

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ КЛЕТОК

Н. П. Жемойтяк

natalliazhamaitsiak@gmail.com;

*Научный руководитель — О. А. Лаврова, кандидат физико-математических наук,
доцент*

Целью работы является решение обратной задачи о нахождении неизвестных параметров двух математических моделей цитотоксичности на основании данных экспериментов. Математические модели описывают взаимодействие концентраций веществ и задаются в виде динамических систем второго порядка. На основе найденных параметров математических моделей строятся предсказания, согласованные с экспериментальными данными.

Ключевые слова: математическое моделирование; динамическая система; цитотоксичность.

ВВЕДЕНИЕ

Цитотоксичность – это степень деструктивного воздействия тестируемого (лекарственного) вещества на отдельные клетки. Для описания воздействия веществ на клетки создаются математические модели, которые в некотором приближении описывают процессы изменения концентрации клеток во времени. Эти математические модели можно сопоставить с экспериментальными данными и получить важные характеристики изучаемых процессов. Разработанные вычислительные алгоритмы для решения обратных задач о нахождении параметров математических моделей можно использовать для предсказания жизнеспособности клеток под влиянием конкретного тестируемого вещества, зная его параметры цитотоксичности.

Для исследований были использованы экспериментальные данные жизнеспособности клеток печени *in vitro* при воздействии на них магнитными наночастицами SPIONs@SiO₂-PDA [1].

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

В работе рассмотрены две математические модели: Модель 1 и Модель 2, которые описывают процесс цитотоксичности клеток.

Обозначим через $C = C(t)$ концентрацию клеток печени, через $M = M(t)$ концентрацию метаболита, который образуется при воздействии на клетки печени магнитными наночастицами. Модель 1 учитывает эффекты образования и влияния токсичного метаболита на клетки печени при воздействии магнитными наночастицами с заданной концентрацией $T = const$:

$$\begin{cases} M' = \alpha T - \beta M, \\ C' = -(\delta M + \gamma)C, \\ M(t_0) = M_0, C(t_0) = C_0. \end{cases}$$

Неизвестными параметрами Модели 1 являются $\alpha, \beta, \delta, \gamma, M_0, C_0$. Модель 1 была предложена в [2], она имеет аналитическое решение, см. [3].

Модель 2 учитывает эффекты образования и влияния токсичного метаболита на клетки печени при воздействии прекурсора с заданной концентрацией $P = const$:

$$\begin{cases} M' = C(\alpha P - \beta M), \\ C' = a\left(1 - \frac{C}{k}\right)C - (\delta M + \delta_p P)C, \\ M(t_0) = M_0, C(t_0) = C_0. \end{cases}$$

Неизвестными параметрами Модели 2 являются $\alpha, \beta, a, k, \delta, \delta_p, M_0, C_0$. Модель 2 предложена в [4], она не имеет решения в аналитическом виде.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ

Для нахождения неизвестных параметров Модели 1 была использована встроенная функция FindFit из пакета Mathematica с учетом известного аналитического решения Модели 1. Неизвестные параметры $\gamma, \mu := \alpha\delta$ и β были найдены для заданных значений параметров $\alpha = \frac{0.1}{24}$ 1/ч, $M_0 = 0, C_0 = 1, t_0$ в два этапа:

1. сначала параметр γ был предсказан по набору экспериментальных данных при отсутствии первичного вещества ($T = 0$);
2. затем параметры μ и β были предсказаны по нескольким наборам данных для различных ненулевых значений первичного вещества с учетом предсказанного значения γ на первом этапе.

Результаты расчетов на основе Модели 1 для экспериментального набора данных «Lum spions», начиная с $t_0 = 6$ ч, представлены в табл. 1–2 для предсказанных значений параметров и на рис. 1 для предсказанной функции концентрации клеток печени $C(t)$ при различных значениях T .

Таблица 1

Предсказанное значение неизвестного параметра γ Модели 1

Данные	$t_0, \text{ч}$	$\gamma, \text{ч}^{-1}$	R^2
Набор «Lum spions»	6	-0.0145289	0.7258

Таблица 2

Предсказанные значения неизвестных параметров μ и β Модели 1

Данные	t_0 , ч	μ , ч ² мМ ⁻¹	β , ч ⁻¹	R^2
Набор «Lum spions»	6	0.00225	$3.995 \cdot 10^{-8}$	0.74887

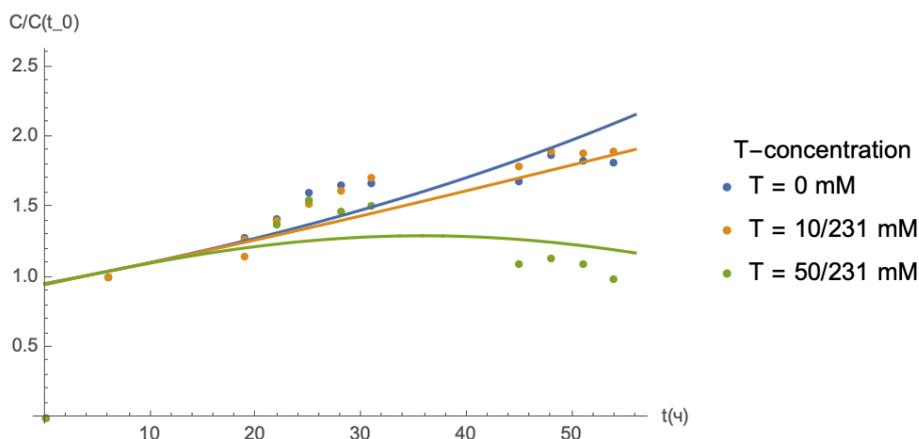


Рис 1. Данные экспериментального набора «Lum spions» для различных значений концентрации магнитных наночастиц T (точечные маркеры) и графики предсказаний изменения концентрации клеток печени $C(t)$ на основе Модели 1 (сплошные линии)

Для нахождения неизвестных параметров Модели 2 была использована встроенная функция NonLinearModelFit из пакета Mathematica с учетом численного решения Модели 2 с помощью встроенной функции NDSolve. Неизвестные параметры β , a , k , δ , δ_p были найдены для заданных значений параметров $\alpha = \frac{0.1}{24}$ 1/ч, $M_0 = 0$, $C_0 = 1$, t_0 . Результаты расчетов на основе Модели 2 для экспериментального набора данных «Lum spions», начиная с $t_0 = 6$ ч, представлены в табл. 3 для предсказанных значений параметров и на рис. 2 для предсказанной функции концентрации клеток печени $C(t)$ при различных значениях P .

Таблица 3

Предсказанные значения неизвестных параметров Модели 2

Данные	t_0 , ч	a , ч ⁻¹	β , ч ⁻¹	k , мМ	δ , ч ⁻¹ мМ ⁻¹	δ_p , ч ⁻¹ мМ ⁻¹	R^2
Набор «Lum spions»	6	0.056	0	2.12	0.98	-0.03	0.996

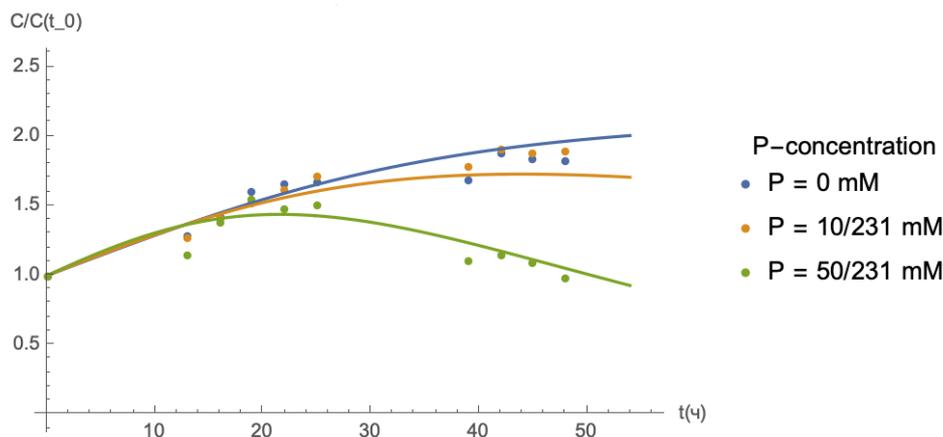


Рис. 2. Данные экспериментального набора «Lum spions» для различных значений концентрации прекурсора P (точечные маркеры) и графики предсказаний изменения концентрации клеток печени $C(t)$ на основе Модели 2 (сплошные линии)

По значению коэффициента детерминации R^2 (чем ближе значение к единице, тем лучше соответствие математической модели данным), см. табл. 1–3, можно сделать вывод, что Модель 2 лучше описывает процесс цитотоксичности клеток, представленный экспериментальными данными, чем Модель 1. По графикам на рис. 1–2 можно сделать аналогичный вывод, что предсказания Модели 2 лучше согласуются с экспериментальными данными, чем предсказания Модели 1.

Библиографические ссылки

1. Synthesis and Characterization of a Biocompatible Nanoplatfom Based on Silica-Embedded SPIONs Functionalized with Polydopamine / *M. Romano [etc.]* // ACS Biomater. Sci. Eng. 2023. Vol. 9, №1. P. 303–317.
2. *Yeon J., Na D., Park J.* Hepatotoxicity assay using human hepatocytes trapped in micro-holes of a microfluidic device // *Electrophoresis*. 2010. Vol. 31. P. 3167–3174.
3. *Жемойтяк Н.* Математическое моделирование цитотоксичности // Курсовая работа, 2022.
4. Mathematical prediction of polydopamine-coated silica-embedded SPIONs biocompatibility / *V. Goranov [etc.]* // International Conference on Bioinformatics, Biomedicine, Biotechnology and Computational Biology (EUC3BCB). 27th – 28th June 2023 Pilsen, Czech Republic. Принято к опубликованию.