Математическое моделирование движения иммунных клеток в лимфоузле

Гребенников Д.С.[1,2], Бочаров Г.А.[2]

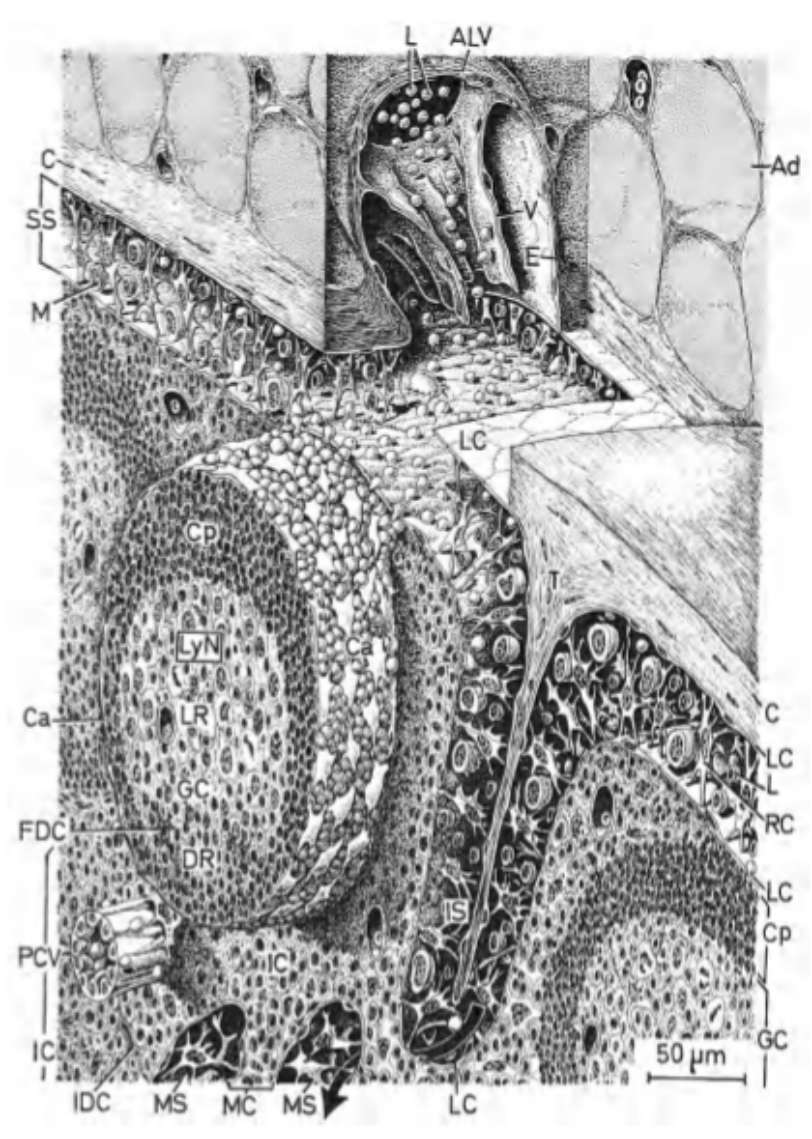
[1]МФТИ, [2]ИВМ РАН

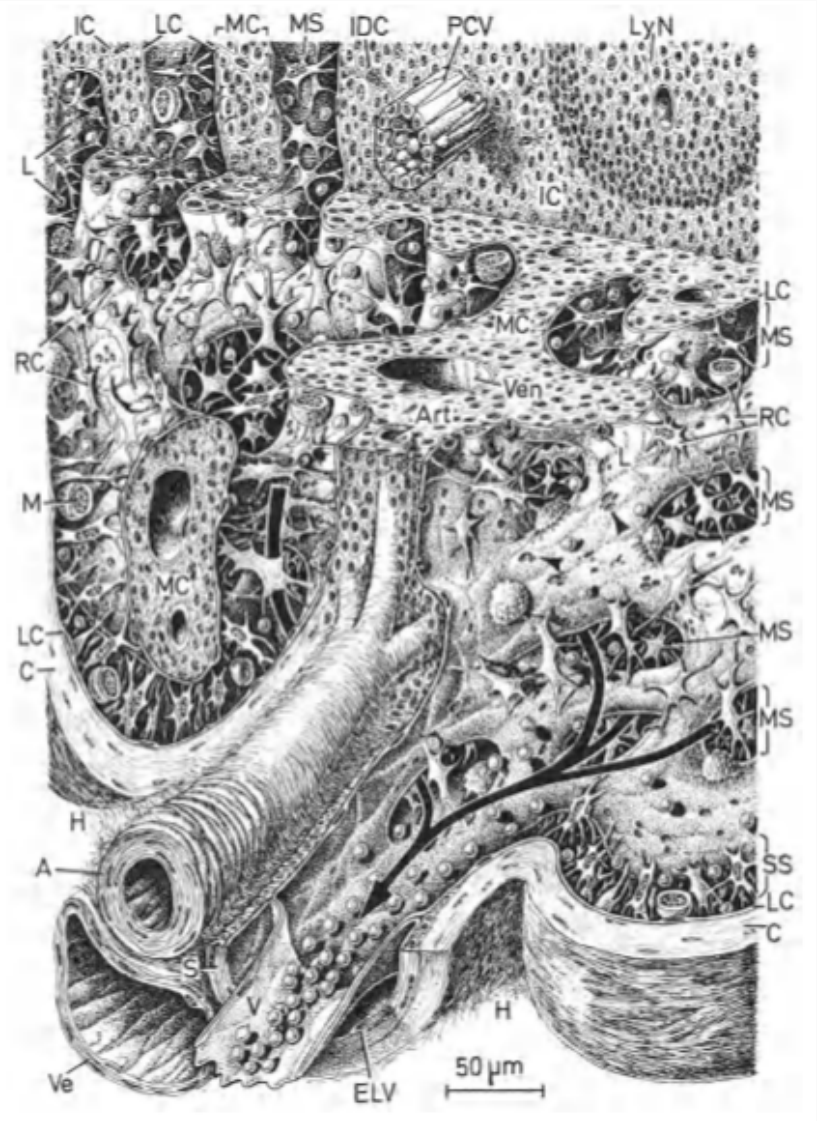
X конференция по математическим моделям и численным методам в биоматематике
07.11.2018

Содержание

1. Экспериментальные данные по движению иммунных клеток
2. Формулировка и калибровка модели
3. Валидация модели
4. Предсказания модели

Структура лимфатического узла



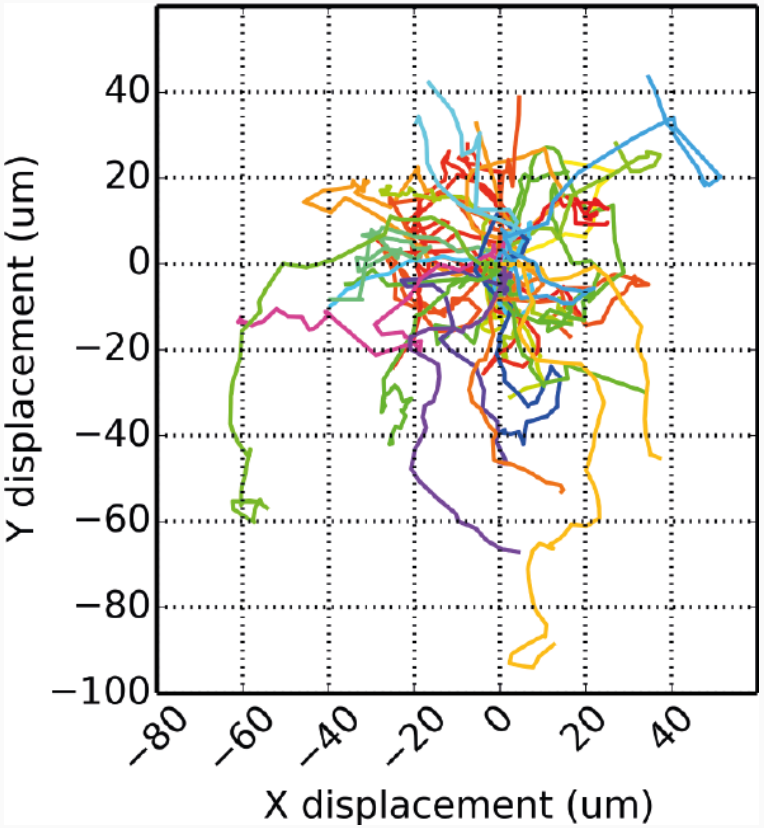


Krstic, Human Microscopic Atlas, 1994

Экспериментальные данные по движению иммунных клеток

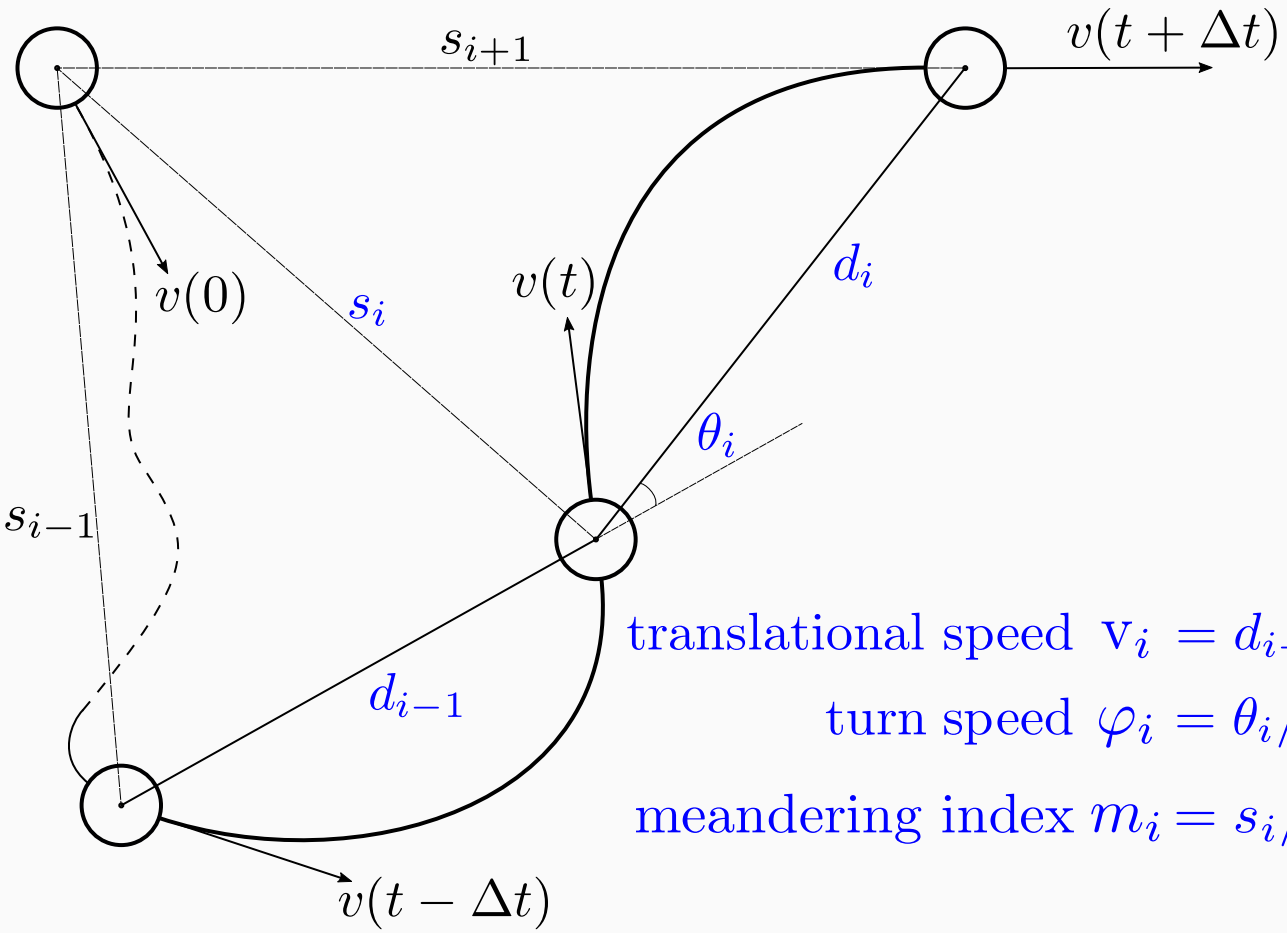
Экспериментальные данные по движению иммунных клеток

Траектории движения лимфоцитов (*in vivo* микроскопия Т-клеточной зоны лимфоузла)



Read et al. Leukocyte Motility Models Assessed through Simulation and Multi-objective Optimization-Based Model Selection. 2016

Метрики, характеризующие движение иммунных клеток



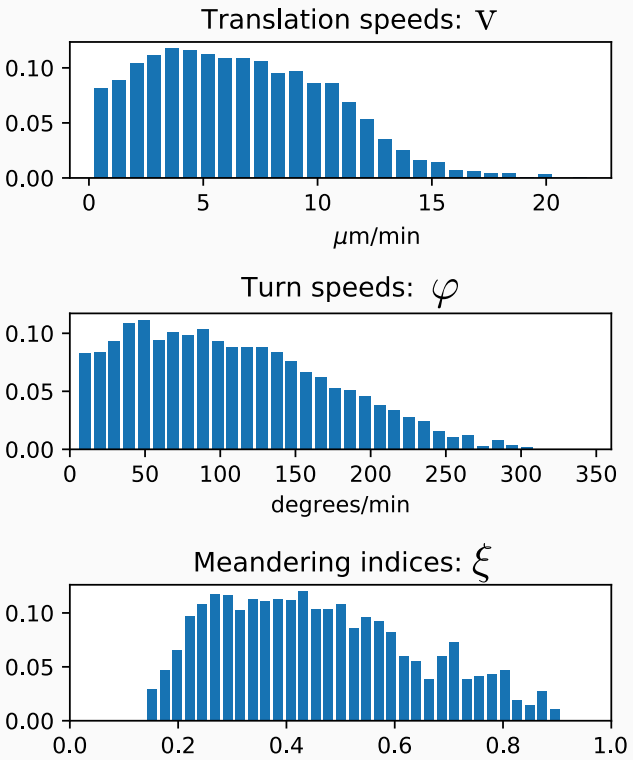
translational speed $\mathrm{v}_i = d_{i-1}/\Delta t$

turn speed $\varphi_i = \theta_i/\Delta t$

meandering index $m_i = s_i / \sum_{k=0}^{i-1} d_k$

Эмпирические распределения (статистический профиль)

E



Read et al. Leukocyte Motility Models Assessed through Simulation and Multi-objective Optimization-Based Model Selection. 2016

Формулировка и калибровка модели

Виды имеющихся моделей коллективного движения клеток

- Агентные модели
- Основанные на уравнениях классической механики (isotropic particle models, dissipative particle dynamics)
- Основанные на представлениях об энергии системы клеток (cellular potts model, phase-field models)

Модель движения клеток (isotropic particle model)

Уравнения, определяющие движение клеток:

$$m_i \ddot{\mathbf{x}}_i = \mathbf{F}_i = \sum_{j \neq i} \mathbf{f}_{ij} + \mathbf{f}_i^r - \mu \dot{\mathbf{x}}_i \quad \text{в} \quad \Omega = [0, L_x] \times [0, L_y]$$

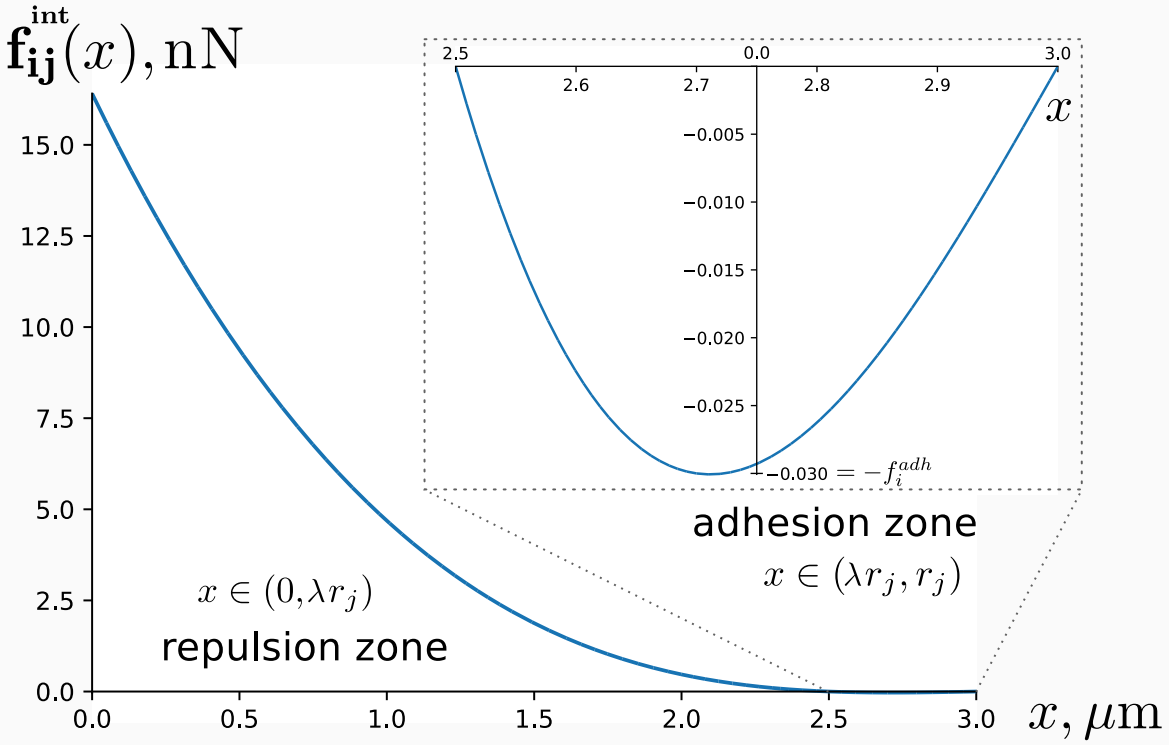
включает в себя силы

- вязкостного трения $-\mu \dot{\mathbf{x}}_i$,
- межклеточного взаимодействия $\sum_{j \neq i} \mathbf{f}_{ij}$,
- стохастическую силу активной (внутренней) подвижности клеток $\mathbf{f}_i^r$.

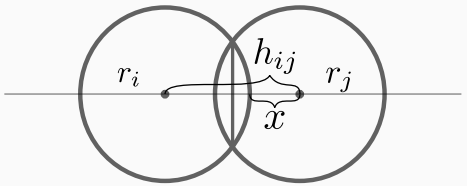
Сила межклеточного взаимодействия f_{ij}

C

$$a, b : \mathbf{f}^{\mathbf{int}}_{\mathbf{ij}}(\lambda r_j) = \mathbf{f}^{\mathbf{int}}_{\mathbf{ij}}(r_j) = 0, \min_x \mathbf{f}^{\mathbf{int}}_{\mathbf{ij}}(x) = -f_i^{adh}$$



$$\mathbf{f}^{\mathbf{int}}_{\mathbf{ij}} = \frac{\mathbf{x_i} - \mathbf{x_j}}{h_{ij}} \cdot \begin{cases} -a \cdot f_i^{adh} \frac{r_j - x}{r_j} + b \cdot f_i^{adh} \frac{(r_j - x)^3}{r_j^3}, & h_{ij} < r_i + r_j, \\ 0, & h_{ij} \geqslant r_i + r_j \end{cases}$$



Сила активной подвижности клеток f_i^r

- Основывается на эмпирической модели для скоростей IHomoCRW[1], хорошо описывающей экспериментальный статистический профиль.
- Полученная стохастическая сила подвижности видоизменяется на основе модели контактного ингибирования перемещения[2] (CIL).

[1] Read et al. Leukocyte Motility Models Assessed through Simulation and Multi-objective Optimization-Based Model Selection. 2016

[2] Zimmermann et al. Contact inhibition of locomotion determines cell-cell and cell-substrate forces in tissues. 2016

Сила активной подвижности клеток (m_i, без CIL)

Каждые $\Delta t = 30$ секунд обновляются амплитуда и направление силы подвижности. Амплитуда силы подвижности выбирается из нормального распределения:

$$K_i^r \in |N(\mu(K^r), \sigma(K^r))|$$

Угол θ, на который изменяется направление силы подвижности, определяется следующим образом:

$$\alpha \in N(0, \sigma(\alpha)), \quad \theta = \alpha \cdot \left(1 - \left(\frac{K_i^r}{K_{max}^r}\right)^{\beta}\right),$$

где β — скалярный коэффициент, параметризующий обратную зависимость между поступательной скоростью движения и скорости поворота клетки.

Сила активной подвижности клеток ($\mathbf{f}_i^r$, с CIL)

$$\mathbf{f}_i^* = c_{inh}\hat{\mathbf{m}}_i + \hat{\mathbf{R}}_i,$$

$$\hat{\mathbf{R}}_i = \sum_{j, h_{ij} \leqslant r_i + r_j} \frac{\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j}{h_{ij}},$$

$$\mathbf{f}_i^r = -\frac{K_i^r \mathbf{f}_i^*}{c_{inh} + n},$$

где K_i^r — амплитуда силы подвижности (без CIL-корректировки),
n — количество контактирующих соседних клеток,
$\hat{\mathbf{m}}_i$ — направление силы подвижности,
$\hat{\mathbf{R}}_i$ определяет сдвиг направления из-за CIL,
c_{inh} — весовой коэффициент для регулировки уровня эффекта CIL.

Численная реализация модели

Полунеявная схема первого порядка (симплектический метод Эйлера):

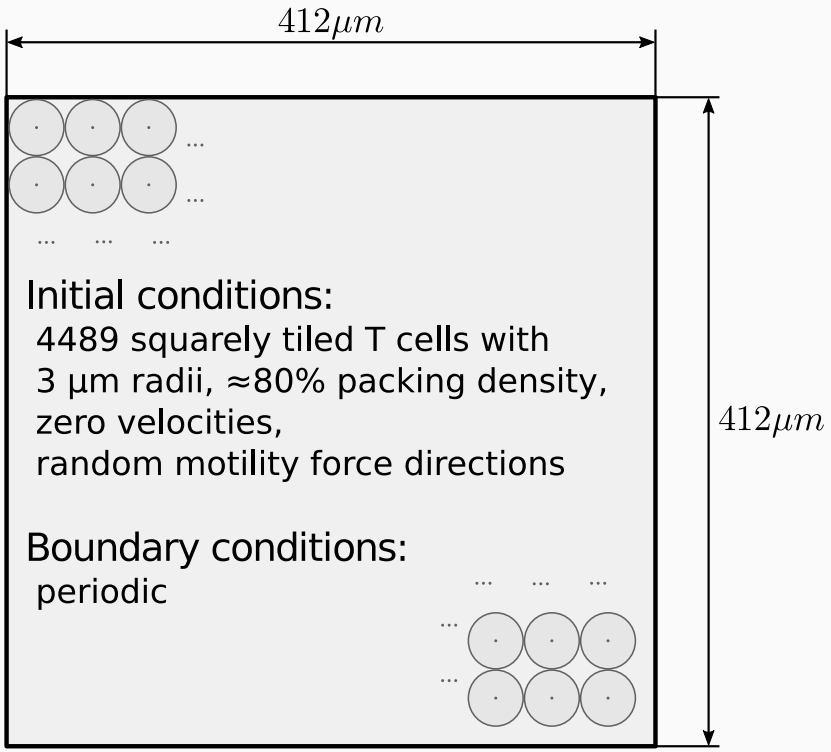
$$\mathbf{x}_i^{n+1} = \mathbf{x}_i^n + h \cdot \mathbf{v}_i^{n+1},$$
$$\mathbf{v}_i^{n+1} = \frac{m_i \mathbf{v}_i^n + h \cdot \left(\mathbf{F}_i^{int}(\mathbf{x}_i^n) + \mathbf{f}_i^{mot}(\mathbf{x}_i^n)\right)}{m_i + h \cdot \mu}$$

Шаг по времени: $h = 0.02$ минуты.
Граничные условия: периодические.
Для ускорения поиска соседних клеток использовалась равномерная сетка по пространству.

Численные расчеты (сравнение статистических профилей)

Протокол сбора статистик:

F



Protocol:
* 30-min pre-run to randomly mix cells
* 10 experiments of 30 minutes length
* save cell positions every 30 seconds
* exclude cells with total displacement < 27 μm
* exclude cells passed through periodic boundaries

Сравнение статистических профилей

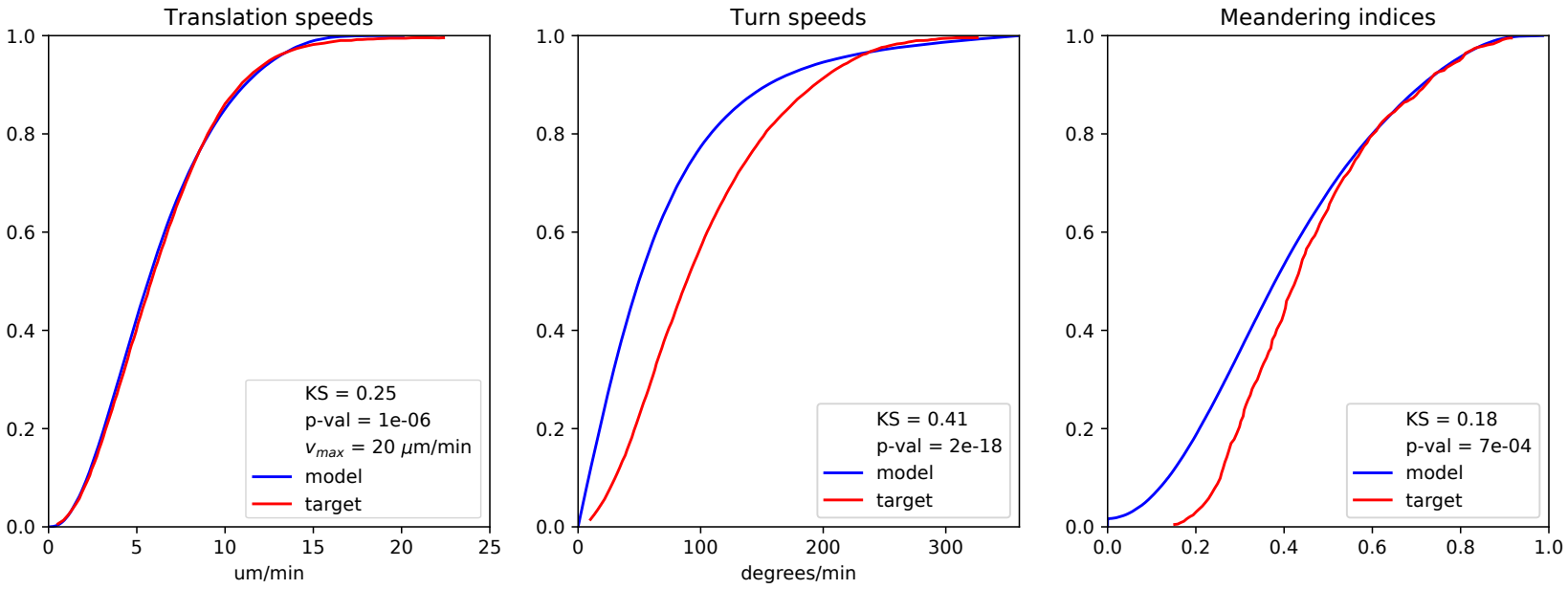
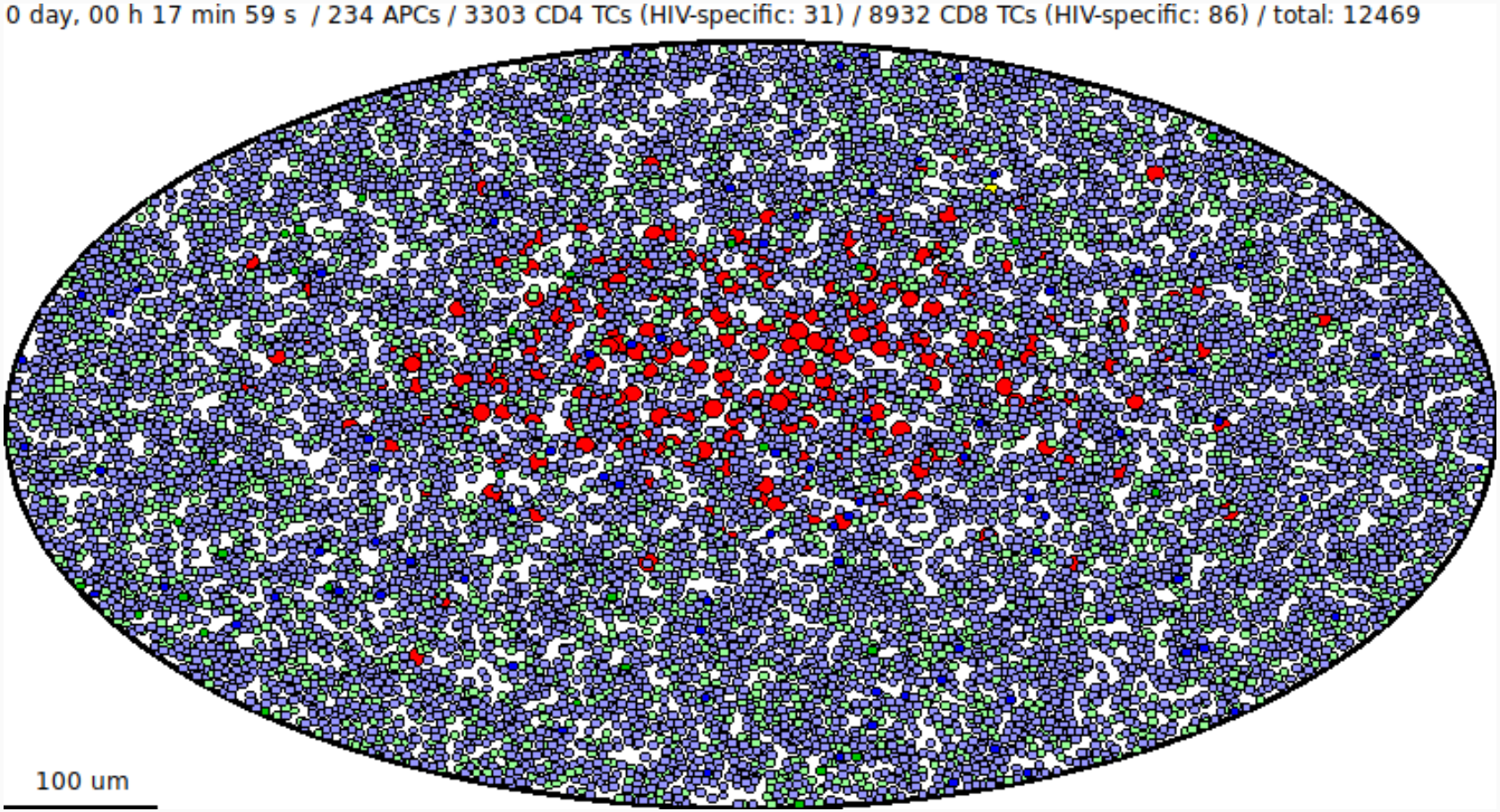


Figure 1: Красным цветом обозначены распределения, полученные по результатам расчетов модели, синим — целевые экспериментальные распределения[1].

[1] Read et al. Leukocyte Motility Models Assessed through Simulation and Multi-objective Optimization-Based Model Selection. 2016

Валидация модели

Валидация модели
Сценарий иммунного ответа на овальбумин



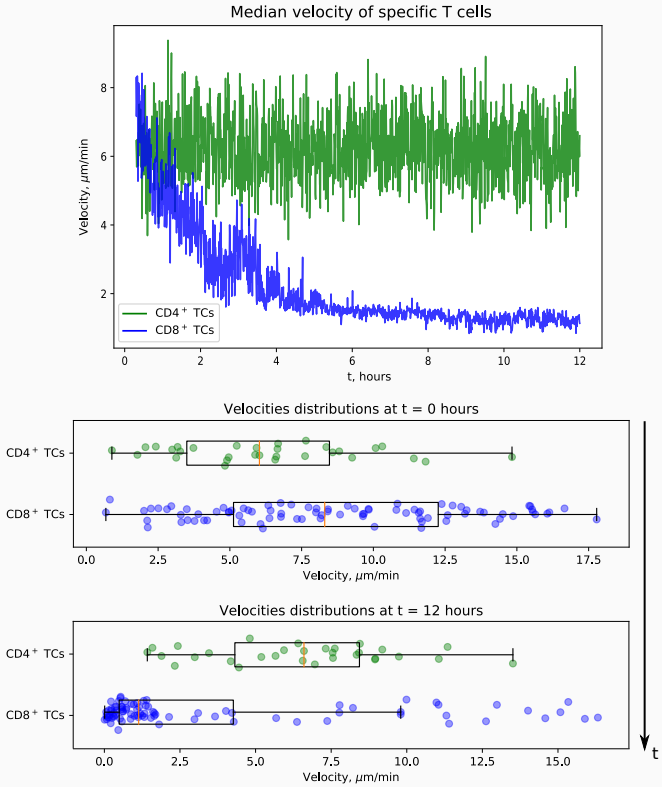
Красные: миграторные CD8α^{int} антигенпрезентирующие клетки (АПК).

Светло-синий: неспецифические CD8^{+} Т-клетки, темно-синий: специфические CD8^{+} Т-клетки. Светло-зеленый: неспецифические CD4^{+} Т-клетки, темно-зеленый: специфические CD4^{+} ТК.

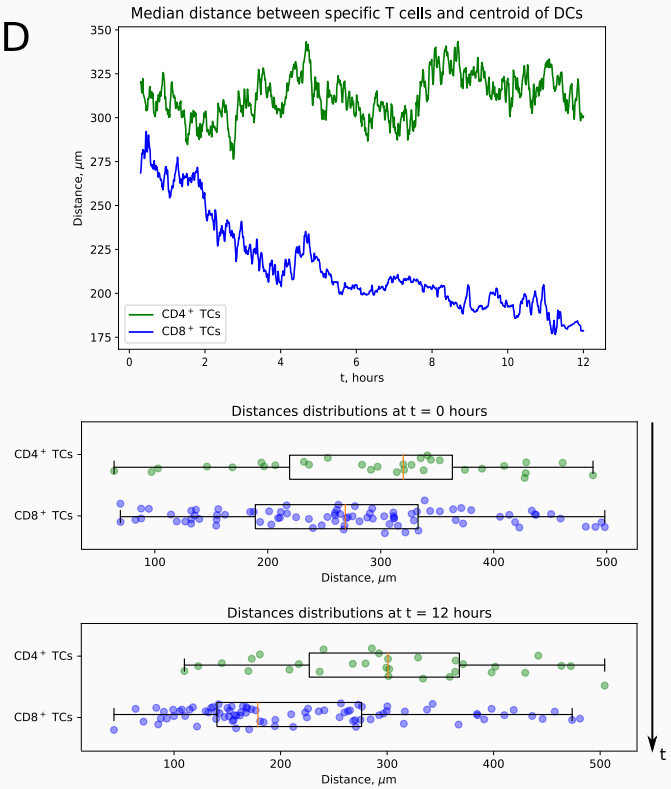
Kitano et al. Imaging of the cross-presenting dendritic cell subsets in the skin-draining lymph node. 2016

Пространственно-временная динамика иммунного ответа на овальбумин в лимфоузле

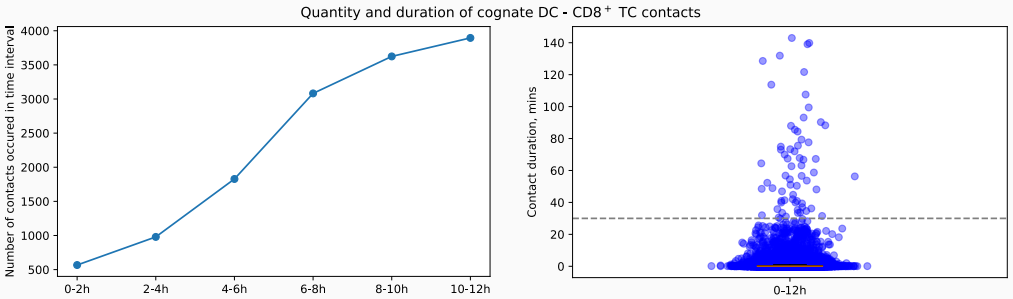
C



D

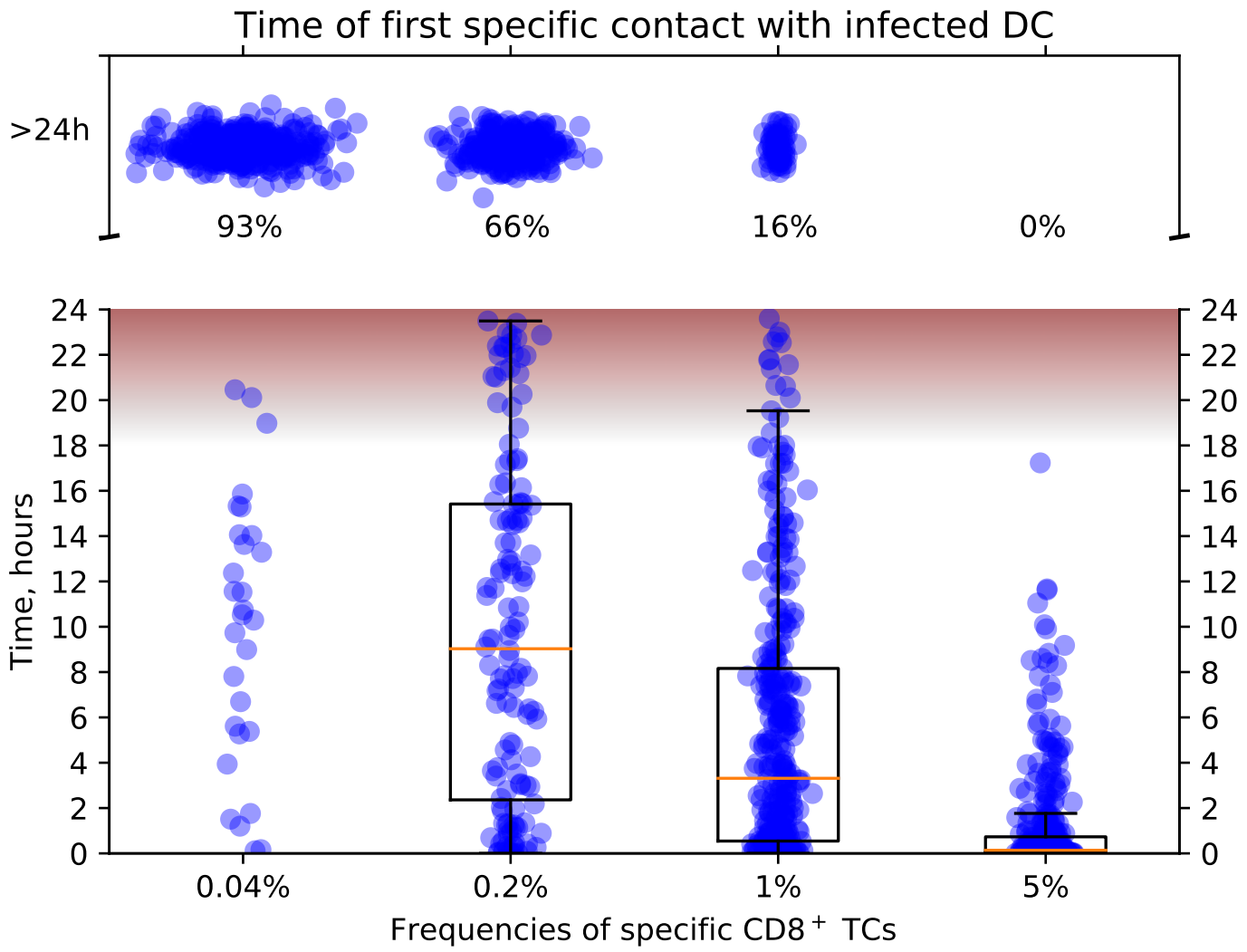


E



Предсказания модели

Предсказания модели
Условия своевременного обнаружения инфицированной АПК



Результаты

- Построена двумерная модель движения иммунных клеток в рамках класса моделей изотропных частиц классической механики.
- В модели параметризованы основные механизмы подвижности клеток.
- Модель откалибрована по экспериментальным данным, характеризующим движение Т-лимфоцитов в лимфоузле.
- Модель валидирована для расчетов в лимфоузле по экспериментальным данным пространственно-временной динамики специфического иммунного ответа на овальбумин.
- Проиллюстрировано применение модели для предсказания условий, необходимых для своевременного обнаружения инфицированной АПК специфическими клетками.

Работа выполнена в рамках проекта РНФ №18-11-00171

Спасибо за внимание!

Вопросы?