UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY



Matematické metódy v chemoterapii

DIPLOMOVÁ PRÁCA

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

Matematické metódy v chemoterapii

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Študijný program:	Ekonomická a finančná matematika
Študijný odbor:	1114 Aplikovaná matematika
Školiace pracovisko:	Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci práce:	Mgr. Soňa Kilianová, PhD.

Bratislava 2014

Bc. Martin BUŠÍK





Univerzita Komenského v Bratislave Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Študijný program: Študijný odbor: Typ záverečnej práce: Jazyk záverečnej práce:		Bc. Martin Bušík ekonomická a finančná matematika (Jednoodborové štúdium, magisterský II. st., denná forma) 9.1.9. aplikovaná matematika diplomová slovenský				
				Názov:	Matematické n	netódy v chemoterapii / Mathematical methods in chemotherapy
				Ciel':	Cieľom práce modely vývoj optimálneho ria	je podrobne preštudovať a rozšíriť existujúce matematické a bunkovej populácie a pomocou nich navrhnúť úlohu adenia pre optimalizáciu dávkovania chemoterapie.

Vedúci: Katedra: Vedúci katedry:	Mgr. Soňa Kilianová, PhD. FMFI.KAMŠ - Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky prof. RNDr. Daniel Ševčovič, CSc.
Dátum zadania:	25.01.2013
	v

Dátum schválenia: 04.02.2013

prof. RNDr. Daniel Ševčovič, CSc. garant študijného programu

študent

vedúci práce

Poďakovanie Touto cestou by som sa chcel úprimne poďakovať Mgr. Soni Kilianovej PhD. za pomoc, odborné vedenie, cenné rady, pripomienky a množstvo času, ktoré mi venovala pri vypracovaní mojej diplomovej práce.

Dalej by som sa chcel veľmi pekne poďakovať Doc. RNDr. Petrovi Gubovi, PhD. za pomoc a konzultáciu pri problémoch pri realizácii mojej práce.

Abstrakt

BUŠÍK, Martin: *Matematické metódy v chemoterapii*. [Diplomová práca] Univerzita Komenského v Bratislave. Fakulta matematiky, fyziky a informatiky. Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky. - Vedúci diplomovej práce: Mgr. Soňa Kilianová, PhD. - Bratislava: FMFI UK, 2014, 80 s.

Diplomová práca sa zaoberá aplikáciou matematických metód v chemoterapii. Hlavným cieľom je podrobne preskúmať, pochopiť a vysvetliť model rastu bunkovej populácie zahrňujúci jednotlivé bunkové fázy a na základe tohto modelu sa pokúsiť formulovať úlohu optimálneho riadenia pre optimalizáciu času, veľkosti a množstva dávok podávanej protinádorovej chemoterapie. Úvod práce obsahuje oboznámenie s pojmami, rozdelenie cytostatík a základné bunkové procesy, ktoré sa budú v práci neskôr vyskytovať. Najväčšia časť práce sa venuje podrobnému preskúmaniu a vysvetleniu zloženého modelu rastu bunkovej populácie a jeho rozšíreniam. V závere sa práca venuje zahrnutiu cytostatických účinkov liečiv do zloženého modelu rastu bunkovej populácie a návrhu úloh optimálneho riadenia pre optimalizáciu dávok v chemoterapii.

Kľúčové slová: Zložený model rastu bunkovej populácie, matematický model, protinádorová chemoterapia, Paclitaxel, optimálne riadenie.

Abstract

BUŠÍK, Martin: *Mathematical methods in chemotherapy*. [Master thesis] - Comenius University in Bratislava. Faculty of Mathematics, Physics and Informatics. Department of Applied Mathematics and Statistics. - Supervisor: Mgr. Soňa Kilianová, PhD. - Bratislava, 2014, 80 p.

The master thesis deals with application of mathematical methods in chemotherapy. The main objective is to examine in details, understand and explain the model of cell-growth including individual cell phases and on the base of this model to try to formulate problems of optimal control for optimization of time, amount and number of doses of the applied cancer chemotherapy. The introductory part of the work includes acquaintance with terminology, classification of cytostatic drugs and basic cellular processes mentioned later in the work. The most extensive part of the work is devoted to a detailed examination and explanation of the multi-compartment model of cell-growth and expansion. The final part of the work is devoted to inclusion of effects of cytostatic drugs into the multi-compartment model of cell-growth and to the scheme of optimal control for optimization of chemotherapy doses.

Keywords: Multi-compartment model of cell-growth, mathematical model, cancer chemotherapy, Paclitaxel, optimal control.

Obsah

Ú	vod			9
1	Pro	tinádo	prová chemoterapia	11
	1.1	Rozde	elenie cytostatík podľa spôsobu podávania	11
	1.2	Rozde	elenie cytostatík podľa spôsobu pôsobenia	12
	1.3	Rozde	elenie cytotastík podľa zásahu na bunkový cyklus	12
2	Pri	ncípy 1	matematického modelovania v protinádorovej chemoterapii	13
	2.1	Bunko	ové cykly	13
	2.2	Prehľ	ad literatúry	14
3	Ma	temati	cké modely rastu bunkovej populácie	16
	3.1	Analý	za DNA a odhad veľkosti bunky pomocou prietokovej cytometrie	16
	3.2	Jedno	duchý model rastu bunkovej populácie	17
	3.3	Zložer	ıý model rastu bunkovej populácie	20
		3.3.1	Odvodenie prechodového člena z fázy S do fázy $G_2 \ \ldots \ \ldots \ \ldots$	24
		3.3.2	Rozšírenie modelu o pokojovú fázu bunky G_0	29
		3.3.3	Rozšírenie modelu o apoptózu	31
		3.3.4	Numerické riešenie sústavy rovníc zloženého modelu rastu bun-	
			kovej populácie	32
4	Zah	rnutie	účinkov cytostatík do zloženého modelu rastu bunkovej po-	
	pula	ácie		39
	4.1	Model	lovanie bunkovej smrti v nádorových bunkách vystavených cyto-	
		statik	u Paclitaxel	39
		4.1.1	Modifikácia modelu popisujúceho účinky Paclitaxelu v nádoro-	
			vých bunkách	44
	4.2	Návrh	a zahrnutia účinkov cytostatík do zloženého modelu rastu bunkovej	
		popul	ácie	49
5	Náv	rh úlo	ohy optimálneho riadenia pre optimalizáciu podávania cyto-	
	stat	ických	ı látok	53

5.1	Transf	ormácia sústavy parciálnych diferenciálnych rovníc zloženého mo-	
	delu de	o tvaru sústav diferenciálnych rovníc	53
5.2	Formu	lácia riadenia v úlohe optimálneho riadenia pre intenzitu účinkov	
	a úrov	eň koncentrácie	58
5.3	Návrh	úlohy optimálneho riadenia	59
	5.3.1	Tvar stavových rovníc v úlohe optimálneho riadenia pre model z	
		Kapitoly 4.1.1	60
	5.3.2	Tvar stavových rovníc v úlohe optimálneho riadenia pre model z	
		Kapitoly 4.2	63
	5.3.3	Minimalizovanie času liečby	65
	5.3.4	Minimalizovanie počtu nádorových buniek za pevný čas 	65
	5.3.5	Diskusia k riešeniu úlohy optimálneho riadenia	66
Záver			67
Zoznan	n použ	itej literatúry	70
Príloha	ı		73

Úvod

Liečba nádorových ochorení je jedným z veľkých problém súčasnej medicíny. Doposiaľ nie je úplne známe, prečo a ako táto choroba vzniká. Hlavným problémom je úšpenosť jej liečby, ktorá sa však podľa typu a rozsahu značne líši. Toto ochorenie je vo svete veľmi rozšírené a počet chorých na túto chorobu každoročne stúpa. Na liečenie rakoviny sa používa protinádorová chemoterapia, tzn. liečenie cytostatikami. Tieto látky majú za účel znížiť množstvo rakovinových buniek v tele, ale tento postup sa nedá úplne presne zacieliť a účinkuje aj na zdravé bunky. Práve táto nemožnosť konkrétneho zacielenia cytostatickej liečby nás viedla k myšlienke pozrieť sa na tento problém z matematického pohľadu.

V našej práci budeme najviac čerpať z článkov [6, 2, 3] od autorky B. Basse. Budeme sa snažiť podrobne preštudovať, vysvetliť a objasniť modely zameriavajúce sa na rast bunkovej populácie, ktoré zohľadňujú jednotlivé fázy bunkového cyklu. Hlavným cieľom práce je pomocou týchto modelov ukázať možnosti pri návrhu úlohy na optimalizáciu času, veľkosti a množstva podávaných cytosatík pri rôznych ohraničeniach využitím teórie optimálneho riadenia.

Práca je rozdelená do piatich kapitol. Na začiatku práce v prvej kapitole sa budeme venovať rozdeleniu cytostatických látok podľa spôsobu podávania, spôsobu pôsobenia a podľa zásahu na bunkový cyklus.

V Kapitole 2 si načrtneme problematiku matematického modelovania v kontexte liečby cytostatikami. Venujeme sa tiež prehľadu momentálneho stavu poznania v tejto oblasti a vysvetlíme teóriu bunkových fáz, prechody medzi nimi a základné procesy, ktoré v nich prebiehajú.

Modelom rastu bunkovej populácie sa budeme zaoberať v Kapitole 3. V súvislosti s týmto vysvetlíme metódu analýzy buniek pomocou prietokovej cytometrie, keďže v konečnom dôsledku budeme modelovať práve výsledky tohto merania. Z matematických modelov sa najprv budeme venovať jednoduchému modelu rastu bunkovej populácie. Potom na základe tohto modelu si vysvetlíme a ukážeme zložený model rastu bunkovej populácie. Ten bude rozdeľovať bunky na subpopulácie podľa jednotlivých fáz bunkového cyklu. V závere kapitoly sa pokúsime implementovať explicitné riešenia sústavy parciálnych diferenciálnych rovníc zloženého modelu rastu bunkovej populácie. V štvrtej kapitole sa budeme venovať zahrnutiu účinkov cytostatika Paclitaxel do zloženého modelu rastu bunkovej populácie. V prvej časti podľa modelov z článkov [4, 3] si ukážeme a vysvetlíme zahrnutie účinkov cytostatika Paclitaxel do zloženého modelu a následne sa pokúsime tento proces zovšeobecniť pre viacnásobné podanie. V druhej časti sa pokúsime navrhnúť vlastný prístup k zahrnutiu všeobecných cytostatík.

V poslednej kapitole pristúpime k samotnému návrhu úlohy optimálneho riadenia na minimalizovanie času liečby a počtu rakovinových buniek. V jej úvode sa budeme najprv venovať transformácii sústavy parciálnych diferenciálnych rovníc popisujúcich zložený model do tvaru sústavy obyčajných diferenciálnych rovníc. Následne sa budeme venovať forme riadenia v prípade spojitej úlohy optimálneho riadenia, tvaru a odvodeniu stavových rovníc a potom prejdeme k návrhu samotnej úlohy optimálneho riadenia. Na záver práce, v prílohe, si uvedieme implementáciu numerického riešenia zloženého modelu do softvéru.

1 Protinádorová chemoterapia

Pojem chemoterapia sa v odbornej literatúre chápe ako liečebný postup založený na aplikovaní chemických látok (napr. aj antibiotik) do organizmu . Napriek tomu sa v hovorovej reči často pod týmto pojmom myslí práve protinádorová chemoterapia. Jej cieľom je pomocou cytostatík, teda liekov toxických pre bunky, zastaviť rast nádorových buniek. Nanešťastie tento postup nie je presne zacielený, takže postihuje aj zdravé bunky.

1.1 Rozdelenie cytostatík podľa spôsobu podávania

Spôsob podávania cytostatík sa líši podľa typu a umiestnenia nádoru. Určuje sa vzhľadom na stav pacienta, druh liečiva a možných vedľajších účinkov. Podľa [12] rozlišujeme cytostatiká najmä podľa spôsobu podávania a cesty, akou tieto látky apli-kujeme:

- Perorálne podanie ústami. Hlavnou výhodou je ekonomický a neinvazívny spôsob podania liečiva. Toto podanie je avšak podmienené malým negatívnym vplyvom na zažívací trakt a dobrým vstrebávaním organizmu. Zväčša ide o liečivá s nižším toxickým účinkom.
- Subkutánne a intramuskulárne podanie invazívne podanie pod kožu alebo do svalu. Pre agresivitu aplikovaných látok sa nepoužíva bežne.
- Intravenózne podanie invazívne podanie do žily. Je to najčastejší spôsob aplikácie.
- Intraarteriálne podanie invazívne podanie do tepny. Používa sa najmä pri liečbe rozsiahleho metastatického poškodenia pečene, melanóme končatín a pokročilom karcinóme hlavy a krku.
- Regionálne podanie invazívne podanie lumbulálnou punkciou do chrbticového kanálu. Najčastejšie sa využíva pri liečbe metastáz v mozgu.
- Podanie do dutín Iba v zriedka prípadoch do oblasti pleurálnej dutiny, alebo

močového mechúra. Aplikácia je veľmi náročná, no s menšími vedľajšími účinkami.

1.2 Rozdelenie cytostatík podľa spôsobu pôsobenia

Liečivá majú za úlohu zničiť nádorové bunky. Každá skupina na nich inak pôsobí. Podľa [12] rozlišujeme:

- Alkylačné látky (deriváty dusitého yperitu) prenášajú sa na bunkové zložky, hlavne na DNA buniek. Alkylácia DNA má za následok smrť bunky.
- Antimetabolity väčšina zasahuje do syntézy nukleových kyselín. Na rozdiel od alkylačných cytostatík nemajú prílišný vplyv na hotové nukleové kyseliny.
- Protinádorové antibiotiká boli získané z mikroorganizmov pôsobiacich proti baktériám. Poškodzujú malígne a zároveň zdravé bunky.
- Rastlinné alkaloidy sú izolované z rastlín.
- Hormóny a látky blokujúce účinok hormónov steroidné hormóny sa viažu na receptory v bunkách. Citlivosť nádorovej bunky závisí na počte receptorov.
- Ďalšie cytostatiká.

1.3 Rozdelenie cytotastík podľa zásahu na bunkový cyklus

Liečivá ďalej tiež môžeme deliť aj podľa toho, či pôsobia na bunkový cyklus a ak áno, v ktorých fázach bunkového cyklu účinkujú (podrobnejšie bunkovému cyklu sa budeme venovať v Kapitole 2.1). Podľa [12] rozlišujeme:

- Nešpecifické na bunkový cyklus nie sú závislé na bunkovom cykle, pôsobia aj na bunky vo fáze G_0 (keď sa bunky nedelia).
- Špecifické na bunkový cyklus
 - Fázovo nešpecifické pôsobia bezohľadu na fázu delenia bunky (počas celého cyklu).
 - Fázovo špecifické pôsobia iba v určitej fáze delenia bunky.

2 Princípy matematického modelovania v protinádorovej chemoterapii

Matematicky sa na vývoj populácie buniek, či už zdravých alebo chorých, môžeme pozrieť ako na systém diferenciálnych rovníc a na protinádorovú chemoterapiu ako na optimalizačnú úlohu. Chemoterapia ovplyvňuje rovnako ako rakovinové bunky tak aj zdravé bunky. Cieľom je, aby sa minimalizoval počet rakovinových buniek počas doby terapie pri udržaní toxicity normálneho tkaniva na prijateľnej úrovni. Toto sa v tejto práci pokúsime formulovať ako úlohu optimálneho riadenia. Vzhľadom na zložitosť reálneho problému má zmysel začať so zjednodušeným modelom a postupne z neho urobiť zložitejší, no zároveň realistickejší.

V rámci modelu popisujúceho účinok protinádorovej chemoterapie sú veľmi dôležitým faktorom farmakokinetické a farmakodynamické vplyvy [14]. Farmakokinetika popisuje, čo sa s liečivom v tele deje od podania až po jeho úplné vylúčenie. Popisuje teda vplyv tela na danú látku cez rôzne mechanizmy ako napríklad absorpcia. Farmakodynamika skúma, ako liečivo pôsobí na organizmus, akými dráhami prúdi a akým mechanizmom účinkuje. Úrovňou koncentrácie liečiva a mechanizmom účinku cytostatika nešpecifického na bunkový cyklus sa zaoberáme v Kapitole 4.2. Vývojom intenzity účinkov a mechanizmom účinku cytostatika Paclitaxel v Kapitolách 4.1 a 4.1.1. Modelovanie rozvoja rezistencie nádorových buniek na liečivá možno považovať za ďaľšiu samostatnú úlohu, keďže to je jeden z hlavných dôvodov, prečo mnoho existujúcich protinádorových chemoterapií zlyháva. Doposiaľ však nie je známa presná príčina vzniku tejto rezistencie a preto sa ňou v tejto práci zaoberať nebudeme.

2.1 Bunkové cykly

Najnovšie matematické modely protinádorovej chemoterapie zahŕňajú v sebe aj vplyv bunkových cyklov (napr. [2, 4, 3]). Každá bunka prechádza sekvenciu fáz od narodenia bunky až po bunkové delenie [14]. Východiskovým bodom je rastová fáza G_1 , po ktorej bunka vstupuje do fázy S, kde dochádza k syntéze DNA. Potom nasleduje druhá fáza rastu G_2 , v ktorej sa bunka pripravuje na mitózu, tj. fázu M. Tu v bunke dochádza k deleniu. Každá z nových dvoch dcérskych buniek môže prejsť buď znova do fázy G_1 , alebo nejakú dobu zotrvať v pokojovom štádiu bunky G_0 , až kým sa znova nevráti do G_1 . Vo fáze G_0 dochádza k morfologickej diferenciácii a bunka sa späť do fázy G_1 môže vrátiť iba do určitého stupňa tejto diferenciácie. Pre zjednodušenie avšak vo zvyšku práce budeme predpokladať, že tento návrat z fázy G_0 do G_1 nie je možný, tak ako to je ilustrované na Obr. 1. Celý tento proces bunkového cyklu sa potom znovu opakuje. Poznanie týchto fáz je dôležité, pretože väčšina liekov najlepšie účinkuje v určitej fáze bunkového cyklu.



Obr. 1: Bunkový cyklus, podľa [4]

Medikamentózna liečba ovplyvňuje bunkový cyklus mnohými spôsobmi. Dôležitú úlohu pri liečbe hrajú blokovacie a odvádzacie činidlá (angl. blocking and recruitment agents) [14]. Blokovacie činidlá majú za úlohu spomaliť prechody buniek cez bunkové cykly a tým pribrzdiť rast nádoru. Naopak, odvádzacie činidlá majú na starosti, aby nádorové bunky opustili spiacu fázu bunky G_0 , v ktorej sú málo citlivé na chemoterapickú liečbu. V mitóze je bunková stena veľmi tenká a teda bunka je viac náchylná k napadnutiu práve v priebehu tejto fázy. Na druhej strane, bunky vo fáze G_0 sú príliš stabilné a v podstate nemôžu byť zničené.

2.2 Prehľad literatúry

V našej práci sme najviac čerpali z článkov [6, 2, 4, 5, 3], kde sa autorka B. Basse zaoberala jednoduchým a zloženým modelom rastu bunkovej populácie, ktoré budeme neskôr rozoberať v Kapitolách 3.2 a 3.3. Konkrétne v článkoch [4, 5, 3] sa autorka venovala zloženému modelu, ktorý rozdeľuje bunky podľa jednotlivých fáz bunkového delenia popísaných v Kapitole 2.1, a jeho prispôsobeniu pre nádorové bunky, úpravám vzhľadom na účinky cytostatika Paclitaxel a odhadom parametrov pre konkrétne bunkové línie Novozélandského melanómu číslo 4 a 13. Základmi jednoduchého modelu sa už v roku 1983 zaoberali v článku [8], ktorý pomocou parciálnej diferenciálnej rovnice popisuje rast bunkovej populácie. Modelmi rastu bunkovej populácie sa zaboberá aj dizertačná práca [7], ktorá aj vďaka asistentovi Prof. G. Wakeovi, ktorý spolupracoval aj s B. Basse, má podobné zameranie a smer ako predošlé články. Clánky [20, 18] rozdeľovali bunky iba do dvoch skupín na zdravé a nádorové, pričom predpokladali ich vývoj podľa logistickej funkcie. Konkrétne článok [20] požíva teóriu optimálneho riadenia v spojení s Gompertzianovou funkciou pre rast bunkovej populácie na odhadnutie optimálneho cyklu podávania protinádorovej chemoterapie. Hlavnou nevýhodou tohto prístupu je absencia zahrnutia bunkového cyklu, čo spôsobuje problémy najmä pri zahrnutí farmakokinetických účinkov do modelu. V článku [18] matematický model vychádzajúci opäť z Gompertzianovej funkcie aplikovali na reálne dáta získané z priebehu rakoviny prsníka. Vývojom a analýzou matematického modelu, vo forme systému obyčajných diferenciálnych rovníc, ktorými sa riadi rast rakoviny na úrovni bunkovej populácie so zahrnutím imunitného systému, očkovacích látok a chemoterapie sa zaoberá článok [15]. Clánok [13], ktorý vyšiel v roku 2011, sa venuje problému optimálneho riadenia v chemoterapii s rozšírením modelu o rezistenciu na cytostatiká, kde sa opäť predpokladá rozdelenie buniek iba do dvoch skupín na zdravé a nádorové.

3 Matematické modely rastu bunkovej populácie

Pri modelovaní vývoja bunkovej populácie je dôležité zvoliť vhodnú vlastnosť bunky ako napríklad hmotnosť, polomer, veľkosť alebo obsah DNA, na základe ktorej bude tento model vytvorený. Existujú dva rozdielne prístupy k modelovaniu rastu bunkovej populácie. Prvý, jednoduchý model rastu bunkovej populácie, modeluje bunky cez ich veľkosť, bez iného ďalšieho rozdelenia na podtriedy. Tento model bol pôvodne navrhnutý pre popísanie rastu populácie planktónu [6]. Druhý, zložený model rastu bunkovej populácie, modeluje bunky cez obsah DNA v nich a rozdeľuje ich na subpopulácie podľa jednotlivých fáz bunkového delenia [7]. Jedna z hlavných výhod modelovania vývoja rastu buniek pomocou obsahu DNA je v tom, že sa meria priamo z cytometrického merania, pričom samotná veľkosť bunky je odhadovaná iba nepriamo, tak ako spomenieme v Kapitole 3.1. Vzhľadom na to a na rozdielne chemoterapické účinky v jednotlivých fázach, čiastočne popísaných v Kapitole 2.1, bude pre nás vhodnejší zložený model rastu bunkovej populácie. Napriek tomu si odvodíme a interpretujeme aj jednoduchý model rastu bunkovej populácie, ktorý nám pomôže pri pochopení zloženého modelu.

3.1 Analýza DNA a odhad veľkosti bunky pomocou prietokovej cytometrie

Prietoková cytometria je metóda umožňujúca štúdium jednotlivých buniek založená na osvetľovaní častíc unášaných prúdom kvapaliny [16, 19]. Táto bioanalytická metóda patrí v súčasnosti k jedným z najpoužívanejších pri analýze rôznych vlastností buniek. Prietokový cytometer je zväčša priamo pripojený k počítaču so špeciálnym programom, ktorý dané merania zanalyzuje a vyhodnotí. Táto metóda je široko využívaná a používa sa aj na analýzu prokariotických a eukaryotických buniek. Jednou z jej prvotných aplikácií bolo meranie obsahu DNA v bunkách. Prietokový cytometer pracuje na princípe osvetlenia jednotlivých buniek, ktoré sfarbí podľa ich obsahu DNA (čím väčší obsah DNA, tým výraznejšie sfarbenie). Výsledkom je histogram, v ktorom na x-ovej osi je intenzita fluorescentného sfarbenia a na y-novej počet buniek. Príklad histogramu uvádzame na Obrázku 2.



Obr. 2: Analýza DNA pomocou prietokového cytometra podľa [9], kde na *x*-ovej osi je intenzita fluorescentného sfarbenia a na *y*-novej počet buniek.

Najvyšší vrchol predstavuje počet buniek vo fáze G_0/G_1 . Druhý s približne dvojnásobnou intenzitou sfarbenia, čo zodpovedá približne dvojnásobnému obsahu DNA, predstavuje bunky vo fáze G_2 a M. Štandardne sa oba tieto vrcholy aproximujú Gaussovskou krivkou. Potom počet buniek vo fáze G_1 alebo vo fázach G_2 a M vypočítame ako plochu pod týmito krivkami. Bunky nachádzajúce sa medzi týmito dvoma vrcholmi priraďujeme do fázy S (čo zodpovedá procesu syntetizácie DNA). Doplňme ešte, že v bunkách nachádzajúcich sa naľavo od najvyššieho vrcholu v Obrázku 2 dochádza k znižovaniu obsahu DNA, pretože sa nachádzajú v procese apoptózy, teda programovanej bunkovej smrti. Na presné určenie počtu buniek v jednotlivých fázach sa používa viacero aproximačných techník, z ktorých niektoré sú spomenuté v [16]. Prietoková cytometria sa taktiež využíva aj na meranie veľkosti bunky. Táto veľkosť sa nepriamo odhaduje z obsahu DNA. Teda rozdelenie buniek podľa ich veľkosti naprieč celou populáciou môžeme vidieť na Obrázku 2, kde v tomto prípade x-ová os by predstavovala veľkosť bunky.

3.2 Jednoduchý model rastu bunkovej populácie

V tejto časti popíšeme model rastu bunkovej populácie podľa [6] bez ohľadu na jednotlivé fázy bunky. Na modelovanie náhodného vývoja veľkosti bunky ako funkcie času x = x(t) použijeme podľa [17] stochastickú diferenciálnu rovnicu

$$dx = g(x,t)dt + \sqrt{D(x,t)}dw,$$
(1)

kde dx znamená zmenu veľkosti bunky za časový okamih dt, g(x, t) predstavuje rýchlosť rastu bunky, $\sqrt{D(x, t)}$ je volatilita časového vývoja veľkosti bunky a dw označuje diferenciál Wienerovho procesu. Označme kumulatívnu distribučnú funkciu F = F(x, t) = $P(x(t) < x|x(0) = x_0)$ procesu x(t), $t \ge 0$, ktorý spĺňa rovnicu (1) a začína takmer isto z počiatočnej podmienky x_0 . Potom funkcia hustoty $f(x, t) = \frac{\partial F}{\partial x}$ je riešením Fokker-Planckovej rovnice (pre jej odvodenie pomocou Itôvej lemy a testovacej funkcie odkazujeme čitateľa na [17, str. 116]) a podľa [17] dostávame rovnosť

$$\frac{\partial}{\partial t}f(x,t) = \frac{\partial^2}{\partial x^2} \left(D(x,t)f(x,t) \right) - \frac{\partial}{\partial x} \left(g(x,t)f(x,t) \right).$$
(2)

Ak rovnicu (2) prenásobíme počtom buniek N, dostaneme parciálnu diferenciálnu rovnicu popisujúcu vývoj rozloženia počtu buniek v čase. Nech funkcia n(x,t) = Nf(x,t), potom n(x,t) bude predstavovať počet buniek veľkosti x v čase t a budeme ju nazývať výskytová funkcia hustoty (angl. number density function). Ak v rovnici (2) upravenej pre funkciu n(x,t) položíme D = 0, odstránime dizperziu veľkosti buniek, dostaneme nelineárnu parciálnu diferenciálnu rovnicu prvého rádu. Člen $\frac{\partial}{\partial x}(g(x,t)n(x,t))$ potom môžeme diskretizovať nasledovne:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(g(x,t)n(x,t) \right) \approx \frac{\left(g(x+\Delta x,t)n(x+\Delta x,t) \right) - \left(g(x,t)n(x,t) \right)}{\Delta x}$$

kde Δx označuje zmenu veľkosti bunky za časový okamih. Môžeme vidieť, že tento člen v sebe zahŕňa prichádzajúce bunky, ktoré mali na začiatku veľkosť menšiu ako x a dorástli do intervalu $(x, x + \Delta x)$ (tj. člen (g(x, t)n(x, t))) a odchádzajúce bunky, ktoré za čas t z tohto intervalu naopak vyrástli (tj. člen $(g(x + \Delta x, t)n(x + \Delta x, t)))$.

Následne podľa [6] do rovnice (2) upravenej pre funkciu n(x,t) pridáme faktor delenia buniek a úmrtnosti. Predpokladajme, že ak sa bunka veľkosti x rozdelí do dvoch dcérskych buniek, ich veľkosť je rovnaká a rovná $\frac{x}{2}$. Funkcia B(x,t) popisuje rýchlosť delenia buniek ($[B] = \frac{1}{s}$) a $\mu(x,t)$ predstavuje mieru úmrtnosti buniek ($[\mu] = \frac{1}{s}$). Rovnicu (2) upravíme a dostávame výslednú rovnicu pre rast bunkovej populácie:

$$\frac{\partial}{\partial t}n(x,t) - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \left(D(x,t)n(x,t)\right) + \frac{\partial}{\partial x} \left(g(x,t)n(x,t)\right) = 4B(2x,t)n(2x,t) - \left(B(x,t) + \mu(x,t)\right)n(x,t),$$
(3)

$$0 < x < \infty, \quad t > 0$$

kde D(x,t) je disperzný alebo difúzny koeficient $([D] = \frac{m^2}{s})$, g(x,t) rýchlosť rastu bunky $([g] = \frac{m}{s})$ a n(x,t) výskytová funkcia hustoty. Prvé dva členy na pravej strane rovnosti sú reprodukčné. Z diskrétneho pohľadu ak modelujeme počet buniek veľkosti z intervalu $(x, x + \Delta x)$, potom člen 4B(2x,t)n(2x,t) popisuje prísun buniek, ktorých pôvodná veľkosť bola $(2x, 2x + 2\Delta x)$ a rozdelili sa na bunky veľkosti $(x, x + \Delta x)$. Tu B(2x,t) je miera delenia buniek veľkosti 2x v čase t a n(2x,t) je počet buniek veľkosti 2x v čase t. Faktor 4 v tomto člene pochádza z dvojnásobnej dĺžky intervalu a rozdelenia do dvoch dcérskych buniek. Člen B(x,t)n(x,t) popisuje úbytok buniek, ktoré mali veľkosť z intervalu $(x, x + \Delta x)$ a rozdelili sa, kde opäť B(x,t) je miera delenia a n(x,t) počet buniek. Tieto prechody buniek spôsobené delením sme ilustračne zobrazili na Obrázku 3. Posledný člen $\mu(x,t)n(x,t)$ predstavuje bunky veľkosti x, ktoré v čase t umreli, kde $\mu(x,t)$ je miera úmrtnosti a n(x,t) počet buniek veľkosti x v čase t.



Obr. 3: Ilustračné zobrazenie vplyvu delenia buniek v rovnici (3) v prípade diskrétneho pohľadu na modelovanie buniek veľkosti z intervalu $(x, x + \Delta x)$.

Poznamenajme, že funkcie D(x,t), g(x,t), $\mu(x,t)$ a B(x,t) sú nezáporné. Parciálnu diferenciálnu rovnicu (3) doplníme ešte o okrajové podmienky podľa [6]:

$$\lim_{x \to \infty} n(x,t) = 0, \tag{4}$$

$$\lim_{x \to \infty} \frac{\partial}{\partial x} n(x, t) = 0, \tag{5}$$

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(D(0,t)n(0,t) \right) - g(0,t)n(0,t) = 0.$$
(6)

Podmienky (4) a (5) sú v súlade s intuíciou, ako aj s vlastnosťami funkcie hustoty. Ak n(x,t) je počet buniek veľkosti x v čase t, potom ak limitne "pošleme" veľkosť bunky x do nekonečna, tak je prirodzené očakávať $n(\infty,t) = 0$. Zároveň podmienky (4, 5) pre $x = \infty$ zabezpečia správnosť riešenia a zjednodušia jeho hľadanie [7]. Na záver pre úplnosť treba ešte k rovnici (3) pridať podľa [7] počiatočnú podmienku:

$$n(x,0) = n_0(x), \quad x > 0.$$

3.3 Zložený model rastu bunkovej populácie

V nasledujúcom modeli budeme podľa fáz bunkového delenia rozlišovať štyri subpopulácie buniek. Cieľom bude namodelovať rast bunkovej populácie pomocou výskytových funkcií hustoty. Na to použijeme závislé premenné $G_1(x,t)$, S(x,t), $G_2(x,t)$ a M(x,t), ktoré reprezentujú počty buniek v jednotlivých fázach G_1 , S, G_2 , M popísaných v Kapitole 2.1. Ako sme spomínali v Kapitole 3.1, obsah DNA sa meria pomocou prietokového cytometra, ktorého výsledkom je histogram s intenzitou flourescentného osvetlenia daných buniek. Ak túto intenzitu x vhodne preškálujeme tak, aby novorozdelená bunka mala x = 1, neskôr v S fáze sa x postupne zdvojnásobilo, a potom počas mitózy a fázy G_2 platilo približne x = 2, bude premenná x vyjadrovať tzv. relatívny obsah DNA. Vzhľadom na toto preškálovanie budú funkcie $G_1(x,t)$, S(x,t), $G_2(x,t)$ a M(x,t) už popisovať vývoj relatívneho počtu buniek. Prechody buniek medzi jednotlivými fázami sú vysvetlené pomocou Obrázku 1 v Kapitole 2.1. Pre tento model budeme uvažovať relatívny obsah DNA x iba na ohraničenej oblasti (0, L), kde L bude maximálny relatívny obsah DNA v bunke. Rovnice popisujúce vývoj bunkovej populácie naprieč jednotlivými fázami podľa [2] sú:

$$\frac{\partial G_1}{\partial t}(x,t) = 4bM(2x,t) - (k_1 + \mu_{G_1})G_1(x,t), \tag{7}$$

$$\frac{\partial S}{\partial t}(x,t) = D\frac{\partial^2 S}{\partial x^2}(x,t) - \mu_S S(x,t) - g\frac{\partial S}{\partial x}(x,t) + k_1 G_1(x,t) - I(x,t;T_S), \quad (8)$$

$$\frac{\partial G_2}{\partial t}(x,t) = I(x,t;T_S) - (k_2 + \mu_{G_2})G_2(x,t), \tag{9}$$

$$\frac{\partial M}{\partial t}(x,t) = k_2 G_2(x,t) - bM(x,t) - \mu_M M(x,t), \qquad (10)$$

kde x vyjadruje relatívny obsah DNA (0 < x < L) a t je časová premenná meraná v hodinách (t > 0). Nezabudnime, že $D, g, b, k_1, k_2, \mu_{G_1}, \mu_S, \mu_{G_2}$ a μ_M sú nezáporné konštanty [2, 4].

Rovnica (7) popisuje G_1 fázu. Prvý člen na pravej strane popisuje prísun novorozdelených buniek z mitózy. Konštanta $b \in [0, 1]$ je miera delenia buniek za jednotku času a faktor 4 pochádza podobne ako v (3) z dvojnásobnej dĺžky intervalu a rozdelenia do dvoch dcérskych buniek. Druhý člen v rovnici popisuje úbytok buniek z G_1 fázy, kde μ_{G_1} je miera úmrtnosti per capita za časovú jednotku a $k_1 \in [0, 1]$ je prechodová pravdepodobnosť buniek z G_1 fázy do S fázy.

Rovnica (8) opisuje S fázu. Vzhľadom na to, že x predstavuje relatívny obsah DNA a práve v tejto fáze dochádza k jeho syntéze, bude sa práve v tejto rovnici vyskytovať rastový a dizperzný člen. Členy $D\frac{\partial^2 S}{\partial x^2}$ a $g\frac{\partial S}{\partial x}(x,t)$ pochádzajú rovnako ako v (3) z Fokker-Planckovej rovnice, kde $D\frac{\partial^2 S}{\partial x^2}$ je disperzný alebo difúzny člen a g je priemerná miera nárastu relatívneho obsahu DNA v čase. Na ilustračných Obrázkoch 4 a 5 si môžeme všimnúť vplyv člena $D\frac{\partial^2 S}{\partial x^2}$ na tento model. Konštanta μ_S je miera úmrtnosti per capita za časovú jednotku. Člen $I(x,t;T_S)$ predstavuje počet buniek, ktoré vstúpili do S fázy pred T_S hodinami a sú pripravené na výstup z S fázy a vstup do G_2 fázy. Hodnota parametra T_S presne daná nie je, zavisí od typu buniek ktoré modelujeme, no zväčša sa rovná približne 10. Význam a tvar člena $I(x,t;T_S)$ je podrobnejšie popísaný v Kapitole 3.3.1.



Obr. 4: Ilustračný časový rez modelom (7)–(10) pre $D \neq 0$.



Obr. 5: Ilustračný časový rez modelom (7)–(10) pre D = 0.

Pre lepšiu ilustráciu a pochopenie procesov prebiehajúcich v S fáze sme vykreslili pomocou numerickej schémy popísanej neskôr v Kapitole 3.3.4 Obrázky 6 a 7. Tie nám zobrazujú vývoj jednej generácie buniek v S fáze počas desiatich hodín (bunky do tejto fázy prídu v čase t = 0 a potom sem už neprichádzajú). Môžeme si všimnúť, že pre parametre zvolené podľa [2, str.19] S fáza v bunkách počas T_S hodín zvýši obsah DNA na približne x = 2 a zároveň s tým aj zvýši disperziu rozdelenia týchto buniek.



Obr. 6: Vývoj rozdelenia buniek v *S* fáze počas 10-tich hodín s časovými rezmi po 1 hodine s použitými parametrami podľa [2, str.19], kde $T_S = 10$, D = 0.01, g = 0.1, $\mu_S = 0$ so začiatočnou podmienkou $S(x,0) = \frac{a_0}{\sqrt{2\pi\theta_0^2}} \exp\left(-\frac{(x-1)^2}{2\theta_0^2}\right)$, kde $a_0 = 100$ a $\theta_0 = 0.1$.

Dalej prvý člen rovnice (9) predstavuje prichádzajúce bunky z fázy S do fázy G_2 . Druhý člen v rovnici podobne ako v (7) popisuje úbytok buniek, kde $k_2 \in [0, 1]$ je prechodová miera buniek z G_2 fázy do M fázy a μ_{G_2} je miera úmrtnosti buniek per capita za jednotku času.

Nakoniec prichádzame k fáze bunkového delenia M, kde b je miera delenia buniek za jednotku času a μ_M je opäť miera úmrtnosti buniek per capita za jednotku času.

Aby bol model kompletný, treba ešte doplniť začiatočné a okrajové podmienky.

0.0



Obr. 7: Vývoj rozdelenia buniek v *S* fáze počas 10-tich hodín s použitými parametrami podľa [2, str.19], kde $T_S = 10$, D = 0.01, g = 0.1, $\mu_S = 0$ so začiatočnou podmienkou $S(x,0) = \frac{a_0}{\sqrt{2\pi\theta_0^2}} \exp\left(-\frac{(x-1)^2}{2\theta_0^2}\right)$, kde $a_0 = 100$ a $\theta_0 = 0.1$.

V súlade s [2] sme si zvolili nasledovné počiatočné a okrajové podmienky:

$$G_1(x,0) = \frac{a_0}{\sqrt{2\pi\theta_0^2}} \exp\left(-\frac{(x-1)^2}{2\theta_0^2}\right), \quad 0 < x < L,$$
(11)

$$S(x,0) = 0, \quad 0 < x < L,$$
 (12)

$$G_2(x,0) = 0, \quad 0 < x < L,$$
 (13)

$$M(x,0) = 0, \quad 0 < x < L, \tag{14}$$

$$D\frac{\partial S}{\partial x}(0,t) - gS(0,t) = 0, \quad 0 < t, \tag{15}$$

$$D\frac{\partial S}{\partial x}(L,t) - gS(L,t) = 0, \quad 0 < t.$$
(16)

Pre počiatočný stav systému predpokladáme, že všetky bunky sa nachádzajú v G_1 fáze a sú normálne rozdelené so strednou hodnotou 1 a disperziou θ_0^2 . Vzhľadom na obmedzenie nášho modelu pre x > 0, zápornú časť tejto krivky uvažovať nebudeme. Teda, vzhľadom na navrhnuté preškálovanie spomenuté v úvode Kapitoly 3.3, relatívny počet buniek v čase nula je rovný $\int_0^\infty G_1(x,0)dx$. Nezabudnime ešte na silný predpoklad modelu, že závislé premenné $G_1(x,t)$, S(x,t), $G_2(x,t)$ a M(x,t) buď exponenciálne rastú alebo klesajú v čase, ale ich rozdelenie v premennej x je v ustálenom stave [2] (Steady DNA Distribution).

3.3.1 Odvodenie prechodového člena z fázy S do fázy G_2

V tejto časti sa budeme zaoberať členom $I(x, t; \tau)$ z rovníc (8) a (9). Pripomeňme si, že v S fáze dochádza k syntéze DNA a bunky v nej strávia pevne daný čas $\tau = T_S$ hodín. Podľa [2] označme skupinu buniek, ktoré vstúpili do S fázy v čase t ako $I(x, t; \tau)$, kde x je relatívny obsah DNA a τ je čas strávený v S fáze. To teda znamená, že platí

$$S(x,t) = \int_0^{T_S} I(x,t;\tau) d\tau.$$

Model (7)–(10) predpokladá, že skupina buniek, ktorá vstúpi do S fázy v čase t, tu zdvojásobí obsah svojho DNA (alebo zomrie) a potom z tejto fázy vystúpi a vstúpi do fázy G_2 , nie je nijako ovplyvnená skupinou buniek, ktorá vstúpila do S fázy v inom čase. Keďže DNA sa práve v S fáze zdvojuje podľa rovnice (8), prechod buniek z tejto fázy do G_2 nemôžeme popísať štandardne ako v rovniciach (7),(9),(10). Odchádzajúce bunky z S fázy musia teda spĺňať rovnakú rovnicu, akou sa tieto bunky v tejto fáze vyvíjajú (avšak bez člena $k_1G_1(x,t)$ popisujúceho prichádzajúce bunky z G_1 fázy a samotného člena $I(x,t;\tau)$), a teda podľa [3] je $I(x,t;\tau)$ riešením rovnice:

$$\frac{\partial I}{\partial t}(x,t;\tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(x,t;\tau) = D \frac{\partial^2 I}{\partial x^2}(x,t;\tau) - \mu_S I(x,t;\tau) - g \frac{\partial I}{\partial x}(x,t;\tau), \qquad (17)$$
$$\tau, t > 0, \quad 0 < x < L,$$

kde L je maximálny relatívny obsah DNA. K rovnici (17) doplňme ešte okrajové podmienky:

$$I(x,t;\tau=0) = I_0(x,t), \quad t > 0, \quad 0 < x < L,$$
(18)

$$D\frac{\partial I}{\partial x}(0,t;\tau) - gI(0,t;\tau) = 0, \quad t,\tau > 0, \tag{19}$$

$$D\frac{\partial I}{\partial x}(L,t;\tau) - gI(L,t;\tau) = 0, \quad t,\tau > 0.$$
⁽²⁰⁾

Keďže difúzny koeficient D je veľmi malý (rádovo približne 10^{-4}), môžeme podľa [3] podmienky (19) a (20) aproximovať Dirichletovými podmienkami $I(0, t; \tau) = 0$ a $I(L, t; \tau) = 0$. Následne, postupom podľa [3], dostávame približné analytické riešenie pomocou metódy Greenových funkcií pre I na kvadrante $x, \tau > 0$ s Dirichletovou podmienkou pre x = 0 a x = L,

$$I(x,t;\tau) = \begin{cases} \int_0^L I_0(x,t)\gamma(\tau,x,y)dy, & 0 < t < \tau, \quad x > 0, \\ I_0(x,t), & \tau = 0, \\ 0, & t < \tau, \end{cases}$$
(21)

kde

$$\gamma(\tau, x, y) \approx \frac{e^{-\mu_S \tau}}{2\sqrt{\pi D\tau}} e^{-\frac{(x-g\tau-y)^2}{4D\tau}}, \quad x, y, \tau > 0.$$
(22)

V čase t, počet $k_1G_1(x, t - T_S)$ buniek, ktoré vstúpili do S fázy pred T_S hodinami, je pripravený na výstup z fázy S a prechod do fázy G_2 . Člen $I(x, t; T_S)$ podľa [2] nachádzajúci sa v rovniciach (8) a (9) získame z riešenia (21) substitúciou $I_0(x, t) = k_1G_1(x, t - T_S)$ a $\tau = T_S$,

$$I(x,t;T_S) = \begin{cases} \int_0^L k_1 G_1(x,t-T_S)\gamma(T_S,x,y)dy, & t \ge T_S, \quad T_S > 0, \\ 0, & t < T_S, \quad T_S > 0. \end{cases}$$
(23)

Výsledné riešenie je aj v súlade s intuíciou. V riešení (23) si môžeme všimnúť člen $k_1G_1(y, t-T_S)$, ktorý sa v čase t "pozerá" na bunky, ktoré prišli v čase $t-T_S$ z G_1 fázy a "posiela" ich do G_2 fázy. Treba doplniť, že toto riešenie platí iba v prípade nulovosti počiatočnej podmienky pre fázu S. Prípad nenulovosti počiatočnej podmienky pre S fázu si rozoberieme nižšie.

Vzhľadom na zahrnutie času T_S do S fázy sa môže vynárať otázka, prečo pri ostatných fázach čas strávený v nich nezohľadňujeme. Na toto však existuje jednoduchá odpoveď. V skutočnosti čas strávený v ostatných fázach zohľadnený je, a to pomocou prechodových pravdepodobností k_1 , k_2 a pri mitóze pomocou miery delenia b. Keďže v týchto fázach sa relatívny obsah DNA x nijako nemení a nevyvíja, nemusíme rozlišovať jednotlivé bunky tak ako v S fáze.

Na úlohu člena (23) sa skúsme pozrieme graficky, možno nám to pomôže danému problému lepšie porozumieť. Pomocou numerickej schémy popísanej neskôr v Kapitole 3.3.4 vykreslíme Obrázky 8 a 9, zobrazujúce *S* fázu. Na ich vykreslenie sme použili hodnoty testovacích parametrov z Tabuľky 1.

Parameter	Popis	Hodnota
Δx	dĺžka kroku priestorovej diskretizácie	1/80
Δt	dĺžka kroku časovej diskretizácie	1/9
g	priemerná miera rastu DNA v ${\cal S}$ fáze	0.1
D	disperzný ko eficient v ${\cal S}$ fáze	0.0001
k_1	prechodová pravdepodobnosť buniek z G_1 do S fázy	0.1
k_2	prechodová pravdepodobnosť buniek z G_2 do M fázy	0.1
b	priemerná miera delenia	0.1
T_S	čas strávený v ${\cal S}$ fáze	$\frac{1}{0.1}$
μ_{G_1}	priemerná miera úmrtnosti vo fáze ${\cal G}_1$	0.005
μ_S	priemerná miera úmrtnosti vo fáze ${\cal S}$	0.005
μ_{G_2}	priemerná miera úmrtnosti vo fáze ${\cal G}_2$	0.005
μ_M	priemerná miera úmrtnosti vo fáze ${\cal M}$	0.005
$ heta_0$	variancia štartovacieho rozdelenia	0.05
a_0	výška štartovacieho rozdelenia	100

Tabuľka 1: Vhodne zvolené testovacie parametre určené pre ilustračné obrázky.





Obr. 8: Priebeh *S* fázy (8) s členom $I(x, t, T_S)$ podľa modelu (7)–(10) s parametrami z Tab. 1.

Obr. 9: Priebeh *S* fázy (8) bez člena $I(x, t, T_S)$ podľa modelu (7)–(10) s parametrami z Tab. 1.

Na Obrázkoch 8 a 9 môžeme vidieť porovnanie priebehu funkcie S(x,t) bez stratového člena $I(x,t;T_S)$ a s ním. Ako si môžeme všimnúť, úloha člena $I(x,t;T_S)$ spočíva vo vynulovaní prebytočnej časti pre x > 2 v rovnici (8) popisujúcej S fázu. To znamená, že akonáhle bunky v S fáze zdvojnásobia svoj obsah DNA, už sa tam ďalej nezdržujú a prechádzajú do fázy G_2 . Z toho teda intuitívne vyplýva, že člen $I(x, t, T_S)$ musí spĺňať podobnú rovnicu ako S fáza s rozdielom, že pre $t < T_S$ sa rovná 0. Pri podrobnejšom skúmaní Obrázku 8 a jeho priebehu si môžeme všimnúť miernu nenulovosť funkcie pre x > 2. Táto nepresnosť vzniká kvôli aproximačnému riešeniu (21).

Teraz sa ešte pozrime na prípad nenulovosti začiatočnej podmienky pre S fázu. Riešenie (23) platí iba v prípade nulovosti začiatočnej podmienky (12) pre S fázu. V opačnom prípade nastáva problém s tvarom riešenia (23) na intervale $t \in (0, T_S)$, pretože vtedy potrebujeme informáciu z fázy G_1 na intervale $(-T_S, 0)$, ale tú nanešťastie nemáme. Pre takýto prípad sme sa rozhodli ako dobrú aproximáciu na tomto intervale zvoliť konštantnú hodnotu funkcie G_1 v čase t = 0. Podľa toho sme navrhli a odvodili tvar riešenia nasledovne:

$$I(x,t;\tau) \approx \begin{cases} \int_0^L k_1 G_1(y,t-T_S)\gamma(T_S,x,y)dy, & t \ge T_S, \quad T_S > 0, \\ \int_0^L k_1 G_1(y,0)\gamma(T_S,x,y)dy, & t < T_S, \quad T_S > 0. \end{cases}$$
(24)

Tvar Greenovej funkcie (22) v rovnici (24) sa zachováva. Prípadom nenulovej začiatočnej podmienky, kde v čase t = 0 vo fáze S nie sú ešte prichystané žiadne bunky na výstup (syntetizácia DNA v nich už začala ale ešte neprebehla do konca), sme sa nezaoberali.





Obr. 10: Vývoj buniek v *S* fáze podľa modelu (7)–(10) pri nulovej začiatočnej podmienke pre *S* fázu (pre čas $t \ge 10$) s parametrami z Tab. 1.

Obr. 11: Vývoj buniek v *S* fáze podľa modelu (7)–(10) pri nenulovej začiatočnej podmienke pre *S* fázu (z času t = 10) s parametrami z Tab. 1.

0

20

40





Obr. 12: Percentuálny vývoj buniek naprieč jednotlivými fázami podľa modelu (7)–(10) pri nulovej začiatočnej podmienke pre S fázu (pre $t \ge 10$) s parametrami z Tab. 1.

60 Cas 80

100

Obr. 13: Percentuálny vývoj buniek naprieč jednotlivými fázami podľa modelu (7)–(10) pri nenulovej začiatočnej podmienke pre *S* fázu (pre t = 10) s parametrami z Tab. 1.

Porovnanie presnosti aproximácie v prípade nenulovej podmienky pre S fázu si ukážeme na Obrázkoch 10–13. Na ich vykreslenie sme použili rovnaké hodnoty parametrov ako pri Obrázkoch 8 a 9 (viď Tabuľka 1). Obrázky 10 a 12 sú namodelované od začiatku (t = 0) pomocou počiatočných podmienok (11)–(14) (zobrazený je iba vývoj buniek pre času $t \leq 10$, teda presne od vtedy, kedy bunky začnú odchádzať z S fázy). Obrázky 11 a 13 sú vykreslené použitím aproximácie (24) a za začiatočné podmienky sme zvolili hodnoty funkcií modelu z času t = 10 vypočítaných podľa začiatočných podmienok (11)–(14).

Pri porovnaní na Obrázkoch 10, 11 si môžeme všimnúť nižšie hodnoty funkcie Sv prípade nenulovej počiatočnej podmienky pre S fázu, čo potom spôsobuje aj odchýlky pri Obr. 12, 13. Tieto nepresnosti sú spôsobené konštantnou hodnotou funkcie $k_1G_1(y, t - T_S) \equiv k_1G_1(y, 0)$ na intervale $(0, T_S)$ v navrhnutej aproximácii (24). V skutočnosti totiž tento priebeh bol iný a na jeho presnú simuláciu by sme potrebovali informáciu z fázy G_1 na intervale $(-T_S, 0)$, ktorú však predpokladáme, že nepoznáme.

Môžeme predpokladať, že tieto problémy sa znížia, ak použijeme začiatočné podmienky pri relatívne rovnovážnom a ustálenom stave (po 60 hodinách), viď Obrázky 14, 15, 16, 17. Dôležité je si všimnúť, že v oboch prípadoch sa po uplynutí 50 hodín percentuálne hodnoty ustálili približne na rovnakých úrovniach. V kontexte liečby cytostatikami nebudeme nikdy vychádzať zo začiatočných podmienok (11)–(14) tak ako boli navrhnuté v [2] a nikdy nebudeme vývoj buniek v G_1 fáze na intervale $(-T_S, 0)$ a preto treba s takýmito nepresnosťami a odchýlkami rátať.





Obr. 14: Vývoj buniek v S fáze podľa modelu (7)–(10) pri nulovej začiatočnej podmienke pre S fázu (pre $t \ge 60$) s parametrami z Tab. 1.

Obr. 15: Vývoj buniek v *S* fáze podľa modelu (7)–(10) pri nenulovej začiatočnej podmienke pre *S* fázu (pre t = 60) s parametrami z Tab. 1.



32 G1 fáza S fáza 30 G2 fáza M fáza 28 Bercenta % 24 26 22 20 18 L 0 10 20 40 50 30 Cas

Obr. 16: Percentuálny vývoj buniek naprieč jednotlivými fázami podľa modelu (7)–(10) pri nulovej začiatočnej podmienke pre S fázu (pre $t \ge 60$) s parametrami z Tab. 1.

Obr. 17: Percentuálny vývoj buniek naprieč jednotlivými fázami podľa modelu (7)–(10) pri nenulovej začiatočnej podmienke pre *S* fázu (pre t = 60) s parametrami z Tab. 1.

3.3.2 Rozšírenie modelu o pokojovú fázu bunky G_0

Rozšírenie modelu o pokojovú fázu, vzhľadom na cyklus bunkového delenia, alebo pracovnú fázu, vzhľadom na konkrétnu funkciu vykonávanú v organizme, je veľmi dôležité. Bunky počas fázy G_0 sú najodolnejšie, niekedy dokonca až úplne rezistentné voči podávanej chemoterapii [14]. V tejto fáze sa už bunka nedelí a dochádza v nej k morfologickej diferenciácii, čo znamená, že bunka sa špecializuje na konkrétne činnosti v tele. Do určitého stupňa deferenciácie sa môže ešte bunka vrátiť späť do bunkového cyklu delenia. V tomto rozšírení však budeme predpokladať, že tento návrat nie je možný a že do fázy G_0 prechádzajú bunky z fázy G_1 určitou konštantnou mierou k_{G_0} . Na základe [2] rozšírime model (7)–(10) o rovnicu

$$\frac{\partial G_0}{\partial t}(x,t) = k_{G_0}G_1(x,t) - \mu_{G_0}G_0(x,t)$$
(25)

s počiatočnou podmienkou

$$G_0(x,0) = 0, (26)$$

kde $0 < x < L, t > 0, k_{G_0}$ je prechodová pravdepodobnosť z fázy G_1 do pokojovej fázy G_0 a μ_{G_0} je miera úmrtnosti buniek per capita za jednotku času v tejto fáze. Obe tieto konštanty sú nezáporné. Vzhľadom na predpoklad, že bunky odchádzajú do G_0 z G_1 fázy, musíme ešte upraviť rovnicu (7) nasledovne:

$$\frac{\partial G_1}{\partial t}(x,t) = 4bM(2x,t) - (k_1 + \mu_{G_1} + k_{G_0})G_1(x,t).$$
(27)



Obr. 18: Ilustrácia priebehu G_0 fázy podľa modelu (8)–(10),(25) a (27) s parametrami z Tab. 1 a 2.

Zvyšné rovnice pre fázy S, G_2 a M upravovať netreba. Na testovacích parametroch z Tabuľky 1 doplnených o novozavedené parametre k_{G_0} a μ_{G_0} v Tabuľke 2 si na Obrázku 18 vykreslíme priebeh G_0 fázy použitím numerickej schémy z Kapitoly 3.3.4 a jej vhodnou úpravou pre toto rozšírenie.

Parameter	Popis	Hodnota
k_{G_0}	prechodová pravdepodobnosť buniek z G_1 do G_0 fázy	0.1
μ_{G_0}	priemerná miera úmrtnosti vo fáz e ${\cal G}_0$	0.005

Tabuľka 2: Vhodne zvolené testovacie parametre G_0 fázy určené pre ilustračné obrázky.

3.3.3 Rozšírenie modelu o apoptózu

Apoptóza alebo programovaná bunková smrť je proces, pri ktorom dochádza k znižovaniu obsahu DNA v bunke, čo nakoniec vyústi až k samotnému odumretiu bunky. Tento proces spôsobujú aj liečebné metódy ako ožarovanie a chemoterapia. Pre presnejšie simulácie výsledkov prietokového cytometra modelom (7)–(10) je dôležité do neho zahrnúť aj tento proces. Rovnicu pre vývoj buniek v apoptóze odvodíme podľa [2] podobne ako pre S fázu použitím Fokker-Planckovej rovnice. Rozdiel je v znamienku pri miere rastu g_A . Zatiaľ čo v S fáze sa relatívny obsah DNA v bunkách zvyšoval, pri apoptóze sa znižuje. K rovnici na záver ešte pridáme súčet všetkých úmrtných členov v rovniciach (7, 8, 9, 10), a tak dostávame

$$\frac{\partial A}{\partial t}(x,t) = D_A \frac{\partial^2 A}{\partial x^2}(x,t) + g_A \frac{\partial A}{\partial x}(x,t) + \mu_{G_1} G_1(x,t) + \mu_S S(x,t) + \mu_{G_2} G_2(x,t) + \mu_M M(x,t),$$
(28)

$$0 < x < L, \quad t > 0,$$

s okrajovými podmienkami

$$A(x,0) = 0, \quad 0 < x < L$$
$$D_A \frac{\partial A(0,t)}{\partial x} - g_A A(0,t) = 0, \quad t > 0,$$
$$D_A \frac{\partial A(L,t)}{\partial x} - g_A A(L,t) = 0, \quad t > 0,$$

ktoré sú analógiou podmienok pre S fázu. Obe konštanty g_A a D_A sú nezáporné. Pre predstavu si ešte vykreslíme priebeh apoptózy vhodným rozšírením numerickej schémy

z Kapitoly 3.3.4 a s testovacími parametrami z Tabuľky 1, ktorú ešte doplníme o novozavedené premenné v Tabuľke 3.



Obr. 19: Ilustrácia priebehu apoptózy podľa modelu (7)–(10) rozšíreného o (19) s parametrami z Tab. 1 a 3.

Na Obrázku 19 si môžeme všimnúť, ako sa v bunkách, u ktorých sa začala apoptóza, znižuje obsah DNA, čo vedie až k samotnému odumretiu bunky.

Parameter	Popis	Hodnota
g_A	priemerná miera znižovania DNA v Apoptóze	0.1
D_A	disperzný koeficient v Apoptóze	0.0001

Tabuľka 3: Vhodne zvolené testovacie parametre apoptózy určené pre ilustračné obrázky

3.3.4 Numerické riešenie sústavy rovníc zloženého modelu rastu bunkovej populácie

Sústavu rovníc zloženého modelu rastu bunkovej populácie (7)-(10) s počiatočnými podmienkami (11)-(14) a okrajovými podmienkami (15), (16) sme riešili pomocou softwaru *MATLAB* 2011 vo verzii 7.12.0. Na výpočet numerického riešenia sme využili explicitnú metódu sietí (metódu konečných diferencií) ako v časovej tak aj v priestorovej premennej. Na aproximáciu derivácií sme použili konečné diferencie (na časové

derivácie - dopredné diferencie). Hlavný problém pri tomto prístupe nastáva v nelokálnosti člena bM(2x, t) v rovnici (7), popisujúcej vývoj buniek vo fáze G_1 . Celá sústava "žije" na intervale (0, x), avšak rovnica (7) si "pýta" informáciu z rovnice (10) pre fázu M na intervale (0, 2x). Tento problém sme vyriešili vďaka integrálnemu členu $I(x, t; T_S)$ vyskytujúceho sa v rovnici (8), popisujúcej vývoj buniek v S fáze a v rovnici (9) popisujúcej vývoj buniek vo fáze G_2 . Tento člen nám umožňuje počítať rovnice pre fázy G_1 a S na polovičnom intervale oproti rovniciam pre fázy G_2 a M. Integrálny člen (23) nachádzajúci sa v rovnici pre fázu G_2 obsahuje v sebe informáciu z fázy G_1 . Keďže rovnica pre fázu G_1 sa počíta na polovičnom intervale oproti rovnici pre fázu G_2 , môže nám to v rovnici pre fázu G_2 v člene $I(x, t; T_S)$ spôsobiť nepresnosti. Avšak uvedomme si, že z interpretácie tohto modelu, kde x predstavuje relatívny obsah DNA, sa "ďaleko" za hodnotu x = 2 netreba pozerať a hodnoty pre x >> 2 budú veľmi blízke nule. Na základe tohto sme si zvolili interval pre priestorovú premennú (0, 10), respektíve (0, 5) pre rovnice (7) a (8) popisujúce vývoj buniek vo fáze G_1 a S. Podľa tohto sme teda navrhli nasledujúcu explicitnú schému:

if
$$(mod(i, 2) = 0 \text{ and } i \neq 2)$$

$$G_{1i/2}^{j+1} = G_{1i/2}^{j} + \Delta t \left(4bM_i^j - (k_1 + \mu_{G_1})G_{1i/2}^j \right)$$

$$S_{i/2}^{j+1} = S_{i/2}^j$$

$$+ \Delta t \left(D \frac{S_{i/2+1}^{j-2S_{i/2}^j + S_{i/2-1}^j}}{\Delta x^2} - \mu_S S_{i/2}^j - g \frac{S_{i/2}^{j-S_{i/2-1}^j}}{\Delta x} + k_1 G_{1i/2}^j - I_{T_Si/2}^j \right)$$

end

 $\begin{aligned} G_{2i}^{j+1} &= G_{2i}^{j} + \Delta t \left(I_{T_{S}i}^{j} - (k_{2} + \mu_{G_{2}}) G_{2i}^{j} \right) \\ M_{i}^{j+1} &= M_{i}^{j} + \Delta t \left(k_{2} G_{2i}^{j} - b M_{i}^{j} - \mu_{M} M_{i}^{j} \right), \\ \text{kde } G_{1i}^{j} &\approx G_{1}(x_{i}, t_{j}), \ S_{i}^{j} &\approx S(x_{i}, t_{j}), \ G_{2i}^{j} &\approx G_{2}(x_{i}, t_{j}), \ M_{i}^{j} &\approx M(x_{i}, t_{j}), \ I_{T_{S}i}^{j} &\approx I(x_{i}, t_{j}; T_{S}), \ t_{j} &= t_{0} + j \Delta t, \ x_{i} = x_{0} + i \Delta x, \ \Delta t \text{ je dlžka časového kroku a } \Delta x \text{ dlžka} \\ \text{priestorového kroku. Nezabudnime ešte pripomenúť, že integrálny člen (23) sme počítali pomocou lichobežníkového pravidla nasledovne: \end{aligned}$

$$\int_{0}^{L} k_{1}G_{1}(x,t-T_{S})\gamma(T_{S},x,y)dy \approx \Delta x \left(\frac{k_{1}G_{1}(0,t-T_{S})\gamma(T_{S},x,0)+k_{1}G_{1}(L,t-T_{S})\gamma(T_{S},x,L)}{2}\right) + \Delta x \left(\sum_{i=1}^{n-1} k_{1}G_{1}(y_{i},t-T_{S})\gamma(T_{S},x,y_{i})\right), \quad t \geq T_{S}, \quad T_{S} > 0,$$
(29)

kde $y_0 = 0 < y_1 < \ldots < y_{n-1} < y_n = L$ a Δx je dĺžka priestorového kroku. Kvôli informácii z fázy G_1 , ktorá do tohto člena vstupuje, sme zachovali rovnaký krok aj delenie ako v celej sústave. Na odhad hodnoty funkcie G_1 v integrálnom člene (21) pre parameter T_S predstavujúci čas buniek strávených v S fáze, kvôli ktorému sa potrebná hodnota nemusí nachádzať presne v bodoch delenia sme využili lineárnu interpoláciu. Pre samotný spôsob a implementáciu navrhnutej numerickej schémy do softvéru odkazujeme čitateľa na Prílohu.

Tabuľka 4 uvádza parametre modelu podľa [2], ktoré boli odhadnuté pre novozélandský zhubný melanóm číslo 6 (NZM6). Použitím začiatočných podmienok (11)–(14) sme vykreslili Obrázky 20–28.

Parameter	Popis	Hodnota
Δx	dĺžka kroku priestorovej diskretizácie	1/80
Δt	dĺžka kroku časovej diskretizácie	1/10
g	priemerná miera rastu DNA v ${\cal S}$ fáze	0.1129
D	disperzný ko eficient v ${\cal S}$ fáze	0.0001
k_1	prechodová pravdepodobnosť buniek z G_1 do S fázy	0.0476
k_2	prechodová pravdepodobnosť buniek z ${\cal G}_2$ do M fázy	0.3193
b	priemerná miera delenia	0.9296
T_S	čas strávený v ${\cal S}$ fáze	$\frac{1}{0.1129}$
μ_{G_1}	priemerná miera úmrtnosti vo fáze ${\cal G}_1$	0
μ_S	priemerná miera úmrtnosti vo fáz e ${\cal S}$	0
μ_{G_2}	priemerná miera úmrtnosti vo fáz e ${\cal G}_2$	0
μ_M	priemerná miera úmrtnosti vo fáze ${\cal M}$	0
$ heta_0$	variancia štartovacieho rozdelenia	0.05
a_0	výška štartovacieho rozdelenia	100

Tabuľka 4: Parametre odhadnuté podľa [2] pre novozélandský zhubný melanóm číslo 6

Na Obrázkoch 20–23 môžeme vidieť časový vývoj buniek v jednotlivých fázach počas 50-tich hodín. Všimnime si, že naozaj tak ako je spomenuté v Kapitole 3.3 pre bunky vo fáze G_1 platí približne x = 1, pre bunky vo fáze S platí približne $x \in (1, 2)$ a pre bunky vo fázach G_2 a M platí približne x = 2. Na Obr. 20 si môžeme všimnúť, že počas prvých približne desiatich hodín populácia v G_1 fáze klesá a potom už iba rastie. To je spôsobené S fázou, z ktorej bunky začnú odchádzať až po zdvojení DNA, a teda počas prvých približne 10-tich hodín do G_1 neprichádzajú žiadne bunky. Celkovo populácia v každej fáze rastie, čo je spôsobené použitím parametrov modelu, ktoré boli odhadnuté pre NZM6. Rast tejto populácie vyplýva aj z nulovosti mier umrtností v jednotlivých fázach (bunky sa iba množia a neumierajú). Celkový priebeh a vývoj populácie naprieč jednotlivými fázami je zobrazený na Obr. 24. Tu môžeme vidieť veľký rozdiel v počte medzi bunkami, pre ktoré platí probližne x = 1 a x = 2. Toto spôsobujú prechodové pravdepodobnosti k_1 , k_2 a priemerná miera delenia b. Čím menšie sú hodnoty týchto konštánt, tým väčší čas bunky v jednotlivých fázach strávia, a tým väčší počet sa ich tam v priebehu času nahromadí. To môžeme pozorovať aj na Obrázku 26, kde je znázorený percentuálny vývoj buniek v jednotlivých fázach vzhľadom na ich celú populáciu. Pre lepšie priblíženie celkového vývoja bunkovej populácie sme ešte vykreslili Obrázok 25, kde môžeme vidieť časové prierezy pre t = 10, t = 20 a t = 30.



Obr. 20: Vývoj buniek v G_1 fáze podľa modelu (7)–(10) s parametrami z Tab. 4.

Obr. 21: Vývoj buniek v S fáze podľa modelu (7)–(10) s parametrami z Tab. 4.

Na podrobnejšiu analýzu S fázy, ktorá je vzhľadom na vývoj bunkovej populácie pre nás najzaujímavejšia, pretože práve tu dochádza k syntetizácii DNA, vykreslíme Obrázky 27 a 28. Na týchto obrázkoch môžeme vidieť časový a priestorový rez S fázou a pomáha nám to bližšie nahliadnuť na priebeh tejto fázy. Na Obr. 27 si počas 30-tich hodín podrobnejšie všimnime vývoj rozloženia buniek v tejto fáze. Pre t = 10, rovnica popisujúca S fázu má na intervale (1, 2) rastúci charakter, pričom pre t = 30 na tomto intervale klesá. Toto je spôsobené tým, že do fázy S počas prvých 10 hodín prichádza





Obr. 22: Vývoj buniek v G_2 fáze podľa modelu (7)–(10) s parametrami z Tab. 4.

Obr. 23: Vývoj buniek v M fáze podľa modelu (7)–(10) s parametrami z Tab. 4.



Obr. 24: Vývoj buniek celkovo podľa modelu (7)–(10) s parametrami z Tab. 4.

stále čoraz menej buniek (bunky sa ešte nerozmnožujú a z fázy G_1 prichádza do fázy S stále iba k_1 -tina začiatočnej podmienky (11)). Akonáhle sa bunky začnú deliť a model sa začína dostávať do rovnováhy, priebeh rovnice pre S fázu sa začína meniť, na intervale (1, 2) nadobúda klesajúci charakter. Na Obrázku 28 si zasa môžeme všimnúť, že pre x = 1 je funkcia na celom intervale nenulová, pre x = 1.4 je spočiatku prvých pár hodín nulová a pre x = 1.8 nadobúda nenulové hodnoty až pre približne t > 5. Toto zobrazuje proces syntetizácie DNA, totiž ak začíname z podmienok (11)–(14) chvíľu trvá, kým prvé bunky dosiahnu relatívny obsah DNA x = 1.4 prípadne x = 1.8, až nakoniec po T_S hodinách dosiahnu x = 2.


Obr. 25: Prierez vývoja bunkovej populácie v čase t = 10, t = 20 a t = 30 podľa modelu (7)–(10) s parametrami z Tab. 4.



Obr. 26: Percentuálneho vývoj buniek v celkovej populácii vzhľadom na jednotlivé fázy bunkového delenia podľa modelu (7)–(10) s parametrami z Tab. 4.



Obr. 27: Časový rez fázou S podľa (7)–(10) s parametrami z Tab. 4.



Obr. 28: Priestorový rez fázou S podľa (7)–(10) s parametrami z Tab. 4.

4 Zahrnutie účinkov cytostatík do zloženého modelu rastu bunkovej populácie

V tejto kapitole si ukážeme a vysvetlíme niekoľko prístupov zahrnutia účinkov cytostatických látok do zloženého modelu rastu bunkovej populácie. Ako prvé si podľa [4, 3] ukážeme zahrnutie cytostatika Paclitaxelu, ktorý svojimi účinkami pôsobí na bunkové delenie. Následne sa tento model pokúsime zovšeobecniť pre rôzne veľkosti dávok a jeho viacnásobné podanie. Potom si predstavíme vlastný návrh začlenenia cytostatika nešpecifického na bunkový cyklus.

4.1 Modelovanie bunkovej smrti v nádorových bunkách vystavených cytostatiku Paclitaxel

Paclitaxel je mitotický inhibítor používaný pri protinádorovej chemoterapii, ktorý podľa Kapitoly 1.2 zaraďujeme medzi rastlinné alkaloidy. Pacientovi sa podáva intravenózne, teda infúziou do žily. Účinkuje cez spomalenie až úplné zastavenie delenia buniek, čo vyústi nakoniec k ich bunkovej smrti. Tieto farmakodynamické účinky spomenuté už v úvode Kapitoly 2 sa pokúsime podľa [4, 3] zahrnúť do modelu (7)–(10), kde pre jednoduchosť zanedbáme prirodzené miery úmrtnosti buniek μ_{G_1} , μ_S , μ_{G_2} a μ_M , ktoré môžeme jednoducho zahrnúť do zvyšných parametrov modelu (napr. celkovým spomalením rastu bunkovej populácie). Na viac informácii o cytostatiku Paclitaxel odkazujeme čitateľa na [10]. Pre túto modifikáciu modelu budeme uvažovať, že bunky zomierajú iba v M fáze a to v prípade, že v nej strávili T_M hodín a nerozdelili sa. Ak ako dôsledok podania Paclitaxelu znížime mieru delenia pod jej bežnú úroveň a mieru úmrtnosti μ_P pre $t \geq T_M$ nastavíme na nenulovú hodnotu dostaneme model zahrňujúci účinky tohto liečiva. Modifikujme teda model z Kapitoly 3.3 nasledovne:

 G_1 fáza:

$$\frac{\partial G_1}{\partial t}(x,t) = 4bM(2x,t) - k_1 G_1(x,t), \quad 0 < x < L, \quad t > 0, \tag{30}$$
$$G_1(x,0) = G_{10}(x), \quad 0 < x < L.$$

S fáza:

$$\frac{\partial S}{\partial t}(x,t) = D \frac{\partial^2 S}{\partial x^2}(x,t) - g \frac{\partial S}{\partial x}(x,t) + k_1 G_1(x,t) - I(x,t;T_S), \quad 0 < x < L, \quad t > 0,$$

$$D \frac{\partial S}{\partial x}(0,t) - g S(0,t) = 0, \quad t > 0, \quad 0 < x < L,$$

$$D \frac{\partial S}{\partial x}(L,t) - g S(L,t) = 0, \quad t > 0, \quad 0 < x < L.$$
(31)

 G_2 fáza:

$$\frac{\partial G_2}{\partial t}(x,t) = I(x,t;T_S) - k_2 G_2(x,t), \quad t > 0, \quad 0 < x < L,$$

$$G_2(x,0) = G_{20}(x), \quad 0 < x < L.$$
(32)

M fáza:

$$M(x,t) = \int_0^\infty \bar{M}(x,t;\tau_M) d\tau_M,$$
(33)

kde $\overline{M}(x,t;\tau_M)$ je relatívny počet buniek s relatívnym obsahom DNA x v čase t, ktoré strávili τ_M hodín v mitóze. Vzhľadom na to je intuitívne, že funkciu M(x,t) dostaneme zintegrovaním funkcie $\overline{M}(x,t;\tau_M)$ cez τ_M na celom intervale. Zároveň funkcia $\overline{M}(x,t;\tau_M)$ je podľa [4, 3] riešením parciálnej diferenciálnej rovnice

$$\frac{\partial \bar{M}}{\partial t}(x,t;\tau_M) + \frac{\partial \bar{M}}{\partial \tau_M}(x,t;\tau_M) =
- b\bar{M}(x,t;\tau_M) - \mu_P \bar{M}(x,t;\tau_M), \quad t,\tau_M > 0, \quad 0 < x < L,$$
(34)

s okrajovými a počiatočnými podmienkami

$$\bar{M}(x,t;\tau_M=0) = k_2 G_2(x,t), \quad t > 0, \quad 0 < x < L,$$

 $\bar{M}(x,t=0;\tau_M) = \bar{M}_{0\tau_M}(x,\tau_M), \quad \tau_M > 0, \quad 0 < x < L.$

Teda začiatočná podmienka pre rozdelenie buniek v ${\cal M}$ fáze je:

$$M(x, t = 0) = M_0(x) = \int_0^\infty \bar{M}(x, t = 0; \tau_M) d\tau_M$$

=
$$\int_0^\infty \bar{M}_{0\tau_M}(x, \tau_M) d\tau_M, \quad \tau_M > 0, \quad 0 < x < L.$$
 (35)

Apoptóza:

$$\frac{\partial A}{\partial t}(x,t) = g_A \frac{\partial A}{\partial x}(x,t) + \int_{T_M}^t \mu_M \bar{M}(x,t;\tau_M) d\tau_M, \quad t,\tau_M > 0, \quad 0 < x < L, \quad (36)$$

$$A(x,0) = A_0, \quad 0 < x < L, \quad A(L,t) = 0, \quad t > 0$$

V rovnici pre apoptózu (36) vystupuje ako zdrojový člen $\int_{T_M}^t \mu_P \bar{M}(x,t;\tau_M) d\tau_M$. V tomto integráli integrujeme cez τ_M iba na intervale (T_M,t) pre $t \geq T_M$, pretože pre $t < T_M$ je $\mu_P = 0$, teda aj integrál sa rovná nule. Počas apoptózy dochádza k znižovaniu obsahu DNA v bunkách. Rovnica pre apoptózu je podobná rovnici (8) pre *S*, akurát neobsahuje disperzný člen a má opačné znamienko pri prvej priestorovej derivácii. Ak relatívny obsah DNA klesne pod nulu, bunka zomrie a už ju ďalej v našom modeli neregistrujeme.

V Tabuľke 5 si nastavme parametre podobne ako v Tabuľkách 1 a 3, kde pozmeníme dĺžky krokov (kvôli výpočtovej náročnosti funkcie s troma neznámymi $\overline{M}(x,t;\tau_M)$) a pridáme premenné $\Delta \tau_M$ a T_M .

Parameter	Popis	Hodnota
Δx	dĺžka kroku priestorovej diskretizácie	1/50
Δt	dĺžka kroku časovej diskretizácie	1/6
Δau_M	dĺžka kroku časovej diskretizácie	1/6
g	priemerná miera rastu DNA v ${\cal S}$ fáze	0.1
g_a	priemerná znižovania DNA v Apoptóze	0.1
D	disperzný koeficient v ${\cal S}$ fáze	0.0001
k_1	prechodová pravdepodobnosť buniek z G_1 do S fázy	0.1
k_2	prechodová pravdepodobnosť buniek z G_2 do M fázy	0.1
b	priemerná miera delenia pre $t \in [0,40)$	0.1
b	priemerná miera delenia pre $t \in [40, 100]$	0
T_S	čas strávený v ${\cal S}$ fáze	$\frac{1}{0.1}$
T_M	čas strávený v ${\cal S}$ fáze	10
μ_P	priemerná miera úmrt nosti vo fáze M pre $t \in [0, 40 + T_M)$	0
μ_P	priemerná miera úmrt nosti vo fáze M pre $t \in [40+T_M,100]$	0.1
$ heta_0$	variancia štartovacieho rozdelenia	0.05
a_0	výška štartovacieho rozdelenia	100

Tabuľka 5: Vhodne zvolené testovacie parametre určené pre model (30)–(36) popisujúci účinky Paclitaxelu.

Použitím numerickej schémy popísanej v Kapitole 3.3.4 a jej vhodnou úpravou (pre zmeny urobené v numerickej schéme odkazujeme čitateľa na Prílohu) vykreslíme nasledujúce obrázky. V tomto modeli uvažujeme, že bunky umierajú iba vo fáze M. Po 40-tich hodinách sme v modeli zastavili delenie. Keďže bunky v M fáze začnú umierať až po T_M hodinách strávených v nej, v našom prípade bunky začnú umierať až po uplynutí $40 + T_M$ hodín. Z toho vyplýva, že spočiatku je miera úmrtnosti v M fáze nulová a po $40 + T_M$ hodinách ju nastavíme na nenulovú hodnotu, tak ako môžeme vidieť v Tab. 5.





Obr. 29: Vývoj buniek v G_1 fáze pre model (30)–(36) po podaní cytostatika Paclitaxel v čase t = 40 s parametrami z Tab. 5.

300

200

100

0 100

50

t



Obr. 30: Vývoj buniek v *S* fáze pre model (30)–(36) po podaní cytostatika Paclitaxel v čase t = 40 s parametrami z Tab. 5.



Obr. 31: Vývoj buniek v G_2 fáze pre model (30)–(36) po podaní cytostatika Paclitaxel v čase t = 40 s parametrami z Tab. 5.

0 0

х

Obr. 32: Vývoj buniek v *M* fáze pre model (30)–(36) po podaní cytostatika Paclitaxel v čase t = 40 s parametrami z Tab. 5.



Obr. 33: Vývoj buniek v Apoptóze pre model (30)–(36) po podaní cytostatika Paclitaxel v čase t = 40 s parametrami z Tab. 5.



Obr. 34: Percentuálny vývoj buniek pre model (30)–(36) naprieč jednotlivými fázami po podaní cytostatika Paclitaxel v čase t = 40 s parametrami z Tab. 5.

Na Obrázkoch 29–33 je zobrazený priebeh vývoja buniek v jednotlivých fázach v prípade, že v čase t = 40 sme podali do organizmu vysokú dávku Paclitaxelu, ktorá spôsobila úplne zastavenie delenia buniek, dôsledkom čoho začalo ich postupné odumieranie. Ako si môžeme všimnúť na Obrázku 32, spočiatku, na intervale $t \in (40, 40+T_M)$, sa bunky začnú hromadiť vo fáze M, no po T_M hodinách strávených v tejto fáze začnú pomaly odumierať, teda začne u nich proces programovanej bunkovej smrti, tak ako môžeme vidieť na Obrázku 33. Bližší pohľad na vývoj percentuálneho zastúpenia buniek v jednotlivých fázach poskytuje Obrázok 34.

4.1.1 Modifikácia modelu popisujúceho účinky Paclitaxelu v nádorových bunkách

V Kapitole 4.1 sme si predstavili myšlienku začlenenia účinkov cytostatika Paclitaxel do modelu (7)–(10). V nasledujúcej časti sa pokúsime tento proces zovšeobecniť pre dlhší časový úsek, pre rôzne veľkosti dávok a pre viacnásobné podanie tohto cytostatika. Nech funkcia f(t) je nezáporná a platí f(t) = 0 pre $t \in [-T_M, 0]$ a $f(t) \in [0, 1]$ pre $t \in [0, \infty)$. Táto funkcia bude predstavovať intenzitu účinkov cytostatika Paclitaxel v priebehu času. Napríklad, ak funkcia f(t) sa bude rovnať 1, tak dôjde k úplnemu zastaveniu bunkového delenia. Predpokladajme, že bunky budú umierať iba vo fáze Múrovňou umierania μ_P , ktorá sa bude lineárne meniť s úrovňou spomalenia delenia. Miera umierania μ_P sa bude meniť oneskorene, pretože bunky začnú umierať až po T_M hodinách strávených v M fáze, čo znamená, že funkcia f bude pri miere umierania vystupovať s posunutým argumentom $t - T_M$. Teda pri miere delenia zavedieme člen (1-f(t)) a pri miere umierania $f(t-T_M)$. Keďže tvar rovnice (35) bol navrhnutý najmä kvôli apoptóze (tam sme potrebovali informáciu o čase strávenom v M fáze), tak ak v modeli apoptózu zanedbáme, môžeme rovnicu (35) nahradiť klasickou základnou rovnicou (10) pre M fázu a dostávame nasledovnú sústavu:

$$\frac{\partial G_1}{\partial t}(x,t) = 4(1-f(t))bM(2x,t) - k_1G_1(x,t), \qquad (37)$$

$$\frac{\partial S}{\partial t}(x,t) = D \frac{\partial^2 S}{\partial x^2}(x,t) - g \frac{\partial S}{\partial x}(x,t) + k_1 G_1(x,t) - I(x,t;T_S),$$
(38)

$$\frac{\partial G_2}{\partial t}(x,t) = I(x,t;T_S) - k_2 G_2(x,t), \tag{39}$$

$$\frac{\partial M}{\partial t}(x,t) = k_2 G_2(x,t) - (1 - f(t))bM(x,t) - f(t - T_M)\mu_P M(x,t), \quad (40)$$

kde 0 < x < L a t > 0. Tu b je bežná miera delenia buniek a μ_P je bežná miera umierania buniek v prípade, že delenie v M fáze je úplne zastavené. Pridajme ešte

začiatočné a okrajové podmienky,

$$G_{1}(x,0) = G_{10}(x), \quad 0 < x < L,$$

$$S(x,0) = S_{0}(x), \quad 0 < x < L,$$

$$D\frac{\partial S}{\partial x}(0,t) - gS(0,t) = 0, \quad t > 0, \quad 0 < x < L$$

$$D\frac{\partial S}{\partial x}(L,t) - gS(L,t) = 0, \quad t > 0, \quad 0 < x < L$$

$$G_{2}(x,0) = G_{20}(x), \quad 0 < x < L,$$

$$M(x,0) = M_{0}(x), \quad 0 < x < L.$$

Na ilustráciu si ukážeme priebeh vývoja bunkovej populácie použitím modelu (37)– (40) pre podanie rovnakého množstva cytostatika vzhľadom na intenzitu účinkov počas doby 10 dní (240 hodín) v dvoch, respektíve v štyroch pravidelných dávkach. Predpokladajme, že vývoj intenzity účinku v organizme sa riadi pomocou teoretických funkcií zobrazených na Obrázkoch 35 a 36 (tvarom tejto funkcie a riadením v úlohe optimálneho riadenia sa budeme zaoberať v Kapitole 5.2). Predpokladajme, že absorbcia a vylučovanie liečiva bude v organizme prebiehať lineárne a rovnako rýchlo bezohľadu na výšku dávky. V prípade dvoch dávok sme Paclitaxel podali v časoch t = 20 a t = 140s rovnakou úrovňou účinku (y = 0.5, to znamená, že Paclitaxel v okamihu podania spomalil delenie buniek o polovicu) pre obe dávky. Na Obrázku 36 môžeme vidieť vývoj úrovne intenzity Paclitaxelu pre štyri rovnomerné a pravidelné dávky (s intenzitou účinkov y = 0.25, to zanmená, že Paclitaxel v okamihu podania spomalil delenie buniek o štvrtinu) v časoch t = 20, t = 80, t = 140 a t = 200. Pomocou numerickej schémy popísanej v Kapitole 3.3.4 a jej vhodnej modifikácie (pre náhľad zmien prevedených pri tejto modifikácii odkazujeme čitateľa na Prílohu) s parametrami z Tabuľky 5, kde miera delenia b = 0.1 a $\mu_P = 0.9$ pre všetky t, sme vykreslili Obrázky 37–40 pre dve dávky cytostatika Paclitaxel a Obrázky 41–44 pre štyri dávky cytostatika Paclitaxel.

Už pri prvom pohľade na Obrázky 37–44 vidno, že v tomto prípade prístup s dvoma vyššími dávkami počas desiatich dní bol zhľadiska ubrzdenia rastu bunkovej populácie účinnejší než pri štyroch slabších dávkach. Toto potvrdzuje aj časový vývoj počtu buniek v jednotlivých fázach pre oba prípady zobrazený na Obrázkoch 45 a 46 a zároveň aj výsledné číselné porovnanie stavu relatívneho počtu buniek po uplynutí desiatich dní v Tabuľke 6. Nezabudnime na to, že vyššiu účinnosť prístupu s dvoma vyššími



4

Obr. 35: Teoretický predpokladaný priebeh intenzity účinkov Paclitaxelu v prípade podania dvoch rovnako veľkých dávok počas desiatich dní.



Obr. 37: Vývoj buniek v G_1 fáze pre model (37)–(40) po podaní dvoch rovnako veľkých dávok cytostatika Paclitaxel počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde b = 0.1 a $\mu_P = 0.9$.

ZAHRNUTIE ÚČINKOV CYTOSTATÍK



Obr. 36: Teoretický predpokladaný priebeh intenzity účinkov Paclitaxelu v prípade podania štyroch rovnako veľkých dávok počas desiatich dní.



Obr. 38: Vývoj buniek v *S* fáze pre model (37)–(40) po podaní dvoch rovnako veľkých dávok cytostatika Paclitaxel počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde b = 0.1 a $\mu_P = 0.9$.

dávkami potvrdzuje aj matematický pohľad. Vyplýva to z toho, že bunky v M fáze umierajú proporcionálne, teda pri intenzite účinkov y = 0.5 umrie dvakrát viac buniek ako pri intenzite účinkov y = 0.25. Z čoho tiež vylýva, že integrál funkcie na Obrázku 35 pre dve dávky je dvakrát väčší ako integrál funkcie na Obrázku 36 pre štyri dávky. Avšak nezabudnime, že toto platí iba pre naše teoretické funkcie, ktoré predpokladajú lineárny vývoj znižovania intenzity účinkov cytostatika Paclitaxel. Vzhľadom na tieto



Obr. 39: Vývoj buniek v G_2 fáze pre model (37)–(40) po podaní dvoch rovnako veľkých dávok cytostatika Paclitaxel počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde b = 0.1 a $\mu_P = 0.9$.



Obr. 41: Vývoj buniek v G_1 fáze pre model (37)–(40) po podaní štyroch rovnako veľkých dávok cytostatika Paclitaxel počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde b = 0.1 a $\mu_P = 0.9$.



Obr. 40: Vývoj buniek v *M* fáze pre model (37)–(40) po podaní dvoch rovnako veľkých dávok cytostatika Paclitaxel počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde b = 0.1 a $\mu_P = 0.9$.



Obr. 42: Vývoj buniek v *S* fáze pre model (37)–(40) po podaní štyroch rovnako veľkých dávok cytostatika Paclitaxel počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde b = 0.1 a $\mu_P = 0.9$.

výsledky môžme v prípade funkcií z Obrázkov 35 a 36, vyvodiť, že z hľadiska ubrzdenia rastu bunkovej populácie bol prístup s dvoma silnejšími dávkami účinnejší. V skutočnosti však treba brať ohľad aj na zdravé bunky, ktoré sú takisto vystavené účinkom chemoterapie.



Obr. 43: Vývoj buniek v G_2 fáze pre model (37)–(40) po podaní štyroch rovnako veľkých dávok cytostatika Paclitaxel počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde b = 0.1 a $\mu_P = 0.9$.



Obr. 45: Vývoj relatívneho počtu buniek podľa modelu (37)–(40) pri podaní dvoch dávok počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde b = 0.1 a $\mu_P = 0.9$.



Obr. 44: Vývoj buniek v *M* fáze pre model (37)–(40) po podaní štyroch rovnako veľkých dávok cytostatika Paclitaxel počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde b = 0.1 a $\mu_P = 0.9$.



Obr. 46: Vývoj relatívneho počtu buniek podľa modelu (37)–(40) pri podaní štyroch dávok počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde b = 0.1 a $\mu_P = 0.9$.

Relatívny počet buniek	${\cal G}_1$ fáza	${\cal S}$ fáza	G_2 fáza	${\cal M}$ fáza	Spolu
2 dávky v priebehu 10-tich dní	28.352	25.926	19.938	16.756	90.972
4 dávky v priebehu 10-tich dní	158.808	140.808	110.327	96.337	506.280

Tabuľka 6: Výsledné relatívne počty buniek podľa modelu (37)–(40) pre dávkovanie dvoch, respektíve štyroch dávok (spoločnej intenzity v súčte desiatich dní).

4.2 Návrh zahrnutia účinkov cytostatík do zloženého modelu rastu bunkovej populácie

V tejto kapitole predstavíme vlastný návrh zahrnutia účinkov všeobecných cytostatík do modelu (7)–(10) z Kapitoly 3.3, kde pre jednoduchosť opäť zanedbáme prirodzené miery úmrtnosti buniek μ_{G_1} , μ_S , μ_{G_2} a μ_M . Budeme uvažovať cytostatiká, ktoré účinkujú v každej fáze bunkového cyklu. Do každej rovnice pridáme stratový člen, ktorý bude predstavovať účinky cytostatika na bunky, teda ako rýchlo a akým spôsobom ich bude zabíjať v danej fáze. Pomocou funkcie C(t) zahrňme do modelu farmakokinetické vplyvy, spomenuté v úvode Kapitoly 2, v podobe vývoja koncentrácie cytostatika v organizme v čase. Nech funkcia C(t) je nezáporná a platí $C : [0, \infty) \rightarrow [0, 1]$. Nezáporné konštanty C_{G_1} , C_S , C_{G_2} a C_M budú predstavovať citlivosť buniek v jednotlivých fázach na cytostatikum. Teda budeme predpokladať, že citlivosť buniek na cytostatikum nijako nezávisí od úrovne koncentrácie. Na základe tohto, pozmeňme rovnice (7)–(10) nasledovne:

$$\frac{\partial G_1}{\partial t}(x,t) = 4bM(2x,t) - k_1G_1(x,t) - C(t)C_{G_1}G_1(x,t), \tag{41}$$

$$\frac{\partial S}{\partial t}(x,t) = D\frac{\partial^2 S}{\partial x^2}(x,t) - g\frac{\partial S}{\partial x}(x,t) + k_1 G_1(x,t) - I(x,t;T_S) - C(t)C_S S(x,t), \quad (42)$$

$$\frac{\partial G_2}{\partial t}(x,t) = I(x,t;T_S) - k_2 G_2(x,t) - C(t) C_{G_2} G_2(x,t),$$
(43)

$$\frac{\partial M}{\partial t}(x,t) = k_2 G_2(x,t) - bM(x,t) - C(t)C_M M(x,t), \tag{44}$$

kde t > 0 a 0 < x < L. Počiatočné a okrajové podmienky ostávajú totožné ako pri modeli (37)–(40). Opäť na ilustráciu si ukážeme priebeh vývoja bunkovej populácie použitím modelu (41)–(44) pre podanie rovnakého množstva cytostatika počas doby desiatich dní v dvoch, respektíve v štyroch pravidelných dávkach. Predpokladajme, že vývoj intenzity koncentrácie v organizme sa riadi pomocou teoretických funkcií použitých už pri modeli z Kapitoly 4.1.1 s ich zobrazeným priebehom na Obrázkoch 35 a 36. Na vykreslenie nasledujúcich obrázkov použijeme parametre z Tabuľky 5, kde miera delenia b = 0.1, pre všetky t, ktoré doplníme o citlivosti v jednotlivých fázach $C_{G_1} = 0.25, C_S = 0, C_{G_2} = 0.25, C_M = 0.25$. Tu je dôležité dodať, že kvôli zachovaniu kvality aproximačného riešenia (24) sme zvolili $C_S = 0$. V opačnom prípade by totiž došlo k modifikácii parciálnej diferenciálnej rovnice (17) popisujúcej odchádzajúce bunky z S fázy, teda došlo by aj k zmene jej riešenia. Ďalej je treba ešte podotknúť, že v skutočnosti by tieto citlivosti boli naprieč jednotlivými fázami značne odlišné. Totiž tak ako sme už spomínali v Kapitole 2.1, bunky sú na cytostatiká najcitlivejšie v M fáze (tu môžeme očakávať vyššiu hodnotu C_M), pričom v ostatných fázach je tento účinok nižší. Potom podľa numerickej schémy popísanej v Kapitole 3.3.4 a jej vhodnou modifikáciou (pre náhľad zmien prevedených pri tejto modifikácii odkazujeme čitateľa na Prílohu) si vykreslili Obrázky 47–50 pre dve dávky cytostatika a Obrázky 51–54 pre štyri dávky cytostatika.

Aj tu môžeme pozorovať, že prístup z dvoma vyššími dávkami počas desiatich dní bol účinnejší ako prístup so štyrmi slabšími dávkami. Pre priame porovnanie týchto prístupov si znovu na Obrázkoch 55 a 56 ilustrujme vývoj relatívneho počtu buniek v jednotlivých fázach počas desiatich dní a v Tabuľke 7 koncové relatívne počty buniek. Tak ako aj model popísaný v Kapitole 4.1.1 aj tento nám potvrdil, že prístup s väčšou dávkou v dlhších časových intervaloch je z hľadiska účinnosti efektívnejší. Opäť tu však nastáva otázka udržania úrovne počtu zdravých buniek na prijateľnej hodnote.





Obr. 47: Vývoj buniek v G_1 fáze pre model (41)–(44) po podaní dvoch rovnako veľkých dávok cytostatika počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde $C_{G_1} = 0.25, C_S = 0,$ $C_{G_2} = 0.25$ a $C_M = 0.25.$

Obr. 48: Vývoj buniek v *S* fáze pre model (41)–(44) po podaní dvoch rovnako veľkých dávok cytostatika počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde $C_{G_1} = 0.25$, $C_S = 0$, $C_{G_2} = 0.25$ a $C_M = 0.25$.



Obr. 49: Vývoj buniek v G_2 fáze pre model (41)–(44) po podaní dvoch rovnako veľkých dávok cytostatika počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde $C_{G_1} = 0.25$, $C_S = 0$, $C_{G_2} = 0.25$ a $C_M = 0.25$.



ZAHRNUTIE ÚČINKOV CYTOSTATÍK

4

Obr. 50: Vývoj buniek v M fáze pre model (41)–(44) po podaní dvoch rovnako veľkých dávok cytostatika počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde $C_{G_1} = 0.25$, $C_S = 0$, $C_{G_2} = 0.25$ a $C_M = 0.25$.



S fáza

Obr. 51: Vývoj buniek v G_1 fáze pre model (41)–(44) po podaní štyroch rovnako veľkých dávok cytostatika počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde $C_{G_1} = 0.25, C_S = 0,$ $C_{G_2} = 0.25$ a $C_M = 0.25.$

Obr. 52: Vývoj buniek v *S* fáze pre model (41)–(44) po podaní štyroch rovnako veľkých dávok cytostatika počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde $C_{G_1} = 0.25$, $C_S = 0$, $C_{G_2} = 0.25$ a $C_M = 0.25$.



Obr. 53: Vývoj buniek v G_2 fáze pre model (41)–(44) po podaní štyroch rovnako veľkých dávok cytostatika počas desiatich s parametrami z Tab. 5, kde $C_{G_1} = 0.25, C_S = 0,$ $C_{G_2} = 0.25$ a $C_M = 0.25.$



Obr. 54: Vývoj buniek v M fáze pre model (41)–(44) po podaní štyroch rovnako veľkých dávok cytostatika počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde $C_{G_1} = 0.25$, $C_S = 0$, $C_{G_2} = 0.25$ a $C_M = 0.25$.



Obr. 55: Vývoj relatívneho počtu buniek podľa modelu (41)–(44) pri podaní dvoch dávok počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde b = 0.1 a $\mu_P = 0.9$.



Obr. 56: Vývoj relatívneho počtu buniek podľa modelu (41)–(44) pri podaní štyroch dávok počas desiatich dní s parametrami z Tab. 5, kde b = 0.1 a $\mu_P = 0.9$.

Relatívny počet buniek	G_1 fáza	${\cal S}$ fáza	G_2 fáza	${\cal M}$ fáza	Spolu
2 dávky v priebehu 10-tich dní	10.396	9.473	7.300	6.162	33.330
4 dávky v priebehu 10-tich dní	151.437	138.572	105.725	89.231	484.964

Tabuľka 7: Výsledné relatívne počty buniek pre dávkovanie dvoch, respektíve štyroch dávok (spoločnej intenzity v súčte 10-tich dní) podľa modelu (41)–(44).

5 Návrh úlohy optimálneho riadenia pre optimalizáciu podávania cytostatických látok

Pre úlohu optimálneho riadenia sme sa rozhodli použiť modely z Kapitol 4.1.1 a 4.2. Vzhľadom na to sa pri návrhu úlohy optimálneho riadenia ako najväčší problém javí tvar stavových rovníc v podobe sústavy integro-diferenciálnych rovníc. V nasledujúcej Kapitole 5.1 si podľa [5] vzorovo transformujeme sústavu (7)–(10) do tvaru sústavy obyčajných diferenciálnych rovníc. Analogickým použitím tejto transformácie na modely (37)–(40) a (41)–(44) dostaneme tvary stavových rovníc odvodených v Kapitolách 5.3.1 a 5.3.2. Ich využitím v závere navrhneme úlohu optimálneho riadenia na minimalizovanie času liečby (úloha s voľným časom) a minimalizovanie počtu nádorových buniek za pevný čas.

5.1 Transformácia sústavy parciálnych diferenciálnych rovníc zloženého modelu do tvaru sústavy diferenciálnych rovníc

Na začiatok v sústave (7)–(10) podobne ako v [5] nahradíme rovnicu (8) popisujúcu S fázu rovnicou (17) pre odchádzajúce bunky z tejto fázy. Tento krok môžeme spraviť na základe nezávislosti zvyšných rovníc od rovnice (8). Tak ako je spomenuté v Kapitole 3.3.1 informáciu z S fázy spätne získame ako $S(x,t) = \int_0^{T_S} I(x,t;\tau) d\tau$. Potom podľa [5] dostávame nasledujúcu sústavu:

$$\frac{\partial G_1}{\partial t}(x,t) = 4bM(2x,t) - (k_1 + \mu_{G_1})G_1(x,t), \qquad (45)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t}(x,t;\tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(x,t;\tau) = D\frac{\partial^2 I}{\partial x^2}(x,t;\tau) - \mu_S I(x,t;\tau) - g\frac{\partial I}{\partial x}(x,t;\tau), \quad (46)$$

$$\frac{\partial G_2}{\partial t}(x,t) = I(x,t;T_S) - (k_2 + \mu_{G_2})G_2(x,t), \qquad (47)$$

$$\frac{\partial M}{\partial t}(x,t) = k_2 G_2(x,t) - bM(x,t) - \mu_M M(x,t), \qquad (48)$$

kde0 < x < La $t, \tau > 0,$ s počiatočnými podmienkami

 $G_1(x,0) = G_{10}(x), \quad 0 < x < L,$ (49)

$$I(x,0;\tau) = I_0(x;\tau), \quad \tau > 0, \quad 0 < x < L,$$
(50)

$$G_2(x,0) = G_{20}(x), \quad 0 < x < L,$$
(51)

$$M(x,0) = M_0(x), \quad 0 < x < L,$$
(52)

a nulovými okrajovými podmienkami pre odchádzajúce bunky z S fázy:

$$D\frac{\partial I}{\partial x}(0,t;\tau) - gI(0,t;\tau) = 0, \quad t,\tau > 0, \tag{53}$$

$$D\frac{\partial I}{\partial x}(L,t;\tau) - gI(L,t;\tau) = 0, \quad t,\tau > 0.$$
(54)

Podobne ako v [5] následnou integráciou sústavy (45)–(48) podľa x dostávame

$$\frac{dn_1}{dt}(t) = 2bn_M(t) - (k_1 + \mu_{G_1})n_1(t), \qquad (55)$$

$$\frac{\partial n_I}{\partial t}(t;\tau) + \frac{\partial n_I}{\partial \tau}(t;\tau) = \left[D \frac{\partial I}{\partial x}(x,t;\tau) - gI(x,t;\tau) \right]_0^L - \mu_S n_I(t;\tau), \quad (56)$$

$$\frac{dn_2}{dt}(t) = n_I(t;\tau=T_S) - (k_2 + \mu_{G_2})n_2(x,t),$$
(57)

$$\frac{dn_M}{dt}(x,t) = k_2 n_2(t) - bn_M(t) - \mu_M n_M(t),$$
(58)

kde $n_1(t) = \int_0^L G_1(x,t)dx$, $n_2(t) = \int_0^L G_2(x,t)dx$, $n_M(t) = \int_0^L M(x,t)dx$ a $n_I(t;\tau) = \int_0^L I(x,t;\tau)dx$ pre t > 0 za predpokladu zameniteľnosti parciálnej derivácie a integrálu. Problém nastáva v rovnici (56), kde ostal po integrácii člen $\left[D\frac{\partial I}{\partial x}(x,t;\tau) - gI(x,t;\tau)\right]_0^L$. Ten však využitím okrajových podmienok (53) a (54) je rovný 0, teda rovnicu (56) upravíme do tvaru

$$\frac{\partial n_I}{\partial t}(t;\tau) + \frac{\partial n_I}{\partial \tau}(t;\tau) = -\mu_S n_I(t;\tau).$$
(59)

V rovnici (59) ešte treba odstrániť deriváciu podľa τ . To vyriešime pomocou vhodnej diskretizácie rovnice podľa tejto premennej nasledovne:

$$\frac{dn_{I}}{dt}(t;0+\Delta\tau) = -\frac{n_{I}(t;0+\Delta\tau) - n_{I}(t;0)}{\Delta\tau} - \mu_{S}nI(t;0+\Delta\tau), \quad t > 0, \quad (60)$$

$$\vdots = \vdots$$

$$\frac{dn_{I}}{dt}(t;T_{S}) = -\frac{n_{I}(t;T_{S}) - n_{I}(t;T_{S}-\Delta\tau)}{\Delta\tau} - \mu_{S}nI(t;T_{S}), \quad t > 0,$$

Na záver pre úplnosť pridajme ešte počiatočné a okrajové podmienky:

$$n_1(0) = n_{10},$$

$$n_2(0) = n_{20},$$

$$n_M(0) = n_{M0},$$

$$n_I(t; \tau = 0) = k_1 n_1(t), \quad t > 0$$

Dostávame teda sústavu diferenciálnych rovníc, kde celkový počet buniek v čase t je $n_1(t) + n_I(t;0) + \ldots + n_I(t;T_S) + n_2(t) + n_M(t)$. Takto upravený systém už môžeme použiť ako stavové rovnice v štandardnej úlohe optimálneho riadenia so spojitým časom. Použitím metódy konečných diferencií vieme tento systém diferenciálnych rovníc jednoducho prepísať na systém lineárnych rovníc, ktorý potom využijeme pri navrhnutí numerického explicitného riešenia sústavy (55)–(58) (pre návrh explicitnej schémy pre model (55)–(58) odkazujeme čitateľa na Prílohu). Hlavná otázka, ktorá tu nastáva, je vhodná diskretizácia v premennej τ . Ak n je počet dielikov, na koľko premennú τ diskretizujeme, dostávame 3+n diferenciálnych (v prípade úlohy optimálneho riadenia stavových) rovníc. Tak ako spomíname v Kapitole 5.3, v skutočnosti budeme mať stavových rovníc 2(3+n), samostatne pre rakovinové bunky a ten istý počet samostatne pre zdravé bunky. Teda otázka vhodnej diskretizácie v premennej τ , v súvislosti s narastajúcim rozmerom pri úlohe optimálneho riadenia, je veľmi dôležitá. Naším cieľom je zvoliť čo najhrubšiu diskretizáciu v premennej τ , kvôli zníženiu počtu stavových premenných pri zachovaní dostačujúcej presnosti. Na analýzu tohto problému sa pozrime pomocou Obrázkov 57–62, ktoré sme vykreslili pomocou explicitnej schémy navrhnutej pre model (55)–(58) s parametrami z Tabuľky 4. Tu si ukážeme porovnanie vývoja relatívneho počtu a percentuálneho rozdelenia buniek naprieč jednotlivými fázami, pre diskretizácie $\Delta \tau = T_S/2$, $\Delta \tau = T_S/5$ a $\Delta \tau = T_S/10$ (zobrazené čiarkovane), kde ako referenčný vývoj budeme brať prípad $\Delta \tau = \Delta t$ (zobrazený plnou čiarou). Môžeme si všimnúť, že pre diskretizáci
u $\Delta\tau=T_S/10$ už začína byť chyba diskretizácie najmä pri percentuálnom vývoji takmer zanedbateľná.

Dalej Obrázky 63–66 zobrazujú porovnanie vývoja relatívneho počtu buniek a vývoja percentuálneho zastúpenia buniek v jednotlivých fázach pomocou explicitnej numerickej schémy popísanej v Kapitole 3.3.4 pre sústavu integro-diferenciálnych rovníc (7)-(10) a explicitnej schémy pre transformovanú sústavu (55)-(58) s parametrami z Tabuľky 4. Na obrázkoch nie je badať žiaden rozdiel v časovom priebehu, či už percentuálneho vývoja alebo relatívneho počtu buniek. To znamená, že z tohto hľadiska sa dajú schémy (7)-(10) a (55)-(58) považovať za ekvivalentné. Model (7)-(10) vďaka premennej x lepšie znázorňuje a objasňuje procesy dejúce sa medzi jednotlivými fázami. Pri modeli (55)-(58) informáciu o premennej x nemáme, avšak tento systém je už v tvare diferenciálnych rovníc, a tak ho priamo vieme použiť pri úlohe optimálneho riadenia.



Obr. 57: Porovnanie diskretizácie $\Delta \tau = T_S/2$ a $\Delta \tau = \Delta t$ na vývoji počtu buniek naprieč jednotlivými fázami podľa explicitnej numerickej schémy pre model (55)–(58) s parametrami z Tab. 4.



Obr. 59: Porovnanie diskretizácie $\Delta \tau = T_S/5$ a $\Delta \tau = \Delta t$ na vývoji počtu buniek naprieč jednotlivými fázami podľa explicitnej numerickej schémy pre model (55)–(58) s parametrami z Tab. 4.



Obr. 58: Porovnanie diskretizácie $\Delta \tau = T_S/2$ a $\Delta \tau = \Delta t$ na percentuálnom vývoji buniek naprieč jednotlivými fázami podľa explicitnej numerickej schémy pre model (55)–(58) s parametrami z Tab. 4.



Obr. 60: Porovnanie diskretizácie $\Delta \tau = T_S/5$ a $\Delta \tau = \Delta t$ na percentuálnom vývoji buniek naprieč jednotlivými fázami podľa explicitnej numerickej schémy pre model (55)–(58) s parametrami z Tab. 4.



Obr. 61: Porovnanie diskretizácie $\Delta \tau = T_S/10$ a $\Delta \tau = \Delta t$ na vývoji počtu buniek naprieč jednotlivými fázami podľa explicitnej numerickej schémy pre model (55)–(58) s parametrami z Tab. 4.



Obr. 62: Porovnanie diskretizácie $\Delta \tau = T_S/10$ a $\Delta \tau = \Delta t$ na percentuálnom vývoji buniek naprieč jednotlivými fázami podľa explicitnej numerickej schémy pre model (55)–(58) s parametrami z Tab. 4.



Obr. 63: Percentuálny vývoj buniek naprieč jednotlivými fázami podľa explicitnej numerickej schémy pre model (7)–(10) s parametrami z Tab. 4.



Obr. 64: Percentuálny vývoj buniek naprieč jednotlivými fázami podľa explicitnej numerickej schémy pre model (55)–(58) s parametrami z Tab. 4.





Obr. 65: Vývoj relatívneho počtu buniek naprieč jednotlivými fázami podľa explicitnej numerickej schémy pre model (7)–(10) s parametrami z Tab. 4.

Obr. 66: Vývoj (rovnako relatívneho) počtu buniek naprieč jednotlivými fázami podľa explicitnej numerickej schémy pre model (55)– (58) s parametrami z Tab. 4.

5.2 Formulácia riadenia v úlohe optimálneho riadenia pre intenzitu účinkov a úroveň koncentrácie

Jedným z problémov pri návrhu riadenia v úlohe optimálneho riadenia je zmysluplný predpoklad o tvare funkcie f(t) v prípade modelu (37)–(40) alebo funkcie C(t) v prípade modelu (41)–(44). Tieto funkcie popisujú intenzitu účinkov repsektíve výšku koncentrácie liečiva v organizme. V najjednoduchšom prípade by sme mohli predpokladať, že vývoj koncentrácie/intenzity pôsobenia liečiva sa znižuje lineárne, logaritmicky alebo exponenciálne, tak ako môžeme vidieť na Obrázkoch 67, 68, 69. V skutočnosti sa však dá predpokladať, že vývoj bude odlišný od týchto teoretických funkcií.

Tu T_1,T_2 a T_3 (na časovej osi) budú predstavovať časové okamihy, kedy pacient danú dávku dostane. Na vertikálnej osi, hodnota I_1,I_2 a I_3 bude hovoriť, ako veľkú dávku pacientovi podáme vzhľadom na koncentráciu/intenzitu účinkov v danom časovom okamihu. Teda v skutočnosti by riadenie mali tvoriť tieto dvojice týchto hodnôt. Cieľom našej úlohy optimálneho riadenia má byť optimalizovať počet dávok, ich veľkosť a čas ich podania. Toto však pri takto definovanom diskrétnom riadení príliš možné nie je. Totiž ak by sme pri takomto riadení nemali pevne zadaný počet dávok, toto riadenie by s vyšším počtom dávok čoraz viac konvergovalo k riadeniu, ktoré by vzniklo, ak by sme pod riadením uvažovali funkciu C(t) alebo f(t). Teda odteraz, pre lepšie predpoklady



0.1 0.09 0.08 ucinkov 0.07 nzita 0.06 inte 0.05 cia 0.04 0.03 ŝ 0.02 0.01 0 T 8 T, 4 T₂ 6 Cas 10 2 12

Obr. 67: Lineárny vývoj koncentrácie/intenzity účinkov cytostatika v organizme.

Obr. 68: Logaritmický vývoj koncentrácie-/intenzity účinkov cytostatika v organizme.



Obr. 69: Exponenciálny vývoj koncentrácie/intenzity účinkov cytostatika v organizme.

úlohy optimálneho riadenia a pre problém s určením počtu dávok budeme za riadenie považovať samotné funkcie C(t) a f(t) namiesto dvojrozmerného diskrétneho riadenia T_i pre čas podania dávky veľkosti I_i , kde $i \in \mathbb{N}$.

5.3 Návrh úlohy optimálneho riadenia

Pre návrh úlohy optimálneho riadenia použijeme modely popísané v Kapitolách 4.1.1 a 4.2. Treba si uvedomiť, že jednou z najdôležitejších úloh pri podávaní chemoterapie je udržanie toxicity zdravého tkaniva na prijateľnej úrovni. Preto pri tejto úlohe budeme uvažovať dve navzájom nezávislé populácie. Jedna bude popisovať rast zdravých buniek a druhá rast rakovinových buniek. Pre úlohu optimálneho riadenia sme sa rozhodli uvažovať iba fázy bunkového delenia, lebo v prípade, že by sme do modelu z Kapitoly 4.1.1 začlenili aj pokojovú fázu G_0 , tak ako je popísané v Kapitole 3.3.2, nevedeli by sme v tomto prípade na tieto bunky vplývať chemoterapeutickou liečbou (bunky by "uviazli" vo fáze G_0 a nevedeli by sme ich podaním Paclitaxelu zničiť). Pre toto rozšírenie by bolo treba modifikovať a spresniť rozšírenie o G_0 fázu, aby sa mohli bunky z tejto fázy aj vracať späť do procesu bunkového delenia. V prípade modelu z Kapitoly 4.2 by sa toto rozšírenie dalo zaviesť jednoducho pridaním stavovej rovnice, začiatočnej podmienky, v prípade úlohy popísanej v Kapitole 5.3.4 pridaním koncovej podmienky a v prípade úlohy popísanej v Kapitole 5.3.4 úpravou účelovej funkcie. Zdravé bunky budeme označovať ako $z_1(t)$ pre počet buniek v G_1 fáze v čase t, $z_I(t;\tau)$ pre počet buniek v S fáze v čase t, ktoré tam strávili τ hodín, $z_2(t)$ pre počet buniek v G_2 fáze v čase t a $z_M(t)$ pre počet buniek v M fáze v čase t. Podobne si označíme aj rakovinové bunky ako $r_1(t)$, $r_I(t;\tau)$, $r_2(t)$, $r_M(t)$. Keďže tieto nezávislé populácie majú aj iné vlastnosti, budeme rozlišovať aj konštanty nasledovne: b_z , k_{1z} , k_{2z} pre zdravé bunky a b_r , k_{1r} , k_{2r} pre rakovinové bunky. Naše modely budú predpokladať rovnakú citlivosť zdravých aj rakovinových buniek na cytostatiká.

5.3.1 Tvar stavových rovníc v úlohe optimálneho riadenia pre model z Kapitoly 4.1.1

Pre návrh stavových rovníc pre úlohu optimálneho riadenia použijeme model popísaný v Kapitole 4.1.1, ktorý analogicky podľa postupu popísanom v Kapitole 5.1 transformujeme na sústavu obyčajných diferenciálnych rovníc. Z toho potom dostávame tvar stavových rovníc pre úlohu optimálneho riadenia:

Zdravé bunky:

:

:

$$\frac{dz_1}{dt}(t) = 2(1 - f(t))b_z z_M(t) - k_{1z} z_1(t), \tag{61}$$

$$\frac{dz_I}{dt}(t;0+\Delta\tau) = -\frac{z_I(t;0+\Delta\tau) - z_I(t;0)}{\Delta\tau},$$
(62)

$$\frac{dz_{I}}{dt}(t;T_{S}) = -\frac{z_{I}(t;T_{S}) - z_{I}(t;T_{S} - \Delta\tau)}{\Delta\tau},
\frac{dz_{2z}}{dt}(t) = z_{I}(t;T_{S}) - k_{2z}z_{2}(t),
\frac{dz_{M}}{\Delta\tau},$$
(63)

$$\frac{dz_M}{dt}(t) = k_{2z}z_2(t) - (1 - f(t))b_z z_M(t) - f(t - T_M)\mu_P z_M(t), \quad (64)$$

Rakovinové bunky:

$$\frac{dr_1}{dt}(t) = 2(1 - f(t))b_r r_M(t) - k_{1r}r_1(t), \tag{65}$$

$$\frac{dr_I}{dt}(t;0+\Delta\tau) = -\frac{r_I(t;0+\Delta\tau) - r_I(t;0)}{\Delta\tau},$$
(66)

$$\begin{array}{rcl}
\vdots & = & \vdots \\
\frac{dr_I}{dt}(t;T_S) & = & -\frac{r_I(t;T_S) - r_I(t;T_S + \Delta\tau)}{\Delta\tau}, \\
\frac{dr_{2r}}{dt}(t) & = & r_I(t;T_S) - k_{2r}r_2(t),
\end{array}$$
(67)

$$\frac{dr_M}{dt}(t) = k_{2r}r_2(t) - (1 - f(t))b_r r_M(t) - f(t - T_M)\mu_P r_M(t), \quad (68)$$

pre t > 0, kde pri úlohe optimálneho riadenia funkcia f je riadenie, pričom f(t) = 0pre $t \in [-T_M, 0]$ a $f(t) \in [0, 1]$ pre $t \in [0, \infty)$. K stavovým rovniciam doplňme ešte začiatočné a okrajové podmienky:

Na záver pridajme ešte podmienky pre udržania toxicity zdravého tkaniva na prijateľnej úrovni počas liečby:

$$z_1(t) \ge z_{1tox},$$

$$z_I(t;0) + \ldots + z_I(t;T_S) \ge z_{Stox},$$

$$z_2(t) \ge z_{2tox},$$

$$z_M(t) \ge z_{Mtox},$$

kde z_{1tox} , z_{Stox} , z_{2tox} , z_{Mtox} sú minimálne počty zdravých buniek v jednotlivých fázach. Problémom nastáva ešte v počiatočných podmienkach pre bunky popisujúcich S fázu. Rovnice (66)–(67) popisujú počty buniek v S fáze v čase t, ktoré v nej strávili τ hodín. Ak z cytometrického merania dostaneme informáciu o počet buniek v S fáze, potom nevieme ako ich rozdeliť medzi týchto n rovníc v počiatočných podmienkach. Jednou z možností, je ich rozdeliť rovnomerne. Druhým riešením by mohlo byť získanie informácie o pomeroch rozdelenia buniek medzi týmito rovnicami pomocou rôznych simulácií. Prípad rovnomerného rozdelenia počtu buniek v S fáze medzi n rovníc v počiatočnej podmienke si ukážme na Obrázkoch 70–73. Vykreslili sme ich použitím explicitnej schémy pre model (55)-(58) s parametrami z Tabuľky 4 a s diskretizáciou $\Delta \tau = \Delta t$. Obrázky 70 a 72 sú vykreslené od začiatku s nulovými podmienkami (okrem podmienky pre fázu G_1) a zobrazený je iba priebeh pre $t \ge 15$. Obrázky 71 a 73 sú vykreslené použitím nenulových začiatočných podmienok z času t = 15, kde podmienku pre počet buniek v S fáze sme rovnomerne rozdelili medzi n rovníc popisujúcich túto fázu. Na obrázkoch nepadať takmer žiadne rozdiely ani pri bližšej analýze. Zároveň sa zmenou diskretizácie na $\Delta \tau = T_S/10$ jemné nepresnosti nijako zásadne nezmenili. Preto sa zdá, že prístup rovnomerného rozdelenia buniek je vzhľadom na jednoduchosť a presnosť najlepším riešením.



Obr. 70: Vývoj percentuálneho zastúpenia buniek naprieč jednotlivými fázami pri nulových začiatočných podmienkach (okrem podmienky pre fázu G_1) pre $t \ge 15$ podľa modelu (55)–(58) vypočítaný explicitnou schémou (viď Príloha) s parametrami z Tab. 4 pre $\Delta \tau = \Delta t$.



Obr. 71: Vývoj percentuálneho zastúpenia buniek naprieč jednotlivými fázami pri nenulových začiatočných podmienkach (získaných z časového rezu pre t = 15) pre podľa modelu (55)–(58) vypočítaný explicitnou schémou (viď Príloha) s parametrami z Tab. 4 pre $\Delta \tau = \Delta t$.

G1 fáza

S fáza

G2 fáza

M fáza



Relativny pocet buniek 100 80 60 40 20 0 10 15 25 5 30 20 35 Cas Obr. 73: Vývoj počtu buniek v jednotlivých

Obr. 72: Vývoj počtu buniek v jednotlivých fázach pri nulových začiatočných podmienkach (okrem podmienky pre fázu G_1) pre $t \geq 15$ podľa modelu (55)–(58) vypočítaný explicitnou schémou (viď Príloha) s parametrami z Tab. 4 pre $\Delta \tau = \Delta t$.

÷

_

÷

fázach pri nenulových začiatočných podmienkach (získaných z časového rezu pre t = 15) podľa modelu (55)-(58) vypočítaný explicitnou schémou (viď Príloha) s parametrami z Tab. 4 pre $\Delta \tau = \Delta t$.

5.3.2Tvar stavových rovníc v úlohe optimálneho riadenia pre model z Kapitoly 4.2

180

160

140

120

V druhom prípade použijeme model popísaný v Kapitole 4.2 a opäť využitím transformácie popísanej v Kapitole 5.1 dostaneme nasledovné stavové rovnice v podobe sústavy obyčajných diferenciálnych rovníc:

Zdravé bunky:

$$\frac{dz_1}{dt}(t) = 2b_z z_M(t) - (k_{1z} - C_{G_1}C(t))z_1(t),$$
(69)

$$\frac{dz_I}{dt}(t;0+\Delta\tau) = -\frac{z_I(t;0+\Delta\tau) - z_I(t;0)}{\Delta\tau} - C_S C(t) z_I(t;0+\Delta\tau), \quad (70)$$

$$\frac{dz_I}{dt}(t;T_S) = -\frac{z_I(t;T_S) - z_I(t;T_S - \Delta\tau)}{\Delta\tau} - C_S C(t) z_I(t;T_S),$$

$$\frac{dz_2}{dt}(t) = z_I(t;T_S) - k_{2z} z_2(x,t) - C_{G_2} C(t) z_2(t),$$
(71)

$$\frac{dz_M}{dt}(x,t) = k_{2z}z_2(t) - b_z z_M(t) - C_M C(t) z_M(t),$$
(72)

Rakovinové bunky:

$$\frac{dr_1}{dt}(t) = 2b_r r_M(t) - (k_{1r} - C_{G_1}C(t))r_1(t),$$
(73)

$$\frac{dr_I}{dt}(t;0+\Delta\tau) = -\frac{r_I(t;0+\Delta\tau) - r_I(t;0)}{\Delta\tau} - C_S C(t) r_I(t;0+\Delta\tau), \quad (74)$$

.

$$: = :$$

$$\frac{dr_{I}}{dt}(t;T_{S}) = -\frac{r_{I}(t;T_{S}) - r_{I}(t;T_{S} - \Delta\tau)}{\Delta\tau} - C_{S}C(t)r_{I}(t;T_{S}),$$

$$\frac{dr_{2}}{\Delta\tau}(t) = r_{I}(t;T_{S}) - k_{2r}r_{2}(x,t) - C_{G_{2}}C(t)r_{2}(t), \qquad (75)$$

$$\frac{dr_M}{dt}(x,t) = k_{2r}r_2(t) - b_r r_M(t) - C_M C(t)r_M(t).$$
(76)

$$\frac{dt}{dt} = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{2} \left(\frac{1}{2} \right) + \frac{1}{$$

pre t > 0, kde pri úlohe optimálneho riadenia funkcia C(t) ($C : [0, \infty) \rightarrow [0, 1]$) je riadenie. K stavovým rovniciam doplňme ešte začiatočné a okrajové podmienky:

Zdravé bunky: Rakovinové bunky: $z_1(0) = z_{10},$ $r_1(0) = r_{10},$ $z_I(0; 0 + \tau) = z_{I0}(0 + \Delta \tau),$ $r_I(0; 0 + \tau) = r_{I0}(0 + \Delta \tau),$ $\vdots = \vdots$ $\vdots = \vdots$ $r_I(0;T_S) = r_{I0}(T_S),$ $z_I(0;T_S) = z_{I0}(T_S),$ $z_2(0) = z_{20},$ $r_2(0) = r_{20},$ $z_M(0) = z_{M0},$ $r_M(0) = r_{M0},$ $z_I(t; \tau = 0) = k_{1z} z_1(t),$ $r_I(t; \tau = 0) = k_{1r}r_1(t).$

Pridajme ešte podmienky pre udržania toxicity zdravého tkaniva na prijateľnej úrovni počas liečby:

$$z_1(t) \ge z_{1tox},$$

$$z_I(t;0) + \ldots + z_I(t;T_S) \ge z_{Stox},$$

$$z_2(t) \ge z_{2tox},$$

$$z_M(t) \ge z_{Mtox},$$

kde opäť z_{1tox} , z_{Stox} , z_{2tox} , z_{Mtox} sú minimálne počty zdravých buniek v jednotlivých fázach. Problém rozloženia počtu buniek v S fáze medzi n rovníc sme si už popísali v Kapitole 5.3.1.

5.3.3 Minimalizovanie času liečby

V tomto type úlohy optimálneho riadenia sa budeme snažiť minimalizovať čas na úplne vyliečenie pacienta, respektíve budeme minimalizovať čas na zníženie počtu rakovinových buniek pod úroveň koncových ohraničení.

Účelová funkcia:

$$min \quad T, \quad T ext{-vol'né.}$$
 (77)

Pridajme ešte koncové podmienky pre rakovinové bunky:

Koncové podmienky:

$$r_1(T) \leq r_{1T},$$

$$r_I(T;0) + \ldots + r_I(T;T_S) \leq r_{ST},$$

$$r_2(T) \leq r_{2T},$$

$$r_M(T) \leq r_{MT}.$$

$$(78)$$

Spolu so stavovými rovnicami z Kapitoly 5.3.1 alebo 5.3.2 dostávame teda minimalizačnú úlohu (úlohu najrýchlejšieho prechodu alebo časovo optimálnu úlohu) s 2(n+3)rozmernou stavovou premennou a jednorozmerným riadením. Úloha má čiastočne voľný koniec, má ohraničenie na riadenie a v prípade premenných $z_1(t), z_I(t;0), \ldots, z_I(t;T_S),$ $z_2(t), z_M(t)$, tiež na stavové premenné. Jedná sa o autonómnu úlohu.

5.3.4 Minimalizovanie počtu nádorových buniek za pevný čas

V druhom prípade úlohy optimálneho riadenia sa budeme snažiť minimalizovať počet nádorových buniek za určitý pevný čas T. Z toho vyplýva, že účelová funkcia bude iba v tvare funkcie koncového stavu, takže budeme hovoriť, že úloha je v Mayerovom tvare. **Účelová funkcia:**

$$min \quad r_1(T) + r_I(T;0) + \ldots + r_I(T;T_S) + r_2(T) + r_M(T),$$
 T-viazané. (79)

Pridaním stavových rovníc z Kapitoly 5.3.1 alebo 5.3.2 dostávame teda minimalizačnú úlohu s 2(n + 3) rozmernou stavovou premennou a jednorozmerným riadením. Úloha má voľný koniec, má ohraničenie na riadenia a v prípade premenných $z_1(t)$, $z_I(t;0)$, ..., $z_I(t;T_S)$, $z_2(t)$, $z_M(t)$, tiež na stavové premenné. Jedná sa o autonómnu úlohu.

5.3.5 Diskusia k riešeniu úlohy optimálneho riadenia

Riešením úloh definovaných v Kapitolách 5.3.4 a 5.3.4 sme sa v tejto práci nevenovali z viacerých dôvodov. Jedným z nich je absencia odhadnutých parametrov pre stavové rovnice pre populácie zdravých a rakovinových buniek. V prípade odhadnutia parametrov modelu pre skutočné dáta by bolo vhodné sa pomocou simulácií pozrieť, či je aj pre tieto parametre odporúčaná diskretizácia $\Delta \tau = T_S/10$ člena (56) podľa Kapitoly 5.3.1 dostačujúca. Ďalej by bolo takisto vhodné sa pozrieť na to, či rovnomerné rozdelenie počtu buniek medzi *n* rovníc je dobrý a dostatočne presný prístup aj pre tieto odhadnuté parametre. Ak by sa naše domnienky potvrdili aj pre takto získané parametre, napriek tomu tu ostáva ešte jeden z najzávažnejších problémov, a to je numerické riešenie úloh optimálneho riadenia (77) a (79). Treba si uvedomiť, že tieto úlohy by bolo vhodné riešiť na značne dlho časovom úseku (mesiac až pol roka). V kombinácii s 2(n + 3) rovnicami (pre n = 10, dostávame 26 rovníc) pre stavové premenné, by sa stala táto úloha značne výpočtovo náročná.

Záver

V tejto práci sme sa podrobne zaoberali modelmi pre rast bunkovej populácie a pomocou týchto modelov sme navrhli úlohy optimálneho riadenia pre minimalizovanie času liečby a minimalizovanie počtu rakovinových buniek za pevne stanovený čas.

V Kapitole 2 sme podrobne vysvetlili myšlienku matematického modelovania v kontexte liečby chemoterapiou. Venovali sme sa základnému popisu fáz bunkového cyklu G_0, G_1, S, G_2 a M a vysvetlili sme základné procesy, ktoré v nich prebiehajú.

V tretej kapitole sme sa zaoberali už samotnými modelmi rastu bunkovej populácie. Na začiatku v Kapitole 3.1 sme vysvetlili analýzu DNA a odhad veľkosti buniek pomocou prietokovej cytometrie. Jednoduchým modelom rastu bunkovej populácie sme sa zaoberali ako prvým. Pomocou Fokker-Planckovej rovnice odvodenej zo stochastickej diferenciálnej rovnice (1) a rozšírením o delenie buniek a prirodzenú úmrtnosť buniek sme dostali jednoduchý model rastu bunkovej populácie (3). V Kapitole 3.3 sme sa venovali zloženému modelu rastu vývoja bunkovej populácie (7)–(10), ktorý rozdeľuje bunky na subpopulácie podľa jednotlivých fáz bunkového cyklu. S využitím poznatkov z jednoduchého modelu sme si podrobne odvodili a vysvetlili vznik a význam sústavy parciálnych diferenciálnych rovníc (7)–(10). V rovnici (8) tejto sústavy vystupuje integrálny člen $I(x,t;T_S)$. V nasledujúcej kapitole sme sa zaoberali dôvodom vzniku tohto člena a tvarom jeho riešenia. Ukázali sme, že člen $I(x, t; T_S)$ pochádza z riešenia parciálnej diferenciálnej rovnice (17) a načrtli sme spôsob odvodenia jeho aproximačného riešenia (23). Tvar (23) platí iba v prípade nulovosti začiatočných podmienok pre fázy S, G_2 a M. Pre prípad nenulovosti začiatočnej podmienky pre S fázu sme navrhli aproximačné riešenie (24). Dalej v tejto kapitole sme sa zaoberali rozšírením modelu (7)–(10) o G_0 fázu a apoptózu. Na záver v tejto kapitole sme prezentovali návrh numerického riešenia sústavy parciálnych diferenciálnych rovníc (7)–(10) pomocou metódy konečných diferencií a túto schému sme následne aj naprogramovali v softvéri MATLAB. V popise sme sa venovali najmä riešeniu problému okolo nelokálnosti člena vyskytujúceho sa v rovnici (7).

V štvrtej kapitole sme sa venovali zahrnutiu účinkov cytostatika Paclitaxel do zloženého modelu rast bunkovej populácie. Pre model (30)–(36) podľa [4, 3] sme navrhli zovšeobecnenie pre dlhší časový úsek a viacnásobné podanie cytostatika Paclitaxel v modeli (37)–(40). Následne sme sa pokúsili o vlastný návrh začlenenia všeobecných cytostatík. Navrhli sme model (41)–(44), na ktorom, tak ako aj na modeli (37)–(40), sme ukázali porovnanie účinkov dvoch a štyroch dávok cytostatika (v súčte rovnakej intenzity) v priebehu desiatich dní.

V záverečnej piatej kapitole sme najprv ukázali spôsob transformácie sústavy parciálnych diferenciálnych rovníc (7)–(10) do tvaru sústavy obyčajných diferenciálnych rovníc (55)–(58). Následne sme tento postup využili na transformáciu modelov popísaných v Kapitolách 4.1.1 a 4.2 a dostali sme tak tvary stavových rovníc pre jednotlivé modely. V závere sme sa už zaoberali konkrétnym návrhom spojitej úlohy optimálneho riadenia pre minimalizovanie času liečby a minimalizovanie počtu rakovinových buniek za pevný čas, tvarom účelových funkcií a ohraničením na koncové stavy pre jednotlivé prípady.

Táto práca ukázala, že aj tak zložitý proces, akým liečba rakoviny je, sa dá do určitej miery popísať ako matematická úloha. Nahliadli sme do princípov matematického modelovania a zároveň sme sa aj bližšie oboznámili s postupom liečby a priebehom rakoviny. Viacero článkov sa už optimálnym riadením v spojení s liečbou rakoviny zaoberalo, no žiaden neposkytoval pohľad na túto úlohu cez rozdelenie buniek podľa jednotlivých fáz bunkového cyklu. Tento nami navrhnutý model je značne zjednodušený, avšak dal by sa rôznymi modifikáciami vylepšiť. Jednou z vecí, na ktorej by sa dalo ďalej pracovať, je vylepšenie začlenenia fázy G_0 popísaného v Kapitole 3.3.2 do modelu (7)-(10). Totiž procesy prebiehajúce v tejto fáze sú zložitejšie a za určitých podmienok sa bunky ešte môžu vrátiť späť do fáz bunkového delenia. Dalej by sa dalo ešte pozrieť na tvar riadenia v úlohách popísaných v Kapitolách 5.3.4 a 5.3.4. My predpokladáme, že toto riadenie je funkcia na intervale [0, T], avšak tu by bol reálnejší predpoklad diskrétneho riadenia iba pre izolované body z tohto intervalu (doby podania dávok). Vzhľadom na to by bolo vhodné sa pozrieť aj na vývoj intenzity účinkov/koncentrácie liečiva v organizme, a tak zreálniť predpoklady o priebehu funkcie v Kapitole 5.2. V úlohe optimálneho riadenia by sa dalo ešte pozrieť na formu podmienok na ohraničenie toxicity tkaniva. Tieto podmienky by bolo treba prekonzultovať s odborníkom a vhodne podľa toho upraviť. Jedným zo zásadnejším vylepšením by bolo zahrnutie ohraničenia na priestor, v ktorom bunková populácia môže rásť. Model tu prezentovaný predpokladá exponenciálny rast bunkovej populácie do nekonečna, avšak v skutočnosti máme vždy obmedzený priestor pre tento rast. To by sa dalo vyriešiť určitým začlenením logistickej funkcie do sústavy rovníc (7)–(10). V nespolednom rade, veľkou výzvou zostáva numerická implementácia riešenia navrhnutých úloh optimálneho riadenia popísaných v Kapitolách 5.3.4 a 5.3.4.

Zoznam použitej literatúry

- [1] Babušíkova, J.: Numerické metódy, prednášky, FMFI UK, Bratislava, 2013
- Basse, B., Bugley, B. C., Marshall, E. S., Joseph, W. R., van-Brunt, B., Wake, G. C., Wall, D. J. N.: A Mathematical Model for Analysis of the Cell Cycle in Human Tumors, Juornal of Mathematical Biology manuscript No., 2002, dostupné na internete: http://www.math.canterbury.ac.nz/~b.basse/cell.pdf.
- [3] Basse, B., Baguley, B. C., Marshall, E. S., Joseph, W. R., van-Brunt, B. Wake, G. C., Wall, D. J. N.: Modelling Cell Death in Human Tumour Cell Lines Exposed to the Anticancer Drug Paclitaxel, Journal of Mathematical Biology, pp. 329-357, 2004.
- [4] Basse, B., Baguley, B. C., Marshall, E. S., Wake, G. C., Wall, D. J. N.: Modelling cell population growth with applications to cancer therapy in human tumour cell lines, Progress in Biophysics & Molecular Biology, pp. 353-368, 2004.
- [5] Basse, B., Baguley, B. C., Marshall, E. S., Wake, G. C., Wall, D. J. N.: Modelling the flow cytometric data obtained from unpertubed human tumor cell lines: Parameter fitting and comparison, Leipzig, 2004
- [6] Basse, B., Wake, G. C., Wall, D. J. N., van-Brunt, B.: On a cell-growth model for plankton, Mathematical Medicine and Biology, pp. 49-61, 2004.
- Begg, R. : Cell-population growth modelling and nonlocal differential equations, PhD thesis, University of Canterbury, Department of Mathematics and Statistics, Canterbury, 2007.
- [8] Diekmann, O., Lauwerie, H. A., Aldenberg, T., Metz, J. A. J.: Growth, fission and the stable size distribution, Journal of mathematical biology, pp. 135-148, 1983.

- [9] Given A. L.: Flow cytometric analysis of cells for DNA: An overview, Geisel School of Medicine in Dartmouth, dostupné na internete: http://www.dartmouth.edu/ ~dartlab/uploads/DNA.pdf.
- [10] Greén, H.: Pharmacogenetic studies of paclitaxel in ovarian cancer focus on interindividual differences in pharmacodynamics and pharmacokinetics, Dissertations thesis, Faculty of Health Sciences Linköping University, 2007, dostupné na internete: http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:22995/FULLTEXT01. pdf.
- [11] Halická, M.: Optimálne riadenie 2, prednášky, FMFI UK, Bratislava, 2013.
- [12] Jaňurová, M.: Informovanost pacientů o cytostatické léčbě, Bakalárska práca, Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno, 2010, dostupné na internete: http://is.muni.cz/th/258391/lf_b/Bakalarka_-_celek.pdf.
- [13] Krabs, W., Wolfersdorf, L.: Two optimal control problems in cancer chemotherapy with drug resistance, Annals of the Academy of Romanian Scientists Series on Mathematics and its Applications, Vol. 3, 2011, dostupné na internete: http://www.mathematics-and-its-applications.com/preview/ dec2011/data/krabs.pdf.
- [14] Ledzewicz, U., Sshättler, H.: Application of Control Theory in Modelling Cancer Chemotherapy, ICCAS, Bangkok, 2004, dostupné na internete: http://www.siue.edu/~uledzew/papers/pprBangkok.pdf.
- [15] Pillis, de L., Fister, K. R., Weiqing, G., Collins, C., Daub, M., Gross, D., Moore, J., Preskill, B.: Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy, Computational and Methematical Methods in Medicine, vol. 10, pp. 165-184, 2005.
- [16] Rabinovitch, P.: Intordution to cell cycle analysis, Phoenix Flow Systems, San Diego, 2010.

- [17] Ševčovič, D., Stehlíková, B., Mikula, K.: Analytické a numerické metódy oceňovania finančných derivátov, Slovenská technická univerzita v Bratislave, 2009.
- [18] Traina, A., T., Dugan, U., Higgins, B., Kolinsky, K., Theodoulou, M., Hudis, A. C., Norton, L.: Optimizing Chemotherapy Dose and Schedule by Norton-Simon Mathematical Modeling, NIH Public Access, pp. 7-18, 2011, dostupné na internete: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228251/.
- [19] Vidová, R.: Cytologická charakterizácia nových položiek v medzinárodnej génovej banke banánovníku, Bakalárska práca, Univerzita Palackého, Prírodovedecká fakulta, Olomouc, 2013, dostupné na internete: http://theses.cz/id/4oa8ex/ 00158526-652159395.pdf.
- [20] Ziets, S., Nicolini, C.:Mathematical approaches to optimization of cancer chemotherapy, Department of Biophysics-Physiology, Temple University Health Science Center, Vol. 41, pp. 305-324, 1979.
Príloha

SustavaMM.m

Kód pre výpočet sústavy zloženého modelu (7)-(10) rastu bunkovej populácie použitím explicitného riešenia (metódou konečných diferencií).

```
function []=SustavaMM(g,D,k1,k2,b,Ts,miG1,miS,miG2,miM)
    % explicitne riesenie sustavy rovnic G1,S,G2,M
% vstup1: SustavaMM(0.1,0.0001,0.1,0.1,0.1,10,0.005,0.005,0.005,0.005)
% vstup2: SustavaMM(0.1129,0.0001,0.0476,0.3193,0.9296,1/0.1129,0,0,0,0)
    tStart = tic;
        intervaly pre x a t
    x0 = 0;
xn = 10;
t0 = 0;
tm = 50;
    % parametre startovacieho rozdelenia
a0 = 100; % vyska
theta0 = 0.05; % volatilita
    h = (xn-x0)/n;
h2 = h^2;
Tau = (tm-t0)/m;
                                                       % (diferencia pre x)
% (diferencia pre x)^2
                                                             % (diferencia pre t)
     % inicializacia
    G1 = zeros (m+1, n+1);

S = zeros (m+1, n+1);

G2 = zeros (m+1, n+1);
    M = zeros(m+1, n+1);
        CFL podmienka
    konverg = (Tau*g)/h;
     % test konvergencie
    if (konverg≤1)
    disp('Konverguje')
              t = 0;
for i = t0:Tau:tm % okrajov
t = t+1;
S(t,2)=S(t,1)*((g*h)/D+1);
S(t,n+1)=S(t,n)*((g*h)/D+1);
                                                                           % okrajove podmienky pre S
              ena
x = 0;
for j = x0:h:xn % pociatocne podmienky pre G1, 5, 62, m
x = x+1;
G1(1,x) = (a0/sqrt(2*pi*(theta0)^2))*exp(-((j-1)^2)/(2*(theta0)^2));
S(1,x) = 0;
G2(1,x) = 0;
M(1,x) = 0;
end

                \begin{array}{l} \max_{x \in \mathbb{Z}} (x, z) = 0 \quad \& x \neq z \\ \operatorname{Gl}(t, x/2) = \operatorname{Gl}(t-1, x/2) - \operatorname{Tau} * (\operatorname{miGl} + k1) * \operatorname{Gl}(t-1, x/2) + \operatorname{Tau} * 4 * b * \operatorname{M}(t-1, x); \\ \operatorname{Gl}(t, x/2) = \operatorname{S}(t-1, x/2) + \ldots \\ \operatorname{Tau} * (\operatorname{ID}/h2) * (\operatorname{S}(t-1, x/2-1) - 2 * \operatorname{S}(t-1, x/2) + \operatorname{S}(t-1, x/2+1)) - \ldots \\ \operatorname{miS} * \operatorname{S}(t-1, x/2) \ldots \\ - (\operatorname{g}/(h)) * (\operatorname{S}(t-1, x/2) - \operatorname{S}(t-1, x/2-1)) + k1 * \operatorname{Gl}(t-1, x/2) - \ldots \\ \operatorname{IclenL}(x/2, x0, xn, h, t-1, t0, \operatorname{Tau}, \operatorname{Ts}, \operatorname{Gl}, \operatorname{miS}, \operatorname{g}, D, k1)); \end{array} 
                                   G2(t,x) = G2(t-1,x) - Tau*(miG2 + k2)*G2(t-1,x) + ...
Tau*IclenL(x,x0,xn,h,t-1,t0,Tau,Ts,G1,miS,g,D,k1);
M(t,x) = M(t-1,x) + Tau*(k2*G2(t-1,x) - miM*M(t-1,x) - b*M(t-1,x));
                        end
              end
    else
               disp('Nekonverguje')
    end
     tEnd = toc(tStart);
end
```

SustavaMMA.m

Kód pre výpočet sústavy zloženého modelu (7)–(10) rastu bunkovej populácie rozšírený o apoptózu (19) použitím explicitného riešenia (metódou konečných diferencií).

```
function []=SustavaMMA(g,ga,D,Da,k1,k2,b,Ts,miG1,miS,miG2,miM)
        % explicitne riesenie sustavy rovnic G1,S,G2,M s priadnim apoptozy
% vstup1: SustavaMMA(0.1,0.1,0.0001,0.0001,0.1,0.1,0.1,10,0.005,0.005,0.005,0.005)
       tStart = tic;
        % intervaly pre x a t
       % interv
x0 = 0;
xn = 10;
t0 = 0;
tm = 50;
        % parametre startovacieho rozdelenia
       a0 = 100; % vyska
theta0 = 0.05; % volatilita
       n = 800; % pocet deliacich bodov pre x m = 450; % pocet deliacich bodov pre t
       h = (xn-x0)/n;
h2 = h^2;
Tau = (tm-t0)/m;
                                                                                                  % (diferencia pre x)
                                                                                                         (diferencia pre x)^2
(diferencia pre t)
                                                                                                   2
                                                                                                  8
         % inicializacia
       G1 = zeros(m+1,n+1);
S = zeros(m+1,n+1);
G2 = zeros(m+1,n+1);
M = zeros(m+1,n+1);
A = zeros(m+1,n+1);
         % CFL podmienka
       konverg = (g*Tau)/(h);
konverg2 = (ga*Tau)/(h);
        % test konvergencie
if (konverg≤1 && konverg2≤1)
        disp('Konverguje')
                       t = 0;
for i = t0:Tau:tm % okraj
t = t+1;
S(t,2)=S(t,1)*((g*h)/D+1);
C't p+1)=S(t,n)*((g*h)/D+1);
                                                                                                                      % okrajove podmienky pre S a A
                                        S(t, n+1) = S(t, n) * ((g*h)/D+1);

A(t, 2) = A(t, 1) * ((g*h)/D+1);

A(t, n+1) = A(t, n) * ((g*h)/D+1);
                        end
                        end
x = 0;
for j = x0:h:xn % pociatocne podmienky pre G1,S,G2,M,A
x = x+1;
G1(1,x) = (a0/sqrt(2*pi*(theta0)^2))*exp(-(((j-1)^2)/(2*(theta0)^2));
S(1,x) = 0;
G2(1,x) = 0;
M(1,x) = 0;
A(1,x) = 0;
Mp(1,x,1) = k2*G2(1,x);
end
end
                        end
                                     1;
i = t0:Tau:(tm-Tau)
t = t+1;
x = 1;
for y = x0:h:(xn-2*h)
x = x+1;
% explicitna schema metody sieti
if (mod(x,2)==0 && x≠2)
ci(t+1) x/2) - Ta:
                        t =
for
                                                        % explicitna schema metody sieti
if (mod(x,2)==0 && x≠2)
G1(t,x/2) = G1(t-1,x/2) - Tau*(miG1 + k1)*G1(t-1,x/2) + Tau*4*b*M(t-1,x);
S(t,x/2) = S(t-1,x/2) + ...
Tau*((D/h2)*(S(t-1,x/2-1)-2*S(t-1,x/2)+S(t-1,x/2+1)) - ...
miS*S(t-1,x/2)...
- (g/h)*(S(t-1,x/2)-S(t-1,x/2-1)) + k1*G1(t-1,x/2) - ...
IclenL(x/2,x0,xn,h,t-1,t0,Tau,Ts,G1,miS,g,D,k1));
                                                         \frac{ena}{G2(t,x)} = G2(t-1,x) - Tau*(miG2 + k2)*G2(t-1,x) + G2(t-1,x) + G2(t-1
                                                         miM*(M(t-1,x)));
                                       end
                      end
       else
                        disp('Nekonverguje')
       end
        tEnd = toc(tStart);
end
```

SustavaMM_M.m

Kód pre výpočet sústavy zloženého modelu (30)–(36) rastu bunkovej populácie rozšírený o účinky Paclitaxelu použitím explicitného riešenia (metódou konečných diferencií).

```
function []=SustavaMM_M(g,ga,D,k1,k2,b,Ts,Tm,miG1,miS,miG2,miM)
  tStart = tic;
   % intervaly x, t a z
  % interva
x0 = 0;
xn = 10;
t0 = 0;
tm = 100;
  z0 = 0;
zr = tm;
  % parametre startovacieho rozdelenia
  a0<sup>°</sup> = 100; % vyska
theta0 = 0.05; % volatilita
  % zastavenie delenia v hodinach
stop = 40;
  h = (xn-x0)/n;
h2 = h^2;
Tau = (tm-t0)/m;
TauM = (zr-z0)/r;
                                  % (diferencia pre x)
% (diferencia pre x)^2
                                  % (diferencia pre t)
                                 % (diferencia pre z)
  TmIndex = round(Tm/TauM + 1); % prepocet Tm na index matice
stopIndex = round(stop/Tau + 1); % prepocet stop na index matice
   % inicializacia
  G1 = zeros(m+1,n+1);
S = zeros(m+1,n+1);
G2 = zeros(m+1,n+1);
  M = zeros(m+1,n+1);
A = zeros(m+1,n+1);
Mp = zeros(m+1,n+1,r+1);
   % CFL podmienka
  konverg = (g*Tau)/(h);
konverg2 = (ga*Tau)/(h);
  % test konvergencie
if (konverg≤1 && konverg2≤1)
    disp('Konverguje')
        t = 0;
for i = t0:Tau:tm % okrajov
t = t+1;
S(t,2)=S(t,1)*((g*h)/D+1);
S(t,n+1)=S(t,n)*((g*h)/D+1);
                                           % okrajove podmienky pre S a A
        x = 0;
for j = x0:h:xn
        for
                                         % pociatocne podmienky pre G1, S, G2, M, A
              x = x+1;
G1(1,x) = (a0/sqrt(2*pi*(theta0)^2))*exp(-((j-1)^2)/(2*(theta0)^2));
               \begin{array}{l} G(1,x) = (a0) \, \text{sqrt}(2*p) \\ G(1,x) = 0; \\ G(1,x) = 0; \\ M(1,x) = 0; \\ A(1,x) = 0; \\ Mp(1,x,1) = k2*G2(1,x); \end{array} 
        end
        % vypocet pomocou explicitne schemy
t = 1;
for i = t0:Tau:(tm-Tau)
    t = t+1;
                 zastavovac delenia a spustac umierania
              if (t-1 ≥ stopIndex)
    b=0;
              end
if (stopIndex + TmIndex \leq t-1)
                    miM=0.1;
              end
              % explicitna schema
              G1(t, x/2) = G1(t-1, x/2) - Tau * (miG1 + k1) * G1(t-1, x/2) + Tau * 4 * b * M(t-1, x);
```

```
end
G2(t,x) = G2(t-1,x) - Tau*(miG2 + k2)*G2(t-1,x) + ...
Tau*IclenL(x,x0,xn,h,t-1,t0,Tau,Ts,G1,miS,g,D,k1);
                    zaciatocna podmienka pre M(x,t,0)
                  Mp(t,x,1) = k2*G2(t,x);
z = 1;
                  z = 1;
% vypocet M(x,t,tau)
for w = z0:TauM:(zr-2*TauM)
    z = z+1;
    Mp(t,x,z) = Mp(t,x,z-1) + ...
    TauM*(-(Mp(t,x,z-1)-Mp(t-1,x,z-1))/(Tau)-(miM+b)*Mp(t,x,z-1));
                  M(t,x) = Integral3D(Mp(t,x,:),TauM);
                    vypocet apoptozy
f (TmIndex \leq t-1 - \text{stopIndex})
A(t,x) = A(t-1,x) + Tau*((ga/(h))*(A(t-1,x+1)-A(t-1,x)))
                  if
                             +miM*Integral3D(Mp(t,x,TmIndex:t-1-stopIndex),TauM));
      end
end
                  end
  else
       disp('Nekonverguje')
  end
  tEnd = toc(tStart);
end
```

SustavaMM_ucinky.m

Kód pre výpočet sústavy zloženého modelu (37)–(40) rastu bunkovej populácie rozšírený o nami navrhnutý model zovšeobecnenia účinkov Paclitaxelu použitím explicitného riešenia (metódou konečných diferencií).

```
function []=SustavaMM_ucinky(g,D,k1,k2,b,Ts,Tm,miG1,miS,miG2,miM)
  % explicitne riesenie sustavy rovnic G1,S,G2,M (zovseobecnenie Paclitaxelu)
% referencne: SustavaMM_ucinky(0.1,0.0001,0.1,0.1,0.1,10,10,0,0,0,0.9)
  tStart = tic;
   % intervaly pre x a t
  x0 = 0;
xn = 10;
  t0 = 0;
tm = 240;
   % parametre startovacieho rozdelenia
  a0 = 100; % vyska
theta0 = 0.05; % volatilita
  n = 500; % pocet deliacich bodov pre x m = 1440; % pocet deliacich bodov pre t
  h = (xn-x0)/n; % (diferencia pre x)
                                  % (diferencia pre x)^2
% (diferencia pre t)
  h2 = h^2;
Tau = (tm-t0)/m;
  TmIndex = round(Tm/Tau);
Cucinky = C_2(tm,t0,Tau);
% Cucinky = C_4(tm,t0,Tau);
                                                     \% prepocet Tm na index matice (-1)
                                                     % vektor intenzity ucinkov
     inicializacia
1 = zeros(m+1,n+1);
  % InlClair2acta
G1 = zeros(m+1,n+1)
S = zeros(m+1,n+1);
G2 = zeros(m+1,n+1);
M = zeros(m+1,n+1);
   % CFL podmienka
  konverg = (Tau*g)/h;
  % test konvergencie
if (konverg≤1)
disp('Konverguje')
         t = 0;
for i = t0:Tau:tm % okrajov
t = t+1;
S(t,2)=S(t,1)*((g*h)/D+1);
S(t,n+1)=S(t,n)*((g*h)/D+1);
                                              % okrajove podmienky pre S
         x = 0;
for j = x0:h:xn
x = x+1;
                                             % pociatocne podmienky pre G1,S,G2,M
```

```
Gl(1,x) = (a0/sqrt(2*pi*(theta0)^2))*exp(-((j-1)^2)/(2*(theta0)^2));
S(1,x) = 0;
M(1,x) = 0;
M(1,x) = 0;
end
% vypocet pomocou explicitne schemy
t = 1;
for i = t0:Tau:(tm-Tau)
t = t+1;
x = 1;
for y = x0:h:(xn-h)
x = x+1;
if (mod(x,2)==0 && x≠2)
Gl(t,x/2) = Gl(t-1,x/2) - Tau*(miG1 + k1)*Gl(t-1,x/2) + ...
Tau*4*(1-Cucinky(t-1))*b*M(t-1,x);
S(t,x/2) = S(t-1,x/2) + ...
miS*S(t-1,x/2) + (S(t-1,x/2)-S(t-1,x/2)+S(t-1,x/2+1)) - ...
miS*S(t-1,x/2) + (S(t-1,x/2)-S(t-1,x/2-1)) + k1*Gl(t-1,x/2) - ...
Tau*(Dh/2)*(S(t-1,x/2)-S(t-1,x/2-1)) + k1*Gl(t-1,x/2) - ...
miS*S(t-1,x/2) + (G(t-1,x)) + (S(t-1,x/2)-S(t-1,x/2-1)) + k1*Gl(t-1,x/2) - ...
Tau*(Dh/2)*(S(t-1,x)) - S(t-1,x/2) + (S(t-1,x)) + (S(t-1,x/2)-S(t-1,x/2-1)) + k1*Gl(t-1,x/2) - ...
miS*S(t-1,x/2) + (Tau*(miG2 + k2)*G2(t-1,x) + ...
Tau*IclenL(x,x0,xn,h,t-1,t0,Tau,Ts,Gl,miS,g,D,k1);
if (TmIndex < t-1)
M(t,x) = M(t-1,x) + Tau*(k2*G2(t-1,x) - Cucinky(t-TmIndex)*miM*M(t-1,x) - ...
(1-Cucinky(t-1))*b*M(t-1,x));
else
M(t,x) = M(t-1,x) + Tau*(k2*G2(t-1,x) - 0*miM*M(t-1,x) - ...
(1-Cucinky(t-1))*b*M(t-1,x));
end
end
end
else
disp('Nekonverguje')
end
tEnd = toc(tStart);
end
```

SustavaMM ucinkyC.m

Kód pre výpočet sústavy zloženého modelu (41)–(44) rastu bunkovej populácie rozšírený o nami navrhnutý model zovšeobecnenia účinkov všeobecných cytostatík použitím explicitného riešenia (metódou konečných diferencií).

```
function []=SustavaMM_ucinkyC(g,D,k1,k2,b,Ts,Cg1,Cs,Cg2,Cm)
  % explicitne riesenie sustavy rovnic G1,S,G2,M (zovseobecnenie ucinkov cytosatik)
% referencne: SustavaMM_ucinkyC(0.1,0.0001,0.1,0.1,0.1,10,0.25,0,0.25,0.25)
  tStart = tic;
  % intervaly pre x a t x0 = 0;
  xn = 10;
  t0 = 0;
tm = 240;
  % parametre startovacieho rozdelenia
a0 = 100; % vvska
  a0 = 100; % vyska
theta0 = 0.05; % volatilita
  n = 500; % pocet deliacich bodov pre x m = 1440; % pocet deliacich bodov pre t
  h = (xn-x0)/n;
h2 = h^2;
Tau = (tm-t0)/m;
                                  % (diferencia pre x)
                                  % (diferencia pre x)^2
% (diferencia pre t)
  Cucinky = C_2(tm,t0,Tau);
% Cucinky = C_4(tm,t0,Tau);
                                                     % vektor intenzity ucinkov
   % inicializacia
  G1 = zeros(m+1,n+1);
S = zeros(m+1,n+1);
G2 = zeros(m+1,n+1);
M = zeros(m+1,n+1);
   % CFL podmienka
  konverg = (Tau*g)/h;
    test konvergencie
  if (konverg≤1)
disp('Konverguje')
         t = 0;
for i = t0:Tau:tm % okrajov
t = t+1;
S(t,2)=S(t,1)*((g*h)/D+1);
S(t,n+1)=S(t,n)*((g*h)/D+1);
                                               % okrajove podmienky pre S
```

```
end
                end
x = 0;
for j = x0:h:xn % pociatocne podmienky pre G1,S,G2,M
x = x+1;
G1(1,x) = (a0/sqrt(2*pi*(theta0)^2))*exp(-(((j-1)^2)/(2*(theta0)^2));
S(1,x) = 0;
G2(1,x) = 0;
M(1,x) = 0;
end
end
                           ypocet your
1;
i = t0:Tau:(tm-Tau)
t = t+1;
x = 1;
for y = x0:h:(xn-h)
x = x+1;
if (mod(x, 2)==0
                 for
                                          \begin{array}{l} x = x+1; \\ \text{if } (\text{mod}(x,2) == 0 \&\& x \neq 2) \\ \text{Gl}(t,x/2) = \text{Gl}(t-1,x/2) - \text{Tau} * (\text{Cgl} * \text{Cucinky}(t-1) + k1) * \text{Gl}(t-1,x/2) + \dots \\ \text{Tau} * 4 * b * \text{M}(t-1,x); \\ \text{S}(t,x/2) = \text{S}(t-1,x/2) + \dots \\ \text{S}(t,x/2) = \text{S}(t-1,x/2) + \dots \\ \end{array} 
                                                                x/2) = S(t-1,x/2) + ...
Tau*((D/h2)*(S(t-1,x/2-1)-2*S(t-1,x/2)+S(t-1,x/2+1)) - ...
Cs*Cucinky(t-1)*S(t-1,x/2)...
- (g/(h))*(S(t-1,x/2)-S(t-1,x/2-1)) + k1*G1(t-1,x/2) - ...
IclenL(x/2,x0,xn,h,t-1,t0,Tau,Ts,G1,Cs,g,D,k1));
                                         end
                                        G2(t,x) = G2(t-1,x) - Tau*(Cg2*Cucinky(t-1) + k2)*G2(t-1,x) + ...
Tau*IclenL(x,x0,xn,h,t-1,t0,Tau,Ts,G1,Cs,g,D,k1);
M(t,x) = M(t-1,x) + Tau*(k2*G2(t-1,x) - Cm*Cucinky(t-1)*M(t-1,x) - ...
                                                     b∗M(t−1,x));
                             end
                 end
     else
                disp('Nekonverguje')
     end
     tEnd = toc(tStart);
end
```

IclenL.m

Kód pre výpočet integrálneho člena (23) pomocou Lichobežníkového pravidla a použi-

tím lineárnej interpolácie.

```
function [I]=IclenL(x,x0,xn,h,t,t0,Tau,Ts,G1,miS,g,D,k1)
   % vypocet člena I(x,t,Ts)
tReal = t0 + Tau*(t-1);
xReal = x0 + h*(x-1);
TsIndex = Ts/Tau;
                                                         % prepočet indexu t na skutočné číslo
% prepočet indexu x na skutočné číslo
% prepočet Ts na index matice (-1)
   vel = size(G1);
                                                         % rozmer matice G1
       vypocet integralu (I(x,t,Ts)) podla Lichobeznikoveho pravidla
   % vypocet integralu (I(x,t,Ts)) podla LICHODEZHIKOVENO pravidua
if (tReal-Ts ≥ 0)
% linearna interpolacia
if (t-TsIndex - floor(t-TsIndex), ≠ 0)
Glstart=Gl(floor(t-TsIndex),1)+(t-TsIndex - ...
floor(t-TsIndex))*((Gl(ceil(t-TsIndex),1) - ...
Gl(floor(t-TsIndex),1))/(ceil(t-TsIndex) - floor(t-TsIndex)));
Glend=Gl(floor(t-TsIndex),vel(1,2))+(t-TsIndex - ...
floor(t-TsIndex))*((Gl(ceil(t-TsIndex),vel(1,2)) - ...
Gl(floor(t-TsIndex),vel(1,2)))/(ceil(t-TsIndex) - floor(t-TsIndex)));
else
                  Glstart=Gl(floor(t-TsIndex),1);
Glend=Gl(floor(t-TsIndex),vel(1,2));
          end
          % vyrátané okraje intervalu (Lichobežníkové pravidlo)
I=(h/2)*(exp(-miS*(Ts))/(2*sqrt(pi*D*(Ts)))*k1*(G1start*(exp(-((xReal-g*(Ts))-x0)^2/(4*D*(Ts))))...
+ Glend*(exp(-((xReal-g*(Ts))-xn)^2/(4*D*(Ts)))));
          y=1;
for i=(x0+h):h:(xn-h)
                 * vyrátané stredy intervalu (Lichobežníkové pravidlo)
I=I+h*(exp(-miS*(Ts))/(2*sqrt(pi*D*(Ts)))*k1*G1run*(exp(-(xReal-g*(Ts)-i)^2/(4*D*(Ts)))));
          end
   else
              T=0:
   end
end
```

Integral3D.m

Všeobecný kód na výpočet integrálu pomocou Lichobežníkového pravidla.

```
function [I]=Integral3D(M,h)
   % vypocet integralu z 3D matice
   % a,b reálne čísla (nie indexy)
   % M 3D matica
   b=length(M);
   I=(h/2)*(M(:,:,1)+M(:,:,b));
   for i=(1+1):(b-1)
        I=I+h*(M(:,:,i));
   end
end
```

$C_2.m$

Kód na výpočet hodnoty funkcie pre dve dávky liečiva podľa Obrázku 35.

```
function [F]=C_2(tm,t0,Tau)
% funkcia intenzity ucinkov/koncetracie pre dve davky
j = 0;
for i=t0:Tau:tm
    j = j+1;
    if (i<30)
        F(j) = 0;
    elseif (30≤i && i<150)
        F(j) = max((1/120)*(90-i),0);
    elseif (150≤i && i<240)
        F(j) = max((1/120)*(210-i),0);
    else
        F(j) = 0;
    end
end
end</pre>
```

$C_4.m$

Kód na výpočet hodnoty funkcie pre štyri dávky liečiva podľa Obrázku 36.

```
function [F]=C_4(tm,t0,Tau)
% funkcia intenzity ucinkov/koncetracia pre styri davky
j = 0;
for i=t0:Tau:tm
    j = j+1;
    if (i<20)
        F(j) = 0;
    elseif (20≤i && i<80)
        F(j) = max((0.05/6)*(50-i),0);
    elseif (80≤i && i<140)
        F(j) = max((0.05/6)*(110-i),0);
    elseif (140≤i && i<200)
        F(j) = max((0.05/6)*(170-i),0);
    elseif (200≤i && i<240)
        F(j) = max((0.05/6)*(230-i),0);
    elsei
        F(j) = 0;
        end
end</pre>
```

SustavaDF.m

Kód pre výpočet sústavy transformovaného zloženého modelu (55)–(58) rastu bunkovej populácie použitím explicitného numerického riešenia.

```
function []=SustavaDF(k1,k2,b,Ts,miG1,miS,miG2,miM)
   % explicitne riesenie sustavy n1,nS,n2,nM
% vstup: SustavaDF(0.0476,0.3193,0.9296,1/0.1129,0,0,0,0)
   tStart = tic;
   % interval pre t
t0 = 0;
tm = 50;
                         % pocet deliacich dielov pre t
% pocet deliacich dielov pre Ts
   m = 500;
z = 10;

ΔT = (tm-t0)/m; % (diferencia pre t)
ΔTau = Ts/z; % (diferencia pre Ts)
pocetS = z; % pocet rovnic pre S fazu
    % inicializácia
   % inicializacia
n1 = zeros(1,m+1);
nS = zeros(pocetS,m+1);
n2 = zeros(1,m+1);
nM = zeros(1,m+1);
    % pociatocne podmienky pre n1,nS,n2,nM
   % vytvorenie matice N
   N=[n1;nS;n2;nM];
size(N);
   Sl2e(N);
% vytovrenie matice A pre explicitne riesenie
A=diag((ΔT/ΔTau)*ones(pocetS+2,1),-1)+diag((1-(ΔT/ΔTau)-miS*ΔT)*ones(pocetS+3,1),0);
A(1,pocetS+3) = 2*b*ΔT;
A(1,1) = 1-(k1+miG1)*ΔT;
A(2,1) = k1*ΔT;
A(2,1) = k1*ΔT;
A(pocetS+2,pocetS+2) = 1-(k2+miG2)*ΔT;
A(pocetS+3,pocetS+2) = k2*ΔT;
A(pocetS+3,pocetS+3) = 1-(b+miM)*ΔT;
size(A);
   size(A);
   % vypocet explicitneho riesenia
for t = 1:m
   N(:,t+1)=A*N(:,t);
   n1=N(1,:);
nS=sum(N(2:pocetS+1,:));
   n2=N(pocetS+2,:);
nM=N(pocetS+3,:);
tEnd = toc(tStart);
end
```