УДК 517.946.001.57

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭВОЛЮЦИИ КЛЕТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПРИ НАЛИЧИИ МАКСИМАЛЬНОЙ ДОПУСТИМОЙ СУММАРНОЙ ПЛОТНОСТИ КЛЕТОК

А. В. Гусев, А. А. Полежаев

Разработан подход для математического описания эволюции пространственно-распределенных многоклеточных систем, учитывающий наличие предельно допустимой суммарной плотности популяции. Построены соответствующие уравнения. Показано, что наличие предела по плотности клеток приводит к возникновению в системе конвекционных потоков, порожденных "расталкиванием" клеток.

Для описания эволюции клеточных популяций обычно используются уравнения типа "реакция-диффузия". При этом на плотность клеток, как правило, не накладывается никаких естественных ограничений (см., напр., [1 – 3]). Поведение системы определяется локальной кинетикой и собственной подвижностью клеток. Развитие же популяции, суммарная плотность которой ограничена вследствие эффекта тесноты, должно зависеть и от других факторов, которые не описываются в рамках традиционных реакционно-диффузионных систем. Подобная ситуация характерна, например, для твердых опухолей, где клетки плотно упакованы в пространстве. В подобных случаях удобно рассмотреть некоторый "эффективный" процесс конвекции, за счет которого изменяется пространственное распределение клеток, обеспечивая дальнейший рост популяции.

Итак, рассмотрим систему, в которой клетки плотно упакованы в пространстве. Это означает, что если имеется несколько субпопуляций, перемешанных между собой, то их суммарная плотность постоянна и равна A (для простоты будем считать, что клетки имеют одинаковые объемы; предлагаемый подход легко обобщается на случай разных объемов клеток). Пусть a_i – плотность i-той популяции клеток; $i = 1, 2, ..., N$. Популяции a_i могут делиться, погибать, переходить друг в друга в зависимости от условий, например, концентрации субстрата. Кроме этих клеточных популяций система может включать в себя также "инертные" клетки (обозначим их плотность через b), которые не делятся, не гибнут и не обладают собственной подвижностью.

Эволюция системы в некоторой области $G \subset R^3$ в общем случае описывается следующими уравнениями:

$$\dot{a}_i = f_i(\mathbf{a}, \cdot) - \nabla.\mathbf{J}_i,$$

$$\dot{b} = -\nabla.\mathbf{J}_b. \qquad (1)$$

Здесь $f_i(\mathbf{a}, \cdot)$ – функции, описывающие локальную кинетику клеточных популяций (деление, гибель, взаимные переходы), зависящую как от плотностей самих клеток, так и от внешних условий, например, концентраций субстрата, ингибиторов деления и т.д.

Символом $\mathbf{J}_i$ обозначен поток клеток i-той популяции. Он имеет две составляющие: поток, обусловленный собственной подвижностью $\mathbf{J}_i^{(1)}$, влючающий в себя как хаотическую подвижность, описываемую членом $-D_i\nabla a_i$, так и, например, хемотаксис, описываемый членом $\mu_i a_i \nabla g_i(s)$, где s – некое химическое вещество, и конвекционный поток $\mathbf{J}_i^{(2)} = a_i\mathbf{V}$, где $\mathbf{V}$ – скорость конвекционного движения. Поток $\mathbf{J}_b$ содержит лишь конвекционную составляющую $b\mathbf{V}$.

Таким образом, система (1) принимает вид:

$$\dot{a}_i = f_i(\mathbf{a}, \cdot) + \nabla.(D_i\nabla a_i - \mu_i a_i \nabla g_i(s) - a_i\mathbf{V}),$$

$$\dot{b} = -\nabla.(b\mathbf{V}). \qquad (2)$$

С учетом того, что $\sum_i a_i + b = A$ (или $\sum_i \gamma_i a_i + b = A$ в общем случае), сложив правые и левые части уравнений (2), получим

$$\nabla.\mathbf{V} = \frac{1}{A}\sum_j (f_j(\mathbf{a}, \cdot) + \nabla.(D_j\nabla a_j - \mu_j a_j \nabla g_j(s))). \qquad (3)$$

Представим $\mathbf{V}$ в виде

$$\mathbf{V} = \mathbf{U} + \frac{1}{A}\sum_j (D_j\nabla a_j - \mu_j a_j \nabla g_j(s)),$$

тогда уравнения (2) принимают вид

$$\dot{a}_i = f_i(\mathbf{a}, \cdot) + \nabla.(D_i\nabla a_i - \mu_i a_i \nabla g_i(s) - \frac{a_i}{A}\sum_j (D_j\nabla a_j - \mu_j a_j \nabla g_j(s)) - a_i\mathbf{U}), \qquad (4)$$

где $\mathbf{U}$ определяется уравнением

$$\nabla.\mathbf{U} = \frac{1}{A}\sum_j f_j(\mathbf{a},\cdot) \equiv F(\mathbf{a},\cdot). \tag{5}$$

Уравнение (4) можно привести к более удобному виду

$$\dot{a}_i = \sum_j \left[(\delta_{ij} - \frac{a_i}{A})f_j(\mathbf{a},\cdot) + \nabla.(D_j(\delta_{ij} - \frac{a_i}{A})\nabla a_j - \mu_j(\delta_{ij} - \frac{a_i}{A})a_j\nabla g_j(s))\right] - (\nabla a_i, \nabla\phi), \tag{6}$$

где $\nabla\phi = \mathbf{U}$ (мы предполагаем, что поле скоростей $\mathbf{U}$ является безвихревым), а функция ϕ есть решение уравнения Пуассона

$$\Delta\phi = F \tag{7}$$

и в свою очередь может быть представлена в виде

$$\phi = -\frac{1}{4\pi}\int_G \frac{F(\mathbf{y})}{|\mathbf{x}-\mathbf{y}|}d\mathbf{y} + \psi, \tag{8}$$

где ψ – гармоническая в области G функция, вид которой определяется конкретными граничными условиями.

Уравнения (6) с учетом (8) образуют замкнутую систему, позволяющую в принципе описать эволюцию гетерогенной клеточной популяции, если ее дополнить также и уравнениями для концентраций химических факторов, влияющих на функции $f_i(\mathbf{a},\cdot)$.

В некоторых важных частных случаях можно непосредственно указать, что представляет собой функция ψ в выражении (8). Так, если задача решается в неограниченном пространстве, то $\psi \equiv 0$.

Если в качестве области G выступает полупространство с непроницаемой границей (например, рассматривается рост клеточного агрегата на твердой подложке), то, пользуясь методом отражений, находим ψ:

$$\psi = -\frac{1}{4\pi}\int_{G^*} \frac{F(\mathbf{y})}{|\mathbf{x}-\mathbf{y}|}d\mathbf{y},$$

где область G^* симметрична G относительно граничной плоскости, и $F(\mathbf{y}^*) = F(\mathbf{y})$. Тогда

$$\phi = -\frac{1}{4\pi}\int_G F(\mathbf{y})\left(\frac{1}{|\mathbf{x}-\mathbf{y}|} + \frac{1}{|\mathbf{x}^*-\mathbf{y}|}\right)d\mathbf{y}, \tag{9}$$

где точки $\mathbf{x}$ и $\mathbf{x}^*$ симметричны относительно границы.

Если задача квазиодномерна или обладает цилиндрической или сферической симметрией, то поле скоростей **U** может быть найдено непосредственно решением уравнения (5). В результате получим

$$U(r) = \frac{1}{r^{d-1}} \int_0^r \rho^{d-1} F(\rho) d\rho, \tag{10}$$

где d – пространственная размерность задачи.

Для иллюстрации вышеизложенного подхода рассмотрим популяцию, в которой имеется два типа клеток (одинакового размера): делящиеся и подвижные клетки a_1 и пассивные клетки a_2. Подвижные клетки под действием некого внешнего сигнала s с некоторой скоростью переходят в неактивное состояние. Тогда без учета эффекта максимальной допустимой плотности клеток эта система описывается уравнениями

$$\dot{a}_1 = f_1(a_1, a_2, s)a_1 - f_2(a_1, a_2, s)a_1 + \nabla.(D\nabla a_1)$$

$$\dot{a}_2 = f_2(a_1, a_2, s)a_1, \tag{11}$$

где f_1 и f_2 – соответственно скорости роста и перехода.

Если же мы учтем, что $a_1 + a_2 \le A$, то уравнения (11) трансформируются к виду

$$\dot{a}_1 = f_1(1 - \frac{a_1}{A})a_1 - f_2 a_1 + \nabla.\left(D(1 - \frac{a_1}{A})\nabla a_1\right) - (\nabla a_1, \nabla\phi)$$

$$\dot{a}_2 = -f_1\frac{a_1 a_2}{A} + f_2 a_1 - \nabla.\left(\frac{D}{A}a_2\nabla a_1\right) - (\nabla a_2, \nabla\phi), \tag{12}$$

где

$$\phi = -\frac{1}{4A\pi}\int_G \frac{f_1 a_1}{|\mathbf{x} - \mathbf{y}|} d\mathbf{y} + \psi. \tag{13}$$

В случае наличия цилиндрической или сферической симметрии уравнения (12) принимают вид:

$$\dot{a}_1 = f_1(1 - \frac{a_1}{A})a_1 - f_2 a_1 + \frac{1}{r^{d-1}}\frac{\partial}{\partial r}\left(Dr^{d-1}(1 - \frac{a_1}{A})\frac{\partial a_1}{\partial r}\right) - \frac{1}{A}\frac{\partial a_1}{\partial r}\frac{1}{r^{d-1}}\int_0^r \rho^{d-1} f_1 a_1 d\rho$$

$$\dot{a}_2 = -f_1\frac{a_1 a_2}{A} + f_2 a_1 - \frac{1}{r^{d-1}}\frac{\partial}{\partial r}\left(r^{d-1}\frac{D}{A}a_2\frac{\partial a_1}{\partial r}\right) - \frac{1}{A}\frac{\partial a_2}{\partial r}\frac{1}{r^{d-1}}\int_0^r \rho^{d-1} f_1 a_1 d\rho, \tag{14}$$

где d – пространственная размерность задачи.

Итак, нами показано, что учет предельно допустимой суммарной плотности клеток существенно меняет вид первоначальных уравнений, в которых возникают новые члены, а также появляется дополнительное эллиптическое уравнение (7), описывающее макроскопические конвекционные потоки клеток. Поведение такой системы может существенно отличаться от традиционной реакционно-диффузионной модели благодаря появлению принципиально новых нелокальных взаимодействий. Это проявляется, в частности, в возникновении неустойчивостей и новых решений. Мы предполагаем в дальнейшем исследовать эти эффекты на примере конкретной модели роста гетерогенной опухоли.

Мы разработали данный подход, имея в виду прежде всего описание плотно упакованной клеточной популяции. Его можно использовать для моделирования процессов как нормального развития организма и его органов, т.е. морфогенеза, так и злокачественного роста. Например, для со́лидной злокачественной опухоли естественным фактором выступает условие плотной упаковки клеток [4]. Во внутренних частях сфероида процессы деления подавляются ввиду недостатка субстрата, что приводит к образованию некротической области. Напротив, вблизи границы опухоли возникает зона, благоприятная для роста клеток [5]. Таким образом, увеличение линейных размеров популяции происходит за счет конвективных потоков, "расталкивающих" клетки.

Рассмотренный подод может быть полезен и для других систем, в которых предельная плотность может быть ограниченной, например, для описания поведения колоний бактерий. После некоторой модернизации подобные нелокальные взаимодействия можно учитывать и при моделировании более сложных экосистем, включающих высшие организмы, поскольку каждому члену популяции для нормального существования требуется определенный объем пространства, превышающий его собственные физические размеры.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты N 96-01-00102 и 96-04-48519).

ЛИТЕРАТУРА

[1] Х а к е н Г. Синергетика. М., Мир, 1980.

[2] Н и к о л и с Г., П р и г о ж и н И. Самоогранизация в неравновесных системах. М., Мир, 1979.

[3] Р о м а н о в с к и й Ю. М., С т е п а н о в а Н. В., Ч е р н а в с к и й Д. С. Математическая биофизика. М., Наука, 1984.

[4] M ü l l e r - K i e n e r W. Multicellular spheroids. J. Cancer Res. Clin. Oncol., **113**, 101 (1987).

[5] S u t h e r l a n d R. Cancer, **58**, 1668 (1986).

Поступила в редакцию 22 сентября 1997 г.