



*А.И. Домаков, А.Г. Кузьмин,
С.В. Турыгин, М.Ф. Умаров
Вологодский государственный университет*

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ДЛЯ ОПИСАНИЯ ПРОЦЕССОВ, ПРОИСХОДЯЩИХ В МЕМБРАНЕ КЛЕТКИ

В данном исследовании разрабатывается модель мембраны клеток в виде поляризованного диэлектрика. Обсуждается подход к решению задачи о межклеточном информационном взаимодействии, в основе которого электрические силы вызывают притягивание или отталкивание клеток. Установлено образование положительной обратной связи в процессе скоростной модуляции и модуляции по плотности ионов в инверсионном слое поляризованного диэлектрика.

Мембрана клетки, генерация колебаний, ионы, колебательная система, добротность, акустоэлектрическое поле.

В настоящее время все многообразие систем материального мира зарождается и развивается под управляющим воздействием, требующим определенных затрат энергии. В частности, биологическая клетка как система в планетарных условиях зарождается и развивается при гравитационном и электромагнитном воздействии. Из сравнения сил гравитационного и электрического воздействия на ионы, образующие молекулы клеток, следует, что гравитационные поля планеты не оказывают управляющего воздействия на процессы в клетках. Все процессы в клетках в конечном счете протекают под управляющим воздействием электрических и магнитных полей. При постоянных электрическом и магнитном полях движение иона описывается следующим векторным уравнением:

$$m\vec{a} = \vec{F}_{эл} + \vec{F}_M = q[\vec{E} + (\vec{V} \times \vec{B})], \quad (1)$$

где m – масса иона, двигающегося с ускорением \vec{a} ; q – электрический заряд иона, равный по абсолютной величине заряду электрона (протона).

В уравнении движения (1) векторное произведение $(\vec{V} \times \vec{B})$ определяет \vec{F}_M – силу, действующую на ион в магнитном поле. Эта сила, равная по модулю

$$F_M = VB \sin \alpha, \quad (2)$$

пропорциональна скорости движения иона (V) в магнитном поле, магнитной индукции (B), и $\sin \alpha$, где α – угол между векторами \vec{V} и \vec{B} .

После деления левой и правой частей уравнения (1) на массу частицы и введения параметра $\eta = q/m$ уравнение примет вид:

$$\frac{d^2\vec{r}}{dt^2} = \eta\vec{E} + \eta(\vec{V} \times \vec{B}) = \eta\vec{E} + \eta \begin{vmatrix} \vec{i} & \vec{j} & \vec{k} \\ \dot{x} & \dot{y} & \dot{z} \\ B_x & B_y & B_z \end{vmatrix}, \quad (3)$$

где $\vec{i}, \vec{j}, \vec{k}$ – единичные орты; $\dot{x}, \dot{y}, \dot{z}$ – производные по времени (составляющие вектора скорости по координатам); B_x, B_y, B_z – составляющие вектора магнитной индукции \vec{B} по координатам декартовой системы.

Уравнение (3) есть уравнение движения иона в постоянном электрическом и магнитном полях.

Первое слагаемое в уравнениях (1) и (3) определяет силовое воздействие электрического поля на ион, приводя его в движение. При этом энергия поля преобразуется в кинетическую энергию иона:

$$W_k = \frac{mv^2}{2} = qU, \quad (4)$$

где $U = |\varphi_1 - \varphi_2|$ – разность потенциалов в двух точках траектории движения иона. Из (4) следует

$$v = \sqrt{\frac{2qU}{m}}. \quad (5)$$

Второе слагаемое в (1) и (3) есть воздействие магнитного поля на движущийся ион. Это воздействие не изменяет энергии иона, но влияет на его траекторию движения. Таким образом, в постоянных полях магнитное воздействие порождается электрическим воздействием на ионы клеток живых организмов.

В состоянии покоя наружная сторона мембраны клетки заряжена положительно, а внутренняя – отрицательно. Для большинства клеток потенциал покоя составляет от -60 до -100 мВ [1, 2]. При возбуждении клетки наружная и внутренняя стороны мембраны изменяют знаки зарядов на противоположные. Происходит деполяризация клетки. При этом потенциал может составлять для различных клеток от $+20$ до $+40$ мВ, а длительность состояния деполяризации клетки составляет до $0,5$ с. При переходе от состояния покоя через деполяризацию обратно в состояние покоя вырабатывается импульс амплитудой от 100 до 120 мВ. В отсутствии стимула клетка находится в состоянии покоя, то есть является поляризованной. На ионы внутри клетки действует постоянное электрическое поле, в основном сосредоточенное в мембране, и по-

стоянное магнитное поле Земли. Кроме того, постоянное магнитное поле может быть создано дополнительно с помощью приборов или другим естественным или искусственным образом.

Мембрана по отношению к внутриклеточной и внеклеточной областям обладает свойствами диэлектриков, а указанные области – свойствами электролитов. В силу большого омического сопротивления вещества мембраны (от 10^2 до 10^5 Ом·см²) и электрической емкости от 0,5 до 1,3 мкФ·см⁻² электрическое поле, сосредоточенное в мембранах, может достигать значений от $3,3 \cdot 10^6$ до $1,7 \cdot 10^6$ В/м, близких к электрическому пробое.

Процессы перемещения электрических зарядов в мембранах определяются поляризацией диполей (рис. 1).

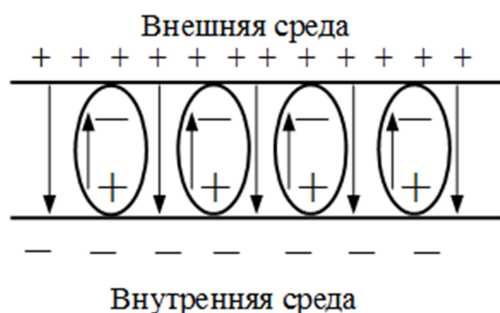


Рис. 1. Схематическое изображение сечения мембраны: поляризация диполей внешним полем, внутреннее поле диполя направлено встречно внешнему полю

При упругой дипольной поляризации время установления поляризации составляет от 10^{-12} до 10^{-16} секунды. При изменении внешнего электрического поля во времени изменяется и поляризационный ток, при этом часть электрической энергии преобразуется в тепловую энергию, выделяемую в процессе поворота диполей в направлении силовых линий внешнего поля.

1. Построение модели для описания процессов в мембране и прилегающих к ней областях

Модель представляет собой частотно-зависимую структуру с неоднородностями, соответствующими клеточным мембранам биологических объектов, с широким спектром тепловых шумов, вызванных колебаниями связанных зарядов (электрических диполей). В силу разности электрических потенциалов с внешней и внутренней сторон мембраны и ионной проводимости в примыкающих областях к мембране, в ней сосредоточено электрическое поле. Это поле поляризует вещество мембраны, по свойствам относящееся к диэлектрику. Принята упругая поляризация, при которой диполь возвращается в исходное состояние при снятии внешнего электрического воздействия.

Среднее статистическое значение тепловой скорости хаотического движения ионов в прилегающих к мембране областях находится из равенства кинетической и тепловой энергии:

$$\frac{mu^2}{2} = \frac{3}{2}kT. \quad (6)$$

В выражении (6) m – масса иона, u – его средне-статистическое значение скорости, T – абсолютная

температура, $k = 1,38 \cdot 10^{-23}$ Дж/К – постоянная Больцмана.

В таблице приведены массы некоторых ионов, наиболее характерных для клеток биологических тканей. Массы приведены в атомных единицах (а.е.м.), $1 \text{ а.е.м.} \approx 1,66 \cdot 10^{-27}$ кг.

Таблица

Массы ионов

Ионы	А.е.м.	Ионы	А.е.м.
Водород	1,00797	Натрий	22,9898
Кислород	15,9994	Калий	39,102
Углерод	12,01115	Кальций	40,080
Азот	14,0067	Цинк	65,370
Хлор	35,4530	Железо	55,847
Фтор	18,9984	Магний	24,305

В силу того, что разность потенциалов с внутренней и внешней сторон мембран создают ионы натрия (Na^+), ионы хлора (Cl^-), ионы калия (K^+), приведем их тепловые скорости при $T = 310$ К: $u(\text{Na}^+) = 579,78$ м/с; $u(\text{Cl}^-) = 467$ м/с; $u(\text{K}^+) = 444,67$ м/с.

Тепловые скорости ионов калия и хлора близки. Эти ионы проникают через мембрану в состоянии покоя во внутреннюю область. Ионы натрия, скорость которых существенно больше, в состоянии покоя мембраны практически не проходят через мембрану внутрь клетки. Проницаемость ионов натрия в 50–100 раз меньше проницаемости ионов калия [1, 2].

Таким образом, в состоянии покоя с внутренней стороны мембраны электролит состоит в основном из ионов с примерно равными средними значениями тепловых скоростей.

Под действием электрического поля, сосредоточенного в мембране клетки, ионы с отрицательным зарядом образуют инверсионный слой, пограничный с внутренней поверхностью мембраны (рис. 2).

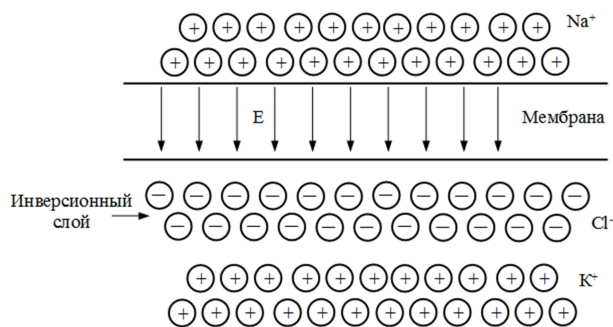


Рис. 2. Образование инверсионного слоя из ионов Cl^- в состоянии покоя мембраны клетки

При возбуждении клетки мембрана становится проницаемой для ионов натрия (Na^+). Через ионные каналы ионы калия (K^+) стремятся покинуть клетку из-за разности концентрации внутри и снаружи клетки. В результате мембрана клетки деполяризуется, а с внутренней стороны ее образуется инверсионный слой из положительно заряженных ионов натрия и калия. В силу более высокой подвижности ионов натрия они будут преобладать в этом слое. Из-за низкой концентрации ионов хлора (Cl^-) по сравнению с суммарной концентрацией ионов натрия и калия при-

граничный с внутренней стороны к мембране слой будет иметь положительный электрический заряд. Пиковое значение потенциала действия для большинства клеток достигает +20 мВ [1].

2. Стационарный процесс генерации акустоэлектрических колебаний в мембране клетки

Так как мембрана клетки представляет собой диэлектрическую упругую среду, то в ней при определенных условиях могут существовать акустические стоячие волны. Эти волны продольно-поперечные. Они изменяют толщину мембраны и, следовательно, напряженность электрического поля. В результате имеют место стоячие акустоэлектрические волны в мембране клетки (рис. 3).

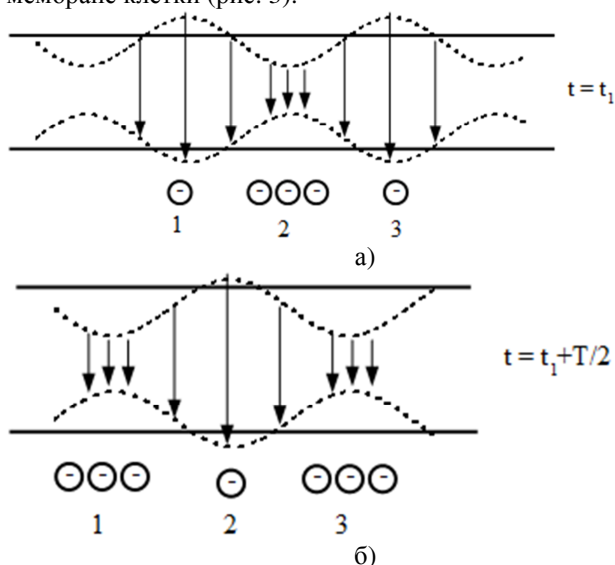


Рис. 3. Акустоэлектрическая волна в мембране:
а) на момент времени $t = t_1$,
б) на момент времени $t = t_1 + T/2$,
где T – период гармонического колебания

В местах увеличения толщины мембраны (пучности) напряженность поля (E) уменьшается, а при сжатии напряженность поля увеличивается. Изменяющееся электрическое поле вдоль мембраны модулирует в инверсионном слое заряды по плотности: в местах максимума электрического поля плотность зарядов выше, а в минимумах поля плотность ниже. Модуляция зарядов в инверсионном слое по плотности в свою очередь вызывает усиление акустической волны: ее амплитуда увеличивается под действием переменной во времени кулоновской силы. Усиливающиеся акустические колебания усиливают модуляцию инверсионного слоя по плотности. В результате реализуется положительная обратная связь, приводящая к устойчивой генерации акустоэлектрических колебаний в мембране клетки.

В процессе модуляции инверсионного слоя по плотности происходит движение ионов, например из областей 1 и 3 в область 2 (рис. 3а) и наоборот: из области 2 в области 1 и 3 (рис. 3б).

Участки мембраны типа 1, 2, 3 расположены по всей внутренней поверхности мембраны. На расстоянии длины волны (λ) участки совершают колебания в фазе, например участки 1 и 3 на рисунке 3 синфазны.

Пусть имеет место N синфазных участков. Тогда коэффициент усиления всех участков, параллельно работающих на усиление акустоэлектрической волны, определяется из выражения:

$$\dot{K}(\omega) = \sum_{i=1}^N \dot{K}_i(\omega), \quad (7)$$

где $\dot{K}(\omega)$, $\dot{K}_i(\omega)$ – комплексные величины суммарного и i -го коэффициента (участка) усиления, зависящие от частоты $\omega = 2\pi f$. Используя показательную форму записи комплексной величины, выражение (7) примет вид:

$$K(\omega)e^{j\varphi(\omega)} = \sum_{i=1}^N K_i(\omega)e^{j\varphi_i(\omega)}. \quad (8)$$

В выражении (8) $K(\omega)$, $\varphi(\omega)$ – соответственно амплитудно-частотная и фазо-частотная характеристика мембраны как колебательной системы, в которой рождаются гармонические колебания.

На резонансной частоте всей колебательной системы резонансные частоты отдельных участков (ячеек) могут отличаться в силу неоднородностей в мембране. Тогда выражение (8) содержит случайные величины, где на резонансной частоте ω_0 :

$$K_i = K(1 + \Delta_i); e^{j\varphi_i} = e^{j\delta_i};$$

$$K(\omega_0)e^{j\varphi(\omega_0)} = K \sum_{i=1}^N (1 + \Delta_i)e^{j\delta_i}. \quad (9)$$

В выражении (9) Δ и δ – случайные величины: Δ – амплитудная, δ – фазовая ошибки на резонансной частоте.

Переход от ансамбля (выборки) к случайной величине дает следующее выражение:

$$K(\omega_0)e^{j\varphi(\omega_0)} = NK(1 + \Delta)e^{j\delta}. \quad (10)$$

При $\Delta \ll 1$:

$$K(\omega_0)e^{j\varphi(\omega_0)} = NK e^{\Delta + j\delta}. \quad (11)$$

Переход от выражений (8) и (9) к выражению (10) справедлив при $N \gg 1$, что имеет место в действительности [2] (N может составлять сотни и тысячи единиц). Тогда, согласно центральной предельной теореме в теории случайностей, величины Δ и δ имеют нормальный закон распределения, а их среднее значение равно нулю. Следовательно, на резонансной частоте возбуждения мембраны среднее статистическое значение коэффициента усиления

$$K(\omega_0) = NK > 1, \quad (12)$$

даже для значений $0 < K < 1$, где K – среднее статистическое значение усиления ячейки мембраны.

3. Процессы, определяющие усиление акустоэлектрической волны в мембране

Усиление энергии акустоэлектрической волны вызывают следующие два физических процесса:

- 1) преобразование энергии электрического поля в мембране в энергию акустоэлектрической волны;
- 2) преобразование тепловой энергии ионов в энергию акустоэлектрической волны.

Оба процесса связаны с кинетической энергией ионов. При ударе иона в мембрану ее толщина (d) в точке удара уменьшается, а напряженность электрического поля вызывает дополнительный приток ионов к этому месту мембраны с двух ее сторон. Увеличение плотности электрического заряда на Δ_1 и Δ_2 с

внутренней и внешней сторон мембраны в области удара приведет к увеличению электрической силы давления в этой области на величину

$$\Delta F = \frac{\sigma_1 \sigma_2}{4\pi \epsilon_a d^2} (e^{2(\alpha + \delta)} - 1), \quad (13)$$

где σ_1, σ_2 – плотность распределения электрического заряда с внутренней и внешней сторон мембраны в состоянии покоя (до удара иона); $\alpha_1 = \frac{\Delta_1}{\sigma_1}$; $\alpha_2 = \frac{\Delta_2}{\sigma_2}$; $\alpha_1 \approx \alpha_2 = \alpha$; Δ – уменьшение толщины мембраны в точке удара при максимальном сжатии; $\delta = \frac{\Delta}{\alpha} \ll 1$; ϵ_a – абсолютная диэлектрическая проницаемость мембраны.

Используя связь приведенной емкости мембраны $C = \epsilon_a/d$, получим значение $\epsilon_a \approx (5 \dots 7) \cdot 10^{-6}$ Ф/см.

Из (13) следует, что в точке удара иона электрическая сила сжатия будет в $2(\alpha + \delta)$ раза больше, чем до удара. В предположении, что $\alpha \ll 1$ и $\delta \ll 1$, превышение этой силы лежит в пределах

$$0 < 2(\alpha + \delta) \ll 1. \quad (14)$$

Действие электрической силы направлено на дополнительное сжатие мембраны, то есть на совершение работы и увеличение запаса электрической энергии в этой локальной точке.

4. Межклеточные силы взаимодействия

Клетка каждого органа генерирует спектр акустоэлектрических колебаний. Спектральный состав гармонических колебаний определяется различием органов сложного биологического объекта.

При взаимодействии клеток одного и того же органа или клеток разных органов одного и того же биологического объекта генерируются когерентные акустоэлектрические колебания с одинаковой начальной фазой. В результате имеет место действующее значение электрического поля одного знака с внешней стороны мембраны. При сближении клеток возникают силы отталкивания, обратно пропорциональные квадрату расстояния между клетками.

При попадании в организм биологического объекта инородных тел (антител) акустоэлектрические колебания клеток в этих антителах наводят когерентные противофазные колебания. В результате действующие значения электрических полей клетки и антитела будут противоположных знаков. Возникает электрическая сила притяжения, обратно пропорциональная квадрату расстояния между клетками.

Отдельные, достаточно большие клетки (макрофаги), обладают способностью поглощать антитела.

5. Резонансные системы гидрофильных головок

Гидрофильные головки с внешней и внутренней сторон мембраны образуют периодические структуры. Стоячие акустоэлектрические волны в мембране можно рассматривать как две встречно бегущие акустические волны [3]. Образование сгустков и разрежений ионов в инверсионном слое (рис. 3) образуют в этом случае два встречных потока ионов. Каждый поток взаимодействует со своей волной. При скорости волны, близкой скорости движения ионов в ин-

версионном слое, происходят следующие два процесса:

1) увеличение энергии акустоэлектрической волны при скорости ионов несколько больше скорости волны. Такой эффект подобен магнетронному при представлении гидрофильных головок резонаторами;

2) увеличение кинетической энергии ионов при скорости волны несколько большей скорости ионов. Эффект ускорения заряженных частиц.

Первый процесс – преобразование энергии электрического поля мембраны в энергию акустоэлектрической волны. Второй процесс – преобразование части энергии этой волны в кинетическую энергию ионов (увеличение скорости). Оба процесса вызывают скоростную модуляцию ионов в инверсионном слое, переходящую в модуляцию по плотности (рис. 3). В стационарном процессе устанавливается равенство между приращением энергии акустоэлектрической волны и затратой волны на приращение кинетической энергии ионов.

Частота акустоэлектрических колебаний определяется периодом гидрофильных головок. При л-возбуждении (поля в местах соседних головок противофазны) длина волны равна удвоенному периоду. В этом случае имеет место самая высокая частота генерируемых акустоэлектрических колебаний:

$$f = V/\lambda, \quad (15)$$

где λ – длина волны, V – ее скорость.

Периодичность структуры гидрофильных головок может быть кратна наименьшему периоду. В этом случае резонансные частоты кратно уменьшаются по сравнению с наивысшей частотой. Наличие множества резонансов в мембране клетки подтверждается экспериментальными исследованиями [4]. Экспериментальные зависимости показывают уменьшение биологического эффекта с уменьшением резонансной частоты (увеличением длины волны внешнего ЭМИ) [5]. Это явление можно объяснить уменьшением числа элементарных колебательных систем в выражении (7).

6. Взаимодействие ионов инверсионного слоя с акустоэлектрической волной

Принимая статистическое максвелловское распределение ионов по скоростям, приходим к скоростной модуляции ионов. Так, например ионы с меньшей скоростью, чем скорость акустоэлектрической волны, забирают часть энергии волны, увеличивая скорость. Ионы с большей скоростью, наоборот, увеличивают энергию волны, при этом их кинетическая энергия и, следовательно, скорость уменьшаются. В результате число ионов, скорость которых несколько превышает скорость волны, возрастает. Движение этих ионов должно быть в тормозящей фазе акустоэлектрической волны. При этом условии уменьшение кинетической энергии ионов увеличивает энергию волны.

Учитывая несимметричность максвелловского распределения ионов по скоростям в область больших скоростей относительно максимума функции распределения, скоростная модуляция имеет положительный энергетический баланс для волны [6].

Отсортированные ионы по скорости модулируются по плотности электрическим полем (рис. 3). Плотность ионов в тормозящую и ускоряющую фазы акустоэлектрической волны разная: в тормозящую больше, чем в ускоряющую. В результате происходит усиление стоячей акустоэлектрической волны (увеличение энергии).

Заключение

Таким образом, мембрану клетки следует рассматривать как некоторую резонансную колебательную систему, охваченную положительной обратной связью, генерирующую акустоэлектрические стоячие волны. Положительная обратная связь реализуется через модуляцию ионов инверсионного слоя по скорости и плотности. При этом нарастание амплитуды стоячей волны ограничивается упругими свойствами вещества мембраны. В процессе генерации акустоэлектрических стоячих волн в мембране преобразуются следующие виды энергии: энергия квазиэлектрического поля в мембране и кинетическая энергия ионов инверсионного слоя. Представление стоячей волны в виде встречных бегущих волн есть модель анализа процессов генерации колебаний в мембране.

Резонансную систему мембраны следует рассматривать как совокупность элементарных колебательных систем, образованных парой соседних гидрофильных головок. При этом поля двух соседних элементарных колебательных систем противофазны (рис. 3). Каждая элементарная колебательная система охвачена положительной вышеуказанной обратной связью. Элементарные усилительные (генераторные)

ячейки работают параллельно. Общий коэффициент усиления есть сумма (7).

Синфазность излучения всеми одинаковыми клетками биологического объекта может создавать достаточно высокую для регистрации плотность потока энергии. Измерение плотности потока энергии производится с целью интегральной оценки состояния биологического объекта.

Литература

1. Рангайян, Р. М. Анализ биомедицинских сигналов. Практический подход / Р. М. Рангайян ; перевод с английского под редакцией А. П. Немирко. – Москва : ФИЗМАТЛИТ, 2007. – 440 с.
2. Волькенштейн, М. В. Биофизика / М. В. Волькенштейн. – Москва : Лань, 2012. – 608 с.
3. Домаков, А. И. Радиофизическая модель резонансных явлений в липидных мембранах клеток / А. И. Домаков, А. Г. Кузьмин, С. В. Турыгин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – Вып. 4 (60). – С. 104–110.
4. Девятков, Н. Д. Миллиметровые волны и их роль в процессах жизнедеятельности / Н. Д. Девятков, М. Б. Голант, О. В. Бецкий. – Москва : Радио и связь, 1991. – 160 с.
5. Scott, H. L. Modeling the Lipid Component of Membranes / H. L. Scott // Curr. Opin. Struct. Biol. – 2002. – Vol. 12, № 4. – P. 495–502.
6. Романов, А. М. Анализ существующих биофизических представлений процессов клеточных мембран / А. М. Романов // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1–7. – С. 1122–1125.

A.I. Domakov, A.G. Kuzmin, S.V. Turygin, M.F. Umarov
Vologda State University

DEVELOPMENT OF A MODEL TO DESCRIBE PROCESSES OCCURRING IN CELL MEMBRANE

In this paper a model of a membrane in the form of a polarized dielectric is developed. An approach to solving the problem of intercellular information interaction, based on which electrical forces cause the attraction or repulsion of cells, is discussed. The formation of a positive feedback in the process of velocity modulation and ion density modulation in the inversion layer of a polarized dielectric is determined.

Cell membrane, oscillation generation, ions, oscillatory system, Q-factor, acoustoelectric field.