

مجله فیزیک کاربردی دانشگاه الزهرا (س)

شماره ۲، پاییز و زمستان ۱۳۹۱

مدل‌های تصادفی برای رشد تومور در (۱+۱) بعد

مهشید طهرانی مقدم^۱

پونه سعادت کیا^۲

امیر علی مسعودی^۳

تاریخ دریافت: ۹۱/۷/۱۳

تاریخ تصویب: ۹۱/۱۱/۹

چکیده

شواهد آزمایشگاهی قوی و آنالیز مقیاس بندی نشان داده است که رشد تومورها متعلق به کلاس جهانی MBE ^۴ هستند. این نوع رشد توسط سه ویژگی توصیف می‌شود: (۱) نرخ رشد خطی (۲) محدودیت تکثیر سلول در حاشیه تومور (۳) انتشار سطحی سلول‌ها در لبه در حال رشد. تمامی این حالت‌ها به صورت تجربی نیز مشاهده شده‌اند. معادلات دیفرانسیل جزئی تصادفی برای تومورهای (۱+۱) بعدی، با تقارن‌های صحیح هندسه تومور معرفی شده‌اند که

^۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک، دانشگاه الزهرا (س)

^۲. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک، دانشگاه الزهرا (س)

^۳. دانشیار فیزیک، دانشگاه الزهرا (س)؛ masoudi@alzahra.ac.ir

به عنوان یک رهیافت آماری بعضی از ساز و کارهای اساسی رشد تومور را بازتولید کنند. در مقاله حاضر با اضافه کردن جمله $1/2$ - به جمله مشخصه Γ در حالت (۱+۱) بعدی، مدل کلی تری از رشد تومور به دست می‌آید که با حل آن در می‌یابیم با وجود این تقریب، تومور زودتر به حالت متقارن شعاعی می‌رسد و رشدش مطلوب‌تر خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: رشد تومورها، کلاس جهانی MBE، معادلات

دیفرانسیل جزئی تصادفی، نرخ رشد خطی، انتشار سطحی سلول‌ها

۱- مقدمه

در طبیعت سیستم‌های زیادی وجود دارند که با استفاده از بعضی ابزارهای هندسه فراکتالی مثل آنالیز مقیاس‌بندی و همچنین با مدل کردن آن‌ها توسط معادلات دیفرانسیل جزئی تصادفی، به خوبی توصیف می‌شوند [6-1]. یکی از این موارد، رشد تومور است. رشد تومورها یکی از جالب‌ترین موضوعات مورد مطالعه در زمینه سیستم‌های رشد تصادفی است که به خاطر فراوانی کاربرد‌های آن در علم پزشکی، تحقیقات و آزمایش‌های دقیق و مهمی روی رشد آنها انجام شده و در حال انجام است؛ از جمله مجموعه آزمایش‌های تجربی دقیق روی تومورها و کولنی‌های سلول. این نمونه‌ها توسط روش‌های مقیاس‌بندی آنالیز شده‌اند. از این طریق مشخص شد که رشد تومورها متعلق به کلاس جهانی MBE هستند [۲ و ۵]. در این دینامیک انتشار سطحی به عنوان یک مکانیزم مطلوب برای رشد بهتر تومور شناخته شده است [۲].

معادله پیوسته توصیف‌کننده دینامیک MBE به صورت زیر است:

$$\partial_t h = -K\nabla^4 h + F + \eta(X, t) \quad (1)$$

که ارتفاع مرز، K ضریب انتشار سطحی و $\eta(X, t)$ یک نوبه گوسی با میانگین صفر و F نرخ تقسیم سلولها است؛ همبستگی نیز به صورت

$$\langle \eta(X, t) \eta(X', t') \rangle = D \delta(X - X') \delta(t - t') \quad [5-10].$$

۲- جزئیات محاسبات

معادله رشد یک سطح ریمانی عمومی به فرم زیر است:

$$\partial_t \vec{r}(s, t) = \hat{n}(s, t) \Gamma[\vec{r}(s, t)] + \vec{\Phi}(s, t) \quad (2)$$

که $\vec{r}(s, t) = \{r_\alpha(s, t)\}_{\alpha=1}^{d+1}$ بردار سطح $d+1$ بعدی است که سطح $s = \{s^i\}_{i=1}^d$ را جاروب می کند و در فضای پارامتر تغییر می کند. در این معادله \hat{n} بردار عمود بر سطح در مکان \vec{r} است، Γ نیز سازوکار رشد معینی است که باعث رشد در جهت بردار عمود n می شود و Φ نیز نیرویی تصادفی است که بر سطح وارد می شود. در این حالت، قسمت مشخصه معادله باید شامل جمله ای باشد که انتشار سلولها را نشان می دهد [۵و۶]. پس اگر $\vec{r}(s, t)$ معادله مرز در حال رشد باشد، می توان یک معادله رشد کلی در حالت دینامیکی برای تحول مرز نوشت که از یک پتانسیل متغیر وابسته به $\vec{r}(s, t)$ مشتق شده باشد:

$$\partial_t \vec{r}(s, t) = -\frac{1}{\sqrt{g(s)}} \frac{\delta U[\vec{r}(s, t)]}{\delta \vec{r}(s, t)} \quad (3)$$

این پتانسیل به انحنا میانی مرز H بستگی دارد و می توان این وابستگی را به صورت بسط یک سری توان بیان کرد:

$$U = \int d^d s \sqrt{g} \sum_{i=0}^N K_i H^i = \sum_{i=0}^N U_i \quad (4)$$

از معادله کلی ۳ می توان جمله مربوط به سازوکار رشد تعیینی در حالت دینامیکی را که شامل توان های مختلفی از انحنا میانی مرز است، استخراج کرد:

$$\Gamma_i = -\frac{1}{\sqrt{g}} \hat{n} \cdot \frac{\delta U_i}{\delta \vec{r}} = K_i (H^{i+1} - i \Delta_{BL} H^{i-1} - i H^{i-1} \sum_{j=1}^d \lambda_j^2) \quad (5)$$

که λ_j ها ویژه مقادیر ماتریس ضرایب دومین فرم اساسی هستند و انحناهای اساسی مرز را بیان می کنند [۵].

برای توصیف رشد یک تومور ناعلاج، جملات تا مرتبه دوم بسط معادله ۵ را در حالت (۱+۱) بعدی استخراج می‌کنیم. جملات متناظر در مختصات قطبی چنین هستند:

$$\Gamma_0(d=1) = \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 r}{\partial \theta^2}, \Gamma_1(d=1) = 0, \Gamma_2(d=1) = -\frac{1}{r^4} \frac{\partial^4 r}{\partial \theta^4} \quad (6)$$

چون تغییرات تیز در مرز تومور وجود ندارد، نگه داشتن جملات خطی یک تقریب معتبر خواهد بود. بنابراین در عبارات بالا مشتقات مختلف Γ را نزدیک صفر خطی و مرتبط ترین جملات را حفظ می‌کنیم [۵ و ۶].

به نظر می‌رسد در مورد تومورهای ناعلاج، تنها جمله Γ_2 که مشتق چهارم Γ را دارد در دینامیک تومور ظاهر می‌شود. بنابراین در (۱+۱) بعد برای دینامیک مرز تومور خواهیم داشت:

$$\frac{\partial r}{\partial t} = \frac{-K}{r^4} \frac{\partial^4 r}{\partial \theta^4} + F + \frac{1}{\sqrt{r}} \eta(\theta, t), \quad (7)$$

طی آزمایش‌هایی مشخص شد که دینامیک MBE حاکم بر رشد تومورها می‌تواند تحت شرایطی تغییر کند. با تحریک و برانگیختن سیستم ایمنی، تعداد نوتروفیل‌ها در اطراف تومور زیاد می‌شود. نوتروفیل‌ها مانع انتشار سطحی سلول شده دینامیک جدیدی سازگار با کلاس QEW^۱ نتیجه می‌شود و مرز تومور میخکوبی می‌شود [۳ و ۴].

معادله توصیف کننده این دینامیک، به صورت زیر است:

$$\partial_t h = K \nabla^2 h + F + \eta(X, h) \quad (9)$$

که $\eta(X, h)$ یک اختلال فرونشاندن شده (سرد شده) با میانگین صفر است با همبستگی زیر:

$$\langle \eta(X, h) \eta(X', h') \rangle = D \delta(X - X') \Delta(h - h') \quad (10)$$

که Δ ماهیت اختلال فرونشاندن شده را نشان می‌دهد [۴-۵ و ۱۰].

فرض می‌کنیم $K_0 \sim D$ و K_2 مستقل از D است، که D شدت اختلال است. یعنی در اختلال بالا، مهم ترین و مرتبط ترین جمله K_0 است و در اختلال ضعیف چون اختلال به صورت یک نوبه دمایی رفتار می‌کند جمله K_2 با اهمیت خواهد شد [۵].

¹ Quenched Edward-Wilkinson

با استفاده از این حقایق می توانیم مدل کلی تری از رشد تومور در سیستم (۱+۱) بعدی

ارائه دهیم:

$$\frac{\partial r}{\partial t} = \frac{K_0}{r^2} \frac{\partial^2 r}{\partial \theta^2} - \frac{K_2}{r^4} \frac{\partial^4 r}{\partial \theta^4} + F + \frac{1}{\sqrt{r}} \eta(\theta, r), \quad (11)$$

در اینجا فقط جملات مشخصه معادله ۱۱ را بررسی می کنیم. بنابراین:

$$\frac{\partial r}{\partial t} = \frac{K_0}{r^2} \frac{\partial^2 r}{\partial \theta^2} - \frac{K_2}{r^4} \frac{\partial^4 r}{\partial \theta^4} + F \quad (12)$$

فرض می کنیم تومور در حالت اولیه از نظر شعاعی متقارن است، در نتیجه می توان یک حل متقارن شعاعی به صورت $r(t) = Ft + R_0$ برای آن در نظر گرفت. اگر ρ یک اختلال و آشفتگی کوچک باشد که به سیستم وارد می شود، می توان پایستگی خطی این حل را با جایگزینی $r(\theta, t) = r(t) + \rho(\theta, t)$ در معادله بالا نشان داد. معادله به دست آمده برای ρ چنین است:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \frac{K_0}{(Ft + R_0)^2} \frac{\partial^2 \rho}{\partial \theta^2} + \frac{-K_2}{(Ft + R_0)^4} \frac{\partial^4 \rho}{\partial \theta^4} \quad (13)$$

چون تابع ρ در θ تناوب 2π دارد، می توان آن را به صورت سری فوریه

$$\rho(\theta, t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} \rho_n(t) e^{in\theta}$$

در نتیجه مدهای فوریه از رابطه زیر تبعیت می کنند:

$$\frac{d\rho_n}{dt} = - \left[\frac{K_0 n^2}{(Ft + R_0)^2} + \frac{K_2 n^4}{(Ft + R_0)^4} \right] \rho_n, \quad (14)$$

که با حل آن داریم:

$$\rho_n(t) = \rho_n(0) \exp \left(\frac{K_2 n^4}{3F} \left[\frac{1}{(R_0 + Ft)^3} - \frac{1}{(R_0)^3} \right] + \frac{K_0 n^2}{F} \left[\frac{1}{R_0 + Ft} - \frac{1}{R_0} \right] \right) \quad (15)$$

معادله بالا نشان می دهد که تمام مدهای فوریه $n \neq 0$ این حل برای $t > 0$ به طور خطی پایا هستند. مُد $n = 0$ کم اهمیت است، زیرا به معنی اختلالات همگن در متغیر θ است. حالا می خواهیم مدل کلی تری از رشد تومور به دست آوریم. بدین ترتیب که برای یافتن توزیع های رابطه 6 فقط جملات خطی را نگه داریم و مشتقات مختلف I را نزدیک صفر خطی کنیم.

یکی از این جملات $\Gamma_0(d=1)$ است که برای به دست آوردن آن باید در جمله مشخصه Γ_i ، $i=0$ و $d=1$ را قرار داد که حاصل، عبارت زیر است:

$$\Gamma_0(d=1) = H \quad (16)$$

در حالت (۱+۱) بعد، H به صورت $H = \frac{-r^2 - 2(\partial_{\theta} r)^2 + r \partial_{\theta}^2 r}{[r^2 + (\partial_{\theta} r)^2]^{3/2}}$ می‌باشد؛ در نتیجه خواهیم داشت:

$$\Gamma_0(d=1) = \frac{-r^2 - 2(\partial_{\theta} r)^2 + r \partial_{\theta}^2 r}{[r^2 + (\partial_{\theta} r)^2]^{3/2}} \quad (19)$$

در حالت قبل برای به دست آوردن $\Gamma_0(d=1) = \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 r}{\partial \theta^2}$ از جمله $\partial_{\theta} r$ در صورت و مخرج و از جمله r^2 در صورت صرفنظر شده بود. حالا فقط جمله $\partial_{\theta} r$ را حذف و جمله r^2 را نگه می‌داریم. بنابراین خواهیم داشت:

$$\Gamma_0(d=1) = -\frac{1}{r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 r}{\partial \theta^2} \quad (20)$$

دوباره فرض می‌کنیم که $K_0 \sim D$ و K_2 مستقل از D است. در نتیجه می‌توانیم مدل کلی تری از رشد در (۱+۱) بعد به صورت زیر ارائه دهیم:

$$\frac{\partial r}{\partial t} = -\frac{K_0}{r} + \frac{K_0}{r^2} \frac{\partial^2 r}{\partial \theta^2} - \frac{K_2}{r^4} \frac{\partial^4 r}{\partial \theta^4} + F + \frac{1}{\sqrt{r}} \eta(\theta, r), \quad (21)$$

برای بررسی جمله مشخصه معادله ۲۱ جمله مربوط به نوفه را از این معادله حذف می‌کنیم؛ آنگاه:

$$\frac{\partial r}{\partial t} = -\frac{K_0}{r} + \frac{K_0}{r^2} \frac{\partial^2 r}{\partial \theta^2} - \frac{K_2}{r^4} \frac{\partial^4 r}{\partial \theta^4} + F \quad (22)$$

حال اگر یک اختلال کوچک ρ به سیستم اعمال کنیم، می‌توان $r(t) = Ft + R_0 + \rho(\theta, t)$ را در معادله جایگذاری کرد و عبارت زیر را به دست آورد:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\frac{K_0}{(Ft + R_0)} + \frac{K_0 \rho}{(Ft + R_0)^2} + \frac{K_0}{(Ft + R_0)^2} \frac{\partial^2 \rho}{\partial \theta^2} - \frac{K_2}{(Ft + R_0)^4} \frac{\partial^4 \rho}{\partial \theta^4} \quad (23)$$

چون ρ یک اختلال کوچک است، آن را از تمام جملات سمت راست معادله بالا به غیر از جمله اول حذف و بسط زیر را به جای جمله اول قرار می‌دهیم:

$$-\frac{K_0}{(Ft + R_0 + \rho)} = -\frac{K_0}{(Ft + R_0)} \left[1 - \frac{\rho}{(Ft + R_0)} \right] \quad (24)$$

با جایگذاری $\rho(\theta, t) = \sum_{n,m=-\infty}^{\infty} \rho_n(t) e^{in\theta}$ در معادله‌ی (۲۳) داریم:

$$\sum_{n=-\infty}^{\infty} \frac{\partial \rho_n(t)}{\partial t} e^{in\theta} = \sum_{n=-\infty}^{\infty} -\frac{K_0}{(Ft + R_0)} \delta_{n0} e^{in\theta} + \frac{K_0}{(Ft + R_0)^2} \sum_{n=-\infty}^{\infty} \rho_n(t) e^{in\theta} - \frac{K_0}{(Ft + R_0)^2} \sum_{n=-\infty}^{\infty} n^2 \rho_n(t) e^{in\theta} - \frac{K_2}{(Ft + R_0)^4} \sum_{n=-\infty}^{\infty} n^4 \rho_n(t) e^{in\theta} \quad (25)$$

بدین ترتیب مدهای فوریه برای اختلال اعمال شده به دست می‌آیند:

$$\text{if } n \neq 0 \rightarrow \frac{d\rho_n(t)}{dt} = -\frac{K_0}{(Ft + R_0)^2} \rho_n(t) - \frac{K_0}{(Ft + R_0)^2} n^2 \rho_n(t) - \frac{K_2}{(Ft + R_0)^4} n^4 \rho_n(t) \quad (26)$$

با حل این معادله خواهیم داشت:

$$\rho_n(t) = \rho_n(0) \exp\left(\frac{K_2 n^4}{3F} \left[\frac{1}{(R_0 + Ft)^3} - \frac{1}{(R_0)^3}\right] + \frac{K_0 n^2}{F} \left[\frac{1}{R_0 + Ft} - \frac{1}{R_0}\right] - \frac{K_0}{F} \left[\frac{1}{R_0 + Ft} - \frac{1}{R_0}\right]\right) \quad (27)$$

واضح است که به جز $n=0$ که بی اهمیت است، اختلال در طول زمان کاهش می‌یابد. برای به دست آوردن تابع همبستگی دو نقطه‌ای، اختلال را در عبارت زیر جایگذاری می‌کنیم:

$$\begin{aligned} d \langle \rho_n(t) \rho_m(t) \rangle &= \langle \rho_n(t+dt) \rho_m(t+dt) \rangle - \langle \rho_n(t) \rho_m(t) \rangle = \\ & \langle d\rho_n(t) \rho_m(t) \rangle + \langle \rho_n(t) d\rho_m(t) \rangle + \langle d\rho_n(t) d\rho_m(t) \rangle = \\ & \left[\frac{2K_0}{(R_0 + Ft)^2} - \frac{K_0(n^2 + m^2)}{(R_0 + Ft)^2} - \frac{K_2(n^4 + m^4)}{(R_0 + Ft)^4} \right] \langle \rho_n(t) \rho_m(t) \rangle dt \end{aligned} \quad (28)$$

اگر تابع همبستگی دو نقطه‌ای را $C_{n,m}(t) = \langle \rho_n(t) \rho_m(t) \rangle$ بگیریم، طبق عبارت بالا خواهیم داشت:

$$\frac{dC_{n,m}(t)}{C_{n,m}(t)} = \left[\frac{2K_0}{(R_0 + Ft)^2} - \frac{K_0(n^2 + m^2)}{(R_0 + Ft)^2} - \frac{K_2(n^4 + m^4)}{(R_0 + Ft)^4} \right] dt \quad (29)$$

و حل دقیق این معادله چنین می‌شود:

$$\begin{aligned} C_{n,m}(t) = C_{n,m}(0) \exp\left(-\frac{2K_0}{F} \left(\frac{1}{R_0 + Ft} - \frac{1}{R_0}\right) + \frac{K_0(n^2 + m^2)}{F} \left(\frac{1}{R_0 + Ft} - \frac{1}{R_0}\right) + \frac{K_2(n^4 + m^4)}{3F} \left(\frac{1}{(R_0 + Ft)^3} - \frac{1}{(R_0)^3}\right)\right) \end{aligned} \quad (30)$$

حال برای محاسبه تابع همبستگی دو نقطه‌ای اختلال در معادله ۱۵ که بدون اضافه کردن جمله $-1/r$ به $\Gamma_0(d=1)$ به دست آمده، خواهیم داشت:

$$C_{n,m}(t) = C_{n,m}(0) \exp\left(\frac{K_0(n^2 + m^2)}{F} \left(\frac{1}{R_0 + Ft} - \frac{1}{R_0}\right) + \frac{K_2(n^4 + m^4)}{3F} \left(\frac{1}{(R_0 + Ft)^3} - \frac{1}{(R_0)^3}\right)\right) \quad (31)$$

۳- نتیجه گیری

با مقایسه معادلات ۱۵ و ۲۷ درمی‌یابیم که رابطه ۲۷ زودتر به حالت تقارن شعاعی می‌رسد و انتشار سطحی که مسئول بازتوزیع چگالی سلولی بعد از شکست فرم متقارن آن است، در این حالت سریعتر انجام می‌گیرد.

به نظر می‌رسد، نگه داشتن بقیه جملات خطی در $\Gamma_2(d=1)$ ، همین نتیجه را به ما می‌دهد. به عبارت دیگر، هر جمله خطی که به $-\frac{1}{r^4} \frac{\partial^4 r}{\partial \theta^4}$ اضافه می‌شود بعد از اعمال اختلال، سیستم را زودتر به فرم شعاعی متقارن اولیه $R(t)$ می‌رساند. حذف جملات غیر خطی به این دلیل است که چون از ابتدا فرض کردیم تغییرات تیز در مرز تومور وجود ندارد، پس فقط نگه داشتن جملات خطی در مسأله یک تقریب معتبر خواهد بود.

همچنین با دقت در معادلات ۳۰ و ۳۱ متوجه می‌شویم که اولاً در هر دو معادله با افزایش مدهای فوریه (n و m) و زمان (t) همبستگی اختلال در دو نقطه متفاوت روی مرز کاهش می‌یابد. ثانیاً در معادله ۳۰ این کاهش سریعتر اتفاق می‌افتد. به عبارت دیگر، اثر اختلال در این حالت بیشتر است.

۴- منابع

- [1] A.L. Barabasi H.E. and Stanley, "Fractal Concepts in Surface Growth", Cambridge Univ. Press, Cambridge (1995).
- [2] A. Bru, S. Albertos, J.L. Subiza, J.L. Garcia-Asenlo, and I. Bru, *Biophys. J.* **88** (2003) 2948.
- [3] A. Bru and D. Casero, *Journal of theoretical Biology* **243** (2006) 171-180

- [4] A. Bru, S. Albertos, J.L. Garcia-Asenlo, and I. Bru, *Phys. Rev. Lett.* **92** (2003) 238101.
- [5] C. Esudero, *Phys. Rev. E* **73** (2006) R020902.
- [6] C. Esudero, *Phys. Rev. E* **74** (2006) 021901.
- [7] A. Bru, S. Albertos, J.L. Subiza, J.L. Garcia-Asenlo, and I. Bru, *Biophys. J.* **88** (2005) 3737-3738.
- [8] A. Bru, J.M. Pastor, I. Fernaund, I. Bru, S. Melle, and C. Berenguer, *Phys. Rev. Lett.* **81** (1998) 4008.
- [9] A. Bru, S. Albertos, F. Garcia-Hoz, and I. Bru, *Clin. J. Res.* **8** (2005) 9.
- [10] M. Marsili, A. Maritan, F. Toigo, and J.R. Banavar, *Rev. Mod. Phys.* **68** (1996) 963.