

УДК 51-76

БАЛАНСОВАЯ ДИНАМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

Н. Д. Гернет

Старший научный сотрудник*

E-mail: nadezhdadg@yandex.ru

А. И. Божков

Доктор биологических наук, профессор,
директор*

E-mail: bozhkov@univer.kharkov.ua

*НИИ биологии

Харьковский национальный университет

им. В. Н. Каразина

пл.Свободы, 4, г.Харьков, 61022

Розглядається життєдіяльність живої клітини в процесі репродукції нової клітини, що забезпечується комплексом метаболічних процесів, які утворюють три активно взаємодіючих внутрішньоклітинних потоки: речовини, енергії, інформації. На основі реалізації системного підходу розроблено балансову динамічну модель клітинного циклу. Проведено аналіз закономірностей циклічної динаміки живої клітини на основі математичних властивостей моделі, що розроблено

Ключові слова: жива клітина, математичне моделювання, балансова модель, клітинний цикл, динаміка розвитку клітини

Рассматривается жизнедеятельность живой клетки в процессе репродукции новой клетки, которая обеспечивается комплексом метаболических процессов, образующих три активно взаимодействующих внутриклеточных потока: вещества, энергии, информации. На основе реализации системного подхода разработана балансовая динамическая модель клеточного цикла. Проведен анализ закономерностей циклической динамики живой клетки на основе математических свойств созданной модели

Ключевые слова: живая клетка, математическое моделирование, балансовая модель, клеточный цикл, динамика развития клетки

1. Введение

1. 1. Актуальность моделирования клеточного цикла

Одной из основных задач изучения динамики функционирования и развития биологических систем (БС) является поиск и исследование базовых математических моделей, исходящих из наиболее типичных предположений о свойствах отдельных структурных элементов, образующих систему, о связях между ними и законах их взаимодействия. Динамика функционирования и развития БС характеризует её способность в полной мере выполнять свои объективно необходимые функции, которые, как правило, распределены между функциональными зонами БС [1]. Для человека, в частности, такими зонами являются: анатомическая, физиологическая, биохимическая, иммунная, сфера управления (мозг, нервная система, механизмы саморегулирования).

Каждая функциональная зона состоит из отдельных структурных элементов (органов), которые, в свою очередь, состоят из клеток. Огромное количество информации о строении и функционировании БС поставило вопрос о создании математической модели элементарного кирпичика жизни – биологической клетки [2 – 5].

Живая клетка, обладая сложной внутренней структурой и сложным поведением, является открытой диссипативной системой не только для вещества, но и для потоков энергии, поглощённой от внешних источников, а также для её излучений, характеризующихся частотами, резонансными с частотами собственных автоколебаний. Клетка – единица строения, жизнедеятельности, размножения, развития организма. Клет-

ки всех живых организмов сходны по строению и химическому составу.

Клетка является главным элементом всех живых существ, обладающим свойством создания себе подобных. Она обладает способностью непрерывного копирования себя путём деления. Размножение клеток в организме обеспечивает его рост и развитие, восстановление клеточных структур, способствует сохранению целостной структуры и нормальному функционированию организма. Понимание механизмов деления клетки, причин его разрушения может дать ключ к созданию эффективных способов сохранения здоровья и улучшения качества жизни человека, торможения процессов его старения. Изучение динамических процессов, происходящих в клетке во время жизни, является трудной, чрезвычайно сложной проблемой. Над её решением сегодня трудятся не только биологи и генетики, но и биофизики, биохимики, специалисты в области информатики, математики, системные аналитики [6 – 11]. Эффективным подходом обеспечения интеграции результатов множества проводимых исследований может стать системный подход [12 – 16].

1. 2. Системный подход к моделированию клеточного цикла

Применение системного подхода к исследованию процессов функционирования и развития клетки предполагает одновременную реализацию принципов системности, трёхуровневого рассмотрения, интеграции, формализации. При реализации принципа системности клетка рассматривается как сложная система, в которой в один и тот же момент времени происходят десятки тысяч разнообразных динамических процессов. Клетка обладает значительной сложностью организации своей структуры, сложностью

взаимодействующих процессов при осуществлении клеточного цикла, представляющего собой последовательность событий от одного деления клетки до другого.

В дальнейшем клетка рассматривается как комплекс разнородных (неоднородных) элементов, образующих определённую структуру, предназначенную для адаптивного достижения зафиксированной цели с заданной эффективностью. Элемент клетки – это неделимая её часть с наперёд заданными известными свойствами (ядро, клеточная мембрана (цитолемма), хромосомы, ядрышко, цитоплазма, гиалоплазма (матрикс), митохондрии, эндоплазматическая сеть гладкая (агранулярная), эндоплазматическая сеть шероховатая (гранулярная), рибосомы, лизосомы, аппарат (комплекс) Гольджи и др.) Каждый элемент характеризуется топологией, локализацией, составом, основными своими функциями в процессе жизнедеятельности клетки. Предполагается, что основной целью клетки является воспроизводство своих копий. Для достижения цели необходимо накопить «критическую» клеточную массу на основе внутриклеточного потока веществ, объединяющего метаболические пути расщепления и образования углеводов, белков, жиров, нуклеиновых кислот. Кроме того, для достижения цели клетка должна передать новой клетке свою структуру. Это достигается благодаря наличию потока информации, в котором участвуют ядро (ДНК хромосом), макромолекулы, переносящие информацию в цитоплазму, цитоплазматический аппарат трансляции (рибосомы и полисомы, РНК, ферменты активности аминокислот). Важную роль в процессе достижения цели клеткой играет внутриклеточный поток энергии, обеспечиваемый механизмами энергоснабжения (брожение, фото и хемосинтез, дыхание). Механизм энергообеспечения клетки осуществляет образование высококалорийного клеточного «топлива» в виде аденозинтрифосфата (АТФ). Энергия АТФ, непосредственно или будучи перенесена на другие макроэргические соединения, в разнообразных процессах преобразуется в тот или иной вид работы – химическую (синтез), осмотическую (поддержание перепадов концентрации веществ), электрическую, механическую, регуляторную [17].

Таким образом, жизнедеятельность клетки в процессе воспроизводства новой клетки обеспечивается совокупностью взаимосвязанных, прикрепленных к определённым внутриклеточным элементам, упорядоченных во времени и пространстве обменных (метаболических) процессов, образующих три активно взаимодействующих внутриклеточных потока: поток веществ, поток энергии, поток информации (рис. 1).

Реализация принципа системности позволяет вскрыть особенности внутренней среды клетки. Принцип трёхуровневого рассмотрения предполагает, что клетка, являясь системой, в то же время выступает элементом при взаимодействии с внешней средой. Для этого клетка имеет функциональные входы и выходы, а также входы и выходы подсистемы жизнеобеспечения. В процессе функционирования и развития клетка подвергается воздействиям неживой природы (температура, давление, влажность, концентрация вредных веществ, гравитационное и электромагнитное поле Земли и др.) и воздействиям живой природы (микро-

бы, вирусы и др.). Благодаря адапционным механизмам клетки физические и механические параметры, определяющие её жизнедеятельность, меняются в сравнительно узких пределах, несмотря на значительные изменения условий внешней среды.

Принцип интеграции предполагает указание механизма, обеспечивающего устойчивость и работоспособность клетки как целенаправленной системы. Главный механизм клетки, как самоорганизующейся системы, обеспечивающий сохранение благоприятной внутренней среды при изменении внешних условий, называется гомеостатом. Гомеостаз – свойство клетки поддерживать постоянство внутренней среды на генетически заданном уровне, реализуется за счёт использования механизмов обратной связи [18]. Известно, что многосложная сеть целенаправленных и упорядоченных химических превращений в клетке формируется не сама по себе, а является результатом деятельности информационной управляющей системы, предназначенной для автоматического управления переработкой органического вещества, химической энергии и молекулярной информации. При этом генетические и информационные молекулярно-биологические технологии настолько автоматизированы, взаимосвязаны и сопряжены друг с другом, что порой трудно определить – где идёт преобразование вещества, а где энергии или информации.

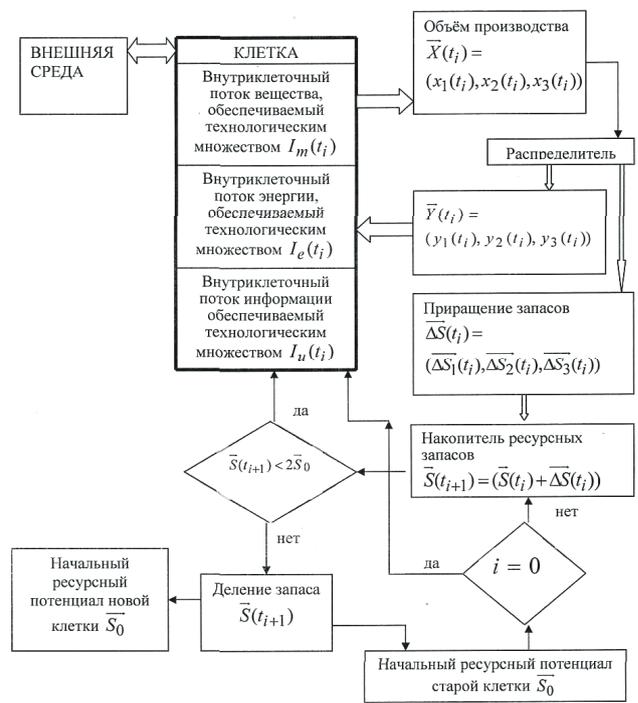


Рис. 1. Обобщённая схема функционирования живой клетки в процессе производства новой клетки

Технологии физико-химических процессов обмена вещества и энергии в клетке основаны на множественных биохимических реакциях, объединённых общим понятием - метаболизм. Технологии, обеспечивающие движение информации в клетке, делятся на три класса:

- технологии передачи генетической информации по наследству с помощью механизма репликации ДНК;

- технологии выражения генетической информации, закодированной в геноме, т.е. её реализация с помощью белоксинтезирующей системы в индивидуальные белки, катализирующие биохимические процессы, с помощью которых синтезируются компоненты клеточной структуры и осуществляются функции данной клетки;

- технологии обеспечения обоих классов технологий генетической информацией путём организации непрерывного снабжения клетки строительными материалами и энергией, получаемых из питательных веществ, поступающих из внешней среды. Живая клетка представляет собой очень мощную, интегрированную, чрезвычайно миниатюрную и весьма универсальную автоматическую систему управления, обеспечивающую в каждый момент времени благоприятную внутреннюю среду при существенных изменениях условий внешней среды [19].

2. Постановка задачи исследования

Реализация принципа формализации предполагает замену клетки математической моделью с целью получения информации о её функционировании и развитии на основе использования формального математического аппарата и современных вычислительных средств. Создание единой математической модели функционирования и развития клетки практически трудно формализуемо [20].

Поэтому функционирование и развитие клетки целесообразно описывать комплексом моделей, каждая из которых описывает те или иные стороны её жизнедеятельности.

В данной работе ставится задача создания балансовой модели клеточного цикла, учитывающей взаимодействие внутриклеточных потоков вещества, информации, энергии в процессе воспроизводства новой клетки на фиксированном временном интервале.

3. Математическая модель клеточного цикла

3. 1. Основные предпосылки модели

В работе в качестве базовой БС рассматривается живая клетка, которая на временном интервале $[t, t + \tau]$ воспроизводит новую клетку, t - момент начала клеточного цикла, τ - время создания новой клетки, состоящее из N временных интервалов, длиной $h = \frac{\tau}{N}$ каждый. Время $t_i = t + i \cdot h$, $i = \overline{0, N-1}$, определяет текущий момент времени процесса создания новой клетки.

Предполагается, что в начальный момент $t_0 = t$ клетка обладает вещественным потенциалом (запасом вещества) $m_0 = m(t)$, энергетическим потенциалом (запасом энергии) $e_0 = e(t)$, информационным потенциалом (информационным ресурсом) $u_0 = u(t)$. Вектор $\vec{S}_0 = \vec{S}(t) = (m_0, e_0, u_0)$ определяет начальные запасы вещества, энергии, информации в клетке. Окончание создания новой клетки определяется запасом $\vec{S}(t + \tau) = 2\vec{S}_0$.

Воспроизводство вещества осуществляется с использованием множества технологий, образующих

технологическое множество $I_m(t_i)$. Воспроизводство энергии осуществляется с использованием множества технологий, образующих технологическое множество $I_e(t_i)$.

Воспроизводство информации осуществляется с использованием множества технологий, образующих технологическое множество $I_u(t_i)$. Под технологией в дальнейшем понимается процесс преобразования вещества, энергии, информации, взятых в определённой пропорции, в единицу нового вещества (новой энергии, новой информации). На рис. 1 представлена общая схема функционирования живой клетки на интервале $[t_i, t_i + h]$. Вектор $\vec{X}(t_i)$ определяет объём производства вещества ($x_1(t_i)$), энергии ($x_2(t_i)$), информации ($x_3(t_i)$) на интервале $[t_i, t_i + h]$. Вектор $\vec{Y}(t_i)$ определяет объёмы вещества ($y_1(t_i)$), энергии ($y_2(t_i)$), информации ($y_3(t_i)$), необходимые для поддержания процесса функционирования клетки на интервале $[t_i, t_i + h]$. Вектор $\vec{\Delta S}(t_i)$ определяет приращение запасов вещества ($\vec{\Delta S}_1(t_i)$), энергии ($\vec{\Delta S}_2(t_i)$), информации ($\vec{\Delta S}_3(t_i)$) на временном интервале $[t_i, t_{i+1}]$. Предполагается, что в каждый момент времени t_i выполняется балансовое соотношение

$$\begin{aligned} \vec{X}(t_i) &= \vec{Y}(t_i) + \vec{\Delta S}(t_i) + \vec{C}(t_i), \\ \vec{X}(t_i) \geq 0, \vec{C}(t_i) \geq 0, \vec{\Delta S}(t_i) \geq 0, i &= \overline{0, N-1}, \end{aligned} \tag{1}$$

где $\vec{C}(t_i)$ - вектор потребностей клетки в ресурсах в момент t_i .

Для уточнения содержания соотношения (1) сделаем следующие упрощающие предположения.

- Технологические множества I_m, I_e, I_u в процессе эволюции достигли высокой степени совершенства и могут быть агрегированы. Технологическое множество I_m может быть заменено единым агрегированным технологическим процессом (ТП) метаболизма белка, I_e - единым агрегированным ТП производства энергии, I_u - единым агрегированным ТП производства информации. Каждый из выделенных агрегированных ТП производит только один вид ресурса. Каждый ресурс воспроизводится только одним агрегированным ТП.

- Процесс производства предполагается линейным, то есть затраты $x_j^{(t_i)}$ r -го ресурса в момент времени t_i на производство j -го ресурса объёмом $x_j^{(t_i)}$ зависят от $x_j(t_i)$ линейно, то есть зависимость $x_j^{(t_i)} = f_j(x_j(t_i))$, $i = \overline{0, N-1}$ хорошо приближается линейной зависимостью

$$x_j^{(t_i)} = a_j^{(t_i)} \cdot x_j(t_i), a_j^{(t_i)} \geq 0, i = \overline{0, N-1}. \tag{2}$$

Если $a_j^{(t_i)} = 0$, то r -й ресурс не потребляется при воспроизводстве j -го ресурса. Коэффициенты $a_j^{(t_i)}$ образуют матрицу $\mathbf{A}(t_i) = (a_j^{(t_i)})$, $r, j = 1, 3$, прямых затрат ресурсов в клетке в момент времени t_i на создание новой клетки. Вектор $\vec{C}(t_i) = (C_m(t_i), C_e(t_i), C_u(t_i))$ состоит из трёх слагаемых

$$\vec{C}(t_i) = \vec{C}_0(t_i) + \vec{C}_1(t_i) - \vec{C}_2(t_i),$$

где $\bar{C}_0(t_i)$ - удовлетворение потребностей клетки за счёт вновь произведенных ресурсов, $\bar{C}_1(t_i)$ - удовлетворение потребностей клетки за счёт ресурсов внешней среды, $\bar{C}_2(t_i)$ - отток произведенных ресурсов клетки во внешнюю среду в момент времени t_i , $i = \overline{0, N-1}$. С учётом отмеченных обстоятельств баланс (1) принимает вид

$$\begin{aligned} \bar{X}(t_i) &= A(t_i) \cdot \bar{X}(t_i) + \Delta \bar{S}(t_i) + \bar{C}(t_i), \\ \bar{X}(t_i), \Delta \bar{S}(t_i), \bar{C}(t_i) &\geq 0, \quad i = \overline{0, N-1}. \end{aligned} \quad (3)$$

Объём накопленных ресурсных запасов к моменту времени t_i определяется соотношением

$$\bar{S}(t_{i+1}) = \bar{S}(t_i) + \Delta \bar{S}(t_i). \quad (4)$$

Потребности в запасах определяются требованием создания новой клетки

$$\bar{S}(t_{N-1}) = 2\bar{S}_0$$

и требованиями ресурсной поддержки процесса функционирования клетки, задаваемой вектором $\bar{Y}(t_i)$. Если $k_m(t_i)$ - коэффициент потребностей в запасах вещества, $k_e(t_i)$ - коэффициент потребностей в запасах энергии, $k_u(t_i)$ - коэффициент потребностей в запасах информации в момент времени t_i , то вектор $\bar{S}_n(t_i)$ потребностей клетки в запасах определяется соотношением

$$\bar{S}_n(t_i) = K(t_i) \cdot \bar{Y}(t_i), \quad K(t_i) = \begin{bmatrix} k_m(t_i) & 0 & 0 \\ 0 & k_e(t_i) & 0 \\ 0 & 0 & k_u(t_i) \end{bmatrix}.$$

В каждый момент времени t_i должно выполняться неравенство

$$K(t_i) \cdot \bar{Y}(t_i) \leq \bar{S}(t_i), \quad i = \overline{0, N-1},$$

которое с учётом введенной матрицы $A(t_i)$, задающей <<Eqn1940.eps>>, принимает вид

$$K(t_i) \cdot A(t_i) \cdot \bar{X}(t_i) \leq \bar{S}(t_i), \quad i = \overline{0, N-1}. \quad (5)$$

Если матрица $A(t_i)$ в каждый момент времени t_i является полуположительной неразложимой матрицей, то в соответствии с теоремой Фробениуса-Перрона [21] существует решение $\bar{X}^*(t_i)$ системы (3)

$$\bar{X}^*(t_i) = [J - A(t_i)]^{-1} [\Delta \bar{S}(t_i) + \bar{C}(t_i)],$$

где J - единичная матрица размером $[3 \times 3]$, и соотношение (5) принимает вид

$$\begin{aligned} K(t_i) \cdot A(t_i) \cdot [J - A(t_i)]^{-1} [\Delta \bar{S}(t_i) + \bar{C}(t_i)] &\leq \bar{S}(t_i), \\ i = \overline{0, N-1}, \\ \Delta \bar{S}(t_i) \geq 0, \quad \bar{C}(t_i) \geq 0, \quad \bar{S}(t_0) = \bar{S}_0, \quad \bar{S}(t_{N-1}) = 2\bar{S}_0 \end{aligned} \quad (6)$$

3. 2. Балансовая динамическая модель клеточного цикла

Соотношение (6) задаёт фундаментальное неравенство, определяющее условия функционирования клетки в каждый момент времени t_i , при воспроизводстве новой клетки.

Очевидно, что при малых значениях величины h матрицы $K(t_i)$, $A(t_i)$ существенно не меняются, и можно считать, что

$$A(t_i) = A(t), \quad K(t_i) = K(t), \quad i = \overline{0, N-1}.$$

Тогда фундаментальное неравенство (6) упрощается

$$K(t) \cdot A(t) \cdot (J - A(t))^{-1} [\Delta \bar{S}(t_i) + \bar{C}(t_i)] \leq \bar{S}(t_i), \quad (7)$$

$$\Delta \bar{S}(t_i) \geq 0, \quad \bar{C}(t_i) \geq 0, \quad \bar{S}(t_0) = \bar{S}_0, \quad \bar{S}(t_{N-1}) = 2\bar{S}_0,$$

$$i = \overline{0, N-1}.$$

Фундаментальное неравенство (7) с учётом соотношения (4) определяет балансовую модель клеточного цикла на интервале $[t_i, t_{i+1}]$. Процесс создания новой клетки отражается процессами накопления ресурсов. Динамика их изменения отражает динамику клеточного цикла (циклической динамики клетки). Задача состоит в определении в каждый момент t_i приращений $\Delta \bar{S}(t_i)$ запасов ресурсов клетки, которые обеспечивают за время τ удвоение начальных объёмов ресурсов \bar{S}_0 при удовлетворении текущих потребностей клетки $\bar{C}(t_i)$.

Решение задачи существенно зависит от траектории изменения потребностей $\bar{C}(t_i)$.

Учитывая монотонность процесса воспроизводства клетки, можно предположить, что каждая компонента $\bar{C}(t_i)$ в каждый момент времени t_i составляет постоянную долю, $\gamma_m(t)$, $\gamma_e(t)$, $\gamma_u(t)$ от соответствующих компонент вектора $\bar{C}_0(t_i) = \Delta \bar{S}(t_i) + \bar{C}(t_i)$, т. е. $C_m(t_i) = \gamma_m(t) \cdot C_{m0}(t_i)$, $C_e(t_i) = \gamma_e(t) \cdot C_{e0}(t_i)$, $C_u(t_i) = \gamma_u(t) \cdot C_{u0}(t_i)$, $i = \overline{0, N-1}$.

При этом получаем

$$\bar{C}_0(t_i) = \Delta \bar{S}(t_i) + \gamma(t) \cdot \bar{C}_0(t_i),$$

$$\gamma(t) = \begin{bmatrix} \gamma_m(t) & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_e(t) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_u(t) \end{bmatrix}. \quad (8)$$

Из (8) следует, что $(J - \gamma(t)) \cdot \bar{C}_0(t_i) = \Delta \bar{S}(t_i)$. Следовательно, $\bar{C}_0(t_i) = (J - \gamma(t))^{-1} \cdot \Delta \bar{S}(t_i)$ и упрощённая модель клеточного цикла на интервале $[t_i, t_{i+1}]$ принимает вид

$$K(t) \cdot A(t) \cdot (J - A(t))^{-1} (J - \gamma(t))^{-1} \Delta \bar{S}(t_i) \leq \bar{S}(t_i) \quad (9)$$

$$\bar{S}(t_{i+1}) = \bar{S}(t_i) + \Delta \bar{S}(t_i), \quad \Delta \bar{S}(t_i) \geq 0,$$

$$\bar{S}(t_0) = \bar{S}_0, \quad \bar{S}(t_{N-1}) = 2\bar{S}_0, \quad i = \overline{0, N-1}.$$

С учётом сделанных предположений о свойствах $A(t)$ матрица

$$A^*(t) = K(t) \cdot A(t) \cdot (J - A(t))^{-1} (J - \gamma(t))^{-1} \quad (10)$$

является полуположительной, неразложимой матрицей, имеющей мажорирующий корень $\lambda^* > 0$ и соответствующий ему положительный собственный вектор \bar{z}^* . С учётом (10) модель (9) принимает вид

$$A^*(t) \Delta \bar{S}(t_i) \leq \bar{S}(t_i), \quad (11)$$

$$\bar{S}(t_{i+1}) = \bar{S}(t_i) + \Delta \bar{S}(t_i) \Delta \bar{S}(t_i) \geq 0, \bar{S}(t_0) = \bar{S}_0, \bar{S}(t_{N-1}) = 2\bar{S}_0$$

Если $\mu_m(t_i) = \frac{\Delta S_m(t_i)}{S_m(t_i)}$ - темп изменения запаса вещества в клетке, $\mu_c(t_i) = \frac{\Delta S_c(t_i)}{S_c(t_i)}$ - темп изменения запаса энергии в клетке, $\mu_u(t_i) = \frac{\Delta S_u(t_i)}{S_u(t_i)}$ - темп изменения запаса информации в клетке, то матрица $j(t_i) = \begin{pmatrix} \mu_m(t_i) & 0 & 0 \\ 0 & \mu_c(t_i) & 0 \\ 0 & 0 & \mu_u(t_i) \end{pmatrix}$ позволяет связать $\Delta \bar{S}(t_i)$ и $\bar{S}(t_i)$ линейным соотношением $\Delta \bar{S}(t_i) = j(t_i) \cdot \bar{S}(t_i)$, с учётом которого модель (11) принимает вид

$$A^*(t) \Delta \bar{S}(t_i) \leq (j(t_i))^{-1} \cdot \Delta \bar{S}(t_i), \Delta \bar{S}(t_i) \geq 0 \quad (12)$$

Наилучшим является процесс равномерного, пропорционального создания новой клетки, при котором

$$\mu_m(t_i) = \mu_c(t_i) = \mu_u(t_i) = \mu^*(t), i = \overline{0, N-1}. \quad (13)$$

С учётом (13) модель (12) принимает вид

$$A^*(t) \Delta \bar{S}(t_i) \leq \frac{1}{\mu^*(t)} \cdot \Delta \bar{S}(t_i), \quad \Delta \bar{S}(t_i) \geq 0, i = \overline{0, N-1} \quad (14)$$

Принимая во внимание свойства матрицы $A^*(t)$, получаем решение задачи (14)

$$\mu^*(t) = \frac{1}{\lambda^*(t)}, \Delta \bar{S}(t_i) = \theta \cdot \bar{z}^*(t), \theta \geq 0. \quad (15)$$

Из (15) следует, что для равномерного, пропорционального процесса создания новой клетки на интервале $[t_i, t_{i+1}]$ необходимо, чтобы \bar{S}_0 было пропорционально $z^*(t)$. Тогда темп такого роста определяется величиной мажорирующего корня $\lambda^*(t)$ матрицы $A^*(t)$. Траектория такого роста определяется уравнением $\bar{S}(t_i) = \bar{S}_0 \cdot (1 + \mu^*(t))^i$, $i = \overline{0, N-1}$. При $i=0$ выполняются начальные условия $\bar{S}(t_0) = \bar{S}_0 \cdot (1 + \mu^*(t))^0 = \bar{S}_0$. Выполнение конечного условия $\bar{S}(t_{N-1}) = 2\bar{S}_0$ требует решения уравнения $\bar{S}_0 \cdot (1 + \mu^*(t))^{N-1} = 2\bar{S}_0$ относительно темпа $\mu^*(t)$. Это решение имеет вид $\mu^*(t) = \exp\left[\frac{h}{\tau-h} \ln 2\right] - 1$.

Таким образом, процесс создания новой клетки будет равномерным, пропорционально растущим, если выполняются условия

$$\exp\left[\frac{h}{\tau-h} \ln 2\right] = \frac{1 + \lambda^*}{\lambda^*}, \bar{S}_0 = \theta \cdot \bar{z}^*, \theta \geq 0, \quad (16)$$

где θ - скаляр. Выполнение условий (16) существенно зависит от свойств матриц $A(t)$, $K(t)$, $\gamma(t)$, значения текущего момента времени t , длительности временного интервала τ .

3. Применение математической модели клеточного цикла

Балансовая модель (4), (7) может быть использована для численного исследования динамики функционирования клетки на интервале $[t_i, t_{i+1}]$, для исследования динамики её поведения на временном интервале $[0, T]$.

Кроме того, модель (4), (7) может служить для исследования закономерностей функционирования и развития клетки, определяемых математическими закономерностями, присущими абстрактной математической модели.

Так, например, процесс старения клетки определяется увеличением отдельных коэффициентов матрицы $A(t)$, то есть, с течением времени $A(t_k) > A(t_0)$.

Тогда из теоремы Фробениуса-Перрона следует, что $\lambda^*(t_k)$ - мажорирующий корень матрицы $A(t_k)$ превосходит $\lambda^*(t_0)$ - мажорирующий корень матрицы $A(t_0)$. [21].

Следовательно, $\frac{1}{\lambda^*(t_k)} = \mu^*(t_k) < \frac{1}{\lambda^*(t_0)} = \mu^*(t_0)$ и темп равномерного пропорционального процесса создания новой клетки с увеличением t падает, что вызывает увеличение времени создания новой клетки τ . Это отражается снижением числа делений клетки на фиксированном временном отрезке.

Полученный результат не противоречит утверждению о том, что процесс старения может быть установлен на основе динамики изменения числа делений клетки на заданном временном интервале.

4. Выводы

Предложена балансовая динамическая модель клеточного цикла, которая может быть использована для численного исследования особенностей циклической динамики живой клетки при воспроизводстве новой клетки, а также численного исследования тенденций исторической динамики живой клетки на интервале наблюдений $[t_0, t_0 + T]$. Учёт в балансовой модели трёх активно взаимодействующих внутриклеточных потоков (вещества, энергии, информации) позволяет исследовать динамические особенности живой клетки как информационной управляющей системы.

Исследование формальных математических свойств, присущих созданной модели клеточного цикла, даёт возможность обнаружения закономерностей функционирования и развития живой клетки, изменения её свойств под влиянием малых воздействий внешней среды [22].

Литература

1. Гернет, Н. Д. Информационная технология комплексной оценки процессов старения биологических организмов. [Текст] / Н. Д. Гернет, А. И. Божков // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2012. – №6/2. – С. 31-36.
2. Лахно, В. Д. Математическая клетка. Концепции построения математических моделей переноса заряда в живой клетке [Текст] / В. Д. Лахно // Вестник РУДН. Серия Прикладная и компьютерная математика. 2003. – Т.2, №2. – С. 77-84.
3. Терентьев, А. А. Динамическая протеомика в моделировании живой клетки. Белок-белковые взаимодействия [Текст] / А. А. Терентьев, Н. Т. Молдогазиева, К. В. Шайтан // Успехи биологической химии. – 2009. – Т.49. – С. 429-480.
4. Smolen, P. Mathematical modeling of gene networks [Текст] / P. Smolen, D. A. Baxter, J. H. Byrne // Neuron. – 2000. – Vol. 26. – P. 567-580.
5. Hasty, J. Computational studies of gene regulatory networks in numero molecular biology. [Текст] / J. Hasty, D. McMillen, F. Isaacs, J. J. Collins // Nature Rev. Genet. – 2001. – Vol.2. – P. 268-297.
6. Ризниченко, Г. Ю. Лекции по математическим моделям в биологии / Г. Ю. Ризниченко. – М., Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2011. – 560 с.
7. Кривовичев, Г. В. Математическое моделирование плоских движений живой клетки [Текст] / Г. В. Кривовичев, В. П. Трегубов // Вестник Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина. – 2009. – №850. – С. 91-102.
8. Zhu, C. Cell mechanics: mechanical response, cell adhesion and molecular deformation [Текст] / C. Zhu, G. Bao, N. Wang // Annual Reviews of Biomedical Engineering. – 2000. – Vol. 02. – P. 189-226.
9. Petelin, D. V. Simple Model of Cell Cycle Dynamics. [Текст] / D. V. Petelin, M. Sadovsky // Journal of Siberian Federal University. Mathematical & Physics. – 2011. – №4(3). – P. 382-384.
10. Лахно, В. Информационно-вычислительная среда Mathcell для моделирования живой клетки [Текст] / В. Лахно, Н. Назипова, В. Ким, С. Филиппов, Н. Фиалко, Д. Устинин, А. Теплухин, Г. Тюльбашева, А. Зайцев, М. Устинин // Математическая биология и биоинформатика. – 2007. – Т. 2, №2. – С. 361-376.
11. Халявкин, А. В. Старение: роль управляющих сигналов [Текст] / А. В. Халявкин, А. И. Яшин; ред. Г. И. Марчук и др. // Геронтология in silico: Становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – С. 114-147.
12. Згуровский, М. З. / Системный анализ. Проблемы. Методология. Приложения [Текст] / М. З. Згуровский, Н. Д. Панкратова. – К.: Наукова думка, 2005. – 741 с.
13. Savagean, M. A. Biochemacal System Analysis. [Текст] / M. A. Savagean. – Addison Wesley, Reading., 1976.
14. Doyle, F. J. Systems interface biology. [Текст] / F. J. Doyle, J. Stelling // J. R. Soc. Interface. – 2006. – №3. – P. 603-616.
15. Voit, E. O. Biochemical Systems Theory: A Rewieu. [Текст] / E. O. Voit // ISRN Biochemicals. – Volume 2013. – Article ID8-97758. – 53 p.
16. Voit, E. O. Canonical Nonlinear Modelling. S-System Approach to Understanding Complexity [Текст] / E. O. Voit // Van Nostrand Reinhold. – New York, NY, USA, 1991.
17. Ярыгин, В. Н. Биология [Текст] / В. Н. Ярыгин, В. И. Васильева, И. Н. Волков, В. В. Синельщикова. – М.: Высш.шк., 2003. – 432 с.
18. Атауллаханов, Ф. И. Клетка: координация молекулярных процессов деления [Текст] / Ф. И. Атауллаханов., Е. Л. Гришук // Журнал «Природа». – 2012. – №01. – С. 37-44.
19. Калашников, Ю. Я. Информационный микромир живой клетки (идеи, концепции, гипотезы) [Электронный ресурс] / Ю. Я. Калашников // Библиотека РГИУ. Философия информационной цивилизации. – Режим доступа: \www/ URL: <http://www/sciteclibrary.ru/rus/catalog/pages/9557.html>. – 11.03.2009г.
20. Малинецкий, Г. Г. Математические основы синергетики. Хаос, структуры. Вычислительный эксперимент [Текст] / Г. Г. Малинецкий. – М.: КомКнига, 2005. – 312 с.
21. Гантмахер, Ф. Р. Теория матриц [Текст] / Ф. Р. Гантмахер. – М.: Наука, 1988.
22. Гернет, Н. Д. Прогнозирование динамики процессов старения биологических систем. [Текст]: материалы 13-й Междунар. междисциплинарной науч.-практ. школы-конф., 26 апреля – 05 мая 2013г. / Н. Д. Гернет, А. И. Божков // Современные проблемы науки и образования. – Харьков: Украинская Ассоциация “Женщины в науке и образовании”, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, 2013. – С.196-197.