

DOI: 10.15593/RZhBiomech/2021.2.05  
УДК 519.876.5



## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ МАЛОКЛЕТОЧНЫХ ГРУПП ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА

И.В. Красняков, Д.А. Брацун

Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Российская Федерация, 614990, Пермь, Комсомольский проспект, 29, e-mail: krasnyakov\_ivan@pstu.ru

**Аннотация.** Согласно последним исследованиям, рак является развивающейся во времени и пространстве сложной биосистемой. Это означает, что раковые клетки отличны друг от друга по функциям в опухоли. Они вовлечены в различные по природе взаимодействия с их микроокружением и конкурируют за доступные питательные вещества для размножения и выживания. Идентификация конкретного структурного типа при росте злокачественного образования является на сегодня одной из основных проблем в области онкологии. Другой, не менее важной проблемой в онкологии является неоднородность злокачественного образования. В этой работе предложена хемомеханическая модель структурообразования малых групп раковых клеток инвазивной карциномы неспецифического типа (ИКНТ). Модель предполагает, что карцинома представляет собой гетерогенное образование, состоящее из клеток разных фенотипов, которые выполняют разные функции в опухоли. Каждая клетка представлена упругим многоугольником, меняющим свою форму и размер по мере развития ткани. Численное моделирование реализует различные подтипы структур ИКНТ. Паттерны сравниваются с морфологическими структурами, выявленными ранее в клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** имитационное моделирование рака, коллективная миграция клеток, хемомеханическое взаимодействие, инвазивная карцинома неспецифического типа, опухолевые структуры.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак является второй наиболее распространённой причиной смерти в мире, в 2018 году на его долю пришлось около 9,6 миллиона смертей. Среди разнообразных онкологических проявлений рак молочной железы является самым распространённым злокачественным заболеванием у женщин во всём мире. Заболеваемость раком молочной железы возрастает по многим причинам [18]. Например, этот рост может быть связан с изменением образа жизни, ухудшением экологии планеты, с увеличением влияния социальных и техногенных неблагоприятных факторов и т.п. Таким образом, рак является серьёзным и опасным явлением. Борьба с этим недугом требует всё больше материальных и интеллектуальных ресурсов.

Имитационное математическое моделирование как нормальных физиологических, так и патологических процессов в живом организме является в настоящее время одним из самых актуальных направлений в научных исследованиях

сложных живых систем. Дело в том, что современная медицина представляет собой в основном экспериментальную науку с огромным эмпирическим опытом воздействия на ход тех или иных болезней различными средствами. Однако, медицина всегда имеет дело с уже сформированным организмом, видит конечный результат развития болезни (на момент исследования) и не может воспроизвести внутренние процессы, которые привели к результату, в их динамике. Вот почему математическое моделирование процессов возникновения, роста и структурообразования раковых опухолей может существенно помочь традиционным методам медицинского исследования. К этому стоит добавить, что моделирование онкологических образований является одним из важных направлений фундаментальной медицинской биологии.

Результаты исследований последних лет явственно говорят о том, что опухоль не является однородным скоплением деградировавших клеток, которое расширяется за счёт неконтролируемой пролиферации, как считалось еще совсем недавно. Скорее опухоль представляет собой социум взаимодействующих раковых клеток, которые могут образовывать различные структуры как инвазивного, так и не инвазивного типа [7, 16]. Все структуры можно разделить на два вида: многоклеточные, которые состоят из большого числа клеток ( $N > 10$ ), и малоклеточные, которые сформированы весьма небольшим числом клеток (даже в пределах одной клетки). В литературе к многоклеточным структурам относят солидную, криброзную, папиллярную, микропапиллярную [16] и др. структуры. К малоклеточным структурам – альвеолярную, тубулярную, трабекулярную структуры и группы отдельных раковых клеток [7]. Рис. 1 иллюстрирует эту классификацию на основе гистологических данных.

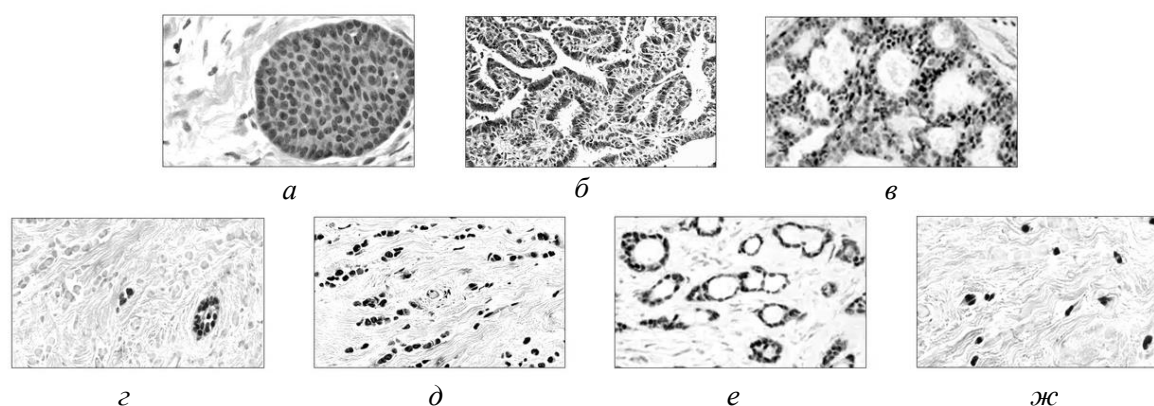


Рис. 1. Морфология раковых образований ИКНТ на основе данных гистологического анализа [5]. К многоклеточным структурам относятся следующие виды опухолей: солидная (а); папиллярная (б); криброзная (в). Малоклеточные образования представлены образованиями: альвеолярная (г); трабекулярная (д); тубулярная (е) и, наконец, дискретные группы клеток (ж)

Ещё чаще случается, что опухоль нельзя однозначно классифицировать. Так, например, в важной работе [7] представлены структуры инвазивной карциномы неспецифического типа (ИКНТ). Авторы работы выполнили трёхмерную визуализацию, сравнительную геномную гибридизацию с помощью лазерной микродиссекции и микроматричный анализ экспрессии генов различных морфологических структур. Было обнаружено, что эти структуры характеризовались конкретными профилями экспрессии генов и сигнальными путями. Они значительно отличались по уровню экспрессии гена, отвечающего за активацию эпителиально-мезенхимального (ЭМ) перехода. Основываясь на полученных результатах, авторами была предложена рабочая гипотеза возникновения и эволюции структур ИКНТ

при раке молочной железы. Однако, авторы допускают и другие варианты такого структурообразования.

Как известно, коллективная миграция клеток играет ключевую роль не только в морфогенезе, заживлении ран и обновлении тканей, но также и в распространении рака. Миграция как коллективных групп клеток, так и одиночных клеток обуславливается ЭМ-переходом. Этот механизм включается всякий раз, когда клеточной ткани требуется интенсивное движение. В работе [14] описаны механизмы миграции групп клеток. Авторы подразделяют клетки на два типа: лидирующие и замыкающие. Для совершения успешной миграции групп клеток лидирующие клетки не должны полностью терять адгезионную связь с замыкающими клетками, тем самым сохраняя десмосомы. Тяговые усилия для совершения миграции группы клеток иницируются лидирующими. Замыкающие клетки пассивно подтягиваются по направлению вектора движения. Но, как утверждают авторы работы [14], замыкающие клетки также могут участвовать в создании группового усилия и играть важную роль в организации клеточной миграции.

Стоит отметить интересную работу [10], в которой авторы выделяют категории коллективной инвазии. Одноклеточная миграция определяется как миграция, при которой отдельные раковые клетки вторгаются в ткань. Такая миграция использует ряд стратегий в зависимости от жёсткости адгезии внеклеточного матрикса, сократимости цитоскелета и способности изменять форму внеклеточного матрикса во время миграции. Многоклеточные потоки раковых клеток возникают тогда, когда отдельные клетки совместно управляются градиентом потока хемокинов или морфогенов и/или внеклеточными тканевыми структурами. Данный тип миграции может происходить как направленное движение клеток, движущихся индивидуально, в многоклеточных потоках или в небольших цепочках клеток. Ключевой особенностью этого типа миграции является то, что цитоскелет каждой клетки действует независимо, создавая силу тяги на матриксе, тогда как клетки устанавливают слабые или временные гомотипические адгезивные взаимодействия. Коллективная миграция и инвазия групп клеток – это миграция сплочённой клеточной группы. Она происходит, когда соединения между клетками сохраняются в течение длительных периодов времени, так что клетки прикрепляются к своим соседям во время миграции. Передний край создаёт тяговое усилие, как описано в работе [14], за счёт опосредованного актомиозином выпячивания и сократимости. При такой миграции межклеточное сцепление обеспечивается с помощью систем адгезии, например, десмосомных связей.

В части математического моделирования структурообразования и развития злокачественных новообразований существует большое разнообразие подходов и моделей. Подробные обзоры прошлых работ были представлены в [1, 2, 4]. Так, например, в работе [12] был использован дискретный подход к построению математических моделей роста опухоли. Авторы представили в работе модель, свободную от вычислительной решётки коллективной миграции клеток с учётом их адгезии, в отличие от классической модели случайного блуждания клеток. Было продемонстрировано структурообразование и миграция коллективных форм злокачественной опухоли. В другой работе [8] была исследована пространственно-временная динамика модели инвазии рака с учётом адгезионных свойств. В модели адгезия клетка–клетка и клетка–матрикс учитывалась переменными в системе дифференциальных уравнений в частных производных. Изменение адгезионных свойств при росте и развитии рака исследовалось с помощью зависимых от времени характеристик адгезии внутри популяции клеток. Представленная авторами динамика качественно похожа на рост инвазивного злокачественного образования, в частности, такого как инфильтративный рак молочной железы. Исследование многоклеточных

структур (солидная, кривозная, папиллярная) было проведено в работе [5]. Авторами была продемонстрирована их эволюция. Определены параметры, при которых возникают эти структуры, исследована динамика роста и расположение клеток в раковом социуме. Исследуемые структуры были классифицированы в терминах «сложность–энтропия». Что касается исследования образования малоклеточных структур, то здесь в основном рассматривают инвазию дискретных групп раковых клеток и их метастатическое распространение. Так, в работе [9] было рассмотрено метастазирование отдельными раковыми клетками под влиянием ферментов, влияющих на ремоделирование тканей, как основного фактора инвазивного распространения. В работе [6] предложена многоклеточная дискретная модель с индивидуальной динамикой, которая учитывает перерождение клеток за счет нарушения циркадного ритма.

В целом, можно отметить, что развитие подходов к моделированию опухолей развивается от упрощенных феноменологических моделей с небольшим числом степеней свободы и игнорированием индивидуальных особенностей отдельных клеток ко всё более сложным моделям с большим числом степеней свободы и учетом индивидуальной клеточной динамики. Этот тренд отражает как развитие возможностей вычислительной техники, так и изменение концепции самой раковой ткани.

В данной работе мы предлагаем двумерную хемомеханическую математическую модель структурообразования малых групп раковых клеток в эпителиальной ткани, которая включает в себя элементы с индивидуальной динамикой. Результаты численного моделирования сравниваются с данными медико-биологических наблюдений.

### **МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОБРАЗОВАНИЯ МАЛОКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР**

Существует несколько классификаций эпителиальных тканей. Мы рассматриваем простой однослойный эпителий, что позволяет нам считать его двумерным. Такое допущение существенно упрощает построение математической модели [2, 15]. Как известно, реальная клетка в свободном состоянии (вне ткани) довольно подвижна за счет цитоскелета, который позволяет принимать ей весьма причудливые формы. Такое поведение весьма непросто моделировать, особенно имея в виду большой ансамбль взаимодействующих клеток. Поэтому элемент среды должен быть задан настолько просто, насколько это возможно для удешевления процесса расчета индивидуальной динамики. Предлагаемая модель включает в себя динамику отдельных клеток, представленных в виде многоугольников. Число сторон многоугольника (клетки) является индивидуальной особенностью каждой клетки и может динамически меняться в ходе её эволюции. Мы накладываем ограничение на изменение формы клеток, запрещая такие деформации, которые приводят к внутренним углам при вершинах многоугольников больших, чем 180 градусов. На самом деле реальная свободная клетка может вытягивать отдельные свои части настолько далеко, что ограничение выше, как правило, нарушается. Однако мы исследуем поведение клеток в ткани, где все они плотно и без просветов примыкают друг к другу (рис. 2). В этом случае сильные деформации клеток уже происходят крайне редко. Поэтому наше предположение выглядит вполне обоснованным.

Начальным состоянием системы может быть либо заполнение плоскости правильными гексагональными ячейками («паркет» из гексагонов), либо случайным набором многоугольников, заполняющих плоскость. Первый подход не очень физичен, так как, хотя гексагоны и являются очень популярной формой в природе (пчелиные соты, конвективные ячейки Рэлея–Бенара, форма молекулы графена и др.), реальный эпителий устроен сложнее. Однако форма гексагона наиболее близка к окружности и

является энергетически выгодной формой для клетки. Кроме того, задание одних и тех же начальных условий в численных экспериментах задаёт правильный фон для набора статистики поведения клеток. Таким образом, в качестве начального условия для ткани мы задаём гексагональный паркет. Более того, динамическая система откалибрована таким образом, что и далее в ходе эволюции наиболее вероятной формой многоугольника является гексагон [2, 15].

Перечислим минимальный набор свойств, которыми должна обладать разрабатываемая математическая модель:

- динамически изменяемые форма и размер клетки в процессе эволюции ткани из-за меняющихся локальных механических свойств среды;
- пролиферация клеток ткани при определённых условиях эволюции;
- наличие механизма интеркаляции для снятия локальных напряжений в ткани эпителия;
- перемещение клеток в ткани эпителия посредством механизма интеркаляции;
- обмен химическими сигналами между соседними клетками эпителия через общую границу (см. рис. 2);
- конструирование обратных связей между химическими сигналами и биомеханическими свойствами ткани.

Как известно, для поддержания жизни клетки ей необходимо потреблять питательные вещества, которые поступают как из базальной мембраны, так и ближайшего кровеносного сосуда. Получив необходимое количество вещества, клетка распределяет его остатки между соседними клетками. Хотя процесс переноса веществ в клетках весьма сложный, проще всего смоделировать его с помощью межклеточной диффузии, уравнение которой для каждой клетки можно записать следующим образом:

$$\frac{dC_i}{dt} = \sum_{i \in \text{adj}(j)} J_{ij} - \beta_C C_i, \quad J_{ij} = \alpha L_{ij} (C_j - C_i), \quad (1)$$

где  $C_i$  – концентрация вещества;  $\beta_C$  – коэффициент деградации, интерпретируемый как скорость потребления клеткой этого вещества;  $J_{ji}$  – поток вещества  $C$  из клетки  $j$  в клетку  $i$ ;  $\alpha$  – коэффициент диффузии;  $L_{ji}$  – длина ребра между  $j$ - и  $i$ -клетками. Будем полагать, что внутри одной клетки концентрация вещества релаксирует настолько быстро, что в любой момент времени мы можем считать её постоянной в пределах данной клетки. Таким образом, суммирование в слагаемом (1) ведётся по всем

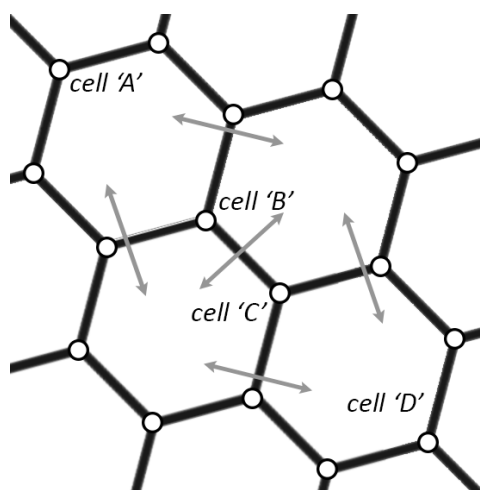


Рис. 2. Схематическое изображение модели эпителиальной ткани с клетками, задаваемыми многоугольниками и обменивающимися химическими сигналами. Белыми точками отмечены вершины, на которые действуют силы

соседним клеткам, которые вносят вклад в общий диффузионный поток. Химический сигнал  $C$  служит непосредственной командой для изменения локальных механических свойств ткани. В свою очередь механика клетки меняет условия для формирования сигнала  $C$  и может как ослаблять, так и усиливать его. Так формируется хомоэластичность среды. Как известно, клеточную ткань с точки зрения физики можно считать хомоэластомером, т.е. таким материалом, свойства которого существенно меняются под воздействием градиентов концентраций химических веществ.

Для внесения гетерогенности в свойства среды мы вводим дискретную функцию состояния  $Z$ , которая принимает только два значения:  $Z = 0$  – здоровая клетка и  $Z = 1$  – раковая клетка. Это позволяет маркировать клетки из двух разных сообществ и задавать для каждого свой набор значений управляющих параметров, которые определяют совокупность хомомеханических свойств здоровой и опухолевой ткани в однородном состоянии. Такой подход позволяет иметь отдельный доступ к каждому сообществу клеток и управлять его свойствами с помощью обратных связей.

Описанный подход может быть легко обобщен на случай большего числа клеточных сообществ. Некоторые модели возникновения опухолей вводят до 6 промежуточных фаз состояния клетки на пути её перерождения в раковую. Однако в данной работе мы ограничиваемся только двумя сообществами.

Важным элементом предлагаемой модели является представление карциномы как гетерогенного сообщества клеток. Выше был предложен первый шаг в направлении учёта неоднородной структуры опухоли – введение разных видов клеток в ткани. Однако этого недостаточно, так как перед нами стоит задача корректировать поведение отдельных клеток при изменении внешних условий. Принципиальным инструментом идентификации фенотипа каждой клетки в опухоли является этап ЭМ-перехода, на котором находится данная клетка. В клинических условиях фенотип клетки может быть определён с помощью измерения уровня экспрессии интегринов [13], которые позволяют вычислить индекс ЭМ-перехода. В реальной ткани клетка меняет свой фенотип, а затем начинает вести себя соответствующе. В нашей модели этот процесс определяется положением клетки в опухоли и зависит от её окружения. При моделировании мы впервые предложили этот подход в работах [1, 6], в которых исследовались формы коллективного поведения больших групп раковых клеток. Однако и для малых групп, а также отдельных клеток этот подход вполне применим.

Обозначим индекс ЭМ-перехода для  $i$ -й клетки как  $S_i$  и отнормируем его значение таким образом, чтобы значение  $S = 0$  отвечало эпителиальному (Э) фенотипу, а значение  $S = 1$  – мезенхимальному (М) фенотипу. При этом промежуточные значения соответствуют смешанному ЭМ-фенотипу. Математически вычисление индекса можно определить через функцию состояния клетки:

$$S_i = \frac{1}{N} \left( N_0 - \sum_{j \in \text{adj}(i)} Z_j \right), \quad (2)$$

где  $N_0$  – общее число клеток вокруг раковой клетки. Суммирование в (2) ведётся по соседним клеткам. Выражение в скобках определяет число здоровых клеток среди соседей  $i$ -й раковой клетки. Таким образом, значение переменной  $S$  определяет фенотип раковой клетки. Переменная  $S$  принимает дискретные значения, так как количество соседей у любой клетки хотя и меняется в ходе эволюции, но всегда остаётся конечным.

В случае моделирования структурообразования малых групп миграции ИКНТ принципиально новым элементом модели является задание обратной связи эластичной энергии ткани от концентрации питательного элемента, распределенного в среде. Запишем потенциальную энергию всей эпителиальной ткани следующим образом:

$$E = \frac{1}{2} \sum_{cells} [\eta(A - A_0)^2 + \sum_{edges} \mu_{ij} L_{ij}^2]. \quad (3)$$

Первое слагаемое в сумме справа отвечает за сопротивление среды по отношению к отклонению размеров клеток от стандартного значения в состоянии покоя, а второе слагаемое описывает изменение периметра клеток. Здесь  $\eta$  – коэффициент эластичности, параметр, отвечающий за сохранение исходной площади клетки  $A_0$ , а суммирование ведётся по всем клеткам рассматриваемой системы. Сумма второго слагаемого осуществляется по числу сторон клетки, где

$$\mu_{ij} = \mu_0 - \beta C_i, \quad (4)$$

а  $\mu_0$  и  $\beta$  – выступают как управляющие параметры задачи.

Введенный с помощью формул (1)–(4) механизм обратной связи между положением клетки в пространстве и её свойствами эластичности позволяет манипулировать индивидуальными свойствами отдельных клеток при описании явлений в малых группах раковых клеток. Как известно, раковые клетки осуществляют синтез белков [3], способствующих размягчению здоровой ткани при миграции и инвазии раковых клеток. Обозначим концентрацию синтезируемого белка злокачественной клеткой как  $C_i$ . Второе слагаемое в уравнении (4) непосредственно влияет на коэффициент  $\mu$ , ответственный за сохранение среднего периметра клетки. Таким образом, второе слагаемое в выражении (3) адаптивным образом зависит от тех условий, в которых находится клетка. В случае локального уменьшения коэффициента  $\mu$  вырастает вероятность спонтанного растяжения клетки под действием внешних сил. А это, в свою очередь, стимулирует интеркаляцию и самодвижение раковых клеток.

Эпителиальная ткань эволюционирует посредством перемещения узлов клеток. Вектор механической силы, действующей на  $i$ -й узел (узлы многоугольника отмечены на рис. 1 белыми точками), определяется обычным образом – градиент потенциальной энергии (3) по радиусу-вектору  $\mathbf{R}_i$   $i$ -го узла. Смещение узлов приводит к деформации клетки.

Остановимся на уравнении движения клеток. В случае здорового эпителия клетки включены в общий пласт, связаны с соседями десмосомными связями и не могут перемещаться по ткани. В этом случае уравнение движения для такой среды не нужно. Но, как было описано выше, клетки иногда получают команду двигаться. Например, такая ситуация складывается при миграции раковых клеток в здоровой ткани. Для моделирования движения клеток в эпителиальной ткани наиболее приемлемым аппаратом является механика Аристотеля. В уравнении движения Аристотеля силы напрямую определяют скорость движения объекта. С учетом этого уравнение для смещения узлов клетки будет выглядеть следующим образом:

$$\mathbf{V}_i = \frac{d\mathbf{R}_i}{dt} = K \mathbf{F}_i H(|\mathbf{F}_i| - F_0), \quad (5)$$

где  $H$  – функция Хэвисайда;  $K$  – коэффициент мобильности;  $F_0$  – критическая сила, ниже которой узел остаётся неподвижным. Здесь  $F_0$  гарантирует, что любое локальное движение в среде начинается, если внешняя сила превышает некоторый порог. Это необходимо для придания общей устойчивости и определённой инертности ткани.

Важное свойство клеточной ткани – деление. Для клеток в модели предполагается, что вероятность  $p_{div}$  деления клетки зависит от количества её сторон:

$$p_{div} = p_0 q^{n-6}, \quad (6)$$

где  $p_0$  и  $q$  – параметры задачи. Деление клеток с большим числом сторон предпочтительно, хотя наиболее выгодной формой клетки остаётся гексагон. При делении новая клетка заносится в список и начинает свою эволюцию в ткани. При этом она наследует от материнской клетки мгновенные значения химических и механических полей в момент деления. Таким образом, алгоритм имитирует митоз. Деление происходит таким образом, как это показано на рис. 3 (слева). Ещё одно важное свойство эпителия – процесс интеркаляции. Он необходим для ослабления избыточных напряжений, оказываемых на клетку в ткани [11]. Простейший алгоритм интеркаляции запишем следующим образом

$$P_{int} = \begin{cases} 1, & l_i < l_0, \\ 0, & l_i \geq l_0. \end{cases} \quad (7)$$

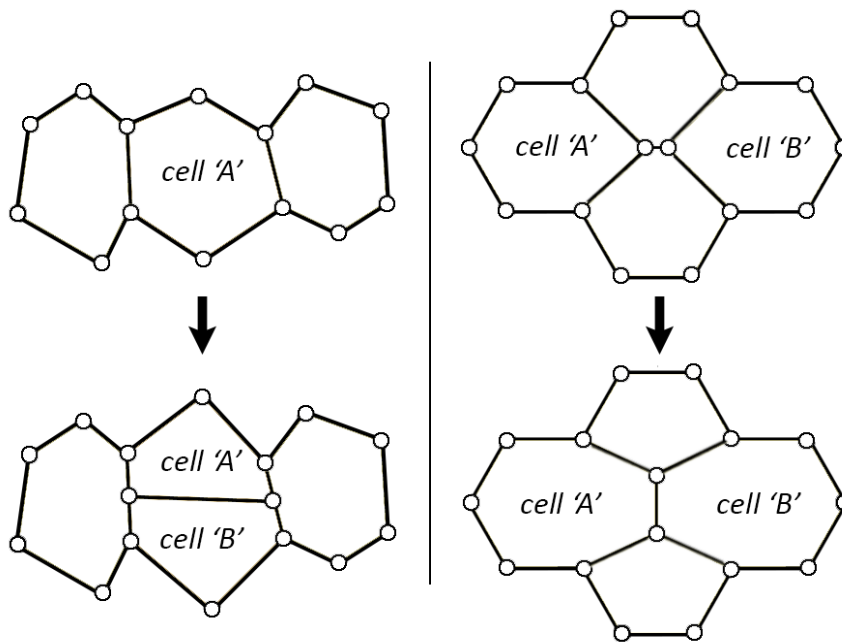


Рис. 3. Механизмы пролиферации (слева) и интеркаляции (справа)

Алгоритм (7) срабатывает, если перемычка между клетками становится меньше критического значения  $l_0$  (рис. 3, справа). Механизмы пролиферации и интеркаляции (см. рис. 3) позволяют клеткам модели динамически менять размер и форму за счёт изменения количества вершин многоугольника и перемещения вершин под действием внешних сил. Таким образом, каждая клетка в модели испытывает ряд хемомеханических воздействий, под влиянием которых она эволюционирует со всей системой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

### Механика одиночных раковых клеток в ткани эпителия

Сформулируем начальные условия задачи для этого численного эксперимента. В здоровой клеточной ткани, которая состоит из 1560 клеток, заполняющих гексагональный «паркет», случайно разбросаны 12 раковых клеток, которые также представлены гексагонами (рис. 4, *a*). Каждая раковая клетка инициирует линейный поток белка (рис. 4, *б*), описываемый следующим уравнением



$$J_i^{(0)} = \alpha L_i (C_0 - C_i). \quad (8)$$

Акт интеркаляции совершает то ребро клетки, которое имеет наименьшую энергию, вычисляемую произведением второго слагаемого уравнения (3)

$$p_{int} = 1, \quad \min_i^{edges} (\mu_i L_i^2). \quad (9)$$

Таким образом, раковые клетки ослабляют связи вокруг себя и им энергетически выгоднее совершать интеркаляцию в направлении друг к другу. За счёт этого раковые клетки начинают совершать движение в клеточной ткани.

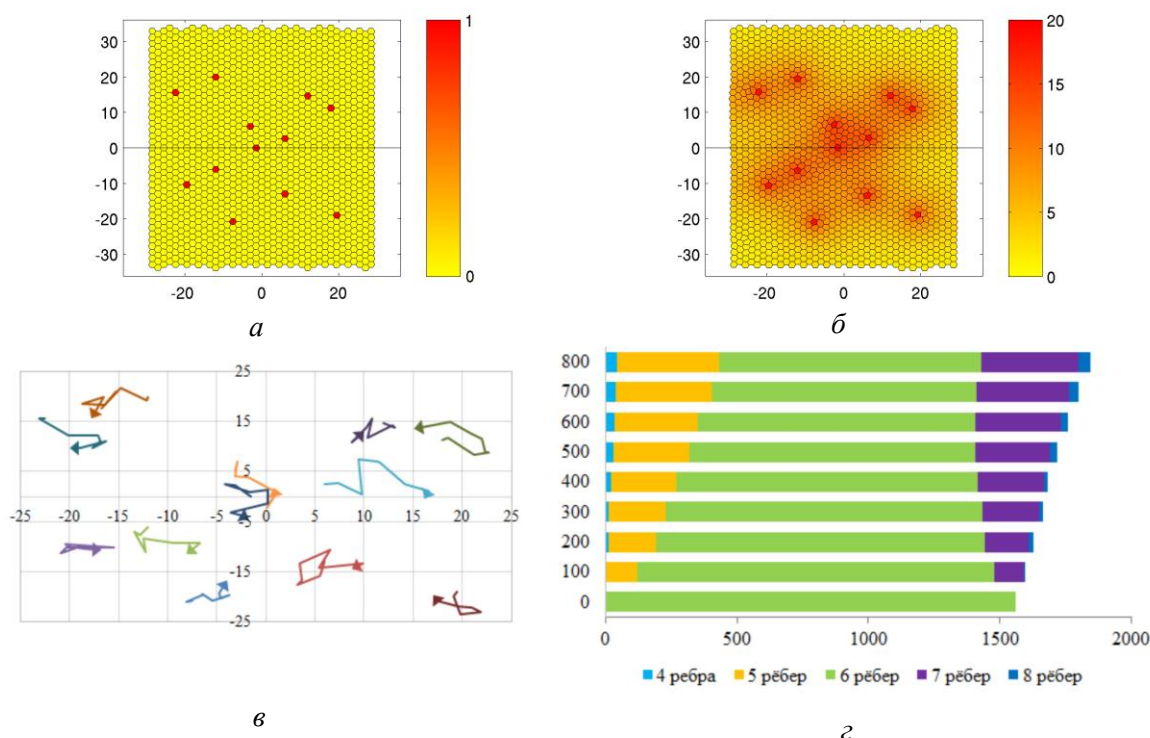


Рис. 4. Поле состояния клеток в начальный момент времени (а); поле концентрации белкового сигнала, инициируемого раковыми клетками, в момент времени  $t = 50$  (б); траектории движения раковых клеток (в); распределение клеток по числу сторон (г). Значения параметров, использованные в расчёте: механика ткани  $\eta = 4,5$ ,  $\mu_0 = 0,2$ ,  $\beta = 0,01$ ,  $A_0 = 2,598$ ,  $F_0 = 0,01$ ,  $K = 1,0$ ; диффузионный обмен:  $\alpha = 1,0$ ,  $\beta_C = 0,02$ ; деление и интеркаляция  $l_0 = 0,01$ ,  $p_0 = 0,0002$ ,  $q = 1,4$ ,  $p_0^{cancer} = 0,0$

Вероятность деления для раковых клеток была принята равной нулю. Это было сделано для того, чтобы число раковых клеток не менялось в ходе эволюции и можно было наглядно продемонстрировать траекторию перемещения клеток (рис. 4, в). На рис. 4, г представлено распределение клеток по числу сторон. Можно заметить, что со течением времени происходит нарушение первоначальной гексагональной структуры ткани, о чём свидетельствует уменьшение числа клеток с шестью гранями. Это связано с движением раковых клеток за счет механизма интеркаляции, а также из-за процесса деления здоровых клеток.

### Структурообразование малых групп раковых клеток

Начальные условия идентичны предыдущему примеру. В клеточной ткани случайным образом были разбросаны 12 раковых клеток, которые инициируют линейный поток белка (8). Но в этом случае, раковые клетки способны к митотическому делению, при котором все значения параметров материнской клетки передаются в момент деления дочерним клеткам. Деление происходит при достижении клеткой определённого уровня потенциальной энергии  $E_0$ :

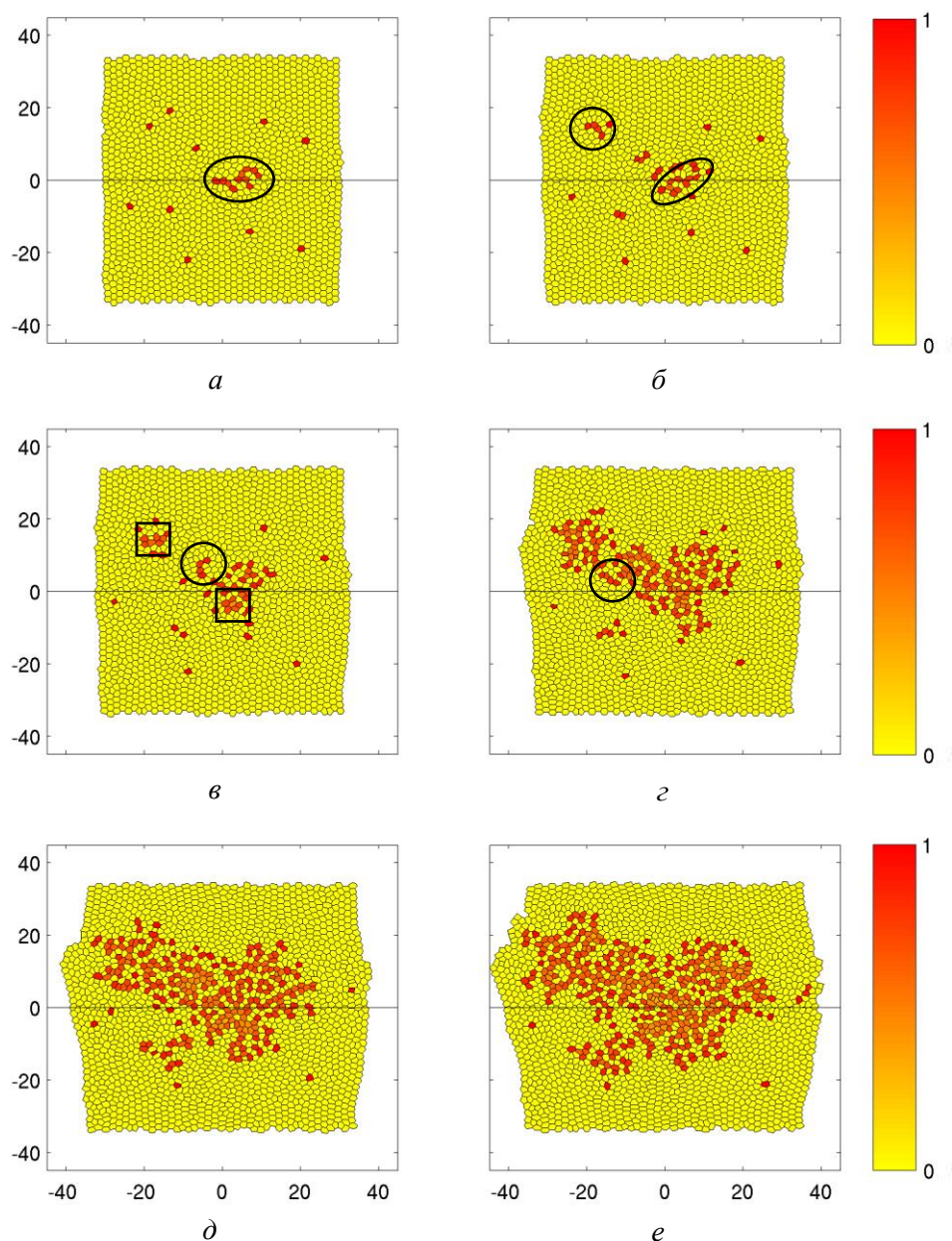


Рис. 5. Эволюция малоклеточных структур ИКНТ. На представленных полях отображена функция состояния клеток в моменты времени: а) 100; б) 200; в) 300; г) 400; д) 500; е) 600. Значения параметров, использованные в расчёте: механика ткани  $\eta = 4,5$ ,  $\mu_0 = 0,2$ ,  $\beta = 0,01$ ,  $A_0 = 2,598$ ,  $F_0 = 0,01$ ,  $K = 1,0$ ; диффузионный обмен:  $\alpha = 1,0$ ,  $\beta_C = 0,02$ ; деление и интеркаляция  $l_0 = 0,01$ ,  $p_0 = 0,0002$ ,  $q = 1,4$ ,  $p_0^{cancer} = 0,0035$ ,  $E_0 = 10,0$

$$p_{div} = N(E - E_0) p_0 q^{n-6}, \quad (10)$$

что означает возникновение определенного напряжения ткани вокруг клетки.

Ниже представлены кадры динамики структурообразования малоклеточных групп ИКНТ через равные промежутки времени (рис. 5). Так, на рис. 5, *a* наблюдаются две трабекулярные структуры (выделены окружностью), которые образованы одним рядом раковых клеток [3]. Наблюдения за поведением системы в численном эксперименте позволяют описать механизм появления трабекулы. У раковой клетки появляется предпочтительное направление, в которое её тянет. Если порог потенциальной энергии достигается до того, как клетка интеркалирует для снятия напряжения, то она делится. Затем процесс повторяется. При предпочтительной интеркаляции трабекула может изменить направления своего вытягивания и постепенно изгибаться. На рис. 5, *б* продемонстрировано объединение двух трабекулярных структур (выделены в центре поля) и появление новой трабекулы, состоящей из трёх клеток. Можно заметить, что на практике трабекулы также появляются ансамблями (см. рис. 1, *д*). Хорошо видно, что трабекулы координируют свои направления, делая среду анизотропной.

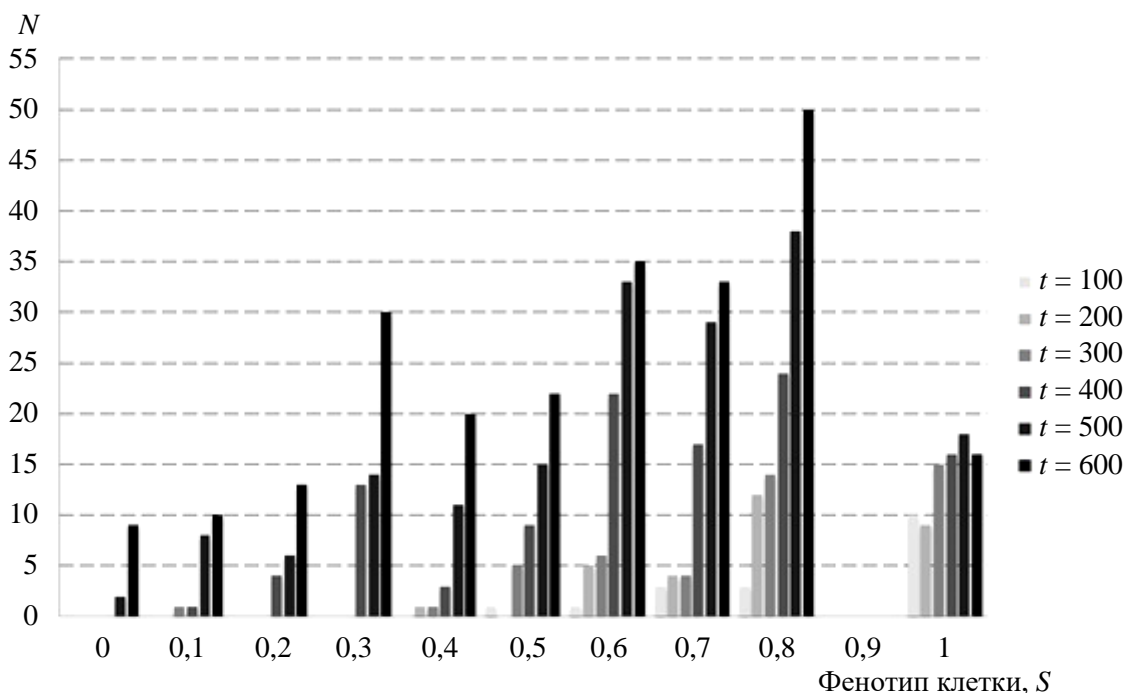


Рис. 6. Распределение клеток по индексу S в разные промежутки времени

Рис. 5, *в* содержит альвеолярные структуры (выделены квадратом), которые представлены из скоплений опухолевых клеток округлой формы или немного неправильной формы. Это напоминает реальные структуры, наблюдаемые в гистологических срезах опухолей (см. рис. 1, *a*). Также продолжается появление новых трабекулярных структур. В момент, представленный на рис. 5, *г*, появляется большое многообразие структур, состоящих из малых групп раковых клеток. Они начинают объединяться и становится трудно идентифицировать конкретные типы. Но всё же представляется возможным различить отдельные трабекулярные структуры. Также отметим, что альвеолярные структуры являются центром разрастания карциномы, так как вокруг них наблюдается наибольший прирост раковых клеток. На рис. 5, *д* и *е* проиллюстрировано образование ИКНТ, так как идентификация конкретной структуры становится невозможной. Наблюдаются скопления клеток, идентифицируемые как

солидная структура, для которых характерно наличие раковых клеток с Э фенотипом ( $S = 0$ ) (рис. б). На протяжении всего процесса, проиллюстрированного на рис. 5, *a–e*, число злокачественных клеток с фенотипом  $S = 1$  увеличивается примерно в 1,5 раза, что характерно для ИКНТ. Такое проявление авторы работы [17] называют образованием метастатических семян, так как подобные одиночные клетки имеют высокий потенциал к дальнейшему проявлению метастазирования.

Интересным типом малоклеточных структур является тубулярная карцинома. Нам не удалось в рамках предложенной модели выделить в чистом виде тубуляры. Можно, однако, предположить, что тубуляры образуются из трабекул, которые обвивают неоднородности среды круглой формы. На это указывают несколько разомкнутых тубуляров, которые более всего похожи на трабекулы (см. рис. 1, *e*).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе обсуждается построение дискретной математической модели структурообразования малых групп раковых клеток, состоящей из большого числа элементов. Каждый элемент модели (клетка) описывается деформируемым многоугольником, который обладает индивидуальным поведением. Приведены примеры численного расчёта по перемещению одиночных раковых клеток под воздействием хемомеханических полей в ткани эпителия и структурообразования малых групп раковых клеток.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарны Российскому фонду фундаментальных исследований (грант № 20-31-90024) за финансовую поддержку работы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Красняков И.В., Брацун Д.А., Письмен Л.М. Математическое моделирование роста карциномы при динамическом изменении фенотипа клеток // Компьютерные исследования и моделирование. – 2018. – Т. 10, № 6. – С. 879–902.
2. Красняков И.В., Брацун Д.А., Писмен Л.М. Математическое моделирование роста эпителиальной ткани // Российский журнал биомеханики. – 2020. – Т. 24, № 4 – С. 439–454.
3. Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Денисов Е.В., Вторушин С.В., Перельмутер В.М.. Инвазия опухолевых эпителиальных клеток: механизмы и проявления // Acta Naturae. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 18–31.
4. Кучумов А. Г. Математическое моделирование и биомеханический подход к описанию развития, диагностики и лечения онкологических заболеваний // Российский журнал биомеханики. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 42–69.
5. Bratsun D.A., Krasnyakov I.V., Pismen L.M. Biomechanical modeling of invasive breast carcinoma under a dynamic change in cell phenotype: collective migration of large groups of cells // Biomechanics and Modeling in Mechanobiology. – 2019. – Vol. 19. – P. 723–743. DOI: 10.1007/s10237-019-01244-z
6. 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, no. 1. – P. 107–132. DOI: 10.1007/s10867-015-9395-y
7. Denisov E.V., Skryabin N.A., Gerashchenko T.S., Tashireva L.A., Wilhelm J., Buldakov M.A., Sleptcov A.A., Lebedev I.N., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V., Cherdyntseva N.V., Perelmuter V.M. Clinically relevant morphological structures in breast cancer represent transcriptionally distinct tumor cell populations with varied degrees of epithelial-mesenchymal transition and CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup> stemness // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, no. 37. – P. 61163–61180. doi: 10.18632/oncotarget.18022
8. Domschke P., Trucu D., Gerisch A., Chaplain M.A.J. Mathematical modelling of cancer invasion: Implications of cell adhesion variability for tumour infiltrative growth patterns // Journal of Theoretical Biology. – 2014. – Vol. 361. – P. 41–60. DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.07.010

9. Franssen L.C., Lorenzi T., Burgess A., Chaplain M.A.J. A mathematical framework for modelling the metastatic spread of cancer // *Bulleten of Mathematical Biology*. – 2019. – Vol. 81. – P. 1965–2010. DOI: 10.1007/s11538-019-00597-x
10. Friedl P., Locker J., Sahai E., Segall J.E. Classifying collective cancer cell invasion // *Nature Cell Biology*. – 2012. – Vol. 14, no. 8, – P. 777–783. DOI: 10.1038/ncb2548
11. Guillot C., Lecuit T. Mechanics of epithelial tissue homeostasis and morphogenesis // *Science*. – 2013. – Vol. 340. – P. 1185–1189. DOI: 10.1126/science.1235249
12. Johnston S.T., Simpson M.J., Plank M.J. Lattice-free descriptions of collective motion with crowding and adhesion // *Physical Review E*. – 2013. – Vol. 88, no. 6. – P. 062720. DOI: 10.1103/PhysRevE.88.062720
13. Lamouille S., Xu J., Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2014. – Vol. 15, no. 3. – P. 178–196. DOI: 10.1038/nrm3758
14. Roberto M., Sandrine E.-M. The front and rear of collective cell migration // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2016. – Vol. 17, no. 2. – P. 97–109. DOI: 10.1038/nrm.2015.14
15. Salm M., Pismen L.M. Chemical and mechanical signaling in epithelial spreading // *Phys. Biol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 026009. DOI: 10.1088/1478-3975/9/2/026009
16. Sinn H.P., Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition // *Breast Care (Basel)*. – 2013. – Vol. 8. – P. 149–154. DOI: 10.1159/000350774
17. Tashireva L.A., Zavyalova M.V., Savelieva O.E., Gerashchenko T.S., Kaigorodova E.V., Denisov E.V., Perelmuter V.M. Single tumor cells with epithelial-like morphology are associated with breast cancer metastasis // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 50. DOI: 10.3389/fonc.2020.00050
18. Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W. World cancer report: cancer research for cancer prevention. – Lyon, 2020. – 611 p.

## MATHEMATICAL MODELLING OF THE FORMATION OF SMALL CELL GROUPS OF INVASIVE CARCINOMA

I.V. Krasnyakov, D.A. Bratsun (Perm, Russian Federation)

According to the latest research, cancer is a complex biosystem that develops in time and space. This means that cancer cells differ from each other in their function in the tumor. They are involved in various interactions with their microenvironment and compete for available nutrients for reproduction and survival. Identifying a specific structural type in the growth of a malignant tumor is one of the main problems today in oncology. The other no less important problem of mathematical modelling in oncology is the heterogeneity of a malignant neoplasm. In this work, we propose a chemomechanical model of the structure formation of small groups of cancer cells of invasive carcinoma of a non-special type. The model suggests that carcinoma is a heterogeneous mass of cells of different phenotypes that perform different functions in the tumor. Each cell is represented by an elastic polygon that changes its shape and size as the tissue develops. Numerical modelling implements various subtypes of invasive carcinoma of a non-special type structure. The patterns are compared with morphological structures previously identified in clinical studies.

**Key words:** cancer modelling, collective cell migration, chemomechanical interaction, invasive carcinoma of a non-special type, tumor structures.

*Получено 20 апреля 2021*