



## Выпускная работа магистра

# Влияние напряженного состояния на биомеханику продольного роста аксона

Выполнила студентка группы 63602/4

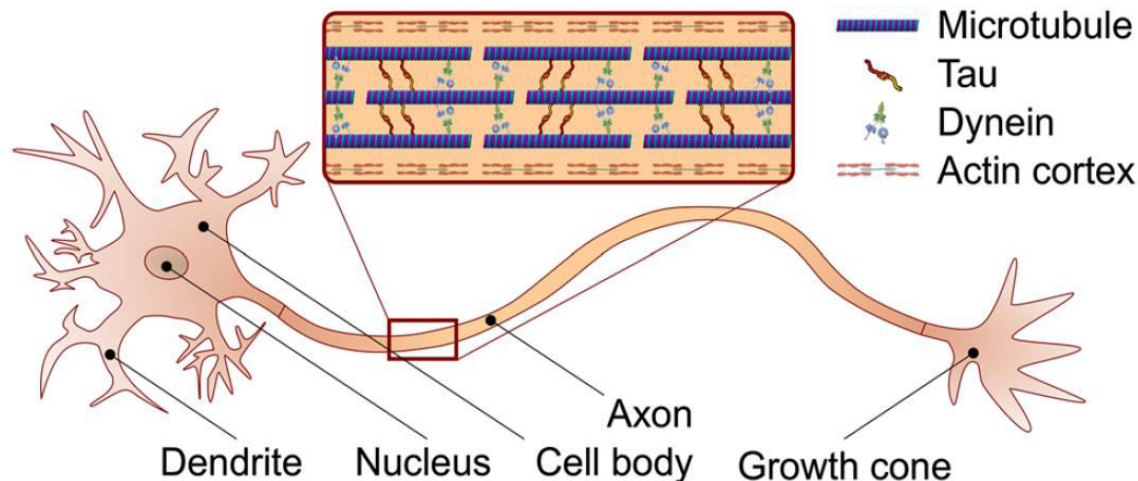
В. Н. Хашба

Руководитель, д.ф.-м.н., проф.

А. Б. Фрейдин

Санкт-Петербург  
2017

# Строение аксона

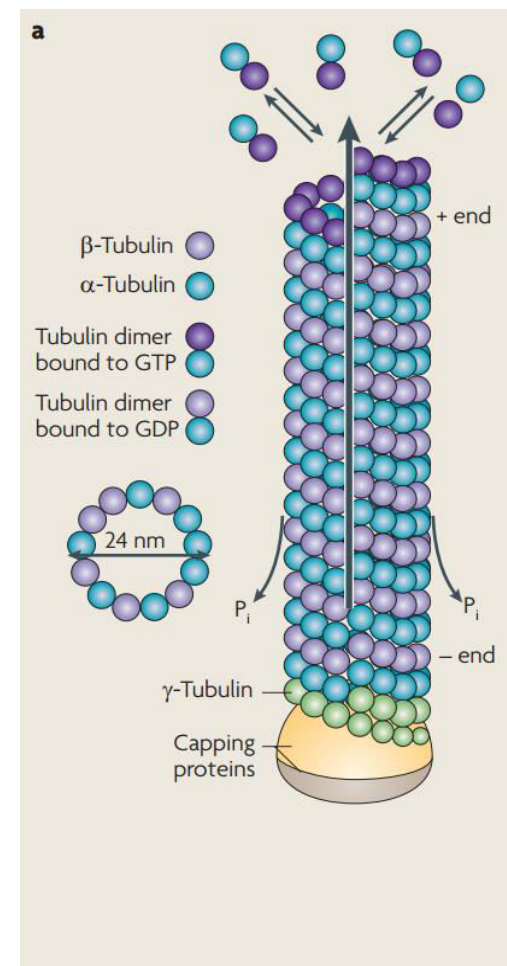


Rooij R. de, K. E. Miller, E. Kuhl. Modeling molecular mechanisms in the axon // Computational mechanics Issue 3 (2017)

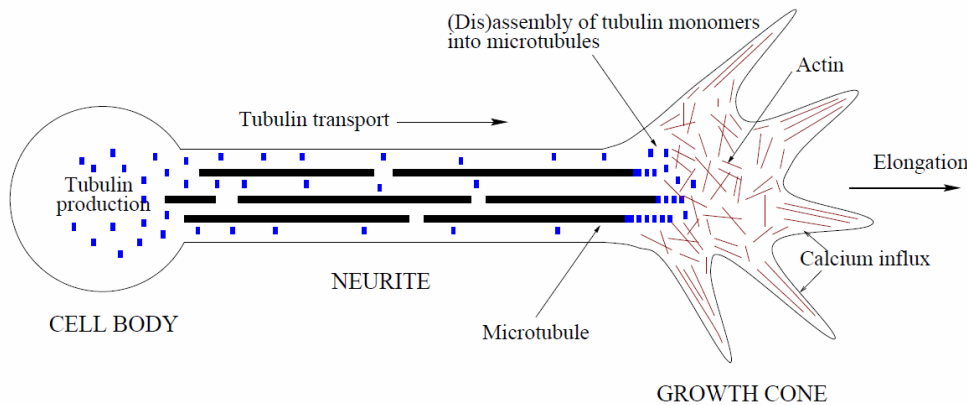
Аксон состоит из продольно расположенных микротрубочек и нейрофиламентов.

Тубулин - белок, который производится в соме и является строительным материалом для микротрубочек.

# Микротрубочка

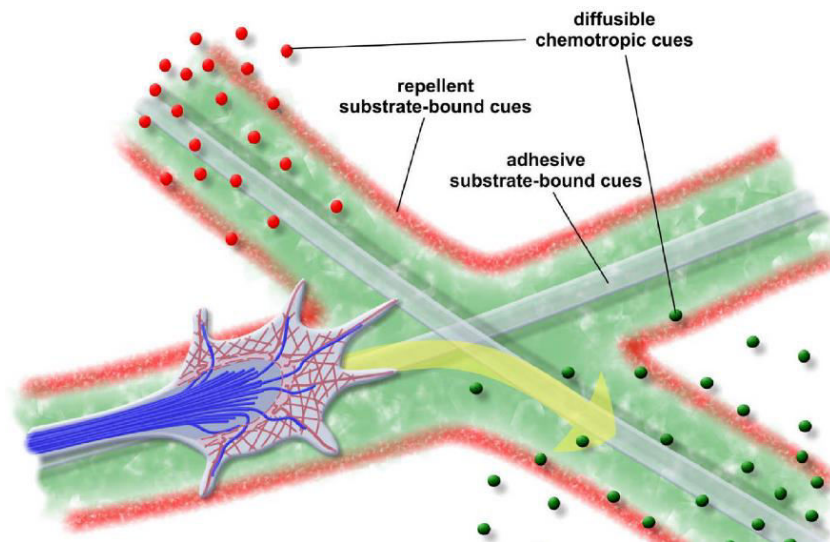


Rooij R. de, K. E. Miller, E. Kuhl. Modeling molecular mechanisms in the axon // Computational mechanics Issue 3 (2017)



На ранних стадиях рост аксона осуществляется за счет подачи тубулина из сомы, что ведет к образованию новых микротрубочек вблизи конуса роста.

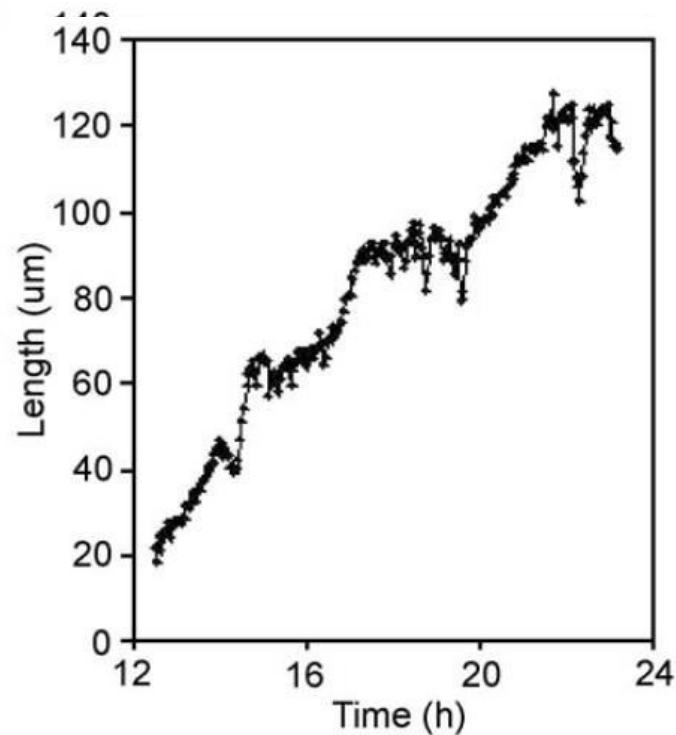
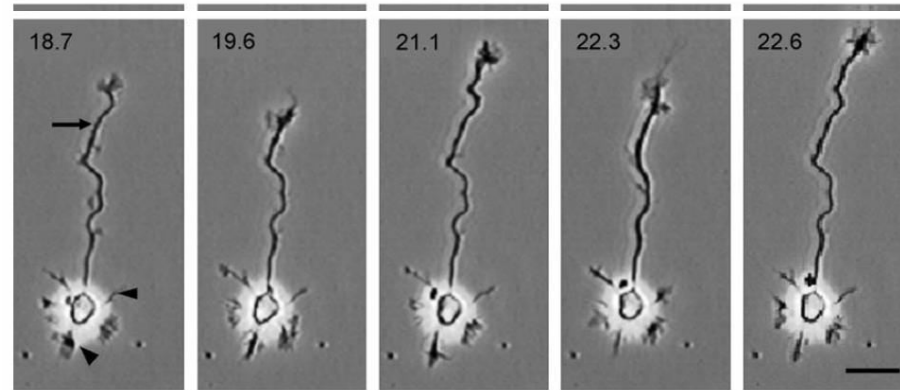
Van Ooyen A., Graham B., Ramakers Ger J. A. Competition between growing neurites during development // Neurocomputing 38-40(2001):73-78



Конус роста считывает возбуждающие и тормозящие сигналы в окружающей его среде, указывающие направление роста и перемещается через субстрат, окружающий нейрон.

Lowery L.A., Vactor D.V. The trip of the tip: understanding the growth cone machinery // Nat Rev Mol Cell Biol 10 (2009):332-343

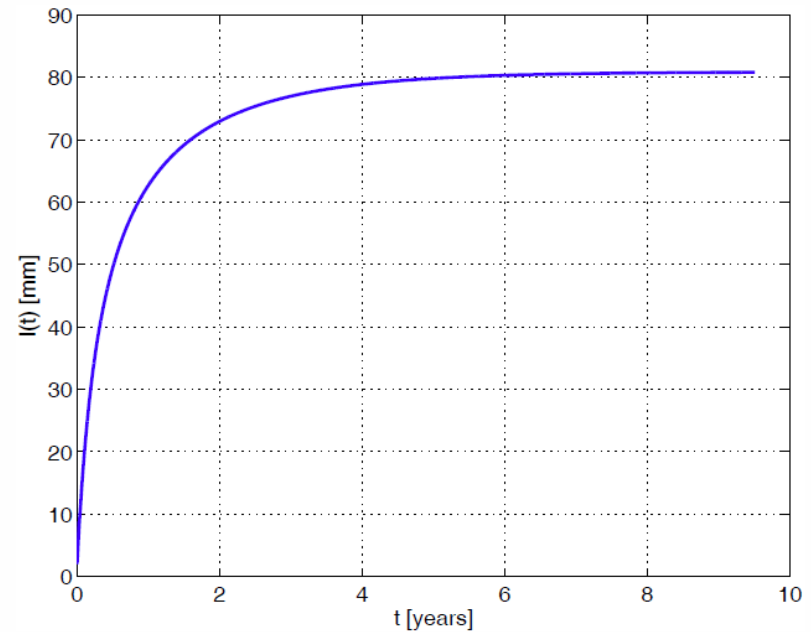
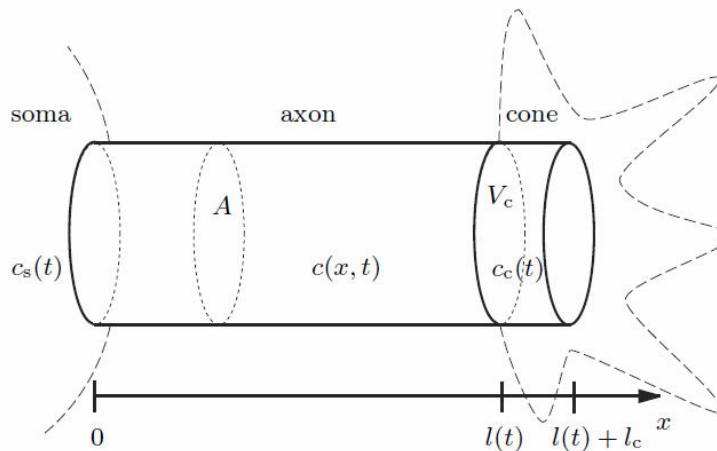
Lindsley, T.; Kerlin, A.; Rising, L. Time-lapse analysis of ethanol's effects on axon growth in vitro.  
Developmental Brain Research, vol. 147(2003): pp. 191





Diehl S., Henningsson E., Heyden A., Perna S., A one-dimensional moving-boundary model for tubulin-driven axonal growth // J. Theoret.Biol. 358 (2014):194–207

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} + a \frac{\partial c}{\partial x} - D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} = -gc & 0 < x < l(t), \\ \frac{dl}{dt} = r_g (c_c - c_\infty) & t > 0 \end{cases}$$





## Цели работы:

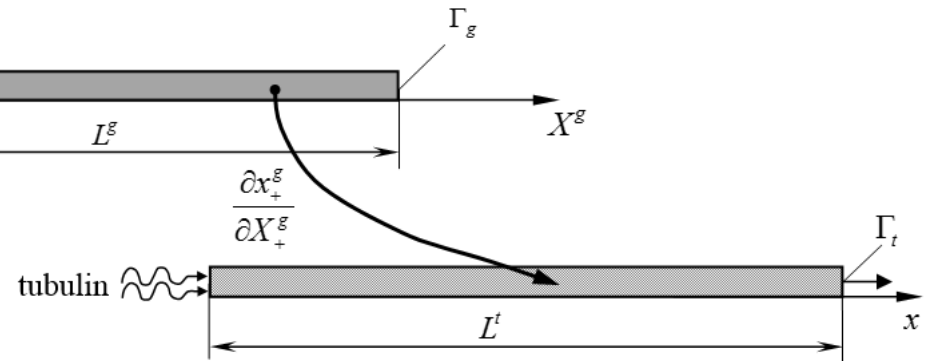
- Обзор существующих представлений об особенностях строения и роста аксона и способах его моделирования;
- Разработка модели продольного роста аксона;
- Вывод выражения конфигурационной силы управляющей ростом аксона;
- Формулировка и решение уравнений диффузионно-транспортной подачи вещества при росте аксона;
- Исследование влияния нагрузки на кинетику роста аксона;
- Исследование влияния величины параметра транспорта на кинетику аксона;
- Сравнение упругой и вязко-упругой моделей.

# Общая постановка задачи

Рассматривается превращение:

$$\nu_* B_* \rightarrow \nu_+ B_+$$

$B_+$  - твердый компонент (микротрубочки),  
 $B_*$  - диффундирующий компонент (тубулин),  
 $\nu_+$  и  $\nu_*$  - стехиометрические коэффициенты



- Превращение поддерживается диффузией тубулина через стержень (аксон);
- Превращение локализовано на границе роста;
- Жесткий каркас – диффундирующий компонент не создает дополнительных деформаций;
- Воздействие внешней растягивающей силы на правом конце стержня.



# Химическое сродство

$$A = -\sum v_i M_i \mu_i$$

$A$  – химическое сродство;

$M_i$  - молярные массы компонентов;

$v_i$  - стехиометрические коэффициенты: со знаком “+”, если компонент поглощается,  
со знаком “-”, если компонент производится.;

$\mu_i$  - химические потенциалы компонентов.

$A > 0$  – прямая реакция;

$A = 0$  – химическое равновесие.

Используя уравнения баланса массы, импульса и энергии и второго закона термодинамики, записывается выражение для производства энтропии:

$$P_T[S] = \omega A$$

$\omega = \omega(A)$  – скорость превращения





При квазистатическом росте

$$A = \nu_* M_* \mu_* - \nu_+ M_+ \mu_+$$

$\mu_+$ ,  $\mu_*$  - химические потенциалы компонентов:

$$\mu_+ = w_+ - \frac{1}{\rho_+^g} \frac{\partial x_+^g}{\partial X^g} S_+^g$$

$$w_+(\varepsilon_+) = \eta_+ + \frac{1}{2} C_+ (\varepsilon_+^e)^2$$

Полагаем, что  $M_* \mu_* = \eta_*(T) + RT \ln \frac{c}{c_*}$ ,  $c_*$  - отсчетная концентрация

Тогда окончательно

$$A = \nu_* \left( \eta_*(T) + RT \ln \frac{c^{\text{ог}}}{c_*^{\text{ог}}} \right) - \frac{\nu_+ M_+}{\rho_+^g} \left( \eta_+ + \frac{1}{2} C_+ (\varepsilon_+^e)^2 - \frac{\partial x_+^g}{\partial X^g} S_+^g \right)$$



Скорость превращения:

$$\omega^g = \bar{\omega}^g \left( 1 - \exp\left(-\frac{A}{RT}\right) \right)$$

где  $\bar{\omega}^g = k_*^g c^g$

$k$  – кинетический коэффициент,

$c$  – концентрация подвижной компоненты

При химическом равновесии:  $A=0 \Rightarrow \nu_* M_* \mu_*(c_{eq}^g, T) - \nu_+ M_+ \mu_+ = 0$

$c_{eq}^g$  - равновесная концентрация.

Равновесная концентрация зависит от напряженно-деформированного состояния на фронте превращения

$$\omega^g = k_*^g \nu_* (c_\Gamma^g - c_{eq}^g)$$

Из баланса массы:

$$\omega^g = \frac{\rho_+^g}{\nu_+ M_+} W_g$$

Тогда

$$W_g = \frac{\nu_+ M_+}{\rho_+^g} k_*^g \nu_* (c_\Gamma^g - c_{eq}^g)$$



# Уравнение диффузии

В стационарном приближении:

$$D \frac{\partial^2 c^g}{\partial (X^g)^2} - a \frac{\partial c^g}{\partial X^g} = 0, \quad X^g \in [0, X_\Gamma^g]$$

$D$  – коэффициент диффузии,  $a$  – коэффициент транспорта

Граничные условия:  $c^g|_{X^g=0} = c_s$  при  $X^g = 0$

$$D \frac{\partial c^g}{\partial X^g} - a c^g + \omega^g = D \frac{\partial c^g}{\partial X^g} - a c^g + k_*^g v_* c^g = 0 \quad \text{при } X^g = X_\Gamma^g$$

Искомое решение:

$$c^g = c_s + \frac{c_s (k_* - a)}{k_* \cdot e^{\frac{a}{D} X_\Gamma^g} - (k_* - a)} \cdot [1 - e^{\frac{a}{D} X^g}]$$



$$W_{\xi} = \frac{dX_{\Gamma}^{\xi}(t)}{dt} = \frac{\nu_{+}M_{+}k_{*}^{\xi}(c_s - c_{eq}^{\xi})}{\rho_{+}^{\xi}} \left( 1 + \frac{(k_{*}^{\xi} - a)(1 - e^{\frac{a}{D}X_{\Gamma}^{\xi}})}{k_{*}^{\xi} \cdot e^{\frac{a}{D}X_{\Gamma}^{\xi}} - (k_{*}^{\xi} - a)} \right)$$

$$X_{\Gamma}^{\xi}(t) = \frac{a\nu_{+}M_{+}(c_s - c_{eq}^{\xi})}{\rho_{+}^{\xi}}t + \frac{D}{a} \cdot L_W \left[ \left( \frac{a_{*}}{k_{*}^{\xi}} - 1 \right) \cdot e \left( \frac{a}{Dk_{*}^{\xi}} \left( -\frac{1}{\rho_{+}^{\xi}} ak_{*}^{\xi} \nu_{+}M_{+}(c_s - c_{eq}^{\xi})t - K_1 \right) \right) \right] + \frac{K_1}{k_{*}^{\xi}}$$

$L_W[y]$  - W функция Ламберта \*

Начальное условие:  $X_{\Gamma}^{\xi}(0) = L_0 \Rightarrow L_W \left[ \left( \frac{a_{*}}{k_{*}^{\xi}} - 1 \right) \cdot e(-z) \right] + z = \frac{aL_0}{D} \quad \frac{aK_1}{Dk_{*}^{\xi}} = z$

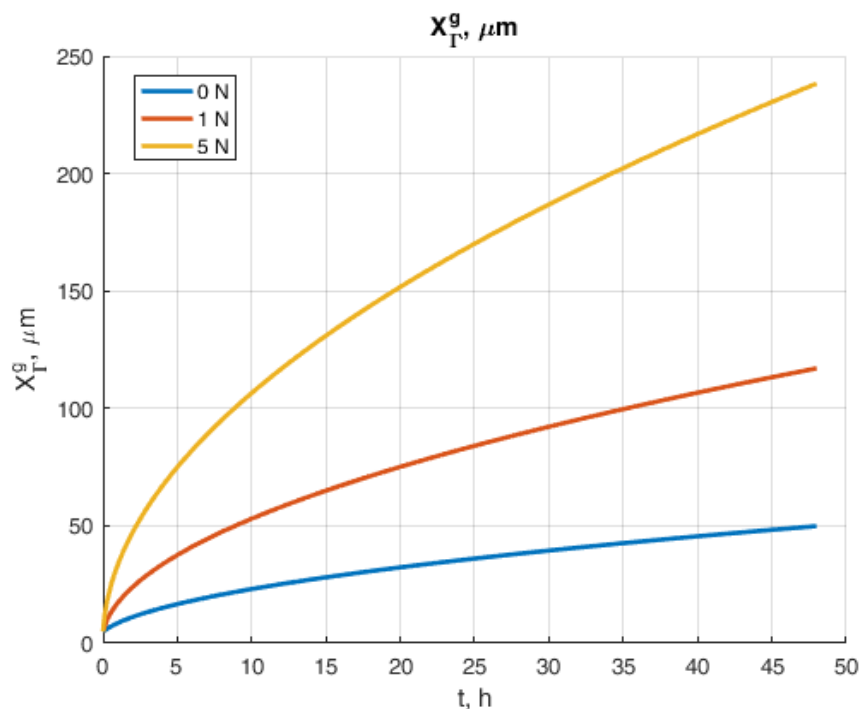
Параметр	Символ	Номинальное значение	Интервал значения	Размерность
Коэффициент транспорта	$a$	1	0.5-3	$10^{-8} \frac{m}{s}$
Коэффициент диффузии	$D$	10	0.8-25	$10^{-12} \frac{m^2}{s}$
Концентрация тубулина в соме	$c_s$	11.9	0-4	$\frac{Mol}{m^3}$
Вязкость	$\eta$	1	-	$10^6 Pa \cdot s$
Молярная масса тубулина	$M_{*}$	120	-	$\frac{kg}{Mol}$

\* Определяется как обратная функция к

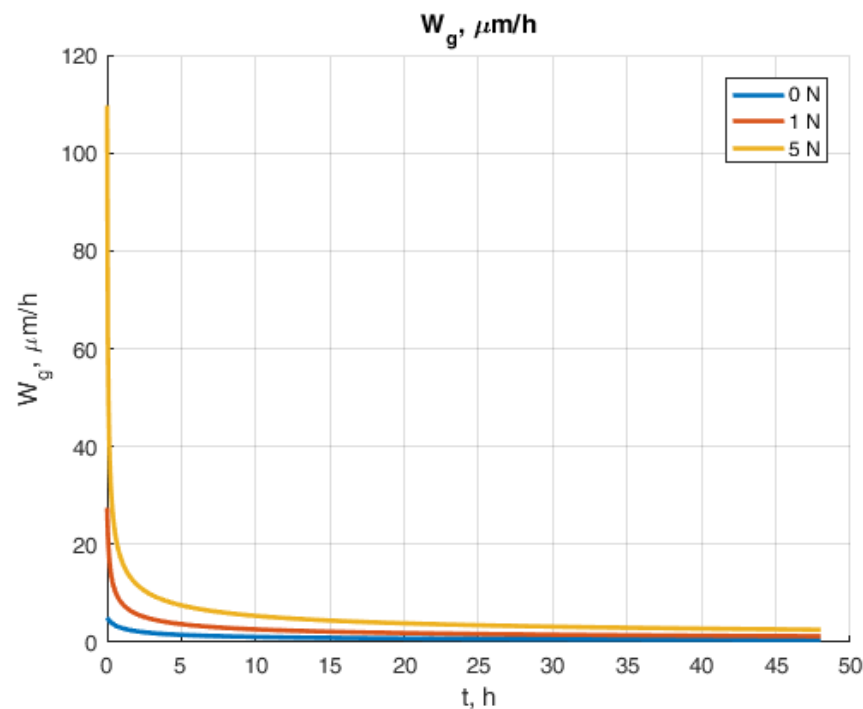
$$f(w) = we^w$$

Для любого комплексного  $y$  она определяется функциональным уравнением:  
 $y = Lw(y) \cdot \exp(Lw(y))$

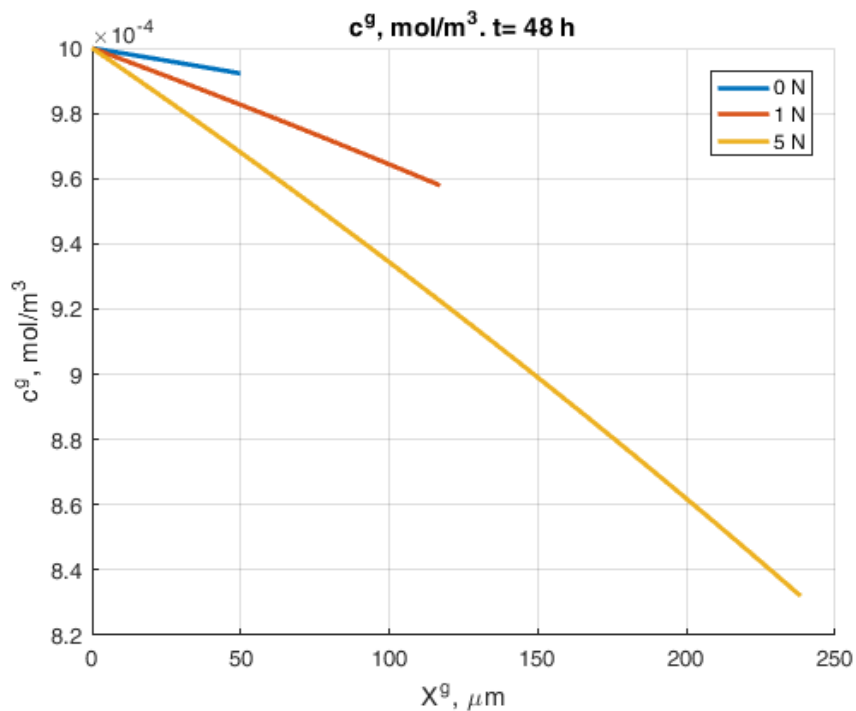
## Упругая модель



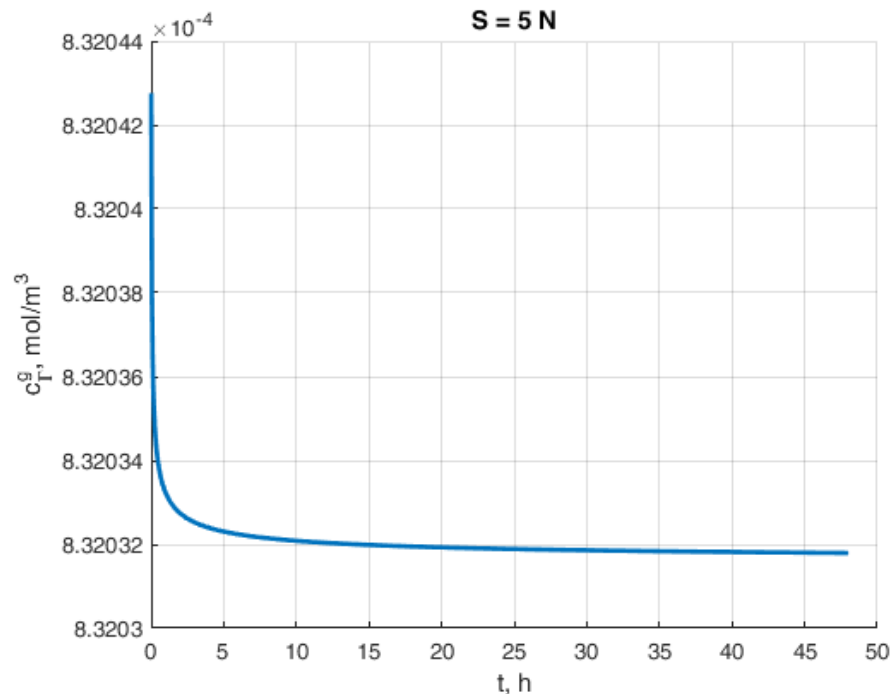
Зависимость длины аксона от времени при разных растягивающих силах с учетом транспортного подвода



Скорость изменения длины аксона от времени при разных растягивающих силах с учетом транспортного подвода



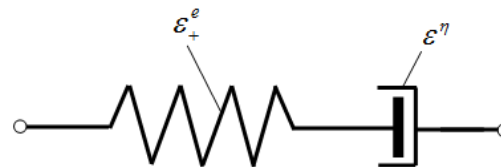
Зависимость концентрации диффундирующего компонента от длины аксона при разных растягивающих силах с учетом транспортного подвода



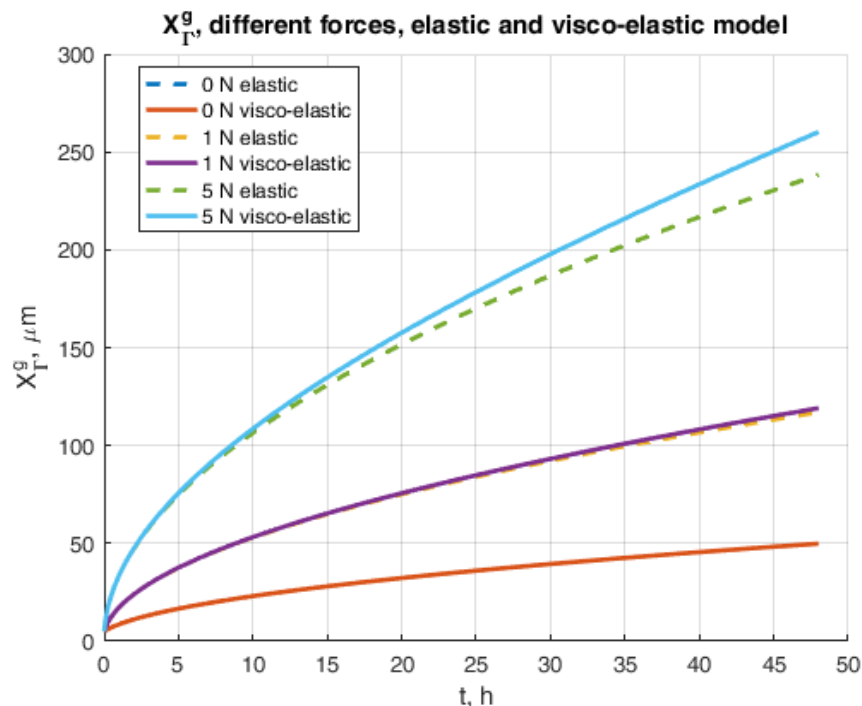
Зависимость концентрации диффундирующего компонента на границе роста от времени при постоянной силе  $5 \text{ N}$

# Вязко-упругая модель

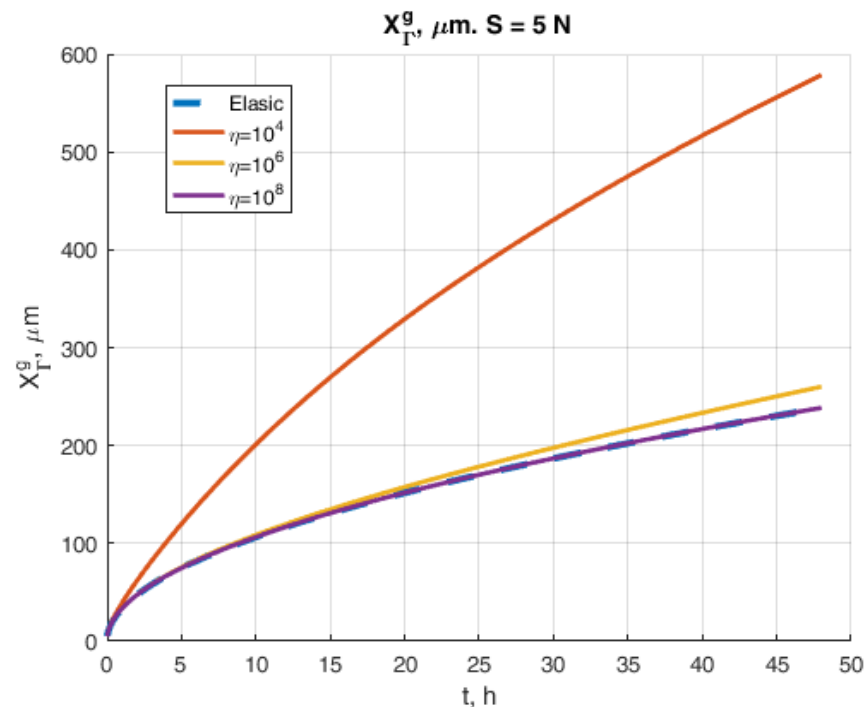
## Модель Максвелла



$$\varepsilon^\eta(t) = \frac{S}{\eta} t$$

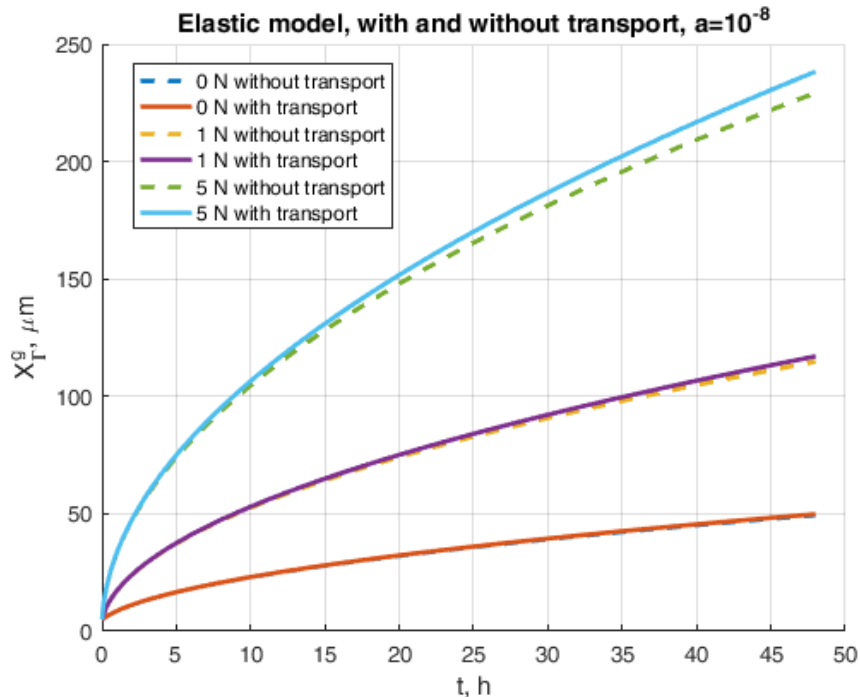


Сравнение зависимостей длины аксона от времени при разных растягивающих силах с учетом транспортного подвода для упругой и вязко-упругой моделей

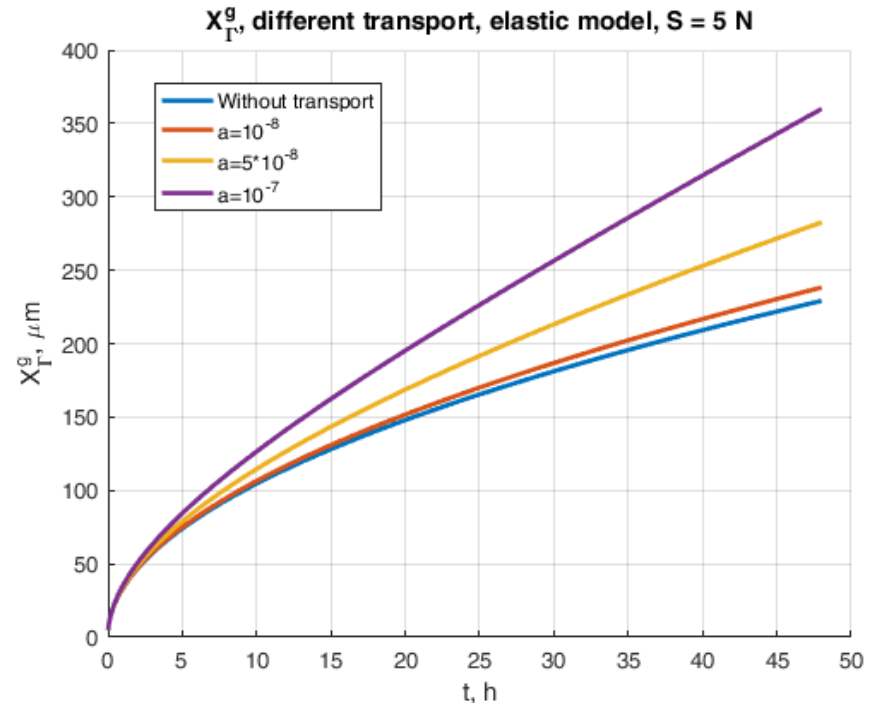


Влияние величины коэффициента вязкости на изменение длины аксона при постоянной растягивающей нагрузке 5 N

# Влияние транспортного подвода



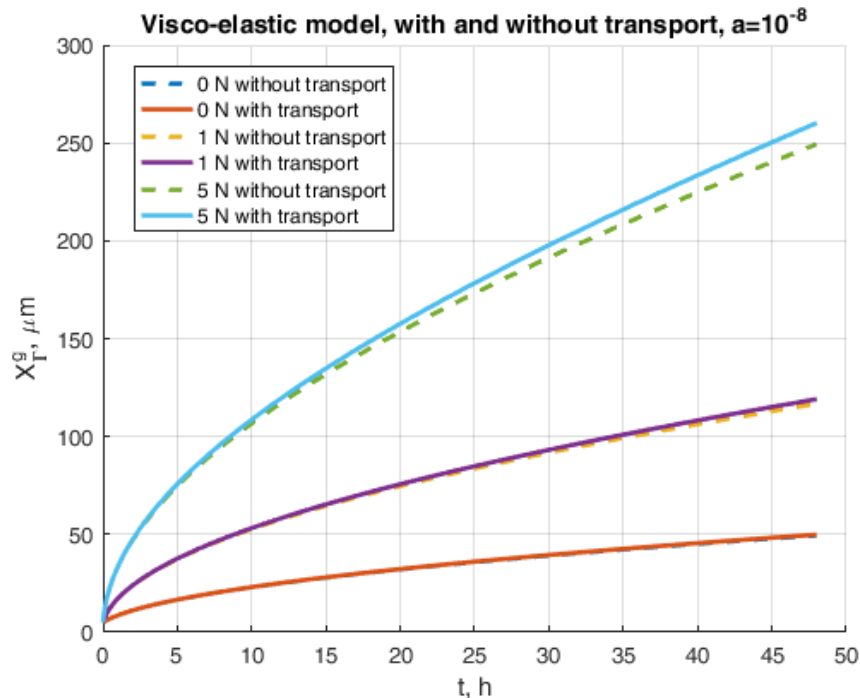
Сравнение зависимостей длины аксона от времени при разных растягивающих силах с учетом и без учета транспортного подвода для упругой модели



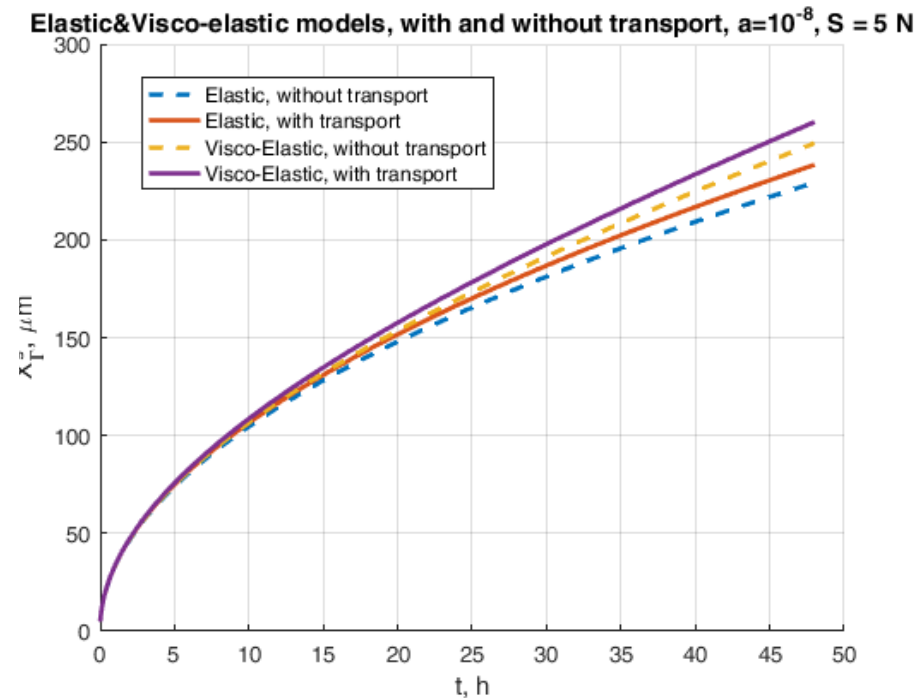
Влияние величины коэффициента вязкости на изменение длины аксона при постоянной растягивающей нагрузке 5 N в упругой модели



## Влияние транспортного подвода



Сравнение зависимостей длины аксона от времени при разных растягивающих силах с учетом и без учета транспортного подвода для вязко-упругой модели



Сравнение зависимостей длины аксона от времени при постоянной растягивающей силе  $5 \text{ N}$  с учетом и без учета транспортного подвода для упругой и вязко-упругой моделей



## Заключение

- Разработана модель продольного роста аксона;
- Было выведено выражение конфигурационной силы управляющей ростом аксона;
- Решена задача диффузионно-транспортной подачи вещества при росте аксона;
- Исследовано влияние нагрузки на скорость роста;
- Исследовано влияния величины параметра транспорта на кинетику аксона;
- Проведено сравнение упругой и вязко-упругой моделей, исследовано влияние величины коэффициента вязкости.



Спасибо за внимание!