

МЕТОДИ БЮФІЗИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

УДК 004.942 + 577.352.468.001.57

**ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ СИМУЛЯЦИИ ОСМОТИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ
ОДИНОЧНОГО ЭРИТРОЦИТА****Е.Е. Шевченко, В.П. Берест***Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, пл. Свободы, 4, 61022, Харьков*

Поступила в редакцию 18 ноября 2011 г.

Принята 13 декабря 2011 г.

В работе описано созданное приложение для симуляции релаксации осмотического состояния изолированного эритроцита. Программа рассчитывает изменения мембранного потенциала, объема эритроцита, водного потока и концентраций проникающих ионов в ответ на изменения состава окружающей клетки среды, позволяет проводить симуляцию гибели эритроцита *in silico*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эритроцит, моделирование, прикладное программное обеспечение.**ДОДАТОК ДЛЯ СИМУЛЯЦІЇ ОСМОТИЧНОЇ ПОВЕДІНКИ ПОДИНОКОГО
ЕРИТРОЦИТУ****Є.Є. Шевченко, В.П. Берест***Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Свободи, 4, 61022, Харків*

Описано створений додаток для симуляції релаксації осмотичного стану поодинокого еритроциту. Програма розраховує зміни мембранного потенціалу, об'єму еритроцита, водного потоку і концентрацій проникаючих іонів у відповідь на зміни складу оточення клітини, дозволяє проводити симуляцію загибелі еритроцита *in silico*.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: еритроцит, моделювання, прикладне програмне забезпечення.**SOFTWARE TO SIMULATE OSMOTIC BEHAVIOR OF A SINGLE ERYTHROCYTE****E.E. Shevchenko, V.P. Berest***V.N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., 61022 Kharkiv, Ukraine*

This paper introduces the software to simulate the osmotic relaxation behavior of single erythrocyte. The application calculates changes in membrane potential, cell volume, water flux and concentration of penetrating ions in response to snap changes in the composition of external medium. Developed application could be used as standalone software or integrated into *in silico* cell model.

KEY WORDS: erythrocyte, modeling, software.

В постгеномную эру системная биология призвана дирижировать «-омиками» для построения полной модели живого организма [1]. Сочетание моделирования, высокопроизводительного эксперимента и каталогизирования позволяют предположить, что системный подход станет основой предсказательной и персонализированной медицины будущего [2]. Разработан единый язык моделирования – SBML, позволяющий унифицировать разработку программных продуктов системной биологии, аннотируются базы программ метаболических путей, регуляторных процессов [3]. Тем не менее, актуальной остается проработка отдельных модулей-компонентов модельной клетки. Кроме того, модель изолированной клетки поможет лучше интерпретировать имеющиеся результаты экспериментов с одиночными клетками, все более вытесняющими известные ранее усреднения по ансамблю клеток [4-6]. Архиважным физиологически, доступным, сравнительно простым экспериментальным и модельным объектом, недооцененным системной биологией, является эритроцит млекопитающих [7]. Ряд таких физиологических и физико-химических свойств эритроцита как форма, пластичность, осмотическая стойкость, способность к оседанию, агрегация, а также деструкция, делают данный форменный элемент крови доступным к описанию посредством численного интегрирования систем дифференциальных уравнений [8].

Посредством кинетического моделирования биологических систем, на котором основана работа приложения, можно детально изучить основные функциональные

характеристики эритроцита, спрогнозировать поведение клетки при любых возмущениях [9, 10]. Важно разработать программные средства для кинетического моделирования и сопутствующих расчетных экспериментов основанные на независимом от платформы web-ориентированном пользовательском интерфейсе с широкими математическими возможностями и полной функциональностью доступных баз данных. В качестве одного из компонентов обобщенной модели клетки была создана математическая модель релаксации осмотического поведения одиночного эритроцита, выполняющая следующие функции: расчет изменения потенциала, объема, водного потока и концентраций проникающих ионов эритроцита в зависимости от параметров внеклеточной среды; исследование влияния величин мембранной проницаемостей для воды, одно- и двухвалентных ионов на скорость изменения объема клетки; симуляцию гибели эритроцита.

Приложение имеет многооконный интерфейс, а также предоставляет пользователю возможности ввода интересующих его значений параметров клетки, условий проведения эксперимента, получения результатов в виде массива данных или в виде графиков. Также в процессе моделирования пользователь имеет доступ к справочному средству, в котором можно ознакомиться с методикой осуществления моделирования на данном программном обеспечении, подробным описанием каждого уравнения и переменной, входящей в его состав, а также значений используемых при расчетах констант (рис.1, 2).

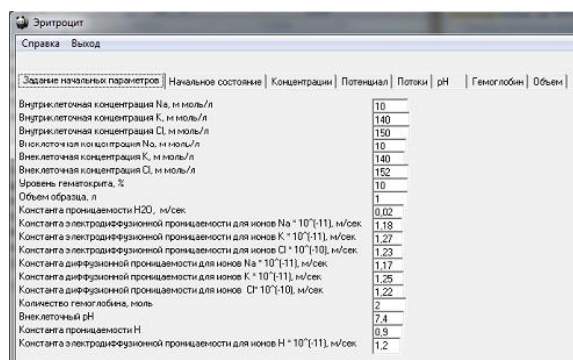


Рис. 1. Интерфейс приложения: задание начальных параметров.

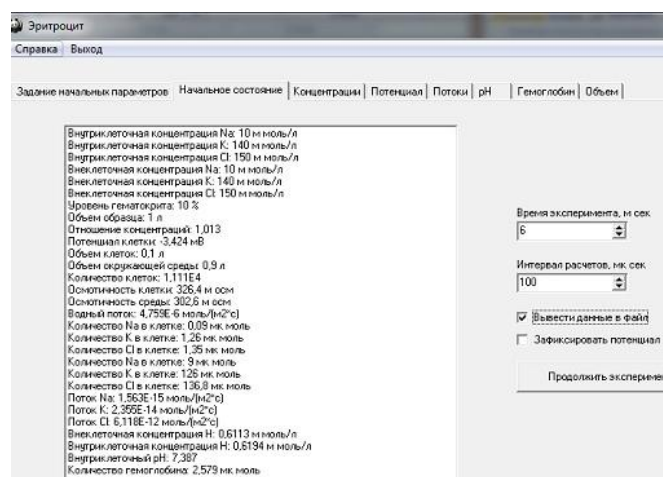


Рис. 2. Интерфейс приложения: расчет начального состояния.

Модель ионного гомеостаза описывается системой дифференциальных и алгебраических уравнений, адаптированной из [10, 11]. Проведение расчетов в модели состоит из двух этапов: эквilibрирования или расчета начального состояния эритроцита; а также релаксации или расчета изменения состояния эритроцита в ответ на мгновенное внешнее возмущение.

Кинетика изменения водного потока и концентраций проникающих ионов в зависимости от внеклеточного pH приведены на рис. 3 и 4. Скорости переноса совпадают с данными других моделей и экспериментов [12].

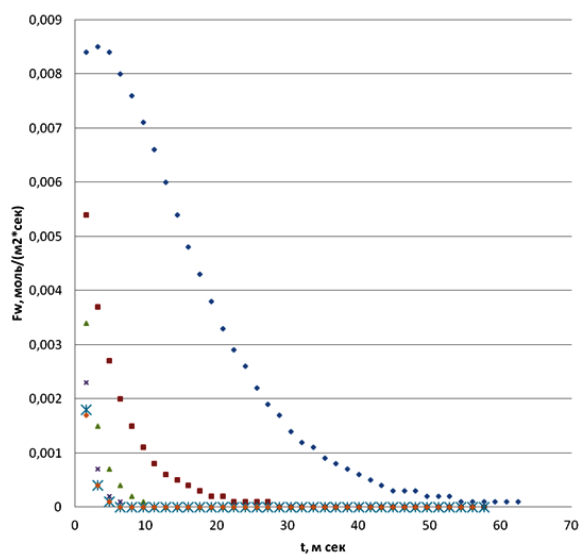


Рис. 3. Зависимость водного потока эритроцита от внеклеточного pH

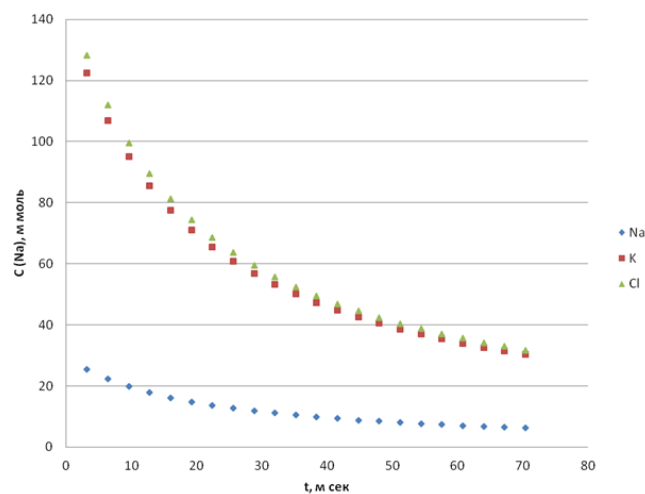


Рис. 4. Изменение внутриклеточных концентраций ионов в условиях фиксации потенциала.

ВЫВОДЫ

Созданное приложение для симуляции релаксации осмотического поведения одиночного эритроцита адекватно описывает изменения объема, трансмембранного потенциала, концентраций проникающих ионов, осмотического коэффициента гемоглобина, pH в ответ на однофакторные внешние воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Systems biology: from yesterday's concepts to tomorrow's discoveries / A.R. Carvunis, E.Gomez, N.Thierry-Mieg, L.Trilling L // Vidal M.Med. Sci. (Paris). – 2009. – V. 25, N. 6-7. – P. 578-584.
2. Weston A.D. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine / A.D. Weston, L. Hood // J. Proteome Res. – 2004. – V. 3, N 2. – P. 179-196.
3. sbml.org
4. Wang D. Single cell analysis: the new frontier in 'omics' / D. Wang, S. Bodovitz // Trends Biotechnol. – 2010. – V. 28, N 6. – P. 281-290.
5. Ideker T. Boosting signal-to-noise in complex biology: prior knowledge is power / T.Ideker, J. Dutkowski, L. Hood // Cell. – 2011. – V. 144, N 6. – P. 860-863.
6. Distributions of rheological parameters in populations of human erythrocytes / I.L. Lisovskaya, E.S. Shurkhina, E.E. Yakovenko, [et al.] // Biorheology. – 1999. – V. 36, N 4. – P. 299-309.
7. Kak reguliruet'sja ob#jom jericocita, ili chto mogut i chego ne mogut matematicheskie modeli v biologii / F.I. Ataulhanov, N.O. Korunova, I.S. Spiridonov, [i dr.] // Biologicheskie membrany. – 2009. – T. 26, № 3. - S. 163-179.
8. Dynamic simulation of the human red blood cell metabolic network / N. Jamshidi, J.S. Edwards, T. Fahland, [et al.] // Bioinformatics. – 2001. – V. 17, №3. – P. 286-297.
9. Description and analysis of metabolic connectivity and dynamics in the human red blood cell / K. Kauffman, J.D. Pajerowski, N. Jamshidi, [et al.] // Biophysical Journal. – 2002. – V. 83. – P. 646-662.
10. Lew V.L. Volume, pH, and ion-content regulation in human red cells: analysis of transient behavior with an integrated model / V.L. Lew, R.M. Bookchin // J. Membr. Biol. – 1986. – V. 92. – P. 57-74.
11. Matematicheskaja model' reguljacji ob#ema jericocitov / I.A. Moroz, F.I. Ataulhanov, A.B. Kijatkin, [i dr.] // Biologicheskie membrany. – 1989. – T. 6. – S. 409-419.
12. Jamshidi N. Systems biology of the human red blood cell / N. Jamshidi, B.Ø. Palsson // Blood Cells Mol Dis. – 2006. V. 36, N 2. – P. 239-247.