

УДК: 517.958:57; MSC 2010: 92D20

## Многоуровневое математическое моделирование возникновения и роста опухоли в ткани эпителия

Д. А. Брацун<sup>1,a</sup>, А. П. Захаров<sup>1</sup>, Л. М. Письмен<sup>2,b</sup>

<sup>1</sup> Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет, кафедра теоретической физики  
и компьютерного моделирования,  
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Сибирская, д. 24

<sup>2</sup> Израильский технологический институт — Технион, кафедра химической инженерии,  
Израиль, 32000, г. Хайфа

E-mail: <sup>a</sup> dmitribratsun@rambler.ru, <sup>b</sup> pismen@technion.ac.il

Получено 23 июля 2014 г.

В работе предлагается математическая модель возникновения раковых образований в двумерной ткани эпителия. Базисная модель роста эпителия описывает возникновение интенсивного движения и роста ткани при ее повреждении. Для этого в схеме расчета предусмотрена возможность деления и интеркаляции клеток. Предполагается, что движение клеток растущего эпителия вызывается волной митоген-активируемой протеинкиназы, которая в свою очередь активируется химико-механическим сигналом, распространяющимся по ткани из-за ее локального повреждения. В работе предполагается, что раковые клетки возникают из-за локального сбоя пространственной синхронизации циркадианных ритмов. Изучение эволюционной динамики модели позволяет изучить физико-химические свойства опухоли и определить связь между возникновением раковых клеток и параметрами развития всей ткани, координирующей свою эволюцию посредством обмена химико-механическими сигналами.

Ключевые слова: математическое моделирование, рост злокачественной опухоли, циркадианные ритмы, генная регуляция, синхронизация, сложные системы

## Multiscale mathematical modeling occurrence and growth of a tumour in an epithelial tissue

D. A. Bratsun<sup>1</sup>, A. P. Zakharov<sup>1</sup>, L.M. Pismen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm State Humanitarian Pedagogical University, 24 Sibirskaya str., Perm, 614990, Russia

<sup>2</sup> Department of Chemical Engineering, Technion — Israel Institute of Technology, 32000 Haifa, Israel

**Abstract.** — In this paper we propose a mathematical model of cancer tumour occurrence in a quasi two-dimensional epithelial tissue. Basic model of the epithelium growth describes the appearance of intensive movement and growth of tissue when it is damaged. The model includes the effects of division of cells and intercalation. It is assumed that the movement of cells is caused by the wave of mitogen-activated protein kinase (MAPK), which in turn activated by the chemo-mechanical signal propagating along tissue due to its local damage. In this paper it is assumed that cancer cells arise from local failure of spatial synchronization of circadian rhythms. The study of the evolutionary dynamics of the model could determine the chemo-physical properties of a tumour, and spatial relationship between the occurrence of cancer cells and development of the entire tissue parameters coordinating its evolution through the exchange of chemical and mechanical signals.

Keywords: mathematical modeling, cancer growth, circadian rhythms, gene regulation, synchronization, complex systems

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2014, vol. 6, no. 4, pp. 585–604 (Russian).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования Пермского края (грант С-26/244), Программы развития ПГПУ (проект 031-Ф) и гранта РФФИ (14-01-96022р\_урал\_a).

© 2014 Дмитрий Анатольевич Брацун, Андрей Павлович Захаров, Лен Михайлович Письмен

## Введение

Моделирование процессов возникновения и роста злокачественных опухолей, несомненно, является одним из магистральных направлений в общем ряду математического моделирования в биологии. На данный момент существует обширная литература по этому вопросу, систематизация которой время от времени появляется в обзорах и монографиях. Как отмечается автором одной из монографии [Weber, 2007], одной из главных проблем математического моделирования развития рака (как, впрочем, и вообще биологических систем) является тот факт, что разворачивающиеся при этом процессы являются разномасштабными. С одной стороны, они включают процессы генной регуляции, протекающие в масштабах клеточного ядра. Именно с этого уровня может прийти сигнал, который заставляет переродиться здоровую клетку. На этом масштабном уровне может произойти сбой в «программируемой» смерти клетки, и она может перейти к неупорядоченному делению. С другой стороны, процессы межклеточного взаимодействия (масштаб небольшой группы клеток) также является важными для понимания момента зарождения опухоли. Если иммунная система организма действует правильно, раковые клетки могут распознаваться и уничтожаться. Если происходит сбой, то повышается риск возникновения опухолевых образований. Все эти процессы регулируются, в том числе, через обмен межклеточными сигналами. Здесь важны механизмы исключения раковых клеток из процесса обмена, а также формирования первичной структуры опухоли. Наконец, сама по себе злокачественная опухоль является макроскопическим объектом, который включает в себя огромное количество клеток. На этом уровне опухоль может рассматриваться как сплошная среда, развивающаяся по своим законам. Роль отдельных клеток на этом уровне не столь велика.

Математические методы моделирования обычно определяются выбором определенного уровня описания системы, в частности, описания процессов развития опухоли. Остановимся на некоторых методах и подходах. На клеточном уровне наиболее популярными методами остаются методы популяционной динамики, задаваемые системой обыкновенных дифференциальных уравнений. Начиная с работ [Эммануэль, 1977; Gyllenberg, Webb, 1990], это направление развивалось в сторону усложнения правой части системы дифференциальных уравнений и учета все более тонких эффектов (смотри, например, обзор [Kimmel et al., 2003]). Как правило, такой подход сопровождается исследованием нелинейной динамики, основных бифуркаций и границ устойчивости системы уравнений. Сильной стороной такого моделирования является простота интерпретации получаемых результатов, прозрачность смысла параметров, входящих в систему. Слабой стороной такого подхода, очевидно, является пренебрежение пространственным строением опухоли, а также отсутствие связи с микроскопическим уровнем описания. В отечественной литературе такой подход также развивался в работах [Моисеенко и др., 1997; Слепков и др., 2007].

Другой тип моделирования, когда в дополнение к популяционной динамике в рассмотрение вводятся некоторые переменные, определяющие усредненную структуру популяции раковых клеток (например, возраст клеток) можно отнести к полуфеноменологическим моделям [Webb, 1985; Dyson et al., 2004]. Хотя такие модели относятся к более развитому классу, они имеют те же недостатки, что и популяционные модели. Существует ряд работ посвященных изучению вопроса о связи межклеточных взаимодействий и макроскопического уровня самой опухоли. Самый распространенный подход здесь — модели, в которых опухоль рассматривается как сплошная среда. Как правило, система уравнений в частных производных включает в себя уравнение сохранения массы для «клеточной среды» и уравнение «реакция–диффузия», описывающее поле химических сигналов, которыми обмениваются клетки [Ambrosi, Preziosi, 2002; Byrne et al., 2003; Колобов, Полежаев, 2009; Колобов и др., 2009]. Такие модели можно отнести к феноменологическим моделям сплошных сред со всеми плюсами и недостатками, которые им присущи. Например, в работе [Ambrosi, Preziosi, 2002] опухоль рассматривается в виде твердой матрицы пористой среды, которая взаимодействует с насыщающей ее «клеточной жидкостью» из здоровых клеток. Таким образом, авторам удалось описать некоторые пространственные черты реальных

опухолей (фрактальность структуры). В работе [Колобов, Полежаев, 2009] предложена модель реакции–диффузии–конвекции роста и инвазии опухоли, учитывающей случайную подвижность клеток и конвективные потоки внутри плотной ткани, и показано, что возможен направленный рост опухоли в направлении источников питательных веществ даже в отсутствии хемотаксиса. Как правило, в таких работах молекулярные механизмы, действующие внутри клеток, записываются феноменологически и в весьма упрощенном виде.

Более сильным направлением нам видится дискретное моделирование, которое включает в рассмотрение динамическую эволюцию отдельных клеток, а градиенты химических полей рассчитываются на базе уравнений в частных производных. Здесь можно встретить модели, основанные на клеточных автоматах [Smolle, Stettner, 1993] или модели случайного блуждания клеток [Anderson, 2005]. Последний подход позволяет учесть стохастичность процесса формирования опухоли. Кроме того, стали появляться гибридные модели, которые включают в себя подход сплошной среды и дискретность строения опухоли [Anderson et al., 2006].

Имеется большая группа моделей, в которых особое внимание уделяется взаимодействию на микроскопическом и клеточном уровне. Например, в работе [Vogelstein, Kinzler, 2004] рассматривается вопрос, как слишком сильная экспрессия определенных генов может привести к сбою в работе клетки, т. е. сделать ее раковой. При этом может быть использовано стохастическое описание процессов генной регуляции [Komarova, 2007]. Слабым местом этого моделирования является то, что за скобками рассмотрения остается процесс формирования самой опухоли. Учитывая, что такое заболевание как рак — явление разномасштабное, наиболее реалистичный подход к моделированию требует учета в модели процессов на всех уровнях описания. В силу трудности этого подхода, в литературе имеется не так много попыток подобного анализа. Одной из первых попыток осуществить этот подход обычно называют работу [Alarson, 2003]. Предложенная модель представляет собой гибридный подход, включающий расчет клеточных автоматов, состояние которых определяется непрерывным распределением кислорода вокруг кровяного сосуда вблизи возникновения опухоли. Еще одну примечательную попытку представляет работа [Kim et al., 2007]. Авторы рассмотрели сферически растущую опухоль, которая включала в себя латтис — модель дискретных клеток. Для каждой клетки отдельно производился расчет системы обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих процессы генной регуляции. Клетки могли механически взаимодействовать между собой в рамках решеточного газа. Из-за большого числа клеток (более миллиона) попытка оказалась не очень удачной, так как модель оказалась структурно неустойчивой.

Таким образом, можно заключить, что любое реалистичное (не феноменологическое) моделирование возникновения и роста злокачественных образований в живой ткани организма подразумевает разработку динамической модели взаимодействия большого числа клеток. Эта модель должна, кроме прочего, учитывать физические свойства отдельных клеток в ансамбле: клетка должна иметь определенный объем и поверхность, быть эластичной по отношению к внешнему механическому воздействию, иметь способность к перемещению (пролиферация и интеркаляция), делению и т. д. Все эти процессы должны управляться посредством обмена между клетками механическими и различными химическими сигналами, а также учитывать эффекты поляризации. Таким образом, математическая модель должна быть построена с учетом микроскопического уровня, в рамках которого вычисляются процессы генной регуляции (транскрипции–трансляции, переноса белков) внутри каждой клетки, и макроскопического уровня, на котором транспортные белки, передающие сигнал всему сообществу, составляют сплошную среду. Следовательно, модель должна быть комбинацией дискретной системы клеток с индивидуальной динамикой и сплошной среды химических полей, общих для всего ансамбля. Разработка таких моделей сложных систем является нетривиальной задачей. Развитие этого направления за последние десять лет и одновременный прорыв в развитии компьютерной техники в настоящий момент подвели исследователей к возможности полноценного реалистичного моделирования функционирования живой ткани.

В данной работе в качестве базовой модели эпителия используется модель, предложенная одним из авторов [Viktorinova et al., 2011; Salm, Pismen, 2012] для описания растущей

эпителиальной ткани. Модель отвечает всем вышеперечисленным критериям: она включает в себя клеточный уровень (деление, интеркаляция, изменение формы под внешним давлением, обмен химическими сигналами), уровень гена (система дифференциальных уравнений, описывающих процессы транскрипции–трансляции индивидуально в каждой клетке), а также макроскопический уровень ансамбля клеток (орган или организм), который возникает за счет коллективной поляризации клеток. В расчетах количество клеток доходило до нескольких тысяч. Важным достижением стало то, что такая достаточно массивная модель оказалась структурно устойчивой. Хотя модель эпителия является двумерной, она может быть обобщена на случай трехмерной ткани, а все вычислительные трудности, которые здесь могут возникнуть, связаны только с мощностью компьютера.

Экспериментальные данные последнего времени однозначно свидетельствуют, что одной из возможных причин возникновения недоброкачественной опухоли в живом организме является сбой в работе механизма циркадианных колебаний [Greene, 2012; Rossetti et al., 2012]. При этом точный механизм этого процесса неизвестен. В данной работе мы предполагаем, что нормальная клетка может дифференцироваться в раковое состояние благодаря локальному сбою циркадианных ритмов в ткани эпителия. Сам молекулярный механизм, ответственный за поддержание ритма в клетках, изучен достаточно хорошо для целого ряда организмов как простых, так и сложных [Dunlap, 1999; Брацун, Захаров, 2011].

Таким образом, в данной работе мы существенно расширяем возможности модели, интегрируя в нее комплекс циркадианных ритмов в клетках, записанный на основе известных молекулярных механизмов поддержания ритмов на уровне гена. Вводятся две разновидности клеток, различающихся по своим химическим и физическим свойствам, и предусматривается возможность дифференциации клеток из одного ансамбля в другой, что дает возможность описывать зарождения и развития опухолей. Хотя сам предложенный механизм дифференциации феноменологический, в целом модель построена на известных молекулярных механизмах и позволяет изучать возникновение и рост опухоли на всех уровнях описания явления.

## Модель растущего эпителия

Эпителиальная ткань — это ткань, выстилающая поверхность кожи, роговицы глаза, серозных оболочек, внутреннюю поверхность полых органов пищеварительной, дыхательной и мочеполовой системы, а также образующая железы. Существует несколько видов эпителия, но всем видам эпителиальной ткани свойствен ряд общих признаков: клетки эпителия в совокупности образуют сплошной пласт, расположенный на базальной мембране, через которую осуществляется питание эпителиальной ткани; эпителиальная ткань обладает высокой регенераторной способностью, и целостность поврежденного пласта, как правило, восстанавливается; клеткам эпителиальной ткани свойственна поляриность строения вследствие различий базальной (находящейся ближе к базальной мембране) и противоположной — апикальной частей клеточного тела. В пределах пласта клетки плотно примыкают друг к другу десмосоми — особыми множественными структурами субмикроскопических размеров, состоящими из двух половин, каждая из которых в виде утолщения располагается на смежных поверхностях соседних клеток.

По форме клеток эпителий подразделяется на цилиндрический, кубический и плоский, а по расположению клеток — на однослойный и многослойный. В однослойном эпителии все клетки лежат на базальной мембране. Если при этом клетки имеют одинаковую форму, т. е. изоморфны, то их ядра расположены в один ряд — это однорядный эпителий. Так как предлагаемая модель эпителия двумерная, то наиболее подходящим прототипом в живой ткани является плоский однослойный эпителий.

Опишем кратко основные особенности модели, предложенной в работах [Viktorinova et al., 2011; Salm, Pismen, 2012]. Модель включает расчет динамики отдельных клеток, представленных в виде многоугольников с разным числом вершин. Система откалибрована так, чтобы наиболее вероятной формой клетки является гексагональная ячейка, хотя появление других видов

многоугольников также возможно. Клетки плотно примыкают друг к другу, образуя сплошную двумерную поверхность эпителия (рис. 1). Модель обладает целым набором свойств, позволяющих удачно имитировать поведение реальной эпителиальной ткани:

- возможность изменения размеров клеток в процессе эволюции ткани (например, затягивание раны) и изменения локальных механических свойств среды;
- возможность роста общего количества клеток в системе посредством их деления в определенных условиях эволюции;
- возможность перемещения клеток в общей массе эпителия посредством механизма интеркаляции;
- расчет динамики концентрации веществ, участвующих в регуляции жизнедеятельности ткани, для каждой клетки сообщества;
- обмен химическими сигналами, осуществляемый между соседними клетками эпителия через общую границу (рис. 1);
- учет эффекта поляризации клеток, которая происходит спонтанно или под воздействием внешних условий.

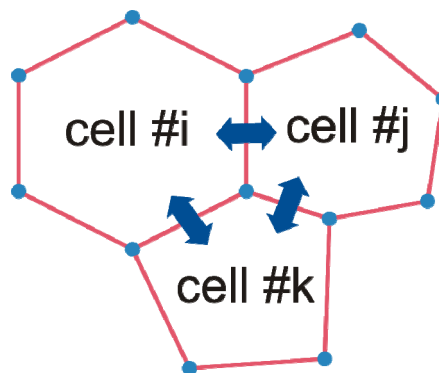


Рис. 1. Элементы модели плоского однослойного эпителия, клетки которого обмениваются хемомеханическими сигналами

Таким образом, каждая клетка в модели испытывает ряд хемомеханических воздействий, под влиянием которых она эволюционирует вместе со всей системой. Так как внутри каждой клетки все поля зависят только от времени, то мелкая структура пространственно-распределенных эффектов, связанная с неоднородностью полей внутри клеток, в модели не определяется. Однако на расстояниях больших по сравнению с размерами одной клетки пространственное структурообразование проявляет себя в полной мере. Разработанную модель можно классифицировать как дискретную сложную систему, демонстрирующую коллективные эффекты, с индивидуальным поведением отдельных элементов системы.

Контролируемое распространение и деформация эпителиальных слоев, составленных из клеток, которые плотно примыкают друг к другу, является ключевым процессом у взрослой и развитой ткани. Во время эмбриогенеза распространение и образование складок эпителия играет центральную роль в гастрляции — событии, которое инициирует формирование трехмерных структур тканей и органов. Механизмы коллективной миграции клеток являются предметом интенсивных исследований [Friedl, Gilmour, 2009]. Широко распространено мнение, что эпителиальные расширение связано поляризацией клеток передовой когорты, распространяющейся от «ведущей» клетки к ее «последователям». В работе [Matsubayashi et al., 2004] был предложен механизм этой коллективной миграции клеток, который реализуется через активацию (фосфорилирование) волны митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК). В дальнейшем экспериментально была обнаружена заметная корреляция между уровнем МАПК и подвижностью клеток [Nikolic et al., 2006]. На основании этих работ в модели предполагается, что движение клеток растущего эпителия вызывается волной митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК), которая в свою очередь активируется хемомеханическим сигналом, распространяющимся по ткани из-за ее локального повреждения [Viktorinova et al., 2011; Salm, Pismen, 2012].

Уравнение активации МАПК для каждой клетки эпителия выглядит следующим образом:

$$\tau_0 \frac{dm}{dt} = C + \frac{aH(\sigma)\sigma}{1+b\sigma} - \beta_m m, \quad (1)$$

где  $m$  — локальная концентрация МАПК в клетке;  $\sigma = A / A_0 - 1$  — нормированное отклонение площади клетки от среднего размера клетки в сообществе;  $H$  — функция Хэвисайда;  $\beta_m$  — скорость деградации МАПК;  $\tau_0$ ,  $a$  и  $b$  — параметры задачи. Важную роль в активации МАПК играет концентрация сигнального белка  $C$ , который может распространяться от клетки к клетке:

$$\frac{dC_k}{dt} = \sum_{i \in \text{adj}(k)} J_{ik} - \beta_c C_k, \quad (2)$$

где  $\beta_c$  — скорость деградации сигнального белка; сумма вычисляется по соседним клеткам, а межклеточный поток  $J_{ik}$  белка  $C$  из клетки  $i$  в клетку  $k$  вычисляется как

$$J_{ik} = \alpha L_{ik} (C_i - C_k). \quad (3)$$

Здесь  $\alpha$  — коэффициент диффузии;  $L_{ik}$  — длина общей границы между клетками  $i$  и  $k$  (рис. 1). Химический сигнал в клеточной ткани может распространяться вследствие ее повреждения (порез, рана). Уравнения (1)–(3) показывают, каким образом сигнальный белок  $C$  активирует внутри клетки МАПК. В свою очередь, протеинкиназа ответственна за формирование так называемой *активной силы*

$$\mathbf{F}_i^{\text{act}} = \langle m_k \mathbf{P}_k \rangle_{k \in \text{adj}(i)}, \quad (4)$$

где  $\mathbf{P}$  — вектор поляризации рассматриваемой клетки, а усреднение берется только по соседним клеткам. Во избежание разночтений, отметим, что поляризация здесь понимается не в электрическом смысле, а в смысле общего направления активной силы, которая определяется коллективным поведением клеток. Понятие активной силы впервые введено в математическое моделирование эволюции клеточной ткани в работе [Salm, Pismen, 2012], и оно активно обсуждается в литературе. Именно введение в рассмотрение активных сил позволяет хотя бы феноменологически описывать процессы самодвижения, возникающие в живых тканях, например, при заживлении раны. Само уравнение для эволюции вектора поляризации каждой клетки может быть записано следующим образом:

$$\frac{d\mathbf{P}_j}{dt} = D_p (\kappa \mathbf{F}_i^{\text{act}} + \mathbf{F}_{st}) - \beta_p \mathbf{P}_j, \quad (5)$$

где  $\beta_p$  — коэффициент линейного затухания,  $\kappa$  — коэффициент диффузии,  $D_p$  — коэффициент поляризационной мобильности,  $\mathbf{F}_{st}$  — стохастическая сила с нулевым средним.

Опишем теперь механику самих клеток. Потенциальная энергия всей эпителиальной ткани может быть записана следующим образом:

$$E = \frac{1}{2} \sum_{\text{cells}} (\mu L^2 + \eta (A - A_0)^2), \quad (6)$$

где  $L$  и  $A$  — соответственно периметр и площадь клетки. Первое слагаемое в выражении (6) описывает действие сил, стремящихся сократить периметр каждой клетки, а второе выражает сопротивление клетки действию сил растяжения и сжатия, и стремлению ее сохранить площадь  $A_0$ . Соответствующие коэффициенты  $\mu$  и  $\eta$  являются важными параметрами задачи.

Эпителиальная ткань может эволюционировать при перемещении узлов клеток (выделены на рис. 1). Механическая сила, действующая на  $j$ -й узел, определяется стандартным образом как производная от потенциальной энергии:

$$\mathbf{F}_j^{\text{mech}} = - \frac{\partial E}{\partial \mathbf{R}_j}, \quad (7)$$

где  $\mathbf{R}_j$  — радиус вектор узла.

Таким образом, собирая все ингредиенты, уравнение движения клеток эпителия имеет вид:

$$\mathbf{V}_i = \frac{\partial \mathbf{R}_i}{\partial t} = KH \left( |\mathbf{F}_i^{mech} + \mathbf{F}_i^{act}| - F_0 \right) (\mathbf{F}_i^{mech} + \mathbf{F}_i^{act}) , \quad (8)$$

где  $H$  — функция Хэвисайда,  $K$  — коэффициент мобильности,  $F_0$  — параметр, определяющий пороговую силу, ниже которой узел остается неподвижным. Как видно из уравнения (8), для ансамбля клеток, составляющего ткань эпителия, лучше подходит механика Аристотеля. Это происходит по той же причине, почему для пористой среды лучше подходит закон Дарси — сопротивление среды по отношению к движению своих элементов настолько велико, что силы определяют скорости, а не ускорения [Salm, Pismen, 2012].

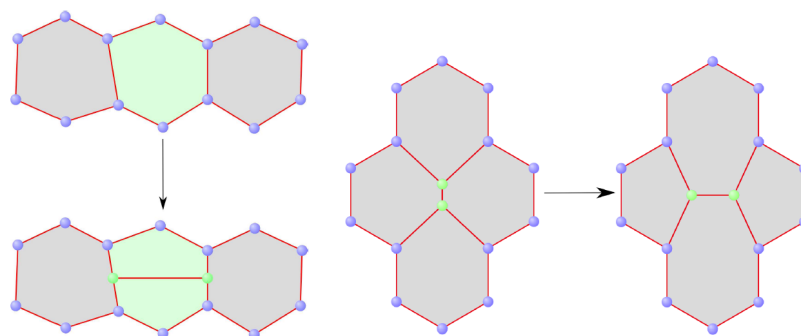


Рис. 2. Процессы деления (слева) и интеркаляции (справа) клеток

Для нормальных клеток в модели предполагается, что вероятность  $p$  ее деления зависит от количества узлов клетки:

$$p = p_0 q^{n-6} , \quad (9)$$

где  $p_0$  и  $q$  — параметры задачи. В случае  $q > 1$  деление клеток с большим числом узлов предпочтительно, хотя наиболее предпочтительная форма клетки в виде гексагональной ячейки остается. Сам процесс деления происходит так, как это показано на рисунке 2.

Наконец, еще одним важным свойством реального эпителия является процесс интеркаляции. Хотя в неподвижной эпителиальной ткани, клетки которой связаны между собой при помощи десмосом, это явление происходит не столь часто, процесс интеркаляции важен для ослабления стресса, оказываемого на конкретную клетку в ткани, а также для всей ткани в случае ее существенной структурной перестройки [Honda et al., 2008]. Для здоровых клеток устанавливается правило интеркаляции, которая происходит, если перемишка между клетками становится меньше критического значения  $l_0$  (см. рис. 2, справа).

Таблица 1. Параметры хемомеханической модели эпителия, состоящего из здоровых клеток

Механические свойства клеток и поляризация

$\mu$	$\eta$	$K$	$F_0$	$D$	$\beta_p$	$\kappa$	$A_0$
1.0	1.0	1.0	0.02	0.4	1.0	0.1	$3\sqrt{3}/2$

МАПК и сигнальный белок

$\tau_0$	$a$	$b$	$\beta_m$	$\beta_c$	$\alpha$
0.1	500	70	1.0	0.1	0.1

Пролиферация и интеркаляция

$p_0$	$q$	$l_0$
$2 \times 10^{-4}$	1.4	0.05



Параметры модели, используемые в большинстве расчетов, представлены в таблице 1. Примеры расчетов движения эпителиальной ткани во время заживления раны можно найти в работе [Salm, Pismen, 2012].

## Подмодель циркадианных колебаний

Как известно, злокачественные опухоли имеют множество типов и могут возникать благодаря очень большому числу причин. Среди них называются обычно такие мутагенные процессы, как радиация, воздействие токсических веществ и т. д. В последние годы, однако, стала проявлять себя тенденция более глубокого взгляда на причины возникновения рака. Например, в ряде недавних статей [Greene, 2012; Rossetti et al., 2012] утверждается, что до 30 % заболеваний могут быть связаны с нарушением суточного ритма в организме. По крайней мере, этот факт твердо установлен для людей, чья профессия требует нарушения естественного суточного ритма. Используя этот факт, наша модель возникновения раковых клеток основывается на сбое процессов синхронизации циркадианных колебаний в живой ткани. Для этого, установим для каждой клетки генератор циркадианных ритмов и исследуем вопрос о пространственной синхронизации этих биоритмов на уровне всего ансамбля клеток растущего эпителия. В качестве механизма колебаний будем использовать динамическую модель циркадианных колебаний, предложенную авторами ранее [Брацун, Захаров, 2011]. Несмотря на то, что модель предлагалась для описания суточных ритмов организма *Neurospora crassa*, она имеет достаточно общий характер и может быть использована для описания биоритмов других организмов. К примеру, в работе [Smolen et al., 2003] модель подобного класса легко обобщается на случай циркадианных колебаний у мушки *Drosophila*. Главным элементом механизма колебаний является эффект запаздывания реакций синтеза белков в процессах транскрипции и трансляции генов (рис. 3). Эти процессы не просто медленные, но еще и состоят из многоэтапных биохимических реакций, в ходе которых последовательно образуются сложные органические соединения. Таким образом, эти процессы растянуты во времени, а значит идут с некоторым характерным временем запаздывания.

На рисунке 2 представлена схема взаимодействия двух белков, формально обозначенных как  $F$  и  $W$ , кодируемых двумя генами  $f$  и  $w$ . У ряда организмов были выделены такие пары принципиальных генов, отвечающих за работу механизма циркадианных колебаний. Например, в случае нейроспоры это гены *frq* и *wcc*, у дрозофилы — *per* и *clock* [Smolen et al., 2003]. Это не значит, что механизм колебаний поддерживается работой исключительно этой пары генов, так как циркадианные ритмы обладают широким набором свойств (автономность, способность компенсировать температурные изменения среды, а также изменять фазы колебаний под действием внешнего освещения или температуры и т. д.), задаваемых десятками генов. Однако, указанные пары являются принципиальными для поддержания ритмов. Как видно из рисунка 3, обобщенная модель включает в себя как положительную, так и отрицательную петлю обратной связи и является симметричной по отношению к обоим переменным. Кроме того, она учитывает процессы димеризации и деградации белков. Полный список реакций, происходящих при транскрипции генов, приведен в таблице 2. Концентрации белков-мономеров в таблице обозначены  $F$  и  $W$ , димеров —  $F_2$  и  $W_2$ . Динамика оператор-сайта промотора описывается бинарной функцией

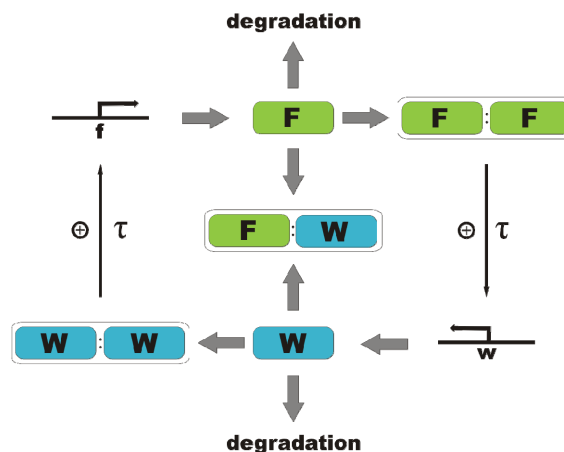


Рис. 3. Схема взаимодействий белков в модели циркадианных колебаний. Здесь:  $f$ ,  $w$  — гены;  $F$ ,  $W$  — соответствующие им белки



$B \in \{B_0, B_1\}$ , которая принимает значение  $B_0$  в случае его открытия и  $B_1$  в случае закрытия. Наиболее важными для поддержания колебаний являются реакции синтеза белков, протекающие с характерным временем запаздывания  $\tau$ . Именно этот механизм определяют динамику системы и ее устойчивость к внешним и внутренним возмущениям.

Таблица 2. Список реакций транскрипции генов. Здесь,  $k, k_1, k_{-1}, k_2, k_{-2}, \gamma_F, \gamma_W$  — скорости соответствующих реакций

1	Процессы димеризации	$F + F \xrightarrow{k_1^F} F_2$ , $W + W \xrightarrow{k_1^W} W_2$
2	Процессы редимеризации	$F_2 \xrightarrow{k_{-1}^F} F + F$ , $W_2 \xrightarrow{k_{-1}^W} W + W$
3	Динамика оператор-сайтов	$B_0^F + W_2 \xrightarrow{k_2^F} B_1^F$ , $B_0^W + F_2 \xrightarrow{k_2^W} B_1^W$ $B_1^F \xrightarrow{k_{-2}^F} B_0^F + W_2$ , $B_1^W \xrightarrow{k_{-2}^W} B_0^W + F_2$
4	Процессы синтеза белков	$B_1^F(t) \xrightarrow{k_F} B_1^F + F^{t+\tau_F}$ , $B_1^W(t) \xrightarrow{k_W} B_1^W + W^{t+\tau_W}$
5	Процессы деградации белков	$F \xrightarrow{\gamma_F} \emptyset$ , $W \xrightarrow{\gamma_W} \emptyset$
6	Процесс образования гетеродимера	$F + W \xrightarrow{k} \emptyset$

Таблица 3. Параметры модели

$\tau$	$k$	$k_F$	$k_W$	$K_1^F$	$K_2^F$	$K_1^W$	$K_2^W$	$\gamma_F$	$\gamma_W$
6	30	8	4	5	5	5	5	0.3	0.4

На основании цепочки связанных биохимических реакций, представленных в таблице 2, может быть получена динамическая модель циркадианных ритмов в детерминистском описании [Браун, Захаров, 2011]:

$$(1 + 4K_1^F F) \frac{dF}{dt} = k_F \left( 1 - \frac{1}{1 + K_1^F K_2^F W^2(t - \tau)} \right) - \gamma_F F - kFW, \quad (10)$$

$$(1 + 4K_1^W W) \frac{dW}{dt} = k_W \left( 1 - \frac{1}{1 + K_1^F K_2^F F^2(t - \tau)} \right) - \gamma_W W - kFW, \quad (11)$$

где  $K_i^F \equiv k_i^F / k_{-i}^F$ ,  $K_i^W \equiv k_i^W / k_{-i}^W$ . В численных расчетах были использованы значения параметров, приведенные в таблице 3, которые позволяют получить колебания с периодом 22.65 часа.

Отметим, что математическая модель (10)–(11) не равнозначна совокупности реакций, представленных в таблице 2, так как она была выведена из предположения, что часть реакций являются быстрыми, а часть медленными. Таким образом, на фоне медленно меняющихся величин (например, общего количества молекул белка) реагенты, участвующие в быстрых реакциях быстро достигают состояния локального статистического равновесия. Таким образом, в зависимости от уровня описания системы и совокупности сделанных допущений необходимо пользоваться либо исходной системой кинетических уравнений химических реакций (табл. 2), либо упрощенной детерминистской моделью (10)–(11).

Так как механизм циркадианных ритмов записан на геномном уровне, то эти колебания генерируются внутри каждой клетки. На уровне же всего организма встает проблема синхронизации ритмов. Для возникновения синхронизации клетки должны обмениваться между собой информацией о фазах колебаний. Из двух белков, участвующих в функционировании циркадианных ритмов в клетках, мы выбрали  $F$  и приписали ему роль сигнального белка (так как характерное время транскрипции циркадианного гена велико, то такое допущение оправдано):

$$\frac{dF_i}{dt} = \frac{k_F}{(1 + 4K_1^F F_i)} \left( 1 - \frac{1}{1 + K_1^W K_2^F W_i^2(t - \tau)} - \gamma_F F_i - kF_i W_i \right) + \sum_{i \in \text{adj}(k)} \alpha L_{ik} (F_k - F_i). \quad (12)$$

Здесь механизм распространения записан по аналогии с формулами (2)–(3) для сигнального белка  $C$ , активирующего МАПК. Для простоты мы предполагаем, что коэффициент переноса белка  $F$  через клеточную мембрану точно такой же как у белка  $C$ .

Не смотря на то, что уравнения (10)–(12) представляют собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений, общее их количество достаточно велико, так как количество клеток может достигать нескольких тысяч. Кроме того, при расчете уравнений необходимо проводить процедуру запоминания полей концентраций в пределах диапазона запаздывания и делать это для каждой клетки отдельно [Захаров, Браун, 2013].

Опишем некоторые важные результаты численного моделирования синхронизации циркадианных ритмов в клетках эпителиальной ткани на основе дискретной модели (1)–(12). Будем пока игнорировать нелинейную связь между хемомеханическими свойствами эпителия и синхронизацией ритмов в клетках. При этом клетки эпителия продолжают свою хемомеханическую эволюцию, основанную на активации МАПК, делении и интеркаляции. В результате деления какой-то клетки на две части считается, что новые клетки наследуют фазу циркадианного ритма материнской клетки. На рисунке 4 представлена эволюция концентрации белка  $F$  по времени и пространству. В качестве начальных условий использовалось случайное распределение фаз колебаний в клетках. Как видно из рисунка, со временем динамика системы приводит к возникновению нестационарного режима в виде спиральных волн. Характерный размер волны составляет приблизительно 5–7 клеток.

Любопытно сравнить полученные результаты для дискретной модели с результатами расчета тех же уравнений, записанных для классической системы реакция–диффузия [Браун,

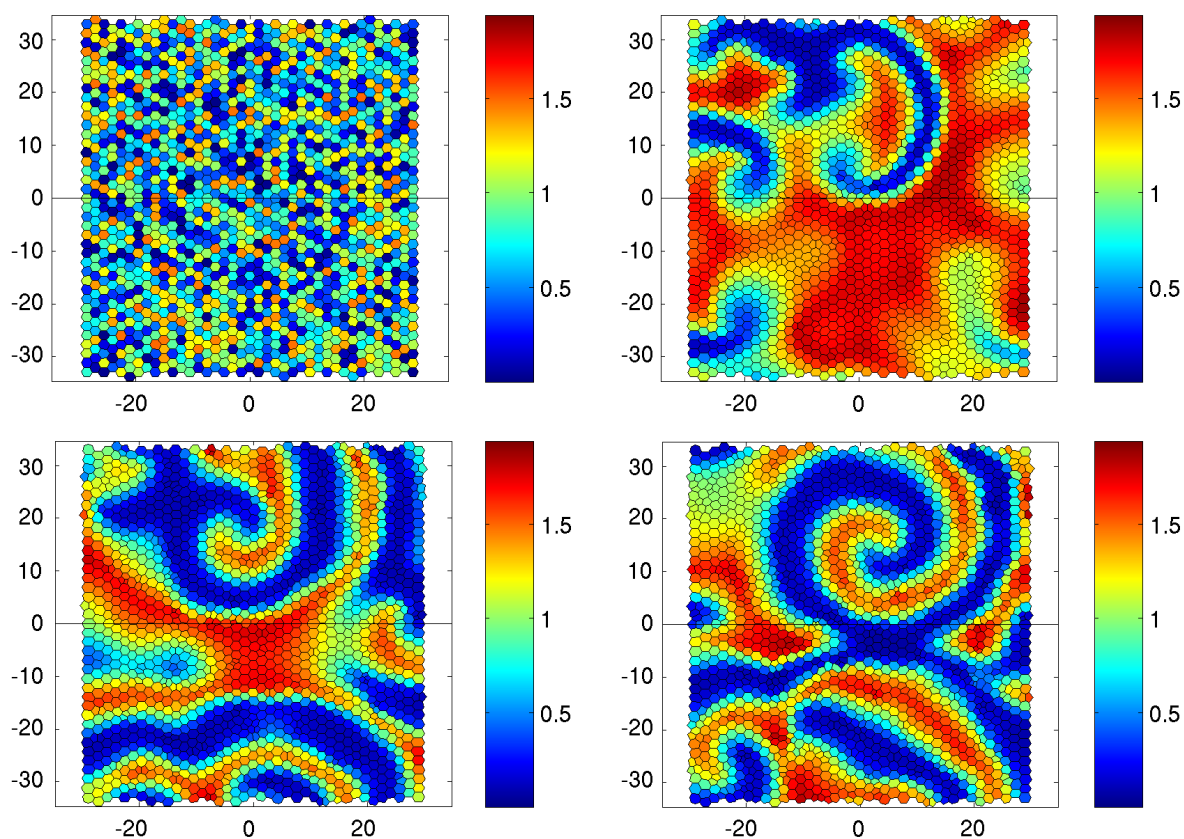


Рис. 4. Синхронизация циркадианных ритмов в ткани эпителия: эволюция концентрации белка  $F$  в полной темноте, начиная со случайного распределения фаз колебаний в клетках. Слева направо и сверху вниз последовательно представлены моменты времени 10, 250, 500, 750. Линейные коэффициенты деградации циркадианных белков в клетках равны  $B_F = 0.3$ ,  $B_W = 0.4$

Захаров, 2011]. В той системе при значении коэффициента диффузии 0.01 наблюдались возникновение многочисленных центров возбуждения вторичных спиральных волн, нелинейное взаимодействие которых приводит к хаотическому поведению.

Расчет взаимно-корреляционной функции между парами точек среды, принадлежащих областям до и после прохождения волны, показывал, что корреляции между точками в волновой зоне практически отсутствуют [Брацун, Захаров, 2011]. При этом характерный размер волны был гораздо меньше. Можно было заключить, что система по отношению к внешней среде находится в ждущем режиме. При определенной команде извне система демонстрировала быструю синхронизацию своих колебаний по пространству и времени. Например, при появлении фактора базальной транскрипции паттерн сразу становился регулярным [Брацун, Захаров, 2011]. Также наблюдалась регуляризация паттерна при обмене белком нескольких замкнутых областей [Захаров, Брацун, 2013]. В расчете, представленном на рисунке 5, в обмене химическими сигналами участвует более 1600 клеток. Их коллективное взаимодействие также приводит к синхронизированному полю циркадианных ритмов.

Любопытная перестройка в поведении системы возникает при резком возрастании линейных коэффициентов деградации циркадианных белков. На рисунке 5 представлены несколько кадров эволюции эпителия, состоящего из 1600 клеток. В качестве начального условия в клетках случайным образом задавалась фаза циркадианного ритма, а внешние воздействия на систему исключались. Результаты расчетов показывают, что при скачкообразном росте деградации полной синхронизации ритмов в смысле абсолютного выравнивания фазы колебаний по всем клеткам не происходит.

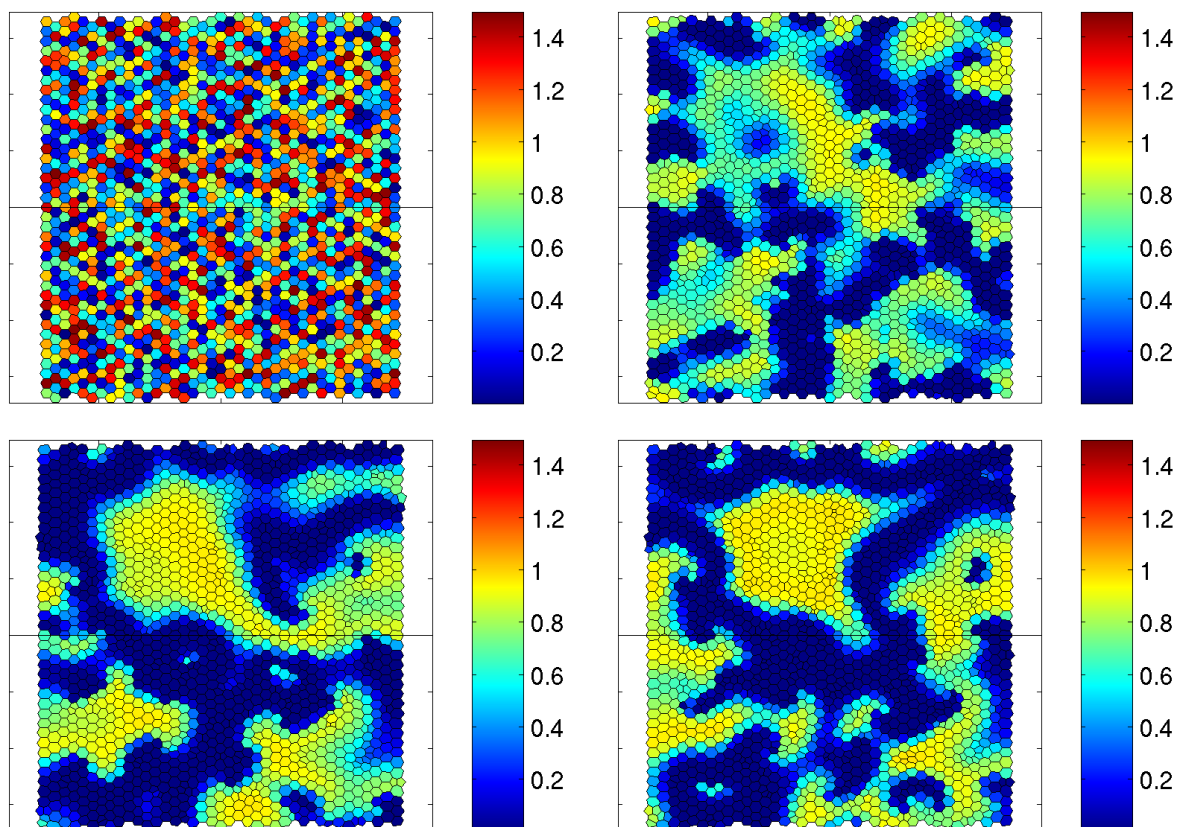


Рис. 5. Образование кластеров циркадианных ритмов в клеточной ткани эпителия: эволюция концентрации белка  $F$  в полной темноте, начиная со случайного распределения фаз колебаний в клетках. Слева направо и сверху вниз последовательно представлены моменты времени 10, 50, 100, 150. Линейные коэффициенты деградации циркадианных белков в клетках равны  $B_F = 6.0$ ,  $B_W = 8.0$

Здесь проявляется макроскопический эффект кластеризации колебаний — клетки формируют два примерно равных сообщества, которые коллективно осциллируют в противофазе (рис. 5). Между двумя группами есть небольшая прослойка клеток, в которых реализуются колебания с промежуточными значениями фазы. Заметим, что в нашей модели клетки могут перемещаться по пространству эпителия. В связи с этим интересно отметить, что переход клетки за границу кластера не сопровождается сохранением у нее старой фазы колебаний: попадая в новое для себя окружение, клетка подстраивается под общую для этого кластера фазу колебаний. Таким образом, наблюдается осциллирующая на месте стоячая волна поля концентрации белка.

Кластеризация в системах с большим количеством элементов, обменивающихся химическими сигналами, с некоторых пор привлекает к себе внимание исследователей. Например, в недавней работе [Koseska et al., 2010] подробно изучена растущая группа взаимодействующих друг с другом синтетических генетических осцилляторов. Обнаружено, что с течением времени происходит кластеризация ткани на два типа осциллирующих клеток. Авторы связывают это явление с двумя возможными устойчивыми состояниями равновесия у системы. Отмечается, что кластеризация, по-видимому, является важнейшей характерной особенностью больших сообществ и может служить причиной дальнейшей дифференциации клеток в органах.

С другой стороны, резкий рост деградации протеина в клетках может свидетельствовать о старении ткани, так как процессы разрушения начинают превалировать в ней над процессами синтеза.

## Подмодель дифференциации клеток

Важным элементом модели является дифференциация клеток в раковое состояние под действием внешних факторов. Основная идея механизма дифференциации, предлагаемая в данной работе, заключается в локальном сбое фазы колебаний в общем синхронизированном поле пространственных циркадианных ритмов в ткани эпителия. Численные эксперименты по пространственной синхронизации, представленные на рисунках 4 и 5, показали, что в пространстве большого количества клеток полной синхронизации ритмов в смысле полного выравнивания фаз колебаний по всем клеткам, как это происходит обычно в случае небольшого сообщества, не наблюдается. Здесь проявляется более сложный, макроскопический эффект кластеризации колебаний — клетки формируют два примерно равных сообщества, которые могут активно перемещаться по среде в виде спиральных волн (заметим: перемещаются не сами клетки, а паттерны, составленные из одинаковых фаз циркадианного ритма) или находиться на месте в виде стоячей волны, осциллирующей на месте (рис. 6). Между двумя кластерами есть небольшая прослойка клеток, в которых реализуются колебания с промежуточными значениями фазы. Необходимо отметить, что случаи низкой и интенсивной деградации циркадианных белков в клетках существенно отличаются, так как в первом случае граница осциллирующих кластеров все время перемещается по ткани эпителия. Во втором случае волна является стоячей, и граница кластеров стабилизируется. Как

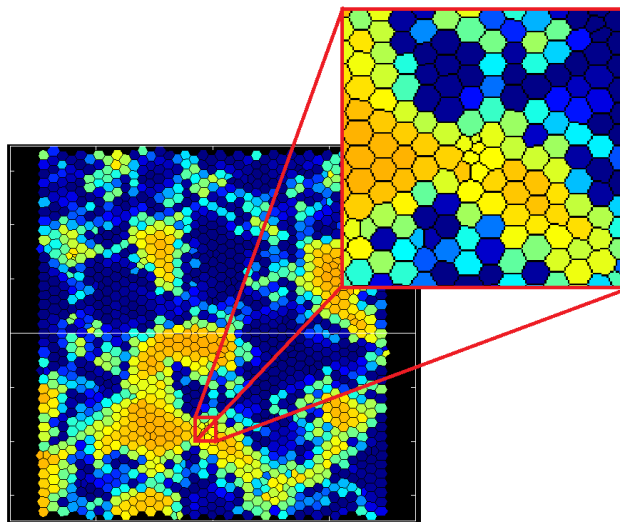


Рис. 6. Пространственное распределение концентрации транспортного белка в ткани эпителия, показывающее эффект кластеризации циркадианных ритмов. Увеличенный фрагмент показывает, что клетки в кластере имеют различную форму и размеры, что связано с непрерывной эволюцией системы

уже отмечалось выше, точный механизм провоцирования возникновения опухоли из-за нарушения циркадианного ритма в настоящий момент неизвестен. Между ними экспериментально установлена четкая корреляция [Greene, 2012; Rossetti et al., 2012], но является ли одно следствием другого — неизвестно. Логически можно предположить, что сбой циркадианного ритма и возникновение опухоли оба могут быть следствием какого-то другого третьего процесса. В данной статье мы исходим из того, что причинно-следственная связь между ритмами и раком есть, и предлагаем простую феноменологическую модель такой связи.

Введем в рассмотрение величину расфазировки циркадианного ритма отдельной клетки:

$$\Phi_i = \left\langle |\phi_k - \phi_i| \right\rangle_{k \in \text{adj}(i)}, \quad (13)$$

где  $\phi_i$  — фаза колебаний в  $i$ -й клетке, а усреднение ведется по соседним клеткам.

Если клетка находится в полностью синхронизированном поле, то величина (13), очевидно, будет равняться нулю, так как фаза колебаний клетки не будет отличаться от фазы колебаний соседей. С другой стороны, больших значений расфазировка будет достигать на границе смены кластеров (рис. 6). А пиковое значение будет возникать в случае появления обособленной клетки внутри кластера, фаза циркадианного ритма которой отлична от фаз соседних клеток (на рис. 6 можно заметить несколько таких клеток). Именно эти клетки согласно нашей гипотезе подвергаются наибольшей опасности дифференцироваться в раковое состояние. Состояния каждой клетки будем описывать с помощью простого динамического уравнения

$$\frac{dX_i}{dt} = -\lambda X_i (1 - X_i) (A - X_i) + N \Phi_i \xi_i(t), \quad (14)$$

где  $X$  — функция состояния  $i$ -ой клетки;  $\lambda$  — скорость затухания возмущения;  $N$  — амплитуда шума;  $\xi(t)$  — генератор случайных чисел на отрезке от 0 до 1. Уравнение состояния (14) устроено так, что в отсутствие шума у него имеется три положения равновесия: 0,  $A$  и 1 (число  $A$  подбирается между 0 и 1). Крайние положения равновесия устойчивы и притягивают к себе все траектории из соответствующей области притяжения, ограниченной неустойчивым равновесием  $A$  (рис. 7, слева). Будем считать, что состояние клетки  $X = 0$  соответствует здоровой клетке, а состояние  $X = 1$  — раковой клетке. Параметры модели (14) калибруются таким образом, чтобы переход клетки в раковое состояние осуществлялся под действием шума, но только при предельно высоком значении параметра расфазировки (13). В расчетах использовались значения  $\lambda = 10$ ,  $A = 0.15$ ,  $N = 2.5$ , которые устанавливают, что переход клетки в раковое состояние происходит достаточно редко, но если он случился, то обратный переход принципиально невозможен (рис. 7, справа).

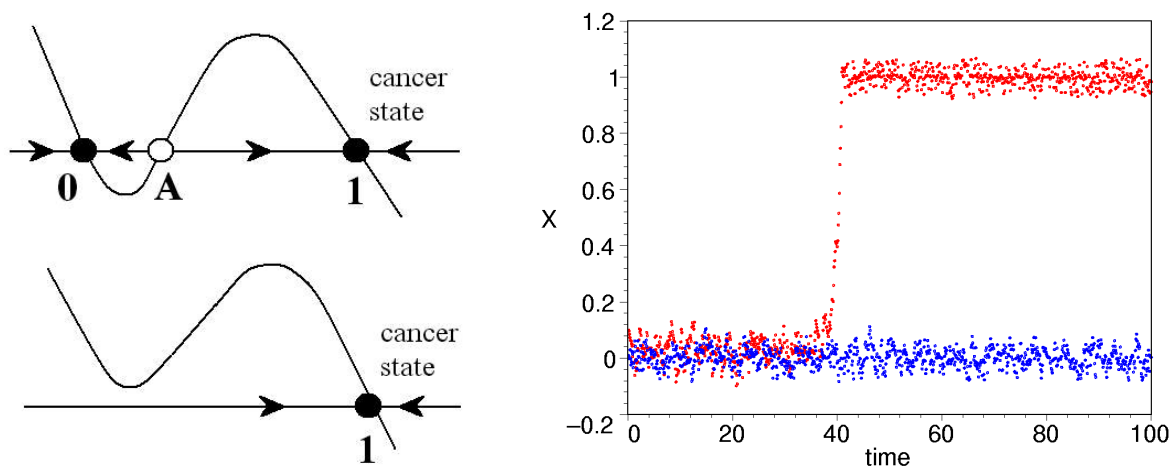


Рис. 7. Фазовый портрет динамического уравнения (14) для разных значений амплитуды шума (слева); Пример дифференциации здоровой клетки в раковое состояние (справа)



Численные эксперименты показали, что режим спиральных волн, формирующихся при сравнительно низком значении коэффициентов деградации циркадианных белков (рис. 4), не позволяет развиваться процессу дифференциации. В силу нестационарности режима бегущих волн клетки с высоким уровнем расфазировки появляются лишь на короткое время, что не позволяет им совершить переход в раковое состояние. В случае формирования квази-стационарных кластеров (рис. 5) между кластерами образуется застойная зона, способствующая дифференциации здоровых клеток (рис. 7).

Отметим еще одно важное обстоятельство, которое учитывается при построении уравнения (14). Хотя большинство динамических процессов в природе демонстрируют стохастическое поведение, по-настоящему роль флуктуаций имеет смысл учитывать только в случаях, когда количество степеней свободы у рассматриваемой системы невелико. Взрывной рост интереса исследователей к малоразмерным стохастическим системам в последнее время возник во многом благодаря тому, что количество молекул, вступающих в реакции во время генных процессов транскрипции-трансляции весьма невелико — скорость работы РНК-полимеразы, например, всего около 50 нуклеотидов в секунду. Таким образом, даже небольшие флуктуации концентраций рибонуклеиновой кислоты и белка могут иметь значительное влияние на общую динамику системы. В этом состоит принципиальное отличие этих систем от, скажем, гидродинамических систем с шумом, в эволюции которых принимают участие настолько огромное количество молекул, что флуктуации могут проявить себя только вблизи точки бифуркации. В настоящий момент существует уже большой список литературы, посвященный экспериментальным доказательствам, что шум является важнейшим регулятором генных процессов. Отметим, что в генетике принято различать два вида шума, которые могут возникать в системе. Первый вид шума связан со случайной природой самих химических реакций между небольшим количеством молекул внутри одной клетки (в англоязычной литературе используют термин «внутренний шум» — *intrinsic noise*). Все, что в этих условиях работает на усиление стохастичности, может быть отнесено к этому типу шума. Например, флуктуации, возникающие при нагреве системы, определенно служат усилению внутренне присущего системе шума. Другой тип шума, получивший название «внешний шум» (*extrinsic noise*), генерируется за пределами клетки и связан с межклеточными различиями. Феноменологическая модель (14), очевидно, позволяет учесть влияние как внешнего шума (за счет межклеточных различий), так и внутреннего шума (для каждой клетки производится расчет своего собственного стохастического уравнения). Конечно, более последовательно было бы производить расчет циркадианных ритмов в клетках также стохастически на основе кинетических уравнений, приведенных в таблице 2, а не детерминистской модели (10)–(11), но в данной версии модели пока это не реализовано.

Вся совокупность доступной информации о раковых клетках говорит о том, что их физико-химические и биологические свойства существенно меняются. Подчеркнем важнейшие отличия раковых клеток от здоровых [Weber, 2007]:

- здоровая клетка может дифференцироваться в раковую клетку, однако обратный переход не наблюдается;
- раковая клетка испытывает ряд важных изменений химико-физических свойств поверхности и цитоплазмы;
- раковые клетки могут переходить в режим бесконтрольного митотического деления, что приводит к появлению опухоли;
- раковые клетки в ткани гораздо более подвижны по сравнению с нормальными клетками, которые сцеплены друг с другой за счет десмосом, что приводит к инвазивному типу онкологического заболевания;
- раковые клетки испытывают ряд генетических мутаций: например, их циркадианный ритм перестает функционировать правильно;
- раковые клетки перестают обмениваться сигналами со здоровыми клетками, выпадая из общего коллективного поля ткани, — при этом остается открытым вопрос об обмене сигналами между самими раковыми клетками.

Последние данные исследований говорят о том, что опухоль не является простым скоплением раковых клеток, а представляет собой своеобразный организм, который живет по своим законам. Он может коллективно сопротивляться защитным функциям большого организма, где он развился; способен адаптироваться по отношению к внешнему воздействию (лечению); искать питание и энергию, прорастая в направлении сосудов.

Предлагаемая в работе математическая модель возникновения и роста опухоли позволяет имитировать большинство из перечисленных выше свойств раковых клеток. После дифференциации клетки в раковое состояние, она приобретает набор качеств, отличных от здоровых клеток (см. набор значений параметров, приведенный в таблице 1):

- изменения поверхности и внутренней цитоплазмы раковой клетки задаются новыми значениями коэффициентов эластичности  $\mu$  и  $\eta$ , а также среднего размера раковой клетки  $A_0$  (см. формулу (6));
- режим деления раковой клетки устанавливается не вероятностный, как для здоровых клеток, а принудительный с определенным периодом деления;
- большая подвижность (инвазивность) раковых клеток задается уменьшением параметра  $l_0$  (рис. 2, справа), который запускает процесс интенсивных интеркаляций в ансамбле раковых клеток;
- циркадианный ритм в раковых клетках не рассчитывается;
- раковые клетки перестают обмениваться сигналами со здоровыми клетками, что означает отключение для них механизм МАПК, способность поляризоваться вместе с соседними клетками, а также участвовать в синхронизации общего циркадианного ритма всей ткани.

Отметим, что при этом раковые клетки продолжают испытывать всю совокупность механико-физических воздействий со стороны ткани, а сами, в свою очередь, оказывают давление на здоровые клетки эпителиальной ткани.

В результате дифференциации клеток и их интенсивного деления в ткани формируется два разных сообщества клеток, которые вступают между собой в конкурентные отношения.

## Результаты численного моделирования

Приведем два характерных расчета с различными наборами значений для раковых клеток, представляющих разные виды онкологического заболевания. Первый расчет, представленный на рисунке 8, демонстрирует эволюцию неинвазивной опухоли, состоящей из достаточно крупных дифференцировавшихся клеток. Параметры расчета ансамбля клеток опухоли:  $A_0 = 6\sqrt{3}/2$ ,  $\mu = 1.2$ ,  $\eta = 1.0$ ,  $l_0 = 0.002$ . Период принудительного деления:  $T = 15 \pm 2$ . Сравнивая с параметрами расчета здоровых клеток, видим, что в этом случае имеется два принципиальных изменения: средний размер переродившихся клеток в два раза больше нормальных, а период деления — принудительный и аномально высок. При этом раковые клетки имеют чуть большее значение поверхностного натяжения  $\mu$ , а способность к интеркаляции — на уровне здоровых клеток. После дифференциации одной раковой клетки в ходе расчета процесс дифференциации других клеток принудительно отключался, чтобы сконцентрировать внимание на развитии одной опухоли. Отсчет времени эволюции велся от момента образования первой раковой клетки. Кадры эволюции показывают, что опухоль в этом случае имеет близкую к окружности форму, а сам фронт между здоровыми и раковыми клетками относительно стабилен (рис. 8,  $t = 110$ ). При этом опухоль оказывает существенное давление на окружающую ее здоровую ткань, заставляя клетки ткани сжиматься под натиском раковых клеток. Любопытно строение самой опухоли — она представляет собой кистообразное образование, стенки которого выложены сравнительно крупными раковыми клетками, а внутреннее пространство — мелкими клетками.



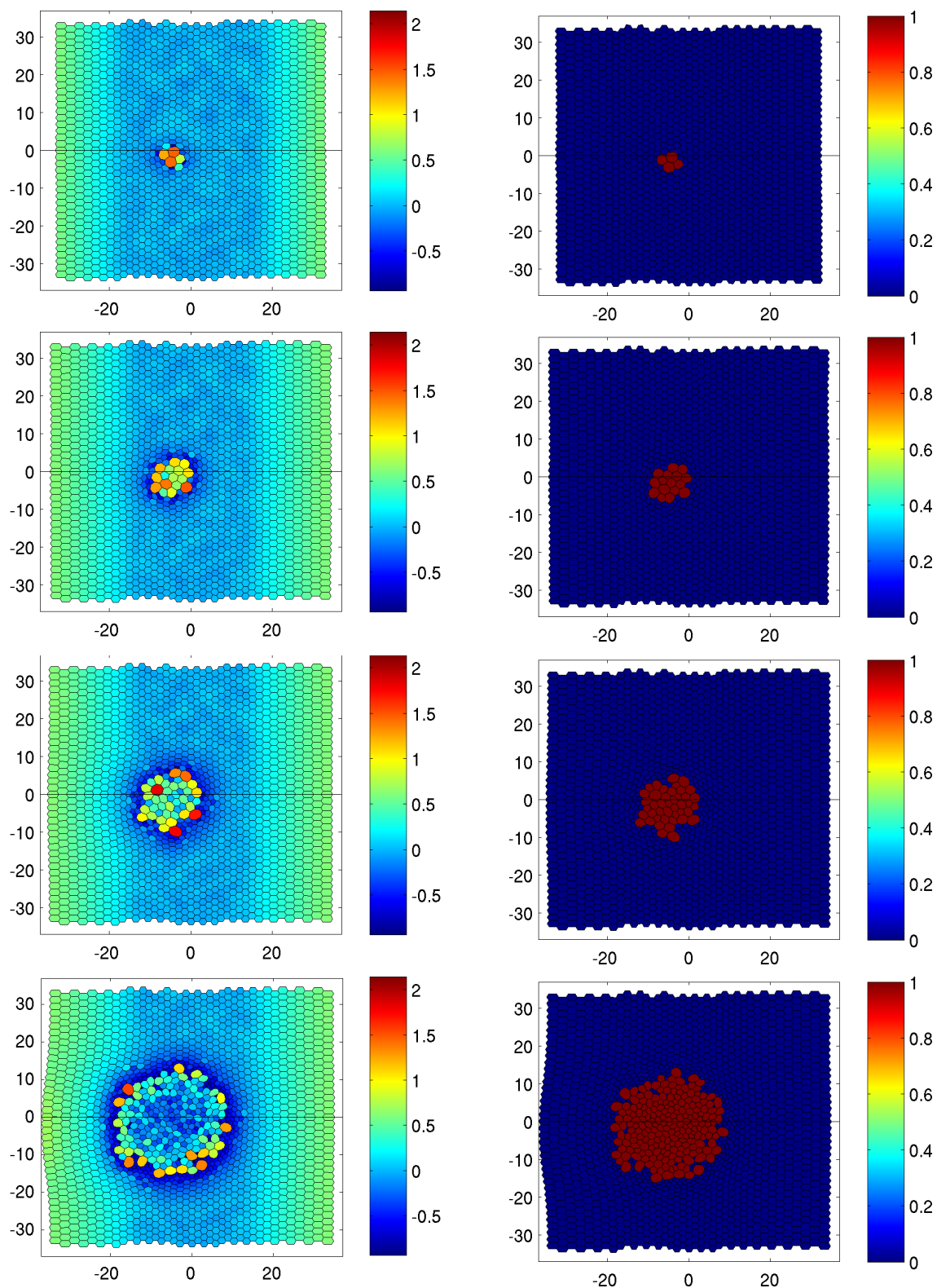


Рис. 8. Эволюция неинвазивной опухоли, состоящая из крупных раковых клеток. Сверху вниз последовательно представлены моменты времени 25, 50, 75, 110. Относительные отклонения клеток от среднего размера  $A_0$  приведены слева. Функция состояния клеток приведена справа. Параметры расчета ансамбля раковых клеток:  $A_0 = 6\sqrt{3}/2$ ,  $\mu = 1.2$ ,  $\eta = 1.0$ ,  $l_0 = 0.002$ . Период принудительного деления  $T = 15 \pm 2$

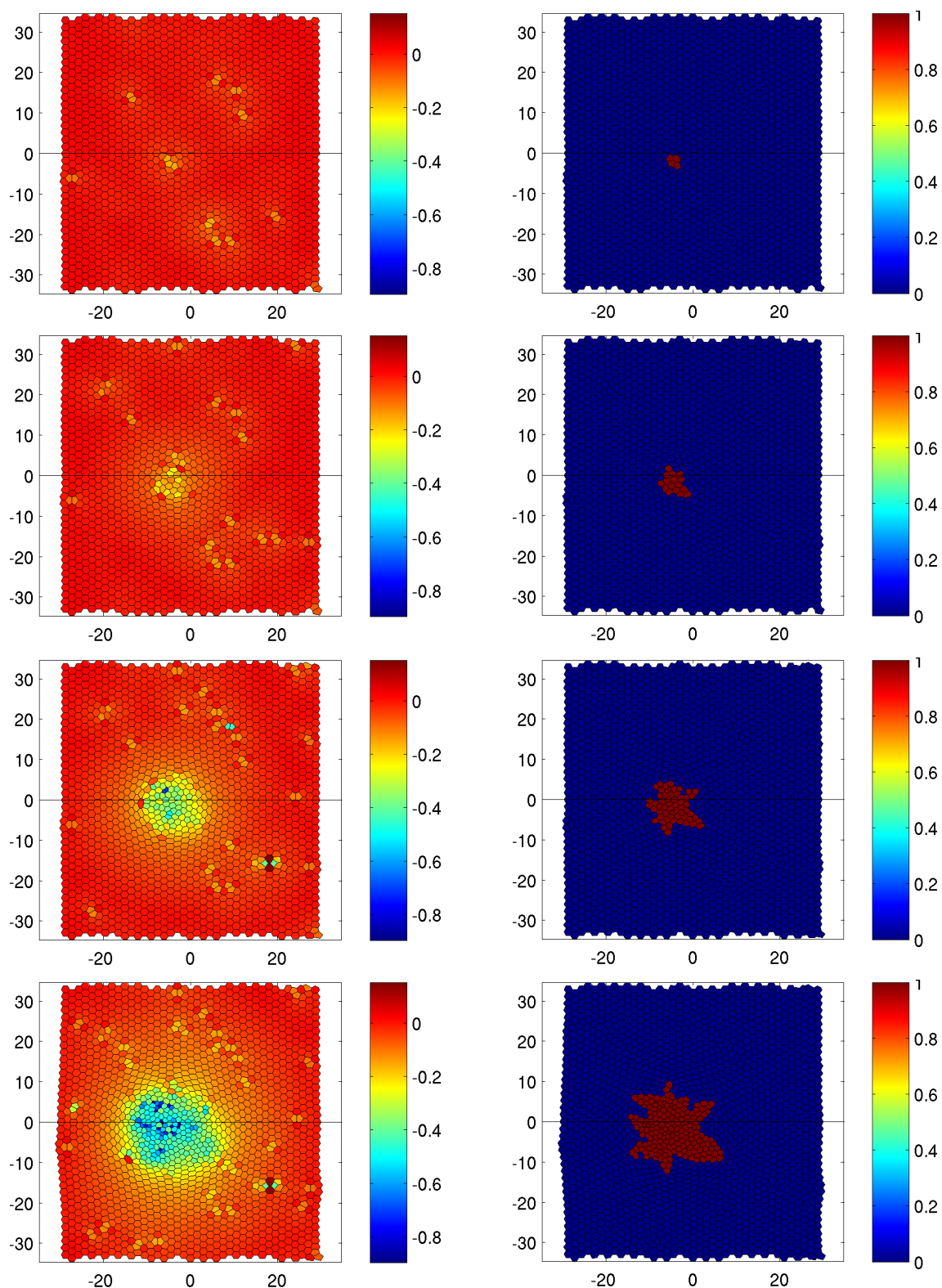


Рис. 9. Эволюция инвазивной опухоли, состоящая из мелких раковых клеток. Сверху вниз последовательно представлены моменты времени 20, 40, 60, 80. Относительные отклонения клеток от среднего размера  $A_0$  приведены слева. Функция состояния клеток приведена справа. Параметры расчета ансамбля раковых клеток:  $A_0 = 3\sqrt{3}/2$ ,  $\mu = 1.2$ ,  $\eta = 1.0$ ,  $l_0 = 0.4$ . Период принудительного деления  $T = 12 \pm 2$

Второй расчет, представленный на рисунке 9, демонстрирует эволюцию энергичной инвазивной раковой опухоли, состоящей из сравнительно мелких клеток. Параметры расчета для раковых клеток:  $A_0 = 3\sqrt{3}/2$ ,  $\mu = 1.2$ ,  $\eta = 1.0$ ,  $l_0 = 0.4$ . Период принудительного деления  $T = 12 \pm 2$ . Особенность этого случая заключается в большом значении параметра интеркаляции  $l_0$ . Характерное время интеркаляции клетки превышает здесь время ее деления, и фронт между массой раковых и здоровых клеток становится неустойчивым. Наблюдается возникновение неоднородного рельефа, напоминающего фингер-конвекцию между двумя несмешивающимися средами различной плотности.

Отметим, что в этом случае раковые клетки испытывают постоянное перемещение внутри опухоли за счет механизмов пролиферации и интеркаляции.

## Заключение

В работе предложена многоуровневая модель возникновения и роста опухоли в эпителиальной ткани, включающая в себя хемомеханическую модель движения эпителия за счет активации МАПК, подмодель циркадианных ритмов в клетках и подмодель дифференциации клеток. Далеко не все механизмы процессов, проходящих в опухоли, известны в данный момент. Модель позволяет легко интегрировать молекулярные механизмы, которые уже известны (МАПК, циркадианные ритмы). Неизвестные пока связи мы заменили в модели простыми феноменологическими подмоделями (дифференциация клеток из-за локального сбоя циркадианного ритма). Модель допускает обобщение на трехмерный случай и является структурно устойчивой. Количество клеток эпителия, которые одновременно могут участвовать в эволюции ткани, ограничено лишь мощностью компьютера. Модель может быть использована при численном исследовании эволюции реальных опухолей при различных начальных и граничных условиях. Так как молекулярные процессы в клетках могут быть описаны в модели не феноменологически, а напрямую, она могла бы быть использована для изучения воздействия таргетированных лекарственных средств, основанных на протеин-протеин взаимодействиях.

## Список литературы

- Брацун Д. А., Захаров А. П. Моделирование пространственно-временной динамики циркадианных ритмов *Neurospora crassa* // Компьютерные исследования и моделирование. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 191–213.
- Захаров А. П., Брацун Д. А. Синхронизация циркадианных ритмов в масштабах гена, клетки и всего организма // Компьютерные исследования и моделирование. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 255–270.
- Захаров А. П., Брацун Д. А. Адаптивный алгоритм хранения полей при расчете динамики сплошной среды с наследственной или запаздывающей обратной связью // Вычислительная механика сплошных сред. — 2013. — Т. 2, № 2. — С. 198–206.
- Колобов А. В., Полежаев А. А. Влияние случайной подвижности злокачественных клеток на устойчивость фронта опухоли // Компьютерные исследования и моделирование. 2009. — Т. 1, № 2. — С. 225–232.
- Колобов А. В., Анашкина А. А., Губернов В. В., Полежаев А. А. Математическая модель роста опухоли с учетом дихотомии миграции и пролиферации // Компьютерные исследования и моделирование. — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 415–422.
- Моисеенко В. М., Блинов Н. Н., Хансон К. П. Биотерапия при злокачественных новообразованиях // Российский онкологический журнал. — 1997. — № 5. — С. 7–59.
- Слепков В. А., Суховольский В. Г., Хлебопрос З. Г. Популяционная динамика в моделировании роста раковых опухолей // Биофизика. — 2007. — Т. 52, Вып. 4. — С. 733–740.

- Эммануэль *Н.М.* Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. — М.: Наука, 1977. — 419 с.
- Alarcon T.* A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment // *J. Theor. Biol.* — 2003. — V. 225. — P. 257–274.
- Ambrosi D., Preziosi L.* On the closure of mass balance models for tumour growth // *Math. Mod. Meth. Appl. Sci.* — 2002. — Vol. 12. — P. 737–754.
- Anderson A.* A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: The importance of cell adhesion // *Math. Med. Biol.* — 2005. — Vol. 22. — P. 163–186.
- Anderson A., Weaver A., Cummings P., Quaranta V.* Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment // *Cell.* — 2006. — Vol. 127. — P. 905–915.
- Bratsun D., Volfson D., Hasty J., Tsimring L.* Delay-induced stochastic oscillations in gene regulation // *PNAS.* — 2005. — Vol. 102, No. 41. — P. 14593–14598.
- Byrne H. M., King J. R., McElwain D. L. S.* A two-phase model of solid tumor growth // *Appl. Math. Lett.* — 2003. — Vol. 16. — P. 567–573.
- Dyson J., Villella-Bressan R., Webb G.* The steady state of a maturity structured tumor cord cell population // *Discr. Cont. Dyn. Syst. B.* — 2004. — Vol. 4. — P. 115–134.
- Dunlap J. C.* Molecular bases for circadian clocks // *Cell.* — 1999. — Vol. 96, No. 2. — P. 271–290.
- Greene M. W.* Circadian rhythms and tumor growth // *Cancer Letters.* — 2012. — Vol. 318. — P. 115–123.
- Gyllenberg M., Webb G.* A nonlinear structured population model of tumour growth with quiescence // *J. Math. Biol.* — 1990. — Vol. 28. — P. 671–684.
- Honda H., Nagai T. and Tanemura M.* Two different mechanisms of planar cell intercalation leading to tissue elongation // *Developmental Dynamics.* — 2008. — Vol. 237. — P. 1826–1836.
- Friedl P., Gilmour D.* Collective cell migration in morphogenesis, regeneration and cancer // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2009. — Vol. 10. — P. 445–457.
- Kim Y., Stolarska M.A., Othmer H.G.* A hybrid model for tumour spheroid growth in vitro I: Theoretical development and early results // *Math. Mod. Meth. Appl. Sci.* — 2007. — Vol. 17. — P. 1773–1798.
- Kimmel M., Lachowicz M., Świerniak A.* Cancer growth and progression, mathematical problems and computer simulations // *Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.* — 2003. — Vol. 13. — P. 279–429.
- Komarova N.* Stochastic modeling of loss- and gain-of-function mutation in cancer // *Math. Mod. Meth. Appl. Sci.* — 2007. — V. 17. — P. 1647–1674.
- Koseska A., Ullner E., Volkov E., Kurths J., Garcia-Ojalvo J.* Cooperative differentiation through clustering in multicellular populations // *J. Theor. Biol.* — 2010. — Vol. 263. — P. 189–202.
- Matsubayashi Y., Ebisuya M., Honjoh S., and Nishida E.* Erk activation propagates in epithelial cell sheets and regulates their migration during wound healing // *Curr. Biol.* — 2004. — Vol. 14. — P. 731–735.
- Nikolic D. L., Boettiger A. N., Bar-Sagi D., Carbeck J. D., and Shvartsman S. Y.* Role of boundary conditions in an experimental model of epithelial wound healing // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2006. — Vol. 291. — P. 68–75.
- Rossetti S., Esposito J., Corlazzoli F., Gregorski A., Sacchi N.* Entrainment of breast (cancer) epithelial cells detects distinct circadian oscillation patterns for clock and hormone receptor genes // *Cell Cycle.* — 2012. — Vol. 11. — P. 350–360.
- Salm M., Pismen L.M.* Chemical and mechanical signaling in epithelial spreading // *Phys. Biol.* — 2012. — Vol. 9, N.2. — P. 026009–026023.
- Smolen P., Baxter D. A., Byrne J. H.* Reduced models of the circadian oscillators in *Neurospora crassa* and *Drosophila melanogaster* illustrate mechanistic similarities // *OMICS.* — 2003. — Vol. 7, No. 4. — P. 337–354.

- Smolle J., Stettner H.* Computer simulation of tumour cell invasion by a stochastic growth model // J. Math. Biol. — 1993. — Vol. 160. — P. 63–72.
- Viktorinova I., Pismen L. M., Aigouy B., Dahmann C.* The role of signal relay in collective cell polarization // J. R. Soc. Interface. — 2011. — Vol. 8. — P. 1059–1063.
- Vogelstein B., Kinzler K. W.* Cancer genes and the pathways they control // Nature Med. — 2004. — Vol. 10. — P. 789–799.
- Webb G. F.* Theory of Nonlinear Age-Dependent Population Dynamics. — Marcel Dekker, 1985 — P. 245.
- Weber G. F.* Molecular Mechanisms of Cancer. — Springer, 2007. — P. 645.