

С. Н. ГРИНЧЕНКО, канд. техн. наук, *С. Л. ЗАГУСКИН*,
канд. биол. наук

МОДЕЛЬ РЕЦЕПТОРНОЙ ЗОНЫ ЖИВОЙ КЛЕТКИ.

СООБЩЕНИЕ 1

Постановка задачи. Проблема создания адекватных моделей живых клеток различных специализаций и их подсистем остается актуальной. Такие разработки можно рассматривать в качестве начального этапа синтеза систем искусственного интеллекта и адаптивных управляющих систем роботов, осуществляемых на бионической основе.

Первым объектом, который попал в сферу внимания исследователей, решавших указанную проблему, был нейрон. Но в силу специфичности этого типа клеток результаты, полученные с помощью его моделирования, носили ограниченный характер и не позволяли обобщать их на поведение иных типов клеток — мышечных, эпителиальных, печени и т. п. В связи с тем, что модельные исследования последних могут дать важные результаты для решения данной проблемы, мы предлагаем от создания спектра моделей частных типов клетки перейти к созданию единой модели универсальной живой клетки (возможно, никогда не наблюдавшейся в полном объеме своих свойств), т. е. реализовать «цитокрибернетический» подход [1]. Эта модель должна только посредством изменения своих коэффициентов — параметров (но не структуры!) обеспечивать перенастройку в целях воспроизведения любого специализированного типа клетки.

В свое время трудности, стоящие на пути создания детальной модели внутренней структуры нейрона, привели к декомпозиции задачи. Подробно была рассмотрена его постсинаптическая зона [1], в частности постсинаптические механизмы обучения, отражающие совместное влияние электрического, энергетического и пластического каналов обработки информации в нем.

Аналогичный подход применен нами и при создании модели живой клетки. В статье описывается модель ее рецепторной зоны, которая соответствует постсинаптической зоне в нервной

клетке. В основу работы положены принципы энергетической параметрической регуляции ритмов пластических и функциональных процессов в живой клетке, кальциевого энергетического сопряжения внутриклеточных процессов, рассмотрения клетки как активной системы, непрерывно оптимизирующей свою структуру, чтобы достичь экстремум некоторого целевого критерия энергетического характера по алгоритмам случайного поиска [2—4], и обобщение многочисленных фактов литературы.

Так, анализ имеющихся фактов показал, что ни одна из описанных в литературе моделей подсистемы рецепции тех или иных типов клетки не отражает ряда важных ее характеристик. В частности, они не обеспечивают воспроизведения креаторной функции, межклеточного влияния с помощью митогенов, кейлонов и других немедиаторных веществ и влияний отклонений характеристик внешней среды, не воспроизводят зависимости рецепторной функции клетки от первичного и вторичного обмена углеводов и липидов, энергии основного обмена, условий роста и деления клетки, особенностей ее микроструктуры и пластического обмена.

Цель настоящей работы — воспроизведение адаптационных механизмов, временной селекции и классификации внешних сигналов как медиаторной, так и макромолекулярной природы, оценки их привычности по соотношению функциональных, энергетических, пластических сдвигов и устойчивости микроструктуры.

Введем для входных, основных внутренних и выходных переменных модели следующие обозначения:

$b_A^{(j)}$ — интенсивность транспорта макромолекул белка, поступающего в j -ю рецепторную зону (j -PЗ) из соседней клетки;

c_{MT} — кальциевая емкость микротрубочек клетки;

c_{Mx} — кальциевая емкость митохондрий клетки;

c_p — кальциевая емкость ретикулума клетки;

$E_{pa}^{p(j)}$ — регуляторная энергия (индуцированная внешним функциональным воздействием) в j -PЗ;

$E_{pa}^{f(j)}$ — функциональная индуцированная энергия в j -PЗ;

H_1^1 — интенсивность синтеза углеводов первичного обмена в клетке;

H_2 — интенсивность синтеза углеводов вторичного обмена в клетке;

L_1 — интенсивность синтеза липидов первичного обмена в клетке;

L_2 — интенсивность синтеза липидов вторичного обмена в клетке;

$M^{(j)}$ — концентрация медиатора, поступающего на j -й участок рецепторной мембраны клетки;

$P_{дел}$ — параметр процесса деления клетки;

- $P_p^{(E)}$ — параметр реверсии потоков индуцированной энергии в клетке;
- r — интенсивность оперативной трансляции в клетке;
- t_0 — отклонение (от нормального значения) неспецифического воздействия физической природы на клетку;
- t_1 — отклонение (от нормального значения) воздействия на клетку со стороны внешней ионной среды;
- t_2 — отклонение (от нормального значения) парциального давления кислорода внутри клетки;
- t_3 — отклонение (от нормального значения) концентрации субстратов энергетического метаболизма внутри клетки;
- t_4 — отклонение (от нормального значения) концентрации аминокислот внутри клетки;
- t_6 — отклонение (от нормального значения) креаторного воздействия на клетку (веществ типа белков и пептидов);
- $x^{(i)}$ — трансмембранный потенциал на j -м участке рецепторной мембраны клетки;
- $\alpha_m^{(i)}$ — локальная концентрация кальция, входящего в j -PЗ клетки через мембрану;
- $\Delta\alpha_{mx}^{(i)}$ — приращение локальной концентрации свободного кальция за счет высвобождения из митохондрий в j -PЗ;
- $\Delta\alpha_p$ — приращение локальной концентрации свободного кальция за счет высвобождения из органоидов j -PЗ;
- $\delta^{(i)}$ — степень агрегации ретикулюма j -PЗ;
- $\delta_0^{(i)}$ — генетически заданный уровень агрегации ретикулюма в j -PЗ;
- $\Delta\delta^{(i)}$ — отклонение степени агрегации ретикулюма в j -PЗ от ее генетически заданного значения;
- $\gamma^{(i)}$ — специфическая чувствительность j -го участка мембраны, обусловленная рецепторными белками в j -PЗ;
- $\gamma_0^{(i)}$ — генетически заданная специфическая чувствительность j -го участка рецепторной мембраны;
- $\eta^{(i)}$ — «коэффициент адаптации» j -PЗ;
- \mathcal{E}_6 — энергия основного обмена, обеспечивающая синтез белков в клетке;
- $\mathcal{E}_{P3}^{(i)}$ — энергия основного обмена, потребляемая в j -PЗ;
- $\mathcal{E}_{P3}^{p(i)}$ — регуляторная энергия основного обмена в j -PЗ;
- $\mathcal{E}_{P3}^{\phi(i)}$ — функциональная энергия основного обмена в j -PЗ;

Предлагаемая модель j -PЗ живой клетки достаточно сложна, но она позволяет продолжить декомпозицию задачи — довольно естественным образом разделяется на пять подсистем: модель j -го локального участка рецепторной мембраны; модель механизма временной селекции внешних сигналов; модель пластического механизма адаптации; модель механизма регуляции микроструктуры; модель механизма распределения энергии. Рассмотрим подробнее их структуру и поведение.

Модель j -го локального участка рецепторной мембраны живой клетки («Модель-1»). Задача модели-1 — обеспечить воспроизведение электрохимических механизмов ионного транспорта, генерации трансмембранного потенциала и их зависимости от энергетических и пластических процессов в j -й рецепторной зоне. Введем дополнительно для внутренних переменных модели-1 обозначения:

$M^{(j)}$ — концентрация медиатора, воспринятого j -м участком рецепторной мембраны клетки; $m^{(j)}$ — ионный ток через j -й участок рецепторной мембраны клетки, индуцированный медиаторным воздействием; $\tilde{m}^{(j)}$ — результирующий ионный ток через j -й участок рецепторной мембраны клетки; $p_c^{(j)}$ и $p_d^{(j)}$ — соответственно статический и динамический пороги чувствительности j -го участка рецепторной мембраны клетки к специфическому воздействию; $\alpha^{(j)}$ — локальная концентрация свободного кальция, высвободившегося из органоидов j -РЗ; $\zeta^{(j)}$ — коэффициент передачи (усиления) надпорогового специфического воздействия j -м участком рецепторной мембраны; $\Xi^{(j)}$ — уровень шумовых флуктуаций ионного тока через j -й участок рецепторной мембраны клетки; $\Pi^{(j)}$ — порог чувствительности j -го участка рецепторной мембраны клетки к специфическому воздействию.

Принцип работы модели-1 заключается в следующем. На ее входы подаются величины: $M^{(j)}$ (ее знак определяет тип медиатора: плюс — возбуждающий медиатор, минус — тормозящий), $c_{\text{мт}}$, t_1 (его положительное значение реализует деполяризацию, а отрицательное — гиперполяризацию j -РЗ), t_6 , $E_{\text{РЗ}}^{(j)}$ (определяемая активностью К, Na-АТФ-азы), $\gamma^{(j)}$ и $\Delta\alpha_{\beta}^{(j)}$. Выходами модели-1 являются значения $x^{(j)}$ и $\alpha_m^{(j)}$.

Значение $M^{(j)}$ преобразуется в $\check{M}^{(j)}$ следующим образом (параметром этого преобразования является $\gamma^{(j)}$):

$$\check{M}^{(j)} = |M^{(j)}| \Gamma(M^{(j)}\gamma^{(j)}) + \frac{|M^{(j)}|}{K_{11}^{(j)}|\gamma^{(j)}| + 1} \Gamma(-M^{(j)}\gamma^{(j)}),$$

где $\Gamma(\cdot)$ — единичная функция Хэвисайда; $K^{(j)}$ — коэффициент. Смысл формулы следующий: если $M^{(j)}$ и $\gamma^{(j)}$ одного знака, то $\check{M}^{(j)} = |M^{(j)}|$; если они имеют разные знаки, то $\check{M}^{(j)} = \frac{|M^{(j)}|}{K_{11}^{(j)}|\gamma^{(j)}| + 1}$. Таким образом, во втором случае с увеличением

(в процессе самообучения j -РЗ) $|\gamma^{(j)}|$ значение $\check{M}^{(j)}$ стремится к нулю независимо от значения $|M^{(j)}|$; у «необученной» j -РЗ значение $|\gamma^{(j)}| \approx 0$, и преобразование будет иметь вид $\check{M}^{(j)} \approx M^{(j)}$. Другими словами, эффект обучения j -РЗ клетки состоит в ее долго-

временной адаптации к воздействию $M^{(j)}$ в результате соответствующего изменения $\gamma^{(j)}$.

Концентрация медиатора $\check{M}^{(j)}$, воспринятого j -м участком рецепторной мембраны, преобразуется в $\alpha_m^{(j)}$ с некоторой инерционностью: $\alpha_m^{(j)} = F_1(\check{M}^{(j)} | 1, \tau_{11}^{(j)})$.

Здесь $F_1(x|k, t)$ — оператор инерционности во времени (1-го рода, с апериодическим характером переходного процесса); x — входное воздействие; k — коэффициент передачи (усиления); t — постоянная времени переходного процесса, причем

$$\tau_{11}^{(j)} = \frac{K_{12}^{(j)}}{1 + K_{13}^{(j)} \check{M}^{(j)}},$$

т. е. постоянная времени инерционности, с которой сглаживаются изменения величины $\check{M}^{(j)}$, зависят от ее собственного значения.

Значение $\alpha_m^{(j)}$, отражающее уровень активации аденилатциклазы и интенсивность синтеза цАМФ в j -РЗ [5], далее преобразуется следующим образом. Оно дифференцируется по времени, причем характеристики этого оператора определяют его как неидеальное дифференцирование 2-го рода, т. е. с колебательным характером изменения заднего фронта дифференцирующего импульса (реакции на входное единичное воздействие):

$$\dot{\alpha}_m^{(j)} = D_2(\alpha_m^{(j)} | 1, \tau_{12}^{(j)}, \tau_{13}^{(j)}),$$

где $D_2(x|k, t_1, t_2)$ — оператор дифференцирования 2-го рода; x — входное воздействие; k — коэффициент передачи; t_1 — период колебаний заднего фронта дифференцирующего импульса; t_2 — постоянная времени огибающей этих колебаний.

Далее значение $\dot{\alpha}_m^{(j)}$ выпрямляется, т. е. отрицательные полу волны заднего фронта дифференцирующего импульса срезаются. В результате вырабатывается значение $p_d^{(j)}$, которое является динамической составляющей порога чувствительности j -го участка мембраны. Статическая же его составляющая $p_c^{(j)}$, зависящая от $\tilde{\alpha}^{(j)}$, определяется следующим образом:

$$p_c^{(j)} = \frac{k_{15}^{(j)}}{1 + k_{16}^{(j)} | \tilde{\alpha}^{(j)} |}$$

Здесь $\tilde{\alpha}^{(j)} = \Delta \alpha_\beta^{(j)} + k_{14}^{(j)} \gamma^{(j)}$.

В результате значение порога $\Pi^{(j)} = p_c^{(j)} + k_{17}^{(j)} p_d^{(j)}$ отражает факты понижения порога чувствительности j -го участка мембраны, происходящего при обучении клетки, и его кратковременного повышения — в момент прихода очередной порции медиатора (т. е. явления рефрактерности и облегчения) [6].

Кроме того, $\tilde{\alpha}^{(j)}$ влияет и на значение коэффициента усиления:

$$\zeta^{(j)} = C_{\text{MT}} (1 + k_{18}^{(j)} t_1) (1 + k_{19}^{(j)} t_6) \tilde{\alpha}^{(j)}.$$

Вместе $\Pi^{(j)}$ и $\zeta^{(j)}$ определяют передаточную функцию $\Phi^{(j)}$ преобразования переменной $\alpha_m^{(j)}$ в значение $m^{(j)}$:

$$\Phi^{(j)} = \begin{cases} \zeta & \text{при } \alpha_m^{(j)} \geq \Pi^{(j)}; \\ 0 & \text{в противном случае.} \end{cases}$$

И наконец, значение $\tilde{\alpha}^{(j)}$ является управляющим параметром генератора шумовых флуктуаций ионного тока, выход которого $\Xi^{(j)}$ суммируется с $m^{(j)}$, давая $\tilde{m}^{(j)}$. Характеристику $\Xi^{(j)}$ можно рассматривать в первом приближении как нормально распределенную случайную величину с нулевым матожиданием и дисперсией, пропорциональной $\tilde{\alpha}^{(j)}$; она отражает влияние тепловых флуктуаций ионного тока, которые имеют место даже при отсутствии медиатора на входе модели. Увеличение концентрации свободного кальция $\tilde{\alpha}^{(j)}$ вызывает разжижение протоплазмы, что приводит к увеличению амплитуды шумовых флуктуаций [7].

Далее $\tilde{m}^{(j)}$ используется для выработки значения трансмембранного потенциала с учетом лимитирования последнего наличным уровнем $E_{\text{P3}}^{\Phi(j)}$ энергетических запасов на генерирование локального рецепторного потенциала

$$x^{(j)} = \begin{cases} -k_{110}^{(j)} E_{\text{P3}}^{\Phi(j)} & \text{при } \tilde{m}^{(j)} < k_{110}^{(j)} E_{\text{P3}}^{\Phi(j)}; \\ \tilde{m}^{(j)} & \text{при } -k_{110}^{(j)} E_{\text{P3}}^{\Phi(j)} \leq \tilde{m}^{(j)} \leq k_{110}^{(j)} E_{\text{P3}}^{\Phi(j)}; \\ k_{110}^{(j)} E_{\text{P3}}^{\Phi(j)} & \text{при } k_{110}^{(j)} E_{\text{P3}}^{\Phi(j)} < \tilde{m}^{(j)}. \end{cases}$$

Таким образом, модель-1 воспроизводит следующие основные особенности поведения структурно-метаболических механизмов рецепторной мембраны живой клетки, наблюдаемые в цитохимических экспериментах: влияние приращения локальной концентрации свободного кальция вблизи мембраны $\Delta\alpha_3^{(j)}$ на изменение трансмембранного потенциала $x^{(j)}$; участие мембранотропных белков, эстраиваемых в рецепторную мембрану, в регуляции ее чувствительности к медиатору; влияние факторов внешней среды (t_1 , t_6) и C_{MT} на величину трансмембранных ответов клетки; зависимость проводимости мембраны и порога ее возбуждения от емкости кальциевых депо микроструктур j -P3 клетки; энергетическую зависимость и обусловленность функциональных процессов и трофики клетки, в частности, функцию К, Na-АТФ-азы и натриевого насоса; спонтанные флуктуации трансмембранного потенциала.

Модель механизма временной селекции внешних сигналов *j*-ПЗ живой клетки («Модель-2»). Задача модели-2 — обеспечить воспроизведение структурно-метаболических механизмов, обуславливающих колебания распределения внутриклеточного кальция. Введем дополнительно для внутренних переменных модели-2 обозначения: $f^{(j)}$ — частота волн, входящих в *j*-ПЗ ионов кальция; $f_{\text{мх}}^{(j)}$ — частота волн кальция, высвобождающегося из митохондрий *j*-ПЗ; $f_{\delta}^{(j)}$ — частота волн высвобождения и связывания кальция глыбками ретикулума *j*-ПЗ; $\tilde{\alpha}_m^{(j)}$ — локальная концентрация кальция у поверхностных мембран митохондрий *j*-ПЗ; $\check{\alpha}_m^{(j)}$ — локальная концентрация свободного кальция, связываемого митохондриями *j*-ПЗ; $\varphi^{(j)}$ — коэффициент фильтрации внешних сигналов *j*-ПЗ.

Принцип работы модели-2 заключается в следующем. На ее входы подаются значения:

$$\alpha_m^{(j)}, t_0, H_1, \mathcal{E}_{\text{пз}}^{(j)}, \Delta\delta^{(j)}, \delta^{(j)} \text{ и } \eta^{(j)}.$$

Выходом модели-2 является $\Delta\alpha_{\text{мх}}^{(j)}$.

Значения $\alpha_m^{(j)}$ и $\check{\alpha}_m^{(j)}$ связаны между собой функцией «задержки» на время τ_{21} . $\tilde{\alpha}_m^{(j)}$ — потенциально возможная локальная концентрация свободного кальция, связываемого митохондриями *j*-ПЗ, преобразуется в $\check{\alpha}_m^{(j)}$ следующим образом:

$$\check{\alpha}_m^{(j)} = \begin{cases} \tilde{\alpha}_m^{(j)} & \text{при } \tilde{\alpha}_m^{(j)} \leq k_m^{(j)} \mathcal{E}_{\text{пз}}^r \\ \mathcal{E}_{\text{пз}}^{r(j)} & \text{в противном случае.} \end{cases}$$

Далее, $\check{\alpha}_m^{(j)}$ дифференцируется по времени, давая в результате $\Delta\alpha_{\text{мх}}^{(j)}$, причем характеренцирования 1-го рода заднего фронта: единичное входное

труется по времени, давая в результате тики соответствующего оператора дифференцирования 1-го рода заднего фронта дифференцирующего импульса (реакции на действие):

$$= D_1(\check{\alpha}_m^{(j)} | \varphi^{(j)}, \tau_{22}^{(j)}),$$

где $D_1(x | k, t)$ — оператор дифференцирования 1-го рода; t — постоянная времени заднего фронта дифференцирующего импульса. При этом $\tau_{22}^{(j)}$ определяется следующим образом:

$$\tau_{22}^{(j)} = \frac{k_{22}^{(j)}}{1 + k_{23}^{(j)} H_1},$$

что отражает факты субстратного регулирования скорости генерации энергии [8].

Значение $\alpha_m^{(j)}$ используется и для выработки $f^{(j)} = k_{24}^{(j)} \alpha_m^{(j)}$. Далее, $f^{(j)}$ сглаживается с инерционностью 1-го рода, постоянная времени которой $\tau_{23}^{(j)}$ определяется как $\tau_{23}^{(j)} = k_{25}^{(j)} \eta^{(j)} \varphi^{(j)}$. Явление сглажи-

вания $f^{(i)}$ с переменной постоянной времени $\tau_{23}^{(i)}$ связано с феноменом зависимости транспорта кальция в митохондрии j -РЗ от концентрации кальция цитозоля [9].

Сглаженное значение $f^{(i)}$ ($F_1(f_{(i)}^{(i)} | \tau_{23}^{(i)})$) связано с $f_{\text{мх}}^{(i)}$ функцией задержки на время $\tau_{24}^{(i)} = k_{26}^{(i)} (1 + k_{27}^{(i)} t_0)$.

Значение $f_{\delta}^{(i)}$ пропорционально входной переменной модели-2: $\Delta \delta^{(i)}: f_{\delta}^{(i)} = k_{28}^{(i)} \Delta \delta^{(i)}$.

В конечном итоге характеристики $f_{\delta}^{(i)}$, $\delta^{(i)}$, $f_{\text{мх}}^{(i)}$ и $f^{(i)}$ определяют коэффициент фильтрации $\varphi^{(i)}$ следующим образом:

$$\varphi^{(i)} = \frac{1}{\frac{(f^{(i)})^4}{[(f^{(i)})^2 - (f_{\text{мх}}^{(i)})^2]^2} + \frac{k_{29}^{(i)} (\delta^{(i)})^2 (f^{(i)})^4}{[(f^{(i)})^2 - (f_{\delta}^{(i)})^2]^2}}$$

что отражает феномен ослабления $\Delta \alpha_{\text{мх}}^{(i)}$ из-за синхронизации колебаний кальция, обусловленных внешними и внутренними факторами [10].

Таким образом, модель-2 воспроизводит следующие основные особенности кальциевого механизма временной селекции внешних сигналов отдельной рецепторной зоны живой клетки, наблюдаемые в цитохимических экспериментах [5, 8, 9]: зависимость ритма и амплитуды высвобождения кальция из митохондрий, сопряженного с их энергопродукцией, от других внутриклеточных процессов, влияющих на уровень и динамику свободного кальция в j -РЗ клетки; зависимость транспорта кальция в митохондриях от субстратов окисления, исходного состояния энергетики, агрегации ретикулума, состояния рецепторной мембраны и других факторов.

Список литературы: 1. Загускин С. Л., Гринченко С. Н. Модель постсинаптических механизмов обучения.— Пробл. бионики, 1980, вып. 24, с. 40—49. 2. Загускин С. Л. Роль внутриклеточного кальция и энергетики нейрона в его адаптации к адекватным и фармакологическим воздействиям.— В кн.: Ультраструктура нейронов и фармакологические воздействия.— Пушкино, 1981, с. 37—44. 3. Загускин С. Л. Перераспределение внутриклеточных потоков энергии как санкционирующий фактор регенерации.— В кн.: Современные проблемы регенерации.— Йошкар-Ола, 1980, с. 191—195. 4. Загускин С. Л., Гринченко С. Н. Энергетические механизмы адаптации клетки.— Изв. Северо-Кавказ. науч. центра высш. шк., 1982, № 3, с. 84—89. 5. Cyclic nucleotides and cellular calcium metabolism/ H. Rasmussen, P. Jensen, W. Lake, N. Friedmann, D. V. Goodman. — Adv. Cyclic Nucl. Res., 1975, 5, p. 375—394. 6. Греченко Т. Н. Нейро-физиологические механизмы памяти.— М.: Наука, 1975.—168 с. 7. Sjolín L., Grampp W. Membrane noise in slowly adapting stretch receptor neurone of lobster.— Nature, 1975, 257, N 5528, p. 696—697. 8. Loh H. H., Volfin P., Kun E. Regulation of mitochondrial metabolism by specific cellular substances. — Biochemistry, 1968, 7, N 2, p. 407—417. 9. Carafoli E. The calcium cycle of mitochondria. — FEBS Lett., 1979, 104, N, 1, p. 1—5. 10. Загускин С. Л.,