

УДК 616-006.6-092:519.24

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

В. Г. Книгавко, Е. Б. Радзишевская, М. А. Бондаренко

*Харьковский национальный медицинский университет, 61022, Харьков, пр.Ленина, 4,
bondaren-koma@yandex.ru*

Поступила в редакцию 11 октября 2010 г.

Принята 9 ноября 2010 г.

Объектом работы является процесс малигнизации клеток. Решена задача построения вероятностной математической модели повреждения генов, препятствующих малигнизации, и образования злокачественной опухоли. При вычислениях использовались численные методы, в частности, метод Ньютона при решении уравнения для определения наиболее вероятного времени образования опухоли и метод Лапласа для получения асимптотической оценки среднего значения этого времени. В результате работы получены аналитические выражения для плотности вероятности и функции распределения времени образования опухоли и выражения для вычисления среднего и наиболее вероятного значений этого времени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вероятностное математическое моделирование; малигнизация клетки; гены; время образования злокачественной опухоли.

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

В.Г.Книгавко, Е. Б. Радзішевська, М. А. Бондаренко

Харківський національний медичний університет, 61022, Харків, пр.Ленина, 4, bondaren-koma@yandex.ru
Об'єктом роботи є процес малігнізації клітин. Розв'язана задача побудови ймовірнісної математичної моделі ушкодження генів, що перешкоджають малігнізації, і утворення злоякісної пухлини. При обчисленнях використовувалися чисельні методи, зокрема, метод Ньютона при розв'язанні рівняння для визначення найімовірнішого часу утворення пухлини і метод Лапласа для отримання асимптотичної оцінки середнього значення цього часу. В результаті роботи отримані аналітичні вирази для щільності ймовірності і функції розподілу часу утворення пухлини і вирази для обчислення середнього і найімовірнішого значень цього часу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ймовірність; математичне моделювання; малігнізація клітини; гени; час утворення злоякісної пухлини.

MATHEMATICAL MODELLING OF CANCINOGENESIS

V.G.Knigavko, E.B.Radzishvskaya, M.A.Bondarenko

Kharkov National Medical University, 61022, Kharkov, Lenin av.,4, bondaren-koma@yandex.ru
Object of work is process of a cell malignancy. The problem of construction of likelihood mathematical model of damage of the genes interfering a malignancy, and formation of a malignant tumor is solved. At calculations numerical methods, in particular, Newton's method were used at the decision of the equation for definition of the most probable time of formation of a tumor and a Laplace method for reception of an asymptotic estimation of average value of this time.

KEY WORDS: probability; mathematical modeling; cell malignancy; genes; time of a malignant tumor formation.

Причини канцерогенеза різноманітні. Разом з тим, ключовим, видимо, є відоме (см., наприклад, [1]) умову пошкодження в клітці деякого числа (в різних джерелах – від 6 до 8) визначених генів (ймовірно, регуляторних). Саме це є необхідним умовою малигнізації даної клітки. Виходячи з цього умови, можна побудувати ймовірнісну модель канцерогенеза, що дозволяє встановити щільність ймовірності і функцію розподілу часу утворення пухлини, розрахувати середнє і найбільш ймовірне значення цього часу, а також ряд інших інформативних показувачів, ніж визначається, на наш погляд, актуальність нинішньої роботи.

МОДЕЛЬНЫЕ ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ

В каждом цикле клеточного деления существует вероятность повреждения каких-либо генов, в том числе – и тех, повреждение которых ведет к малигнизации клетки (далее – р-генов). Предполагается, что вероятности повреждения каждого из таких р-генов одинаковы и не зависят от номера цикла (возраста). Предполагается также, что для большей части времени жизни организма число клеток одного типа (например, эпителия легких, эпителия грудной железы и т.п.) не изменяется. Считается, что у многих людей часть р-генов повреждены от рождения. Иными словами, если максимальное число р-генов в клетке равно k , то у наугад выбранного человека может оказаться или k , или $k-1$ или $k-2$, или менее исправно функционирующих р-генов. Вопрос о том, какое распределение имеет величина k в популяции людей, отчасти обсудим в конце данной работы.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Пусть N – число клеток одного типа в той ткани, образование злокачественной опухоли в которой моделируется. Пусть также k – исходное число исправных р-генов в данном организме, n – число циклов деления от момента формирования данной ткани, α – вероятность повреждения одного какого-то р-гена в одном цикле деления.

Очевидно, что $0 < \alpha \ll 1$. О величине α нет достаточно точной информации, хотя в [2] эта величина оценивается как лежащая в пределах от 10^{-6} до 10^{-5} . Далее для оценочных расчетов мы в качестве значения этого параметра использовали среднегеометрическое значение между границами указанного выше диапазона, т.е. считали, что $\alpha \approx 3,16 \cdot 10^{-6}$.

Легко показать, что вероятность того, что определенный р-ген не поврежден после n циклов равна $(1 - \alpha)^n$, вероятность того, что после n -го цикла все р-гены неповреждены равна $(1 - \alpha)^{nk}$, вероятность того, что после n -го цикла все р-гены повреждены равна $(1 - (1 - \alpha)^n)^k$, вероятность того, что хотя бы один р-ген в клетке неповрежден после n -го цикла равна $1 - (1 - (1 - \alpha)^n)^k$. Тогда вероятность того, что после n -го цикла во всех клетках ткани хотя бы один р-ген неповрежден ($p_{1,n}$) равна $p_{1,n} = \left(1 - (1 - (1 - \alpha)^n)^k\right)^N$.

Пусть p_n – вероятность того, что хотя бы одна клетка ткани впервые малигнизировалась в n -м цикле, а $p_{2,n}$ – вероятность того, что хотя бы одна клетка малигнизировалась не позднее n -го цикла. Тогда

$$p_n + p_{2,n-1} = 1 - p_{1,n}; \quad p_{2,n-1} = 1 - p_{1,n-1}; \quad p_n = 1 - p_{1,n} - p_{2,n-1} = p_{1,n-1} - p_{1,n},$$

откуда

$$p_n = \left(1 - (1 - (1 - \alpha)^{n-1})^k\right)^N - \left(1 - (1 - (1 - \alpha)^n)^k\right)^N.$$

Пусть $\beta = 1 - \alpha$. Очевидно, что $0 < \beta < 1$ и $\beta \cong 1$.

Сумма $\sum_{i=1}^n p_i = 1 - \left(1 - (1 - \beta^n)^k\right)^N$ представляет собой вероятность малигнизации в ткани не позднее n -го цикла.

Для величины n можно записать: $n = \frac{t}{T}$, где t – время осуществления n циклов; T – продолжительность одного цикла. Пусть $F(t)$ – функция распределения времени малигнизации, т.е. вероятность того, что время малигнизации меньше или равно t . Тогда

$$F(t) = 1 - \left(1 - \left(1 - \beta \frac{t}{T} \right)^k \right)^N. \quad (1)$$

Пусть $\xi = \frac{1}{\beta}$; $\xi > 1$; $\xi \cong 1$. Тогда $F(t) = 1 - \left(1 - \left(1 - \xi \frac{-t}{T} \right)^k \right)^N$. Если $(F(t))' = f(t)$ –

плотность вероятности времени малигнизации, то легко получить, что эта плотность вероятности равна:

$$f(t) = \frac{Nk \cdot \ln \xi}{T} \cdot \left(1 - \left(1 - \xi \frac{-t}{T} \right)^k \right)^{N-1} \left(1 - \xi \frac{-t}{T} \right)^{k-1} \xi \frac{-t}{T}.$$

Пусть τ – наиболее вероятное время малигнизации. Тогда $(f(t))'|_{t=\tau} = 0$, откуда легко получить следующее уравнение для вычисления τ :

$$\left(1 - \left(1 - \xi \frac{-\tau}{T} \right)^k \right) \left(k \xi \frac{-\tau}{T} - 1 \right) = (N-1)k \left(1 - \xi \frac{-\tau}{T} \right)^{k-1} \xi \frac{-\tau}{T}.$$

Если в этом уравнении сделать следующую замену: $x = 1 - \xi \frac{-\tau}{T}$ ($0 \leq x \leq 1$), то оно преобразовывается к виду: $(1-x^k)(k-1-kx) = (N-1)kx^k(1-x)$ и может быть решено численно.

Вычислим теперь среднее время, необходимое для образования опухоли. Учитывая, что $\int_0^{\infty} (1-F(t))dt = (1-F(t))t \Big|_0^{\infty} + \int_0^{\infty} tf(t)dt = \int_0^{\infty} tf(t)dt = \bar{t}$, можно записать:

$$\bar{t} = \int_0^{\infty} \left(1 - \left(1 - \xi \frac{-t}{T} \right)^k \right)^N dt.$$

Переходя к использованной выше переменной x , преобразовываем последнюю формулу к такому виду:

$$\bar{t} = \frac{T}{\ln \xi} \int_0^1 \frac{(1-x^k)^N}{1-x} dx.$$

Учитывая, что параметр N – это большое число, аналитическое вычисление последнего интеграла или применение численных методов весьма затруднительно. Вместе с тем, для него можно получить (см., например, [3]) достаточно точное асимптотическое приближение. Пусть $s = \frac{1}{k}$. Используя метод Лапласа, как это рекомендуется в [3], и учитывая, что $\ln \xi$ с высокой точностью равен α , получаем:

$$\bar{t} = \frac{T}{\alpha} \cdot \frac{s \cdot \Gamma(s)}{(N-1)^s},$$

где $\Gamma(s)$ - гамма-функция аргумента s .

Величина T имеет значение порядка одного дня. Если измерять эту величину в годах, то для оценочных расчетов можно принять $T \approx 0,0027 \text{ год}^{-1}$. Что касается величины N , то в доступной нам литературе мы не нашли каких-либо оценок этой величины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Расчеты плотности вероятности и функции распределения времени образования опухоли, а также наиболее вероятного и среднего значений этой величины осложняются недостатком информации о численных значениях некоторых параметров, используемых при моделировании.

Весьма грубая оценка может быть получена, исходя из следующих соображений: большинство людей, прожив жизнь, не имеют онкологических заболеваний. Это означает, что среднее время образования опухоли больше средней продолжительности жизни.

Казалось бы, исходя из формулы (1), можно вычислить вероятность образования опухоли к тому или иному возрасту, а затем, сравнивая результаты расчетов с накопленной статистикой по заболеваемости, можно оценить значения величин N и k . Однако надо помнить о том, что часть людей рождается с генотипом, в котором часть р-генов исходно повреждены, причем распределение значений параметра k в популяции людей неизвестно. Есть основания считать, что в человеческой популяции не слишком много людей, у которых все р-гены неповреждены. С этим, возможно, связано и существование в литературе различных данных о максимальном значении числа k . Поэтому мы должны констатировать, что все оценочные расчеты могут проводиться с использованием предположений, обоснованность которых неясна. Все же мы считаем, что для $k = 6; 7$ и 8 среднее время образования опухоли больше средней продолжительности жизни.

При оценочных расчетах мы принимали $N = 1,5 \cdot 10^6$. В этом случае графики зависимостей \bar{t} и τ от k имеют вид, показанный на рис. 1 и 2, графики зависимости F от t при разных значениях k – на рис. 3 - 5, график зависимости f от t при $k = 4$ – на рис. 6 и 7.

Рассчитывать на корректную оценку параметров модели можно было бы при известном характере распределения числа неповрежденных генов в человеческой популяции. Это распределение можно было бы попытаться оценить, исходя из селективной ценности (или, наоборот, ущербности) с различными значениями величины k . Очевидно, что вероятность дожить до репродуктивного возраста и возможность оставить потомство существенно различны для людей с генотипами, отличающимися по параметру k .

Вероятно, дополнительную информацию для установления параметров данной модели могло бы дать также моделирование процесса образования вторичных опухолей.

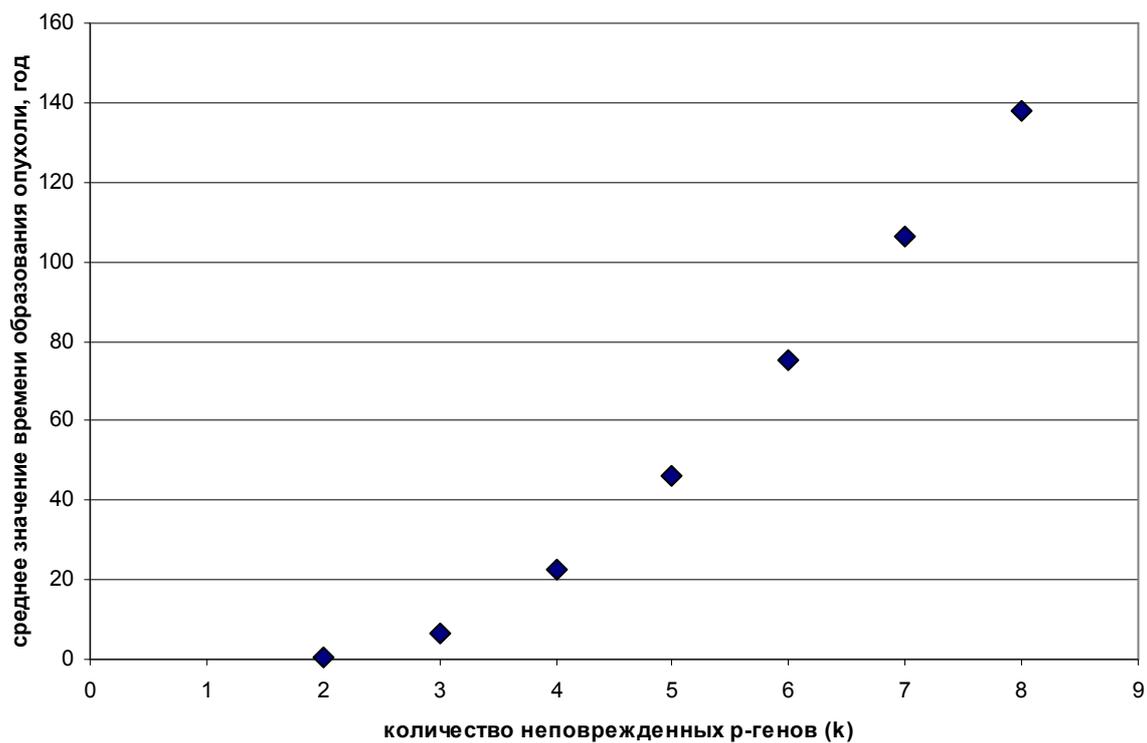


Рис. 1. Зависимость среднего времени образования опухоли от величины k.

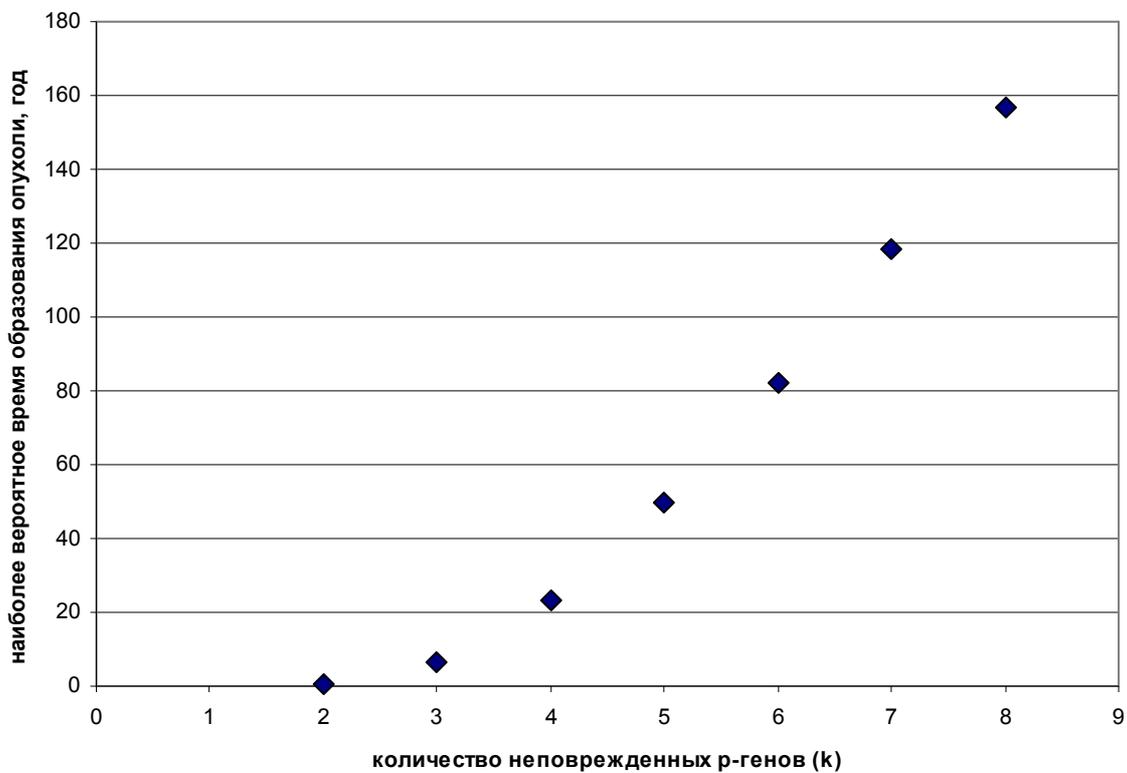
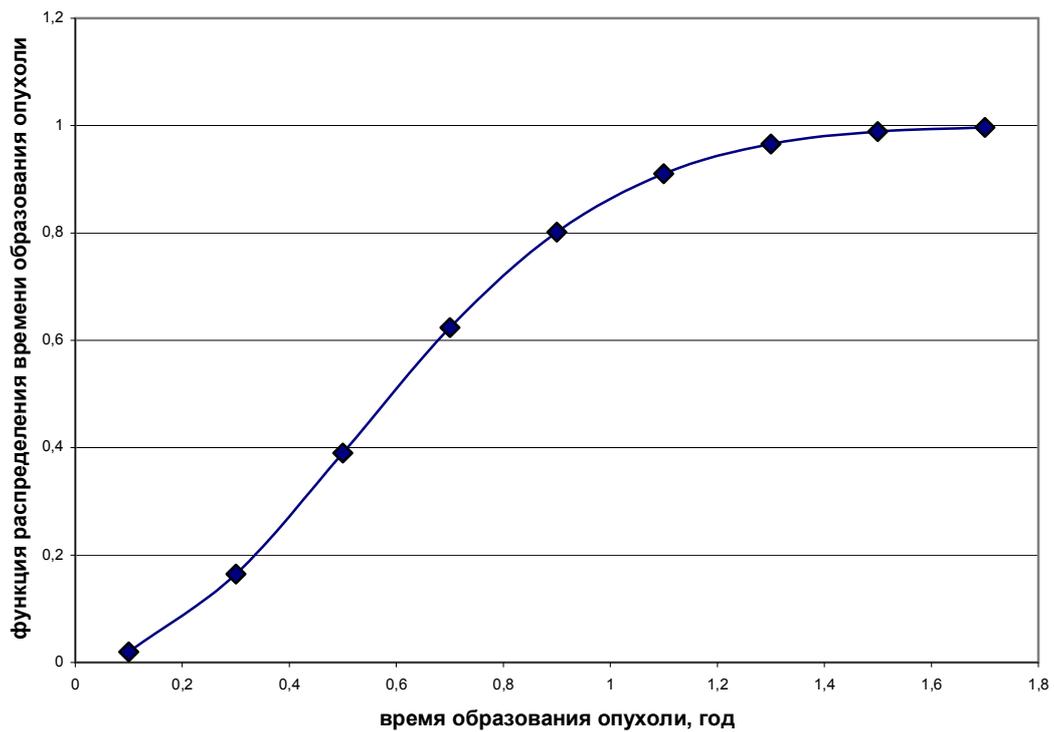
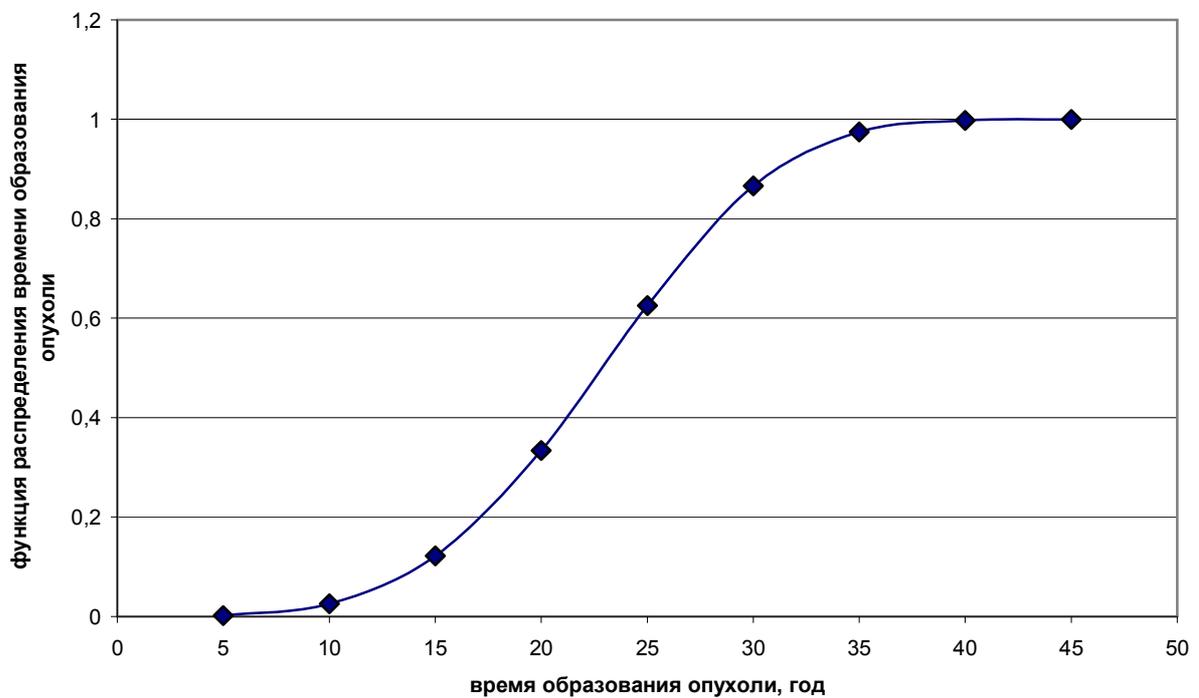
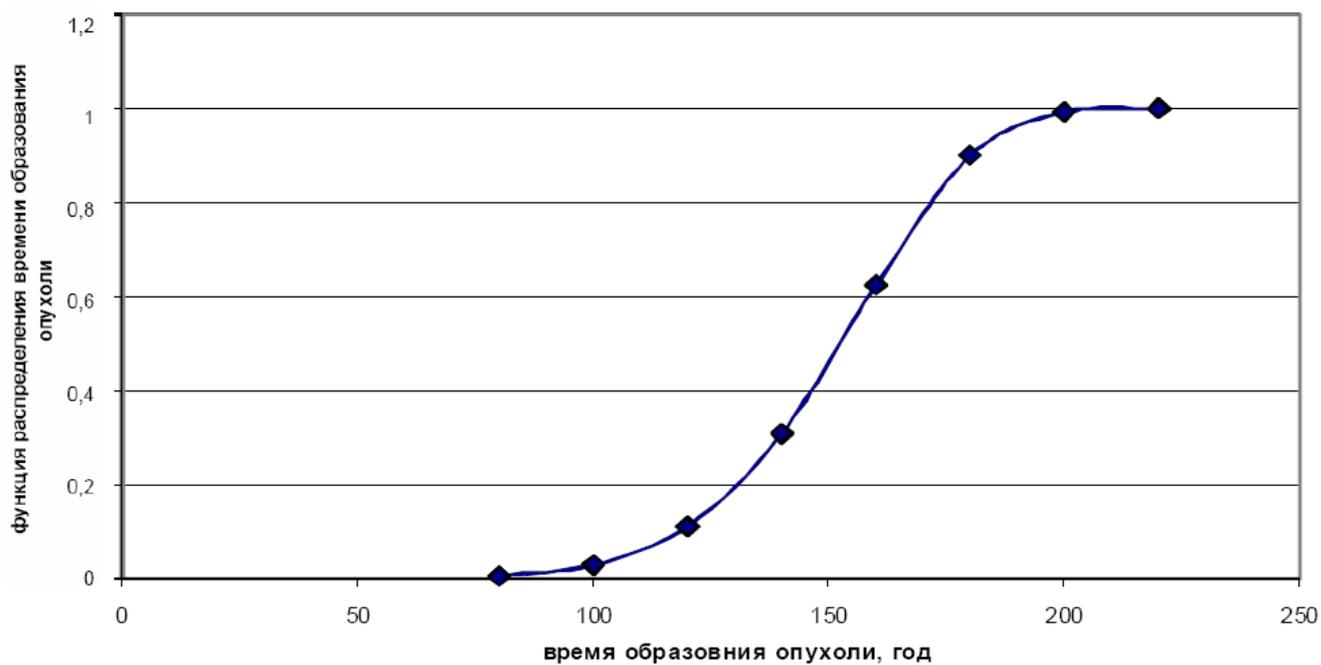
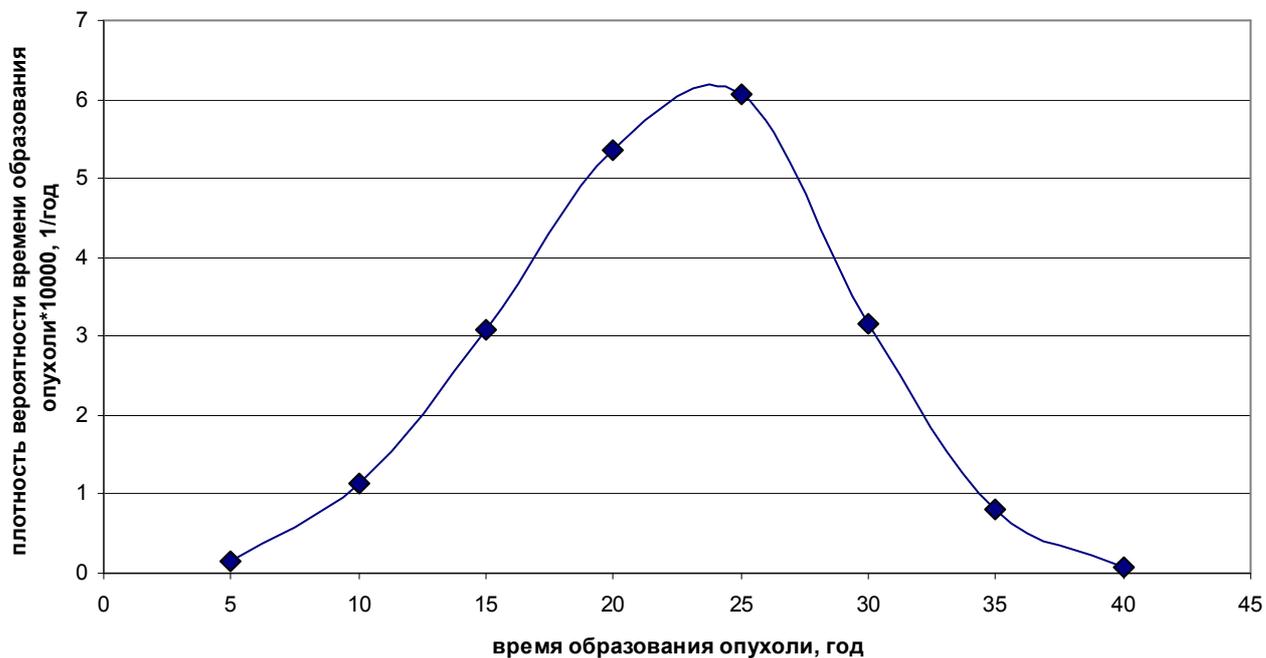


Рис. 2. Зависимость наиболее вероятного времени образования опухоли от величины k.

Рис. 3. Функция распределения времени образования опухоли при $k = 2$.Рис. 4. Функция распределения времени образования опухоли при $k = 4$.

Рис. 5. Функция распределения времени образования опухоли при $k = 8$.Рис. 6. Плотность вероятности времени образования опухоли при $k = 4$.

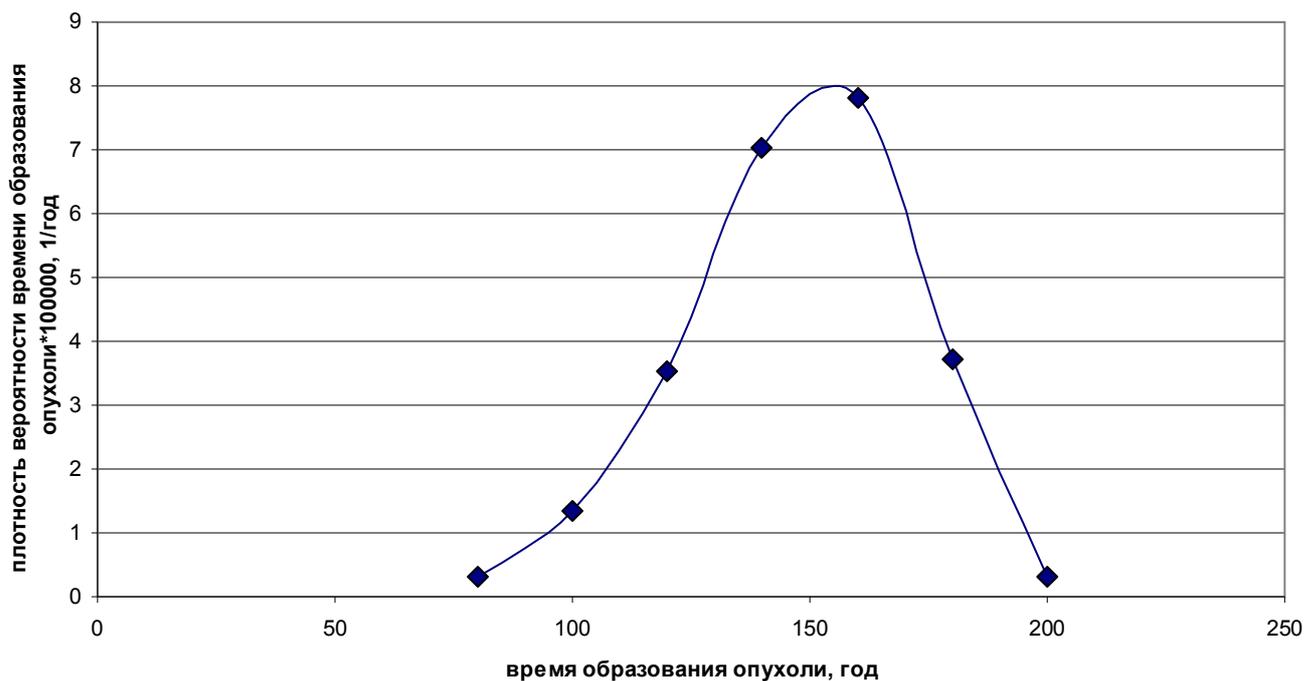


Рис. 7. Плотность вероятности времени образования опухоли при $k = 8$.

ВЫВОДЫ

1. Построена математическая модель канцерогенеза, основанная на литературных данных о связи малигнизации клеток с повреждением некоторых определенных генов.
2. На основании этой модели рассчитаны зависимости плотности вероятности и функции распределения времени образования опухоли для генотипов, содержащих разное количество вышеуказанных генов.
3. Получены выражения, позволяющие рассчитать наиболее вероятное и среднее значения времени образования опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grodzins'kiy D.M. Radiobiologiya. K.: Libid', 2000. – 448 p.
2. Yarygin V.N. Biologiya. Kn. 1. M.: Vysshaya shkola, 2000.- 448 p.
3. Fedoryuk M.V. Asimptotika: Integraly i ryady. – M.: Nauka, 1987. – 544 p.