

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РОСТА РАКОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПРИ КОЛЛЕКТИВНОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ КЛЕТОК ЖИВОЙ ТКАНИ, ОБМЕНИВАЮЩИХСЯ ХИМИЧЕСКИМИ И МЕХАНИЧЕСКИМИ СИГНАЛАМИ*

Д.А. Брацун, *Пермский национальный исследовательский политехнический университет*

А.П. Захаров, *Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет*

И.В. Красняков, *Пермский национальный исследовательский политехнический университет*

А.В. Люшнин, *Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет*

Д.В. Меркурьев, *Пермский государственный медицинский университет*

Предложена хемомеханическая модель возникновения и развития раковых образований в ткани эпителия. Модель включает индивидуальную динамику каждой клетки, которая зависит от изменения ее формы и объема, положения в ткани, интеркаляции, а также способности к делению. Для описания эволюции опухоли вводится два класса клеток, отличающихся набором химических и механических параметров. В работе предполагается, что трансформация здоровой клетки в раковую происходит из-за локального сбоя пространственной синхронизации циркадианных ритмов, которые, в свою очередь, вызываются процессами транскрипции/трансляции в клетках эпителия и обменом между ними белковыми сигналами. В калибровке модели были использованы данные о морфологии клеток эпителия. Применены как детерминистское, так и стохастическое описание системы. Численное изучение эволюционной динамики модели выявило различные белковые паттерны, часть из которых провоцирует возникновение опухоли. Вариации параметров в ходе расчета позволили воспроизвести различные типы карциномы как инвазивного, так и неинвазивного типа. Разработанная модель может быть использована для детального изучения влияния таргетированных лекарств на клетки опухоли.

Ключевые слова: математическое моделирование, карцинома, циркадианные ритмы, генная регуляция, сложные системы.

Моделирование процессов возникновения и роста злокачественных опухолей, несомненно, является одним из магистральных направлений в общем ряду мате-

матического моделирования в биологии. На данный момент существует обширная литература по этому вопросу, систематизация которой время от времени появля-

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Пермского края (грант № 14-01-96022) и Министерства образования и науки Пермского края (грант С-26/004.4).

ется в обзорах и монографиях. Подробный обзор современного состояния вопроса дан в работе [1]. Отметим, что одной из главных проблем математического моделирования развития рака (как, впрочем, и вообще биологических систем) является тот факт, что разворачивающиеся при этом процессы являются разномасштабными [2–4]. С одной стороны, они включают процессы генной регуляции, протекающие в ядрах клеток. Именно с этого уровня может прийти сигнал, который заставляет перерождаться здоровую клетку, в результате чего она может перейти к неупорядоченному делению. С другой стороны, процессы межклеточного взаимодействия (масштаб клетки) также являются 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.

Таким образом, можно заключить, что любое не феноменологическое моделирование живой ткани организма подразумевает разработку динамической модели взаимодействия большого числа клеток. Эта модель должна, кроме прочего, учитывать физические свойства отдельных клеток в ансамбле клеток: иметь определенный объем и поверхность, быть эластичной по отношению к внешнему механическому воздействию, иметь способность к перемещению (интеркаляции), делению и т.д. Все эти процессы должны

управляться посредством обмена между клетками механическими и различными химическими сигналами. Следовательно, модель должна быть комбинацией дискретной системы клеток с индивидуальной динамикой и сплошной среды химических полей, общих для всего ансамбля. Разработка таких моделей (*individual based models*) является нетривиальной задачей. Развитие этого направления за последние годы, а также эволюция в развитии компьютерной техники в настоящий момент подвели исследователей к возможности реалистичного моделирования процесса функционирования живой ткани.

В рамках проекта на основе вышеперечисленных принципов была разработана многоуровневая модель возникновения и роста опухоли в ткани эпителия. Эпителиальная ткань – это слой клеток, выстилающий поверхность полостей тела, а также слизистые оболочки внутренних органов, пищевого тракта, дыхательной системы, мочеполовые пути. С одной стороны, двумерный характер среды позволяет упростить рассмотрение, а с другой – такие ткани являются весьма распространенными в организме. Кроме того, карцинома (рак эпителия) относится к одному из самых агрессивных типов.

Модель включает в себя базовую хемомеханическую модель движения эпителия [1], а также ряд подмоделей, выстраивающих различные уровни описания системы. На уровне клеточных ядер мы использовали хорошо изученные молекулярные механизмы, контролирующие циркадианные ритмы в клетках [2, 5, 6]. Такой выбор основан на многочисленных экспериментальных данных последнего времени, которые однозначно свидетельствуют, что одной из возможных причин возникновения недоброкачественной опухоли в живом организме является сбой в работе механизма циркадианных колебаний (см. обзор литературы в [1]). При этом точный механизм этого процесса пока неизвестен. В рамках проекта мы предложили феноменологический механизм трансформации клеток в раковое состоя-

ние благодаря локальному сбю циркадианных ритмов в ткани эпителия [1, 3, 4]. Так как в процессах геной регуляции участвует сравнительно небольшое число белковых молекул, то эти процессы подвержены сильным флуктуациям. Стохастическое описание процессов в изучаемой системе было дано в работах [7–9].

Далеко не все механизмы процессов, проходящих в опухоли, известны в данный момент. Модель разработана таким образом, чтобы вновь открытые молекулярные механизмы могли быть легко в нее интегрированы. Неизвестные пока связи в модели задаются простыми феноменологическими соотношениями. Модель допускает обобщение на случай, когда клетки эпителия покрывают криволинейную поверхность [10]. На самом деле, последний случай наиболее реалистичен и ткань эпителия имеет, как правило, сложную топологию. Наконец, модель допускает также обобщение на случай произвольной трехмерной ткани. Количество клеток эпителия, которые одновременно могут участвовать в эволюции ткани, ограничено лишь мощностью компьютера.

Остановимся более подробно на полученных результатах. Для калибровки физических параметров, отражающих морфологию клеток, были изучены материалы цитологического исследования пациентов г. Перми. В качестве примера на рис. 1

представлена микрофотография соскоба шейки матки (Пап-тест), которая покрыта клетками плоского эпителия. Можно заметить присутствие как здоровых клеток (более крупные), так и одной раковой клетки (более мелкая, с гипертрофированно увеличенным ядром). При изучении большого числа микрофотографий непосредственно по изображениям клеток были построены их гистограммы распределения по величине характерного размера, периметра и площади. В качестве примера на рис. 1 представлены гистограммы распределения здоровых (выделено зеленым цветом) и раковых клеток (выделено красным) по периметру.

На рис. 1 видно, что раковые клетки имеют в среднем меньший размер. Это можно объяснить повышенным внутренним давлением и большей стесненностью в опухоли, которые возникают из-за быстрого деления клеток. Любопытно, что эти результаты, полученные непосредственным измерением клеток по микрофотографиям, качественно согласуются со свежими данными измерений морфологии клеток с помощью новых оптических методов [11].

Опишем кратко основные особенности модели. Она включает расчет динамики отдельных клеток, представленных в виде многоугольников с разным числом вершин (рис. 2). Система откалибро-

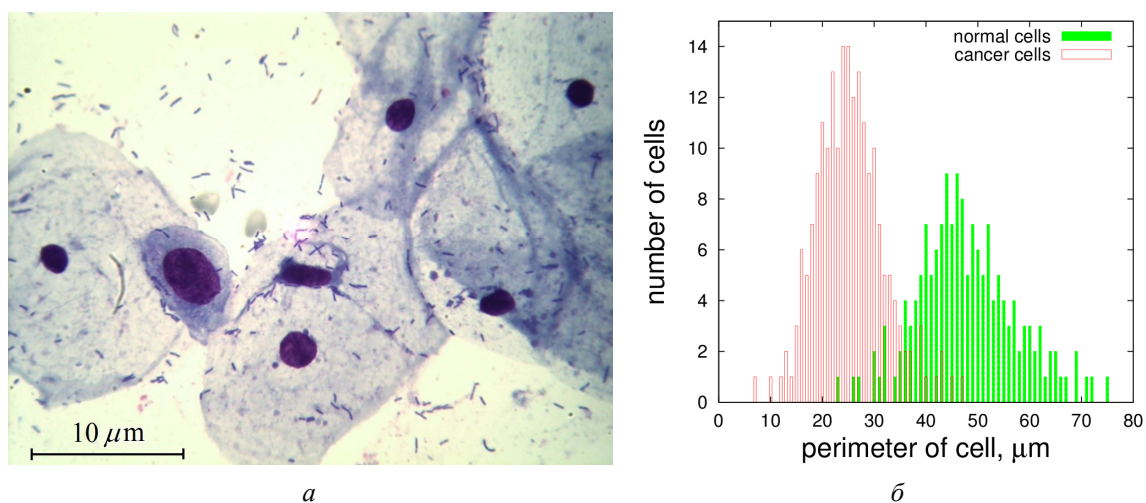


Рис. 1. Микрофотография соскоба шейки матки, демонстрирующая плоские клетки эпителия. Раковая клетка имеет меньший размер и увеличенное ядро (а); гистограмма распределения здоровых и раковых клеток по периметру (б)

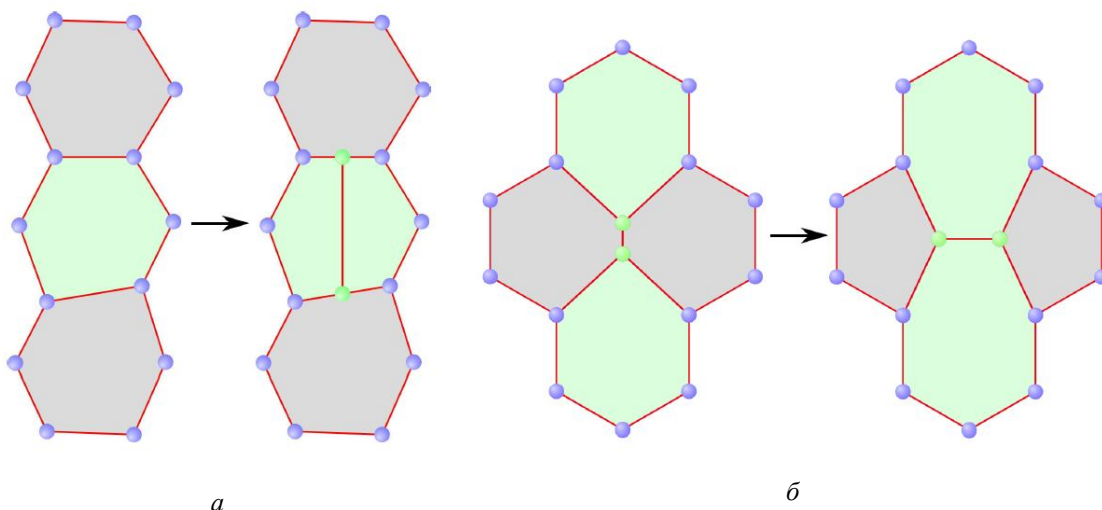


Рис. 2. Схематическое изображения процесса деления клетки (а); процесс интеркаляции (продвижения) клетки в ткани эпителия (б)

вана так, чтобы наиболее вероятной формой клетки является гексагональная ячейка, хотя появление других видов многоугольников также возможно. Конечно, реальные клетки имеют более сложную форму (см. рис. 1, а), тем не менее экзотичные формы, когда периметр значительно варьируется при фиксированной площади клеток, не наблюдаются (см. рис. 1, б). Клетки плотно примыкают друг к другу, образуя сплошную двумерную поверхность эпителия. Тогда можно ввести в рассмотрение потенциальную энергию всей эпителиальной ткани:

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

где L и A – соответственно периметр и площадь клетки. Первое слагаемое в выражении (1) описывает действие сил, стремящихся сократить периметр каждой клетки, а второе – выражает сопротивление клетки действию сил растяжения и сжатия. Соответствующие коэффициенты эластичности среды μ и η являются важными параметрами задачи. Характерное значение площади A_0 для здоровых и раковых клеток эпителия было определено экспериментально. Потенциал (1) позволял вычислить силы, действующие на каждую клетку, а следовательно – эволю-

цию каждой клетки во времени с учетом изменения локальных механических свойств среды. Модель обладает набором свойств, позволяющих имитировать поведение реальной ткани:

- возможность роста общего количества клеток в системе посредством их деления в определённых условиях эволюции (см. рис. 2, а);
- возможность перемещения клеток в общей массе эпителия посредством механизма интеркаляции (см. рис. 2, б);
- расчет динамики концентрации белков, участвующих в регуляции жизнедеятельности ткани, для каждой клетки сообщества;
- обмен химическими сигналами, осуществляемый между соседними клетками эпителия через общую границу.

Как уже было отмечено, описание механических свойств ткани эпителия должно быть дополнено описанием процессов геной регуляции, проходящих в клеточных ядрах. Для этого для каждой клетки производился расчет цепочки химических реакций. Понятно, что в реальной клетке в ядрах одновременно происходят тысячи реакций. В данной работе мы выделили конкретный молекулярный механизм, ответственный за поддержание циркадианного (суточного) ритма в клетках. На рис. 3 представлены две модель-

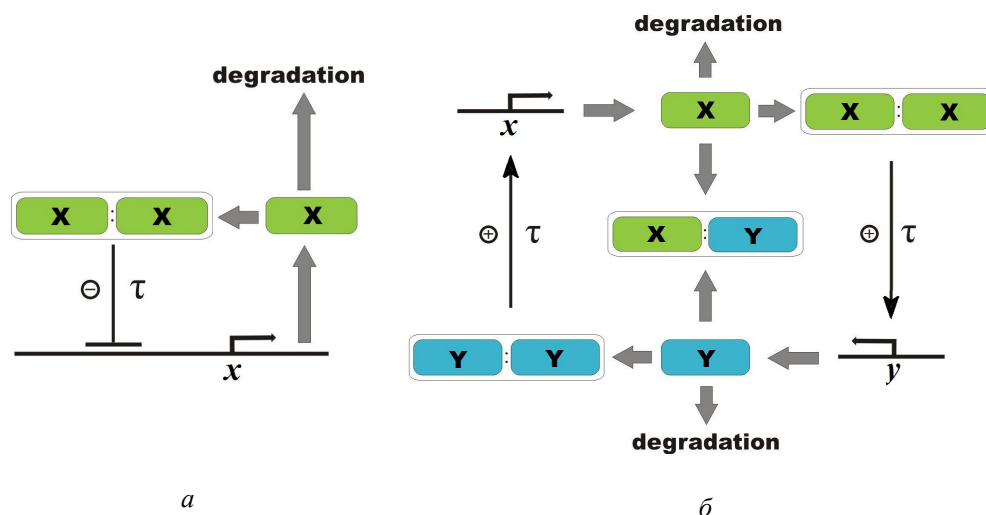


Рис. 3. Схематическое изображение молекулярного механизма, ответственного за поддержание циркадианного ритма: а – модель гена-авторепрессора x , который регулирует синтез своего белка X посредством отрицательной обратной связи с запаздыванием τ [1, 5]; б – модель двух взаимодействующих генов x и y , которые стимулируют синтез белков друг друга X и Y посредством положительной обратной связи с запаздыванием τ [1, 6]

ные схемы генной регуляции, которые были разработаны и изучены в работах авторов [1, 5, 6]. Короткие пояснения к схемам даны в подписи к рисунку. К этому стоит добавить, что механизм запаздывания в процессах транскрипции и трансляции считается сейчас наиболее вероятным претендентом на объяснение удивительной устойчивости суточного ритма у животных и растений. Подробнее с дискуссией на эту тему можно ознакомиться в работах авторов [1, 6].

Было обнаружено, что синхронизация ритмов на уровне ткани в процессе обмена белковыми сигналами клетками приводит к образованию пространственных паттернов. Так как конкретный механизм, связывающий собой суточный ритм и возникновения опухоли пока не обнаружен, мы предложили феноменологическую модель трансформации клетки в раковое состояние. Для каждой клетки вычислялась величина расфазировки, которая представляет собой сумму разности фаз колебаний данной клетки с соседями. Эта величина была связана с распределением вероятности, которое давало повышенную вероятность трансформации для клеток с максимальным значением расфа-

зировки. Это означает, что клетка, которая колеблется не в фазе с соседями, подвергается максимальному риску перерождения. Таким образом, в системе устанавливалась обратная связь между процессами в ядрах и механикой как отдельных клеток, так и их групп.

На рис. 4 представлен пример численного расчета роста опухоли, обладающей высокой инвазивностью, т.е. способностью проникать в толщу ткани. Можно заметить, что раковые клетки в среднем имеют меньший размер из-за эффекта механической стесненности в опухоли.

В заключение отметим, что модель допускает обобщение на трехмерный случай и является структурно устойчивой. Количество клеток эпителия, которые одновременно могут участвовать в эволюции ткани, ограничено лишь мощностью компьютера. Так как вновь открытые молекулярные процессы в клетках могут быть легко интегрированы в модель напрямую, она может быть использована при численном исследовании эволюции реальных опухолей при различных начальных и граничных условиях. Так как модель включает в себя процессы генной регуляции, перспективным направлением

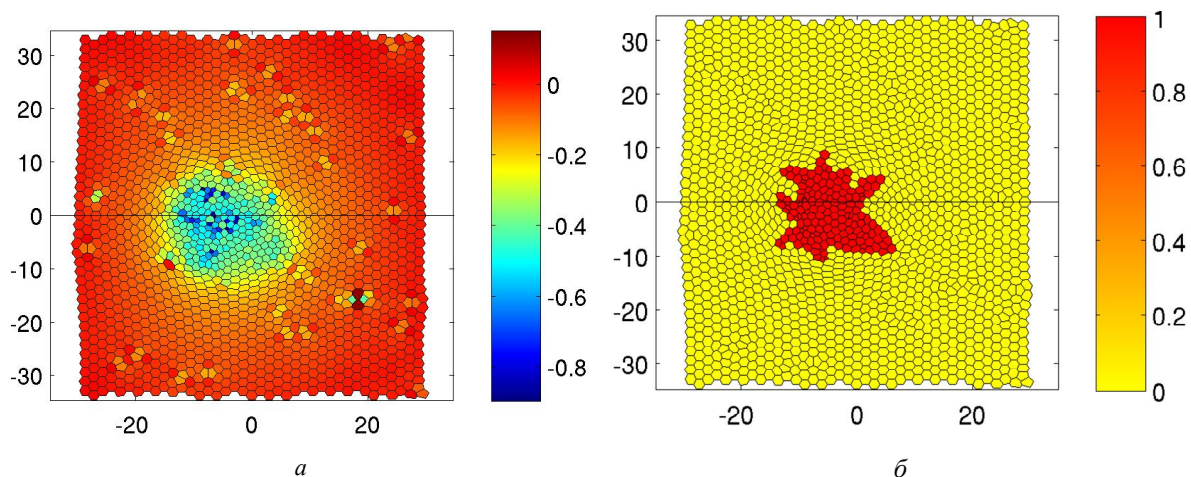


Рис. 4. Пример расчета инвазивной карциномы в среде эпителия, состоящей из более чем 1600 клеток: а – распределение клеток в среде по относительному отклонению их площади A от среднего размера A_0 ; б – распределение клеток по функции состояния, позволяющее наблюдать за формой опухоли (1 – раковая клетка, 0 – здоровая клетка)

приложения модели является изучение воздействия на опухоль тагетированных лекарственных средств, основанных на протеин-протеин-взаимодействии и действующих непосредственно на больную клетку или группу клеток [12].

Библиографический список

1. Bratsun D.A., Merkuriev D.V., Zakharov A.P., Pismen L.M. Multiscale modeling of tumor growth induced by circadian rhythm disruption in epithelial tissue // J. Biol. Phys. – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 107–132.
2. Захаров А.П., Брацун Д.А. Синхронизации циркадианных ритмов в масштабах гена, клетки и всего организма // Компьютерные исследования и моделирование. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 255–270.
3. Брацун Д.А., Захаров А.П., Письмен Л.М. Многоуровневое математическое моделирование возникновения и роста опухоли в ткани эпителия // Компьютерные исследования и моделирование. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 585–604.
4. Брацун Д.А., Захаров А.П. Математическое моделирование раковых образований при коллективном взаимодействии клеток эпителия // Вест. Перм. гос. гум.-пед. ун-та. Сер. № 2: Физико-математические и естественные науки. – 2014. – Вып. 1. – С. 20–34.
5. Bratsun D., Volfson D., Hasty J., Tsimring L. Delay-induced stochastic oscillations in gene regulation // PNAS. – 2005. – Vol. 102, № 41. – P. 14593–14598.
6. 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.
7. Bratsun D.A., Zakharov A.P. Spatial Effects of Delay-Induced Stochastic Oscillations in a Multi-scale Cellular System // Springer Proceedings in Complexity. – 2016. – P. 93–103.
8. Bratsun D.A., Zakharov A.P., Pismen L.M. Chemo-mechanical modeling of Tumor Growth in Elastic Epithelial Tissue // AIP Conference Proceedings. – 2016. – Vol. 1760. – 020007.
9. Брацун Д.А., Захаров А.П. Пространственно-распределенные стохастические колебания с запаздыванием в многоклеточной системе // Вест. Перм. гос. гум.-пед. ун-та. Сер. № 2: Физико-математические и естественные науки. – 2015. – Вып. 1. – С. 73–87.
10. Zakharov A.P., Pismen L.M. Reshaping nemato-elastic sheets // Eur. Phys. J. E Soft Matter. – 2015. – Vol. 38, № 7. – P. 75.
11. Martinez-Torres C., Laperrousaz B., Berguiga L., Boyer-Provera E., Elezgaray J., Nicolini F.E., Maguer-Satta V., Arneodo A., Argoul F. Deciphering the internal complexity of living cells with quantitative phase microscopy: a multiscale approach // J. Biomed. Opt. – 2015. – Vol. 20, № 9. – P. 096005.
12. Брацун Д.А., Красняков И.В. Математическое моделирование процесса терапии раковой опухоли с помощью наночастиц // Математическое моделирование в естественных науках: тез. докл. – Пермь: изд-во ПНИПУ, 2016 – С. 53–54.

**MODELING OCCURRENCE AND GROWTH OF CANCERS IN THE COLLECTIVE
INTERACTION OF LIVE TISSUE CELLS EXCHANGING CHEMICAL
AND MECHANICAL SIGNALS**

D.A. Bratsun¹, A.P. Zakharov², I.V. Krasnyakov¹, A.V. Lyushnin², D.V. Merkuriev³

¹ Perm National Research Polytechnical University

² Perm State Humanitarian Pedagogical University

³ Perm State Medical University

In this paper, we propose a chemo-mechanical model of cancer tumor occurrence and development in a quasi-two-dimensional epithelial tissue. The model includes the individual dynamics of each cell which depends on the change of its shape and volume, location in tissue, intercalation and ability to divide. We have introduced two series of cells, normal and cancer ones, which differ in the set of chemical and mechanical parameters. In this paper it is assumed that cancer cells arise from a local failure of spatial synchronization of circadian rhythms. The circadian pattern formation is produced due to transcription/translation processes inside epithelial cells and the exchange of chemical signals between cells. In order to calibrate the complex system parameters we have used a large number of microphotographs representing the morphology of both normal and cancer cells. Both deterministic and stochastic descriptions of the system have been applied. Numerical study of evolutionary dynamics of the model has shown different protein patterns, some of which can provoke tumor occurrence. Variations in the system parameters have allowed reproducing different types of carcinomas including both invasive and non-invasive types. The model we developed can be used for a detailed study of the influence of targeting drugs on tumor cells.

Keywords: mathematical modeling, carcinoma, circadian rhythms, gene regulation, complex systems.

Сведения об авторах

Брацун Дмитрий Анатольевич, доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой прикладной физики, Пермский национальный исследовательский политехнический университет (ПНИПУ), 614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: dmitribratsun@rambler.ru

Захаров Андрей Павлович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет (ПГГПУ), 614990, г. Пермь, ул. Сибирская, 24; e-mail: az1211@mail.ru

Красняков Иван Васильевич, магистрант, ПНИПУ; e-mail: krasnyakov_ivan@mail.ru

Люшнин Андрей Витальевич, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры теоретической физики и компьютерного моделирования, ПГГПУ; e-mail: andry@pspu.ac.ru

Меркурьев Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Пермский государственный медицинский университет (ПГМУ), 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26; e-mail: dvmerkuriew@gmail.com

Материал поступил в редакцию 21.10.2016 г.

СИНТЕЗ ТОНКОДИСПЕРСНЫХ ОКСИДНЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ С ИЕРАРХИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТЕКСТУРИРОВАННЫХ СУПЕРГИДРОФОБНЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ*

В.А. Вальцифер, *Институт технической химии УрО РАН*

И.И. Лебедева, *Институт технической химии УрО РАН*

А.С. Старостин, *Институт технической химии УрО РАН*

Разработаны методы синтеза неорганических наполнителей с иерархической структурой на основе тонкодисперсного оксида алюминия для получения текстурированных супергидрофобных поверхностей. Исследовано влияние рецептурных и технологических параметров на морфологию, текстурные свойства, дисперсность и распределение частиц по размерам, модальность иерархической структуры, установлен механизм формирования иерархической структуры и способы ее модифицирования. Разработана методика гидрофобизации тонкодисперсного оксида алюминия, проведен комплекс физико-химических исследований, направленный на изучение гидрофобных свойств полученных наполнителей, оптимизацию количественного и фракционного состава тонкодисперсных гидрофобизированных наполнителей в полимерной матрице. Сформулированы подходы к получению композиционных материалов для создания текстурированных супергидрофобных поверхностей.

Ключевые слова: тонкодисперсные наполнители, иерархическая структура, супергидрофобность, оксид алюминия, сферолит, текстурированная поверхность, гидротермальный синтез.

Основными требованиями, предъявляемыми к текстурам, наносимым для достижения супергидрофобного состояния поверхности материалов, являются обеспечение многомодальной шероховатости поверхности и механической прочности используемой текстуры [1]. В настоящее время предложено множество способов создания поверхностных текстур, таких как нанесение покрытий из дисперсий или полимеризацией из растворов [2, 3], фотолитографические [4] и

темплатные методы [5], травление поверхности материалов с последующей обработкой гидрофобными агентами [6] и др. Недостатком перечисленных методов является сложность их реализации, а также ограниченность площади нанесения покрытия. Данных недостатков лишен метод, основанный на применении органических и неорганических наполнителей с многомодальным распределением частиц по размерам, встроенных в матрицу гидрофобного материала [7]. Традицион-

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Пермского края (грант № 14-03-96009).