

Óbudai Egyetem
Neumann János Informatikai Kar
Szoftvertervezés és -fejlesztés Intézet



TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT

Biokémiai modellek implementációja ágensalapú környezetben

Szerző: Szarka Levente
mérnökinformatikus BSc. szak, IV. évf.

Konzulens: Kiss Dániel
tanársegéd

Budapest, 2021

Tartalomjegyzék

Bevezetés	3
1. Ágensalapú számítógépes modellezés	4
1.1. Az ágensalapú modellek általános jellemzői	4
1.2. Sejtek mechanikai kölcsönhatásainak ágensalapú modelljei	5
1.2.1. Molekuláris dinamikai módszerek	5
1.2.2. Monte Carlo-eljárások	6
1.2.3. Rácsalapú modellek	8
1.2.4. Megállapítások	9
1.3. Belső állapotjellemzők modellezése	9
1.3.1. Röviden az anyagcsere modellezéséről	9
1.3.2. A bakteriális kemotaxis és az anyagcsere modellezése	10
1.4. Külső környezet modellezése	11
2. A modell felépítése	14
2.1. A sejtek mechanikai modellje és mozgása	14
2.2. Sejtosztódás	15
2.3. Anyagtranszport a környezetben	16
2.4. Anyagcsere a sejten belül	17
2.4.1. A tápanyag közvetlen felhasználását feltételező megközelítés	17
2.4.2. A tápanyag felvételét feltételező megközelítés	17
2.4.3. Szabályozott felvétel negatív visszacsatolással	18
3. Szoftveres megvalósítás	19
3.1. Az elkészített szoftveres komponensek	19
3.1.1. Az optimalizáló és a megjelenítő komponens	19
3.1.2. A szimulátor komponens	20
3.1.3. Implementáció	20
3.1.4. Gyorsítás GPU-val	21
4. Paraméterillesztés és szimulációs eredmények	23
4.1. Kísérleti adatok	23
4.1.1. A kísérleti elrendezés	23
4.1.2. Live cell imaging felvételek kiértékelése	23
4.2. A modell paramétereinek becslése	24
4.2.1. A paraméterbecslés menete	24
4.2.2. Helyettesítő modell használata	25
4.2.3. Finomítás az ágensalapú modellre	27
4.3. Szimulációs eredmények	27

4.3.1.	A részmodellek validációja	27
4.3.2.	Kemoattraktáns hatása a sejtek mozgására	28
4.3.3.	Tápanyagfüggő növekedés szimulációja	29
Összefoglalás		32
Eredmények összegzése		32
Továbbfejlesztési lehetőségek		33
Köszönetnyilvánítás		34
Irodalomjegyzék		35

Bevezetés

A kísérletek a különböző tudományterületek legfontosabb vizsgálati módszereit képviselik. Arra hivatottak, hogy a különböző megfigyelhető jelenségeket képesek legyenek megtervezett módon és ellenőrzött körülmények között megismételni és levonni a megfelelő következtetéseket. A kísérletek célja lehet a tudomány és a technológia fejlődése, továbbá bizonyos jelenségek bemutatása oktatási vagy ismeretterjesztő célkitűzéssel.

Sajnos a tudományos életben számos olyan jelenség merülhet fel, amelyet a gyakorlatban nem, vagy csak nagy nehézségek árán tudunk kísérletekkel vizsgálni. Tipikusan ilyen területnek számít az asztronómia, a részecskefizika vagy a mikrobiológia, ahol a kísérletek rendkívül drágák és időigényesek lehetnek, továbbá nehezen rekonstruálhatók.

A számítógép megjelenésével lehetőség nyílt arra, hogy a megfelelő matematikai modellek implementálásával, amelyek képesek leírni egy-egy természeti jelenséget, kísérlet nélkül kapjunk a valósághoz közeli eredményeket. Ez a vizsgálati módszer a számítógépes szimuláció.

A modellek számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek. Célszerű úgy implementálni, hogy csak a számunkra legfontosabb komponenseket tartalmazza, ezáltal kizárhatunk különböző zavaró tényezőket, továbbá egyszerűsíthetjük magát a rendszert. Szabadon skálázhatók, vagyis, ha nem kapunk megfelelő eredményt, akkor a kezdeti feltételek könnyen módosíthatók és újabb szimulációkat végezhetünk. A kapott eredmények ezután iránymutatásként szolgálhatnak például egy adott kísérlet tervezésénél.

A számítógépek fejlődésével egyre pontosabb, és gyorsabb szimulációk készítése válik lehetségessé, azonban fontos megemlíteni, hogy sok előnye ellenére nem képesek helyettesíteni a tényleges kísérleteket. Lehet bármennyire jó a modell és annak az implementációja, az összes lehetséges tényezőt nem képes figyelembe venni, ezért kompromisszumokat kell kötnünk és ezen kompromisszumok a valós kísérletek eredményeihez képest csak egy jó közelítéssel szolgálhatnak. Azonban ezen eredmények nagyban hozzájárulhatnak a hatékonyabb kísérletek elvégzéséhez.

A dolgozatom célja egy olyan ágens alapú modell felépítése, amely egy adott biológiai sejtvonal növekedési dinamikáját képes megbecsülni a rendelkezésre álló tápanyag függvényében. Különböző részmodellek együttműködése révén az ágensok sejtszerű viselkedést produkálnak, ezáltal a szimulációk futtatásának eredményeként megfigyelhetjük a populáció növekedését.

A modell építésével párhuzamosan az A549-es sejtvonallal végzett kísérlet történt. Ebben a sejtek különböző koncentrációjú tápanyagkezelést kaptak, majd ezen kísérletek elemzését követően a kapott eredményekből számított értékekkel paramétereztem fel a modellt, majd validáltam az eredményeket.

1. fejezet

Ágensalapú számítógépes modellezés

1.1. Az ágensalapú modellek általános jellemzői

Az ágens alapú modellezés eredete egészen Neumann János idejéig nyúlik vissza. Ő és tudóstársai azt a kérdést vizsgálták, vajon beprogramozható-e egy gép arra, hogy másolatot készítsen saját magáról. Sajnos a technológia fejletlensége miatt erről és a hasonló kérdésekről sokáig csak papíron tudtak értekezni, viszont idővel kiderült, hogy a feltevés lehetséges és megszületett az első sejtautomata. John Conway ez alapján alkotta meg híres kétdimenziós, rács alapú szimulációját az Életjátékot [1].

A sejtautomaták megjelenésével és a technológia fejlődésével egyre komplexebb tulajdonságokkal lehetett felruházni a szimuláció „sejtjeit”, ami végül a ma ismert ágens alapú modellek megjelenéséhez vezetett.

A modell olyan entitásokból áll, amelyek valamilyen előre meghatározott szabályrendszer szerint, a szimuláció során képesek autonóm cselekvésre, továbbá más entitásokkal és a környezettel való interakcióra. Ezeket az entitásokat nevezzük ágenseknek [2].

Nincs egyértelmű definíció arra miképp is kell egy ágensnek viselkednie. Bizonyos nézőpontok szerint ágensnek tekinthetjük a rendszer független komponenseit, és ezek viselkedése a primitívtől az egészen komplexig terjedhet, más meglátás szerint mindenképp adaptívnek kell lennie, hogy alkalmazkodhasson a környezetéhez. Bár számos elképzelés létezik a megfelelő implementációra, abban mindegyik egyetért, hogy egy ágens képes kell legyen önálló cselekvésre [1].

A modellek felépítése az adott problémától függően változhat. Az ágensek darabszáma egy szimulációban néhány darabtól egészen a milliós nagyságrendig terjedhet. A szimuláció során kezdetben elhelyezzük az ágenseket valamilyen módon abban a virtuális térben, amelyet definiáltunk, majd hagyjuk, őket a saját szabályaik szerint „létezni”. Definíálnunk kell továbbá egy időléptéket, amely a szimulációban egy „pillanatnak” felel meg. Ezen pillanatokban változtatják az ágensek az állapotukat. Gyakorlatilag minden időpillanatban minden egyes ágens ér valamilyen inger, és az előre meghatározott szabályok szerint az adott entitás erre valamilyen módon reagálni fog. Ezek az ingerek is az adott problémától függenek, viszont esetek többségében ágens-ágens interakcióról van szó. Az interakciók eredményeit minden ciklusban valamilyen alkalmas numerikus módszerrel számítjuk ki minden egyes ágensre. Ezeknek a ciklusoknak az összessége, tehát egy szimulációs futtatás, ami gyakorlatilag egy lehetséges forgatókönyvet állít elő a vizsgált problémára [2].

Ezt a modellezési módszert már sikerrel alkalmazták méhkolóniák szerveződésének vizsgálatára [3], az immunrendszer szimulálására [4], de találhatunk olyan megvalósítást

is, ahol tőzsdeárfolyam-volumen viszonyt vizsgáltak [5].

Mint láthatjuk meglehetősen különböznek az alkalmazási területek, viszont ami minden esetben megegyezik az az, hogy a különböző rendszerekben az ágensek egy bizonyos szabályrendszer szerint autonóm működnek bármiféle külső beavatkozás nélkül [2].

Fontos megemlíteni, hogy a modellt a lehető legegyszerűbb módon kell leképezni, nem vehetünk figyelembe minden információt, csak, amire a legnagyobb szükségünk van. Ezért elmondható, hogy például méhek esetén nem szükséges az ágenseknek méh alakzatot tulajdonítani, bőven elég egy a méh méretéhez közelítő alakzat, ugyanis ez nagyságrendekkel egyszerűsíti a modelleken, továbbá a szimulációt nem befolyásolja számottevően és legtöbb esetben az eredményül kapott viselkedés ugyanúgy felismerhető. Tipikusan kör vagy gömb alakra szokták leképezni a különböző vizsgált objektumokat[6].

1.2. Sejtek mechanikai kölcsönhatásainak ágensalapú modelljei

Elmondható, hogy minden ágensnek van valamilyen, az adott probléma szempontjából fontos tulajdonsága, pontosan specifikált viselkedési szabályokkal rendelkezik, van memóriája és képes döntéseket hozni [1].

A modellben definiálnunk szükséges a környezetet és abban az adott szereplők mechanikáját. Ehhez minden ágens felruházzunk egy pozícióval, sebesség tényezővel és a feladat elvégzéséhez szükséges legfontosabb tulajdonságokkal pl. méretének megadásával [6].

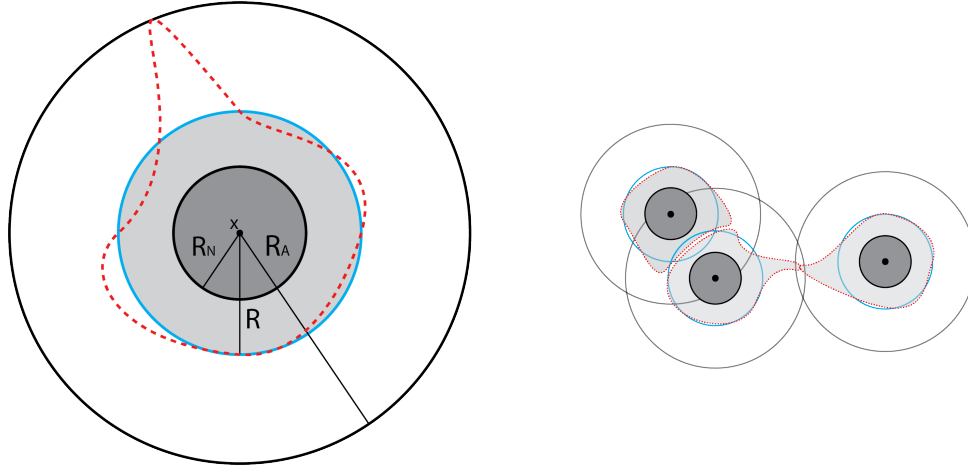
Két ágens között akkor jöhet létre valamilyen interakció, ha egymás közelében vannak, ütköznek, keresztezik egymás útját stb. Gyakorlatilag elmondható, hogy abban az esetben lépnek egymással kölcsönhatásba, ha képesek felismerni egy másik ágens és ennek az ágensnek a közelébe kerülnek. Ha ezen események valamelyike bekövetkezik, akkor az előre meghatározott szabályoknak megfelelően fog reagálni [1].

Ha nem csak ágens-ágens interakciókra vagyunk kíváncsiak, akkor a modellben definiált térben létrehozhatunk olyan elemeket, amelyekkel az ágensek képesek együttműködni, akár táplálékként felhasználni egy-egy ilyen elemet, vagy akár potenciális veszélyforrásként is tekinthetnek rá, ami elől menekülniük kell. Ilyen esetben fel kell készíteni az ágenseket többféle esemény bekövetkeztére. Például egy sejt minden egyes ciklusban megvizsgálhatja, hogy a rendelkezésére álló tápanyag az éppen csak a saját életben maradásához elég, vagy esetleg van megfelelő mennyiségű többlettápanyag ahhoz, hogy osztódjon. Az ehhez hasonló vizsgálatokhoz azonban szükséges, hogy a teret is megfelelő módon definiáljuk és kezeljük [7].

Három modellezési lehetőséget vizsgáltam meg amelyek a biológiai sejtek közötti interakciókat képesek reprodukálni. Az elkövetkezőkben ezt a három stratégiát kívánom bemutatni.

1.2.1. Molekuláris dinamikai módszerek

Mivel a sejteket a modellekben célszerű gömbszimmetrikus alakzatokként definiálni ezért tekinthetünk rájuk erőhatások szempontjából pontszerű testekként. Ekkor, ha a rendszerünkben két ágens között csak egyszerű mechanikai hatások érvényesülnek felmerül az úgynevezett n-test probléma. Az n-test probléma lényege, hogy úgy kell meghatározzuk n db test mozgását, hogy rájuk csak a Newton-féle kölcsönös gravitációs vonzóerők hatnak. Természetesen sejtek esetén csak az egymáshoz ténylegesen közel lévő ágensek lesznek



1.1. ábra. A képen a Macklin-féle modellben implementált sejtek sematikus ábrája látható. A baloldali ábra a sejt gömbökre történő felosztását mutatja be. R_N jelenti a sejtmagot reprezentáló gömb sugarát, R a sejt tényleges mérete, R_A pedig az adhéziónak a távolság, amin belül képesek összetapadni két sejt. A piros szaggatott vonal szemlélteti egy valós sejt szabálytalan morfológiáját. Látható, hogy a kék kör ezt a méretet próbálja közelíteni. Jobbra látható, hogyan is képezték le az adhéziónak a tulajdonságát. Azzal, hogy az R_N távolságon belül találkoznak azt modellezzik ahogy a való életben nyúlnának egymás felé bizonyos sejtek.

képesek kölcsönhatásba lépni egy másik ágenssel ezért a probléma az interakciók számát illetően lényegesen redukálódni fog [8].

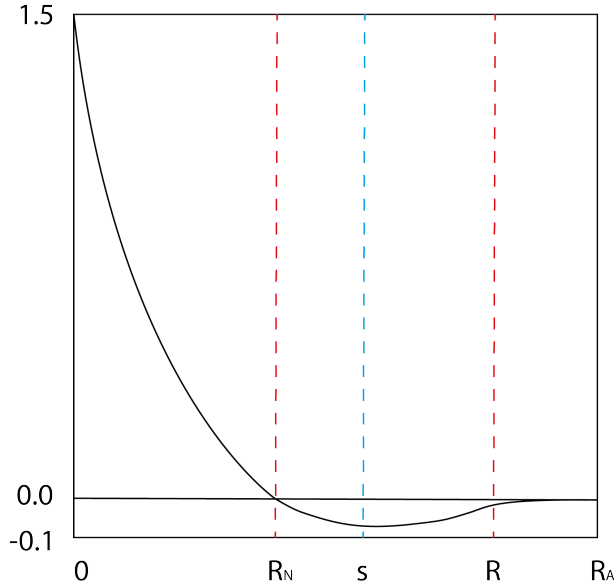
Paul Macklin munkájában a sejteket három különböző sugarú gömbbel modellezte. Ezek közül a legkisebb reprezentálja a sejtmagot, ami áthatolhatatlannak számít és két sejt esetében nem érhet össze. A középső a sejt tényleges méretét jelenti, a legnagyobb pedig az adhéziónak a területet, amin belül a sejtek képesek lehetnek egymást „elérni”. Gyakorlatilag ez tekinthető egy olyan határnak, amit a való életben egy sejt képes lenne elérni úgy, hogy morfológiailag rövid időre megváltozik. A sejtmodell az 1.1 ábrán látható. [6].

A sejtek közti interakciók lehetőségeit egy potenciálfüggvénnyel írták fel, ami meghatározza két sejt esetén, hogy a köztük lévő távolság alapján mekkora a helyzeti energia nagysága. A függvényt a az 1.2 ábrán láthatjuk. Abban az esetben, ha nagyon közel kerülnek egymáshoz a függvény alapján az energia nagyon magasra ugrik. Ebben az esetben a sejtek taszítani fogják egymást. Ha nagy a távolság két sejt között akkor ugyanezen analógia mentén a függvény alapján ez az energia 0 lesz és semmi nem fog történni. Azonban, ha az adhéziónak a távolságai közül találkoznak akkor vonzó erővel fognak hatni egymásra. A lépéseiket követően kialakult vonzó és taszító események váltakozása idővel stabilizálódik és azt a hatást kelti, hogy a két sejt összetapadt [6].

A modellben a vonzó és taszító tulajdonságokon túl a sejtek rendelkeznek életciklussal. Ez azt jelenti, hogy öregsznek, tápanyag hiányában elpusztulnak, megfelelő mennyiségű és minőségű erőforrás birtokában pedig képesek az osztódásra. [6].

1.2.2. Monte Carlo-eljárások

Ha a makroszkopikus világot szeretnénk vizsgálni, célszerű lehet elvonatkoztatnunk a klasszikus mechanikai interakcióktól. Bár sejtek esetén a mozgásegyenletek felállítása nem lehetetlen feladat, mégis nagy bonyolultságú és nagy számítási teljesítményt igénylő műveletsorozatok alakulhatnak ki egy nagyobb populáció szimulációjakor. Ebből kiindulva egy járható út lehet, a különböző random kiválasztáson alapuló módszerek használata.



1.2. ábra. A Macklin modellben szereplő interakciós függvény. Látható, hogyha R_N távolságon belül kerülnek egymáshoz a sejtek, akkor az energia megugrik és taszítani fogják egymást. Azonban ahogy távolodnak az energiaszint egy idő után 0 lesz. R_N és R_A között történik meg a vonzás. Az s egy vonzás és taszítás közti egyensúlyi állapotot jelöl, ezen a ponton tekinthetünk két sejtet összetapadtnak.

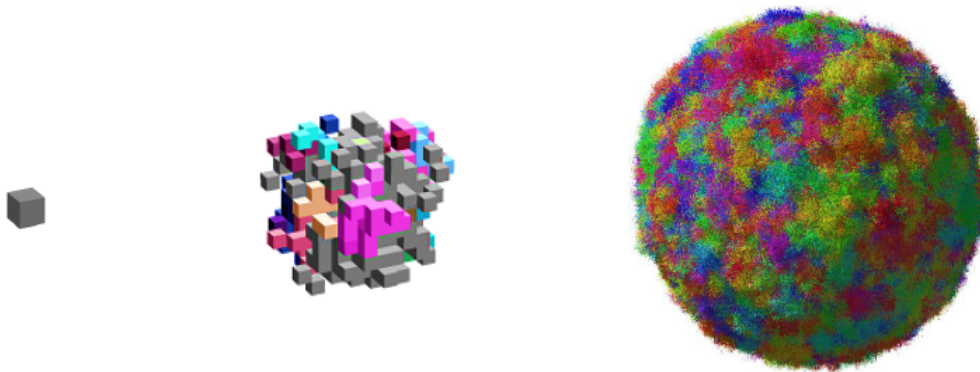
Ez az irány különféle valószínűségű lépések elvégzésén alapul. Alapfelvetése, hogy a teljes rendszer energiáinak változását vizsgáljuk, véletlenszerűen kiválasztott ágensek elmozdítását követően és ezen változásokból következtetünk a tényleges fizikai eredményekre [9].

Ha az ágens alapú modellt a klasszikus fizikai interakciók helyett valószínűségi alapon szeretnénk kezelni, akkor egy járható út lehet, ha Monte Carlo eljárásokat alkalmazunk. Akkor használjuk a Monte Carlo szimuláció elnevezést, ha a folyamat során véletlen értékeket használunk. Ezeket a véletlen értékeket természetesen egy a feladat szempontjából alkalmas valószínűségi eloszlás alapján határozzuk meg. A sok véletlen kezdőértékkel rendelkező futtatás eredményét a szimulációk végén összesítik és általános következtetéseket próbálnak levonni az adott problémával kapcsolatban. Fontos megjegyezni azonban, hogy a számítógéppel előállított véletlen számok csak nagyon jó közelítések, tökéletes véletlenszám generátor nem létezik [9].

D. Drasdo és csapata ezen megközelítéssel alkotta meg saját modelljét és végzett szimulációkat. Modelljükben a sejtek között nem mechanikai interakciókat, hanem a teljes rendszer energiájának változását vizsgálták az ágensek elmozdításának függvényében [10].

A szimuláció során először meghatározzák a sejtek helyzeti energiáját, ezeknek összege adja a rendszer teljes energiaszintjét. Választanak egy sejtet, akár véletlenszerűen, akár valamilyen módszer szerint, majd ezt a sejtet elmozdítják. Az elmozdítást követően változik az egész rendszer energiája, tehát újra számolják az ágensek energiáit, és újra megvizsgálják a rendszer energiaszintjét. Ha az elvárásoknak megfelelően változott az eredmény, akkor tovább lépünk a következő szimulációs ciklusba, ha nem, akkor semmisnek tekintik az előbbi elmozdítást, visszaállítják a rendszert és újabb elmozdítással próbálkoznak. A rendszer az energiaminimum elve szerint működik, továbbá a meghatározott potenciálszabályok alapján akkor változik jó mértékben a teljes energiaszint, ha az ágensek közelednek egymáshoz [10].

Az ehhez hasonló szimulációknál nem lehetséges általános definíciót adni arra, hogy egy iterációs ciklus mégis mennyi időt jelent a valóságban. Ezt általában tapasztalati úton határozzák meg rengeteg szimuláció futtatásával, amit a valós kísérletek eredményeivel vetnek össze. Ebből kifolyólag jónéhány aspektusa ennek a modellnek nem tervezhető meg előre [10].



1.3. ábra. Rácsalapú modell, amelyben apró kockák szimbolizálják a sejteket. Balra egyetlen sejtet látunk, középen egy pár száz elemet tartalmazó populációt, jobbra pedig milliós nagyságrenddel szerepelnek az ágensek. Alacsony számú ágens esetén nem túl szemléletes a modell, azonban a milliós nagyságrendnél már egy sokkal szebb végeredményt kapunk. Forrás: [11]

1.2.3. Rácsalapú modellek

Ahhoz, hogy a biológiai modellek minél realisztikusabbak legyenek, a lehetőségekhez mérten a legpontosabb szabályok szerint kell őket megalkotnunk, viszont emiatt például egy ágens alapú modellnél minden plusz vizsgálandó tényezővel nagy mértékben nő a szimulációk számításigénye. Ez egyaránt jelent többletmemóriaköltséget és plusz számítási időt [11].

Ennek megoldásaként felállíthatók olyan modellek, amelyekben egy rácsszerkezet implementálásával számítási teljesítményt spórolhatunk meg. Ennek a rácsnak a felhasználása többféle módon történhet.

Az egyik ilyen felhasználásban az Eden-féle növekedési modellt vették alapul. Ez a növekedési modell a baktériumtelepekhez hasonló szerveződések növekedését írja le. Gyakorlatilag a telepek széleinél kerül sor új sejtek létrejöttére. Ez azért fontos, mert a sejtek így csak a közvetlen a szomszédokkal kerülhetnek interakcióba [11].

Bartłomiej Waclaw egy olyan modellt alkotott, amelyben a tér egy háromdimenziós rácsként jelenik meg és egy kocka, amit így kapunk reprezentál egy sejtet. Ezzel a megoldással az ágens a rendszer egy rendkívül egyszerű elemévé válik. Nem képes mozogni és csak a szomszédos cellákkal kerülhet interakcióba, azonban az Eden féle növekedési modell szimulációjához ez bőven elegendő. Ez a fajta megközelítés nagyon jól képes szimulálni például egy rosszindulatú sejtburjánzást. Az 1.3 ábrán a Waclaw-féle modell egy szimulációjának eredményét láthatjuk különböző állapotokban (különböző sejtszámok mellett). [11]

Ezt az implementációt sejtpopulációk növekedésének vagy mutációjának vizsgálatára lehet a leginkább célszerű felhasználni. Ezzel a módszerrel sok számítási erőforrást spórolhatunk, mert az interakciók nagy része a szerveződések szélén történik. továbbá mivel a terünk egy rácsszerkezetnek felel meg, ezért mindig csak a környező rácsokból kell interakcióra számítanunk. Mivel a modell mondhatni elnagyolt, olyan tekintetben, hogy egy kitöltött cella szimbolizál egy sejtet, a szimuláció során nagyobb hangsúlyt tudunk

fektetni más aspektusokra, például a mutációra vagy az osztódás folyamatára [11].

Más megvalósításban is láthatunk rácsszerű felbontást. Például Heather Kelly szakdolgozatában a teret ugyancsak feldarabolta. Az általa vizsgált részecskék ezekben a kockákban voltak jelen és azt a szabályt hozta, hogy két részecske csak akkor hathat egymásra, ha legalább a szomszédos cellákban helyezkednek el. Mivel ebben az esetben kizárhatók az egymástól túl távol elhelyezkedő részecskék által okozott hatások, ezért a számítási költségek csökkenni fognak [12].

1.2.4. Megállapítások

A fent ismertetett három implementációs technika bár mind ágens alapú megközelítést használ, teljesen más elképzeléssel rendelkeznek a sejtek definícióját és interakcióinak vizsgálatát illetően.

A mechanikai megközelítéssel egy átlátható, klasszikus fizikai elképzeléseken alapuló modellt kapunk, ahol a bonyolultságot a rendszer elemeire ható rengeteg erő hatékony kiszámítása adja. Ha eléggé leegyszerűsítjük a modellt akkor ezen számítások költségei nagy mértékben csökkenhetnek [1].

A random kiválasztáson alapuló módszer és a matematikai valószínűség bevezetésével láttunk olyan implementációt, amely mechanikai tulajdonságok középpontba helyezése helyett potenciális energiákkal ruházta fel az ágenseket, és a rendszer teljes energiáját vizsgálva hozott döntést arról, hogy bizonyos változtatásokat elfogadunk, vagy sem [10].

A harmadik elképzelés, hogy valamilyen rácsszerkezettel felbontjuk a vizsgált teret és egy cella kitöltött állapotban reprezentál egy sejtet. Ez rendkívül leegyszerűsíti a legtöbb számítást, mert csak a szomszédos cellákat kell konkrét interakció szempontjából figyelembe venni, továbbá alkalmazhatóak olyan halmozódásra hasonlító eljárások, mint pl. a fent említett Eden féle növekedési modell [11].

Minden modellnek van előnye és hátránya egyaránt, továbbá nem alkalmazható mindhárom modell ugyanolyan hatékonysággal ugyanarra a problémára. Vegyük például a rác alapú megközelítést, ahol a sejt egy négyzet vagy kocka szintjére egyszerűsödött le, viszont pont emiatt definiálhatók voltak olyan plusz tulajdonságok, amelyek alapvetően nem függenek a sejt alakjától, tehát elmondható, hogy a probléma szempontjából érdektelen információk redukálásával más fontosabb dolgokra fektethették a hangsúlyt. Azonban bizonyos esetekben elengedhetetlen az ennél pontosabb morfológiai tulajdonságokkal felruházni az ágenseket [7].

Mivel a modellem szempontjából fontos, hogy a sejtek interakcióba léphessenek egymással, továbbá képesek legyenek a mozgásra, időben jól skálázható legyen, könnyen kiegészíthető és kerekítési hibáktól minél inkább mentes ezért dolgozatomban a Macklin féle molekuláris dinamikai modellt valósítottam meg.

1.3. Belső állapotjellemzők modellezése

1.3.1. Röviden az anyagcsere modellezéséről

Ahhoz, hogy a tápanyag függvényében megfigyelhető növekedési dinamikát modellezni tudjuk be kell építenünk az ágensekbe egy komponenst, ami elvégzi a különböző anyagcserefolyamatokat, továbbá figyelembe kell venni a kemotaxis jelenségét.

Az anyagcsere modellezésére két elterjedt megközelítés létezik. Az egyik egy afféle táblázatos módszer, amiben mátrixok segítségével írhatjuk fel a különféle reakciókat. Ebben

az esetben gyakorlatilag a mátrix egy adott sora egy adott reakciót ír le. A másik elképzelés pedig a kinetikus modellezési módszer, amelyben differenciálegyenleteket írhatunk fel az anyagcserefolyamatban szereplő anyagok koncentrációjának időbeli változására [13].

A táblázatos módszert akkor célszerű használni, ha egyszerre sok reakcióval dolgozunk és ezen reakciók jól meghatározható paraméterekkel rendelkeznek. Gyakorlatilag az egyes reakciók, mint állapotok jelennek meg a rendszerben. A kinetikus modell esetén szükségünk van a reakció sztöchiometrikus egyenletére, amivel megmondjuk, hogy adott anyagból milyen egyéb anyag, vagy anyagok keletkeznek a rendszerben. Ennek tudatában felírható az adott anyag koncentrációjának változása az idő függvényében és ez egy alkalmas numerikus módszerrel ki is értékelhető [13].

Mivel az én esetemben nincs szükség csak néhány reakcióra az anyagcsere modellezéséhez, ezért számomra megfelelőbb a kinetikai modell használata. Matthew Egbert kutatásában megalkotott egy egyszerű mégis szemléletes kinetikus modellt az anyagcsere reprodukálására, továbbá kitért a kemotaxis modellezési lehetőségeire.

1.3.2. A bakteriális kemotaxis és az anyagcsere modellezése

Egy biológiai sejt parányi mérete ellenére egy rendkívül összetett szerveződés. Képes felismerni, hogy a környezetében lévő anyagok számára kedvező, vagy éppen ellenkezőleg, számára káros tulajdonságokkal bírnak, továbbá képes felismerni ezeknek az anyagoknak a koncentrációkülönbségét. Mozgása ennek megfelelően abba az irányba orientálódik, amerre fiziológiai szempontból számára kedvezőbb koncentrációk vannak jelen. Ezt a viselkedést, amikor egy baktérium, vagy sejt, számára kedvezőbb kémiai anyagok felé vagy rá károsan ható anyagoktól távolodva mozdul el, kemotaxisnak nevezzük [14].

Ahhoz, hogy a kemotaxis jelenségét felismerhessük a szimulációban az ágenseket fel kell ruházni bizonyos érzékelési képességekkel, hogy képesek legyenek felmérni a környezetükben lévő anyagok koncentrációgradiensét, továbbá, hogy ez az anyag számára kedvező, vagy káros. Emellett szükség van a sejt anyagcserejének modellezésére, ami alapján képes a tápanyagok hasznosítására, energiatermelésre az osztódáshoz, mozgáshoz és az életben maradáshoz [14].

A kemotaxist alapvetően anyagcserefüggetlen folyamatként tartják számon. Ez azt jelenti, hogy az ágens elmozdulását csak a koncentrációgradiens mértéke és a kémiai anyag típusa határozza meg, az, hogy a metabolikus folyamatok milyen állapotban vannak a sejten belül nem. Azonban több olyan esettel is szembe találták magukat a biológusok amikor olyan mintákat fedeztek fel kísérletek során, amelyek az anyagcserefüggőség jeléül szolgálhatnak. Ilyen minta például, hogy ha a térben homogén módon eloszlik egy a sejt számára kedvező anyag, és egy forrásból beáramlik egy másik számára kedvező anyag, nem indul el az új anyag nagyobb gradiense felé [14].

Matthew Egbert modellje megalkotásakor továbbment és egy olyan elképzelést állított fel miszerint a kemotaxis modelljéből elhagyja a szenzoros tulajdonságokat, magát a kemotaxist az ágensek anyagcserefolyamatainak eredményeként kívánta bemutatni. Az 1.4 ábra szemlélteti a kemotaxis modellezési lehetőségeit az anyagcsere szempontjából [14].

Egberték célja az volt, hogy a szimulációk futtatását követően az ismert kemotaktikus minták felfedezhetők legyenek az eredményekben és ez meg is valósult. Felállítottak öt forgatókönyvet, amit egy valós biológiai kísérlet is eredményül szolgáltatna és ezeknek eleget is tettek a szimulációik [14].

Ahhoz, hogy a kemotaxist ily módon modellezni lehessen anyag és energiaáramlásra van szükség, továbbá egy szerveződésre, ami elegendő erőforrás tartós hiányában megszű-

nik. Egberték modelljében ezt a szerveződést baktériumok alkotják. Implementálták a baktériumokra jellemző „úszó – bukdácsoló” mozgástípusokat, és ezeket az anyagcserefolyamatok eredményei befolyásolták [14].

Az anyagcsere egy absztrakt megközelítése az 1.1-es reakcióegyenlettel írható fel, ahol M az anyag, E az anyag feldolgozásából felszabaduló energia, C a keletkező katalizátor W pedig veszteségi energia. Továbbá a rendszer autokatalikus, tehát a katalizátor koncentrációjának függvényében visszahat a rendszerre és gyorsítja az anyagcserefolyamatokat. A rendszerbe továbbá felvettek egy S paramétert, ami anyagcseregátló anyagot reprezentál. Ez, ha reakcióba kerül E -vel, akkor a keletkezett SE toxin az ágens szempontjából káros anyagot fog jelenteni. Ez az 1.2-es reakcióegyenletben látható. [14].



A különböző reakcióegyenleteket numerikus módszerrel közelíthető differenciálegyenletekké alakítják. Ezek az egyenletek megadják a különböző anyagok koncentrációját iterációnként [14].

Ez a fajta megközelítés egyrészt egy érdekes kérdést vet fel a kemotaxis és az anyagcsere kapcsolatáról még biológiai vonatkozásban is, másrészt pedig elhagyhatónak tekinti a szenzoros komponenseket, ezáltal egyszerűbb és szemléletesebb modellt kapunk.

Mivel az Egbert által felírt anyagcsere egy egyszerű absztrakt megközelítés, ezért nem csak baktériumok, hanem sejtek esetén is használható, ezért dolgozatomban ezt az irányt választottam.

1.4. Külső környezet modellezése

Annak érdekében, hogy a kemotaxis modell teljes legyen, definiálnunk kell egy teret, amelyben az ágensek létezhetnek, és ebben a térben egy vagy több anyag diffúzióját kell leírunk. Ezt gyakorlatilag egy külön réteggént képzelhetjük el, ahol megtörténik az anyagok áramlása és ezt a réteget fogják az ágensek a pozíciójuk alapján vizsgálni majd továbblépni a számukra megfelelő koncentrációk felé [14].

A diffúziót kétdimenzióban az 1.3-es folytonos egyenlet írja le, amit Laplace egyenletnek nevezünk. U az anyag koncentrációja, D a diffúziós együttható, t az adott időpillanat, x és y pedig az adott koordinátákat jelentik [15].

$$\frac{\partial U}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 U}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 U}{\partial y^2} \right) \quad (1.3)$$

Az egyenlet analitikus megoldásával képesek lennénk pontosan meghatározni a tér bármely pontjában az adott koncentrációt, azonban az esetek többségében nem lehetséges megfelelő módon kivitelezni számítógép segítségével az analitikus számításokat, ezért valamilyen módon célszerű diszkretizálni a problémát. Ennek legegyszerűbb módja, ha fix nagyságú rácsot alakítunk ki a térben. Ekkor a különböző rácsponatok koncentrációjukat a szomszédos négy rácsponat koncentrációja alapján határozzák meg [15].

Ezt követően az egyenletet egy alkalmas numerikus sémával kiértékelik minden egyes rácspontra. Mivel célszerű minél sűrűbb rácsot választani a pontosság növelésének érdekében, ezért az iterációnkénti számítások ideje jelentősen megnőhet. Ennek csökkentése érdekében célszerű párhuzamosítási módszereket eszközölni [15].

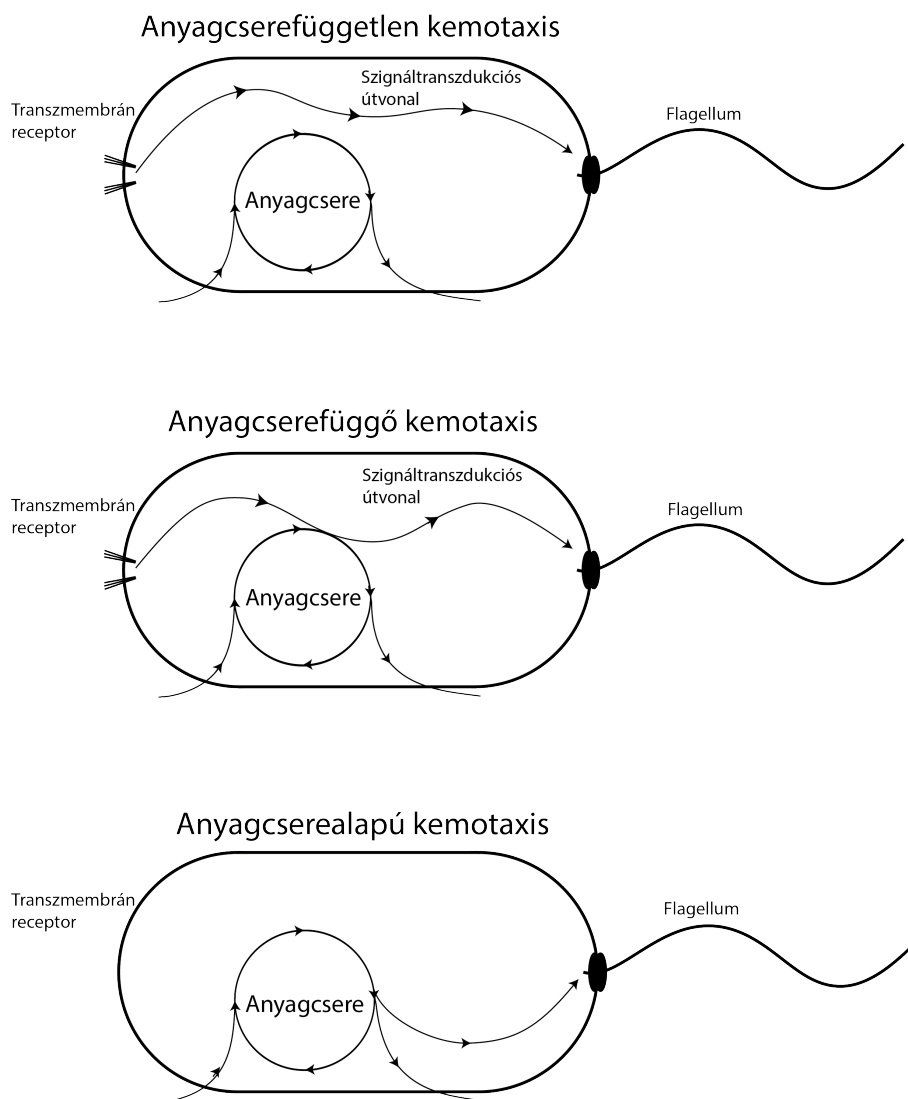
Egy diszkretizálási módszer, aminek a neve FTCS séma, az 1.4 egyenlet formájában szolgáltatja a Laplace egyenlet egy közelítését. [15].

$$\frac{u_{i,j}^{(n+1)} - u_{i,j}^{(n)}}{\Delta t} = D \left[\frac{u_{i+1,j}^{(n)} - 2u_{i,j}^{(n)} + u_{i-1,j}^{(n)}}{(\Delta x)^2} + \frac{u_{i,j+1}^{(n)} - 2u_{i,j}^{(n)} + u_{i,j-1}^{(n)}}{(\Delta y)^2} \right] \quad (1.4)$$

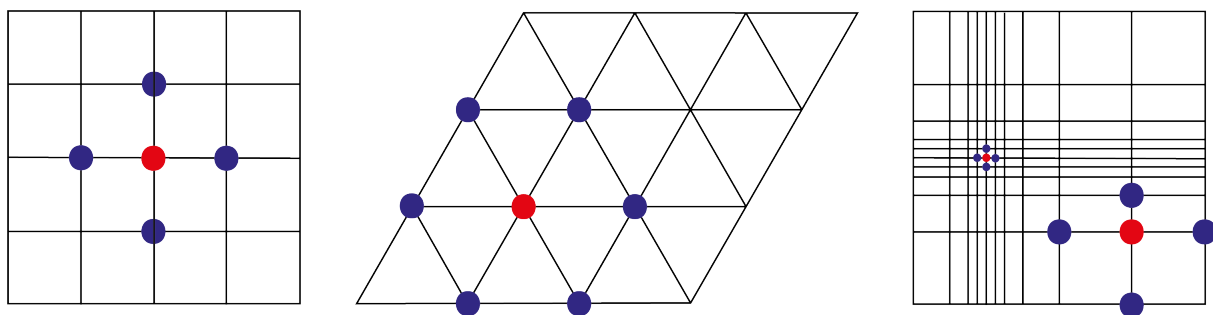
A diffúzió modellezésének nem ez az egyetlen modellezési lehetősége. Létezik például egy olyan elképzelés, amely nem négyzetes, hanem háromszöglapú rácsra képezi le a problémát. Ebben az esetben az adott pontot, amelyre a diffúziót ki akarjuk számolni, hat szomszédja befolyásolja. Belátható, hogy a négyzetes rácsra képest ez pontosabb megoldást adhat, azonban a háromszöges felbontás miatt komplexebb számításokat kellene végrehajtanunk, továbbá a vizsgált tér leképzése is nehezebb feladat [16].

Egy másik lehetséges megoldás hasonló a négyzetes rácsokat használó modellhez, azonban a fő elképzelés az, hogy bizonyos esetekben a tér egy adott pontján nagyobb pontosságra lehet szükségünk más eseménymentes pontokon pedig kevésbé. Ebből az ötletből alakították ki a mozgó rács elképzelését, ami képes változtatni a különböző rácpontjainak a nagyságát annak megfelelően, hogy ott történik valamilyen esemény, aminek szüksége lenne a nagyobb pontosságra vagy sem [17].

Ez a megoldás egyrészt javíthat a pontosságán a szimulációnak, továbbá javíthat a számítási költségeken is, viszont a megvalósítása meglehetősen bonyolult és csak olyan rendszerekben érdemes használni, ahol csak néhány objektum viselkedését figyelni kell egyszerre. Mivel a rács átméretezésével egy új számítási komponens kerül a rendszerbe az ágensek számától függően kell vizsgálni és átméretezni a rácsot és nem biztos, hogy a modell előnyei kompenzálják a számítási költségek okozta hátrányokat. Az 1.5 ábra szemlélteti ezt a három leképzési módszert. [17].



1.4. ábra. A kemotaxis modellezési lehetőségei az anyagcsere szempontjából baktériumok esetén. A transzmembrán receptor felel a koncentrációkülönbségek detektálásáért, a flagellum biztosítja a baktérium mozgását, a szigáltranszdukció útvonala a megfelelő ingert továbbítja a flagellumoknak annak megfelelően, hogy milyen anyagok vannak a környezetben. Mint látjuk az anyagcserefüggetlen és függő esetekben a különbség, hogy az anyagcsere befolyásolhatja a flagellumoknak kiadott parancsot és ezáltal a mozgást. Egberték anyagcserén alapuló megoldása pedig csak az anyagcserefolyamatokat veszi számításba, a többi komponens elhagyta a modelltől.



1.5. ábra. Három lehetséges leképzési módszer a diffúzió számításához. Az ábrákon a piros pont jelenti az adott pillanatban vizsgált koncentrációt, a kék pontok pedig azok a koncentrációk amik alapján kiszámítjuk a piros következő pillanatbeli értékét. Balról jobbra az egyszerű négyzetes leképzést, majd a háromszöges megoldást és végül a mozgó rácsos elképzelést láthatjuk.

2. fejezet

A modell felépítése

A teljes modell több komponens együttműködése révén valósítja meg a feladatot. Minden komponens egy-egy különálló modell, ami a feladat egy részproblémáját oldja meg. A sejteket ágens alapú megközelítéssel implementáltam. Képesek a számukra definiált térben mozogni, egymással fizikai interakcióba lépni, anyagszerezési folyamatokat lebonyolítani, vagyis tápanyagot felvenni és átalakítani, továbbá osztódni. Minden sejt rendelkezik egy sejtciklussal, továbbá tápanyagszükséglettel az osztódáshoz.

A teljes modell réteges felépítését a 2.1 ábra szemlélteti.

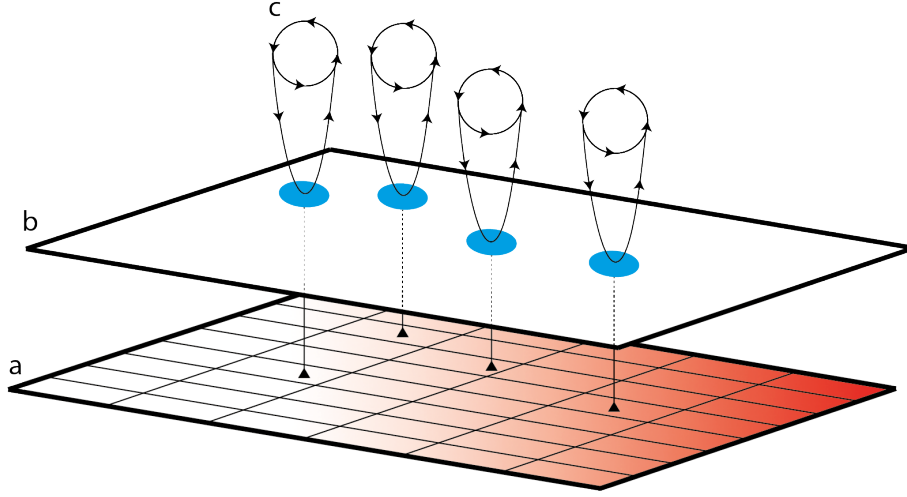
2.1. A sejtek mechanikai modellje és mozgása

A legfontosabb eleme a rendszernek a sejtek mozgásáért, egymás közti interakciójáért és az életsiklusukért felelős modell. Fontos volt, hogy olyan modellt válasszak, ami ezeket a funkciókat egyszerűen és szemléletesen képes megvalósítani, továbbá legyen viszonylag könnyen beilleszthető az ágensek mindegyikébe egy anyagszeret reprezentáló modell.

Háromféle lehetőséget vizsgáltam meg amelyekkel a sejtek interakciós tulajdonságait tudom modellezni. Ezek közül véleményem szerint a kemotaxis modellezéséhez a molekuláris dinamikai modell illik a legjobban. A Monte-Carlo eljárásokon alapuló módszer kevésbé determinisztikus továbbá a metabolizmus nehezen beépíthető az alap elgondolásba [10]. A rács alapú modellek esetén pedig a sejt mozgása vagy nem implementált tulajdonság, vagy pedig diszkrét értékeken történhet [11]. Az általam épített modellemben azonban szükség van arra, hogy különálló sejtek tudjanak elmozdulni bizonyos irányokba, és szerettem volna, ha ez az elmozdulás nem egy diszkrét rácson történik.

A molekuláris dinamikai modell képes összetettebb képességekkel rendelkező ágensként kezelni a sejteket és könnyebben beépíthető a metabolikus modell a sejtekbe. A mechanikai interakciók révén létrejöhetnek sejtpopulációk. A Monte-Carlo eljárásokkal szemben itt sokkal egyszerűbb az időt definiálni, továbbá a diffúziót könnyebben figyelembe tudják venni ebben a modellben a sejtek [6].

Az ágensek közötti interakciókért a 2.1 és a 2.3 függvények felelnek. Ezek határozzák meg a sejtek közötti interakciós energiákat és eredményül egy erőt kapunk, aminek hatására elmozdul a sejt. Ezeket a számításokat minden ágens minden környezetében lévő ágenssel elvégzi. Az egyenletekben a c_{cca} , c_{ccr} , m , M , n a vonzásért és a taszításért felelős mérési eredményekből származó konstansok. Ezeket kísérletek alapján határozzák meg, továbbá $f_{i,j}$ a vonzás leírását segítő együttható. $\nabla\varphi$ és $\nabla\psi$ láthatók a 2.2 és a 2.4 függvényekben kifejezve. $\mathbf{x}$ az i -edik sejt helyvektorát jelenti, R_A és R_N a sejtre jellemző adhéziós és nukleusz távolságot. [6] Mint látjuk ez voltaképp egy szabályrendszer, ami megmondja



2.1. ábra. A komplett szimulációs modellhez szükséges komponensek réteges elrendezése. Az *a* reprezentálja a diffúziós réteget itt áramlik az anyag. A képen a piros szín jelenti a nagyobb koncentrációt. Ebből a rétegből párhuzamosan több is elhelyezkedhet attól függően hányféle anyagot kezelünk a rendszerben. A *b* az ágensek rétege, itt történik a sejtek mozgása, a köztük lévő interakciók és a sejtciklus által végbement változások (pl.: osztódás vagy halál). A *c* "réteg" lenne az anyagcserefolyamatokért felelős. Mint látható, az ágensek kapcsolatban vannak a diffúziós réteggel, folyamatosan figyelik a koncentrációkat és ha tudnak, anyagot vesznek fel. A metabolikus rétegben pedig az ágensek által felvett anyagok feldolgozása történik és az anyagcserefolyamatok eredménye visszahat az ágens mozgására és sejtciklusára.

mi történjen, ha bizonyos távolságon belül kerülnek a sejtek egymáshoz képest.

$$F_{cca}^{ij} = -c_{cca} f_{i,j} \nabla \varphi(\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_i; R_A^i + R_A^j, n_{cca}) \quad (2.1)$$

$$\nabla \varphi(\mathbf{r}; R_A, n) = \begin{cases} \left(1 - \frac{|\mathbf{r}|}{R_A}\right)^{n+1} \frac{\mathbf{r}}{|\mathbf{r}|}, & 0 \leq |\mathbf{r}| \leq R_A \\ \mathbf{0} & \text{különben} \end{cases} \quad (2.2)$$

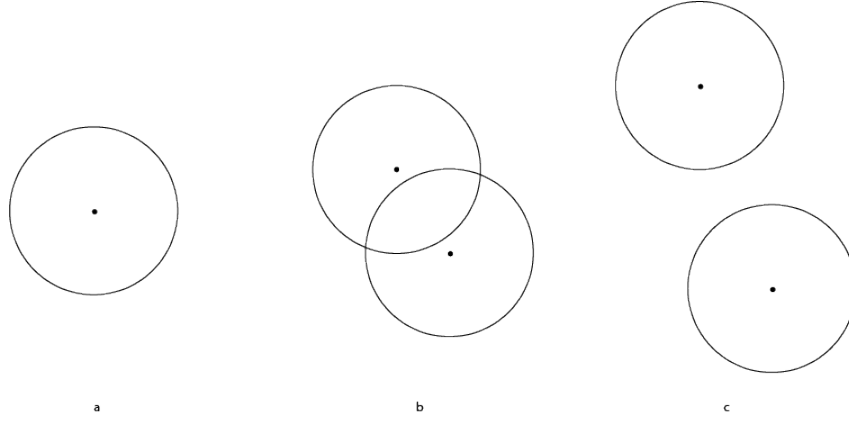
$$F_{ccr}^{ij} = -c_{ccr} \nabla \psi(\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_i; R_N^i + R_N^j, R_i + R_j, n_{ccr}) \quad (2.3)$$

$$\nabla \psi(\mathbf{r}; R_N, R, M, m) = \begin{cases} -\left(c \frac{|\mathbf{r}|}{R_N} + M\right) \frac{\mathbf{r}}{|\mathbf{r}|}, & 0 \leq |\mathbf{r}| \leq R_N \\ -\left(1 - \frac{|\mathbf{r}|}{R}\right)^{m+1} \frac{\mathbf{r}}{|\mathbf{r}|}, & R_N \leq |\mathbf{r}| \leq R \\ \mathbf{0} & \text{különben} \end{cases} \quad (2.4)$$

$$c = \left(\left(1 - \frac{R_N}{R}\right)^{m+1} - M \right) \quad (2.5)$$

2.2. Sejtosztódás

A sejtek osztódása több tényezőtől függ. Két fontos változót tárolnak el az ágensek. Az egyik az életkorukat határozza meg, míg a másik a felvett tápanyag pillanatnyi mennyiségét. Az osztódás ennek a két változónak az értékétől függ. Amikor egy ágens életkora elérte a kettőződési idő értékét (ez az időtartam sejtípustól függ), akkor alapvetően megtörténne az osztódás. Ahogyan azt a következő szakaszban pontosítom, az osztódáshoz az életkor elérésén felül szükséges még, hogy megfelelő mennyiségű tápanyag álljon az ágens



2.2. ábra. Az osztódás a modellben két belső változótól függ. Az egyik a felvett tápanyag mennyiségét tárolja, a másik a sejt életkorát. Az *a* ábra mutatja a sejt általános állapotát. Amennyiben elért egy megfelelő életkort, rendelkezik a szükséges tápanyaggal, továbbá a környezetében fellelhető elég szabad terület az osztódáshoz, akkor a *b* ábrán látható módon ezt véghez is viszi. A *c* ábra reprezentálja, hogy a két sejt külön létezik tovább.

rendelkezésére. Tápanyag hiányában a populáció növekedése lelassul, vagy leáll. Ez a viselkedés modellezhető például a 2.6 képlettel leírt szigmoid függvény használatával.

$$\frac{1}{1 + e^{-\sigma(x-\mu)}} \quad (2.6)$$

Ez a képlet értelmezhető egy osztódási valószínűségként a rendelkezésre álló tápanyag mennyiségének (x) függvényében. 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.

Abban az esetben, ha ezek a feltételek adottak a sejtnak meg kell vizsgálnia, hogy megfelelő mennyiségű hely áll-e rendelkezésére az osztódáshoz. A sejtmagok nem fedhetik egymást, továbbá tudjuk, hogy ha legközelebb kerülnek egymáshoz akkor ideális esetben hexagonális elrendezést vehetnek fel, ebből adódóan a közvetlen környezetében maximum 6 sejt tartózkodhat. Az osztódás csak akkor következik be, ha ez a feltétel teljesül.

A sejtosztódást a 2.2 ábra szemlélteti.

2.3. Anyagtranszport a környezetben

A szimulációban szükség van egy vagy több forrásra, amiből az ágensek anyagcserájének megfelelő anyagok áramolnak a rendszerben. Ezt egy diffúziós komponenssel valósítom meg. A 2.4-es fejezetben bemutatott modell alapján én is a Laplace egyenlet egy diszkrétizált formáját implementálom. Ez a módszer egy rácson helyezi el a térben a különböző koncentrációkat és minden rácspont a négy közvetlen szomszédja alapján határozza meg a saját koncentrációját iterációnként [15].

A diffúzió modellezésének egyéb lehetőségei közül ez az egyik legegyszerűbb megközelítés, bár ennek megfelelően, ha nem megfelelő paraméterekkel ruházzuk fel könnyen adhat hibás eredményeket.

További lehetőségek közé tartozik még, hogy a rácsnak a leképzése nem négyzetes, hanem háromszöges alakra vezethető vissza[16] vagy maga a rács dinamikus és bizonyos pontokban besűrűsödik annak érdekében, hogy pontosabb eredményekkel szolgáljon [17].

A választásom azért esik az egyszerű négyzetes rácsokra való leképzésre, mert diffúzió szempontjából az a pontosság, amit megad, az én kontextusomban elegendő, kevésbé bonyolult, mint a háromszöges megoldás, továbbá jóval kevesebb kalkulációra van szükség hozzá, mint a mozgó rácsos megoldáshoz.

Egy rácspont koncentrációjának kiszámítását a 2.7 egyenlet mutatja be.

$$u_{i,j}^{(n+1)} = u_{i,j} + D\Delta t \left[\frac{u_{i+1,j}^{(n)} - 2u_{i,j}^{(n)} + u_{i-1,j}^{(n)}}{(\Delta x)^2} + \frac{u_{i,j+1}^{(n)} - 2u_{i,j}^{(n)} + u_{i,j-1}^{(n)}}{(\Delta y)^2} \right] \quad (2.7)$$

2.4. Anyagcsere a sejten belül

2.4.1. A tápanyag közvetlen felhasználását feltételező megközelítés

A sejtek anyagcsereje egy bonyolult, jelenleg sem teljesen tisztázott biokémiai reakciósorozat. Lényege nagyon leegyszerűsítve az, hogy a sejt a környezetében elérhető tápanyagot felveszi, hasznosítja, majd a keletkezett melléktermékeket kiválasztja a környezetbe. Ezt a folyamatot legegyszerűbben az alábbi fiktív biokémiai reakcióval írhatjuk le.



Az S tápanyagot (*substrate*) a sejt átalakítja a P terméké (*product*). A reakció sebességét az r_m metabolikus ráta jellemzi. A reakcióegyenlettel leírt koncentrációváltozást differenciálegyenletekkel felírva kapjuk a

$$\frac{d[S]}{dt} = -r_m [S] \quad (2.9)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = r_m [S] \quad (2.10)$$

összefüggéseket. Mivel ezek a reakciók a sejtekre egyénileg értelmezettek, ezért az egyenletek közelítését gy végzem el, hogy az A_i ágens által lefedett (x, y) rácspontokban lévő koncentrációkat állítom be minden szimulációs lépésben az

$$S_{x,y}^{t+\Delta t} = -r_m S_{x,y}^t \Delta t \quad (2.11)$$

$$P_{x,y}^{t+\Delta t} = r_m S_{x,y}^t \Delta t, \quad (2.12)$$

összefüggések szerint, ahol Δt a szimulációs időlépés. Ez megfelel a jól ismert Euler-féle explicit közelítő sémának, és kellően kicsinek választott Δt esetén a közelítés megfelelő pontosságú.

Ez a modell intuitívan úgy fogalmazható, hogy a sejtek a környezetükben lévő tápanyagot egyszerűen átalakítják.

2.4.2. A tápanyag felvételét feltételező megközelítés

Az előző modell nem veszi figyelembe azt, hogy a sejt az átalakításhoz az S tápanyagot először ténylegesen felveszi (vagyis S koncentrációja a sejt belsejében a felvétel során növekedni fog), valamint, hogy a sejt által felhasználható tápanyag mennyisége, illetve a P melléktermék előállításának sebessége inkább a belső koncentráció, sem mint a környezeti

S koncentráció függvénye. Ezek alapján az előbbi reakcióegyenletet az alábbiak szerint pontosíthatjuk.



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 reakcióegyenlethez tartozó differenciálegyenlet-rendszer

$$\frac{d[S_{env}]}{dt} = -r_u [S_{env}] \quad (2.14)$$

$$\frac{d[S_{int}]}{dt} = r_u [S_{env}] - r_d [S_{int}] \quad (2.15)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = r_d [S_{int}]. \quad (2.16)$$

A differenciálegyenletek közelítése itt is a korábban leírt módon lehetséges.

A modell tehát a sejt belsejét egyféle „pufferként” értelmezi, amelyet valamekkora sebességgel megtölt a sejt a környezetében elérhető tápanyag mennyiségének függvényében, majd felhasználja ezt a puffert tápanyagot egy adott sebességgel.

2.4.3. Szabályozott felvétel negatív visszacsatolással

Lehetséges az előző modellen úgy finomítani, hogy a sejt nem kezdi azonnal a környezetében elérhető tápanyagot felvenni, csak akkor, ha a belső tápanyagmennyiség lecsökkent.



ahol a felvétel leíró reakció sebessége függ a sejt belsejében lévő S_{int} koncentrációtól. Egy lehetséges ilyen függvény az

$$r_u = \hat{r}_u (1 - [S_{int}]),$$

amely alacsony S_{int} koncentráció esetén gyors, míg magasabb (1-hez közeli) S_{int} koncentráció esetén lassú reakciót jelent majd, így egyféle negatív visszacsatolást megvalósítva a rendszerben. A reakcióegyenlethez tartozó differenciálegyenlet-rendszer ekkor

$$\frac{d[S_{env}]}{dt} = -r_u (1 - [S_{int}]) [S_{env}] \quad (2.18)$$

$$\frac{d[S_{int}]}{dt} = r_u (1 - [S_{int}]) [S_{env}] - r_d [S_{int}] \quad (2.19)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = r_d [S_{int}], \quad (2.20)$$

amelynek megoldása ebben az esetben előállítható is a korábban leírtak szerint.

3. fejezet

Szoftveres megvalósítás

3.1. Az elkészített szoftveres komponensek

A rendszer három komponensből áll. A legfontosabb maga az elkészített modell, azonban szükség volt további két komponens létrehozására a modell validációja és az eredmények megjelenítése érdekében.

Az egyik egy optimalizáló program, aminek célja, hogy a szimuláció többszörös meghívásával megtalálja a legmegfelelőbb bemeneti paramétereket, amelyek a kísérletekből származó eredményekhez a lehető legközelebbi eredményeket adják. A másik egy egyszerűbb diagramkészítő program, aminek segítségével vizuálisan megjeleníthető az ágensek populációja. A 3.1 ábra mutatja a kapcsolatot ezek között a komponensek között.

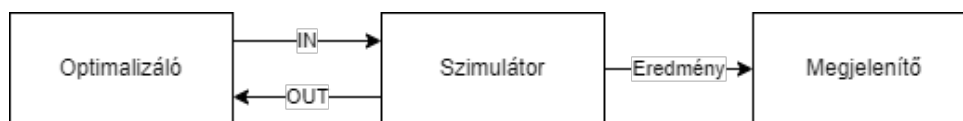
3.1.1. Az optimalizáló és a megjelenítő komponens

Optimalizáló

Az ágens alapú modell illesztéséhez szükségem volt egy optimalizáló komponensre, amelyben heurisztikus módszerekkel igyekeztem megtalálni a modell megfelelő bemeneti paramétereit. A két általam használt heurisztika a Nelder–Mead eljárás és a Genetikus algoritmus.

A Genetikus algoritmus egy globális keresési módszer, a Nelder–Mead pedig a lokális optimum megtalálására alkalmas. Az optimalizáló komponens elsősorban egy genetikussal igyekszik megtalálni a globális optimumot, majd ha ez megvan, akkor a Nelder–Mead eljárással javít az eredményen. A 4.2. fejezetben részletesen beszámolok a modellillesztés menetéről.

Az optimalizáló komponens meghívja a szimulátor komponenset és átad neki egy IN fájlt, ami a modell kezdeti paramétereit tartalmazza. Miután lefutott egy szimuláció a szimulátor komponens készít egy OUT fájlt, amit az optimalizáló beolvas, meghatározza



3.1. ábra. A rendszert alkotó komponensek kapcsolata. Balra látható az optimalizáló, középen maga a szimulációs modell, jobbra pedig a program, ami képes grafikonon megjeleníteni az ágenseket. Az optimalizáló és a szimulátor között látható IN fájl tartalmazza az éppen legjobbnak választott bemeneti paramétereket, az OUT fájl pedig a kapott eredményt, ami alapján az optimalizáló tovább finomít.

az eredmény jóságát és ha szükséges új megoldást keres. A komponens implementációját Python nyelven végeztem.

Megjelenítő

A megjelenítő komponens feladata, hogy a szimulátor komponens által generált pillanatképeket beolvassa és egy megfelelően felépített pontdiagramon ábrázolja az ágenseket egy Descartes-féle koordináta-rendszerben. A diagramon a pontok reprezentálják a sejteket a háttér színe pedig a tápanyag koncentrációját. A komponens az optimalizáléhoz hasonlóan Python nyelven implementáltam.

3.1.2. A szimulátor komponens

A modell elméleti felépítését a 2. fejezetben tárgyaltam, most pedig bemutatnám a programszintű megvalósítást. A szoftvert C++ nyelven valósítottam meg és CUDA keretrendszerrel gyorsítottam.

Működés tekintetében a szoftver először beolvas egy IN fájlt, ami tartalmazza a szükséges kezdeti paramétereket. Ezek különböző anyagcsereráták, növekedési ráta és kezdeti konfluencia szint (ezeket a kísérletekből származó eredményekből nyertük), továbbá a kezdeti tápanyag mértéke.

Ezt követően létrejön egy szimulációs objektum, ami létrehozza a meghatározott méretű teret, továbbá a megfelelő mennyiségű kezdeti sejtet. Ezt követően egy cikluson belül megfelelő időközönként frissítésre kerülnek a modell megfelelő komponensei és ennek eredményeként lesz megfigyelhető a növekedési dinamika, az ágensek sejtszerű viselkedése, továbbá a tápanyagszint változása a térben. A szimuláció komponenseit a 3.2 ábra szemlélteti.

A szimuláció során egy ciklus iteráció a valóságban $1ms$ -nak felel meg, továbbá a tér és az ágensek kiterjedése esetén $1\mu m$ -nek felel meg. A modellek frissítésének meghívása különböző időközönként történik. Az elkövetkezőkben ismertetett időértékek a szimulációban értelmezettek.

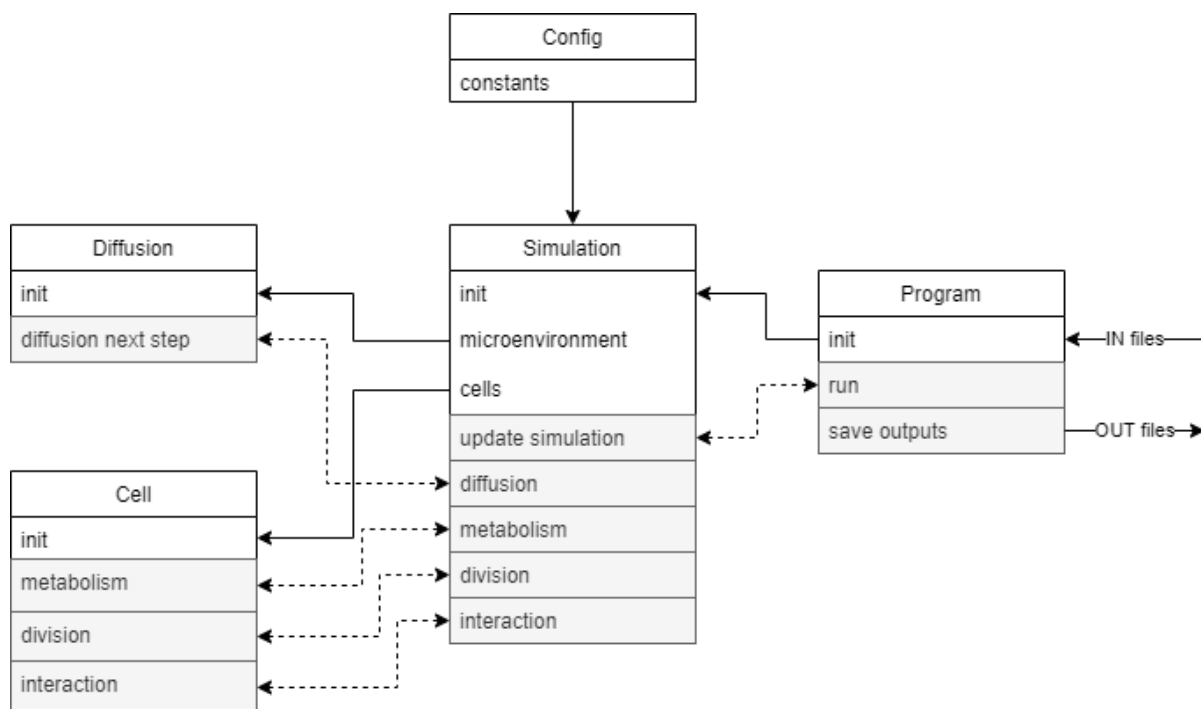
A feldolgozott szakirodalmak alapján az anyagtranszportnak $15ms$ -onként, a sejtek anyagcseréjének és az osztódás próbájának pedig $150ms$ -onként célszerű lefutnia.

5 percenként végzem el a sejtek mozgásának próbáját, amihez hozzátartozik az interakciós függvény meghívása is, ugyanis az alapján képesek a sejtek elrendeződni. Szimulációk futtatása során részben tapasztalati úton, részben a Macklin modell alapján határoztam meg, hogy $15s$ -onként szükséges lefuttatni minden sejtre az interakciós függvényt, ugyanis az esetleges osztódásokkor szükséges a populáció rendezése. Ez annál fontosabb, minél több sejt van a rendszerben és minél többen hatnak egymásra.

Végül pedig 30 percenként fájlba írom az anyagtranszport mátrix állapotát, és a sejtek pozícióját. Ezek a megjelenítéshez szükségesek. Továbbá elmentem az aktuális konfluencia szintet. Azért 30 percenként írom ezeket ki, mert a valós biológiai kísérletben is 30 percenként végeztek felvételeket a sejtekről. Ezt bővebben a 4. fejezetben ismertetem.

3.1.3. Implementáció

A modell implementációját C++ nyelven valósítottam meg. Két fontos tényező alapján esett a választásom erre a nyelvre. Az egyik, hogy megfelelő implementációval a C++



3.2. ábra. A modell programszintű felépítése. A Simulation komponens foglalja magába a mikro-környezet inicializálását és a megfelelő részmodellek frissítésének lehetőségét. A Diffusion komponens az anyagtranszport funkciókért felelős, a Cell pedig a sejtek tulajdonságait foglalja magába. A Config komponens általános konstansokat tartalmaz. A Program feladata, hogy inicializálja a szimulációt, a megfelelő időlépésenként a megfelelő frissítést hajtsa végre, végül pedig az eredmények fájlba írásáért felel.

kódok a leggyorsabbak közé tartoznak és nekem nagy hangsúlyt kellett fektetnem a futásidőre. A másik tényező a CUDA keretrendszer támogatása ami ugyancsak a futásidő gyorsításában játszik fontos szerepet.

A szimuláció során használt videokártya egy Nvidia GeForce GTX 1650 Super. A GPU Turing architektúrás, 4GB GDDR6-os memóriával rendelkezik, továbbá a memória sebessége 12Gbps.

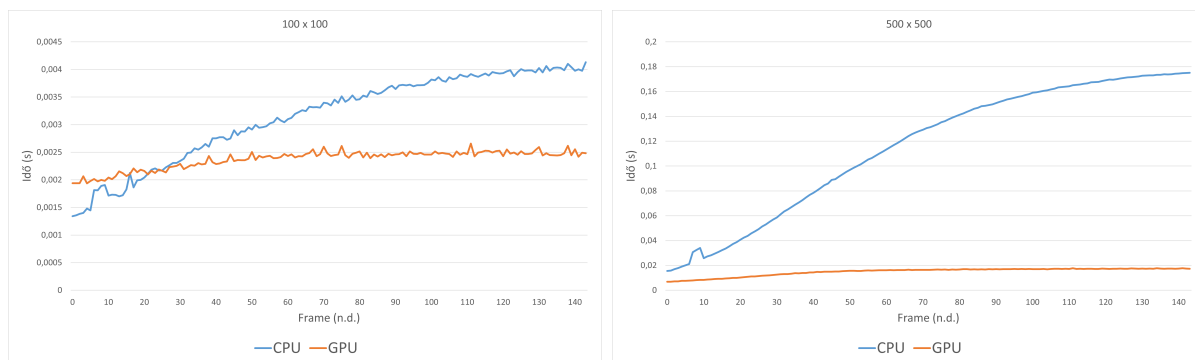
Az Optimalizáló komponens és a Megjelenítő komponens Python nyelven valósítottam meg. Az Optimalizáló komponensnél a fő indok a Python széleskörű matematikai és algoritmikus támogatottsága, a megjelenítésnél pedig az adatvizualizációs előnyeit igyekeztem kihasználni. Mindkét esetben fontos tényező volt a nyelv egyszerű és logikus felépítése.

A kísérletekből származó eredmények feldolgozásához a CellProfiler nevű programot használtam. Ez a program képes a kapott time-lapse felvételeken azonosítani a sejteket és két képkocka között lévő eltérések alapján automatikusan szolgáltatja a kívánt mérési eredményeket. A program használatát a TTK kutatói javasolták.

3.1.4. Gyorsítás GPU-val

A szimuláció futtatása során rendkívül sok számítás történik, ezért célszerű optimalizálni a modellt. A kiválasztott részmodellek közül mindegyik elképzelés viszonylag jól párhuzamosítható, én ezek közül az interakciós modellt emeltem ki és annak a gyorsítását implementáltam GPU-n a C++-os CUDA könyvtár segítségével.

Az interakciós modell úgy működik, hogy alapvetően minden sejt minden sejtet meg-



3.3. ábra. Két teljes szimuláció futás idejének összehasonlítása. Balra 100 x 100-as térben, jobbra pedig 500 x 500-as esetben. A függőleges tengelyen az időt figyelhetjük meg s -ban a vízszintes tengelyen pedig az adott pillanatképet. Ebből 144 készül minden szimulációkor, ez 72 órát tesz ki egy valós biológiai kísérlet esetében. A kék színű grafikon jelenti a szekvenciális a narancssárga pedig a párhuzamosított futásidőt. Jól látható, hogy szimplán az interakciós függvény párhuzamosításával rendkívüli mértékben javult a modell végrehajtási ideje. A bal oldali esetben kb. 100 sejtet tud kezelni a rendszer, a jobb oldali esetben pedig közel 3000db-ot. Megfigyelhetjük, hogy alacsony sejtszám esetén a párhuzamos megvalósítás kezdetben még hátrányos is a szekvenciálishoz képest, azonban ahogy nő a sejtek darabszáma úgy válik egyre inkább elengedhetetlenné az optimalizálás.

vizsgál és módosít a saját elmozdulásvektorán a többi sejt rá ható vonzó vagy taszító ereje alapján. A számítások csökkentése érdekében meghatároztam egy távolságot, amin belül kell legyen egy sejt, hogy interakciós vizsgálat alá helyezzem, viszont még így is hamar rendkívül magasra szökhet a futásidő a populáció növekedésével.

A gyorsítás úgy történik, hogy minden szál egy sejtet kezel a populációból, ezt a sejtet összeméri a többi sejtrel, majd egy új tömbbe írja át a frissített eredményt. Ezzel a megoldással csak a szálak bevarására kell ügyelni, konkurens műveletek nem alakulhatnak ki. Végezetül pedig az eredménytömb kerül visszaírásra a szimuláció populációt tartalmazó adatszerkezetébe.

A 3.3 ábrán szemléltetem egy teljes szimuláció futásának eredményét az interakciós függvény szekvenciális és párhuzamosított implementációja esetén.

4. fejezet

Paraméterillesztés és szimulációs eredmények

4.1. Kísérleti adatok

4.1.1. A kísérleti elrendezés

A biológiai kísérletben a TTK kutatói az A549-es sejtvonallal (tüdőrák sejt) dolgoztak. Különböző tápanyagok különböző koncentrációjába helyezték ki a sejteket egy 96-well plate-re. Az elsődleges cél mikroszkopikus felvételek készítése volt, hogy megfigyelhető legyen a populáció növekedése a különböző tápanyagkezelések függvényében.

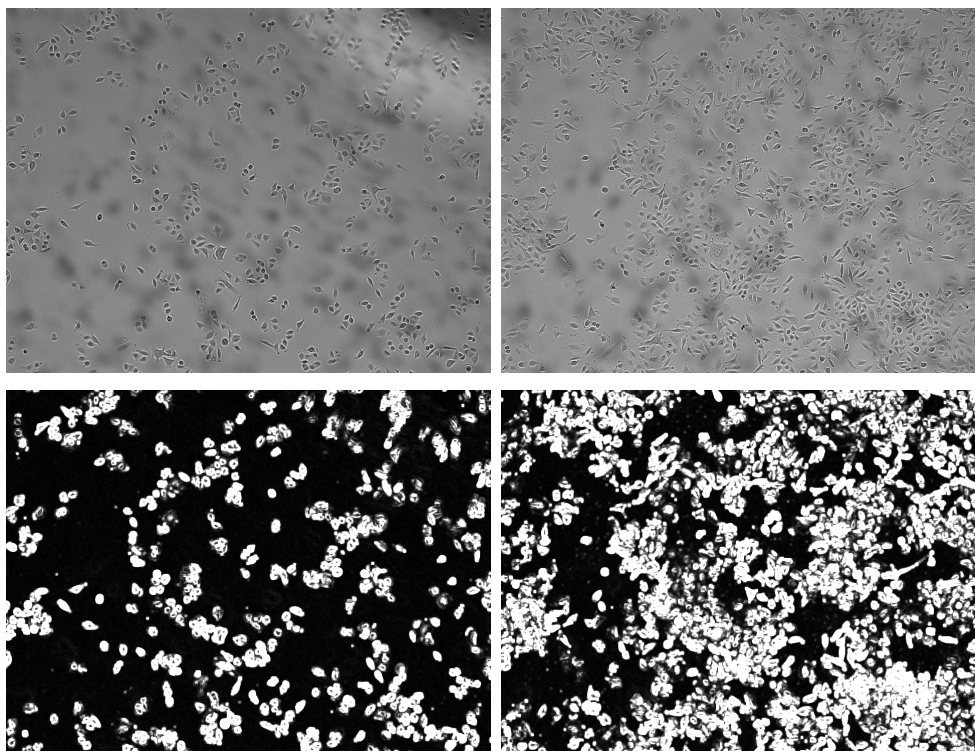
A sejtek tápanyagkezelése egy FBS (Fetal Bovine Serum) nevű anyaggal történt, amely a sejtek fő táplálékának tekinthető. A plate-en két sorban futott kísérlet az esetleges hibák kiküszöbölése érdekében. Mindkét sorban az FBS koncentrációja 100%-ról indult és a 9. well-ig feleződött ez az érték. A 10. well tartalmazta a kontroll populációt, mely az ideális fejlődési mintázatokat és eredményeket produkálta. Itt a sejtek az úgynevezett komplettált RPMI kezelést kapták. Ez 10% FBS-t, 2.054mM L-glutamint és 1% Penicilin/Streptomycin oldatot tartalmazott. Ez utóbbi egy antibiotikum keverék, amely az esetleges fertőzések megakadályozásáért felelős. Általános esetben a sejtek tenyésztése a komplettált médiumban történik.

A kísérletet az FBS-hez hasonlóan elvégezték Glükózzal és Glutaminnal is, azonban sajnos ezek a kezelések a populáció meglehetősen gyors pusztulásával jártak, ezért nem lehetett a szimuláció szempontjából hasznos eredményt kinyerni belőlük.

4.1.2. Live cell imaging felvételek kiértékelése

A kísérletet egy Live cell imagerrel követték nyomon. Ez minden well-ről fél óránként készített egy mikroszkopikus felvételt. Ezeket a képeket összefűzve egy time-lapse videót kapunk a sejtpopulációról. Megfigyelhetjük a videókon a sejtek növekedési dinamikáját, mozgásuk sebességét és irányát, morfológiájuk változását, továbbá a fenotípus váltásokat.

A teljes kísérlet időtartama 72 óra volt. Az eredményként kapott képeket a CellProfiler nevű programmal analizáltam [18]. Ezt megelőzően a képeket pixelenként lokális variancia alapján színeztem, ugyanis az imager képein nem minden esetben volt jól elhatárolható a sejt a háttértől. A variancia alapján színezett képeken a sejtek (magas intenzitású helyek) már jól elváltak a homogén háttértől (alacsony intenzitású helyek), így egy előre megadott küszöbértékhez viszonyítva meghatároztam az előtér (sejtek) és háttér arányát, amely a



4.1. ábra. Live cell imagerrel készült mikroszkópos képek a kísérlet kezdetén és 24 óra múlva (felső sor). Lokális variancia alapján színezett képek: a világosabb pixelek környezetében textúrázottabb a kép, ezek sejtekhez tartoznak (alsó sor).

plate konfluencia (telítettség) értékével korrelál. A 4.1 ábrán látható két mikroszkópikus felvétel és ezek színezése a variancia alapján.

A konfluencia értékeket felhasználva a CellProfilerben készített feldolgozó eljárás automatikusan meghatározta a populációk növekedését leíró görbéket. Az eredményeket a 4.2 ábrán láthatjuk.

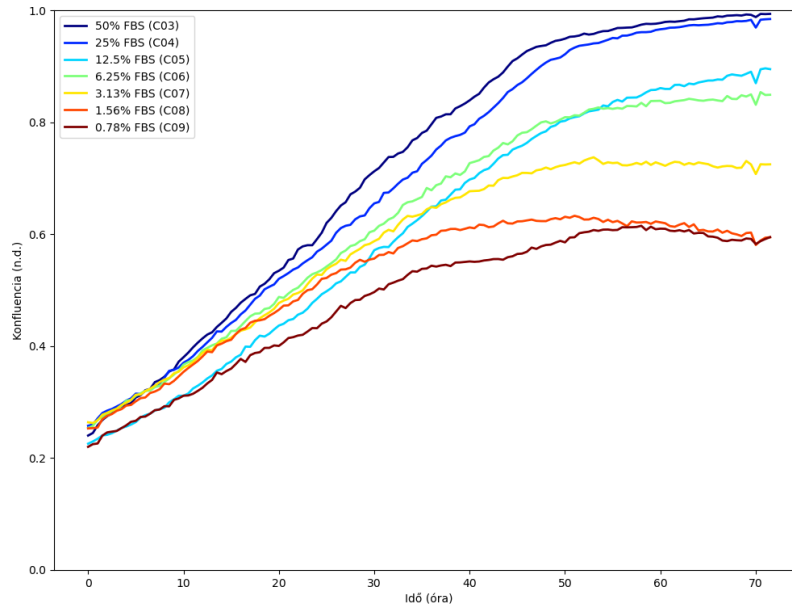
4.2. A modell paramétereinek becslése

A kísérletekből kapott növekedési görbék megfelelő alapot szolgáltatnak a modell paramétereinek becslésére, mivel az ágensek időbeli alakulása a szimuláció során könnyen összefüggésbe hozható a fotókon mért konfluenciával.

Előzetes szimulációs futtatások alapján megállapítottam, hogy a modellben szereplő számos paraméter közül néhány hatása a populáció egyedszámára elhanyagolható. Ezek a paraméterek a sejtek különféle átmérői, mozgékonyaságuk, az interakciós potenciálfüggvény konkrét paraméterei, valamint a szimulációs térrész alakja voltak. A paraméterbecslés során épp ezért ezeket az értékeket fixen hagytam, részben irodalmi forrásokból beszerzett, részben tapasztalati úton gyűjtött értékekre.

4.2.1. A paraméterbecslés menete

Az ágensalapú modell paraméterbecsléséhez a modell szimulációja során szabályos időközönként elmenettetem a rendszerben lévő ágensek darabszámát, amelyet a szimulált térrész méretei alapján összefüggésbe hozhatunk a konfluenciával az alábbi módon.



4.2. ábra. A kísérletekből kapott timelapse felvételek elemzésével előállított reprezentatív növekedési görbék. Egy-egy görbe egy adott kezdeti tápanyagmennyiség melletti populáció sűrűséget (konfluenciát) ábrázol. A biológiai variabilitást a kísérlet ismétlésével csökkentettük (az ábrán nem látható).

Egy w széles és h magas térrészben akkor maximális a gömbszerű ágensek sűrűsége, ha középpontjaik hatszögrácsban rendeződnek el. Ekkor a wh területű térrésznek $\frac{\pi\sqrt{3}}{6}$ -od részét (nagyjából 91%-át) fedik le. A lefedett terület arányából tehát következtethetünk az elméleti maximális számú ágensre az alábbi képlettel.

$$n = \frac{\sqrt{3}wh}{6r^2}, \quad (4.1)$$

ahol r a sejtek belső részének („magjának”) a sugara.

A szimuláció során három választott tápanyag mennyiség mellett kapott növekedési görbét becsültem. Ehhez olyan paraméterkombinációt kellett találnom, amely választása esetén a különböző tápanyagszinttel induló szimulációk a lehető legjobban közelítik a mérési adatokat. A probléma ebben a formában elsőre talán nem tűnik bonyolultnak, a gyakorlati megvalósítása ugyanakkor egyáltalán nem nyilvánvaló.

4.2.2. Helyettesítő modell használata

Egy konkrét szimuláció futtatása nagyságrendileg néhány percre tehető, amennyiben a kísérletek során választott 72 órás időtartamot kívánom megismételni. A modell összes paraméterei közül elhagyva a korábban említetteket, továbbra is öt, egymástól független értéket kell úgy megválasztanom, hogy azok értéktartományáról nem sok előzetes információ áll rendelkezésre. Néhány paraméterkombináció kipróbálása szinte biztosan nem elegendő, a szisztematikus (rács alapú) keresési módszerek pedig a gyakorlatban teljesen kivitelezhetetlen hosszúságú folyamatot jelentenének, hiszen több tízezer szimulációt kellene lefuttatnom.

Az ágens alapú modell bizonyos feltételek esetén (pl. homogén elrendeződésű ágens-
sek) felfogható egy diszkrét állapotokat kezelő populációdinamikai modellként is, vagyis
az ágensek tényleges száma közelíthető a klasszikus populációdinamikai módszerekkel. A
modell paraméterillesztéséhez így egy helyettesítő (*surrogate*) modellt, más néven *meta-
modellt* használtam, amely tizedmásodpercek alatt szimulálható, de mégis ad valamilyen
támpontot az ágensalapú modell várható viselkedéséről különféle kezdeti feltételek mellett.

Differenciálegyenlet-alapú helyettesítő modell

Az alkalmazott helyettesítő modell a populáció sűrűségét, a populációra jellemző növeke-
dési rátát, a rendelkezésre álló tápanyag mennyiségét, valamint a populáció által felvett
(elfogyasztott) táplálék mennyiségét, illetve a folyamatokhoz kapcsolódó rátákat használ-
ja.

$$\frac{dC}{dt} = r_g \cdot C \cdot (1 - C) \cdot \frac{1}{1 + \exp(-\sigma([S_{int}] - \mu))} \quad (4.2)$$

$$\frac{d[S_{env}]}{dt} = -r_u \cdot C \cdot (1 - [S_{int}]) [S_{env}] \quad (4.3)$$

$$\frac{d[S_{int}]}{dt} = r_u \cdot C \cdot (1 - [S_{int}]) [S_{env}] - r_d \cdot C \cdot [S_{int}], \quad (4.4)$$

ahol C a populáció konfluenciáját (0-1 közötti érték), r_g pedig a maximális növekedési
rátáját adja meg. A további jelölések egyeznek a (2.13)-ben megadottakkal. A fenti
modell numerikus közelítését Runge–Kutta-típusú megoldóval, $\Delta t = 1$ min lépésközzel
végeztük, stabilitási problémákat nem tapasztaltunk.

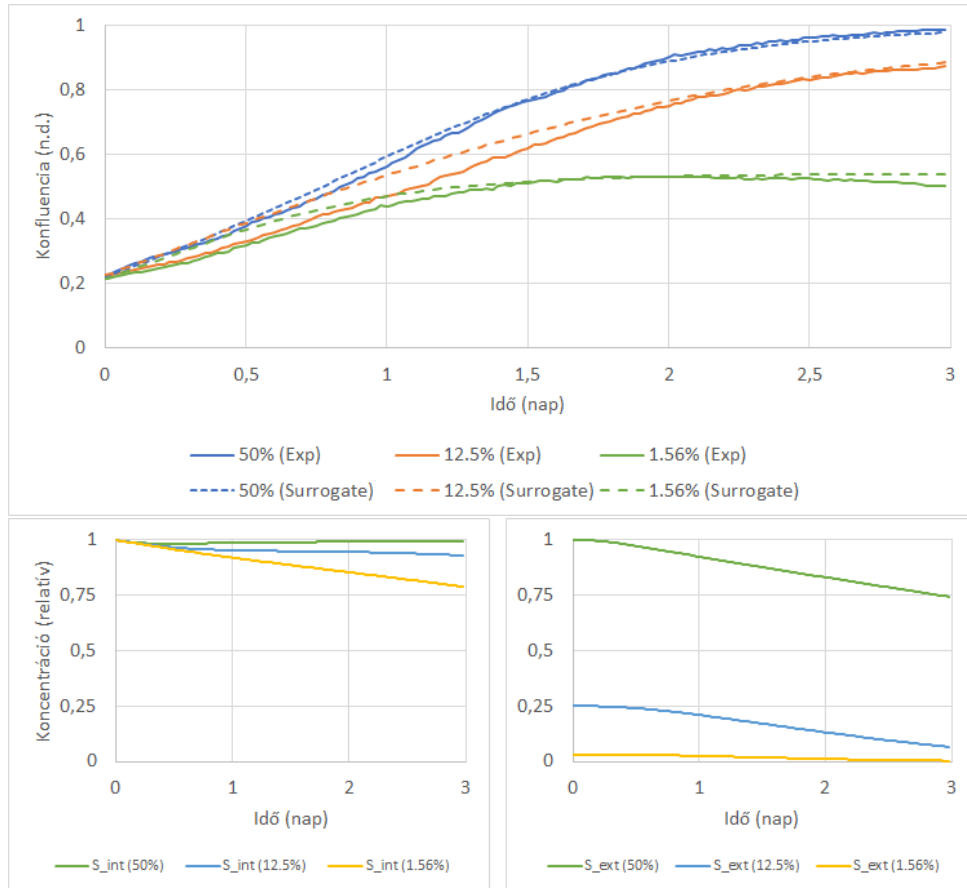
Modellillesztés

A fenti egyenletekkel definiált helyettesítő modell numerikus megoldásának a kísérletes
adatoktól való eltérését a megoldás átlagos négyzetes hibájával (MSE) jellemeztük. A
modell illesztéséhez az alábbi módszereket alkalmaztam.

Nelder–Mead heurisztika előzetes jelöltválasztással. A keresési térben latin hi-
pernégyzetek mintázó eljárással (LHS) adott számú pontot (paraméterkombinációt) szór-
tunk el. Ezek közül a legjobbnak bizonyulót (minimális hibafüggvény értékűt) használtuk
a Nelder–Mead kereső eljárás kezdőértékeként, majd tipikusan 50-100 lépést hajtottunk
végre. Az eljárás gyakran gyenge közelítést tudott csak adni, mivel feltehetően lokális
minimumban ragadt.

Genetikus algoritmus alapú minimalizálás. A keresési térben LHS-sel előállított
populációból indultunk ki. A mutációs rátát magasra, a keresztezési rátát alacsonyra állít-
va hozzávetőlegesen 20-50 generáción keresztül futtattuk a keresést. Az eljárás lényegesen
jobb közelítést talált a fenti módszereknél, azonban lényegesen több függvényhívásra volt
ehhez szükség.

A genetikus algoritmus által talált paraméterkombinációt részben manuálisan, rész-
ben a Nelder–Mead-eljárással tovább finomítva a 4.3. ábrán látható közelítést kaptuk.
A tápanyag koncentrációkat elemezve megállapítható, hogy a modell nagyobb kezdeti
tápanyag mennyisége mellett lényegében konstans belső mennyiséget prediktál, vagyis a
populáció növekedése alig lassul a tápanyaghiány miatt. Ez megmagyarázza az 50% és
12.5% FBS mellett futtatott kísérletek esetén látható magas konfluenciát (az ábrán kék és
narancsszínű görbék). Az alacsony kezdeti tápanyagszint mellett azonban a belső tartalék



4.3. ábra. Felső sor: közelítő modellel kapott eredmények a kísérletes növekedési görbékre. Alsó sor: a populáció által felvett (balra), valamint a környezetben elérhető tápanyag koncentrációja (jobbra).

hamar felhasználódik, a környezetből alig van csak lehetőség felvenni tápanyagot, így a növekedési ráta gyors csökkenésnek indul (zöld görbe az ábrán).

4.2.3. Finomítás az ágensalapú modellre

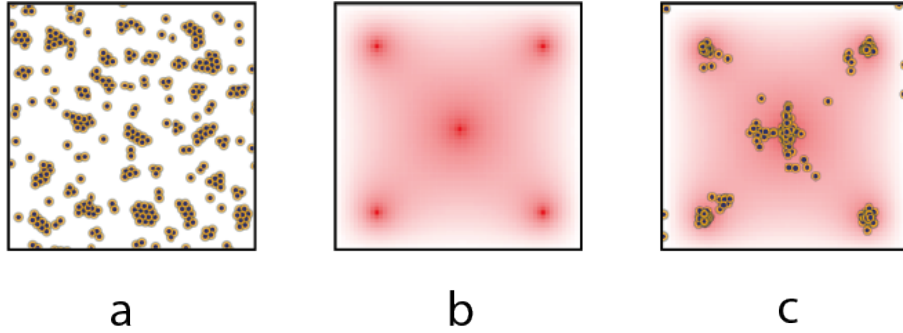
A helyettesítő modell bár sokkal egyszerűbb, épp ezért relatív gyorsan illeszthető, ugyanakkor homogén populációt feltételez, ami viszont nem minden tekintetben igaz az ágensalapú modellre. A helyettesítő modell illesztésével kapott paraméterértékek használatával azonban jó induló értékeket adhatunk egy kereső eljárás számára, ami már relatíve sokkal kevesebb számú függvényhívással tudja illeszteni az ágensalapú modellt a kísérletes adatokra.

Az ágensalapú modell illesztéséhez a fent ismertetett Nelder–Mead-eljárást futtattam a helyettesítő modellből kapott paramétereket használva kezdeti keresővektorként.

4.3. Szimulációs eredmények

4.3.1. A részmodellek validációja

A modell helyes és biológiai szempontból realiztikus működésének ellenőrzését a különböző részmodellek tesztelésével kezdtem. Mivel a dolgozatom elsődleges célja annak demonstrálása, hogy az ágensek belső szabályrendszere hogyan illeszhető össze biokémiai



4.4. ábra. Az implementált részmodellek tesztelésének eredményei. (a) A molekuláris dinamikai részmodell eredménye. A körök reprezentálják a sejteket és látható, hogy a szimuláció végeztével kisebb telepek alakultak ki. (b) A diffúzió hatása öt forráspontból indulva. Itt a piros szín erőssége jelzi a koncentráció mértékét. Minél sötétebb annál nagyobb a koncentrációja az anyagnak, a fehér gyakorlatilag 0-t jelent. (c) A kemotaxis szabály beépítésének eredménye. Láthatjuk, hogy nem csak véletlenszerűen alakultak ki a telepek, hanem kifejezetten a nagyobb koncentrációk környékére igyekeztek csoportosulni az ágensek.

reakciók modelljeivel, ezért a részmodellek közül a mechanikai kölcsönhatásokat és az anyagtranszportot szimuláló komponensek helyes működését csak vizuális úton, a kapott elrendeződés és koncentráció-eloszlás alapján ellenőriztem. Mivel ezeket a részmodelleket publikációk alapján implementáltam, így azok viselkedésének részletes jellemzése megtalálható az eredeti forrásban, a dolgozatomban nem mutatok be részletesen ilyen szimulációs eredményeket.

Első feladatomban a molekuláris dinamikai modell validációját tűztem ki annak érdekében, hogy a sejtek közötti interakciók eredményeként előálló kollektív mechanikai viselkedés jellegét meghatározhassam. Ezután következett az anyagtranszportot kezelő komponens működésének ellenőrzése. Meghatároztam azt a Δt időértéket két diffúziós lépés között és Δx méretet két rácspont között, aminél még stabilan működik a rendszer és a valóság szempontjából is releváns anyagáramlás figyelhető meg. Ezt követően teszteltem az ágensek azon szabályának működését, hogy a térben lévő gradienskülönbségeket képesek-e érzékelni. Jelen esetben a sejt a számára kedvezőbb, nagyobb koncentráció felé halad, de megvalósítható ennek a folyamatnak az ellentéte is.

A modulok teszteléséhez futtatott szimulációk egy reprezentatív eredménye látható a 4.4. ábrán. A szimulációk során a 4.1. táblázatban látható paraméterértékekkel dolgoztam.

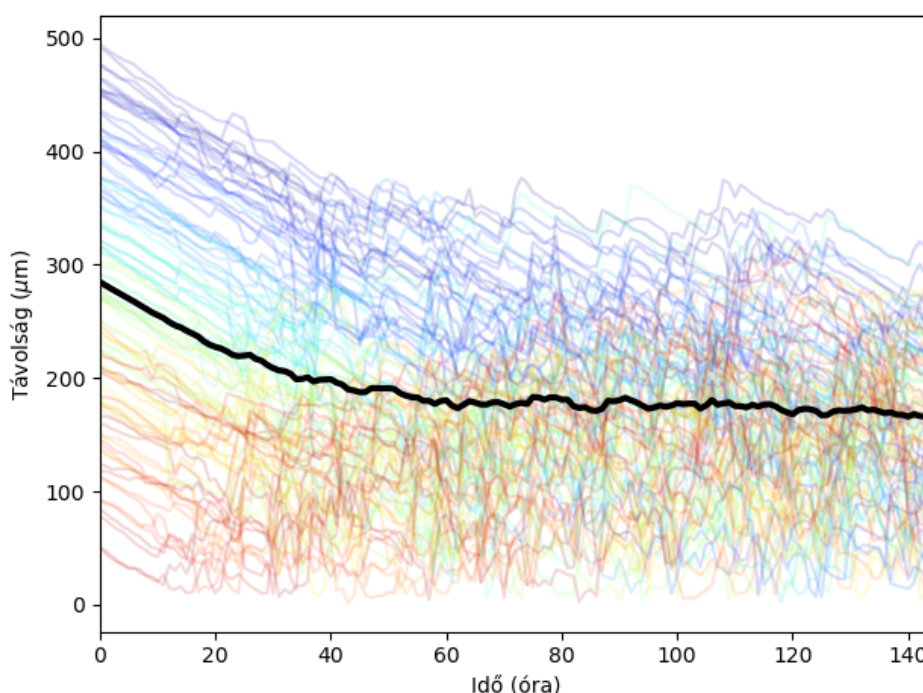
4.3.2. Kemoattraktáns hatása a sejtek mozgására

A modellezett sejtek egyik jellemzője, hogy a mozgásuk nem teljesen véletlenszerű, hiszen közvetetten hatással van arra a környezetükben lévő többi sejt is a mechanikai hatásokon keresztül, közvetlenül pedig hatással van rájuk a környezetükben lévő tápanyag mennyisége. A két hatás eredményének szimulálására, és a mozgást megvalósító szabályok validálására a következő szimulációs elrendezést valósítottam meg.

Egy $500 \times 500 \mu\text{m}$ méretű szimulált térrészben 100 darab ágenszt helyeztem el egy szabályos, 10×10 -es rácsba rendezve. A térrész jobb szélén egy virtuális tápanyagforrást helyeztem el, a forráspontban a tápanyag mennyisége állandó a szimuláció során, azonban az anyagtranszport hatására a szimuláció során a térrész további pontjaiban is megjelenik az anyag. A térrész peremén az anyag mennyisége állandóan nulla, amely így megakadályozza a tápanyag telítődését a térben.

A szimulált 144 órányi idő alatt a sejtek részben véletlenszerűen, részben a szabályok szerint a magasabb tápanyagkoncentrációval rendelkező helyek irányába mozdulnak el. A 4.5. ábra a 100 sejt tápanyagforrástól számított távolságát mutatja az idő függvényében. Jól látható a véletlen komponens hatása, azonban az is, hogy a populáció *átlagosan* közelebb kerül a tápanyagforráshoz a szimulált időtartam alatt. Ezt megerősítik a 4.5. ábrán látható hisztogramok is, amelyek a forrástól adott távolságban lévő ágensek számát mutatják néhány kiválasztott időpillanatban.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a modellemben implementált egyszerű szabályrendszer képes a valóságban megfigyelhetőhöz hasonló jelenséget kvalitatívan reprodukálni. A megfelelő paraméterek megválasztásával a kemoattraktáns hatása, vagyis a sejtek mozgásának sebessége, illetve a tápanyagforrás felé történő orientáció erőssége beállítható, azonban valódi mérési adatok hiányában ezt a dolgot nem mutatom be.

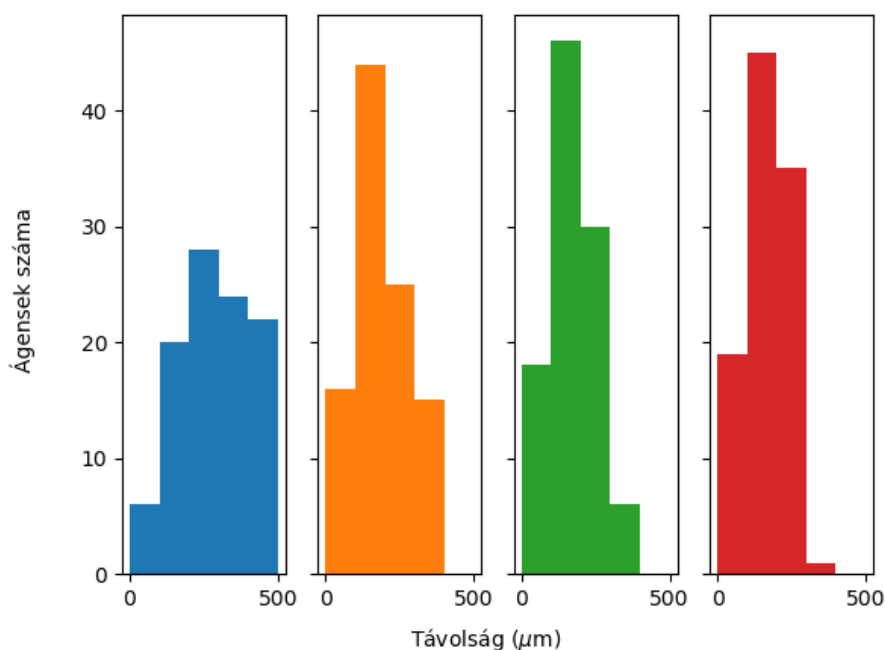


4.5. ábra. 100 szimulált ágens távolsága a tápanyagforrástól az idő függvényében. Minden színes vonal egy-egy ágens távolságát, a vastag sötét vonal pedig a populáció egyedeinek átlagos távolságát mutatja. Látható, hogy a véletlen hatás mellett az ágensek szisztematikusan a tápanyagforrás felé mozognak.

4.3.3. Tápanyagfüggő növekedés szimulációja

A dolgozat elsődleges célja annak demonstrálása, hogyan lehetséges biokémiai reakciók, és azok hatásainak implementálása egy ágensalapú számítógépes modellben. Az eddigiekben felépített modell tesztelésére egy olyan szimulációs kísérletet terveztem, ahol minden lefejlesztett komponensnek szerepe van, így egyszerre tudom azok működését vizsgálni.

A 4.1.1. szakaszban bemutatott kísérletek reprodukálásához a teljes tenyésztőedény egy kisebb, $200 \times 200 \mu\text{m}$ méretű 2D részét modelleztem. Egy ekkora méretű térrészben a sejtek száma már kellően nagy ahhoz, hogy a véletlen hatások kiátlagolódjának, ugyanakkor a szimuláció még kellően gyorsan lefuttatható legyen, ami a modell paramétereinek illesztése szempontjából lényeges.



4.6. ábra. 100 szimulált ágens tápanyagforrástól vett távolságainak eloszlása a $t = 0, 36, 72, 108$ és 144 h időpontokban. Látható, hogy a szimuláció során a populáció egyedeinek egyre nagyobb része kerül közel a tápanyagforráshoz.

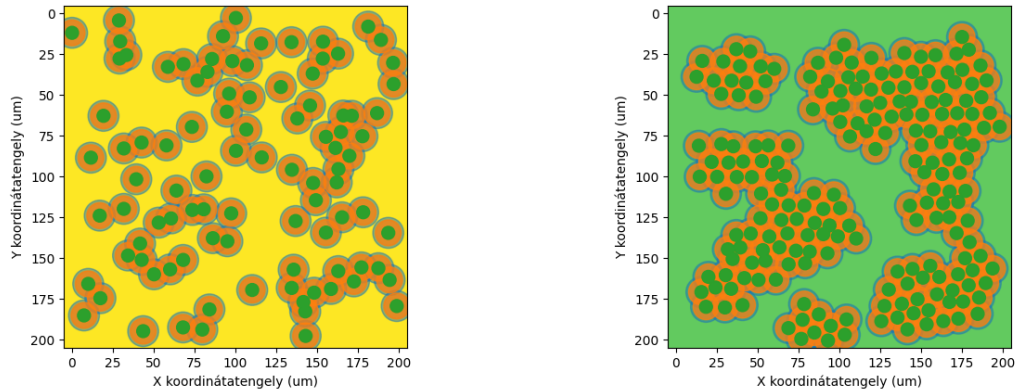
A szimuláció kezdetén egy adott tápanyagmennyiséget állítottam be a szimulációs térben, amely megfelelt a valós kísérleteknél számított FBS koncentrációnak. Az elhelyezett ágensek a korábban leírtak szerint fogyasztani kezdik a környezetükben elérhető tápanyagot, amelyet a 2.17 reakció alapján hasznosítanak (fogyasztanak el). Az elfogyasztott tápanyag mennyisége hatással van a sejt proliferációs jellemzőire, így kellő tápanyag hiányában a növekedése és osztódása lelassul. Ugyanakkor az ágensek képesek a magasabb tápanyagkoncentráció felé elmozdulni, így biztosítani tudják maguk számára a megfelelő tápanyagszintet, amíg az valahol a térben rendelkezésre áll.

A 4.2. szakaszban leírtak alapján a valós kísérletben megfigyelt dinamikát legjobban közelítő modell paramétereit először egy helyettesítő modell segítségével határoztam meg. Ezt követően a közelítő paramétereit alapul véve az ágensalapú modell illesztését végeztem el, ekkor azonban már kevesebb futtatás is elegendő volt, mivel a paramétereit csak finomítani, nem pedig megtalálni kellett.

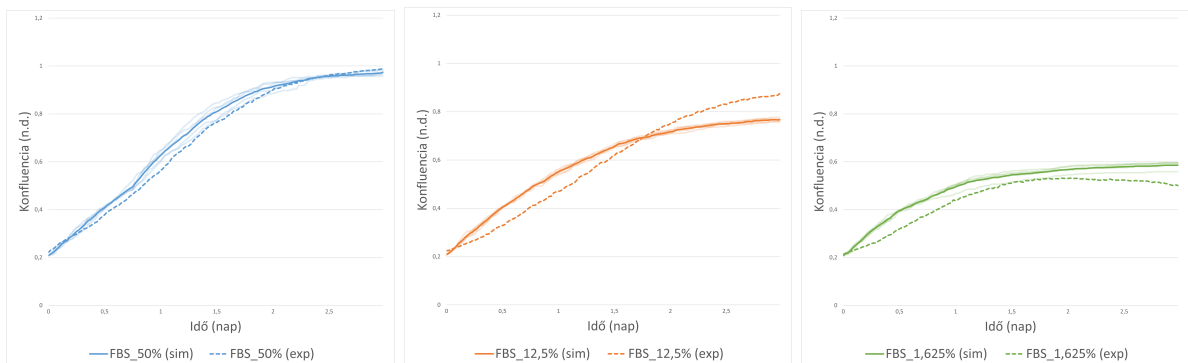
A valós kísérleteket legjobban közelítő ágensalapú modellből kapott növekedési görbéket mutatja a 4.8. ábra. Látható, hogy a modell képes szinte tökéletesen reprodukálni az 50% FBS koncentrációhoz tartozó növekedési görbét, valamint alacsonyabb növekedési ütemet jósol a 12,5%-os és 1,625%-os FBS koncentráció melletti kísérletek esetén. Az is látható ugyanakkor, hogy a két alacsonyabb FBS koncentráció melletti növekedés esetén a görbék jellege némileg különbözik a szimuláció által prediktált alaktól, aminek az oka lehet például a metabolikus reakciók túlzott egyszerűsítése.

Paraméter	Jelentés	Érték
D	Tápanyag diffúziós együtthatója	$1.666 \text{ mm}^2/\text{h}$
Δx	Rács finomsága	$10 \text{ }\mu\text{m}$
Δt_d	Anyagtranszport és megoldó időlépése	10 s
Δt_c	Növekedési interakciók időlépése	1000 s
Δt_m	Elmozdulás időlépése	5 min
MR	Ágens átlagos sugara	$10 \text{ }\mu\text{m}$
AR	Ágens adhéziós sugara	$12 \text{ }\mu\text{m}$
NR	Ágens sejtmagg sugara	$5 \text{ }\mu\text{m}$
v	Szabadon álló ágens átlagsebessége	$10 \text{ }\mu\text{m}/\text{h}$
T_c	Sejtciklus időtartama	13.2 h
r_u	Tápanyag felvételi ráta	12.161 1/nap
r_d	Tápanyag metabolizációs ráta	0.063 1/nap

4.1. táblázat. A modell szimulációjához használt paraméterek és értékeik.



4.7. ábra. Az elkészült modell grafikus eredménye. Balra a szimuláció kezdeti fázisa látható. Jobbra a szimuláción belül értelmezve egy 12 órával későbbi pillanatkép látható. Megfigyelhetjük, hogy a sejtek az idő előrehaladtával összetapadtak, osztódtak, továbbá a háttér elszíneződéséből látható, hogy a tápanyagot is elkezdtek felhasználni.



4.8. ábra. Az elkészült modellből származó konfluenciaszintek összevetése a kísérletek eredményeivel. A grafikonokon a szaggatott vonallal jelzett eredmények mutatják a kísérletekből származó konfluencia értékeket, adott kezdeti tápanyagkoncentrációnak megfelelően. A folytonos vonal pedig a szimulációk eredményeinek átlagát ugyanezen esetekben. Az egyes szimulációkból származó egyéni eredményeket áttetsző vonallal jelenítettem meg. A modell eredménye bár nem tökéletes mégis jó közelítést ad a kísérletekből származó konfluenciaszintekhez.

Összefoglalás

Eredmények összegzése

Az eddigi eredményekből kiindulva úgy vélem az ágens alapú modellezési módszer egy nagyon hasznos iránymutató eszköz lehet a sejtbiológiai kísérletek támogatására. Mint látható volt az előzőekben, nagyon sok tényezőnek kell helyesnek lennie annak érdekében, hogy megfelelő eredményt szolgáltatson egy ilyen modell.

Habár a jelenlegi állapotában az én modellem még nem közelíti tökéletesen a kísérletekből származó konfluenciaszinteket, az alap elképzelések jó része működőképes és a különböző részegységek a tesztek alapján megállják a helyüket. További finomhangolással elérhető az a megfelelő bemeneti paraméterkombináció, ami révén a modellt illesztettnek tekinthetjük.

A molekuláris dinamikai modellt megfelelőnek találtam a mechanikai interakciók kezelésére, azonban a számításigénye miatt ezt a komponenst párhuzamosítanom kellett. A GPU-s optimalizálás sikeres volt, ezáltal nagy mértékben sikerült gyorsítani a szimulációkat.

Az FTCS sémával végrehajtott diffúzió bár csak nagyon alacsony időléptékkel mutat helyes működést a megvalósítása rendkívül egyszerű és a későbbiekben egy könnyen párhuzamosítható módszer.

Az jelenlegi anyagcserefolyamatot lebonyolító egyszerűbb kinetikai modellt később szeretném egy a Dr. Matthew Egbert részletesebb modelljéhez hasonló rendszerre cserélni. Ennek oka, hogy pontosabban nyomon lehessen követni a tápanyag felvételét, átalakítását, továbbá a melléktermék termelődését és a különböző pH függéseket.

A továbbiakban mindenképp szeretném elérni, hogy minél relevánsabb kimeneti eredményekkel szolgáljon a modell, ezért újra tesztelem a különböző részegységeket, továbbá újra tervezem a paraméterillesztést, szükség esetén új megoldásokat keresek.

Mivel nagyon hamar gyakorlatilag exponenciális mértékben nőhet a futásidő, ezért szükségesnek látom további részegységek párhuzamosítását annak érdekében, hogy nagyobb térben, nagyobb sejtszámmal lehessen szimulációkat végezni rövidebb időn belül. A molekuláris dinamikai modell interakciókat kezelő részének párhuzamosítását már elvégeztem, ezt követően a mozgást, az anyagcserét és az osztódást szeretném videokártyával gyorsítani. Ezen túlmenően az anyagtranszport frissítését szeretném még párhuzamosítani a későbbiekben.

Miután sikerült a teljes modellt megfelelően felparaméterezni és a kísérleteknek szempontjából is releváns eredményt szolgáltatott, szeretném továbbfejleszteni és egy kifejezetten a kemotaxis jelenségét megvalósító rendszert kialakítani. Reményeim szerint sikerül ennek megfelelő kísérleteket is lebonyolítani a szimulációk futtatásával párhuzamosan és megalkotható egy olyan három forgatókönyves szimulációsorozat sejtek terén, amelyet Dr. Matthew Egbert vázolt fel baktériumok esetében.

Továbbfejlesztési lehetőségek

Mint az a szakirodalom vizsgálata és az általam készített modell fejlesztése során kapott eredmények kiértékelésekor kiderült, az ágens alapú modellezési módszer egy rendkívül hasznos eszközként szolgálhat a sejtek viselkedéséről alkotott tudásunk bővítéséhez. Ennek megfelelően úgy vélem érdemes foglalkozni a szimulációs szoftver továbbfejlesztési lehetőségeivel. Az alábbiakban ezeket vázolom fel.

Elsősorban a modell pontosságán kell javítani. Ehhez szükség van további tápanyagkísérletek elvégzésére a sejtekkel, annak érdekében, hogy több valós eredmény felhasználásával pontosabb adatok álljanak rendelkezésre a paraméterillesztéshez. Fontos megjegyezni, hogy a Glükózzal és Glutaminnal kezelt populációk gyors pusztulása miatt célszerű lehet elsősorban csak FBS kezelt sejtpopulációk növekedését vizsgálni.

Miután a paraméterillesztés eredményének pontossága elfogadhatónak tekinthető, következik a szoftver futásidejének optimalizálása. Ennek abszolválását elsősorban a modell alkotóelemeiként szolgáló részegységek GPU-s párhuzamosításával szeretném megvalósítani. A cél, hogy a valóságban 72 órás biológiai kísérletet néhány perc alatt el lehessen végezni úgy, hogy egyszerre több ezer ágenszt kezel a szoftver egy well méretéhez közelítő virtuális térrészen.

Sajnos a párhuzamosítás egyáltalán nem triviális, ugyanis minél több sejttel dolgozunk annál szűkebb keresztmetszetként jelenik meg az adatok másolása és a kommunikáció a CPU és a GPU között. Ez a program nagymértékű lassulását eredményezi, ezért valószínűleg több algoritmust célszerű újragondolni és minimalizálni a kommunikációs folyamatokat a hardverelemek között.

Amikor a szoftver alkalmassá válik a sejtek növekedési dinamikájának lehető legpontosabb közelítésére, továbbá ezt elfogadható futásidővel teszi, akkor szeretnék áttérni az A549-es sejtek kemotaxisának vizsgálatára. A cél, hogy reprodukáljam M. Egbert [14] baktériumokkal végzett szimulációs forgatókönyveit a saját környezetemben, az A549-es sejtek alapján konfigurált beállításokkal.

További feladat ezzel kapcsolatban a validációs kísérletek megtervezése. Sajnos a kísérlet szempontjából nem triviális, hogy hogyan lehetne olyan gráienst kialakítani aminek hatására megfigyelhető a sejtek kemotaxisa.

A feladat akkor tekinthető elvégzettnek, ha sikerül biológiai kísérletekben gradienst kialakítani ami révén megfigyelhetők a kemotaxis jellemzői, ezek jól definiált mintázatokat adnak eredményül, a szimulációs szoftver a kísérletekből származó bemeneti paraméterek alapján hasonló mintázatokkal szolgál, végül pedig a kutatás a kapott kemotaxis mintázati eredmények és M. Egbert dolgozatában feltüntetett eredmények összehasonlításával válna teljessé.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm konzulensemnek, Kiss Dánielnek a mérhetetlen türelmet, segítséget és iránymutatást a felkészüléssel, modellépítéssel és adatelemzéssel kapcsolatos új ismereteim megszerzésében.

Köszönöm továbbá a Természettudományi Kutatóközpont Gyógyszerrezisztencia Kutatócsoportjának, elsősorban Dr. Füredi Andrásnak és Gombos Balázsnak a biológiai kísérletek megtervezését és kivitelezését, valamint a lehetőséget, hogy részt vehettem a kutatásban.

Irodalomjegyzék

- [1] Charles M. Macal és Michael J. North. “Tutorial on agent-based modeling and simulation”. *Proceedings - Winter Simulation Conference* (2005), 2–15. old. ISSN: 08917736. DOI: 10.1109/WSC.2005.1574234.
- [2] D. C. Walker és tsai. “The epitheliome: Agent-based modelling of the social behaviour of cells”. *BioSystems* 76 (2004), 89–100. old. ISSN: 03032647. DOI: 10.1016/j.biosystems.2004.05.025.
- [3] Marian Gheorghe, Mike Holcombe és Petros Kefalas. “Computational models of collective foraging”. *BioSystems* 61 (2001), 133–141. old. ISSN: 03032647. DOI: 10.1016/S0303-2647(01)00164-2.
- [4] Nuno Fachada, V Lopes és Agostinho Rosa. “Agent-based modelling and simulation of the immune system: a review”. *Epia 2007 LnCS (LNAI)* 4874 (2007), 300–315. old.
- [5] Shu Heng Chen és Chung Chih Liao. “Agent-based computational modeling of the stock price-volume relation”. *Information Sciences* 170 (2005), 75–100. old. ISSN: 00200255. DOI: 10.1016/j.ins.2003.03.026.
- [6] Paul Macklin, Mary E. Edgerton, Alastair M. Thompson és Vittorio Cristini. “Patient-calibrated agent-based modelling of ductal carcinoma in situ (DCIS): From microscopic measurements to macroscopic predictions of clinical progression”. *Journal of Theoretical Biology* 301 (2012), 122–140. old. ISSN: 00225193. DOI: 10.1016/j.jtbi.2012.02.002.
- [7] Graziela P. Figueredo, Tanvi V. Joshi, James M. Osborne, Helen M. Byrne és Markus R. Owen. “On-lattice agent-based simulation of populations of cells within the open-source Chaste framework”. *Interface Focus* 3 (2013). ISSN: 20428901. DOI: 10.1098/rsfs.2012.0081.
- [8] D. C. Rapaport. *The Art of Molecular Dynamics Simulation*. USA: Cambridge University Press, 2004. ISBN: 0521825687.
- [9] David Landau és Kurt Binder. *A Guide to Monte Carlo Simulations in Statistical Physics*. USA: Cambridge University Press, 2005. ISBN: 0521842387.
- [10] D Drasdo, R Kree és J S Mccaskill. “Monte Carlo approach to tissue-cell populations”. 52.6 (1995).
- [11] Bartłomiej Waclaw, Ivana Bozic, Meredith E. Pittman, Ralph H. Hruban, Bert Vogelstein és Martin A. Nowak. “A spatial model predicts that dispersal and cell turnover limit intratumour heterogeneity”. *Nature* 525 (2015), 261–264. old. ISSN: 14764687. DOI: 10.1038/nature14971.
- [12] Heather Kelly. “Parallel Monte Carlo Simulations of Vapour-Liquid Systems”. (2006).

- [13] Svetlana Volkova, Marta R. A. Matos, Matthias Mattanovich és Igor Marín de Mas. “Metabolic Modelling as a Framework for Metabolomics Data Integration and Analysis”. *Metabolites* 10.8 (2020). ISSN: 2218-1989. DOI: 10.3390/metabo10080303. URL: <https://www.mdpi.com/2218-1989/10/8/303>.
- [14] Matthew D. Egbert, Xabier E. Barandiaran és Ezequiel A. di Paolo. “A minimal model of metabolism-based chemotaxis”. *PLoS Computational Biology* 6 (2010). ISSN: 1553734X. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1001004.
- [15] Wojciech Artichowicz és Dariusz Gasiorowski. “Computationally efficient solution of a 2D diffusive wave equation used for flood inundation problems”. *Water (Switzerland)* 11 (2019). ISSN: 20734441. DOI: 10.3390/w11102195.
- [16] Michael J. Saxton. “Modeling 2D and 3D Diffusion”. 400 (2007), 295–321. old. ISSN: 1064-3745. DOI: 10.1007/978-1-59745-519-0_20.
- [17] Zhicheng Hu és Zhihui Liu. “Heat Conduction Simulation of 2D Moving Heat Source Problems Using a Moving Mesh Method”. *Advances in Mathematical Physics* 2020 (2020). ISSN: 16879139. DOI: 10.1155/2020/6067854.
- [18] Anne E. Carpenter és tsai. “CellProfiler: image analysis software for identifying and quantifying cell phenotypes”. *Genome Biology* 7.10 (2006. okt.), R100. ISSN: 1474-760X. DOI: 10.1186/gb-2006-7-10-r100. URL: <https://doi.org/10.1186/gb-2006-7-10-r100>.

Ábrák jegyzéke

- 1.1. A képen a Macklin-féle modellben implementált sejtek sematikus ábrája látható. A baloldali ábra a sejt gömbökre történő felosztását mutatja be. R_N jelenti a sejtmagot reprezentáló gömb sugarát, R a sejt tényleges mérete, R_A pedig az adhézión távolság, amin belül képes összetapadni két sejt. A piros szaggatott vonal szemlélteti egy valós sejt szabálytalan morfológiáját. Látható, hogy a kék kör ezt a méretet próbálja közelíteni. Jobbra látható, hogyan is képezték le az adhézión tulajdonságot. Azzal, hogy az R_N távolságon belül találkoznak azt modellezzik ahogy a való életben nyúlnának egymás felé bizonyos sejtek. 6
- 1.2. A Macklin modellben szereplő interakciós függvény. Látható, hogyha R_N távolságon belül kerülnek egymáshoz a sejtek, akkor az energia megugrik és taszítani fogják egymást. Azonban ahogy távolodnak az energiaszint egy idő után 0 lesz. R_N és R_A között történik meg a vonzás. Az s egy vonzás és taszítás közti egyensúlyi állapotot jelöl, ezen a ponton tekinthetünk két sejtet összetapadtnak. 7
- 1.3. Rácsalapú modell, amelyben apró kockák szimbolizálják a sejteket. Balra egyetlen sejtet látunk, középen egy pár száz elemet tartalmazó populációt, jobbra pedig milliós nagyságrenddel szerepelnek az ágensek. Alacsony számú ágens esetén nem túl szemléletes a modell, azonban a milliós nagyságrendnél már egy sokkal szebb végeredményt kapunk. Forrás: [11] 8
- 1.4. A kemotaxis modellezési lehetőségei az anyagcsere szempontjából baktériumok esetén. A transzmembrán receptor felel a koncentrációkülönbségek detektálásáért, a flagellum biztosítja a baktérium mozgását, a szignál-transzdukciós útvonal a megfelelő ingert továbbítja a flagellumoknak annak megfelelően, hogy milyen anyagok vannak a környezetben. Mint látjuk az anyagcserefüggetlen és függő esetekben a különbség, hogy az anyagcsere befolyásolhatja a flagellumoknak kiadott parancsot és ezáltal a mozgást. Egberték anyagcserén alapuló megoldása pedig csak az anyagcserefolyamatokat veszi számításba, a többi komponenst elhagyták a modellből. 13
- 1.5. Három lehetséges leképzési módszer a diffúzió számításához. Az ábrákon a piros pont jelenti az adott pillanatban vizsgált koncentrációt, a kék pontok pedig azok a koncentrációk amik alapján kiszámítjuk a piros következő pillanatbeli értékét. Balról jobbra az egyszerű négyzetes leképezést, majd a háromszöges megoldást és végül a mozgó rácsos elképzelést láthatjuk. . . 13

- 2.1. A komplett szimulációs modellhez szükséges komponensek réteges elrendezése. Az *a* reprezentálja a diffúziós réteget itt áramlik az anyag. A képen a piros szín jelenti a nagyobb koncentrációt. Ebből a rétegből párhuzamosan több is elhelyezkedhet attól függően hányféle anyagot kezelünk a rendszerben. A *b* az ágensek rétege, itt történik a sejtek mozgása, a köztük lévő interakciók és a sejtciklus által végbement változások (pl.: osztódás vagy halál). A *c* "réteg" lenne az anyagcserefolyamatokért felelős. Mint látható, az ágensek kapcsolatban vannak a diffúziós réteggel, folyamatosan figyelik a koncentrációkat és ha tudnak, anyagot vesznek fel. A metabolikus rétegben pedig az ágensek által felvett anyagok feldolgozása történik és az anyagcserefolyamatok eredménye visszahat az ágens mozgására és sejtciklusára. 15
- 2.2. Az osztódás a modellben két belső változótól függ. Az egyik a felvett tápanyag mennyiségét tárolja, a másik a sejt életkorát. Az *a* ábra mutatja a sejt általános állapotát. Amennyiben elért egy megfelelő életkort, rendelkezik a szükséges tápanyaggal, továbbá a környezetében fellelhető elég szabad terület az osztódáshoz, akkor a *b* ábrán látható módon ezt véghez is viszi. A *c* ábra reprezentálja, hogy a két sejt külön létezik tovább. . . . 16
- 3.1. A rendszert alkotó komponensek kapcsolata. Balra látható az optimalizáló, középen maga a szimulációs modell, jobbra pedig a program, ami képes grafikonon megjeleníteni az ágenseket. Az optimalizáló és az szimulátor között látható IN fájl tartalmazza az éppen legjobbnak választott bemeneti paramétereket, az OUT fájl pedig a kapott eredményt, ami alapján az optimalizáló tovább finomít. 19
- 3.2. A modell programszintű felépítése. A Simulation komponens foglalja magába a mikrokörnyezet inicializálását és a megfelelő részmodellek frissítésének lehetőségét. A Diffusion komponens az anyagtranszport funkciókért felelős, a Cell pedig a sejtek tulajdonságait foglalja magába. A Config komponens általános konstansokat tartalmaz. A Program feladata, hogy inicializálja a szimulációt, a megfelelő időlépésenként a megfelelő frissítést hajtsa végre, végül pedig az eredmények fájlba írásáért felel. 21
- 3.3. Két teljes szimuláció futás idejének összehasonlítása. Balra 100 x 100-as térben, jobbra pedig 500 x 500-as esetben. A függőleges tengelyen az időt figyelhetjük meg *s*-ban a vízszintes tengelyen pedig az adott pillanatképet. Ebből 144 készül minden szimulációkor, ez 72 órát tesz ki egy valós biológiai kísérlet esetében. A kék színű grafikon jelenti a szekvenciális a narancssárga pedig a párhuzamosított futásidőt. Jól látható, hogy szimplán az interakciós függvény párhuzamosításával rendkívüli mértékben javult a modell végrehajtási ideje. A bal oldali esetben kb. 100 sejtet tud kezelni a rendszer, a jobb oldali esetben pedig közel 3000db-ot. Megfigyelhetjük, hogy alacsony sejtszám esetén a párhuzamos megvalósítás kezdetben még hátrányos is a szekvenciálishoz képest, azonban ahogy nő a sejtek darabszáma úgy válik egyre inkább elengedhetetlenné az optimalizálás. 22
- 4.1. Live cell imagerrel készült mikroszkópos képek a kísérlet kezdetén és 24 óra múlva (felső sor). Lokális variancia alapján színezett képek: a világosabb pixelek környezetében textúrázottabb a kép, ezek sejtekhez tartoznak (alsó sor). 24

4.2.	A kísérletekből kapott timelapse felvételek elemzésével előállított reprezentatív növekedési görbék. Egy-egy görbe egy adott kezdeti tápanyagmennyiség melletti populáció sűrűséget (konfluenciát) ábrázol. A biológiai variabilitást a kísérlet ismétlésével csökkentettük (az ábrán nem látható).	25
4.3.	Felső sor: közelítő modellel kapott eredmények a kísérletes növekedési görbékre. Alsó sor: a populáció által felvett (balra), valamint a környezetben elérhető tápanyag koncentrációja (jobbra).	27
4.4.	Az implementált részmodellek tesztelésének eredményei. (a) A molekuláris dinamikai részmodell eredménye. A körök reprezentálják a sejteket és látható, hogy a szimuláció végeztével kisebb telepek alakultak ki. (b) A diffúzió hatása öt forráspontból indulva. Itt a piros szín erőssége jelzi a koncentráció mértékét. Minél sötétebb annál nagyobb a koncentrációja az anyagnak, a fehér gyakorlatilag 0-t jelent. (c) A kemotaxis szabály beépítésének eredménye. Láthatjuk, hogy nem csak véletlenszerűen alakultak ki a telepek, hanem kifejezetten a nagyobb koncentrációk környékére igyekeztek csoportosulni az ágensek.	28
4.5.	100 szimulált ágens távolsága a tápanyagforrástól az idő függvényében. Minden színes vonal egy-egy ágens távolságát, a vastag sötét vonal pedig a populáció egyedeinek átlagos távolságát mutatja. Látható, hogy a véletlen hatás mellett az ágensek szisztematikusan a tápanyagforrás felé mozognak.	29
4.6.	100 szimulált ágens tápanyagforrástól vett távolságainak eloszlása a $t = 0, 36, 72, 108$ és 144 h időpontokban. Látható, hogy a szimuláció során a populáció egyedeinek egyre nagyobb része kerül közel a tápanyagforráshoz.	30
4.7.	Az elkészült modell grafikus eredménye. Balra a szimuláció kezdeti fáziisa látható. Jobbra a szimuláción belül értelmezve egy 12 órával későbbi pillanatkép látható. Megfigyelhetjük, hogy a sejtek az idő előrehaladtával összetapadtak, osztódtak, továbbá a háttér elszíneződéséből látható, hogy a tápanyagot is elkezdtek felhasználni.	31
4.8.	Az elkészült modellből származó konfluenciaszintek összevetése a kísérletek eredményeivel. A grafikonokon a szaggatott vonallal jelzett eredmények mutatják a kísérletekből származó konfluencia értékeket, adott kezdeti tápanyagkoncentrációnak megfelelően. A folytonos vonal pedig a szimulációk eredményeinek átlagát ugyanezen esetekben. Az egyes szimulációkból származó egyéni eredményeket áttetsző vonallal jelenítettem meg. A modell eredménye bár nem tökéletes mégis jó közelítést ad a kísérletekből származó konfluenciaszintekhez.	31