

ТЕХНОЛОГИЯ ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ НА КЛЕТОЧНОМ И ОРГАНОМ УРОВНЯХ

Р.Д. Григорян, Е.С. Подласов

Институт программных систем НАН Украины, 03187, Киев-187,
проспект Академика Глушкова, 40. тел.(044) 266-51-69,
e-mail:graf@isofts.kiev.ua.

Описується підхід до імітаційного моделювання базових фізіологічних процесів, які діють на клітинному рівні організації живого в умовах нестабільної середовища існування. Пропонована модель для компактного опису явищ що розглядаються і інформаційна технологія, яка орієнтована до імітаційних досліджень динаміки поведінки багатоклітинних гетерогенних популяцій – органів. Модель є часткою програмно-моделюючого комплексу, що створений для теоретичних досліджень фізіологічних процесів в цілому організмі людини.

Излагается подход к имитационному моделированию базовых физиологических процессов, происходящих на клеточном уровне организации живого в условиях нестабильной среды существования. Предложены модель для компактного описания рассматриваемых явлений и информационная технология, ориентированная на имитационные исследования динамики поведения многоклеточных гетерогенных популяций – органов. Модель является частью программно-моделирующего комплекса, предназначенного для теоретических исследований физиологических процессов в целостном организме человека.

An approach to simulation of the basic physiologic processes that take place on cellular level of life systems under unstable environment is presented. A compact mathematical description of analyzing processes is the basis of special information technology providing of simulation research of organs' functions as multi-cellular heterogeneous populations. The presented model is a part of special program- modeling tool able provide theoretical investigations of human whole organism's physiology.

Введение, цель и задачи

Создание теоретической базы в виде комплекса математических моделей, способных описать функционирование целостного организма человека, и технологии для компьютерного имитационного исследования общих закономерностей жизнеобеспечения являются генеральной целью долгосрочного исследовательского проекта, выполняемого в Институте программных систем НАН Украины. Необходимость подобной работы диктуется чрезмерной сложностью человеческого организма и отсутствием адекватных исследовательских технологий, позволяющих проследивать причинно-следственные соотношения в механизмах жизнеобеспечения для достоверной оценки текущего состояния человека-оператора (ЧО) и получения надежных прогнозов относительно его работоспособности в обозримом будущем. Традиционный подход к оценке состояния ЧО базируется на психофизиологии. Вследствие того, что психофизиология не имеет методов для исследования причинных зависимостей, задача оценки и прогноза состояния ЧО сводится к отслеживанию доступных измерению показателей активности ЧО с выявлением диагностических и прогностических признаков в них. Принципиальным недостатком этого верхнего уровня наблюдений остается отсутствие знаний о частных целях и механизмах систем, чьи показатели используются для анализа режимов функционирования целостного организма. В связи с тем, что организм является сложной системой с многоуровневой иерархией динамических регуляторов, полученные психофизиологические оценки имеют исключительно ситуационную ценность. Построить на их основе

сколь-либо надежный прогноз относительно даже весьма коротких отрезков будущего не представляется возможным. Осознание этой внутренней ограниченности существующей методологии заставило нас задуматься над созданием альтернативного подхода к решению проблемы. Подход многоступенчатый. Он предполагает вначале провести анализ фундаментальных свойств элементов, с которых складываются различные гомеостатические и функциональные регуляторы. Затем должен идти поиск системообразующих факторов в каждой из конкретных подсистем. Наконец, когда выяснены структура каждого регулятора и их собственные цели, необходимо построить их математические модели и провести компьютерные имитационные исследования общих закономерностей взаимодействия различных регуляторов. В настоящее время исследования ведутся во всех перечисленных направлениях и часть концептуальных проблем уже решена и опубликована [1,2].

Целью настоящей публикации является описание нового подхода к проблеме изучения эффектов интеграции деятельности однотипных клеток в клеточных популяциях, каковыми в организме являются органы.

Оснований для выбора клеточного уровня рассмотрения и моделирования было несколько. Во-первых, клетка является целостной структурой, способной автономно адаптировать свои обменные процессы к актуальным условиям среды. Во-вторых, любой орган человеческого организма представляет собой популяцию функционально идентичных, но гетерогенных клеток, каждая из которых имеет собственную цель и находится на разных фазах динамики жизненного цикла. Наконец, адаптация начинается и завершается в клетке, а все наблюдаемые эффекты изменения функций органов и организма являются лишь пассивным следствием функционирования этого фундаментального механизма.

Ставились и решались следующие задачи:

- построить адекватную математическую модель функционирования отдельной клетки как дискретного элемента с переменными во времени характеристиками;
- построить математическую модель органа, состоящего из подобных элементов;
- создать удобную технологию и программу компьютерного имитационного исследования всех моделируемых объектов и процессов.

1. Математическая модель гетерогенной неструктурированной клеточной популяции

В рамках настоящего этапа исследования предметом моделирования была неструктурированная клеточная популяция (НКП). Такая популяция встречается как в некоторых нервных скоплениях, так и в различных органах, так или иначе представляющих собой секреторные органы. Главная особенность НКП состоит в том, что все ее составляющие выполняют одинаковую функцию и независимы между собой. Независимость скорее условна, поскольку вследствие распределенности в пространстве и различных неоднородностей (внутренних и внешних по отношению к клеткам, например, локализация относительно питающих и отводящих сосудов) имеют место

неоднородность и конкуренция в использовании необходимых субстратов. Такое представление больше акцентирует внимание на то, что выходная продукция НКП является суммой продукций ее составляющих клеток. Для удобства построим описание для класса возбудимых клеток, к которым относятся нервные и мышечные клетки.

В представленной ниже модели орган рассматривается как клеточная популяция, состоящая из дискретно функционирующих клеток одного вида. Функция клетки состоит в периодическом изменении выходного состояния из одного в другое устойчивое состояние под воздействием химического агента – медиатора. Каждая клетка имеет следующие характеристики [3]:

- P – порог срабатывания;
- T – полный период клеточного такта, состоящего из фаз работы и восстановления;
- R – отношение длительности рабочего периода клетки к общей длительности такта;
- C – потребление медиатора для перехода из состояния ожидания в рабочее состояние.

Функционирование клетки происходит следующим образом. Изначально клетка находится в состоянии ожидания. Если внешний уровень медиатора (т.е. некая входная величина, не зависящая от состояния клетки) превышает значение P , то клетка поглощает некоторое количество медиатора C и переходит в состояние работы, находясь в нем в течение времени $R \cdot T$. После этого клетка переходит в состояние рефрактерности (релаксации, отдыха), в котором она восстанавливает внутренние ресурсы. Восстановление происходит за время $(1-R) \cdot T$, после чего клетка вновь переходит в состояние ожидания. Таким образом, завершается полный клеточный такт, и все повторяется сначала.

Введем понятие фазового состояния клетки. Фазовое состояние клетки равно s в момент времени t , если $T_0 + s = t$, где T_0 – последний перед t момент времени, когда клетка находилась в состоянии ожидания. Как нетрудно заметить, фаза s всегда $0 \leq s < T$. Клетка в состоянии ожидания считается имеющей фазу $s = 0$. Рабочему состоянию соответствуют значения фазы $0 < s \leq R \cdot T$, состоянию рефрактерности – фазы $R \cdot T < s < T$.

В рамках данной модели орган – это совокупность описанных клеток, причем значения приведенных выше параметров у разных клеток могут различаться. Поэтому в данной модели один из параметров может быть распределенным, т.е. задается некая плотность распределения $f(x)$, и тогда количество клеток со значением параметра x в пределах $[x, x+dx]$ равно $f(x)dx$. Здесь и далее под распределенным параметром может пониматься P, T, R, C в зависимости от настроек модели.

Выходом органа считается количество его клеток, находящихся в состоянии работы, т.е. в фазе $0 < s \leq R \cdot T$. Введем совместное распределение $W(t, s, x)$. Тогда при любом значении времени t $W(t, s, x) ds dx$ – это количество клеток в органе, которые в момент времени t имеют значения распределенного параметра в промежутке $[x; x+dx]$ и находятся в фазе $[s; s+ds]$.

$$\iint W(t, s, x) ds dx = N,$$

где N – полное количество клеток в органе. А выход органа в момент t равен

$$\int_0^{R \cdot T} \int W(t, s, x) dx ds .$$

При имитационном моделировании плотности распределений заменяются на дискретные распределения. Пусть f_1, \dots, f_n – значения функции $f(x)$ в точках x_{min}, \dots, x_{max} , где x_{min} и x_{max} – минимальное и максимальное значения параметра x ; s_1, \dots, s_m – значения фазы от 0 до $T(x)$ (пишем $T(x)$, так как распределенным параметром может быть и период T). Пусть W_{ijk} – количество клеток со значением скрытого параметра f_k в фазе s_j в момент времени $t_i = i \cdot T(x)/m$. Тогда выход органа равен

$$\sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^{R/m} W_{ijk} .$$

Эволюция органа зависит от уровня медиатора. Если в момент времени t уровень медиатора был равен $M(t)$, то в момент $t+dt$ он будет равен

$$M(t + dt) = M(t) - \int_t^{t+dt} \int \int W(t, s, x) dx ds dt + \int_t^{t+dt} a(t) dt ,$$

где $a(t)$ – приток медиатора в момент времени t .

При моделировании адаптации необходимо рассмотреть ситуации с переменной производительностью и порогами.

В рассматриваемой модели орган представляется в виде совокупности структурно-функциональных единиц (СФЕ), условно понимаемой как “формальные клетки” одного типа. Предложенное описание охватывает процессы в популяциях, состоящих из дискретно функционирующих клеток одного типа. Однако вычислительные трудности, которые на данном технологическом уровне и быстродействии компьютеров представляются существенными, заставляют от биофизически адекватного описания динамики процесса перейти к другому описанию, более приемлемому для проведения компьютерных имитационных исследований. Этот подход описывается ниже. Прежде чем рассматривать работу органа в целом, проанализируем работу отдельной его СФЕ.

1.1. Функционирование отдельной структурно-функциональной единицы. Положим вновь, что СФЕ может находиться в следующих состояниях: ожидание, работа, отдых (рефрактерность). В состоянии ожидания она ничего не производит и ничего не потребляет, а при соответствующем входном воздействии может перейти в состояние работы, в котором СФЕ подает на выход некоторую величину (в остальных состояниях она принимается равной нулю), характеризующую ее полезную функцию. В состоянии отдыха СФЕ

ничего не потребляет, ничего не производит и не реагирует на внешние воздействия. Через определенное время она переходит в состояние ожидания.

СФЕ характеризуется следующими статическими параметрами:

- Пороговый уровень (P). Если уровень накопленных ресурсов (интеграл по некоторому интервалу от входного воздействия, умноженного на параметр R) превышает этот уровень и СФЕ находится при этом в состоянии ожидания, то она переходит в состояние работы.
- “Голод” (R). Этот параметр имеет смысл коэффициента усиления, на который умножается внешнее входное воздействие при интегрировании для определения уровня накопленных ресурсов. Этот параметр не является независимым, а пропорционален параметрам Y и Nm .
- Входное запаздывание (τ_{in}). Характеризует запаздывание входного воздействия. Иными словами, если $M(t)$ – уровень внешнего входного воздействия в момент t , то на входе СФЕ будет $M(t-\tau_{in})$.
- Выходное запаздывание (τ_{out}). Характеризует выходное запаздывание результатов работы СФЕ, если СФЕ находилась в состоянии работы в течение отрезка времени $[t_1; t_2]$, то уровень выхода СФЕ будет отличен от нуля на отрезке $[t_1+\tau_{out}; t_2+\tau_{out}]$.
- Продолжительность периода отдыха (T_{rest}).
- Продолжительность периода работы (T_{work}).
- Продуктивность одной митохондрии (Y). Митохондрия – это субъединица в клетке, которая и отвечает собственно за выполнение функции СФЕ в состоянии работы. Функция СФЕ определяется суперпозицией функций всех ее митохондрий.
- Количество митохондрий (Nm).

Для описания состояния СФЕ в произвольный момент времени введем еще два динамических (внутренних) параметра.

Первый. $\{t_1, t_2, \dots, t_n\}$ – последовательность моментов, в которые происходит “запуск” СФЕ (т.е. переход из состояния ожидания в состояние работы). Если t – произвольный момент времени, причем $t_k \leq t \leq t_{k+1}$ (в частности, если $k=n$, то просто $t_k \leq t$), то состояние СФЕ в момент t определяется так:

$$\text{состояние} = \begin{cases} \text{ожидание, если } t \geq t_k + T_{work} + T_{rest}; \\ \text{работа, если } t \in [t_k, t_k + T_{work}); \\ \text{отдых, если } t \in [t_k + T_{work}, t_k + T_{work} + T_{rest}). \end{cases}$$

Второй. W – уровень накопленных ресурсов. Запуск СФЕ возможен, только если $W \geq P$. Пусть t – некоторый момент времени, причем $t_k \leq t$, и либо $t \leq t_{k+1}$, либо $k=n$. Тогда в этот момент

$$W(t) = R \int_{t_k}^t M(s - \tau_{in}) ds. \quad (*)$$

Работа СФЕ происходит следующим образом. Изначально СФЕ находится в состоянии ожидания, $W=0$. Пусть $M(t)$ – функция входного воздействия от времени (если СФЕ – это биологическая клетка, то $M(t)$ может

соответствовать, например, уровню нейромедиатора). Тогда величиной, определяющей в момент t дальнейшее состояние СФЕ, является величина $W(t)$, определяемая формулой (*). Если в момент t $W(t) \geq P$, то СФЕ переходит в состояние работы, W обнуляется, а к последовательности $\{t_1, \dots, t_n\}$ добавляется $t_{n+1} = t$. В противном случае ничего не происходит. Если СФЕ перешла в состояние работы, то в нем она пребывает в течение времени T_{work} , выполняя некую свою полезную функцию. По истечении времени T_{work} СФЕ переходит в состояние отдыха, в котором пребывает на протяжении времени T_{rest} , после чего снова переходит в состояние ожидания. Таким образом, завершается полный рабочий такт, и все повторяется сначала.

Для формального описания работы СФЕ введем функцию – индикатор интервала:

$$\text{Ind}_{[x_1, x_2]}(x) = \begin{cases} 1, & x \in [x_1, x_2]; \\ 0, & x \notin [x_1, x_2]. \end{cases}$$

Тогда выходная функция СФЕ в момент t равна

$$z(t) = YN_m \sum_{i=1}^n \text{Ind}_{[t_i + \tau_{out}; t_i + T_{work} + \tau_{out}]}(t).$$

Если известна последовательность $\{t_1, \dots, t_n\}$ (точнее, достаточно только t_n), то t_{n+1} может быть найдено из уравнения

$$P = R \int_{t_n + T_{work} + T_{rest}}^{t_{n+1}} M(s - \tau_{in}) ds.$$

При этом формально полагаем $t_0 = 0$.

1.2. Функционирование органа. Орган – это совокупность описанных СФЕ, причем значения приведенных выше параметров у разных СФЕ могут различаться. Для этих параметров в модели вводятся распределения. Например, пусть значения параметра P у разных СФЕ в органе должны лежать в интервале $[P_1; P_2]$. Тогда вводится распределение с плотностью $f(P)$, так что если всего в органе N штук СФЕ, то количество СФЕ со значениями параметра P в интервале $[P; P + dP]$ там будет $Nf(P)dP$. Если распределенными являются несколько параметров, то для них тоже вводятся свои распределения. При этом распределения для различных параметров считаются независимыми, т.е. совместное распределение, например, для параметров P и Y определяется как $f(P, Y) = f(P)f(Y)$. В качестве базового распределения в данной модели взято бета-распределение, определяемое на интервале $(0; 1)$ как

$$\beta(x) = \begin{cases} 0, & x \notin (0, 1), \\ C(a, b)x^a(1-x)^b, \end{cases}$$

где

$$C(a, b) = \frac{1}{\int_0^1 x^a (1-x)^b dx}.$$

Значения плотности распределения для других интервалов определяются соответствующей заменой переменных.

Выбор именно бета-распределения обоснован тем, что оно наилучшим образом аппроксимирует формы реальных распределений параметров в биологических объектах. Более подробно этот вопрос освещен в [4].

Выходная функция всего органа определяется суперпозицией выходных функций отдельных СФЕ, т.е.

$$Z(t) = \sum_{i=1}^N z_i(t).$$

В заключение имеет смысл вернуться к параметру R отдельной СФЕ. Как было сказано, этот параметр пропорционален параметрам Y и Nm . Коэффициент пропорциональности выбирается из соображений нормировки так, чтобы для всего органа в целом выполнялось условие

$$\sum_{i=1}^N R_i = 1.$$

2. Основные сведения о программе

Программа предназначена для моделирования функционирования систем, состоящих из одного или нескольких формальных органов, описанных выше. Она позволяет сконструировать модели таких систем, сохранять их на жестком диске, загружать с него, а также проводить имитационные исследования созданной системы.

Главное меню содержит команды, предназначенные для осуществления процесса моделирования: запуск и остановку работы модели, ее инициализацию, а также очистку всех мониторов.

Таймер показывает условное время с начала имитационного эксперимента. Он может быть остановлен в любое время и запущен дальше.

Библиотека объектов содержит необходимые для конструирования актуальной модели объекты: орган, источник медиатора, источник энергии, делитель, сумматор, задержка во времени и монитор.

Рабочее поле – это канва, на которой происходит создание и редактирование конкретной модели. По умолчанию это поле заполняется схемой, изображенной на рис.1. При необходимости это поле используется для конструирования новой схемы из списка объектов из библиотеки.

Загрузка и Сохранение модели соответственно с жесткого диска и на него осуществляются с помощью **Файл Головного меню**.

Модель представляет собой совокупность объектов и связей между ними. Каждый объект библиотеки имеет несколько (в том числе может быть 0) входов и выходов. Связь между объектами – это соединения выхода одного объекта с входом другого. Например, модель одного органа состоит из трех объектов – органа, источника энергии и источника медиатора так, что выходы источника включены к соответствующим входам органа. Для наблюдения результатов имитационного исследования модели выход органа подключается к монитору. Именно такая модель изображена на рис.1.

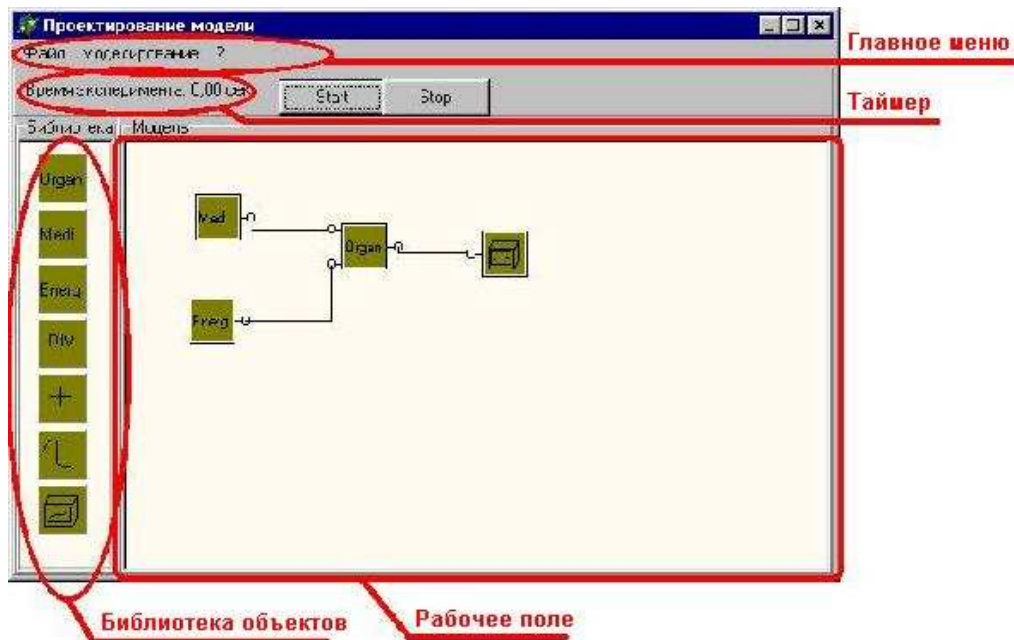


Рис.1. Главная форма программы

Орган - это объект, предназначенный для моделирования анатомического образования в виде совокупности структурных единиц - клеток. Он имеет два входа (для медиатора и энергии) и один выход.

На рис.2 представлена форма настройки параметров органа.

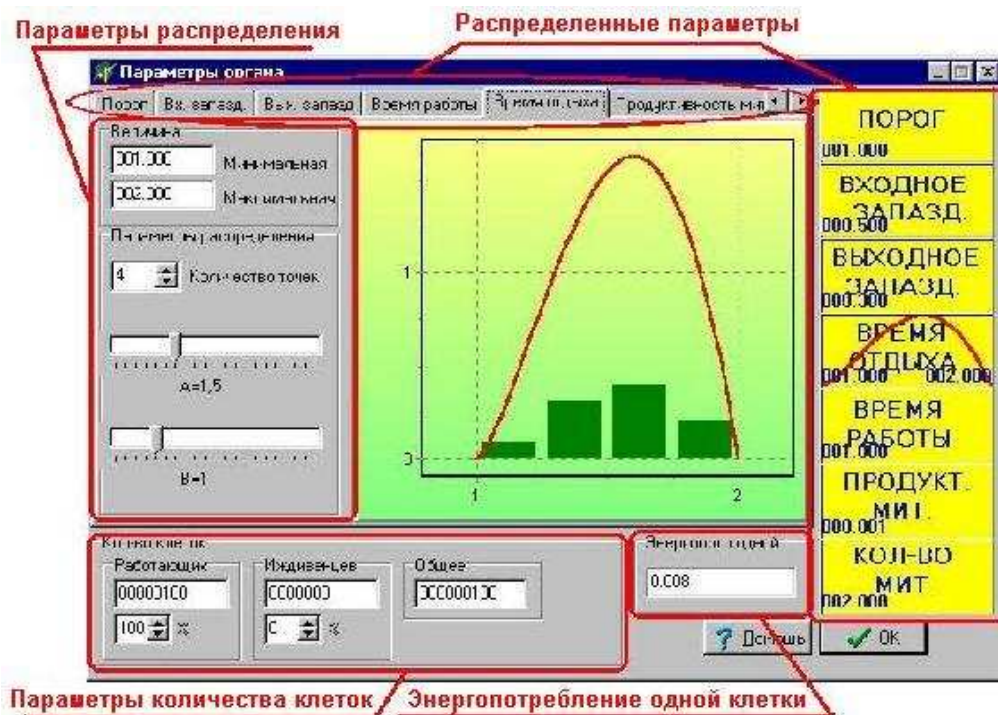


Рис.2. Форма настройки параметров модели органа

С помощью элементов управления **Параметры количества клеток** можно настроить количество клеток в органе и соотношения между количеством активно

функционирующих клеток и клеток, не способных по разным причинам функционировать в данный момент. Поле ввода *Энергопотребление одной клетки* позволят задавать соответствующий параметр органа, специфичный как для органа, так и для характеристики режима его функционирования и состояния адаптации.

Программа позволяет легко имитировать различные формы статистического распределения плотности распределения клеток в органе по всем представленным характеристикам модели, описанной в предыдущем разделе. Соответствующие графические формы распределений индицируются в поле настройки и в уменьшенном масштабе присутствуют справа на специальном поле, позволяющем наглядно увидеть свойства актуальной модели.

Источник энергии - этот объект позволяет моделировать разные типы источников энергии, различающиеся между собой динамикой и мощностью энергии. В данном варианте реализован следующий набор источников: а) линейный рост до некоторого максимума. Настраиваются угол наклона прямой и максимальный уровень; б) экспоненциальный рост энергии с настройкой всех параметров; в) синусоидальная динамика подачи энергии с настройкой амплитуды, частоты и фазы (именно этот случай изображен на рис.3); г) произвольный – периодический. При выборе этого режима пользователь с помощью мыши конструирует график функции, устанавливая по осям абсцисс и ординат максимальные значения, после чего эта форма графика автоматически воспроизводится с периодом, соответствующим установленной величине Max.

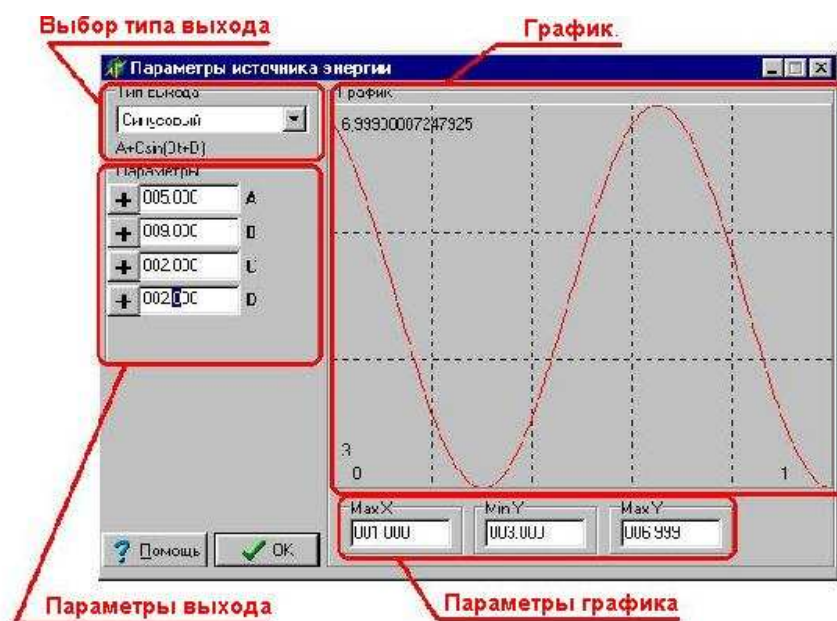


Рис.3. Форма настройки параметров источника энергии.

Программа позволяет зафиксировать графический результат текущего имитационного эксперимента, для того чтобы сравнивать его с последующими, полученными при иных значениях параметров моделирования. При этом формируется специальная экранная форма (рис.4), на которой в режиме двумерного или трехмерного представления разными цветами изображаются сравниваемые графики. Одновременно справа в специальных окнах расшифровываются различия между разными сериями экспериментов. Программа позволяет реализовывать до 5 серий экспериментов для одновременного представления их графиков.



Рис.4. Вид экранной формы для сравнения графических результатов различных серий имитационных экспериментов

Заключение

Описанные в настоящей работе математическая модель и программа представляют собой первое частное применение новой исследовательской технологии, предназначенной для имитационных исследований общих и специфических закономерностей формирования наблюдаемой динамики в физиологии органов как совокупности функций разнесенных во времени и пространстве многоклеточных популяций. Уже этот этап позволяет отметить достоинства новой исследовательской технологии, которые прежде всего заключаются в том, что визуализируются процессы интеграции эффектов функционирования различных клеток на уровне целостного органа. Поскольку динамика изменения состояния многоклеточного органа определяется не только динамикой воздействия на его входе (что пока остается практически единственным средством в традиционных эмпирических технологиях исследования подобных объектов), но и формой плотности распределения актуальных свойств его клеток, впервые представляется возможность исследовать причинно-следственные отношения в модели интактного организма. Мы планируем дальнейшее развитие описанного подхода с включением в него в качестве самостоятельных модулей практически всех разновидностей клеток. Такой подход позволит по восходящему от клеточного уровня постепенно переходить к моделированию функций всех органов человека. С учетом специфики каждой разновидности клеток будут сконструированы регуляторные цепи на разных иерархических уровнях, начиная от гуморальной регуляции и заканчивая гомеостатическими и функциональными регуляторами.

Литература

1. *Григорян Р.Д.* Компьютерное моделирование физиологических процессов обеспечения деятельности человека: концепция и перспективы // Пробл. программирования.- 2003.-№1. - С.-57-67.
2. *Григорян Р.Д.* Концептуальные проблемы управления работоспособностью пользователя с помощью адаптивного компьютера // Там же.- 2001.-№1-2.- С. -121-127.
3. *Куффлер С., Николс Дж.* От нейрона к мозгу.-М.:Мир.-1979. - 440с.
- 4.*Григорян Р.Д.* Анизотропия и нелинейности (общие закономерности изменения состояния мультикомпонентных объектов). - Киев,1990.-24с.- (Препр./АН УССР. Ин-т кибернетики им.В.М.Глушкова; №32).