

## ПРОГРАММНЫЙ СИМУЛЯТОР РЕАКЦИЙ АЭРОБНОЙ КЛЕТКИ НА ДИСБАЛАНС ЭНЕРГИИ

Разработан специализированный программно-моделирующий комплекс (МК) для симуляции основных эффектов, выявленных при функционировании автономных механизмов обеспечения баланса между скоростью синтеза (СС) и скоростью потребления (СП) молекул аденозинтрифосфата (АТФ) в виртуальной аэробной клетке (ВАК) при изменениях СП. Основа МК – это двухкомпонентная математическая модель (ММ) реакций митохондрий на дисбаланс между СП и СС. Один компонент ММ описывает зависимость быстрой биохимической регуляции СС при изменениях соотношения концентраций АДФ/АТФ, а второй компонент ММ связывает СС с тотальной площадью митохондрий ВАК. Интерфейс пользователя МК ориентирован на физиолога-исследователя и позволяет настраивать характеристики ВАК для проведения и анализа компьютерных экспериментов. Тестовые исследования выявили адекватность ММ к ВАК. МК является компонентом для включения в разрабатываемый программно-моделирующий комплекс, который будет симулировать физиологические и патологические реакции разномасштабных регуляторов энергетической мега-системы человека.

### Введение

Информационная модель (ИМ) потоков данных в предметной области является основой разработки информационных технологий (ИТ). Теория программирования выработала способы формальной проверки тождественности между онтологиями предметной области и спецификациями ИМ. Но отношение ученых к созданной для поддержки научных исследований ИТ также определяется тем, какая из онтологий использовалась в ИМ. Программист, разработавший адекватную ИМ и добротную ИТ, может невольно способствовать распространению ложной научной парадигмы.

Главной причиной существования альтернативных научных парадигм является отсутствие способа их проверки в традиционной методологии эмпирических исследований. В этом контексте, важной задачей программирования в научных исследованиях становится создание такой исследовательской технологии, которая позволила бы выявлять скрытые внутренние противоречия в предложенных научных концепциях. Одна из таких технологий базируется на специализированных компьютерных симуляторах натуральных процессов. В частности, симуляторы помогают выявлять многоуровневые причинные отношения в организме человека [1, 2].

Согласно энергетической теории

адаптации (ЭТА) [3], режимы функционирования разномасштабных физиологических регуляторов обеспечения гомеостаза детерминируются энергетическими процессами в клетках. Хотя ЭТА основана на фактах, ее прямое экспериментальное доказательство в рамках доминирующих эмпирических технологий затруднено. Поэтому возникла необходимость создания симулятора для проверки основных положений ЭТА.

### Сведения из предметной области

Баланс между СС и СП энергии в каждой клетке – это предусловие ее длительного адекватного функционирования. Основной поставщик энергии в клетке – это молекула АТФ: при ее расщеплении высвобождаемая энергия химической связи обеспечивает выполнение биологических работ в клетке [4, 5].

В аэробных клетках АТФ синтезируется двумя способами: анаэробно – гликолизом молекулы глюкозы в цитоплазме; аэробно – путем окислительного фосфорилирования пирувата (являющегося промежуточным агентом трансформации глюкозы и других углеводов) в митохондриях. Почти 15-кратное превышение эффективности второго способа над первым, а также наличие в клетке сотен и более митохондрий являются основанием для

того, чтобы процесс окислительного фосфорилирования углеводов в митохондриях был в центре внимания биологов, специализирующихся на изучении энергетических процессов в клетках [5].

Хотя основные химические трансформации в митохондриях известны, до настоящего времени нет ясного понимания механизмов, регулирующих СС АТФ. Эта неопределенность остается одной из главных преград на пути раскрытия причин патологических трансформаций специализированных клеток вследствие хронического дефицита АТФ. Ранее [2, 5–7] было показано, что механизм поддержания энергетического баланса (ЭБ) должен эффективно функционировать даже при стохастических изменениях СП АТФ. Это позволило предложить гипотезу, согласно которой в условиях организма клеточный механизм реагирования на дисбаланс между СП и СС АТФ должен быть тесно ассоциирован с физиологическими системами, которые обеспечивают захват и транспортировку к клеткам химических ингредиентов, необходимых для синтеза АТФ [3]. Хотя концептуальная схема этой ассоциации уже предложена [3], ее эмпирическая проверка натывается на методические трудности.

На наш взгляд, альтернативой натурным исследованиям могут быть компьютерные имитационные эксперименты, симулирующие основные процессы поддержания клеточного энергетического баланса. Для этого необходимо создать адекватный исследовательский инструмент в виде специализированного программного симулятора (СПС) изучаемых процессов.

*Цель данной публикации* – описать СПС, разработанный для осуществления компьютерных имитационных исследований по проблеме регуляции ЭБ в клетках человека.

Основа СПС – это количественная ММ, описывающая работу автономных физиологических механизмов клетки в условиях стохастической динамики СП АТФ в митохондриях. Вначале рассмотрим ММ.

## ММ регуляторов энергетического баланса в клетке

Количество митохондрий клетки варьирует как в разных специализированных клетках, так и в каждой клетке в зависимости от ее текущих энергетических потребностей. Поскольку мы пока не располагаем деталями этих трансформаций в разных специализированных клетках, удобно моделировать процессы в некой виртуальной клетке. Интегральной характеристикой продуктивности такой клетки может быть тотальная площадь всех внутренних мембран митохондрий ( $S_{\mu T}$ ).

При моделировании будем оперировать средними за время  $\tau$  скоростями

синтеза АТФ ( $v_s(\tau) = \int_{t-\tau}^t v_s(t) dt$ ) и потреб-

ления АТФ ( $v_c(\tau) = \int_{t-\tau}^t v_c(t) dt$ ). Благодаря

неодинаковым значениям инерционности и мощности каждого из параллельных механизмов, детерминирующих  $v_s(\tau)$ , ее эффективная регуляция достигается как при локальных кратковременных нарушениях баланса энергии, так и при длительных дисбалансах между  $v_s(\tau)$  и  $v_c(\tau)$  [5].

Концентрация молекул АМФ ( $C_1$ ) детерминирует последующий синтез АДФ и АТФ (далее их концентрации обозначены  $C_2$  и  $C_3$ ). Ведущая роль в быстрой регуляции  $v_s(t)$  принадлежит отрицательной обратной связи, основанной на соотношении  $C_2/C_3$ . При росте  $v_c(t)$  увеличивается  $C_2$ , что довольно быстро ускоряет  $v_s(t)$ . Однако, при экстремальном потреблении АТФ, эта срочная регуляция не может компенсировать энергетический дисбаланс. Поэтому в аэробной клетке есть механизмы, нацеленные на увеличение  $S_{\mu T}$ . Способов увеличения  $S_{\mu T}$  два: гипертрофия существующих митохондрий; гиперплазия (пролиферация новых митохондрий). В разных специализированных клетках соотношение этих двух способов индивидуально, но изменения  $v_s(\tau)$ , обу-

словенные изменениями  $S_{\mu T}$ , происходят намного медленнее, чем при изменениях  $C_2/C_3$ . Хотя при хронической нехватке АТФ увеличение  $S_{\mu T}$  остается единственным путем устранения негативных последствий энергетического дефицита, такая реакция клетки не всегда предопределена [8].

Наряду с перечисленными механизмами борьбы клетки с нехваткой АТФ есть и другие: механизмы тонкой настройки кинетики реакций трансформации в цикле Кребса [9], мобильность митохондрий [9, 10]. Последний механизм эффективен при неравномерном распределении кислорода в цитоплазме клетки (эта ситуация наиболее характерна для нейронов с длинными аксонами [10]).

Основные допущения и ограничения модели сводятся к следующим:

1) моделируются эффекты совместного функционирования быстрого и медленного регуляторных механизмов восстановления нарушенного баланса между  $v_s(\tau)$  и  $v_c(\tau)$ . Неравномерное распределение кислорода в цитоплазме и мобильность митохондрий не моделируются;

2) входами модели являются  $v_c(t)$  и обобщенная переменная, характеризующая концентрацию субстратов  $S_u(t)$ . Главными выходными переменными модели являются  $v_s(\tau)$ ,  $S_{\mu T}(t)$  и  $C_3(t)$ . Наряду с ними, есть промежуточные переменные  $C_1(t)$ ,  $C_2(t)$ , а также скорости их взаимных превращений  $v_{12}(t)$ ,  $v_{21}(t)$ ,  $v_{32}(t)$ ;

3) константами модели являются показатели инерции каждого из регуляторов, а также их чувствительности к активаторам;

4) полагается, что в момент времени  $t_0$  параметры митохондрий ( $S_{\mu T}(t_0)$ ,  $C_2(t_0)$  и  $C_3(t_0)$ ) настроены на значения  $v_s(t_0) = v_c(t_0)$ ;

5) концентрации прочих химических агентов (фосфора, NADH), влияющие на  $v_s(t)$ , неизменны;

6) медленный регулятор активируется химическими агентами  $\psi(t)$ , которые накапливаются в клетке при хрониче-

ском дефиците АТФ. В частности, при гипоксии  $\psi(t)$  сводятся к группе белковых соединений, называемых Huxohia inducible factors [9];

7) принимается, что кровь насыщена субстратами для биосинтеза мембраны митохондрий, а скорость биосинтеза пропорциональна величине капиллярного кровотока  $q(t)$ ;

8) хотя причиной энергетического дисбаланса могут быть изменения как  $v_c(t)$ , так и  $v_s(t)$ , модель строится для симуляции эффектов, вызванных изменениями суммарной нагрузки  $N_{\Sigma}(t)$ ;

9) поскольку ни размер отдельной митохондрии, ни количество митохондрий в моделируемой клетке не учтены, предметом анализа является виртуальный параметр, характеризующий суммарную площадь внутренних мембран митохондрий  $S_{\mu T}(t)$ . Сравнительные изменения  $S_{\mu T}(t)$ , вызванные гипертрофией или пролиферацией митохондрий, не учитываются;

10) принимается, что увеличение  $S_{\mu T}(t)$  происходит посредством биосинтеза внутренней мембраны виртуальной митохондрии, а уменьшение  $S_{\mu T}(t)$  вызвано снижением скорости биосинтеза в условиях неизменной скорости молекулярных деструкций этой мембраны.

В соответствии с пунктами 1) – 10), ММ представлена системой уравнений:

$$v_c(t) = \alpha \cdot N_{\Sigma}(t);$$

$$v_1(t) = l_1 \cdot S_u(t) \cdot S_{\mu T}(t);$$

$$T_{12} \frac{dv_{12}}{dt} = \frac{l_{12} \cdot C_1(t) \cdot S_{\mu T}(t)}{C_2(t)} - v_{12}(t);$$

$$T_{21} \frac{dv_{21}}{dt} = \frac{l_{21} \cdot C_2(t) \cdot S_{\mu T}(t)}{C_1(t)} - v_{21}(t);$$

$$T_{23} \frac{dv_{23}}{dt} = \frac{l_{23} \cdot C_2(t) \cdot S_{\mu T}(t)}{C_3(t)} - v_{23}(t);$$

$$T_1 \frac{dC_1}{dt} = \begin{cases} \varphi_1, & C_{1\min} \leq C_1 \leq C_{1\max} \\ 0, & \end{cases}$$

$$T_2 \frac{dC_2}{dt} = \begin{cases} \varphi_2, & C_{2\min} \leq C_2 \leq C_{2\max} \\ 0, & \end{cases}$$

$$T_3 \frac{dC_2}{dt} = \begin{cases} \varphi_3, & C_{3\min} \leq C_3 \leq C_{3\max} \\ 0, & \end{cases}$$

$$\varphi_1 = v_1 - v_{12} - v_{21};$$

$$\varphi_2 = q_4 \cdot v_{12} - q_5 \cdot v_{21} - q_6 \cdot v_{23} + q_7;$$

$$\varphi_3 = q_8 \cdot v_{23} - q_9 \cdot v_c;$$

$$\frac{d\Psi}{dt} = e_1 \cdot \frac{N_\Sigma(t)}{S_u(t)} - e_2 \cdot C_3 - e_3 \cdot S_{\mu T}(t);$$

$$T_4 \frac{dS_{\mu T}}{dt} = d \cdot (\Psi(t) - \Psi_0) - d_1 \cdot S_{\mu T}(t).$$

Итак, при известных  $N_\Sigma(t)$  и  $S_u(t)$ , ММ устанавливает однозначную связь между набором констант  $\alpha$ ,  $l_1$ ,  $l_{12}$ ,  $l_{21}$ ,  $l_{23}$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_{12}$ ,  $T_{21}$ ,  $T_{23}$ ,  $e_1$ ,  $e_2$ ,  $e_3$ ,  $\Psi_0$ ,  $d$ ,  $C_{1\min}$ ,  $C_{1\max}$ ,  $C_{2\min}$ ,  $C_{2\max}$ ,  $C_{3\min}$ ,  $C_{3\max}$  и переменными модели  $v_c(t)$ ,  $v_{s1}$ ,  $v_{s2}$ ,  $v_{s3}$ ,  $v_s$ ,  $S_\mu(t)$ ,  $\Psi$ ,  $B$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ . Чтобы эта модель превратилась в компьютерный симулятор, необходима специальная программа.

### Сведения о программе

Программа, поддерживающая симуляционные эксперименты по регуляции ЭБ в клетке, представляет собой модифицированную версию программной технологии [11]. Для модели ЭБ созданы динамически подключаемый модуль CellEnergyBalance.dll, который реализовывает поддерживаемый системой интерфейс IModel и конфигурационный файл CellEnergyBalance.config, содержащий в себе настройки модели в xml формате.

Программная технология расширена модулем управления симуляцией энергетических процессов в системе. Данный модуль представляет собой специальную панель, размещенную в центральной части главного окна системы (рис. 1). Модуль позволяет:

1) задать входную нагрузку либо динамику поступления в клетку субстра-

тов (кнопки «Set the dynamic load» и «Set the mode of substrates supply»). По нажатию на кнопку открывается диалоговое окно, позволяющее выбрать один из следующих типов входных воздействий:

– формула – позволяет ввести произвольную функцию от времени, которая и будет рассчитываться; допускается использование стандартных арифметических операций, тригонометрических функций и модулей;

– константа – некоторая постоянная нагрузка, задаваемая параметром;

– линейная функция – задается угол наклона прямой и максимальное значение функции;

– синусоидальная функция – позволяет имитировать колебания с заданной амплитудой и периодом;

– импульсная функция – состоит из участков постоянной нагрузки, переход между которыми осуществляется скачкообразно;

– функция с линейным участком – состоит из участков постоянной нагрузки, соединенных между собой линейным переходом с заданным углом;

– функция нормального вида – образована на основе двух бета-функций с настраиваемыми параметрами с возможностью сдвига по оси времени и масштабирования.

2) имитировать ослабление либо усиление регулятора АДФ/АТФ (ползунок «Simulate the weakening of the ADP/ATP regulator»);

3) имитировать изменение регулятора площади митохондрий (ползунок «Simulate changes in the mitochondria regulator»).

Для повторного использования единоразовно настроенных нагрузок предусмотрена возможность экспортирования и импортирования данных xml-форматированных .input файлов. Опытный пользователь имеет возможность без использования панели управления входными нагрузками, менять настройки входных функций, используя редактор xml-файлов.

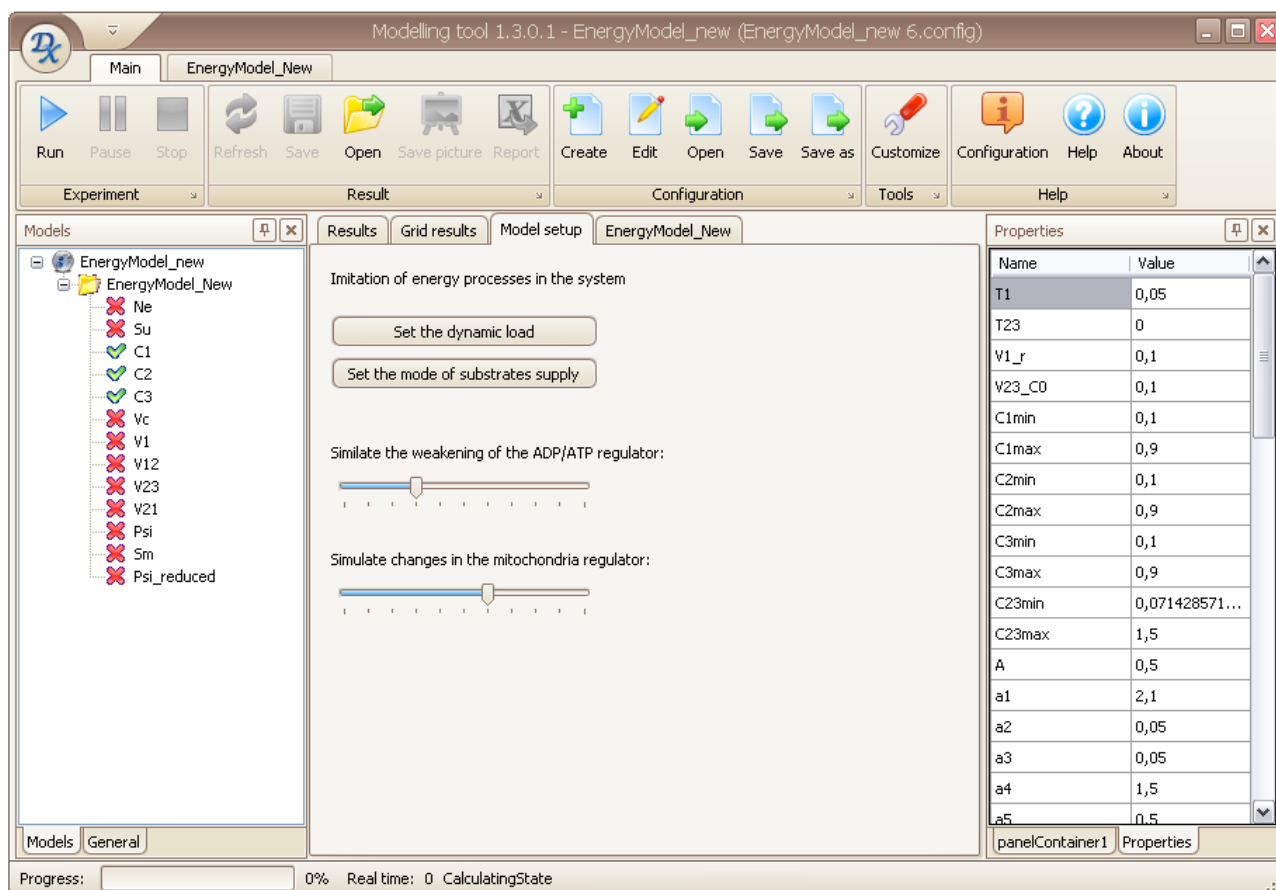


Рис. 1. Панель управления симуляцией энергетических процессов в системе

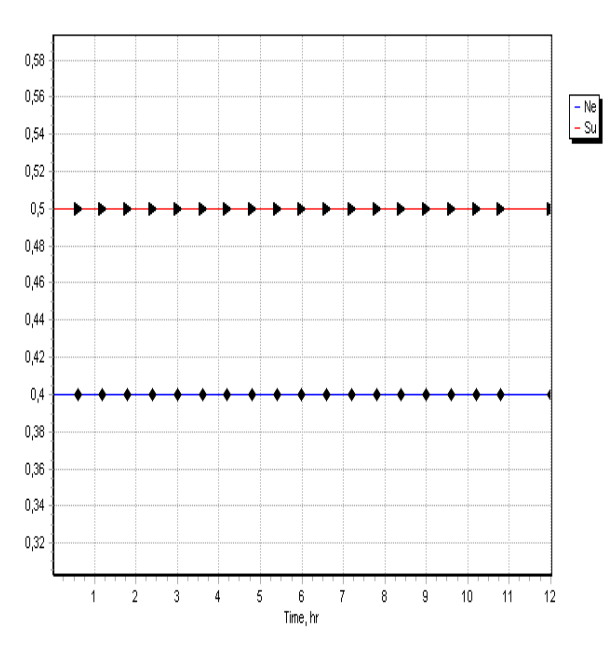
### Анализ результатов имитационных экспериментов

Для настройки численных значений констант ММ использованы как эмпирические данные [4, 5, 12], так и существующие модели [13–16].

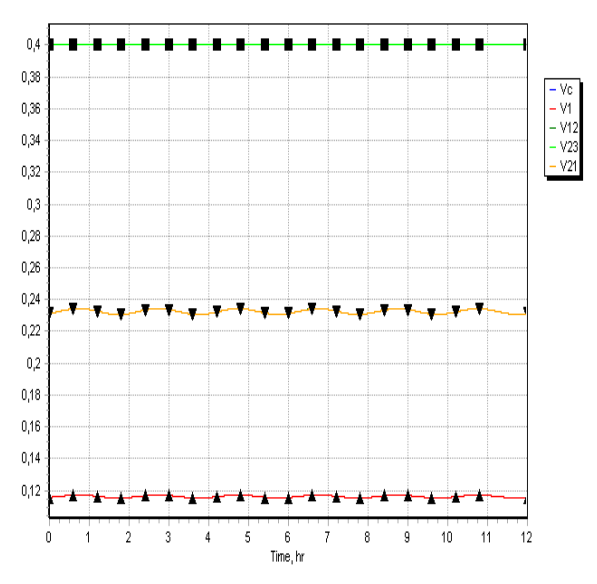
На рис. 2, 3, 4 показаны результаты тестовых исследований реакций ММ на различные комбинации  $N_{\Sigma}(t)$  и  $S_u(t)$ . Вначале (рис. 2) полагалось, что обе эти переменные зафиксированы на некоторых средних значениях так, что имеет место баланс АТФ, т. е.  $v_{23}(t) = v_c(t)$ ,  $v_{21}(t) = v_{12}(t)$ .

Как видно из рис. 2, при  $C_2(t) \approx C_1(t)$ , изменения  $C_3(t)$  находятся в противофазе с изменениями  $C_2(t)$ . На специально увеличенном фрагменте (соответствует времени между седьмым и восьмым часами экспозиции), внизу справа показана незначительная, но стабильная разница  $C_1(t)$  от  $C_2(t)$ . Также стабильны колеба-

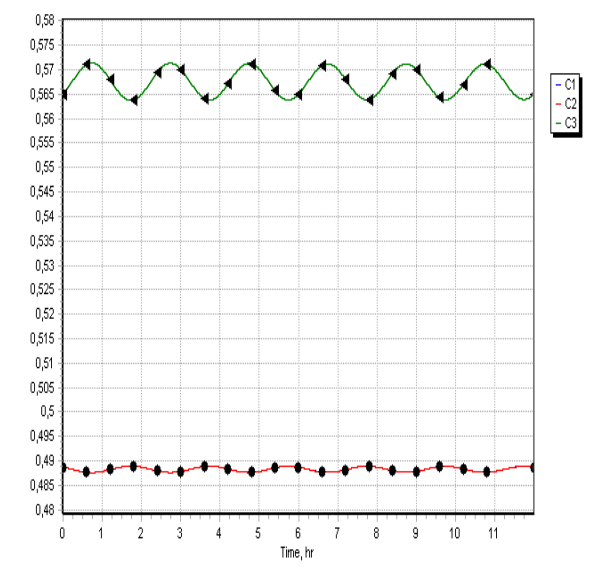
ния, изображающие скорости изменений концентраций веществ. Все колебания обусловлены естественным распадом мембран митохондрий и их регуляторным ресинтезом.



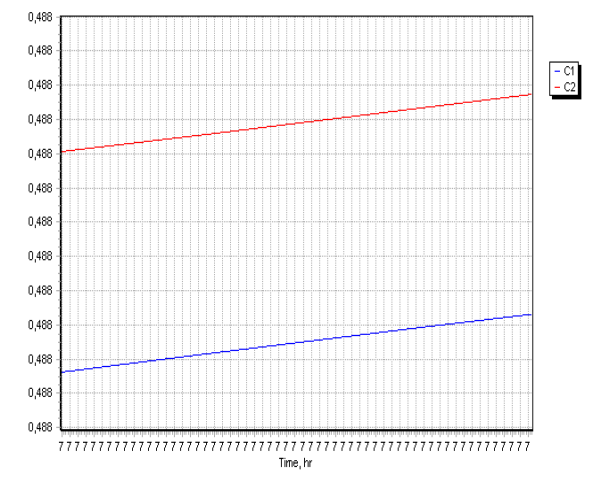
а



б



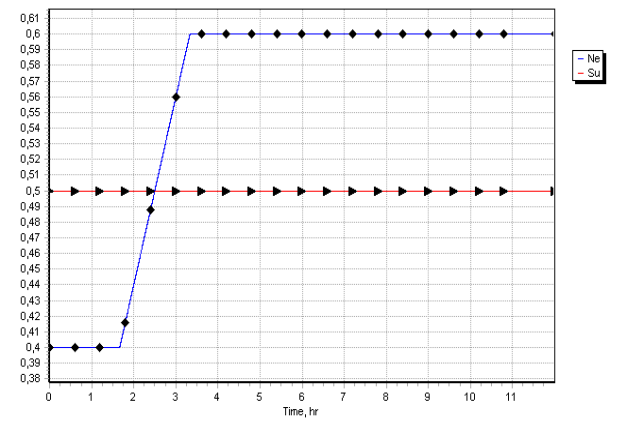
в



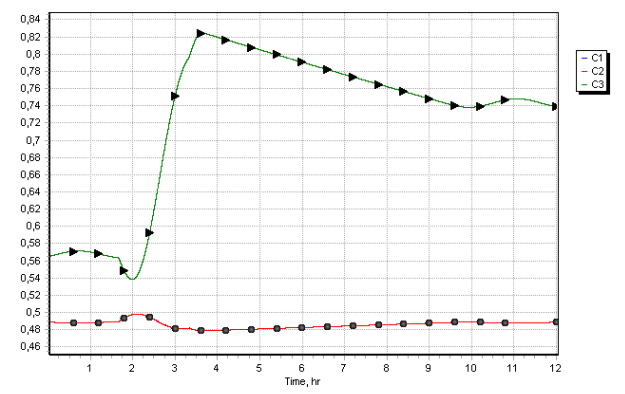
г

Рис. 2. Динамика основных переменных модели при  $N_{\Sigma}(t) = const$  и  $S_u(t) = const$  (12 часовая экспозиция)

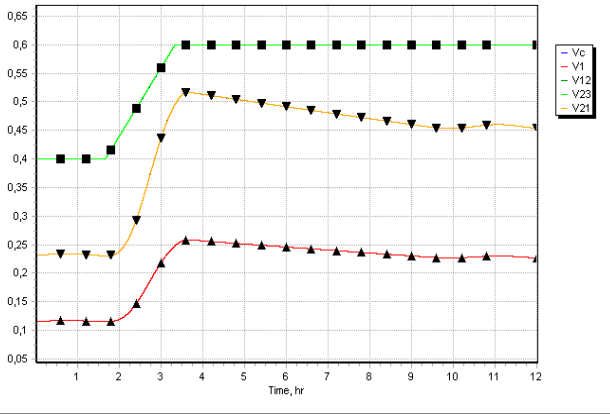
На рис. 3 представлены те же характеристики ММ, но в условиях, когда по-прежнему  $S_u(t) = const$ , а в середине второго часа экспозиции начинается линейный рост  $N_{\Sigma}(t)$ , который через полтора часа стабилизируется на уровне, превышающем исходный уровень нагрузки на 50%. Это увеличение нагрузки вызывает рост потребления АТФ и вскоре возникает ее дефицит. Регуляторные реакции ММ направлены на устранение этого дефицита путем адекватного увеличения  $v_{23}(t)$ . Мы не иллюстрируем эффекты химического регулятора, так как его скорость реагирования превышает скорость инерционного регулятора изменения  $S_{\mu}(t)$  и производительности митохондрий на 3 порядка. Тенденция установления скоростей процессов, изображенная на правой картинке верхней части рис.2 указывает на то, что, в данном случае, увеличение скорости потребления АТФ на 50% не является чрезмерным и клетка способна обеспечить ЭБ благодаря удвоению площади митохондрий.



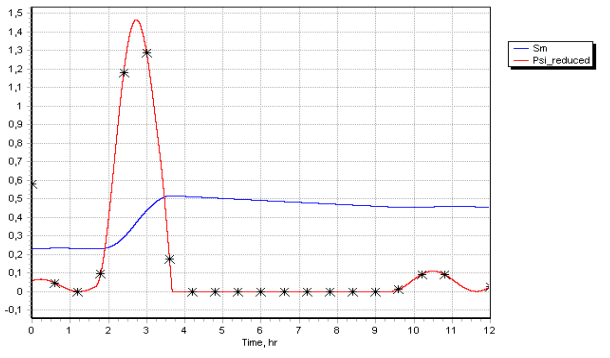
а



б



В



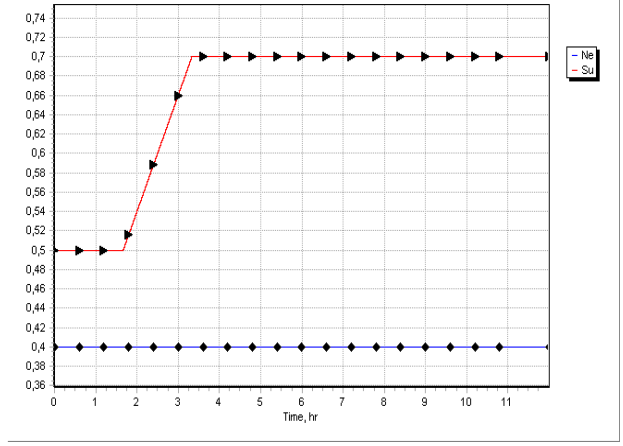
Г

Рис. 3. Динамика основных переменных модели при  $S_u(t) = const$  и линейном возрастании  $N_{\Sigma}(t)$  на 50 %

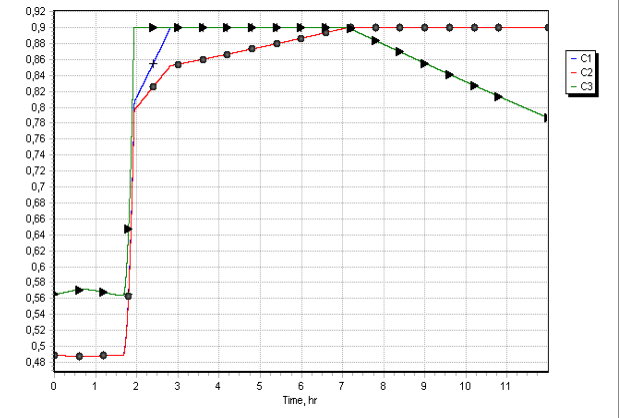
На рис. 4 отображены результаты симуляции гипотетического режима. Предполагается, что нагрузка на прежнем уровне, а приток субстратов линейно возрастает. Далее,  $S_u(t)$  стабилизируется на уровне, превосходящем исходный уровень на 40 %.

При малых и умеренных значениях нагрузок, когда митохондрии справляются с существующей скоростью потребления АТФ, дополнительные субстраты не будут ассимилированы клеткой, а окажутся в венозной крови. Заметим, что данный режим симуляции представляет интерес в связи с тем, что принятые числовые значения параметров ММ абстрактны. В некотором смысле, они останутся абстрактными и тогда, когда данная ММ будет включена в общий моделирующий комплекс. В нем все клетки замещаются лишь двумя виртуальными клетками, одна с балансом АТФ, другая – с его недостатком. Методологически обоснованное в [3] такое пред-

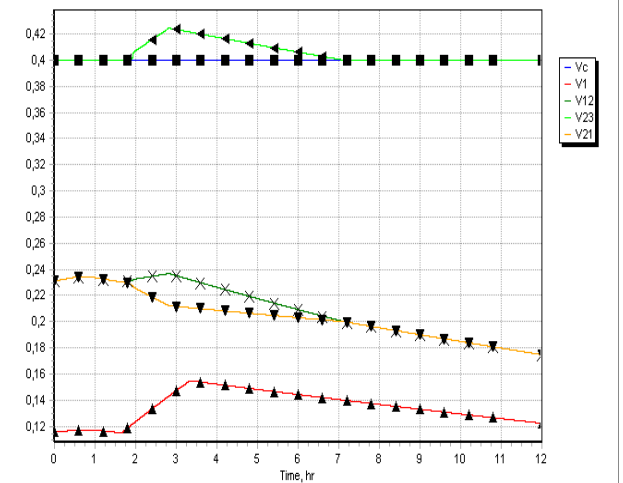
ставление организма человека позволит создать модель энергетической мегасистемы и исследовать физиологические процессы в реальных клетках, а так же в органах и их функциональных системах. В частности, концепция ЭМС и СПС помогут раскрыть причинные отношения, лежащие в основе трансформации нормальной сердечно-сосудистой системы в гипертензивную [17].



а

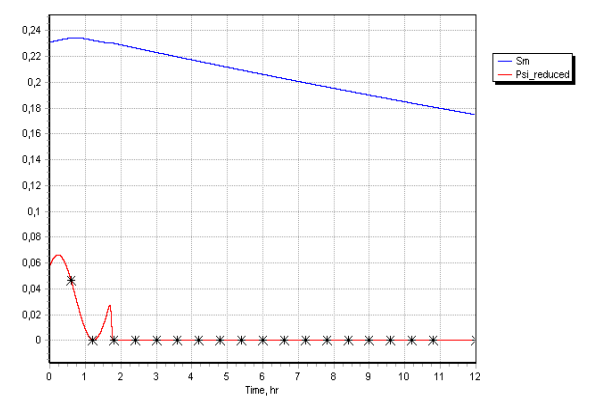


б



В





Г

Рис. 4. Динамика основных переменных модели при  $N_{\Sigma}(t) = const$  и линейном увеличении притока субстратов на 40 %

### Перспективы

В нашей модели субстраты представлены обобщенной переменной  $S_u(t)$ , а нагрузка представлена также обобщенной переменной  $N_{\Sigma}(t)$ . В действительности, кровь приносит к клеткам не только кислород и глюкозу, но и химические вещества для биосинтеза. Кроме того, потребление АТФ в разной степени зависит от интенсивности внутренних и внеклеточных факторов. Чтобы быть в состоянии симулировать энергетические и физиологические эффекты, обусловленные динамикой этих факторов, эту динамику необходимо описать в явном виде в ММ. Мы планируем развить нашу базовую модель так, чтобы расписать субстраты в  $q(t)$ , тогда концентрация кислорода ( $C_o(t)$ ) и количество глюкозы ( $G(t)$ ) в  $q(t)$  послужат дополнительными входными параметрами модели, с помощью которых можно причинно увязать эффективность внутриклеточных регуляторов  $v_s(t)$  с физиологическими процессами в масштабе организма. Кроме этого, планируем расписать вклад разных факторов в суммарную нагрузку.

$$N_{\Sigma}(t) = \sum_i A_i n_i(t),$$

$$S_u(t) = \sum_j B_j s_j(t),$$

где  $A_i, B_j$  – весовые коэффициенты для учета вклада каждого из факторов  $n_i, s_j$  в

формировании обобщенных  $N_{\Sigma}(t)$  и  $S_u(t)$ .

Хотя математическая модель энергетических процессов в клетках человека непосредственно не нацелена на клиническое применение, ряд патологий могут быть программно смулированы. В контексте данной статьи речь идет о болезнях, вызванных дефицитом энергии из-за митохондриальной недостаточности.

Мутации митохондрий и неполадки в разных звеньях ЭМС ведут к энергетическому стрессу и развитию болезней адаптации человека [2–4, 12–14]. Этот класс недугов обширен, но пока нет должных диагностических технологий их раннего обнаружения. Включение созданного ПС в состав специализированного программно-моделирующего комплекса (СПМК) позволит имитировать ранние локальные эффекты функциональной недостаточности митохондрий в органе или в группе органов. СПМК может визуально представить этапы расширения локальных патологических процессов и их генерализацию.

Есть основания полагать, что не только циркуляторная гипоксия, но и хроническая гипогликемия могут способствовать возникновению болезней адаптации, часто ассоциированные с возрастом [4]. Согласно [17], эссенциальная артериальная гипертензия скорее является заболеванием этого класса. Возможно, в этот класс входит также гипертрофия миокарда, включая наиболее опасную ее форму – идиопатическая кардиомиопатия. Обе указанные патологии неизлечимы, а симптоматическая терапия направлена лишь на смягчение негативных эффектов. Поэтому появление СПМК открывает альтернативный путь к изучению локальных и системных механизмов нетривиальных, исподволь развивающихся патологий.

### Заключение

До настоящего времени нет модели, охватывающей все составные части ЭМС с учетом энергетического аспекта адаптации. Созданный СПС позволяет симулировать основные закономерности адаптивного реагирования аэробной клетки на изме-



нення энергетических затрат клетки. Ранее нами был разработан ПС, ориентированный на симуляцию инсулин-глюкоза отношений в организме здорового человека [18]. Интеграция СПС с этим ПС будет шагом в направлении создания СПМК, способного симулировать процессы адаптивного реагирования организма на изменения энергетических потребностей его клеток.

1. *Bassingthwaight J.B.* Strategies for the Physiome Project // *Annals of Biomedical Engineering*. – 2000. – N 28. – P. 1043–1058.
2. *Григорян Р.Д.* Биодинамика и модели энергетического стресса. – Киев, Ин-т программных систем. – 2009. – 331 с.
3. *Grygoryan R.D.* The Energy Basis of Reversible Adaptation. – Nova Science, New York, USA, – 2012. – 243 p.
4. *Скулачев В.П.* Законы биоэнергетики // *Соросовский Образовательный журнал*. – 1997. – № 1. – С. 9–14.
5. *Nelson D.L., Cox M.M.* Lehninger Principles of Biochemistry // W.H. Freeman. – 2004. – 1100 p.
6. *Григорян Р.Д., Лябах Е.Г.* Формализованный анализ адаптивного реагирования клетки на дефицит энергии // *Доповіді нац. акад. наук України*. – 2008. – № 11. – С. 145–151.
7. *Grygoryan R.D., Lyabakh K.G.* The cornerstones of Individual Adaptation to Environmental Shifts. In: Daniels J.A. (Ed.). *Advances in Environmental Research*. Nova Science, New York, USA. – 2012. – 20. – P. 39–66.
8. *Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н.* Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа для патогенетической терапии заболеваний сердца. – Киев: Наукова думка, 2008. – 519 с.
9. *Michiels C.* Physiological and Pathological Responses to Hypoxia // *Am J Pathol*. – 2004. – N 164. – P. 1875–1882.
10. *Chada S.R., Hollenbeck P.J.* Nerve growth factor signaling regulates motility and docking of axonal mitochondria // *Current Biology*. – 2004. – Vol. 14. – P. 1272–1276.
11. *Аксъонова Т.В.* Програмна технологія для проведення імітаційних експериментів з математичними моделями фізіологічних систем // *Проблеми програмування*. – 2012. – № 1. – С. 110–120.
12. *Buttgereit F., Brand M.D.* A hierarchy of ATP-consuming processes in mammalian cells // *Biochem. J.* – 1995. – Vol. 312. – P. 163–167.
13. *Nazaret C., Heiske M., Thurley K., Mazat J.P.* Mitochondrial energetic metabolism: a simplified model of TCA cycle with ATP production // *Journal of Theoretical Biology*. – 2009. – Vol. 258. I.3 – P. 455–464.
14. *Bertram R., Satin L.S., Pedersen M., Luciani D.S., Sherman A.* Interaction of Glycolysis and Mitochondrial Respiration in Metabolic Oscillations of Pancreatic Islets // *Biophysical Journal*. – 2007. – Vol. 92, N 5. – P. 1544–1555.
15. *Bertram R., Pedersen M., Luciani D., Sherman A.* A simplified model for mitochondrial ATP production // *Journal of Theoretical Biology*. – 2006. – 243(4). – P. 575–586.
16. *Лябах Е.Г., Лиссов П.Н.* Окислительная мощность и внутриклеточное распределение митохондрий регулируют кислородный режим клетки при артериальной гипоксемии // *Биофизика*. – 2012. – Т. 57, вып. 5. – С. 813–819.
17. *Григорян Р.Д.* Энергетическая концепция артериального давления. // *Доповіді Нац. акад. наук України*. – 2011. – № 7. – С. 148–155.
18. *Григорян Р.Д., Аксёнова Т.В., Маркевич Р.В., Дериев И.И.* Программный симулятор поджелудочной железы // *Проблеми програмування*. – 2013. – № 1. – С. 100–106.

Получено 29.04.2013

### Об авторах:

*Григорян Рафик Давидович*,  
заведующий отделом,  
доктор биологических наук,

*Аксёнова Татьяна Валериевна*,  
инженер-программист,

*Дериев Игорь Иванович*,  
старший научный сотрудник,  
кандидат физико-математических наук.

### Место работы авторов:

Институт программных систем  
НАН Украины,  
03187, Киев,  
проспект Академика Глушкова, 40.  
Тел.: 526 5169.  
E-mail: rgrygoryan@gmail.com,  
akstanya@ukr.net