

Modely krvetvorby

M6868 Spojité deterministické modely

14. 5. 2024

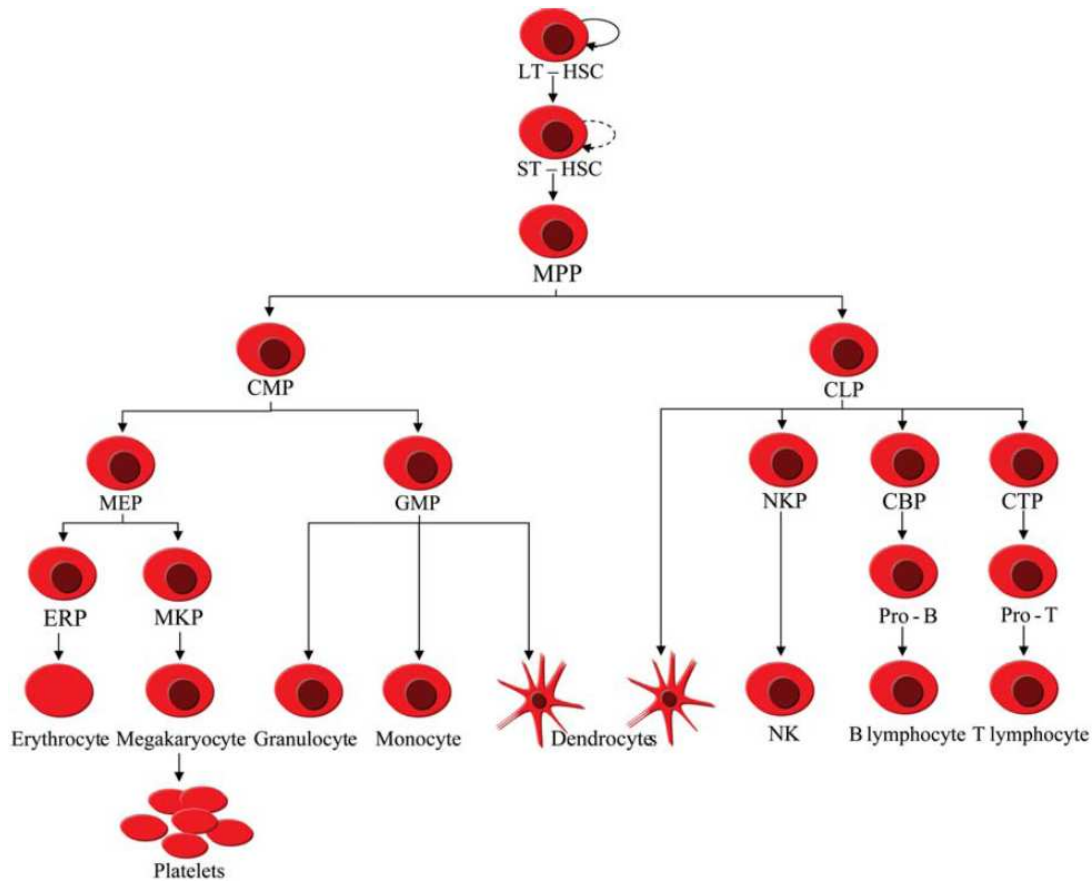
Biologie

Krvetvorba

Funkcionálně-
diferenciální rovnice

Biologie

Krvetvorba



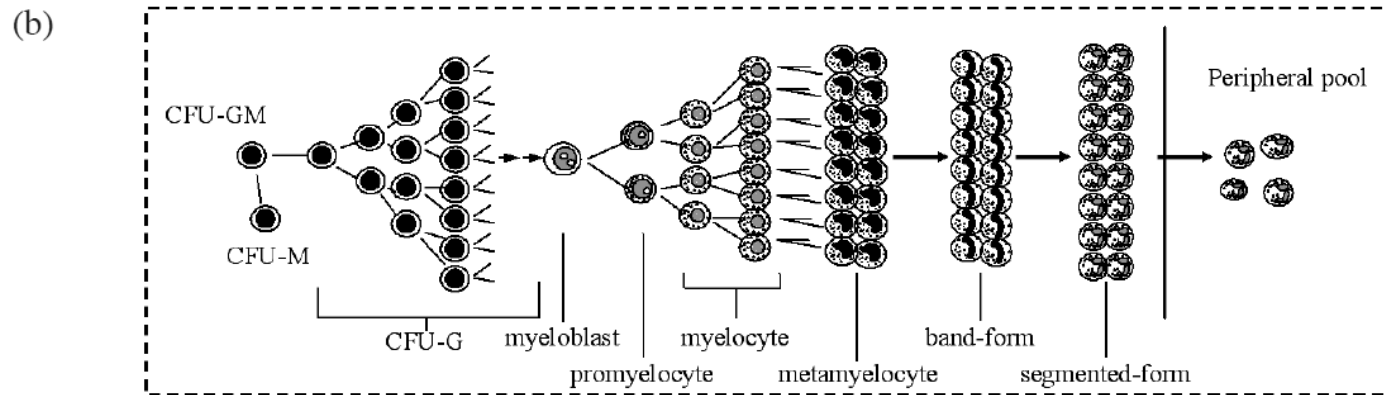
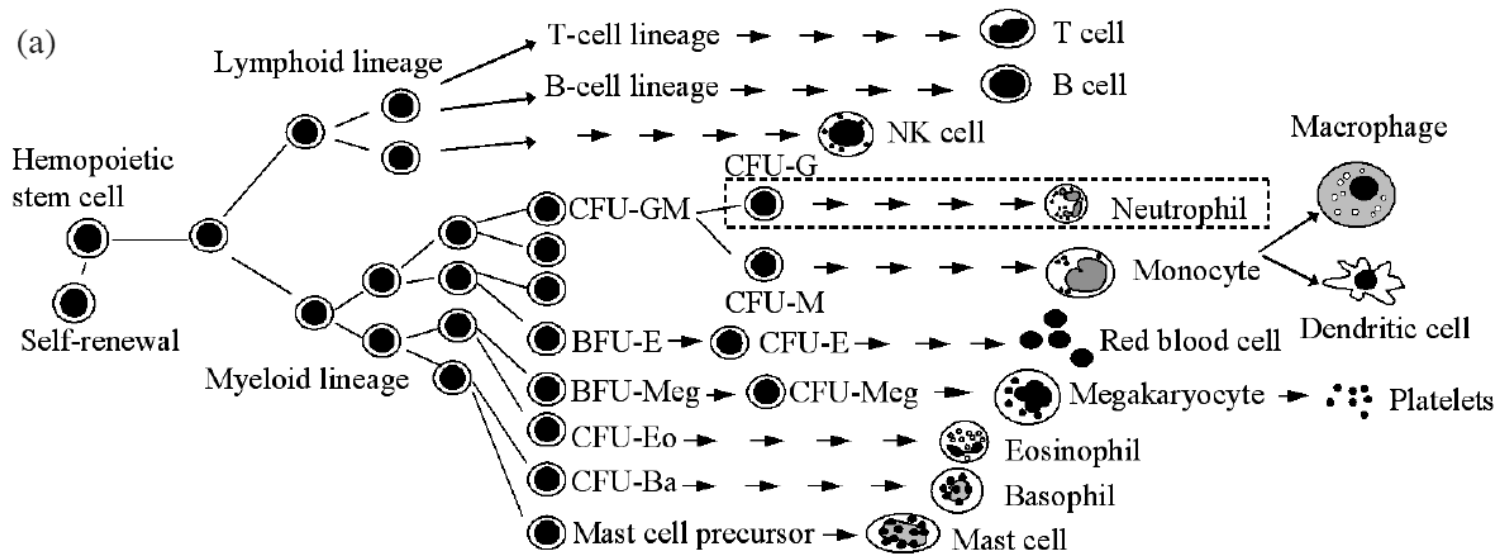
LT-HSC long term haematopoietic stem cell
 ST-HSC short term haematopoietic stem cell
 MPP multipotent progenitor

CMP common myeloid progenitor
 MEP megakaryocyte/erythrocyte progenitor
 GMP granulocyte/monocyte progenitor
 ERP erythrocyte precursor
 MKP megakaryocyte precursor

CLP common lymphoid progenitor
 CBP common B-lymphocyte precursor
 CTP common T-lymphocyte precursor
 NKP natural killer precursor
 NK natural killer

[F. MICHOR (2005) *Evolutionary dynamics of cancer*. p. 108.]

Krvetvorba



[Y. SAIKAWA, T. KOMATSUZAKI (2003) Emergent properties of feedback regulation and stem cell behavior in a granulopoiesis model as a complex system. *Complex systems* 14: 45–61.]

Biologie

Funkcionálně-
diferenciální rovnice

Mackeyův-Glassův
model

Analýza modelu a
numerická řešení

Model
s distribuovaným
zpožděním

Funkcionálně-diferenciální rovnice

Mackeyův-Glassův model

$c = c(t)$... koncentrace krvinek v krevním oběhu

T ... doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

Mackeyův-Glassův model

$c = c(t)$... koncentrace krvinek v krevním oběhu

T ... doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda(c(t - T))$

zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

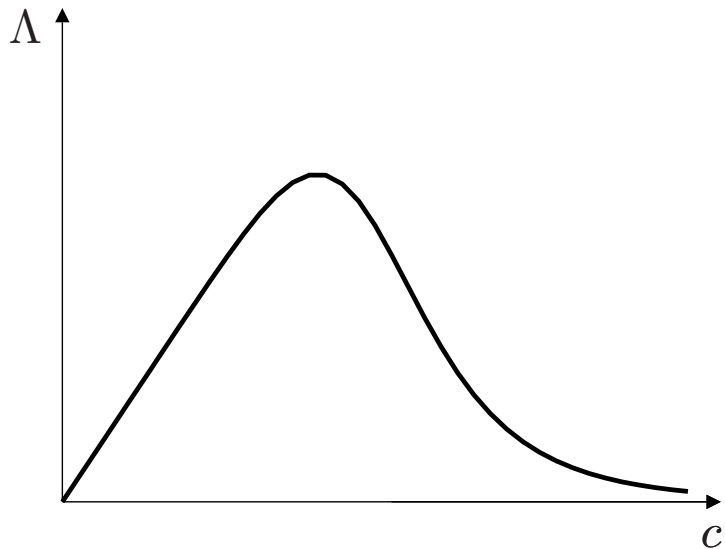
Mackeyův-Glassův model

$c = c(t)$... koncentrace krvinek v krevním oběhu

T ... doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvinece

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda(c(t - T))$

zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc



Mackeyův-Glassův model

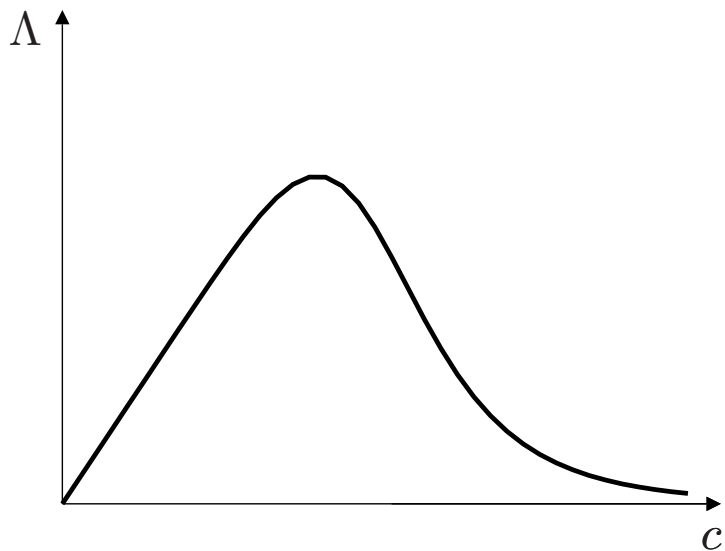
$c = c(t)$... koncentrace krvinek v krevním oběhu

T ... doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvinece

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda(c(t - T))$

zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$



Mackeyův-Glassův model

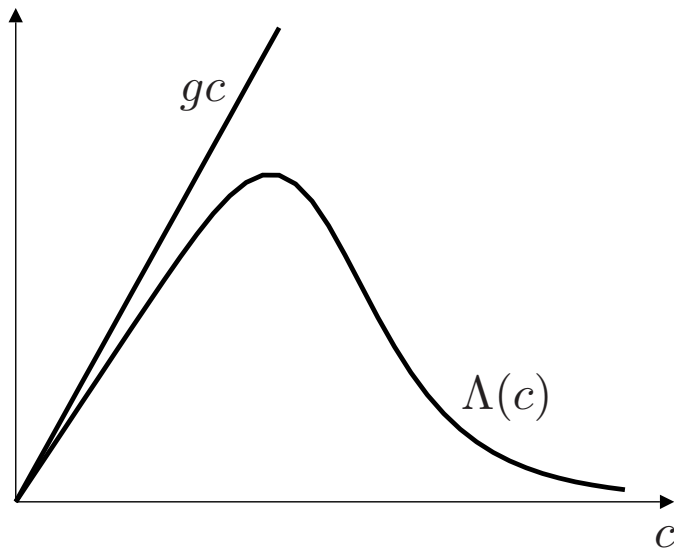
$c = c(t)$... koncentrace krvinek v krevním oběhu

T ... doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda(c(t - T))$

zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$



Mackeyův-Glassův model

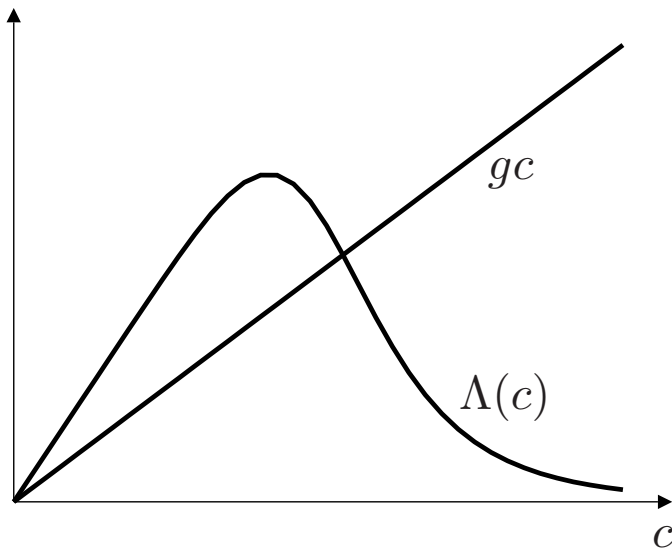
$c = c(t)$... koncentrace krvinek v krevním oběhu

T ... doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda(c(t - T))$

zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$



Mackeyův-Glassův model

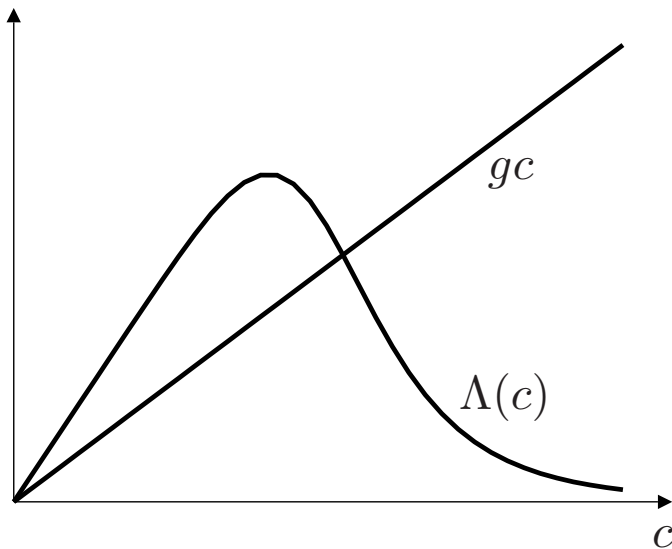
$c = c(t)$... koncentrace krvinek v krevním oběhu

T ... doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda(c(t - T))$

zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$



Musí být $\Lambda'(0) > g$

Mackeyův-Glassův model

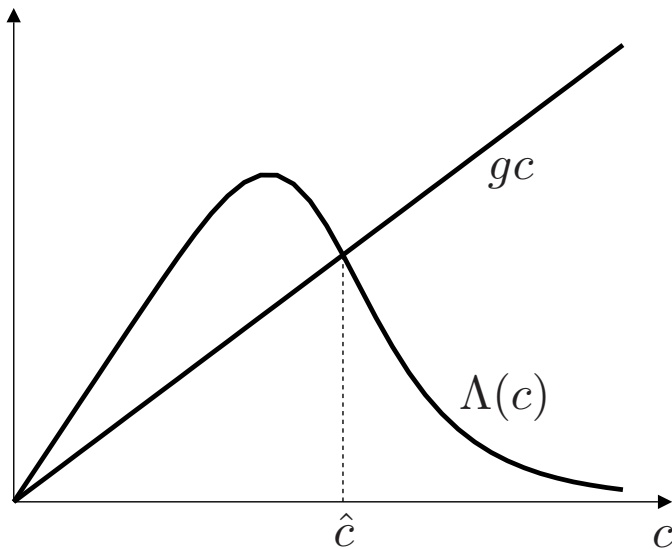
$c = c(t)$... koncentrace krvinek v krevním oběhu

T ... doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda(c(t - T))$

zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$



Musí být $\Lambda'(0) > g$

Stacionární stav \hat{c} : $\Lambda(\hat{c}) = g\hat{c}$

Mackeyův-Glassův model

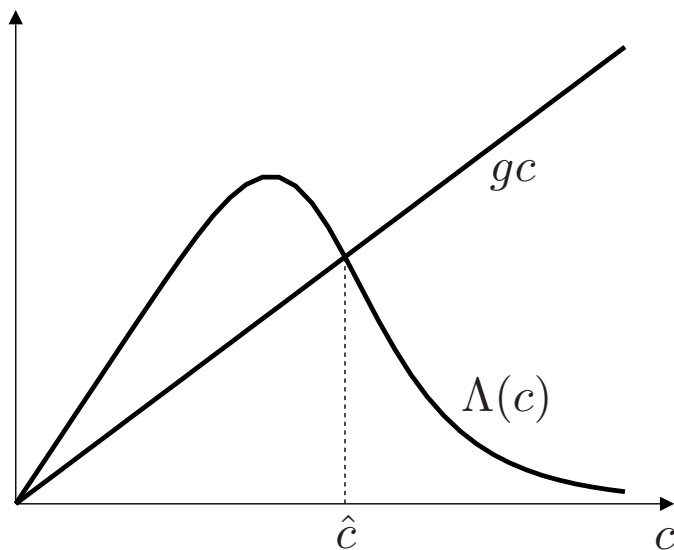
$c = c(t)$... koncentrace krvinek v krevním oběhu

T ... doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda(c(t - T))$

zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$



Musí být $\Lambda'(0) > g$

Stacionární stav \hat{c} : $\Lambda(\hat{c}) = g\hat{c}$

Funkce c je ohraničená:

$$(\exists c_m, c_M) c_m \leq \hat{c} \leq c_M < \infty \wedge \\ \wedge (\forall t \geq 0) c_m < c(t) < c_M$$

Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$

Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$

Linearizace rovnice v okolí stacionárního stavu:

$x(t) = \hat{c} - c(t)$... odchylka od stacionárního stavu

$$\frac{d}{dt}x(t) = \Lambda'(\hat{c})x(t - T) - gx(t) + o(x(t - T))$$

Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$

Linearizace rovnice v okolí stacionárního stavu:

$x(t) = \hat{c} - c(t)$... odchylka od stacionárního stavu

$$\frac{d}{dt}x(t) = \Lambda'(\hat{c})x(t - T) - gx(t) + o(x(t - T))$$

$$\Lambda'(\hat{c}) > g$$

\hat{c} nestabilní

$$-g \leq \Lambda'(\hat{c}) < g$$

\hat{c} asymptoticky stabilní

$$\Lambda'(\hat{c}) < -g$$

$$T < \frac{1}{\sqrt{(\Lambda'(\hat{c}))^2 - g^2}} \arccos \frac{g}{\Lambda'(\hat{c})}$$

\hat{c} asymptoticky stabilní

$$T > \frac{1}{\sqrt{(\Lambda'(\hat{c}))^2 - g^2}} \arccos \frac{g}{\Lambda'(\hat{c})}$$

\hat{c} nestabilní

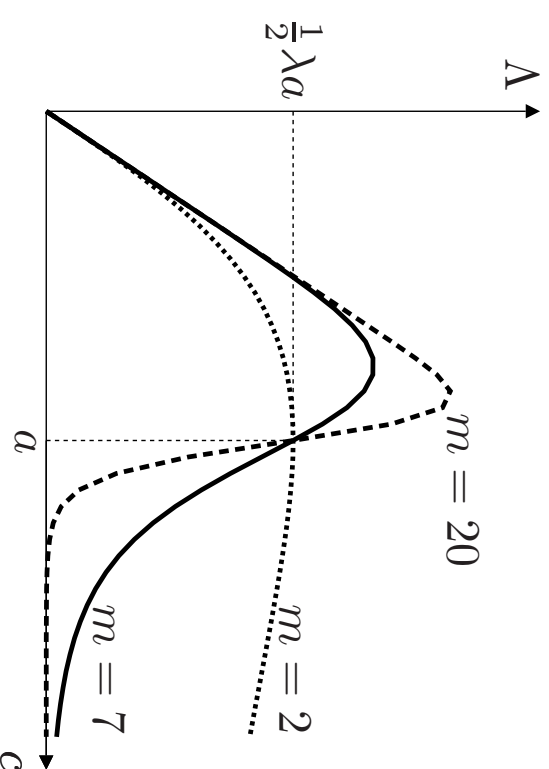
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$

Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

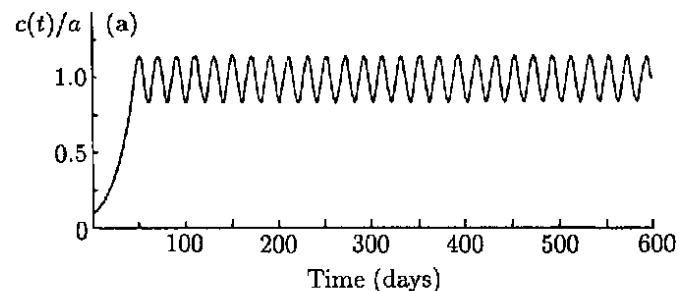
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}, m > 1,$



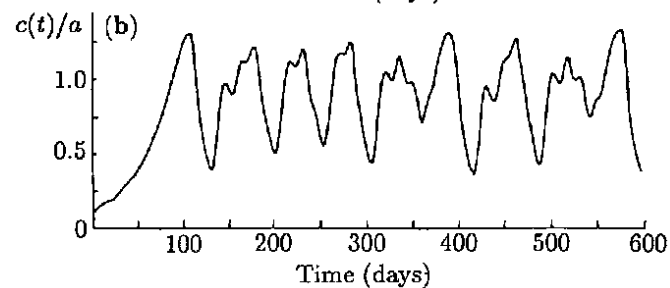
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$

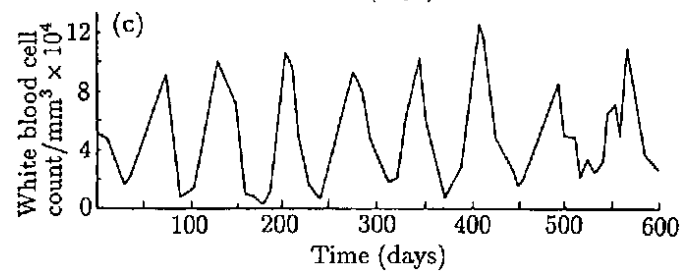
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $m > 1$,



$m = 10$, $\lambda = 0.2 \text{ den}^{-1}$, $g = 0.1 \text{ den}^{-1}$, $T = 6 \text{ den}$



$m = 10$, $\lambda = 0.2 \text{ den}^{-1}$, $g = 0.1 \text{ den}^{-1}$, $T = 20 \text{ den}$



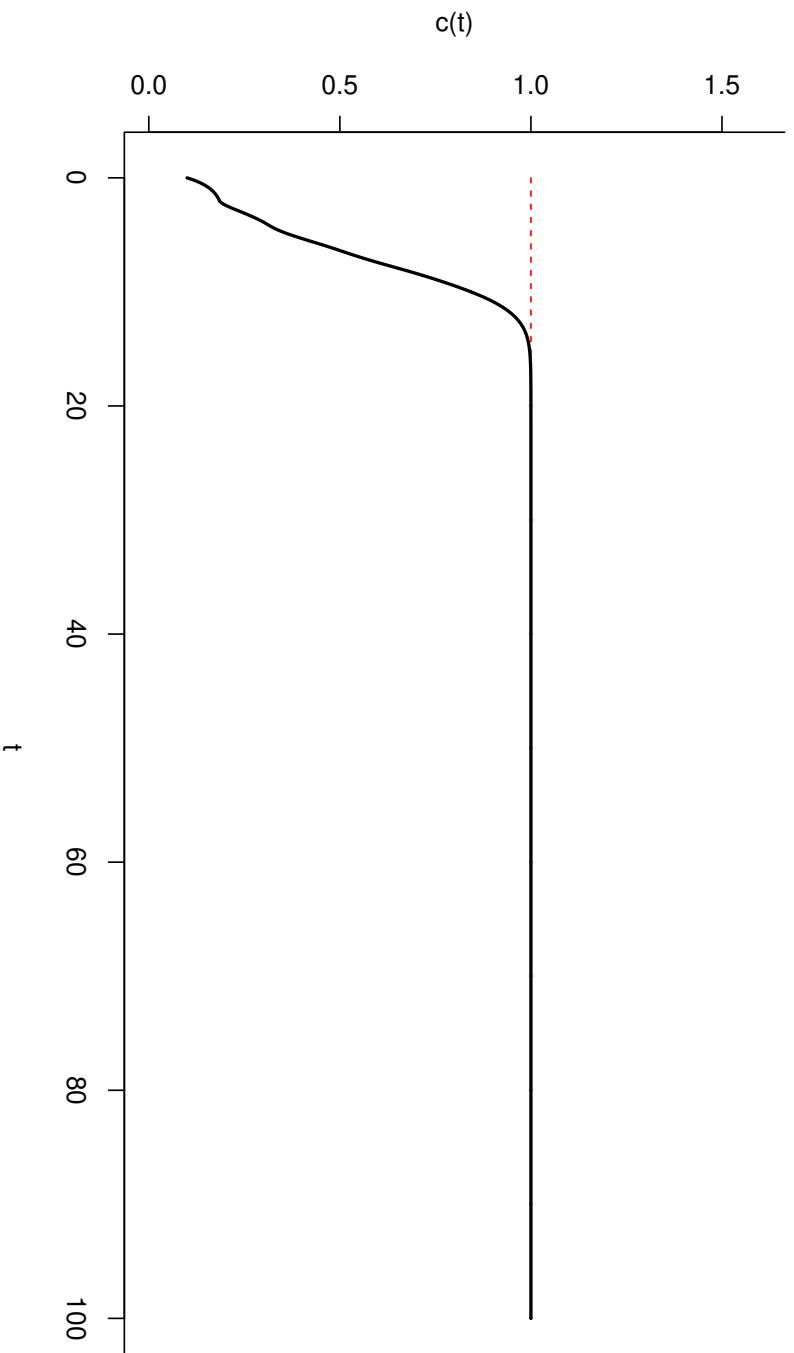
Počet leukocytů v krevním oběhu 12 leté dívky s chronickou leukémií

[M.C. MACKAY, L. GLASS (1977) Oscillations and chaos in physiological control system. *Science* **197**: 287–289.]

Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$

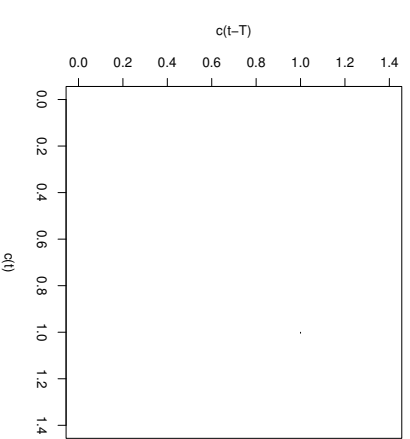
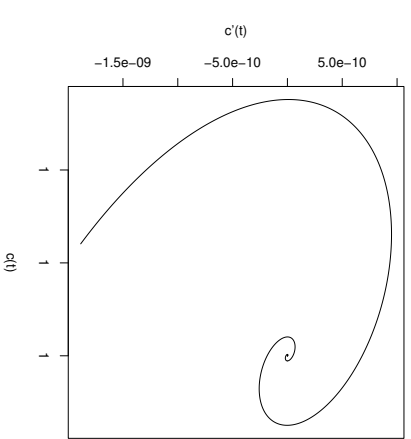
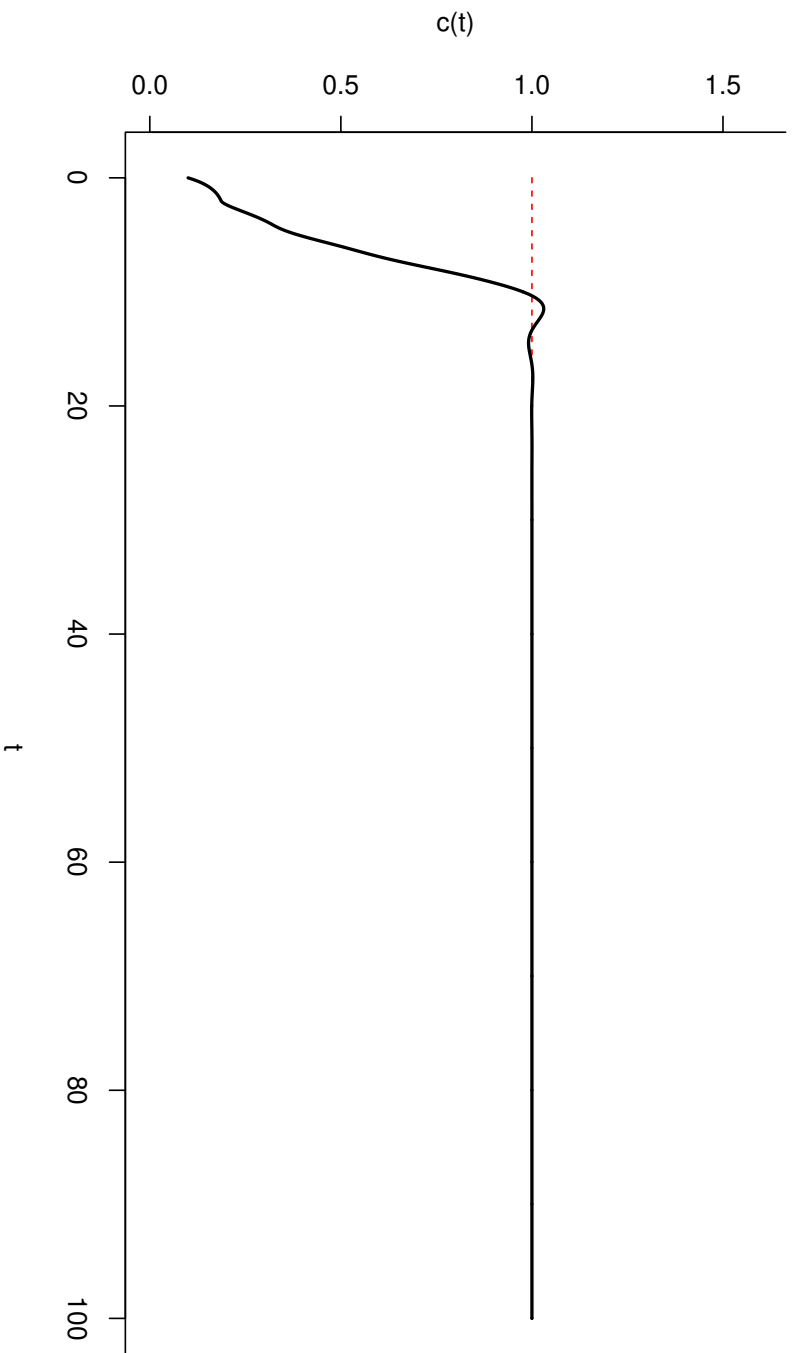
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 2$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

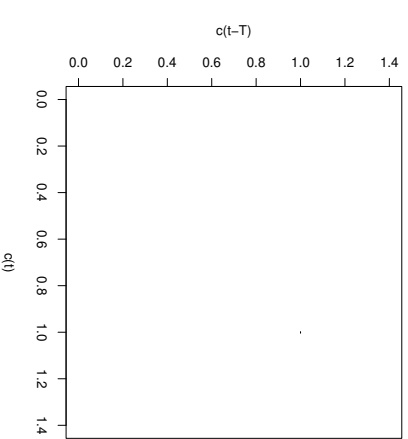
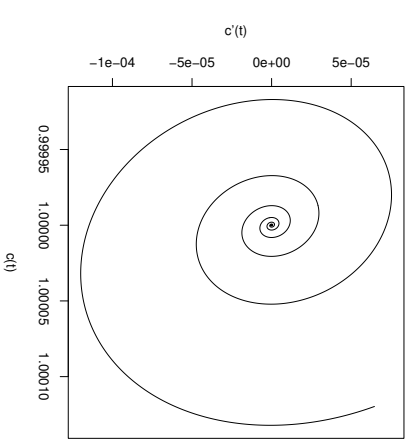
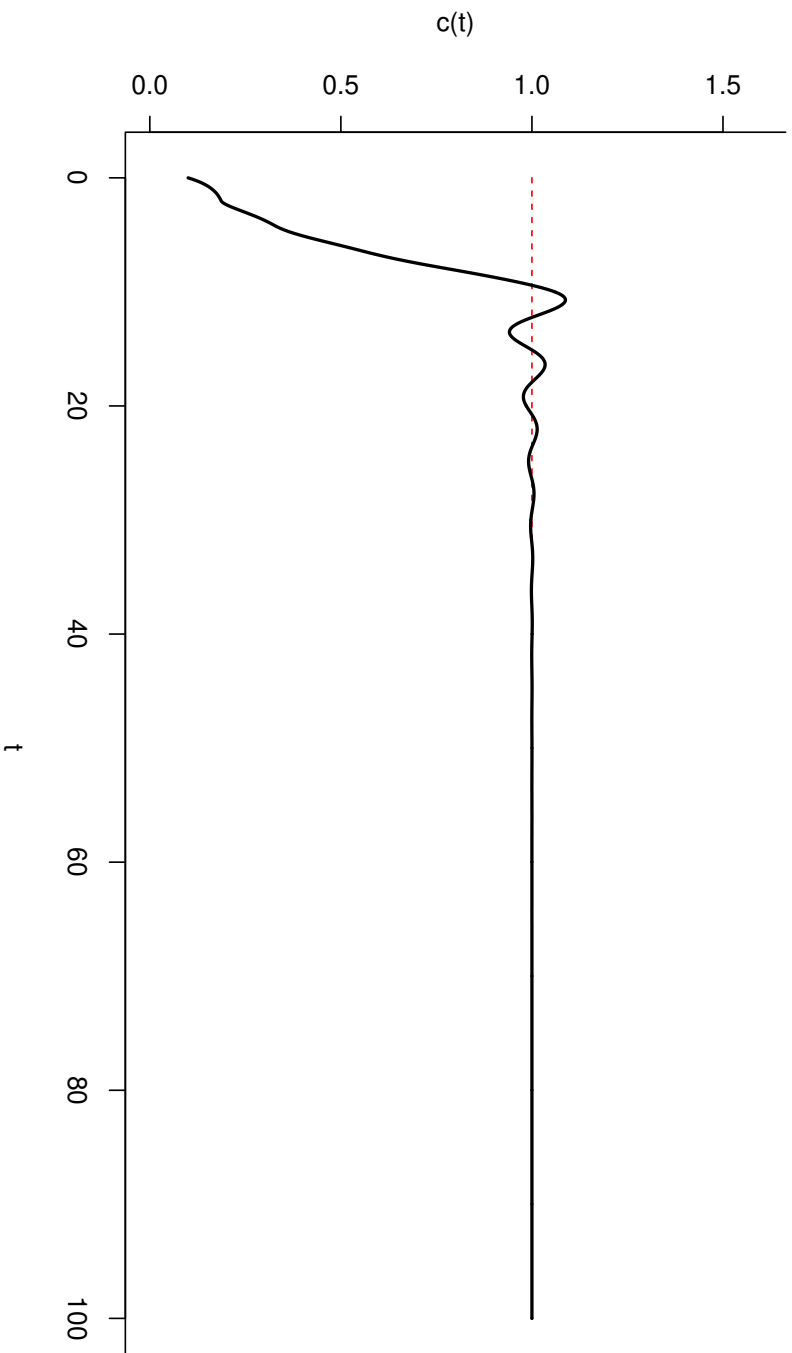
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 3$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

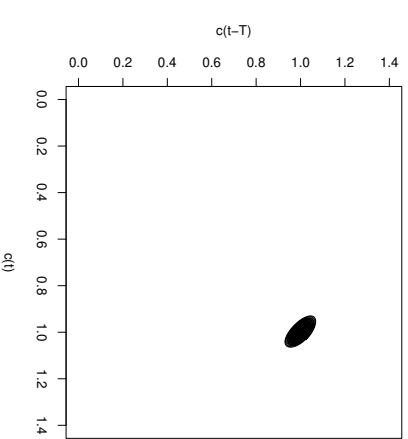
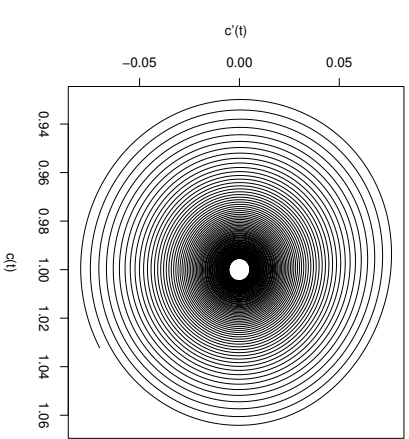
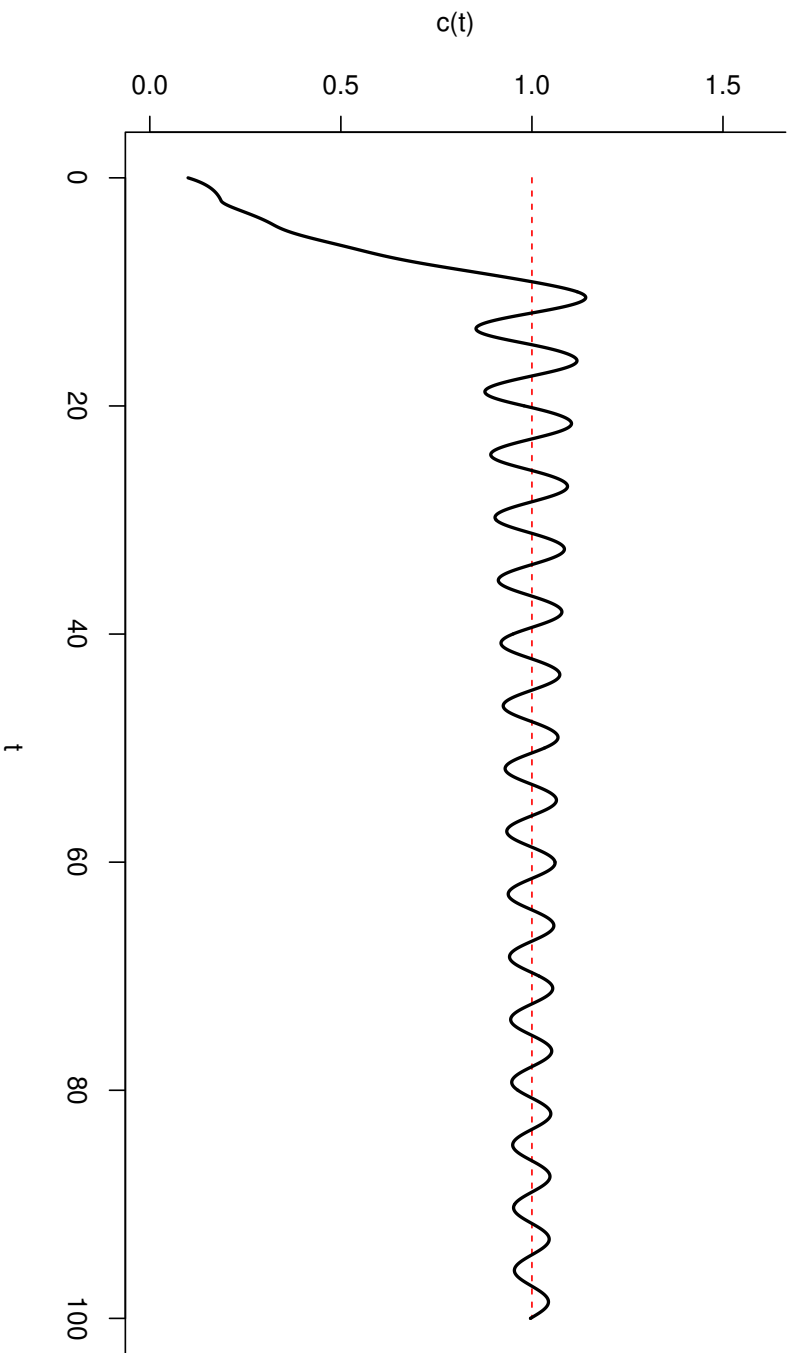
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 4$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

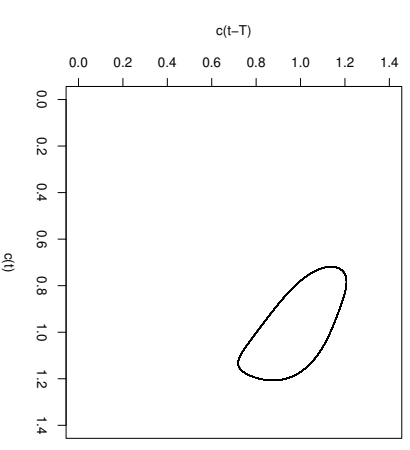
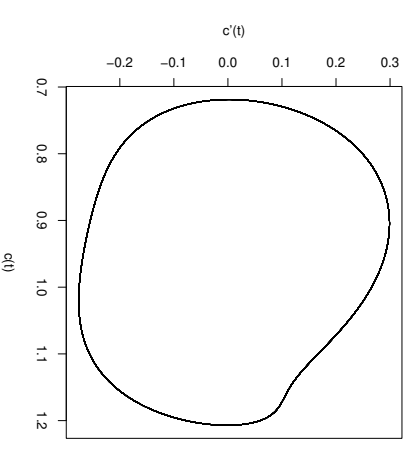
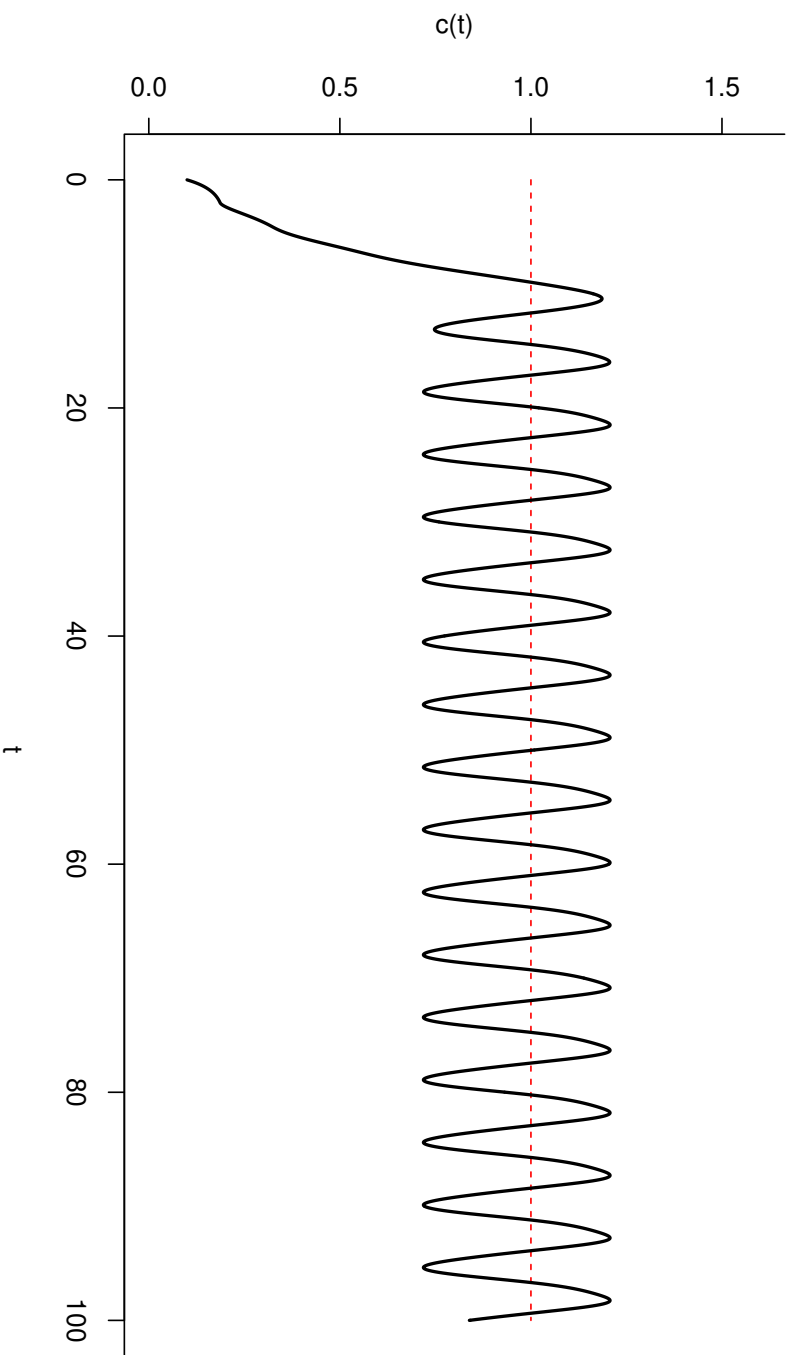
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 5$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

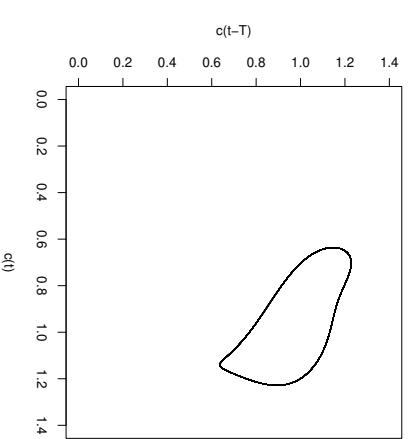
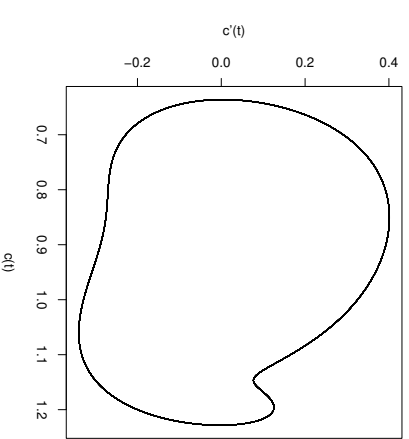
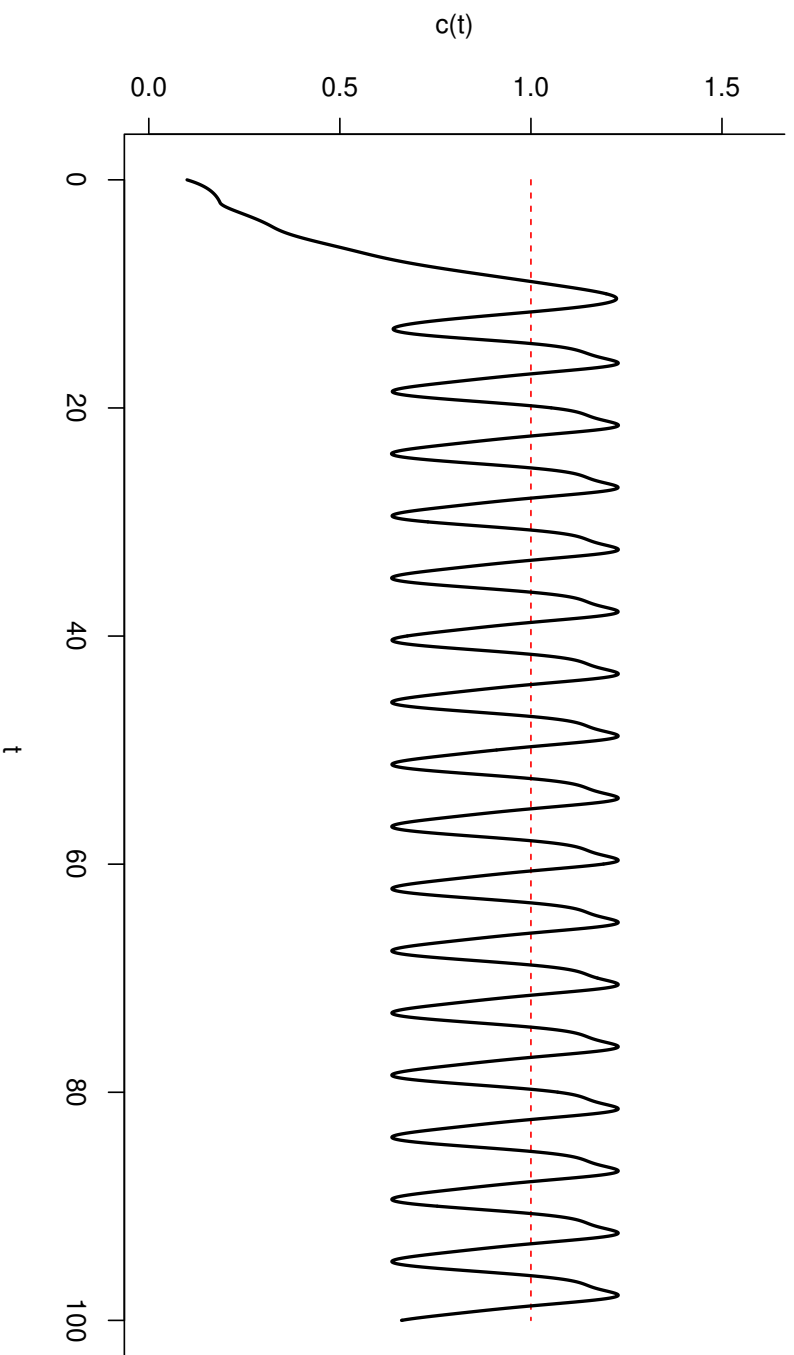
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 6$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

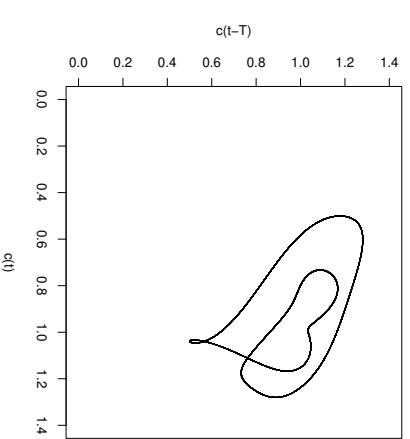
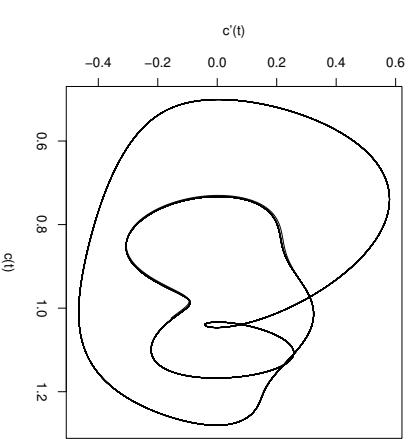
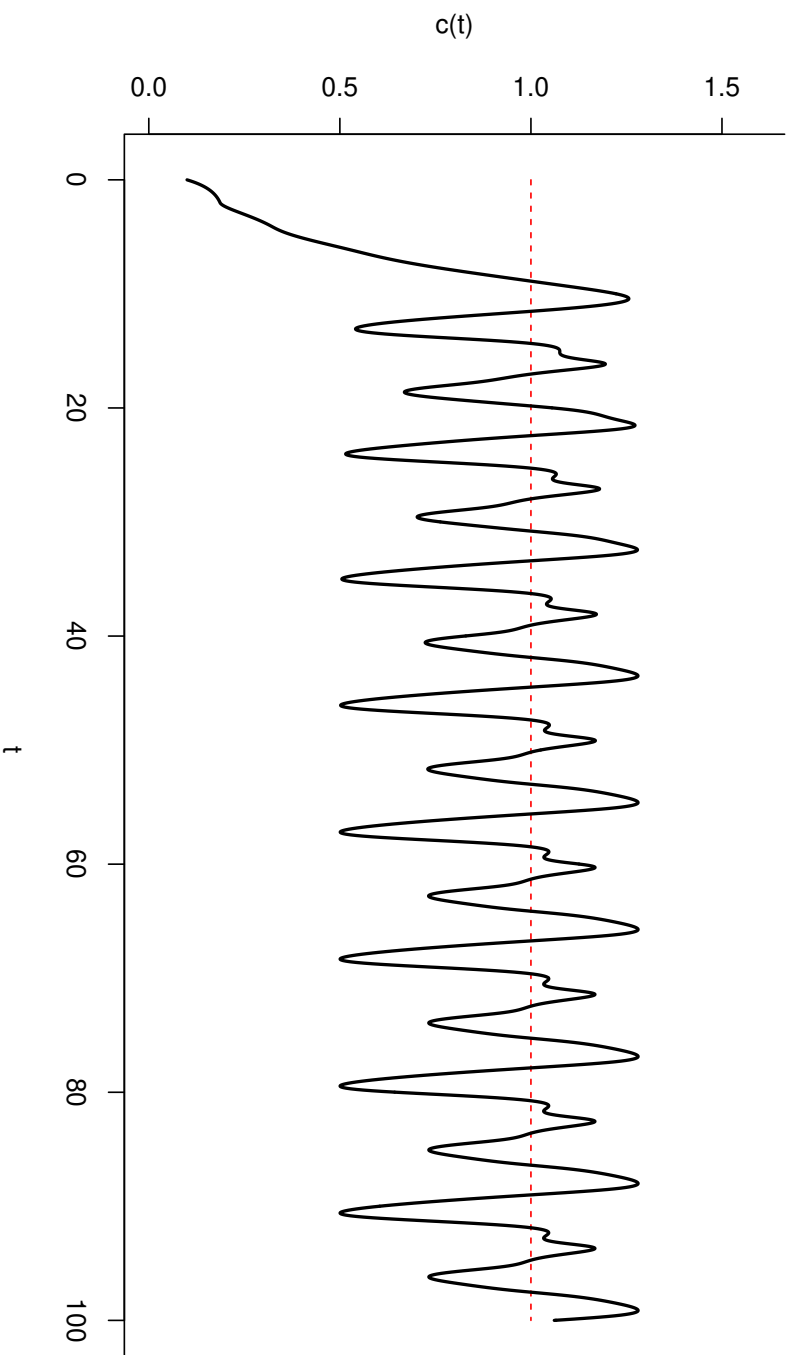
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 7$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

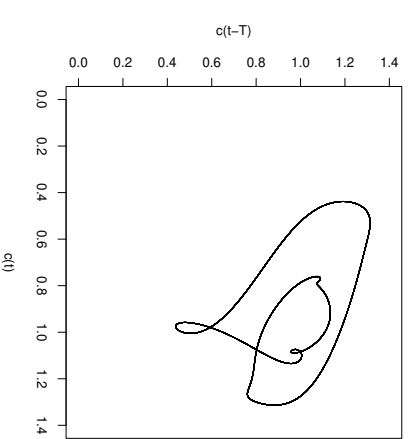
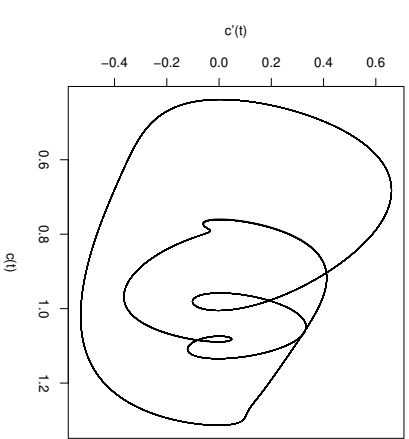
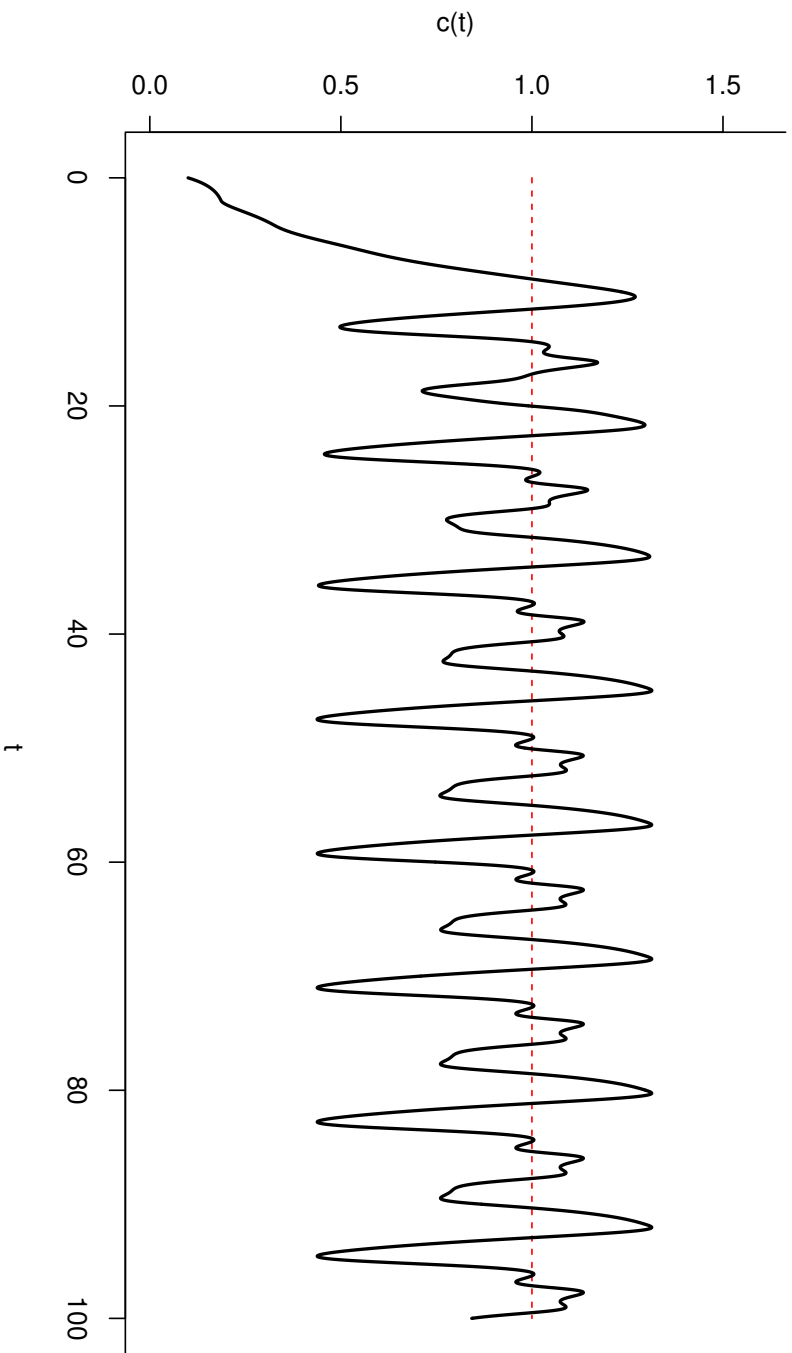
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 8$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

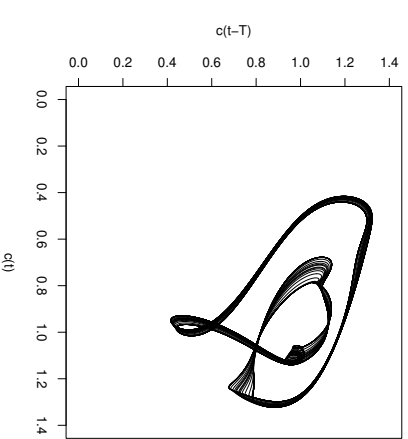
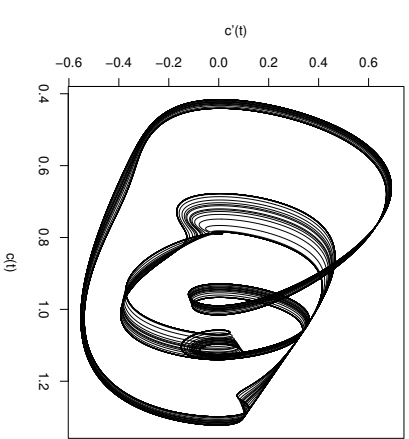
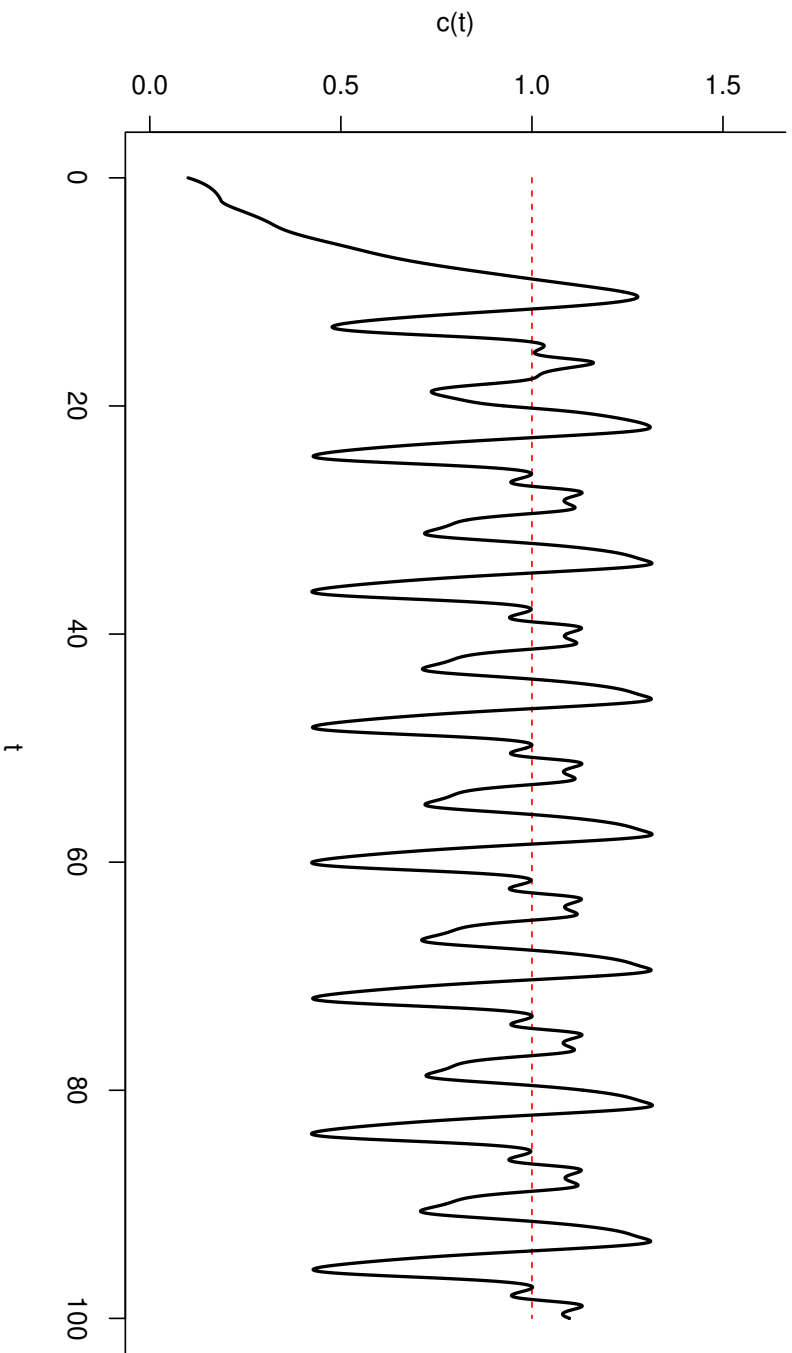
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 8.5$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

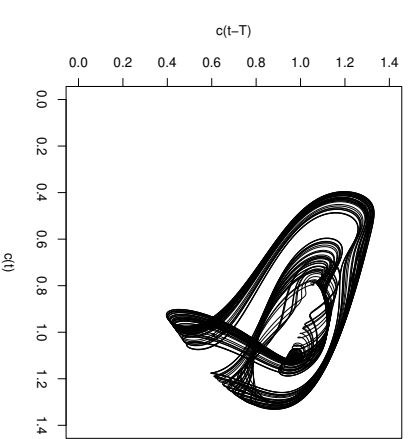
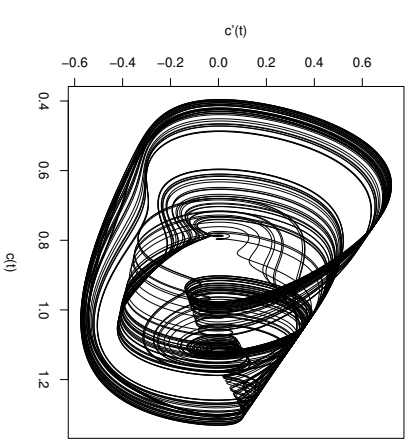
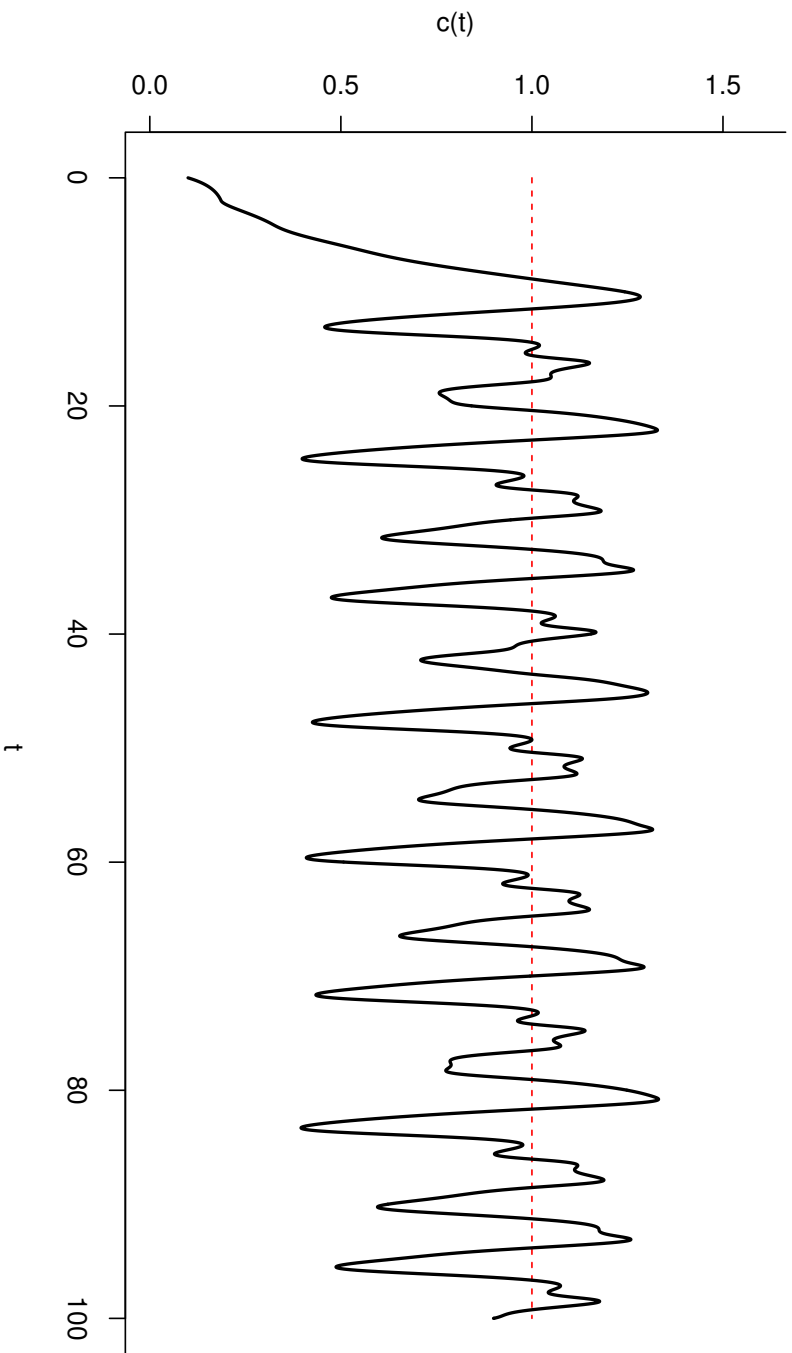
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 8.75$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

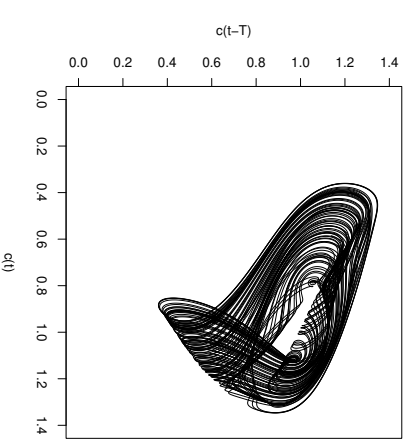
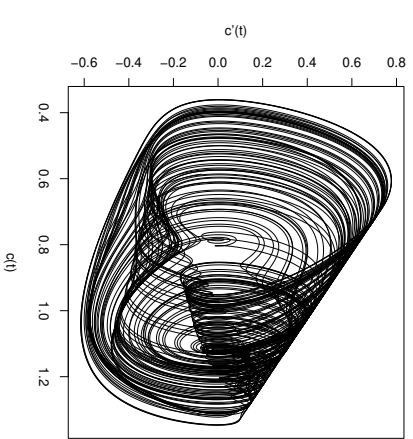
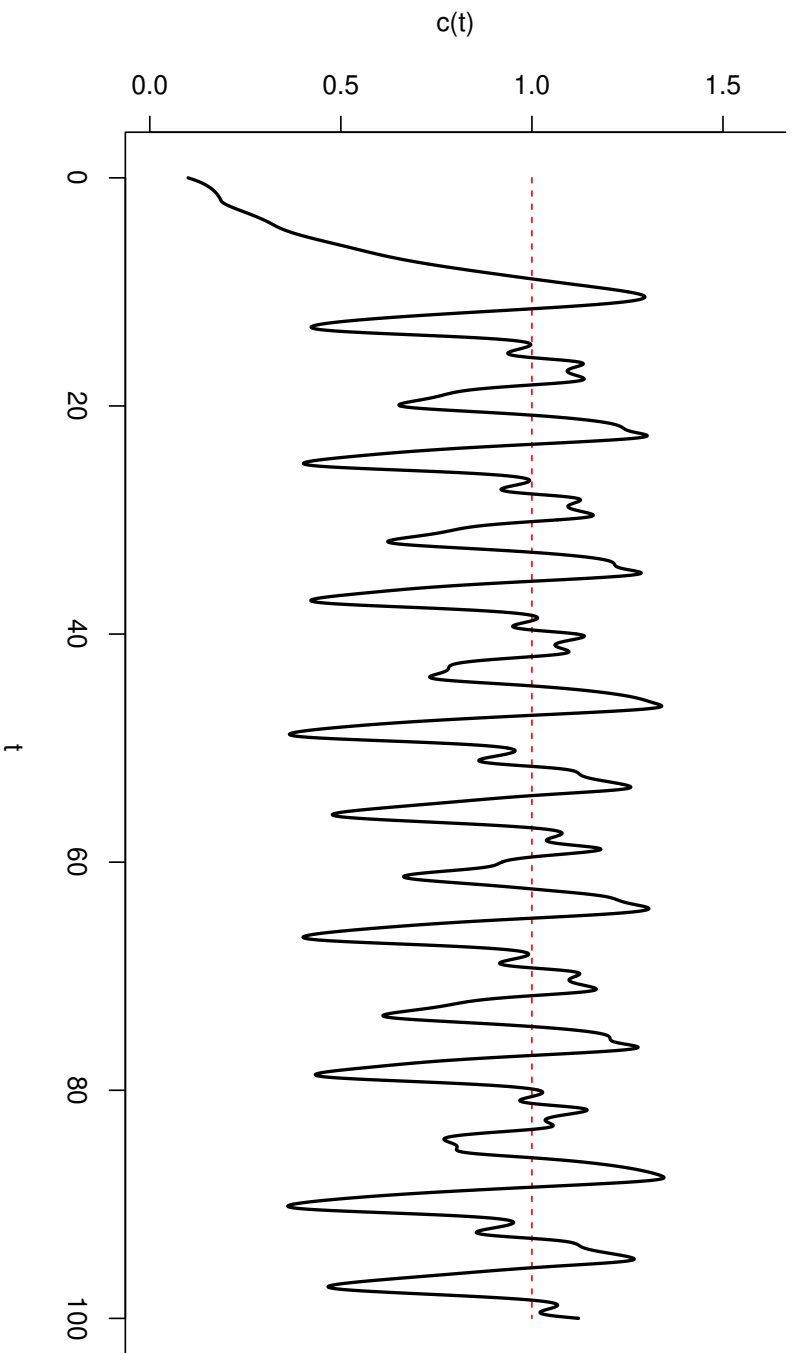
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 9$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$

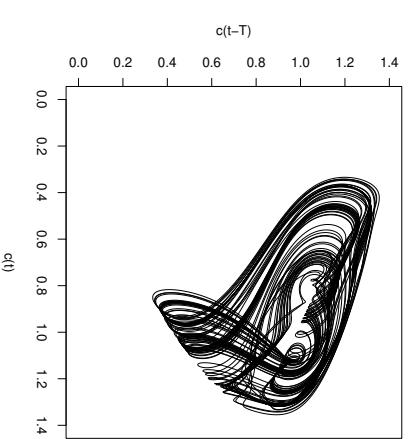
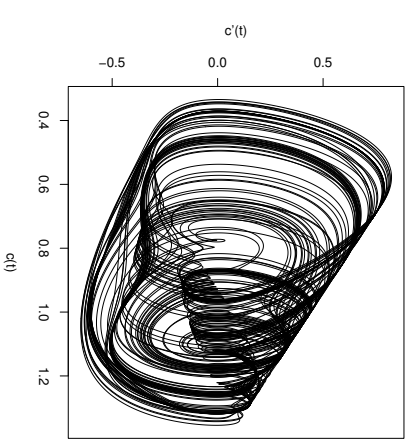
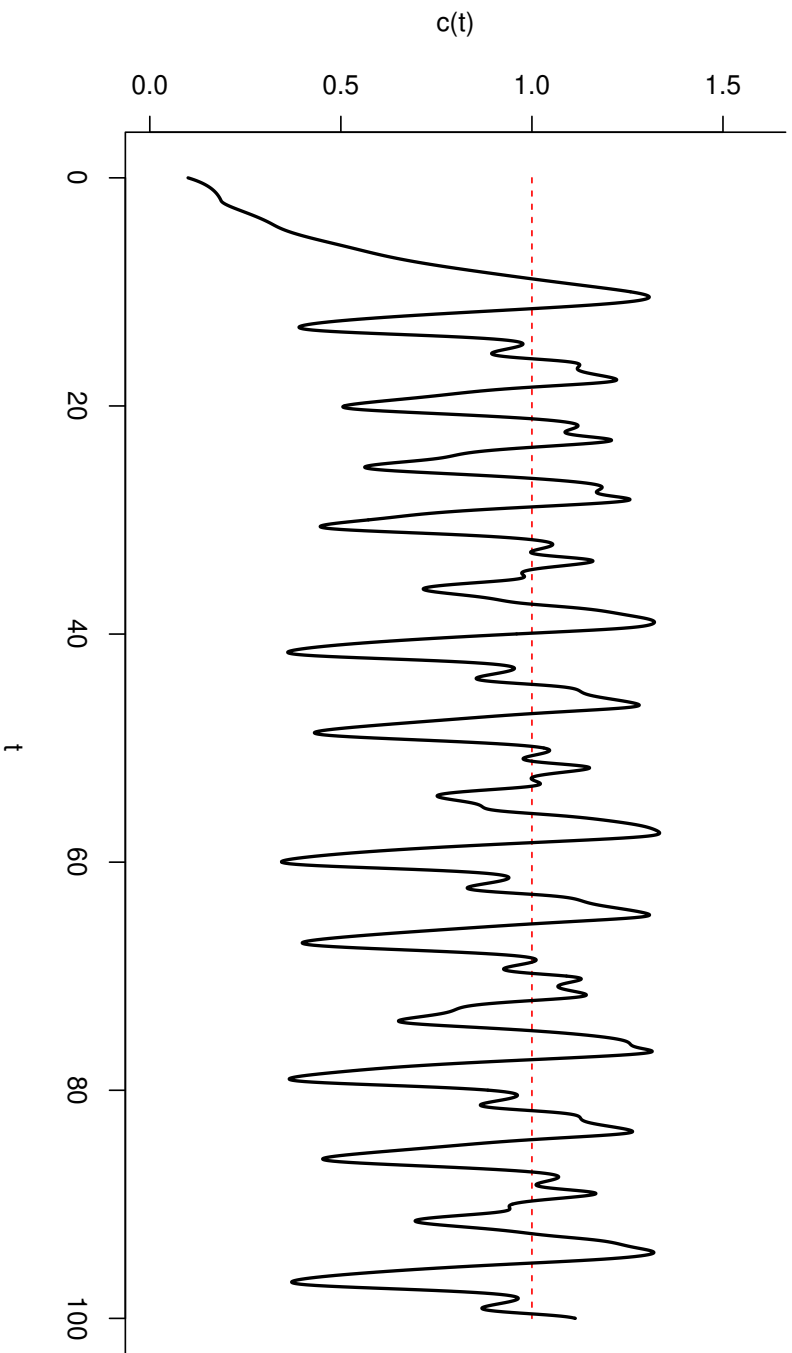
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 9.5$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

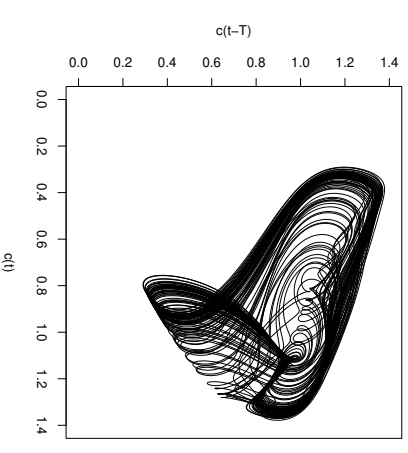
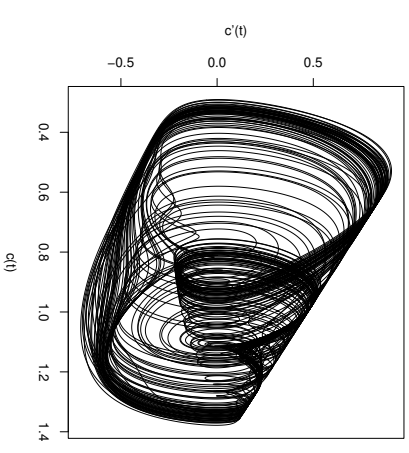
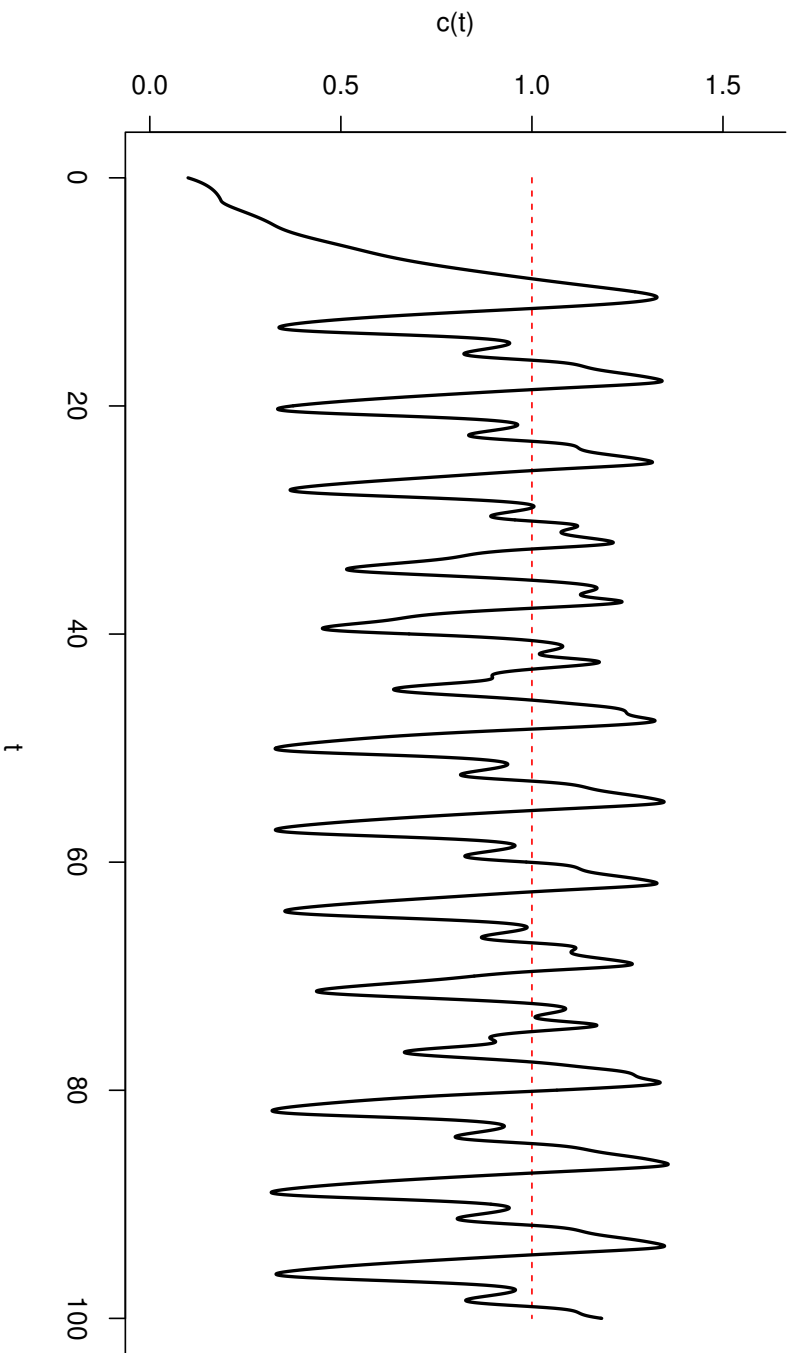
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 10$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

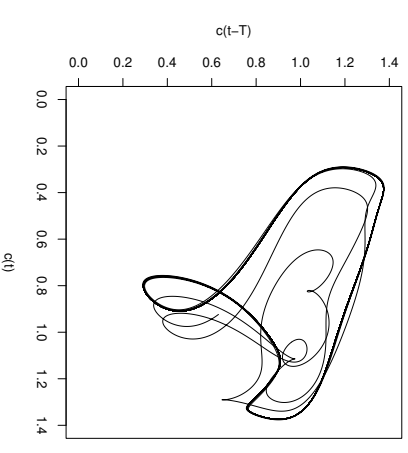
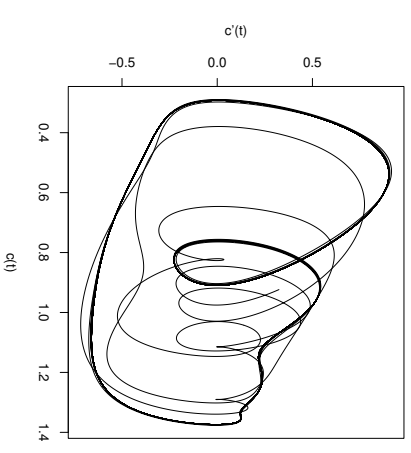
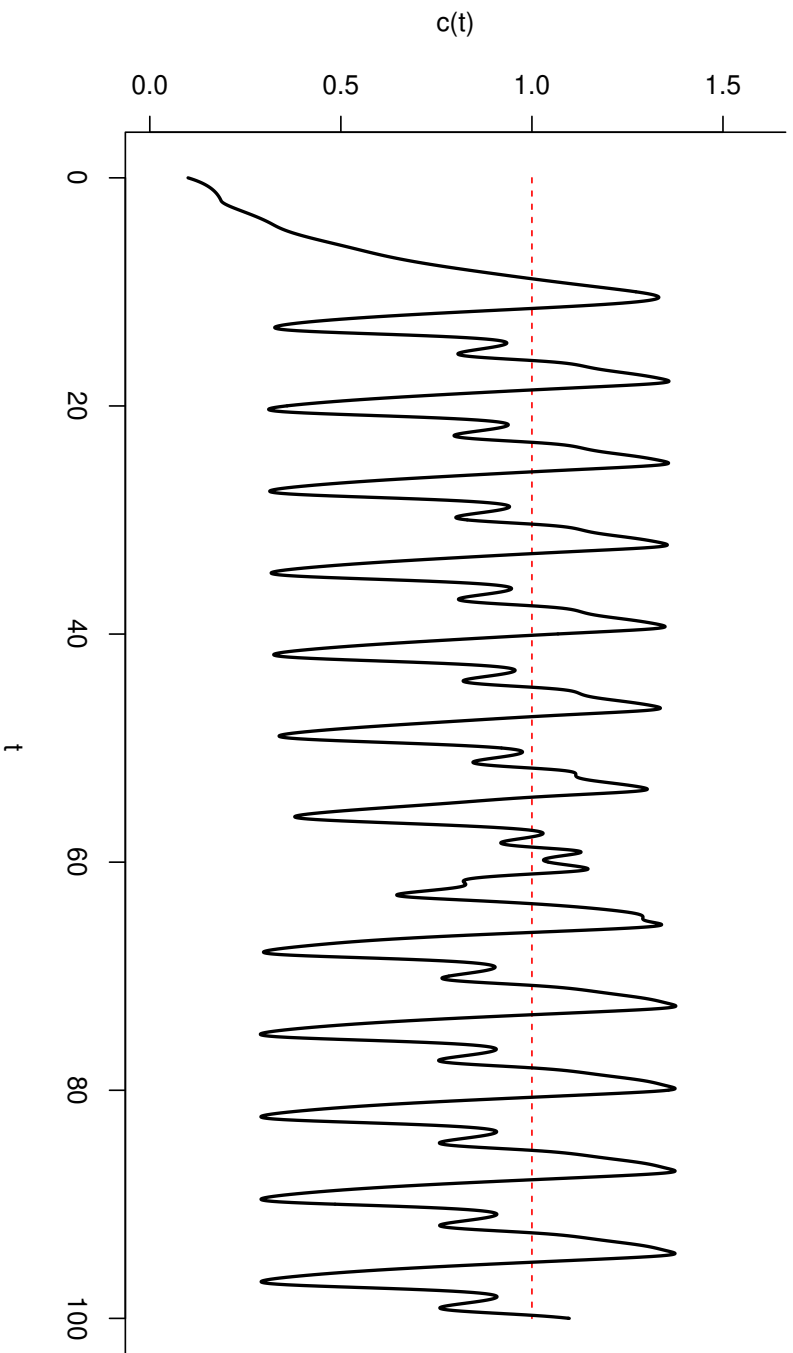
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 11$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

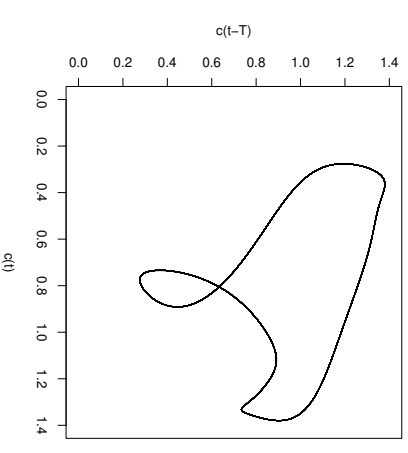
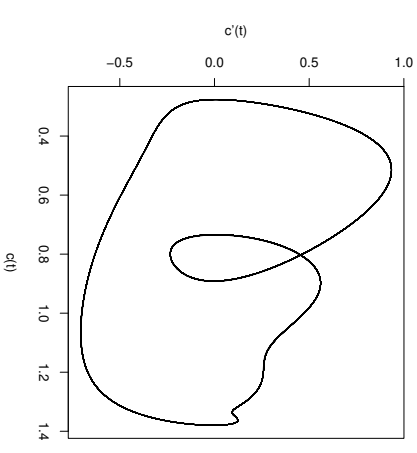
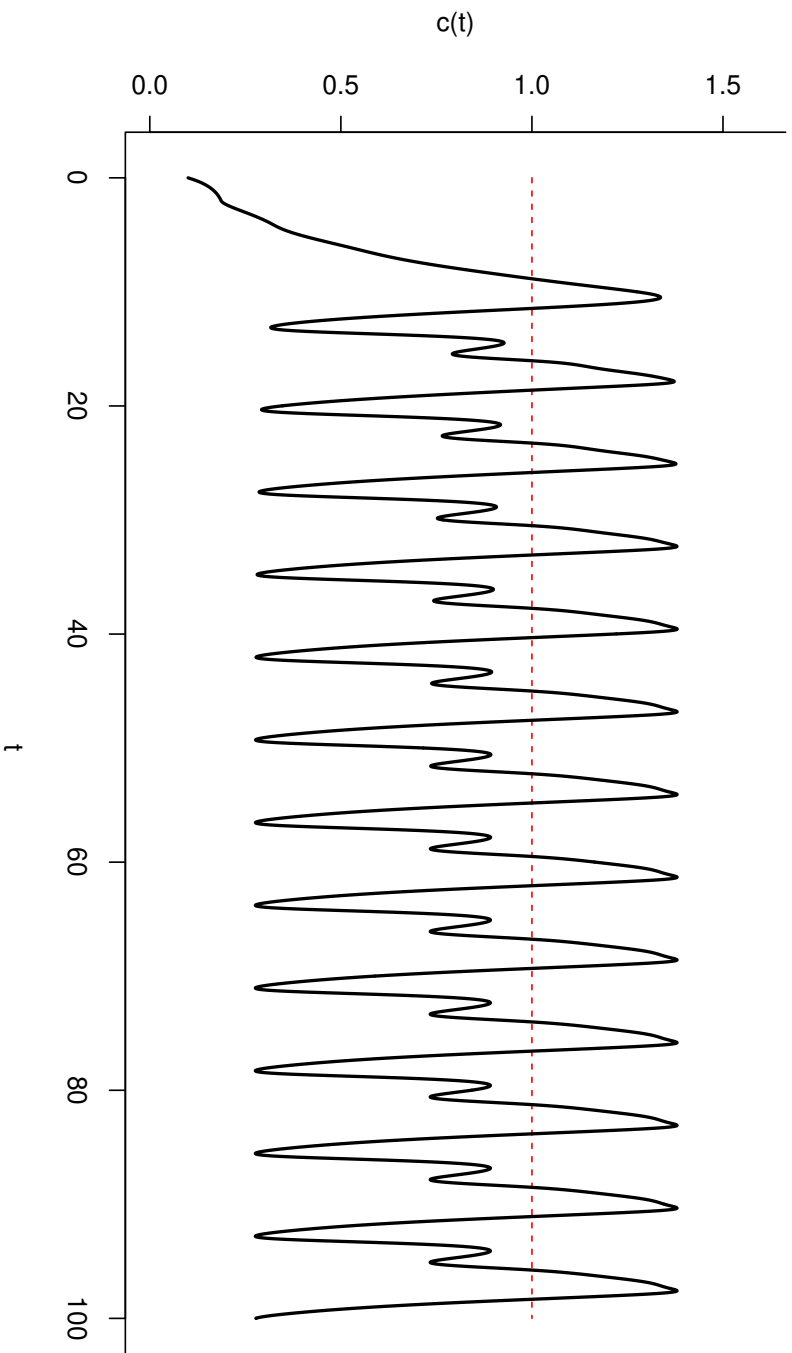
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 11.25$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

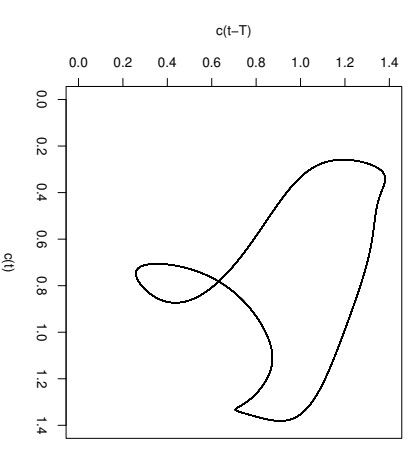
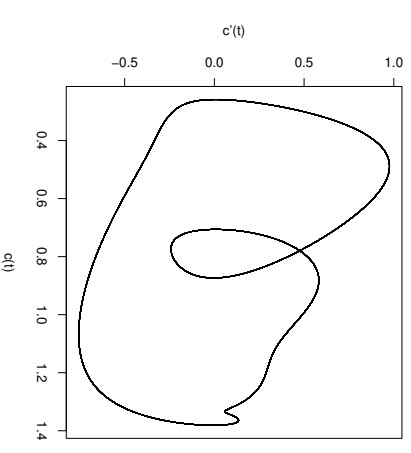
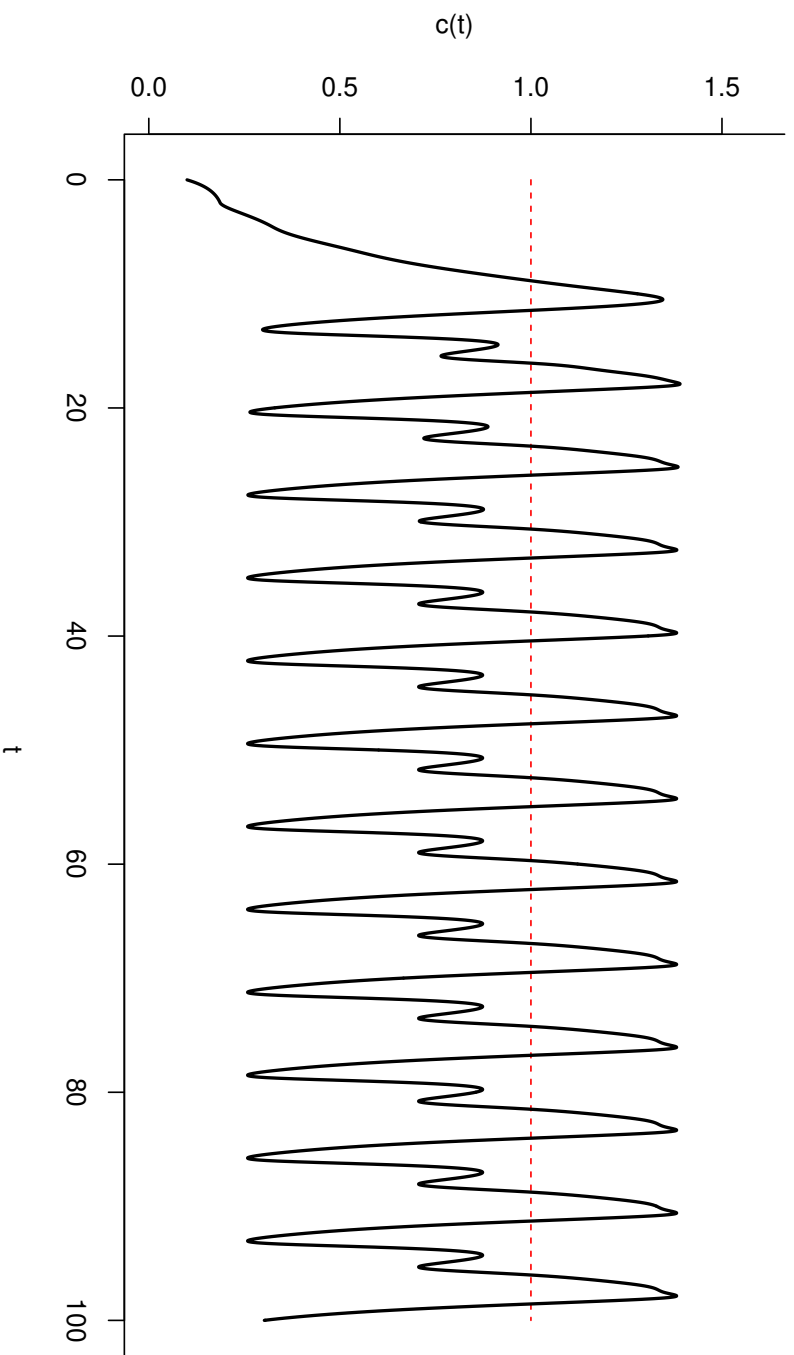
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 11.5$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

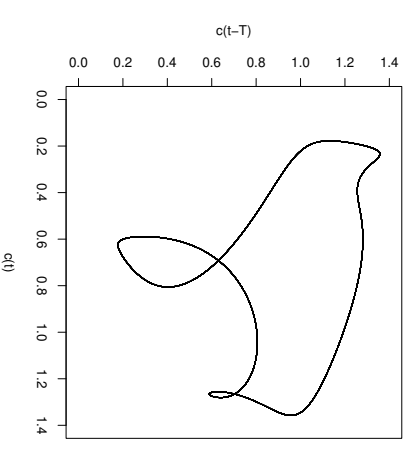
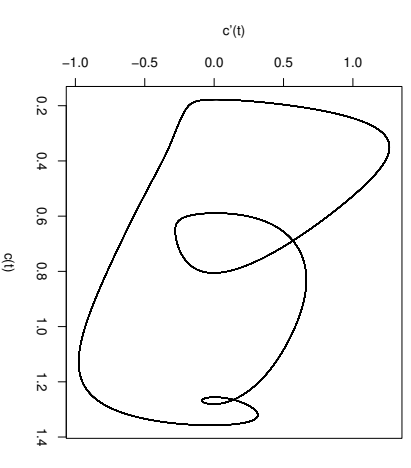
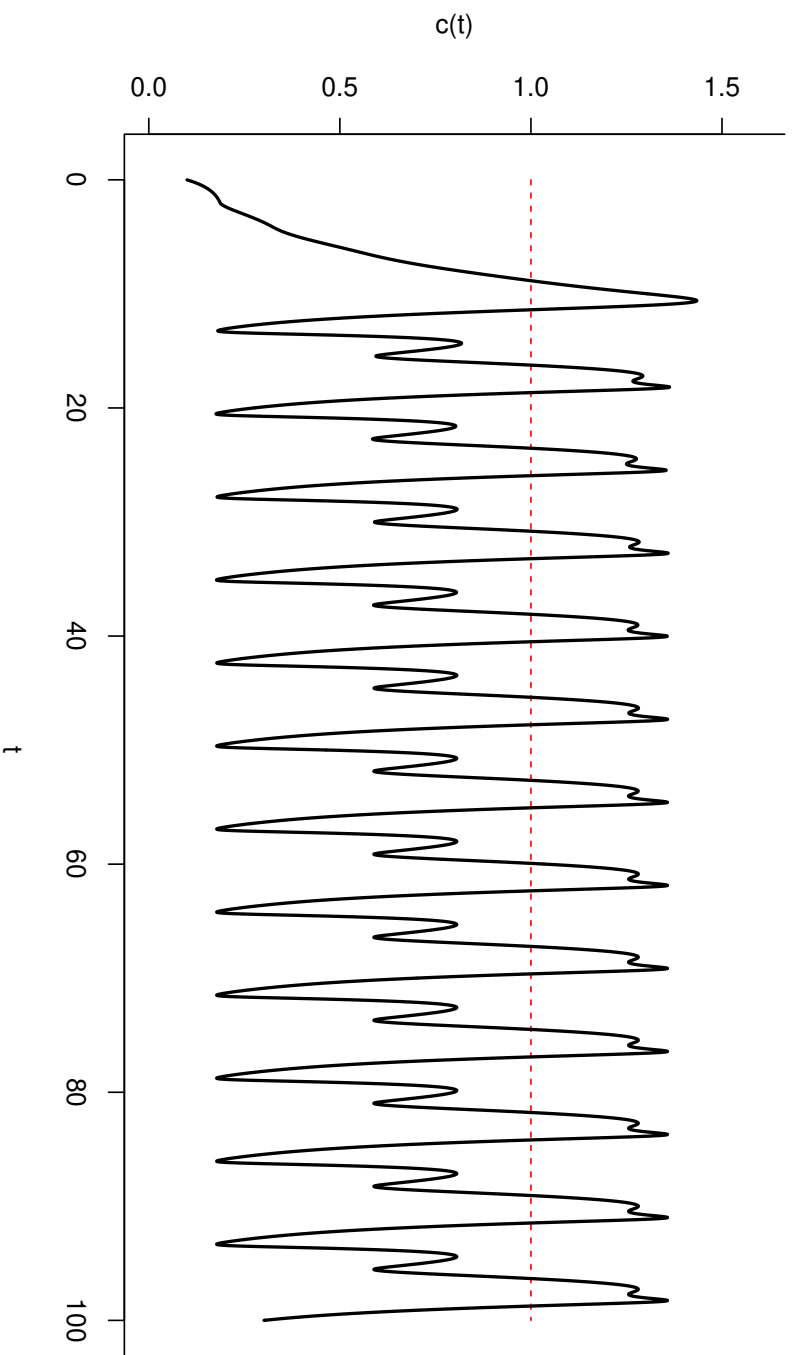
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 12$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

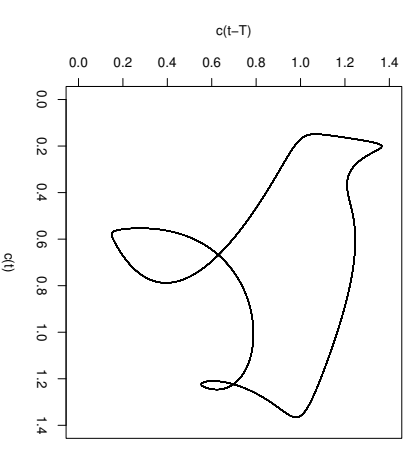
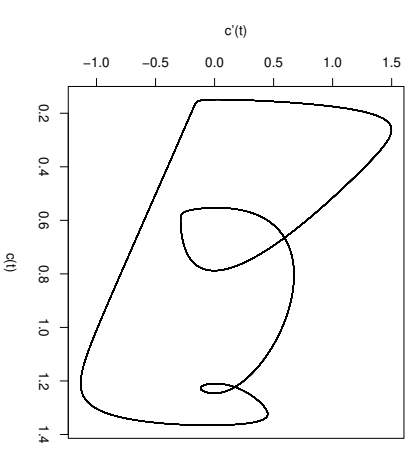
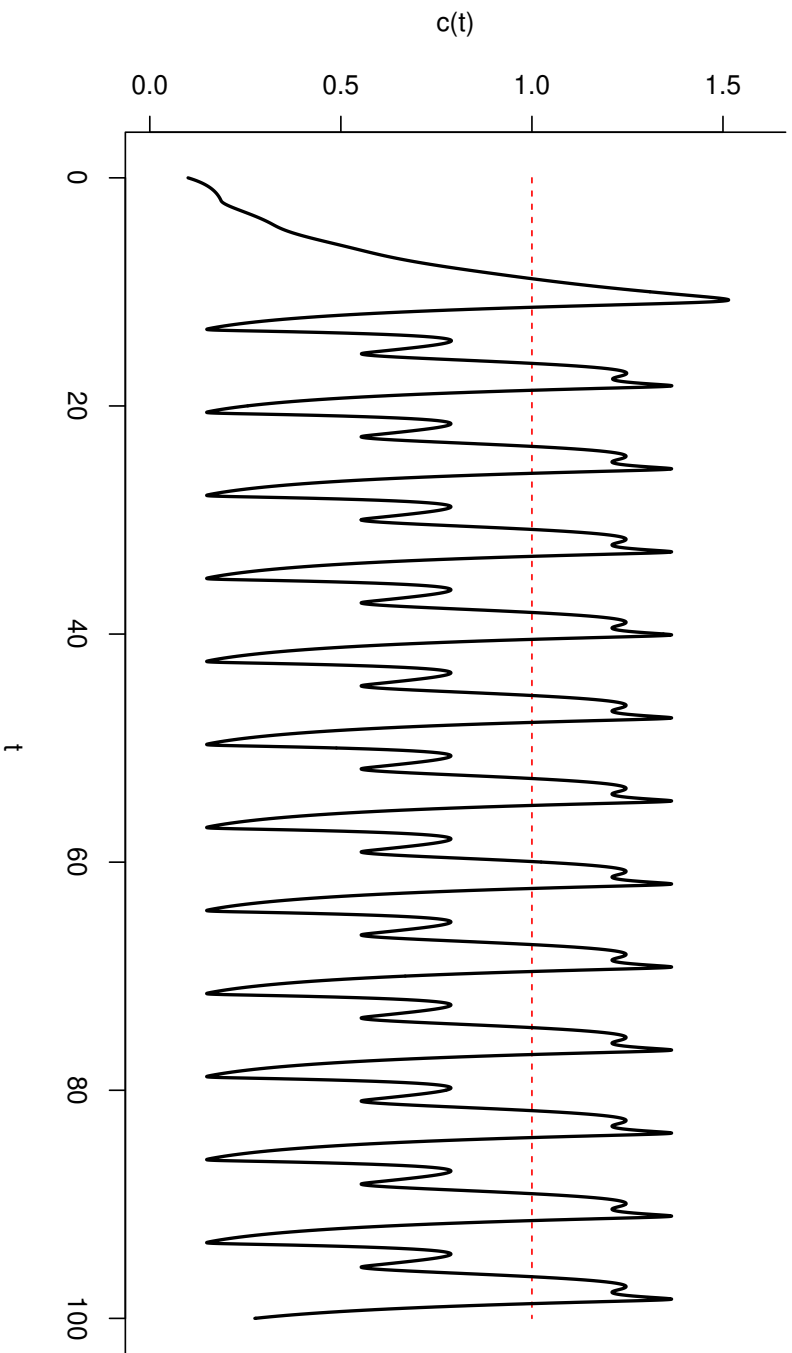
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 20$



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{d}{dt}c(t) = \Lambda(c(t-T)) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 40$



Model s distribuovaným zpožděním

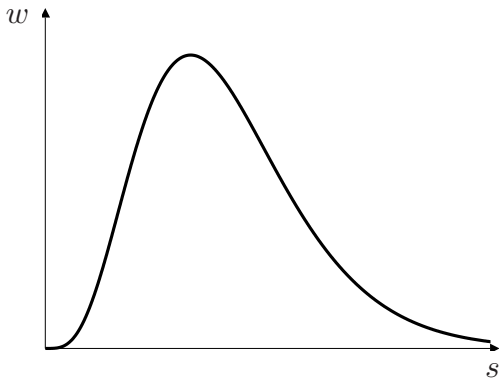
$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$

Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t - T)) - gc(t)$$

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda \left(\int_{-\infty}^t c(s)w(t - s)ds \right) - gc(t)$$

$w(s)$... váha, s jakou stav v čase s před aktuálním okamžikem t přispívá k regulaci v čase t

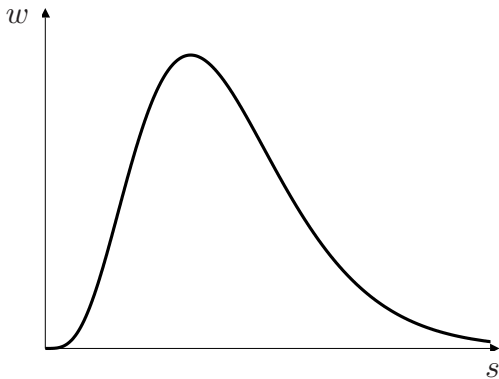


Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t - T)) - gc(t) \quad \text{diskrétní zpoždění}$$

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda \left(\int_{-\infty}^t c(s)w(t - s)ds \right) - gc(t) \quad \text{distribuované zpoždění}$$

$w(s)$... váha, s jakou stav v čase s před aktuálním okamžikem t přispívá k regulaci v čase t



Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t - T)) - gc(t) \quad \text{diskrétní zpoždění}$$

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda \left(\int_{-\infty}^t c(s)w(t - s)ds \right) - gc(t) \quad \text{distribuované zpoždění}$$

$w(s)$... váha, s jakou stav v čase s před aktuálním okamžikem t přispívá k regulaci v čase t

Volba: $w(s) = g_a^p(s) = \frac{a^p}{\Gamma(p)} s^{p-1} e^{-as}$ hustota Γ rozdělení, střední hodnota $\frac{p}{a}$
rozptyl $\frac{p}{a^2}$



Model s distribuovaným zpožděním

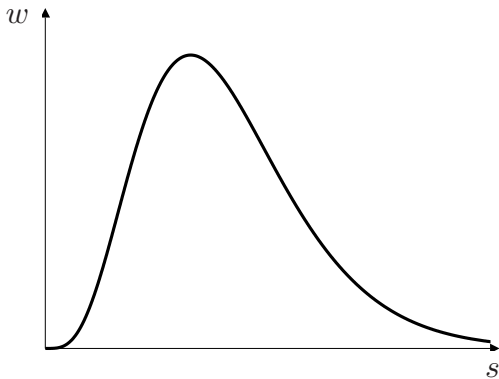
$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t - T)) - gc(t) \quad \text{diskrétní zpoždění}$$

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda \left(\int_{-\infty}^t c(s)w(t - s)ds \right) - gc(t) \quad \text{distribuované zpoždění}$$

$w(s)$... váha, s jakou stav v čase s před aktuálním okamžikem t přispívá k regulaci v čase t

Volba: $w(s) = g_{n/T}^n(s) = \left(\frac{n}{T}\right)^n \frac{s^{n-1}}{(n-1)!} \exp\left(-\frac{ns}{T}\right)$, střední hodnota T

rozptyl $\frac{T^2}{n}$



Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t - T)) - gc(t) \quad \text{diskrétní zpoždění}$$

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda \left(\int_{-\infty}^t c(s)w(t - s)ds \right) - gc(t) \quad \text{distribuované zpoždění}$$

$w(s)$... váha, s jakou stav v čase s před aktuálním okamžikem t přispívá k regulaci v čase t

Volba: $w(s) = g_{n/T}^n(s) = \left(\frac{n}{T}\right)^n \frac{s^{n-1}}{(n-1)!} \exp\left(-\frac{ns}{T}\right)$, střední hodnota T

rozptyl $\frac{T^2}{n}$

$$\int_{-\infty}^t c(s)w(t - s)ds = \int_0^{\infty} c(t - s)w(s)ds$$

Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t - T)) - gc(t) \quad \text{diskrétní zpoždění}$$

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda \left(\int_{-\infty}^t c(s)w(t - s)ds \right) - gc(t) \quad \text{distribuované zpoždění}$$

$w(s)$... váha, s jakou stav v čase s před aktuálním okamžikem t přispívá k regulaci v čase t

Volba: $w(s) = g_{n/T}^n(s) = \left(\frac{n}{T}\right)^n \frac{s^{n-1}}{(n-1)!} \exp\left(-\frac{ns}{T}\right)$, střední hodnota T

rozptyl $\frac{T^2}{n}$

$$\int_{-\infty}^t c(s)w(t - s)ds = \int_0^{\infty} c(t - s)w(s)ds$$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \int_0^{\infty} c(t - s)w(s)ds = c(t - T)$$

Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t-T)) - gc(t) \qquad \frac{dc(t)}{dt} = \Lambda \left(\int_{-\infty}^t c(s) g_{n/T}^n(t-s) ds \right) - gc(t)$$

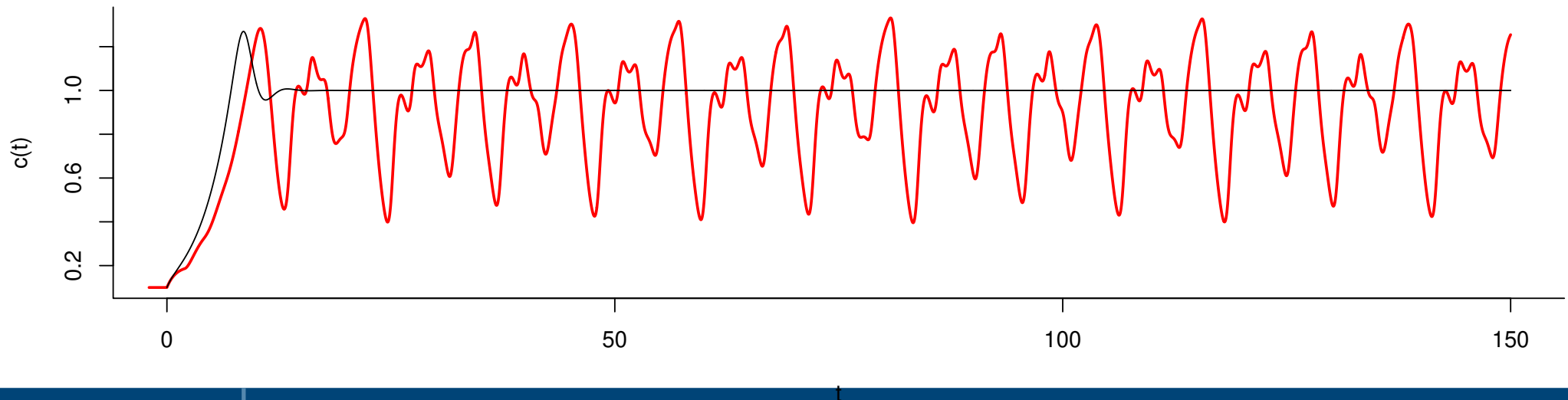
$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t-T)) - gc(t) \qquad \frac{dc(t)}{dt} = \Lambda \left(\int_{-\infty}^t c(s) g_{n/T}^n(t-s) ds \right) - gc(t)$$

$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

$$n = 1, \quad \sigma^2 = 4$$

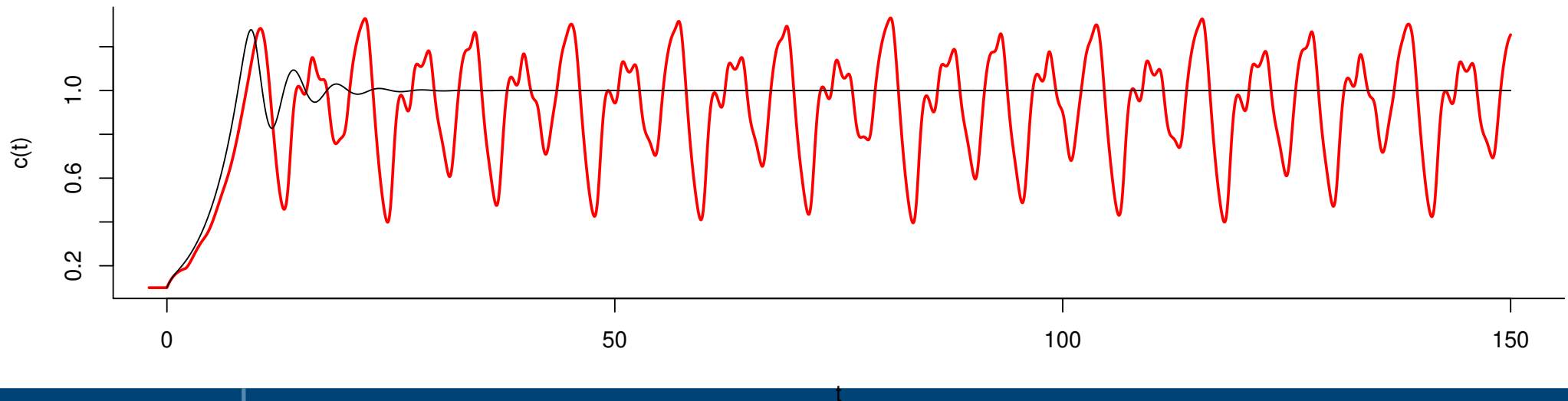


Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t-T)) - gc(t) \qquad \frac{dc(t)}{dt} = \Lambda \left(\int_{-\infty}^t c(s) g_{n/T}^n(t-s) ds \right) - gc(t)$$

$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

$$n = 2, \quad \sigma^2 = 2$$

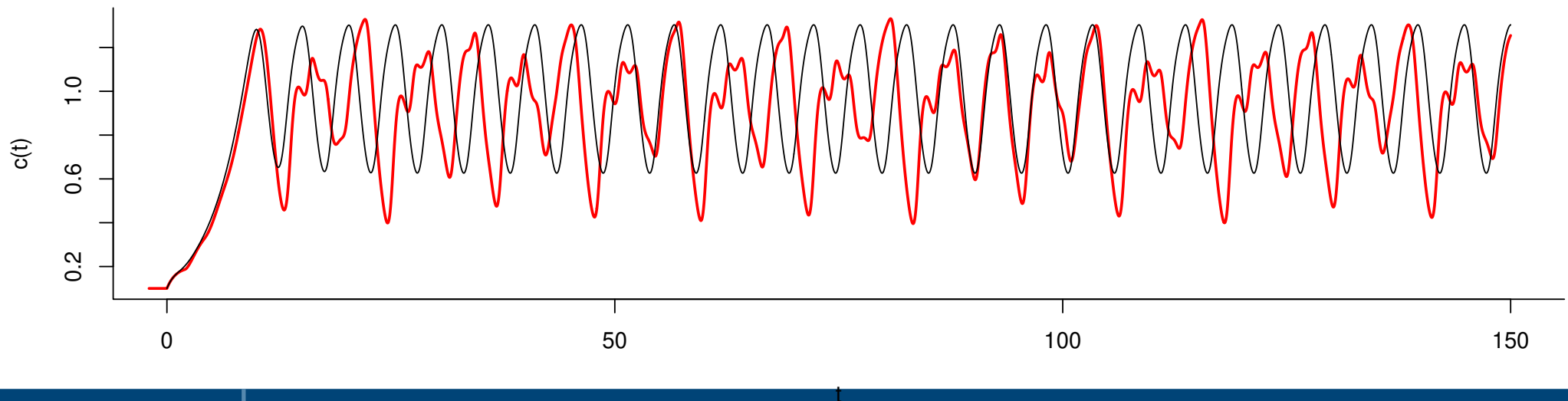


Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t-T)) - gc(t) \qquad \frac{dc(t)}{dt} = \Lambda \left(\int_{-\infty}^t c(s) g_{n/T}^n(t-s) ds \right) - gc(t)$$

$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

$$n = 5, \quad \sigma^2 = 0.8$$

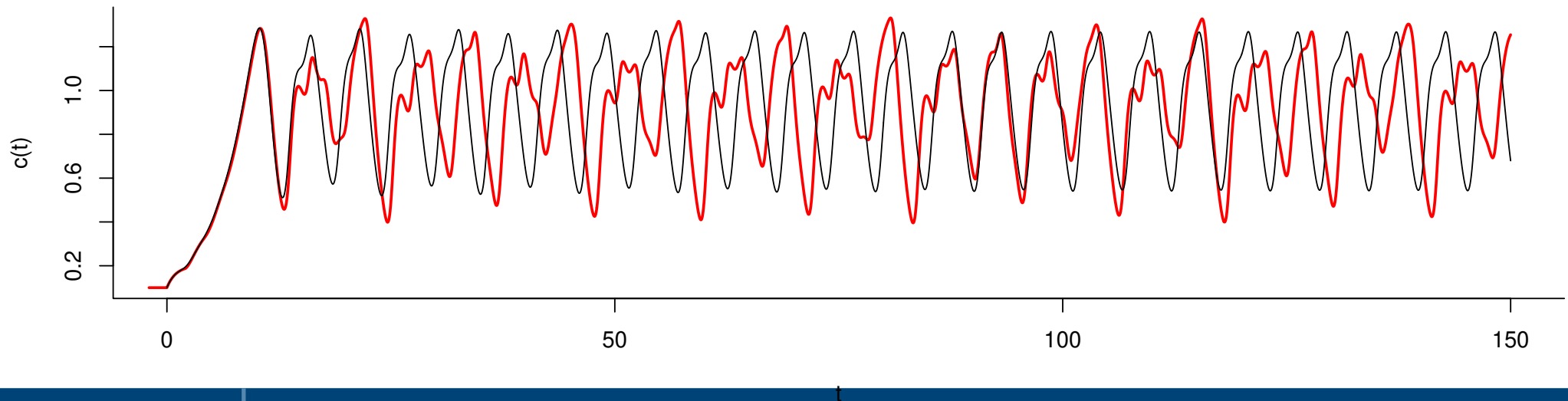


Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t-T)) - gc(t) \qquad \frac{dc(t)}{dt} = \Lambda \left(\int_{-\infty}^t c(s) g_{n/T}^n(t-s) ds \right) - gc(t)$$

$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

$$n = 20, \sigma^2 = 0.2$$

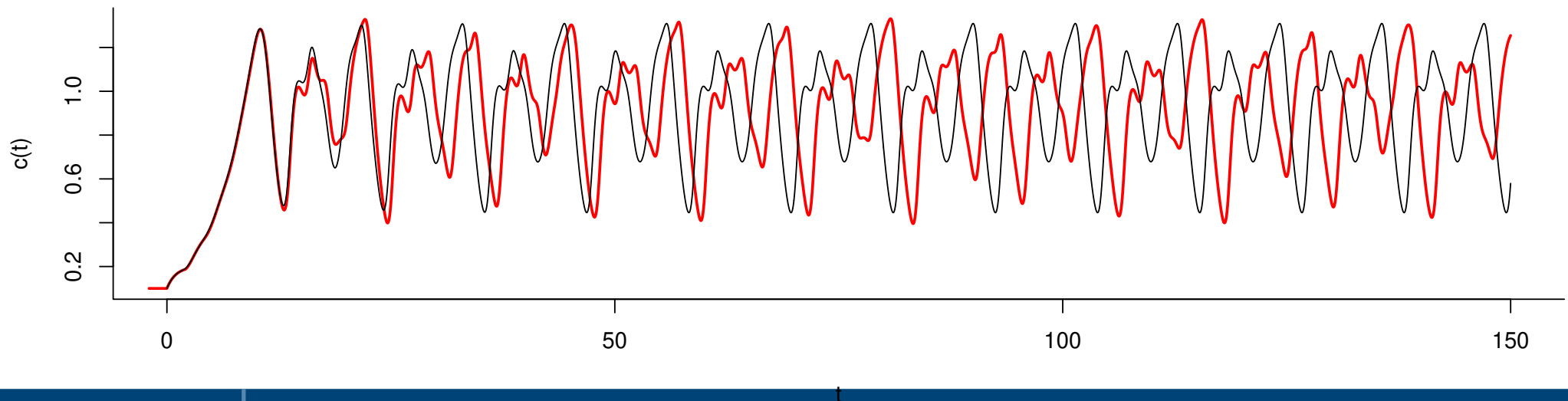


Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t-T)) - gc(t) \qquad \frac{dc(t)}{dt} = \Lambda \left(\int_{-\infty}^t c(s) g_{n/T}^n(t-s) ds \right) - gc(t)$$

$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

$$n = 50, \quad \sigma^2 = 0.08$$



Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{dc(t)}{dt} = \Lambda(c(t-T)) - gc(t) \qquad \frac{dc(t)}{dt} = \Lambda \left(\int_{-\infty}^t c(s) g_{n/T}^n(t-s) ds \right) - gc(t)$$

$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

$$n = 150, \quad \sigma^2 = 0.0267$$

