

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



Marchuk Institute of
Numerical Mathematics
of the Russian
Academy of Sciences



Moscow Center for
Fundamental and
Applied Mathematics
at INM RAS



SECHENOV
UNIVERSITY
LIFE SCIENCES



ИНСТИТУТ
ЦИТОХИМИИ И
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ

ВЛИЯНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЪЕКТА НА ГРАДИЕНТЫ МЕТАБОЛИТОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ КОНВЕКЦИОННОЙ РЕАКЦИИ-ДИФфуЗИИ

Нарциссов Ярослав Рюрикович

НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва.

НЕКОТОРЫЕ ВАЖНЕЙШИЕ СВОЙСТВА ЛЮБОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЪЕКТА

- Всегда 3D
- Все процессы имеют пространственное распределение
- Одновременно протекает множество физических и химических процессов
- Динамический баланс (неравновесное состояние) и как правило не стационарное состояние
- **Компартментализация процессов**

КАК МОЖНО ЗАГЛЯНУТЬ ВНУТРЬ ТКАНИ, ЧТОБЫ МОДЕЛИРОВАТЬ ПРОЦЕССЫ ВНУТРИ?

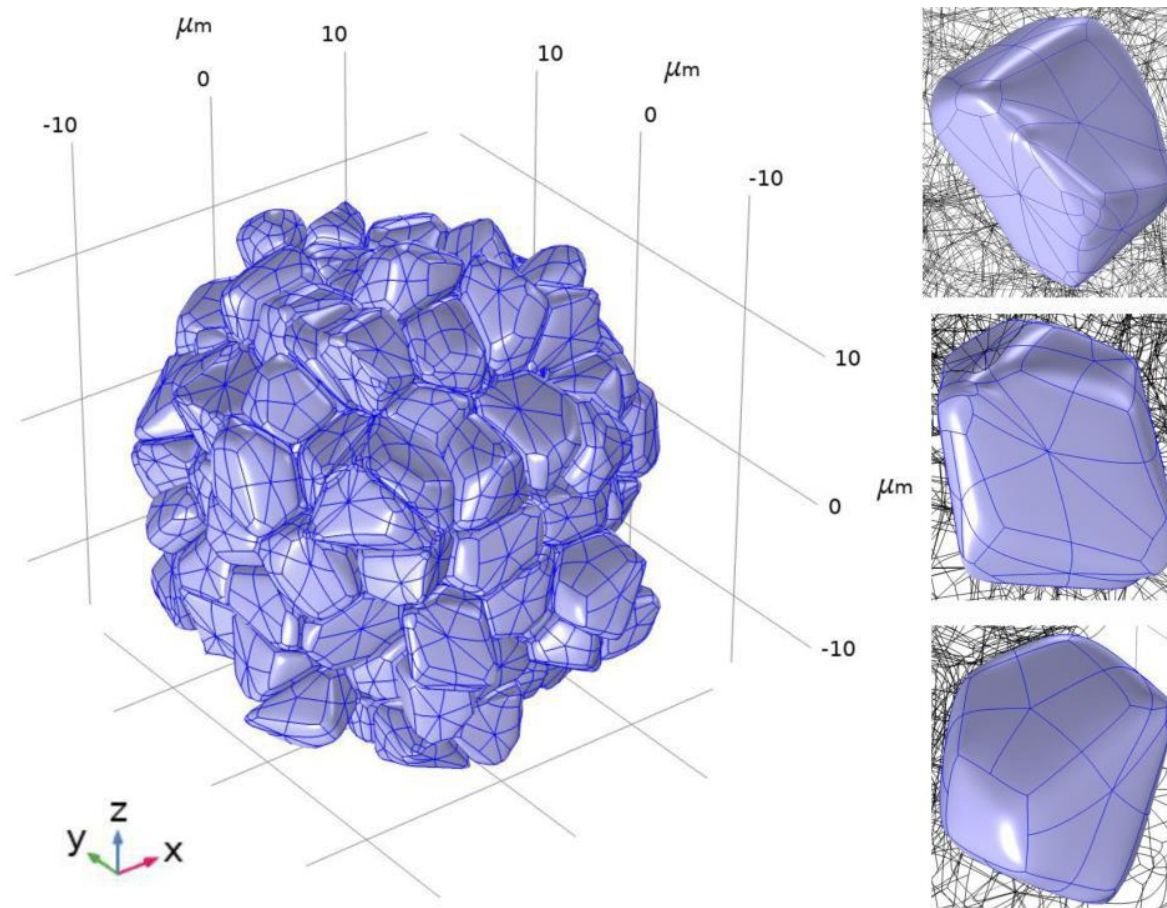
- Необходимо иметь реконструкцию ткани
- Какой же путь? i) Оцифровка известных экспериментальных изображений; ii) Попытка создать цифровую имитацию на основании знаний о биологическом объекте
- То, что получится в итоге ДОЛЖНО БЫТЬ пригодно для дальнейшего численного моделирования

МУЛЬТИФИЗИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

COMSOL Multiphysics®



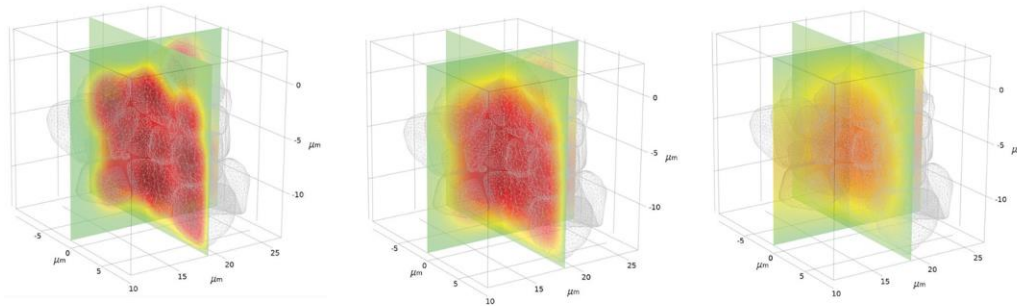
ПРИМЕР 3D ДИАГРАМ ВОРОНОГО (N=173)



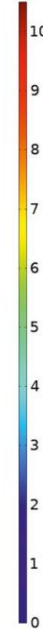
Общий вид изометрической проекции (слева) The general orientation is represented in an isometric projection (слева). Представлены отдельные примеры тел, которые характеризуются 75 поверхностями, 159 гранями и 86 узлами (сверху справа); или 180 поверхностями, 378 гранями и 202 узлом (справа центр); или 138 поверхностей, 291 грань и 157 узлов (справа снизу) соответственно

ЧИСЛЕННАЯ АППРОКСИМАЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГИДРОПЕРЕКИСИ В ЛОКАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ МОЗГА

Normal condition



[H₂O₂], nM



$$\frac{\partial c_{H_2O_2}(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D}_{H_2O_2} \cdot \nabla c_{H_2O_2}(\vec{r}, t)) - \vec{u}_{ISF} \cdot \nabla c_{H_2O_2}(\vec{r}, t) + J_{H_2O_2};$$

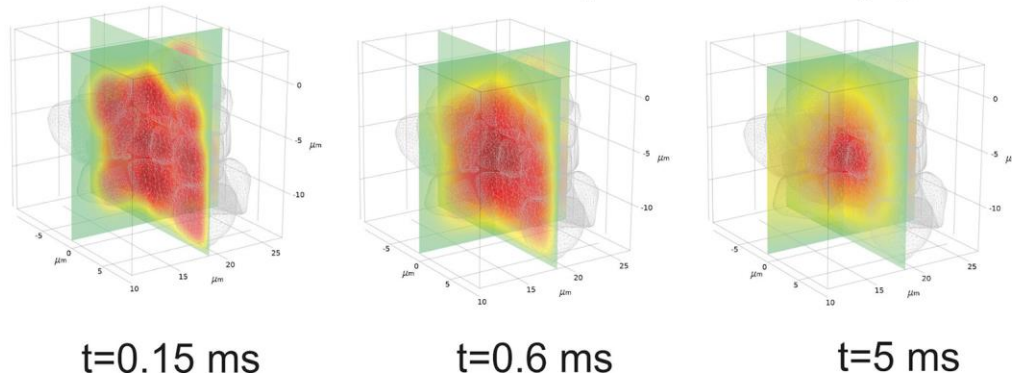
$$c_{H_2O_2}(\vec{r}, t)|_{t=0} = \begin{cases} C_{H_2O_2}^{cell}, & \vec{r} \in \Omega_{cell} \\ c_{H_2O_2}^{ISF}, & \vec{r} \in \Omega_{ISF} \end{cases}; J_{H_2O_2} = \begin{cases} J \neq 0, & \vec{r} \in \Omega_{cell} \\ 0, & \vec{r} \in \Omega_{ISF} \end{cases};$$

$$\vec{n} \cdot (\vec{J} + \vec{u} \cdot c_{H_2O_2}(\vec{r}, t)) = \vec{n} \cdot (\vec{u}_{ISF} \cdot c_{H_2O_2}^{ISF}), \vec{r} \in S''_{\Omega};$$

$$\vec{n} \cdot (\mathbf{D}_{H_2O_2} \cdot \nabla c_{H_2O_2}(\vec{r}, t)) = 0, \vec{r} \in S'_{\Omega};$$

$$c_{H_2O_2}(\vec{r}, t) = c_{H_2O_2}^{ISF}, \vec{r} \notin S''_{\Omega} \cup S'_{\Omega};$$

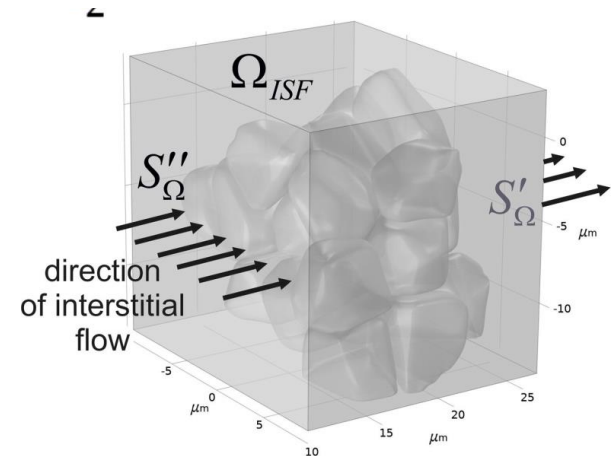
Glutamate induced overproduction of H₂O₂



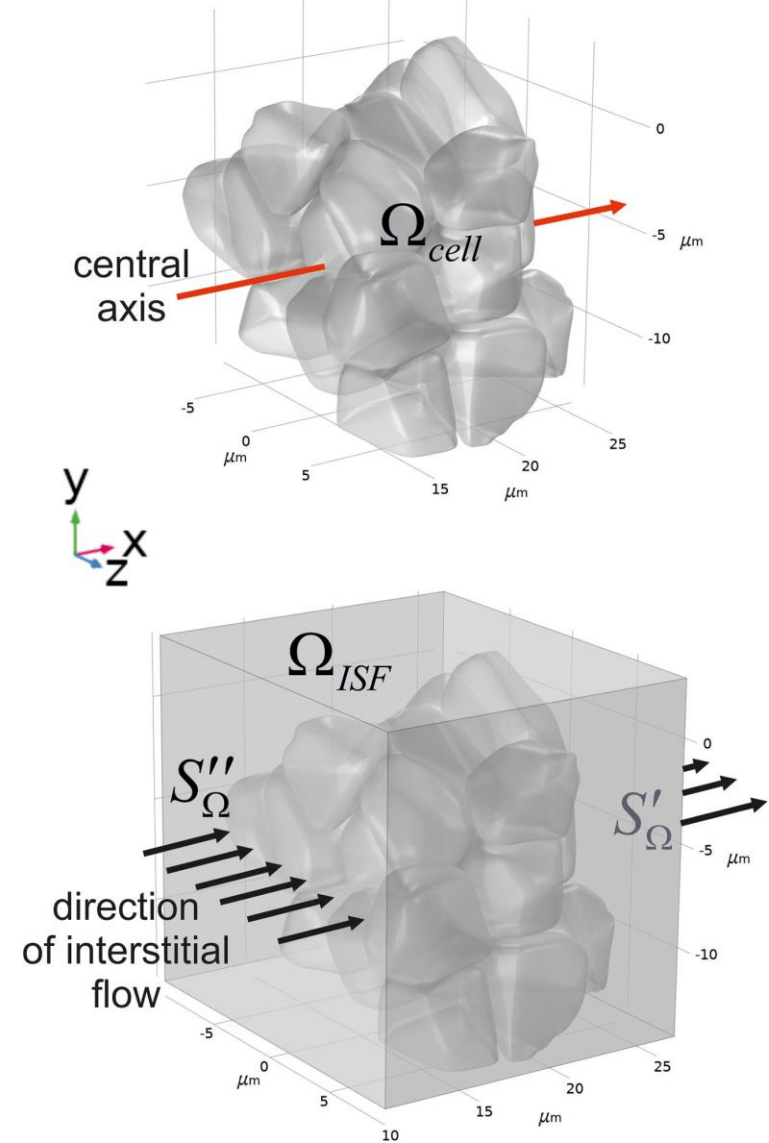
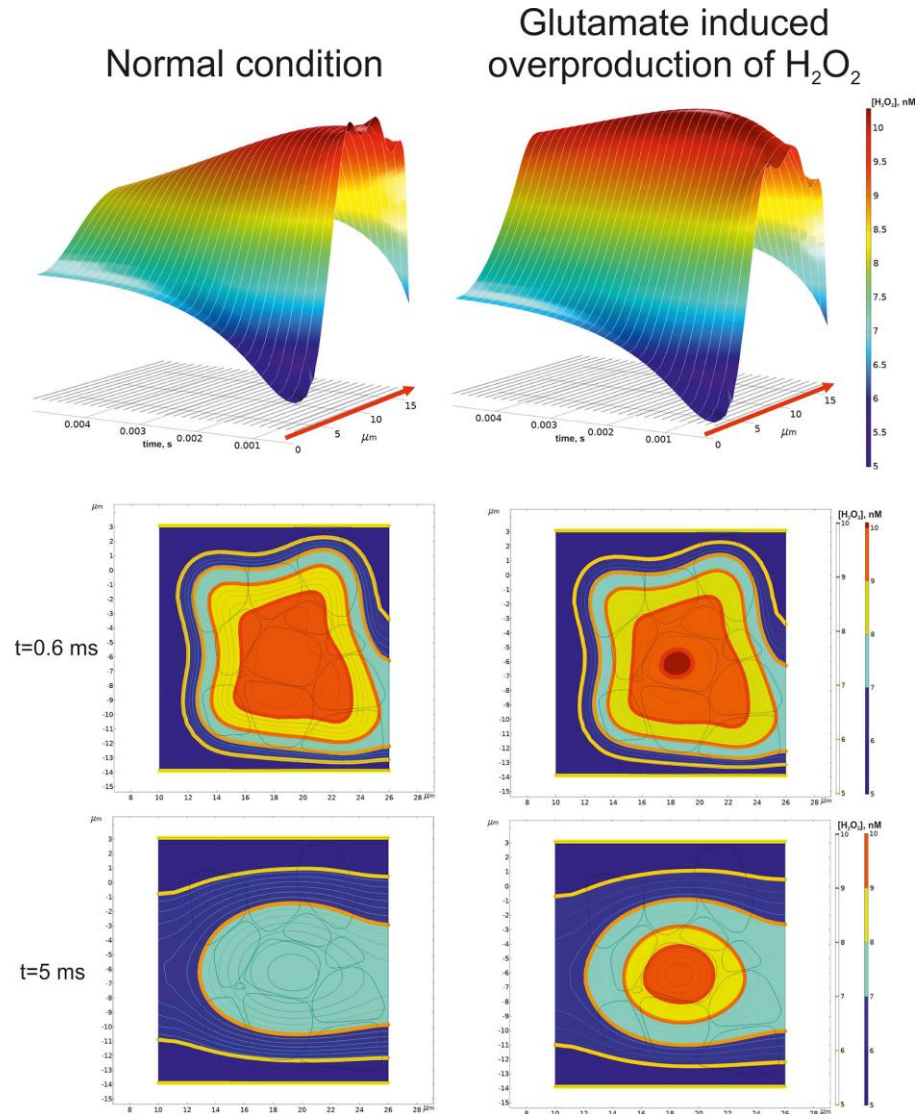
t=0.15 ms

t=0.6 ms

t=5 ms



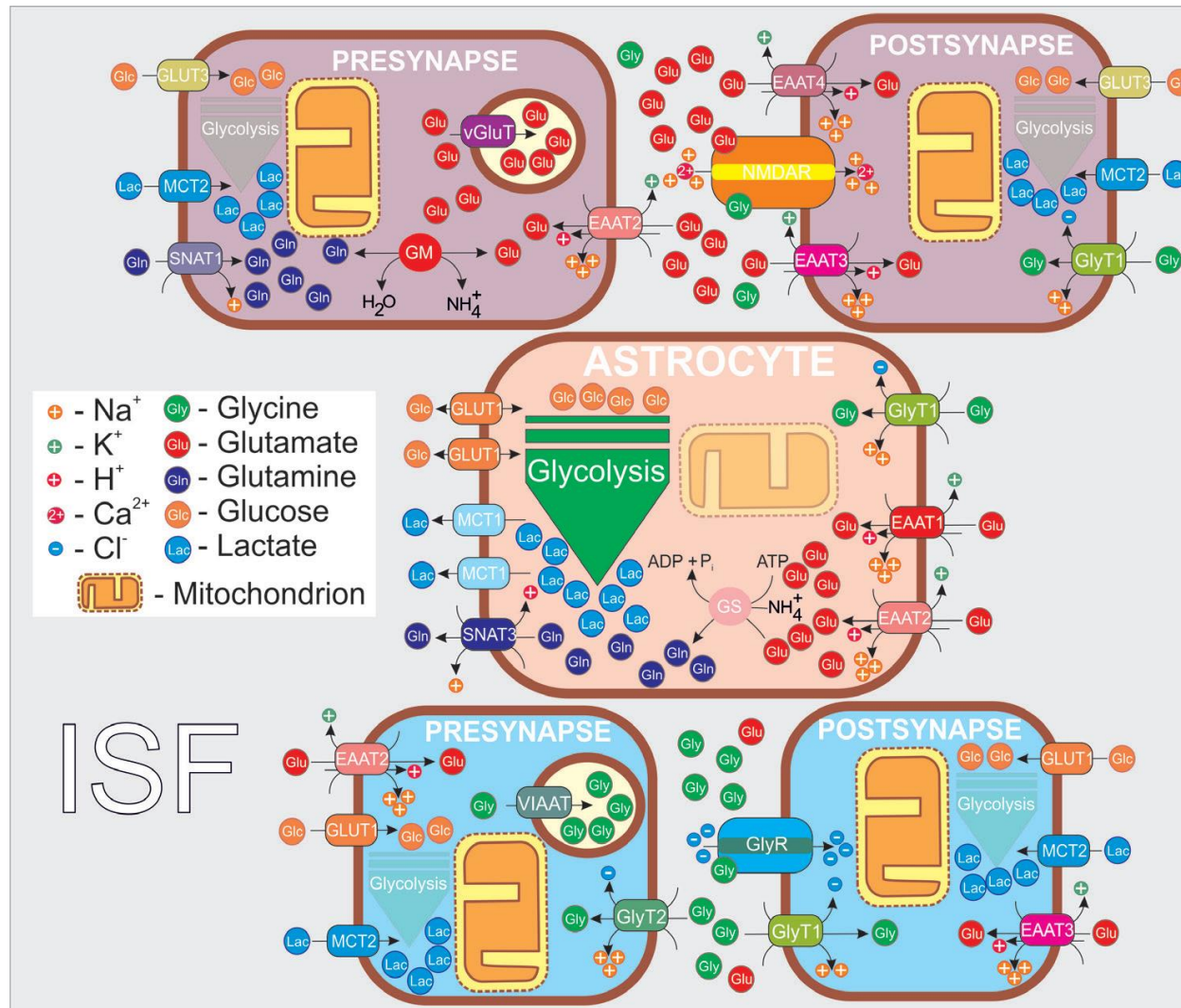
ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ГИДРОПЕРЕКИСИ ВДОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ОСИ ФАНТОМА



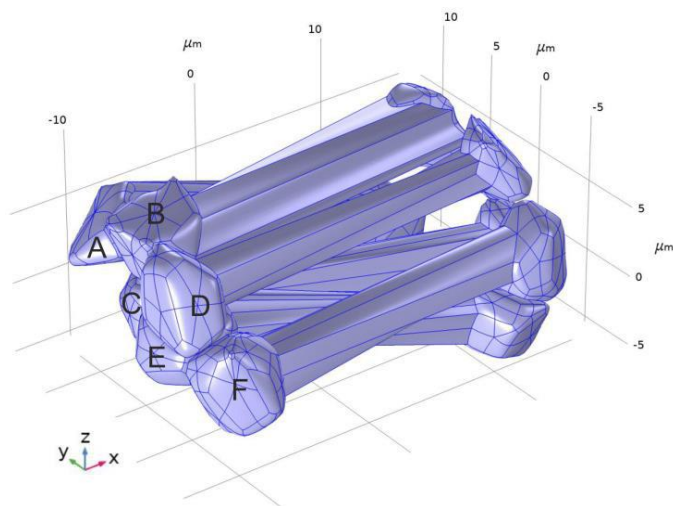
ЕСЛИ НАМ НУЖНО БОЛЬШЕ ДЕТАЛЕЙ

- Реальная структура всегда БОЛЕЕ СЛОЖНАЯ, чем нам бы хотелось
- Однако, некоторые дополнительные модификации цифрового фантома возможны для того что бы достичь большей «естественности»
- Только нужно помнить, что после всех модификаций нужно будет строить модель

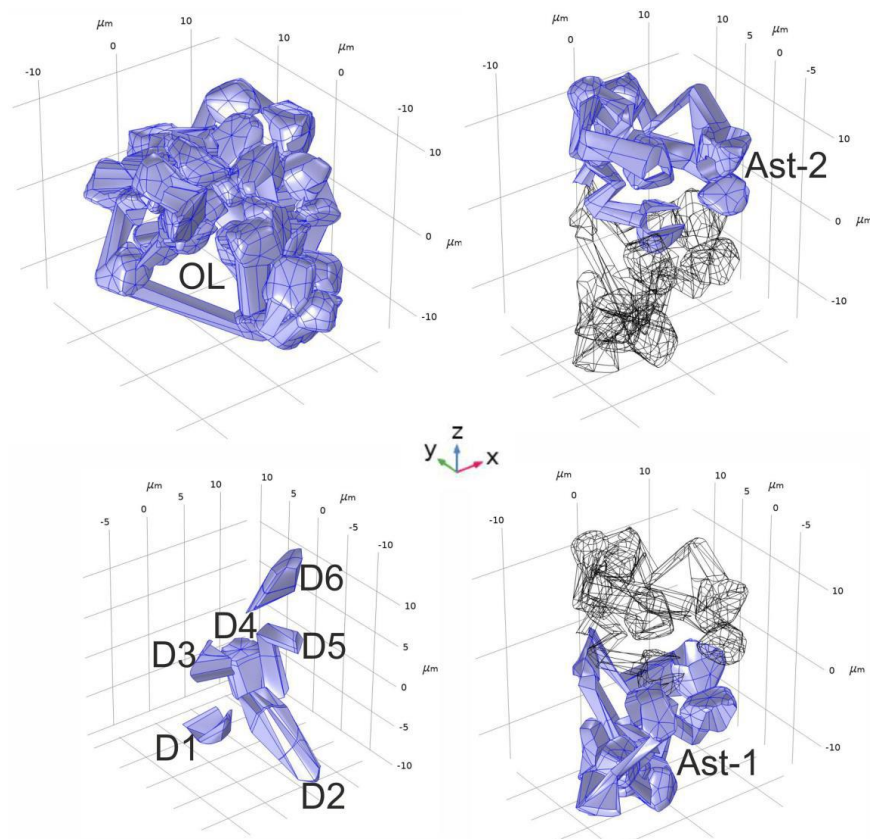
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СИНАПСОВ ВСЕГДА ПРОИСХОДИТ ЧЕРЕЗ КОНВЕКЦИОННУЮ ДИФфуЗИЮ МЕДИАТОРОВ



АЛГОРИТМ СОЗДАНИЯ ЦИФРОВОГО ФАНТОМА НЕРВНОЙ ТКАНИ НА ОСНОВЕ 3D ДИАГРАММ ВОРОНОГО



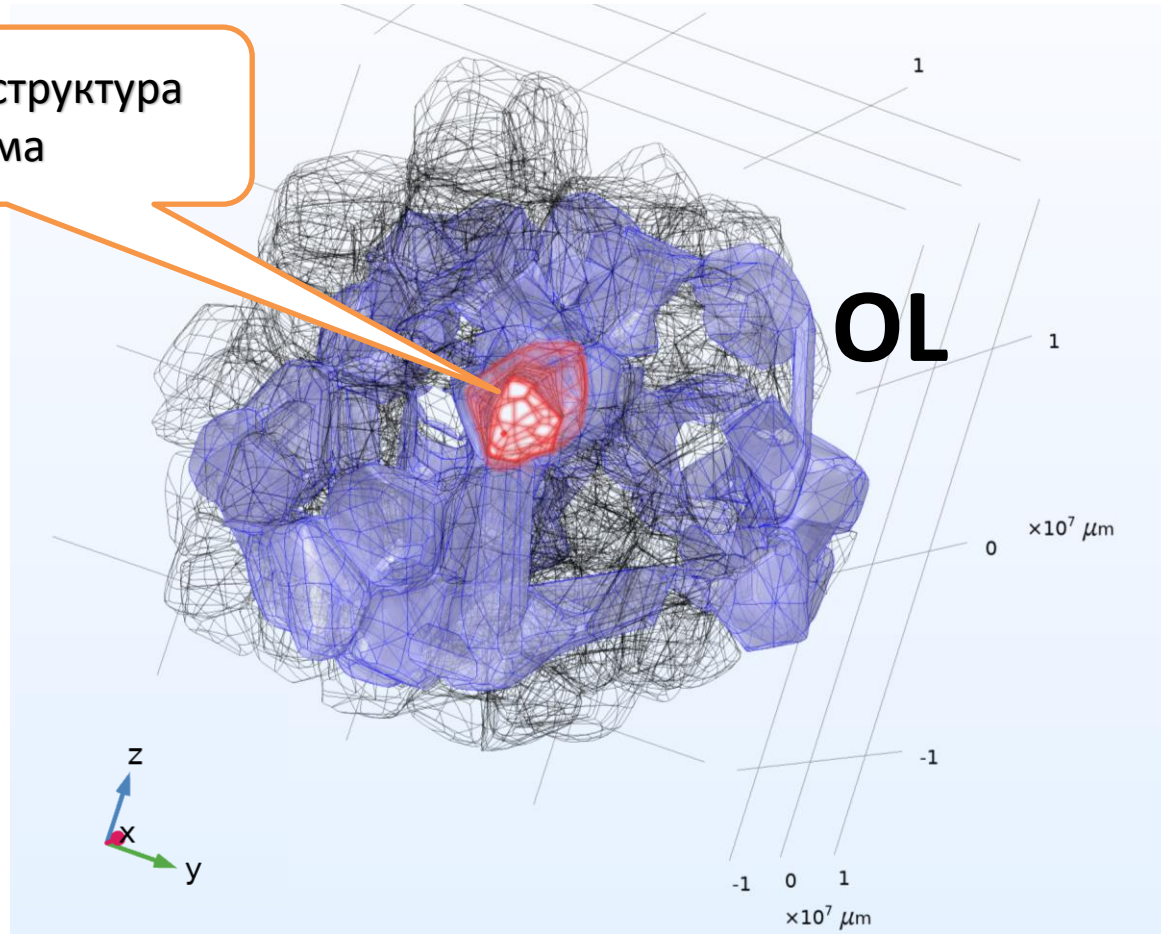
Удлиненные структуры фантома



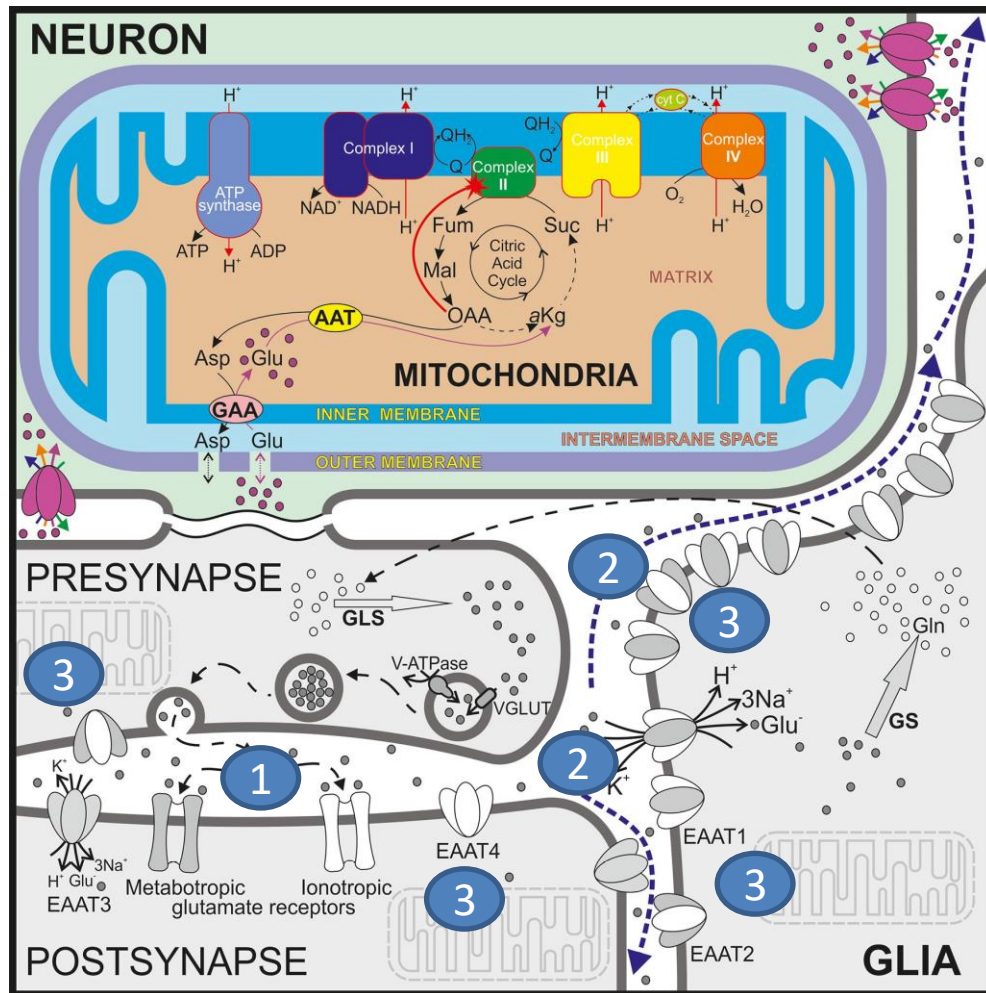
Разветвленные и короткие объекты в фантоме

АЛГОРИТМ СОЗДАНИЯ ЦИФРОВОГО ФАНТОМА НЕРВНОЙ ТКАНИ НА ОСНОВЕ 3D ДИАГРАММ ВОРОНОГО

Удлиненная структура
фантома



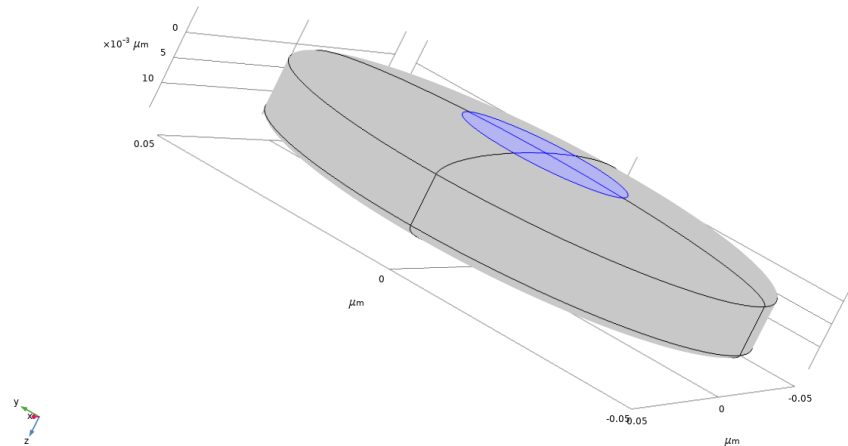
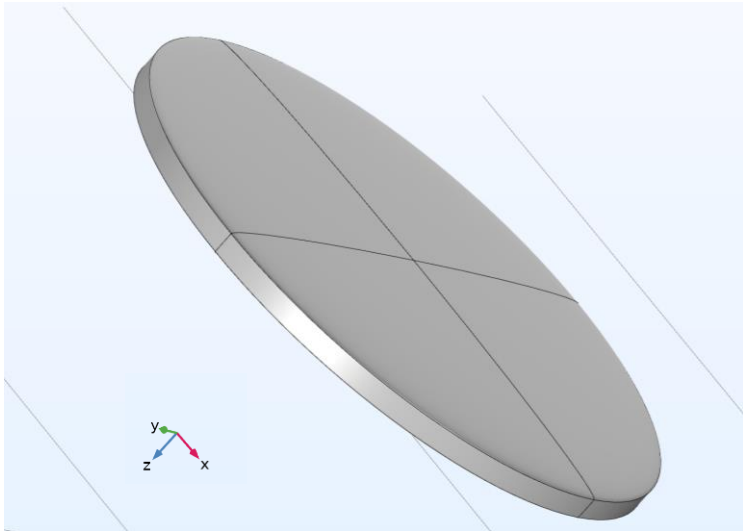
КОНВЕКЦИОННАЯ ДИФфуЗИЯ МЕДИАТОРА В ПАРЕНХИМЕ МОЗГА НА ПРИМЕРЕ ГЛУТАМАТНОГО СИНАПСА



Основные процессы которые будут рассматриваться при моделировании :

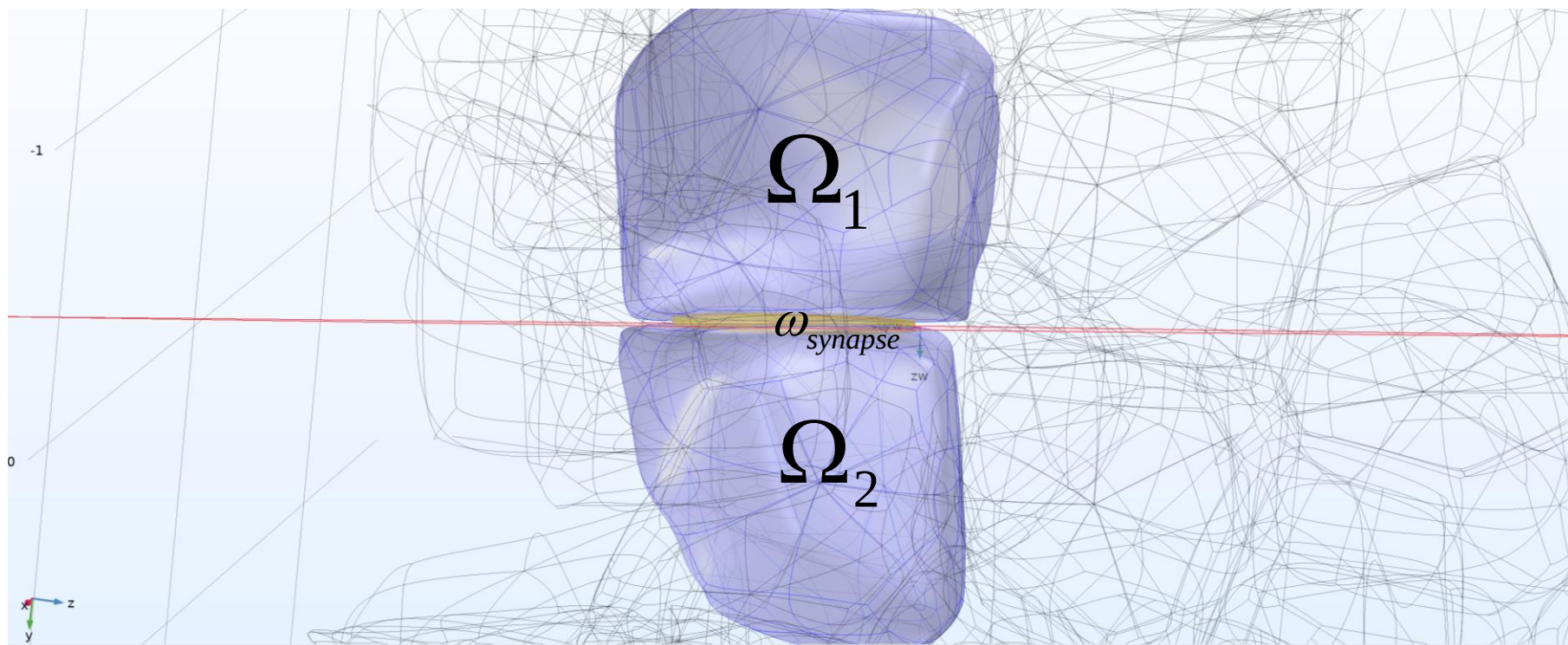
- 1 - Диффузия в синаптической щели
- 2 - Конвекционная диффузия в интерстициальной жидкости
- 3 - Обратный захват в нейроны и глию (астроциты)

ИЗНАЧАЛЬНАЯ ГЕОМЕТРИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ЩЕЛИ



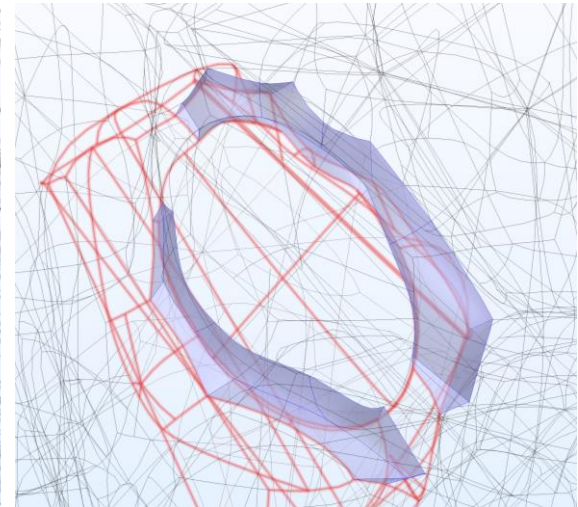
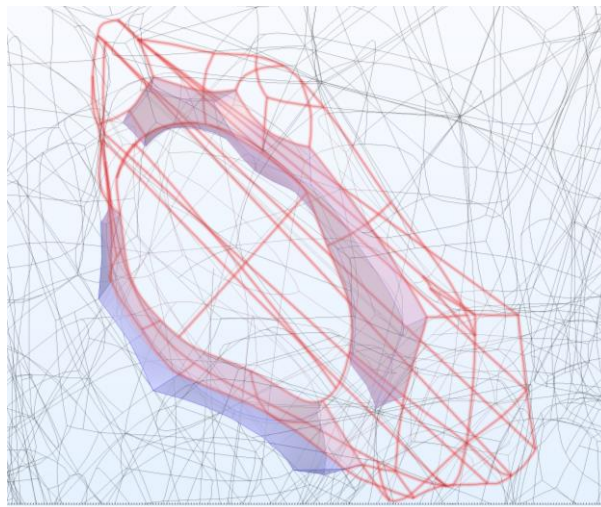
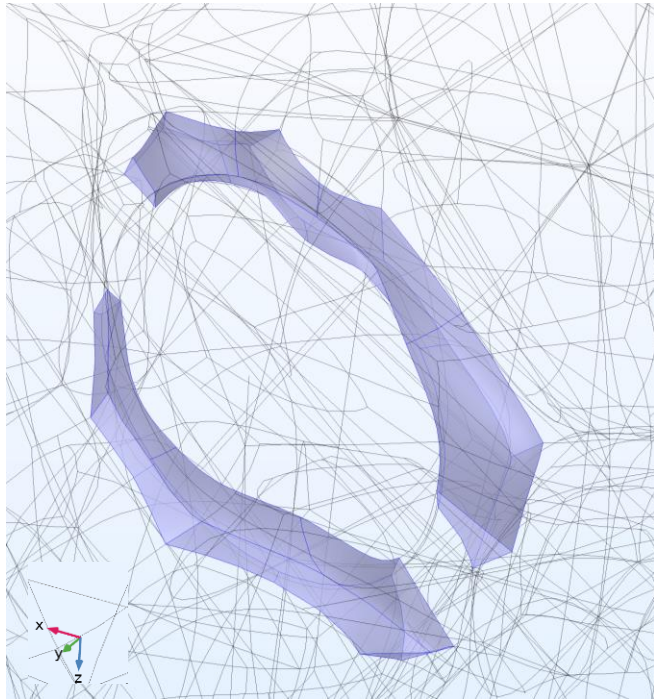
Область постсинаптической
плотности (PSD) в
реконструированных синапсах

РАЗМЕЩЕНИЕ ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ АППРОКСИМАЦИИ СИНАПСА МЕЖДУ ВЫБРАННЫМИ ОБЪЕКТАМИ



$$\Omega_{final} = \left(\Omega_1 \cup \Omega_2 \right) \setminus \omega_{synapse}$$

ВЫДЕЛЕНИЕ ПОВЕРХНОСТЕЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ОБЛАСТИ АСТРОЦИТОВ, ОКРУЖАЮЩИХ СИНАПС



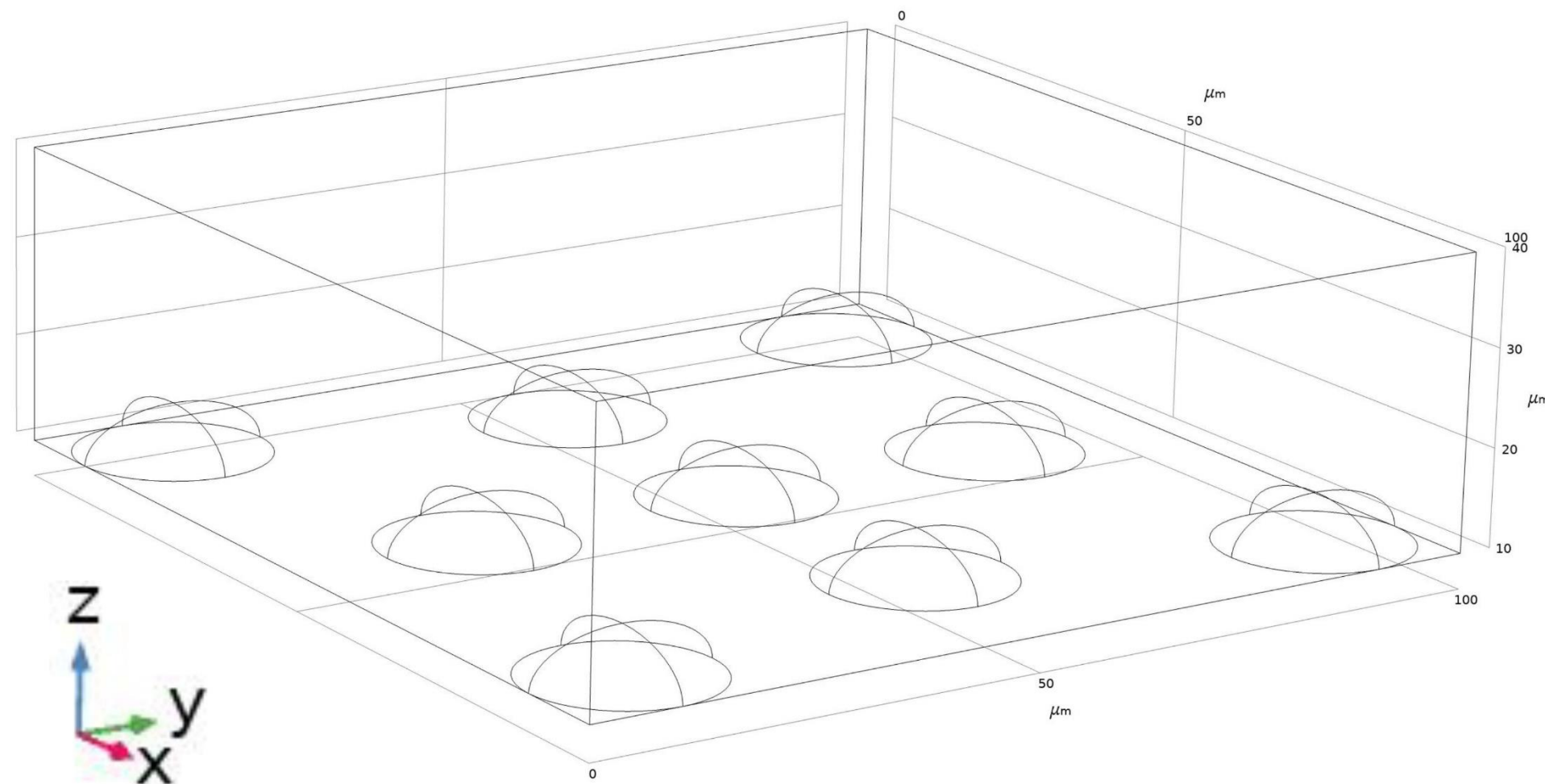
Пре-синапс (Нейрон №1) Пост-синапс (Нейрон №2)

Окружающая область
астроцитов

А МОЖНО ЛИ ПРЕНЕБРЕЧЬ ПОДРОБНОСТЯМИ ГЕОМЕТРИИ?

- Всегда ли нужно все точно отображать?
- Существуют ли случаи, когда можно отбросить подробности геометрии?
- И если «да», то какой можно использовать критерий?

ПРИМЕР ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ ФОРМЫ НЕОДНОРОДНОСТЕЙ



ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ В ОГРАНИЧЕННОЙ ОБЛАСТИ

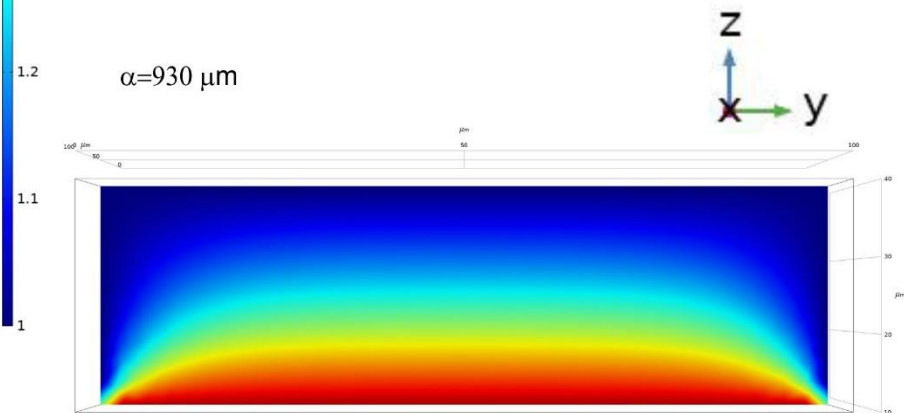
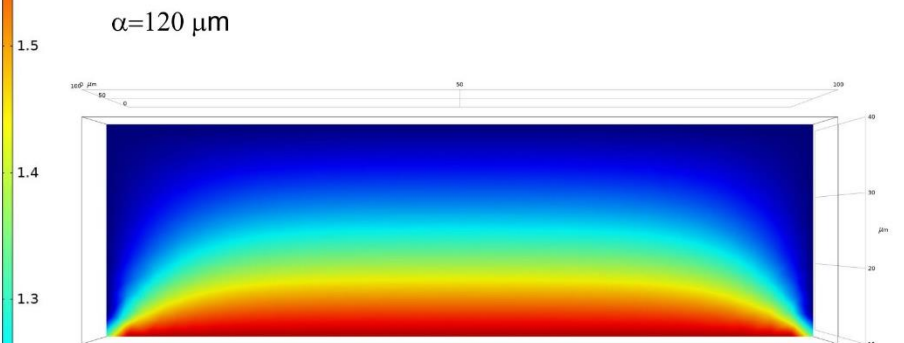
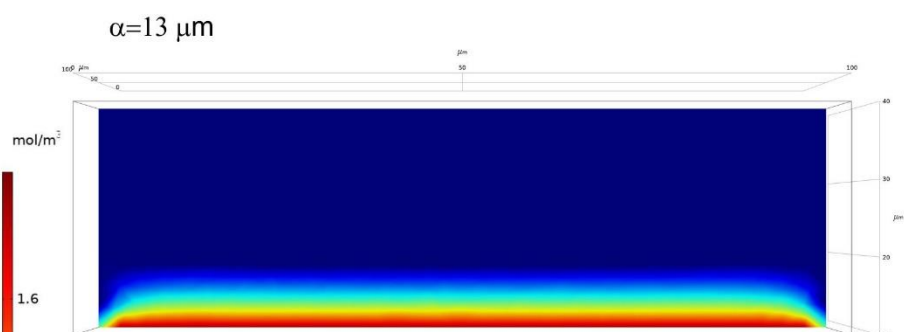
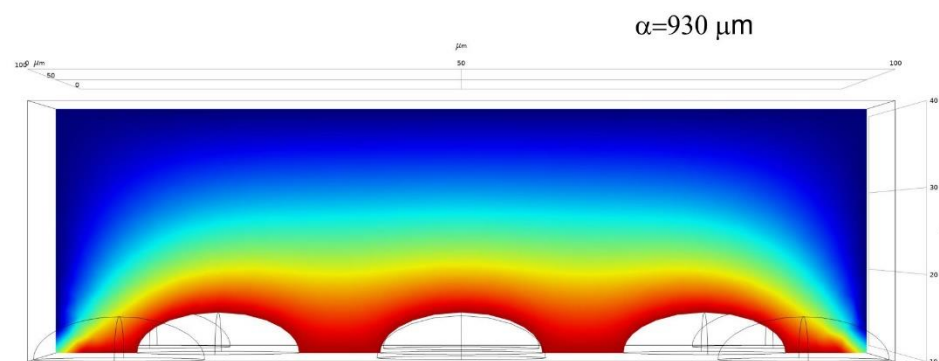
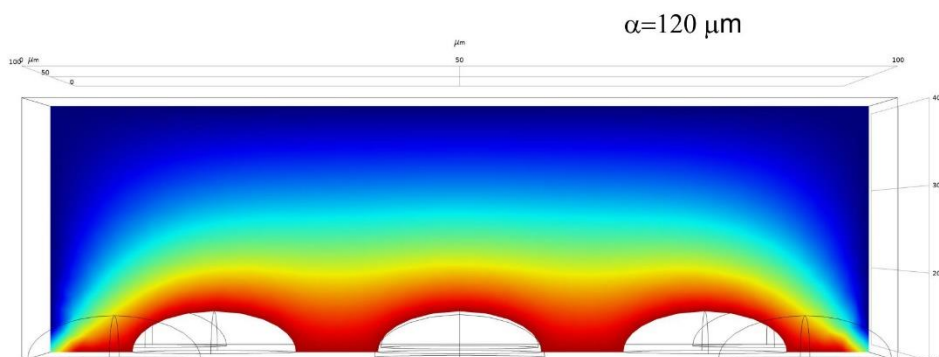
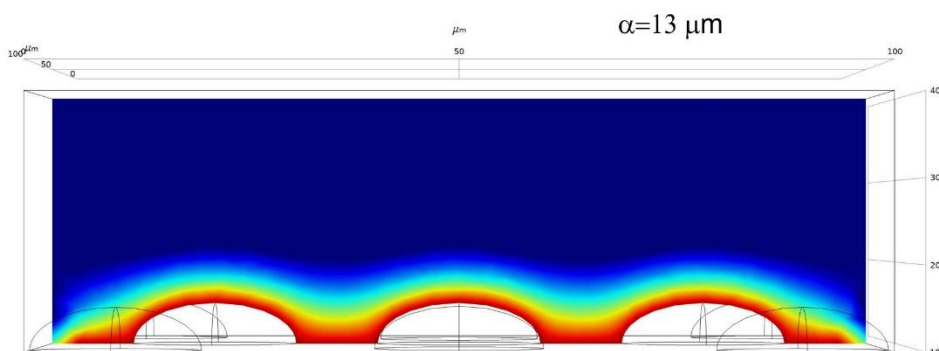
$$\frac{\partial c(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \cdot \nabla c(\vec{r}, t)) - k \cdot c(\vec{r}, t)$$

$$c(\vec{r}, t) \Big|_{t=0} = c^0;$$

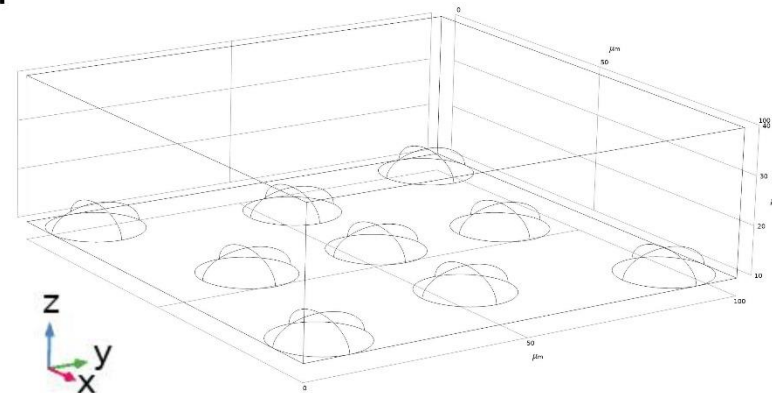
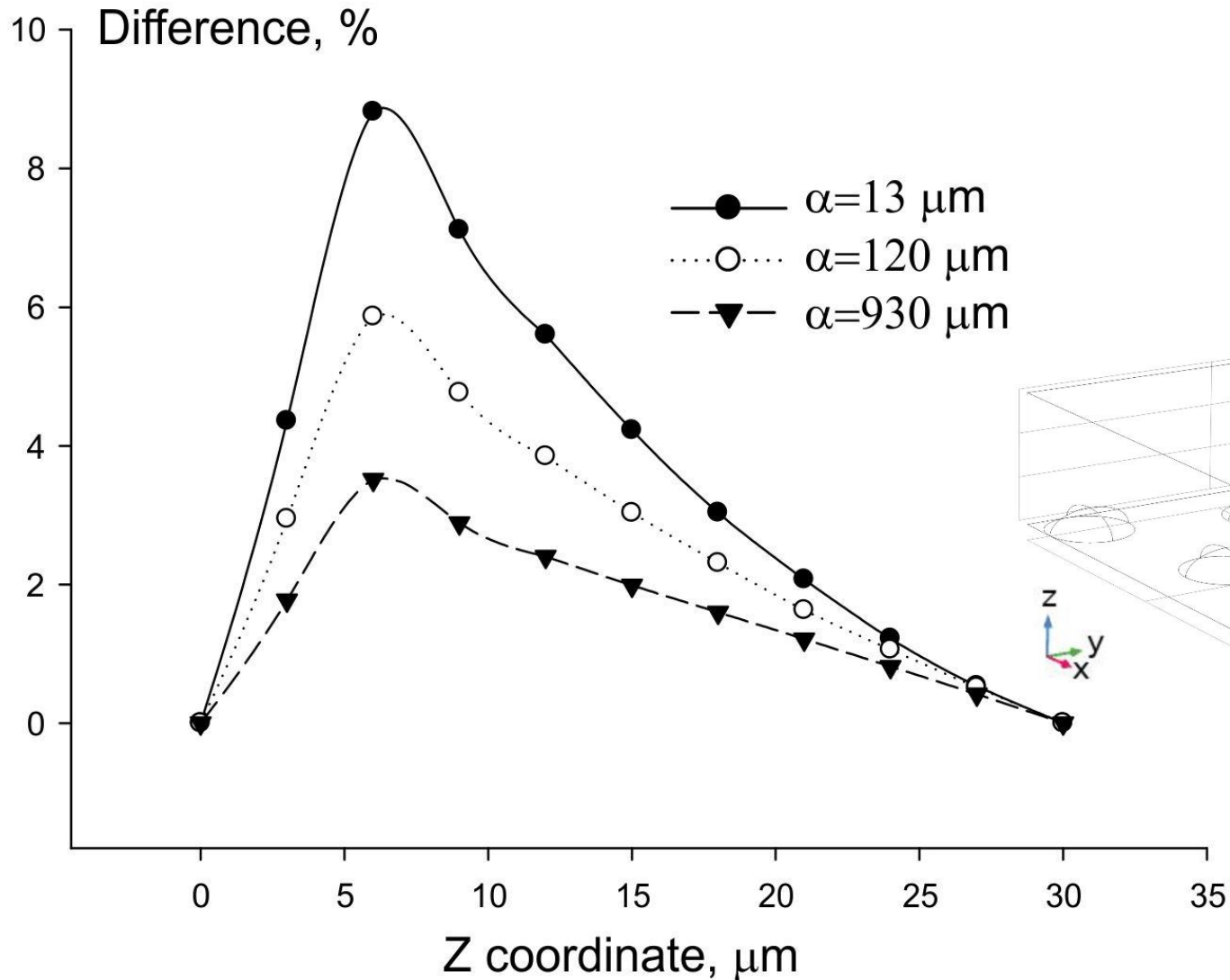
$$c(\vec{r}, t) \Big|_{\vec{r} \in \partial\Omega'} = c^I; \quad \alpha = \sqrt{\frac{\mathbf{D}}{k}}$$

$$c(\vec{r}, t) \Big|_{\vec{r} \in \partial\Omega''} = c^{II};$$

СОПОСТАВЛЕНИЕ ГРАДИЕНТОВ КОНЦЕНТРАЦИЙ ДИФФУНДИРУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРАДИЕНТОВ



ВЫВОДЫ

- Предложенный алгоритм позволяет трансформировать 3D диаграммы Вороного в сплетенные гетерогенные структуры, которые соотносятся с отдельными клетками паренхимы мозга
- Повторение процедуры трансформации объектов позволяет достичь высокого соответствия с реальными биологическими объектами. Финальные объекты проходят процедуру Form Union и они пригодны для дальнейшего приложения сеток и последующего моделирования.
- Предложенный алгоритм может быть использован для создания цифровых фантомов различных тканей таких как печень, сердце, почки, мышцы и т.д.
- Предложенный алгоритм 3D реконструкции синаптической щели позволяет в явном виде рассматривать процессы в нервной ткани. В явном виде локализованы пре- пост- синаптическая мембрана и астроциты.
- Не замкнутые структуры астроцитов позволяют рассматривать конвекционную диффузию медиаторов из синаптической щели. Внутренние границы позволяют моделировать обратный захват с использованием функций разрыва потока
- Предложенный подход позволяет рассматривать утечку как ингибирующих так и возбуждающих медиаторов в паренхиме мозга

ВЫВОДЫ

- В целом ряде случаев реакция диффундирующего соединения может быть сведена к функции линейного стока
- Возможным условием для того, чтобы исключить из рассмотрения геометрические неоднородности с характерным размером r_0 можно считать выполнение условия:

$$\alpha = \sqrt{\frac{\mathbf{D}}{k}} \gg r_0$$

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!