

Распространение автоволн в активных средах с локальными неоднородностями. Туннельный эффект.

Задача посвящена изучению свойств распространения автоволн в активных средах с локальными неоднородностями. Во время выполнения задачи вы познакомитесь с базовыми моделями бистабильных и возбудимых активных сред, которые представляют из себя системы уравнений реакции с диффузией, узнаете методы численного интегрирования задачи Коши для вышеуказанных моделей, а также изучите туннельный эффект для автоволн в бистабильных и возбудимых средах.

Содержание

Теоретическая часть.....	3
I. Автоволны и модели активных сред.....	3
Введение.....	3
1. Модели бистабильных сред и триггерные волны.....	5
1.1 Задача Колмогорова - Петровского – Пискунова и уравнение Фишера.....	5
1.2 Модель Зельдовича - Франк-Каменецкого.....	7
1.3 Аналогия с движением частицы в потенциальном поле при наличии вязкого трения.....	8
1.4. Фазовый анализ уравнения Зельдовича – Франк-Каменецкого.....	12
2. Модели возбудимых сред и бегущие импульсы.....	14
2.1 Модель Фитц-Хью – Нагумо.....	14
2.2 Модификация Фитц-Хью – Нагумо для моделирования распространения импульса по сердечной мышце. Модель Панфилова-Алиева	17
Практическая часть.....	22
II. Туннельный эффект.....	22
1. Туннельный эффект для бистабильных сред.....	22
1.1. Постановка задачи.....	22
1.2. Программа Bistable.....	23
1.3. Задания.....	24
2. Туннельный эффект для возбудимых сред.....	25
2.1 Постановка задачи.....	25
2.2. Программа FitzHugh.....	26
2.3 Задания.....	27
Контрольные вопросы.....	28
Что необходимо представить при сдаче.....	28
Литература.....	29

Теоретическая часть.

I. Автоволны и модели активных сред.

Введение.

Отличительной особенностью биологических систем является их способность к самоорганизации, т.е. спонтанному образованию и развитию сложных упорядоченных структур. Это не противоречит законам термодинамики, поскольку все биологические системы незамкнуты и обмениваются энергией с окружающей средой.

Особый интерес представляют явления самоорганизации в распределенных активных средах, которые состоят из локально взаимодействующих друг с другом элементов. Несмотря на разнообразие физических, химических и биологических активных сред с присущей им уникальностью строения на микроскопическом уровне, наблюдаемые в них явления самоорганизации обладают определенным сходством и подразделяются на колебания, волны и стационарные пространственно неоднородные структуры.

Тьюринг (1952) в работе "Химические основы морфогенеза" показал, что сочетания химических реакций и диффузии, в принципе, достаточно для возникновения устойчивых пространственных структур. Открытый Тьюрингом механизм, в частности, ответственен за формирование структур в распределенных системах, в которых коэффициент диффузии активатора существенно меньше коэффициента диффузии ингибитора.

Попытки математического описания наблюдаемых колебательных и волновых явлений привели к формулировке так называемых базовых моделей активных сред. Оказалось, что широкий класс возбудимых сред описывается системами уравнений реакции с диффузией. Решениями этих систем являются как уединенные бегущие импульсы, так и периодические волновые последовательности и стационарные пространственно неоднородные структуры.

Современные теоретические представления о механизмах распространения самоподдерживающихся волн, т.н. автоволн, основываются

на классических работах А. Н. Колмогорова - И. Г. Петровского - Н. С. Пискунова (1937), Р. Фишера (Fisher R. A.) (1937) и Я. Б. Зельдовича - Д. А. Франк-Каменецкого (1938).

Интерес к созданию базовых математических моделей для описания волновых режимов в биологических активных средах с восстановлением (т.н. возбудимых тканях) сформировался после создания Ходжкин и Хаксли (1952) модели, описывающей прохождение нервных импульсов по мембране аксона кальмара. В настоящее время для теоретического изучения патологий сердца (ишемия, желудочковая фибрилляция и т.д.) используется редуцированная, более простая с точки зрения математического анализа, модель, построенная Фитц-Хью - Нагумо (1961).

В области физической химии идея описания активной среды системой уравнений реакции с диффузией возникла в связи с открытием Белоусовым колебательной реакции. Волновые режимы в системе Белоусова-Жаботинского были впервые экспериментально обнаружены Заикиным и Жаботинским. Они продемонстрировали в лабораторных условиях возникновение в ходе этой реакции причудливых картин: закручивающихся спиралей и внезапно вспыхивающих в различных местах чашки Петри источников концентрических волн. На сегодняшний день существует несколько базовых математических моделей, описывающих механизм данной реакции. Они представляют значительный интерес для дальнейших исследований механизмов распространения самоподдерживающихся волн в связи с возможностью их внешней регуляции.

Настоящая задача посвящена изучению базовых моделей бистабильных и возбудимых сред и свойствам решений данных моделей.

1. Модели бистабильных сред и триггерные волны.

1.1 Задача Колмогорова - Петровского – Пискунова и уравнение Фишера.

Поставленная в работе Колмогорова - Петровского - Пискунова задача формулировалась применительно к распространению в некоторой области пространства гена, носители которого имеют преимущество в борьбе за существование. Толчком к выводу соответствующего уравнения, послужили исследования английского математика и биолога Р. Фишера, представившего в том же, 1937 году уравнение, впоследствии получившее в Европе название "Уравнения Фишера". В этих двух вышеупомянутых работах впервые было показано существование незатухающих бегущих волн конечной амплитуды, как решений соответствующего уравнения реакции с диффузией.

Рассмотрим уравнение диффузии с нелинейной правой частью

$$\frac{\partial U}{\partial t} = D \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} + F(U) \quad (1)$$

где $F(U)$ - непрерывная и достаточное число раз дифференцируемая функция, определенная на интервале $(0 \leq U \leq 1)$ и обладающая следующими свойствами:

$$F(0) = F(1) = 0 \quad (2)$$

$$F(U) > 0 \quad (0 < U < 1) \quad (3)$$

$$F'(0) = \delta > 0 \quad (4)$$

$$F'(U) < \delta \quad (0 < U \leq 1) \quad (5)$$

Уравнение (1) имеет решения типа распространяющихся с постоянной скоростью волн (так называемых "стационарных фронтов")

$$U = U(x - \lambda t + C) \quad (6)$$

(C - произвольное действительное число), удовлетворяющие условиям

$$U(x \rightarrow -\infty) = 1 \quad (7)$$

$$U(x \rightarrow \infty) = 0 \quad (8)$$

при любых скоростях распространения λ , больше некоторой:

$$\lambda \geq \lambda = 2\sqrt{\alpha D}. \quad (9)$$

Типичное волновое решение представлено на рис. 1.

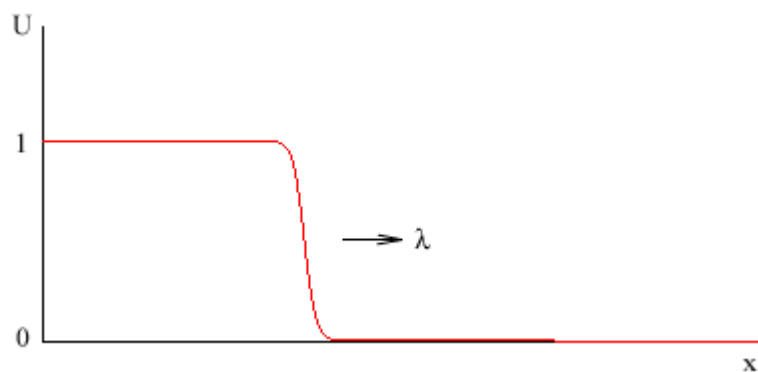


Рис. 1. Волна переключения состояния $U = 0$ в состояние $U = 1$.

Доказано, что среди решений (6) только решение, отвечающее минимальной скорости распространения $\lambda = \lambda_0$ обладает свойством устойчивости.

Фишер в качестве функции $F(U)$ использовал параболу $F(U) = \delta U(1-U)$ (см. рис. 2), которая является частным допустимым случаем, рассмотренным в работе Колмогорова-Петровского-Пискунова. Представляя результаты своего исследования, он ограничился выводом о непрерывном спектре возможных скоростей, больших некоторой минимальной λ_0 , хотя и привел качественные доводы о вероятном выходе волнового фронта на асимптотический режим с минимальной скоростью распространения.

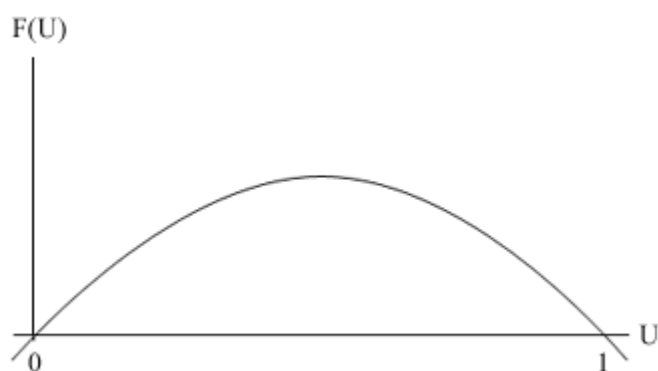


Рис. 2. Квадратичная функция $F(U) = \delta U(1-U)$.

"Колмогоровская" постановка задачи является первой математически законченной постановкой задачи о промежуточных асимптотических режимах. Теория промежуточных асимптотик появилась из постановки вопроса о тех свойствах явления (на математическом языке - решения), которые не зависят от деталей начальных условий. Такая независимость возможна лишь по истечении достаточно большого времени. Тем самым, на этой "промежуточной" стадии, процесс продолжается (равновесие отсутствует), но вместе с тем "случайные черты" начальных условий уже исчезли. Строго говоря, "промежуточные" асимптотики - это решения вырожденных задач, для которых все или, по крайней мере, некоторые, входящие в начальные и граничные условия задачи постоянные параметры обращаются в нуль или бесконечность.

1.2 Модель Зельдовича - Франк-Каменецкого.

Однако, вид функции, предложенной Колмогоровым и коллегами, имел существенный недостаток с физической точки зрения. Как можно показать, описываемая уравнением (1) среда обладает двумя стационарными состояниями, из которых одно состояние $U = 1$ устойчиво, а другое - $U = 0$ - неустойчиво. Любое бесконечно малое случайное возмущение исходного состояния $U = 0$ со временем переведет систему в устойчивое состояние $U = 1$. Поэтому задачу о прохождении автоволны через невозбудимые участки активной среды ставится, используя модель Зельдовича - Франк-Каменецкого, в которой устойчивость стационарного состояния $U = 0$ обеспечивается за счет

нарушения одного из условий на функцию $F(U)$ в первоначальной постановке Колмогорова-Петровского-Пискунова.

Небезынтересно заметить, что идея видоизменения функции $F(U)$ с целью обеспечения устойчивости состояния $U = 0$ возникла на основе изучения режимов горения. Устойчивость состояния $U = 0$ обеспечивалась введением промежуточного нуля функции $F(U)$ при $0 < U < 1$ (см. рис. 3).

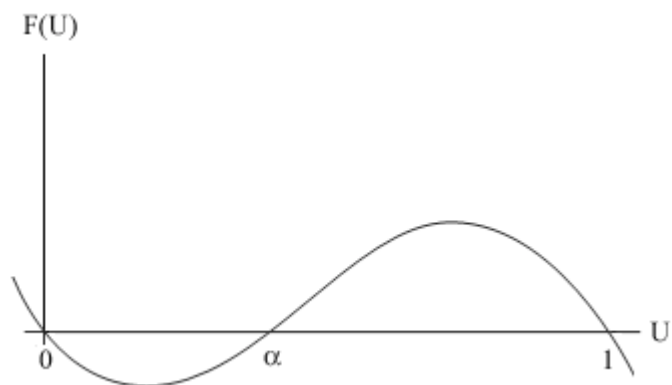


Рис. 3. Кубическая функция в модели Зельдовича - Франк-Каменецкого.

Значение скорости распространения пламени λ в принятых предположениях о $F(U)$ оказалось единственным, поэтому актуальный для задачи Колмогорова-Петровского-Пискунова вопрос о выборе λ здесь непосредственно не возникал, и доказательство того, что и в этих предположениях о $F(U)$ стационарное решение, соответствующее $\lambda = \lambda_0$, действительно является асимптотикой при $t \rightarrow \infty$ решения задачи Коши для уравнения (1), было дано лишь много позднее в работе Канеля.

1.3 Аналогия с движением частицы в потенциальном поле при наличии вязкого трения.

Посмотрим, к каким качественным изменениям привело введение промежуточного нуля функции $F(\alpha) = 0$ - квадратичная парабола в модели Фишера уступила место кубической параболе в модели Зельдовича - Франк - Каменецкого (см. рис. 3).

Итак, по прежнему рассматривается уравнение (1)

$$\frac{\partial U}{\partial t} = D \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} + F(U) \quad (10)$$

$$F(U) = -\delta U(U - \alpha)(U - 1), \quad 0 < \alpha < 1 \quad \delta > 0 \quad (11)$$

$$U(x \rightarrow -\infty) = 1 \quad (12a)$$

$$U(x \rightarrow \infty) = 0 \quad (12b)$$

По существу, в задаче (10-12) нарушены все три условия (3-5) на функцию $F(U)$, предложенную в работе Коломогорова-Петровского-Пискунова. Во-первых, не соблюдается условие неотрицательности функции на интервале $[0,1]$; во-вторых, изменяется знак производной в нуле: $F'(0) = -\delta$; и в-третьих, нарушено условие (5). Чтобы понять наиболее существенные особенности решения задачи (10-12), удобно воспользоваться следующей аналогией.

Предварительно сделаем замену переменных $z = x - \lambda t$ и перепишем уравнение (1) в виде

$$-\lambda \frac{\partial U}{\partial z} = D \frac{\partial^2 U}{\partial z^2} + F(U) \quad (13)$$

Введем функцию

$$G(U) = \int_0^U F(U) dU \quad (14)$$

Теперь уравнение (13) выглядит следующим образом:

$$D \frac{d^2 U}{dz^2} = -\frac{dG(U)}{dU} - \lambda \frac{dU}{dz} \quad (15)$$

Если рассматривать U как обобщенную координату некоторой частицы, а z - как обобщенное время, то нетрудно заметить, что уравнение (15) совпадает с уравнением движения частицы массы D в потенциальном поле $G(U)$ при наличии вязкого трения, пропорционального "скорости" частицы U ;

причем параметр λ (т.е. скорость распространения фронта волны в исходной системе) играет в уравнении (15) роль вязкости (см рис 4).

Нетрудно убедиться, что на точки $U = 0$ и $U = 1$ приходятся максимумы функции $G(U)$, локальный минимум достигается в промежуточной точке $U = \alpha$.

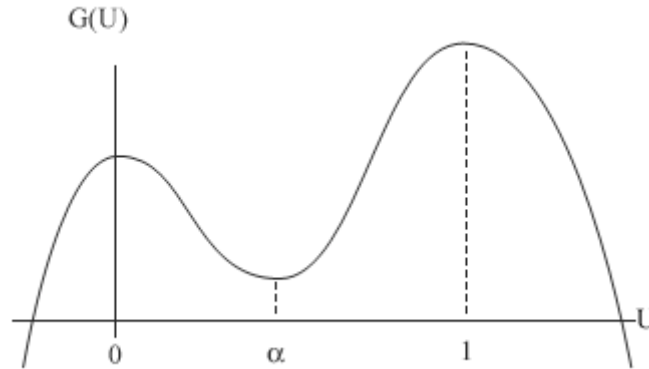


Рис. 4. Вид потенциала $G(U)$, определяемого кубической параболой в модели Зельдовича - Франк-Каменецкого.

Предположим, что $G(1) > G(0)$; это осуществляется, согласно (14), при выполнении условия $A > 0$, где

$$A = \int_0^1 F(U) dU \quad (16)$$

При отсутствии вязкого трения ($\lambda=0$) для частицы, движение которой задано уравнением (15), выполняется закон сохранения энергии:

$$E = G(U) + \frac{1}{2} D \left(\frac{dU}{dz} \right)^2 \quad (17)$$

Таким образом, частица, вышедшая из точки $U = 1$, где значение потенциала $G(U)$ максимально (см. рис. 4), за конечное время z достигнув точки $U = 0$, продолжала бы удаляться в сторону меньших значений координаты U . Такой характер поведения не согласуется с вытекающим из граничного условия (12b) требованием, т.к. в этом случае $U \rightarrow \infty$ при $z \rightarrow \infty$.

В то же время, при слишком большом значении коэффициента вязкости λ , частица быстро теряет свою энергию, "скатываясь" в потенциальную яму, и при $z \rightarrow \infty$ она окажется в точке $U=\alpha$, отвечающей локальному минимуму потенциала $G(U)$. При заданном потенциале $G(U)$, определяемом согласно (14) функцией $F(U)$, существует единственное значение вязкости $\lambda=\lambda_0$, при которой потеря энергии на трение в точности равна разности потенциалов в точках $U=0$ и $U=1$, т. е. величине

$$\Delta E = G(1) - G(0). \quad (18)$$

Это значение и определяет скорость распространения волны.

Таким образом, в случае предложенной Зельдовичем и Франк-Каменецким функции, скорость волны и ее профиль однозначно определяются характеристиками среды, причем λ убывает с уменьшением разности ΔE и обращается в нуль при $G(1)=G(0)$, что соответствует $\alpha=0.5$. Если $G(1) < G(0)$, т.е. величина A , определяемая равенством (16), меньше нуля, то триггерная волна движется в обратном направлении, переводя среду из устойчивого состояния $U=1$ в устойчивое состояние $U=0$.

Аналогичным образом рассматривая уравнение (15), где потенциал $G(U)$ определяется квадратичной функцией Фишера, видно, что в этом случае $G(U)$ достигает локального минимума и локального максимума в точках $U=0$ и $U=1$ соответственно (см. рис. 5).

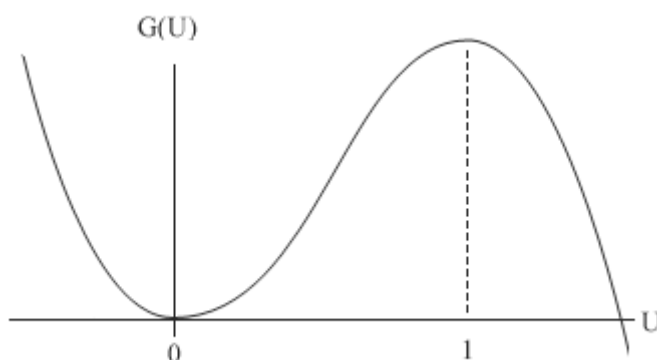


Рис. 5. Вид потенциала $G(U)$, определяемого квадратичной функцией в модели Фишера.

При отсутствии вязкого трения $\lambda = 0$, частица, находящаяся в точке $U = 1$, так или иначе попадает в точку $U = 0$, но при этом захватывая область отрицательных значений, что противоречит физическому смыслу задачи. Подобное противоречие возникает и в случае малых значений λ . Существует некое минимальное значение коэффициента вязкости (скорости распространения волны) λ_0 , при котором частица, вышедшая из точки $U = 1$ попадает в точку $U = 0$, оставаясь в интервале между единицей и нулем. Значения $\lambda \geq \lambda_0$ оказываются теоретически возможными, но вопрос об устойчивости волн со скоростями больше критической при подобном анализе остается открытым.

1.4. Фазовый анализ уравнения Зельдовича - Франк- Каменецкого.

Вернемся к задаче Зельдовича - Франк- Каменецкого. Как мы уже показали, значение скорости распространения волны, когда $F(U)$ представлена кубической функцией (11), является единственным и, кроме того, выражается аналитически.

Когда $F(U)$ представлена полиномом третьего порядка

$$F(U) = -\delta(U - U_1)(U - U_2)(U - U_3), \quad \delta > 0 \quad (19)$$

выражение для скорости имеет вид

$$\lambda_0 = \frac{1}{2} \sqrt{\delta D(U_1 + U_3 - 2U_2)} \quad (20)$$

Состояния $U = U_1$ и $U = U_3$ являются устойчивыми. В этом можно убедиться, проведя фазовый анализ уравнения (10) без диффузии. Кинетика

автоволнового процесса в бистабильной среде такова, что локальное возмущение состояния $U = U_1$, если амплитуда этого возмущения не превышает U_2 , релаксирует со временем к исходному невозмущенному состоянию (см. рис. 6), так как производная по времени функции $U(x,t)$ отрицательна на интервале между $U = U_1$ и $U = U_2$. Если же амплитуда возмущения превысит значение U_2 , то "притягивающим" состоянием станет состояние $U = U_3$, что следует опять же из анализа кинетики уравнения (10) без диффузии.

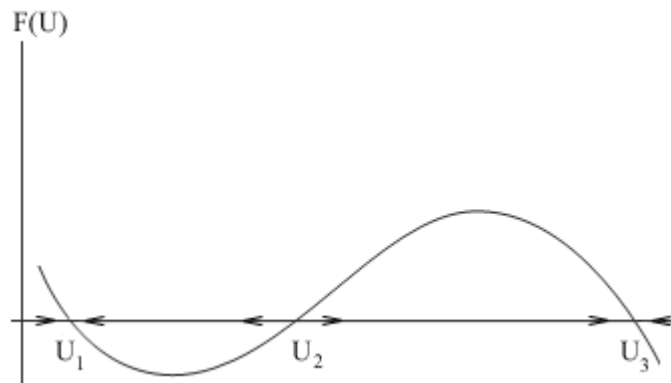


Рис. 6. К анализу устойчивости стационарных состояний в модели Зельдовича - Франк Каменецкого.

Таким образом, если первоначально среда находится в устойчивом состоянии $U = U_1$, то для возникновения волнового режима необходимо критическое начальное возмущение. Кроме того, для поддержания волнового режима должно выполняться условие

$$\left| \int_{U_1}^{U_2} F(U) dU \right| < \left| \int_{U_2}^{U_3} F(U) dU \right|, \quad (21)$$

из чего следует, что

$$U_2 < \frac{1}{2}(U_1 + U_3) \quad (22)$$

Если

$$U_2 > \frac{1}{2}(U_1 + U_3), \quad (23)$$

то скорость распространения автоволны (см. (20)) становится отрицательной, и среда, описываемая уравнением (10) с полиномом вида (19), поддерживает инверсное распространение волнового фронта, т.е. переключение состояния $U = U_3$ в состояние $U = U_1$.

2. Модели возбудимых сред и бегущие импульсы.

2.1 Модель Фитц-Хью – Нагумо.

Чтобы получить из бистабильной возбудимую активную среду, нужно обеспечить механизм возвращения элементов к исходному состоянию после прохождения триггерной волны. Введём в систему (1) вторую переменную W , так называемый ингибитор, который будет нарастать вместе с нарастанием первой переменной U и убывать по мере собственного накопления. Предполагается, что диффузия ингибитора мала и ею можно пренебречь.

Получается следующая система уравнений

$$\begin{aligned} \frac{\partial U}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} - U(U - \alpha)(U - 1) - W; & 0 < \alpha < 1 \\ \frac{\partial W}{\partial t} &= \beta U - \gamma W \end{aligned} \quad (24)$$

где переменная U выступает в качестве активатора, а переменная W – в качестве ингибитора. Оказывается, что в достаточно большой области значения параметров β и γ система (24) обладает единственным стационарным решением в виде бегущего импульса (см рис. 7).

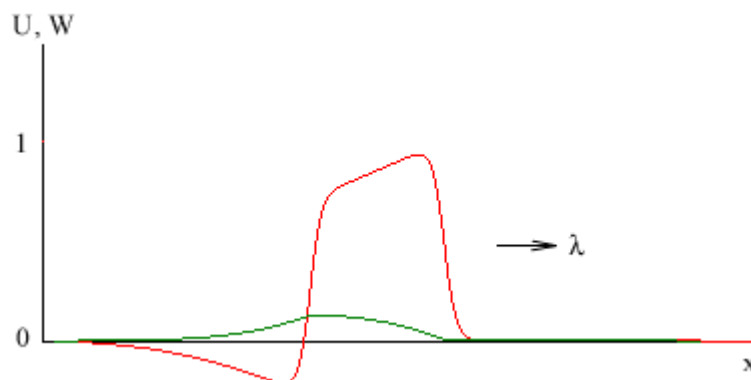


Рис. 7. Уединенный бегущий импульс в возбудимой среде, описываемой системой (24).

Существует параметрическая область, где система (24) обладает двумя стационарными состояниями. В данной области закритическое возмущение системы приводит к инициации триггерной волны, которая переключает среду из возмущённого состояния в другое стационарное состояние (см. рис. 8). Это может произойти, если скорость нарастания ингибитора (определяемая коэффициентом β) слишком мала, чтобы восстановить первую переменную до начального состояния. В этом случае поведение системы не отличается от поведения системы (1), описанной в первом параграфе настоящего руководства.

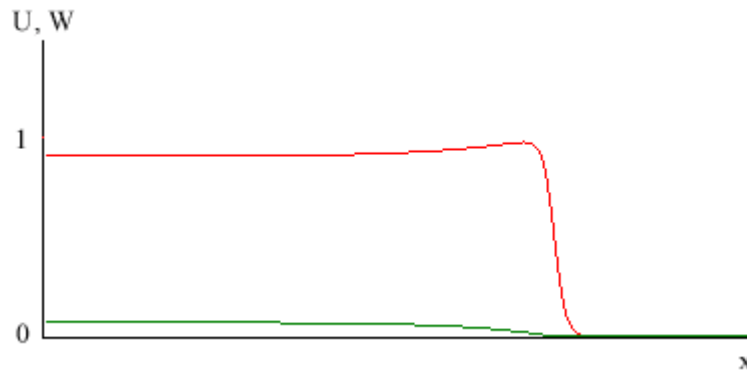


Рис. 8. Пример существования двух стационарных устойчивых состояний в модели Фитц-Хью - Нагумо.

Мы рассматриваем случай, когда существует одно устойчивое состояние однородной среды. Это имеет место, если две нуль-изоклины $\frac{\partial U}{\partial t} = 0$ и $\frac{\partial W}{\partial t} = 0$ системы (24) без диффузии –

$$\begin{aligned} -U(U - \alpha)(U - 1) - W &= 0 \\ \beta U - \gamma W &= 0 \end{aligned} \tag{25}$$

- пересекаются в одной единственной точке А, отвечающей состоянию покоя (см. рис. 9).

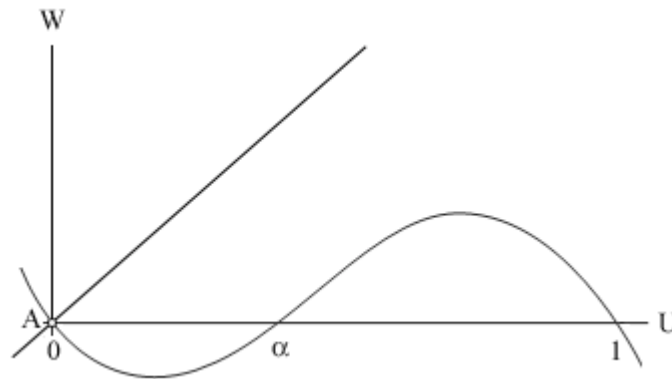


Рис. 9. Нуль-изоклины системы уравнений (24).

Более строго задача о расчёте уединённого бегущего импульса формулируется следующим образом. Сделаем замену переменных $z=x-\lambda t$ и перепишем систему (24) в виде

$$\begin{aligned} -\lambda \frac{dU}{dz} &= D \frac{d^2U}{dz^2} - U(U - \alpha)(U - 1) - W \\ -\lambda \frac{dW}{dz} &= \beta U - \gamma W \end{aligned} \quad (26)$$

Поставим дополнительные условия

$$U(z \rightarrow \pm \infty) \rightarrow U_0 \quad (27a)$$

$$W(z \rightarrow \pm \infty) \rightarrow W_0, \quad (27b)$$

где (U_0, W_0) – стационарное однородное состояние покоя. Наличие такого решения означает существование петли сепаратрисы стационарной седловой точки А, отвечающей состоянию покоя, а это возможно лишь при определённом значении параметра λ в уравнениях (26). Таким образом, скорость уединённого импульса находится путём решения нелинейной задачи на собственное значение.

Уравнения (24) допускают и периодическое распространение импульсов. Если период T следования импульсов достаточно велик, то скорость их движения совпадает со скоростью одиночного импульса. Однако с уменьшением T скорость движения уменьшается, поскольку фронт следующего импульса начинает наступать на «хвост» предыдущего, и распространение фронта идёт на фоне остаточной концентрации ингибитора, превышающей стационарный уровень W_0 . Существование периодической последовательности импульсов означает наличие предельного цикла в системе дифференциальных уравнений.

Система (24) называется системой Фитц-Хью – Нагумо (1961 г.) и является редуцированной моделью Ходжкин-Хаксли (1952), описывающей прохождение нервных импульсов по мембране аксона кальмара.

2.2 Модификация Фитц-Хью – Нагумо для моделирования распространения импульса по сердечной мышце. Модель Панфилова-Алиева.

Модель Ходжкин-Хаксли представляет из себя четырёхкомпонентную систему типа «реакция-диффузия» с компонентами (U, n, m, h) на прямой с диффузией только по первой компоненте:

$$\begin{aligned}
 \frac{dU}{dt} &= -C_M^{-1}(g_K n^4(E - E_K) + g_{Na} m^3 h(E - E_{Na}) + g_L(E - E_L)) \\
 \frac{dn}{dt} &= \frac{(\bar{n} - n)}{\tau_n} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \\
 \frac{dm}{dt} &= \frac{(\bar{m} - m)}{\tau_m} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \\
 \frac{dh}{dt} &= \frac{(\bar{h} - h)}{\tau_h} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h n.
 \end{aligned} \tag{28}$$

$$\alpha_h = 0.07e^{\frac{-E}{20}}; \quad \alpha_m = \frac{0.1(-E + 25)}{e^{\frac{-E}{10}} - 1}; \quad \alpha_n = \frac{0.1(-E + 10)}{e^{\frac{-E}{10}} - 1}$$

$$\beta_h = \frac{1}{e^{\frac{-E+30}{10}} + 1}, \quad \beta_m = 4e^{\frac{-E}{18}}, \quad \beta_n = 0.125e^{\frac{-E}{80}}.$$

U – изменение трансмембранного потенциала после выхода системы из состояния покоя, измеряемое в мВ, E_K , E_{Na} , E_L – обратные потенциалы натриевых, калиевых токов и тока утечки, также измеряемые в мВ; g_K , g_{Na} , g_L – соответствующие максимальные проводимости, C_M – специфическая мембранная ёмкость; n , m , h – безразмерные переменные трансмембранных каналов, α и β – параметры, характеризующие открытие и закрытие шлюзов в мсек⁻¹, зависящие от U .

На основе модели Ходжкин-Хаксли Нобель в 1952 году разработал первую физиологическую модель сердечной ткани. Дальнейшие изучения данной проблемы привели к разработке нескольких реалистичных ионных моделей сердечной ткани, выведенных с учётом экспериментальных данных.

Ионные модели довольно аккуратно воспроизводят основные свойства сердечной ткани, которые включают в себя фазы поляризации и деполяризации потенциала действия, восстановительные свойства, динамические изменения ионной концентрации, и т. д. Такие модели хорошо подходят для моделирования как отдельных миоцитов, так и волокон миокарда и даже всего синцития, состоящего из десятков тысяч миокардиальных клеток.

Однако ионные модели не очень хорошо подходят для моделирования таких важных проблем, как возникновение ревербераторов при сердечных аритмиях. Основная трудность состоит в том, что для решения ионных моделей требуются маленькие значения шагов интегрирования по пространству и времени, в то время как ревербераторы возникают в достаточно больших областях сердечной ткани. Например, обычное значение шага интегрирования по пространству в ионной модели - 0.1 мм, что означает, что для моделирования одного кубического сантиметра сердечной ткани нужен, по крайней мере, один миллион клеток.

Чтобы избежать вычислительных трудностей для моделирования процессов в сердечной мышце чаще всего используют двухкомпонентную модель Фитц-Хью - Нагумо. Эта модель позволяет производить аналитические оценки и достаточно эффективна для изучения двухмерной и трёхмерной динамики распространения импульсов. Но хотя модель Фитц-Хью - Нагумо довольно успешно описывает распространение возбуждения по сердечной мышце на качественном уровне, она не даёт правильного количественного описания формы потенциала действия и восстановительных свойств ткани.

Восстановление сердечной ткани показывает, как продолжительность потенциала действия зависит от продолжительности цикла. Для миокарда обнаружена довольно строгая зависимость: например, длина восстановительной фазы в миокарде собаки изменяется от 330 мсек при длине цикла 5000 мсек до 150 мсек при длине цикла в 350 мсек. Такое укорачивание длительности потенциала действия очень важно, особенно для начального момента формирования сердечной аритмии, когда частота сердцебиения внезапно увеличивается. Восстановительные свойства также должны быть учтены для тех процессов, которые вносят изменения в период сердечного возбуждения. Это происходит, например, при смещении спиральной волны или во время анти-аритмической стимуляции, когда имеет место наложение внешних высокочастотных источников на иррегулярный ритм. Недавние теоретические исследования показали, что учёт восстановительных свойств ткани очень важен для изучения возникновения нестабильностей волнового распространения в квазиодномерных петлях и при возникновении двумерных фибрилляционных форм вследствие разрыва спиралей.

Рассмотрим модель, предложенную Панфиловым и Алиевым (1995):

$$\begin{aligned} \frac{\partial U}{\partial t} &= \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} - kU(U - \alpha)(U - 1) - UW \\ \frac{\partial W}{\partial t} &= \varepsilon(U, W)(-W - kU(U - \alpha - 1)) \\ \varepsilon(U, W) &= \varepsilon_0 + \frac{\mu_1 W}{U + \mu_2} \end{aligned} \quad (29)$$

Нуль-изоклины системы (29) изображены на рис. 10.

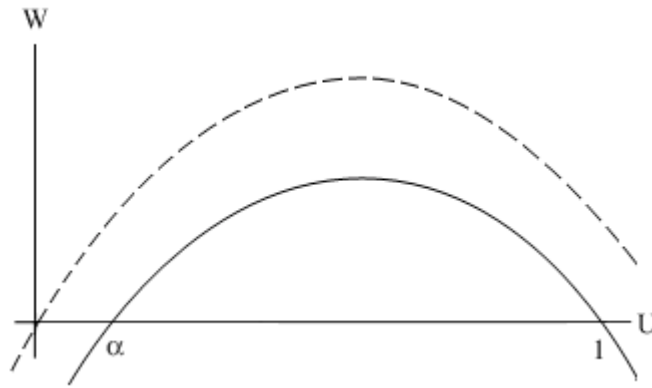


Рис. 10. Нуль-изоклины системы уравнений (39). Нуль-изоклина $\frac{\partial U}{\partial t} = 0$ представлена сплошной линией, а $\frac{\partial W}{\partial t} = 0$ – пунктирной.

Решение системы(29) представлено на рис. 11.

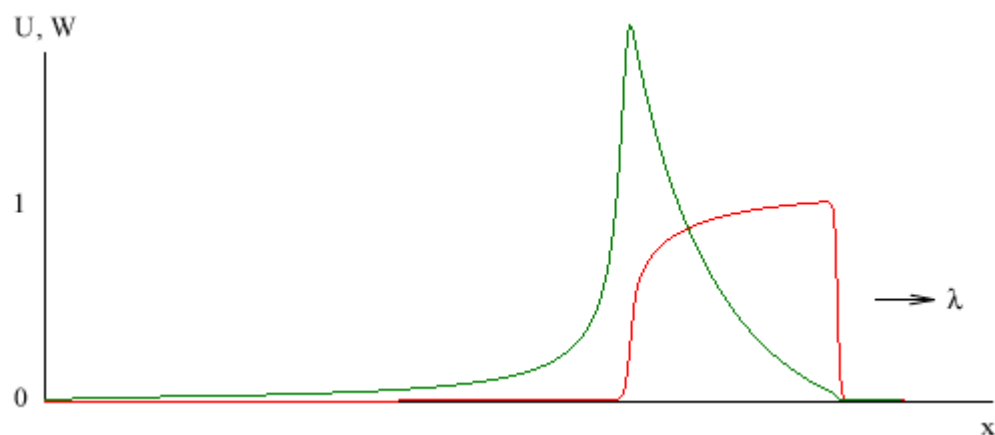


Рис. 11. Уединенный бегущий импульс в возбудимой среде, описываемой системой (29).

Правая часть уравнения (29) аналогична оригинальной модели Фитц-Хью - Нагумо (24). Нелинейная функция для быстрой переменной U имеет кубическую форму, но в отличие от модели (24) добавляется член $-UW$ вместо W . Данное изменение модифицирует форму потенциала действия, в частности, в модели (29) левая ветка нуль-изоклины не заходит в область, где $U < 0$. Это не позволяет системе переходить в деполяризованное состояние, что типично для системы Фитц-Хью - Нагумо, но в реальности данного эффекта нет в миокарде. В противоположность линейной нуль-изоклине для второй медленной

переменной W в системе Фитц-Хью - Нагумо, в модели Панфилова-Алиева используется квадратичный член. Из-за этого в достаточно большой области, изоклина $\frac{\partial W}{\partial t}=0$ параллельна изоклине $\frac{\partial U}{\partial t}=0$. Такая геометрия изоклин более подходит для сердечной ткани, чем линейная изоклина $\frac{\partial W}{\partial t}=0$, обычно используемая для вычислений. Зависимость ϵ от U и W , отсутствующая в оригинальной модели Фитц-Хью - Нагумо, позволяет настраивать кривую восстановления в соответствии с экспериментальными данными путём изменения значений параметров μ_1 и μ_2 .

Конечно, модель Панфилова-Алиева не охватывает всех аспектов динамики потенциала действия, как то происходит в случае ионных моделей. Система (29) имитирует свойства сердечной ткани при некоторых условиях. Например, если сердечная ткань подвергается действию медицинских препаратов, и/или происходят изменения во внеклеточных ионных концентрациях, коэффициенты модели должны быть изменены. Однако модель Панфилова-Алиева может быть успешно использована, если при этом следовать следующим правилам: (а) экспериментально измерять кривые восстановления и форму и продолжительность потенциала действия для конкретных условий, или считать данные свойства, используя ионную модель, и (б) с помощью изменения параметров модели добиваться максимального сходства с экспериментальными данными.

Практическая часть.

II. Туннельный эффект.

1 Туннельный эффект для бистабильных сред.

1.1. Постановка задачи.

Для изучения туннельного эффекта в бистабильной среде мы будем рассматривать модель Зельдовича - Франк-Каменецкого:

$$\frac{\partial U}{\partial t} = D \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} - \delta U(U - \alpha)(U - 1); \quad 0 < \alpha < 1 \quad (30)$$

Когда выполнено следующее условие

$$J_0 = -\int_0^1 \delta U(U - \alpha)(U - 1) dU > 0, \quad (31)$$

эквивалентное условию $\alpha < 0.5$, распространение автоволны обеспечивает переключение системы из начального устойчивого состояния $U = 0$ в состояние $U = 1$. В этом случае состояние $U = 1$ называется “притягивающим” состоянием бистабильной системы (30).

Пусть триггерная волна распространяется слева направо с постоянной скоростью λ_0 . Условие (31) выполнено, и притягивающим состоянием для всей среды является состояние $U = 1$, таким образом триггерная волна переключает систему из состояния $U = 0$ в состояние $U = 1$. Пусть свойства некоторого конечного участка отличны от свойств всей среды, так что условие (31) для данного участка меняется на условие

$$J_0 < 0, \quad (32)$$

что эквивалентно условию $0.5 < \alpha < 1$. Это значит, что притягивающим состоянием для данного участка является состояние $U = 0$, то есть автоволна должна переключать систему из состояния $U = 1$ в $U = 0$. Другими словами, в этой локальной зоне распространение автоволны возможно только в инверсном направлении.

Для удобства численного интегрирования уравнение (28) приводится к безразмерному виду путём замены переменных $t \rightarrow t/T_0$, $x \rightarrow x/X_0$, и, математически, постановка задачи звучит следующим образом. На отрезке длины L для уравнения (30) найти численное решение задачи Коши с граничными условиями Неймана:

$$\begin{aligned} \frac{\partial U}{\partial t} &= \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} - U(U - \alpha)(U - 1) \\ \alpha &= \begin{cases} \alpha_2, & x \in [x_1, x_2] \\ \alpha_1, & x \notin [x_1, x_2] \end{cases} \quad x_1, x_2 \in (0, L) \\ U(x, 0) &= \begin{cases} 1, & x \in [0, a] \\ 0, & x \in (a, L] \end{cases} \quad a \in (0, x_1) \\ \frac{\partial U}{\partial x} \Big|_{x=0} &= \frac{\partial U}{\partial x} \Big|_{x=L} = 0 \end{aligned} \quad (33)$$

1.2. Программа Bistable.

Для изучения свойств решения системы (33) используется программа Bistable, запустить которую можно из Start \rightarrow Programs \rightarrow Autowave \rightarrow Bistable, и рабочее окно которой изображено на рис. 12.

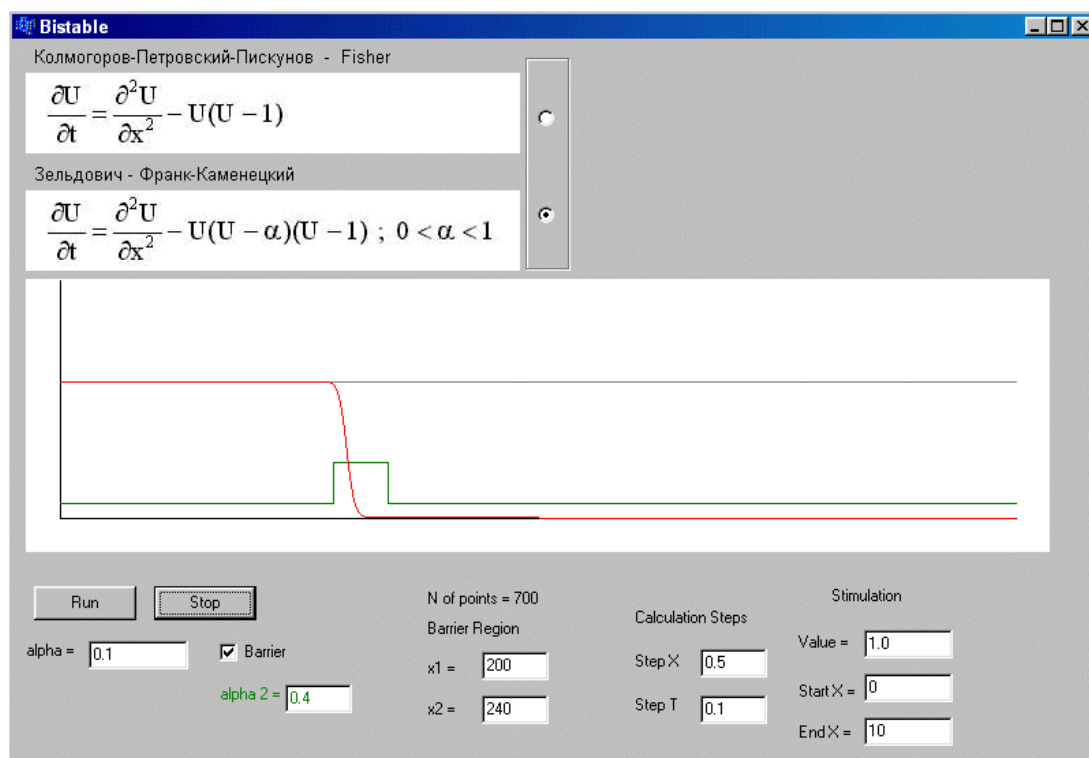


Рис. 12. Рабочее окно программы Bistable.

Значения параметра α для всей среды и для участка с инверсным притягивающим состоянием можно менять, вводя значения в соответствующие поля. Аналогичным образом можно задавать ширину невозбудимой зоны, величину и положение начального стимула, а также значения шагов численного интегрирования по времени и пространству.

1.3. Задания:

1. Найти критическое значение порога возбуждения.
2. Исследовать численную схему на устойчивость, меняя значения ширины шагов интегрирования по времени и пространству.
3. Построить график зависимости значения параметра α непроходимой зоны от её ширины Δx , при котором туннельный эффект имеет место.

2. Туннельный эффект для возбудимых сред

2.1. Постановка задачи.

Для изучения туннельного эффекта в возбудимой среде мы будем использовать модель Фитц-Хью - Нагумо.

$$\begin{aligned}\frac{\partial U}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} - U(U - \alpha)(U - 1) - W; & 0 < \alpha < 1 \\ \frac{\partial W}{\partial t} &= \beta U - \gamma W\end{aligned}\tag{34}$$

Пусть одиночный импульс, запущенный возбуждением начального состояния ($U = 0, W = 0$), движется слева направо в однородной возбудимой среде с постоянной скоростью λ_0 . Пусть среда содержит неоднородность, то есть на каком-то локальном участке ширины d степень возбудимости данного участка ниже, чем во всей остальной среде. Пусть значение параметра β , означающее скорость нарастания ингибитора, равно некоторому значению β_1 , попадающему в область существования устойчивого решения в виде бегущего импульса. Пусть значение параметра β на невозбудимом участке, β_2 ($\beta_2 > \beta_1$), принадлежит той параметрической области, где система (34) обладает только одним стационарным устойчивым состоянием ($U = 0, W = 0$), и следовательно любое возмущение на этом участке должно релаксировать к начальному устойчивому состоянию. Таким образом, очевидно, что распространение импульса в достаточно большой зоне со значением параметра β_2 невозможно.

Для численного моделирования использовалась система (35):

$$\begin{aligned} \frac{\partial U}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} - U(U - \alpha)(U - 1) - W, \quad 0 < \alpha < 1 \\ \frac{\partial W}{\partial t} &= \beta U - \gamma W \\ \beta &= \begin{cases} \beta_2, x \in [x_1, x_2] \\ \beta_1, x \notin [x_1, x_2] \end{cases} \quad x_1, x_2 \in [0, L] \\ U(x, 0) &= \begin{cases} 1, & x \in [0, a] \\ 0, & x \in (a, L] \end{cases} \quad a \in (0, x_1) \\ \left. \frac{\partial U}{\partial x} \right|_{x=0} &= \left. \frac{\partial U}{\partial x} \right|_{x=L} = 0 \end{aligned} \quad (35)$$

2.2. Программа FitzHugh.

Для изучения свойств решения системы (35) используется программа FitzHugh, запустить которую можно из Start → Programs → Autowave → FitzHugh, и рабочее окно которой изображено на рис. 13.

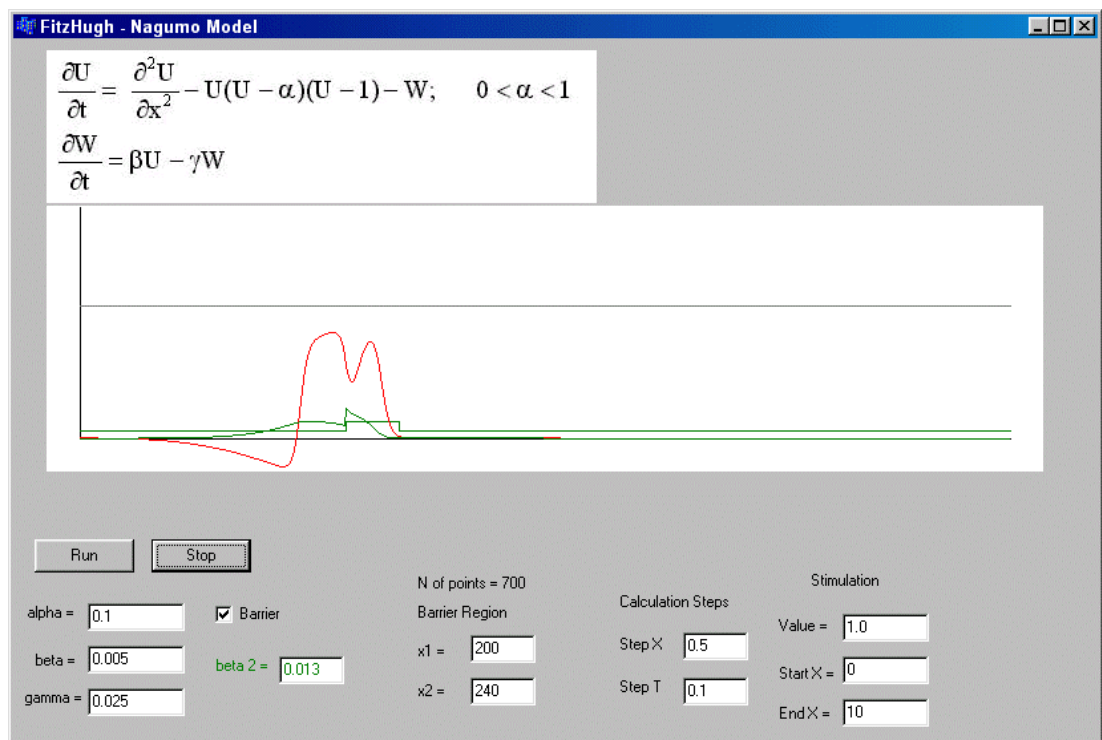


Рис. 13. Рабочее окно программы FitzHugh.

Значения параметров α , β , γ для всей среды и для невозбудимого участка можно менять, вводя значения в соответствующие поля. Аналогичным образом можно задавать ширину невозбудимой зоны, величину и положение начального стимула, а также значения шагов численного интегрирования по времени и пространству.

2.3. Задания:

1. Найти критическое значение порога возбуждения.
2. Исследовать численную схему на устойчивость, меняя значения ширины шагов интегрирования по времени и пространству.
3. Экспериментальным способом найти параметрическую область существования решений в виде уединённого бегущего импульса для системы Фитц-Хью-Нагумо для фиксированного значения α (значение α выдаётся преподавателем).
4. Построить график зависимости значения параметра невозбудимой зоны β от её ширины Δx , при котором туннельный эффект имеет место для фиксированных значений параметров α и γ (значения параметров α и γ выдаются преподавателем).

Контрольные вопросы:

1. Что такое активная среда? Что такое автоволна?
2. Объяснить смысл использования кубической функции вместо квадратичной в модели Зельдовича - Франк-Каменецкого.
3. Провести аналогию уравнения Зельдовича - Франк-Каменецкого с уравнением движения частицы в потенциальном поле при наличии вязкого трения.
4. Провести качественный фазовый анализ системы Фитц-Хью – Нагумо и исследовать стационарные решения на устойчивость.
5. Провести качественный фазовый анализ системы Панфилова-Алиева и исследовать стационарные решения на устойчивость.

Что необходимо представить при сдаче:

1. Значения шагов интегрирования по времени и пространству, при которых явная схема Эйлера является устойчивой.
2. Критические значения порога возбуждения для бистабильной и возбудимой сред.
3. График зависимости значения параметра α непроходимой зоны от её ширины Δx для бистабильных сред.
4. График области существования решений в виде уединённого бегущего импульса для системы Фитц-Хью-Нагумо для фиксированного значения α (значение α выдаётся преподавателем).
5. График зависимости значения параметра невозбудимой зоны β от её ширины для фиксированных значений параметров всей среды (значения параметров α и γ выдаются преподавателем) для системы Фитц-Хью-Нагумо.

Литература

1. Колмогоров А. Н., Петровский И. Г., Пискунов Н. С., «Исследование уравнения диффузии, соединенной с возрастанием вещества, и его применение к одной биологической проблеме», Бюлл. МГУ, секция А 1,6., **1937**
2. Fisher R.A., *The Wave of Advantageous Genes*. - Ann.Eugenics 7,355-369, **1937**
3. Зельдович Я. Б., Франк-Каменецкий Д. А., «К теории равномерного распространения пламени», Журн.Физ.Химии 22,1, **1938**.
4. R. FitzHugh, *Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane*; Biophysical Journal, Volume 1, **1961**.
5. J. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa, *An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon*; Proceedings of the IRE, **1962**.
6. Aliev R.R., Panfilov A.V., *A Simple Two-variable Model of Cardiac Excitation*; Chaos, Soliton & Fractals, Vol. 7, No. 3, pp. 293-301, **1996**.
7. Poptsova M. S., Guria G. T., *Autowave Tunneling Through a Non-excitabile Area of Active Media*, General Physiology and Biophysics 16, 241-261. **1997**.
8. Лоскутов А.Ю., Михайлов А.С., «Введение в синергетику». Москва «Наука», **1990**.