

МОДЕЛИРОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР ЭМБРИОНА XENOPUS LAEVIS

Е.А. Баглаева, А.А. Ершов

*Научный руководитель: С.Г. Цапко, к.т.н., доцент каф. АИКС ИК ТПУ
(г. Томск, Томский политехнический университет)*

E-mail: eab14@tpu.ru

MODELLING OF CELLULAR STRUCTURES OF THE XENOPUS LAEVIS EMBRYO

E.A. Baglaeva

(Tomsk, Tomsk Polytechnic University)

Abstract: Nowadays computed tomography provides the possibility to image internal cellular structures of embryos. A major challenge is a high accuracy image segmentation of tissues and individual cells. The process of manual image segmentation is time consuming and error prone. It can be partially replaced or augmented by cell modelling techniques developed by computer scientists based on biological, physiological and statistical properties of real embryos.

Keywords: cell simulation, 3d modelling, embryo, Xenopus Laevis, developmental biology, VCell, autoPACK.

Введение. Изучение процессов эмбрионального развития живых организмов на сегодняшний день является одним из перспективных направлений в клеточной биологии, биологии развития, генетике и токсикологии. Несмотря на то, что процессы эмбриогенеза начали изучаться еще в прошлом веке, современные методы компьютерной томографии позволяют получить новую информацию о процессах, происходящих внутри эмбрионов. А также построить детализированные трехмерные модели их внутренних структур.

В качестве модельных организмов для изучения стадий индивидуального развития широко используются эмбрионы гладкой шпорцевой лягушки *Xenopus Laevis*. Простота содержания и манипуляций с эмбрионами сделала данный организм важным объектом эмбриологии и биологии развития. На примере эмбриона *Xenopus Laevis* можно четко проследить процессы перемещения и дифференцирования клеток, формирования тканей и отдельных органов [1].

Для подробного изучения клеточной структуры эмбриона используются снимки, полученные с помощью компьютерной томографии на установках синхротронного излучения European Synchrotron Research Facility (ESRF) и Advanced Photon Source (APS) с использованием методов фазового контраста [2].

После томографической реконструкции, трехмерное изображение проходит обработку для удаления шумов и артефактов и дает результат, позволяющий визуально выделить форму клеток и клеточных структур (Рис. 1).

Однако ручная обработка полученных изображений с целью получения детализированной трехмерной модели является времязатратной задачей и, поэтому, может быть заменена или дополнена методами моделирования.

На начальном этапе клеточного моделирования происходит сбор статистической информации о клетках, их форме, размере и расположении, проводится сегментация отдельных типов клеток. Следующим этапом является генерация клеточных структур на основе проанализированной статистики и геометрических моделей сегментированных клеток. Заключительный этап – это визуализация конечного результата в виде трехмерной модели.

В данной статье рассматриваются программные средства для решения данной задачи и результат их использования на примере эмбриона *Xenopus Laevis* на стадии бластулы.

Обзор программных средств. Для решения задачи сбора статистики и моделирования клеток использована свободно распространяемая программная платформа с открытым исходным кодом Virtual Cell (VCell), предназначенная для моделирования процессов живых организмов, преимущественно клеток.

Основной режим работы данной программы требует определить модель, состоящую из отсеков, видов и химических реакций, скорости реакций описываются функциями концентраций. На основе исходных концентраций веществ программа позволяет моделировать их изменение с течением времени.

Создаваемые модели могут варьироваться от простых к очень сложным и могут представлять собой смесь экспериментальных данных и теоретических предположений.

VCell предоставляет следующие функциональные возможности:

- Моделирование изменения концентраций веществ в пространстве.
- Для пространственного моделирования геометрические структуры могут быть определены с помощью аналитических уравнений, как комбинация простых форм или могут быть получены из импортированных изображений. Программа предоставляет инструменты для сегментирования изображения в таких регионах, как ядра, цитоплазма и внеклеточное пространство.

- Моделирование может быть основано на методе интегрирования численными методами дифференциальных уравнений без использования случайных чисел (детерминированное моделирование) или может быть построено на основе случайных событий (стохастическое моделирование).

- Программа предоставляет следующие математические алгоритмы моделирования: 6 алгоритмов решения обыкновенных дифференциальных уравнений, 2 алгоритма решения уравнений в частных производных, 4 алгоритма решения непространственных стохастических моделей и инструмент моделирования стохастических пространственных моделей. Существует выбор между фиксированными и переменными шагами по времени. Некоторые алгоритмы можно запустить на локальном компьютере, однако все перечисленные алгоритмы могут работать удаленно на серверах VCell.

- Модели и настройки их параметров могут быть сохранены в локальных файлах на специализированном языке VCML или удаленно в базе данных VCell [3].

Для генерации клеточных структур, в частности для распределения их в пространстве, используется свободно распространяемый программный модуль для графических редакторов autoPASC, основанный на применении алгоритмов упаковки, уменьшающих или исключаящих перекрытие.

Данный программный инструмент предназначен для широкого круга пользователей: от графических дизайнеров до инженеров – поскольку позволяет решить задачу заполнения пространства объектами определенной формы согласно определенному «рецепту».

Модуль предоставляет возможности размещать трехмерные объекты внутри или на поверхности объема с минимальным или нулевым перекрытием, совмещая разные подходы упаковки и процедурные алгоритмы роста. Таким образом, это позволяет разместить объекты с учетом различных ограничений, обеспечивая высокую степень контроля, начиная от полностью случайных распределений до высоко упорядоченных структур.

Модуль autoPASC находится на стадии разработки, его текущая тестовая версия доступна для редакторов Autodesk 3ds Max, Maya, Softimage и Cinema4D [4].

Моделирование клеточных структур. На исходном изображении разреза эмбриона (рис. 1) с помощью инструментов VCell и ImageJ были выделены участки, позволяющие оценить форму, размер и расположение клеток.

Для исследования были взяты 200 клеток, и с помощью ручной сегментации была получена статистика распределения их размера. Графики функции плотности распределения и кумулятивной функции размера клеток эмбриона приведены на Рис. 3, 4.

С помощью программного инструмента autoPASC в редакторе Cinema4D была сгенерирована трехмерная модель клеточной структуры эмбриона, и результат рендеринга показан на рис. 2.

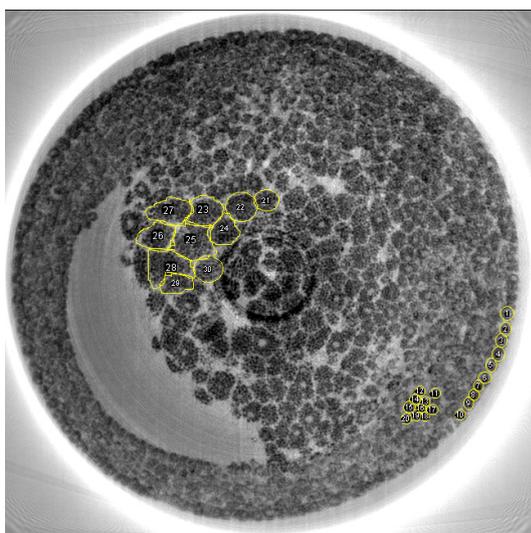


Рис. 1. Разрез эмбриона, полученный с помощью рентгеновской томографии (частично выделены клетки в областях: 1–10 – эктодерм, 11–20 – мезодерм, 21–30 – эндодерм)

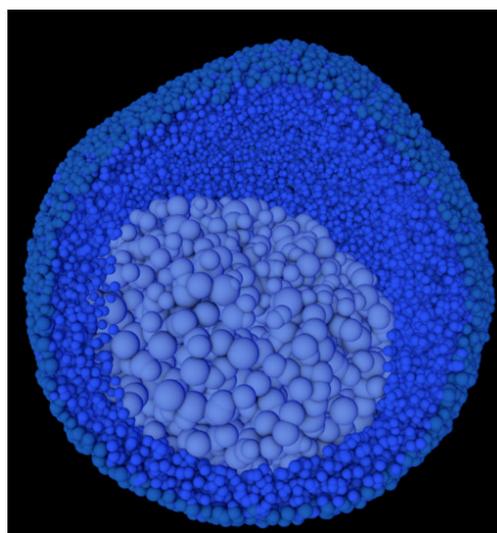


Рис. 2. Трехмерная модель эмбриона, визуализированная в Cinea4D (области эктодерма, мезодерма и эндодерма выделены разным цветом)

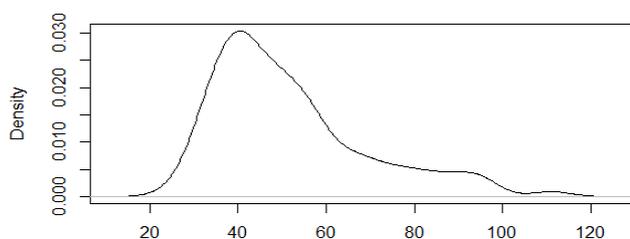


Рис. 3. Функция плотности распределения размера клеток эмбриона

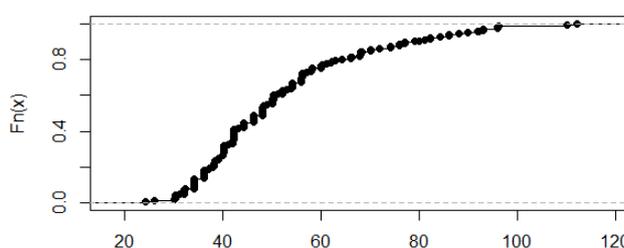


Рис. 4. Функция распределения размеров клеток

Источник данных. Томографические данные предоставлены Алексеем Ершовым из Института Фотонных Исследований и Синхротронного излучения (IPS), Технологического Института Карлсруэ, г. Карлсруэ, Германия.

Заключение. Раздел программирования и алгоритмизации для задач клеточной биологии с целью выявления математических и статистических зависимостей, необходимых для моделирования клеточных структур, на данный момент находится на этапе становления. Программные средства для моделирования клеточных процессов и упаковки клеток разрабатываются и улучшаются, однако пока не могут предоставить решения для всех возникающих задач, хотя их тестовые версии уже позволяют получать несложные клеточные структуры. Недостаток рассмотренных средств при решении поставленной задачи состоит в том, что текущие версии не приспособлены для генерации огромного числа клеток, образующих ткани и органы.

Список литературы

1. Гладкая шпорцевая лягушка // Википедия. [2015–2015]. Дата обновления: 14.02.2015. URL: <http://ru.wikipedia.org/?oldid=68586889> (дата обращения: 14.02.2015).
2. Moosmann, Julian, Ershov, Alexey, Altapova, Venera, Baumbach, Tilo, Prasad, Maneeshi S., LaBonne, Carole, Xiao, Xianghui, Kashef, Jubin and Hofmann, Ralf. «X-ray phase-contrast in vivo microtomography probes new aspects of *Xenopus* gastrulation.» *Nature* 497, no. 7449 (2013): 374–377.
3. Virtual Cell // Wikipedia, The Free Encyclopedia [2015–2015]. Updated February 16, 2015. Retrieved March 20, 2015. URL: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Virtual_Cell&oldid=647398456
4. AutoPACK, // autoPACK [web source]. Retrieved March 20, 2015. URL: <http://www.autopack.org/home>.