مجلهٔ پژوهش فیزیک ایران، جلد ۲۰، شمارهٔ ۳، پاییز ۱۳۹۹
DOI: 10.47176/ijpr.20.3.38242

مطالعهٔ جبههٔ تهاجم در محیط‌های ناهمگن در راستای بررسی هندسهٔ مرز تومور

یونس عظیم‌زاده و عباس علی صابری

دانشکدهٔ فیزیک، دانشگاه تهران

پست الکترونیکی: ab.saberi@ut.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۶/۲۰ ؛ دریافت نسخهٔ نهایی: ۱۳۹۹/۰۲/۰۴)

چکیده

ما مدلی برای بررسی وابستگی ساختار مرز تهاجم در محیط دوبعدی به مؤلفه‌های مختلف یک محیط سلولی طراحی کردیم. به این منظور ما از معادلهٔ غیرخطی واکنش- پخش، موسوم به معادلهٔ فیشر برای توصیف تحول جمعیت سلول‌های تومور استفاده کردیم. ما تلاش کردیم تا نقش افت و خیز در سختی محیط و همبستگی‌های فضایی میان این افت‌وخیزها را که در مطالعات تجربی مشاهده شده‌اند بر مرز مطالعه کنیم. نتایج ما نشان دادند که سه مؤلفهٔ اساسی ساختار مرز را کنترل می‌کنند: شدت افت و خیزها، همبستگی‌های فضایی میان آنها و R/D که در آن R آهنگ تکثیر و D ضریب پخش سلول‌ها است. ما همچنین با تحلیل مقیاسی مرز تهاجم در معادلهٔ فیشر نشان دادیم که بر خلاف مطالعات گذشته، مرز تهاجم تومورها و کلونی‌های سلول‌های سرطانی از مدل‌های شناخته شدهٔ رشد سطح مانند کاردر- پاریزی-ژانگ پیروی نمی‌کنند.

واژه‌های کلیدی: جبههٔ تهاجم، معادلهٔ فیشر تصادفی، سختی بافت، تومور

۱. مقدمه

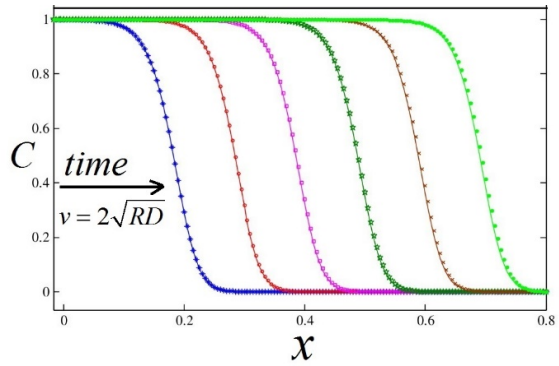
سرطان از جنبه‌های مختلف تابع اصول بوم‌شناختی است. بر همین اساس، مطالعهٔ رشد و گسترش سرطان به عنوان یک فرایند بوم‌شناختی می‌تواند ما را در غلبه بر چالش‌های پیش رو در مبارزه با سرطان یاری کند. یک تومور از تکثیر یک یا چند سلول با قابلیت تکثیرپذیری بینهایت شروع می شود. این سلول‌ها با اشغال فضایی که قبلاً در اختیار بافت سالم بود، از مواد مغذی که توسط رگ‌های خونی مهیا می‌شوند استفاده کرده و به بافت‌های مجاور حمله می‌کنند. این رفتار، با صرف نظر از برخی جزئیات، تشابه قابل توجهی با مسئلهٔ تهاجم دارد که برای مدت نسبتاً طولانی در بوم‌شناسی مورد مطالعه بوده است [۱].

یکی از اصول بوم‌شناختی مرتبط با سرطان، تحول جمعیت است که برای مطالعهٔ عوامل مؤثر بر تغییرات اندازه و توزیع جمعیت برحسب زمان تحت تأثیر جمعیت‌های دیگر و یا عوامل محیطی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲]. هر جمعیتی از تعدادی عضو برهم‌کنش کننده تشکیل می‌شود. بنابراین اولین رویکرد ممکن در مدل‌سازی جمعیت، در نظر گرفتن تمام اعضا و بررسی رفتار تک تک آنها در برهم‌کنش با یکدیگر و یا محیط است. این دسته از مدل‌ها فردمحور[۱] نامیده می‌شوند و در مطالعات بسیاری مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۳]. علیرغم قابلیت‌های این مدل‌ها، زمانی که اندازهٔ جمعیت بزرگ باشد،

۱. Individual Based

چنان که در تومورها با آن مواجه هستیم، امکان بررسی رفتار تک تک اعضا دیگر ممکن نیست. بنابراین استفاده از یک رهیافت میدان‌میانگین اجتناب‌ناپذیر است. از این رو، با در نظر گرفتن ویژگی‌های بنیادی جمعیت مورد نظر، به مجموعه‌ای از اعضا نسبت داده می‌شود و این متغیرها از دسته‌ای از معادلات دیفرانسیل پیروی می‌کنند [۴]. ازجمله مهم‌ترین و شناخته شده‌ترین معادلات دیفرانسیل برای توصیف تهاجم معادلهٔ فیشر است. فیشر در ۱۹۳۷ برای اولین بار این معادله را نه برای تهاجم یک گونه در محیط جدید بلکه برای توصیف فراوانی زیرگونه‌ای از یک جمعیت با مزیت نسبی در فضا ارائه کرد [۵]. نسخهٔ استاندارد معادلهٔ فیشر [۲]، $\frac{\partial C}{\partial} = RC_i\left(1-C/K\right)+D\nabla^2 C$ با در نظر گرفتن K=۱ و C بدون بعد جواب‌هایی به صورت امواج $C(x,t)=\frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}}e^{Rt}e^{-x^2/4Dt}$ دارد که با سرعت حدی $v=2\sqrt{RD}$ در حال حرکت هستند (شکل ۱). جبههٔ تهاجم اهمیت ویژه‌ای بر سرعت تهاجم و تحول و رقابت زیر جمعیت‌های در حال تهاجم دارد. بر همین اساس، مطالعات جبههٔ موج مخصوصاً در واکنش به افت و خیزهای جمعتی اخیراً بیش از پیش مورد توجه بوده است [۶]. با این وجود، تأثیر احتمالی ویژگی‌های محیطی بر رفتار جبههٔ موج کمتر مطالعه شده است [۷].

در دو بعد، جبههٔ موج به صورت صفحه و با سرعت ذکر شده حرکت می‌کند. در مطالعات تجربی، مخصوصاً در رابطه با سرطان، شناسایی نقاط مرزی C=۰ بیشتر مورد توجه است. مجموعه نقاطی که مرز تهاجم را مشخص می‌کنند در مطالعات متعدد برای شناسایی رفتار تهاجمی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۸]. مطالعات اولیه بر روی کلونی‌های سلول‌های سرطانی تلاش کردند با پیدا کردن بعد فراکتالی و کلاس جهان‌شمولی مرز کلونی‌ها، سازوکارهای زیست‌شناختی دخیل در رشد کلونی را پیدا کنند [۹]. مطالعات بیشتر منجر به شناسایی رفتاری متفاوت، به عنوان مثال ابعاد فراکتالی و کلاس‌های جهان شمولی مختلف، انجام شد [۱۰]. با این وجود یک سؤال اساسی



شکل ۱. جبههٔ موج و حرکت آن در معادلهٔ فیشر یک بعدی.

بی‌پاسخ ماند و آن هم این که آیا این سلول‌های سرطانی در محیط‌های کشت دوبعدی تحت تأثیر سازوکارهای زیست شناختی متفاوتی رشد می‌کنند؟ به عبارت دیگر، آیا اساساً رابطه‌ای میان سازوکار زیست‌شناختی رشد سلول‌ها و مرزی که آنها ایجاد می‌کنند وجود دارد؟ از سوی دیگر، نتایج تجربی اخیر نشان داده‌اند که تومورهای واقعی با هندسهٔ نامنظم به صورت مستقیم با رفتار تهاجمی‌تر و طول عمر کمتر بیماران در رابطه هستند [۱۱]. بنابراین، نیاز به درک هندسهٔ مرز تهاجم و عوامل کنترل کننده آن بیش از پیش احساس می‌شود.

خواص فیزیکی بافت میزبان به صورت جدی بر رفتار سلول‌های تومور مانند مهاجرت اثر می‌گذارد. این تأثیر گاهی غیرمستقیم و از طریق فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی و گاهی مستقیم با تحت تأثیر قرار دادن رفتار فیزیکی سلول است [۱۲]. در میان خواص فیزیکی تومور، سختی موضعی محیط تومور فعالیت‌های سلولی مختلفی را متأثر می‌کند که از جمله آنها می‌توان به مهاجرت سلول‌ها اشاره کرد. تأثیر سختی بافت تومور بر مهاجرت و تهاجم سلول‌ها مطالعه شده‌است. از آنجا که محیط‌های سخت برای نفوذ مشکل‌تر هستند، مهاجرت در محیط‌های سخت کندتر است [۸]. در تمامی این مطالعات، سختی محیط همگن و یکسان برای تمام فضا در نظر گرفته‌شده است. این درحالی است که بر اساس دیگر مطالعات، سختی برای محیط یکسان نیست و افت و خیزهای شدیدی در بافت میزبان تومور وجود دارد [۱۳]. به نظر می‌رسد این افت‌وخیزها همبستگی فضایی نیز داشته باشند اما تا کنون نه همبستگی‌ها

شناسایی شده‌اند و نه تأثیر این افت‌وخیزها بر رفتار تهاجمی مورد بررسی قرار گرفته است.

ناپایداری‌های مرز تومور از طریق مدل‌های مختلفی مطالعه شده‌اند که از جمله آنها می‌توان به مدل‌هایی که برهم‌کنش‌های فیزیکی و اثرات زیست- مکانیکی را در نظر گرفته‌اند اشاره کرد. معادلات واکنش- پخش نیز به صورت گسترده‌ای در این زمینه مورد استفاده قرار گرفته‌اند؛ زیرا قادر هستند الگوهای مختلفی را تولید کنند [۱۴]. در این مقاله ما به بررسی ساختار هندسی مرز تهاجم در محیط دوبعدی خواهیم پرداخت تا ضمن بررسی تأثیر افت و خیزها بر رفتار مرز، به سؤال مطرح شده پیرامون رابطهٔ میان ساختار مرز و سازوکارهای زیست شناختی رشد پاسخ دهیم.

۲. مدل

به منظور پاسخ به این مسئله، ما از معادله فیشر در یک محیط ناهمگن استفاده خواهیم کرد. با بازنویسی معادلهٔ فیشر به صورت زیر شروع می‌کنیم:

$$\frac{\delta C}{\delta t} = RC(1-C) + \nabla.(D\nabla C), \qquad (1)$$

که در آن R آهنگ تکثیر و D ضریب پخش اعضای جمعیت مورد نظر است. با گسسته‌سازی این معادله در دو بعد، برای هر نقطه از فضای گسسته خواهیم داشت:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = RC_i(1-C_i) + \sum_j P_{ij}\left(C_j - C_i\right), \qquad (2)$$

$$C(t+\tau) = C(t) + \frac{\partial C_i}{\partial t}\tau, \qquad (3)$$

که در آن j به نزدیک ترین همسایه های i تعلق دارد و برای محیط‌های همگن با ضریب پخش ثابت داریم

$$P_{ij} = D/4\delta^2, \qquad (4)$$

که در آن δ و τ طول گام فضایی و زمانی هستند. معادلات واکنش- پخش با جملهٔ واکنش خطی در محیط‌های ناهمگن پیش از این حل شده‌اند، اما حضور جملهٔ غیرخطی رویکردهای پیشین را ناکارآمد می‌کند. علاوه‌بر این، ما بیشتر علاقمند به پیدا کردن رفتار مرز هستیم که روش‌های پیشین چنین امکانی را مهیا نمی‌کنند. رفتار مرز با توجه به مقادیر ثابت‌ها می‌تواند متفاوت باشد ولی از آنجا که ما علاقمند به رفتار سلول‌های سرطانی هستیم، تلاش می‌کنیم مقادیر ثابت‌ها را در محدودهٔ مقادیر گزارش شده برای تومورها بررسی کنیم. بر این اساس، آهنگ تکثیر سلول‌های سرطانی از مرتبه $10^{-5}s^{-1}$ است و تحرک سلول‌های سرطانی مقادیر متنوعی در گستره $10^{(-11)} - 10^{(-13)}m^2s^{(-1)}$ اختیار می‌کند [۱۵ و ۱۶]. در بافت واقعی اما به دلیل تأثیرات محیطی، مقادیر کوچک‌تری ممکن است مشاهده شود. بر این اساس، ما گستره $10^5 < R/D < 10^8\, m^{-2}$ را بررسی می‌کنیم تا رفتار سلول‌ها در گسترهٔ قابل قبولی را پوشش داده‌باشیم. برای حل عددی معادلهٔ (۲) مقادیر گام‌ها را $\delta = 10^{-4}m$ و $\tau = 10s$ در نظر می‌گیریم. سپس ما این معادلات را بر روی شبکه‌ای به عرض L و شرایط مرزی دوره‌ای در راستای محور x و شرایط اولیهٔ $C(x, y < n\delta) = C_0$ حل می‌کنیم. برای دوری از رفتارهای غیر واقعی در حل عددی مسئله، چگالی را مانند شبه ذره در نظر می‌گیریم که در آن شار چگالی بین واحدهای شبکه فقط به صورت تعداد صحیح از کوانتای چگالی با مقدار 10^{-5} ممکن است. با این فرض حداقل اندازهٔ چگالی برابر 10^{-5} خواهد بود.

ما این حل را برای ۵۰۰۰۰ گام زمانی ادامه می‌دهیم و C با زمان متحول می‌شود. هدف ما پیدا کردن رفتار مرز است که در آن $C(x,y) = 0$. با توجه به ساختار مدل، ما مرز را یال مشترک واحدهایی با چگالی غیر صفر با واحدهایی با چگالی صفر در نظر می‌گیریم (شکل ۱). بنابراین، هر یال ارتفاع h_i خواهد داشت. ما ارتفاع متوسط مرز را به این صورت تعریف می کنیم $\bar{h} = \frac{1}{N}\sum h_i$ که در آن N تعداد یال‌های مرزی است. این مرز در محیط همگن و در شرایط پایا سرعتی برابر $v = 2\sqrt{RD}$ خواهد داشت. طرحوارهٔ مدل در شکل ۲ به نمایش درآمده است.

برای تحلیل مرز، ما از پهنا، W، استفاده می‌کنیم که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$W^{۲} = \sum_{i} \left(h_i - \bar{h}\right)^{۲}, \qquad (۵)$$

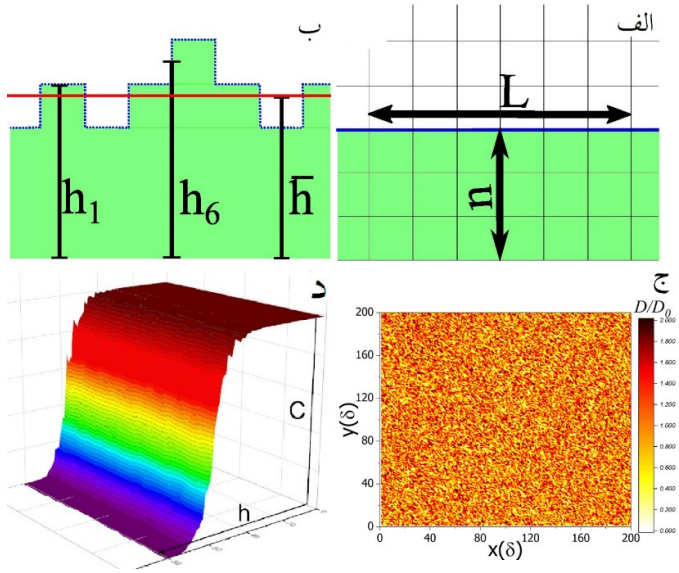
و یک معیار کمّی برای توصیف افت و خیزهای مرز مهیا می‌کند. برای یک محیط همگن با ضریب پخش ثابت، W صفر باقی می‌ماند که به معنی نبود افت و خیز در مرز طی فرایند رشد است. اما همچنان که اشاره شد، بافت‌های واقعی ساختار همگنی ندارند. تحلیل بافت میزبان تومور با استفاده از میکروسکوپ اتمی نشانگر این است که مدول یانگ بافت افت و خیزهای شدیدی دارد. برای در نظر گرفتن تأثیر این افت و خیزها، ما نیازمند تغییرD و در نتیجه P_{ij} هستیم. به این منظور، در مرحلهٔ اول، فرض می‌کنیم $P_{ij} = P_{\circ} + \xi\eta$ که در آن η از توزیع یکنواخت در بازه [۱,۱-] انتخاب می‌شود و ξ شدت افت و خیزها را نشان می‌دهد. در مراحل بعدی ما همبستگی فضایی را نیز به η اضافه خواهیم کرد.

ابتدا با $\eta = ۱$ شروع می‌کنیم و معادلهٔ ۱ را از طریق ۲ با شرایط اولیه $C_{\circ} = ۰/۲$ و $\eta = ۶$ حل می‌کنیم. چنان که شکل ۱ نشان می‌دهد، مرز در طی رشد نامنظم می‌شود. برای بررسی رفتار افت‌وخیزهای مرز، ما پهنای آن، $W(L,t)$، را برحسب زمان و مقادیر مختلف L به دست می‌آوریم. چنان که شکل ۲ نشان می‌دهد، داریم: $W(L,t) \sim t^{\beta}$ با $\beta = ۰/۲۵$ که در آن β نمای رشد نامیده می‌شود. زمانی که $W(L,t)$ به مقدار اشباع خود می‌رسد، وابستگی به L ندارد. بنابراین، نمای زبری، α، که با $W_{sat}(L) \sim L^{\alpha}$ تعریف می‌شود، برابر صفر خواهد بود.

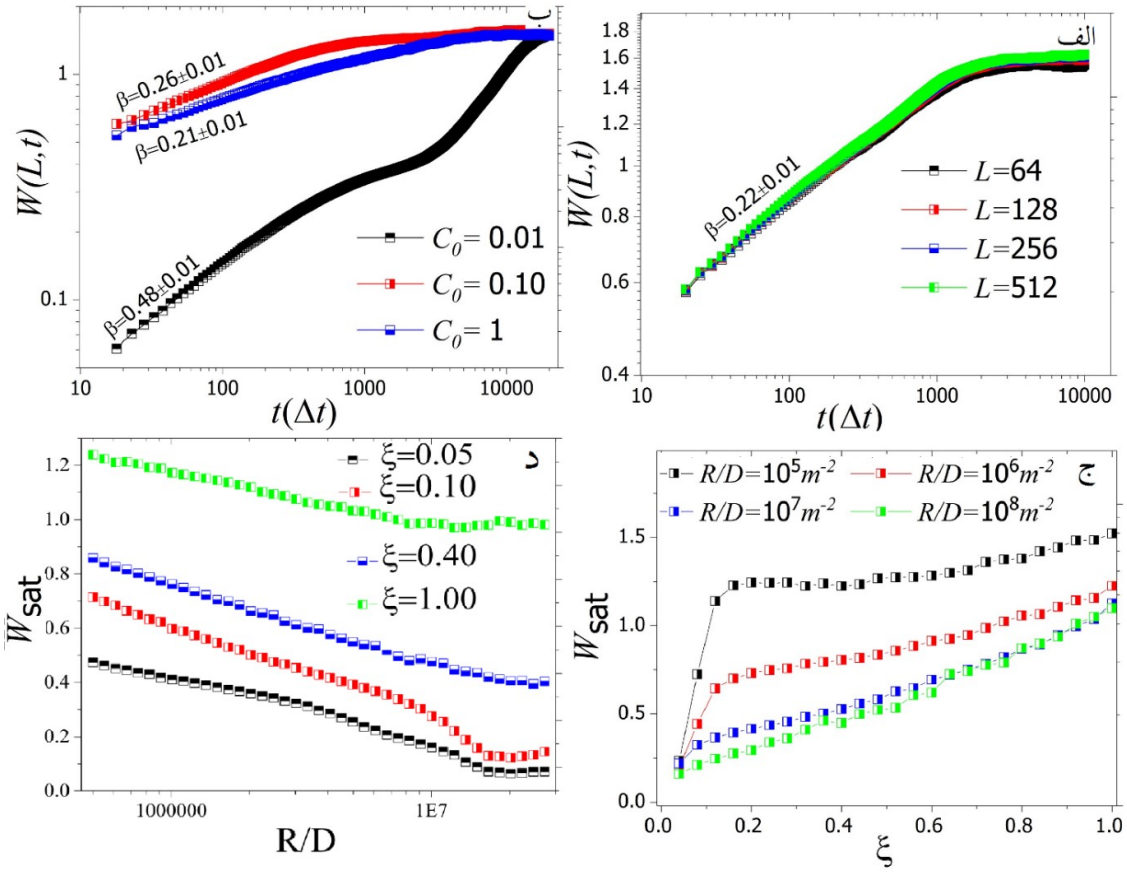
اما اگر شرایط اولیه را تغییر دهیم، نمای رشد مقادیر دیگری به خود می‌گیرد. همان گونه که شکل ۲ نشان می‌دهد، مقادیر اولیهٔ $C_{\circ} = ۰/۰۱$، $C_{\circ} = ۰/۱$ و $C_{\circ} = ۱$ به ترتیب منجر به $\beta = ۰/۴۸$، $\beta = ۰/۲۱$ و $\beta = ۰/۲۶$ می‌شود. این نتیجه از آن جهت قابل توجه است که مقادیر اولیه را به عنوان یک عامل مهم و موثر بر اندازهٔنمای رشد معرفی می‌کند. این در حالی است که تراکم اولیهٔ سلولی تاکنون نه در مطالعات تجربی و نه مطالعات نظری مورد توجه قرار نگرفته است. بنابراین، بر اساس تغییرات مقادیر اولیه در آن مطالعات، اندازهٔ β و در نتیجه کلاس‌های جهان شمولی به دست آمده ممکن است متفاوت باشند. مهم‌ترین نتیجهٔ این تحلیل می‌تواند این باشد که برخلاف باور عموم، حداقل نمای رشد، نمی‌تواند نشانگر فرایندهای زیست شناختی مرتبط با رشد باشد. بنابراین، در جواب سؤال مطرح شده در ابتدای مقاله، پیرامون این که آیا می‌توان از رفتار مقیاسی مرز فرایندهای زیست شناختی رشد را شناسایی کرد، نتایج مدل ما این رویکرد را تأیید نمی‌کنند.

این تحلیل اما نکتهٔ دیگری را نیز مشخص می‌کند و آن هم این که مقدار $W_{sat}(L)$ به عنوان حد اشباع پهنای سطح، وابسته به شرایط اولیه نیست و بنابراین می‌تواند به عنوان مؤلفه‌ای برای شناسایی رشد مورد بررسی قرار گیرد. در ادامه این مطالعه، ما بیشتر از W_{sat} استفاده خواهیم کرد و تلاش خواهیم کرد رفتار آن را بر حسب R/D و همبستگی‌های فضایی بررسی کنیم.

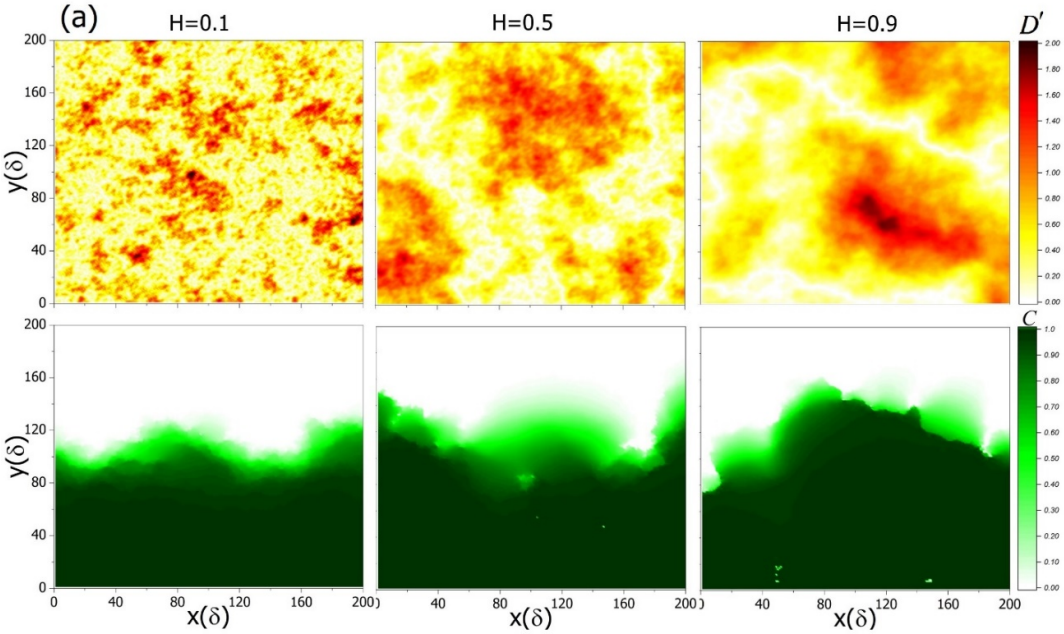
برای یافتن چگونگی تأثیر ظهور ناهمگنی‌ها بر افت و خیزهای مرز، از $\xi = ۰$ شروع کرده و آن را تا یک افزایش می‌دهیم. همان گونه که شکل ۳ نشان می‌دهد، W_{sat} برحسب ξ افزایش پیدا می‌کند ولی این افزایش خود تابعی از R/D است. براین اساس W_{sat} به صورت معکوس با R/D متناسب است. برای آن که تأثیر R/D بر رفتار مرز را پیدا کنیم، W_{sat} را بر حسب R/D به دست می‌آوریم. چنان که شکل ۳ نشان می‌دهد، R/D به هموارتر شدن سطح کمک می‌کند. اما همان گونه که پیش از این اشاره شد، این افت و خیزها کاملاً تصادفی نیستند و به نظر می‌رسد همبستگی فضایی با یکدیگر داشته باشند. بنابراین در نظر گرفتن ضریب پخش با همبستگی فضایی معقول به نظر می‌رسد. همبستگی‌های بلند برد، در بسیاری از موارد با استفاده از روش حرکت برونی جزئی مطالعه شده‌اند. ما نیز از این روش برای ایجاد محیط‌هایی با همبستگی بلند برد استفاده می‌کنیم. به این منظور، یک شبکهٔ دو بعدی ۱۰۲۴×۱۰۲۴ در نظر می‌گیریم و یک سطح به این شبکه نسبت می‌دهیم که از حرکت جزئی



شکل ۲. (الف) محیط گسسته و(ب) مرز تهاجم در آن، (ج) ضریب پخش برای یک محیط ناهمگن و (د) تهاجم در همان محیط.



شکل ۳. (الف) $W(L,t)$ برحسب زمان به ازای مقادیر مختلف L و (ب) C_0. (ج) $W_{sat}(L)$ بر حسب ξ و (د) R/D



شکل ۴. ضریب پخش برای محیط‌هایی با همبستگی فضایی بلند برد و گسترش سلول‌ها در همان محیط‌ها.

برونی پیروی می‌کند و نمای هرست H را دارد. سپس در نظر میگیریم $P_{ij} = r_{ij}$ که در آن $r_{ij} = (\eta_i + \eta_j)/۲$ و η_i و η_j به سطح مورد نظر در نقاط i وj تعلق دارند و داریم:

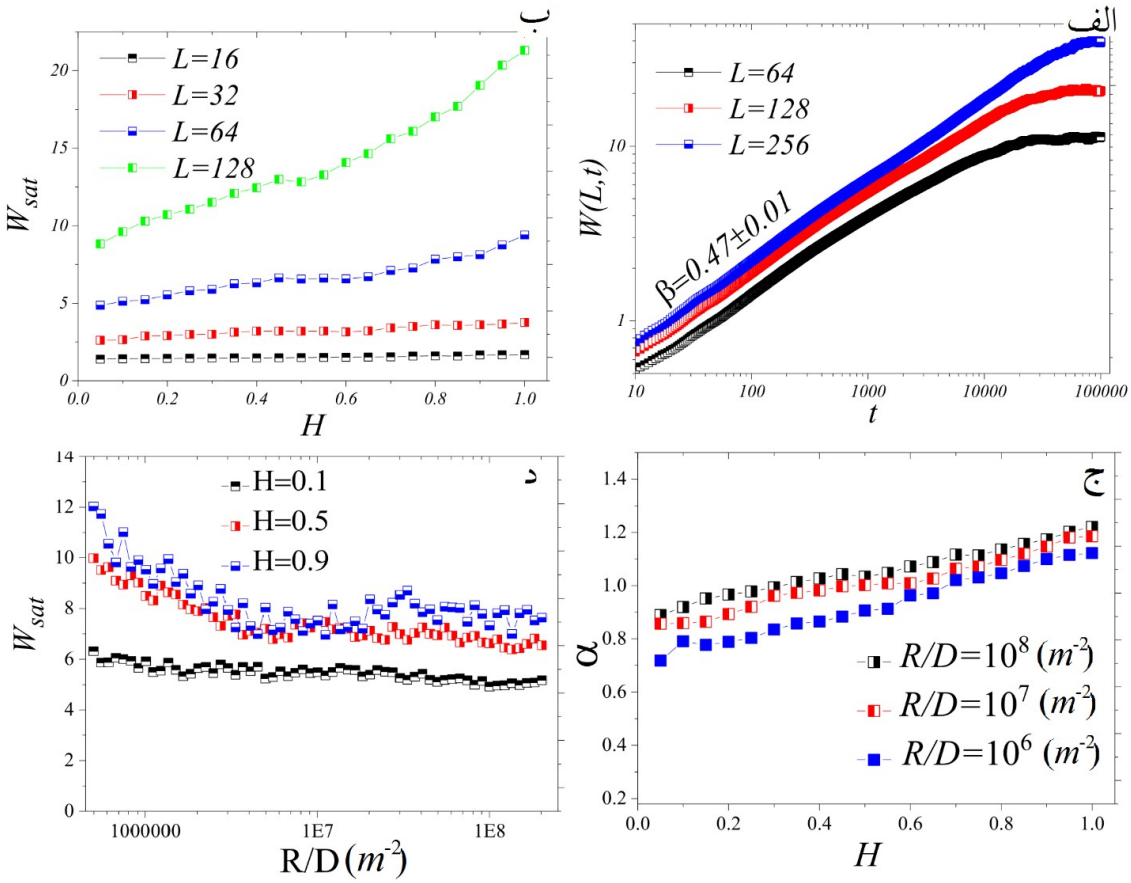
$$\langle [\eta_x - \eta_{x'}]^۲ \rangle \; \alpha \, |x - x'|^{۲H}, \qquad (۶)$$

که H همان نمای هرست است. ما از رویکرد ارائه شده در [۱۷] برای ساختن محیط‌هایی با همبستگی بلند برد استفاده می‌کنیم. چنان که اشاره شد، مقادیر کوچک‌تر H به محیط‌هایی با افت‌وخیز زیاد و مقادیر بزرگ‌تر به محیط‌هایی با افت و خیز کم منجر می‌شوند. مجددا، ما از تحلیل W_{sat} برای شناسایی رفتار مرز استفاده می‌کنیم. شکل ۴ توزیع فضایی ضریب پخش برای محیط‌های با نمای هرست متفاوت و تهاجم در آنها را به نمایش گذاشته است.

برای درک رفتار مرز، از حالت $H = ۰/۵$ شروع می‌کنیم و اجازه می‌دهیم تا مرز با شرایط اولیه $C_۰ = ۰/۲$ و n =۶ و $R/D = ۱۰^۵ m^{-۲}$ رشد کند. این بررسی نشان می‌دهد که وجود همبستگی فضایی افت و خیزهای مرز را تشدید می‌کند. همچنین بررسی رفتار W(L,t) برحسب زمان نشان می‌دهد که داریم $W(L,t) \sim t^{\beta}$ با $\beta = ۰/۴۷$ و $W_{sat}(L) \sim L^{\alpha}$ با $\alpha = ۰/۹$. ما همچنین W_{sat} را برحسب H رسم می‌کنیم و چنان که شکل ۴ نشان می‌دهد، H باعث افزایش افت‌وخیزهای مرز می‌شود. رفتار α برحسب H مورد بررسی قرار گرفت و همانگونه که شکل ۵ نشان می‌دهد، H نمای زبری را نیز افزایش می‌دهد. درنهایت، رفتار W_{sat} بر حسب R/D مطالعه شد و نتایج نشان می دهند که R/D باعث کاهش W_{sat} می‌شود. این مجموعه نتایج نشان می‌دهند که رفتار مرز تومور می‌تواند تابعی از همبستگی فضایی میان افت‌وخیزها نیز باشد.

۳. نتیجه‌گیری

مطالعهٔ ساختار مرز تومور با توجه به نقش آن در رفتار تهاجمی، نقش مهمی در درک رفتار تومور دارد. ما پیش از این نشان داده بودیم که رفتار مرز تومور تابعی از دسترسی به اکسیژن و رقابت میان سلول‌ها بر سر منابع محدود اکسیژن است [۱۸]. اما در این مقاله ما تأثیر افت و خیزهای سختی بافت میزبان را بر ریخت‌شناسی مرز تهاجم بررسی کردیم. ما نشان دادیم که این افت و خیزها منجر به افت و خیز در حرکت مرز جبهه موج تهاجمی می‌شوند. برخلاف یافته‌های پیشین، نتایج ما نشان داد که این ناهمواری‌ها به تنهایی نمی‌توانند و نباید برای شناسایی



شکل ۵. W(L,t) برحسب زمان به ازای مقادیر مختلف L (الف)، W_{sat} بر حسب H به ازای مقادیر مختلف L (ب). (ج) α برحسب H به ازای مقادیر مختلف R/D .(د) Wsat بر حسب R/D به ازای مقادیر مختلف H+.

سازوکارهای زیست‌شناختی مرتبط با رشد استفاده شوند زیرا خواص آنها می‌تواند به شرایط اولیه نیز وابسته باشد. از سوی دیگر، بر اساس نتایج به دست آمده، مجموعه‌ای از عوامل شامل شدت افت و خیزها، همبستگی فضایی بین آنها و نسبت R/D ساختار مرز تهاجم را کنترل می‌کنند و می‌توانند منجر به ظهور ناهمواری‌های هندسی شوند که در بررسی تومورهای واقعی مشاهده شده‌اند. بنابراین، تفاوت میان ناهمواری مرز تهاجم سلول‌های مختلف در محیط کشت می‌تواند ناشی از اختلاف میان سرعت تکثیر و تحرک میان آنها ، و نه سازوکارهای زیست‌شناختی، باشد.

مراجع

1. K S Korolev, J B Xavier, and J Gore, *Nature Reviews Cancer* **14**, 5 (2014) 371.
2. J D Murray, "*Mathematical biology: I. An introduction*" Springer Science & Business Media . (2007).
3. D L DeAngelis and V Grimm, "*Individual-based models in ecology after four decades*." F1000prime reports **6** (2014)
4. A Morozov and J C Poggiale, *Ecological Complexity* **10** (2012) 1.
5. R A Fisher, 1937. *Annals of eugenics* **7**, 4 (1937) 355.
6. G Birzu, O Hallatschek, and K S Korolev, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **115**, 16 (2018) E3645.
7. Y Azimzade, M Sasar, and V M P García, "*Environmental Disorder Regulation of Invasion and Genetic Loss*". arXiv preprint arXiv:1908.02532, (2019).
8. K M A Yong, Z Li, S D Merajver, and J Fu,

Scientific reports **7**, 1 (2017) 1.
9. A Brú, S Albertos, J L Subiza, J L García-Asenjo, and I Brú, *Biophysical journal* **85**, 5 (2003) 2948.
10. M A C Huergo, M A Pasquale, A E Bolzán, A J Arvia, and P H González, *Phys. Rev. E* **82** (2010) 031903 .
11. J Pérez-Beteta, D Molina-García, A Martínez-González, A Henares-Molina, M Amo, B Luque, E Arregui, M Calvo, J M Borrás, J Martino, et al., *European Radiology* (2018) 1.
12. D Wirtz, K Konstantopoulos, and P C Searson, *Nature Reviews Cancer* **11**, 7 (2011) 512.
13. M Plodinec, M Loparic, C A Monnier, E C Obermann, R Zanetti-Dallenbach, P Oertle, J T Hyotyla, U Aebi, M Bentires-Alj, R Y Lim, et al., *Nature Nanotechnology* **7**, 11 (2012) 757.
14. S Kondo and T Miura, *science* **329**, 5999 (2010) 1616.
15. A A Anderson, *Math.Med. Biol.* **22** (2005) 163.
16. P Haridas, C J Penington, J A McGovern, D S McElwain, and M J Simpson, *J. Theor. Biol*. **423** (2017) 13.
17. T H Keitt, *Landscape Ecology* **15**, 5 (2000) 479 .
18. Y. Azimzade, A A. Saberi, and M Sahimi,. 2018. *Scientific reports* **8**, 1 (2018) 1.