

## МОДЕЛИ СТВОЛКЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Ершов Ю.А.

МГТУ им. Н.Э.Баумана, e-mail: [erшов@bmstu.ru](mailto:erшов@bmstu.ru)

Математические модели играют ключевую роль в развитии клинических систем культивирования стволовых клеток (СК).

Ранее была предложена квазихимическая модель роста популяций [1, 2], основанная на естественных параметрах жизненного цикла различных, в частности клеточных популяций. Эта модель верифицирована на большом экспериментальном материале культивирования клеток различных видов [3-6] и доказана ее адекватность.

В данной работе на основе квазихимической модели выведена математическая модель роста популяций СК и проведена ее верификация на доступном литературном материале.

Известны два основных пути (вербальная модель), по которым протекает деление (митоз) СК

1. Деление симметрично: образуются две исходно одинаковые дочерние клетки. Дальнейшее развитие этих двух клеток зависит от последующих условий среды.

2. Деление асимметрично: одна из дочерних клеток наследует свойства стволовой. В этой клетке в момент образования происходят изменения, в результате которых она дифференцируется.

Образовавшиеся при митозе дочерние клетки проходят свой клеточный цикл. В результате пул СК остается практически постоянным, а пул дифференцированных дочерних клеток растет, осуществляя регенерацию соответствующей ткани. Клеточный цикл состоит из четырех основных стадий:  $G_1$  – 1-й этап подготовки,  $S$  – синтез,  $G_2$  – 2-й этап подготовки,  $M$  – митоз. Кроме того, клетки могут переходить в стадию покоя  $G_a$ . Вербальная квазихимическая модель клеточного цикла, начиная с митоза-деления материнской клетки  $C_m$ , может быть представлена схемой в виде цепи последовательных стадий - периодов:  $C_1 \rightarrow C_2 \rightarrow C_3 \rightarrow C_m \rightarrow fC_m$  Или  $C_1 \rightarrow C_2 \rightarrow C_3 \rightarrow C_m \rightarrow C_a$  (1)

Здесь  $C_1$  - молодая клетка непосредственно после деления,  $C_2, C_3, C_m$  - последующие ее фазы развития до митоза,  $f$  - фактор размножения. Фазы  $C_1, C_2, C_3, C_m$  представляют соответственно клетки четырех возрастов – стадий  $G_1, S, G_2, M$ . Фазы  $C_1, C_2, C_3$  в совокупности называют интерфазой.

Стадии  $C_1, C_2, C_3, C_m, C_a$  – отображают различные состояния популяции, в которых могут находиться особи. Количественно эти состояния оцениваются по численности особей  $c_i$  в этих состояниях ( $i=1...a$ ), т.е. по населенности состояний. Объединение населенностей в векторной записи формирует вектор состояния  $(c_1, c_2, c_3, c_m, c_a)$  популяции. Компонентами вектора состояния являются численности особей в каждом из состояний.

В общем виде динамика *общей квазихимической модели роста* может быть описана системой интегро-дифференциальных или разностных уравнений. Даже в простых случаях аналитические решения таких систем уравнений как правило неизвестны. Однако, основные свойства решений могут быть изучены на редуцированных системах. Редуцированная система псевдохимических реакций, дающая упрощенное описание развития популяции в виде укороченной цепи (1) из двух стадий - роста (интерфаза) и деления (митоз), дополненная стадией самоингибирования (*двухстадийная модель роста*

В предположении постоянства количеств субстратов  $M_1, M_2$  кинетика роста популяции, состоящей из особей  $C_1$  и  $C_m$ , описывается системой из двух дифференциальных уравнений:

$$dc_1/dt = -p_x c_1 + f b c_m + w_1 - d c_1 \quad (2)$$

$$dc_m/dt = p c_1 - b_x c_m - a c_1 c_m \quad (2a)$$

Здесь  $c_1, c_m$  - количества растущих и митотических клеток;  $a, b, p$  - кинетические коэффициенты автоингибирования, рождения (разветвления), и роста популяционной цепи. В коэффициенты  $p$  и  $b$  включены постоянные количества субстратов  $M_1$  и  $M_2$ ,  $f$  - коэффициент размножения,  $w_1$  определяет приток растущих клеток популяции данного вида из внешнего источника.

Коэффициенты  $b_x$  и  $p_x$  – функции (в частности линейные) от концентраций  $x_1$  и  $x_2$  ингибиторов  $X_1$  и  $X_2$ :  $p_x = p + d_1, b_x = b + d_2$ , где  $d_1 = d_{11}x_1 + d_{12}x_2, d_2 = d_{21}x_1 + d_{22}x_2$ . (3)

Квазихимическая модель (2) может быть применена для количественного описания накопления дифференцированных клеток на основе пула СК (процесс, осуществляемый для регенерации пораженных тканей). Верификация математической модели на обширном, опубликованном в литературе материале, показывает хорошее согласие с экспериментами.

### Литература

1. Ю.А.Ершов, Теория цепного роста и ингибирования биологических популяций химическими агентами. // Докл.РАН, 1997, т.352.№5, 1-4.
2. Ю.А.Ершов, Квазихимические модели роста биологических популяций под действием ингибиторов и промоторов. Ж. Физ. Хим., 1998, т. 72, №3с. 553-559.