

Санкт — Петербургский государственный университет
Кафедра моделирования электромеханических и компьютерных
систем

Самойлов Илья Александрович

Магистерская диссертация

**Моделирование внутренней
структуры реснички**

Направление 03.04.01

Прикладные математика и физика

Магистерская программа «Прикладная информатика»

Научный руководитель,
доктор физ.-мат. наук,
профессор

Трегубов В. П.

Научный руководитель
образовательной программы,
доктор физ.-мат. наук,
профессор

Егоров Н. В.

Санкт — Петербург
2017

Содержание

Введение	3
1 Объект исследования	5
1.1 Внутреннее строение двигательных органелл	5
1.2 Особенности движения двигательных органелл	7
1.3 Гипотезы о механизме формирования подвижности	9
2 Механическая модель и компьютерное моделирование	11
2.1 Механическая модель в пакете Simulink	12
2.2 Логическая модель в пакете Simulink	13
2.3 Проверка гипотез формирования движения	15
3 Исследование динамики движения реснички	17
3.1 Исследование динамики эффективного гребка	18
3.2 Исследование динамики восстановительного гребка	19
Заключение	23
Приложения	26
3.3 Приложение к исследованию динамики эффективного гребка	26
Литература	29

Введение

Большинство живых организмов, представленных на Земле, имеет клеточную структуру и может быть подразделено на две формы жизни: прокариотическую – одноклеточные живые организмы не обладающие оформленным клеточным ядром (бактерии и археи) и эукариотическую – живые организмы, клетки которых содержат сформированное ядро (животные, растения, грибы и протисты).

Проведение первых исследований структур клеток с использованием оптического микроскопического оборудования позволило обнаружить на поверхности клеток нитевидные образования, за счет которых живая клетка обладает способностью передвигаться в жидкой или твердой средах.

Дальнейшее развитие техники микроскопических исследований позволило произвести классификацию данных двигательных органелл выделив классы жгутиков и ресничек. Главными классификаторами выступили геометрические размеры, принцип действия и характерность для отдельных форм жизни (реснички характерны только для эукариот) [1].

Появление во 2-ой половине 20-го века техник электронной микроскопии, способствовало бурному развитию различных областей микро- и нанобиологии, в частности проведению исследований внутренней структуры двигательных органелл. Однако, по сей день, функции некоторых внутренних элементов в задачах связанных с процессом формирования движения органеллы как целого не ясны. В связи с этим в предшествующих работах моделировалось движение реснички в целом без учета ещ внутренней структуры [2] - [3].

Отсутствие необходимых для математического моделирования динамики внутренней структуры знаний, в первую очередь, связано с несовершенством современных электро-микроскопических приборов и техник, не позволяющих проведение экспериментов по исследованию внутренней

динамики двигательных органелл для **живой** клетки.

В связи с этим, на сегодняшний день, большинство выдвигаемых гипотез о формировании движения отдельных двигательных органелл как целого в зависимости от взаимодействия ее внутренних составляющих невозможно проверить эмпирически, однако, использование современных методов математического и компьютерного моделирования может помочь в вопросах решения правдоподобности той или иной выдвигаемой гипотезы.

Данная работа преследует своей **целью** предложить математическую и компьютерную модели формирования движения двигательных органелл живых клеток, а так же проверить уже существующие и выдвинуть новые гипотезы о формировании движения органеллы как целого в зависимости от взаимодействия ее внутренних компонент.

Создание подобных моделей необходимо для решения **современных** и **актуальных** проблем как из областей фундаментального естествознания, так и из прикладных областей, в частности медицины.

Глава 1. Объект исследования

Двигательные органеллы эукариот значительно отличаются геометрическими размерами и более сложным внутренним строением в сравнении с органеллами прокариот. Так, эукариотический жгутик имеет длину около 200 мкм и толщину 200 нм, в то время как аналогичные характеристики прокариотического жгутика равны 3–15 мкм и 10–20 нм соответственно [4].

Помимо этого, движение прокариотического жгутика пассивно и является результатом действия трансмембранного мотора [5] - [6], в то время как эукариотический органеллы, благодаря более сложной внутренней структуре, способны самостоятельно изгибаться по своей длине [7].

По этой причине, данная работа посвящена исследованию формирования движения у двигательных органелл эукариот.

В данной главе рассмотрены особенности внутренней структуры двигательных органелл, выполняемые ими функции и некоторые гипотезы о механизмах формирования подвижности.

1.1 Внутреннее строение двигательных органелл

Экспериментально установлено, что внутреннее строение жгутиков и ресничек эукариотов идентично, однако, жгутики имеют большие геометрические размеры, в следствии чего основная часть экспериментальных данных была получена при исследовании именно этих органелл.

Внутренняя структура двигательной органеллы, называемая **аксономой**, представляет собой цилиндрический цитоскелетный комплекс, состоящий из микротрубочек периферического дублета, центральной пары микротрубочек, динеиновых ручек, радиальных спиц, нексиновых связок и клеточной мембраны (Рис. 1.1).

Для нормально функционирующих органелл характерна структура 9+2 (девять периферических дублетов микротрубочек, расположенных по кругу, и две микротрубочки в центре). Основание аксонемы расположено в цитоплазме и вместе с прилегающими к нему структурами получило название базального тельца.

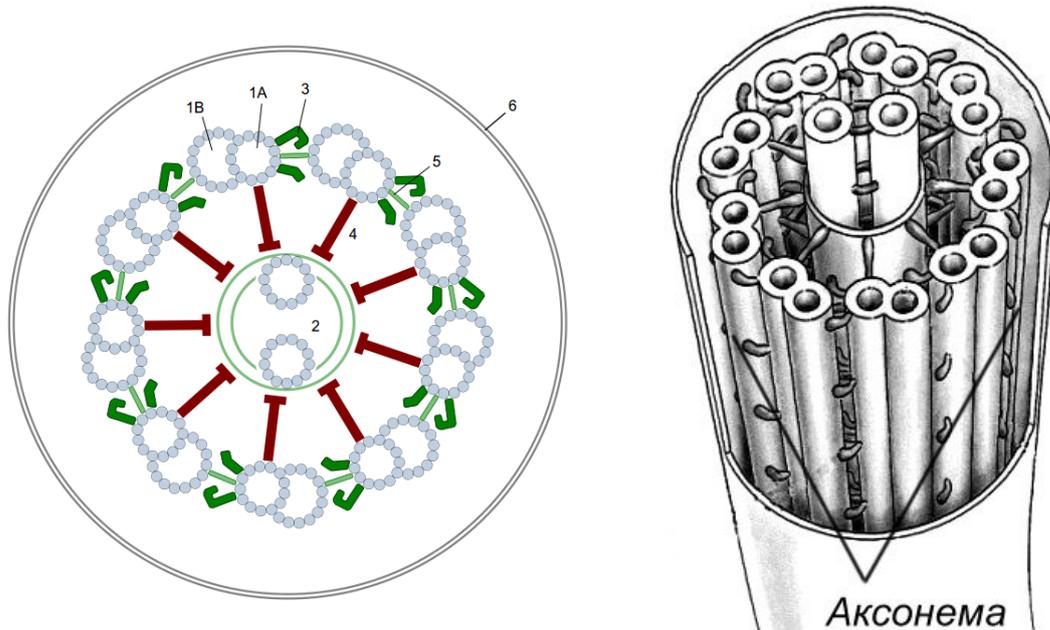


Рис. 1.1: Аксонема: 1А и 1В – микротрубочки периферического дублета, 2 – центральная пара микротрубочек и центральная капсула, 3 – динеиновая ручка, 4 – радиальная спица, 5 – нексиновая связка, 6 – клеточная мембрана.

Каждая микротрубочка представляет собой полый белковый цилиндр внешний диаметр которого равен примерно 25 нм, а внутренний около 15 нм. Стенки микротрубочек образованы димерами тубулина (Рис. 1.2а).

На каждом из периферийных дублетов, вдоль всей его длины, располагаются ряд динеиновых ручек (Рис. 1.2б) ориентированных к соседнему дублету. Они являются группой моторных белков, основной функцией которых является превращение химической энергии, содержащийся в АТФ, в механическую [8]. Замыкаясь на тубулинах соседнего дублета, и развивая усилие, динеиновые ручки приводят к скольжению одного периферического дублета относительно другого.

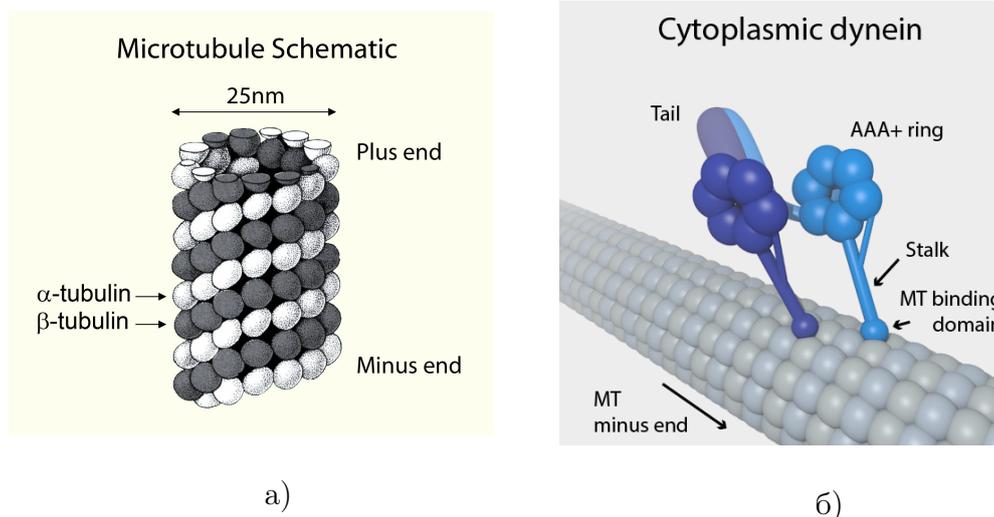


Рис. 1.2: Составные части аксонемы: а) микротрубочка, б) динеин

В центре аксонемы проходят две микротрубочки, заключенные в центральную капсулу. Имеются сведения, что центральные микротрубочки и центральная капсула могут вращаться относительно периферических дублетов [10].

От каждого дублета отходит радиальная спица, заканчивающаяся в непосредственной близости от центральной капсулы.

Роли радиальных спиц и центральной пары в механизмах формирования движения органеллы как целого на данный момент не известны.

1.2 Особенности движения двигательных органелл

Несмотря на схожесть внутренней структуры, особенности движения жгутиков и ресничек значительно отличаются.

Жгутик является хвостовым движителем клетки. Биение жгутика (Рис. 1.3а) чаще всего происходит в одной плоскости, однако может быть и спиралеобразным, что приводит к вращению организма вокруг своей продольной оси с одновременным продвижением вперед по спиральной траектории.

Ярким примером клетки совершающей перемещения с помощью жгутика является сперматозоид [9], систематические нарушения механизмов движения у которых приводят к мужскому бесплодию.

В свою очередь, движение реснички является гребково – асимметричными и состоит из двух стадий: эффективного (effective) и восстановительного (recovery) гребков (Рис 1.3б).

При эффективном гребке жесткая и практически прямая ресничка совершает быстрое движение. После эффективного гребка происходит восстановительный, во время которого, ресничка, достаточно сильно изгибаясь, совершает движение, возвращающее ее в исходное положение. Время эффективного гребка превосходит время восстановительного гребка примерно в два раза. После небольшого периода релаксации ресничка повторяет свой цикл.

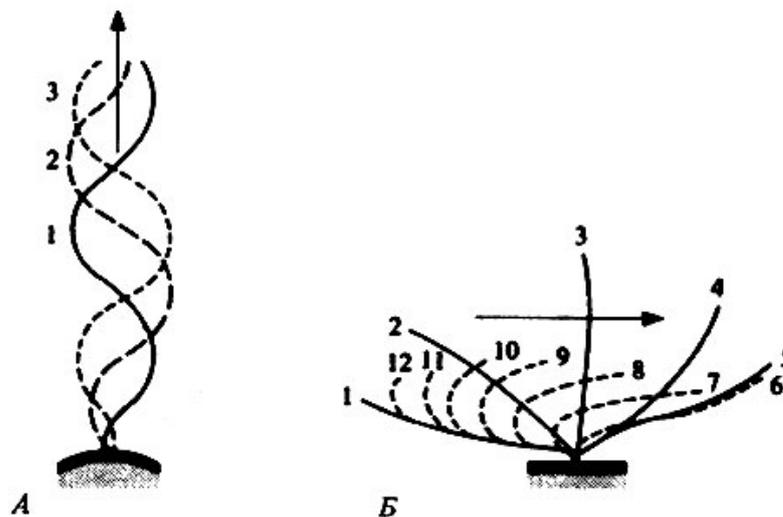


Рис. 1.3: Стадии движения жгутика (а) и реснички (б). Для реснички: позиции 1–5 – эффективный гребок, 6–12 – восстановительный гребок.

Предполагается, что подобное циклическое движение является результатом перехода между положениями монохроматических равновесия, характерных для реснички в целом [11] - [12].

Выстилая поверхность клетки, множество ресничек бьется в соответствии с метахронным ритмом, что может приводить как к перемещению самого организма в пространстве, так и перемещению внешних, по отношению к организму, объектов.

Примером организма, передвигающегося с помощью ресничек, является инфузория-туфелька (paramecium).

В дыхательных путях человека, реснички способствуют продвижению и выводу слизи [13]. В яйцевом реснички обеспечивают продвижение

яйцеклетки.

Таким образом, можно утверждать, что патологии в движения ресничек могут приводить к серьезным заболеваниям [14] - [15]: бронхиту, синуситу, женскому бесплодию, раку.

Ввиду большего числа проводимых экспериментальных исследований, данная работа сосредоточена на моделировании движения **ресничек**.

1.3 Гипотезы о механизме формирования подвижности

Первой гипотезой о механизме формирования подвижности ресничек принято считать гипотезу К.Е. Machin [16], в соответствии с которой формирование движения двигательных органелл эукариота идентично формированию движения жгутика прокариота, т.е. за счет молекулярного мотора, находящегося в районе базального тела. В дальнейшем были проведены эксперименты [17], в которых было обнаружено, что жгутики эукариота продолжают совершать гребковые движения даже будучи отделенными от базального тела, что опровергло предполагаемую гипотезу.

Позднее К.Е. Machin предположил, что формирование движения, а в частности изгиба, осуществляется с помощью неких элементов, расположенных вдоль всей длины реснички и обладающих возможностью сокращаться. Данная гипотеза не нашла своего подтверждения.

Главенствующей гипотезой, на данной момент, является гипотеза скользящих нитей. Данная гипотеза предполагает, что микротрубочки не меняют своей длины, а скользят друг относительно друга за счет активности динеиновых ручек, взаимодействующих с тубулиновыми сайтами.

Процесс перемещения одного дублета относительно другого состоит из трех фаз: замыкания ручек на тубулиновых сайтах; повороты ручек, приводящие к скольжению одного дублета относительно другого; размыкание ручек. Управление процессами присоединения и отсоединения головок динеиновых ручек в аксонеме осуществляется путем изменения концентрации ионов Ca^{2+} и посредством поддержания достаточной концентрации молекул АТФ. Однако, причина по которой происходит периодическое изменение концентрации ионов Ca^{2+} у ресничек и жгутиков, до сих пор не

известна.

Все современные гипотезы формирования движения реснички как целого в зависимости от действия ее внутренних компонент исходят из двух основных предположений.

Первое, заключается в том, что все динеиновые ручки замыкаясь на противоположенных тубулиновых сайтах могут развивать усилие направленное только в одну сторону.

Второе, подразумевает что как эффективный, так и восстановительный гребок является результатом работы отдельных групп динеиновых ручек, действующих попеременно, где одна группа формирует эффективный, а другая восстановительный гребки реснички. В работе [18] предлагаются к рассмотрению 4 таких группы (Рис. 1.4).

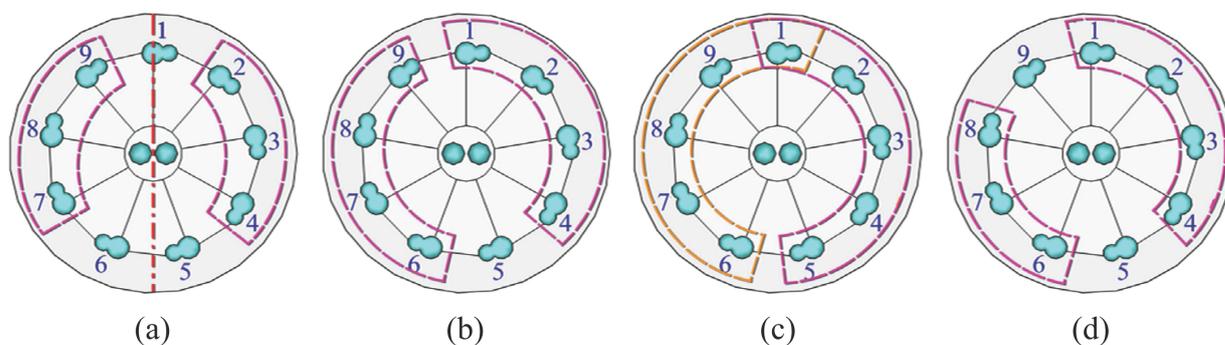


Рис. 1.4: Различные способы группирования дублетов и динеиновых ручек для формирования эффективного и восстановительного гребков реснички как целого.

С целью проверки данных предположений была построена механическая модель внутренней структуры реснички и на ней исследовалось движение являющийся результатом действия групп Рис. 1.4.

Глава 2. Механическая модель и компьютерное моделирование

Предлагаемая механическая модель аксонемы (Рис. 2.1) основана на приближения: сегментов периферийного дублета – негибкими стержнями, связанными между собой шарнирами с двумя степенями свободы, динеиновых ручек – негибкими стержнями, связанными с периферийными дублетами шарнирами с одной степенью свободы.

На практике, аналитическое представление подобных механических систем с помощью систем уравнений Лагранжа [19] является громоздким, а в частных случаях не реализуемым.

В связи с этим было принято решение использовать готовый пакет математического моделирования Simulink Matlab.

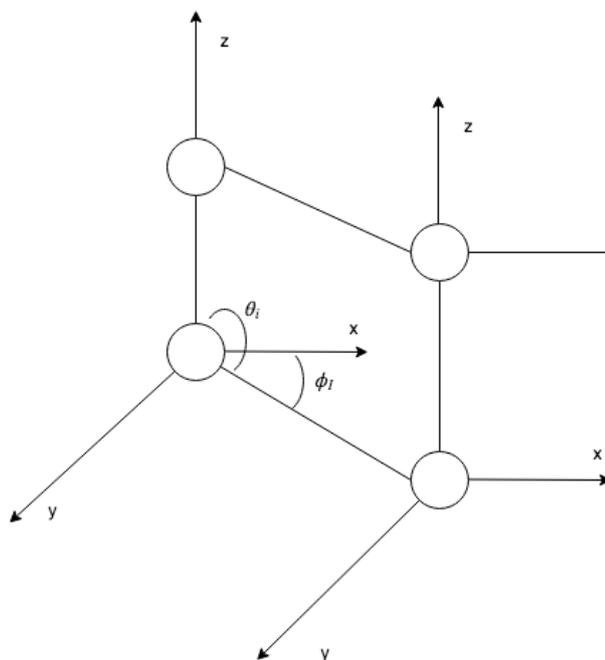


Рис. 2.1: Механическая модель окружности – шарниры, стержни – сегменты периферийных дублетов и динеиновых ручек.

2.1 Механическая модель в пакете Simulink

Компьютерное представление одного этажа механической модели представлено на рис. 2.2. Здесь блоки *Tubulin* и *Dynein* (Рис. 2.3 и Рис. 2.4) представляют из себя элементы, моделирующие сегменты периферийного дублета и динеиновой ручки соответственно.

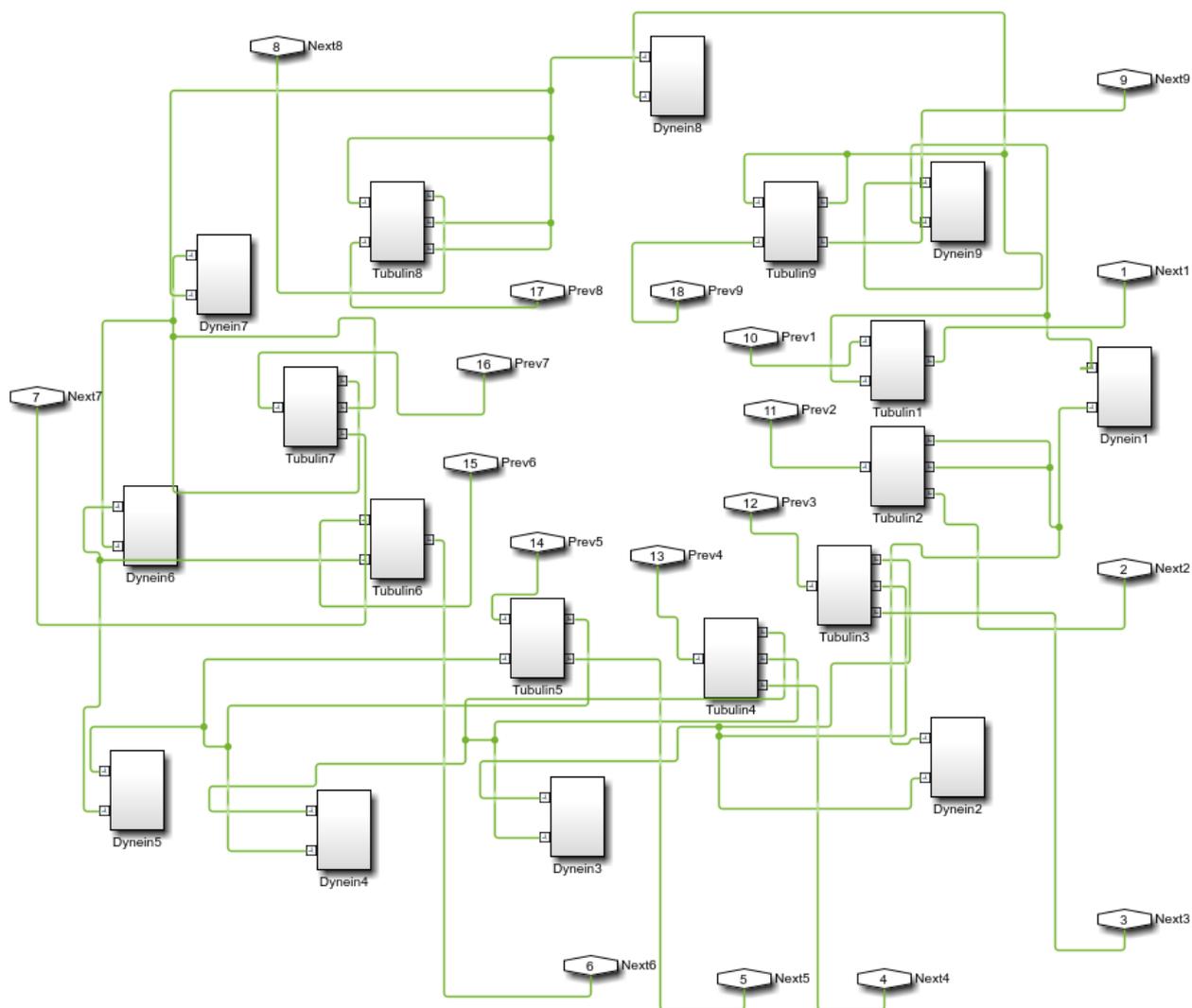


Рис. 2.2: Модель одного этажа аксонемы. *Tubulin*, *Dynein* – элементы моделирующий часть периферийного дублета и динеиновую ручку соответственно, *Prev* и *Next* – коннекторы к предыдущему и последующему этапам аксонемы.

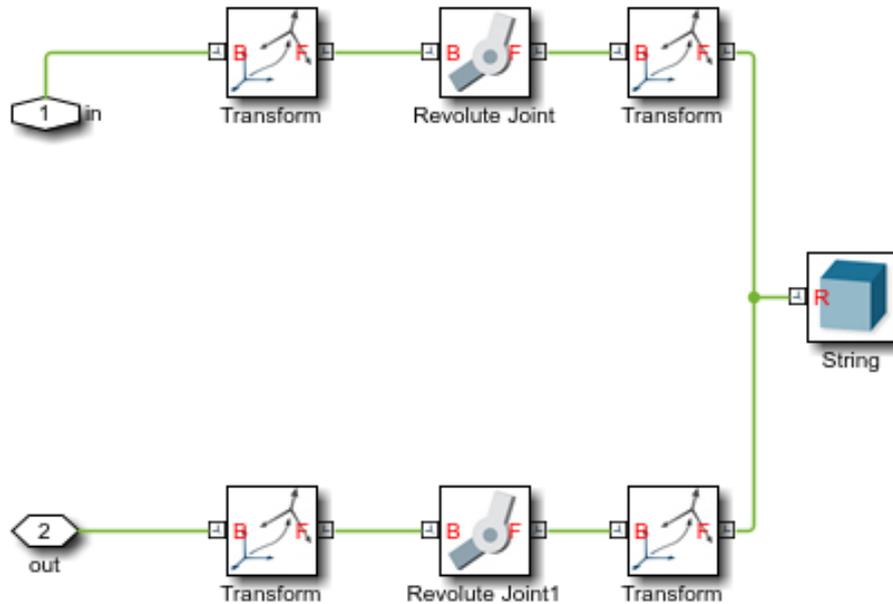


Рис. 2.3: Модель одного элемента Dynien. Revolute Joint – шарнир с одной степенью свободы.

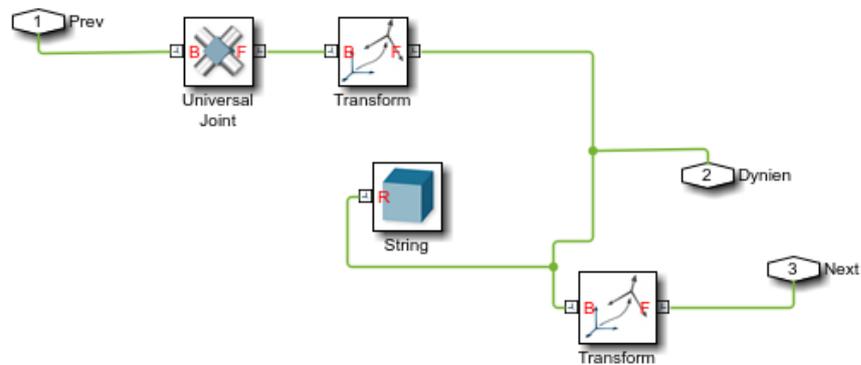


Рис. 2.4: Модель одного элемента Tubulin. Universal Joint – шарнир с двумя степенями свободы.

2.2 Логическая модель в пакете Simulink

На рис. 2.5 представлена логическая схема работа с Simulink Matlab.

На первом этапе строится механическая модель на языке Matlab, затем, данная модель передается пакету математического обеспечения Matlab Simulink для предварительного анализа ее структурной корректности. На

данном этапе проверяется наличие необходимых структурных элементов, механическая целостность.

По механической модели строится система уравнений описывающая динамику исследуемой системы.

На этапах 4 - 5 происходит присвоение входных параметров для модели. В частности, дискретные параметры проходят процедуру кубической интерполяции.



Рис. 2.5: Логическая схема работы с Matlab Simulink

Блоки 6 - 7 - 8 представляют собой процесс итерационного решения поставленной задачи.

На каждой итерации, до заданной точности, происходит расчет геометрического состояний системы и расчет значения вращающихся моментов $Q_i(t)$, в случае решения первой задачи динамики (блок 6 - 7), либо расчет значения относительных углов поворота $\theta_i(t)$, $\phi_i(t)$, для решения второй задачи динамики (блоки 6 - 8). Весь процесс сопровождается обработчиком геометрической целостности.

На последнем этапе 9 полученные дискретные значения искомых величин $Q_i(t)$ или $\theta_i(t)$ могут быть интерполированы или сглажены для нахождения промежуточных значений.

2.3 Проверка гипотез формирования движения

Для проверки гипотез формирования движения системе были заданы постоянные скорости изменения углов $\dot{\theta}_i(t) = 7$ град/с для различных групп симметрии из [18].

Для всех групп результаты данного эксперимента приводили к состоянию системы представленном на рисунке 2.6.

Можно заметить, что ресничка претерпевает скручивание, а искомого гребка не происходит. Причиной данного поведения является закольцованность периферийных дублетов друг относительно друга.

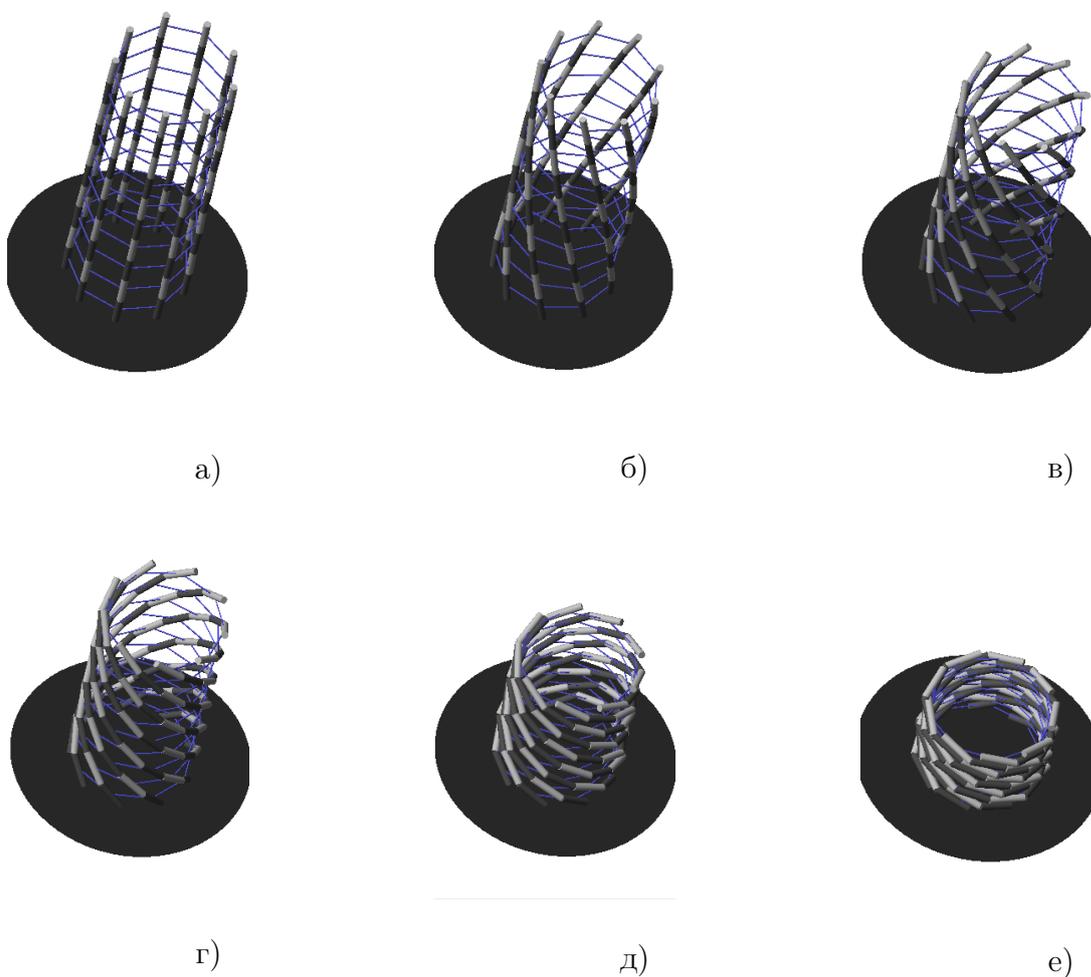


Рис. 2.6: Положение реснички в моменты времени: а) 0 с. б) 2 с. в) 4 с. г) 6 с. д) 8 с. е) 10 с.

В связи с этим выдвигается новая гипотеза формирования движения реснички как целого, в зависимости от ее взаимодействия ее компонент,

основывающаяся на двух положениях:

1. Динеиновые ручки могут развивать усилия как в одну, так и в другую сторону.
2. Только эффективный гребок является результатом работы динеиновых ручек, а восстановительный гребок происходит под действием сил полимеризации.

Дальнейшее исследование динамики системы проводилось на основе данной гипотезы.

Глава 3. Исследование динамики движения реснички

Для удобства исследования динамики эффективного и восстановительного гребков реснички перейдем к системе координат представленных на рис. 3.1

В дальнейшем будем считать что в данной системе координат угол поворота θ_i одинаков для каждого этажа механической модели.

Длину сегмента периферийного дублета примем равным $0.58\mu\text{м}$, а длину динеиновых ручек $0.06\mu\text{м}$.

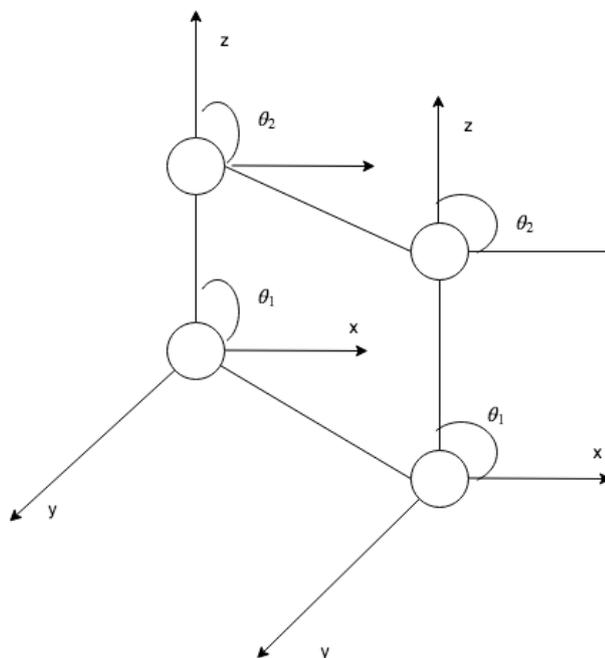


Рис. 3.1: Механическая модель окружности – шарниры, стержни – сегменты периферийных дублетов и динеиновых ручек.

3.1 Исследование динамики эффективного гребка

Оцифрованные дискретные значения углов поворота θ_1 (Таб. 3.1) были обработаны кубическим сплайном (Рис. 3.1) и переданы в модель. Кол-во сегментов моделирующих один периферийный дублет принято равным 10.

t (сек)	θ_1 (рад)
0	-0.600
0.044	-0.599
0.062	-0.598
0.101	-0.594
0.142	-0.580
0.174	-0.548
0.201	-0.496
0.213	-0.424
0.254	-0.329
0.289	-0.212
0.311	-0.073
0.400	0.0600

Таблица 3.1: Дискретные значения $\theta_1(t)$.

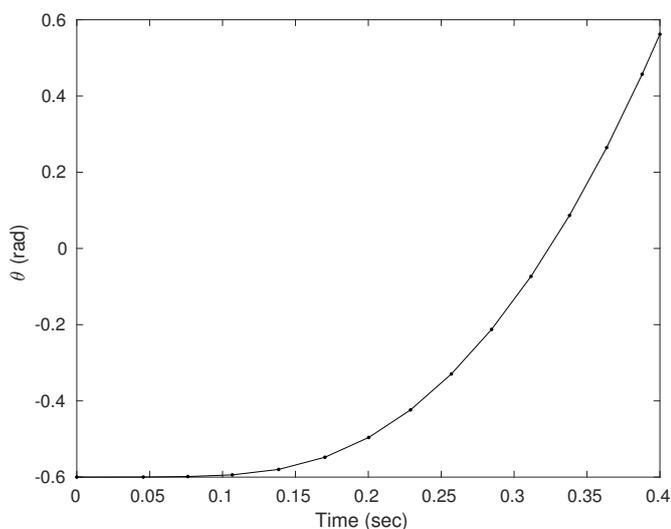


Рис. 3.2: Обработка значений $\theta_1(t)$ кубическим сплайном.

Визуализация данного движения представлено на рисунке 3.3. Результирующие значения активных обобщенных сил приведены в Приложении.



Рис. 3.3: Визуализация эффективного гребка: а) $t = 0$ с, б) $t = 0.28$ с, в) $t = 0.4$ с.

3.2 Исследование динамики восстановительного гребка

Оцифрованные дискретные значения углов поворота θ_i (Таб. 3.2 - 3.7) были обработаны кубическим сплайном (Рис. 3.5) и переданы в модель. Кол-во сегментов моделирующих один периферийный дублет принято равным 6.

Визуализация данного движения представлено на рисунке 3.4.

В качестве косвенной проверки корректности модели, для восстановительного гребка была решена вторая задача механики: по заданным значениям обобщенных сил $Q_i(t)$ были получены углы θ_i , совпадающие с значениями из Рис. 3.5.

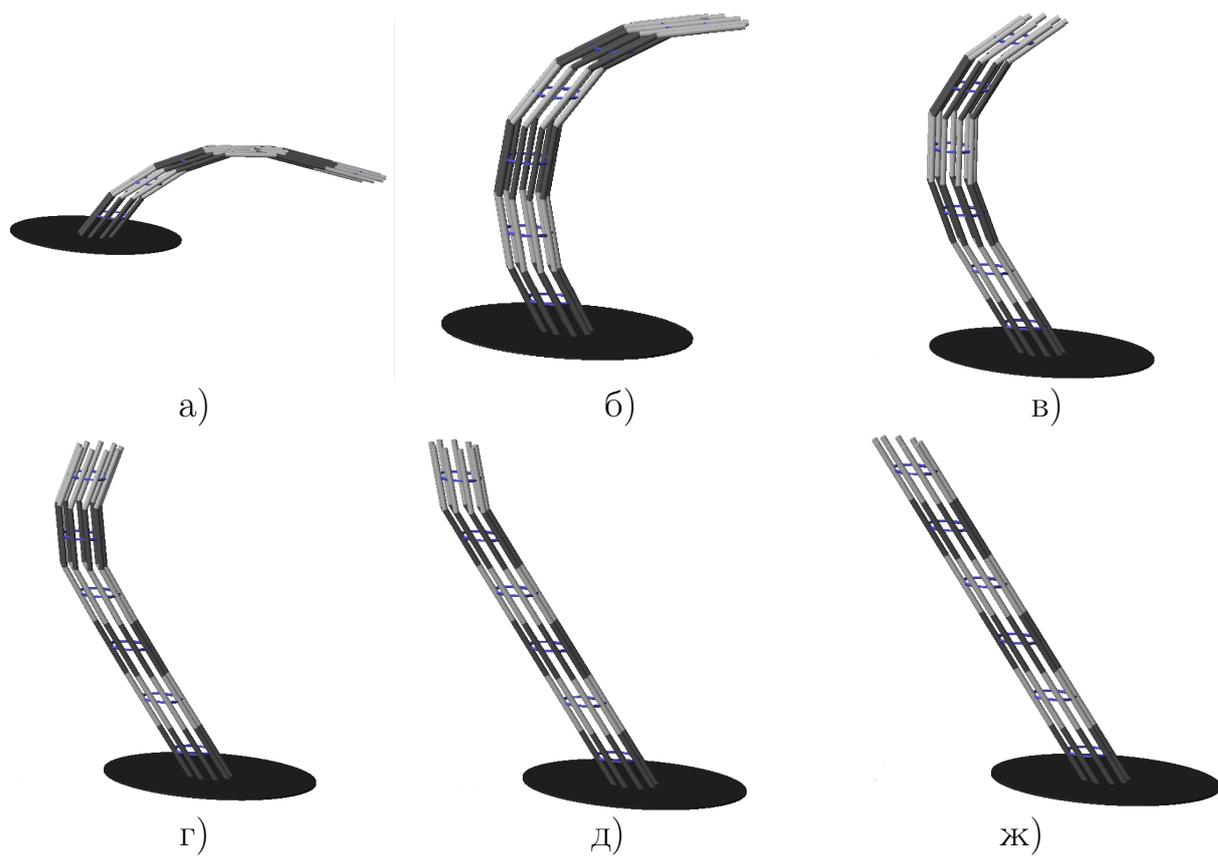


Рис. 3.4: Визуализация восстановительного гребка: а) $t = 0$ с, б) $t = 0.25$ с, в) $t = 0.5$ с, г) $t = 0.75$ с, д) $t = 1$ с, е) $t = 1.2$ с.

Q_1 рад.	t сек.
0.00	0.60
0.02	0.59
0.05	0.49
0.07	0.43
0.10	0.36
0.11	0.32
0.14	0.24
0.18	0.12
0.21	0.04
0.23	-0.02
0.27	-0.14
0.30	-0.25
0.34	-0.33
0.38	-0.41
0.41	-0.47
0.43	-0.50
0.47	-0.53
0.51	-0.55
0.55	-0.57
0.59	-0.59
0.62	-0.60
0.65	-0.60
0.69	-0.60
0.73	-0.60
0.77	-0.60
0.80	-0.60
0.83	-0.60
0.86	-0.60
0.89	-0.60
0.92	-0.60
0.96	-0.60
1.00	-0.60
1.03	-0.60

Таблица 3.2: Дискретная зависимость $Q_1(t)$

Q_2 рад.	t сек.
0.00	0.35
0.02	0.36
0.05	0.42
0.07	0.45
0.10	0.50
0.11	0.53
0.14	0.57
0.18	0.61
0.21	0.64
0.23	0.64
0.27	0.60
0.30	0.57
0.34	0.53
0.38	0.49
0.41	0.46
0.43	0.42
0.47	0.33
0.51	0.24
0.55	0.15
0.59	0.06
0.62	0.01
0.65	0.00
0.69	0.00
0.73	0.00
0.77	0.00
0.80	0.00
0.83	0.00
0.86	0.00
0.89	0.00
0.92	0.00
0.96	0.00
1.00	0.00
1.03	0.00

Таблица 3.3: Дискретная зависимость $Q_2(t)$

Q_3 рад.	t сек.
0.00	0.25
0.02	0.25
0.05	0.28
0.07	0.30
0.10	0.33
0.11	0.34
0.14	0.34
0.18	0.33
0.21	0.32
0.23	0.32
0.27	0.31
0.30	0.30
0.34	0.32
0.38	0.36
0.41	0.39
0.43	0.38
0.47	0.35
0.51	0.31
0.55	0.27
0.59	0.23
0.62	0.20
0.65	0.17
0.69	0.13
0.73	0.09
0.77	0.05
0.80	0.02
0.83	0.00
0.86	0.00
0.89	0.00
0.92	0.00
0.96	0.00
1.00	0.00
1.03	0.00

Таблица 3.4: Дискретная зависимость $Q_3(t)$

Q_4 рад.	t сек.
0.00	0.35
0.02	0.35
0.05	0.36
0.07	0.36
0.10	0.37
0.11	0.37
0.14	0.38
0.18	0.39
0.21	0.40
0.23	0.40
0.27	0.42
0.30	0.44
0.34	0.47
0.38	0.51
0.41	0.54
0.43	0.54
0.47	0.51
0.51	0.48
0.55	0.45
0.59	0.42
0.62	0.40
0.65	0.33
0.69	0.25
0.73	0.17
0.77	0.09
0.80	0.03
0.83	0.01
0.86	0.00
0.89	0.00
0.92	0.00
0.96	0.00
1.00	0.00
1.03	0.00

Таблица 3.5: Дискретная зависимость $Q_4(t)$

Q_5 рад.	t сек.
0.00	0.25
0.02	0.25
0.05	0.26
0.07	0.26
0.10	0.27
0.11	0.27
0.14	0.28
0.18	0.29
0.21	0.30
0.23	0.30
0.27	0.32
0.30	0.33
0.34	0.35
0.38	0.37
0.41	0.39
0.43	0.41
0.47	0.44
0.51	0.47
0.55	0.50
0.59	0.53
0.62	0.54
0.65	0.52
0.69	0.49
0.73	0.46
0.77	0.43
0.80	0.41
0.83	0.35
0.86	0.15
0.89	0.03
0.92	0.00
0.96	0.00
1.00	0.00
1.03	0.00

Таблица 3.6: Дискретная зависимость $Q_5(t)$

Q_6 рад.	t сек.
0.00	0.00
0.02	0.00
0.05	0.00
0.07	0.00
0.10	0.00
0.11	0.00
0.14	0.00
0.18	0.00
0.21	0.00
0.23	0.03
0.27	0.12
0.30	0.21
0.34	0.26
0.38	0.31
0.41	0.34
0.43	0.35
0.47	0.36
0.51	0.37
0.55	0.38
0.59	0.39
0.62	0.40
0.65	0.41
0.69	0.42
0.73	0.43
0.77	0.44
0.80	0.45
0.83	0.44
0.86	0.41
0.89	0.38
0.92	0.34
0.96	0.22
1.00	0.08
1.03	0.01

Таблица 3.7: Дискретная зависимость $Q_6(t)$

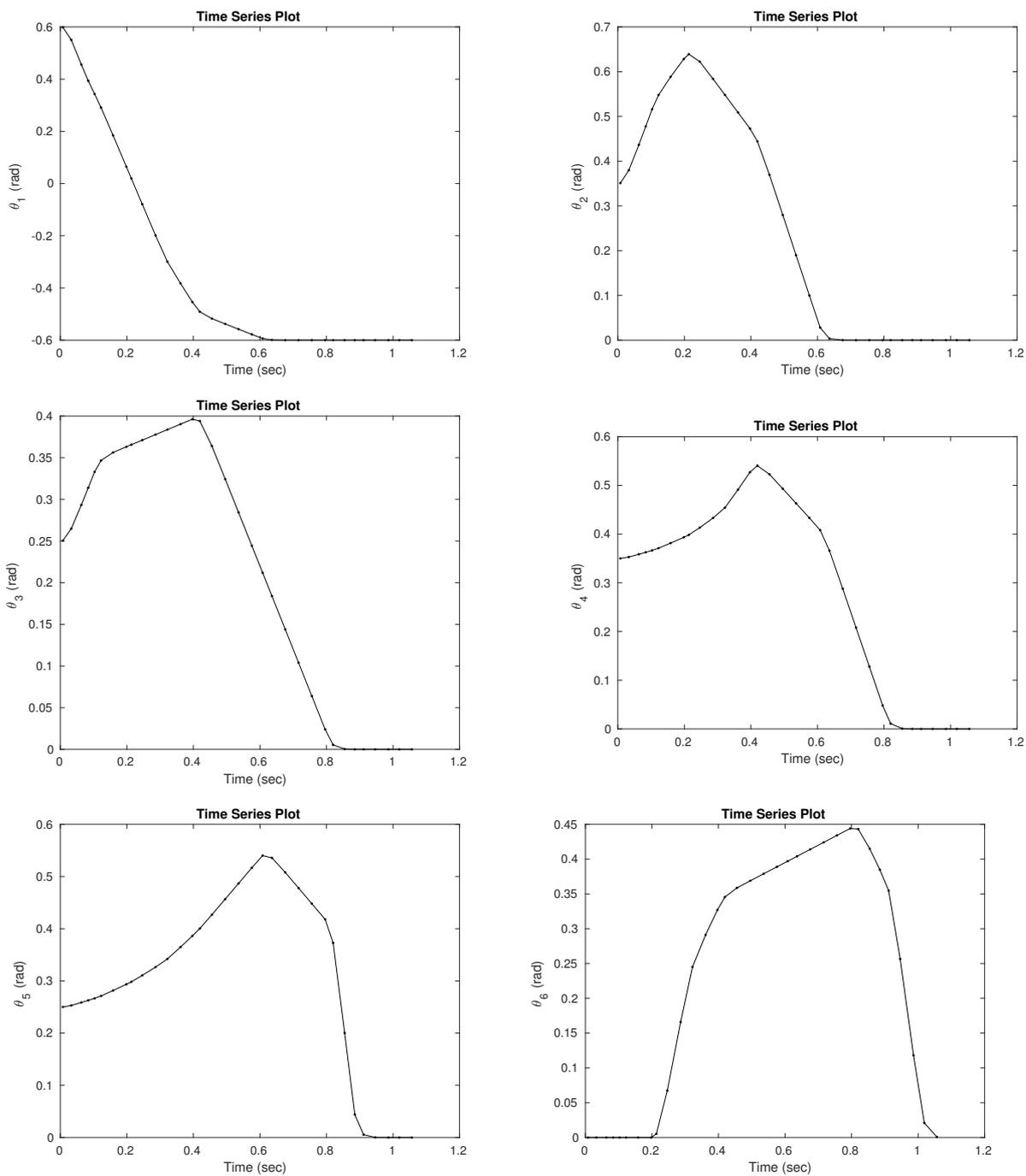


Рис. 3.5: Значения $\theta_1(t) - \theta_6(t)$ обработанные кубическим сплайном

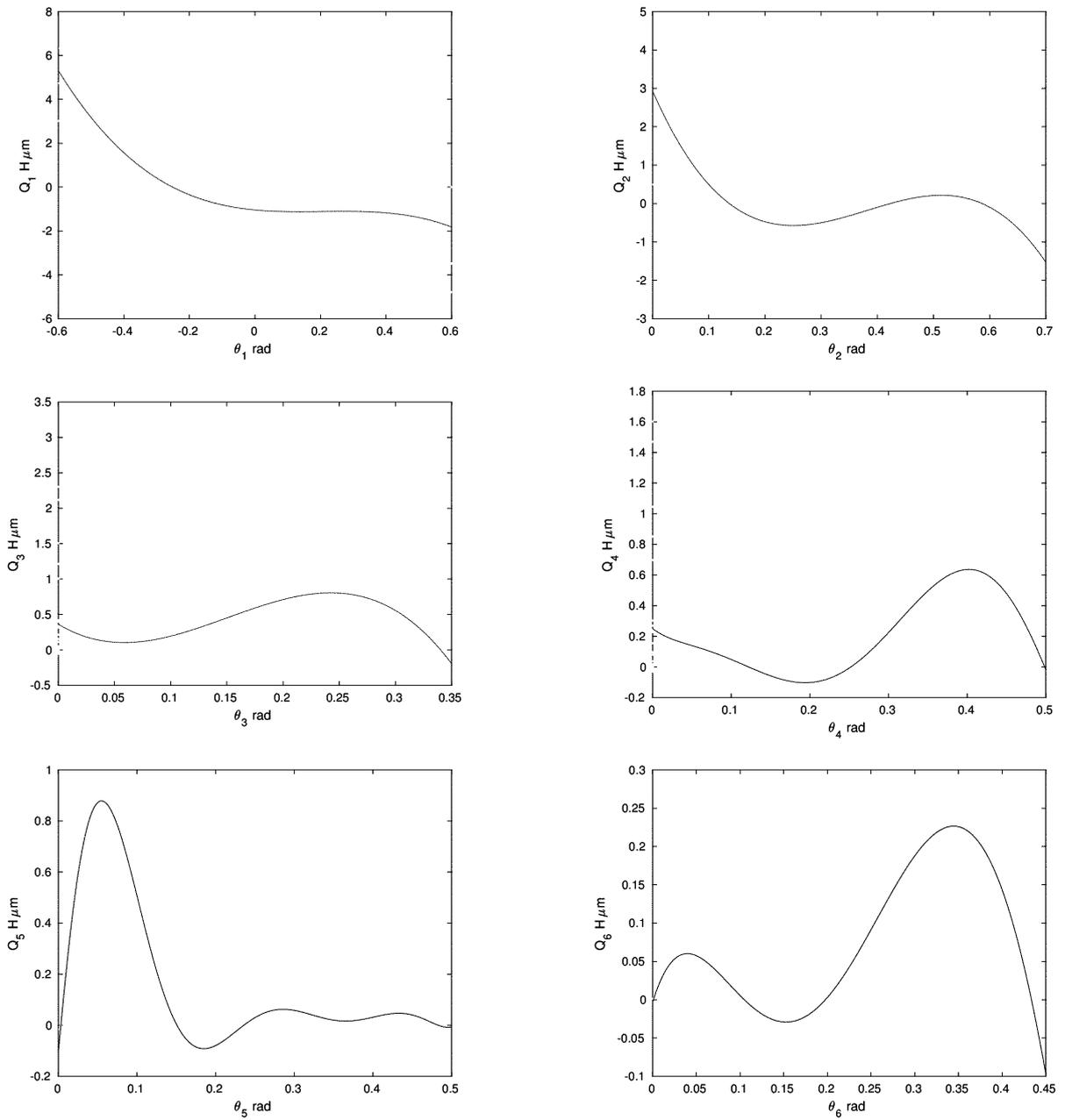


Рис. 3.6: Значения $Q_i(\theta_i)$ обработанные сглаживающим кубическим сплайном

Заключение

Таким образом, в данной работе, были получены следующие результаты:

1. Построена механическая модель внутренней структуры реснички и компьютерная модель в среде Matlab.
2. Проверены сформулированные ранее гипотезы о построении движения реснички.
3. Сформулированы новые гипотезы о механизмах формирования движений реснички.
4. С помощью модели внутренней структуры реснички показана состоятельность новых гипотез.

Приложения

3.3 Приложение к исследованию динамики эффективного гребка

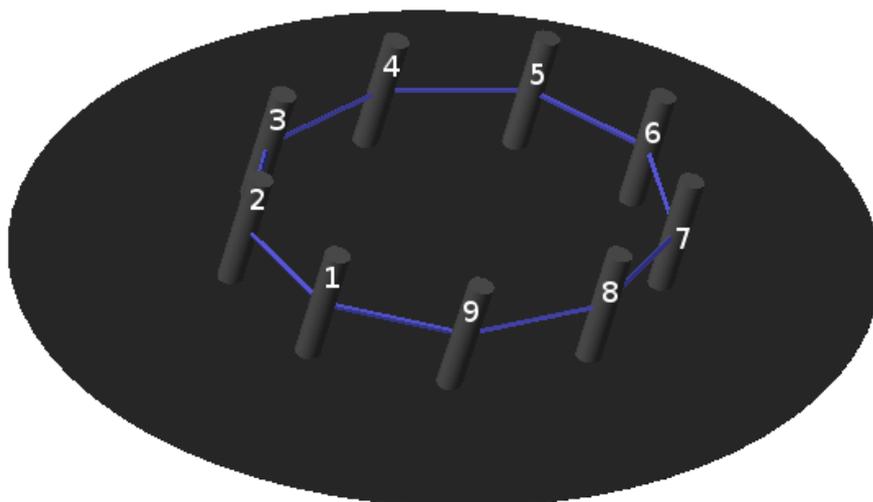
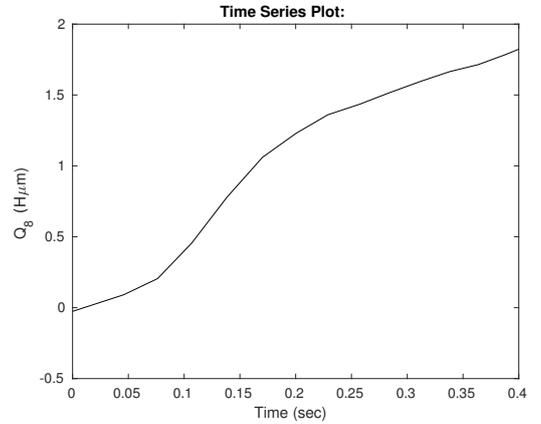
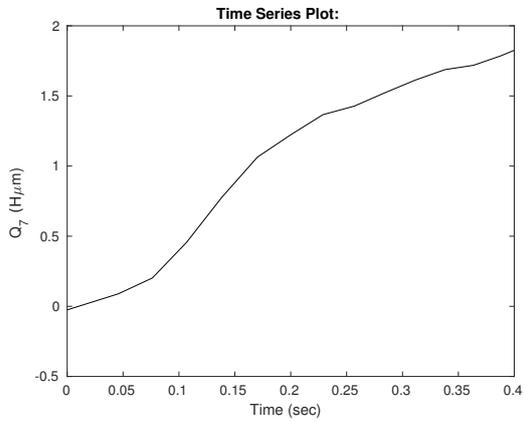
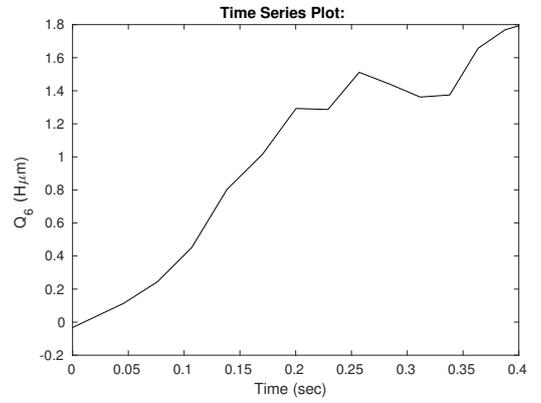
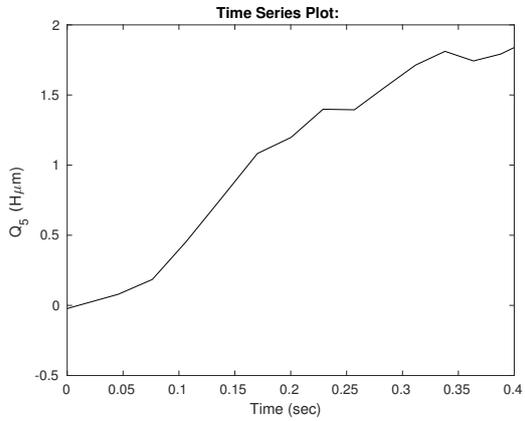
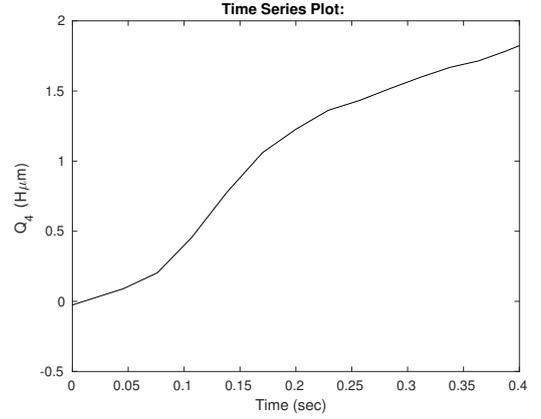
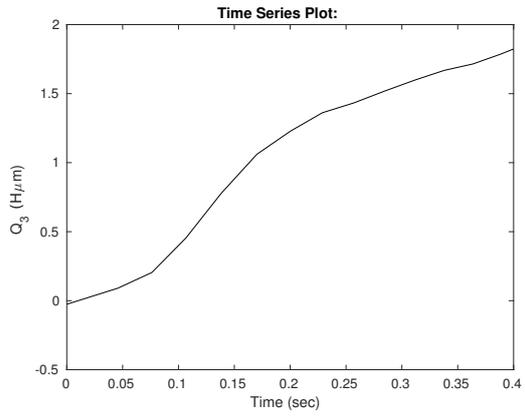
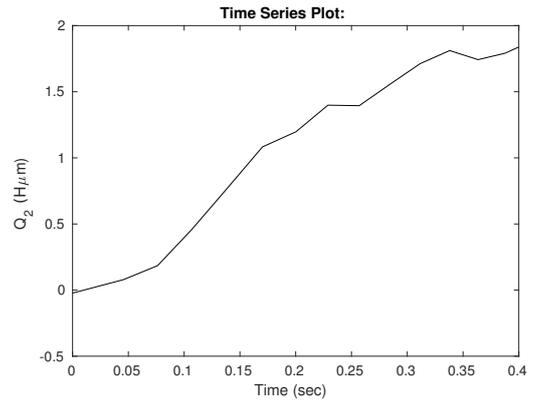
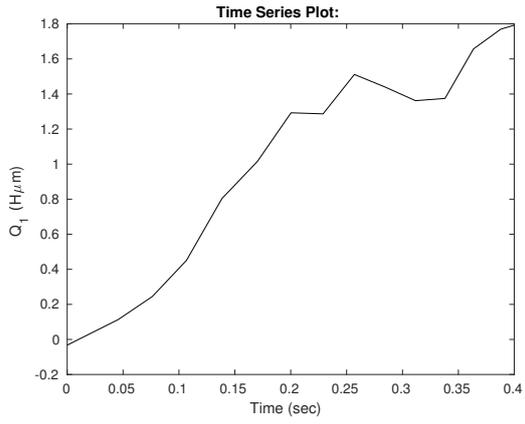
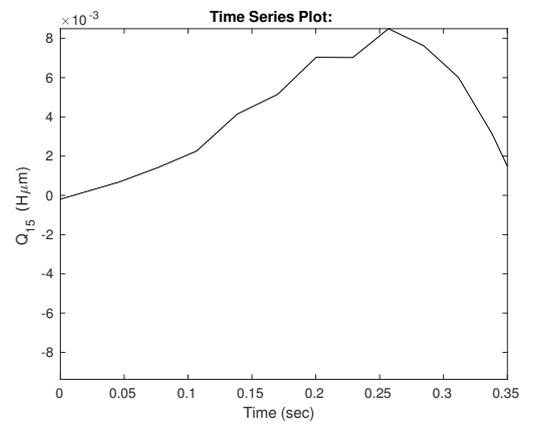
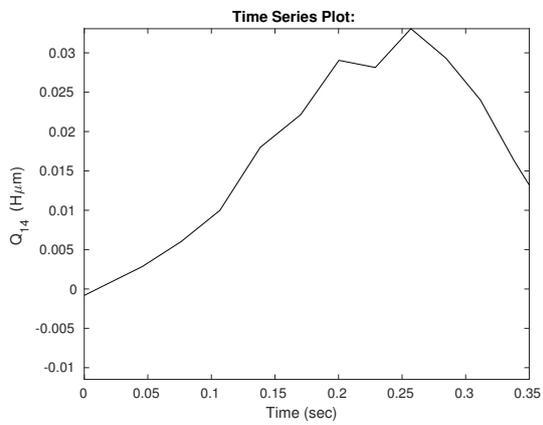
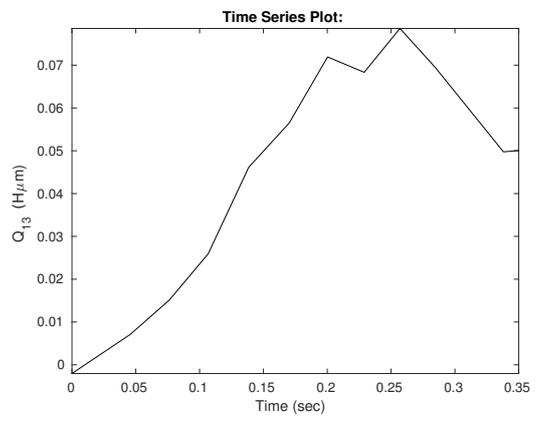
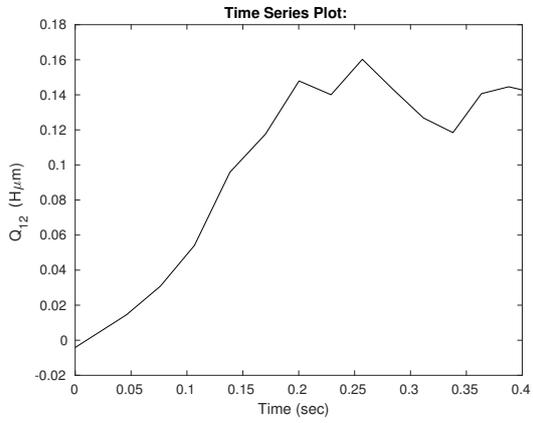
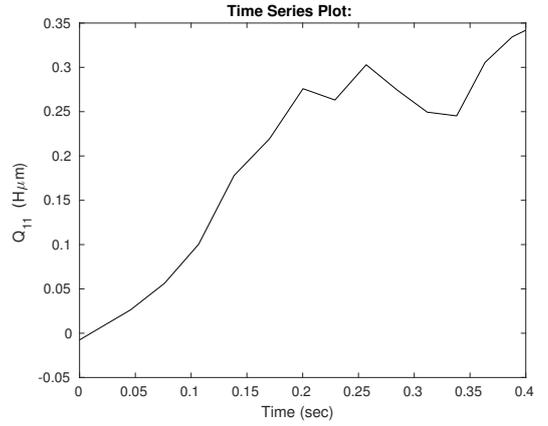
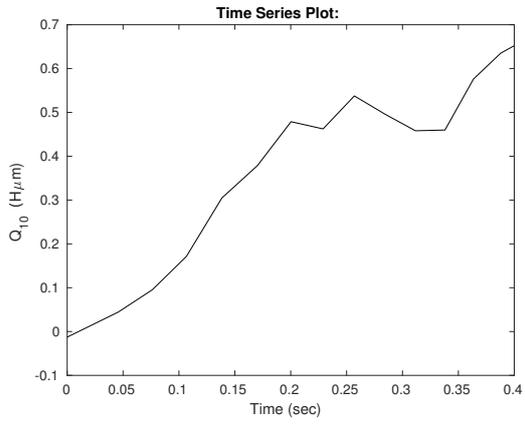
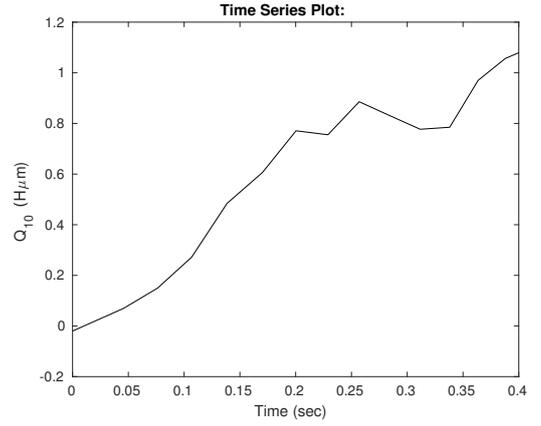
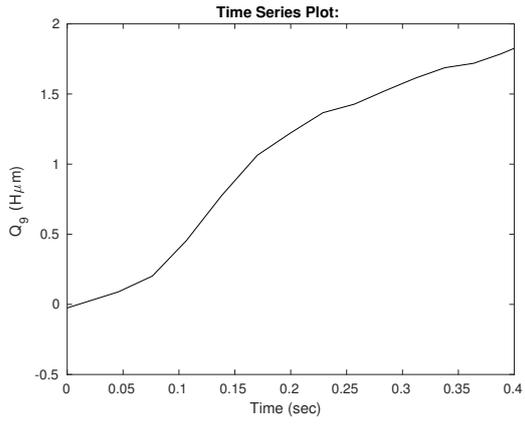


Рис. 3.7: Индексация углов и обобщенных сил. $Q_1(t) - Q_9(t)$ соответствуют индексации представленной на рисунке. Q_i , где $i > 9$ – значения обобщенных сил для дублета 1 по вертикали.





Литература

1. Carolyn D. Silflow, Paul A. Lefebvre. Assembly and Motility of Eukaryotic Cilia and Flagella. *Plant Physiology*, Vol. 127, 2001, pp. 1500 – 1507.
2. Г.В. Кривовичев, В.П. Трегубов. Математическое моделирование биологической подвижности одноклеточных организмов. *Вестник Санкт-Петербургского университета*, Сер. 10, 2007, 45 с.
3. Г.В. Кривовичев, В.П. Трегубов. Математическое моделирование плоских движений живой клетки. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна*, 2009, с.91 - 102.
4. Гусев М. В., Минеева Л. А. *Микробиология*. М: Изд-во Московского университета, 2004. –448 с.
5. Silverman M, Simon M. Flagellar rotation and the mechanism of bacterial motility. *Nature*. 1974.
6. Meister G.L., Berg H.C. Rapid rotation of flagellar bundles in swimming bacteria. *Nature*. 1987.
7. L. T. Haimo, J. L. Rosenbaum. Cilia, flagella, and microtubules. *J Cell Biol*. 1981.
8. Anthony J. Roberts, Takahide Kon, Peter J. Knight, Kazuo Sutoh, Stan A. Burgess. Functions and mechanics of dynein motor proteins. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Vol. 14, 2013, p. 713Ц726.
9. Aurelio F Malo, Montserrat Gomendio, Julian Garde, Barbara Lang-Lenton, Ana J Soler, Ana J Soler. Sperm design and sperm function. *Biol Lett*. 2006.

10. Charlotte K. Omoto, I.R. Gibbons, Dagger Ritsu Kamiya, Chikako Shingyoji, Keiichi Takahashi, George B. Witman. Rotation of the Central Pair Microtubules in Eukaryotic Flagella. *Molecular Biology of the Cell*. 1999.
11. Tokin I.B., Tregoubov V.P., Sokolo A.B. Hypotheses and modelling of ciliary motility *Acta of Bioengineering and Biomechanics*. Vol. 1, Supp. 1, 1999, pp. 515-518.
12. Tregoubov V.P., Tokin I.B. Model study of ciliar motility normally and in pathology. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, Nice, 1997, Part 1, p.292.
13. Foster W.M. Mucociliary transport and cough in humans. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 15, 2002, pp. 277–282.
14. Klysik M. Ciliary syndromes and treatment. *Pathology – Research and Practice*. Vol. 204, 2008, pp. 77–88.
15. Mans D.A., Voest E.E., Giles R.H. All along the watchtower: is the cilium a tumor suppressor organelle? *Biochimica et Biophysica*. Vol. 1786, 2008, pp. 114–125.
16. Machin K.E. Wave propagation along flagella. *Journal of Experimental Biology*. Vol. 35, 1958, pp. 796–806.
17. Hoops H.J., Witman G.B. Basal bodies and associated structures are not required for normal flagellar motion or phototaxis in the Green Alga *Chlorogonium elongatum* *Journal of Cell Biology*, Vol. 100, 1985, pp. 297–30.
18. Duanduan Chen, Jun Ren, Yuqian Mei, Yuanqing Xu. The respiratory ciliary motion produced by dynein activity alone: A computational model of ciliary ultrastructure. *Technology and Health Care*, Vol. 23, 2015.
19. Воронков И.М. Курс теоретической механики. М.: Наука, 1964.