



Cold arrhythmia



Аксиоматические модели возбудимой среды (Н.Винер, Розенблют, Гельфанд, Цетлин)

N. Wiener

Wiener N. and Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle // *Arch. Inst. Cardiologia de Mexico*, 1946, № 3-4, v.16, p. 205-265.



И.М.Гельфанд

Гельфанд, И., М., , В. Гурфинкель, С., , et al. (1963). "О синхронизации двигательных единиц и связанных с нею модельных представлениях." <u>Биофизика</u> **8**(4): 475-486.

Винер, Н. и Розенблют А. (1961). "Проведение импульсов в сердечной мышце. Математическая формулировка проблемы проведения импульсов в сети связанных возбудимых элементов, в частности в сердечной мышце." <u>Кибернетический сборник ИЛ</u> **3**.



- 1. Каждый элемент х множества Х может находиться в одном из трех состояний: покой (free), возбуждение (exited) и рефрактерность (refracted).
- 2. Состояние возбуждения имеет некоторую длительность τ различную, вообще говоря, для разных x, затем элемент переходит на время R(x) в рефракторное состояние, после чего возвращается в состояние покоя.
- 3. От каждого возбужденного элемента возбуждение распространяется с некоторой скоростью v по множеству находящихся в покое элементов.
- 4. Если элемент *x* не был возбужден в течение некоторого определенного времени *T*(*x*), то по прошествии этого времени он самопроизвольно переходит в возбужденное состояние. Время *T*(*x*) называется периодом спонтанной активности элемента x. Предельным является случай, когда *T*(*x*) = ∞, то есть спонтанная активность отсутствует.

## Ревербераторы (спиральные волны)



Волна возбуждения идет сверху вниз;

черным показана возбужденная среда, штриховкой рефрактерная среда; сеткой (на А) — невозбудимый участок среды, который становится возбудимым (на Б) как раз в тот момент, когда мимо него проходит волна возбуждения. В—Е дальнейший ход волны при возникновении ревербератора.



Спиральные волны в системе Белоусова-Жаботинского размер ячейки 9 кв. мм. (Muller, Plesser et al. 1986)

Реакция Белоусова-Жаботинского — восстановление малоновой кислоты в присутствии ионов церия



Белоусов, Б., П. (1958). Периодически действующая реакция и ее механизмы. Сборник рефератов по радиационной медицине за 1958 год. Москва, с. 145.

• Жаботинский А.М., Концентрационные колебания. М., Наука, 1974, 180 с.

## Из статьи Белоусова

- Такое чередующееся изменение окраски от бесцветной до желтой и наоборот, наблюдается неопределенно долго (час и больше), если составные части реакционного раствора были взяты в определенном количестве и в соответствующем общем разведении.
- Так, например, периодическое изменение окраски можно наблюдать в 10 мл водного раствора следующего состава: лимонная кислота 2.00 г, сульфат церия 0.16 г, бромат калия 0.20 г, серная кислота (1:3) 2.00 мл. Воды до общего объема 10 мл».

Экспериментально наблюдаемые показания, снятые с платинового электрода [Ce4+], (a) и электрода, регистрирующего ток ионов бромида [Br–] (б). Начальные концентрации реагентов: [BrO3–] = 6.25·102M; [малоновая кислота] = 0.275 M; [Ce(IV)] = 2·10–3 M. Максимальная амплитуда колебаний на электроде – 100 мВ, что соответствует изменению концентрации в 100 раз, период колебаний – около 1 мин (Gray and Scott, 1994)









Схема реакций Белоусова-Жаботинского. Восстановление ионов церия в присутствии броммалоновой

кислоты



# Колебания в системе реакций Белоусова-Жаботинского



## Орегонатор



*а* – область устойчивости А и неустойчивости Б положительного стационарного решения (17.8) модели Орегонатор (17.4, 17.6). *б* – высокоамплитудные колебания переменной *x*. Значения параметров: *s* = 77.27, *q* = 8.375 $\cdot$ 10<sup>6</sup>, *w* = 0.161 *k*<sub>5</sub> (Field and Noyes, 1974)

### Пространственно-временные режимы в реакции Белоусова-Жаботинского





# Эксперименты с ВZ реакцией



Рис. 3.8. Распространение волны в стеклянном капилляре в реакцин Белоусова-Жаботинского. Химический состав БЖ реакции внутри капилляра и снаружи одинаков. Волна инициировалась на дальнем левом конце капилляра. Снимки на левой (А) и правой (Б) панелях сделаны через 5-секундные интервалы времени. Внутренний диаметр капилляра 160 мкм. (А) Общий размер = 1.45 мм × 0.71 мм, [BrO<sub>3</sub>] = 0.15 М. (Б) Общий размер = 1.9 мм × 0.44 мм, [BrO<sub>3</sub>] = 0.10 М. Концентрации других реагентов БЖ-реакции: [H<sub>3</sub>SO<sub>4</sub>]=0.14 М, [MA]=0.02 М, [катализатор] = 9×10<sup>4</sup> М (катализатор = сульфобатоферроин). Рисунок воспроизводится с любезного разрешения Kenneth Showalter<sup>34</sup>

Химический диод – два капилляра Волна может выходить из капилляра с большим диаметром и входить в капилляр с малым диаметром. При движении в обратном направлении волна затухает при выходе из капилляра малого диаметра

#### Β.Κ. ΒΑΗΑΓ

#### ДИССИПАТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ В РЕАКЦИОННО-ДИФФУЗИОННЫХ СИСТЕМАХ





Эксперимент и теория

## Спиральные волны в BZ реакции

Заикин и Жаботинский первые обнаружили концентрические волны в1970. Волны распространяются из некоего центра, называемого пейсмекером и имеют форму мишеней для стрельбы. «Target patterns».

Винфри (Winfree) в 1972 открыл спиральные волны в пространственнораспределенной реакции Белоусова-Жаботинского.

A. C. Михайлов и Kenneth Showalter Physics Reports 425 (2006) 79.





Спиральные волны в системе Белоусова-Жаботинского размер ячейки 9 кв. мм. (Muller, Plesser et al. 1986)

3D (объемные) вихри в сердце и в реакции Белоусова-Жаботинского (BZ)



*From:* Aliev RR, Panfilov AV. *Chaos, Solitons & Fractals* **7(3)** 293-301 (1996). *From:* Алиев РР. (1994).

## Эволюция спиральной волны









## Разрыв фронта и возникновение спиральной волны





Спиральные волны в тонком слое возбудимой реакционной среды Белоусова-Жаботинского, размер ячейки 9 KB. MM. (Muller, Plesser et al. 1986)

### Допплер-Нестабильность спиральных волн



L.Q. Zhou, Q. Ouyang. J. Phys. Chem. A105 (2001) 112.

## Нестабильности спиральных волн





Zhang L., Gao Q., Wang Q, .et al Phys. Rev. E 74 (2006) 046112.

V. K. Vanag and I. R Epstein, Proc. Natl. Acad. Sci. **100**, 14635 (2003).



Ванаг В.К. Диссипативные структуры в реакционнодиффузионных системах

Изд. РХД 2008



Эволюция структур в системе B-Z реакции

B.Зыков, S.Muller

# Структуры при периодическом воздействии



Рис. 8.9. Различные типы диссипативных структур в БЖ-реакции при ее периодическом освещении с частотой f (Гц) и интенсивностью  $I_{max}$  (Вт/м<sup>2</sup>), соответственно равными (а) 0, 0, (б) 0.1, 119, (в) 0.0625, 214, (г) 0.0556, 248, (д) 0.0417, 358, (е) 0.0455, 386, (ж) 0.0385, 412. (а) – (в) – это волновые (движущиеся) структуры, (г)–(ж) — это стоячие структуры (колебательные кластеры). Все

## Linn et al. Resonance Phase Patters in a Reaction-Diffusion system/ Phys.Rev.Lett 84, 4240(2000)

## Меандринг

Кончик спиральной волны может быть неподвижен в пространстве или совершать сложные движения



Вращение кончика спиральной волны (миандеринг) при [BrO3–] = 0.027, 0.0279, 0.0301 М. Масштабный отрезок равен1 мм. А. С. Михайлов и Kenneth Showalter Physics Reports 425 (2006) 79

Траектории кончика спиральной волны, полученные в эксперименте для светочувствительной BZ-реакции.



Эксперимент (Grill et al., 1995)



а

Модель Grill, Zykov et al., 1995

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla^2 u + \frac{1}{\varepsilon} \left[ u - u^2 - (fv + \phi) \frac{u - q}{v - q} \right]$$

 $\frac{\partial v}{\partial t} = u - v.$ 

Выведение кончика волны за границу активной зоны – управление автоволновой активностью

3D (объемные) вихри в сердце и в реакции Белоусова-Жаботинского (BZ)



*From:* Aliev RR, Panfilov AV. *Chaos, Solitons & Fractals* **7(3)** 293-301 (1996). *From:* Алиев РР. (1994).

## Эволюция спиральной волны









## Разрыв фронта и возникновение спиральной волны



### Генерация и распространение возбуждения в СУ и предсердии



Shibata et al., Experimental Physiology (2001) 86.2, 177–184.



Кардиомиоцит окружен 8-12 капилярами

## Схема мембранных и внутриклеточных токов в кардиомиоците



Алиев Р.Р., Чайлахян Л.М. *ДАН* **402** (2005).

## Эквивалентная электрическая схема мембраны клетки Синусного Узла желудочка



Model described in: Zhang et al. Am. J. Physiol., 279, H397-421 (2000), Zhang et al. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 13, 465-474 (2002).

## Моделирование: трансмуральное (крупноочаговое) распространение возбуждения



Интра-муральный инфаркт – захватывающий один отдел сердца,

Трансмуральный – несколько отделов