

مطالعه نقش جهت گیری فیبرهای کلاژن بر تهاجم سلول های سرطانی

یونس عظیم زاده و عباس علی صابری

دانشکده فیزیک، دانشگاه تهران، تهران

پست الکترونیکی: y_azimzadeh@ut.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۴/۰۶؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۳۹۹/۰۲/۰۴)

چکیده

فیبرهای کلاژن به عنوان بخش مهمی از ماتریس بین سلولی، با توجه به جهت گیری فضایی ممکن است مانع تهاجم سلول های سرطانی شده و یا آن را تشدید کنند. مدل های فیزیکی مانند ولگشت، توانایی قابل توجهی در بازتولید رفتار حرکتی سلول ها دارند. در این مقاله، ما مدلی مبتنی بر ولگشت و حرکت جهت دار برای توصیف حرکت سلول ها پیشنهاد کردیم. ما مقدار انتظاری مربع طول مهاجرت را به عنوان عامل تعیین کننده خطر متاستاز در نظر گرفته و نقش جهت گیری فیبرها را بررسی کردیم. یافته های ما نشان می دهند که جهت گیری فیبرها، همبستگی های فضایی میان این جهت گیری ها و نحوه مهاجرت سلول ها بر خطر متاستاز موثر هستند. ما نهایتاً رهیافتی کمی برای بهبود یکی از روش های شناسایی رفتار تومور ارائه کرده ایم.

واژه های کلیدی: مهاجرت سلولی، مدل ولگشت، فیبر کلاژن، تهاجم، متاستاز

۱. مقدمه

شده و به سمت رگ های خونی/لنفاوی اطراف مهاجرت کرده وارد آنها شده و به بافت دیگر منتقل می شوند. تکمیل این فرایند با لانه گزینی در بافت های جدید به عنوان متاستاز شناخته می شود و تخمین زده می شود که عامل بیش از نود درصد مرگ های ناشی از سرطان باشد [۲]. علیرغم نقش غیر قابل انکار در مرگ بیماران سرطانی، متاستاز همچنان به خوبی شناخته نشده است و تلاش ها برای یافتن رویکردهای جدید برای بالابردن دقت روش های موجود و همچنین بهینه کردن هزینه درمان و کاهش خطر شکست همچنان ادامه دارند [۳].

رشد تومور با تکثیر خود به خودی و کنترل نشده سلول های پیکری^۱ شروع می شود. این سلول های تکثیر شونده لزوماً قابلیت سرطانی شدن را ندارند و تنها اگر با گذشت زمان مجموعه قابلیت هایی را به دست آورند که به آنها امکان فرار از سیستم ایمنی، رگزایی و مهاجرت را بدهد، مجموعه بیماری هایی را ایجاد می کنند که سرطان نامیده می شوند [۱]. در این صورت، بخشی از آنها طی برهم کنشی پیچیده و چند لایه با سلول های بافت میزبان و سلول های ایمنی از تومور اولیه جدا

۱. Somatic

فیزیکی با ماتریس بین سلولی است. از این رو تأثیر ویژگی‌های مختلف این ماتریس بر رفتار سلول نباید موجب شگفتی باشد. به صورت مشخص‌تر، جهت‌گیری فیبرهای ماتریس بین سلولی قادر است جهت مهاجرت سلولی را تغییر دهد و زمینه‌ساز مهاجرت جهت‌دار شود و یا صرفاً جهت مهاجرت را تغییر دهد بدون آن که تأثیری بر اندازه سرعت سلول داشته باشد. از سوی دیگر، فیبرهای ماتریس بین سلولی قادرند هم از طریق ایجاد یک سد فیزیکی مانع هجوم سلول‌های سرطانی به بافت مجاور شوند و هم از طریق مهیا کردن بزرگراه برای سلول‌های سرطانی، به هجوم آنها کمک کنند. مدل‌های تجربی برای مطالعه این فرایند توسعه داده شده‌اند. علیرغم این که این مدل‌ها تهاجم بیشتر در راستای فیبرهای کلاژن را آشکار کرده‌اند، درک کمی از این فرایند همچنان ناقص است [۵].

تأثیر جدی جهت‌گیری فیبرهای کلاژن در بافت تومور منجر به توسعه یک عامل شناسایی موسوم به TACS^۳ شده است که براساس آن می‌توان رفتار تومور را با استفاده از شکل و جهت‌گیری فیبرهای ماتریس بین سلولی شناسایی کرد. بر اساس این رویکرد، سه نوع نشانه وجود دارد: نوع اول TACS^۱ که مشخصه آن فیبرهای کلاژن چگال و موجی شکل است. نوع دوم TACS^۲ که مشخصه آن فیبرهای خطی در راستای مرز تومور است و نهایتاً نوع سوم TACS^۳ که با فیبرهای عمود بر مرز تومور شناسایی می‌شوند. بررسی ساختار فیبرهای کلاژن اکنون به عنوان یک عامل پیش‌بینی رفتار تومور مورد استفاده قرار می‌گیرد و بر این اساس نوع سوم نشان دهنده طول عمر کمتر بیماران است [۶]. این مسئله نشان‌دهنده این واقعیت است که بررسی ساختار فیبرهای کلاژن خود به تنهایی یک عامل شناسگر قابل استفاده است. علیرغم این قابلیت در پیش‌بینی و باوجود توسعه روش‌های کمی برای مطالعه جهت‌گیری فیبرهای کلاژن، درک کنونی از نقش جهت‌گیری فیبرها کاملاً کیفی است و به عنوان مثال، مشخص نیست که چه زاویه‌ای بین مرز تومور و فیبرها باید به عنوان زاویه تقسیم‌کننده TACS^۳ و TACS^۲ مورد استفاده قرار گیرد. بر این اساس به نظر می‌رسد

سلول‌هایی که قابلیت جدا شدن از توده اولیه را کسب کرده‌اند، در یک برهم‌کنش فیزیکی و شیمیایی با محیط اطراف نیروی لازم برای حرکت در محیط چسبنده بافت میزبان را تولید کرده و مهاجرت می‌کنند. این مهاجرت می‌تواند کاملاً تصادفی، جهت‌دار و یا ترکیبی از این دو باشد. در صورتی که سازوکارهای حرکتی سلول فعال شده باشند اما هیچ سازوکار جهت‌دهی داخلی و یا خارجی وجود نداشته باشد، حرکت سلول تصادفی خواهد بود. اما در حضور نشانه‌های هدایتی، مهاجرت می‌تواند جهت‌دار باشد [۴]. زمانی که عوامل شیمیایی مانند کموکین^۱ و عامل رشد نشانه‌های هدایتی را مهیا می‌کنند، سلول‌های سرطانی ممکن است گرادیان این مواد را شناسایی کرده و در راستای آن حرکت کنند که به این حرکت کموتکسی^۲ گفته می‌شود. بنابراین، در طی متاستاز، سلول‌های سرطانی به صورت تصادفی و یا جهت‌دار حرکت می‌کنند و در صورت مواجهه با رگ‌های خونی و یا لنفوی، به آنها وارد شده و از جریان موجود در آنها برای رسیدن به بافت‌های جدید استفاده می‌کنند. این مهاجرت سلولی در ساختار ناهمگن ماتریس بین سلولی اتفاق می‌افتد [۴].

حرکت در ابعاد درون سلولی بسیار پیچیده و البته وابسته به شرایط محیطی است. به عنوان مثال، سختی بافت میزبان و ساختار آن می‌تواند تعیین کند که مهاجرت با استفاده از تغییر شکل اسکلت درون سلولی، یا با چسبیدن به فیبرهای ماتریس بین سلولی اتفاق بیفتد. علیرغم این پیچیدگی در مقیاس درون سلولی، اگر ما سلول را به عنوان یک شیء فیزیکی در نظر بگیریم و رفتار حرکتی مرکز جرم آن را در زمان‌هایی از مرتبه ساعت بررسی کنیم، همخوانی قابل توجهی با مدل‌های ساده فیزیکی مانند ولگشت دارد. این قابلیت مدل‌های فیزیکی باعث شده است تا از آنها برای توصیف و مشخصه‌یابی مهاجرت انواع سلول‌ها استفاده شود [۴].

ماتریس بین سلولی پشتوانه فیزیکی برای بقای سلول مهیا می‌کند. در واقع، بقای سلول متکی به برهم‌کنش‌های شیمیایی و

۱. Chemokine

۲. Chemotaxis

۳. Tumor Associated Collagen Signatures

که در آن $\bar{\theta}$ زاویه میانگین و σ انحراف از معیار است. این فرضیات منجر به داشتن یک توزیع، بدون هیچ نوع همبستگی می‌شود.

برای شرایطی که در آن حرکت سلول کاملاً تصادفی فرض می‌شود، یک سلول بر روی واحدی که فیبرها با زاویه θ نسبت به مرز تومور، به عبارت دیگر محور y ، قرار دارند، احتمال حرکت در راستای x و y به ترتیب $\sin^2(\theta)$ و $\cos^2(\theta)$ است. چنین فرض ساده‌ای به ما امکان بررسی و فهم تأثیر جهت‌گیری فیبرها را خواهد داد. چنان که اشاره شد، جهت‌گیری فیبرها تأثیری دوگانه دارد و ما با در نظر گرفتن این احتمالات، هر دو تأثیر را به صورت همزمان لحاظ کردیم. برای اضافه کردن همبستگی فضایی، به جای انتخاب زاویه به صورت تصادفی از توزیع گوسی، ما زوایا را از یک حرکت براونی جزئی محقق شده با انحراف معیار σ و حول یک زاویه مشخص $\bar{\theta}$ انتخاب می‌کنیم.

برای درک تأثیر این جهت‌گیری‌ها بر مهاجرت سلولی، ما فرض می‌کنیم سلول‌ها ابتدا در نقطه $(0,0)$ واقع شده‌اند. سپس برای 500 گام زمانی در محیط تعریف شده با σ و $\bar{\theta}$ معلوم قادر به حرکت هستند (شکل ۱). بر این اساس، هر سلول اجازه پیدا می‌کند تا 500 بار در محیط تعریف شده جهش کند. در هر یک از واحدهای شبکه، احتمالات حرکت در جهت‌های مختلف وابسته به جهت‌گیری فیبرها در آن شبکه است. جهت‌گیری‌ها نیز خود در مختصات محیط تعریف شده‌اند. این محیط در $x=0$ به عنوان مرز تومور محدود شده است و بنابراین سلول‌ها آزادانه حرکت می‌کنند اما نمی‌توانند از خط $x=0$ عبور کنند. طی حرکت، θ طول جهش است و ما آن را برابر با طول واحد و 20 میکرومتر در نظر گرفتیم. τ نیز اندازه گام زمانی است که برای سازگاری با نتایج تجربی می‌توان آن را برابر با یک ساعت در نظر گرفت. شکل ۲ نشانگر رفتار میانگین مربع جابه‌جایی در جهات مختلف به ازای یک محیط با $\bar{\theta}=0$ و $\sigma = 0 / 25\pi \text{ rad}$ است. یک متحرک بر روی شبکه دو بعدی

چالش‌های موجود در این زمینه باید مورد بررسی قرار گیرند تا علاوه بر یک درک کمی از این فرایند، دسته بندی TACS نیز با دقت بالاتری انجام شود. در این مقاله ما ضمن مدل‌سازی مهاجرت سلولی بر روی فیبرهای کلاژن، تلاش می‌کنیم تا نقش فرایندهای فیزیکی در مهاجرت سلولی و دسته بندی فیبرهای ماتریس بین سلولی را بررسی کنیم.

۲. مدل

چنان که اشاره شد، عوامل فیزیکی محیط مانند ساختار ماتریس بین سلولی قادرند سلول‌ها، تحرک سلولی و انتقال نیرو را تحت تأثیر قرار دهند. همترازی فیبرهای کلاژن مهاجرت سلولی را از طریق هم‌جهت کردن پرتروژن‌ها با فیبرها متأثر می‌کند. همترازی همچنین باعث جهت‌گیری ساختار فیزیکی سلول در راستای فیبر می‌شود که خود نهایتاً به تشدید حرکت در راستای فیبرها منجر می‌شود. در مجموع، به نظر می‌رسد که ساختار همتراز فیبرها که ساختاری یک بعدی دارند، با تأثیر دوگانه خود منجر به مهاجرت جهت‌دار می‌شوند و می‌توان ادعا کرد که مهاجرت در راستای آنها اتفاق می‌افتد. اندازه و ساختار فیبرهای کلاژن شامل طیف وسیعی است. تحقیقات گوناگونی سعی کرده‌اند تا این ساختارها را بازسازی کنند. اما در این مطالعه، مرجع ما مدل‌های اخیر هستند که در آنها طول متوسط فیبرها 20 میکرومتر گزارش شده است [۶]. این فیبرها همچنین از توزیع طبیعی حول یک زاویه میانگین پیروی می‌کنند. برای مدل‌سازی ساختار ماتریس بین سلولی، ما محیط را به مربع‌هایی به ضلع 20 میکرومتر، متناسب با طول گزارش شده برای فیبرها، تقسیم می‌کنیم و به هر واحد یک زاویه نسبت می‌دهیم. این زاویه که نسبت به مرز تومور اندازه‌گیری می‌شود، نشان دهنده جهت‌گیری فیبرها در آن واحد است و مشابه نتایج تجربی، ما فرض می‌کنیم این جهت‌گیری‌ها از توزیع طبیعی پیروی می‌کنند. در این توزیع داریم:

$$P(\theta) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{(\theta - \bar{\theta})^2}{2\sigma^2}\right), \quad (1)$$

شود $\langle x^2 \rangle_{t=T} \neq \langle y^2 \rangle_{t=T}$ ، اما رفتار $\langle x^2 \rangle_{t=T} \sim aT$ را تغییر نمی‌دهد.

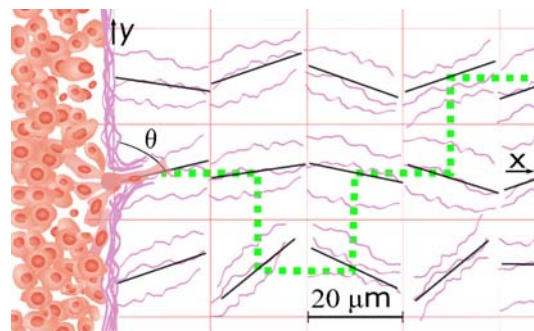
باید توجه داشت که در شرایط واقعی، این مهاجرت سلول‌های سرطانی در راستای عمود بر مرز تومور است که نقش مهم‌تری دارد و بر همین اساس ما مهاجرت در راستای محور x را به عنوان پارامتر اصلی برای مطالعه فرایند و به عنوان نشانگر خطر متاستاز بررسی می‌کنیم. به همین منظور رفتار $\langle x^2 \rangle$ به ازای 10^5 سلول را بر حسب $\bar{\theta}$ و σ مطالعه می‌کنیم (شکل ۳).

چنان که شکل ۳ نشان می‌دهد، در حالی که $\bar{\theta}$ نقش کنترلی مهمی ایفا می‌کند، با افزایش انحراف از معیار، $\langle x^2 \rangle$ به ازای زوایای مختلف همگرا خواهد شد. از سوی دیگر، در محیط‌هایی با فیبرهای همگرا، $\langle x^2 \rangle / t$ بر حسب رفتار سیگموئیدال دارد و منطبق بر $\langle \sin^2(\theta) \rangle$ است. ما نقطه میانی را θ^* نام‌گذاری می‌کنیم و آن‌را به این صورت تعریف می‌کنیم:

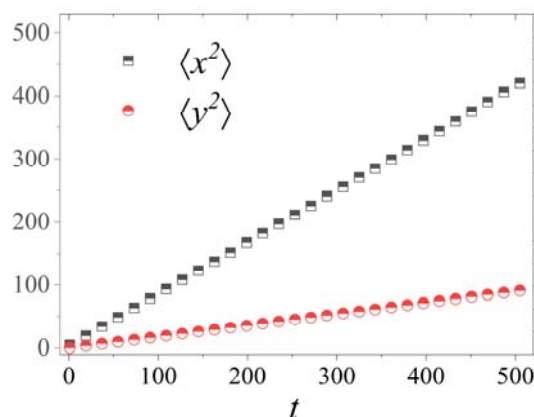
$$\langle x^2(\theta^*) \rangle = \frac{\langle x^2(\theta) \rangle_{max}}{2}, \quad (3)$$

البته باید متذکر شد که رفتار $\langle x^2(\theta) \rangle$ بر حسب $\bar{\theta}$ ممکن است همیشه یکسان نباشد؛ اما تعریف یاد شده همیشه معیاری برای تقسیم‌بندی زوایا به ما خواهد داد. در مورد حرکت تصادفی، نقطه میانی برای مقادیر مختلف σ یکسان است. این نتیجه اولین قدم برای پیدا کردن زاویه تقسیم‌کننده TACS₂ و TACS₃ است. بنابراین، برای سلول‌هایی که به صورت تصادفی حرکت می‌کنند، فیبرهایی با $\theta < \frac{\pi}{4}$ را می‌توان به عنوان TACS₂ و فیبرهایی با $\theta > \frac{\pi}{4}$ را به عنوان TACS₃ در نظر گرفت. ممکن است مقادیر دیگری برای θ^* در نظر گرفته شود؛ اما رویکرد ما امکان دسته‌بندی فیبرها را براساس هر تعریفی ممکن می‌کند.

انتظار می‌رود مشابه هر محیط ناهمگنی، شاهد میزانی از همبستگی بین جهت‌گیری‌ها باشیم. مشاهدات تجربی موید وجود همبستگی هستند [۶] اما این همبستگی‌ها تاکنون مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند. یک رهیافت متداول برای بازتولید محیط



شکل ۱. ساختار مدل، شامل سلول و محیطی که سلول در آن حرکت می‌کند. به هر واحد یک زاویه نسبت داده شده است و حرکت سلول در هر واحد متأثر از زاویه واحد مورد نظر است.

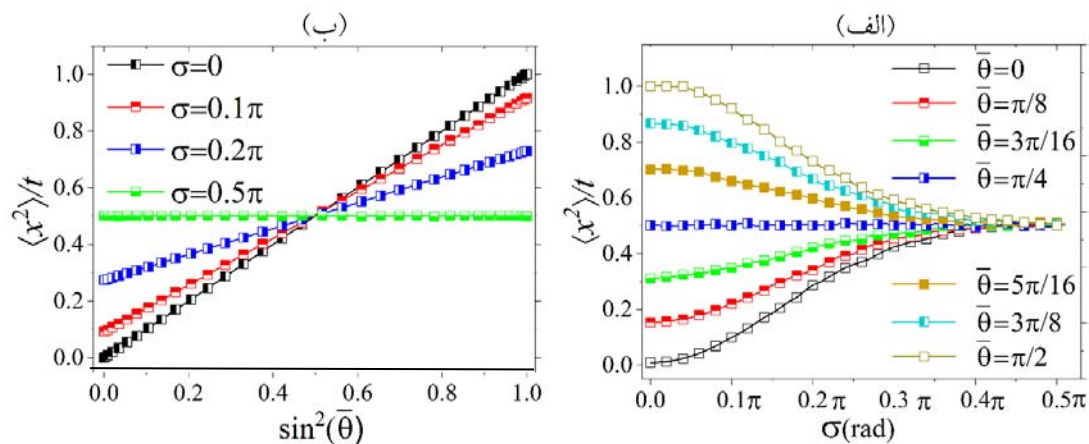


شکل ۲. رفتار $\langle x^2 \rangle$ و $\langle y^2 \rangle$ بر حسب زمان که نشان می‌دهد با توجه به ساختار شبکه‌ای مدل، رفتار مقادیر انتظاری از ابتدا خطی است.

همسانگرد، در قدم اول لزوماً یک جهش خواهد داشت و داریم:

$$\langle x^2 + y^2 \rangle_{t=1} = 2 \langle x^2 \rangle_{t=1} = 2 \langle y^2 \rangle_{t=1} = 1, \quad (2)$$

به سادگی برای قدم‌های بعدی نیز می‌توان نوشت: $\langle x^2 + y^2 \rangle_{t=T} = 2 \langle x^2 \rangle_{t=T} = 2 \langle y^2 \rangle_{t=T} = T$. بنابراین، رفتار خطی میانگین مربع جابه‌جایی بر حسب زمان برای یک متحرک بر روی شبکه مربعی دو بعدی از ابتدا خطی است. در نظر گرفتن جهت‌گیری‌های مختلف، احتمال حرکت در جهت x یا y با $(\sin(\theta), \cos(\theta))$ و مقدار میانگین مربع جابه‌جایی با $\langle \sin^2(\theta) \rangle t$ و $\langle \cos^2(\theta) \rangle t$ برابر خواهد بود. ممکن است $\langle \sin^2(\theta) \rangle \neq \langle \cos^2(\theta) \rangle$ منجر به از بین رفتن تقارن محیط



شکل ۳. (رنگ در نسخه الکترونیکی) (الف) تأثیر پهنای توزیع جهت‌گیری فیبرها و (ب) سینوس زاویه میانگین جهت‌گیری فیبرها در مدل بر مقدار انتظاری مربع جابجایی در راستای عمود بر مرز تومور $\langle x^2 \rangle$.

جهت‌گیری فیبرها به ازای $H \rightarrow 1$ به آرامی در فضا تغییر می‌کند و به $H \rightarrow 0$ افت و خیزهای سریعی دارد. به ازای $H \rightarrow 0.5$ ، جهت‌گیری مشابه مسیر یک متحرک با حرکت ولگشت ساده است.

به منظور درک تأثیر طول همبستگی‌های بلند-برد که با H کنترل می‌شود، به ازای مقدار ثابت $\sigma = \frac{\pi}{4}$ ما رفتار $\langle x^2 \rangle$ بر حسب $\bar{\theta}$ را به ازای مقادیر مختلف H بررسی می‌کنیم. شکل ۴ نشان می‌دهد که حضور همبستگی‌های بلندبرد تأثیری بر مهاجرت تصادفی ندارد. این نتیجه نشان می‌دهد که حضور همبستگی با میانگین‌گیری روی محیط‌های مختلف از بین می‌رود.

اما به صورت عمومی‌تر، ما علاقه‌مند هستیم تا تأثیر ساختار فیبرها بر طول تهاجم را برای حرکت جهت‌دار پیدا کنیم. برای مدل‌سازی کموتکسی، ما از رویکرد موانع بهنجار شده استفاده کردیم [۸]. براساس این مدل که نسخه اولیه آن به مدل کلر-سگل مشهور است، برای یک سلول تحت تأثیر یک عامل شیمیایی خارجی با گرادیان ثابت، احتمال حرکت به جهت راست و چپ به ترتیب $\Gamma = p$ و $l = 1 - p$ هستند که در آن $l - p$ شدت کموتکسی است. این شدت، با بزرگی گرادیان و توانایی سلول‌ها برای شناسایی و پاسخ به آن متناسب است.

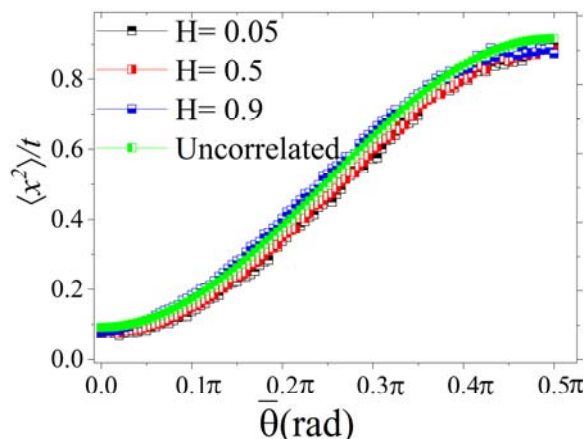
با همبستگی‌های بلندبرد، استفاده از حرکت براونی جزئی است [۷]. برای بازتولید محیطی با همبستگی‌های بلندبرد ما از حرکت براونی جزئی استفاده می‌کنیم.

چگالی طیفی برای یک حرکت براونی جزئی به صورت $S(f_{xy}) \propto (f_x^2 + f_y^2)^{-\beta/2}$ است و داریم: $\beta = 2 + 2H$. که در آن $0 < H < 1$ توان هرست نامیده می‌شود. برای ساختن یک محیط دو بعدی که در آن جهت‌گیری فیبرها از حرکت براونی جزئی پیروی می‌کنند به این صورت عمل می‌کنیم: ابتدا نمای هرست را تعیین می‌کنیم. سپس $L_x \times L_y$ فاز تصادفی ϕ_{ij} با توزیع یکنواخت در بازه $[0, 2\pi]$ تولید می‌کنیم. $L_x \times L_y$ عدد تصادفی X_{ij} با توزیع یکنواخت در بازه $[0, 1]$ تولید کرده و آنها را در $(f_x^2 + f_y^2)^{-\beta/2}$ ضرب می‌کنیم تا a_{ij} را به دست آوریم. فازهای مختلط $a_{ij} \times e^{i\phi_{ij}}$ را تولید می‌کنیم و از آنها تبدیل فوریه معکوس می‌گیریم و بخش حقیقی ضرایب به دست آمده را استخراج می‌کنیم. این ضرایب در رابطه چگالی طیفی ذکر شده صدق می‌کنند [۷]. بر این اساس، برای جهت‌گیری فیبرها در دو نقطه فضایی x و x' می‌توان نوشت:

$$\left[\theta(x) - \theta(x') \right]^2 \propto |x - x'|^{2H}, \quad (4)$$

در این مرحله تلاش می‌کنیم تأثیرات محیط بر یک مهاجرت جهت‌دار را بررسی کنیم. به همین منظور، رفتار $\langle x^2 \rangle$ را به ازای $p=0.85$ و مقادیر مختلف $\bar{\theta}$ بر حسب σ مطالعه می‌کنیم. همان گونه که شکل ۵ نشان می‌دهد، با افزایش پهنای توزیع جهت‌گیری فیبرها، σ ، شاهد همگرایی $\langle x^2 \rangle$ به ازای مقادیر مختلف $\bar{\theta}$ هستیم. این همگرایی مشابه حرکت تصادفی است اما بر خلاف آن، یکنوا نیست. علت این رفتار غیر یکنوا آن است که اندازه سرعت سوق در راستای x تابعی یکنوا از σ نیست. $(r-1)$ به ازای برخی مقادیر $\bar{\theta}$ رفتاری غیر یکنوا دارد و در نتیجه جابه‌جایی در راستای محور x نیز غیر یکنوا خواهد بود. این نتیجه نشان می‌دهد که حضور افت‌وخیز در محیط تأثیر غیر بدیهی در جابه‌جایی دارد. به ازای مقادیر مشخصی از $\bar{\theta}$ افت‌وخیزها ابتدا جابه‌جایی در راستای x را کاهش و سپس افزایش می‌دهند. در ادامه محیط‌هایی با همبستگی بلند برد را در نظر می‌گیریم. شکل ۵ نشان می‌دهد که همبستگی محیط نیز بر طول تهاجم تأثیر دارد. مقدار $(r-1)$ برای محیط‌های مختلف با و بدون همبستگی یکسان است. اما برای مسیری که سلول طی می‌کند چنین نیست. این تأثیر به آن معنی است که مسیرهایی که سلول طی می‌کند، خود تابعی از طول همبستگی است.

نهایتاً ما به دنبال پیدا کردن زاویه تقسیم کننده نیز بودیم. بر همین اساس، تأثیر مؤلفه‌های مختلف بر θ^* را بررسی کردیم. چنان که شکل ۶ الف نشان می‌دهد، طول همبستگی بر θ^* مؤثر است. در نتیجه، دسته بندی جهت‌گیری‌ها فقط بر اساس جهت‌گیری موضعی و بدون لحاظ کردن همبستگی‌های فضایی دقت کافی را نخواهد داشت. از سوی دیگر، شکل ۶ ب نشان می‌دهد که نحوه حرکت سلول‌ها نیز بر θ^* مؤثر است و با توجه به نحوه حرکت سلول‌ها باید جهت‌گیری را دسته‌بندی کرد. این دو یافته، ویژگی‌هایی را که تاکنون مورد غفلت واقع شده‌اند آشکار کرده و لزوم بررسی همه جانبه محیط و سلول را برای تبیین دقیق خطر متاستاز روشن می‌کند.



شکل ۴. تأثیر همبستگی‌های بلندبرد بر مهاجرت تصادفی.

راستای گرادیان مواد شیمیایی، با توجه به ساختار تومور و رگ‌های خونی که آن را احاطه کرده‌اند و منبع مواد شیمیایی هستند، عموماً عمود بر مرز تومور است. اگرچه مدل قابلیت در نظر گرفتن گرادیان در هر جهت دلخواهی را دارد، ما آن را تنها در راستای x در نظر می‌گیریم. با تعمیم این مدل به دو بعد و بدون در نظر گرفتن کموتکسی در راستای دیگر، در مبدأ مختصات ثابت شکل ۱ داریم: $r=p$ و $l=u=d=\frac{1-p}{3}$ که در آن u و d احتمال حرکت به سمت بالا و پایین هستند. یک رویکرد ممکن برای ترکیب تأثیر فیبرها و کموتکسی در نظر گرفتن $r \propto p \times \sin^2(\theta)$ ، $l \propto (1-p) \times \sin^2(\theta)$ و $u=d \propto (1-p) \times \cos^2(\theta)$ است. بر این اساس خواهیم داشت:

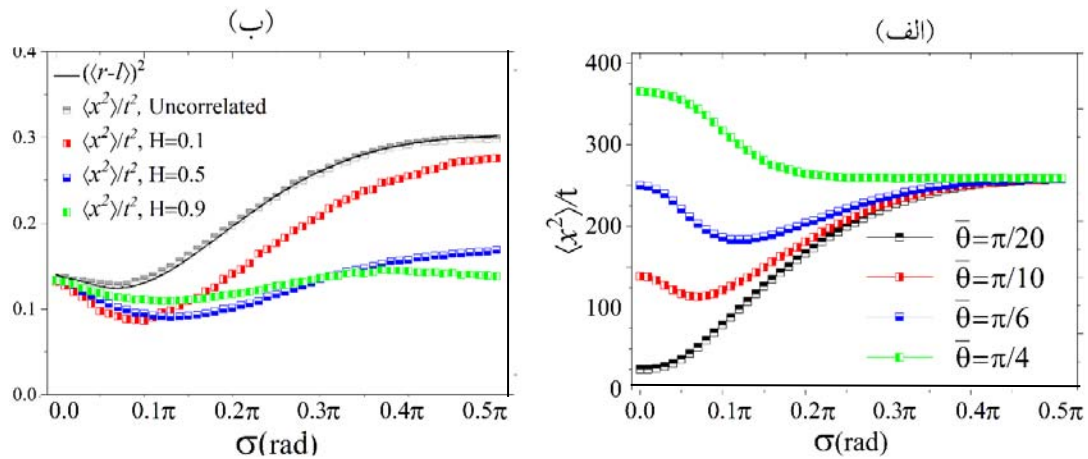
$$r = \frac{r \sin^2(\theta) p}{r(1-p) \times \cos^2(\theta) + (1+rp) \times \sin^2(\theta)}, \quad (5)$$

$$l = \frac{\sin^2(\theta)(1-p)}{r(1-p) \times \cos^2(\theta) + (1+rp) \times \sin^2(\theta)}, \quad (6)$$

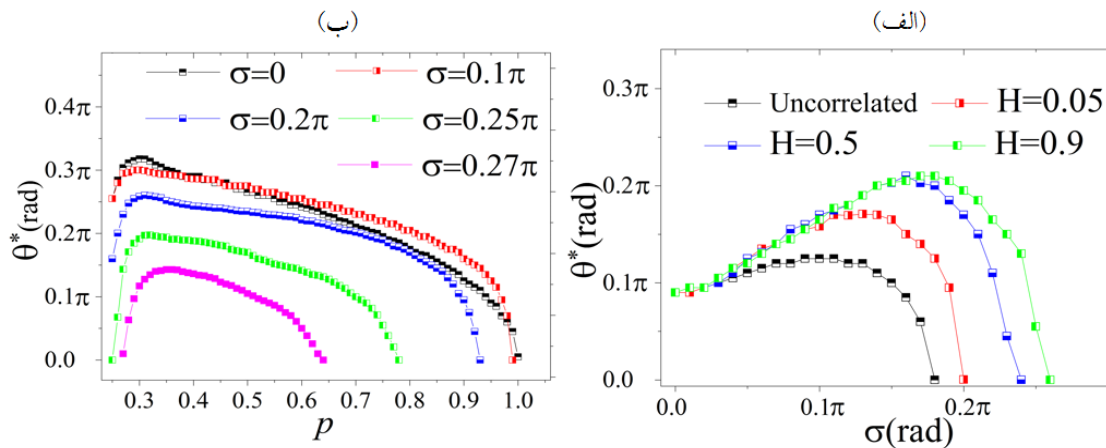
$$d = u = \frac{\cos^2(\theta)(1-p)}{r(1-p) \times \cos^2(\theta) + (1+rp) \times \sin^2(\theta)}, \quad (7)$$

و داریم $r+l+u+d=1$. برای سرعت سوق در راستای x داریم:

$$v_x = \frac{\delta(r-l)}{\tau} = \frac{rp\delta \sin^2(\theta)}{\tau[r(1-p) \times \cos^2(\theta) + (1+rp) \times \sin^2(\theta)]}, \quad (8)$$



شکل ۵. (الف) تأثیر پهنای توزیع فیبرها بر $\langle x^2 \rangle / t$ به ازای $p=0.85$ و مقادیر مختلف $\bar{\theta}$ و (ب) مقایسه سرعت سوق و جابه‌جایی بر واحد زمان به ازای محیط‌هایی با/بدون همبستگی برای $p=0.85$ و $\bar{\theta} = \frac{\pi}{10}$.



شکل ۶. (الف) تأثیر پهنای توزیع فیبرها بر θ^* در محیط‌هایی با/بدون همبستگی و (ب) وابستگی زاویه θ^* به شدت کموتکسی در یک محیط ناهمبسته به ازای مقادیر مختلف پهنای توزیع.

۳. نتیجه‌گیری

جهت‌گیری فیبرها بلکه همبستگی‌های فضایی نیز باید مورد بررسی قرار بگیرند تا بتوان تصویر دقیق‌تری از خطر متاستاز ارائه داد. دسته‌بندی فیبرهای کلاژن بر حسب خطر متاستاز نیز باید با توجه به حضور همبستگی‌های بلند برد انجام بگیرد. از سوی دیگر، رهیافت ما، امکان دسته‌بندی تأثیر جهت‌گیری فیبرهای کلاژن بر خطر متاستاز را مهیا می‌کند.

هدف ما در این مقاله بررسی تأثیر جهت‌گیری فیبرهای کلاژن بر رفتار مهاجرتی سلول‌ها و در نتیجه خطر متاستاز بود. بر این اساس، نتایج ما نشان دادند که مجموعه‌ای از عوامل محیطی و ویژگی‌های حرکتی سلول در مهاجرت مؤثر هستند. نکته مهم در یافته‌های ما این بود که همبستگی‌های بلند برد خود به تنهایی عاملی مؤثر بر خطر متاستاز هستند. این نتیجه، مؤلفه‌ای جدید به بررسی‌های پیشین می‌افزاید. بنابراین، نه تنها

مراجع

- P J Keely, *The American journal of pathology* **178**, 3 (2011) 1221.
1. D Hanahan and R A Weinberg, *Cell* **144** (2011) 646.
 2. C L Chaffer and R A Weinberg, *Science* **331** 6024 (2011) 1559.
 3. A Case, et al., *PloS one* **12**, 7 (2017) p.e0180448.
 4. R J Petrie, A D Doyle and K M Yamada, *Nature Reviews Molecular cell biology* **10**, 8 (2009) 538.
 5. M W Conklin, J C Eickhoff, K M Ricking, C A Pehlke, K W Eliceiri, P P Provenzano, A Friedl, and
 6. A Ray, R K Morford, N Ghaderi, D J Odde, and P P Provenzano, *Integrative biology* **10**, 2 (2018) 100..
 7. T H Keitt, *Landscape Ecology* **15**, 5 (2000) 479.
 8. A Stevens and H G Othmer, *SIAM Journal on Applied Mathematics* **57**, 4 (1997) 1044.