



- immobilized on gelatin coated mica surfaces // Ultramicr. 2003. Vol. 97. P. 209–216.
20. Laurino P., Kikkeri R., Azzouz N., Seeberger P. H. Detection of bacteria using gluco-dendronized polylysine prepared by continuous flow photofunctionalization // Nano Lett. 2011. Vol. 11. P. 73–78.
 21. Beech I. B., Smith J. R., Steele A. A., Penegar I., Campbell S. A. The use of atomic force microscopy for studying interaction of bacterial biofilms with surface // Coll. and surf. B: Bioint. 2002. Vol. 23. P. 231–247.
 22. Inoue T., Shingaki R., Sogawa N., Sogawa C. A., Asaumi J.-I., Kokeguchi S., Fukui K. Biofilm formation by a Fimbriae-Deficient mutant of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* // Microbiol. Immunol. 2003. Vol. 47, № 11. P. 877–881.
 23. Pham D. K., Ivanova E. P., Wright J. P., Nicolau D. V. AFM analysis of the extracellular polymeric substances (EPS) released during bacterial attachment on polymeric surfaces // Proc. SPIE. 2003. Vol. 4962. P. 151–159.
 24. Yu B., Chen M., Crawford R. J., Ivanova E. P. Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation // Molecules. 2009. Vol. 14. P. 2535–2554.
 25. Hammer M. U., Brauser A., Olak C., Brezesinski G., Goldmann T., Gutschmann T., Andra J. Lipopolysaccharide interaction is decisive for the activity on the antimicrobial peptide NK-2 against *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* // Biochem. J. 2010. Vol. 427. P. 477–488.
 26. Braga P. C., Ricci D. Atomic force microscopy: application to investigation of *Escherichia coli* morphology before and after exposure to cefodizime // Antimicrob. agents and chemother. 1998. Vol. 42, № 1. P. 18–22.
 27. Дерябин Д. Г., Васильченко А. С., Алешина Е. С., Тлягулова А. С., Нукиян А. Н. Исследование взаимодействия углеродных наноматериалов с клетками *Escherichia coli* методом атомно-силовой микроскопии // Российские нанотехнологии. 2010. Т. 5, № 11–12. С. 136–141.
 28. Fang J., Lyon D. Y., Wiesner M. R., Dong J., Alvarez P. J. J. Effect of a fullerene water suspension on bacterial phospholipids and membrane behavior // Environ. Sci. Technol. 2007. Vol. 41. P. 2636–2642.
 29. Pelling A. E., Li Y., Wenyuan S., Gimzewski J. K. Nanoscale visualization and characterization of *Mycococcus Xanthus* cells with atomic force microscopy // PNAS. 2005. Vol. 102, № 18. P. 6484–6489.
 30. Boyd J. M., Dacanay A., Knickle L. C., Touhami A., Brown L. L., Jericho M., Johnson S. C., Reith M. Contribution of Type IV Pili to the virulence of *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida* in Atlantic Salmon (*Salmo salar* L.) // Infect. and Immun. 2008. Vol. 76, № 4. P. 1445–1455.

УДК 577.31

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ РЕЛАКСАЦИИ КЛЕТКИ ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ



А. Ю. Неганова, Д. Э. Постнов

Саратовский государственный университет
E-mail: nasty1503@yandex.ru, E-mail: postnov@info.sgu.ru

Работа посвящена исследованию характеристик локальных механизмов регуляции сократительной активности клетки гладкой мускулатуры средствами компьютерного моделирования. Влияние эндотелия моделируется в виде роста концентрации оксида азота NO, который активирует производство циклического гуанозинмонофосфата (сGMP). Последний влияет на баланс внутриклеточной концентрации кальция и, в конечном итоге, на сократительную активность клетки. Согласно результатам проведенных вычислительных экспериментов сGMP-индуцированное угнетение Ca²⁺-АТФазы, локализованной в мембране клетки (а) или в мембране саркоплазматического ретикулума (б), по-разному влияет на характеристики кальциевых колебаний и, следовательно, потенциально имеет различное релаксирующее действие.

Ключевые слова: клетка гладкой мускулатуры, кальциевые колебания, циклический гуанозинмонофосфат.

Mathematical Modeling of Endothelium-Induced Smooth Muscle Cell Relaxation

A. Yu. Neganova, D. E. Postnov

By means of computer modeling we investigate the characteristics of the local mechanisms of regulation of contractile activity of smooth muscle cells. Influence of the endothelium is modeled as the increase of nitric oxide (NO) concentration and subsequent production of cyclic guanosine monophosphate (сGMP). The latter affects the balance of intracellular calcium concentration and, ultimately, the contractile activity of the cell.

Our computations show, that сGMP-induced inhibition of Ca²⁺-ATPase, localized (i) in the cell membrane or (ii) in the membrane of sarcoplasmic reticulum has a different effect on the characteristics of calcium oscillations and, therefore, potentially has a different relaxing effect.

Key words: smooth muscle cell, calcium oscillations, cyclic guanosine monophosphate.

Введение

Сократительная активность клеток гладкой мускулатуры (КГМ) является основным фактором, управляющим просветом сосуда. Известно, что нарушения в регуляции тонуса сосудов связаны с такими заболеваниями, как, например, гипертония или диабет. Несмотря на отсутствие детальной информации о причинно-следственных связях и механизмах этих нарушений, нет никаких сомнений в том, что они есть. Поэтому очень важно изучать механизмы работы КГМ для того, чтобы понять, какие именно сбои в их работе могут быть связаны с возникновением тех или иных заболеваний.

Механическое сокращение КГМ контролируется Ca²⁺ регулируемым ферментом [1, с. 340]. В свою очередь изменение внутриклеточной концен-



трации Ca^{2+} играет основную роль в сокращении КГМ и контролируется различными путями. Так, базальный тонус сосуда поддерживается фоновой активностью симпатических нервных окончаний. Нейромедиатор (норадреналин) высвобождается в ответ на поступление по аксону нейрона потенциала действия и вызывает усиление сократительной активности КГМ посредством активации внутриклеточного производства вторичного мессенджера IP_3 [2]. IP_3 вызывает значительный рост внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и, как следствие, сокращение КГМ. Другой механизм регуляции тонуса сосуда основан на активации механочувствительных ионных каналов, активирующихся при растяжении его стенки. В ответ активируются сократительные механизмы КГМ и наступает ответное сокращение сосуда.

Циклический гуанозинмонофосфат (cyclic guanosine monophosphate – cGMP) вырабатывается в КГМ под влиянием оксида азота (nitric oxide – NO), поступающего из клеток эндотелия, которые выстилают внутреннюю поверхность сосуда. Согласно экспериментальным данным действие cGMP на процессы в КГМ разнонаправленно, однако два основных его результата это: 1) понижение концентрации Ca^{2+} во внутриклеточной жидкости, 2) снижение чувствительности к Ca^{2+} сократительного механизма. Оба эти эффекта в конечном итоге приводят к расслаблению КГМ [3–6].

Как можно видеть, путей влияния на тонус сосудов много. Наряду с экспериментальным изучением такой сложной системы взаимодействие всех этих механизмов пытаются понять с помощью математического моделирования [2,7]. Количественная математическая модель позволяет в рамках вычислительного эксперимента воспроизвести ситуации, которые крайне трудно или невозможно реализовать на живом объекте. Кроме того, в этом случае возможно одновременно фиксировать изменение целого ряда величин, что также затруднительно в натурном эксперименте.

В данной работе мы используем метод вычислительного эксперимента для исследования того, как изменение концентрации оксида азота NO влияет на активный транспорт кальция и колебания его внутриклеточной концентрации.

Математическая модель

При моделировании внутриклеточной динамики кальция широко используются модели «двух ёмкостей» и «одной ёмкости» [2,8]. Расширенная и уточненная версия модели «двух ёмкостей» была предложена в работе G. Houart, G. Dupont и A. Goldbeter [7]. Она содержит 3 дифференциаль-

ных уравнения и описывает изменение во времени трех переменных: концентрацию свободного Ca^{2+} в цитозоле (Z), его концентрацию во внутриклеточных хранилищах (Y) и концентрацию IP_3 (A). Уравнения модели имеют вид:

$$\frac{dZ}{dt} = V_{in} - V_2 + V_3 + k_f Y - kZ,$$

$$\frac{dY}{dt} = V_2 - V_3 - k_f Y,$$

$$\frac{dA}{dt} = \beta V_4 (1 + \alpha(Z - Z_0)) - V_5 - \varepsilon A,$$

где

$$V_{in} = V_0 + V_1 \beta,$$

$$V_2 = V_{M2} \frac{Z^2}{K_2^2 + Z^2},$$

$$V_3 = V_{M3} \frac{Z^m}{K_Z^m + Z^m} \frac{Y^2}{K_Y^2 + Y^2} \frac{A^4}{K_A^4 + A^4},$$

$$V_5 = V_{M5} \frac{A^p}{K_5^p + A^p} \frac{Z^n}{K_d^n + Z^n},$$

где V_0 – постоянное поступление Ca^{2+} из внеклеточного пространства; V_1 – максимальное поступление Ca^{2+} из внеклеточного пространства под действием стимула; β – степень стимуляции клетки агонистом, изменяется от 0 до 1; V_2 – вкачивание цитозольного Ca^{2+} во внутриклеточные хранилища; V_3 – выход Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ под действием кальций-индуцированного освобождения кальция (calcium-induced calcium release – CICR); V_{M2} , V_{M3} – максимальное значение для V_2 и V_3 соответственно; K_2 , K_Y , K_Z и K_A – вкачивание Ca^{2+} в хранилища, его выход оттуда и активация выхода под действием Ca^{2+} и IP_3 , соответственно; k_f – пассивная утечка кальция из хранилищ в цитозоль; k – транспорт (откачка) цитозольного Ca^{2+} в межклеточную жидкость; V_4 – максимальная интенсивность стимул-индуцированного образования IP_3 ; V_5 – значение фосфорилиции IP_3 3-киназой (ее максимальное значение V_{M5} , K_5 – константа полунасыщения); α – степень влияния Ca^{2+} на стимуляцию фосфолипазы C (phospholipase C – PLC); Z_0 – равновесная концентрация Ca^{2+} в цитозоле.

Тот факт, что 3-киназа стимулируется кальцием [9,10], отражен неявно через константу K_d . Так как распад IP_3 может осуществляться также кальциево независимым путем (при помощи 5-фосфатазы) [9,11], в уравнение (3) включено слагаемое εA , где ε – параметр.



Известно, что сGMP, образующийся внутри клетки, активирует АТФазу мембраны КГМ и АТФазу саркоплазматического ретикулума [12]. На основе этих фактов нами в уравнение (1) модели и в соотношение для V_2 были введены следующие изменения:

$$\frac{dZ}{dt} = V_{in} - V_2 + V_3 + k_f Y - k(1 + cG_1 [cGMP])Z,$$

$$V_2 = V_{M2} \frac{Z^2}{K_2^2 (1 - cG_2 [cGMP]) + Z^2}.$$

В приведенных выражениях введены новые параметры, которые характеризуют: cG_1 – увеличение выхода Ca^{2+} во внеклеточное пространство под влиянием сGMP; cG_2 – увеличение скорости активного транспорта Ca^{2+} во внутриклеточные хранилища; $[cGMP]$ – концентрация цитозольного сGMP.

Динамика концентрации внутриклеточного сGMP в рамках нашей модели описывалась следующими уравнениями и функциями [3]:

$$\frac{dE_b}{dt} = -k_1 E_b [NO] + k_{-1} E_{6c} + k_4 E_{5c},$$

$$\frac{dE_{6c}}{dt} = k_1 E_b [NO] - k_{-1} E_{6c} - k_2 E_{6c} - k_3 E_{6c} [NO],$$

$$\frac{dE_{5c}}{dt} = k_3 E_{6c} [NO] + k_2 E_{6c} - k_4 E_{5c},$$

$$\frac{d[NO]}{dt} = J_{no} - k_{dno} [NO],$$

$$\frac{d[cGMP]}{dt} = V_{max,sGC} E_{5c} - \frac{[cGMP] V_{max,pde}}{K_{m,pde} + [cGMP]},$$

$$V_{max,pde} = k_{pde} [cGMP],$$

$$k_4 = K_4 [cGMP]^m.$$

Уравнения (10), (11) и (12) описывают процессы активирования базовой формы (E_b) растворимой гуанилат циклазы (soluble guanylate cyclase – sGC) при помощи NO в два этапа, с образованием промежуточного (E_{6c}) и активированного (E_{5c}) комплексов; k_1, k_{-1} – константы скорости для процесса связывания NO с базовой формой sGC и обратного процесса соответственно; k_2 – константа скорости процесса естественного распада состояния E_{6c} в E_{5c} ; k_3 – константа скорости для NO-зависимого пути превращения E_{6c} в E_{5c} ; k_4 – константа скорости для процесса необратимого перехода состояния E_{5c} в E_b ; $K_{m,pde}$ – константа Михаэлиса–Ментен. Уравнение (13) описывает динамику концентрации NO, исходя из предположения, что NO утилизируется сразу же после отсоединения от E_{5c} так называемыми «мусорщиками» (миоглобин, гемоглобин и др.), а также за счет связывания с sGC. При этом J_{no} – это эндогенный (произведенный в эндотелии) или экзогенный (принесенный потоком крови) приток NO, выражающий физиологическую доступность NO, а k_{dno} – константа смешанного потребления NO, которая отражает активность «мусорщиков» NO. Уравнение (14) описывает динамику концентрации сGMP во времени. При этом $V_{max,sGC}$ представляет собой максимальную скорость производства сGMP, когда $E_{5c} = 1$, а $V_{max,pde}$ – максимальная скорость гидролиза сGMP. k_{pde} – константа пропорциональности между скоростью гидролиза сGMP и его концентрацией в цитозоле. В формуле (16) m отражает силу обратной связи между конечным продуктом сGMP и особым регуляторным механизмом, снижающим чувствительность sGC к NO, а K_4 – константа. Приведем численные значения модельных параметров:

NO	$220 \cdot 10^{-9}$ моль·л ⁻¹	V_0	$0.333 \cdot 10^{-7}$ моль·л ⁻¹ ·с ⁻¹
k_1	$2.0 \cdot 10^9$ моль ⁻¹ ·с ⁻¹ ·л	V_1	$0.333 \cdot 10^{-7}$ моль·л ⁻¹ ·с ⁻¹
k_{-1}	100 с ⁻¹	β	0.035
K_4	0.011	V_{M2}	$0.1 \cdot 10^{-6}$ моль·л ⁻¹ ·с ⁻¹
k_2	0.1 с ⁻¹	V_{M3}	$0.333 \cdot 10^{-6}$ моль·л ⁻¹ ·с ⁻¹
k_3	$0.003 \cdot 10^9$ моль ⁻¹ ·с ⁻¹ ·л	V_{M5}	$0.08333 \cdot 10^{-6}$ моль·л ⁻¹ ·с ⁻¹
$V_{max,sGC}$	$0.852 \cdot 10^{-6}$ моль·с ⁻¹ ·л ⁻¹	K_2	$0.1 \cdot 10^{-6}$ моль·л ⁻¹
$K_{m,pde}$	$2.0 \cdot 10^{-6}$ моль·л ⁻¹	K_Z	$0.5 \cdot 10^{-6}$ моль·л ⁻¹
k_{pde}	0.0195 с ⁻¹	K_Y	$0.2 \cdot 10^{-6}$ моль·л ⁻¹
k_f	0.01667 с ⁻¹	K_A	$0.2 \cdot 10^{-6}$ моль·л ⁻¹
k	0.1667 с ⁻¹	V_4	$0.333 \cdot 10^{-7}$ моль·с ⁻¹ ·л ⁻¹
m	2	K_d	$0.4 \cdot 10^{-6}$ моль·л ⁻¹
ε	0.001667 с ⁻¹	K_5	$1 \cdot 10^{-6}$ моль·л ⁻¹



Результаты

В ходе работы был проведен ряд вычислительных экспериментов, в процессе которых было исследовано влияние изменения отдельных параметров, описывающих силу воздействия сGMP на режим кальциевых колебаний.

На рис. 1 изображен результат вычислительного эксперимента, в ходе которого ступенчато изменялось значение параметра cG_1 , характеризующего увеличение скорости откачки Ca^{2+} во внеклеточное пространство под влиянием сGMP. Концентрация NO при этом была зафиксирована на уровне 220 нмоль/л. Начальная концентрация сGMP при этом составляла 0 мкмоль/л. Как видно из рис. 1, а, при переключении параметра со значения $cG_1 = 0.0$ на значение $cG_1 = 0.003$ амплитуда колебаний заметно уменьшается, при этом не наблюдается заметного изменения частоты колебаний концентрации кальция. Последующее увеличение параметра до значения $cG_1 = 0.004$ создает такой же эффект, при этом форма колебаний меняется мало. Таким образом, данный путь влияния NO-сGMP относительно мало изменяет среднее значение внутриклеточной концентрации кальция, тогда как ее пиковые значения уменьшаются значительно.

На вставке рис. 1, б приведены зависимости амплитуды и частоты колебаний концентрации внутриклеточного Ca^{2+} от параметра cG_1 . Как можно видеть, в пределах данного интервала значений cG_1 амплитуда колебаний A снижается практически линейно. Частота f растет сначала медленно, а затем при значении параметра $cG_1 > 0.0015$ быстрее. При этом конечное значение частоты на $\approx 30\%$ больше начального, в то время как значение амплитуды уменьшилось в ≈ 4 раза.

На рис. 2, а приведены результаты другого вычислительного эксперимента, в ходе которого ступенчато изменялся параметр cG_2 , характеризующий увеличение скорости активного транспорта сGMP во внутриклеточные хранилища. При изменении параметра с $cG_2 = 0.0$ на $cG_2 = 0.065$ хорошо заметно увеличение амплитуды колебаний концентрации кальция. Однако при увеличении с $cG_2 = 0.065$ до $cG_2 = 0.08$ характер колебаний сильно меняется. Амплитуда возрастает еще больше, а частота сильно падает, вместо регулярных колебаний появляются редкие всплески концентраций кальция, между которыми концентрация Ca^{2+} в цитоплазме мала.

На рис. 2, б представлены зависимости амплитуды и частоты колебаний Ca^{2+} от параметра cG_2 . Как видно частота меняется нелинейно,

вначале снижается, затем медленно растет, и в конце наступает резкий спад частоты, при котором она изменяется в ≈ 15 раз от начального значения. В то же самое время амплитуда меняется плавно и медленно, однако при достижении значения параметра $cG_2 = 0.07$ происходит ее резкое увеличение.

Обсуждение результатов и выводы

В данной работе нами была предложена и протестирована работоспособная математическая модель, описывающая, как изменение концентрации вазорелаксанта, оксида азота NO, приводит к изменению концентрации сGMP и в результате воздействует на параметры динамики внутриклеточной концентрации кальция. В ходе проведенных вычислительных экспериментов были получены зависимости, количественно характеризующие вышеуказанную причинно-следственную цепочку.

Из целого ряда (не менее пяти) известных путей воздействия сGMP на баланс внутриклеточной концентрации кальция нами были выбраны те, которые управляют интенсивностью активного транспорта (откачки) кальция и «работают» на восстановление и поддержание нормально низкой его внутриклеточной концентрации. А именно Ca^{2+} -АТФаза в мембране клетки (параметр модели cG_1) и Ca^{2+} -АТФаза внутренних мембран клетки (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -АТФазе – SERCA) – аналогичный ионный насос, но расположенный в мембране саркоплазматического ретикулума (параметр модели cG_2). Как показывают полученные результаты, оба пути воздействия NO приводят к угнетению кальциевых колебаний (что отражает их вазорелаксирующее действие), однако конкретные проявления этого существенно различны. В то время как рост cG_1 плавно уменьшает амплитуду колебаний, при увеличении cG_2 имеет место скачкообразный переход от одного к другому типу колебаний.

С точки зрения связи наблюдаемых эффектов с сократительной динамикой клетки гладкой мускулатуры описанные выше результаты, могут быть интерпретированы с учетом того, что зависимость степени активации актин-миозиновых комплексов от концентрации кальция носит ступенчатый характер (показатель функции Хилла равен 8–9), а сокращение практически прекращается при $Z < 0.25$ мкмоль/л [13]. В случае воздействия на мембранную АТФазу максимальные значения внутриклеточной концентрации кальция плавно снижаются при сохранении частоты, и при $cG_1 > 0.004$ стимуляция сократительной активности прекратится. При воздействии на

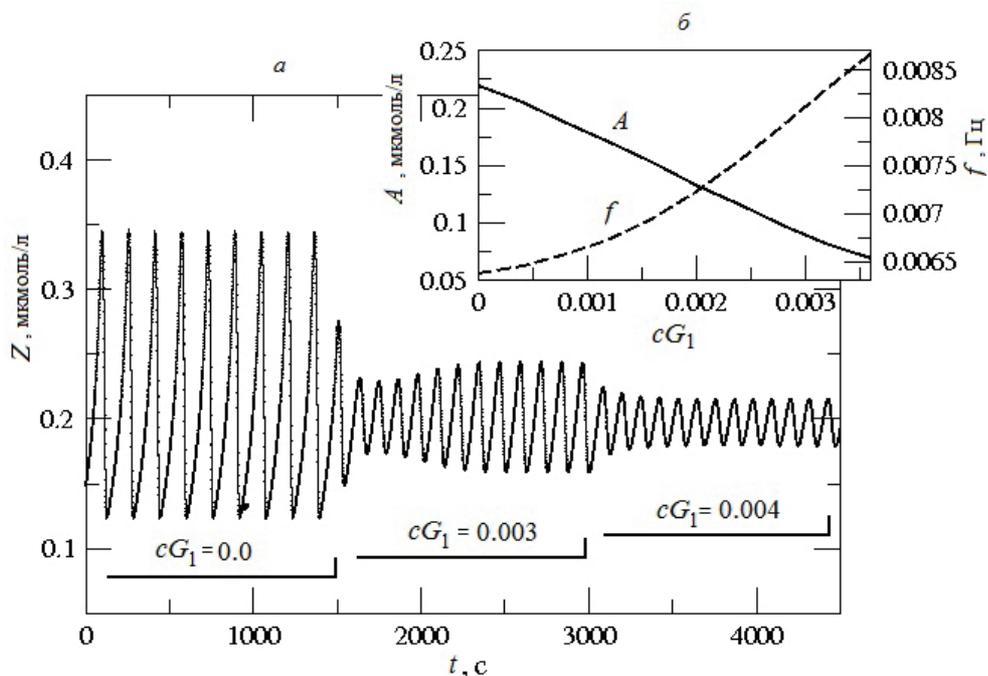


Рис 1. Результат вычислительного эксперимента, имитирующего увеличение активности АТФазы клеточной мембраны: *a* – изменения в колебаниях концентрации кальция (Z) при ступенчатом изменении cG_1 ; *б* – зависимости амплитуды A (сплошная линия) и частоты колебаний f (пунктирная линия) концентрации цитоплазматического Ca^{2+} от параметра cG_1 . По вертикальной оси справа отложены значения частоты, по вертикальной оси слева – амплитуды

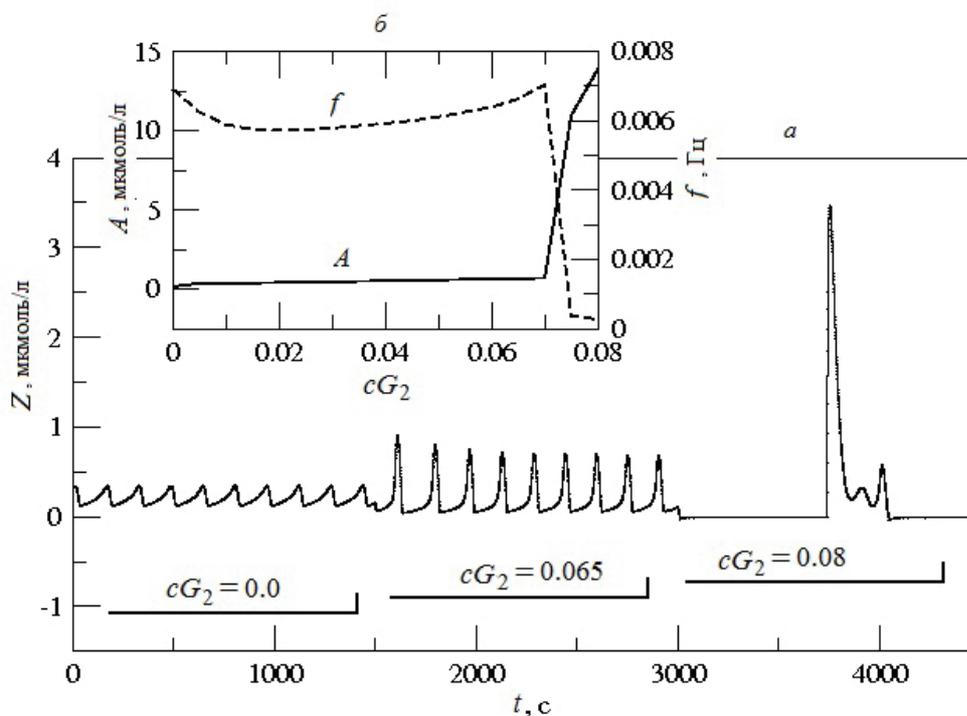


Рис 2. Результаты вычислительного эксперимента, имитирующего увеличение активности АТФазы мембраны саркоплазматического ретикулума: *a* – временные реализации переменной Z при различных значениях параметра cG_2 ; *б* – зависимости амплитуды A (сплошная линия) и частоты колебаний f (пунктирная линия) концентрации цитоплазматического Ca^{2+} от параметра cG_2 . По вертикальной оси справа отложены значения частоты, по вертикальной оси слева – амплитуды



SERCA сократительная активность стимулируется даже в случае редко следующих импульсов (при $cG_2 > 0.07$), так как их амплитуда значительно превышает порог.

Результаты данной работы будут использованы для дальнейшей разработки более полной математической модели, пригодной для моделирования нейрогенных путей активации и ослабления КГМ.

Список литературы

1. Фундаментальная и клиническая физиология / пер с англ. и нем. под ред. А. Камкина, А. Каменского. М.: Академия, 2004. 340 с.; 342 с.
2. Keener J., Sneyd J. Mathematical Physiology. N.Y.: Springer-Verlag, 1998. P. 163.
3. Yang J., Clark J. W., Brayn R. M., Robertson C. S. Mathematical modeling of the nitric oxide/cGMP pathway in the vascular smooth muscle cell // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2005. Vol. 289. H886–H897.
4. Carvajal J. A., Germain A. M., Huidobro-Toro J. P., Weiner C. P. Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation // J. Cell Physiol. 2000. Vol. 184. P. 409–420.
5. Lincoln T. M., Dey N., Sellak H. cGMP-dependent protein kinase signaling mechanisms in smooth muscle: from the regulation of tone to gene expression // J. Appl. Physiol. 2001. Vol. 91. P. 1421–1430.
6. Lucas K. A., Pitari G. M., Kazerounian S., Ruiz-Stewart I., Park J., Schulz S., Chepenik K. P., Waldman S. A. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP // Pharmacological reviews. 2000. Vol. 52. P. 375–414.
7. Houart G., Dupont G., Goldbeter A. Bursting, Chaos and Birhythmicity Originating from Self-modulation of the Inositol 1,4,5-trisphosphate Signal in a Model for Intracellular Ca^{2+} Oscillations // Bulletin of Mathematical Biology. 1999. № 61. P. 507–530.
8. Dupont G., Goldbeter A. One-pool model for Ca^{2+} oscillations involving Ca^{2+} and inositol 1,4,5-trisphosphate as co-agonist for Ca^{2+} release // Cell Calcium. 1993. № 14. P. 311–322.
9. Takazawa K., Lemos M., Delvaux A., Lejeune C., Dumont J. E., Erneux C. Rat brain inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase. Ca^{2+} sensitivity, purification and antibody production // Biochemical J. 1990. Vol. 268. P. 213–217.
10. Takazawa K., Passareiro H., Dumont J.E., Erneux C. Purification of bovine brain inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase. Identification of the enzyme by sodium dodecyl sulphate/polyacrylamide-gel electrophoresis // Biochemical J. 1989. Vol. 261. P. 483–488.
11. Berridge M. J. Inositol trisphosphate and calcium signaling // Nature. 1993. Vol. 361. P. 315–325.
12. Nillson H., Aalkjar C. Vasomotion: Mechanisms and Physiological Importance // Molecular Interventions. 2003. № 3. P. 79–89.
13. Bursztyjn L., Eytan O., Jaffa A. J., Elad D. Mathematical model of excitation-contraction in a uterine smooth muscle cell // Amer. J. Physiol. Cell. Physiol. 2007. № 292. P. 1816–1829.

УДК 579.23:53.086:615.281

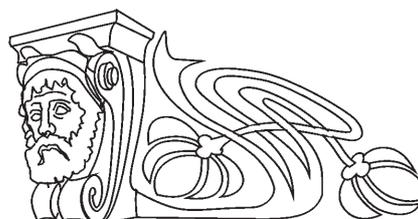
КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ БИОПЛЕНК МИКРООРГАНИЗМОВ МЕТОДОМ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ

П. С. Ерохин, О. С. Кузнецов, Н. П. Коннов, Н. А. Видяева, Д. В. Уткин

ФКУЗ Российский научно-исследовательский
противочумный институт «Микроб», Саратов
E-mail: rusrapi@microbe.ru

Проведены исследования биопленок *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* методом атомно-силовой микроскопии (АСМ). С помощью комплексного подхода на основе полуконтактного режима АСМ показано, что биопленки *S. aureus* и *E. coli* представляют собой организованное сообщество микроорганизмов. Методами рассогласования и отображения фазы изучен внеклеточный матрикс биопленок *S. aureus* и *E. coli*, подтверждены размеры бактерий и биопленок. Полуконтактный метод позволяет выявлять S-слои на поверхности микроорганизмов, контактный – различий в адгезии бактерий.

Ключевые слова: атомно-силовая микроскопия, внеклеточный матрикс, биопленка, микроорганизмы.



A Complex Approach for the Study of Biofilms of Microorganisms by Atomic Force Microscopy

P. S. Erokhin, O. S. Kuznetsov, N. P. Konnov,
N. A. Vidyeva, D. V. Outkin

The biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* have been investigated by atomic force microscopy (AFM). The usage of complex approach of semi-contact AFM mode has shown that the *S. aureus* and *E. coli* biofilms represent an organized community of microorganisms. Semicontact error mode and phase imaging mode investigation of extracellular matrix of *S. aureus* and *E. coli* biofilms,