

УДК 51.76 : 517.9 : 57.085.23

Исследование динамики развития взаимодействующих клеточных популяций с двумя произвольными мутациями

Виноградова М. С.^{1,*}, Тырина О. В.¹

* mrnvinogradova@rambler.ru

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

Предлагаются модели развития изолированной популяционной системы, состоящей из четырех видов стволовых клеток человека: нормальных клеток, аномальных клеток двух типов. Популяционная система развивается в лабораторных условиях (*in vitro*). В процессе деления нормальные клетки в результате мутаций могут стать аномальными клетками одного из двух типов, далее в результате повторных мутаций аномальные клетки любого типа могут стать практически "бессмертными". Построены модели развития клеточной популяционной системы: при отсутствии ограничений на ресурсы и в условиях конкуренции за ресурсы. Конкуренции за ресурсы в математической модели учитывается заданием зависимостей скоростей деления клеток от количества клеток в популяционной системе. Рассматриваются кусочно-линейные и экспоненциальные зависимости. Модели позволяют исследовать процессы образования популяций аномальных и "бессмертных" клеток из популяции нормальных клеток, а также процессы совместного развития этих популяций. Приведены результаты численного моделирования.

Ключевые слова: математическая модель; стволовые клетки; популяционная динамика

Введение

Большой интерес к стволовым клеткам, проявившийся в последние десятилетия, связан с такими особенностями этих клеток, как возможность достаточно длительного размножения культуры клеток в лабораторных условиях (*in vitro*), а также возможность самообновления и дифференцировки (возможность давать начало специализированным клеткам) [1, 2].

Активно проводятся эксперименты со стволовыми клетками в лабораторных условиях (*in vitro*) с целью их применения для лечения различных заболеваний, а также оценки действия различных лекарственных средств [3]. Однако в процессе культивирования в популяции стволовых клеток могут появиться клетки с геномными мутациями (аномальные клетки), которые могут обладать селективным преимуществом по сравнению с нормальными клетками и впоследствии переродиться в раковые клетки [4, 5, 6, 7]. Трансплантация такого материала опасна для пациента.

В работах [8, 9, 10, 11, 12] были предложены модели динамики клеточных популяционных систем, описывающие процесс развития популяции стволовых клеток, культивируемой *in vitro* и содержащей два типа клеток. При этом рассматривался только один вид мутаций, при котором нормальные клетки превращались в аномальные (анеуплоидные).

В работе [13] авторами была предложена новая модель динамики популяционной системы, состоящей из нескольких типов клеток и являющаяся естественным обобщением моделей, предложенных в [8, 9, 10, 11, 12]. Указанная модель описывает не только динамику популяций нормальных и аномальных клеток, культивируемых в лабораторных условиях, но также предусматривает возможность появления двух последовательно происходящих мутаций, в результате которых возникают аномальные клетки с клетки с практически неограниченной продолжительностью жизни («почти бессмертные» клетки). Такие клетки можно интерпретировать как раковые.

Известно, что в процессе культивирования *in vitro* могут появиться не только анеуплоидные клетки (клетки с нечетным количеством хромосом), но и клетки с другими геномными мутациями, например полиплоидные клетки [14]. Появление раковых клеток во многих случаях является результатом нескольких мутаций, происходящих растянуто во времени в определенном или произвольном порядке [15]. Поэтому модели, включающие возможность нескольких параллельных мутаций разного вида, представляют особый интерес.

В данной работе, являющейся естественным развитием работы [13], предлагается модель динамики взаимодействующих клеточных популяций с двумя мутациями, происходящими в произвольном порядке. В модели также учитывается конкуренция за ресурсы. При моделировании процесса возникновения популяции «практически бессмертных» клеток принимался во внимание факт, что анеуплоидные и полиплоидные клетки, как правило, имеют время жизни, меньшее времени жизни нормальных клеток [16], а клетки популяции «практически бессмертных» имеют время жизни, значительно большее времени жизни нормальных клеток, и более активно делятся, но изначально доля «практически бессмертных» клеток очень мала.

Работа организована следующим образом. В первом разделе предложена модель динамики конкурирующих клеточных популяций с двумя произвольными мутациями с постоянными параметрами митоза, во втором разделе проанализировано поведение траекторий системы, в третьем разделе предложена модель, учитывающая ограниченность ресурсов.

1. Модель динамики конкурирующих клеточных популяций с двумя произвольными мутациями

Рассмотрим модель развития клеточной популяционной системы, состоящей из клеток четырех типов: нормальных (здоровых) клеток, аномальных клеток двух типов и «практически бессмертных» клеток. Изначально популяционная система состоит только из одной популяции — популяции нормальных стволовых клеток. В процессе деления нормальные

клетки могут либо оставаться в своей популяции, либо «перейти» в популяции аномальных клеток первого (анеуплоидных) или второго (полиплоидных) типов. Далее некоторые аномальные клетки любого типа в процессе деления могут перейти в популяцию «практически бессмертных» клеток.

Обозначим через X_i численности популяций в некоторый момент времени τ , где индекс $i = 0, 1, 2, 3$ относится к i -й популяции, здесь значение $i = 0$ соответствует популяции нормальных клеток, $i = 1$ — популяции аномальных клеток после мутации первого типа, $i = 2$ — популяции аномальных после мутации второго типа и $i = 3$ — популяции практически бессмертных (после двух мутаций) клеток.

Пусть τ_i — средняя продолжительность клеточного цикла i -й популяции. Считаем, что все τ_i удовлетворяют неравенствам $\tau_0 \geq \tau_1 \geq \tau_3$, $\tau_0 \geq \tau_2 \geq \tau_3$. Опираясь на работы [8, 9, 10, 11, 12, 13], введем следующие обозначения:

M_i — доля клеток i -й популяции, разделившихся на временном интервале длительности τ_i , $0 \leq M_i \leq 1$, $i = 0, 1, 2, 3$;

A_i — доля клеток i -й популяции, погибающих на временном интервале длительности τ_i , $0 < A_i < 1$, $i = 0, 1, 2, 3$;

γ_{ij} — доля клеток i -й популяции в рассматриваемой популяционной системе, переходящих на временном интервале длительности τ_i в процессе деления в клетки j -й популяции, $0 < \gamma_{ij} < 1$, $i = 0, 1, 2$, $j = 1, 2, 3$, ненулевые значения параметры γ_{ij} могут принимать при $(i, j) \in \{(0, 1), (0, 2), (1, 3), (2, 3)\}$.

За время клеточного цикла клетки популяционной системы могут выжить и не разделиться или выжить и разделиться, при этом в процессе деления клетки из популяций нормальных и аномальных клеток ($i = 0, 1, 2$) могут остаться в своей популяции или перейти в другую. Указанные процессы можно описать, задав доли клеток, задействованных в различных процессах:

$P_i = (1 - A_i)(1 - M_i)$ — доли клеток i -й популяции, которые выжили и не разделились на интервале τ_i , $i = 0, 1, 2, 3$;

$P_n = 2(1 - A_0)M_0(1 - (\gamma_{01} + \gamma_{02}))$ — доля нормальных клеток ($i = 0$), которые выжили, разделились и остались в популяции нормальных клеток на интервале τ_0 ;

$P_{ij} = 2(1 - A_i)M_i\gamma_{ij}$ — доля нормальных клеток или аномальных клеток любого типа ($i = 1, 2$), которые выжили, разделились и «перешли» в j -ю популяцию клеток, на интервале τ_i , где $(i, j) \in \{(0, 1), (0, 2), (1, 3), (2, 3)\}$;

$P_{ai} = 2(1 - A_i)M_i(1 - \gamma_{i3})$ — доля аномальных клеток i -й популяции, которые выжили, разделились и остались в i -й популяции аномальных клеток на интервале τ_i , $i = 1, 2$;

$P_c = 2(1 - A_3)M_3$ — доля аномальных клеток третьей популяции ($i = 3$), которые выжили и разделились на интервале τ_3 .

За время среднего клеточного цикла τ_i каждая i -я популяция клеток уменьшится на количество клеток, равное $Q_{api} = A_i X_i$, $i = 0, 1, 2, 3$, которые погибли в результате апоптоза.

Также популяции нормальных ($i = 0$) и аномальных клеток любого типа ($i = 1$ или $i = 2$) уменьшаются на количество клеток, которые выжили, разделились и «перешли» в другую популяцию, равное $Q_{ij} = \frac{1}{2}P_{ij}X_i$, $(i, j) \in \{(0, 1), (0, 2), (1, 3), (2, 3)\}$.

Оставшиеся в каждой i -й популяции клетки можно разделить на две группы: клетки, которые не погибли и не разделились за период τ_i , в количестве $Q_i = P_iX_i$, $i = 0, 1, 2, 3$, и клетки, которые не погибли и разделились на пару клеток «своей» популяции, в количестве:

$$Q_n = \frac{1}{2}P_nX_0 \text{ для популяции нормальных клеток } (i = 0);$$

$$Q_{ai} = \frac{1}{2}P_{ai}X_i, i = 1, 2, \text{ для популяций аномальных клеток } (i = 1, 2);$$

$$Q_c = \frac{1}{2}P_cX_3 \text{ для клеток третьей популяции } (i=3).$$

Кроме того, в популяции аномальных клеток ($i = 1, 2$) и практически бессмертных клеток ($i = 3$) добавляются клетки, появившиеся при делении нормальных ($i = 0$) и аномальных клеток ($i = 1, 2$) соответственно. За период τ_i количество таких клеток составило $2Q_{ij}$. Для учета разнотемповости процессов деления в популяциях введем поправку $\frac{\tau_j}{\tau_i}$, $i = 1, 2, 3$, и положим $Q_{mij} = 2Q_{ij}\frac{\tau_j}{\tau_i}$, $i = 1, 2, 3$, $(i, j) \in \{(0, 1), (0, 2), (1, 3), (2, 3)\}$. Таким образом, средняя скорость изменения численности клеточных популяций в течении времени τ_0 за счет описанных выше процессов соответственно равна:

1) для популяции нормальных клеток

$$V_n = \frac{1}{\tau_0}(-Q_{ap0} - (Q_{01} + Q_{02}) + Q_n); \quad (1)$$

2) для популяции аномальных клеток первого ($i = 1$) и второго ($i = 2$) типов

$$V_{ai} = \frac{1}{\tau_i}(-Q_{api} - Q_{i3} + Q_{ai} + Q_{m0i}); \quad (2)$$

3) для популяции практически бессмертных клеток

$$V_c = \frac{1}{\tau_3}(-Q_{ap3} + Q_{ci} + (Q_{m23} + Q_{m13})). \quad (3)$$

Введем новые нормированные переменные:

$$x_i(\tau) = \frac{X_i(\tau)}{X_0}, \quad i = 0, 1, 2, 3; \quad t = \frac{\tau}{\tau_0}, \quad (4)$$

где X_0 — число посаженных нормальных клеток в начальный момент времени, t — безразмерное время. С учетом соотношений (1)–(4) запишем систему дифференциальных уравнений, задающих изменение численности клеток в популяционной системе в следующем виде:

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = a_0x_0, \\ \frac{dx_1}{dt} = \mu_1a_1x_1 + b_1x_0, \\ \frac{dx_2}{dt} = \mu_2a_2x_2 + b_2x_0, \\ \frac{dx_3}{dt} = \mu_3a_3x_3 + \mu_1b_3x_1 + \mu_2b_3x_2, \end{cases} \quad (5)$$

где параметры $\mu_i = \frac{\tau_0}{\tau_i}$, $i = 1, 2, 3$, характеризуют различную продолжительность клеточных циклов, а коэффициенты $a_0, a_1, a_2, a_3, b_1, b_2, b_3, c_3$ определяются следующими соотношениями:

$$\begin{aligned} a_0 &= (1 - A_0)M_0(1 - 2(\gamma_{01} + \gamma_{02})) - A_0, & a_1 &= (1 - A_1)M_1(1 - 2\gamma_{13}) - A_1, \\ a_2 &= (1 - A_2)M_2(1 - 2\gamma_{23}) - A_2, & a_3 &= (1 - A_3)M_3 - A_3, \\ b_1 &= 2(1 - A_0)M_0\gamma_{01}, & b_2 &= 2(1 - A_0)M_0\gamma_{02}, \\ b_3 &= 2(1 - A_1)M_1\gamma_{13}, & c_3 &= 2(1 - A_2)M_2\gamma_{23}. \end{aligned} \quad (6)$$

Математическая модель (5) представляет собой систему четырех линейных обыкновенных дифференциальных уравнений. С ее помощью можно описать развитие клеточной популяционной системы на ранних этапах культивирования стволовых клеток в монослое при небольшой плотности посева.

2. Анализ поведения траекторий системы

Численности нормальных клеток ($i = 0$), аномальных клеток первого и второго типа ($i = 1, 2$) и практически бессмертных клеток ($i = 3$) в процессе развития популяционной системы не могут стать отрицательными, что накладывает естественные ограничения на переменные модели. Поскольку система (5) является автономной, будем исследовать поведение системы при $t \geq 0$. Рассмотрим множество

$$K_+ = \{(x_0, x_1, x_2, x_3) \in \mathbb{R}^4: x_i \geq 0, i = 0, 1, 2, 3\}.$$

Используя методику, предложенную в работе [13], можно показать положительную инвариантность множества K_+ . Это означает, что траектории системы (5), начинающиеся в множестве K_+ , не выходят из этого множества при возрастании t , т.е. численности всех популяций остаются неотрицательными. Исследование поведения траекторий системы основано на анализе поведения векторного поля на границах множества K_+ . Векторное поле системы может быть направлено либо внутрь множества K_+ , либо по касательной к его границам.

В матричном виде система (5) имеет вид

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_0 \\ \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_0 & 0 & 0 & 0 \\ b_1 & \mu_1 a_1 & 0 & 0 \\ b_2 & 0 & \mu_2 a_2 & 0 \\ 0 & \mu_1 b_3 & \mu_2 c_3 & \mu_3 a_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_0 \\ x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix}. \quad (7)$$

Система (7) будет линейной однородной системой дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами. Решения этой системы определяются собственными значениями данной матрицы. Можно видеть, что система (7) имеет единственную точку покоя $O(0, 0, 0, 0)$.

Так как матрица системы (7) нижняя треугольная, ее собственные значения равны диагональным элементам:

$$\lambda_0 = a_0 = (1 - A_0)M_0(1 - 2(\gamma_{01} + \gamma_{02})) - A_0, \quad \lambda_1 = \mu_1 a_1 = \mu_1((1 - A_1)M_1(1 - 2\gamma_{13}) - A_1),$$

$$\lambda_2 = \mu_2 a_2 = \mu_2((1 - A_2)M_2(1 - 2\gamma_{23}) - A_2), \quad \lambda_3 = \mu_3 a_3 = \mu_3((1 - A_3)M_3 - A_3),$$

где a_0, a_1, a_2, a_3 определены формулами (6).

Численность всей популяционной системы будет неограниченно возрастать, если положение равновесия неустойчиво, при этом численности отдельных популяций могут как возрастать, так и стремиться к нулю.

Если положение равновесия устойчиво (вещественные части всех собственных значений матрицы меньше нуля), то численности всех популяций будут стремиться к нулю с ростом t , что соответствует гибели всей клеточной популяции. Условия $\lambda_i < 0$ можно записать как ограничения, накладываемые на значения коэффициентов митоза $M_i, i = 0, 1, 2, 3$. Можно видеть, что неравенства $\lambda_i < 0, i = 0, 1, 2, 3$, эквивалентны неравенствам

$$M_0 < \frac{A_0}{(1 - 2(\gamma_{01} + \gamma_{02}))(1 - A_0)}; \quad (8)$$

$$M_1 < \frac{A_1}{(1 - 2\gamma_{13})(1 - A_1)}; \quad (9)$$

$$M_2 < \frac{A_2}{(1 - 2\gamma_{23})(1 - A_2)}; \quad (10)$$

$$M_3 < \frac{A_3}{(1 - A_3)} \quad (11)$$

соответственно.

Будем рассматривать только случаи, когда все собственные числа отличны от нуля. Поскольку параметры, определяющие митоз и апоптоз, лежат в интервале $(0, 1)$, то эти случаи соответствуют выполнению неравенств $1 - 2(\gamma_{01} + \gamma_{02}) \neq 0, 1 - 2\gamma_{13} \neq 0$ и $1 - 2\gamma_{23} \neq 0$.

Утверждение 1. Линейная система (7) имеет единственную точку покоя $O(0, 0, 0, 0)$; достаточными условиями устойчивости этой точки являются:

- 1) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} > \frac{1}{2}, \gamma_{13} > \frac{1}{2}, \gamma_{23} > \frac{1}{2}$ — неравенство (11);
- 2) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} > \frac{1}{2}, \gamma_{13} < \frac{1}{2}, \gamma_{23} < \frac{1}{2}$ — условия (9), (10) и (11);
- 3) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} < \frac{1}{2}, \gamma_{13} > \frac{1}{2}, \gamma_{23} > \frac{1}{2}$ — условия (8), (11);
- 4) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} < \frac{1}{2}, \gamma_{13} < \frac{1}{2}, \gamma_{23} < \frac{1}{2}$ — условия (8), (9), (10) и (11);
- 5) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} > \frac{1}{2}, \gamma_{13} < \frac{1}{2}, \gamma_{23} > \frac{1}{2}$ — условия (9) и (11);
- 6) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} > \frac{1}{2}, \gamma_{13} > \frac{1}{2}, \gamma_{23} < \frac{1}{2}$ — условия (10) и (11);
- 7) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} < \frac{1}{2}, \gamma_{13} > \frac{1}{2}, \gamma_{23} < \frac{1}{2}$ — условия (8), (10) и (11);
- 8) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} < \frac{1}{2}, \gamma_{13} < \frac{1}{2}, \gamma_{23} > \frac{1}{2}$ — условия (8), (9) и (11).

Если в каком-либо случае вместо одного из указанных неравенств выполняется противоположное строгое неравенство, то точка покоя $O(0, 0, 0, 0)$ неустойчива.

Приведем результаты моделирования при следующих значениях параметров модели:

$$\begin{aligned} A_0 &= 0.3; & A_1 &= 0.9; & A_2 &= 0.9; & A_3 &= 0.01; \\ M_0 &= 0.98; & M_1 &= 0.75; & M_2 &= 0.65; & M_3 &= 0.97; \\ \gamma_{01} &= 0.06; & \gamma_{02} &= 0.02; & \gamma_{13} &= 0.00000005; & \gamma_{23} &= 0.00000005; \\ \mu_1 &= \mu_2 = \mu_3 = 1. \end{aligned}$$

Графики зависимостей численностей популяций от времени, приведенные на рис. 1, 2, демонстрируют экспоненциальный рост всех популяций. Отметим, что на начальном этапе количество «практически бессмертных» клеток мало, однако явно видна тенденция быстрого роста их численности.

3. Учет ограниченности ресурсов

Стволовые клетки для исследований или пересадки пациенту можно получить в небольших количествах либо от самого пациента, либо от донора, для получения необходимого количества материала клетки выращивают в лабораторных условиях (*in vitro*), наиболее экономичный способ — культивирование стволовых клеток в монослое в чашках Петри или в культуральных флаконах [17]. Известно, что при культивировании клеток *in vitro* наблюдается эффект «контактного торможения», который заключается в замедлении скорости роста клеточной популяции в случае возникновения контакта между клетками [18].

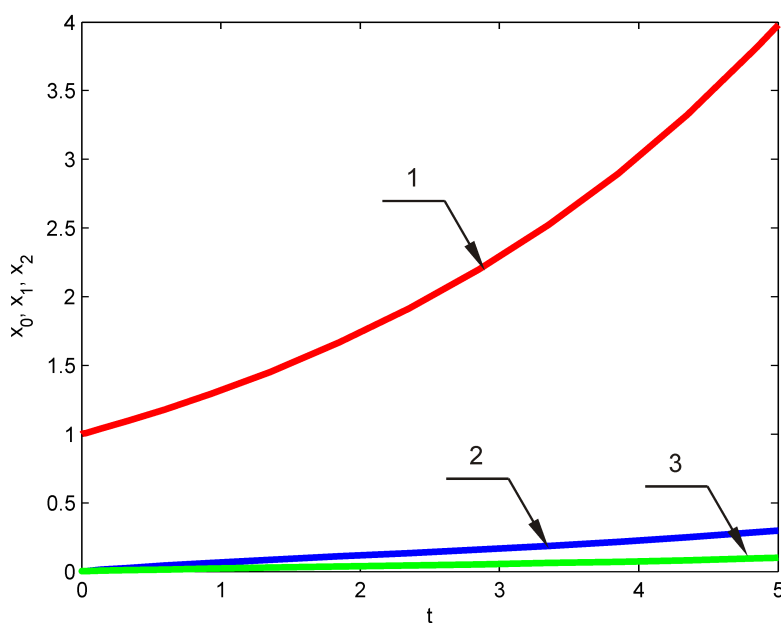


Рис. 1. Динамика численностей популяций нормальных (1) и аномальных клеток первого (2) и второго (3) типов. Линейная модель

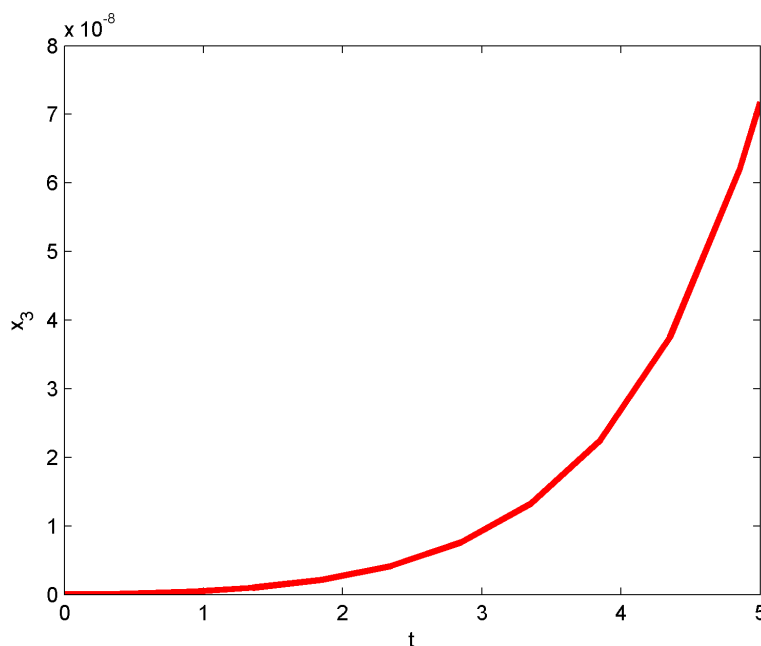


Рис. 2. Динамика численностей популяций «практически бессмертных» клеток.
Линейная модель

Для учета контактного торможения в математической модели (5)–(6) зададим функциональную зависимость коэффициентов митоза M_0, M_1, M_2 и M_3 от общего количества клеток в популяционной системе. Случаю постоянных коэффициентов митоза $M_i, i = 0, 1, 2, 3$, будет отвечать ситуация, когда численности популяций достаточно малы и конкуренция за ресурсы не проявляется. Учет конкуренции за ресурсы можно моделировать таким выбором функциональной зависимости $M_i(x_0, x_1, x_2, x_3), i = 0, 1, 2, 3$, чтобы эти функции убывали с ростом x_0, x_1, x_2 и x_3 (по отдельности) и стремились к нулю при неограниченном увеличении значений $x_i, i = 0, 1, 2, 3$. Следуя работе [13], введем вспомогательные линейные функции

$$L_i = L_i(x_0, x_1, x_2, x_3) = \alpha_i - \beta_{i0}x_0 - \beta_{i1}x_1 - \beta_{i2}x_2 - \beta_{i3}x_3. \quad (12)$$

Тогда можно записать функции $M_i, i = 0, 1, 2, 3$, в виде

$$M_i = \max(0, \min(1, L_i)).$$

В результате правая часть системы имеет полиномиальный вид.

Параметры α_i и β_{ij} , входящие в правую часть равенств (12), интерпретируются следующим образом:

α_i — доля клеток в i -й популяции клеток, разделившихся на временном интервале длительности при отсутствии внутрипопуляционной и межпопуляционной конкуренции, $0 \leq \alpha_i \leq 1, i = 0, 1, 2, 3$;

β_{ij} — уменьшение доли делящихся клеток на временном интервале длительности τ_i как за счет внутри популяционной ($j = i$), так и за счет межпопуляционной ($j \neq i$) конкуренции. В силу указанной интерпретации примем $\beta_{ij} \geq 0, i, j = 0, 1, 2, 3$.

Приведем результаты моделирования для полиномиальной модели (с кусочно-линейной функцией митоза) при следующих значениях параметров модели:

$$\begin{array}{llll}
 A_0 = 0.1; & A_1 = 0.8; & A_2 = 0.8; & A_3 = 0.01; \\
 \alpha_0 = 0.98; & \alpha_1 = 0.80; & \alpha_2 = 0.65; & \alpha_3 = 0.97; \\
 \beta_{00} = 0.02; & \beta_{01} = 0.05; & \beta_{02} = 0.05; & \beta_{03} = 0.05; \\
 \beta_{10} = 0.05; & \beta_{11} = 0.07; & \beta_{12} = 0.05; & \beta_{13} = 0.07; \\
 \beta_{20} = 0.06; & \beta_{21} = 0.06; & \beta_{22} = 0.06; & \beta_{23} = 0.08; \\
 \beta_{30} = 0.02; & \beta_{31} = 0.02; & \beta_{32} = 0.02; & \beta_{33} = 0.01; \\
 \gamma_{01} = 0.065; & \gamma_{02} = 0.040; & \gamma_{13} = 0.5 \cdot 10^{-7}; & \gamma_{23} = 0.5 \cdot 10^{-7}; \\
 \mu_1 = 1; & \mu_2 = 1; & \mu_3 = 1.
 \end{array}$$

Графики зависимостей численностей популяций от времени, приведенные на рис. 3–6, на достаточно большом промежутке времени демонстрируют стремление численностей первых трех популяций к почти постоянным значениям. Такой сценарий развития популяционной системы напоминает один из благоприятных сценариев развития популяционной системы их двух типов клеток [12], когда система приходит в устойчивое положение равновесия, в котором преобладают нормальные клетки. Однако при достаточно большом времени культивирования существенное влияние на развитие популяционной системы начинают оказывать «практически бессмертные» клетки. Эта популяция становится доминирующей и приводит к гибели остальные три популяции.

Отметим, что недостатком математической модели с кусочно-линейной функцией зависимости митоза от количества клеток разного типа является необходимость разбивать множество K^+ на 16 подмножеств, в каждом из которых функции митоза определяются особым

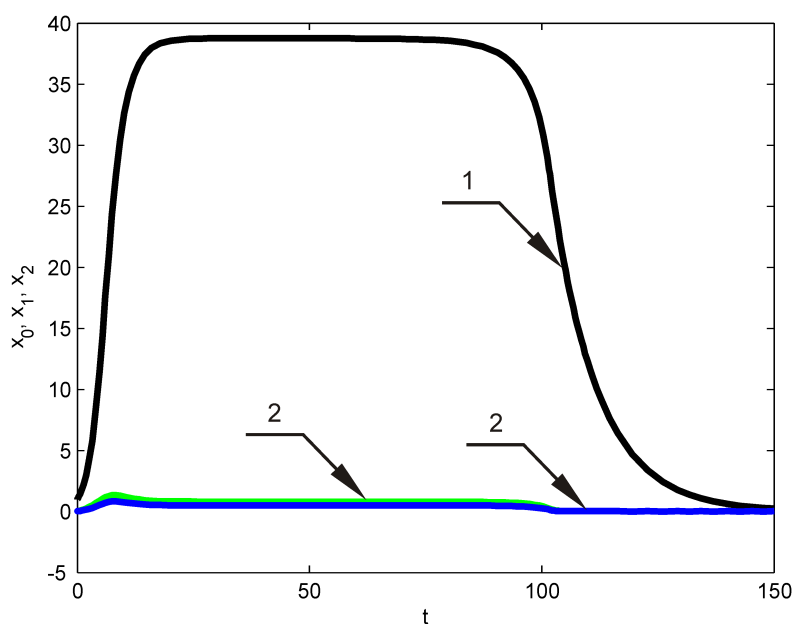


Рис. 3. Динамика численностей популяций нормальных (1) и аномальных клеток первого (2) и второго (3) типов. Полиномиальная модель

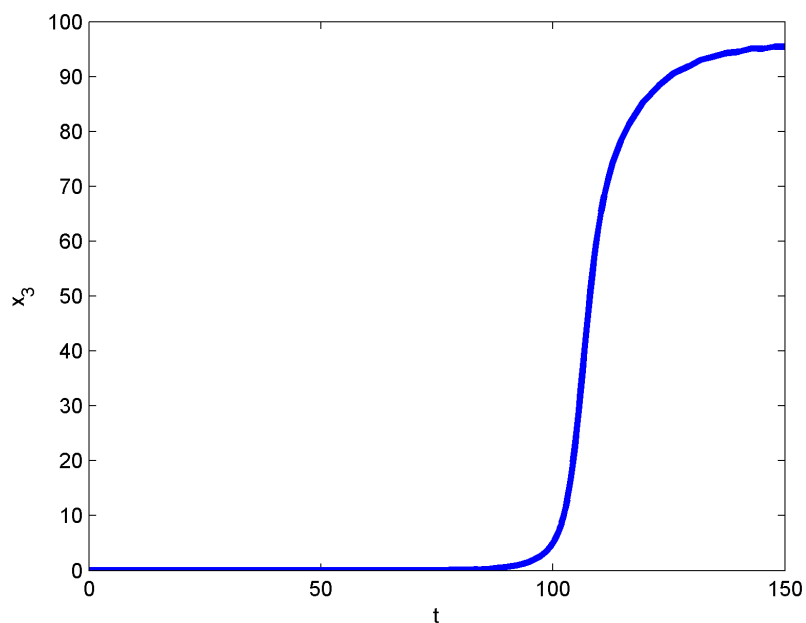


Рис. 4. Динамика численностей популяций «практически бессмертных» клеток. Полиномиальная модель

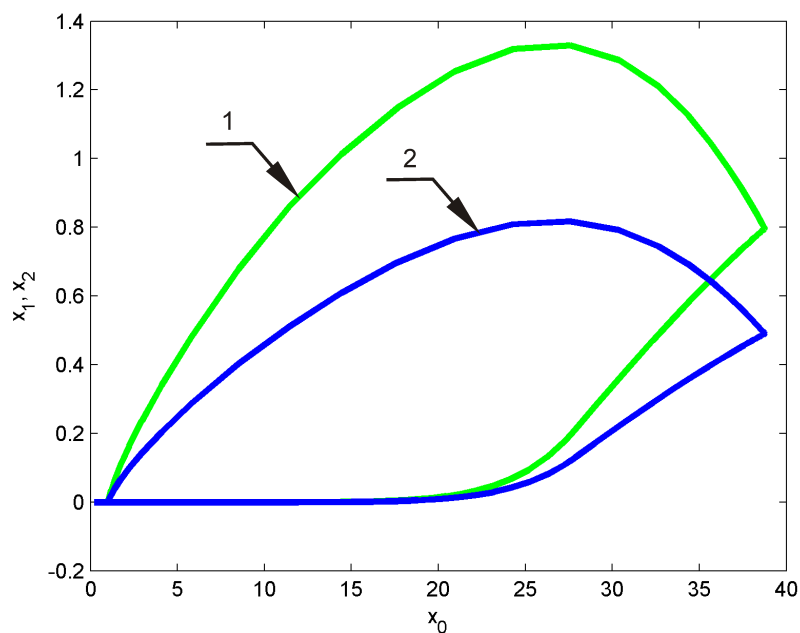


Рис. 5. Зависимость численностей популяций аномальных клеток первого (1) и второго (2) типов от численности популяций нормальных клеток. Полиномиальная модель

образом. Этому недостатка лишены, например, модели с экспоненциальной зависимостью митоза от количества клеток разного типа.

4. Модель с экспоненциальной функцией митоза

Опираясь на работу [13], возьмем следующие функциональные зависимости коэффициентов митоза M_0 , M_1 , M_2 и M_3 от количества клеток разного типа в популяционной системе:

$$M_i = M_i(x_0, x_1, x_2, x_3) = \alpha_i e^{\tilde{L}_i}, \quad (13)$$

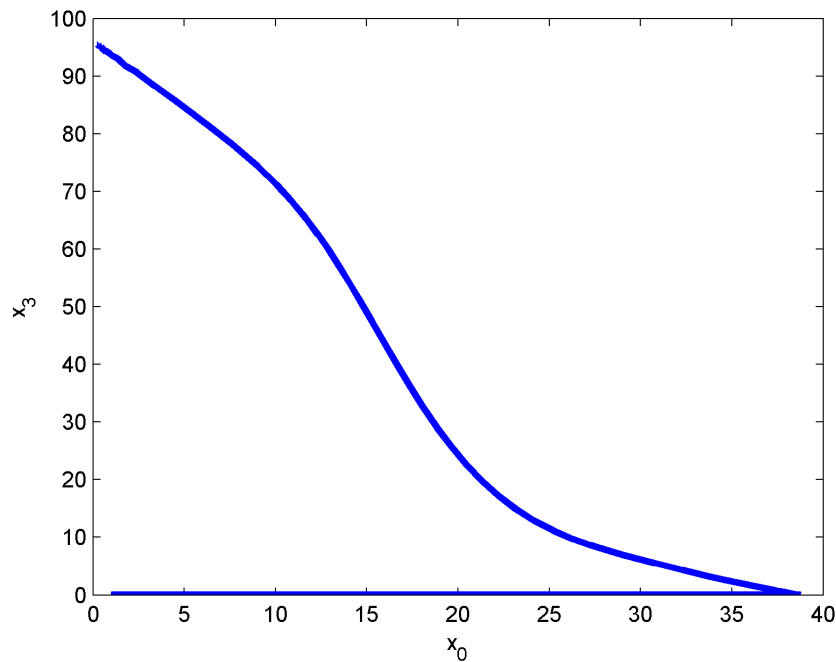


Рис. 6. Зависимость численностей популяций от численности популяций «практически бессмертных» клеток от численности популяций нормальных клеток. Полиномиальная модель

где

$$\tilde{L}_i = \tilde{L}_i(x_0, x_1, x_2, x_3) = -\frac{\beta_{i0}}{\alpha_i}x_0 - \frac{\beta_{i1}}{\alpha_i}x_1 - \frac{\beta_{i2}}{\alpha_i}x_2 - \frac{\beta_{i3}}{\alpha_i}x_3, \quad i = 0, 1, 2, 3. \quad (14)$$

Здесь коэффициенты линейной функции $\tilde{L}_i$ выбраны таким образом, чтобы функции L_i (12) и $\alpha_i e^{\tilde{L}_i}$ совпадали в линейном приближении вблизи точки O , т.е. при малых численностях всех четырех популяций.

Функции $M_i = M_i(x_0, x_1, x_2, x_3)$ являются положительными, убывающими с ростом каждой переменной и стремящимися к нулю при $x_i \rightarrow +\infty$, $i = 0, 1, 2, 3$. Вблизи особой точки покоя $O(0, 0, 0, 0)$ экспоненциальная модель и кусочно-линейная модель с одними и теми же коэффициентами α_i и β_{ij} совпадают по первому приближению, и поэтому являются одновременно устойчивыми или неустойчивыми по первому приближению.

Аналогично [13], можно доказать, что для модели (5), (6), (13), (14) множество K_+ (первый ортант) является положительно инвариантным, т.е. траектории указанных моделей не выходят за пределы данного множества, а также существование для модели компакта (шара) $x_0^2 + x_1^2 + x_2^2 + x_3^2 \leq R^2$, такого, что пересечение $\{x_0^2 + x_1^2 + x_2^2 + x_3^2 \leq R^2\} \cap K_+$ является компактным притягивающим множеством данной системы. Это означает, что любая находящаяся вне этого шара траектория системы за конечное время придет внутрь данного множества, т.е. решение системы не уходит на бесконечность.

Начало координат — точка $O(0, 0, 0, 0)$ — является точкой покоя системы (5), (6), (13), (14) при всех значениях параметров. Для определения критериев асимптотической устойчивости этой точки выпишем матрицу Якоби в этой точке. Непосредственные вычисления

показывают, что матрица Якоби системы (5), (6), (13), (14) в точке $O(0, 0, 0, 0)$ имеет вид

$$\begin{pmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 \\ J_{21} & J_{22} & 0 & 0 \\ J_{31} & 0 & J_{33} & 0 \\ 0 & J_{42} & J_{43} & J_{44} \end{pmatrix}, \quad (15)$$

где

$$\begin{aligned} J_{11} &= \alpha_0(1 - A_0)(1 - 2(\gamma_{01} + \gamma_{02})) - A_0, & J_{33} &= \mu_2(\alpha_2(1 - A_2)(1 - 2\gamma_{23}) - A_2), \\ J_{21} &= 2\alpha_0(1 - A_0)\gamma_{01}, & J_{42} &= 2\mu_1\alpha_1(1 - A_1)\gamma_{13}, \\ J_{22} &= \mu_1(\alpha_1(1 - A_1)(1 - 2\gamma_{13}) - A_1), & J_{43} &= 2\mu_2\alpha_2(1 - A_2)\gamma_{23}, \\ J_{31} &= 2\alpha_0(1 - A_0)\gamma_{02}, & J_{44} &= \mu_3(\alpha_3(1 - A_3) - A_3). \end{aligned}$$

Здесь значения функций M_0 , M_1 , M_2 и M_3 взяты в точке $O(0, 0, 0, 0)$. Из полученных соотношений легко получить критерии асимптотической устойчивости точки $O(0, 0, 0, 0)$ в модели.

Отметим, что при асимптотически устойчивом положении равновесия численности всех популяций с ростом t будут стремиться к нулю, что соответствует гибели всей клеточной популяции. Из условий $J_{ii} < 0$ вытекают ограничения, накладываемые на значения коэффициентов α_i , $i = 0, 1, 2, 3$.

Можно видеть, что неравенства $J_{ii} < 0$, $i = 1, 2, 3, 4$, эквивалентны условиям

$$\alpha_0 < \frac{A_0}{(1 - 2(\gamma_{01} + \gamma_{02}))(1 - A_0)}, \quad (16)$$

$$\alpha_1 < \frac{A_1}{(1 - 2\gamma_{13})(1 - A_1)}, \quad (17)$$

$$\alpha_2 < \frac{A_2}{(1 - 2\gamma_{23})(1 - A_2)}, \quad (18)$$

$$\alpha_3 < \frac{A_3}{(1 - A_3)} \quad (19)$$

соответственно.

Как и в линейном случае, будем рассматривать только случаи, когда все собственные числа матрицы Якоби (15) отличны от нуля.

Утверждение 2. В экспоненциальной модели (5), (6), (13), (14) точка покоя $O(0, 0, 0, 0)$ асимптотически устойчива, если выполнены следующие условия:

- 1) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} > \frac{1}{2}$, $\gamma_{13} > \frac{1}{2}$, $\gamma_{23} > \frac{1}{2}$ — неравенство (19);
- 2) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} > \frac{1}{2}$, $\gamma_{13} < \frac{1}{2}$, $\gamma_{23} < \frac{1}{2}$ — условия (17), (18) и (19);
- 3) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} < \frac{1}{2}$, $\gamma_{13} > \frac{1}{2}$, $\gamma_{23} > \frac{1}{2}$ — условия (16), (19);
- 4) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} < \frac{1}{2}$, $\gamma_{13} < \frac{1}{2}$, $\gamma_{23} < \frac{1}{2}$ — условия (16), (17), (18) и (19);

- 5) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} > \frac{1}{2}$, $\gamma_{13} < \frac{1}{2}$, $\gamma_{23} > \frac{1}{2}$ — условия (17) и (19);
- 6) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} > \frac{1}{2}$, $\gamma_{13} > \frac{1}{2}$, $\gamma_{23} < \frac{1}{2}$ — условия (18) и (19);
- 7) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} < \frac{1}{2}$, $\gamma_{13} > \frac{1}{2}$, $\gamma_{23} < \frac{1}{2}$ — условия (16), (18) и (19);
- 8) при $\gamma_{01} + \gamma_{02} < \frac{1}{2}$, $\gamma_{13} < \frac{1}{2}$, $\gamma_{23} > \frac{1}{2}$ — условия (16), (17) и (19).

Если в каком-либо случае вместо одного из указанных неравенств выполняется противоположное строгое неравенство, то точка покоя $O(0, 0, 0, 0)$ неустойчива.

Приведем результаты моделирования для модели с экспоненциальной функцией митоза при следующих значениях параметров модели:

$A_0 = 0.1;$	$A_1 = 0.8;$	$A_2 = 0.8;$	$A_3 = 0.01;$
$\alpha_0 = 0.98;$	$\alpha_1 = 0.80;$	$\alpha_2 = 0.65;$	$\alpha_3 = 0.97;$
$\beta_{00} = 0.02;$	$\beta_{01} = 0.05;$	$\beta_{02} = 0.05;$	$\beta_{03} = 0.05;$
$\beta_{10} = 0.05;$	$\beta_{11} = 0.07;$	$\beta_{12} = 0.05;$	$\beta_{13} = 0.07;$
$\beta_{20} = 0.06;$	$\beta_{21} = 0.06;$	$\beta_{22} = 0.06;$	$\beta_{23} = 0.08;$
$\beta_{30} = 0.02;$	$\beta_{31} = 0.02;$	$\beta_{32} = 0.02;$	$\beta_{33} = 0.01;$
$\gamma_{01} = 0.065;$	$\gamma_{02} = 0.040;$	$\gamma_{13} = 0.5 \cdot 10^{-7};$	$\gamma_{23} = 0.5 \cdot 10^{-7};$
$\mu_1 = 1;$	$\mu_2 = 1;$	$\mu_3 = 1.$	

Указанные параметры совпадают с параметрами, выбранными при моделировании системы с кусочно-линейной функцией митоза.

Как и в случае кусочно-линейных функций митоза, графики зависимостей численностей популяций от времени, приведенные на рис. 7–10, на достаточно большом промежутке

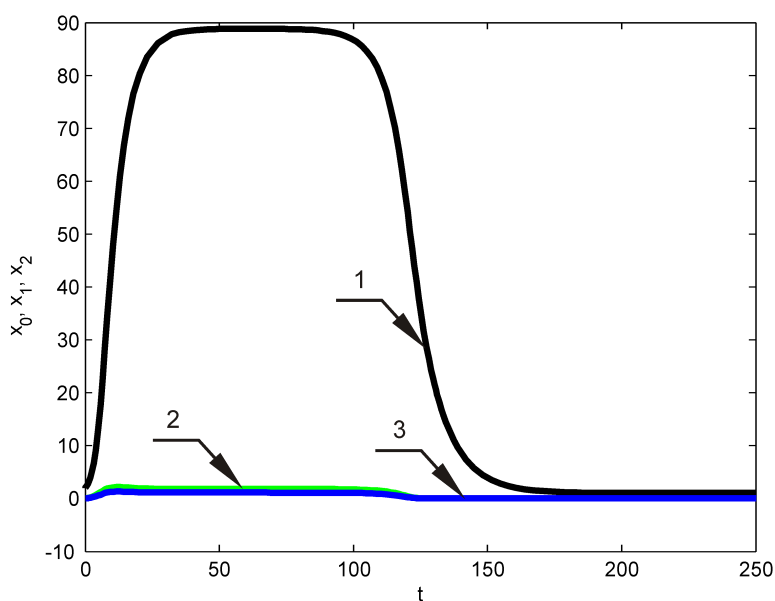


Рис. 7. Динамика численностей популяций нормальных (1) и аномальных клеток первого (2) и второго (3) типов. Экспоненциальная модель

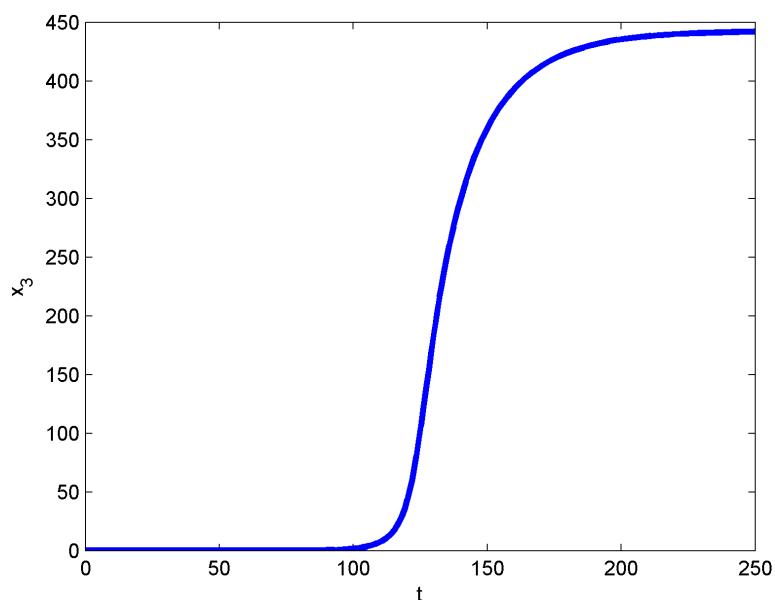


Рис. 8. Динамика численностей популяций «практически бессмертных» клеток. Экспоненциальная модель

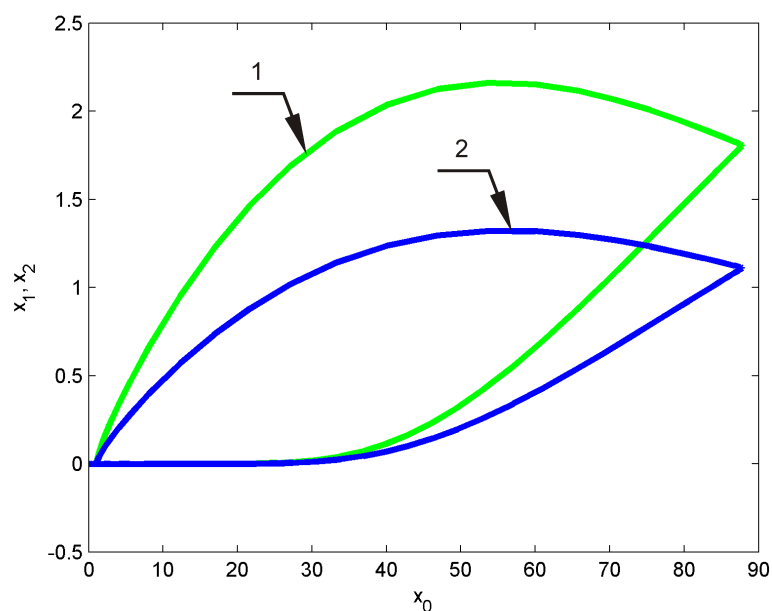


Рис. 9. Зависимость численностей популяций аномальных клеток первого (1) и второго (2) типов от численности популяций нормальных клеток. Экспоненциальная модель

времени демонстрируют стремление численностей первых трех популяций к почти постоянным значениям. Однако при достаточно большом времени культивирования существенное влияние на развитие популяционной системы начинают оказывать «практически бессмертные» клетки. Эта популяция становится доминирующей и приводит к гибели остальные три популяции.

Отличие результатов моделирования от результатов, полученных для кусочно-линейных функций митоза, заключаются в том, что процессы оказываются более растянутыми по времени, хотя качественный характер процессов сохраняется прежним.

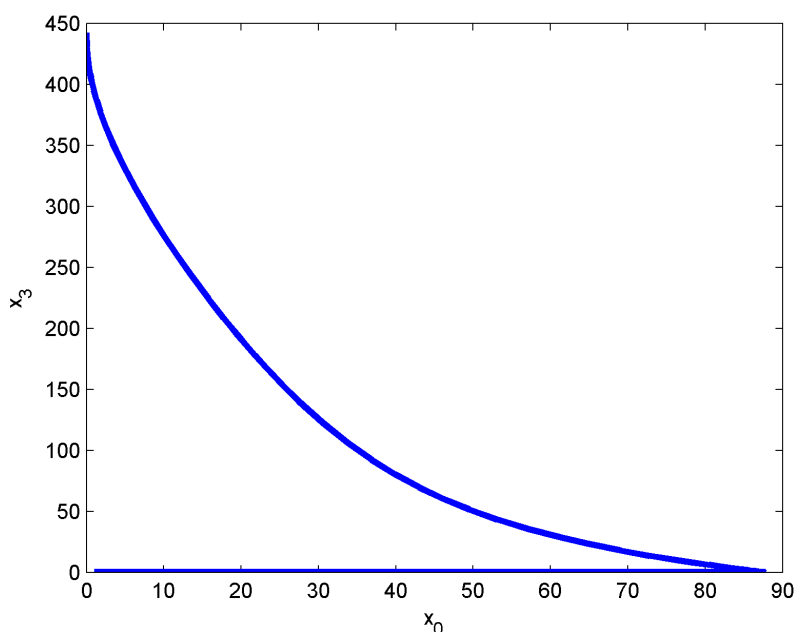


Рис. 10. Зависимость численностей популяций «практически бессмертных» клеток от численности популяций нормальных клеток. Экспоненциальная модель

Закключение

Предложенная новая модель динамики популяционной системы, включающей четыре взаимодействующих клеточных популяции и учитывающей конкуренцию за ресурсы, позволяет лучше понять механизм возникновения и развития популяции «практически бессмертных» клеток.

Хотя в начале моделирования количество таких клеток принималось равным нулю, при ненулевых значениях параметров, определяющих переход из популяций анеуплоидных клеток в популяцию «практически бессмертных» клеток, эта популяция с неизбежностью возникает и затем, как правило, подавляет развитие остальных популяций, поскольку эти клетки имеют время жизни, значительно большее времени жизни нормальных клеток, и более активно делятся.

Такое поведение популяционной системы при культивировании *in vitro* обусловлено отсутствием каких-либо воздействий, угнетающих развитие «практически бессмертных» клеток при условии, что конкуренцию за ресурсы они «выигрывают».

Использование предложенных экспоненциальных функций митоза оказалось более удобным для моделирования по сравнению с кусочно-линейными функциями и приводит к тем же качественным результатам. Преимущество использования кусочно-линейных функций митоза (возможность в некоторых случаях аналитически находить положения равновесия системы) нивелируются сложностью учета изменений правой части модели в различных точках.

Результаты моделирования показывают, что существует предельное время безопасного культивирования популяционной системы стволовых клеток *in vitro*. Превышение этого

времени может привести к преобладанию в популяции «практически бессмертных клеток», что означает фактически невозможность использования полученного материала в клеточной трансплантологии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 13-07-00720 и № 15-07-05489.

Список литературы

1. Бочков Н.П., Никитина В.А. Цитогенетика стволовых клеток человека // Молекулярная медицина. 2008. № 3. С. 40–47.
2. Чаушева А.И., Никитина В.А., Жанатаев А.К., Дурнев А.Д., Бочков Н.П. ДНК повреждения в мультипотентных мезенхимных стромальных клетках человека при разных сроках культивирования // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2011. № 4. С. 39–41.
3. Бочков Н.П., Никитина В.А., Рослова Т.А., Чаушев И.Н., Якушина И.И. Клеточная терапия наследственных болезней // Вестник Российской академии медицинских наук. 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. Torres E.M. Aneuploidy: Cells Losing Their Balance // Genetics. 2008. Vol. 179, no. 2. P. 737–746. DOI: [10.1534/genetics.108.090878](https://doi.org/10.1534/genetics.108.090878)
7. Никитина В.А., Чаушева А.И. Риск генетической трансформации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток in vitro // Генетика. 2014. Т. 50, No 1. С. 100-105. DOI: [10.7868/S0016675813120072](https://doi.org/10.7868/S0016675813120072)
8. Бочков Н.П., Виноградова М.С., Волков И.К., Кулешов Н.П. Математическая модель суммарных численостей взаимодействующих клеточных популяций // Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Естественные науки. 2011. № 1. С. 18–24.
9. 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.
10. 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: 01.10.2015).

11. 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](https://doi.org/10.7463/1213.0646463)
12. Виноградова М.С. Анализ сценариев развития клеточной популяционной системы // Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн. 2014. № 11. С. 607–622. DOI: [10.7463/1114.0735732](https://doi.org/10.7463/1114.0735732)
13. Виноградова М.С., Тырина О.В. Модель динамики развития популяционной системы, включающей три типа клеток // Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн. 2014. № 12. С. 175–192. DOI: [10.7463/1214.0743242](https://doi.org/10.7463/1214.0743242)
14. Буяновская О.А., Кулешов Н.П., Никитина В.А., Воронина Е.С., Катосова Л.Д., Бочков Н.П. Спонтанная анеуплоидия и клонообразование в стволовых клетках жировой ткани при разных сроках культивирования // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2009. № 2. С. 123–127.
15. Duesberg P., Mandrioli D., McCormack A., Nicholson J.M. Is carcinogenesis a form of speciation? // Cell Cycle. 2011. Vol. 10, iss. 3. P. 2100–2114. DOI: [10.4161/cc.10.13.16352](https://doi.org/10.4161/cc.10.13.16352)
16. Александрова Е.А. Индукция апоптоза в анеуплоидных клетках: дис. ... канд. биол. наук. М., 2004. 191 с.
17. Шаманская Т.В., Осипова Е.Ю., Румянцев С.А. Технологии культивирования мезенхимальных стволовых клеток ex vivo для клинического использования // Онкогематология. 2009. № 3. С. 69–76.
18. Abercrombie M. Contact inhibition in tissue culture // In Vitro. 1970. Vol. 6, no. 2. P. 128–142. DOI: [10.1007/BF02616114](https://doi.org/10.1007/BF02616114)

Research of Cell Population Dynamics with Two Arbitrary Mutations

Vinogradova M. S.^{1,*}, Tyrina O. V.¹

[*mrnvinogradova@rambler.ru](mailto:mrnvinogradova@rambler.ru)

¹Bauman Moscow State Technical University, Russia

Keywords: mathematical model, stem cells, population dynamics

The article proposes population system models for an isolated population system consisting of the human stem cells of four types: normal cells, abnormal cells of two types (for example, aneuploidic and polyploidic) and practically “immortal” (cancer) cells. The population system develops in vitro. When dividing, the normal cells, as a result of mutations, may become abnormal cells of one of the two types; subsequently, as a result of further mutations, abnormal cells of either type may become practically “immortal”. Transformation of abnormal cells of one type into abnormal cell of the other type is assumed to be impossible. Two models of cell population dynamics have been developed: with no resource limits and in a competitive resource environment. By specifying the dependences of the cell division rates on the number of cells in the population the mathematical model takes into consideration a competition in limited resources. The article discusses piece-wise linear and exponential dependencies. The models allow us to study the processes of forming abnormal and “immortal” cell populations, as well as the processes of their parallel development. Analysis of model trajectories shows that the trajectories starting in the first octant stay within it. This is in compliance with biological interpretation of the models. The paper presents results of numerical modeling.

References

1. Bochkov N.P., Nikitina V.A. Cytogenetics of human stem cells. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular medicine*, 2008, no. 3, pp. 40–47. (in Russian).
2. Chausheva A.I., Nikitina V.A., Zhanataev A.K., Durnev A.D., Bochkov N.P. DNA damage in human multipotent mesenchymal stromal cells at different terms of cultivation. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*, 2011, no. 4, pp. 39–41. (in Russian).

3. Bochkov N.P., Nikitina V.A., Roslova T.A., Chaushev I.N., Yakushina I.I. Cellular therapy of hereditary diseases. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences*, 2008, no. 10, pp. 20–28. (in Russian).
4. Bochkov N.P., Nikitina V.A., Buyanovskaya O.A., Voronina E.S., Goldstein D.V., Rzhabinina A.A., Kuleshov N.P., Chaushev I.N. Aneuploidy of stem cells isolated from human adipose tissue. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2008, vol. 146, no. 9, pp. 320–323. (English version of journal: *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2008, vol. 146, no. 3, pp. 344–347. DOI: [10.1007/s10517-008-0293-1](https://doi.org/10.1007/s10517-008-0293-1)).
5. 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 version of journal: *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2009, vol. 148, no. 4, pp. 677–683. DOI: [10.1007/s10517-010-0793-7](https://doi.org/10.1007/s10517-010-0793-7)).
6. Torres E.M. Aneuploidy: Cells Losing Their Balance. *Genetics*, 2008, vol. 179, no. 2, pp. 737–746. DOI: [10.1534/genetics.108.090878](https://doi.org/10.1534/genetics.108.090878)
7. Nikitina V.A., Chausheva A.I. Risk of genetic transformation of multipotent mesenchymal stromal cells in vitro. *Genetika*, 2014, vol. 50, no. 1, pp. 100–105. DOI: [10.7868/S0016675813120072](https://doi.org/10.7868/S0016675813120072) (English version of journal: *Russian Journal of Genetics*, 2014, vol. 50, no. 1, pp. 91–95. DOI: [10.1134/S1022795413120077](https://doi.org/10.1134/S1022795413120077)).
8. 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. Bauman. Ser. Estestvennye nauki = Herald of the Bauman Moscow State Technical University. Ser. Natural science*, 2011, no. 1, pp. 18–24. (in Russian).
9. Bochkov N.P., Vinogradova M.S., Volkov I.K. Estimating the Probability of Implementation of Variants of Development of Interacting Cell's Populations. *Vestnik MGTU im. N.E. Bauman. Ser. Estestvennye nauki = Herald of the Bauman Moscow State Technical University. Ser. Natural science*, 2011, no. 3, pp. 31–43. (in Russian).
10. Vinogradova M.S. The qualitative analysis of model of functioning nooperating cellular populations. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Bauman = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2011, no. 11. Available at: <http://technomag.edu.ru/doc/251409.html>, accessed 01.10.2015. (in Russian).
11. Vinogradova M.S. A dynamic model of the cellular population system. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Bauman = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2013, no. 12, pp. 175–192. DOI: [10.7463/1213.0646463](https://doi.org/10.7463/1213.0646463) (in Russian).
12. Vinogradova M.S. Analysing Scenarios of Cell Population System Development. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Bauman = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2014, no. 11, pp. 607–622. DOI: [10.7463/1114.0735732](https://doi.org/10.7463/1114.0735732) (in Russian).

13. Vinogradova M.S., Tyrina O.V. Population dynamics model of a system with three types of cells. *Nauka i obrazovanie MGTU im. N.E. Baumana = Science and Education of the Bauman MSTU*, 2014, no. 12, pp. 175–192. DOI: [10.7463/1214.0743242](https://doi.org/10.7463/1214.0743242) (in Russian).
14. Buyanovskaya O.A., Kuleshov N.P., Bochkov N.P., Nikitina V.A., Voronina E.S., Katosova L.D. Spontaneous aneuploidy and clone formation in adipose tissue stem cells during different periods of culturing. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*, 2009, no. 2, pp. 123–127. (English version of journal: *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2009, vol. 148, no. 1, pp. 109–112. DOI: [10.1007/s10517-009-0647-3](https://doi.org/10.1007/s10517-009-0647-3))
15. Duesberg P., Mandrioli D., McCormack A., Nicholson J.M. Is carcinogenesis a form of speciation?. *Cell Cycle*, 2011, vol. 10, iss. 3, pp. 2100–2114. DOI: [10.4161/cc.10.13.16352](https://doi.org/10.4161/cc.10.13.16352)
16. Aleksandrova E.A. *Induktsiya apoptoza v aneuploidnykh kletkakh*. Kand. diss. [Induction of apoptosis in aneuploid cells. Cand. diss.]. Moscow, 2004. 191 p. (in Russian, unpublished).
17. Shamanskaya T.V., Osipova E.Yu., Roumiantsev S.A. Mesenchymal stem cells ex vivo cultivation technologies for clinical use. *Onkogematologiya = Oncohematology*, 2009, no. 3, pp. 69–76. (in Russian).
18. Abercrombie M. Contact inhibition in tissue culture. *In Vitro*, 1970, vol. 6, no. 2, pp. 128–142. DOI: [10.1007/BF02616114](https://doi.org/10.1007/BF02616114)