

# Моделювальний Комплекс для Симуляції Дефіциту Енергії в Клітинах Людини

Т. Аксьонова  
Інститут програмних систем НАН України  
Київ, Україна  
akstanya@ukr.net

## Modeling Complex Which Simulates the Energy Deficit in Human Cells

T. Aksonova  
Institute of Software Systems  
Kyiv, Ukraine  
akstanya@ukr.net

**Анотація**—Розглянуто проблему дефіциту енергії в клітинах людини. Розроблений програмний моделювальний комплекс реалізує основні моделі механізмів клітинної енергетичної теорії адаптації і дозволяє здійснювати тестування теоретичних концепцій інтегративної фізіології людини.

**Abstract**—The problem of the energy deficit in human cells is considered. Software modeling complex implements basic models of energetically reversible adaptation theory and allows researcher to test the theoretical concepts of integrative physiology.

**Ключові слова**—математичні моделі; мітохондрії; глюкоза; інтегративна фізіологія.

**Keywords**—mathematical models; mitochondria; glucose; integrative physiology.

### I. Вступ

Дефіцит енергії (ДЕ) пригнічує усі форми біологічної роботи в клітині і може провокувати розвиток таких нетривіальних захворювань як слабкість серця, гіпертрофія, артеріальна гіпертонія. Дефіцит енергії традиційно пов'язують з дефектами генів і патологією мітохондрій, однак, нещодавні дослідження вказують на існування інших причин послаблення функцій мітохондрій та появи тривалого дефіциту енергії у великій кількості клітин людини.

При розпаді фосфорного зв'язку молекул аденозинмонофосфату (АМФ), аденозиндифосфату (АДФ) виділяється енергія, але основним джерелом енергії для виконання всіх різновидів біологічної роботи є молекула аденозинтрифосфату (АТФ) [1]. В статичній швидкості синтезу молекул АТФ приблизно дорівнює швидкості використання [2]. Для вивчення зв'язку між

систею АТФ та клітинною дисфункцією були запропоновані математичні моделі. Існують моделі, які описують лише окремі ланки комплексного механізму, що забезпечує синтез АТФ [3-8]. Більш загальним підходом є енергетична теорія адаптації [9], що відображає інтегральне функціонування комплексу клітинних та багатоклітинних механізмів, які забезпечують ефективну боротьбу клітин проти хронічної нестачі молекул АТФ. Для встановлення конкретних закономірностей взаємодії усіх механізмів, які забезпечують актуальну потребу клітин в енергії, необхідне проведення значної кількості експериментів з моделями клітинних механізмів, які дозволили б експериментально визначити оптимальні значення параметрів моделей. Потреба в адекватному дослідницькому інструменті, який базується на енергетичній теорії адаптації, обумовлює актуальність розробленого моделювального комплексу.

### II. Моделі фізіологічних механізмів

Розроблений моделювальний комплекс – це спеціалізована інформаційна технологія, яка ґрунтується на математичних моделях часткових механізмів [10-12], моделі взаємодії батареї механізмів клітини і батареї додаткових механізмів організму [10-13], а також на програмній технології [14]. Часткові моделі описують такі фізіологічні механізми:

- Модель батареї механізмів клітини – забезпечує приблизну рівність середньої швидкості споживання АТФ і аеробної швидкості синтезу АТФ у віртуальній аеробній клітині [10];
- Модель гомеостазу глюкози крові [11]. Описує зв'язки між прийомом вуглеводів (глюкози), динамікою інсуліну, запасанням надлишків глюкози в глікоген

печінки, а також зворотнє перетворення глікогена в глюкозу при фізичних навантаженнях;

- Модель функціонування гемодинамічно замкненої серцево-судинної системи людини [12];
- Модель збільшення провідності кровоносних судин шляхом локальної вазодилатації і ангиогенеза [13];
- Модель збільшення вентиляції легенів [13];
- Модель збільшення кількості гемоглобіну в крові завдяки мобілізації крові з органів-депо і активації еритроцита [13];

Сукупність описаних моделей можна розглядати як комплексну математичну модель, що описує фізіологію реагування організму людини на ДЕ в клітинах.

### III. СТРУКТУРА МОДЕЛЮВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ

Моделювальний комплекс включає в себе наступні модулі:

- Модуль відображення загальної системної інформації;
- Модуль створення та параметризації моделей;
- Модуль кофігурування ієрархії моделей;
- Модуль проведення експериментів з моделями;
- Модуль моніторингу стану виконання обчислень;
- Модуль виведення та збереження результатів.

З точки зору користувача, що проводить імітаційні експерименти в даній системі, найбільш часто використовуваним модулем є підсистема виведення та збереження результатів. Дана підсистема містить в собі такі основні компоненти:

1. Компонент збереження результатів;
2. Компонент графічного відображення результатів моделювання;
3. Компонент налаштування графіка результатів;
4. Компонент табличного представлення результатів моделювання.

Слабко-зв'язана архітектура і багатопоточність дозволяє моделювальному комплексу виконувати розрахунки кожної моделі незалежно, щоб максимально ефективно задіяти процесор. Базовим елементом організації потоків обчислень є конфігурація моделей. Кожна модель у конфігурації може мати свій крок розрахунку, тому загальним часом розрахунку є максимальний час, за який кожна модель конфігурації вже розрахувала всі свої змінні. Синхронізація моделей реалізована методом бар'єрної синхронізації (рис. 1) – визначаються моменти часу, коли моделі будуть обмінюватись даними. Якщо модель дісталась до бар'єру швидше, вона чекає на решту, і тільки коли всі досягнуть бар'єра, відбувається синхронізація. Через те, що у моделей можуть застосовуватись різні значення кроків обчислень (в залежності від структури моделі та необхідної точності), бар'єри можуть припадати на

середину кроку. В такому випадку модель зупиниться лише після перетину бар'єра. Це потрібно враховувати при розрахунку точності обчислень. В якості інтервалу синхронізації бажано брати проміжок часу, не менший ніж найбільший крок обчислення моделей, так як в протилежному випадку точність обчислень не збільшиться, а ефективність розрахунку знизиться через зупинки для синхронізації та пересилки даних. Взагалі інтервал синхронізації треба вибирати, виходячи із компромісу бажаної точності обчислень та часом цих обчислень. Тому для зменшення часу очікування моделей в якості інтервалу синхронізації обирається проміжок часу, не менший ніж найбільший крок обчислення моделей. Моделювальний комплекс підтримує точки розширення, реалізувавши які користувач може створювати власні моделі, кастомізувати і преревизначати поведінку існуючих моделей.



Рис. 1. Синхронізація моделей

При проведенні короткотривалого моделювання результати всіх обчислень зберігаються у вигляді неперервного масиву даних в оперативній пам'яті. Даний спосіб є найшвидшим з можливих, оскільки навіть зміна розміру масиву в процесі обчислень вже призводить до втрат ресурсів ЕОМ. При цьому для відображення результатів досліджень та при збереженні їх для подальшого аналізу результатів експериментів вже немає потреби зберігати всі дані. Щоб відобразити лише ті точки графіка, що в стані розрізнити людське око, достатньо виводити 1 точку на секунду. Таким чином для зменшення технічних вимог до моделювального комплексу було реалізовано алгоритм, який для кожної моделі в залежності від кроку розрахунку даної моделі  $h$  зберігає в пам'яті 1 точку на  $1/h$  розрахованих значень (при  $h < 1$ ).

При проведенні довготривалого моделювання навіть із врахуванням оптимізації в процесі відображення та збереження результатів постає проблема недостатньої кількості операційної пам'яті. В таких випадках необхідним є вкорочення масивів та вивантаження розрахованих даних на жорсткий диск. Масиви вкорочуються, так як для розрахунку наступного кроку використовується лише декілька попередніх кроків (за умови використання методу Ейлера – один попередній крок), тому тримати в оперативній пам'яті повністю всі масиви результатів за умов її дефіциту не доцільно. Достатньо визначити деякий початковий розмір та тримати розмір масивів постійним, забезпечуючи доступ до попередніх кроків. При цьому треба враховувати, що процес запису даних на жорсткий диск вимагає значних

витрат часу. Було експериментально з'ясовано, що оптимальним є збереження даних кожної секунди із скороченням масів відповідно до кроку розрахунків кожної моделі, та розроблено спеціальний алгоритм, що зберігає в пам'яті лише останній «фрейм» даних, а всі попередні розрахунки записуються на жорсткий диск. При такому підході важливою є організація доступу до отриманих результатів. Якщо навіть лише виконувати перевірку того, де знаходяться дані, це вже сильно позначиться на продуктивності. Тому використовується підхід на кшталт реалізації віртуальної пам'яті операційною системою. Але на відміну від операційної системи, ми оперуємо не сторінками, а частинами масивів. Модель отримує запити, у яких вказується ім'я потрібної змінної моделі та момент часу (або номер кроку), аналізує ці запити та повертає потрібні значення. Процес аналізу починається з визначення місця розташування потрібної інформації – в оперативній пам'яті чи на жорсткому диску. Якщо в оперативній пам'яті, то одразу повертається результат, в протилежному випадку частина масиву завантажується в оперативну пам'ять. Даний підхід дозволяє знайти баланс між оптимізацією використання оперативної пам'яті та продуктивністю моделювального комплексу.

У випадках, коли ми маємо справу із моделями, що описують принципово різні за часом перебігу процеси, є потреба проводити довготривалі експерименти із можливістю дослідження швидкопливних процесів у певні проміжки часу. Для забезпечення цієї можливості моделювальний комплекс дозволяє повністю зберегти стан кожної з моделей та продовжити розрахунки із заданого стану не перериваючи хід загального експерименту. Таким чином, маючи попередні знання щодо характеру описаних процесів, можна оптимізувати як використання оперативної пам'яті, так і швидкість проведення обчислень.

#### IV. ПРИКЛАД СИМУЛЯЦІЇ РЕАКЦІЙ СИСТЕМИ НА ДЕФЦИТ ЕНЕРГІЇ

Проілюструємо реакції системи на появу показників клітинного неблагополуччя в крові. У вихідному режимі моделі були налаштовані на стабільне функціонування віртуальної клітини при постійному рівні сумарних навантажень на клітину. При початковому значенні ефективного кисню в клітині на рівні 1.53 в крові відсутні показники клітинного неблагополуччя, середній артеріальний тиск становить 95 мм рт.ст., локальний кровотік дорівнює 8.1 мл/сек, локальний судинний опір - 11.47 мм рт.ст.\*сек/мл. Далі імітувалося зростання навантаження на віртуальну клітину: навантаження лінійно зростала до досягнення максимуму і залишалася на цьому значенні до кінця симуляції.

Розглянемо процеси, які відбуватимуться за умови, що задіяно допоміжний механізм додаткового збільшення еритроцитів крові за рахунок збільшення вентиляції легенів (швидкий процес) та еритропоезу (повільний процес) для автономної клітини із внутрішньоклітинною регуляцією без навантажень та з навантаженнями показано на рис. 2. Вертикальна пунктирна лінія проведена через різні масштаби часу.

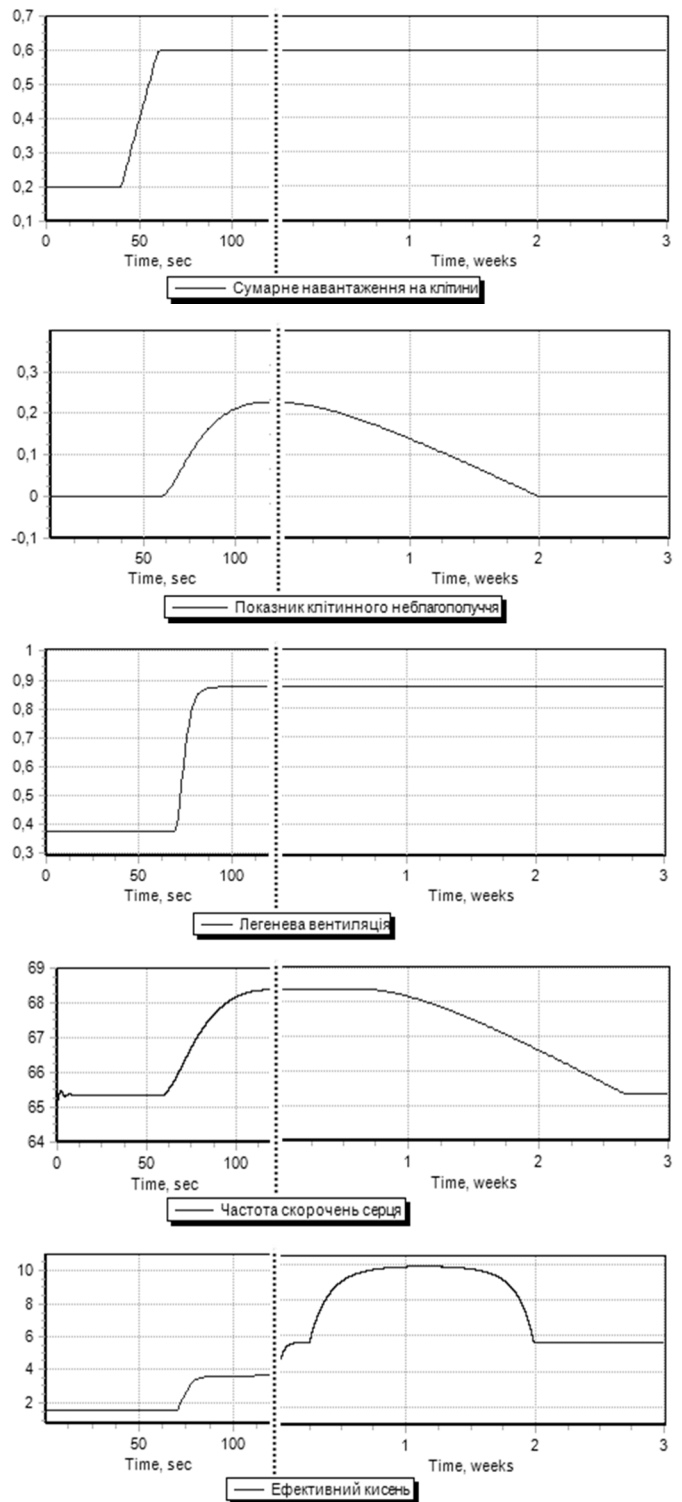


Рис. 2. Ефекти додаткового збільшення еритроцитів крові для клітини із внутрішньоклітинною регуляцією під час навантажень

Як бачимо, при зростанні навантажень з'являються показники клітинного неблагополуччя, що в свою чергу призводить до розвитку швидких компенсаторних реакцій системи зовнішнього дихання. При цьому відбувається зростання притоку кисню та, відповідно, рівня АТФ, але даного зростання недостатньо, щоб

здолати навантаження і позбутися факторів неблагополуччя. Отже, далі за умови наявності показників клітинного неблагополуччя еритропоез призводить до поступових змін вмісту ефективного кисню із результатом, подібним до дії додаткового збільшення вентиляції легенів, при чому за кілька тижнів додаткове збільшення еритроцитів призводить до зникнення факторів неблагополуччя. При постійно діючому або довготривалому навантаженні збільшення еритроцитів крові без інших допоміжних механізмів не в змозі вивести клітину на рівень відсутності показників клітинного неблагополуччя.

Даний приклад ілюструє можливості використання лише одного компенсаторного механізму. Так само підвищення артеріального тиску є одним із способів збільшення притоку кисню та вуглеводів до клітини, тому його ефективність, як і ефективність кожного іншого способу, має свої обмеження. Попри неможливість ілюструвати графіки всіх можливих сценаріїв симуляції необхідно відзначити, що однакове збільшення швидкості аеробного синтезу молекул АТФ може бути забезпечено різними, але енергетично нееквівалентними способами. Комплекс адаптивних реакцій організму на дефіцит енергії в клітинах формується в залежності від характеру дефіциту енергії (локальний, регіональний або тотальний) та стану компенсаторних механізмів. При цьому з достатньо великими навантаженнями може впоратися лише та комбінація механізмів, яка включає також паралельну активацію механізмів біогенезу мітохондрій.

#### V. Висновки

Орієнтований на фізіолога моделювальний комплекс дозволяє проводити експерименти, що симулюють основні реакції здорової людини на різноманітні причини і сценарії розвитку дефіциту енергії. В розробленому моделювальному комплексі було реалізовано і експериментально налаштовано основні моделі енергетичної теорії адаптації: модель батареї механізмів клітини, модель гомеостазу глюкози крові, модель функціонування гемодинамічно замкненої серцево-судинної системи людини, модель збільшення провідності кровоносних судин шляхом локальної вазодилатації і ангіогенеза, модель збільшення вентиляції легенів, модель збільшення кількості гемоглобіну в крові завдяки мобілізації крові з органів-депо і активації еритропоеза. Реалізовано можливість перевизначення існуючих і підключення нових моделей механізмів клітини. Прикладна цінність розробленого моделюючого комплексу полягає у тому, що фізіолог-дослідник отримав

сучасний інструмент для тестування теоретичних концепцій та моделей інтегративної фізіології людини. Окрім того, даний моделюючий комплекс може використовуватися як сучасна технологія навчання студентів в вузах біологічного та медичного профілю. Після додаткової доробки моделюючий комплекс також може використовуватися фахівцями-кардіологами для попереднього аналізу діагнозу та пошуку оптимальних сценаріїв корекції стану пацієнту, а також в спортивній медицині.

#### ЛІТЕРАТУРА REFERENCES

- [1] Skulachev V.A., Bogachev A. V., Kasparinsky F. O. Principles of Bioenergetics. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2013. – 436 p.
- [2] Michiels C. Physiological and Pathological Responses to Hypoxia // *Am J Pathol.*, 2004. –164(6). –P. 1875–1882.
- [3] De Gaetano A., Arino O. Mathematical modeling of the intravenous glucose tolerance test. // *J. Math. Biol.* – 2000. – № 40. – P. 136–168.
- [4] Cortassa S., Aon M.A., O'Rourke B. et al. An integrated model of cardiac mitochondrial energy metabolism and calcium dynamics // *Biophys. J.*, 2003,84. – P. 2734–2755.
- [5] Pokhilko A.V., Ataulakhanov F.I., Holmuhamedov E.L. Mathematical model of mitochondrial ionic homeostasis: three modes of Ca<sup>2+</sup> transport // *Journal of Theoretical Biology.*— 2006.—243(1).—P.152-169.
- [6] Bertram R., Pedersen M., Luciani D., Sherman A. A simplified model for mitochondrial ATP production // *Journal of Theoretical Biology.*— 2006. —243(4).— P.575–586.
- [7] Nazaret C., Heiske M., Thurley K., Mazat J.P. Mitochondrial energetic metabolism: a simplified model of TCA cycle with ATP production.// *Journal of Theoretical Biology.*—2009.— V.258. I.3 — P.455-464.
- [8] Serena S., Nirody J.A., Racz Z.M. Analysis of unstable behavior in a mathematical model for erythropoiesis. *Journal of mathematical biology* 2013. –66(3). – P.595-625.
- [9] Rafik D. Grygoryan The energy basis of reversible adaptation. Nova Science Publishers, Incorporated, Sep 1, 2012 - *Adaptation (Biology)* - 262 p.
- [10] Р.Д. Григорян, И.И. Дериев, Т.В. Аксенова Программный симулятор реакций аэробной клетки на дисбаланс энергии // *Проблеми програмування.* – 2014. – № 1. – С. 90–98.
- [11] Р.Д. Григорян, Т.В. Аксенова, Р.А. Маркевич Программный симулятор поджелудочной железы // *Проблеми програмування.* – 2013. – №1. – С. 100-106.
- [12] Григорян Р.Д., Аксенова Т.В., Дегода А.Г. Моделирование механизмов и гемодинамических эффектов гипертрофии сердца // *Кибернетика и вычислительная техника.* – 2016. – Вып.184. – С. 72-83.
- [13] Григорян Р.Д., Аксенова Т.В. Моделирование борьбы механизмов организма с нестачею энергии в клетках // *Вісник університету «Україна».* Серія: Інформатика, обчислювальна техніка та кібернетика. – 2016. – С. 91-99.
- [14] Аксенова Т.В. Програмна технологія для проведення імітаційних експериментів з математичними моделями фізіологічних систем // *Проблеми програмування.* – 2012. – №1. – С. 110-120.