

Stanisław KOWALIK

RÓWNOCZESNA SYMULACJA CYFROWA ROZWOJU POPULACJI KOMÓREK
PRAWIDŁOWYCH I NIEPRAWIDŁOWYCH
W PRZYPADKU OSTREJ LIMFOBLASTYCZNEJ BIAŁACZKI

Streszczenie. W pracy przedstawiono niektóre cechy i możliwości opracowanego programu na maszynie cyfrową, który symuluje rozwój kilku populacji komórek. Zaprezentowano również wyniki symulacji swobodnego rozwoju dwóch populacji komórek tj. komórek prawidłowych i nieprawidłowych w przypadku ostrej limfoblastycznej białaczki.

W Ośrodku Elektronicznej Techniki Obliczeniowej przy Politechnice Śląskiej w Gliwicach został opracowany program w języku FORTRAN na maszynie cyfrową ODRA 1305, który symuluje rozwój kilku populacji komórek jednocześnie. Maksymalna ilość różnych populacji wynosi dziesięć. Podstawą do napisania tego programu były rozważania na temat rozwoju populacji komórek białaczkowych w organizmie człowieka. W analizie zagadnienia pominięto skomplikowane procesy chemiczno-biologiczne zachodzące w komórkach, a zajęto się dynamiką wzrostu populacji w oparciu o czas pobytu komórek w poszczególnych fazach cyklu mitotycznego. Opis zagadnienia jest ogólny - traktujemy go jako proces losowy. Za pomocą opracowanego programu symulowano swobodny rozwój komórek białaczkowych nieprawidłowych w przypadku ostrej limfoblastycznej białaczki oraz rozwój komórek prawidłowych.

1. Zagadnienia medyczne dotyczące rozwoju komórek białaczkowych

Białaczkę można traktować, jako guz ważący około 1 kg ale rozproszony w organizmie i składający się z około 10^{12} komórek. Są to komórki, które uległy transformacji białaczkowej spowodowanej bliżej nieznanymi przyczynami. Mają one szereg cech różnych od prawidłowych komórek macierzystych [4]. Komórki białaczkowe dostają się ze szpiku kostnego do krwi obwodowej jako komórki niedojrzałe w postaci mieloblastów, promielocytów, mielocytów i metamielocytów. Zatracają one na różnym etapie (w zależności od typu białaczki) zdolność do różnicowania i dojrzewania. Występują w organizmie jako nieprawidłowe formy. Mitoza powoduje, że ich ilość zwiększa się. Organizm człowieka powinien sam eliminować komórki nieprawidłowe. Badania eksperymentalne [4] wykazały, że organizm człowieka skutecznie zwalca ko-

komórki nieprawidłowe tylko wtedy, gdy, całkowita ich ilość nie przekracza około 10^6 , czyli około 1 mg. Jeżeli liczba tych komórek w organizmie będzie większa, wtedy wykazują one niekontrolowany rozrost. Komórki białaczkowe dzielą się na ogół rzadziej niż normalne, np. nie co 24 godziny ale co kilka dni, wykazując duże różnice w czasach generacji (jedne kilkanaście godzin, inne kilka dni). Mogą także dłużej pozostawać niż normalnie w którejś z faz cyklu mitotycznego (głównie S i G₀) [4].

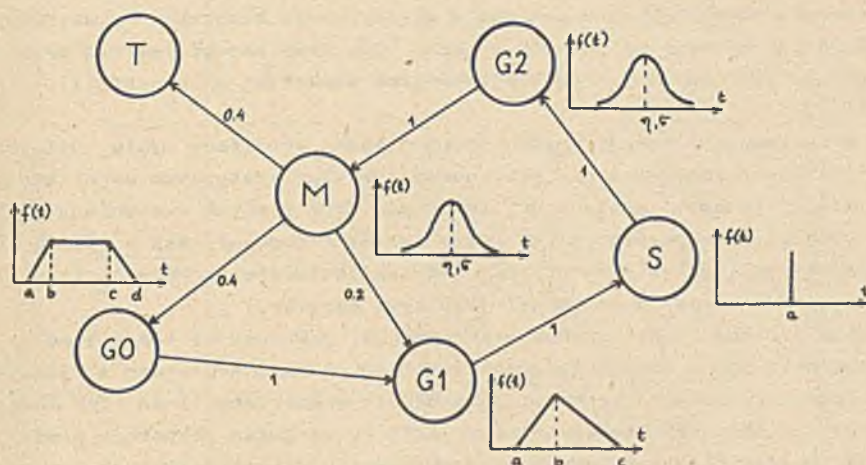
Głównym celem w leczeniu białaczki jest zredukowanie liczby komórek białaczkowych do takiej ilości, aby mogły one być utrzymane pod kontrolą immunologiczną. Ten etap leczenia nazywa się indukacją remisji. Należy zmniejszyć ilość komórek z 10^{12} do około 10^6 . Napotyka się przy tym na szereg trudności. Jedną z ważniejszych jest brak kontroli skuteczności leczenia, ponieważ już przy liczbie komórek mniejszej od 10^9 przestają być one wykrywalne dostępnymi metodami, a leczenie należy kontynuować dalej. Wymaga to dużej ostrożności ze względu na skutki uboczne stosowanych środków farmakologicznych.

Niestety, żadne sposoby leczenia nie prowadzą do całkowitego zniszczenia komórek nieprawidłowych bez równoczesnego nieodwracalnego uszkodzenia niezbędnych dla życia układów biologicznych człowieka. Współczesne poglądy głoszą, że nie można zniszczyć wszystkich komórek proliferujących ani chemią, ani radioterapią, a może dokonać tego jedynie sam ustrój na drodze immunologicznej [9].

Przebieg białaczki jest oceniany na podstawie badań ilości komórek białaczkowych w organizmie, które procentowo zapisuje się na kartach badań hematologicznych pacjenta na podstawie obserwacji próbki krwi. W rytunowych badaniach nie rejestruje się natomiast ilości komórek występujących w poszczególnych fazach cyklu mitotycznego. Znajomość tych informacji odnośnie komórek nieprawidłowych jak i prawidłowych pozwoliłaby na pełniejszą i dokładniejszą ocenę przebiegu choroby, a tym samym na właściwe ustalenie momentów podawania lekarstw działających na poszczególne fazy. Ma to na celu uzyskanie większego niszczenia komórek nieprawidłowych przy równoczesnym mniejszym działaniu ubocznym stosowanych środków farmakologicznych.

2. Model cyklu mitotycznego komórki

Nowoczesna koncepcja leczenia opiera się na znajomości kinetyki komórkowej. W cyklu mitotycznym komórki wyróżnia się następujące fazy: mitoza M, synteza S, faza G₁, faza G₂, faza spoczynkowa komórki G₀. Fazy G₁, S, G₂, M stanowią tzw. "cykl czynnościowy". Część komórek znajduje się poza tym cyklem w G₀, t.j. w fazie spoczynkowej albo inaczej w fazie przedłużonego pobytu. Graficznie cykl mitotyczny komórki można przedstawić jak na rys.1.



Rys. 1. Model cyklu mitotycznego komórki

Rysunek ten jest ilustracją modelu rozwoju ostrej limfoblastycznej białaczki. Model ten został opracowany w Stanach Zjednoczonych na podstawie kilkuletnich badań klinicznych na ludziach [2],[3],[6],[8]. Czasy przebywania komórek w poszczególnych fazach zostały ustalone na podstawie badań długoseryjnych i są odzwierciedleniem oceny wielu badaczy [2],[3]. W programie wielkości te nie są traktowane jako stałe, lecz jako zmienne. Gdyby dalsze badania zasugerowały zmianę tych wartości, to można je zmienić poprzez wprowadzenie innych danych wejściowych do programu. Umożliwia to dopasowanie modelu do pojedynczego pacjenta, którego cechy indywidualne mogą wpływać dodatkowo na przebieg choroby.

Na powyższym rysunku strzałki oznaczają kierunek przejścia komórek do fazy następnej, zaś liczby przy strzałkach prawdopodobieństwo przejścia komórki do następnej fazy. W fazie mitozy następuje podział komórek. Z jednej komórki powstają dwie identyczne. Dodatkowa faza T znajduje się poza układem - nie ma w niej wyjścia. Jest to śmierć kliniczna komórki. Dojście komórki do fazy T oznacza, że komórka ginie. Wykresy funkcji zaznaczone na rysunku określają czas pobytu komórek w danej fazie. Czas ten określa się na podstawie funkcji gęstości prawdopodobieństwa $f(t)$.

3. Opis symulacji cyfrowej

Za pomocą opracowanego programu symulowane swobodny rozwój dwóch populacji, tj. komórek białaczkowych nieprawidłowych w przypadku ostrej limfoblastycznej białaczki oraz rozwój komórek prawidłowych. Struktura cyklu mitotycznego oraz czasy trwania poszczególnych faz dla komórek nieprawi-

dłowych zostały określone na podstawie prac [2],[3]. Przy określaniu czasów trwania poszczególnych faz cyklu mitotycznego komórek prawidłowych wykorzystano histogramy zawarte w pracy [7]. Przy budowie modelu cyklu mitotycznego posłużono się też wiadomościami zawartymi w pracach [1], [5], [6],[8],[9].

W opracowanym programie można tworzyć różne struktury cyklu mitotycznego (niektóre fazy mogą nie występować lub mogą występować dodatkowe przejścia między fazami, istnieje możliwość ginięcia komórek w dowolnej fazie). Czas trwania poszczególnych faz można określać dowolnie tak w sposób deterministyczny, jak i z określonym prawdopodobieństwem. Pozwala to na lepsze dopasowanie modelu do określonego typu choroby.

Celem obliczeń jest uzyskanie informacji, jaka będzie ilość komórek tak prawidłowych jak i nieprawidłowych w kolejnych chwilach czasu w poszczególnych fazach cyklu mitotycznego, jaka będzie sumaryczna ilość tych komórek w kolejnych chwilach czasowych oraz jakie są wzajemne proporcje między ilością komórek nieprawidłowych, a prawidłowych w poszczególnych fazach cyklu komórkowego. Populację może stanowić dowolna ilość komórek np. z próbki krwi.

Program symuluje przepływ komórek między poszczególnymi fazami dla różnych populacji. Dokonuje podziału komórek w fazie M, eliminuje z populacji ginące komórki (w wyniku dojścia do fazy T), oblicza czasy pobytu komórek w poszczególnych fazach według zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Rejestrowana jest także na bieżąco ilość komórek w poszczególnych fazach oraz sumaryczna ilość komórek we wszystkich fazach łącznie, osobno dla każdej populacji. Symulacja przebiega w czasie od chwili $t = 0$ do zadanej chwili $t = \text{TAUMAX}$. Przed rozpoczęciem symulacji należy ustalić warunki początkowe, a mianowicie określić początkową ilość komórek w poszczególnych fazach oraz czasy przebywania komórek w tych fazach. Czasy przebywania (tak przy warunkach początkowych, jak i w trakcie symulacji) określa się na podstawie parametrów rozkładów prawdopodobieństwa. Każdej fazie przypisany jest określony rozkład gęstości prawdopodobieństwa. Program tablicuje dystrybuanty tych rozkładów. Generuje się liczbę pseudolosową z przedziału $(0,1)$ o rozkładzie równomiernym. Znając tę liczbę oraz funkcję odwrotną do dystrybuanty, wyznacza się czas przebywania komórki w danej fazie według zadanego rozkładu prawdopodobieństwa. Czas ten jest wyznaczany w chwili wejścia komórki w daną fazę. Realizacja przejścia komórki do fazy następnej z określonym prawdopodobieństwem odbywa się w następujący sposób: przedział $(0,1)$ dzieli się na tyle części, do ilu faz może trafić komórka po opuszczeniu fazy aktualnej (tj. tyle ile jest strzałek wychodzących z danej fazy).

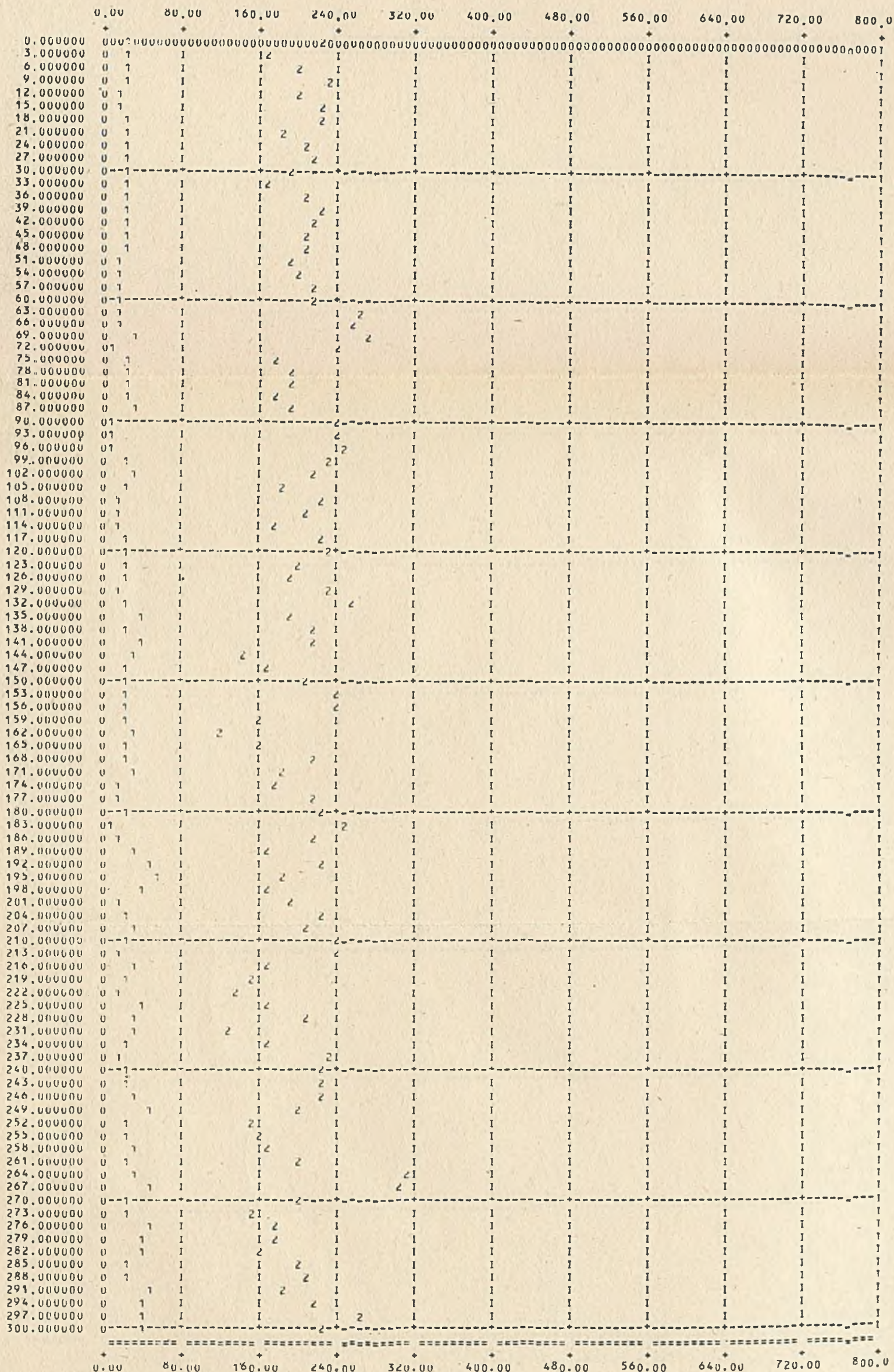
Przedział $(0,1)$ jest podzielony proporcjonalnie do prawdopodobieństw przejść do fazy następnej. Generuje się liczbę pseudolosową z przedziału $(0,1)$ i bada się, w którym z podprzedziałów znajduje się ona. W zależności od tego kieruje się komórką do odpowiedniej fazy następnej.

	1000.00	1120.00	1240.00	1360.00	1480.00	1600.00	1720.00	1840.00	1960.00	2080.00	2200.00
0.000000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30.000000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
33.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
39.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
42.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
45.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
48.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
51.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
54.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
57.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
60.000000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
63.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
66.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
69.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
72.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
75.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
78.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
81.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
84.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
87.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
90.000000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
93.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
96.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
99.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
102.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
105.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
108.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
111.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
114.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
117.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
120.000000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
123.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
126.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
129.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
132.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
135.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
138.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
141.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
144.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
147.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
150.000000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
153.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
156.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
159.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
162.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
165.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
168.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
171.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
174.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
177.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
180.000000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
183.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
186.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
189.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
192.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
195.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
198.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
201.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
204.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
207.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
210.000000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
213.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
216.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
219.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
222.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
225.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
228.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
231.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
234.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
237.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
240.000000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
243.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
246.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
249.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
252.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
255.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
258.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
261.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
264.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
267.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
270.000000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
273.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
276.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
279.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
282.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
285.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
288.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
291.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
294.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
297.000000	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
300.000000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	1000.00	1120.00	1240.00	1360.00	1480.00	1600.00	1720.00	1840.00	1960.00	2080.00	2200.00

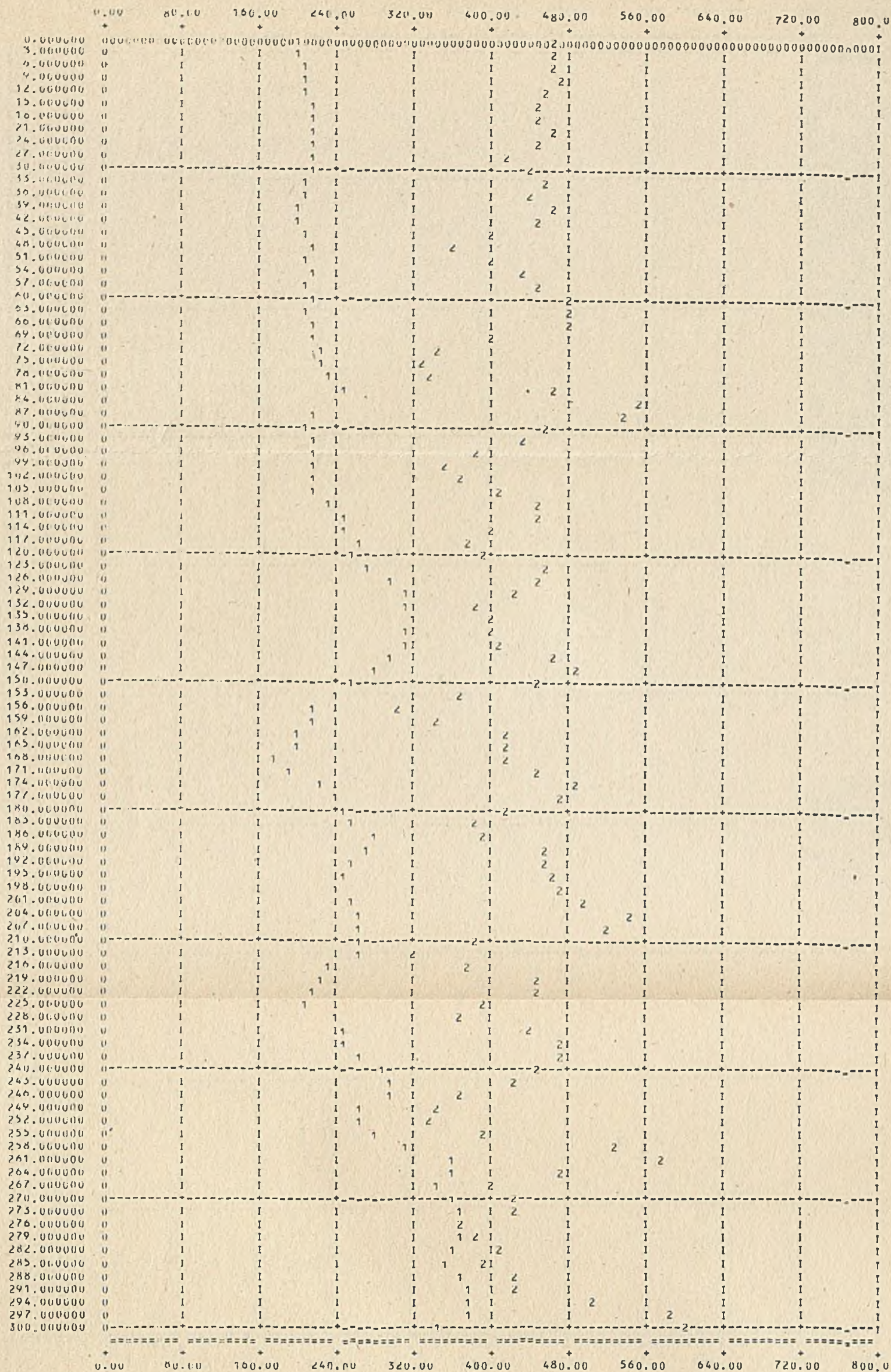
Rys. 2. Zmiany w czasie ilości komórek nieprawidłowych i prawidłowych we wszystkich fazach łącznie

	0.00	80.00	160.00	240.00	320.00	400.00	480.00	560.00	640.00	720.00	800.00
0.000000	0 1	1 2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
33.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
39.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
42.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
45.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
48.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
51.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
54.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
57.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
60.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
63.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
66.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
69.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
72.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
75.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
78.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
81.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
84.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
87.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
90.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
93.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
96.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
99.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
102.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
105.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
108.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
111.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
114.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
117.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
120.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
123.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
126.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
129.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
132.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
135.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
138.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
141.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
144.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
147.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
150.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
153.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
156.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
159.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
162.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
165.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
168.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
171.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
174.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
177.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
180.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
183.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
186.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
189.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
192.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
195.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
198.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
201.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
204.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
207.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
210.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
213.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
216.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
219.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
222.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
225.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
228.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
231.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
234.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
237.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
240.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
243.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
246.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
249.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
252.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
255.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
258.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
261.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
264.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
267.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
270.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
273.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
276.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
279.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
282.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
285.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
288.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
291.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
294.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
297.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
300.000000	0 1	2 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Rys. 3. Zmiany w czasie ilości komórek nieprawidłowych i prawidłowych w fazie mitozy



Rys. 4. Zmiany w czasie ilości komórek nieprawidłowych i prawidłowych w fazie G2



Rys. 5. Zmiany w czasie ilości komórek nieprawidłowych i prawidłowych w fazie syntezy

0.00	80.00	160.00	240.00	320.00	400.00	480.00	560.00	640.00	720.00	800.00
0.000000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
9.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
15.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
21.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
27.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
33.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
39.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
42.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
45.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
48.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
51.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
54.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
57.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
60.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
63.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
66.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
69.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
72.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
75.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
78.000000	0	1	1	1	1	1	1	2	1	1
81.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
84.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
87.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
90.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
93.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
96.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
99.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
102.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
105.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
108.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
111.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
114.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
117.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
120.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
123.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
126.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
129.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
132.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
135.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
138.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
141.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
144.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
147.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
150.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
153.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
156.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
159.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
162.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
165.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
168.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
171.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
174.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
177.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
180.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
183.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
186.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
189.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
192.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
195.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
198.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
201.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
204.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
207.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
210.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
213.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
216.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
219.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
222.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
225.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
228.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
231.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
234.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
237.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
240.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
243.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
246.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
249.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
252.000000	0	1	1	1	1	1	1	2	1	1
255.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
258.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
261.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
264.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
267.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
270.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
273.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
276.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
279.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
282.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
285.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
288.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
291.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
294.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1
297.000000	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
300.000000	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1

Rys. 6. Zmiany w czasie ilości komórek nieprawidłowych i prawidłowych w fazie G2

	0.00	150.00	300.00	450.00	600.00	750.00	900.00	1050.00	1200.00	1350.00	1500.00
0.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
3.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
6.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
9.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
12.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
15.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
18.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
21.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
24.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
27.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
30.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
33.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
36.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
39.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
42.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
45.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
48.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
51.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
54.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
57.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
60.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
63.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
66.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
69.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
72.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
75.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
78.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
81.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
84.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
87.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
90.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
93.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
96.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
99.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
102.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
105.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
108.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
111.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
114.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
117.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
120.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
123.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
126.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
129.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
132.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
135.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
138.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
141.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
144.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
147.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
150.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
153.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
156.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
159.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
162.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
165.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
168.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
171.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
174.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
177.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
180.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
183.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
186.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
189.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
192.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
195.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
198.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
201.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
204.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
207.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
210.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
213.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
216.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
219.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
222.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
225.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
228.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
231.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
234.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
237.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
240.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
243.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
246.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
249.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
252.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
255.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
258.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
261.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
264.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
267.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
270.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
273.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
276.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
279.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
282.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
285.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
288.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
291.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
294.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
297.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
300.000000	0	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1

Rys. 7. Zmiany w czasie ilości komórek nieprawidłowych i prawidłowych w fazie G0

Czas pobytu komórek w fazach jest sukcesywnie zmniejszany. Wartości tego czasu są zapisywane w tablicy TIMER i wskazują jak długo komórka ma jeszcze przebywać w danej fazie. Gdy czas przebywania pewnej komórki dojdzie do zera, komórka opuszcza daną fazę i przechodzi do następnej, przy czym określa się jej czas przebywania w nowej fazie. Zmniejsza się o 1 ilość komórek w fazie, którą opuszcza komórka, a zwiększa o 1 w fazie następnej. Czas przebywania jest liczbą rzeczywistą zapisywaną w tablicy TIMER. Tablica ta jest przeszukiwana w celu znalezienia liczby najmniejszej. Po znalezieniu tej liczby przesuwana jest czas systemu o tę wartość. Proces powtarza się do momentu, aż czas systemu osiągnie wartość TAUMAX.

Wszystkie komórki w populacji są ponumerowane. Utworzenie nowej komórki w mitozie dokonuje się poprzez stworzenie nowego numeru. Zwiększa się to przez ilość komórek w populacji o 1. W programie komórki utożsamiane są z ich numerami. Gdy komórka dojdzie do fazy śmierci T, wtedy eliminuje się ją w populacji (likwiduje się jej numer) i zmniejsza ilość wszystkich komórek o 1.

Przed uruchomieniem programu należy określić dane wejściowe odnośnie każdej populacji tj. strukturę i pewne cechy układów faz (cykli mitotycznych). Do danych wejściowych dotyczących jednej populacji zaliczamy:

- a. Wyszczególnienie nazw faz występujących w cyklu mitotycznym np. S, M, T, G0, G2, G1 (nazewnictwo faz, ich ilość i kolejność może być dowolna).
- b. Określenie struktury cyklu mitotycznego. W cyklu mogą występować pewne rozgałęzienia, np. część komórek z fazy mitozy może ginąć. Należy więc określić kolejność występowania faz i podać jaki procent komórek przechodzi do fazy następnej.
- c. Podanie czasów trwania poszczególnych faz cyklu mitotycznego. Czasy te można określić w sposób:
 - o1) probabilistyczny - przez podanie rozkładów prawdopodobieństwa czasu trwania poszczególnych faz,
 - o2) deterministyczny - przez podanie jednej liczby określającej czas trwania danej fazy np. 8 godz.,
- d. Określenie warunków początkowych tj. podanie ilości i czasów pobytu komórek w poszczególnych fazach w chwili rozpoczęcia symulacji,
- e. Podanie nazwy fazy jednej spośród wymienionych w punkcie 1, w której ma być dokonywany podział komórek tj. podanie, która faza jest mitozą,
- f. Określenie czasu symulowanego, np. 300 godz.,
- g. Określenie, w jakich odstępach czasu mają być znane informacje o stanie populacji np. co 3 godz.,
- h. Wyszczególnienie faz, dla których mają być drukowane wyniki.

4. Wyniki symulacji

Wyniki obliczeń w postaci tabel liczbowych i wykresów pozwalają na ilościową ocenę proporcji między komórkami zdrowymi i chorymi, w poszczególnych fazach cyklu mitotycznego i w kolejnych oknamiach czasu. Pokazują one jak zmienia się ilość komórek w czasie. Symulowano 300 godzin rozwoju tych populacji. Kolejne rysunki przedstawiają wyniki obliczeń. Wykresy utworzone z cyfr 1 odnoszą się do komórek nieprawidłowych, a wykresy z cyfr 2 do komórek prawidłowych. Na osi pionowej zaznaczono czas, a na osi poziomej ilość komórek. Rysunek 2 przedstawia sumaryczną ilość komórek we wszystkich fazach łącznie. Na początku przyjęto mniejszą ilość komórek nieprawidłowych, niż zdrowych. Komórki nieprawidłowe wykazują duże tempo wzrostu i w efekcie ilość ich ciągle zwiększa się (populacja ta przewyższyła ilość komórek prawidłowych). Komórki zdrowe wykazują tendencję do zachowania stałej ilości. Na rysunku 3 przedstawiono zmiany w czasie ilości komórek zdrowych i chorych w mitozie, na rysunku 4 - w fazie G₂, na rysunku 5 - w syntezie, na rysunku 6 - w fazie G₁, a na rysunku 7 - w fazie G₀.

LITERATURA

- [1] Barendsen G.W.: Mechanizmy komórkowe odpowiedzialne za różnice w skutkach napromieniowania między poszczególnymi guzami i między różnymi skłankami prawidłowymi. Nowotwory, t. 28, 1978, nr 3.
- [2] Evert C.F., Mauer A.M.: A discrete model of the kinetics of the mitotic cycle in acute leukemia. Fourth annual simulation symposium, Tampa, Florida. March 1971.
- [3] Evert C.F., Palusiński O.A.: Application of discrete computer modeling to the dynamics of cell populations. Acta Haemat. Pol., t.6, 1975 nr 3.
- [4] Hołowiecki J.: Leczenie ostrych białaczek u dorosłych. Śląski informator medycyny praktycznej. Katowice 1976.
- [5] Kopka J., Palusiński O., Kowalik S.: Symulacja cyfrowa kinetyki populacji komórek. I Krajowa Konferencja Naukowa "Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna", Warszawa 29.11 - 2.12.1976.
- [6] 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, 1973, No 1.
- [7] Mitchison J.M.: The biology of the cell cycle. Cambridge University Press, 1971.
- [8] Saunders E.F., Lampkin B.C., Mauer A.M.: Variation of proliferative activity in leukemia cell populations of patients with acute leukemia. Journal of clinical investigation, Vol. 46, 1967, No 8.
- [9] Sroczyński J.: Współczesne zasady postępowania leczniczego w chorobach rozrzedzonych złośliwych. Wiadomości lekarskie, 27, 1974, nr 22.

ОДНОВРЕМЕННАЯ ЦИФРОВАЯ СИМУЛЯЦИЯ РАЗВИТИЯ ПОПУЛЯЦИЙ
ПРАВИЛЬНЫХ И НЕПРАВИЛЬНЫХ КЛЕТОК В СЛУЧАЕ ОСТРОЙ ЛЕУКЕМИИ

Р е з ю м е

В статье представлено некоторые свойства и возможности разработанной программы на ЭВМ симулирующей развитие нескольких популяций клеток. Представлено также результаты симуляции свободного развития двух популяций клеток: правильных и неправильных, в случае острой лейкемии.

A SIMAULTANEOUS COMPUTER SIMULATION OF PROLIFERATION
OF THE REGULAR AND IRREGULAR CELL POPULATIONS
IN THE CASE OF THE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

S u m m a r y

In the paper some aspects and possibilities of the computer simulation program which simulate the proliferation of a few cells' populations are presented.

The results of simulation of unconstrained cycle of two cells' populations i.e. the regular and the irregular, in the case of the acute lymphoblastic leukemia are shown too.