

Ewa STARZEWSKA-KARWAN

MODEL MATEMATYCZNY KINETYKI POPULACJI KOMÓREK

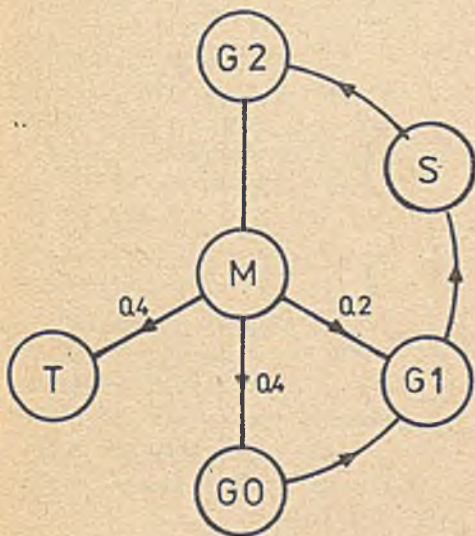
Streszczenie. W pracy podano matematyczny model kinetyki populacji komórek ostrej leukemii, w modelu uwzględniono wszystkie fazy cyklu komórkowego. Podano prosty przykład ilustrujący opracowany model.

1. Wstęp

W okresie rozwoju komórki, od jej narodzin do momentu podziału, tj. do chwili, w której z dojrzałej komórki powstają dwie nowe, wyróżnia się następujące fazy [1], [2], [3]:

G1 - presynteza,
S - synteza kwasu DNA,
G2 - postsynteza,
M - mitozę czyli właściwy podział komórki.

Te cztery fazy tworzą właściwy cykl komórkowy, przez który przechodzi każda komórka mająca się podzielić. Okazuje się, że część komórek po mitozie nie przechodzi natychmiast do fazy G1, dlatego wyodrębniono dodatkową fazę G0 (tzw. fazę spoczynkową). Część komórek w cyklu komórkowym ginie. To zjawisko śmierci komórki reprezentowane jest przez dodatkową fazę T. Rys. 1 przedstawia model kinetyki populacji komórek.



Rys. 1. Model kinetyki populacji komórek

Okres przebywania komórki w danej fazie może być deterministyczny lub losowy. W pracach [1], [2], [3] przyjęto, że czas pobytu komórki w fazie S jest deterministyczny, w pozostałych losowy. Przyjęto również, że 40% komórek, które opuszczają fazę M trafia do fazy G0, 40% ginie, a pozostałe 20% rozpoczyna właściwy cykl komórkowy. Ten dyskretny model kinetyki populacji był symulowany na komputerze [1], [2], [3]. Dokładne dane o modelu podano w pracy [1].

W pracy [4] podano matematyczny model kinetyki populacji komórek. Model ten był uproszczony, nie uwzględniał bowiem faz GO i T.

Celem niniejszej pracy jest znalezienie pełnego modelu matematycznego kinetyki populacji komórek uwzględniającego wszystkie fazy cyklu komórkowego.

2. Model matematyczny

Niech naszym zadaniem będzie wyznaczenie populacji komórek w dowolnej chwili t . Wprowadźmy pojęcie funkcji dystrybucji komórek wzdłuż k -tej fazy

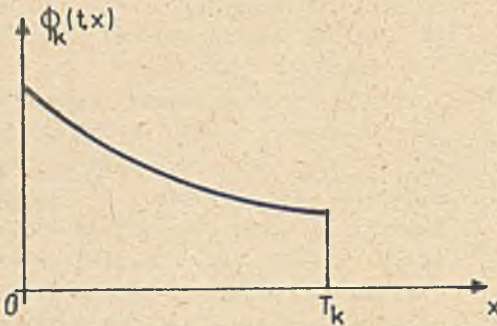
$$\phi_k(t, x) \quad (2.1)$$

gdzie: t - jest chwilą bieżącą, $t \in (0, \infty)$

x - określa pozycję komórki wzdłuż fazy, ma wymiar czasu, $x \in (0, T_k)$

T_k jest średnim czasem pobytu komórki w k -tej fazie.

Funkcja dystrybucji komórek określa ilość komórek w bieżącej chwili t , w punkcie x k -tej fazy, przy czym za "długość" k -tej fazy przyjęto średni czas jej trwania. (Rys. 2).



Rys. 2. Funkcja dystrybucji komórek wzdłuż k -tej fazy w chwili t

Znając funkcję dystrybucji komórek wzdłuż k -tej fazy w dowolnej chwili t można wyznaczyć ilość komórek $N_k(t)$ w k -tej fazie, w chwili t

$$N_k(t) = \int_0^{T_k} \phi_k(t, x) dx \quad (2.2)$$

Ponieważ czas przebywania w k -tej fazie jest inny dla każdej komórki, można mówić, że komórki "przebiegają" fazę z różnymi prędkościami. Zdefiniujmy prędkość komórki wzdłuż k -tej fazy

$$v_k = \frac{dx}{dt} \quad (2.3)$$

gdzie: T_k - jest średnim czasem trwania k -tej fazy

t_k - czasem przebywania komórki w k -tej fazie.

Prędkość komórki wzdłuż k -tej fazy jest zmienną losową. Znając funkcję gęstości prawdopodobieństwa (f.g.p) czasu przebywania komórki w k -tej fazie $f_k(t)$ można znaleźć f.g.p. prędkości tej komórki $g_k(v)$ wzdłuż tej fazy:

$$g_k(v) = f_k\left(\frac{T_k}{v}\right) \cdot \frac{T_k}{v^2} \quad (2.4)$$



Rys. 3. Model przepływu komórek między fazami

Wyznamy ilość komórek w przedziale $[0, x]$ k-tej fazy w chwili t dla przypadku przedstawionego na rys. 3.

$$N_k(t, x) = \int_0^x \phi_k(t, \xi) d\xi \quad (2.5)$$

Ale nie znamy funkcji $\phi_k(t, \xi)$. Załóżmy, że znamy funkcję dystrybucji komórek w fazach "k" i "k-1" w chwili $t = 0$ (dane $\phi_k(0, \xi)$ oraz $\phi_{k-1}(0, \xi)$) oraz, że $t < t_{(k-1)\min}$, gdzie $t_{(k-1)\min}$ jest minimalnym czasem pobytu komórki w fazie "k-1". Oznacza to, że w czasie t żadna komórka z fazy "k-2" nie dojdzie do fazy "k". Można napisać:

$$N_k(t, x) = \int_0^x \phi_k(t, \xi) d\xi = \int_0^x \int_0^{\frac{x-\xi}{t}} \phi_k(0, \xi) g_k(v) dv d\xi + \int_0^{T_{k-1}} \int_{\frac{T_{k-1}-\xi}{t}}^{\frac{T_{k-1}+x-\xi}{t}} \phi_{k-1}(0, \xi) g_{k-1,k}(v) dv d\xi \quad (2.6)$$

$x \in (0, T_k)$

$g_k(v)$ - f.g.p. prędkości komórki wzdłuż k-tej fazy,

$g_{k-1,k}(v)$ - f.g.p. prędkości komórki wzdłuż "k-1" i "k" fazy.

Pierwsza część prawej strony zależności (2.6) określa średnią ilość komórek k-tej fazy w chwili $t = 0$, które "nie zdążyły" wyjść w czasie t poza odcinek fazy $[0, x]$. Są to te komórki z przedziału $\xi, \xi + 1\xi$, (gdzie $\xi \in (0, x)$) których prędkość zmienia się od $v = 0$ do $v = \frac{x-\xi}{t}$.

Drugi człon podaje średnią ilość komórek, które w czasie t "zdążyły" opuścić (k-1)-szą fazę i dojść do punktu x k-tej fazy. Są to komórki z przedziału $\xi, \xi + d\xi$ ($\xi \in [0, T_{k-1}]$) "k-1" fazy, których prędkość zmienia się od wartości

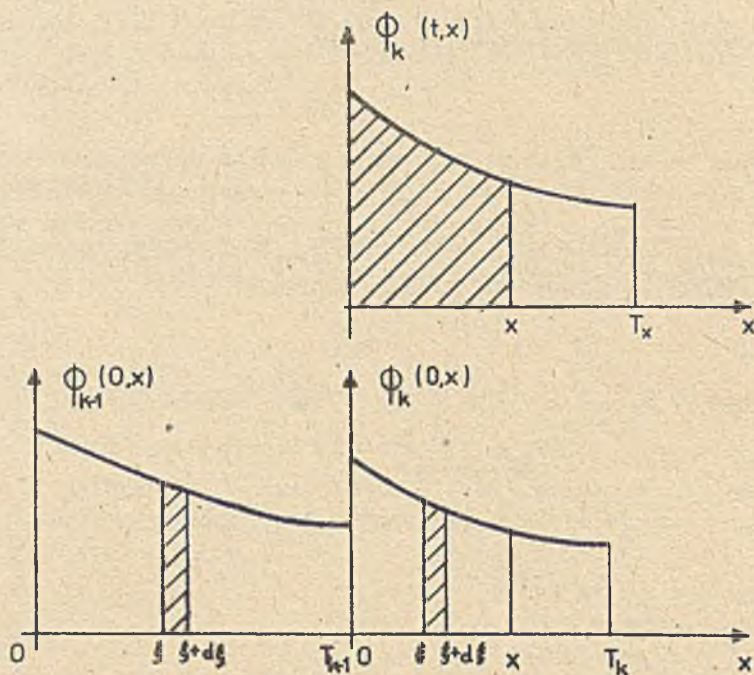
$$v = \frac{T_{k-1} - \xi}{t} \quad \text{do} \quad v = \frac{T_{k-1} + x - \xi}{t} \quad (\text{Rys. 4})$$

W tym przypadku należy znać rozkład prędkości $g_{k-1,k}(v)$ wzdłuż faz "k-1" i "k".

Prędkość tę definiujemy następująco:

$$v_{k-1,k} = \frac{T_{k-1,k}}{t_{k-1,k}}$$

gdzie: $T_{k-1,k}$ jest średnim czasem przebywania komórek w fazach "k-1" i "k", a $t_{k-1,k}$ jest czasem pobytu komórki w fazach "k-1" i "k".



Rys. 4. Funkcje dystrybucji komórek wzdłuż k-tej fazy w chwili t i w chwili początkowej

Znając rozkład czasu przebywania komórek w fazie "k-1" $f_{k-1}(t)$ oraz w fazie "k" $f_k(t)$ wyznaczymy $g_{k-1,k}(v)$ zauważmy, że:

$$t_{k-1,k} = t_{k-1} + t_k$$

gdzie t_{k-1} i t_k są to czasy przebywania komórki odpowiednio w fazach "k-1" i "k".

Ponieważ zmienne losowe t_{k-1} i t_k są niezależne więc f.g.p. $f_{k-1,k}(t)$ czasu $t_{k-1,k}$ wynosi:

$$f_{k-1,k}(t) = \int_0^{\infty} f_{k-1}(\tau) f_k(t - \tau) d\tau \quad (2.7)$$

natomiast

$$T_{k-1,k} = T_{k-1} + T_k \quad (2.8)$$

i zgodnie z (2.4) mamy:

$$g_{k-1,k}(v) = f_{k-1,k} \left(\frac{T_{k-1} + T_k}{v} \right) \cdot \frac{T_{k-1} + T_k}{v^2} \quad (2.9)$$

Dzieląc odcinek czasu t na równe odcinki Δt i przyjmując że:

$$t = i \cdot \Delta t$$

oraz wprowadzając oznaczenia

$$\phi(i \cdot \Delta t, x) = \phi(i, x); \quad N(i \cdot \Delta t, x) = N(i, x)$$

można podać następujący wzór rekurencyjny

$$\begin{aligned} N_k(i+1, x) &= \int_0^x \phi_k(i+1, \xi) d\xi = \int_0^x \int_0^{\frac{x-\xi}{\Delta t}} \phi_k(i, \xi) g_k(v) dv d\xi + \\ &+ \int_0^{T_{k-1}} \frac{T_{k-1} + x - \xi}{\Delta t} \int_{\frac{T_{k-1} - \xi}{\Delta t}}^{\xi} \phi_{k-1}(i, \xi) g_{k-1,k}(v) dv d\xi \end{aligned} \quad (2.10)$$

$x \in (0, T_k)$

Równanie (2.10) można przekształcić korzystając z funkcji dystrybuanty $G(v)$ zmiennej losowej v , która jest równa

$$G(v) = \int_0^v g(\varphi) d\varphi$$

Otrzymano wtedy:

$$\begin{aligned} N_k(i+1, x) &= \int_0^x \phi_k(i, \xi) G_k\left(\frac{x-\xi}{\Delta t}\right) d\xi \\ &+ \int_0^{T_{k-1}} \phi_{k-1}(i, \xi) \left[G_{k-1,k}\left(\frac{T_{k-1} + x - \xi}{\Delta t}\right) - G_{k-1,k}\left(\frac{T_{k-1} - \xi}{\Delta t}\right) \right] d\xi \end{aligned} \quad (2.11)$$

$x \in (0, T_k)$

Dzieląc "długość" fazy "k-1" i "k" na równe odcinki oraz przyjmując

$$x = j \cdot \Delta \xi$$

$$\xi = l \cdot \Delta \xi$$

$$T_{k-1} = M_{k-1} \cdot \Delta \xi$$

$$T_k = M_k \cdot \Delta \xi$$

$$N(i, x) = N(i, j)$$

$$\phi(i, x) = \phi(i, j)$$

otrzymamy

$$\begin{aligned}
 N_k(i+1, j) &= \sum_{l=1}^j \phi_k(i, l) G_k\left(\frac{j-l}{\Delta t} \cdot \Delta \xi\right) \cdot \Delta \xi + \\
 &+ \sum_{l=1}^{M_{k-1}} \phi_{k-1}(i, l) \left[G_{k-1, k}\left(\frac{M_{k-1} + j - 1}{\Delta t} \Delta \xi\right) - \right. \\
 &\quad \left. - G_{k-1, k}\left(\frac{M_{k-1} - 1}{\Delta t} \Delta \xi\right) \right] \cdot \Delta \xi \quad (2.12) \\
 &j = 1 \dots M_k
 \end{aligned}$$

oraz podstawiając

$$\phi_k(i, l) = \frac{N_k(i, l) - N_k(i, l-1)}{\Delta \xi}$$

ostatecznie mamy

$$\begin{aligned}
 N_k(i+1, j) &= \sum_{l=1}^j [N_k(i, l) - N_k(i, l-1)] G_k\left(\frac{j-l}{\Delta t} \cdot \Delta \xi\right) + \\
 &+ \sum_{l=1}^{M_{k-1}} [N_{k-1}(i, l) - N_{k-1}(i, l-1)] \left[G_{k-1, k}\left(\frac{M_{k-1} + j - 1}{\Delta t} \Delta \xi\right) - \right. \\
 &\quad \left. - G_{k-1, k}\left(\frac{M_{k-1} - 1}{\Delta t} \Delta \xi\right) \right] \quad (2.13) \\
 &j = 1, 2, \dots, M_k
 \end{aligned}$$

Należy przyjąć $N_k(i, 0) = 0$, $N_{k-1}(i, 0) = 0$ dla dowolnego "i". Wzór (2.13) określa ilość komórek w k-tej fazie w chwili "i" i w j-tym punkcie tej fazy. Ilość komórek k-tej fazy w i-tej chwili jest

$$N_k(i) = N_k(i, M_k) \quad (2.14)$$

Całkowita ilość komórek w i-tej chwili równa się sumie komórek w poszczególnych fazach w i-tej chwili

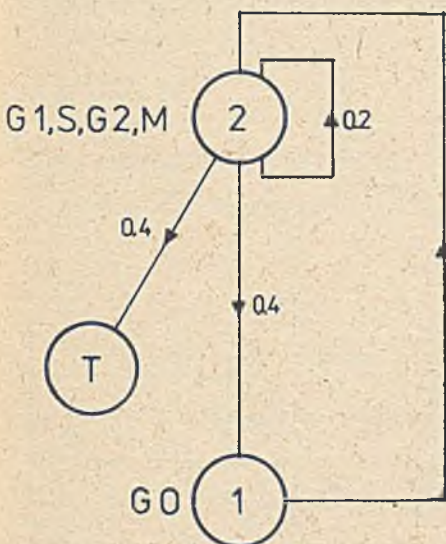
$$N(i) = \sum_k N_k(i, M_k) \quad (2.15)$$

Korzystając z zależności (2.13) i (2.14) i znając rozkłady prędkości komórek wzdłuż poszczególnych faz oraz rozkład komórek wzdłuż fazy w chwili początkowej, tzn. $N_k(0, j)$ dla $j = 1 \dots M_k$, dysponujemy pełną informacją o populacji komórek w dowolnej chwili t.

3. Przykład

Rozpatrzmy model kinetyki populacji komórek przedstawiony na rys. 1. Wyznaczymy całą populację komórek w dowolnej chwili t zakładając, że znamy:

- 1) rozkład czasu przebywania komórek w fazach G_0, G_1, S, G_2, M (czyli znamy rozkład prędkości wzdłuż wyżej wymienionych faz - patrz dane w [1])
- 2) rozkład komórek wzdłuż tych faz.



Ponieważ interesuje nas cała populacja komórek, można schemat z rys. 1 uprościć. Taki uproszczony schemat modelu przedstawia rys. 5. Fazy G_1, S, G_2, M zostały potraktowane jako jedna faza oznaczona cyfrą 2. Czas pobytu w tej nowej fazie wynosi

$$t_2 = t_{G_1} + t_S + t_{G_2} + t_M \quad (3.1)$$

a średni czas pobytu w fazie 2 wynosi

$$T_2 = T_{G_1} + T_S + T_{G_2} + T_M \quad (3.2)$$

gdzie t_i i T_i są odpowiednio czasami pobytu w fazie "i" i średnim czasem pobytu w fazie "i". ($i=G_1, S, G_2, M$).

Ponieważ prędkość komórki wzdłuż fazy 2 wynosi $v_2 = \frac{T_2}{t_2}$, znając rozkłady czasu pobytu komórki w fazach G_1, S, G_2, M i wykorzystując zależności (2.4) i (2.7) oraz (3.1) można znaleźć wzdłuż fazy 2. Oznaczmy fazę G_0 cyfrą 1 (rys. 5).

Rys. 5. Uproszczony model kinetyki populacji komórek

funkcję rozkładu prędkości $g_2(v)$ (rys. 5).

Wykorzystując zależność (2.6) oraz wiedząc, że komórki po opuszczeniu fazy 2 podwajają się mamy: ilość komórek $N_1(t, x)$ w punkcie x fazy 1 w chwili t :

$$N_1(t, x) = \int_0^x \int_0^{\frac{x-\xi}{t}} \phi_1(0, \xi) g_1(v) dv d\xi + 2 \cdot 0,4 \int_0^{\frac{T_2}{t}} \int_{\frac{T_2}{t} - \xi}^{\frac{T_2}{t} + x - \xi} \phi_2(0, \xi) g_{1,2}(v) dv d\xi \quad (3.3)$$

$x \in (0, T_1)$

oraz ilość komórek $N_2(t, x)$ w punkcie x fazy 2 w chwili t :

$$N_2(t, x) = \int_0^x \int_0^{\frac{x-\xi}{t}} \phi_2(0, \xi) g_2(v) dv d\xi + 2 \cdot 0,2 \int_0^{T_2} \int_{\frac{T_2-\xi}{t}}^{\frac{T_2+x-\xi}{t}} \phi_2(0, \xi) \cdot g_2(v) dv d\xi + \int_0^{T_1} \int_{\frac{T_1-\xi}{t}}^{\frac{T_1+x-\xi}{t}} \phi_{1,2}(0, \xi) g_{1,2}(v) dv d\xi \quad (3.4)$$

$$x \in (0, T_2)$$

i ostatecznie dzieląc odcinek czasu t na równe odcinki Δt oraz średni czas trwania faz 1 i 2 na odcinki $\Delta \xi$ i przyjmując $t = i \cdot \Delta t$

$$x = j \cdot \Delta \xi$$

$$T_1 = M_1 \cdot \Delta \xi$$

$$T_2 = M_2 \cdot \Delta \xi$$

i korzystając z (2.13) otrzymamy następujące wzory rekurencyjne

$$N_1(i+1, j) = \sum_{l=1}^j [N_1(i, l) - N_1(i, l-1)] G_1\left(\frac{l-1}{t} \Delta \xi\right) +$$

$$+ 0,8 \sum_{l=1}^{M_2} [N_2(i, l) - N_2(i, l-1)] [G_{1,2}\left(\frac{M_2 + j - l}{\Delta t} \Delta \xi\right) -$$

$$- G_{1,2}\left(\frac{M_2 - l}{\Delta t} \Delta \xi\right)]$$

$$j = 1, 2, \dots, M_1$$

$$N_2(i+1, j) = \sum_{l=1}^j [N_2(i, l) - N_2(i, l-1)] G_2\left(\frac{l-1}{\Delta t} \Delta \xi\right) +$$

$$+ 0,4 \sum_{l=1}^{M_2} [N_2(i, l) - N_2(i, l-1)] [G_2\left(\frac{M_2 + j - l}{\Delta t} \Delta \xi\right) -$$

$$- G_2\left(\frac{M_2 - l}{\Delta t} \Delta \xi\right)] + \sum_{l=1}^{M_1} [N_1(i, l) - N_1(i, l-1)] [G_{1,2}\left(\frac{M_1 + j - l}{\Delta t} \Delta \xi\right) -$$

$$- G_{1,2}\left(\frac{M_1 - l}{\Delta t} \Delta \xi\right)]$$

$$j = 1, 2, \dots, M_2$$

Obliczeń dokonano przyjmując:

1. Średni czas trwania fazy 1 (G0) $T_1 = 100$ h, fazy 2 (G1, S, G2, M) $T_2 = 60$ h, fazy 1 i 2 łącznie $T_{1,2} = 160$ h.
2. Ilość komórek w chwili $t = 0$ w fazie "1" $N_1(0) = 100$, w fazie "2" $N_2(0) = 60$.
3. Funkcja dystrybucji komórek w chwili $t = 0$ zarówno wzdłuż fazy "1" i "2" jest stała i wynosi

$$\phi_1(0, x) = \phi_2(0, x) = 1 \left[\frac{\text{komórka}}{h} \right]$$

4. Dla prostoty obliczeń przyjęto, że rozkłady prędkości wzdłuż faz "1", "2" oraz "1" i "2" łącznie są prostokątne odpowiednio z parametrami

- a) dla fazy "1" $v_{1 \min} = 0,5$ $v_{1 \max} = 2$
- b) dla fazy "2" $v_{2 \min} = 0,9$ $v_{2 \max} = 1,2$
- c) dla faz "1" i "2" łącznie $v_{1,2 \min} = 0,7$ $v_{1,2 \max} = 1,6$.

Wyniki obliczeń przedstawia tabela 1

Tabela 1

t [h]	$N_1(t)$	$N_2(t)$	$N(t) = N_1(t) + N_2(t)$
0	100	60	160
20	93	73	166
40	95	80	175
60	104	75	179
80	112	76	188
100	116	82	198
120	118	90	208
140	125	94	219
160	134	98	232
180	143	102	245
200	149	109	258

4. WNIOSKI

Wyniki obliczeń uzyskano drogą rozwiązania równań, które podaje wyżej opisany model matematyczny. Pokrywają się one z wynikami uzyskanymi drogą symulacji w pracy [1]. I tu można zaobserwować ciekawe zjawisko, zmniejsz-

szania się ilości komórek w pewnych chwilach w niektórych fazach. Zaletą zaprezentowanego w pracy modelu jest jego "elastyczność". Można bowiem dowolnie zmienić pewne parametry modelu tak, aby wyniki obliczeń odpowiadały wynikom eksperymentów klinicznych. W ten sposób model może być użyteczny do testowania różnych hipotez, również tych dotyczących chemioterapii.

LITERATURA

- [1] EVERT C.F., PALUSIŃSKI O.: Application of discrete computer modeling to the dynamics of cell populations. Acta Haemat. Pol. VI, 3. 1975.
- [2] EVERT C.F., MAUER A.M.: A discrete model of the kinetics of the mitotic cycle in acute leukemia. Fourth Annual Simulation Symposium, March, Tampa, Florida, U.S.A. 1971.
- [3] MAUER A.M., EVERT C.F., LAMPKIN B.C., Mc WILLIAMS N.B.: Cell kinetics in human acute lymphoblastic leukemia: computer simulation with discrete modeling techniques. Blood, Vol. 41, No. 1 (January) 1973.
- [4] BRIGANTI G., DI PORTO P., MAURO F., PETRI P.: Hybrid model of cell population kinetic. AICA Symposium on "Hybrid Computation in Dynamic Systems Design", Rome, Nov. 11-14, 1974.
- [5] FISZ M.: Rachunek prawdopodobieństwa i statystyka matematyczna". PWN, Warszawa 1969.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КИНЕТИКИ СОВОКУПНОСТИ КЛЕТОК

Р е з ю м е

В статье представлена математическая модель кинетики совокупности клеток стремительной лейкемии. В модели учтены все фазы клеточного цикла. Представлен простой пример, иллюстрирующий разработанную модель.

THE MATHEMATICAL MODEL OF CELL POPULATION KINETICS

S u m m a r y

In the paper the mathematical model of cell population kinetics in acute leukemia is discussed. All phases of the cell period are represented in the model. A simple example illustrating the worked out model has been given.