

ПРОСТРАНСТВЕННО – ВРЕМЕННОЕ РАЗВИТИЕ КЛЕТОЧНОЙ СИСТЕМЫ.

Мозговая М.Н., Малков А.С.

(Москва)

Работа посвящена моделированию клеточной системы. Используя простые алгоритмические правила, была предпринята попытка получить систему, в которой наблюдается сложное поведение. В результате получены режимы, отражающие распространение системы, возникновение специализации и симбиоза.

TIME-SPACE DEVELOPMENT OF CELL SYSTEM

Mozgovaya M.N., Malkov A.S.

(Moscow)

The paper concerns a model of cell system. Using simple algorithmic rules of cell automata we attempt to create a system that will show complex dynamics. As a result we obtained such regimes as system propagation, specialization and symbiosis.

В настоящее время основной наукой считается физика; биология явно отстает от нее по части общих законов. В обеих науках осмысление действительности предполагает некоторое обобщение, абстрагирование, но в физике этот процесс продвинулся гораздо дальше и перешел в новое качество – исследование идеальных объектов (материальная точка, абсолютно черное тело и т.п.), для которых конструируется идеальное математическое пространство. В биологии также часто используются копии объектов – модели. При построении моделей живых систем необходимо учитывать их специфику. Конечно, любая модель обладает конкретными свойствами биологического объекта, в этом ее преимущество, но и в этом ее ограничение, так как биологические системы являются сложными многокомпонентными, пространственно структурированными, элементы кото-

рых обладают индивидуальностью.

В настоящей работе предпринята попытка построения модели развития клеточной системы. Модель реализована в виде компьютерной программы, иллюстрирующая функционирование и эволюцию системы в зависимости от условий окружающей среды. Целью моделирования являлось наглядное представление общих принципов развития и работы живых систем, возможность исследования режимов и переходов между ними. При достаточно простых алгоритмических правилах, на качественном уровне демонстрируется сложная динамика. С помощью модели возможна оценка устойчивости, прогноз поведения системы при различных воздействиях. Модель позволяет изучать поведение системы при изменении внутренних характеристик и внешних условий, проигрывать сценарии и находить оптимальные параметры.

Рассматривая поведение клеточной системы, мы считаем, что клетка имеет внутреннюю упорядоченность, и не учитываем морфологические изменения. У каждой клетки есть свой дескриптор, в дальнейшем будем называть его геномом. Тогда геном – это одномерный массив длиной в 24 элемента (будем называть их генами). Активность генов рассматривается в терминах бинарных элементов: ген включен – 1, ген выключен – 0. Участки генома определяют функции клеток.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
Оперон, отвечающий за специализацию									*	Оперон, отвечающий за приспособленность													*

* Гены 9 и 24 тоже влияют на жизнедеятельность системы, их роль будет описана ниже.

Введем в данной модели термины специализация и приспособленность. Специализация показывает, каким путем питается клетка: сколько поглощает и выделяет того или иного вещества. Специализация зависит от некоторой части генома (1-8 гены).

Приспособленность показывает, насколько благоприятна для клетки микросреда, в которой она непосредственно находится. Приспособленность зависит от другой части генома (10-23 ген) и от произведения специализации на функцию от питательных

веществ, в которых она находится.

$$H = q(sF_2(c_1(t), c_3(t)) + (1-s)F_3(c_2(t))),$$

здесь

H – приспособленность,

s – число от 0 до 1, обозначающее специализацию клетки с координатами x, y

$F_2(x_1, x_2) = x_1(p + x_2^2)$ – нелинейная функция, определяющая, сколько вещества-2 вырабатывается при потреблении веществ x_1 и x_2 (о веществах см. ниже)

$F_3(x) = x^4$ – сильно нелинейная функция, определяющая, сколько вещества-3 вырабатывается при потреблении вещества x .

q – нормировочный коэффициент,

p – управляющий коэффициент, при некоторых его значениях возникает симбиоз

Таким образом, каждому типу клеток с определенной специализацией благоприятны свои внешние условия (концентрация веществ).

При рождении и в процессе жизни клетки возможны изменения активности генов: случайно выбранный ген включается или выключается. За счет этого клетки могут менять свою специализацию или приспособленность. Если приспособленность высока, клетка устойчива к таким изменениям. Считается, что высокоприспособленная клетка может успешно провести любую «репарацию». Изменения могут привести как к повышению приспособленности, так и к понижению, а понижение – к гибели. То есть нельзя однозначно сказать, как повлияет это изменение на жизнь клетки.

В модели рассмотрено наличие трех веществ необходимых для жизнедеятельности клеток. Они могут быть аналогией химических веществ необходимых для питания или выполнять функции сигнальных молекул. В каждой точке пространства рассчитываются концентрации всех трех веществ с учетом диффузии, потребленного, выделенного и поступившего извне по следующим формулам:

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} = -k_1 s c_1 + A + D \Delta c_1$$

$$\frac{\partial c_2}{\partial t} = -k_2 (1-s) c_2 + s F_2(c_1, c_3) + D \Delta c_2$$

$$\frac{\partial c_3}{\partial t} = -k_3 s c_3 + (1-s) F_3(c_2) + D \Delta c_3$$

где

c_1, c_2, c_3 – концентрация веществ в ячейке (x, y),

s – специализация клетки в данной точке,

D – коэффициент диффузии,

k_1, k_2, k_3 – коэффициенты поглощения веществ,

F_2, F_3 – функции описанные выше, отвечающие за производство веществ клетками.

A – приток первого вещества извне.

Потребление веществ зависит от специализации клеток. Для наглядности разделим клетки на типы по признаку поглощения веществ:

Типы клеток	Узкоспециализированный 1	Универсальные	Узкоспециализированный 2
Поглощаемые вещества	Вещество-1, и -3	Обладают свойствами обоих типов	Вещество-2
Выделяемые вещества	Вещество-2		Вещество-3

Рассчитаны параметры потребления веществ, при изменении которых интенсивность роста меняется. Получены значения, при которых система гибнет или интенсивно растет, причем изменение разных параметров влияют на разные этапы жизни системы при фиксированных внешних условиях.

Клетка гибнет, если ее приспособленность ниже определенного порогового значения. Освободившееся после смерти клетки место может занять дочерняя клетка ее соседей. Вероятность деления клетки прямо пропорционально ее приспособленности. Нормальные клетки не могут делиться бесконечное число раз, потому что осуществляется контактное торможение.

На основе этой модели можно наблюдать процесс подобный симбиозу. При рассчитанных параметрах возникают классы клеток, потребление веществ которых зависит друг от друга. При включении гена 24 изменяется функция F_2 (см. выше), т. е.

клетки с включенным геном 24 больше чем раньше зависят от вещества, синтезируемого другим типом.

$$F_2 = c_1^2(p + rc_3)$$

p , r – коэффициенты, которые пользователь может изменять.

Найдены параметры, при которых возникает симбиоз, благоприятствующий развитию системы, и когда система безразлична к таким изменениям.

В природе вызвать превращение нормальных клеток в опухолевые способны мутации многих генов, кодирующих многие белки. Обычно различают две большие группы таких генов: онкогены и антионкогены. В этой модели включение гена 9 приводит к трансформации. Опухолевые клетки приобретают высокую приспособленность и за счет этого успешно размножаются. Кроме того, у них свое значение минимальной приспособленности. Такие клетки быстро занимают освободившиеся места и интенсивно растут, если им хватает питательных веществ. Поскольку рассматривается монослой, считается, что такие клетки растут в одной плоскости. Вскоре нормальных клеток не остается. Трансформированные клетки потребляют все три вещества, и их приспособленность понижается, если отсутствует, то или иное вещество. Следовательно, они не могут жить без нормальных клеток. Вскоре такой «опухолевой клон» гинет, погубив здоровую систему. Но бывают такие случаи, когда опухоль погибает раньше, чем умирают клетки, место которых она может занять. Это дает системе возможность восстановиться.

Была также проведена проверка на устойчивость системы. Способна ли система поддерживать свою форму, восстановиться частично или погибнуть совсем – это зависит от приспособленности оставшихся клеток. Чем выше приспособленность клеток, тем успешней будет регенерация. Процессы, наблюдаемые при искусственном удалении клеток и при возникновении «опухоли», позволяют различать устойчивость системы (способность к регенерации при нарушениях) и «упругость» (способность выживать, изменяясь под внешними воздействиями, но сохраняя некоторую основную структуру).

В рамках этой модели могут возникать колебательные режимы. Например, система однородна, и все клетки потребляют од-

но и то же вещество. Может возникнуть такая ситуация, когда части клеток не будет хватать ресурсов, и она погибнет. Но поскольку нет части клеток, потребляющих это вещество, его потребление другими клетками возрастает, и дочерние клетки выживших способны занять освободившиеся пространство. Последовательное повторение такой ситуации и приводит к колебательным процессам.

Эта модель позволяет также наблюдать пространственную организацию в двумерном пространстве. Возникновение пространственных структур является одной из задач теоретической биологии. И компьютерное моделирование, позволяющее получить изображение, является одним из лучших подходов решения этой задачи.

В рамках этой модели, основанной на простых алгоритмических правилах, можно наблюдать сложную динамику живых систем. Обнаружено возникновение колебательного режима и устойчивых состояний. Наглядно демонстрировалась пространственная организация монослоя. Получены численные данные, описывающие поведение данной модели, критические значения, при которых жизнедеятельность системы резко изменяется. Модель не описывают некоторый конкретный реальный процесс, но на ее основе, возможно, удастся понять суть эволюции клеточных систем.

Дальнейшая работа предполагает проверку адекватности в более точном приближении.

Литература.

1. *Васильев Ю. М.* Социальное поведение нормальных клеток и антисоциальное поведение опухолевых. Ч.1(№4), Ч.2(№5). Соросовский образовательный журнал.1997.
2. *Гудвин.Б.* Аналитическая физиология клеток и развивающихся организмов. М.:Мир,1979.
3. *Корочкин Л. И.* Как гены контролируют развитие клеток, Соросовский образовательный журнал. №1. 1996.