

УДК 577.31+577.171.53

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК КРОВИ У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ ДОНОРОВ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*. 2. МОДЕЛИРОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ СВЯЗАННЫХ ДИСКРЕТНЫХ ЦЕПОЧЕК ГИНЗБУРГА–ЛАНДАУ

А. А. Березин, К. А. Березин

*Два цикла дифференцировки клеток крови интерпретировались в виде двух цепочек взаимосвязанных аттракторов в рамках динамики двух параметрически связанных дискретных цепочек уравнений Гинзбурга–Ландау. Наличие колебаний концентраций клеток крови *in vitro* интерпретировалось как результат биений в решениях цепочек связанных уравнений, описывающих динамику переходов между аттракторами, моделирующими различные состояния дифференцировки клеток. Возникновение лейкоза в рамках модели описано как уменьшение размерности аттрактора в модели дифференцировки клеток крови *in vitro*, описываемых с помощью цепочки Гинзбурга–Ландау, и перехода из цикла сложных аттракторов в цепь основных состояний клеточной дифференцировки в цикл простых аттракторов дифференцировки лейкемических (опухолевых) клеток.*

В работе [1] приведена математическая модель колебаний концентраций сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и опухолевых (лейкемических) клеток в условиях *in vitro* в крови здоровых доноров и больных лейкозом. Изложенная модель позволила описать полученные экспериментальные результаты. Вместе с тем, интерпретация

физического механизма возникновения лейкоза из здоровых клеток крови требует фундаментального подхода с позиции динамических систем.

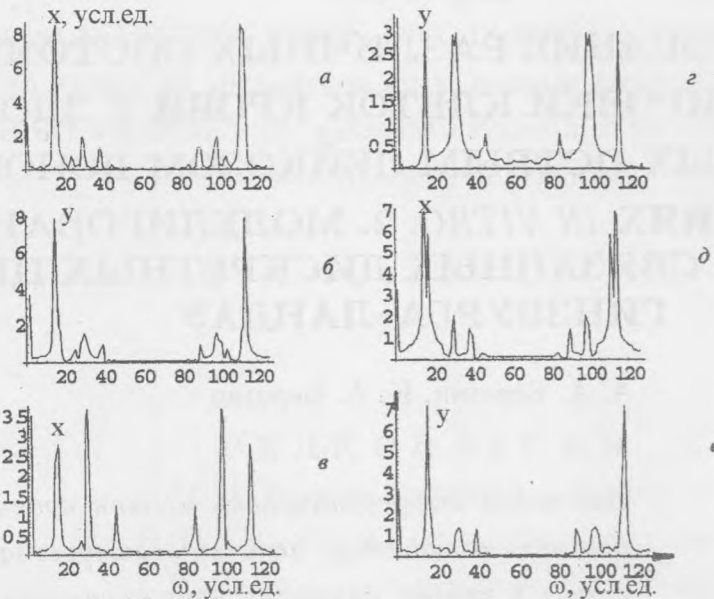


Рис. 1. Спектры колебаний концентраций, соответствующие различным последовательным этапам дифференцировки клеток крови в условиях *in vitro* у здоровых доноров в виде обратимого перехода между основными сложными аттракторами, интерпретируемыми в качестве различных состояний дифференцировки здоровых клеток. Фурье образы сложных аттракторов (они имеют пьедестал в отличие от линий обычных колебаний) на рисунках а, б соответствуют сегментоядерным нейтрофилам и лимфоцитам в первом и втором циклах, в, г – лимфоцитам и нейтрофилам в середине обоих циклов и д, е – нейтрофилам и лимфоцитам в конце обоих циклов.

В целях построения фундаментальной физической модели процесса дифференцировки здоровых клеток крови в лейкемические была рассмотрена следующая гипотеза. Работой А. В. Гапонова–Грехова и др. [2] было показано, что нелинейное взаимодействие коллективных и локальных возбуждений в цепочке последовательно связанных автогенераторов ван-дер-полевского типа, описываемых дискретной цепочкой уравнений Гинзбурга–Ландау, может привести к установлению в системе режима стохастических автоколебаний, образом которых является странный аттрактор. С другой стороны, работой В. И. Юдовича [3] было показано, что уравнение Ван дер Поля с запаздыванием путем замены переменных может быть приведено к системе уравнений Лоренца. Это позволяет рассматривать цепочку Гинзбурга–Ландау как цепочку связанных аттракторов

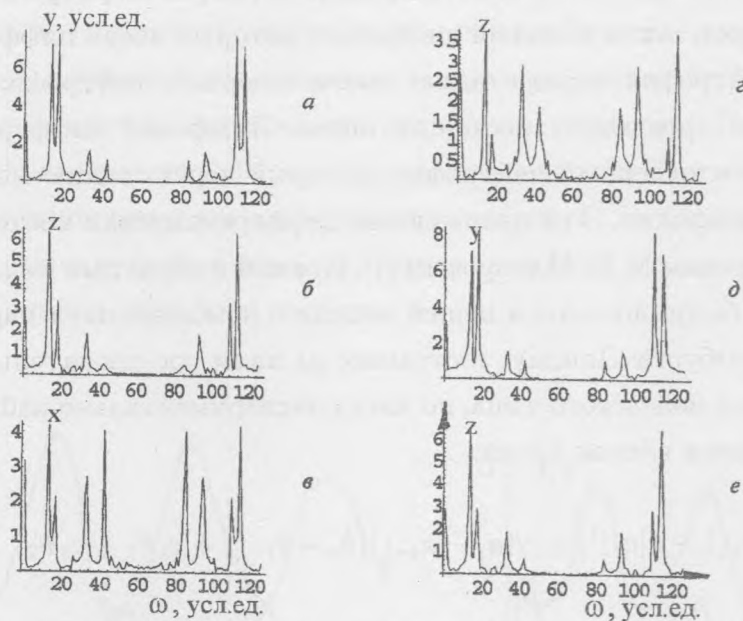


Рис. 2. Спектры колебаний концентраций, соответствующие различным последовательным этапам дифференцировки клеток крови в условиях *in vitro* у больных острым лейкозом в виде обратимого перехода между сложными (а, в, д) и простыми (б, г, е) аттракторами, интерпретируемыми в качестве различных состояний дифференцировки здоровых (лимфоцитов) и лейкоэмических (опухолевых) клеток. Фурье образы простых аттракторов имеют расщепленный пьедестал в отличие от сплошного пьедестала у сложных аттракторов и на рисунках а, б соответствуют лимфоцитам и опухолевым клеткам в первом и втором циклах, в, г – нейтрофилам и опухолевым клеткам в середине обоих циклов, и д, е – лимфоцитам и опухолевым клеткам в конце обоих циклов.

в пространстве времен запаздывания и собственных частот автогенераторов цепочки. Предположим, что различные типы клеток крови представляются в виде динамической последовательности переходов между различными аттракторами в пространстве времен дифференцировки T_x, T_y, T_z, T_k клеток крови и собственных частот ω_1, ω_2 – колебаний концентраций клеток и ω_3, ω_4 – механических колебаний в молекуле ДНК в рамках дискретной цепочки Гинзбурга–Ландау [2], находящейся под действием внешнего шума, моделирующего тепловое воздействие окружающего раствора на клетки. В этом случае модель дифференциальной активности генов сводится к поддержанию соответствующего количества состояний дифференцировки клеток крови, наблюдаемых в эксперименте, т.е. к определенной размерности аттрактора в динамической системе. При этом существуют как прямой, так и обратный циклы дифференцировки клеток крови по

следующей схеме. В прямом цикле сегментоядерный нейтрофил дифференцируется в палочкоядерный нейтрофил, затем в малый лимфоцит, который вновь дифференцируется в сегментоядерный нейтрофил через стадию палочкоядерного нейтрофила. Обратный цикл дифференцировки происходит несколько иначе. Лимфоцит дифференцируется в моноцит, затем в сегментоядерный нейтрофил, который через стадию моноцита вновь дифференцируется в лимфоцит. Эти направления дифференцировки клеток крови были экспериментально получены М.С. Макаровым [4]. Прямой и обратный циклы дифференцировки клеток крови были описаны в нашей модели с помощью двух параметрически связанных цепочек Гинзбурга–Ландау, состоящих из пяти последовательно связанных автогенераторов ван-дер-полевского типа, по числу экспериментально наблюдаемых состояний дифференцировки клеток крови:

$$\begin{aligned}\frac{da_j}{dt} &= a_j(1 - \delta|a_j|^2) + \gamma(a_j - a_{j-1})(b_j - b_{j-1}) + c_1 F_1 + c_2 F_2, \\ \frac{db_j}{dt} &= b_j(1 - \delta|b_j|^2) + \gamma(b_j - b_{j-1})(a_j - a_{j-1}) + c_1 F_1 + c_2 F_2,\end{aligned}\quad (1)$$

где a_j, b_j – Фурье спектры, соответствующие различным состояниям дифференцировки сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов соответственно; ω_1, ω_2 – начальные частоты колебаний концентраций клеток крови, соответствующие начальным состояниям дифференцировки в первом и во втором циклах; $j = 1, 2, \dots, 5$ – число состояний дифференцировки в первом и во втором циклах, δ, γ – коэффициенты нелинейности и параметрического взаимодействия циклов соответственно. Функция F_1 описывает пуассоновский случайный процесс, моделирующий случайные колебания концентрации белков плазмы крови; вероятность того, что на интервале времени $(t, t + h)$ произойдет один или несколько скачков концентрации, равна:

$$P_j(h) = 1 - \exp(-\lambda h). \quad (2)$$

Здесь λ – константа. Функция F_2 описывает гауссовский случайный процесс с плотностью вероятности $p(y)$, моделирующий тепловые флуктуации подвижности белков в растворе:

$$p(y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{(y - \mu)^2}{2\sigma^2}\right). \quad (3)$$

Здесь μ и σ^2 – среднее значение и дисперсия величины y . Функции F_1 и F_2 были реализованы с помощью стандартных программных операторов. Коэффициенты c_1 и c_2

изменялись от 0 до 0.1. Считаем, что функции F_1 и F_2 не зависят от a_j, b_j . Численное исследование системы (1) показало, что режим биения – хаос или сложный возврат ФПУ – в такой цепочке стабилизирован в широком диапазоне частот ω_1, ω_2 (от $\frac{\omega_2}{\omega_1} = 2$ до $\frac{\omega_2}{\omega_1} = 10$) и амплитуд внешних сил случайного характера F_1, F_2 (c_1 и c_2 изменялись от 0 до 0.4). Если сравнить Фурье образы начальных (а, б) и конечных циклов (д, е) в модели дифференцировки клеток крови *in vitro* (рис. 1, 2), то можно сделать вывод, что режим обратимого перехода между аттракторами (или различными Фурье спектрами) имеет место в динамике обеих цепочек.

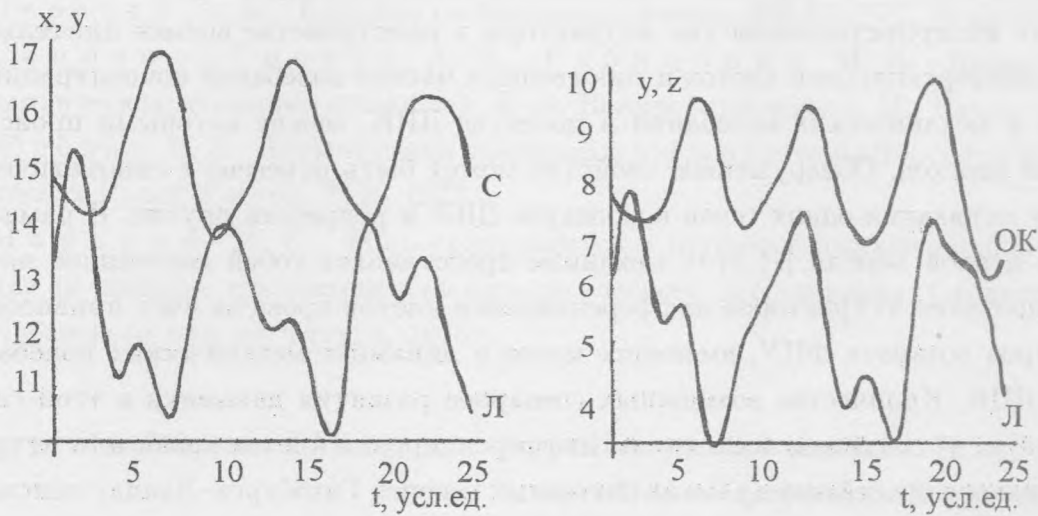


Рис. 3. Результат моделирования колебаний концентраций сегментоядерных нейтрофилов (С) и лимфоцитов (Л) в условиях *in vitro* в крови здоровых доноров в рамках связанных дискретных цепочек Гинзбурга–Ландау (верт. ось – концентрация клеток в 1 мм^3 , единицы условные).

Рис. 4. Результат моделирования колебаний концентраций лимфоцитов (Л) и опухолевых клеток (ОК) в условиях *in vitro* в крови больных острым лейкозом в рамках связанных дискретных цепочек Гинзбурга–Ландау (верт. ось – концентрация клеток в 1 мм^3 , единицы условные).

На рис. 3 приведены графики компьютерного моделирования динамики биений между Фурье спектрами, отражающими состояния дифференцировки сегментоядерных нейтрофилов (с) и лимфоцитов (л) в условиях *in vitro*. Как видно из графиков (рис. 3) фазы колебаний стабильны и их дрейфа практически не наблюдается, как и в эксперименте

[1]. В случае уменьшения количества уравнений цепочки на единицу, при моделировании биений между Фурье спектрами (рис. 2), отражающими состояния дифференцировки лимфоцитов (л) и опухолевых клеток (ок) *in vitro*, наблюдается дрейф фаз колебаний концентраций (рис. 4), что соответствует экспериментальным данным [1].

Таким образом, моделирование процесса биений между Фурье спектрами, отражающими состояния дифференцировки сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов в крови здоровых доноров и лимфоцитов и опухолевых клеток у больных острым лейкозом в условиях *in vitro*, в рамках динамики поведения связанных дискретных цепочек Гинзбурга–Ландау показало, что различные состояния дифференцировки клеток крови могут быть интерпретированы как аттракторы в пространстве времен длительности процесса дифференцировки клеток и собственных частот колебаний концентраций клеток крови и механических колебаний в молекуле ДНК, между которыми происходит обратимый переход. Обнаруженное свойство может быть отнесено к гипотетическому механизму активации одних генов в молекуле ДНК и репрессии других. В рамках результатов первой модели [1] этот механизм представляет собой постоянное внешнее структурирование аттракторов дифференцировки клеток крови за счет привнесения в них спектров возврата ФПУ, имеющих место в динамике механических колебаний в молекуле ДНК. Количество возможных сценариев развития динамики в этой системе соответствует устойчивым состояниям дифференцировки клеток крови или аттракторам. Возникновение лейкоза в рамках связанных цепочек Гинзбурга–Ландау описано как уменьшение размерности аттракторов дифференцировки клеток крови *in vitro*, возникающее в силу генетических изменений в клетках крови, и приводящее к переходу из цикла сложных аттракторов состояний дифференцировки, т.е. здоровых клеток, в цикл простых аттракторов состояний дифференцировки, описывающих популяцию опухолевых или лейкоэмических клеток. Как было показано в первой модели [1], причиной уменьшения размерности аттрактора является изменение колебательных параметров молекулы ДНК в результате нарушения ее структуры или фрагментации самой молекулы (внедрение вируса, радиационное поражение, инкорпорация в молекулу канцерогенных веществ). В целях упрощения, в модели, использующей связанные цепочки Гинзбурга–Ландау, влияние этих изменений молекулы ДНК сведено к уменьшению размерности цепочки, в связи с тем, что моделирование этих изменений было осуществлено в первой модели. В результате моделирования получено качественное соответствие результатов модели наблюдаемым экспериментальным данным.

Таким образом, использование фундаментального подхода, связанного с приме-

нием цепочки Гинзбурга–Ландау, позволило получить описание механизма перехода здоровых клеток крови в лейкоэмические как уменьшение размерности аттракторов в динамической системе, что представляет собой качественно новый результат, который не был очевиден при первоначальном математическом моделировании экспериментальных результатов [1].

Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] Б е р е з и н А. А. Краткие сообщения по физике ФИАН, N 7, 42 (2003).
- [2] Г а п о н о в – Г р е х о в А. В., Р а б и н о в и ч М. И. Автоструктуры, хаотическая динамика ансамблей. В кн. Нелинейные волны. М., Наука, 1987, с. 7.
- [3] Ю д о в и ч В. И. Асимптотика предельных циклов системы Лоренца при больших числах Рэля. Ростов, РГУ, 1977.
- [4] М а к а р о в М. С. Роль гранулоцитов в процессе воспалительной регенерации по данным сравнительного цитологического исследования. Ставрополь, Изд. Кубанского мед. института, 1975.

Институт общей физики РАН

Поступила в редакцию 29 апреля 2003 г.
После переработки 12 сентября 2003 г.