

В.Г. Книгавко,  
Є.Б. Радзішевська,  
О.П. Мещерякова

Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва  
АМН України,  
м. Харків

## Математичне моделювання процесів, що визначають форму кривих виживаності опромінених еукаріотичних клітин

Mathematic simulation of the processes determining survival curve of exposed eukaryotic cells

**Цель работы:** Построить математические модели процессов, которые обуславливают форму кривых выживаемости, характерных для разных видов клеток, имеющих типичное «плечо» при небольших дозах излучения и участок, который визуально не отличается от линейного, при больших дозах.

**Материалы и методы:** Вероятностное математическое моделирование, алгоритмизация и программирование.

**Результаты:** Построенные модели используют современные представления о доминирующей роли процессов репарации в формировании кривых выживаемости с учетом известного предположения о существовании явления насыщения клеточных систем репарации. Однако, в отличие от известных подходов к учету явления насыщения, построенные модели базируются на ясном определении сущности последнего. Кроме того, рассматриваемые модели впервые учитывают связь между структурно-функциональными особенностями клеточного хроматина и выживаемостью облученных клеток. Результаты работы будут способствовать лучшему пониманию некоторых радиобиологических процессов.

**Выводы:** Модели, представленные в данной работе, позволяют дать новую трактовку известным явлениям существования сублетальных и потенциально-летальных повреждений, причем трактовку, которая, на наш взгляд, лишена части противоречий, свойственных некоторым существующим моделям.

**Ключевые слова:** вероятностное математическое моделирование, репарация радиационных повреждений, кривые выживаемости.

**Objective:** To build mathematical models of the processes determining the shape of survival curves characteristic for various cells, which have a typical “shoulder” at low doses and a linear portion at high doses.

**Material and Methods:** Probability simulation, algorithmization, programming.

**Results:** The created models use modern ideas about a dominating role of reparation processes in forming survival curves with the account of a known suggestion about existence of saturation of cellular reparation systems. But in contrast to the known approaches to the saturation phenomenon, the created models are based on a clear definition of the essence of this phenomenon. Besides, the described models take into consideration the association of structural-functional features of cellular chromatin and survival of the exposed cells. The findings of the research can promote better understanding some radiobiological processes.

**Conclusion:** The models presented in this work allow a new interpretation of the known phenomena of existing sublethal and potentially lethal lesions, which, in our opinion, lacks some contradictions characteristic to the existing models.

**Key words:** probability simulation, reparation of radiation lesions, survival curves.

У працях [1, 2] розглянуто математичні моделі процесів, що визначають форму кривих виживаності клітин, опромінених рентгенівським або гамма-випроміненням. У даній роботі описано й піддано аналізу подібні моделі. Їх основу, як і моделей, розглянутих у працях [1, 2], покладена ідея про те, що клітина виживає, якщо до деякого моменту клітинного циклу (тобто протягом репарабельного інтервалу) в ній будуть репаровані всі небезпечні радіаційні ушкодження (РУ), якими ми вважаємо двониткові розриви (ДР) клітинної ДНК, але за відсутності жодного нерепарабельного ушкодження.

Оскільки комплекс тих ферментів, що здійснюють реплікацію ДНК у еукаріот, подібний (а може, й тотожний) до комплексу тих, що здійснюють рекомбінаційну репарацію ДР ДНК, а реплікація окремих репліконів відбувається незалежно один від одного, ми припускаємо, що кожний з них обслуговується окремим комплексом ферментів репарації (КФР), а також що реплікон як функціональна одиниця є еквівалентним петльовому домену (ПД) як структурній одиниці еукаріотичної хромосоми.

При дозі 5 Гр у клітині, за різними оцінками, утворюється 250–500 ДР, а число петльових доменів у клітині людини складає величину порядку 50000. Тому ймовірність утворення в одному домені декількох ДР дуже мала і, отже, переважна більшість клітин при зазначеній вище дозі має встигнути здійснити репарацію і вижити, що суперечить експериментальним даним.

Розв'язати цю суперечність можна, якщо виходити з відомого погляду [3, 4] про те, що ключову роль у репродуктивній загибелі опромінених клітин відіграють локальні множинні ушкодження ДНК, точніше, про те, що летальними (нерепарабельними) радіаційними ушкодженнями опромінених клітин є кілька

ДР, які утворюються в обмеженій ділянці хромосоми. Можливі різні міркування стосовно того, що є цією ділянкою. Можна припустити, що для клітини утворення двох або більше ДР в одному ПД є нерепарабельним радіаційним ушкодженням. Це припущення покладено в основу моделі 1 цієї статті. Але також можливо, що утворення двох ДР навколо однієї MARs-ділянки або між двома сусідніми MARs-ділянками не дозволяє здійснити репарацію таких ушкоджень. У цьому випадку клітина гине, якщо два чи більше ДР утворяться в деякій ділянці петльового домену, межі якої визначаються сусідніми MARs-ділянками (можливо, ця ділянка є генним доменом). Така ділянка називатиметься ушкодженою ділянкою (УД). Останнє припущення покладено в основу моделі 2.

## Методика дослідження

### Математичні моделі

Стисло нагадаємо основні припущення, на яких базуються моделі у працях [1, 2] та розроблені нами: опромінюється асинхронна популяція клітин; тривалість опромінення і час утворення РУ менші від тривалості клітинного циклу і часу репарації ДР; час, який витрачає КФР на репарацію кожного ДР, однаковий; число КФР у клітині з часом не змінюється.

Нехай  $t$  — тривалість репарабельного інтервалу,  $\tau$  — час, необхідний клітині для репарації кожного ДР,  $T$  — максимальна тривалість репарабельного інтервалу,

$$k = \frac{\tau}{T}, D — \text{доза опромінення, } n_0 — \text{число ДР, що утворюються в середньому на клітину при } D = 1 \text{ Гр,}$$

$S$  — виживаність (ймовірність виживання) клітин.

Розглянемо модель 1.

Нехай  $n_0$  — число транскрипційно активних петльових доменів у клітині, а  $\xi = \frac{n_0 D}{n_0}$ . У межах припущень моделі

1 при  $t < \tau$  клітина виживає тільки за умови, що в ній не утворилося жодного ДР. Імовірність події, яка полягає в тому, що  $t < \tau$ , становить  $k$ . При  $t \geq \tau$  клітина виживає лише якщо в ній не утворилося жодного ДР або число ДР, утворених у кожному з транскрипційно активних ПД, менше двох. Імовірність події, що полягає в тому, що  $t \geq \tau$ , дорівнює  $1 - k$ . Тому  $S = k(P_0)^{n_0} + (1 - k) \cdot (P_0 + P_1)^{n_0}$ ,

де  $P_0$  — імовірність того, що в одному ПД не утворилося жодного ДР,  $P_1$  — того, що в одному домені утворився один ДР.

$$P_0 = e^{-\xi}; P_1 = e^{-\xi}(1 + \xi).$$

Звідси

$$S = e^{-n_0 D} (k + (1 - k) \cdot (1 + \xi)^{n_0}).$$

Нехай  $y = \ln S$ , тоді  $y = \ln(k + (1 - k) \cdot (1 + \xi)^{n_0}) - n_0 D$ .

Графік залежності  $\ln S$  від  $D$  для моделі 1 показано на рис. 1

Розрахунки, на підставі яких побудований графік, наведений на рис. 1, виконували при таких значеннях параметрів моделі:  $n_0 = 50$ ;  $k = 0,1$ ;  $n_d = 2500$ .

Розглянемо модель 2.

Для спрощення зробимо припущення про те, що кожний з транскрипційно активних ПД містить однакову кількість УД. Позначимо цю кількість  $n_y$ .

Нехай величини  $n_0$  і  $k$  мають той же зміст, що й у моделі 1,  $N$  — ціла частина величини  $T/\tau$ ,  $N_m$  — мінімальне з чи-

$$\text{сел } N \text{ і } n_y, \xi = \frac{n_0 D}{n_0 n_y}, \text{ а } \xi_1 = \frac{n_0 D}{n_0}.$$

За моделі 2 клітина гине, якщо хоча б в одній УД утворилося більше одного ДР, або якщо клітина протягом репарабельного інтервалу не встигла репарувати усі ДР, що утворилися. Нехай  $n$  — число ДР, які утворюються при опроміненні в одному ПД. Очевидно, що при  $n > n_y$  клітина неминуче гине. При  $0 < n < n_y$  ушкодження цього ПД не є летальним, якщо всі  $n$  — небезпечні репарабельні радіаційні ушкодження розподілені по одному на різних УД, і тривалість репарабельного інтервалу більша або дорівнює  $n\tau$ .

Математичний вираз для ймовірності виживання окремих клітин у випадку моделі 2 залежить від того, яка з величин більше —  $n_y$  чи  $N$ . Спочатку розглянемо випадок  $n_y > N$ .

При  $t < \tau$  клітина виживає, якщо в ній не утворилося жодного ДР. Імовірність цього ( $P_0$ ) дорівнює  $P_0 = e^{-n_0 D}$

Імовірність того, що  $t < \tau$ , дорівнює  $k$ .

При  $t \leq \tau$  клітина виживає в тому разі, коли в кожній УД утворилося не більше одного ДР, і всі їх, утворені в кожному ПД, клітина встигла репарувати.

При  $t \leq \tau < 2\tau$  у кожному ПД може репаруватися тільки один ДР. Тому ймовірність ( $P_1$ ) виживання  $P_1 = (e^{-\xi_1} + \xi_1 e^{-\xi_1})^{n_0}$ .

Оскільки  $e^{-\xi_1 n_0} = e^{-n_0 D}$ , запишемо  $P_1 = e^{-n_0 D} (1 + \xi_1)^{n_0}$ .

Ймовірність того, що  $t \leq t < 2t$ , дорівнює  $k$ .

При  $2t \leq t < 3t$  у кожному петльовому домені може репаруватися не більше двох ДР, причому для виживання клітини необхідно, щоб ці ДР утворилися в різних УД. Тому ймовірність ( $P_2$ ) виживання клітини в цьому разі становить

$$P_2 = \left( e^{-\xi_1} + \xi_1 e^{-\xi_1} + \frac{\xi_1^2 e^{-\xi_1}}{2} \cdot \frac{(n_y - 1)}{n_y} \right)^{n_0} = e^{-n_0 D} \left( 1 + \xi_1 + \frac{\xi_1^2 (n_y - 1)}{2n_y} \right).$$

Ймовірність того, що  $2t \leq t < 3t$ , також дорівнює  $k$ .

У загальному випадку при  $it \leq t < (i+1)t$ , де  $i < N$ , ймовірність ( $P_i$ ) виживання клітини дорівнює

$$P_i = e^{-n_0 D} \left( 1 + \sum_{n=1}^i \left( \left( \frac{\xi_1}{n_y} \right)^n \frac{n_y!}{n!(n_y - n)!} \right) \right)^{n_0} = e^{-n_0 D} \left( 1 + \sum_{n=1}^i \left( \frac{\xi^n n_y!}{n!(n_y - n)!} \right) \right)^{n_0}.$$

Ймовірність того, що  $it \leq t < (i+1)t$ , при  $i < N$  дорівнює  $k(P_N)$ .

При  $Nt \leq t \leq T$  визначаємо, як

$$P_N = e^{-n_0 D} \left( 1 + \sum_{n=1}^N \left( \frac{\xi^n n_y!}{n!(n_y - n)!} \right) \right)^{n_0},$$

а того, що  $Nt \leq t \leq T$ , дорівнює  $1 - kN$ .

Таким чином,

$$S = e^{-n_0 D} \left( k \left( 1 + \sum_{i=1}^{N-1} \left( 1 + \sum_{n=1}^i \left( \frac{\xi^n n_y!}{n!(n_y - n)!} \right) \right) \right)^{n_0} + (1 - kN) \left( 1 + \sum_{n=1}^N \left( \frac{\xi^n n_y!}{n!(n_y - n)!} \right) \right)^{n_0} \right).$$

Якщо  $n_y < N$ , то

$$\begin{aligned} S &= e^{-n_0 D} \left( k \left( 1 + \sum_{i=1}^{n_y-1} \left( 1 + \sum_{n=1}^i \left( \frac{\xi^n n_y!}{n!(n_y - n)!} \right) \right) \right)^{n_0} + (1 - kn_y) \left( 1 + \sum_{n=1}^{n_y} \left( \frac{\xi^n n_y!}{n!(n_y - n)!} \right) \right)^{n_0} \right) = \\ &= e^{-n_0 D} k \left( 1 + \sum_{i=1}^{n_y-1} \left( 1 + \sum_{n=1}^i \left( \frac{\xi^n n_y!}{n!(n_y - n)!} \right) \right) \right)^{n_0} + e^{-n_0 D} (1 - kn_y) \left( 1 + \sum_{n=1}^{n_y} \left( \frac{\xi^n n_y!}{n!(n_y - n)!} \right) \right)^{n_0}. \end{aligned}$$

Якщо  $N_m$  — менше з чисел  $N$  і  $n_y$ , то у загальному випадку запишемо

$$S = e^{-n_0 D} \left( k \left( 1 + \sum_{i=1}^{N_m-1} \left( 1 + \sum_{n=1}^i \left( \frac{\xi^n n_y!}{n!(n_y - n)!} \right) \right) \right)^{n_0} + (1 - kN_m) \left( 1 + \sum_{n=1}^{N_m} \left( \frac{\xi^n n_y!}{n!(n_y - n)!} \right) \right)^{n_0} \right).$$

Якщо, як і раніше,  $y = \ln S$ , то

$$y = \ln \left( k \left( 1 + \sum_{i=1}^{N_m-1} \left( 1 + \sum_{n=1}^i \left( \frac{\xi^n n_y!}{n!(n_y - n)!} \right) \right) \right)^{n_0} + (1 - kN_m) \left( 1 + \sum_{n=1}^{N_m} \left( \frac{\xi^n n_y!}{n!(n_y - n)!} \right) \right)^{n_0} \right) - n_0 D.$$

Графік залежності « $y$ » від  $D$  для моделі 2 показано на рис. 2.

Розрахунки, на підставі яких побудований графік, показаний на рис. 2, виконували при таких значеннях параметрів моделі:  $n_0 = 50$ ;  $k = 0, 1$ ;  $n_d = 1250$ ,  $n_y = 3$ .

## Результати та їх обговорення

Побудовані нами математичні моделі процесів, що зумовлюють форму кривих виживаності опромієних клітин, визначають форму цих кривих, властиву різним видам клітин, і мають характерне «плече» при невеликих дозах опромінення та ділянку, яка візуально не відрізняється від лінійної, при більших дозах.

Разом з тим непогана відповідність теоретично розрахованих і експериментально отриманих кривих, сама по собі мало про що свідчить. Як відомо [5], добра відповідність між теорією й експериментом спостерігається в найрізноманітніших моделях репродуктивної загибелі, у тому числі, наприклад, у явно

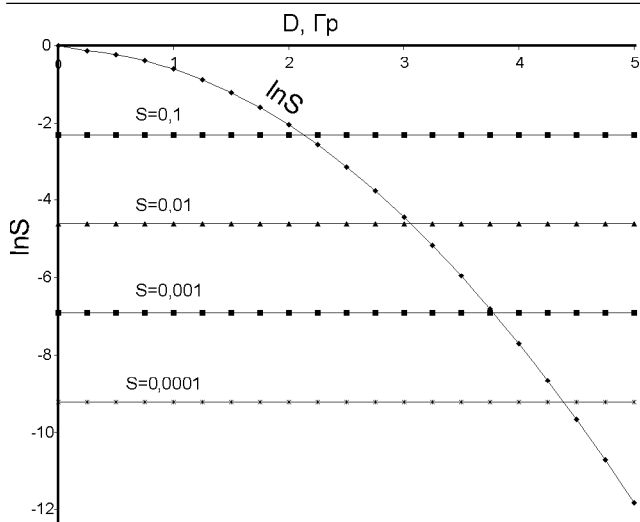


Рис. 1. Залежність логарифму виживаності від дози опромінення для моделі 1

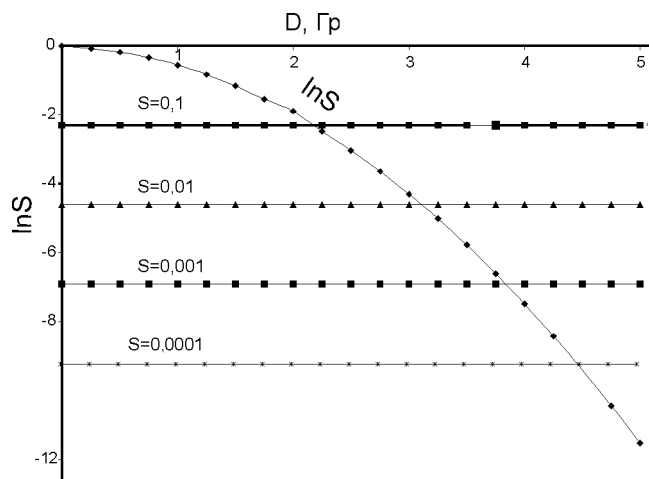


Рис. 2. Залежність логарифма виживаності від дози опромінення для моделі 2

застарілій і неадекватній сучасним уявленням теорії мішеней. Взагалі, при наявності в моделі достатньої кількості параметрів, які можна змінювати, теоретичну криву можливо підігнати майже під будь-яку експериментальну криву з тих, які спостерігаються в радіобіологічних експериментах. Тому основним критерієм коректності математичних моделей процесів, які зумовлюють репродуктивну загибель клітин, слід вважати адекватність моделей досягнутому рівню розуміння механізмів радіобіологічних процесів, несуперечність, а також здатність враховувати відомі з експериментів дані про вплив на виживаність клітин різних факторів (принаймні деяких), що її модифікують.

Побудовані в роботі моделі використовують існуючі зараз уявлення про домінуючу роль процесів репарації у формуванні кривих виживаності і враховують відоме припущення про існування явища насичення клітинних систем репарації. Однак, на відміну від відомих підходів до врахування явища насичення, побудовані в роботі моделі базуються на ясному визначенні сутності цього явища. Крім того, наведені нами моделі вперше враховують зв'язок між структурно-функціональними особливостями клітинного хроматину та виживаністю опромінених клітин.

## ВИСНОВКИ

Моделі, описані у працях [1, 2] і цій роботі, дозволяють дати дещо нове тлумачення відомих явищ існування сублетальних і потенційно-летальних ушкоджень, яке, на наш погляд, позбавлене деяких суперечностей, характерних для деяких існуючих моделей. Цій темі ми плануємо присвятити наступну публікацію.

## Література

1. Книгавко В.Г., Мещерякова О.П., Радзішевська Є.Б. // УРЖ. — 2004. — Т. XII, вип. 4. — С. 431–437.
2. Книгавко В.Г., Мещерякова О.П., Радзішевська Є.Б. // Там же. — С. 438–443.
3. Гродзинський Д.М. Радіобіологія. — К.: Либідь, 2000. — 448 с.
4. Газиев А.И. // Радиц. биол. Радиоэкол. — 1999. — Т. 39, № 6. — С. 630–638.
5. Обатуров Г.М. Биологические модели радиобиологических эффектов. — М.: Энергоатомиздат. — 1987. — 148 с.

Надходження до редакції 20.09.2005.

Прийнято 22.09.2005.

Адреса для листування:  
Радзішевська Євгенія Борисівна,  
ХДМУ, пр-т Леніна, 4, Харків, 61022, Україна