



ЕСТЕСТВЕННЫЕ НАУКИ: НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ИННОВАЦИИ

Статьи

УДК 51-76, 519.876.5
ББК 58

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА НА БАЛАНС МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Алексеевко Александр Юрьевич

Аспирант кафедры биоинженерии и биоинформатики
Волгоградского государственного университета
sashaalekseenko@gmail.com
Проспект Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Аннотация. Показан подход математического моделирования показателей TNF-б в хрящевой ткани на уровень металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. Рассматриваются некоторые возможные инструменты управления процессами ремоделирования хряща.

Ключевые слова: хрящевая ткань, математическое моделирование, металлопротеиназы.

При моделировании опорно-двигательного аппарата упор делается на суставный хрящ, который представляет собой сложный материал, состоящий из различных компонентов и обладающий высокими показателями физических свойств. Это достигается благодаря составу внеклеточного матрикса, содержащего в большей части коллаген и протеогликаны. Специфическая механическая архитектура обеспечивается коллагеном [4; 5]. Протеогликаны в большей степени состоят из гликозаминогликанов, а также хондроитин сульфата, дерматосульфата и кератосульфата. Биологические молекулы внеклеточного матрикса включают цитокины, факторы роста. Регулирование и целостность биомолекул хрящевой ткани поддерживают хондроциты.

Для получения данных всех необходимых специфических биомаркеров нужно понимать все физиологические, анатомические, биохимические и генетические параметры, которые участвуют в ремоделировании хрящевой ткани. Эффекты фактора некроза опухоли – б (TNF-б) в организме хорошо изучены, и ученые имеют достаточно полную картину о механизмах действия TNF-б на металлопротеиназы [8; 9]. В литературе есть работы по созданию математической модели, описывающей события на системном уровне действия TNF-б в организме [1; 2]. Подход описанный здесь, позволит подойти непосредственно к математическому моделированию биодинамики процесса ремоделирования хрящевой ткани, связанного с TNF-б.

Целью работы является повышение качества знаний о биомолекулярных взаимодействиях, расширение понимания о биологических системах, и преобразование этой информации в инновационные проекты для разработки новых инженерных биоматериалов, устройств и процессов [3; 4].

Внеклеточный матрикс хрящевой ткани постоянно подвержен процессам реконструкции. Высказывается гипотеза, что по какой-то причине катаболический потенциал в рамках совместной среды перекрывает анаболический, что приводит к необратимому разрушению хрящевой ткани в суставе. Многие протеолитические ферменты обладают способностью разрушать коллагеновый матрикс суставного хряща, в том числе некоторые из металлопротеиназ [8]. Матриксные металлопротеиназы (далее – ММП) представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, коллективно способных разлагать все компоненты внеклеточного матрикса. При активации они распознают специфические последовательности в белках внеклеточного матрикса, а затем расщепляют эти белки. ММП-1 интерстициальная коллагеназа (коллагеназа-1) производится в основном (но не исключительно) синовиальными клетками в суставе. ММП-1 эффективно разрушает коллаген типа 1 и 3. ММП-2 является желатиназой, которая секретируется стромальными клетками под синовиальную выстилку, обладает способностью разрушать агрекан и внеклеточный матрикс, а также коллаген типа 1, 2, 3. ММП-3 стромалезин-1 специфична для протеогликанов внеклеточного матрикса, таких как версикан и агрекан. ММП-7 (матрилизин) расщепляет протеогликанов и коллаген типа 3, 4, 5, 9, 10, 11. Также активная форма ММП-7 активирует про-ММП 1, 2. ММП-8 (коллагеназа нейтрофилов) секретируется нейтрофилами, также как и ММП-9, совместно с макрофагами и синовиальными клетками. ММП-12 (металлоэластаза) секретируется макрофагами, обладает способностью разрушать коллаген типа 4, протеогликанов, а также различные компоненты внеклеточного матрикса. ММП-13 является коллагеназой (коллагеназа-3), секретируется хондроцитами, обладает специфичностью к коллагену типа 2, и в мень-

шей степени разрушает коллаген типа 1 и 3, а также агрекан [6;9].

Металлопротеиназы подавляются специфическими эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), которые включают 4 типа: ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3, ТИМП-4. ТИМП-1 ингибирует ММП-1, ММП-3, ММП-9. ТИМП-2 ингибирует про-ММП-2. ТИМП-3 ингибирует ММП-2 и ММП-9, в то время как ТИМП-4 является хорошим ингибитором для всех классов ММП без предпочтений к каким либо конкретным ММП [6].

Одним из основных цитокинов, определяющим в большом количестве в синовиальной жидкости и структуре хряща, является фактор некроза опухоли – б (TNF-б). Под воздействием TNF-б хондроциты резко усиливают синтез металлопротеиназ, таких как коллагеназа-1 (ММП-1) и коллагеназа -3 (ММП-13), которые разрушают коллаген и прекращается синтез протеогликанов и коллагенов хряща [4]. Тем самым, фактор некроза опухоли - б один из ключевых компонентов, участвующих в remodelировании хрящевой ткани.

Vryan J Heard et al. [7], проведя анализ синовиальной жидкости из коленного сустава у пациентов с диагнозом ОА и РА, количественно определили уровень экспрессии 8 типов ММП и 4 типов ТИМП методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для математического моделирования использован принцип анализа главных компонентов, один из основных способов уменьшить размерность данных, потеряв наименьшее количество информации. Этот метод может показать, какой из ММП имеет наибольший весовой коэффициент в группах исследования.

В исследовании были количественно определены концентрации специфических ММП (1, 2, 3, 7, 8, 9, 12 и 13) и ТИМП (1, 2, 3, 4).

Показаны достоверные изменения ММП-3 на ранних этапах ОА в сравнение с нормой. Уровни экспрессии ММП-2, 7, 8, 9 и 13 были значительно повышены в образцах синовиальной жидкости с ОА в сравнение с ранним ОА, а так же значительно повышены по сравнению с уровнем экспрессии ММП-1, 2, 7, 8, 9 и 13 в норме.

При исследовании тканевых ингибиторов металлопротеиназ, показаны значительные увеличения уровня экспрессии ТИМП-1, 2 на ранних стадиях ОА и ТИМП-2 при ОА.

Методика исследования

Несмотря на ряд существенных различий в экспрессии белка ММР, наблюдаемые между нормой, ранним ОА, ОА и РА синовиальной жидкости, возможно применение принципа компонентного анализа уровня ММР для определения конкретных взвешенных коэффициентов влияния на эти состояния.

Идея метода главных компонент (разложение Карунена-Лоева, Principal Component Analysis, PCA) – проекция данных на гиперплоскость с наименьшей ошибкой проектирования. Эквивалентная формулировка: поиск проекции на гиперплоскость с сохранением большей части дисперсии в данных.

На основе полученных значений строилась корреляционная матрица, учитывалось, что сумма собственных значений равна числу (активных) переменных, для которых выделены факторы, при этом среднее ожидаемое собственных значений равна единице или больше нее.

Целью данного метода является, представить выборку в пространстве меньшей размерности $d < D$, причем в новом пространстве «схожие» объекты должны образовывать компактные области.

Причины сокращения размерности:

- уменьшение вычислительных затрат при обработке данных
- сжатие данных для более эффективного хранения информации
- визуализация данных
- извлечение признаков
- интерпретация данных

При использовании двухканального раstra, перемещение и вращение осей и трансформация данных осуществляется следующим образом:

- данные приводятся в виде диаграммы рассеяния.
- для связи точек на диаграмме рассеяния вычисляется эллипс

– определяется главная ось эллипса. Главная ось станет новой осью x , первой главной компонентой (PC1). PC1 изображает наибольшую дисперсию, так как это самый крупный разрез, который можно сделать через эллипс. Направлением PC1 является собственный вектор, а его величиной – собственное значение. Угол оси x к PC1 – это угол поворота, который используется в трансформации.

– вычисляется перпендикуляр ортогональной линии к PC1. Эта линия является второй главной компонентой (PC2) и новой осью для исходной оси y . Новая ось отражает самую большую дисперсию, что не делает PC1.

При использовании собственных векторов, собственных значений и вычисленной ковариационной матрицы входных данных многоканального раstra, создается линейная формула, определяющая сдвиг и поворот. Эта формула применяется для трансформации каждого значения ячейки относительно новой оси.

Анализ главных компонент провели для полученных концентраций ММР при помощи пакета программ Statistica 8.0. В результате вычислений, получены три основных компонента (таблица 1.А), которые включали 90 % от общей дисперсии выборки данных. Четвертый компонент, составляющий 10 %, не учитывался, так как средние ожидаемые значения для этих показателей меньше единицы. Эти группы представляют собой комбинацию из различных состояний заболеваний. Коэффициент плотности или нагрузки каждого ММР для PC-1 и PC-2 (таблица 1.Б), показали что ММР -2, 8 и 9 имеют наибольшее влияние при ОА и РА.

Полученные результаты позволяют изучить взаимосвязь между различными переменными, выявить скрытые факторы (направляющие факторные пространства минимально возможной размерности), которые сделали бы возможным визуализировать эти группы и нанести результаты на карту полученных пространств.

Таблица 1

А. Анализ главных компонент, компоненты для нормы, раннего ОА, ОА и РА

PC-1	3.44	43 %
PC-2	1.53	19 %
PC-3	1.09	14 %
PC-4	0.76	10 %

Б. Показатели весового коэффициента для нормы, раннего ОА, ОА и РА

ММР	PC1	PC2	PC3
ММР-1	0.2704	0.5714	-0.2679
ММР-2	0.4037	-0.2209	-0.2829
ММР-3	0.3665	0.416	-0.2448
ММР-7	0.2875	-0.1492	0.6697
ММР-8	0.4962	-0.1641	-0.0277
ММР-9	0.4130	0.0671	0.4098
ММР-12	0.0239	0.5104	0.3486
ММР-13	0.3599	-0.3706	-0.2225

Приведенный метод математического моделирования позволяет оценить степень влияния изучаемых параметров на процесс с учетом весовых коэффициентов. Аналогичный подход может быть применен для оценки количественной степени влияния фактора некроза опухоли (TNF- β) на уровень металлопротеиназ и их ингибиторов в хрящевой ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горячев, А. Н. Математическое моделирование компонента тиреоидной дисрегуляции при хроническом эндотоксикозе / А. Н. Горячев, С. А. Калашникова, В. В. Новочадов // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15 – №3. – С. 167–168.
2. Калашникова, С. А. Структурно-функциональные изменения щитовидной железы как компонент хронического эндотоксикоза. / С. А. Калашникова, Л. В. Полякова, В. В. Новочадов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – №12. – С. 707–711.
3. Маланин, Д. А. Восстановление повреждений хряща в коленном суставе. / Д. А. Маланин, В. Б. Писарев, В. В. Новочадов. – Волгоград: Волгоградское научное издательство, 2010. – 518 с.

4. Маланин, Д. А. Инновационные технологии в восстановлении коленного сустава при его повреждениях и заболеваниях / Д. А. Маланин, В. В. Новочадов, О. Г. Тетерин, И. А. Сучилин, А. Л. Жуликов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2009. – №2. – С. 7–13.

5. Новочадов, В. В. Ремоделирование суставного хряща в условиях эндогенной интоксикации / В. В. Новочадов, Н. М. Гайфуллин, Д. М. Фролов // Фундаментальные исследования. – 2012. – №10(2). – С. 271–275.

6. Page-McCaw, A. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling / A. Page-McCaw, A. J. Ewald, Z. Werb // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2007. – 8(3) – P 221–233

7. Heard, B. J. Matrix metalloproteinase protein expression profiles cannot distinguish between normal and early osteoarthritic synovial fluid / B. J. Heard, Liam Martin, J. B. Rattner, C. B. Frank, D. A. Hart and R. Krawetz // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2012. – 13 – 126 p.

8. Novochadov, V. V. Growth factor technologies in cartilage tissue engineering (review) / V. V. Novochadov // European Journal of Molecular Biotechnology. – 2013. – Vol. 1 – №1. P.5–10.

9. Rhim, E. M. Stimulation of matrix metalloproteinases by tumor necrosis factor- β in human pulp cell cultures. / E. M. Rhim, S. J. Ahn, J. Y. Kim, K. H. Kim, H. W. Lee, E. C. Kim, K. Y. Kim, S. H. Park // J Endod. – 2013 – 39(6) – P 795–800.

INFLUENCE OF THE ALPHA TUMOR NECROSIS ON MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS BALANCE IN CARTILAGE TISSUE: MATHEMATICAL MODELING

Alekseenko Aleksandr Yurievich

Postgraduate Student, Bioengineering and Bioinformatics Department
Volgograd State University
sashaalekseenko@gmail.com
Prospect Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation

Abstract. Mathematical modeling approach ratios TNF- β in the cartilaginous tissue level metalloproteinases and their tissue inhibitors is shown. The possible tools of process management cartilage remodeling are discussed.

Key words: cartilage, mathematical modeling, metalloproteinases