

АКАДЕМИЯ НАУК СССР  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
ИНСТИТУТ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ

ПРЕПРИНТ

О. О. ВАСИЕВА, Б. Н. ВАСИЕВ, В. А. КАРПОВ,  
А. Н. ЗАКИН

МОДЕЛИРОВАНИЕ АВТОВОЗНОВОЙ  
АГРЕГАЦИИ  
DICTYOSTELIUM DISCOIDEUM

В работе предложена аксономатическая модель ат-регулируемой популяции амёб *Dictyostelium discoideum*. Исследованы процессы распространения возбуждения и структурообразования в рамках этой модели. Изучены свойства самоподдерживающихся источников возбуждения, возникающих в модельной среде, а также механизмы их образования. Проведено сопоставление результатов модельных экспериментов с данными, полученными на популяции *Dictyostelium discoideum*.

© Научный центр биологических исследований  
АН СССР в Пущине, 1991 г.

### Введение

Автоволновая агрегация *Dictyostelium discoideum* — яркий пример динамики биологической возбудимой среды. Монослой этих амёб в фазе голодания представляет собой возбудимую среду, элемент которой подвижен. Такая среда характеризуется наличием в ней структур двух типов: автоволновых структур, связанных с распространением волн (ЦАМФ и фосфодиацетата); и многоклеточных образований, возникающих при пространственном перераспределении клеток.

В основе кооперативного поведения клеток *D. d.* лежит их способность секретировать мediator (ЦАМФ) и реагировать на него хемотактически [11, 16, 5]. Рецепция, секреция и разрушение этого мediatorа приводит к распространению в слое клеток, во первых, волн хемотактической активности клеток, и, во вторых, концентрических волн, аналогичных автоволнам, наблюдаемым в химических, физических и других биологических возбудимых средах. Так же, как и в других возбудимых средах в монослое клеток *D. d.* могут наблюдаться концентрические и спиральные волны (рис. 1) [6, 9, 11, 12, 13]. Источником концентрических волн может быть как одна клетка, находящаяся в состоянии автоколебательной активности, так и группа близко расположенных клеток, перещупскающих друг друга [9, 12]. Спиральные волны возникают в результате циркуляции возбуждения вокруг невозбудимой области (области с низкой локальной плотностью клеток) [9, 15]. Механизм возникновения циркулирующей волны возбуждения не совсем ясен.

Движение клеток вдоль возникающих градиентов ЦАМФ вызывает их пространственное перераспределение, причем вся популяция делится на группы, в каждой из которых клетки движутся к своему центру агрегации — аттрактору. В области влияния каждого аттрактора амёбы группируются в потоки и, образуя контакты, постепенно

формирует лучистые многоклеточные структуры. Все наблюдающиеся аттракторы можно разбить по их топологическим особенностям на следующие три класса: точечные, кольцевые и вихреподобные (рис. 1) [1, 2]. Точечные аттракторы служат источником концентрических волн активности, а кольцевые и вихреподобные — источником спиральных волн.

В работах [1, 2] было показано, что топология аттрактора, степень его устойчивости и характер ветвления потоков зависят от условий развития клеток. Существенными оказались такие параметры как: длительность культивирования клеток в суспензии перед помещением их на субстрат; фаза роста, с которой индуцируется развитие агрегативной компетенции эмбри; плотность монослоя. Однако, объект исследования слишком сложен для однозначной трактовки экспериментальных данных и для более детального исследования механизмов агрегации представляется необходимым проведение численных экспериментов на моделях рассматриваемой системы клеток.

В данной работе предложена аксиоматическая модель агрегирующей популяции *D.d.*, в которой учитывается как способность клеток к передаче возбуждения, так и их способность двигаться в ответ на полученное возбуждение. На этой модели проведено исследование процессов структурообразования и влияния параметров модели на характеристики возникающей структуры. Изучены механизмы, приводящие к возникновению различных типов источников возбуждения.

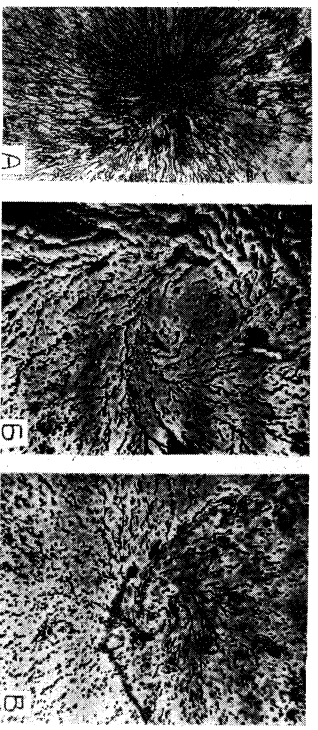


Рис. 1 Типы аттракторов, наблюдаемых в экспериментах на популяции *D.d.* [1]: А — точечный; В — кольцевой; В — вихреподобный. Стрелками показано направление движения клеток, бар — 150мк.

### Модель агрегирующей популяции клеток.

Модель основана на следующих предположениях:

1. В двумерном пространстве (размером  $M \times N$ ) разбросаны (случайным образом или равномерно)  $K$  клеток.
2. Каждая клетка может находиться в одном из трех состояний: покоя, возбуждения или рефрактерности. Клетка находится в состоянии возбуждения в течение времени  $\tau$ , затем переходит в состояние рефрактерности, дышащая время  $\tau_{ref}$ , после чего переходит в состояние покоя.
3. В начальный момент времени все клетки находятся в состоянии покоя. В центре среды помещается клетка, которая периодически (с периодом  $T$ ) стимулируется.
4. Покоящаяся клетка возбуждается, если оказывается в  $R$ -окрестности возбужденной клетки.
5. Возбужденная клетка смещается на величину  $S$  в сторону ближайшей из возбужденных ее клеток. Клетка передает возбуждение, находясь в точке своей траектории, отстоящей на расстояние  $k \cdot S$  от ее исходного положения, и возбуждаемая клетка движется именно к этой точке. Варьируемые параметра  $k$  позволяет обеспечить передачу возбуждения в любой точке клеточной траектории. Если расстояние между возбуждаемой клеткой и точкой, куда она движется, меньше  $S$ , то она останавливается в этой точке.

Возбужденному состоянию клетка соответствует в реальной среде состояние, в котором она релактирует ЦАМФ и способна испустить ответную его порцию. Рефрактерность введена для учета того факта, что клетка, испустившая порцию ЦАМФ, некоторое время не способна испустить его повторно [7, 8]. Величина  $R$  — характерное расстояние, на которое диффундирует ЦАМФ (круг радиуса  $R$  вокруг возбужденной клетки — область, в которой концентрация ЦАМФ достигает значений, превышающих пороговую концентрацию) [16].

В натуральных экспериментах клетка начинает двигаться тогда, когда в месте ее локализации градиент концентрации ЦАМФ достигает некоторого порогового значения, причем сама клетка, повидавшему, не должна находиться в рефрактерном состоянии [18, 19]. Эти условия соблюдаются на переднем фронте волны возбуждения, и поэтому начало движения клетки с большой точностью совпадает с моментом ее возбуждения [6, 7]. По прошествии латентного периода после возбуждения клетки она в течение какого-то времени сама испускает ЦАМФ и является источником возбуждения [6, 7, 8]. Таким образом,

процесса движения клетчки и передачи ею возбуждения происходит практически одновременно. Варьируя величину  $K$  в описанной выше модели можно управлять фазовым сдвигом этих двух процессов.

Область значений параметров  $R$ ,  $S$ ,  $Re\tau$  и  $\rho$  ( $\rho$  — плотность клеток:  $\rho = K/(N \cdot M^2)$ ), использовавшаяся при проведении численных экспериментов, выбрана как на основе собственных наблюдений, так и в соответствии с литературными данными:

1. В качестве единицы длины была принята величина  $1 \mu\text{м}$  ( $\approx 0.1$  от размера клетчки в реальной среде).

2.  $R$  — критическое расстояние между клетками, при котором возможно распространение возбуждения; в модели  $R=60$ . По разным данным в натуральных экспериментах оно колеблется от  $30 \mu\text{м}$  до  $70 \mu\text{м}$ .

3. Величина  $S$  варьировалась в пределах  $5-20 \mu\text{м}$ , что также соответствует данным натуральных экспериментов.

4. За единицу времени была взята величина длительности возбужденного состояния клетчки ( $\tau=1$ ). Время исчисления ЦМФ в натуральных экспериментах  $0.5-1 \text{ мин}$ .

5. Длительность рефрактерности варьировалась от 2 до 8 условных единиц ( $Re\tau/\tau=2-8$ ). Рефрактерность в натуральных экспериментах равна  $1.5-3 \text{ мин}$ .

6. Величина плотности распределения клетчек,  $\rho$ , в модельных экспериментах —  $6.3 \cdot 10^{-4} - 1.6 \cdot 10^{-2} \text{ кл./см}^2$ , что выше границы реальной критической плотности, при которой возможно проведение возбуждения ( $1-2.5 \cdot 10^{-4} \text{ кл./см}^2$ ).

### Результаты.

Численные эксперименты показали, что описанная выше модель адекватно отражает процесс, происходящий в популяции голодающих амёб: на рис. 2 представлен процесс формирования структуры в модельной среде, в центре которой расположена перидически возмущаемая (живые) клетка. Видно, что:

1. От этой клетчки распространяются волны возбуждения, приводящие к пространственному перераспределению клетчек (рис. 2, А-Б).
2. После прохождения по среде нескольких первых волн в ней формируется структура, которая под воздействием последующих волн эволюционирует, сжимаясь в точку (рис. 2, В-Е).
3. Волны возбуждения, распространяющиеся по среде, могут инициировать возникновение самоподдерживающихся источников возбуждения.

В следующих параграфах представлены результаты исследования каждого из перечисленных выше процессов.

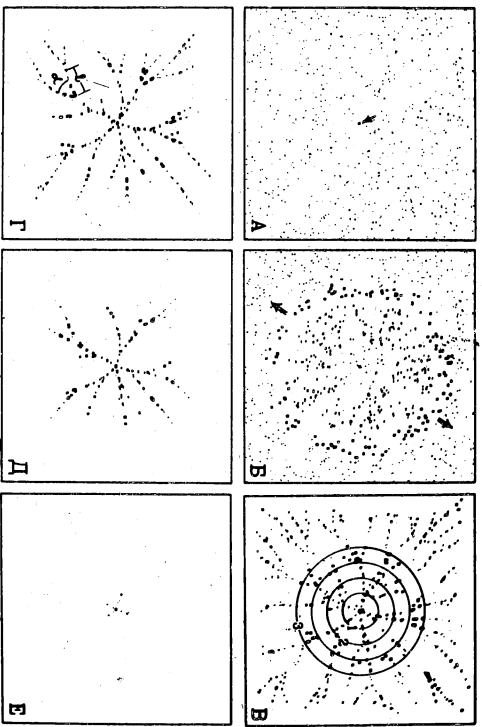


Рис. 2. Возникновение и эволюция структуры в модельном эксперименте на поле случайно распределенных клеток. Клетка, расположенная в центре среды, перидически стимулируется (помечено стрелкой на А). Точками различной интенсивности помечены клетчки, находящиеся в различных состояниях: жирными точками — возбужденные, точками промежуточной интенсивности — клетчки, находящиеся в рефрактерном состоянии, тонкими минимальной интенсивности — покоящиеся клетчки. Двойные стрелки на В указывают на направление распространения волн. Концентрические круги на С — места преувеличенного расположения точек ветвления (см. §2).  $\rho$  — угол ветвления пологий;  $l$  — расстояние между последующими точками ветвления. Параметры модели:  $R=60$ ,  $Re\tau=3$ ,  $N=800$ ,  $K=1089$ ,  $S=20$ ,  $R=0$ ,  $\rho=0$ .

- А)  $\tau=0$ , Б)  $\tau=6$ , В)  $\tau=28$ , Г)  $\tau=58$ , Д)  $\tau=88$ , Е)  $\tau=149$ .

### §1. Распространение возбуждения в модельной среде.

Физические механизмы, приводящие к возникновению волн возбуждения в модельной среде, достаточно очевидны: возмущаемая клетка передает возмущение ближайшим покоящимся клеткам, которые, в свою очередь, могут возбудить новые покоящиеся клетчки. Таким образом, возбуждение, распространяясь через промежуточные клетчки, может пройти от стимулируемой клетчки к любой сколь угодно удаленной клетке в среде. На рис. 3а представлен процесс распространения возбуждения в системе, состоящей из цепочки равноудален-

ных клеток. Видно, что от стимулируемой клетки возбуждение распространяется в виде волны.

Скорость волны возбуждения, как легко видеть, должна зависеть от расстояния между клетками. Для определения этой зависимости измерялась скорость волны возбуждения в представленной на рис. 3а системе. На рис. 3б представлен график такой зависимости. Видно, что скорость волны возбуждения с ростом расстояния между клетками меняется достаточно сложным образом. Физический смысл этой зависимости ясен из следующих рассуждений:

Волна возбуждения за каждый такт ( $\tau$ ) смещается на величину, равную длине возбужденной области ( $d$ ), то есть, для скорости волны возбуждения справедливо:

$$v = d/\tau \quad (1)$$

Как видно из рис. 3а, длина возбужденной области определяется следующим соотношением:

$$d = R - k * S - ((R - k * S) \bmod R_0) \quad (2)$$

где выражение  $(R - k * S) \bmod R_0$  определяет длину участка помеченного на рис. 3а символом  $m$ .

Таким образом, соотношения (1), (2) дают зависимость скорости волны возбуждения от радиуса влияния клеток,  $R$ , смещения клетки за один проход волны,  $S$ , расстояния между клетками  $R_0$  и пара-

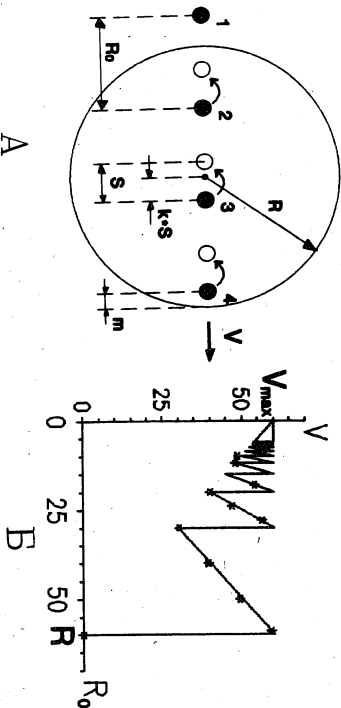


Рис. 3 А) Распространение возбуждения в модельной среде, состоящей из цепочки равноудаленных клеток. Клетка 1 возбуждена в начальный момент времени. Клетки 2, 3 последовательно возбуждаются и смещаются вдоль цепочки.

Б) Зависимость скорости волны возбуждения,  $v$ , от расстояния между клетками  $R_0$ : в модельных экспериментах (звездочки) и в соответствии с формулами (1) и (2) (сплошная линия). Параметры:  $R = \epsilon_0$ ,  $k = 0$ .

метра  $k$ . Немонотонность в зависимости скорости волны от расстояния между клетками обусловлена тем, что величина  $(R - k * S) \bmod R_0$  может меняться скачками при плавном изменении  $R_0$ . Из формул (1) и (2) следует:

1. Максимальная скорость волны определяется соотношением

$$v_{\max} = R - k * S \quad (3)$$

и достигается когда величина  $(R - k * S) \bmod R_0$  обращается в ноль ( $\gamma = 0$ ).

2. Если  $R - k * S$  меньше  $R_0$ , распространение волны невозможно ( $\gamma = 0$ ).

3. Длина возбужденной области  $d$  кратна расстоянию между клетками  $R_0$ .

На рис. 3б сплошной линией представлена зависимость скорости волны возбуждения от расстояния между клетками, полученная в соответствии с формулами (1), (2). Видно, что скорость волны максимальна при  $R_0 = 0$  и падает (немонотонно) с ростом  $R_0$ , обращаясь в ноль при  $R_0 = R - (k * S = 0)$ . В промежутке между этими значениями  $R_0$  полученная кривая имеет характерный пилообразный вид. Точки, полученные в модельных экспериментах, с хорошей точностью ложатся на построенную линию.

Если клетки вдоль цепочки распределены неравномерно, то скорость волны возбуждения может быть различна на разных участках такой цепочки. В другом случае это приводит к тому, что скорость волны неодинакова по ее периметру, и волна, распространяющаяся по такой среде, имеет форму искаженной окружности (рис. 2б). Однако, формулы (1) и (2) справедливы и в этом случае и определяют среднюю скорость распространения волны ( $R_0$  - среднее расстояние между клетками).

В процессе распространения волны возбуждения клетки смещаются. Это может приводить к тому, что скорость следующей волны возбуждения, проходящей по тому же участку среды, будет отличаться от скорости предыдущей. Для исследования такого эффекта измерялась скорость последовательных волн возбуждения, распространявшихся в прямоугольной среде, в которой клетки разбросаны случайным образом (рис. 4а). Эти исследования показали, что если ширина среды мала (в ней помещается только одна цепочка клеток) скорость волны практически не зависит от ее порядкового номера (рис. 4б). Увеличение ширины среды приводит к появлению такой зависимости, а именно:

1. Скорость волны, проходящей по данной среде, раслет с

увеличим ее порядковый номер (рис.4б).

2. Со временем скорость волн стабилизируется. В случае, представленном на рис.4, она перестает расти, когда по среде проходит более двух десятков волн. Время, необходимое для стабилизации скорости волн, зависит от смещения клеток  $S$ , а именно, увеличение  $S$  приводит к ускорению этого процесса.

3. Установившаяся скорость волн меньше максимально возможной скорости  $V_{max}$  при данных  $R$ ,  $\rho$ , и  $S$ , достигаемой при оптимальной "упаковке" клеток (см. (3)). Величина установившейся скорости растет с ростом ширины среды.

Наблюдающееся изменение скорости волн связано с уменьшением среднего расстояния между клетками (и связанным с ним увеличением длины возмущенной области), вызванным распространением в среде волн возбуждения. Таким образом, волна возбуждения, распространяющаяся в однородной среде, не приводит к существенному изменению среднего расстояния между клетками (клетки, слившиеся со стимулируемой, выпадают из поля зрения), в то время как в двумерном случае расстояние между клетками зависит от количества волн, прошедших по среде.

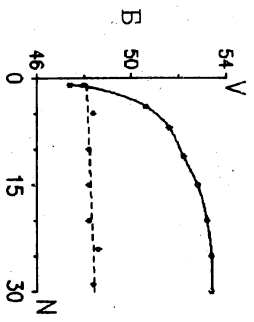


Рис.4 А) Прямоугольная модельная среда, в которой распространяется волна возбуждения. Стимулируемая клетка находится у левой границы. Горизонтальные линии разбивают среду на участки, в каждом из которых помещается одна цепочка клеток.  
 Б) Зависимость скорости волн возбуждения  $V$ , распространяющейся в прямоугольной среде (А), от ее порядкового номера ( $R_0=24$ ,  $R=60$ ,  $S=1(0)$ ): штриховая линия - волна распространяется вдоль одной цепочки клеток (на А помечено стрелками); сплошная линия - волны распространяются вдоль одной цепочки клеток (на А помечено стрелками).

**§2. Зависимость геометрии агрегатов от параметров системы.**

В результате периодической стимуляции одной из клеток в двумерной моделиной среде (имитация автоколебательного режима), от нее распространяются последовательные волны возбуждения, которые

со временем приводят к пространственному перераспределению клеток и образованию лучшей многоклеточной структуры. На рис.2 представлен процесс возникновения и эволюции такой структуры в случае, когда стимулируемая клетка расположена в центре возмущимой среды. Видно, что по мере прохождения по среде последовательных волн возбуждения в ней генерируются многоклеточная структура, внешний вид которой определяется ветвящейся системой клеточных потоков. Мелкие потоки сливаются, образуя более крупные, которые, в свою очередь, сливаются в еще более крупные потоки. Стимулируемая клетка оказывается центром, в котором сходятся самые крупные потоки. На рис.2б цифрой 1 помечена потоки, выходящие непосредственно в центр агрегации (потоки первого порядка), цифрой 2 (потоки второго порядка) - выходящие в потоки первого порядка и т.д. Всего в случае представленном на рис.2б можно выделить потоки принадлежащие к шести порядкам ( $n=6$ ). В процессе эволюции агрегационной структуры мелкие потоки исчезают, что приводит к постепенному уменьшению количества потоков и их порядков в структуре (ср. рис.2в, 2г и 2д). В конечном итоге, этот процесс приводит к тому, что все клетки среды сосредотачиваются в центре, и исчезают все клеточные потоки (рис.2е).

Очевидно, что не в любой моделиной среде возможно структурное образование. Действительно, для возникновения структур в предложенной нами модели необходимо, чтобы по среде могли распространяться волны, то есть длина возмущенной области  $d$  (см. (2)) была отлична от нуля. Если длина возмущенной области невелика, а именно, сравнима со средним расстоянием между клетками ( $d \approx R_0$ ), на распространение волны сильно влияют неоднородности в распределении клеток: волна не может распространяться по участкам среды с пониженной локальной плотностью клеток (рис.5а). Структура, возникающая в таких средах, отличаются разнообразием форм, причем часть клеток среды не участвует в их образовании (рис.5а). Свойства таких сред чрезвычайно интересны и их исследованию посвящены §§4-8§.

Если длина возмущенной области, распространяющейся по среде, велика ( $d \gg R_0$ ), в ней возникают структуры с ярко выраженным центром агрегации (рис.2). Представленное ниже исследование топологических особенностей агрегирующих структур проведено именно для таких сред, хотя большинство результатов справедливо и для сред с малой длиной возмущенной области.

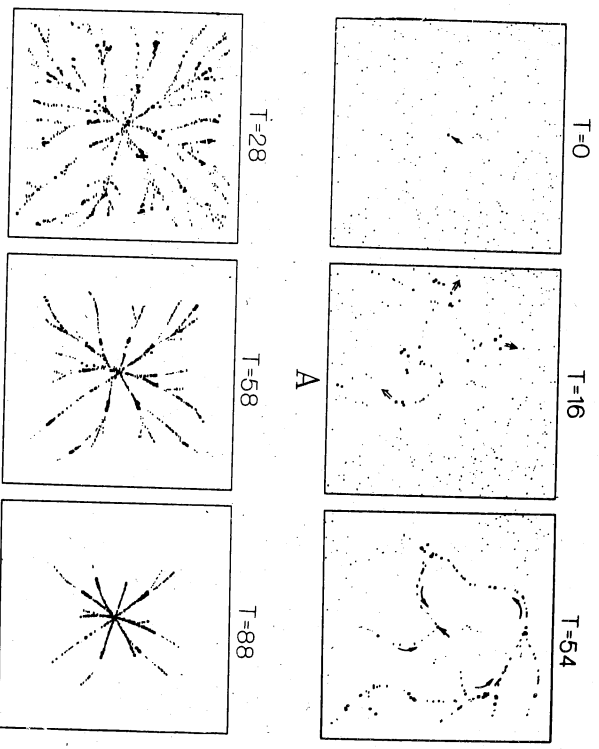


Рис. 5 Типы структур, наблюдающиеся в модельных экспериментах. (Здесь и далее все параметры модели, за исключением указанных, те же что и на рис. 2).

А) Пример структуры, возникающей в среде с малой длиной возмущенной области ( $\delta \approx R_0$ ).  $N=350$ .  
 Б) Пример "пластичной" структуры:  $k=1$  (см. стр. 15).

Рассмотрим более подробно процесс, приводящий к возникновению агрегативной структуры. После стимуляции центральной клетки (рис. 2А) распространяется волна возбуждения, проходящая через все элементы этой среды. В результате, каждая клетка возбуждается один раз. Возбуждение от центральной к любой другой клетке передается по некоторой ломаной линии, на изломах которой расположены элементы, ретранслирующие возбуждение. Эта линия в значительной степени детерминирована траекторией клетки при прохождении по среде последующих волн возбуждения. На рис. 6 представлена совокупность таких линий, соединяющих каждую клетку среды с источником возбуждения. Видно, что линии, по которым передается возбуждение между элементами, образуют лучистую структуру. В процессе своего

этих рукавов к клетке - ретранслятору - возбуждения соединятся сближенные к ней элементы. Структуру можно считать сформировавшейся, когда клетки, находящиеся на концах таких рукавов, соединятся вместе и выльются в потоки, а сами эти ветви исчезнут. Поскольку длина рукавов после прохождения одной волны сокращается примерно на  $S$ , необходимо, чтобы прошло  $R/S$  волн чтобы указанные клетки сообразись. С учетом того, что интервал между волнами равен  $T_D$ , время возникновения структуры определяется следующими соотношениями:

$$T_B \approx R \cdot T_D / S \quad (4)$$

Оценим время  $T_B$  эволюции структуры, в течение которого все клетки, находящиеся в среде, соединятся в одной точке. После прохождения одной волны каждый элемент смещается на величину  $S$ , причем это смещение осуществляется преимущественно к центру. Таким образом, для того, чтобы максимально удаленные клетки, находящиеся на расстоянии  $N/\sqrt{2}$  от центра, дошли до него, необходимо, чтобы по среде прошло  $N/(\sqrt{2} \cdot S)$  волн. Отсюда следует, что время жизни структуры равно:

$$T_{\text{ж}} \approx N \cdot T_D / (\sqrt{2} \cdot S) \quad (5)$$

Таким образом, отношение времени, необходимого для формирования структуры, ко времени ее эволюции определяется отношением размеров среды  $N$  к величине области влияния клетки  $R$ .

Формулы (4) (5) хорошо согласуются с данными численных экспериментов. В частности, в представленном на рис. 2 случае время жизни структуры равно  $T_{\text{ж}}=169$ , и практически совпадает с тем, что предсказывает формула (5) ( $T_{\text{ж}}=168$ ).

Перейдем к анализу зависимости геометрических особенностей структуры от параметров модели.

1. Точки ветвлений преимущественно расположены на окружностях, равных в радиусах которых постоянна. Относительно структуры, образованной представленными на рисунке 6 линиями, справедливо это же утверждение. Для структуры на рис. 6 этот факт достаточно тривиален: ветвления образуются на клетках, находящихся на переломе крае волны возбуждения, то есть на тех клетках, которые действительно ретранслируют возбуждение. Это приводит к тому, что расстояния между последующими точками ветвления примерно одинаковы и равны длине возмущенной области. Так, среднее расстояние между последующими точками ветвления в структуре на рис. 6  $\delta=48$  и

В точности равно длине возмужденной области, подсчитанной по формуле (2)  $d=4\delta$ . В структуре, представленной на рис.2, минимальное расстояние между точками ветвления несколько выше ( $d_1=5\delta$ ) и равно длине возмужденной области, в сформировавшейся структуре (см. §1 удлинение возмужденной области в двумерных средах).

2. Количество новых ветвей, возникших на каждой такой окружности, примерно одинаково. Количество ветвей  $P(i)$ , пересекающих окружность радиуса  $i \cdot d$ , определяется количеством возмужденных клеток на волне радиуса  $i \cdot d$ , которые репродуцируют возмужденные. Можно предположить, что это клетки, расположенные в кольце, ограниченном окружностями радиусом  $i \cdot d$  и  $i \cdot (d-R_0)$ , и для количества ветвей  $P(i)$  получить следующую приближенную формулу:

$$P(i) = 2\pi i \cdot d / R_0 \quad (6)$$

Более точная формула, отражающая результаты модельных экспериментов, следующая:

$$P(i) = 2\pi i \cdot d / (\sqrt{2 \cdot R_0}) \quad (7)$$

что означает, что не все клетки из указанного кольца репродуцируют возмужденные. Таким образом, среднее расстояние между ветвями на окружности  $i \cdot d$  определяется соотношением  $\sqrt{2 \cdot R_0}$ , а количество новых ветвей, возникающих на каждой такой окружности  $2\pi d / (\sqrt{2 \cdot R_0})$ . Эти формулы достаточно точно отражают результаты модельных экспериментов (см. §2: для структуры на рис.2в среднее расстояние между ветвями равно 35, а  $\sqrt{2 \cdot R_0} = 34$ , на каждой окружности возникает в среднем 8 ветвей, а  $2\pi d / (\sqrt{2 \cdot R_0}) = 9$ ). Со временем количество потоков в структуре падает, что ухудшает точность формулы (7).

3. Для определения преобладающего угла ветвления (в жесткой структуре) воспользуемся следующим экспериментальным фактом: расстояние между двумя слившимися потоками, на расстоянии  $d$  от точки их соединения, в среднем равно  $R_0$  (рис.2в). Отсюда следует, что преобладающий угол ветвления определяется следующим соотношением:

$$\alpha_{\text{пр}} = 2 \cdot \arcsin(R_0 / (2 \cdot d)) \quad (8)$$

Полученная формула объясняет зависимость преобладающего угла ветвления от параметров модели, наблюдающуюся в модельных экспериментах (см. §2). Численные значения преобладающего угла ветвления, полученные в соответствии с этой формулой, удовлетворительно

согласуются с результатами численных экспериментов. Так, для структуры, представленной на рис. 2в,  $\alpha_{\text{пр}} \approx 30^\circ$ , что практически совпадает с величиной преобладающего угла, полученной в соответствии с формулой (8) ( $\alpha_{\text{пр}} = 29^\circ$ ).

#### §4. Самоподдерживающиеся режимы возмуждения.

Для получения структуры в рассмотренных выше случаях (рис.2, рис.5, рис.8) необходимо было периодически инициировать волны возмуждения в среде (за счет возмуждения внешним стимулом одной из клеток). Однако, оказалось, что для запуска процесса агрегации в ряде случаев достаточно однократной стимуляции какой-либо клетки. В этом случае в среде возникают самоподдерживающиеся источники волновой активности (рис.9, 10). В описанном выше явлении можно пояснить следующим образом: в средах с низкой плотностью клеток, волна возмуждения сильно неустойчива и на ней могут образовываться разрывы. В некоторых случаях волна возмуждения после охвата неподлежащей возмуждению области (с низкой локальной плотностью клеток) может образовать петлю, по которой будет циркулировать. Детальный анализ механизмов возникновения самоподдерживающихся источников будет дан в §5. Здесь же будут описаны основные их свойства.

**Классификация источников возмуждения.** Наблюдавшиеся в модельных экспериментах источники возмуждения отличаются широким разнообразием. Их классификация можно основывать на различных по нескольким признакам: по форме волн возмуждения (ср. рис.9а и 9б где представлены источники спиральных и концентрических волн), по форме и размеру ядра (ср. рис.9 и рис.10 - компактные многоклеточные и кольцевые источники), кольцевые источники в свою очередь могут отличаться по динамике эволюции (ср. рис.9а и 9б), в частности, некоторые кольцевые источники могут эволюционировать в компактные многоклеточные.

Источники концентрических волн представляет собой несколько близкорасположенных клеток, находящихся в разных фазах и перемещающихся друг друга (рис.9а). Расстояние между клетками, образующими такие источники, со временем падает до нуля (отсюда и их название "компактные многоклеточные"). ПерIOD источника концентрических волн в точности равен  $T \cdot (N_{\text{клет}} / T + 2)$  (в случае, представленном на рис.9, период источника  $T_{\text{ист}} = 5$ ). В окрестности этого источника возникает радиальная агрегативная структура (рис.9а).

В ряде случаев компактный многоклеточный источник "излучает"



спиральные волны (рис. 9Б). Поток, выходящий в такой источник, также часто имеет спиральную форму. Такие источники будем называть **вихревыми**.

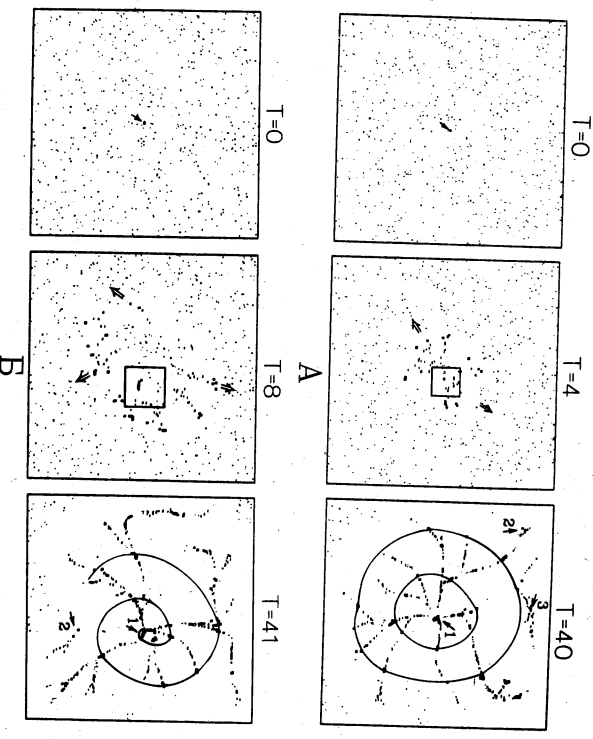


Рис. 9 Компактные многоклеточные источники возбуждения. Место возникновения источника выделено рамкой. Сплошная линия, соединяющая возбужденные клетки, определяет форму волны. Параметры модели:  $k=600$ ,  $R=1$ ,  $\tau_{\text{exc}}=0$ .

А) Источник концентрических волн.  
 Б) Источник спиральных волн (вихревой источник).

Кольцевой источник представляет собой группу клеток, по которой циркулирует волна возбуждения (рис. 10). Размеры и форма такого источника могут варьировать в широких пределах. Количество клеток в кольце, как правило, значительно больше, чем в точечном источнике. Период циркуляции возбуждения в кольце в момент его возникновения может значительно превышать период точечного источника (в случае, представленном на рис. 10А,  $T_{\text{ист}}=40$ , на рис. 10Б  $T_{\text{ист}}=14$ , на рис. 10В,  $T_{\text{ист}}=31$ ). Однако, со временем, период такого источника, также как и его размеры, падает. Период кольцевого источника стабилизируется, когда достигает величины  $t^*(\text{Per}^*/t^*2)$ .

Движения клетки будут собираться на лучах этой структуры, что приведет к ее визуализации.

Время, необходимое для возникновения агрегатной структуры, существенно меньше времени ее существования. Так, в представленном на рис. 2 случае структура возникает после прохождения в среде 2-3 волн возбуждения, а к моменту ее вырождения в точку по среде проходит около 30 волн.

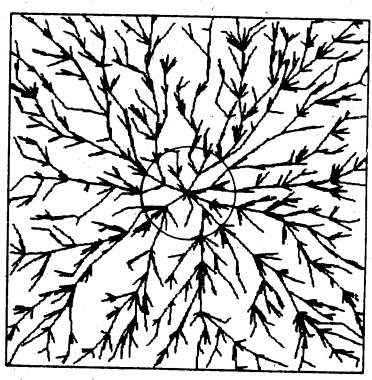


Рис. 6 Линии, по которым осуществляется передача возбуждения между клетками (получено для первой волны возбуждения, распространяющейся по среде, представленной на рис. 2А). Точки ветвления расположены на концентрических окружностях с радиусом, кратным длине возбужденной области,  $d$  (на рисунке представлена одна из таких окружностей).

Внешний вид возникающей агрегативной структуры определяется расположением точек, в которых происходит ветвление потоков, и углами ветвления потоков  $\alpha$ . Легко видеть (см. рис. 2В), что:

1. Точки ветвления преимущественно расположены на окружностях, разницы в радиусах которых постоянно для данной структуры. Этот факт иллюстрируется гистограммой 1 для расстояний между последними точками ветвлений потоков,  $l$ , представленной на рис. 7А. Видно, что на этой гистограмме есть ярко выраженные пики расстояния на одинаковом расстоянии ( $\Delta l$ ) друг от друга. Величина  $\Delta l$  равна разнице длин окружностей, нарисованных на рис. 2В.
2. Количество новых ветвей, возникающих на каждой такой окружности, примерно одинаково (7-9 ветвлений). Ветви структуры образуют достаточно густую сеть: среднее расстояние между соседними ветвями сравнимо со средним расстоянием между клетками. Так, для структуры на рис. 2В среднее расстояние между ветвями равно 35 (измерено между точками пересечения ветвей с окружностями), а среднее расстояние между клетками равно 24.
3. Угол между соприкасающимися потоками,  $\alpha$ , никогда не бывает тупым. На рис. 7А (1) представлена гистограмма величин  $\alpha$ , для структуры из рис. 2В. Видно, что величина угла  $\alpha$  может принимать

значения в достаточно широком диапазоне, ограниченным, однако, как сверху так и снизу. На этой гистограмме есть максимум, при  $\alpha = \alpha_{\text{пр}}$ , (рис. 7А) указывающий на наличие преобладающего угла ветвления потоков в структуре.

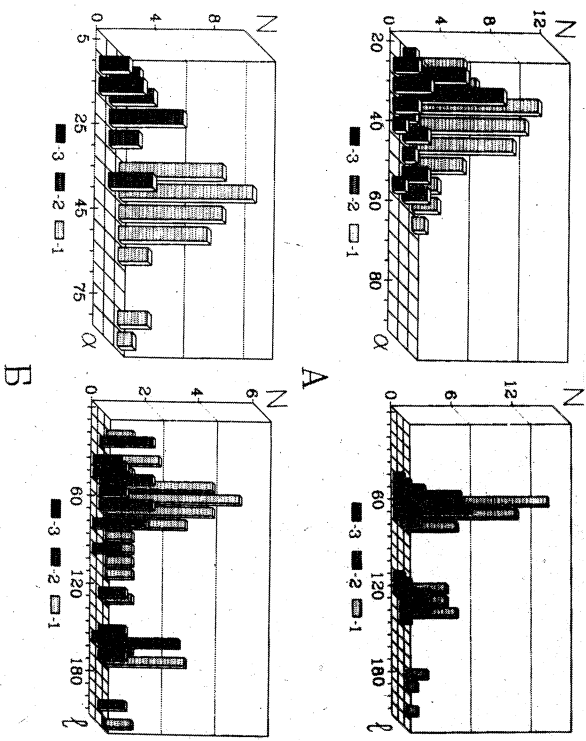


Рис. 7 Гистограммы распределения величин углов,  $\alpha$ , между соседними потоками,  $l$ , и расстояний между последующими точками ветвления,  $l$ , полученные в численных экспериментах:

а) гистограммы (для  $\alpha$  и для  $l$ ) для "жесткой" структуры в различные моменты времени (1 для структуры на рис. 2В, 2 - рис. 2Г, 3 - рис. 2Д);  
 б) гистограммы (для  $\alpha$  и для  $l$ ) для "пластичной" структуры в различные моменты времени (после структуры представленных на рис. 7В; 1 - Г-2В, 2 - Г-5В, 3 - Г-8В).

Исследование характера эволюции структур во времени показывает, что можно выделить два типа структур:

1. Жесткие структуры, возникающие в случае когда  $k=0$  (рис. 2В-Д). Жесткие структуры характеризуются тем, что точки ветвления их потоков практически не смешиваются, а углы ветвления потоков не меняются с течением времени. Процесс эволюции в таких

структурах сводится к постепенному сокращению ветвей: их длина уменьшается на величину  $S$  после прохождения каждой последующей волны возбуждения. Сравнение гистограмм для  $\alpha$ , полученных в различные моменты времени (гистограммы 1, 2 и 3 на рис. 7А), показывает, что величина преобладающего угла ветвления,  $\alpha_{\text{пр}}$ , не меняется с эволюцией такой структуры. Сравнение соответствующих гистограмм для  $l$ , (рис. 7А) показывает, что расположение пиков на этих гистограммах и расстояния между этими пиками ( $\Delta l$ ) также не меняются со временем. Изменения, наблюдаемые на этих гистограммах, в основном обусловлены исчезновением части клеточных потоков (уменьшается количество углов и растут расстояния между развилками).

2. Пластичные структуры, возникающие при  $k \neq 0$ , характеризуются неустойчивостью (рис. 5Б): их эволюция сопровождается смешением точек ветвления потоков в сторону центра, а также уменьшением углов ветвления потоков. Эти изменения тем сильнее, чем больше  $k$  и  $S$ . На рис. 7Б представлены гистограммы углов ветвления такой структуры в различные моменты времени. Видно, что величина преобладающего угла ветвления падает с течением времени. Из гистограмм для расстояний между последующими точками ветвлений, представленных на том же рисунке, видно, что пики в этом случае более размыты, причем со временем происходит их смещение.

Геометрические особенности структур ( $\alpha_{\text{пр}}$  и  $\Delta l$ ) зависят от параметров модели. На рис. 8 представлены различные структуры, возникшие в модельных средах с различными параметрами. Представленные на этом рисунке структуры получены на исходно однородном поле клеток (рис. 8А). Исследования зависимости величин  $\alpha_{\text{пр}}$  и  $\Delta l$  от параметров модели показали, что:

1. Величины  $\alpha_{\text{пр}}$  и  $\Delta l$  не зависят от начального распределения клеток в среде. Так, для структуры, представленной на рис. 8В, образованвшейся при равномерном начальном распределении клеток (рис. 8А) и тех же параметрах модели, что и в случае представленном на рис. 2,  $\alpha_{\text{пр}} = 30$  и  $\Delta l = 56$ , то есть те же, что и для структуры на рис. 2.

2. Расстояние между пиками,  $\Delta l$ , на гистограммах для  $l$  растет с ростом  $R$  (ср. рис. 8В с 8В) и падает с ростом  $k$  (ср. рис. 8В с 8Д). Увеличение смещения клеток  $S$  не влияет на величину  $\Delta l$  при  $k=0$  и приводит к падению  $\Delta l$  когда  $k \neq 0$ . Влияние расстояния между клетками на величину  $\Delta l$  менее однозначно, в представленном на рис. 8Е случае наблюдается рост  $\Delta l$  с увеличением  $R_0$ .

3. Величина преобладающего угла ветвления,  $\alpha_{пр}$ , растет с ростом  $k$  и  $R_0$  (ср. рис. 8B с 8Д и 8E), падает с ростом  $R$  и не зависит от  $S$  (при  $k=0$ ) (ср. рис. 8B с 8В и 8Г).

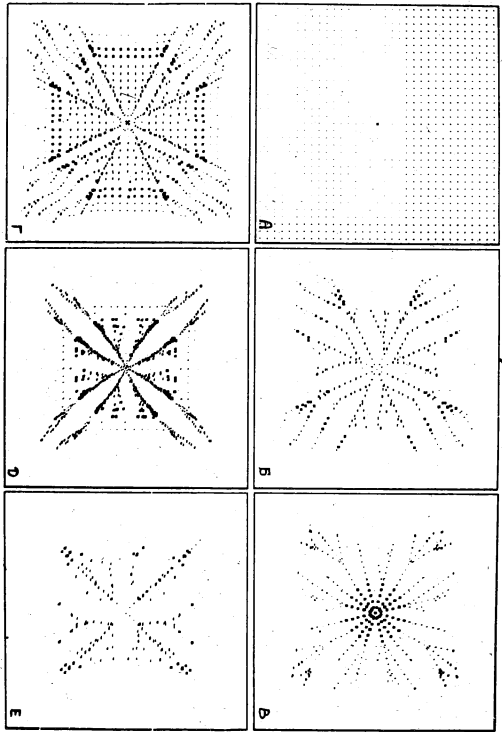


Рис. 8 Структуры, возникающие на поле равномерно распределенных клеток, при различных значениях параметров модели. Клетки расположены в центре среды, периферически стимулируются. На А представлено исходное состояние среды, на В-Е структуры в момент времени  $T=59$ , получаемые при изменении какого-либо параметра модели. Все параметры модели, за исключением указанных, те же, что и на рис. 2.

- В)  $R=60$ ,  $K=1089$ ,  $S=20$ ,  $k=0$ , ( $\alpha_{пр}=30$ ,  $\Delta T=56$ ).
- Б)  $R=100$  ( $\alpha_{пр}=25$ ,  $\Delta T=64$ ).
- Г)  $S=10$  ( $\alpha_{пр}=30$ ,  $\Delta T=56$ ).
- Д)  $k=1$  ( $\alpha_{пр}=35$ ,  $\Delta T=46$ ).
- Е)  $K=381$  ( $\alpha_{пр}=50$ ,  $\Delta T=60$ ).

**§3. Качественное исследование свойств агрегирующей структуры.**

Как уже указывалось ранее, время, необходимое для возникновения агрегирующей структуры, значительно меньше времени ее эволюции. Оценка времени, необходимого для образования структуры. Из рис. 6, на котором представлены линии передачи возбуждения между клетками среды, видно, что в точках изгиба линий наблюдается, как правило, цепляя вверх мелких рукавов, длина которых меньше  $R$ . Видно

кольцевые источники могут отличаться друг от друга по темпам эволюции (ср. 10А и 10В). Размеры быстро эволюционирующего источника со временем обрастают в ноль (все клетки, по которым циркулирует возбуждение собираются в точку (рис. 10А)), и он превращается в вихревой источник. Размеры медленно эволюционирующего кольца стабилизируются, когда он принимает форму окружности, пе-

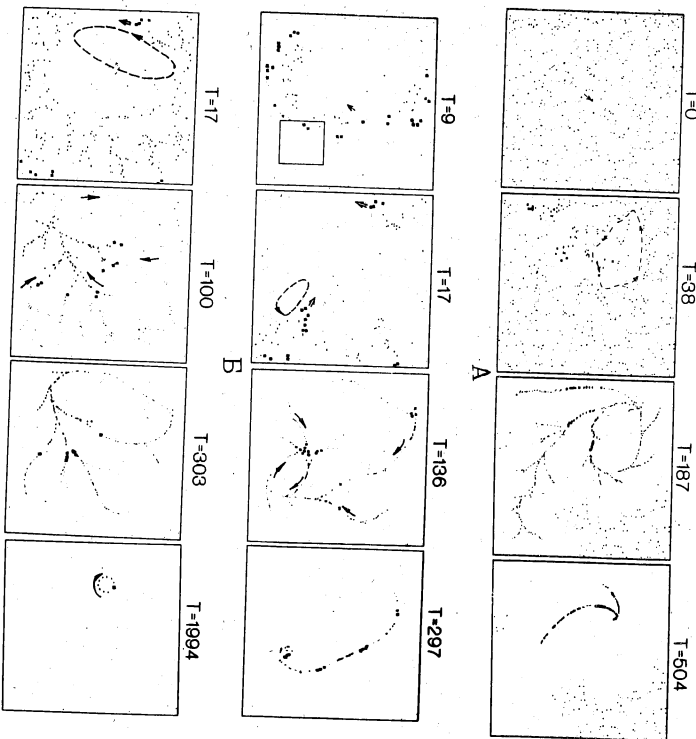


Рис. 10 Кольцевые источники возбуждения. А-В) Возникновение и эволюция кольцевых источников возбуждения: А - кольцевой источник эволюционирует в вихревой. Параметры:  $K=500$ ,  $k=1$ ,  $r_{со}$ ; В - кольцевой источник в процессе своей эволюции не меняет своего типа. Параметры модели:  $K=400$ ,  $r_{со}$ .

В) Кольцевой источник, возникший в среде с тем же распределением клеток, что и в случае А (среды отличаются только рефрактерностью). Параметры модели:  $K=400$ ,  $r_{со}$ ,  $Re\gamma=8$ .

риметр которой  $r=S*(Ne^{i\pi/\tau}+2)$  (рис.10Б, 10В). От кольцевого источника распространяются спиральные волны возбуждения, приводящие к возникновению агрегативных структур, состоящих из потоков преимущественно радиальной (в случае медленно эволюционирующей структуры) или спиральной формы (рис.10).

**Влияние параметров модели на возможность возникновения самоподдерживающихся центров возбуждения.**

Численные эксперименты показали, что возможность зарождения самоподдерживающихся источников возбуждения зависит практически от всех параметров модели.

а) Зависимость от длины возбужденной области.

Введем величину  $\delta$ , являющуюся отношением длины возбужденной области  $d$  к среднему расстоянию между клетками  $R_0$ :

$$\delta = d/R_0 \quad (9)$$

Численные эксперименты показали, что возникновение источников возбуждения происходит только тогда, когда:

$$\delta > 1 \quad (10)$$

Если  $\delta$  равно нулю, то есть  $d=0$ , то, как указывалось в §1, распространение волны возбуждения невозможно. С другой стороны, при больших  $\delta$  ( $\delta > 1$ ) волна возбуждения дисперсионно распространяется во всех направлениях и на ней не образуются разрывов, на которых возможно рождение самоподдерживающихся источников.

Таким образом, влияние  $R$ ,  $S$ ,  $\rho$ , и  $k$  на возможность образования источников возбуждения определяется соотношениями (2), (9) и (10).

б) Зависимость от рефрактивности.  $Ne^{i\pi/\tau}$ . Вероятность спонтанного возникновения всех типов самоподдерживающихся источников возбуждения увеличивается с уменьшением рефрактивности. Однако, как показывают модельные эксперименты, в случае источников центральных волн эта зависимость оказывается более существенной: увеличение рефрактивности приводит к резкому уменьшению количества источников кондентрических волн, так при  $Ne^{i\pi/\tau}=2$  в среде, представленной на рис.9А возникает 9 источников, при  $Ne^{i\pi/\tau}=3 - 2$  источника, а при  $Ne^{i\pi/\tau}=4$  - ни одного. Влияние рефрактивности среды на возможность возникновения источников спиральных волн менее выражена. Например, в случае, представленном на рис.10В, или 10Б возникает только один кольцевой источник возбуждения: при  $Ne^{i\pi/\tau}$  от 1 до 3 тот что представлен на рис.10В (высокочастотный), при

$Ne^{i\pi/\tau}$  от 4 до 9 - представленный на рис.10В (низкочастотный), при  $Ne^{i\pi/\tau}$  больше 9 не возникает ни одного источника.

с) Зависимость от  $k$ . Величина  $k$ , определяющая временную последовательность процессов передачи возбуждения и движения возбуденных клеток, в значительной степени определяет тип возникающего источника:

1. Источники кондентрических волн возникают только при больших  $k$  ( $0.5 \leq k \leq 1$ ).

2. Величина  $k$  определяет динамику эволюции кольцевых источников, а именно, при  $k=0$  возникающие кольцевые источники эволюционируют медленно и не коллимируются в точку, при  $k=1$  скорость сжатия кольцевых источников значительно больше и они со временем превращаются в компактные источники. Структуры, возникающие в окрестности медленно эволюционирующих колец, эквивалентны "жестким", а в окрестности быстро эволюционирующих - "пластичным" структурам (см. §2)

**Взаимодействие самоподдерживающихся источников возбуждения.**

Как показывают модельные эксперименты, в одной и той же среде могут одновременно возникать несколько источников возбуждения. Более того, источники сами могут инициировать возникновение новых источников. В случае, представленном на рис. 9А ( $T=40$ ), волна возбуждения, распространяющаяся от источника 1, расположенного в центре агрегирующей структуры, вызвала возникновение новых источников 2 и 3, расположенных на периферии. Аналогичным образом, источник 2 на рис.9Б ( $T=41$ ) возник в результате активности источника 1. Источники, находящиеся в одной среде, делят эту среду на сферы влияния и далее не взаимодействуют друг с другом.

Кольцевые источники, представленные на рис. 10Б и 10В, возникли в средах с одним и тем же начальным распределением клеток, отличавшихся только рефрактивностью (в случае, представленном на рис.10Б  $Ne^{i\pi/\tau}=2$ , а в случае на рис.10В -  $Ne^{i\pi/\tau}=3$ ). На основе двух представленных случаев возникновения кольцевых источников возбуждения можно сформулировать следующие утверждения относительно взаимодействия таких источников:

а) В среде в первую очередь возникает высокочастотные кольцевые источники.

б) Высокочастотные кольцевые источники препятствуют возникновению низкочастотных источников.

Действительно, когда рефрактивность среды мала в ней возник-

кает высокочастотный источник, представленный на рис. 10Б, который представляет возникновение низкочастотного, показанного на рис. 10В. Увеличение рефрактерности среды привело к тому что исчез высокочастотный кольцевой источник, и оказался возможным возникновение другого, низкочастотного кольцевого источника.

Несмотря на сказанное, можно предположить, что в достаточно большой моделиной среде возможно возникновение нескольких кольцевых источников с разными периодами, которые поделят ее на сферы влияния и не будут далее взаимодействовать друг с другом.

**§4. Механизм образования центров агрегации.**

Смещение клеток в ходе распространения возбуждения может приводить к изменению проводимости отдельных областей среды. Это является основной причиной возникновения новых путей проведения возбуждения и возникновения самоподдерживавшихся источников. Уже указывалось, что источники возбуждения возникают в местах разрыва волн. Можно выделить два основных способа их образования.

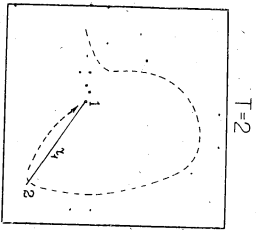
1. Волна обходит непроходимую область и в процессе этого обхода может образовывать замкнутую траекторию (рис. 11А - 1). Представленный на рис. 11В случай иллюстрирует именно этот случай. В момент возбуждения точки 1 и 2 находятся между точками 1 и 2 -  $r_1$  больше R, и волна должна пройти к клетке 2 по достаточно длинному пути через ряд промежуточных клеток. В момент возбуждения клетки 2 смещается, и расстояние между клетками 1 и 2 падает ( $r_2$ ), становится меньше R. Это приводит к возбуждению клетки 2 и замканию траектории волны возбуждения. По этому механизму возникли источники, представленные на рис. 9А, 10А.

2. Возбуждение от места разрыва распространяется в виде двух волн (рис. 11А - 2). После прохождения одной из таких волн меняется проводимость среды, что может позволить второй волне образовать замкнутую траекторию. Представленный на рис. 11В случай иллюстрирует такой механизм возникновения источника. В момент прохождения первой волны через клетку 1 расстояние между клетками 1 и 2 ( $r_1$ ) больше R. Однако, в результате прохождения первой волны расстояние между ними падает ( $r_2$ ) и становится меньше R. В результате вторая волна, достигшая клетки 2, возбуждает клетку 1, что приводит к замканию ее траектории. Источники на рис. 10Б, возникшие по такому же механизму.

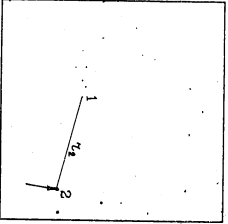
Как видно из рассмотренных примеров, увеличение рефрактерности среды может привести к тому, что источник не возникает: в



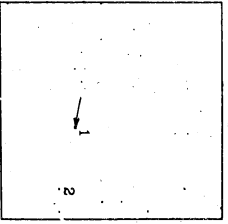
A



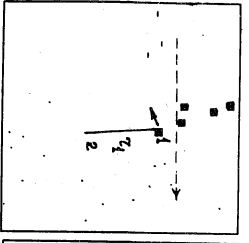
T=2



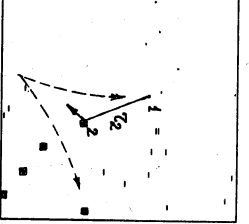
T=7



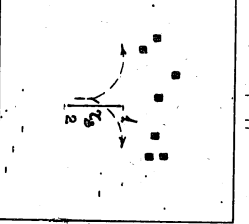
T=8



T=12



T=15



T=17

B

Рис. 11 Механизм возникновения самоподдерживающихся источников возбуждения.

А) Два способа образования источников возбуждения.

Б) Возникновение источника по первому механизму. Показаны процесс, происходящие в области, выделенной рамкой на рис. 9Б.

В) Возникновение источника по второму механизму. Показаны процесс, происходящие в области, выделенной рамкой на рис. 10Б.

Момент возбуждения клетки 2 клетка 1 будет, например, находиться в рефрактерном состоянии, и пегля возбуждения не замкнется. В общем случае увеличение рефрактерности приводит к уменьшению вероятности возникновения источника:

1. С увеличением рефрактерности передача возбуждения от клетки 1 к клетке 2 в случае, представленном на рис. 11В, должна происходить через большее количество промежуточных клеток (что предполагает увеличение длины пелли, по которой происходит замыкание возбуждения, и уменьшение вероятности ее образования). В этом случае максимальная рефрактерность среды,  $Refr_{max}$ , при которой возможно возникновение источника, определяется периодом источника в момент его возникновения  $T_{ист}^*$ :  $T_{ист}^* = T_{ист} \cdot (Refr_{max} / T + 2)$ . Так, в случае, представленном на рис. 5В  $T_{ист}^* = 7$ , а  $Refr_{max} = 4$ .

2. В случае, представленном на рис. 11В, возможность возникновения источника зависит от различия в длинах траекторий первой и второй волн от места их разделения до места слияния (см. рис. 11А-11), что определяет максимальную рефрактерность среды, при которой возможно возникновение источника. При этом период источника может быть существенно больше чем  $Refr_{max}$  (в случае на рис. 10В  $Refr_{max} = 9$ , а  $T_{ист} = 31$ ).

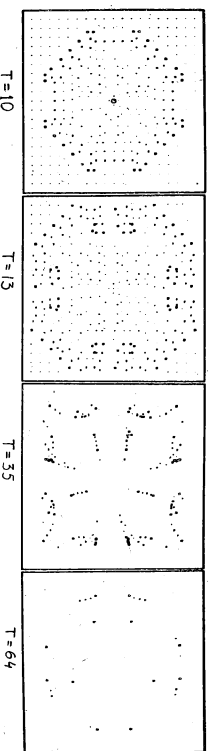


Рис. 12 Возникновение источников в среде с равномерно распределенными клетками.

Оказалось, что источники возбуждения могут возникать и в случае, когда исходно клетки распределены равномерно в среде (рис. 12). Такой процесс возможен, когда  $R$ ,  $S$  и  $R_0$  таковы, что  $R \cdot S < R_0$  и только при  $k > 0.5$ . Из рис. 12 видно, что расстояние между появившимся и возбужденными клетками зависит от направления распространения волны. Распространение волны вдоль клеточного ряда оказывается флуктуирующим (возбужденная клетка смещается по прямой соединившей ее с появившейся клеткой, и расстояние между ними увеличивается в максимальной степени). В то время, как в дальнейшем направлении волна распространяется без препятствий (возбужденная клетка смещается под углом к ближайшим появившимся клеткам, и расстояние между ними падает меньше чем на  $S$ ). В результате волна возбуждения рвется, и в местах разрыва возникают источ-

ники возбуждения.

**Обсуждение**

Модель агрегирующей популяции амёб, предложенная в данной работе, в основных своих чертах достаточно адекватно отражает процесс, происходящие в реальной системе клеток. Формы волн возбуждения и агрегационных структур, полученных в модельных экспериментах, схожи с полученными в экспериментах на популяции клеток (см. рис. 2, с рис. 1). Качественные характеристики структур на различных этапах их эволюции и типы самоподдерживающихся источников возбуждения, наблюдавшихся в модельных экспериментах эквивалентны тем, что наблюдались в реальных экспериментах (см. рис. 7-9 с рис. 1, более подробно см. [21]).



Рис. 13 Примеры эволюции кольцевых структур, наблюдающиеся в начальных экспериментах [1]: А - циркулирующий поток скручивающегося типа, В - спираль, В - ассиметричный циркулирующий поток, Г - скручивание кольцевого потока, Д - раздел центральной части агрегата, Е - стабилизирующий кольцевой поток. Бар - 400мк, время от начала агрегации 3 часа.

Существуют однако и некоторое несогласие между данными, полученными в экспериментах на реальном объекте и на модельной среде. Решающую роль в усилении неоднородностей распределения клеток в модельной популяции играет локальное увеличение скорости проведе-

ния возбуждения в областях с увеличенной клеточной плотностью. В работе [3] показано, что с увеличением плотности слоя амед скорость распространения волны падает. Однако, наши собственные наблюдения за процессом распространения возбуждения позволяют предполагать, что в пределах одного клеточного слоя, а именно в его ближайших областях с разной клеточной плотностью, эта закономерность не проявляется. Вопрос о существовании в реальной системе зависимости, аналогичной наблюдаемой в модельном эксперименте требует дополнительного исследования.

В эксперименте наблюдается нелинейная зависимость изменения числа ветвлений от плотности клеток [2], а также тип поведения колебательной структуры (рис.13), не наблюдаемые в модельных средах. Эти расхождения связаны, повидимому, со следующими особенностями в модели особенностями системы:

а) Величина  $R$  не является постоянной величиной, а определяется динамикой производства и разрушения ЦАМФ, в частности, зависимость количества испускаемого клеткой ЦАМФ от интервала между стимулами и их относительной силы и в общем случае от локальной плотности возбужденных клеток (суммации стимула и коллективное его разрушение).

б) Смещение клеток определяется реальными концентрированными полыми аггрегатами и, вероятно, не всегда направлено в сторону ближайшего возбужденного соседа.

в) Моменты начала движения и секреции клеткой ЦАМФ имеют латентный период и порог, зависящие от реальных концентраций ЦАМФ. В ходе аггрегации все большее значение приобретает эффект суммации стимула и накопления морфогенов в областях с большой клеточной плотностью, а с установлением между клетками контактов и механические силы. Исходя из представленного анализа можно предположить, что на начальных этапах аггрегации влияние перечисленных факторов на агрегирующую систему не выходит за рамки предложенных нами алгоритмов, либо взаимно нивелируется.

В качестве единичных времени в модели принята величина длительности возбужденного состояния клетки, т. Однако, в реальных условиях передача возбуждения осуществляется на более коротких временах (порядка латентного периода), и скорость распространения возбуждения в целом в 3-4 раза превышает получаемую в модели.

В работе отмечена важность параметра  $k$ , определяющего смещение начала движения и секреции, в возникновении того или иного

типа структур. Задержка секреции относительно начала смещения определяется скоростью нарастания сигнала вокруг клетки, т.к. порог для движения ниже, чем для начала секреции. В состоянии нормальной активности среды эта задержка минимальна, и система удовлетворительно моделируется при значении параметра  $k=0$ . В среде с пониженной секреторной активностью (например в присутствии кофеина), вероятно, возможна ситуация, сходная с моделируемой при  $k=0,5-1$ .

Несмотря на недостатки, предложенная модель, отражает основные черты агрегирующей популяции  $D.d.$ , и существенным образом отличается от других моделей возбудимых сред. Это связано с тем, что в данной модели учитывается хемостатическая активность клеток  $D.d.$  Возбудимая среда с подвижными элементами, как следует из литературных источников и из результатов данной работы, характеризуется достаточно необычными свойствами:

1. Возбудимость такой среды определяется ее пространственными характеристиками (§1): расстояниями между клетками, их размером. Величина, скорость перемещения. Локальная возбудимость среды в каждой ее точке определяется конфигурацией клеток в окрестности этой точки и в прилегающих областях и может меняться со временем в результате движения клеток.

2. В популяции клеток  $D.d$  помимо обычных распространявшихся волн возбуждения наблюдаются сложные пространственные структуры составленные из движущихся клеток (§2). В результате возникновения и эволюции этих структур свойства среды претерпевают значительные изменения: меняется форма волны возбуждения, распространяющаяся в среде (в частности, она становится разрывной), меняются размеры самой возбудимой среды (она сжимается).

3. В такой среде возможно возникновение самоподдерживающихся источников возбуждения двух типов (§4), причем механизмы их возникновения (§5) существенно отличаются от известных ранее. Рождение самоподдерживающихся источников возбуждения может быть связано с особенностями распределения клеток в среде и происходит даже при отсутствии в ней функциональной неоднородности. Размеры и период источников (колебаний), возникающих в одной и той же среде, могут варьировать в широких пределах.

Таким образом, возбудимая среда, представляющая агрегирующей популяцией амед  $D.d.$  имеет свойства, существенно отличающиеся от свойств других известных возбудимых сред, что позволяет выделить

ее как представителя нового класса возбудимых сред.

В данной работе предпринят первый шаг в моделировании возбудимой среды с подвижными элементами. Предложена аксиоматическая модель агрегирующей популяции амёб *D.d.*, основанная на качественном представлении о происходящих в такой популяции процессах. Следующий очевидный шаг состоит в построении динамической модели того же объекта, в которой процесс передачи возбудимости и движение клеток были бы связаны на реальные концентрации поля медиаторов (ЦАМФ и фосфодиглицерин).

Авторы благодарны Э.З. Шноль, В.Н. Екшгашеву и С.И. Вейлиной за полезные обсуждения и советы.

**Литература**

[1] Потанова О.О., Вейлина С.И., Зикин А.Н. - Автоволновые режимы структурирования в слое клеток *Dictyostelium discoideum*, Пуши-но 1986г., 20 стр.

[2] Потанова О.О., Вейлина С.И., Зикин А.Н. в монографии Теоретические и математические проблемы морфогенеза, М. Наука, 1987г.

[3] Алсальтара Ф., Монк М. - J. gen. Microbiol., 1974, v. 85, p.321-334.

[4] Cohen M.H., Robertson A. - J. Theor. Biol., 1971, v.31, p.119-120.

[5] Deuteloses P.S. - Adv. Cyclic Nucleotide Res., 1983, v.15, p.55-96.

[6] Deuteloses P.S., Potel M.J., Maslay S.a. - Develop. Biol., 1983, v.96, p.405-415.

[7] Dinauer et al - J. Cell Biol., 1980, v 86, p. 537-544.

[8] Dinauer et al - J. Cell Biol., 1980, v 86, p. 554-561.

[9] Dijkstra A.J., - J.Theor. Biol., 1973, v.42, No 3, p.483-504.

[10] Fomshik K.J., Deuteloses P.N. - Science, 1981, p.443-446.

[11] Gerlish G. - Optr. Pop. Dev. Biol., 1968, v.3, p.157-197.

[12] Gerlish G. - Die Naturwissenschaften, 1971, v.58, No 9, p.430-438.

[13] Gerlish G., Maeda Y., Malshov D., Roos W., Wick U., Wurster B. - Development and differentiation in cellular slime moulds. Elsevier/ North Holland Biomed Press, 1977, p.105-124.

[14] Goldbeter A., Segel L.A. - Differentiation, 1980, v.17, p.127-135.

[15] Nagai P.S., Cohen M.S. - J.Theor. Biol., 1981, v.93, No 4, p.881-908.

[16] Robertson A., Gutsch T. - Cell, 1981, v.24, p.603-611.

[17] Roman R.K. - J. Theor. Biol., 1976, v.59, p.491-495.

[18] Van Naeftert P.J.M., Vander Neijden - Dev. Biol., 1983, v.96, p.347-353.

[19] Van Naeftert P.J.M., - Dev. Biol., 1983, v.96, p.1559-1565.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Введение..... 3

Модель агрегирующей популяции клеток..... 5

Результаты..... 6

§1. Распространение возбудимости в модельной среде..... 7

§2. Зависимость геометрии агрегатов от параметров модели..... 10

§3. Качественное исследование свойств агрегирующей структуры..... 16

§4. Самоподдерживающиеся режимы возбудимости..... 19

§5. Механизмы образования центров агрегации..... 24

Обсуждение..... 27

Литература..... 30



15.02.91 г. Заг. 3171Р Изд. № 15 Тър. 120  
Отпечатано с оригинал-макета на ротационне  
в ОНТИ НИИИ АН ССРС в Гвине.