

Стохастическое моделирование индивидуальной клеточной динамики в задаче приближения экспериментальных данных

Савинков Ростислав Сергеевич
Сеченовский университет, ИВМ РАН

При поддержке:

Московского Центра фундаментальной и прикладной математики при ИВМ РАН;
РНФ 18-11-00171, 23-11-00116;

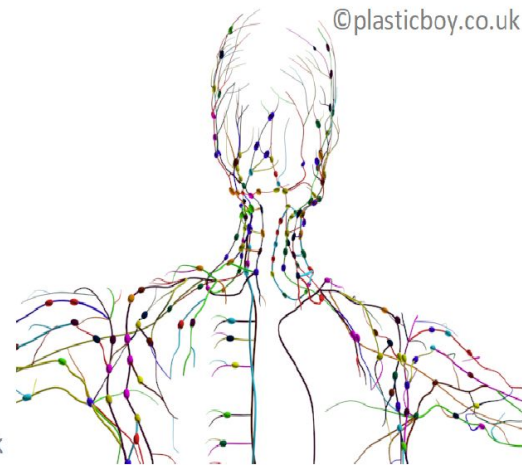
Лимфатическая система человека



©plasticboy.co.uk

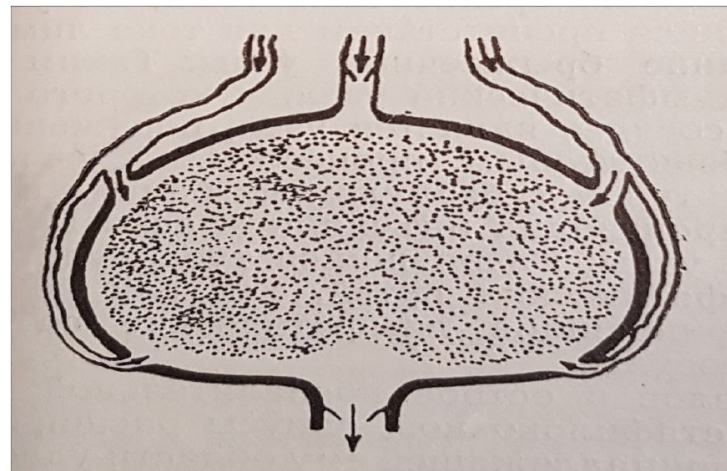


©plasticboy.co.uk



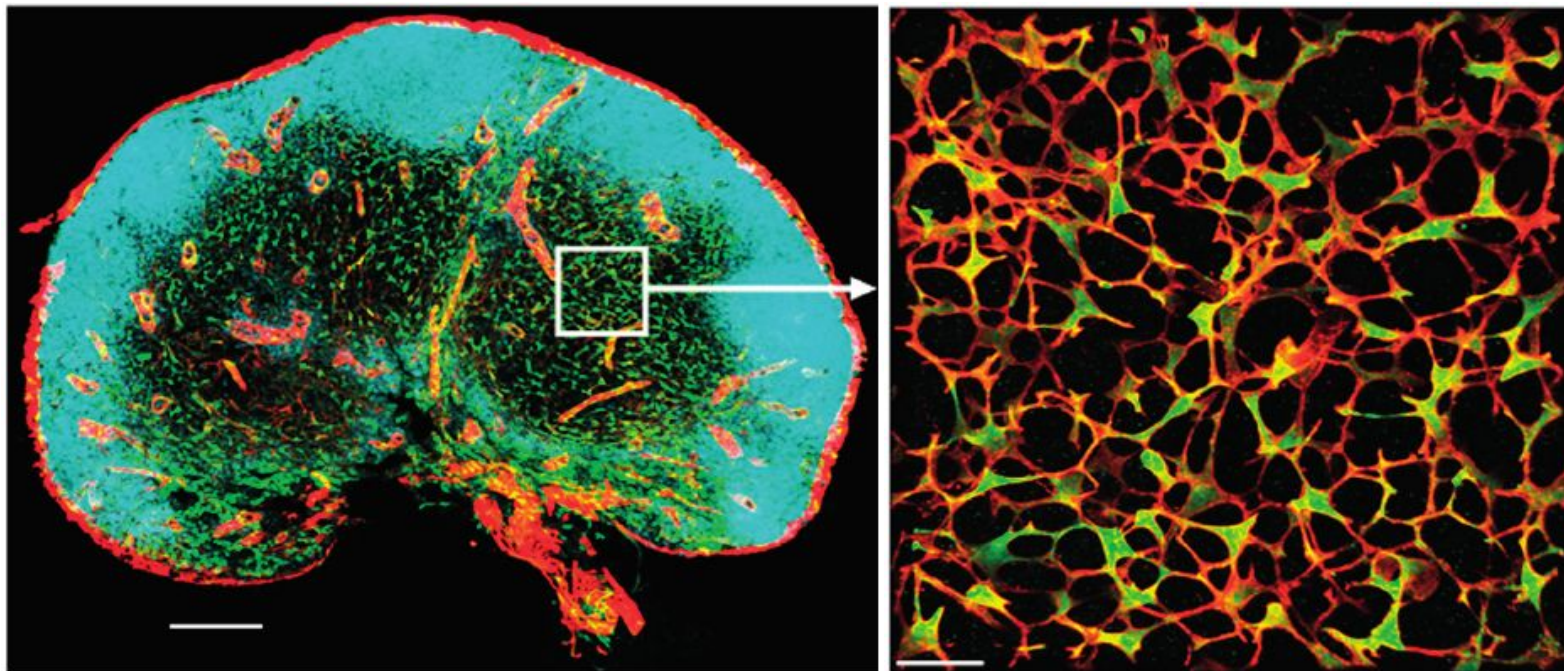
©plasticboy.co.uk

Лимфатическая система человека

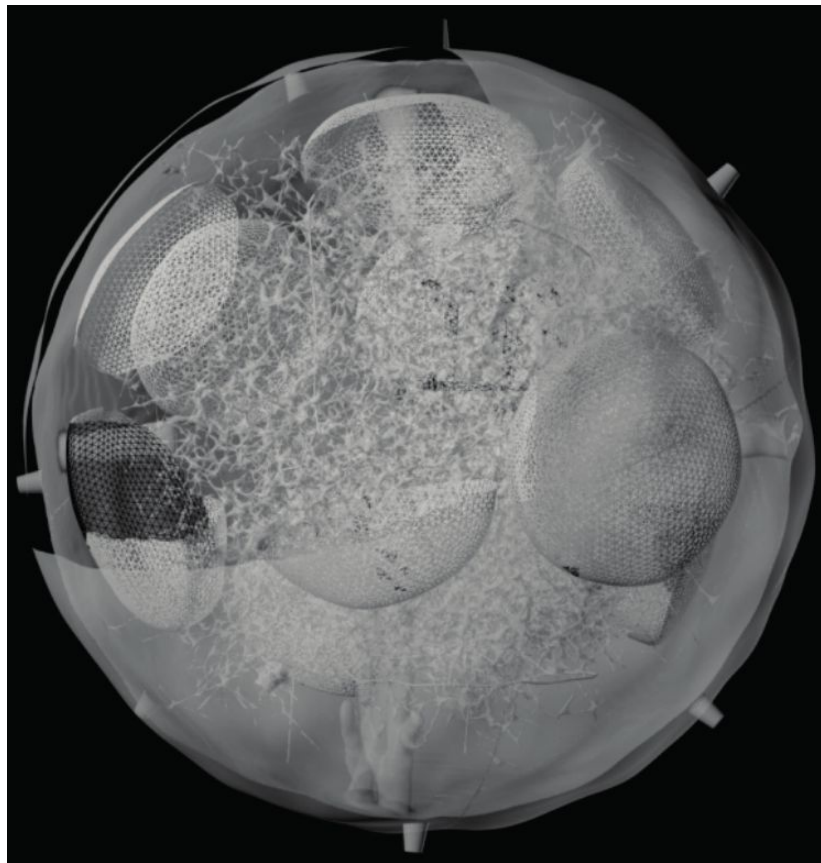
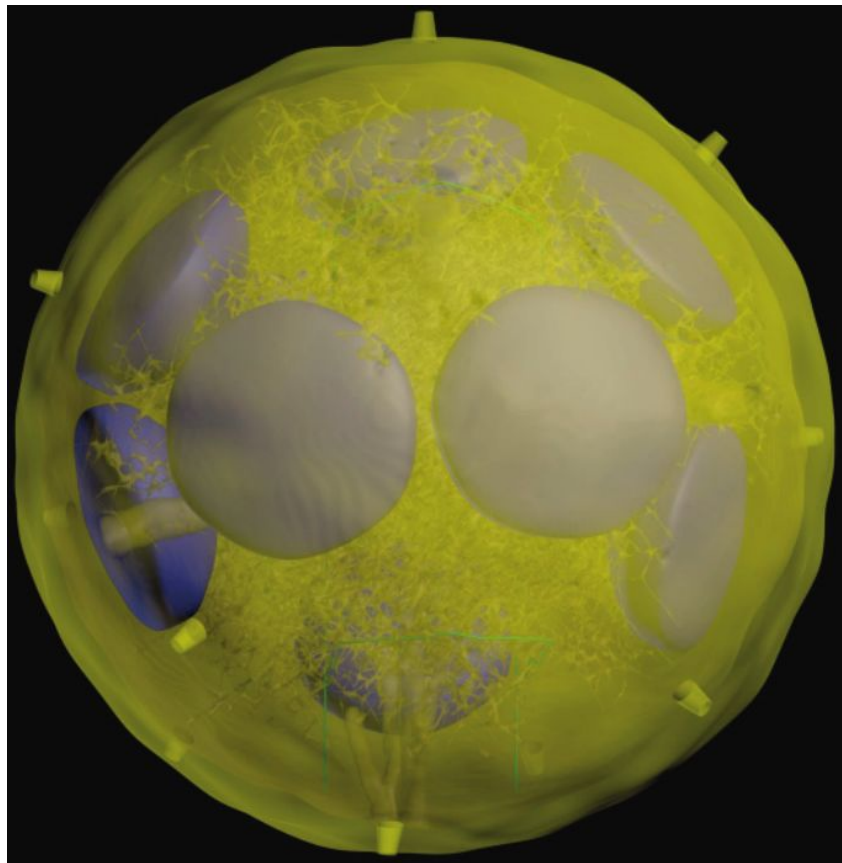


©plasticboy.co.uk

Лимфатический узел



Модель лимфатического узла



Индивидуальная клеточная динамика

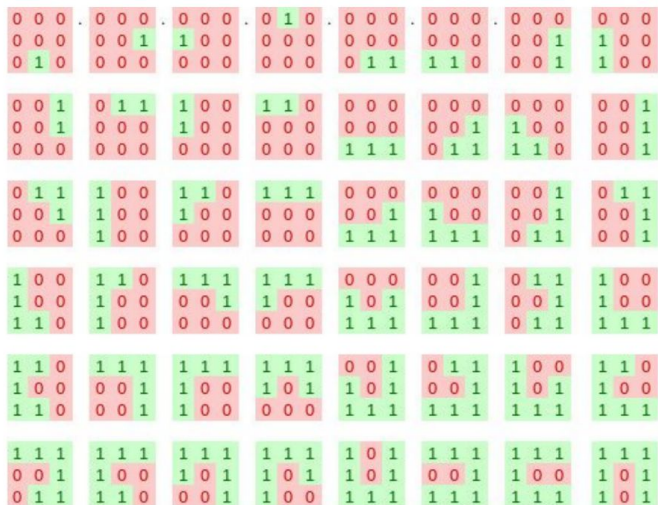
Модификация формы клетки

избежание процедур
сложности $O(n^3)$

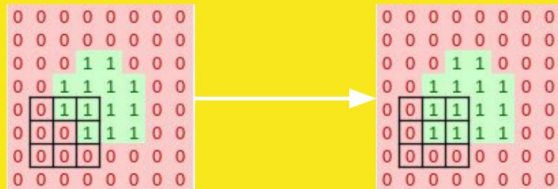
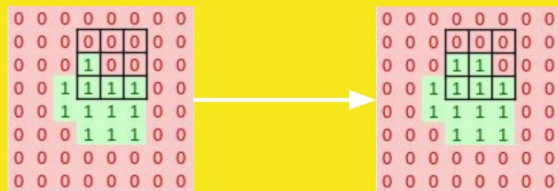
Для 2D (как и для 3D) случая, возможно выделить конечное число локальных состояний поверхности тела клетки, переход между которыми гарантирует сохранение связности тела клетки и избежание формирования внутренних пустот. в то же время, сложность алгоритма не превышает $O(n^2)$, что гораздо лучше $O(n^3)$ для больших n .

Индивидуальная клеточная динамика

Паттерны роста

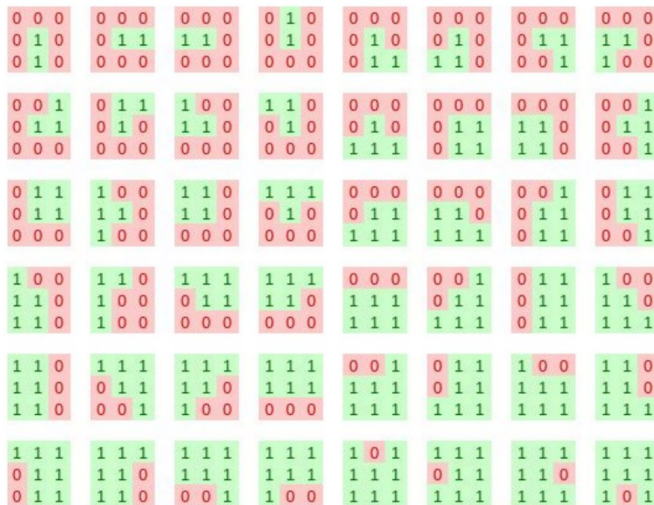


Примеры

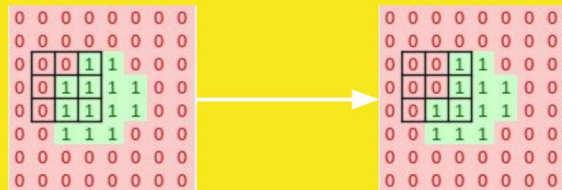
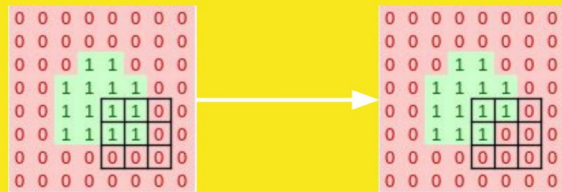


Индивидуальная клеточная динамика

Паттерны редукции

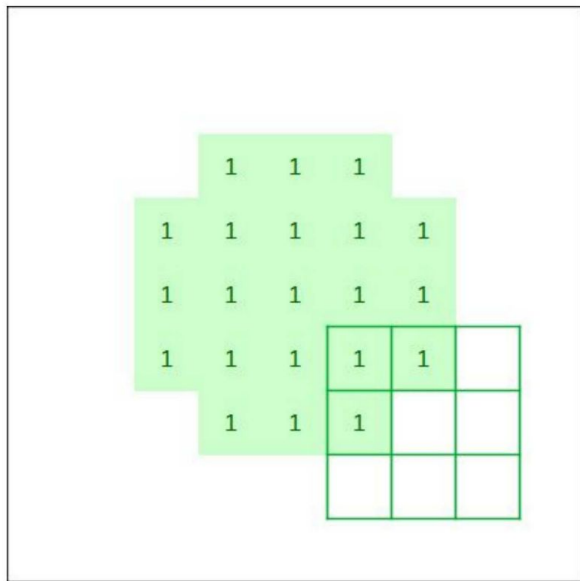


Примеры



Индивидуальная клеточная динамика

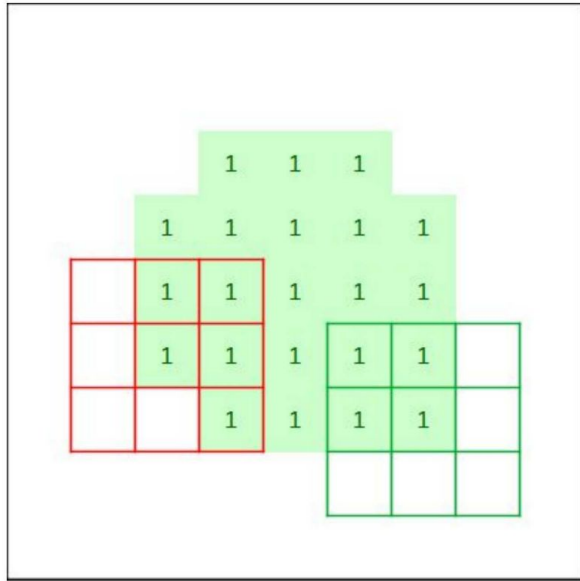
Пример



Чередую наращивание и
редукцию тела клетки с
использованием вышеуказанных
шаблонов, можно перемещать
клетку по расчётной области.

Индивидуальная клеточная динамика

Пример

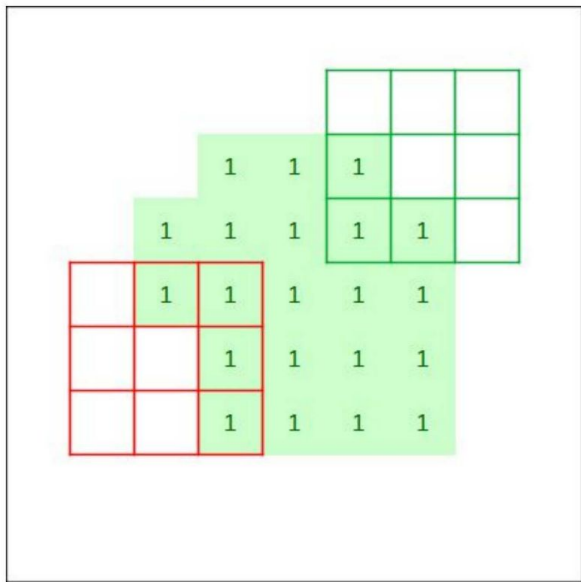


Чередую наращивание и
редукцию тела клетки с
использованием вышеуказанных
шаблонов, можно перемещать
клетку по расчётной области.

—

Индивидуальная клеточная динамика

Пример

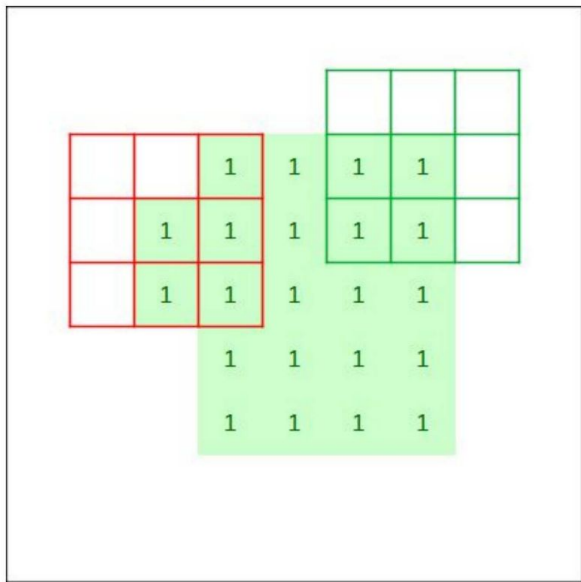


Чередую наращивание и
редукцию тела клетки с
использованием вышеуказанных
шаблонов, можно перемещать
клетку по расчётной области.

—

Индивидуальная клеточная динамика

Пример

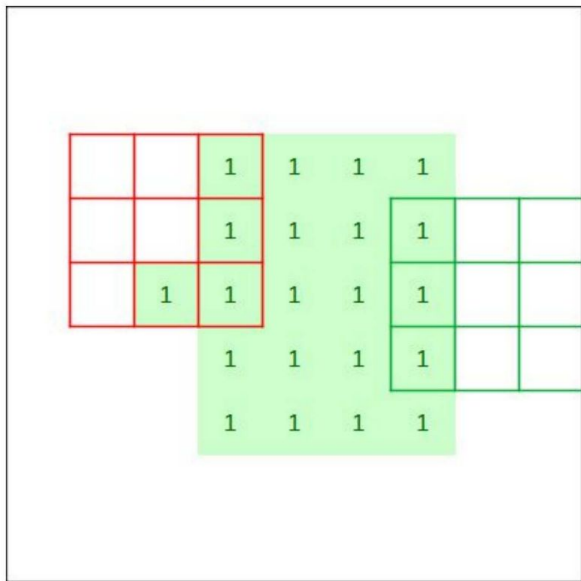


Чередую наращивание и
редукцию тела клетки с
использованием вышеуказанных
шаблонов, можно перемещать
клетку по расчётной области.

—

Индивидуальная клеточная динамика

Пример

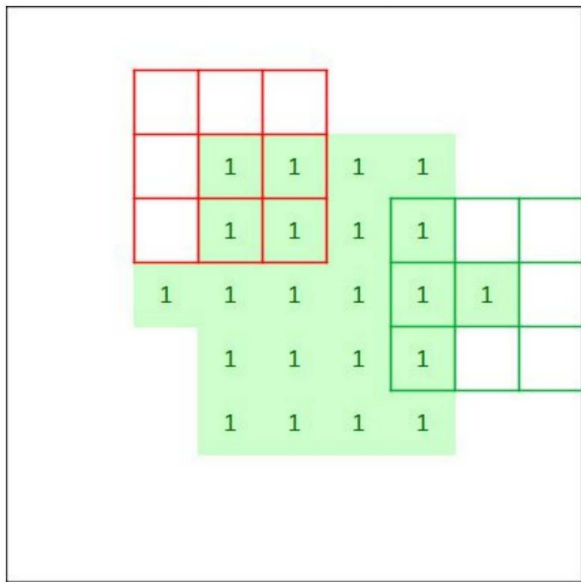


Чередую наращивание и
редукцию тела клетки с
использованием вышеуказанных
шаблонов, можно перемещать
клетку по расчётной области.

—

Индивидуальная клеточная динамика

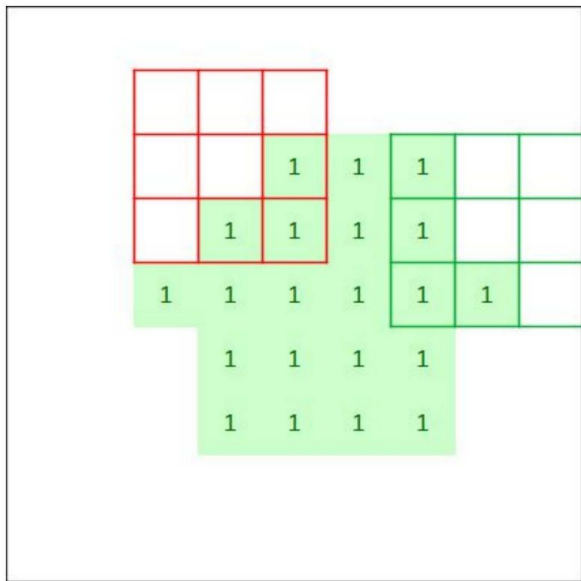
Пример



Чередую наращивание и
редукцию тела клетки с
использованием вышеуказанных
шаблонов, можно перемещать
клетку по расчётной области.

Индивидуальная клеточная динамика

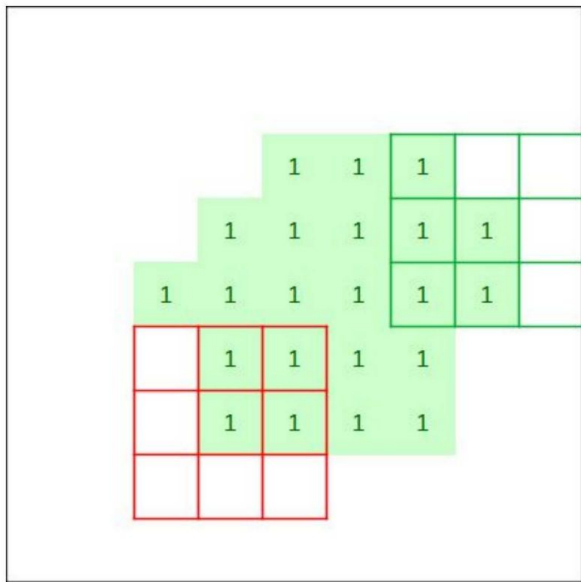
Пример



Чередую наращивание и
редукцию тела клетки с
использованием вышеуказанных
шаблонов, можно перемещать
клетку по расчётной области.

Индивидуальная клеточная динамика

Пример

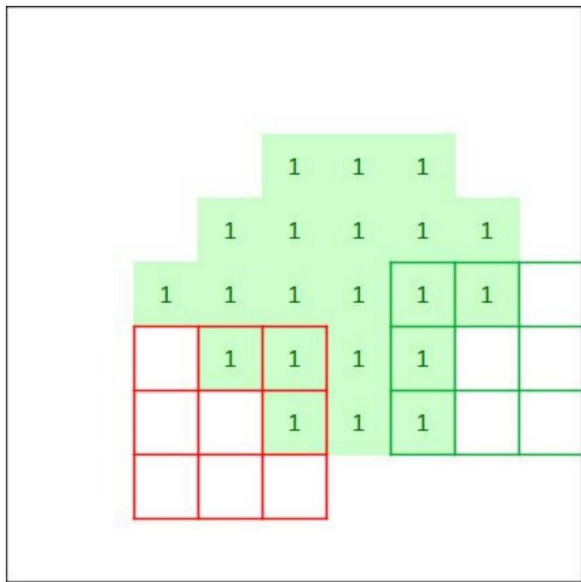


Чередую наращивание и
редукцию тела клетки с
использованием вышеуказанных
шаблонов, можно перемещать
клетку по расчётной области.

—

Индивидуальная клеточная динамика

Пример

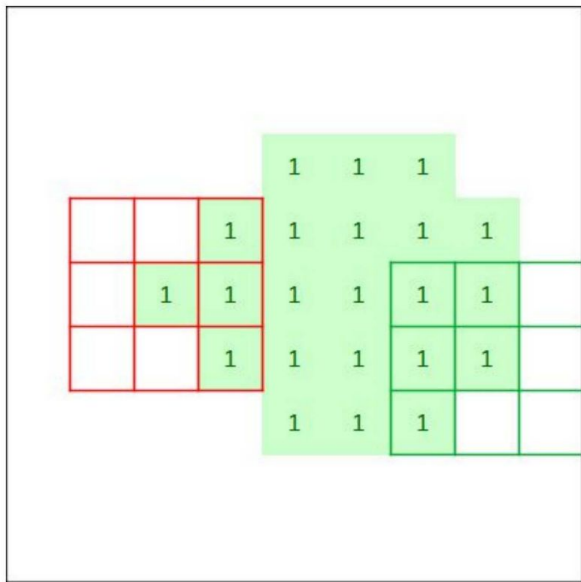


Чередую наращивание и
редукцию тела клетки с
использованием вышеуказанных
шаблонов, можно перемещать
клетку по расчётной области.

—

Индивидуальная клеточная динамика

Пример

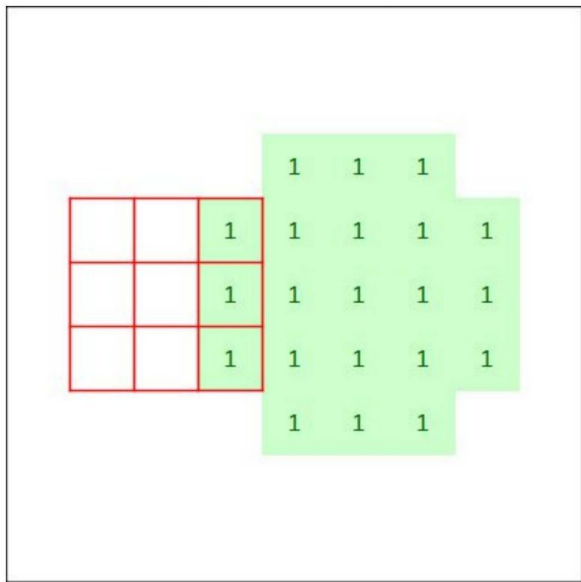


Чередую наращивание и
редукцию тела клетки с
использованием вышеуказанных
шаблонов, можно перемещать
клетку по расчётной области.

—

Индивидуальная клеточная динамика

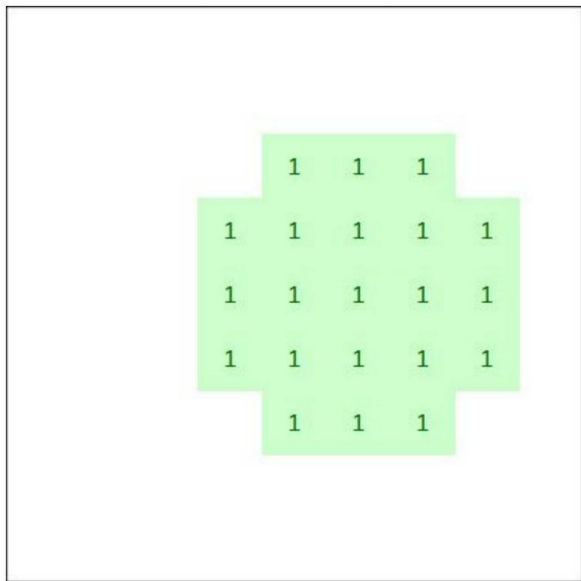
Пример



Чередую наращивание и
редукцию тела клетки с
использованием вышеуказанных
шаблонов, можно перемещать
клетку по расчётной области.

Индивидуальная клеточная динамика

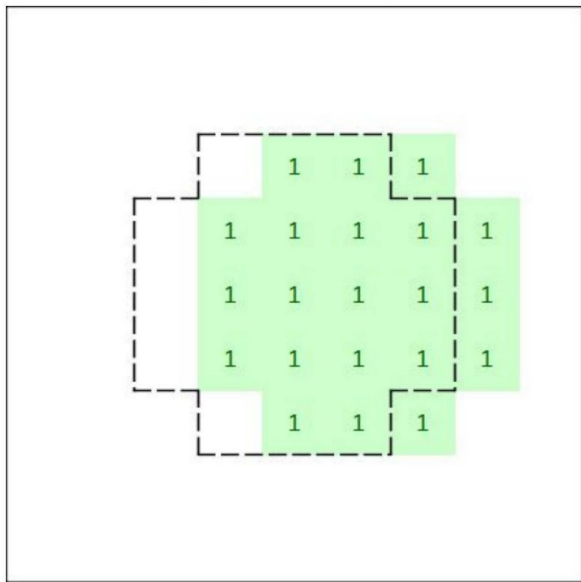
Пример



Чередую наращивание и
редукцию тела клетки с
использованием вышеуказанных
шаблонов, можно перемещать
клетку по расчётной области.

Индивидуальная клеточная динамика

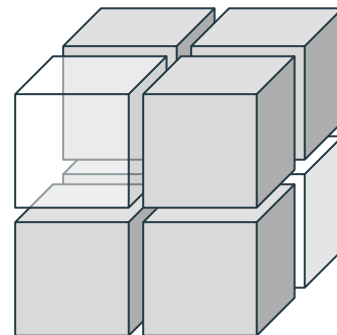
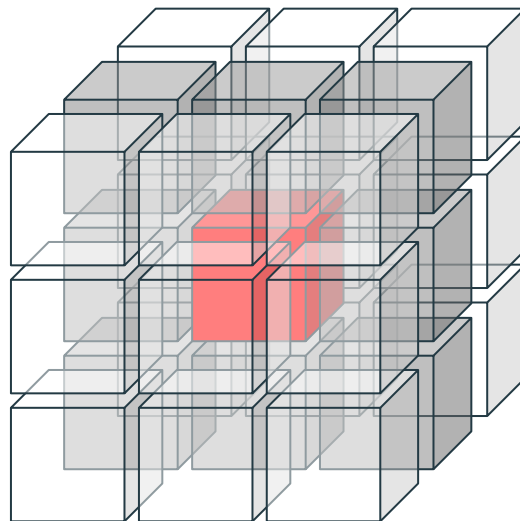
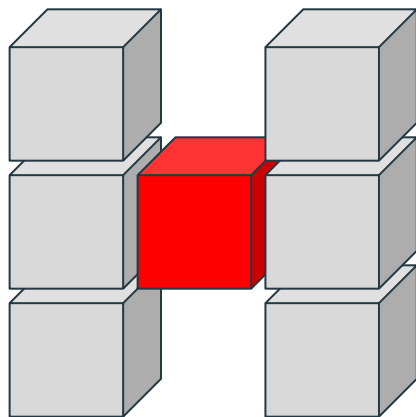
Пример



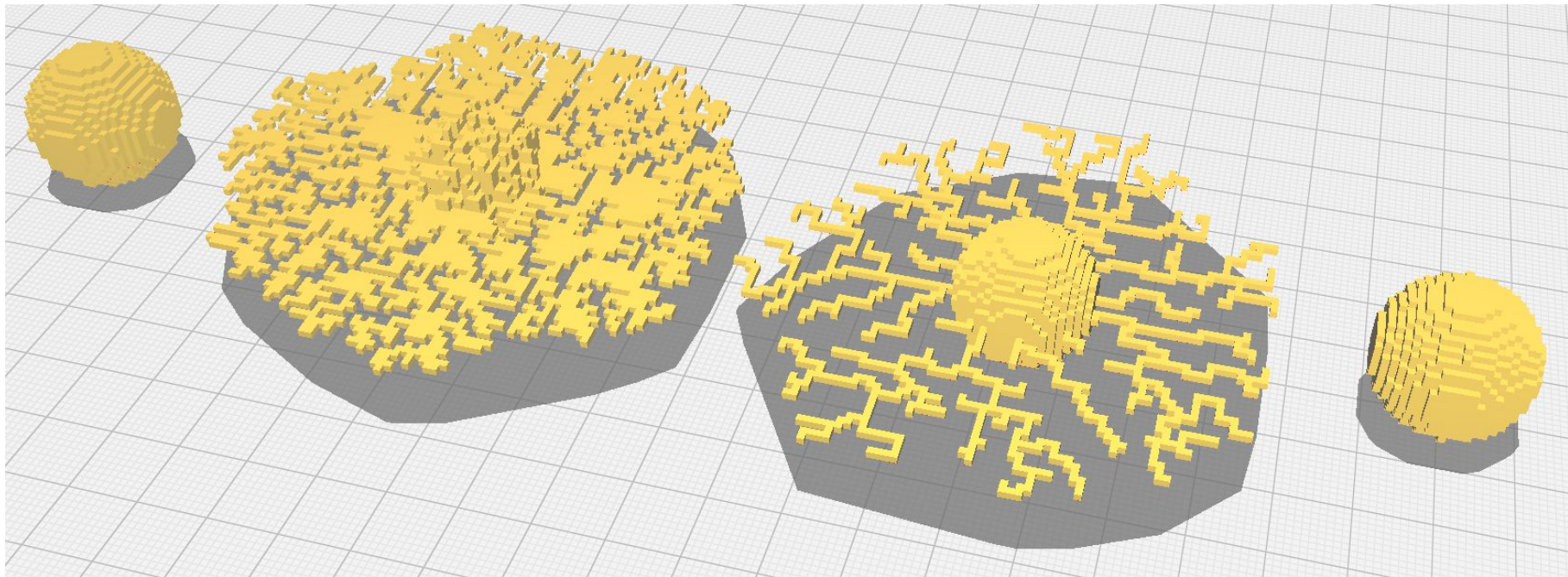
Чередую наращивание и
редукцию тела клетки с
использованием вышеуказанных
шаблонов, можно перемещать
клетку по расчётной области.

—

Универсальный чёрный список паттернов



Индивидуальная клеточная динамика



Число паттернов для трёхмерной постановки: 850.860 шт.

Отсеяно паттернов: 133.366.868 шт.

Выбор зоны деформации

0	0	0	0	0	2	2	2
0	0	0	1	1	2	2	2
0	0	1	1	1	A	2	2
0	1	1	1	1	1	1	0
0	1	1	1	1	1	1	0
0	0	1	1	1	1	0	0
0	P	0	1	1	0	V	0
0	0	0	0	0	0	0	0

Для клетки определяются следующие переменные:

- центр масс "O";
- точка-аттрактор "A";
- вектор направления движения "V";
- вектор отталкивания, возникающий при столкновении с окружающими клетку объектами "P";

Все вектора нормализуются, при условии ненулевой длины.

Выбор зоны деформации

0	0	0	0	0	2	2	2
0	0	0	1	1	2	2	2
0	0	1	1	1	A	2	2
0	1	1	1	1	1	1	0
0	1	1	1	1	1	1	0
0	0	1	1	1	1	0	0
0	P	0	1	1	0	V	0
0	0	0	0	0	0	0	0

Далее, выполняется вычисление
итогового вектора направления по
формуле:

$$\vec{V}_F = \vec{V} * (1 - p_f) + \vec{P} * p_f$$

где p_f – параметр влияния
столкновений на движение клетки,
изменяемый в диапазоне $[0; 1]$.

Выбор зоны деформации

0	0	0	0	0	2	2	2
0	0	0	1	1	2	2	2
0	0	1	1	1	1	2	2
0	1	1	1	1	1	1	0
0	1	1	1	1	1	1	0
0	0	1	1	1	1	0	0
0	P	0	1	A	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0



Следующим шагом, из всех точек поверхности клетки выбирается “А”, максимизирующая функционал

$$(\overrightarrow{OA}, \overrightarrow{V_F})$$

Выбор зоны деформации

0	0	0	G_{16}	G_1	2	2	2
0	0	G_{15}	1	1	2	2	2
0	G_{14}	1	1	1	1	2	2
G_{13}	1	1	1	1	1	1	G_4
G_{12}	1	1	1		1	1	G_5
0	G_{11}	1	1	1	1	G_6	0
0	P	G_{10}	1	A	G_7	0	0
0	0	G_{10}	G_9	V_8	0	0	0

И наконец, для всех потенциальных точек роста G_i тела клетки вычисляются следующие значения:

- $C_i = (O - G_i, O - G_i)^{-0.5C_f}$, где C_f – параметр интенсивности коллапсирующей компоненты клетки;
- $M_i = (A - G_i, A - G_i)^{-0.5M_f}$, где M_f – параметр интенсивности направленного движения;
- $Q_i = C_i M_i$ – метрика пригодности точки роста к выбору;

Выбор точки деформации выполняется методом рулетки, если деформация невозможна, выбор повторяется до исчерпания списка кандидатов.

Поставленная задача

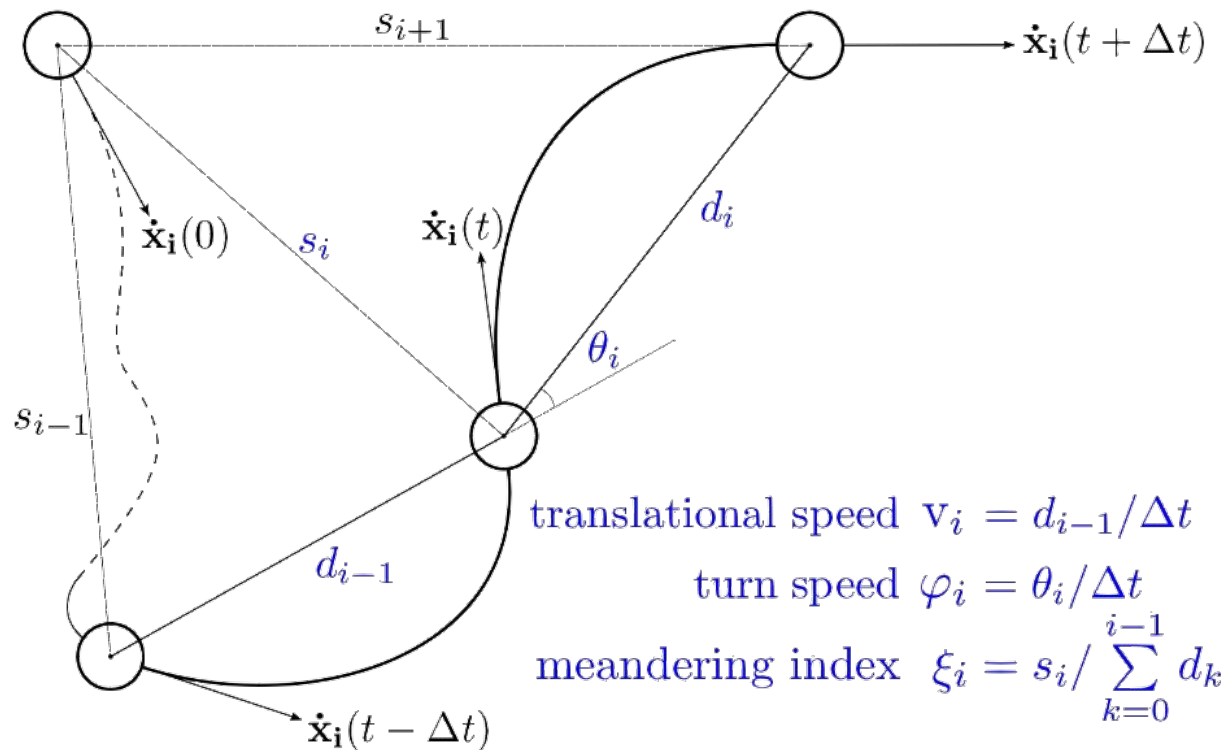
Основываясь на данных работы

Leukocyte Motility Models Assessed through Simulation and Multi-objective Optimization-Based Model Selection; Mark N. Read, Jacqueline Bailey, Jon Timmis, Tatyana Chtanova; PLOS Computational Biology, September 2, 2016, <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005082>

настроить параметры модели для воспроизведения таких статистических свойств движения клеток, как:

- распределение скоростей движения клеток;
- распределение изменений направления движения клеток;
- распределение индекса меандрирования клеток;

Метрики



Расчётная область и условия

- 2D область 412*412 мкм (4849 клеток или 80% площади);
- 3D область 412*412*30 мкм (36051 клетка или 80% объёма);
- в начальный момент времени все клетки размещаются в области случайным образом, им задаются случайные вектора движения;
- в обоих случаях, целевой радиус клеток (в сферическом состоянии) составляет 3 мкм при разрешении расчётной сетки в 1 мкм. Этот объём алгоритм поддерживает на протяжении всего процесса моделирования;
- клетки не могут проникать сквозь границы области и сквозь другие клетки;
- каждые 30 секунд у клеток меняется направление приоритетного перемещения согласно нормальному распределению с нулевым математическим ожиданием и среднеквадратичным отклонением в 60°.
- первые полчаса клетки перемешиваются, затем каждые 30 секунд определяются их координаты и ещё через полчаса модельного времени эксперимент завершается;
- треки клеток, коснувшихся границ области, не учитываются при дальнейших расчётах;

Диапазоны параметров модели

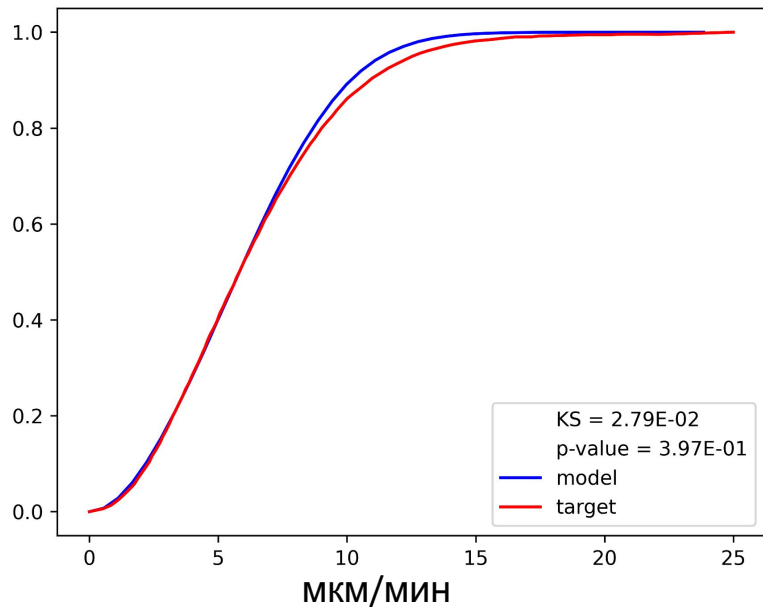
Модель в итоге имеет следующие параметры:

- I_t – число итераций наращивания+редукции, укладывающиеся в 30 секунд модельного времени, диапазон – [40, 60] для 2D, [240, 320] для 3D.
- C_f – интенсивность коллапсирующей функции клетки, диапазон – [1, 4].
- M_f – интенсивность двигательной функции клетки, диапазон – [1, 4].
- p_f – значимость столкновений для клетки, диапазон – [0, 1].

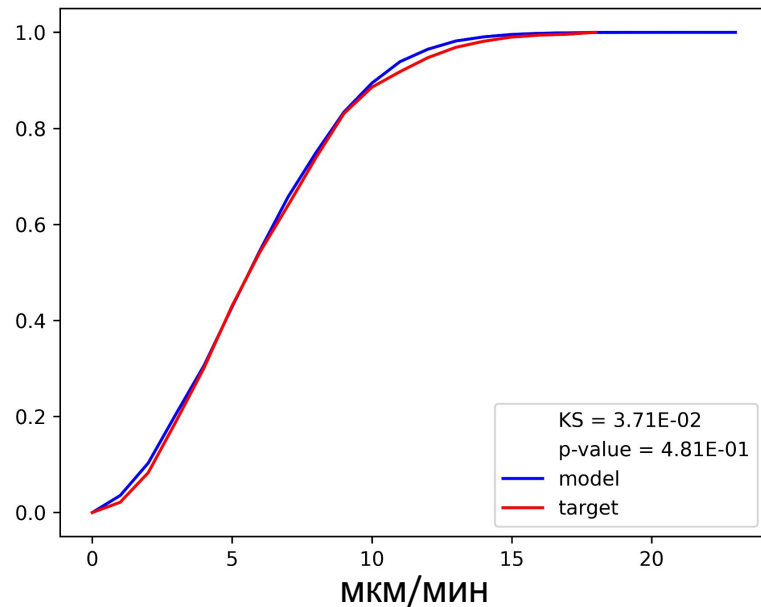
Поиск наилучшей комбинации параметров выполнялся полным перебором всех комбинаций с шагом в 10 для I_t , 0.5 для C_f , M_f , p_f .

Результаты для 2D и 3D постановки: скорость

2D

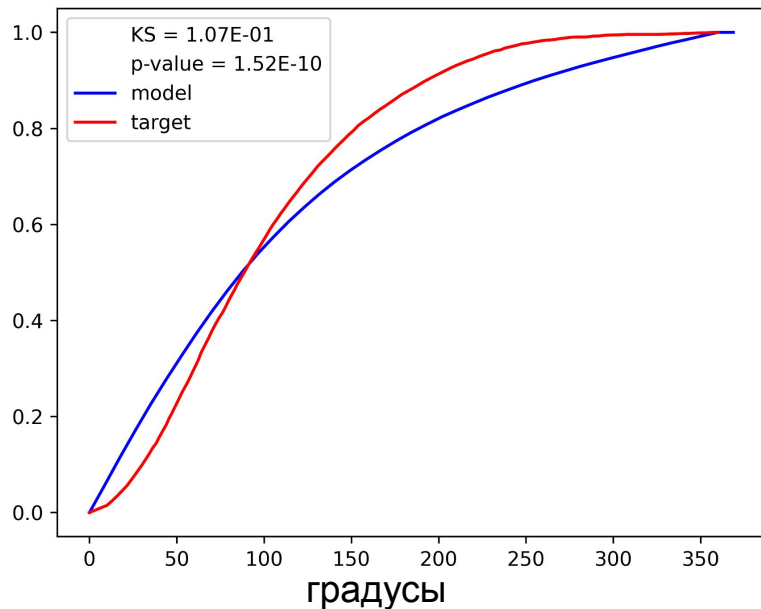


3D

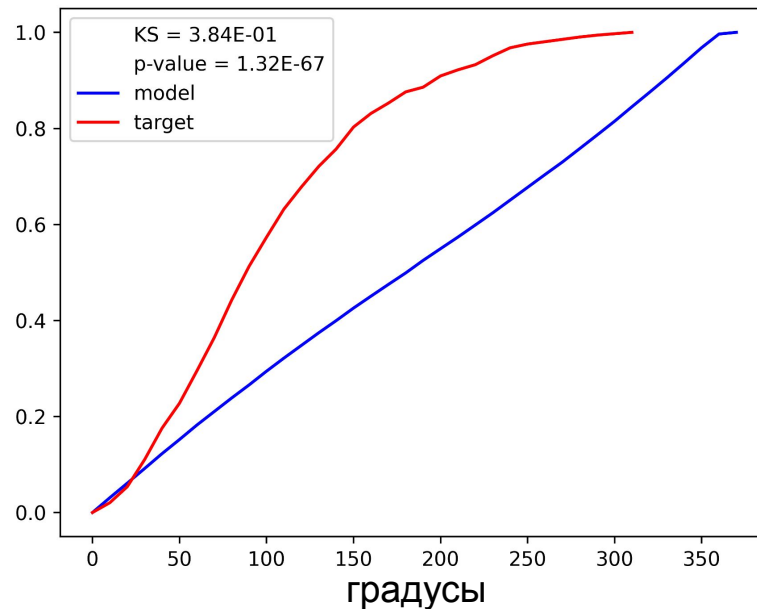


Результаты для 2D и 3D постановки: поворот

2D

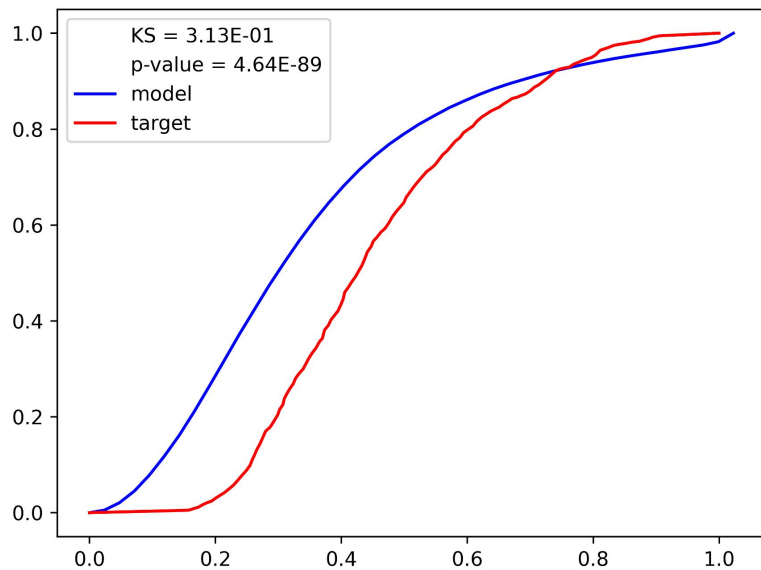


3D

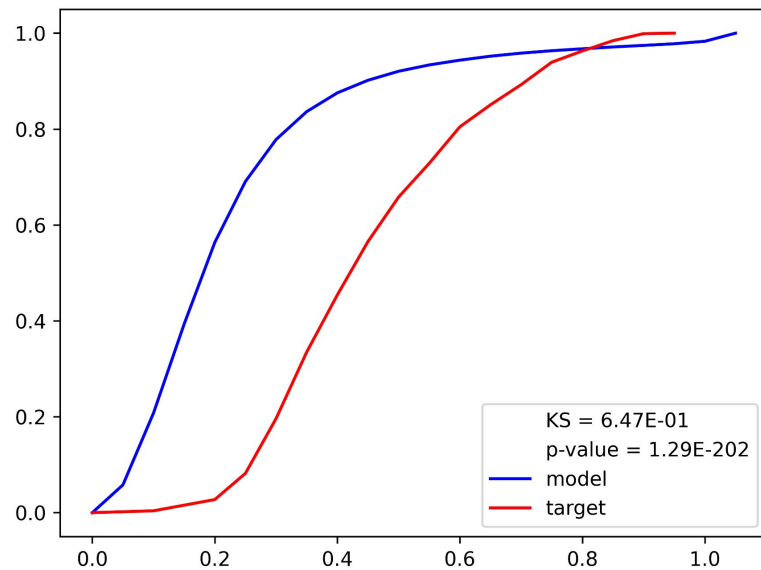


Результаты для 2D и 3D постановки: меандрирование

2D



3D



Заключение

На экспериментальных данных показано, что предложенная модель способна частично воспроизводить свойства динамики клеток *in vivo*.

Модель требует существенной доработки для более корректного воспроизведения таких характеристик, как распределения поворотов при движении и индекса меандрирования.

Разработанная модель предоставляет возможность моделирования ИКД в областях со сложной топологией, например, множественными статическими и динамическими препятствиями в областях объёмом порядка 0.02 мм^3 при дискретизации в 1 мкм (~6Гб RAM) с числом клеток до 150 тысяч, либо в БОльших объёмах при а) более грубой дискретизации; б) кратно большем лимите оперативной памяти. Программная реализация – C++ & OpenMP.

Спасибо за внимание!