ІНФОРМАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В БІОЛОГІЇ

УДК 576 : 539 : 621.3

СТОХАСТИЧЕСКИЙ РЕЗОНАНС В КЛЕТКАХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ И МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ

И.А. Черепнев
(Харьковский национальный технический университет сельского хозяйства)

Рассмотрено поведение клетки, как нелинейного колебательного контура во внешних полях в среде. Влияние окружения на клетку в присутствии внешнего электромагнитного сигнала описывается уравнением Ланжевена. Проанализирован стохастический резонанс в клетках и показано, что многообразие возникающих при этом динамических режимов и переходов между ними обеспечивают высокую степень адаптивности клеток к внешним воздействиям.

стохастический резонанс, биологические объекты, механизмы адаптации

Актуальность проблемы. Основные результаты в области изучения электрической активности клеток, полученные в последние десятилетия, связаны с изучением нейронной динамики отдельных нейронов и нейронных сетей [1 – 6]. Одним из важных итогов этих исследований явилось несколько парадоксальное заключение – динамика нейронов в коллективе несколько более регулярна, чем динамика одиночных нейронов. Справедливость этого утверждения подтверждена для многих систем [7 – 10]. Другой очень важный результат последних лет – в ансамбле клеток возрастает количество качественно различных состояний и возможны очень быстрые переходы между ними в результате действия каких-либо управляющих параметров.

Модель динамики мембранного потенциала. Современной моделью динамики мембранного потенциала с размерностью всего 3 и отражающей тонкие элементы взаимодействия является модель Хиндмарша и Розе, предложенная в 1984 г. и получившая развитие в 90-х годах прошлого столетия [9]. В простейшем виде эту модель можно записать в виде:

$$\frac{d\varphi(t)}{dt} = y(t) + a\varphi(t)^2 - b\varphi(t)^3 - z(t) + I\,; \tag{1}$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = c - d\varphi(t)^2 - y(t);\qquad (2)$$

$$\frac{dz(t)}{dt} = r\Big(s\big(\varphi(t) - \varphi_0\big) - z(t)\Big).\qquad (3)$$

В этой системе $\varphi(t)$ – мембранный потенциал, $y(t)$ – величина, характеризующая восстановление концентраций быстрых ионов (обычно, Na^+ и K^+), а $z(t)$ – медленная переменная, определяемая концентрацией ионов Ca^{++}. При значениях параметров: $a = 3$; $b = 5$; $I = 3,281$; $\varphi_0 = -1,6$; $s = 4$; $r = 0,0021$ эта система генерирует такие же хаотические колебания, как и живой нейрон.

Ключевым вопросом, на который должна давать ответ модель, является: можем ли мы предсказать, каков будет отклик клетки на изменение воздействия, как со стороны её окружения, так и со стороны внешних факторов. Целью работы является рассмотрение вопросов создания статистической модели процессов, протекающих в живой клетке, в основе которых лежат процессы перемещения, транспортировки и переноса зарядов.

Анализ динамики управляемых динамических систем (в том числе и систем статистической механики, электродинамики, химической кинетики и т.д.) при случайных внешних воздействиях сводится к исследованию вероятностных и статистических свойств решений систем дифференциальных уравнений, возмущенных случайными процессами. Для описания свойств таких систем разработано много подходов [11 – 12]. Основными являются подходы на основе стохастических динамических уравнений Ланжевена и на основе кинетических уравнений.

Стохастические динамические уравнения мембранного потенциала. Рассмотрим первый подход, основанный на стохастических дифференциальных уравнениях вида:

$$\frac{dx_t}{dt} = a\big(x_t, u(t), t\big) + \Sigma\big(x_t, t\big) r_t;\quad x_o = x(0,\omega),\qquad (4)$$

где $x_t \in \Re^n$ – вектор состояния системы; $u(t) \in \Re^k$ – управляющее неслучайное воздействие; $r_t \overset{def}{=} r(t, w) \in \Re^m$ – стохастическое возмущение, представляющее собой векторный случайный процесс; $a(x, u, t) \in \Re^n$ и $\Sigma(x, t) \in \Re^m$ – матричные функции своих аргументов; $x_0 \in \Re^n$ – случайный вектор начальных условий.

Первая из задач стохастического анализа была рассмотрена Л. Башелье [13] в связи с изучением одномерного броуновского движения частицы. Результаты Л. Башелье были обобщены А.Эйнштейном и М. Смолуховским [14] на многомерный случай. Более широкая постановка задачи о стохастическом рассмотрении динамических систем была дана в работе А.А. Андронова, А.А. Витта и Л.С. Понтрягина [15]. Развитие этих фундаментальных работ и привело к возникновению статистического подхода к описанию динамических систем.

Корреляционные или спектральные свойства решений системы (4) существенным образом зависят от взаимосвязи динамических характеристик системы и частотных свойств возмущающего случайного процесса [12, 16 – 17].

Если полоса пропускания динамической системы (4) по входу значительно уже полосы частот равномерности спектра стационарного возмущающего процесса r_t, то этот процесс может считаться белым шумом по отношению к данной системе, т.е. имеющим постоянную спектральную плотность в диапазоне частот существенном для динамики системы (4). Белый шум является обобщенным случайным процессом с δ-образной корреляционной функцией и постоянной спектральной плотностью во всем частотном диапазоне, т.е. $R_r(\tau)=I\delta(\tau), S_r(\omega)=I$, где $\delta(\tau)$ – обобщенная δ-функция Дирака; I – единичная матрица. Понятие белого шума условно. Один и тот же случайный процесс может считаться белым шумом по отношению к одной динамической системе и "цветным" шумом по отношению к другой системе, имеющей более широкую полосу пропускания.

Рассмотрим параметризованную модель белого шума, предложенную Р.Л. Стратоновичем (см., например, [12]). Если ввести малый параметр $\mu>0$ таким образом, что $r_t=\frac{1}{\mu}\xi_{\frac{1}{\mu^2}}$, где $\xi_t\in\Re^m$ – стационарный гауссовский случайный процесс с корреляционной функцией $R_\xi(\tau)$, такой что $\int\limits_{-\infty}^{\infty}R_\xi(t,t+\tau)d\tau=I$, и спектральной плотностью $S_\xi(\omega)$, то процесс r_t будет иметь корреляционную функцию $R_r(\tau)$ и спектральную плотность $S_r(\omega)$, такие что при $\mu\to 0$:

$$R_r(\tau)=\frac{1}{\mu^2}R_\xi\left(\frac{\tau}{\mu^2}\right)\to I\delta(\tau);\, S_r(\omega)=S_\xi\left(\mu^2\omega\right)\to S_\xi(0).$$

Система дифференциальных уравнений (4) для таким образом параметризованных случайных возмущающих процессов, принимает вид:

$$\frac{dx_t}{dt} = a\left(x_t, u\left(t\right), t\right) + \Sigma\left(x_t, t\right)\frac{1}{\mu}\xi_{\frac{1}{\mu^2}}; \quad x_0 = x\left(0, \omega\right). \tag{5}$$

При достаточно малом μ процесс $\frac{1}{\mu}\xi_{\frac{1}{\mu^2}}$ может считаться белошумным по отношению к данной динамической системе, так как полоса равномерности спектра возмущающего процесса $\frac{1}{\mu}\xi_{\frac{1}{\mu^2}}$ неограниченно расширяется при $\mu \to 0$, а полоса пропускания системы остается постоянной. Если полоса пропускания системы (5) не достаточно узка по отношению к полосе равномерности спектра возмущающего процесса r_t, то белошумная аппроксимация этого процесса не адекватна исходной постановке задачи стохастической динамики.

В этих случаях существен учет свойств "цветности" процесса r_t, для чего спектральная плотность этого процесса покомпонентно аппроксимируется следующим образом:

$$S_r\left(\omega\right) = H_r\left(j\omega\right)H_r\left(-j\omega\right) = \frac{F_r\left(j\omega\right)F_r\left(-j\omega\right)}{A_r\left(j\omega\right)A_r\left(j\omega\right)}, \tag{6}$$

где $H_r\left(p\right) = \frac{F_r\left(p\right)}{A_r\left(p\right)}$ – дробно-рациональная передаточная функция устойчивой системы, т.е. $F_r\left(p\right)$ и $A_r\left(p\right)$ – полиномы конечных степеней m и n $\left(m < n\right)$, причем полином $A_r\left(p\right)$ – гурвицев; j – мнимая единица.

Известно, что спектральной плотностью (6) обладают установившиеся выходные процессы некоторой линейной стохастической системы и, таким образом, достаточно универсальной математической моделью, описывающей стохастическую динамику систем, является модель нелинейной системы дифференциальных уравнений, возмущенных векторным белошумным случайным процессом

$$\frac{dx_t}{dt} = a\left(x_t, u\left(t\right), t\right) + \Sigma\left(x_t, t\right)f_t; \; x_0 = x\left(0, \omega\right), \tag{7}$$

где сохранены все обозначения формулы (4), но коррелированное возмущение r_t заменено белым шумом f_t.

Подчеркнем, что белый шум является обобщенным случайным процессом, имеющим бесконечную дисперсию. Поэтому обращаться с этим процессом нужно с большой осторожностью, придавая точный математический смысл преобразованиям, включающим белый шум.

Система уравнений (7) может рассматриваться в различных математических смыслах, приводящихся друг к другу, например, в смысле Ито или в смысле Стратоновича, которые являются в настоящее время наиболее распространенными.

Поскольку эти формы приводятся друг к другу, то, возможно, их разумное сочетание при математическом моделировании динамических стохастических систем. В 1928 г. Найквист дал количественную характеристику тепловых электрических флуктуации в цепях, установив равномерность спектра их колебаний, т.е. белошумность, а также зависимость их интенсивности от температуры. Аналогичный результат имеет место и для флуктуации мельчайших частиц, взвешенных в жидкости или газе, т.е. по существу для характеристик броуновского движения. Применим подход на основе стохастических уравнений к исследованию поведения клеток в окружающей среде, влияние которой, также как и в броуновском движении, будем описывать внешней силой $\xi(t)$ со свойствами белого шума:

$$\langle\xi(t)\rangle = 0;\ \langle\xi(t)\xi(t')\rangle = 2D\delta(t-t');\ D = \gamma T_0;$$

$$\varphi_{n+1}(t) = \varphi_n(t) + \tau\left(y(t) + a\varphi(t)^2 - b\varphi(t)^3 - z(t) + I\right) + \tau\xi(t_n); \tag{8}$$

$$y_{n+1}(t) = y_n(t) + \tau\left(c - d\varphi(t)^2 - y(t)\right); \tag{9}$$

$$z_{n+1}(t) = z_n(t) + \tau\left(r\left(s\left(\varphi(t) - \varphi_0\right) - z(t)\right)\right). \tag{10}$$

Полученный алгоритм (8) – (10) сводит сложную задачу решения стохастического дифференциального уравнения к простой итерационной процедуре в трехмерном фазовом пространстве с учетом случайной силы в правой части итерационной процедуры. Статистические свойства шума, моделирующего внешнюю среду, легко изменяются.

Можно показать, что при наличии в случайной силе достаточно сильных корреляций (определяемых свойствами внешних воздействий) статистические свойства стохастического резонанса управляемы.

Выводы.

1. С точки зрения электромагнитных свойств клеток, их взаимодействие, как показано в работе, в простейшем случае хорошо представляется как взаимодействие нелинейных осцилляторов в присутствии

шумов. Шумы, представляющие окружающие клетки среду, могут быть как «цветными», так и белыми.

2. Взаимодействие нелинейных осцилляторов в присутствии шума обладает рядом особенностей, среди которых наиболее важными с точки зрения биологии являются стохастический резонанс в такой системе и возникновение (при определенных внешних воздействиях) взрывных неустойчивостей моментов величин, характеризующих электрическое состояние клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cole K.S., Membranes Ions and Impulses. – Berkeley, 1968.*
2. *Scott A.C., Neurophysics. – New York, 1977.*
3. *Hodgkin A.L., Huxley A.F. // J. Physiol.* ***117****, 500 (1952).*
4. *Huxley A.F. // J. Physiol.* ***148,*** *80P (1959).*
5. *Nagumo J., Arimto S., Yoshizawa S. // Proc. IRE* ***50****, 2061 (1962).*
6. *FitzHugh R., in H.P.Schwan (ed.), Biological Engineering, P. 1. – New York, 1969.*
7. *Abarbanel H.D.I. et.al. Neural Computation, 1996. – V. 8. – P. 234.*
8. *Афраимович В.С., Рейман А.М. В кн.: Нелинейные волны: динамика и эволюция. / Под ред. А.В. Гапонова-Грехова, М.И. Рабиновича. – М.: Наука, 1987.*
9. *Hindmarsh J.L., Rose R.M. // Proc.R.Soc.Lond., 1984. – V. B221. – P. 87.*
10. *Wang X.J., Rinzel J. // The Handbook of Brain Theory and Neural Networks . Ed. M.A. Arbib. – Cambridge: MIT Press, 1995. – P. 686.*
11. *Гихман И.И., Скороход А.В. Стохастические дифференциальные уравнения. – К.: Наук. думка, 1968. – 354 с.*
12. *Стратонович Р.Л. Условные марковские процессы и их применение к теории оптимального управления. – М.: МГУ, 1966. – 320 с.*
13. *Bachelier L. Theorie de la speculation. Ann. Sci. Norm. Sup., 1900, 17.*
14. *Эйнштейн А., Смолуховский М. Броуновское движение // Сб. статей: Пер. с нем., 1936.*
15. *Андронов А.А., Витте А.А., Понтрягин Л.С. О статистическом рассмотрении динамических систем // ЖЭТФ. – 1933. – 3. – С. 123-128.*
16. *Ван-дер-Зил А. Флуктуации в радиотехнике и физике. – М.-Л.: Госэнергоиздат, 1958. – 320 с.*
17. *Стратонович Р.Л., Полякова М.С. Элементы молекулярной физики, термодинамики и статистической физики. – М.: МГУ, 1981. – 224 с.*

Поступила 6.06.2006

Рецензент: доктор технических наук, профессор В.А. Краснобаев,
Харьковский национальный технический
университет сельского хозяйства.