

УДК 532.5: 576.7

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ КОНТИНУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОСВЕТА В КЛАСТЕРЕ КЛЕТОК, ПОГРУЖЕННОМ ВО ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС: РОЛЬ МЕХАНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

© 2024 г. С.А. Логвенков^{a, b}

^aНациональный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия

^bМГУ им. М.В. Ломоносова, Научно-исследовательский институт механики, Москва, Россия

e-mail: logv@bk.ru

Поступила в редакцию 03.12.2023 г.

После доработки 12.02.2024 г.

Принята к публикации 15.02.2024 г.

Исследуется степень участия механизмов, таких как активные взаимодействия клеток между собой и с внеклеточным матриксом, повышенное гидростатическое давление в межклеточной жидкости и ферментативная активность клеток, приводящая к разрушению внеклеточного матрикса, в процессе формирования полостей в кластерах клеток, образующихся во время кластерного васкулогенеза. В рамках разработанной ранее континуальной многофазной модели среды, образованной двумя активно взаимодействующими твердыми фазами и жидкостью, решена задача об эволюции одиночного кластера клеток, погруженного в деформируемый внеклеточный матрикс и проведено исследование роли различных клеточных механизмов, обсуждаемых при формировании полых структур. Расчеты показали, что доминирование активных взаимодействий типа клетка–матрикс над межклеточными взаимодействиями приводит к смещению клеток в сторону внешней границы кластера и созданию условий для образования полости внутри него. Ферментативная активность клеток способствует освобождению свободного пространства для уплотнения кластера вследствие активных межклеточных взаимодействий и замедлению формирования возрастающего профиля концентрации клеточной фазы. Увеличение давления жидкости в занятой клетками области приводит к ускорению перераспределения концентраций клеточной фазы и матрикса. Давление жидкости способствует накоплению клеточной фазы около границы кластера и росту концентрации матрикса в центральной его части. И лишь совместное участие всех рассмотренных механизмов приводит к формированию структуры, в которой слой, образованный клеточной фазой, окружает заполненную жидкостью полость, при этом концентрация матрикса в полости демонстрирует тенденцию к его полному исчезновению.

Ключевые слова: клеточные системы, формирование просвета, континуальное моделирование.

DOI: 10.31857/S1024708424030012, **EDN:** PGHAUN

В настоящее время появляется все большее количество данных, которые указывают на важное значение активных напряжений, возникающих в биологических тканях в результате механических взаимодействий клеток как между собой, так и с внеклеточным матриксом [1–5]. Активные взаимодействия клеток важны, в частности, при формировании в многоклеточных организмах различных полых структур, которые в дальнейшем выполняют определенные физиологические функции, связанные с кровотоком, деятельностью почечной системы, трубчатой системы желез и пр. [5–8]. Проявление механической активности клеток в каждом отдельном случае носит индивидуальный характер и требует отдельного рассмотрения. В данной работе будут рассмотрены процессы, которые имеют место при формировании новых кровеносных сосудов в условиях гипоксии (недостатка кислорода).

Известны два основных процесса образования новой сети кровеносных сосудов – это ангиогенез и васкулогенез [9]. В процессе ангиогенеза новые сосуды формируются из существующих путем их ветвления. В процессе васкулогенеза происходит миграция эндотелиальных клеток-предшественников (клеток, участвующих в формировании сосудов), приводящая к формированию клеточных структур, которые напоминают своим строением сеть мелких кровеносных сосудов.

В процессе васкулогенеза выделяют так называемый кластерный васкулогенез [6], наблюдаемый только в тканях, испытывающих гипоксию. При кластерном васкулогенезе клетки-предшественники, оказавшиеся в условиях гипоксии, начинают активно вырабатывать фермент, способствующий разрушению внеклеточного матрикса, мигрируют и организуются в кластеры, и лишь затем образуют новую сосудистую сеть, прорастая из этих кластеров и сливаясь с ранее существовавшей сосудистой сетью.

Континуальные модели, представленные в работах [10–14], описывают начальную стадию экспериментов, в которых изучается развитие кровеносной системы в результате васкулогенеза. Модели описывают движение сплошной среды, образованной клетками, по плоскому субстрату из внеклеточного матрикса. Начальное распределение плотности клеток задается в виде расположенных случайным образом гауссовых колоколообразных распределений, имеющих среднюю ширину порядка диаметра клетки.

Движение клеточной среды в этих моделях происходит под действием сил, связанных с градиентом химического регулятора (хемотаксис) [10], а также вязкого трения между клетками и субстратом и сил, связанных с градиентом давления в клеточной среде, которое нелинейно зависит от плотности клеток [11, 12]. В работе [13] учитывалась сила вязкого трения в клеточной среде, несмотря на малую плотность клеток на начальной стадии рассматриваемого процесса. Модели содержат также и уравнение диффузии химического регулятора, продуцируемого клетками. Более подробный обзор моделей васкулогенеза можно найти в [14].

Образование сети кровеносных сосудов связывают с формированием клеточных структур в виде узлов, соединенных хордами, которые клеточная среда образует на плоской поверхности в результате самоорганизации.

Работы [15, 16] являются продолжением подхода, развитого в работах [17, 18], в которых было рассмотрено влияние активных взаимодействий клеток с деформируемым матриксом на формирование двумерных клеточных структур. В [15, 16] выполнено моделирование развития структур в двуслойной системе, образованной плоским слоем клеток, который располагается поверх вязкоупругого плоского слоя матрикса, лежащего на неподвижном основании. Ключевыми факторами, контролирующими формообразование, являются жесткость внеклеточного матрикса, сила активных взаимодействий между клетками и матриксом, и параметры, характеризующие активную миграцию клеток. В работе [12] высказаны критические замечания по поводу применения этих моделей к описанию формирования характерных для васкулогенеза клеточных структур. Более корректная модель, описывающая формирование структур в двуслойной среде представлена в работе [19] и дополнена в [14].

В настоящее время широкое распространение получило использование различных дискретных методов моделирования эволюции клеточных систем. Их подробное описание можно найти в [20, 21].

Модель, учитывающая основные механизмы, вовлеченные в процесс кластерного васкулогенеза, представлена в единственной работе [22]. Она описывает миграцию клеток, первоначально рассеянных по плоскому недеформируемому субстрату, и формирование рыхлых кластеров, трансформирующихся далее в более плотные клеточные агрегаты в результате совместного действия хемотаксиса, активных взаимодействий типа клетка–клетка и клетка–матрикс и ферментативной клеточной активности, приводящей к разрушению матрикса. Описание миграции клеток выполнено посредством постулирования выражения для их потока, учитывающего помимо диффузии также и активные нелокальные взаимодействия клеток между собой и с матриксом.

Важной составляющей кластерного васкулогенеза, не описываемой моделью [22], является образование просвета в клеточных агрегатах. Образование просветов в сочетании с последующим ангиогенезом приводит к формированию новой сети кровеносных сосудов.

Использование континуальных моделей при описании образования просвета в клеточных агрегатах довольно малочисленно. Модель сплошной среды, образованной клетками, проявляющими механическую активность, и жидкостью [23], использовалась в [23, 24] при решении задачи об образовании и эволюции заполненной жидкостью полости в сферическом клеточном агрегате постоянного радиуса при отсутствии внеклеточного матрикса. Было исследовано влияние различных механизмов активных межклеточных взаимодействий (хаотического и направленного нелокального) на самоорганизацию в клеточной системе и эволюцию радиуса просвета.

В данной работе будет сформулирована и решена задача об эволюции одиночного рыхлого кластера клеток, погруженного в деформируемый внеклеточный матрикс, а также изучена роль различных

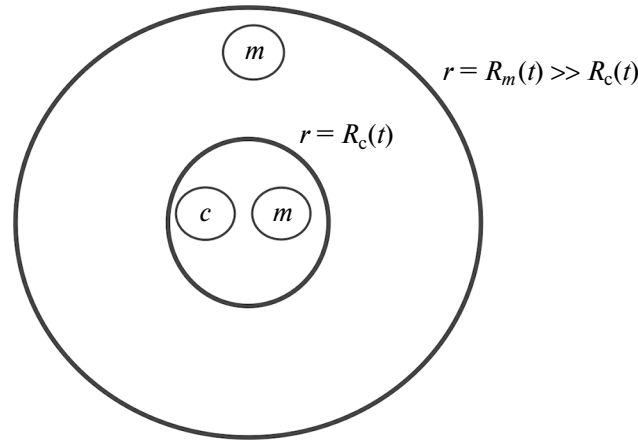


Рис. 1. Схематическое изображение кластера клеток, погруженного в матрикс. Буквенные обозначения c и m , обведенные маленькими кругами, обозначают присутствие клеток и матрикса в разных областях. Координата $r = R_c(t)$ является радиусом сферы, ограничивающей клетки, сфера радиуса $R_m(t)$ ограничивает матрикс.

проявлений клеточной активности в формировании просвета в клеточном агрегате. Постановка задачи использует модификацию континуальной модели биологической многофазной среды, образованной двумя активно взаимодействующими клеточными фазами и жидкостью, предложенную в [25].

1. КОНТИНУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ

Рассмотрим задачу о перераспределении объемной концентрации клеток, образующих в начальный момент времени рыхлый кластер сферической формы, который погружен в неограниченный внеклеточный матрикс (рис. 1). Область, занятая совместно клетками и матриксом, ограничена сферой радиуса $R_c(t)$. Неограниченная область пространства, занятая матриксом, моделируется сферой большого радиуса $R_m(t)$. В среде также присутствует жидкость.

Континуальная модель биологической среды, образованной двумя активно взаимодействующими твердыми фазами и жидкостью [25], будет адаптирована для данного случая, когда одна из твердых фаз образована клетками, а другая – внеклеточным матриксом. Основные отличия от [25] состоят в отсутствии активных взаимодействий в фазе матрикса, а также в изменении определяющих соотношений для активных перекрестных взаимодействий между клетками и матриксом, учитывающим нелокальную стягивающую составляющую в этих взаимодействиях.

Решение задачи будет выполнено в предположении сферической симметрии, и все уравнения будут написаны в физическом базисе сферической системы координат с началом в центре сферы. У всех тензоров смешанные компоненты считаются равными нулю. Будем отмечать компоненты тензоров в направлениях r , ϕ и θ соответствующим буквенным индексом, заменяя повторяющийся индекс однократным. У единственной отличной от нуля компоненты векторов скорости в радиальном направлении индекс r опускается, а нижним индексом c , m и w будем обозначать принадлежность к клеточной фазе, фазе матрикса или жидкой фазе. Предполагается, что в среде отсутствуют деления и гибель клеток, а также массообмен между клеточной и другими фазами. При этом будем учитывать разрушение матрикса посредством вырабатываемых клетками ферментов. Истинные плотности фаз считаются постоянными и равными между собой, поэтому объемные концентрации фаз совпадают с массовыми. Тогда уравнения неразрывности для фаз примут следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi_c}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial r^2 \phi_c v_c}{\partial r} &= 0, \quad \frac{\partial \phi_m}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial r^2 \phi_m v_m}{\partial r} = -G(t, \phi_c, \phi_m) \\ \frac{\partial (1 - \phi_c - \phi_m)}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial r^2 (1 - \phi_c - \phi_m) v_w}{\partial r} &= G(t, \phi_c, \phi_m) \end{aligned} \quad (1.1)$$

Здесь ϕ_c и ϕ_m — объемные концентрации клеточной фазы и матрикса соответственно, а v_c , v_m и v_w — радиальные компоненты векторов скорости клеточной фазы, матрикса и жидкости, функция $G(t, \phi_c, \phi_m)$ описывает скорость разрушения матрикса.

Активные взаимодействия между клетками, а также между клетками и матриксом обеспечиваются механизмами, в основном связанными с проявлением адгезии (скрепления поверхностей соседних клеток или участков клеточной поверхности с волокнами матрикса, опосредованные специфическими молекулами) и сократимости элементов цитоскелета (клеточного скелета). При взаимодействии клеток с матриксом наблюдается образование псевдоподий (выростов клеточной мембраны), которые образуют прочные контакты с волокнами матрикса [5, 26]. Развитие сократительных усилий в них приводит к развитию сил активных механических взаимодействий между клетками и матриксом. Проявление механизмов адгезии и сократимости цитоскелета при активных силовых взаимодействиях между клетками может существенно различаться для клеток разных типов и разных тканей (кратко изложено во введении [27]).

В работе [28] было предложено введение дополнительных фаз, в которых развиваются напряжения, обеспечивающие активные взаимодействия клеток со своим окружением. Дополнительные фазы могут отождествляться, например, с псевдоподиями, содержащими сократительные элементы цитоскелета или с единой механически напряженной сетью, составленной мембранами контактирующих клеток и выстилающими их поверхностными сократительными структурами.

Введем две дополнительные фазы, первая из которых характеризуется тензором напряжений $\tau^{(c)}$ и обеспечивает активные взаимодействия между клетками. Вторая дополнительная фаза с тензором напряжений $\tau^{[cm]} = \tau^{(cm)} + \tau^{(mc)}$ обеспечивает перекрестные активные взаимодействия между клеточной фазой и матриксом. Составляющие $\tau^{(cm)}$ и $\tau^{(mc)}$ перекрестного тензора напряжений описывают активные (нелокальные) взаимодействия между частицей клеточной фазы, находящейся в рассматриваемой точке, и матриксом, а также частицей матрикса в рассматриваемой точке и клеточной фазой соответственно. Объемы, занимаемые дополнительными фазами, считаются пренебрежимо малыми в сравнении с объемами основных фаз. Напряжения в клеточной фазе и фазе матрикса характеризуются тензорами $\sigma^{(c)}$ и $\sigma^{(m)}$.

Уравнения импульса для фаз в радиальном и азимутальном направлениях, пренебрегая инерционными эффектами, примем в следующем виде:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial r} (\phi_c \sigma_r^{(c)} + \tau_r^{(c)} + \tau_r^{(cm)}) + \\ & + \frac{1}{r} \left(2(\phi_c \sigma_r^{(c)} + \tau_r^{(c)} + \tau_r^{(cm)}) - (\phi_c \sigma_\phi^{(c)} + \tau_\phi^{(c)} + \tau_\phi^{(cm)}) - (\phi_c \sigma_\theta^{(c)} + \tau_\theta^{(c)} + \tau_\theta^{(cm)}) \right) + F + F_{wc} = 0 \end{aligned} \quad (1.2)$$

$$\phi_c \sigma_\phi^{(c)} + \tau_\phi^{(c)} + \tau_\phi^{(cm)} = \phi_c \sigma_\theta^{(c)} + \tau_\theta^{(c)} + \tau_\theta^{(cm)} \quad (1.3)$$

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial r} (\phi_m \sigma_r^{(m)} + \tau_r^{(mc)}) + \\ & + \frac{1}{r} \left(2(\phi_m \sigma_r^{(m)} + \tau_r^{(mc)}) - (\phi_m \sigma_\phi^{(m)} + \tau_\phi^{(mc)}) - (\phi_m \sigma_\theta^{(m)} + \tau_\theta^{(mc)}) \right) - F + F_{wm} = 0 \end{aligned} \quad (1.4)$$

$$\phi_m \sigma_\phi^{(m)} + \tau_\phi^{(mc)} = \phi_m \sigma_\theta^{(m)} + \tau_\theta^{(mc)} \quad (1.5)$$

$$-\frac{\partial}{\partial r} ((1 - \phi_c - \phi_m) p_w) - F_{wc} - F_{wm} = 0 \quad (1.6)$$

Здесь p_w — давление жидкости; F — радиальная компонента силы межфазного взаимодействия между клеточной фазой и матриксом; F_{wc} и F_{wm} — радиальные компоненты сил межфазного взаимодействия жидкости с клеточной фазой и матриксом соответственно. Второе и третье слагаемые в скобках в уравнениях

(1.2), (1.3) и второе слагаемое в скобках в (1.4), (1.5) учитывают силы взаимодействия с дополнительными фазами ([25]). Уравнения импульса по зенитному направлению выполнено тождественно.

Выражения для сил межфазного взаимодействия имеют следующий вид [25]:

$$\begin{aligned} F &= \phi_m p_c \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{\phi_c}{\phi_c + \phi_m} \right) - \phi_c p_m \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{\phi_m}{\phi_c + \phi_m} \right) + k_{cm} \phi_c \phi_m (v_m - v_c) \\ F_{wc} &= p_w \frac{\partial \phi_c}{\partial r} + k_{wc} (1 - \phi_c - \phi_m) \phi_c (v_w - v_c), \\ F_{wm} &= p_w \frac{\partial \phi_m}{\partial r} + k_{wm} (1 - \phi_c - \phi_m) \phi_m (v_w - v_m) \\ p_c &= -\frac{1}{3} I_1(\sigma^{(c)}), \quad p_m = -\frac{1}{3} I_1(\sigma^{(m)}) \end{aligned} \quad (1.7)$$

Здесь $I_1(\sigma^{(c)})$ и $I_1(\sigma^{(m)})$ — первые инварианты тензоров напряжений в клеточной фазе и фазе матрикса. Первое выражение (1.7) учитывает две составляющие силы межфазного взаимодействия между клеточной фазой и матриксом, одна из которых связана с действием сил давления (первое и второе слагаемое), вторая с силой вязкого трения на межфазных поверхностях. В последующих двух выражениях (1.7) первое и второе слагаемое описывают две аналогичные составляющие межфазных взаимодействий жидкой фазы с клеточной фазой и матриксом.

Определяющие соотношения для активных напряжений в дополнительных фазах учитывают как хаотическую активность клеток в создании активных напряжений при взаимодействии между собой и с матриксом, которая характеризуется давлениями $\Pi_c(\phi_c, \phi_m)$, $\Pi_{cm}(\phi_c, \phi_m)$ и проявляется в отталкивании частиц соответствующих фаз, так и направленные стягивающие усилия, определяемые неоднородными внешними стимулами — соседством с другими клетками и матриксом. В [25] использовалось предположение, что активные стягивающие взаимодействия развиваются только между клетками внутри фазы, а в перекрестных взаимодействиях учитывалась только расталкивающая составляющая. В данном случае в составляющих $\tau^{(cm)}$ и $\tau^{(mc)}$ перекрестного тензора напряжений будем учитывать нелокальные силы, действующие в данной точке на частицу одной фазы со стороны удаленных на определенное расстояние частиц другой фазы. Определяющие соотношения для активных напряжений примем в следующем виде:

$$\begin{aligned} \tau^{(c)} &= -\Pi_c \cdot \mathbf{I} + m_c \frac{3}{4\pi R_s^2} \cdot \phi_c \int_S \phi_c \cdot \mathbf{N} \otimes \mathbf{N} ds, \\ \tau^{(cm)} &= -\Pi_{cm} \cdot \mathbf{I} + m_{cm} \frac{3}{4\pi R_s^2} \cdot \phi_c \int_S \phi_m \cdot \mathbf{N} \otimes \mathbf{N} ds, \\ \tau^{(mc)} &= -\Pi_{cm} \cdot \mathbf{I} + m_{mc} \frac{3}{4\pi R_s^2} \cdot \phi_m \int_S \phi_c \cdot \mathbf{N} \otimes \mathbf{N} ds, \\ \Pi_c &= E_c \frac{\phi_c^2}{1 - \phi_c - \phi_m}, \quad \Pi_{cm} = E_{cm} \frac{\phi_c \phi_m}{1 - \phi_c - \phi_m} \end{aligned} \quad (1.8)$$

Здесь $\mathbf{I}$ — единичный тензор. Интегрирование выполняется по сферической поверхности S фиксированного радиуса R_s (радиуса дальнего действия) с центром в рассматриваемой точке, $\mathbf{N}$ вектор нормали к поверхности сферы. Если интегрирование ведется по той части поверхности, на которой подынтегральная функция не определена, то в этих точках она доопределяется нулем. Из третьего закона Ньютона следует, что $m_{cm} = m_{mc}$. В дальнейшем для этих величин будут использоваться одинаковые обозначения m_{cm} .

Тензор скоростей деформации клеточной фазы можно представить в виде суммы двух составляющих, первая из которых связана с деформацией клеток, а вторая с их с переупаковкой: перемещением друг относительно друга [29]. Первая составляющая может быть описана одной из моделей упругости. Такое же представление справедливо и для тензора скоростей деформации матрикса. В настоящей работе примем допущение о малости слагаемых, описывающих скорость деформирования этих фаз за счет деформации клеток и волокон матрикса в сравнении со скоростью неупругого деформирования, связанного с переупаковками.

Будем рассматривать переупаковку клеток и волокон матрикса как течение, управляемое напряжениями в самих фазах, давлением жидкости и активными напряжениями. Выражения для тензоров скоростей деформации $\mathbf{e}^{(c)}$ и $\mathbf{e}^{(m)}$ клеточной фазы и матрикса соответственно примем в следующем виде:

$$\begin{aligned}\mathbf{e}^{(c)} &= \frac{1}{2\mu_1}(\phi_w p_w \mathbf{I} + \boldsymbol{\sigma}^{(c)} - \phi_m \boldsymbol{\sigma}^{(m)}) - \frac{1}{2\mu_{11}} \boldsymbol{\tau}^{(c)} - \frac{1}{2\mu_{12}} \boldsymbol{\tau}^{(cm)} \\ \mathbf{e}^{(m)} &= \frac{1}{2\mu_2}(\phi_w p_w \mathbf{I} + \boldsymbol{\sigma}^{(m)} - \phi_c \boldsymbol{\sigma}^{(c)} - \boldsymbol{\tau}^{(mc)})\end{aligned}\quad (1.9)$$

Выбор знаков учитывает, что растягивающие напряжения во вспомогательных фазах стимулируют сближение клеток (уплотнение клеточной фазы), а давление жидкости, растягивающие напряжения в рассматриваемой фазе и сжимающие напряжения в соседней фазе этому уплотнению препятствуют.

Система уравнений дополняется кинематическими соотношениями для компонент тензоров скоростей деформации фаз:

$$e_r^{(c)} = \frac{\partial v_c}{\partial r}, \quad e_\phi^{(c)} = e_\theta^{(c)} = \frac{v_c}{r}, \quad e_r^{(m)} = \frac{\partial v_m}{\partial r}, \quad e_\phi^{(m)} = e_\theta^{(m)} = \frac{v_m}{r} \quad (1.10)$$

Уравнения (1.1), (1.2), (1.4), (1.6), (1.8)-(1.10) образуют полную систему для нахождения всех неизвестных в области $r < R_c(t)$, занятой совместно клеточной фазой и фазой матрикса. Во внешней области $r > R_c(t)$, где присутствует только матрикс, $\phi_c = 0$, $\boldsymbol{\sigma}^{(c)} = \boldsymbol{\tau}^{(c)} = \boldsymbol{\tau}^{(cm)} = 0$, и уравнения системы, относящиеся к клеточной фазе выполняются тождественно.

2. ГРАНИЧНЫЕ УСЛОВИЯ

Рассмотрим две постановки задачи о перераспределении объемной концентрации клеток в сферически симметричном кластере, погруженном во внеклеточный матрикс. Постановки задач будут различаться условиями на границе клеточной фазы $r = R_c(t)$. Граничные условия в первой постановке будут учитывать возможность свободного перетекания жидкости через эту границу, во второй будет предполагаться существование осмотического барьера при $r = R_c(t)$, разделяющего систему клетки-матрикс на две области, характеризующиеся различными давлениями жидкости. Граничные условия на бесконечности для матрикса и жидкости будут заменяться условиями на поверхности сферы большого радиуса $R_m(t)$. Начальное значение R_{m0} будет подбираться таким, чтобы в процессе численного решения скорость матрикса при $r = R_m(t)$ оставалась достаточно близка к нулю. Граничные условия будут учитывать возможность независимого перемещения граничных поверхностей $r = R_c(t)$ и $r = R_m(t)$.

Перемещение границ $r = R_c(t)$ и $r = R_m(t)$ определяется движением соответствующих фаз, поэтому считаются выполненными условия $\dot{R}_c(t) = v_c$ при $r = R_c(t)$ и $\dot{R}_m(t) = v_m$ при $r = R_m(t)$.

В начальный момент времени при $t = 0$ будем задавать положение границ твердых фаз $R_c(0) = R_{c0}$, $R_m(0) = R_{m0}$ и начальные распределения концентраций фаз $\phi_1(0, r) = \phi_{10}(r)$, $\phi_2(0, r) = \phi_{20}(r)$.

Для обеих постановок задач считаются выполненными следующие условия. Сила, действующая на удаленной внешней границе $r = R_m(t)$ со стороны окружающей среды, сводится к давлению жидкости, которое считается равным нулю. В качестве условий при $r = R_m(t)$ примем, что

$$\sigma_r^{(m)} = 0, \quad p_w = 0 \quad (2.1)$$

Из уравнений неразрывности и условия ограниченности скоростей фаз в центре сферы следует, что при $r = 0$

$$v_c = v_m = 0 \quad (2.2)$$

Граница клеточной фазы $r = R_c(t)$ является поверхностью разрыва для фазы матрикса. В первой постановке на этой границе должны быть сформулированы условия, учитывающие непрерывность потока массы матрикса и перераспределение нагрузки между фазами.

Условие непрерывности потока массы матрикса при $r = R_c(t)$ имеет вид

$$\left[\phi_m (v_m - \dot{R}_c) \right] = 0 \quad (2.3)$$

Квадратные скобки обозначают разность соответственных величин по разные стороны разрыва, точкой обозначена производная по времени.

Условия для напряжений, учитывающие перераспределение нагрузки в результате силового взаимодействия частиц клеточной фазы и матрикса по разные стороны от разрыва, было предложено в [30]. Оно имеет следующий вид:

$$\phi_c \sigma_r^{(c)} + \tau_r^{(c)} + \tau_r^{(cm)} = -p^* \phi_c^- \phi_m^+, \quad \left[\phi_m \sigma_r^{(m)} + \tau_r^{(m)} + \tau_r^{(mc)} \right] = -p^* \phi_c^- \phi_m^+ \quad (2.4)$$

$$p^* = \frac{p_c^- \phi_m^+ - p_m^+ \phi_c^-}{\phi_c^- + \phi_m^+}$$

Здесь p^* является средним давлением на поверхности межфазного контакта при $r = R_c(t)$. Верхний индекс “плюс” или “минус” указывает на значение соответствующей величины справа или слева от разрыва.

Во второй постановке задачи будем считать, что осмотический барьер при $r = R_c(t)$ отделяет клетки и матрикс во внутренней области ($r < R_c(t)$) от окружающего их матрикса. Различие концентраций ионов во внутренней и внешней областях, поддерживаемое благодаря присутствию осмотического барьера, препятствующего их свободному переносу с током жидкости, приводит к формированию разности гидростатических давлений по разные стороны от барьера. Полная постановка задачи в этом случае должна включать в себя дополнительное уравнение диффузии ионов с привлечением гипотез о работе активных насосов, перекачивающих ионы из внутриклеточного пространства наружу, и условия мембранного типа для потоков жидкости и ионов при $r = R_c(t)$. Усложнения задачи можно избежать, полагая в дальнейшем величину разности гидростатических давлений по разные стороны от осмотического барьера заданной величиной p_w^Σ .

В качестве условий при $r = R_c(t)$ во второй постановке задачи примем, что

$$v_c^- = v_m^-, \quad v_m^- = v_m^+, \quad [T_r] = \frac{\Sigma}{R_c} \quad (2.5)$$

Здесь $\mathbf{T} = -(1 - \phi_c - \phi_m)p_w \mathbf{I} + \phi_c \boldsymbol{\sigma}^{(c)} + \phi_m \boldsymbol{\sigma}^{(m)} + \boldsymbol{\tau}^{(c)} + \boldsymbol{\tau}^{(cm)} + \boldsymbol{\tau}^{(mc)}$ тензор напряжений для среды в целом, Σ поверхностное натяжение. Во этой постановке задачи (в отличии от первой) условие (2.3) и два условия (2.4) заменяются тремя условиями (2.5).

Граничные условия для ϕ_c при $r = 0$ и $r = R_c(t)$, а также ϕ_m при $r = 0$ и $r = R_m(t)$ не ставятся, так как границы фаз перемещаются со скоростями равными скоростям частиц соответствующих фаз на этих границах. То есть, границы $r = 0$ и $r = R_c(t)$ являются характеристиками для первого уравнения (1.1), а $r = 0$ и $r = R_m(t)$ для второго. Соответствующие граничные условия получаются из решения уравнений (1.1), записанных в соответствующих точках.

3. ЧИСЛОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ

Введем безразмерные величины:

$$R_s^* = \frac{R_s}{R_{c0}}, \quad E_{cm}^* = \frac{E_{cm}}{E_c}, \quad \mu_1^* = \frac{\mu_1}{\mu}, \quad \mu_2^* = \frac{\mu_2}{\mu}, \quad \mu_{12}^* = \frac{\mu_{12}}{\mu}, \quad m_c^* = \frac{m_c}{E_c}, \quad m_{cm}^* = \frac{m_{cm}}{E_c}, \quad k_{cm}^* = \frac{k_{cm} R_{c0}^2}{\mu},$$

$$k_{wc}^* = \frac{k_{wc} R_{c0}^2}{\mu}, \quad k_{wm}^* = \frac{k_{wm} R_{c0}^2}{\mu}$$

Здесь μ характерное значение группы коэффициентов.

Введение безразмерных неизвестных выполнено с использованием масштаба времени $\frac{\mu}{E_c}$, масштаба длины R_{c0} и величины E_c в качестве масштаба для неизвестных, имеющих размерность напряжений.

В настоящее время отсутствуют экспериментальные данные, позволяющие получить оценки числовых значений коэффициентов, относящихся непосредственно к рассматриваемому объекту. Поэтому свойства системы будут исследованы в зависимости от значений безразмерных параметров, полученных на основе значений размерных величин характерных для различных биологических сред.

Характерные значения коэффициента вязкости клеточной среды для эмбриональных тканей составляют $10^4 \div 10^6$ Па с [31–33]. В [34] оценки этой величины находятся в пределах $4 \cdot 10^4 \div 1.5 \cdot 10^7$ Па с. В дальнейшем примем $\mu = 8 \cdot 10^6$ Па с в качестве характерного значения.

Оценки коэффициента межфазного трения между клетками и жидкостью, выполненные с использованием формулы Стокса для силы, действующей на сферу в потоке вязкой жидкости, дали оценку $k_{wc} = 4.5 \cdot 10^7$ Па с м⁻² [35, 36]. Использование закона Дарси привело в [36] почти к такому же значению коэффициента трения между жидкостью и матриксом k_{wm} . Однако, экспериментальные измерения этого коэффициента для разных тканей дали значительно отличающиеся значения $10^{12} \div 10^{14}$ Па с м⁻² [37, 38]. В дальнейшем будем использовать $k_{wm} = 2 \cdot 10^{12}$ Па с м⁻². Оценка коэффициента межфазного трения между клеточной фазой и матриксом, выполненная в [36], дает значение $k_{cm} = 1.8 \cdot 10^{14}$ Па с м⁻².

Характерный размер кластеров клеток, образующихся при кластерном васкулогенезе, достигают величины порядка 400 мкм, а диаметр клеток 10 мкм [6]. Поэтому будем считать, что $R_{c0} = 200$ мкм, а $R_s = 5$ мкм. Начальный радиус сферы, ограничивающей матрикс должен значительно превышать R_{c0} . Последующие расчеты показали, что достаточно принять $R_{m0} = 5R_{c0}$.

При выборе параметров, характеризующих вязкость и межфазное трение, используются крайние значения их физиологических диапазонов. Такой выбор параметров позволяет выделить механизмы, которые представляются наиболее важными. Значения безразмерных коэффициентов межфазного трения между твердыми фазами и жидкостью k_{wc}^* и k_{wm}^* равны $2.3 \cdot 10^{-7}$ и 10^{-2} соответственно. Поэтому в выражениях (1.7) для сил межфазного взаимодействия между твердыми фазами и жидкостью будем пренебрегать составляющими, характеризующими межфазное вязкое трение (в том числе и во всей области, занятой матриксом). Это позволяет пренебречь изменением давления внеклеточной жидкости в областях $r < R_c$ и $R_c < r < R_m$. Тогда при решении задачи со свободным перетеканием жидкости через границу $r = R_c$ будем считать, что $p_w = 0$ во всей области, занятой матриксом. В задаче с осмотическим барьером при $r = R_c$ давление жидкости будем считать кусочно-постоянным: $p_w = 0$ при $R_c < r < R_m$ и $p_w = p_w^\Sigma$ при $r < R_c$. Это позволяет решать уравнения для клеточной фазы отдельно от уравнений, описывающих движение жидкости.

Решения задачи со свободным перетеканием жидкости через границу $r = R_c$ (при $p_w = 0$ и $G(t, \phi_c, \phi_m) = 0$) допускают преобразование

$$v_i(t, r, E_c, E_{cm}, m_c, m_{cm}, \dots) = \frac{1}{\lambda} \cdot v_i(t / \lambda, r, \lambda E_c, \lambda E_{cm}, \lambda m_c, \lambda m_{cm}, \dots),$$

$$\phi_i(t, r, E_c, E_{cm}, m_c, m_{cm}, \dots) = \phi_i(t / \lambda, r, \lambda E_c, \lambda E_{cm}, \lambda m_c, \lambda m_{cm}, \dots) \quad (i = c, m),$$

где λ — произвольное число, а многоточие заменяет все остальные параметры задачи, значения которых сохраняются неизменными. Компоненты тензоров напряжений твердых фаз преобразуются так же, как компоненты скоростей. Таким образом, пропорциональное изменение параметров E_c , E_{cm} и m_c , m_{cm} , характеризующих активные напряжения, оказывает влияние на скорость эволюции концентраций фаз (на масштабирование во времени), не меняя характерных особенностей их пространственных распределений. Существенным является соотношение между этими параметрами.

Оценки параметров E_c , E_{cm} и m_c , m_{cm} на основании существующих экспериментальных данных отсутствуют. Между E_c , E_{cm} и m_c будут использоваться соотношения такие же, как в [27, 39] при описании сортировки двух типов клеток, а значения m_{cm} и p_w будут варьироваться.

В дальнейшем звездочку при безразмерных параметрах будем опускать, а обозначения размерных неизвестных сохраним за соответствующими безразмерными величинами. В расчетах, если не сказано иначе, будут использоваться следующий базовый набор значения безразмерных параметров:

$$R_{c0} = 1, R_{m0} = 5, R_s = 0.025, m_c = 36, E_c = 1, E_{cm} = 0.5, p_w = 0,$$

$$\mu_1 = 1, \mu_2 = 10, \mu_{11} = \mu_{12} = 1, k_{cm} = 0.9, \Sigma = 0$$

Числовые значения параметров учитывают, что матрикс является значительно более вязкой средой, чем клеточная фаза.

Преобразование и схема численного решения системы уравнений (1.1), (1.2), (1.4), (1.6), (1.8)–(1.10) с граничными условиями (2.1)–(2.5) подробно описано в [39].

4. РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ И ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие тканей и органов живых организмов связано с формированием в них полостей, которые необходимы для выполнения определенных физиологических функций. В каждом отдельном случае формирование полых клеточных структур имеет индивидуальный характер. Однако, несмотря на значительные различия, отмечается участие ряда общих для них механизмов, необходимых в разной степени для координации направленного движения клеток.

Для создания просвета в кластере клеток считаются необходимыми следующие основные механизмы [40–43]. Во-первых, это активные взаимодействия клеток между собой и с внеклеточным матриксом. Вторым важным механизмом является ферментативная активность клеток, приводящая к разрушению внеклеточного матрикса. В-третьих, образование просветов контролируется локальным повышением гидростатического давления, создаваемого вследствие активного переноса ионов низкомолекулярных веществ изнутриклеточного пространства во внеклеточное и тем самым создания градиента осмотического давления.

Далее в разд. 4.1–4.3 будет исследована степень участия каждого из указанных механизмов в эволюции объемной концентрации клеток. В разд. 4.4 будет показано, что только при совместном участии всех трех механизмов формируется полая структура, в которой слой клеточной фазы окружает заполненную жидкостью полость.

Примем, что в начальный момент времени клеточная фаза однородно распределена в занимаемой ей области: $\phi_c(0, r) = \phi_{c0}$ при $r < 1$. Начальное распределение концентрации матрикса имеет вид сглаженной ступени $\phi_m(0, r) = \phi_{m0}^- + (\phi_{m0}^+ - \phi_{m0}^-)H(r - 1)$, где $H(r)$ сглаженная функция Хевисайда, заданная формулой

$$H(r) = \begin{cases} 0, & r < -\varepsilon \\ \frac{r + \varepsilon}{2\varepsilon} + \frac{1}{2\pi} \sin(\pi r / \varepsilon), & |r| < \varepsilon, \quad \varepsilon = 0.2 \\ 1, & r > \varepsilon \end{cases}$$

В последующих расчетах будут использованы следующие значения параметров: $\phi_{c0} = 0.4$, $\phi_{m0}^+ = 0.6$ и $\phi_{m0}^- = 0.05$. Такой выбор значений предполагает, что клетки расположены более рыхло, чем окружающий их матрикс, а в области, занятой совместно клетками и матриксом, плотность матрикса незначительна.

4.1. Исследование роли активных стягивающих взаимодействий клеток между собой и с матриксом

Исследование будет выполнено в рамках первой постановки задачи, учитывающей свободное перетеканием жидкости через границу клеточной фазы $r = R_c(t)$. Производство фермента, разрушающего матрикс отсутствует: $G(t, \phi_c, \phi_m) = 0$.

Распределения концентраций клеток и матрикса в разные моменты времени в случае, когда стягивающие активные перекрестные взаимодействия клеток с матриксом превышают активные взаимодействия клеток между собой $m_{cm} > m_c$ ($m_{cm} = 42$, $m_c = 36$) представлены на рис. 2.

В результате расчетов получено, что начальная стадия эволюции концентраций клеточной фазы и матрикса характеризуется резким уменьшением радиуса кластера клеток (график эволюции радиуса не приводится) и уплотнением клеточной фазы в результате развития активных напряжений, создаваемых клетками при взаимодействии друг с другом. На следующей стадии, в результате перекрестных взаимодействия клеток с матриксом, становится заметным втягивание матрикса в область, занятую клетками (рис. 2б) и вытеснение клеточной фазы из центральной области. Это приводит к формированию распределения концентрации клеточной фазы, которое характеризуется ее ростом в сторону внешней границы (рис. 2а). На этой стадии наблюдается слабый рост радиуса кластера клеток.

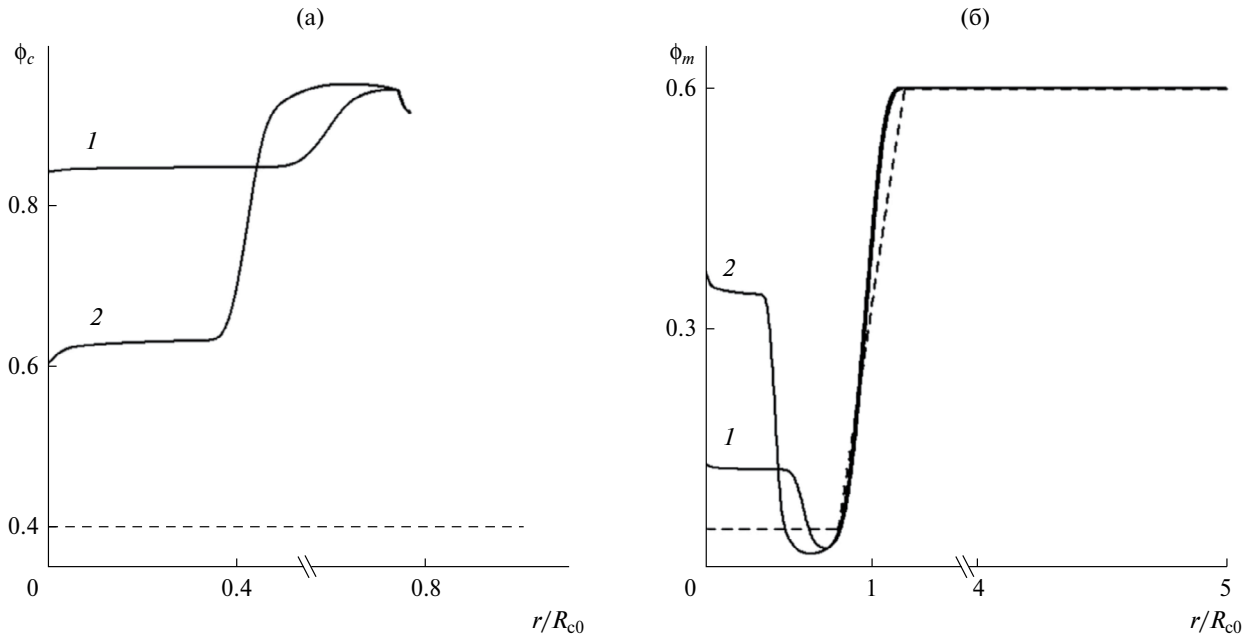


Рис. 2. Распределения концентрации клеточной фазы (а) и фазы матрикса (б) в разные моменты времени при $m_{cm} = 42$, $m_c = 36$ в задаче со свободным перетеканием жидкости через границу $r = R_c(t)$: 1 и 2 при $t = 1.15$ и $t = 1.62$ соответственно; пунктирные кривые — начальные распределения.

Слабая сократительная составляющая в перекрестных активных взаимодействиях между клетками и матриксом ($m_{cm} < m_c$, $m_{cm} = 12$, $m_c = 36$) создает условия только для уплотнения клеточного агрегата и вытеснения матрикса на периферию. Изменение радиуса кластера клеток демонстрирует постоянное уменьшение: быстрое на начальном этапе, сменяемое очень медленным стремлением к асимптотическому значению.

Таким образом, доминирование перекрестных активных стягивающих взаимодействий над межклеточными приводит к формированию клеточной структуры, которую можно рассматривать как предварительную разметку для последующего создания просвета в кластере клеток. Поэтому, во всех последующих пунктах (если не сказано иначе) будем считать, что $m_{cm} > m_c$.

4.2. Исследование роли разрушения внеклеточного матрикса с помощью вырабатываемых клетками ферментов в рамках первой постановки задачи

Следуя работе [44], будем использовать сильно упрощенную кинетику, считая, что скорость разрушения матрикса пропорциональна его концентрации и концентрации фермента. Концентрация фермента, в свою очередь, пропорциональна концентрациям клеточной фазы и матрикса.

Скорость разрушения матрикса предполагается отличной от нуля спустя некоторое время ($t > 0.4$), когда становится заметной неоднородность распределения клеточной фазы. Для правой части уравнения неразрывности для матрикса (1.1) используем следующую зависимость: $G(t, \phi_c, \phi_m) = 0$ при $t < 0.4$, и $G(t, \phi_c, \phi_m) = \gamma \phi_c \phi_m^2$ при $t > 0.4$. В расчетах примем $\gamma = 12$, что на порядок выше значения, принятого в [44]. Увеличение значения этого параметра делает более заметным эффект действия ферментативного разрушения матрикса. На рис. 3 приведены распределения концентраций клеточной фазы и матрикса, полученные как при отсутствии разрушения матрикса (штриховые кривые), так и при $G(t, \phi_c, \phi_m) \neq 0$ (сплошные линии) в один и тот же момент времени $t = 1.62$.

Видно, что разрушение матрикса приводит к уменьшению его концентрации в области, занятой клетками, и тем самым к ослаблению перекрестных взаимодействий между клетками и матриксом. Основным результатом ферментативного разрушения матрикса является образование свободного пространства, которое может быть занято клеточной фазой, что приводит к замедлению ее вытеснения из центральной области и формирования структуры, характерной для образования просвета.

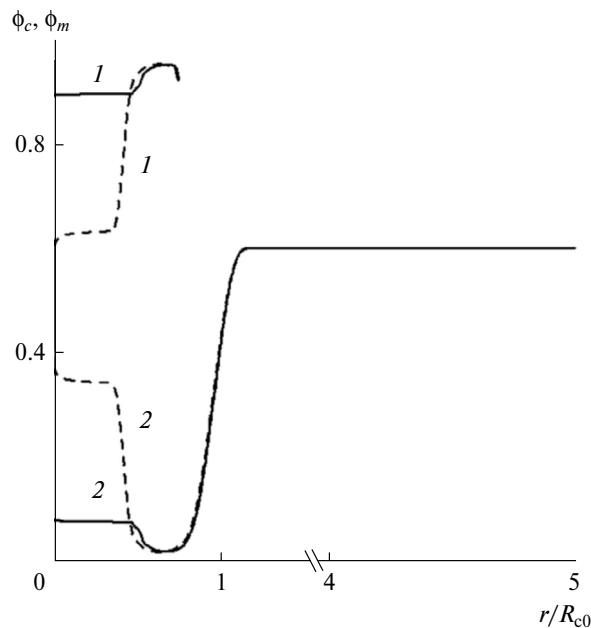


Рис. 3. Распределения концентраций клеточной фазы и матрикса (1 и 2 для ϕ_c и ϕ_m соответственно), полученные в задаче со свободным перетеканием жидкости через границу $r = R_c(t)$ при $m_{cm} = 42$, $m_c = 36$ в отсутствии разрушения матрикса (штриховые кривые) и при $G(t, \phi_c, \phi_m) \neq 0$ (сплошные линии) в один и тот же момент времени $t = 1.62$.

В случае, когда перекрестные стягивающие взаимодействия меньше межклеточных ($m_{cm} = 12$, $m_c = 36$), происходит только уплотнение клеточной фазы.

4.3. Исследование роли повышенного давления жидкости в области занятой клетками в рамках второй постановки задачи. Сравнение решений, полученных в рамках первой и второй постановок задач

Обнаруженное в результате расчетов увеличение концентрации клеточной фазы около внешней границы $r = R_c(t)$ в случае доминирования перекрестных активных взаимодействий над межклеточными будем рассматривать как формирование осмотического барьера, проницаемого только для воды.

Примем, что в некоторый момент времени ($t = 0.4$) область, занятая совместно клетками и матриксом, будет отделена от области, занятой только матриксом, границей, которая разделяет области, различающиеся давлениями жидкости.

Рассмотрим влияние повышенного давления жидкости p_w^Σ в области, занятой клетками, на формирование неоднородной клеточной структуры. Тогда при $t < 0.4$ будут использованы граничные условия, учитывающие свободное перетекание жидкости через границу клеточной фазы (первая постановка задачи), а при $t > 0.4$ существование осмотического барьера (вторая постановка задачи). Ферментативное разрушение матрикса предполагается отсутствующим ($G(t, \phi_c, \phi_m) = 0$).

Распределения концентраций клеточной фазы и матрикса, полученные в случае появления осмотического барьера, при различных значениях давления жидкости представлены на рис. 4а. (штриховые и сплошные кривые). Решения задачи со свободным перетеканием жидкости через границу $r = R_c(t)$ изображены пунктирными кривыми.

Полученные результаты показывают, что увеличение давления жидкости в области, где совместно присутствуют клетки и матрикс, приводит к ускорению перераспределения их концентраций. Давление жидкости способствует накоплению клеточной фазы около осмотического барьера и снижению ее концентрации в центральной части. При этом оно также способствует росту концентрации матрикса в центральной части клеточного агрегата.

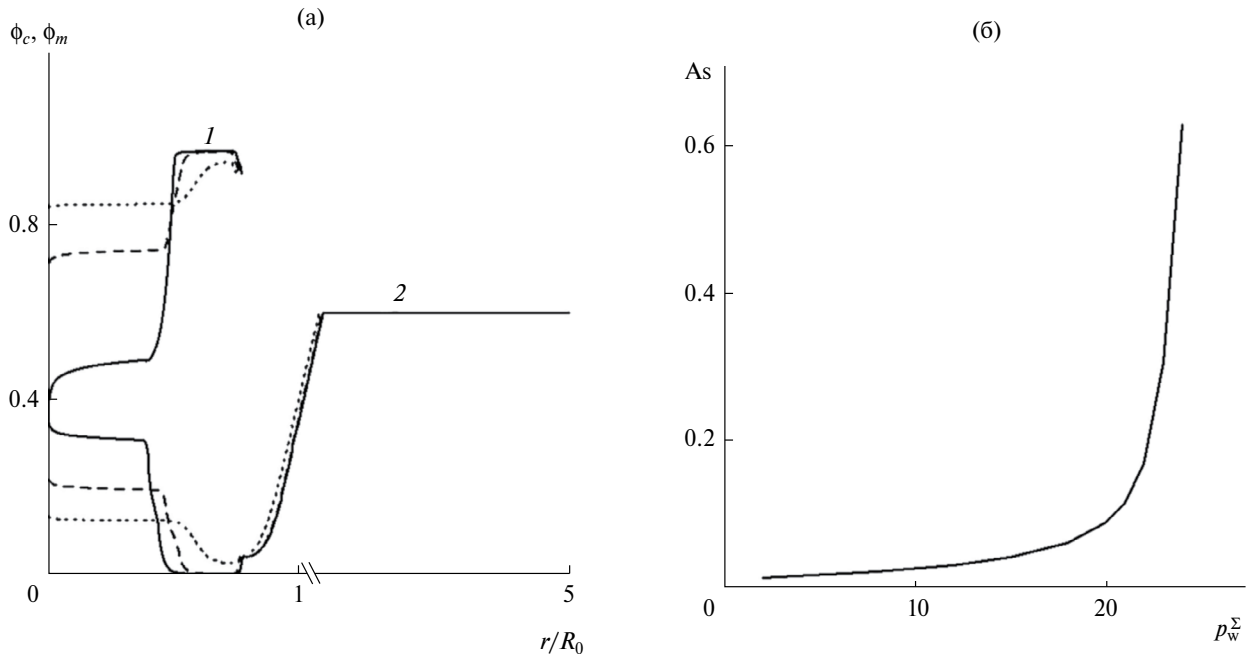


Рис. 4. (а) Решения задачи, учитывающей появление осмотического барьера при $r = R_c(t)$, и задачи со свободным перетеканием жидкости. Распределения концентраций клеточной фазы и матрикса (1 и 2 для ϕ_c и ϕ_m соответственно) получены в момент времени $t = 1.15$ при значениях параметров $m_{cm} = 42$, $m_c = 36$, $G(t, \phi_c, \phi_m) = 0$. Пунктирные кривые – решения задачи со свободным перетеканием жидкости, штриховые и сплошные кривые – решения задачи с осмотическим барьером при $p_w^\Sigma = 22.5$ и $p_w^\Sigma = 24$ соответственно; (б) зависимость параметра асимметрии распределений клеточной фазы в момент времени $t = 1.15$ от гидростатического давления в задаче с осмотическим барьером.

Зависимость эволюции клеточной структуры от давления жидкости является существенно нелинейной. В качестве количественной характеристики этой зависимости введем параметр асимметрии As распределения концентрации клеточной фазы. В математической статистике такой параметр характеризует асимметрию плотности распределения случайной величины относительно ее математического ожидания. В данном случае интерес представляет асимметрия распределения концентрации фазы в разных областях, то есть относительно некоторой радиальной координаты, выбор которой представляется достаточно условным. Параметр асимметрии распределения концентрации клеточной фазы относительно $r = 0.5R_c$ введем следующим образом:

$$As = \frac{\eta_3}{s^3}, \text{ где } \eta_3 = \int_0^{R_c} (r - 0.5R_c)^3 \phi_c(r) dr \text{ и } s^2 = \int_0^{R_c} (r - 0.5R_c)^2 \phi_c(r) dr$$

Зависимость параметра асимметрии от давления жидкости p_w^Σ в момент времени $t = 1.15$ представлен на рис. 4б. Из результатов расчетов можно заключить, что давление жидкости обеспечивает необходимую скорость перераспределения фаз, при этом слишком высокое гидростатическое давление приводит к жесткой зависимости от него.

4.4. Совместное участие всех трех механизмов (активные взаимодействия, ферментативная активность и гидростатическое давление) в формировании просвета в сферическом кластере клеток

Будем считать, что осмотический барьер и ферментативное разрушение матрикса проявляют себя лишь с момента времени $t = 0.4$. Потому при $t < 0.4$ используется постановка задачи, учитывающая свободное перетекание жидкости через границу клеточной фазы, а при $t > 0.4$ учитывающая существование осмотического барьера при $r = R_c(t)$.

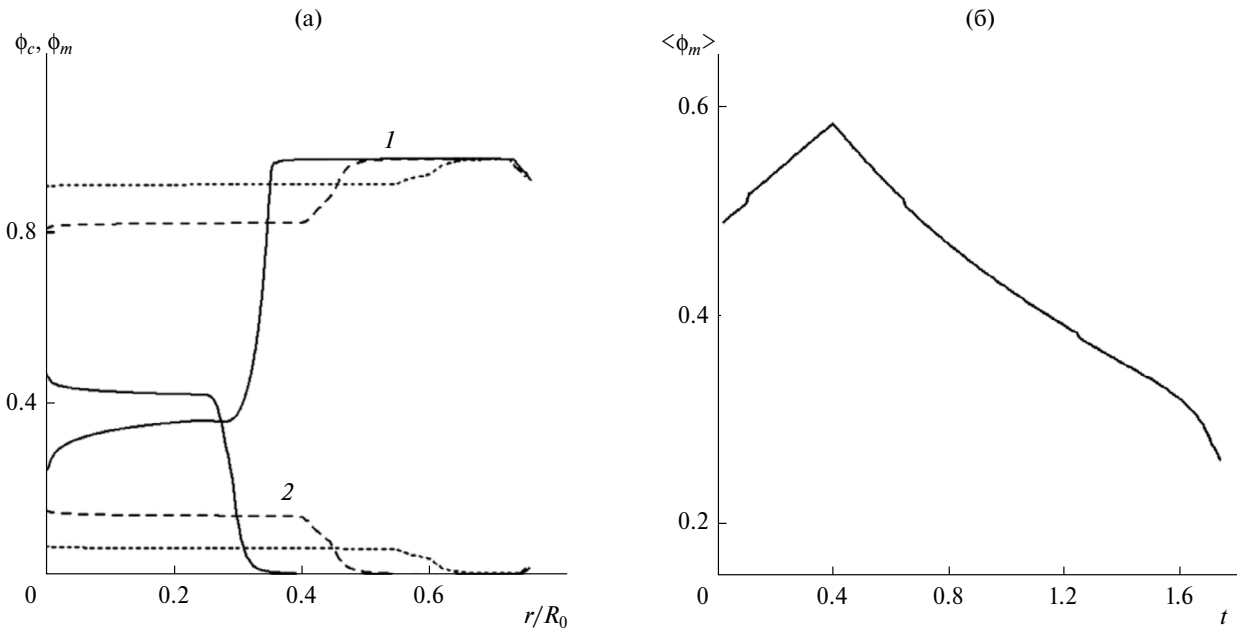


Рис. 5. Решения задачи с участием всех механизмов. (а) Распределения концентраций клеточной фазы и матрикса (1 и 2 для ϕ_c и ϕ_m соответственно) в совместно занимаемой ими области, в разные моменты времени при значениях параметров $m_{cm} = 42$, $m_c = 36$, $\gamma = 12$ и $p_w^\Sigma = 8$. Пунктирные кривые – $t = 1.56$, штриховые – $t = 1.66$ и сплошные кривые – $t = 1.74$ (б) Зависимость от времени среднего значения концентрации матрикса в области, занятой совместно с клетками $\langle \phi_m \rangle$.

На рис. 5а представлены распределения концентраций клеточной фазы и матрикса в совместно занимаемой ими области в разные моменты времени при значениях параметров $m_{cm} = 42$, $m_c = 36$, $\gamma = 12$ и $p_w^\Sigma = 8$. Видно, что после начальной стадии уплотнения кластера клеток происходит формирование клеточной структуры, характеризующейся значительным скоплением клеток около границы клеточной фазы и уменьшением их объемной концентрации в центральной области. Распределение концентрации матрикса демонстрирует распространение фронта, перемещающегося к центру и отделяющего центральную область, содержащую матрикс, от внешней области, где матрикс практически отсутствует.

Содержание матрикса в области, занимаемой вместе с клетками, характеризуется средней концентрацией матрикса $\langle \phi_m \rangle$, которая определяется следующим образом:

$$\langle \phi_m \rangle = \frac{1}{|V_c|} \int_{V_c} \phi_m(r) dv,$$

где V_c сферическая область, занятая клетками, а $|V_c|$ ее объем.

Зависимость от времени среднего значения концентрации матрикса представлена на рис. 5б. Расчеты показали, что результатом ферментативной активности является уменьшение при $t > 0.4$ содержания матрикса в области, занимаемой клетками. Таким образом, только совместное участие всех трех рассмотренных механизмов приводит к формированию структуры, в которой клеточная фаза образует сферический слой, окружающий заполненную жидкостью полость. При этом, содержание матрикса в полости демонстрирует тенденцию к его полному исчезновению, а необходимая скорость формирования структуры обеспечивается величиной гидростатического давления.

Значения гидростатических давлений, полученные различными методами при развитии полостей, приведены в [43]. В расчетах используется безразмерная комбинация p_w^Σ / E_c . Будем считать, что E_c является величиной порядка модуля упругости для биологической ткани. Оценка модуля упругости эмбриональной ткани, проведенная в работе [29] на основе данных [45], дает значение 3 кПа. Если принять

$E_c \approx 1$ кПа, то значения гидростатического давления, использованные в расчетах, лежат в приведенных в [43] физиологических диапазонах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследована степень участия клеточных механизмов, связанных с активными взаимодействиями клеток между собой и с внеклеточным матриксом, поддержанием высокого осмотического давления в межклеточной жидкости и ферментативной активностью при формировании полостей в кластерах клеток, образующихся во время кластерного васкулогенеза. Образование просветов создает пространство, которые в дальнейшем в сочетании с другими механизмами формирует новую сеть сосудов и используется для кровотока. Сформулирована и решена задача, целью которой является исследование эволюции одиночного кластера клеток, погруженного во внеклеточный матрикс, и изучение роли различных проявлений клеточной активности в формировании полости в клеточном агрегате. Постановка задачи использует разработанную ранее [25] континуальную модель среды, образованной двумя активно взаимодействующими клеточными фазами и жидкостью.

Численное исследование роли активных взаимодействия типа клетка-клетка и клетка-матрикс показало, что доминирование активных стягивающих взаимодействий между клетками и матриксом создает предварительную разметку клеточного агрегата и условия для последующего формирования полости внутри него. Формирующееся при этом распределение концентрации клеточной фазы характеризуется ее скоплением в узкой области в окрестности внешней границы клеточной фазы. Ферментативная активность, приводящая к разрушению матрикса, способствует ослаблению перекрестных взаимодействий между клетками и матриксом, уплотнению клеточного агрегата и замедлению процесса формирования возрастающего профиля концентрации клеточной фазы. Важным фактором, оказывающим влияние на формирование полых клеточных структур, является повышенное давление жидкости в области, занятой клетками, которое поддерживается работой активных ионных насосов, локализованных в клеточных мембранах. Результаты расчетов показали, что увеличение давления жидкости в занятой клетками области ускоряет процесс формирования возрастающего профиля концентрации клеточной фазы. Однако внеклеточный матрикс при этом имеет тенденцию скапливаться в центральной части агрегата. И лишь совместное участие всех рассмотренных механизмов приводит к формированию структуры, в которой слой, образованный клеточной фазой, окружает заполненную жидкостью полость, при этом концентрация матрикса в полости демонстрирует тенденцию к его полному исчезновению в результате ферментативной клеточной активности.

Работа поддержана Госпрограммой АААА-А19-119012990119-3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sutherland A., Keller R., Lesko A.* Convergent extension in mammalian morphogenesis // *Sem. Cell Dev. Biol.* 2020. V. 100. P. 199–211.
2. *Janiszewska M., Primi M.C., Izard T.* Cell adhesion in cancer: Beyond the migration of single cells // *J. Biol. Chem.* 2020. V. 295. № 8. P. 2495–2505.
3. *Tracqui P.* Biophysical models of tumour growth // *Rep. Progr. Phys.* 2009. V. 72. № 5. P. 056701.
4. *Mammoto T., Ingber D.E.* Mechanical control of tissue and organ development // *Development*. 2010. V. 137. № 9. P. 1407–1420.
5. *Friedl P., Gilmour D.* Collective cell migration in morphogenesis, regeneration and cancer // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2009. V. 10. P. 445–457.
6. *Blatchley M.R., Hall F., Wang S., Pruitt H.C., Gerecht S.* Hypoxia and matrix viscoelasticity sequentially regulate endothelial progenitor cluster-based vasculogenesis // *Sci Adv.* 2019. V. 5. № 3. P. eaau7518.
7. *Wang S., Sekiguchi R., Daley W.P., Yamada K.M.* Patterned cell and matrix dynamics in branching morphogenesis // *J. Cell Biol.* 2017. V. 216. № 3. P. 559–570.
8. *Davis G.E., Senger D.R.* Endothelial extracellular matrix: biosynthesis, remodeling, and functions during vascular morphogenesis and neovessel stabilization // *Circulat. Res.* 2005. V. 97. № 11. P. 1093–1107.
9. *Poole T.J., Coffin D.* Vasculogenesis and angiogenesis: Two distinct morphogenetic mechanisms establish embryonic vascular pattern // *J. Exp. Zool.* 1989. V. 251. № 2. P. 224–231.
10. *Serini G., Ambrosi D., Giraudo E., Gamba A., Preziosi L., Bussolino F.* Modeling the early stages of vascular network assembly // *EMBO J.* 2003. V. 22. № 8. P. 1771–1779.

11. *Ambrosi D., Gamba A., Serini G.* Cell Directional and chemotaxis in vascular morphogenesis // *Bull. Math. Biol.* 2004. V. 66. № 6. P. 1851–1873.
12. *Ambrosi D., Bussolino F., Preziosi L.* A review of vasculogenesis models // *J. Theor. Med.* 2005. V. 6. № 1. P. 1–19.
13. *Kowalczyk R., Gamba A., Preziosi L.* On the stability of homogeneous solutions to some aggregation models // *Discrete Contin. Dyn. Syst. B.* 2004. V. 4. № 1. P. 203–220.
14. *Scianna M., Bell C.G., Preziosi L.* A review of mathematical models for the formation of vascular networks // *J. Theor. Biol.* 2013. V. 333. P. 174–209.
15. *Manoussaki D.* A mechanochemical model of angiogenesis and vasculogenesis // *Math. Model. Num. Anal.* 2003. V. 37. № 4. P. 581–599.
16. *Namy P., Ohayon J., Traqui P.* Critical conditions for pattern formation and in vitro tubulogenesis driven by cellular traction fields // *J. Theor. Biol.* 2004. V. 227. P. 103–120.
17. *Murray J.D., Oster G.F.* Cell traction models for generating pattern and form in morphogenesis // *J. Math. Biol.* 1984. V. 19. P. 265–279.
18. *Murray J.D., Maini P.K., Tranquillo R.T.* Mechanochemical models for generating biological pattern and form in development // *Phys. Rep.* 1988. V. 171, № 2. P. 59–84.
19. *Tosin A., Ambrosi D., Preziosi L.* Mechanics and Chemotaxis in the Morphogenesis of Vascular Networks // *Bull. Math. Biol.* 2006. V. 68. P. 1819–1836.
20. *Camacho-Gomez D., Garcia-Aznar J.M., Gomez-Benito M.J.* A 3D multi-agent-based model for lumen morphogenesis: the role of the biophysical properties of the extracellular matrix // *Eng. Comput.* 2022. V. 38. P. 4135–4149.
21. *Fuji K., Tanida S., Sano M., Nonomura M., Riveline D., Honda H., Hiraiwa T.* Computational approaches for simulating luminogenesis // *Sem. Cell Dev. Biol.* 2022. V. 131. P. 173–185.
22. *Villa C., Gerisch A., Chaplain M.A.J.* A novel nonlocal partial differential equation model of endothelial progenitor cell cluster formation during the early stages of vasculogenesis // *J Theor Biol.* 2022. V. 534. P. 110963.
23. *Логвенков С.А.* Математическая модель биологической среды с учетом активных взаимодействий и взаимных перемещений составляющих ее клеток // *Изв. РАН. МЖГ.* 2018. № 5. С. 3–16.
24. *Логвенков С.А., Юдина Е.Н.* Исследование развития полости в клеточном сфероиде в зависимости от механизмов активных межклеточных взаимодействий // *Изв. РАН. МЖГ.* 2021. № 2. С. 3–14.
25. *Логвенков С.А., Штейн А.А.* Континуальное моделирование биологической среды, составленной активно взаимодействующими клетками двух разных типов // *Изв. РАН. МЖГ.* 2020. № 6. С. 3–16.
26. *Lecuit T., Lenne P.F., Munro E.* Force generation, transmission, and integration during cell and tissue morphogenesis // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2011. V. 27. P. 157–184.
27. *Логвенков С.А.* Математическое моделирование влияния клеточной подвижности и межклеточных активных взаимодействий на сортировку двух типов клеток в культурах биологических тканей // *Изв. РАН. МЖГ.* 2023. № 2. С. 9–19.
28. *Stein A.A., Logvenkov S.A., Volodyaev I.V.* Continuum modeling of mechano-dependent reactions in tissues composed of mechanically active cells // *BioSystems.* 2018. V. 173. P. 225–234.
29. *Белюсов Л.В., Логвенков С.А., Штейн А.А.* Математическая модель активной биологической сплошной среды с учетом деформаций и переупаковки клеток // *Изв. РАН. МЖГ.* 2015. № 1. С. 3–14.
30. *Логвенков С.А., Штейн А.А.* Континуальное моделирование сортировки клеток в плоском слое с учетом возможного расхождения границ областей, занятых клетками двух разных типов // *Изв. РАН. МЖГ.* 2022. № 3. С. 1–14.
31. *Forgacs G., Foty R.A., Shafir Y., Steinberg M.S.* Viscoelastic properties of living embryonic tissues: a quantitative study // *Biophys. J.* 1998. V. 74. P. 2227–2234.
32. *Jakab K., Damon B., Marga F., Doaga O., Mironov V., Kosztin I., Markwald R., Forgacs G.* Relating cell and tissue mechanics: implications and applications // *Dev. Dyn.* 2008. V. 237. № 9. P. 2438–2449.
33. *Stirbat T.V., Mgharbel A., Bodennec S. et al.* Fine tuning of tissues viscosity and surface tension through contractility suggests a new role for a-catenin // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 2. e52554.
34. *Gordon R., Goel N.S., Steinberg M.S., Wiseman L.L.* Arheological mechanism sufficient to explain the kinetics of cell sorting // *J. Theor. Biol.* 1972. V. 37. P. 43–73.
35. *Lubkin S.R., Jackson T.* Multiphase Mechanics of Capsule Formation in Tumors // *J. Biomech. Eng.* 2002. V. 124. P. 237–243.
36. *Lemon G., King J.R.* Multiphase modelling of cell behaviour on artificial scaffolds: effects of nutrient depletion and spatially nonuniform porosity // *Math.Med.Biol.* 2007. V. 24. № 1. P. 57–83.

37. *Swabb E.A., Wei J., Cullino P.M.* Diffusion and Convection in Normal and Neoplastic Tissues // *Cancer Res.* 1974. V. 34. № 10. P. 2814–2822.
38. *Boucher Y., Brekken C., Netti P.A., Baxter L.T., Jain R.K.* Intratumoral infusion of fluid: estimation of hydraulic conductivity and implications for the delivery of therapeutic agents // *British J. Cancer.* 1998. V. 78. № 11. P. 1442–1448.
39. *Логвенков С.А.* Континуальное моделирование сортировки двух типов клеток в клеточном сфероиде с учетом подвижности границ областей, занятых клетками разных типов // *Изв. РАН. МЖГ.* 2022. № 6. С. 101–115.
40. *Davis G.E., Senger D.R.* Endothelial extracellular matrix: biosynthesis, remodeling, and functions during vascular morphogenesis and neovessel stabilization // *Circ. Res.* 2005. V. 97. № 11. P. 1093–1107.
41. *Datta A., Bryant D.M., Mostov K.E.* Molecular regulation of lumen morphogenesis // *Curr. Biol.* 2011. V. 21. № 3. P. R126–R136.
42. *Navis A., Bagnat M.* Developing pressures: fluid forces driving morphogenesis // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2015. V. 32. P. 24–30.
43. *Chan C.J., Hiiragi T.* Integration of luminal pressure and signalling in tissue self-organization // *Dev.* 2020. V. 147. № 5. P. dev181297.
44. *Painter K.J., Armstrong N.J., Sherratt J.A.* The impact of adhesion on cellular invasion processes in cancer and development // *J. Theor. Biol.* 2010. V. 264. № 3. P. 1057–1067.
45. *Mansurov A.N., Stein A.A., Belousov L.V.* A simple model for estimating the active reactions of embryonic tissues to a deforming mechanical force // *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2012. V. 11. P. 1123–1136.

Three-Dimensional Continuum Model of Lumen Formation in a Cluster of Cells Immersed in an Extracellular Matrix: The Role of Mechanical Factors

S. A. Logvenkov^{a, b}

^a*National Research University "Higher School of Economics," Moscow, Russia*

^b*Institute of Mechanics, Moscow State University, Moscow, Russia*

e-mail: logv@bk.ru

The extent of participation of mechanisms such as the active interactions of cells with each other and with the extracellular matrix, the increased hydrostatic pressure in intercellular fluid, and enzymatic activity of cells that lead to the destruction of the extracellular matrix in the process of formation of cavities in clusters of cells formed during cluster vasculogenesis is studied. The problem of evolution of a single cluster of cells immersed in a deformable extracellular matrix is solved within the framework of a previously developed continuum multiphase model of the medium formed by two actively interacting solid phases and a fluid and the role of various cellular mechanisms discussed in the formation of hollow structures is studied. The calculations showed that the dominance of active interactions of the cell-matrix type over the intercellular interactions leads to a displacement of cells towards the outer boundary of the cluster and the creation of conditions for the formation of a cavity inside the cluster. The enzymatic activity of cells helps to free up a headroom for compaction of the cluster, due to the active intercellular interactions, and to slow down the formation of the increasing concentration profile of the cellular phase. An increase in the fluid pressure in the area occupied by cells leads to acceleration of the redistribution of concentrations of the cellular phase and matrix. The fluid pressure promotes accumulation of the cellular phase near the cluster boundary and increase in the matrix concentration in its central part. And only the joint participation of all the mechanisms considered leads to the formation of a structure in which a layer formed by the cellular phase surrounds a fluid-occupied cavity, while the matrix concentration in the cavity demonstrates the trend to its complete disappearance.

Keywords: cellular systems, lumen formation, continuum modeling.