

## Наименование работы

Моделирование светорассеяния биологическими клетками.

## Состав коллектива исполнителей

Юркин Максим Александрович, ИХКГ СО РАН

Гилев Константин Викторович, ИХКГ СО РАН

Москаленский Александр Ефимович, ИХКГ СО РАН

## Контактное лицо (ФИО, адрес электронной почты)

Юркин Максим Александрович, yurkin@gmail.com

## Научное содержание работы:

### Постановка задачи

В настоящее время для анализа биологических частиц широко используется технология проточной цитометрии, позволяющая измерять сигналы от одиночных частиц в потоке с большой скоростью. Стандартный проточный цитометр позволяет измерять для каждой частицы интегральные сигналы светорассеяния вперёд и вбок, а также интенсивность флуоресценции в нескольких спектральных диапазонах.

Сканирующий проточный цитометр (СПЦ) – уникальный прибор, разработанный в лаборатории цитометрии и биокинетики ИХКГ СО РАН [1]. Его основным преимуществом по сравнению со стандартными проточными цитометрами является измерение индикатрисы светорассеяния (то есть зависимости интенсивности рассеянного света от угла рассеяния) каждой частицы в диапазоне углов от  $5^\circ$  до  $70^\circ$ . Потенциально это позволяет с хорошей точностью определять характеристики частиц, такие как размер, форма и показатель преломления. Однако реализация данных возможностей требует решения фундаментальных проблем взаимодействия электромагнитного излучения с частицами. Прежде всего это прямая задача, то есть моделирование индикатрис светорассеяния. Она должна быть решена много раз для частиц, параметры которых находятся в ожидаемом интервале. Путем сравнения экспериментальной индикатрисы с расчетными решается обратная задача, то есть определение характеристик частиц. Для достижения хорошей точности необходимо достаточно большое число расчетных индикатрис (порядка  $10^5$ - $10^6$ ).

### Современное состояние проблемы

Сложность прямой задачи сильно зависит от формы и структуры частицы. Например, для однородного шара применима теория Ми, для сфероидов – метод расширенных граничных

условий (метод Т-матриц), для агрегатов сферических частиц – обобщённая теория Ми для многих частиц. Кроме того, существуют общие и более медленные методы моделирования светорассеяния (например, метод дискретных диполей, DDA), применимые к частицам любой формы и внутренней структуры.

Последний метод гарантирует сходимость результатов для любых частиц в широком диапазоне размеров частиц и показателей преломления [2]. Однако при этом время вычислений сильно зависит от показателя преломления. Наиболее быстро метод работает для показателей преломления близких к 1, что характерно для биологических клеток в жидкой среде.

При расчетах методом DDA рассеивающий объект делится на одинаковые диполи, размер которых должен быть много меньше длины волны. Обычно достаточно 10 диполей на длину волны в среде. Характерное число диполей для биологических клеток составляет  $10^6$ . Расчет светорассеяния требует учета взаимодействия всех диполей между собой, то есть решения  $\sim 10^6$  уравнений. На современном настольном компьютере расчет одной индикатрисы занимает 1-10 минут. Так как требуется расчет индикатрис для  $\sim 10^6$  частиц, необходимость использования суперкомпьютера очевидна.

## Полученные результаты

К настоящему моменту было произведено моделирование светорассеяния для тромбоцитов крови человека. Тромбоциты представляют собой дисковидные клетки [3]. В качестве оптической модели тромбоцита была взята форма сплюснутого сфероида, которая может быть описана следующими параметрами:

- $r_{ev}$  – радиус сферы эквивалентного объема
- $\varepsilon$  – отношение большой полуоси к малой
- $n$  – показатель преломления
- $\beta$  – угол между направлением падения излучения и осью симметрии сфероида.

Для расчетов использовалась программа ADDA (<http://code.google.com/p/a-dda/>). Типичная командная строка выглядела так:

```
adda -shape ellipsoid 1 ASPRAT -lambda WLEN -size DIAM -m  
REL_REF_INDEX 0.00000 -scat_grid_inp 1.txt -phi_integr 7 -dir DIRECTORY -  
orient 0 BETA 0 -dpl DPL
```

где ASPRAT -  $\varepsilon$ , WLEN -длина волны в среде, DIAM - большая ось сфероида, REL\_REF\_INDEX - относительный показатель преломления частицы, DIRECTORY - директория для сохранения файлов расчета, BETA - угол ориентации  $\beta$ , DPL - количество диполей на длину волны. Для повышения точности в наших вычислениях использовалось 12

диполей на длину волны, если же малая ось сфероида была меньше длины волны, то использовалось 12 диполей на ось, чтобы более аккуратно описать форму частицы.

Расчет базы данных производился на кластере ИВЦ НГУ. Кластер состоит из узлов, объединяющих по 8 ядер (процессоры Xeon 5355 и Xeon E5540). Каждый узел обладает 14 Гб памяти. Для расчетов одновременно использовались 16 узлов. Таким образом, было задействовано 128 процессоров, что позволило рассчитывать 100000 индикатрис за сутки. При этом параметры индикатрис выбирались случайным образом внутри указанных границ:

| Параметр тромбоцита | Нижняя граница | Верхняя граница |
|---------------------|----------------|-----------------|
| $\Gamma_{ev}$       | 0.5 мкм        | 2 мкм           |
| $\varepsilon$       | 1              | 8               |
| $n$                 | 1.35           | 1.5             |
| $\beta$             | 0°             | 90°             |

В результате расчета в выходные файлы программы записывается индикатриса в зависимости от полярного угла. Полярный угол меняется от 10 до 70 градусов с шагом 1.

### Эффект от использования кластера в достижении целей работы

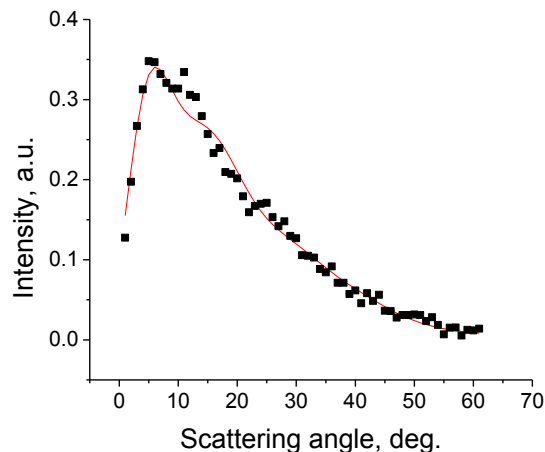
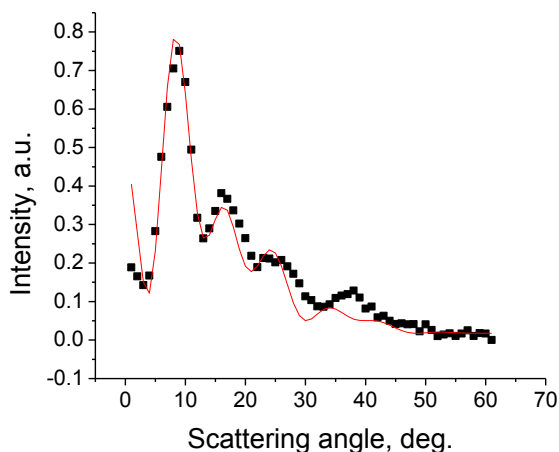
Для расчетов одновременно использовались 16 узлов. Таким образом, было задействовано 128 процессоров, что позволило рассчитывать 100000 индикатрис за сутки. При расчетах на настольном компьютере это заняло бы порядка месяца. Всего было проведено 5 этапов расчета, каждый из них занимал примерно сутки и давал 10000 индикатрис. Выходные файлы архивировались в один архив, который скачивался посредством сети интернет.

### Иллюстрации, визуализация результатов

Было проведено сравнение экспериментальных индикатрис с теоретическими. Типичные индикатрисы показаны на рисунке (линия – ближайшая из рассчитанных, точки - эксперимент).

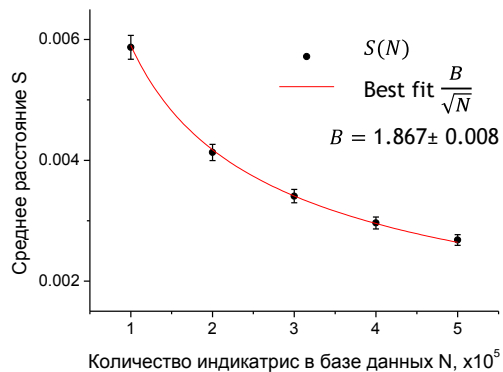
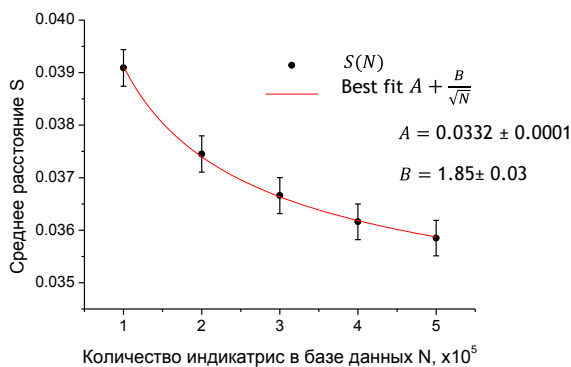
Расстояние (среднеквадратичная разность, MSE) между экспериментальной индикатрисой и ближайшей рассчитанной должно уменьшаться при увеличении количества рассчитанных индикатрис. Это связано с более подробным прописыванием пространства параметров:

среднеквадратичное расстояние между параметрами соседних индикатрис уменьшается как  $N^{-\frac{2}{P}}$



, где  $P$  – число параметров.

Это было продемонстрировано на полученных данных. На графике слева приведено среднее по 2500 экспериментальных индикатрис MSE. На графике справа – то же, но вместо экспериментальных были взяты 1000 рассчитанных индикатрис, не находящихся в базе данных. Зависимость MSE близка к ожидаемой, кроме того, по первому графику можно оценить уровень экспериментального шума (величина  $A$ ):



## Перечень публикаций, содержащих результаты работы

Статья по характеристике тромбоцитов на сканирующем проточном цитометре в процессе написания. Предварительное название – «Simultaneous determination of size and shape of individual human blood platelets using light-scattering flow cytometry», предположительно статья будет направлена в Journal of Biomedical Optics.

Кроме того, отосланы тезисы на конференцию XXVII congress of International Society for the Advancement of Cytometry (23-27 июня, Лейпциг, <http://www.cytoconference.org>).

## Ваши впечатления от работы вычислительной системы и деятельности ИВЦ НГУ, а также Ваши предложения по их совершенствованию.

За все время расчетов не было ни одного сбоя, система работала надежно. Особенно порадовала быстрая связь с интернетом (так как данные расчетов в виде архивов размером около 2 Гб скачивались на удаленный компьютер).

## Список литературы

- 1 V. P. Maltsev, A. V. Chernyshev, K. A. Sem'yanov, and E. Soini Absolute real-time measurement of particle size distribution with the flying light-scattering indicatrix method Applied Optics 35, 3275-3280 (1996)
- 2 M. A. Yurkin and A. G. Hoekstra. The discrete-dipole-approximation code ADDA: capabilities and known limitations. J. Quant. Spectrosc. Radiat. In press.
- 3 Frojmovic MM, Panjwani R. Geometry of normal mammalian platelets by quantitative microscopic studies. Biophysical journal, vol 16 1976.