

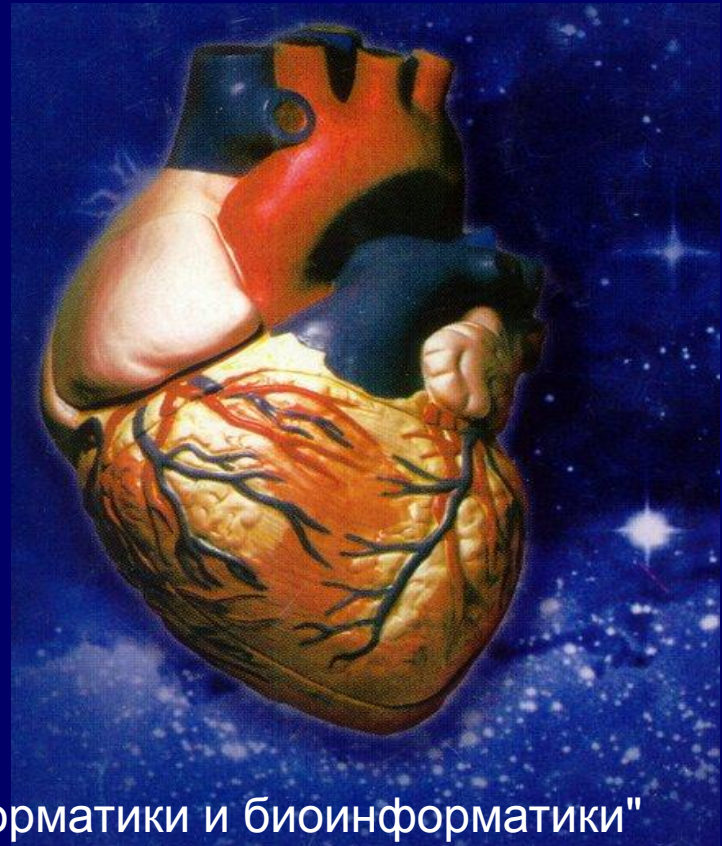
Математическая физиология. Моделирование функции сердечной мышцы – от молекул до органа

О.Э. Соловьева,
В.С. Мархасин

Лаборатория математической
физиологии

Институт иммунологии и
физиологии УрО РАН,
Екатеринбург

Международная конференция
"Современные проблемы математики, информатики и биоинформатики"



INTERDISCIPLINARY APPLIED MATHEMATICS

MATHEMATICAL BIOLOGY

Mathematical Physiology

James Keener
James Sneyd



Математическая Физиология

- КОЛИЧЕСТВЕННОЕ
ОПИСАНИЕ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ И
СИСТЕМ

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ФИЗИОЛОГИИ

© В. С. Мархасин,¹ Л. Б. Кацнельсон,¹ А. С. Москвин,²
О. Э. Соловьева^{1,2}

¹ Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,
Россия, 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 91,
e-mail: V.Markhasin@iip.uran.ru;

² Уральский государственный университет им. А. М. Горького,
Екатеринбург

В статье проиллюстрирован метод математического моделирования в физиологии как уникальный инструмент для изучения физиологических процессов. На основе ряда примеров, возникших в результате многолетнего опыта математического моделирования электрических и механических явлений в сердечной мышце, показано, что математическое моделирование помогает более глубоко понять механизмы этих явлений и способно предсказывать новые, неизвестные ранее. Хотя возможности математического моделирования проанализированы применительно к миокарду, они, по мнению авторов, имеют универсальный характер и относятся к моделированию любых физиологических процессов.

Ключевые слова: миокард, электрофизиология, биомеханика, методология.

Математическое моделирование в физиологии

Математическое моделирование - уникальный инструмент, позволяющий

- существенно углублять наши знания об изучаемых явлениях,
- формировать принципиально новые количественные представления об этих явлениях,
- выявлять широкий спектр откликов системы, изменяя параметры модели,
- формулировать конкретные количественные гипотезы, которые могут быть проверены в эксперименте
- предсказывать и выявлять принципиально новые классы явлений.

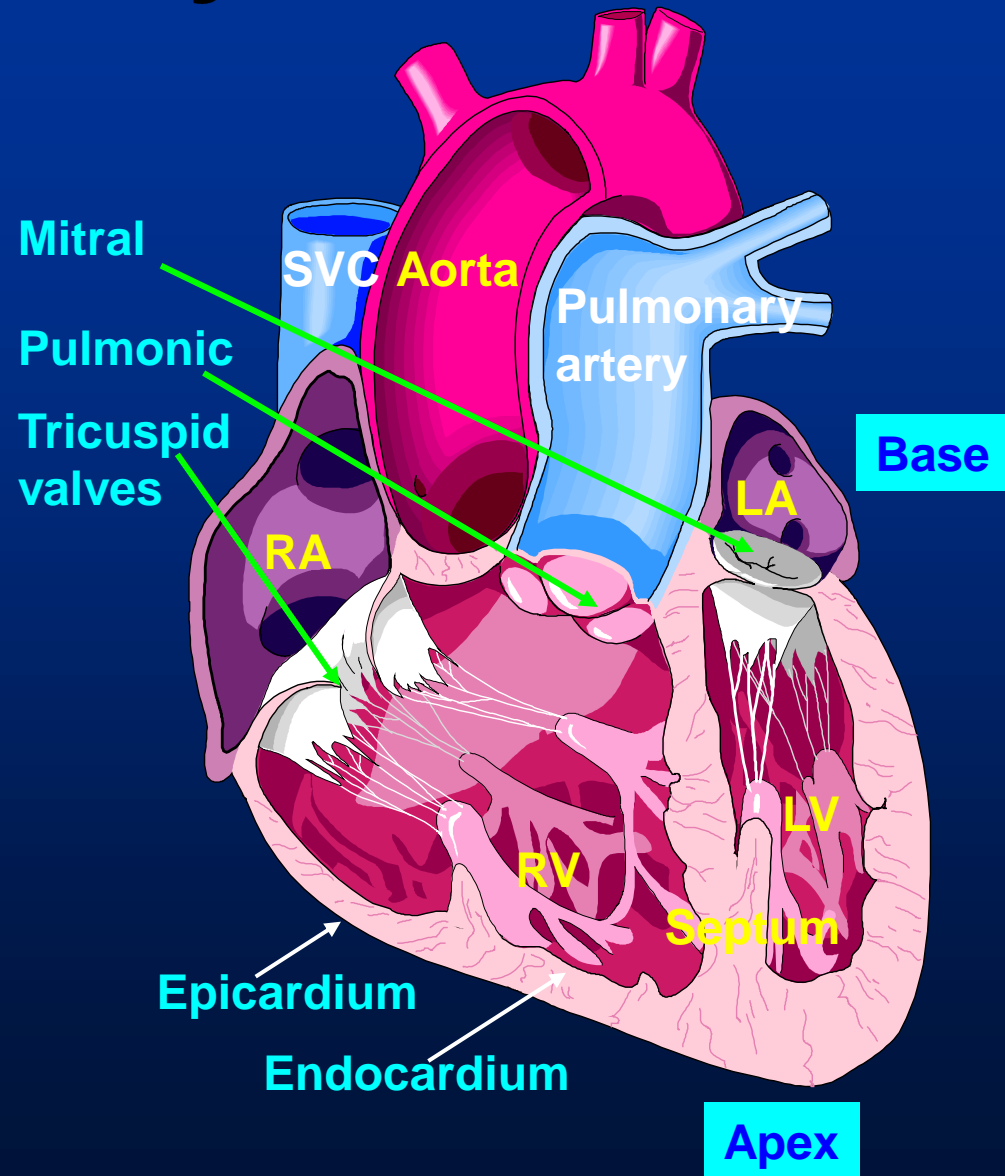
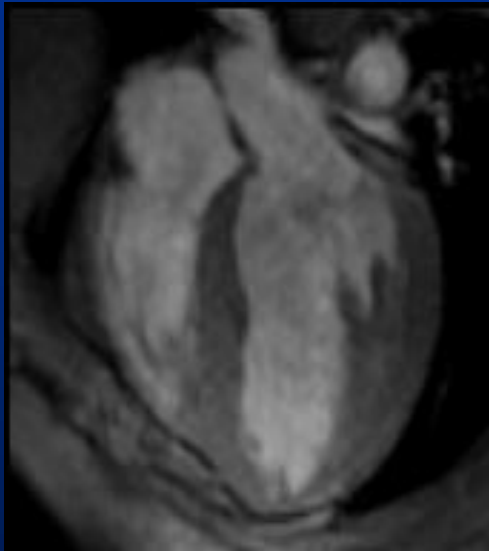
Математическое моделирование в физиологии

Физиологические схемы

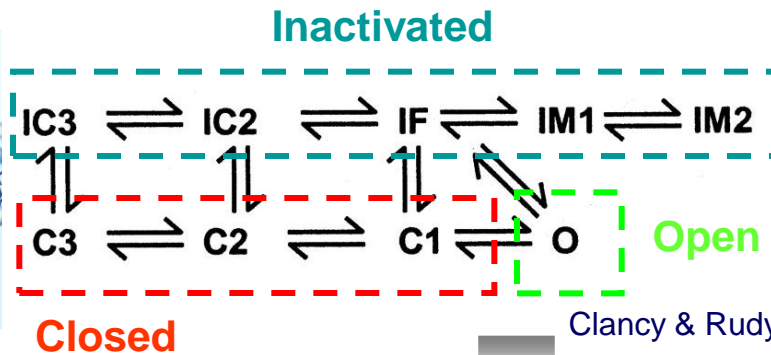
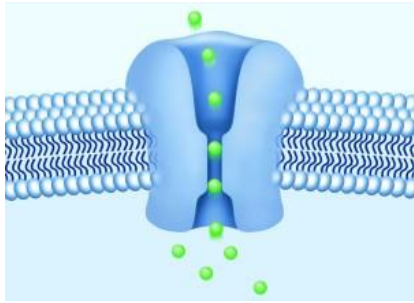
Количественные параметры

Вычислительная техника

Cardiac Anatomy + Function



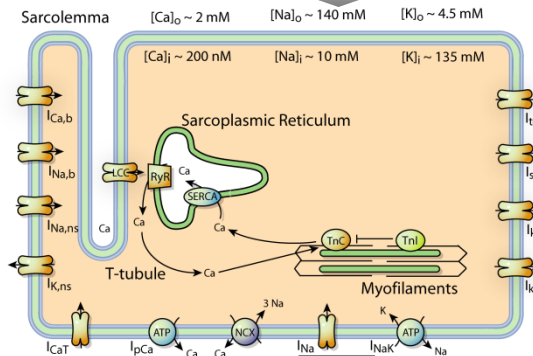
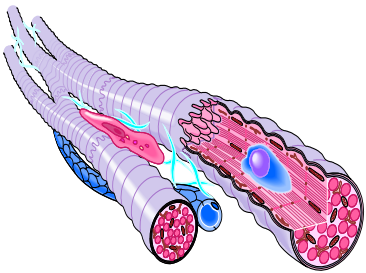
Subcellular



1. Prescribe transition rates
2. Calculate the probabilities

$$I_{Na} = P_o \times G_{Na} \times (V_m - E_{rev})$$

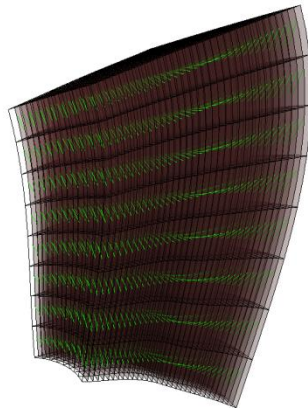
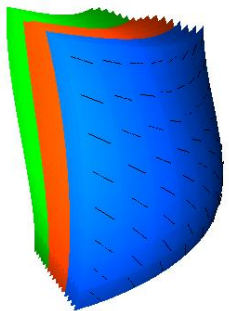
Cellular



1. Solve for transmembrane potential

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{\sum I_{ion}}{C_m}$$

Tissue

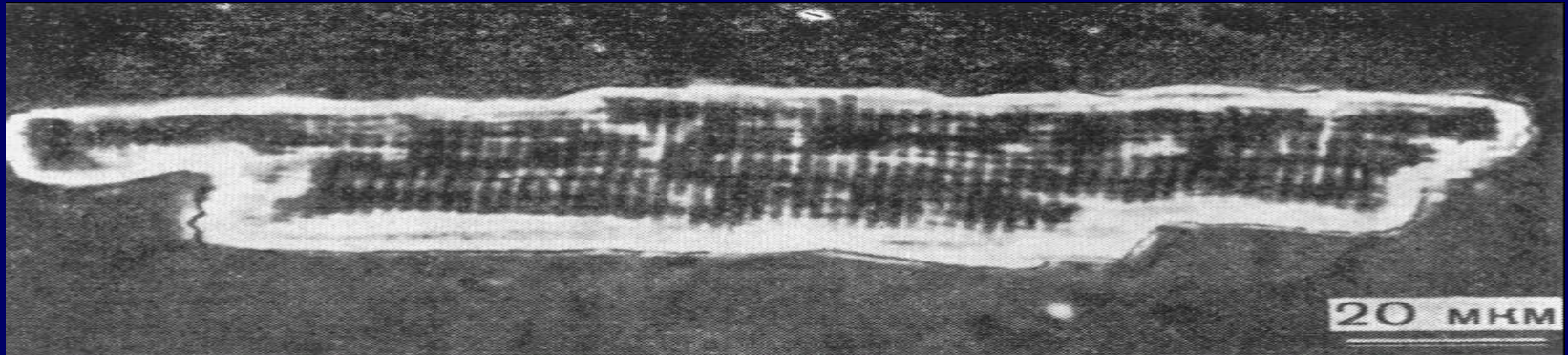
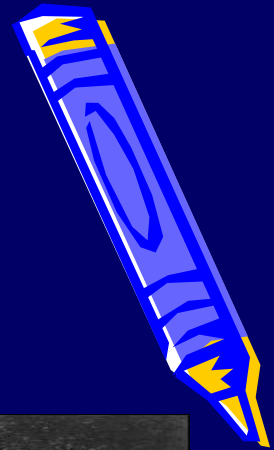


- Finite elements
- Implicit time-stepping
- Operator splitting

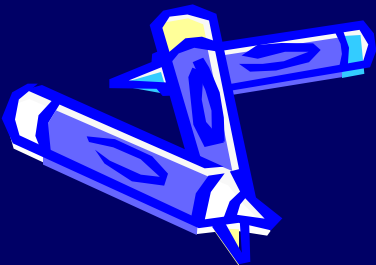
1. Solve resulting reaction-diffusion equation

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{-\sum I_{ion}}{C_m} + \frac{\nabla \cdot D \nabla V_m}{S \times C_m}$$

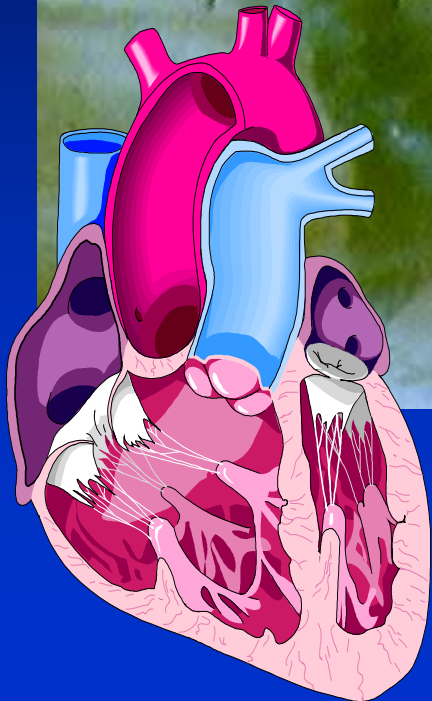
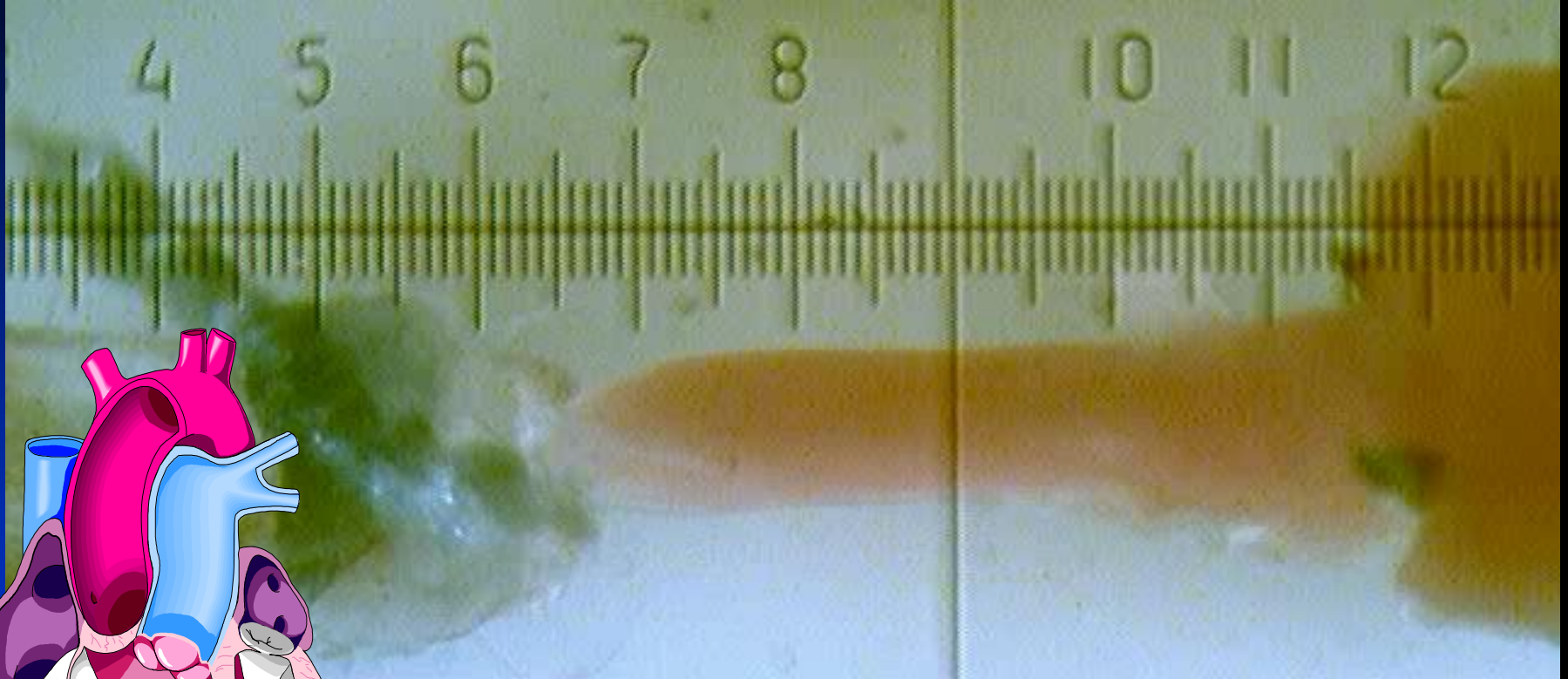
ОДИНОЧНЫЙ КАРДИОМИОЦИТ



- Rod-shaped; Striated;
- 80-100 μm long; 15-25 μm diameter



Сокращение папиллярной мышцы



**Модель клетки.
Электромеханическое
сопряжение**

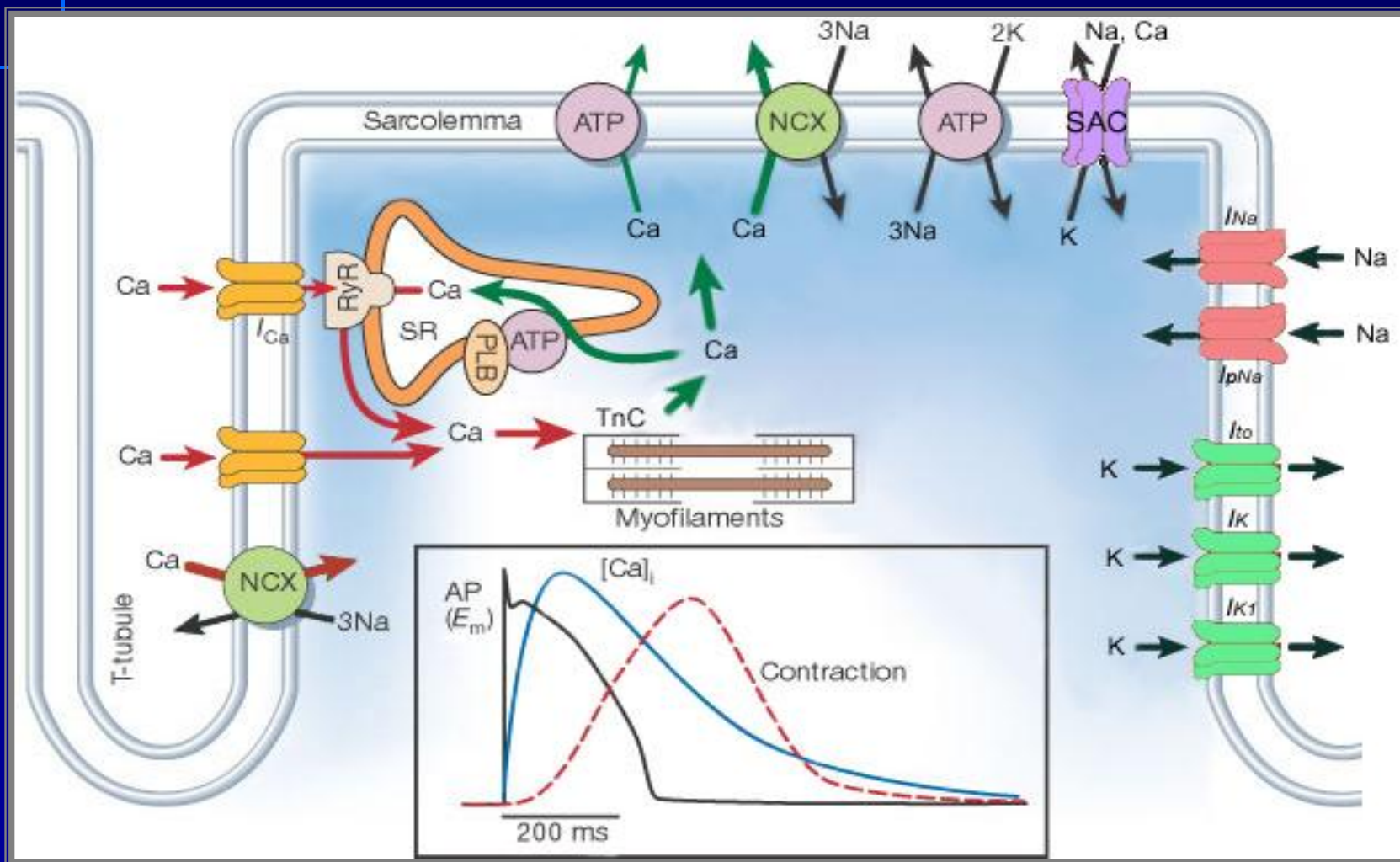
Лаб. мат. физиологии

ИИФ УрО РАН

+

Oxford University

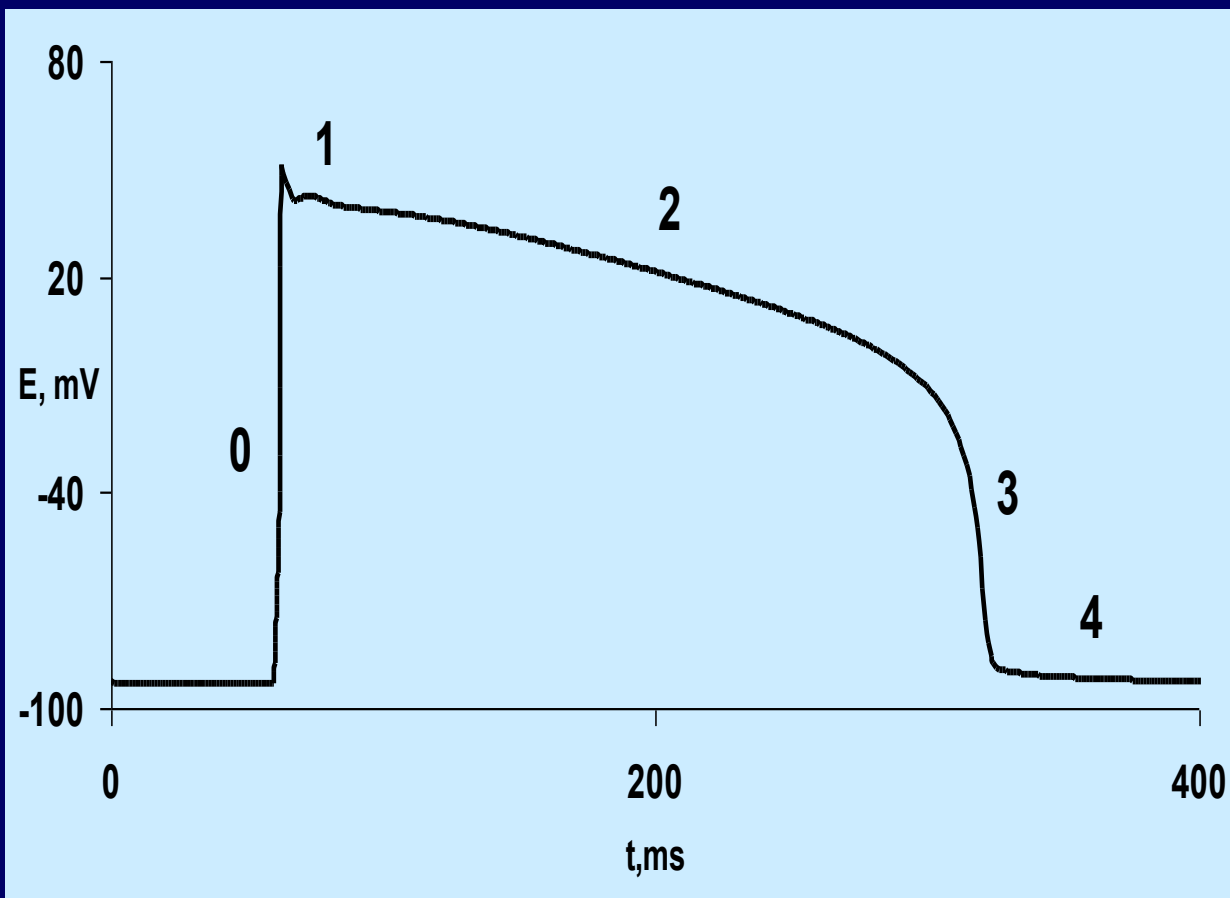
Схема электромеханического сопряжения в кардиомиоците



Моделирование возбуждения

Модель электрической активности кардиомиоцита

Noble D., Varghese A., Kohl P., Noble P. Improved guinea-pig ventricular cell model incorporating a diadic space, I_{Kr} and I_{Ks} , and length- and tension-dependent processes // *Can J Cardiol*, 1998.



Потенциал действия

Изменение мембранного потенциала:

Noble D. 1998

$$\frac{dE}{dt} = -\frac{1}{C_m} \sum i_k$$

E – мембранный потенциал

C_m – емкость мембраны

i_k – ионный ток

Уравнение для ионного тока:

$$i_k = g_k (E - E_k)$$

$$g_k = g_k(E, [X]_i, [X]_o, \dots)$$

$$E_k = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_o}{[X]_i}$$

g_k – проводимость мембраны

E_k – равновесный потенциал

$[X]_o$ и $[X]_i$ – концентрации

ионов данного вида снаружи
и внутри клетки

R – газовая постоянная

T – абсолютная температура

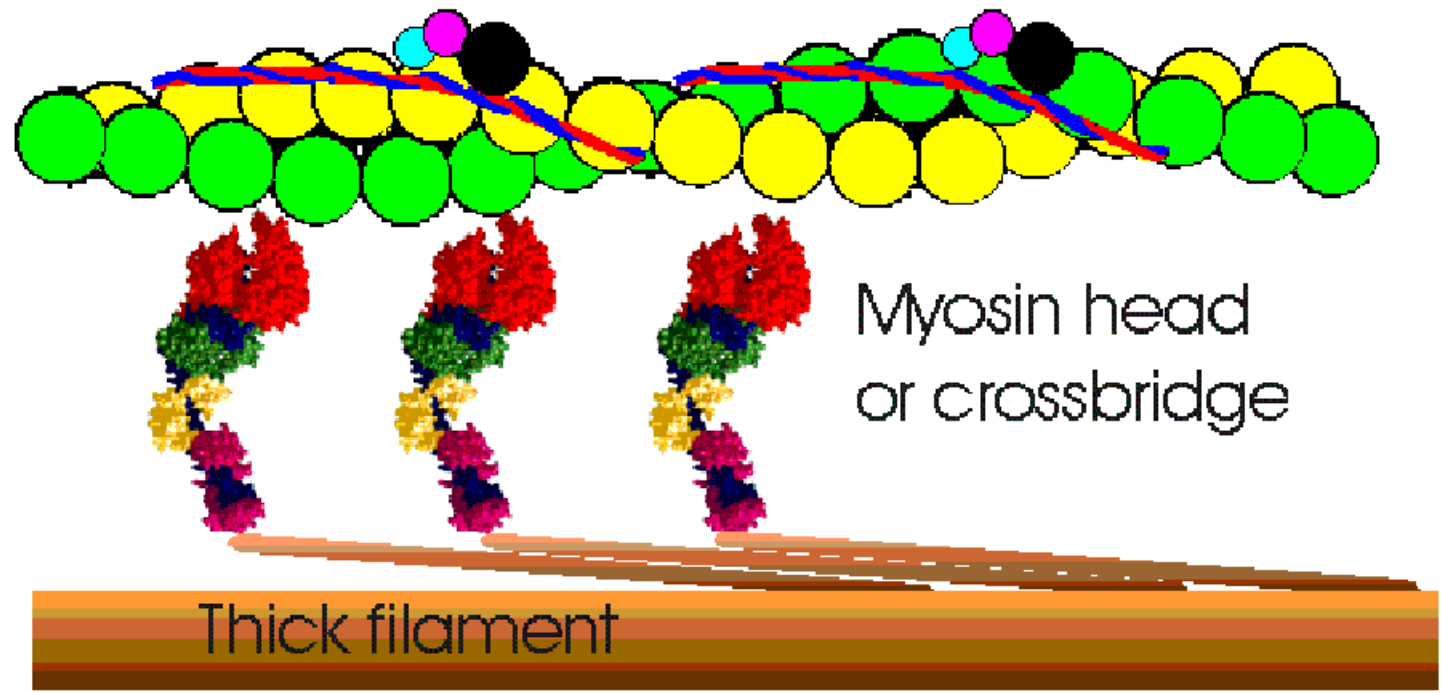
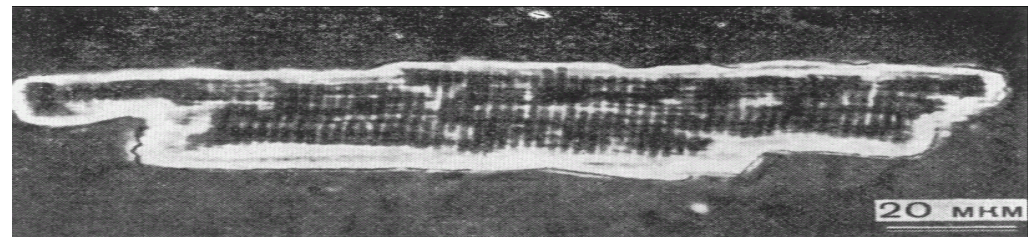
F – число Фарадея

z – валентность иона

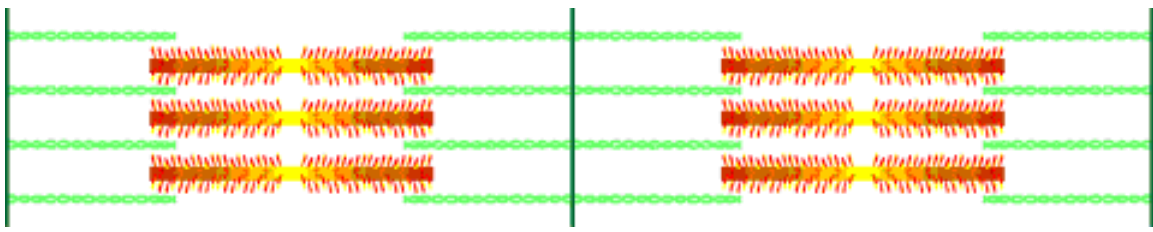
Моделирование сокращения

Взаимодействие между миофиламентами

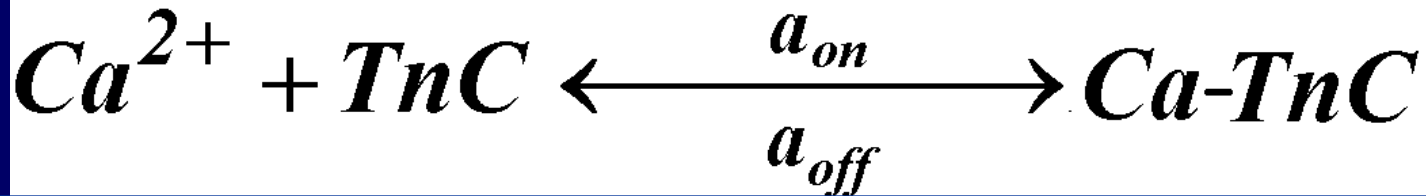
 tropomyosin
 actin monomers



Huxley A.F. Muscle structure and theories of contraction //Progress in Biophysics and Biophysical Chemistry, 1957.



Cooperative Mechanisms of Activation



Ключевым звеном модели является описание кооперативных механизмов кальциевой активации сократительных белков с учетом прямых и обратных связей между кинетикой кальций-тропониновых комплексов и механическим состоянием клетки – ее длиной, скоростью укорочения, долей силогенерирующих поперечных МОСТИКОВ
(Izakov et al, Circ. Res., 1991)

$$\frac{dA}{dt} = a_{on} \cdot (1-A) \cdot Ca_c - a_{off}(N, A) \cdot A$$

$$\frac{dN}{dt} = f\left(\lambda, \frac{d\lambda}{dt}, A\right) \cdot (1-N) - g\left(\frac{d\lambda}{dt}\right) \cdot N$$

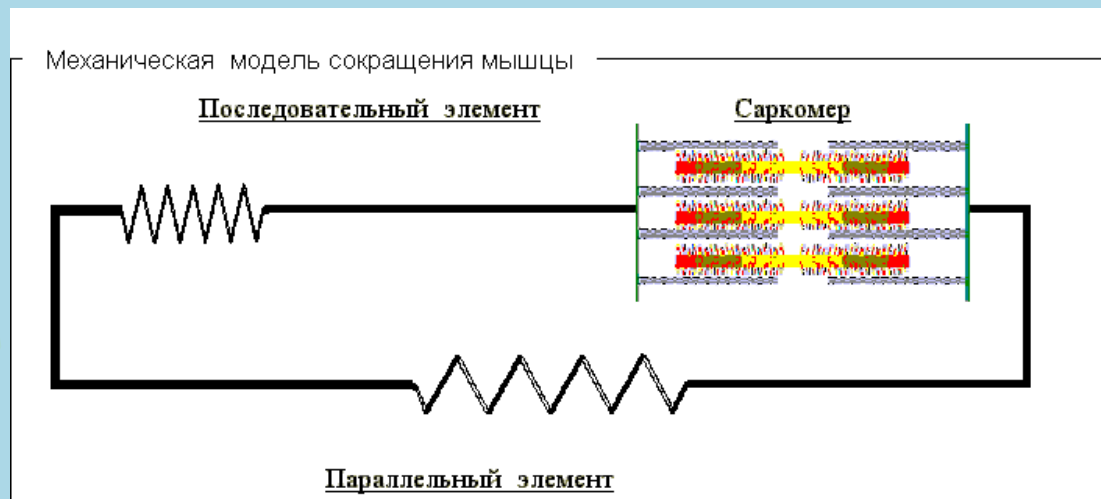
Механические переменные

$$F_{CE} = k \cdot p\left(\frac{d\lambda}{dt}\right) \cdot N$$

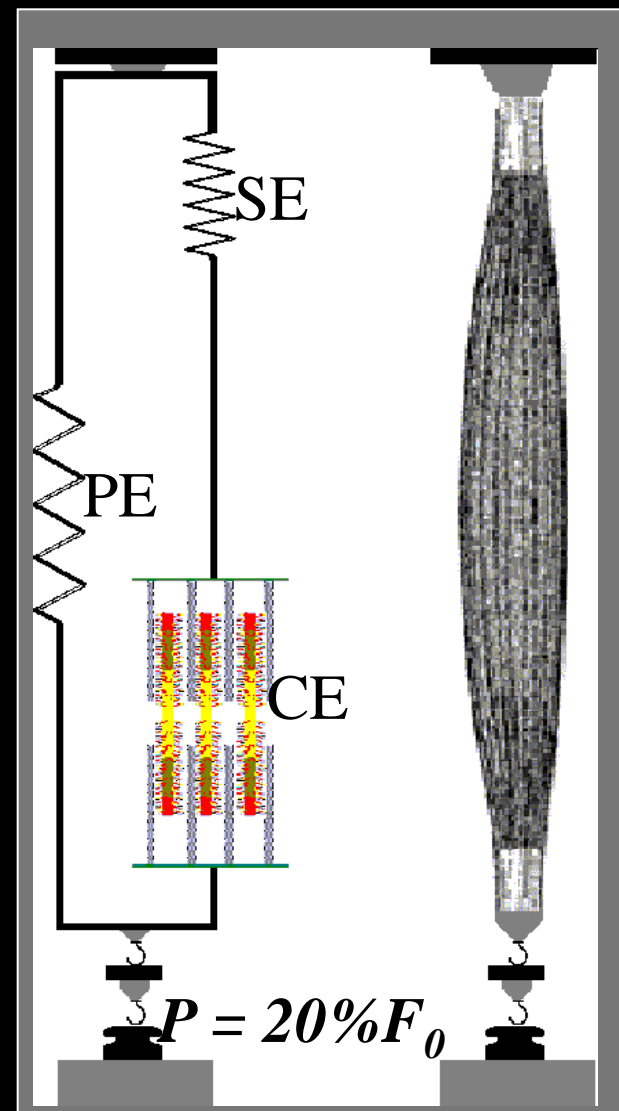
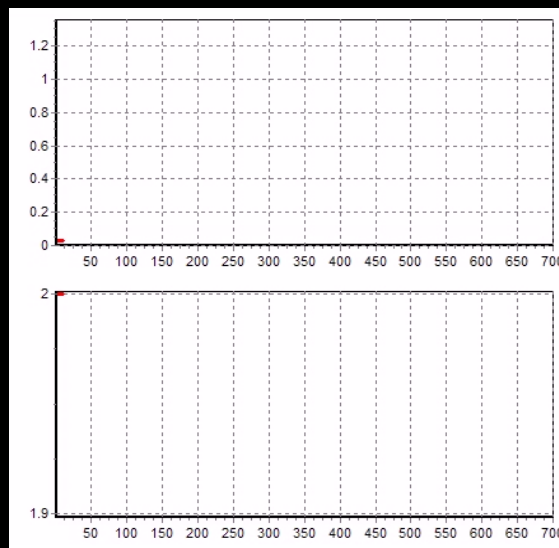
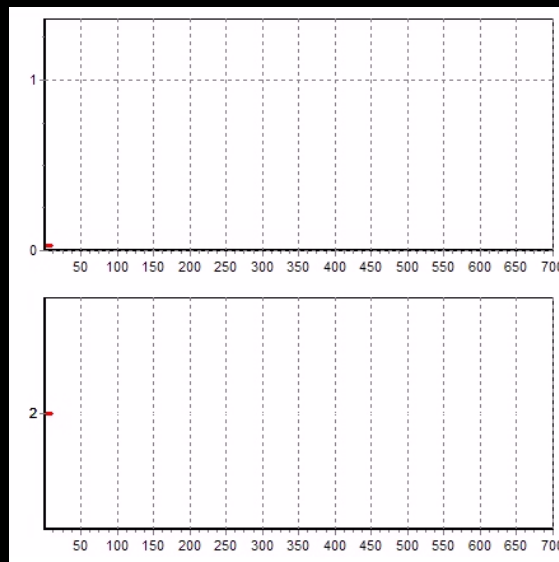
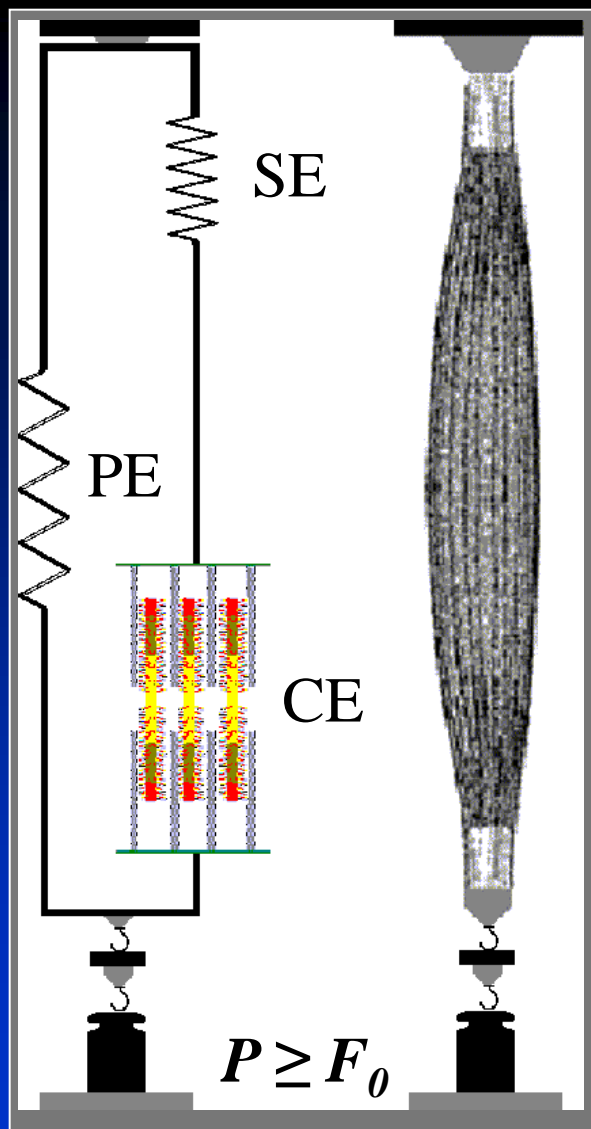
$$\left. \begin{array}{l} F_{SE} = \varphi_1(\varepsilon_1) \\ F_{PE} = \varphi_2(\varepsilon_2) \end{array} \right| \Rightarrow F = F_{SE} + F_{PE} = \varphi(\varepsilon_1, \varepsilon_2)$$

$$F_{CE} = F_{SE} \mid \Rightarrow k \cdot p\left(\frac{d\lambda}{dt}\right) \cdot N = \varphi_1(\varepsilon_2 - \lambda)$$

$$1) \varepsilon_2 = const \quad \text{или} \quad 2) \varphi(\varepsilon_2 - \lambda, \varepsilon_2) = const$$



Режимы сокращения сердечной мышцы



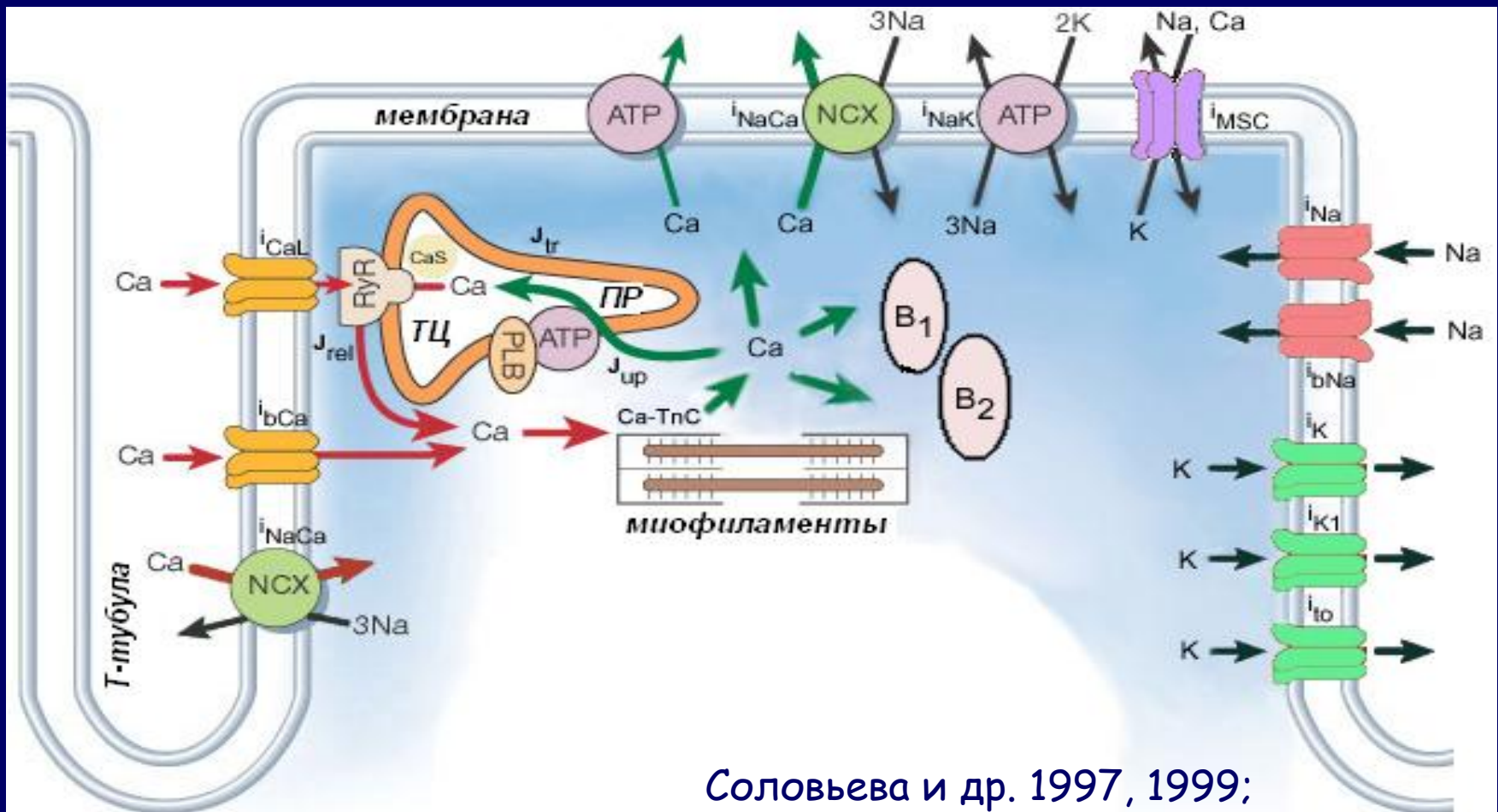
$L = const$ – изометрическое сокращение

$F = P$ – изотоническое сокращение

Моделирование кинетики кальция

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = -\frac{1}{2V_i F} \cdot (i_{CaLCa,cyt} + i_{b,Ca} - 2 \cdot i_{NaCa,cyt}) + J_{rel} \cdot \frac{V_{rel}}{V_i} - J_{pump} -$$

$$-\frac{d[Ca^{2+}]_{TnC}}{dt} - \frac{d[Ca^{2+}]_{B_1}}{dt} - \frac{d[Ca^{2+}]_{B_2}}{dt} + J_{DS} \cdot \frac{V_{DS}}{V_i}$$



Соловьева и др. 1997, 1999;
Solovyova et al. 2002, 2003

$$\frac{dE}{dt} = f_1(E, \dots, Ca, \dots, n, m, \dots)$$

$$\frac{dCa}{dt} = f_2(\dots, Ca, E, A, \dots)$$

$$\frac{dA}{dt} = f_3(Ca, A, N, \dots)$$

$$\frac{dN}{dt} = f_4(N, A, SL, \dots)$$

$$\frac{dSL}{dt} = f_5(SL, L, N)$$

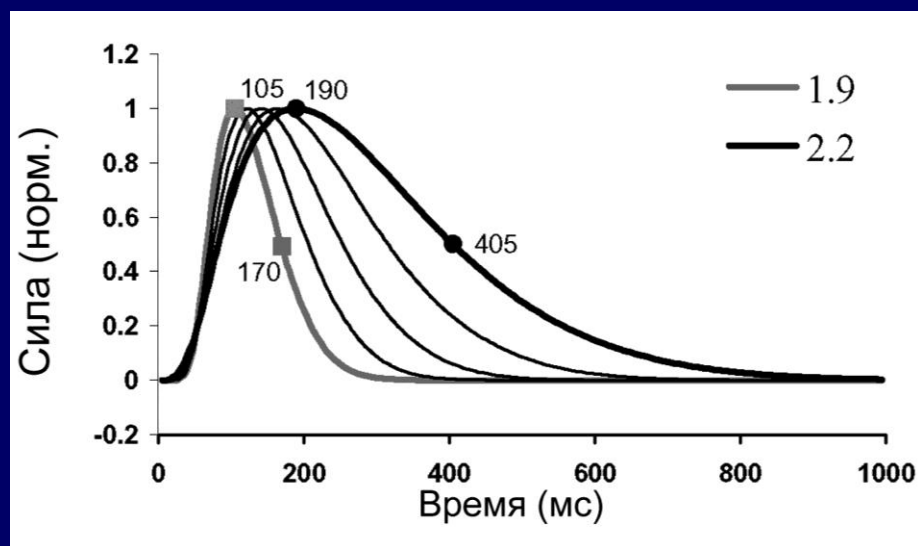
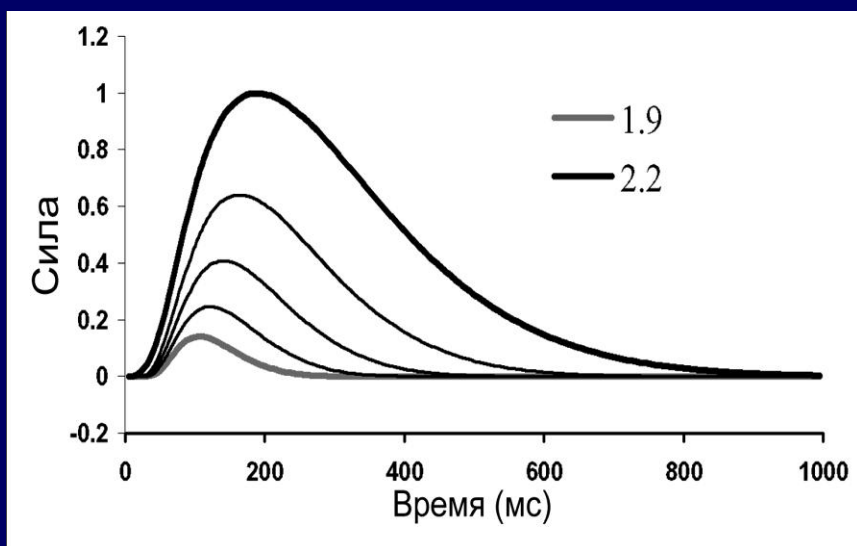
Система уравнений интегративной модели

«Екатеринбург-Оксфорд» модель

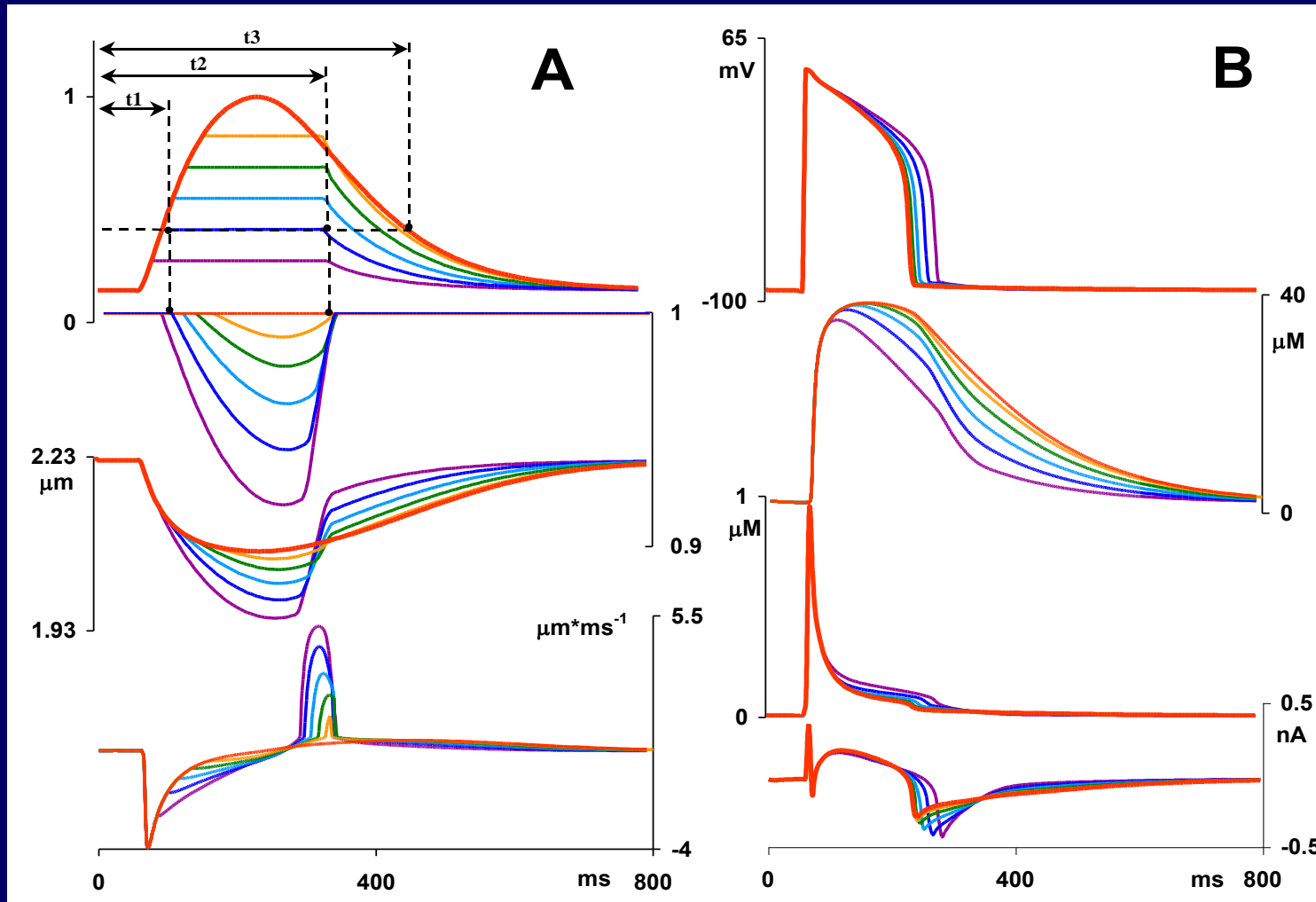
электрической и механической активности миокарда

Solovyova et al. Int. Journal of Bifurcation & Chaos, 2003,
Katsnelson et al., Journal of Theoretical Biology, 2004,
Sulman et al., Bulletin of Mathematical Biology, 2008

Изометрические сокращения МЫШЦЫ. Закон сердца (Франка-Старлинга)

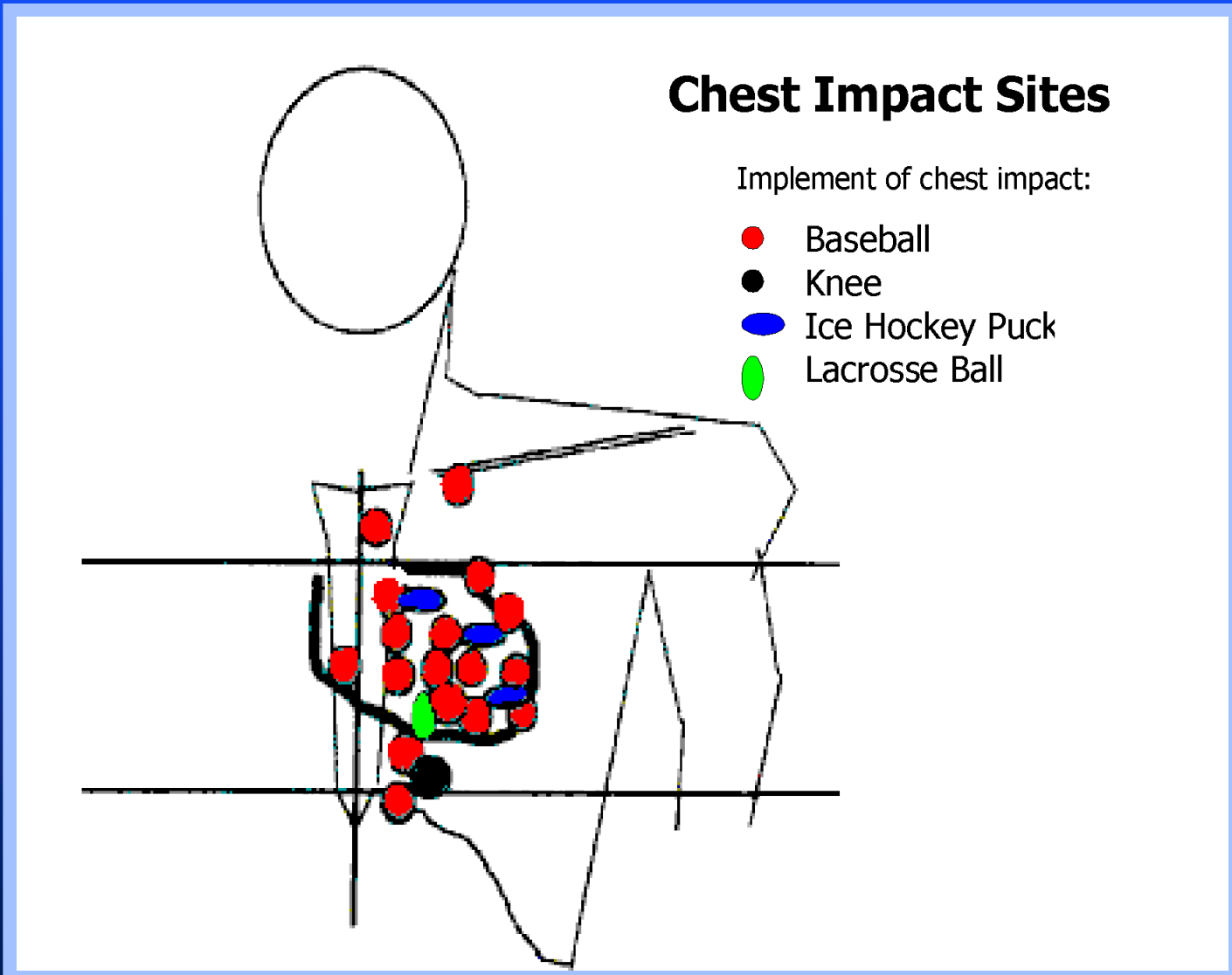


Сокращения виртуальной мышцы под разными нагрузками



A - сила, укорочение мышцы, укорочение саркомера, скорость укорочения саркомера. B - мембранный потенциал, $[\text{Ca-TnC}]$, $[\text{Ca}^{2+}]_i$, $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ обменный ток

Sudden Cardiac Death by *Commotio cordis*

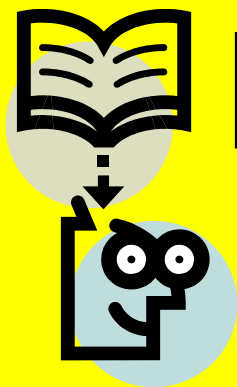


Аритмогенные деформации

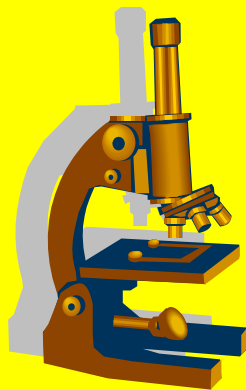


**Метод интегралов от разности
трансмембранных токов –
анализ вклада внутриклеточных механизмов
формирования ПД в проявления механо-
электрической обратной связи**

Solovyova et al., Lecture Notes in Computer Science, 2003;
Solovyova et al., Russian Journal of Numerical Analysis and
Mathematical Modelling, 2004

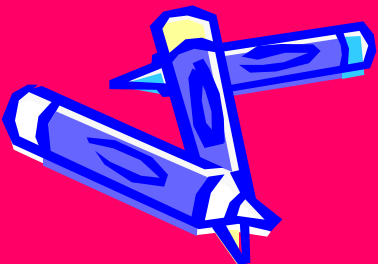
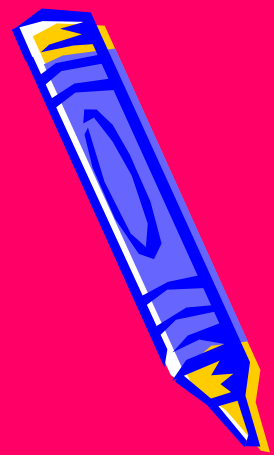


Предсказания модели и эксперимент...

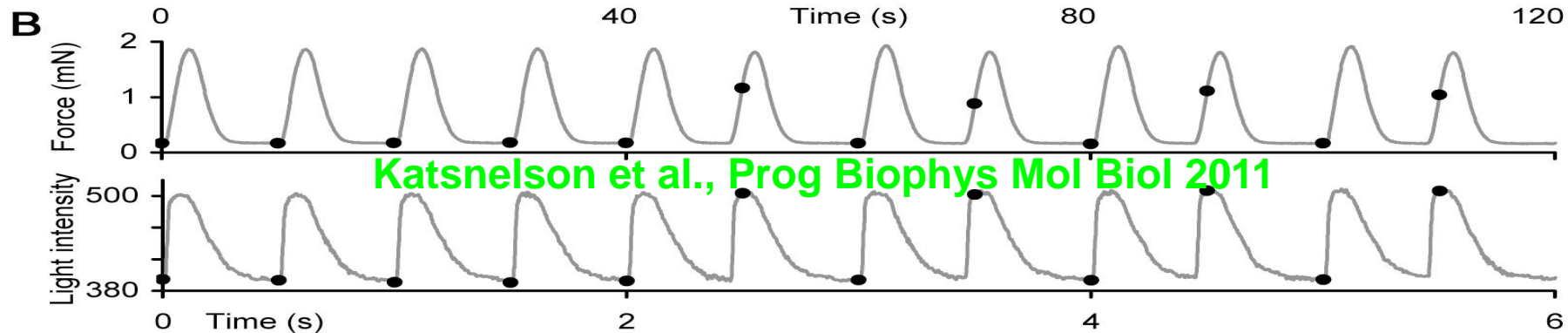
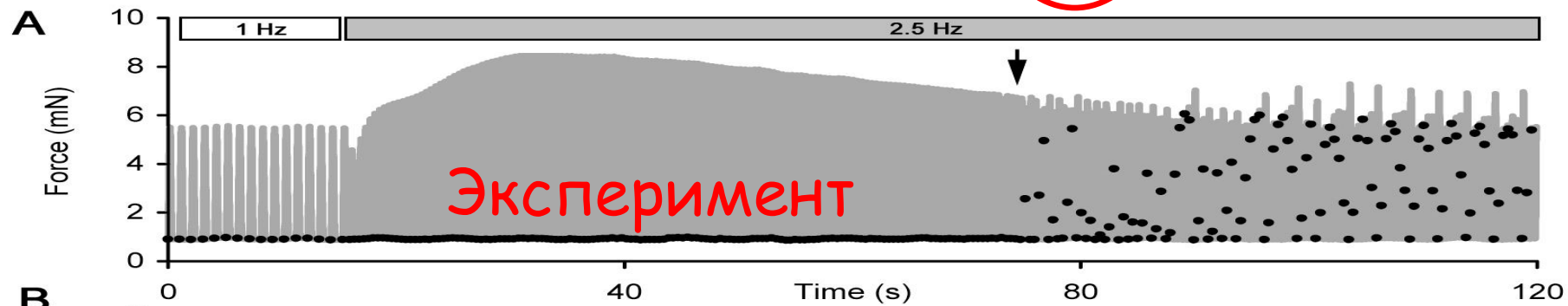
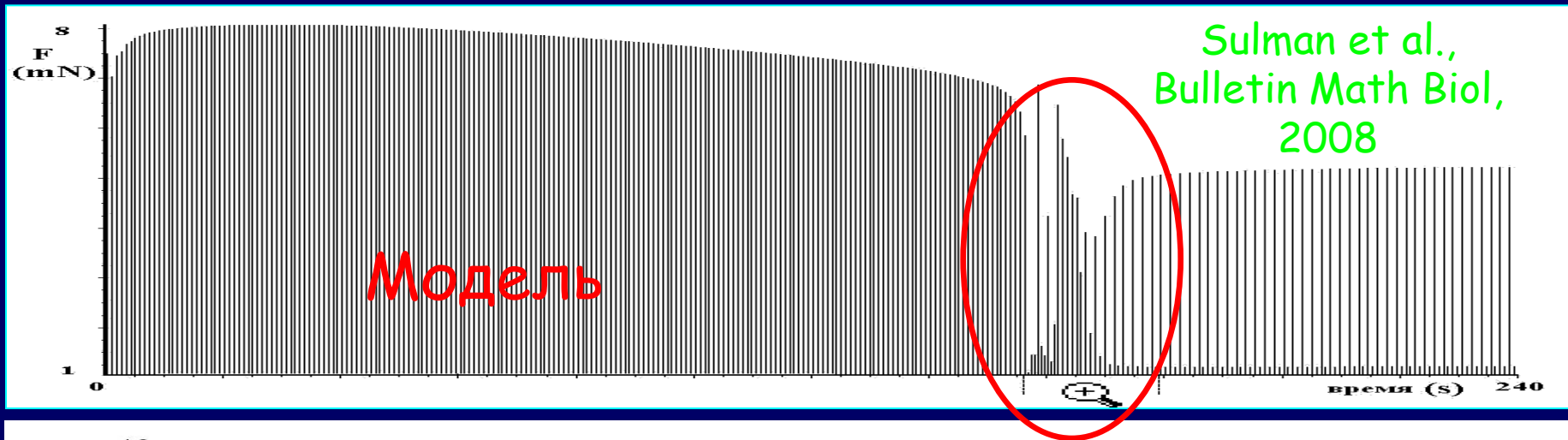


Изучение патологии сердечной мышцы

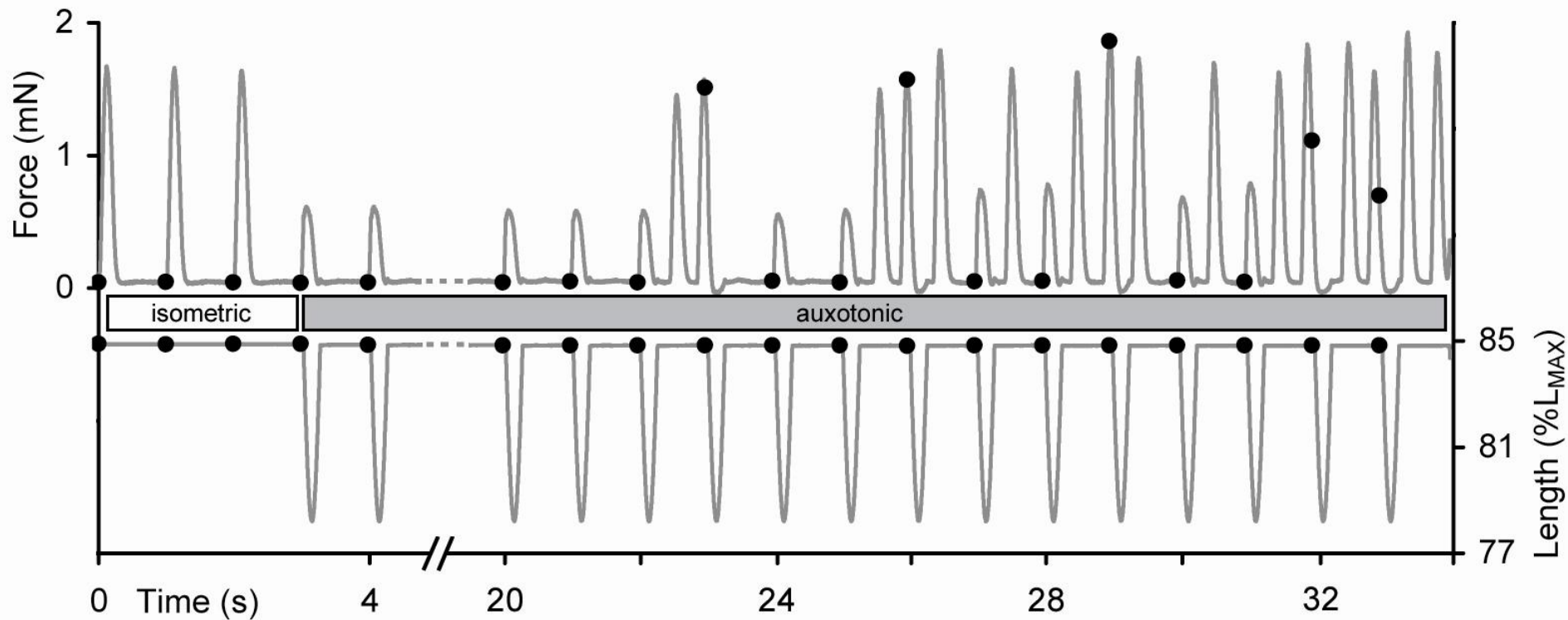
Роль механических факторов в
аритмогенезе при перегрузке
кардиомиоцитов кальцием



Возникновение экстрасистол при увеличении частоты стимуляции



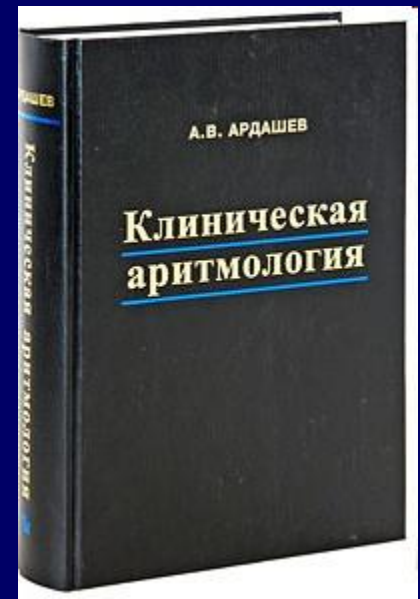
Влияние механической нагрузки на возникновение спонтанной активности в миокарде при перегрузке клеток кальцием. Эксперимент



А.В. Ардашев Клиническая
аритмология

Издательство: Москва:

Медпрактика-М, 2009 г. 1200 стр.



А в ходе совсем недавних исследований [14, 15] в результате объединения электрофизиологической модели Д. Нобла и модели механической активности миокарда, разработанной в Екатеринбурге сотрудниками лаборатории В.С. Мархасина, была получена новая модель миокарда, имеющая революционное значение для понимания механизмов регуляции сердечной деятельности и природы аритмий сердца.

14. Кацнельсон Л.Б., Соловьева О.Э., Сульман Т.Б., Коновалов П.В., Мархасин В.С. Моделирование механоэлектрического сопряжения в кардиоцитах в норме и при патологии. Биофизика 2006; 51(6): 1044-1054.

15. Solovyova O.E. Markhasin V.S., Solovyova O., Katsnelson L.B., Protsenko Y., Kohl P., Noble D. Mechano-electric interactions in heterogeneous myocardium: development of fundamental experimental and theoretical models. Prog Biophys Mol Biol. 2003; 82(1-3): 207-220.

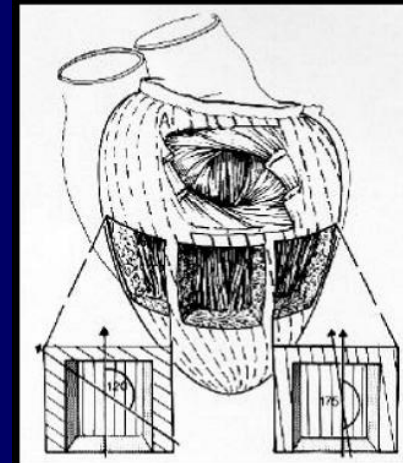
**Феномен
неоднородности
миокарда**

НЕОДНОРОДНОСТЬ МИОКАРДА

Структура и Функция

1. Геометрия и Морфология

Неоднородные механические условия для кардиомиоцитов
– пространственные градиенты деформаций и нагрузок



Fox and Hutchins (1972). Johns
Hopkins Med. J. 130(5): 289-299

НЕОДНОРОДНОСТЬ МИОКАРДА

Структура и Функция

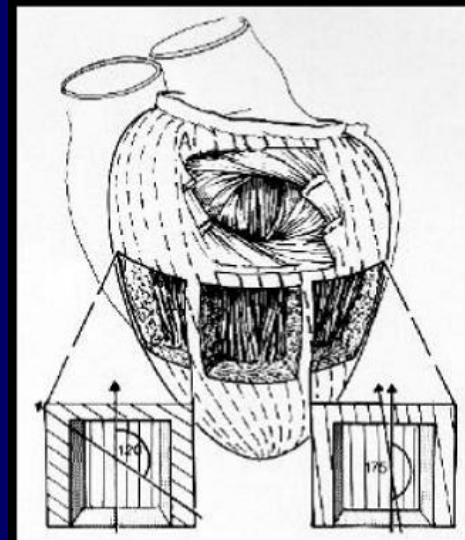
1. Геометрия и Морфология

2. Функциональная неоднородность

Региональные различия в механических и электрофизиологических свойствах, параметрах Ca^{2+} динамики и др. в кардиомиоцитах из различных регионов стенки желудочка

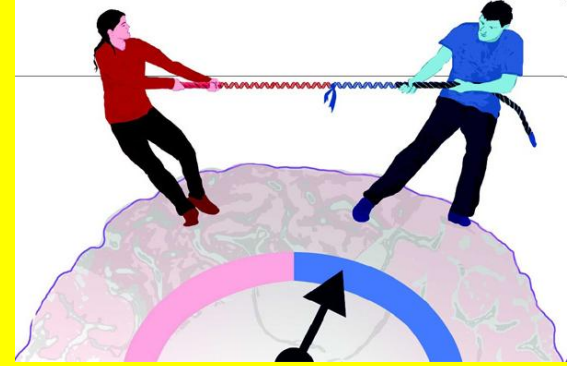
3. Временная неоднородность

Специфическая последовательность активации с характерными задержками возбуждения одних регионов стенки желудочка относительно других



Fox and Hutchins (1972). Johns
Hopkins Med. J. 130(5): 289-299

МЫШЕЧНЫЙ ДУПЛЕТ - простейшая модель неоднородного миокарда тканевого уровня



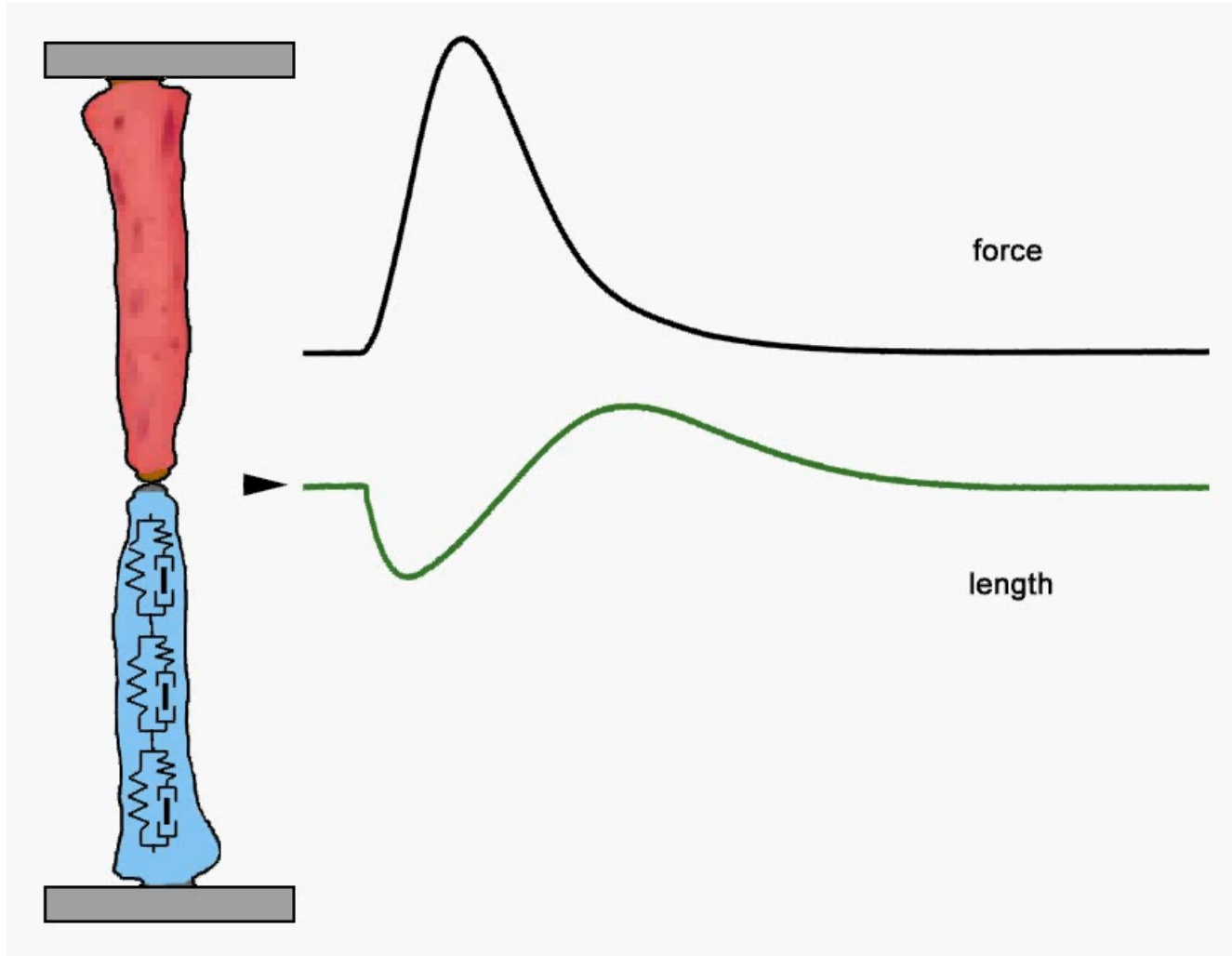
МЫШЕЧНЫЙ ДУПЛЕТ =
2 мышечных элемента

биологические, виртуальные
или гибридные, механически
сопряженные
последовательно или
параллельно

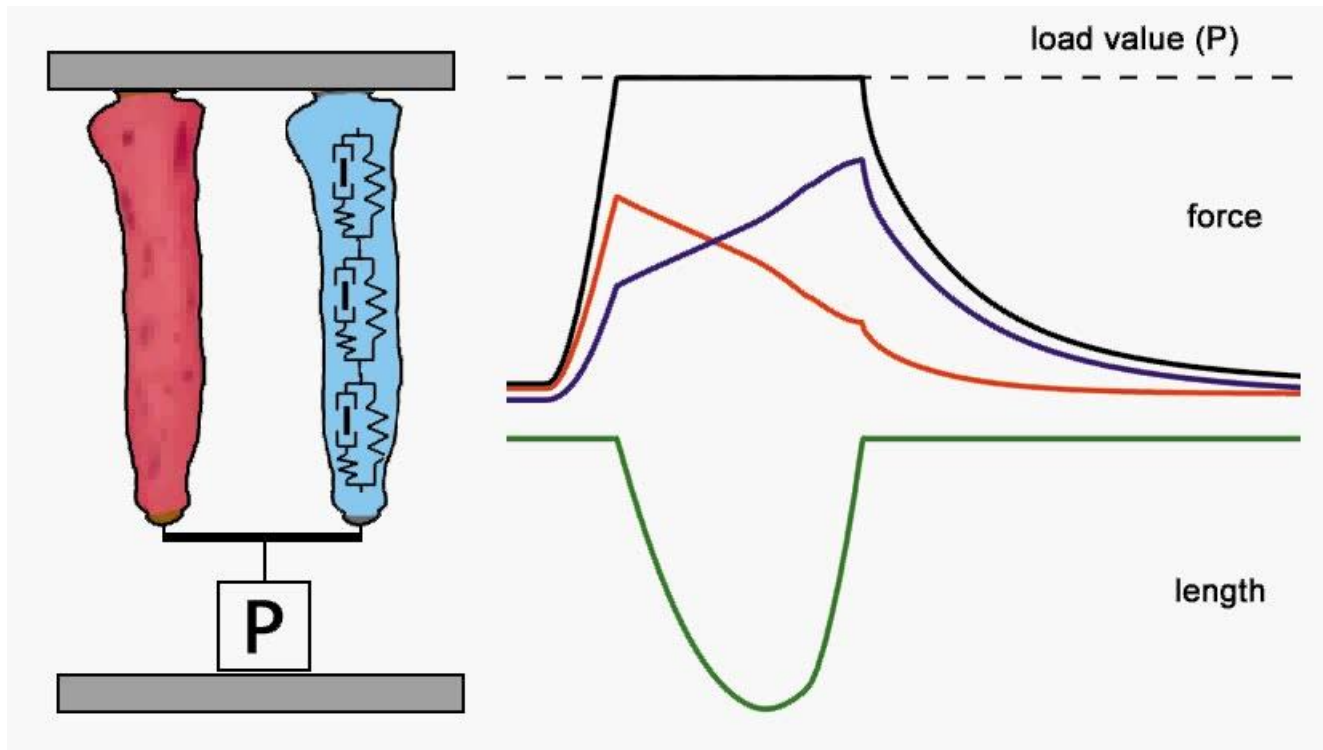
Markhasin et al. Progress in Biophysics
and Molecular Biology, 2003



Muscle interaction in a Series Duplex. Isometric mode of contraction



Muscle interaction in a Parallel Duplex. Isotonic mode of contraction

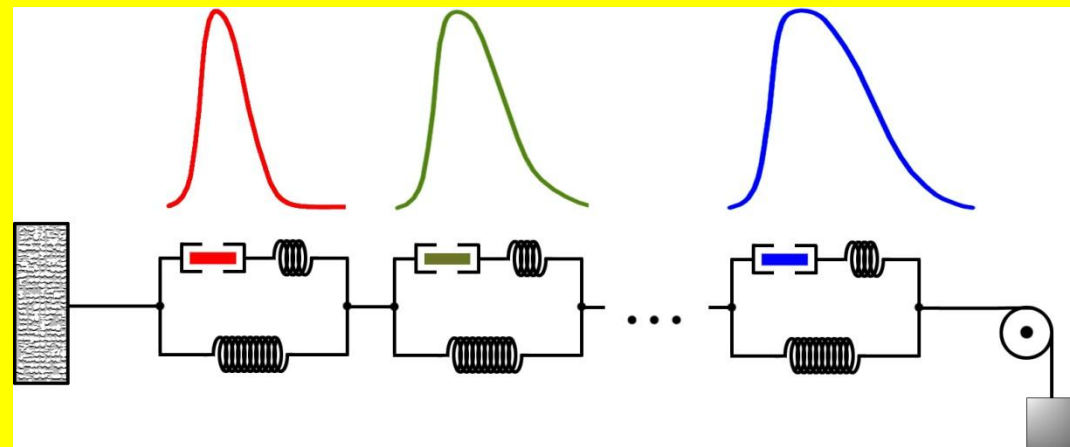


Роль последовательности активации.

Предсказания модели.

- Последовательные виртуальные дуплеты (Solovyova et al., Int. J. Bifurcation & Chaos 2003; Соловьева и др., РФЖ 2007)
- и 1D-модель миокарда, состоящие из механически связанных виртуальных мышечных элементов (Solovyova et al., Philosophical Transactions, 2006).

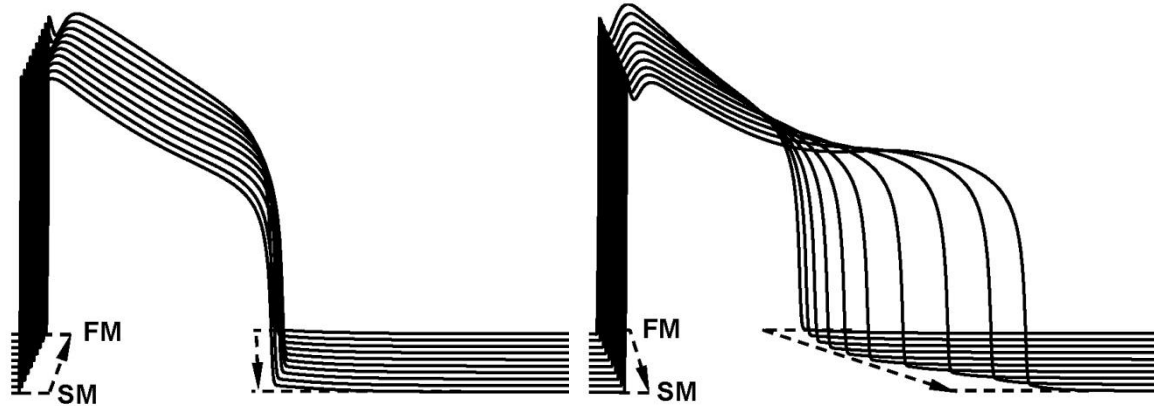
Последовательность активации элементов задается задержками их возбуждения



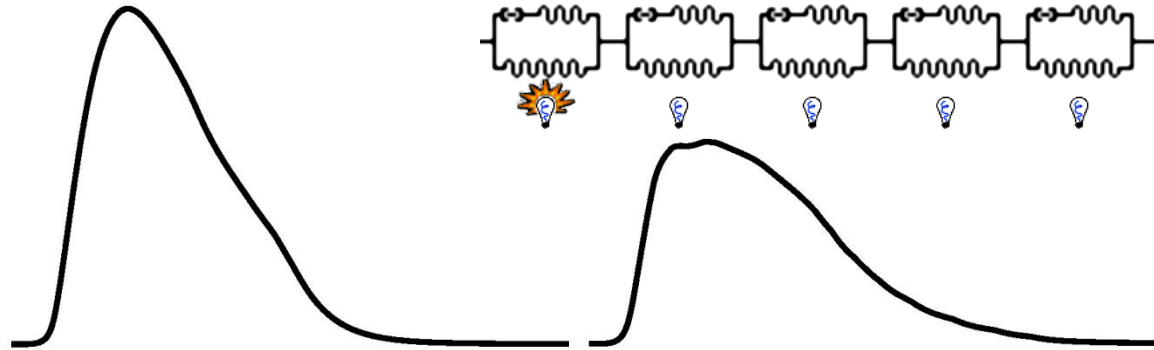
$$\mathbf{L}_{\text{chain}} = \mathbf{L}_1 + \mathbf{L}_2 + \dots + \mathbf{L}_n$$

$$\mathbf{F}_{\text{chain}} = \mathbf{F}_1 = \mathbf{F}_2 = \dots = \mathbf{F}_n$$

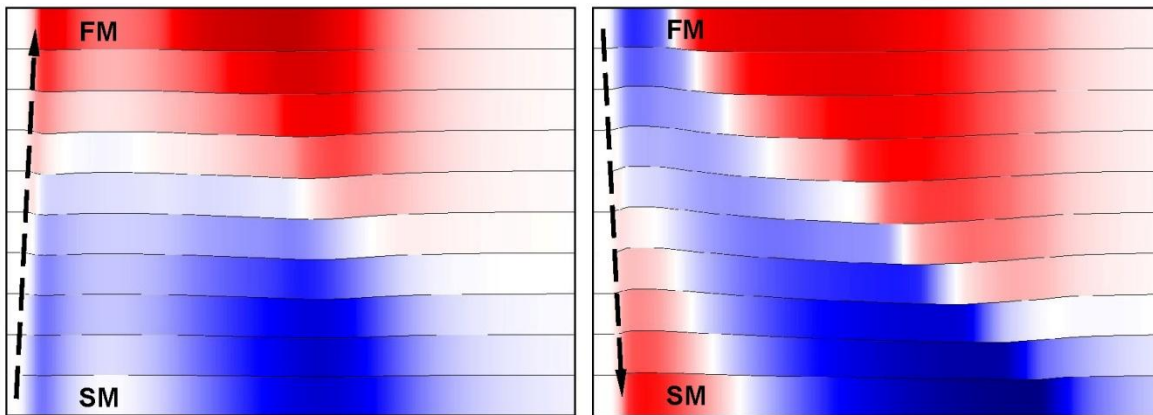
«Хорошо» и «плохо» организованная неоднородность



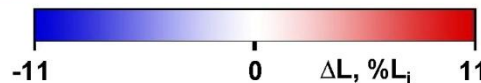
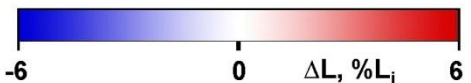
Вверху: ПД во взаимодействующих клетках.



В центре: сила, генерируемая мышечной цепочкой.



Внизу: деформации мышечных сегментов.

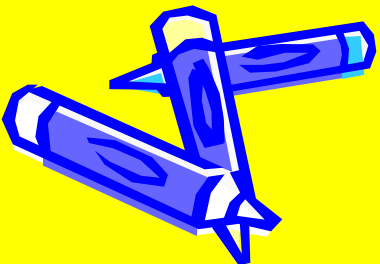


Solovyova et al., Philosophical Transactions, 2006;
Соловьева и др., РФЖ, 2007

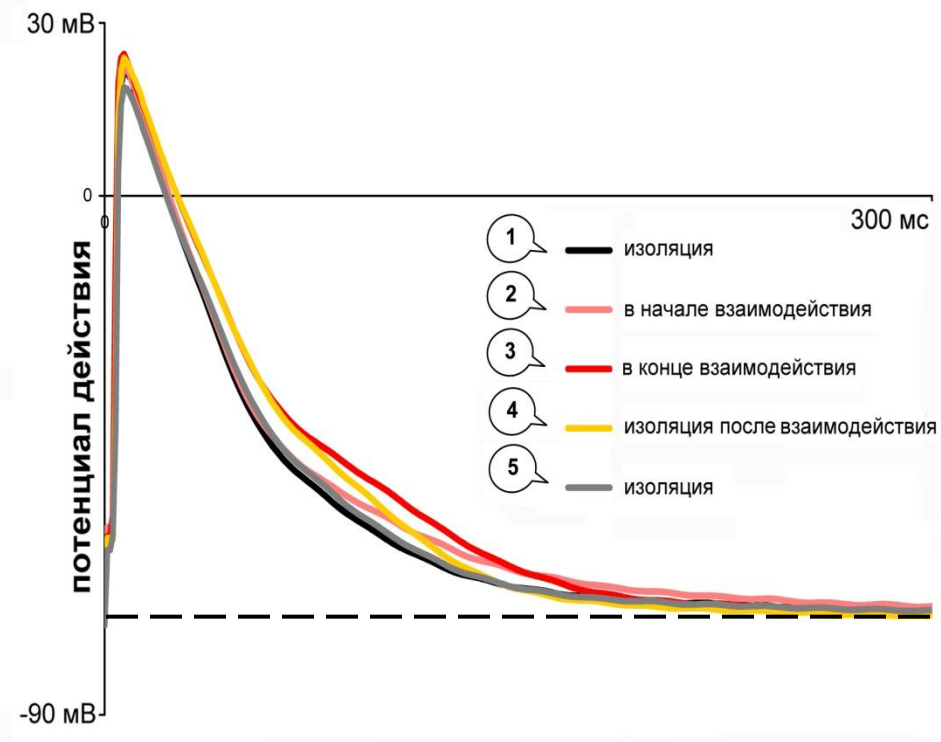
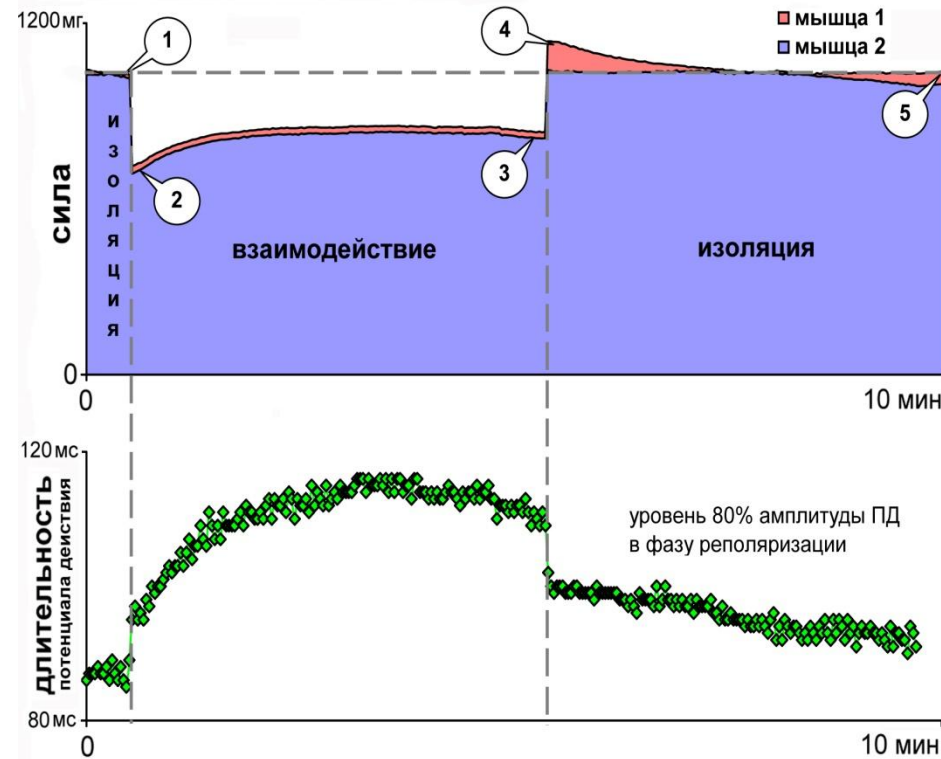
Экспериментальная проверка.

Биологические и гибридные мышечные дуплеты

Гипотеза: последовательность активации порождает изменение инотропного состояния, формы и длительности ПД и Ca^{2+} перехода в кардиомиоцитах механически сопряженных мышечных сегментов.



Изменение механической и электрической функции механически взаимодействующих мышечных сегментов в биологическом дуплете



Дина
препар
процес
80% а

Новый тип медленного ответа (SLOW FORCE RESPONSE) в сердечной мышце

родных
одному
уровне

Mechano-Electric Heterogeneity in Physiologic Function of the Heart

Vladimir S. Markhasin and Olga Solovyova

Cardiac cellular heterogeneity has been the focus of increasing attention over the past decade, and research in the area can be traced back to more than 75 years ago. In 1927, C. J. Wiggers¹ was the first to propose that the inherent heterogeneity of ventricular activation timing allows for temporal summation of contraction in individual parts (*fraction*) of cardiac muscle, facilitating overall mechanical performance of the ventricular myocardium. He also suggested that during the isovolumic phase of ventricular contraction, approximately 20 msec before the onset of ejection, myocardial regions that contract early stretch those that contract later. He proposed that this "entrant phase" of contraction increases mechanical efficiency.¹

Forty years later, J. V. Tyberg and colleagues² developed feedback (MEF) in its function.

formance. According to this theory, myocardial heterogeneity is a preexisting and static phenomenon, that is, it assumes that the properties of cardiomyocytes do not vary in the course of their interaction.

This chapter summarizes the available evidence to illustrate the following conclusions: (1) heterogeneity is an inherent property of myocardium; (2) the sequence of element activation in inhomogeneous myocardium plays a key role in its overall electro-mechanical function; and (3) the heterogeneity of cardiac muscle ensures optimization of overall electro-mechanical function. This chapter also discusses mechanisms of dynamic interaction between cardiomyocytes in inhomogeneous myocardium and demonstrates the importance of mechano-electric



KOHL SACHS FRANZ

CARDIAC MECHANO-ELECTRIC FEEDBACK & ARRHYTHMIAS

From Pipette to Patient



CARDIOMYOCYTE HETEROGENEITY

Electrical Heterogeneity

Like cardiomyocytes from the subepicardial, myocardial, and subendocardial layers differ in electrophysiologic properties, heart rate dependent pharmacologic sensitivity.³⁻⁵ The depolarization during the early action potential (AP) is increased in mid-myocardial cells in comparison with epicardial and endocardial cells, making similar to cardiac Purkinje cells. APs in epicardial myocytes have a prominent initial repolarization with a deep notch, called a spike-and-dome action. This is less prominent in mid-myocardial and absent in endocardial cells. Moreover, in mid-myocardial cells, the action potential duration

Activation sequence of cardiac muscle in simplified experimental models: relevance for cardiac mechano- electric coupling

Vladimir S. Markhasin, Alexander Balakin, Yuri Protsenko, Olga Solovyova

Background

In 1927, Carl Wiggers was the first to focus on the region of left ventricular (LV) wall motion during the contraction. He found that during the isovolumic phase of ventricular contraction, shortly before the onset of ejection, apical myocytes that contract earlier stretch the basal segments that contract later. He called this the "entrant phase" of contraction and suggested that it may contribute to increasing mechanical efficiency. Modern experimental techniques allow one to register the detailed and temporal patterns of mechanical activation in different regions of LV myocardial walls caused by the systolic contraction. In this chapter we address in detail the effects of this sequence on regional and global functions of the LV and demonstrate that the activation sequence of the LV is a key mechanism organizing ventricular wall motion for efficient pumping. Finally, we show that the activation sequence contributes to cardiac remodeling via mechano-electric coupling (MEC).

Activation sequence of the left ventricle during contraction

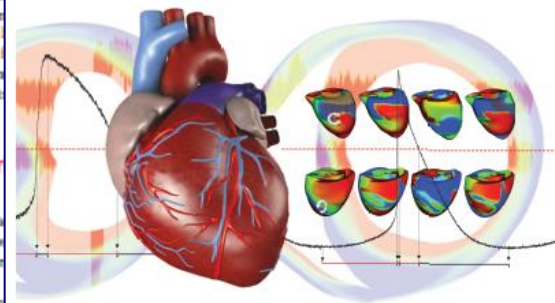
Mechanical activation of the ventricles is the key determinant of global systolic and diastolic function. Mechanical activation is primarily driven by electrical excitation, but both are closely linked.

Electrical excitation of heart muscle starts from the apical region of the septum, then spreads from subendocardial

OXFORD

Cardiac mechano-electric coupling and arrhythmias

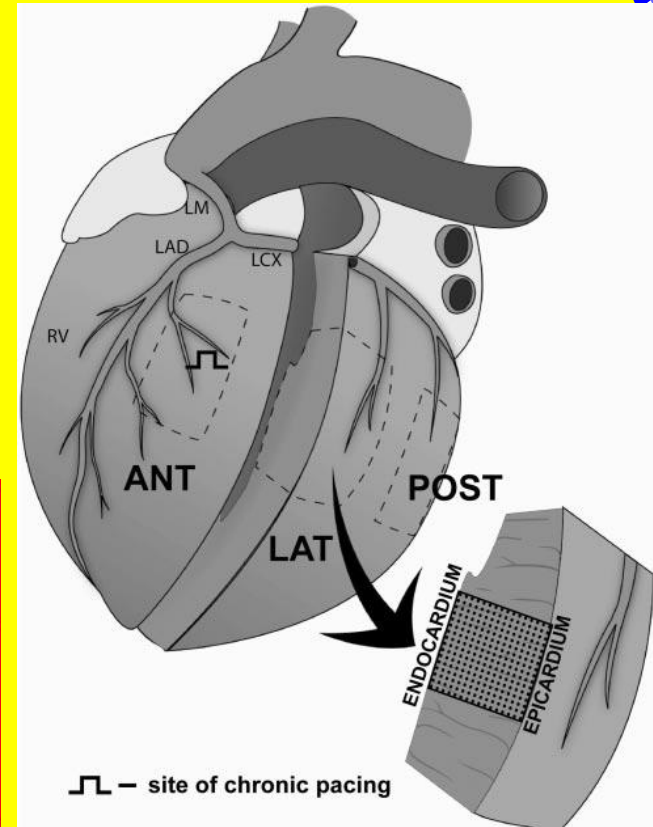
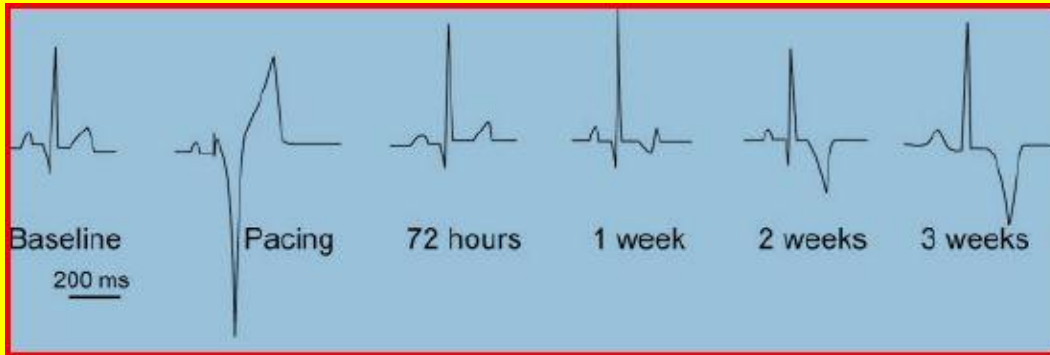
second edition



Peter Kohl, Frederick Sachs, and Michael R. Franz

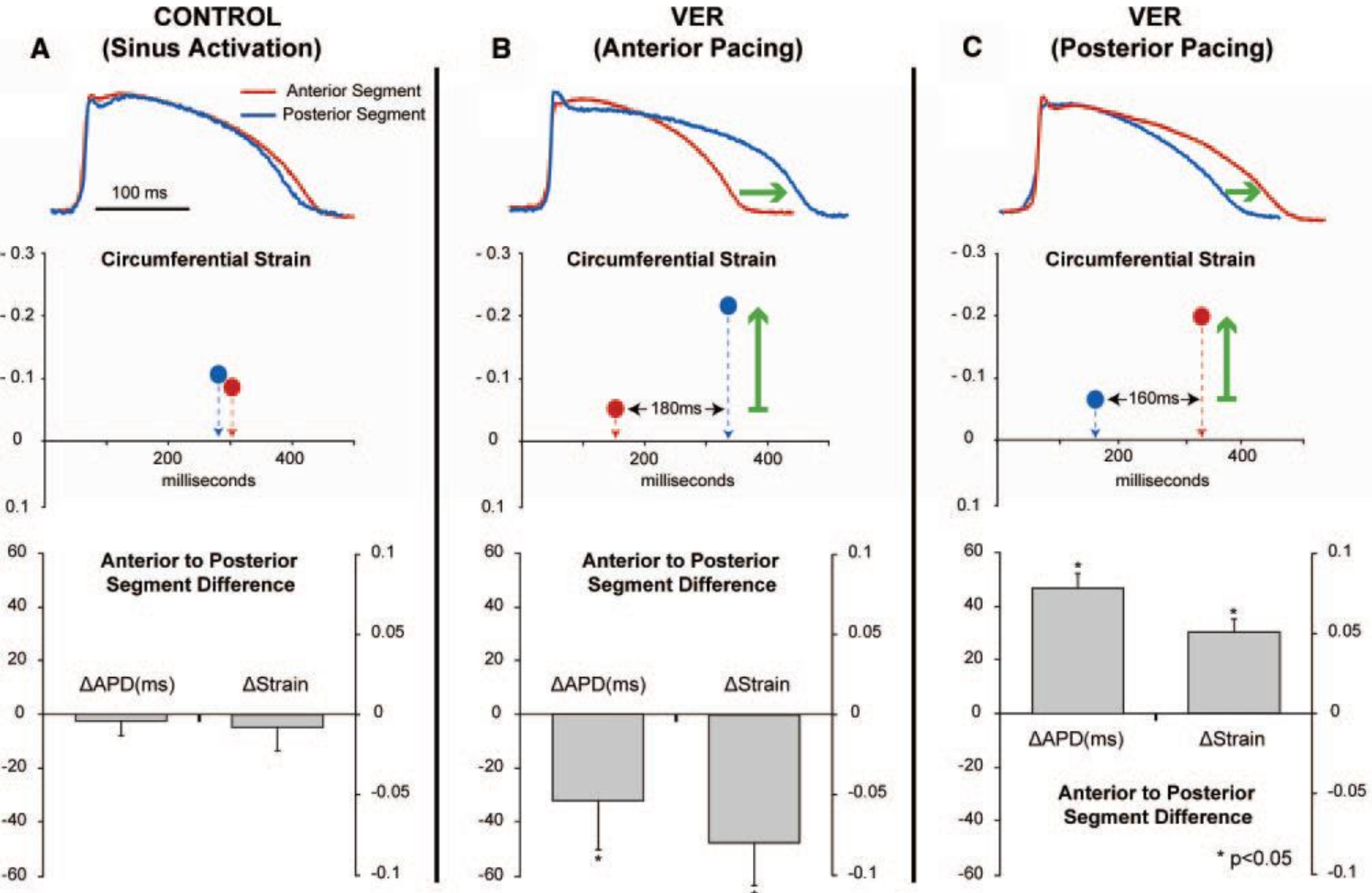
Эксперимент.

Целое сердце



Jeyaraj et al. "Mechanoelectrical feedback as novel mechanism of cardiac electrical remodeling."
Circulation, 2007

MEF and Electrical Remodeling



Математическое моделирование предсказывает, и физиологические эксперименты подтверждают, что функциональный статус кардиомиоцитов есть сложная функция многих переменных:

расположения в стенке камер сердца, последовательности активации, состояния соседних кардиомиоцитов и др.

Математическое моделирование идентифицирует эти переменные и устанавливает связи между ними.

Собственно сама модель и является законом, связывающим эти переменные.

Междисциплинарный проект УрО РАН



«Виртуальное сердце: 3-х мерная математическая модель»

ИИФ, ИММ, ИМСС

рук. В.С. Мархасин

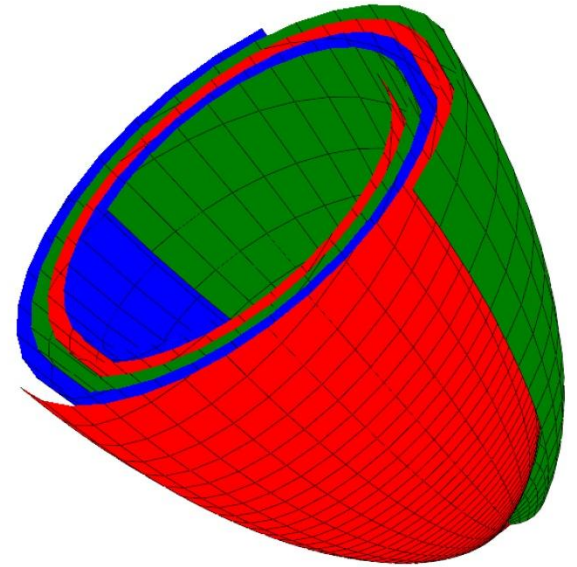
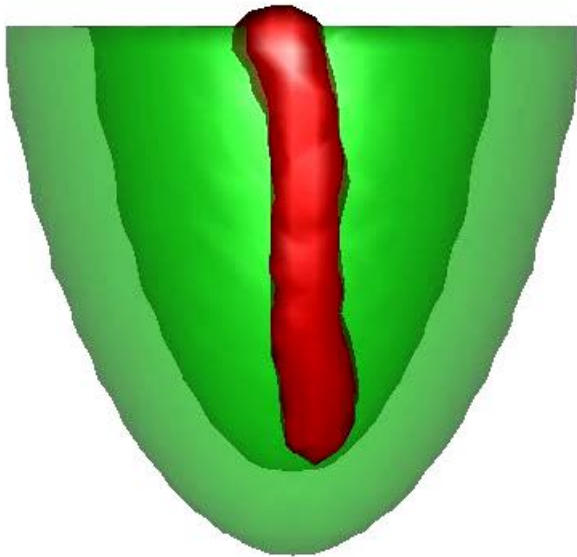
+

Gent University, Belgium

Prof. A. Panfilov



Модель возбуждения желудочка



Заключение

Математическая физиология - самостоятельная ветвь физиологии, - являющаяся специфическим источником новых знаний о природе физиологических процессов.



**ФИЗИОМ
«PHYSIOME»
IUPS**

**ВИРТУАЛЬНЫЙ ЧЕЛОВЕК
Virtual Physiological Human
European Commission**

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

**чл.-кор. РАН Владимир
Семенович Мархасин**

1. Лаборатория
математической
физиологии

2. Лаборатория
биологической
подвижности –

рук. гр. Ю.Л. Проценко



**Институт иммунологии и физиологии
УрО РАН**

Благодарности

Институт иммунологии и физиологии
Екатеринбург:

1. Лаборатория биологической подвижности:

Проценко Ю.Л., Лукин О.Н., Балакин А.А.

2. Лаборатория математической физиологии:

Кацнельсон Л.Б., Викулова Н.А., Коновалов П.В.,
Сульман Т.Б.

УрФУ: Проф. Александр Москвин

Oxford University & Imperial College of London:

Prof. Denis Noble & Prof. Peter Kohl

Gent University: Prof. Alexander Panfilov

Поддержка исследований:

- ✓ Грант для научных школ Президента РФ
- ✓ Программа президиума РАН
«Фундаментальная наука - медицине»
- ✓ Российский фонд фундаментальных исследований
- ✓ The Wellcome Trust (UK)
- ✓ Fogarty International Center (NHI, US)

