

Динамическая модель клеточной популяционной системы

12, декабрь 2013

DOI: 10.7463/1213.0646463

Виноградова М. С.

УДК 51.76 : 517.9 : 57.085.23

Россия, МГТУ им. Н.Э. Баумана

msvinogradova@rambler.ru

Введение

В клеточной трансплантологии предназначенные для пересадки стволовые клетки получают в нужном количестве путем их размножения в лабораторных условиях (*in vitro*), поскольку исходного количества клеток, взятых из организма пациента, недостаточно [1, 2]. В процессе размножения в силу естественной изменчивости в культуре клеток могут появиться клетки с хромосомными мутациями (аномальные клетки) [3, 8]. Если таких клеток в культуре будет достаточно много, то при трансплантации полученного материала имеется риск возникновения канцерогенеза (рака) у пациента [5].

Одним из инструментов, позволяющих лучше понять процессы, происходящие в клеточной популяционной системе, включающей популяции нормальных и аномальных клеток, является математическое моделирование.

В настоящее время имеются различные модели развития клеточных популяций и популяционных систем, учитывающие влияние условий культивирования на рост клеточных популяций [10]. С использованием методов математического моделирования исследуется работа биореакторов, предназначенных для выращивания клеточных популяций [11, 13, 14].

Известны работы, в которых анализируется совместное развитие в организме человека или животного популяций нормальных и раковых клеток (см. , например [12]) с использованием методов статистического моделирования. Последнее обстоятельство препятствует проведению параметрического анализа.

В связи с интенсивным развитием клеточной трансплантологии появилась необходимость разработки математических моделей, позволяющих исследовать процессы образования популяции клеток с хромосомными аномалиями из популяции нормальных клеток и совместного развития этих популяций при культивировании *in vitro* стволовых клеток человека.

В работах [6, 7] предложена дискретная математическая модель развития клеточной популяционной системы, состоящую из двух видов стволовых клеток человека: нормальных и аномальных клеток, и на ее основе получен непрерывный аналог. Поскольку нормальные и аномальные клетки в общем случае имеют различную длительность среднего клеточного цикла, указанная дискретная модель описывает взаимодействие двух параллельно протекающих разнотемповых процессов. Именно учет разнотемповости в этой модели вызывает определенные трудности, которые сохраняются и при переходе от дискретной модели к непрерывной.

Также при анализе свойств полученной модели в [7] выполнен анализ поведения решения задачи Коши только для одной стартовой точки, соответствующей отсутствию в начальный момент времени популяции анеуплоидных клеток в популяционной системе.

В данной работе предложена уточненная непрерывная динамическая модель развития изолированной популяционной системы, состоящей из двух видов стволовых клеток человека: нормальных и аномальных, проведен параметрический анализ модели, а также описаны основные сценарии ее развития.

1. Анализ процесса и исходные допущения

Рассмотрим изолированную клеточную популяционную систему, состоящую из стволовых клеток человека, культивируемых в лабораторных условиях. Основная цель разработки математической модели этой системы — проведение параметрического анализа модели и определение возможных сценариев развития системы.

При построении математической модели примем следующие основные допущения.

Клетки, имеющие численные аномалии хромосомного набора, будем называть аномальными. Нормальными будем считать все остальные клетки в популяционной системе.

Для единичной клетки основной временной характеристикой является клеточный цикл [9]. Под клеточным циклом понимается промежуток времени от момента «рождения» клетки в результате деления материнской клетки до момента ее собственного деления.

Согласно [9], в клеточном цикле можно выделить две крупных фазы: интерфазу и фазу митоза. В период интерфазы происходит подготовка клетки к делению, а затем в фазе митоза клетка делится.

Длительности клеточного цикла сильно варьируются [10], поэтому при рассмотрении клеточных популяций часто ориентируются на среднюю продолжительность клеточного цикла [15, 16].

Клетка может оставаться в интерфазе достаточно долгое время. При этом она может не разделиться за период времени, равный средней продолжительности клеточного цикла.

В течение среднего клеточного цикла для нормальной клетки может реализоваться один из четырех вариантов развития: клетка может разделиться на пару нормальных клеток, а

также в силу естественной изменчивости на пару аномальных клеток [4], клетка может, не разделившись, остаться живой, или погибнуть (рис. 1).

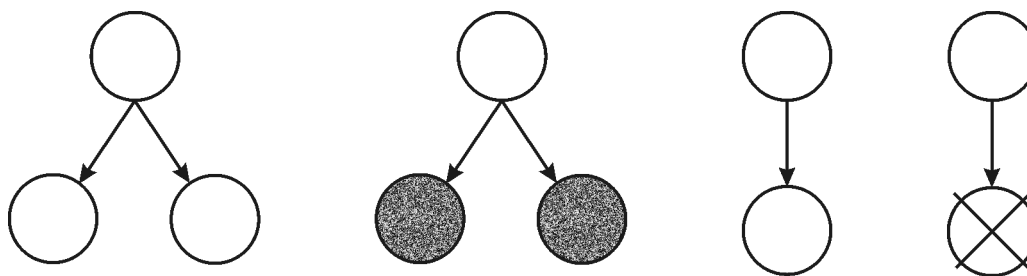


Рис. 1. Варианты развития нормальной клетки

Для аномальной клетки в течении соответствующего среднего клеточного цикла может реализоваться один из трех вариантов развития: клетка может разделиться на пару аномальных клеток, клетка может, не разделившись, остаться живой или погибнуть (рис. 2).

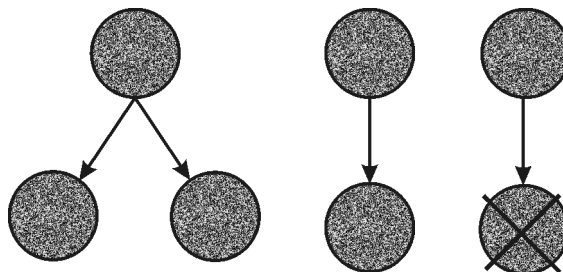


Рис. 2. Варианты развития аномальной клетки

Отметим, что продолжительности средних клеточных циклов у популяции нормальных и аномальных клеток в общем случае разные.

При этом для популяции нормальных клеток можно говорить о доле клеток, которая за время среднего клеточного цикла разделилась на пару нормальных клеток, доле, которая разделилась на пару аномальных клеток, доле клеток, которые не разделились и остались живыми, а также о доле клеток, которые погибли.

Аналогично можно рассмотреть процессы, происходящие в популяции аномальных клеток за время, соответствующее их среднему клеточному циклу. Аномальные клетки на каждом клеточном цикле могут выжить или погибнуть, выжившие клетки могут не разделиться, или разделиться, оставаясь при этом аномальными.

В работе [10] отмечено, что в клеточной популяции, культивируемой *in vitro*, специальными методами возможна синхронизация начала клеточных циклов в момент старта культивирования, однако уже через два-три поколения клеточные циклы практически полностью рассинхронизируются. Поэтому при рассмотрении популяции, имеющей значительную численность, можно полагать, что на интервале времени, равном среднему клеточному циклу, моменты начала деления клеток распределены равномерно.

Рассмотрим изолированную клеточную популяционную систему, состоящую из популяции нормальных и популяции аномальных стволовых клеток, культивируемых *in vitro*.

Примем следующие основные допущения:

1) рассматриваемая клеточная популяционная система является изолированной и имеет значительную численность, что позволяет использовать детерминированную модель ее развития;

2) ресурсы считаются неограниченными, поскольку культивирование проводится в стандартных лабораторных условиях в культуральных флаконах при регулярном «пересеве» клеток со сменой части (или всего объема) питательной среды;

3) внешние воздействия на популяционную систему имеют квазистационарный характер, что позволяет считать постоянными параметры модели;

4) изменение количества нормальных и аномальных клеток возможно либо в процессе клеточного деления, либо в процессе естественной гибели клеток.

Пусть T^0 — средняя продолжительность клеточного цикла в популяции нормальных клеток, а T^1 — средняя продолжительность клеточного цикла в популяции аномальных клеток.

Через A^0 обозначим долю клеток в популяции нормальных клеток, «погибающих» на временном интервале длительности T^0 , а через A^1 — долю клеток в популяции аномальных клеток, «погибающих» на временном интервале длительности T^1 .

Обозначим через M^0 долю клеток в популяции нормальных клеток, разделившихся на временном интервале длительности T^0 , а через M^1 — долю клеток в популяции аномальных клеток, разделившихся на интервале длительности T^1 .

Через γ^0 обозначим долю нормальных клеток, «переходящих» на временном интервале длительности T^0 в процессе деления в популяцию аномальных клеток.

Исходя из биологического смысла будем считать, что

$$0 < A^0 < 1, \quad 0 < A^1 < 1, \quad 0 < M^0 < 1, \quad 0 < M^1 < 1, \quad 0 < \gamma^0 < 1.$$

2. Математическая модель

Обозначим через $X(t)$ и $Y(t)$ численности популяций соответственно нормальных и аномальных клеток в момент времени t .

Рассмотрим процессы, которые за время T^0 приводят к изменению численности популяции нормальных клеток к моменту $t + T^0$.

За время среднего клеточного цикла популяция уменьшится на количество клеток, которые погибли, равное $Q_1 = A^0 X(t)$.

Популяция также уменьшится на количество клеток, которые выжили и разделились на пару аномальных клеток, равное $Q_2 = (1 - A^0)M^0\gamma^0 X(t)$.

Оставшиеся в популяции нормальные клетки можно разделить на две группы: клетки, которые не погибли и не разделились за указанный период, в количестве $(1 - A^0)(1 - M^0)X(t)$,

и клетки, которые не погибли и разделились на пару нормальных клеток, в количестве $Q_3 = (1 - A^0)M^0(1 - \gamma^0)X(t)$.

В результате деления клеток последней группы численность популяции нормальных клеток изменится на величину Q_3 за счет добавления новых нормальных клеток. Отметим, что половина новых клеток, появившаяся в результате деления, компенсирует уменьшение численности популяции на величину Q_3 , возникшее за счет «исчезновения» разделившихся клеток.

Таким образом, средняя скорость изменения численности популяции нормальных клеток за счет описанных выше процессов равна

$$\begin{aligned} V_n &= \frac{1}{T^0}(-Q_1 - Q_2 + Q_3) = \\ &= \frac{1}{T^0}(-A^0 - (1 - A^0)M^0\gamma^0 + (1 - A^0)M^0(1 - \gamma^0))X(t) = q_{00}X(t), \end{aligned} \quad (1)$$

где

$$q_{00} = \frac{(1 - A^0)(1 + M^0 - 2M^0\gamma^0) - 1}{T^0}. \quad (2)$$

С учетом (1) запишем дифференциальное уравнение, задающее изменение численности популяции нормальных клеток в следующем виде:

$$\frac{dX}{dt} = q_{00}X, \quad (3)$$

где t — время.

Перейдем к анализу популяции аномальных клеток и рассмотрим процессы, которые за время T^1 приводят к изменению численности этой популяции к моменту $t + T^1$.

За время среднего клеточного цикла популяция аномальных клеток уменьшится на количество клеток, которые погибли, равное $Q_4 = A^1Y(t)$.

За счет деления выживших аномальных клеток к популяции добавляются аномальные клетки в количестве $Q_5 = (1 - A^1)M^1Y(t)$.

Также к популяции добавляются аномальные клетки, появившиеся при делении нормальных клеток. За период T_0 количество таких клеток составило $2Q_3$. Для учета разнотемповости процессов деления в популяциях введем параметр $\mu = \frac{T^0}{T^1}$ и положим $Q_6 = (2(1 - A^0)M^0\gamma^0X(t))/\mu$.

Средняя скорость изменения численности популяции аномальных клеток равна

$$\begin{aligned} V_a &= \frac{1}{T^1}(-Q_4 + Q_5 + Q_6) = \\ &= \frac{1}{T^1} \left((-A^1 + (1 - A^1)M^1)Y(t) + \frac{2(1 - A^0)M^0\gamma^0}{\mu}X(t) \right) = q_{11}Y(t) + q_{01}X(t), \end{aligned} \quad (4)$$

где

$$q_{11} = \frac{-A^1 + M^1 - A^1 M^1}{T^1}, \quad q_{10} = \frac{2(1 - A^0)M^0 \gamma^0}{\mu T^1}. \quad (5)$$

С учетом (4) запишем дифференциальное уравнение, задающее изменение численности популяции аномальных клеток, в следующем виде:

$$\frac{dY}{dt} = q_{10}X + q_{11}Y. \quad (6)$$

Введем новые безразмерные переменные

$$x = \frac{X}{X_0}, \quad y = \frac{Y}{X_0},$$

где X_0 — численность популяции нормальных клеток в момент времени $t = 0$. Тогда система, описывающая динамику популяционной системы, примет вид

$$\frac{dx}{dt} = q_{00}x, \quad \frac{dy}{dt} = q_{10}x + q_{11}y. \quad (7)$$

Согласно основным допущениям средние продолжительности клеточных циклов, а также параметры M^0 , M^1 , A^0 , A^1 и γ^0 остаются постоянными в процессе развития клеточной популяционной системы. Следовательно, постоянными являются и параметры q_{00} , q_{10} и q_{11} системы (7).

Для удобства анализа выполним в (7) замену времени $\tau = \frac{t}{T_0}$, где T_0 — средняя продолжительность клеточного цикла в популяции нормальных клеток. Модельное время τ является безразмерной величиной.

Положим

$$\dot{x} = \frac{dx}{d\tau}, \quad \dot{y} = \frac{dy}{d\tau}.$$

С учетом введенных обозначений после замены переменных и переменной дифференцирования система (7) примет вид

$$\dot{x} = \tilde{q}_{00}x, \quad \dot{y} = \tilde{q}_{10}x + \tilde{q}_{11}y, \quad (8)$$

где

$$\begin{aligned} \tilde{q}_{00} &= (1 - A^0)(1 + M^0 - 2M^0 \gamma^0) - 1, \\ \tilde{q}_{10} &= 2(1 - A^0)M^0 \gamma^0, \\ \tilde{q}_{11} &= \mu(-A^1 + M^1 - A^1 M^1). \end{aligned}$$

Можно видеть, что в системе (8)

$$-1 < \tilde{q}_{00} < 1, \quad 0 < \tilde{q}_{10} < 2, \quad -\mu < \tilde{q}_{11} < \mu.$$

3. Анализ сценариев развития

Построенная модель должна качественно правильно отражать процессы, происходящие в реальной клеточной популяционной системе. В данном случае это прежде всего означает, что численности популяций нормальных и аномальных клеток в процессе развития не могут стать отрицательными.

Покажем, что траектории системы (8), начинающиеся в первом квадранте, не уходят за его пределы, т.е. переменные состояния не становятся отрицательными.

Поскольку $\dot{x} = 0$ при $x = 0$, координатная ось $x = 0$ является инвариантным множеством. Это означает, что траектории системы либо лежат целиком на этой оси, либо не пересекают ось Oy .

Заметим, что $\tilde{q}_{10} \geq 0$. Тогда условие $\dot{y} = \tilde{q}_{10}x \geq 0$ при $y = 0, x \geq 0$, означает, что траектории системы, пересекая ось Ox , могут только входить в 1-й квадрант, но не могут выходить из этого множества.

Следовательно, все траектории системы, которые при $t = t_0$ находятся в 1-м квадранте, при $t > t_0$ остаются в указанном множестве.

В линейной системе (8) имеется одно положение равновесия — точка $O(0, 0)$. В силу того, что матрица

$$\tilde{Q} = \begin{pmatrix} \tilde{q}_{00} & 0 \\ \tilde{q}_{10} & \tilde{q}_{11} \end{pmatrix}$$

системы (8) является нижнетреугольной, ее собственные числа $\lambda_1 = \tilde{q}_{00}$ и $\lambda_2 = \tilde{q}_{11}$.

Отметим, что собственные числа λ_1 и λ_2 матрицы $\tilde{Q}$ являются действительными числами. Поэтому это положение равновесия есть либо устойчивый либо неустойчивый узел, либо седло. Особо можно выделить вырожденные случаи, когда одно из чисел λ_1 и λ_2 нулевое.

Рассмотрим случай, когда $\tilde{q}_{00}\tilde{q}_{11} \neq 0$, т.е. оба собственных числа отличны от нуля. Поскольку $\tilde{q}_{00}$ и $\tilde{q}_{11}$ могут независимо принимать как отрицательные, так и положительные значения, то возможны следующие варианты.

1. При $\tilde{q}_{00} > 0$ и $\tilde{q}_{11} > 0$, $\tilde{q}_{00} \neq \tilde{q}_{11}$, положение равновесия $O(0, 0)$ будет неустойчивым узлом, а численности популяции нормальных клеток и популяции аномальных клеток с течением времени экспоненциально увеличиваются.

При этом можно выделить два качественно различных с биологической точки зрения сценария. При реализации одного сценария численность популяции нормальных клеток с течением времени становится больше численности популяции аномальных клеток, в другом случае господствующей становится популяция аномальных клеток.

Анализ поведения траекторий удобно провести, опираясь на аналитическое решение задачи Коши при $x(0) = x_0, y(0) = y_0$ для системы (8), которое при различных собственных числах имеет вид

$$x(t) = x_0 e^{\tilde{q}_{00}t}, \quad y(t) = \frac{\tilde{q}_{10}x_0}{\tilde{q}_{00} - \tilde{q}_{11}} (e^{\tilde{q}_{00}t} - e^{\tilde{q}_{11}t}) + y_0 e^{\tilde{q}_{11}t}. \quad (9)$$

При выполнении условия $\tilde{q}_{00} > \tilde{q}_{11}$

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{y(t)}{x(t)} = \frac{\tilde{q}_{10}}{\tilde{q}_{00} - \tilde{q}_{11}} = d,$$

т.е. с течением времени отношение численностей популяций стремится к постоянной величине. При $d > 1$ преимущество по численности в популяционной системе будет иметь популяция аномальных клеток, а при $d < 1$ — популяция нормальных клеток.

Можно видеть, что при выполнении условия $\tilde{q}_{00} < \tilde{q}_{11}$

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{y(t)}{x(t)} = +\infty,$$

т.е. с течением времени популяция аномальных клеток станет преобладающей.

Примеры фазовых портретов приведены на рис. 3 и 4, где выделены траектории, исходящие из точки $(1, 0)$ и соответствующие типичной ситуации при культивировании стволовых клеток *in vitro*, когда в начальный момент времени популяционная система состоит только из нормальных клеток [6].

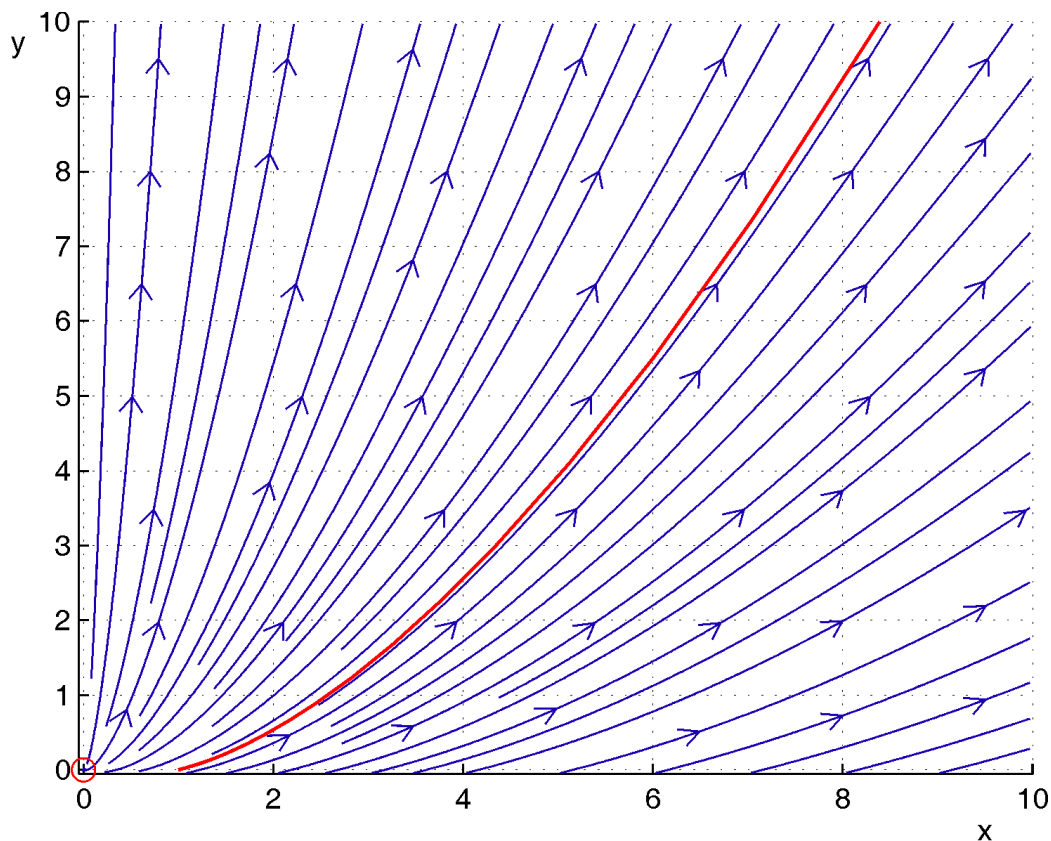


Рис. 3. Преобладание аномальных клеток

2. При $\tilde{q}_{00} < 0$ и $\tilde{q}_{11} < 0$, $\tilde{q}_{00} \neq \tilde{q}_{11}$, положение равновесия $O(0, 0)$ будет устойчивым узлом. В этом случае численности обеих популяций с течением времени уменьшаются и популяции вымирают. Пример фазового портрета приведен на рис. 5, где выделена траектория, выходящая из точки $(1, 0)$.

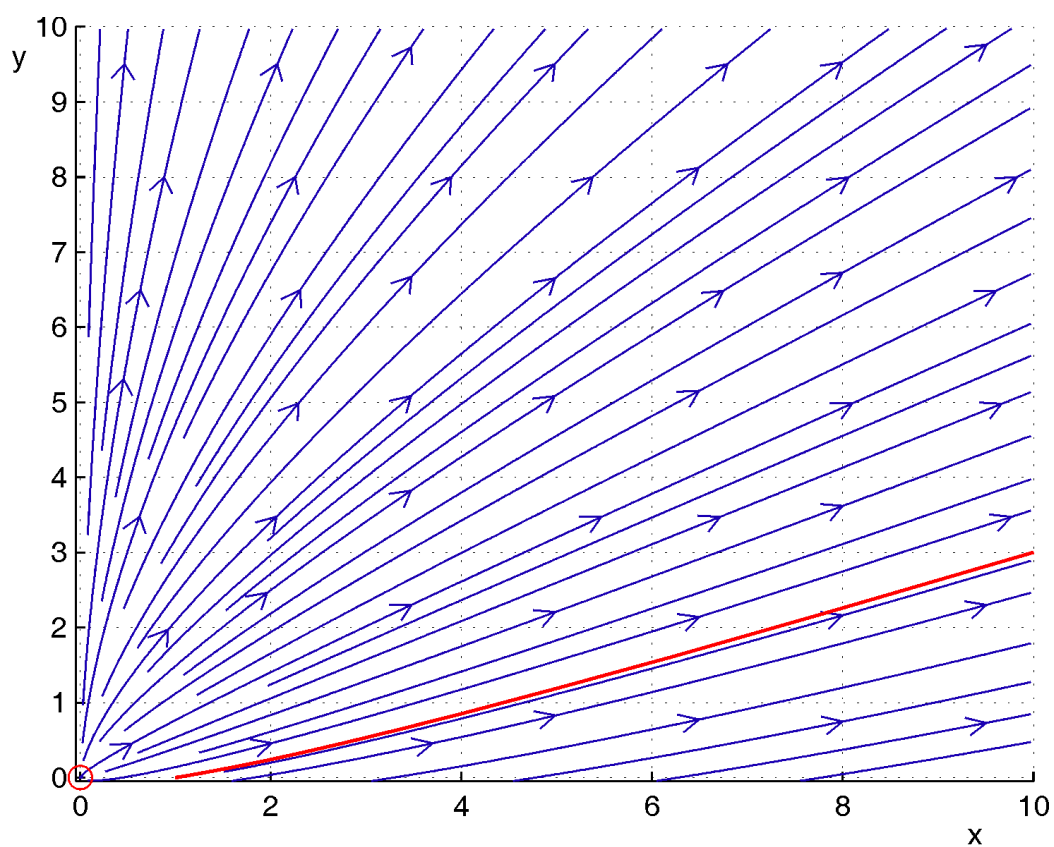


Рис. 4. Преобладание нормальных клеток

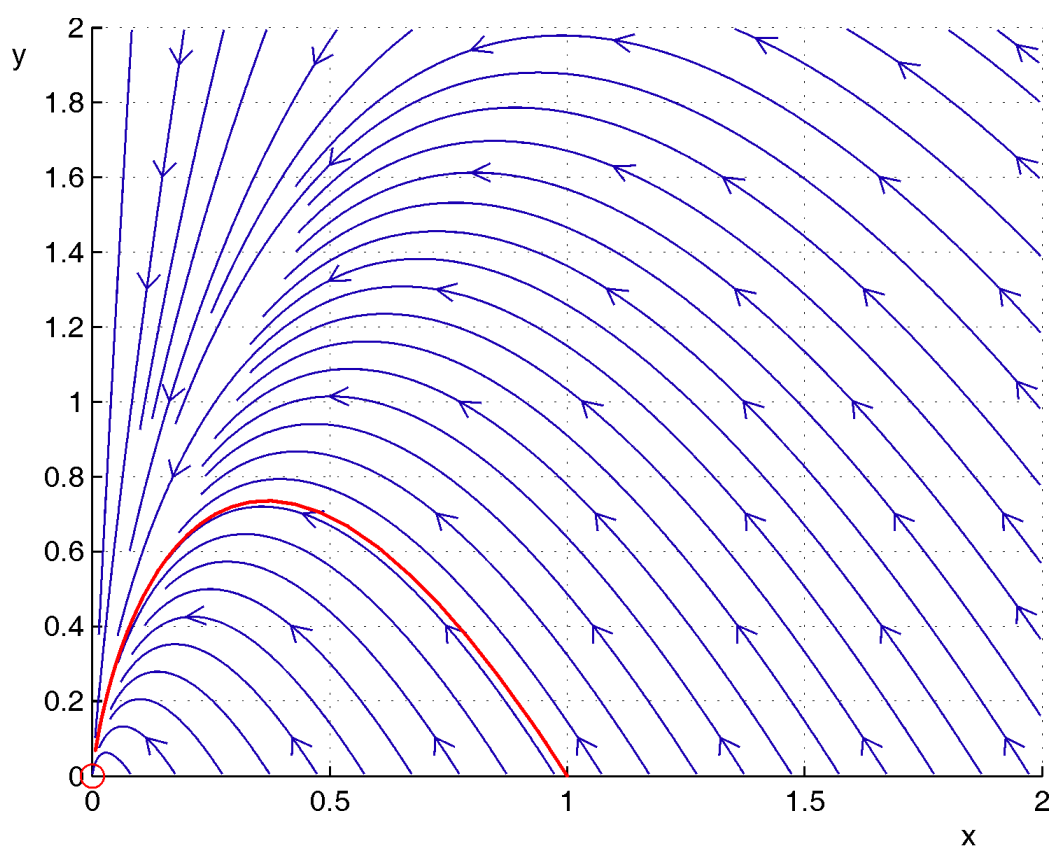


Рис. 5. Вымирание популяционной системы

3. В случаях, когда $\tilde{q}_{00} < 0$ и $\tilde{q}_{11} > 0$ или $\tilde{q}_{00} > 0$ и $\tilde{q}_{11} < 0$, положение равновесия будет седлом. В первом случае популяция нормальных клеток с течением времени вымирает, а популяция аномальных клеток становится доминирующей. Пример фазового портрета системы приведен на рис. 6, где выделена траектория, выходящая из точки $(1, 0)$.

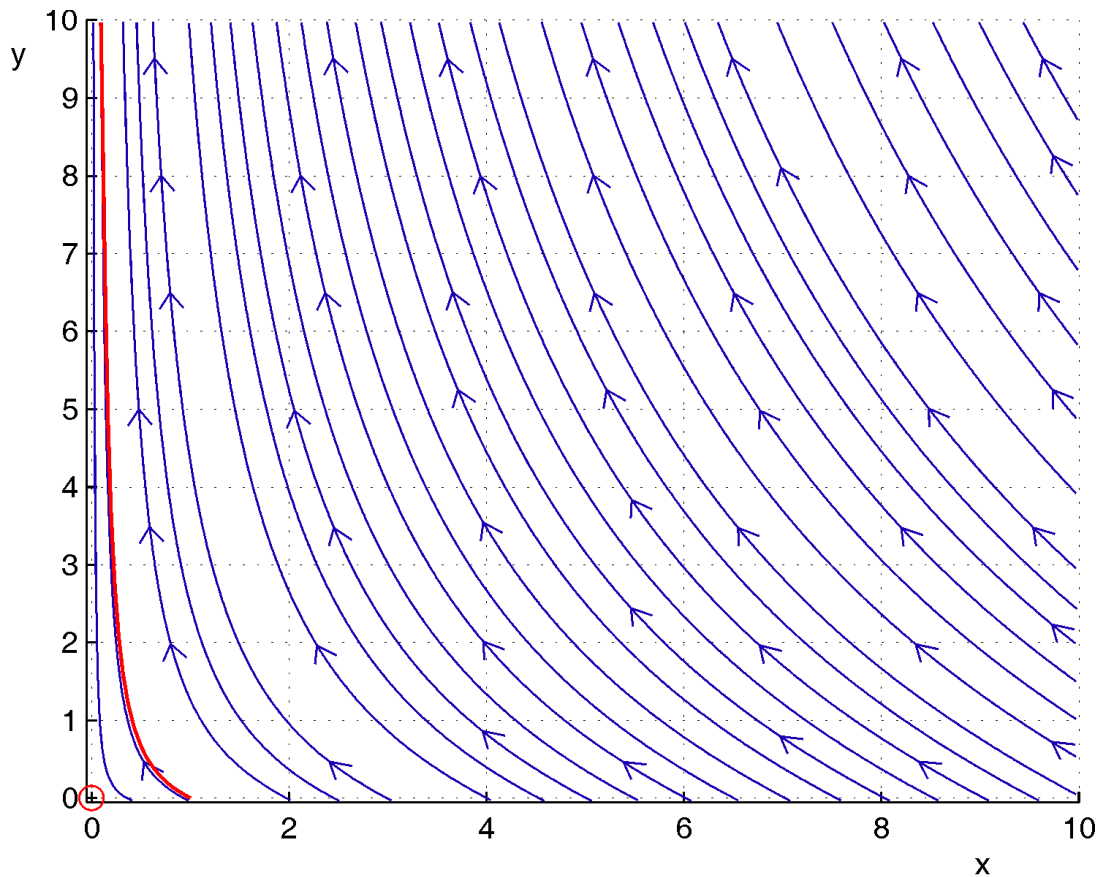


Рис. 6. Доминирование популяции аномальных клеток

Во втором случае доминирующей становится популяция нормальных клеток, параллельно с которой существует популяция аномальных клеток, «подпитываемая» за счет деления части нормальных клеток на пару аномальных. Пример фазового портрета приведен на рис. 7. На рисунке представлена траектория, выходящая из точки $(1, 0)$.

В последнем случае, найдя собственные векторы матрицы $\tilde{Q}$, можно видеть, что одна сепаратриса седла задается уравнением $x = 0$, а вторая — $y = kx$, где

$$k = \frac{\tilde{q}_{10}}{\tilde{q}_{00} - \tilde{q}_{11}} > 0.$$

Ко второй сепаратрисе стремятся траектории на фазовой плоскости с течением времени.

Рассмотрим особый случай, когда $\tilde{q}_{00}\tilde{q}_{11} \neq 0$ и $\tilde{q}_{00} = \tilde{q}_{11} = \lambda_1 = \lambda_2 = \lambda$.

При $\lambda > 0$ будем иметь вырожденный неустойчивый узел, а при $\lambda < 0$ — вырожденный устойчивый узел.

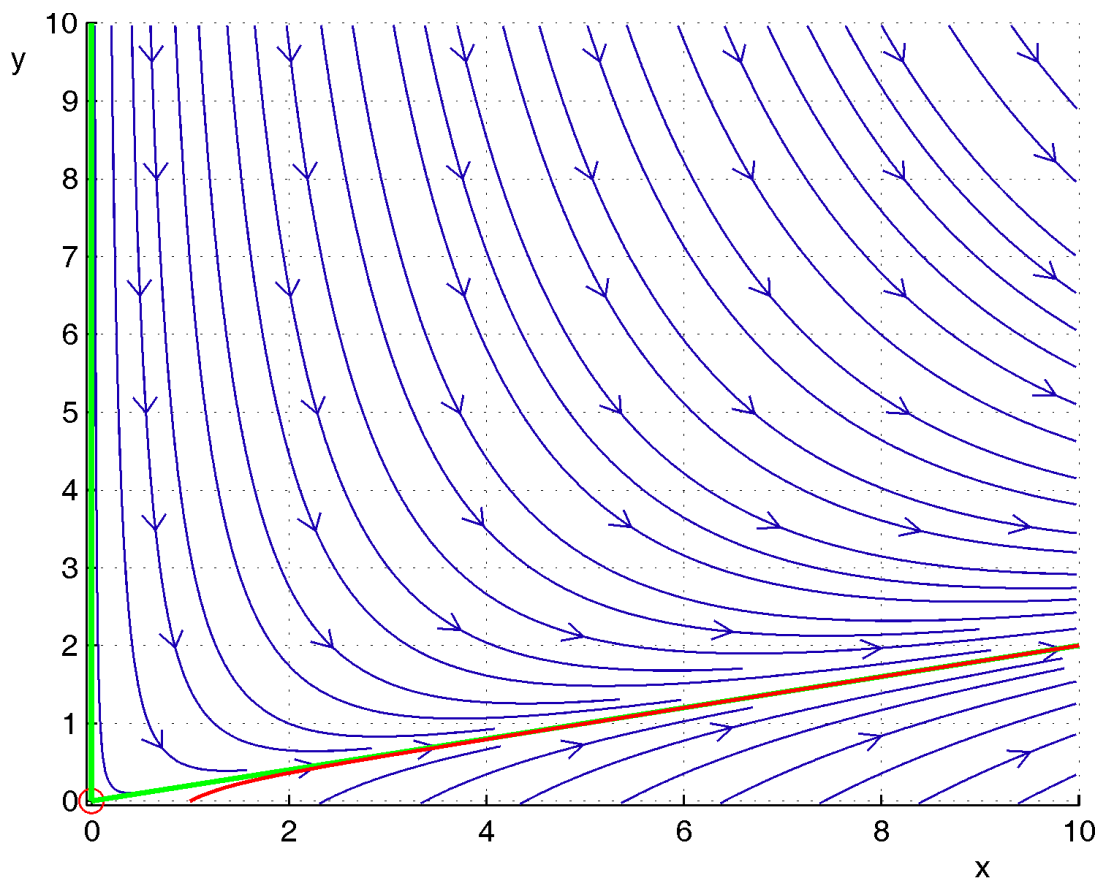


Рис. 7. Доминирование популяции нормальных клеток

Для анализа поведения решений на фазовой плоскости при $\lambda > 0$ удобно воспользоваться аналитическим решением задачи Коши при $x(0) = x_0$, $y(0) = y_0$ для системы (8), которое при совпадающих собственных числах имеет вид

$$\begin{aligned} x(t) &= x_0 e^{\lambda t}, \\ y(t) &= (\tilde{q}_{10}t + y_0)e^{\lambda t}. \end{aligned} \quad (10)$$

Заметим, что

$$\frac{y(t)}{x(t)} = \frac{\tilde{q}_{10}t + y_0}{x_0}.$$

Поскольку $\tilde{q}_{10} > 0$, то для любых начальных условий x_0, y_0 из множества G , таких, что $x_0 > y_0$, найдется такой момент t^* , что при $t > t^*$ выполняется неравенство

$$\frac{y(t)}{x(t)} > 1.$$

Таким образом, начиная с некоторого момента времени популяция аномальных клеток становится преобладающей.

Рассмотрим другие особые случаи, возникающие при выполнении равенства $\tilde{q}_{00}\tilde{q}_{11} = 0$.

Здесь анализ поведения траекторий также удобно провести с использованием аналитического решения (9) задачи Коши при $x(0) = x_0, y(0) = y_0$.

Если $\lambda_1 = \tilde{q}_{00} = 0$ и $\lambda_2 = \tilde{q}_{11} > 0$, то численность популяции нормальных клеток остается постоянной, а численность популяции аномальных возрастает. Положение равновесия является неустойчивым.

Если $\lambda_1 = \tilde{q}_{00} = 0$ и $\lambda_2 = \tilde{q}_{11} < 0$, то численность популяции нормальных клеток остается постоянной, а изменение численности популяции аномальных клеток с течением времени определяется выражением

$$-\frac{\tilde{q}_{10}x_0}{\tilde{q}_{11}}(1 - e^{\tilde{q}_{11}t}) + y_0e^{\tilde{q}_{11}t}.$$

При $t \rightarrow +\infty$ имеем

$$y \rightarrow -\frac{\tilde{q}_{10}x_0}{\tilde{q}_{11}} > 0,$$

т.е. положение равновесия является неустойчивым.

Если $\lambda_1 = \tilde{q}_{00} > 0$ и $\lambda_2 = \tilde{q}_{11} = 0$, то численность популяции нормальных клеток экспоненциально возрастает, а численность популяции аномальных также возрастает, причем

$$y(t) = \frac{\tilde{q}_{10}x_0}{\tilde{q}_{00}}(e^{\tilde{q}_{00}t} - 1) + y_0,$$

т.е. положение равновесия является неустойчивым.

Если $\lambda_1 = \tilde{q}_{00} < 0$ и $\lambda_2 = \tilde{q}_{11} = 0$, то численность популяции нормальных клеток экспоненциально убывает, а численность популяции аномальных клеток стремится к величине

$$y_0 - \frac{\tilde{q}_{10}x_0}{\tilde{q}_{00}} > 0.$$

Если $\lambda_1 = \tilde{q}_{00} = 0$ и $\lambda_2 = \tilde{q}_{11} = 0$, то численность популяции нормальных клеток остается постоянной, а изменение численности популяции аномальных клеток задается соотношением

$$y(t) = \tilde{q}_{10}x_0t + y_0.$$

Поскольку $\tilde{q}_{10} > 0$, то при $x_0 > 0$ численность популяции аномальных клеток линейно возрастает, а при $x_0 = 0$ остается постоянной и равной y_0 . Положение равновесия $O(0, 0)$ является неустойчивым.

Проведенный анализ показывает, что основные сценарии развития клеточной популяционной системы определяются значениями параметров $\tilde{q}_{00}$ и $\tilde{q}_{11}$. Можно выделить пять множеств (рис. 8), из которых благоприятные сценарии развития реализуются на множествах II ($\tilde{q}_{00} > 0, \tilde{q}_{11} > 0, \tilde{q}_{00} > \tilde{q}_{11}$) и III ($\tilde{q}_{00} > 0, \tilde{q}_{11} < 0$), где с течением времени соотношение численностей нормальных и аномальных клеток стремится к постоянной величине.

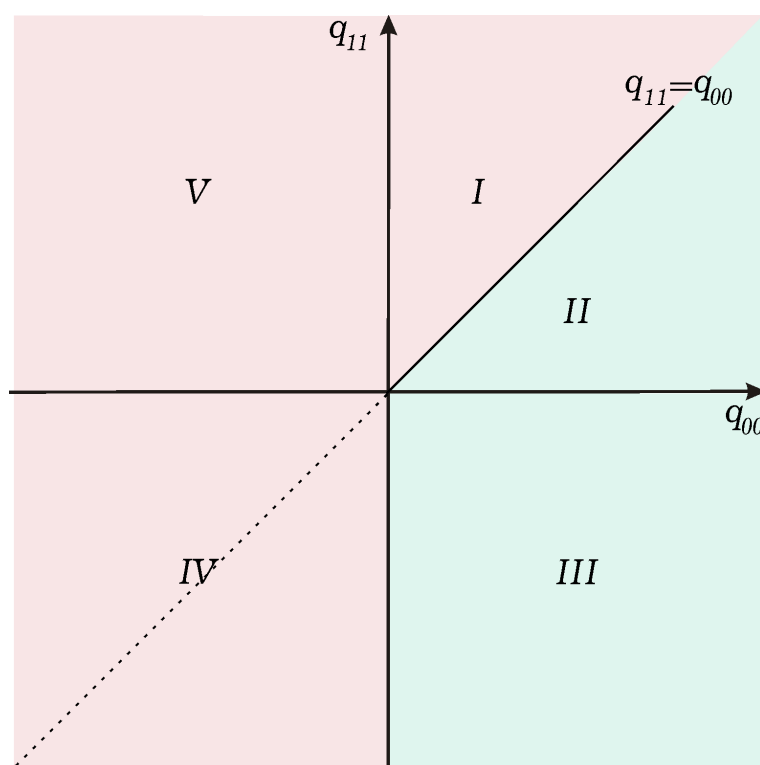


Рис. 8. Области реализации различных сценариев

Неблагоприятные сценарии развития, при которых популяция нормальных клеток подавляется популяцией аномальных клеток, реализуются на множествах I ($\tilde{q}_{00} > 0$, $\tilde{q}_{11} > 0$, $\tilde{q}_{00} < \tilde{q}_{11}$) и V ($\tilde{q}_{00} < 0$, $\tilde{q}_{11} > 0$).

Также неблагоприятным является сценарий полного вымирания популяционной системы, реализующийся на множестве IV ($\tilde{q}_{00} < 0$, $\tilde{q}_{11} < 0$).

Заключение

Существенной особенностью разработанной модели является использование при ее построении биологических характеристик процессов, протекающих в клеточной популяционной системе, таких как доли клеток, разделившихся за заданное время, не разделившихся, «погибших», а также перешедших в популяцию аномальных клеток из популяции нормальных. Такой подход позволяет более детально анализировать влияние различных «первичных» параметров на динамику развития популяционной системы.

Предложенная модель позволяет качественно правильно моделировать известные из экспериментальной практики сценарии развития популяционной системы. Кроме благоприятных сценариев, при реализации которых в популяционной системе преобладают нормальные клетки, модель допускает сценарий развития, при котором в популяционной системе популяция аномальных клеток подавляет популяцию нормальных, т.е. получает селективное преимущество. Также при численном моделировании наблюдается сценарий, при реали-

зации которого на начальном этапе происходит рост численности клеток в популяционной системе, сменяющийся затем без видимых причин уменьшением численности и последующей гибелью популяции.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 13-07-00720.

Список литературы

1. Осипова Е.Ю., Шаманская Т.В., Румянцев С.А. Технологии культивирования мезенхимальных стволовых клеток *ex vivo* для клинического использования // Онкогематология. 2009. № 3. С. 69–76.
2. Placzek M.R., Chung I-M., Macedo H.M., Ismail S., Blanco T.V., Lim M., Cha J.M., Fauzi L., Kang Y., Yeo D.C.L., Ma C.Y.J., Polak J.M., Panoskaltsis N., Mantalaris A. Stem cell bioprocessing: fundamentals and principles // Journal of the Royal Society Interface. 2009. Vol. 6, no. 32. P. 209–232. DOI: 10.1098/rsif.2008.0442.
3. Бочков Н.П., Никитина В.А., Рослова Т.А., Чаушев И.Н., Якушина И.И. Клеточная терапия наследственных болезней // Вестник РАМН. 2008. № 10. С. 20–28.
4. Бочков Н.П., Никитина В.А., Буяновская О.А., Воронина Е.С., Гольдштейн Д.В., Кулешов Н.П., Ржанинова А.А., Чаушев И.Н. Анеуплоидия в стволовых клетках, выделенных из жировых тканей человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 146, № 9. С. 320–323.
5. 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.
6. Бочков Н.П., Виноградова М.С., Волков И.К., Кулешов Н.П. Математическая модель суммарных численностей взаимодействующих клеточных популяций // Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Естественные науки. 2011. № 1. С. 18–24.
7. Бочков Н.П., Виноградова М.С., Волков И.К. Оценка вероятности реализации вариантов развития взаимодействующих клеточных популяций // Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Естественные науки. 2011. № 3. С. 31–43.
8. Torres E.M., Williams B.R., Amon A. Aneuploidy: Cells Losing Their Balance // Genetics. 2008. Vol. 179, no. 2. P. 737–746. DOI: 10.1534/genetics.108.090878.
9. Ченцов Ю.С. Введение в клеточную биологию. М.: ИКЦ «Академкнига», 2004. 495 с.
10. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика. М.: Наука, 1984. 304 с.

11. 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, № 1. P. 81–93. DOI: 10.1007/s00449-010-0449-z.
12. Ou Y.C., Conolly R.B., Thomas R.S., Xu Y., Andersen M.E., Chubb L.S., Pitot H.C., Yang R.S.H. A Clonal growth model: time-course simulations of liver foci growth following penta — or hexachlorobenzene treatment in a medium-term bioassay // *Cancer Research*. 2001. Vol. 61, no. 5. P. 1879–1889.
13. Pin C., Watson A.J., Carding S.R. Modelling the spatio-temporal cell dynamics reveals novel insights on cell differentiation and proliferation in the small intestinal crypt // *PLoS One. Electr. journ.* 2012. Vol. 7, no. 5. DOI: 10.1371/journal.pone.0037115.
14. 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.
15. Бочков Н.П., Виноградова М.С., Волков И.К., Воронина Е.С., Кулешов Н.П. Статистический анализ клонообразования в культурах стволовых клеток человека // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2011. № 2. С. 63–66.
16. Осипова Е.Ю., Никитина В.А., Астрелина Т.А., Устюгов А.Ю., Дмитриева Е.В., Пурбуева Б.Б., Скоробогатова Е.В., Шаманская Т.В., Дышлевая З.М., Яковлева М.В., Майорова О.А., Катосова Л.Д., Румянцев С.А., Бочков Н.П. Динамика скорости роста, иммунофенотипа и генетическая стабильность мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека на ранних и поздних пассажах при культивировании ex vivo // *Онкогематология*. 2009. № 1. С. 44–50.

A dynamic model of the cellular population system

12, December 2013

DOI: 10.7463/1213.0646463

Vinogradova M. S.

Bauman Moscow State Technical University
105005, Moscow, Russian Federation
msvinogradova@rambler.ru

This paper deals with the development of a mathematical model of population dynamics of human stem cells being cultured in vitro. This investigation was inspired by the intensive development of stem cell transplantation. The authors investigated formation processes of cell population with chromosome abnormalities in population of normal cells along with the co-development of these populations in vitro. In this paper a refined continuous dynamic model of isolated population system which consisted of the population of normal stem cells and the population of cells with chromosomal abnormalities was proposed. An essential feature of this model is the necessity for biological characteristics of the processes that occur in the cell population system for its creation. These characteristics are: the portion of cells divided within the specified time, the portion of died cells and the portion of cells passed into the population of abnormal cells from normal cell populations. This approach allows one to provide a more detailed analysis of the impact of different "primary" parameters on the dynamics of population system. Parametric analysis of the model was carried out; main scenarios of its development were described. Proposed model allows one to simulate correctly main scenarios of the evolution of population system which are known from the experimental investigations.

References

1. Shamanskaya T.V., Osipova E.Yu., Rumyantsev S.A. Tekhnologii kul'tivirovaniya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok ex vivo dlya klinicheskogo ispol'zovaniya [Mesenchymal stem cells ex vivo cultivation technologies for clinical use]. *Onkogematologiya*, 2009, no. 3, pp. 69–76.
2. Placzek M.R., Chung I-M., Macedo H.M., Ismail S., Blanco T.V., Lim M., Cha J.M., Fauzi L., Kang Y., Yeo D.C.L., Ma C.Y.J., Polak J.M., Panoskaltsis N., Mantalaris A. Stem cell bioprocessing: fundamentals and principles. *Journal of the Royal Society Interface*, 2009, vol. 6, no. 32, pp. 209–232. DOI: 10.1098/rsif.2008.0442.

3. Bochkov N.P., Nikitina V.A., Roslova T.A., Chaushev I.N., Yakushina I.I. Kletochnaya terapiya nasledstvennykh bolezney [Cellular therapy of hereditary diseases]. *Vestnik RAMN*, 2008, no. 10, pp. 20–28.
4. Bochkov N.P., Nikitina V.A., Buyanovskaya O.A., Voronina E.S., Gol'dshteyn D.V., Kuleshov N.P., Rzhabinina A.A., Chaushev I.N. Aneuploidiya v stvolovykh kletkakh, vydelennykh iz zhirovykh tkaney [Aneuploidy of stem cells isolated from human adipose tissue]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2008, vol. 146, no. 3, pp. 320–323. (English translation: *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2008, vol. 146, iss. 3, pp. 344–347. DOI: 10.1007/s10517-008-0293-1)
5. Bochkov N.P., Nikitina V.A., Voronina E.S., Kuleshov N.P. Metodicheskoe posobie po testirovaniyu kletochnykh transplantatov na geneticheskuyu bezopasnost' [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).
6. Bochkov N.P., Vinogradova M.S., Volkov I.K., Kuleshov N.P. Matematicheskaya model' summarnykh chislennostey vzaimodeystvuyushchikh kletochnykh populyatsiy [Mathematical Model of Dynamics of Total Quantities of Interacting Cell's Populations]. *Vestnik MGTU im. N.E. Baumana. Ser. Estestvennye nauki* [Herald of the Bauman MSTU. Ser. Natural science], 2011, no. 1, pp. 18–24.
7. Bochkov N.P., Vinogradova M.S., Volkov I.K. Otsenka veroyatnosti realizatsii variantov razvitiya vzaimodeystvuyushchikh kletochnykh populyatsiy [Estimating the Probability of Implementation of Variants of Development of Interacting Cell's Populations]. *Vestnik MGTU im. N.E. Baumana. Ser. Estestvennye nauki* [Herald of the Bauman MSTU. Ser. Natural science], 2011, no. 3, pp. 31–43.
8. Torres E.M., Williams B.R., Amon A. Aneuploidy: Cells Losing Their Balance. *Genetics*, 2008, vol. 179, no. 2, pp. 737–746. DOI: 10.1534/genetics.108.090878.
9. Chentsov Yu.S. *Vvedenie v kletochnuyu biologiyu* [Introduction to cell biology]. Moscow, Akademkniga, 2004. 495 p.
10. Romanovskiy Yu.M., Stepanova N.V., Chernavskiy D.S. *Matematicheskaya biofizika* [Mathematical biophysics]. Moscow, Nauka, 1984. 304 p.
11. 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.
12. Ou Y.C., Conolly R.B., Thomas R.S., Xu Y., Andersen M.E., Chubb L.S., Pitot H.C., Yang R.S.H. A Clonal growth model: time-course simulations of liver foci growth following pentachlorobenzene treatment in a medium-term bioassay. *Cancer Research*, 2001, vol. 61, no. 5, pp. 1879–1889.

13. Pin C., Watson A.J., Carding S.R. Modelling the spatio-temporal cell dynamics reveals novel insights on cell differentiation and proliferation in the small intestinal crypt. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 5. DOI: 10.1371/journal.pone.0037115.
14. Winkler D.A., Burden F.R. Robust, quantitative tools for modelling ex-vivo expansion of haematopoietic stem cells and progenitors. *Molecular BioSystem*, 2012, vol. 8, no. 3, pp. 913–920. DOI: 10.1039/c2mb05439f.
15. Bochkov N.P., Vinogradova M.S., Volkov I.K., Voronina E.S., Kuleshov N.P. Statisticheskii analiz klonobrazovaniya v kul'turakh stvolovykh kletok cheloveka [Statistical Analysis of Clone Formation in Cultures of Human Stem Cells]. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*, 2011, no. 2, pp. 63–66. (English translation: *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2011, vol. 151, iss. 4, pp. 498–501. DOI: 10.1007/s10517-011-1366-0).
16. Osipova E.Yu., Nikitina V.A., Astrelina T.A., Ustyugov A.Yu., Dmitrieva E.V., Purbueva B.B., Skorobogatova E.V., Shamanskaya T.V., Dyshlevaya Z.M., Yakovleva M.V., Mayorova O.A., Katosova L.D., Rumyantsev S.A., Bochkov N.P. Dinamika skorosti rosta, immunofenotipa i geneticheskaya stabil'nost' mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok kostnogo mozga cheloveka na rannikh i pozdnykh passazhakh pri kul'tivirovanii ex vivo [Human bone marrow mesenchymal stem cells growth rate dynamics, immunophenotype and genetic stability on early and late passages at ex vivo culturing]. *Onkogematologiya*, 2009, no. 1, pp. 44–50.