

## ВНУТРЕННЯЯ ГИДРОДИНАМИКА ЦИТОПЛАЗМЫ НОРМАЛЬНОЙ И РАКОВОЙ КЛЕТОК ОРГАНИЗМА; ПРИНЦИП ПОСТРОЕНИЯ ЖИВОЙ ТКАНИ ИЗ КЛЕТОК: ГИПОТЕЗЫ, ФИЗИЧЕСКАЯ И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛИ, ПРИБЛИЗИТЕЛЬНЫЙ РАСЧЕТ ЧАСТОТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КЛЕТКИ

© 2019 г. Н.А. Кольцова

Санкт-Петербург, Россия

E-mail: nattan21@rambler.ru

Поступила в редакцию 04.05.18 г.

После доработки 10.09.18 г.

Принята к публикации 08.11.18 г.

Рассмотрена предполагаемая модель внутренней гидродинамики клетки организма. Под регулярным действием осмотического «насоса» происходит поступление внеклеточной жидкости, которая обтекает элементы клетки. Рассматривается обтекание ядра клетки без учета обтекания других ее элементов. Данное течение подобно вязкому стационарному обтеканию шара при малых значениях числа Рейнольдса (задача Стокса). Предположены два вида механизма такого обтекания: обтекание однородным потоком и обтекание сдвиговым потоком. В первом случае за ядром возникает завихренность, распределение которой определяется при решении задачи Стокса. Во втором случае, кроме завихренности, вокруг ядра возникает вихревое течение. В раковой клетке внутреннее движение цитоплазмы отсутствует, метаболизм практически прекращается, что соответствует переходу клетки в таких условиях к постоянному делению. При делении нормальной клетки (митозе) образующиеся новые клетки имеют распределение вихревого течения вокруг ядра, противоположное исходному вихревому течению в родительской клетке, что позволяет этим клеткам находиться на близком постоянном расстоянии друг от друга и в дальнейшем образовать ткань. Такой механизм позволяет создавать в дальнейшем органические связи между клетками ткани. В клетке возможно наличие движения цитоплазмы к ядру под действием электростатических сил, образующихся между элементами отрицательно заряженной цитоплазмы и положительно заряженного ядра. Обсуждены причины «поломки» нормально функционирующей клетки и превращение ее в раковую клетку.

*Ключевые слова:* биофизика, гидродинамика, клетка, раковая клетка, живая ткань, движение цитоплазмы, задача Стокса, завихренность.

DOI: 10.1134/S0006302919010113

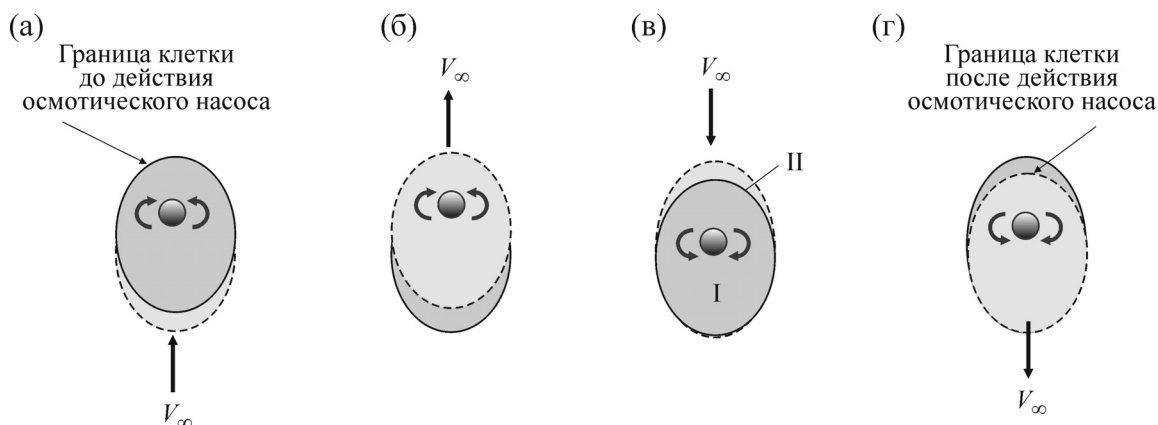
Обычно 70–80% массы клетки составляет вода, в которой растворены разнообразные соли и низкомолекулярные органические соединения. Наиболее характерные компоненты клетки – белки и нуклеиновые кислоты. Вода является транспортом для всех веществ, которые необходимы для жизнедеятельности живой клетки.

Нижеследующие факты определили основную гипотезу.

1. Экспериментальные исследования Дж. Поллака [1] показали, что внутриклеточная жидкость имеет отрицательный заряд и щелочную среду.

2. Исследования по изучению состава ядра [2] выявили, что на определенных локусах

(участках) одной или нескольких хромосом формируется присутствующее в ядрах большинства клеток плотное тельце – ядрышко. В ядрышках происходит синтез и накопление рибосомной РНК, используемых для построения рибосом, а также некоторых других типов рибосомной РНК. Рибосомные РНК – основные структурные и функциональные компоненты рибосом, в составе которых они участвуют в биосинтезе белка. В рибосомных субчастицах рибосомные РНК характеризуются исключительно компактной упаковкой, которая создается с помощью положительно заряженных ионов двухвалентных металлов (главным образом,  $Mg^{2+}$ ) и рибосомных белков. При митозе клетки ядрышки «исчезают» (реструктурируются). При этом метаболизм клетки практически прекращается.



**Рис. 1.** Схема движения цитоплазмы внутри клетки (плоское представление): (а) – поступление физиологической жидкости на нижней границе клетки, увеличение давления в зоне I (зона I – зона перед ядром клетки); (б) – выброс цитоплазмы в противоположной зоне с фазой, равной  $T/4$ , где  $T$  – время цикла действия осмотического насоса; (в) – поступление физиологической жидкости на верхней границе клетки в зону II; (г) – выброс цитоплазмы из зоны I, снижение давления в этой зоне.  $V_\infty$  – скорость осмотического потока поступающей межклеточной жидкости в клетку.

3. Вода с веществами проходит сквозь клеточную мембрану с помощью основного процесса осмоса. При наблюдении движения живой клетки в среде видно, что периодически происходит изменение внешних границ мембраны: в определенный момент времени на одном участке мембраны происходит ее сжатие, далее – на противоположном участке клетки – растяжение. Данный процесс работы «осмотического насоса» приводит к разнице давления в различных частях клетки, вследствие чего возникает движение цитоплазмы. Картина изменения границ клетки подобна «дыханию» клетки.

**Гипотеза.** Цитоплазма нормальной клетки, содержащая отрицательно заряженные белки, под действием периодических осмотических процессов движется внутри клетки, обеспечивая метаболизм. Поступление белка внутрь ядра происходит под действием электростатических сил, при этом основную роль играет сплайсинг РНК. При митозе движение прекращается, что ведет к прекращению метаболизма. Аналогичное явление наблюдается при постоянном делении раковой клетки – внутреннее движение цитоплазмы прекращается, соответственно прекращается метаболизм.

#### ФИЗИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВНУТРЕННЕЙ ГИДРОДИНАМИКИ КЛЕТКИ

С открытием флуоресцирующих белков [3] были поставлены эксперименты [4], показавшие, что белок в зону, где он выцвел, приходит и оттуда уходит, то есть движется, причем движется с «огромной» скоростью. Белки в клетке не находятся на своем месте постоянно, они

постоянно перемещаются [5], соответственно перемещается цитоплазма внутри клетки.

Рассмотрим предполагаемую плоскую схему работы «осмотического насоса» в квазистатическом представлении (рис. 1).

#### ОБСУЖДЕНИЕ ПРИМЕНИМОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ ДВИЖЕНИЯ К ДАННОЙ МОДЕЛИ

Во-первых, необходимо ответить на фундаментальные вопросы: «Что представляет собой цитоплазма – однородная жидкость, гель? Какие ее физические свойства – вязкость, плотность и т.д.?» Гидродинамический подход для изучения движения вещества позволяет в диапазоне значений физических свойств, не конкретизируя данное состояние жидкости, решить задачу путем введения параметров моделирования, в частности числа Рейнольдса.

Во-вторых, каким образом дифференциальные уравнения движения жидкости, применяемые в данной модели, учитывают молекулярные эффекты. В основе уравнений Навье–Стокса лежит предположение, что жидкость можно рассматривать как сплошную среду. Кроме того, обычно предполагается, что отсутствует проскальзывание на твердых поверхностях. Фактически это означает идеализацию процессов переноса. При рассмотрении ограничений, присущих уравнениям Навье–Стокса и обусловленным нарушением любого из допущений, удобно различать два эффекта, а именно столкновения молекул жидкости между собой и их столкновения с граничными поверхностями.

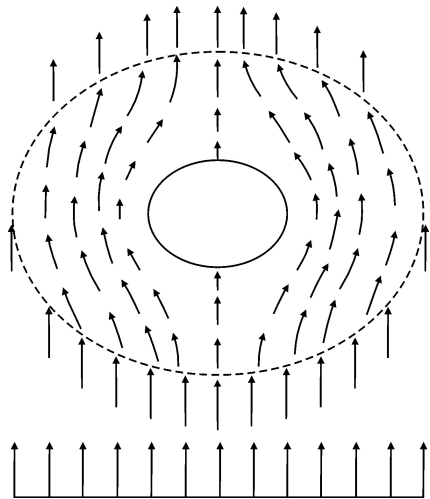


Рис. 2. Предполагаемая схема течения внутри одной клетки при однородном поступающем потоке.

В работе [6] были рассмотрены многочисленные аспекты теории переноса в газе, в котором имеются взвешенные частицы. В случае газов, при достаточно низком давлении, с достаточно малыми частицами или при малых размерах сосуда длина среднего свободного пробега  $l$  может быть большой по сравнению с тем или иным микроскопическим размером  $d$ . При этих условиях безразмерное число Кнудсена  $Kn = l/d$  велико, межмолекулярные столкновения редки и перенос в среде будет зависеть от увеличения числа столкновений молекул с граничными поверхностями.

Кнудсен изучал как течение в каналах [7], так и движение малых взвешенных частиц [8] в условиях, когда молекулярные эффекты играют главную роль.

Для чисел Кнудсена  $Kn = 0,01$  и меньше применим закон Пуазейля. В области давлений, где длина среднего свободного пробега хотя и мала, но ею полностью пренебрегать нельзя, ( $0,01 < Kn < 0,1$ ), все еще можно применять решение уравнения Навье–Стокса, получаемое из закона Пуазейля.

В задачах о течении полимеров и полимерных растворов, в которых неньютоновские эффекты могут стать важными, само течение часто происходит в условиях, в которых допустимо пренебречь инерционными членами в уравнении импульсов, как это делается и при выводе обычных уравнений для медленного ньютоновского течения.

Некоторые авторы [9–12] ввели простые теоретически оправданные нелинейные модели, связывающие тензор напряжений с тензором скоростей деформаций в неньютоновских жид-

костях. Модель Эриксона и Ривлина была применена для медленных течений неньютоновских жидкостей [13] при помощи метода сращиваемых разложений, предложенного в работе [14].

В работе [15] было исследовано медленное обтекание сферы с использованием модели Олдройда [10] для описания неньютоновских свойств.

Обе модели в пределе очень малых скоростей сдвига обнаруживают ньютоновские свойства, и тогда справедлив закон Стокса. При экспериментальном изучении обтекания сферы неньютоновской жидкостью авторы работы [16] использовали эмпирические модели при корреляции экспериментальных данных для водного раствора карбоксиметилцеллюлозы.

Требуется провести еще много исследований, как экспериментальных, так и теоретических, пока будет возможен более точный подход к течениям неньютоновских жидкостей в системах с частицами.

В модели биологической клетки цитоплазма представляет собой неньютоновскую жидкость. Основные компоненты цитоплазмы – это молекулы белка, размер которых имеет порядок  $10^{-8}$  м. Размер клетки  $\approx 10^{-6}$  м. В этом случае число Кнудсена находится в пределах  $0,01 < Kn < 0,1$ . Как было отмечено выше, в этом диапазоне можно применять решение уравнений Навье–Стокса.

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВНУТРЕННЕЙ ГИДРОДИНАМИКИ КЛЕТКИ

Работа осмотического насоса нестационарная. Все приведенные далее схемы имеют квазистатическое представление. Рассматриваются две модели движущейся цитоплазмы внутри клетки.

**Модель № 1.** В клетку поступает однородный поток жидкости (рис. 2).

Рассмотрим механизм внутреннего движения при поступлении в клетку однородного потока жидкости.

Если выделить часть клетки, в которой происходит движение, не учитывая в первом приближении наличие элементов клетки, кроме ядра, которые обтекаются цитоплазмой, то данное движение можно рассчитать подобно расчету обтекания шара вязкой жидкости при малых числах Рейнольдса (задача Стокса,  $Re < 1$ ), где шар представляет аналогию ядра клетки [17].

В первом приближении будем считать, что движение жидкости через мембрану ядра не происходит. При медленном стационарном об-

текании основное значение имеют силы трения и давлений, а инерционные члены могут быть отброшены.

Уравнение Стокса в данном случае имеет следующий вид:

$$\left. \begin{aligned} \text{grad } p + \mu \text{ rot } \vec{\Omega} &= 0, \\ \text{div } \vec{V} &= 0, \\ \vec{\Omega} &= \text{rot } \vec{V}, \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

где  $p$  – давление, Па,  $\text{н/м}^2$ ;  $\mu$  – динамическая вязкость цитоплазмы, Па·с;  $\vec{\Omega}$  – вектор угловой скорости вихря,  $1/\text{с}$  или Гц;  $\text{grad}$  – дифференциальный оператор, градиент;  $\text{div}$  – дифференциальный оператор, дивергенция;  $\text{rot}$  – дифференциальный оператор, ротор.

Граничные условия:

$$\begin{aligned} R = a: V_R &= 0, V_\Theta = 0. \\ R = \infty: V_R &= V_\infty \cos\Theta, V_\Theta = -V_\infty \sin\Theta. \end{aligned} \quad (2)$$

Решая данное уравнение, получим распределение завихренности в виде

$$|\vec{\Omega}| = -\frac{3}{2} a V_\infty \frac{\sin\Theta}{R^2} \quad (3)$$

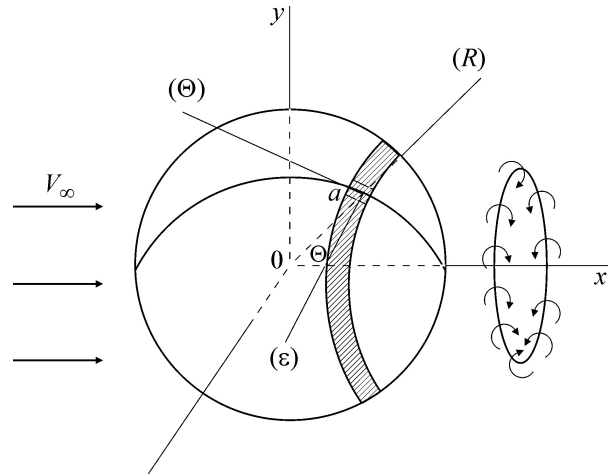
и безразмерный коэффициент давления

$$\bar{p} = \frac{p - p_\infty}{\frac{1}{2} \rho V_\infty^2} = -\frac{6}{\text{Re}} \frac{\cos\Theta}{(R/a)^2}, \quad (4)$$

где  $\text{Re} = \frac{V_\infty 2a}{\nu}$  – число Рейнольдса;  $\rho$  – плотность жидкости внутри клетки (цитоплазмы),  $\text{кг/м}^3$ ;  $\nu$  – кинематическая вязкость цитоплазмы ( $\nu = \mu/\rho$ ,  $\text{м}^2/\text{с}$ ).

Получается, что за ядром должно наблюдаться распределение завихренности, убывающее при удалении от ядра в зависимости  $1/R$ . При этом величина данной завихренности не зависит от физических свойств, в частности от вязкости, а зависит от величины радиуса ядра и скорости набегающего потока. Наличие завихренности внутри клетки позволяет более эффективно протекать биохимическим реакциям метаболизма.

Идея состоит в том, что условия задачи Стокса (рассматриваемое движение жидкости в данной задаче происходит в безграничном пространстве) «вписываются» в предлагаемую модель внутренней гидродинамики осмотического потока внутри клетки после прохождения этим потоком мембраны. Проверим возможность применения модели Стокса, так как вокруг ядра имеется граница в виде мембраны клетки. Ве-



**Рис. 3.** Схема обтекания шара вязкой жидкостью при малых числах Рейнольдса (в данном представлении шар заменяет ядро клетки).  $V_\infty$  – скорость однородного потока на бесконечности;  $(R, \Theta, \epsilon)$  – сферическая система координат;  $a$  – радиус шара.

личина клеток очень разная, хотя в основном она колеблется от 5 до 6 мкм. Например, количество воды, проходящей через мембрану эритроцита в секунду, эквивалентно 100 объемам клетки. Эритроцит не имеет ядра. Поэтому для различного вида клеток с ядрами необходимо провести дополнительные эксперименты. Для приблизительного расчета примем величину объемного расхода  $Q \approx 10^{-13} \text{ м}^3/\text{с}$ . Соответственно, скорость поступающей жидкости внутрь клетки будет равна  $V_\infty \approx 0,1 \text{ м/с}$ . Тогда

$$\text{Re} \approx \frac{0,1 \cdot 2 \cdot 0,5 \cdot 10^{-6}}{0,659 \cdot 10^{-6}} \approx 0,152.$$

Для применения модели Стокса внутри клетки необходимо, чтобы на границах клетки  $\bar{p} \rightarrow 0$ . Данное условие приближенно будет выполняться при  $R/a > 6$ . Следует отметить, что данная оценка достаточно приближенная и приводится для данной схемы только с целью учета влияния границ и размеров клетки на полученное решение задачи Стокса. Если данное условие не будет выполняться, то с помощью уточняющих корректировок в граничных условиях можно будет применять решение задачи Стокса.

**Модель № 2.** В клетку поступает сдвиговый поток.

Если в клетке реализуется сдвиговое течение поступающего потока, то картина такого механизма представлена на рис. 4.

Вероятно, в природе существуют более сложные конфигурации внутреннего течения, зависящие от механизма конкретного осмотического насоса, метаболизма и зон мембраны

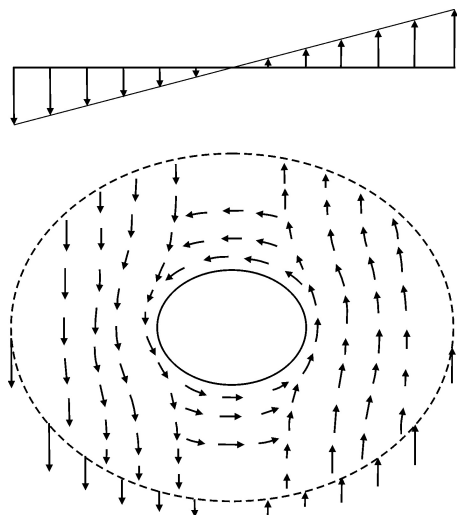


Рис. 4. Предполагаемая схема течения внутри одиночной клетки при сдвиговом поступающем потоке.

клетки, откуда поступает внеклеточная жидкость.

В рамках данной схемы течения, изображенной на рис. 4, можно рассмотреть динамику вращения одной сферы внутри другой сферы, заполненной вязкой жидкостью. Решение такой задачи позволит оценить частоту вращения цитоплазмы вокруг ядра при сдвиговом потоке осмоса. Данная задача была решена Л. Ландау и Е. Лифшицем [18]. Если считать, что ядро внутри клетки не вращается (на рис. 4 это внутренний шар), а внешняя сфера (в данной схеме эта шаровая мембрана клетки) вращается с угловой скоростью  $\omega_2$ , то поле скоростей  $\vec{V}$  внутри клетки будет иметь следующий вид

$$\vec{V} = \frac{1}{(1/a_1)^3 - (1/a_2)^3} \left[ \left( \frac{1}{a_1^3} - \frac{1}{r^3} \right) \vec{\omega}_2 \right] \vec{r}, \quad (5)$$

а со стороны внешней сферы на внутреннюю сферу (в данной схеме – ядро клетки) действует момент, равный

$$T = 8\pi\mu \frac{|\vec{\omega}_2|}{(1/a_1)^3 - (1/a_2)^3}, \quad (6)$$

где  $\vec{r}$  – расстояние, отсчитываемое от центра ядра;  $a_1$  – радиус ядра,  $a_2$  – радиус клетки,  $|\vec{\omega}_2|$  – величина угловой скорости вращения цитоплазмы внутри клетки,  $\mu$  – динамическая вязкость цитоплазмы, Па·с. При этом угловое число Рейнольдса  $\rho a_2^2 |\vec{\omega}_2| / \mu$  предполагается малым по сравнению с единицей.

Помимо многих механизмов молекулярного характера, осуществляющих биохимические ре-

акции, наверное, необходимо учитывать влияние между электрическим полем внутри ядра и динамическими характеристиками слабопроводящей среды. Если ядро клетки заряжено положительно, то движение отрицательно заряженного белка под действием электрического поля позволит белку проникать внутрь ядра и других элементов клетки, что является необходимым в процессе функционирования клетки.

### ПРИБЛИЗИТЕЛЬНЫЙ РАСЧЕТ ЧАСТОТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК НА ОСНОВЕ ГИПОТЕЗЫ И ВЫШЕИЗЛОЖЕННЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ НОРМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА

На основе вышеизложенных моделей рассчитаем частотные характеристики вращательного движения цитоплазмы в клетке человека.

Основной частотой в данном случае будет частота работы осмотического насоса. Для большинства видов клеток эта частота находится в области низких частот (до 100 Гц).

Для первой модели течения величина завихренности (или величина угловой скорости вихрей, образующихся за ядром) будет равна, согласно формуле (3),  $|\vec{\Omega}| = -\frac{3}{2} a V_\infty \frac{\sin\Theta}{R^2} - |\vec{\Omega}| \approx 10^5$  Гц (порядок оценки величины), что относится к области ультразвуковых колебаний. Для расчета этой величины принимались следующие значения параметров:  $V_\infty \approx 0,1$  м/с (расчет приведен на стр. 95 данной работы);  $a = 0,5 \cdot 10^{-6}$  м – радиус ядра;  $R = 2a = 1 \cdot 10^{-6}$  м – расстояние от центра ядра;  $\sin\Theta = 1$ .

Для второй модели величина угловой частоты  $|\vec{\omega}_2| = f_2$  вращения цитоплазмы вокруг ядра при сдвиговом поступающем потоке равна  $f_2 \approx 3 \cdot 10^4$  Гц. Эта величина была определена из формулы (5) как  $\vec{V} = \frac{1}{(1/a_1)^3 - (1/a_2)^3} \times$

$\left[ \left( \frac{1}{a_1^3} - \frac{1}{r^3} \right) \vec{\omega}_2 \right] \vec{r}$ . Принимали следующие значения величин: из расчетов скорости  $V_\infty$  (приведенных на стр. 95 данной работы) считаем, что  $|\vec{V}| = V_\infty \approx 0,1$  м/с на расстоянии  $r = 3a$ , т.е. в зоне, близкой к границе клетки;  $a_1 = a = 0,5 \cdot 10^{-6}$  м – радиус ядра;  $a_2 = 3a = 1,5 \cdot 10^{-6}$  м – радиус клетки. Итак, получаем, что  $|\vec{V}| = \frac{1}{(1/a)^3 - (1/3a)^3} \times \left[ \left( \frac{1}{a^3} - \frac{1}{(3a)^3} \right) f_2 \right] 3a$  (синус угла между векторами  $\vec{\omega}_2$  и  $\vec{r}$  равен 1), и далее находим  $f_2$ .

ОБРАЗОВАНИЕ ТКАНИ ИЗ НОРМАЛЬНО ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ КЛЕТОК

После деления клетки новая клетка начинает функционировать рядом с клеткой, родившей ее. Рассмотрим последнюю фазу деления клетки при митозе – телофазу [4]. В этой стадии возобновляется синтез РНК. Соответственно, в этот период запускаются процессы метаболизма, требующие поставок кислорода, что предполагает работу осмотического насоса. Так как границы мембран «родительской» и «дочерней» клеток еще не достигли формы клеток, характерной для стадии интерфазы, предполагается, что внутреннее течение внутри клетки под воздействием осмоса будет подобным течению модели № 2, для которой внешнее течение – сдвиговое. Сдвиговое внешнее течение более вероятно, чем однородное внешнее течение, характерное для модели № 1, так как в данном случае асимметрия границ клетки влечет за собой неоднородность концентраций основных веществ в зонах клетки. Предполагаемая картина течений представлена в виде схемы на рис. 5.

Данная схема внутреннего течения характерна наличием вращения цитоплазмы вокруг ядра, причем направление вращения в «родительской» и «дочерней» клетках противоположное. Механика двух противоположно направленных вихрей [19] характерна тем, что расстояние  $L$  между делящимися клетками будет постоянным, что позволит не «разбежаться» этим клеткам до момента полного формирования белковых связей между клетками и, соответственно, сохранить ткань.

В стадии интерфазы в клетках ткани наиболее вероятной моделью внутреннего течения цитоплазмы под воздействием работы осмотического насоса будет модель № 1. Схема такого течения в ткани представлена на рис. 6.

Следует отметить, что прокариоты – одноклеточные организмы, не имеющие ядра внутри клетки, и, соответственно, так как они не образуют ткань, вышеописанные явления не могут протекать в таких клетках.

ВНУТРЕННЯЯ ОТСУТСТВУЮЩАЯ ГИДРОДИНАМИКА РАКОВОЙ КЛЕТКИ

Из-за нарушений функционирования осмотического насоса внутреннее вращение в раковой клетке отсутствует, метаболизм практически прекращается, что характерно для митоза. Данное условие соответствует переходу клетки к постоянному делению.

Возможно, мутация в раковой клетке происходит потому, что белок не транспортируется

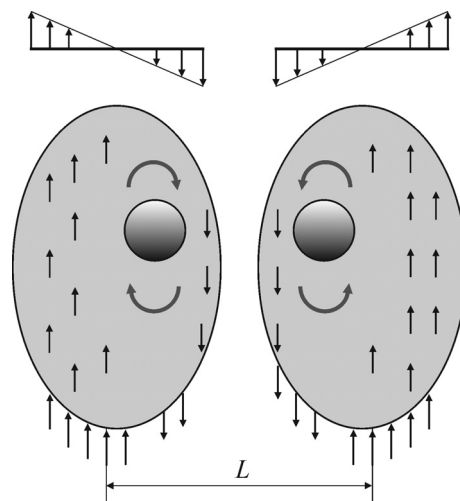


Рис. 5. Схема внутреннего течения в стадии телофазы делящихся клеток.

цитоплазмой в достаточном количестве внутрь ядра, так как движение отсутствует, осмотический насос не работает, а движение имеющегося белка под действием только электростатического поля недостаточное. Необходимо учитывать, что при делении клетки происходит трансформация ядрышек, содержащих положительный заряд. Поэтому внутриклеточное электростатическое поле практически исчезает. Нехватка белка в ядре приводит к тому, что генетический материал не может дублироваться нормально при образовании новой клетки.

Кроме того, образовавшиеся раковые клетки не могут образовывать ткань подобно нормальным, так как не находятся рядом друг с другом (нет внутренних вихрей вокруг ядра в стадии телофазы, вращающихся в противоположных направлениях), и расстояние между раковыми клетками не позволяет формироваться белковыми связям, укрепляющим ткань. Раковые клетки могут мигрировать в любых направлениях внутри ткани, попадать в другие органы (метастазы), разрушать связи между нормальными клетками ткани.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные выше модели внутренней гидродинамики нормально функционирующей клетки не учитывали обтекание других элементов в клетке. Схематично можно представить, что при рассмотрении обтекания элементов, находящихся перед ядром, необходимо будет внести поправки в граничные условия обтекания потоком ядра, которые будут определяться из решения задачи обтекания данных элементов. Такое явление, как впячивание мембраны,

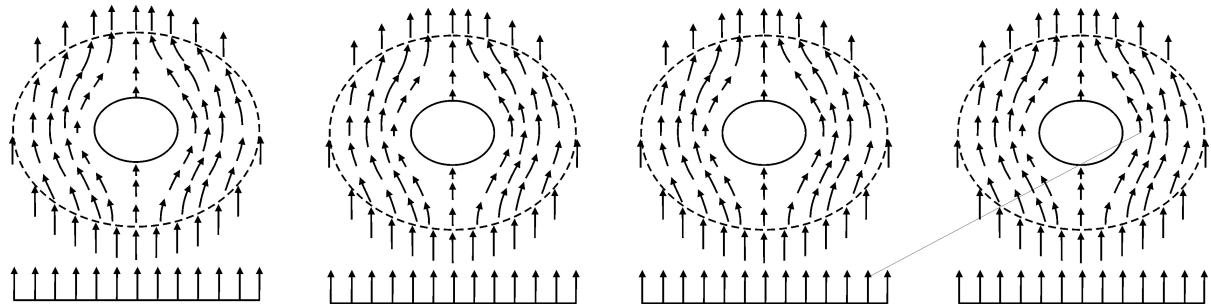


Рис. 6. Схема течения под действием осмотического насоса в клетках ткани.

может повлиять на геометрию линий тока цитоплазмы внутри клетки. Соответственно, такая картина вызовет изменения в физической и математической схеме, которые можно учесть с помощью поправок в вышерассмотренных моделях.

Жизнедеятельность клетки связана с нормальным функционированием процесса метаболизма. Основным элементом биохимических реакций метаболизма является кислород. Переход кислорода из тканевых капилляров в ткани определяется следующими процессами: химическим (высвобождением из оксигемоглобина) и физическим (пассивными видами транспорта: диффузией, простой и облегченной, и током межклеточной жидкости, или осмосом). Рассмотрим ситуацию, когда в ткани находятся нормальные и раковые клетки. Параметры внешних условий (поступление кислорода в межклеточную жидкость из капилляров, pH межклеточной среды и другие) являются одинаковыми для этих двух групп клеток, не учитывая измененную область в непосредственной близости раковых клеток. Отметим, что эти параметры являются нормальными для функционирования, так как в противном случае произошла бы критическая ситуация для всех клеток, или их тотальная гибель. Поэтому нарушение в функционировании клетки зависит от «поломки» каких-то внутренних условий и параметров, а не внешних. Так как раковая клетка не погибает, то частичное поступление кислорода обеспечивается. Скорость поступления кислорода в процессе осмоса намного больше, чем скорость диффузии. Но осмос работает с определенной частотой, которая определяется типом клеток и скоростью метаболизма. Именно процесс периодичности, а не хаотичная работа по восстановлению баланса, является определяющим для нормального функционирования жизнедеятельности клетки. При нарушении регулярного процесса осмоса у клетки остается только один вид пассивного транспорта, обеспечивающего поступление кислорода, – диффузия.

Скорость диффузии максимальна, когда расстояние между средами с разными концентрациями минимальное. Поэтому раковая клетка приближается к источнику кислорода (это нормально функционирующие клетки, стенки капилляров) на возможно минимальное расстояние и начинает отбирать недостающий кислород у нормально функционирующей клетки. Запускается процесс инвазии. В результате нормальная клетка переходит постепенно на режим измененного метаболизма с недостатком кислорода для необходимых биохимических реакций, пока не превращается в раковую клетку.

«Поломка» внутренних условий клетки, приводящая к нарушению работы осмотического насоса, связана с фундаментальным равновесием водно-солевого баланса между межклеточной жидкостью и цитоплазмой клетки. Это равновесие, в первую очередь, обеспечивается натрий-калиевым насосом (основной катион в межклеточной жидкости – это натрий (140 мэкв/л), а внутри клетки – калий (140 мэкв/л)). Постоянное отклонение от положения равновесия этого баланса при протекании биохимических реакций является движущей силой работы осмотического насоса с определенной частотой в нормально функционирующей клетке.

При недостатке кислорода снижается выработка АТФ, вплоть до перехода к полностью бескислородному процессу расщепления глюкозы, т.е. к анаэробному гликолизу (в этом случае при расщеплении одной молекулы глюкозы в чистом виде образуются две молекулы АТФ; при аэробном гликолизе – 38 молекул АТФ). В свою очередь, анаэробный гликолиз приводит к нарушению биохимических реакций натрий-калиевого насоса. В этой ситуации остаются только пассивные мембранные токи (насосные токи отсутствуют). Если мембранный потенциал падает при блокаде натрий-калиевого насоса, в данном случае при аноксии, то равновесный потенциал для ионов хлора снижается, а внутриклеточная концентрация ионов хлора соответственно повышается. Восстанавливая равно-

весие зарядов, ионы калия также входят в клетку; суммарная концентрация ионов в клетке возрастает, что повышает осмотическое давление; это заставляет воду поступать в клетку, но не регулярно, а стационарно. Клетка набухает. Такое набухание наблюдается в условиях недостатка энергии и типично для раковых клеток.

В данной ситуации (низкое содержание АТФ в клетке) происходит нарушение течения биохимических реакций активного транспорта, зависящих от количества АТФ, соответственно, нарушается поступление в клетку белков, что в дальнейшем при делении клетки приводит к «поломке» ДНК клетки.

Итак, имеем следующую цепочку причинно-следственных связей (замкнутый круг): «поломка» осмотического насоса → недостаточное поступление или полная остановка проникновения кислорода в клетку → недостаточное производство АТФ → нарушения работы натрий-калиевого насоса → «поломка» осмотического насоса. При возникновении неблагоприятных условий для клетки существует (если нет генетических нарушений, или нарушений, связанных с длительностью влияния отрицательного фактора, или других обстоятельств) возможность преодолеть «поворот» к аэробному функционированию с помощью запасов АТФ в митохондриях.

Другой важный аспект, определяющий течение многих основных биохимических реакций в клетке, – это величина рН. В процессе клеточного метаболизма происходит отклонение этой величины от уровня баланса подобно работе осмотического насоса. Поддержание постоянного рН осуществляется с помощью протонных насосов. Биохимические реакции протонных насосов осуществляются с помощью активного транспорта, т.е. зависят от содержания АТФ в клетке.

Рассмотрим возможные шаги для возвращения ткани к нормальному функционированию, связанные с вышеизложенными гипотезами. Могут присутствовать клетки со следующими свойствами.

1. Полностью или частично анаэробные клетки, которые не способны вернуться к нормальному функционированию. Границы таких клеток достаточно статичные, они могут набухать, увеличиваться в размерах, но с достаточно медленной скоростью. Если нанести на наноклетки (нанозолото) клеящий слой (восприимчивый к оболочке клетки), то наноклетки смогут прикрепиться только к той оболочке, которая во времени достаточно статична. Оболочка нормально функционирующей клетки на-

ходится в движении с определенной для данного вида ткани периодичностью, поэтому клеящему слою не хватит «времени статичности» для прикрепления.

Для удаления полностью анаэробных клеток, возможно, применить свойства анаэробных гнилостных микробов, которые возбуждают глубокий распад белковых веществ, обуславливая полную их минерализацию.

Безусловно, данный этап невозможен без иммунотерапии.

2. Клетки, имеющие не критические нарушения метаболизма, и нормально функционирующие клетки.

Любая терапия с применением действующих веществ (например, оксигенация клеток, действующие медицинские вещества) должна выполняться с применением переменного энергетического поля (например, лазерная гемотерапия, переменные электромагнитные поля), имеющего частоту, которая совпадает с частотой работы осмотического насоса данного вида клеток, и переменной поляризацией поля.

Для поддержания нормального функционирования клеток ткани применение энергетического поля должно выполняться (помимо вышеуказанной частоты, связанной с частотой работы осмотического насоса) с частотой, равной частоте завихренностей внутри клетки (согласно разделу «Математическая модель внутренней гидродинамики клетки» данной статьи).

## ВЫВОДЫ

1. В статье рассматриваются гипотезы о механизмах внутренней гидродинамики клетки. Движущей силой динамики цитоплазмы внутри клетки является действие осмотического насоса.

2. Рассматривается обтекание ядра клетки, не учитывается обтекание других элементов. Предполагаются два вида механизма такого обтекания: первый вид – обтекание однородным потоком, второй вид – обтекание сдвиговым потоком. В первом случае за ядром возникает завихренность, распределение которой определяется при решении задачи Стокса. Во втором случае, кроме завихренности, вокруг ядра возникает вихревое течение. Предлагаются физическая и математическая модели рассматриваемых процессов. Сделан приблизительный расчет частотных характеристик движения цитоплазмы в клетке.

3. В раковой клетке внутреннее движение цитоплазмы отсутствует, метаболизм практически прекращается, что соответствует переходу клетки в таких условиях к постоянному делению.



4. При делении нормальной клетки (митозе) образующиеся новые клетки имеют распределение вихревого течения вокруг ядра, противоположное исходному вихревому течению в родительской клетке, что позволяет этим клеткам находиться на близком постоянном расстоянии друг от друга и в дальнейшем образовывать ткань.

5. Необходима проверка данных гипотез экспериментальными методами. В следующей работе будет рассмотрена методика проведения эксперимента, рассматривающего внутренние течения цитоплазмы нормальной и раковой клеток.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Water and the Cell*, Ed. by G. H. Pollack, I. L. Cameron, and D. N. Wheatley (Springer, Netherlands, 2006).
2. А. С. Спири́н, *Молекулярная биология. Структура рибосомы и биосинтез белка* (М., 1986).
3. D. M. Chudakov, M. V. Matz, S. Lukyanov, and K. A. Lukyanov, *Physiol Rev.* **90** (3), 1103 (2010).
4. R. D. Phair and T. Misteli, *Nature* **404** (6778), 604 (2000).
5. Ю. С. Ченцов, *Введение в клеточную биологию*, 4-е изд., перераб. и доп. (ИКЦ «Академкнига», М., 2004).
6. S. Chapman, in *Progress in International Research on Thermodynamic and Transport Properties*, Ed. by J. F. Masi and D. H. Tsai (Academic Press, New York, 1962), pp. 257–265.
7. M. Knudsen, *Ann. Physik* **28**, 75 (1909).
8. M. Knudsen and S. Weber, *Ann. Physik* **30**, 981 (1911).
9. J. L. Ericksen and R. S. Rivlin, *Rational Mech. and Analysis* **4**, 323 (1955).
10. J. G. Oldroyd, *Proc. Roy. Soc.* **A245**, 278 (1958).
11. W. Noll, *Arch. Rational Mech. and Analysis* **2**, 197 (1958).
12. A. E. Green and R. S. Rivlin, *Arch. Rational Mech. and Analysis* **4**, 387 (1960).
13. B. Caswell and W. H. Schwarz, *Fluid Mech.* **13**, 417 (1962).
14. I. Proudman and J. R. A. Pearson, *Fluid Mech.* **2** (1957).
15. F. M. Leslie, *Quart. J. Mech. and Appl. Math.* **14**, 36 (1961).
16. J. C. Slattery and R. B. Bird, *Chem. Eng. Sci.* **16**, 231 (1961).
17. Л. Г. Лойцянский, *Механика жидкости и газа*, 7-е изд. (Дрофа, 2003).
18. Л. Д. Ландау и Е. М. Лифшиц, *Механика сплошных сред* (Гостехиздат, М., 1952).
19. И. А. Кибель, *Теоретическая гидромеханика*, 6-е изд. (Гос. изд-во физ.-мат. литературы, М., 1963).

## Internal Hydrodynamics in the Cytoplasm of Normal and Cancer Cells; A Principle of Tissue Engineering through the Use of Living Cells: Hypotheses, Physical and Mathematical Models; Approximate Calculation of Frequency Characteristics of the Cell

N.A. Koltcova

*Saint Petersburg, Russia*

This paper focuses on a model of the internal hydrodynamics in the cell. The extracellular fluid that surrounds all the cell moves between compartments along an osmotic gradient. We consider the flow that surrounds only the cell nucleus. This flow is similar to a viscous stationary flow around sphere at small Reynolds numbers (Stokes theorem). Flow around other cell elements is not considered. Two types of the flow in the cell are assumed: incident homogeneous flow and incident shift stream. In the first case, the flux of vorticity is formed beyond the nucleus. A direction of the flux of vorticity can be identified by Stokes theorem. In the second case, in addition to vorticity around the nucleus, the swirling flow emerges. In the cancer cell, the cytoplasm is not moving inside the cell. In this case the metabolic rate generally slows and halts stimulating cell division. When the normal cell is divided (mitosis), the new produced cells have the swirling flow around the nucleus the normal direction of which is reversed compared to that in the parent cell. Due to it, cells are close to each other and then they can form tissue. This mechanism allows for cell-to-cell communication. The movement of the cytoplasm in the cell toward the nucleus is possible in the presence of electrostatic forces formed between the elements of negatively charged cytoplasm and positively charged nucleus. The reasons for the “breakdown” of a normally functioning cell and its transformation into a cancer cell are discussed.

*Keywords: biophysics, hydrodynamics, cell, cancer cell, living tissue, movement of cytoplasm, Stokes theorem, vorticity*