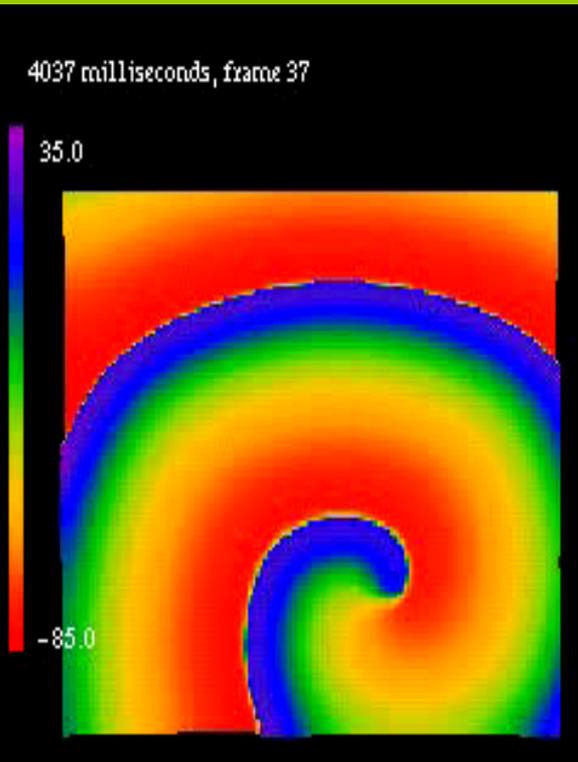


РАСПРОСТРАНЕНИЕ ФРОНТОВ, ИМПУЛЬСОВ И ВОЛН

Автоволновые модели в экологии
Модели распространения
нервного импульса



АВТОВОЛНОВЫЕ
ПРОЦЕССЫ И СЕРДЕЧНЫЕ
АРИТМИИ

Пространственно-
временное
поведение в
моделях
популяционной
динамики



Классические работы

- А.Н. Колмогоров, И.Г. Петровский, Н.С. Пискунов “Исследование уравнения диффузии, соединенной с возрастанием вещества, и его применение к одной биологической проблеме” . Бюллетень МГУ, Серия А, Математика и механика, 1937, т.1;
- R.A.Fisher. The wave of advance of advantageous genes. Ann Eugenics. 1937, v 191, pp 295-298

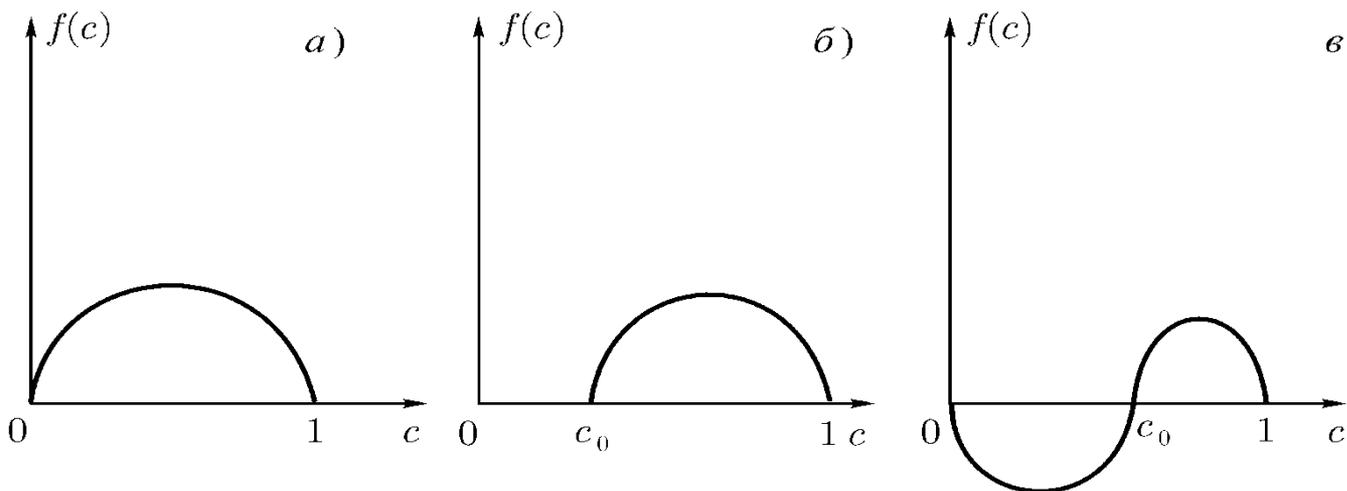


Модель распространения волны – Колмогорова-Петровского- Пискунова- Фишера

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + f(C)$$

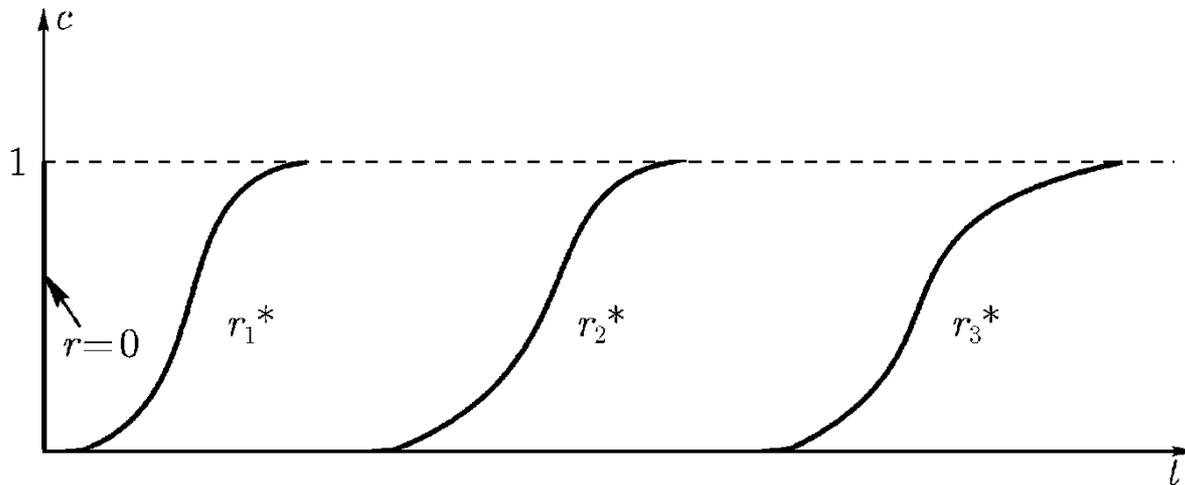
Функции правой
части

Модель распространения
доминирующего вида



Вид функции $C(t)$ в зависимости от времени
в фиксированных точках пространства r^* .

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + f(C)$$



Продолжительность лаг-периода функции $C(t)$ зависит от координаты r^* . Как только благодаря диффузии малые, но конечные концентрации достигли точки r^* , здесь начинается бурный рост C до значений, близких к единице, в соответствии с функцией $f(C)$.

Профиль распространяющейся волны в разные моменты времени

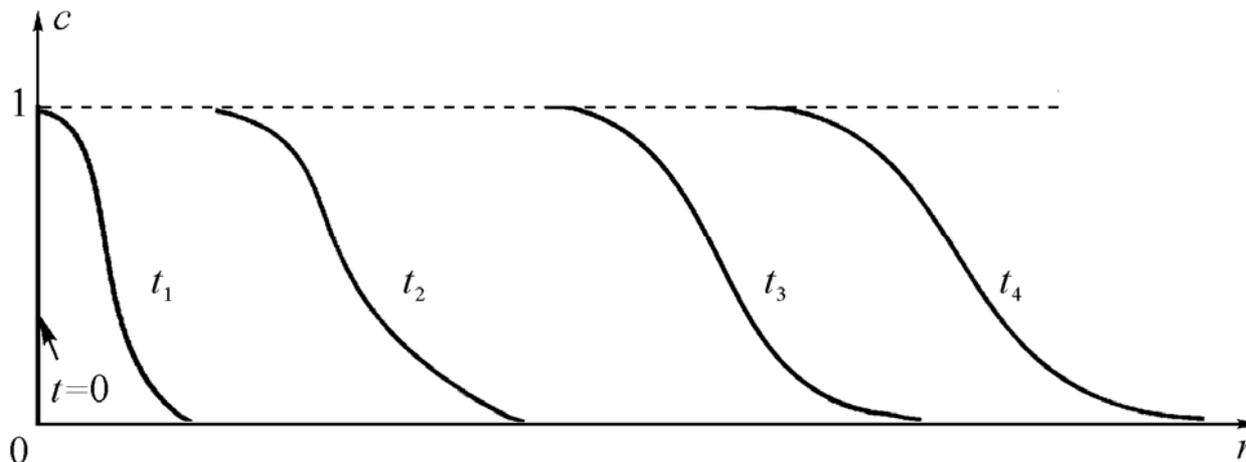
Уравнение может иметь решение в виде волны

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + f(C)$$

Предельная скорость распространения фронта волны

$$\lambda_0 = 2\sqrt{D \cdot f'(0)}$$

Определенные концентрации на фронте волны могут распространяться быстрее, чем в ходе диффузии



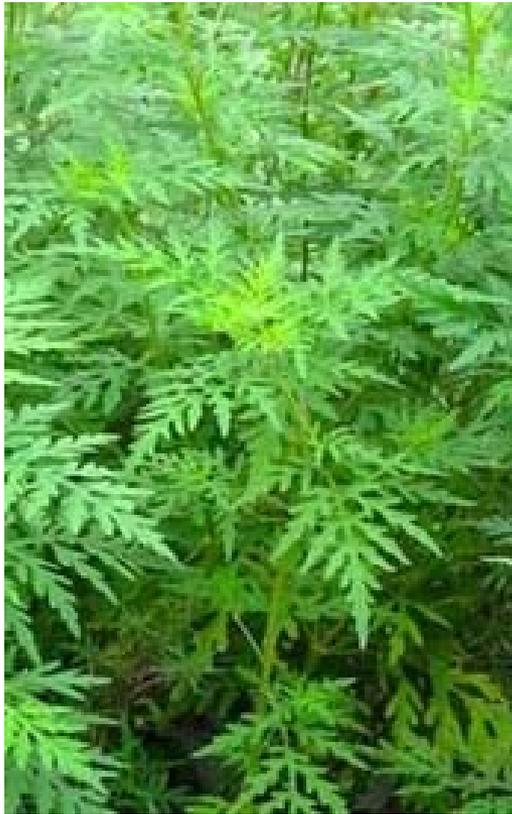
Автоволновое решение

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + f(C)$$

- Предельная форма кривой плотности дается решением уравнения:

$$D \frac{d^2 V}{dz^2} + \lambda_0 \frac{dV}{dz} + f(V) = 0,$$

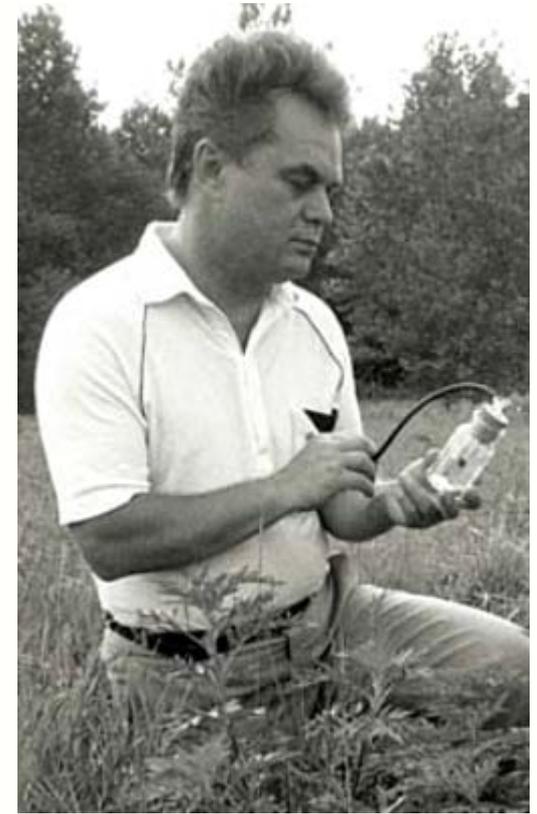
- обращаясь в нуль при $Z = +\infty$ и в единицу при $Z = -\infty$.
- Такое решение $V(Z)$ всегда существует и единственно, с точностью до преобразования, не меняющего форму кривой.
- Уравнение может быть получено, если искать решение уравнения распространения волны в форме:
- $C(t, r) \approx V(r - \lambda t)$ – автоволновая переменная



Ambrosia artemisiifolia L.
XIX век – Европа
в 1910^x – Юг России
в 1940^x – взрыв инвазии
с 1980^x – нынешний период



Zygogramma suturalis F.
1978 – Ставропольский край
1984 – Северный Кавказ
1989 – Палеарктика



Д.б.н. О.В. Ковалев
(ЗИН РАН, С-Петербург)
Автор биометода
подавления амброзии
полыннолистной

Амброзия - амброзиевый листоед



Растение до 180-200 см в длину
Распространяется только семенами (даже восковой спелости)



- Амброзия полынолистная (*Ambrosia artemisiifolia*) была завезена в Россию в сороковые годы 20 века во время Великой Отечественной Войны вместе с американскими продовольственными поставками зерна. «Чужой» для России вид быстро распространился по огромным территориям Европейской части СССР, в Закавказье, Казахстане, Приморском крае. Амброзия заглушает посевы культурных растений, не имеет в Европе и Азии естественных вредителей, не поедается большинством теплокровных животных, пыльца амброзии вызывает массовую аллергию у людей в летнее время.

Засоренность агроценозов в конце 1970-х

Кабачковое поле (Ставропольский край, фото О.В.Ковалёва)
Плотность семян амброзии в почве – до 24000 шт. на кв.м.



Распространение амброзиевого листоеда

- Полосатый жук – амброзиевый листоед (*Zygogramma suturalis*), является естественным вредителем амброзии в Америке.

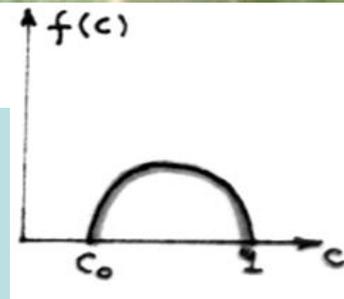
Первый выпуск в 1978 г. в
Ставропольском крае.

В 1983 г. – до 5 тыс. особей на 1 кв.м



Популяционная волна

Начиная с третьего поколения жука границы разрастающейся популяции можно было определить по зонам высокой плотности листоеда. Эти зоны представляли собой неправильной формы круги, причем положение зон высокой плотности в течение сезона оставалось фиксированным и изменялось лишь в следующем сезоне



Начиная с седьмого поколения была зарегистрирована уединенная популяционная волна, движущаяся с постоянной скоростью без изменения формы. В узкой полосе регистрировалась чрезвычайно высокая плотность насекомых – до 5 тыс. на 1 кв. м. В тылу волны амброзия оказывается полностью уничтоженной, движение напоминало распространение степного пожара. Скорость движения волны составляла 3 м/сут. Формирование волны происходило на всей территории ареала вредителя по мере достижения критической численности в местах колонизации.

Модель распространения амброзиевого листоеда

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D\Delta n + \nabla(B\nabla p) + f(n)$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -An,$$

Направленное движение

Отличие от химических систем

$$\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2}$$

$$\nabla = \frac{\partial}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial y}$$

n - численность жуков

$f(n)$ – изменение численности жуков за счет рождения и смертности.

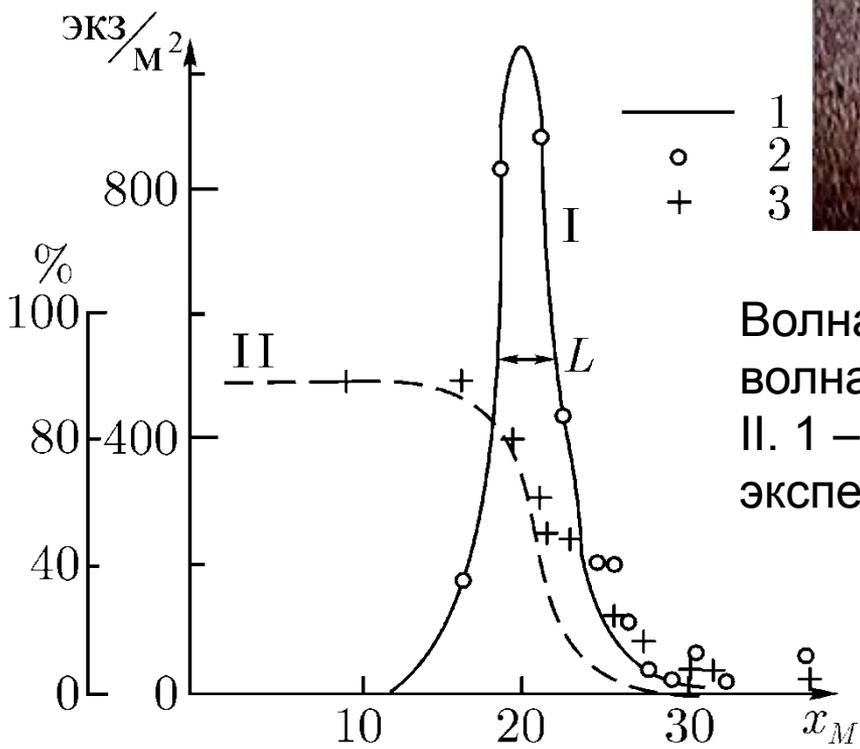
B – коэффициент эффективности поиска пищи, $p(r, t)$ – плотность амброзии.

A – количество корма, поедаемое одной особью в сутки

Ковалев О.В. и Вечерин В.В. Описание нового волнового процесса в популяциях на примере интродукции и расселения амброзиевого листоеда *Zygogramma suturalis* F. (Coleoptera, Chrysomelidae).

Энтомологическое обозрение **65**(1): 21-38, 1986

Популяционная волна амброзиевого листоеда



— 1
○ 2
+ 3

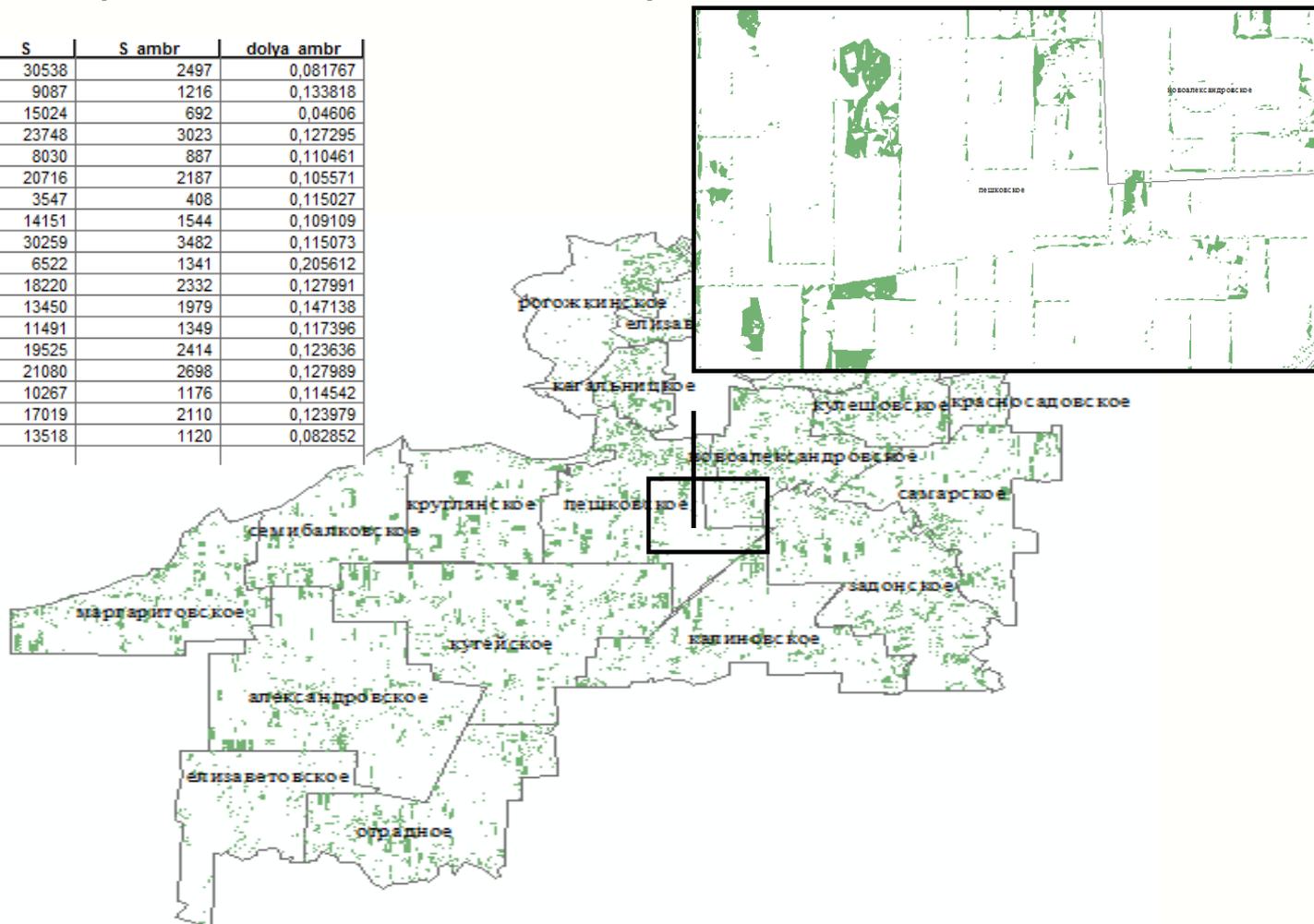
Волна амброзиевого листоеда, кривая I, и волна пораженности амброзии (%), кривая II. 1 – расчет по модели, 2,3 – данные экспериментальных наблюдений

Алексеев В.В., Крышев И.И., Сазыкина Т.Г. Физическое и математическое моделирование экосистем, 1992

Распространение амброзии в 2010-х гг.

Оценка засоренности фитоценозов Азовского района Ростовской области

FID	Shape *	name	S	S ambr	dolya ambr
14	Polygon	александровское	30538	2497	0,081767
2	Polygon	елизаветинское	9087	1216	0,133818
13	Polygon	елизаветовское	15024	692	0,04606
6	Polygon	задонское	23748	3023	0,127295
17	Polygon	кагальницкое	8030	887	0,110461
7	Polygon	калиновское	20716	2187	0,105571
1	Polygon	красносадовское	3547	408	0,115027
10	Polygon	круглянское	14151	1544	0,109109
12	Polygon	кугейское	30259	3482	0,115073
4	Polygon	кулешовское	6522	1341	0,205612
11	Polygon	маргаритовское	18220	2332	0,127991
8	Polygon	новоалександровское	13450	1979	0,147138
0	Polygon	обильненское	11491	1349	0,117396
15	Polygon	отрадное	19525	2414	0,123636
9	Polygon	пешковское	21080	2698	0,127989
3	Polygon	рогожкинское	10267	1176	0,114542
5	Polygon	самарское	17019	2110	0,123979
16	Polygon	семибалковское	13518	1120	0,082852



Плотность семян амброзии в почве – от 24 до 127 шт. на кв.м.

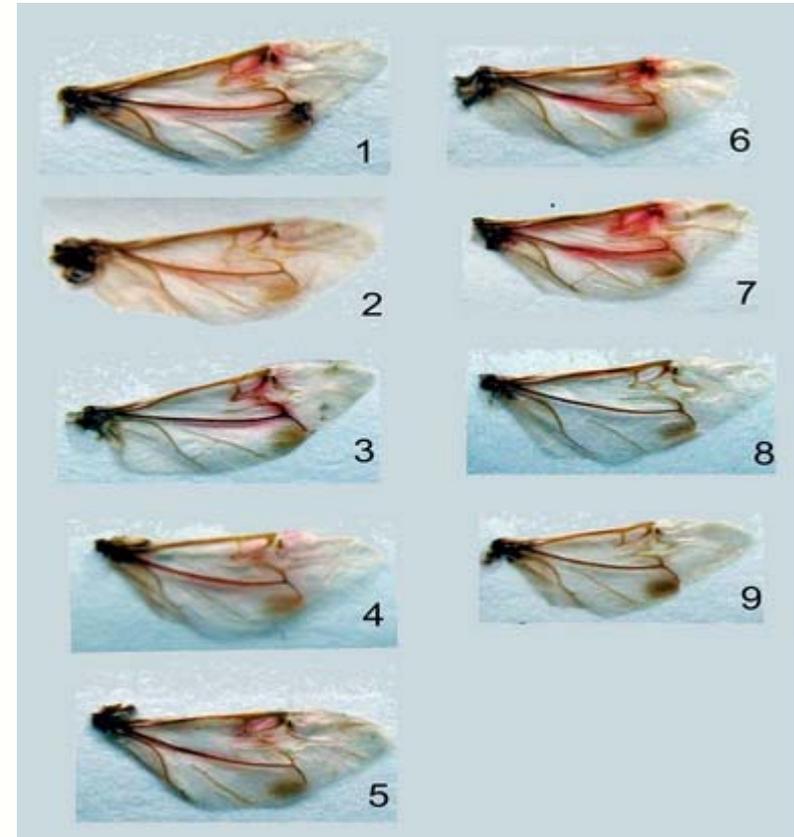
(Ковалев и др. 2013, 2014; Ковалев, Тютюнов 2014; Архипова и др. 2014)

Полет листоеда

- Быстрое (в течение 5-6 поколений) развитие способности к полёту



Летающий подвид *Zygogramma suturalis volatus* Kovalev (Ковалев 1989; Kovalev 2004)



Изменения аксиллярного аппарата, включающие развитие мышц и аксиллярных склеритов (Ковалев 1989; Бродский 1989; Kovalev 2004; Арзанов 2012)

Требования к модели

- Явное описание пространственной динамики
- Рассмотрение как случайных (диффузионных), так и направленных потоков популяционной плотности, стимулируемых неоднородностью пищевого ресурса
- Учет пространственной неоднородности путем выделения непригодных для развития растений участков
- Возможность отслеживания изменений генетической структуры популяции фитофага
- Учет эффекта Олли (Allee 1931; Stephens, Sutherland 1999) в популяции фитофага
- Универсальность, применимость к подобным системам

Объединение модели пространственного поведения хищника (Говорухин и др. 2000; Arditi et al. 2001; Тютюнов и др. 2002, 2009; Sapoukhina et al. 2003) с демо-генетическими уравнениями В.А. Костицына (Kostitzin 1936, 1937, 1938, 1938a)

Эффект Олли (Allee effect)



- Закономерность, согласно которой, объединение биологических особей в группы (агрегация), с одной стороны, усиливает конкуренцию между группами за пищевые ресурсы и жизненное пространство, но с другой стороны - увеличивает способность выживания группы особей в целом.
- При этом как перенаселённость, так недонаселённость – препятствующая агрегации, могут служить лимитирующими факторами развития.
- В англоязычных источниках эту закономерность обычно называют «Allee effect» по имени американского зоолога, Warder Allee [1885-1955], описавшего ее в 1931 году.

Пространственная демо-генетическая модель

$$\frac{\partial R}{\partial t} = R(r_R(\mathbf{x}) - c_R R - c_{RP} P) - (N_{ff} + N_{fw} + N_{ww}) \cdot \frac{aR}{1 + ahR} + \delta_R \Delta R$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = P(r_P(\mathbf{x}) - c_P R - c_{PR} R) + \delta_P \Delta P$$

$$\frac{\partial N_{ff}}{\partial t} = \frac{aR}{1 + ahR} \cdot \frac{1}{N + A} \cdot f_{ff}(N_{ff}, N_{fw}, N_{ww}) - \mu_{ff} N_{ff} - \operatorname{div}(N_{ff} \nabla S_{ff}) + \delta_{ff} \Delta N_{ff}$$

$$\frac{\partial N_{fw}}{\partial t} = \frac{aR}{1 + ahR} \cdot \frac{1}{N + A} \cdot f_{fw}(N_{ff}, N_{fw}, N_{ww}) - \mu_{fw} N_{fw} - \operatorname{div}(N_{fw} \nabla S_{fw}) + \delta_{fw} \Delta N_{fw}$$

$$\frac{\partial N_{ww}}{\partial t} = \frac{aR}{1 + ahR} \cdot \frac{1}{N + A} \cdot f_{ww}(N_{ff}, N_{fw}, N_{ww}) - \mu_{ww} N_{ww} - \operatorname{div}(N_{ww} \nabla S_{ww}) + \delta_{ww} \Delta N_{ww}$$

$$\frac{\partial S_{ff}}{\partial t} = \kappa_{ff} R - \eta_{ff} S_{ff} + \delta_{Sff} \Delta S_{ff}$$

$$\frac{\partial S_{fw}}{\partial t} = \kappa_{fw} R - \eta_{fw} S_{fw} + \delta_{Sfw} \Delta S_{fw}$$

$$\frac{\partial S_{ww}}{\partial t} = \kappa_{ww} R - \eta_{ww} S_{ww} + \delta_{Sww} \Delta S_{ww}$$

$$f_{ff}(N_{ff}, N_{fw}, N_{ww}) = e_{ffff} N_{ff}^2 + e_{fffw} N_{ff} N_{fw} + e_{ffww} N_{ff} N_{ww} + e_{ff} N_{ff}^2 / 4$$

$$f_{fw}(N_{ff}, N_{fw}, N_{ww}) = e_{fffw} N_{ff} N_{fw} + e_{ffww} N_{ff} N_{ww} + e_{ff} N_{ff}^2 / 2 + 2e_{ffww} N_{ff} N_{ww} + e_{fw} N_{fw}^2 / 4$$

$$f_{ww}(N_{ff}, N_{fw}, N_{ww}) = e_{ffww} N_{ff} N_{ww} + e_{fw} N_{fw} N_{ww} + e_{ww} N_{ww}^2 + e_{ww} N_{ww}^2 / 4$$

аллель способности к полёту – f
аллель неспособность к полёту – w

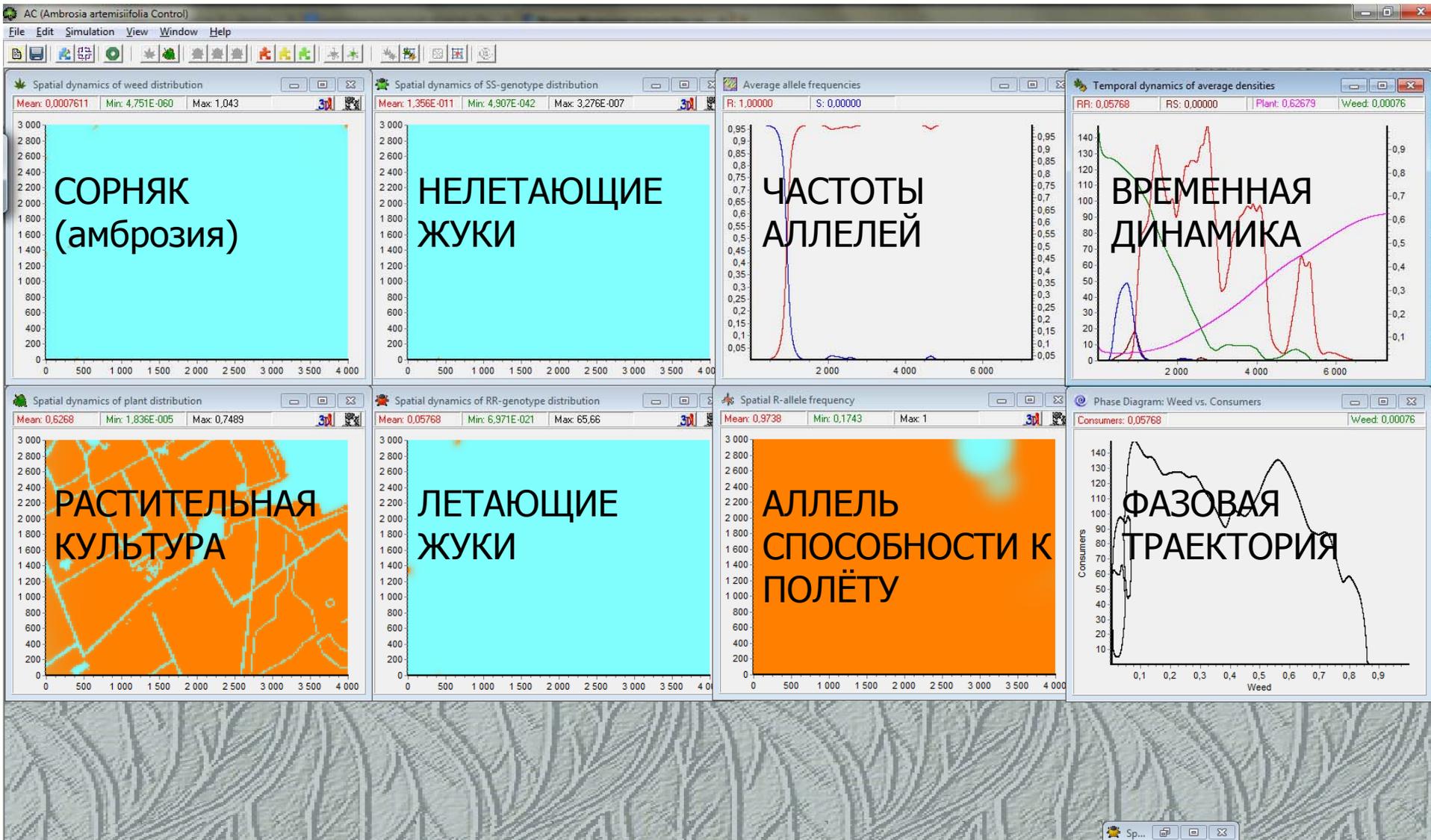
$$N = N_{ff} + N_{fw} + N_{ww}$$



В.А. КОСТИЦЫН

Вычислительный эксперимент

10



Time: 7301,547

Tyutyunov, Kovalev, Titova (2013 - MMNP)

Выводы

- Модель воспроизводит качественную динамику системы
- УПВ фитофага – ключевой фактор эффективности биометода
- УПВ ускорило развитие полёта листоеда *Z. suturalis* в России
- Для формирования УПВ нужна высокая плотность сорняка
- УПВ усиливает конкурентное вытеснение сорняка культурами
- Культурные растения закрепляют эффект волны фитофага

УВП –
уединенная
популяционная
волна



Волна погони и бегства

$$\frac{\partial x_1}{\partial t} = c_1 x_1 - a_{12} x_1 x_2 + D_1 \frac{\partial^2 x_1}{\partial r^2},$$
$$\frac{\partial x_2}{\partial t} = a_{21} x_2 x_1 - c_2 x_2 + D_2 \frac{\partial^2 x_2}{\partial r^2}.$$

$$D_1 = 0$$

малая подвижность жертв

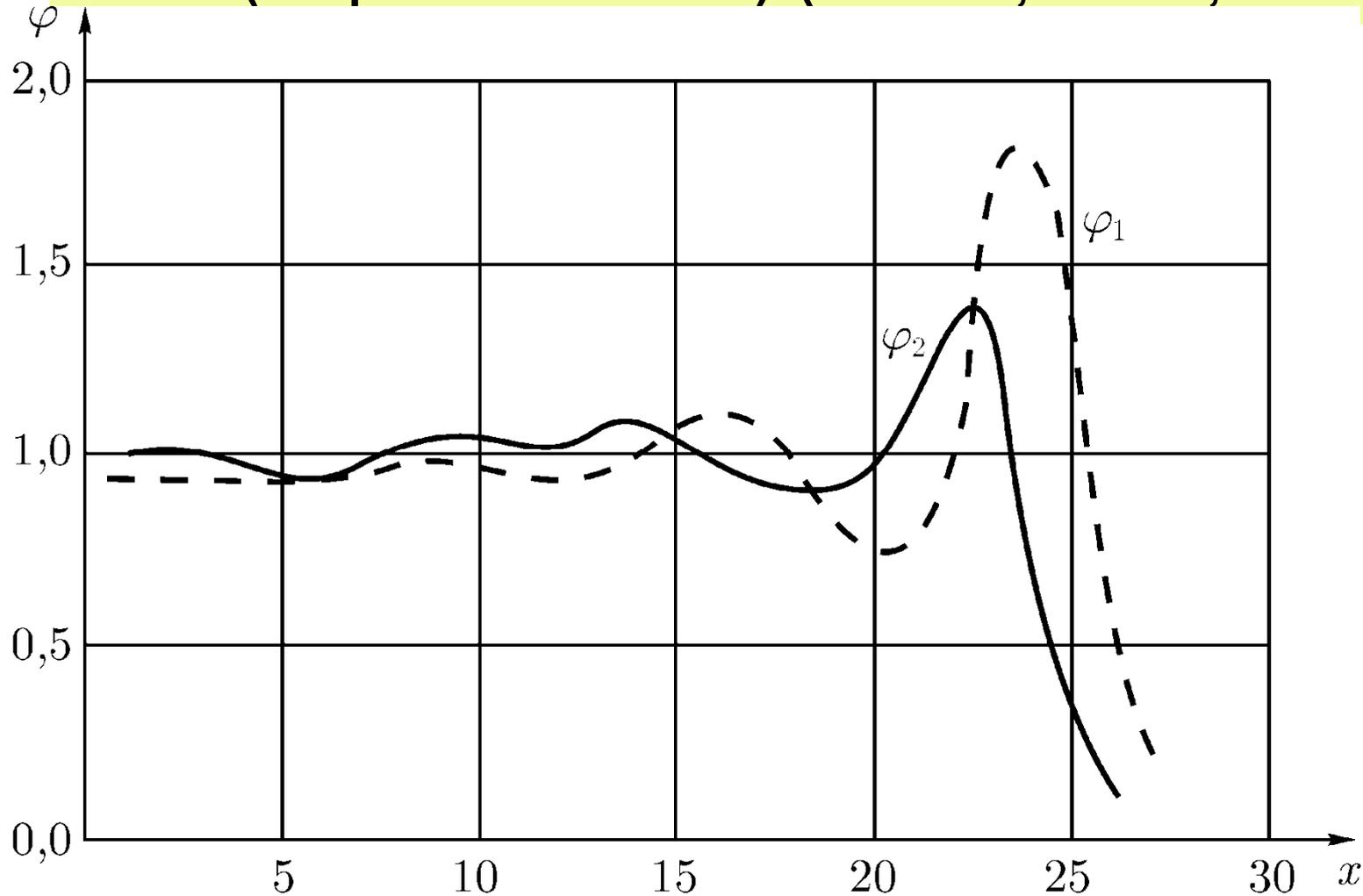
Новые переменные

$$\varphi_1 = \frac{-c_2 x_1}{a_{21}}, \quad \varphi_2 = \frac{c_1 x_2}{a_{12}},$$

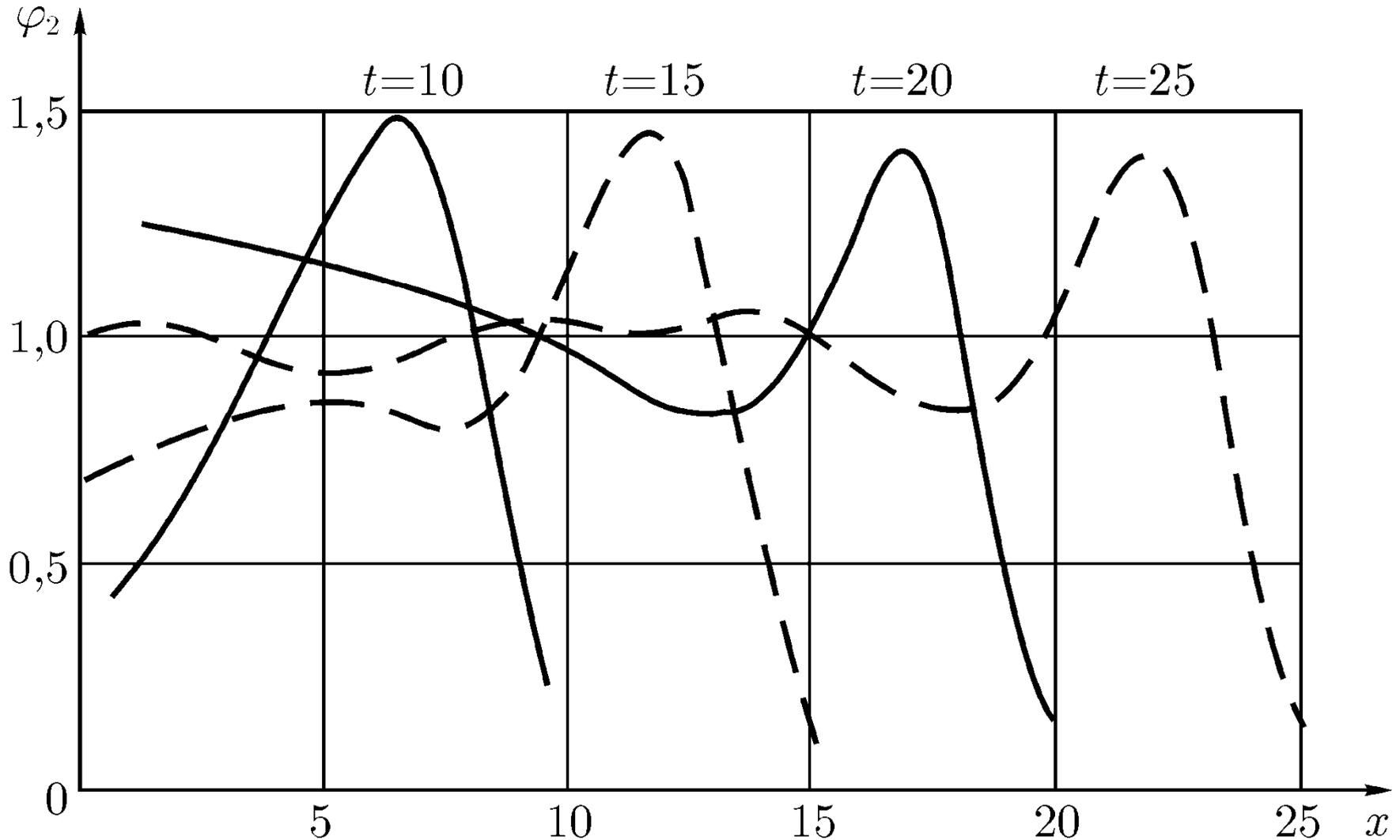
$$\frac{\partial \varphi_1}{\partial t} = c_1 \varphi_1 (1 - \varphi_2),$$

$$\frac{\partial \varphi_2}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 \varphi_2}{\partial r^2} + c_2 \varphi_2 (\varphi_1 - 1).$$

Распределение плотности популяции хищников и жертв в пространстве (переменная x) (Chow, Tam, 1976)



Распределение плотности популяции хищников в пространстве (x) в различные моменты времени в случае малой подвижности жертв – волна погони





Малхов Хорст
(Malchow Horst) –
немецкий ученый,
профессор,
университета
Оснабрюкке. Декан
факультета
сложных систем

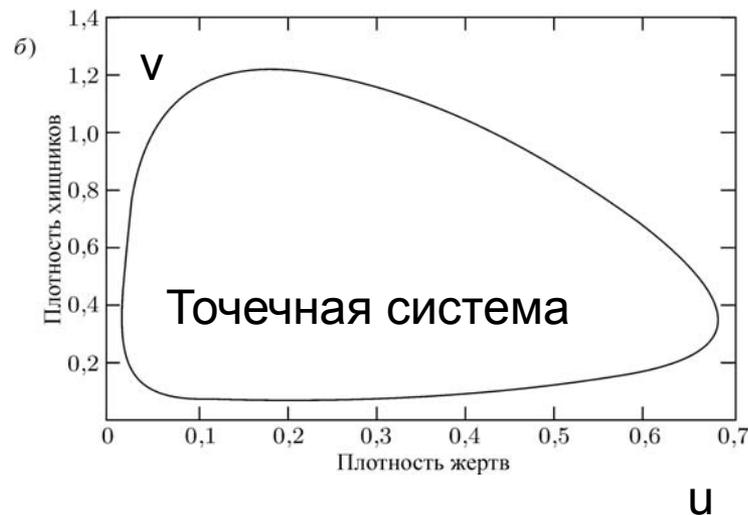
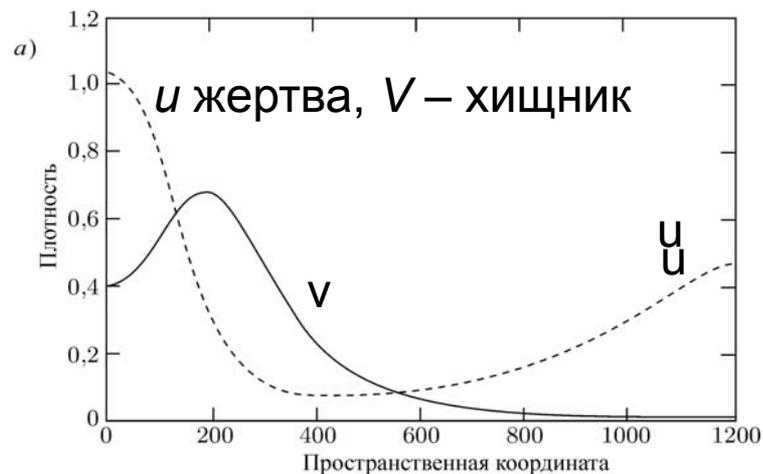
Колебания и пространственный хаос

Подвижности видов
(коэффициенты диффузии)
одинаковы (не Тьюринг)

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + u(1-u) - \frac{u}{u+H} v,$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + k \frac{u}{u+H} v - mv,$$

Зададим малые возмущения



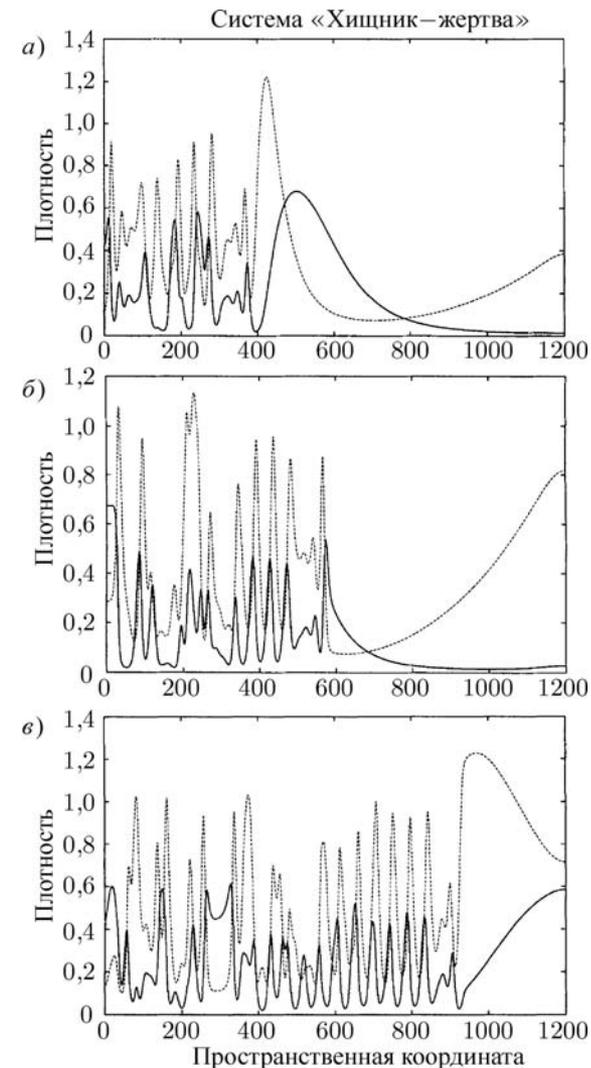
Малые возмущения динамической системы в пространстве дают динамический хаос

$$u(x, t) = u_3,$$

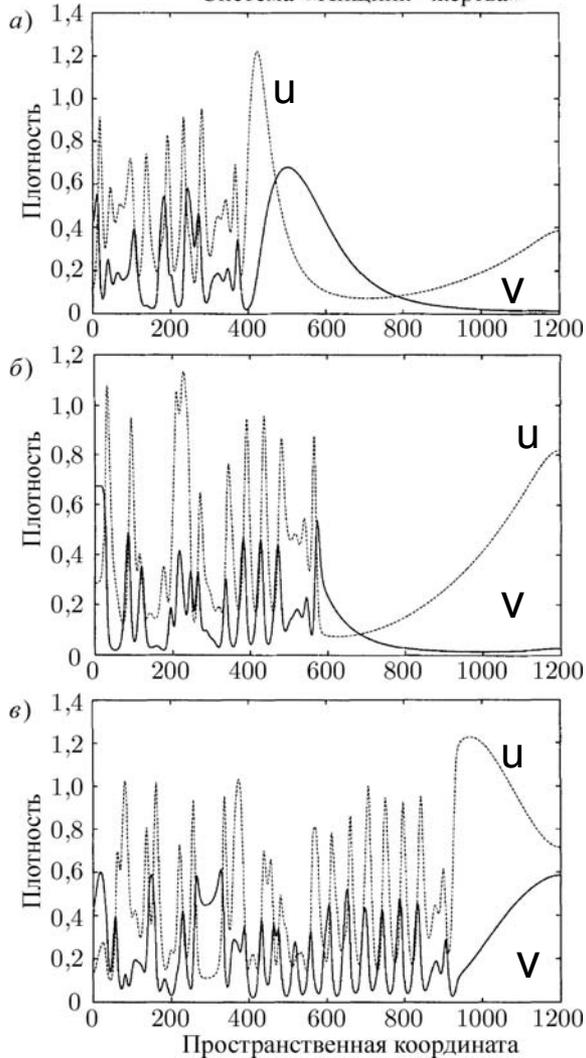
$$v(x, 0) = v_3 + [\varepsilon(x - x_0) + \delta].$$

$$\delta = 0,01, \varepsilon = 0,0004, x_0 = 0$$

$$a - t = 500, \text{ б} - t = 1000, \text{ в} - t = 2000$$



Petrovskii S.V. and Malchow H. A minimal model of pattern formation in prey-predator system. *Math. Comput. Modelling* **29**: 49-63, 1999

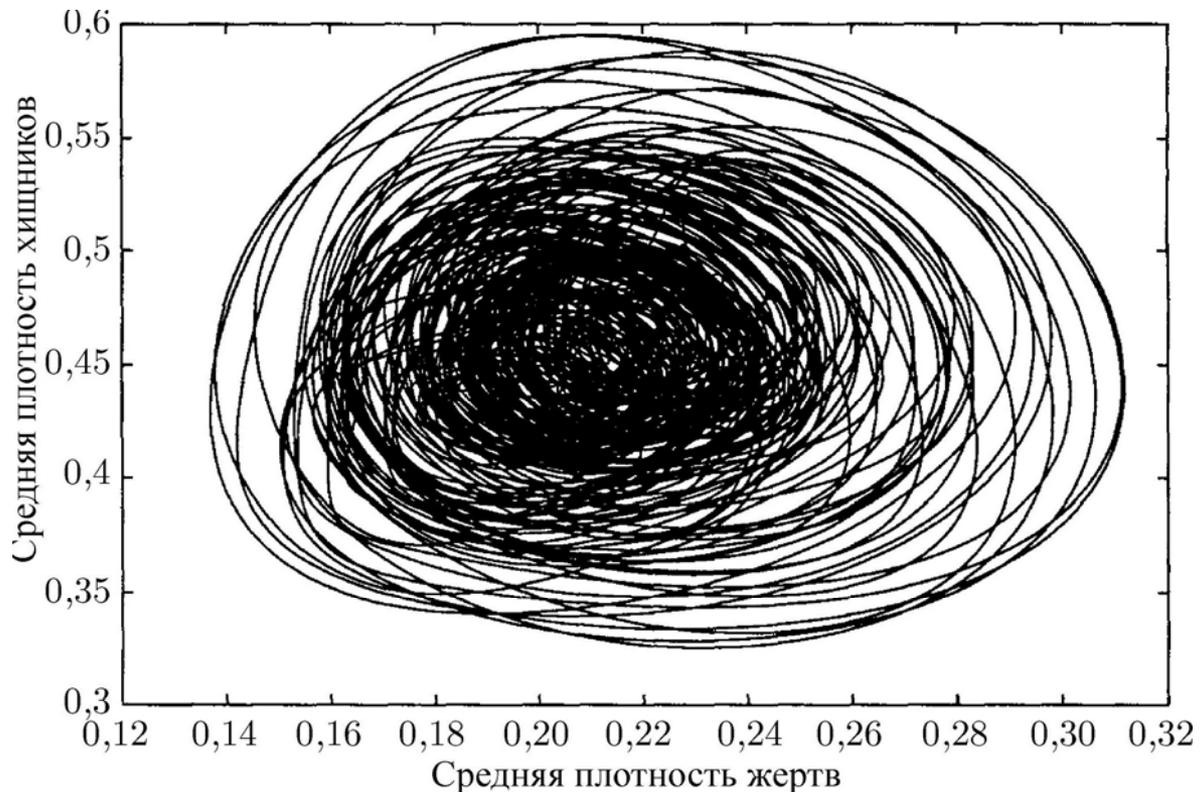


**$a - t = 500$, $б - t = 1000$,
 $в - t = 2000$**

В распределенной системе процессы переноса приводят к хаотизации поведения всей системы

Пространственный хаос

Фазовый портрет в точке $x=480$ после того, как хаотическое поведение охватило весь ареал



Адвективное ускорение

аналогия с механикой: не скорость, а ускорение
перемещения тела пропорционально действующей силе.

$$\frac{\partial v}{\partial t} = k \nabla N, \quad k > 0, \quad \text{В индивидуальных моделях}$$

\mathbf{v} - скорость

$$\frac{\partial v}{\partial t} = k \frac{\partial N}{\partial x} + \delta_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2},$$

в стае хищников происходит выравнивание
величины и направления скоростей отдельных
особей. Этот эффект описывают членом
«диффузии скоростей».

$$\frac{\partial N}{\partial t} = N(1 - N) - \frac{aNP}{1 + ahN} + \delta_N \frac{\partial^2 N}{\partial x^2},$$
$$\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{aNP}{1 + ahN} - mP - \frac{\partial(Pv)}{\partial x} + \delta_P \frac{\partial^2 P}{\partial x^2},$$
$$\frac{\partial v}{\partial t} = k \frac{\partial N}{\partial x} + \delta_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}.$$

Tyutyunov Yu., Senina I., Jost C.,
Arditi R. Clustering due to
acceleration in the response to
population gradient: A simple
self-organization model. *Am. Nat.*
164: 722-735, 2004

Таксис определяет ускорение

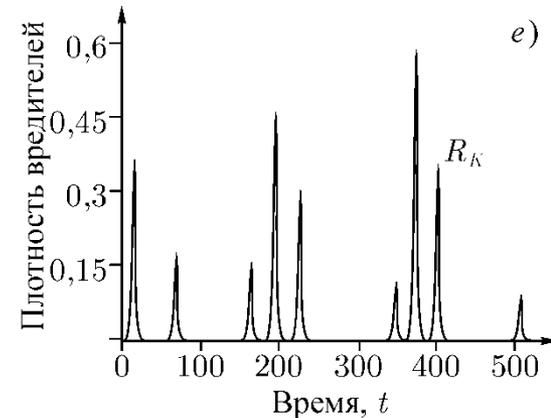
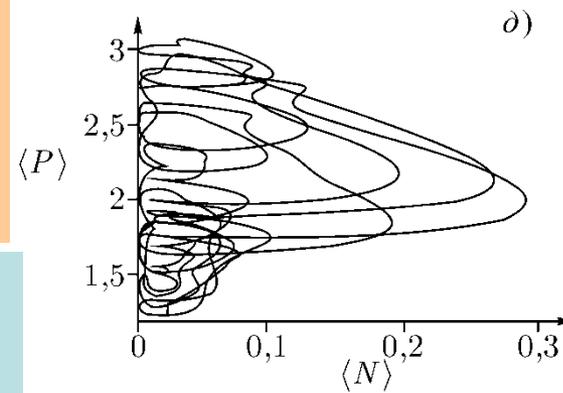
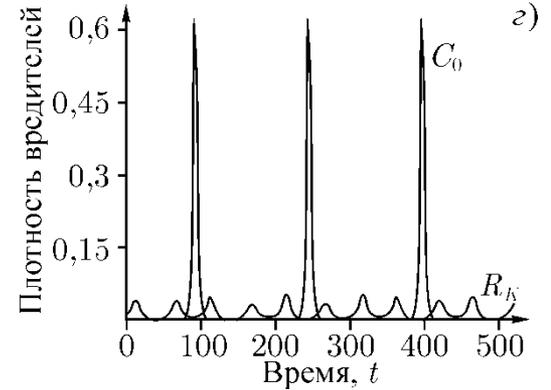
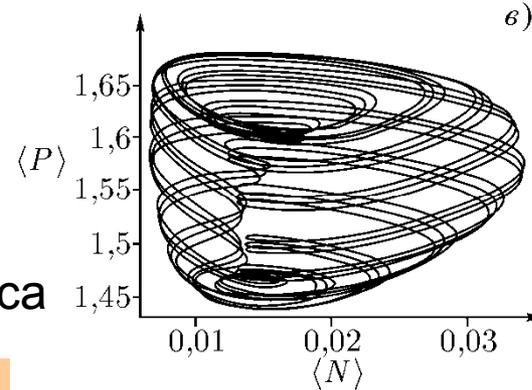
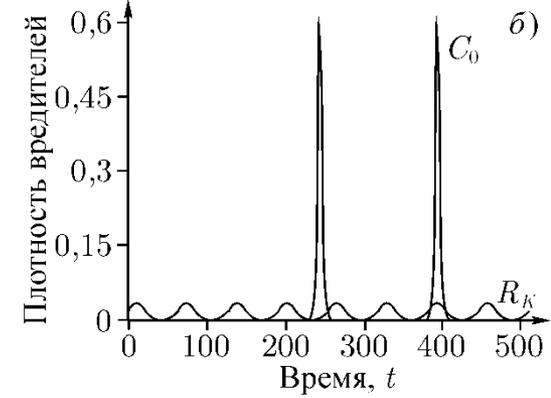
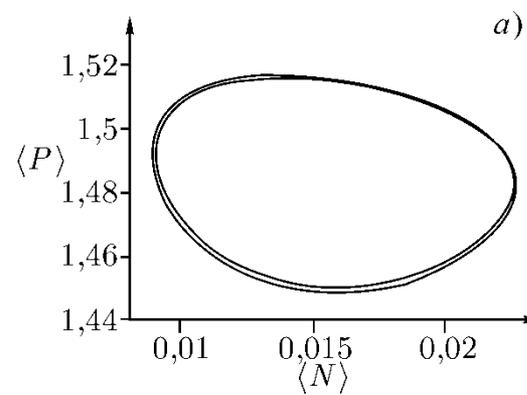
$$\frac{\partial N}{\partial t} = N(1-N) - \frac{aNP}{1+ahN} + \delta_N \frac{\partial^2 N}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{aNP}{1+ahN} - mP - \frac{\partial(Pv)}{\partial x} + \delta_P \frac{\partial^2 P}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = k \frac{\partial N}{\partial x} + \delta_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}. \quad k - \text{коэф. таксиса}$$

Парадокс биологического Контроля – низкие численности вредителя (хищника) – пространственные скопления жертвы

Высокая пространственная активность хищника позволяет ему адаптироваться к дефициту жертв



а, б – $k = 0.5$ – неоднородный периодический режим; в, г – $k = 1$ – колебания сложной формы; д, е – $k = 1.5$ – неоднородный хаотический режим. При $k = 0$ устойчивый пространственно однородный периодический режим (Tyutyunov et al., 2004)

Биологический контроль

- Пространственная модель удовлетворяет требованиям, предъявляемым к моделям биологического контроля.
- В случае высокой прожорливости хищников и в случае отсутствия направленного таксиса (присутствуют только случайные перемещения особей – диффузия) в модели существует низкий по численности жертв, но неустойчивый стационарный режим и устойчивый однородный периодический режим C_0 с высокой амплитудой.
- Для достаточно высоких значений коэффициента таксиса k колебательный режим C_0 становится неустойчивым, и возникает устойчивая неоднородная динамическая структура Rk , в которой амплитуда колебаний средних по ареалу численностей популяций значительно меньше амплитуды пространственно однородного периодического режима C_0
- Таким образом, система хищник-жертва стабилизируется на низкой численности популяции жертвы.

Пятна плотности взаимодействующих популяций

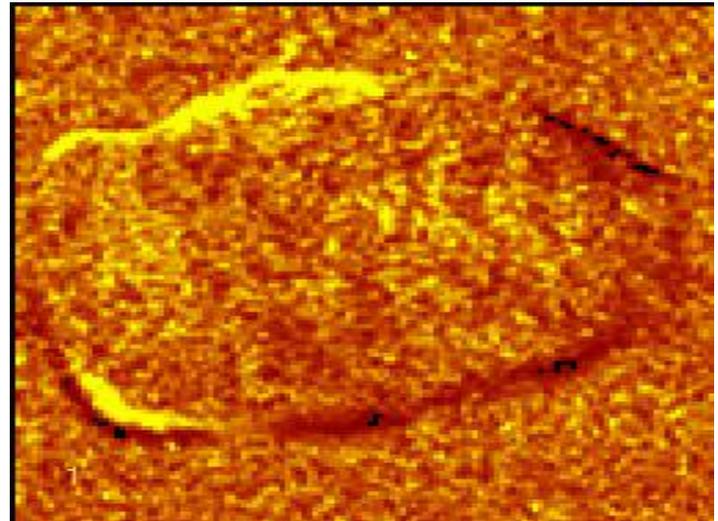


- Хищник реагирует на неоднородность распределения жертв, изменяя скорость своего движения в направлении градиента их плотности, происходит агрегация популяции хищника. Достигнув точки максимальной плотности жертв, хищник замедляет свое движение, так как его ускорение меняет направление на противоположное. Агрегация хищников приводит к локальному вымиранию жертв.
- В пятнах с низкой плотностью хищников образуются локальные убежища, где происходит рост популяции жертв, и хищник устремляется в направлении вновь образовавшихся скоплений

Распространение нервного импульса и активность сердца



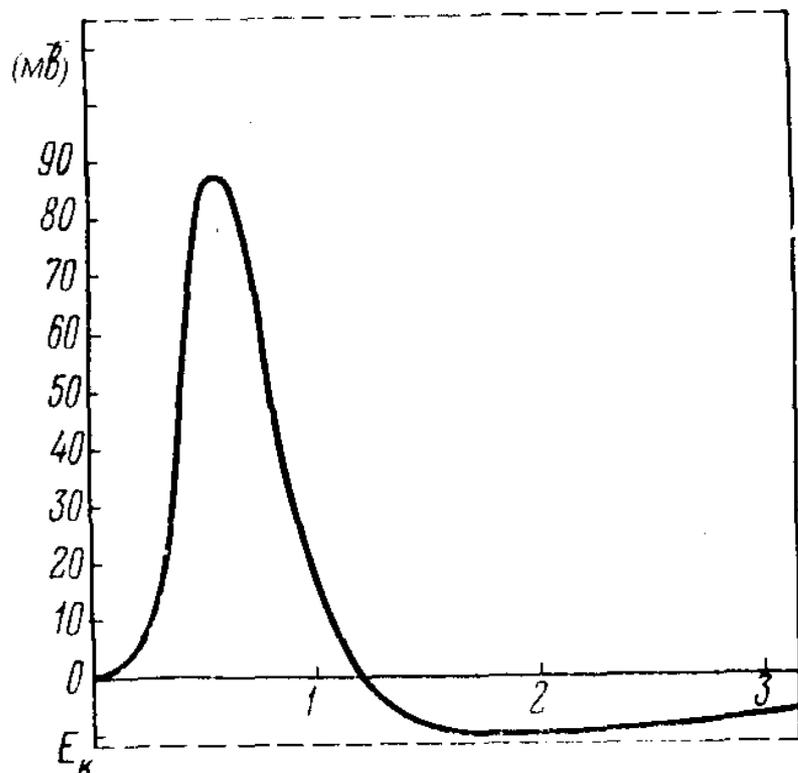
Аксон 9-дневной мыши



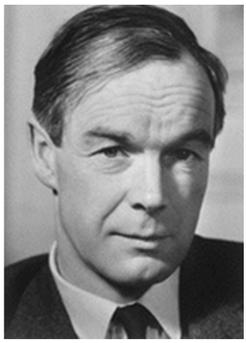
Потенциалы в сердце

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 x – время в мс.



Модель Ходжкина-Хаксли

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

A.L.Hodgkin

$$I(t) = C \frac{dV}{dt} + I_i, \quad I_i = I_{Na} + I_K + I_L.$$

$$\frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = C \frac{\partial V}{\partial t} + (V - E_K) \bar{g}_K n^4 + (V - E_{Na}) \bar{g}_{Na} m^3 h + (V - E_0) \bar{g}_0,$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n,$$

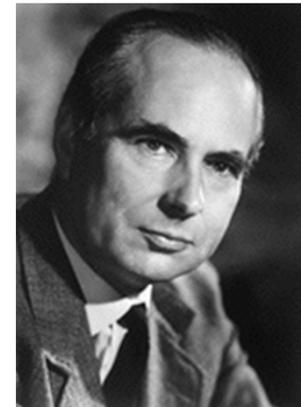
Калиевый ток

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m,$$

Натриевый ток

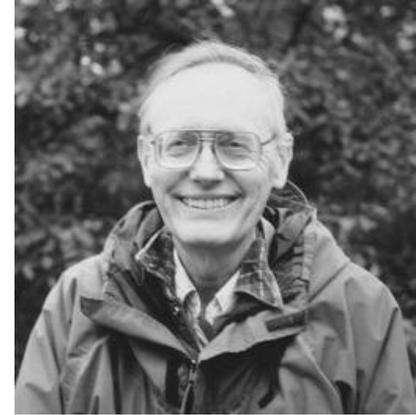
$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h,$$

Другие ионы



A.F.Huxley

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.

Ричард ФитцХью
(FitzHugh Richard,
1922-2007)

Мембранный потенциал

Остальные переменные

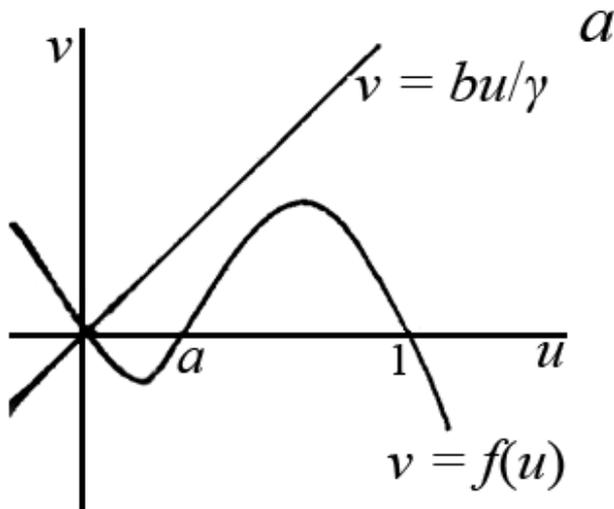
$$\frac{du}{dt} = f(u) - v + I_a, \quad \frac{dv}{dt} = bu - \gamma v,$$

$$f(u) = u(a - u)(u - 1).$$

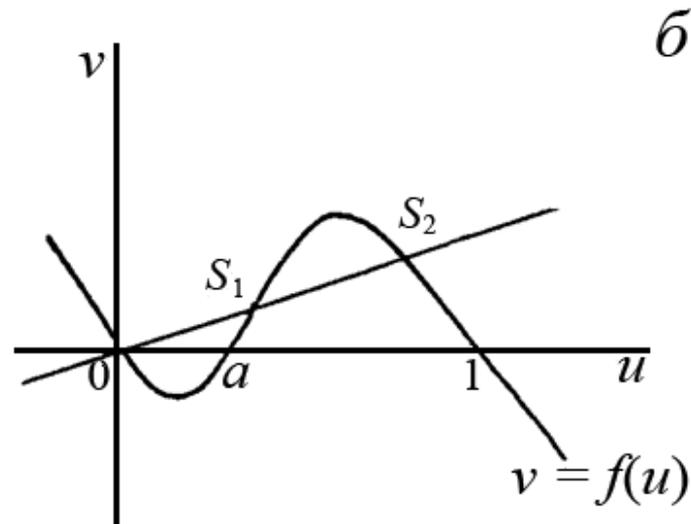
Главные ИЗОКЛИНЫ

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

$$f(u) = u(a - u)(u - 1).$$



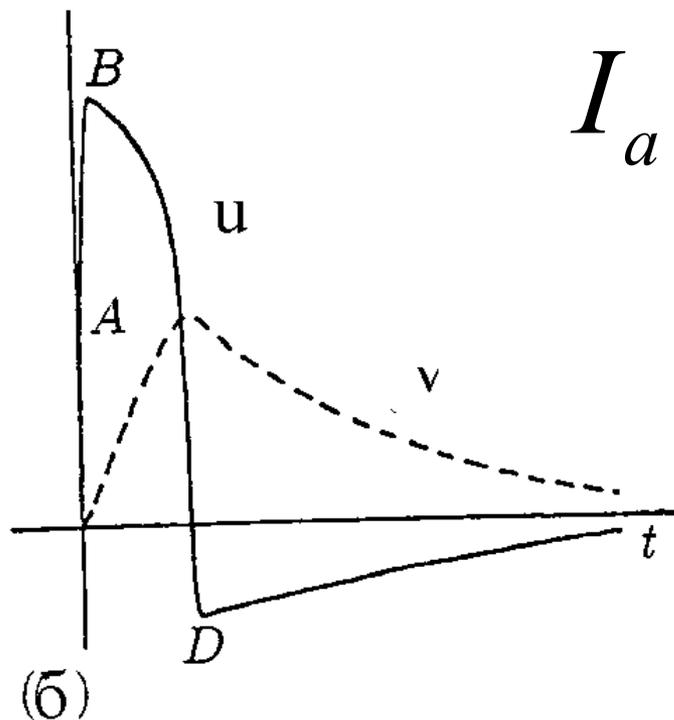
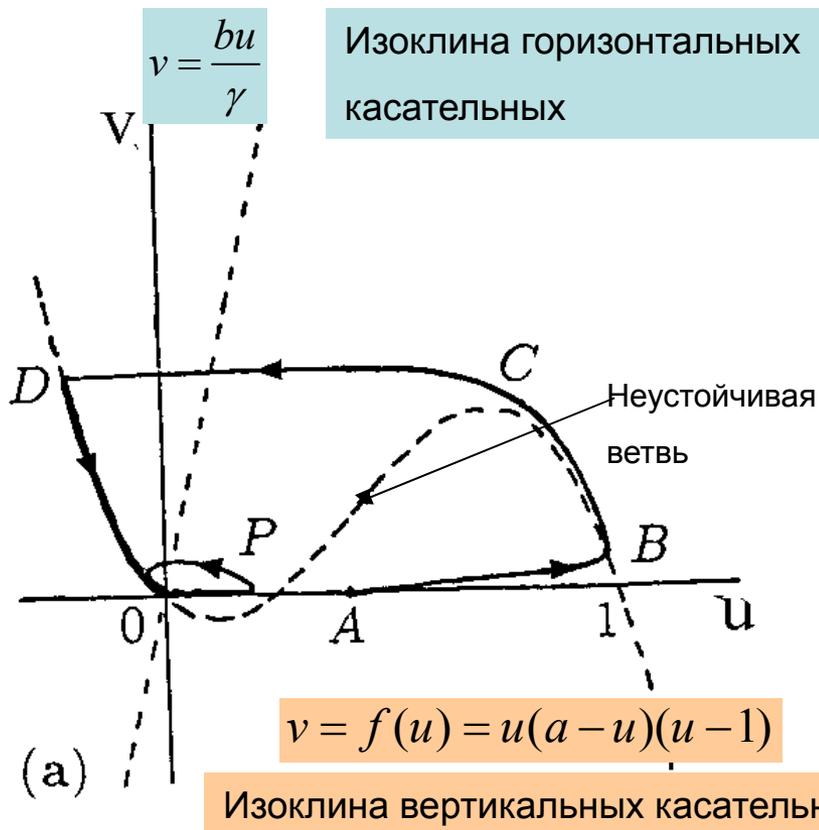
Возбудимый элемент



триггер

Расположение главных изоклин системы в случае $I_a = 0$ на фазовой плоскости u, v для разных значений отношения b/γ . *a* – одно устойчивое стационарное состояние $(0, 0)$, *б* – два устойчивых стационарных состояния $(0, 0)$ и S_2 и одно неустойчивое – седло S_1

Возбудимый элемент



Кинетика

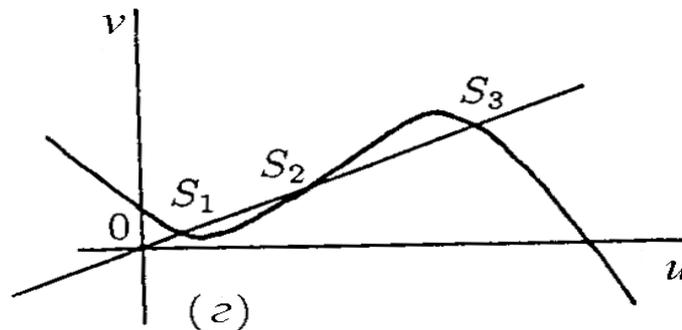
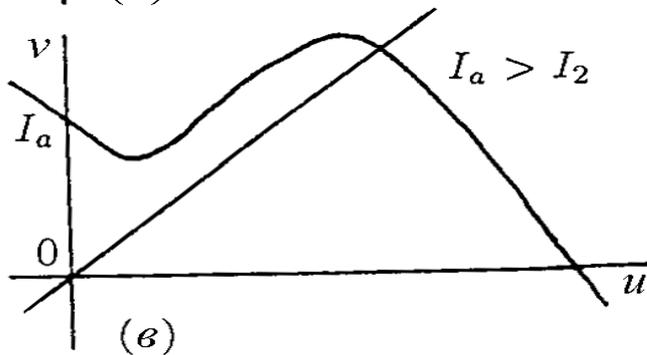
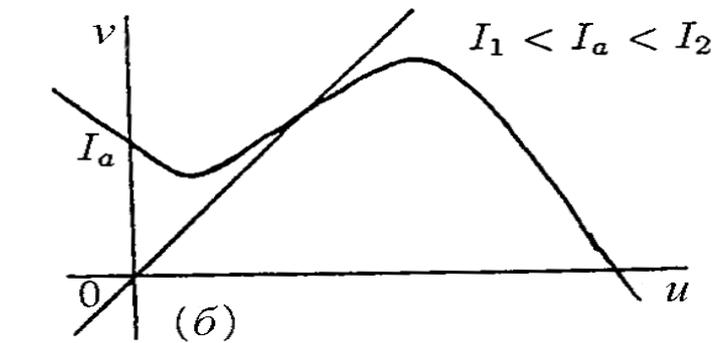
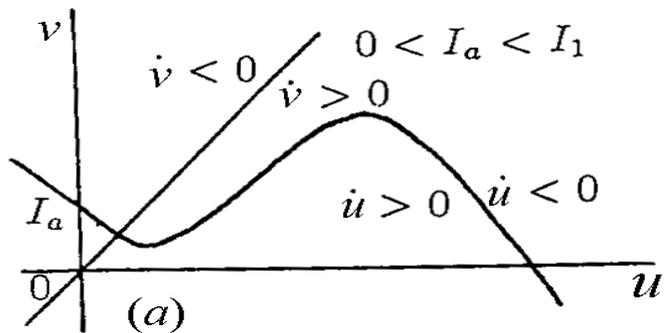
$$\frac{du}{dt} = f(u) - v, \quad \frac{dv}{dt} = bu - \gamma v, \quad I_a = 0$$

$$f(u) = u(a-u)(u-1).$$

Надпороговое возбуждение

Главные изоклины системы Фитцхью-Нагумо

$$I_a \neq 0$$



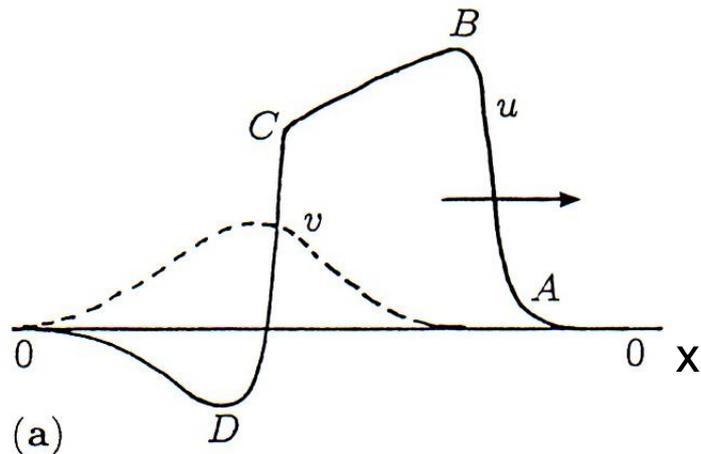
В случаях а) и в) стационарное состояние локально устойчиво, но «возбудимо» в том смысле, что при достаточно больших отклонениях изображающая точка описывает траекторию, соответствующую одиночному «импульсу». В случае б) стационарное состояние неустойчиво, возможно существование предельного цикла и автоколебаний. В случае г) состояние S_2 – неустойчиво, а S_1 и S_3 – устойчивы, между ними возможны переключения

Распределенная модель Фитцхью-Нагумо

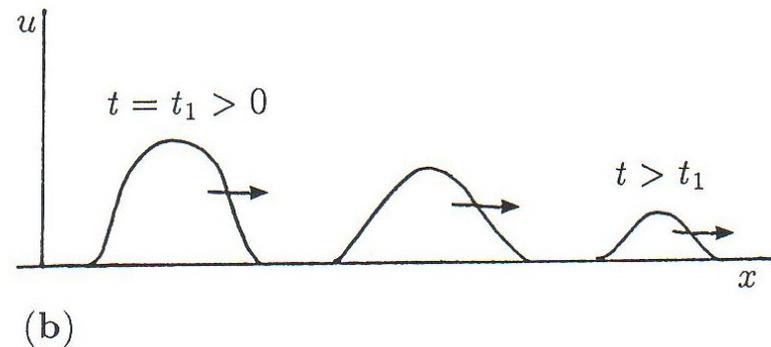
$$\frac{du}{dt} = f(u) - v + I_a + D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$$

$$\frac{dv}{dt} = bu - \gamma v$$

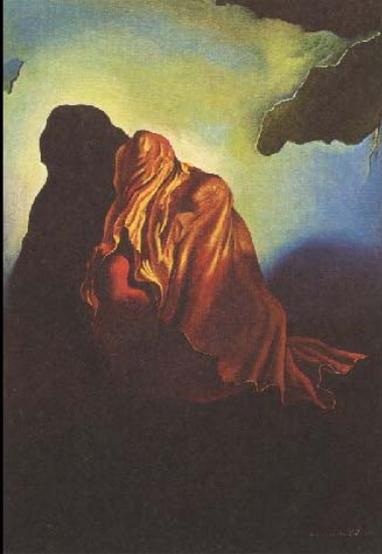
$$f(u) = v(a - u)(u - 1).$$



Надпороговое воздействие



Подпороговое воздействие



Моделирование процессов возбуждения в сердце



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

УЛЕ МАРТИН
ХЕЙСТАД

ИСТОРИЯ СЕРДЦА

В МИРОВОЙ КУЛЬТУРЕ

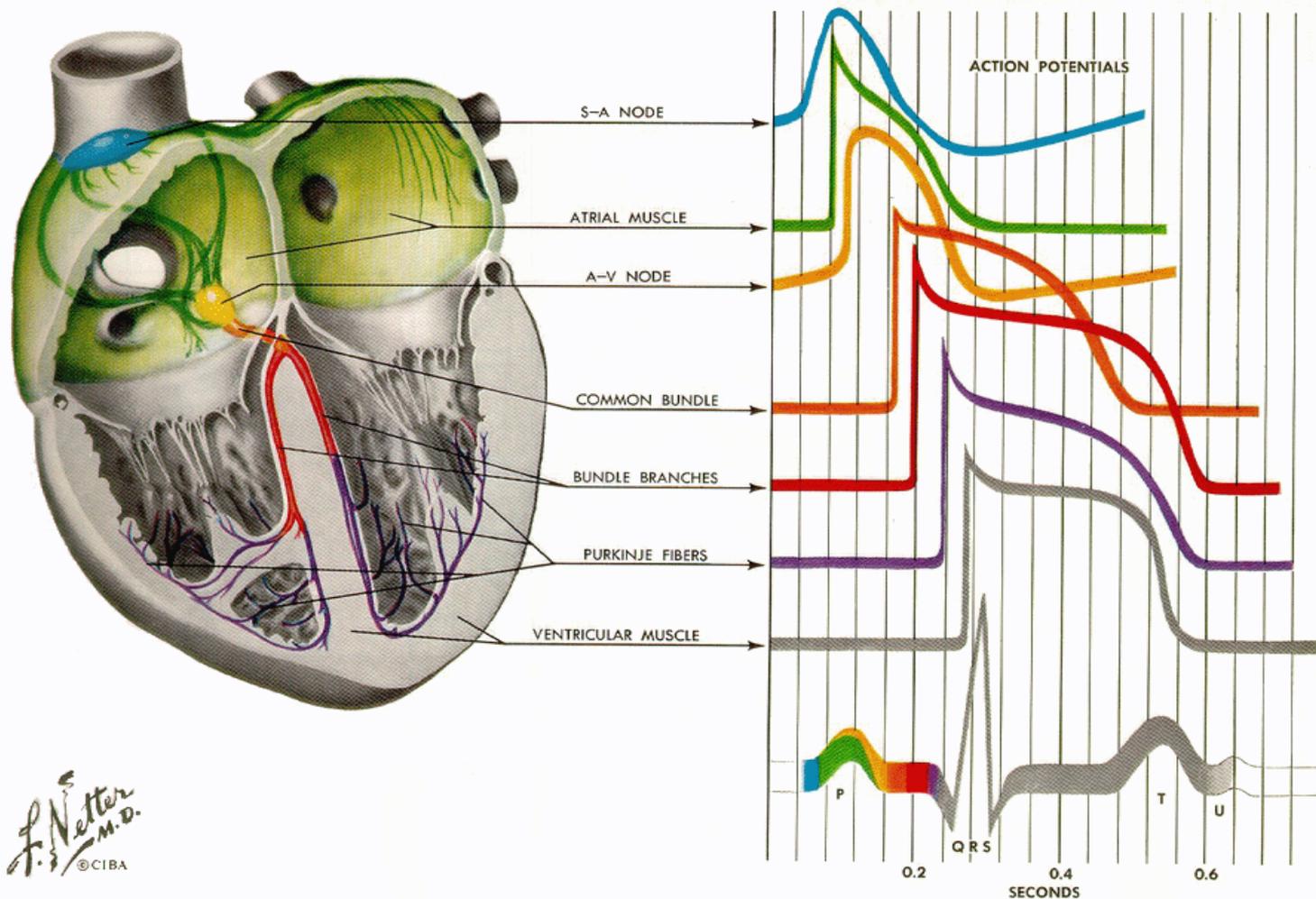


ТЕКСТ

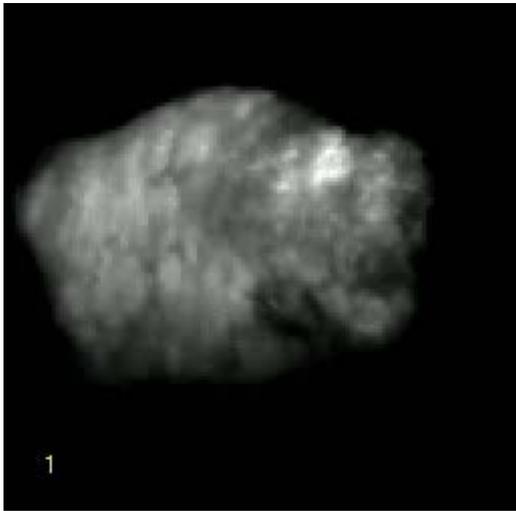
К Р А Т К И Й К У Р С

Сердце –
культурный
и научный
СИМВОЛ

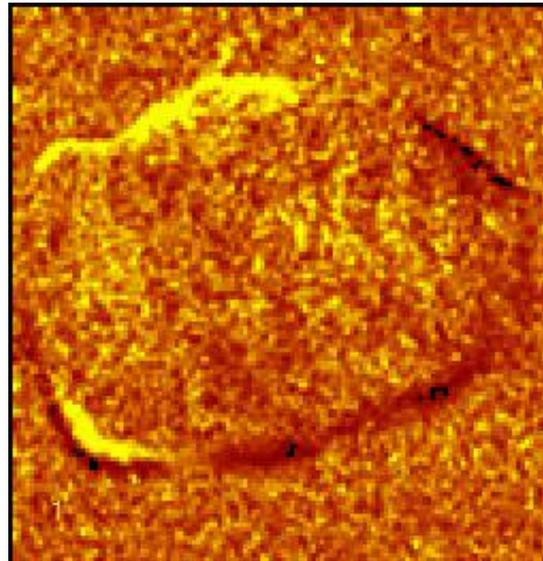
Форма Потенциала Действия в различных отделах сердца



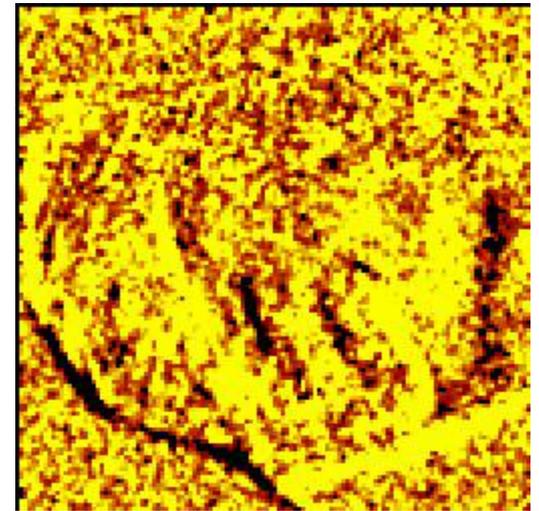
Эксперимент: оптическое картирование эпикарда



*Mechanical +
electrical activity*

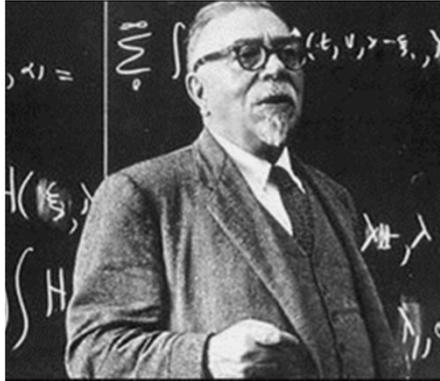


Electrical activity

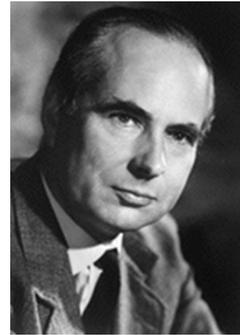
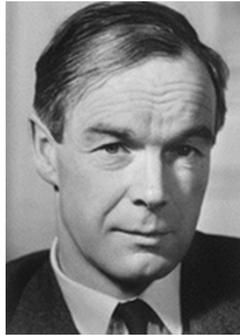


Cold arrhythmia

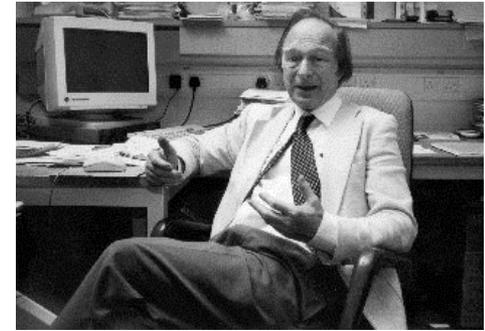
Моделирование волн в сердечной ткани



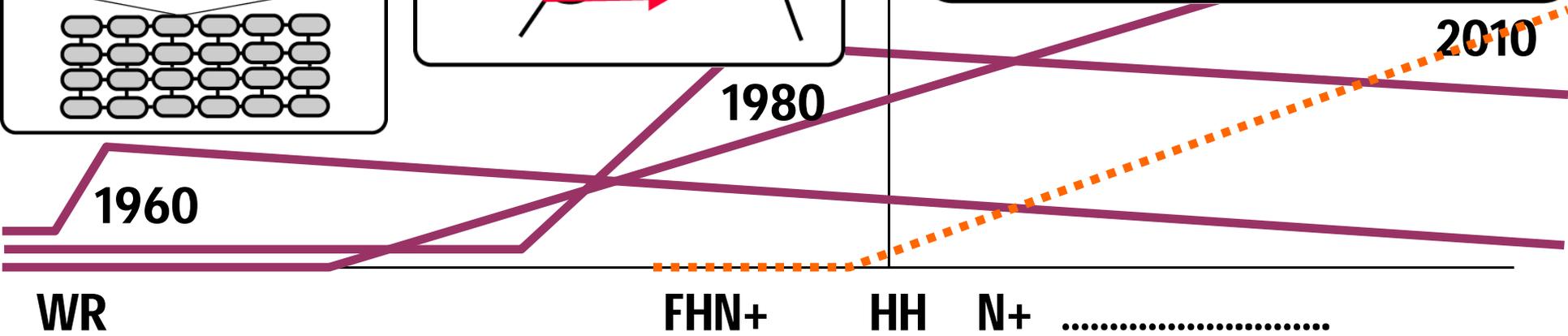
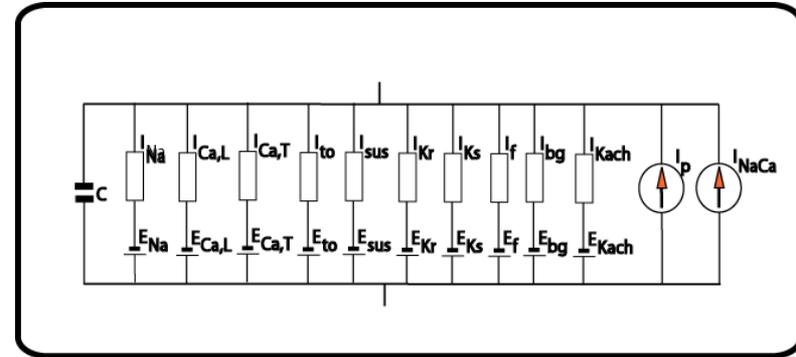
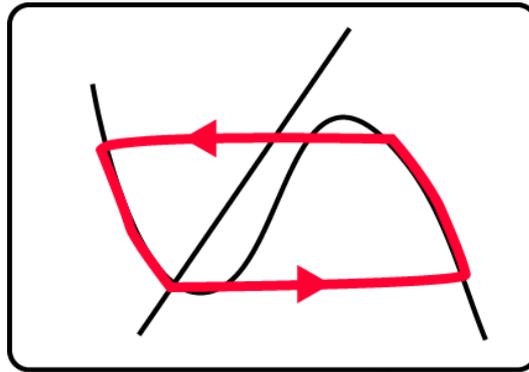
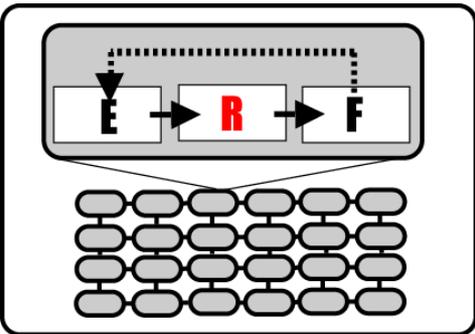
N. Wiener



A. Hodgkin A. Huxley



D. Noble



WR

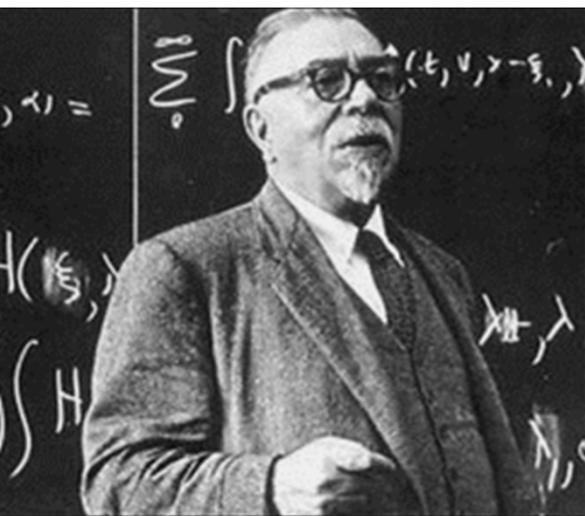
FHN+

HH

N+

.....

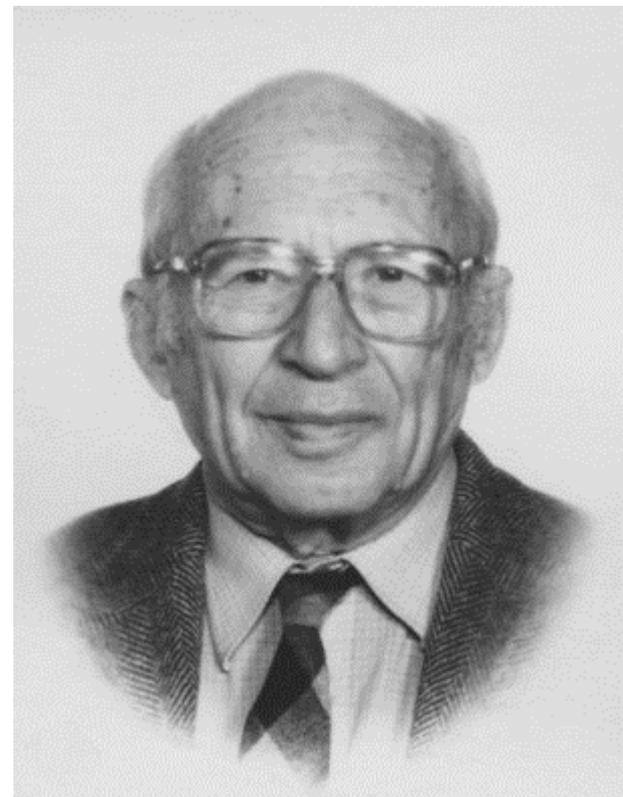
2010



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.

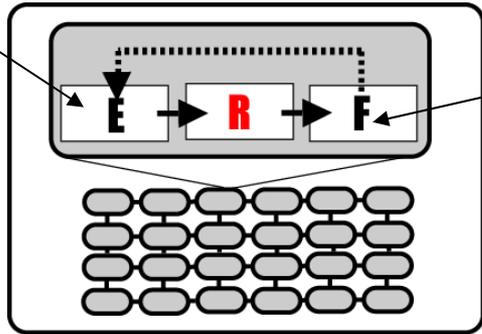


И.М.Гельфанд

Гельфанд, И., М., , В. Гурфинкель, С., , et al. (1963). "О синхронизации двигательных единиц и связанных с нею модельных представлениях." Биофизика **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." Кибернетический сборник ИЛ **3**.

exited

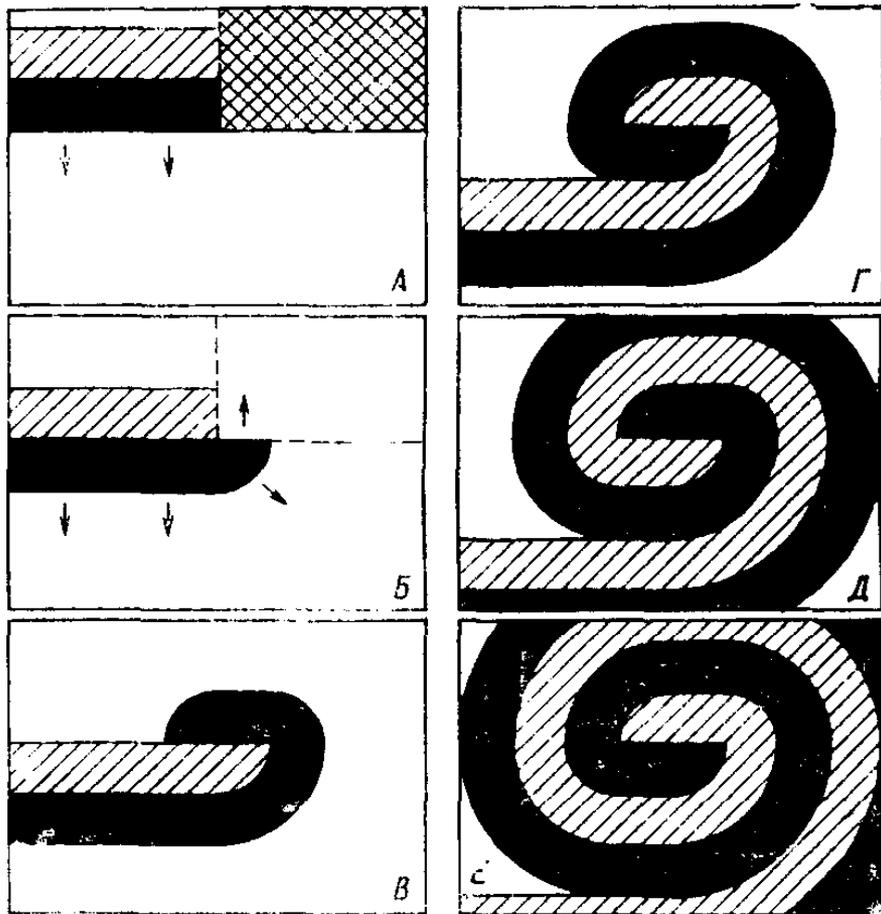


free

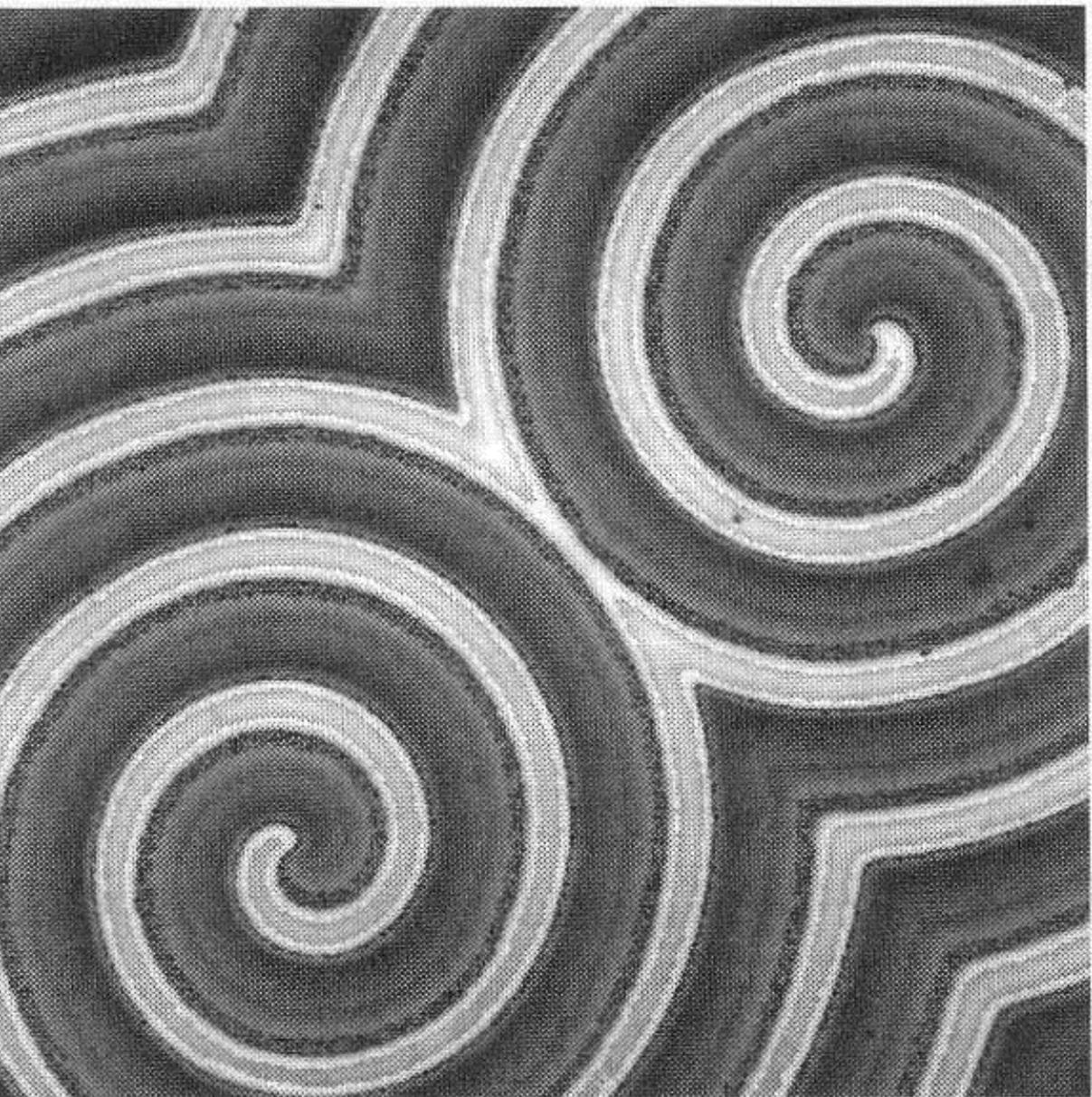
Аксиоматика возбудимых сред

- 1. Каждый элемент x множества X 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 $T(x) = \infty$, то есть спонтанная активность отсутствует.

Ревербераторы (спиральные волны)

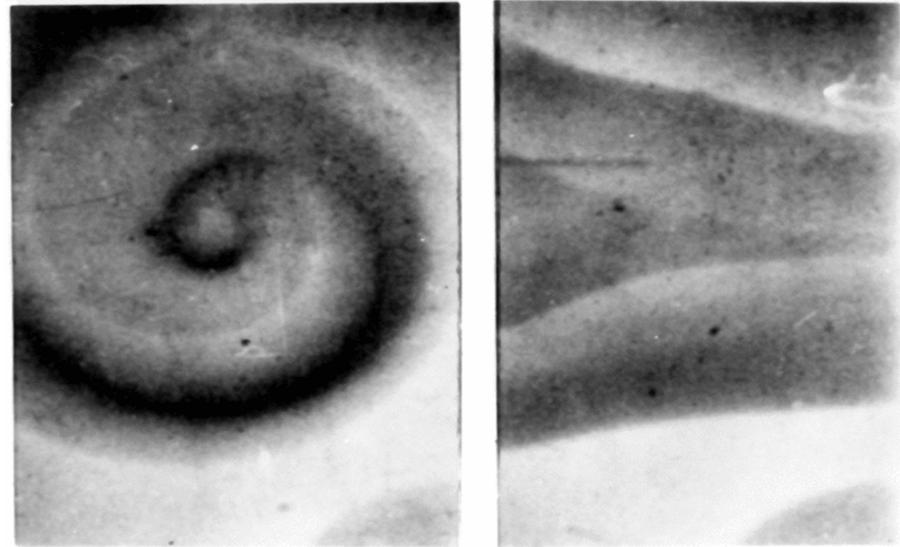
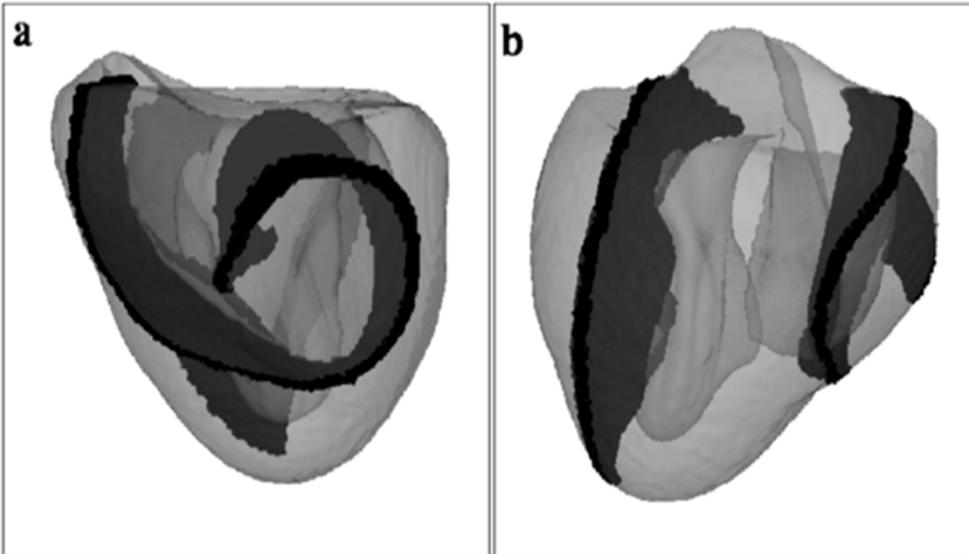


Волна возбуждения идет
сверху вниз;
черным показана
возбужденная среда,
штриховкой — рефрактерная
среда;
сеткой (на А) — невозбудимый
участок среды, который
становится возбуждимым (на Б)
как раз в тот момент, когда
мимо него проходит волна
возбуждения. В—Е—
дальнейший ход волны при
возникновении
ревербератора.



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

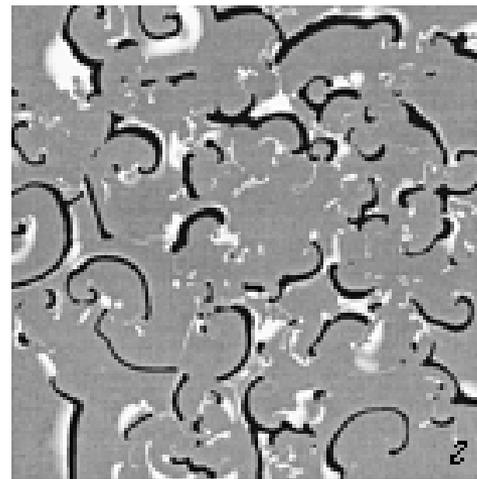
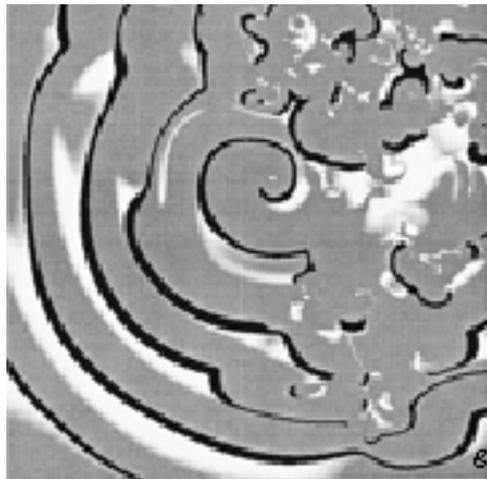
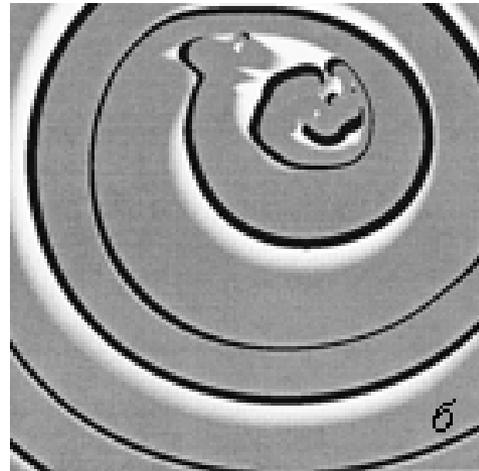
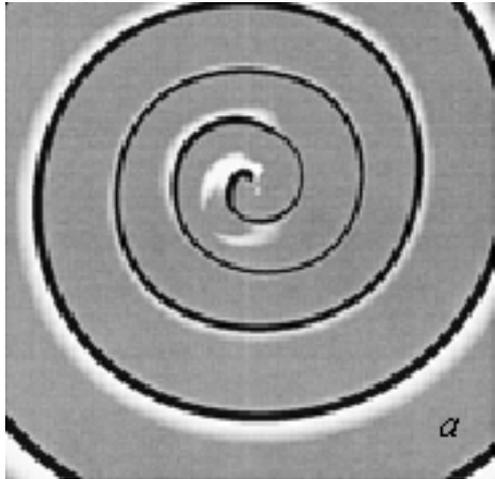
3D (объемные) вихри в сердце и в реакции Белоусова-Жаботинского (BZ)



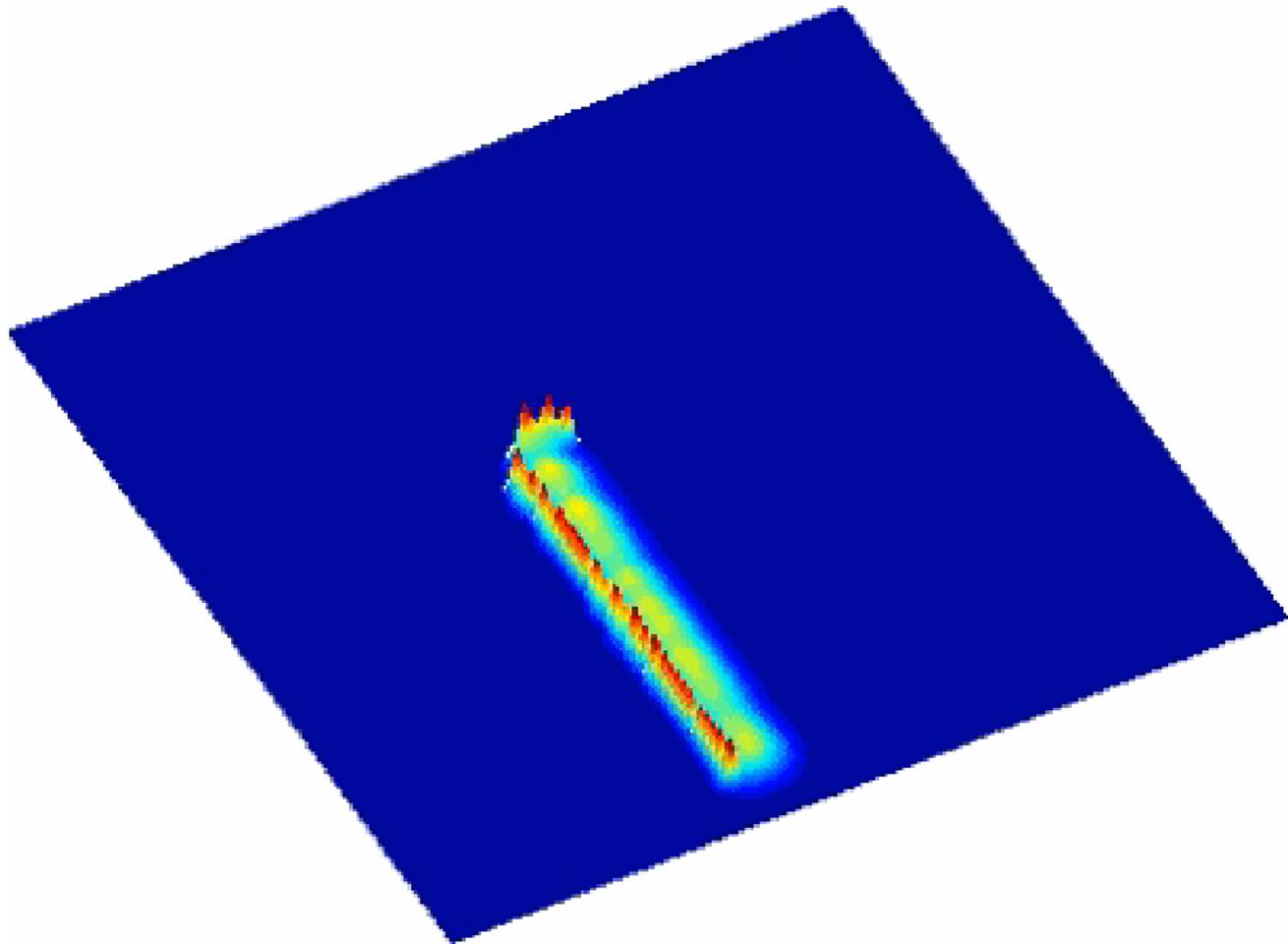
*From: Aliev RR, Panfilov AV.
Chaos, Solitons & Fractals 7(3)
293-301 (1996).*

From: Алиев РР. (1994).

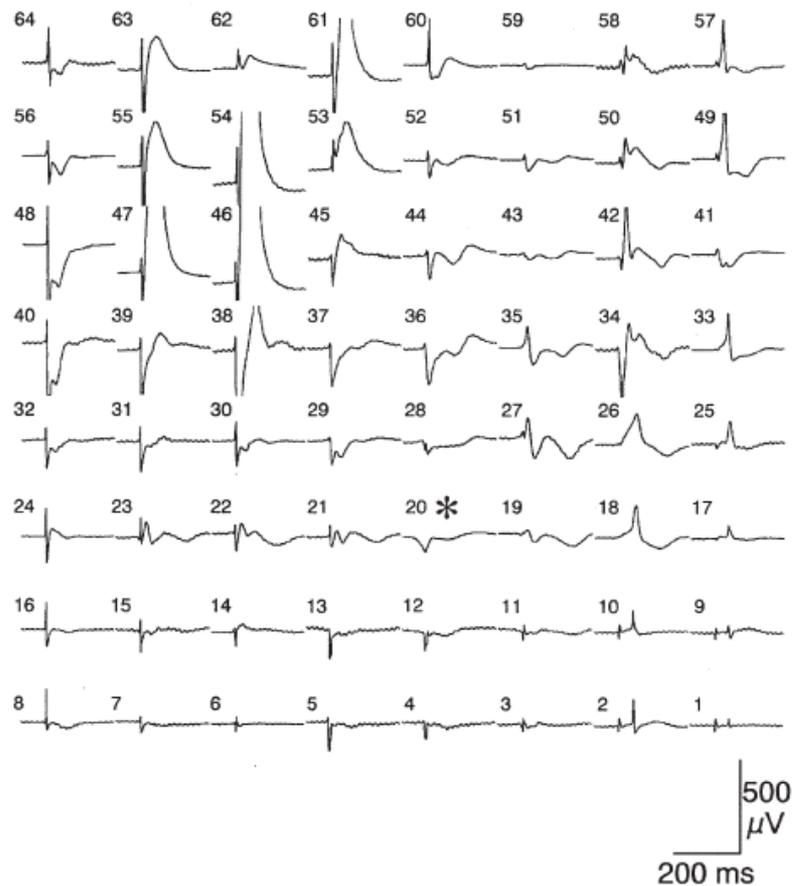
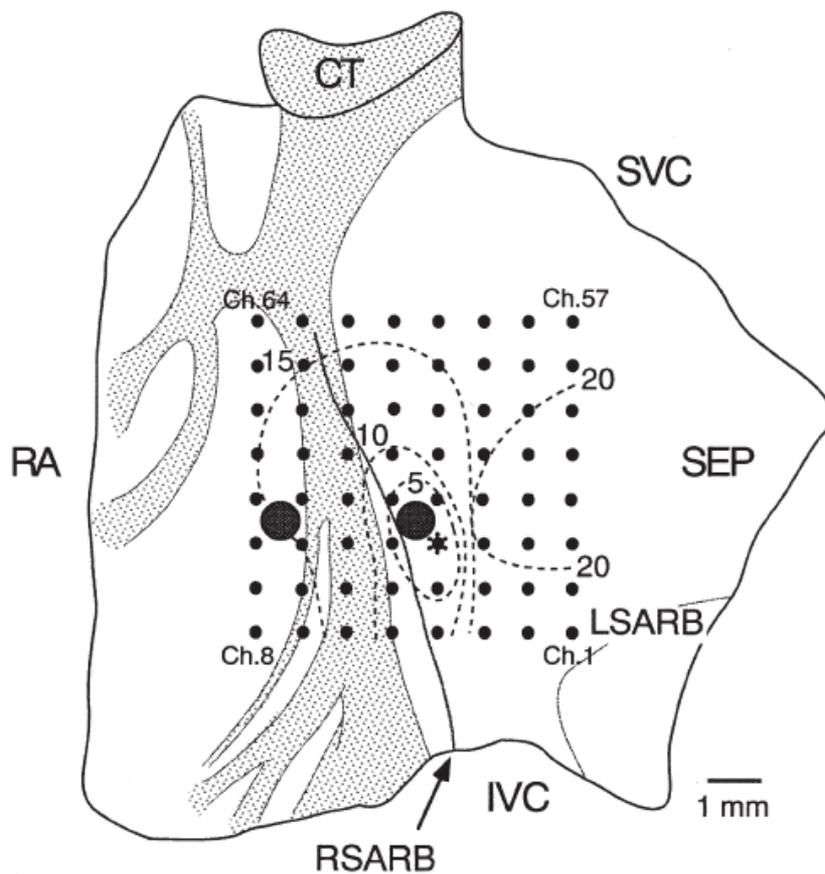
Эволюция спиральной волны



Разрыв фронта и возникновение спиральной волны



Генерация и распространение возбуждения в СУ и предсердии



Кардиомиоциты - клетки неправильной цилиндрической формы длиной 100 - 150 мкм и диаметром 10-20 мкм

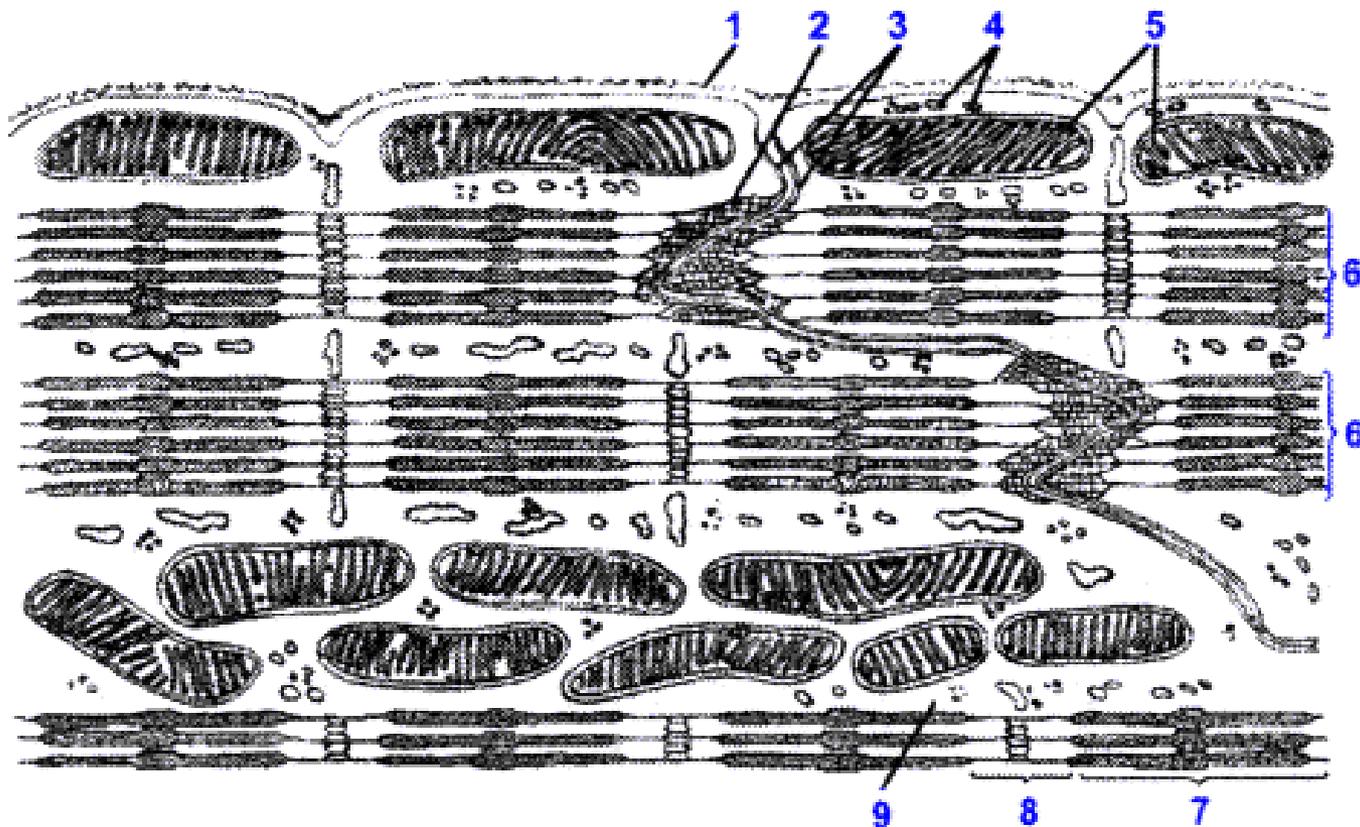
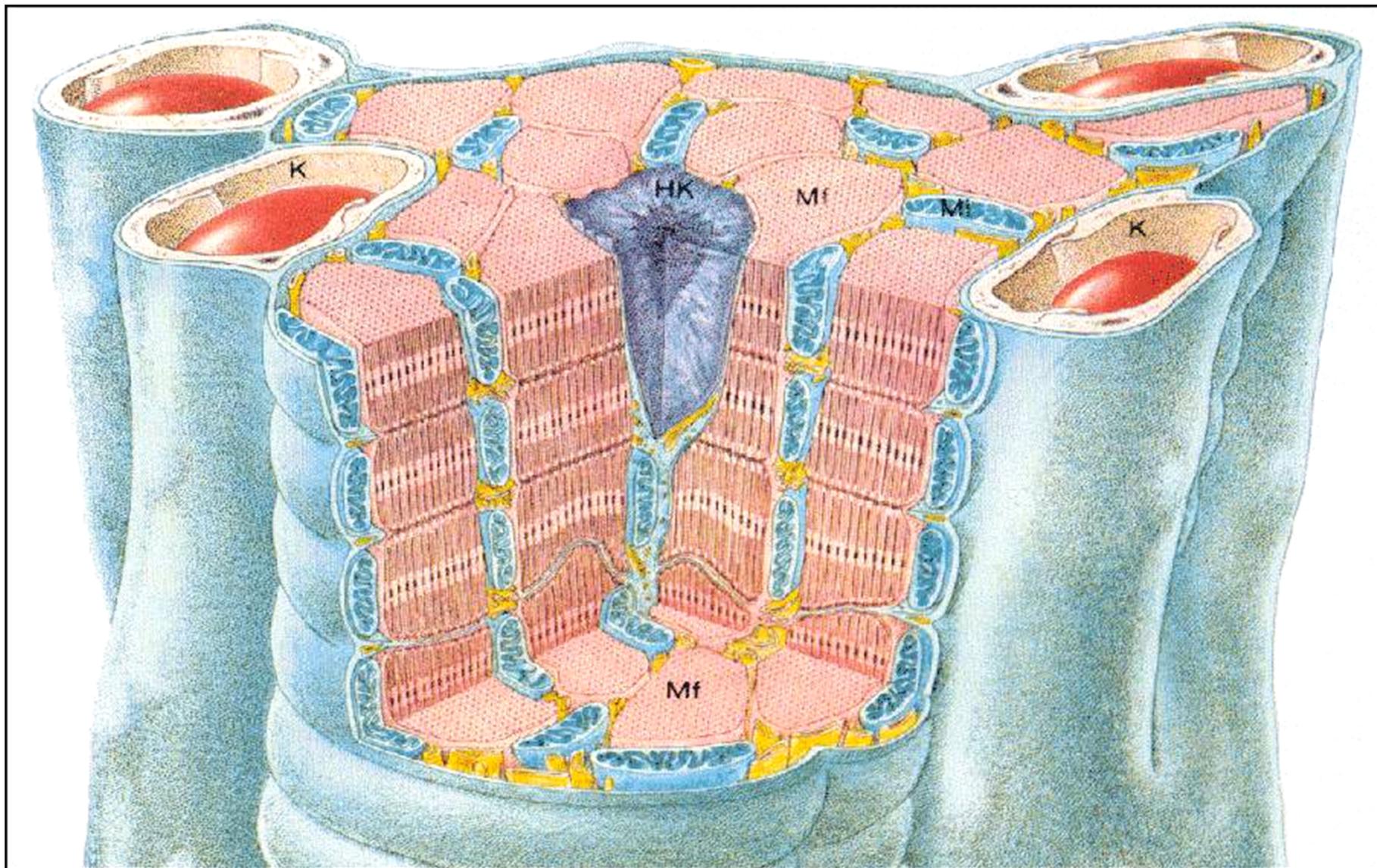


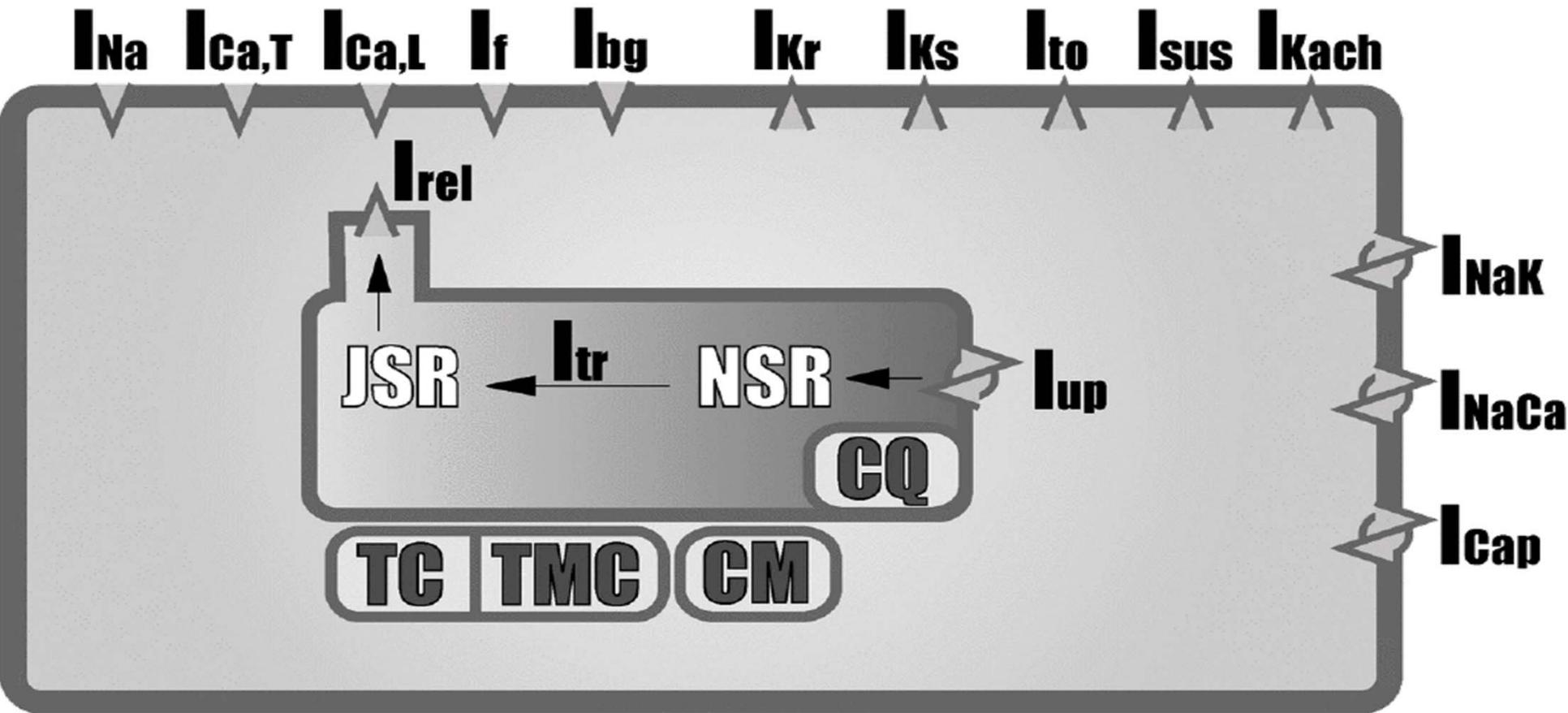
Рис. 126. Схема строения кардиомиоцита:

- 1 – базальная оболочка мышечного волокна;
- 2 – вставочный диск;
- 3 – окончание миофибрилл на цитолемме;
- 4 – эндоплазматическая сеть;
- 5 – митохондрии;
- 6 – миофибриллы;
- 7 – диск А (анизотропный диск);
- 8 – диск I (изотропный диск);
- 9 – саркоплазма (по Ф. Шестранду)



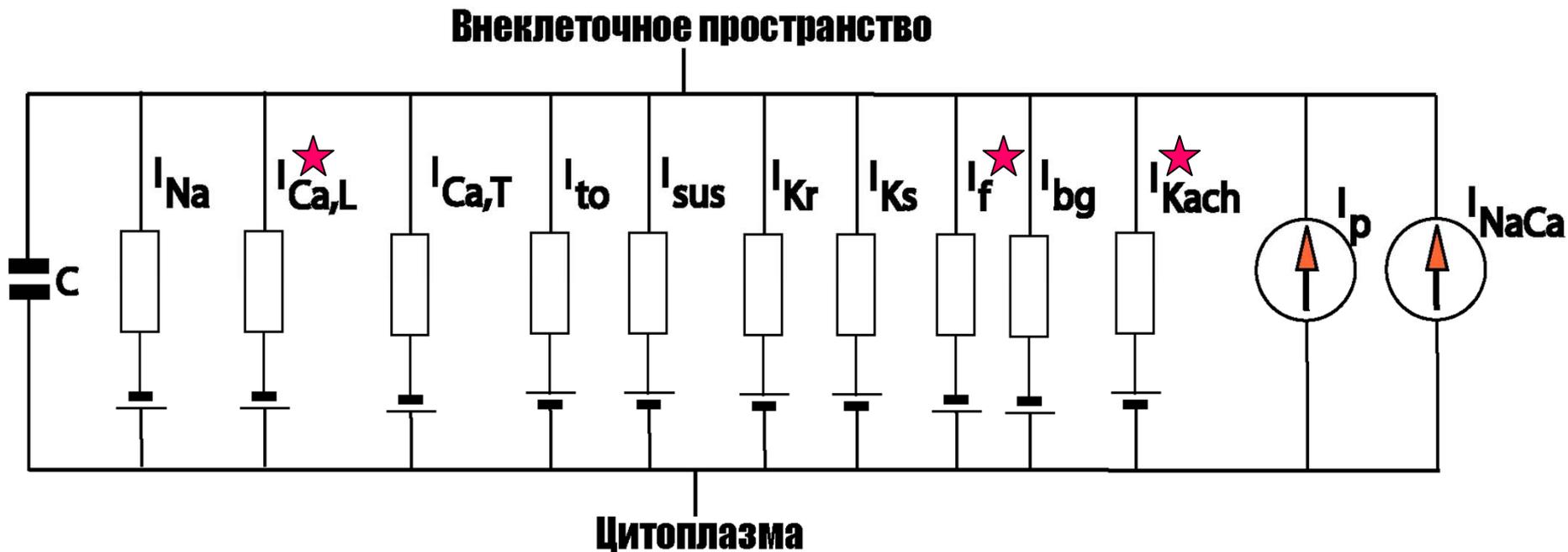
Кардиомиоцит окружен 8-12 капиллярами

Схема мембранных и внутриклеточных токов в кардиомиоците



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

Эквивалентная электрическая схема мембраны клетки Синусного Узла желудочка



★ *Ach-modified currents*

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

Вычисление трансмембранного потенциала в клетке Синусного Узла млекопитающих

$$-C_m \frac{dV}{dt} = i_{Na} + i_{Ca,L} + i_{Ca,T} + i_f + i_{K,r} + i_{K,s} + i_{to} + i_{sus} + i_{K,ACh} + i_{b,Na} + i_{b,Ca} + i_{b,K} + i_{NaK} + i_{NaCa} + i_{p,Ca}$$

i_{Na} – натриевый ток,

$i_{Ca,T}$, $i_{Ca,L}$ – кальциевые токи T и L типа,

i_f – активируемый при гиперполяризации ток,

$i_{b,Na}$, $i_{b,Ca}$, $i_{b,K}$ – фоновые токи,

$i_{K,r}$, $i_{K,s}$ – быстрый и медленный калиевые токи задержанного выпрямления,

i_{to} , i_{sus} – компоненты чувствительного к 4-AP тока,

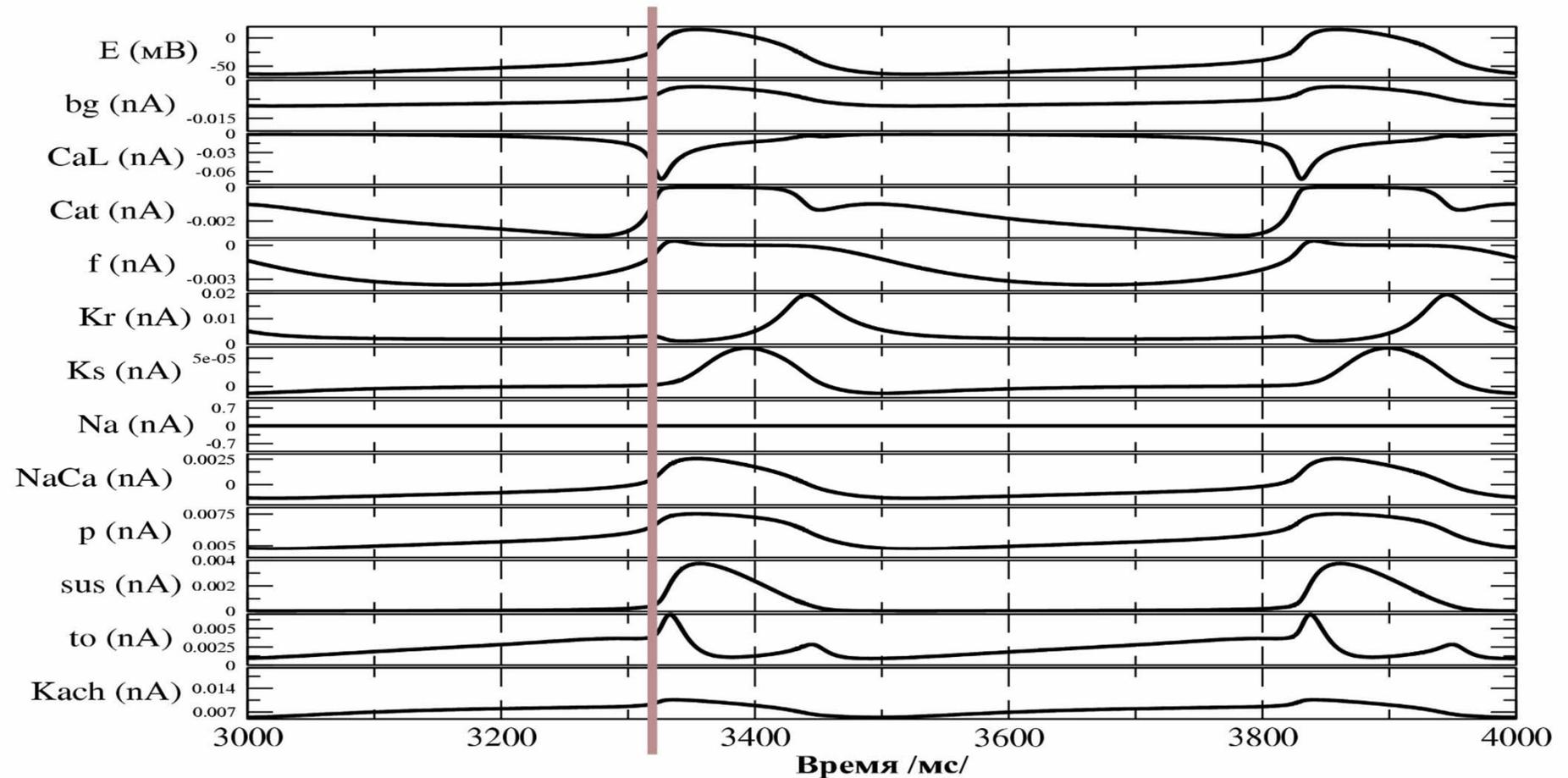
$i_{K,ACh}$ – активируемый АЦХ калиевый ток,

i_{NaK} – Na-K насос,

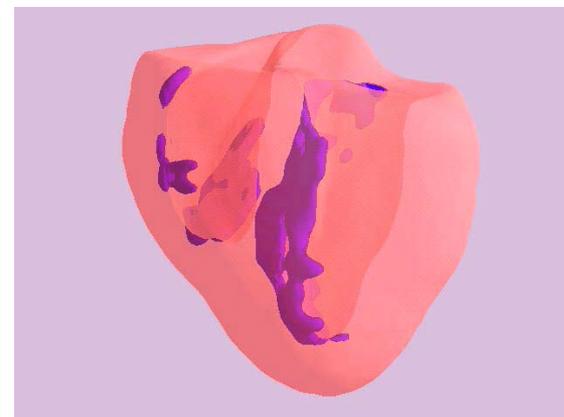
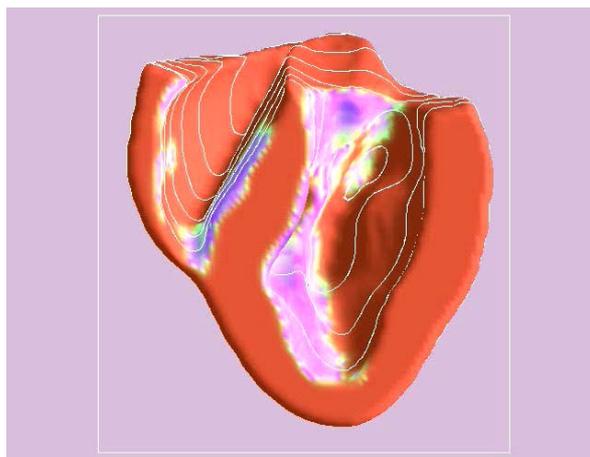
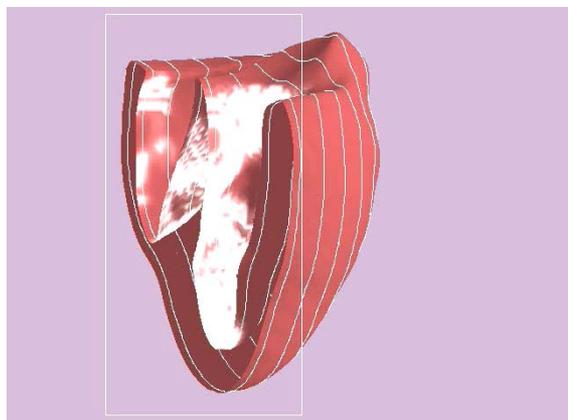
i_{NaCa} – Na-Ca обменник,

$i_{p,Ca}$ – кальциевый насос.

Потенциал и токи в клетке истинного водителя ритма



Моделирование: трансмуральное (крупноочаговое) распространение возбуждения



Интра-муральный инфаркт – захватывающий один отдел сердца,
Трансмуральный – несколько отделов

Пространственно-временные структуры чередования щелочных и кислотных зон вдоль клеточной мембраны водоросли *Chara*

- Эксперименты :
- А.А.Булычев, А.А.Черкашин (МГУ),
- S.Muller (Магдебургский Университет, Германия)

Процессы структурообразования в живых организмах

Клетки водорослей *Acetabularia acetabulum*, *Chara corallina*, *Nitellopsis obtusa* [Serikawa et al., 2000, Borowitzka M., J. 1987, Marin A., 1992, Hay ME., 1994]

-ростовые процессы пыльцевой трубки, корня, корневых волосков [Weinsenseel M., 1979; Miller et al., 1986, Miller L., 1989; Feijo JA et al., 1999]

-цитоморфогенез [Gibbon BC., Prot., 1991, 163: 43-50; Jaffe., 1977]

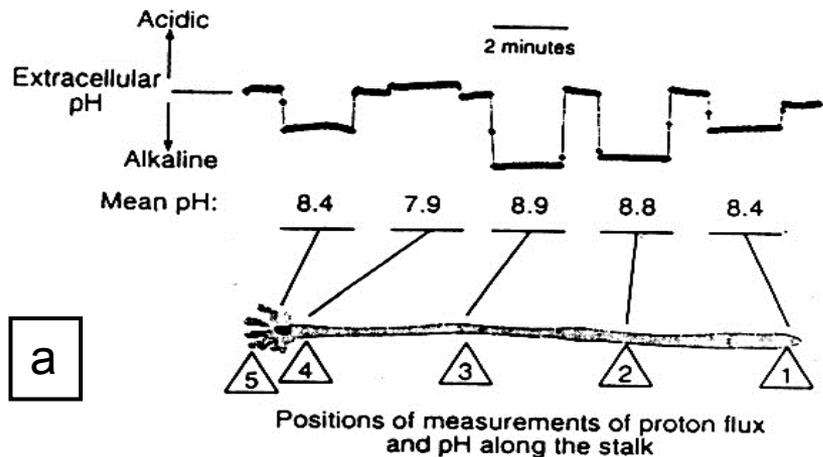
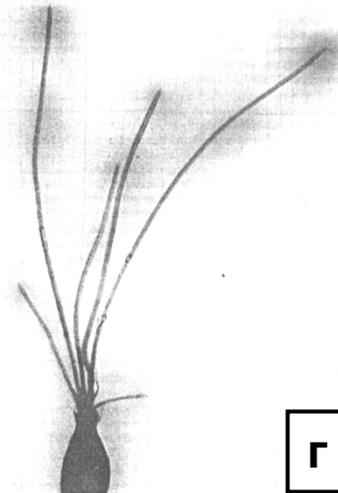
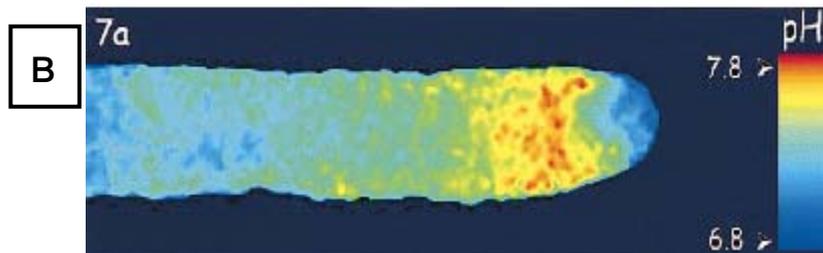
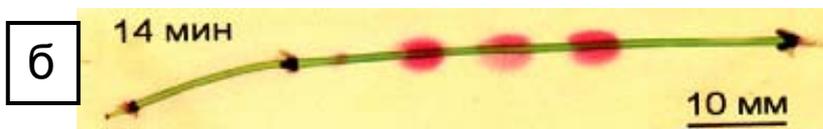


Рис. 1. Примеры образования зон pH в биологических системах

а) Измерение pH вдоль поверхности стебля *Acetabularia acetabulum*

б) Клетка водоросли *Chara corallina*. Распределение pH вдоль поверхности клетки.



в) Пыльцевая трубка *Lilium longiflorum*.

Внутриклеточное распределение pH.

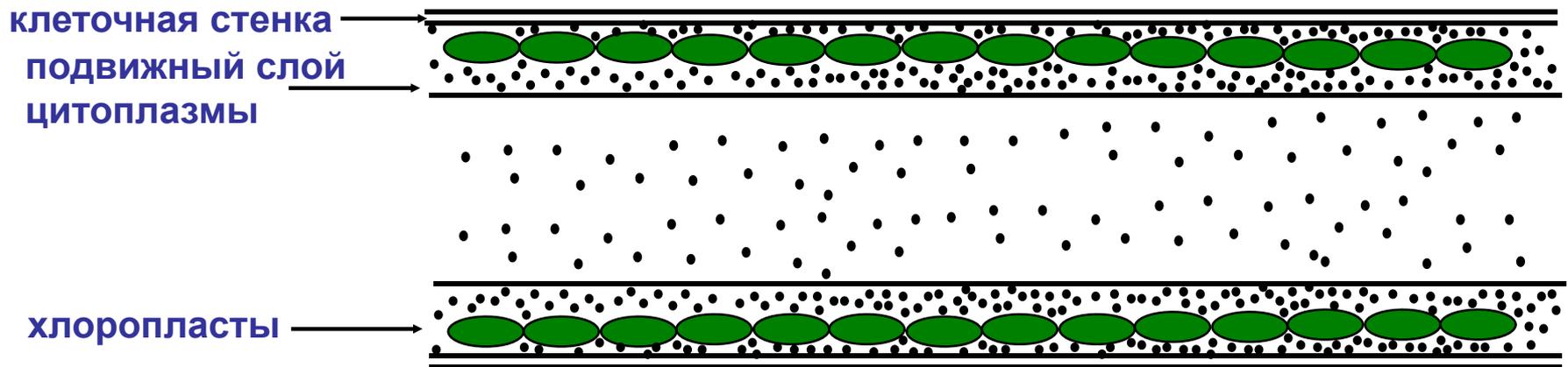
г) Фотография 3-х дневных проросших семян *Hordeum vulgare*. Серым цветом показаны зоны с различным значением pH (краситель бромкрезол)

Водоросль *Chara corallina*



б) Формирование кольцевых зон pH вблизи клеток *C. corallina* (14 мин); после включения (0 мин) проходит через стадию пятен (8 мин); Окрашивание феноловым красным (75 мкМ) pH среды 6.5, pH щелочных зон ~8.5

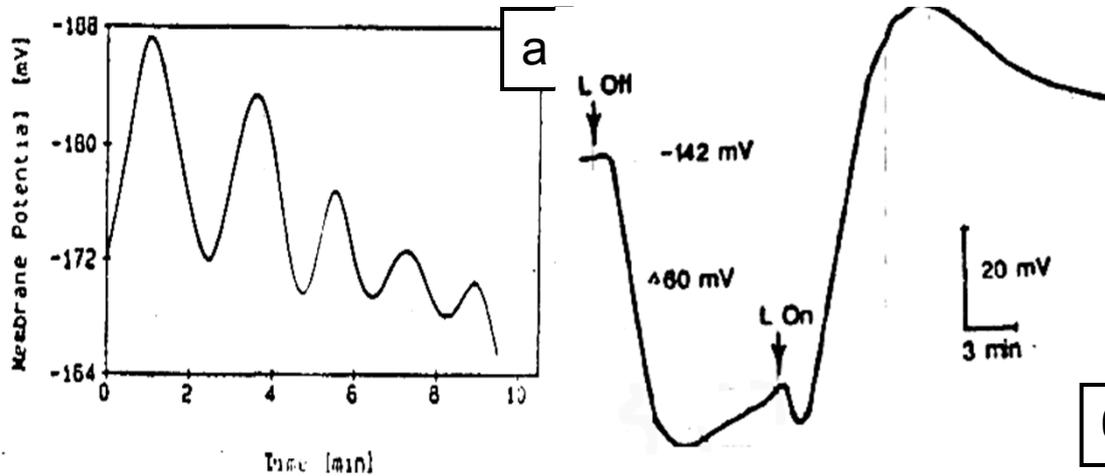
Рис.2. а) внешний вид водоросли *C. corallina*



Структура клетки *Chara corallina* (срез клетки вдоль длинной оси)

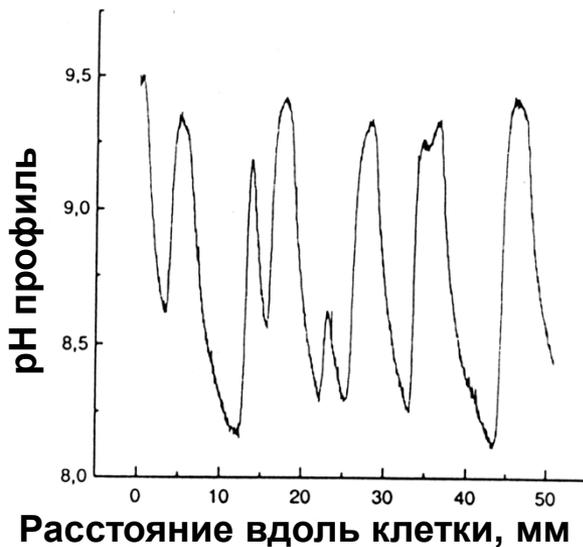
Экспериментальные данные

Временная и пространственно-временная динамика потенциала и pH
вблизи мембраны клетки *Chara corallina*.



а) Затухающие колебания мембранного потенциала при освещении клеток *Chara* и *Nitella* после темновой адаптации

б) Динамика потенциала при включении и выключении света (клетки водоросли *Chara*) [Shartzner S.A. et al., 1992; Fisahn J. et al., 1989]



Профиль pH вдоль клетки водоросли *Chara corallina* [Bulychev et al., 2001]

➤ Эксперименты:

➤ Динамика pH зон в зависимости от интенсивности света

➤ Влияние химических агентов на pH профиль (KCl, NH₄Cl, fusicoccin, cytochalasin B)

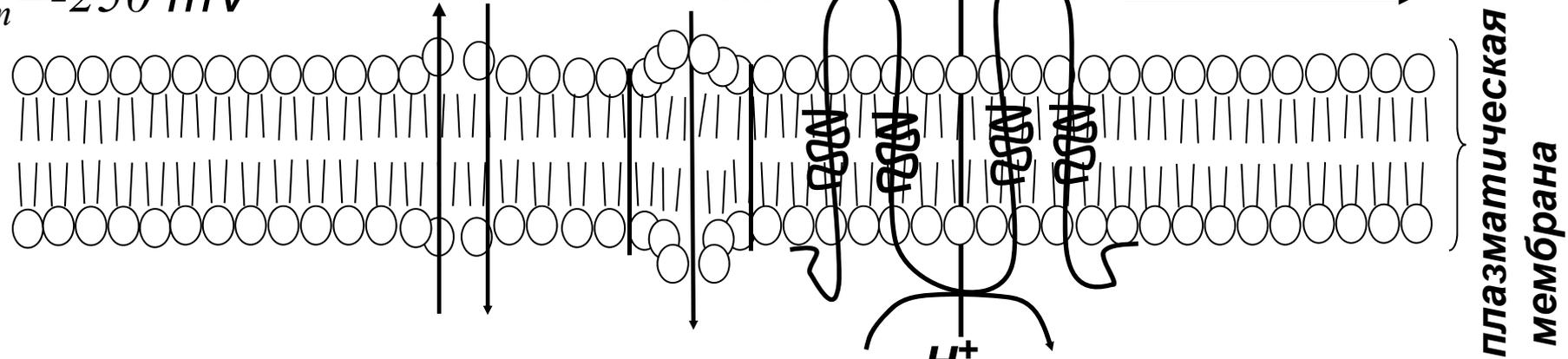
ВНЕШНЯЯ СРЕДА

Отток протонов во внешнюю среду

Потоки остальных ионов (K^+ , Na^+ , Cl^- и т.д.)

$\varphi_m = -250 \text{ mV}$

H^+_{out} Диффузия H^+_{out}



плазматическая мембрана

АТФ H^+_{in} АДФ+ Φ_i

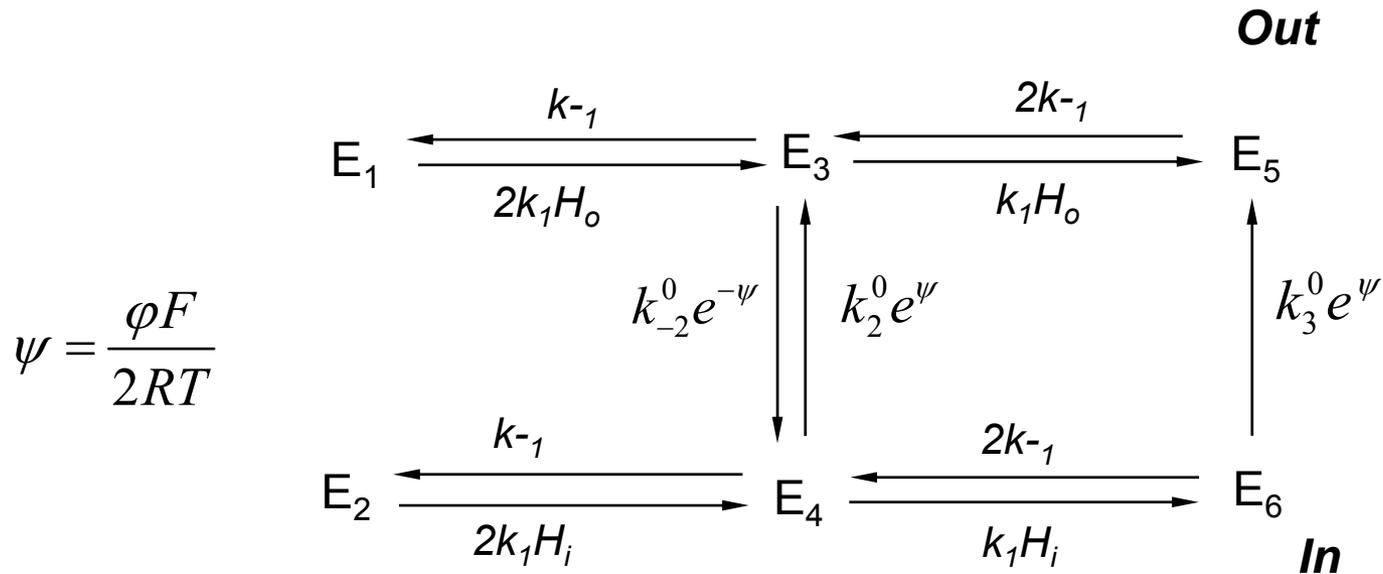
ЦИТОПЛАЗМА

транспортная система (АТФ-аза и каналы)

ВАКУОЛЬ

Processes, described in the model

Кинетическая схема работы фермента



Out – внешняя сторона мембраны, *In* – внутренняя сторона мембраны,

H_i – концентрация протонов в цитоплазме,

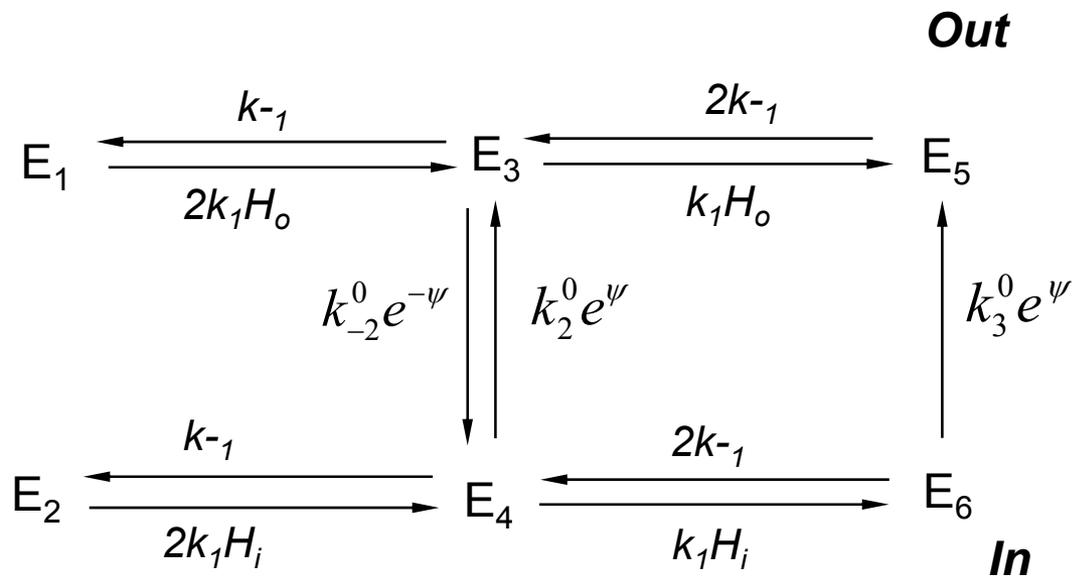
H_o - концентрация протонов снаружи клетки.

$E_1, E_2, E_3, E_4, E_5, E_6$ – состояния фермента.

$k_{-2}^0 e^{-\psi}, k_2^0 e^\psi, k_3^0 e^\psi$ – потенциалозависимые константы переноса протона с внутренней стороны мембраны на внешнюю.

Уравнение для концентрации протонов

$$\frac{d[H_o]}{dt} = k_{-1}[E_3] - 2k_1[H_o][E_1] - k_1[H_o][E_3] + 2k_{-1}[E_5]$$



Уравнение для концентрации протонов вблизи клеточной мембраны

$$\frac{\partial h_{out}}{\partial \tau} = \underbrace{\frac{h_{out} e^{\psi} (1-n)}{2qh_{out} + e^{2\psi} (1+h_{out})^2 (n+1)}}_{\text{кинетика переноса протонов через мембрану}} - \underbrace{\gamma h_{out}}_{\text{обмен со средой}} + \underbrace{D_2 \frac{\partial^2 h_{out}}{\partial r^2}}_{\text{диффузия протонов вдоль мембраны}}$$

$$K_1 = \frac{k_{-1}}{k_1} \quad K_2 = \frac{k_{-2}}{k_2} \quad K_3 = \frac{k_3}{2k_2} \quad q = \frac{(1+h_{in})^2 K_2 n}{h_{in}} \quad n = \frac{1}{K_3 h_{in} + 1} \quad \psi = \frac{\phi F}{2RT}$$

$$t_0 = \frac{K_1}{k_{-2}[E_0]} \quad h_{in} = h_{in}^0 e^{-I} \quad I = \frac{\tilde{I}}{I_0} \quad I_0 = 40 \text{ Вт/м}^2$$

\tilde{I} - величина интенсивности света, которая в эксперименте может меняться от 0 до 100 Вт/м²

n, q - безразмерные параметры системы, зависящие от концентрации протонов в цитоплазме (h_{in})

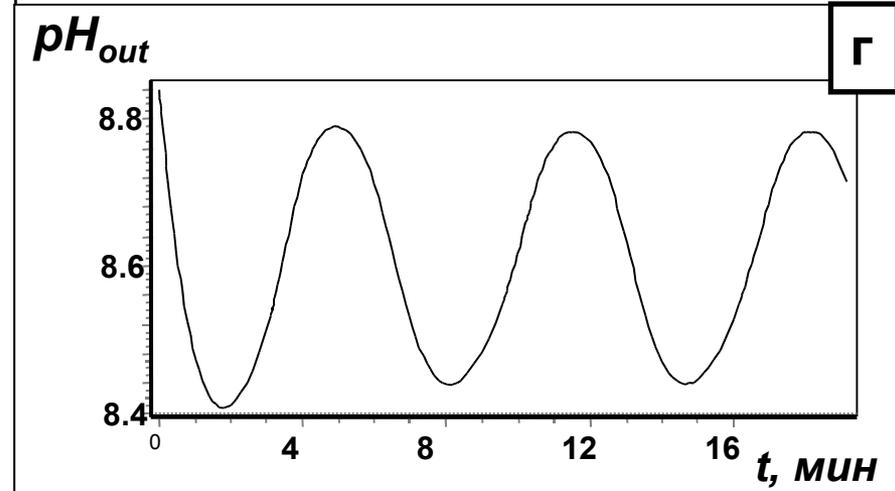
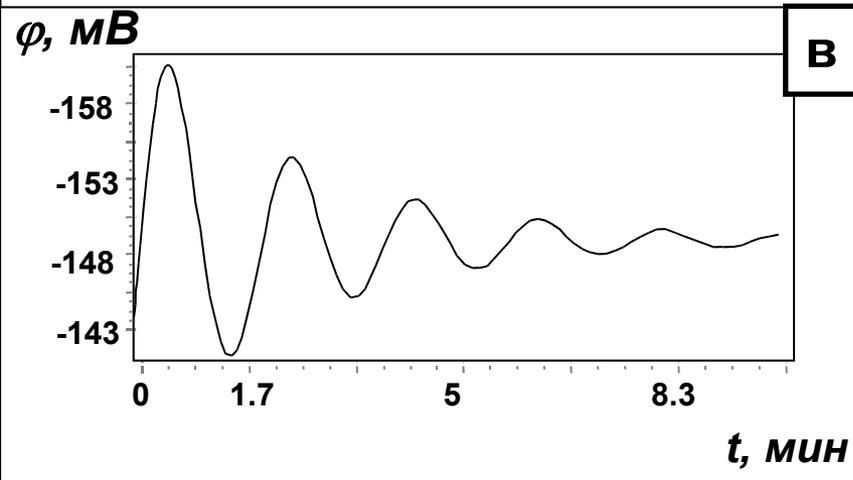
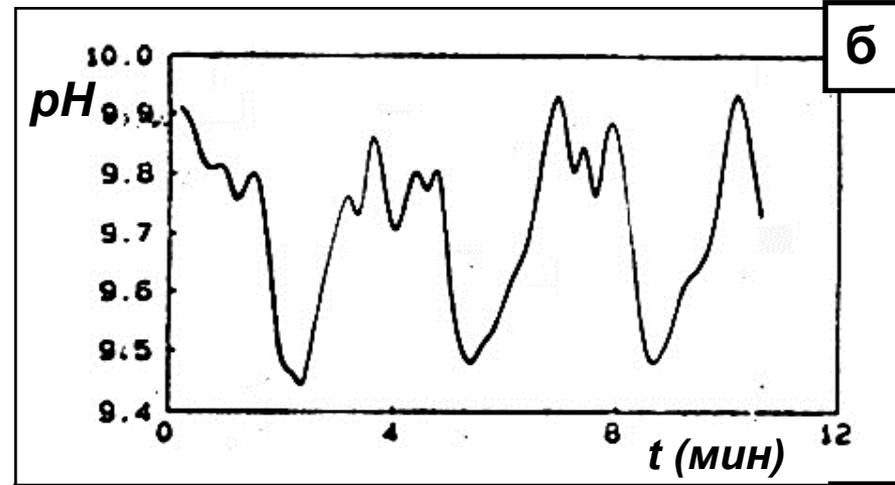
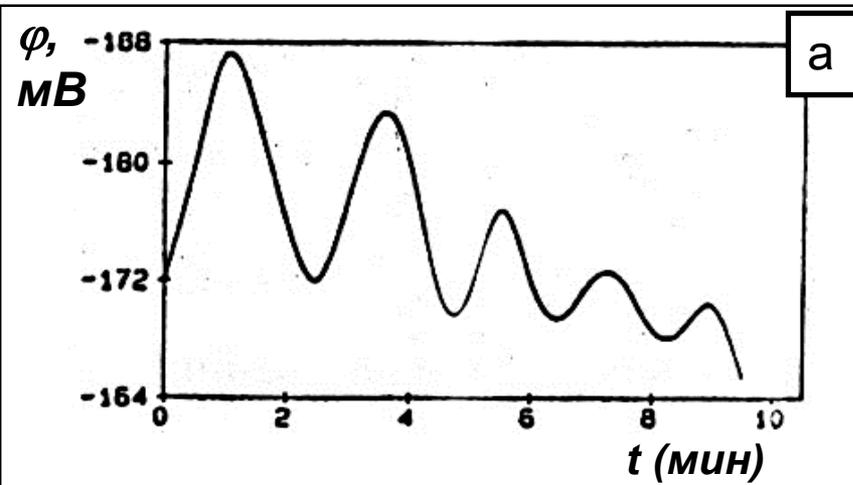
Уравнения для потенциала

$$\underbrace{\frac{p}{2R_i} \frac{\partial^2 \phi}{\partial r^2}}_{\text{ПОЛНЫЙ ТОК}} = \underbrace{(I_{ATP} + I_l)}_{\text{ИОННЫЙ ТОК}} + \underbrace{C \frac{\partial \phi}{\partial t}}_{\text{ЕМКОСТНОЙ ТОК}}$$

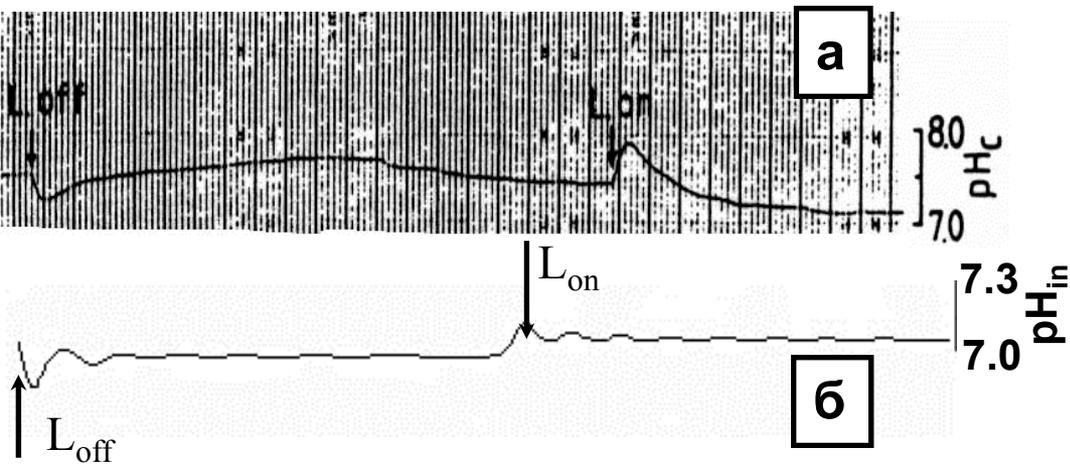
$$\frac{\partial \psi}{\partial \tau} = \frac{-h_{out} e^{\psi} (1-n)}{\underbrace{2qh_{out} + e^{2\psi} (1+h_{out})^2 (n+1)}} z - \underbrace{g(\psi - \psi_0)}_{\text{ток утечки}} + D_1 \underbrace{\frac{\partial^2 \psi}{\partial r^2}}_{\text{распределение потенциала вдоль мембраны}}$$

$$\psi = \frac{\phi F}{2RT} \quad z = \frac{pF^2 K_1}{CRT} \quad D_1 = \frac{pt_0}{2L^2 R_i C} \quad g = \frac{\bar{g}t_0}{C}$$

Dynamics in time



Колебания мембранного потенциала (а) и pH (б) при освещении (20 Wm^{-2}) клеток *Chara* и *Nitella*; [Fisahn J., 1989] в), г) Модельный эксперимент: колебания мембранного потенциала (в) и концентрации протонов снаружи клетки (г), полученные в модели. в) Параметры системы: $q=0.005$, $g=0.09$, $n=0.6$, $\gamma=0.0171$, $\psi_0=-1.29$, $z=0.6$, г) Параметры модели: $q=0.001$, $g=0.03$, $n=0.9$, $\gamma=0.0085$, $\psi_0=-1.282$, $z=0.6$



а) лабораторный эксперимент

динамика концентрации протонов в цитоплазме при включении и выключении света на клетках водоросли *Riccia fluitans* [H.Felle and A.Bertl, 1986]

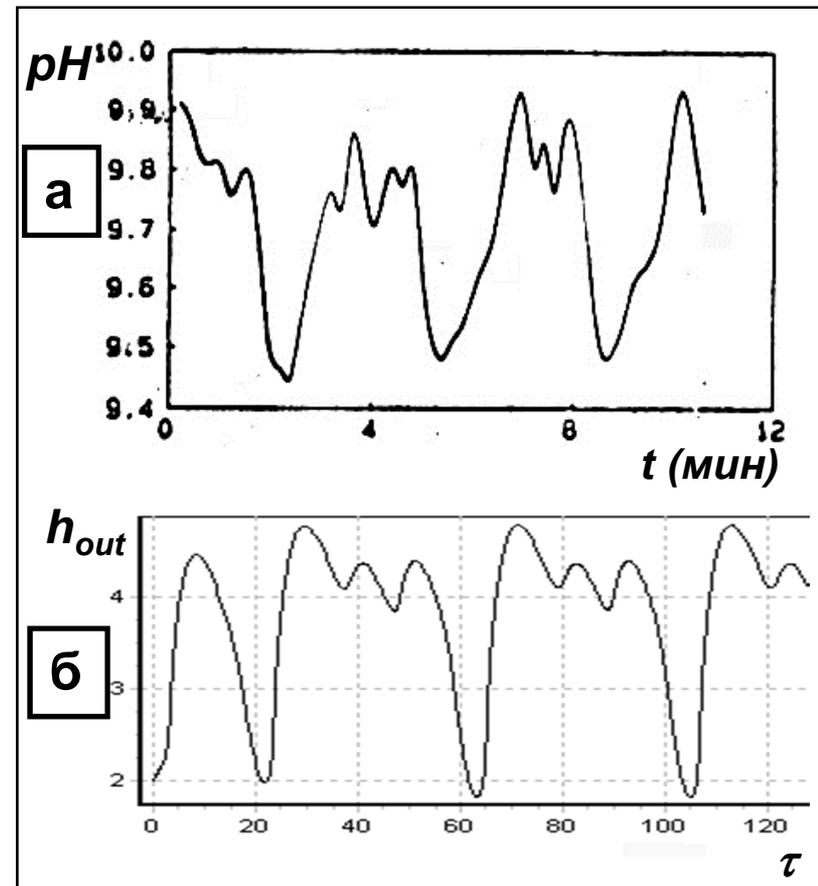
б) модельный эксперимент

Параметры модели: $K_2=0.00437$, $K_3=0.4$, $g=1.81$, $k=0.339$, $\psi_0=-0.111$, $a=1$, $b=10$, $m=12$, $\alpha=1$, $\beta=2.424$

Включение: $I=0.9$ (L_{on})

Выключение: $I=0$ (L_{off})

Модель для трех переменных



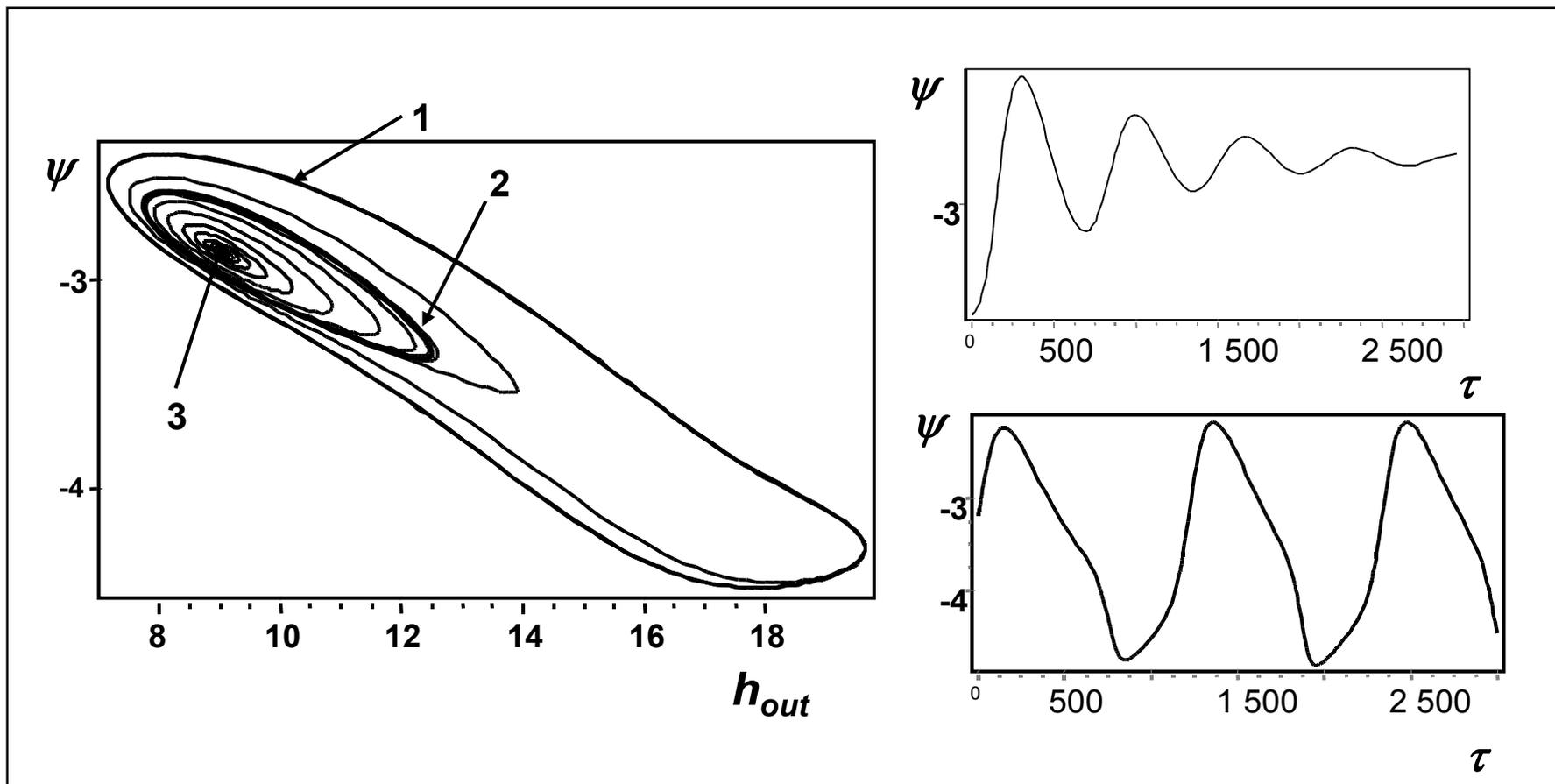
а) лабораторный эксперимент

Колебания внешнего рН при освещении (20 Wm^{-2}) клеток Chara

[Fisahn J., J. Exp. Botany, 1989, 40, pp.1185-1193]

б) модельный эксперимент

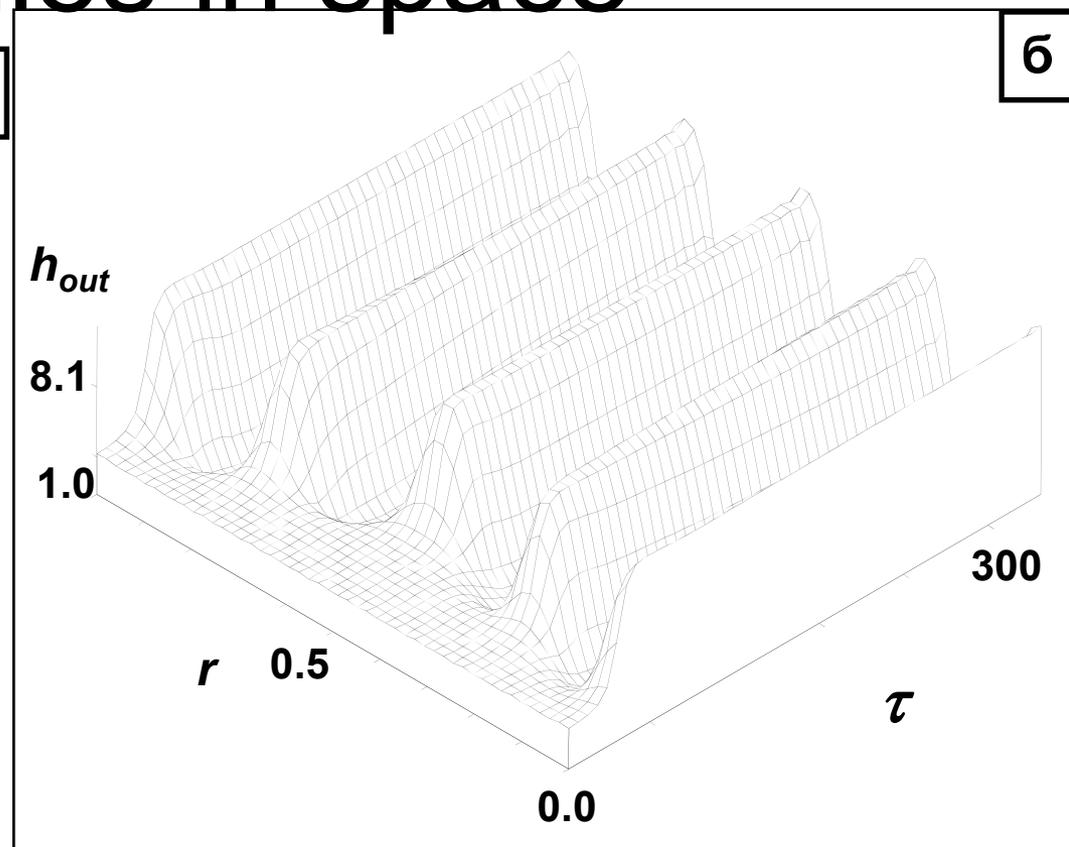
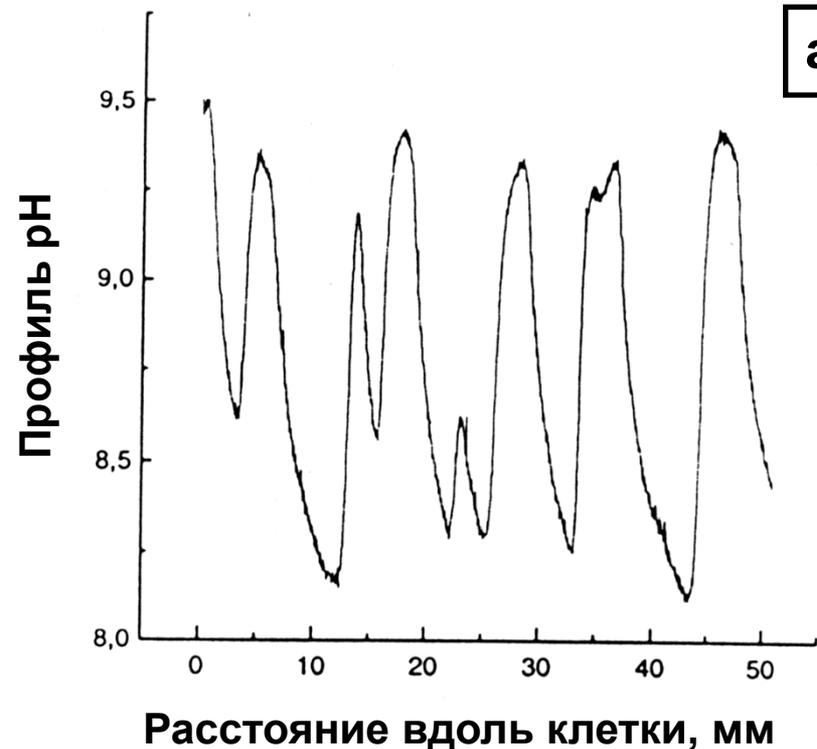
Параметры модели: $K_2=0.001$, $K_3=0.5$, $g=1.81$, $\psi_0=-0.21$, $k=0.339$, $a=0.0596$, $b=0.01$, $m=1.95$, $\alpha=1$, $\beta=2.424$, $I=2.2$



Существование трех состояний: 1-устойчивый предельный цикл (незатухающие колебания), 2- неустойчивый предельный цикл, 3- устойчивый фокус (затухающие колебания)

Параметры системы: $g=0.0305$, $\psi_0=-1.3$, $n=0.9$, $z=0.6$, $\gamma=0.0085$, $q=0.001$

pH profiles in space



а) рН профиль вдоль клетки водоросли после освещения

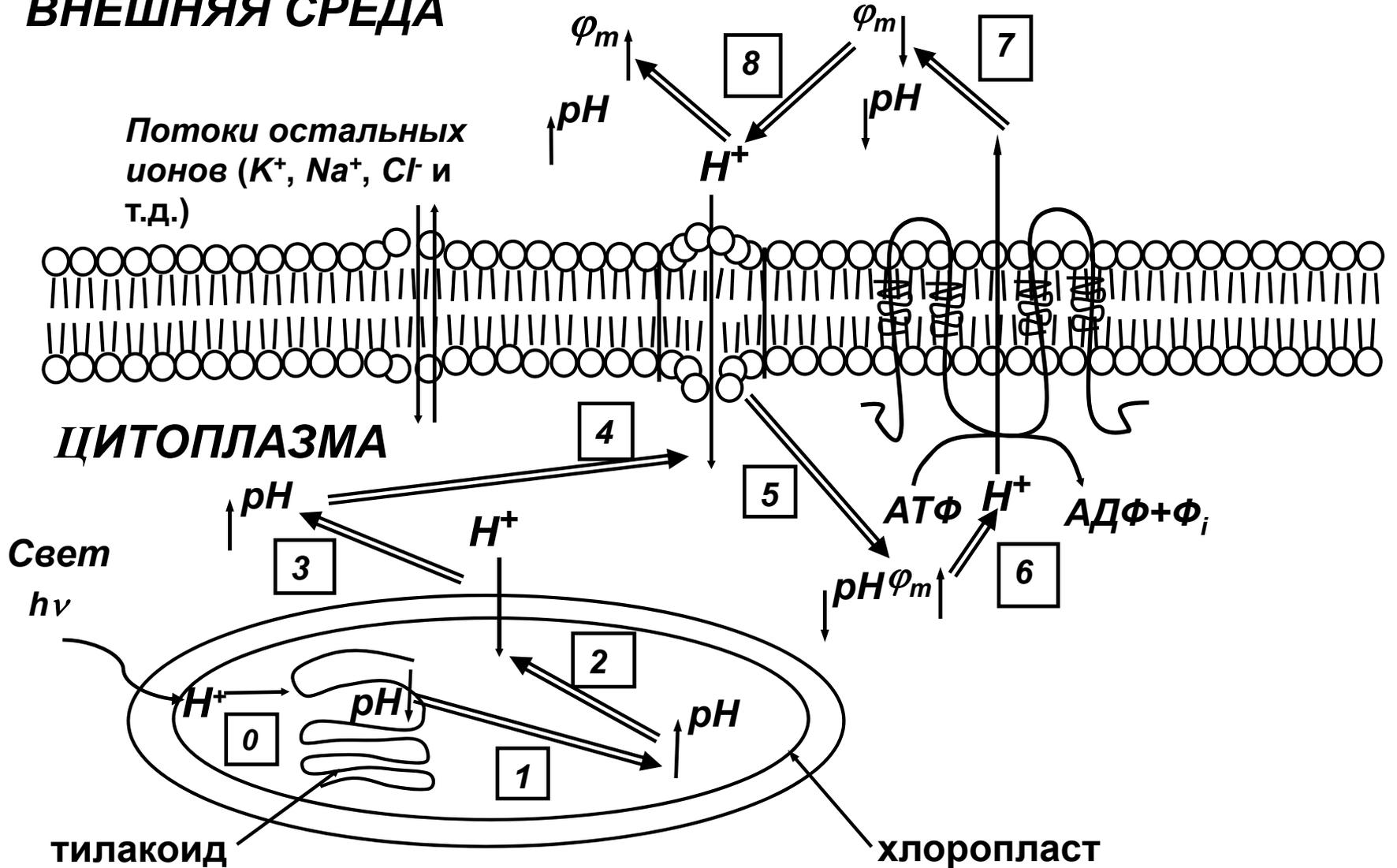
[Bulychev et al., J.Theor. Biol., 2001, 212, 275-294]

б) Модельный эксперимент

Параметры системы: $g=0.08$, $\psi_0=-1.335$, $n=0.9$, $z=1$, $\gamma=0.025$, $q=0.001$,
 $D=5$, $I=0.04$

ВНЕШНЯЯ СРЕДА

Потоки остальных ионов (K^+ , Na^+ , Cl^- и т.д.)



ВАКУОЛЬ

Sequence of events near Chara cell membrane after switching on the light

Формат выступления

- Уважаемый коллега!
- Предлагаю Вам выступить 21-22 апреля во время лекции в ББА (10.45-12.30) с сообщением на занятии, посвященном обсуждению возможностей применения математических методов и моделирования в разных разделах биологии.
- Название сообщения предлагается сформулировать самостоятельно.
- **Темы для обсуждения:**
 - Область биологии, которую Вы представляете.
 - Объекты, явления, процессы, которые представляют для Вас интерес
 - Временные и пространственные характеристики этих объектов.
 - Элементы пространственной и временной организации, которые можно заметить в этих процессах (колебания, хаос, автоволны, структуры, фракталы)
 - Как Вы представляете себе роль математических методов, информационных технологий, математического и компьютерного моделирования в Вашей науке.
- Время выступления 5-7 минут (3-4 стр. текста, размер поля А4, 12 шрифт через 1.5 интервала).
- Представление визуальных материалов: не более 5 слайдов, power-point проектор.