

Kraujodaros kamieninių ląstelių dinamika

D. Švitra (KU, MII), R. Retkutė (KU)

Šiame straipsnyje apžvelgiami kai kurie kraujodaros kamieninių ląstelių (KKL) gamybos reguliavimo matematiniai modeliai. Daugumai fiziologinių procesų būdingi ryškūs kintamųjų svyravimai, kurie atsiranda dėl grįžtamojo ryšio signalo perdavimo vėlavimo. Todėl vėlavimo įtraukimas į diferencialines lygtis, aprašančias organizmo fiziologinių sistemų funkcionavimą ir organizaciją, yra esminis matematinis metodas.

1. Įvadas

Daugumai fiziologinių procesų būdinga ryškus kintamųjų svyravimas. Tokie procesai yra susisteminti Ch. Rimano knygoje “Periodinės ligos” [1], kur aprašyta nemažai ligų, turinčių periodines charakteristikas. Visoms šioms ligoms būdinga tai, kad jų paūmėjimai ir remisijos kartojasi labai pastoviu periodu, kuris nėra susijęs su jokiais periodiniais poveikiais organizmui.

Periodinių svyravimų buvimas leidžia teigti, kad organizmo kontrolės mechanizmai veikia grįžtamojo ryšio principu. Kai kurie fiziologiniai kontrolės mechanizmai turi paslėptų jiems būdingų ciklinės elgsenos savybių, kurios, esant normalioms fizinėms sąlygoms, yra nepastebimos, bet gali pasireikšti veikiant stresui, tiek natūraliam (liga), tiek eksperimentiniam (vaistų poveikis, spinduliavimas).

Fiziologinėse sistemose valdymo signalo perdavimas susijęs su tokiais palyginti ilgalaikiais procesais kaip dauginimasis, augimas ir brendimas. Vėlavimas yra esminis fiziologinių sistemų ypatumas, apibrėžiantis svyravimų atsiradimą, jų periodą ir amplitudę. Todėl vėlavimo įtraukimas į diferencialines lygtis, aprašančias organizmo fiziologinių sistemų funkcionavimą ir organizaciją, yra esminis matematinis metodas.

Jau yra sukaupta daug faktų, rodančių, kad kraujodara yra griežtai kontroliuojamas procesas [2]. Daugumoje matematinų modelių ląstelių skaičiaus svyravimai aiškinami tuom, kad kraujo apytakos sistemoje vėlinimas atsiranda dėl ląstelių brendimo ir diferencijacijos.

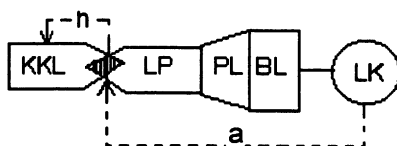
2. Bendrieji kraujodaros reguliacijos principai

Kraują sudaro plazma ir joje esantys forminiai elementai: raudonieji kraujo kūneliai (eritrocitai), baltieji kraujo kūneliai (monocitai, granulocitai, leukocitai) bei trombocitai. Kiekvienos rūšies kraujo ląstelės atlieka organizme tam tikrą funkciją ir turi apibrėžtą gyvavimo ciklą. Žinduolių kraujo ląstelės sukuriamos ir bręsta kaulų smegenų kraujodaros ląstelėse (kaulų čiulpuose). Kraujo ląstelių populiacija neišsenka dėl aukšto poliferacinio jaunesniųjų ląstelių pradininkių potencialo. Visų kraujo gamybos krypčių pradininkės – tai kraują gaminančios ląstelės (KKL – kraujodaros kamieninės ląstelės). Reikia pažymėti,

kad morfologiniais ir citocheminiais tyrimo būdais KKL nėra atpažintos, bet jų egzistavimą patvirtina įvairūs netiesioginiai būdai. KKL priklauso ląstelės, kurios pasižymi šiomis savybėmis:

- 1) Sugeba pačios palaikyti savo populiacijos dydį tam tikrose ribose.
- 2) Gali diferencijuotis į tam tikrą rūšį.

KKL ląstelių diferencijacijos procesas vyksta keliomis stadijomis ir yra negrįžtamas: ląstelės iš labiau diferencijuotos būsenos negali grįžti į mažiau diferencijuotą. Diferencijacijos proceso metu KKL apsiriboja galimybe pasirinkti diferencijacijos kryptį.



1 pav. Dinaminė kraujo ląstelių susidarymo schema.

1 paveiksle parodyta dinaminė kraujo susidarymo schema, čia KKL – kamieninės kraujodaros ląstelės, LP – ląstelės pradininkės, PL – poliferouojančios ląstelės, BL – bręstančios ląstelės, LK – ląstelės, cirkuliuojančios kraujyje, a – neigiamo grįžtamojo ryšio parametras, h – laikas, reikalingas ląstelei pradininkei išeiti iš KKL.

3. Matematinis modeliavimas

Tarkime, proliferacija ir komitacija yra valdomi ląstelių skaičiaus. Tuomet paprasčiausia kamieninių ląstelių dinamikos lygtis bus:

$$S'(t) = \alpha[S(t), S(t-h)] - \beta[S(t), S(t-h)]. \quad (1)$$

Čia $S(t)$ – kamieninių ląstelių skaičius, α ir β – atitinkamai proliferacijos ir komitacijos greičiai, priklausantys nuo kamieninių ląstelių skaičiaus.

Atsižvelgiant į šiam procesui būdingą vėlavimą, nagrinėjami šie atvejai:

1. Kamieninių ląstelių kitimas aprašomas logistiniu dėsnium. Tada

$$\alpha = r_S S(t), \quad \beta = \frac{r_S S(t-h)S(t)}{K_S}, \quad (2)$$

čia r_S – maksimalus tiesinis KKL augimo greitis, K_S – vidutinis kamieninių ląstelių skaičius.

2. Kamieninių ląstelių proliferacijos greitis aprašomas Mono dėsnium, o komitacijos greitis tiesiai proporcingas ląstelių skaičiui. Tada

$$\alpha = \frac{\alpha_m S(t)}{1 + a S^n(t-h)}, \quad \beta = \beta_0 S(t), \quad (3)$$

čia $\alpha_m > 0$ ir $\beta_0 > 0$ – atitinkamai proliferacijos ir komitacijos tiesiniai (maksimalūs) greičiai, a ir n – tam tikri teigiami parametrai.

3. Kamieninių ląstelių proliferacijos greitis aprašomas modifikuotu Mono dėsniumi, o komitacijos greitis tiesiai proporcingas ląstelių skaičiui. Tada

$$\alpha = \frac{\alpha_m S(t-h)}{1 + aS^n(t-h)}, \quad \beta = \beta_0 S(t), \quad (4)$$

čia $\alpha_m > 0$ ir $\beta_0 > 0$ – atitinkamai proliferacijos ir komitacijos tiesiniai (maksimalūs) greičiai, a ir n – tam tikri teigiami parametrai.

4. Modelio, aprašomo logistiniu dėsniumi, analizė

Iš (1) ir (2) gausime diferencialinę lygtį su vėlavimu:

$$S'(t) = r_S S(t) \left[1 - \frac{S(t-h)}{K_S} \right]. \quad (5)$$

Lygties (5) savybės išnagrinėtos monografijoje [3].

Ši lygtis pasižymi tokiomis pagrindinėmis savybėmis:

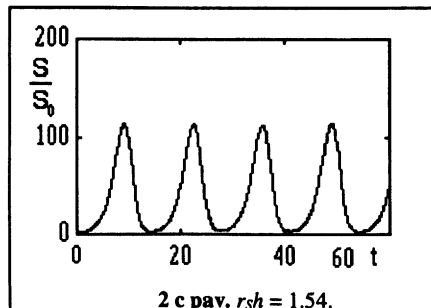
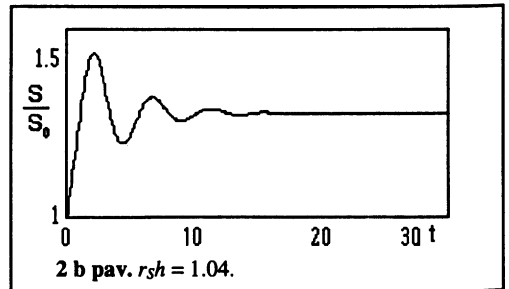
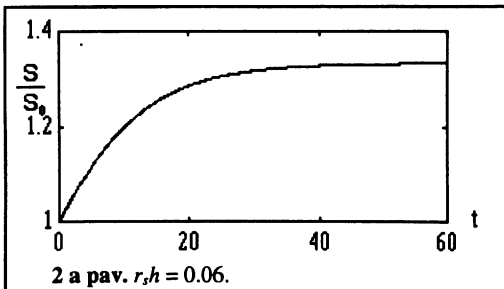
1. Visi lygties (5) sprendiniai $S(t)$ su teigiamomis pradinėmis sąlygomis yra teigiami ir aprėžti.

2. Jei $0 < r_S h \leq \pi/2$, tai sprendinys $S(t) \rightarrow K_S$, $t \rightarrow \infty$. Sprendinys artėja prie K_S dviem būdais:

– monotoniškai didėdamas, kai $0 < r_S h \leq 1/e$;

– svyruodamas apie pusiausvyrą būseną $S(t) \equiv K_S$, kai $1/e < r_S h \leq \pi/2$.

3. Prie $r_S h > \pi/2$ lygtis (5) turi periodinį sprendinį.



Skaitmeninis lygties (5) sprendimas ESM pagalba pavaizduotas 2 a, 2 b ir 2 c pav.

5. Modelio, aprašomo Mono dėsnio, analizė

Nagrinėsime diferencialinę lygtį su vėlavimu:

$$S'(t) = \left[\frac{\alpha_m}{1 + aS^n(t-h)} - \beta_0 \right] S(t) \quad (6)$$

Lygtis (6) turi dvi pusiausvyros būsenas $S(t) = 0$ ir $S(t) = \sqrt[n]{\frac{\alpha_m - \beta_0}{a\beta_0}}$.

Akivaizdu, kad nulinė pusiausvyros būsena nestabili.

Lygtyje (6) darome pakeitimą $S(t) = \sqrt[n]{\frac{\alpha_m - \beta_0}{a\beta_0}}(1 + x(t))$, skleidžiame Teiloro eilute nulinio aplinkoje, ją linearizuojame ir gauname lygtį:

$$x'(t) + \frac{\beta_0(\alpha_m - \beta_0)n}{\alpha_m} x(t-h) = 0. \quad (7)$$

Jos charakteringas kvazipolinomas:

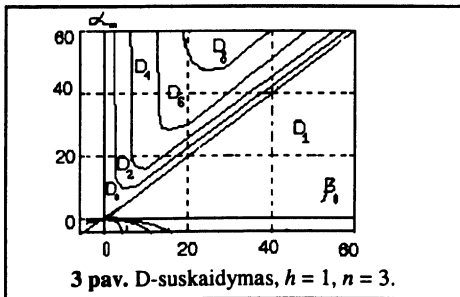
$$P(\lambda) = \lambda + \frac{(\alpha_m - \beta_0)\beta_0 n}{\alpha_m} e^{-h\lambda} = 0. \quad (8)$$

Parametrų α_m, β_0 plokštumoje išskiriame stabilumo sritį, atlikdami D-suskaidymą. Į lygtį (8) įstatome $\lambda = i\sigma$, išskiriame realią ir menamą dalis ir iš lygybės $\text{Re}P(\lambda) = \text{Im}P(\lambda) = 0$ gauname:

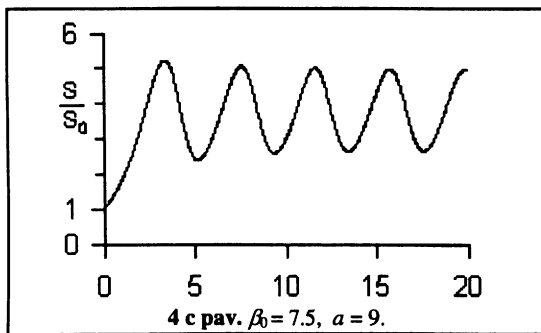
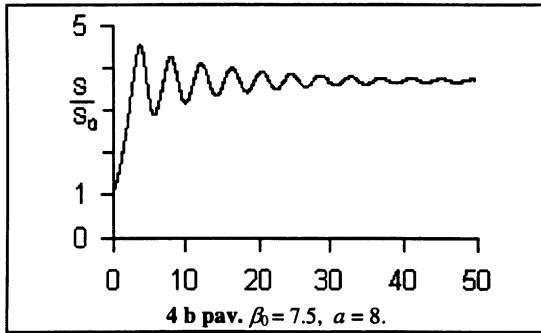
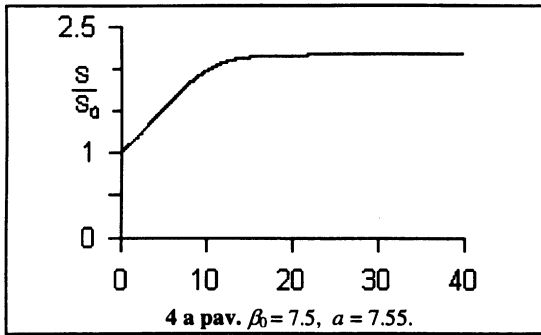
$$\alpha_m = \frac{\beta_0^2 n}{\beta_0 n - (\pi/2 + 2k\pi)/h}, \quad (9)$$

$k = 0, 1, 2, \dots$

Šalia kreivių (9) D-suskaidyme yra ypatinga kreivė, atitinkanti reikšmę $\lambda = 0$. Ją atitinka dvi tiesės: $\alpha_m = \beta_0$ ir $\beta_0 = 0$. D-suskaidymas pavaizduotas pav. 3.



Lygties (6) artutiniai sprendiniai pavaizduoti 4 a, 4 b ir 4 c pav.



6. Modelio, aprašomo modifikuotu Mono dėsniumi, analizė

Nagrinėsime diferencialinę lygtį su vėlavimu:

$$S'(t) = \frac{\alpha_m S(t-h)}{1 + a S^n(t-h)} - \beta_0 S(t). \quad (10)$$

Lygtis (10) turi dvi pusiausvyros būsenas $S(t) = 0$ ir $S(t) = \sqrt[n]{\frac{\alpha_m - \beta_0}{a\beta_0}}$.

Akivaizdu, kad nulinė pusiausvyros būseną nestabili.

Lygtyje (10) darome pakeitimą $S(t) = \sqrt[n]{\frac{\alpha_m - \beta_0}{a\beta_0}}(1 + x(t))$, skleidžiame Teiloro eilutę nulinio aplinkoje, linearizuojame ją ir gauname lygtį:

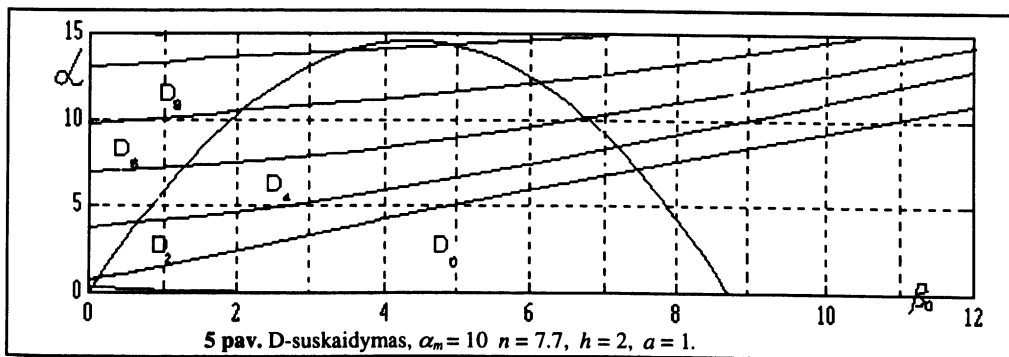
$$x'(t) + \left[\frac{\beta_0(\alpha_m - \beta_0)n}{\alpha_m} - \beta_0 \right] x(t-h) + \beta_0 x(t) = 0. \quad (11)$$

Jos charakteringas kvazipolinomas

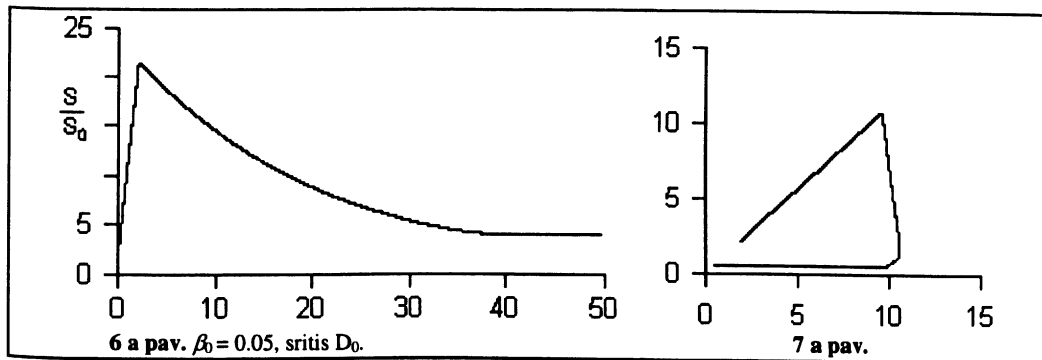
$$P(\lambda) = \lambda + \alpha \cdot e^{-h\lambda} + \beta_0 = 0, \quad (12)$$

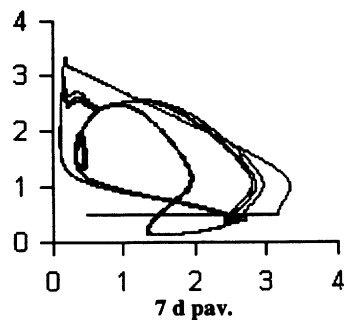
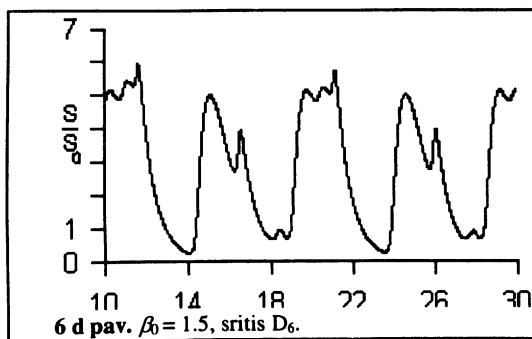
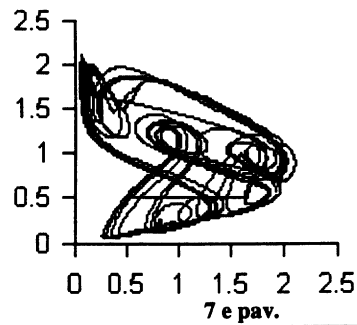
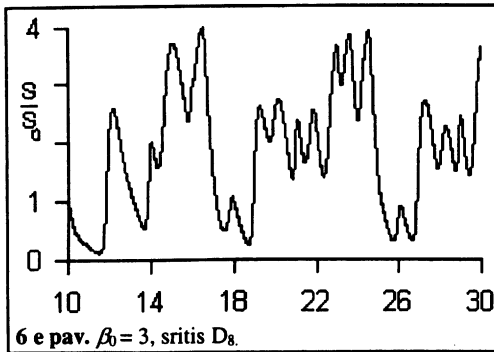
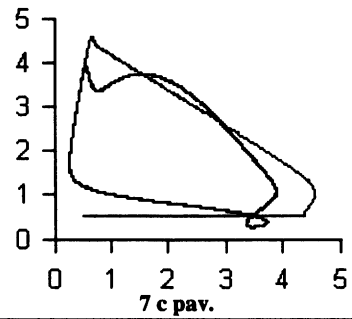
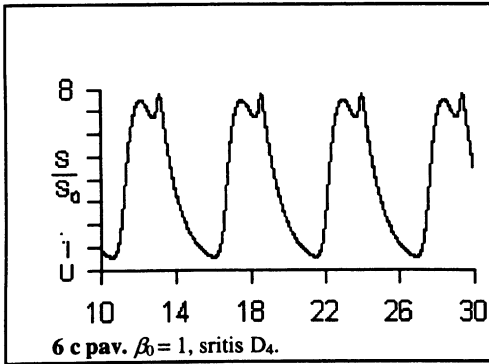
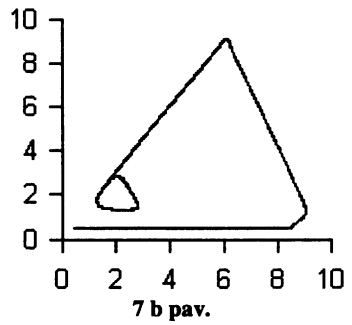
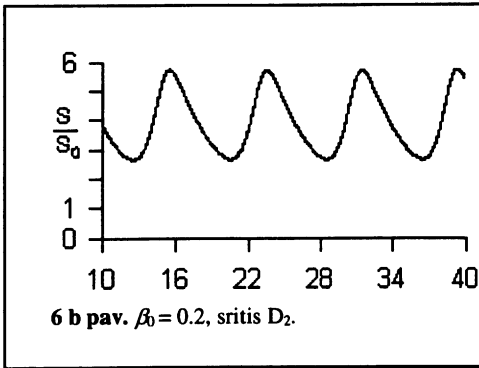
$$\text{kur } \alpha = \frac{(\alpha_m - \beta_0)\beta_0 n}{\alpha_m} - \beta_0.$$

Kvazipolinomo (12) D-suskaidymas parametru α ir β_0 plokštumoje pavaizduotas 5 pav.



Lygties (6) artutiniai sprendiniai pavaizduoti 6 a–e pav. 7 a–e pav. pavaizduotas vaizdas fazinėje plokštumoje, kur absčių ašyje atidėtas sprendinys $S(t)$, o ordinačių – $S(t-h)$.





Kaip matome iš 6d ir 6e pav., M. Mackey vadinamas chaosas reiškia kelių dažnių periodinių sprendinių superpoziciją, t.y. tokie “chaotiški” sprendiniai atsiranda kai charakteringas kvazipolinomas (12) turi 3 ir daugiau porų kompleksiskai sujungtinių šaknų su teigiamomis realiomis dalimis.

LITERATŪRA

- [1] Reimann H.A. *Periodic Diseases*, Philadelphia. - 1963.
- [2] Кинетика форменных элементов крови / Е.Мосягина и др., - Москва: Медицина, 1976.
- [3] Швитра Д. И. *Динамика физиологических систем*, Вильнюс : Моклас, 1989.
- [4] Колесов Ю.С., Швитра Д. И. *Автоколебания в системах с запаздыванием*. Вильнюс : Моклас, 1979.

Dinamic of blood pluripotential stem cell formation processes

D. Švitra, R. Retkutė

It has been suspected that periodical haematological deases arise because of abnormalities in the feedback mechanism that regulate blood cell number. It is generally believed that there exist the self maintaiting pluripotential stem cell population (PPSC) capable of producing committed stem cells specialised for the erithroid, myleoid or thromboid cell lines. The production of PPSC is regulated by two tipes of feedback mechanisms: (1) long range humoral mechanisms; (2) local environmental mechanisms. The property of these feedback mechanisms is the presence of time delays which arise, for example, because of finite cell maturation time. With the help of difference-differential equations the processes of the PPSC production are modeled. The models, which use logistic and Mono lows are linear analised and simulated by computer.