



تأثیرات مکانیکی ماتریس فراسلولی بر رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در فرآیند نورگ‌سازی متأثر از تومور

حسین بزم آرا¹، مصطفی سفیدگر¹، مجید بازارگان²، سید مجتبی موسوی نائینیان²، مجید سلطانی^{3*}

1- دانشجوی دوره دکتری مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

2- دانشیار مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

3- عضو هیئت علمی دانشکده مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

* صندوق 19395-1999، msoltani@jhu.edu، تهران

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: 27 آبان 1392

پذیرش: 17 اسفند 1392

ارائه در سایت: 31 تیر 1393

کلید واژگان:

نورگ‌سازی

مدل چند مقیاسی

تومور

مدل سلولی پاتس

چکیده

نورگ‌سازی متأثر از تومور مرحله‌ای اصلی تبدیل یک تومور خوش‌خیم به بدخیم است. در این فرآیند، رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال زمینه‌ساز تشکیل مویرگ‌هایی هستند که با انتقال خون به تومور باعث رشد بیشتر آن می‌شوند. با توجه به اهمیت تشکیل مویرگ‌ها و جریان خون در نورگ‌سازی، شبیه‌سازی این پدیده اهمیت ویژه‌ای در تحقیقات مرتبط با رشد تومور و گسترش سرطان دارد. در این تحقیق با در نظر گرفتن مقیاس‌های فراسلولی، سلولی و درون‌سلولی برای نورگ‌سازی، از مدلی ریاضی برای بررسی تأثیرات مکانیکی ماتریس فراسلولی بر رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال استفاده شده است. این تأثیرات شامل چگالی ماتریس و طول فیبرهای آن می‌باشد. از یک روش مونت کارلوی گسسته شبکه‌ای جهت مدل کردن دینامیک سلولی استفاده شده است. نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که امکان مهاجرت سلول‌ها و تشکیل رگ در بازه‌ی مشخصی از چگالی ماتریس و طول فیبرهای ماتریس میسر است. بر این اساس، مقادیر متوسط چگالی ماتریس و طول کم فیبرها، محیط مناسبی برای رشد رگ ایجاد می‌کنند. این مدل، رفتار سلول‌های اندوتلیال برای ساخت شبکه مویرگی را به خوبی ارائه می‌کند و به عنوان پایه‌ای برای توسعه مدل‌های تشکیل حلقه‌های جریان و جریان خون در مویرگ‌های اطراف تومور مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

Mechanical effects of extra-cellular matrix on growth and migration of endothelial cells in tumor-induced angiogenesis

Hossein Bazmara¹, Mostafa Sefidgar², Majid Bazargan³, Seyed Mojtaba Mousavi Naeenian⁴, Madjid Soltani^{5,6*}

1, 2, 3, 4, 5- Department of Mechanical Engineering, K.N.T. University of Technology, Tehran, Iran.

6- Department of Radiology and Radiological Science, School of Medicine, Johns Hopkins University, MD, USA

* P.O.B. 19395-1999, Tehran, Iran, msoltani@jhu.edu

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 18 November 2013
Accepted 08 March 2014
Available Online 22 July 2014

Keywords:
Angiogenesis
Multi-scale Modeling
Tumor
Cellular Pott's Model

ABSTRACT

Tumor induced angiogenesis is the bridge between benign and malignant tumor growth stages. In this process, growth and migration of endothelial cells build capillaries to supply the tumor with blood for its further growth. Regarding the importance of capillary formation and blood flow in angiogenesis, simulation of this phenomenon plays important role in tumor growth and cancer development studies. In this work, considering intracellular, cellular, and extracellular scales a mathematical model of tumor-induced angiogenesis is used to consider mechanical effects of extracellular matrix on growth and migration of endothelial cells. These effects are matrix density and its fiber length. In this study, to model cellular dynamics, a discrete lattice based Monte Carlo method is used. Results show that migration of endothelial cells and development of capillaries are possible in a specified range of matrix density and matrix fiber length. Based on the results, medium matrix densities and low fiber length provide a suitable environment for capillaries growth and development. The model is a promising tool for modeling tumor induced angiogenesis and is a base for development of models for loop formation and blood flow in capillaries around tumor.

1- مقدمه

مناسب در فرآیند مدل‌سازی و حل باشند، می‌تواند با ارائه جزئیات بسیار از میدان حل، تصویری دقیق از وقایع مرتبط با پدیده‌های زیستی را ارائه نماید. یکی از پدیده‌هایی که در سال‌های اخیر توجه محققین را به خود جلب کرده است، بحث رشد و گسترش سرطان و پدیده‌های مرتبط با آن می‌باشد. در این

مدل‌سازی سیستم‌های زیستی با استفاده از ابزار ریاضی، مدتی است که به عنوان یک ابزار کمکی در خدمت علم پزشکی و پیشرفت آن در آمده است. استفاده از این مدل‌ها و ابزارهای متنوع مدل‌سازی، در صورتی که دارای دقت

Please cite this article using:

H. Bazmara, M. Sefidgar, M. Bazargan, S.M. Mousavi Naeenian, M. Soltani, Mechanical effects of extra-cellular matrix on growth and migration of endothelial cells in tumor-induced angiogenesis, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 14, No. 7, pp. 1-9, 2014 (In Persian)

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

رگ‌های مجاور قرار دارند، پیوند می‌خورند.

مرحله‌ی میانی، مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به فاکتور رشد است. پس از آن‌که سلول‌های اندوتلیال از رگ اصلی جدا شدند و قدری در ماتریس فراسلولی⁵ به سمت تومور حرکت کردند، شروع به تقسیم شدن نموده و سلول‌های جدیدی را به رگ در حال رشد اضافه می‌کنند.

در مرحله‌ی آخر، با جلوگیری از تکثیر بیشتر سلول‌های اندوتلیال و فراهم کردن شرایطی برای ایجاد بدنه‌ی اصلی رگ، رگ‌های جدید پدیدار می‌گردند.

دو مکانیزم حرکت برای سلول‌های اندوتلیال در محیط ماتریس فراسلولی وجود دارد که عبارتند از شیمی‌آرایی⁶ و لمس‌آرایی⁷. حرکت سلول‌های اندوتلیال در جهت مثبت گرادیان فاکتورهای نورگ‌سازی را شیمی‌آرایی می‌گویند. همچنین، سلول‌های اندوتلیال برای مهاجرت در ماتریس فراسلولی نیاز دارند تا با اجزای ماتریس مانند فیبرها ارتباط مکانیکی برقرار کنند. در صورتی که سلول نتواند با اجزای ماتریس ارتباط مکانیکی برقرار کند، نمی‌تواند شرایط لازم برای حرکت خود را مهیا کند. سلول‌های اندوتلیال در جهت محکم‌تر کردن پیوند خود با اجزای ماتریس فراسلولی حرکت می‌کنند. این نوع حرکت را لمس‌آرایی می‌نامند.

مدل‌های متعددی برای نورگ‌سازی متأثر از تومور با استفاده از روش‌های مختلف ریاضی ارائه شده است. این مدل‌ها هر یک دارای ویژگی‌های مثبت و در عین حال ضعف‌هایی هستند. عمده ضعف مدل‌های ارائه شده در استفاده از فیزیک به صورت مستقیم می‌باشد، به عبارتی، مدل فیزیک مسئله را تولید نمی‌کند بلکه فیزیک مسئله از طرف کاربر به آن اعمال می‌شود تا بتواند مدلی مشابه واقعیت تولید کند. برای این که بتوان مدلی داشت که فیزیک مسئله را تولید کند، می‌بایست مدل‌سازی در مقیاس سلولی انجام گیرد تا بتواند برهم‌کنش بین سلول‌ها و همچنین برهم‌کنش بین سلول‌ها و ماتریس فراسلولی و سیگنال‌هایی که در محیط وجود دارند همگی در مدل در نظر گرفته شوند.

در طی سال‌های گذشته، فعالیت‌های تحقیقاتی قابل توجهی در زمینه‌ی مدل‌سازی ریاضی نورگ‌سازی متأثر از تومور انجام شده است. عمده تمرکز این فعالیت‌ها بر نقش کلیدی سلول‌های اندوتلیال طی شکل‌گیری رگ‌های خونی جدید می‌باشد. از مقالات اصلی در این زمینه می‌توان به کارهای استوکس و لافنبرگر [7]، ارمه و چاپلین [8]، اولسن و همکاران [9]، لولین و همکاران [10]، پلانک و اسلیمین [11]، مک دوگال و همکاران [12]، چاپلین و همکاران [13] و بوئر و همکاران [۱۴، ۱۵] اشاره نمود. بررسی جامعی در مورد مدل‌های ریاضی ارائه شده تا سال 2004 و جنبه‌های مختلف این مدل‌ها توسط مانتزاریس [6] ارائه شده است.

بخش‌های مختلف فرآیند نورگ‌سازی در مقیاس‌های زمانی متفاوتی روی می‌دهند. به عنوان نمونه، پخش فاکتور رشد در مقیاس به رشد و تقسیم سلول‌های اندوتلیال در زمان بسیار کمتری انجام می‌شود. از این دیدگاه، نورگ‌سازی یک مسئله با چندین مقیاس همزمان می‌باشد. در حالت کلی، فرآیندهای موجود در نورگ‌سازی در سه مقیاس قابل بررسی هستند. در مقیاس فراسلولی، فاکتورهای عامل نورگ‌سازی با پخش در فضای ماتریس فراسلولی گرادینانی از این مواد را در محیط ایجاد می‌کنند. در مقیاس سلولی، برهم‌کنش بین سلول‌ها و همچنین سلول‌ها و ماتریس فراسلولی مطرح است. در مقیاس درون سلولی نیز سیگنال‌های وارد شده به هر سلول از محیط می‌تواند تعیین‌کننده‌ی رفتار آن سلول در محیط باشد.

زمینه تلاش‌های زیادی برای مدل‌سازی سرطان و وقایع مرتبط با آن صورت گرفته است. با توجه به نقش کلیدی جریان خون در اطراف تومورهای سرطانی برای تغذیه و رشد آن، تحقیقات قابل توجهی روی ساخته شدن رگ‌های جدید در اطراف تومور و جریان خون در آن‌ها متمرکز شده اند. این تحقیقات با تمرکز بر فرآیند ساخته شدن مویرگ‌های جدید یا نورگ‌سازی¹ و جریان خون در شبکه مویرگی حاصل، در پی بررسی و ابداع روش‌هایی هستند تا از طریق آن‌ها بتوان با جلوگیری از تشکیل این شبکه‌ی مویرگی رشد تومور را مهار کرد. همچنین رسانش دارویی به تومور از مباحث بسیار مهم است که بررسی و مدل‌سازی آن نیز نیازمند مدل مناسبی از شبکه مویرگی اطراف تومور می‌باشد.

در این مقاله با استفاده از مدل مونت‌کارلو رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال، که سلول‌های اصلی تشکیل دهنده‌ی دیواره‌ی رگ هستند، و تأثیرات مکانیکی محیط رشد سلول‌ها بر تشکیل مویرگ‌های اطراف تومور بررسی شده است. روش مونت‌کارلو که بر اساس نمونه‌گیری‌های تکرار شونده‌ی تصادفی می‌باشد، کاربردهای گسترده‌ای در شبیه‌سازی در علوم مختلف و مهندسی دارد [۱، ۲] و در این تحقیق نیز بخش اصلی مدل ریاضی را تشکیل می‌دهد. در ادامه توضیحات مختصری در مورد سرطان و فرآیند نورگ‌سازی متأثر از تومور ارائه می‌گردد و پس از بررسی مدل‌های ارائه شده برای نورگ‌سازی، توصیف مسئله و توضیحات مربوط به مدل مورد استفاده ارائه شده است.

سرطان و تومورهای سرطانی یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در دنیا هستند. طبق آمارهای موجود [3] در حال حاضر از هر چهار نفر در آمریکای شمالی یک نفر بر اثر سرطان می‌میرد. آمارهای ارائه شده توسط انجمن سرطان ایران، حکایت از ابتلای حدود هشتاد و پنج هزار نفر در سال به سرطان و مرگ حدود سی هزار نفر دارند. بیشتر سرطان‌ها در شکل تومور ظاهر می‌شوند. هنگامی که مکانیزم رشد، تکثیر و مرگ سلول‌ها دچار اشکال شود، توده‌هایی از سلول تشکیل می‌شود که به آن تومور می‌گویند. رشد تومور مرحله‌ی دارد که آن را از یک تومور خوش‌خیم به یک تومور بدخیم تبدیل نموده و باعث پخش سلول‌های سرطانی در سراسر بدن (متاستاز²) شده و در نهایت به مرگ بیمار منجر می‌گردد. حلقه اصلی تبدیل یک تومور خوش‌خیم به بدخیم فرآیندی است که به آن نورگ‌سازی گفته می‌شود.

نورگ‌سازی فرآیند بسیار پیچیده‌ای است و مراحل میانی زیادی دارد. مرور کاملی بر نورگ‌سازی و مراحل مختلف آن توسط پاولتز و کنریم [4] و کارملیت و جین [5] انجام شده است. این فرآیند در چند مرحله اصلی قابل بررسی است که به ترتیب عبارتند از [6]:

مرحله‌ی نخست، فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال به وسیله‌ی فاکتورهای نورگ‌سازی تومور است. پس از تشکیل تومور، دریافت اکسیژن و مواد غذایی از طریق مکانیزم پخش صورت می‌گیرد. با افزایش اندازه‌ی تومور، مکانیزم پخش پاسخ‌گوی نیاز تومور نبوده و باعث می‌شود تومور دچار کمبود اکسیژن گردد. هنگامی که تومور دچار کمبود اکسیژن شود، فاکتورهای نورگ‌سازی تومور را تولید و آزاد می‌کند. این فاکتورها عموماً فاکتورهای نورگ‌سازی تومور³ نامیده می‌شوند که فاکتور رشد اندوتلیال عروقی⁴ (که در این مقاله آن را به اختصار فاکتور رشد می‌نامیم) نمونه‌ای از آن می‌باشد. فاکتورهای رشد در بافت‌های مجاور پخش شده و به گیرنده‌هایی که روی سلول‌های اندوتلیال

1- Angiogenesis

2- Metastases

3- Tumor Angiogenic Factor (TAF)

4- Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

5- Extra-cellular Matrix (ECM)

6- Chemotaxis

7- Haptotaxis

2- توصیف مسئله

ناحیه‌ی مورد بررسی در این کار، یک ناحیه مستطیلی است که در یک سوی آن یک رگ والد⁴ و در سوی دیگر آن تومور سرطانی قرار دارد. حد فاصل بین بین این دو توسط ماتریس فراسلولی پر شده است. نمایی از ناحیه مورد بررسی در شکل 1 ارائه شده است.

ماتریس فراسلولی محیطی است که جز اصلی تشکیل دهنده‌ی آن مایع میان‌بافتی است ولی اجزای دیگری نیز دارد. تراکم این اجزا و نحوه‌ی قرارگرفتن آن‌ها، نقش مهمی در فرآیند نورگ‌سازی دارند. با آزاد شدن فاکتور رشد در اثر کاهش اکسیژن در بافت تومور، این فاکتور در محیط ماتریس فراسلولی پخش شده و گرادپانی از این ماده در محیط ماتریس فراسلولی ایجاد می‌شود. با پخش این فاکتور و رسیدن آن به دیواره‌ی رگ والد، تعدادی از سلول‌های اندوتلیال رگ والد تحریک شده، از رگ والد جدا شده و شروع به مهاجرت در جهت مثبت این گرادپان (به سمت تومور) می‌کنند. در نهایت مجموعه‌ای از این سلول‌ها تشکیل یک رگ جدید داده که پس از اتصال به یک رگ دیگر جریان خون در آن برقرار می‌شود و با رسیدن این شاخه به تومور، منبع غذا و اکسیژن به‌صورت مستقیم در اختیار تومور قرار خواهد گرفت.

آزمایش‌ها نشان می‌دهند که آغاز فرآیند نورگ‌سازی و تقسیم رگ‌ها در فواصل بیش از 20 تا 100 μm اتفاق می‌افتد [16]. حد پخش اکسیژن نیز حدود 100 μm است و لذا در این کار، فاصله بین تومور و دیواره‌ی رگ بیش از 100 μm در نظر گرفته خواهد شد.

با توجه به فاصله‌ی کمی که بین سلول‌های اندوتلیال و تومور در نظر گرفته خواهد شد (100 تا 200 μm) و اینکه یک تومور می‌تواند بدون داشتن شبکه‌ی مویرگی مختص به خود و با اتکا به پخش اکسیژن و مواد غذایی 1 تا 3mm رشد کند، می‌توان با دقت بسیار خوبی، منبع تولید فاکتور رشد یا تومور را در سمت راست ناحیه یک خط صاف فرض نمود [14].

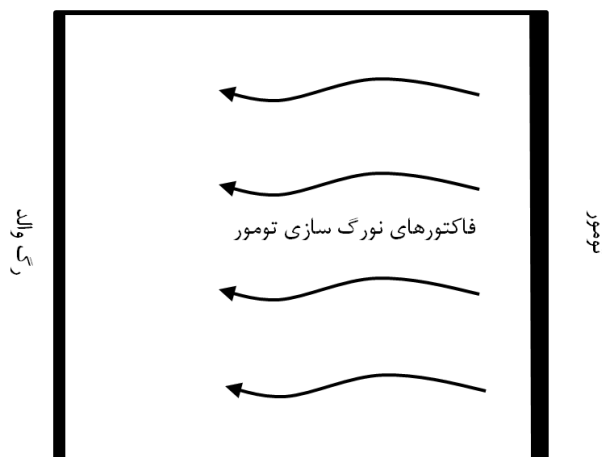
بیشتر نمونه‌های تجربی نورگ‌سازی در گونه‌های جانوری مانند موش و خرگوش و یا ماهی‌های شفاف می‌باشد. در این میان، رشد رگ‌ها در شبکه‌ی جنین موش تقریباً در یک صفحه دو بعدی انجام می‌گیرد. نتایج تجربی بدست آمده در محیط‌های صفحه‌ای [۱۷، ۱۶] و یا سایر مدل‌های دو بعدی [۱۹، ۱۸، ۱۴] از فرآیند نورگ‌سازی متأثر از تومور، اگرچه دارای تفاوت‌هایی در ابعاد و مقیاس‌ها می‌باشند، امکان مقایسه‌ی نتایج به صورت محدود را فراهم می‌سازند. موارد متناسب در بخش نتایج ارائه شده است.

3- ساختار مدل

در این مدل، سه مقیاس اصلی درون سلولی، سلولی و فراسلولی با هم ترکیب شده تا بتوانند مدل نسبتاً دقیقی از این پدیده را ارائه دهند. یکی از بزرگ‌ترین مزایای یک مدل چند مقیاسی آن است که می‌توان به راحتی در هر یک از مقیاس‌ها مدل را کامل‌تر نموده و یا این که می‌توان یک مقیاس جدید را به سادگی به آن افزود. در ادامه توضیحاتی در مورد سه مقیاس مورد استفاده در این مدل ارائه می‌گردد.

3-1- مقیاس فراسلولی

پس از آن که سلول‌های تومور با کمبود اکسیژن روبرو شدند اقدام به آزادسازی فاکتورهای نورگ‌سازی تومور می‌کنند. فاکتور رشد آزاد شده توسط تومور در محیط ماتریس فراسلولی پخش می‌شود. با توجه به این که ماتریس



شکل 1 نمایی از ماتریس فراسلولی با در نظر گرفتن رگ والد در سمت چپ و تومور در سمت راست

بوئر و همکاران [۱۴، ۱۵] مدلی از نورگ‌سازی را ارائه نموده‌اند که فیزیک این فرآیند را در سه مقیاس درون سلولی، سلولی و فراسلولی پوشش می‌دهد. در این روش در سطح فراسلولی یک معادله دیفرانسیل پاره‌ای حل می‌شود که پخش فاکتور رشد آزاد شده توسط تومور و دریافت آن توسط سلول‌های اندوتلیال را مدل می‌کند. در سطح سلولی، این مدل دینامیک سلولی را با استفاده از یک مدل مونت‌کارلوی گسسته‌ی شبکه‌ای¹ که مهاجرت سلول، رشد، تکثیر، چسبندگی سلولی و تخریب ماتریس فراسلولی را در نظر می‌گیرد، شبیه‌سازی می‌نماید. همچنین در سطح درون سلولی، روشی برای تعیین رخ‌مانه² سلول‌های اندوتلیال بر اساس سیگنال‌های دریافت شده توسط سلول ارائه شده است. این روش از نوع روش‌هایی بر مبنای عوامل³ است که این عوامل، همان سلول‌های اندوتلیال هستند. در این روش، تغییرات اندازه و شکل سلول و برهم‌کنش آن با محیط ماتریس فراسلولی به خوبی قابل بررسی است. مهمترین مزیت این مدل به مدل‌های موجود برای نورگ‌سازی، تولید فیزیک مسئله به صورت مستقیم و توسط خود مدل می‌باشد. به عبارتی در این مدل لازم نیست فیزیک مسئله توسط کاربر به مدل اعمال شود.

بافت‌های موجود در بدن خواص متنوعی داشته و این خواص تأثیر زیادی بر رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال دارند. در مدل ارائه شده توسط بوئر و همکاران، بررسی محدودی در مورد خواص ماتریس فراسلولی انجام گرفته است. در این تحقیق، بررسی کاملی در مورد تأثیرات مکانیکی ماتریس فراسلولی بر فرآیند نورگ‌سازی متأثر از تومور انجام شده است. با توجه به گستردگی تغییرات خواص بافت‌ها، در این تحقیق تأثیر تغییرات دانسیته‌ی ماتریس فراسلولی (نسبت حجم فیبرها به حجم کل ماتریس) و طول فیبرهای موجود در آن مورد بررسی قرار گرفته‌است. تغییرات در این خواص در واقع بیان‌گر محیط‌های مختلف رشد تومور و نورگ‌سازی متأثر از آن در بدن می‌باشد. نتایج این تحقیق شرایط مناسب بافت‌ها برای رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را مشخص می‌کند. استفاده از این مدل با توجه به مزایای آن در مدل‌سازی در مقیاس سلولی، تصویری دقیق از این فرآیند را تحت شرایط مختلف بافت‌ها ارائه می‌نماید. این مدل به‌عنوان پایه‌ای برای مدل‌سازی تشکیل مویرگ‌ها و جریان خون به سمت تومور می‌باشد و در نهایت در شبیه‌سازی رشد و گسترش سرطان و طراحی روش‌هایی برای مقابله با آن مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

1- Discrete lattice Monte Carlo model

2- Phenotype

3- Agent Base Model (ABM)

4- Parent vessel

درصدی از فضای بین تومور و رگ توسط فیبرهای ماتریس پر شده‌اند [20]. میزان فیبرهای موجود در ماتریس به کل حجم آن به عنوان چگالی فیبرها در ماتریس فراسلولی در نظر گرفته می‌شود. مشابه مدل ارائه شده توسط بوئر و همکاران [۱۴،۱۵] دسته‌هایی از فیبر به ضخامت $1\mu m$ ، با طول‌های متفاوت با زوایای تصادفی بین 0 تا 180 درجه در محیط پخش شده تا بخشی از فضای بین تومور و رگ را پر کنند.

2-2-3- سلول‌های اندوتلیال و برهم‌کنش با محیط

برهم‌کنش بین سلول‌های اندوتلیال با یکدیگر و با محیط ماتریس فراسلولی با یک روش مونت‌کارلوی گسسته‌ی شبکه‌ای مدل می‌شود. روش مورد استفاده در این تحقیق به مدل سلولی پاتس¹ موسوم است که توسط گلازیر و گرانت توسعه یافته و بر مبنای حداقل‌سازی انرژی است [21]. از این روش برای پیش‌بینی خروجی تصادفی سیستم‌های پیچیده استفاده می‌شود. ساختار این روش اجازه می‌دهد که المان‌های داخلی یک سیستم پیچیده مورد بررسی قرار گرفته و با پیش‌بینی نحوه‌ی برهم‌کنش آن‌ها با یکدیگر، رفتار کلی سیستم را تعیین کرد. به عبارت دیگر این مدل، المان‌های میکروسکوپیکی داخلی را مطالعه نموده و کنش و واکنش‌های آن‌ها را به خروجی ماکروسکوپیکی سیستم در طی زمان ارتباط می‌دهد.

عبارتی که در این روش معیاری از انرژی سیستم است همیلتونین² نام دارد. در مدل سلولی پاتس، همیلتونین جهت تغییرات یک سیستم را مشخص می‌سازد. به این معنی که تغییراتی که برای سیستم محتمل است، مانند افزایش حجم سلول و یا حرکت سلول به سمت تومور، باعث کاهش مقدار همیلتونین شده و در مقابل تغییرات غیر محتمل، مانند حرکت سلول در خلاف جهت گرادیان فاکتور رشد، باعث افزایش مقدار همیلتونین می‌گردد. این روش با توجه به مقادیر همیلتونین، احتمالاتی را به حالات معینی نسبت می‌دهد و پایدارترین حالت را مشخص می‌کند. شبیه‌سازی با یک حالت اولیه که A نامیده می‌شود، آغاز می‌گردد. انرژی این حالت را می‌توان را با E_A نشان داد. سپس، الگوریتم حالت A را کمی تغییر می‌دهد و حالت جدید B را ایجاد می‌کند و انرژی آن را که با E_B نشان داده می‌شود، محاسبه می‌نماید. در این نقطه، دو احتمال برای سیستم وجود دارد. اگر $E_B < E_A$ ، احتمال تغییر از حالت A به B برابر 1 است چون انرژی حالت B کمتر است. اما اگر $E_B > E_A$ ، احتمال این که حالت B حالت جدید سیستم باشد بر اساس توزیع بولتزمن تعیین می‌گردد.

f	f	f	f	m	f	f	f	f	f	f	m	m	m	f	f	m	f
m	f	f	f	m	f	f	f	f	f	f	m	f	f	f	m	f	m
f	m	m	m	f	m	f	f	f	f	m	m	m	f	f	f	m	f
e	e	f	f	f	m	f	m	m	m	f	f	f	m	f	m	f	f
e	e	e	e	e	e	e	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	m
e	e	e	e	e	e	e	m	f	f	m	f	f	f	f	m	m	f
e	e	e	e	e	f	f	f	m	f	m	f	f	f	f	f	f	f
e	f	f	m	m	f	m	f	f	f	m	m	m	f	m	f	f	f
f	f	f	m	f	f	f	m	m	f	f	f	f	m	f	f	m	f
f	f	f	m	f	m	f	f	f	m	m	m	f	f	f	f	f	f
f	f	m	f	f	f	m	f	f	f	f	f	f	m	m	m	f	f

شکل 2 شبکه‌ی در بر گیرنده‌ی سه گونه‌ی اصلی در مدل سازی

فراسلولی به صورت یک مستطیل و همگن در نظر گرفته می‌شود، برای به دست آوردن توزیع فاکتور رشد در این ناحیه می‌توان از معادله‌ی پخش استفاده کرد [۱۴،۱۵].

$$\frac{\partial V}{\partial t} = DV^2 - \lambda V - B(x, y, V) \quad (1)$$

که در این معادله $V = V(x, y, V)$ غلظت فاکتور رشد و D ضریب پخش این فاکتور در بافت است که همواره $D > 0$ می‌باشد. نرخ از بین رفتن فاکتور رشد در محیط نیز با λ نشان داده شده و ثابت در نظر گرفته می‌شود. $B(x, y, V)$ تابعی است که مصرف فاکتور رشد توسط سلول‌های اندوتلیال را نشان می‌دهد. در واقع آن‌چه که به عنوان مصرف فاکتور رشد توسط سلول‌های اندوتلیال تعبیر می‌شود، عبارت است از پیوستن فاکتور رشد به گیرنده‌های سطحی در سلول‌های اندوتلیال، که پس از پیوستن این مولکول‌ها به این گیرنده‌ها، فرآیندهایی در داخل سلول آغاز می‌شود. این فرآیند را به صورت کلی به مصرف فاکتور رشد توسط سلول‌های اندوتلیال تعبیر کرده‌ایم. مقدار کل فاکتور رشد که یک سلول اندوتلیال در ساعت می‌تواند مصرف کند، β در نظر گرفته می‌شود که مقدار آن از مراجع [14] استخراج شده و برابر $0/06 \text{ Pg/cell/hr}$ (پیکوگرم به ازای هر سلول در هر ساعت) می‌باشد. بر این اساس معادله‌ای که برای B خواهیم داشت به صورت زیر خواهد بود.

$$B(x, y, V) = \begin{cases} \beta & \beta \leq V \\ V & 0 \leq V < \beta \end{cases} \quad (2)$$

لازم به ذکر است در صورتی که (x, y) متعلق به یک سلول اندوتلیال نباشد، مقدار B صفر است. برای تعیین شرایط مرزی معادله پخش فاکتور رشد فرض می‌کنیم که غلظت این ماده در سمت راست یا ناحیه‌ای که تومور قرار دارد به مقدار ثابتی رسیده و سپس در محیط پخش می‌شود. لذا غلظت ثابتی از فاکتور رشد در ناحیه‌ای که تومور قرار دارد وجود خواهد داشت. مقدار این غلظت نیز با فرضیاتی و بر اساس تطابق با داده‌های تجربی ارائه شده است.

بر مبنای توصیفات فوق، شرایط اولیه و مرزی به صورت زیر می‌باشد.

$$V(x, y, 0) = 0 \quad V(0, y, t) = 0, \quad V(L_1, y, t) = S, \quad V(x, 0, t) = V(x, L_2, t) \quad (3)$$

S در این رابطه میزان فاکتور رشد تولید شده توسط تومور است و L_1 و L_2 طول و عرض میدان حل می‌باشند. غلظت فاکتور رشد در ناحیه‌ی بین تومور و سلول‌های اندوتلیال به سرعت به یک مقدار ثابت می‌رسد و این زمان، در مقایسه با زمان مورد نیاز برای فرآیند نورگ‌سازی بسیار کوتاه است. لذا با تقریب بسیار خوبی می‌توان توزیع فاکتور رشد در این ناحیه را به صورت پایدار در نظر گرفت. این موضوع به همین صورت در کارهای چاپلین و همکاران [13] و ژائو و همکاران [18] در نظر گرفته شده است.

2-2-3- مقیاس سلولی

در مقیاس سلولی دو موضوع اصلی مطرح است. یکی ماتریس فراسلولی و ساختار آن و دیگری سلول‌های اندوتلیال، حرکت آن‌ها و در نهایت برهم کنش آن‌ها با یکدیگر و با ماتریس فراسلولی. در ادامه توضیحاتی در مورد نقش این دو موضوع در مدل ارائه می‌شود.

2-2-3-1- ساختار ماتریس فراسلولی در مدل

در این مدل، فیبرهای ماتریس فراسلولی به صورت مجزا مدل شده‌اند. ماتریس فراسلولی مدل شده در این مطالعه، شامل دو المان اصلی است. نخستین المان، مایع میان‌بافتی است. جزء دیگر، فیبرهای ماتریس می‌باشند که

1- Cellular Potts Model (CPM)

2- Hamiltonian

$$E_2 = \sum_c \gamma_t (a_{\sigma} - A_{\sigma}^T)^2 \quad (5)$$

a_{σ} حجم سلول، A_{σ}^T حجم هدف سلول و γ_t الاستیسیته سلول می‌باشد. c در علامت سیگما نماینده‌ی سلول‌های اندوتلیال می‌باشد.

عبارت‌های ذکر شده در معادلات 4 و 5 برای چسبندگی سلول‌ها و قید مربوط به تغییر شکل سلول می‌باشند. هیچ یک از دو عبارت بالا، عاملی محرک برای مهاجرت و حرکت سلول‌ها به سمت تومور نمی‌باشند. همان‌طور که پیشتر ذکر شد، دو ساز و کار اصلی برای حرکت سلول‌ها به سمت تومور وجود دارد که عبارتند از شیمی‌آرایی و لمس‌آرایی.

برای در نظر گرفتن شیمی‌آرایی، عبارتی تحت عنوان E_3 و متناسب با فاکتور رشد در محیط اطراف سلول در نظر گرفته می‌شود.

$$E_3 = \sum_s \chi_{\sigma} \Delta V \quad (6)$$

χ_{σ} پتانسیل موثر شیمی‌آرایی و مقدار آن $\chi_{\sigma} < 0$ است. این ضریب قدرت شیمی‌آرایی را نسبت به سایر پتانسیل‌های موجود در محیط کنترل می‌کند. همچنین ΔV گرادیان محلی فاکتور رشد است. s نیز در علامت سیگما نماینده‌ی نقاط روی شبکه است. با توجه به در نظر گرفتن انرژی پیوند بین سلول‌های اندوتلیال و فیبرهای ماتریس موجود در میدان، لمس‌آرایی به صورت خودکار در مدل دیده می‌شود. این موضوع یکی از برتری‌های این مدل در مقایسه با سایر کارهای ارائه شده با استفاده از روش‌های گسسته همانند کار چاپلین و همکاران [13] است.

عبارت دیگری که باید به همیلتونین افزود، مربوط به پیوستگی یک سلول می‌باشد. هدف از افزودن این عبارت این است که در صورتی که به دلیل انجام تغییرات در طی فرآیند حل، یک سلول پیوستگی خود را از دست داد، انرژی سیستم به شدت افزایش پیدا کند. در این صورت، احتمال پذیرفته شدن این تغییر در سیستم بسیار کم خواهد بود. لذا عبارتی به صورت زیر برای حفظ پیوستگی سلول در نظر می‌گیریم.

$$E_4 = \sum_c \alpha (1 - \delta_{a_{\sigma}, a_{\sigma}'}) \quad (7)$$

a_{σ} اندازه‌ی سلول است و a_{σ}' تعداد نقاطی است که به صورت پیوسته توسط سلول σ اشغال شده‌اند. همانند رابطه 5، c در علامت سیگما نماینده‌ی سلول‌های اندوتلیال می‌باشد. اگر به هر دلیلی سلول پیوستگی خود را از دست دهد این دو مقدار متفاوت شده و با توجه به پارامتر α که بسیار بزرگ است، انرژی زیادی به سیستم افزوده می‌شود و احتمال پذیرفته شدن آن تغییر را بسیار کاهش می‌دهد. مجموع کلیه عبارت‌های ارائه شده بیانگر میزان انرژی یا همیلتونین این سیستم می‌باشند.

$$E_t = E_1 + E_2 + E_3 + E_4 \\ = \sum_s J_{\tau, \tau'} (1 - \delta_{\sigma, \sigma'}) + \sum_c \gamma_t (a_{\sigma} - A_{\sigma}^T)^2 + \sum_s \chi_{\sigma} \Delta V + \sum_c \alpha (1 - \delta_{a_{\sigma}, a_{\sigma}'}) \quad (8)$$

مقدار انرژی کل سیستم در هر حالت در سیستم قابل محاسبه است. لازم به ذکر است که تغییراتی که انرژی سیستم را افزایش دهد مانند کاهش اندازه سلول، حرکت در خلاف جهت گرادیان فاکتور رشد و یا از دست رفتن پیوستگی سلول، انرژی سیستم را افزایش داده و احتمال پذیرفته شدن آن تغییر را کاهش می‌دهد. در مقابل، هر تغییری که انرژی سیستم را کاهش دهد، پذیرفته می‌شود. شکل 3 نمای از میدان حل با دو سلول اندوتلیال با

از این روش در حل مسائل مختلفی استفاده شده که از آن جمله می‌توان به رشد تومور [22, 23] و گسترش سرطان [24] اشاره کرد.

در مدل سلولی پانتس ناحیه‌ی محاسباتی را به سه بخش عمده تقسیم می‌کنیم. این سه بخش شامل مایع میان بافتی، فیبرهای ماتریس و سلول‌های اندوتلیال هستند که هر کدام از این انواع، تعدادی از نقاط روی شبکه را اشغال کرده‌اند. نوع هر یک از سلول‌ها را با حروف مخصوص به خود نمایش می‌دهیم. e بیانگر سلول‌های اندوتلیال، m بیانگر فیبرهای ماتریس و f بیانگر مایع میان‌بافتی است. شکل 2 نمونه‌ای از یک شبکه که نقاط آن توسط انواع سلول‌های مختلف پر شده را نشان می‌دهد. مجموع نقاط اشغال شده توسط e در شبکه بیان‌کننده‌ی یک سلول اندوتلیال هستند.

به هر یک از انواع سلول در شبکه یک عدد نسبت داده می‌شود. با توجه به این که تعداد سلول‌های اندوتلیال در طی فرآیند ساخته شدن رگ افزایش می‌یابد، هر یک از این سلول‌ها باید با شماره‌ی مخصوصی نشان داده شوند که با σ نمایش داده می‌شود. برای کل فیبرهای ماتریس عدد صفر و برای مایع میان بافتی عدد یک را انتخاب می‌کنیم.

همیلتونین یا همان معیار انرژی سیستم در این مدل از چهار بخش اصلی تشکیل شده است. بخش نخست انرژی مربوط به چسبندگی سلول‌ها با یکدیگر است. بخش دوم انرژی مربوط به رشد اندازه‌ی سلول می‌باشد. بخش سوم انرژی مربوط به حرکت سلول با مکانیزم شیمی‌آرایی بوده و در نهایت بخش چهارم انرژی مربوط به پیوستگی سلول می‌باشد.

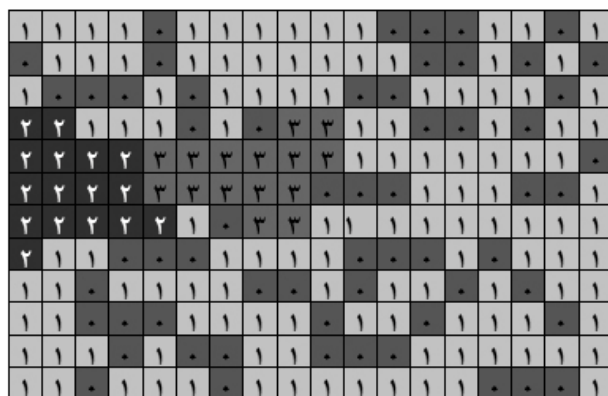
سطح هر سلول اندوتلیال با سلول‌های مجاور خود، دارای یک نوع انرژی از نوع چسبندگی است. اگر نوع دو سلول مجاور را با τ و τ' نشان دهیم (به عنوان مثال سلول اندوتلیال و فیبر ماتریس)، $J_{\tau, \tau'}$ بیانگر میزان قدرت اتصال بین دو گونه‌ی τ و τ' است. سهم چسبندگی در انرژی سیستم یا همان همیلتونین را با E_1 نشان می‌دهیم که به صورت زیر می‌باشد.

$$E_1 = \sum_s J_{\tau, \tau'} (1 - \delta_{\sigma, \sigma'}) \quad (4)$$

s نماینده‌ی نقاط روی شبکه است و δ تابع دلتای کرونگر و σ و σ' شماره سلول‌هایی است که نقطه‌ی مورد نظر در میدان را پر کرده‌اند. در صورتی که دو گونه‌ی مورد بررسی دارای یک شماره باشند، به عنوان مثال هر دو متعلق به یک سلول اندوتلیال باشند، تابع دلتای کرونگر برابر 1 شده و تأثیر آن اتصال در مقدار انرژی کل صفر خواهد بود. در صورتی که دو گونه‌ی مورد بررسی دارای شماره‌های متفاوتی باشند، به عنوان مثال متعلق به دو سلول اندوتلیال مجزا بوده و یا یکی متعلق به یک سلول اندوتلیال و دیگری متعلق به فیبرهای ماتریس باشد، مقدار تابع دلتای کرونگر صفر شده و انرژی بین دو گونه بر حسب نوع آن‌ها برابر $J_{\tau, \tau'}$ به مجموع انرژی سیستم افزوده می‌شود. با توجه به وجود تابع دلتای کرونگر و عبارت $(1 - \delta_{\sigma, \sigma'})$ این انرژی فقط در سطح سلول‌ها و در تماس با گونه‌های متفاوت وجود دارد.

با توجه به اینکه سلول‌های در حال رشد، پس از طی مراحل تقسیم می‌شوند در اینجا عبارتی تحت عنوان حجم هدف در نظر گرفته شده است. این حجم در این محاسبات دو برابر حجم اولیه فرض شده که پس از آن سلول برای تقسیم شدن آماده می‌گردد.

با در نظر گرفتن عبارتی در همیلتونین برای این موضوع، هر گونه تفاوت در حجم سلول با حجم هدف آن سبب اضافه شدن مقداری انرژی به سیستم می‌شود. با این کار، هر سلول خود به خود به سمت حجم هدف خود حرکت خواهد نمود. برای این منظور، عبارتی تحت عنوان E_2 و به صورت زیر برای انرژی مربوط به تغییر شکل در نظر گرفته می‌شود.



شکل 3 نمایشی از میدان حل با در نظر گرفتن دو سلول اندوتلیال با شماره های 2 و 3

جدول 1 مقادیر پارامترهای مورد استفاده در مدل [15]

پارامتر	نشانه	مقدار
ضریب پخش فاکتور رشد	D	$3/6 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{h}$
ضریب از بین رفتن فاکتور رشد	λ	$1/h0/6498$
ضریب مصرف فاکتور رشد	β	$0/06 \text{ pg/EC/hr}$
منبع فاکتور رشد (تومور)	S	$0/35 \text{ pg/pixel}$
انرژی چسبندگی سلول اندوتلیال	J_{ee}	30 E/L
انرژی چسبندگی مایع میان بافتی	J_{ff}	71 E/L
انرژی چسبندگی فیبر ماتریس	J_{mm}	85 E/L
انرژی چسبندگی بین سلول اندوتلیال و مایع میان بافتی	J_{ef}	76 E/L
انرژی چسبندگی بین سلول اندوتلیال و فیبر ماتریس	J_{em}	66 E/L
انرژی چسبندگی بین مایع میان بافتی و فیبر ماتریس	J_{fm}	85 E/L
الاستیسیته سلول اندوتلیال	γ_e	4E/L0/8
الاستیسیته فیبر ماتریس	γ_m	4E/L0/5
الاستیسیته مایع میان بافتی	γ_m	4E/L0/5
پتانسیل موثر شیمی‌آرایی	χ	$-1/6 \times 10^6 \text{ E/conc}$
ضریب حفظ پیوستگی سلول	α	300 E/L
دمای بولتزمن	kT	$2/5 \text{ E}$

بر این مبنا و بر اساس مکانیزم تأثیر هر یک از این سیگنال‌ها در فرآیند تصمیم‌گیری داخلی سلول، سیگنال‌ها منتقل شده و سلول رفتار متناسب را از خود بروز می‌دهد.

4- پارامترهای مدل

جدول 1 مقادیر پارامترهای مورد استفاده در این مدل را ارائه کرده است. لازم به ذکر است یکاهای مورد استفاده در این جدول بر مبنای فرمولاسیون ارائه شده می‌باشند. به عنوان نمونه، در یکای پارامترهای مورد استفاده بیان‌گر انرژی یا همان میزان تأثیر عبارت در همیلتونین می‌باشد. لازم به ذکر است میدان حل در این روش به شکل یک شبکه است که از المان‌های مربعی تشکیل شده است. منظور از pixel در جدول 1، المان‌های تشکیل‌دهنده میدان می‌باشد.

5- نتایج

در این قسمت نتایج مدل سازی صورت گرفته در چند بخش ارائه می‌گردد. در بخش نخست، تأثیر چگالی ماتریس بر فرآیند نورگ‌سازی بررسی می‌شود. در این بخش فرض می‌شود که طول فیبرهای ماتریس بین 5 تا $10 \mu\text{m}$ است که توزیع و طول فیبرها در ماتریس به صورت تصادفی می‌باشد. در بخش دوم، با در نظر گرفتن مقدار مشخصی برای چگالی، طول فیبرهای ماتریس

شماره‌های 2 و 3 را نشان می‌دهد.

یک الگوریتم مرحله به مرحله که مناسب برنامه نویسی نیز باشد به صورت زیر است.

- 1- یک نقطه در میدان به صورت تصادفی انتخاب می‌شود.
- 2- بسته به نقطه‌ی انتخابی، همسایه‌های غیر هم نوع آن نقطه پیدا می‌شوند.
- 3- اگر همسایه غیر هم نوعی برای نقطه پیدا شد، یکی از آن‌ها به صورت تصادفی انتخاب می‌شود.
- 4- بسته به نقطه‌ی انتخابی و همسایه‌ی آن، سه حالت متصور است:

- 1-4- نقطه‌ی انتخابی یک سلول اندوتلیال است و همسایه‌ی آن می‌تواند مایع میان بافتی یا فیبر ماتریس باشد.
 - 2-4- نقطه‌ی انتخابی یک سلول اندوتلیال است که همسایه‌ی آن نیز یک سلول اندوتلیال است.
 - 3-4- نقطه‌ی انتخابی یک نقطه در مایع میان بافتی یا فیبر است که همسایه‌ی غیر هم‌نوع آن یک سلول اندوتلیال می‌باشد.
- سایر حالات در نظر گرفته نمی‌شوند، به عبارت دیگر فقط همین حالات هستند که تغییرات انرژی آن‌ها محاسبه می‌شود.
- 5- انرژی سیستم بر اساس ترکیب فعلی سیستم محاسبه می‌شود. این محاسبه بر مبنای فرمول E_t (معادله 8) می‌باشد.
 - 6- تغییرات در سیستم لحاظ می‌شوند. این تغییرات به این صورت است که گونه‌ی مربوط به نقطه‌ی انتخابی، با گونه‌ی مربوط به همسایه‌ی غیر هم‌نوع آن جایگزین می‌گردد. پس از اعمال این تغییر، مجدداً انرژی کل سیستم محاسبه می‌شود.

7- با توجه به انرژی محاسبه شده، دو حالت ممکن است پیش آید:

- 1-7- اگر انرژی سیستم کاهش یابد، تغییر پذیرفته است.
- 2-7- اگر انرژی سیستم افزایش یابد، احتمال پذیرفته شدن آن برابر است با

$$P_a = \exp\left(\frac{-\Delta E}{kT}\right) \quad \Delta E > 0 \quad (9)$$

که T دمای سیستم و k یک ثابت است. لازم به ذکر است که T می‌تواند دمای تعریف شده در ترمودینامیک باشد، ولی در حالت کلی معیاری از ناپایداری سیستم است [25]. این هفت مرحله باید به تعداد نقاط داخل شبکه انجام شوند. به عبارتی اگر n نقطه در شبکه وجود داشته باشد، n بار باید نقاط در شبکه انتخاب شده و این الگوریتم را در مورد آن‌ها پیاده‌سازی شود. تعداد n تغییر در سیستم، تشکیل دهنده‌ی یک مرحله مونت کارلو¹ می‌باشد که مبنای زمانی در روش مورد استفاده است.

3-3- مقیاس درون سلولی

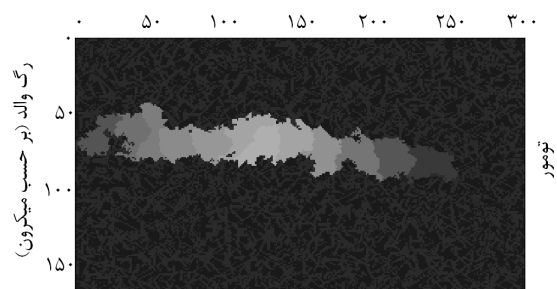
در مقیاس درون سلولی، بر مبنای سیگنال‌هایی که سلول اندوتلیال از محیط خود دریافت می‌کند، رخ‌مانه‌ی سلول اندوتلیال که تعیین‌کننده‌ی نوع رفتار سلول است تعیین می‌شود. این رفتار می‌تواند مهاجرت، رشد، مرگ و یا بی‌تفاوت بودن سلول باشد. با توجه به اینکه این موضوع خود مبحث گسترده‌ای بوده و در این کار از نتایج بدست آمده توسط بوئر و همکاران استفاده شده است [۲۶، ۲۷]. جزئیات مربوط به آن بررسی نمی‌شود. تنها ذکر این نکته ضروری است که سلول‌های اندوتلیال دو نوع سیگنال از محیط خود دریافت می‌کنند، سیگنال‌های مکانیکی و سیگنال‌های شیمیایی. سیگنال‌های مکانیکی از برهم‌کنش بین سلول و ماتریس فراسلولی و سیگنال‌های شیمیایی از عوامل شیمیایی موجود در محیط ماتریس فراسلولی مانند فاکتور رشد ایجاد می‌شوند.

1- Monte Carlo Step (MCS)

تغییر داده می‌شوند تا تأثیر آن را بر رشد و مهاجرت سلول‌ها مشاهده شود.

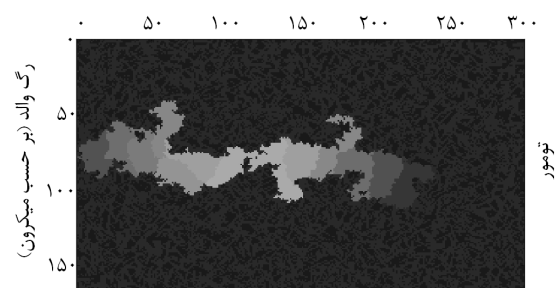
1-5- تأثیر چگالی ماتریس

در این بخش نحوه‌ی مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در ماتریس فراسلولی در چگالی ماتریس بین 0/1 تا 1 ارائه شده است. نتایج این بخش پس از 600 مرحله مونت کارلو ارائه شده است.



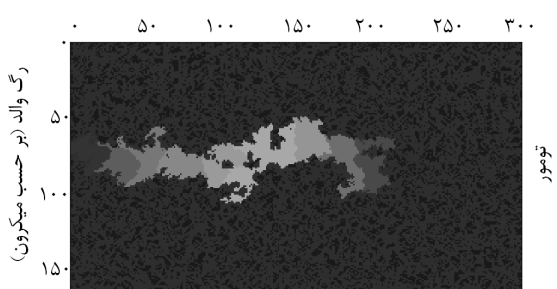
فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 8 مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تشکیل رگ در چگالی ماتریس 0/5



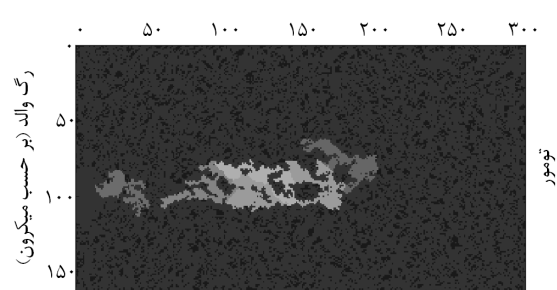
فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 9 مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تشکیل رگ در چگالی ماتریس 0/6



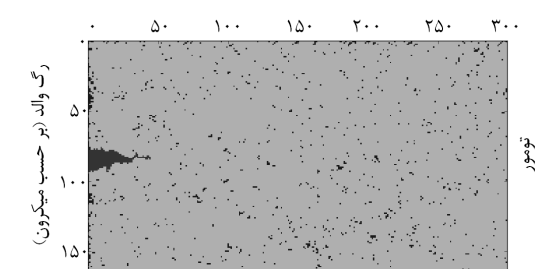
فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 10 مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تشکیل رگ در چگالی ماتریس 0/7



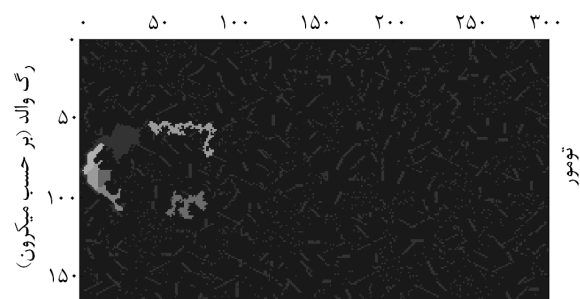
فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 11 عدم توانایی سلول‌های اندوتلیال در تشکیل رگ در چگالی ماتریس 0/8



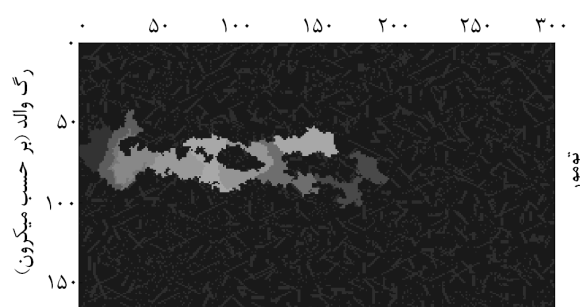
فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 12 تراکم ماتریس در چگالی 0/98 و جلوگیری کامل از مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تشکیل رگ



فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 4 مهاجرت ناموفق و عدم توانایی سلول‌های اندوتلیال در تشکیل رگ در چگالی ماتریس 0/1



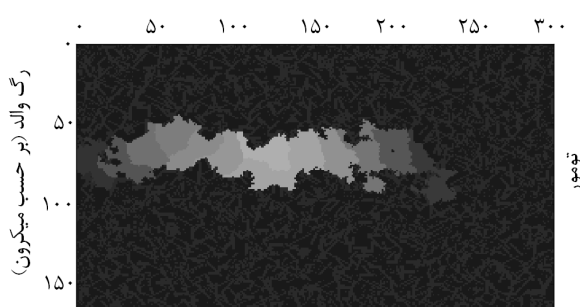
فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 5 مهاجرت ناموفق و عدم توانایی سلول‌های اندوتلیال در تشکیل رگ در چگالی ماتریس 0/2



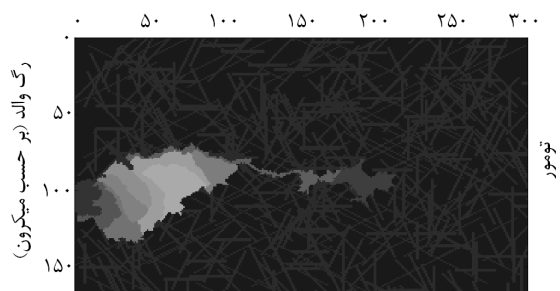
فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 6 مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تشکیل رگ در چگالی ماتریس 0/3



فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 7 مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تشکیل رگ در چگالی ماتریس 0/4



فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 18 مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در ماتریسی با طول فیبرهایی بین 25 تا $30\mu\text{m}$

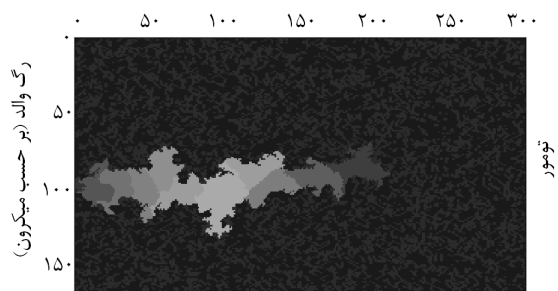
لازم به ذکر است بر اساس آنالیزهای انجام شده روی یک نمونه مدل، هر مرحله مونت کارلو در این روش معادل یک دقیقه می باشد [15].

نتایج به دست آمده برای تأثیر چگالی ماتریس بر فرآیند رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در شکل 4 تا شکل 12 نشان داده شده است. همان‌طور که در شکل 4 مشاهده می‌شود، چگالی بسیار کم ماتریس فراسلولی باعث شده است تا سلول‌ها نتوانند اتصال مکانیکی مناسبی با المان‌های ماتریس داشته و در نتیجه نتوانسته‌اند رشد و مهاجرت مناسبی داشته باشند. در شکل 5 میزان چگالی ماتریس به $0/2$ افزایش یافته ولی این مقدار هنوز بستر مناسبی برای رشد و مهاجرت سلول‌ها ایجاد نکرده است. در شکل 6 با افزایش چگالی ماتریس به $0/3$ ، زمینه رشد و مهاجرت سلول‌ها فراهم شده و همان‌گونه که مشاهده می‌شود، مراحل اولیه‌ی تشکیل رگ به خوبی انجام می‌گیرد. در ادامه در شکل 7 و شکل 8 چگالی ماتریس به $0/4$ و $0/5$ می‌رسد که روند رشد و مهاجرت سلول‌ها به خوبی انجام می‌گیرد. در شکل 9 چگالی ماتریس به $0/6$ افزایش می‌یابد و نشانه‌هایی از اختلال در روند شکل‌گیری رگ مشاهده می‌شود. در شکل 10 چگالی ماتریس $0/7$ بوده و اثرات تراکم زیاد ماتریس بر تشکیل رگ به خوبی مشهود است. در شکل 11 و در چگالی $0/8$ اختلال کامل در ساخته شدن رگ دیده می‌شود. در نهایت در شکل 12 و در چگالی $0/98$ ، سلول‌های اندوتلیال به طور کامل از مهاجرت باز ایستاده و تراکم ماتریس به آنها اجازه رشد و مهاجرت را نمی‌دهد.

5-2- تأثیر طول فیبرهای ماتریس

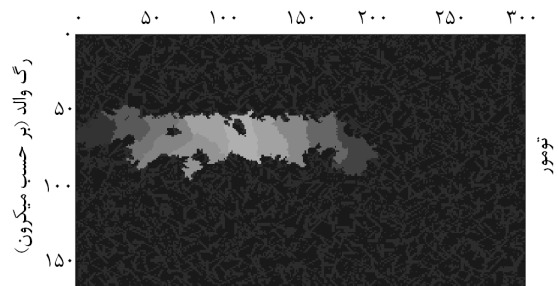
طول فیبرهای ماتریس یکی از عواملی است که در تعیین خواص مکانیکی ماتریس فراسلولی نقش دارد. در این بخش، با در نظر گرفتن چگالی ثابت $0/4$ برای فیبرهای ماتریس، طول فیبرهای ماتریس در بازه های $5\mu\text{m}$ در فاصله‌ی بین 5 تا $30\mu\text{m}$ تغییر داده شده و تأثیر طول فیبرهای ماتریس بر رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال مورد بررسی قرار گرفته است. تمامی نتایج این بخش پس از 500 مرحله مونت کارلو ارائه شده است.

همان‌طور که در شکل 13 مشاهده می‌شود، طول فیبرهای ماتریس بین 1 تا $5\mu\text{m}$ در نظر گرفته شده که با این فرض، سلول‌های اندوتلیال نفوذ و گسترش مناسبی در ماتریس فراسلولی دارند که دلیل آن را می‌توان همگنی محیط دانست. در شکل 14 هنگامی که طول فیبرهای ماتریس را 5 تا $10\mu\text{m}$ فرض می‌کنیم همچنان محیط نسبتاً همگن بوده و امکان رشد و مهاجرت سلول‌ها به خوبی فراهم است. در شکل 15 و شکل 16 که طول این فیبرها به ترتیب بین 10 تا $15\mu\text{m}$ و 15 تا $20\mu\text{m}$ فرض شده نیز سلول‌ها توان اتصال با فیبرهای ماتریس را به صورت مناسبی داشته و مهاجرت سلول‌ها به خوبی انجام می‌شود. با افزایش طول فیبرهای ماتریس به 20 تا $25\mu\text{m}$ در شکل 17، اختلال در فرآیند مهاجرت سلول‌ها ایجاد شده و سلول‌ها نمی‌توانند ساختار مناسبی برای تشکیل رگ ایجاد کنند. با افزایش



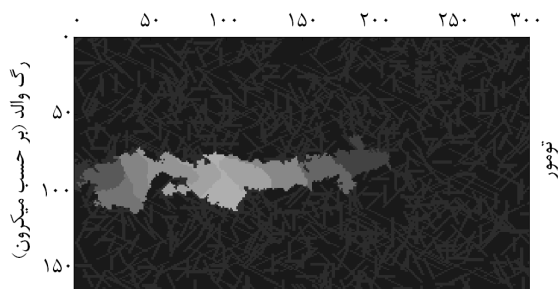
فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 13 مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در ماتریسی با طول فیبرهایی بین 1 تا $5\mu\text{m}$



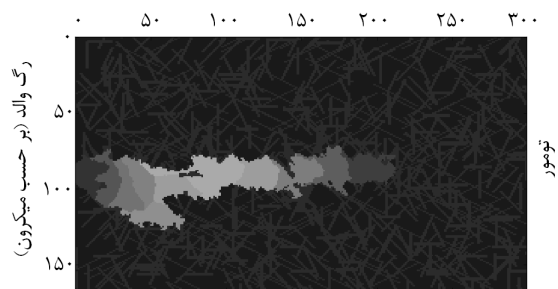
فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 14 مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در ماتریسی با طول فیبرهایی بین 5 تا $10\mu\text{m}$



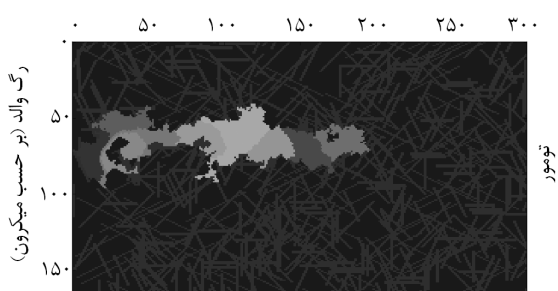
فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 15 مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در ماتریسی با طول فیبرهایی بین 10 تا $15\mu\text{m}$



فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 16 مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در ماتریسی با طول فیبرهایی بین 15 تا $20\mu\text{m}$



فاصله از تومور (بر حسب میکرون)

شکل 17 مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در ماتریسی با طول فیبرهایی بین 20 تا $25\mu\text{m}$

- [8] M. E. Orme, M. A. Chaplain, Two-dimensional models of tumour angiogenesis and anti-angiogenesis strategies, *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.*, Vol. 14, pp. 189–205, 1997.
- [9] L. Olsen, J. A. Sherratt, P. K. Maini, F. Arnold, A mathematical model for the capillary endothelial cell-extracellular matrix interactions in wound-healing angiogenesis, *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.*, Vol. 14, pp. 261–281, 1997.
- [10] H. A. Levine, S. Pamuk, B. D. Sleeman, M. Nilsen-hamilton, Mathematical modeling of capillary formation and development in tumor angiogenesis: penetration into the stroma, *Bull. Math. Biol.*, Vol. 63, pp. 801–863, 2001.
- [11] M. J. Plank, B. D. Sleeman, Lattice and non-lattice models of tumor angiogenesis, *Bull. Math. Biol.*, Vol. 66, pp. 1785–1819, 2004.
- [12] S. R. McDougall, A. R. Anderson, M. A. Chaplain, Mathematical modeling of dynamic adaptive tumor-induced angiogenesis: Clinical implications and therapeutic targeting strategies, *J. Theor. Biol.*, Vol. 241, 2006, pp. 564–589.
- [13] M. A. Chaplain, S. R. McDougall, A. R. Anderson, Mathematical Modeling of Tumor-induced Angiogenesis, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, Vol. 8, pp. 233–257, 2006.
- A. L. Bauer, T. L. Jackson, Y. Jiang, A Cell-Based Model Exhibiting Branching and Anastomosis during Tumor-Induced Angiogenesis, *Biophysical Journal*, Vol. 92, no. 9, pp. 3105–3121, 2007.
- [14] L. Bauer, T. L. Jackson, Y. Jiang, Topography of extracellular matrix mediates vascular morphogenesis and migration speeds in angiogenesis, *PLoS computational biology*, Vol. 5, no. 7, p. e1000445, 2009.
- [15] S. Lee, S. M. Jilani, G. V. Nikolava, D. Carpizo, M. L. Iruela-Arispe, Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors, *J. Cell Biol.*, Vol. 169, pp. 681 – 691, 2005.
- [16] M. Fruttiger, Development of the retinal vasculature, *Angiogenesis*, Vol. 10, pp. 77–88, 2007.
- [17] G. Zhao, E. Chen, J. Wu, S. Xu, M. W. Collins, Q. Long, Two-dimensional discrete mathematical model of tumor-induced angiogenesis, *Applied Mathematics and Mechanics*, Vol. 30, pp. 455–462, 2009.
- [18] M. R. Owen, T. Alarcon, P. K. Maini, H. M. Byrne, Angiogenesis and vascular remodeling in normal and cancerous tissues, *J. Math. Biol.*, Vol. 58, pp. 689–721, 2009.
- [19] Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J. D. Watson, *Molecular Biology of the Cell*, New York: Garland Science, 2002.
- [20] J. A. Glazier, F. Graner, Simulation of the differential adhesion driven arrangement of biological cells, *Phys. Rev. E*, Vol. 47, pp. 2128 – 2154, 1993.
- [21] L. Sun, Y. F. Chang, X. Cai, A Discrete Simulation of Tumor Growth Concerning Nutrient Concentration, *International Journal of Modern Physics B: Condensed Matter Physics; Statistical Physics; Applied Physics*, Vol. 18, pp. 2651–2657, 2004.
- [22] Y. Jiang, J. Pjesivac-grbovic, C. Cantrell, J. P. Freyer, A multiscale model for avascular tumor growth, *Biophys. J.*, Vol. 89, pp. 3884–3894, 2005.
- [23] S. Turner, J. A. Sherratt, Intercellular adhesion and cancer invasion: A discrete simulation using the extended Potts model, *J. Theor. Biol.*, Vol. 216, pp. 85 – 100, 2002.
- [24] W. L. Jorgensen, Perspective on Equation of state calculations by fast computing machines, *Theoretical Chemistry Accounts*, Vol. 103, pp. 225–227, 1999.
- A. L. Bauer, T. L. Jackson, Y. Jiang, T. Rohlf, Receptor cross-talk in angiogenesis: Mapping environmental cues to cell phenotype using a stochastic, Boolean signaling network model, *J. Theor. Biol.*, Vol. 264pp. 838 – 846, 2010.
- [25] L. Bauer, T. Rohlf, Investigating the Role of Cross-Talk Between Chemical and Stromal Factors in Endothelial Cell Phenotype Determination, in: T. L. Jackson, *Modeling Tumor Vasculature Molecular, Cellular, and Tissue Level Aspects and Implications*, pp. 79 – 104, Springer, 2012.
- [26] Shamloo, S. C. Helishorn, Matrix density mediates polarization and lumen formation of endothelial sprouts in VEGF gradients, *Lab on a Chip*, Vol. 10, pp. 3061–3068, 2010.

طول فیبرها به 25 تا 30 μm در شکل 18، مهاجرت سلول‌ها به طور کامل دچار اختلال شده و رگ تشکیل نمی‌شود.

6- بحث و نتیجه گیری

با توجه به نتایج به دست آمده مشاهده می‌شود که رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در بازه‌ای از چگالی ماتریس رخ می‌دهد که دارای مقادیر متوسط باشد، به عبارتی هنگامی که چگالی ماتریس خیلی کم یا خیلی زیاد باشد، سلول‌های اندوتلیال قادر به رشد و مهاجرت و تشکیل رگ نیستند.

نتایج ارائه شده در این بخش تطابق مناسبی با نتایج مدل پیشین که توسط بوئر و همکاران [۱۴، ۱۵] ارائه شده دارد. همچنین، بررسی امکان رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در یک نمونه تجربی که توسط شاملو و هلیشورن [28] انجام شده نیز نشان می‌دهد که مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در مقادیر مشخصی از چگالی ماتریس مقدور است. بر اساس نتایج به دست آمده توسط شاملو و هلیشورن، رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در مقادیر میانی یا متوسط چگالی ماتریس میسر است که موید نتایج به دست آمده می‌باشد.

با توجه به تطابق نتایج این کار با نتایج مدل قبلی و همچنین نمونه‌های تجربی، در بخش دوم تأثیر طول فیبرهای ماتریس بر فرآیند نورگ‌سازی بررسی شده است. بر اساس نتایج به دست آمده در این بخش، می‌توان نتیجه‌گیری کرد هر چه طول فیبرهای ماتریس کمتر باشد، محیط مناسب‌تری برای رشد و مهاجرت سلول‌ها فراهم است.

در مجموع در این تحقیق، مدلی از فرآیند نورگ‌سازی متأثر از تومور ارائه شده و کارکرد آن در چند مورد بررسی شد که نتایج مدل قبلی و همچنین نتایج تجربی موید نتایج به دست آمده هستند. با توجه به اهمیت فرآیند نورگ‌سازی در مراحل مختلف رشد تومور و گسترش سرطان، در آینده از این مدل برای شبیه سازی تشکیل حلقه‌های جریان در نزدیکی تومور و همچنین جریان سیال در این حلقه‌ها و تأثیرات آن بر فرآیند نورگ سازی متأثر از تومور استفاده خواهد شد.

7- مراجع

- [1] S. M. Hafez Haghighat, A. Karimi Taheri, Grain growth prediction in pure Aluminum using Monte-Carlo method, *Sharif Journal*, Vol. 20, No. 27, pp. 29–37, 2004. (In Persian)
- [2] Moosaie, Development of stochastic field method for DNS of drag reduction by microfibers in turbulent channel flow, *Modares Mechanical Engineering*, In Press. (In Persian)
- [3] M. Soltani, P. Chen, Numerical Modeling of Interstitial Fluid Flow Coupled with Blood Flow through a Remodeled Solid Tumor Microvascular Network, *PLoS ONE*, 8(6): e67025, 2013.
- [4] N. Paweletz, M. Knierim, Tumor-related angiogenesis, *Crit Rev Onco/Hema*, Vol. 9, no. 3, pp. 197–242, 1989.
- [5] P. Carmeliet, R. Jain, Angiogenesis in cancer and other diseases, *NATURE*, Vol. 407, pp. 249–257, 2000.
- [6] N. V. Mantzaris, S. Webb, H.G. Othmer, Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis, *Growth (Lakeland)*, Vol. 187, pp. 111–187, 2004.
- [7] C. L. Stokes, D. A. Lauffenburger, Analysis of the roles of microvessel endothelial cell random motility and chemotaxis in angiogenesis, *J. Theor. Biol.*, Vol. 152, pp. 377–403, 1991.