

MAGDALENA CUDAK  
MARCELINA BITENC

Instytut Inżynierii Chemicznej i Procesów Ochrony Środowiska, Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny, Szczecin

# Analiza modeli matematycznych bilansu populacji komórek

## Wprowadzenie

Systemy biologiczne charakteryzują się dużą złożonością i różnorodnością. Modele matematyczne stosowane do opisu dynamiki wzrostu komórek można klasyfikować wg różnych kryteriów. Mogą to być np. modele korpuskularne i niekorpuskularne [1]. Modele korpuskularne biorą pod uwagę fakt, że populacja komórek składa się z indywidualnych komórek, natomiast w modelach niekorpuskularnych traktuje się populację jako biofazę [1]. Według innego podziału modele matematyczne dzieli się na strukturalne i niestrukturalne [2]. Modele niestrukturalne są proste w budowie, ale w odróżnieniu od modeli strukturalnych nie uwzględniają kompleksowego zachowania komórek oraz reakcji wewnątrzkomórkowych. Modele matematyczne można również podzielić na dynamiczne i statyczne [2]. W modelach dynamicznych uwzględnia się zmienność w czasie parametrów charakteryzujących populację oraz możliwe jest określenie stanów przejściowych w populacji. Modele te wymagają jednak określenia parametrów kinetycznych oraz warunków początkowych.

Większość dostępnych w literaturze przedmiotu modeli matematycznych, opisujących dynamikę rozwoju systemu biologicznego, odnosi się do populacji komórek jako ciągłej lub skupionej biofazy, czyli przyjmuje się w nich, że komórki zachowują się jako układ jednorodny [3]. Natomiast modele, które opisują niejednorodną i rozproszoną naturę wzrostu komórek oraz zakładają, że populacja składa się z indywidualnych komórek nazywane są modelami bilansu populacji. Takie modele, w odróżnieniu od modeli, które przewidują jedynie średnie własności populacji, umożliwiają określenie rozkładów wielkości opisujących właściwości komórek [3]. Przeważnie modele bilansu populacji komórek stanowią deterministyczną formę korpuskularno – strukturalnego modelu matematycznego.

Przedmiotem tej pracy jest analiza budowy modeli matematycznych stosowanych do opisu układów biologicznych.

## Równania bilansu populacji komórek

Ogólne równanie bilansu populacji zaproponowane przez Fredricksona i wsp. [4, 8] ma postać

$$\frac{\partial N(x,t)}{\partial t} + \nabla_s [\dot{X}(x,S)N(x,t)] = 2 \int_x^{x_{\max}} \Gamma(x',S)P(x,x',S)N(x',t)dx' - \Gamma(x,S)N(x,t) \quad (1)$$

gdzie:

$N(x,t)$  – funkcja gęstości liczbowej komórek w przestrzeni stanu,

$X(x,S)$  – szybkość zmian własności komórek,

$x'$  – fizjologiczny stan komórek macierzystych,  
 $x$  – fizjologiczny stan komórek potomnych.

Pierwszy człon po lewej stronie równania (1) oznacza akumulację komórek. Drugi człon oznacza utratę komórek ze stanu fizjologicznego ( $x$ ) z tego powodu, że komórki rosną. Pierwszy człon z prawej strony równania (1) opisuje szybkość powstawania nowych komórek. Całkowanie w tym członie wykonywane jest w całej  $r$ -wymiarowej przestrzeni stanu fizjologicznego. Drugi człon po prawej stronie równania (1) reprezentuje utratę komórek w wyniku podziału prowadzącego do powstania nowych komórek [4].

Funkcja intensywności podziału  $\Gamma(x,S)$  definiowana jest następująco [1]:

$$\Gamma(x,S) = \frac{f(x)}{1 - \int_0^s f(x')dx'} r(x,S) = \gamma(x)r(x,S) \quad (2)$$

gdzie:

$f(x)$  – funkcja gęstości prawdopodobieństwa podziału, która zależy jedynie od wielkości charakteryzującej komórkę np. od masy;

$r(x,S)$  – oznacza szybkość wzrostu komórki, która zależy od wielkości  $x$  charakteryzującej komórkę i stężenia pożywki  $S$ ;

$\gamma(x)$  – funkcja intensywności rozmnażania przez podział.

Zmienne w wyrażeniu opisującym szybkość wzrostu  $r(x,S)$  mogą być rozdzielone

$$r(x,S) = h(x)g(S) \quad (3)$$

gdzie:

$h(x)$  – szybkość wzrostu np. masy komórki,

$g(S)$  – stężenie pożywki. W szczególnych przypadkach przyjmuje się stałe stężenie pożywki  $g(S) = 1$ .

Podział komórki macierzystej  $x'$  na dwie komórki potomne  $x$  opisuje funkcja prawdopodobieństwa podziału  $P(x,x',S)$ . W przypadku, gdy nie zależy ona od stężenia pożywki ( $P(x,x',S) = P(x,x')$ ) można ją zdefiniować zgodnie z rozkładem beta symetrycznym z parametrem  $q$  jako [1]:

$$P(x,x') = \frac{1}{B(q,q)} \frac{1}{x'} \left(\frac{x}{x'}\right)^{q-1} \left(1 - \frac{x}{x'}\right)^{q-1} \quad (4)$$

## Podział modeli bilansu populacji

W zależności od liczby własności komórki lub zmiennych używanych do opisu stanu pojedynczej komórki w danym okresie czasu modele bilansu populacji można podzielić na modele jedno- lub wielowymiarowe [3]. Jedną z podstawowych wielkości opisujących populację komórek jest ich wiek. Wiek komórek jest dobrym wskaźnikiem określającym stan

populacji organizmów wyższych, wielokomórkowych, dla których można otrzymać dokładne dane związane z wiekiem poszczególnych organizmów [5]. Przyjęcie wieku organizmów jako wskaźnika określającego populację jest możliwe jedynie w przypadku, gdy występuje ograniczony zbiór organizmów w ściśle określonych warunkach środowiskowych [5]. To podejście jest utrudnione w przypadku rozpatrywania dużych populacji mikroorganizmów [5]. Pierwsze liniowe modele matematyczne, uwzględniające wiek jako czynnik charakteryzujący populację, zostały opracowane w pierwszej połowie ubiegłego wieku przez *Skarpe* i *Lotka* (1911) oraz *McKendricka* (1926) [6]. Autorzy ci przyjęli, że wiek jest zmienną strukturalną i najprawdopodobniej zależy jedynie od żywotności i szybkości obumierania populacji. Natomiast pierwsze nieliniowe ciągłe modele, uwzględniające wiek komórek, zostały zaproponowane około 50 lat później przez *Gurtina* i *MacCame* (1974) oraz *Hoppensteadta* (1974) [6]. Ogólne równanie bilansu populacji w postaci modelu strukturalnego, w którym zmienną jest wiek komórek [7], przedstawiono w tabelicy 1 (poz.1).

Kolejną cechą charakteryzującą komórkę jest jej masa. Masa może zostać zastąpiona przez inną własność mikroorganizmów, np. objętość lub zawartość białka. Przyjęcie masy jako cechy określającej stan organizmów jest wygodne, ponieważ jej rozkład w dużej populacji można szybko i dokładnie określić różnymi metodami [5]. Dlatego znacznie częściej zamiast bilansu populacji, w którym zmienną jest wiek komórki, stosuje się masowy bilans populacji [7] (Tabela. 1, poz. 2). W tym modelu funkcja szybkości wzrostu masy komórek  $r_m(m)$  przyjmuje postać liniową lub wykładniczą. W pierwszym przypadku masa pojedynczych komórek wzrasta liniowo w czasie, natomiast w drugim – masa ta wzrasta wykładniczo. W tym modelu funkcje szybkości wzrostu komórek  $r_m(m)$ , intensywności podziału  $\Gamma(m)$  oraz prawdopodobieństwa podziału  $P(m, m')$  zależą tylko od masy komórek [7].

Wielowymiarowym modelem bilansu populacji komórek jest model strukturalny „masowo – wiekowy”, w którym bierze się pod uwagę zarówno wiek, jak i masę komórek. Ponieważ populacja komórek jest bardzo zróżnicowana, nie można stosować jednego równania bilansu populacji odnoszącego się do wszystkich komórek. Z tego względu, *Liou* i wsp. [7] wprowadzili podział na tzw. „generacje”. Każda z tych generacji powstaje w określonym czasie. Według tego podziału, pierwsza generacja ( $k = 1$ ) składa się z komórek istniejących w czasie początkowym. Natomiast kolejną generację tworzą komórki potomne tych komórek, które należały do generacji wcześniejszej. W przypadku pierwszej generacji, w każdym z przedstawionych modeli znika człon związany z szybkością powstawania nowych komórek.

Na podstawie podziału morfologii grzybni *Justen* i wsp. [8] opracowali model bilansu populacji uwzględniający po-

Tablica 1  
Podział modeli matematycznych opisujących rozwój populacji komórek

Lp.	Wielkość w modelu	Równanie	Warunki początkowe lub brzegowe
1.	wiek [7]	$\frac{\partial N(a,t)}{\partial t} + \frac{\partial N(a,t)}{\partial a} = -\Gamma(a)N(a,t)$ w tym modelu $N(a,t)$ jest funkcją gęstości liczbowej komórek, $N(a,t)da$ jest to liczba komórek w przedziale wiekowym ( $a; a+da$ ), $N_0(a)$ oznacza funkcję gęstości liczbowej w czasie początkowym	$N(a,0) = N_0(a)$ $N(0,t) = 2 \int_0^{\infty} \Gamma(a)N(a,t)da$
2.	masa [7]	$\frac{\partial N(m,t)}{\partial t} + \frac{\partial [r_m(m)N(m,t)]}{\partial m} = 2 \int_0^m \Gamma(m')P(m,m')N(m',t)dm' = -\Gamma(m)N(m,t)$	$N(m,0) = N_0(m)$ $N_0(m)$ – początkowy rozkład masy komórek; $r_m(m)$ – funkcja szybkości wzrostu masy komórek.
3.	wiek i masa [7]	$\frac{\partial N_k(a,m,t)}{\partial t} + \frac{\partial N_k(a,m,t)}{\partial a} + \frac{\partial [r_m(m)N_k(a,m,t)]}{\partial m} = -\Gamma(a,m)N_k(a,m,t)$	$N(a,m,0) = N_0(a,m) \quad k = 1$ $N_k(0,m,t) = 2 \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} \Gamma(a',m')N_{k-1}(a',m',t)P(m,m')dm'da'$ $k \geq 2 \quad k$ – określa generację
4.	powierzchnia [8]	$\frac{\partial N(A,t)}{\partial t} = -\frac{\partial [N(A,t)f(A)]}{\partial A}$ $f(A) = -K(A - A')^G = \frac{dA}{dt}$ $A > A'$ $f$ jest funkcją szybkości fragmentacji, którą można zapisać w postaci równania; $K$ oznacza stałą szybkości fragmentacji [1/s], $G$ jest rzędem pola powierzchni rzutowej ( $A - A'$ ) w procesie fragmentacji, $A'$ jest minimalną powierzchnią, która nie może ulec fragmentacji.	$N(t) = \int_{A_{\min}}^{A_{\max}} N(A,t)dA$

wierzchnię grzybni  $A$ . Na podstawie fragmentacji tej powierzchni autorzy ci opracowali dynamiczne równanie bilansu populacji (Tabela 1, poz. 4). W tym modelu populację dzieli się na  $n$  klas. Klasa 0 zawiera nie tylko cząstki uzyskane przez fragmentację klasy 1, ale również fragmenty komórek rozbitych w czasie zachodzącego procesu fragmentacji.

### Podsumowanie

Modele matematyczne opisujące rozwój populacji komórek stanowią przydatne narzędzie do modelowania wzajemnych oddziaływań zachodzących wewnątrz populacji. Indywidualne cechy populacji są oznaczone przez wiek, masę, rozmiar lub inne parametry fizyczne. Głównym założeniem przy modelowaniu dynamiki rozwoju populacji jest uwzględnienie indywidualnych parametrów fizycznych komórek w czasie oraz wpływu środowiska na ich rozwój.

### LITERATURA

1. *N.V. Mantzaris, J.-J. Liou, P. Daoutidis, F. Srienc*: Journal of Biotechnology **71**, 157 (1999).
2. *N. Ishii, M. Robert, Y. Nakayama, A. Kanai, M. Tomita*: Journal of Biotechnology **113**, 281 (2004).
3. *N.V. Mantzaris, P. Daoutidis, F. Srienc*: Comp. Chem. Engng. **25**, 1411 (2001).
4. *A.G. Fredrickson, D. Ramkrishna, H.M. Tsuchiya*: Math. Biosci., **1**, 327 (1967).
5. *A.G. Fredrickson, N.V. Mantzaris*: Chem. Eng. Sci., **57**, 2265 (2002).
6. *L.M. Abia, O. Angulo, J.C. Lopez – Marcos*: Ecological Modelling **188**, 112 (2005).
7. *J.-J. Liou, F. Srienc, A.G. Fredrickson*: Chem. Eng. Sci. **52**, 9, 1529(1997).
8. *P. Justen, G.C. Paul, A.W. Nienow, C.R. Thomas*: Bioprocess Engineering **18**, 7 (1998).