

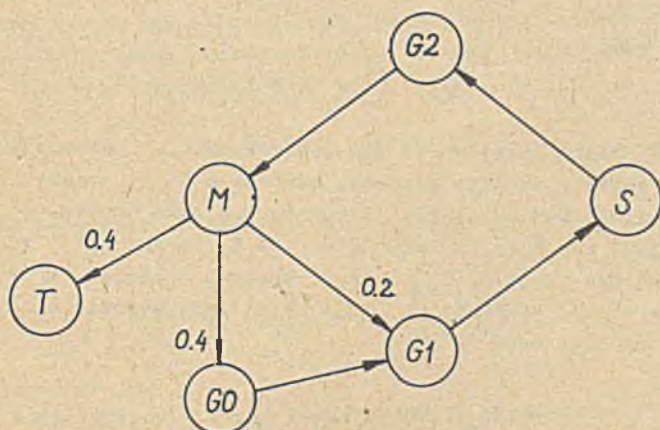
Ewa STARZEWSKA-KARWAN

DYSKRETNY MODEL MATEMATYCZNY KINETYKI POPULACJI
KOMÓREK OSTREJ LEUKEMII

Streszczenie. W pracy podano matematyczny model kinetyki populacji komórek ostrej leukemii. Wyprowadzono równania matematyczne, a następnie przeprowadzono obliczenia numeryczne.

1. Wstęp

W pracach [1], [2], [3] przedstawiono dyskretny model kinetyki populacji komórek ostrej leukemii. Strukturę tego modelu przedstawia rys. 1.



Rys. 1. Schemat strukturalny kinetyki populacji komórek

Wyróżnia się tu 5 faz: G1 - presyntezy, S - syntezy kwasu DNA, G2 - post-syntezy, M - mitozy i G0 - faza spoczynkowa. Czasy pobytu komórek w poszczególnych fazach są zmiennymi losowymi o znanych rozkładach. Zakłada się, że komórki opuszczające fazę M dzielą się, a następnie przechodzą do jednej z faz z prawdopodobieństwem odpowiednio: do fazy G0 - 0,4, G1 - 0,2, T (śmierć komórki) - 0,4.

Model ten opracowano w USA w oparciu o długoletnie badania kliniczne. Był on symulowany na komputerze. W pracy [4] podano matematyczny model kinetyki populacji komórek dla struktury uproszczonej, w której fazy G1, S, G2, M potraktowano jako jedną fazę (faza "2"), a fazę G0 jako fazę "1".

Model ten zakładał, że komórki poruszają się z różnymi prędkościami wzdłuż poszczególnych faz. Czas trwania danej fazy przyjęto stały, równy średniemu czasowi pobytu komórki w tej fazie, a prędkość komórki wzdłuż fazy zdefiniowano jako iloraz czasu trwania fazy, do czasu pobytu komórki w tej fazie. Wydaje się, że model ów jest zbyt skomplikowany. W niniejszej pracy zaprezentowano inną, prostszą wersję modelu matematycznego dla pełnej struktury z rys. 1, wyznaczającego średnią (wartość przeciętną) liczbę komórek w poszczególnych fazach w dyskretnych chwilach czasu.

2. Definicje i założenia

Wprowadzimy dwie zmienne niezależne (x, t) reprezentujące czas pobytu komórki w danej fazie oraz czas bieżący. Zakładamy, że dla k -tej fazy ($k = G0, G1, S, G2, M$) $x \in [0, T_K]$, gdzie T_K jest maksymalnym czasem pobytu komórki w k -tej fazie oraz że $t \in [0, \infty)$. Niech średnia liczba komórek z czasem pobytu mniejszym od x w chwili t , dla k -tej fazy będzie reprezentowana przez nieujemną funkcję $N_K(x, t)$. Funkcja $N_K(x, t)$ jest monotoniczna, rosnąca oraz taka, że:

$$1. N_K(0, t) = 0,$$

$$2. N_K(x, t) = N_K(T_K, t) = N_K(t) \text{ dla } x \geq T_K,$$

gdzie $N_K(t)$ jest globalną ilością komórek w k -tej fazie w chwili t . Wprowadzimy pojęcie funkcji gęstości komórek w k -tej fazie $b_K(x, t)$, określającej ilość komórek k -tej fazy mających czas pobytu x w chwili t . Łatwo zauważyć, że $b_K(x, t) = 0$ dla $x > T_K$ oraz $b_K(x, t)$ jest funkcją nieujemną dla $x \in [0, T_K]$. Ilość komórek z czasem pobytu w przedziale $(x, x + dx)$ w chwili t , dla k -tej fazy wynosi $b_K(x, t)dx$. Oczywiście jest zależność

$$N_K(x, t) = \int_0^x b_K(u, t) du \quad (1)$$

Założymy, że czas pobytu komórki w k -tej fazie jest zmienną losową o znanej funkcji gęstości prawdopodobieństwa $f_K(x)$ oraz że:

$$f_K(x) > 0 \text{ dla } x_{Kmin} \leq x \leq x_{Kmax} = T_K$$

$$f_K(x) = 0 \text{ dla } x < x_{Kmin} \text{ lub } x > x_{Kmax}$$

gdzie x_{Kmin} jest minimalnym czasem pobytu komórki w k -tej fazie, a $x_{Kmax} = T_K$ odpowiednio maksymalnym czasem pobytu.

3. Model matematyczny

Podzielmy przedział $[0, T_k]$ ($k = G0, G1, S, G2, M$) na M_k równych odcinków Δ ($T_k = \Delta \cdot M_k$). Oznaczmy przez $B_k(i, t)$ ilość komórek w chwili t , których czas pobytu w k -tej fazie wynosi od $(i-1)\Delta$ do $i\Delta$. W ten sposób komórki k -tej fazy zostały podzielone na M_k grup, ze względu na czas pobytu. $B_k(i, t)$ jest liczbę komórek i -tej grupy, k -tej fazy w chwili t . Oczywiście jest zależność

$$B_k(i, t) = \int_{(i-1)\Delta}^{i\Delta} b_k(u, t) du \quad (2)$$

Niech

$$P_k(i) = \int_{(i-1)\Delta}^{i\Delta} f_k(u) du \quad (3)$$

gdzie $P_k(i)$ oznacza prawdopodobieństwo, że czas pobytu komórki w k -tej fazie zmienia się od $(i-1)\Delta$ do $i\Delta$.

Będziemy rozpatrywać wzrost populacji komórek w dyskretnych chwilach czasu t_j . Podzielmy zatem przedział czasu $(0, t_j)$ na równe odcinki Δ i niech $t_j = j\Delta$ oraz niech

$$B_k(i, j) = B_k(i, t_j)$$

W ten sposób populacja komórek w chwili t_j jest określona przez zbiór liczb:

$$B_k(1, j), B_k(2, j) \dots B_k(M_k, j) \quad (4)$$

($k = G0, G1, S, G2, M$).

Całkowita ilość komórek w k -tej fazie w chwili j -tej jest:

$$N_k(j) = \sum_{i=1}^{M_k} B_k(i, j) \quad (5)$$

Ustalmy związek pomiędzy stanem populacji w chwili $(j+1)$ -szej a w chwili j -tej.

Zakładamy, że:

$$\Delta < \max_K [X_{Kmax}] \quad (k = G0, G1, S, G2, M)$$

Oznacza to, że żadna komórka w czasie Δ wchodząc do danej fazy nie "przeskoczy" jej, np. komórka opuszczająca w czasie Δ fazę G1 nie "przeskoczy" fazy S, by w tym czasie znaleźć się w fazie G2. Wyznamy ilość komórek w chwili $(j+1)$ -szej dla fazy GO, których czas pobytu wynosi od $(i-1)\Delta$ do $i\Delta$ (i -tej grupy).

$$B_{GO}(i, j+1) = B_{GO}(i+1, j) + 2 \cdot 0,4 \cdot B_M(1, j) \cdot P_{GO}(i) \quad (7)$$

$$i = 1, 2, \dots, (M_{GO}-1)$$

$$B_G(M_{GO}, j+1) = 2 \cdot 0,4 \cdot B_M(1, j) \cdot P_{GO}(M_{GO}) \quad (7a)$$

Pierwszy człon wyrażenia (7) po prawej stronie znaku równości określa te komórki fazy GO w chwili j -tej, których czas pobytu należał do przedziału $(i\Delta, (i+1)\Delta)$ i po upływie czasu Δ , tj. w chwili $(j+1)$ -szej zmniejszył się o wielkość Δ i należy do przedziału $((i-1)\Delta, i\Delta)$. Natomiast drugi człon wyrażenia (7) określa te komórki, które przyszły do fazy GO z fazy M. W przedziale czasu $(j\Delta, (j+1)\Delta)$ fazę M opuszczą komórki pierwszej grupy, których czas pobytu należy do przedziału $(0, \Delta)$. Wcześniej te komórki podzielą się (mnożenie przez 2), a następnie z prawdopodobieństwem 0,4 trafią do fazy GO (mnożenie przez 0,4). (Patrz rys. 1). Czyli w przedziale czasu $(j\Delta, (j+1)\Delta)$ fazę M opuści i przejdzie do fazy GO $2 \cdot 0,4 \cdot B_M(1, j)$ komórek. Ale tylko ta część z nich trafi do i -tej grupy fazy GO, których czas pobytu w tej fazie należy do przedziału $((i-1)\Delta, i\Delta)$. Oznacza to, że do i -tej grupy fazy GO trafią te komórki z fazy M, których prawdopodobieństwo czasu pobytu wynosi $P_{GO}(i)$. Oczywiście do ostatniej (M_{GO}) grupy fazy GO, przejdą w przedziale czasu $(j\Delta, (j+1)\Delta)$ tylko komórki z fazy M (wzór 7a).

Podobnie można wyznaczyć stan populacji w fazach G1, S, G2, M.

4. Warunki początkowe

W pracach [1] ÷ [3] podano dla poszczególnych faz liczbę komórek N_K^0 oraz funkcję gęstości prawdopodobieństwa czasu pobytu komórki w chwili początkowej $t = 0$, $f_K^0(x)$ ($k = GO, G1, S, G2, M$).

Aby wyznaczyć stan populacji komórek w poszczególnych fazach w dowolnej chwili, należy znać $B_K(i, 0)$ dla $i = 1, 2, \dots, M_K$, ($k = GO, G1, S, G2, M$). Wielkość tę można obliczyć z zależności:

$$B_K(i, 0) = \int_{(i-1)\Delta}^{i\Delta} N_K^0 f_K^0(u) du \quad (8)$$

$$i = 1, 2, \dots, M_K, \quad k = GO, G1, S, G2, M.$$

5. Przykład

Przeprowadzono obliczenia na MC ODRA 1305, przyjmując następujące dane:

1. Faza G0

- a) ilość komórek w chwili początkowej $t = 0$ $N_{G0}^0 = 66$,
 b) funkcja gęstości czasu pobytu komórek w chwili $t = 0$

$$f_{G0}^0(x) = \begin{cases} 0,01 & 0 \leq x \leq 100 \\ 0 & x > 100 \end{cases}$$

- c) funkcja gęstości prawdopodobieństwa czasu pobytu:

$$f_{G0}(x) = \begin{cases} 0,01 & 50 \leq x \leq 100 \\ 10^{-4}(200-x) & 100 \leq x \leq 200 \\ 0 & x > 200 \end{cases}$$

2. Faza G1

- a) $N_{G1}^0 = 40$

$$b) f_{G1}^0(x) = \begin{cases} 2/75 & 30 \leq x \leq 35 \\ 2/25 - 2x/1125 & 35 < x \leq 45 \\ 0 & x > 45 \end{cases}$$

$$c) f_{G1}(x) = \begin{cases} x/50 - 3/5 & 30 \leq x \leq 35 \\ 1/3 - x/150 & 35 < x \leq 50 \\ 0 & x > 50 \end{cases}$$

3. Faza S:

- a) $N_S^0 = 22$

$$b) f_S^0(x) = \begin{cases} 0,05 & 0 \leq x \leq 20 \\ 0 & x > 20 \end{cases}$$

- c) $f_S(x) = \delta(x-20)$

4. Fazy G2, M

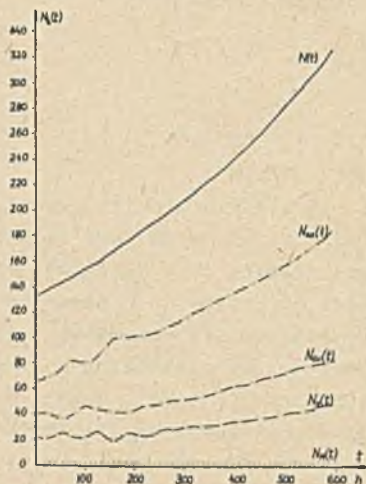
- a) $N_{G2}^0 = N_M^0 = 2$

$$b) f_{G2}^0(x) = f_M^0(x) = \begin{cases} 0,5 & 0 \leq x \leq 2 \\ 0 & x > 2 \end{cases}$$

$$c) f_{G2}(x) = f_M(x) = \delta(x-2)$$

czas wyrażony jest w godzinach, $\delta(x)$ - funkcja Diraca.

5. Czas obliczeń $t_{\max} = 600$ [h], $\Delta = 0,5$ [h]. Wyniki obliczeń przedstawia rys. 2.



Rys. 2. Wzrost liczby komórek w fazach G0, G1, S, M oraz całej populacji

6. Wnioski

Wyniki obliczeń uzyskano drogą rozwiązania równań, które podaje wyżej opisany model matematyczny. Pokrywają się one z wynikami uzyskanymi drogą symulacji w pracy [1]. Zauważmy, że sumaryczna liczba komórek rośnie monotonicznie i okazuje się, że dąży do eksponenty. Aby to wykazać wyznaczono współczynnik, który można by określić jako "względna szybkość wzrostu populacji" [5], a zdefiniowany następująco:

$$R(t) = \frac{1}{N(t)} \cdot \frac{dN(t)}{dt} \quad (9)$$

gdzie N jest sumaryczną liczbą komórek w dowolnej chwili t . Współczynnik ten wyznaczono ze wzoru przybliżonego:

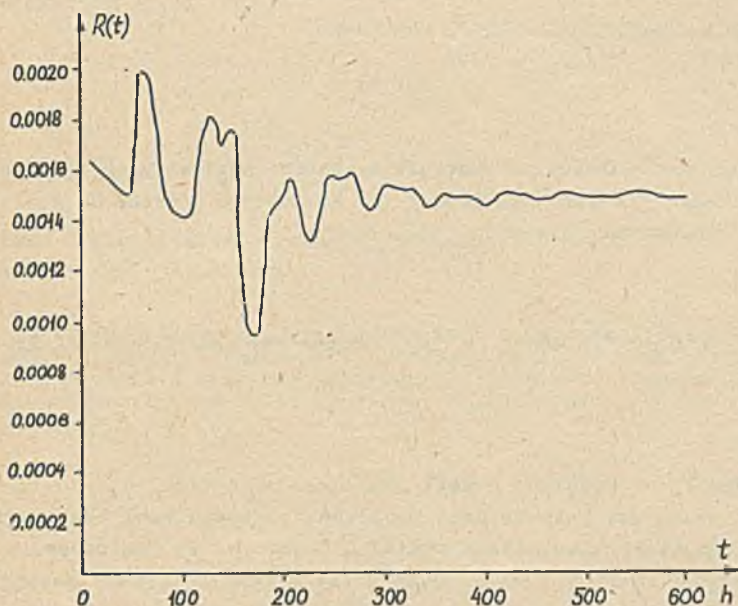
$$R(i) \approx \frac{N(i+1) - N(i)}{N(i) \cdot \Delta} \quad (10)$$

Zmianę R w czasie przedstawia rys. 3.

Zauważmy, że $R(i)$ dąży do wartości stałej równej $a = 0,0015$. Oznacza to, że wzrost populacji dąży do krzywej eksponencjalnej (tzw. wzrost asynchroniczny [5]) o równaniu:

$$N = N_0 \exp(at) \quad (11)$$

gdzie $N_0 = N(0)$ jest liczbą komórek w chwili początkowej. Równanie (11) jest bowiem rozwiązaniem równania różniczkowego (9), w którym przyjęto $R(t) = a$. Model ten może być użyteczny do testowania różnych hipotez, również tych dotyczących chemioterapii.



Rys. 3. Zmiana współczynnika względnej szybkości wzrostu populacji w czasie

LITERATURA

- [1] Evert C.F., Palusiński O.: Application of discrete computer modeling to the dynamics of cell populations. *Acta Haemat. Pol.* VI, No 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*, Tampa, Florida, USA March 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*, Vd. 41, Nr 1 (January) 1973.
- [4] Starzewska-Karwan E.: Model matematyczny kinetyki populacji komórek. *Zeszyty Naukowe Pol. Śl., s. Automatyka*, nr 50.
- [5] Engelberg Joseph: *Measurement of degrees of synchrony in cell populations*. John Wiley and Sons, New York 1964.

Złożono w redakcji 17.07.80 r.
W formie ostatecznej 10.01.81 r.

Recenzent
Dr inż. Adam Bukowy

ДИСКРЕТНАЯ МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КИНЕТИКИ
ПОПУЛЯЦИИ КЛЕТОК РЕЗКОЙ ЛЕЙКЕМИИ

Р е з ю м е

В статье представлена математическая модель кинетики популяции лейкемных клеток. Выведено рекуррентную формулу на количество клеток. Представлено результаты цифровых вычислений.

MATHEMATICAL DISCRETE MODEL OF CELL POPULATION KINETICS
IN ACUTE LEUKEMIA

S u m m a r y

A mathematical model of a cell population kinetics of acute leukemia is being presented. Mathematical equations of model have been derived. Results of computer calculations are also presented in the paper.