



Обзорная статья

DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2023.4.04

УДК 531/534: [57+61]

БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ЖИВОЙ ТКАНИ

Д.А. Брацун¹, И.В. Красняков¹, А.Д. Брацун²

¹ Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, Россия

² Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

О СТАТЬЕ

Получена: 15 мая 2023

Одобрена: 02 октября 2023

Принята к публикации: 04 октября 2023

Ключевые слова:

моделирование живой ткани, межклеточные взаимодействия, модели сплошной среды, вершинные модели

АННОТАЦИЯ

Эволюция живого привела к появлению многоклеточных организмов, в которых клетки дифференцируются, специализируясь на выполнении различных функций. Взаимодействуя друг с другом, клетки объединяются в большие группы, формируя ткани организма, и передают функцию управления над собой вышестоящему органу. Такое образование может рассматриваться как сложная биомеханическая система структурных единиц, управляемая химическими сигналами. Развитие компьютерных технологий и быстродействующих вычислительных систем привело к тому, что возникли условия для реалистичного моделирования биомеханики клеточной ткани, в рамках которой воспроизводится как осредненная динамика ткани, так и поведение каждой отдельной клетки. Математическое моделирование позволяет исследовать исторические аспекты эволюции живого, описать морфогенез конкретных организмов, понять процессы заживления в органах при их повреждении, изучить развитие опухолей, помочь в развитии технологии искусственного выращивания тканей. В данной работе представлен обзор работ, посвященных математическим моделям многоклеточной ткани живых организмов. При этом внимание сфокусировано на тех моделях, в которых клетка выделена как структурная единица сложной системы. Биомеханические модели классифицированы по способу задания ткани, по методу конструирования клеток, по размерности формируемой клетками ткани. Обсуждаются силы взаимодействия между клетками, а также топологические перестройки в ткани при интенсивном движении клеток. Рассмотрены результаты некоторых прикладных исследований, в которых было использовано компьютерное моделирование на основе предложенных моделей.

© ПНИПУ

Введение

Хотя синергетическая парадигма трактует возникновение многоклеточных организмов как естественный шаг в процессе самоорганизации живой материи, сам переход к новой форме живого произошел не одновременно. Обычно подчеркивается, что многоклеточные организмы возникли более чем на миллиард лет позднее появления самой жизни (соответственно 4,1 и 3,0 млрд лет назад). Это объясняется тем, что объединение кле-

ток в единый организм имеет как конкурентные преимущества, так и свои минусы. К недостаткам обычно относят энергетические затраты на синтез молекул адгезии и связи, физические ограничения на свободу передвижения многоклеточного организма, уязвимость сложной системы по отношению к паразитам [64]. Не стоит забывать также о раковых заболеваниях, которые свойственны исключительно многоклеточным формам жизни. Тем не менее преимущества коллективного существования многочисленны: более высокая устойчи-

© Брацун Дмитрий Анатольевич – д.ф.-м.н., заведующий кафедрой, e-mail: DABracun@pstu.ru

ID: 0000-0002-3229-2330

© Красняков Иван Васильевич – к. ф.-м. н., старший преподаватель, e-mail: krasnyakov_ivan@pstu.ru

ID: 0000-0002-2629-521X

© Брацун Анастасия Дмитриевна – врач-ординатор, гастроэнтеролог



Эта статья доступна в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0)

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0)

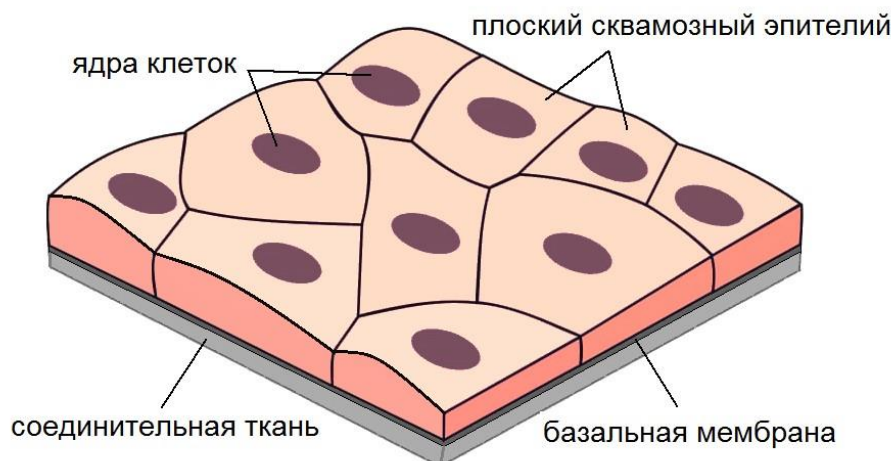


Рис. 1. Схематическое изображение однослойного плоского эпителия. Клетки плотно примыкают друг к другу. Слой эпителия ограничен базальной мембраной с одной стороны (на рисунке – снизу) и внеклеточной апикальной мембраной с другой стороны [17]

вость к физическим и химическим стрессам, улучшенное приобретение ресурсов, защита от хищников, более эффективная колонизация новых территорий, а также главный бонус, который получает многоклеточный организм, – возможность дифференциации клеток и строительства на этой основе новых изощренных форм жизни [64]. В зависимости от внешних условий среды в ходе эволюции сумма плюсов и минусов постоянно меняла знак, что иногда приводило к обратной деградации многоклеточных организмов в одноклеточные [47]. Считается, что повышение уровня кислорода в атмосфере было важнейшим фактором фазового перехода [1]. В настоящий момент эволюция привела к появлению организмов, состоящих из гигантского количества клеток. Например, человеческий организм построен с помощью примерно 30 трлн клеток, которых насчитывается больше 200 видов. Характерный размер клетки очень сильно зависит от её типа, но большинство укладывается в диапазон от 5 до 50 мкм. Таким образом, любой многоклеточный организм биосферы представляет собой сложную систему из взаимодействующих между собой структурных элементов.

Процессы, протекающие в многоклеточной ткани, являются многоуровневыми. Они могут упрощенно исследоваться либо в определенном пространственном масштабе, либо рассматриваться сразу на нескольких взаимосвязанных уровнях описания в рамках гибридного подхода. Выбор модели и метода её численной реализации зависит от уровня описания, который требуется в данной задаче. В работе [103] авторы выделяют три пространственных уровня самоорганизации материи в ткани (ядро – клетка – орган). Но это минимальная оценка, обоснованная авторами указанной статьи. Есть работы, авторы которых настаивают на различении гораздо большего числа разномасштабных процессов в живой ткани. Например, авторы [61] предлагают только

для внутриядерных процессов минимум три пространственных уровня описания. Всего же для полноценного описания живого требуется 7-8 уровней.

Имитационное математическое моделирование как нормальных, так и патологических процессов в живой ткани в настоящее время является одним из самых актуальных направлений в научных исследованиях сложных систем. Диапазон задач, решаемых моделированием, включает заживление ран [87], морфогенез [30], рост опухолей [12], выращивание искусственных тканей в скаффолдах [18], изучение исторических форм многоклеточных организмов [93] и др. Результаты, получаемые в рамках моделирования, могут существенно помочь лучшему пониманию фундаментальной природы живого, а также дать поддержку практическим приложениям, например, в биомедицинских исследованиях.

В данном обзоре мы ограничимся обсуждением таких математических моделей, которые рассматривают ткань как биомеханическую систему, управляемую межклеточными взаимодействиями. Такие модели, в идеале, должны учитывать дискретность строения клеточной среды, то есть видеть отдельные клетки в ансамбле организма. Клетки в модели должны иметь определённый объём, обладать эластичностью в ответ на внешнее механическое воздействие, иметь способность к перемещению, интеркаляции, делению и т.д. Все эти процессы должны управляться посредством обмена между клетками механическими и химическими сигналами.

Биомеханика ткани: когда это важно

Клеточная ткань – это эволюционно возникшая частная система организма, которая состоит из одного или нескольких дифферонов клеток и их производных. Она обладает специфическими функциями благодаря

кооперативной деятельности всех её элементов. Таким образом, ткань не сводится к простой сумме свойств входящих в неё структурных единиц, что является ярким признаком сложной системы, возникшей в результате процессов самоорганизации.

Клетки в тканях связаны со своими соседями молекулами адгезии вдоль их общих поверхностей и могут воздействовать друг на друга и на окружающую среду. Эти сложные взаимодействия могут приводить к значительным морфогенетическим деформациям развивающихся тканей, таким как складки, растяжения или сужения, которые имеют решающее значение на пути к появлению финальной формы многоклеточного организма. Понимание того, как клетки коллективно решают эту задачу, является важным вопросом на стыке физики, химии, биологии развития и компьютерных технологий.

После того как клетки дифференцировались, формируются ткани определенного типа. Выделяют четыре морфофункциональных групп тканей организма: кровь, эпителий, мышечная и нервная ткани [64]. Каждой группе отвечает отдельное направление математического моделирования. Например, основная функция эпителия в организме заключается в создании разделительного барьера между средами, выполняющего защитную роль. Клетки покрывают поверхности органов, внутренних полостей и сосудов, а также формируют железы. Эпителиальная ткань отделена от органа, который она покрывает, базальной мембраной, толщина которой не более 1 μm (рис. 1). Питание клеток осуществляется, как правило, через мембрану посредством механизма диффузии. Таким образом, покровные эпителии не содержат кровеносных сосудов. Важной особенностью эпителия является плотное прилегание клеток друг к другу. Отметим, что клетки любых тканей подвергаются постоянному обновлению. Это означает, что некоторые из них отмирают, на смену им приходят новые клетки, которые появляются в результате митотического деления. Случивание умерших клеток в однослойном эпителии до последнего момента происходит без потери контакта умершей клетки с базальной мембраной. Обычно этот процесс описывается в литературе как выдавливание (экструзия) отмирающих клеток из пласта соседями. Слой эпителия при этом не теряет свою непрерывность. Как экструзия изношенных клеток, так и появление новых приводят к локальному возникновению в ткани избыточных механических напряжений, которые снимаются за счет небольшого перераспределения (шевеления) клеток в пласте, несмотря на прикрепление десмосомами друг к другу. Этот процесс происходит медленно по сравнению с характерными временами биохимических реакций, большинство из которых определяются циркадианными и ультрадианными биоритмами. В целом клетки в эпителии свободно

перемещаться не могут, что и определяет их фенотип как эпителиальный. Под этим понимается клетка, которая полностью подчинена командам со стороны ткани. Противоположным по смыслу является мезенхимальный фенотип клеток, который подразумевает свободное движение клеток в эпителии. Такое поведение свойственно, например, раковым клеткам, которые не подчиняются системным командам со стороны ткани. Здоровые клетки также могут переключаться к мезенхимальному фенотипу, например, в процессе заживления раны. Отдельные раковые клетки ведут себя в ткани настолько активно, что этот тип поведения вызывает прямую ассоциацию с поведением микроорганизмов. Отсюда такой фенотип клеток называют амебоидным. Такое движение в пласте эпителия характерно для одиноких раковых клеток, которые приводят к метастазированию опухоли.

Внутренние клеточные напряжения приводят к эффективным силам, которые деформируют форму клетки. Цитоскелет играет главную роль в создании таких внутренних напряжений [25, 43, 45]. Актиновая кора, в частности, генерирует поверхностное натяжение и линейное натяжение, действующее вдоль клеточных мембран, которые опосредуются и уравниваются адгезией между клетками и клетками и внеклеточным матриксом [35, 60, 65, 85]. Как в процессе развития, так и на взрослой стадии ткани дополнительно подвергаются механическим воздействиям со стороны окружающей среды. Внешние структуры, такие как базальная мембрана [14, 78] или апикальная внеклеточная мембрана [32, 82], могут механически ограничивать ткани.

Важным процессом в ткани является морфогенез. Он происходит, когда меняется фенотип клеток (изменяются их механические свойства), когда клетки делятся или подвергаются апоптозу, либо когда изменяются физические ограничения, налагаемые окружающей средой на эпителий. Понимание физики морфогенеза требует учета законов механики, согласно которым силы, действующие в ткани, должны быть уравновешены. Надо понимать, что внутренние и внешние силы, деформирующие ткань, уравниваются силами трения или вязкими силами. Количественные физические описания тканей позволяют описать, как генерация и баланс механических сил управляют морфогенезом [27, 34, 66].

Общая классификация моделей

Схема с перечнем моделей, которые обсуждаются в этом обзоре, представлена на рис. 2. Организм или орган является многоклеточным образованием. Поэтому исследователь может сосредоточить внимание либо на коллективном поведении большого числа клеток (модели сплошной среды), в котором влияние отдельных кле-

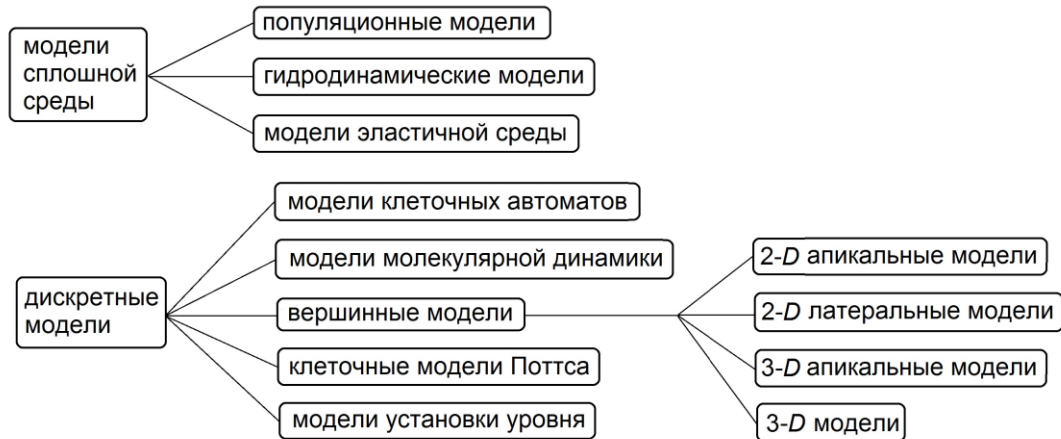


Рис. 2. Общая классификация моделей живой ткани которые обсуждаются в данном обзоре

ток игнорируется, либо на индивидуальном поведении элементов, формирующих большой клеточный кластер или агрегат (дискретные модели).

В классе моделей сплошной среды мы обсудим три подхода к описанию живой материи: модели популяционной динамики, гидромеханики и эластичной среды. В каждом из этих случаев ключевая переменная даёт название всему методу. Если основной переменной, характеризующей ткань, является усредненная по пространству плотность числа клеток (популяции), то это – модель популяционной динамики. Если среда рассматривается с точки зрения её текучести, то речь идет о гидромеханической модели. Деформируемое тело представляет еще один подход к описанию ткани.

Класс моделей с индивидуальной динамикой, в которых каждый элемент сложной системы сохраняет свою индивидуальность, представлен более разнообразно (рис. 2). Это объясняется большим числом подходов для формирования математического образа клетки. Если идти от простого к сложному, то простейший подход представлен классом клеточных автоматов, где «клетка» – это фиксированный элемент пространства. Более сложное поведение можно наблюдать в моделях сферических частиц, которые способны перемещаться в пространстве. Внутренняя структура одного элемента впервые проявляет себя в вершинных моделях, в которых клетка представлена в виде динамически меняющегося многоугольника. Клеточная модель Поттса предполагает, что границы между клетками не только могут двигаться, но также и деформироваться. Наконец, метод установки уровня вводит в рассмотрение поверхностное натяжение межклеточной границы и допускает её деформации.

Более подробно мы обсуждаем вершинные модели, которые по мнению авторов, наиболее сбалансированы. С одной стороны, элемент среды достаточно сложен для хранения информации об индивидуальности клетки и реалистичного представления ткани. С другой стороны,

этот элемент сравнительно прост для численной реализации.

Модели сплошной среды

Общие замечания

Главное обоснование применения модели сплошной среды (англ. *continuum model*) – наличие огромного числа структурных элементов, из которых состоит рассматриваемая система. Это свойство больших сложных систем подразумевает, что поведение отдельных элементов не является определяющим с точки зрения всего ансамбля. Например, в гидромеханике это условие хорошо выполняется, так как количество молекул в единице объёма огромно (для газов определяется числом Авогадро), и флуктуациями в гидродинамических системах можно смело пренебречь. Клеточная ткань также может быть представлена в рамках приближения сплошной среды, что обосновывается большим числом клеток в типичном организме. Континуальные модели в макроскопическом масштабе обычно формулируются в терминах дифференциальных уравнений в частных производных, которые описывают эволюцию во времени и пространстве локально усредненных величин, связанных с поведением клеточных популяций. Эти величины подчиняются уравнениям баланса массы для клеточных компонентов [12]:

$$\rho_i \left(\frac{\partial \phi_i}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi_i \mathbf{v}_i) \right) = \Phi_i(\rho, \phi, C), \quad (1)$$

$$i = 1, \dots, L,$$

где ϕ обозначает концентрации компонент (например, трехкомпонентная модель может включать клетки, внеклеточный матрикс и жидкость); ρ – массовые плотности компонент; C – набор концентраций химических веществ, для изменений которых также нужно записать уравнения:

$$\frac{\partial C_j}{\partial t} + \nabla \cdot (C_j \mathbf{V}_j) = \nabla \cdot (\Omega_j(\rho, \phi, C) \nabla C_j) + \Lambda_j(\rho, \phi, C), \quad (2)$$

$$j = 1, \dots, M.$$

В уравнении (1) \mathbf{v}_i обозначает массовую скорость i -й популяции, а в (2) фигурирует скорость жидкости \mathbf{V}_j . Нелинейная диффузия химических веществ задаётся функцией Ω . Источниковые слагаемые Φ и Λ могут иметь весьма разнообразный вид, который зависит от выбора конкретной модели.

Важно отметить, что система (1), (2) не является замкнутой до тех пор, пока не определены уравнения для скоростей клеточных компонент. Проблема замыкания обсуждается в работе [4]. В зависимости от способа замыкания в [12] предложено разделять модели сплошной среды на феноменологические и механические. Феноменологические модели основаны на некоторой гипотезе о движении клеток в среде. В рамках этих гипотез механическое смещение клеток либо вообще игнорируется, либо задаётся смещение с помощью комбинации диффузии, хемотаксиса, гаптотаксиса и подобных эффектов. Напротив, механические модели используют баланс сил, который определяет, как клетки, матрикс и жидкие компоненты двигаются в ответ на внешнее воздействие. В общем случае эти модели учитывают напряжения и деформации, которые проявляют себя в среде.

Подчеркнем, что механические модели также могут быть разделены на два класса в зависимости от предположения о механизме движения клеток. Если клеточная ткань представлена в виде эффективной жидкости, то следует использовать уравнения Навье-Стокса или Дарси для определения скоростного поля элементов среды (гидродинамические модели). Если ткань рассматривается как эластичная, то её можно описывать уравнениями упругости для распределения механических напряжений (модели деформируемого твердого тела). В действительности, на практике, необходима комбинация этих моделей движения, поскольку клетки имеют разную стратегию подвижности, которую они могут динамически менять в зависимости от ситуации (гибридные модели).

Характеризуя континуальные модели в целом, следует отметить, что важным достоинством подхода является хорошая разработанность методологии и инструментария, которыми пользуется теория сплошной среды. Такие модели, как правило, хорошо описывают поведение объекта, если исследуется конкретный эффект, проявляющий себя на определённом пространственном уровне. С другой стороны, эти модели не столь эффективны в случае, когда исследуемая система способна одновременно демонстрировать качественно разнородные образцы поведения составляющих её эле-

ментов. В механике сплошных сред поучительный пример такого рода даёт нам сыпучая среда [8]. При энергетической накачке среды (например, наложении внешних вибраций) она может одновременно в разных своих частях демонстрировать разные агрегатные состояния, показывая как твердотельное, так и жидкое поведение, включая индивидуальную динамику некоторых гранул. Это приводит к тому, что практически невозможно предложить универсальное описание динамики гранул, используя только математический аппарат теории сплошных сред. Понятно, что клеточная ткань является гораздо более сложным образованием, чем гранулированная среда, и к ней в полной мере применим вердикт, выданный выше для сыпучих тел [8]. Стоит отметить, что клетка, хотя и является структурной единицей ткани, сама по себе является сложнейшим объектом, возникшим в результате длительной природной эволюции. Здесь вполне обоснованно ожидать от отдельных клеток яркого индивидуального поведения, которое может повлиять на судьбу всего организма. Примеры такого рода в живой ткани многочисленны. Например, онкологи хорошо знают, что причиной возникновения метастазов может стать одна единственная клетка, отпочковавшаяся от материнской опухоли [101]. Таким образом, потеря информации о динамике отдельных клеток является существенным недостатком моделей сплошной среды.

Модели популяционной динамики с феноменологическим замыканием

Начнем обзор с описания феноменологических моделей. В этом классе моделей замыкание уравнений (1), (2) происходит с помощью определенных феноменологических допущений, которые позволяют записать явно или неявно уравнение для клеточной скорости. Например, в работах [13, 98] предполагается, что клеточные популяции перемещаются в результате единого конвективного поля скоростей, создаваемого одновременными процессами пролиферации и гибели клеток, что приводит к локальным изменениям объема среды:

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = k_m(C)nV_L - k_d(C)n(V_L - V_D), \quad (3)$$

где k_m и k_d обозначают соответственно скорости деления и апоптоза клеток, зависящие от концентрации питательного вещества; n – концентрация живых клеток; V_L и V_D – средние объёмы соответственно живой и умершей клетки (последняя величина всегда меньше первой). Таким образом, дивергенция клеточной скорости определяется феноменологическим соотношением (3), которое постулирует, что клеточная ткань стягивается в сторону умирающих клеток и разбегается от зон активного деления. Здесь модель опирается на рациональные соображения общего порядка. Однако сами причины такого поведения не обсуждаются. Замыкание вида (3) использовалось также в более свежих работах [52, 58].

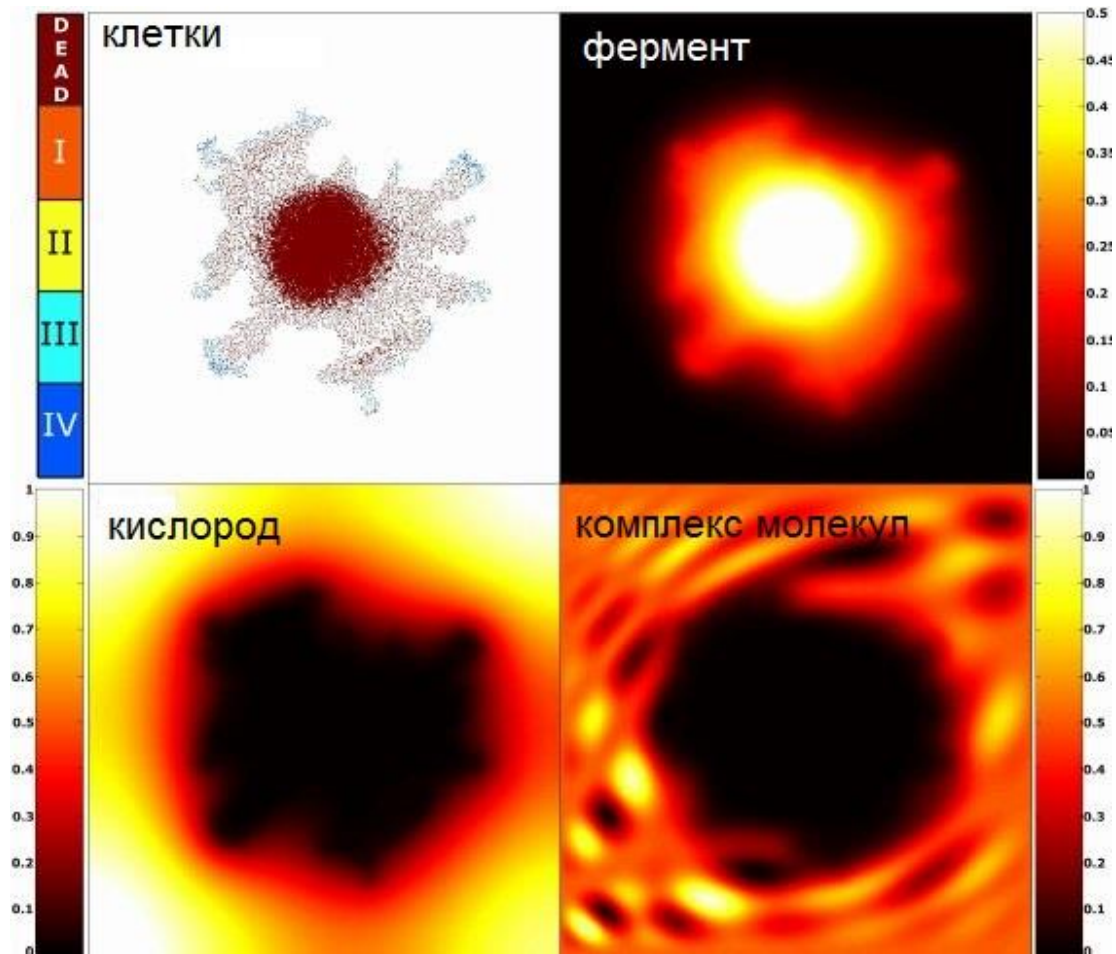


Рис. 3. Результаты численного моделирования роста гомогенной опухоли в рамках модели сплошной среды (4)–(7). На рисунках показаны: пространственные распределения опухолевых клеток (вверху слева); опухолевого фермента (вверху справа); концентрации кислорода (внизу слева) и концентрации сложного комплекса макромолекул, отвечающих за адгезию клеток в ткани (внизу справа). Все поля соответствуют одному моменту времени $t = 200$ единиц. Фенотип опухолевых клеток выделен цветом [5]

Одним из распространенных примеров феноменологического замыкания является предположение о том, что клетки движутся по градиенту плотности клеток. Описание этого процесса может быть сведено к уравнению диффузии. Такой подход оказался полезным при моделировании пространственного распространения клеточных популяций. Для более тонкой настройки модели используют нелинейную диффузию, коэффициент которой может зависеть, например, от концентрации питательного вещества. Такой подход позволил, например, при моделировании в онкологии показать, каким образом некоторые типы опухолей «инкапсулируются» высокоплотным внеклеточным матриксом [88, 95]. Другие способы замкнуть уравнения (1), (2) включают использование хемотаксиса [23] и гаптотаксиса [5, 6]. Последний подход подразумевает перемещение клеток по градиенту концентрации адгезионных молекул, которые находятся не в растворе, а во внеклеточном матриксе. В качестве примера замкнутой системы уравнений феноменологического типа, готовой к численной реализации, приведем интересную модель из работы [5]:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_n \nabla^2 n + \chi \nabla \cdot (n \nabla f), \quad (4)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = D_m \nabla^2 m + \mu n - \lambda m, \quad (5)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_c \nabla^2 C + \beta f - \gamma n - \alpha C, \quad (6)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = -\delta m f, \quad (7)$$

где n – концентрация раковых клеток; m – концентрация фермента, разрушающего межклеточный матрикс; C – концентрация кислорода в среде; f – концентрация макромолекул в матриксе. Все остальные величины представляют собой постоянные коэффициенты диффузии, роста, деградации и т.д. Модель (4)–(7) призвана описать рост опухоли с учетом гаптотаксиса, задаваемого последним слагаемым в (4). Раковые клетки движутся в направлении градиента сложной смеси макромолекул. Как известно, внеклеточный материал включает такие молекулы, как коллагены (играют важную

структурную роль в ткани), ламинин, фибронектин и витронектин (обеспечивают клеточную адгезию и подвижность). Отметим, что эти макромолекулы связаны внутри ткани, т.е. не диффундируют. Чтобы расти, опухоль выделяет фермент m , динамика которого определяется уравнением (5), который работает на ускоренную деградацию макромолекул f (7). Таким образом, сама опухоль растёт в направлении градиента поля f . Рис. 3 показывает поля в фиксированный момент эволюции опухоли, иллюстрируя работу модели.

Хотя феноменологические модели хорошо аппроксимируют макроскопическое клеточное движение, наблюдаемое в экспериментах, каждая из них сталкивается с необходимостью обоснования гипотезы замыкания. Связь между механическими причины микроскопического клеточного движения и макроскопическими изменениями в ткани в феноменологических моделях отсутствует. Как правило, при таком моделировании возникает проблема интерпретации результатов в области параметров, где нет экспериментальных наблюдений.

Гидромеханические модели

В отличие от феноменологического подхода, гидромеханические модели замыкают систему уравнений (1), (2), определяя движение клеток на основе физических сил. Клеточная среда рассматривается в рамках этого подхода как эффективная текучая среда, для которой можно записать баланс количества движения на основе уравнения Навье-Стокса или уравнения Дарси, если среда сильно диссипативная и инерцией элементов можно пренебречь. В самом общем виде можем записать [12]

$$\rho\phi_i \left(\frac{\partial \mathbf{v}_i}{\partial t} + \mathbf{v}_i \cdot \nabla \mathbf{v}_i \right) = \mathbf{F}_i(\phi, \mathbf{v}, C), \quad (8)$$

$$i = 1, \dots, L,$$

где \mathbf{F} включает силы, действующие на i -ю клеточную компоненту. Как и прежде, эти силы могут быть связаны с концентрациями химических веществ в (2). Уравнение (8) требует спецификации сил, определяющих движение клеток, с уровнем напряжения и сжатия в среде. Эта спецификация также в какой-то мере носит феноменологический характер. Понятно, что при делении клетки её дочерние клетки создают избыточное давление на соседей, так как новые клетки стремятся восстановить свой средний объём. Это давление смещает соседние клетки, что приводит к увеличению размера опухоли. Важно отметить, что сигнал инициации митоза или апоптоза клетки формируется на субклеточном уровне. Поэтому без многоуровневой доработки модельные уравнения (8) могут считаться лишь первым приближением описания влияния стресса на рост ткани. Проблема замыкания континуальных уравнений в рам-

ках гидродинамических моделей обсуждалась в работах [24, 28].

Авторы работ [4, 22] выбрали достаточно простой путь, рассматривая ткань и внеклеточный матрикс как две несмешивающиеся вязкие жидкости. Таким образом, напряжение в среде определяется тензором вязких напряжений. Трудно сказать, насколько оправдан такой путь. Более реалистичным видится представление клеточной среды как вязкоупругой жидкости [44]. Эта модель впервые позволила изучить влияние матрикса на миграцию эндотелиальных клеток, а также обратный эффект деформации матрикса при росте ткани.

Популярным замыканием в гидродинамических моделях является закон Дарси, который в механике жидкости описывает фильтрацию вязкой жидкости через пористую среду. Безынерционное гидродинамическое приближение хорошо подходит к описанию движения клеток, так как такое движение в общей массе ткани происходит в высоко диссипативном режиме. Среди работ, использующих гидромеханику пористой среды, можно указать, например [4, 9, 83, 94]. В недавней работе [62] разработана континуальная многофазная модель среды, образованной клетками двух различных типов и внеклеточной жидкостью. В модель включены дополнительные фазы, отвечающие за активные силовые взаимодействия между клетками. Скорости деформирования клеточных фаз определяются активными напряжениями, а также зависят от других напряжений, действующих в среде. В целом система рассматривается в виде твёрдой пористой среды, насыщенной жидкостью. Твёрдая матрица играет роль клеточной фазы.

Гидродинамические модели выглядят более обоснованными на фоне феноменологического подхода. Они могут достаточно точно характеризовать глобальные свойства макроскопического роста ткани на больших пространственных масштабах (по сравнению с клеткой). Кроме общих недостатков континуальных моделей, можно отметить некоторую математическую перегруженность гидродинамических моделей. По-сути, в рамках подхода требуется разработка новой теории для воображаемой многофазной жидкости со сложной реологией фаз. Кроме того, в случае отсутствия многоуровневого представления живой ткани гидродинамические модели страдают явным механицизмом при описании более сложных явлений, нежели просто смесь жидкостей.

Модели упругой среды

В рамках этого направления клеточная ткань рассматривается как твёрдая среда со специальными свойствами эластичности, которые определяются химическими сигналами. Такой подход обосновывается экспериментальными биофизическими исследованиями кле-

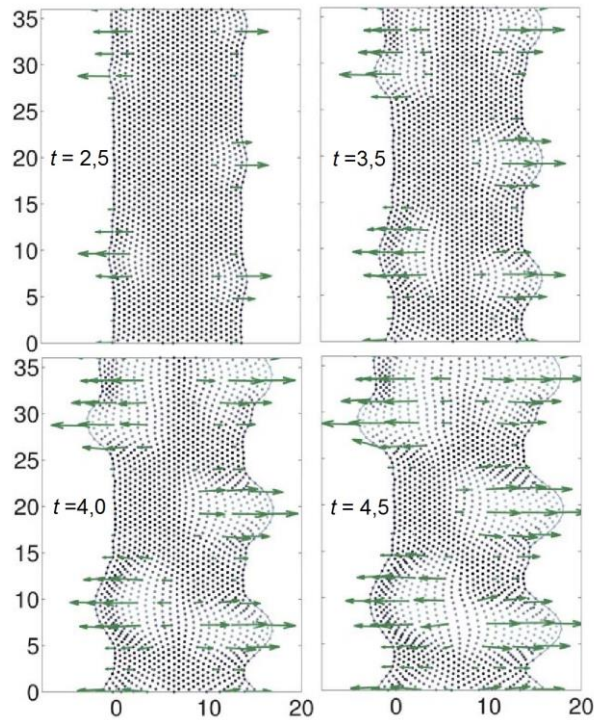


Рис. 4. Результаты численного моделирования эпителиальной ткани, рассматриваемой как поляризовано-активный гель. Макроскопическая поляризация клеток квазидвумерной ткани наблюдается в рамках пальцевидных отростков, спонтанно возникающих на границе эпителия. Представлено четыре последовательных кадра эволюции структуры [53]

тки как структурной единицы ткани. Основным свойством клеточного каркаса (цитоскелета) является способность проявлять силу при включении молекулярных механизмов генной регуляции, а также поляризоваться, переходя в анизотропное состояние как спонтанно, так и под действием внешних сил. Под поляризацией здесь понимается процесс выстраивания клеткой своего цитоскелета в ткани в соответствии со своим окружением. Поляризация является неизбежным спутником процесса морфогенеза ткани. В то время как свойства цитоскелета в живых клетках определяются сложными химическими взаимодействиями, изучаемыми биологами, физики стремятся к общему макроскопическому описанию, объясняющему основные свойства структурной гибкости и механо-чувствительности цитоскелета. Ярким примером подхода такого рода является теория активного геля [48], впервые предложенная в 2007 году и основанная на неравновесной термодинамике. Теория близко следует описанию Де Жена нематических жидких кристаллов [37]. В рамках этой теории клеточная ткань рассматривается как поляризовано-активный гель.

За последние годы вышло несколько работ в этом направлении, которые включают как теоретическую разработку новых моделей, так и аналитические и численные исследования в рамках этих моделей [42, 53, 79, 80, 91]. Например, в работе [53] была предложена континуальная модель распространения эпителия, основанная на теории полярно-активного геля. Ткань описывается как поляризуемый и хемо-механически взаимодей-

ствующий двумерный слой, обладающий гиперэластичностью (так называемое «нео-Гуковское» твердое тело). Впервые удалось в модели воспроизвести спонтанное образование пальцевидных выступов, которые обычно наблюдаются в экспериментах с эпителием *in vitro*. Проблема в том, что модели гидродинамического типа неспособны воспроизвести появление фингеров в случае неограниченного ничем роста эпителия, т.е. при отсутствии сопротивления со стороны среды, куда растет ткань. На рис. 4 показан результат численного расчета в рамках модели поляризовано-активного геля [53]. Численные результаты воспроизводят относительно быстрое продвижение клеток вблизи переднего края ткани по сравнению с внутренними клетками, а также экспериментально наблюдаемые корреляции пространственной скорости и накопление напряжений в ткани. Авторы обсуждают преимущества и недостатки континуальной модели упругой среды в приложении к описанию клеточной среды. Подчеркиваются положительные черты предложенного подхода: более прозрачная аналитическая структура модели, которая позволяет предсказывать результаты манипулирования слагаемыми. Кроме того, такую модель проще настроить для учета конкретной реологии среды.

Дискретные микроскопические модели

Общие замечания

Этот подход принципиально строится с уровня отдельных элементов большой сложной системы, что дало

наименование более широкому классу – модели с индивидуальной динамикой (англ. *individual-based models*). Клетки рассматриваются как отдельные динамические объекты со своей персональной эволюцией. Ранние попытки такого моделирования были связаны с клеточными автоматами, которые в наиболее простом варианте представляли собой фиксированные в пространстве элементы среды с заданными правилами взаимодействия соседей. Дальнейшее развитие этого направления привело к появлению моделей сферических частиц и наконец к наиболее продвинутой версии микроскопического подхода – вершинным моделям. Последние версии включают в себя индивидуальную динамику клеток и позволяют исследовать эффекты, невидимые в рамках концепции сплошной среды. Ключ к успеху и растущей популярности микроскопических моделей заключается в сложном описании структурной единицы среды – клетки, которая может перемещаться по пространству и динамически менять свои характеристики, но при этом сохранять информацию о своей индивидуальности в общем клеточном ансамбле. Стоит отметить, что требования к вычислительным ресурсам быстро возрастают с увеличением количества используемых элементов, что ограничивает пространственные и временные масштабы исследуемых систем. Самые последние версии численной реализации, представленные в литературе, используют не более нескольких миллионов клеток, что совершенно недостаточно для моделирования процессов в масштабах организма или хотя бы органа. Есть надежда, что с ростом быстродействия вычислительных систем эта проблема будет становиться менее значимой. Рассмотрим каждую из упомянутых моделей более подробно.

Клеточные автоматы

Ранние попытки математического моделирования сложных систем, эволюционирующих по пространству, связаны с использованием клеточных автоматов (англ. *cellular automata*) [75]. Этот метод имеет простой алгоритм реализации и хорошо подходит для сравнения с результатами моделирования в рамках сплошной среды. Не стоит путать термин «клетка», используемый в названии метода, с моделью живой клетки. Первое не является здесь математическим образом второго. Такие модели в наиболее простом варианте представляют собой набор фиксированных в пространстве элементов среды («клеток») с заданными правилами взаимодействия с соседними элементами. Принципиальным вопросом при этом подходе всегда остается задание этих правил. Большая часть классических алгоритмов задавала правила, опираясь на феноменологические рассуждения. Есть примеры вообще случайного задания правил в надежде на удачу получить осмысленную дина-

мику сложной системы в пространстве, а затем, задним числом, попытаться найти объяснение выбранному правилу взаимодействия между элементами [102].

Тем не менее использование клеточных автоматов позволило получить новые результаты при моделировании живой ткани [26, 84, 90]. Например, в работе [90] была разработана дискретная математическая модель, с помощью которой авторы решали задачу о направленной подвижности клеток, т.е. о поляризации ткани в процессе её роста. Авторы показали, что подвижность клеток является не случайно-ориентированной, а поляризованной в направлении разрастания инвазивного фронта (например, при заживлении раны). Авторы работы [26] предложили гибридную модель клеточных автоматов, в которую был добавлен перенос питательного вещества, расчет которого основывался на математическом аппарате сплошных сред. Используя разработанную модель, авторам удалось исследовать влияние скорости миграции клеток на общий рост клеточной массы в скаффолдах и сравнить полученные результаты с экспериментами *in vitro*. Сравнительно свежая работа [84] предлагает использовать клеточный автомат для описания влияния механических воздействий внутри раковой опухоли на темпы её роста. Модель построена с учетом потоков питательного вещества, которое описывается на основе континуального подхода. Отметим еще пару работ [7, 38], посвященных моделированию рака. Инструмент клеточного автомата используется не только в математической онкологии. Например, работа [15] посвящена моделированию развития ткани птичьего кишечника.

Очевидным недостатком клеточного автомата (кроме волонтаризма в задании правил взаимодействия «клеток») в применении к моделированию тканей живых организмов является невозможность учитывать форму деформации реальной клетки в ходе каких-то изменений в ткани. Надо четко отдавать себе отчет, что «клетка» автомата – это способ дискретизации пространства. Однако, цитированные выше работы показывают, что популярность клеточных автоматов сохраняется среди исследователей на высоком уровне. Во многом это объясняется простотой реализации алгоритма.

Модели сферических частиц

Чтобы сгладить недостатки клеточного автомата и включить в рассмотрение индивидуальность клеток среды, был разработан метод сферических частиц (англ. *particle-based model*). Такие модели берут начало из молекулярной динамики. Каждая клетка в такой модели приобретает индивидуальность, так как она представлена в виде сферы. Сферы вступают во взаимодействие друг с другом на основе потенциальных сил. В одной из первых работ этого направления [16] была разработана

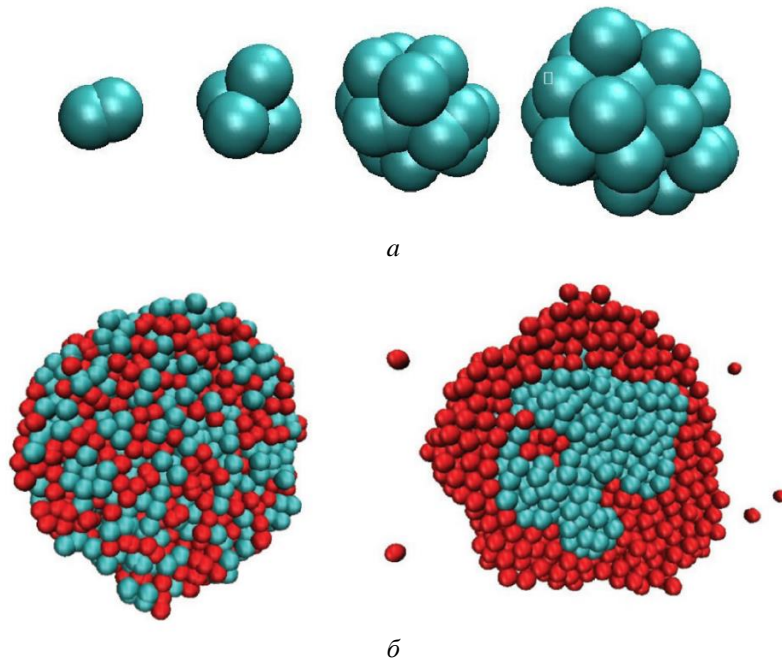


Рис. 5. Модель парных сфер, которая позволяет имитировать процесс деления в клетках. Каждая клетка состоит из двух частиц, которые отталкивают друг друга. Когда расстояние между двумя частицами превышает определенный порог, клетка делится, и две новые частицы выставляются на небольшом расстоянии от старых в случайных направлениях (а); результат численного моделирования смеси, состоящей из двух типов клеток с разными свойствами адгезии. Начальная конфигурация представляет собой случайное распределение клеток (слева); финальное состояние демонстрирует спонтанное разделение смеси: клетки с повышенным коэффициентов адгезии собираются вместе (справа) (б) [11]

математическая модель, в которой популяции клеток в режиме реального времени развивали узоры тканей, очень похожие на те, что наблюдаются в тканях модельных организмов. Были смоделированы основные паттерны, наблюдаемые в глазах амфибий и млекопитающих, путём группирования различных типов клеток в кластеры.

Модель сферических частиц имеет значительный потенциал для совершенствования путем включения новых сил взаимодействия. Они могут включать диссипативные слагаемые или генераторы шума [49]. Как и в молекулярной динамике, движение частиц определяется вторым законом Ньютона. Кроме того, клетки могут делиться, умирать и изменять свой фенотип. Разные типы клеток могут иметь разные характеристики с точки зрения их движения, деления и смерти. В работе [68] данный метод был применён для математического моделирования морфогенеза. Было исследовано развитие билатерально-симметричного организма. Выявлены корреляции между фенотипом клеток и появлением мутаций при морфогенезе. Интересное усложнение модели предложено в работе [31], где предполагается, что между клетками действуют дополнительные силы адгезии. Это позволило применить модель сферических частиц к исследованию тканей с плотно прилегающими друг к другу клетками: были исследованы одноклеточные слоистые ткани.

Существуют и более сложные варианты моделей сферических частиц. Например, в работах [10, 11] предложено моделирование биологических тканей, основанное на диссипативной динамике частиц. Клетка задаётся не одной частицей, как это было в первых классических версиях алгоритма, а сразу двумя (рис. 5). Сферы взаимодействуют с помощью потенциала отталкивания, зависящего от расстояния между сферами. Если расстояние превышает критическое значения, связь между ними разрывается, т.е. клетка делится. Кроме того, в модели клетки прилипают друг к другу, увеличиваются в объеме, делятся и подвергаются апоптозу, что приводит к устойчивому гомеостатическому давлению в ткани. Таким образом сформированные клеточные агрегаты демонстрируют эффект поверхностного натяжения ткани, который можно измерить в ходе численного расчета. Используя свой подход, авторы исследовали реологию ткани, измеряя предел текучести, сдвиговую вязкость и другие характеристик среды.

В последние годы на основе метода сферических частиц разрабатываются все более сложные модели. Например, в работе [50] клетка целого ансамбля представлена в виде сферы. Все сферы разделяются на два класса: одни сферы моделирует жидкую среду внутри клетки, а другие отвечают за клеточную мембрану (рис. 6, а). Растительные клетки имеют вид трехмерных цилиндров. Такое комбинированное устройство клетки

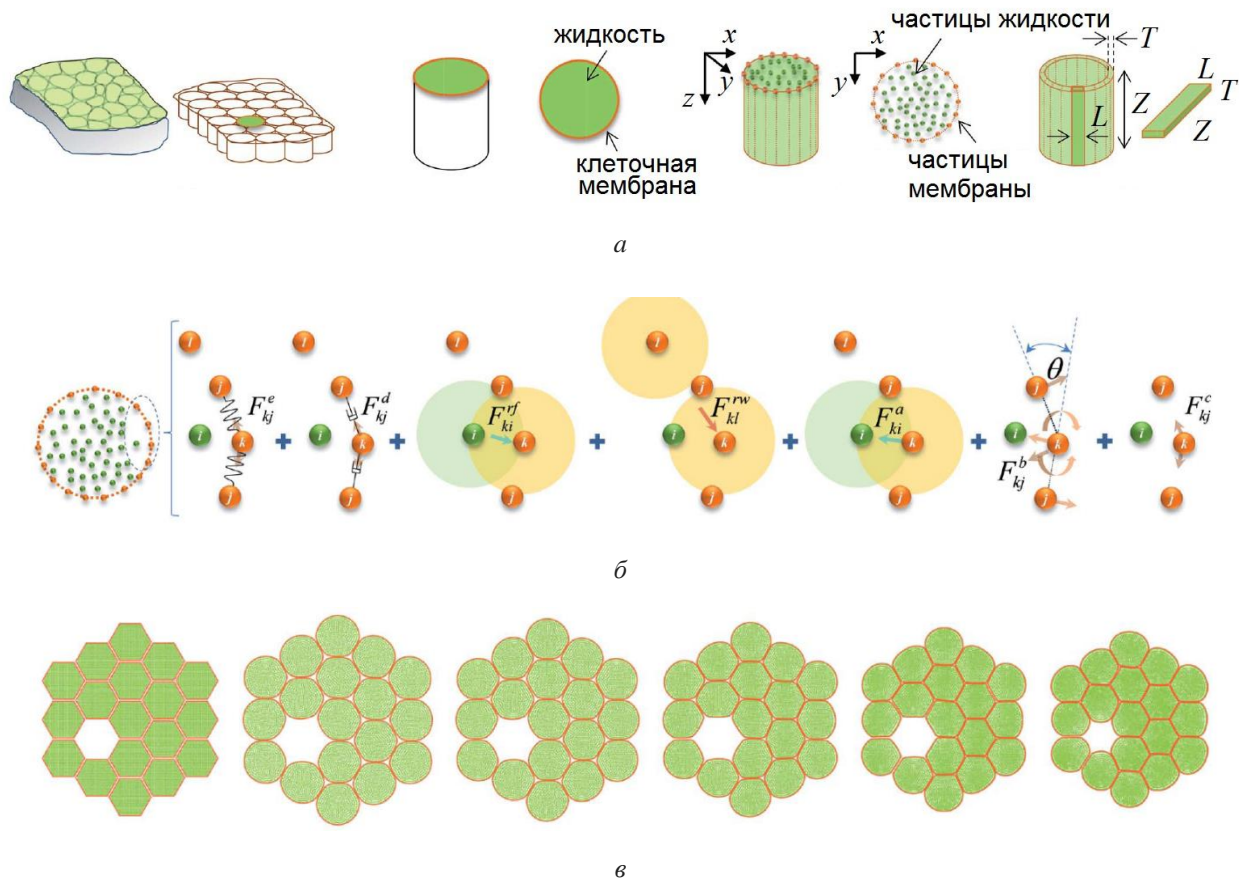


Рис. 6. Модель растительной ткани, которая подвергается сушке. Каждая клетка представлена двумя агрегатами сферических частиц: один из них отвечает за внутреннее пространство клетки, а другой описывает клеточную мембрану (а); разработаны принципы парных взаимодействий частиц системы (б); результаты численного расчета эволюции системы из начального состояния (набор гексагонов) к конфигурации клеток с более сложной формой адгезии (в) [50]

было вызвано целью исследования – изучением процесса сушки растения. Для сфер всех типов разработаны потенциалы парных взаимодействий (рис. 6, б). В результате ткань была представлена сложным агрегатом из разнородных взаимодействующих сфер (рис. 6, в). Авторы утверждают, что предложенная ими модель лучше воспроизводит реальные ткани, а используемые межклеточные взаимодействия обеспечивают эффективные вычисления. Предсказания модели показали хорошее качественное и количественное соответствие с экспериментальными данными на высушенных тканях растений. Предлагаемый подход к моделированию принципиально гибок для изучения различных клеточных структур на предмет их микроскопических морфологических изменений при обезвоживании. Можно указать очевидный недостаток такого подхода: структурная единица ткани задаётся слишком сложным алгоритмом, что накладывает ограничение на количество клеток при численном расчете. И действительно, в работе приводятся результаты расчетов всего лишь для десятков клеток (см. рис. 6, в).

Всё возрастающий в последнее время поток работ (см., например, [36, 54, 72, 81]), посвященных методу

сферических частиц, говорит о том, что метод удобен для применения в исследованиях. Он легко модифицируется под новые задачи. Результаты, которые получают различные авторы, согласуются с экспериментальными наблюдениями.

Вершинные модели

Общие замечания

Вершинные модели (англ. *vertex models*) относятся к дискретному микроскопическому типу моделирования. Так как этот подход к описанию живой ткани на данный момент считается наиболее современным и продвинутым, мы выделили отдельный раздел для обзора работ по этому направлению. Интересно отметить, что сама идея метода возникла достаточно давно в приложении к описанию упаковки пузырьков в пенах [41, 100]. Позднее подход был адаптирован для изучения двумерной упаковки и перестройки апикальных клеточных поверхностей в плоском эпителии [73].

Вершинные модели отличаются, прежде всего, представлением клетки в виде некоторой фигуры (плоской или объёмной – в зависимости от рассматриваемой

модели ткани), которая может динамически деформироваться в ходе совместной эволюции с другими клетками. Очевидно, что это является шагом вперед по сравнению с клеточными автоматами, которые привязаны к пространственной сетке, и по сравнению с моделями сферических частиц, которые игнорируют возможные деформации клеток. В простейших вариантах вершинных моделей клетка представлена многоугольниками ($2D$ ткань), в более сложных используются многогранники ($3D$ ткань). Динамика системы определяется перемещениями вершин этих фигур. Это объясняет происхождение названия для семейства этих моделей. Более сложные варианты вершинных моделей могут включать в качестве структурных единиц среды, например, деформируемые пузыри. Это усложняет описание одной клетки ансамбля, но позволяет исследовать новый круг явлений. Таким образом, клетки в этих моделях наделены полноценной индивидуальностью: они могут перемещаться по пространству, менять свой объём, деформироваться под действием внешних сил, делиться и т.д. Эта особенность приводит к возможности задания в ткани потенциала взаимодействия, как локального, так и глобального для данной системы. Таким образом, эволюция клеточной среды, представленной ансамблем введенных выше структурных элементов, определяется минимизацией потенциальной энергии.

Следует также отметить удобство вершинных моделей для построения многоуровневых гибридных моделей. Каждый элемент среды может быть наделен своей собственной системой уравнений, которая описывает процессы внутри клетки. Это могут быть, например, уравнения процессов генной регуляции, протекающих на уровне клеточного ядра. Задавая связь между концентрациями белков, синтезируемых в клетках, и механическими свойствами среды, можно, например, описывать явления хомеоэластичности живой ткани.

Классификация вершинных моделей

Быстрое развитие этого направления и появление различных разновидностей вершинных моделей привело к необходимости осмыслить это развитие. Одной из первых попыток такого рода следует признать работу [3]. Была предложена классификация моделей, основанная на способе разрезания ткани и геометрической интерпретации структурных элементов (рис. 7). Выделены четыре группы, которые можно ранжировать по возрастанию сложности элементов следующим образом:

- двумерные апикальные модели;
- двумерные латеральные модели;
- трехмерные апикальные модели;
- трехмерные модели.

Двумерные модели рассматривают клеточную среду как плоскую. Прежде всего, под такое описание попа-

дают эпителиальные ткани. Необходимо отметить, что живая ткань всегда является трехмерным образованием. Даже эпителий лишь условно можно рассматривать как плоскую систему. В физике давно разработан подход к изучению такого рода анизотропных систем: необходимо сравнить величины, характеризующие интенсивность процессов вдоль и поперек слоя. В случае, если они различаются более чем на порядок, «слабым» направлением можно пренебречь, либо учитывать его влияние как поправку первого порядка малости. В данном случае мы можем сравнить характерные напряжения, которые возникают в слое эпителия в апикальном (вдоль слоя) или латеральном (поперечном) направлении. Если в системе преобладают напряжения вдоль эпителиального слоя, то поперечными процессами можно пренебречь. Такая ситуация характерна для однослойного плоского эпителия (см. рис. 1). В этом случае хорошо работают $2D$ апикальные вершинные модели (рис. 7). Ткань описывается плоской сетью вершин, определяющих в каждый момент времени систему многоугольников. Предполагается, что основные силы, деформирующие клетки, действуют вдоль апикальных клеточных поверхностей.

Для некоторых видов эпителия (например, однослойного цилиндрического) напряжения в поперечном направлении более существенны. В этом случае имеет смысл отбросить при моделировании апикальные силы и рассматривать ткань в поперечном разрезе. Здесь среда также описывается плоской сетью вершин, которые определяют систему четырехугольников с двумя ребрами, представляющими апикальный и базальный отделы ткани, и двумя ребрами, представляющими собой латеральные поверхности, соединяющие клетку с ее соседями (см. рис. 7). Такой подход дал начало семейству $2D$ латеральных вершинных моделей.

Следующим шагом по пути усложнения моделей видится разработка $3D$ апикальных моделей (см. рис. 7). Они применяются к тканям, у которых апикальная мембрана имеет сложную топологию, которую невозможно игнорировать при описании механических напряжений в рассматриваемой среде. Части клеток, которые выходят к апикальной мембране, представляются в модели системой многоугольников, лежащих на многообразии апикальной мембраны. В этом подходе процессы в базальной части ткани не рассматриваются, так как считается, что конфигурация и форма клеток вблизи базальной мембраны не играют существенной роли в биомеханике ткани. На наш взгляд, правильнее было бы обозначить этот метод описания как квази- $2D$ апикальную модель (а не $3D$ апикальную модель, как предложено в работе [3]).

Наконец, ткани произвольной структуры (многослойные эпителии, мышечные и костные ткани), где

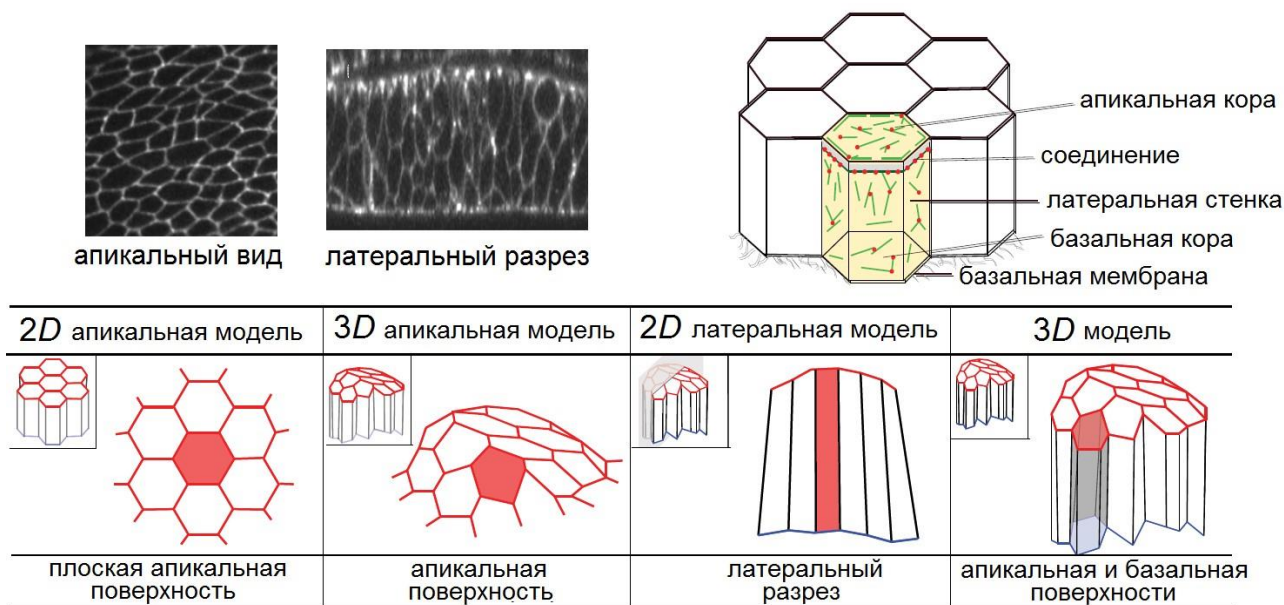


Рис. 7. Классификация вершинных моделей, предложенная в работе [3]

невозможно выделить предпочтительное направление биомеханических воздействий, могут быть описаны в рамках 3D вершинных моделей.

В этом случае клетки представляют собой свободные многогранники, которые описываются подвижными вершинами в трехмерном пространстве (см. рис. 7).

Рассмотрим далее более подробно простейший класс вершинных моделей и спектр задач, который им решается.

2D апикальные вершинные модели

Одной из первых попыток описать ткань с учетом сложной формы клеток была работа [40], в которой было предложено использовать модель Поттса. Эта модель известна в квантовой механике как обобщение модели Изинга для описания взаимодействия спинов. Тем не менее, по нашему мнению история вершинных моделей в полной мере начинается с работы [73], в которой были сформулированы большинство положений данного подхода актуальные до сих пор. Однослойный эпителий описывается двумерным полигональным паттерном. Его динамическое поведение определяется уравнениями движения вершин полигонального узора и элементарными изменениями связи пар вершин. Авторы предложили следующую запись потенциала взаимодействия между клетками:

$$U = U_1 + U_2 = \sum_{i,j} \sigma_{\alpha\beta} |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j| + \sum_{\alpha} \rho_{\alpha} (S_{\alpha} - S_{\alpha}^0)^2, \quad (9)$$

где индексы i, j пробегает по вершинам, а α – по клеткам. Первое слагаемое в (9) описывает поверхностную энергию клеток, где σ обозначает коэффициент поверх-

ностного натяжения. Первая сумма пробегает по всем сторонам многоугольников-клеток (r_i – радиус-вектор i -ой вершины). Второе слагаемое описывает эластичную потенциальную энергию, которая зависит от того, насколько сильно клетка изменила свой объем по отношению к её объёму S^0 в состоянии равновесия. Для расчета динамики ткани использовалось следующее уравнение:

$$\eta \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = -\nabla_i (U_1 + U_2), \quad (10)$$

где η – коэффициент трения. Стоит отметить, что уравнение (10) игнорирует инерцию в движении клеточных вершин. Таким образом, здесь используется Аристотелева формулировка механики, в которой скорости тел напрямую зависят от приложенных сил. С помощью численного моделирования было показано, что модельная ткань демонстрирует характеристики натуральной эпителиальной ткани с точки зрения размеров и форм клеток в ансамбле. Таким образом, в работе [73] впервые было показано, что каждая ячейка гибко адаптируется к ее локальной среде, что порождает более естественные клеточные структуры.

В последующие годы вышло несколько работ разных авторов [2, 33, 46, 59, 74, 85, 87, 89, 96–99], а также авторов данного обзора [17–21, 55–57], посвященных дальнейшему усовершенствованию 2D апикальных вершинных моделей и решению с их помощью различных прикладных задач. Одно из направлений развития моделей заключается в усложнении формы потенциала (9). Дописывая в правой части новые слагаемые, можно исследовать всё более тонкие биомеханические эффекты в тканях. Например, в работах [19, 20, 87] учитывалась дополнительная эластичная энергия изменения

формы клетки при фиксированном объёме. Это может происходить при сильном движении клеток в ткани, например, при заживлении раны или давлении растущей опухоли. В этом случае имеет смысл включить энергию, связанную с периметром клетки. Потенциал (9) может включать специфические виды энергии для клеток, которые находятся на межфазной поверхности жидкость-ткань, твердое тело-ткань [18]. Такая формулировка важна для моделирования роста ткани в скаффолдах (рис. 8, а).

Не все из указанных работ использую динамическую формулировку (10), при которой модельная ткань сама релаксирует к наиболее выгодному для себя состоянию с минимумом энергии. Например, авторы работ [2, 33, 59] предпочли стационарную форму записи, которая требует поиск состояния механического равновесия ткани с использованием многомерных методов минимизации. Нам представляется, что такой подход не самый оптимальный с точки зрения численной реализации. В теории сплошных сред хорошо известно, что позволить системе самой найти своё равновесие гораздо проще, чем искать локальные минимумы её энергии. Например, в механике жидкости при решении задачи Пуассона с помощью конечных разностей принято искусственно вводить производную по времени, чтобы система сама нашла равновесие методом установления.

Вершинные модели включают также внезапные топологические перестройки в ткани. Как известно, в ходе морфогенеза клетки не только меняют свою форму, но и делятся, меняют свое положение в ткани, могут выдавливаться из ткани и менять своих соседей. Эти топологические переходы были постепенно включены в рассмотрение в ходе развития вершинных моделей [33, 73, 87]. Деление клеток в эпителии моделируется в вершинных моделях путем введения новых вершин и деления клетки новым ребром (рис. 8, б). В работе [33] предпочтительная площадь S^0 материнской клетки удваивается и вводится новое случайно ориентированное ребро. Другой подход был развит в работах [18, 20, 87]: вероятность деления клеток связана с числом сторон в многоугольнике. При наступлении акта деления в определенной клетке выбирается пара рёбер, которые расположены наиболее близко друг к другу. Новое ребро соединяет их середины. Дочерние клетки в сумме занимают объём материнской клетки, что приводит к локальной флуктуации потенциальной энергии (9) и постепенном выравнивании ситуации в ходе дальнейшей эволюции. Впрочем, выбор алгоритма деления, по видимому, не столь существен: в работе [92] показано, что разные алгоритмы дают статистически схожие результаты.

Обмен соседями (процесс интеркаляции) обычно реализуется путем определения минимальной длины l_0 , ниже которой две тройные вершины сливаются в чет-

верную вершину, которая затем снова открывается, образуя ребро между двумя ранее не соединенными ячейками (рис. 8, б). Минимальная длина l_0 обычно задается равной примерно 5–20% характеристической длины, заданной квадратным корнем эталонной площади ячейки [73, 74]. Чтобы представить выдавливание (или смерть) клеток в вершинных моделях, края ячейки заменяются одной вершиной в центре тяжести ячейки. Как правило, клетки выдавливаются, если площадь их поверхности уменьшается ниже заданного порога [67] или если другой сигнал апоптоза вызывает их удаление [71].

Приложения вершинных моделей

Применение вершинных моделей особенно актуально в тех задачах, где наблюдаются интенсивные динамические изменения в структуре ткани, возникают значительные локальные напряжения, наблюдаются внезапные переключения клеток из эпителиального фенотипа в мезенхимальный. Последнее может приводить к активному перемещению одной или целой группы клеток в ткани. Кроме того, наблюдение в системе отдельных клеток важно в задачах, где поведение одной структурной единицы ткани может определить всю дальнейшую эволюцию этой ткани. Из общих соображений понятно, что любые варианты моделей сплошной среды, которые обсуждались выше, будут здесь мало полезными. Точно также мало полезными являются микроскопические модели, в которых элемент среды задан примитивным образом (клеточные автоматы, модель частиц).

Важным приложением вершинных моделей является исследование процессов морфогенеза. Двумерные апикальные модели морфогенеза предложены в работах [3, 30, 32, 34, 45, 57, 60, 86]. Трёхмерные модели были развиты в работах [69, 76, 77]. Как известно, морфогенез контролирует организованное пространственное распределение клеток во время эмбрионального развития организма. Для морфогенеза характерен сбор клеток в кластеры для того, чтобы максимизировать контакт с клетками того же типа. Процесс происходит под воздействием морфогенов, которые синтезируются при генной регуляции, т.е. процесс этот протекает сразу на нескольких уровнях организации живой материи. Понимание механизмов морфогенеза находится в авангарде исследований в области системной биологии. Так как основные события при морфогенезе разворачиваются на клеточном уровне, требуются модели, которые естественным образом включают рассмотрение биомеханических взаимодействий между клетками. Вершинные модели занимают здесь уникальное место. Список работ, которые используют этот подход, быстро увеличивается. Рис. 9, а показывает результаты численного мо-

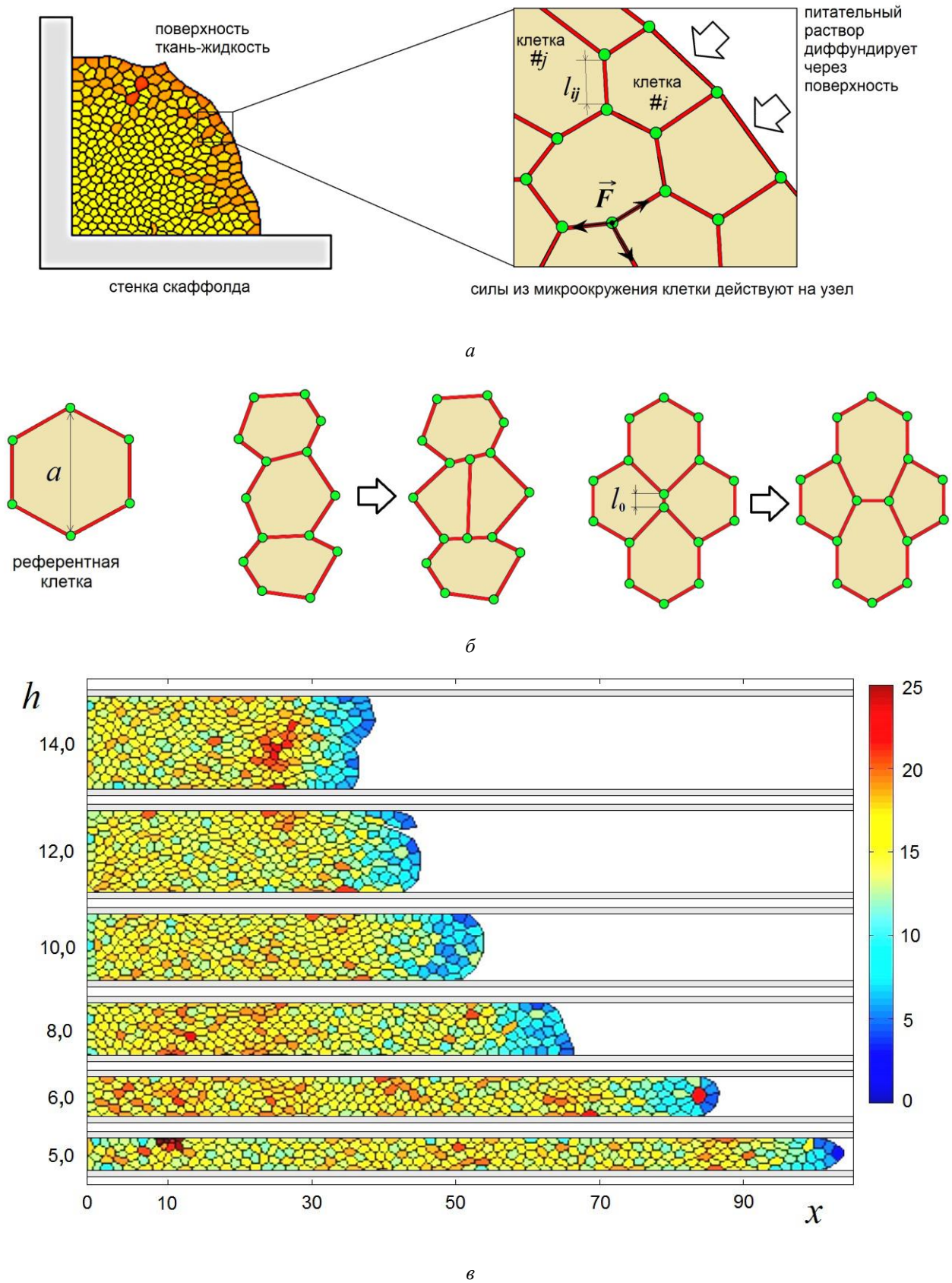


Рис. 8. Моделирование роста ткани в порах твердого скаффолда: a – силы, действующие на клетку, зависят от её микроокружения и положения в ткани – на межфазных поверхностях твердое тело-ткань, ткань-жидкость или внутри ткани; b – локальные топологические бифуркации в ткани включают процессы деления и интеркаляции клеток; c – продвижение растущей ткани в прямом канале в зависимости от ширины канала h . Цветом показано распределение потенциальной эластичной энергии по клеткам [18]

делирования из работы [69] процесса морфогенеза в яйце Дрозофилы. Была разработана 3D апикальная вершинная модель явления.

Несколько лет назад началось активное применение вершинных моделей при исследовании возникновения и роста злокачественных опухолей [17, 19–21, 56]. Как известно, опухоль может возникнуть в ткани из одной единственной клетки. Как правило, эта клетка имеет мезенхимальный фенотип и активно перемещается в пассивной ткани в поисках удачного расположения для дальнейшего метастазирования. На уровне моделей сплошной среды полноценно описать такое микроскопическое явление невозможно, так как оно выглядит как модельная сингулярность. Важно отметить, что вершинные модели позволяют легко вводить в рассмотрение разные типы клеток, задавая для них характерный набор параметров [20]. Это позволяет изучать биомеханические взаимодействия между здоровой тканью и раковыми клетками. Последнее время растет число исследований, которые рассматривают опухоль как гетерогенное образование. В работах [17, 19, 56] была предложена вершинная модель карциномы, в которой раковые клетки дифференцированы и выполняют различные функции в опухоли (рис. 9, б). Самоорганизация раковых клеток в определенные клеточные паттерны позволяет им коллективно выживать [17, 29].

Не только раковые клетки могут переходить к активному движению. Здоровая ткань также использует этот механизм, переключая фенотип обычных клеток с эпителиального на мезенхимальный. Такой процесс наблюдается, например, при ранении ткани. В работе [87] была предложена микроскопическая вершинная модель апикального типа, которая описывает процесс заживления раны. Модель является плоской, но многоуровневой, так как включает в себя процессы генной регуляции, которые и запускают массовое движение клеток в ткани (динамика белка *MAPK*). Продемонстрировано хорошее согласие с экспериментальными данными. Интересно отметить, что в работе [53] была предложена модель сплошной среды для той же задачи и проведено сравнение результатов численного моделирования в рамках обоих подходов. Авторы обсуждают достоинства и недостатки каждого метода.

Совершенно новым направлением, в котором вершинные модели могут проявить себя, является изучение процесса упаковки клеток в порах скаффолда [51]. Скаффолд – пористый материал определенной структуры, который служит для искусственного выращивания тканей. Очевидно, что клетки попадают в неестественную для себя среду, вынужденно вступая в контакт с твердыми поверхностями скаффолда. Биомеханика взаимодействия живых клеток и твердых поверхностей до сих пор исследована крайне плохо. Поэтому размер пор и топологию сети каналов в скаффолдах подбирают

эмпирически, фиксируя на выходе объем выращенной ткани. Математическое моделирование в этой области делает только первые шаги. В недавней работе [18] была разработана вершинная модель для исследования роста клеточной массы в каналах скаффолда. Некоторые результаты моделирования представлены на рис. 8.

Недостатки вершинных моделей

Для полноты картины отметим определенные трудности, с которыми сталкиваются исследователи при использовании вершинных моделей. В работе [53] отмечается некоторая непрозрачность результатов, полученных с помощью микроскопической модели. Авторы данной работы утверждают, что достаточно сложно предсказать финальный результат расчета при изменении микроскопических параметров задачи (например, коэффициентов эластичности в выражении потенциальной энергии (9)).

Основываясь на собственном опыте, авторы обзора могли бы добавить к этому, что численная реализация вершинной модели является нетривиальным опытом, так как требует серьезных усилий по отладке всех компонентов алгоритма. Временная эволюция сетки из вершин похожа на непрерывное плетение никогда не повторяющегося топологического узора на плоскости (2D модели) или в пространстве (3D модели). При этом расчет может в любой момент завершиться крахом из-за возникновения топологической сингулярности, не разрешимой в рамках изначально принятых правил. Предсказать появление таких дефектов алгоритма достаточно сложно, поэтому отладка программы должна происходить в непрерывном режиме. Таким образом, процесс расчета никогда не гарантирован от структурной неустойчивости алгоритма. Здесь нет простого правила (по примеру правила Куранта в механике жидкости), выполнение которого гарантирует сходимость задачи.

Указанные выше недостатки носят рабочий характер и с лихвой перекрываются достоинствами вершинных моделей, которые подробно разобраны в данном обзоре.

Более тонкая критика вершинных моделей исходит из того, что многоугольник, представляющий математический образ живой клетки, является все таки сильной абстракцией. Даже если рассматривать только класс двумерных задач, часть информации о взаимодействии соседних клеток, граница между которыми представлена отрезком, теряется. Были попытки исправить это положение вещей. Например, было предложено обобщение квантово-механической модели Поттса для описания клеток [39, 40]. Границы клетки здесь представлена сложной линией, проведенной через определенные узлы сетки. Метод не получил широкого распространения из-за сложной реализации. В недавней работе [70] был предложена модель клетки на базе метода установ

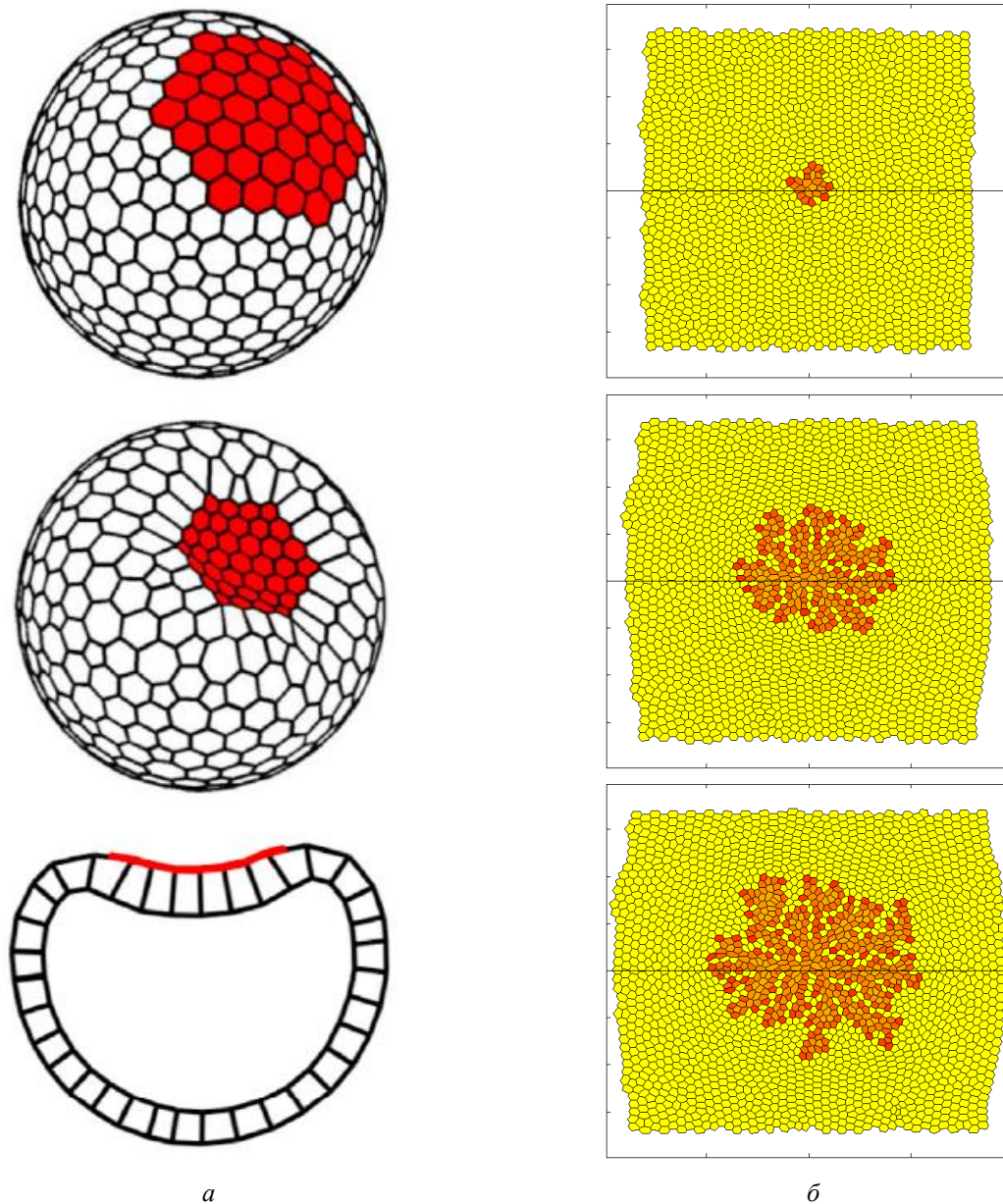


Рис. 9. Пример применения 3D апикальной вершинной модели: процесс морфогенеза в яйце мушки Дрозофилы, при котором возникает первоначальная локальная деформация клеточного слоя. Первые два кадра показывают вид начального и конечного состояние яйца. Приводится вид системы со стороны апикальной мембраны. Последний кадр демонстрирует яйцо в разрезе. Красным цветом выделены клетки, находящиеся под действием морфогена [69] (а). Пример применения 2D апикальной вершинной модели: последовательные кадры развития гетерогенной карциномы папиллярного типа. Раковые клетки отмечены красным цветом, здоровые клетки – желтые. Оттенки красного показывают разные фенотипы раковых клеток [19] (б)

ки уровня (англ. *level set-based model*), где в рассмотрение вводится полноценная поверхность между клетками, которая может прогибаться в любую сторону. Получит ли новый метод распространение пока не ясно, но уже можно отметить, что задание одной клетки здесь многократно усложнено по сравнению с вершинными моделями. А это препятствует рассмотрению действительно больших клеточных агрегатов, которые интересны в приложениях.

Заключение

В работе приведен обзор работ, посвященных математическим моделям живой ткани. Приведена классификация методов, обсуждаются важнейшие работы по каждому направлению. Рассмотрены примеры задач, в которых моделирование играет принципиальную роль

Список литературы

1. Albani A.E. Large colonial organisms with coordinated growth in oxygenated environments 2.1 Gyr ago // *Nature*. – 2010. – Vol. 466. – P. 100–104. DOI: 10.1038/nature09166
2. Aliee M., Röper J.-C., Landsberg K.P., Pentzold C., Widmann T.J., Jülicher F., Dahmann C. Physical mechanisms shaping the *Drosophila* dorsoventral compartment boundary // *Curr. Biol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 967–976. DOI: 10.1016/j.cub.2012.03.070
3. Alt S., Ganguly P., Salbreux G. Vertex models: from cell mechanics to tissue morphogenesis // *Phil. Trans. R. Soc. B.* – 2017. – Vol. 372. – Article no. 20150520. DOI: 10.1098/rstb.2015.0520
4. Ambrosi D., Preziosi L. On the closure of mass balance models for tumour growth // *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*. – 2002. – Vol. 12. – P. 737–754. DOI: 10.1142/S0218202502001878
5. Anderson A.R.A. A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: The importance of cell adhesion // *Math. Med. Biol.* – 2005. – Vol. 22. – P. 163–186. DOI: 10.1093/imammb/dqi005
6. Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis // *Bull. Math. Biol.* – 1998. – Vol. 60. – P. 857–900. DOI: 10.1006/bulm.1998.0042
7. Anderson A.R.A., Rejniak K.A., Gerlee P., Quaranta V. Microenvironment driven invasion: a multiscale multi-model investigation // *Journal of Mathematical Biology*. – 2009. – Vol. 58. – P. 579–624. DOI: 10.1007/s00285-008-0210-2
8. Aranson I., Tsimring L. *Granular patterns*. – Oxford University Press, 2009. – 343 p.
9. Arciero J.C., Mi Q., Branca M.F., Hackam D.J., Swigon D. Continuum model of collective cell migration in wound healing and colony expansion // *Biophys J.* – 2011. – Vol. 100. – P. 535–543. DOI: 10.1016/j.bpj.2010.11.083
10. Basan M., Elgeti J., Hannezo E., Rappel W.J., Levine H. Alignment of cellular motility forces with tissue flow as a mechanism for efficient wound healing // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2013. – Vol. 110, No. 7. – P. 2452–2459. DOI: 10.1073/pnas.1219937110
11. Basan M., Prost J., Joanny J.F., Elgeti J. Dissipative particle dynamics simulations for biological tissues: rheology and competition // *Phys. Biol.* – 2011. – Vol. 8, No. 2. – P. 026014–026027. DOI: 10.1088/1478-3975/8/2/026014.
12. Bellomo N., Li N.K., Main P.M. On the foundations of cancer modelling: Selected topics, speculations, and perspectives // *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*. – 2008. – Vol. 18, No. 4. – P. 593–646. DOI: 10.1142/S0218202508002796
13. Bertuzzi A., Fasano A., Gandolfi A. A mathematical model for tumour cords incorporating the flow of interstitial fluids // *Math. Mod. Meth. Appl. Sci.* – 2005. – Vol. 15. – P. 1735–1778. DOI: 10.1142/S0218202505000959
14. Bielmeier C., Alt S., Weichselberger V., La Fortezza M., Harz H., Jülicher F., Salbreux G., Classen A.-K. Interface contractility between differently fated cells drives cell elimination and cyst formation // *Curr. Biol.* – 2016. – Vol. 26. – P. 563–574. DOI: 10.1016/j.cub.2015.12.063
15. Binder B.J., Landman K.A., Simpson M.J. Modeling proliferative tissue growth: a general approach and an avian case study // *Physical Review E*. – 2008. – Vol. 78. – Art. 031912. DOI: 10.1103/PhysRevE.78.031912
16. Bodenstein L. A dynamic simulation model of tissue growth and cell patterning // *Cell Differentiation*. – 1986. – Vol. 19. – P. 19–33. DOI: 10.1016/0045-6039(86)90022-9
17. Bratsun D., Krasnyakov I. Study of architectural forms of invasive carcinoma based on the measurement of pattern complexity // *Math. Model. Nat. Phenom.* – 2022. – Vol. 17. – Art. 15. DOI: 10.1051/mmnp/2022013
18. Bratsun D.A., Krasnyakov I.V. Modeling the cellular microenvironment near a tissue-liquid interface during cell growth in a porous scaffold // *Interfacial Phenom. Heat Transf.* – 2022. – Vol. 10, No. 3. – P. 25–44. DOI: 10.1615/InterfacPhenomHeatTransfer.2022045694
19. Bratsun D.A., Krasnyakov I.V., Pismen L.M. Biomechanical modeling of invasive breast carcinoma under a dynamic change in cell phenotype: collective migration of large groups of cells // *Biomech. Model. Mechanobiol.* – 2020. – Vol. 19. – P. 723–743. DOI: 10.1007/s10237-019-01244-z
20. Bratsun D.A., Merkuriev D.V., Zakharov A.P., Pismen L.M. Multiscale modeling of tumor growth induced by circadian rhythm disruption in epithelial tissue // *J. Biol. Phys.* – 2016. – V. 42, No. 1. – P. 107–132. DOI: 10.1007/s10867-015-9395-y
21. Bratsun D.A., Zakharov A.P., Pismen L.M. Multiscale mathematical modeling occurrence and growth of a tumour in an epithelial tissue // *Computer Research and Modeling*. – 2014. – Vol. 6, No. 4. – P. 585–604. DOI: 10.20537/2076-7633-2014-6-4-585-604
22. Byrne H.M., King J.R., McElwain D.L.S., Preziosi L. A two-phase model of solid tumor growth // *Appl. Math. Lett.* – 2003. – Vol. 16. – P. 567–573. DOI: 10.1016/S0893-9659(03)00038-7
23. Chaplain M.A.J. Avascular growth, angiogenesis, and vascular growth in solid tumors: The mathematical modelling of the stages of tumor development // *Math. Comput. Model.* – 1996. – Vol. 23. – P. 47–87. DOI: 10.1016/0895-7177(96)00019-2
24. Chaplain M.A.J., Graziano L., Preziosi L. Mathematical modelling of the loss of tissue compression responsiveness and its role in solid tumour development // *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* – 2006. – Vol. 23. – P. 197–229. DOI: 10.1093/imammb/dql009
25. Chauviere A., Preziosi L., Verdier C. *Cell Mechanics: From Single Cell-Based Models to Multi-Scale Modeling*. – London: Press Chapman and Hall/CRC, 2010. – 482 p.
26. Chung C.A., Lin T.H., Chen S.D., Huang H.I. Hybrid cellular automaton modeling of nutrient modulated cell growth in tissue engineering constructs // *Journal of Theoretical Biology*. – 2010. – Vol. 262. – P. 267–278. DOI: 10.1016/j.jtbi.2009.09.031
27. Davidson L.A. Mechanical design in embryos: mechanical signalling, robustness and developmental defects // *Phil.*

- Trans. R. Soc. B. – 2017. – Vol. 372. – Art. 20150516. DOI: 10.1098/rstb.2015.0516
28. De Angelis E., Preziosi L. Advection diffusion models for solid tumours in vivo and related free-boundary problems // *Math. Mod. Meth. Appl. Sci.* – 2000. – Vol. 10. – P. 379–408. DOI: 10.1142/S0218202500000239
 29. Denisov E., Geraschenko T., Zavyalova M., Litviakov N., Tsyganov M., Kaigorodova E., Slonimskaya E., Kzhyshkowska J., Cherdyntseva N., Perelmuter V. Invasive and drug resistant expression profile of different morphological structures of breast tumors // *Neoplasma.* – 2015. – Vol. 62. – P. 405–411. DOI: 10.4149/neo_2015_041
 30. Dilao R. Mathematical Models of Morphogenesis // *ITM Web of Conferences.* – 2015. – Vol. 4. – Art. 01001. DOI: 10.1007/978-3-319-42679-2_4
 31. Drasdo D., Loeffler M. Individual-based models to growth and folding in one-layered tissues: Intestinal crypts and early development // *Nonlinear Analysis.* – 2001. – Vol. 47. – P. 245–256. DOI: 10.1016/S0362-546X(01)00173-0
 32. Etournay R., Popović M., Merkel M., Nandi A., Blasse C., Aigouy B., Brandl H., Myers G., Salbreux G., Jülicher F., Eaton S. Interplay of cell dynamics and epithelial tension during morphogenesis of the *Drosophila* pupal wing // *eLife.* – 2015. – Vol. 4. – Article no. e07090. DOI: 10.7554/eLife.07090
 33. Farhadifar R., Röper J.-C., Aigouy B., Eaton S., Jülicher F. The influence of cell mechanics, cell-cell interactions, and proliferation on epithelial packing // *Curr. Biol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 2095–2104. DOI: 10.1016/j.cub.2007.11.049
 34. Fletcher A.G., Cooper F., Baker R.E. Mechanocellular models of epithelial morphogenesis // *Phil. Trans. R. Soc. B.* – 2017. – Vol. 372. – Article no. 20150519. DOI: 10.1098/rstb.2015.0519
 35. Foty R.A., Steinberg M.S. The differential adhesion hypothesis: a direct evaluation // *Dev. Biol.* – 2005. – Vol. 278. – P. 255–263. DOI: 10.1016/j.ydbio.2004.11.012
 36. Fullstone G. Rapid particle-based simulations of cellular signalling with the FLAME-accelerated signalling tool (FaST) and GPUs // *Methods Mol. Biol.* – 2023. – Vol. 2634. – P. 191–212. DOI: 10.1007/978-1-0716-3008-2_9
 37. Gennes P.G. de, Prost J. *The Physics of Liquid Crystals.* – Oxford University Press, 1993. – 597 p.
 38. Gerlee P., Anderson A.R.A. A hybrid cellular automaton model of clonal evolution in cancer: the emergence of the glycolytic phenotype // *Journal of Theoretical Biology.* – 2008. – Vol. 250. – P. 705–722. DOI: 10.1016/j.jtbi.2007.10.038
 39. Glazier J. A., Graner F. Simulation of the differential adhesion driven rearrangement of biological cells // *Phys. Rev. E.* – 1993. – Vol. 47. – P. 2128–2154. DOI: 10.1103/PhysRevE.47.2128
 40. Graner F., Glazier J.A. Simulation of biological cell sorting using two-dimensional extended Potts model // *Phys. Rev. Lett.* – 1992. – Vol. 69. – P. 2013–2016. DOI: 10.1103/PhysRevLett.69.2013
 41. Graner F., Jiang Y., Janiaud E., Flamant C. Equilibrium states and ground state of two-dimensional fluid foams // *Phys. Rev. E.* – 2001. – Vol. 63. – P. 1–13. DOI: 10.1103/PhysRevE.63.011402
 42. He S., Green Y., Saeidi N., Li X., Fredberg J.J., Ji B., Pismen L.M. A theoretical model of collective cell polarization and alignment // *J. Mech. Phys. Solids.* – 2020. – Vol. 137. – Art. 103860. DOI: 10.1016/j.jmps.2019.103860
 43. Heisenberg C.-P., Bellaïche Y. Forces in tissue morphogenesis and patterning // *Cell.* – 2013. – Vol. 153. – P. 948–962. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.008
 44. Holmes M.J., Sleeman B.D. A mathematical model of tumor angiogenesis incorporating cellular traction and viscoelastic effects // *J. Theor. Biol.* – 2000. – Vol. 202. – P. 95–112. DOI: 10.1006/jtbi.1999.1038
 45. Howard J. *Mechanics of motor proteins and the cytoskeleton.* – Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2001. – 384 p.
 46. Hufnagel L., Teleman A.A., Rouault H., Cohen S.M., Shraiman B.I. On the mechanism of wing size determination in fly development // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104. – P. 3835–3840. DOI: 10.1073/pnas.0607134104
 47. Islam S.T. Modulation of bacterial multicellularity via spatio-specific polysaccharide secretion // *PLoS Biol.* – 2020. – Vol. 9, No. 6. – Article no. e3000728. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000728
 48. Jülicher F., Kruse K., Prost J., Joanny J. Active Behavior of the Cytoskeleton // *Physics Reports.* – 2007. – Vol. 449. – P. 3–28. DOI: 10.1016/j.physrep.2007.02.018
 49. Karttunen M.E.J., Vattulainen I., Lukkarinen A. *Novel methods in soft matter simulations.* – Germany: Springer, 2004. – 393 p.
 50. Karunasena H.C.P., Senadeera W., Brown R.J., Gu Y.T. A particle based model to simulate microscale morphological changes of plant tissues during drying // *Soft Matter.* – 2014. – Vol. 10. – P. 5249–5268. DOI: 10.1039/c4sm00526k
 51. Kesharwani R.K., Keservani R.K., Sharma A.K. *Tissue Engineering: Applications and Advancements.* – Palm Bay, FL: Apple Academic Press, 2022. – 342 p.
 52. Kolobov A.V., Polezhaev A.A. Influence of random malignant cell motility on growing tumor front stability // *Computer Research and Modeling.* – 2009. – Vol. 1, No. 2. – P. 225–232. DOI: 10.20537/2076-7633-2009-1-2-225-232
 53. Köpf M.H., Pismen L.M. A continuum model of epithelial spreading // *Soft Matter.* – 2013. – Vol. 9. – P. 3727–3734. DOI: 10.1039/c3sm26955h
 54. Köster T., Henning P., Uhrmacher A.M. Potential based, spatial simulation of dynamically nested particles // *BMC Bioinformatics.* – 2019. – Vol. 20. – Article no. 607. DOI: 10.1186/s12859-019-3092-y
 55. Krasnyakov I.V., Bratsun D.A. Mathematical modelling of the formation of small cell groups of invasive carcinoma // *Russ. J. Biomech.* – 2021. – Vol. 25, No. 2. – P. 147–158. DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2021.2.05
 56. Krasnyakov I.V., Bratsun D.A., Pismen L.M. Mathematical modeling of carcinoma growth with a dynamic change in the phenotype of cells // *Computer Research and Modeling.* – 2018. – Vol. 10, No. 6. – P. 879–902. DOI: 10.20537/2076-7633-2018-10-6-879-902
 57. Krasnyakov I.V., Bratsun D.A., Pismen L.M. Mathematical modelling of epithelial tissue growth // *Russ. J. Bio-*

- mch. – 2020. – Vol. 24, No. 4. – P. 375–388. DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2020.4.03
58. Kuznetsov M.B., Kolobov A.V. Mathematical investigation of antiangiogenic monotherapy effect on heterogeneous tumor progression // *Computer Research and Modeling*. – 2017. – Vol. 9, No. 3. – P. 487–501. DOI: 10.20537/2076-7633-2017-9-3-487-501
 59. Landsberg K.P., Farhadifar R., Ranft J., Umetsu D., Widmann T.J., Bittig T., Said A., Jülicher F., Dahmann C. Increased cell bond tension governs cell sorting at the *Drosophila* anteroposterior compartment boundary // *Curr. Biol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 1950–1955. DOI: 10.1016/j.cub.2009.10.021
 60. Lecuit T., Lenne P.-F. Cell surface mechanics and the control of cell shape, tissue patterns and morphogenesis // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 633–644. DOI: 10.1038/nrm2222
 61. Lesne A., Foray N., Cathala G., Forne T., Wong H., Victor J.-M. Chromatin fiber allostery and the epigenetic code // *Journal of Physics: Condensed Matter*. – 2015. – Vol. 27. – Article no. 064114. DOI: 10.1088/0953-8984/27/6/064114
 62. Logvenkov S.A., Stein A.A. Continuum modeling of the biological medium composed of actively interacting cells of two different types // *Fluid Dynamics*. – 2020. – Vol. 55, No. 6. – P. 721–734. DOI: 10.1134/S0015462820060099
 63. Lommel A.T.L. van. *From Cells to Organs: a Histology Textbook and Atlas*. – Kluwer Academic Publishers, Norwell, 2003. – 322 p.
 64. Lyons N.A., Kolter R. On the evolution of bacterial multicellularity // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2015. – Vol. 24. – P. 21–28. DOI: 10.1016/j.mib.2014.12.007
 65. Maître J.-L., Berthoumieux H., Krens S.F.G., Salbreux G., Jülicher F., Paluch E., Heisenberg C.-P. Adhesion functions in cell sorting by mechanically coupling the cortices of adhering cells // *Science*. – 2012. – Vol. 338. – P. 253–256. DOI: 10.1126/science.1225399
 66. Mao Y., Green J.B.A. Systems morphodynamics: understanding the development of tissue hardware // *Phil. Trans. R. Soc. B*. – 2017. – Vol. 372. – Article no. 20160505. DOI: 10.1098/rstb.2016.0505
 67. Marinari E, Mehonic A, Curran S, Gale J, Duke T, Baum B. Live-cell delamination counterbalances epithelial growth to limit tissue overcrowding // *Nature*. – 2012. – Vol. 484. – P. 542–545. DOI: 10.1038/nature10984
 68. Markov M.A., Markov A.V. Computer simulation of the ontogeny of organisms with different types of symmetry // *Paleontol. J.* – 2014. – Vol. 48, No. 11. – P. 1–9. DOI: 10.1134/s0031030114110070
 69. Misra M., Audoly B., Kevrekidis I.G., Shvartsman S.Y. Shape transformations of epithelial shells // *Biophys. J.* – 2016. – Vol. 110. – P. 1670–1678. DOI: 10.1016/j.bpj.2016.03.009
 70. Mohammad R.Z., Murakawa H., Svadlenka K., Togashi H. A numerical algorithm for modeling cellular rearrangements in tissue morphogenesis // *Commun. Biol.* – 2022. – Vol. 5. – Article no. 239. DOI: 10.1038/s42003-022-03174-6
 71. Monier B., Gettings M., Gay G., Mangeat T., Schott S., Guarner A., Suzanne M. Apico-basal forces exerted by apoptotic cells drive epithelium folding // *Nature*. – 2015. – Vol. 518. – P. 245–248. DOI: 10.1038/nature14152
 72. Montel F., Delarue M., Elgeti J., Malaquin L., Basan M., Risler T., Cabane B., Vignjevic D., Prost J., Cappello G., Joanny J.F. Stress clamp experiments on multicellular tumor spheroids // *Phys. Rev. Lett.* – 2011. – Vol. 107, No. 18. – P. 188102–188106. DOI: 10.1103/PhysRevLett.107.188102
 73. Nagai T., Honda H. A dynamic cell model for the formation of epithelial tissues // *Phil. Mag. Part B*. – 2001. – Vol. 81. – P. 699–719. DOI: 10.1080/13642810108205772
 74. Nagai T., Honda H. Computer simulation of wound closure in epithelial tissues: cell-basal-lamina adhesion // *Phys. Rev. E*. – 2009. – Vol. 80. – P. 1–12. DOI: 10.1103/PhysRevE.80.061903
 75. Neumann J. von. *Theory of self-reproducing automata (edited and completed by Artur W.Burks)*. – London, Press: University of Illinois, 1966. – 388 p.
 76. Okuda S., Inoue Y., Eiraku M., Adachi T., Sasai Y. Vertex dynamics simulations of viscosity-dependent deformation during tissue morphogenesis // *Biomech. Model. Mechanobiol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 413–425. DOI: 10.1007/s10237-014-0613-5
 77. Okuda S., Inoue Y., Eiraku M., Sasai Y., Adachi T. Reversible network reconnection model for simulating large deformation in dynamic tissue morphogenesis // *Biomech. Model. Mechanobiol.* – 2013. – Vol. 12. – P. 627–644. DOI: 10.1007/s10237-012-0430-7
 78. Pastor-Pareja J.C., Xu T. Shaping cells and organs in *Drosophila* by opposing roles of fat body-secreted collagen IV and perlecan // *Dev. Cell*. – 2011. – Vol. 21. – P. 245–256. DOI: 10.1016/j.devcel.2011.06.026
 79. Pismen L.M., Köpf M.H. Spontaneous nematic polarisation and deformation in active media // *Eur. Phys. J. Spec. Top.* – 2014. – Vol. 223. – P. 1247–1257. DOI: 10.1140/epjst/e2014-02188-8
 80. Prost J., Jülicher F., Joanny J.F. Active gel physics // *Nature Phys.* – 2015. – Vol. 11. – P. 111–117. DOI: 10.1038/nphys3224
 81. Ranft J., Basan M., Elgeti J., Joanny J.F., Prost J., Jülicher F. Fluidization of tissues by cell division and apoptosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2010. – Vol. 107, No. 49. – P. 20863–20868. DOI: 10.1073/pnas.1011086107
 82. Ray R.P., Matamoro-Vidal A., Ribeiro P.S., Tapon N., Houle D., Salazar-Ciudad I., Thompson B.J. Patterned anchorage to the apical extracellular matrix defines tissue shape in the developing appendages of *Drosophila* // *Dev. Cell*. – 2015. – Vol. 34. – P. 310–322. DOI: 10.1016/j.devcel.2015.06.019
 83. Roose T., Netti P.A., Munn L.L., Boucher Y., Jain R.K. Solid stress generated by spheroid growth estimated using a linear poroelasticity model // *Microvascular Res.* – 2003. – Vol. 66. – P. 204–212. DOI: 10.1016/s0026-2862(03)00057-8
 84. Ruben I., Reinaldo R.-R., Fernando V.-R., Ariel R.-T., Ribeiro C.C., Canci A. Tumor growth modelling by cellular automata // *Mathematics and Mechanics Complex Systems*. – 2017. – Vol. 5, No. 3–4. – P. 239–259. DOI: 10.2140/memocs.2017.5.239

85. Salbreux G., Barthel L.K., Raymond P.A., Lubensky D.K. Coupling mechanical deformations and planar cell polarity to create regular patterns in the zebrafish retina // PLoS Comput. Biol. – 2012. – Vol. 8. – Article no. e1002618. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002618
86. Salbreux G., Charras G., Paluch E. Actin cortex mechanics and cellular morphogenesis // Trends Cell Biol. – 2012. – Vol. 22. – P. 536–545. DOI: 10.1016/j.tcb.2012.07.001
87. Salm M., Pismen L. M. Chemical and mechanical signaling in epithelial spreading // Phys. Biol. – 2012. – Vol. 9, No. 2. – P. 026009–026023. DOI: 10.1088/1478-3975/9/2/026009
88. Sherratt J.A. Traveling wave solutions of a mathematical model for tumor encapsulation // SIAM J. Appl. Math. – 1999. – Vol. 60. – P. 392–407. DOI: 10.1137/S003613999834535
89. Simakov D.S.A., Cheung L.S., Pismen L.M., Shvartsman S.Y. EGFR-dependent network interactions that pattern Drosophila eggshell appendages // Development. – 2012. – Vol. 139. – P. 2814–2820. DOI: 10.1242/dev.077669
90. Simpson M.J., Landman K.A., Hughes B.D. Distinguishing between directed and undirected cell motility within an invading cell population // Bulletin of Mathematical Biology. – 2009. – Vol. 71. – P. 781–799. DOI: 10.1007/s11538-008-9381-7
91. Staddon M.F., Murrell M.P., Banerjee S. Interplay between substrate rigidity and tissue fluidity regulates cell monolayer spreading // Soft Matter. – 2022. – Vol. 18. – P. 7877–7886. DOI: 10.1039/D2SM00757F
92. Staple D.B., Farhadifar R., Röper J.-C., Aigouy B., Eaton S., Jülicher F. Mechanics and remodelling of cell packings in epithelia // Eur. Phys. J. E Soft Matter. – 2010. – Vol. 33. – P. 117–127. DOI: 10.1140/epje/i2010-10677-0
93. Staps M., van Gestel J., Tarnita C.E. Emergence of diverse life cycles and life histories at the origin of multicellularity // Nat. Ecol. Evol. – 2019. – Vol. 3. – P. 1197–1205. DOI: 10.1038/s41559-019-0940-0
94. Stein A.A., Yudina E.N. Mathematical model of a growing plant tissue as a three-phase deformable medium // Russian Journal of Biomechanics. – 2011. – Vol. 15, No. 1. – P. 39–47.
95. Thompson K.E., Byrne H.M. Modelling the internalization of labelled cells in tumour spheroids // Bull. Math. Biol. – 1999. – Vol. 61. – P. 601–623. DOI: 10.1006/bulm.1999.0089
96. Viktorinova I., Pismen L., Aigouy B., Dahmann C. Modeling planar polarity of epithelia: the role of signal relay in collective cell polarization // J. R. Soc. Interface. – 2011. – Vol. 8. – P. 1059–1063. DOI: 10.1098/rsif.2011.0117
97. Wang Q., Feng J.J., Pismen L.M. A Cell-Level Biomechanical Model of Drosophila Dorsal Closure // Biophys. J. – 2012. – Vol. 103. – P. 2265–2274. DOI: 10.1016/j.bpj.2012.09.036
98. Ward J.P., King J.R. Mathematical modelling of avascular tumour growth I // IMA J. Math. Appl. Med. Biol. – 1997. – Vol. 14. – P. 36–69.
99. Wartlick O., Mumcu P., Kicheva A., Bittig T., Seum C., Jülicher F., González-Gaitán M. Dynamics of Dpp signaling and proliferation control // Science. – 2011. – Vol. 331. – P. 1154–1159. DOI: 10.1126/science.1200037
100. Weaire D., Rivier N. Soap, cells and statistics — random patterns in two dimensions // Contemporary Phys. – 1984. – Vol. 25. – P. 59–99. DOI: 10.1080/00107518408210979
101. Weber G.F. Molecular mechanisms of cancer. – Springer, 2007. – 645 p.
102. Wolfram S. A New Kind of Science. – Wolfram Media, 2002. – 1197 p.
103. Zakharov A.P., Bratsun D.A. Synchronization of circadian rhythms in the scale of a gene, a cell and a whole organism // Computer Research and Modeling. – 2013. – Vol. 5, No. 2. – P. 255–270. DOI: 10.20537/2076-7633-2013-5-2-255-270

Финансирование. Данная работа была финансово поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (грант № FSNM-2023-0003).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BIOMECHANICAL MODELS OF LIVING TISSUE

D.A. Bratsun¹, I.V. Krasnyakov¹, A.D. Bratsun²

¹ Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

² Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

ARTICLE INFO

Received: 15 May 2023
Approved: 02 October 2023
Accepted for publication: 04 October 2023

Key words:

tissue modeling, intercellular interactions,
continuum models, vertex models

ABSTRACT

The evolution of living things has led to the emergence of multicellular organisms in which cells differentiate, specializing in performing various functions. Cells interact and unite into large groups, forming tissues and transferring the control function to an organ or organism. In fact, the latter is a complex biomechanical system controlled by chemical and mechanical signals. The development of computer technologies and high-speed computing systems gradually leads to the possibility of realistic modeling of the biomechanics of cellular tissue, which reproduces both the averaged dynamics of the tissue and the behavior of cells. Mathematical modeling allows us to study the historical aspects of the evolution of living things, describe the morphogenesis of specific organisms, understand the healing processes in organs when they are damaged, consider the appearance of tumors, and develop the technology for artificial tissue growth. This paper presents an overview of works devoted to mathematical models of multicellular tissue of living organisms. Specifically, we focus on those models where the cell is a structural unit of a complex system. We classify biomechanical models according to the approach describing the tissue, the method of constructing cells, and the dimension of the tissue formed by the cells. We discuss the interaction forces between cells and topological rearrangements in tissue during intense cell movement. Finally, we discuss the results of some selected applied research.

© PNRPU