

## Моделирование нелинейной электропроводности биологической клетки с электропорами в мембране методом эквивалентных схем замещения

*Р.П. Ким<sup>1</sup>, С.А. Корчагин<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А., Саратов*

<sup>2</sup>*Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации, Москва*

**Аннотация:** В статье рассматривается моделирование нелинейной электропроводности биологической клетки с помощью метода эквивалентных схем замещения. В работе предлагается нелинейная модель электропроводности биологической клетки, основанная на использовании нелинейных активных и пассивных элементов. Рассматриваются основные механизмы, определяющие нелинейный характер электрических характеристик клетки, включая явления поляризации клеточной мембраны. Для верификации модели проводится сравнение расчетных и экспериментальных данных по электрическим параметрам биологических клеток. Показано, что использование нелинейной эквивалентной схемы позволяет более точно воспроизводить реальное поведение клеток в широком диапазоне приложенных напряжений. Представленная методика моделирования может быть применена для исследования электрических свойств различных типов биологических клеток, а также для разработки новых электронных устройств, взаимодействующих с живыми системами. В статье рассматривается сложная нелинейная зависимость электропроводности биологической клетки от напряжения, которая вызвана взаимодействием двух ионных каналов с разными характеристиками и резонансными эффектами, создаваемыми последовательным контуром. Метод эквивалентных схем замещения позволил создать единую модель, объединяющую компоненты, отвечающие за ионную проводимость, емкостные свойства мембраны и резонансные явления, связанные с наличием электропор.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, метод эквивалентных схем, программное обеспечение, биологическая клетка, вычислительное исследование, электропроводность.

### Введение

Моделирование электрических свойств биологических клеток является важной междисциплинарной задачей, лежащей на стыке физики, биологии и инженерии. Адекватное описание электрического поведения клеток имеет большое значение как для фундаментальных исследований в области биофизики [1,2] и клеточной физиологии [2,3], так и для практического применения в биомедицинской технике [4,5], биоинженерии [6,7] и других высокотехнологичных отраслях [8,9].

---

Биологические клетки представляют собой сложные электрохимические системы, характеризующиеся уникальными электрическими свойствами [10]. Ключевую роль в формировании электрических характеристик клеток играют их мембраны, в которых происходят разнообразные электрофизиологические процессы, такие, как ионный транспорт, генерация потенциалов действия, электрическая поляризация и другие. Эти процессы носят нелинейный характер и зависят от широкого спектра факторов - приложенного электрического поля, ионного состава среды, метаболической активности клетки и т.д.

Традиционные линейные эквивалентные схемы, широко используемые для моделирования электрических параметров клеток, оказываются недостаточно точными при описании реального нелинейного поведения биологических объектов. Для адекватного отображения электрофизиологических процессов в клетках требуются более сложные нелинейные модели, учитывающие специфику их электрохимической организации. Разработка таких нелинейных моделей электропроводности биологических клеток является актуальной научно-технической задачей. Их применение открывает новые возможности для глубокого изучения электрических свойств живых систем, а также для создания перспективных биомедицинских устройств и технологий, взаимодействующих с клетками на клеточном уровне.

В настоящей работе предлагается методика моделирования нелинейной электропроводности биологических клеток с использованием эквивалентных схем замещения, включающих нелинейные активные и пассивные элементы.

### **Моделирование нелинейной электропроводности биологической клетки**

Объектом исследования в данной работе является биологическая клетка, помещенная в среду и имеющая электропоры в мембране (рисунок 1).

---

Электропоры в мембране биологических клеток играют важную роль в регуляции их электрических и физико-химических свойств. Основные функции электропор связаны с явлением электропорации (процесс образования временных пор в клеточной мембране под действием сильного электрического поля). Этот феномен наблюдается, когда на клетку воздействует импульсное электрическое поле с напряженностью, превышающей критический порог (от сотен вольт на сантиметр). Образование электропор в мембране приводит к нарушению ее избирательной проницаемости и повышению ионной проводимости. Это открывает возможности для ряда процессов и практических приложений на их основе, например, для доставки в клетку различных молекул и веществ (ДНК, лекарств, красителей и др.), которые в обычных условиях не проникают через интактную мембрану; облегчению обмена ионами между клеткой и внешней средой, что важно для восстановления нормального ионного градиента и мембранного потенциала; инициации электрически стимулируемых процессов в клетке, таких как открытие ионных каналов, генерация потенциалов действия, активация ферментативных реакций. Таким образом, электропоры в мембране выполняют важные транспортные и сигнальные функции, модулируя электрические и биохимические свойства клетки в ответ на воздействие сильных электрических полей. Клетка характеризуется сложной электрохимической организацией, определяющей её уникальные электрические свойства. Ключевым элементом клетки является клеточная мембрана - тонкая липидная двойная слоистая структура, отделяющая внутреннее содержимое клетки (цитоплазму) от окружающей внешней среды. Мембрана клетки содержит разнообразные ионные каналы, насосы и переносчики, которые обеспечивают избирательный транспорт ионов (таких как  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) через мембрану. Это приводит к

---

возникновению разности электрических потенциалов между внутренней и внешней средой клетки - мембранного потенциала.

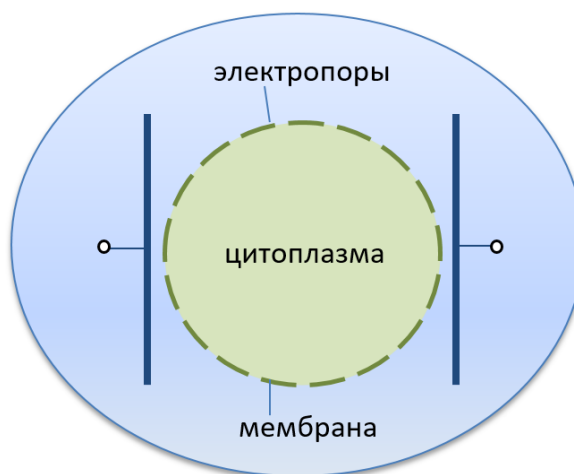


Рис. 1. – Биологическая клетка, имеющая электропоры в мембране

Величина мембранного потенциала, а также его динамика во времени являются важнейшими характеристиками электрической активности клетки. Помимо ионного транспорта, в клеточной мембране происходят процессы электрической поляризации, связанные с перераспределением зарядов под действием приложенного электрического поля. Эти поляризационные эффекты также вносят вклад в нелинейные электрические свойства клеток. Таким образом, биологические клетки представляют собой сложные нелинейные электрохимические системы, моделирование которых требует учета большого числа взаимосвязанных физико-химических процессов, протекающих на клеточном уровне.

При импульсной кондуктометрии клетки, задействуется сигнал, который представляет собой прямоугольный импульс напряжения, т.е. скачкообразно возникающее постоянное напряжение [11]. Т.о. для построения эквивалентной электрической модели клетки необходимо учитывать только емкость и сопротивление, в то время как индуктивность можно не рассматривать. Это связано с тем, что эквивалентное реактивное сопротивление индуктивности при заданных параметрах импульсного

напряжения значительно меньше, чем активное сопротивление клетки и, особенно, клеточной мембраны [12]. На рисунке 2 представлен прямоугольный импульс воздействия на биологическую клетку.

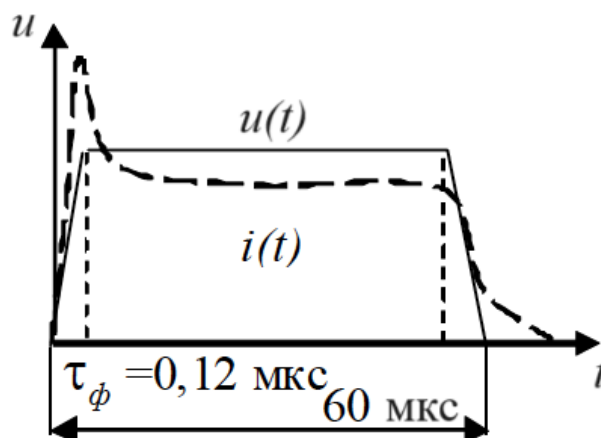


Рис.2 – Прямоугольный импульс воздействия на биологическую клетку

За время, примерно равное  $3\tau_\phi$  (где  $\tau_\phi$  - постоянная времени фронта импульса), ток в системе электрической модели клетки достигает установившегося значения. Поэтому, при построении эквивалентной электрической схемы клетки, имеет смысл использовать известную последовательно-параллельную RC-цепь Шванна [13], но с учетом нелинейности сопротивления клеточной мембраны. На рисунке 3 представлена модифицированная нелинейная RC-цепь, которая может служить эквивалентной электрической моделью биологической клетки. В этой модели учитывается нелинейный характер сопротивления мембраны в зависимости от приложенного трансмембранного напряжения. Для более детального описания электрических процессов в биологической клетке рассмотрим нелинейную электрическую модель мембраны одиночной клетки. Это необходимо, чтобы учесть нелинейный эффект изменения проводимости мембраны с ростом напряженности приложенного импульсного электрического поля.

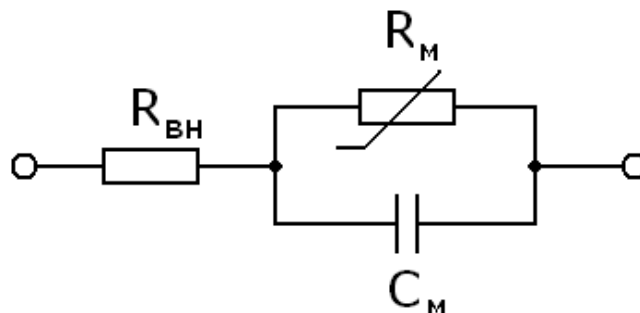


Рис. 3 – Последовательно-параллельная RC – цепь Шванна, модифицированная нелинейностью сопротивления мембраны

После завершения фронта прямоугольного импульса напряжения, который воздействует только на емкость мембраны  $C_M$ , напряжение становится постоянным. В этом случае ток через емкость мембраны значительно меньше, чем ток через сопротивление мембраны, поэтому влиянием емкости можно пренебречь. Сопротивление клеточной мембраны является нелинейным и характеризуется вольт-амперной характеристикой, которую можно получить экспериментально. Для этого на клетку воздействуют последовательностью импульсов напряжения разной амплитуды и измеряют ток в цепи. Для установления нелинейной вольт-амперной характеристики сопротивления мембраны может быть использовано разложение в степенной ряд Тейлора [14]. Тогда, в окрестности некоторой рабочей точки  $u_0$  на этой характеристике, выражение будет следующим:

$$i = f(u_0) + f'(u_0) \cdot (u - u_0) + \frac{1}{2!} f''(u_0) \cdot (u - u_0)^2 + \dots + \frac{1}{n!} f^n(u_0) \cdot (u - u_0)^n, \quad (1)$$

Если переписать выражение (1) в виде полинома, то получим:

$$i = f(u) = a_0 + a_1(u - u_0) + a_2(u - u_0)^2 + \dots + a_n(u - u_0)^n = \sum_{j=0}^n a_j (u - u_0)^j, \quad (2)$$

где  $a_j$  – коэффициенты полинома, подобранные, с помощью метода наименьших квадратов при аппроксимации полинома к вольт-амперной характеристике.

Согласно экспериментальным исследованиям [14], до определенного порогового значения напряжения  $u_0$  на вольт-амперной характеристике (ВАХ) мембраны, ее проводимость незначительно и медленно растет за счет образования и ликвидации электропор в мембране. Однако, когда средний радиус этих пор превышает критическое значение, мембрана необратимо разрывается, и проводимость мембраны значительно и резко возрастает. Для упрощения расчетов можно ограничиться только первыми тремя переменными слагаемыми в разложении ВАХ мембраны в степенной ряд Тейлора. Тогда получим следующее уравнение, описывающее изменение тока через нелинейное сопротивление мембраны:

$$i = f(u) = i_0 + a_1(u - u_0) + a_2(u - u_0)^2 + a_3(u - u_0)^3, \quad (3)$$

где  $i_0$  – начальное значение тока, когда нелинейные свойства сопротивления мембраны  $R_m$  еще не проявляются.

Таким образом, проводимость мембраны можно описать в качестве нелинейной функции:

$$G_m(u) = i(u)/u = [i_0 + a_1(u - u_0) + a_2(u - u_0)^2 + a_3(u - u_0)^3]u^{-1} = [i_0 + \sum_{k=1}^3 a_k(u - u_0)^k]u^{-1}, \quad (4)$$

В выражении (4) подразумевается, что текущее значение переменной  $u$  означает падение напряжения на сопротивлении мембраны. Оно определяется как:  $u = u_{np} - u_R$ , где  $u_{np}$  – приложенное напряжение. Но поскольку  $R_{вн} \ll R_m$ , то допустимо, что  $u \cong u_{np}$ , т.е. соответствует амплитуде импульса на эквивалентной цепи.

Для построения нелинейной электрической модели биологической клетки рассмотрим полную нелинейную эквивалентную электрическую

схему одиночной клетки в среде (рисунок 4). На этой схеме справа показан выход ионов цитоплазмы в окружающую клетку среду через образовавшиеся электропоры в мембране при воздействии импульсного электрического поля.

Слева на схеме новый переменный элемент – нелинейное сопротивление среды, которое зависит от входного напряжения:

$$R_{cp}(u) = R_{cp}^0 - K_R u, \quad (5)$$

где  $R_{cp}^0$  - начальное (собственное) сопротивление среды,  $K_R$  - коэффициент пропорциональности зависимости сопротивления от амплитуды импульса напряжения.

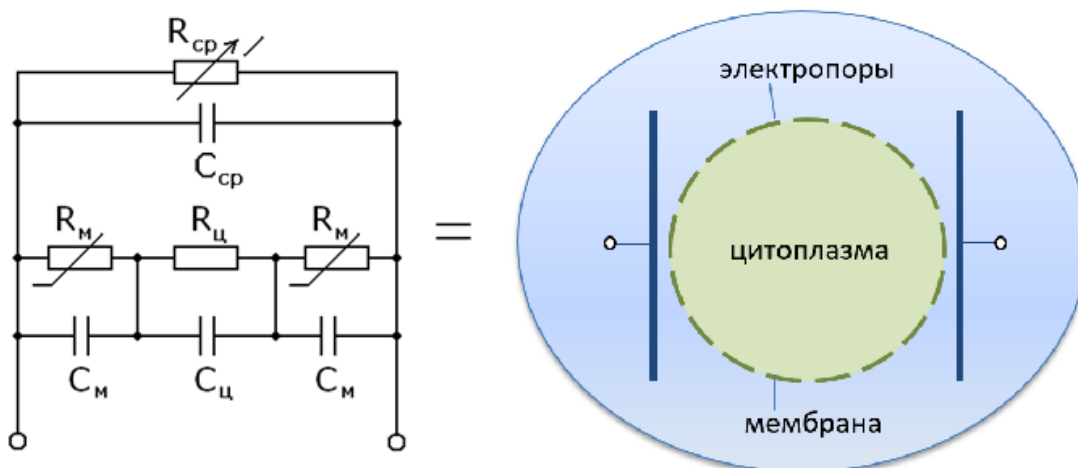


Рис. 4 – Электрическая схема, соответствующая процессу выхода ионов цитоплазмы в среду через электропоры при электропорации клеточной мембраны

Линейность функции (5) обусловлена двумя факторами: выброшенные ионы цитоплазмы под действием импульсного электрического поля быстро диффундируют в межэлектродное пространство с малой проводимостью среды, не накапливаясь; количество и размер образующихся электропор в мембране растут пропорционально напряженности электрического поля. В целом, т.к. среда имеет большой объем, то концентрация выбросившихся



ионов увеличивается в ней медленно. Это позволяет принять линейный характер уменьшения сопротивления среды при постепенной электропорации мембраны клетки в возрастающем импульсном электрическом поле.

Обобщая элементы нелинейной электрической модели клетки, можно подытожить, что суммарная проводимость клетки в среде является сложной функциональной зависимостью от приложенного напряжения и времени. Для упрощения анализа можно рассматривать только стационарную стадию импульса напряжения, т.е. после прохождения фронта, т.е. при  $\tau > \tau_\phi$ , когда можно пренебречь емкостными элементами в эквивалентной схеме. В этом случае можно получить резистивную схему замещения клетки, а ее эквивалентная проводимость будет определяться так:

$$G_{кл}^{обш} |_{t > \tau_\phi} = \varphi(u) = G_M(u) \cdot G_u [2G_u + G_M(u)]^{-1} + G_{cp}^0 + K_G u, \quad (6)$$

где  $G_{cp}^0 + K_G u = G_{cp}(u)$  – линейная функция роста проводимости среды, обратная функции сопротивления,  $G_{cp}^0$  – начальная (собственная) проводимость среды,  $K_G$  – коэффициент пропорциональности,  $u \approx u_{вх}$  – входное напряжение (амплитуда прямоугольного импульса), которая может быть любой функцией времени (обычно выбирается линейной).

При импульсной кондуктометрии измерения проводимости проводятся в импульсном электрическом поле, где амплитуда напряжения постепенно увеличивается от импульса к импульсу. Это достигается путем постепенного увеличения амплитуды входного импульса напряжения. Рассмотрим серию входных прямоугольных импульсов с возрастающей амплитудой как последовательность парафазных единичных скачков. Эти импульсы характеризуются следующими параметрами: шаг роста амплитуды между импульсами:  $\Delta U$ , длительность каждого импульса:  $\tau_u$ , период следования импульсов:  $T$ , время измерения:  $t$ .

$$U_{\text{ex}}(t) = n\Delta U \cdot [1(t + (n-1)T) - 1(t + (n-1)T - \tau_u)], \quad (7)$$

где  $1(t + (n-1)T)$  – ступенчатая единичная функция. Используя основные соотношения, выведенные ранее в формулах (4), (5) и (6), можно получить общее выражение для активной проводимости одиночной клетки при воздействии электрических импульсов с возрастающей амплитудой. Для этого достаточно подставить полученные соотношения в формулу (7):

$$G_{\text{кл}}^{\text{общ}} \Big|_{t > \tau_{\phi}} = \frac{[i_0 + \sum_{k=1}^3 a_k (u - u_0)^k] \cdot [G_y + kn\Delta UA] + 2G_y k [n\Delta UA]^2}{2G_y n\Delta UA + i_0 + \sum_{k=1}^3 a_k (u - u_0)^k} + G_{\text{cp}}^0. \quad (8)$$

Это означает, что для определения собственной проводимости клетки, находящейся в среде во время воздействия последовательных прямоугольных импульсов с линейно возрастающей амплитудой, можно вычесть проводимость среды из общей измеренной проводимости. На рисунке 5 показаны результаты моделирования – график зависимости электропроводности биологической клетки от прилагаемого напряжения.

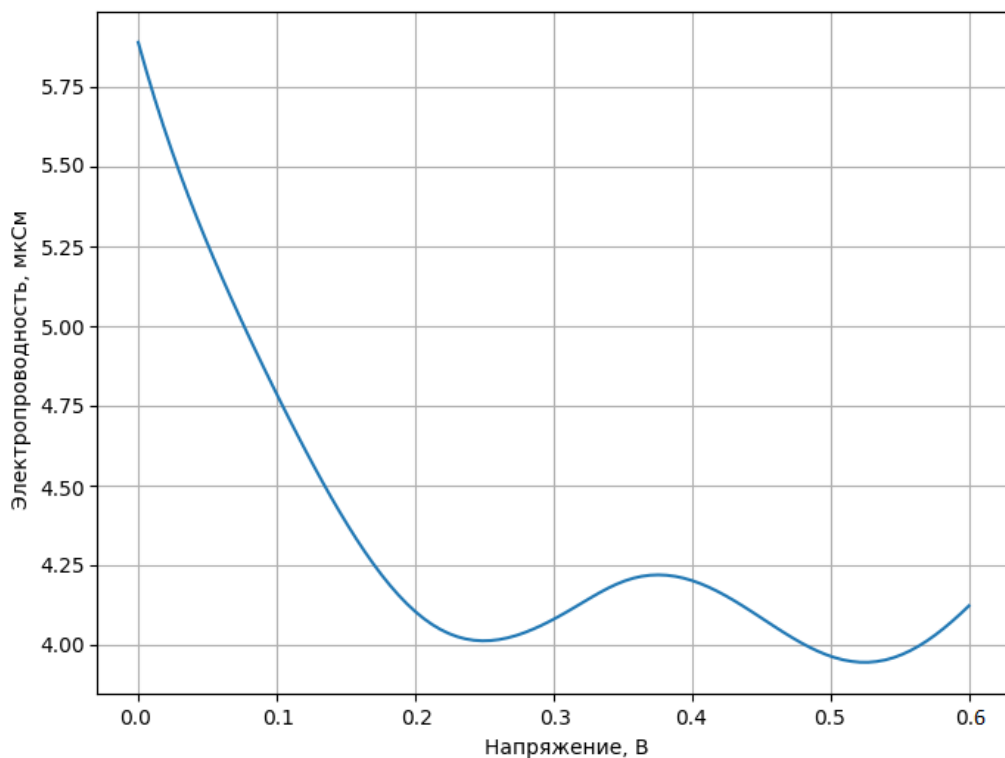


Рис. 5. – График нелинейной электропроводности биологической клетки

Результирующий график демонстрирует несколько локальных максимумов и минимумов, отражающих сложную нелинейную зависимость электропроводности биологической клетки от напряжения. Это обусловлено совместным влиянием двух ионных каналов с различными характеристиками, а также резонансными эффектами, создаваемыми последовательным контуром.

### **Заключение**

В данной работе была разработана комплексная модель нелинейной электропроводности биологической клетки, учитывающая различные физические процессы, протекающие в клеточной мембране. Использование метода эквивалентных схем замещения позволило объединить в единую модель компоненты, отвечающие за ионную проводимость, емкостные свойства мембраны и резонансные явления, обусловленные наличием электропор. Результаты показали, что нелинейная вольт-проводимостная характеристика биологической клетки имеет сложную форму с несколькими локальными максимумами и минимумами. Это обусловлено совместным влиянием экспоненциальных зависимостей ионной проводимости, емкостных эффектов и резонансных пиков, создаваемых последовательным колебательным контуром. Представленная комплексная модель, основанная на эквивалентной схеме замещения, дает возможность адекватно описывать нелинейные электрические свойства биологических клеток, в том числе, с учетом формирования электропор в мембране. Разработанный подход может быть применен для моделирования и анализа электрофизиологических процессов в различных типах клеток, а также для исследования влияния внешних воздействий, таких, как электрические поля, на функционирование биологических систем.

## Литература

1. Васильева М. А., Бугай А. Н., Душанов Э. Б. Моделирование репарации повреждений ДНК, индуцированных тяжелыми ионами в клетках млекопитающих. Актуальные вопросы биологической физики и химии. 2022. №7(4). С. 557-564.
2. Ким Р.П., Корчагин С.А. Математическое и компьютерное моделирование электрофизических свойств многоклеточной структуры при воздействии наносекундных электрических импульсов. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Математика. Механика. Информатика. 2021. №21(2). С. 259-266.
3. Фраучи И. В. и др. Использование крупных лабораторных животных для моделирования инсульта. Гены и Клетки. 2019. №14. С. 244-245.
4. Лунёва К. А. и др. Опыт ксенотрансплантационного гетеротопического моделирования колоректального рака различных клеточных типов у бестимусных мышей линии BALB/c nude. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020. №64(4). С. 148-152.
5. Павлов В. Н. и др. Исследование процессов в установке для модификации биологических клеток магнитным полем при использовании источника переменного тока с высоким выходным сопротивлением. Моделирование, оптимизация и информационные технологии. 2022. №10(1). С.36.
6. Корневский Н. А. и др. Математические модели прогнозирования и ранней диагностики заболеваний, провоцируемых электромагнитными полями радиочастотного диапазона малой интенсивности. Моделирование, оптимизация и информационные технологии. 2020. №8(2). С. 4-5.
7. Ким Р.П., Корчагин С.А. Математическое моделирование воздействия электрических импульсов на транспорт цисплатина через

- плазматическую мембрану // Инженерный вестник Дона, 2024. №1. URL: [ivdon.ru/ru/magazine/archive/n1y2024/8978](http://ivdon.ru/ru/magazine/archive/n1y2024/8978).
8. Jensen C., Teng Y. Is it time to start transitioning from 2D to 3D-cell culture? *Frontiers in molecular biosciences*. 2020. 7. P.33.
  9. Zahoor F., Azni Zulkifli T. Z., Khanday F. A. Resistive random access memory (RRAM): an overview of materials, switching mechanism, performance, multilevel cell (MLC) storage, modeling, and applications. *Nanoscale research letters*. 2020. №15. Pp. 1-26.
  10. Petrova D. D. et al. The new general biological property of stem-like tumor cells (Part II: Surface molecules, which belongs to distinctive groups with particular functions, form a unique pattern characteristic of a certain type of tumor stem-like cells). *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. №23(24). p.15800.
  11. Власов Ю. В., Фролов А. В., Фирсов В. В. Механизм взаимодействия электромагнитных полей с клеточными мембранами организма человека. *Техносферная безопасность, надежность, качество, энерго-и ресурсосбережение*. 2019. С. 102-108.
  12. Самигуллин Д. В. и др. Применение магнитных наночастиц для дистанционного контроля клеточной активности. *Прикладная электродинамика, фотоника и живые системы*. 2022. С. 28-32.
  13. Bernard C. et al. Kinetics of skeletal muscle regeneration after mild and severe muscle damage induced by electrically- evoked lengthening contractions. *The FASEB Journal*. 2023.37(9). P. 23107.
  14. Бурунов С. А. Методические советы по разложению функций многих переменных в ряд Тейлора. *Science and Education*. 2022. 3(6). С.72-85.
-

## References

1. Vasilyeva M. A., Bugay A. N. Dushanov E. B. Aktualnye voprosy biologicheskoy fiziki i khimii. 2022. №7 (4). Pp. 557-564.
2. Kim R. P. Korchagin S. A. Novaya seriya. Seriya Matematika. Mekhanika. Informatika. 2021. №21 (2). Pp. 259-266.
3. Frauchi I. V. i dr. Geny i Kletki. 2019. №14. Pp. 244-245.
4. Luneva K. A. i dr. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2020. №64 (4). Pp. 148-152.
5. Pavlov V. N. i dr. Modelirovaniye. optimizatsiya i informatsionnyye tekhnologii. 2022. №10 (1). P. 36.
6. Korenevskiy N. A. i dr. Modelirovaniye. optimizatsiya i informatsionnyye tekhnologii. 2020. №8 (2). Pp. 4-5.
7. Kim R.P. Korchagin S.A. Inzhenernyy vestnik Dona. 2024. №1. Pp. 710-722.
8. Jensen C. Teng Y. Frontiers in molecular biosciences. 2020. №7. P. 33.
9. Zahoor F. Azni Zulkifli T. Z. Khanday F. A. Nanoscale research letters. 2020. №15. Pp. 1-26.
10. Petrova D. D. et al. International Journal of Molecular Sciences. 2022. № 23(24). P. 15800.
11. Vlasov Yu. V., Frolov A. V., Firsov V. V. Tekhnosfernaya bezopasnost. nadezhnost. kachestvo. energo-i resursosberezheniye. 2019. Pp. 102-108.
12. Samigullin D. V. i dr. Prikladnaya elektrodinamika. fotonika i zhivye sistemy. 2022. №2. Pp. 8-32.
13. Bernard C. et al. The FASEB Journal. 2023. 37(9). P. 23107.
14. Buronov S. A. Science and Education. 2022. 3(6). Pp. 72-85.

**Дата поступления: 4.08.2024**

**Дата публикации: 14.09.2024**