

Моделирование пространственной агломерации больных и здоровых клеток с помощью гибридного метода клеточных автоматов

К.М. Запольский, Ю.Б. Адмиральский, А.С. Братусь

ВМК МГУ

2013

Сосредоточенная модель

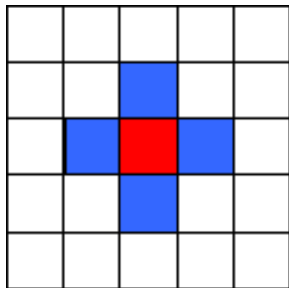
$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = -\lambda_1 N_1 + 2\lambda_2 N_2; \\ \frac{dN_2}{dt} = \lambda_1 N_1 - \lambda_2 N_2. \end{cases}$$

Распределенная модель

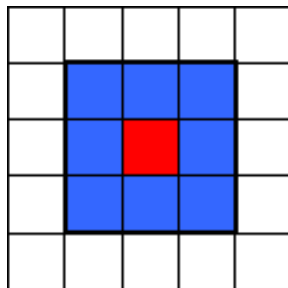
$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x)\nabla c) + \rho c, \\ x \in B, t \geq 0; \\ n(x) \cdot \nabla c = 0, \quad x \in \partial B. \end{cases}$$

Клеточный автомат

- Множество состояний \mathcal{S} ;
- Правило соседства: $\mathcal{N}(\vec{r}) = \{\vec{r} + \Delta_i \mid i = \overline{1, \dots, N}\}$;
- Функция перехода: $S_n(\vec{r}) = R(S_{n-1}(\vec{r}), S_{n-1}(\mathcal{N}(\vec{r})))$;
- Граничные условия (функция перехода для клеток на границе).

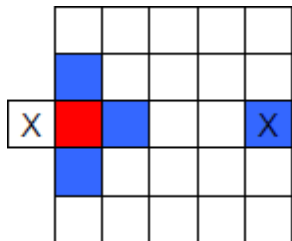


Соседство по фон
Нейману.

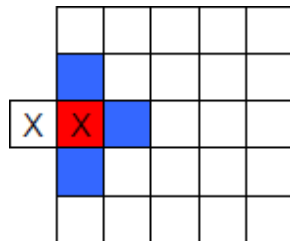


Соседство по Муру.

Клеточный автомат



Периодические
граничные условия

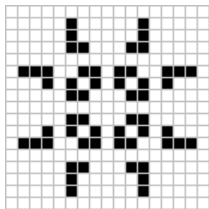


Адиабатические
граничные условия

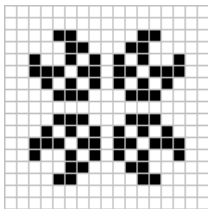
Игра "Жизнь"

- Два состояния: живая клетка и мертвая клетка;
- Берется соседство по Муру;
- Если у мертвой клетки есть ровно три живых соседа рядом - она заменяется на живую, иначе остается мертвой;
- Если у живой клетки число соседей отлично от двух или трех - она умирает, иначе продолжает жить.

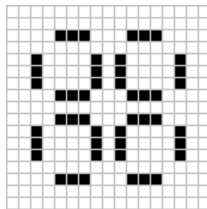
Игра "Жизнь— пример решения



Пульсар:
итерация 1.



Пульсар:
итерация 2.



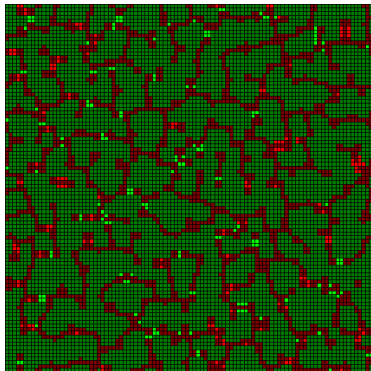
Пульсар:
итерация 3.

Популяция в пространстве

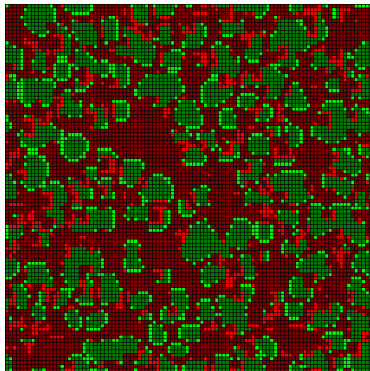
- Два состояния: "альтруисты" и "эгоисты";
- Берется соседство по Муру;
- Берутся периодические граничные условия;
- Подсчитывается выигрыш для каждого региона в соответствии с матрицей игры;
- Регион заселяется видом, который имеет максимальный среди соседей выигрыш.

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ p & 0 \end{bmatrix} \text{ — матрица игры, где } p > 0.$$

Популяция в пространстве



Решение: $p = 1.599$



Решение: $p = 1.6$

Проблема клеточного автомата



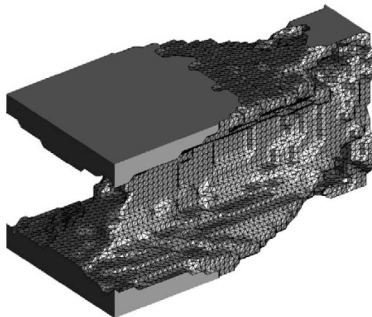
Самоподобие решения.

Гибридный клеточный автомат

- ГКА = Клеточный автомат + Поле;

$$S = [S_{D_1}, \dots, S_{D_N}, S_{F_1}, \dots, S_{F_M}]^T.$$

- Поле может быть произвольной природы.



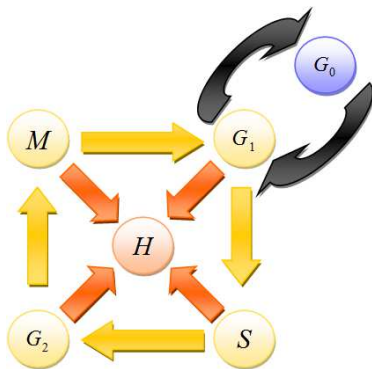
Пример результатов,
полученных с
применением ГКА.

Модель клеток ткани (здоровых и раковых)

- Специализированное состояние: G_0 ;
- Неспециализированное состояние: G_1 ;
- Стадии деления: удвоение ДНК (S), подготовка к митозу (G_2), митоз (M);
- Гипоксия (H).

Нахождение в каждом из состояний, кроме G_0 ограничено по времени.

Модель клеток ткани (здоровых и раковых)



Клеточный цикл.

Клетки с единственными состояниями

- Капилляры — служат источником кислорода, питают окружающие клетки ткани;
- Внеклеточный матрикс — среда, в которой диффундирует кислород, вакантное место для клеток-потомков.

Диффузия

Эволюция поля описывается уравнением диффузии:

- Для внеклеточного матрикса:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_0 \Delta u.$$

- Для капилляров:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_0 \Delta u + F(\bar{x}, t)(m_u - u).$$

- Для клеток ткани (здоровых и раковых):

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla (D(\bar{x}, t) \nabla u) - G(\bar{x}, t) u.$$

Функции источника

Для каждого типа клетки своя функция источника:

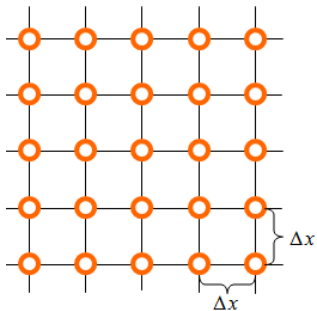
$$E(\bar{x}, t) = F(\bar{x}, t)(m_u - u) - G(\bar{x}, t)u,$$

Общий вид уравнения:

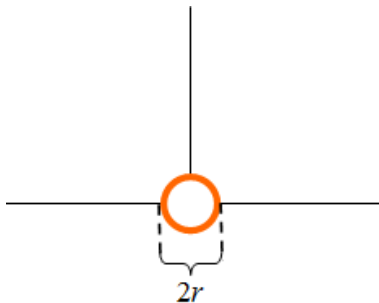
$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla (D(\bar{x}, t)\nabla u) + E(\bar{x}, t).$$

со своими функциями $F(\bar{x}, t)$, $G(\bar{x}, t)$ и $D(\bar{x}, t)$.

Дискретизация по пространству и времени

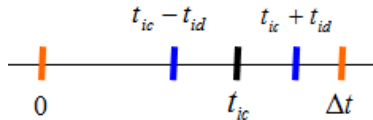


Сетка клеток.



Клеточный радиус.

Дискретизация по пространству и времени



Структура итерации.

t_{ic} — «центр» действия клетки на поле;
 t_{id} — «разброс» действия клетки на поле.

Весовые функции

$$E_i(\bar{x}, t) = C_i^+ \cdot \varphi_+(\|\bar{x} - \bar{x}_i\|) \cdot \psi_+(\delta t) \cdot (m_u - u) - \\ - C_i^- \cdot \varphi_-(\|\bar{x} - \bar{x}_i\|) \cdot \psi_-(\delta t) \cdot u.$$

Весовые функции

$$E_i(\bar{x}, t) = C_i^+ \cdot \varphi_+(\|\bar{x} - \bar{x}_i\|) \cdot \psi_+(\delta t) \cdot (m_u - u) - \\ - C_i^- \cdot \varphi_-(\|\bar{x} - \bar{x}_i\|) \cdot \psi_-(\delta t) \cdot u.$$

- $\varphi(\|\bar{x} - \bar{x}_i\|)$ — пространственные весовые функции;

Весовые функции

$$E_i(\bar{x}, t) = C_i^+ \cdot \varphi_+(\|\bar{x} - \bar{x}_i\|) \cdot \psi_+(\delta t) \cdot (m_u - u) - \\ - C_i^- \cdot \varphi_-(\|\bar{x} - \bar{x}_i\|) \cdot \psi_-(\delta t) \cdot u.$$

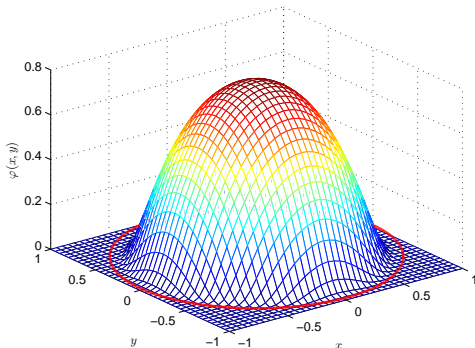
- $\varphi(\|\bar{x} - \bar{x}_i\|)$ — пространственные весовые функции;
- $\psi(\delta t)$ — временные весовые функции.

Весовые функции

- Неотрицательность: $\varphi(x) \geq 0$ для любых $x \in \mathbb{R}^n$;
- Ограниченность: $\varphi(x) < C(r)$ для любых $x \in \mathbb{R}^n$;
- Финитность с шаровым носителем радиуса r :
 $\varphi(x) = 0$ для любых $\|x\| \geq r$;
- Условие на интеграл:

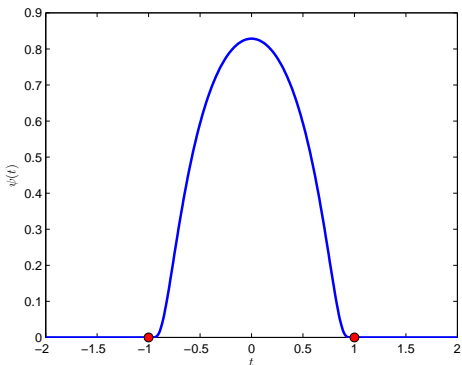
$$\iint_{B_r(\vec{0})} \varphi(\|\vec{x}\|) dx_1 \dots dx_n = 1.$$

Весовые функции



Пример: пространственная весовая функция.

Весовые функции



Пример: временная весовая функция.

Коэффициент диффузии

$$D(\bar{x}, t) = D_0 + \sum_{j=1}^N D_j \cdot \eta^j (\|\bar{x} - \bar{x}_j\|).$$

- $\eta (\|\bar{x} - \bar{x}_j\|)$ — пространственные весовые функции: без ограничения на значение интеграла; ограничены одной константой независимо от r ;

Периодическая дельта-функция

В пространстве \mathbb{R}^n мы введем функцию. Возьмем $\bar{r}_0 \in \mathbb{R}^n$ и $R \in \mathbb{R}^{n \times n}$. R удовлетворяет следующим условиям:

$$R = \begin{bmatrix} \vdots & \dots & \vdots \\ \bar{r}_1 & \dots & \bar{r}_n \\ \vdots & \dots & \vdots \end{bmatrix}, \quad \bar{r}_1, \dots, \bar{r}_n \text{ — базисные векторы;}$$
$$\bar{r}_0 = c_1 r_1 + \dots + c_n r_n, \quad |c_i| < 1, \quad i = \overline{1, \dots, n}.$$

Определим функцию:

$$\tilde{\delta}_{[\bar{r}_0, R]}(\bar{x}) = \begin{cases} \delta(\bar{x} - \tilde{r}), & \tilde{r} = r_0 + k_1 \bar{r}_1 + \dots + k_n \bar{r}_n, \quad k_i \in \mathbb{Z}; \\ 0, & \text{иначе.} \end{cases}$$

Упрощенная модель

При переходе к пределу:

$$r \longrightarrow 0, t_{id} \longrightarrow 0, t_{ic} \longrightarrow 0.$$

Взяв

$$\bar{r}_0 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ t_{ic} \end{bmatrix}; \quad R = \begin{bmatrix} \Delta x & 0 & 0 \\ 0 & \Delta x & 0 \\ 0 & 0 & \Delta t \end{bmatrix}.$$

Упрощенная модель

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_0 \Delta u + (C_i^+ (m_u - u) - C_i^- u) \tilde{\delta}_{[\bar{r}_0, R]}(\bar{x}, t).$$

Упрощенная модель

Можно ввести безразмерную переменную:

$$u^*(\bar{x}, t) = \frac{u(\bar{x}, t)}{m_u}.$$

Результат:

Упрощенная модель

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_0 \Delta u + (C_i^+(1-u) - C_i^- u) \tilde{\delta}_{[\bar{r}_0, R]}(\bar{x}, t).$$

- Δx — шаг сетки;
- Δt — период итерации;
- C_i^+ — константа выделения кислорода;
- C_i^- — константы поглощения кислорода тканями;
- D_0 — коэффициент диффузии.

Некроз

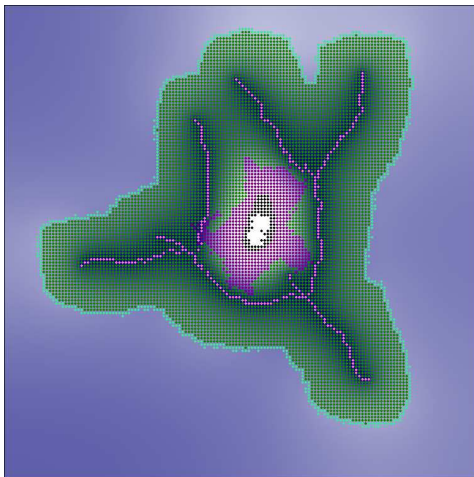
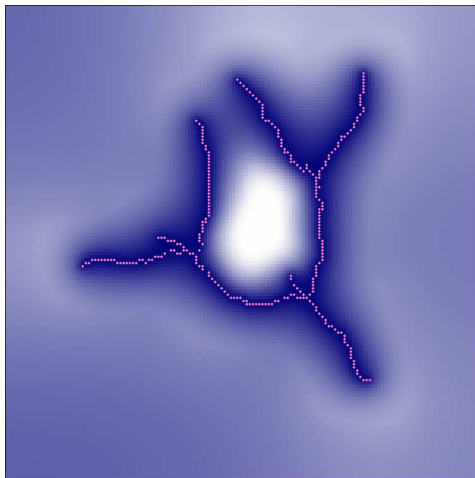


Схема клеток.

Некроз







Поле кислорода.

Основные результаты

- Построена модель на основе ГКА с непрерывным полем;
- Определены основные сложности, связанные с построением ГКА;
- Сформулированы направления для исследований модели.

Список литературы

-  *R. Roe-Dale, D. Isaacson, M. Kupferschmid. A Mathematical Model of Breast Cancer Treatment with CMF and Doxorubicin. Mathematical Biology, 2010.*
-  *R. Rockne, E.C. Alvord Jr., J.K. Rockhill, K.R. Swanson. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. Mathematical Biology, 2008.*
-  *A. Tovar, N. Patel, A.K. Kaushik, G.A. Letona, J.E. Renaud, B. Sanders. Hybrid Cellular Automata: a biologically-inspired structural optimization technique. American Institute of Aeronautics and Astronautics, 2004.*
-  *Запольский К.М. Дипломная работа: Моделирование роста сосудистой раковой опухоли методом гибридных клеточных автоматов. МГУ, 2010.*

Спасибо за внимание!