



Modeling & Simulation
Decisions

Построение СРМ гамильтониана для описания скольжения клеток иммунной системы по фибронектиновым волокнам

Иван Азаров, Борис Азаров, Кирилл Песков, Юрий Косинский

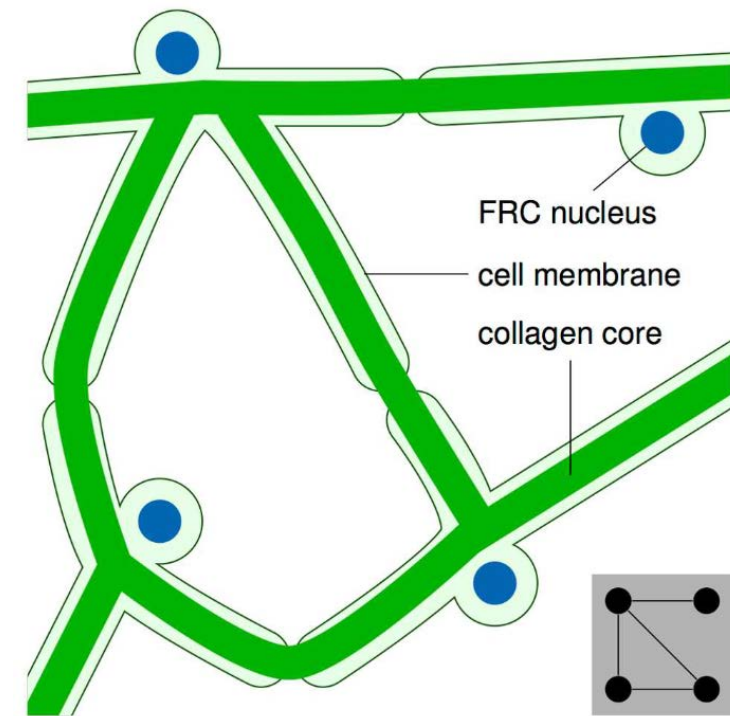


1 ноября 2022

XIV конференция
«Математические модели и
численные методы в
биологии и медицине» – 2022

Введение

FRC сеть – “дорожная система” для Т клеток

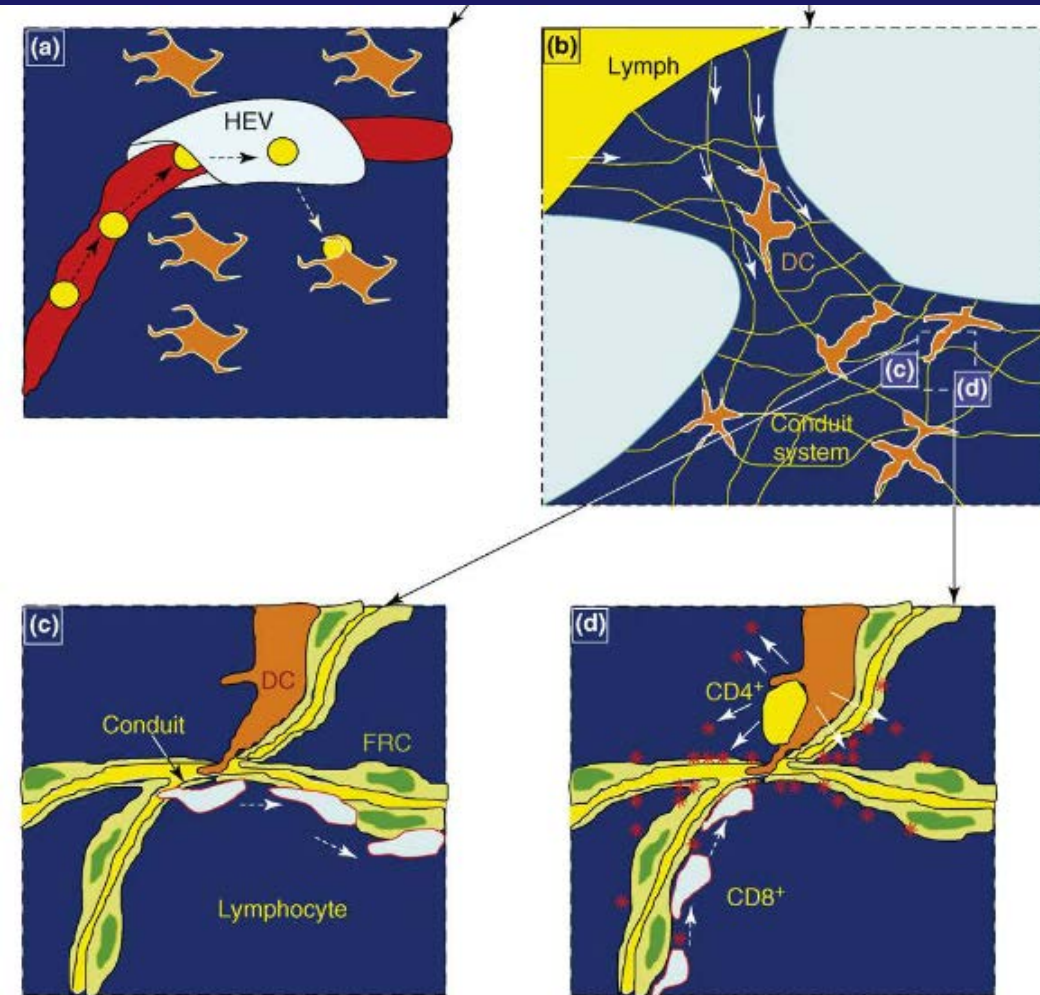


Textor J, et al. (2016). PLoS Biol 14(10)

Внутренняя часть FRC сети подводит антиген к резидентным ДК

Внешняя часть FRC сети поддерживает и управляет

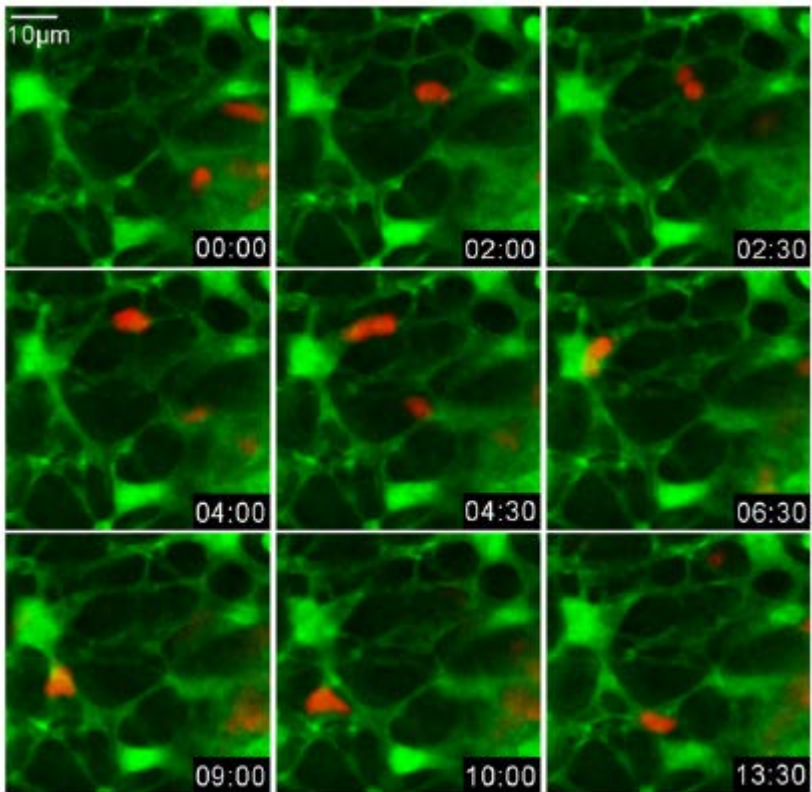
3 подвижностью лимфоцитов



Bajenoff M et al. Trends Immunol. 2007; 28: 346–352.

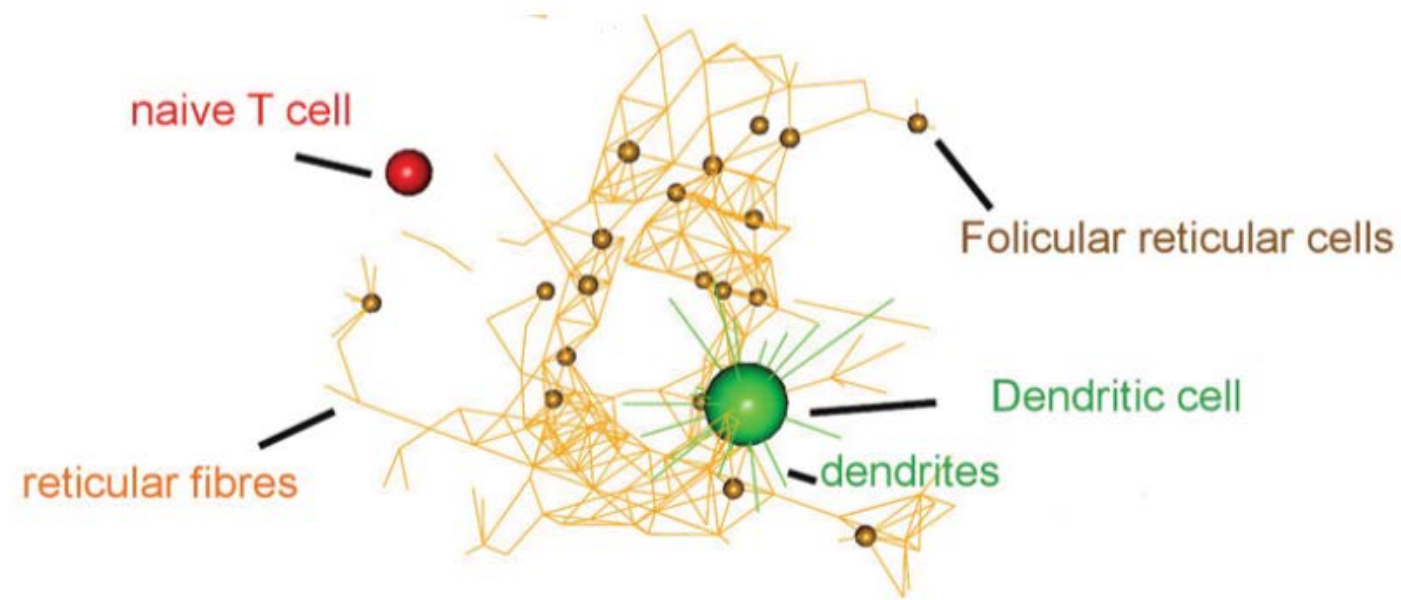
FRC сеть может влиять на процессы активации иммунных клеток

Сочетание случайного и направленного типов движения



Bajénoff, M (2006). *Immunity*, 25(6), 989-1001.

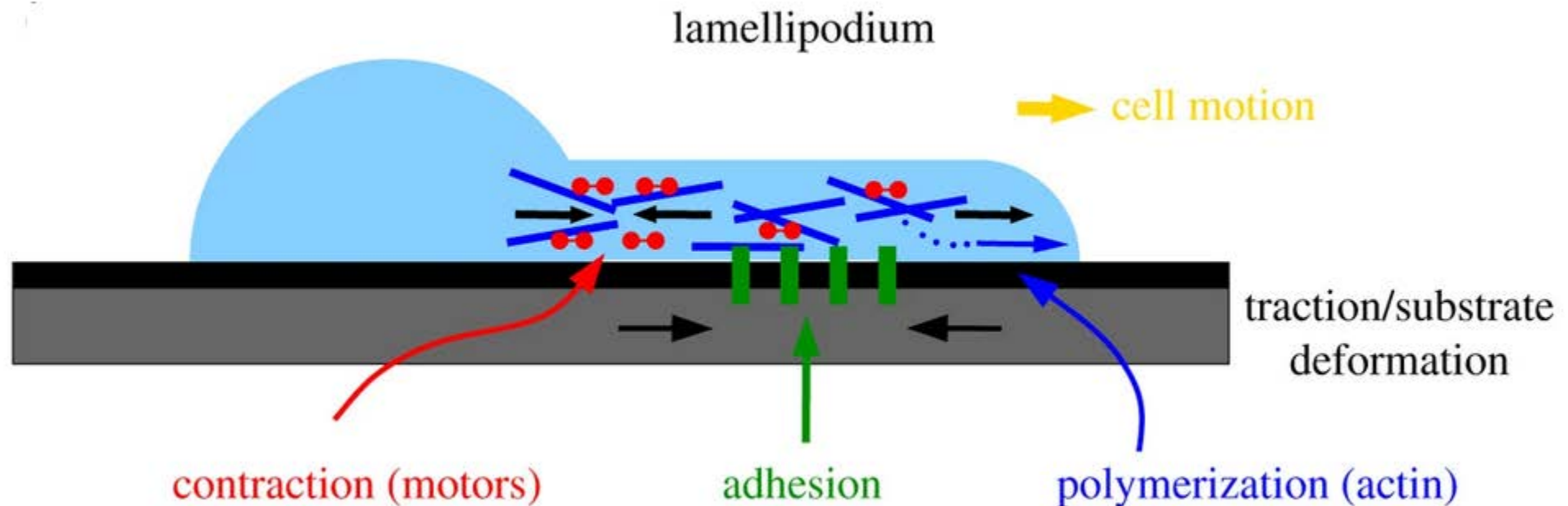
Попытки описания движения клеток по фибронектиновой сети *in silico*



Graw, F., & Regoes, R. R. (2012). *PLoS computational biology*, 8(3), e1002436.

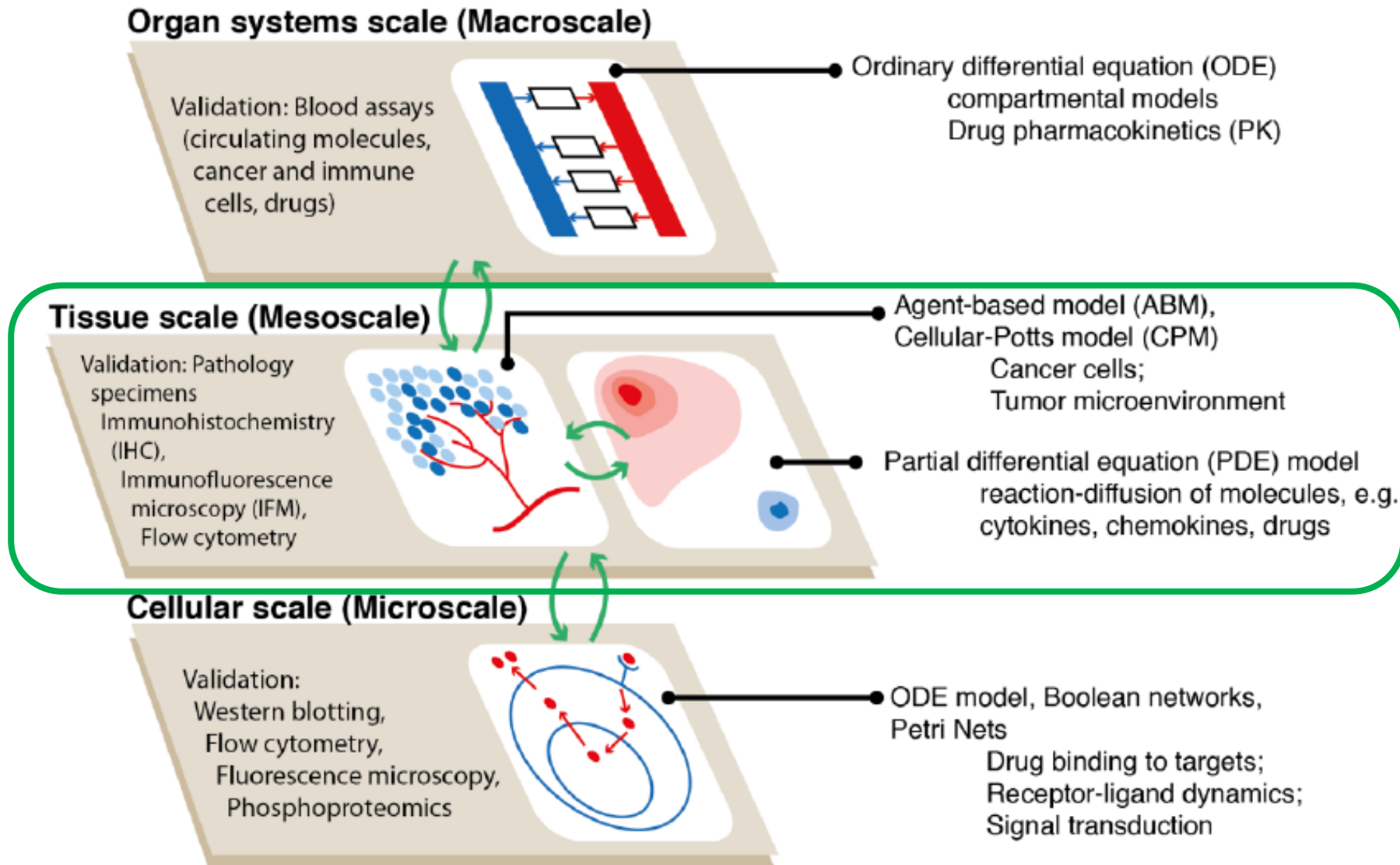
Задача данной работы

- Попытаться *воспроизвести* характерное “скользящее” движение лимфоцитов по линейным структурам ретикулярных волокон
- Следует *имитировать* характерные внешние детали движения клеток, внутренние процессы учитывать необязательно
- Предусмотреть возможности движения, как стохастического, так и направленного

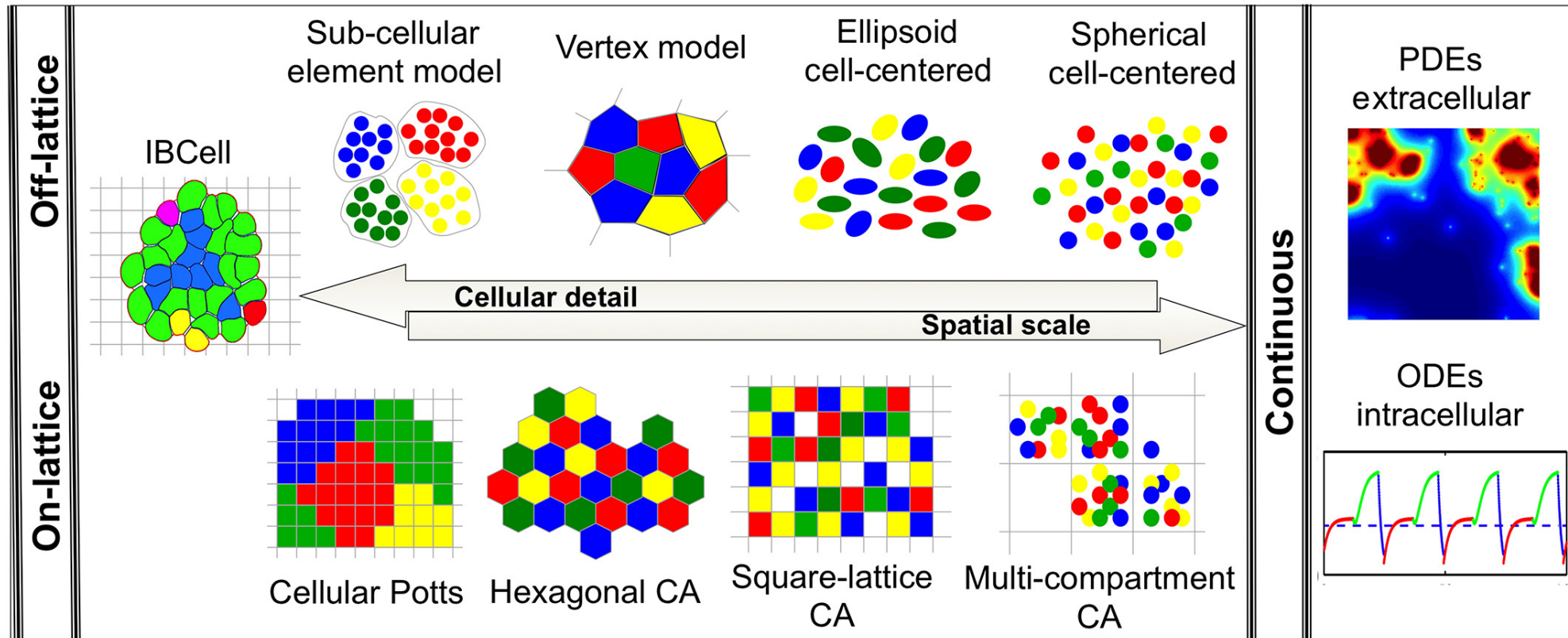


Методы

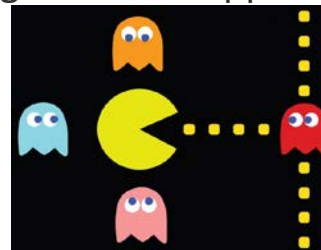
Разные уровни моделирования



Какие существуют подходы?



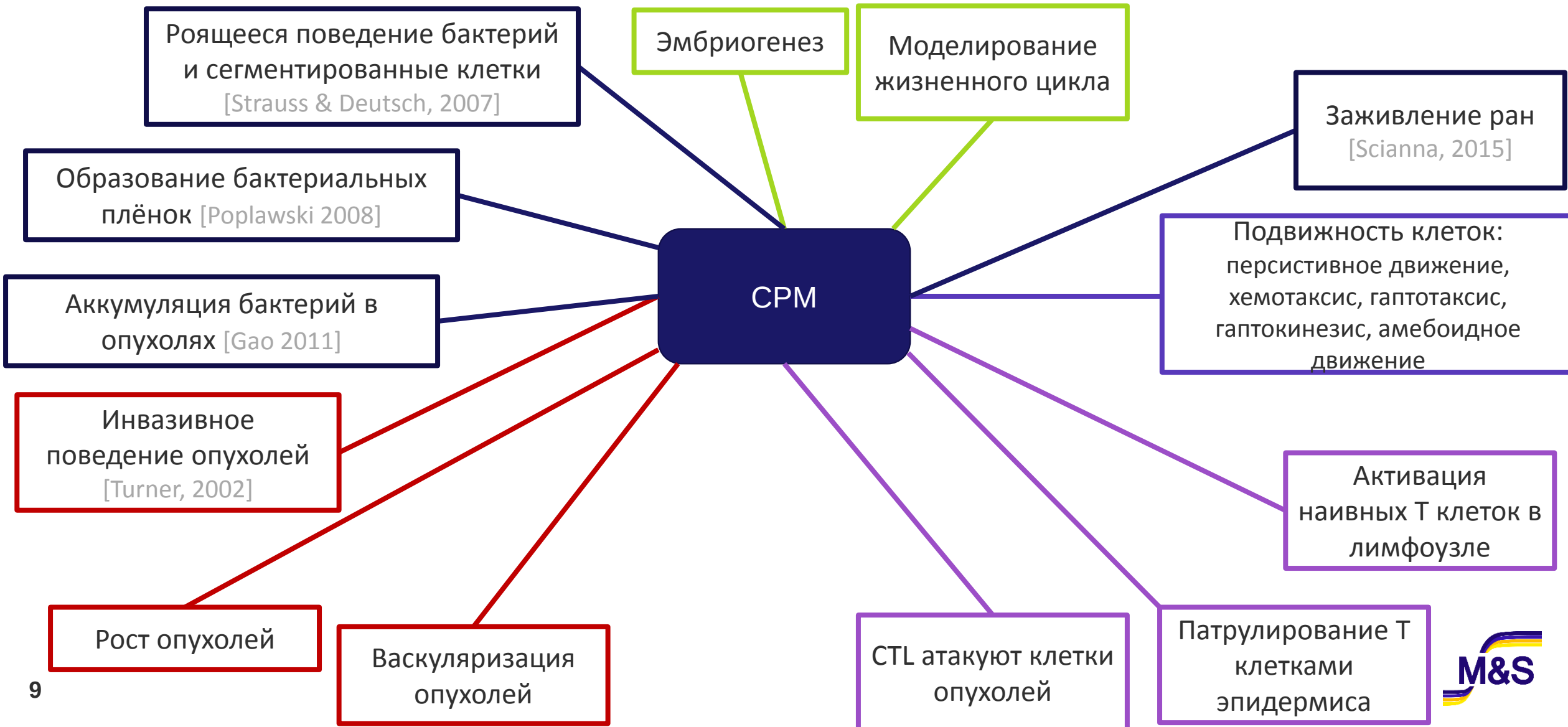
Agent-based approach



Rejniak, 2019

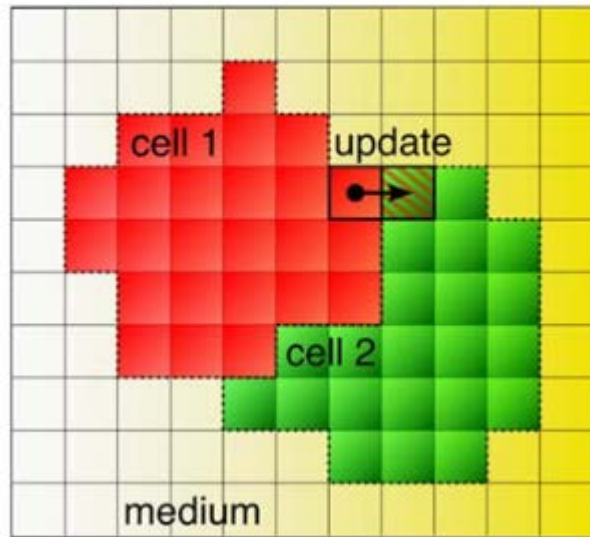
IBCell – Immersed Boundary model of a Cell.

Области применения CPM



CPM – решёточные модели с нелокальной энергией конфигурации

Cellular Potts model



1. Много клеток одного типа, нет движения:

$$\mathcal{H}_{Potts} = \sum_{(i,j)(i',j')} (1 - \delta_{\sigma(i,j)\sigma(i',j')})$$

2. Разные типы клеток:

$$\mathcal{H}_{\tau} = \sum_{(i,j)(i',j')} J[\tau(\sigma), \tau(\sigma')] \cdot (1 - \delta_{\sigma(i,j)\sigma(i',j')})$$

3. Учёт размера клеток:

$$\mathcal{H}_{Modified} = \mathcal{H}_{\tau} + \lambda \cdot \sum_{\sigma} [a(\sigma) - A_{\tau(\sigma)}]^2 \cdot \theta(A_{\tau(\sigma)})$$

4. Движение по градиенту:

$$\Delta \mathcal{H}' = \Delta \mathcal{H} - \mu(c_{\text{automaton}} - c_{\text{neighbor}})$$

Эволюция системы во времени

На каждом временном шаге происходит:

- 1) Выбор случайного сайта-кандидата (i, j) со спином σ
- 2) Выбор случайного нового значения спина σ' из Q возможных значений
- 2b) Выбор случайного нового значения спина σ' причём σ' выбирается среди значений соседей
- 3) Расчёт энергии системы $\mathcal{H}$ в новой конфигурации
- 4) Смена спина $\sigma(i, j)$ на σ' :
 - Вероятность перехода при $T > 0$:

$$p(\sigma \rightarrow \sigma') = \begin{cases} e^{-\frac{\Delta\mathcal{H}}{kT}}, & \text{если } \Delta\mathcal{H} > 0 \\ 1, & \text{если } \Delta\mathcal{H} \leq 0 \end{cases}$$

- Вероятность перехода при $T = 0$:

$$p(\sigma \rightarrow \sigma') = \begin{cases} 0, & \text{если } \Delta\mathcal{H} > 0 \\ 0.5, & \text{если } \Delta\mathcal{H} = 0 \\ 1, & \text{если } \Delta\mathcal{H} < 0 \end{cases}$$

- 5) Увеличение числа сделанных попыток и возврат к шагу №1.

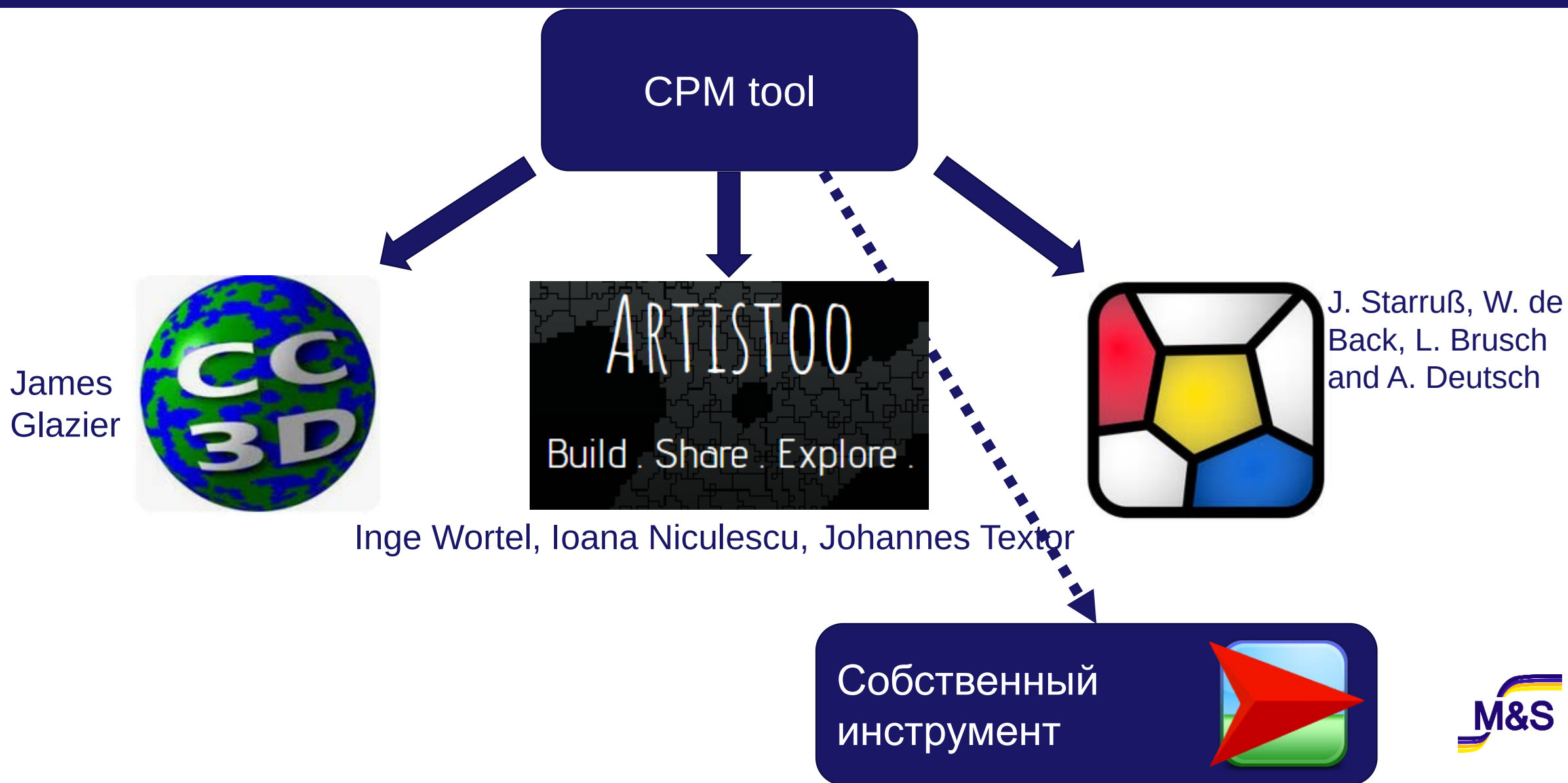
Модифицированный
алгоритм Метрополиса



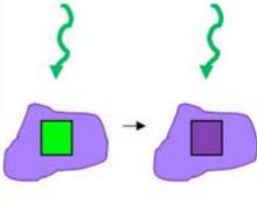
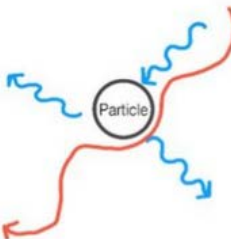
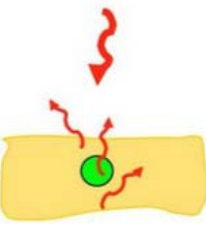
$$\Delta\mathcal{H} = \mathcal{H}_{after} - \mathcal{H}_{before}$$

Направление:
Принцип наименьшей энергии

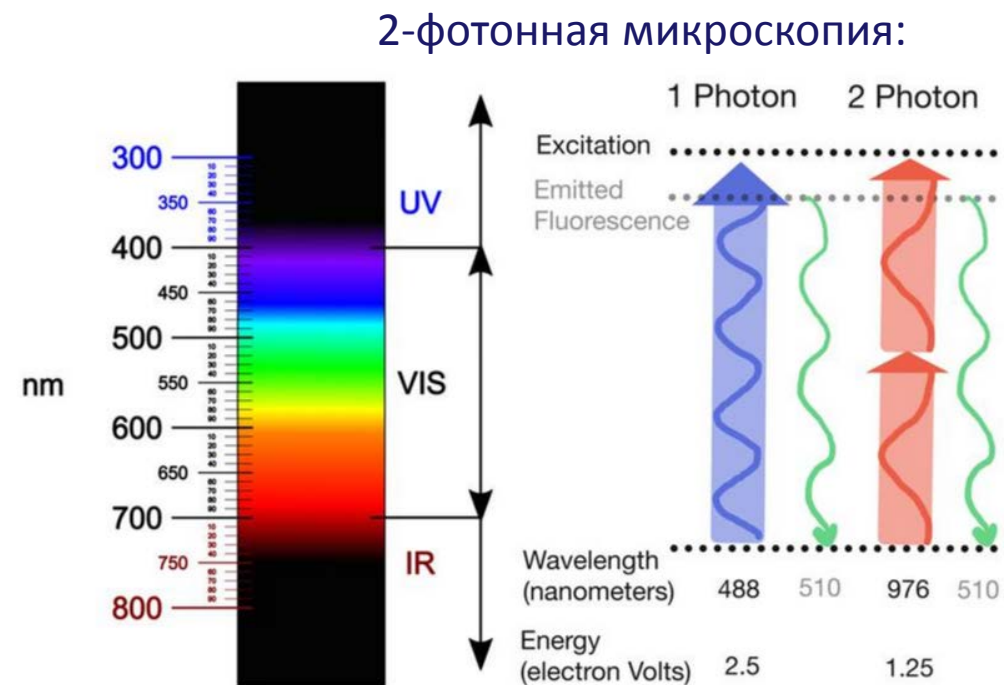
Чем проводить расчёты?



Недостаток модели

Phototoxicity	Photobleaching	Scattering	Secondary Fluorescence
			

- ❑ Несмотря на все ухищрения картинка, получаемая с помощью двух-фотонной микроскопии остаётся двумерной. Двумерный скан не улавливает фибронектиновую сеть целиком!
- ❑ Двухмерная CPM модель будет имитировать поведение из двух-фотонных экспериментов.
- ❑ В итоге, в рамках 2-мерной модели бессмысленно описывать скольжение клеток по FRC сети!



Результаты: построение гамильтониана

Гипотеза №1

Поправка к гамильтониану, делающая движение по градиенту более выгодным:

$$\Delta \mathcal{H}' = \Delta \mathcal{H} - \mu(c_{\text{automaton}} - c_{\text{neighbor}})$$

Копирование идёт из
neighbor в automaton !

Двигаться лимфоцит заставляет пространственный градиент, а ретикулярная сеть – лишь рельсы с прилипанием к ним:

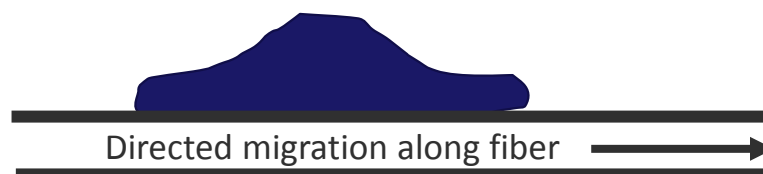
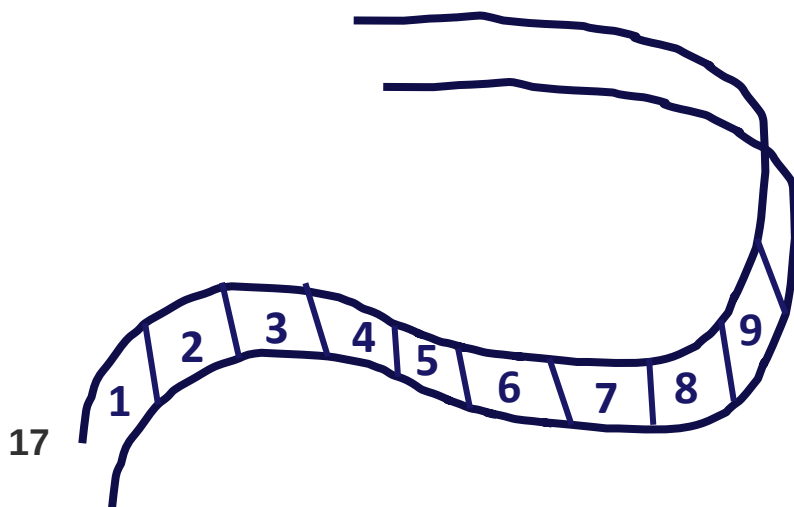


Выводы на основе гипотезы №1

1. В ряде случаев действительно **можно** использовать уже известное слагаемое хемотаксиса по распределению хемокина в объёме и ретикулярную сеть в качестве дорожной сети.
2. С точки зрения алгоритмов решение это **не универсальное**. Если велика составляющая, нормальная к “рельсам”, то она может срывать лимфоциты с сети или тормозить их.
3. Судя по всему, вывод имеет и биологический смысл: **невозможно** описывать известные типы движения по FRC сети с помощью объёмного градиента хемокинов.

Гипотеза №2. Проблема нумерации.

- ❑ Использовать то же самое выражение для нового гамильтониана, но использовать градиент вдоль длины конкретного волокна сети.
- ❑ Изменение переменной должно подсказывать предпочтительное направление движение по FRC сети.
- ❑ Но возникает проблема, как желаемым образом пронумеровать хотя бы одномерное волокно нетривиальной формы? (Например, как график немонотонной ф-ции)
- ❑ На данный момент решение (не связанное с координатами пикселя) **не найдено**



Выводы на основе гипотезы №2

1. Алгоритм **не работает**, даже для простых случаев с проведённой нумерацией пикселей FRC сети
2. С точки зрения алгоритма, новый гамильтониан действует только на пиксели лимфоцита, прилегающие к волокну сети. Остальные пиксели T клетки “**не чувствуют**” линейного градиента вдоль волокна.
3. С биологической точки зрения, градиент хемокинов должен быть пространственным, но локализован вдоль волокна, то есть либо диффундировать с поверхности волокна, либо крепиться к системе разветвлённой системе филаментов

Гипотеза №3

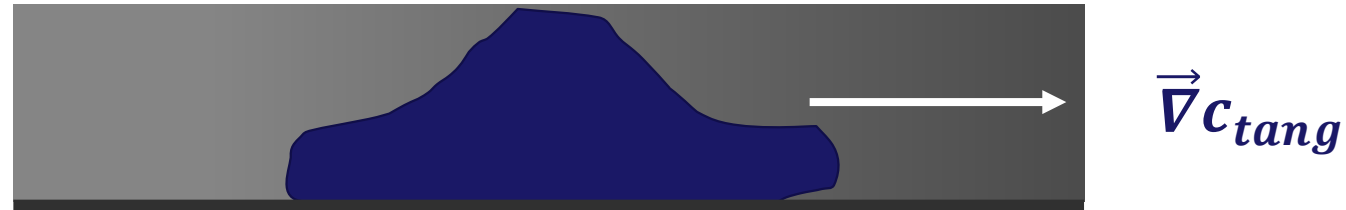
- ❑ Участки волокна испускают молекулы хемокина в пространство пропорционально их поверхностной концентрации.
- ❑ Создаётся хемотаксис **вдоль** волокна и по направлению к FRC волокну.



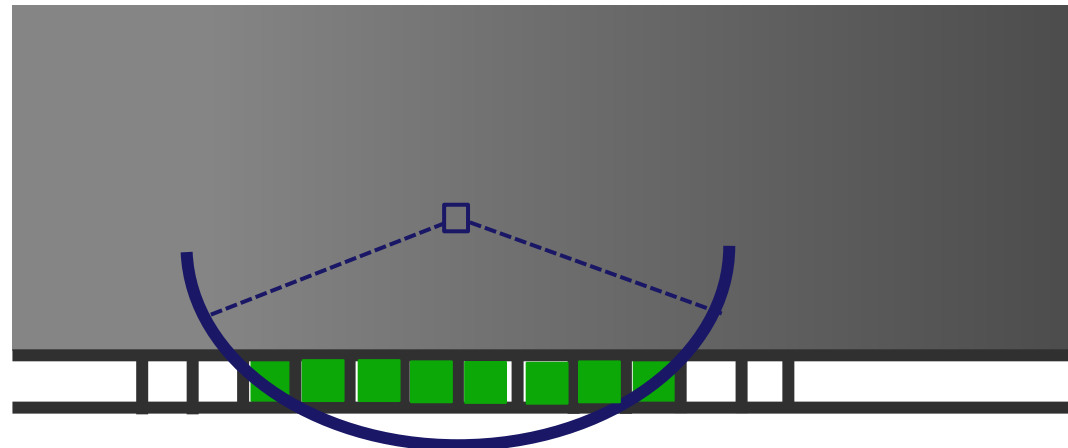
- ❑ **Численный вывод:** гипотеза №3 приводит к **некорректному** поведению лимфоцита – расплющиванию и растягиванию клетки.
Причина нормальный градиент $\gg$ продольного, и Т-клетка вдавливаются в волокно и тормозит.

Гипотеза №4

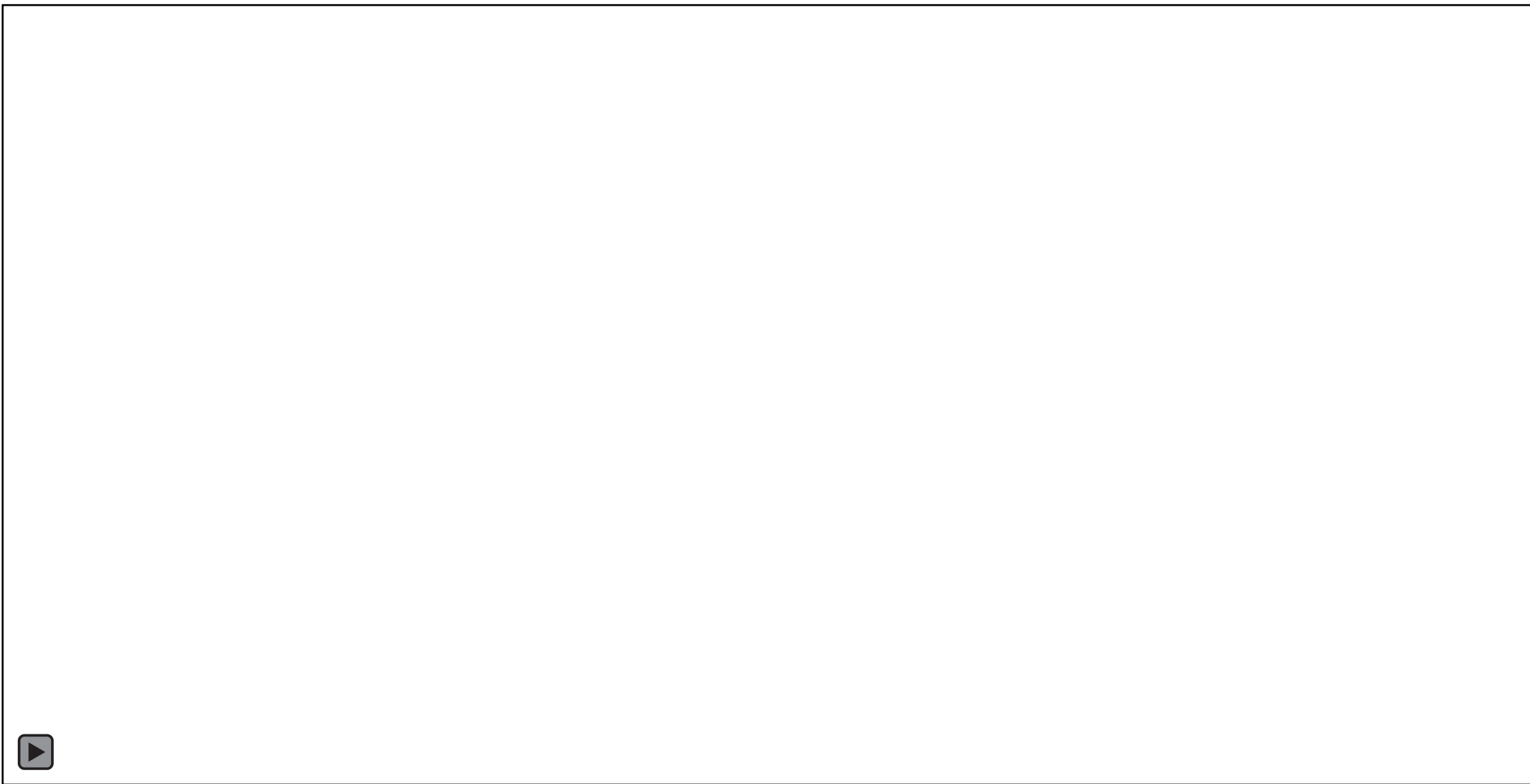
- ❑ Создать полосу концентраций вдоль фибронектинового волокна, изменяющуюся только вдоль её длины



- ❑ Способ задания: среднюю концентрацию по всем пикселям волокна в окрестности заранее определённого радиуса (от данного пикселя)



Гипотеза №4: демонстрация работы



Выводы

- ❑ Были предложены: **поправка** к гамильтониану и вычислительно лёгкий феноменологический **алгоритм**, эффективным образом воспроизводящий движение клеток иммунной системы по фибронектиновым волокнам.
- ❑ Модель была имплементирована в **CPM подход** так, что её можно использовать в расчётах с большим числом клеток.
- ❑ CPM подход был впервые реализован в рамках **NetLogo**.
 - Пространственный градиент хемокинов **не подходит** для решения задачи
 - Линейно распределяемая переменная **не решает** задачу в рамках CPM
 - Продукции хемокинов волокнами FRC и их диффузии **недостаточно** для решения задачи
 - **Не найден** универсальный алгоритм нумерации пикселей ретикулярной сети

Спасибо за внимание!



Modeling & Simulation
Decisions

Back-Up

Гипотеза №4: демонстрация работы



Ограничения подхода

- Закрепление, фиксация границ при контакте dark cells со средой из-за того, что $J(d, M) > T$.
- Клеточная мембрана не существует сама по себе – только как граница множества сайтов с одинаковым спином, то есть нет ни цитоскелета, ни эластичности, лишь поверхностная энергия.
- При ненулевых температурах может существовать (формально) множество идентичных клеток, то есть одной живой клетки из большого числа несвязанных фрагментов (поэтому необходимо проведение низкотемпературного отжига).
- Невозможно органично создавать поляризованные клетки и моделировать движение за счёт цитоскелета с использованием только минимизации гамильтониана (до 2015 года).
- Симуляции базовой модели не воспроизводят смерти, уничтожения клеток из-за ограничений на сохранение числа и площади клеток (только при высоких T и слабых ограничениях на объём). Деление клеток невозможно моделировать до сих пор!

«Платон мне друг, но истина дороже»

Достоинства

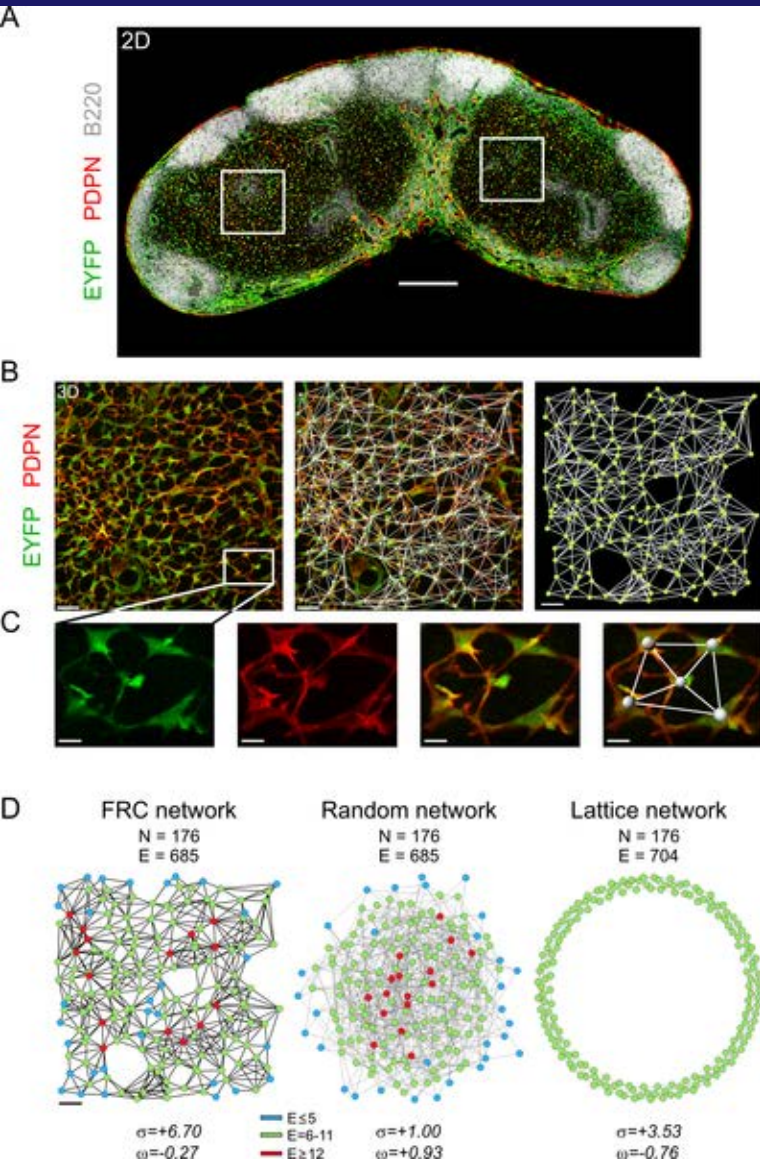
- + Индивидуализация клеток.
- + Известно точное положение каждой клетки.
- + Размеры и форма клетки представлены статистическим образом (если разрешена фрагментация) или известны точно (если диссоциация на сайты запрещена).
- + Модель способна описывать движение, рост, деление и гибель клеток (без гамильтониана).
- + Модель легко справляется с высокой плотностью клеток, более того, ориентирована на такие ткани.
- + CPM предоставляет собой гибкую методику моделирования, задействованную многими авторами, использующими и расширяющими этот подход.
- + Плотная связь со встроенными PDE-решателями в рамках одной программы.

Недостатки

- Крупномасштабное моделирование затруднено: можно моделировать не более 10^6 клеток.
- Анализ чувствительности затруднён из-за длительности вычислений, а также из-за того, что некоторые параметры не могут быть напрямую связаны с физически известными величинами.
- Физика представлена не полностью (есть механика, адгезия), но могут возникать частично нефизические связи миграции и других физических свойств. Например, несжимаемые клетки ($\lambda_v = \infty$) не перемещаются в стандартной CPM).
- Задача на решётке $\Rightarrow$ меньшая шкала длины.
- Все динамические процессы (миграция, **деление**, **смерть**, расталкивание) являются случайными процессами скачкообразного типа.
- **Динамика** в системе является дискретизацией метода Монте-Карло, что может привести к неестественным искажениям шкалы времени.
- Снимать статистику гораздо сложнее, чем в случае ABM.
- Значения параметров имеют не универсальное значение для разных вычислительных сред: необходимость отжига, значения температуры,

1 MCS

Ограничения модели



Ретикулярная сеть – не линейный объект, а скорее пространственные коридоры:

[Gretz J, (1997)]

Попытки воспроизведения, как и поиск алгоритма построения реальной сети слишком сложны.

Даже при воспроизведении сети есть риск столкнуться со встающей ещё более острой проблемой **нумерации** FRC сайтов.

Статья III: каков смысл температуры в CPM?

VOLUME 75, NUMBER 11

PHYSICAL REVIEW LETTERS

11 SEPTEMBER 1995

Quantitative Comparison between Differential Adhesion Models and Cell Sorting in the Presence and Absence of Fluctuations

José C. M. Mombach,* James A. Glazier, Richard C. Raphael, and Mark Zajac

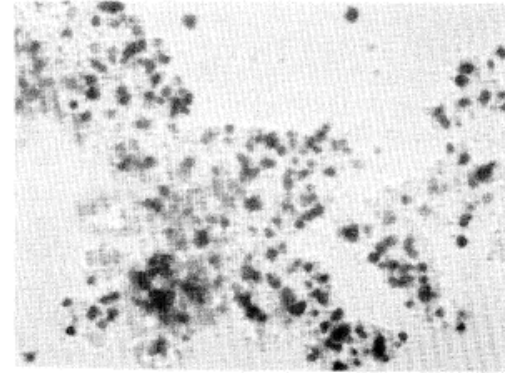
Department of Physics, University of Notre Dame, Notre Dame, Indiana 46556

(Received 20 January 1995)

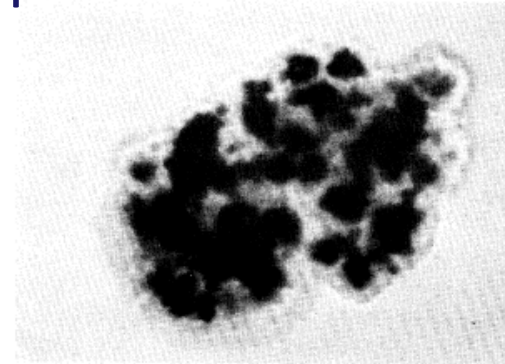
Эксперимент

- Статья о сравнении с экспериментом по ингибированию колебания мембран с помощью цитохалазина В, частично или полностью повреждающего сортировку клеток;
- В эксперименте наблюдалась сортировка клеток – нервные клетки сетчатки окружают пигментированные в глазу 10-дневного эмбриона курицы.
- Наблюдаемый размер агрегатов: 2×10^4 - 3×10^5 клеток в естественной ситуации.
- В экспериментах с цитохалазином происходит лишь частичная сортировка клеток, агрегаты заметно меньше.

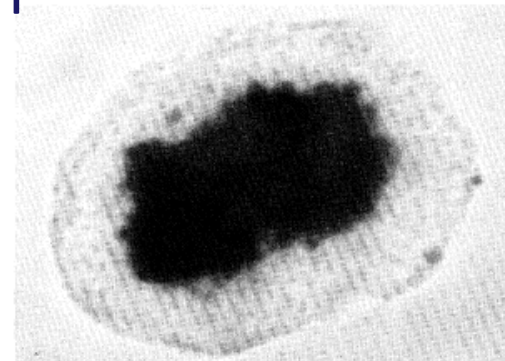
5h



10h



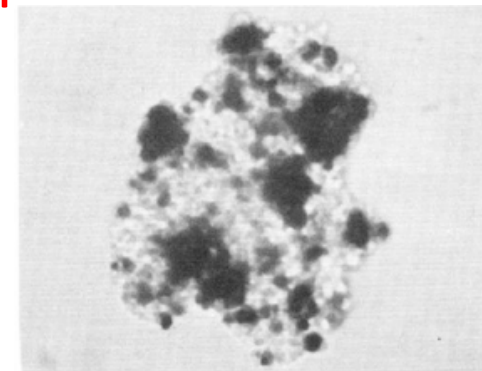
72h



Цитохалазин В



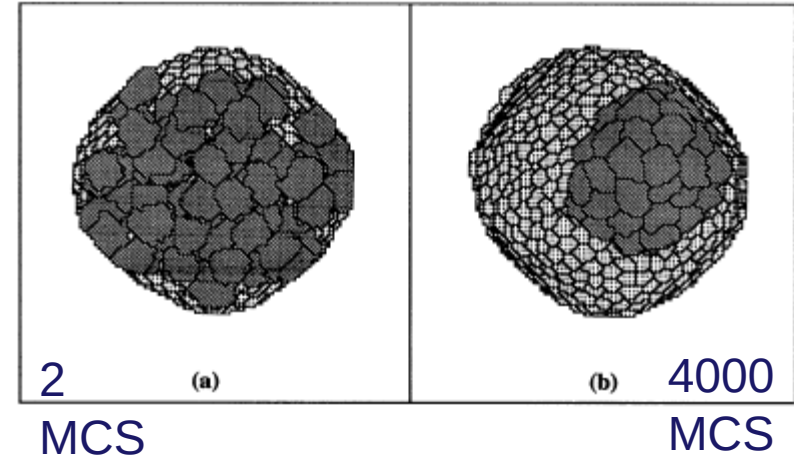
83h



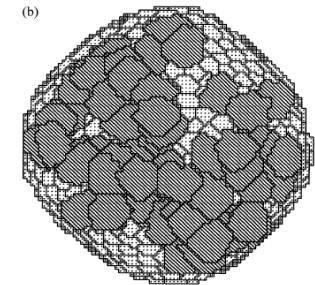
Симуляции

- Симуляции проводились на решётке 100^3 сайтов;
- Поверхностные натяжения взяты из экспериментов:
 $\gamma(l,M) = 4.5$, $\gamma(d,M) = 7$, $\gamma(l,d) = 0.5$;
- Целевые объёмы: $V_l = 100$, $V_d = 580$ сайтов;
- Исследуемые температуры: $T = 32$, $T = 4$.

$T = 32$



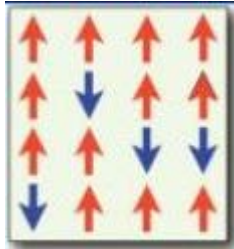
$T = 4$



В СРМ колебания клеточных мембран играют роль, аналогичную температуре в обычных материалах, увеличивая подвижность клеток и позволяя им взаимодействовать с соседями. Как следствие, система может преодолевать энергетические барьеры и исследовать энергетическое пространство, чтобы достичь своего глобального минимума.

Модель Изинга

- Математическая модель статистической физики, предназначенная для описания намагничивания материала.
- Создана на основе образования доменов у ферромагнетиков.
- Простой гамильтониан для спина $s(r)$ в точке r .
- Допущения:
 - только 2 состояния
 - взаимодействуют лишь ближайшие спины
 - каждая пара взаимодействующих спинов учитывается лишь раз.
- Гамильтониан: $\mathcal{H} = -\sum_i H_i s_i - \sum_{i,j} J_{ij} s_i s_j$,
спин $s_i = \pm 1$,
 J – энергия взаимодействия: $J < 0$, если $s_i = s_j$, $J > 0$, если $s_i = -s_j$,
 H – внешнее магнитное поле, гамильтониан уменьшается, если спины выровнены вдоль магнитного поля.



Модель
Изинга в 2D

Модель Изинга в 1D решается аналитически

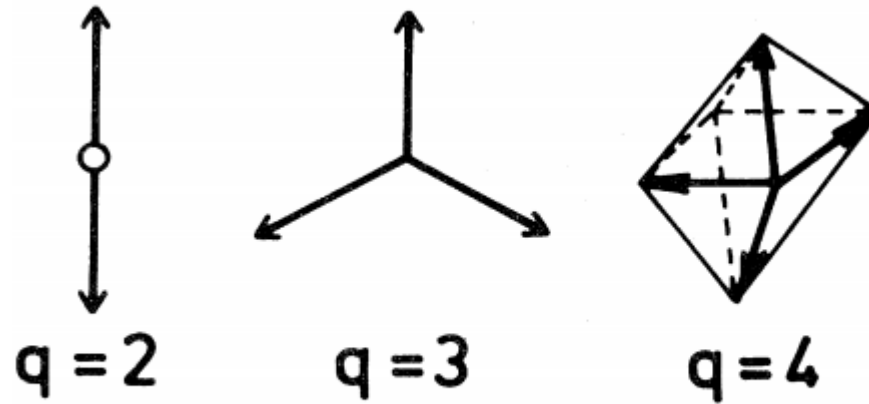
- Периодические граничные условия определяются как $S_{N+1} = S_1$
- Одномерная модель Изинга с периодическими граничными условиями:



- Определяемая через $h = H/k_B T$ и $K = J/k_B T$ статистическая сумма может быть посчитана аналитически:
$$Z = Tr \cdot e^{h \sum_1^N s_i + K \sum_1^N s_i s_{i+1}}$$
- В отсутствии внешнего поля: $Z = (2 \cosh \frac{J}{kT})^N + (2 \sinh \frac{J}{kT})^N$
- Выражение для свободной энергии: $F_\Omega = k_B T \cdot \ln Tr \cdot e^{-\frac{\mathcal{H}}{kT}}$

Модель Поттса – обобщение модели Изинга

- Модель Поттса состоит из спинов, размещённых на прямоугольной решётке с направлениями углов $\theta_n = \frac{2\pi n}{q}$, где q – размерность модели.
- Гамильтониан, описывающий взаимодействие спинов, clock model, рассчитывается суммированием по соседним спинам: $H_c = J_c \sum_{(i,j)} \cos(\theta_i - \theta_j)$
- Стандартный гамильтониан Поттса: $H_P = -J_P \sum_{(i,j)} \delta(s_i, s_j)$



The q unit vectors pointing in the q symmetric directions of a hypertetrahedron in $q - 1$ dimensions.

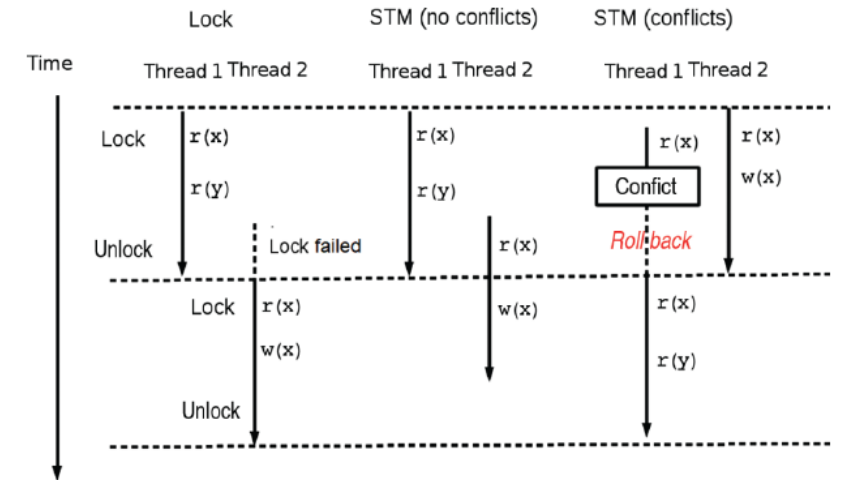
Возможность распараллеливания CPM

- Основная трудность в распараллеливании CPM заключается в том, что эффективная энергия нелокальна, а обновление стохастично. Всякий переход клетки из одного вычислительного узла в другой будет требовать передачи параметров между узлами, иначе вычисления будут использовать устаревшие параметры.
- До сих пор внутрипроцессорные вычисления быстрее обмена информацией между процессорами.
- До сих пор для CPM не реализован полностью оптимизированный алгоритм (стандартный для моделей типа Изинга) “шахматной доски”, в котором бы каждому процессору доставалась своя подрешётка, перекрывающаяся с соседними. [Balter & Glazier 2007]
- Распараллеливание CPM не разрушает целостности модели, но позволяет использовать лишь адгезивный член гамильтониана, но не ограничения на площадь или периметр. [Wright et al. 1997]
- Параллельная имплементация CPM с учётом глобальных ограничений в т.ч. на площадь клеток, алгоритм “шахматной доски” [Chen, N. & Glazier J, 2007]
- Успешная реализация алгоритма “шахматной доски” с помощью видеокарты и >1000 потоков с помощью запирающего механизма, работающего с дублированием перезаписываемых сайтов [Tapia, 2011]

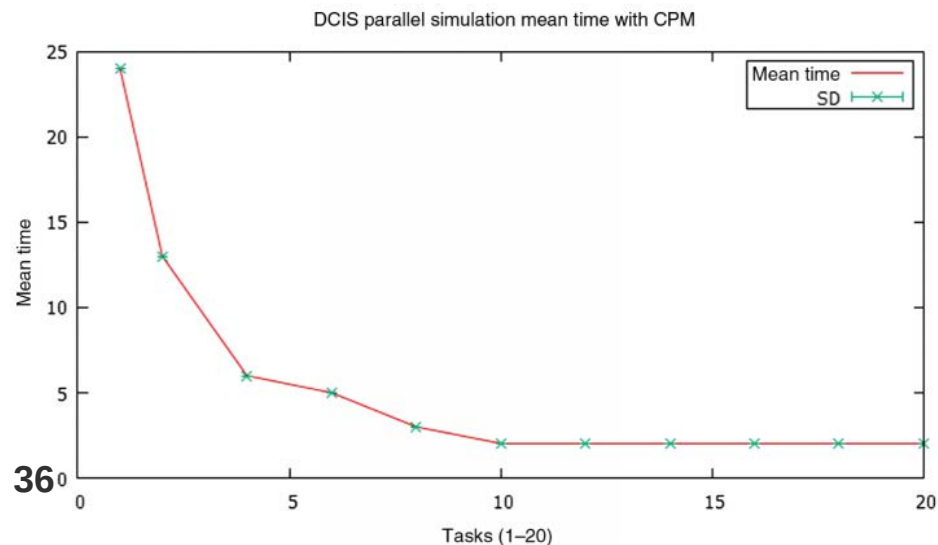
Возможность распараллеливания CPM

В [Tomeu & Salguero 2020] предлагается альтернативный подход к распараллеливанию модели, который использует транзакционную память для поддержания согласованности информации.

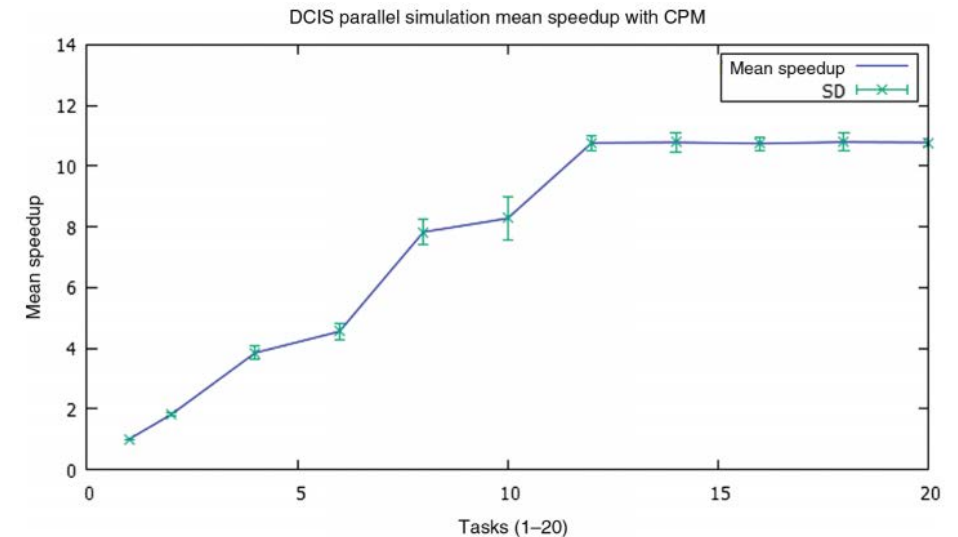
Software Transactional Memory



Время расчёта от числа потоков



Ускорение расчётов от числа потоков



Сравнение методов лицом к лицу

Model type	Spatial resolution	Physics based	Cell shape	Computational efficiency (3D)	Code availability
КА, много клеток на сайт	-	-	--	++	mostly in-house codes
КА, одна клетка на сайт	0	-	-	+	mostly in-house codes
CPM	+	+ 0	+	0 -	++
КА, решёточный газ	-	0 -	--	+	mostly in-house codes
Center Based Models	0	+	0	+ 0	+
IBCell/Вершинные модели	++	+	+	-	mostly in-house codes

Можно ли биологическое движение “по рельсам” описать с помощью существующих поправок?

Тип гамильтониана	Формула	Примечание
Адгезия, поверхностная энергия, сохранение целостности	$\sum_{(i,j)(i',j')} J[\tau(\sigma), \tau(\sigma')] \cdot (1 - \delta_{\sigma(i,j)\sigma(i',j')})$	
Стремление к целевой площади, сохранение размера	$\lambda_A \cdot \sum_{\sigma} [a(\sigma) - A_{\tau(\sigma)}]^2 \cdot \theta(A_{\tau(\sigma)})$	
Стремление к целевому периметру, целостность мембраны	$\lambda_P \cdot \sum_{\sigma} [p(\sigma) - P_{\tau(\sigma)}]^2$	
Движение по градиенту	$\lambda_{chem} \cdot (c(x) - c(x'))$	Поправка к $\Delta\mathcal{H}$ от Р. Hogeweg
Образование клетками эпителия удлинённых структур	$\lambda_{Length} \cdot \sum_{\sigma} [l(\sigma) - L_{\tau(\sigma)}]^2$	Merks, 2006

Существующие поправки к гамильтониану (2)

Тип гамильтониана	Формула	Примечание
Гаптотаксис, движение по градиенту ЕСМ в отсутствии диффузии и деградации	$\lambda_{hapt} \cdot (ECM(x) - ECM(x'))$	Поправка к $\Delta\mathcal{H}$ Prokopiou, S. (2013)
Гаптокинезис, преимущественные протрузии в направлении средних значений ЕСМ	$-\eta\delta(\sigma_{x,0})\left(-1 + \frac{1}{\rho\sqrt{2\pi}}e^{-\frac{(ECM(x')-\mu)^2}{2\rho^2}}\right)$	Поправка к $\Delta\mathcal{H}$ Daub & Merks 2013
Притяжение клеток к удлинённым структурам	$\lambda\left(1 - \delta(x, 0) - \left(1 - \delta(x', 0)\right)\right) \times \sum_{\sigma(y) \neq \sigma(x), \sigma(y) \neq \sigma(x')} \theta(\sigma(y))$	Поправка к $\Delta\mathcal{H}$ от Boas, S. E et al. 2018
Персистивное, направленное движение, инерция	$\sum_{\sigma} \lambda_{inertia}(\sigma) \cdot \left\ \overrightarrow{vel(\sigma, t)} - \overrightarrow{vel(\sigma, t - \Delta t)} \right\ ^2$	Поправка к $\Delta\mathcal{H}$ от Balter 2007
Направленное движение амебоидного или “керацитового” типа	$\frac{\lambda_{Act}}{Max_{Act}} (GM_{Act}(u) - GM_{Act}(v))$	Поправка к $\Delta\mathcal{H}$ от I. Niculescu 2015

Выводы

- ❑ Были предложены: поправка к гамильтониану и вычислительно лёгкий феноменологический алгоритм, *эффективным образом воспроизводящий* движение клеток иммунной системы по фибронектиновым волокнам.
- ❑ Модель была имплементирована в CPM подход так, что её можно использовать в расчётах с большим числом клеток.
- ❑ CPM подход был впервые реализован в рамках NetLogo.
 - Пространственный градиент хемокинов не подходит для решения задачи
 - Линейно распределяемая переменная не решает задачу в рамках CPM
 - Продукции хемокинов волокнами FRC и их диффузии недостаточно для решения задачи
 - Не найден универсальный алгоритм нумерации пикселей ретикулярной сети