

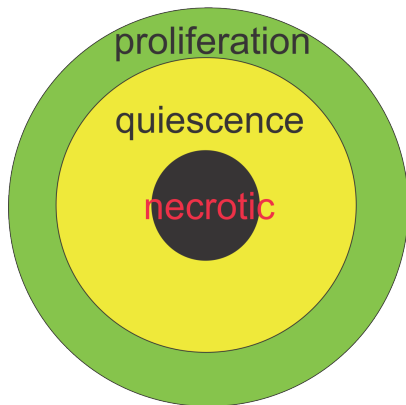


Трёхмерная модель развития опухолевого сфероида на основе модульной нелинейности

Левашова Н.Т., Генералов Е.А., Гольцов А.Н., Сидорова А.Э.

МГУ им. М.В. Ломоносова физический факультет

XVII конференция «Математические модели и численные
методы в биологии и медицине»
Москва, 1-10-2025



- Proliferation – зона активного деления клеток.
- Quiescence – клетки в состоянии покоя.
- Necrotic – В состоянии гипоксии происходит клеточный гликолиз с выделением молочной кислоты. В кислой среде клетки погибают.



$$\frac{\partial u}{\partial t} - D_u \Delta u = - \begin{cases} T^{-1} u, & [H^+] \geq [H^+]_{thr}, \\ \begin{cases} T^{-1}(u - u_{max}), & u \geq u_{thr}, \\ -k_1 \cdot u \cdot [O_2] & u < u_{thr}, \end{cases} & [H^+] < [H^+]_{thr}; \end{cases}$$

- u – плотность опухолевых клеток, нормированная на 1,
- $[H^+]$ – концентрация катионов,
- $-$ – концентрация кислорода
- T – характерный масштаб времени.

Для пролиферации (деления) опухолевых клеток необходима достаточная концентрация кислорода. Однако по мере увеличения их числа клетки внутри опухоли испытывают гипоксию. В условиях гипоксии (анаэробных условиях) гликолиз приводит к образованию избыточных продуктов, что приводит к закислению среды. В результате pH смещается в кислую сторону, что в конечном итоге приводит к некрозу



$$\begin{aligned} \frac{\partial[H^+]}{\partial t} - D_{[H^+]} \Delta[H^+] = \\ = - \begin{cases} T^{-1}([H^+] - [H^+]_{max}), & [H^+] \geq [H^+]_{thr}, \\ \begin{cases} -k_2 \cdot u(t - \tau), & [O_2] < [O_2]_{hyp}, \\ T^{-1}[H^+] & [O_2] \geq [O_2]_{hyp}, \end{cases} & [H^+] < [H^+]_{thr}; \end{cases} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial[O_2]}{\partial t} - D_{O_2} \Delta[O_2] = \\ = - \begin{cases} T^{-1}([O_2] - [O_2]_{min}), & [O_2] \leq [O_2]_{thr}, \\ T^{-1}([O_2] - S \cdot [O_2]_{max}) + k_3 \cdot u \cdot [O_2], & [O_2] > [O_2]_{thr}. \end{cases} \end{aligned}$$



- В клетках, посеянных в начальный момент времени, анаэробный гликолиз активируется не сразу, а через короткий промежуток времени, что учитывается в уравнении как аргумент с задержкой по времени в слагаемом $k_2 \cdot u(t - \tau)$, отвечающем за анаэробный гликолиз.
- k_2 – коэффициент гликолиза в T^{-1} .
- Время задержки – это время, через которое в засеянных клетках начинается гликолиз, т.е. оно обратно пропорционально константе гликолиза: $\tau = 1/k_2$

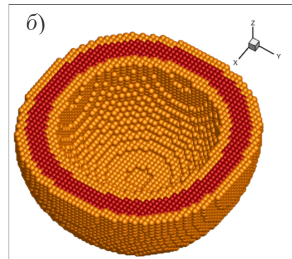
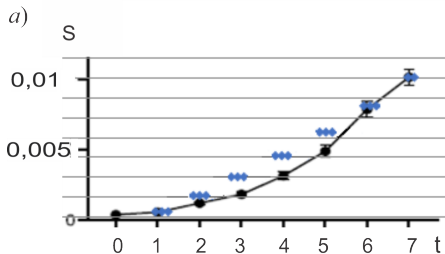


Рис.: а) Результат сравнения зависимости площади сфероида (в мм^2) от времени (в днях). Синие точки – результат численного моделирования, чёрная кривая с отмеченными экспериментальными точками – график из работы Silvia Hervas-Raluy et al., 2023; б) трёхмерная иллюстрация сфероида в сечении центральной плоскостью через 7 дней после посева культуры: красным отмечена зона, в которой плотность клеток не менее 0,8, жёлтым – менее 0,8 (переходные слои.)



Калибровка проводилась по результатам экспериментальной работы по выращиванию клеток нейробластомы в чашке Петри: Silvia Hervás-Raluy, et.al., *Computers in Biology and Medicine*, **159** (2023).

- Расчетная область выбиралась в форме куба с ребром $L = 0,1$ мм. Пространственный шаг сетки $L/140$.
- На границах куба задавались однородные условия Неймана. Объект моделирования располагался достаточно далеко от границ, чтобы минимизировать влияние краевых условий.
- Начальный линейный размер опухоли задавался равным $0,01$ мм.
- Через 7 дней площадь поверхности сфероиды в эксперименте превзошла $0,01$ мм².
- Исходя из этих значений была проведена калибровка масштаба времени: $T = 19$ часов.
- В ходе численных расчетов шаг по времени выбирался



- Первоначальное распределение клеток было задано как однородный шар диаметром 0.014 мм с нормированной плотностью клеток, равной максимальному значению, $u = 1$.
- Начальное распределение концентрации кислорода считалось равным $[O_2]_{max} = 0.0556$ ммоль/л в области, где нет клеток и $[O_2]_{min} = 0.05 \cdot [O_2]_{max}$ в месте скопления клеток в первичной агломерации (Bertout, 2008).
- Начальная концентрация катионов $[H^+]$ считалась равной нулю, что примерно отвечает $pH = 7.2 - 7.4$.
- Пороговый уровень pH , ниже которого начинается некроз опухолевых клеток, был установлен на уровне 3.022.
- Минимально возможное значение $pH=3$, что отвечает концентрации ионов $[H^+]$ (1 ммоль/л).



- Пороговый уровень концентрации кислорода, определяющий состояние гипоксии: $[O_2]_{hyp} = 0.2 \cdot [O_2]_{max}$ (Alfonso Caiazzo, Ignacio Ramis-Conde, 2014)
- Пороговая концентрация кислорода, при которой начинается активная пролиферация клеток $[O_2]_{thr} = 0.036$ ммоль/л.
- u_{thr} варьировалась от 0.05 до 0.4.
- Значение коэффициента k_1 соответствует частоте деления клеток и было выбрано на основе данных о времени удвоения популяции, которое варьируется от 12 до 24 часов. Единица времени в модели соответствует 19 часам. В численных расчётах использовалось значение $k_1 = 1$, что соответствует частоте деления клеток каждые 19 часов.



- Коэффициент $k_2 = 6$ физически отражает скорость гликолиза. Аэробный гликолиз в клетке происходит в течение 2–3 часов. Исходя из того, что единица времени в модели равна 19 часам, коэффициент k_2 должен составлять $6 - 8 \text{ T}^{-1}$.
- Коэффициент $k_3 = 4$ отражает клеточный кислородный гомеостаз. С физической точки зрения, он должен быть пропорционален скорости поглощения кислорода клеткой во время деления. В модели этот коэффициент был выбран на основе соотношения достаточного количества кислорода в органелле, соответствующего парциальному давлению. pO_2 от 20 до 60 мм. рт. ст. и выше (уровень кислорода в питательной среде) до парциального давления pO_2 в диапазоне от 5 до 20 мм. рт. ст. в состоянии гипоксии в органелле.



- $D_{O_2} = 0,0002 L^2/T \approx 3 \cdot 10^{-11} \text{ мм}^2/\text{с};$
- $D_H = 0,0001 L^2/T \approx 1,5 \cdot 10^{-11} \text{ мм}^2/\text{с};$
- $D_u = 0,00001 L^2/T \approx 1,5 \cdot 10^{-12} \text{ мм}^2/\text{с}.$

Малость коэффициентов диффузии возникает из-за нормировки плотности клеток на ее максимально достижимое значение, которое может достигать 3×10^8 клеток на мл.

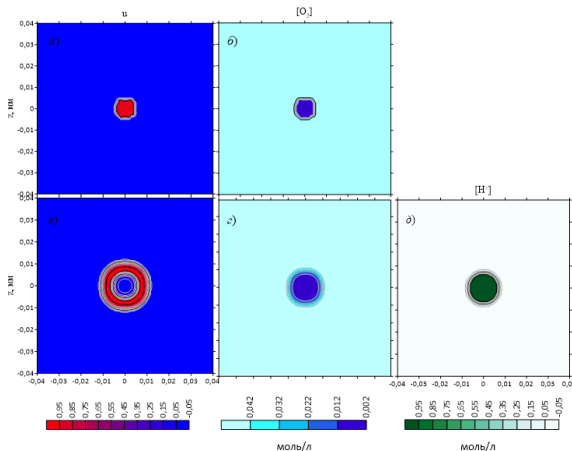
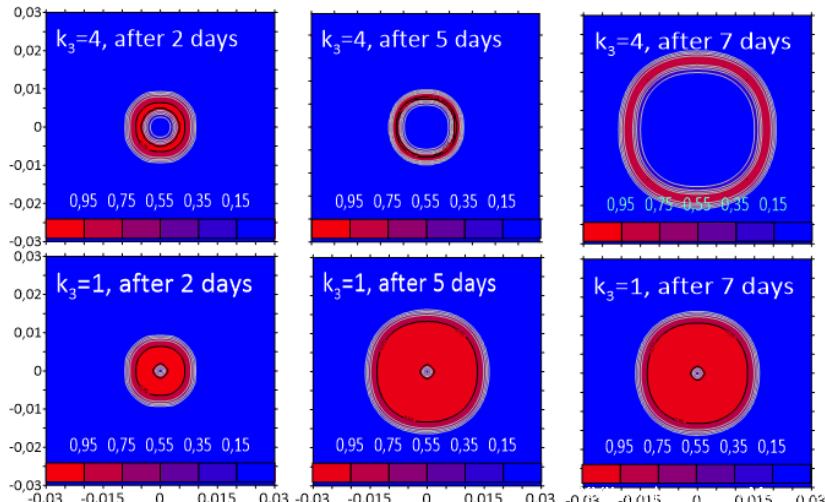


Рис.: Верхний ряд: начальное распределение (начальная концентрация $[H^+]$ равна нулю). Нижний ряд: распределение на третий день.



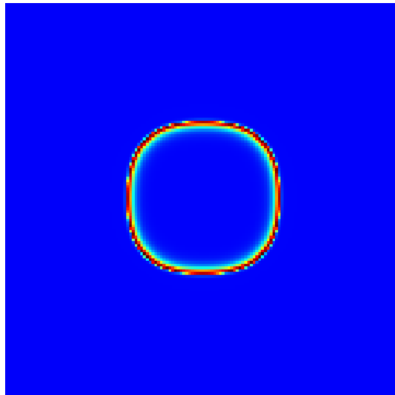
Численные результаты. Зависимость от k_3 (коэффициента потребления кислорода делящимися клетками)



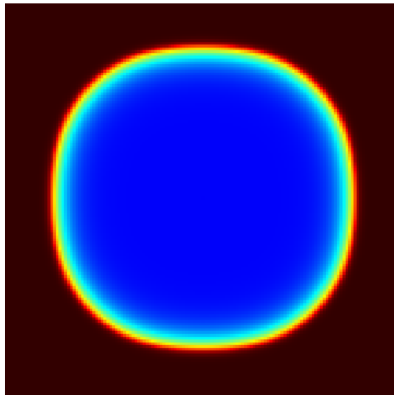


Численные результаты. Зависимость от k_3 (коэффициента потребления кислорода делящимися клетками)

Tumor cells

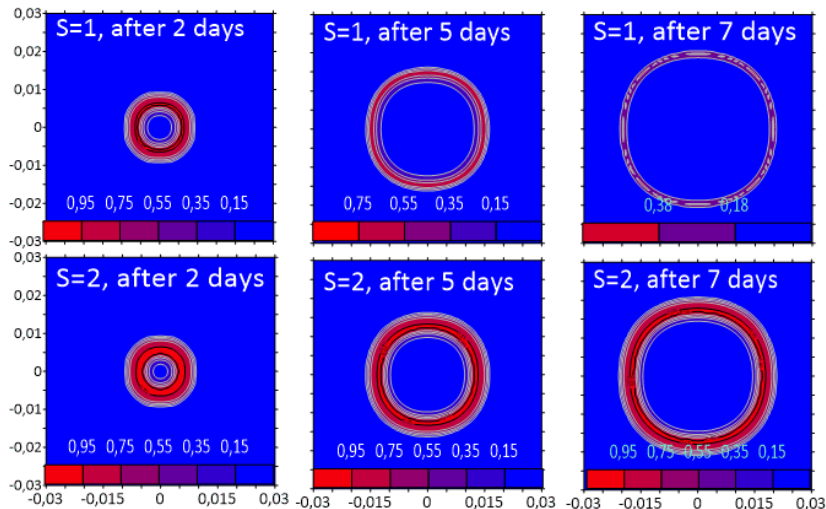


Oxygen concentration



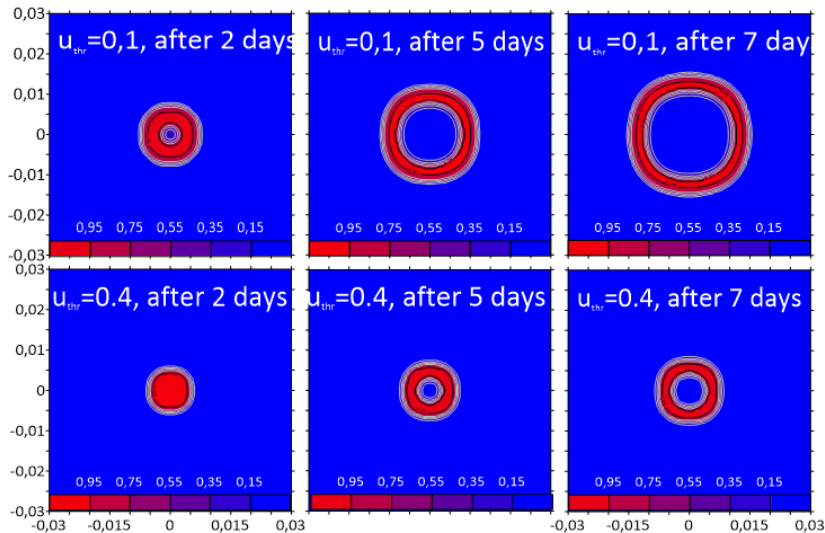


Численные результаты. Зависимость от S (компенсирующий источник кислорода)





Численные результаты. Зависимость от u_{thr} (плотности клеток в зоне пролиферации)



Спасибо за внимание!