

Paweł Wołoszyn*

Modelowanie chemotaksji w populacji komórek przy użyciu metod multiagentowych**

1. Wprowadzenie

Metody multiagentowe znajdują coraz częściej zastosowanie w tworzeniu modeli symulacyjnych złożonych systemów dynamicznych inspirowanych systemami obserwowanymi w naukach przyrodniczych i społecznych [2]. Zaproponowana w [8] i opisana w [10] koncepcja multiagentowego systemu dynamicznego dostarcza interesującego narzędzia, które można wykorzystać do przeprowadzania eksperymentów z modelami zbiorowości organizmów żywych, takich jak stada ptaków, ławice ryb czy roje owadów. Podobne zbiorowości są od wielu lat obiektem badań, prowadzonych także w Laboratorium Biocybernetyki Akademii Górniczo-Hutniczej ([3, 5, 6]) i dostarczają interesujących wniosków na temat emergentnych cech takich populacji [4]. Opisane w niniejszym artykule doświadczenia skupiają się wokół zjawiska chemotaksji występującym przede wszystkim w koloniach organizmów jednokomórkowych, na przykład wśród bakterii [1].

Chemotaksja jest formą aktywności ruchowej komórki polegającą na podążaniu do źródła sygnału biochemicznego rozprzestrzeniającego się w środowisku. Substancja sygnałowa może zarówno pochodzić ze środowiska, jak i być wydzielana przez same organizmy. W pierwszym przypadku typowym przykładem chemotaksji jest kierowanie się do źródła substancji odżywczych znajdującego się w otoczeniu komórki. Ta forma zachowania ma charakter indywidualny i nie prowadzi bezpośrednio do wytworzenia spójnej zbiorowości organizmów, choć może sprawiać, że wszystkie osobniki kolonii będą przemieszczać się do tego samego celu.

Bardziej złożone zachowania chemotaktyczne związane są z aktywnością wydzielniczą komórek, które nadając własne sygnały stwarzają między sobą pewną więź stanowiącą podłoże interakcji i kooperacji. W odpowiedzi na sygnał chemiczny wydzielany przez jedną z komórek, pozostałe mogą rozpocząć migrację w jej kierunku, wytwarzając skupiska niekiedy o bardzo skomplikowanej strukturze, jak ma to na przykład miejsce w przypadku

* Katedra Automatyki, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie

** Praca wykonana w ramach badań własnych – umowa AGH nr. 10.10.120.39

owocników śluzowców. Migrujące komórki po odebraniu bodźca chemotaktycznego mogą także same zacząć wydzielać ten sam bądź inny sygnał, co prowadzi do wzmocnienia reakcji całej zbiorowości albo do wyzwolenia jeszcze bardziej złożonych zachowań. Takie zjawiska zachodzą między innymi w układzie immunologicznym ssaków podczas reakcji obronnych ustroju, powodując gromadzenie się komórek odpornościowych w miejscu agresji patogenu.

Ten drugi wariant chemotaksji, związany z występowaniem więzi biochemicznej między komórkami, stanowi przykład ciekawego zachowania zbiorowości, które można badać za pomocą podejścia multiagentowego [11]. Poszczególne komórki są w modelu reprezentowane przez agenty, zaś środowisko modelu odpowiada biochemicznemu środowisku funkcjonowania komórek, w którym rozprzestrzeniają się sygnały molekularne. Zaproponowany w tej pracy system multiagentowy naśladuje pewne cechy komórek obdarzonych zdolnością ruchu i pozwala zaobserwować zachowania, które można określić mianem emergentnych, gdyż nieobecne u pojedynczych komórek pojawiają się dopiero w utworzonej przez nich kolonii.

2. Model kolonii komórkowej

Do zbudowania modelu wykorzystany został multiagentowy system dynamiczny odpowiadający koncepcji opisanej szczegółowo w pracy [10]. Agent modelu reprezentuje komórkę poruszającą się w dwuwymiarowej przestrzeni. Ruch agenta stanowi złożenie dwóch składowych: liniowej i kątowej, co odzwierciedla sposób poruszania się komórek wyposażonych w pojedynczą wijkę zapewniającą zarówno napęd, jak i możliwość zmiany kierunku ruchu. Prędkość liniowa oraz kątowa są od siebie niezależne i reprezentowane będą przez osobne zmienne stanu. Agenty odbierają ze środowiska sygnał chemotaktyczny wyrażony poprzez jego natężenie w miejscu, w którym się znajdują.

Łącznie wektor stanu agenta przyjmuje następującą postać

$$\mathbf{a} = \{x, y, \theta, v, \omega, c\} \quad (1)$$

gdzie:

- x, y – współrzędne agenta,
- θ – kierunek ruchu agenta,
- v i ω – odpowiednio prędkość liniowa i kątowa,
- c – natężenie bodźca chemotaktycznego odbieranego przez agenta.

Podczas ewolucji systemu agenty poruszają się w przestrzeni zgodnie z wartościami zmiennych stanu v i ω . Funkcja przejścia agenta wyrażona jest zatem następująco

$$\varphi_{\alpha}(\mathbf{a}) = \{x + \tau v \cos \theta, y + \tau v \sin \theta, \theta + \tau \omega, v, \omega, c\} \quad (2)$$

przy czym parametr τ służy ustaleniu kroku symulacji i w eksperymentach przeprowadzonych dalej przyjmował wartość 0,01.

Modelowane komórki poruszają się w sposób uzależniony od stężenia substancji sygnałowej, zmieniając zarówno prędkość liniową, jak i kątową. Odpowiedzialna za to jest funkcja recepcji agenta określona jako

$$\rho_\alpha(\mathbf{a}, \mathbf{a}^\lambda) = \{x, y, \theta, s(c^\lambda), r(c^\lambda), c^\lambda\} \quad (3)$$

gdzie $\mathbf{a}^\lambda$ oznacza wektor reakcji lokalnej środowiska (o tej samej strukturze, co wektor stanu agenta), w szczególności c^λ jest jego elementem oznaczającym natężenie sygnału chemotaktycznego w miejscu zajmowanym przez agenta. Funkcje s oraz r wiążą prędkość liniową i kątową agenta z natężeniem sygnału. W opisywanym modelu przyjęto następującą postać tych zależności:

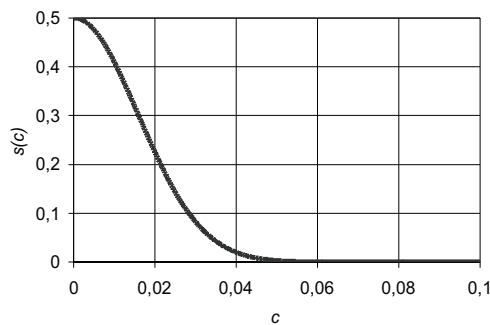
$$s(c) = \begin{cases} p_1 e^{-p_2 c^2} & \text{dla } c \in [0, q) \\ 0 & \text{dla } c \notin [0, q) \end{cases} \quad (4)$$

$$r(c) = \begin{cases} \sin(p_3 c + p_4) \sin\left(\frac{1}{1 + p_5 c}\right) & \text{dla } c \in [0, q) \\ 0 & \text{dla } c \notin [0, q) \end{cases} \quad (5)$$

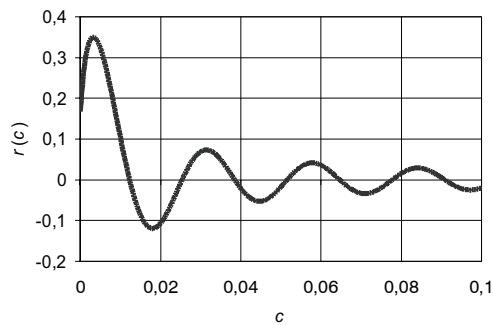
gdzie p_i oraz q są parametrami, których wartości ustalono eksperymentalnie:

$$p_1 = 0,5, p_2 = 2000, p_3 = 240, p_4 = 0,2, p_5 = 400, q = 0,1 \quad (6)$$

Rysunki 1 i 2 przedstawiają wykresy funkcji s oraz r dla wartości parametrów wykorzystanych w modelu.



Rys. 1. Zależność prędkości liniowej agenta od natężenia sygnału chemotaktycznego



Rys. 2. Zależność prędkości kątowej agenta od natężenia sygnału chemotaktycznego

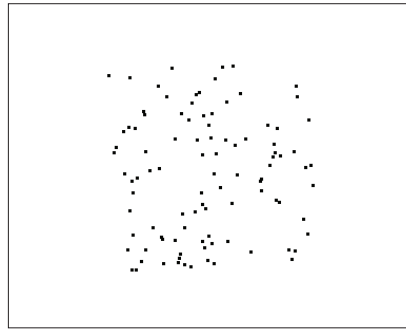
Rola środowiska systemu w prezentowanym modelu ogranicza się w istocie do wyznaczania wektora reakcji lokalnej $\mathbf{a}^\lambda$. Funkcja recepcji agenta ignoruje wszystkie elementy tego wektora z wyjątkiem c^λ , który wpływa na ruch agenta. Funkcja reakcji lokalnej λ wiąże wartość c^λ z położeniem agentów w taki sposób, że dla k -tego agenta

$$c^\lambda = \frac{1}{n_A - 1} \sum_{i=1 \dots n_A, i \neq k} \frac{1}{1 + d_{ik}^2} \quad (7)$$

przy czym d_{ik} oznacza odległość między i -tym i k -tym agentem, zaś n_A jest liczbą agentów. Naśladuje to biologiczny pierwowzór komórek wydzielających do swojego otoczenia chemoatraktant, który następnie dyfunduje wśród nich, a jego stężenie maleje ze wzrostem odległości od źródła. Różnica w stosunku do systemu biologicznego jest taka, że w modelu na pojedynczego agenta oddziałuje średnia, nie zaś suma bodźców, co pozwala na uniezależnienie się od liczby agentów. Ponadto natężenie bodźca maleje w funkcji kwadratu odległości stosownie do liczby wymiarów płaszczyzny, po której poruszają się agenty, choć w przestrzeni realnej powinno maleć z trzecią potęgą odległości.

3. Eksperymenty symulacyjne

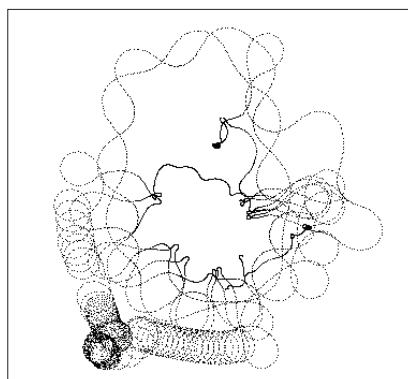
Opisany wyżej model kolonii został wykorzystany do przeprowadzenia serii eksperymentów, podczas których obserwowano przemieszczanie się komórek w zbiorowości. Doświadczenia obejmowały system złożony ze 100 komórek i rozpoczynały się od rozkładu przestrzennego agentów, których współrzędne x i y losowane były z ustalonego przedziału (przykładowy układ agentów w jednym z eksperymentów obrazuje rys. 3).



Rys. 3. Początkowy stan modelu symulacyjnego

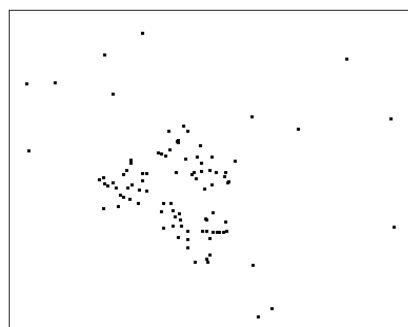
Po uruchomieniu symulacji, prowadzonej zgodnie z założeniami koncepcji multiaгентowego systemu dynamicznego [10], obserwować można ruch agentów. Pojedynczy izolowany agent poruszałby się jednostajnie po okręgu, gdyż jego prędkość liniowa i kąto-

wa nie ulegałyby zmianie wobec braku sygnału od innych osobników. Jednakże obecność pozostałych agentów sprawia, że w środowisku rozchodzi się sygnał chemotaktyczny, którego natężenie zmienia się nie tylko w przestrzeni, ale także w czasie, wskutek przemieszczania się jego źródeł. W rezultacie pojedynczy agent porusza się po skomplikowanej, chaotycznej trajektorii (rys. 4), przy czym zataczane przezeń łuki wielokrotnie zmieniają kierunek z lewoskrętnego na prawoskrętny i odwrotnie, co możliwe jest dzięki temu, że funkcja $r(c)$ zmienia znak dla różnych wartości c .



Rys. 4. Trajektoria wybranego agenta podczas symulacji

Odpowiednio dobrana postać funkcji $s(c)$ powoduje, że w obszarach o wyższym natężeniu bodźca agenty poruszają się wolniej. To prowadzi do specyficznego zachowania całej kolonii, która zaczyna organizować się w formie zwartych skupisk (rys. 5).

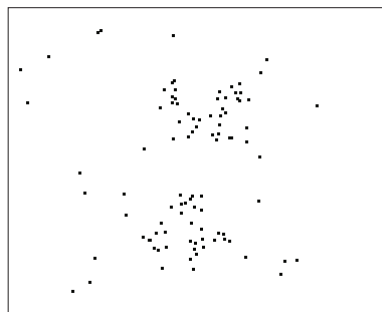


Rys. 5. Skupisko wytworzone przez agenty

Agenty należące do skupiska pozostają prawie w tym samym miejscu, wykonując jedynie drobne ruchy, natomiast istnieje część agentów peryferyjnych, które wciąż krążą wokół grupy. Co pewien czas rozpędzony agent z otoczenia grupy zbliża się do niej na tyle, by przystanąć i pozostać w skupisku (na rys. 4 odpowiadają temu zgrubiałe węzły), ale także

obserwuje się zjawiska przeciwne, gdy spoczywający agent odrywa się od grupy i rozpoczyna błądzenie w jej otoczeniu (te fragmenty trajektorii na rys. 4 przyjmują postać kropkowanych pętli). Wytwarza się zatem pewien rodzaj dynamicznej równowagi między liczebnością agentów stacjonujących i pozostających w ruchu.

Skupiska, jakie tworzy kolonia, są niejednorodnej gęstości, a w wielu przypadkach zaobserwować można dwie lub więcej równorzędnych grup (rys. 6). W takiej sytuacji grupy konkurują między sobą, agenty należące do jednego ze skupisk często odrywają się i przechodzą do innego, wobec czego nie można trwale przyporządkować ich do określonego skupiska. Kolonia zatem w dalszym ciągu zachowuje się jak spójny twór, choć jej struktura rozpada się na kilka mniejszych podgrup.



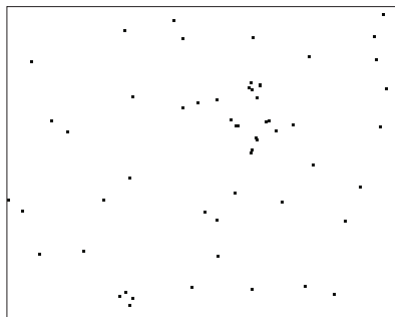
Rys. 6. Kolonia z dwoma skupiskami

Aby zbadać trwałość skupisk i tendencji do ich powstawania system poddano podczas symulacji zaburzeniom destabilizującym rozkład agentów. Zaburzenie polegało na zniesieniu przez krótką chwilę wrażliwości agentów na sygnał chemotaktyczny pochodzący od kolonii. Ogłuszone w ten sposób agenty zachowywały się tak, jakby znajdowały się samotnie w pustym środowisku, dopóki nie powróciła normalna reakcja na sygnał. Podczas zaburzenia agenty rozbiegały się i wytworzone wcześniej skupiska ulegały dezintegracji. Po ustąpieniu zaburzenia rozpoczynała się jednak normalna aktywność ruchowa dążąca do wytworzenia grup podobnie, jak na początku eksperymentu.

Prowadziło to do powstania nowych skupisk, o innej konfiguracji przestrzennej niż przed zaburzeniem. Jednakże część agentów, które podczas zdarzenia uciekły najdalej od rozpadającej się grupy, traciła z kolonią wyraźny kontakt. Natężenie sygnału chemotaktycznego w ich otoczeniu stawało się zbyt małe, by mogło sprowadzić trajektorię z powrotem do skupiska. Takie osamotnione agenty krążyły po kołowych torach, których położenie powoli dryfowało w środowisku. Szansę powrotu do kolonii stwarzało dopiero zbliżenie się do większej grupy lub spotkanie z przemieszczającym się w pobliżu agentem, który chwilowo zakłócał lokalne otoczenie.

Wielokrotne poddawanie systemu kolejnym zaburzeniom, zanim doszło do rekonstrukcji skupisk, powodowało, iż wszystkie agenty rozbiegały się na tyle dalece, że nie były zdolne wytworzyć już zwartej grupy. Gęstość ich rozmieszczenia w przestrzeni systemu spadała poniżej pewnego progu, przez co natężenie sygnału chemotaktycznego nie umożli-

liwiało ponownego zgrupowania agentów. Ten stan można określić jako dezintegrację całej kolonii. W takiej sytuacji dają się obserwować jednak małe, stosunkowo nietrwałe skupiska (rys. 7) powstające chwilowo i ulegające następnie rozpadowi.



Rys. 7. Chwilowe skupiska w zdeintegrowanej kolonii

4. Wnioski

Obserwacja zachowania agentów w modelu kolonii komórkowej pozwala stwierdzić, że samorzutnie dążą one do wytwarzania skupisk. Znamienne jest, że stan zgrupowania agentów nie jest zdefiniowany w opisie systemu, podobnie jak nie ma wyznaczonego jakościowego lub ilościowego kryterium osiągnięcia takiego stanu. Powstawanie skupisk nie jest rezultatem procedury zaprogramowanej i wykonywanej przez system multiagentowy w sposób jawny i celowy, lecz wyrazem emergentnych cech dynamicznych systemu wynikających ze specyficznego sformułowania funkcji recepcji agenta. Poszczególne agenty nie dysponują zdolnością oceny stanu całej kolonii, ani też nie mogą określić, czy zbliża się on bądź oddala od pewnego zadanego celu.

Mimo braku wyrafinowanych mechanizmów koordynacji zachowania agentów, umiejętności podejmowania przez nie decyzji i zrozumienia celu, do jakiego zbiorowość dąży, system wykazuje zachowania, które postronny obserwator może wiązać z takimi pojęciami, jak celowość czy strategia. Złudzenie to jest zasługą jedynie odpowiednio ukształtowanej dynamiki systemu. Przenosząc ten wniosek na biologiczny pierwowzór modelu, jakim jest kolonia komórek, można twierdzić, iż złożone zachowania zbiorowości bywają niekiedy przejawem cech dynamicznych wpisanych na stałe we właściwości poszczególnych organizmów, nie zaś efektem celowych starań indywidualnych osobników.

W przypadku modeli doświadczalnych, na podstawie których można formułować te wnioski, dynamika systemu projektowana była przez eksperymentatora w oparciu o jego intuicję i bez gwarancji skuteczności takiego podejścia (system wykazuje zachowania wybitnie chaotyczne i analityczne przewidywanie zachowania agentów jest tu niemożliwe). W dziedzinie przyrody ożywionej rolę badacza dobierającego szczegóły przekształceń determinujących dynamikę zbiorowości organizmów może pełnić dobrze znany mechanizm losowych prób, jakim jest ewolucja biologiczna. Otwiera to drogę do kontynuacji badań nad multiagentowymi modelami przyrody ożywionej adaptującymi koncepcje ewolucjonistyczne.

Literatura

- [1] Ballet P., Zemirline A., Marcé L.: *The BioDyn language and simulator. Application to an immune response and E. coli and phage interaction*. Journal of Biological Physics and Chemistry, 4, 2004, 93–101
- [2] Galstyan A., Hogg T., Lerman K.: *Modeling and mathematical analysis of swarms of microscopic robots*. IEEE Swarm Intelligence Symposium (SIS-2005), Pasadena, CA, June, 2005
- [3] Migacz A., Tadeusiewicz R.: *Model rodziny pszczołej*. Modelowanie Cybernetyczne Systemów Biologicznych, Akademia Medyczna, Kraków, 1979, 133–144
- [4] Stolk H., Gates K., Hanan J.: *Discovery of Emergent Natural Laws by Hierarchical Multi-Agent Systems*. IEEE/WIC International Conference on Intelligent Agent Technology, Halifax, Canada, October, 2003, 78–85
- [5] Tadeusiewicz R.: *Modelowanie systemów biologicznych i jego techniczne konsekwencje*. Zeszyty Naukowe AGH nr 1260, Automatyka, nr 47, 1989, 47–74
- [6] Tadeusiewicz R., Migacz A.: *Rodzina pszczoła jako system dynamiczny w świetle badań cybernetycznych*. Cybernetyka w Medycynie i Ekologii, Tyniec, 1990, 10–12
- [7] Wołoszyn P.: *Analiza chaotycznej dynamiki w systemach multiagentowych i możliwości jej zastosowania w przetwarzaniu danych*. Badania Naukowe, Kielce, Wyższa Szkoła Umiejętności w Kielcach, z. 2, 2002, 167–173
- [8] Wołoszyn P.: *Modelowanie dynamiki chaotycznych systemów biologicznych z użyciem metod multiagentowych*. Kraków, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie, 2004 (rozprawa doktorska)
- [9] Wołoszyn P.: *Podobieństwo strukturalne i funkcjonalne multiagentowych systemów chaotycznych i systemów biologicznych*. Sztuczna Inteligencja w Inżynierii Biomedycznej, materiały konferencyjne, Kraków, 2004
- [10] Wołoszyn P.: *System multiagentowy jako dyskretny system dynamiczny o skończonej przestrzeni stanów – ujęcie formalne*. Półrocznik Automatyka, Kraków, UWND AGH, t. 8, z. 3, 2004, 293–302
- [11] Wołoszyn P.: *Systemy multiagentowe i hiperagentowe jako modele złożonych systemów dynamicznych*. Academic Research 2005, University of Arts and Sciences, Kielce, 2005, vol. 15, no. 1, 151–157