

Absztrakt

A projekt célja egy olyan ágensalapú számítógépes modell létrehozása, amelyben a sejteket reprezentáló ágensek különféle környezeti feltételek (pl. tápanyag mennyisége, tápközeg kémhatása) mellett megfigyelhető növekedési és mozgási mintázatait lehetséges vizsgálni. Az ágensek mozgását és növekedését belső szabályrendszerük irányítja, amelyre közvetetten hatással lehetnek a környezetükben található kémiai anyagok is. Az ágensek képesek ezeknek az anyagoknak a felvételére vagy termelésére, amely folyamatokat egy egyszerű anyagcsere-modell szabályozza. A modell bemeneti paramétereit tenyésztőedényben végzett sejtes kísérletek mikroszkópos felvételeinek elemzésével, az ezekből meghatározott idősoros adatok alapján becsültem. A kísérletek során a sejtek eltérő tápanyag-szintek mellett növekedési kinetikáját vizsgáltuk. A kapott szimulációs eredmények alátámasztják, hogy a modell képes leírni az ágensek környezeti feltételektől függő viselkedését, valamint az anyagcsere-folyamatok hatását.

Kulcsszavak

ágensalapú modell, molekuláris dinamika, anyagtranszport, anyagcsere modellezés, in vitro kísérlet, paraméterillesztés, helyettesítő modell

Kapcsolódó kutatások

Az elmúlt néhány évtizedben az ágensalapú modellezés egy népszerű megközelítéssé vált többek között biológiai jelenségek vizsgálata során is. Ebben a megközelítésben a vizsgált rendszert előre meghatározott szabályok szerint, autonóm módon cselekvő, más egyedekkel és a környezettel interakcióba lépőnek egyedekeként kezeljük. Az ágensalapú modellezést sikerrel alkalmazták már különféle *in vitro* (tenyésztőedényben végzett) sejtes kísérlet leírására [1], vagy akár *in vivo* (élő szervezetben vizsgált) jelenségek esetén is [2]. A vizsgált problémától függően a sejteket gyakran egymásba ágyazott gömbszimmetrikus alakzatként (kör, gömb) szokás ábrázolni, amely egyszerűsége ellenére sok esetben jól közelítés, ha nem az egyedi alaki jellemzők vizsgálata a cél. Az ágensek mechanikai interakcióinak szimulációjára két megközelítés terjedt el: a molekuláris dinamikai szimuláció és a Monte Carlo szimuláció [3], amennyiben a teret folytonosnak tekintjük. Egy másik megközelítés lehet a tér rácsként történő értelmezése, ekkor az ágensek csak rácspontokban helyezkedhetnek el. A sejtek környezetében megfigyelhető anyagtranszport-jelenségeket (termelés, diffúzió, bomlás) szokás parciális differenciálegyenletekkel, a sejtek belsejében lejátszódó anyagcsere-folyamatokat pedig közönséges differenciálegyenletekkel modellezni [4].

Sikerek

- Kari TDK I. díj
- 36. OTDK (Műszaki Tudományi Szek.) I. díj

Módszerek

A sejtek mechanikai modellje és mozgása Az ágensek közötti mechanikai interakciók (vonzás, taszítás) erősségét potenciálfüggvények szabályozzák, ezeknek pontos alakja megtalálható [2]-ben. Az egyenletekben a sejtek alaki jellemzői (pl. átlagos átmérő, rugalmassági tartomány), valamint a vonzásért és a taszításért felelős együtthatók mikroszkópos képekből becsülhetők.

Sejtosztódás A valóságban a sejtosztódás egy komplex folyamat, amelynek során a sejt megkettőződik. A folyamat precízen szabályozott, számos külső és belső körülménytől függ. Az általam létrehozott számítógépes modell a folyamat átlagos időtartamát és tápanyagtól való függését modellezi. Az osztódás bekövetkezésének valószínűsége ennek a két változónak az aktuális értékétől függ. A tápanyaghiány gátló hatása modellezhető például az $\frac{1}{1+e^{-\sigma(x-\mu)}}$ kifejezéssel, ahol a μ küszöbérték alatti koncentrációhoz egyre alacsonyabb osztódási valószínűségek tartoznak, míg nagy μ esetén az osztódás valószínűsége közel 1. A σ paraméter a küszöbérték körüli átmenet meredekségét szabályozza.

Anyagtranszport a környezetben A számítógépes modellben nyomon követem az ágensek környezetében jelen lévő különféle tápanyagok vagy anyagcsere-termékek mennyiségét és térbeli eloszlását. Ezt a Laplace-egyenlet (hővezetési egyenlet, diffúziós egyenlet) véges differenciás diszkrétizált formájának numerikus közelítésével implementáltam.

Anyagcsere a sejtben belül A sejtek anyagcseréjének lényege nagyon leegyszerűsítve az, hogy a sejt a környezetében elérhető tápanyagot felveszi, hasznosítja, majd a keletkezett mellékterméket kiválasztja a környezetbe. Az általam felírt modell a sejt belsejét egyféle „pufferként” értelmezi, amelyet valamekkora sebességgel megtölt a sejt a környezetében elérhető tápanyag mennyiségének függvényében, majd felhasználja ezt a puffert a tápanyagot egy adott sebességgel.

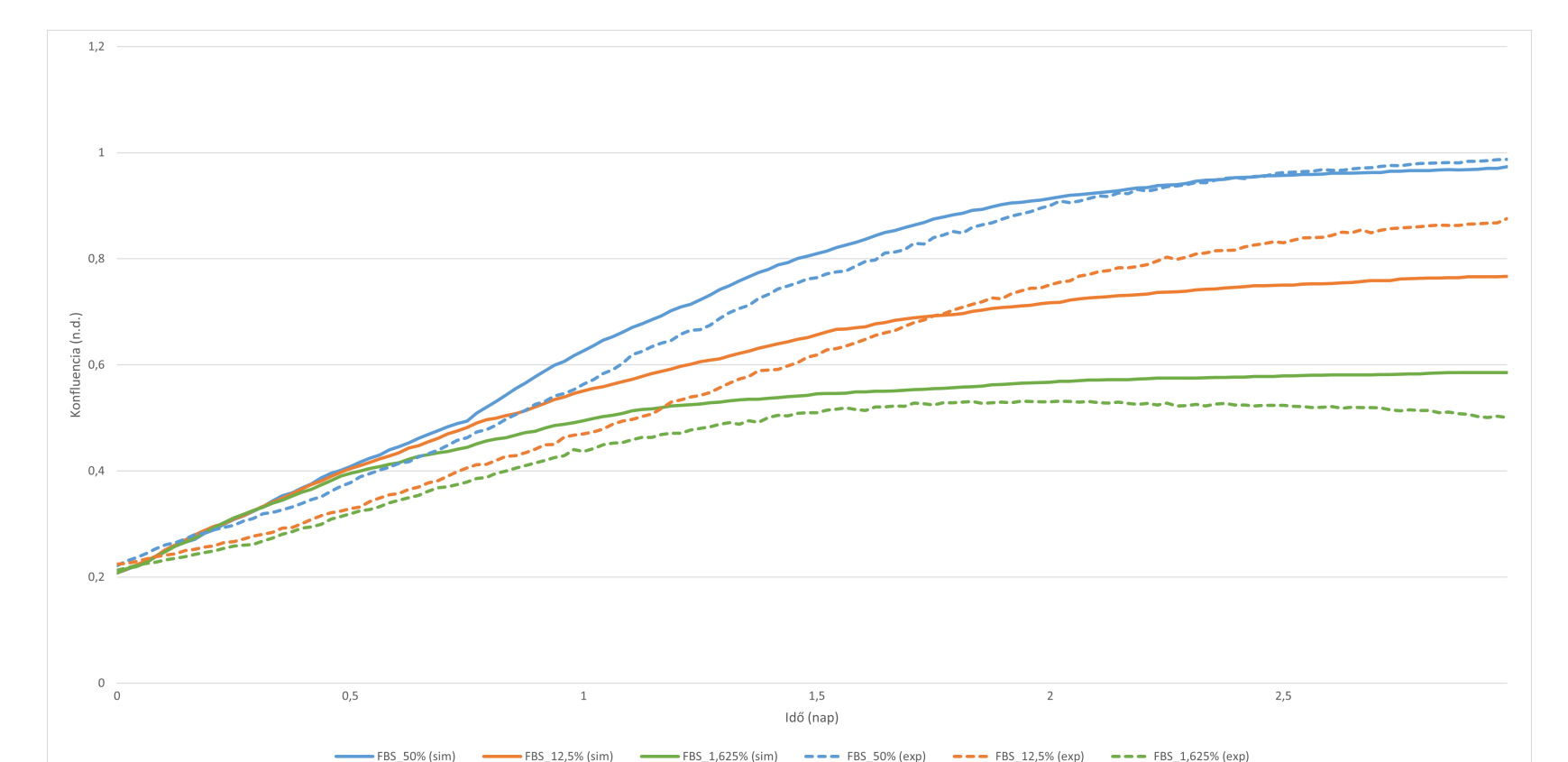
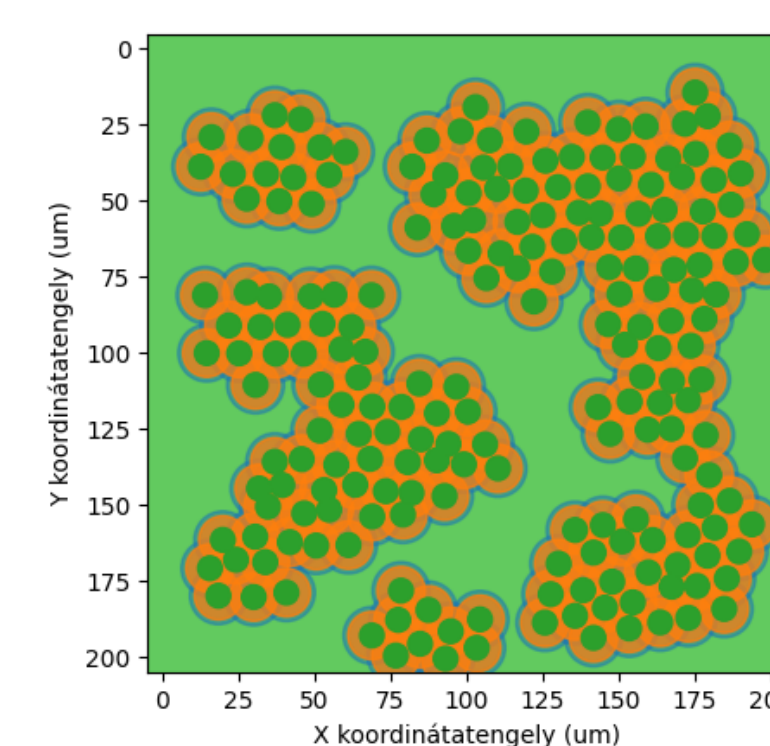
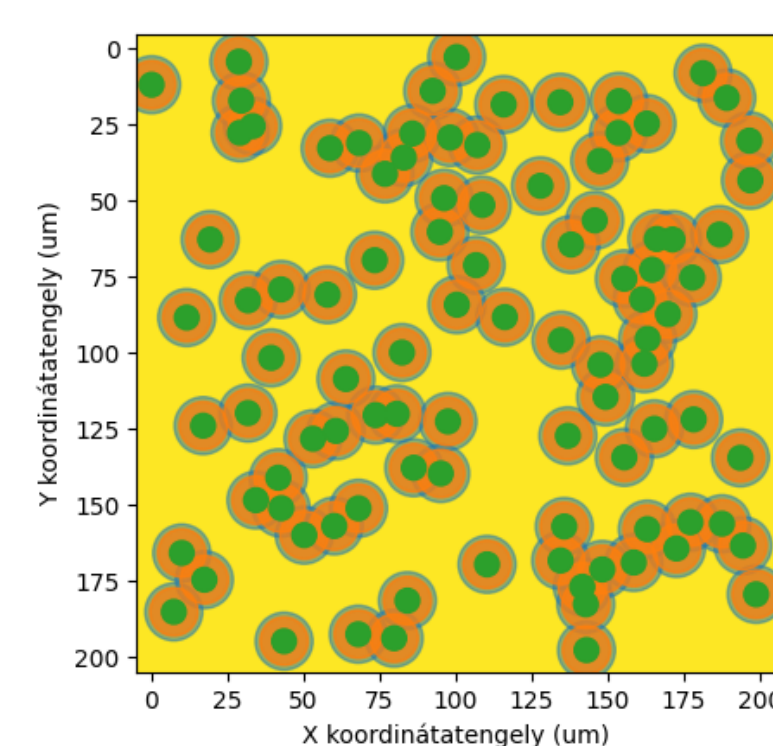
$$S_{env} \xrightarrow{r_u} S_{int} \xrightarrow{r_d} P, \quad (1)$$

ahol S_{env} a környezetben jelen lévő tápanyagot, S_{int} a felvett tápanyagot, P az előállított mellékterméket jelöli. A reakciók sebességét most az r_u (*uptake*) és r_d (*decay*) ráták jellemzik. A reakcióegyenletek alapján a koncentrációk változását differenciálegyenlet-rendszer formájában írtam fel, amelyet numerikus közelítéssel oldottam meg.

Eredmények és következtetések

Paraméterillesztés kísérleti adatokból A modell paramétereit *in vitro* sejtenyészetekről készült idősoros mikroszkópos fotók kiértékelésével végeztem el. A tenyészeteket különböző koncentrációjú tápoldatban tartottuk fenn, az ágensek tápanyagtól függő növekedési jellemzőit az egyes koncentrációk mellett megfigyelhető növekedési dinamikából közelítettem. Elsőként egy differenciálegyenlet-alapú helyettesítő modellel becsültem a paramétereket, amelyeket az ágensalapú modell szimulációjával finomítottam a Nelder–Mead-algoritmus használatával.

Szimulációs eredmények A modell képes volt az ágensek osztódása közben kialakuló telepeket, illetve környezetében jelen lévő tápanyag fogyását nyomon követni (bal oldali és középső ábra), valamint elfogadható közelítést adott a paraméterbecslés során fel nem használt tápanyagkoncentrációk melletti növekedési dinamikára (jobb oldali ábra). A grafikonon a szaggatott vonal a kísérletekből származó konfluencia értékeket mutatja a kezdeti tápanyagkoncentrációnak megfelelően, a folytonos vonalak a kapcsolódó szimulációs eredmények.



Következtetések Az ágensalapú modell mechanikai komponense képes a valódi sejteknél megfigyelhető telepfejlődést utánozni. A létrehozott biokémiai modell egyszerűsége ellenére is használhatónak bizonyult a tápanyagfüggés leírására. Ugyanakkor a valóságban kapott növekedési görbéket a szimulált görbék nem tudták pontosan lekövetni. Ennek egyik oka lehet a valóságban tapasztalható biológiai variabilitás, amelyet további kísérletekkel lehetne mérsékelni. Egy másik ok lehet a biokémiai modell túlzó egyszerűsítése, ami miatt érdemes volna a modellt felülvizsgálni, esetleg további komponenseket beépíteni abba. Továbbfejlesztési lehetőségként említem még az anyagtranszport közelítésére implementált FTCS-séma lecserélését, amely csak kifejezetten kis időlépések esetén stabil, így jelentősen hozzájárul a szimuláció erőforrásigényéhez.

Hivatkozások

- [1] Walker DC et al. *The epitheliome: Agent-based modelling of the social behaviour of cells.* BioSystems 76, 2004
- [2] Macklin P et al. *Patient-calibrated agent-based modelling of ductal carcinoma in situ....* J.Theor.Biol. 301, 2012
- [3] Drasdo D et al. *Monte Carlo approach to tissue-cell populations.* Phys.Rev.E. 52, 1995
- [4] Egbert MD et al. *A minimal model of metabolism-based chemotaxis.* PLoS Comp.Biol. 6, 2010