УДК 517.938

Исследование резонансов в акустической модели клетки

Юрова Т. С., Попов И. Ю.

Университет ИТМО

Аннотация: В статье исследован оператор Лапласа для области с полупрозрачной границей, рассматриваемой как поверхностный потенциал. Получена асимптотика решения задачи рассеяния с особенностью на поверхности и её связь с резонансами. Достигнутый результат может быть применён для объяснения селективного разрушения мембран раковых клеток в ультразвуковом поле.

Ключевые слова: резонансы матрицы рассеяния, асимптотика.

1. Введение

Данная работа была вдохновлена явлением, открытым в 2016 году Кошелевой, Лай и др. [1]. Они установили, что при облучении ультразвуком раковых и здоровых клеток с внедренными в них наночастицами золота количество погибших раковых клеток значительно больше, чем погибших здоровых. Такой метод лечения раковых опухолей является более безопасным по сравнению со всеми существующими методами, так как минимально влияет на здоровые клетки. Это явление было описано сугубо экспериментально, теоретического обоснования представлено не было. В данной статье разработана теоретическая модель рассеяния акустических волн клеточной мембраной и обоснована эффективность избирательного разрушения раковых клеток с помощью ультразвукового метода и внедрения в клетки золотых наночастиц.

Для исследования упомянутого выше явления необходимо построить акустическую модель клетки. Различные модели клеточных мембран конструировались и исследовались в работах [2–4]. В данной работе она представляет собой резонатор с тонкими полупрозрачными границами, в окрестности которых находятся наночастицы – точечные источники вторичных акустических волн. Главное различие в моделях раковой и здоровой клеток состоит в гладкости клеточной мембраны, т. е. границы: у здоровой клетки она гладкая, у раковой – негладкая [5]. В этой модели рассматривается задача рассеяния акустических волн и оценивается мнимая часть резонансов – полюсов матрицы рассеяния.

2. Исследование резонансов

Перейдём к исследованию резонансов. Чтобы найти их в явном виде, необходимо решить уравнение

$$S(k)e = 0,$$

где S – матрица рассеяния задачи. Учитывая вид матрицы рассеяния, задача ставится следующим образом: нужно найти такие значения спектрального параметра k, при которых существуют решения уравнения

$$\int_{\Sigma_1} S\left(\nu,\nu',k\right) e\left(\nu'\right) d\nu' + \frac{ik}{2\pi} c\psi\left(x_0,\nu,k\right) \times \\ \times \int_{\Sigma_1} \psi\left(x_0,\nu',k\right) e\left(\nu'\right) d\nu' = 0 \tag{1}$$

т.е. требуется найти такие $e, e\left(L_2\left(\Sigma_1\right)\right), \Sigma_1 = \{\nu : |\nu| = 1\}$, $x_0 \in \Gamma$ – точка, в которой находится наночастица.

Согласно [6], уравнение (1) преобразовано следующим образом

$$e\left(\nu''\right) = -\frac{ik}{2\pi} \int_{\Sigma_1} d\nu \left[S\right]^{-1} \left(\nu'',\nu,k\right) \times \\ \times \int_{\Sigma_1} c\psi\left(x_0,\nu,k\right) \psi\left(x_0,\nu'',k\right) e\left(\nu'\right) d\nu',$$

где $[S]^{-1}\left(\nu'',\nu,k\right)$ – ядро оператора $[S]^{-1}$. У оператор-функции $S(k)$ с обобщённым ядром $S\left(\nu,\nu',k\right)$ невозмущенной задачи нет корней в полосе $0 \leqslant \operatorname{Im} k \leqslant \delta$ в верхней полуплоскости k [7, 8]. Поэтому по принципу симметрии этот оператор продолжается в полосу $|\operatorname{Im} k| \leqslant \delta$ и является обратимой и ограниченной оператор-функцией. С использованием следующего соотношения

$$\left([S]^{-1}(k)\psi\right)\left(x,\nu'',k\right) = \overline{\psi\left(x,\nu'',\bar{k}\right)}$$

получим

$$e\left(\nu''\right) = -\frac{ik}{2\pi} c\overline{\psi\left(x_0,\nu'',\bar{k}\right)} \int_{\Sigma_1} d\nu' \psi\left(x_0,\nu',k\right) e\left(\nu'\right) d\nu'. \tag{2}$$

Допустим, что $k_{n_0}^2 = \lambda_{n_0}$ – собственные значения рассеивателя. Рассмотрим уравнение (2) вблизи одного из таких значений. При этом коэффициент c выражается через функцию $D(k)$ следующего вида

$$D(k) = \lim_{x \to x_0} \left(G\left(x,x_0,k\right) - \operatorname{Re} G\left(x,x_0,k_0\right)\right).$$

Следовательно, необходимо рассмотреть поведение этой функции в окрестности k_{n_0}. Для этого воспользуемся формулой Рисса-Герглотца и преобразованием Фурье

$$D(k) = \int \left(\frac{1}{s-\lambda} - \left(\frac{1}{s-\lambda_0} + \frac{1}{s-\bar{\lambda}_0}\right)\right) d\xi_s\left(x_0,x_0\right), \tag{3}$$

где $\xi_s\left(x_0,x_0\right)$ – ядро спектрального проектора, которое допускает представление

$$\xi(x,y) = \frac{1}{8\pi^2} \int_{|\varkappa|<s} \varphi(x,\varkappa)\overline{\varphi(y,\varkappa)} d^3\varkappa.$$

Таким образом, уравнение (3) преобразовывается в

$$D(k) = \frac{1}{8\pi^2} \int_0^\infty \sqrt{s} ds \left[\frac{1}{s-\lambda} - \frac{s}{\left(s-\sigma_0\right)^2 + \delta_0^2}\right] \int_{\Sigma_1} \left|\varphi\left(x_0,\nu,\sqrt{s}\right)\right|^2 d\nu, \\ \lambda_0 = \sigma_0 + i\delta_0.$$

Отметим следующую особенность

$$D(k) = O\left(\left(\lambda - \lambda_n\right)^0\right).$$

Из этого следует

$$\frac{c}{k^2-k_{n_0}^2}=c_{n_0}+o\left(\left(k^2-k_{n_0}^2\right)^0\right),\quad c_{n_0}=\lim_{k\to k_{n_0}}\frac{c}{k^2-k_{n_0}^2}. \tag{4}$$

Тогда с учётом (4) уравнение (2) принимает следующий вид

$$e\left(\nu''\right)=\frac{-ik}{2\pi}\left(k^2-k_{n_0}^2\right)\int_{\Sigma_1}c\left(k^2-k_{n_0}^2\right)\times$$
$$\times\overline{\psi\left(x_0,\nu'',\bar{k}\right)}\psi\left(x_0,\nu',k\right)e\left(\nu'\right)d\nu'. \tag{5}$$

Нетривиальное решение уравнения (5) существует при равенстве нулю определителя Фредгольма. Следовательно, если $k-k_{n_0}$ мало, то его можно представить в виде

$$1=-\frac{ik}{2\pi}\left(k^2-k_{n_0}^2\right)\int_{\Sigma_1}c_{n_0}\overline{\psi\left(x_0,\nu,\bar{k}\right)}\psi\left(x_0,\nu,k\right)d\nu. \tag{6}$$

Таким образом, в окрестности $k=k_{n_0}$ при приближении $k\approx k_n, k+k_n\approx 2k_n$, найдем решение $k=k_n$ уравнения (6)

$$k_n=k_{n_0}+\frac{i\pi}{k_{n_0}^2c_n\int_{\Sigma_1}\left|\psi^{\mathrm{ex}}\left(x_0,\nu,k_{n_0}\right)\right|^2d\nu}+o\left(\left(k^2-k_{n_0}^2\right)^0\right). \tag{7}$$

3. Оценка модуля волновой функции

Волновую функцию данной задачи можно представить в виде суммы падающей и рассеянной волн:

$$\psi^{ex}(x,\nu,k)=e^{ik|x|}+\psi_0^{ex}(x,\nu,k). \tag{8}$$

Рассеянную волну ищем в виде потенциала простого слоя

$$\psi_0^{ex}(x,\nu,k)=\int_\Gamma\rho(s,\nu)\frac{e^{ik|x-s|}}{4\pi|x-s|}ds.$$

Эта функция удовлетворяет следующей краевой задаче:

$$\Delta\psi_0^{ex}+k^2\psi_0^{ex}=0$$
$$\left.\frac{\partial\psi_0^{ex}}{\partial n}\right|_{\Gamma_+}-\left.\frac{\partial\psi_0^{ex}}{\partial n}\right|_{\Gamma_-}=\alpha\psi_0^{ex}+\alpha e^{ik|x|}. \tag{9}$$

Далее подставим во второе уравнение системы (9) нормальную производную потенциала простого слоя

$$\left.\frac{\partial\psi_0^{ex}}{\partial n}\right|_{\Gamma_+}-\left.\frac{\partial\psi_0^{ex}}{\partial n}\right|_{\Gamma_-}=2\pi\rho(x,\nu)+$$
$$+\int_\Gamma\rho\left(s,\nu\right)\left(ik-\frac{1}{|x-s|}\right)\cos\left(n_x,x-s\right)\frac{e^{ik|x-s|}}{4\pi|x-s|}ds \tag{10}$$

и получим интегральное уравнение

$$\rho(x,\nu)+\int_\Gamma\rho(s,\nu)\left(\cos(n_x,x-s)\left(ik-\frac{1}{|x-s|}\right)-\alpha\right)\times$$
$$\times\frac{e^{ik|x-s|}}{4\pi|x-s|}ds=\alpha e^{ik|x|}. \tag{11}$$

Решим уравнение (11) с помощью метода итераций. Для этого преобразуем его в следующий вид

$$\begin{gathered}
\rho\left(x,\nu\right)-\alpha e^{ik|x|}+\alpha\int_{\Gamma}\left(\left(ik-\frac{1}{|x-s|}\right)\cos\left(n_{x},x-s\right)-\alpha\right)\frac{e^{ik(|x-s|+|s|)}}{4\pi|x-s|}ds+ \\
+\int_{\Gamma}\Big(\rho\left(s,\nu\right)-\alpha e^{ik|s|}+\left(\left(ik-\frac{1}{|x-s|}\right)\cos\left(n_{x},x-s\right)-\alpha\right)\frac{e^{ik(|x-s|)}}{4\pi|x-s|}ds\times \\
\times\ \alpha\int_{\Gamma}\left(\left(ik-\frac{1}{|s-t|}\right)\cos\left(n_{s},s-t\right)-\alpha\right)\frac{e^{ik(|s-t|+|t|)}}{4\pi|s-t|}dt\Bigg)+ \\
+\int_{\Gamma}\Big(\alpha e^{ik|s|}-\left(\left(ik-\frac{1}{|x-s|}\right)\cos\left(n_{x},x-s\right)-\alpha\right)\frac{e^{ik(|x-s|)}}{4\pi|x-s|}ds\times \\
\times\ \alpha\int_{\Gamma}\left(\left(ik-\frac{1}{|s-t|}\right)\cos\left(n_{s},s-t\right)-\alpha\right)\frac{e^{ik(|s-t|+|t|)}}{4\pi|s-t|}dt\Bigg)=0.
\end{gathered}\tag{12}$$

Обозначим последний член уравнения (12) за $\sigma_0(x,\nu)$

$$\begin{gathered}
\sigma_0(x,\nu)=-\int_{\Gamma}\Big(\alpha e^{ik|s|}-\left(\left(ik-\frac{1}{|x-s|}\right)\cos\left(n_{x},x-s\right)-\alpha\right)\frac{e^{ik(|x-s|)}}{4\pi|x-s|}ds\times \\
\times\alpha\int_{\Gamma}\left(\left(ik-\frac{1}{|s-t|}\right)\cos\left(n_{s},s-t\right)-\alpha\right)\frac{e^{ik(|s-t|+|t|)}}{4\pi|s-t|}dt\Bigg).
\end{gathered}$$

Заметим, что

$$\int_{\Gamma}\frac{dt}{|s-t|}=\int_{0}^{2\pi}d\varphi\int_{0}^{R}\frac{rdr}{|s-r|}\leq C,$$

тогда

$$\left|\sigma_0\left(x,\nu\right)\right|\leq C\int_{\Gamma}|x-s|^{-1}ds.$$

Таким образом

$$\sigma_0\left(x,\nu\right)\in C^{\beta},(0<\beta<1).\tag{13}$$

Обозначим за $\sigma(x,\nu)$ следующее выражение из уравнения (12), связанное с функцией $\rho(x,\nu)$

$$\begin{gathered}
\sigma(x,\nu)=\rho\left(x,\nu\right)-\alpha e^{ik|x|}- \\
-\alpha\int_{\Gamma}\left(\left(ik-\frac{1}{|x-s|}\right)\cos\left(n_{x},x-s\right)-\alpha\right)\frac{e^{ik(|x-s|+|s|)}}{4\pi|x-s|}ds.
\end{gathered}$$

Следуя методу итерации, приходим к следующему уравнению для $\sigma(x,\nu)$

$$\begin{gathered}
\sigma\left(x,\nu\right)+\int_{\Gamma}\sigma\left(s,\nu\right)\left(\left(ik-\frac{1}{|x-s|}\right)\cos\left(n_{x},x-s\right)-\alpha\right)\times \\
\times\frac{e^{ik|x-s|}}{4\pi|x-s|}ds=\sigma_0(x,\nu)\quad x\in\Gamma.
\end{gathered}\tag{14}$$

Заметим, что ядро интегрального уравнения (14) имеет слабую особенность $|x-s|^{-1}$, из чего следует, что такой оператор вполне непрерывен в $L_2(\Gamma)$. Тогда, учитывая (13), по теореме Фредгольма интегральное уравнение (14) имеет решение в $C^{\beta}(\Gamma)$, если соответствующее однородное уравнение

$$\hat{\sigma}(x)+\int_{\Gamma}\left(ik-\frac{1}{|x-s|}\right)\frac{e^{ik|x-s|}}{4\pi|x-s|}\cos\left(n_{x},x-s\right)\hat{\sigma}(s)ds=0$$

имеет только тривиальное решение. Однако следует отметить, что нетривиальным решением этого уравнения может быть функция u следующей задачи

$$\begin{cases} -\Delta u = k^2 u, \\ \frac{\partial u}{\partial n}\big|_{\Gamma_+} - \frac{\partial u}{\partial n}\big|_{\Gamma_-} = 0, \end{cases} \qquad u(x) = \int_\Gamma \frac{e^{ik|x-s|}}{4\pi|x-s|}\hat{\sigma}(s)ds\ .$$

Предположим, что k^2 не является собственными значениями возмущенного лапласиана, поэтому однородное интегральное уравнение имеет только тривиальное решение.

Таким образом, приходим к следующему виду для волновой функции данной задачи

$$\begin{gathered} \psi^{ex}(x,\nu,k) = e^{ik|x|} + \alpha\int_\Gamma \frac{e^{ik(|x-s|-|s|)}}{4\pi|x-s|}ds + \alpha\int_\Gamma ds\frac{e^{ik|x-s|}}{4\pi|x-s|}\times \\ \times\int_\Gamma dt\left(\left(ik - \frac{1}{|s-t|}\right)\cos\left(n_s, s-t\right) - \alpha\right)\frac{e^{ik(|s-t|+|t|)}}{4\pi|s-t|} + \\ + \int_\Gamma \sigma\left(s,\nu\right)\frac{e^{ik|s-x|}}{4\pi|s-x|}ds. \end{gathered} \tag{15}$$

Заметим, что последние два члена в выражении (15) являются гладкими функциями класса C^β и $C^{\beta+1}$ соответственно. Рассмотрим более подробно второй интеграл в выражении (15). Перейдём к полярным координатам r, φ на касательной плоскости в окрестности точки x_0

$$\begin{aligned} \mathrm{I}(x,x_0) &= \alpha\int_\Gamma \frac{e^{ik(|x-s|-|s|)}}{4\pi|x-s|}ds = \alpha\int_\Gamma \frac{ds}{4\pi|x-s|} + O\left(|x|^0\right) = \\ &= \alpha\sqrt{1+L^2+N^2}\int_0^{2\pi}d\varphi\int_0^R \frac{rdr}{|x-r|} + O\left(|x|^0\right) = \\ &= \alpha\sqrt{1+L^2+N^2}\cdot C + O\left(|x|^0\right), \end{aligned}$$

где L, N – коэффициенты второй квадратичной формы касательной поверхности в точке x_0, а C – некоторая константа. Таким образом, можно сформулировать теорему.

Теорема 1. *Пусть Ω – ограниченная область с гладкой границей $\Gamma \in C^\beta, \beta > 3$. Рассмотрим оператор Лапласа в пространстве $L_2(\mathbf{R}^3)$, возмущённый поверхностным потенциалом на Γ. Его собственные функции из пространства Соболева $W_2^2(\mathbf{R}^3)$ и удовлетворяют следующим граничным условиям на Γ:*

$$\begin{gathered} v|_{\Gamma_+} = v|_{\Gamma_-}\ , \\ \frac{\partial v}{\partial n}\bigg|_{\Gamma_+} - \frac{\partial v}{\partial n}\bigg|_{\Gamma_-} = \alpha v|_{\Gamma_-}\ . \end{gathered} \tag{16}$$

Решение задачи рассеяния представляется в виде:

$$\psi^{ex}(x,\nu,k) = e^{ik|x|} + \alpha const\sqrt{1+L^2+N^2} + O\left(|x|^0\right), \tag{17}$$

где L, N – коэффициенты второй квадратичной формы касательной поверхности в точке $x_0 \in \Gamma = \partial\Omega$.

4. Выводы

Проанализируем вклад полной волновой функции акустического рассеяния клеточной мембраны раковой и здоровой клеток с учетом уравнения (7).

Сравним получившееся решение задачи рассеяния (17) для здоровой и раковой клетки в случае гладкой поверхности Γ с малой кривизной и в случае негладкой поверхности Γ с большой кривизной в точке x_0. Из постановки задачи (8) видно, что первый член представляет собой падающую волну и не отличается для обоих случаев. Однако при анализе следующего члена (17) можно проследить, что он становится значительно больше с увеличением кривизны поверхности.

Далее проанализируем полученный вид спектрального параметра и вклад волновой функции в его значение (7). В этой формуле (7) модуль волновой функции присутствует только в знаменателе мнимой части k_{n_0}. Следовательно, при увеличении модуля волновой функции значение мнимой части уменьшается. Соответственно, для случая поверхности Γ с большой кривизной мнимая часть становится меньше, чем для случая поверхности Γ с малой кривизной. При уменьшении мнимой части резонансов увеличивается время их жизни, поэтому такие состояния вызывают более разрушительный эффект. Таким образом, под действием резонансов разрушение раковых клеток более вероятно, чем разрушение здоровых.

Литература

1. Kosheleva O. K., Lai T.-C., Chen N. G., Hsiao M., Chen C.-H. Selective killing of cancer cells by nanoparticle-assisted ultrasound // J. Nanobiotechnology. 2016. Vol. 14, No. 1. pp. 46.

2. Chaffey N. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular biology of the cell. 4th edn. // Ann. Bot. 2003. Vol. 91. p. 401.

3. Baumgart T., Hess S. T., Webb W. W. Imaging coexisting fluid domains in biomembrane models coupling curvature and line tension // Nature. 2003. Vol. 425, No. 6960. pp. 821–824.

4. Melikhov I. F., Popov I. Y. Model of cell membrane in ultrasonic field //Chinese J. Phys. 2020. Vol. 65. pp. 334–340.

5. Vantangoli M. M., Madnick S. J. MCF-7 human breast cancer cells form differentiated microtissues in scaffold-free hydrogels // PLoS One. 2015. Vol. 10, No. 8.

6. Лакс П., Филлипс Р. Теория рассеяния. М.: Мир, 1971. С. 309.

7. Popov I. Y. The Extension Theory, Domains with Semitransparent Surface and the Model of Quantum Dot // Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci. 1996. Vol. 452. pp. 1505–1515.

8. Behrndt J. Neidhardt H. Scattering matrices and Weyl functions of quasi boundary triples // Operator Theory: Advances and Applications / ed. by P. Kurasov, A. Laptev, S. Naboko, B. Simon. 2020. Vol. 276. pp. 162-182. DOI: 10.1007/978-3-030-31531-312

MSC2020 35Q92

Investigation of resonances in the acoustic model of the cell

T. S. Yurova, I. Y. Popov
ITMO University

Abstract: We study the Laplace operator for the domain with semitransparent boundary considered as a potential supported by a surface. The asymptotic of the solution of the scattering problem with a singularity on the surface and its relation to resonances are obtained. An application of the result can be explaining the selective destruction of cancer cell membranes in an ultrasound field.

Keywords: resonances of the scattering matrix, asymptotic.

References

1. O. K. Kosheleva, T.-C. Lai, N. G. Chen, M. Hsiao, C.-H. Chen. Selective killing of cancer cells by nanoparticle-assisted ultrasound // J. Nanobiotechnology. 2016. Vol. 14, No. 1. pp. 46.
2. N. Chaffey, B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter. Molecular biology of the cell. 4th edn. // Ann. Bot. 2003. Vol. 91. p. 401.
3. T. Baumgart, S. T. Hess, W. W. Webb. Imaging coexisting fluid domains in biomembrane models coupling curvature and line tension // Nature. 2003. Vol. 425, No. 6960. pp. 821–824.
4. I. F. Melikhov, I. Y. Popov. Model of cell membrane in ultrasonic field // Chinese J. Phys. 2020. Vol. 65. pp. 334–340.
5. M. M. Vantangoli, S. J. Madnick. MCF-7 human breast cancer cells form differentiated microtissues in scaffold-free hydrogels // PLoS One. 2015. Vol. 10, No. 8.
6. P. D. Lax, R. S. Phillips. Scattering theory. New York-London: Academic Press, 1967. 309 p.
7. I. Y. Popov. The Extension Theory, Domains with Semitransparent Surface and the Model of Quantum Dot // Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci. 1996. Vol. 452. pp. 1505–1515.
8. J. Behrndt, H. Neidhardt. Scattering matrices and Weyl functions of quasi boundary triples // Operator Theory: Advances and Applications / ed. by P. Kurasov, A. Laptev, S. Naboko, B. Simon. 2020. Vol. 276. pp. 162-182. DOI: 10.1007/978-3-030-31531-312