

## БИОФИЗИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК

© 2015 г. А.С. Покусаев\*, И.В. Огнева\* \*\* \*\*\*

\*Государственный научный центр РФ Институт медико-биологических проблем РАН,  
123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76а;

\*\*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ,  
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2;

\*\*\*Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»,  
188300, Гатчина Ленинградской обл., Орлова роща

E-mail: [iogneva@yandex.ru](mailto:iogneva@yandex.ru)

Поступила в редакцию 14.05.15 г.

Мышечные клетки имеют особое строение, развитый цитоскелет, который занимает большую часть клетки и формирует в том числе сократительный аппарат. На основе уравнений механики сплошной среды предложена математическая модель биомеханического поведения клетки в целом и модифицирована для описания сократительной активности мышечной клетки как упругого стержня. Модель учитывает результат трансдукции внешних воздействий, выражающийся в формировании внутренней деформации, и позволяет оценить подвижность и/или возникающие напряжения в мышечных клетках при изменении внешнего воздействия.

*Ключевые слова:* математическое моделирование, механочувствительность клеток, мышечная клетка.

Механические свойства любого объекта, как живого, так и неживого, проявляются в его реакции на внешние, преимущественно механические, воздействия. Живая клетка, как и любая система, во внешнем механическом поле находится в напряженном состоянии. Преобразование внешних физических сигналов приводит к формированию адекватного клеточного ответа. Соответственно, изменение внешнего воздействия закономерно приведет к изменению механического напряжения в клетке и возникновению деформаций.

Взаимодействие клетки и внешнего механического поля до сих пор является одной из нерешенных проблем современной клеточной биофизики в связи с тем, что определение клеточного механосенсора является крайне трудной задачей. В то же время решение этой задачи продиктовано необходимостью разработки адекватных методов протекции клеток различных тканей организма при изменении внешних механических условий, например при космическом полете, особенно длительном.

Особый интерес в исследовании механических свойств представляют те клетки, которые способны изменять свои механические параметры в ответ на внешние воздействия путем инициации цикла сокращения-расслабления, что характерно для мышечных клеток – миоцитов. Ранее мы предполага-

ли, что механосенсор может быть связан с подмембранным цитоскелетом [1–3], являясь наиболее универсальным для различных типов клеток. Мы предложили модель, позволяющую определять деформации, возникающие в мембране мышечной клетки при изменении силы тяжести [4], что дало возможность предположить принципиально иные пути механотрансдукции в мышечной клетке.

С другой стороны, мышечные клетки имеют особое строение, развитый цитоскелет, который занимает большую часть клетки и формирует сократительный аппарат. Ввиду этих особенностей структуры мышечных клеток и определяющей роли сократительного аппарата в генерации механического напряжения, механосенсор мышечных клеток может быть связан с их сократительным аппаратом, например с М-линией [5]. Сократительный аппарат мышечной клетки сформирован пучком миофибрилл, которые лежат строго параллельно друг другу, образованных актиновыми и миозиновыми нитями. Благодаря строго параллельному расположению актиновых и миозиновых нитей их скольжение происходит в одном направлении и в клетке развивается большое напряжение. Диаметр клетки значительно уступает ее длине, примерно в 100–1000 раз. Поэтому мышечную

клетку можно рассматривать как тело цилиндрической формы.

В настоящее время наиболее мощным инструментом расчетно-теоретического исследования функционирования различных живых объектов является физико-математическое моделирование с позиций механики сплошных сред. С помощью формулируемых в данном подходе уравнений и соотношений удастся составить замкнутую систему уравнений, решение которых позволяет исследовать поведение деформируемых сред и получать информацию о параметрах их движения и состояния.

### ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ДЛЯ БИОМЕХАНИКИ КЛЕТКИ

Будем рассматривать клетку как конструкцию из некоей среды с непрерывно распределенной массой. Для описания различных процессов воспользуемся системой уравнений для континуума Коссе-ра [6]:

$$\begin{aligned} \overset{\circ}{\nabla} &= \underline{r}^i \frac{\partial}{\partial q^i}, \quad \underline{u} = \underline{R} - \underline{r}, \quad \underline{P} \equiv \underline{e}_i \overset{\circ}{e}_i, \quad \overset{\circ}{P} = \underline{\omega} \times \underline{P}, \\ \underline{\Gamma} &= (\overset{\circ}{\nabla} \underline{u} + \underline{E}) \cdot \underline{P} - \underline{E}, \quad \partial_i \underline{P} = \underline{K}_i \times \underline{P}, \\ \nabla \cdot \underline{\tau} + \underline{f} - \rho(\overset{\circ}{\underline{R}} + \overset{\circ}{\underline{\varepsilon}}) &= 0, \\ \nabla \cdot \underline{\mu} + \underline{m} - \rho(\underline{\varepsilon} \times \overset{\circ}{\underline{R}}) - (\underline{I}\underline{\omega})^\bullet + \underline{\tau}_x &= 0, \quad \underline{\tau}_x = \underline{e}_i \times \underline{\tau}_j, \\ \underline{\tau} &= \rho F \frac{\partial A(\underline{\Gamma}, \underline{K}, T)}{\partial \underline{\Gamma}} \underline{P}^\top, \quad \underline{\mu} = \rho F \frac{\partial A(\underline{\Gamma}, \underline{K}, T)}{\partial \underline{K}} \underline{P}^\top, \\ p &= p(\rho, T), \end{aligned}$$

где  $\overset{\circ}{\nabla}$  – оператор Гамильтона в отсчетной конфигурации,  $\underline{e}_i$  и  $\overset{\circ}{e}_i$  – базис в отсчетной и текущей конфигурации соответственно,  $\underline{r}$  – радиус-вектор в отсчетной конфигурации,  $\underline{R}$  – радиус-вектор в текущей конфигурации,  $\underline{u}$  – вектор перемещения,  $\underline{P}$  – тензор поворота,  $\underline{\Gamma}$  – тензор деформаций,  $\underline{K}$  – «моментная» деформация,  $\underline{\tau}$  – тензор напряжений,  $\underline{f}$  – внешняя объемная сила,  $\rho$  – плотность,  $\underline{\varepsilon}$  – вектор эксцентриситета,  $\underline{\mu}$  – тензор моментов,  $\underline{m}$  – внешний момент,  $\underline{I}$  – тензор инерции,  $\underline{\omega}$  – угловая скорость,  $\underline{\tau}_x$  – симметричный тензор напряжений,  $\underline{E}$  – градиент деформации,  $A$  – свободная энергия единицы объема в отсчетной конфигурации,  $T$  – температура. Одинарное нижнее подчеркивание обозначает вектор, двойное – тензор.

Граничные условия в форме Коши имеют вид:  $\underline{p} = \underline{N}\underline{\tau}$ ,  $\underline{M} = \underline{N}\underline{\mu}$ .

Преобразуем приведенную выше систему с учетом некоторых особенностей биомеханической среды.

Данная система отражает не только статическое поведение сплошной среды, но и динамическое, так как учитываются различные инерционные характеристики: масса, эксцентриситет, тензор инерции. Эти величины характеризуют распределение масс материальных точек, образующих систему. Вектор эксцентриситета  $\underline{\varepsilon}$  задает смещение центра масс от полюса. Но без ущерба для общности полюс можно совместить с центром масс. Следовательно, в таком случае  $\underline{\varepsilon} \equiv 0$ . Кроме того, будем полагать, что вклад членов, задаваемых тензором инерции, несущественен. Это обусловлено тем, что центр масс в данном случае можно считать и центром инерции. Тогда,  $\underline{I} \equiv 0$ . Следовательно, из инерционных характеристик в описании подвижности остается только масса.

Действие внешнего объемного момента  $\underline{m}$  приводит к кручению клетки. При этом каждое поперечное сечение поворачивается относительно ниже лежащих на некоторый угол. Образующие боковой поверхности приобретают при кручении винтовую форму. Описанная ситуация, возможная в различных конструкционных материалах, невозможна в такой биологической структуре, как клетка. Это связано с тем, что кручение приведет к существенной деформации и, вероятно, разрывам плазматической мембраны, что сделает невозможным нормальное функционирование такой клетки. Поэтому будем считать, что внешние моменты не действуют в моделируемой среде, то есть  $\underline{m} \equiv 0$ .

Несмотря на незначительность непосредственного влияния внешних воздействий на биомеханические параметры клеток, трансдукция информации о них приводит к существенным изменениям внутриклеточного состояния и формированию внутренних деформаций (как следствие структурных изменений субклеточных структур), что приводит к генерации двигательной, сократительной активности. В данной работе, при рассмотрении биомеханики клетки, ограничимся тем, что постулируем конечный результат химических взаимодействий внутри клетки, направленных на генерацию движения. Очевидно, что им является некая внутренняя деформация, в ответ на которую и формируются внутренние напряжения, ведущие к изменению положения субклеточных структур друг относительно друга. Параметры «внутренней деформации» (для ее математического описания введем тензор  $\underline{\beta}$ ) могут быть определены как из кинетических моделей, так и из экспериментальных данных.

В таком случае свободная энергия будет функцией не только уже известных тензоров деформации и температуры, но и тензора  $\underline{\beta}$ :  $A = A(\underline{\Gamma}, \underline{K}, \underline{\beta}, T)$ .

Сложность явного определения тензора внутренней деформации  $\underline{\beta}$  ведет и к другой проблеме:

явному заданию свободной энергии. Однако если принять, что внутренние деформации в клетке не могут быть большими (это предположение вполне согласуется с экспериментальными фактами), то свободную энергию  $A(\underline{\Gamma}, \underline{K}, \beta, T)$  можно представить квадратичной формой. Кроме того, отсчетную конфигурацию, не умаляя общности, можно считать ненапряженной.

Таким образом, замкнутая система уравнений биомеханики клетки с граничными условиями в форме Коши имеет вид:

$$\left\{ \begin{array}{l} \underline{\Gamma} = (\overset{\circ}{\nabla} \underline{u} + \underline{E}) \cdot \underline{P} - \underline{E} \\ \underline{K} = -\frac{1}{2} (\underline{P}' \cdot \underline{P}^T)_x \\ \nabla \cdot \underline{\tau} + \underline{f} - b_* \dot{\underline{u}} - \rho \ddot{\underline{u}} = 0 \\ \nabla \cdot \underline{\mu} - \underline{e}_i \times \underline{\tau}_i = 0 \\ \underline{\tau} = {}^4 \underline{B} \cdot (\underline{\Gamma} - \underline{\beta} - \underline{\alpha} \tilde{T}) + \underline{K} \cdot {}^4 \underline{C} \\ \underline{\mu} = {}^4 \underline{A} \cdot (\underline{K} - \underline{\beta} - \underline{\alpha} \tilde{T}) + {}^4 \underline{C} \cdot \underline{\Gamma} \\ p = p(\rho, T) \\ \underline{p} = \underline{N} \cdot \underline{\tau}, \underline{M} = \underline{N} \cdot \underline{\mu} \end{array} \right.$$

где  $\overset{\circ}{\nabla} = \underline{r}^i \frac{\partial}{\partial q^i}$ ,  $\underline{P} \equiv \underline{e}_i \underline{e}_i$ ,  $\underline{u} = \underline{R} - \underline{r}$  – перемещение;

${}^4 \underline{A}$  – тензор жесткости на изгиб (имеет только три компоненты, характеризующие изгиб в трех разных плоскостях, поскольку нет действия внешних моментов, приводящего к кручению),  ${}^4 \underline{B}$  – тензор жесткости на растяжение и сдвиг,  ${}^4 \underline{C}$  – тензор жесткости перекрестных связей (он характеризует довольно редкие ситуации, когда растяжение-сдвиг и изгиб-кручение существенным образом влияют друг на друга),  $\alpha$  – коэффициент теплового расширения,  $T \equiv T - T_0$ ,  $T_0$  – температура в отсчетной конфигурации,  $\rho$  – плотность,  $b_*$  – коэффициент вязкого сопротивления среды,  $\underline{\beta}$  – тензор внутренней деформации, характеризующий механизм генерации подвижности,  $\underline{p}$  и  $\underline{M}$  – поверхностные внешние сила и момент соответственно,  $\underline{f}$  – объемная внешняя сила.

#### МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МЫШЕЧНОЙ КЛЕТКИ

Учитывая особенности строения мышечной клетки (см. введение), можно считать миоцит тонким длинным телом цилиндрической формы, что позволяет применять для моделирования его движения подходы, развитые в механике стержней.

Систему уравнений биомеханики клетки можно существенно упростить аналогично тому, как это было сделано для обычных стержней на основе уравнений механики сплошной среды. Движение будем рассматривать в пространстве относительно неподвижной декартовой системы координат  $(OXYZ)$ . Для задания угловой ориентации свяжем с каждой частицей рассматриваемой биомеханической среды ортогональную тройку ортов  $\underline{e}_i$ , при этом без ущерба для общности можно считать  $\underline{e}_3 \equiv \underline{t}$  ортом касательной к оси. Аналогично теории стержней вводится одна материальная координата  $s$ . Движение в пространстве задается зависимостью от времени радиус-вектора  $\underline{R}(s, t)$  и тензора поворота  $\underline{P}(s, t)$  для каждой частицы.

Радиус-вектор может быть задан, например, следующим образом:

$$\underline{R}(s, t) = \underline{r}(s) + \underline{u}(s, t),$$

где:  $\underline{r}(s) = s \underline{k}$ ,  $\underline{u}(s, t) = u_x(s, t) \underline{i} + u_y(s, t) \underline{j} + u_z(s, t) \underline{k}$ . При этом вектор  $\underline{u}(s, t)$  характеризует относительное изменение длины.

В механике принято рассматривать поперечные сдвиги в тех случаях, когда имеется короткий толстый «стержень» и при его движении возникают эти сдвиги. Рассматриваемые клеточные структуры являются тонкими длинными телами, поэтому с механической точки зрения можно не учитывать поперечные сдвиги. Кроме того, в мышечном волокне движения актиновых филаментов относительно миозина происходят только вдоль одной оси.

Все вышеизложенное приводит к некоторой модификации геометрических соотношений. Будем рассматривать модифицированную модель Кирхгофа, в которой разрешено растяжение-сжатие, но запрещен поперечный сдвиг. Вектор  $\underline{\Gamma}$  можно представить следующим образом:  $\underline{\Gamma} = \underline{\Gamma}_t + \underline{\Gamma}_\perp$ , при этом в отсутствие поперечных сдвигов  $\underline{\Gamma}_\perp \equiv 0$ .

Следовательно, имеем:

$$\underline{\Gamma} = \underline{\Gamma}_t = \Gamma \underline{e}_3 \equiv \Gamma \underline{t},$$

где  $\Gamma$  характеризует относительное удлинение. Тогда одно из геометрических соотношений примет вид:  $\underline{u}' = (1 + \Gamma) \underline{t} - \underline{r}' = ((1 + \Gamma) \underline{P} - 1) \underline{k}$ .

Тензор перекрестных связей  $\underline{c}$ , присутствующий в определяющих уравнениях, характеризует довольно редкие ситуации, когда растяжение-сдвиг и изгиб-кручение существенным образом влияют друг на друга. Однако весомость вклада этого члена в уравнения должна быть подкреплена экспериментальными исследованиями, показывающими, как меняется жесткость на изгиб-кручение при растяжении-сжатии.

Постановка задачи для мышечной клетки, выведенная из постановки задачи в биомеханике клетки, имеет вид:

$$\begin{cases} \underline{R}' = (1 + \Gamma)\underline{t} \\ \underline{K} = -\frac{1}{2}(\underline{P}' \cdot \underline{P}^T)_\times \\ \underline{Q}' + \underline{f} - b_* \dot{\underline{u}} - \rho \ddot{\underline{u}} = 0 \\ \underline{M}' - \underline{R}' \times \underline{Q} = 0 \\ \underline{Q} = \underline{b} \cdot (\Gamma \underline{t} - \underline{\beta} - \underline{\alpha} T) + \underline{K} \cdot \underline{c} \\ \underline{M} = \underline{a} \cdot (\underline{K} - \underline{\beta} - \underline{\alpha} T) + \underline{c} \cdot \Gamma \underline{t} \end{cases},$$

где  $\underline{a} = \underline{P} \underline{a} \underline{P}^T$ ,  $\underline{b} = \underline{P} \underline{b} \underline{P}^T$ ,  $\underline{c} = \underline{P} \underline{c} \underline{P}^T$ .

Начальные и граничные условия таковы:

$$\begin{aligned} t=0: \underline{u}(s,t) &= 0, \underline{P}(s,t) = 0; \\ t=0: \dot{\underline{u}}(s,t) &= 0, \dot{\underline{P}}(s,t) = 0; \\ s=0: \underline{u}(s,t) &= 0, \underline{P}(s,t) = 0; \\ s=0: \dot{\underline{u}}(s,t) &= 0, \dot{\underline{P}}(s,t) = 0. \end{aligned}$$

Таким образом, имеем постановку задачи описания пространственного движения в результате двигательной активности мышечной клетки.

### РЕШЕНИЕ ПОСТАВЛЕННОЙ ЗАДАЧИ

Для решения поставленной задачи будем использовать вариационный метод, сформулировав постановку задачи в виде вариационного принципа следующим образом [7]:

$$\int_0^l [(\underline{f} - \rho \ddot{\underline{R}} - b_* \dot{\underline{R}}) \delta \underline{R} - \underline{Q}(\delta \underline{R}' - \delta \underline{\alpha} \times \underline{R}') - \underline{M} \delta \underline{\alpha}'] ds = 0.$$

Учтем полученные выше выражения для сил и моментов сил, формулы для вариаций, начальные и граничные условия. Сформулируем постановку задачи так:

$$\begin{aligned} & \int_0^l [(\rho \ddot{\underline{u}} + b_* \dot{\underline{u}}) \delta \underline{u} + (\underline{b}(\Gamma \underline{t} - \underline{\beta} - \underline{\alpha} \tilde{T}) + \underline{K} \underline{c}) \times \\ & \times (\delta \Gamma \underline{t} - \delta \underline{\alpha} \times \Gamma \underline{t}) + (\underline{a}(\underline{K} - \underline{\beta} - \underline{\alpha} \tilde{T}) + \underline{c} \cdot \Gamma \underline{t}) \times \\ & \times (\delta \underline{K} - \delta \underline{\alpha} \times \underline{K}) - f \delta \underline{u}] ds = 0, \\ & t=0: \underline{u}(s,t) = \underline{u}_0(s), \underline{P}(s,t) = \underline{P}_0(s), \\ & s=0: \underline{u}(s,t) = \underline{u}(t), \underline{P}(s,t) = \underline{P}(t), \end{aligned}$$

где  $\Gamma \underline{t} = \underline{R}' - \underline{P} \underline{R}'$ ,  $\underline{K} = -\frac{1}{2}(\underline{P}' \underline{P}^T)_\times$ ,  $\delta \underline{\alpha} = -\frac{1}{2}(\delta \underline{P} \underline{P}^T)_\times$ .

Поскольку явный вид тензора поворота  $\underline{P}$  неизвестен, но очевидно, что он является функцией

угла поворота  $\theta$ . Следовательно, и  $\underline{K} = -\frac{1}{2}(\underline{P}' \underline{P}^T)_\times = \underline{K}(\theta)$ ,  $\delta \underline{\alpha} = -\frac{1}{2}(\delta \underline{P} \underline{P}^T)_\times = \delta \underline{\alpha}(\theta)$ .

Тензор поворота  $\underline{P}$  и перемещение связаны между собой через уравнение внутренней связи  $\underline{u}' = [(1 + \Gamma)\underline{P} - 1] \underline{k}$ . Согласно методу Канторовича [6], можно аппроксимировать либо  $\theta = \theta(s,t)$ , либо  $\underline{u}(s,t)$  и выразить оставшуюся функцию через уравнение связи.

Тогда получим:

$$\underline{u}(s,t) = \sum_{i=1}^n \psi_i(s) q_i(t),$$

где  $n$  – число степеней свободы;  $\psi_i(s)$  – задаваемые функции,  $q_i(t)$  – неизвестные независимые варьируемые величины.

Для анализа растяжения-сжатия миоцитов необходимо найти  $\underline{u}(s,t)$ . Структура мышечных волокон такова, что миофибриллы лежат строго параллельно друг другу, вследствие чего растяжение-сжатие возможно только в одном направлении. При этом не происходит никаких изгибов мышцы, т.е. она только растягивается и сжимается. Следовательно, исходя из физического смысла,  $\underline{K} \equiv 0$ ,  $\underline{P} \equiv 0$ , а также тензоры жесткости  $\underline{a} = 0$ ,  $\underline{c} = 0$ . Кроме того, миоцит по вышеизложенным соображениям можно считать системой с одной степенью свободы. Тогда положим, что:

$$\underline{u}' = \Gamma \underline{k}.$$

Перемещение будем искать в виде:  $\underline{u}(s,t) = q(t)\psi(s)$ .

Соответственно, для мышечных клеток имеем:

$$\begin{aligned} & (\rho \dot{q} + 12\eta \dot{q}) \int_0^l \psi^2 ds + q \int_0^l \underline{b} \psi' ds = \\ & = \int_0^l \underline{b}(\underline{\beta} + \underline{\alpha} \tilde{T}) \psi' ds + \int_0^l \underline{f} \psi ds, \end{aligned}$$

$$t=0: q_i(t) = 0, \dot{q}_i(t) = 0; s=0: \psi_i(s) = 0,$$

где  $\tilde{T}$  – изменение температуры,  $\alpha$  – коэффициент теплового расширения;  $\eta$  – динамическая вязкость среды.

Учитывая априорное представление о движении, примем, что  $\psi(s) = s$  и растяжение-сжатие происходит вдоль оси  $OZ$ , тогда имеем:

$$\begin{aligned} & \dot{q} + \frac{12\eta}{\rho} \dot{q} + \frac{3}{\rho l^3} q \int_0^l b ds = \\ & = \frac{3}{\rho l^3} \int_0^l b(\underline{\beta} + \underline{\alpha} \tilde{T}) ds + \frac{3}{\rho l^3} \int_0^l s f_z ds. \end{aligned}$$

Решение этого уравнения аналитическим путем в случае, когда коэффициент жесткости зависит и от координаты, и от времени, представляется весьма затруднительным.

Допустим, что коэффициент жесткости  $b$  не зависит от времени. Тогда разрешим уравнение относительно  $q(t)$ :

$$q(t) = \int_0^t F(\tau)g(t-\tau)d\tau,$$

где  $g(t)$ :

$$\frac{d^2g}{dt^2} + B \frac{dg}{dt} + Cg_n = 0, \quad g(0) = 0, \quad \left. \frac{dg}{dt} \right|_{t=0} = 1; \quad B = \frac{12\eta}{\rho},$$

$$C = \frac{3}{\rho l^3} \int_0^l b ds, \quad F(t) \equiv \frac{3}{\rho l^3} \int_0^l b(\beta + \alpha \tilde{T}) ds + \frac{3}{\rho l^3} \int_0^l s f_z ds.$$

Решение  $q(t)$  записано для нулевых начальных условий:  $q(0) = \left. \frac{dq}{dt} \right|_{t=0} = 0$ .

Тогда:

$$q(t) = \frac{1}{\lambda_1 - \lambda_2} \left[ e^{\lambda_1 t} \left( \int_0^t F(\tau) e^{-\lambda_1 \tau} d\tau \right) - e^{\lambda_2 t} \left( \int_0^t F(\tau) e^{-\lambda_2 \tau} d\tau \right) \right],$$

$$\text{где } \lambda_{1,2} = \frac{-B \pm \sqrt{B^2 - 4C}}{2}.$$

Таким образом, для мышечной клетки имеем:

$$u(s,t) = q(t)s,$$

где  $\beta(s,t)$  – заданная внутренняя деформация, приводящая к инициации сокращения-расслабления,  $f_z$  – внешняя сила (например, сила тяжести),  $b$  – коэффициент жесткости на растяжение-сжатие,  $\tilde{T}$  – изменение температуры,  $\alpha$  – коэффициент теплового расширения,  $\eta$  – динамическая вязкость среды,  $\rho$  – распределение плотности,  $l$  – длина волокна.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема механочувствительности клеток до сих пор остается одной из самых малоизученных проблем. Наиболее сложной представляется ситуация с изменением силы тяжести, поскольку интенсивность ее воздействия прямо пропорциональна массе клетки и, соответственно, очень мала. Еще более неоднозначной становится ситуация, когда величина силы тяжести не меняется, а меняется лишь ее направление. Однако для клеток в составе тканей такое изменение вектора силы тяжести за-

пускает еще и целый ряд других процессов, связанных с изменением уровня нервной активации (для клеток камбаловидной мышцы) или перераспределением гидростатического давления (для клеток сердечной мышцы). Поэтому определение клеточного механосенсора является крайне трудной задачей.

Механосенсорами, в частности, могут быть внеклеточный матрикс и мембранные белки, компоненты ионных каналов, структуры цитоскелета, внутриклеточные структуры. Показано, что приложение растягивающей силы к культуре нейронов или гладкомышечных клеток через внеклеточный матрикс приводит к увеличению полимеризации микротрубочек [8,9]. Интегрины, которые формируют связи с различными белками внеклеточного матрикса, такими как фибронектин и витронектин, образуют первичный участок трансдукции и поэтому могут рассматриваться как механосенсор. Кроме того, тензин, альфа-актинин и филамин могут связывать интегрины и подмембранный цитоскелет, поскольку имеют домены, взаимодействующие и с интегринами, и с актином [10]. Механическое растяжение клеточных мембран, например, с использованием технологии патч-кламп, меняет катион-транспортную активность механочувствительных ионных каналов в результате конформационных изменений либо липидного бислоя [11,12], либо воротных доменов самого канала [13]. Изменение ориентации растительных клеток в поле силы тяжести приводит к изменению кальциевого тока уже через 25 с, что может свидетельствовать о роли механочувствительных кальциевых каналов [14]. Внешнее механическое напряжение приводит к спонтанному истечению кальция из участков поврежденного костного матрикса [15]. Внешнее силовое воздействие может трансдуцироваться на микротрубочки, приводить к их разрыву, деполимеризации и запуску сигнальных путей [16].

Одним из наиболее эффективных способов для оценки значимости внешних воздействий для живой клетки является математическое моделирование. В данной работе мы предлагаем математическую модель клетки как биомеханической среды, построенную на основании системы уравнений для континуума Коссера. Подобная модель дает возможность оценивать реакции любой клетки на изменение внешних механических условий, причем как прямое, так и трансдуцированное.

Поскольку мышечные клетки имеют особое строение, мы предлагаем развить подобный подход для таких филаментных структур. Большинство ранее предложенных моделей наиболее пристальное внимание уделяют кинетике происходящих в мышечном волокне процессов, которые «запускают» механизм сокращения. В предлагаемом

же подходе основное внимание уделено именно механике на клеточном уровне. При этом задание внутренней деформации может быть осуществлено на основе кинетических моделей. Полученное решение позволяет экспериментально находить заданную внутреннюю деформацию  $\beta(s,t)$ , а также коэффициент жесткости на растяжение-сжатие  $b$ .

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13-04-00755а) и Программы Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. V. Ogneva, N. S. Biryukov, T. A. Leinsoo, and I. M. Larina, PLoS ONE **9** (4), e96395 (2014).
2. I. V. Ogneva, M. V. Maximova, and I. M. Larina, J. Appl. Physiol. **116** (10), 1315 (2014).
3. I. V. Ogneva, V. Gnyubkin, N. Laroche, et al., J. Appl. Physiol. **118** (5), 613 (2015).
4. I. V. Ogneva and N. S. Biryukov, Applied Mathematics **4** (8A), 1 (2013).
5. A. A. Shabarchin and A. K. Tsaturyan, Biomech. Model. Mechanobiol. **9** (2), 163 (2010).
6. В. В. Елисеев, *Механика упругих тел* (Изд-во СПбГТУ, СПб, 1999).
7. I. V. Ogneva and V. V. Eliseev, Rev. Advanced Materials Sci. **20** (2), 158 (2009).
8. T. J. Dennerll, H. C. Joshi, V. L. Steel, et al., J. Cell Biol. **107**, 665 (1998).
9. A. J. Putnam, K. Schultz, and D. J. Mooney, Amer. J. Physiol. Cell Physiol. **280** (3), C556 (2001).
10. S. Liu, D. A. Calderwood, and M. H. Ginsberg, J. Cell Sci. **113**, 3563 (2000).
11. S. Sukharev, M. Betanzos, C. S. Chiang, and H. R. Guy, Nature **409**, 720 (2001).
12. R. Maroto, A. Raso, T. G. Wood, et al., Nature Cell Biol. **7**, 179 (2005).
13. J. Howard and S. Bechstedt, Curr. Biol. **14** (6) R224 (2004).
14. M. L. Salmi, A. ul Haque, T. J. Bushart, et al., Planta **233** (5), 911 (2011).
15. X. Sun, E. McLamore, V. Kishore, et al., Bone **50** (3), 581 (2012).
16. D. J. Odde, L. Ma, A. H. Briggs, et al., J. Cell Sci. **112**, 3283 (1999).

## Biophysical Model of Contractile Activity of Muscle Cells

A.S. Pokusaev\* and I.V. Ogneva\* \*\* \*\*\*

\*State Scientific Center of Russian Federation Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoye shosse 76a, Moscow, 123007 Russia

\*\*Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Public Health of the Russian Federation, ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

\*\*\*Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute, National Research Centre "Kurchatov Institute", Orlova Roscha, Gatchina, Leningrad Region, 188300 Russia

Muscle cells have the specific structure, the advanced cytoskeleton, which takes most of cell volume and forms a contractile apparatus. On the basis of the equations of continuum mechanics we proposed a mathematical model of the biomechanical behavior of cells as a whole, and it was modified to describe the contractile activity in muscle cells as an elastic rod. The model takes into account the result of transduction of external influences, namely the development of internal deformation, and allows for estimation of mobility and/or tension developed in muscle cells in the case of change in external influence.

*Key words: mathematical modeling, cell mechanosensitivity, muscle cell*