



УДК 519.62:519.683:575.162:577.38

## ВИЗНАЧЕННЯ КРИТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПЕРЕХОДУ КЛІТИН ЗІ СТАНУ ПРОЛІФЕРАЦІЇ У СТАН ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ

*I. В. Стадник, Д. І. Санагурський*

*Львівський національний університет імені Івана Франка  
вул. Грушевського, 4, Львів 79005, Україна  
e-mail: [irysjastadnyk@gmail.com](mailto:irysjastadnyk@gmail.com)*

У роботі представлено опис змін у системах генетичного контролю клітин у стані проліферації та диференціації методами математичного моделювання, а саме побудовано сімнадцять поверхонь відклику для кожної з констант швидкостей реакцій, які характеризують перетворення в цих системах. На основі побудованих моделей виявлено, які з параметрів роблять найбільший внесок у значення кожної з констант, а також які параметри мають найбільший вплив на проліферацію та диференціацію клітин. Встановлено, що найбільший внесок у константи швидкостей реакцій перетворень у системах генетичного контролю клітин у стані проліферації роблять гени гістонів і циклін-залежні кінази, а дещо менший – гени-стимулятори проліферації та транскрипційні фактори; у клітинах у стані диференціації – інгібітори циклін-залежних кіназ, і рівною мірою транскрипційні фактори, гени клітинного циклу, гени транскрипції, структурні гени та гіперполяризація клітинної мембрани. У результаті одержано дані, які свідчать про те, що співвідношення в клітині концентрації циклін-залежних кіназ та інгібіторів циклін-залежних кіназ є пусковим механізмом, що визначає у клітині проліферативну чи диференційну програму.

**Ключові слова:** поверхня відклику, математичне моделювання, генетичний контроль, проліферація, диференціація.

### ВСТУП

Є різні способи регуляції життєдіяльності клітини, які умовно можна віднести до генетичного, біохімічного і фізіологічного рівнів регуляції. У межах кожного з них діють механізми, в основу яких покладено послідовність конкретних метаболічних процесів. Зрозуміти динамічні властивості цих регуляторних механізмів можна лише на основі загальносистемного підходу, який розглядає поведінку кожного з елементів складної системи як результат його взаємодії з іншими елементами. Одним із найбільш розвинутих підходів для вирішення цієї проблеми в сучасній біофізиці є математичне моделювання. У відповідних кінетичних моделях відображена динаміка змін концентрацій різних компонентів біологічних систем, яка визначається швидкостями окремих елементарних реакцій. В основі процесів обміну клітини з навколишнім середовищем і внутрішнім метаболізмом лежить складна

сітка організованих певним чином у часі та просторі метаболічних реакцій. У результаті цих процесів змінюються концентрації різних речовин, чисельність певних клітин, біомаса організмів, можуть змінюватися й інші параметри, наприклад, величина трансмембранного потенціалу клітини. Зміни всіх цих величин у часі і становлять кінетику біологічних процесів. Оскільки всі живі системи далекі від термодинамічної рівноваги, вони є відкритими системами для потоків речовини й енергії та мають складну неоднорідну структуру й ієрархічну систему управління процесами як внутрішнього, так і зовнішнього середовища [5].

У моделях використовують системи диференціальних рівнянь, які описують динамічні процеси, характерні для живої природи, а також системи лінійних і нелінійних алгебраїчних рівнянь або нерівностей. Дослідження об'єкта моделювання і складання його математичного опису полягають у встановленні зв'язків між характеристиками процесу, виявленні його граничних і початкових умов та формалізації процесу у вигляді системи математичних співвідношень. Для опису детермінованих, змінних у часі явищ найчастіше використовують диференціальні рівняння [1, 4, 6, 7]. Основний підхід у сучасній кінетиці та математичному моделюванні біологічних процесів полягає у відмові від знаходження точних аналітичних рішень диференціальних рівнянь [5]. Багатофакторність і нелінійний зв'язок між параметрами створюють чималі труднощі в математичному моделюванні біологічних процесів [2, 3, 11].

Отже, застосування методу математичного моделювання різних процесів дає змогу вивчити властивості об'єктів і визначити оптимальні умови їх функціонування.

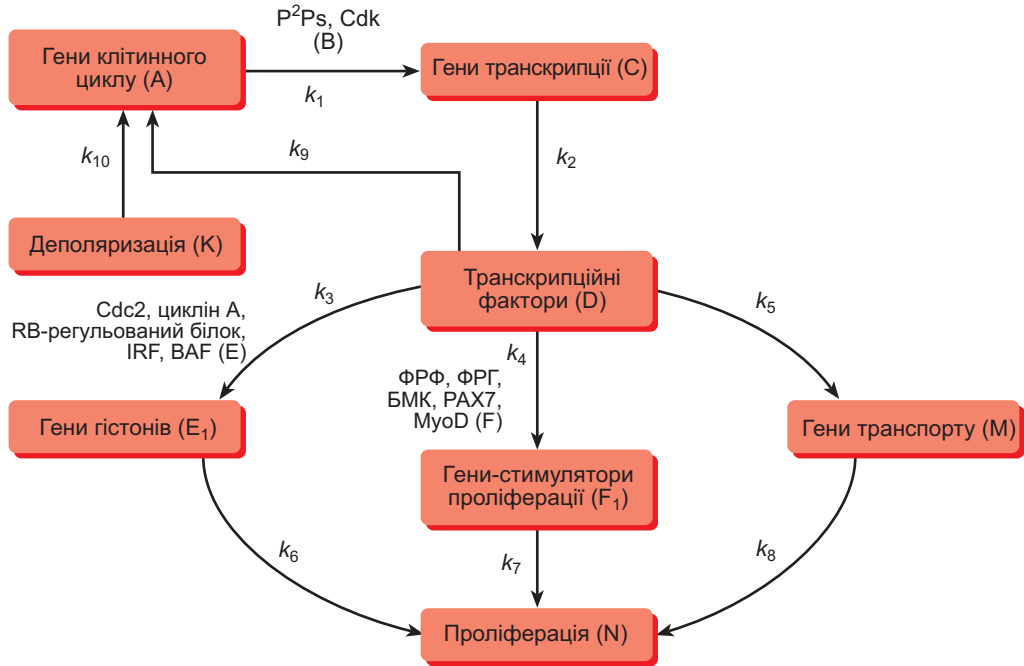
## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проліферація та диференціація клітин є складними процесами, які супроводжуються значними змінами в системах генетичного контролю клітин. Раніше нами були описані такі зміни [9] і вони лягли в основу побудови кінетичної моделі змін систем генетичного контролю клітин у стані проліферації та диференціації [9]. Згодом ці кінетичні моделі були нами описані математично за допомогою системи диференціальних рівнянь, під час розв'язку яких ми виявили, що зміни в системах генетичного контролю клітин відбуваються за максимальних значень констант швидкостей цих перетворень [10]. Проте розв'язки цих рівнянь не надавали нам відомостей про те, від яких саме змінних залежить константа швидкості кожної з реакцій і в якому діапазоні значень вони змінюються. Беручи до уваги вищенаведені факти, метою цієї роботи було за допомогою методів математичного моделювання точніше описати зміни в генетичному контролі клітин у стані проліферації та диференціації, а також конкретизувати, які саме змінні роблять найбільший внесок у кожну із констант швидкостей.

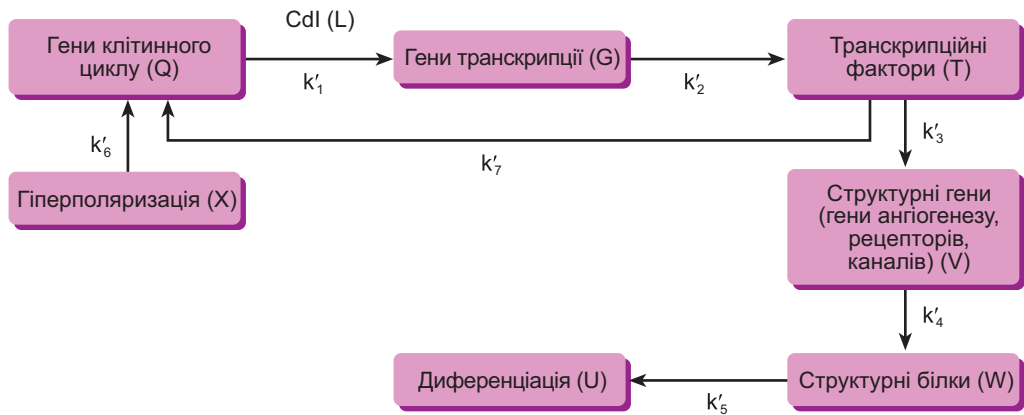
У роботі представлені результати математичного моделювання змін систем генетичного контролю клітин у стані проліферації та диференціації, у вигляді побудованих поверхонь відклику для всіх констант швидкостей реакцій.

Зміни в системах генетичного контролю клітин у стані проліферації та диференціації зображені на рис. 1 і 2, відповідно. Із наведених рисунків видно, що кожній реакції притаманна своя константа швидкості. Ці зміни ми описали математично у вигляді системи диференціальних рівнянь (I система описує зміни в клітинах у стані проліферації, II – у клітинах у стані диференціації), які зображені на рис. 3. Як видно з даних систем рівнянь, інтенсивність кожного параметра залежить від

інтенсивності інших параметрів і констант швидкостей. Щоб виявити, від чого залежить величина кожної константи швидкості, нами були побудовані поверхні відклику для кожної з них. Побудова поверхонь відклику проводилася за допомогою спеціально створеної комп'ютерної програми Octave, яка методом підбору близько 10 000 комбінацій взаємного впливу величин усіх параметрів на константи швидкостей реакцій і один на одного встановила, які саме параметри роблять найбільший внесок у кожну константу швидкості.



**Рис. 1.** Кінетична модель змін систем генетичного контролю клітин у стані проліферації  
**Fig. 1.** Kinetic model of changes in genetic controlling systems in cells at proliferation state



**Рис. 2.** Кінетична модель змін систем генетичного контролю клітин у стані диференціації  
**Fig. 2.** Kinetic model of changes in genetic controlling systems in cells at differentiation state

$$\begin{array}{l}
 \text{А} \\
 \left\{ \begin{array}{l}
 \frac{dA}{dt} = -k_1A - k_9D + k_{10}K \\
 \frac{dB}{dt} = -k_1B \\
 \frac{dC}{dt} = k_1(A)(B) - k_2C \\
 \frac{dD}{dt} = k_2C - k_3D - k_4D - k_5D \\
 \frac{dE}{dt} = k_3D - k_6(EE_1) \\
 \frac{dE_1}{dt} = -k_6E_1 \\
 \frac{dF}{dt} = k_4D - k_7(FF_1) \\
 \frac{dF_1}{dt} = -k_7F_1 \\
 \frac{dM}{dt} = k_5D - k_8M \\
 \frac{dN}{dt} = k_6(EE_1) + k_7(FF_1 + k_8M) \\
 \frac{dK}{dt} = -k_{10}K
 \end{array} \right.
 \end{array}
 \quad
 \begin{array}{l}
 \text{Б} \\
 \left\{ \begin{array}{l}
 \frac{dQ}{dt} = -k'_1Q + k'_6X - k'_7T \\
 \frac{dL}{dt} = -k'_1L \\
 \frac{dG}{dt} = k'_1(QL) - k'_2G \\
 \frac{dT}{dt} = k'_2G - k'_3T - k'_7T \\
 \frac{dV}{dt} = k'_3T - k'_4V \\
 \frac{dW}{dt} = k'_4V - k'_5W \\
 \frac{dU}{dt} = k'_5W \\
 \frac{dX}{dt} = -k'_6X
 \end{array} \right.
 \end{array}$$

**Рис. 3.** Системи диференціальних рівнянь, що описують математично зміни у системах генетичного контролю клітин у стані проліферації (А) та диференціації (Б)

**Fig. 3.** Differential equation systems, describing mathematically changes in genetic control in cells at proliferation state (A) and differentiation (B)

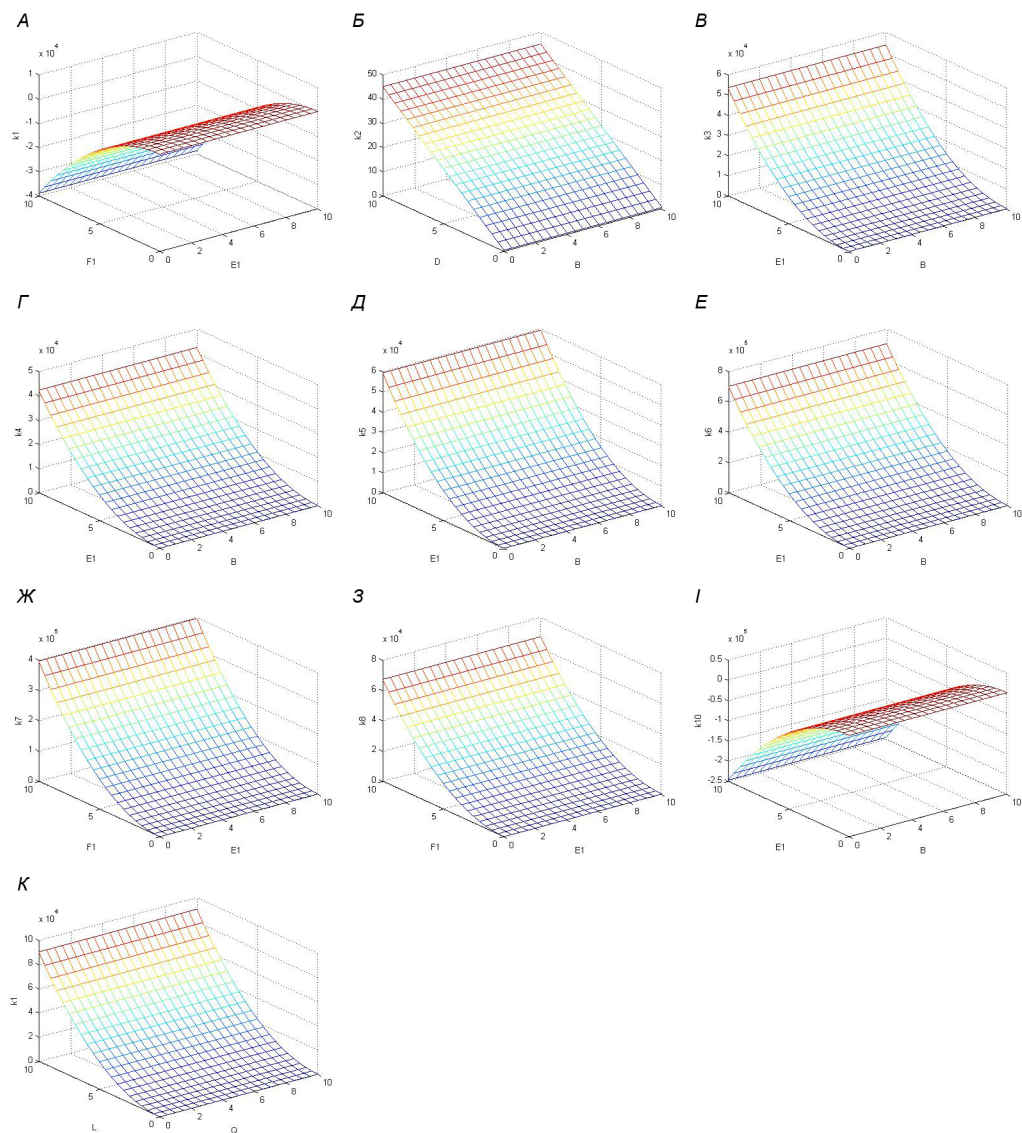
## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Звертаючись до систем диференціальних рівнянь, які описують зміни в генетичному контролі клітин у стані проліферації та диференціації, можна побачити, що кожна з констант швидкостей ( $k_1 - k_{10}$  (I система),  $k'_1 - k'_7$  (II система)) залежить від певних змінних (A, B, C, D, E,  $E_1$ , F,  $F_1$ , M, N, K (I система), Q, L, G, T, V, W, X (II система)). Насправді кожна з них залежить від усіх 11 параметрів (для клітин у стані проліферації) чи 8 параметрів (для клітин у стані диференціації), оскільки всі рівняння є взаємопов'язаними. Тому нами була створена спеціальна комп'ютерна програма для побудов поверхонь відклику для кожної константи, щоб з'ясувати, які параметри роблять найбільший внесок у кожну константу швидкості. Одержані поверхні відклику зображені на рис. 4 (константи швидкостей реакцій перетворень у клітинах у стані проліферації) та рис. 5 (константи швидкостей реакцій перетворень у клітинах у стані диференціації). Наведені поверхні відклику показують просторово-часову залежність величини константи швидкості реакції перетворення в системах генетичного контролю від інтенсивності визначених параметрів моделі. Одержані дані для кращого розуміння можна звести у таблиці.

**Параметри, що роблять найбільший внесок у значення констант швидкостей реакцій перетворень у клітинах у стані проліферації та диференціації**

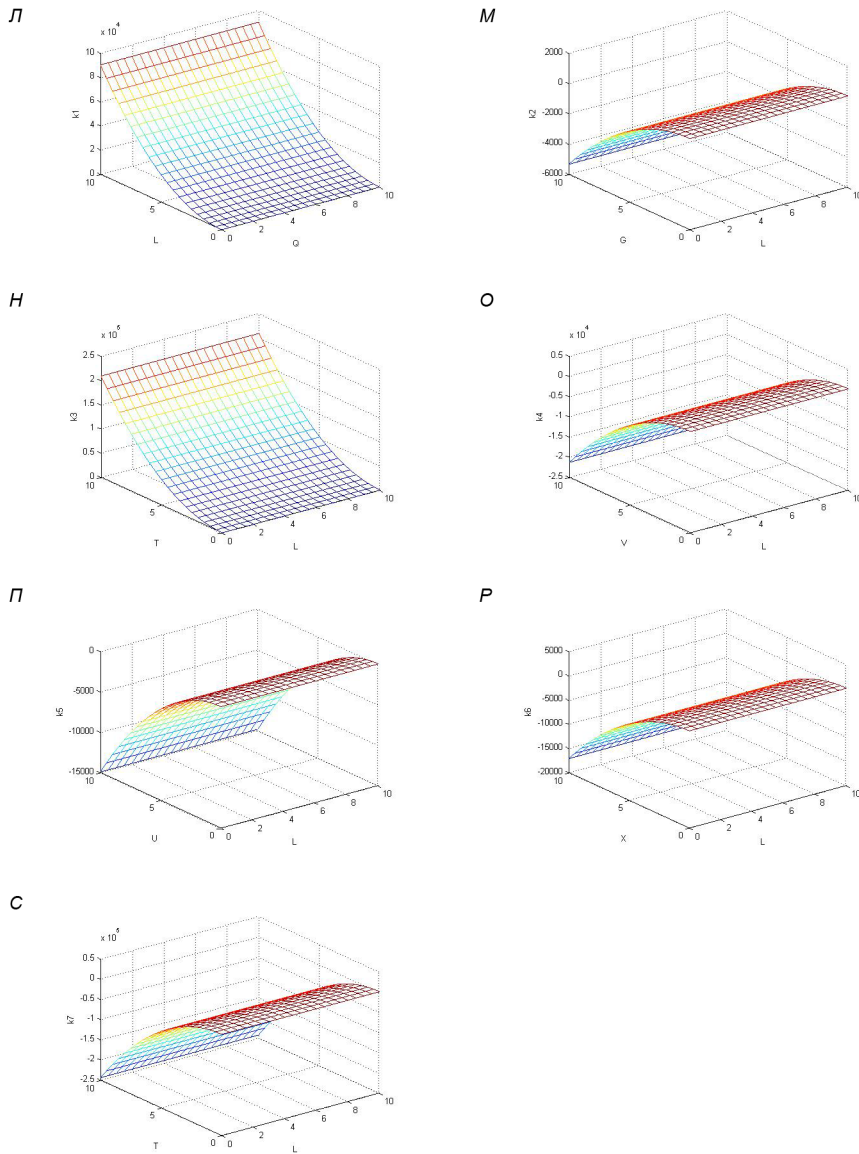
**Parameters that have the major contribution to the value of speed rate constants of changes in cells in a state of proliferation and differentiation**

Константа швидкості (клітина у стані проліферації)	Позначення параметрів, що роблять найбільший внесок	Параметри, що роблять найбільший внесок	Константа швидкості (клітина у стані диференціації)	Позначення параметрів, що роблять найбільший внесок	Параметри, що роблять найбільший внесок
$k_1$	$F_1, E_1$	Гени-стимулятори проліферації, гени гістонів	$k'_1$	L, Q	Інгібітори циклін-залежних кіназ, гени клітинного циклу
$k_2$	D, B	Транскрипційні фактори, циклін-залежні кінази	$k'_2$	G, L	Гени транскрипції, інгібітори циклін-залежних кіназ
$k_3$	$E_1, B$	Гени гістонів, циклін-залежні кінази	$k'_3$	T, L	Транскрипційні фактори, інгібітори циклін-залежних кіназ
$k_4$	$E_1, B$	Гени гістонів, циклін-залежні кінази	$k'_4$	V, L	Структурні гени, інгібітори циклін-залежних кіназ
$k_5$	$E_1, B$	Гени гістонів, циклін-залежні кінази	$k'_5$	U, L	Диференціація, інгібітори циклін-залежних кіназ
$k_6$	$E_1, B$	Гени гістонів, циклін-залежні кінази	$k'_6$	X, L	Гіперполяризація, інгібітори циклін-залежних кіназ
$k_7$	$F_1, E_1$	Гени-стимулятори проліферації, гени гістонів	$k'_7$	T, L	Транскрипційні фактори, інгібітори циклін-залежних кіназ
$k_8$	$F_1, E_1$	Гени-стимулятори проліферації, гени гістонів			
$k_9$	$E_1, B$	Гени гістонів, циклін-залежні кінази			
$k_{10}$	$E_1, B$	Гени гістонів, циклін-залежні кінази			



**Рис. 4.** Поверхні відклику для констант швидкостей реакцій перетворень у системах генетичного контролю клітин у стані проліферації: А – поверхня відклику для константи швидкості  $k_1$ ; Б – поверхня відклику для константи швидкості  $k_2$ ; В – поверхня відклику для константи швидкості  $k_3$ ; Г – поверхня відклику для константи швидкості  $k_4$ ; Д – поверхня відклику для константи швидкості  $k_5$ ; Е – поверхня відклику для константи швидкості  $k_6$ ; Ж – поверхня відклику для константи швидкості  $k_7$ ; З – поверхня відклику для константи швидкості  $k_8$ ; І – поверхня відклику для константи швидкості  $k_9$ ; К – поверхня відклику для константи швидкості  $k_{10}$ .

**Fig. 4.** Response surfaces for speed rate constants of changes in genetic control in cells at proliferation state: А – response surface for speed constant  $k_1$ ; Б – response surface for speed constant  $k_2$ ; В – response surface for speed constant  $k_3$ ; Г – response surface for speed constant  $k_4$ ; Д – response surface for speed constant  $k_5$ ; Е – response surface for speed constant  $k_6$ ; Ж – response surface for speed constant  $k_7$ ; З – response surface for speed constant  $k_8$ ; І – response surface for speed constant  $k_9$ ; К – response surface for speed constant  $k_{10}$ .



**Рис. 5.** Поверхні відклику для констант швидкостей реакцій перетворень у системах генетичного контролю клітин у стані диференціації: *Л* – поверхня відклику для константи швидкості  $k'_1$ ; *М* – поверхня відклику для константи швидкості  $k'_2$ ; *Н* – поверхня відклику для константи швидкості  $k'_3$ ; *О* – поверхня відклику для константи швидкості  $k'_4$ ; *П* – поверхня відклику для константи швидкості  $k'_5$ ; *Р* – поверхня відклику для константи швидкості  $k'_6$ ; *С* – поверхня відклику для константи швидкості  $k'_7$

**Fig. 5.** Response surfaces for speed rate constants of changes in genetic control in cells at differentiation state: *Л* – response surface for speed constant  $k'_1$ ; *М* – response surface for speed constant  $k'_2$ ; *Н* – response surface for speed constant  $k'_3$ ; *О* – response surface for speed constant  $k'_4$ ; *П* – response surface for speed constant  $k'_5$ ; *Р* – response surface for speed constant  $k'_6$ ; *С* – response surface for speed constant  $k'_7$

Як видно з табл. 1, найбільший внесок у величини констант  $k_1$ ,  $k_7$  і  $k_8$  роблять такі параметри, як гени-стимулятори проліферації та гени гістонів; у величину константи  $k_2$  – транскрипційні фактори і циклін-залежні кінази; а у величини констант  $k_3$ ,  $k_4$ ,  $k_5$ ,  $k_6$ ,  $k_9$  і  $k_{10}$  – гени гістонів і циклін-залежні кінази. Отже, найбільший внесок у константи швидкостей реакцій перетворень у системах генетичного контролю клітин у стані проліферації роблять гени гістонів і циклін-залежні кінази, а дещо менший – гени-стимулятори проліферації і транскрипційні фактори. Такі параметри як: гени клітинного циклу; гени транскрипції; білкові комплекси; гени транспорту і деполіаризація не мають значного впливу на швидкість перебігу реакцій перетворень.

Щодо клітин у стані диференціації (табл. 1), то найбільший внесок у величину констант  $k'_1$  роблять такі параметри, як інгібітори циклін-залежних кіназ і гени клітинного циклу, у величину  $k'_2$  – гени транскрипції та інгібітори циклін-залежних кіназ; у  $k'_3$  – транскрипційні фактори та інгібітори циклін-залежних кіназ;  $k'_4$  – структурні гени та інгібітори циклін-залежних кіназ;  $k'_5$  – диференціація та інгібітори циклін-залежних кіназ;  $k'_6$  – гіперполяризація та інгібітори циклін-залежних кіназ; і  $k'_7$  – транскрипційні фактори та інгібітори циклін-залежних кіназ. Як видно з наведених результатів, тут найбільший внесок роблять інгібітори циклін-залежних кіназ. Однаковою мірою роблять внесок: транскрипційні фактори; гени клітинного циклу; гени транскрипції; структурні гени та гіперполяризація клітинної мембрани. Вплив структурних білків на швидкість перебігу перетворень не виявлено.

## ВИСНОВКИ

Отже, завдяки побудові поверхонь відклику для констант швидкостей реакцій перетворень у системах генетичного контролю клітин у стані проліферації та диференціації, було встановлено, що у разі перебування клітин у стані проліферації найбільший вплив на швидкість проходження реакцій мають експресія генів гістонів і концентрація циклін-залежних кіназ, а за умови перебування клітин у стані диференціації – інгібітори циклін-залежних кіназ. Тому можна стверджувати, що співвідношення у клітині циклін-залежних кіназ та інгібіторів циклін-залежних кіназ є своєрідним тригерним механізмом, який запускає в клітині проліферативну чи диференційну програму, що і підтверджується теоретичними даними [8].

1. Csete M.E., Doyle J.C. Reverse engineering of biological complexity. **Science**, 2002; 295: 1664–1665.
2. De Jong H. Modeling and simulation of genetic regulatory systems: a literature review. **Journal of Computational Biology**, 2002; 9 (1): 67–103
3. Ingalls B. Mathematical modeling in systems biology. **Applied Mathematics**, 2012; 312 p.
4. Mykshyna V.S. Mathematical models in health reservation. **Mathematical Modeling**, 2009; 21 (4): 111–121. (In Russian).
5. Rubin A.B. / Kinetics of biological processes. **Soross Educational Journal**, 1998; 10: 84–91. (In Russian).
6. Samsonova M., Serov V.N. NetWork: An interactive interface to the tools for analysis of genetic network structure and dynamics. **Proc. Pac. Symp. Biocomput. (PSB'99)**, 1999; 4: 102–111.
7. Shidlovskiy N.P. Theorey and methodology development of a system mobiled pharmacy – complexed. **Alphabitmedical**, 2005; 8: 24–26.



8. *Stadnyk I.* Role of transmembrane potential and cyclin-dependent kinases in control of cell proliferation and differentiation. **Journal of Lviv University. Seria Biologica**, 2014; 64: 33–51. (In Ukrainian).
9. *Stadnyk I., Sanagursky D.* Kinetic model of changes in genetic controlling systems in cells in a state of proliferation and differentiation. **Biophysical Journal**, 2013; 1(29): 63–70. (In Ukrainian).
10. *Stadnyk I.V., Sanagursky D.I.* Description of changes in genetic control in cells in a state of proliferation and differentiation. **Studia Biologica**, 2014; 8(1): 53–62. (In Ukrainian).
11. *Zien A., Küffner R.* Analysis of gene expression data with pathway scores. **Proc. 8<sup>th</sup> Int. Conf. Intell. Syst. Mol. Biol. (ISMB 2000)**, 2000; 407–417.

---

## IDENTIFICATION OF CRITICAL PARAMETERS OF CELL TRANSITION FROM THE STATE OF PROLIFERATION TO THE STATE OF DIFFERENTIATION

*I. V. Stadnyk, D. I. Sanagursky*

*Ivan Franko National University of Lviv, 4, Hrushevskyyi St., Lviv 79005, Ukraine  
e-mail: irysjastadnyk@gmail.com*

This paper describes by mathematical modeling changes in the genetic control of cell in a state of proliferation and differentiation. It was constructed seventeen response surfaces for each of the speed rate constants that characterize the transformations in these systems. Based on the constructed models, it was revealed which of the parameters make the largest contribution to the value of each of the constants and which parameters have the greatest influence on the proliferation and differentiation of cells. It was established that the greatest contribution to the rate of reaction constant of changes in the genetic controlling systems in cells in the state of proliferation have histone genes and cyclin-dependent kinases, and a little less the genes – stimulators of proliferation and transcription factors; in cells in a state of differentiation – inhibitors of cyclin-dependent kinases, and equally transcription factors, cell cycle genes, gene transcription, structural genes and hyperpolarization of the cell membrane. As result, we got data that the value concentration of cyclin – dependent kinases and inhibitors of cyclin – dependent kinases in the cell is the trigger that determines whether a cell proliferate or differentiate.

**Keywords:** response surface, mathematical modeling, genetic control, proliferation, differentiation.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПЕРЕХОДА КЛЕТОК ИЗ СОСТОЯНИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ В СОСТОЯНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ

*И. В. Стадник, Д. И. Санагурский*

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко  
ул. Грушевского, 4, Львов 79005, Украина  
e-mail: irysjastadnyk@gmail.com*

В работе представлено описание изменений в системах генетического контроля клеток в состоянии пролиферации и дифференциации методами математического моделирования, а именно построено семнадцать поверхностей отклика для

каждой из констант скоростей реакций, характеризующих преобразования в этих системах. На основе построенных моделей определено, какие из параметров вносят наибольший вклад в значение каждой из констант, а также какие параметры имеют наибольшее влияние на пролиферацию и дифференциацию клеток. Установлено, что наибольший вклад в константы скоростей реакций превращений в системах генетического контроля клеток в состоянии пролиферации вносят гены гистонов и циклин-зависимые киназы, а несколько меньше – гены-стимуляторы пролиферации и транскрипционные факторы; в клетках в состоянии дифференциации - ингибиторы циклин-зависимых киназ и в равной степени транскрипционные факторы, гены клеточного цикла, гены транскрипции, структурные гены и гиперполяризация клеточной мембраны. В результате получены данные, свидетельствующие о том, что соотношение в клетке концентрации циклин-зависимых киназ и ингибиторов циклин-зависимых киназ является пусковым механизмом, определяющим в клетке пролиферативную или дифференциальную программу.

**Ключевые слова:** поверхность отклика, математическое моделирование, генетический контроль, пролиферация, дифференциация.

Одержано: 06.06.2014