

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	2
2. Irodalomkutatás és szimulációs modellek	4
2.1. Alapvető sejtműködések rövid áttekintése	4
2.2. Sejt- és populációszintű biológiai modellek	4
2.3. Ágensalapú modellezés	5
2.4. Sejtek mozgásának modellezése az irodalomban	7
2.5. Sejtosztódás és sejtciklus modellezése	7
2.6. Sejthalál kezelése	8
2.7. Gyógyszer térbeli eloszlásának és terjedésének modellezése . . .	9
2.8. Membrántranszport és gyógyszerhatás modellezése	10
2.9. Környezeti reprezentációk és térkezelés	11
3. Rendszerterv	13
3.1. Modellezési célok és módszertani irányelvek	13
3.2. Sejtszintű viselkedési mechanizmusok megválasztása	14
3.2.1. Belső tulajdonságok időbeli változása	14
3.2.2. Sejtosztódás modellezése	15
3.2.3. Sejthalál modellezése	15
3.2.4. Sejtmozgás kezelése	16
3.3. Gyógyszer térbeli terjedése és lebomlása	16
3.4. Sejt-gyógyszer kölcsönhatás és pumpálás	17
3.5. Szoftveres megvalósításhoz kapcsolódó tervezési döntések . . .	19
Irodalomjegyzék	19

1. fejezet

Bevezetés

A daganatos megbetegedések vizsgálata során alapvető kérdés, hogy az egyedi sejtek viselkedése miként vezet megfigyelhető populációs szintű jelenségekhez. A sejtek közötti kölcsönhatások, valamint a környezeti hatásokra adott válaszok összessége gyakran olyan dinamikát eredményez, amely közvetlen kísérletes módszerekkel nehezen vizsgálható. Különösen igaz ez olyan esetekben, amikor nagy számú sejt hosszabb időn keresztül kölcsönhatásban áll egymással, és a rendszer viselkedése nem vezethető vissza egyszerű, analitikus módon az egyedi komponensekre [11].

A számítógépes szimulációk lehetőséget biztosítanak arra, hogy az ilyen komplex rendszereket egyszerűsített, absztrakt formában írjuk le, miközben megőrizzük a vizsgálat szempontjából lényeges tulajdonságokat. A szimulációk egyik előnye, hogy képesek bemutatni olyan helyzeteket és folyamatokat, amelyek a valóságban csak nagy nehézségek árán, vagy egyáltalán nem lennének megfigyelhetők. Amennyiben a szimuláció során kapott populációs szintű viselkedés összhangban áll a valós rendszerekben megfigyelt jelenségekkel, lehetőség nyílik annak vizsgálatára, hogy milyen sejtszintű szabályok és mechanizmusok eredményezik a kialakuló globális mintázatokat [7].

Jelen dolgozat egy ágensalapú számítógépes szimuláció bemutatására fókuszál, amely három dimenziós, diszkrét rácsos környezetben írja le általános daganatos sejtek viselkedését gyógyszeres kezelés hatására. A modell alapját a Chisholm és munkatársai által bemutatott individual-based megközelítés képezi, amelyben minden egyes sejt önálló ágensként jelenik meg, saját proliferációs és túlélési tulajdonságokkal [6].

A szimuláció során a gyógyszer impulzusszerűen kerül be a sejtek környezetébe, amelyet a sejtek részben felvesznek és absztrakt módon eltávolítanak magukból, miközben a környezeti koncentráció egyszerűsített feltételezések mellett csökken.

A dolgozat célja egy háromdimenziós szimulációs környezet megvalósítá-

sa, amely egy daganatos sejtekből álló szferoid viselkedésének vizsgálatára alkalmas. A modell paramétereinek lehetőséget biztosít különböző forratókönyvek elemzésére, valamint a sejtszintű viselkedés és a kialakuló populációs dinamika közötti összefüggések feltárására. A rendszer C++ nyelven készült, amely támogatja a nagy elemszámú szimulációk hatékony futtatását, valamint a későbbi optimalizálási és bővítési lehetőségeket.

2. fejezet

Irodalomkutatás és szimulációs modellek

2.1. Alapvető sejtműködések rövid áttekintése

A sejtek az élő rendszerek alapvető egységei, amelyek működését belső állapotuk és a környezetükkel való kölcsönhatás határozza meg. A sejtek képesek anyagokat felvenni a környezetükből, belső folyamataikat szabályozni, valamint osztódás vagy elhalás révén hozzájárulni a populáció időbeli változásához.

A sejt és környezete közötti kapcsolatot elsősorban a sejtmembrán közvetíti, amely szabályozza az anyagok be- és kiáramlását. A környezeti feltételek és az elérhető erőforrások változása sejtszinten eltérő viselkedést eredményezhet, amely populációs szinten összetett dinamikához vezet. A modellezés során ezért gyakran absztrakt megközelítéseket alkalmaznak, amelyek ezen alapvető kölcsönhatások megragadására koncentrálnak.

2.2. Sejt- és populációs szintű biológiai modellek

A biológiai rendszerek modellezése során gyakran alkalmaznak populációs szintű megközelítéseket, amelyek a sejtek összességét homogén rendszerként kezelik. Ezen modellek jellemzően differenciálegyenleteken alapulnak, és alkalmasak a sejtszám időbeli alakulásának, valamint globális mennyiségek – például átlagos növekedési ráta vagy túlélési arány – vizsgálatára. Az ilyen típusú leírások előnye az egyszerű kezelhetőség és az analitikus vizsgálhatóság lehetősége, ugyanakkor nem képesek megragadni az egyedi sejtek közötti különbségeket és a lokális kölcsönhatásokat [5, 13].

A populációsztintű modellek egyik alapvető korlátja, hogy a sejtek viselkedését átlagolt módon írják le, így a heterogenitásból vagy a mikrokörnyezet lokális változásaiból származó hatások elvesznek. Számos tanulmány rámutat arra, hogy ez különösen problematikus lehet olyan biológiai folyamatok esetén, ahol az egyedi sejtek adaptív válaszai jelentős szerepet játszanak, például daganatos sejtpopulációk esetében [10].

Ezzel szemben a sejtsztintű modellek az egyes sejtek viselkedését külön-külön reprezentálják, lehetővé téve a heterogenitás és az egyedi döntések hatásának vizsgálatát. Ezek a megközelítések alkalmasak olyan jelenségek modellezésére, ahol a sejtek közötti különbségek, valamint a lokális környezeti feltételek meghatározó szerepet töltenek be. A sejtsztintű modellek tipikusan diszkrét reprezentációt alkalmaznak, és gyakran térbeli struktúrával is rendelkeznek, amely lehetővé teszi a sejtek elhelyezkedésének és kölcsönhatásainak explicit kezelését [13, 10].

A sejtsztintű és populációsztintű megközelítések közötti különbségek miatt a biológiai modellezésben egyre gyakrabban jelennek meg hibrid modellek is, amelyek a populációsztintű leírások egyszerűségét ötvözik a sejtsztintű modellek részletességeivel. Ezek célja, hogy a releváns biológiai mechanizmusokat megfelelő absztrakciós szinten ragadják meg, miközben a számítási igény kezelhető marad [5].

Összességében elmondható, hogy a sejt- és populációsztintű biológiai modellek különböző előnyökkel és korlátokkal rendelkeznek, és alkalmazásuk minden a vizsgált probléma jellegétől függ. A komplex, heterogén rendszerek vizsgálata során a sejtsztintű megközelítések előnyei különösen hangsúlyossá válnak, ugyanakkor ezek megfelelő absztrakció nélkül gyorsan számításigényessé válhatnak.

2.3. Ágensalapú modellezés

Az ágensalapú modellezés olyan számítógépes szimulációs megközelítés, amelyben a vizsgált rendszert autonóm entitások, úgynevezett ágensek összességeként írjuk le. Az ágensek előre meghatározott szabályrendszer alapján működnek, döntéseiket saját állapotuk és közvetlen környezetük határozza meg. A módszer különösen alkalmas komplex rendszerek vizsgálatára, ahol a globális viselkedés nem vezethető vissza egyszerűen az egyedi komponensek tulajdonságaira. Ezért az ágensalapú modellezést széles körben alkalmazzák nemcsak társadalmi és gazdasági, hanem biológiai és orvosi rendszerekben is [12, 8].

Az ágensalapú modellezés elméleti alapjai a sejtautomatákig nyúlnak vissza, amelyek diszkrét állapotú elemekből felépülő, rácsos környezetben

működő rendszereket írtak le. Ezen megközelítés egyik legismertebb példája John Conway Életjátéka, amely egyszerű lokális szabályok segítségével képes összetett, időben változó mintázatok létrehozására. A modern ágensalapú modellek képesek belső dinamikákat, emergens viselkedést és térbeli szerkezeteket egyaránt reprezentálni [10].

Az ágensek viselkedése jellemzően lokális információkon alapul, azonban az egyedi döntések összessége olyan populációsintű jelenségekhez vezethet, amelyek az egyes ágensek viselkedéséből közvetlenül nem következnek. Ezt a jelenséget emergens viselkedésnek nevezzük, amely az ágensalapú modellezés egyik központi fogalma. A biológiai rendszerekben az emergens viselkedés megfigyelhető például a tumorsejtek heterogenitásában, az immun válasz térbeli mintázataiban vagy a mikrokörnyezet dinamikájában [8].

Az irodalomban az ágensalapú modellek számos biológiai kontextusban alkalmazzák. Egy fontos alkalmazási terület a daganat-mikrokörnyezet (tumor microenvironment, TME) modellezése, ahol az ABM segít feltárni a sejtek és immunsejtek közötti kölcsönhatásokat, az intra-tumor heterogenitást és az immunterápiás beavatkozások hatékonyságát [8]. Emellett ABM-eket használnak az immunrendszer komplex működésének szimulációjára is, ahol a sejtközi jelátvitel, adaptív válasz és lokális kölcsönhatások kiemelt szerepet kapnak [12].

További biológiai alkalmazások közé tartozik a tumor növekedésének és inváziójának modellezése, ahol a sejtek közötti és a sejt-extracelluláris mágneses interakciók térbeli szabályai döntők a progresszió és metasztázis leírásában [14]. ABM-eket használnak emellett paraméterbecslésre és modellek klinikai vagy képalkotási adatokhoz való illesztésére is, ami szükséges a szimulációk valósághűségének növeléséhez és validálásához [4].

Az ágensalapú modellezés nem csupán egy eszköz a komplex viselkedések szimulálására, hanem olyan keretrendszer, amely segít megérteni, hogyan képesek a lokális döntések globális mintázatokat előidézni, és hogyan kapcsolódnak az egyedi entitások viselkedései a teljes rendszer dinamikájához, különösen biológiai kontextusban.

Az ágensalapú biológiai modellekben a sejteket autonóm entitásokként reprezentálják, amelyek saját belső állappittal és döntési szabályokkal rendelkeznek. Az ágensek viselkedése jellemzően diszkrét időlépésekben frissül, és kizárolag lokális információkra támaszkodik [10, 12]. Ez a megközelítés lehetővé teszi a sejtek közötti heterogenitás explicit kezelését, amely számos biológiai jelenség, különösen daganatos rendszerek esetén kulcsszerepet játszik.

A sejtek belső állapotának leírása eltérő absztrakciós szinteken történhet. Részletesebb modellek explicit sejtciklus-fázisokat alkalmaznak, míg absztraktabb megközelítések folytonos vagy diszkrét állapotváltozókkal írják le a

sejtek proliferációs és túlélési képességét [11]. Az utóbbi megoldások előnye, hogy csökkentik a modell komplexitását és számítási igényét, miközben képesek reprodukálni a populációszintű viselkedést.

Számos tanulmány alkalmaz sztochasztikus állapotfrissítési szabályokat a sejtek belső tulajdonságainak időbeli változására, amely lehetővé teszi a nem-genetikai instabilitás és fenotípusos variabilitás modellezését [6].

2.4. Sejtek mozgásának modellezése az irodalomban

A sejtek térbeli mozgásának modellezésére az ágensalapú megközelítésekben több eltérő stratégia is megjelenik. Az egyik leggyakrabban alkalmazott módszer a véletlenszerű (random walk) mozgás, ahol a sejtek diszkrét időlépésekben, adott valószínűsgéggel lépnek át egy szomszédos pozícióra. Ezt a megközelítést több tumornövekedési modellben is alkalmazták, mivel egyszerű módon képes leírni a sejtek lokális újrarendeződését és térköltési dinamikáját [11].

Egy másik elterjedt stratégia az irányított mozgás modellezése, ahol a sejtek mozgása környezeti grádiensekhez, például tápanyag- vagy oxigénkoncentrációhoz igazodik. Az ilyen kemotaktikus mozgás explicit módon jelenik meg több daganat-mikrokörnyezetet vizsgáló ágensalapú modellben, ahol a sejtek nagyobb valószínűséggel mozognak a kedvezőbb környezeti feltételek irányába [8, 14].

Folytonos térben működő modellek esetén a mozgást gyakran erőalapú megközelítésekkel írják le, ahol a sejtek közötti tasztató és vonzó erők határozzák meg a pozícióváltozást. Ilyen típusú mechanikai modellek elsősorban akkor előnyösek, amikor a sejtek alakváltozása vagy mechanikai kölcsönhatása kulcsszerepet játszik a vizsgált folyamatban [10].

2.5. Sejtosztódás és sejtciklus modellezése

A sejtosztódás ágensalapú modellezésére az irodalomban több megközelítés létezik. Egyszerű rácsalapú modellek esetén az osztódás csak akkor engedélyezett, ha a sejt közvetlen szomszédságában található szabad pozíció. Ez a kontaktgátlás absztrakt reprezentációjaként értelmezhető, és hatékonyan képes korlátozni a populáció növekedését nagy sűrűség esetén [11].

Más modellek explicit sejtciklus-alapú megközelítést alkalmaznak, ahol az osztódás feltétele egy adott fázis elérése. Ezekben az esetekben a sejtciklus időtartama deterministikus vagy sztochasztikus módon kerül meghatá-

rozásra [5]. Ez a megoldás pontosabb biológiai interpretációt tesz lehetővé, ugyanakkor jelentősen növeli a modell komplexitását.

Individual-based daganatmodellekben gyakran alkalmaznak valószínűségi osztódási szabályokat is, ahol az osztódás esélye a sejt belső állapotától és a környezeti feltételektől függ. Ez a megközelítés lehetőséget biztosít heterogén osztódási mintázatok kialakulására anélkül, hogy explicit genetikai különbségeket feltételeznénk [6].

2.6. Sejthalál kezelése

A sejthalál kezelése az ágensalapú biológiai modellek egyik kulcsfontosságú eleme, mivel közvetlen hatással van minden az egyedi sejtek viselkedésére, minden a populáció időbeli és térbeli dinamikájára. Az irodalomban a sejthalál modellezése különböző absztrakciós szinteken jelenik meg, a legegyszerűbb szabályalapú megközelítésekkel összetett, több tényezőt figyelembe vevő mechanizmusokig [10].

Egyszerűbb ágensalapú modellekben a sejthalált gyakran egyetlen, valószínűségi eseményként kezelik, amelynek bekövetkezése a sejt aktuális állapotától vagy a környezeti feltételektől függ. Ilyen esetekben a halál valószínűségét például tápanyaghiány, gyógyszer-koncentráció vagy mechanikai stressz befolyásolhatja, és az elhalt sejtek azonnal eltávolításra kerülnek a szimulációs térből [13]. Ez a megközelítés számítási szempontból hatékony, azonban nem képes megragadni a sejtpuszta következményeit a mikrokörnyezetre nézve.

Komplexebb modellekben a sejthalált folyamatként írják le, amelyet különböző kiváltó tényezők — például tartós gyógyszerhatás, túlzott környezeti stressz vagy a sejt belső túlélési potenciáljának csökkenése — indítanak el. Ezekben a modellekben a sejthalál nem feltétlenül azonnali esemény, hanem több lépésen keresztül zajló állapotváltozás, amely lehetőséget ad az átmeneti, nem-funkcionális állapotok reprezentálására [11].

Számos tanulmány különbséget tesz a sejthalál különböző típusai között is, például apoptotikus és nekrotikus folyamatok absztrakt reprezentációjával. Bár ezek a modellek nem feltétlenül tartalmaznak részletes molekuláris leírást, a különböző haláltípusok eltérő hatással lehetnek a környező sejtek viselkedésére és a populációs dinamika alakulására [1].

A térbeli hatások kezelése szintén eltérő módon jelenik meg az irodalomban. Bizonyos modellekben az elhalt sejtek ideiglenesen inaktív állapotban maradnak a térben, blokkolva a helyet és befolyásolva a szomszédos sejtek mozgását, osztódását vagy erőforrás-hozzáférését [8]. Ez a megközelítés különösen fontos sűrű sejtpopulációk esetén, ahol a térköltés és a lokális köl-

csönhatások jelentős szerepet játszanak a populáció fejlődésében.

Más megközelítésekben a sejthalál következményei inkább indirekt módon jelennek meg, például a lokális erőforrás-eloszlás vagy a mechanikai kényszerek módosulásán keresztül. Ezek a modellek arra fókusznak, hogy a sejtpusztulás miként alakítja át a mikrokörnyezetet, és hogyan vezethet populációsintű átrendeződésekhöz vagy adaptív válaszokhoz [14].

A sejthalál modellezésére számos eltérő stratégia létezik az irodalomban, amelyek különböző mértékben veszik figyelembe a kiváltó okokat, a folyamat időbeli lefolyását és a térbeli következményeket. A megfelelő megközelítés kiválasztása a vizsgált biológiai jelenségtől és a kívánt részletességtől függ.

2.7. Gyógyszer térbeli eloszlásának és terjedésének modellezése

A daganatos szövetekben alkalmazott gyógyszeres kezelések hatékonyságát alapvetően befolyásolja, hogy a hatóanyag miként oszlik el a térben, valamint milyen módon jut el az egyes sejtekhez. A gyógyszer térbeli eloszlása jellemzően nem homogén, különösen háromdimenziós daganatszerkezetek esetén, ahol a diffúzió, az anyagfelhasználás és a mikrokörnyezeti akadályok együttesen alakítják a koncentrációmezőt. Ennek következtében a gyógyszerhatás modellezése gyakran megköveteli a térbeli folyamatok explicit figyelembevételét.

A szakirodalomban a gyógyszer és egyéb oldott anyagok térbeli terjedését leggyakrabban folytonos diffúziós modellekkel írják le. Ezekben a megközelítésekben a koncentráció időbeli változását parciális differenciálegyenletek segítségével modellezik, amelyek a diffúzió mellett forrás- és nyelőtagokat is tartalmazhatnak. Klasszikus példát jelentenek a tumor növekedését és oxigén- vagy gyógyszerellátását vizsgáló modellek, ahol a koncentrációmező dinamikája szorosan összekapcsolódik a sejtek proliferációjával és elhalásával [2, 3].

Háromdimenziós daganatmodellek esetén a diffúziós egyenletek alkalma-zása különösen elterjedt, mivel ezek képesek megragadni a szferoidok vagy szöveti struktúrák belsejében kialakuló koncentrációgrádienseket. Perfall és munkatársai például egy hibrid modellben kombinálták az ágensalapú sejt-reprezentációt folytonos, háromdimenziós diffúziós egyenletekkel a tápanyag- és gyógyszereloszlás leírására, lehetővé téve a mikrokörnyezet és a sejtek közötti kölcsönhatások részletes vizsgálatát [9].

Egy másik elterjedt megközelítés az absztrakt, rácsalapú diffúzió alkalma-zása, ahol a tér diszkrét elemekre van bontva, és az anyag terjedése szomszé-

dos cellák közötti koncentrációkiegyenlítéssel történik. Ez a módszer számítási szempontból kedvezőbb, és jól illeszkedik az ágensalapú modellek diszkrét struktúrájához. Számos tanulmány alkalmaz ilyen megoldást nagy elemszámú sejtpopulációk vizsgálatára, ahol a pontos biokémiai leírás helyett a térbeli heterogenitás megragadása a fő cél [11].

Az ágensalapú daganatmodellekben gyakran alkalmaznak hibrid stratégiákat is, ahol a gyógyszer térbeli terjedése folytonos mezőként van reprezentálva, míg a sejtek felvétele és fogyasztása diszkrét eseményként jelenik meg. Ez a megközelítés különösen alkalmas a gyógyszer-koncentráció lokális csökkenésének és a sejtszintű válaszok térbeli összefüggéseinek vizsgálatára [8, 14].

A gyógyszer térbeli eloszlásának modellezése kulcsfontosságú a háromdimenziós daganatos rendszerek realisztikus szimulációjához. Az irodalomban megjelenő diffúziós, rácsalapú és hibrid megközelítések különböző kompromisszumokat kínálnak a biológiai részletesség és a számítási hatékonyság között, amelyek közül a megfelelő választás a vizsgálat céljától és a modell skálájától függ.

2.8. Membrántranszport és gyógyszerhatás modellezése

A gyógyszer sejtszintű hatásának modellezésére a szakirodalomban gyakran alkalmaznak kétkompartementes megközelítéseket, amelyek elkülönítik a sejten kívüli és a sejten belüli gyógyszer-koncentrációt. Ezekben a modellekben a gyógyszer felvétele, akkumulációja és eltávolítása egyszerű kinetikai ráták vagy valószínűségi szabályok segítségével kerül leírásra, lehetővé téve a koncentráció időbeli alakulásának szimulációját anélkül, hogy részletes biokémiai reakcióhálózatot kellene figyelembe venni [13].

A populációs szintű farmakodinamikai modellekben a gyógyszerhatást gyakran differenciálegyenletek segítségével írják le, ahol a sejtek átlagos válaszát vizsgálják a gyógyszer-koncentráció függvényében. Az ilyen modellek alkalmasak globális dózis-válasz összefüggések elemzésére, azonban nem képesek megragadni az egyedi sejtek közötti heterogenitást és a lokális környezeti hatásokat [5].

Ezzel szemben a sejtszintű és ágensalapú modellek lehetőséget biztosítanak a gyógyszer sejten belüli koncentrációjának explicit kezelésére, valamint arra, hogy a felvétel és eltávolítás folyamata sejt-specifikus módon történjen. Ezekben a megközelítésekben a gyógyszer hatása gyakran nem részletes biokémiai mechanizmusokon keresztül, hanem funkcionális módon jelenik meg, például a proliferáció vagy a túlélés valószínűségének módosításával [10].

Számos tanulmány alkalmaz absztrakt eltávolítási mechanizmusok is, amelyek a sejtek aktív védekező válaszát reprezentálják a gyógyszerrel szemben. Ezek a modellek jellemzően a sejten belüli koncentráció csökkentését egyszerű eltávolítási ráták segítségével írják le, lehetővé téve a tolerancia és a rezisztencia megjelenésének vizsgálatát anélkül, hogy explicit genetikai változásokat feltételeznének.

Chisholm és munkatársai kimutatták, hogy már absztrakt, nem-genetikai gyógyszerhatás-modellek is képesek populációsintű tolerancia kialakulásához vezetni, pusztán a sejtszintű fluktuációk, adaptív válaszok és a gyógyszer sejten belüli dinamikájának kölcsönhatása révén [6]. Ez az eredmény rámutat arra, hogy a gyógyszerfelvétel és eltávolítás egyszerűsített leírása is elegendő lehet komplex populációsintű jelenségek vizsgálatához, különösen ágensalapú keretrendszerben.

A gyógyszerhatás modellezésére számos különböző megközelítés áll rendelkezésre az irodalomban, a globális, populációsintű leírásuktól kezdve az egyedi sejtekre fókusztáló, ágensalapú modellekig. A megfelelő modellválasztás a vizsgálat céljától, a kívánt részletességtől és a számítási korlátoktól függ.

2.9. Környezeti reprezentációk és térkezelés

A sejtek környezetének reprezentációja alapvetően meghatározza, hogy az ágensalapú modellek milyen mértékben képesek megragadni a térbeli kölcsönhatásokat és a mikrokörnyezet hatásait. Az irodalomban a térkezelés két domináns megközelítése különíthető el: a diszkrét rácsalapú és a folytonos térben megvalósított modellek [10].

A rácsalapú környezeti reprezentációk esetében a tér diszkrét cellákra van felosztva, amelyekhez sejtek, erőforrások vagy egyéb környezeti változók rendelhetők. Ezek a modellek egyszerűen implementálhatók, jól skálázhatók, és természetes módon támogatják a lokális kölcsönhatások, például szomszédsági szabályok vagy rövid hatótávolságú diffúzió kezelését. Számos daganatnövekedési és gyógyszerhatás-modell alkalmaz rácsalapú teret, mivel ez lehetővé teszi nagy elemszámú sejtpopulációk hatékony szimulációját [6, 8].

A rácsalapú megközelítések egyik előnye, hogy a sejtek elhelyezkedése és mozgása egyszerű szabályokkal írható le, ugyanakkor a rács felbontása korlátozza a geometriai pontosságot. Finomabb rács alkalmazása növeli a biológiai realizmust, de jelentősen növeli a számítási igényt, így a felbontás megválasztása kompromisszumot igényel [7].

A folytonos térben működő modellek ezzel szemben a sejteket valós koordinákkal rendelkező objektumokként reprezentálják. Ezek a megközelítések

lehetővé teszik a sejtek közötti mechanikai kölcsönhatások, alakváltozások és erők explicit kezelését, ami különösen fontos lehet inváziós folyamatok vagy szöveti szerkezetek vizsgálata során [11]. Az ilyen modellek gyakran off-lattice ágensalapú keretrendszerre épülnek, amelyek nagyobb geometriai rugalmasságot biztosítanak.

A folytonos tér alkalmazásának hátránya a megnövekedett számítási komplexitás, mivel a sejtek közötti kölcsönhatások számítása nem korlátozódik fix szomszédsági struktúrákra. Emiatt ezek a modellek jellemzően kisebb elem-számú rendszerek vizsgálatára alkalmasak, vagy hibrid megoldásokat alkalmaznak a számítási terhelés csökkentésére [5].

Az irodalomban egyre gyakrabban jelennek meg hibrid térkezelési megközelítések is, amelyek a sejtek diszkrét reprezentációját folytonos környezeti mezőkkel — például tápanyag- vagy gyógyszer-koncentráció mezőkkel — kombinálják. Ezekben a modellekben a sejtek lokálisan kölcsönhatásba lépnek a környezeti mezőkkel, amelyek diffúzióval és lebomlással frissülnek a teljes térben [8, 14]. Ez a megközelítés különösen alkalmas a mikrokörnyezet térbeli heterogenitásának vizsgálatára.

A környezeti reprezentáció megválasztása alapvető módszertani döntés, amely meghatározza a modell biológiai realizmusát, számítási igényét és kiterjeszthetőségét. A rácsalapú, folytonos és hibrid megoldások mind eltérő előnyöket és korlátokat hordoznak, ezért alkalmazásuk mindenkor a vizsgált jelenségek és a kutatási célok függvénye.

3. fejezet

Rendszerterv

3.1. Modellezési célok és módszertani irányelvezek

A rendszerterv kialakításának elsődleges szempontja egy olyan szimulációs keretrendszer megalkotása, amely alkalmas nagy elemszámú sejtpopulációk vizsgálatára térben strukturált gyógyszerhatás mellett. A modell célja nem a sejtszintű biokémiai folyamatok részletes leírása, hanem annak feltárása, hogy az egyedi sejtek lokális döntései és adaptív válaszai miként vezetnek populációs szintű, emergens jelenségekhez, különös tekintettel a gyógyszer ki-pumpálásával összefüggő mechanizmusokra.

Ennek megfelelően a tervezés során tudatos absztrakciós döntések születtek. A modell a biológiai realizmus azon elemeire fókuszál, amelyek közvetlenül befolyásolják a rendszer globális viselkedését, míg a részletes molekuláris folyamatokat egyszerűsített, funkcionális hatásokkal helyettesíti. Ez az elv összhangban áll az ágensalapú modellezés irodalmában elterjedt megközelítéssel, ahol a cél az ok-okozati összefüggések feltárása a sejtszintű szabályok és a populációdinamika között, nem pedig a teljes biokémiai hűség biztosítása.

A szimuláció központi kutatási kérdése a gyógyszerpumpálási folyamatok szerepe daganatos sejtpopulációkban. A modell célja annak vizsgálata, hogy a sejtek eltérő pumpakapacitása, valamint a gyógyszer térbeli eloszlása miként befolyásolja a kezelés hatékonyságát, a túlélési mintázatokat és a potenciális tolerancia kialakulását. Ennek érdekében a rendszer háromdimenziós térben működik, amely lehetővé teszi a gyógyszer térbeli gradiensének és a sejtek lokális mikrokörnyezetének explicit kezelését.

A módszertani tervezés során kiemelt szempont volt a számítási hatékonyság biztosítása. A cél egy olyan modell létrehozása, amely nagy sejtszám mellett is stabilan futtatható, és lehetőséget ad hosszú időtartamú szimuláci-

ók végrehajtására. Ez különösen fontos a pumpálási folyamatok vizsgálatakor, amelyek hatása gyakran csak hosszabb időskálán válik megfigyelhetővé. A teljesítmény és a modellezési egyszerűség érdekében a rendszer rácsalapú térre épül, amely egyértelmű keretet biztosít a sejtek és a környezeti mezők kölcsönhatásainak kezelésére.

3.2. Sejtszintű viselkedési mechanizmusok megválasztása

A sejtek viselkedésének modellezése során a rendszerterv célja olyan mechanizmusok kiválasztása volt, amelyek képesek megragadni a daganatos sejtpopulációk alapvető dinamikáját, miközben megőrzik a modell számítási hatékonysságát és általánosíthatóságát. A szakirodalomban a sejtek szaporodását, mozgását, halálát és belső állapotváltozásait számos módon modellezik, eltérő absztrakciós szinteken, a determinisztikus leírásoktól a teljesen stochastikus, ágensalapú megközelítésekig.

A jelen modell a Chisholm és munkatársai által bemutatott individual-based megközelítéshez igazodik, amelyben a sejtek viselkedése nem determinisztikus szabályokkal, hanem valószínűségi döntési mechanizmusokkal kerül leírásra. Ez a választás lehetővé teszi a nem-genetikai heterogenitás, valamint az adaptív válaszok természetes megjelenését a populáció szintjén, anélkül, hogy explicit genetikai mutációkat kellene feltételezni.

3.2.1. Belső tulajdonságok időbeli változása

A szakirodalomban a sejtek proliferációs és túlélési képességét gyakran állandó paraméterekkel írják le, különösen populációsztintű modellekben. Ezzel szemben individual-based és ágensalapú modellekben egyre elterjedtebb az időben változó, stochastikus tulajdonságok alkalmazása, amelyek képesek megragadni a sejtek nem-genetikai instabilitását és adaptív viselkedését.

A jelen modellben a sejtek belső állapotváltozói folytonos értékűek, és eloszlásuk harang alakú, azaz normális (Gauss-) eloszlással jellemző. Ez a választás összhangban áll azon modellekkel, amelyek szerint a sejtek fenotípusos tulajdonságai populációsztinten koncentrált, de egyedi szinten széles szórást mutató eloszlást követnek.

Az állapotváltozók időbeli frissítése Brown-mozgásszerű fluktuációval történik, amelyet egy irányított, környezeti hatásokat reprezentáló tag egészít ki. Az általános frissítési szabály a következő alakban írható fel:

$$X^{(i)}(t + \Delta t) = X^{(i)}(t) + \sigma\sqrt{\Delta t} \xi^{(i)}(t) + \Delta t D^{(i)}(t), \quad (3.1)$$

ahol a véletlen tag a sejtek közötti fenotípusos variabilitást, míg az irányított eltolás a környezeti stressz – például gyógyszerhatás – funkcionális következményeit reprezentálja. Ez a megközelítés lehetővé teszi, hogy a sejtek tulajdonságai időben változzanak, miközben populációs szinten stabil eloszlásokat alkotnak.

3.2.2. Sejtosztódás modellezése

A sejtosztódás kezelése az ágensalapú daganatmodellekben történhet determinista küszöbértékek vagy valószínűségi szabályok alapján. A determinista megközelítések egyszerűek, azonban kevésbé alkalmasak a heterogén válaszok és az időbeli variabilitás leírására. Ezzel szemben valószínűségi osztódási szabályok esetén az egyedi sejtek eltérő időpontokban és eltérő feltételek mellett léphetnek osztódásba.

A jelen modell a valószínűségi megközelítést alkalmazza, ahol az osztódás valószínűsége a sejt belső proliferációs potenciáljától, túlélési állapotától, valamint a populáció aktuális telítettségétől függ:

$$P_{\text{div}}^{(i)}(t) = \Pi^{(i)}(t) \cdot (1 - S^{(i)}(t)) \cdot (1 - \Phi(t)). \quad (3.2)$$

Az osztódás nem csupán egy pillanatnyi döntés eredménye, hanem egy érettségi folyamat lezárása. Az osztódáshoz szükséges érettségi idő a modellenben szintén stochastikus, harang alakú eloszlást követ, ami lehetővé teszi, hogy az egyes sejtek eltérő időskálán váljanak osztódásképpessé.

Osztódás után minden a szülő-, minden az utódsejt osztódási érettsége teljes mértékben visszaáll egy kezdeti állapotba. A belső tulajdonságok az osztódás pillanatában megegyeznek, azonban a következő időlépések során önállóan, stochastikus módon kezdenek eltérni egymástól, ami a fenotípusos diverzitás fokozatos kialakulását eredményezi.

3.2.3. Sejthalál modellezése

A sejthalál ágensalapú modellezése során a szakirodalomban gyakran alkalmaznak koncentráció- vagy stresszfüggő halálozási valószínűségeket. Ezek a megközelítések lehetővé teszik a gyógyszerhatás és a sejtek eltérő érzékenységek összekapcsolását, miközben elkerülik a részletes biokémiai folyamatok explicit leírását.

A jelen modellben a sejthalál valószínűsége a túlélési potenciál és a sejten belüli gyógyszer-koncentráció együttes hatásaként kerül meghatározásra:

$$P_{\text{death}}^{(i)}(t) = (1 - S^{(i)}(t)) C_{\text{int}}^{(i)}(t) + \varepsilon. \quad (3.3)$$

Az ε tag biológiai háttérhalált reprezentál, amely biztosítja, hogy a sejtek extrém esetekben is véges élettartammal rendelkezzenek. A modell nem tartalmaz explicit maximális túlélési időt, így a sejtek élettartama teljes mértékben a belső állapotuk és a környezeti hatások eredőjeként alakul.

3.2.4. Sejtmozgás kezelése

A sejtek mozgását a daganatmodellekben gyakran diffúziós jellegű folyamatként vagy lokális szabályokra épülő véletlen sétaként írják le. A jelen modell a teljesen véletlen, lokális mozgást alkalmazza, ahol a sejtek kizárolag a közvetlen környezetükben elérhető szabad tér figyelembevételével változtathatják meg pozíciójukat.

Ez a választás összhangban áll a rácsalapú tér reprezentációjával, és biztosítja a számítási hatékonyságot nagy egyedszám esetén is. A mozgás célja nem irányított migráció vagy invázió részletes modellezése, hanem a térbeli újrarendeződés és a lokális sűrűségváltozások megjelenítése, amelyek közvetetten befolyásolják az osztódási és túlélési mintázatokat.

3.3. Gyógyszer térbeli terjedése és lebomlása

A daganatos sejtpopulációk gyógyszeres kezelésének modellezése során kiemelt jelentőséggel bír a gyógyszer térbeli eloszlásának és időbeli változásának leírása. A szakirodalomban számos modell hangsúlyozza, hogy a lokális koncentrációkülönbségek önmagukban is jelentős eltéréseket eredményezhetnek a sejtek válaszában, még homogén kezdeti feltételek esetén is. Ennek megfelelően a gyógyszer hatásának vizsgálata nem választható el annak térbeli terjedésétől.

A jelen modell célkitűzéseihez igazodva a gyógyszer viselkedése egy háromdimenziós, diszkrét rácsos térben kerül leírásra. Ez a megközelítés lehetővé teszi a nagy egyedszámú sejtpopulációk hatékony kezelését, miközben biztosítja a gyógyszer koncentrációjának térbeli heterogenitását. A rácsalapú reprezentáció különösen előnyös olyan esetekben, ahol a sejtek kizárolag lokális koncentrációkat érzékelnek és módosítanak, és ahol a cél nem a molekuláris szintű pontosság, hanem a funkcionális hatások vizsgálata.

A gyógyszer térbeli terjedését a modell diffúziós jellegű folyamatként kezeli. A szakirodalomban elterjedt megközelítés szerint az ilyen folyamatok jól közelíthetők a hővezetési egyenlethez analóg formában, amely diszkrét térben a koncentráció szomszédos rácsmezők közötti kiegyenlítődését írja le. Ez a leírás alkalmas arra, hogy a gyógyszer idővel egyenletesen oszoljon

el a térben, miközben megőrzi a lokális csúcsokat és grádienseket, amelyek a sejtek eltérő válaszát kiválthatják.

A diffúzió mellett a modell figyelembe veszi a gyógyszer időbeli lebomlását is. A lebomlás absztrakt módon, koncentrációarányos csökkenésként jelenik meg, amely különböző biológiai és fizikai folyamatok – például kémiai degradáció, inaktiválódás vagy elszívárgás – összegzett hatását reprezentálja. A lebomlás bevezetése biztosítja, hogy a gyógyszer hatása időben korlátozott legyen, és megakadályozza a koncentráció korlátlan felhalmozódását zárt térben.

A gyógyszer bevitele impulzusszerűen történik, ami összhangban áll a valós terápiás protokollok diszkrét adagolásával. Az impulzusos bevitel lehetővé teszi különböző kezelési stratégiák vizsgálatát, valamint annak elemzését, hogy a térbeli eloszlás és a lebomlás miként befolyásolja a sejtek időben változó terhelését. Ez különösen fontos olyan modellek esetén, ahol a sejtek adaptív válaszai nem az egyszeri maximális koncentrációtól, hanem a kumulatív és lokális hatásoktól függnek.

A rácsalapú, diffúzióval és lebomlással kiegészített gyógyszermodell tudatos absztraktió eredménye. A cél nem a gyógyszermolekulák pontos fizikai mozgásának reprodukálása, hanem annak vizsgálata, hogy a térben és időben változó koncentrációk milyen módon hatnak az egyedi sejtek viselkedésére, és ez miként vezet populációs szintű jelenségek kialakulásához. Ez a megközelítés megfelelő alapot biztosít a gyógyserpumpálással összefüggő mechanizmusok későbbi, részletesebb vizsgálatához.

3.4. Sejt-gyógyszer kölcsönhatás és pumpálás

A gyógyszer térbeli terjedésének leírása önmagában nem elegendő a sejtek válaszának modellezéséhez, mivel a hatás közvetlenül a sejten belüli koncentrációtól függ. Ennek megfelelően a modellben a sejt-gyógyszer kölcsönhatás elküllönített, többkompartementes szemléletben kerül kezelésre, amely különbsséget tesz a sejten kívüli és a sejten belüli gyógyszer-mennyiségek között.

A szakirodalomban elterjedt megközelítés szerint a sejtek gyógyszerfelvételére gyakran lokális koncentrációkhöz kötött, és egyszerű, koncentrációarányos rátákkal vagy valószínűségi szabályokkal írható le. Ez a leírás lehetővé teszi a gyógyszer sejten belüli akkumulációjának modellezését anélkül, hogy részletes membránbiokémiai folyamatokat kellene feltételezni. A jelen modell ezt az absztrakt megközelítést követi, ahol a sejtek kizárolag a közvetlen környezetükben jelen lévő gyógyszer-koncentrációt képesek érzékelni és abból felvenni.

A sejten belüli gyógyszer-koncentráció időbeli változását két, egymással

ellenétes folyamat határozza meg: a környezetből történő felvétel és a sejtből történő eltávolítás. A felvétel a lokális koncentráció függvényében történik, és minden időlépésben hozzájárul a sejten belüli terhelés növekedéséhez. Ez a megközelítés összhangban áll azokkal az ágensalapú modellekkel, amelyek a gyógyszer hatását nem közvetlen sejthalálként, hanem belső stresszfaktorként értelmezik.

A modell központi eleme a gyógyszer aktív eltávolításának, azaz pumpálásának figyelembevétele. A szakirodalomban számos tanulmány rámutat arra, hogy a gyógyszerrezisztencia és tolerancia kialakulásában kulcsszerepet játszanak az efflux mechanizmusok, amelyek csökkentik a sejten belüli hatóanyag koncentrációját. Ennek megfelelően a pumpálás a modellben nem pusztán a koncentráció csökkenéseként jelenik meg, hanem aktív folyamatként, amely a sejten belüli gyógyszer egy részét visszajuttatja a környezetbe.

A pumpálás irányított jellege lehetővé teszi annak vizsgálatát, hogy a sejtek nem csupán lokálisan, hanem több irányba eltérő mértékben képesek módosítani a környezet gyógyszer-koncentrációját. Ez a megközelítés különösen fontos háromdimenziós környezetben, ahol a sejtek által kibocsátott gyógyszer térbeli újraeloszlása visszahat a környező sejtek terhelésére, és kollektív viselkedési mintázatok kialakulásához vezethet.

A sejt-gyógyszer kölcsönhatás funkcionális hatása a modellben a sejtek belső állapotváltozón keresztül érvényesül. A megnövekedett sejten belüli gyógyszer-koncentráció csökkenti a proliferációs potenciált, és növeli a sejthalál valószínűségét, míg az aktív pumpálás lehetőséget biztosít az adaptív válasz megjelenésére. Ez az absztrakt leírás összhangban áll azokkal az individual-based modellekkel, amelyek szerint már a nem-genetikai fluktuációk és a funkcionális válaszok is elegendők lehetnek populációs szintű tolerancia kialakulásához.

A választott megközelítés tudatos kompromisszumot jelent a biológiai részletekesség és a számítási hatékonyság között. A modell célja nem a membrántranszport molekuláris szintű reprodukciója, hanem annak feltárasa, hogy a lokális gyógyszerfelvétel és az aktív pumpálás miként befolyásolja az egyedi sejtek viselkedését, és ez hogyan vezet a teljes sejtpopuláció dinamikájának megváltozásához. Ez a szemlélet közvetlenül támogatja a dolgozat központi célját, a gyógyserpumpáláshoz kapcsolódó emergens jelenségek vizsgálatát.

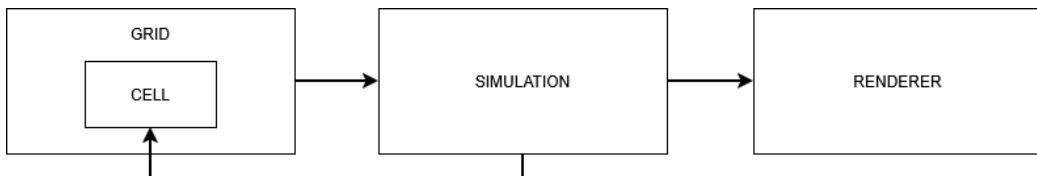
3.5. Szoftveres megvalósításhoz kapcsolódó tervezési döntések

A szimuláció szoftveres felépítésének megtervezése során a fő szempont az volt, hogy a biológiai modell logikai elemei világosan elkülönüljenek egymástól, és a rendszer később egyszerűen bővíthető maradjon. Ennek megfelelően a megvalósítás három fő komponensre tagolódik: a környezetet reprezentáló rácsra, a szimulációs vezérlőegységre és a megjelenítésért felelős modulra.

A rács (Grid) feladata a sejtek térbeli elhelyezkedésének és a környezeti gyógyszer-koncentráció tárolása. A sejtek (Cell) önálló ágensként jelennek meg, azonban közvetlenül nem kommunikálnak egymással; minden kölcsönhatás a rácson keresztül valósul meg. Ez a megközelítés egyszerűsíti a lokális interakciók kezelését, és összhangban áll a rácsalapú térre épülő modellezési döntésekkel.

A szimulációs vezérlő (Simulation) felel az időlépések kezeléséért, a sejtek állapotának frissítéséért, valamint a környezet és az ágensek közötti kölcsönhatások koordinálásáért. Emellett ez a komponens látja el a szimuláció során keletkező adatok összegyűjtését és strukturált rögzítését, amely alapot biztosít a későbbi kiértékeléshez.

A megjelenítő modul (Renderer) kizárálag a szimuláció aktuális állapotának vizuális reprezentációjáért felel. A szimulációs logikától való elkülönítése lehetővé teszi, hogy a vizualizáció módosítása vagy cseréje ne befolyásolja a modell működését. Ez a komponens-alapú felépítés támogatja a rendszer áttekinthetőségét és a későbbi háromdimenziós kiterjesztés lehetőségét is.



3.1. ábra. Komponensek közötti kapcsolat

Irodalomjegyzék

- [1] Alexander RA Anderson. A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion. *Mathematical medicine and biology: a journal of the IMA*, 22(2):163–186, 2005.
- [2] Alexander RA Anderson and Mark AJ Chaplain. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of mathematical biology*, 60(5):857–899, 1998.
- [3] HM Byrne and M A_ J Chaplain. Growth of nonnecrotic tumors in the presence and absence of inhibitors. *Mathematical biosciences*, 130(2):151–181, 1995.
- [4] Colin G Cess and Stacey D Finley. Calibrating agent-based models to tumor images using representation learning. *PLOS Computational Biology*, 19(4):e1011070, 2023.
- [5] Daniel A Charlebois and Gábor Balázsi. Modeling cell population dynamics. *In silico biology*, 13(1-2):21–39, 2019.
- [6] Rebecca H Chisholm, Tommaso Lorenzi, Alexander Lorz, Annette K Larsen, Luís Neves de Almeida, Alexandre Escargueil, and Jean Clairambault. Emergence of drug tolerance in cancer cell populations: an evolutionary outcome of selection, nongenetic instability, and stress-induced adaptation. *Cancer research*, 75(6):930–939, 2015.
- [7] Volker Grimm, Eloy Revilla, Uta Berger, Florian Jeltsch, Wolf M Mooij, Steven F Railsback, Hans-Hermann Thulke, Jacob Weiner, Thorsten Wiegand, and Donald L DeAngelis. Pattern-oriented modeling of agent-based complex systems: lessons from ecology. *science*, 310(5750):987–991, 2005.
- [8] Kerri-Ann Norton, Chang Gong, Samira Jamalian, and Aleksander S Popel. Multiscale agent-based and hybrid modeling of the tumor immune microenvironment. *Processes*, 7(1):37, 2019.

- [9] Holger Perfahl, Helen M Byrne, Tingan Chen, Veronica Estrella, Tomás Alarcón, Alexei Lapin, Robert A Gatenby, Robert J Gillies, Mark C Lloyd, Philip K Maini, et al. Multiscale modelling of vascular tumour growth in 3d: the roles of domain size and boundary conditions. *PLoS one*, 6(4):e14790, 2011.
- [10] Jonas Pleyer and Christian Fleck. Agent-based models in cellular systems. *Frontiers in Physics*, 10:968409, 2023.
- [11] Katarzyna A Rejniak and Alexander RA Anderson. Hybrid models of tumor growth. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 3(1):115–125, 2011.
- [12] Snehal B Shinde and Manish P Kurhekar. Review of the systems biology of the immune system using agent-based models. *IET Systems Biology*, 12(3):83–92, 2018.
- [13] Van Thuy Truong, Paul G Baverel, Grant D Lythe, Paolo Vicini, James WT Yates, and Vincent FS Dubois. Step-by-step comparison of ordinary differential equation and agent-based approaches to pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 11(2):133–148, 2022.
- [14] Hasitha N Weerasinghe, Pamela M Burrage, Dan V Nicolau, and Kevin Burrage. Agent-based modeling for the tumor microenvironment (tme). *Mathematical Biosciences and Engineering*, 21(11):7621–7647, 2024.