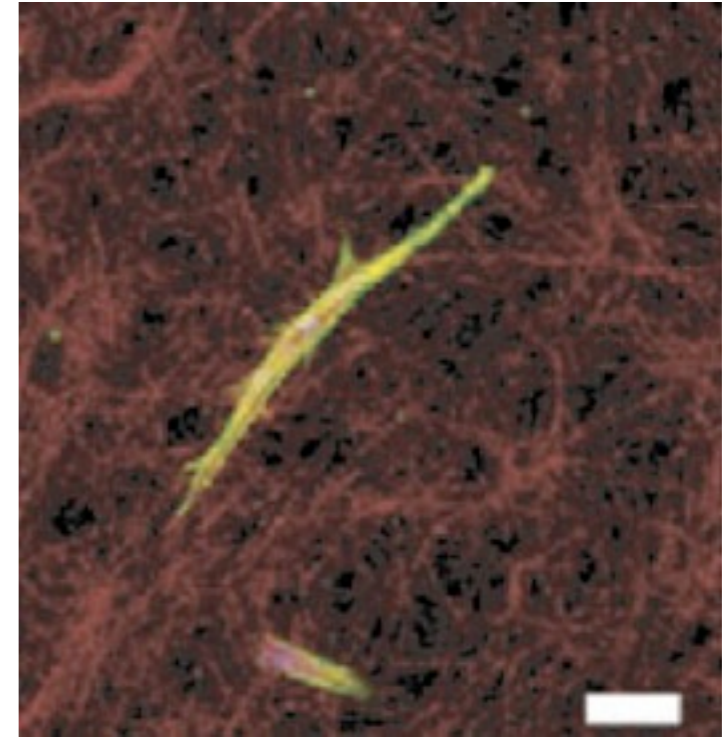
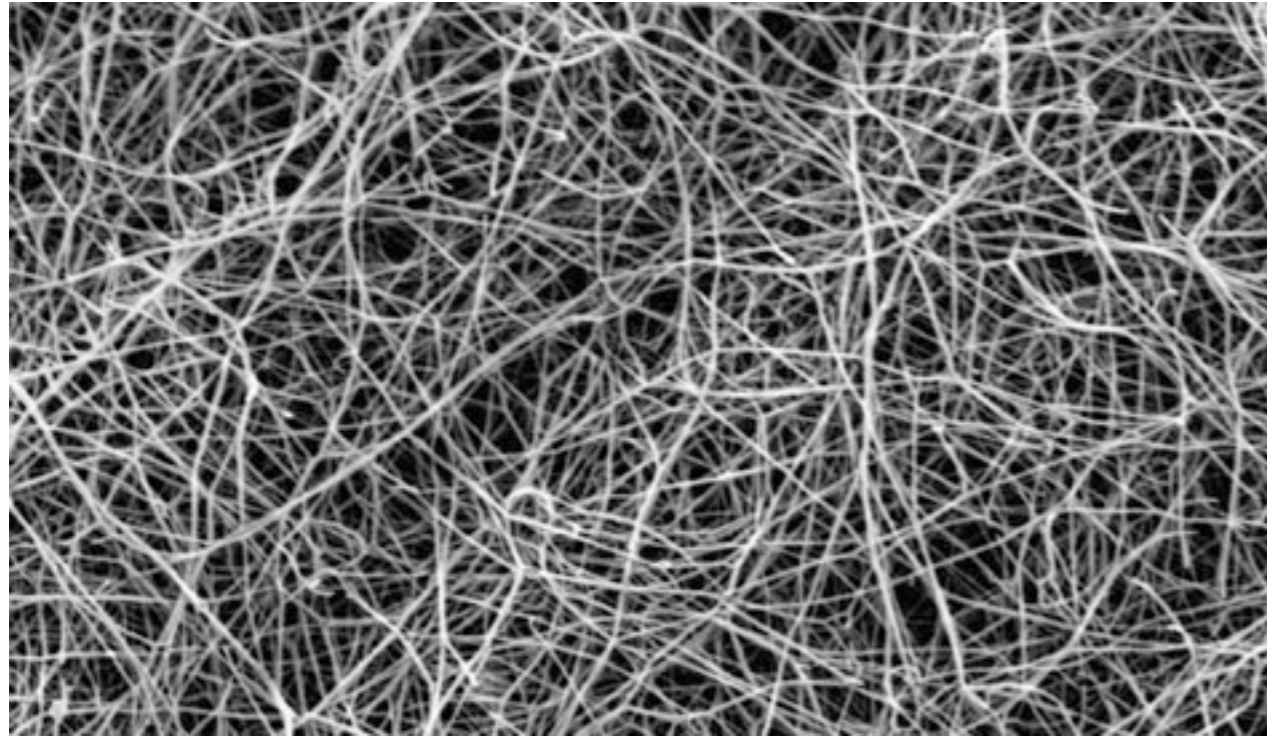


МОДЕЛЬ ТРАНСПОРТА МАКРОМОЛЕКУЛ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЦИКЛИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИИ

Ахманова М. А., Домогатский С. П.

Кафедра биофизики физического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова,
Российский Кардиологический Центр (РКНПК), Москва

Биологическая ткань - пористый материал



Каркас - внеклеточный матрикс, состоящий из сплетенных полимерных молекул (коллаген, эластин, фибрин, протеогликаны)

Внеклеточная жидкость - заполняет поры и перетекает между ними

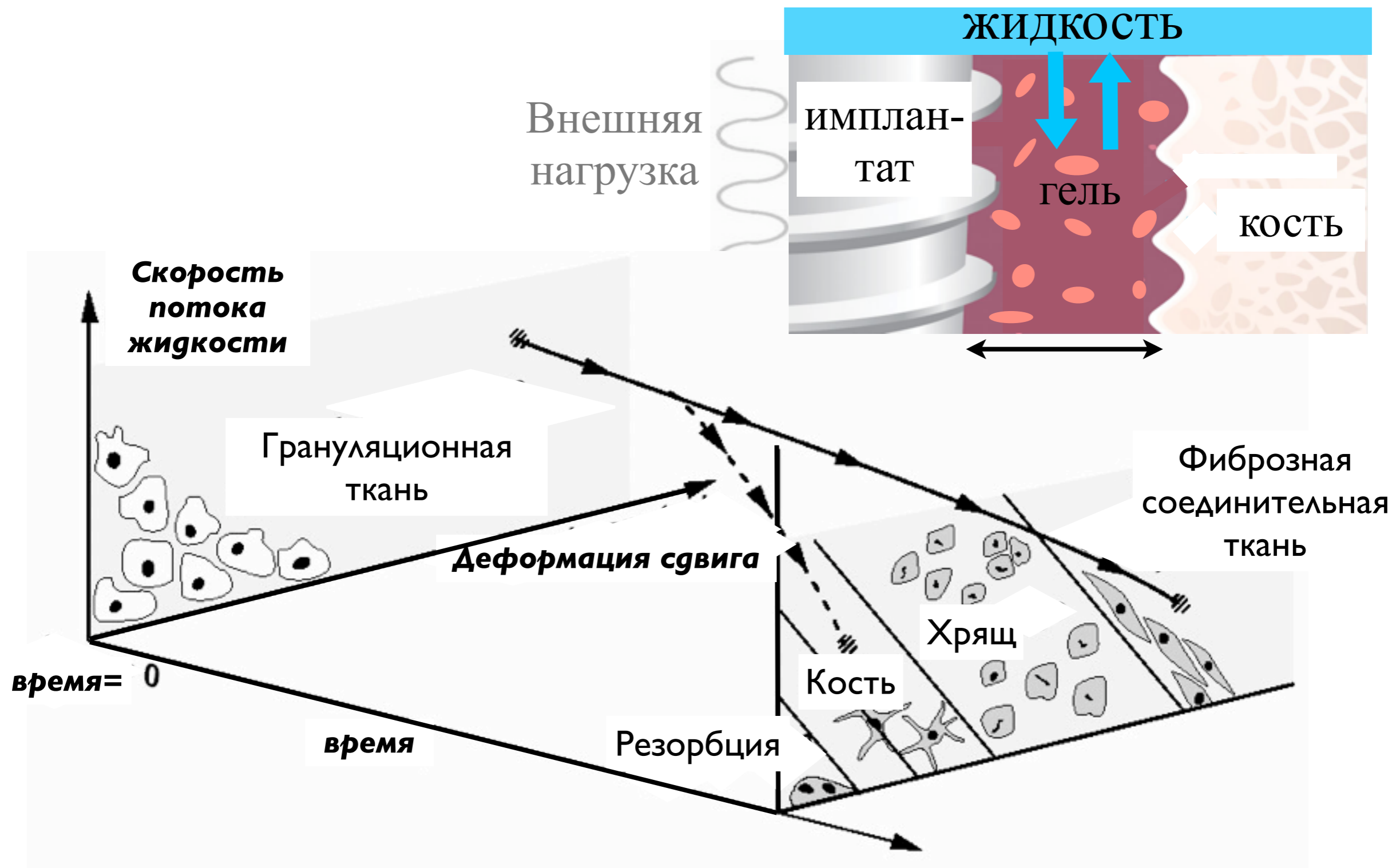
Циклическая деформация

Ткани (хрящ, кость, связки, соединительная ткань) подвергаются функциональной циклической деформации, с периодом $0.1 - 100$ сек:

- 1) ходьба ~ 1 с
- 2) движения скелета ~ 0.1 с - 100 с
- 3) жевание ~ 1 с
- 4) сердечный ритм ~ 1 с

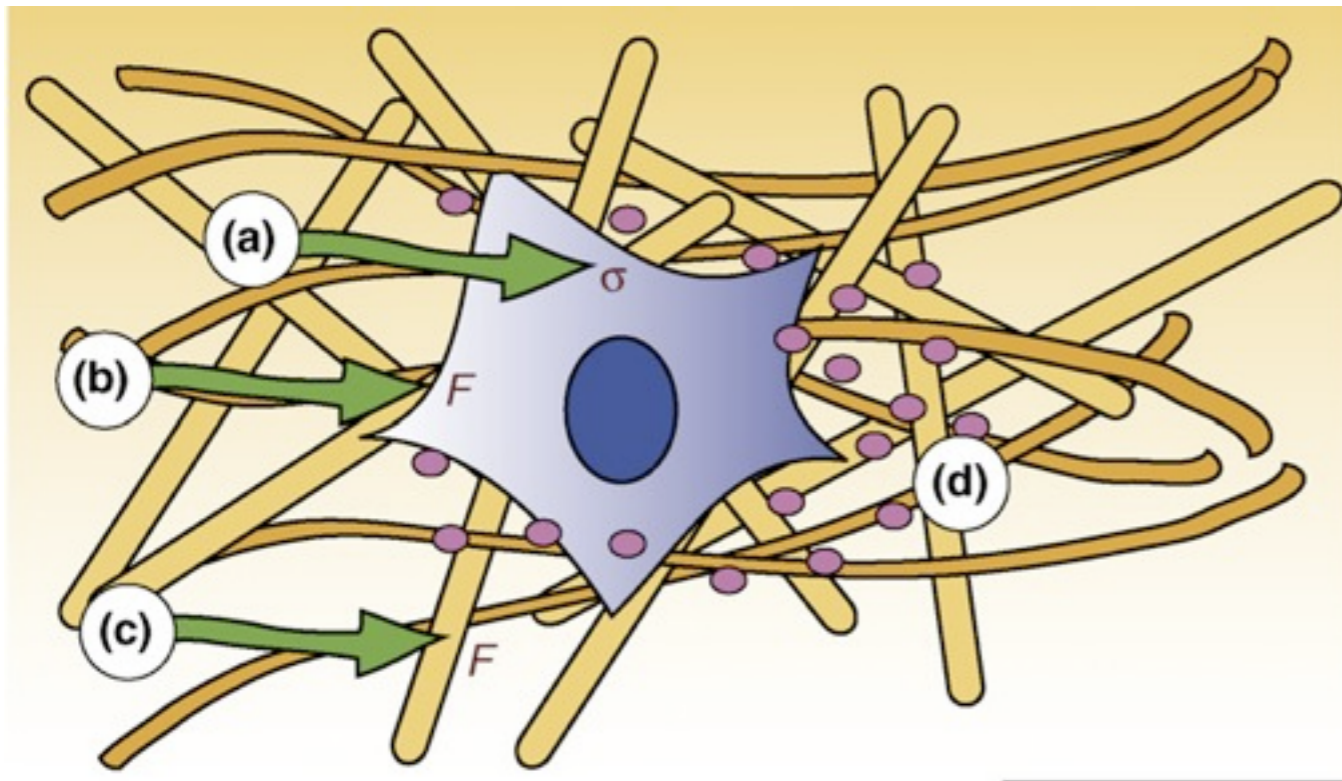
Физиологические частоты: 10 Гц - 0.01 Гц

Механорегуляция дифференцировки пограничной ткани



Lacroix, D., Prendergast, P. \ Journal of Biomechanics (2002)

Механизмы чувствительности клетки к потоку внеклеточной жидкости



- a) сдвиговое напряжение
- b) давление на мембрану
- c) деформация механорецепторов, прикрепленных к матриксу

d) концентрация и градиент сигнальных молекул
(многие из которых связываются с матриксом, например, VEGF, IGF, BMP)

*Может ли влиять на эти параметры **циклический поток** при циклической деформации?*

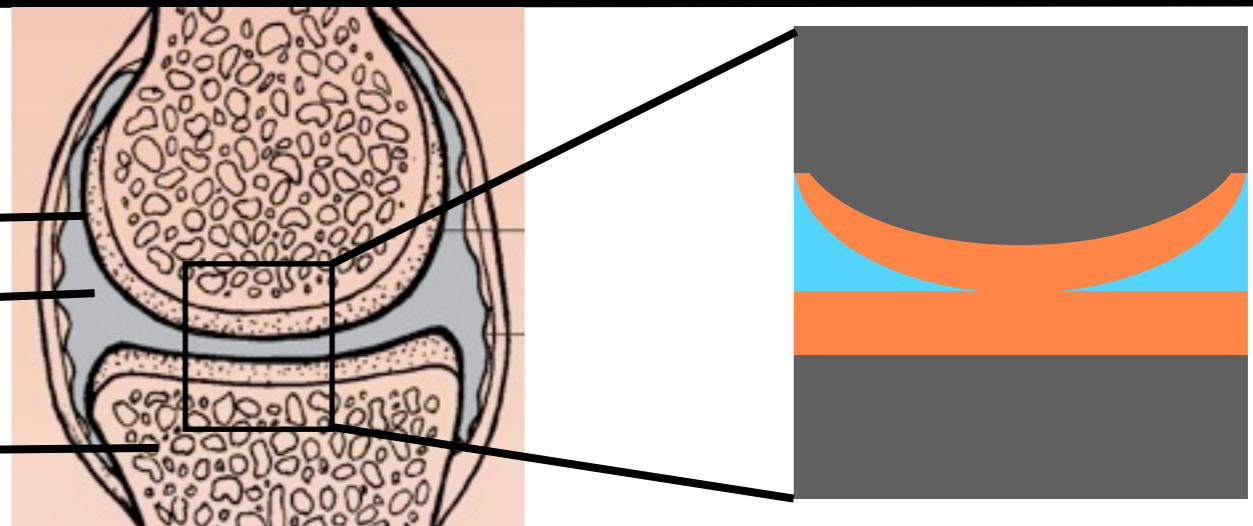
M. Rutkowski and M. Swartz \\ TRENDS in Cell Biology (2006)

Примеры тканей, граничащих с жидкостью:

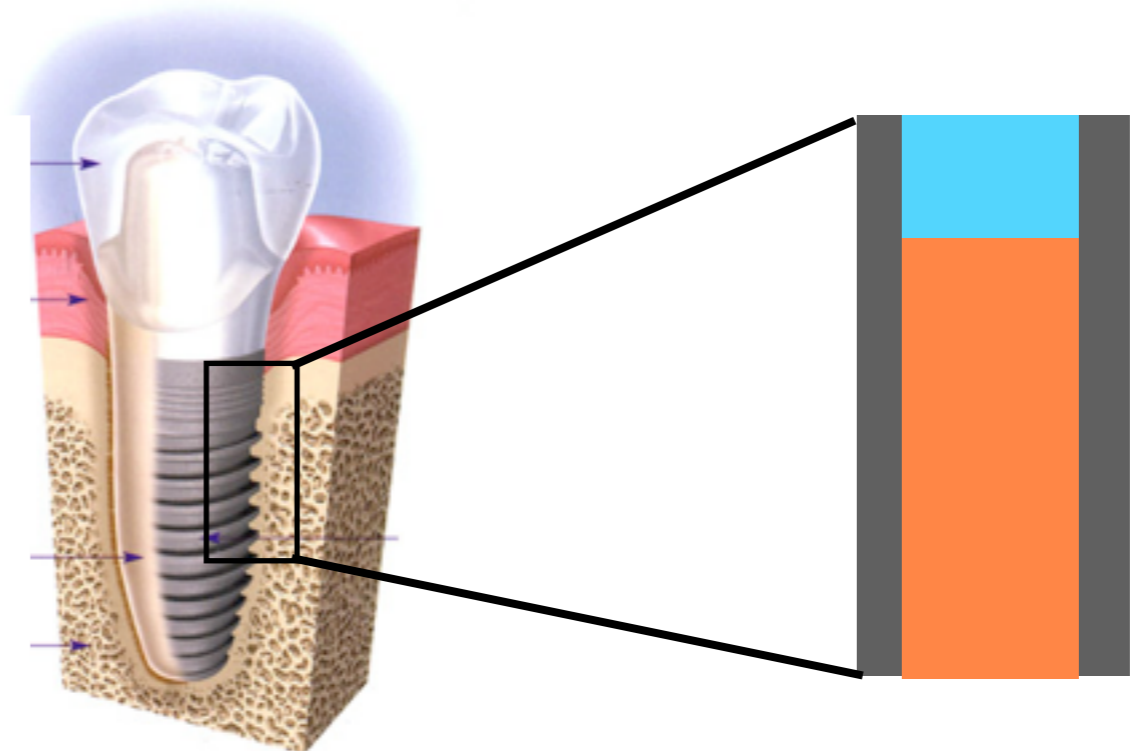
Хрящ

суставной хрящ
синовиальная жидкость

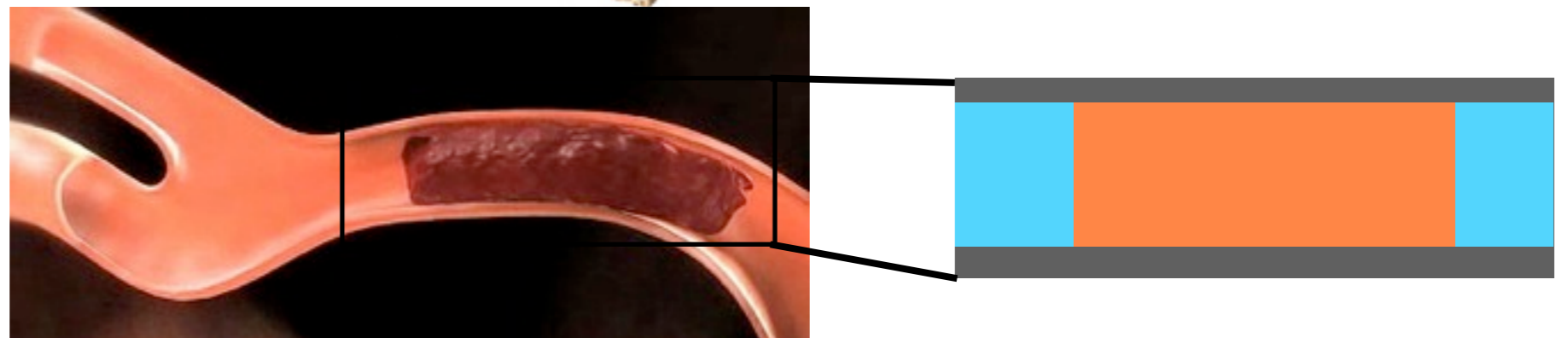
КОСТЬ



Пограничная
ткань на стыке
имплантат/кость



Тромб в
сосуде



Исследования транспорта молекул в ткани при циклической деформации

Модели:

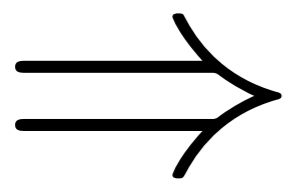
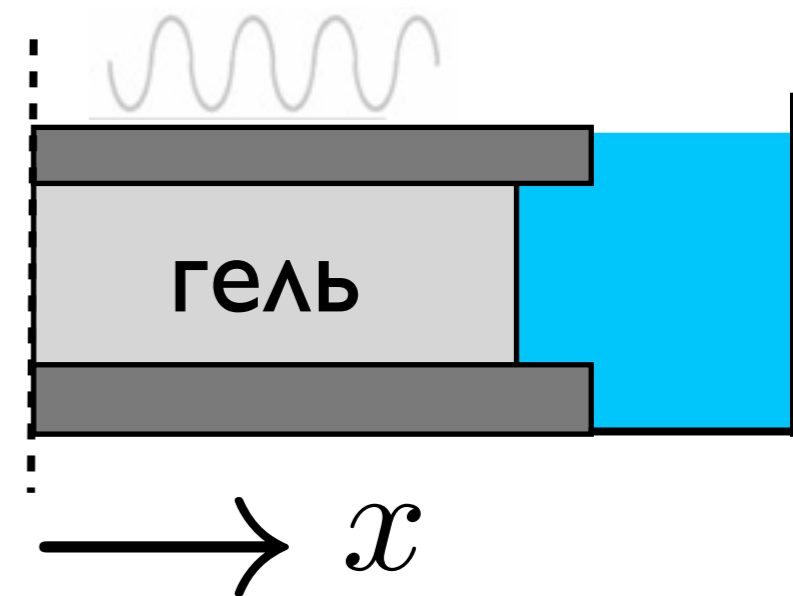
- 2003 Mauck, Ateshian - 2-х фазная модель в геле
Szeri, Sengers, Gu и др. - многофазные модели в гелях, хряще (10 работ)

Эксперименты:

- 2002 Quinn и др. - эксперименты на хряще

Выводы:

циклическая деформация приводит к
- увеличению скорости накопления растворенных молекул внутри ткани
- увеличению скорости выхода молекул из ткани (десорбции) в омывающую жидкость



Циклическая деформация ускоряет транспорт растворенных молекул

На сколько может ускоряться транспорт **связывающихся** молекул?

Цель и задачи

Целью работы было теоретически изучить влияние циклической деформации ткани на транспорт молекул, связывающихся с матриксом, и найти условия, при которых скорость массопереноса может существенно возрастет.

Задачи:

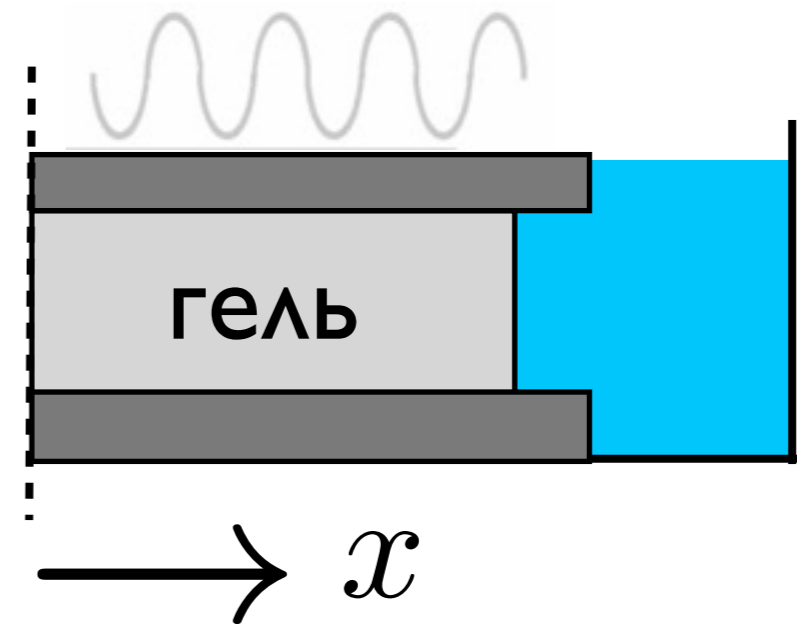
1. Построить модель механики ткани, используя приближение малых деформаций, для **определения скоростей потоков жидкости**, вызванных ее циклической деформацией.
2. Построить **модель транспорта** в геле (с границей с жидкостью) при конвективных циклических потоках для молекул, **связывающихся с матриксом**.
3. Установить, на сколько циклические потоки ускоряют транспорт молекул в геле в зависимости от параметров системы.

Схема модели потоков в геле. Приближения модели.

Гель = твердая фаза (матрикс) + жидкая фаза

- 1) Обе фазы несжимаемы
- 2) Матрикс обладает линейной эластичностью, модуль упругости не зависит от деформации
- 3) Коэффициент проницаемости не зависит от деформации

Неограниченная деформация



Уравнения теории порозластичности

Модель потоков в геле

Напряжение = сумма напряжения в матриксе и давления в жидкости p :

$$\sigma = H_A \cdot \frac{\partial u}{\partial x} - p$$

Закон Дарси для скорости жидкости v

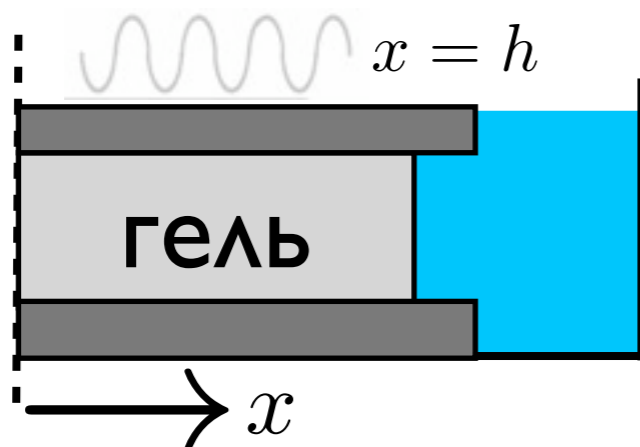
$$v = -k \cdot \frac{\partial p}{\partial x}$$

Сохранение массы

$$v = -\frac{\partial u}{\partial t}$$

Равновесие сил

$$\frac{\partial \sigma}{\partial x} = 0$$



$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \frac{1}{H_A \cdot k} \frac{\partial u}{\partial t} = 0$$

Граничные условия:

$$u(0, t) = 0$$

$$\left(\frac{\partial u}{\partial x} \right)_{x=h} = \varepsilon_0 \cdot \sin(2\pi f t)$$

Начальные условия

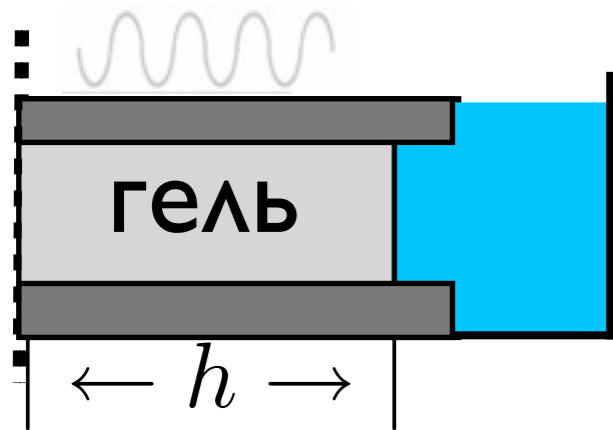
$$u(x, 0) = 0$$

u - смещение H_A - модуль упругости

k - проницаемость геля f - частота

ε_0 - максимальная относительная деформация

Решение уравнения для скорости потока



$$\varepsilon_0 = 0.05$$

$$f = 0.01 \text{ Гц}$$

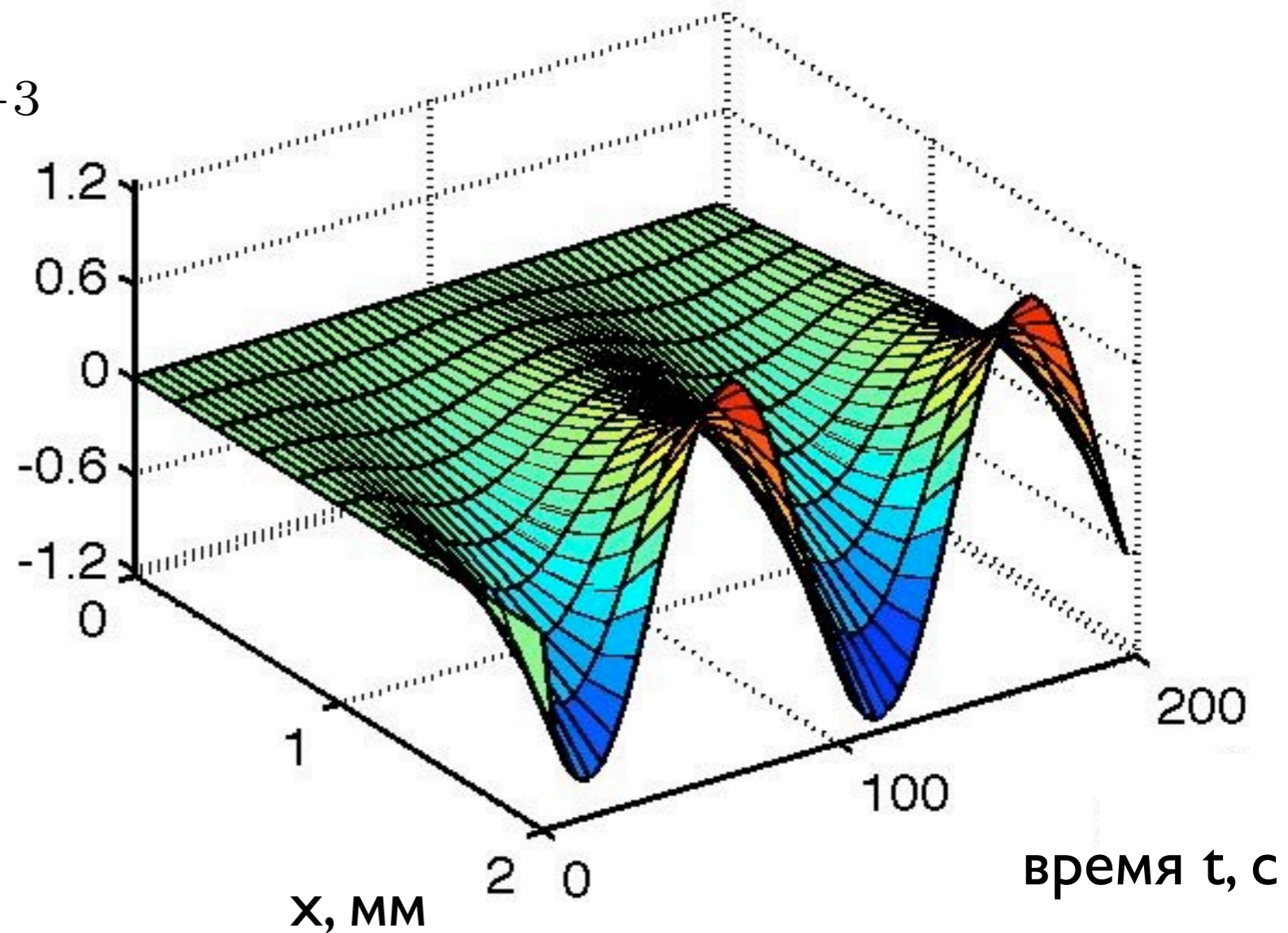
$$H_A k = 10^{-2} \frac{\text{mm}^2}{\text{с}}$$

Для данных параметров
характерная глубина, на
которую проходит смещение :

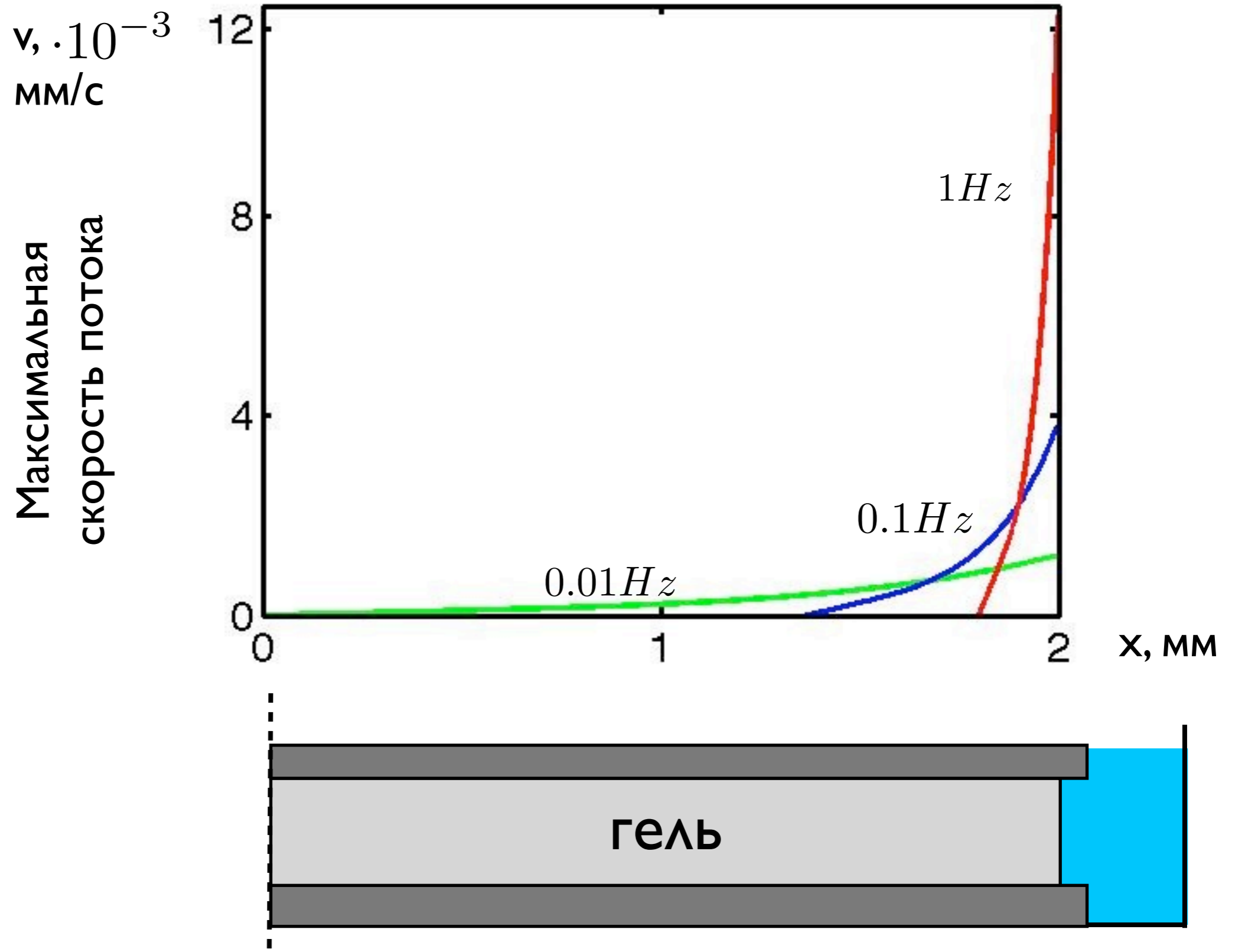
$$\tilde{h} = \sqrt{\frac{H_A k}{f}} = 1 \text{ мм}$$

Скорость потока жидкости при $f=0.01 \text{ Гц}$

$$v, \cdot 10^{-3} \text{ мм/с}$$



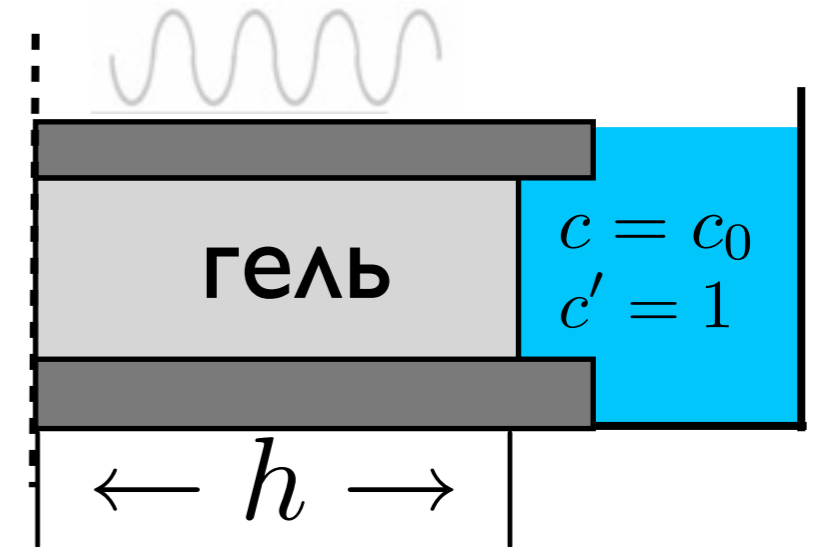
Решение уравнения для скорости потока для разных частот и отн.деформации 5%



Конвективный массоперенос при циклической деформации

c - концентрация растворенного вещества

$$(1) \begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{1}{\phi} \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial u}{\partial t} \cdot c \right) \\ \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \frac{1}{H_A \cdot k} \frac{\partial u}{\partial t} = 0 \end{cases}$$



Введем безразмерные величины $c' = \frac{c}{c_0}$ $x' = \frac{x}{h}$ $u' = \frac{u}{h}$ $t' = \frac{t \cdot D}{h^2}$

Пусть пористость $\phi = 1$

$$(2) \begin{cases} \frac{\partial c'}{\partial t'} = \frac{\partial^2 c'}{\partial x'^2} + \frac{\partial}{\partial x'} \left(\frac{\partial u'}{\partial t'} \cdot c' \right) \\ \frac{\partial u'}{\partial t'} - R_g \cdot \frac{\partial^2 u'}{\partial x'^2} = 0 \end{cases}$$

, где

$$R_g = \frac{H_A \cdot k}{D}$$

- отношение характерных скоростей жидкости относительно матрикса и растворенного вещества относительно жидкости

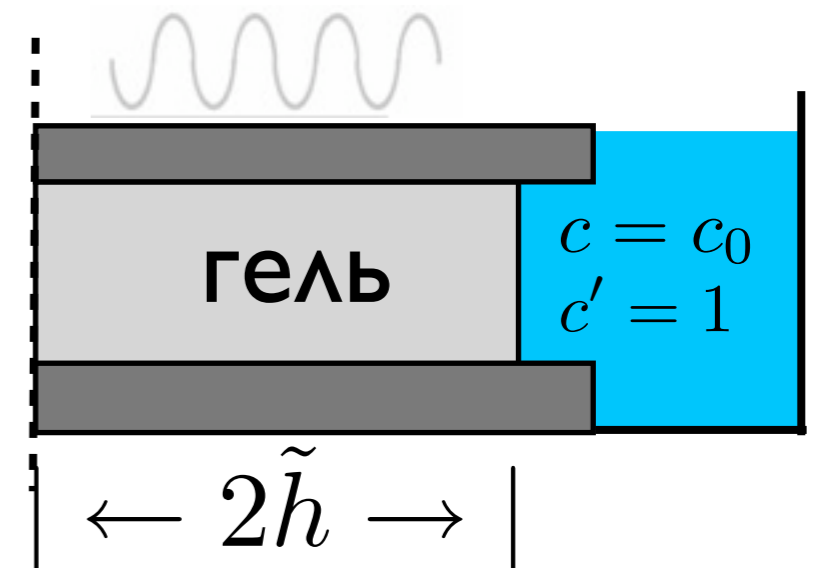
Конвективный массоперенос при циклической деформации

Начальные условия к системе (2)

$$c'(x', 0) = 0 \quad u'(x', 0) = 0$$

Граничные условия к системе (2)

$$\left. \begin{aligned} \left(\frac{\partial u'}{\partial x'} \right)_{x'=1} &= \varepsilon_0 \cdot \sin(2\pi R_g f' t') \\ c'(h, t) &= 1 \end{aligned} \right\}$$



Расчет ведется в геле толщиной: $h = 2\tilde{h} = 2\sqrt{\frac{H_A k}{f}} \Rightarrow [x] \sim 1/\sqrt{f}$
 $\Rightarrow [t] \sim 1/f$

Рассчитывается масса

накопленного вещества:

$$M(t) = \int_0^h c(x, t) dx$$

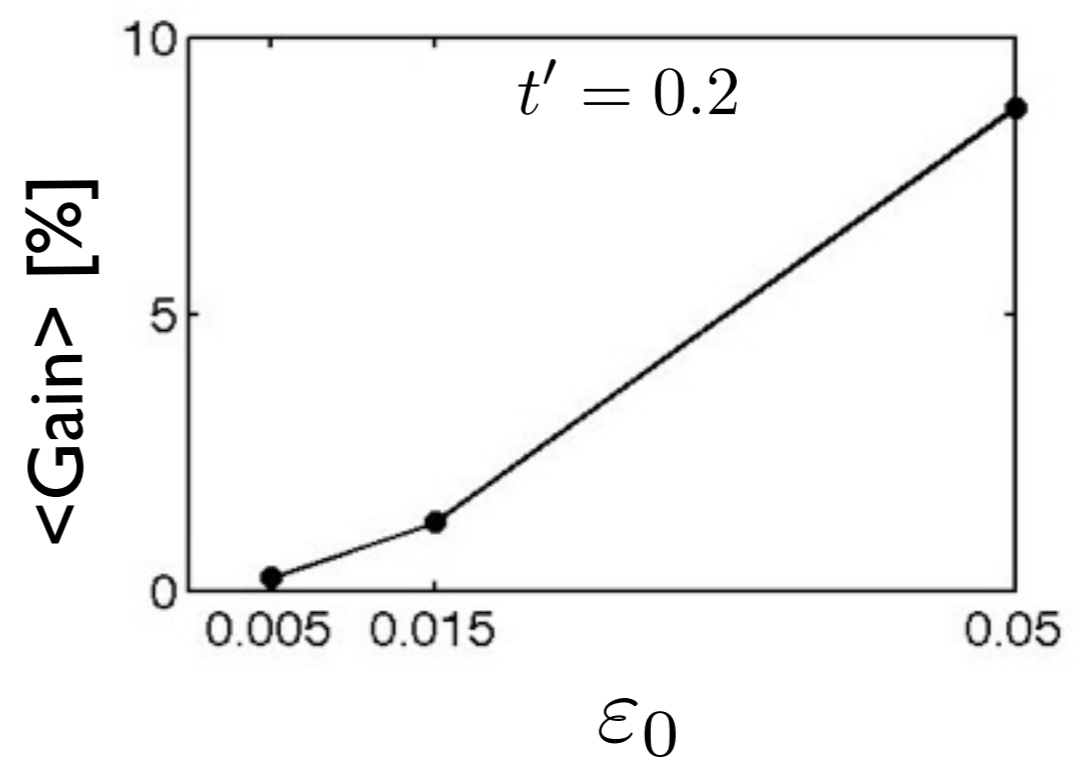
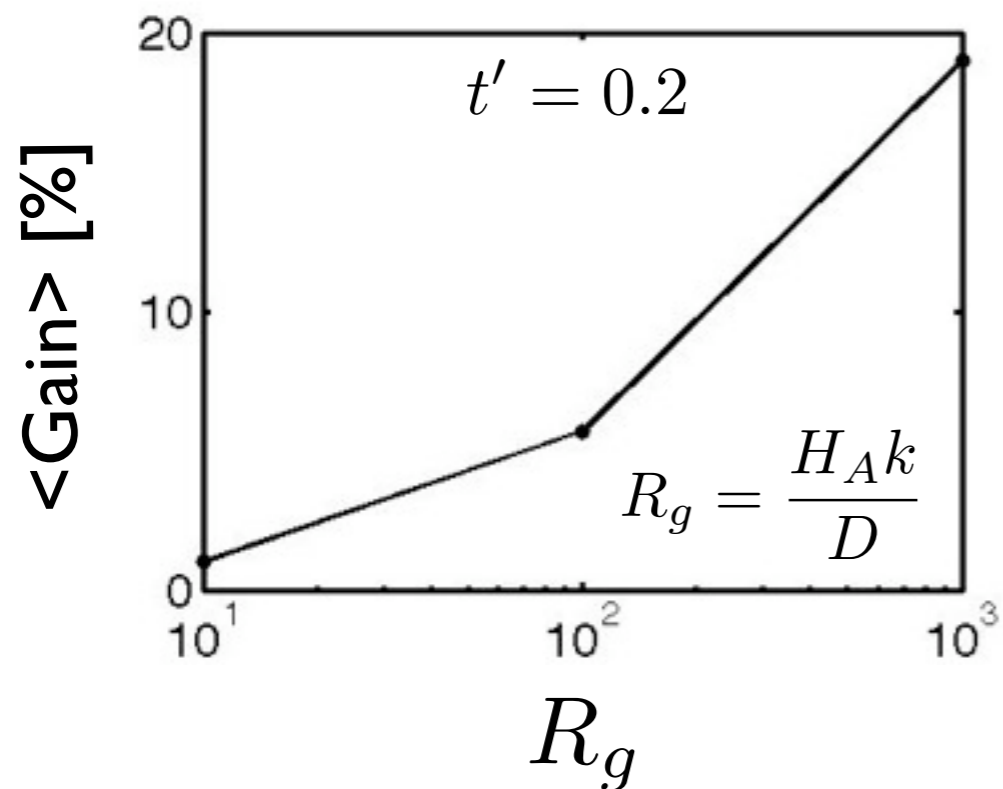
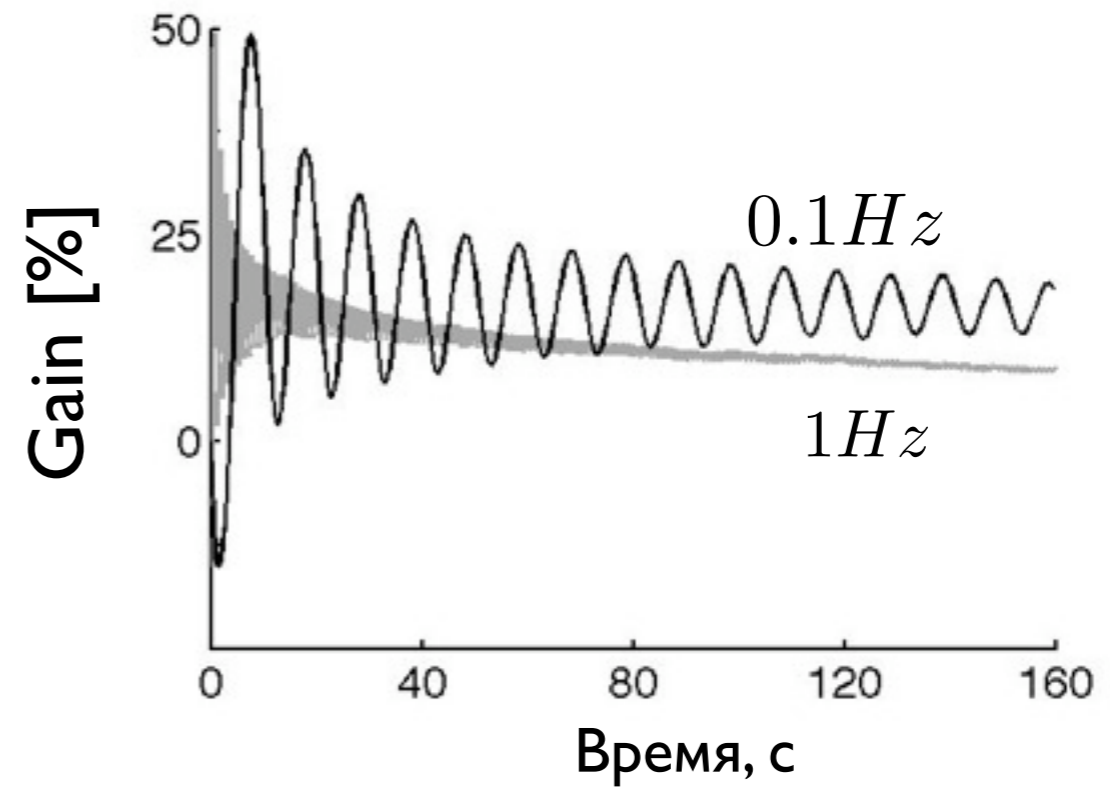
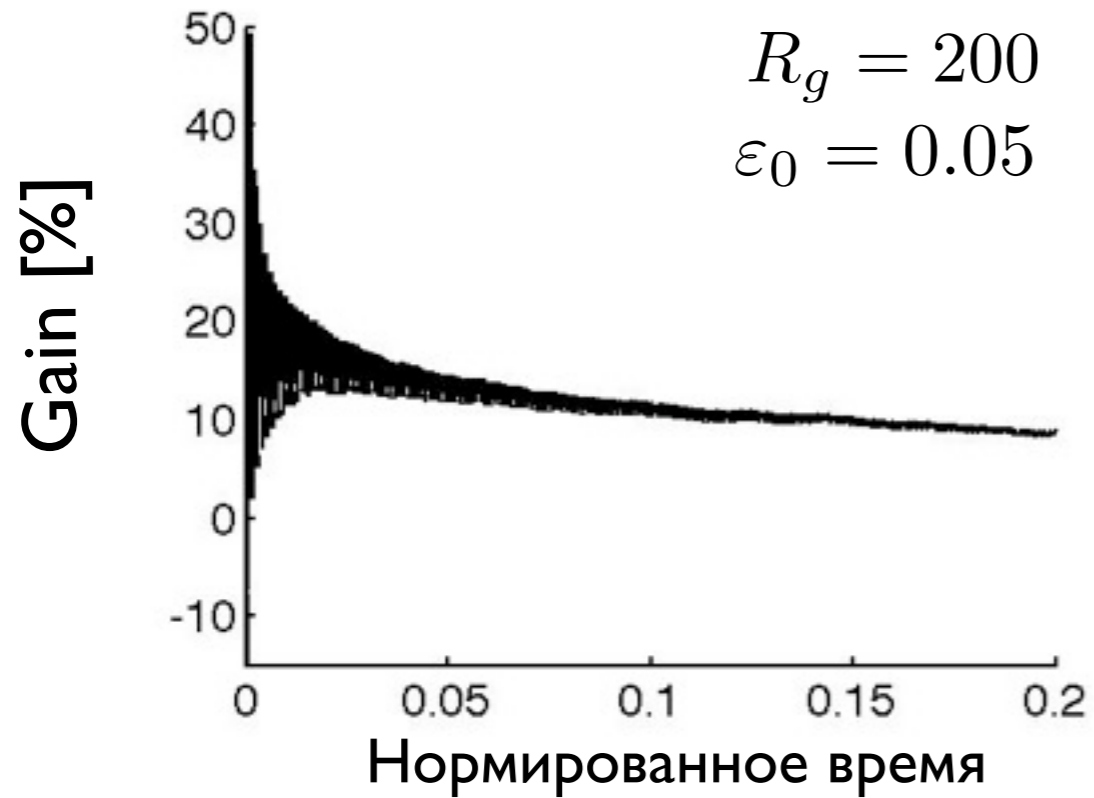
Мерой ускорения

транспорта

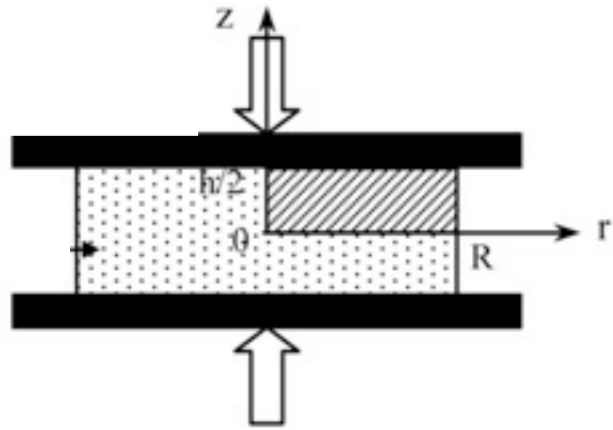
служит функция:

$$Gain(t) = 100 \cdot \frac{M_{conv}(t) - M_{diff}(t)}{M_{diff}(t)} [\%]$$

Накопление не связывающего вещества



Сравнение с экспериментом по накоплению декстрана 3кДа в 2% агарозе



Параметры эксперимента

$$H_A = 7kPa$$

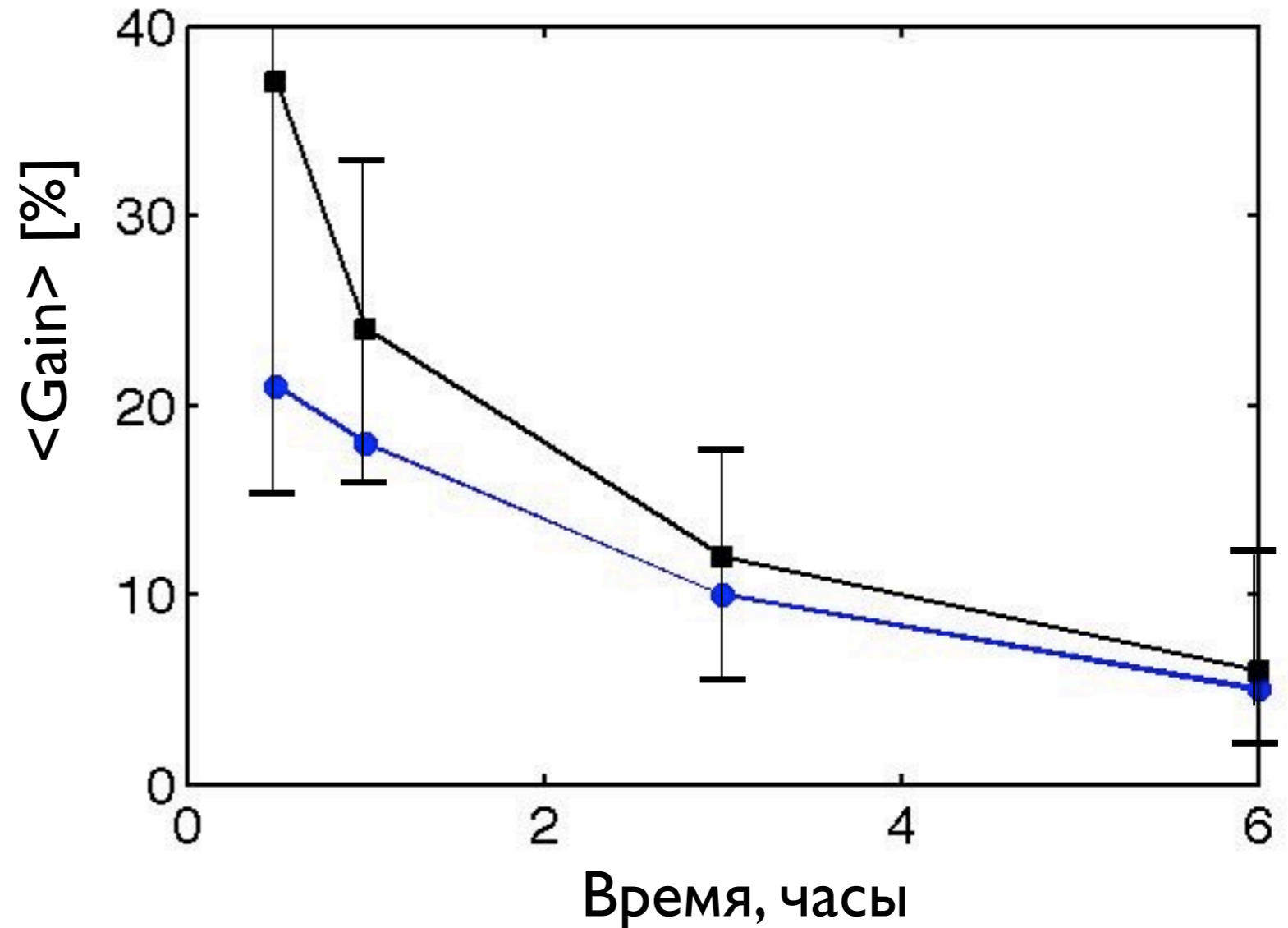
$$k = 700 \cdot 10^{-6} \frac{mm^2}{kPa \cdot s}$$

$$D = 100 \cdot 10^{-6} \frac{mm^2}{s}$$

$$f = 0.001Hz$$

$$\varepsilon_0 = 10\%$$

$$R = 2.5mm$$



- □ - эксперимент (ЦД 10%, 0.001Гц)
- ● - модель (ЦД 10%, 0.001Гц)

N. Chahine et al. \ Biophysical Journal (2009)

Связывание растворенного вещества с матриксом

Реакция связывания вещества с матриксом: $M + S^f \xrightleftharpoons[k_a]{k_d} S^b$

$[S^f] = c$ - концентрация растворенного вещества

$[S^b] = c^b$ - концентрация связанного вещества

$[M] = N$ - концентрация связывающих центров для вещества S

$$c^{b'} = \frac{c^b}{c_0}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c^{b'}}{\partial t'} = k_1 \cdot c' (N' - c^{b'}) - k_2 \cdot c^{b'} \\ \frac{\partial c'}{\partial t'} = \frac{\partial^2 c'}{\partial x'^2} + \frac{\partial}{\partial x'} \left(\frac{\partial u'}{\partial t'} \cdot c' \right) - \frac{\partial c^{b'}}{\partial t'} \\ \frac{\partial u'}{\partial t'} - R_g \cdot \frac{\partial^2 u'}{\partial x'^2} = 0 \end{array} \right.$$

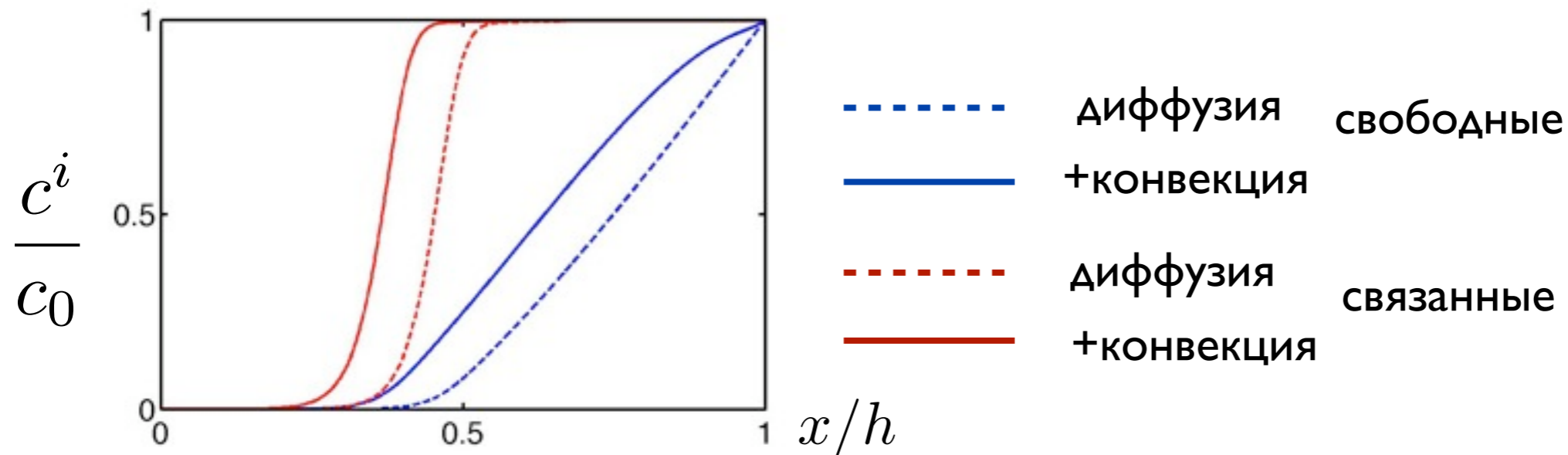
$$k_1 = \frac{k_a \cdot c_0 \cdot 4R_g}{f}$$

$$k_2 = \frac{k_d \cdot 4R_g}{f}$$

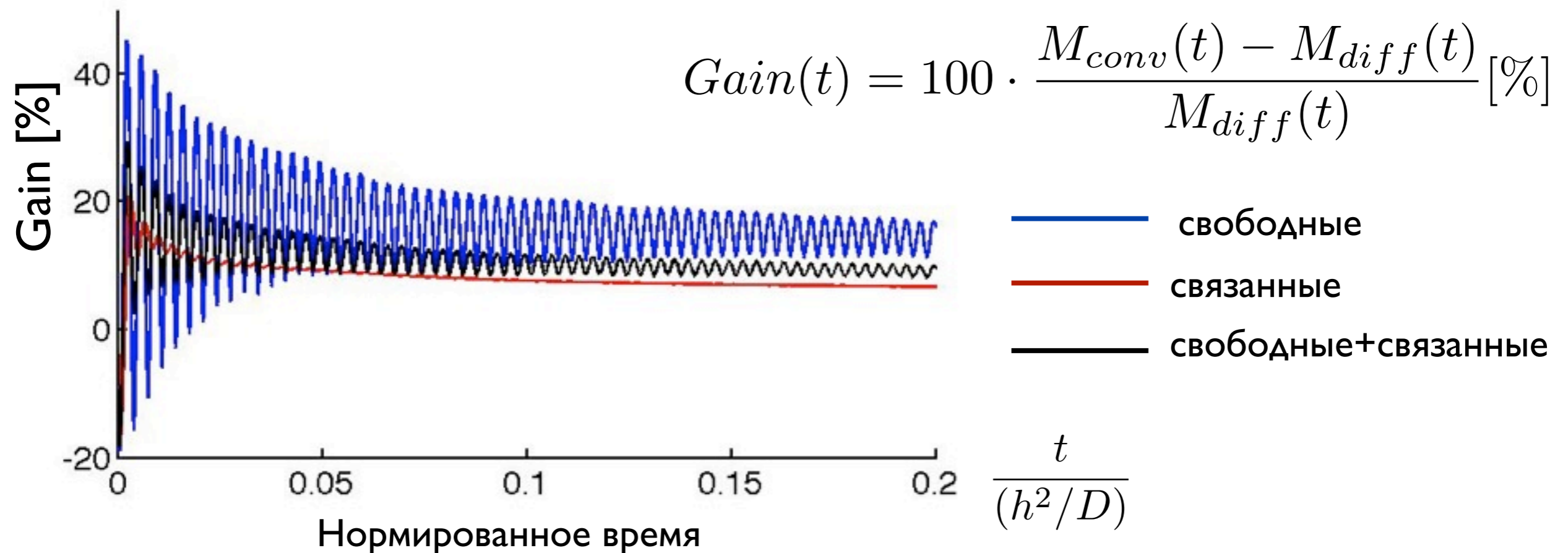
$$N' = \frac{N}{c_0}$$

Накопление связывающего вещества.

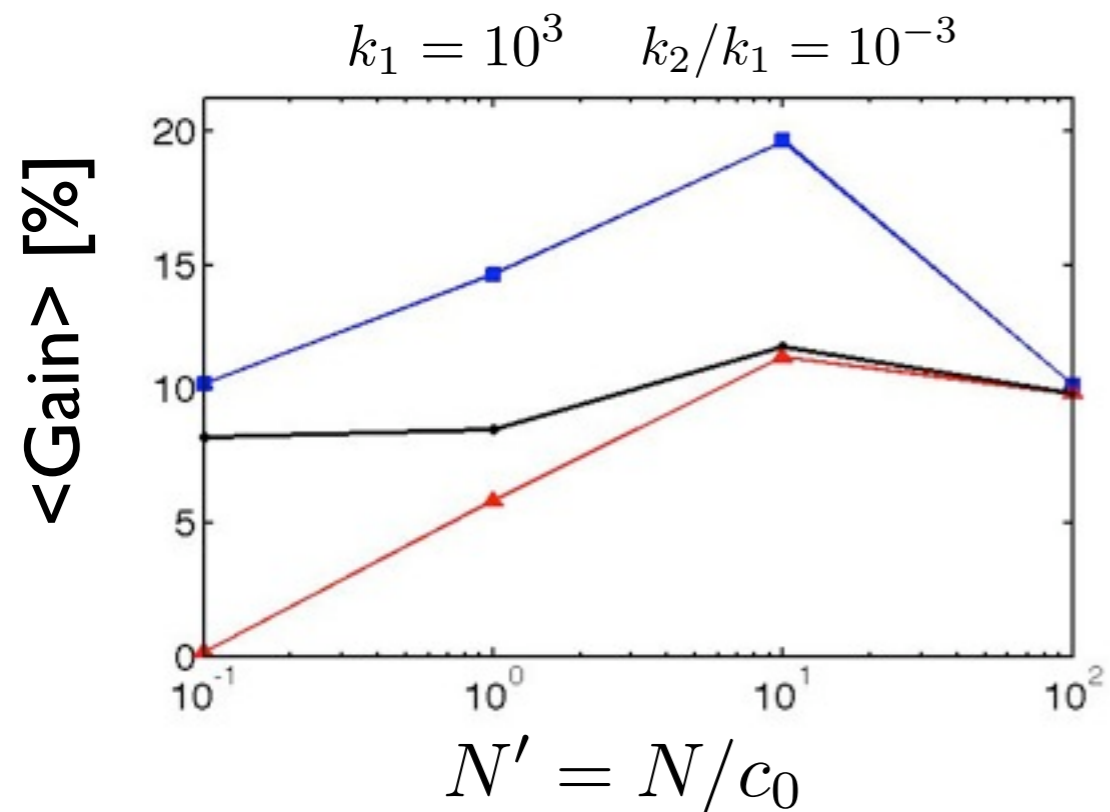
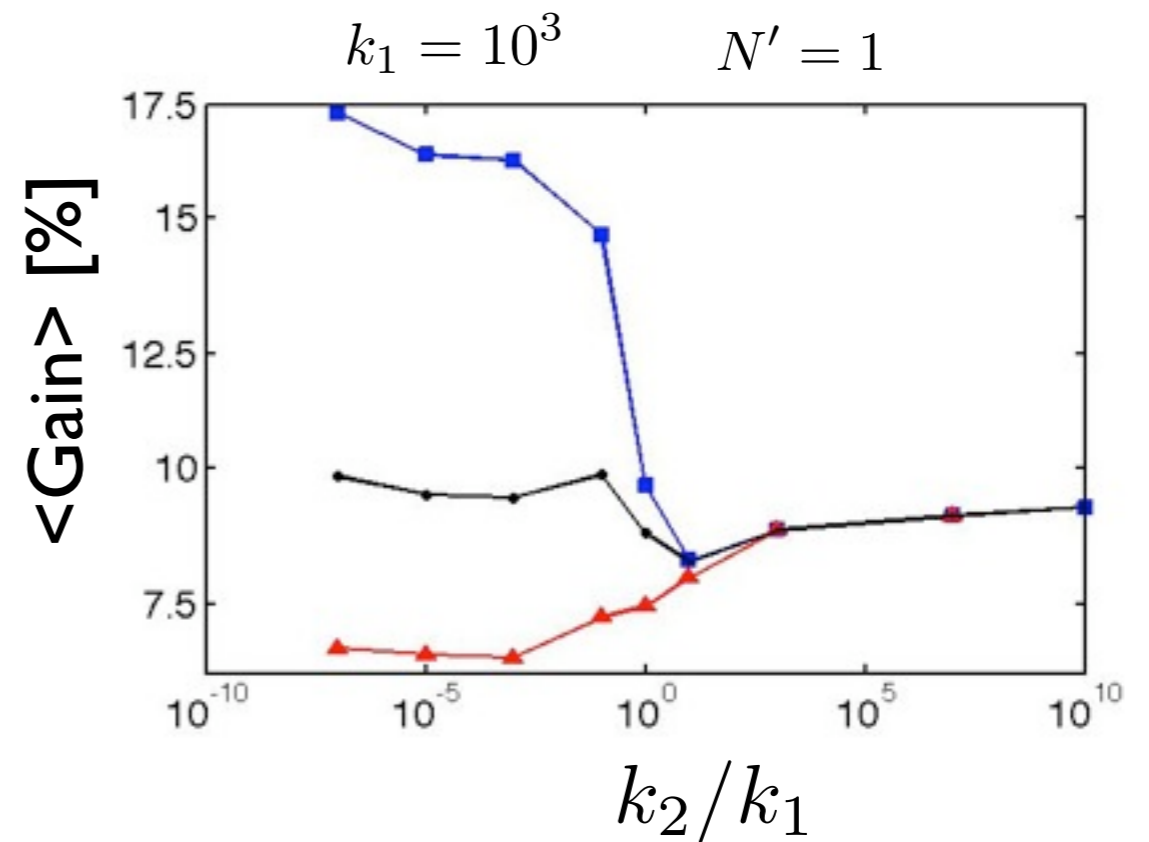
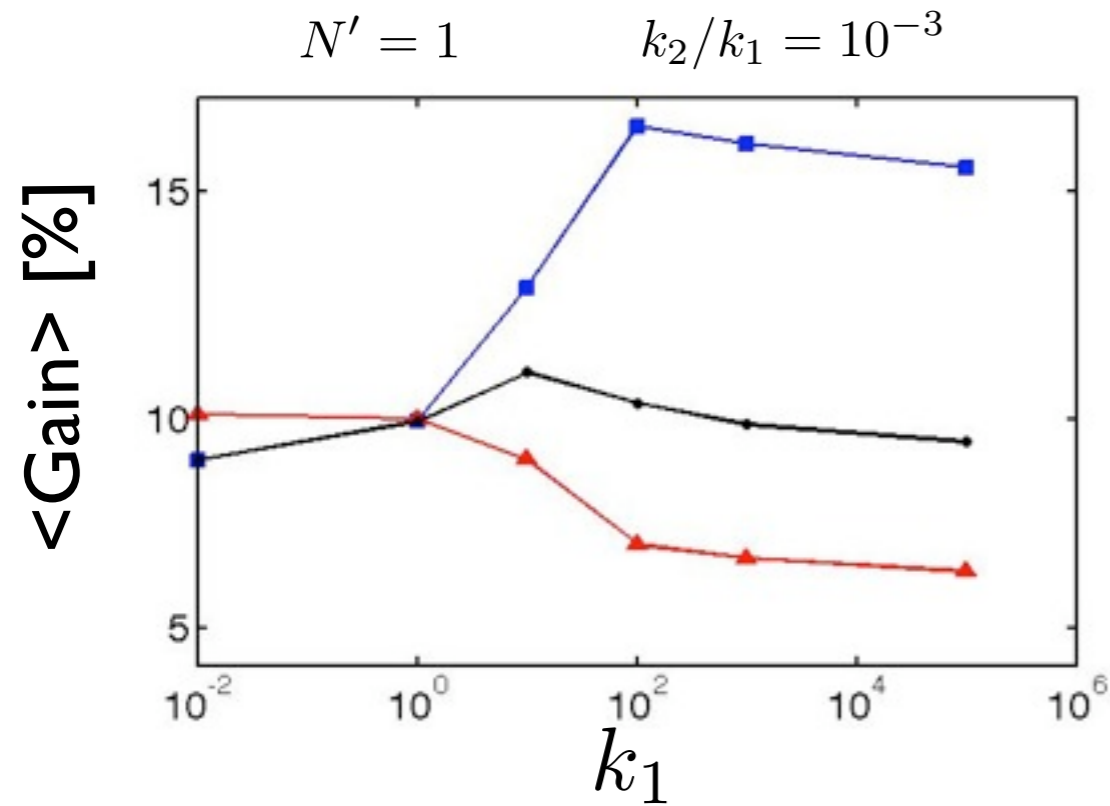
Концентрация : $t' = 0.2$ $R_g = 200$ $N' = 1$ $\varepsilon_0 = 0.05$



Увеличение накопления вещества $R_g = 200$ $N' = 1$ $\varepsilon_0 = 0.05$



Накопление связывающегося вещества. Зависимость от параметров модели.



- свободные
- связанные
- свободные+связанные

$$R_g = 200$$

$$\varepsilon_0 = 0.05$$

$$t' = 0.2$$

$$R_g = \frac{H_A k}{D}$$

$$k_1 = \frac{k_a \cdot c_0 \cdot 4R_g}{f}$$

$$k_2 = \frac{k_d \cdot 4R_g}{f}$$

Сравнение накопления вещества со связыванием и без. Пример.

Параметры системы “1% фибриновый гель + плазмин” :

$$R_g = 200$$

$$N' = 50$$

$$f=0.01\text{Гц}$$

$$f=0.1\text{Гц}$$

$$f=1\text{Гц}$$

$$f=10\text{Гц}$$

$$\varepsilon_0 = 0.05$$

$$k_2/k_1 = 10^{-3}$$

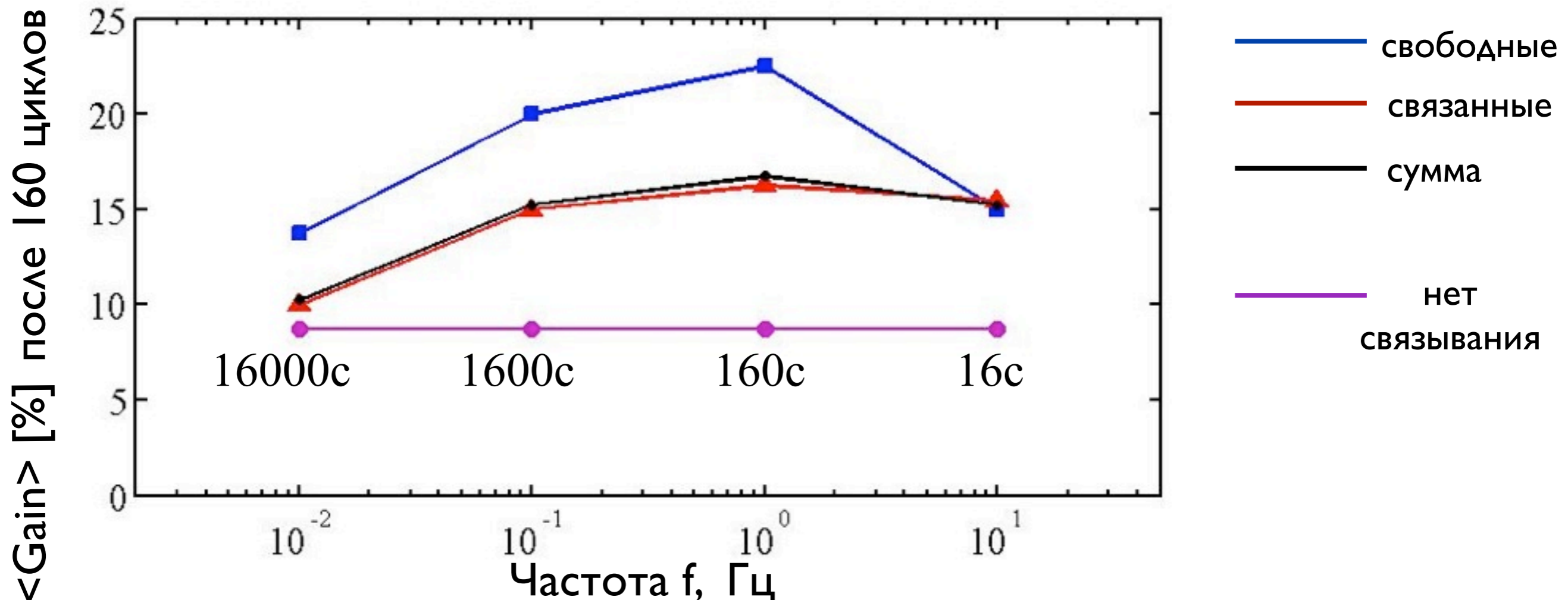
$$k_1 = 10^4$$

$$k_1 = 10^3$$

$$k_1 = 100$$

$$k_1 = 10$$

Увеличение накопления вещества в зависимости от частоты



Соотношение характерных времен

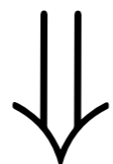
$$\tau_s = \frac{1}{2f} \quad \text{-характерное время изменения концентрации } C \text{ растворенного вещества за счет циклической деформации}$$

$$\tau_f = \frac{1}{k_a \cdot (c_0 + N)} \quad \text{-характерное время реакции связывания}$$

$$\tau_r = \frac{1}{k_d} \quad \text{-характерное время диссоциации, когда } C=0$$

При потоке, направленном внутрь геля, нужно, чтобы вещество успевало связаться: $\Rightarrow \tau_s > \tau_f$.

При потоке, направленном наружу нужно, чтобы вещество не успевало отвязаться от матрикса: $\Rightarrow \tau_s < \tau_r$.



Связывание будет ускорять транспорт относительно диффузии, если $\tau_s \in [\tau_f, \tau_r]$

Выводы

1) По результатам модели показано, что увеличение скорости накопления в ткани вещества, *связывающегося с матриксом*, может быть в несколько раз выше, чем для не связывающихся молекул. Причем коэффициент увеличения для *свободного* вещества в отдельности выше, чем для связанного и их суммы.

2) Для связывающихся молекул существует *оптимальная частота* нагрузки, обеспечивающая максимальную скорость транспорта при постоянстве остальных параметров.

3) Рассмотрен пример транспорта плазмينا в 1% фибриновом геле. Максимальное ускорение накопления плазмина достигается при частоте 1Гц и составляет 23% при относительной деформации 5%.

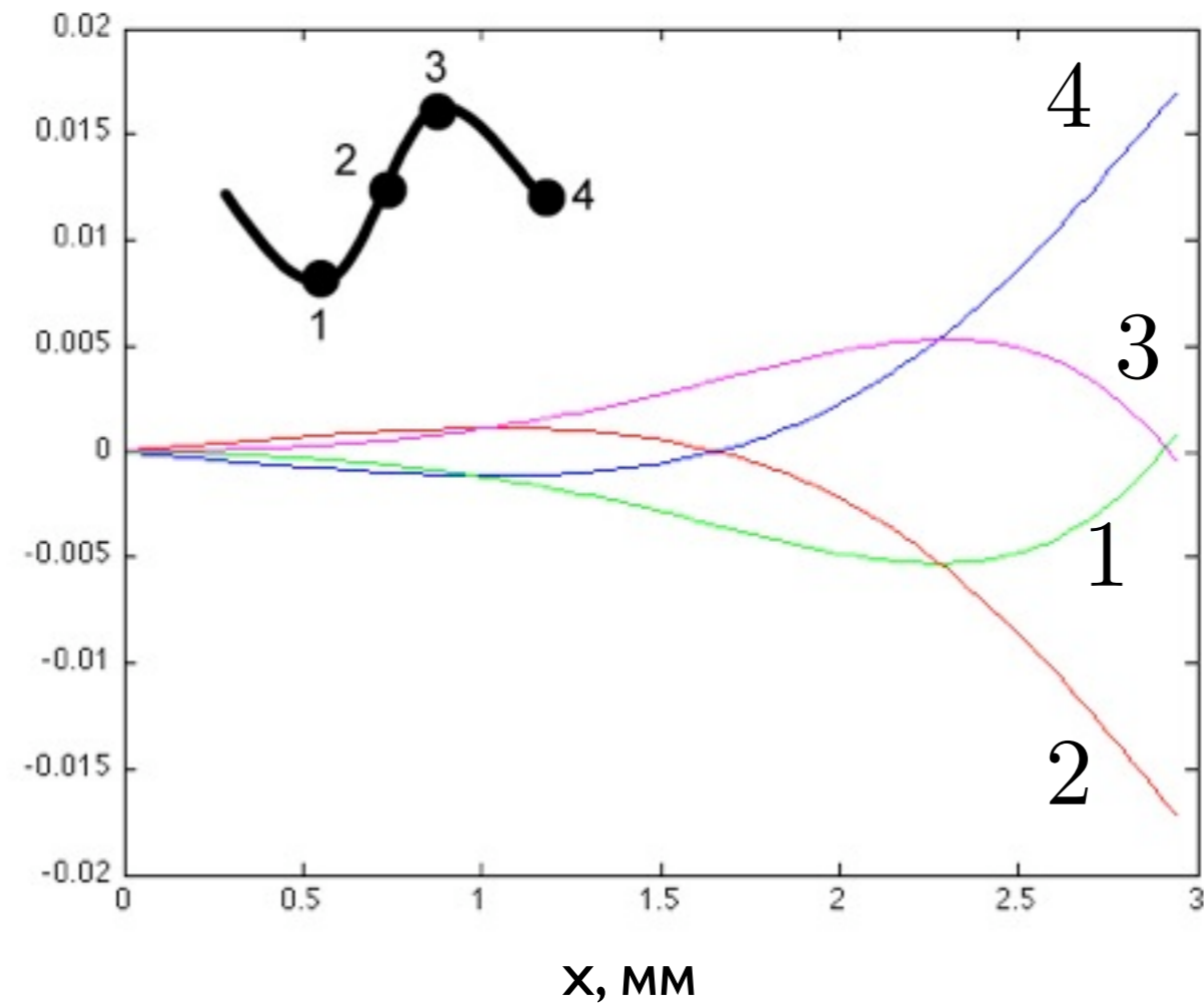
Применение модели

Построенная модель может быть использована:

- Определение наилучших механических свойств коллагеновых гелевых покрытий, используемых в качестве покрытий костных имплантатов. Расчет скорости десорбции (или накопления) факторов роста в этих покрытиях.
- Создание модели растворения тромба с учетом его деформации за счет пульсаций стенок сосудов

Решение уравнения для циклической деформации

Скорость потока в 4-х фазах нагрузки, мм/с



$$k_1 = \frac{k_a \cdot c_0 h^2}{D} = \frac{k_a \cdot c_0 \cdot 4R_g}{f}$$

$$k_2 = \frac{k_d \cdot h^2}{D} = \frac{k_d \cdot 4R_g}{f}$$

Дополнение про механические свойства гелей

$$\sigma \sim \left(1 + \epsilon - \frac{1}{(1 + \epsilon)^2}\right)$$

