

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ МУТАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ, ЩО ПРИЗВОДИТЬ ДО МАЛІГНІЗАЦІЇ КЛІТИН

Т. Кочарова, В. Книгавко*, М. Бондаренко, Л. Батюк

Харківський національний медичний університет

пр. Леніна, 4, Харків 61022, Україна

e-mail: vknig@mail.ru

На основі уявлень про ключову роль ушкодження певних генів у процесі малігнізації клітин побудовано математичну модель мутаційних процесів, які призводять до утворення злоякісних пухлин. Отримані формули розрахунку таких характеристик цього процесу, як щільність ймовірності, функція розподілу часу малігнізації, середнє та найімовірніше значення часу утворення злоякісної пухлини. Доведено, що ймовірність часу утворення пухлини суттєво відрізняється у людей, що мають генотипи, різні за значенням кількості неушкоджених генів у клітині при народженні.

Ключові слова: канцерогенез, генотип, ушкодження а-генів, час малігнізації.

Внаслідок зростання у світі онкологічної захворюваності дедалі більшу увагу привертає до себе проблема з'ясування механізму малігнізації клітин і його математичного опису. Такі міркування обумовлюють актуальність цього дослідження.

Матеріали та методи

Одним із методів, який може сприяти кращому розумінню проблеми зростання онкологічної захворюваності, є метод математичного моделювання. Причини канцерогенезу є різноманітними. Разом з тим, ключовою, мабуть, є відома умова [1] необхідності ушкодження у клітині деякої кількості (у різних джерелах – від 6 до 8) певних генів (далі – а-генів). Імовірно, ці гени є генами, що відповідають за репарацію ушкоджень ДНК. Таким чином, ушкодження всіх а-генів у клітині вважається необхідною і достатньою умовою малігнізації цієї клітини. Кажучи про ушкодження генів, ми маємо на увазі такі ушкодження, внаслідок яких ген втрачає свою функцію.

У кожному циклі клітинного поділу є ймовірність ушкодження якихось генів, у тому числі і тих, ушкодження яких призводить до малігнізації клітин, тобто а-генів. Припускаємо, що ймовірності ушкодження кожного з таких а-генів однакові й не залежать від номера клітинного циклу. Припускаємо також, що для більшої частини часу

життя будь-якого індивіда число клітин одного типу (наприклад, епітелію легенів або ін.) не змінюється.

Вважається, що у більшості людей частина а-генів ушкоджена від народження. Інакше кажучи, якщо максимальне число а-генів у клітині дорівнює m , то у навмання обраної людини може бути або m , або $m-1$, або $m-2$, або менше неушкоджених а-генів. Нехай k – це кількість неушкоджених генів у клітині при народженні людини.

Нехай також N – число клітин одного типу в тій тканині, утворення злоякісної пухлини у якій моделюється, n – число циклів поділу від моменту формування даної тканини, α – ймовірність ушкодження одного якогось а-гена в одному циклі поділу.

Очевидно, що $0 < \alpha \ll 1$. Про значення величини α немає достатньо точної інформації, хоча у книзі [3] це значення оцінюється як таке, що лежить у межах від 10^{-6} до 10^{-5} .

Легко показати, що ймовірність того, що певний а-ген у клітині залишається неушкодженим після n циклів поділу, дорівнює $(1 - \alpha)^n$, ймовірність того, що після n -го циклу всі а-гени є неушкодженими, дорівнює $(1 - \alpha)^{nk}$, ймовірність того, що після n -го циклу всі а-гени є ушкодженими, дорівнює $(1 - (1 - \alpha)^n)^k$, ймовірність того, що хоча б один а-ген у клітині залишився неушкодженим після n -го циклу, дорівнює $1 - (1 - (1 - \alpha)^n)^k$. Тоді ймовірність того, що після n -го циклу в усіх клітинах тканини хоча б один а-ген залишився неушкодженим, дорівнює $(1 - (1 - (1 - \alpha)^n)^k)^N$. Нехай p_n – ймовірність того, що хоча б одна клітина тканини вперше малігнізувалася в n -му циклі. Можна показати, що

$$p_n = \left(1 - (1 - (1 - \alpha)^{n-1})^k\right)^N - \left(1 - (1 - (1 - \alpha)^n)^k\right)^N.$$

Нехай $\beta = 1 - \alpha$. Очевидно, що $0 < \beta < 1$ та $\beta \cong 1$.

Сума $\sum_{i=1}^n p_i = 1 - \left(1 - (1 - \beta^n)^k\right)^N$ є ймовірністю малігнізації у тканині не пізніше n -го циклу.

Зрозуміло, що величина n пов'язана з віком людини і за умов оцінних розрахунків можна вважати, що $n = \frac{t}{T}$, де t – проміжок часу від народження людини до моменту, коли відбулося n клітинних циклів; T – тривалість одного циклу.

Нехай $F(t)$ – функція розподілу часу малігнізації, тобто ймовірність того, що час малігнізації менший або дорівнює t . Тоді

$$F(t) = 1 - \left(1 - \left(1 - \beta \frac{t}{T} \right)^k \right)^N.$$

Нехай $\xi = \frac{1}{\beta}$; $\xi > 1$; $\xi \cong 1$. Тоді

$$F(t) = 1 - \left(1 - \left(1 - \xi \frac{t}{T} \right)^k \right)^N.$$

Одержавши вираз для функції розподілу часу утворення пухлини, можна обчислити також інші характеристики цієї випадкової величини. Оскільки щільність ймовірності часу утворення пухлини ($f(t)$) є похідною функції розподілу по часу, то вона дорівнює:

$$f(t) = \frac{Nk \cdot \ln \xi}{T} \cdot \left(1 - \left(1 - \xi \frac{t}{T} \right)^k \right)^{N-1} \left(1 - \xi \frac{t}{T} \right)^{k-1} \xi \frac{t}{T}.$$

Можна також обчислити середнє та найімовірніше значення часу утворення пухлини (\bar{t} та τ відповідно).

Нехай $s = \frac{1}{k}$. Тоді, використовуючи асимптотичні методи [2], можна для величини \bar{t}

одержати:

$$\bar{t} = \frac{T}{\alpha} \cdot \frac{s \cdot \Gamma(s)}{(N-1)^s},$$

де $\Gamma(s)$ – гамма-функція аргументу s .

Для обчислення величини τ доцільно спочатку зробити таку заміну змінних:

$x = 1 - \xi \frac{t}{T}$. Після цього величину найімовірнішого часу утворення пухлини можна обчислити шляхом чисельного розв'язання такого рівняння:

$$(1 - x^k)(k - 1 - kx) = (N - 1)kx^k(1 - x).$$

Результати і їхнє обговорення

Наведені формули дають змогу чисельно оцінити основні ймовірнісні характеристики часу утворення пухлини. Але такі обчислення можливі тільки для випадку, коли для певної людини є відомим початкове (при народженні) значення величини k .

Для наочності наведемо такі розраховані графіки:

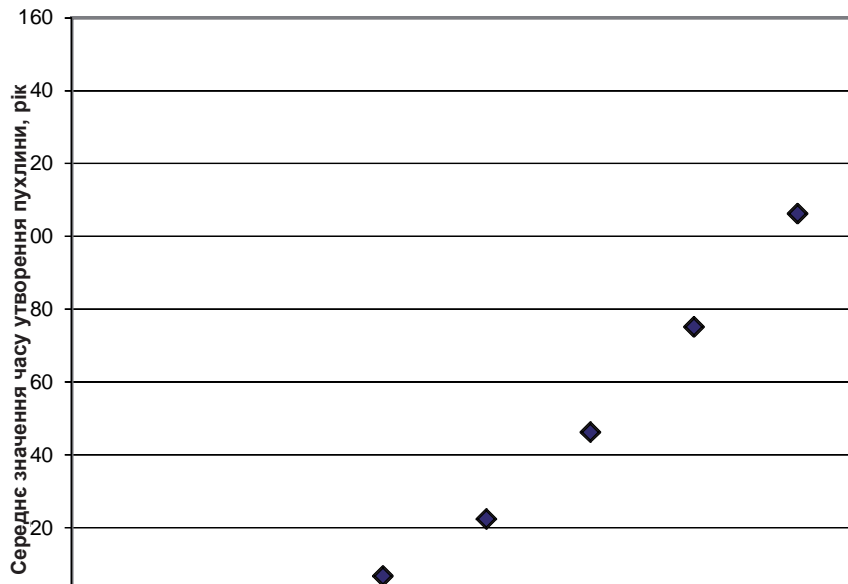


Рис. 1. Залежність середнього часу утворення пухлини від величини k .

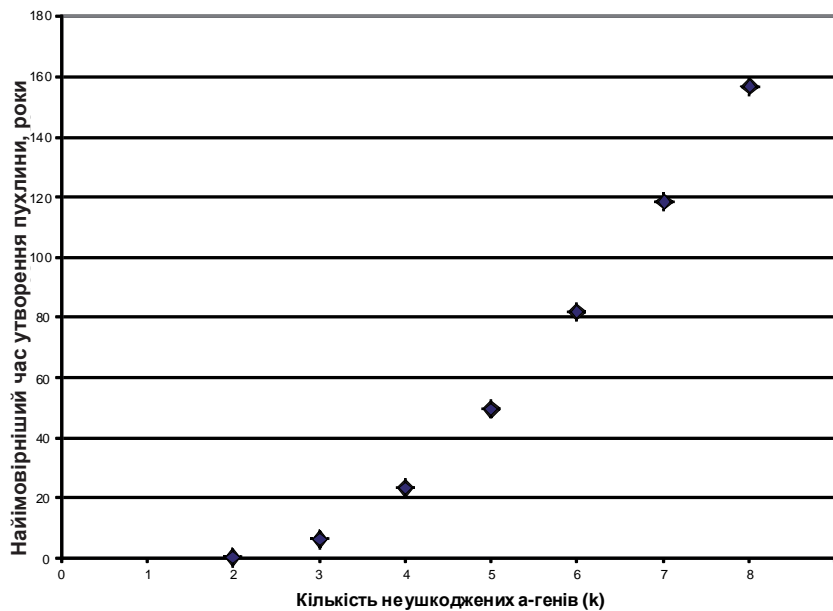


Рис. 2. Залежність найімовірнішого часу утворення пухлини від величини k .

Обчислення вищевказаних характеристик для людської популяції загалом потребує обчислення розподілу кількості генів у популяції, що, у свою чергу, потребує накопичення значного обсягу статистичних даних, зокрема, стосовно розподілу часу життя людини та розподілу віку людини при народженні дитини. Такі обчислення є напрямом наших подальших досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Книгавко В. Г., Радзишевская Е. Б., Бондаренко М. А. Математическое моделирование канцерогенеза // Біофіз. вісн. 2010. Вип.25(2). С. 93–100.
2. Федорюк М. В. Асимптотика: Интегралы и ряды. М.: Наука, 1987. 544 с.
3. Ярыгин В. Н. Биология. Кн. 1. М.: Высшая школа, 2000. 448 с.

Стаття: надійшла до редакції 12.05.14

доопрацьована 21.09.14

прийнята до друку 22.09.14

MATHEMATICAL MODELING OF MUTATION PROCESS THAT LEADS TO MALIGNANCY CELLS

T. Kocharova, V. Knigavko, M. Bondarenko, L. Batyuk

Kharkiv National Medical University

4, Lenin Ave., Kharkiv 61022, Ukraine

e-mail: vknig@mail.ru

Solution of the mathematical description of carcinogenesis suggests that a key reason of carcinogenesis is the presence in the cell of certain amount (in different sources – from 6 to 8) of certain damaged genes involved in DNA damage repair.

On the basis of mathematical modeling of cell malignancy, were obtained the formula for calculating the characteristics of this process, such as: the probability density, distribution function of the time of malignancy, the mean and the most probable value of the time of formation of a malignant tumor.

It is proved that the probability of tumor formation time varies considerably depending on the presence of different values of intact genes in a cell at birth in the people genotype.

Keywords: carcinogenesis, genotype, a-genes damage, time of malignancy of cells.

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА,
ЧТО ПРИВОДИТ К МАЛИГНИЗАЦИИ КЛЕТОК**

Т. Кочарова, В. Книгавко, М. Бондаренко, Л. Батюк

Харьковский национальный медицинский университет

пр. Ленина, 4, Харьков 61022, Украина,

e-mail: vknig@mail.ru

При решении задачи математического описания канцерогенеза предполагается, что ключевой причиной канцерогенеза является наличие повреждения в клетке некоторого количества (в разных источниках – от 6 до 8) определенных генов, отвечающих за репарацию поврежденных ДНК. На основе математического моделирования процесса малигнизации клеток были получены формулы расчета таких характеристик этого процесса, как плотность вероятности, функция распределения времени малигнизации, среднее и наиболее вероятное значение времени образования злокачественной опухоли.

Доказано, что вероятность времени образования опухоли существенно различается у людей, имеющих в генотипе различные значения количества неповрежденных генов в клетке при рождении.

Ключевые слова: канцерогенез, генотип, повреждение а-генов, время малигнизации клеток.

УДК 576.32.6

**ВПЛИВ ЧАСУ ЗБЕРІГАННЯ ДОНОРСЬКОЇ КРОВІ ТА АНТИКОАГУЛЯНТІВ НА
КИСЛОТНИЙ ГЕМОЛІЗ ЕРИТРОЦИТІВ І АГРЕГАЦІЮ ТРОМБОЦИТІВ**

Т. Шаталова, О. Горобченко, О. Ніколов, С. Гаташ

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

пл. Свободи, 4, Харків 61022, Україна

e-mail: Shatalova_ta@mail.ru

У роботі досліджено вплив різних антикоагулянтів і часу зберігання донорської крові на кислотний гемолиз еритроцитів і індуковану агрегацію тромбоцитів. Встановлено, що кислотна резистентність еритроцитів, досліджених в день забору крові, не залежить від антикоагулянту, на відміну від показників агрегації тромбоцитів цієї ж крові. Швидкість агрегації тромбоцитів була меншою в разі використання в якості антикоагулянту глюгіциру. Під час зберігання зразків крові протягом тижня кислотна резистентність обох зразків зменшується відносно початкових показників і відмінність між антикоагулянтами стає більш помітною, що свідчить про їх різний вплив на цілісність мембран еритроцитів під час зберігання.

Ключові слова: кислотний гемолиз еритроцитів, еритрограма, агрегація тромбоцитів.