Наука и Образование
МГТУ им. Н.Э. Баумана
Сетевое научное издание
ISSN 1994-0448

Наука и Образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн. 2014. № 11. С. 607–622.
DOI: 10.7463/1114.0735732
Представлена в редакцию: 7.11.2014
© МГТУ им. Н.Э. Баумана

УДК 51.76 : 517.9 : 57.085.23

Анализ сценариев развития клеточной популяционной системы

Виноградова М. С.[1,*]

[*]msvinogradova@rambler.ru

[1]МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия

Рассматривается изолированная популяционная система, состоящая из двух видов стволовых клеток человека: нормальных клеток и клеток с хромосомными аномалиями (аномальных), развивающихся в лабораторных условиях (in vitro). Проводится анализ и классификация точек покоя математической модели. С использованием численного моделирования рассматриваются возможные сценарии развития популяционной системы, реализующиеся при различных значениях параметров математической модели. Модель развития клеточной популяционной системы учитывает ограниченность ресурсов и представлена в виде системы из двух нелинейных дифференциальных уравнений с непрерывной правой частью. При численном моделировании выявлены наборы параметров математической модели, при которых реализуется достаточно благоприятный сценарий. В этом сценарии траектория популяционной системы, начинающаяся в точке, соответствующей стандартным начальным условиям культивирования, приходит в устойчивый узел, и в ней преобладают нормальные клетки.

Ключевые слова: математическая модель; стволовые клетки; точка покоя; популяционная динамика; сценарий развития

Введение

Математическое моделирование является одним из важных инструментов, позволяющих анализировать процессы, происходящие в клеточных популяционных системах, в том числе в популяциях, развивающейся в лабораторных условиях [1, 2, 3]. Основной интерес представляют возможности моделирования и прогнозирования основных сценариев развития клеточных популяций с использованием методов математического моделирования.

При длительном культивировании стволовых клеток в лабораторных условиях увеличивается количество клеток с хромосомными аномалиями [4, 5], и трансплантация такого клеточного материала не безопасна.

В работе [6] предложена уточненная по сравнению с [7] нелинейная модель развития клеточной популяционной системы, состоящей из популяций нормальных и аномальных клеток, учитывающая ограниченность ресурсов. Под аномальными клетками в данном случае понимаются клетки, имеющие неправильный набор хромосом. В указанной работе

также проведен анализ поведения траекторий полученной нелинейной модели, который показал, что у системы существует инвариантный компакт, лежащий в первом квадранте.

Целью настоящей работы является анализ возможных сценариев популяционной системы, реализующихся при различных значениях параметров системы. Особенность исследования заключается в том, что следуя работам [6, 8] при анализе математической модели используются такие характеристики развития клеточных популяций, как средняя продолжительность клеточного цикла T, доли клеток, «погибающих» и разделившихся за время, равное средней длительности клеточного цикла, а также доля нормальных клеток, ставших аномальными в процессе деления.

Знание возможных сценариев позволит в дальнейшем перейти к прогнозированию поведения популяционной системы на основе экспериментальных данных о численностях составляющих ее популяций нормальных и аномальных клеток.

1. Точки покоя нелинейной популяционной системы

Рассмотрим модель, предложенную в [6]. Все параметры модели, относящиеся к популяции нормальных клеток имеют индекс 0, а аномальных — 1. Переменные x и y задают нормированные численности популяций нормальных и аномальных клеток.

Математическая модель развития клеточной популяционной системы имеет вид

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = \Big((1-A^0)(1+M^0(x,y)-2M^0(x,y)\gamma^0)-1\Big)x, \\ \dfrac{dy}{dt} = \mu\Big(-A^1+M^1(x,y)-A^1M^1(x,y)\Big)y+2M^0(x,y)(1-A^0)\gamma^0 x. \end{cases} \tag{1}$$

Здесь A^j — доля клеток в j-й популяции, «погибающих» на временном интервале длительности T^j, $0 < A^j < 1$; $M^j(x,y)$ — доля клеток в j-й популяции, разделившихся на временном интервале длительности T^j, задается в виде линейной зависимости от переменных x и y; γ^0 — доля нормальных клеток, «переходящих» на временном интервале длительности T^0 в процессе деления в популяцию аномальных клеток, $0 < \gamma^0 < 1$.

Зависимости долей клеток, разделившихся за среднее время клеточного цикла имеют вид:

$$M^j(x,y) = \begin{cases} 0, & f_j(x,y) \le 0; \\ 1, & f_j(x,y) \ge 1; \\ f_j(x,y), & \text{иначе}, \end{cases} \tag{2}$$

где

$$f_0(x,y) = \alpha_0 - \beta_{00}x - \beta_{01}y, \quad f_1(x,y) = \alpha_1 - \beta_{10}x - \beta_{11}y. \tag{3}$$

Все коэффициенты в (3) неотрицательные. Примем $\alpha_0 \le 1$ $\alpha_1 \le 1$. Зависимости (2) согласуются с естественными ограничениями $0 \le M^0 \le 1$, $0 \le M^1 \le 1$.

Формально нелинейная система обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка (1) определена на всей плоскости xOy, однако отрицательные значения переменных

x и y не имеют биологического смысла, поскольку эти переменные задают нормированные численности популяций нормальных и аномальных клеток. В работе [6] определен инвариантный компакт системы — такое множество G, лежащее в первом квадранте, что все траектории системы, начинающиеся в нем, не покидают его в дальнейшем.

Прямые $f_1(x, y) = 0$ и $f_2(x, y) = 0$ разбивают множество G на четыре подмножества, на каждом из которых система (1) имеет свой собственный вид [6]. Один из вариантов взаимного расположения этих подмножеств приведен на рис. 1.

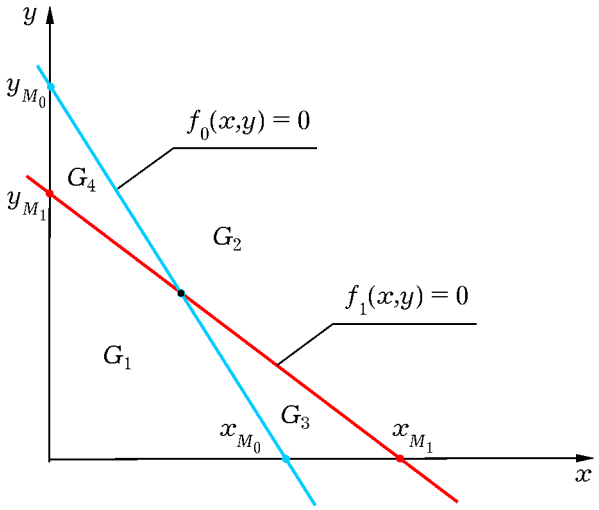


Рис. 1. Вариант разбиения множества G

Наиболее интересным с биологической точки зрения является множество G_1, где параметры M^0 и M^1 больше нуля, т.е. обе популяции активно размножаются. На множестве G_2 вымирают обе популяции, доли нормальных и аномальных клеток, разделившихся на соответствующих временных интервалах T^j, равны 0. На множестве G_3 популяция аномальных клеток активно размножается, а нормальные клетки перестают делиться, то есть $M^0(x, y) \equiv 0$. На множестве G_4 популяция нормальных клеток активно размножается, аномальные клетки делиться перестают, т.е. $M^1(x, y) \equiv 0$.

Проведем анализ возможного количества точек покоя системы, лежащих в множествах G_i, $i = 1, \ldots, 4$. Напомним, что в [7] точку покоя $O_k(x_k, y_k)$ называют вырожденной, если хотя бы одна из координат x_k или y_k является нулевой, а точку покоя $O_k(x_k, y_k)$ называют внутренней, если обе ее координаты являются положительными числами.

Полученные ниже результаты, касающиеся точек покоя, частично обобщают и дополняют результаты, приведенные в [7].

Точки покоя в множестве G_1. На множестве G_1 система (1), имееет вид

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = h_{01}x + h_{02}x^2 + h_{03}xy, \\ \dfrac{dy}{dt} = h_{11}x + h_{12}y + h_{13}x^2 + h_{14}xy + h_{15}y^2, \end{cases} \tag{4}$$

где

$$h_{01} = (1 - A^0)(1 - 2\gamma^0)\alpha_0 - A^0, \quad h_{02} = -\beta_{00}(1 - A^0)(1 - 2\gamma^0), \tag{5}$$

$$h_{03} = -\beta_{01}(1 - A^0)(1 - 2\gamma^0), \quad h_{11} = 2\alpha_0(1 - A^0)\gamma^0, \tag{6}$$

$$h_{12} = \mu((1 - A^1)\alpha_1 - A^1), \quad h_{13} = -2\beta_{00}(1 - A^0)\gamma^0, \tag{7}$$

$$h_{14} = -(\mu\beta_{10}(1 - A^1) + 2\beta_{01}(1 - A^0)\gamma^0), \quad h_{15} = -\mu\beta_{11}(1 - A^1). \tag{8}$$

Неотрицательные решения системы алгебраических уравнений

$$\begin{cases} h_{01}x + h_{02}x^2 + h_{03}xy = 0, \\ h_{11}x + h_{12}y + h_{13}x^2 + h_{14}xy + h_{15}y^2 = 0. \end{cases} \tag{9}$$

определяют точки покоя популяционной системы на множестве G_1.

Можно показать, что клеточная популяционная система, определяемой соотношениями (9), не может иметь более двух вырожденных точек покоя в множестве G_1. Полному вымиранию популяционной системы соответствует точка покоя $O_1(0, 0)$, а точка покоя $O_2(0, -h_{12}/h_{15})$ соответствует ее вырождению в популяцию аномальных клеток предельно возможной численности.

Для существования вырожденной точки покоя O_2 должно выполняться условие положительности ее второй координаты $-(h_{12}/h_{15}) > 0$, которое имеет вид

$$\alpha_1 > \frac{A^1}{1 - A^1}. \tag{10}$$

Поскольку $\alpha_1 \in (0, 1)$ и $A^1 \in (0, 1)$, то неравенство (10) выполняется лишь при условии $A^1 \in (0, 1/2)$.

Можно видеть, что при выполнении условия

$$\frac{h_{01}}{h_{11}} = \frac{h_{02}}{h_{13}} \tag{11}$$

имеется третья вырожденная точка покоя $O_3(-h_{01}/h_{02}, 0)$. Однако равенство (11) имеет место только при $A^0 = 0$. Последнее означает, что нормальные клетки не умирают и с содержательной точки зрения рассмотренная ситуация нереализуема.

Для определения внутренних точек покоя полагаем $\gamma^0 \in (0, 1/2) \cup (1/2, 1)$, поскольку при $\gamma^0 = 1/2$ система (9) определяет координаты лишь вырожденных точек покоя.

Поскольку для внутренних точкек покоя $x \neq 0$, первое уравнение системы (9) примет вид

$$h_{01} + h_{02}x + h_{03}y = 0. \tag{12}$$

При $\beta_{01} \neq 0$ и $\gamma^0 \neq 1/2$ уравнение (12) можно преобразовать к стандартному виду

$$y = -kx + b, \tag{13}$$

где

$$k = \frac{h_{02}}{h_{03}} = \frac{\beta_{00}}{\beta_{01}}, \quad b = -\frac{h_{01}}{h_{03}} = \frac{1}{\beta_{01}}\left(\alpha_0 - \frac{A^0}{(1-A^0)(1-2\gamma^0)}\right). \tag{14}$$

Подставив (13) во второе уравнение системы (9), получим

$$Ax^2 + Bx + C = 0, \tag{15}$$

где

$$A = h_{13} - h_{14}k + h_{15}k^2, \quad B = h_{11} - h_{12}k + h_{14}b - 2h_{15}bk, \quad C = h_{12}b + h_{15}b^2. \tag{16}$$

Учитывая формулы (5)–(5), коэффициенты A и C можно записать в виде

$$A = -\frac{\mu(1-A^1)k\Delta_\beta}{\beta_{01}}, \quad C = -\mu(1-A^1)(\beta_{11}b^2 - d_1 b),$$

где $\Delta_\beta = \det(\beta_{ij})$, а

$$d_1 = \alpha_1 - \frac{A^1}{1-A^1}. \tag{17}$$

Можно видеть, что изучаемая популяционная система не может иметь более двух внутренних точек покоя, первая координата каждой из них — положительный корень квадратного уравнения (15), вторая однозначно определяется из соотношения (13). Наличие устойчивой внутренней точки покоя означает, что наряду с нормальными клетками в популяционной системе имеются и аномальные клетки, которые образуются в процессе деления нормальных клеток. Они размножаются и погибают, но не могут полностью подавить популяцию нормальных клеток.

Представляется затруднительным указать необходимые или достаточные условия существования хотя бы одного положительного корня указанного уравнения и соответственно, условия существования хотя бы одного положительного решения системы (9) в зависимости от параметров модели, ввиду громоздкости выражений (16), хотя при конкретных значениях параметров соответствующий числовой расчет не представляет никаких трудностей.

Можно отметить, что одним из необходимых условий существования внутренней точки покоя изучаемой популяционной системы является выполнение неравенства $b > 0$, где параметр b определен в (14), поскольку в противном случае координата y точек покоя, определяемых соотношениями (13) и (15), не будет положительной.

Исследование устойчивости вырожденных точек покоя в множестве G_1 можно выполнить на основе анализа свойств систем первого приближения (см. [7]), записанных в соответствующих точках. Совместный анализ условий, определяющих устойчивость (неустойчивость) вырожденных точек покоя O_1 и O_2, а также их характер был проведен для случаев, когда ни одно из собственных чисел соответствующих матриц Якоби систем первого приближения не обращается в нуль.

Полученные результаты сведены в таблицу (табл. 1), в которой характер вырожденных точек покоя дан в зависимости от значений параметров d_0 и d_1, где

$$d_0 = \alpha_0 - \frac{A^0}{(1-A^0)(1-2\gamma^0)}, \tag{18}$$

а d_1 определен формулой (17).

Таблица 1

Характер вырожденных точек покоя

Название	Точка покоя	$\gamma^0 \in (0, 1/2)$	$\gamma^0 \in (1/2, 1)$
Устойчивый узел	O_1	$d_0 < 0,\ \ d_1 < 0$	$d_0 > 0,\ \ d_1 < 0$
	O_2	$d_0 < \frac{\beta_{01}}{\beta_{11}} d_1,\ \ d_1 > 0$	$d_0 > \frac{\beta_{01}}{\beta_{11}} d_1,\ \ d_1 > 0$
Устойчивый узел	O_1	$d_0 > 0,\ \ d_1 > 0$	–
	O_2	–	–
Седло	O_1	$d_0 > 0$ и $d_1 < 0$ или $d_0 < 0$ и $d_1 > 0$	$d_0 > 0$ и $d_1 > 0$
	O_2	$d_0 > \frac{\beta_{01}}{\beta_{11}} d_1,\ \ d_1 > 0$	$d_0 < \frac{\beta_{01}}{\beta_{11}} d_1,\ \ d_1 > 0$

Точки покоя в множествах G_2, G_3, G_4. Заметим, что вырожденные точки покоя (если они существуют) в множествах G_2, G_3 и G_4 должны иметь одну положительную координату. Поскольку множество G_1 предполагается непустым, то точка $O_1(0,0)$ не принадлежит ни одному из указанных множеств.

На множестве G_2 система (1) имеет вид

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = -A^0 x, \\ \dfrac{dy}{dt} = -\mu A^1 y. \end{cases} \tag{19}$$

Анализ правых частей системы (19) показывает, что в множестве G_2 не может быть как внутренних, так и вырожденных точек покоя.

На множестве G_3 система уравнений, задающая положения равновесия, имеет вид

$$h_{01}x = 0, \quad h_{12}y + h_{14}xy + h_{15}y^2 = 0, \tag{20}$$

где коэффициенты системы

$$h_{01} = -A^0, \qquad h_{02} = 0, \qquad h_{03} = 0,$$
$$h_{12} = \mu((1-A^1)\alpha_1 - A^1), \qquad h_{14} = -\mu\beta_{10}(1-A^1), \qquad h_{15} = -\mu\beta_{11}(1-A^1).$$

Тривиальное решение $x = 0, y = 0$ в силу указанных выше соображений не принадлежит множеству G_3. Второе решение системы (20) имеет вид

$$x = 0, \quad y = -\frac{h_{12}}{h_{15}} = \frac{\alpha_1}{\beta_{11}} - \frac{A^1}{\beta_{11}(1-A^1)}.$$

Указанная точка может принадлежать множеству G_3 только в случае, если одна из границ множества лежит на оси Oy, и выполняется неравенство

$$\frac{\alpha_1}{\beta_{11}} - \frac{A^1}{\beta_{11}(1-A^1)} \geq \frac{\alpha_0}{\beta_{01}}.$$

Например, на рис. 1 изображен вариант расположения множества G_3, при котором на оси OY лежит отрезок $[y_{M_0}, y_{M_1})]$, где $y_{M_0} = \alpha_0/\beta_{01}$, $y_{M_1} = \alpha_1/\beta_{11}$.

На множестве G_4 система уравнений, задающая положения равновесия, имеет вид

$$\begin{cases} h_{01}x + h_{02}x^2 + h_{03}xy = 0, \\ h_{11}x + h_{12}y + h_{13}x^2 + h_{14}xy = 0, \end{cases} \tag{21}$$

где коэффициенты системы

$$h_{01} = (1-A^0)(1-2\gamma^0)\alpha_0 - A^0, \quad h_{02} = -\beta_{00}(1-A^0)(1-2\gamma^0), \tag{22}$$

$$h_{03} = -\beta_{01}(1-A^0)(1-2\gamma^0), \quad h_{11} = 2\alpha_0(1-A^0)\gamma^0, \tag{23}$$

$$h_{12} = -\mu A^1, \quad h_{13} = -2\beta_{00}(1-A^0)\gamma^0, \quad h_{14} = -2\beta_{01}(1-A^0)\gamma^0. \tag{24}$$

Вырожденных точек покоя, расположенных на оси Oy, в множестве G_4 нет, поскольку при $x = 0$ второе уравнение системы имеет только одно решение $y = 0$, а точка $(0, 0)$ не принадлежит множеству G_4. Вырожденные точки покоя, расположенные на оси Ox, то есть при $y = 0$, могут существовать при выполнении равенства

$$\frac{h_{01}}{h_{02}} = \frac{h_{11}}{h_{13}}.$$

С учетом формул (22)–(23) полученное соотношение можно преобразовать к виду

$$\frac{\alpha_0}{\beta_{00}} - \frac{A^0}{\beta_{00}(1-A^0)(1-2\gamma^0)} = \frac{\alpha_0}{\beta_{00}}.$$

Найденное решение не реализуется при выбранных границах изменения параметра A^0, так как последнее равенство имеет место только при $A^0 = 0$, что означает «бессмертность» нормальных клеток.

При $x \neq 0$ система уравнений (21) примет вид

$$\begin{cases} h_{01} + h_{02}x + h_{03}y = 0, \\ h_{11}x + h_{12}y + h_{13}x^2 + h_{14}xy = 0. \end{cases} \tag{25}$$

Отличие от ранее рассмотренного случая нахождения внутренних точек покоя в множестве G_1 состоит в том, что на множестве G_4 коэффициенты системы отличаются от аналогичных коэффициентов, определяющих систему (1) на множестве G_1.

Здесь могут существовать два положительных решения полученного уравнения и, соответственно, два решения системы (25), задающие невырожденные точки покоя. Однако определение их принадлежности множеству G_4, по-видимому, возможно лишь численно при конкретных значениях параметров системы.

2. Анализ сценариев развития клеточных популяций

Отметим, что получить аналитические условия знакоопределенности собственных чисел для соответствующих систем первого приближения, записанных окрестностях внутренних точек покоя (если последние существуют), не представляется возможным в силу громоздкости выражений, определяющих координаты этих точек, и возможны лишь численные исследования при конкретных заданных значениях параметров системы.

Возможные сценарии развития популяционной системы проиллюстрируем несколькими примерами.

Пример 1. Рассмотрим благоприятный сценарии развития популяционной системы, при котором на множестве $G1$ имеются четыре точки покоя. Данный сценарий реализуется при следующих значениях параметров модели: $A^0 = 0.40$, $A^1 = 0.30$, $\gamma^0 = 0.01$, $\alpha_0 = 0.95$, $\alpha_1 = 0.95$, $\beta_{00} = 0.05$, $\beta_{01} = 0.10$, $\beta_{10} = 0.15$, $\beta_{11} = 0.10$, $\mu = 1$.

На рис. 2 приведен вид векторного поля системы (1). При указанных значениях параметров в системе имеются четыре точки покоя.

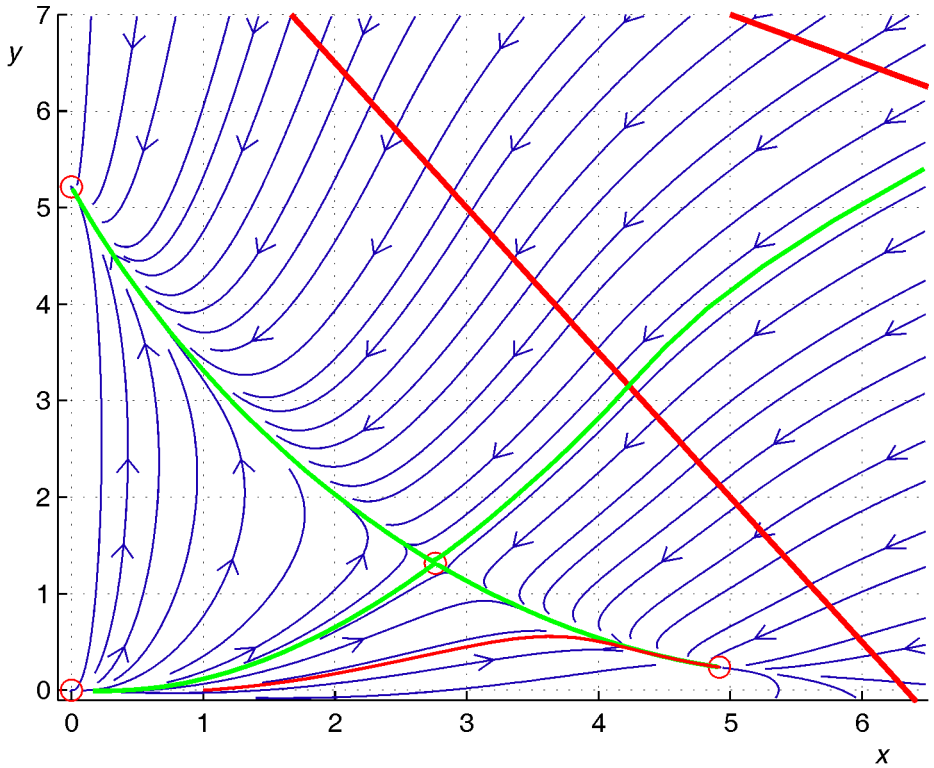


Рис. 2. Благоприятный вариант развития

Здесь параметр $\gamma^0 \in (0, 1/2)$, коэффициенты $b = 2.697$ и $d_1 = 0.521$. Имеем $d_0 = b\beta_{01} > > 0$, $d_1 > 0$ и $d_0 < (\beta_{01}/\beta_{11})d_1$, и следовательно, в соответствии с таблицей 1 вырожденная точка покоя $O_1(0, 0)$ — неустойчивый узел, а вырожденная точка покоя $O_2(0, 5.21)$ — устойчивый узел.

Внутренняя точка покоя с координатами $(4.917, 0.239)$ является устойчивым узлом. В этой точке собственные числа имеют следующие значения: $\lambda_1 \approx -0.088$, $\lambda_2 \approx -0.247$. Вто-

рая внутренняя точка покоя с координатами $(2.762, 1.316)$ — седло. В этой точке собственные числа имеют следующие значения: $\lambda_1 \approx 0.050$, $\lambda_2 \approx -0.244$.

На рис. 2 изображены сепаратрисы и приведена траектория, выходящая из точки $(1, 0)$. С течением времени система приходит в точку покоя с координатами $(4.917, 0.239)$, что соответствует устойчивому состоянию системы с преобладанием в популяции нормальных клеток.

Пример 2. Рассмотрим динамику развития популяционной системы при следующих значениях параметров модели: $A^0 = 0.200$, $A^1 = 0.275$, $\gamma^0 = 0.150$, $\alpha_0 = 0.900$, $\alpha_1 = 0.900$, $\beta_{00} = 0.050$, $\beta_{01} = 0.250$, $\beta_{10} = 0.250$, $\beta_{11} = 0.150$, $\mu = 1$.

На рис. 3 приведен фазовый портрет системы (1). При указанных значениях параметров в системе (1) имеются четыре точки покоя, отмеченные на рисунке.

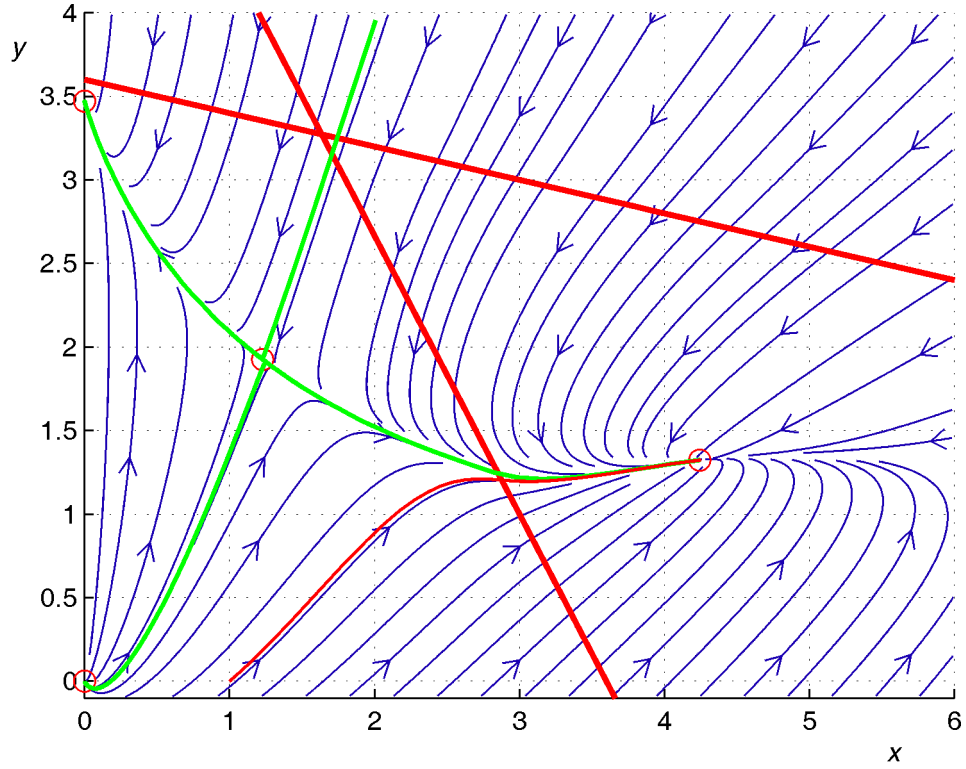


Рис. 3. Благоприятный вариант развития

Точка с координатами $(0, 0)$ является неустойчивым узлом, а вторая вырожденная точка покоя — устойчивым узлом. Имеются две внутренние точки покоя — седло, расположенное в множестве G_1, и устойчивый узел, расположенный в множестве G_4. На рисунке проведены сепаратрисы. Они ограничивают область, из точек которой траектории стремятся к устойчивому узлу, расположенному в множестве G_4, и приведена траектория, выходящая из точки $(1, 0)$. Данный вариант развития клеточной популяционной системы также является благоприятным для развития популяции нормальных клеток при начале траектории в окрестности точки (1,0).

Отметим, что при небольшом увеличении параметра α_1 (от 0.90 до 0.95) можно получить вариант расположения точек покоя, при котором точка покоя O_2 перемещается в область G_3.

При этом качественное расположение остальных точек покоя совпадает с приведенным в примере 2. Вариант является благоприятным, поскольку траектория системы, начинающаяся из точки $(1, 0)$, приходит в устойчивый узел, что соответствует устойчивому состоянию системы с преобладанием в популяции нормальных клеток.

Пример 3. Рассмотрим неблагоприятный сценарии развития популяционной системы, при котором на множестве $G1$ имеются только вырожденные точки покоя. Данный сценарий реализуется при следующих значениях параметров модели: $A^0 = 0.45$, $A^1 = 0.4$, $\gamma^0 = 0.10$, $\alpha_0 = 0.70$, $\alpha_1 = 0.90$, $\beta_{00} = 0.05$, $\beta_{01} = 0.10$, $\beta_{10} = 0.15$, $\beta_{11} = 0.10$, $\mu = 1$.

На рис. 4 приведен фазовый портрет системы (1). На рисунке отмечены две вырожденные точки покоя.

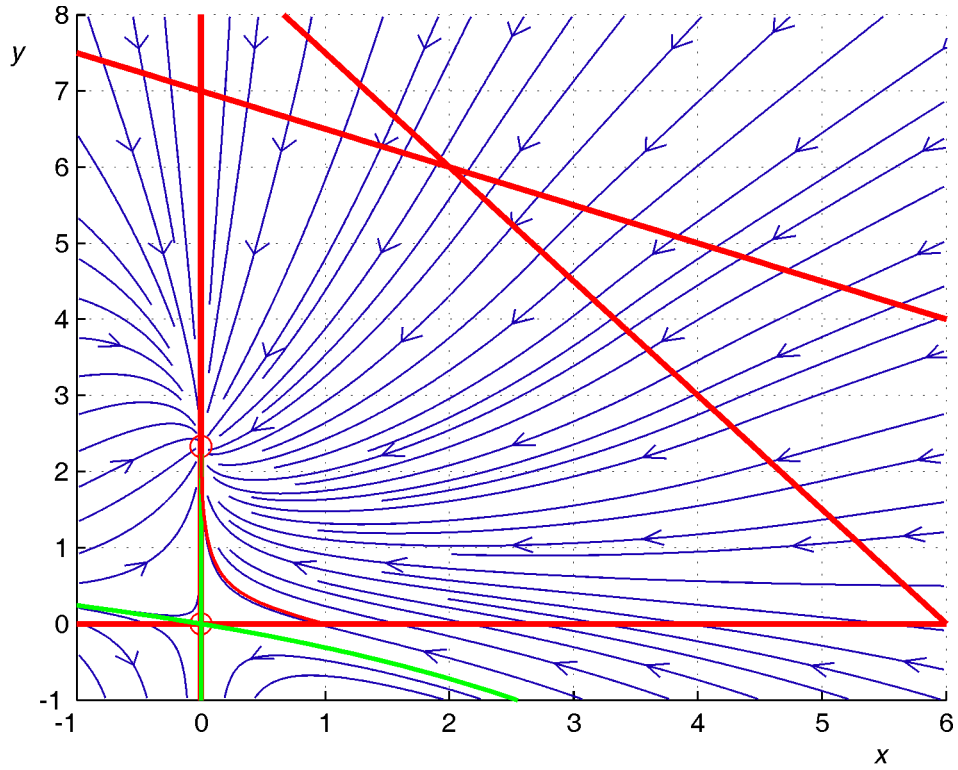


Рис. 4. Неблагоприятный сценарий — вымирание популяции нормальных клеток

В данном примере параметр $\gamma^0 \in (0, 1/2)$, коэффициенты $b = -3.23$ и $d_1 = 0.23$, выполняются условия $d_0 = b\beta_{01} < 0$, $d_1 > 0$, и следовательно, в соответствии с табл. 1 вырожденная точка покоя $O_1(0, 0)$ является седлом, а вырожденная точка покоя $O_2(0, 2.33)$ — устойчивым узлом.

Внутренних точек покоя не существует.

На рис. 4 также приведена траектория, выходящая из точки $(1, 0)$. С течением времени система приходит в точку покоя $O_2(0, 2.33)$, что соответствует вымиранию популяции нормальных клеток и формированию устойчивого клона аномальных клеток.

Пример 4. Рассмотрим случай, когда на множестве $G1$ имеются одна вырожденная точка покоя и одна внутренняя точка покоя. Данный сценарий развития клеточной популяционной

системы реализуется при следующих значениях параметров модели: $A^0 = 0.3$, $A^1 = 0.6$, $\gamma^0 = 0.10$, $\alpha_0 = 0.90$, $\alpha_1 = 0.90$, $\beta_{00} = 0.05$, $\beta_{01} = 0.10$, $\beta_{10} = 0.10$, $\beta_{11} = 0.05$, $\mu = 1$.

На рис. 5 приведен фазовый портрет системы (1).

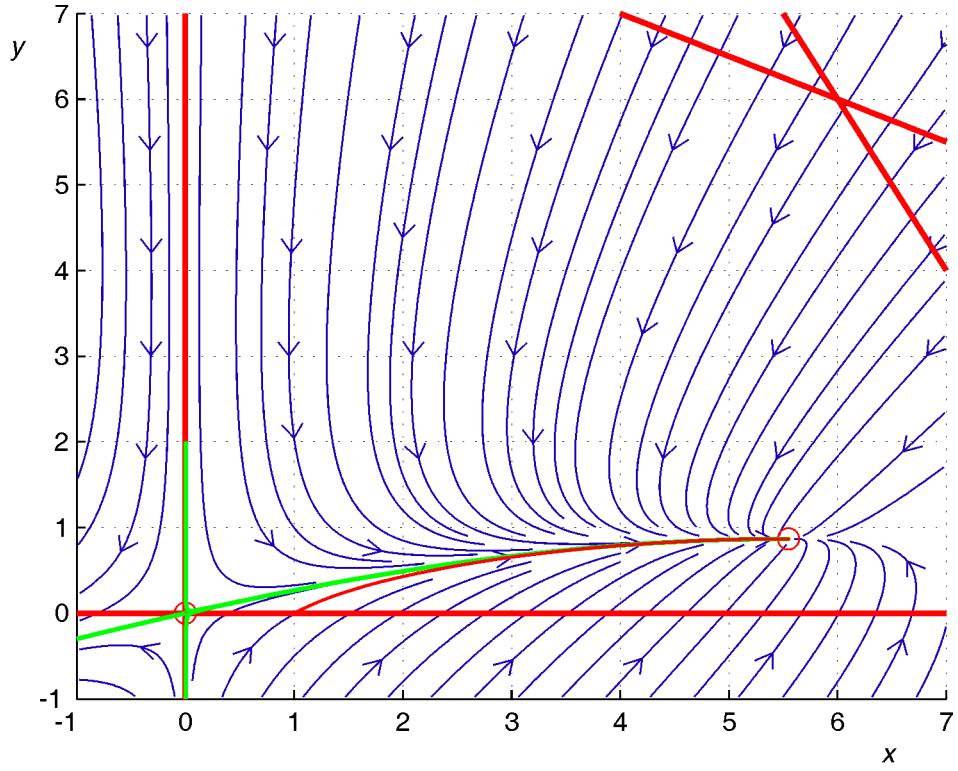


Рис. 5. Благоприятный сценарий — преобладание нормальных клеток

Здесь параметр $\gamma^0 < 1/2$, коэффициенты $b = 3.643$ и $d_1 = -0.600$. Следовательно, выполняюся условия $d_0 = b\beta_{01} > 0$, d_10 и $d_0 < (\beta_{01}/\beta_{11})d_1$. В соответствии с таблицей 1 вырожденная точка покоя $O_1(0,0)$ является седлом, а вырожденная точка покоя O_2 не существует.

Существует только одна внутренняя точка покоя с координатами $(5.549, 0.868)$, которая является устойчивым узлом. В этой точке собственные числа имеют следующие значения: $\lambda_1 \approx -0.156$, $\lambda_2 \approx -0.573$.

На рис. 5 также приведена траектория, выходящая из точки $(1,0)$. С течением времени система приходит в устойчивый узел, что соответствует устойчивому состоянию системы с преобладанием популяции нормальных клеток.

Пример 5. Рассмотрим неблагоприятный сценарии развития при котором происходит полное вымирание популяционной системы, на множестве $G1$ здесь имеется только одна вырожденная точка покоя $O_1(0,0)$. динамику популяции при следующих значениях параметров модели: $A^0 = 0.3$, $A^1 = 0.6$, $\gamma^0 = 0.20$, $\alpha_0 = 0.90$, $\alpha_1 = 0.90$, $\beta_{00} = 0.05$, $\beta_{01} = 0.10$, $\beta_{10} = 0.15$, $\beta_{11} = 0.10$, $\mu = 1$.

На рис. 6 приведен фазовый портрет системы (1). При указанных значениях параметров в системе имеется одна вырожденная точка покоя.

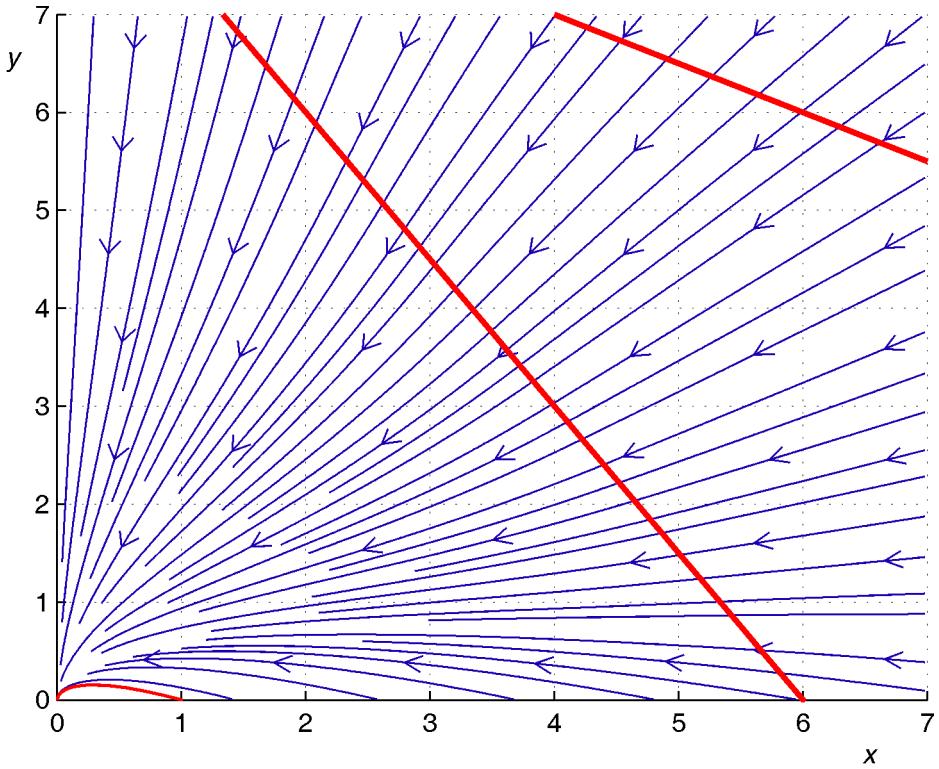


Рис. 6. Неблагоприятный сценарий — полное вымирание популяционной системы

В данном примере параметр $\gamma^0 \in (0, 1/2)$, коэффициенты $b = -16.00$ и $d_1 = -0.6$, выполняются условия $d_0 = b\beta_{01} < 0$, $d_1 < 0$, и следовательно, в соответствии с таблицей 1 вырожденная точка покоя $O_1(0, 0)$ является устойчивым узлом, а вырожденная точка покоя O_2 — не существует. Внутренних точек покоя также нет.

На рисунке приведена траектория, выходящая из точки $(1, 0)$. С течением времени система приходит в устойчивую точку покоя $O_1(0, 0)$, что соответствует вымиранию популяций нормальных клеток и аномальных клеток.

Заключение

Приведенные примеры иллюстрируют возможные сценарии развития клеточной популяционной системы состоящей из популяций нормальных и аномальных клеток. Анализ показал, что популяционная система может остаться системой, состоящей из популяций нормальных и аномальных клеток, выродится в популяцию аномальных клеток или погибнуть. Сценарий, при котором остается только популяция нормальных клеток, не реализуется.

В общем случае можно выделить четыре варианта развития популяции.

1. Выживают и размножаются обе популяции, но численность популяции нормальных клеток растет быстрее и нормальные клетки преобладают в популяционной системе.

2. Выживают и размножаются обе популяции, но численность популяции аномальных клеток растет быстрее, в популяционной системе преобладают аномальные клетки.

3. Происходит вымирание нормальных клеток и популяционная система вырождается в популяцию аномальных клеток.

4. Все клетки популяционной системы погибают, происходит вымирание всей популяционной системы.

Из приведенных вариантов развития популяционной системы благоприятным является только первый.

При численном моделировании не удалось обнаружить набора параметров, удовлетворяющих естественным ограничениям, при котором в множестве G было бы более четырех точек покоя.

Были выявлены случаи, при которых обе вырожденные и обе внутренние точки покоя принадлежат множеству G_1, так же случаи, при которых обе вырожденных и одна из внутренних точек покоя принадлежат множеству G_1, и одна внутренняя точка покоя принадлежат множеству G_4.

Также найдены значения параметров системы, при которых в множестве G_1 лежат одна вырожденная точка покоя и одна внутренняя, при этом вторая вырожденная точка лежит в множестве G_1, а вторая внутренняя точка - в множестве G_3.

При численном моделировании были выявлены наборы параметров математической модели, при которых реализуется достаточно благоприятный сценарий. В этом сценарии траектория популяционной системы, начинающаяся в точке, соответствующей стандартным начальным условиям культивирования, приходит в устойчивый узел, и в ней преобладают нормальные клетки.

Найденные сценарии развития позволяют перейти к решению задачи об оценке вероятностей развития клеточной популяции на основе данных, получаемых из эксперимента.

Также просматривается возможность управления процессом развития популяционной системы путем изъятия аномальных клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 12-07-00267 и № 13-07-00720).

Список литературы

1. Kresnowati M.T., Forde G.M., Chen X.D. Model-based analysis and optimization of bioreactor for hematopoietic stem cell cultivation // Bioprocess and Biosystems Engineering. 2011. Vol. 34, no, 1. P. 81–93. DOI: 10.1007/s00449-010-0449-z

2. Winkler D.A., Burden F.R. Robust, quantitative tools for modelling ex-vivo expansion of haematopoietic stem cells and progenitors // Molecular BioSystems. 2012. Vol. 8, no. 3. P. 913–920. DOI: 10.1039/c2mb05439f

3. Ducrot A., le Foll F., Magal P., Murakawa H., Pasquier J., Webb G.F. An in vitro cell population dynamics model incorporating cell size, quiescence, and contact inhibition //

Mathematical Models and Methods in Applied Sciences. 2011. Vol. 21, iss. sup. 01, P. 871–892. DOI: 10.1142/S0218202511005404

4. Бочков Н.П., Никитина В.А., Воронина Е.С., Кулешов Н.П. Методическое пособие по тестированию клеточных трансплантатов на генетическую безопасность // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2009. № 4. С. 183–189.
5. Gillett M.L. The effect of in vitro culture on the stability, expansion and neuronal differentiation of human pluripotent cell lines. Dissertation. University College London, 2010. 330 p.
6. Виноградова М.С. Исследование нелинейной модели развития клеточной популяционной системы // Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журнал. 2014. № 8. С. 123–138. DOI: 10.7463/0814.0720269
7. Виноградова М.С. Качественный анализ модели функционирования взаимодействующих клеточных популяций // Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журнал. 2011. № 11. С. 1–20. Режим доступа: http://technomag.bmstu.ru/doc/251409.html. (дата обращения: 07.07.2014).
8. Виноградова М.С. Динамическая модель клеточной популяционной системы // Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журнал. 2013. № 12. С. 175–192. DOI: 10.7463/1213.0646463

Science & Education of the Bauman MSTU
Electronic journal
ISSN 1994-0448

Science and Education of the Bauman MSTU, 2014, no. 11, pp. 607–622.
DOI: **10.7463/1114.0735732**
Received: 7.11.2014
© Bauman Moscow State Technical University

Analysing Scenarios of Cell Population System Development

M. S. Vinogradova

*msvinogradova@rambler.ru

[1]Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russia

Keywords: mathematical model, stem sells, equilibrium, population dynamics, scenario of development

The article considers an isolated population system consisting of two types of human stem cells, namely normal cells and cells with chromosomal abnormalities (abnormal ones). The system develops in the laboratory (in vitro). The article analyses possible scenarios of the population system development, which are implemented for different values of its parameters. An investigated model of the cell population system takes into account the limited resources. It is represented as a system of two nonlinear differential equations with continuous right-hand part. The model is considered with non-negative values of the variables; the domain is divided into four sets. The model feature is that in each set the right part of the system of differential equations has a different form.

The article analyses a quality of the rest points of the system in each of four sets. The analytical conditions for determination of the number of rest points and the quality of rest points, with, at least, one zero coordinate, are obtained.

It is shown that the population system under study cannot have more than two points of rest, both coordinates of which are positive (non-zero). It is difficult to determine quality of such rest points depending on the model parameters due to the complexity of the expressions, which define the systems of the first approximation, recorded in a neighborhood of these points of rest. Numerical research results of the stability of these points of rest are obtained, and phase portraits with the specified specific values of the system parameters are demonstrated. The main scenarios for the cell population development are adduced. Analysis of mathematical model shows that a cell population system may remain the system consisting of populations of normal and abnormal cells; it can degenerate into a population of abnormal cells or perish. The scenario, in which there is only the population of normal cells, is not implemented. The numerical simulation allowed us to identify the sets of parameters of the mathematical model, which provide a fairly favorable scenario. In this scenario, the trajectory of the population system starting at the point corresponding to the standard initial cultivating conditions comes in a stable node, with the normal cells to be dominated.

References

1. Kresnowati M.T., Forde G.M., Chen X.D. Model-based analysis and optimization of bioreactor for hematopoietic stem cell cultivation. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 2011, vol. 34, no. 1, pp. 81–93. DOI: 10.1007/s00449-010-0449-z
2. Winkler D.A., Burden F.R. Robust, quantitative tools for modelling ex-vivo expansion of haematopoietic stem cells and progenitors. *Molecular BioSystems*, 2012, vol. 8, no. 3, pp. 913–920. DOI: 10.1039/c2mb05439f
3. Ducrot A., le Foll F., Magal P., Murakawa H., Pasquier J., Webb G.F. An in vitro cell population dynamics model incorporating cell size, quiescence, and contact inhibition. *Mathematical Models and Methods in Applied Science*, 2011, vol. 21, iss. sup. 01, pp. 871–892. DOI: 10.1142/S0218202511005404
4. Bochkov N.P., Nikitina V.A., Voronina E.S., Kuleshov N.P. Methodological Guidelines for Genetic Safety Testing of Cell Transplants. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*, 2009, no. 4, pp. 183–189. (English translation: *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2009, vol. 148, iss. 4, pp. 677–683. DOI: 10.1007/s10517-010-0793-7).
5. Gillett M.L. *The effect of in vitro culture on the stability, expansion and neuronal differentiation of human pluripotent cell lines. Dissertation*. University College London, 2010. 330 p.
6. Vinogradova M.S. Investigation of the Nonlinear Model of the Cellular Population System Development. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Baumana = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2014, no. 8, pp. 123–138. DOI: 10.7463/0814.0720269 (in Russian).
7. Vinogradova M.S. The qualitative analysis of model of functioning nooperating cellular populations. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Baumana = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2011, no. 11. Available at: http://technomag.edu.ru/doc/251409.html, accessed 01.10.2014. (in Russian).
8. Vinogradova M.S. A dynamic model of the cellular population system. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Baumana = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2013, no. 12, pp. 175–192. DOI: 10.7463/1213.0646463 (in Russian).