

Краевая научно-практическая конференция
учебно-исследовательских работ учащихся 6-11 классов
«Прикладные и фундаментальные вопросы математики»

Математическое моделирование

**Математическая модель коэволюции здоровых и раковых
клеток в ткани эпителия матки**

Озерных Ольга Сергеевна,
11 кл., МБОУ «Лицей №1», г. Пермь,
Никитюк Александр Сергеевич,
учитель информатики,
аспирант ИМСС УрО РАН,
Лепехина Алена Владимировна,
к.б.н., учитель химии и биологии.

Пермь. 2016.

Оглавление

Введение	3
Клеточные автоматы	5
Математическая модель коэволюции клеток разных типов в ткани эпителия.....	8
Результаты.....	11
Заключение.....	14
Список литературы.....	14

Введение

На сегодняшний день в мире проживает много людей, страдающих от различных заболеваний, в частности от рака. Следствием этого заболевания является ослабление иммунной защиты организма, моральное и физическое истощение, а также летальный исход. Считается, что от рака погибает каждый пятый заболевший [1]. Так как проблема заболевания раком может коснуться любого, то она является весьма **актуальной** темой для обсуждения и исследования.

Проведение реальных экспериментов над раковыми клетками на данный момент невозможно, в связи с высоким уровнем проблематичности постановок экспериментов и подготовки материалов исследований. Поэтому следует разрабатывать такие математические модели, которые позволили бы провести исследование в рамках данной темы.

В данной работе в качестве объекта моделирования выбрана ткань эпителия матки, так как на сегодняшний день рак матки получил очень широкое распространение и занимает одно из лидирующих мест среди онкологических заболеваний у женщин. Объектом моделирования является ткань эпителия матки, состоящая из здоровых и раковых клеток, которые могут рождаться и умирать.

Целью работы является разработка математической модели коэволюции здоровых и раковых клеток в ткани эпителия матки и исследование с ее помощью закономерностей формирования злокачественных опухолей.

Модель должна позволять:

Оценить конечное распределение здоровых и раковых клеток в ткани эпителия матки, а также изменение численности данных клеток в зависимости от времени.

Сформулируем **список задач**, которые необходимо выполнить для достижения поставленной цели:

- 1) Исследовать ткань эпителия матки и сформулировать содержательную постановку задачи моделирования.
- 2) Сформулировать концептуальную и математическую постановки задачи моделирования.
- 3) Сделать качественный анализ и проверку корректности модели.
- 4) Выбрать и обосновать выбор методов решения задачи.
- 5) Разработать алгоритм решения и исследовать его свойства. Реализовать алгоритм в виде программы для ЭВМ.
- 6) Сделать проверку адекватности модели.
- 7) Провести исследование закономерностей формирования злокачественной опухоли в зависимости от начального распределения здоровых и раковых клеток ткани эпителия матки на основе разработанной модели.

Клеточные автоматы

В качестве инструмента исследования в данной работе будет использоваться аппарат клеточных автоматов. Уместно применять имитационный подход к моделированию с использованием клеточных автоматов, потому что такие модели позволяют представлять результаты в наиболее наглядном виде и позволяют учесть наибольшее количество реальных факторов, влияющих на поведение исследуемой системы [2].

Для решения поставленной задачи необходимо освоить простые клеточные автоматы, например, «Жизнь», и уже на основании него создать модель, которая позволит проводить исследования в рамках выбранной темы.

Исходные данные:

- Начальное распределение живых и мертвых ячеек.
- Количество тактов
- Размер решетки

Для достижения поставленной цели необходимо обозначить правила, основываясь на которых клеточный автомат будет работать:

- Клетка может находиться в двух состояниях: пассивном и активном.
- В качестве окрестности рассматривается 8 соседних клеток.
- Если в окрестности пассивной клетки ровно 2 активных, то данная клетка также становится активной.
- Если в окрестности активной клетки 3 или более активных клеток, то она становится пассивной [3].

Пусть $A_{i,j}(t)$ - поле клеточного автомата в момент времени t

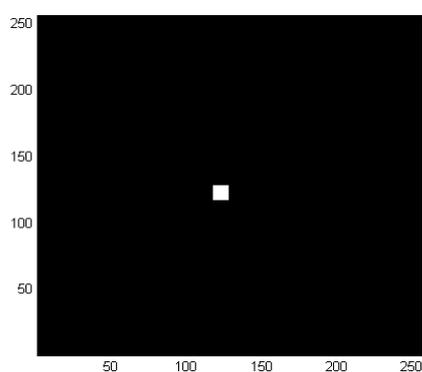
Тогда новое состояние ячейки с номерами (i, j) определяется с помощью следующих соотношений:

$$A_{i,j}(t+1) = \begin{cases} 0, & A_{i,j}(t) = 1, \text{ area}_M \geq 3 \\ 1, & A_{i,j}(t) = 0, \text{ area}_M = 2 \end{cases} \quad (1)$$

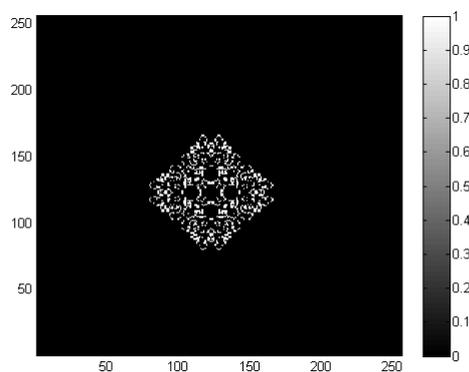
Для данного клеточного автомата используется окрестность Мура, определяемая следующим выражением:

$$\text{area}_M = A_{(i-1),(j)} + A_{(i),(j-1)} + A_{(i-1),(j-1)} + A_{(i+1),(j+1)} + A_{(i-1),(j+1)} + A_{(i+1),(j-1)} + A_{(i+1),(j)} + A_{(j),(j+1)} \quad (2)$$

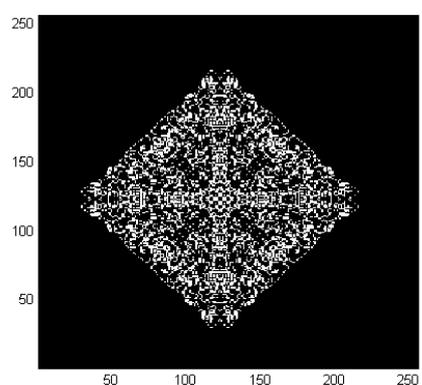
где area_M - окрестность Мура.



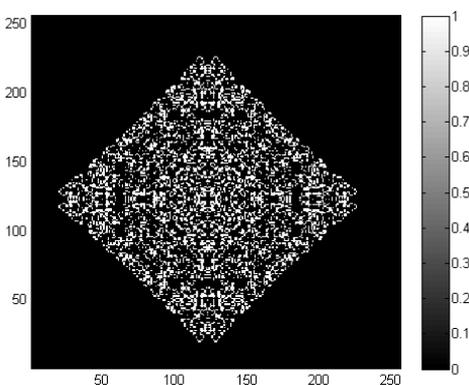
а) Начальное расположение клеток. 1 такт.



б) Распределение клеток на 40 такте



в) Распределение клеток на 90 такте



г) Распределение клеток на 100 такте

Рис. 1. Клеточный автомат «Жизнь»

На рис. 1 показаны некоторые состояния автомата размером 256 на 256 ячеек, полученные для начального состояния, когда активные клетки занимали квадратную область. Затем они образуют четыре структуры, которые начинают развиваться, образуя симметричный узор.

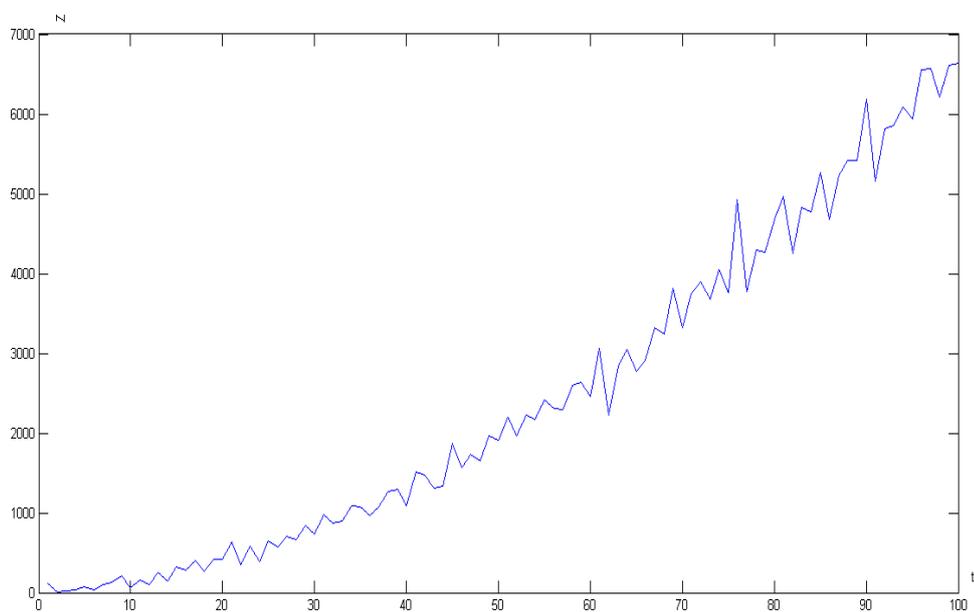


Рис. 2 График зависимости численности клеток от времени

На данном графике можно увидеть, что число клеток с течением времени увеличивается.

Математическая модель коэволюции клеток разных типов в ткани эпителия

Концептуальная постановка

Коэволюция здоровых и раковых клеток может быть описана в соответствии с теорией клеточных автоматов.

Объектом моделирования является ткань, состоящая из здоровых и раковых клеток.

Для достижения поставленной цели выдвигается ряд гипотез:

1. Пространство КА образует поле 256 на 256 ячеек.
2. Окрестность ячейки КА составляют 8 соседних клеток.
3. Ячейка может находиться в 3 состояниях: пустая, занята здоровой клеткой и занята онкопаталогической клеткой.

4. Каждой клетке соответствует значение p степени питательного вещества, которое может изменяться от 0 до p_{\max}

5. Общий запас энергии питательности вещества определяется суммарной питательностью (энергией) всех клеток и не может быть более

$$P_{\max} = 256^2 p_{\max}$$

6. Клетки черпают энергию из питательного вещества, которое к ним поступает, снижая его питательность и повышая свой запас энергии на dP_N за такт.

7. Максимально возможное количество энергии, запасаемое клеткой, не превышает p_N .

8. На свои нужды клетка затрачивает de_N энергии за такт.

9. Время жизни клетки составляет L_g тактов.

10. Клетка всегда старается перейти на соседнюю свободную ячейку, выбирая направление перехода случайным образом.

11. Если время жизни клетки превысило продолжительность жизни для данных организмов (L_g) или запас энергии снизился до нуля, то клетка умирает.

12. Паталогическая клетка непрерывно делится и не умирает.

13. Начиная с возраста L_z тактов, клетка считается зрелой и может производить себе подобных, затрачивая r_N энергии при каждом делении дополнительно. При этом старая клетка переходит на свободную соседнюю ячейку, а новая остается в старой ячейке. Если свободных ячеек в окрестности нет, то деления не происходит [4].

14. К раковой клетке поступает больше питательных веществ, чем к здоровой [5].

Математическая постановка для раковой клетки

Пусть $cell(i, j)$ - ячейка клеточного автомата в момент времени t .

- Если клетка достигла зрелого возраста и в окрестности данной клетки есть свободные ячейки, то деление раковой клетки будет происходить следующим образом:

$$\begin{aligned} cell_{i,j}(t+1) &= cell_{i,j}(t) \\ cell_{i-1,j}(t+1) &= cell_{i,j}(t) \end{aligned} \quad (3)$$

- Прирост p питательного вещества клетки за такт времени выполняется следующим образом:

$$p(t+1) = \begin{cases} p(t), & p(t) = p_{\max} \\ p(t) + r_p, & p(t) < p_{\max} \end{cases} \quad (4)$$

где r_p – скорость прироста питательности

- Изменение энергоемкости клетки можно определить следующим соотношением:

$$e(t+1) = \begin{cases} e(t), & e(t) = e_{\max} \\ e(t) + dPn, & e(t) < p_n \end{cases} \quad (5)$$

где e_{\max} - максимальное значение энергии;

dPn - изменение энергии за такт времени;

p_n - Максимально возможное количество энергии, запасаемое клеткой.

- Изменение возраста клетки можно описать следующим образом:

$$time(t+1) = \begin{cases} 0, & time(t) > L_g \\ time(t) + 1, & time < L_g \end{cases} \quad (6)$$

где L_g - максимальное значение возраста клетки.

Результаты

Питательные вещества:

Максимальное значение поступающего питательного вещества (p_{\max})= 10;

Скорость прироста питательности (r_p) = 1.

Клетка:

Время жизни клетки (L_g) = 15;

Изменение энергии за такт времени (dP_N)= 5;

Максимально возможное количество энергии клетки (p_N)= 35;

Энергия, затрачиваемая клеткой на свои нужды за такт (de_N)= 2;

Возраст, при котором клетка считается зрелой и может производить себе подобных (L_z)= 3;

Энергия, затрачиваемая клеткой, при каждом делении (r_N)= 3.

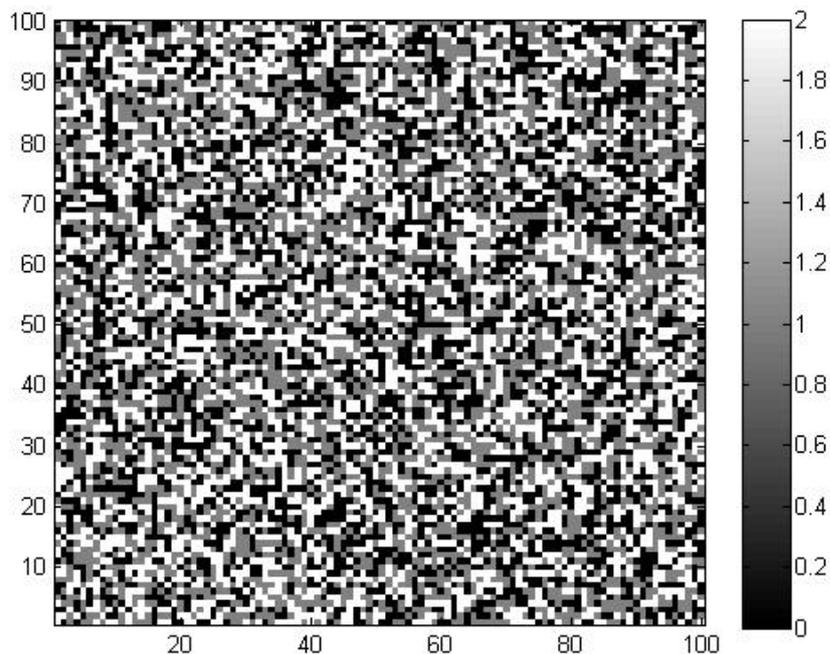


Рис. 3. Начальное распределение клеток, где черным цветом представлены пустые ячейки, серым – здоровые клетки, а белым – раковые

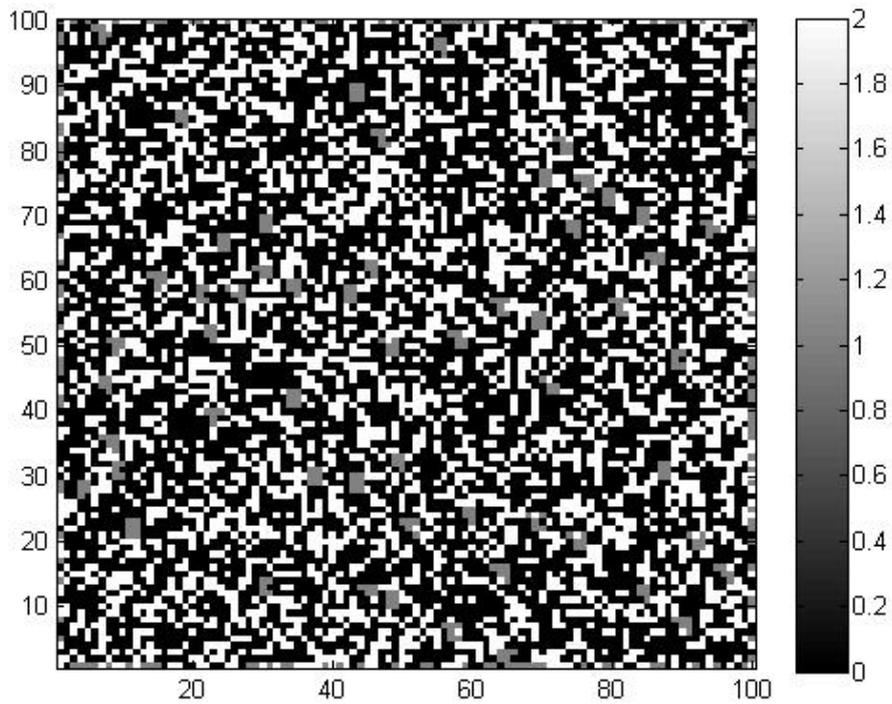


Рис. 4. Состояние клеток на 30 такт времени, где черным цветом представлены пустые ячейки, серым – здоровые клетки, а белым – раковые

Сравнив рис. 3 и рис. 4, можно увидеть, что с течением времени раковая клетка (значение - 2) успешно делится и развивается.

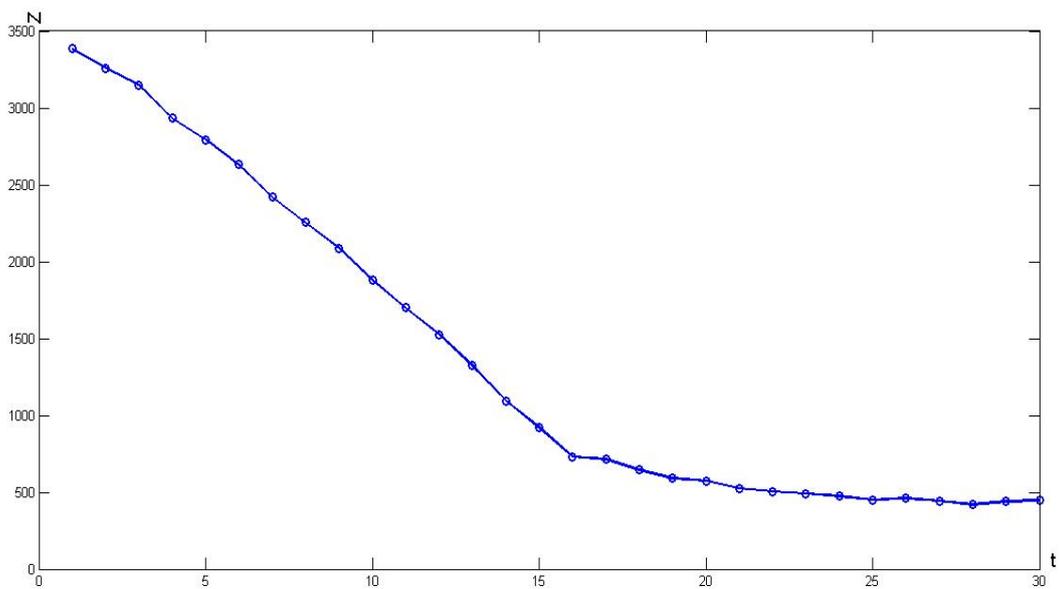


Рис. 5 График зависимости численности здоровых клеток от времени, где t – число тактов, N – число клеток

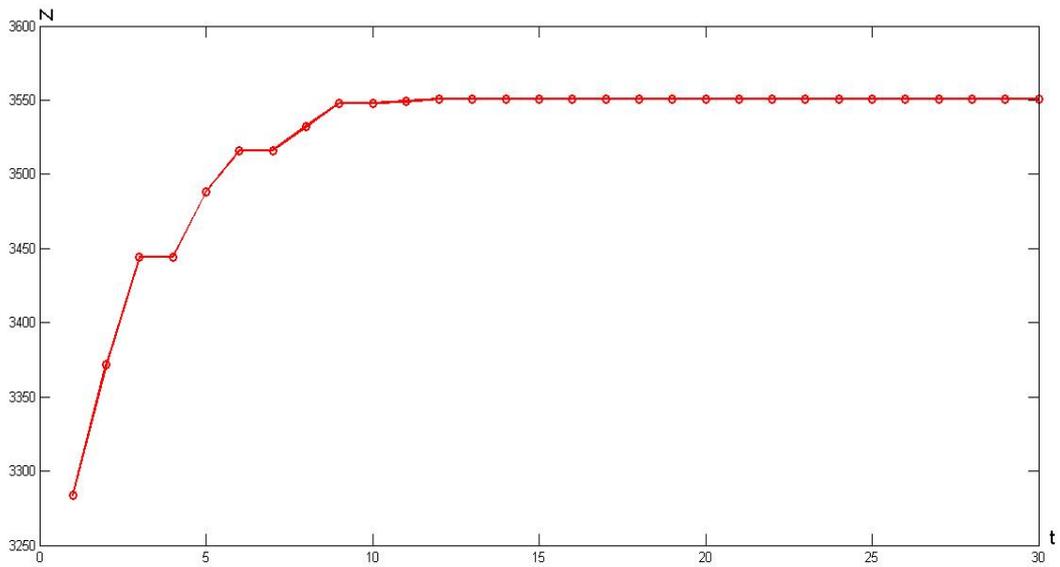


Рис.6. График зависимости численности раковых клеток от времени, где t – число тактов, N – число клеток

Сравнив рис.5 и рис.6, можно увидеть, что к 30 такту число раковых клеток превышает число здоровых.

Заключение

Разработана математическая модель, благодаря которой изучен принцип действия клеточных автоматов, позволяющая оценить конечное распределение активных клеток и изменение численности клеток в зависимости от времени.

Разработана математическая модель, позволяющая изучить коэволюцию здоровых и раковых клеток в ткани эпителия матки. Получены результаты распределения клеток разных типов в ткани и изменение численности данных клеток в зависимости от времени.

Список литературы

1. Наука и жизнь. Формула рака. URL: <http://www.nkj.ru/archive/articles/4179/> (дата обращения: 26.09.2016).
2. Озерных В.С., Попов Ф.С., Волегов П.С. Математическое моделирование дорожного движения по круговым нерегулируемым перекресткам.\\ Математическое моделирование в естественных науках. – 2014. – Т.1. – С. 182-184.
3. Т. Тоффоли, Н. Марголус. Машины клеточных автоматов. – Москва:Изд-во Мир, 1991. – 278 с.
4. Трусов П.В. и др. Введение в математическое моделирование. – Пермь:Изд-во Логос, 2003. – 505 с.
5. Простое и понятное описание заболеваний, их симптомы, самодиагностика и лечение. Как появляются раковые клетки и почему они бессмертны. URL: <http://medinteres.ru/onkologiya/rakovyie-kletki.html>(дата обращения:25.09.2016)