

УДК 51-76

Моделирование процессов митохондриального дыхания в клетках миокарда

В.В. Лазаренко

Научный руководитель: доцент, к.ф.-м.н., Б.С. Мерзликин

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

НИИ кардиологии Томский национальный исследовательский медицинский центр,

Россия, г. Томск, ул. Киевская 111А, 634012

E-mail: lazarenko1@tpu.ru

Modelling of mitochondrial respiration processes in myocardial cells

V.V. Lazarenko

Scientific Supervisor: Assoc. Prof., Ph.D. B.S. Merzlikin,

Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin str., 30, 634050

Tomsk National Research Medical Center, Russia, Tomsk, Kievskaya Str., 111A, 634012

E-mail: lazarenko1@tpu.ru

Abstract. *The present study is devoted to modelling the processes of mitochondrial respiration in myocardial cells. Based on measurements of oxygen concentration during energy homeostasis, it is proposed to investigate the transition from aerobic to anaerobic metabolism and to discover the dynamics of the unobvious relationship between oxygen concentration, ATP, ADP and metabolic processes. This article also presents some of the results of the initial research and the results of the first stage of work.*

Key words: *PySindy, mitochondrial respiration, cardiac mitochondria, myocardium, ATP, ATD.*

Введение

Моделирование процессов митохондриального дыхания в клетках миокарда представляет собой важное направление исследований в области кардиологии и молекулярной биоэнергетики. Митохондрии играют существенную роль в энергообеспечении сердца, а именно они обеспечивают до 90 % синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), который необходим для сократительной функции сердца [1]. Нарушения митохондриального дыхания лежат в основе многих патологий, включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность и реперфузионные повреждения. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности в мире, поэтому моделирование позволит изучить механизмы дисфункции и найти пути их коррекции в будущем. Исследование в этой области позволит лучше понять энергетический обмен, влияние гипоксии, ишемии и гиперфузии в миокарде [2, 3].

Экспериментальные данные часто содержат сложные нелинейные зависимости, в связи с чем метод Python Sparse Identification of Nonlinear Dynamics (PySINDy) приобрел популярность для современных исследователей. Этот метод позволяет идентифицировать из данных дифференциальные уравнения. Алгоритм PySINDy автоматически выделяет наиболее значимые члены в дифференциальных уравнениях, описывающих динамику физической величины, в данной работе – концентрации кислорода. Последнее позволит обнаружить неочевидные взаимосвязи между концентрацией кислорода и метаболическими процессами [4, 5].

В данной работе будут описаны исследования, проведенные совместно с НИИ кардиологии Томского НИМЦ, а именно анализ данных эксперимента и выявление динамики кислорода в тканях миокарда.

Цель работы – создание инструмента для анализа данных эксперимента измерения концентрации кислорода в клетках миокарда для выявления скрытых динамических закономерностей митохондриального дыхания и обнаружения неочевидных взаимосвязей между концентрацией кислорода и метаболическими процессами.

Экспериментальная часть

Настоящая работа основана на экспериментальных данных, которые были получены в результате опытов на лабораторных мышах в количестве 126 единиц с использованием кислородного электрода. В результате эксперимента были выделены следующие группы подопытных мышей: ложнооперированные (ЛО), инфаркт (ИР), адаптация к гипоксии и ложнооперированные (ХНГ ЛО), адаптация к гипоксии и инфаркт (ХНГ ИР), метаболический синдром и ложнооперированные (МС ЛО), метаболический синдром и инфаркт (МС ИР), метаболический синдром с адаптацией к гипоксии и ложнооперированные (МС ХНГ ЛО), метаболический синдром с адаптацией к гипоксии и инфаркт (МС ХНГ ИР).

В соответствии с целью данной работы для построения модели SINDy данные были предварительно очищены от выбросов методом скользящего среднего и сглажены фильтром Гаусса для удаления шумов. Метод SINDy основан на реализации разреженной регрессии для поиска оптимальной линейной комбинации базисных функций. Этот метод используется, чтобы идентифицировать дифференциальное уравнение и определить поведение динамической системы. Используя набор измерений концентрации кислорода x в моменты времени t , SINDy представляет эволюцию во времени в виде

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(x(t))$$

Функция $f(x(t))$ часто является разреженной в пространстве соответствующего набора базисных функций, в качестве которых были выбраны полиномы третьего порядка. Чтобы построить модель SINDy необходимо найти ее основные составляющие, для этого необходимо произвести численное вычисление производных $\dot{x}$, задать наборы базисных функций $\theta(x)$ и разреженных регрессионных решателей. Последнее требуется для получения матрицы E , элементы которой представляют собой вектор-коэффициенты линейной комбинации базисных функций [4]. Эти составляющие модели реализованы встроенными функциями PySINDy. Таким образом, после определения x , $\dot{x}$, $\theta(x)$ и E можно записать аппроксимационную задачу, лежащую в основе SINDy:

$$\dot{x} \approx \theta(x)E$$

Получив таким образом дифференциальные уравнения для нескольких групп и исследовав кривые, полученные в результате визуализации данных, можно выявить общую закономерность.

Результаты

В ходе проделанной работы были получены кривые для различных групп и их производные в виде кривых (рис. 1), найдены точки перегиба, значение скоростей и получены дифференциальные уравнения для всех групп подопытных. В результате была получена таблица значений для всех групп. В некоторый момент времени происходит добавление АДФ, затем кривая резко убывает, что соответствует активному поглощению АДФ, и когда практически весь АДФ профосфорилирован – скорость резко снижается [6].

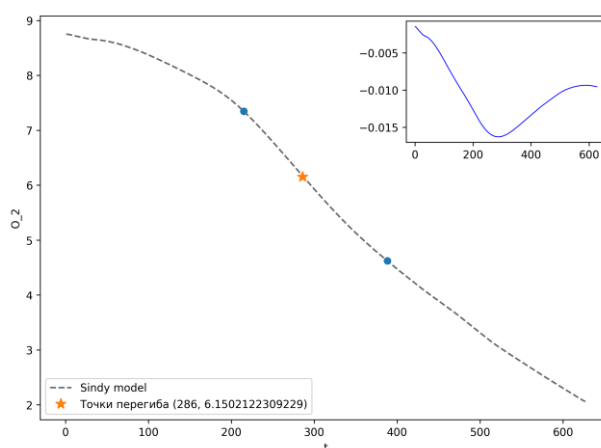


Рис. 1. Зависимости концентрации кислорода от времени для одного случая (МС ХНГ ЛО), в малом окне отображен график производной

Заключение

В результате проведенной работы были получены кривые изменения концентрации кислорода со временем, численно вычислены производные, скорости изменения кривой, найдены точки перегиба, а также получена модель SINDy для каждого случая. В дальнейшем планируется установить закон, которым эти кривые подчиняются.

Список литературы

1. Huss J.M., Kelly D.P. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance // The Journal of clinical investigation. – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 547–555.
2. Lv J., Bhatia M., Wang, X. Roles of Mitochondrial DNA in Energy Metabolism. Advances in Experimental Medicine and Biology // Springer Nature Singapore Pte Ltd. – 2017. – Vol. 1038. – P. 71–83.
3. Sun Q., Karwi Q.G., Wong N., Lopaschuk G.D. Advances in myocardial energy metabolism: metabolic remodelling in heart failure and beyond // Cardiovascular Research. – 2024. – Vol. 120. – P. 1996–2016.
4. Brunton S.L., Proctor J.L., Kutz J.N. Discovering governing equations from data by sparse identification of nonlinear dynamical systems // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2016. – Vol. 113, № 15. – P. 3932–3937.
5. Kaptanoglu A. PySINDy: A comprehensive Python package for robust sparse system identification / Kaptanoglu A., Silva B., Fasel U., Kaheman K., Goldschmidt A., et al. // Journal of Open Source Software. – 2022. – Vol. 7, № 69. – P. 3994. 10.21105/joss.03994. hal-0390389
6. Николс Д. Биоэнергетика. Введение в хемиосмотическую теорию: Пер. с англ. – Москва: Мир, 1985. – 190 с.