

УДК 616-006:576.385.5:51-76

БІОФІЗИКА СКЛАДНИХ СИСТЕМ

## РОЛЬ КЛЕТОЧНОЙ ПОДВИЖНОСТИ В ЯВЛЕНИИ ДОМИНИРОВАНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КЛЕТОК В ОПУХОЛИ

А.В.Колобов<sup>1</sup>, А.А.Полежаев<sup>1</sup>, Г.И.Соляник<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Физический институт им.П.Н.Лебедева АН России,

<sup>2</sup>Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии НАН Украины, Киев, Васильковская 45;  
gis@onconet.kiev.ua

Поступила в редакцию 2 ноября 1999 г.

Явление доминирования метастатически активных клеток в опухоли исследовалось с помощью математической модели кинетики роста двух клеточных популяций, одна из которых состоит из быстроделющихся и неподвижных клеток, а другая - из медленноделющихся и подвижных. Продемонстрировано, что клеточная подвижность может обеспечить превосходство в росте медленноделющейся клеточной популяции. Показано, что явление доминирования медленноделющейся популяции в этом случае пороговым образом зависит от значения коэффициента подвижности ее клеток.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** математическая модель, клеточная подвижность, гетерогенная опухоль, метастазирование.

Известно, что метастазирование злокачественных опухолей включает в себя комплекс последовательных событий, при котором отдельные опухолевые клетки отрываются от первичной опухоли и колонизируют ближайшие к опухоли и отдаленные от нее органы и ткани [1]. Важным свойством этого процесса является то, что метастазы возникают вследствие нескольких последовательных селективных этапов прогрессии опухоли, причем одним из первых и необходимых этапов является доминирование небольшого количества метастатических клеток в опухоли [2]. Обсуждению биологического значения явления доминирования метастатических клеток для биологии опухолей посвящено много работ [2,3]. Несмотря на огромное количество экспериментальных и теоретических исследований, касающихся преимуществ роста метастатических клеток, вопрос о ключевых механизмах, обуславливающих их доминирование в опухоли является все еще открытым.

С нашей точки зрения способность метастатических клеток доминировать в опухоли связана с их высокой (по сравнению с неметастатическими клетками) подвижностью [4,5]. При ограниченном уровне питательных веществ и их неоднородном распределении в опухоли подвижные клетки могут покидать зоны с неблагоприятными условиями и проникать (инвазировать) в другие области опухоли (или соседние ткани), в которых высокий уровень питательных веществ создает для них благоприятные условия роста и доминирования над субпопуляциями неподвижных клеток.

В этой связи цель предлагаемого исследования - проверить гипотезу, в рамках которой подвижность медленноделющихся клеток может обеспечить их доминирование над неподвижными, но быстроделющимися клетками при условии конкуренции клеток за общий субстрат. Проверка этой гипотезы осуществлялась при помощи математической модели кинетики роста гетерогенной опухоли с учетом клеточной подвижности.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основе модели были положены следующие биологические и математические предположения.

- Опухоль растет как сферически симметричная колония опухолевых клеток.
- Микроокружение опухоли и опухолевых клеток не препятствует их росту и перемещению; это предположение основывается на хорошо известной высокой активности протеолитического каскада в метастатических клетках, обеспечивающего синтез достаточного количества протеолитических ферментов, необходимого для разрушения соседних клеток и тканей [6].
- Опухоль состоит из двух клеточных субпопуляций, отличающихся между собой кинетическими характеристиками роста; в свою очередь каждая из клеточных субпопуляций включает пул делющихся ( $X_i$ ) и покоящихся клеток ( $Y_j$ ); таким образом опухоль обладают и клеточной и пролиферативной гетерогенностью.
- При некоторых условиях клетки могут переходить из состояния деления в состояние покоя; скорость такого перехода зависит от внутриклеточного уровня критического питательного субстрата.

- Модель учитывает простейшую форму клеточной подвижности - диффузионную, которая, как предполагается присуща только делящимся клеткам.
- Клеточные взаимодействия постулируются в виде конкуренции за критический питательный субстрат.
- Пространственное распределение субстрата определяется балансом между диффузией субстрата внутрь опухоли и потреблением его клетками.

В рамках сделанных предположений кинетика роста гетерогенной опухоли может быть описана следующей системой дифференциальных уравнений для плотностей клеток:

$$\begin{cases} X_1' = b_1 X_1 - P_1(S) \cdot X_1 + D_1 \Delta X_1, \\ Y_1' = P_1(S) \cdot X_1, \\ X_2' = b_2 X_2 - P_2(S) \cdot X_2 + D_2 \Delta X_2 \\ Y_2' = P_2(S) \cdot X_2 \end{cases} \quad (1)$$

где  $b_i$  - скорость деления, а  $D_i$  - коэффициенты диффузии соответствующих клеточных субпопуляций.  $P_i(S)$  - представляют функции перехода клеток из состояния деления в состояние покоя, зависящие от уровня субстрата  $S$ . В простейшем случае эта функция может быть записана в виде:

$$P_i(S) = b_i \cdot K_i \exp(-S / S_i) \quad (2)$$

Мы предположили, что параметры  $k_i$  и  $S_i$  в выражении (2) одинаковые для обеих субпопуляций:  $k_1 = k_2 = k$ ,  $S_1 = S_2 = S_0$ .

Распределение субстрата может быть описано следующим уравнением:

$$S' = Q + D_S \Delta S \quad (3)$$

где  $D_S$  - коэффициент диффузии для субстрата, а  $Q$  - функция, отражающая скорость потребления субстрата опухолевыми клетками. Результаты экспериментальных исследований дают основание предположить, что основным критическим субстратом является кислород [7]. При этом скорость потребления кислорода одной клеткой является функцией концентрации кислорода типа Михаэлиса-Ментена. Поэтому мы предположили следующий вид функции  $Q$ :

$$Q = -q_s \cdot \frac{S}{S + S^*} \cdot (X_1 + k_{eff} \cdot X_2) \quad (4)$$

Мы пренебрегли потреблением кислорода покоящимися клетками обеих субпопуляций, которое по данным экспериментальных исследований более чем на порядок меньше, чем потребление делящимися клетками.

Уравнения (1) и (3) с функциями (2) и (4) решались в единице объема сферы с радиусом  $R$  при следующих граничных условиях:

$$\begin{aligned} (X_1')_r(0) = (X_1')_r(R) = (X_2')_r(0) = (X_2')_r(R) = S'_r(0) = 0; \\ S(R) = S_{ext} \end{aligned} \quad (5)$$

При численном интегрировании системы (3.11) принимался во внимание тот факт, что, в отличие от химических реагентов, клетки характеризуются конечным (и несжимаемым) объемом. Т.е. существует предельная плотность клеточной упаковки в единице объема опухоли:

$$\sum (X_i \cdot V_{xi} + Y_i \cdot V_{yi}) \leq 1 \quad (6)$$

где  $V_i$  - средний объем клетки соответствующей субпопуляции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проверки гипотезы с помощью построенной математической модели мы исследовали динамику изменения клеточного состава гетерогенной опухоли, состоящей из двух субпопуляций: быстроделющейся с неподвижными клетками и медленноделющейся, но с клетками, способными двигаться. Если первая обладает выраженным преимуществом роста по сравнению со второй за счет клеточного деления, то предполагается, что вторая может перерасти первую за счет подвижности ее

клеток. Такая структура гетерогенной опухоли дает возможность проверить основную выдвигаемую нами гипотезу: именно клеточная подвижность и является той собственно клеточной характеристикой, которая может обеспечить доминирование метастатических клеток в опухоли над их нематастатическими контраптерами.

Таким образом в процессе исследования мы предположили, что скорость деления подвижной субпопуляции в двое меньше, чем скорость деления неподвижной:  $2b_1=b_2$ ;  $D_2=0$ ;  $D_1 \neq 0$ . Интегрирование модели проводилось при значениях параметров, представленных в таблице 1.

Таблица 1. Параметры математической модели кинетики роста двух клеточных субпопуляций с учетом подвижности.

Постоянные		
$q_s = 1.7 \cdot 10^{-17}$ $D_s = 3.0 \cdot 10^{-5}$ $S^* = 4.2 \cdot 10^{-6}$ $S_{ext} = 2.8 \cdot 10^{-4}$	моль/(клетку·сек) см <sup>2</sup> /сек моль моль	Значение констант, взятые из литературных источников
$D_c = 0$ $B_a = 0.03$ $B_c = 0.06$ $V_a = V_c = 10^{-9}$ $R_{max} = 1$ $k_{eff} = 2$	см <sup>2</sup> /сек h <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> см <sup>-3</sup> см	
Параметры, варьируемые при моделировании		
$D_a = 10^{-10}; 10^{-9}$ $S_0 = 5.6 \cdot 10^{-5}; 2.2 \cdot 10^{-4}$ $k = 1.2; 1.5$	см <sup>2</sup> /сек моль	

Проведенное исследование показало, что динамика изменения композиционного состава опухоли значительно зависит от значения коэффициента диффузии подвижной субпопуляции, демонстрируя способность этой субпопуляции доминировать в опухоли, если коэффициент диффузии ее клеток превышает некоторое пороговое значение. Важно отметить, что при подвижности клеток первой субпопуляции выше порогового она доминирует в опухоли независимо от количества клеток этой субпопуляции в начальный момент роста опухоли (рис.1). И наоборот, при подвижности ниже пороговой даже при количестве подвижных клеток в начальной композиции большей, чем 99.9% у подвижной субпопуляции нет шансов стать доминирующей в опухоли (рис.2).

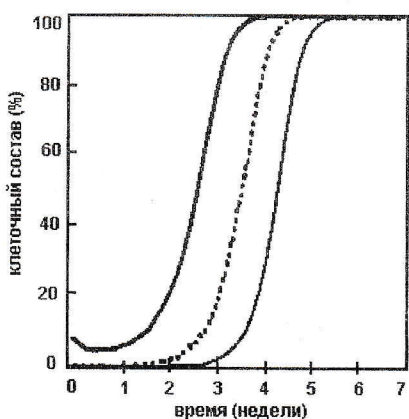


Рис.1

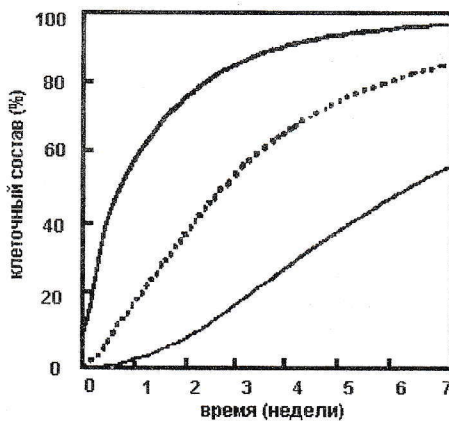


Рис.2

Рис.1,2. Динамика изменения композиционного состава делящихся клеток 1-ой (Рис.1) и 2-ой (Рис.2) субпопуляций при различных начальных композициях этих субпопуляций в гетерогенной смеси: 10% (1), 1% (2), 0.1% (3). Коэффициент диффузии клеток подвижной субпопуляции равен  $10^{-9}$  см<sup>2</sup>/сек (Рис.1) и  $10^{-10}$  см<sup>2</sup>/сек. (Рис.2).

Чувствительность клеток к нехватке основного субстрата  $S_0$  и скорость переключения клеток из состояния деления в состояние покоя (вызванное нехваткой этого субстрата)  $k$  существенно не влияют

на динамику изменения композиционного состава. Значения этих параметров или влияют на скорость доминирования той или иной клеточной субпопуляции, или незначительно изменяют пороговое значение коэффициента диффузии подвижной субпопуляции (рис.3,4).

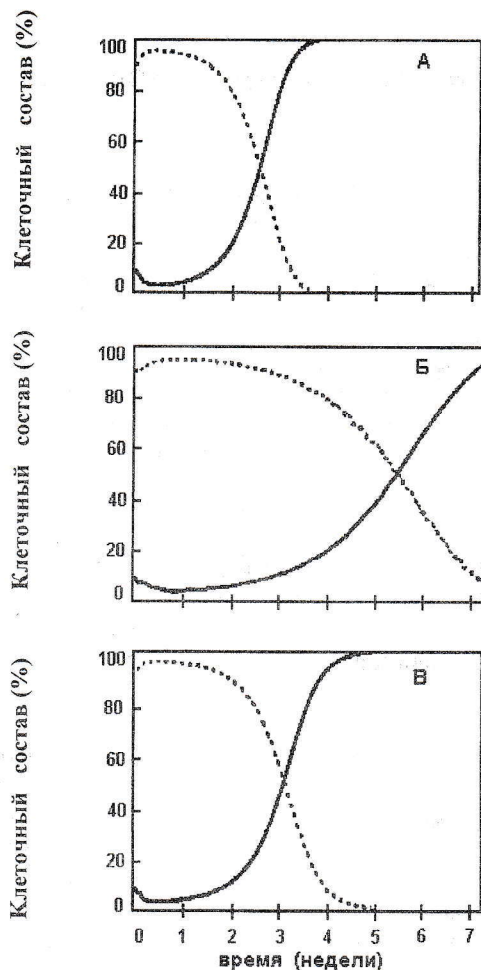


Рис.3

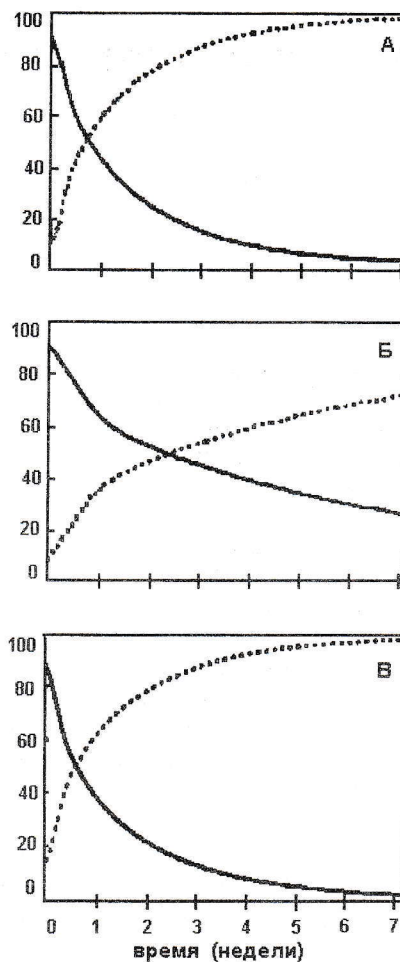


Рис.4

Рис.3,4.. Динамика изменения композиционного состава делящихся клеток 1-ой (сплошная линия) и 2-ой (пунктирная линия) субпопуляций при различных значениях коэффициента диффузии клеток подвижной 1-ой субпопуляции:  $10^{-9}$  см<sup>2</sup>/сек (рис.3) ;  $10^{-10}$  см<sup>2</sup>/сек (рис. 4). Параметры модели: (а)  $k=1.5$ ;  $S_0=0.2$ ; (б)  $k=1.5$ ;  $S_0=0.8$ ; (в)  $k=1.2$ ;  $S_0=0.2$ .

## ВЫВОДЫ

Таким образом построенная нами математическая модель кинетики роста гетерогенной опухоли описывает экспансию опухоли за счет и клеточного деления, и способности некоторых опухолевых клеток активно двигаться. Полученные в результате численного интегрирования модели результаты подтвердили высказанную нами гипотезу и продемонстрировали, что клеточная подвижность может обеспечить доминирование метастатически активной клеточной субпопуляции в гетерогенной опухоли.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nicolson GL, Moustafa AS.//In vivo. 1998. V.12. P.579-588.
2. Kerbel RS. //Adv Cancer Res. 1990. V.55. P.87-131.
3. Rak JW, Kerbel RS.//In Vitro Cell Dev Biol Anim. 1993. V.29A. P.742-748.
4. Solyanik G.I., Bulkewicz R.I., Kulik G.I.//Exp.oncol. 1995. V.17. P.158.
5. Solyanik G.I.//The Physics of Alive. 1998. V.6. P. 59-64.
6. Ginestra A, La Placa MD, Saladino F, Cassara D, Nagase H, Vittorelli ML.// Anticancer Res. 1998. V.18. P.3433-3437.
7. Sutherland RM.//Acta. Oncol. 1998. V.37. P.567-574.