Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна
Серія "Математика, прикладна математика і механіка"
УДК 517.958:57+531/534:57 № 850, 2009, с.91–102

Математическое моделирование плоских движений живой клетки

Г.В. Кривовичев, В.П. Трегубов

Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация

Работа посвящена построению механической и математической моделей двигательных органелл живой клетки. Движения органеллы рассматриваются как частный случай биологической подвижности. Рассматривается новый подход к моделированию, основанный на решении первой основной задачи динамики. При решении задачи рассматривались движения, характерные для образцов органелл в норме и мутантных образцов. Сформулировано предположение о виде зависимости обобщенных сил от обобщенных координат и скоростей. В результате компьютерного моделирования получены различные рисунки биения, характерные для органелл живых клеток.

2000 Mathematics Subject Classification 92C37.

Введение. Одной из интересных задач познания с давних времен является общая проблема биологической подвижности. Биологическая подвижность проявляется в природе в самых различных формах. Это подвижность сложных организмов в целом, их отдельных органов и систем, сокращение мышц и движение одноклеточных организмов. В настоящее время изучение механизмов биологической подвижности привело к пониманию того, что все они формируются на микро- и наноуровнях в результате конформационных изменений и взаимодействий белковых молекул [6]. При этом следует отметить, что экспериментальные исследования биологической подвижности наталкиваются на целый ряд проблем, связанных в основном с тем, что живой объект не может функционировать в условиях вакуума, в которых только и возможно применение техники электронной микроскопии. В результате подобных исследований можно получить сведения только о структуре живого микрообъекта в неживом состоянии. Подобные трудности выдвигают методы математического и компьютерного моделирования на первое место в данной области исследований. Прежде всего, математические модели позволяют провести количественные оценки и проверить те или иные гипотезы о механизме формирования биологической подвижности. Кроме того, они позволяют свя-

зать положения, сформулированные на микроуровне, с процессами, наблюдаемыми на макроуровне, где измерения становятся возможными.

Наиболее плодотворно математические модели способствовали развитию теории такого проявления биологической подвижности, как мышечное сокращение. Не меньшее внимание привлекает и изучение другого проявления биологической подвижности — движения одноклеточных организмов. Эти организмы осуществляют движение в окружающей их жидкой среде с помощью двигательных органелл двух типов — жгутика, который совершает своего рода волнообразные движения и является хвостовым движителем клетки, и ресничек, покрывающих клетки сплошным покровом и осуществляющих ее продвижение за счет согласованных гребковых движений.

Интерес к данным объектам вызван не только стремлением постигнуть механизмы формирования биологической подвижности, но и потребностями медицины, поскольку жгутиковый и ресничковый транспорт обеспечивает ряд жизненно важных функций у человека. Жгутики обеспечивают подвижность сперматозоидов. Реснички, выстилающие эпителий дыхательных путей, обеспечивают так называемый мукоцилиарный транспорт, которым производится очистка этих путей от загрязнений, попадающих вместе с вдыхаемым воздухом. Реснички, покрывающие поверхность яйцевода, осуществляют продвижение яйцеклетки [13, 14]. В результате изменений в подвижности ресничек и жгутиков происходят нарушения указанных функций, что, в свою очередь приводит к различным заболеваниям, в том числе и с летальным исходом [14].

Большинство из существующих математических моделей реснички или жгутика рассматривают их как деформируемое твердое тело [9, 15, 17, 19, 20] или же как совокупность деформируемых твердых тел [11, 12, 16]. Некоторые из этих моделей могут описывать лишь малые изгибные деформации, что сильно ограничивает их практическую применимость. К тому же реологические соотношения для материала выбираются без каких-либо достаточных обоснований. Между тем, проведение экспериментальных исследований ресничек и жгутиков является весьма проблематичным из-за их малых размеров. Кроме того, вопрос о применимости гипотезы сплошной среды для этих объектов остается открытым [22].

Подход к моделированию движений органелл клеток во всех работах, начиная с пионерских исследований (см., к примеру [15]) до публикаций последних лет (например, [16]) основан на решении второй основной задачи динамики. В этом случае внутренние силы считаются известными, но содержащими неизвестные параметры, которые являются параметрами модели. Варьируя далее эти параметры, авторы стремятся приблизить модельное движение к движению, наблюдаемому в эксперименте.

Подобный подход оказывается весьма громоздким и неэкономичным по отношению к вычислительным и временным ресурсам. К тому же имеет место проблема отсутствия единственности набора параметров, определяемого таким образом.

В настоящей работе, посвященной математическому моделированию движения реснички, предлагается использовать подход, основанный на решении первой основной задачи динамики. При таком подходе сначала по известному движению определяются внутренние силы как функции времени, а затем формулируются гипотезы о том, как эти силы могут быть реализованы, то есть, представлены, например, как совокупность позиционных и диссипативных сил, дополненных соответствующим управлением.

Описание объекта и механическая модель. Ресничка представляет собой тонкий волосообразный отросток, достигающий в длину около 5-15 мкм и имеющий около 0.25 мкм в диаметре.Циклические гребковые движения ресничек можно условно разбить на 2 фазы, называемые эффективным и восстановительным гребками (рис. 1). При эффективном гребке ресничка, оста-

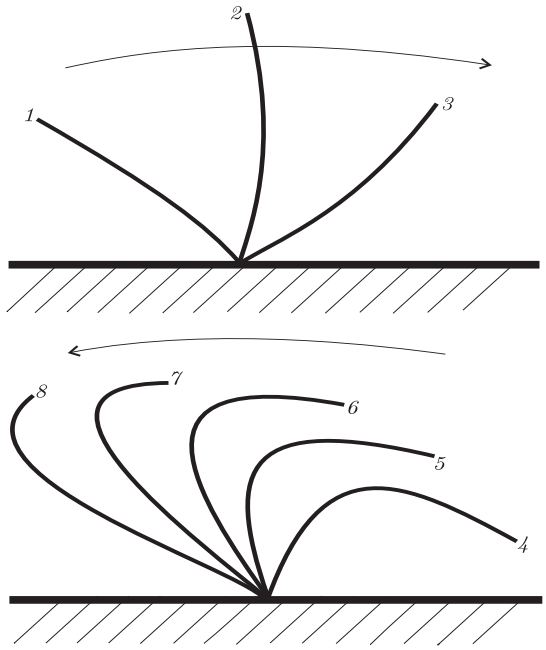

Рис. 1: Цикл гребкового движения реснички: эффективный (1–3) и восстановительный (4–8) гребки

ваясь достаточно жесткой, совершает размашистое гребковое движение, при котором осуществляется проталкивание жидкости над поверхностью клетки. При восстановительном гребке, который является более медленным, чем эффективный, ресничка, заметно изгибаясь, движется в противоположном направлении и восстанавливается до того положения, из которого стартует следующий эффективный гребок.

При моделировании движения реснички вводятся следующие основные предположения:

1) Рассматриваются только плоские движения реснички.

2) Не рассматривается внутренняя структура реснички.

3) Не рассматривается динамика окружающей ресничку жидкости.

Предлагаемая механическая модель реснички представляет собой совокупность абсолютно твердых стержней одинаковой массы и длины, последовательно соединенных посредством шарниров. Эта конструкция шарнирно соединяется с неподвижным основанием, которое моделирует собой поверхность живой клетки (рис. 2). Уравнения движения этой механической систе-

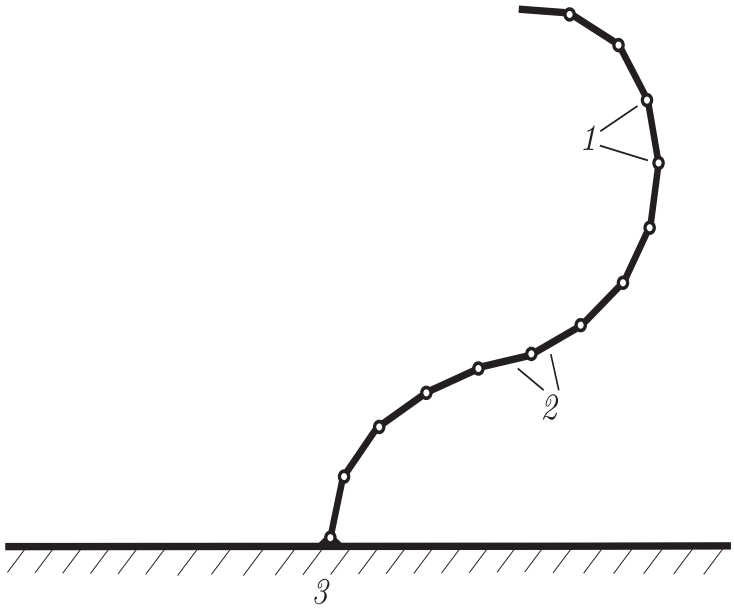

Рис. 2: Механическаая модель реснички (1 – стержни, 2 – шарниры, 3 – неподвижное основание)

мы выписываются в форме уравнений Лагранжа второго рода:

$$\frac{d}{dt}\left(\frac{\partial T}{\partial \dot{q}_i}\right) - \frac{\partial T}{\partial q_i} = Q_i, \quad i = \overline{1, N}, \tag{1}$$

в которых T — кинетическая энергия, N — число степеней свободы, q_i — обобщенные координаты, $\dot{q}_i$ — обобщенные скорости, Q_i — обобщенные силы.

В качестве обобщенных координат выбираются углы между стержнями и вертикальной осью системы координат, неподвижно связанной с поверхностью клетки и расположенной плоскости движения модели φ_i. Предполагается, что поворот одного стержня относительно другого осуществляется за счет приложенного в соединяющем их шарнире вращающего момента, генерация которого отождествляется с деятельностью активных элементов внутренней структуры реснички.

После проведения всех необходимых операций нелинейные уравнения дви-

жения (1) в безразмерном виде принимают следующую форму:

$$\sum_{j=1}^{N} A_{ij}(\varphi_i, \varphi_j)\ddot{\varphi}_j + \sum_{j=1}^{N} B_{ij}(\varphi_i, \varphi_j)\dot{\varphi}_j^2 = Q_i, \quad i = \overline{1, N}. \tag{2}$$

Здесь $A_{ij}(\varphi_i, \varphi_j)$ и $B_{ij}(\varphi_i, \varphi_j)$ задаются следующими соотношениями:

$$A_{ij} = \begin{cases} \left(\frac{1}{2} + N - j\right)\cos(\varphi_i - \varphi_j), & i < j, \\ \left(\frac{1}{3} + N - i\right), & i = j, \\ A_{ji}, & j < i. \end{cases}$$

$$B_{ij} = \begin{cases} \left(\frac{1}{2} + N - j\right)\sin(\varphi_i - \varphi_j), & i < j, \\ 0, & i = j, \\ -B_{ji}, & j < i, \end{cases}$$

$$i, j = \overline{1, N}.$$

Система уравнений (2) позволяет по заданным законам движения получить обобщенные силы как функции времени, т.е.решить первую задачу динамики.

Решение первой основной задачи динамики. Поскольку перемещения некоторых видов ресничек неплохо наблюдаются в эксперименте, то не составляет особого труда найти законы движения $\varphi_i(t)$ по данным наблюдений.

Чтобы избежать проблем некорректной постановки задачи определения правых частей дифференциальных уравнений по наблюдениям в конечное число моментов времени [7] законы движения, полученные в эксперименте поточечно, аппроксимируются с помощью дважды непрерывно дифференцируемой функции [2] с использованием сглаживающих кубических сплайнов. Выбор именно такого способа аппроксимации связан с тем, что сглаживающие сплайны решают задачу не только приближения, но и сглаживания исходных данных и не вызывают нежелательных осцилляций и «шумов», как, к примеру, интерполяционные сплайны [3]. Выбор параметра сглаживания осуществлялся с помощью метода невязок А.Н. Тихонова в сочетании с методом секущих [7].

Было обработано 11 различных рисунков биения ресничек, взятых в основном из экспериментальных работ (к примеру, см. [10, 21]). При этом рассматривались реснички не только в норме, но и мутантные их образцы [10].

Здесь следует отметить, что обобщенные силы получены из системы (2) для обобщенных координат, в качестве которых были выбраны углы поворота относительно вертикали. Использование таких обобщенных координат

позволило получить выражения для A_{ij} и B_{ij} в виде простых формул, которые не являются громоздкими, а следовательно, легко могут быть запрограммированы на ЭВМ. Теперь, когда перед нами стоит задача выполнения следующего шага, а именно, представления обобщенных сил как функций обобщенных координат и скоростей, удобнее перейти к углам относительного поворота стержней, поскольку реальный физический смысл для объекта будут иметь обобщенные силы, вызывающие изменение элементов объекта друг относительно друга, а не относительно вертикальной оси. Изначальное использование углов относительного поворота в качестве обобщенных координат привело бы к более громоздким для записи и восприятия уравнениям движения, чем уравнения (2). Данные углы связаны с обобщенными координатами φ_i очевидными формулами:

$$\psi_1 = \varphi_1, \quad \psi_i = \varphi_i - \varphi_{i-1}, \quad i = \overline{2, N}.$$

Обобщенные силы Q_i^{rel}, вызывающие изменения относительных углов, связаны с Q_i следующим образом:

$$Q_i^{rel} = \sum_{j=i}^{N} Q_j, \quad i = \overline{1, N}.$$

На рис. 3 А,Б приведены графики безразмерных обобщенных сил как функций безразмерного времени, полученных в результате решения первой основной задачи динамики. Расчеты производились на основе рисунков биения жгутиков зеленой водоросли *Chlamydomonas reinhardtii*, взятых из работы [10]. Случай, полученный для органеллы в норме представлен на рис. 3А, случай мутантного образца — на рис. 3Б. В целом по результатам решения первой основной задачи динамики можно сделать следующие выводы:

1) За время восстановительного гребка обобщенные силы действуют асинхронно — соответствующие разным степеням свободы силы имеют качественно различное поведение, что проявляется в наличии локальных экстремумов в разных точках временного промежутка у данных сил как у функций времени, в отличие, к примеру, от случая эффективного гребка, когда обобщенные силы, соответствующие разным степеням свободы имеют локальные экстремумы примерно в одних и тех же точках (рис. 3 А).

2) Изменение обобщенных сил как функций времени для случая органеллы в норме и для мутантного образца заметно различается. Конечно, различия в характере биения органелл в норме и в патологии можно видеть и на результатах обработки киноциклограмм (к примеру, см. [10]), но поскольку данные различия связаны с нарушениями в процессах конформационных перестроек белковых молекул вдоль длины органеллы, за счет которых и формируется движение, то гораздо важнее было увидеть, как изменяются во времени обобщенные силы, из-за которых и формируются те или иные движения модели. Как можно видеть из рис. 3 Б, обобщенные силы, полученные

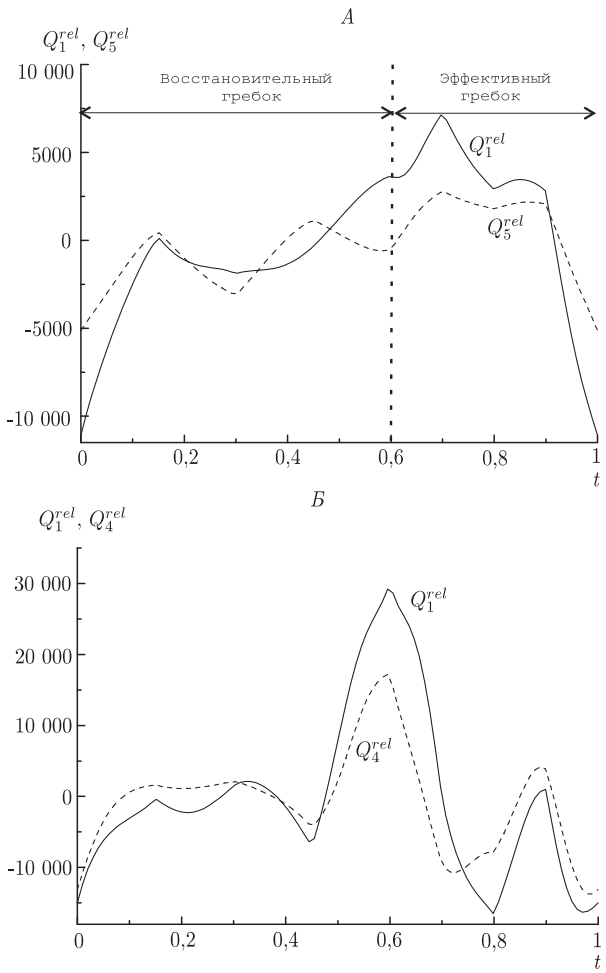

Рис. 3: Графики обобщенных сил, полученных в результате решения первой основной задачи динамики (А - случай реснички в норме, Б - случай мутантного образца)

для мутантных образцов органелл, отличаются от случая образцов в норме как качественно, так и количественно.

Структура обобщенных сил. Предположим, что обобщенные силы можно представить в виде суммы:

$$Q_i(t, \mathbf{\Phi}, \dot{\mathbf{\Phi}}) = Q_i^{pos}(t, \mathbf{\Phi}) + Q_i^{res}(t, \dot{\mathbf{\Phi}}), \quad i = \overline{1, N}. \tag{3}$$

где Q_i^{pos} — позиционная составляющая, Q_i^{res} — диссипативная составляющая, $\mathbf{\Phi} = (\varphi_1, ..., \varphi_N)^T$, $\dot{\mathbf{\Phi}} = (\dot{\varphi}_1, ..., \dot{\varphi}_N)^T$. Предположим, что обобщенные силы являются кусочно-линейными функциями обобщенных координат и скоростей соответственно, при этом (3) в покомпонентной форме примут следующий вид [4]:

$$Q_1 = -c_1(\varphi_1 - \varphi_1^{(0)}) + c_2(\varphi_2 - \varphi_1 - (\varphi_2^{(0)} - \varphi_1^{(0)})) - b\dot{\varphi}_1 + b(\dot{\varphi}_2 - \dot{\varphi}_1),$$

$$Q_i = -c_i(\varphi_i - \varphi_{i-1} - (\varphi_i^{(0)} - \varphi_{i-1}^{(0)})) + c_{i+1}(\varphi_{i+1} - \varphi_i - (\varphi_{i+1}^{(0)} - \varphi_i^{(0)})) -$$
$$-b(\dot{\varphi}_i - \dot{\varphi}_{i-1}) + b(\dot{\varphi}_{i+1} - \dot{\varphi}_i), \quad i = \overline{2, N-1},$$

$$Q_N = -c_N(\varphi_N - \varphi_{N-1} - (\varphi_N^{(0)} - \varphi_{N-1}^{(0)})) - b(\dot{\varphi}_N - \dot{\varphi}_{N-1}).$$

где $c_i(t)$ — коэффициенты жесткости, $b_i(t)$ — диссипативные коэффициенты, $\varphi_i^{(0)}(t)$ — значения обобщенной координаты, при которых позиционные составляющие равны нулю.

Представление обобщенных сил именно в виде (3) отражает тот факт, что двумя важными факторами, влияющими на движение органеллы в жидкости и учтенными в предлагаемой модели, являются силы сопротивления окружающей среды, влияние которых отражается наличием диссипативной составляющей Q_i^{res} и позиционные силы, генерируемые за счет конформационных перестроек белковых молекул самой органеллы. Остальные факторы (влияние температуры, состава среды, освещенности и т.п.) просто не учитываются.

При заданной структуре обобщенных сил была исследована устойчивость движения по Ляпунову. Исследование производилось с помощью теорем Томсона-Тэта-Четаева [5]. Если обобщенные силы постулируются в виде (3), то движение рассматриваемой механической системы будет асимптотически устойчивым по Ляпунову при выполнении следующих условий:

$$c_i + b_i \geq 0, i = \overline{1, N}, \tag{4}$$

обеспечивающих неотрицательность суммы потенциальной энергии и диссипативной функции Релея, что гарантирует свойство асимптотической устойчивости движения механической системы [5]. Насколько известно авторам настоящей статьи, вопрос об устойчивости движения механической модели органеллы при заданной структуре обобщенных сил в других работах не рассматривался. Это, по всей видимости, связано с тем, что авторы этих работ ставили своей целью воспроизвести только один период движения органеллы, не обращая внимание на динамику механической модели на всей временной оси.

Вычислительный эксперимент. Численные расчеты проводились для (2) при начальных условиях $\varphi_i(0) = \varphi_{i0}$ и $\dot{\varphi}_i(0) = \dot{\varphi}_{i0}$. Эта задача Коши решалась численно с помощью явных одношаговых методов, относящихся к группам методов Рунге-Кутты-Фельберга и Дормана-Принса различных порядков, в результате в качестве наиболее оптимального как по временным затратам, так и по точности, был выбран метод Кэша-Карпа [18] — вложенный

метод типа метода Дормана-Принса 4(5) порядка, позволяющий осуществлять адаптивный выбор локального шага интегрирования.

Параметры обобщенных сил c_i, b_i и $\varphi_i^{(0)}$ предполагались кусочно-постоянными — заданными на некоторой временной сетке и принимающими постоянные значения между ее узлами. Число узлов сетки выбиралось в зависимости от точности аппроксимации и для каждого из коэффициентов предполагалось одинаковым. Значения коэффициентов в ячейках сетки определялись путем аппроксимации кривых $Q_i^{rel}(t)$ методом наименьших квадратов при учете ограничений (4). Это привели к необходимости решения совокупности задач нелинейного программирования. Данные задачи решались численно в два этапа. На первом этапе производился поиск с помощью прямого метода поиска И.М. Соболя, основанного на генерации равномерно распределенных в области определения задачи квазислучайных чисел [8], позволяющего получать в определенном смысле "лучше"распределенные квазислучайные числа, чем метод простого случайного поиска [8]. На втором этапе использовался метод проекции градиента [1], осуществляющий наискореший спуск в точку экстремума с приближенного значения минимума, полученного на первом этапе. Первый этап оптимизации производился с целью получения такого приближения к точке глобального минимума, которое позволило бы избежать возможности попадания в точку локального минимума при использовании метода проекции градиента.

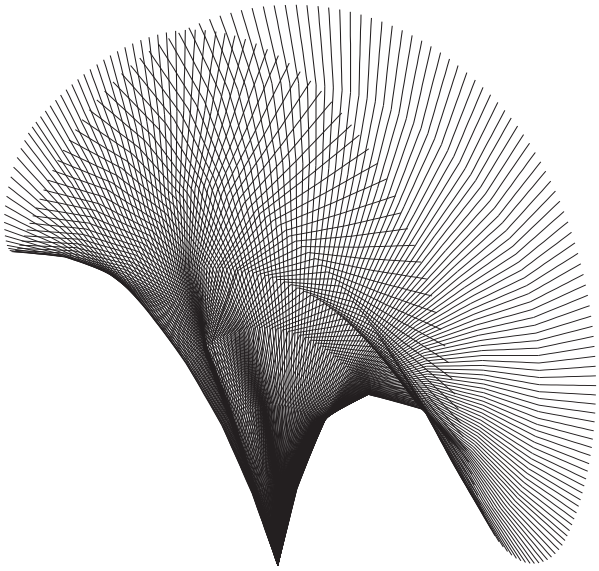

Рис. 4: Результат вычислительных экспериментов: рисунок биения, характерный для реснички

В качестве результата численного моделирования можно продемонстрировать рисунок биения, изображенный на рис. 4 — это случай 7 степени сво-

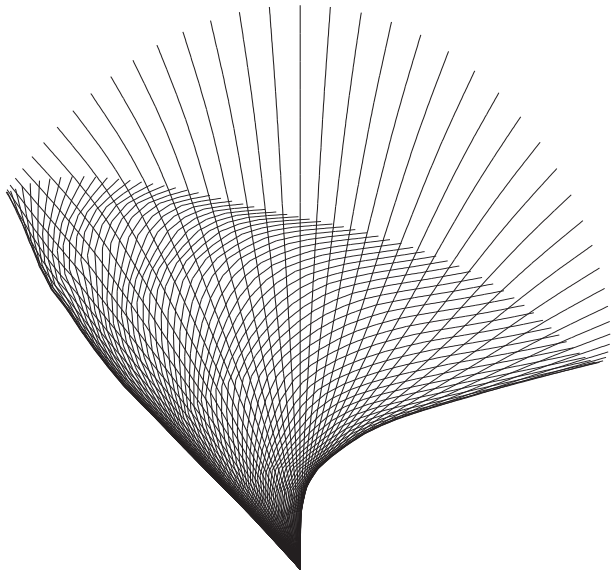

Рис. 5: Результат вычислительных экспериментов: рисунок биения, характерный для реснички пленчаторотой инфузории *Paramecium multimicronucleatum*

боды, при этом предполагалось, что параметры модели — $c_i, b, \varphi_i^{(0)}$ принимают 3 значения во времени, т.е. общее число параметров модели составило 21. Гребковое движение, изображенное на данном рисунке биения, является качественно похожим на движение ресничек, встречающихся в эпителии дыхательных путей человека. Для данного рисунка биения восстановительный гребок осуществляется слева-направо, эффективный — справа-налево. На рис. 5 показан воспроизведенный моделью рисунок биения, характерный для ресничек пленчаторотой инфузории *Paramecium multimicronucleatum*, взятый из работы [19], для воспроизведения формы изогнутой реснички оказалось достаточным использовать число степеней свободы равное 20, а за счет измельчения сетки, между узлами которой параметры принимают постоянные значения, удалось воспроизвести рисунок биения с относительной погрешностью 0.03-0.07 при числе узлов сетки, равным 1500.

Также в ходе вычислительных экспериментов производилось варьирование параметров модели — изменялись значения одной группы параметров при фиксировании значений параметров из других групп — т.е., к примеру, изменялись c_i при условии фиксирования значений b и $\varphi_i^{(0)}$. Как оказалось, основное влияние параметры c_i оказывают на частоту биения органеллы — при увеличении c_i наблюдается и увеличение частоты, хотя есть и некоторое влияние на амплитуду нелинейных колебаний. Изменение параметра b оказывает примерно одинаковое влияние как на частоту, так и на амплитуду колебаний. Параметры $\varphi_i^{(0)}$ оказывают основное влияние только на амплиту-

ду колебаний.

Заключение. Таким образом, механическая и математическая модели оказались в состоянии воспроизвести гребковое движение, типичное для ресничек эпителия верхних дыхательных путей [17] и для ресничек некоторых микроорганизмов [19].

Проведенные вычислительные эксперименты позволяют говорить об обоснованности предложенного подхода к моделированию изучаемого процесса и об адекватности предлагаемых моделей, поскольку, в принципе, за счет увеличения числа частоты сетки, на которой задаются параметры, можно добиться воспроизведения желаемого рисунка биения практически с любой желаемой точностью. Кроме того, представляется перспективной возможность применения моделей в прикладных задачах, возникающих в биологии и медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ф.П. Численные методы решения экстремальных задач. – М.: Наука, 1980 г. – 520 с.

2. Ватульян А.О. Обратные задачи в механике деформируемого твердого тела.– М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. – 224 с.

3. Квасов Б.И. Методы изогеометрической аппроксимации сплайнами.– М.-Ижевск: НИЦ "Регулярная и хаотическая динамика Институт компьютерных исследований, 2006. – 416 с.

4. Кривовичев Г.В. Математическое моделирование гребковых движений одноклеточных организмов // Процессы управления и устойчивость: Труды 38-й международной научной конференции аспирантов и студентов. Россия, СПб., 9-12 апреля 2007 г. / Под ред. А.В. Платонова, Н.В. Смирнова. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2007 г. – С. 267–272.

5. Меркин Д.Р. Введение в теорию устойчивости движения. – М.: Наука, 1987. – 304 с.

6. Рубин А.Б. Биофизика. В 2-х т. Т. 2. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 469 с.

7. Самарский А.А., Вабищевич П.Н. Численные методы решения обратных задач математической физики. – М.: Едиториал УРСС, 2004. – 480 с.

8. Соболь И.М., Статников Р.Б. Выбор оптимальных параметров в задачах со многими критериями. – М.: Наука, 1981. – 110 с.

9. Brokaw C.J. Computer simulation of flagellar movement I. Demonstration of stable bend propagation and bend initiation by the sliding filament model // Biophys. J. – 1972. – V. 12. – P. 564–586.

10. Brokaw C.J., Luck D.J.L., Huang B. Analysis of the movement of Chlamydomonas flagella: the function of the radial-spoke system is revealed by comparison of wild-type and mutant flagella // J. Cell Biol. – 1983. – V. 92. – P. 722–732.

11. Dillon R.H., Fauci L.J. An integrative model of internal axoneme mechanics and external fluid dynamics in ciliary beating // J. Theor. Biol. – 2000. – V. 207. – P. 415–430.

12. Dillon R.H., Fauci L.J., Yang X. Sperm motility and multiciliary beating: an integration mechanical model // Comp. Math. Appl. – 2006. – V. 52. – P. 749–758.

13. Eley L., Yates L.M., Goodship J.A. Cilia and disease // Curr. Opin. Gen. Dev. – 2005. – V. 15. – P. 308–314.

14. Klysik M. Ciliary syndromes and treatment // Pathol. Res. Pract. – 2008. – V. 204. – P. 77–88.

15. Machin K.E. Wave propagation along flagella // J. Exp. Biol. – 1958. – V. 35. – P. 796–806.

16. Mitran S.M. Metachronal wave formation in a model of pulmonary cilia // Comp. Struct. – 2007. – V. 85. – P. 763–774.

17. Murase M. The dynamics of cellular motility. – NY.: John Wiley and Sons,1992. – 358 p.

18. Press W.H., Teukolsky S.A., Vetterling W.T., Flannery B.P. Numerical recipes in C: The art of scientific computing. – Cambridge: Cambridge University Press, 1997. – 1018 p.

19. Rikmenspoel R., Rudd W.G. The contractile mechanism in cilia // Biophys. J. – 1973. – V. 13. – P. 955–993.

20. Rikmenspoel R. The equation of motion for sperm flagella // Biophys. J. – 1978. – V. 23. – P. 177–206.

21. Satir P. Studies on cilia. III. Further studies on the cilium tip and "sliding filament"model of ciliary motility // J. Cell Biol. – 1968. – V. 39. P. 77–94.

22. Zhu C., Bao G., Wang N. Cell mechanics: mechanical response, cell adhesion and molecular deformation // Ann. Rev. Biomed. Eng. – 2000. – V. 02. – P. 189-226.

Статья получена: 01.10.2008; окончательный вариант: 23.04.2009;
принята: 27.04.2009.