НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ МГТУ ИМ. Н. Э. БАУМАНА

НАУКА и ОБРАЗОВАНИЕ

Эл № ФС77 - 48211. ISSN 1994-0408

Исследование нелинейной модели развития клеточной популяционной системы

08, август 2014

DOI: 10.7463/0814.0720269

Виноградова М. С.[1,a]

УДК 51.76:517.9:57.085.23

[1]Россия, МГТУ им. Н.Э. Баумана

[a]msvinogradova@rambler.ru

Рассматривается изолированная популяционная система, состоящая из двух видов стволовых клеток человека: нормальных клеток и клеток с хромосомными аномалиями (аномальных). В работе уточняется нелинейная динамическая модель изменения численностей клеточных популяций, развивающихся в лабораторных условиях (in vitro). Модель позволяет исследовать процессы образования популяции аномальных клеток из популяции нормальных клеток, а также совместного развития этих популяций и учитывает ограниченность ресурсов. Существенной особенностью рассматриваемой модели является различный вид правой части системы дифференциальных уравнений в различных точках плоскости. Анализ поведения траекторий модели показывает, что траектории, начинающиеся в первом квадранте, не выходят из него, что соответствует биологическому смыслу рассматриваемой задачи. Также в первом квадранте выделен инвариантный компакт.

Ключевые слова: математическая модель; стволовые клетки; популяционная динамика; инвариантный компакт

Введение

Проблемы анализа динамики клеточных популяций, развивающихся в лабораторных условиях, привлекают большое внимание [2, 5, 10, 11, 12]. В работах [2, 5] была предложена непрерывная динамическая модель развития изолированной популяционной системы, состоящей из двух видов стволовых клеток человека: нормальных клеток и клеток с хромосомными аномалиями (аномальных). Эта модель позволяет исследовать процессы образования популяции аномальных клеток из популяции нормальных клеток, а также совместного развития этих популяций при культивировании в лабораторных условиях (in vitro), однако является линейной и не учитывает ограниченность ресурсов.

Известно, что на процессы гибели и размножения доминирующее влияние оказывает борьба за ресурсы [1, 7, 8]. При культивировании в лабораторных условиях клеточных популяций борьба за ресурсы в первую очередь влияет на процессы размножения клеток,

что находит свое отражение в наличии зависимости частоты деления клеток от суммарной численности популяций нормальных и аномальных клеток.

Для учета таких зависимостей используют различные нелинейные функции [1, 8]. Однако использование таких нелинейных зависимостей приводит на последующих этапах исследования к трудностям при нахождении доверительных интервалов для оценок параметров модели. В то же время задачу оценивания параметров системы и соответствующих доверительных интервалов для оценок достаточно просто удается решить в случае, если нелинейная система является линейной относительно неизвестных параметров [4].

В данной работе уточняется математическая модель динамики численности клеточной популяционной системы, состоящей из нормальных и аномальных клеток при культивировании в условиях ограничений на ресурсы, предложенная в [3]. Отличие состоит в аккуратном учете различной средней продолжительности клеточных циклов нормальных и аномальных клеток, а также в учете зависимости вида правой части от области, в которой рассматривается модель. Уточненная нелинейная модель получена из линейной модели, обоснование которой проведено в [5]. Отметим, что предлагаемая модель, представленная системой обыкновенных дифференциальных уравнений второго порядка, является нелинейной по переменным состояния, однако линейной по неизвестным параметрам.

Для моделей развития популяционных систем существенным является вопрос об их адекватности. В частности, получаемые решения не должны противоречить биологическому смыслу переменных состояния — численностям популяций, поэтому для анализа свойств предложенной нелинейной модели необходимо исследовать поведение траекторий, начинающихся в первом квадранте. Существенной особенностью рассматриваемой модели второго порядка является различный вид правой части системы дифференциальных уравнений в различных точках плоскости, что приводит к исследованию семейства нелинейных моделей и анализу взаимного расположения множеств, на которых определены соответствующие модели.

Материал статьи организован следующим образом. В первом разделе приведены основные сведения о линейной модели развития клеточной популяционной системы. Во втором разделе получена нелинейная модель, учитывающая ограниченность ресурсов. В третьем разделе проведен анализ поведения траекторий нелинейной модели и установлен инвариантный компакт, лежащий в первом квадранте.

1. Линейная модель

При построении линейной модели [5] за основу были взяты естественные характеристики развития клеточных популяций [9]: частота деления клеток, частота гибели клеток и частота возникновения аномальных клеток при делении нормальных клеток.

Модель описывается соотношениями

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = q_{00}x, \\ \dfrac{dy}{dt} = q_{10}x + q_{11}y, \end{cases} \tag{1}$$

где x — нормированная численность популяции нормальных клеток ($x = X/X_0$); y — нормированная численность популяции аномальных клеток ($y = Y/X_0$); X, Y — численности соответствующих популяций; $X_0 > 0$ — начальная численность популяции нормальных клеток.

Параметры модели связаны с естественными характеристиками развития клеточных популяций следующим образом:

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

Здесь все параметры модели, относящиеся к популяции нормальных клеток, имеют индекс 0, а аномальных — 1: T^0, T^1 — средние продолжительности клеточных циклов каждой из популяции клеток; A^0, A^1 — доли клеток в популяциях, погибающих на временных интервалах T^0 и T^1 соответственно; M^0, M^1 — доли клеток в популяциях, разделившихся на указанных временных интервалах; γ^0 — доля нормальных клеток, переходящих на временном интервале длительности T^0 в процессе деления в популяцию аномальных клеток; $\mu = T^0/T^1$ — коэффициент, учитывающий различную продолжительность средних клеточных циклов. При этом $0 \le A^0 \le 1$, $0 \le A^1 \le 1$, $0 \le M^0 \le 1$, $0 \le M^1 \le 1$ и $0 \le \gamma^0 \le 1$.

Как отмечалось выше, модель не учитывает ограниченность ресурсов, что приводит к неограниченному росту численности популяционной системы.

2. Нелинейная модель

Перейдем к построению модели, учитывающей ограниченность ресурсов. Поскольку при культивировании в лабораторных условиях клеточных популяций борьба за ресурсы в первую очередь влияет на процессы размножения клеток, введем в модель (1) зависимости параметров M^0 и M^1, определяющих скорости деления клеток, от суммарной численности популяций нормальных и аномальных клеток.

Для получения нелинейной модели, линейной по неизвестным параметрам, рассмотрим кусочно-линейные зависимости. Такие зависимости аппроксимируют известные [8] s-образные зависимости параметров, определяющих скорость размножения, от численности z популяционной системы (рис. 1).

Зададим функции

$$f_0(x, y) = \alpha_0 - \beta_{00}x - \beta_{01}y, \quad f_1(x, y) = \alpha_1 - \beta_{10}x - \beta_{11}y, \tag{2}$$

где $0 \le \alpha_j \le 1$, $\beta_{ij} \ge 0$, $i, j \in \{0, 1\}$.

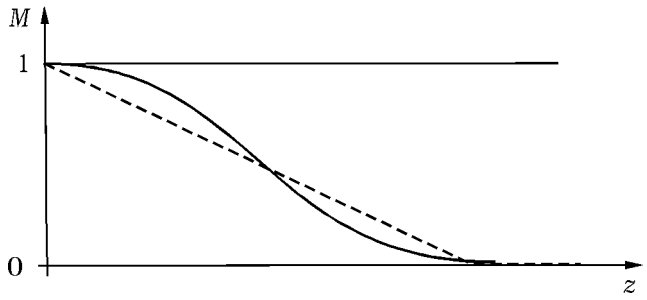

Рис. 1. Зависимость доли делящихся клеток от численности популяционной системы

С использованием этих функций зависимости долей клеток, разделившихся за среднее время клеточного цикла, от нормированных численностей популяций нормальных и аномальных клеток примут вид

$$M^j(x,y) = \begin{cases} 0, & f_j(x,y) \le 0; \\ 1, & f_j(x,y) \ge 1; \\ f_j(x,y), & f_j(x,y) \in (0,\ 1), \end{cases} \qquad j = 1,\ 2. \tag{3}$$

Зависимости (3) согласуются с естественными ограничениями $0 \le M^0 \le 1$, $0 \le M^1 \le 1$. Отметим, что в отличие от [8] в соотношениях (3) учитывается влияние нормированной численности каждой из популяций.

Подставив соотношения (3) в (1), получим нелинейную систему обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = \big((1-A^0)(1+M^0(x,y)-2M^0(x,y)\gamma^0)-1\big)x, \\ \dfrac{dy}{dt} = \mu(-A^1+M^1(x,y)-A^1M^1(x,y))y + 2M^0(x,y)(1-A^0)\gamma^0 x, \end{cases} \tag{4}$$

Заметим, что формально система (4) определена на всей плоскости xOy, однако переменные x и y не могут принимать отрицательные значения, поскольку задают нормированные численности популяций нормальных и аномальных клеток.

В соответствии с биологическим смыслом задачи переменные x и y могут принимать только неотрицательные значения, так что задачу следует рассматривать на множестве $G = \{(x,y)\colon x \ge 0; y \ge 0\}$.

В общем случае, в множестве G можно выделить четыре многоугольных подмножества:

$$\begin{aligned} G_1 &= \{(x,y) \in G\colon f_0(x,y) \ge 0; f_1(x,y) \ge 0\}, \\ G_2 &= \{(x,y) \in G\colon f_0(x,y) \le 0; f_1(x,y) \le 0\}, \\ G_3 &= \{(x,y) \in G\colon f_0(x,y) \le 0; f_1(x,y) \ge 0\}, \\ G_4 &= \{(x,y) \in G\colon f_0(x,y) \ge 0; f_1(x,y) \le 0\}. \end{aligned} \tag{5}$$

На рис. 2–3 показаны различные варианты взаимного расположения множеств G_1–G_4. При любом расположении этих множеств $G = G_1 \cup G_2 \cup G_3 \cup G_4$.

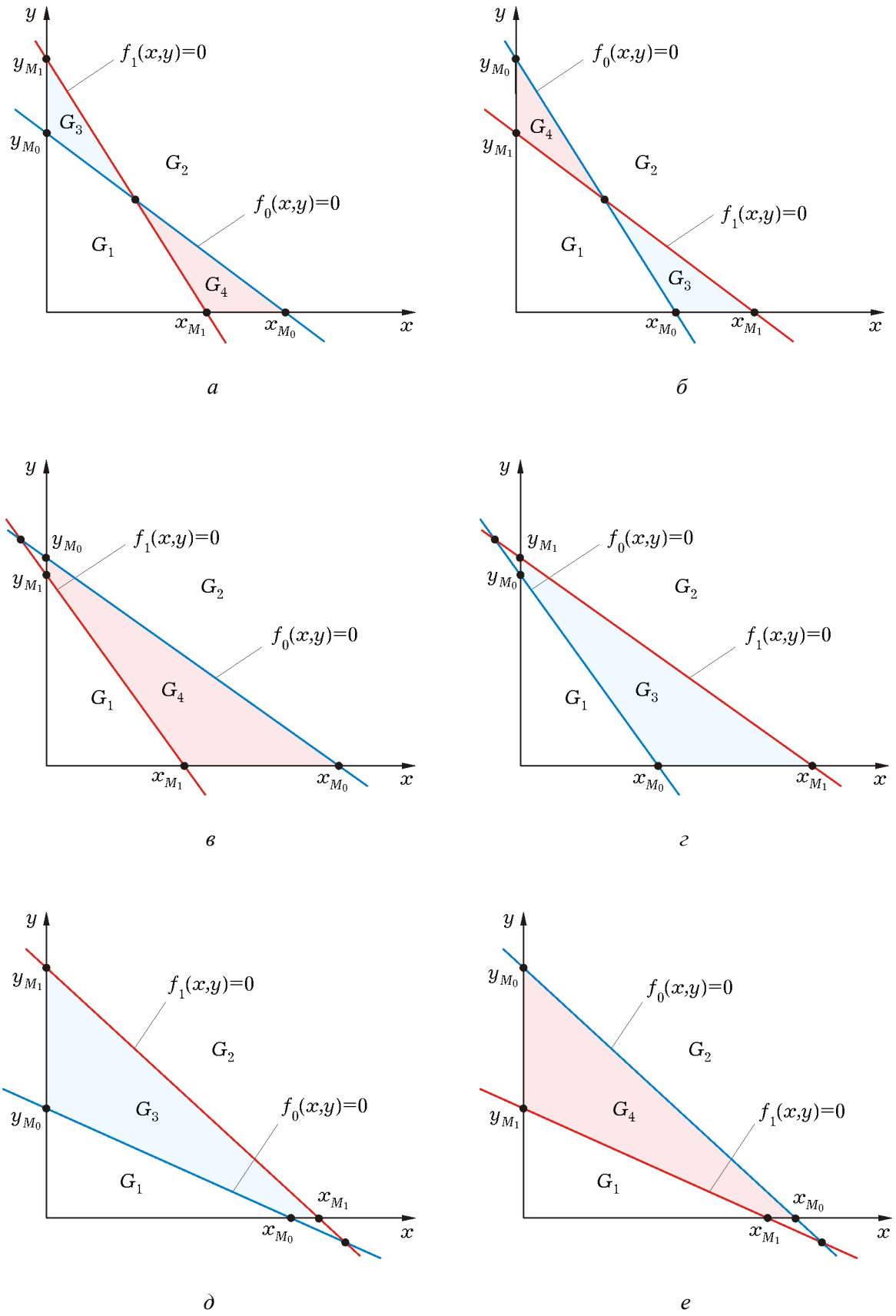

Рис. 2

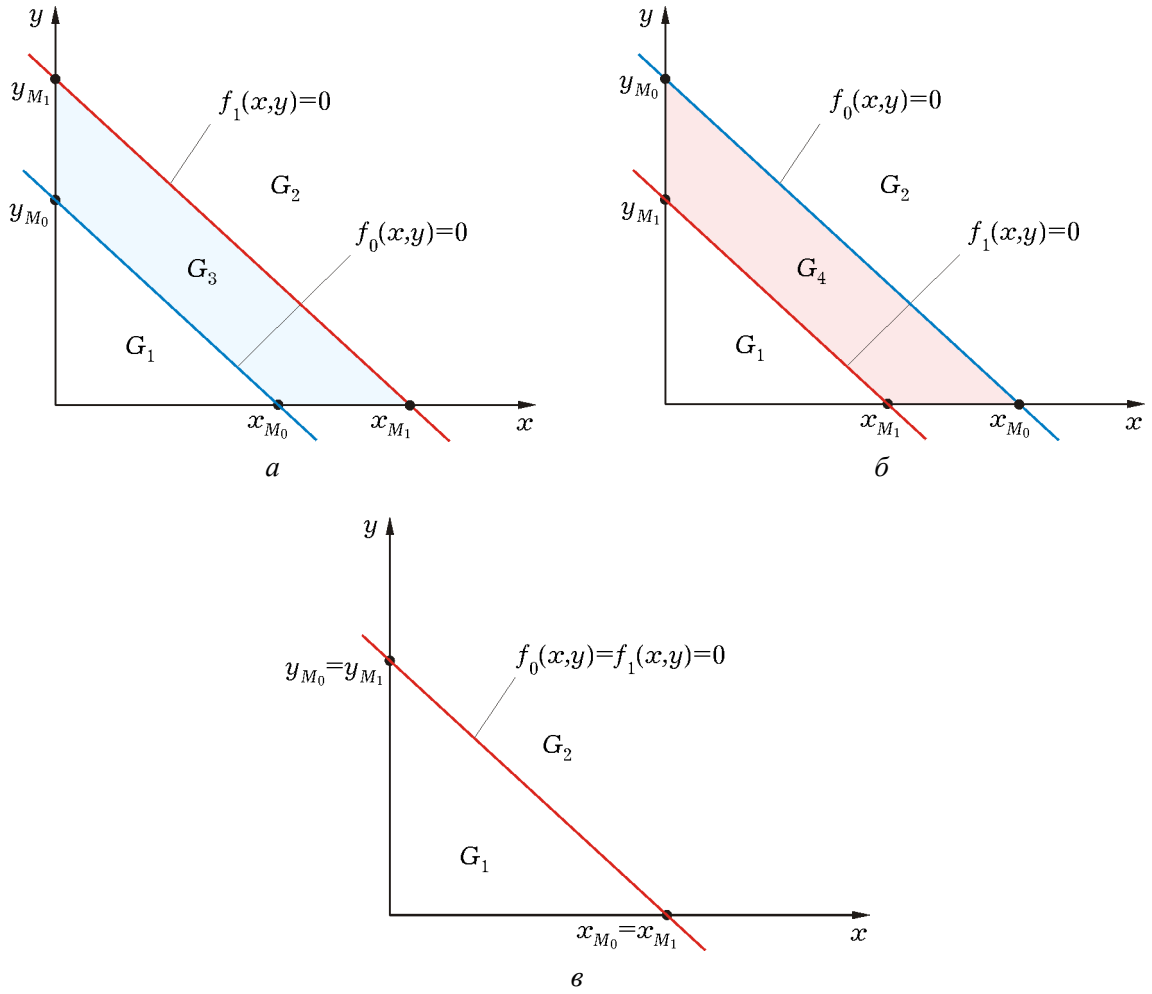

Рис. 3

Точки пересечения прямых $f_0(x,y)=0$ и $f_1(x,y)=0$ с осью Ox обозначим $(x_{M_0},0)$ и $(x_{M_1},0)$, а с осью Oy — $(0,y_{M_0})$ и $(0,y_{M_1})$ соответственно.

Рассмотрим по отдельности множества G_1, G_2, G_3 и G_4 и для каждого из них запишем системы дифференциальных уравнений, определяющие изменения численности популяции нормальных и аномальных клеток.

На множестве G_1, являющимся базовым при рассмотрении динамики популяционной системы, система (4) с учетом (2) и (3) примет вид

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = h_{01}x + h_{02}x^2 + h_{03}xy, \\ \dfrac{dy}{dt} = h_{11}x + h_{12}y + h_{13}x^2 + h_{14}xy + h_{15}y^2, \end{cases} \tag{6}$$

где

$$\begin{aligned} &h_{01} = (1-A^0)(1-2\gamma^0)\alpha_0 - A^0, && h_{02} = -\beta_{00}(1-A^0)(1-2\gamma^0), \\ &h_{03} = -\beta_{01}(1-A^0)(1-2\gamma^0), && h_{11} = 2\alpha_0(1-A^0)\gamma^0, \\ &h_{12} = \mu((1-A^1)\alpha_1 - A^1), && h_{13} = -2\beta_{00}(1-A^0)\gamma^0, \\ &h_{14} = -(\mu\beta_{10}(1-A^1) + 2\beta_{01}(1-A^0)\gamma^0), && h_{15} = -\mu\beta_{11}(1-A^1). \end{aligned} \tag{7}$$

На множестве G_2 доли нормальных и аномальных клеток, разделившихся на соответствующих временных интервалах T^j, равны 0 ($M^0(x,y) \equiv 0$ и $M^1(x,y) \equiv 0$). Положив в (7) $\alpha_0 = \alpha_1 = 0$ и $\beta_{ij} = 0$, $i, j = 0,\ 1$, получим следующие значения коэффициентов:

$$\begin{aligned} &h_{01} = -A^0, && h_{02} = 0, \\ &h_{03} = 0, && h_{11} = 0, \\ &h_{12} = -\mu A^1, && h_{13} = 0, \\ &h_{14} = 0, && h_{15} = 0. \end{aligned} \tag{8}$$

В результате на множестве G_2 система уравнений (4) может быть представлена в следующем виде:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = -A^0 x, \\ \dfrac{dy}{dt} = -\mu A^1 y. \end{cases} \tag{9}$$

То есть численности нормальных и аномальных клеток определяются только долями «погибающих» клеток в популяции нормальных ($j = 0$) и аномальных ($j = 1$) клеток.

На множестве G_3 доля нормальных клеток, разделившихся на интервале времени T^0 равна 0 ($M^0(x,y) \equiv 0$). Формально положив в (7) $\alpha_0 = \beta_{00} = \beta_{01} = 0$, определим коэффициенты системы:

$$\begin{aligned} &h_{01} = -A^0, && h_{03} = 0, && h_{12} = \mu((1-A^1)\alpha_1 - A^1), && h_{14} = -\mu\beta_{10}(1-A^1), \\ &h_{02} = 0, && h_{11} = 0, && h_{13} = 0, && h_{15} = -\mu\beta_{11}(1-A^1). \end{aligned} \tag{10}$$

В этом случае система дифференциальных уравнений, определяющих изменения численности популяции нормальных и аномальных клеток, примет вид

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = h_{01}x = -A^0 x, \\ \dfrac{dy}{dt} = h_{12}y + h_{14}xy + h_{15}y^2. \end{cases} \tag{11}$$

На множестве G_4 равна 0 доля аномальных клеток, разделившихся на интервале времени T^1 ($M^1(x,y) \equiv 0$).

Положив коэффициенты $\alpha_1 = \beta_{10} = \beta_{11} = 0$, в (7), получим

$$\begin{aligned} &h_{01} = (1-A^0)(1-2\gamma^0)\alpha_0 - A^0, && h_{12} = -\mu A^1, \\ &h_{02} = -\beta_{00}(1-A^0)(1-2\gamma^0), && h_{13} = -2\beta_{00}(1-A^0)\gamma^0, \\ &h_{03} = -\beta_{01}(1-A^0)(1-2\gamma^0), && h_{14} = -2\beta_{01}(1-A^0)\gamma^0, \\ &h_{11} = 2\alpha_0(1-A^0)\gamma^0, && h_{15} = 0. \end{aligned} \tag{12}$$

Система уравнений на множестве G_4 имеет вид

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

Таким образом, получены системы уравнений, описывающие поведение исследуемой популяционной системы при всех возможных вариантах расположения множеств G_1, G_2, G_3 и G_4. Перейдем к анализу поведения траекторий системы, начинающихся в первом квадранте.

3. Исследование поведения траекторий

Покажем, что все траектории системы (4), для которых $(x(0), y(0)) \in G$, не выходят из множества G, и найдется такое замкнутое ограниченное множество $F \subseteq G$, что траектории системы (4), начинающиеся в F, не покидают это множество.

Предположим, что параметры системы уравнений (4) таковы, что множества G_1, G_3 и G_4 не пусты, и множество G_1 содержит хотя бы одну внутреннюю точку. Множество G_2 в этом случае всегда не пусто.

Исследуем поведение траекторий системы (4), начинающихся в точках множества G и покажем, что указанное множество будет инвариантным для динамической системы.

Рассмотрим ось Ox при $x \geq 0$, т.е. на множество $\{(x, y) : y = 0,\ x \geq 0\}$ и покажем, что траектории ее не пересекают, поведение траекторий исследуем для каждого из множеств G_1, G_2, G_3 и G_4.

Проведем анализ множества G_1. В случаях, представленных на рис. 2, *а*, *в*, *е* и на рис. 3, *б* точка x_{M_1} расположена левее точки x_{M_0} (или совпадает с ней в частных случаях), где $x_{M_0} = \dfrac{\alpha_0}{\beta_{00}}$, $x_{M_1} = \dfrac{\alpha_1}{\beta_{10}}$.

На отрезке $[0,\ x_{M_1}]$ оси Ox исследуем поведение траекторий системы (6). Система (6) примет вид

$$\left.\frac{dy}{dt}\right|_{y=0} = h_{11}x + h_{13}x^2 = (h_{11} + h_{13}x)x. \tag{14}$$

Выражение (14) при $x_1 = 0$ и $x_2 = -\dfrac{h_{11}}{h_{13}}$ принимает значение, равное 0. С учетом соотношений (7) $x_2 = \dfrac{\alpha_0}{\beta_{00}} = x_{M_0}$ и $h_{11} + h_{13}x \geq 0$ при $x \in [0, x_{M_0}]$.

Следовательно, $\left.\dfrac{dy}{dt}\right|_{y=0} \geq 0$ и траектории не могут выходить из множества G_1 через границу, образованную отрезком $[0, x_{M_1}]$ оси Ox, поскольку точка x_{M_1} расположена левее точки x_{M_0} или совпадает с ней.

На рис. 2, *б*, *г*, *д* и на рис. 3, *а* точка x_{M_0} расположена левее точки x_{M_1}, а на рис. 3, *в* представлен случай, когда точки x_{M_0} и x_{M_1} совпадают. В этих случаях траектории также не могут покинуть множество G_1 через границу, образованную отрезком $[0, x_{M_0}]$ оси Ox, поскольку $\left.\dfrac{dy}{dt}\right|_{y=0} \geq 0$. Заметим, что нулевые значения достигаются только на концах отрезка.

На множестве G_2 система (4) имеет вид (9). В зависимости от взаимного расположения точек x_{M_0} и x_{M_1} граница множества G_2 на оси определяется неравенством $x_{M_0} \leq x$ или

$x_{M_1} \le x$. В точках оси Ox, образующих границу множества, получим

$$\left.\frac{dy}{dt}\right|_{y=0} = -\mu A^1 y\big|_{y=0} = 0 \tag{15}$$

при любом взаимном расположении точек x_{M_0} и x_{M_1}. Следовательно, траектории, начинающиеся в точках множества G_2, не не могут покинуть множество G_2 через ось Ox.

Перейдем к анализу множества G_3. Случаи, в которых отрезок оси Ox $[x_{M_0}, x_{M_1}]$ является границей множества G_3, представлены на рис. 2, *б*, *г*, *д* и рис. 3, *а*. На этом множестве система (4) имеет вид (11), (10). При $y = 0$ выражение $\frac{dy}{dt} = 0$ и, следовательно, все траектории, начинающиеся в точках множества G_3, через точки отрезка $[x_{M_0},\ x_{M_1}]$ оси Ox не могут покинуть множество G_3.

На множестве G_4 система (4) имеет вид (13), (12). Рассмотрим случаи, когда отрезок $[x_{M_1}, x_{M_0}]$ оси Ox является границей множества G_4 (см. рис. 2, *а*, *в*, *е* и рис. 3, *б*). При $y = 0$ имеем

$$\left.\frac{dy}{dt}\right|_{y=0} = (h_{11}x + h_{12}y + h_{13}x^2 + h_{14}xy)\big|_{y=0} = h_{11}x + h_{13}x^2. \tag{16}$$

В рассматриваемых случаях точка $O(0,0)$ не принадлежит множеству G_4, выражение (16) может быть равным нулю только при $x_1 = -\frac{h_{11}}{h_{13}} = \frac{\alpha_0}{\beta_{00}} = x_{M_0}$. Поскольку выражение $h_{11} + h_{13}x > 0$ при $x \in [x_{M_1},\ x_{M_0})$, то траектории, начинающиеся в точках множества G_4, не могут покинуть это множество на отрезке $[x_{M_1}, x_{M_0}]$ оси Ox.

Рассмотрим ось Oy и покажем, что траектории, начинающиеся в точках множества G, не могут выйти из указанного множества через множество $\{(x, y)\colon\ x = 0; y \ge 0\}$ точек, лежащих на оси Oy, т.е. в этих точках

$$\left.\frac{dx}{dt}\right|_{x=0} \ge 0. \tag{17}$$

Для множества G_1 исследуем поведение траекторий системы (6), (7) на отрезке $[0,\ y_{M_0}]$, где $y_{M_0} = \alpha_0/\beta_{01}$, в случаях представленных на рис. 2, *а*, *г*, *д* и рис. 3, *а*. При $x = 0$ $\frac{dx}{dt} = 0$, и траектории, начинающиеся в точках множества G_1, не могут покинуть это множество на отрезке $[0, y_{M_0}]$ оси Oy.

Для случаев, представленных на рис. 2, *б*, *в*, *е* и рис. 3, *б*, производная $\frac{dx}{dt}$ равна нулю при $x = 0$ на отрезке $[0,\ y_{M_1}]$, где $y_{M_1} = \alpha_1/\beta_{11}$.

На рис. 3, *в* представлен случай, где точки y_{M_0} и y_{M_1} совпадают, в указанной точке производная (17) также равна нулю.

Следовательно, начинающиеся в точках множества G_1 траектории не пересекают ось Oy.

Рассмотрим систему дифференциальных уравнений (9), заданную на множестве G_2. В зависимости от взаимного расположения точек y_{M_0} и y_{M_1} на оси Oy граница множества G_2 определяется неравенством $y_{M_0} \le y$ или $y_{M_1} \le y$, где $y_{M_0} = \alpha_0/\beta_{01}$, $y_{M_1} = \alpha_1/\beta_{11}$ и $y_{M_0} < y_{M_1}$.

В точках оси Oy, образующих границу множества, независимо от взаимного расположении точек y_{M_0} и y_{M_1} выражение $\dfrac{dx}{dt}$ имеет вид

$$\left.\frac{dx}{dt}\right|_{x=0} = -A^0 x \mid_{x=0} = 0. \tag{18}$$

Это означает, что траектории системы, начинающиеся в множестве G_2, покидать множество G_2 через указанную границу не могут.

Система (4) на множестве G_3 задана выражениями (11), (10). На рис. 2, *а*, *г*, *д* и рис. 3, *а* представлены случаи, в которых границей множества G_3 является отрезок $[y_{M_0}, y_{M_1}]$ оси Oy. Выражение $\dfrac{dx}{dt}$ при $x = 0$ обнуляется и, следовательно, в траектории системы, начинающиеся в множестве G_3, не могут покидать его через границу расположенную на оси Oy.

Рассмотрим случаи, в которых границей множества G_4 является отрезок $[y_{M_1},\ y_{M_0}]$, лежащий на оси Oy. Они представлены на рис. 2, *б*, *в*, *е* и рис. 3, *б*.

Выражение $\dfrac{dx}{dt}$ системы (4) на множестве G_4 имеет вид $\dfrac{dx}{dt} = h_{01}x + h_{02}x^2 + h_{03}xy$, и при $x = 0$ $\dfrac{dx}{dt} = 0$. Следовательно, все траектории системы, начинающиеся в множестве G_4, не могут покидать его через отрезок $[y_{M_1},\ y_{M_0}]$, расположенный на оси Oy.

Таким образом, установлено, что при все траектории системы (4), начинающиеся в множестве G, оси Ox и Oy пересекать не могут и, значит остаются в этом множестве.

Покажем, что множество $G_{134} = G_1 \cup G_3 \cup G_4$ является инвариантным компактом. В общем случае множество G_{134} ограничено отрезками прямых $f_0(x, y) = 0$ и $f_1(x, y) = 0$, и отрезками осей Ox и Oy. Часть границы множества G_{134}, образованная отрезками прямых $f_0(x, y) = 0$ и $f_1(x, y) = 0$, является также частью границы множества G_2.

В множестве G правые части системы (4) непрерывны, поэтому для удобства анализа поведения траекторий на границе множества G_{134}, образованной отрезками прямых $f_0(x, y) = 0$ и $f_1(x, y) = 0$, перейдем к исследованию поведения траекторий системы (9) на границе множества G_2.

Сначала исследуем поведение траекторий системы на границе, заданной отрезком прямой $f_0(x, y) = 0$, для этого определим знак выражения $\dfrac{df_0(x, y)}{dt}$ при $f_0(x, y) = 0$. Запишем

$$\left.\frac{df_0(x,y)}{dt}\right|_{\alpha_0-\beta_{00}x-\beta_{01}y=0} = \left.\left(-\beta_{00}\frac{dx}{dt} - \beta_{01}\frac{dy}{dt}\right)\right|_{\alpha_0-\beta_{00}x-\beta_{01}y=0} =$$

$$= \left.\left(\beta_{00}A^0x + \beta_{01}\mu A^1 y\right)\right|_{\alpha_0-\beta_{00}x-\beta_{01}y=0} = \beta_{00}A^0x + \beta_{01}\mu A^1\left(\frac{\alpha_0}{\beta_{01}} - \frac{\beta_{00}}{\beta_{01}}x\right) =$$

$$= A^0\beta_{00}x - \mu A^1\beta_{00}x + \mu A^1\alpha_0 = A^0\beta_{00}x + \mu A^1(\alpha_0 - \beta_{00}x). \tag{19}$$

Поскольку при $x \geq 0$ выражение $A^0\beta_{00}x$ всегда неотрицательно, то при $y > 0$

$$A^0\beta_{00}x + \mu A^1(\alpha_0 - \beta_{00}x) \geq \mu A^1(\alpha_0 - \beta_{00}x) = \mu A^1\beta_{01}y > 0. \tag{20}$$

Градиент функции $f_0(x,y)$ имеет вид $(-\beta_{00}, -\beta_{01})$, где $\beta_{00} > 0$, $\beta_{01} > 0$. Выполнение неравенства (20) означает, что все траектории системы (4) пересекают общую границу множеств G_{134} и G_2, образованную отрезком прямой $f_0(x,y) = 0$, по направлению «внутрь» множества G_{134}.

Следовательно, траектории системы (4) не могут покидать множество G_{134} через указанную границу.

Исследуем поведение траекторий системы (4) на границе множеств G_{134} и G_2, заданной отрезком прямой $f_1(x,y) = 0$. Рассуждая аналогично предыдущему случаю, находим, что

$$\left.\frac{df_1(x,y)}{dt}\right|_{f_1(x,y)=0} = \left.\left(-\beta_{10}\frac{dx}{dt} - \beta_{11}\frac{dx}{dt}\right)\right|_{\alpha_1-\beta_{10}x-\beta_{11}y=0} =$$

$$= \left.\left(\beta_{10}A^0x + \beta_{11}\mu A^1 y\right)\right|_{\alpha_1-\beta_{10}x-\beta_{11}y=0} = \beta_{10}A^0x + \beta_{11}\mu A^1\left(\frac{\alpha_1}{\beta_{11}} - \frac{\beta_{10}}{\beta_{11}}x\right) =$$

$$= A^0\beta_{10}x - \mu A^1\beta_{10}x + \mu A^1\alpha_1 = A^0\beta_{10}x + \mu A^1(\alpha_1 - \beta_{10}x). \quad (21)$$

Исследуем знак (21). Поскольку $A^0\beta_{10}x \geq 0$ при $x \geq 0$, то при $y > 0$

$$A^0\beta_{10}x + \mu A^1(\alpha_1 - \beta_{10}x) \geq \mu A^1(\alpha_1 - \beta_{10}x) = \mu A^1\beta_{11}y > 0. \quad (22)$$

Градиент функции $f_1(x,y)$ имеет вид $(-\beta_{10}, -\beta_{11})$, где $\beta_{10} > 0$, $\beta_{11} > 0$. Выполнение неравенства (22) означает, что все траектории системы (4) пересекают общую границу множеств G_{134} и G_2, образованную отрезком прямой $f_1(x,y) = 0$, по направлению внутрь множества G_{134}.

Следовательно, траектории системы (4) не могут покидать множество G_{134} через указанную границу. Таким образом, установлено важное свойство системы (4) на множестве G.

Утверждение. *Если параметры нелинейной системы* (4) *удовлетворяют ограничениям* $0 \leq A^j \leq 1$, $0 \leq \gamma^0 \leq 1$, $0 \leq \alpha_i \leq 1$, $0 \leq \beta_{ij}$, $i, j \in \{0,\ 1\}$, *то все траектории этой системы, начинающиеся в множестве* G_{134}, *не выходят из этого множества.*

Доказанное утверждение позволяет говорить, что построенная нелинейная модель качественно правильно отражает биологические процессы, протекающие при размножении in vitro популяционной системы, состоящей из стволовых клеток, и не допускает получения при модеровании отрицательных численностей популяций, а также неограниченного роста численностей популяций, входящих в популяционную систему.

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.

Общий анализ поведения траекторий нелинейной модели показывает, что траектории, начинающиеся в первом квадранте, не выходят из него, что вполне соответствует биологическому смыслу рассматриваемой задачи.

Дальнейшие исследования будут направлены на детальный анализ различных сценариев развития популяционной системы на основе нелинейной модели.

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

Список литературы

1. Базыкин А.Д. Математическая биофизика взаимодействующих популяций. М.: Наука, 1985. 181 с.

2. 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.

3. Виноградова М.С. Качественный анализ модели функционирования взаимодействующих клеточных популяций // Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн. 2011. № 11. С. 1–20. Режим доступа: http://technomag.edu.ru/doc/251409.html (дата обращения: 07.07.2014).

4. Виноградова М.С. Параметрическая идентификация модели взаимодействующих клеточных популяций на основе байсовского подхода // Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн. 2012. № 11. С. 155–182. DOI: 10.7463/1112.0490900

5. Виноградова М.С. Динамическая модель клеточной популяционной системы // Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн. 2013. № 12. С. 175–192. DOI: 10.7463/1213.0646463

6. Волков И.К. Условия идентифицируемости математических моделей эволюционных процессов по дискретным косвенным измерениям вектора состояния // Известия РАН. Теория и системы управления. 1994. № 6. С. 55–72.

7. Ризниченко Г.Ю., Рубин А.В. Математические модели биологических продукционных процессов. М.: Изд-во МГУ, 1993. 301 с.

8. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика. М.: Наука, 1984. 304 с.

9. Ченцов Ю.С. Введение в клеточную биологию. М.: ИКЦ «Академкнига», 2004. 495 с.

10. 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

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. P. 81–93. DOI: 10.1007/s00449-010-0449-z

12. 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

SCIENTIFIC PERIODICAL OF THE BAUMAN MSTU

SCIENCE and EDUCATION

EL № FS77 - 48211. ISSN 1994-0408

Investigation of the Nonlinear Model of the Cellular Population System Development

08, August 2014

DOI: 10.7463/0814.0720269

M. S. Vinogradova

[1]Bauman Moscow State Technical University
Moscow, Russian Federation
[a]msvinogradova@rambler.ru

Keywords: mathematical model, stem cells, population dynamics, invariant compact set

An isolated population system is considered which consists of two types of human stem cells: normal cells and cells with chromosomal anomalies (abnormal). In the paper the nonlinear dynamic model which describes dynamics of cell populations developing in vitro is elaborated. The model allows to investigate the processes of the formation of the abnormal cells population from the abnormal cells population of normal cells as well as joint development of these populations. The model takes into account the limited resources.

An important feature of the developed model is the use of biological characteristics of processes in the cell population system, such as the proportion of cells, divided over a specified time, the proportion of cells whish are not divided, and which are ”lost” and which are passed in the population of abnormal cells from the normal population. This approach allows a more detailed analysis of the impact of various ”primary” parameters on the evolution of the population system.

Under cultivation of cell populations in vitro a struggle for resources primarily affects the processes of the cell reproduction. This is reflected in the existence of the dividing cells frequency dependence of the total population of normal and abnormal cells. For the account of such dependencies different non-linear functions are typically used. However, the use of such non-linear relationships leads to the difficulties in finding confidence intervals for the estimates of the model parameters at subsequent stages of research. At the same time, the problem of the system parameters estimating and finding of the corresponding confidence intervals for estimates can be solved easy in case when the nonlinear system is linear with respect to the unknown parameters. In the paper it is achieved due to the piecewise linear approximation of nonlinear dependencies.

An important feature of the model is a different view of the right part of the differential equations system at various points in the plane. The analysis of the model trajectories behavior shows that the trajectories starting in the first quadrant don't leave it. This fact corresponds to the biological sense of the problem. Also the invariant compact of the system is found in the first quadrant.

References

1. Bazykin A.D. *Matematicheskaia biofizika vzaimodeistvuiushchikh populiatsii* [Mathematical biophysics of interacting populations]. Moscow, Nauka Publ., 1985. 181 p. (in Russian).

2. Bochkov N.P., Vinogradova M.S., Volkov I.K., Kuleshov N.P. 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. (in Russian).

3. Vinogradova M.S. The qualitative analysis of model of functioning cooperating cellular populations. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Baumana = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2011, no. 11, pp. 1–20. Available at: http://technomag.edu.ru/doc/251409.html, accessed 07.07.2014. (in Russian).

4. Vinogradova M.S. Parametrical identification of a model of cooperating cellular populations on the basis of Bayesian approach. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Baumana = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2012, no. 11, pp. 155–182. DOI: 10.7463/1112.0490900 (in Russian).

5. 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).

6. Volkov I.K. Identifiability conditions of mathematical models of evolutionary processes according to the results of discrete indirect measurements of the state vector. *Izvestiia Rossiiskoi akademii nauk. Teoriia i sistemy upravleniia = Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Theory and systems of control*, 1994, no. 6, pp. 55–72. (in Russian).

7. Riznichenko G.Iu., Rubin A.V. *Matematicheskie modeli biologicheskikh produktsionnykh protsessov* [Mathematical models of biological production processes]. Moscow, MSU Publ., 1993. 301 p. (in Russian).

8. Romanovskiy Yu.M., Stepanova N.V., Chernavskiy D.S. *Matematicheskaya biofizika* [Mathematical biophysics]. Moscow, Nauka Publ., 1984. 304 p. (in Russian).

9. Chentsov Yu.S. *Vvedenie v kletochnuyu biologiyu* [Introduction to cell biology]. Moscow, Publishing Center "Akademkniga", 2004. 495 p. (in Russian).

10. 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, pp. 871–892. DOI: 10.1142/S0218202511005404

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. 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