



УДК 519.876.5:004.94:576.3.08

*И.А. Веренинов, А.А. Веренинов
Санкт-Петербург, Россия*

АЛГОРИТМЫ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПЕРЕНОСА ИОНОВ В КЛЕТКАХ

*I.A. Vereninov, A.A. Vereninov
St.-Petersburg, Russia*

ALGORITHMS OF COMPUTER MODELLING OF ION INTERACTION IN CELLS

Предложены методы компьютерного моделирования переноса ионов через клеточную мембрану при наличии в ней ионных каналов и переносчиков разного типа, применимые к условиям как стационарного, так и нестационарного распределения ионов между клетками и средой.

АЛГОРИТМЫ. КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ. ПЕРЕНОС ИОНОВ В КЛЕТКАХ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ. НЕСТАЦИОНАРНЫЕ ПРОЦЕССЫ.

New algorithms of the computer modelling of ions interaction through the cellular membrane at presence in it of ionic channels and carriers of different type, applied to processes of stationary and non-stationary distribution of ions between cells and environment are offered.

ALGORITHMS. COMPUTER MODELLING. CARRY OF IONS TO CELLS. DIFFERENTIAL EQUATION. NON-STATIONARY PROCESSES.

Перенос ионов через клеточную мембрану, играющий ключевую роль в генерации разности электрических потенциалов на мембране, определяется состоянием имеющихся в мембране переносчиков и ионных каналов. Ввиду их многообразия расчет процессов, связанных с перемещением ионов в клетку или из клетки, представляет значительные математические трудности и требует применения численных методов. В литературе имеются работы, в которых методом математического моделирования исследована зависимость потока однозарядных ионов через клеточную мембрану от состояния переносчиков и каналов лишь в относительно простых случаях и, как правило, в условиях баланса потоков иона каждого вида в клетку и из клетки [1–4]. В работе [5] приводятся кривые переходных процессов в клетках, но не учитывается один из важных видов переноса ионов, при котором имеет место симпорт, т. е. сопряженный перенос ионов разного вида в одном тракте. Уравнения нестационарных процессов при этом также не приводятся.

Ввиду сказанного предлагается корректно

поставить задачу в самом общем виде, начиная с описания нестационарных процессов, в котором учитывалось бы наличие в клеточной мембране механизмов переноса разного типа. При этом следует разработать процедуру численной реализации этих процессов во всем диапазоне значений параметров известных типов животных клеток.

Кроме того, самостоятельный интерес представляет постановка в общем виде задачи о стационарной зависимости градиентов электрохимического потенциала однозарядных ионов на клеточной мембране, заряда, фиксированного в клетке, и осмотического баланса между клеткой и средой от состояния переносчиков и каналов в мембране, а также разработка универсального метода решения этой задачи.

Нестационарная модель

В настоящей статье используются уравнения нестационарной модели ионных потоков через клеточную мембрану с правой частью, заимствованной из [3]:

$$\frac{dNa_i}{dt} = p_{Na} u \frac{[Na]_i \exp(u) - [Na]_0}{g} - \beta [Na]_i +$$

$$+ I_{NC} (1 - f_{NC}) + I_{NKCC} (1 - f_{NKCC}) = f_{Na}, \quad (1)$$

$$\frac{dK_i}{dt} = p_K u \frac{[K]_i \exp(u) - [K]_0}{g} +$$

$$+ \beta [Na]_i / \gamma + I_{NKCC} (1 - f_{NKCC}) = f_K, \quad (2)$$

$$\frac{dCl_i}{dt} = p_{Cl} u \frac{[Cl]_i - [Cl]_0 \exp(u)}{g} +$$

$$+ I_{NC} (1 - f_{NC}) + 2I_{NKCC} (1 - f_{NKCC}) = f_{Cl}, \quad (3)$$

где $f_{NC} = ([Na]_i [Cl]_i) / ([Na]_0 [Cl]_0)$; $f_{NKCC} = ([Na]_i \times [K]_i [Cl]_i [Cl]_i) / ([Na]_0 [K]_0 [Cl]_0 [Cl]_0)$; $g = 1 - \exp(u)$.

Помимо уравнений (1)–(3) в любой момент времени должны выполняться условия электро-нейтральности:

$$[Na]_i + [K]_i - [Cl]_i + \frac{zA}{v} = 0 \quad (4)$$

и осмотического баланса:

$$[Na]_i + [K]_i + [Cl]_i + \frac{A}{v} =$$

$$= [Na]_0 + [K]_0 + [Cl]_0 + B_0. \quad (5)$$

В выражениях (1)–(5) использованы следующие обозначения:

$[Na]_i, [K]_i, [Cl]_i$ – концентрации натрия, калия и хлора во внутриклеточной воде;

$[Na]_0, [K]_0, [Cl]_0$ – те же концентрации вне клетки;

Na_i, K_i, Cl_i – количество ионов внутри клетки;

v – объем внутриклеточной воды;

z, A – заряд и, соответственно, количество внутриклеточных осмолитов, не проникающих через мембрану;

u – безразмерный мембранный потенциал;

B_0 – концентрация незаряженных осмолитов в среде.

Первые члены в правых частях уравнений (1)–(3) представляют собой диффузионные потоки через каналы, где p_{Na}, p_K, p_{Cl} – это коэффициенты проницаемости каналов для соответствующих ионов [1].

Члены $\beta [Na]_i$ и $\beta [Na]_i / \gamma$ в уравнениях (1) и (2) отражают выходной поток Na^+ и входной поток K^+ через Na/K насос. Принято, что $\gamma = 1,5$,

т. е. поток K^+ через насос в 1,5 раза меньше потока Na^+ . Входной поток Na^+ и входной поток Cl^- со стехиометрией 1:1 при симпорте NC в уравнениях (1) и (3) представлены слагаемым с множителем I_{NC} . Слагаемые с множителем I_{NKCC} – это входной поток Na^+ , равный ему входной поток K^+ и входной поток Cl^- при симпорте NKCC, для которого характерна стехиометрия 1:1:2 [1].

Специфика исходной модели (1)–(5) состоит в следующем.

1. В уравнениях (1)–(3) слева записаны производные по времени от количества ионов внутри клетки, а справа в качестве искоемых функций используются концентрации тех же внутриклеточных компонентов. Это, с одной стороны, оправдывает «поточный» подход к записи уравнений, поскольку скорость изменения количества ионов внутри клетки и есть поток ионов через мембрану, а, с другой стороны, требует замены переменных Na_i, K_i, Cl_i на $[Na]_i, [K]_i, [Cl]_i$, принимая во внимание объем клетки:

$$Na_i = [Na]_i v;$$

$$K_i = [K]_i v;$$

$$Cl_i = [Cl]_i v, \quad (6)$$

где v – объем внутриклеточной воды.

2. Равенства (4) и (5) должны выполняться всегда. Поэтому при исследовании модели необходимо задавать начальные значения по концентрациям и объему, при которых они выполняются.

3. В этой модели зависимости потенциала u от других переменных и параметров в явном виде не приведены. Поэтому для корректной математической постановки задачи модель (1)–(5) необходимо преобразовать. После умножения (4) на объем v и дифференцирования по времени полученного выражения с учетом постоянства слагаемого zA получается связь производных от количества ионов в клетке:

$$\frac{dK_i}{dt} + \frac{dNa_i}{dt} - \frac{dCl_i}{dt} = 0 \quad (7)$$

или

$$f_{Na} + f_K - f_{Cl} = 0.$$

С учетом (1)–(3) из (7) получается трансцендентное уравнение для потенциала u :

$$F(u) = \exp(u) - \frac{p_{Na} [Na]_0 + p_K [K]_0 - p_{Cl} [Cl]_i + \beta [Na]_i (1 - 1/\gamma) / u}{p_{Na} [Na]_i + p_K [K]_i + p_{Cl} [Cl]_0 + \beta [Na]_i (1 - 1/\gamma) / u} = 0. \quad (8)$$

Это уравнение совпадает с уравнением, полученным ранее [5] для частного случая отсутствия импортных потоков, когда $I_{\text{NC}} = 0, I_{\text{НКСС}} = 0$. Оказывается, что и в общем случае, при наличии импортных потоков, связь потенциала u с концентрациями и параметрами системы остается без изменений и подчиняется уравнению (8).

Из (4) и (5) следует зависимость, справедливая как в стационарных, так и в нестационарных условиях:

$$[\text{Cl}]_i = ([\text{Na}]_i + [\text{K}]_i) \frac{1-z}{1+z} + ([\text{Na}]_0 + [\text{K}]_0 + [\text{Cl}]_0 + B_0) \frac{z}{1+z}. \quad (9)$$

Поэтому достаточно вычислять значения искомых концентраций $[\text{Na}]_i(t)$ и $[\text{K}]_i(t)$, а внутриклеточную концентрацию $[\text{Cl}]_i(t)$ получать из (9).

Из (6) с учетом того, что объем клетки $V(t)$ зависит от времени, получают выражения для производных от количества ионов калия и натрия в клеточном объеме:

$$\begin{aligned} \frac{d(\text{Na}_i)}{dt} &= V \frac{d[\text{Na}]_i}{dt} + [\text{Na}]_i \frac{dV}{dt}; \\ \frac{d(\text{K}_i)}{dt} &= V \frac{d[\text{K}]_i}{dt} + [\text{K}]_i \frac{dV}{dt}. \end{aligned} \quad (10)$$

Окончательно дифференциальные уравнения для $[\text{Na}]_i(t)$ и $[\text{K}]_i(t)$, получающиеся из (1), (2), (10), приобретают вид:

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{Na}]_i}{dt} &= \frac{f_{\text{Na}}}{V} \left(1 - \frac{[\text{Na}]_i}{S_0}\right) - \frac{[\text{Na}]_i}{VS_0} (f_{\text{K}} + f_{\text{Cl}}), \\ \frac{d[\text{K}]_i}{dt} &= \frac{f_{\text{K}}}{V} \left(1 - \frac{[\text{K}]_i}{S_0}\right) - \frac{[\text{K}]_i}{VS_0} (f_{\text{Na}} + f_{\text{Cl}}), \end{aligned} \quad (11)$$

где $S_0 = [\text{Na}]_0 + [\text{K}]_0 + [\text{Cl}]_0 + B_0$.

Объем v вычисляется в любой момент времени из (4):

$$v = zA / ([\text{Cl}]_i - [\text{Na}]_i - [\text{K}]_i). \quad (12)$$

Таким образом, для моделирования изменения распределения ионов между клеткой и средой необходимо решать задачу Коши для системы (11). При этом на каждом шаге численного интегрирования необходимо вычислять концентрацию $[\text{Cl}]_i$ из (9), объем v из (12), а потенциал u из (8).

Трансцендентное уравнение (8) решается в два этапа. Вначале находятся значения потенциала u , при которых функция $F(u)$ переходит через нуль в области физически обоснованных значе-

ний u . А затем применяется процедура ZEROIN уточнения корней из стандартного вычислительного пакета FMM [6].

Как показал длительный опыт реализации модели (8), (9), (11), (12), для численного интегрирования достаточно применять явный метод Эйлера. Контроль достижения стационарных значений всех концентраций осуществляется выводом значений производных натрия и калия $\frac{d[\text{Na}]_i}{dt}$ и $\frac{d[\text{K}]_i}{dt}$, а также вычисляемого значения производных по хлору

$$\frac{d[\text{Cl}]_i}{dt} = \frac{f_{\text{Cl}}}{V} \left(1 - \frac{[\text{Cl}]_i}{S_0}\right) - \frac{[\text{Cl}]_i}{VS_0} (f_{\text{Na}} + f_{\text{K}}). \quad (13)$$

При моделировании нестационарных процессов в качестве начальных условий по концентрациям можно задавать любые стационарные или нестационарные значения, однако должны быть обязательно соблюдены условия (4), (5) и (9). Например, при исследовании переходного процесса с другими значениями внешних концентраций $[\text{Na}]_0, [\text{K}]_0, [\text{Cl}]_0$ необходимо пересчитать объем v и начальные внутриклеточные концентрации по формулам

$$\begin{aligned} V &= V_c S_{0c} / S_{0n}, \\ [\text{Na}]_{in} &= [\text{Na}]_{ic} V_c / V, \\ [\text{K}]_{in} &= [\text{K}]_{ic} V_c / V, \\ [\text{Cl}]_{in} &= [\text{Cl}]_{ic} V_c / V, \end{aligned} \quad (14)$$

где индекс «с» означает старое стационарное значение; «н» – новое, начиная с которого исследуется переходной процесс; $S_{0n} = [\text{Na}]_{0n} + [\text{K}]_{0n} + [\text{Cl}]_{0n} + B_0$ – это сумма новых значений внешних концентраций.

В стационарном состоянии клетки суммарный поток ионов каждого вида в клетку и из клетки по всем каналам и переносчикам равен нулю.

Стационарная модель

Стационарная модель является частным случаем нестационарной. При этом по-прежнему должны выполняться условия (4) и (5), а также условия

$$\begin{aligned} f_{\text{Na}} &= F_1 = 0, \\ f_{\text{K}} &= F_2 = 0, \\ f_{\text{Cl}} &= F_3 = 0. \end{aligned} \quad (15)$$

Систему (15) можно рассматривать как систему нелинейных уравнений относительно значений концентраций натрия и калия и потенциала

$[Na]_i, [K]_i, u$ (концентрация хлора по-прежнему может вычисляться из (9)). Вычисляя эти величины из системы (15), можно решать важные для исследователя задачи, в частности, получить:

1) зависимость стационарных потоков (слагаемые в правых частях (1)–(3)) от изменения любого из параметров $p_{Na}, p_K, p_{Cl}, \beta, \gamma, z, I_{NC}, I_{NKCC}$, либо от любого комплекса параметров, например, от p_{Na} / β и др.;

2) зависимость разности потенциалов u , объема клетки v , отношения концентраций натрия и калия или любых других характеристик процесса от перечисленных выше параметров.

В общем случае математическая постановка стационарной задачи состоит в следующем.

Дана система трансцендентных уравнений вида

$$F(W, P) = 0, \quad (16)$$

где

$$F = \begin{bmatrix} f_{Na}(W, P) \\ f_K(W, P) \\ f_{Cl}(W, P) \end{bmatrix}, \quad W = \begin{bmatrix} u(p) \\ [Na]_i(p) \\ [K]_i(p) \end{bmatrix}, \quad P = \begin{bmatrix} p_{Na} \\ p_K \\ p_{Cl} \\ \beta \\ \gamma \\ z \\ I_{NC} \\ I_{NKCC} \\ S_0 \end{bmatrix}.$$

Требуется найти зависимость вектора искомых величин W от любого из компонентов вектора параметров P при известных начальных значениях $W(p_{j_0})$, изменяя значения параметра в пределах $p_{j_0} \leq p_j \leq p_{j_k}$. Здесь индекс j – номер компонента вектора P , второй нижний индекс «0» означает начальное, а индекс k – конечное значение варьируемого j -го компонента вектора P . Рассмотрим конкретный пример варьирования параметра $m = p_{Na} / \beta$.

Пусть требуется найти зависимость стационарных значений переменных $u, [Na]_i, [K]_i$ от параметра m . Тогда система (15) запишется в виде:

$$\begin{aligned} F_1(m, u, [Na]_i, [K]_i, p) &= 0, \\ F_2(m, u, [Na]_i, [K]_i, p) &= 0, \\ F_3(m, u, [Na]_i, [K]_i, p) &= 0. \end{aligned} \quad (17)$$

Продифференцируем (17) по параметру m и, учитывая явную и неявную зависимость этих

уравнений от параметра, получим систему трех уравнений вида:

$$\frac{\partial F_k}{\partial u} \frac{du}{dm} + \frac{\partial F_k}{\partial [Na]_i} \frac{d[Na]_i}{dm} + \frac{\partial F_k}{\partial [K]_i} \frac{d[K]_i}{dm} = -F'_k(m) \quad (18)$$

$$k = \overline{1, 3}.$$

Система (18) представляет собой систему линейных алгебраических уравнений относительно производных по интересующему исследователя параметру m . Матрица этой системы зависит от вектора параметров P , искомых переменных $u, [Na]_i, [K]_i$, поэтому должна пересчитываться при изменении указанных величин.

Таким образом, алгоритм получения зависимостей $u(m), [Na]_i(m), [K]_i(m)$ состоит из следующих этапов.

1. Задается начальное значение параметра $m = p_{j_0}$ при начальных значениях остальных компонентов вектора P и искомых функциях $u(m), [Na]_i(m), [K]_i(m)$.

2. Вычисляются числовые коэффициенты матрицы системы (18).

3. Решается система линейных уравнений относительно производных $\frac{du}{dm}, \frac{d[Na]_i}{dm}, \frac{d[K]_i}{dm}$.

4. Применяется любой метод численного интегрирования обыкновенных дифференциальных уравнений при заданном шаге по параметру m , находят новые значения интегрируемых функций $u(m), [Na]_i(m), [K]_i(m)$ и параметр m изменяется на величину заданного шага.

5. Пункты 2–4 повторяются вплоть до конечного значения $m = p_{j_k}$.

Для решения системы линейных алгебраических уравнений (18) применялись процедуры DECOMP и SOLVE из пакета вычислительных программ FMM [6]. Для гарантии достаточной точности получения интересующих зависимостей необходимо контролировать число обусловленности COND матрицы системы (18), что предусмотрено процедурой DECOMP, варьировать шаг численного интегрирования по параметру m , а также выводить невязки (15).

Начальные значения $u, [Na]_i, [K]_i$ задаются из стационарных значений этих переменных, полученных при начальном значении компонента $m = p_{j_0}$ вектора P .

Если в процессе получения искомых зависимостей от какого-либо параметра невязки (15) растут или велики, это значит, что шаг интегрирования по параметру выбран неверно, либо на-

чальные условия дают большие невязки, либо матрица системы (18) стала плохо обусловленной. В этом случае надо полученные значения u , $[Na]$, $[K]$, вставить в уравнения нестационарной модели, получить более точные значения в установившемся режиме и запустить стационарную модель снова.

Изложенная выше методика позволяет получать *любые* интересующие исследователя зависимости от *любого* параметра или комплекса параметров модели с заданной гарантированной точностью. При этом предварительно надо построить функциональную матрицу системы (18) в зависимости от того, какой параметр или комплекс параметров варьируется.

На основе этой методики разработана серия программ, предназначенных для исследования нестационарных процессов и стационарных зависимостей, интересующих исследователей. Ниже приведены фрагменты выходных файлов двух таких программ. Первая программа служит для отыскания зависимости градиентов электрохимического потенциала на клеточной мембране трех наиболее биологически значимых ионов натрия, калия и хлора от состояния переносчиков и каналов в мембране, заряда, фиксированного в клетке, и осмотического баланса между клеткой и средой в условиях стационарного состояния системы.

В приведенном ниже фрагменте (листинг 1), иллюстрирующем результат работы этой программы, приведены (первые 5 строк) исходные

параметры и начальные стационарные значения концентраций и потенциала $U = 26,7 * u$ (в милливольтах). Эти значения соответствуют начальной точке исследуемой зависимости от параметра $m = p_{na} / \beta$, и они должны удовлетворять стационарным уравнениям (15). Для проверки этого вводятся значения трех невязок в начальной точке $m = 0,05$. Если эти значения велики, необходимо их уточнить, используя значения, полученные из нестационарной модели в установившемся режиме. В приведенном примере выведены невязки только для первого и последнего значений варьируемого комплекса параметров m (в программе вывод осуществляется при всех значениях m). Как показал длительный опыт эксплуатации подобных программ, при невязках порядка 10^{-3} – 10^{-4} концентрации натрия na , калия k , хлора cl и потенциал U вычисляются с точностью, дающей столь же малые невязки и в конце таблицы по m , что подтверждается выведенными значениями невязок при $m = 0,14$. Здесь же выведено значение числа обусловленности матрицы системы (18) применительно к конкретной системе трансцендентных уравнений (15). Выведенное значение числа обусловленности COND свидетельствует о достаточно точном разрешении системы (18) относительно производных $\frac{du}{dm}, \frac{d[Na]}{dm}, \frac{d[K]}{dm}$ на каждом шаге интегрирования по m .

В результате работы программы по описанному алгоритму исследователь получает таблицу

```

Начальные данные
n0 k0 c0      U      n1      k1      c1      z1      pn      pk      pc
*150  5 155 -84.88  25.68 157.33 14.92 -1.50 0.050 3.330 0.035
inc  inkcc beta gamma hp
1.00  0.0 1.00  1.50 100
m= 0.05 U=-84.88 n1= 25.68 k1=157.33 c1= 14.92 hp= 100
невязки в начальной точке по параметру m
nev[1]= 3.26E-03 nev[2]=-1.52E-03 nev[3]= 5.43E-04
невязки в конечной точке по параметру m
nev[1]=-4.84E-03 nev[2]= 7.18E-04 nev[3]=-2.65E-03
cond= 1.6861677516E+02
Результаты
m 0.05 0.06 0.07 0.08 0.09 0.10 0.11 0.12 0.13 0.14
U -84.88-82.93 -81.06 -79.24 -77.49 -75.79 -74.14 -72.54 -70.99 -69.48
na 25.68 29.98 34.09 38.03 41.79 45.39 48.83 52.12 55.27 58.28
k 157.3 152.9 148.7 144.6 140.7 137.0 133.4 130.0 126.6 123.5
cl 14.92 15.58 16.22 16.87 17.55 18.24 18.94 19.66 20.39 21.14
V 8.92 8.97 9.01 9.05 9.09 9.14 9.19 9.24 9.29 9.34
    
```

Листинг 1. Стационарные зависимости потенциала U и концентраций ионов от параметра m

значений $U(m)$, $na(m)$, $k(m)$, $cl(m)$, на основании чего по известным формулам вычисляются любые другие интересующие исследователя характеристики стационарного процесса.

Второй фрагмент (листинг 2) иллюстрирует применение второй программы, предназначенной для исследования нестационарных процессов. В качестве примера выбран случай, когда характеризующий интенсивность работы Na/K насоса параметр β резко изменяется в момент $t = 0$ со

значения 1 до значения 0,05.

При изменении параметра β равновесие клетки со средой нарушается, и начинается переходный процесс, в котором искомые функции $U(t)$, $na(t)$, $k(t)$, $cl(t)$ изменяются вплоть до следующего стационарного состояния. При этом необходимо выводить значения производных системы $prna$, prk и $prcl$ (11) для контроля качества установления нового стационарного режима. Несмотря на то что уравнение для cl не интегрируется, и значе-

Начальные данные

```

na0 k0 cl0 pna pk pcl beta gamma z na k cl
150.00 5.00 155.00 0.050 3.330 0.035 0.05 1.50-1.50 25.68 157.33 14.92
v A U inc inkcc hp B0
0.00892 1.0 -84.88 1.0 0.0 10 0.00

```

результаты

```

t U na k cl v prna prk prcl
0.0100 -78.14 50.83 132.14 15.12 0.008935 2380.0-2384.735 23.548
0.0200 -73.56 72.99 109.92 15.44 0.008954 2081.5-2089.194 38.431
0.0300 -68.78 92.18 90.64 15.91 0.008983 1787.4-1798.298 54.116
0.0400 -63.86 108.47 74.22 16.54 0.009023 1500.6-1514.810 70.614
0.0500 -58.89 121.95 60.58 17.34 0.009074 1225.3-1242.901 87.672
0.0600 -54.02 132.77 49.57 18.31 0.009138 967.5 -988.460 104.644
0.0700 -49.44 141.14 40.97 19.44 0.009213 734.6 -758.758 120.464
0.0800 -45.35 147.36 34.50 20.72 0.009300 534.2 -561.054 133.806
0.0900 -41.89 151.77 29.80 22.12 0.009397 371.6 -400.344 143.489
0.1000 -39.14 154.78 26.50 23.59 0.009501 247.5 -277.386 148.931
0.5000 -28.63 157.83 17.43 53.73 0.012339 -3.255 -3.078 31.665
1.0000 -27.27 156.90 16.61 62.47 0.013507 -1.014 -0.819 9.165
1.5000 -26.83 156.57 16.36 65.35 0.013942 -0.387 -0.298 3.422
2.0000 -26.66 156.45 16.26 66.47 0.014119 -0.158 -0.120 1.390
2.5000 -26.59 156.39 16.22 66.93 0.014193 -0.067 -0.050 0.583
3.0000 -26.56 156.37 16.20 67.13 0.014225 -0.028 -0.021 0.248
3.5000 -26.55 156.36 16.20 67.21 0.014239 -0.012 -0.009 0.106
4.0000 -26.54 156.36 16.19 67.25 0.014245 -0.005 -0.004 0.045
4.5000 -26.54 156.36 16.19 67.26 0.014247 -0.002 -0.002 0.019
5.0000 -26.54 156.35 16.19 67.27 0.014248 -0.001 -0.001 0.008

```

Листинг 2. Результаты моделирования нестационарного процесса при возмущении параметра β

ние концентрации cl вычисляется из (9), выводить и следить за значением производной по переменной cl необходимо.

Значение времени t приведено с непостоянным шагом для того, чтобы рассмотреть начало переходного процесса. Процесс доведен до нового стационарного состояния, о чем свидетельствуют нулевые значения производных $prna$, prk , $prcl$.

Предложена строго обоснованная математическая модель нестационарного процесса переноса ионов через клеточную мембрану.

Разработан алгоритм численной реализации нестационарной модели, отличающийся простотой и малым объемом вычислений.

Предложен универсальный алгоритм исследования зависимостей стационарных характеристик ионообменных процессов от параметров клеток и особенностей ионообменных механизмов. Точность расчета при использовании разработанного метода контролируется и может быть повышена, когда это необходимо.

По предложенным алгоритмам разработан комплекс программ, обеспечивающих реализа-

цию нестационарных и стационарных моделей исследуемых процессов, тщательно протестированный и проверенный при решении большого числа практически важных задач.

Работа выполнена по Программе № 7 Президиума РАН «Механизмы интеграции молекулярных систем при реализации физиологических функций» при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 12-04-01669-а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Веренинов, А.А.** Роль ионных транспортеров в долговременной регуляции содержания воды в животных клетках. Математическая модель и реальные лимфоидные клетки [Текст] / А.А. Веренинов, Л.Н. Глушанкова, А.А. Рубашкин // Цитология. –1995. –Т. 37. –№ 12. –С. 1151–1166.

2. **Веренинов, А.А., ст.** Ионный, электрический и водный баланс в животной клетке. Система с активным транспортом катионов, гольдмановскими каналами и симпортом типа $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ [Текст] / А.А. Веренинов, ст., А.А. Веренинов, мл. // Цитология. –1991. –Т. 33. –№ 11. –С. 4–17.

3. **Веренинов, А.А.** Влияние симпорта NaK2Cl и проницаемости хлорных каналов на баланс ионных потоков и трансмембранное распределение ионов у жи-

вотных клеток разного типа [Текст] / А.А. Веренинов, Л.Н. Глушанкова, А.А. Рубашкин // Цитология. –1997. –Т. 39. –№ 8. –С. 727–738.

4. **Yurinskaya, V.E.** Balance of unidirectional monovalent ion fluxes in cells undergoing apoptosis: why does Na/K pump suppression not cause cell swelling? [Text] / V.E. Yurinskaya, A.A. Rubashkin, A.A. Vereninov // J. Physiol. –2011. –Vol. 589. –№ 9. –P. 2197–2211.

5. **Armstrong, Clay M.** The Na/K pump, Cl ion and osmotic stabilization of cells [Text] / Clay M. Armstrong // PNAS. –2003. –Vol. 100. –№ 10. –P. 6257–8262.

6. **Форсайт, Дж.** Машинные методы математических вычислений [Текст] / Дж. Форсайт, М. Малькольм, К. Моулер. –М.: Мир, 1980.

REFERENCES

1. Vereninov A.A., Glushankova L.N., Rubashkin A.A. Rol' ionnykh transporterov v dolgovremennoi reguliatsii soderzhaniia vody v zhyvotnykh kletkakh. Matematicheskaya model' i real'nye limfoidnye kletki / Tsitologiya. –1995. –Т. 37. –№ 12. –S. 1151–1166. (rus)

2. Vereninov A.A., st., Vereninov A.A., ml. Ionnyi, elektricheskii i vodnyi balans v zhyvotnoi kletke. Sistema s aktivnym transportom kationov, gol'dmanovskimi kanalami i simportom tipa $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ / Tsitologiya. –1991. –Т. 33. –№ 11. –S. 4–17. (rus)

3. Vereninov A.A., Glushankova L.N., Rubashkin A.A.. Vliianie simporta NaK2Cl i pronitsaemosti khlornykh kanalov na balans ionnykh potokov i transmembranoe

raspredelenie ionov u zhyvotnykh kletok raznogo tipa / Tsitologiya. –1997. –Т. 39. –№ 8. –S. 727–738. (rus)

4. Yurinskaya V.E., Rubashkin A.A., Vereninov A.A. Balance of unidirectional monovalent ion fluxes in cells undergoing apoptosis: why does Na/K pump suppression not cause cell swelling? / J. Physiol. –2011. –Vol. 589. –№ 9. –S. 2197–2211. (rus)

5. Armstrong Clay M. The Na/K pump, Cl ion and osmotic stabilization of cells / PNAS. –2003. –Vol. 100. –№ 10. –S. 6257–8262.

6. Forsait Dzh., Mal'kol'm M., Mouler K. Mashinnye metody matematicheskikh vychislenii. –Moscow: Mir, 1980. (rus)