

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ САМООРГАНИЗАЦИИ В МЕХАНИЧЕСКИ АКТИВНОЙ КЛЕТОЧНОЙ СРЕДЕ

© 2017 г. С.А. Логвенков* **, А.А. Штейн**

*Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»,
101000, Москва, ул. Мясницкая, 20

E-mail: logv@bk.ru

**Институт механики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова,
117899, Москва, Мичуринский пр., 1

E-mail: stein.msu@bk.ru

Поступила в редакцию 16.08.17 г.

Предложена общая континуальная модель среды, составленной механически активными клетками. Среда считается состоящей из трех фаз – собственно клеток, внеклеточной жидкости и дополнительной фазой, отвечающей за активное силовое взаимодействие между клетками, которая, в частности, может соответствовать системе протрузий, обеспечивающих развитие активных стягивающих усилий. Деформация среды, отождествляемая с деформацией клеточной фазы, состоит из двух составляющих: упругой деформации отдельных клеток и клеточных переупаковок. Упругая деформация связана с напряжением в клеточной фазе. Шаровая составляющая тензора напряжений описывает нелинейное сопротивление клеточной фазы, обеспечивающее невозможность ее слишком большого сжатия. Уравнение состояния для давления в клеточной фазе принято в виде нелинейной зависимости от объемной плотности клеток. Переупаковка клеток рассматривается как течение, управляемое напряжениями в клеточной фазе, активными напряжениями и давлением жидкости. Тензор активных напряжений полагается шаровым и нелокально зависящим от плотности клеток. В предположении медленности процесса деформирования биологической ткани получена редуцированная модель, в которой пренебрегается упругими деформациями клеток по сравнению с неупругими. Проведен дисперсионный анализ устойчивости пространственно-однородного стационарного решения. Среди параметров, отвечающих за потерю устойчивости, присутствует гидростатическое давление жидкости, возрастание которого приводит к неустойчивости за счет составляющей силы межфазного взаимодействия, обусловленной этим давлением. Полученная модель используется для описания процесса образования полости в первоначально однородном клеточном сфероиде. Исследована роль локального и нелокального механизмов развития активных напряжений при формировании полости.

Ключевые слова: клеточные системы, активные среды, биологическое формообразование.

Проявления различных механизмов клеточной активности в тканях животных и человека неразрывно связаны с развитием в них механических напряжений. Механические силы, возникающие в процессе развития, могут приводить к переупаковке клеток и их направленному движению. Важную роль в организации клеточных движений играют активные механические межклеточные взаимодействия, связанные с разрушением одних и формированием других межклеточных контактов, что позволяет клеткам перемещаться одна относительно другой и обмениваться соседями. Такие перестройки могут сопровождаться формированием разного рода клеточных выростов (протрузий), способных закрепляться на поверхности соседних кле-

ток и развивать сократительные усилия вследствие активности цитоскелета.

Взаимные перемещения клеток играют существенную роль в формировании тканей и органов на ранней стадии эмбрионального развития и в перегруппировке клеток в клеточных пластах в ответ на развитие активных напряжений. Направленные клеточные движения эмбриональных клеток, индуцированные активными взаимодействиями, приводят к организации структур, которые в дальнейшем развиваются в ткани и органы. Активные взаимодействия клеток с внеклеточными структурами отвечают за стабильность и во взрослом организме, контролируя клеточную подвижность в восстановительных процессах, а также призна-

ны одним из факторов инвазии и метастазирования опухолевых клеток.

Макроскопическое описание таких сред, а также анализ предполагаемых механизмов, управляющих организацией на надклеточном уровне клеточными движениями, приводящих к биологическому формообразованию, требует привлечения математических моделей, адекватно учитывающих активные механические процессы в системах, состоящих из многих взаимодействующих клеток. Существующие подходы к континуальному моделированию эволюции клеточных систем, учитывающие различные механизмы межклеточных взаимодействий как внутри одной клеточной популяции, так и между клетками различных типов, а также взаимодействие между клетками и внеклеточным матриксом можно условно разделить на несколько групп (более полные обзоры существующих моделей можно найти в цитируемых ниже работах).

К первой из них можно отнести математические модели, постулирующие уравнения диффузионного типа для объемных плотностей различных структурных компонентов [1–4]. При этом диффузионные потоки определяются эмпирическими соотношениями, учитывающими возможные механизмы взаимодействия. Учитываются различия силы адгезии клеток внутри одной популяции и клеток разных популяций, а также эффекты нелокального взаимодействия между клетками. Однако эти потоки вещества никак не связаны с динамическими характеристиками среды, а эффектам взаимодействия клеток на расстояниях, значительно превышающих клеточные размеры, не всегда поставлены в соответствие ясные физические механизмы.

При создании другой группы моделей используются методы механики многофазных сред. Модели включают в себя уравнения баланса массы для клеток и конвекции-диффузии питательных веществ [5,6]. Учитывается присутствие нескольких твердых фаз (клетки и матрикс) и механические взаимодействия между ними [5,7,8]. Однако при описании межфазных взаимодействий авторы ограничиваются силой вязкого трения. Основное внимание уделяется определяющим соотношениям, учитывающим нелинейные упругие свойства среды, переупаковку клеток и ростовые процессы. При этом переупаковка клеток рассматривается как вязкое течение при участии только пассивных механических напряжений.

Включение сократительных элементов в клеточную фазу позволило учесть влияние активных напряжений, создаваемых самими клетками, на процесс клеточных переупаковок. При

этом постулировалась немонотонная зависимость давления в фазе от объемной плотности клеток [9,10]. Такая зависимость описывает «притяжение» клеток при малых концентрациях и их упругое расталкивание, когда концентрации велики. В определяющих соотношениях, используемых в работах [11–14], выделялись эффективные напряжения, характеризующие взаимодействия между частицами в фазе и передаваемые через поверхности контакта. Такие напряжения характеризуют напряженное состояние в теории пористых сред и должны включать в себя как напряжение в самой фазе, так и воздействие других фаз. При этом учитываются активные взаимодействия между различными структурными составляющим (фазами) среды. Такое описание также потребовало использования немонотонной зависимости фазового давления от величин, характеризующих состав среды. Нелокальность сил межфазного взаимодействия учитывалась при построении континуальных моделей в работах [15,16].

Моделирование поведения клеточных систем с использованием моделей типа клеточных мозаик, в которых деформации и переупаковки клеток рассматриваются как случайный процесс перестановки ячеек, составляющих клетки, направленный на минимизацию энергии системы, и конечно-элементных моделей рассмотрены в обзорной работе [17]. Существенным недостатком моделей клеточных мозаик является невозможность ставить задачи с учетом граничных условий на перемещения и напряжения, так как силовые взаимодействия учитываются только через изменение энергии системы. В конечно-элементных моделях (без написания континуальных соотношений) перегруппировка клеток связывается исключительно с поверхностным натяжением и изменением площади контакта между соседними клетками. Такому типу клеточных взаимодействий не всегда можно сопоставить физически ясный механизм, тогда как несомненно существенные механизмы межклеточных взаимодействий не рассматриваются.

На основании развитого нами общего подхода к континуальному моделированию механически активных клеточных систем [18] была разработана континуальная модель перестройки эмбриональных эпителиальных тканей [19], рассматривающая деформирование двумерной клеточной среды (эпителиального пласта) с учетом активных напряжений, развиваемых при межклеточных взаимодействиях, и двух разных типов деформаций – за счет деформаций клеток и их взаимного перемещения. Модель [19] отличается от других попыток моделирования активных клеточных систем сочетанием после-

довательной реализации методов механики сплошной среды с явным учетом осредненных кинематических и динамических параметров на клеточном уровне. В предлагаемой работе представлено обобщение этой модели на трехмерный случай с учетом присутствия жидкой фазы (внеклеточной жидкости). Такая модель может быть использована для изучения различных способных к перестройке клеточных систем, включая эмбриональные мезенхимы, ткани опухолей мезенхимного типа и культуры клеток. Рассмотрена возможность использования модели при описании процессов формообразования, связанных с потерей устойчивости однородного состояния. Моделируется процесс образования полости в первоначально однородном клеточном сфероиде.

ОБЩАЯ КONTИНУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ

Клеточная система рассматривается как трехфазная сплошная среда, состоящая из жидкой фазы (внеклеточной жидкости) и клеток, моделируемых собственно клеточной фазой и дополнительной фазой, отвечающей за независимо управляемое активное силовое взаимодействие между клетками. В частности, эта фаза может соответствовать системе протрузий, закрепляющихся на соседних клетках и обеспечивающих развитие активных стягивающих усилий. Считается, что клетки образуют связную среду посредством контактов между ними, которые, однако, могут перестраиваться с перупаковкой клеток, могущих менять своих соседей. Предполагается, что объемом дополнительной фазы можно пренебречь. Для описания деформаций и перемещений введем анатомически привязанную систему координат наблюдателя, относительно которой будут написаны все последующие уравнения.

Будем считать, что в среде отсутствуют клеточные деления, гибель клеток и массообмен между клеточной и жидкой фазами. Клетки, из которых составлена клеточная фаза, считаются слабо сжимаемыми. Поэтому, пренебрегая изменением объемной доли клеток за счет изменения их истинной плотности, которая считается совпадающей с истинной плотностью жидкости, уравнения неразрывности для фаз примем в следующем виде:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla(n\vec{v}) = 0, \quad \frac{\partial(1-n)}{\partial t} + \nabla((1-n)\vec{w}) = 0. \quad (1)$$

Здесь n ($0 < 1 < n$) – объемная плотность клеток, \vec{v} – скорость клеточной фазы, \vec{w} – скорость жидкости.

Деформация среды, отождествляемая с деформацией клеточной фазы, состоит из двух составляющих. Во-первых, среда деформируется из-за деформирования отдельных клеток. Во-вторых, относительные перемещения клеток могут также приводить к деформации, причем к изменению не только пропорций, но и размеров частицы среды (даже в отсутствие клеточных делений) за счет притока или выдавливания жидкости. В деформации отдельной клетки можно выделить две составляющие – упругую, мгновенно сбрасываемую, если действующее на клетку усилие снимается, и неупругую (активную) деформацию фойгтовского типа, определяемую активностью цитоскелета и перестройкой клеточных мембран [19]. Предполагая, что описываемые ниже процессы развиваются на больших временных масштабах, будем считать, что в каждом напряженном состоянии эта последняя уже установилась, что позволяет далее рассматривать всю клеточную деформацию как эффективно упругую. Тогда тензор скоростей деформации клеточной фазы \mathbf{e} можно представить в виде суммы двух составляющих: клеточной, связанной с «упругой» деформацией клеток, и существенно неупругой, связанной с их переупаковкой [19]. Кинематическое соотношение, определяющее закон деформирования в дифференциальной форме [20], можно получить в следующем виде:

$$\mathbf{e}_{ij} = \frac{D\mathbf{\epsilon}_{ij}^{(e)}}{Dt} + \mathbf{e}_{ij}^{(r)} = \frac{1}{2}(\nabla_i v_j + \nabla_j v_i), \quad (2)$$

$$\frac{D\mathbf{\epsilon}_{ij}^{(e)}}{Dt} = \frac{d\mathbf{\epsilon}_{ij}^{(e)}}{dt} + \mathbf{\epsilon}_{ik}^{(e)}\nabla_j v^k + \mathbf{\epsilon}_{kj}^{(e)}\nabla_i v^k.$$

Здесь $\mathbf{\epsilon}_{ij}^{(e)}$ – тензор упругих клеточных деформаций, $\mathbf{e}_{ij}^{(r)}$ – тензор скоростей клеточных деформаций, которые будем связывать с переупаковкой клеток.

Для тензора напряжений в среде в целом \mathbf{T} будем предполагать выполнение соотношения

$$\mathbf{T}^{ij} = -(1-n)p\mathbf{g}^{ij} + n\mathbf{\sigma}^{(c)ij} + \mathbf{\tau}^{ij},$$

где p – давление жидкости, тензор $\mathbf{\sigma}^{(c)}$ характеризует усредненное напряжение в основной клеточной фазе, тензор $\mathbf{\tau}$ – напряжения в дополнительной фазе.

Упругую деформацию естественно связывать с напряжением в основной фазе $\mathbf{\sigma}^{(c)}$. В дальнейшем упругие клеточные деформации считаются малыми. Такое предположение ограничивает рассмотрение процессами, в которых нет значительных внешних нагрузжений, что оправдано для большинства физиологиче-

ских процессов (в отличие от некоторых ситуаций, реализуемых в эксперименте).

Примем закон упругости для клеточных напряжений в следующей изотропной форме:

$$\sigma_{ij}^{(e)} = -P\mathbf{g}_{ij} + G\left(\epsilon_{ij}^{(e)} - \frac{1}{3}I_1(\epsilon^{(e)})\mathbf{g}_{ij}\right). \quad (3)$$

Здесь G – модуль сдвига, \mathbf{g} – метрический тензор актуального состояния в системе координат наблюдателя, $I_1(\epsilon^{(e)})$ – первый инвариант тензора $\epsilon^{(e)}$. Эффективное упругое поведение клеточной фазы включает в себя и активную составляющую.

Выделение шаровой составляющей в тензоре напряжений $\sigma^{(c)}$ позволяет описать нелинейное сопротивление клеточной среды (как пассивное, так и активное), которое обеспечивает невозможность ее слишком большого сжатия. Будем считать, что шаровая составляющая, имеющая смысл давления в клеточной среде, является функцией относительного изменения истинного объема клеточной фазы при упругом деформировании и объемной плотности клеток, характеризующей степень сближения клеток, и таким образом определяется как собственно объемной упругостью клеток, так и нелинейными «упругими» свойствами межклеточных связей. Рассматривая второй механизм в качестве определяющего, уравнение состояния для давления в клеточной фазе примем в виде

$$P = P(n), \quad (4)$$

причем функция P должна неограниченно и нелинейно возрастать с увеличением n .

Будем полагать, что активное напряжение изотропно и направлено к сближению клеток. Если механизм стягивания клеточной среды – формирование клеткой протрузий и их закрепление на других клетках, то существенна плотность адгезионных контактов, которую можно считать пропорциональной n . Зависимость активного напряжения от концентрации клеток будем предполагать, вообще говоря, нелокальной, считая, что существует некоторая область чувствительности активных напряжений, развиваемых клетками, к воздействию удаленных клеток. Один из возможных механизмов нелокальности – удаленное закрепление протрузий, в том числе и на поверхности клеток, не являющихся непосредственными соседями. Возможны и другие механизмы, например распространение химического сигнала. В соответствии с этим, полагая зависимость от n в первом приближении линейной, примем для тензора активных напряжений следующее выражение:

$$\tau^{ij} = \tau_0 \mathbf{g}^{ij}, \quad \tau_0(\bar{x}, t) = \int_V n(\bar{x} + \bar{r}) \Omega(\bar{r}) dV.$$

Область V будем считать внутренней частью сферы радиуса R_s (радиус дальнего действия) с центром в точке с радиус-вектором \bar{x} , внутри которой клетки оказывают влияние на развитие активных напряжений в центре сферы, а неотрицательная функция $\Omega(\bar{r})$ описывает влияние удаленных клеток на развитие активных напряжений в центре. Используя разложение подынтегральной функции в ряд по формуле Тейлора, и ограничившись квадратичными членами, получим, что

$$\tau^{ij} = \tau_0 \mathbf{g}^{ij} = m(n + \beta \Delta n) \mathbf{g}^{ij}, \quad (5)$$

где присутствуют два положительных параметра m и $\beta = O(R_s^2)$, последний из которых характеризует нелокальные эффекты активных клеточных взаимодействий. В выражении (5) свободный член равен нулю: при отсутствии клеток отсутствует и сила. Такое соотношение было впервые предложено в работе [15].

Переупаковку клеток, характеризуемую тензором $\mathbf{e}^{(n)}$, будем рассматривать как течение, управляемое напряжениями в клеточной фазе, активными напряжениями и давлением жидкости. Первая из этих величин характеризует непосредственное силовое взаимодействие между контактирующими клетками, а вторая – активные усилия, создаваемые дополнительной фазой. Механизмы воздействия всех силовых факторов определяются перестройкой клеточных контактов. При выборе знаков коэффициентов будем считать, что активные напряжения и шаровая часть растягивающих клеточных напряжений стимулируют переупаковку, приводящую к сближению клеток и уплотнению клеточной фазы, а давление в жидкости ей мешает. Тогда в линейном изотропном приближении соответствующую зависимость можно принять в следующем виде:

$$e_{ij}^{(n)} = \left(K_0 p - \frac{1}{3}K_1 I_1(\sigma^{(c)}) - K_2 \tau_0\right) g_{ij} + \frac{1}{2\mu} \left(\sigma_{ij}^{(c)} - \frac{1}{3}I_1(\sigma^{(c)}) g_{ij}\right), \quad (6)$$

где K_0 , K_1 , K_2 и μ – положительные коэффициенты. Выражение (6) содержит четыре независимых коэффициента, из которых μ отвечает за сдвиговую составляющую тензора $\mathbf{e}_{ij}^{(n)}$, а три коэффициента K_0 , K_1 и K_2 – за объемную деформацию клеточной среды (схождение и рас-

хождение клеток), отражая воздействие трех различных давлений, присутствующих в модели.

Уравнение импульсов для фаз, пренебрегая инерционными эффектами, примем в следующем виде [21,22]:

$$\begin{aligned} \nabla(n\sigma^{(c)} + \tau) + p\nabla n + k_0 n(1-n)(\bar{w} - \bar{v}) &= 0, \quad (7) \\ -\nabla((1-n)p) + p\nabla(1-n) - k_0 n(1-n)(\bar{w} - \bar{v}) &= 0. \end{aligned}$$

Здесь k_0 – коэффициент межфазного трения. Второй и третий член в уравнениях (7) являются составляющими силы межфазного взаимодействия между клетками и жидкостью, обусловленными действием сил давления и вязкого трения на межфазных поверхностях соответственно [21,22]. Сумма этих двух уравнений дает уравнение импульсов (равновесия) для всей среды $\nabla_k T^{kj} = 0$.

Уравнения (1)–(7) образуют замкнутую систему уравнений, дающую возможность нахождения неизвестных $n, \bar{v}, \bar{w}, \epsilon^{(e)}, e^{(r)}, \sigma^{(c)}, \tau, p, \Pi$.

Выражая из формулы (3) шаровую часть тензора $\sigma^{(c)}$ и подставляя ее в (6), для компонент тензора напряжений в клеточной фазе получаем соотношение

$$\begin{aligned} \sigma_{ij}^{(c)} + 2K_0 \mu p g_{ij} &= \quad (8) \\ = [(1 + 2K_1 \mu)\Pi - 2K_2 \mu \tau_0] g_{ij} + 2\mu e_{ij}^{(r)}. \end{aligned}$$

Левая часть равенства (8) аналогична тензору эффективных напряжений, который вводится в теории пористых сред [23] как комбинация присутствующих в среде напряжений, входящая в реологические соотношения. Для сред с неточечными контактами между твердыми частицами участие жидкого давления в этом тензоре предлагалось считать пропорциональным средней относительной площади контакта между твердой и жидкой фазами [23]. Полагая эту величину равной объемной концентрации жидкой фазы, будем в дальнейшем сокращать число независимых коэффициентов, полагая $2K_0 \mu = 1 - n$.

После введения обозначений $\alpha = 2K_2 \mu$ и $K = 2K_1 \mu$ уравнение (8) примет вид:

$$\sigma_{ij}^{(c)} = -((1-n)p + (1+K)\Pi - \alpha \tau_0) g_{ij} + 2\mu e_{ij}^{(r)}.$$

Заметим, что присутствующие в модели коэффициенты «вязкости» и «упругости» отражают не только пассивные, но и активные свойства ткани и не могут быть определены в стандартных механических опытах.

УПРОЩЕННАЯ КОНТИНУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ

В предложенной модели предполагается, что деформация собственно клеток не оказывает влияния на развитие ими активных напряжений. При рассмотрении переупаковок в ткани можно поэтому в уравнении (2) пренебречь первым слагаемым в правой части, описывающим скорость деформации ткани за счет изменения упругой клеточной деформации, т.е. считать, что

$$e_{ij} = e_{ij}^{(r)} = \frac{1}{2}(\nabla_i \bar{v}_j + \nabla_j \bar{v}_i).$$

Тогда полную систему уравнений можно упростить, исключив из рассмотрения уравнение (3), являющееся определяющим соотношением для $\epsilon_{ij}^{(e)}$. Упрощенная система уравнений принимает следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} + \nabla(n\bar{v}) &= 0, \quad \frac{\partial(1-n)}{\partial t} + \nabla((1-n)\bar{w}) = 0, \quad (9) \\ e_{ij} &= \frac{1}{2}(\nabla_i \bar{v}_j + \nabla_j \bar{v}_i), \quad \tau_0 = m(n + \beta \Delta n), \\ n\sigma_{ij}^{(c)} &= -(n(1-n)p + n(1+K)\Pi - n\alpha \tau_0) g_{ij} + 2n\mu e_{ij} \\ \nabla(n\sigma^{(c)} + \tau) + p\nabla n + k_0 n(1-n)(\bar{w} - \bar{v}) &= 0, \\ -\nabla((1-n)p) + p\nabla(1-n) - k_0 n(1-n)(\bar{w} - \bar{v}) &= 0 \end{aligned}$$

Для получения замкнутой системы уравнений необходимо добавить уравнение состояния для давления в клеточной фазе Π , определяемое в полной модели нелинейной функцией, требования к общему виду которой сформулированы в предыдущем разделе. Этим условиям удовлетворяет использованная в работах [7,9,10,14] функция

$$n(1+K)\Pi = E \frac{n}{1-n}. \quad (10)$$

которая и принимается всюду далее. В работах [7,9,10,14] зависимость давления в клеточной фазе от объемной концентрации клеток содержит пороговое значение объемной концентрации, ниже которого считается, что $\Pi = 0$. В рассматриваемой модели наличие такого порога не предполагается, чтобы не вводить дополнительный параметр, наличие которого не меняет физическое поведение системы по существу.

При любых постоянных плотности клеток n_0 и гидростатическом давлении p_0 система уравнений (9), (10) имеет пространственно-однородное стационарное решение

$$n = n_0, \quad \bar{v} = \bar{w} = 0, \quad \tau_0 = m \cdot n_0, \quad p = p_0,$$

$$\sigma_{ij}^{(c)} = -((1-n)p_0 + (1+K)\Pi_0 - \alpha\tau_0)g_{ij},$$

$$(1+K)\Pi_0 = \frac{E}{1-n_0}.$$

ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ПРОСТРАНСТВЕННО-ОДНОРОДНОГО РЕШЕНИЯ

Проведем исследование устойчивости пространственно-однородного стационарного решения в максимально простой, одномерной, постановке, когда все неизвестные зависят только от одной осевой координаты. Система уравнений (9),(10) в этом случае принимает вид:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial nv}{\partial x} = 0, \quad \frac{\partial(1-n)}{\partial t} + \frac{\partial(1-n)w}{\partial x} = 0,$$

$$\tau_0 = m \left(n + \beta \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \right),$$

$$\sigma^{(c)} = -(1-n)p - \frac{E}{1-n} + \alpha\tau_0 + 2\mu \frac{\partial v}{\partial x}, \quad (11)$$

$$\frac{\partial}{\partial x} (n\sigma^{(c)} + \tau) + p \frac{\partial n}{\partial x} + k_0 n (1-n)(w-v) = 0,$$

$$-(1-n) \frac{\partial p}{\partial x} - k_0 n (1-n)(w-v) = 0.$$

Линеаризуем систему уравнений (11) около пространственно-однородного стационарного решения $n = n_0, v = w = 0, \tau_0 = m \cdot n_0, p = p_0, \sigma^{(c)} = -(1-n_0)p_0 - \frac{E}{1-n_0} + \alpha\tau_0$. Рассматривая возмущения в виде стоячих волн $e^{\omega t + iKx}$ (K^{-1} – длина волны), приходим к дисперсионному уравнению:

$$\left(\frac{k_0}{2\mu} (1+n_0) + K^2 \right) \omega = \frac{1}{2\mu} \left(2n_0 p_0 - \frac{E}{(1-n_0)^2} + \right. \\ \left. + m(1+2\alpha n_0) - m\beta(1+\alpha n_0)K^2 \right) K^2. \quad (12)$$

В случае участия только локального механизма развития активных напряжений $\beta = 0$ (см. уравнение (5)) стационарное решение теряет устойчивость при выполнении неравенства

$$2n_0 p_0 - \frac{E}{(1-n_0)^2} + m(1+2\alpha n_0) > 0. \quad (13)$$

Развитие неустойчивости происходит в этом случае за счет роста как длинноволновых, так и коротковолновых возмущений. При этом рост длинных волн ($K^2 \ll 1$) происходит с пропор-

циональным K^2 инкрементом, не зависящим от вязких свойств среды. Коротковолновые возмущения растут при $K^2 \rightarrow \infty$ с конечной скоростью: инкремент обратно пропорционален коэффициенту вязкости среды и не зависит от длины волны.

Таким образом, параметрами, отвечающими за потерю устойчивости, являются E, m и p_0 . Первые два характеризуют механизм потери устойчивости, связанный с процессом активного взаимодействия клеток за счет создаваемых ими активных напряжений и противодействующим процессом отталкивания клеток за счет сил, обусловленных пассивными и активными реакциями клеток в ответ на их слишком большое сжатие. Участие гидростатического давления проявляется в усилении неустойчивости за счет силы межфазного взаимодействия, обусловленного давлением жидкости: локальное увеличение объемной плотности приводит к появлению силы, направленной по градиенту плотности.

Участие нелокальных механизмов развития активных напряжений ($\beta \neq 0$) приводит к потере устойчивости возмущений в диапазоне длинных и средних волн. В этом случае можно ожидать появления новых пространственных структур.

ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛОСТИ В КЛЕТОЧНОМ СФЕРОИДЕ

Применим сформулированные выше общие уравнения к задаче о перераспределении объемной плотности клеток в первоначально пространственно-однородном клеточном агрегате. Такой тип формообразования характерен для процесса бластуляции, в котором сплошное скопление слабо связанных клеток (морула) преобразуется в бластулу, внутренние клетки которой раздвигаются в радиальных направлениях, создавая заполненную жидкостью полость.

Рассмотрим элементарную в механическом отношении модельную задачу, в которой клеточный агрегат имеет правильную сферическую форму и ограничен плотным слоем клеток (эпителий). Этот наружный слой считается нерастяжимым, а радиус сферы R постоянной величиной. Будем считать, что в межклеточном пространстве, непосредственно примыкающем к границе, поддерживается состояние осмотического равновесия с внешней средой и, тем самым, нулевой поток жидкости и постоянное давление в жидкой фазе.

Введем сферическую систему координат с началом в центре сферы. Систему уравнений (9), (10) для физических компонент векто-

ров и тензоров в предположении сферической симметрии можно записать в следующем виде:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial r^2 n v_r}{\partial r} = 0, \quad (14)$$

$$\frac{\partial(1-n)}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial r^2(1-n)w_r}{\partial r} = 0, \quad (15)$$

$$e_{rr} = \frac{\partial v_r}{\partial r}, \quad e_{\varphi\varphi} = e_{\theta\theta} = \frac{v_r}{r}, \quad (16)$$

$$\tau_0 = m \left(n + \beta \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial n}{\partial r} \right) \right), \quad (17)$$

$$n\sigma_{rr}^{(c)} = -\Sigma + 2\mu n e_{rr}, \quad (18)$$

$$n\sigma_{\varphi\varphi}^{(c)} = -\Sigma + 2\mu n e_{\varphi\varphi}, \quad (19)$$

$$n\sigma_{\theta\theta}^{(c)} = -\Sigma + 2\mu n e_{\theta\theta}, \quad (20)$$

$$\Sigma = n(1-n)p + n(1+K)\Pi - n\alpha\tau_0, \quad (21)$$

$$n(1+K)\Pi = E \frac{n}{1-n},$$

$$\frac{\partial}{\partial r} (n\sigma_{rr}^{(c)} + \tau_0) + \frac{2n\sigma_{rr}^{(c)} - n\sigma_{\varphi\varphi}^{(c)} - n\sigma_{\theta\theta}^{(c)}}{r} +$$

$$+ p \frac{\partial n}{\partial r} + k_0 n(1-n)(w_r - v_r) = 0,$$

$$\sigma_{\varphi\varphi}^{(c)} = \sigma_{\theta\theta}^{(c)}, \quad (22)$$

$$-\frac{\partial}{\partial r} ((1-n)p) + p \frac{\partial(1-n)}{\partial r} -$$

$$-k_0 n(1-n)(w_r - v_r) = 0.$$

В качестве граничных условий примем $v_r = w_r = 0$ и $p = p_0$ при $r = R$ и условие ограниченности v_r и w_r при $r = 0$. Граничное условие для n не ставится, так как $r = R$ является характеристикой для уравнений (14),(15) и граничное условие при $r = R$ получается из решения этих уравнений, записанных в точке $r = R$ с учетом условия $v_r = w_r = 0$. В качестве начального условия при $t = 0$ примем возмущение однородного распределения клеточной фазы: при $t = 0$ $n(r) = n_0(r)$.

Введем безразмерные величины

$$r^* = \frac{r}{R}, \quad t^* = t \frac{E}{\mu}, \quad \sigma_{ij}^{(c)*} = \frac{\sigma_{ij}^{(c)}}{E}, \quad \tau^* = \frac{\tau_0}{E}, \quad p^* = \frac{p}{E},$$

$$p_0^* = \frac{p_0}{E}, \quad \Sigma^* = \frac{\Sigma}{E}, \quad v^* = v_r \frac{\mu}{rER}, \quad w^* = w_r \frac{\mu}{rER}, \quad e_{ij}^* = e_{ij} \frac{\mu}{E},$$

$$m^* = \frac{m}{E}, \quad k_0^* = \frac{k_0 R^2}{\mu}, \quad \beta^* = \frac{\beta}{R^2}.$$

После преобразований получим систему уравнений для нахождения трех неизвестных n , v^* и p^* :

$$\frac{\partial n}{\partial t^*} + \frac{1}{r^{*2}} \frac{\partial r^{*2} n v^*}{\partial r^*} = 0, \quad (24)$$

$$2 \left(\frac{1}{r^{*2}} \frac{\partial}{\partial r^*} \left(r^{*2} n \frac{\partial v^*}{\partial r^*} \right) - \frac{2n v^*}{r^{*2}} \right) - k_0^* n v^* =$$

$$= \frac{\partial \Sigma^*}{\partial r^*} - \frac{\partial \tau^*}{\partial r^*} - p^* \frac{\partial n}{\partial r^*}, \quad (25)$$

$$-(1-n) \frac{\partial p^*}{\partial r^*} + k_0^* n v^* = 0, \quad (26)$$

где

$$\Sigma^* = n(1-n)p^* + \frac{n}{1-n} - n\alpha\tau^*,$$

$$\tau^* = m^* \left(n + \beta^* \frac{1}{r^{*2}} \frac{\partial}{\partial r^*} \left(r^{*2} \frac{\partial n}{\partial r^*} \right) \right).$$

Покажем, что условие ограниченности v^* при $r^* = 0$ можно заменить условием $v^* = 0$. Проинтегрируем уравнение (24) по объему сферы радиуса r_0 и воспользуемся теоремой о среднем для первого слагаемого:

$$\frac{4}{3} \pi r_0^3 \frac{\partial n(t, \xi)}{\partial t^*} + r^{*2} n v^* \Big|_{r^*=r_0} = 0,$$

где ξ – некоторая точка внутри сферы. После деления на r_0^2 и предельного перехода при $r_0 \rightarrow 0$, получим (учитывая непрерывность v^*), что $v^* = 0$ при $r^* = 0$.

Таким образом, в качестве граничных и начальных условий для решения уравнений (24)–(26) будем использовать условия $v^* = 0$ при $r^* = 0$, $v^* = 0$, $p^* = p_0^*$ при $r^* = 1$ и $n = n_0 + \Delta n_0(r^*)$ при $t^* = 0$. Здесь $\Delta n_0(r^*)$ – малое возмущение начального однородного распределения плотности клеток.

В последующих расчетах, если не оговорено иначе, приняты следующие значения безразмерных параметров $n_0 = 0,4$, $m^* = 1,33$, $\alpha = 1$, $\beta^* = 2,5 \cdot 10^{-3}$, $p_0^* = 1,67$, $k_0^* = 3 \cdot 10^{-2}$. Выбранные

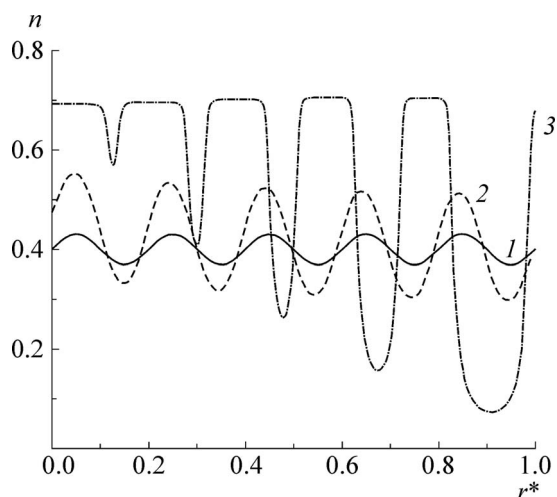


Рис. 1. Эволюция начального распределения объемной плотности клеток $n(r^*) = n_0 + 0,03\sin(10\pi r^*)$ при участии только локального механизма развития активных напряжений в различные моменты времени: 1 – $t^* = 0$, 2 – $t^* = 2,7$, 3 – $t^* = 6,8$.

значения параметров обеспечивают выполнение условия (13) потери устойчивости пространственно-однородного стационарного состояния. Значения m^* и n_0 подобраны так, чтобы критерий потери устойчивости не был выполнен при нулевом гидростатическом давлении в жидкой фазе.

Решение системы уравнений (24)–(26) на каждом временном шаге начинали с решения уравнения (25); при этом значения n и p^* брались с предыдущего временного шага. Использовали разностную схему, полученную интегро-интерполяционным методом [24]. Затем при полученных значениях v^* решали уравнения (24) и (26). При аппроксимации дивергентных слагаемых использовали двухслойную разностную схему [25] с весами 0,5. Для подавления осцилляций n в области радиуса 0,01, примыкающей к точке $r^* = 0$, использовали сглаживание решения в этой области. Разностные уравнения решались методом прогонки. Используемые разностные уравнения имеют порядок аппроксимации $O(\Delta r^2) + O(\Delta t)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ дисперсионного уравнения (12) дает несколько сценариев развития неустойчивости. В случае участия только локального механизма развития активных напряжений ($\beta = 0$, см. соотношение (5)) длинноволновые возмущения растут с декрементом нарастания пропорционально K^2 , в то время как коротковолновые возмущения в пределе при $K^2 \rightarrow \infty$ растут с

конечной скоростью. В этом случае может происходить только нарастание начальных случайных неоднородностей объемной плотности клеток (развитие хаотизации), не приводящее к формированию новой структуры с характерным размером, сравнимым с характерным размером рассматриваемого объекта. По мере увеличения объемной плотности клеток условие неустойчивости будет нарушено (знак неравенства (13) сменится на противоположный) и в распределении объемной плотности могут появиться участки в виде плато. Эволюция начальной объемной плотности клеток $n(r^*) = n_0 + 0,03\sin(10\pi r^*)$ показана на рис. 1. Образование новой клеточной структуры, связанной с увеличением плотности клеток у границы сферы, в случае локального механизма развития активных напряжений возможно лишь в случае длинноволновой начальной неоднородности. На рис. 2 представлена эволюция начальной объемной плотности клеток $n(r^*) = n_0 + 0,03r^*$ при различных значениях гидростатического давления в жидкой фазе. Если давление жидкости не очень высокое (рис. 2а), то при условии выполнения критерия потери устойчивости формирующееся распределение объемной плотности клеток не имеет вида фронта. Однако при повышении гидростатического давления (рис. 2б) локальный механизм создания активных напряжений обеспечивает развитие начального возмущения специального вида, приводящего к формированию достаточно четкой границы между областями, заполненными отдельной жидкостью и клетками.

При уменьшении p_0^* скорость развития начальных возмущений уменьшается, и при p_0^* ниже некоторого значения, определяемого численно, начальные возмущения затухают.

В случае участия нелокальных механизмов развития активных напряжений $\beta \neq 0$, т.е. когда развитие активных напряжений в данной точке среды подвержено влиянию клеток, расположенных внутри некоторой области чувствительности, потеря устойчивости может происходить только в диапазоне длинных и средних волн. В этом случае можно ожидать появления новой пространственной структуры, описывающей радиальное расхождение клеток в сторону границы сферы и появление полости, заполненной жидкостью в центральной области при произвольном начальном распределении возмущения объемной плотности клеток. Эволюция начальной объемной плотности клеток $n(r^*) = n_0 + 0,03\sin(10\pi r^*)$ в этом случае показана на рис. 3.

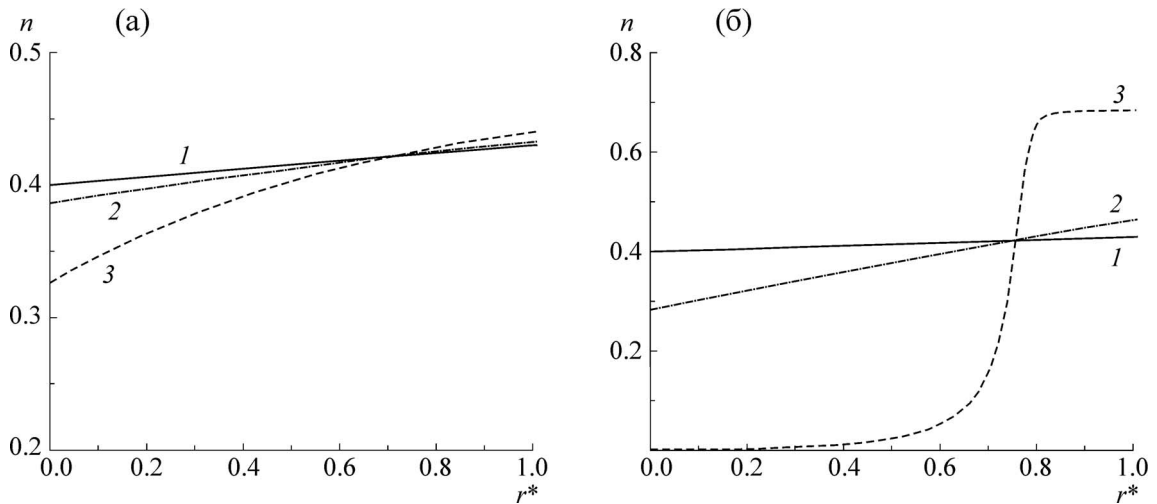


Рис. 2. Эволюция начального распределения объемной плотности клеток $n(r^*) = n_0 + 0,03r^*$ при участии только локального механизма развития активных напряжений в различные моменты времени: 1 – $t^* = 0$, 2 – $t^* = 4,1$, 3 – $t^* = 10,8$. В расчетах используются различные значения давления жидкости: $p_0^* = 0,83$ (а) и $p_0^* = 1,67$ (б).

Видно, что распределение объемной плотности клеток приобретает вид формирующегося фронта. Клетки, расположенные в центральной области клеточного сфероида, радиально перемещаются к периферии и стремятся сформировать полюс сферу. В центральной части образуется область, заполненная практически только жидкостью. Скорость формирования новой структуры контролируется величиной гидростатического давления жидкости, коэффициентом «вязкости» клеточной фазы и параметрами, характеризующими величину активных напряжений.

Продолжение вычислений при стремлении плотности клеток в центральной части сфероида к нулю становится невозможным в рамках рассматриваемой постановки задачи. Дальнейшее исследование эволюции плотности клеток требует решения задачи о распространении фронта, отделяющего область, заполненную клетками и жидкостью, от области, заполненной только жидкостью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученная общая континуальная модель описывает коллективные взаимодействия в среде, составленной проявляющими механическую активность клетками в присутствии жидкой фазы (внеклеточной жидкости). Модель рассматривает деформирование клеточной среды в результате клеточных переупаковок и учитывает ее нелинейное сопротивление сжатию вследствие как пассивного, так и активного взаимодействия клеток. Клеточные переупаковки рас-

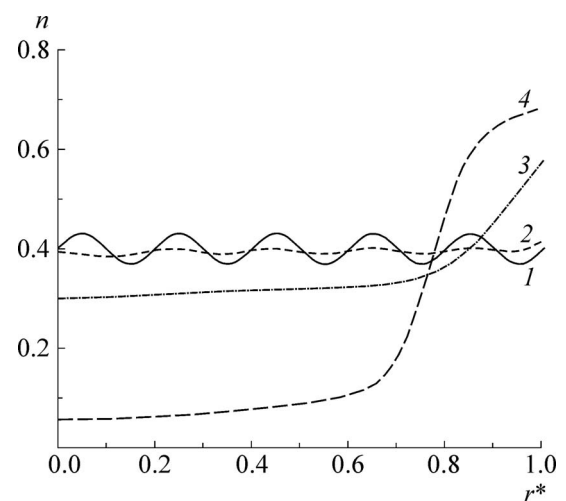


Рис. 3. Эволюция начального распределения объемной плотности клеток $n(r^*) = n_0 + 0,03\sin(10\pi r^*)$ при участии нелокальных механизмов развития активных напряжений в различные моменты времени: 1 – $t^* = 0$, 2 – $t^* = 0,95$, 3 – $t^* = 5,4$, 4 – $t^* = 10,8$.

сматриваются как течение, управляемое динамическими параметрами среды, включающими активные напряжения, развиваемые клетками, и давление во внеклеточной жидкости. Исследуются как локальные, так и нелокальные межклеточные взаимодействия.

Последовательное применение методов механики многофазных сплошных сред дало возможность получить физически обоснованные соотношения, проследить роль различных взаимодействующих механизмов организации и рассмотреть новые постановки задач.

Исследована задача о формировании полости в первоначально однородном клеточном сфероиде вследствие потери устойчивости однородного состояния. В случае локального механизма управления активными напряжениями возможно постепенное смещение клеток к поверхности сферы с формированием фронта, разделяющего области с их высокой и низкой концентрацией, однако такое решение реализуется лишь при специальной форме запускающего возмущения. Нелокальность активных напряжений обеспечивает ту же эволюцию системы уже при произвольном виде начального возмущения. Одно из необходимых условий такой эволюции – достижение определенного уровня давления во внеклеточной жидкости. Результаты решения модельной задачи качественно согласуются с данными наблюдений и экспериментов, относящихся к бластуляции, однако возможность непосредственного применения модели к описанию этого процесса нуждается в дополнительных исследованиях.

Расчеты в широком диапазоне параметров показали, что модель обладает свойством структурной устойчивости, т.е. изменение значений числовых параметров в достаточно широком диапазоне сохраняет все описанные выше особенности образования новых клеточных структур.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-01-00504).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. J. Armstrong, K. J. Painter, and J. A. Sherratt, *J. Theor. Biol.* **243** (1), 98 (2006).
2. A. Gerisch and M. A. J. Chaplain, *J. Theor. Biol.* **250** (4), 684 (2008).
3. K. J. Painter, N. J. Armstrong, and J. A. Sherratt, *J. Theor. Biol.* **264** (3) 1057 (2010).
4. P. Domschke, D. Trucu, A. Gerisch, and M. Chaplain, *J. Theor. Biol.* **361**, 41 (2014).
5. L. Preziosi and A. Tosin, *J. Math. Biol.* **58**, 625 (2009).
6. J. S. Lowengrub, H. B. Frieboes, F. Jin, et al., *Nonlinearity* (**23**), R1 (2010).
7. A. Arduino and L. Preziosi, *Intern. J. Non-linear Mech.* **75**, 22 (2015).
8. C. Giverso, M. Scianna, and A. Grillo, *Mech. Res. Commun.* **68**, 31 (2015).
9. H. Byrne and L. Preziosi, *Math. Med. Biol.* **20**, 341 (2003).
10. J. E. Green, S. L. Waters, K. M. Shakesheff, et al., *Bull. Math. Biol.* **71**, 906 (2009).
11. T. L. Jackson and H. M. Byrne, *Math. Biosci.* **180**, 307 (2002).
12. G. Lemon, J. R. King, H. M. Byrne, et al., *J. Math. Biol.* **52**, 571 (2006).
13. R. D. O'Dea, S. L. Waters, and H. M. Byrne, *Math. Med. Biol.* **27** (2), 95 (2010).
14. M. E. Hubbard and H. M. Byrne, *J. Theor. Biol.* **316**, 70 (2013).
15. G. F. Oster, J. D. Murray and A. K. Harris, *J. Embriol. Exp. Morph.* **78**, 83 (1983).
16. R. J. Dyson, J. E. F. Green, J. P. Whiteley, et al., *J. Math. Biol.* **72** (7), 1775 (2016).
17. L. A. Davidson, S. D. Joshi, H. Y. Kim, et al., *J. Biomech.* **43**. (1). 63 (2010).
18. Л. В. Белоусов, А. А. Штейн, Н. Н. Лучинская и др., в сб. *Современные проблемы биомеханики. Механика роста и морфогенеза*, под ред. Л. В. Белоусова и А. А. Штейна (Изд-во МГУ, М., 2000), т. 10, с. 20.
19. Л. В. Белоусов, С. А. Логвенков и А. А. Штейн, *Изв. РАН. МЖГ* **1**, 3 (2015).
20. Н. Н. Кизилова, С. А. Логвенков и А. А. Штейн, *Изв. РАН. МЖГ* **1**, 3 (2012).
21. D. A. Drew and L. A. Segel, *Stud. Appl. Math.* **50**(3), 205 (1971).
22. Р. И. Нигматулин, *Основы механики гетерогенных сред* (Наука, М., 1978).
23. I. Vlahinic, H. M. Jennings, J. E. Andrade, et al., *Mech. Mater.* **43**, 25 (2011).
24. А. А. Самарский, *Теория разностных схем* (Наука, М., 1977).
25. А. А. Самарский и П. Н. Вабищевич, *Дифференц. уравнения* **34** (12), 1675 (1998).

Mathematical Model of Spatial Self-Organization in the Mechanically Active Cellular Medium

S.A. Logvenkov* ** and A.A. Stein**

*National Research University "Higher School of Economics", Myasnikskaya ul. 20, Moscow, 101000 Russia

**Institute of Mechanics, Moscow State University, Michurinsky prosp. 1, Moscow, 117899 Russia

A general continuum model of the medium composed of the mechanically active cells is proposed. The medium is considered to be formed by three-phases: cells, extracellular fluid, and an additional phase which is responsible for active interaction forces between the cells and, for instance, may correspond to the system of protrusions which ensure the development of active contractile forces. The deformation of the medium, identified with that of the cell phase, consists of two components: elastic deformation of individual cells and cell rearrangements. The elastic deformation is associated with stresses in the cell phase. The spherical component of the stress tensor describes the nonlinear resistance of the cell medium, which ensures the impossibility of its too high compression. The constitutive equation for pressure in the cell phase is taken in the form of a nonlinear dependence on the volume density of cells. The rearrangement of the cells is considered as flow controlled by stresses in the cell phase, active stresses, and fluid pressure. The tensor of active stresses is assumed to be spherical and nonlocally dependent on the volume cell density. On the assumption that the process of biological tissue deformation runs slow, we obtained a reduced model neglecting the elastic deformation of the cells as compared to inelastic one. The dispersion analysis of stability of the spatially uniform steady state solution is carried out. The hydrostatic pressure of the fluid is present among the parameters responsible for the loss of stability of the steady state solution: increase in it has a destabilizing effect owing to the action of the part of force of interphase interaction defined by the fluid pressure. The model obtained can be used to describe the process of cavity formation in an initially homogeneous cell spheroid. The role of local and nonlocal mechanisms of active stress generation in the formation of cavity is investigated.

Keywords: cell systems, active media, biological morphogenesis