

VĒŽA AUDZĒJA SVĀRSTĪBU ANALĪZE ANGIOĢENĒZES MODEĻOS *Tumour Oscillation Analysis in Angiogenesis Models*

P. Daugulis

Rēzeknes Augstskola, Inženieru fakultāte, Datorzinātņu un matemātikas katedra
Atbrīvošanas al. 90, Rēzekne, LV-4600, e-mail: pdk@ru.lv

Abstract

In this paper we describe Hopf point analysis for several systems of ordinary and time delay differential equations which encode the most important assumptions concerning angiogenesis processes induced by tumours. It is shown that in most cases Hopf points exist only if time delays are nonzero and for most nonzero time delays there are Hopf points in these families of models.

Keywords: *Hopf points, angiogenesis, ordinary differential equations, time delay differential equations.*

Ievads

Angioģenēze jeb asinsvadu tīkla attīstība ir vispāratzīts svarīgs faktors cieta vēža audzēja dinamikā [1]. Šajā rakstā mēs modelējam angioģenēzi kā zemāk aprakstītu apakšprocesu superpozīciju. Vēža audzēja šūnas var dalīties vai mirt – notiek audzēja šūnu *proliferācijas* un *nāves* procesi. Sasniedzot noteiktus izmērus un, attiecīgi, noteiktu kritisku tilpuma un virsmas laukuma attiecības vērtību, vēža audzējam sāk pietrūkt skābekļa un barības vielu – iestājas audzēja hipoksija. Šādā stāvoklī vēža audzēja šūnas sintezē un izdala proteīnus, kas stimulē nenobriedušo asinsvadu formāciju tādējādi palielinot audzēja asinsapgādi [2]. Viens no svarīgākajiem šādiem proteīniem ir VEGF (vascular endothelial growth factor). VEGF koncentrācijas palielināšanās izraisa nenobriedušos asinsvadus veidojošo endoteliālo šūnu pastiprinātu vairošanos, palielina brīvo endoteliālo šūnu mobilitāti, kas rezultātā izraisa pastiprinātu nenobriedušo asinsvadu veidošanos - *formāciju*. VEGF arī nodrošina nenobriedušo asinsvadu integritāti, un tā nepietiekamība izraisa nenobriedušo asinsvadu sabrukšanu jeb *regresiju* [3]. Papildus tam vēža audzēja šūnas izdala Ang1 proteīnu, kas saista Tie2 receptoru un paātrina nenobriedušo asinsvadu nobriešanu jeb *maturāciju* [4]. Nenobriedušos asinsvadus veido endoteliālās šūnas un nobriedušie asinsvadi tiek iegūti no nenobriedušajiem maturācijas procesā, kurā nenobriedušajiem asinsvadiem tiek pievienots pericītu slānis. Pēdējais apakšprocess, kas tiek modelēts šajā rakstā ir nobriedušo asinsvadu pericītu slāņa atdalīšanās jeb nobriedušo asinsvadu *destabilizācija*. Nenobriedušo asinsvadu un vēža audzēja šūnas izdala Ang2 proteīnu, kas bloķē Ang1-Tie2 saiti, tādējādi apturot angioģenēzes procesu un izraisot pretēju procesu – nobriedušo asinsvadu destabilizāciju [5]. Ang1/Ang2 attiecība nosaka to, kurš no procesiem dominē – maturācija vai destabilizācija.

Jāatzīmē ir arī tas, ka visi angioģenēzes apakšprocesu notiek ar laika aizturi, kuras vērtība ir dažāda dažādiem apakšprocesiem. Vislielākā zināmā laika aizture angioģenēzē ir asinsvadu dinamikā, visas zināmās laika aiztures vērtības proteīnu indukcijas procesos ir ievērojami (vairāk nekā 10 reizes) mazākas nekā tipisks laika intervāls, kurā var notikt asinsvadu sistēmas izmaiņa.

Eksperimentālu pētījumu [6] un diskretu modeļu analīzes rezultātā [7] ir iegūti novērojumi, ka noteiktos apstākļos un stadijās vēža audzēja izmēri nav monotoni augošas laika funkcijas, bet tiem ir svārstību raksturs. Acīmredzami, no medicīniskiem apsvērumiem ir skaidrs, ka oscilējošs vēža audzēja stāvoklis ir labāks nekā monotoni augošs, tāpēc, ka oscilācijas pagarina slimības neterminālo stadiju. Mēs varam uzdot jautājumus par to, kādi nosacījumi un atgriezeniskās saites ir svarīgas, lai oscilācijas būtu iespējamās, un vai ir iespējams ar terapeitiskām metodēm uzturēt vēža audzēju oscilējošā stāvoklī neierobežoti ilgi. Šī vēlme stimulē mūs definēt vienkāršus angioģenēzes modeļus kā parasto pirmās kārtas

diferenciālvienādojumu sistēmas (PDVS) un parasto diferenciālvienādojumu sistēmas ar laika aizturi (PDVSLA). Mūsu viedoklis ir tāds, ka jebkura saprātīga parciālo diferenciālvienādojumu sistēmas reprezentācijas vai citas reprezentācijas redukcija uz parasto diferenciālvienādojumu sistēmas reprezentāciju angioģenēzes procesiem saglabās aprakstītās pamatīpašības.

Šajā rakstā mēs definējam vairākas daudzparametru PDVS un PDVSLA saimes, kurās ir iekodēti vissvarīgākie zināmie fakti un pieņēmumi par vēža audzēja izraisītajiem angioģenēzes procesiem. Mūsu viedoklis ir tāds, ka par šiem modeļiem ir vērts uzdot kvalitatīvus jautājumus par sistēmas uzvedību lokāli attiecībā uz laiku. Šādu jautājumu piemēri ir nekustīgie punkti un to stabilitāte un Hopfa punktu eksistence. Sakarā ar to, ka mēs esam ieinteresēti vēža audzēja un apkārtējās asinsvadu sistēmas periodiskas vai kvaziperiodiskas uzvedības izpētē, mēs analizējam šos modeļus attiecībā uz Hopfa punktu eksistenci (skat. III nodaļu). Mūsu mērķis ir noteikt, vai Hopfa punkti eksistē dotajā modelī. Mēs parādām, ka netriviāli Hopfa punkti eksistē tikai modeļos, kuros ir laika aizture. Papildus tam, mēs parādām, ka visi bioloģiski iespējamie nekustīgie punkti (ar pozitīvu vēža audzēja izmēru) ir Hopfa punkti, ja laika aiztures ir pozitīvas.

Vispārīgi pieņēmumi par modeļiem

Mēs uzskatām, ka angioģenēzes modeļos ir trīs mainīgu bezdimensionālu bioloģisku lielumu jeb kompartmentu grupas:

- vēža audzēja šūnu skaits (apzīmēts ar N),
- angioģenēzes procesos iesaistīto proteīnu daudzumi vēža audzēja apkārtņē (piemēram, P_1 ir proteīns, kas kontrolē nenobriedušo asinsvadu formāciju un regresiju, P_2 ir proteīns, kas kontrolē maturāciju u.c.),
- asinsvadu sistēmas efektīvais tilpums (pilnais, nenobriedušo vai nobriedušo asinsvadu tilpums, apzīmēts ar V , V_1 vai V_2) vēža audzēja apkārtņē.

Mēs apskatām tikai PDVS vai PDSLAs. Acīmredzot mūs interesē tikai pozitīvas N vērtības un nenegatīvas pārējo mainīgo lielumu vērtības.

Visos modeļos mēs pieņemam sigmoidālo signālu dinamiku šādā nozīmē. Ja ir process, kura rezultātā notiek pāreja no mainīgā A uz mainīgo B (piemēram, nenobriedušo asinsvadu maturācijas rezultātā notiek nenobriedušo asinsvadu mainīgā samazināšanās un nobriedušo asinsvadu mainīga palielināšanās) un pārejas intensitāte ir atkarīga no mainīgā C , tad diferenciālvienādojumos, kas apraksta kompartmentu A un B dinamiku ir locekļi formā $\pm f(C)A$, kur f ir sigmoidāla funkcija – gluda, monotona funkcija, kuras grafikam ir abas horizontālās asimptotas. Tāda signāla funkcijas formas izvēle ir saistīta ar to, ka saskaņā ar eksperimentāliem novērojumiem bioloģisko procesu intensitāte nemainās, ja signāla vērtība atrodas ārpus noteikta jūtīguma intervāla un ir monotoni atkarīga no signāla vērtības jūtīguma intervālā. Mūsu analizē nav nepieciešams zināt šo sigmoidālo funkciju precīzu formu, un mēs neceram, ka to ir viegli iegūt, apstrādājot eksperimentu datus. Varam atzīmēt, ka datorsimulācijās ir ērti izmantot elementārās funkcijas formā $f(x) = \frac{1}{1 + e^{k(x+s)}}$.

Mēs pieņem, ka vēža audzēja dinamiku nosaka skābekļa un barības vielu pieejamība. Katrai vēža audzēja šūnai laika vienībā piegādātais skābekļa un barības vielu daudzums ir proporcionāls summārajam asinsvadu tilpumam audzēja iekšienē un apkārtņē.

Lai ņemtu vērā šo apstākli, mēs definējam papildus mainīgos, ko saucam par *efektīvajiem asinsvadu blīvumiem* (E_1, E_2 un E - attiecīgi nenobriedušo, nobriedušo un pilnais asinsvadu blīvums) un kuri tiek aprēķināti, izdalot asinsvadu tilpumu ar audzēja šūnu

skaitu [7]. Lai vienkāršotu modeļus, mēs pieņemam, ka asinsvadu sienu caurlaidības spēja (perfūzija) nenobriedušajiem un nobriedušajiem asinsvadiem ir vienāda. Vēža audzēja šūnu skaita N dinamikai mēs pieņemam vienkāršu Maltusa vienādojumu šādā formā:

$$\frac{dN(t)}{dt} = f_1(E)N(t), \quad (1)$$

kur f_1 ir augoša sigmoidāla funkcija, kura apraksta audzēja šūnu proliferāciju un nāvi:

$$f_1(0) < 0, \quad \lim_{x \rightarrow +\infty} f_1(x) > 0 \quad (2)$$

Attiecībā uz proteīnu kompartmentu dinamiku mēs pieņemam, ka tos var izdalīt audzējs un nenobriedušie asinsvadi, tie var degradēties dabiskā sabrukšanas procesā un (vienā modelī) tos var absorbēt nenobriedušie asinsvadi, kas atrodas formācijas stadijā. Attiecībā uz asinsvadu kompartmentu dinamiku mēs pieņemam, ka tā ir četru procesu superpozīcija: notiek nenobriedušo asinsvadu formācija un regresija, nenobriedušo asinsvadu maturācija un nobriedušo asinsvadu destabilizācija. Mēs pieņemam, ka šie procesi tiek regulēti ar sigmoidālām signālfunkcijām, kas ir atkarīgas no noteiktu proteīnu daudzuma. Mēs apskatām arī modeļus, kuros audzēja proliferācijas/nāves signāliem un asinsvadu dinamikas signāliem ir laika aizture.

Diferenciālvienādojumu sistēmu lokālo svārstību analīzes - Hopfa punktu matemātiskais aparāts

Šajā nodaļā mēs atgādināsim lasītājam svarīgākos faktus par Hopfa punktiem parasto diferenciālvienādojumu sistēmās un parasto diferenciālvienādojumu sistēmās ar laika aizturi [8, 9]. Pieņemsim, ka ir dota autonoma pirmās kārtas PDVS

$$v' = F(v, \mu), \quad (3)$$

kur $v \in R^n$ ir sistēmas mainīgo lielumu vektors un $\mu \in R^m$ ir sistēmas parametru vektors. Mēs neprecizējam naturālā skaitļa m vērtību, jo tā ir atkarīga no sigmoidālo funkciju formas. Mēs teiksim, ka sakārtots pāris $(v_0, \mu_0) \in R^n \times R^m$ ir Hopfa punkts, ja eksistē $\varepsilon > 0$ tāds, ka eksistē gluda funkcija $\varphi: [-\varepsilon, \varepsilon] \rightarrow R^n \times R^m$, $\varphi(\xi) = (v_\xi, \mu_\xi)$, kas apmierina šādas īpašības:

- $\varphi(0) = (v_0, \mu_0)$,
- $F(\varphi(\xi)) = 0$ visiem $\xi \in [-\varepsilon, \varepsilon]$
- linearizācijas matricai (skat. zemāk) punktā (v_ξ, μ_ξ) ir vismaz viens pāris kompleksi saistītu kompleksu īpašvērtību $\alpha(\xi) \pm i\beta(\xi)$ visiem $\xi \in [-\varepsilon, \varepsilon]$ un izpildās nosacījumi $\alpha(0) = 0$, $\alpha'(0) \neq 0$, $\beta(0) \neq 0$,
- visām pārējām linearizācijas matricas īpašvērtībām, izņemot $\pm i\beta(0)$, reālās daļas ir atšķirīgas no 0.

Tehniskā ziņā atrast sistēmas Hopfa punktus PDVS ar gludām labās puses funkcijām nozīmē atrast visus nekustīgos punktus (kas ir atkarīgi no sistēmas parametriem), atrast īpašvērtības raksturīgajai matricai $M - \lambda I$, kur $M = \left\{ \frac{\partial F_i}{\partial v_j} \right\}_{i=1, j=1}^{n, n}$ ir sistēmas linearizācijas matrica nekustīgā punktā, atrast nosacījumus, kuriem ir jāizpildās, lai tieši vienam īpašvērtību pārim reālā daļa būtu 0, parādīt, ka nekustīgo punktu virsma šķeļ imagināra īpašvērtību pāra eksistences virsmu un atrast asociēto likni. Īpašvērtības ir raksturīgā vienādojuma

$$\det(M - \lambda I) = 0 \tag{4}$$

saknes.

Parasto diferenciālvienādojumu sistēma ar laika aizturi ir jāanalizē līdzīgā veidā ar to atšķirību, ka raksturīgais vienādojums ir transcendentis. Pieņemsim, ka ir PDSLĀ ar aiztures vektoru $\tau = (\tau_1, \dots, \tau_k)$. Apzīmēsim $v_\tau = v(t - \tau)$ un vektoru $(v_{1\tau_1}, v_{2\tau_1}, \dots, v_{n\tau_1})$ ar v_{τ_i} . Šajos apzīmējumos mums ir dota sistēma

$$v' = F(v, v_{\tau_1}, \dots, v_{\tau_k}, \mu, \tau) \tag{5}$$

Lai atrastu Hopfa punktus šādai sistēmai, mums vienādojuma (4) vietā ir jāatrisina vienādojums

$$\det(\tilde{M}) = 0, \tag{6}$$

kur

$$\tilde{M} = M + \sum_{i=1}^k M_{\tau_i} e^{-\lambda \tau_i} - \lambda I \tag{7}$$

un

$$M_{\tau_i} = \left\{ \frac{\partial F_i}{\partial v_{\tau_i, j}} \Big|_{v=v_0} \right\}_{i=1, j=1}^{n, n}. \tag{8}$$

Pieņemot mūsu sistēmu gludumu un atrašanos vispārējā stāvoklī, mēs uzskatīsim, ka Hopfa punkta eksistence ir pierādīta, ja eksistē parametru kopa, ar kuru raksturīgajam vienādojumam ir tīri imaginārs atrisinājums. Papildus informācijai par sistēmām ar laika aizturi skatīt [9]. Jebkurā sistēmā Hopfa punkti parasti tiek pētīti, ja ir interese par sistēmas periodisko vai kvaziperiodisku uzvedību. Mūs, protams, interesē tikai nekustīgie punkti ar pozitīviem vēža audzēja izmēriem. Piezīmēsim, ka mainīgo vērtības nekustīgajos punktos mēs apzīmēsim ar tiem pašiem burtiem kā pašus mainīgos.

Trīsdimensionāli modeļi

Šajā nodaļā mēs pētām modeļus, kuriem ir trīs neatkarīgi mainīgie – vēža audzēja šūnu skaits jeb izmērs N , kopējais asinsvadu tilpums V un proteīna daudzums P . Atzīmēsim, ka šajos modeļos mēs nediferencējam nenobriedušos un nobriedušos asinsvadus un neprecizējam proteīna dabu. Vienīgais pieņēmums par proteīnu ir tāds, ka tas kontrolē asinsvadu formāciju un regresiju sigmoidālā veidā. Lai izvairītos no singularitātēm sistēmas analizē, mēs veiksīm mainīgo substitūciju $V \rightarrow E = \frac{V}{N}$.

Pamatmodelis

Šajā visvienkāršākajā modelī mēs pieņemam, ka a) N izmaiņas ātrumu nosaka Maltusa likums, kura koeficients ir sigmoidāli atkarīgs no E , b) proteīns P tiek izdalīts no audzēja šūnām ar intensitāti, kas ir sigmoidāli atkarīga no E , un tiek degradēts dabiskas sabrukšanas ceļā ar sabrukšanas konstanti δ un c) asinsvadu tilpuma V izmaiņas ātrums arī ir sigmoidāli atkarīgs no P . Tādējādi mums ir sistēma

$$\begin{cases} N' = f_1(E)N \\ P' = f_2(E)N - \delta P, \\ V' = f_3(P)V \end{cases} \quad (9)$$

kur

$$f_{1,3}(0) < 0, \lim_{x \rightarrow +\infty} f_{1,3}(x) > 0, f_2(x) > 0, \lim_{x \rightarrow +\infty} f_2(x) = 0 \quad (10)$$

Pēc substitūcijas $V \rightarrow E = \frac{V}{N}$ mēs iegūstam sistēmu

$$\begin{cases} N' = f_1(E)N \\ P' = f_2(E)N - \delta P \\ E' = f_3(P)E - f_1(E)E \end{cases} \quad (11)$$

Šim modelim ir viena nekustīgo punktu saime ar nosacījumu $N > 0$, kas ir uzdota ar vienādojumiem $f_1(E) = 0, f_3(P) = 0, N = \frac{\delta P}{f_2(E)}$. Sistēmas linearizācijas matrica šāda punkta apkārtnē ir

$$M = \begin{pmatrix} 0 & 0 & f_1'(E)N \\ f_2(E) & -\delta & f_2'(E)N \\ 0 & f_3'(P)E & -f_1'(E)E \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & a'N \\ b & -\delta & -b'N \\ 0 & c'E & -a'E \end{pmatrix} \quad (12)$$

kur visi jaunie parametri a', b, b', c' ir pozitīvi. Aprēķinot raksturīgo polinomu, mēs iegūstam, ka

$$\begin{aligned} \det(M - \lambda I) &= -(\lambda^3 + \lambda^2(a'E + \delta) + \lambda(a'\delta E + b'c'NE) - (a'bc'NE)) = \\ &= -(\lambda^3 + c_2\lambda^2 + c_1\lambda + c_0) \end{aligned} \quad (13)$$

Lai vienādojumam $\det(M - \lambda I) = 0$ būtu pāris tīri imagināru sakņu, ir jāizpildās nosacījumam

$$\det(M - \lambda I) = \pm(\lambda^2 + A)(\lambda + B) = \pm(\lambda^3 + B\lambda^2 + A\lambda + AB), \quad (14)$$

kur $A > 0$. Tā kā $c_0 < 0, c_2 > 0, c_1 > 0$, tad raksturīgajam polinomam nav tīri imagināru sakņu un tātad šajā modelī nav Hopfa punktu ar $N > 0$.

Modelis ar proteīna absorbciju

Mēs varam iepriekš definēto modeli nedaudz sarežģīt, pieņemot, ka asinsvadi, kas atrodas formācijas stadijā, absorbē proteīnu kā “degvielu” formācijas procesam. Tādējādi vienādojums proteīna dinamikai ir šāds:

$$P' = f_2(E)N - \delta P - f_c(V')P, \quad (15)$$

kur funkcijām f_1, f_2, f_3 ir tādas pašas īpašības kā iepriekšējā modelī (9) un

$$f_c(x) > 0, \lim_{x \rightarrow +\infty} f_c(x) > 0, f_c(0) \approx 0 \quad (16)$$

Šajā gadījumā sistēma ir šāda:

$$\begin{cases} N' = f_1(E)N \\ P' = f_2(E)N - \delta P - f_c(f_3(P)EN)P \\ E' = f_3(P)E - f_1(E)E \end{cases} \quad (17)$$

Sistēmai (17) ir viena nekustīgo punktu saime ar nosacījumu $N > 0$, kas ir dota ar vienādojumiem

$$f_1(E) = 0, f_3(P) = 0, f_2(E)N - \delta P - f_c(0)P = 0. \quad (18)$$

Linearizācijas matrica šajā punktā ir

$$\begin{aligned} M &= \begin{pmatrix} 0 & 0 & f_1'(E)N \\ f_2(E) & -\delta - f_c(0) - f_c'(0)f_3'(P)NPE & f_2'(E)N \\ 0 & f_3'(P)E & -f_1'(E)E \end{pmatrix} = \\ &= \begin{pmatrix} 0 & 0 & a'N \\ b & -\delta - d - c'd'NPE & -b'N \\ 0 & c'E & -a'E \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (19)$$

kur visi parametri $a', b, b', c', d, d', N, P, E$ ir pozitīvi. Raksturīgajam vienādojumam šajā gadījumā nav tīri imagināru sakņu tā paša iemesla dēļ, kas bija spēkā vienādojumam (13), un tādējādi arī šajā sistēmā nav Hopfa punktu.

Modelis ar laika aizturi

Vēl viens veids, kā padarīt trīsdimensionālo modeli precīzāku, ir pieļaut laika aizturi dažādiem bioloģiskiem signāliem.

Bioloģisku apsvērumu dēļ mēs ieviešam laika aiztures τ_1 un τ_2 attiecīgi audzēja šūnu proliferācijas/nāves un asinsvadu formācijas/regresijas signāliem. Sistēma izskatās šādi:

$$\begin{cases} N' = f_1(E_{\tau_1})N \\ P' = f_2(E)N - \delta P \\ V' = f_3(P_{\tau_2})V \end{cases} \quad (20)$$

vai, veicot substitūciju,

$$\begin{cases} N' = f_1(E_{\tau_1})N \\ P' = f_2(E)N - \delta P \\ E' = f_3(P_{\tau_2})E - f_1(E_{\tau_1})E \end{cases} \quad (21)$$

Sistēmai (21) ir tādi paši nekustīgie punkti kā sistēmai (11). Mēs atkal esam ieinteresēti nekustīgajos punktos, kas ir uzdoti ar vienādojumiem

$$f_1(E) = 0, \quad f_3(P) = 0, \quad N = \frac{\delta P}{f_2(E)}. \quad (22)$$

Raksturīgais vienādojums šajā gadījumā ir

$$\det(\tilde{M}) = \det(M + M_{\tau_1} e^{-\lambda\tau_1} + M_{\tau_2} e^{-\lambda\tau_2} - \lambda I) = 0, \quad (23)$$

kur

$$M = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ f_2(E) & -\delta & f_2'(E)N \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad M_{\tau_1} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & f_1'(E)N \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -f_1'(E)E \end{pmatrix}, \quad (24)$$

$$M_{\tau_2} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & f_3'(P)E & 0 \end{pmatrix}.$$

Aprēķinot matricas \tilde{M} determinantu, mēs iegūstam vienādojumu

$$\lambda^3 + e^{-\lambda\tau_1} \lambda^2 (a'E) + \lambda^2 \delta + e^{-\lambda\tau_1} \lambda (\delta a'E) + e^{-\lambda\tau_2} \lambda (b'c'EN) - e^{-\lambda(\tau_1+\tau_2)} (a'bc'NE) = 0 \quad (25)$$

Pārāpzmējot parametrus, mēs iegūsim vienādojumu

$$\lambda^3 + c_1 e^{-\lambda\tau_1} \lambda^2 + \lambda^2 \delta + c_1 \delta e^{-\lambda\tau_1} \lambda + c_2 e^{-\lambda\tau_2} \lambda - c_3 e^{-\lambda(\tau_1+\tau_2)} = 0, \quad (26)$$

kur c_i ir pozitīvi parametri, kas ir neatkarīgi no nekustīgā punkta koordinātēm un viens no otra. Ja vismaz viena no laika aizturēm ir atšķirīga no 0, tad, manipulējot parametrus c_i , mēs varam panākt, ka vienādojumam (26) eksistē sakne $\lambda = iy$. Iegūtos rezultātus mēs varam apkopot šādā apgalvojumā.

APGALVOJUMS 1 PDVS (11) un (17) neeksistē Hopfa punkti ar nosacījumu $N > 0$. PDSL (21) katrs nekustīgais punkts ar nosacījumu $N > 0$ ir Hopfa punkts, ja $\tau_1 > 0$ vai $\tau_2 > 0$.

Modeļi ar mainīgo skaitu 5 un 6

Lai palielinātu modeļu kompleksitāti un padarītu tos reālistiskākus, mēs palielināsim kompartmentu skaitu proteīniem un asinsvadiem. Visos zemāk definētajos modeļos ir divi kompartmenti asinsvadiem – nenobriedušo un nobriedušo asinsvadu tilpumi. Ir zināms, ka trīs proteīni – VEGF, Ang1 un Ang2 spēlē galveno lomu angiogēnēzē, tāpēc mēs apskatīsim šo proteīnu kombinācijas. Mēs uzskatīsim, ka VEGF izdala audzējs ar intensitāti, kas ir sigmoidāli atkarīga no E , Ang1 izdala audzējs ar konstantu intensitāti un Ang2 izdala nenobriedušie asinsvadi ar konstantu intensitāti. Visos modeļos tiek pieļauta laika aizture.

Modelis ar VEGF un Ang1

Apskatīsim modeli, kurā ir nenobriedušo asinsvadu maturācija un nobriedušo asinsvadu destabilizācija. Šajā modelī P_1 ir VEGF un P_2 ir Ang1. Pieņemsim, ka Ang2 daudzums ir konstants. Mēs ieviešam maturāciju un destabilizāciju, izmantojot papildus locekļus diferenciālvienādojumu labajā pusē. Ieviesīsim laika aiztures τ_1 , τ_2 un τ_3 attiecīgi audzēja šūnu proliferācijas/nāves, nenobriedušo asinsvadu formācijas/regresijas un destabilizācijas signāliem. Iegūsim sistēmu

$$\begin{cases} N' = f_1(E_{\tau_1})N \\ P_1' = f_2(E)N - \delta_1 P_1 \\ P_2' = \alpha N - \delta_2 P_2 \\ V_1' = f_3(P_{1\tau_2})V_1 - f_4(P_2)V_1 + f_5(P_{2\tau_3})V_2 \\ V_2' = f_4(P_2)V_1 - f_5(P_{2\tau_3})V_2 \end{cases} \quad (27)$$

kur f_1, f_2, f_3 ir definētas tāpat kā sistēmā (9) un

$$f_{4,5}(x) > 0, \lim_{x \rightarrow -\infty} f_4(x) = 0, \lim_{x \rightarrow +\infty} f_5(x) = 0. \quad (28)$$

Veicot substitūcijas $V_1 \rightarrow E_1$, $V_2 \rightarrow E_2$ un $E_2 \rightarrow E = E_1 + E_2$, mēs iegūstam sistēmu

$$\begin{cases} N' = f_1(E_{\tau_1})N \\ P_1' = f_2(E)N - \delta_1 P_1 \\ P_2' = \alpha N - \delta_2 P_2 \\ E_1' = f_3(P_{1\tau_2})E_1 - f_4(P_2)E_1 + f_5(P_{2\tau_3})(E - E_1) - f_1(E_{\tau_1})E_1 \\ E' = f_3(P_{1\tau_2})E_1 - f_1(E_{\tau_1})E \end{cases} \quad (29)$$

Šai sistēmai ir viena nekustīgo punktu saime ar nosacījumu $N > 0$, kas ir uzdots ar vienādojumiem

$$f_1(E) = 0, f_3(P_1) = 0, N = \frac{\delta_1 P_1}{f_2(E)}, P_2 = \frac{\alpha \delta_2 P_1}{\delta_2 f_2(E)}, E_1 = \frac{f_5(P_2)}{f_4(P_2) + f_5(P_2)} \quad (30)$$

Nekustīgajam punktam, kas ir uzdots ar (30), raksturīgais vienādojums ir $\det(\tilde{M}) = 0$, kur

$$\tilde{M} = \begin{pmatrix} -\lambda & 0 & a' N e^{-\lambda \tau_1} & 0 & 0 \\ b & -\delta_1 - \lambda & -b' N & 0 & 0 \\ 0 & c' E_1 e^{-\lambda \tau_2} & -a' N e^{-\lambda \tau_1} - \lambda & 0 & 0 \\ * & * & * & -\delta_2 - \lambda & 0 \\ * & * & * & * & -d - e - \lambda \end{pmatrix} \quad (31)$$

Analizējot matricas bloku struktūru, iegūstam, ka

$$\det(\tilde{M}) = -(\lambda + e + d)(\lambda + \delta_2)g(\lambda) = 0, \quad (32)$$

kur polinomam $g(\lambda)$ ir tāda pati struktūrā kā (13) ar laika aizturēm τ_1, τ_2 . Ievērosim, ka (32) nav atkarīgs no τ_3 . Secinājums attiecībā uz šo modeli ir tāds pats, kā uz modeli (21).

Modelis ar trīs proteīniem un jauktu maturācijas/destabilizācijas signālu

Šajā modelī mēs izdarām visreālistiskāko pieņēmumu, ka maturācijas/destabilizācijas signāls ir atkarīgs no proteīnu Ang1 un Ang2 sajaukuma. Sakarā ar to, ka proteīnu daudzumu attiecība Ang1/Ang2 tiek uzskatīta par svarīgu parametru, mēs ieviešam palīgparametru $p = P_{21} - kP_{22}$, kur P_{21} ir Ang1 daudzums un P_{22} ir Ang2 daudzums. Ieviešim laika aizturi audzēja šūnu proliferācijas/nāves, nenobriedušo asinsvadu formācijas/regresijas un maturācijas/destabilizācijas signāliem. Veiksim arī standarta mainīgi substitūcijas kā iepriekšējos modeļos. Iegūsim sistēmu

$$\left\{ \begin{array}{l} N' = f_1(E_{\tau_1})N \\ P_1' = f_2(E)N - \delta_1 P_1 \\ P_{21}' = \alpha_1 N - \delta_{21} P_{21} \\ P_{22}' = \alpha_2 E_1 N - \delta_{22} P_{22} \\ E_1' = f_3(P_{1\tau_2})E_1 - f_4(p_{\tau_3})E_1 + f_5(p_{\tau_4})(E - E_1) - f_1(E_{\tau_1})E_1 \\ E' = f_3(P_{1\tau_2})E_1 - f_1(E_{\tau_1})E \end{array} \right. \quad (33)$$

kur f_1, f_2, f_3 ir definētas tāpat kā sistēmā (9) un

$$f_{4,5}(x) > 0, \lim_{x \rightarrow -\infty} f_4(x) = 0, \lim_{x \rightarrow +\infty} f_5(x) = 0. \quad (34)$$

Sistēmai (33) ir viena nekustīgo punktu saime ar $N > 0$, kas ir noteikta ar vienādojumiem

$$f_1(E) = 0, f_3(P_1) = 0, N = \frac{\delta_1 P_1}{f_2(E)}, P_{21} = \frac{\alpha \delta_2 P_1}{\delta_{21} f_2(E)}, \begin{cases} f_5(p)E = (f_4(p) + f_5(p))E_1 \\ \delta_{22} P_{22} = \alpha_2 E_1 \frac{\delta_1 P_1}{f_2(E)} \end{cases} \quad (35)$$

Atzīmēsim, ka šai vienādojumu sistēmai ir vismaz viens pozitīvs atrisinājums, jo funkcijas f_4 un f_5 ir sigmoidālas.

Šajā gadījumā raksturīgajai matricai \tilde{M} ir trīs diagonāles bloki: ir 3×3 bloks, kas ir atkarīgs no τ_1 un τ_2 un kura raksturīgais vienādojums ir līdzīgs (23), ir 1×1 bloks un ir jauna tipa 2×2 bloks, kas ir atkarīgs no τ_3 un τ_4 . Raksturīgais vienādojums šajā gadījumā ir

$$\det(\tilde{M}) = \pm(\lambda + \delta_{22})g(\lambda)h(\lambda) = 0, \quad (40)$$

kur $g(\lambda)$ ir tāda pati struktūrā kā (25) ar laika aizturēm τ_1 un τ_2 un

$$h(\lambda) = \lambda^2 + c_1\lambda + c_2 - c_3e^{-\lambda\tau_3} + c_4e^{-\lambda\tau_4}, \quad (41)$$

kur c_i ir pozitīvi parametri, kas ir neatkarīgi no fiksētā punkta koordinātēm un no parametriem, kas ir iesaistīti 3×3 blokā. Vienīgā saite, kas tos saista, ir nevienādība $c_2 \leq \frac{c_1^2}{4}$. Ja vismaz viena laika aizture ir pozitīva, tad, manipulējot parametrus, mēs varam atrast tādu parametru konfigurāciju, ka vienādojumam (41) eksistē tīri imagināra sakne $\lambda = iy$.

Apkoposim iegūtos rezultātus šādā apgalvojumā.

APGALVOJUMS 2 Sistēmai (27) katrs fiksētais punkts ar $N > 0$ ir Hopfa punkts, ja $\tau_1 > 0$ vai $\tau_2 > 0$. Sistēmai (33) katrs fiksētais punkts ar $N > 0$ ir Hopfa punkts, ja vismaz viena no laika aizturēm ir pozitīva.

Secinājumi

Mēs piedāvājam šādu iegūto rezultātu interpretāciju. Pamatmodelī (11) nav Hopfa punktu. Šo rezultātu var izskaidrot ar to, ka nekustīgā punkta apkārtnē pastāv atgrizeniskas saiknes, kas atbilst orientētiem cikliem linearizācijas matricas grafā: pozitīvā atgrizeniskā saikne $N \rightarrow P \rightarrow E \rightarrow N$, kurā visu šķautņu svāri ir pozitīvi, un stabilizējošā saikne $P \leftrightarrow E$, kurā šķautņu svāriem ir dažādas zīmes. Pozitīvā atgrizeniskā saikne ir iemesls sistēmas monotonajai, neoscilējošai uzvedībai nekustīgā punkta apkārtnē. Proteīna absorbcijas ieviešana nemaina neviena linearizācijas matricas elementa zīmi, tāpēc Hopfa punkti nerodas. No otras puses, laika aiztures ieviešana proliferācijas/nāves vai formācijas/regresijas signālā izmaina zīmi matricas elementos, kas piedalās atgrizeniskās saiknes ciklā $N \rightarrow P \rightarrow E \rightarrow N$ un rada Hopfa punktu, kam atbilst sistēmas kvaziperiodiska uzvedība, ja parametri pieņem noteiktas vērtības.

Piecdimensionālajam modeļim (27) raksturīgā matrica ir trijstūrveida formā, kurā ir trīs diagonāles bloki: 3×3 bloks, kas atbilst ciklam $N \rightarrow P \rightarrow E \rightarrow N$, un divi viendimensionāli bloki. Šajos modeļos rezultāti ir tādi paši kā trīsdimensionālajos modeļos. Var ievērot, ka matricas elementi, kas ir atkarīgi no τ_3 , ir zem diagonāles blokiem, tāpēc laika aizture τ_3 nedod ieguldījumu jaunu atgrizenisku saikņu veidošanā.

Modelim ar sešiem mainīgajiem (33) raksturīgā matrica ir trijstūrveida formā ar trīs diagonāles blokiem: $N \rightarrow P \rightarrow E \rightarrow N$, $P_{21} \leftrightarrow P_{21}$ un $P_{22} \leftrightarrow E_1$. Mēs atkal to varam interpretēt kā sistēmas sadalīšanos trīs apakšsistēmās tā, ka 3×3 un 2×2 bloki var izraisīt sistēmas oscilācijas, ja matricu elementi ir alternējoši. Vēlreiz uzsvēsim, ka visās sistēmās Hopfa punkti parādās tikai laika aiztures ieviešanas rezultātā.

Aprakstītie rezultāti norāda uz to, ka pat vienkāršākie vēža attīstības matemātiskie modeļi, kuros ir fiksēti tikai svarīgākie zināmie procesi, pieļauj vēža audzēja oscilācijas. Šie novērojumu pareiza izmantošana var novest pie jaunām, efektīvām terapeitiskām metodēm vēža slimības ārstēšanā.

Pateicība

Aprakstītais darbs tika veikts Medicīniskās Biomatemātikas Institutā, Izraēlā ES 5. ietvara finansēta projekta "Matemātiskās modelēšanas un datorsimulēšanas izmantošana vēža terapijas uzlabošanai", HPRN-CT-2000-00105, ietvaros. Autors pateicas Z. Agurai, L. Arakeļanam, J. Ginosaram par aktīvo līdzdalību šī darba veikšanā.

Literatūra

1. J. Folkman, Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease, *Nat. Med.* 1(1):27-31, 1995.
2. A. Namiki, E. Brogi, M. Kearney, E. A. Kim, T. Wu, T. Couffignal, L. Varticovski, J. M. Isner, Hypoxia Induces Vascular Endothelial Growth factor in Cultured Human Endothelial Cells, *JBC Volume 270 Number 52*, 31189-31195, 1995.
3. S. J. Holash, G. D. Wiegand, G. D. Yancopoulos, New model of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietin and VEGF, *Oncogene* 18, 5356-5362, 1999.
4. S. Davis, T. H. Aldrich, P. F. Jones, A. Acheson, D. L. Compton, V. Jain, T. E. Ryan, J. Bruno, C. Radziejewski, P. C. Maisonpierre, G. D. Yancopoulos, Isolation of Angiopoietin-1, a Ligand for the Tie-2 receptor, by Secretion-Trap Expression Cloning, *Cell* 87, 1161-1169, 1996.
5. P. C. Maisonpierre, C. Suri, P. F. Jones, S. Bartunkova, S. J. Wiegand, C. Radziejewski, D. Compton, J. McClain, T. H. Aldrich, N. Papadopoulos, T. J. Daly, S. Davis, T. N. Sato, G. D. Yancopoulos, Angiopoietin-2, a Natural Antagonist for Tie2 That Disrupts in vivo Angiogenesis, *Science* 277:5322, 55-60, 1997.
6. A. Gilead, M. Neeman, Dynamic remodelling of the vascular bed precedes tumor growth: MLS ovarian carcinoma spheroids implanted in nude mice, *Neoplasia* 1, 226-230, 1999.
7. Z. Agur, L. Arakelyan, V. Vainshtein, A computer algorithm describing the process of vessel formation and maturation, and its use for predicting the effects of anti-angiogenic and anti-maturation therapy on vascular tumor growth, *Angiogenesis*, *submitted*.
8. C. Chicone, *Ordinary Differential Equations with Applications*, Springer Verlag, 1998.
9. J. K. Hale and S. M. Verduyn Lunel, *Introduction to Functional Differential Equations*, volume 99 of Applied Mathematical Sciences, Springer Verlag, 1993.