ZESZYTY NAUKOWE POLITECHNIKI ŚLĄSKIEJ 1981

Seria: AUTOMATYKA z. 61 Nr kol. 701

Stanisław KOWALIK

OBLICZANIE ŚREDNIEJ ILOŚCI KOMÓREK BIAŁACZKOWYCH W CYKLU MITOTYCZNYM W PRZYPADKU SWOBODNEGO ROZWOJU CHOROBY

Streszczenie. W pracy przedstawiono rozważania dotyczące średniej ilości komórek białaczkowych w poszczególnych fazach cyklu mitotycznego w czasie swobodnego rozwoju choroby. Wyprowadzono pewne wzory w oparciu o pojęcie średniego czasu trwania fazy i wzmocnienia w cyklu mitotycznym.

W pracy tej wykorzystamy model cyklu mitotycznego komórki w przypadku ostrej limfoblastycznej białaczki, który został opracowany w Stanach Zjednoczonych na podstawie kilkuletnich badań na ludziach. Opisany został on w pracach [1], [2], [3], [4]. Model ten przedstawia rysunek 1. Na rysunku tym zaznaczono fazę spoczynkową G0, fazę G1, fazę syntezy S, fazę G2, fazę mitozy M oraz dodatkowo fazę T, która oznacza śmierć komórki. Strzałki oznaczają kolejność występowania faz, a liczby przy strzałkach prawdopodobieństwo przejścia do fazy następnej. Wykresy funkcji zaznaczone obok faz określają czas trwania poszczególnych faz. Są to funkcje gęstości prawdopodobieństwa czasu pobytu komórek w tych fazach. Wprowadzamy pojęcie średniego czasu trwania fazy α. Czas ten wyraża się wzorem

$$T_{\alpha} = \int_{-\infty}^{\infty} t\, f_{\alpha}(t)dt \tag{1}$$

gdzie $f_{\alpha}(t)$ oznacza funkcję gęstości prawdopodobieństwa czasu pobytu komórek w fazie α.

Definicja 1

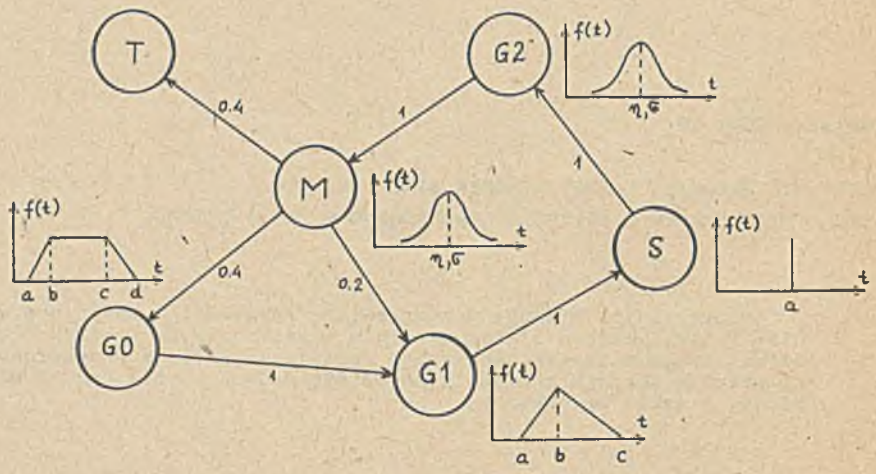
Wzmocnieniem układu komórkowego nazywamy średnią wartość stosunku ilości komórek na wyjściu układu do ilości komórek na wejściu układu.

Wniosek 1

Wzmocnienie w jednej fazie, w której liczba komórek nie zmienia się, równa się sumie prawdopodobieństw przejścia do faz następnych.

Wniosek 2

Wzmocnienie w szeregowym połączeniu faz równa się iloczynowi poszczególnych wzmocnień.



Rys. 1. Model cyklu mitotycznego komórki

Uwaga 1

W fazie mitozy dokonywany jest podział komórek. Z jednej powstają dwie nowe identyczne. W innych fazach cyklu mitotycznego to zjawisko nie zachodzi. Przyjmujemy, że mitoza zawiera w sobie wzmocnienie "wewnętrzne" wynikające z dzielenia się komórek. W związku z tym wzmocnienie w tej fazie należy pomnożyć przez 2.

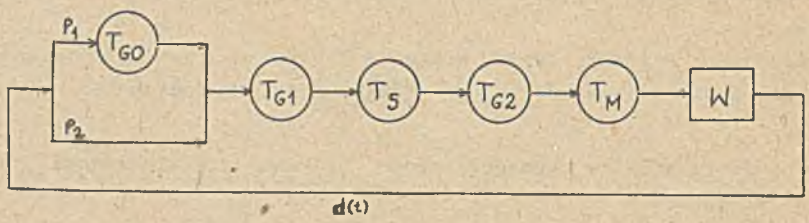
Wprowadzamy oznaczenia dotyczące rysunku 1

k_1 - prawdopodobieństwo przejścia z fazy M do fazy G0,

k_2 - prawdopodobieństwo przejścia z fazy M do fazy G1,

W - wzmocnienie w cyklu.

Zajmiemy się teraz określeniem średniej ilości komórek w cyklu mitotycznym. Cykl ten przedstawiamy w postaci, jak na rysunku 2. W oparciu o strukturę cyklu mitotycznego i czasy trwania poszczególnych faz wprowadzimy wzory podające, jaka jest średnia ilość komórek w kolejnych chwilach czasu w całym cyklu i w poszczególnych jego fazach. Wielkości T_α określone wzorem (1) (α = G0, G1, G2, S, M) traktujemy jako opóźnienia czasowe, tj. komórka wchodząca w fazę α opuszcza tę fazę po czasie T_α. Układ na



Rys. 2. Przekształcony model cyklu

rysunku 2 składa się więc z samych opóźnień czasowych i wyodrębnionego wzmocnienia W całego układu. Mamy więc:

$$P_1 = \frac{k_1}{k_1 + k_2}$$

$$P_2 = \frac{k_2}{k_1 + k_2} \tag{2}$$

$$W = 2 \cdot (k_1 + k_2)$$

Komórka będąca w cyklu mitotycznym przechodzi następujące fazy

G0, G1, S, G2, M - z prawdopodobieństwem P_1

lub

G1, S, G2, M - z prawdopodobieństwem P_2.

Oznaczamy średnie czasy poszczególnych gałęzi cyklu

$$B_1 = T_{G0} + T_{G1} + T_S + T_{G2} + T_M$$

$$B_2 = T_{G1} + T_S + TG_2 + T_M \tag{3}$$

Równanie opisujące układ ma postać

$$d(t) = W \cdot \sum_{i=1}^{2} P_i \cdot d(t-B_i) \tag{4}$$

gdzie $d(t)$ oznacza dopływ komórek w chwili t.

Wykorzystując teorię równań różnicowych [5], [6], [7] można podać dla układu z rysunku 2 wzór na ilość komórek. W tym celu należy rozwiązać równanie charakterystyczne [5], [7] tego układu. Równanie ma postać

$$\sum_{i=1}^{2} P_i \cdot E^{-B_i} = \frac{1}{W} \tag{5}$$

Funkcja $d(t)$ w takim układzie [7] wyraża się wzorem

$$d(t) = d(0) \cdot E^t \tag{6}$$

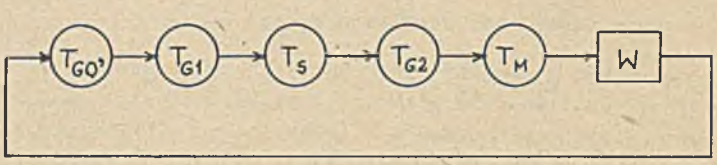
gdzie E jest rozwiązaniem równania (5).

Ilość komórek w cyklu jest więc całką określoną wzorem

$$I(t) = \int_{t-T_{śr}}^{t} d(t)dt = \frac{d(0)}{\ln E} \cdot (1-E^{-T_{śr}}) \cdot E^{t} = I(0) \cdot E^{t} \qquad (7)$$

gdzie $T_{śr}$ podaje wzór (10), a I(0) oznacza ilość komórek w chwili rozpoczęcia obserwacji populacji. Funkcja I(t) pozwala obliczyć ilość komórek po czasie t na podstawie znajomości ilości komórek w dowolnej chwili przyjętej jako chwila zerowa. W przypadku choroby białaczki, gdy ilość komórek białaczkowych w organizmie jest zbyt duża, wtedy człowiek umiera. Należy możliwie wcześnie rozpocząć leczenie. W związku z istnieniem leków działających wybiorczo na poszczególne fazy cyklu mitotycznego istotna jest też znajomość ilości komórek w poszczególnych fazach cyklu.

Przejdziemy teraz do określenia współczynników proporcjonalności r_j wskazujących, jaka część komórek znajduje się średnio w każdej fazie. Układ z rysunku 2 przekształcamy do postaci, jak na rysunku 3.



Rys. 3. Model cyklu mitotycznego w postaci szeregowego połączenia faz

Równanie charakterystyczne tego układu ma postać

$$E^{-T_{śr}} = \frac{1}{W} \qquad (8)$$

gdzie:

$$T_{śr} = T_{GO'} + T_{G1} + T_S + T_{G2} + T_M \qquad (9)$$

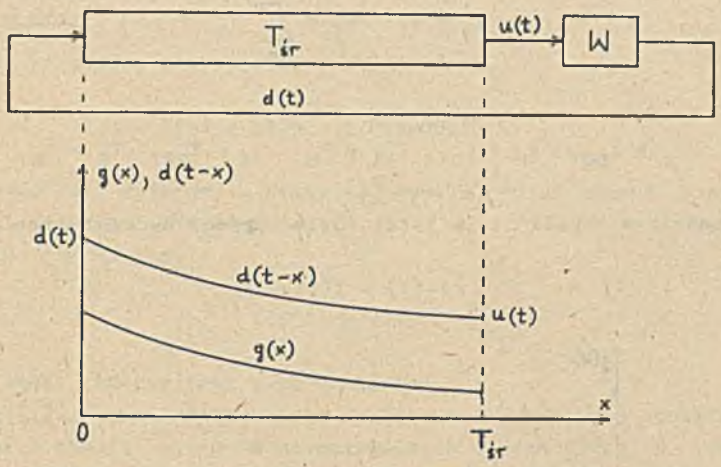
Znając rozwiązanie E równania (5) oraz wzmocnienie W na podstawie równania (2) obliczamy czas zastępczy cyklu $T_{śr}$

$$T_{śr} = \frac{\log W}{\log E} \qquad (10)$$

Z kolei obliczamy czas zastępczy $T_{GO'}$

$$T_{GO'} = T_{śr} - (T_{G1} + T_S + T_{G2} + T_M) \qquad (11)$$

Czas $T_{śr}$ traktujemy jako czas życia komórki w cyklu mitotycznym. Nowe komórki powstają w fazie mitozy i życie ich rozpoczyna się od momentu opuszczenia tej fazy. Koniec życia pojedynczej komórki następuje po czasie $T_{śr}$ tj. po zakończeniu fazy mitozy. Wtedy życie swoje zaczynają dwie nowe komórki powstające z poprzedniej. Możemy też czas $T_{śr}$ traktować jako drogę, którą ma przebyć komórka. Średnią czasu trwania poszczególnych faz można traktować jako kolejne odcinki tej drogi, które w sumie stanowią $T_{śr}$ (rysunek 4).



Rys. 4. Interpretacja graficzna czasu średniego $T_{śr}$ i funkcji gęstości $g(x)$

Oznaczamy

x - wiek komórki w cyklu mitotycznym lub położenie komórki na drodze $T_{śr}$, $x \in [0, T_{śr}]$.

Dla ustalonej chwili t tworzymy funkcję gęstości wieku komórek

$$g(x) = \frac{d(t-x)}{I(t)} = \frac{d(0).E^{t-x}}{I(0).E^{t}} = \frac{d(0)}{I(0)} \cdot E^{-x} \tag{12}$$

Funkcja ta nie zależy od czasu t.

Na podstawie wzorów (7) i (8) mamy

$$g(x) = \frac{\ln E}{1-W^{-1}} E^{-x} \tag{13}$$

Następnie definiujemy współczynniki proporcjonalności r_j

$$r_j = \int_{A_{j-1}}^{A_j} g(x)dx = E^{-A_{j-1}} \cdot (1 - E^{-T_j})/(1 - W^{-1}) \tag{14}$$

gdzie

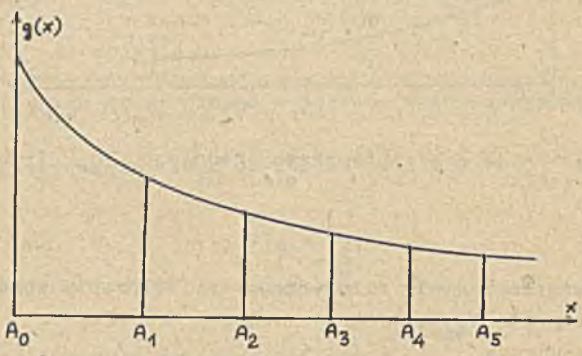
$$A_0 = 0, \quad A_j = \sum_{k=1}^{j} T_k \tag{15}$$

oraz

$$T_1 = T_{G0}, \; T_2 = T_{G1}, \; T_3 = T_S, \; T_4 = T_{G2}, \; T_5 = T_M \tag{16}$$

Ilość komórek w chwili t w j-tej fazie takiego układu wyraża się wzorem

$$I_j(t) = I(t) \cdot r_j \tag{17}$$



Rys. 5. Funkcja gęstości wieku komórek w cyklu mitotycznym

Zastosujemy teraz wyprowadzone wzory do cyklu mitotycznego przedstawionego w pracy [3]. Z danych wejściowych zamieszczonych w tej pracy do programu symulacyjnego wynika, że

$I(0) = 1305$
$T_{G0} = 102.50683$
$T_{G1} = 38.66667$
$T_S = 20$
$T_{G2} = 2$
$T_M = 2$
$k_1 = 0,4$
$k_2 = 0,2$

Obliczając pozostałe wielkości otrzymujemy

$W = 1.2$
$E = 1.001409997$
$T_{śr} = 129.39750$
$T_{GO} = 66.73083$
$r_1 = 0.53844$
$r_2 = 0.28959$
$r_3 = 0.14371$
$r_4 = 0.01415$
$r_5 = 0.01411$

Równanie (7) przybiera więc postać

$$I(t) = 1305 \cdot 1.001409997^t \tag{18}$$

Z wyników symulacji cyfrowej z pracy [3] wynika, że po czasie $t = 300$ godzin w populacji było 1994 komórki.
Ze wzoru (18) otrzymujemy

$$I(300) \approx 1992$$

Różnica w ilości komórek jest więc minimalna.

Ze wzoru (17) wynika również jaka powinna być przyjęta początkowa ilość komórek w chwili $t = 0$ w poszczególnych fazach cyklu w symulacji cyfrowej w przypadku swobodnego rozwoju choroby, gdy znamy tylko łączną ilość komórek w chwili $t = 0$. Na podstawie wzoru (17) mamy:

$I_{GO}(0) = I(0).r_1 \approx 703$
$I_{G1}(0) = I(0).r_2 \approx 378$
$I_S(0) = I(0).r_3 \approx 188$
$I_{G2}(0) = I(0).r_4 \approx 18$
$I_M(0) = I(0).r_5 \approx 18$

Otrzymane liczby są zbliżone do ilości komórek, jakie przyjęli autorzy pracy [3] na początku symulacji cyfrowej, mianowicie odpowiednio 660, 400 225, 20, 20.

W przypadku, gdy nie znany jest rozkład gęstości warunków początkowych w poszczególnych fazach cyklu w symulacji cyfrowej, można wykorzystując wzór (13) określić funkcje gęstości czasu przebywania komórek w poszczególnych fazach w chwili $t = 0$. Funkcja taka dla fazy α ma postać

$$g_\alpha(x) = \frac{\ln E}{1 - E^{-1/\alpha}} \cdot E^{-x} \tag{19}$$

Przeprowadzone rozważania mają charakter teoretyczny. Wyprowadzone wzory dotyczą układów o strukturze niezmiennej w czasie. W procesach biologicznych, gdzie struktura układu może ulegać zmianie stosowanie tych wzo-

rów należy ograniczyć do krótkiego odcinka czasu lub do takiego, w którym parametry układu niewiele lub bardzo wolno się zmieniają. Prace tygo typu nie mogą zastąpić badań biologicznych, ale pomagają bardziej poznać złożone procesy zachodzące w organizmach żywych. Zwracają uwagę na pewne związki i zależności występujące w rozpatrywanych zagadnieniach.

LITERATURA

[1] Briganti G., Di Porto P., Mauro F., Petri P.: Hibrid model of cell population kinetic. AICA Symposium on Hibrid computation in dynamic systems design. Rome, Nov. 11-14, 1974.

[2] Evert C.F., Mauer A.M.: A discrete model of the kinetics of the mitotic cycle in acute leukemia. Fourth annual simulation simposium, Tampa, Florida 1971.

[3] Evert C.F., Palusiński O.A.: Application of discrete computer modeling to the dynamics of cell populations. Acta Haemat. Pol., t. 6, nr 3, 1975.

[4] Mauer A.M., Evert C.F., Lampkin B.C., McWilliams N.B.: Cell kinetics in human acute lymphoblastic leukemia: computer simulation with discrete modeling techniques. Blood, Vol. 41, No 1. (January) 1973.

[5] Koźniewska I.: Równania rekurencyjne. PWN, Warszawa 1972.

[6] Kucharzewski M., Piwko J.: Równania różniczkowe i różnicowe. Skrypt uczelniany nr 731 Politechniki Śląskiej, Gliwice 1977.

[7] Levy H., Lessman F.: Równania różnicowe skończone. PWN, Warszawa 1966.

Złożono w redakcji 10.01.80 r.
W formie ostatecznej 30.03.80 r.

Recenzent
Dr inż. Adam Bukowy

ВЫЧИСЛЕНИЕ СРЕДНЕГО КОЛИЧЕСТВА КЛЕТОК
В СЛУЧАЕ ОСТРОЙ ЛЕЙКЕМИИ В МИТОТЫЧНОМ ЦИКЛЕ
В СЛУЧАЕ СВОБОДНОГО РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ

Р е з ю м е

В статье представлено разветивания касающие к среднему количеству лейкемных клеток в частных фазах митотычного цикла во время свободного развития болезни. Введено формулы на основе понятия средней продолжительности фазы и усиления в митотычном цикле.

A CALCULATION OF THE MEAN QUANTITY LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA'S CELLS IN THE MITOTIC CYCLE IN THE CASE FREE PROGRESS OF THE ILLNESS

S u m m a r y

This paper presents some aspects of the estimation of the mean quantity lymphoblastic leukemia's cells at a individual phase of the mitotic cycle in the time of free progress of the illness. The mean time of the phase and the strengthmings in mitotic cycle are the base for the formulas derived in presented paper.