

## Модель индивидуального развития организма

Научный руководитель – Любецкий Василий Александрович

*Гонзюх Михаил Евгеньевич**Аспирант*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,

Механико-математический факультет, Москва, Россия

*E-mail: rafvel17@ya.ru*

Современные методы single-cell RNA секвенирования (scRNA-seq) направлены на изучение клеточной дифференциации и траекторий развития на уровне транскриптома отдельной клетки. Однако статическая природа данных, получаемых в результате разрушения ткани, требует разработки вычислительных подходов для реконструкции динамики клеточных изменений во времени [3]. Данная работа посвящена математическому аппарату, лежащему в основе моделирования индивидуального развития организма по данным scRNA-seq, с фокусом на метод CellRank и привнесенные мною улучшения, связанные с рассмотрением случая полумарковского процесса. Классический подход к анализу развития основан на вычислении псевдовремени. Этот метод позволяет упорядочить клетки вдоль траектории развития на основе схожести их транскрипционных профилей, предполагая, что клетки с похожими паттернами экспрессии генов находятся на близких стадиях дифференцировки [1,4]. Математически это сводится к построению графа, соединяющего клетки в пространстве пониженной размерности, где длина пути от корневой (наименее дифференцированной) клетки до терминальных состояний определяет псевдовремя. Однако данный подход является ненаправленным и не учитывает кинетику транскрипции. Более физиологичный подход предлагает концепция РНК-скорости (RNA velocity), основанная на анализе соотношения сплайсированных и несплайсированных мРНК [2]. Базовая модель описывается системой дифференциальных уравнений:

$$\frac{du}{dt} = \alpha(t) - \beta(t) \cdot u(t),$$

$$\frac{ds}{dt} = \beta(t) \cdot u(t) - \gamma(t) \cdot s(t),$$

где  $u$  и  $s$  — концентрации несплайсированной и сплайсированной мРНК,  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  — скорости транскрипции, сплайсинга и дегградации соответственно. Решение этой системы позволяет предсказать будущее транскрипционное состояние клетки, тем самым задавая направление движения в пространстве признаков. Метод CellRank обобщает эти подходы, объединяя их в единую вероятностную марковскую модель [1, 4]. Алгоритм использует комбинацию ядер (kernels): ядро на основе РНК-скорости (VelocityKernel) задает направление вероятных переходов между клетками, а ядро на основе транскрипционной близости (PseudotimeKernel или ConnectivityKernel) сглаживает эти переходы, учитывая локальную структуру данных. На их основе строится матрица вероятностей перехода между клетками  $T = [\pi_{ij}]$ , где  $\pi_{ij}$  — вероятность того, что клетка  $i$  перейдет в состояние клетки  $j$ . Анализ предельных распределений и спектральные методы (обобщенный анализ собственных состояний — GPSSA) позволяют идентифицировать начальные и терминальные состояния, а также вычислить вероятности судьбы клеток — количественную меру того, насколько клетка предрасположена стать конкретным зрелым типом. Таким образом, комбинирование псевдовремени и РНК-скорости в рамках CellRank позволяет не только реконструировать траектории развития, но и количественно оценивать пластичность клеток в процессе

онтогенеза, что делает этот метод мощным инструментом для математического моделирования индивидуального развития организма.

### **Источники и литература**

- 1) Lange M., et al. CellRank for directed single-cell fate mapping // Nature Methods. 2022. Vol. 19, № 2. P. 159-170.
- 2) La Manno G., et al. RNA velocity of single cells // Nature. 2018. Vol. 560, № 7718. P. 494-498.
- 3) Sant P., et al. Approaches for single-cell RNA sequencing across tissues and cell types // Transcription. 2023. Vol. 14, № 3-5. P. 127-145.
- 4) Weiler P., et al. CellRank 2: unified fate mapping in multiview single-cell data // Nature Methods. 2024. Vol. 21, № 7. P. 1196-1205.