

Моделирование активного движения Т-клеток по ретикулярным волокнам

Азаров Иван, Кирилл Песков, Юрий Косинский



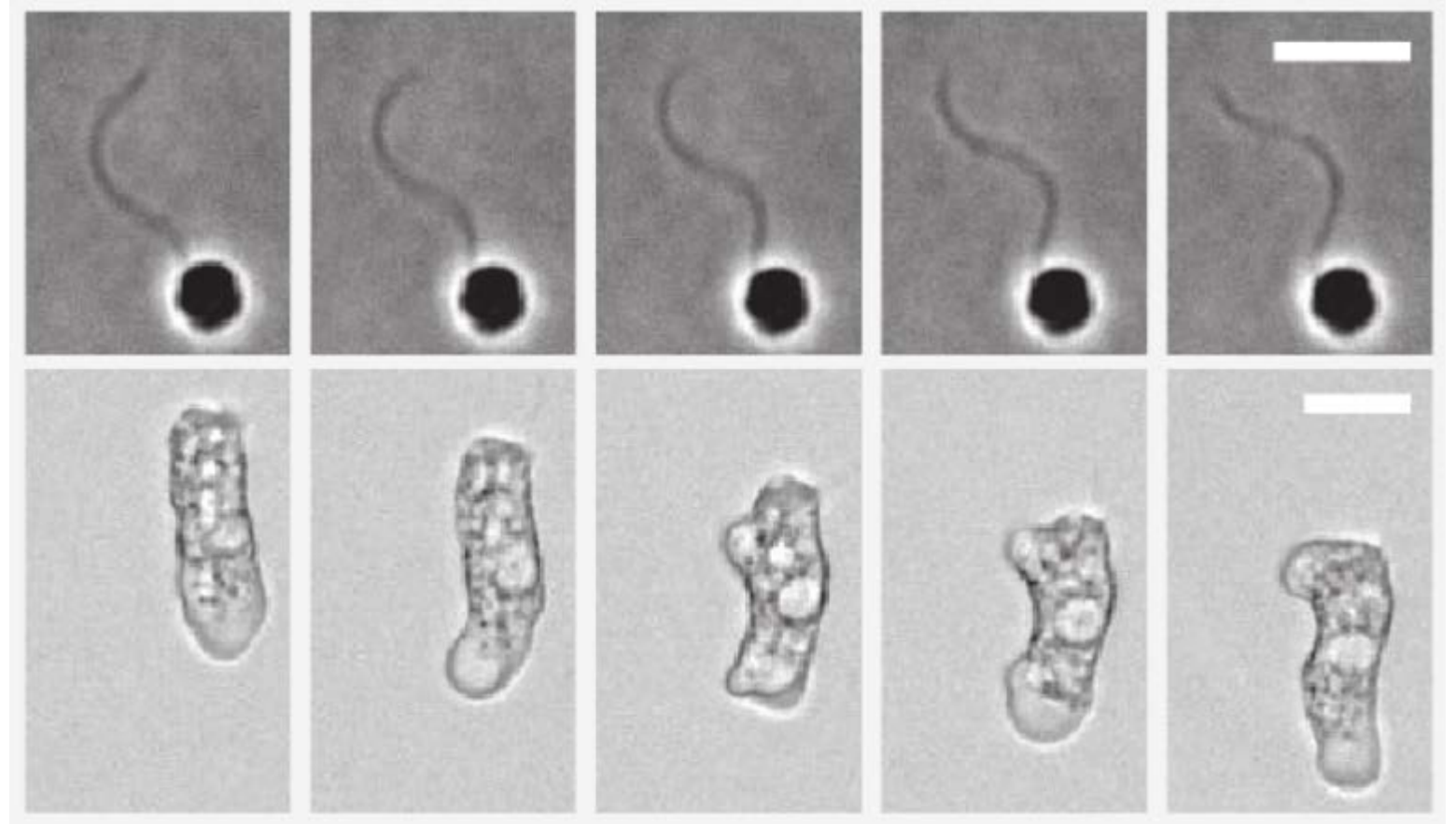
1 ноября 2023

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

Два основных типа движения клеток эукариотов

- Плавание с помощью жгутиков

- Ползание или скольжение

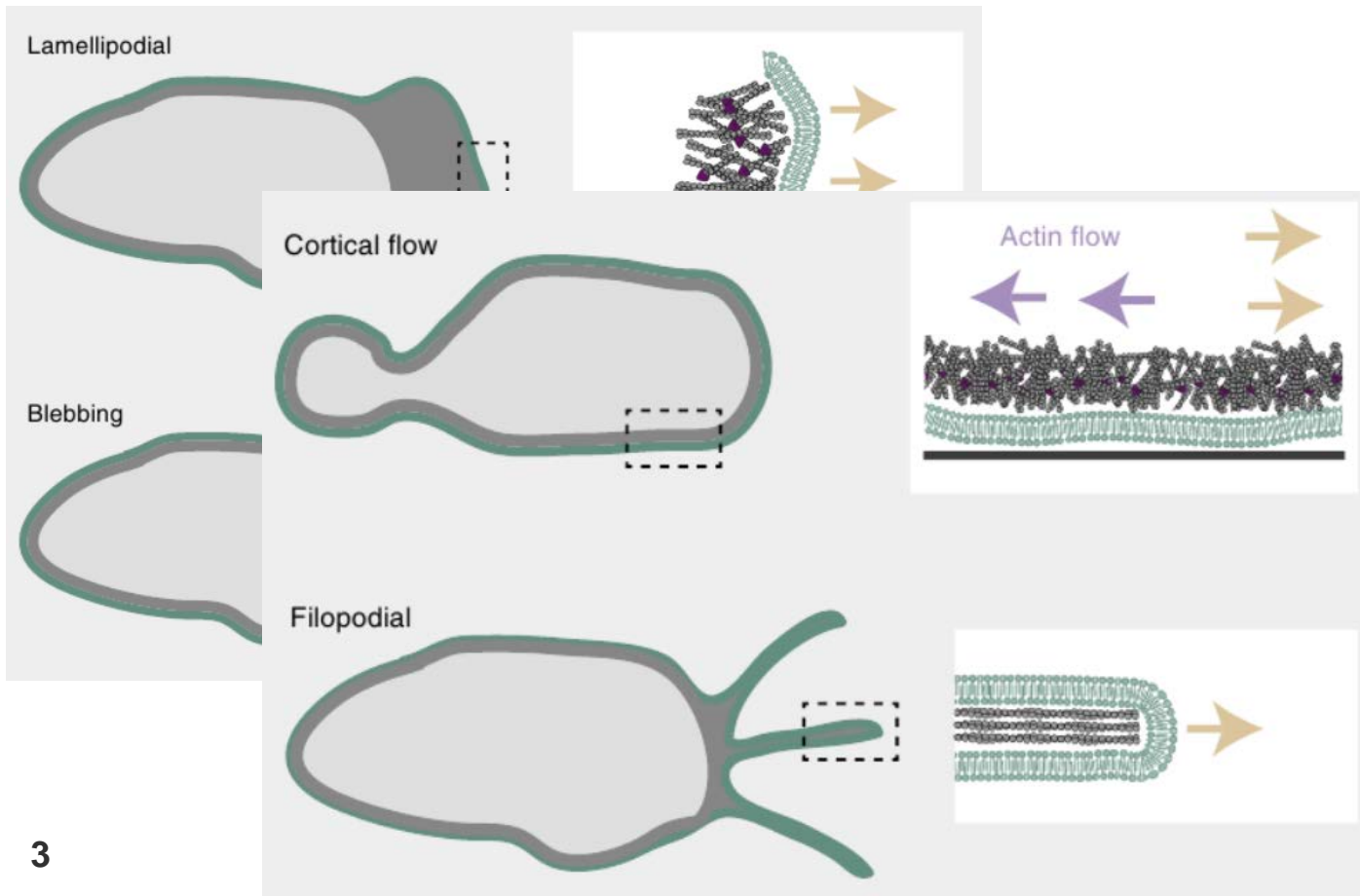


Ключевой структурный элемент

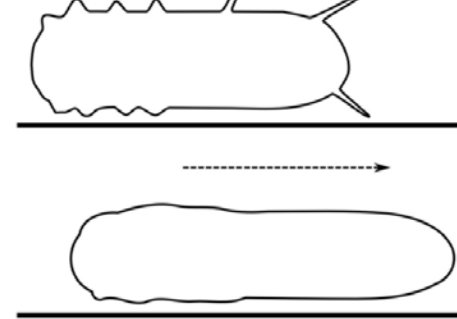
Цитоскелетное

Скольжение

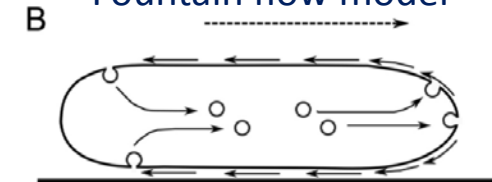
Перестроение мембраны



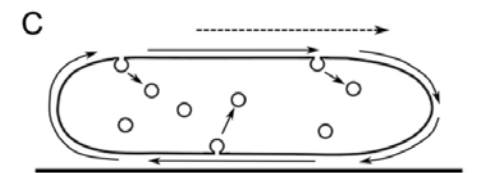
Membrane unfolding model



Fountain flow model

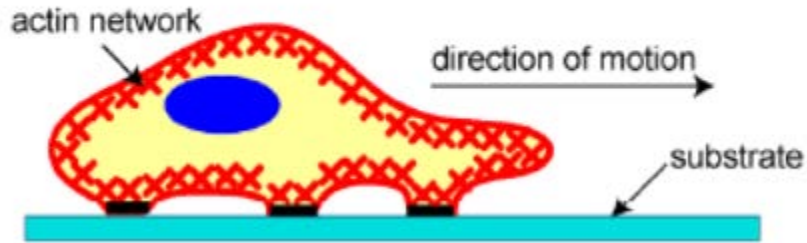


Caterpillar flow model

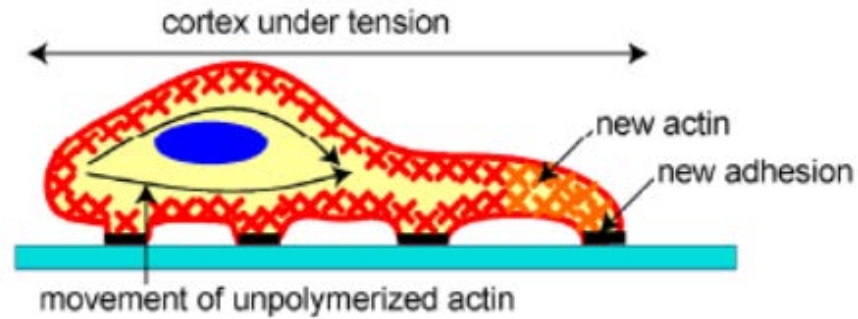


Основные этапы скольжения клетки по актиновому механизму

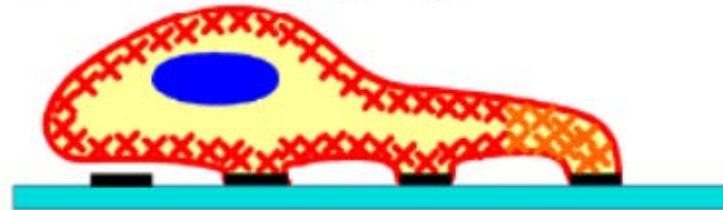
1) Protrusion of the Leading Edge



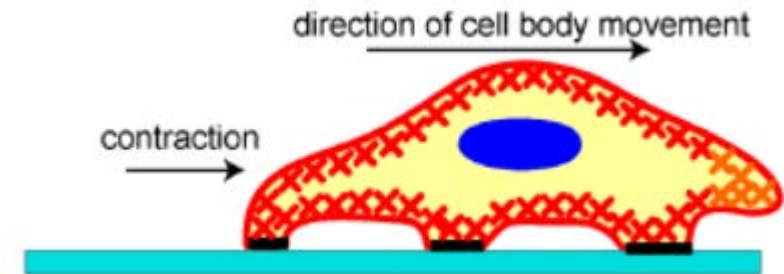
2) Adhesion at the Leading Edge



Deadhesion at the Trailing Edge



3) Movement of the cell body



Краткое содержание предыдущей части...

Гипотеза №1

Пространственный градиент и ретикулярная сеть.



Градиент может срывать лимфоциты с сети и тормозить.

Гипотеза №2

Линейный градиент вдоль ретикулярной сети.



Градиент “действует” только на пиксели лимфоцита, смежные с волокном.

Гипотеза №4

Линейный градиент и полоса концентраций, изменяющаяся вдоль длины волокна.



Подход приводит к устойчивому прохождению маршрута без срывов!

Гипотеза №3

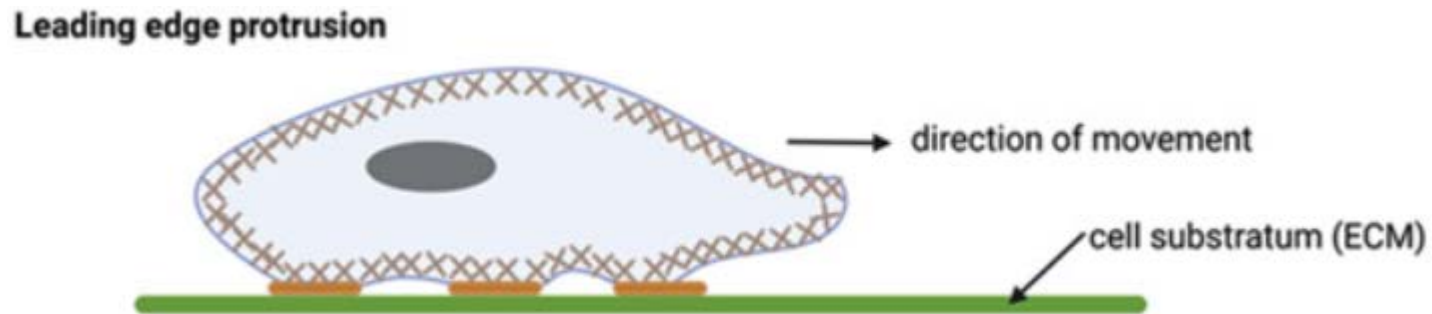
Линейный градиент и объёмный градиент **вдоль** волокна и по направлению к FRC волокну.



Расплющивание и растягивание клетки.

Задача данной работы

- Ранее движение только за счёт механизмов мембранных осцилляций и перестроений, а также под действием градиента хемокинов
- Однако показано, что эукариотические клетки могут совершать смещения > 1 размера клетки без внешних стимулов
- **Задача:** проверить потенциальную возможность описывать движение лимфоцитов вдоль фибронектиновых волокон с использованием активного цитоскелетного движения



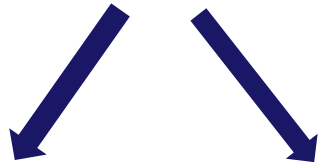
Клеточные модели Поттса

Tissue-level models

миграция клеток

Непрерывные подходы – поля клеток и хемоаттрактанта.

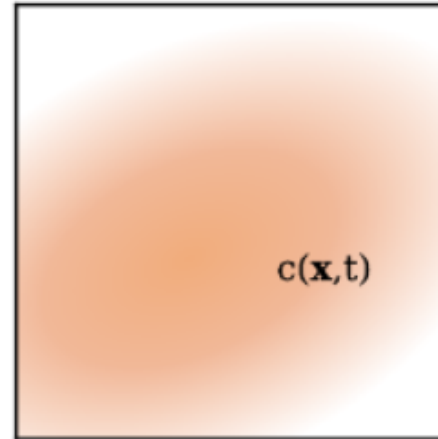
Individual-based approaches



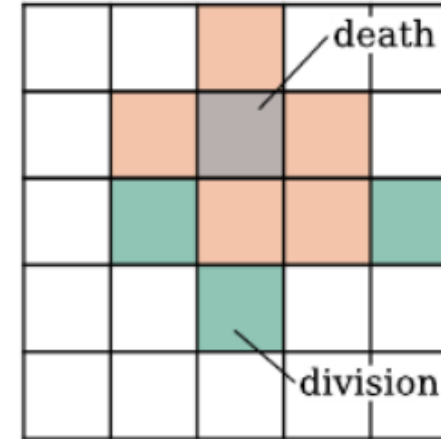
Off-lattice

On-lattice

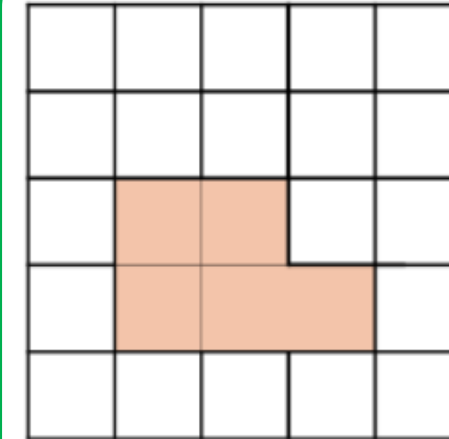
CONTINUUM



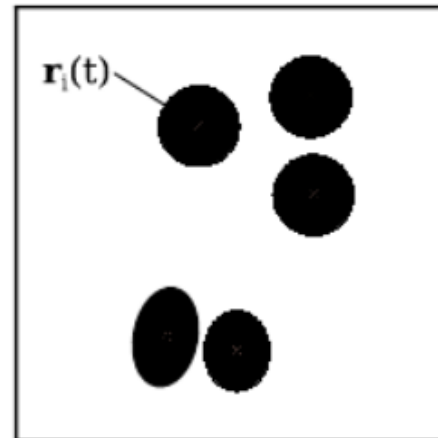
CELLULAR AUTOMATON



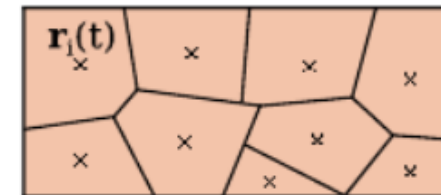
POTTS MODEL



CENTER-BASED



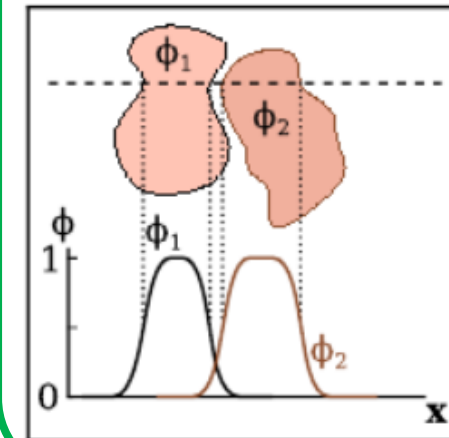
VORONOI



VERTEX

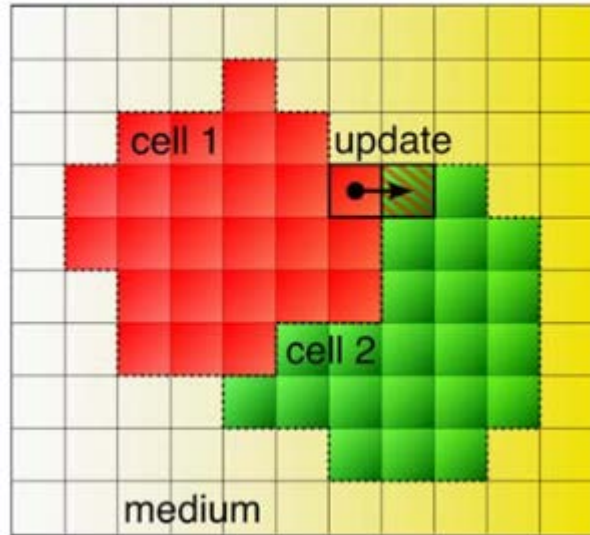


PHASE-FIELD



СРМ – 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

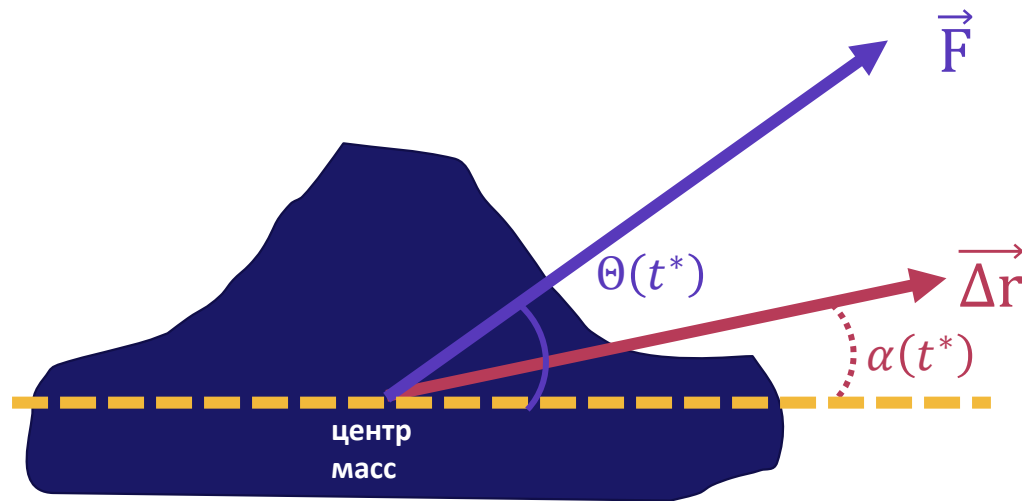


$$\Delta\mathcal{H} = \mathcal{H}_{after} - \mathcal{H}_{before}$$

Направление:

Принцип наименьшей энергии

Феноменологическая модель активного клеточного движения



Параметры, отвечающие за персистивность движения:

$$\phi = 0.95$$

$$\Delta\Theta = \pi/3$$

τ – варьируется

Вклад в гамильтониан направленного движения под действием произвольной силы:

$$\Delta\mathcal{H} = \Delta\mathcal{H}_0 + \vec{F} \cdot \vec{\Delta r}$$

Закон эволюции направления случайной силы:

$$\Theta(t^*) = \phi \cdot \Theta(t^* - 1) + \Delta\Theta \cdot \epsilon(t^*)$$

$$\overline{\epsilon(t)} = 0, \quad \sigma_\epsilon^2 = 1$$

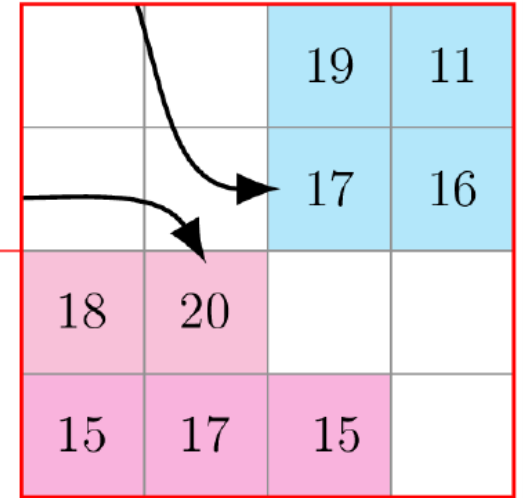
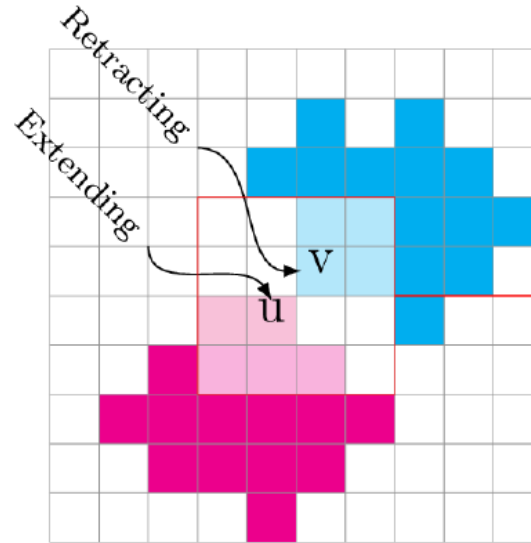
$$|\vec{F}| = const$$

Обратная связь направления силы и реального перемещения клетки:

$$\Theta(t^*) = \phi \cdot \overline{\alpha(t^* - 1)} + \Delta\Theta \cdot \epsilon(t^*)$$

Более механистическая модель

- Для каждой клетки – поле активности (u или v)
- Активность матрикса = 0
- Активность свежего сайта Max_{Act}
- Каждый MCS уменьшение активности на 1
- Локальная петля положительной обратной связи: случайная флуктуация вызывает протрузивную активность



$$\Delta \mathcal{H}_{act} = \frac{\lambda_{Act}}{Max_{Act}} (GM_{Act}(u) - GM_{Act}(v))$$

← Вес поправки

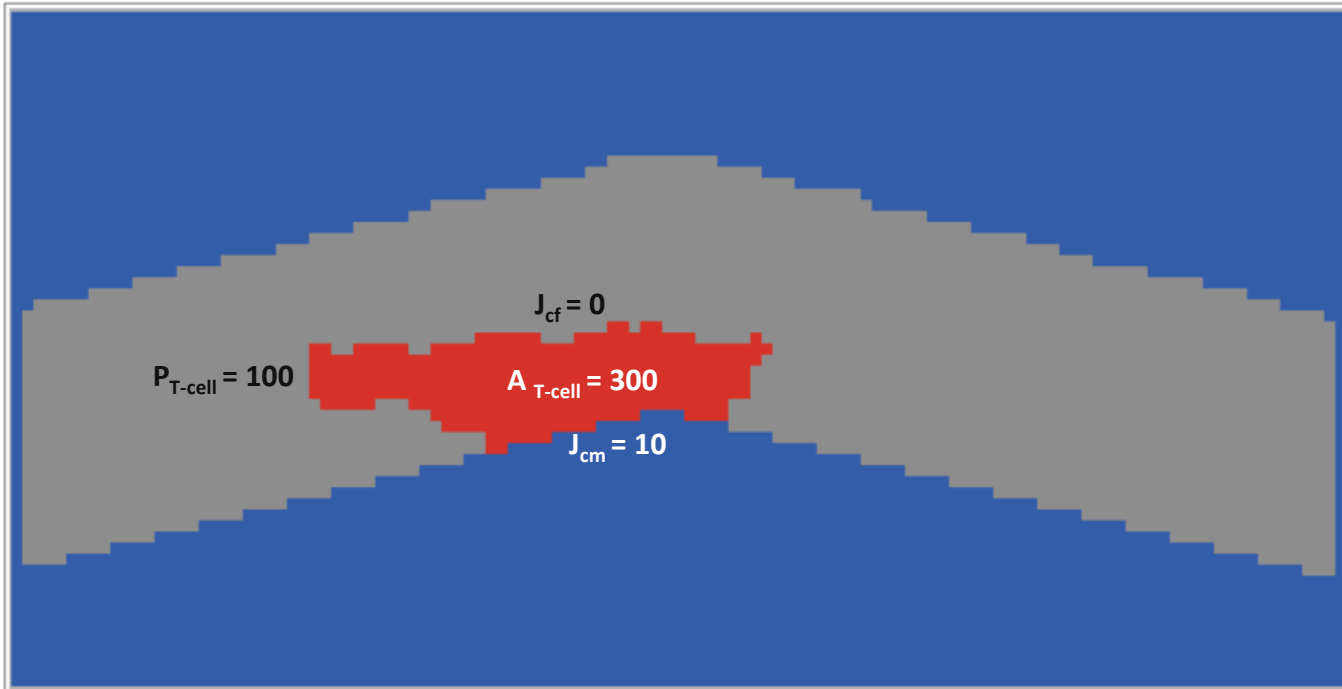
$$GM_{Act}(u) = \prod_{y \in V(y)} (Act(y))^{1/v(y)}$$

← Окрестность Мура для сайтов той же клетки, включая и сам сайт

- Механизм протрузивной подвижности вызывает неустойчивость и фрагментацию клеток в модели

Результаты

Расчётная область и условия симуляции



- 120×60 sites
- Непроницаемые границы со всех сторон
- FRC представлены пространственными 2D коридорами
- Градиент хемокина в объёме: $conc = 60 + xcor - |ycor|$
- $\tau = 10$ соответствует амебоидному типу движения

14

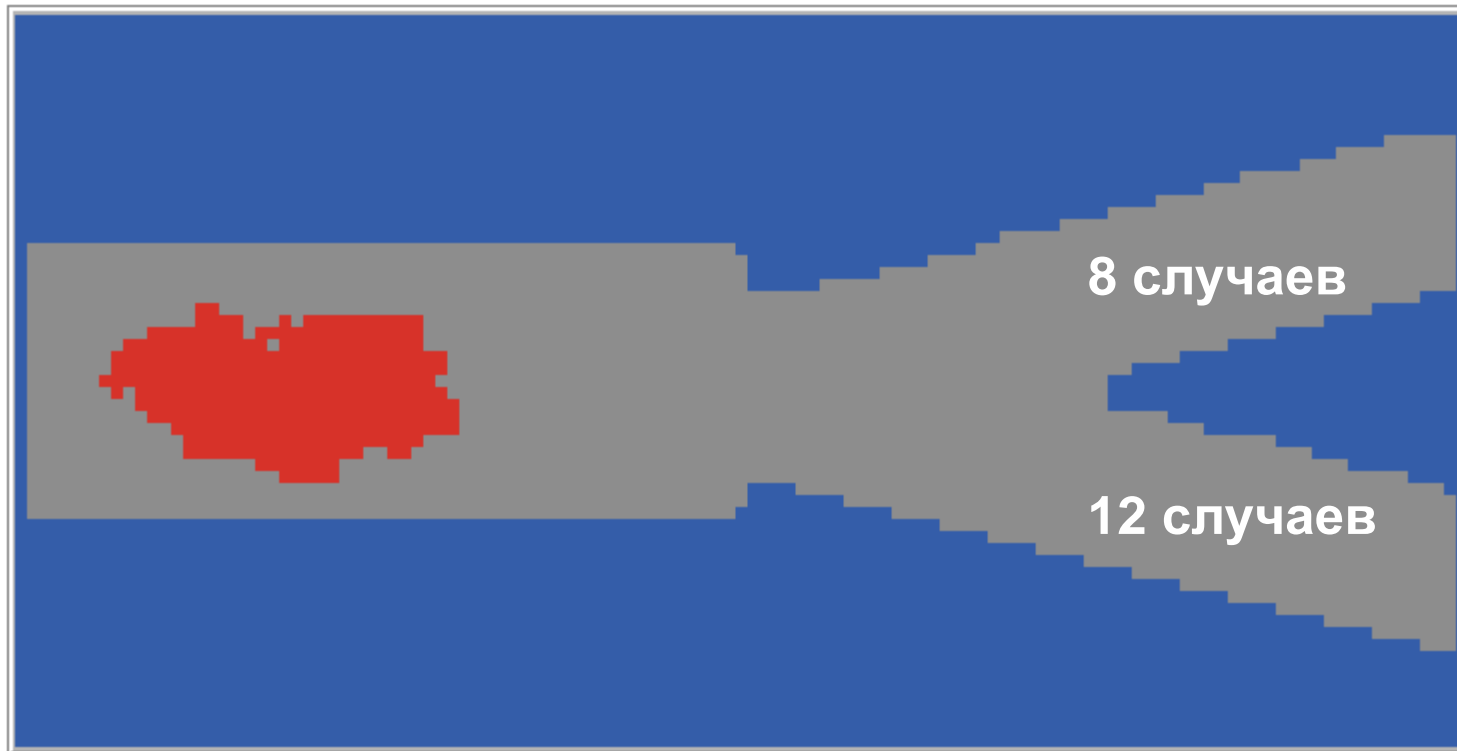
Параметр	Описание	Значение
T	Температура	1
N_{iter}	MCS/ticks	200
λ_{per}	Лагранжев множитель периметра	2
λ_{Ar}	Лагранжев множитель площади	10
λ_{grad}	Вклад хемотаксиса	10
$\lambda_{Pr} = \vec{F} $	Вклад протрузивной активности	10
ϕ	Насколько велика составляющего предыдущего направления силы	0.95
$\Delta\theta$	Амплитуда угла в шумовом слагаемом	$\pi/3$
τ	Характеристическое время	10 MCS

Результаты симуляций



- Клетка прошла маршрут в 100% испытаний
- Время прохождения дистанции: 223 ± 31 MCS

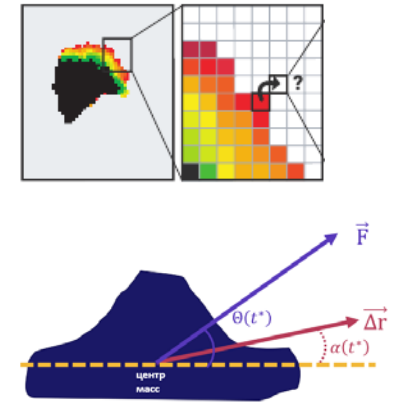
Стохастическая миграция за счёт модели активного движения



- В случае искусственного примера симметричного разветвления волокна случайным образом реализуется один из двух вариантов маршрута

Заключение

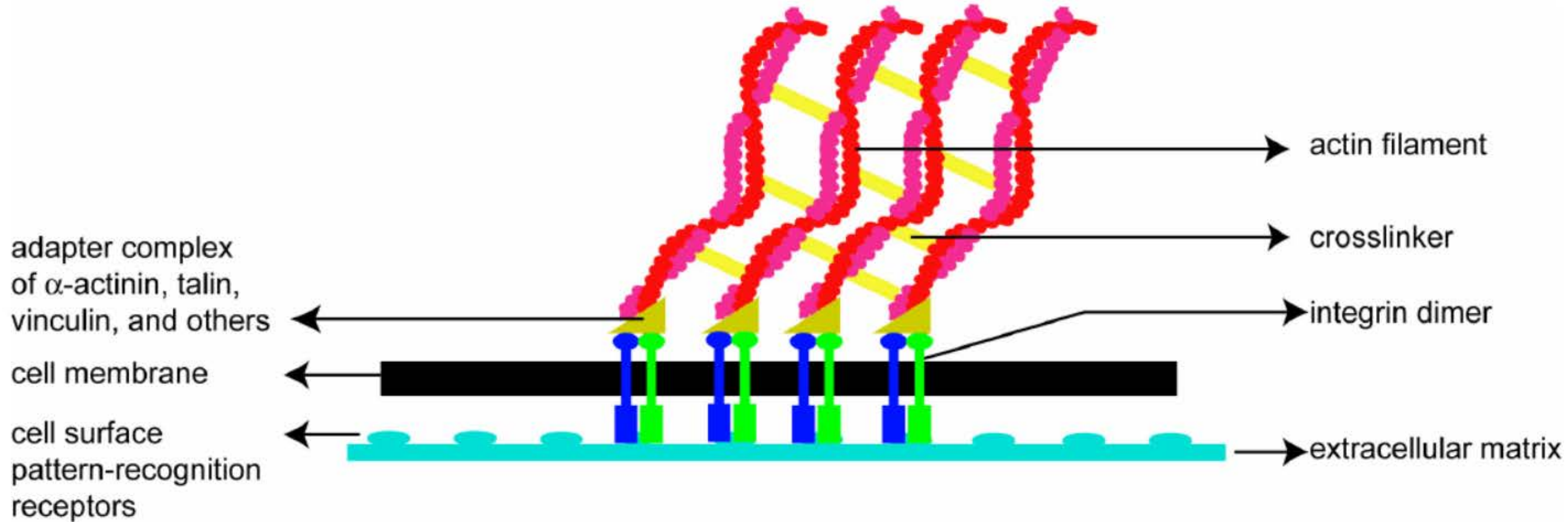
- Было протестировано 2 гипотезы активного клеточного движения:
 - Механистическая модель Niculescu 2015 оказалась слишком тяжёлой вычислительно и приводила к разрыву клеток
 - Феноменологическая модель Guisoni 2018 подходит для дальнейшего применения в многоклеточных моделях
- Наиболее естественное описание миграции Т-клеток вдоль волокон:
 - Случайный характер движения (*пример с разветвлением*)
 - Задействование цитоскелета
- Требуется изучения пространственная корреляция ориентации волокна, направления градиента и направления движения клетки



Спасибо за внимание!

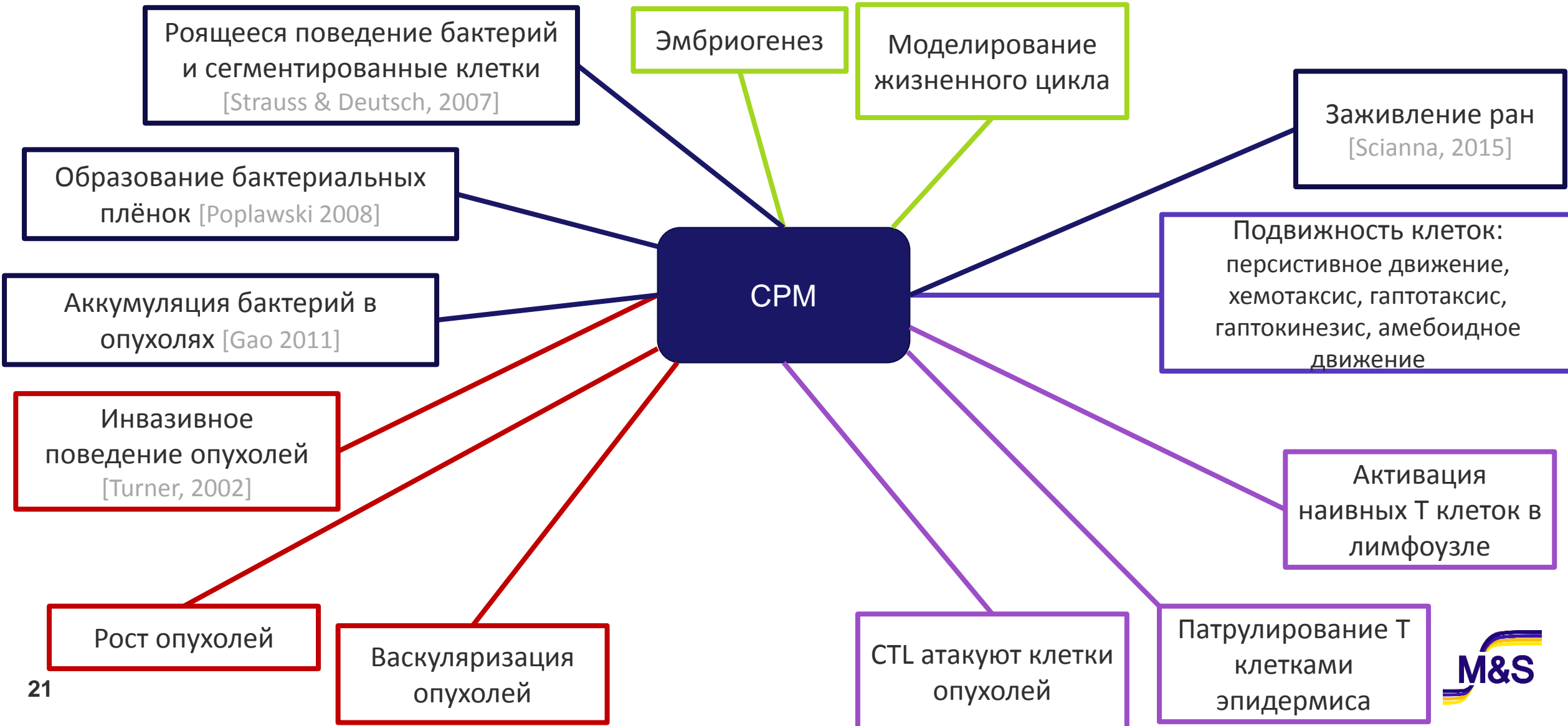
Back-Up

Природа контактов



- Контакты клетки с субстратом формируются, когда пучки актина соединяются с субстратом в определённых местах с помощью молекул адгезии, таких как винкулин, талин и интегрин.

Области применения CPM



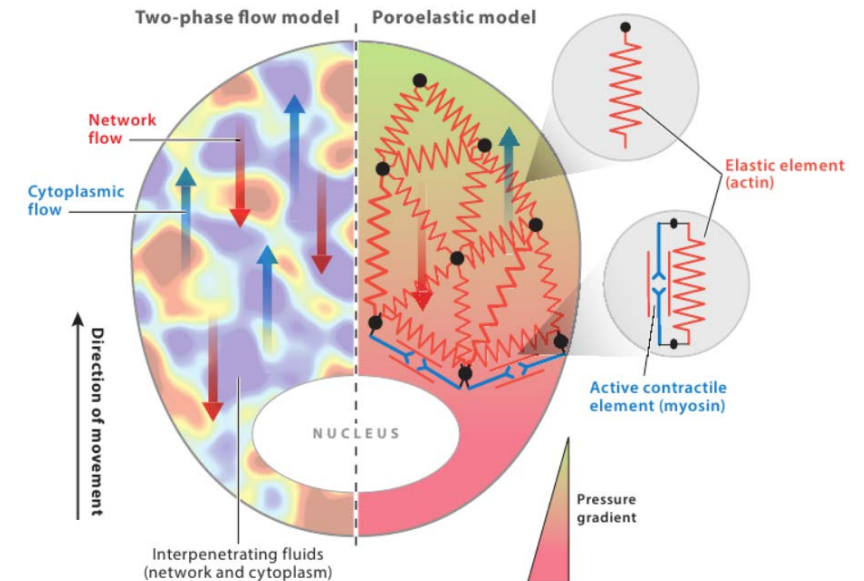
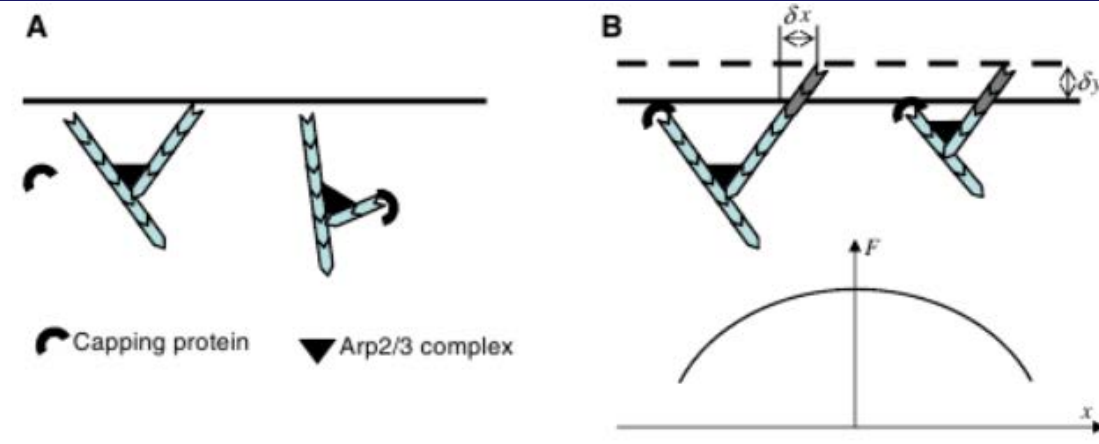
Математические модели движения клеток

Масштаб моделей

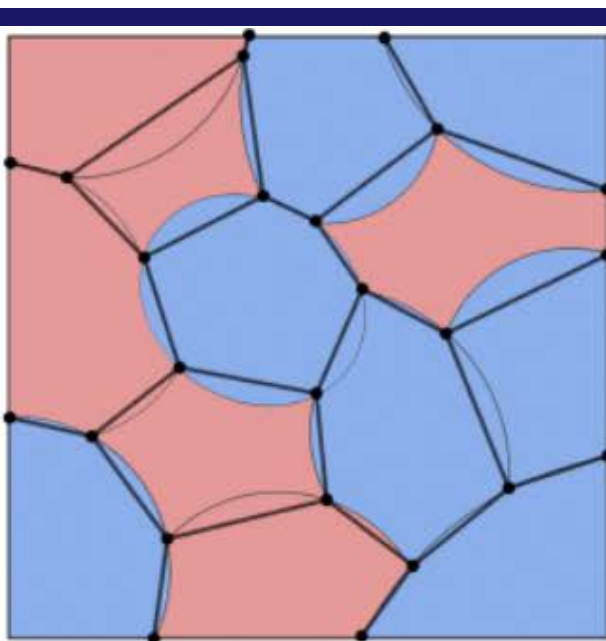
Субклеточные модели – процессы в некоторых областях клетки: полимеризация актина, образование пузырей, динамика актомиозиновой сети или адгезия клетки и субстрата.

Клеточный масштаб – моделируют всю клетку: динамика мембранных молекул, цитозольные компоненты, либо объединение обоих компартментов.

Тканевый уровень – взаимодействие клеток и среды, траектории клеточного движения.

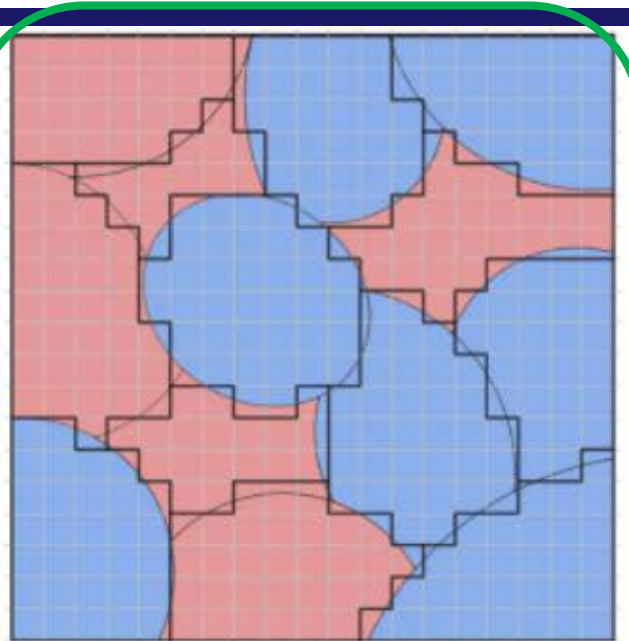


Free energy minimization approaches



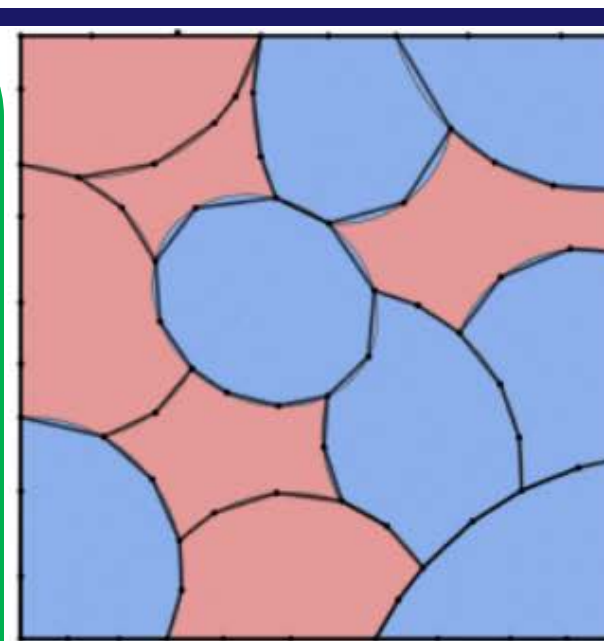
Vertex Dynamics Model

Клетки в виде многоугольников, к вершинам применяются механические силы



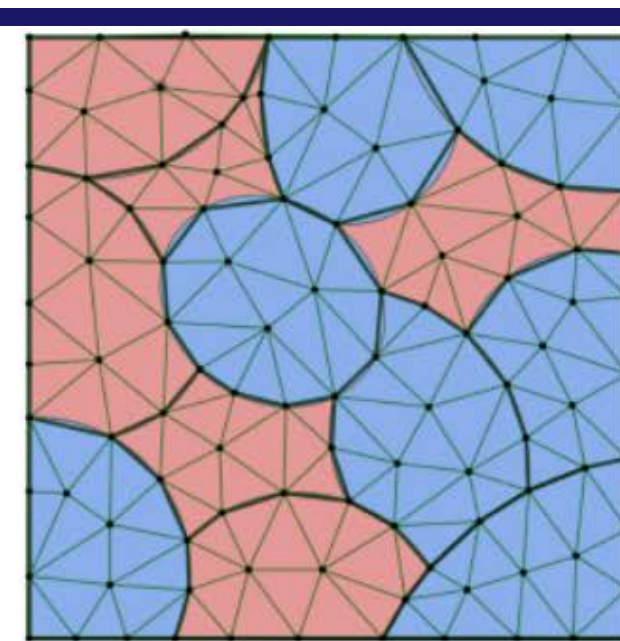
Cellular Potts Model

Полноценное моделирование движения клеток!



Front-tracking Method

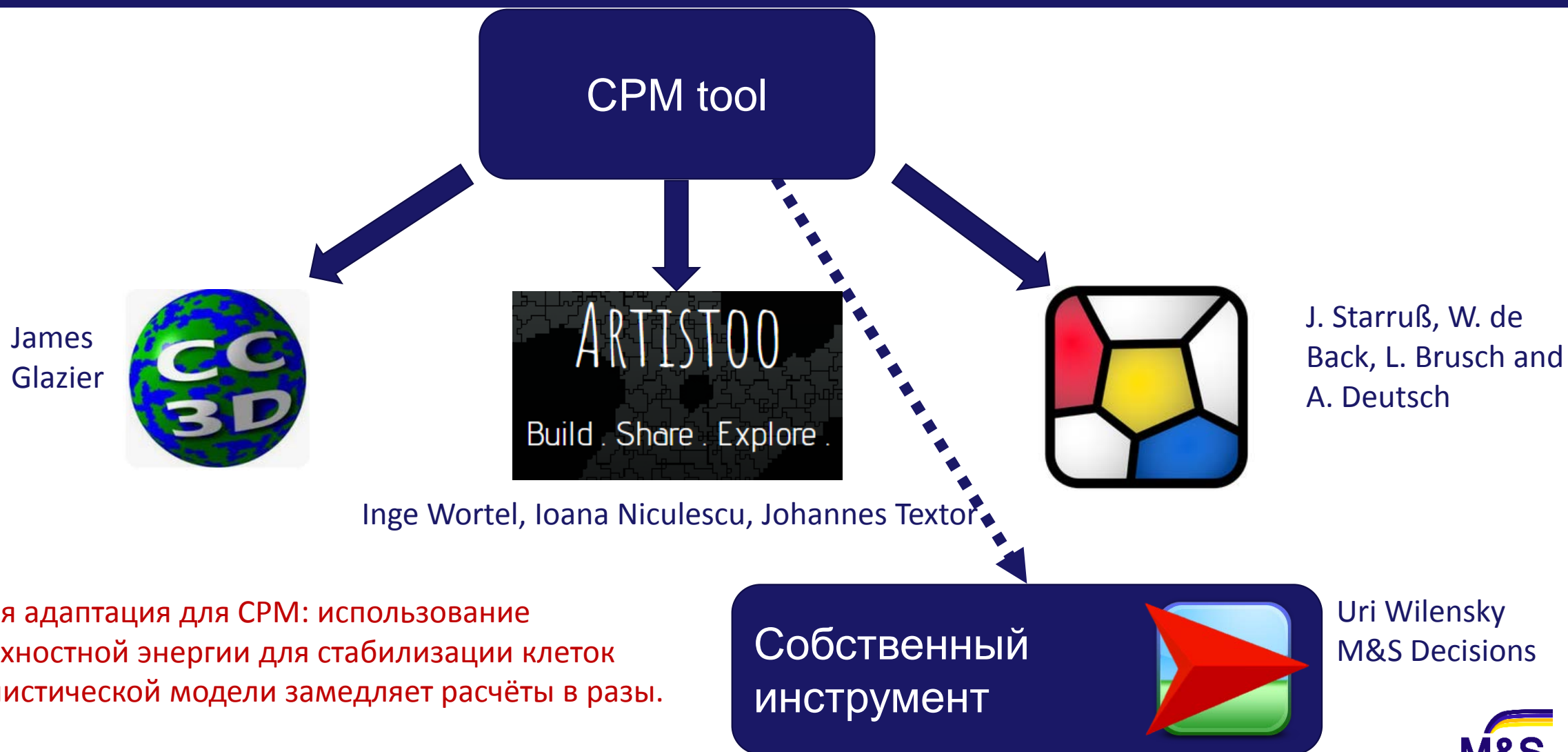
Клеточные контакты аппроксимируются дискретными точками, перемещающимися по заданному закону эволюции.



Finite Element Method

Натяжение моделируется с использованием постоянной силы, воздействующей на точечные массы вдоль каждого клеточного контакта (кусочно-линейная кривая)

Чем проводить расчёты?



- Плохая адаптация для CPM: использование поверхностной энергии для стабилизации клеток механистической модели замедляет расчёты в разы.