

УДК 004.94

# КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ВОЗБУЖДЕНИЯ И СИНХРОНИЗАЦИИ КОЛЕБАНИЙ РЕСНИЧЕК МЕРЦАТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК

**Е. Н. Селиванова,**

аспирант

Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

**А. Е. Городецкий,**

доктор техн. наук, профессор

Институт проблем машиноведения РАН

Представлена компьютерная модель процессов возбуждения и синхронизации колебаний ресничек мерцательных клеток. Механизм биения ресничек и их синхронизация объясняются пространственным изменением концентрации ионов кальция в перичилиарной жидкости.

**Ключевые слова** — мерцательный эпителий, ресничка, компьютерное моделирование.

## Введение

Одним из основных способов очищения дыхательных путей от инфекционных агентов и посторонних частиц является мукоцилиарный транспорт, т. е. процесс очищения путем перемещения слизи к глотке при колебании ресничек мерцательного эпителия, выстилающего дыхательные пути.

На основе теоретических исследований, математического и компьютерного моделирования, а также практических исследований двигательной активности цилиарного аппарата возможно создание новых методик диагностики заболеваний дыхательных путей. При этом особую актуальность приобретает развитие моделей, которые бы могли адекватно описать физические свойства подобных структур.

## Структура и движение реснички

Мерцательный эпителий (рис. 1) представляет собой однослойный, одно- или многорядный эпителий, клетки которого на апикальном полюсе имеют подвижные реснички. Одна мерцательная клетка имеет порядка ста ресничек [1].

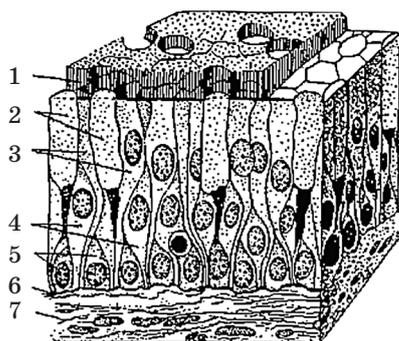
Ресничка (рис. 2) представляет собой вырост клетки, покрытый плазматической мембраной. Толщина реснички лежит в пределах 0,20–0,25 мкм, длина составляет 5–10 мкм [1]. Под

мембраной находится аксонема, состоящая из 9 пар микротрубочек, представляющая собой цилиндрическое образование. В центре аксонемы находятся еще две микротрубочки, заключенные в оболочку. Поэтому говорят, что реснички имеют структурную модель 9 + 2. Девять периферических дублетов соединяются с центральной парой радиальными «спицами». В основании лежит базальное тельце.

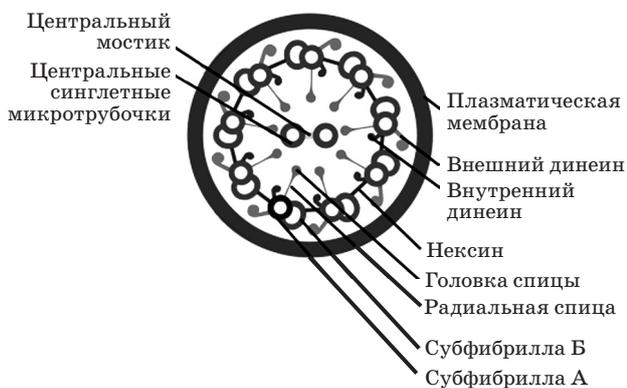
Центральные микротрубочки соединяются с периферическими так называемыми «ручками», образованными белком динеином. В связи ручек с трубочками участвует белок нектин.

Энергетическое обеспечение механохимического процесса в микротрубочке также осуществляется за счет гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ), причем АТФазной активностью обладают глобулярные головки динеина [1].

Боковые ручки, расположенные в плоскости сгибания, которая перпендикулярна плоскости центральной пары микротрубочек, обеспечивают ресничке возвратно-поступательное движение. Для этого ручки, расположенные на стороне изгиба, максимально сокращаются, а противоположные — расслабляются. При замахе первые расслабляются, а вторые испытывают максимальное сокращение. Ручки, лежащие в плоскости, перпендикулярной плоскости сгибания, остаются пассивными. Сложная траектория формируется разной степенью сокращения и расслаб-



■ **Рис. 1.** Мерцательный эпителий слизистой оболочки носа: 1 — мерцательные реснички; 2 — бокаловидные клетки; 3 — мерцательные клетки; 4 — длинные вставочные клетки; 5 — короткие вставочные клетки; 6 — базальная мембрана; 7 — соединительная ткань



■ **Рис. 2.** Ресничка в разрезе

ления многих динеиновых ручек, расположенных между взаимно перпендикулярными плоскостями, т. е. между пассивными и наиболее активными динеиновыми ручками.

Сигналом для изменения конформации динеина является повышение концентрации ионов кальция вблизи их основания, которая регулируется с помощью специальных белков кальциевых насосов, встроенных в аксонему [2].

Также существуют области клеток эпителия, задающие направление и скорость биения ресничек и работающие по сигналам от нервной системы. При этом по сигналу от нервной системы в некоторой окрестности задающих гребок ресничек происходит кратковременное увеличение потенциала на мембране базального тельца [2].

Вид движения ресничек, по мнению большинства исследователей, может быть охарактеризован как гребной удар или гребное движение, который состоит из двух фаз — эффективной и возвратной. При движении во время эффективной фазы реснички выпрямляются и кончики их выходят из слоя перилициарной жидкости (ППЖ),

контактируя с покрывающей поверхность эпителия слизью [3].

При нормальной работе реснички эффективная и возвратная фазы происходят в двух взаимно перпендикулярных плоскостях, при патологии движение возможно в одной плоскости [1].

### Механизм синхронизации ресничек

Существующие теории механизма координации движения ресничек можно условно разделить на три группы:

- 1) нейроподобный тип передачи волны возбуждения по клеточной поверхности;
- 2) процесс взаимодействия ресничек в вязкой среде [3];
- 3) триггерный механизм биения соседних ресничек, возникающий при механическом контакте ресничек друг с другом или же при какой-либо передаче движения от основания одной реснички к следующей [4].

В данной работе предполагается, что сигналом синхронизации биений ресничек является пространственное изменение концентрации ионов кальция в ПЦЖ, связанное с ее волнообразным движением.

К настоящему времени известно, что реснички одной клетки и даже одной области совершают синхронные движения [1].

Предполагается, что синхронизация движений ресничек происходит в результате пространственного изменения концентрации ионов кальция и соответствующего изменения потока  $I$  ионов кальция через мембранные каналы, который согласно уравнению Нернста—Планка пропорционален градиенту электрического потенциала в направлении оси  $X$  канала и зависит от подвижности  $u$  и концентрации  $C$  ионов:

$$I = -uRTdC/dx - uCZF\phi/dx,$$

где  $R$  — газовая постоянная;  $T$  — абсолютная температура;  $Z$  — валентность иона;  $\phi$  — электрический потенциал на мембране;  $F$  — число Фарадея.

Движение реснички более детально можно разделить на следующие фазы: гребок, расслабление, возврат, расслабление.

**Фаза «гребок».** Ионы кальция, проходящие через каналы в мембране реснички, движутся к отрицательно заряженному концу микротрубочки, взаимодействуют с динеином и участвуют в гидролизе АТФ. При дальнейшем увеличении концентрации кальция, когда все динеиновые ручки задействованы, прекращается поток кальция к концу. Концентрация кальция вблизи мембраны клетки увеличивается, и закрывается кальциевый насос.

**Фаза «расслабление».** Начинается восстановление АТФ с выделением свободного кальция, который выводится через цитоплазматическую мембрану в ПЦЖ. Кальций переносится ПЦЖ к следующей ресничке, проходит через цитоплазматическую мембрану и при превышении порога срабатывания запускает фазу «гребок» следующей реснички.

Натяжение динеиновых ручек ослабевает, что уменьшает жесткость реснички. Ресничка в этой фазе начинает вести себя как нить.

**Фаза «возврат».** Выделение кальция через цитоплазматическую мембрану реснички включает кальциевый насос микротрубочек, расположенных с противоположной стороны от микротрубочек, участвовавших в фазе «гребок». Задействуются динеиновые ручки вблизи мембраны клетки, что возвращает ресничку в исходное положение при минимальном гидродинамическом сопротивлении.

**Моделирование колебательных процессов в ресничке**

Приведенная схема дает общее представление о процессе возникновения и механизме биения ресничек. Для понимания молекулярных основ этого процесса требуется детальный анализ свойств сократительных белков, а также проведение сложных экспериментальных и клинических исследований по обнаружению волн ионов кальция в ПЦЖ и сопоставлению их с волнами колебаний ресничек, получаемыми на информационно-компьютерной модели.

Схема модели (рис. 3) процесса движения ионов кальция, приводящего к возникновению и синхронизации колебаний реснички, содержит блок задания импульса запускающего потенциа-

ла ИС, блок ИЛИ выбора управления «открытием-закрытием» левого мембранного канала по изменению потенциала или ширины канала; логические блоки К1 и К2 «открытия-закрытия» левых и правых мембранных каналов; десять логических блоков Э1—Э10 формирования сигналов натяжения динеиновых ручек в режиме гребка, соответствующих этажам механической модели; два логических блока Э11 и Э12 формирования сигналов натяжения динеиновых ручек в режиме возврата, соответствующих этажам механической модели; блок  $t_1$  задержки ионов кальция в мембранных каналах, управляемых потенциалом; блок  $t_2$  задержки ионов кальция в мембранных каналах, управляемых их шириной  $h$ ; блок  $t_3$  задержки ионов кальция при их диффузии между этажами механической модели; блок  $t_4$  задержки ионов кальция при их диффузии в ПЦЖ от левой части реснички к правой и блок  $t_5$  задержки ионов кальция при их диффузии в ПЦЖ от правой части реснички к левой.

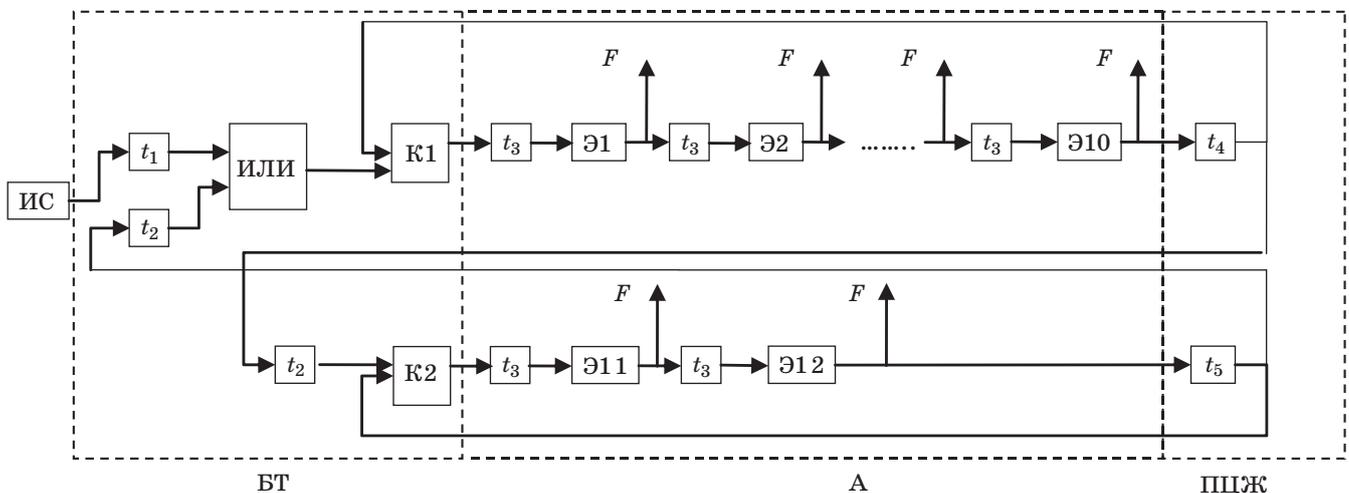
Блоки ИЛИ, К1, К2,  $t_1$  и  $t_2$  соответствуют базальному тельцу БТ реснички, блоки Э1—Э12 и  $t_3$  — аксонеме А реснички и блоки  $t_4$  и  $t_5$  — ПЦЖ.

В модели приняты следующие основные временные соотношения:

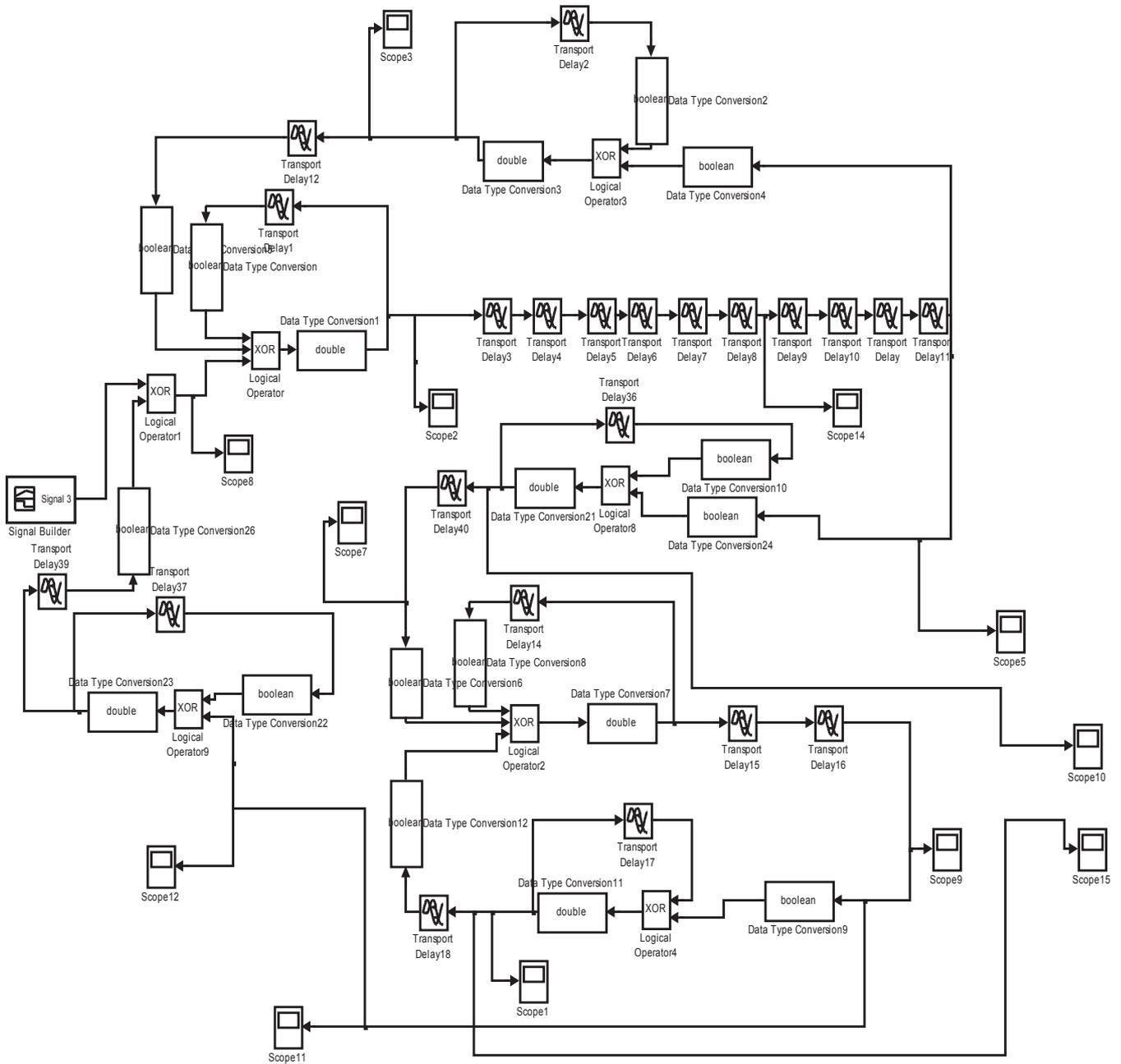
- цикл биения  $T_k = 1/f_k = 0,2$  с;
- продолжительность фазы гребка  $T_r = 9t_3$ ;
- продолжительность фазы расслабления после гребка  $T_{p,r} = t_2 + t_4$ ;
- продолжительность фазы возврата  $T_b = t_3$ ;
- продолжительность фазы расслабления после возврата  $T_{p,b} = t_2 + t_5$ .

Временное соотношение фаз:  $T_{p,r} + T_b + T_{p,b} = (4 - 6)T_r$  [2].

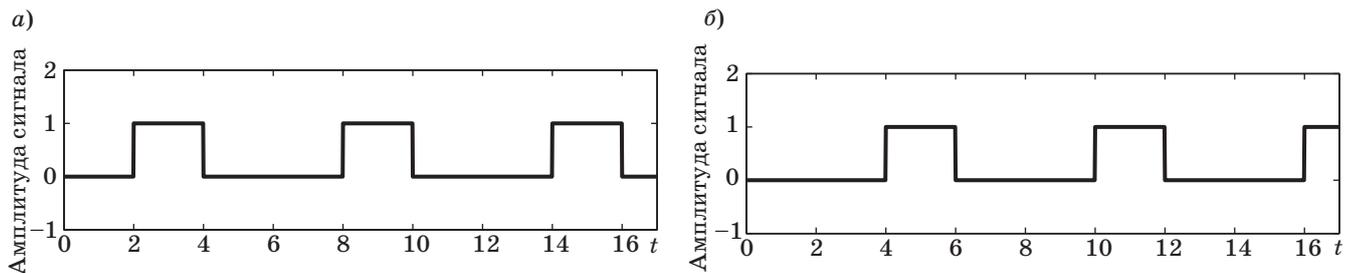
Сигналы  $F$  с выходов блоков Э1—Э12 будут поступать в механическую модель реснички.



■ Рис. 3. Структура конечного автомата, моделирующего поток ионов кальция



■ Рис. 4. Модель респички



■ Рис. 5. Распространение сигнала по респичке во время фазы «гребок» (а) и «возврат» (б)

Модель была реализована с помощью пакета виртуального моделирования Simulink программной среды MATLAB (рис. 4).

Временные диаграммы распространения сигнала по ресничке показаны на рис. 5, а, б.

### Заключение

В данной работе был рассмотрен процесс возникновения и распространения колебаний ресничек мерцательного эпителия. В предположении, что синхронизация движений реснички координируется пространственным изменением концентрации ионов кальция, была разработана компьютерная модель данного процесса. В дальнейшем планируется объединение данной компьютерной модели с компьютерной моделью механики колебаний.

### Литература

1. **Самойлов В. О.** Медицинская биофизика: учебник для вузов. 2-е изд., испр., доп. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 558 с.
2. **Алексеев Д. С.** и др. Моделирование реснитчатого аппарата мерцательных клеток // Математическое моделирование. 2009. Т. 21. № 2. С. 60–72.
3. **Шабалин В. В.** Биомеханика движений клеток мерцательного эпителия // Научно-технические ведомости СПбГТУ. 1998. № 2–3. С. 14–24.
4. **Johnson N. T.** et al. Autoregulation of beat frequency in respiratory ciliated cells: demonstration by viscous loading // American Review of Respiratory Disease. 1991. Vol. 144. N 5. P. 1091–1094.

### УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

При подготовке рукописей статей редакция просит Вас руководствоваться следующими рекомендациями.

Объем статьи (текст, таблицы, иллюстрации и библиография) не должен превышать эквивалента в 16 страниц, напечатанных на бумаге формата А4 на одной стороне через 1,5 интервала в Word шрифтом Times New Roman размером 13.

Обязательными элементами оформления статьи являются: индекс УДК, заглавие, инициалы и фамилия автора (авторов), ученая степень, звание, полное название организации, аннотация (7–10 строк) и ключевые слова на русском и английском языках, подписанные подписи.

**Формулы** набирайте в Word, при необходимости можно использовать формульный редактор; для набора одной формулы не используйте два редактора; при наборе формул в формульном редакторе знаки препинания, ограничивающие формулу, набирайте вместе с формулой; для установки размера шрифта никогда не пользуйтесь вкладкой Other..., используйте вкладку Define; в формулах не отделяйте пробелами знаки: + = –.

При наборе символов в тексте помните, что символы, обозначаемые латинскими буквами, набираются светлым курсивом, русскими и греческими — светлым прямым, векторы и матрицы — прямым полужирным шрифтом.

**Иллюстрации** в текст не заверстываются и предоставляются отдельными исходными файлами, поддающимися редактированию:

- рисунки, графики, диаграммы, блок-схемы изготавливаются в векторных программах: Visio 4, 5, 2002–2003 (\*.vsd); Coreldraw (\*.cdr); Excel; Word; AdobeIllustrator; AutoCad (\*.dxf); Компас; Matlab (экспорт в формат \*.ai);
- фото и растровые — в формате \*.tif, \*.png с максимальным разрешением (не менее 300 pixels/inch).

#### В редакцию предоставляются:

- сведения об авторе (фамилия, имя, отчество, место работы, должность, ученое звание, учебное заведение и год его окончания, ученая степень и год защиты диссертации, область научных интересов, количество научных публикаций, домашний и служебный адреса и телефоны, факс, e-mail), фото авторов: анфас, в темной одежде на белом фоне, должны быть видны плечи и грудь, высокая степень четкости изображения без теней и отблесков на лице, фото можно представить в электронном виде в формате \*.tif, \*.png с максимальным разрешением — не менее 300 pixels/inch при минимальном размере фото 40 × 55 мм;
- экспертное заключение.

#### Список литературы

- для книг и сборников — фамилия и инициалы авторов, полное название книги (сборника), город, издательство, год, общее количество страниц;
- для журнальных статей — фамилия и инициалы авторов, полное название статьи, название журнала, год издания, номер журнала, номера страниц;
- ссылки на иностранную литературу следует давать на языке оригинала без сокращений;
- при использовании web-материалов указывайте адрес сайта и дату обращения.

Более подробную информацию см. на сайте: [www.i-us.ru](http://www.i-us.ru)