

## Математическая модель динамики мутагенеза, индуцированного фрагментом ДНК аденовируса, в клетках млекопитающих

С. И. Лукаш\*, Л. Л. Лукаш<sup>1</sup>, В. Ф. Задорожный

Институт кибернетики НАН Украины  
252187 Киев, Пр. Академика Глушкова, 40

<sup>1</sup>Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины  
252143 Киев, ул. Академика Заболотного, 150

---

*Динамика мутагенеза в клетках китайского хомячка, индуцированного фрагментом ДНК ВAV3, содержащим трансформирующую область, аппроксимирована математическими формулами на основе построенной нами модели. Показано, что набор параметров может служить основой для классификации как клеточных систем, так и их взаимодействий с мутагеном. Вариация параметров и их оптимизация позволяют идентифицировать генетические процессы, происходящие в клеточной популяции под действием мутагенного фактора, и дают возможность прогнозировать результат взаимодействия клеточной системы с мутагеном.*

---

**Введение.** Многие процессы, происходящие в клеточных системах, могут быть описаны аппроксимирующими математическими выражениями путем создания математической модели. Использование в модели набора параметров позволяет провести классификацию как выбранной клеточной системы, так и взаимодействия клеток с мутагеном. Модель, на наш взгляд, может дать обобщенный вид динамики, исследовать влияние вариаций параметров системы на проявление ее состояния в виде мутагенеза и дать возможность прогнозировать взаимодействие классифицированной клеточной системы с мутагеном. При создании модели используются данные эксперимента и предпосылки, базирующиеся на приведенных в литературе данных.

Как было показано в работе [1], обработка клеток китайского хомячка фрагментом ДНК бычьего аденовируса 3-го типа (ВAV3), содержащим его трансформирующую область, приводит к мутагенному эффекту. Причем отмечаются два отклика мутагенной активности — на 3-и и 21-е сут после трансфекции клеток. Анализ наблюдаемой экспериментально динамики мутагенеза в изучаемых объектах и выявленные закономерности позволяют создать математическую модель этого процесса.

В общем случае можно описать биологическую систему функцией многих переменных, число которых определяется желаемой полнотой ее описания [2]. Какое-либо внешнее воздействие (вариация переменной) может вызвать изменения биологической системы, ее ответ. Будем считать, что ответом на воздействие являются, например, выживание всей системы

---

\*Correspondence address.

и проявление мутагенеза в виде увеличения числа мутантов в экспериментальном варианте по сравнению с контрольным.

**Результаты и обсуждение.** В анализируемом эксперименте использовали биологическую клеточную систему с периодом генерации  $\tau_1$ . Начальное число клеток  $N_0 = 10^6$  как в опытном, так и в контрольном вариантах. Условия развития клеточной системы были одинаковыми и постоянными. Постоянно осуществлялось питание системы и расселение. Это позволяет записать закон их размножения в общем виде так:

$$N_{nt} = N_0 \exp(at). \quad (1)$$

Параметр  $a$  — скорость размножения — определим из условия, что через промежуток времени  $t = \tau$  (период генерации) количество клеток удваивается:

$$N_{n(t+\tau)}/N_t = 2 = \exp(a\tau),$$

откуда  $a = \ln 2/\tau = 0,693/\tau$ .

Окончательно имеем для  $\tau = \tau_1$ :

$$N_{nt} = N_0 \exp(0,693 \cdot t/\tau_1). \quad (2)$$

Такие начальные условия приводят к представлению о бесконечном увеличении клеточной популяции. Поэтому первым ограничением станет временной интервал эксперимента. Мы проводили наблюдения при росте популяции от начального значения до значения к концу эксперимента.

Если ограничить питание системы и возможность ее расселения, то тогда мы должны были бы использовать известное логистическое уравнение для описания роста популяции, отражающее стремление клеточной системы стабилизировать свою численность в отдаленные периоды времени, приводя ее в соответствие с имеющимися ресурсами и возможностями [2, 3].

В момент времени  $t = 0$  произвели обработку клеточной системы мутагеном определенной концентрации  $C_i$ . Концентрация мутагена выбрана такой, чтобы выживаемость клеток была не ниже 50 %. В работе с биологическими мутагенами выживаемость могла превышать 80 %. При дозе выше летальной концентрации ( $C_i > C_c$ ) выживаемость равна нулю, т. е. все клетки погибают. Определим через коэффициент  $(1 - C_i/C_c)$  количество выживших клеток.

$$N_{i0} = (1 - C_i/C_c)N_0. \quad (3)$$

Вследствие некоторого различия в проницаемости мембран клеток и их энергетических возможностей (см. формулу (2)) сразу же после трансфекции в популяции среди трансфицированных клеток  $N_i$  присутствуют и нормальные клетки  $N_n$ :

$$N_{v0} = (1 - C_i/C_c)(N_{i0} + N_{n0}) = (1 - C_i/C_c)(\alpha N_0 + (1 - \alpha)N_0), \quad (4)$$

где  $N_{i0} = \alpha N_0$  — количество трансфицированных клеток;  $N_{n0} = (1 - \alpha)N_0$  — количество нормальных клеток.

Здесь для обозначения репарированных клеток мы ввели индекс  $r$ , которым в дальнейшем обозначим и нормальные клетки, подразумевая тем самым, что в пределах выбранных ограничений нет существенной разницы между нормальными и репарированными клетками. Если при обсуждении возникнет необходимость учета различия, то это будет оговорено отдельно.

К трансфицированным клеткам относятся те, в которые через мембрану проникла чужеродная ДНК. В этих клетках возникают повреждения клеточной ДНК, которые могут реализоваться в хромосомные и генные мутации. Такие повреждения возникают с определенной вероятностью и с той или иной эффективностью подвергаются репарации.

Примем, что и трансфицированные и репарированные клетки размножаются по аналогичному закону размножения, но со своими скоростями:

$$N_{\pi} = N_{\pi 0} \exp(at); \quad (5)$$

$$N_{ii} = N_{ii 0} \exp(bt), \quad (6)$$

где  $a = 0,693/\tau_1$ ;  $b = 0,693/\tau_2$  и  $\tau_1, \tau_2$  — скорость и средний период генерации нормальных (репарированных) и трансфицированных клеток соответственно.

На протяжении эксперимента состояние клеточной системы изменяется. Во-первых, происходит размножение трансфицированных и репарированных клеток, вследствие чего изменяются их количество и соотношение. Во-вторых, в отдаленные периоды времени мутаген из-за своего пролонгированного действия [4] вызывает появление мутантов. В-третьих, репарационный механизм клеток будет стремиться исправить возникшие повреждения в трансфицированных клетках и в случае его успешного воздействия клетка переходит из состояния трансфицированной в состояние репарированной.

Обозначим долю клеток, репарированных за единицу времени, как  $\beta$ . Тогда

$$\Delta N_{\pi} = \Delta N_{ii} = \beta \cdot N_{\pi}. \quad (7)$$

Формулы, описывающие закономерности размножения трансфицированных и репарированных клеток, выведем путем записи разностных уравнений. Этот метод часто применяется при математических расчетах в биологических экспериментах [3]. В качестве переменной величины используется отношение текущей переменной  $t$ -времени к  $t$ -периоду генерации клеток (это отношение является дискретной величиной). Наблюдения также осуществляются через определенные фиксированные интервалы времени.

Запишем изменения количества трансфицированных и нормальных (репарированных) клеток в последовательные моменты времени (разностные уравнения первого порядка):

$$t = 0: N_{ii 0} = N_{ii 0} = \alpha \cdot N_{\pi 0}; \quad (8)$$

$$t = 1: N_{ii 1} = N_{ii 0}(1-\beta) + b \cdot N_{ii 0}(1-\beta) = N_{ii 0}(1-\beta)(1+b); \quad (9)$$

$$t = 2: N_{ii 2} = N_{ii 1}(1-\beta)(1+b) = N_{ii 0}(1-\beta)^2(1+b)^2; \quad (10)$$

$$t = 3: N_{ii 3} = N_{ii 2}(1-\beta)(1+b) = N_{ii 0}(1-\beta)^3(1+b)^3. \quad (11)$$

Для момента  $t$  можно записать

$$N_{ii} = N_{ii 0}(1-\beta)^t(1+b)^t. \quad (12)$$

Для нормальных (репарированных) клеток:

$$t = 0: N_{\pi 0} = N_{\pi 0} = (1-\alpha)N_{\pi 0}; \quad (13)$$

$$t = 1: N_{\pi 1} = N_{\pi 0}(1+a) + \beta \cdot N_{ii 0}; \quad (14)$$

$$t = 2: N_{\pi 2} = N_{\pi 1}(1+a) + \beta \cdot N_{ii 1}; \quad (15)$$

$$t = 3: N_{\pi 3} = N_{\pi 2}(1+a) + \beta \cdot N_{ii 2}. \quad (16)$$

После несложных преобразований получаем:

$$N_n = N_{i0}(1+a)^t + \beta \cdot N_{i0} \cdot \sum (1+a)^{t-1-n}(1+b)^n(1-\beta)^n, \quad (17)$$

где суммирование проводится от  $n = 0$  до  $n = t-1$ .

Окончательно с учетом формул (1-4) запишем:

$$N_{ii} = (1-C_i/C_c)\alpha \cdot N_0 \exp(0,693t/\tau_2)(1-\beta)^t(1+b)^t \quad (18)$$

и

$$N_n = (1-C_i/C_c)(1-a) \cdot N_0 \exp(0,693t/\tau_1)(1+a)^t + \\ + \alpha \cdot \beta \cdot N_0 \exp(0,693t/\tau_2) \cdot \sum (1+a)^{t-1-n}(1+b)^n(1-\beta)^n. \quad (19)$$

Поскольку вводимый при трансфекции биологический мутаген является сложным, составным мутагеном, то действие его составных частей обозначим как действие мутагенных факторов. Будем считать (см. [5]), что: 1) мутации происходят у трансфицированных клеток; 2) проявление действия различных мутагенных факторов аддитивно [6]; 3) степень репарации одинакова для всех имеющихся повреждений; 4) мутанты не размножаются на протяжении эксперимента (период размножения  $\tau_\mu > t_{\text{эксп}} > \tau_1$ ) и 5) в течение эксперимента мутанты накапливаются, а их выведение (элиминация) происходит по простому закону: после каждого деления нормальных клеток число накопленных мутантов уменьшается в два раза.

Пусть вероятность обнаружения мутантов в течение эксперимента  $t_{\text{эксп}}$  равна 1, ее можно определить по формуле:

$$P_t = \gamma \cdot t_{\text{эксп}} = \begin{cases} < 1 & \text{при } t < t_{\text{эксп}} \\ 1 & \text{при } t = t_{\text{эксп}} \end{cases} \quad (20)$$

где  $\gamma$  — функция плотности вероятности;  $t_{\text{эксп}}$  — длительность эксперимента.

Согласно пункту 1, количество мутантов в определенный момент времени можно подсчитать, как произведение функции плотности вероятности на количество трансфицированных клеток:

$$m_\mu = \gamma N_i. \quad (21)$$

В соответствии с пунктом 2 обозначим некоторое количество действующих на клетку мутагенных факторов, как  $\gamma_1, \dots, \gamma_h$ , и представим математическую формулировку пунктов 1 и 2 так:

$$m_\mu = \sum \gamma_h \cdot N_i = m_1 + m_2 + \dots + m_h. \quad (22)$$

Формулировку пунктов 1 и 5 выведем следующим образом:

$$m_i = (m_{\gamma 1} + m_{\gamma 2} + \dots + m_{\gamma h})(1/2)^n = \sum \gamma_h \cdot N_i \cdot (1/2)^{t/\tau_1}. \quad (23)$$

Здесь  $n = t/\tau_1$ ;  $h$  — текущий индекс количества факторов, а сомножитель  $(1/2)^{t/\tau_1}$  отражает убыль мутантов при пересеве.

Пункт 3 требует уточнения. Мы согласны с утверждением Ауэрбах [7], что степень репарации зависит от типа повреждения. Поэтому положение пункта 3 входит в определенное противоречие с пунктом 2. Однако для нулевого приближения такое допущение возможно, тем более, что пока не определен механизм мутагенеза, проявляющийся во втором, отдаленном по времени от начала эксперимента, отклике. При более углубленном анализе

выражение (21) следует записывать в виде произведения трех множителей, одним из которых будет степень репарации данного повреждения.

Для вывода закона распределения плотности вероятности можно воспользоваться аналогией с известным в практике статистиков способом нахождения распределения в случае больших выборок [8]. Здесь мы сразу запишем, что функция плотности вероятности имеет вид нормального гауссового распределения:

$$\gamma_h = A \exp(-(t-t_m)^2 / 2\sigma^2), \quad (24)$$

где  $A = 1/\sigma\sqrt{2\pi}$ ;  $t_m$  — среднее (медиана);  $\sigma^2$  — дисперсия.

Это не единственный способ получить нормальный закон. Другой подход дает центральная предельная теорема [8].

Определим частоту встречаемости мутантов  $f_i$ , наблюдаемую в эксперименте, в момент времени  $t$  как отношение числа мутантов  $m_i$  к общему числу клеток  $N_i = N_{ii} + N_{pi}$  в этот же момент времени:

$$f_i = m_i/N_i. \quad (25)$$

После введения терминов, обозначений и предпосылок запишем совокупность уравнений, которые характеризуют представленную клеточную систему и являются ее математической моделью:

$$N_{v0} = (1 - C_i/C_c) \cdot N_0 = (1 - C_i/C_c) \cdot N_0 \exp(a \cdot t); \quad (26)$$

$$N_{v0} = \alpha \cdot N_{v0} + (1 - \alpha) N_{v0} = N_{i0} + N_{r0}; \quad (27)$$

$$N_{ii} = (1 - C_i/C_c) \alpha \cdot N_0 \exp(b \cdot t) (1 - \beta)^i (1 + b)^i; \quad (28)$$

$$N_{pi} = (1 - C_i/C_c) (1 - \alpha) N_0 \exp(a \cdot t) (1 + a)^i + \alpha \cdot \beta \cdot N_0 \exp(b \cdot t) \sum (1 + a)^{i-1-n} (1 + b)^n (1 - \beta)^n; \quad (29)$$

$$N_i = N_{ii} + N_{pi}; \quad (30)$$

$$m_i = m_0 + \sum P_h \cdot N_i \cdot (1/2)^{h \cdot t}; \quad (31)$$

$$f_i = m_i/N_i. \quad (32)$$

Здесь в уравнениях (26—29)  $a$  и  $b$  — скорости размножения репарированных и трансфицированных клеток соответственно. Область допустимых значений: 1)  $0 < C_i < C_c$ ; 2)  $50\% < N_{v0}/N_0 < 90\%$ ; 3)  $b > a > 0$ ; 4)  $m_0 = \text{const}$ .

Формула (32) позволяет рассчитать число мутантов после действия мутагенных факторов в любой момент времени. Нужно лишь определить вид функции плотности вероятности действующего фактора, т. е. построить математическую модель механизма действия мутагенного фактора.

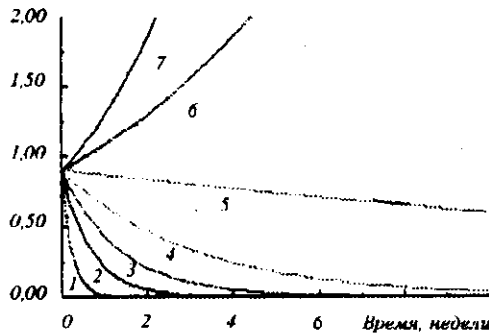


Рис. 1. Рассчитанные по формуле зависимости количества трансфицированных клеток для различных коэффициентов репарации:  $\beta = 0,999$  (1); 0,98 (2); 0,96 (3); 0,94 (4); 0,92 (5); 0,90 (6); 0,88 (7). По оси ординат — количество трансфицированных клеток,  $10^6$ .

Вначале исследуем формулу (28). На рис. 1 приведены рассчитанные по этой формуле зависимости количества трансфицированных клеток для различных коэффициентов репарации (см. формулу (7)). По мере уменьшения коэффициента ход зависимости меняется. Количество трансфицированных клеток может даже возрасти. Такой случай является характерным для ослабленной репарационной системы или множественности и сложности повреждений.

Перейдем к анализу формулы (32). Разберем первый случай, когда действует только один фактор с функцией плотности вероятности  $\gamma_1$ , который определим как простое накопление мутантов, возникших из-за множественности повреждений после общей трансфекции, и примем равной 1;  $\gamma_1 = 1$ .

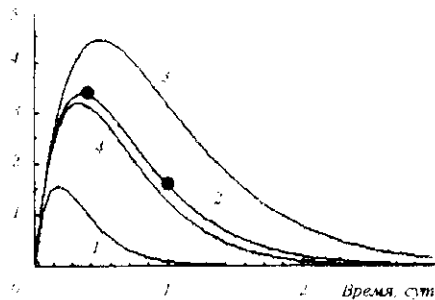


Рис. 2. Зависимость частоты мутантов от времени для различных коэффициентов репарации. Точками обозначены экспериментальные данные, полученные при трансфекции клеток китайского хомячка фрагментом ДНК BAV3, содержащим трансформирующую область.  $\tau_1 = 1,0$  с (1—3);  $\tau_2 = 3,5$  с (4);  $\beta = 0,999$  (1); 0,98 (2, 4); 0,96 (3). По оси ординат — частота мутантов,  $10^5$ .

На рис. 2 показаны рассчитанные по формуле (32) с учетом формул (26—31) зависимости частоты мутантов от времени для различных коэффициентов репарации. Экспериментальные точки, полученные при трансфекции клеток китайского хомячка фрагментом ДНК BAV3, содержащим трансформирующую область, хорошо ложатся на кривую 2.

Коэффициенты имели следующие значения:

$$\begin{array}{ll} a = 0,693; & \tau_1 = 1 \text{ сут}; \\ b = 1,386; & \tau_2 = 0,5 \text{ сут}; \\ \alpha = 0,9; \beta = 0,98; & (1 - C_1 / C_0) = 0,8; \\ k = 32 \cdot 10^5 \text{ — поправочный множитель,} & m_0 = 0. \end{array}$$

Для зависимостей 1 и 3 отличие было в коэффициенте  $\beta$ , который приведен на рис. 2. Сравнение зависимостей 1—3 позволяет выбрать значение коэффициента репарации для дальнейших математических расчетов, а также судить об эффективности репарации, об относительной скорости репарации для данной клеточной системы и данного мутагенного фактора.

Отсюда можно сделать вывод о том, что мутагенез в ранние сроки является проявлением действия механизма репарации, а величина пика свидетельствует о степени его действия. Такой вывод согласуется с мнением, высказанным Ауэрбах, которая связывает эту репарацию с эксцизионной [6, 7].

Ауэрбах в работе [7] высказывает мнение, что эффективность эксцизионной репарации можно повысить, увеличивая продолжительность периода репарации, т. е. периода между мутагенным воздействием и началом первого деления. Действительно, изменив в формуле (32) величину  $\tau_2 = 0,5$  сут на величину  $\tau_2 = 3,5$  сут, получаем зависимость 4 на рис. 2. Здесь

наблюдается снижение частоты мутаций, что и подтверждает наш вывод о взаимосвязи эффективности репарации и проявления мутагенеза в ранние сроки.

Таким образом, первый пик мутагенеза можно объяснить как действие эксцизионной репарации.

Теперь рассмотрим действие двух факторов:  $\gamma_1 = 1$  и  $\gamma_2$  — с плотностью вероятности возникновения мутантов в виде нормального распределения, медианой  $t_2 = 3,4$  и дисперсией  $\sigma = 0,8$  (см. (22) ):

$$\gamma_2 = A \exp(-(t-t_2)^2/2\sigma^2). \quad (33)$$

На рис. 3 приведена рассчитанная по формуле (32) кривая динамики,

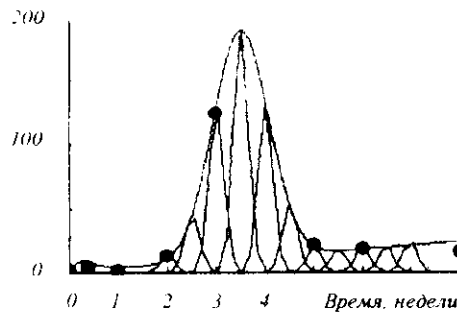


Рис. 3. Рассчитанная по формуле (32) кривая динамики. Точками обозначены экспериментальные данные. По оси ординат — частота мутантов,  $10^{-5}$ .

на которую нанесены экспериментальные точки. Имеется хорошее согласие эксперимента с теоретической кривой при указанных параметрах.

Для проверки правильности выбора вида функции плотности вероятности выполним дифференцирование полученного выражения для частоты мутаций. Для координаты, соответствующей локальному максимуму частоты мутаций, первая производная этой функции должна быть равна нулю. Перепишем формулу (32) в таком виде:

$$f_t = m_{1t}/N_t + m_{2t}/N_t \quad (34)$$

и, поскольку действие факторов независимо, далее

$$df_{1t}/dt = d/dt (\gamma_1 \cdot t (1/2)^{t/t_1} \cdot N_t/N_t); \quad (35)$$

$$df_{2t}/dt = d/dt(\gamma_2 \cdot t(1/2)^{t/t_2} \cdot N_t/N_t).. \quad (36)$$

Очевидно, что достаточно продифференцировать функцию плотности вероятности в точках максимумов, так как остальные множители для заданной координаты являются постоянными величинами. В эксперименте мы наблюдали максимум первого пика мутаций при  $t_1 = 0,4$  недели, а второго — при  $t_2 = 3,4$  недели.

Подставим  $t_1$  в формулу (35), а  $t_2$  — в формулу (36).

Действительно, при этих значениях первые производные становятся равными нулю. Это подтверждает правильность выбора вида функций мутагенных факторов.

Более подробно рассмотрим математическое описание второго пика мутаций. Как известно, экспериментальную зависимость и описывающую ее математическую формулу лучше сравнивать методом наименьших квадратов. При этом подгонку можно вести путем разложения функции, описыва-

ющей экспериментальную зависимость, в ряд Фурье с набором независимых коэффициентов и ортонормированных функций (см. рис. 3) [8].

Вид ортонормированных функций на отрезке  $(0, t_{\text{эксп}})$  — длительность эксперимента — выберем аналогичным основной функции, но с  $\sigma = 0,2$ .

Тогда

$$\nu_i = \begin{cases} L_i \exp(-(t-t_i)^2/2\sigma^2) & \text{при } |(t-t_i)| < \sigma \\ 0 & \text{при } |(t-t_i)| \geq 2\sigma, \end{cases} \quad (37)$$

где  $L_i$  — нормировочный множитель, выбираемый из условия

$$L_i^2 \int_0^{t_{\text{эксп}}} \exp(-(t-t_i)^2/2\sigma^2) dt = 1, \quad (38)$$

и ряд Фурье запишем в виде

$$F(f) = a_0/2 + \sum a_i \nu_i, \quad (39)$$

где  $a_0 = 0$  из условия симметрии.

Суммирование производится от  $i = 0$  до  $\infty$  или до того числа, которое соответствует количеству ортонормированных функций и коэффициентов при них для получения огибающей с требуемой точностью.

Чтобы получить с приемлемой точностью огибающую, подобную по

Таблица 1

Значение коэффициентов при ортонормированных функциях при разложении в ряд Ферми экспериментальной кривой

$t_i$	Соотношение $t_i/a_i$						
	$a_i$						
	$a_1$	$a_2$	$a_3$	$a_4$	$a_5$	$a_6$	$a_7$
$t_1 = 2$	13	—	—	—	—	—	—
$t_2 = 2,5$	—	45	—	—	—	—	—
$t_3 = 3$	—	—	130	—	—	—	—
$t_4 = 3,5$	—	—	—	192	—	—	—
$t_5 = 4$	—	—	—	—	133	—	—
$t_6 = 4,5$	—	—	—	—	—	55	—
$t_7 = 5$	—	—	—	—	—	—	20

виду в эксперименте, достаточно ограничиться как минимум набором из семи ортонормированных функций и коэффициентов при них (табл. 1).

Сопоставим также количество мутантов и трансфицированных клеток. Для определения  $N_{ii}$  воспользуемся формулой (28), а данные о мутантах возьмем из эксперимента и дополним недостающие значения из аппроксимирующей кривой на рис. 3 (табл. 2).

Анализ этой таблицы показывает, что отношение  $m_i/N_{ii}$  возрастает от  $t = 1$  до  $t = 8$  примерно в  $10^5$  раз, хотя ожидалось изменение этого отношения не более чем на порядок (до 10 раз).

Учитывая введенное ранее предположение, что мутанты образуются из трансфицированных клеток, можно сделать вывод о неполном соответствии этого предположения реальной картине. Действительно, если исходить из того, что частоты мутаций в эксперименте имеют порядок  $10^{-5}$ , то, очевид-



Таблица 2  
Значения рассчитанного теоретически количества трансфицированных клеток

Параметр	Время, недели							
	1	2	3	4	5	6	7	8
$m_i$	2	20	124	—	—	—	18	17
Аппроксимирующая кривая	—	—	—	130	50	20	—	—
$N_{ii}$	216000	52000	12400	2982	715	171	41	9
$m_i/N_{ii}$	$10^{-5}$	$4 \cdot 10^{-4}$	$10^{-2}$	$4 \cdot 10^{-2}$	$7 \cdot 10^{-2}$	$10^{-1}$	0,44	2

но, иным должно быть количество трансфицированных клеток в период от 2 до 8 недель.

Этот факт позволяет теперь сформулировать условие репарации трансфицированных клеток (формула (7)) несколько иначе: в результате действия репарационной системы и в зависимости от ее эффективности клетка переходит в состояние неустойчивости. Это состояние может характеризоваться периодом генерации, близким к таковому здоровой клетки, но клетка остается трансфицированной и в какой-то момент времени может подвергнуться мутагенезу.

В заключение приведем основные выводы:

1. Сформулированы условия и характеристики используемой клеточной системы для создания математической модели.
2. Записана система уравнений, описывающих динамику развития клеточной системы и мутагенеза в ней.
3. Проанализированы выведенные уравнения и показано хорошее согласие между экспериментальными и теоретически рассчитанными данными.
4. На основании анализа математической модели уточнены предпосылки математической модели и сделан вывод о возможной неустойчивости репарированной клетки, что может проявиться в виде мутагенеза в отдаленные периоды времени.
5. Показана возможность классификации клеточной системы и ее репарационной системы по типичным параметрам и на основании этого возможность прогнозирования событий в клеточной системе.
6. Показано, что для качественной аппроксимации экспериментальных данных целесообразно использовать преобразования Фурье.

С. І. Лукаш, Л. Л. Лукаш, В. Ф. Задорожний

Математична модель динаміки мутагенезу, індукованого фрагментом ДНК аденовірусу, в клітинах ссавців

Резюме

Динаміка мутагенезу, індукованого фрагментом ДНК ВAV3, що містить трансформуючу область, у клітинах китайського хом'ячка, апроксимована математичними формулами на основі побудованої нами моделі. Показано, що набір параметрів моделі може бути базою для класифікації як клітинних систем, так і їх взаємодій з мутагеном. Варіація параметрів та їх оптимізація дозволяють ідентифікувати генетичні процеси, що проходять в клітинній популяції під дією мутагенного фактора і дають можливість прогнозувати результат взаємодії клітинної системи з мутагеном.

S. I. Lukash, L. L. Lukash, V. F. Zadoroznyi

Mathematical model of mutagenesis dynamics under the action of adenovirus DNA fragment

Summary

*Dynamics of mutagenesis in Chinese hamster cells under the action of BAV3 DNA fragment containing transforming region is approximated by mathematical formulas on the basis of a model created by us. It is shown that a set of parameters might be a foundation for classification as cell systems as their interactions with a mutagen. Variation of parameters and their optimization help us to identify genetic processes which are taking place in the cell population under the action of mutagenic factor and give a possibility to prognosticate results of cell system — mutagen interaction.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lukash L. L., Buzhievskaya T. I. Role of early viral genes in mutagenesis // *Biotechnol. Cur. Prog.*—1991.—1.— P. 119—131.
2. Митропольский Ю. А. О некоторых аспектах применения дифференциальных уравнений в биологии // *Мат. методы в биологии: Тр. II респ. конф.*— Киев: Наук. думка, 1983.—С. 3—8.
3. Гроссман С., Тернер Дж. Математика для биологов.—М.: Высш. шк., 1983.—С. 383.
4. Бабушкина Н. А. Математическая модель системы «организм—опухоль» для отработки эффективных режимов химиотерапии экспериментальных опухолей // *Мат. моделирование в иммунологии и медицине: Тез. докл. междунар. рабоч. сов.* — Киев, 1989.—С. 9—10.
5. Костюк П. Г. и др. Биофизика.— Киев: Вища шк., 1988.—С. 503.
6. Шноль С. Э. Факторы, определяющие направление и скорость биологической эволюции // *Мат. моделирование биол. процессов.*— М.: Наука, 1979.—С. 22—23.
7. Ауэрбах Ш. Проблемы мутагенеза.— М.: Мир, 1978.—С. 463.
8. Хемминг Р. В. Численные методы.—М.: Наука, 1972.—С. 287.