

Моделирование процесса нагружения клетки эукариот с постоянной скоростью на основе методов статистической термодинамики

Никитюк А.С.*

Институт механики сплошных сред УрО РАН, Пермь, Россия

Аннотация. Исследование посвящено изучению процесса нагружения клетки эукариот с постоянной скоростью на основе статистико-термодинамической модели, учитывающей ориентационные свойства цитоскелета. Представленные результаты демонстрируют адекватность рассматриваемого модельного представления, а также его потенциал в части детализированного изучения эволюции сети филаментов. Предполагается, что основной вклад в механическую реакцию клетки вносит актиновый цитоскелет. В соответствии с этой гипотезой вводится параметр порядка сегментов филаментов, характеризующий их текущую ориентацию. С применением методов самосогласованного поля получен вид свободной энергии, зависящей от данного параметра. Эта характеристика позволяет оценивать сценарии эволюции структуры актинового цитоскелета. Следуя теории линейной термодинамики получено эволюционное уравнение, описывающее механическое поведение представительного объема клетки эукариот, которое удовлетворяет основным термодинамическим законам. В качестве тестовых данных, по которым осуществляется проверка адекватности исследуемой модели, рассматриваются аналитические зависимости, полученные на основе параллельной комбинации дробных элементов Скотт-Блэра. Этот механический аналог достаточно точно аппроксимирует результаты измерений атомно-силовой микроскопии для широкого класса клеток, но не позволяет изучать процесс развития микроструктуры. Поставлена и решена задача оптимизации параметров статистико-термодинамической модели клетки в сопоставлении с дробной моделью. Результаты решений статистико-термодинамической модели с подобранными параметрами находятся в хорошем качественном и количественном соответствии с тестовыми зависимостями. Представлено изменение величины относительной погрешности расчета от величины шага интегрирования эволюционного дифференциального уравнения представительного объема клетки с целью подтверждения достоверности полученных результатов моделирования процесса нагружения с постоянной скоростью.

Ключевые слова: механика клетки, актиновый цитоскелет, вязкоупругость, статистическая термодинамика, реологические модели с дробными операторами, атомно-силовая микроскопия.

ВВЕДЕНИЕ

Механические стимулы оказывают существенное влияние на формирование фенотипов клеток и развитие патологических заболеваний. В качестве примера можно привести исследование [1], где установлена способность клеток совершать фенотипические переходы в условиях микрогравитации, причиной которых являются

*nas@icmm.ru

физические ограничения. Связь между функционированием клеток и механическими свойствами их окружения показана в статьях [2–4]. В работах [5, 6] имеются доказательства, что развитие онкопатологического фенотипа инвазивных эпителиальных клеток может быть инициировано увеличением жесткости ткани. Также в ряде исследований выявлено, что механика клеток определяет сценарии развития заболеваний печени [7–9] и легких [10, 11].

С практической точки зрения натурные и теоретические механические эксперименты направлены на создание новых терапевтических стратегий, основанных на понимании закономерностей реакций клеток при внешних воздействиях. На данный момент механические свойства клеток в основном характеризуются в терминах параметра жесткости [12], модулей Юнга [13, 14] или сдвига [15] и описываются вязкоупругими моделями [16–22]. Четкая связь между экспериментально измеряемыми параметрами и теоретическими представлениями определяет возможность разработки новых инструментов диагностики и лечения различного рода патологий.

Одним из традиционных и хорошо зарекомендовавших себя способов изучения механики живых клеток является атомно-силовая микроскопия (АСМ). С ее помощью можно исследовать вязкоупругие характеристики клеток в режимах релаксации напряжений, ползучести, постоянной или осциллирующей нагрузки, а также разгрузке [23]. Ещё одним перспективным методом изучения клеток является количественная фазовая микроскопия, которая позволяет в сравнении с АСМ при заданных условиях нагружения обеспечить несущественное нарушение внутриклеточных процессов и отсутствие повреждающего клетку воздействия [15, 24, 25]. Также к другим методам механических испытаний клеток относятся магнитные и оптические пинцеты, аспирация с помощью микропипетки, деформирование подложки с прикрепленными к ней клетками, микроэлектромеханические системы, силовая спектроскопия высокого разрешения и тому подобное [26, 27].

Поведение клеток, как представителя класса материалов, называемых мягкой материей (soft matter), зачастую исследуется с использованием модельных тел. Эти объекты состоят из единичных или связанных между собой упругих (гуковская пружина), вязких (ньютоновский поршень) и дробных элементов [28]. Связь может быть как последовательной (максвелловского типа), так и параллельной (кельвиновского типа). Поведение данных механических аналогов может быть описано в линейном приближении, то есть при малых деформациях. Так как клетки проявляют существенно нелинейный характер реакции в ответ на внешние стимулы даже при небольших изменениях своей формы, соответствующие модели должны отражать данную особенность.

В статьях [29, 30] предложена математическая модель клетки эукариот, позволяющая описать процессы наноиндентирования биообразцов и релаксации напряжений. Модель разработана с применением аппарата статистической физики и линейной термодинамики. Она является нелинейной, сформулирована для случая малых деформаций и применима для анализа данных атомно-силовой микроскопии. Как показано в данных работах модель позволяет достаточно хорошо описывать экспериментальные данные. При этом она учитывает микроскопические структурные особенности цитоскелета, оказывающие ключевое влияние на механическое поведение клетки.

Целью данной работы является апробация предложенных модельных представлений для случая реализации программы нагружения клетки с постоянной скоростью методом атомно-силовой микроскопии. Статья построена следующим образом. В разделе 1 приводятся аналитические зависимости, описывающие экспериментальные данные по нагружению клетки с постоянной скоростью, полученные на основе дробной модели Кельвина – Фойгта. Эти данные используются в качестве «эталонных» или тестовых для проверки адекватности результатов

моделирования отклика клетки на основе статистико-термодинамического подхода. В разделе 2 рассматривается математическая модель клетки, учитывающая ориентационные и термодинамические свойства цитоскелета. В разделе 3 приводятся результаты идентификации и верификации параметров исследуемой модели на основе анализа силовых кривых. В заключении обсуждаются результаты и перспективы дальнейшего исследования.

1. ДРОБНАЯ МОДЕЛЬ КЕЛЬВИНА – ФОЙГТА

Атомно-силовая микроскопия принадлежит к классу эффективных и часто используемых инструментов изучения механических свойств биологических объектов. Одним из вариантов измерения вязкоупругих свойств образца с помощью данного метода является эксперимент по его нагружению, в ходе которого регистрируется зависимость глубины вдавливания индентора от приложенной силы. Связь историй глубины вдавливания индентора $\delta(t)$ и приложенной силы $F(t)$ имеет вид [31, 32]

$$\delta(t)^\mu = \kappa \int_0^t J(t-\xi) \frac{dF(\xi)}{d\xi} d\xi, \quad (1)$$

где t, ξ – время, μ и κ – параметры, определяющие геометрию индентора, J – функция ползучести. В качестве примера укажем для инденторов конической и сферической форм параметры, определяющие их геометрию

$$\begin{aligned} \kappa &= \frac{\pi(1-\nu^2)}{4 \tan(\theta)}, & \mu &= 2, \\ \kappa &= \frac{3(1-\nu^2)}{8\sqrt{R}}, & \mu &= 3/2, \end{aligned}$$

где θ – половина угла раствора конуса, ν – коэффициент Пуассона, R – радиус полусферы.

Нагружая клетку с постоянной скоростью

$$F(\xi) = \nu_F \xi, \quad (2)$$

из соотношения (1) получаем

$$\delta(t)^\mu = \kappa \nu_F \int_0^t J(t-\xi) d\xi, \quad (3)$$

где ν_F – скорость приложения силы.

Согласно последним исследованиям [13, 33, 34] для широкого класса клеток характерен двойной степенной закон вязкоупругой релаксации напряжений, у которого первый и второй показатель степени описывают так называемые быструю и медленную динамическую реакцию клетки (the fast and the slow dynamic response of the cell), соответственно. Как отмечается в [13], медленная реакция клетки объясняется стеклоподобным режимом динамики цитоскелета, который, в отличие от инертных стеклообразных систем, может изменяться в зависимости от реализуемых биологических функций, таких как миграция, цитокинез и механотрансдукция. Происхождение быстрой реакции клетки в литературе связывается с энтропийным откликом ансамбля F-актиновых филаментов.

Двойной степенной закон вязкоупругой релаксации живых клеток достаточно хорошо описывается структурной моделью с двумя дробными или фрактальными элементами Скотт-Блэра (fractional dashpot, spring-pot, pot), которые соединены параллельно и определяются операторами дробного дифференцирования в форме $\sigma = \nu d^\alpha \varepsilon / dt^\alpha$. Данную модель в англоязычной литературе часто называют дробной

моделью Кельвина – Фойгта [35–37]. На рисунке 1,а представлена схема данной модели.

Определяющее соотношение для модели, представленной на рисунке 1,а, имеет вид

$$\sigma(t) = E\tau^\alpha \frac{d^\alpha \varepsilon(t)}{dt^\alpha} + E\tau^\beta \frac{d^\beta \varepsilon(t)}{dt^\beta}, \quad (4)$$

где E , τ – модуль Юнга и характерный временной масштаб реакции клетки, связывающий эффективную вязкость первого и второго дробных элементов и параметр упругости, α и β – показатели степени дробных производных, варьирующиеся в диапазоне от 0 до 1.

За быструю и медленную реакцию клетки отвечают параметры α и β при условии $\alpha > \beta$, которые естественным образом соответствуют экспоненциальным показателям двойного степенного закона вязкоупругой релаксации напряжений. Согласно [36], соответствующая соотношению (4) функция ползучести определяется как

$$J(t) = \frac{t^\alpha}{E\tau^\alpha} E_{\alpha-\beta, 1+\alpha} \left(\frac{\tau^\beta t^{\alpha-\beta}}{\tau^\alpha} \right), \quad (5)$$

где $E_{p,q}(z)$ – это функция Миттаг – Леффлера, которая соответствует соотношению

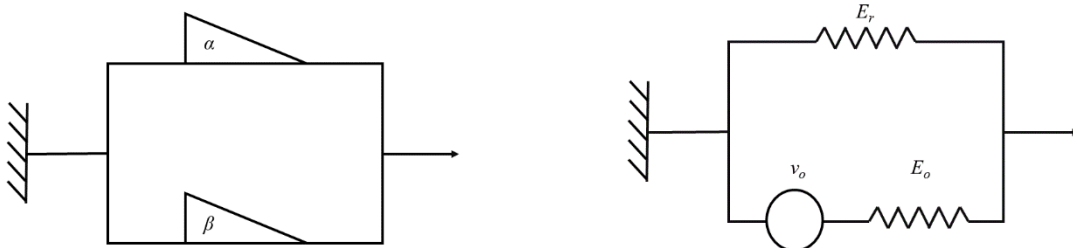
$$E_{p,q}(z) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{\Gamma(pn+q)}, \quad p, q > 0. \quad (6)$$

Здесь $\Gamma()$ – это гамма-функция. Тогда аналитическое решение соотношения (3) при учете (5) и правила интегрирования функции Миттаг – Леффлера [38]

$$\int_0^z E_{p,q}(\lambda t^p) t^{q-1} dt = z^q E_{p,q+1}(\lambda z^p) \quad (7)$$

имеет вид

$$\delta(t) = \left(\frac{\kappa v_F}{E\tau^\alpha} t^{1+\alpha} E_{\alpha-\beta, 2+\alpha} \left(\frac{\tau^\beta t^{\alpha-\beta}}{\tau^\alpha} \right) \right)^{1/\mu}. \quad (8)$$



(а) Модель с двумя параллельно соединенными дробными элементами

(б) Модель ориентационно-вязкоупругого тела

Рис. 1. Схематические изображения структурных схем механических моделей, где α и β – это степени дробных производных, E_r , E_e , v_e – модули упругости и коэффициент вязкости, соответственно.

Между глубиной внедрения индентора и деформацией имеется связь [39], справедливая для случая малых деформаций

$$\bar{\delta}(t) = \frac{\delta(t)}{(\kappa R^2)^{1/\mu}} = \left(\frac{v_F}{ER^2\tau^\alpha} t^{1+\alpha} E_{\alpha-\beta, 2+\alpha} \left(\frac{\tau^\beta t^{\alpha-\beta}}{\tau^\alpha} \right) \right)^{1/\mu}, \quad (9)$$

$$\varepsilon = 0.2 \frac{a}{R} = 0.2 \frac{(R\delta)^{1/2}}{R} = 0.2\bar{\delta}^{1/2}, \quad (10)$$

где a – размер области контакта индентора и клетки.

На рисунке 2 представлены результаты расчетов функции ползучести (5) и зависимости глубины индентирования от времени (8) на основе модели с двумя параллельно соединенными дробными элементами.

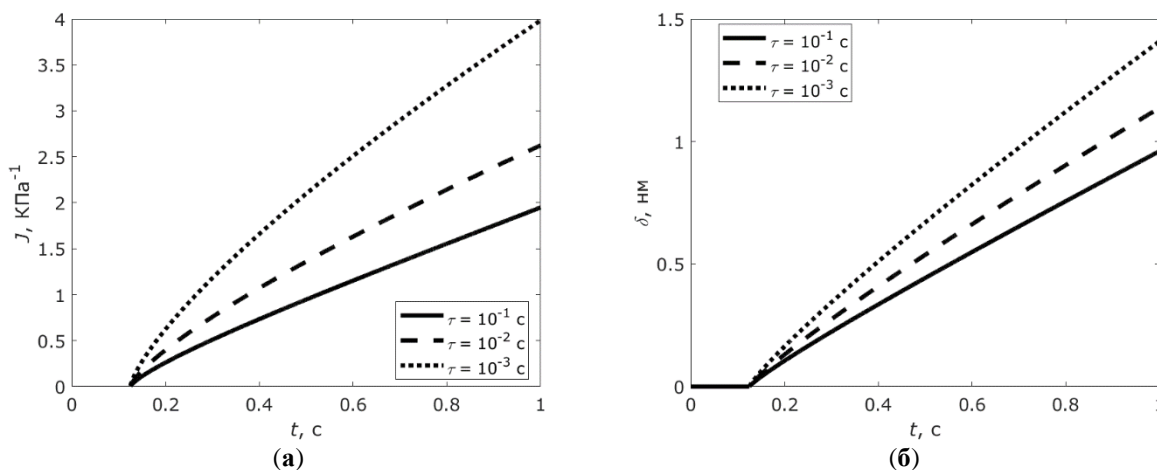


Рис. 2. Визуализация расчета функции ползучести (а) и глубины индентирования (б) от времени для структурной модели с двумя параллельно соединенными дробными элементами.

Отметим, что данная модель при условии малых деформаций клетки совпадает с хорошо известной моделью Герца, часто используемой для расчета механических характеристик клетки в экспериментах на атомно-силовом микроскопе. При показателе степени дробной производной, равном единице, фрактальный элемент соответствует модели Ньютона. Также стоит упомянуть, что для исследования клеток используются и сочетания дробного элемента с упругим или вязким элементами [16].

2. СТАТИСТИКО-ТЕРМОДИНАМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

В ряде работ [40–43] отмечается, что деформационные свойства единичных клеток преимущественно определяются движением и реорганизацией актинового цитоскелета. При описании механики цитоскелета необходимо определить форму микро- и макроскопических параметров, учитывающих локальные изменения симметрии, обусловленные ориентационными свойствами филаментов, а также форму зависимости термодинамического потенциала от данных структурных переменных. Внутренняя переменная, связанная с филаментами, была введена в работе [30] по аналогии со структурными переменными, используемыми в теории жидких кристаллов [44] и при описании деформационных свойств твердых полимеров [45]. Ориентационная полимеризация и деполимеризация ансамбля актиновых филаментов определяются бесследовым тензором второго ранга $\boldsymbol{\eta}$, который есть среднее от «микроскопической» величины

$$\mathbf{s} = \frac{3}{2} \left(\mathbf{p}\mathbf{p} - \frac{1}{3} \mathbf{I} \right),$$

где \mathbf{p} – единичный вектор вдоль оси сегмента, \mathbf{I} – единичный тензор. Данный тензор характеризует ориентацию сегмента актинового филамента. «Макроскопический» параметр порядка $\boldsymbol{\eta}$ получается путем усреднения тензора \mathbf{s} по бесконечно малому объему клетки, содержащему достаточное для статистического описания ее состояния

число сегментов филаментов. При этом масштаб данного объема намного меньше, чем размеры клетки. Такой объем будем называть представительным.

Тогда макроскопический параметр порядка определяется соотношением

$$\boldsymbol{\eta} = \frac{1}{2} \eta \left(\mathbf{d}\mathbf{d} - \frac{1}{3} \mathbf{I} \right), \quad (11)$$

где \mathbf{d} – это директор, η – параметр анизотропии, который варьируется от -0.5 (случай планарной изотропии с директором \mathbf{n} ортогональным плоскости) до 1 (достигается при полной ориентации всех сегментов в направлении \mathbf{d}), где значение 0 соответствует изотропному распределению филаментов. Нормировка в соотношении (11) выбрана так, что в системе координат, где $\mathbf{d} = (0,0,1)$, имеем $\eta_{33} = \eta$. Известно, что в полимерных системах процесс ориентирования волокон приводит к деформации материала. Тогда введем коэффициент γ , характеризующий «ориентационную восприимчивость» сегментов филамента по отношению к приложенному напряжению, и концентрацию сегментов в представительном объеме N , с помощью которых можно поставить в соответствие параметру порядка деформацию $\boldsymbol{\varepsilon}_o$. Запишем связь деформации, обусловленной ориентационными эффектами актиновых филаментов клетки эукариот, и параметра порядка $\boldsymbol{\eta}$ как

$$\boldsymbol{\varepsilon}_o = N\gamma\boldsymbol{\eta} \quad (12)$$

Далее, пусть ориентирующее воздействие, испытываемое отдельным упорядочивающимся «микроскопическим» элементом, определяется девиатором тензора напряжений $\boldsymbol{\sigma}$ и уже достигнутой степенью ориентации $\boldsymbol{\eta}$, что обусловлено биохимией процесса [46]. Тогда, как и в вейссовской теории ферромагнетизма, можно ввести «эффективное поле», действующее на сегмент актинового филамента

$$\mathbf{H} = \boldsymbol{\sigma}_o + \lambda \boldsymbol{\varepsilon}_o,$$

где λ – константа молекулярного поля. Данные параметры в общем случае являются тензорами четвертого ранга, однако в данной работе учитываются только первые скалярные члены разложений соответствующих тензорных коэффициентов. Коэффициент γ имеет размерность объема. Предположим, что величина γ определяется объемом элементарной структурной единицы рассматриваемой системы.

Ориентационная часть энергии сегмента актинового филамента E определяется соотношением

$$E = -\mathbf{H} : \gamma \mathbf{s}_o.$$

Вероятность различных ориентаций сегментов в представительном объеме цитоскелета клетки соответствует распределению Больцмана – Гиббса в присутствии эффективного поля и задается в виде

$$W = Z^{-1} \exp\left(-\frac{E}{\Theta}\right),$$

$$Z = \int_{\Omega} \exp\left(-\frac{E}{\Theta}\right) d\Omega, \quad (13)$$

где Θ – эффективный температурный фактор, Ω – пространство возможных ориентаций сегментов филаментов, а соотношение (13) определяет нормировку распределения. Таким образом, неравновесное состояние системы характеризуется не только внешними параметрами и температурой (или энергией), но и внутренней переменной в присутствии некоторого (дополнительного) эффективного поля. Это означает, что термодинамические потенциалы и энтропия неравновесного состояния соответствуют

потенциалам и энтропии равновесного состояния, характеризуемого значениями переменных состояния системы, но в присутствии дополнительного силового поля.

Используя метод самосогласованного поля, можно ввести уравнение самосогласования микро- и макроскопического параметров порядка

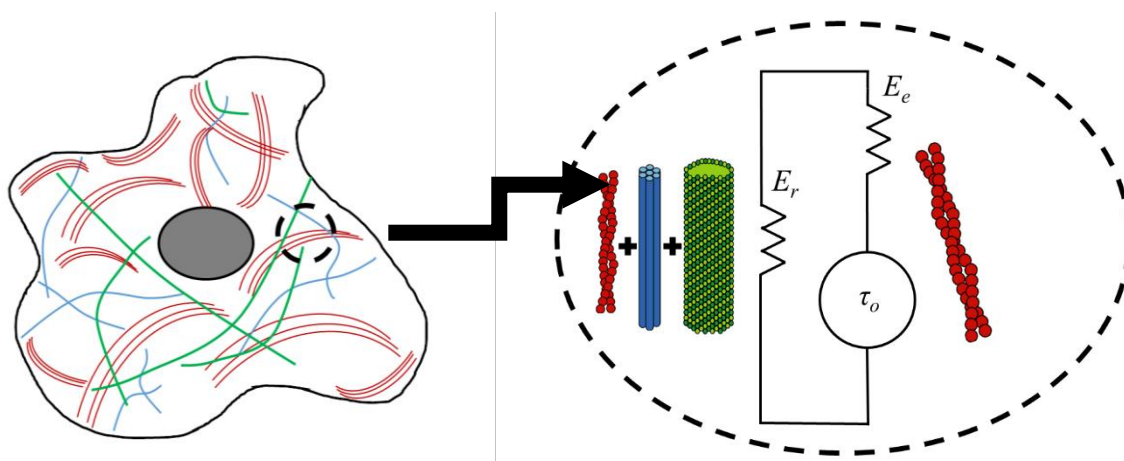
$$\epsilon_o = N \int_{\Omega} \gamma s W d\Omega. \quad (14)$$

Соотношение (14) при рассмотрении случая одноосного деформирования клетки численно разрешается в следующем виде

$$\xi = \frac{3\gamma}{2\Theta} (\sigma_o + \lambda \epsilon_o) = -20 \left(\frac{8 \cdot 10^3}{-9 \cdot 10^4 + \epsilon_o} + \frac{0.08}{-1 + \epsilon_o} + \frac{0.09}{0.6 + \epsilon_o} \right). \quad (15)$$

Отсюда определяется феноменологическое представление ориентационной части свободной энергии Гельмгольца клетки F_o в виде

$$F = -\frac{2\Theta}{3\gamma} \left(1.6 \cdot 10^5 \ln(9 \cdot 10^4 - \epsilon_o) + 1.6 \ln(1 - \epsilon_o) + 1.8 \ln(-0.6 - \epsilon_o) \right) - \frac{\lambda \epsilon_o^2}{2}. \quad (16)$$



(а) Схематическое изображение клетки эукариот (б) Механический аналог представительного объема

Рис. 3. Схематичный набросок клетки с рассматриваемыми элементами цитоскелета и ориентационно-вязкоупругим телом. Красным цветом обозначены актиновые филаменты, синим – промежуточные филаменты, зеленым – микротрубочки. (а) В центре клетки ядро, которое обозначено серой заливкой. Окружность с пунктирным контуром обозначает представительный объем цитоскелета, в который входят актиновые и промежуточные филаменты, а также микротрубочки. (б) E_r , E_e и τ_o – модули Юнга упругого и максвелловского элементов и время релаксации сегментов микрофиламентов, соответственно.

Помимо актиновых филаментов на механику цитоскелета также влияют промежуточные филаменты и микротрубочки. Поэтому введем механический аналог представительного объемного элемента клетки, соответствующий структурно-механической схеме в виде параллельно соединенных элементов максвелловского и чисто упругого типа. Выбор данной схемы обусловлен тем, что цитоскелет, как представитель класса полимерных материалов, испытывает обратимые деформации энтропийного характера. Под элементом максвелловского типа понимается последовательно соединенные упругий и ориентационный элементы. Упругий элемент описывает обратимые деформации, а ориентационный элемент ассоциируется с соответствующим механизмом неупругого деформирования сегментов микрофиламентов, свободная энергия которых определяется соотношением (16). Обратимые деформации цитоскелета, за которые отвечают актиновые и промежуточные филаменты, а также микротрубочки, описываются чисто упругим

элементом, параллельно соединенным с элементом максвелловского типа. На рисунке 3 также приводится схематичный набросок клетки с рассматриваемыми элементами цитоскелета и ориентационно-вязкоупругим телом, с указанием соответствия элементов механического аналога компонентам клетки.

Из второго закона термодинамики следует, что диссипация энергии может быть представлена как:

$$T\dot{S} = \left(\boldsymbol{\sigma}_o - \frac{\partial F}{\partial \boldsymbol{\varepsilon}_o} \right) : \dot{\boldsymbol{\varepsilon}}_o \geq 0, \quad (17)$$

где T – температура, S – энтропия.

Аналогично исследованию [47], согласно гипотезе о линейной связи термодинамических сил и потоков, а также принципу Онзагера, из (17) вытекает следующее определяющее соотношение для представительного объема клетки:

$$\frac{v_o}{E_e} \dot{\boldsymbol{\sigma}} + \boldsymbol{\sigma} = \frac{v_o (E_r + E_e)}{E_e} \dot{\boldsymbol{\varepsilon}} + E_r \boldsymbol{\varepsilon} + w \left(\boldsymbol{\varepsilon} - \frac{\boldsymbol{\sigma} - E_r \boldsymbol{\varepsilon}}{E_e} \right), \quad (18)$$

$$w(\boldsymbol{\varepsilon}_o) \equiv \frac{\partial F}{\partial \boldsymbol{\varepsilon}_o} = \frac{2\Theta}{3\gamma} \xi(\boldsymbol{\varepsilon}_o) - \lambda \boldsymbol{\varepsilon}_o, \quad (19)$$

где E_r , E_e – модули упругости систем «актиновые и промежуточные филаменты-микротрубочки» и сегмента микрофиламента, v_o – вязкость актиновых филаментов. Вязкость в общем случае для клеток зависит от параметров состояния и может быть представлена как

$$v_o = E_e \tau_o, \quad (20)$$

где τ_o – это характерный временной масштаб реакции актиновых филаментов. Данное время при известной объемной плотности свободной энергии можно определить соотношениями активационного типа по аналогии с работами [30, 48]

$$\tau_o = \tau_0 \exp\left(\frac{\Delta\Psi}{\Theta}\right), \quad (21)$$

здесь τ_0 – период собственных колебаний сегментов микрофиламентов (величины, обратно пропорциональной собственной частоте), $\Delta\Psi$ – величина потенциального барьера (см. рис. 4, б), которую необходимо преодолеть системе для ориентации всех сегментов представительного объема в одном определенном направлении.

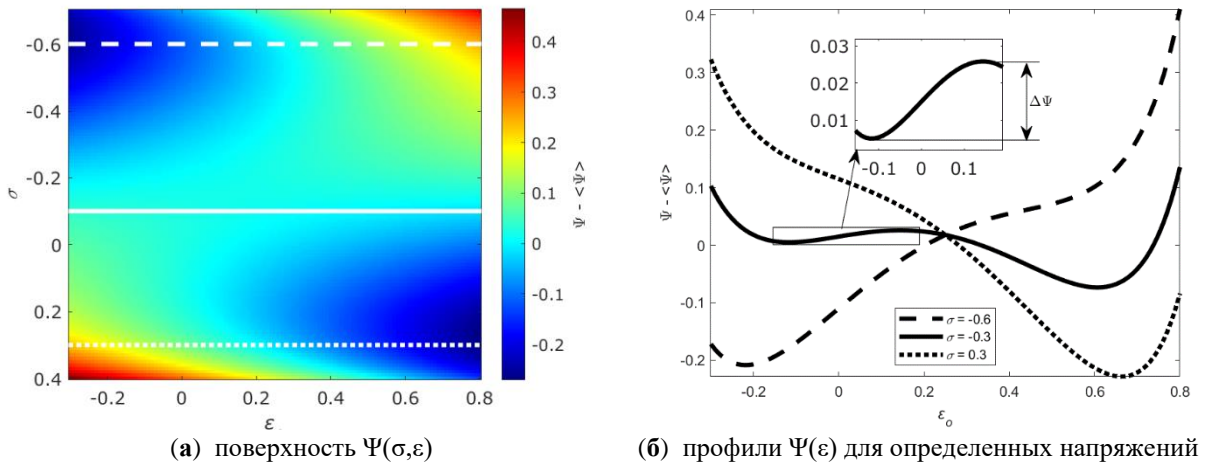


Рис. 4. Зависимости ориентационной части свободной энергии от параметра порядка при различных значениях напряжения при фиксированном значении эффективного температурного фактора Θ .

Отметим, что на величину данных энергетических барьеров влияет приложенное напряжение, что следует из определения термодинамического потенциала $\Psi = F(\varepsilon_o) - \sigma_o \varepsilon_o$. Чем его значение выше, тем меньше барьер. Также влияние имеет эффективный температурный фактор, что, по сути, означает влияние температуры окружающей среды. Уменьшение температуры ведет к уменьшению величины барьера, как видно из рисунка 4,б. Если значения $\Delta\Psi$ много больше Θ , то это приводит к увеличению времен релаксации, если потенциальный барьер становится равным нулю, τ_o перестает зависеть от приложенного напряжения. На рисунке 4,б изображены зависимости $\Psi - \langle\Psi\rangle$ при фиксированном эффективном температурном факторе и различных значениях напряжений. Для заданного значения Θ актиновые филаменты ориентируются спонтанно. Об этом свидетельствуют минимумы на кривой, обозначенной сплошной линией на рисунке 4,а. Наибольший минимум, находящийся в области $\varepsilon_o > 0$, отвечает состоянию типа «легкая ось». В области $\varepsilon_o < 0$ наблюдается метастабильное состояние, которое ещё называют «легкая плоскость». Растяжение повышает устойчивость структуры с положительной ориентацией: главная потенциальная яма становится глубже, и точка минимума смещается вправо. Одновременно, устойчивость метастабильного состояния понижается, и при достаточно большом растяжении (штриховая линия) минимум в области $\varepsilon_o < 0$ исчезает. Сжимающее напряжение (пунктирная линия), напротив, способствует метастабильной ориентации, так что состояния с $\varepsilon_o > 0$ и $\varepsilon_o < 0$ при сильном сжатии меняются устойчивостью.

Если исключить влияние температурных и ориентационных эффектов (за учет которых отвечает последнее слагаемое в правой части (18)), данное определяющее соотношение будет соответствовать модели стандартного линейного тела.

3. СРАВНЕНИЕ ДРОБНОЙ И СТАТИСТИКО-ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛЕЙ КЛЕТКИ

Представленные в разделах 1 и 2 модели позволяют описать нагружение клетки с постоянной скоростью. Аттестация дробной модели, а также идентификация и верификация её параметров на основе экспериментальных данных атомно-силовой микроскопии широкого класса клеток проводились в исследованиях [13, 49–51]. В результате установлено, например, что для клеток культуральной линии NIH 3T3 при различных условиях нагружения параметры модели α и β принимают значения 0.76 ± 0.16 и 0.2 ± 0.02 , соответственно. При этом параметру E соответствует значение, примерно равное 1 КПа, а τ изменяется от 0.1 до 0.001 секунд. Воспользовавшись полученными данными, выполним идентификацию параметров статистико-термодинамической модели, а затем верифицируем их при других условиях вычислительного эксперимента.

Программа нагружения с постоянной скоростью (2) для статистико-термодинамической модели может быть сформулирована в виде:

$$\sigma = \frac{0.04v_F t}{\pi R^2 \varepsilon^2}, \quad (22)$$

здесь использована аналогия между одноосным сжатием и индентированием сферическим наконечником для случая малых деформаций [39], а именно соотношение (10) и

$$\sigma = \frac{F}{\pi a^2}. \quad (23)$$

Тогда соотношение (18) преобразовывается к виду

$$\dot{\varepsilon} = \frac{\frac{v_o}{E_e} \left(\frac{0.04}{\pi \varepsilon^2} \right) v_\sigma + \frac{0.04}{\pi \varepsilon^2} v_\sigma t - E_r \varepsilon - w \left(\varepsilon - \frac{\sigma - E_r \varepsilon}{E_e} \right)}{\left(\frac{v_o (E_r + E_e)}{E_e} + \frac{v_o}{E_e} \frac{0.08}{\pi \varepsilon^3} v_\sigma t \right)}, \quad (24)$$

где

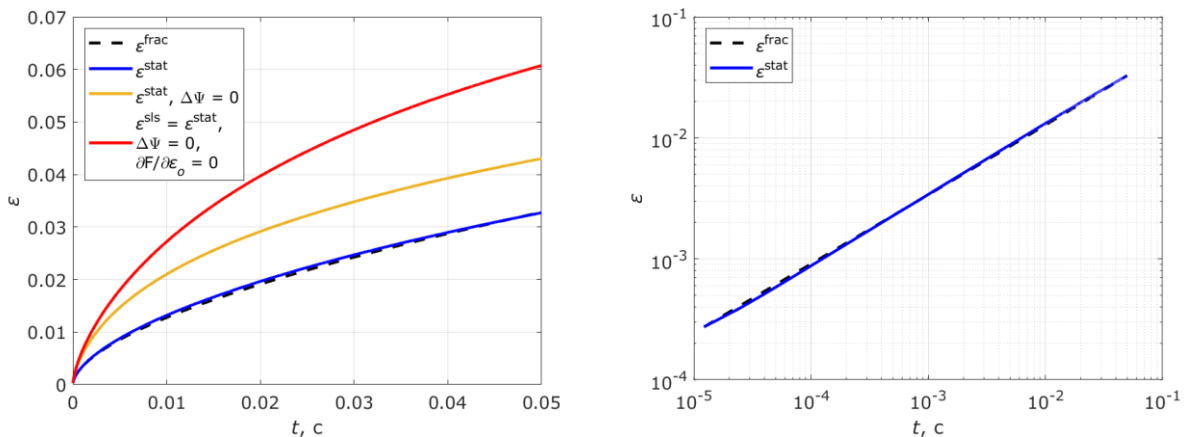
$$v_\sigma = \frac{v_F}{R^2}. \quad (25)$$

При идентификации параметров модели (параметров управления) считаются известными следующие величины, ещё называемые параметрами состояния, постоянная Больцмана k_B и температура (равна 300 К), определяющие эффективный температурный фактор, а именно $\Theta = k_B T$. Определение параметров управления сводится к постановке и решению оптимизационной задачи. В качестве целевой функции выбирается среднеквадратическое отклонение

$$\sqrt{\sum_{i=0}^n \frac{|\varepsilon_i^{stat}(E_r, E_e, \tau_0, \lambda, \gamma) - \varepsilon_i^{frac}|^2}{|\varepsilon_i^{frac}|^2}} \rightarrow \min, \quad (26)$$

где n – это количество рассчитанных точек, E_r , E_e , τ_0 , λ , γ являются идентифицируемыми параметрами, ε^{stat} определяется из решения дифференциального уравнения (24), ε^{frac} – аналитическими соотношениями (8)–(10). Поиск решения (24) сводится к решению задачи Коши. В качестве начальных условий деформация полагается равной нулю. Задача Коши решается неявным методом Гира пятого порядка точности. Для установления конкретных значений параметров использовалась процедура приближения к кривой, полученной на основе дробной модели при сохранении требования соответствия сценарию, заключающемуся в численном решении задачи (26) с помощью метода прямого поиска (Нелдера – Мида).

На рисунке 5 представлена полученная при решении оптимизационной задачи зависимость деформации от времени $\varepsilon(t)$, рассчитанная на основе дробной (пунктирная кривая черного цвета) и статистико-термодинамической (сплошная кривая синего цвета) моделей при скорости нагружения 1 КПа/с.



(а) представление в линейных координатах

(б) представление в логарифмических координатах

Рис. 5. Зависимость значений деформации клетки от времени при скорости нагружения 1 КПа/с для дробной и статистико-термодинамической моделей.

На рисунке 5,а результаты расчетов изображены в обычном масштабе, на рисунке 5,б – в логарифмическом. Видно хорошее качественное и количественное соответствие

между двумя кривыми. И первая, и вторая модели подчиняются степенному закону, что видно по графикам в логарифмическом масштабе. Величина максимальной относительной ошибки составила 4.8 %. Определенные параметры исследуемой модели приведены в таблице 1.

Таблица 1. Значения идентифицированных параметров статистико-термодинамической модели

E_r , КПа	E_s , КПа	τ_0 , с	λ , КПа	γ , м ³
2.25	$9.95 \cdot 10^3$	$7.1 \cdot 10^{-6}$	$2.6 \cdot 10^{-3}$	$3.6 \cdot 10^{-21}$

Также на рисунке 5,а визуализированы зависимости $\varepsilon(t)$, полученные на основе статистической модели, но без учета зависимости вязкости от параметра порядка (линия оранжевого цвета) и при $w = 0$ (линия красного цвета). На основе данных результатов можно сделать вывод, что соответствующие поправки существенно влияют на процесс нагружения клетки. Отметим, что при решении оптимизационной задачи для модели стандартного линейного тела вместо статистико-термодинамической модели максимальная относительная погрешность составила 22 %.

На рисунке 6 построены результаты верификации статистико-термодинамической модели клетки в линейных (рис. 6,а) и логарифмических (рис. 6,б) координатах.

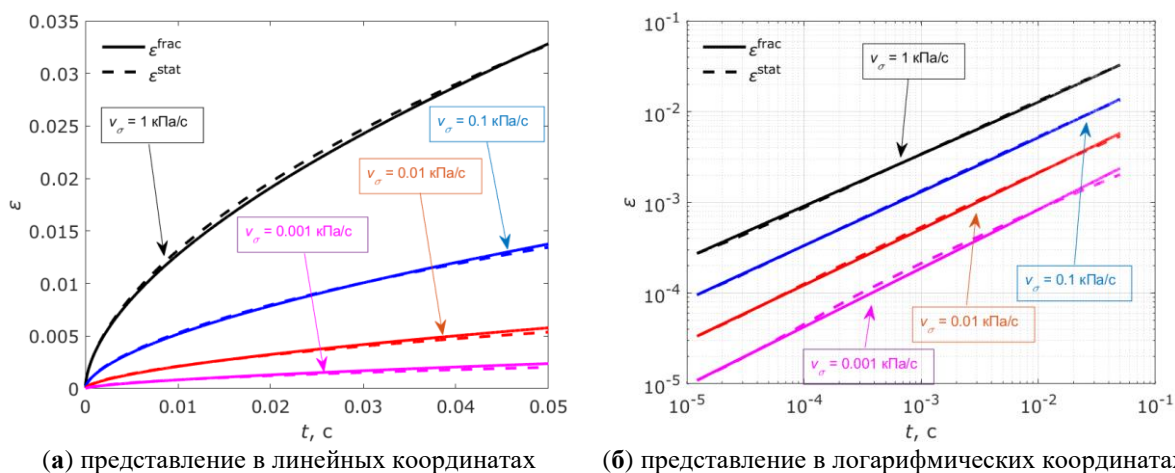


Рис. 6. Верифицирующие вычислительные эксперименты по нагружению клетки с постоянной скоростью, выполненные с помощью дробной и статистико-термодинамической моделей.

На основании результатов численного моделирования, полученных при скорости нагружения 1 КПа/с (графики черного и синего цвета на рисунке 5 и графики черного цвета на рисунке 6), были идентифицированы параметры статистико-термодинамической модели (см. таблицу № 1). Для скоростей нагружения 0.1, 0.01 и 0.001 КПа/с выполнена верификация найденных параметров. Так как в зависимости от скорости приложения нагрузки меняется быстрая реакция клетки, параметр α дробной модели принимался равным 0.78 и 0.85, а также 0.937 соответственно. Для скорости нагружения 1 КПа/с данный параметр имел значение 0.71. Анализируя полученные кривые, можно увидеть хорошее качественное соответствие. Для указанных скоростей нагружения величины максимальной относительной ошибки составили 5.3 %, 7 % и 14.7 % соответственно.

Статистико-термодинамическая модель клетки позволяет анализировать процесс ориентирования сегментов филаментов цитоскелета. На рисунке 7 представлены

профили свободной энергии клетки при различных скоростях нагружения в конечный момент выполнения программы нагружения.

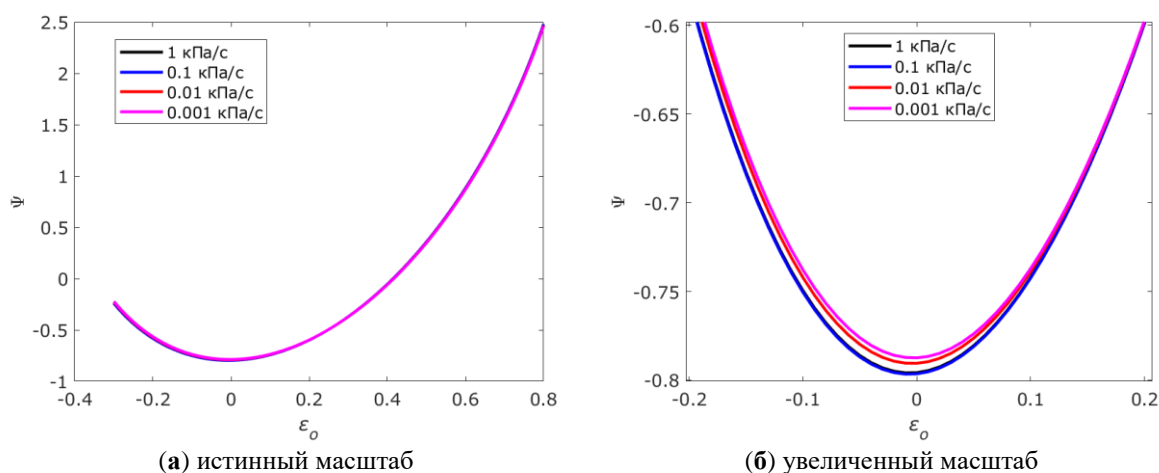


Рис. 7. Профили свободной энергии в момент времени 0.05 с при различных скоростях нагружения.

Сегменты актиновых филаментов склонны ориентироваться в одном и том же направлении, соответствующем согласно (12) малой величине деформации во всех четырех сценариях нагружения. Об этом свидетельствуют практически совпадающие минимумы функции $\Psi(\epsilon_0)$ на рисунке 7. При этом значение энергии системы отлично от величины минимума за счет приложенного напряжения.

Вклад ориентационной части деформации является определяющим, о чем можно судить, сопоставляя рисунок 6,а и рисунок 8,а. При этом эволюция ориентационной части деформации зависит от величины энергетического барьера, графики которого приведены на рисунке 8,б, что следует из заложенных в модель представлений (20)–(21).

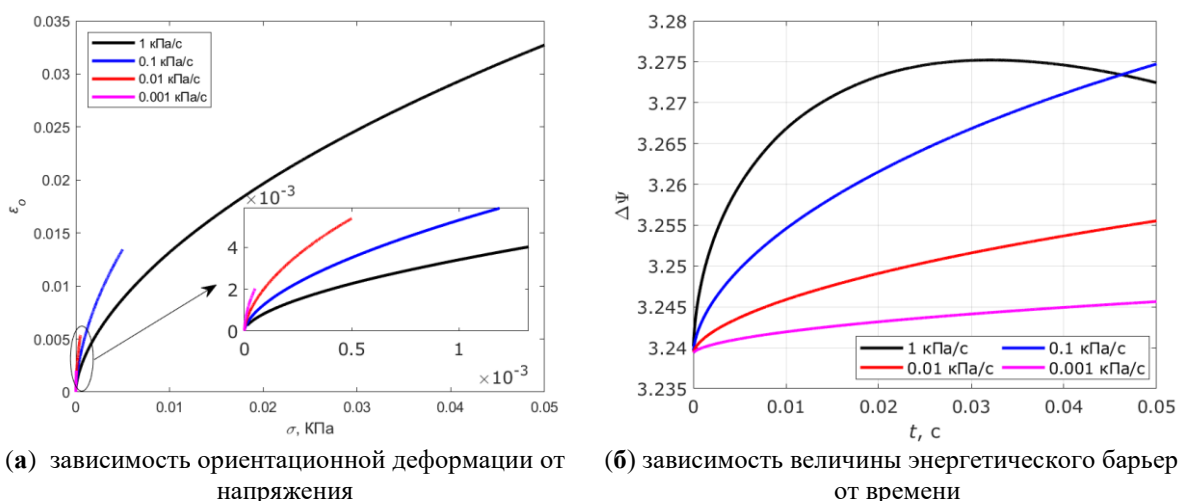


Рис. 8. Ориентационные эффекты в цитоскелете при нагружении клетки со скоростью 1 КПа/с.

Эволюция энергетических барьеров также носит нелинейный характер. Появление ниспадающего участка зависимости $\Delta\Psi(t)$ на рисунке 8,б (черная кривая) связано с высокой скоростью нагружения и, как следствие, большими значениями прикладываемого напряжения. С определенного момента времени напряжения начинают уменьшать величину $\Delta\Psi(t)$. Диапазон варьирования значений барьеров

небольшой, но он является достаточным для существенной коррекции итоговой зависимости $\varepsilon(t)$ (см. рис. 6, а линии синего, оранжевого и красного цвета).

4. ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное в статье исследование посвящено изучению процесса нагружения клетки эукариот с постоянной скоростью на основе статистико-термодинамической модели, учитывающей ориентационные свойства цитоскелета. Необходимость развития подобных представлений обусловлена тенденциями по разработке новых физически обоснованных математических моделей клетки, связывающих механические и биологические функции клеток в условиях жизненного цикла и при патологических трансформациях. Для достижения поставленной цели в работе рассмотрен теоретический подход к описанию исследуемого процесса, основанный на методах самосогласованного поля и квазиравновесной термодинамики. Оценена степень соответствия результатов, полученных с помощью разработанной модели, результатам вычислительного эксперимента, выполненного на основе дробной модели Кельвина – Фойгта, хорошо зарекомендовавшей себя в задачах описания поведения различных биообъектов.

Приведенная в статье модель клетки учитывает структурные свойства цитоскелета и была предложена в цикле исследований [29, 30]. В части соединения составных элементов, данная модель имеет схожий вид со стандартным линейным телом, которое является представителем более широкого класса моделей, называемых обобщенными моделями Максвелла. В отличие от обобщенных моделей Максвелла, которые достаточно часто применяются для моделирования механической реакции биологических образцов методом атомно-силовой микроскопии, вместо введения большого количества вязких элементов и ассоциирующихся с ними значений времен релаксации в рамках статистико-термодинамического подхода, можно использовать идею непрерывного спектра релаксации, что подробно рассмотрено в оригинальной работе [30]. Данный спектр зависит и определяется в каждый момент времени внутренними параметрами, характеризующими структуру моделируемой системы. В частности, в качестве такого параметра может выступать параметр порядка ансамбля сегментов актиновых филаментов.

Актиновые филаменты концентрируются либо под плазматической мембраной в форме так называемого кортекса, либо в цитоплазме в виде пучков или трехмерных сетей. Актиновый кортекс является менее вязким по сравнению со внутренними слоями, вязкость которых возрастает по мере глубины их залегания. Его вклад в измеряемые методом атомно-силовой микроскопии параметры является более существенным. То есть деформация внешнего слоя больше, а релаксация происходит медленнее. Использование модельного представления клетки в виде ориентационно-вязкоупругого тела (см. рис. 1,б) для моделирования экспериментов, выполненных с помощью АСМ, отражает этот эффект, распределяя реакцию слоев по временной области. При этом нет необходимости введения большого количества дополнительных параметров, требующих идентификации, а именно модулей упругости и времен релаксации в обобщенной модели Максвелла, а также геометрических характеристик, например таких, как толщина структурных слоев клетки.

Представленные в данном исследовании результаты построения статистико-термодинамической модели клетки согласуются с рядом исследований [14, 19, 22, 45, 46, 52–56], что подтверждает адекватность применения данного подхода к описанию механического поведения клеток. Выполненные в работе численные расчеты согласуются с результатами проверочного вычислительного эксперимента, моделирующего процесс нагружения клетки с постоянной скоростью методом атомно-силовой микроскопии.

Поставлена и решена задача оптимизации параметров статистико-термодинамической модели клетки в сопоставлении с дробной моделью в представлении Кельвина – Фойгта. Результаты решений статистико-термодинамической модели с подобранными параметрами находятся в хорошем качественном и количественном соответствии с тестовыми зависимостями. Идентифицированные параметры модели, приведенные в таблице 1, согласуются с параметрами, определенными в работах [22, 23, 57] для клеток культуральной линии НИН ЗТЗ. При этом стоит отметить, что задача минимизации невязки не обладает единственным решением, и сходимость процесса оптимизации сильно зависит от выбранных исследователем начальных приближений. Моделирование отклика клетки на основе уравнения (24) выполнено при шаге интегрирования $1.2 \cdot 10^{-5}$ секунд, что согласно графику сходимости решения (см. рис. 9) также указывает на достоверность полученных результатов.

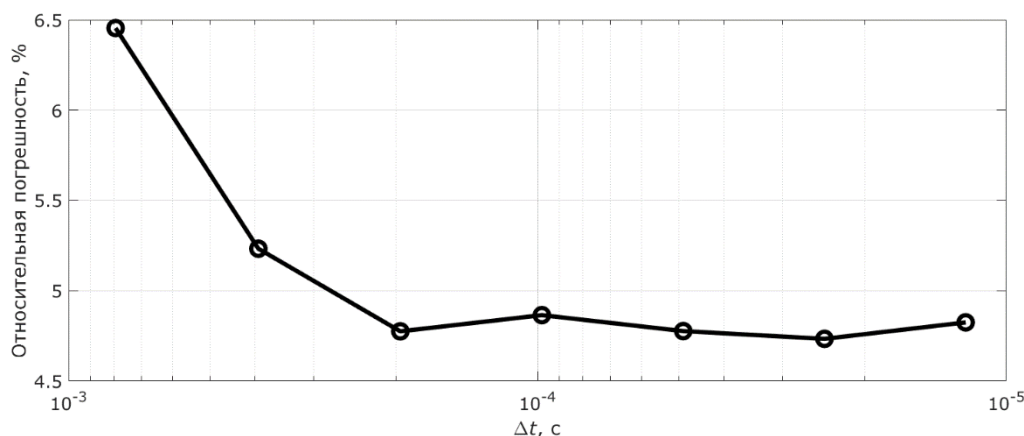


Рис. 9. Сходимость решения задачи моделирования нагружения клетки с постоянной скоростью.

Механическое воздействие на клетку, влекущее за собой изменение её функциональных свойств, как правило происходит совместно с химическими и другими физическими стимулами. Представленная модель сформулирована исключительно для описания деформирования цитоскелета, что является ее ограничением. При рассмотрении более общего случая поведения клеток необходимо расширение и/или корректировка предложенной постановки, например, дополнением уравнениями химической кинетики, а также физическими законами и ограничениями. Кроме того, в работе принимается гипотеза о том, что механика клетки в основном определяется откликом цитоскелета на внешнее воздействие, механизмом реализации которого выступает коллективное ориентирование сегментов актиновых филаментов. Это определяет дополнительную перспективу развития модели за счет учета иных механизмов и их носителей, к коим могут быть отнесены микротрубочки, промежуточные филаменты, плазматическая мембрана или ядро. Этот учет может быть выполнен с помощью определения соответствующих внутренних переменных и определяющих соотношений для них.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-24-00165, <https://rscf.ru/project/24-24-00165/>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Po A., Giuliani A., Masiello M.G., Cucina A., Catizone A., Ricci G., Chiacchiarini M., Tafani M., Ferretti E., Bizzarri M. Phenotypic transitions enacted by simulated microgravity do not alter coherence in gene transcription profile. *npj Microgravity*.

2019. V. 5. № 1. P. 1–13.
2. Han S.B., Kim J.K., Lee G., Kim D.H. Mechanical Properties of Materials for Stem Cell Differentiation. *Adv. Biosyst.* 2020. V. 4. № 11. P. 2000247.
 3. Isomursu A., Park K.-Y., Hou J., Cheng B., Mathieu M., Shamsan G.A., Fuller B., Kasim J., Mahmoodi M.M., Lu T.J. et al. Directed cell migration towards softer environments. *Nat. Mater.* 2022. V. 21. № 9. P. 1081–1090.
 4. Lesne A., Bourguine P. Morphogenesis: Origins of patterns and shapes. *Springer Science & Business Media.* 2011.
 5. Paszek M.J., Zahir N., Johnson K.R., Lakins J.N., Rozenberg G.I., Gefen A., Reinhart-King C.A., Margulies S.S., Dembo M., Boettiger D. et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell.* 2005. V. 8. № 3. P. 241–254.
 6. Zbiral B., Weber A., Vivanco M. d. M., Toca-Herrera J.L. Characterization of Breast Cancer Aggressiveness by Cell Mechanics. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 15. P. 12208.
 7. Georges P.C., Hui J.J., Gombos Z., McCormick M.E., Wang A.Y., Uemura M., Mick R., Janmey P.A., Furth E.E., Wells R.G. Increased stiffness of the rat liver precedes matrix deposition: Implications for fibrosis. *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* 2007. V. 293. № 6. P. G1147–G1154.
 8. Mattei G., Ahluwalia A. Sample, testing and analysis variables affecting liver mechanical properties: A review. *Acta Biomaterialia.* 2016. V. 45. P. 60–71.
 9. van Tienderen G.S., Conboy J., Muntz I., Willemse J., Tieleman J., Monfils K., Schurink I.J., Demmers J.A.A., Doukas M., Koenderink G.H. et al. Tumor decellularization reveals proteomic and mechanical characteristics of the extracellular matrix of primary liver cancer. *Biomater. Adv.* 2023. V. 146. P. 213289.
 10. Puliafito A., Hufnagel L., Neveu P., Streichan S., Sigal A., Fygenson D.K., Shraiman B.I. Collective and single cell behavior in epithelial contact inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2012. V. 109. № 3. P. 739–744.
 11. Suki B., Bates J.H.T. Lung tissue mechanics as an emergent phenomenon. *J. Appl. Physiol.* 2011. V. 110. № 4. P. 1111–1118.
 12. Moendarbary E., Harris A.R. Cell mechanics: Principles, practices, and prospects. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2014. V. 6. № 5. P. 371–388.
 13. de Sousa J.S., Freire R.S., Sousa F.D., Radmacher M., Silva A.F.B., Ramos M.V., Monteiro-Moreira A.C.O., Mesquita F.P., Moraes M.E.A., Montenegro R.C., Oliveira C.L.N. Double power-law viscoelastic relaxation of living cells encodes motility trends. *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 1–9.
 14. Darling E.M., Zauscher S., Guilak F. Viscoelastic properties of zonal articular chondrocytes measured by atomic force microscopy. *Osteoarthr. Cartil.* 2006. V. 14. № 6. P. 571–579.
 15. Eldridge W.J., Ceballos S., Shah T., Park H.S., Steelman Z.A., Zauscher S., Wax A. Shear Modulus Measurement by Quantitative Phase Imaging and Correlation with Atomic Force Microscopy. *Biophys. J. Biophysical Society.* 2019. V. 117. № 4. P. 696–705.
 16. Efremov Y.M., Kotova S.L., Timashev P.S. Viscoelasticity in simple indentation-cycle experiments: a computational study. *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 1–15.
 17. Kollmannsberger P., Fabry B. Linear and nonlinear rheology of living cells. *Annu. Rev. Mater. Res.* 2011. V. 41. P. 75–97.
 18. Guo X., Yan G., Benyahia L., Sahraoui S. Fitting stress relaxation experiments with fractional Zener model to predict high frequency moduli of polymeric acoustic foams. *Mech. Time-Dependent Mater.* 2016. V. 20. № 4. P. 523–533.
 19. Babahosseini H., Carmichael B., Strobl J.S., Mahmoodi S.N., Agah M. Sub-cellular

- force microscopy in single normal and cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015. V. 463. № 4. P. 587–592.
20. Carmichael B., Babahosseini H., Mahmoodi S.N., Agah M. The fractional viscoelastic response of human breast tissue cells. *Phys. Biol.* 2015. V. 12. № 4. P. 046001.
 21. Laurent V.M., Fodil R., Cañadas P., Féréol S., Louis B., Planus E., Isabey D. Partitioning of cortical and deep cytoskeleton responses from transient magnetic bead twisting. *Ann. Biomed. Eng.* 2003. V. 31. № 10. P. 1263–1278.
 22. Moreno-Flores S., Benitez R., Vivanco M.D.M., Toca-Herrera J.L. Stress relaxation and creep on living cells with the atomic force microscope: A means to calculate elastic moduli and viscosities of cell components. *Nanotechnology.* 2010. V. 21. № 44. P. 445101.
 23. Efremov Y.M., Okajima T., Raman A. Measuring viscoelasticity of soft biological samples using atomic force microscopy. *Soft Matter.* 2019. V. 16. № 1. P. 64–81.
 24. Brazhe A.R., Brazhe N.A., Rodionova N.N., Yusipovich A.I., Ignatyev P.S., Maksimov G.V., Mosekilde E., Sosnovtseva O.V. Non-invasive study of nerve fibres using laser interference microscopy. *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* 2008. V. 366. № 1880. P. 3463–3481.
 25. Beloglazova Y., Nikitiuk A., Voronina A., Gagarskikh O., Bayandin Y., Naimark O., Grishko V. Label-free single cell viability assay using laser interference microscopy. *Biology (Basel).* 2021. V. 10. № 7.
 26. Van Vliet K.J., Bao G., Suresh S. The biomechanics toolbox: Experimental approaches for living cells and biomolecules. *Acta Mater.* 2003. V. 51. № 19. P. 5881–5905.
 27. Hao Y., Cheng S., Tanaka Y., Hosokawa Y., Yalikun Y., Li M. Mechanical properties of single cells: Measurement methods and applications. *Biotechnol. Adv.* 2020. V. 45. P. 107648.
 28. Shitikova M.V. Fractional Operator Viscoelastic Models in Dynamic Problems of Mechanics of Solids: A Review. *Mech. Solids.* 2022. V. 57. № 1. P. 1–33.
 29. Nikitiuk A.S. Parameter identification of viscoelastic cell models based on force curves and wavelet transform. *Comput. Res. Model.* 2023. V. 15. № 6. P. 1653–1672.
 30. Nikitiuk A.S., Koshkina A.A., Bayandin Y.V., Naimark O.B. On thermodynamics and relaxation properties of eukaryotic cells. *Int. J. Non. Linear. Mech.* 2023. V. 157. P. 104532.
 31. Lu H., Wang B., Ma J., Huang G., Viswanathan H. Measurement of creep compliance of solid polymers by nanoindentation. *Mech. Time-Dependent Mater.* 2003. V. 7. № 3–4. P. 189–207.
 32. Kren A.P., Machikhin A.S., Bulatov M.F. Determination of the creep function using atomic force microscope. *Mater. Lett.* 2020. V. 259. P. 126872.
 33. Gittes F., Schnurr B., Olmsted P.D., MacKintosh F.C., Schmidt C.F. Microscopic viscoelasticity: Shear moduli of soft materials determined from thermal fluctuations. *Phys. Rev. Lett.* 1997. V. 79. № 17. P. 3286.
 34. Ziemann F., Rädler J., Sackmann E. Local measurements of viscoelastic moduli of entangled actin networks using an oscillating magnetic bead micro-rheometer. *Biophys. J.* 1994. V. 66. № 6. P. 2210–2216.
 35. Mainardi F., Spada G. Creep, relaxation and viscosity properties for basic fractional models in rheology. *Eur. Phys. J. Spec. Top.* 2011. V. 193. № 1. P. 133–160.
 36. Xu H., Jiang X. Creep constitutive models for viscoelastic materials based on fractional derivatives. *Comput. Math. with Appl.* 2017. V. 73. № 6. P. 1377–1384.
 37. Gao Y., Zhao B., Yin D., Yuan L. A general fractional model of creep response for polymer materials: Simulation and model comparison. *J. Appl. Polym. Sci.* 2022. V. 139. № 5.

38. Demir T. Mittag-Leffler Function and Integration of the Mittag-Leffler Function. 2022. № March.
39. Lin D.C., Shreiber D.I., Dimitriadis E.K., Horkay F. Spherical indentation of soft matter beyond the Hertzian regime: Numerical and experimental validation of hyperelastic models. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2009. V. 8. № 5. P. 345–358.
40. Nikitiuk A.S., Korznikova E.A., Dmitriev S.V., Naimark O.B. Dna breathers and cell dynamics. *Math. Biol. Bioinforma.* 2019. V. 14. № 1.
41. Spinelli J.B., Zaganjor E. Mitochondrial efficiency directs cell fate. *Nat. Cell Biol.* 2022. V. 24. № 2. P. 125–126.
42. Wang K., Qin Y., Chen Y. In situ AFM detection of the stiffness of the in situ exposed cell nucleus. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* 2021. V. 1868. № 5. P. 118985.
43. Yu W., Sharma S., Rao E., Rowat A.C., Gimzewski J.K., Han D., Rao J. Cancer cell mechanobiology: a new frontier for cancer research. *J. Natl. Cancer Cent.* 2022. V. 2. № 1. P. 10–17.
44. de Gennes P.G., Prost J., Pelcovits R. The Physics of Liquid Crystals. *Phys. Today.* 1995. V. 48. № 5. P. 70–71.
45. Shliomos M.I., Raikher Y.L., Shliomos, M.I. Raikher Y.L., Shliomos M.I., Raikher Y.L., Shliomos, M.I. Raikher Y.L., Shliomos M.I., Raikher Y.L. Orientational ordering and mechanical properties of solid polymers. *J. Exp. Theor. Phys.* 1978. V. 5. P. 1760–1783.
46. Deshpande V.S., McMeeking R.M., Evans A.G. A bio-chemo-mechanical model for cell contractility. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006. V. 103. № 38. P. 14015–14020.
47. Nikitiuk A.S., Bayandin Y.V., Naimark O.B. Statistical thermodynamics of DNA with open states. *Phys. A Stat. Mech. its Appl.* 2022. V. 607. P. 128156.
48. Bilalov D.A., Bayandin Y.V., Naimark O.B. Mathematical modeling of failure process of AlMg2.5 alloy during highand very high cycle fatigue. *Comput. Contin. Mech.* 2018. V. 11. № 3. P. 323–334.
49. Rebelo L.M., De Sousa J.S., Mendes Filho J., Radmacher M. Comparison of the viscoelastic properties of cells from different kidney cancer phenotypes measured with atomic force microscopy. *Nanotechnology.* 2013. V. 24. № 5. P. 055102.
50. Rebêlo L.M., De Sousa J.S., Filho J.M., Schäpe J., Doschke H., Radmacher M. Microrheology of cells with magnetic force modulation atomic force microscopy. *Soft Matter.* 2014. V. 10. № 13. P. 2141–2149.
51. Rigato A., Miyagi A., Scheuring S., Rico F. High-frequency microrheology reveals cytoskeleton dynamics in living cells. *Nat. Phys.* 2017. V. 13. № 8.
52. Bausch A.R., Ziemann F., Boulbitch A.A., Jacobson K., Sackmann E. Local measurements of viscoelastic parameters of adherent cell surfaces by magnetic bead microrheometry. *Biophys. J.* 1998. V. 75. № 4. P. 2038–2049.
53. Efremov Y.M., Wang W.H., Hardy S.D., Geahlen R.L., Raman A. Measuring nanoscale viscoelastic parameters of cells directly from AFM force-displacement curves. *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 1–14.
54. Naimark O.B., Bayandin Y.V., Zocher M.A. Collective properties of defects, multiscale plasticity, and shock induced phenomena in solids. *Phys. Mesomech.* 2017. V. 20. № 1. P. 10–30.
55. Roylance D. Engineering viscoelasticity. In: *Modules in Mechanics of Materials*. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology, 2001. URL: <https://web.mit.edu/course/3/3.11/www/modules/visco.pdf> (дата обращения: 20.04.2024).
56. Thoumine O., Ott A. Time scale dependent viscoelastic and contractile regimes in fibroblasts probed by microplate manipulation. *J. Cell Sci.* 1997. V. 110. № 17.

P. 2109–2116.

57. Laperrousaz B., Drillon G., Berguiga L., Nicolini F., Audit B., Satta V.M., Arneodo A., Argoul F. From elasticity to inelasticity in cancer cell mechanics: A loss of scale-invariance. *AIP Conf. Proc.* 2016. V. 1760. № 1.

Рукопись поступила в редакцию 05.07.2024, переработанный вариант поступил 02.08.2024.
Дата опубликования 10.09.2024.

===== MATHEMATICAL MODELING =====

Simulation of Constant Rate Loading of Eukaryotic Cells Using Statistical Thermodynamic Methods

Nikitiuk A.S.

Institute of Continuous Media Mechanics UB RAS, Perm, Russia

Abstract. The research is devoted to the study of the process of eukaryotic cell loading at a constant rate based on a statistical-thermodynamic model considering the orientational properties of the cytoskeleton. The presented results demonstrate the sufficiency of the considered model representation, as well as its potential for detailed study of the evolution of the filament network. It is assumed that the actin cytoskeleton contributes mainly to the mechanical response of the cell. In accordance with this hypothesis, an order parameter of filament segments characterizing their current orientation is introduced. Using self-consistent field methods, the free energy dependent on this parameter is obtained. This characteristic allows us to assess scenarios of the evolution of the actin cytoskeleton structure. Following the theory of linear thermodynamics, an evolutionary equation describing the mechanical behavior of a representative volume of eukaryotic cells that satisfy the basic thermodynamic laws is obtained. Analytical dependencies obtained using a parallel combination of Scott-Blair fractional elements are considered as test data against which the check of the examined model is performed to verify its suitability. This mechanical analog approximates quite accurately the results of atomic force microscopy measurements for a wide class of cells, but does not allow studying the process of microstructure evolution. The problem of optimization of parameters of the statistical-thermodynamic model of a cell in comparison with a fractional model has been formulated and solved. The results of solutions of the statistical-thermodynamic model with the selected parameters are in good qualitative and quantitative agreement with the test dependencies. Variation of the value of the relative calculation error from the value of the step of integration of the evolutionary differential equation of the representative volume of the cell is presented in order to confirm the reliability of the obtained results of modeling the process of loading with constant rate.

Key words: *cell mechanics, actin cytoskeleton, viscoelasticity, statistical thermodynamics, rheological models with fractional operators, atomic force microscopy.*