

Н. П. Бочков, М. С. Виноградова,
И. К. Волков, Н. П. Кулешов

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДИНАМИКИ СУММАРНЫХ ЧИСЛЕННОСТЕЙ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ

Разработана математическая модель динамики селективного размножения клонообразующей популяции аномальных клеток в культуре стволовых клеток человека и предложен возможный вариант ее практической реализации.

E-mail: mathmod@bmstu.ru

Ключевые слова: клонообразование, популяция, математическая модель, динамика размножения, задача Коши.

Клеточная трансплантология занимает все более значимое место в современной лечебной практике [1, 2]. Предназначенные для пересадки клетки получают в достаточном количестве путем их размножения в лабораторных условиях. В полученных образцах клеток исходно и особенно после размножения в культуре в силу естественной изменчивости могут появляться аномальные клетки. В отдельных случаях клоны аномальных клеток могут обладать селективным преимуществом по сравнению с нормальными клетками [3, 4], что может привести к трансформации клеток из нормального состояния в злокачественную форму. Клонообразование аномальных клеток может начинаться с ранних пассажей (посевов), но вероятность их возникновения увеличивается с ростом времени культивирования, поэтому необходимы критерии начальных стадий перерождения клеток. Чем раньше будет выявлена клонообразующая популяция клеток, тем лучше с точки зрения изъятия этой культуры для своевременного обеспечения безопасности. Слежение за “недостойным поведением” клеточных популяций непосредственно лабораторными методами трудоемко, а его результаты не всегда соответствуют действительности. Поэтому возникла необходимость привлечения методов математического моделирования для прогнозирования динамики размножения аномальных клеток в культуре.

Основная цель проведенных исследований — разработка математической модели динамики селективного размножения клонообразующей популяции аномальных клеток в культуре стволовых клеток человека.

В качестве объекта исследований использовалась размножающаяся культура клеток, в которой на разных сроках культивирования

различают два типа клеток: нормальные, или здоровые, и аномальные (анеуплоидные)

Исходные допущения и математическая модель. Изучаемый процесс реализуется в лабораторных условиях при стандартных условиях культивирования, поэтому при разработке искомой математической модели использовались следующие допущения:

1) рассматриваемая клеточная популяционная система является изолированной и имеет значительную численность, позволяющую ограничиваться построением детерминированной модели ее развития;

2) в первом приближении можно пренебречь влиянием фактора плотности посева клеток [5];

3) внешние воздействия имеют квазистационарный характер, позволяющий считать постоянными параметры искомой модели [5].

При дальнейших рассуждениях использовались следующие обозначения: верхний индекс $j \in \{0, 1\}$ относится к характеристикам j -й популяции, где значение $j = 0$ соответствует популяции нормальных клеток, а $j = 1$ — аномальных клеток; значение нижнего индекса $k \in \{0, 1, 2, \dots\}$ соответствует номеру митоза (состояния); τ^j — средняя продолжительность фаз клеточного цикла в j -й популяции; n^j — порядковый номер среднего клеточного цикла в j -й популяции; $X_k^j(n^j \tau^j)$ — численность клеток в j -й популяции, находящихся в момент времени $t = n^j \tau^j$ в k -м состоянии; Mi^j — доля клеток в j -й популяции, разделившихся на временном интервале длительностью τ^j ; AE^j — доля клеток в j -й популяции, погибающих на временном интервале длительностью τ^j ; γ^0 — доля здоровых клеток в рассматриваемой популяционной системе, переходящих на временном интервале длительностью τ^0 в процессе деления в популяцию аномальных клеток.

Таким образом, значения параметрических комплексов, приведенных ниже, определяют доли клеток в j -й популяции, которые на временном интервале длительностью τ^j проявили следующие свойства:

$(1 - AE^j)(1 - Mi^j)$ — выжили и не разделились, т.е. остались в исходном состоянии, так как переход в последующее состояние, равно как и переход в $j+1$ популяцию, возможен лишь в процессе клеточного деления;

$(1 - AE^0)Mi^0(1 - \gamma^0)$ — выжили, разделились и остались нормальными;

$(1 - AE^0)Mi^0\gamma^0$ — выжили, разделились и перешли в популяцию аномальных клеток;

$(1 - AE^1)Mi^1$ — выжили и разделились, так как в процессе размножения аномальные клетки остаются аномальными.

Численность нормальных клеток, которые в момент времени $t = (n^0 + 1)\tau^0$ будут находиться в k -м состоянии, определяется как численностью этих клеток, достигнутой в момент времени $t = n^0\tau^0$, так и (при $k \geq 1$) численностью нормальных клеток, находящихся в момент времени $t = n^0\tau^0$ в $(k - 1)$ -м состоянии. Поэтому без учета фактора плотности посева клеток [5] система разностных уравнений для определения компонент вектора состояния популяции нормальных клеток ($j = 0$) может быть представлена в следующем виде:

$$X_k^0((n^0 + 1)\tau^0) = (1 - AE^0)(1 - Mi^0)X_k^0(n^0\tau^0) + \left\{ \begin{array}{l} 2(1 - AE^0)Mi^0(1 - \gamma^0)X_{k-1}^0(n^0\tau^0), \quad k \geq 1, \\ 0, \quad k = 0, \end{array} \right\} \quad n \in \{0, 1, \dots\}. \quad (1)$$

При этом следует заметить, что при проведении вычислительных экспериментов использовались стандартные начальные условия культивирования [6]:

$$X_k^0(0) = \left\{ \begin{array}{l} X_0^0(0), \quad k = 0, \\ 0, \quad k \geq 1; \end{array} \right\} \quad (2)$$

$$X_k^1(0) = 0, \quad k \geq 0.$$

Численность аномальных клеток, которые в момент времени $t = (n^1 + 1)\tau^1$ будут находиться в k -м состоянии, определяется не только численностью этих клеток, достигнутой в момент времени $t = n^1\tau^1$, но и численностью нормальных и аномальных клеток, находящихся в этот момент времени в $(k - 1)$ -м состоянии. Таким образом, без учета фактора плотности посева клеток [5] эволюция вектора состояния популяции аномальных клеток ($j = 1$) определяется следующей системой разностных уравнений:

$$X_k^1((n^1 + 1)\tau^1) = (1 - AE^1)(1 - Mi^1)X_k^1(n^1\tau^1) + 2(1 - AE^1)Mi^1X_{k-1}^1(n^1\tau^1) + 2(1 - AE^0)Mi^0\gamma^0X_{k-1}^0(n^1\tau^1), \\ k \in \{1, 2, 3, \dots\}, \quad n^1 \in \{0, 1, 2, \dots\}. \quad (3)$$

При этом очевидно, что согласно (2)

$$X_0^1(t) \equiv 0, \quad t \geq 0. \quad (4)$$

Суммарные численности популяций нормальных ($j = 0$) и аномальных ($j = 1$) клеток в рассматриваемой популяционной системе в мо-

менты фиксации $t = n^0\tau^0$ и $t = n^1\tau^1$ формально определяются очевидными равенствами

$$X^j(n^j\tau^j) = \sum_{k=0}^{\infty} X_k^j(n^j\tau^j), \quad j \in \{0, 1\}. \quad (5)$$

Но специфика разностных уравнений (1), (3) с учетом начальных условий (2), тождества (4) и равенств (5) позволяет сформулировать задачи Коши для непосредственного определения значений $\{X^j(n^j\tau^j)\}$, где $n^j \in \{0, 1, 2, \dots\}$ и $j \in \{0, 1\}$.

Значения $\{X^0(n^0\tau^0)\}_{n^0=1}^{\infty}$ находятся как решение задачи Коши

$$\begin{aligned} X^0((n^0 + 1)\tau^0) &= a^0 X^0(n^0\tau^0), \quad n^0 \in \{0, 1, 2, \dots\}; \\ X^0(0) &= X_0^0, \end{aligned} \quad (6)$$

где комплексный параметр

$$a^0 = (1 - Mi^0)(1 - AE^0) + 2Mi^0(1 - AE^0)(1 - \gamma^0) \quad (7)$$

полностью определяет характер динамики суммарной численности популяции нормальных клеток, а для нахождения значений $\{X^1(n^1\tau^1)\}_{n^1=1}^{\infty}$ достаточно решить задачу Коши

$$\begin{aligned} X^1((n^1 + 1)\tau^1) &= a^1 X^1(n^1\tau^1) + b^1 X^0(n^1\tau^1), \quad n^1 \in \{0, 1, 2, \dots\}; \\ X^1(0) &= 0, \end{aligned} \quad (8)$$

при записи которой использовались следующие обозначения:

$$\begin{aligned} a^1 &= (1 - Mi^1)(1 - AE^1) + 2Mi^1(1 - AE^1); \\ b^1 &= 2Mi^0(1 - AE^0)\gamma^0. \end{aligned} \quad (9)$$

Проведя качественный анализ решения [7] задачи Коши (8) с учетом свойств решения задачи Коши (6) и обозначений (7) и (9), можно определить характер суммарной численности популяции аномальных клеток.

Таким образом, характер динамики суммарной численности популяций нормальных и аномальных клеток, образующих изучаемую популяционную систему, полностью определен значениями параметров a^0 , a^1 , b^1 , входящих в математическую модель (6), (8).

Специфика математической модели. Если не затрагивать решения задачи параметрической идентификации математической модели (6), (8) на ограниченных выборках экспериментальных данных о значениях численностей $\{X^j(n^j\tau^j)\}$, $j \in \{0, 1\}$, то основные трудности, связанные с практическим использованием полученных результатов, обусловлены различием средних длительностей фаз клеточного цикла

для различных клеточных популяций, образующих изучаемую популяционную систему. В действительности имеют место неравенства $0 < \tau^1 \leq \tau^0$, которые приводят к тому, что в правой части уравнения задачи Коши (8) могут оказаться неизвестными частично или полностью значения $\{X^0(n^1\tau^1)\}$. Но специфика математической модели (6), (8) заключается в том, что, воспользовавшись задачей Коши (6), можно определить значения функции $X^0(t)$ в моменты времени $t = n^0\tau^0$, $n^0 \in \{1, 2, 3, \dots\}$. Далее по этим значениям можно определить либо наилучшую стохастическую аппроксимацию $\widehat{X}^0(t)$ функции $X^0(t)$ [8], либо интерполяционный полином $P^0(t, m)$ порядка m , обладающий необходимыми свойствами [9]. И в первом и во втором случаях можно с определенными погрешностями вычислить необходимые значения численности $X^0(t)$ популяции здоровых клеток.

Заключение. Практическая реализация результатов, приведенных выше, может осуществляться с использованием следующего алгоритма.

1. С учетом связи обыкновенных дифференциальных уравнений и их разностных аналогов [10] проводится параметрический анализ решений задачи Коши (6), (8), определяются характерные варианты динамики численности популяций нормальных и аномальных клеток и соответствующие им области изменения вектора параметров $[a^1, b^1, a^0]^T$.

2. По экспериментальным данным о значениях суммарных численностей популяций нормальных и аномальных клеток решается задача параметрической идентификации модели (6), (8), т.е. определяется совместный апостериорный (байесовский) закон распределения параметров a^0, a^1, b^1 , а также их точечные и интервальные оценки [11, 12].

3. В связи с неоднозначностью определения интервальных оценок с использованием найденных законов распределения параметров a^0, a^1, b^1 и соответствующих датчиков случайных чисел имитируются N значений тройки a^0, a^1, b^1 , т.е. имитируются значения $\{a_j^0, a_j^1, b_j^1\}_{j=1}^N$ [13].

4. Для каждой реализации $\{a_j^0, a_j^1, b_j^1\}$ с использованием результатов, полученных на шаге 1, определяется характер соответствующей ей динамики суммарных численностей популяций нормальных и аномальных клеток.

5. Путем анализа результатов имитационного моделирования с заданной доверительной вероятностью определяется характер динамики численностей популяций нормальных и аномальных клеток, образующих исходную популяционную систему, соответствующих использованному экспериментальным данным.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 09–04–00948а) и проекта № 2.1.1/227 аналитической ведомственной целевой программы “Развитие научного потенциала высшей школы (2009–2010 годы)”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б о ч к о в Н. П., Н и к и т и н а В. А. Цитогенетика стволовых клеток человека // Молекулярная медицина. – 2008, № 3. – С. 40–47.
2. К л е т о ч н а я терапия наследственных болезней / Н.П. Бочков, В.А. Никитина, Т.А. Рослова и др. // Вестник РАМН. – 2008, № 10. – С. 20–28.
3. А н е у п л о и д и я в стволовых клетках, выделенных из жировых тканей человека / Н.П. Бочков, В.А. Никитина и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, № 9. – С. 320–323.
4. М е т о д и ч е с к о е пособие по тестированию клеточных трансплантатов на генетическую безопасность / Н.П. Бочков, В.А. Никитина и др. // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2009. – № 4. – С. 183–189.
5. М о р а н П. Статистические процессы эволюционной теории. – М.: Наука, 1973. – 228 с.
6. П о с т р о е н и е математической модели для оценки соотношения клеток, прошедших разное число делений в культуре / Н.П. Бочков, В.Г. Веденков, И.К. Волков и др. // Докл. АН СССР. – 1984. – Т. 274, № 1. – С. 186–189.
7. Э л ь с г о л ь ц Л.Э. Дифференциальные уравнения и вариационное исчисление. – М.: Наука, 1969. – 424 с.
8. Д е м и д е н к о Е.З. Линейная и нелинейная регрессии. – М.: Финансы и статистика, 1981. – 302 с.
9. Д е м и д о в и ч В. П., М а р о н И. А. Основы вычислительной математики. – М.: ГИФМЛ, 1960. – 660 с.
10. Т и х о н о в А. Н., В а с и л ь е в а А. Б., С в е ш н и к о в А. Г. Дифференциальные уравнения. – М.: Наука, 1980. – 232 с.
11. В о л к о в И. К. Условия идентифицируемости математических моделей эволюционных процессов по результатам дискретных косвенных измерений вектора состояния // Известия РАН. Техническая кибернетика. – 1994. № 6. – С. 55–72.
12. В о л к о в И. К. Идентифицируемость математических моделей эволюционных процессов // Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Естественные науки. – 2005. – № 3. – С. 64–73.
13. В о л к о в И. К., З а г о р у й к о Е. А. Исследование операций. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2004. – 440 с.

Статья поступила в редакцию 17.11.2010

Николай Павлович Бочков родился в 1931 г., окончил Второй Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова в 1955 г. Д-р медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий лабораторией мутагенеза Медико-генетического научного центра РАМН, лауреат Государственных премий СССР и РФ в области науки и техники, лауреат премии Правительства РФ. Автор более 500 научных публикаций в области генетики человека и медицинской генетики.



N.P. Bochkov (b. 1931) graduated from the 2nd Moscow Medical Institute n.a. N.I. Pirogov in 1955. D. Sc. (Med.), professor, academician of Russian Academy of Medical Sciences, head of laboratory of mutagenesis of Medical and Genetic Scientific Center of RAMS, winner of the USSR and RF State Prizes in Science and Technology, winner of the RF Government Prize. Author of more than 500 publications in the field of human genetics and medical genetics.

Марина Станиславовна Виноградова родилась в 1961 г., окончила Московский институт электронного машиностроения в 1984 г. Старший преподаватель кафедры “Математическое моделирование” МГТУ им. Н.Э. Баумана. Автор шести научных работ в области математического моделирования и программирования.

M.S. Vinogradova (b. 1961) graduated from the Moscow Institute of Electronic Machine Building in 1984. Senior teacher of “Mathematical Simulation” department of the Bauman Moscow State Technical University. Author of 6 publications in the field of mathematical simulation and programming.



Игорь Куприянович Волков родился в 1946 г., окончил Казанский государственный университет в 1970 г. Д-р физ.-мат. наук, профессор, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники. Автор более 140 научных работ в области математической физики, математического моделирования и математической генетики.

I.K. Volkov (b. 1946) graduated from the Kazan State University in 1970. D. Sc. (Phys.-Math.), professor, winner of the RF Government Prize in Science and Technology. Author of more than 140 publications in the field of mathematical simulation and mathematical genetics.



Николай Павлович Кулешов родился в 1940 г., окончил Второй Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова в 1968 г. Д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, лауреат государственной премии РФ в области науки и техники. Автор более 220 научных работ в области медицинской генетики.

N.P. Kuleshov (b. 1940) graduated from the 2nd Moscow Medical Institute n.a. N.I. Pirogov in 1968. D. Sc. (Med.), professor, chief researcher of the 1st Moscow Medical University n. a. I.M. Sechenov, winner of the RF State Prizes in Science and Technology. Author of more than 220 publications in the field of medical genetics.