

ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКОЙ СВЯЗИ P53-MDM2 С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ

Джумабекова А.С. Email: Djumabekova630@scientifictext.ru

Джумабекова Айнагуль Сериковна – магистрант,
кафедра математического и компьютерного моделирования,
Международный университет информационных технологий, г. Алматы, Республика Казахстан

Аннотация: в статье описывается влияние белка p53 на возникновение раковых опухолей в организме человека. Производится анализ численного решения динамической математической модели взаимосвязи белков p53 и Mdm2, выполняющих важную роль в регуляции раковых клеток. Модель представляет собой систему дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. В качестве методов решения предложен прямой метод Адамса. Приводится сравнение результатов с методом Рунге-Кутты dde23, разработанным в среде Matlab.

Ключевые слова: связь P53-MDM2, дифференциальные уравнения с запаздыванием, численное моделирование, метод Адамса.

NUMERICAL MODELING OF A DYNAMIC P53-MDM2 MODEL WITH TIME DELAY

Djumabekova A.S.

Djumabekova Ainagul Sericovna – Master's Degree Student,
MATHEMATICAL AND COMPUTER MODELLING DEPARTMENT,
INTERNATIONAL IT UNIVERSITY, ALMATY, REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Abstract: this article describes, which role p53 gene (tumor suppressor) and p53-Mdm2 genes relationship play in formation cancer tumor. Author analyzes the dynamic p53-Mdm2 model with time delay. The model is represented as a system of differential equations with the time delay argument. Numerical solution is studied. Author proposes to find the solutions by the direct Adams method. Obtained numerical results are compared with the results, provided by the dde23 method, which is represented by Matlab platform.

Keywords: dynamic p53-Mdm2 model with time delay, direct Adams method, numerical modeling.

УДК 519.6; 519.8; 51-7; 616

Введение

В современном мире рак становится одной из важных проблем, которая исследуется учеными со всего мира. Одним из подходов по изучению рака является определение роли онкогенов в развитии раковых заболеваний. Широко известно, что белок p53 играет важную функцию в изучении рака. Ген белка p53 регулирует клеточный цикл, выполняя роль супрессора образования злокачественных опухолей. Если поступают сигналы, что клеточные процессы нарушены или поврежден генетический аппарат, белок p53 активируется. Если стрессовый фактор достаточно силен, p53 вызывает апоптоз (отмирание клеток), что приводит к отмене деления потенциальных раковых клеток. Таким образом, при повреждении гена данного белка развиваются онкозаболевания.

Важна также взаимосвязь белка p53 с белком Mdm2. Белок Mdm2 способствует регуляции активности белка p53. Между двумя белками существует механизм отрицательной обратной связи. Как только уровень белка p53 повышается, ген Mdm2 активируется, что приводит к деградации белка p53. При поступлении сигнала о разрушении ДНК белок Mdm2 деградирует, способствуя активации белка p53.

Численное моделирование взаимосвязи белков p53-Mdm2 проводилось в работах [1, 2, 7], в частности, было проведено детальное исследование 2D нелинейной математической модели [7], и получено численное решение с помощью метода Адамса. В данной статье представлено численное решение модели, полученной в работе [4].

Постановка задачи

Динамическая математическая модель взаимосвязи белков p53-Mdm2 представляет собой следующую систему уравнений с запаздывающим аргументом [4]:

$$x_1'(t) = 1 - b_1 x_1(t) \quad (1)$$

$$y_1'(t) = x_1(t) - (a_1 + a_{12} y_2(t)) y_1(t) \quad (2)$$

$$x_2'(t) = f(y_1(t - \tau)) - b_2 x_2(t) \quad (3)$$

$$y_2'(t) = x_2(t) - a_2 y_2(t) \quad (4)$$

где функция $f(x)$ является функцией Хилла

$$f(x) = \frac{x^n}{a + x^n}, \quad a > 0, n \in N$$

$y_1(t), y_2(t)$ – концентрации белков P53 и MDM2;

$x_1(t), x_2(t)$ – концентрации мРНК ;

b_1, b_2 - скорость деградации мРНК ;

a_1, a_2, a_{12} - скорость деградации белков P53 и MDM2, $a_i, b_i, a_{12} \in (0,1], i = 1,2$

Начальные данные для системы (1)-(4) задаются в виде функций историй

$$y_k(q) = \hat{f}_k(q), \quad q \in [-t, 0], \quad k = 1, 2$$

Также известно из [5], следующие соотношения

$$x_1(0) = x_{10} = \frac{1}{b_1}, \quad y_1(0) = y_{10}, \quad x_2(0) = x_{20} = \frac{1}{b_2} f(y_{10}), \quad y_2(0) = y_{20} = \frac{f(y_{10})}{b_2(a_2 + a_{21}y_{10})},$$

Методы решения численные эксперименты

В статье [7] при численном решении 2D нелинейной математической модели взаимосвязи белков p53-Mdm2 был получен результат, что метод Адамса является наиболее предпочтительным в смысле точности и простоты. Также в работе [8] было дано теоретическое обоснование для применения прямых методов Адамса для уравнений с запаздывающим аргументом.

Проверка решений, полученных при помощи метода Адамса, осуществлялась сопоставлением результатов со встроенным в Matlab алгоритмом dde23, основанным на методе Рунге-Кутты. ([9])

Как видно из рисунков ниже, вычисления метода Адамса согласованы с результатами аппарата Matlab.

Сравнение решений метода Адамса и алгоритмом dde23

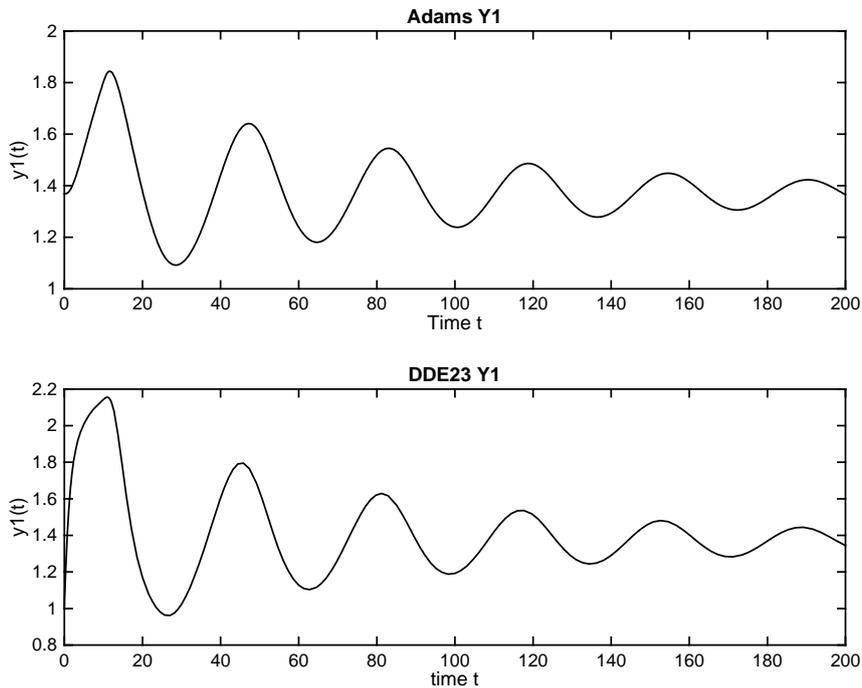


Рис. 1. Концентрация белка p53

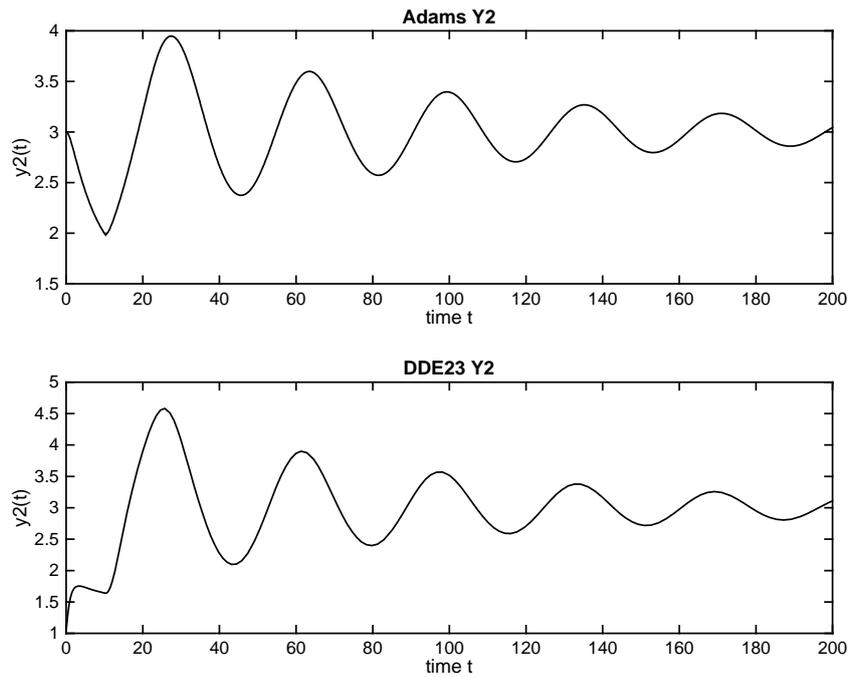


Рис. 2. Концентрация белка Mdm2

Была проведена серия расчетов задачи (1)-(4) с нулевыми значениями функций “историй” в среде Matlab, такой способ был реализован в работах [1,7].

При варьировании параметра запаздывания τ возникают затухающие колебания концентраций, иллюстрирующие взаимодействие белков по принципу обратной связи. При этом система (1)-(4) имеет состояние равновесия, к которому сходятся затухающие колебания. Данные проиллюстрированы ниже.

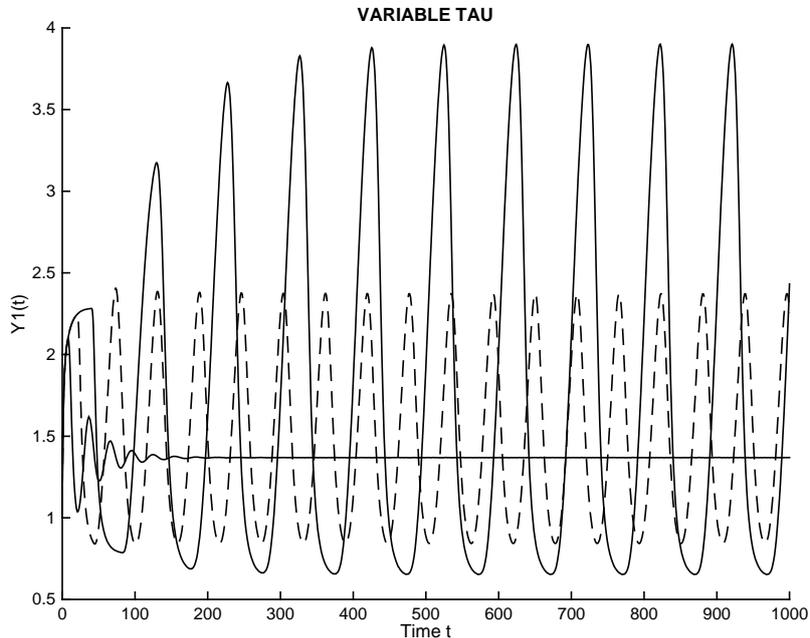


Рис. 3. Концентрация белка p53 при изменяемом параметре запаздывания

Выводы

В работе выполнен численный анализ решений системы уравнений, описывающей динамику концентраций белков p53 и Mdm2 в живом организме. Проведено детальное сопоставление с аналитическим стационарным решением задачи и расчётными данными [4, 5, 6]. Результаты расчётов качественно согласуются с известными лабораторными измерениями.

Список литературы / References

1. *Tiana G., Jensen M.H., Sneppen K.* Time delay as a key to apoptosis induction in the p53 network // *Europ. Phys. J.B.*, 2002. Vol. 29. P. 135–140.
2. *Horhat F.R., Neamtu M., Mircea G.* Mathematical models and numerical simulations for the P53—Mdm2 network // *Appl. Sci.*, 2008. Vol. 10. P. 94–106.
3. *Horhat R.F., Neamtu M., Opris D.* The qualitative analysis for a differential system of the P53—Mdm2 interaction with delay kernel // 1st WSEAS Intern. Conf. on Biomedical Electronics And Biomedical Informatics (BEBI '08). Rhodes, Greece, 2008.
4. *Mihalaş G.I., Neamtu M., Opris D., Horhat R.F.* A dynamic P53-MDM2 model with time delay // *Chaos, Solitons & Fractals* 30 (4), 936-945.
5. *Mircea G., Neamtu M., Opris D.* Hopf bifurcations for dynamical systems with time delay and application // Mirton Publishing House, Timisoara.
6. *Воропаева О.Ф., Шокин Ю.И.* Численное моделирование в медицине: Некоторые постановки задач и результаты расчетов // *Вычисл. технологии*, 2012. Т. 17. № 4. С. 29–55.
7. *Воропаева О.Ф., Шокин Ю.И.* Численное моделирование обратной связи p53—Mdm2 в биологическом процессе апоптоза // *Вычисл. технологии*, 2012. Том 17. № 6, 2012.
8. *Hoo Yann Seong, Zanariah Abdul Majid, Fudziah Ismail.* Solving Second-Order Delay Differential Equations by Direct Adams-Moulton Method // 2013. Article ID 261240, 7 pages.
9. *Kierzenka J., Shampine L.F., Thompson S.* “Solving delay differential equations with dde23”// dde23 tutorial [Electronic resource]. URL: <http://www.radford.edu/~thompson/webddes/ddetut.html/> (date of access: 14.06.2017).