

2. Félévi beszámoló (2023/24 – tavaszi félév)

Mázik László (mazik.laszlo@ek.hun-ren.hu)

Doktori program: Statisztikus Fizika, Biológiai Fizika és Kvantumrendszerek Fizikája doktori program, nappali tagozat

Témavezető: Madas Balázs Gergely, HUN-REN Energiatudományi kutatóközpont

A PhD téma címe: Kis dózisok biológiai hatásának vizsgálata

Bevezetés:

Sejtek kis dózisokra adott hiperérzékeny válaszuk számítógépes modellezésével foglalkoztam ebben a szemeszterben. A jelenséget az előző beszámolóban röviden bemutattam. A modell alapját az a hipotézis képezi, hogy a sejtek az őket ért sugárzás következtében fellépő sérülésükről kommunikálnak egymással azzal a céllal, hogy szöveti szinten előnyös viselkedést tudjanak produkálni. A sejthalál azoknál a sejteknél lép fel, amelyek esetében a sugárzás következtében elszenvedett Poisson eloszlású mutagén sérülések száma kimagaslóan magas a környezetükben lévő többi sejtéhez képest. Ennek a mechanizmusnak előnye van szöveti szinten, amíg a folyamattal mérséklődik a szövet sejtjeinek átlagos sérülésének mértéke, figyelembe véve a sejtek osztódása során fellépő spontán mutációk jelentette sérülést is. A sérülések átlagos értéke $\overline{m}_D = \mu D$ és a spontán mutáció értéke m_s . Az m_s és a μ szabad paraméterek változtatgatásával Polgár Szabolcs számos mérési eredményt sikeresen tudott reprodukálni. Vannak viszont olyan mérések is, ahol csupán ezen két paraméter változtatásával ez lehetetlen.

A kutatásom célja:

A sejtek közti kommunikációban fontos szerepet játszik a sejtek egymástól mért átlagos távolsága, azaz a sejtűrűség. Az egyes mérések során közölt adatok között ez a mennyiség viszont ritkán van feltüntetve ám eltérőek lehetnek. A célom az volt, hogy az említett három szabad paraméter változtatgatásával minél több mérési eredményt tudjak a szimulációval visszacapni.

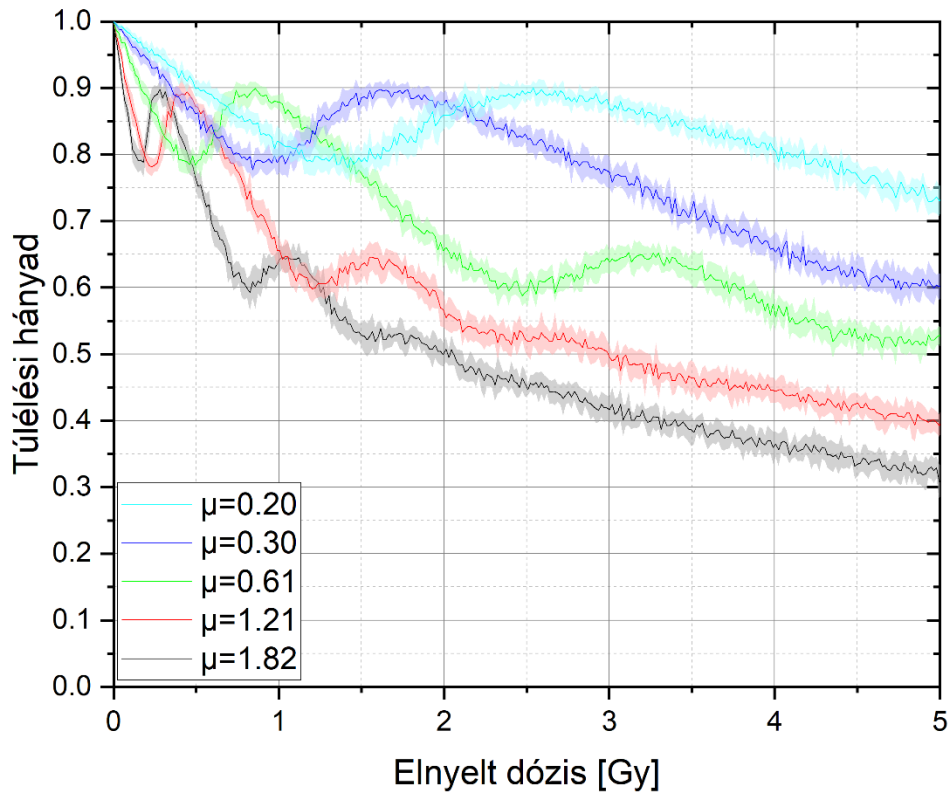
Aktuális félévben elvégzett kutatási eredmények ismertetése:

A μ paraméter hatása a túlélési hányadra

A szimulációban a sejtekben különböző dózisonál megjelenő sérülések Poisson eloszlást követnek, melynek az átlagos értékét a következő módon határoztuk meg:

$$\overline{m}_D = \mu * D$$

ahol a μ az egységnyi dózisonál sejtenként fellépő mutagén sérülések számának átlaga. Minden egyéb paraméter rögzítésekor a mutagén sérülések átlagos száma egy kisebb szóráson belül jól meghatározza az életben maradó sejtek frakcióját. Könnyen belátható, hogy a μ paraméter értékének változtatásával csupán annyit tudunk elérni, hogy különböző nagyságú dózisoknál lépjen fel ugyanaz az átlagos sérülés. Tehát az x-tengely átskálázását lehet a segítségével változtatni a szimuláció során kapott SF(D) görbéken (az SF(D) jelölés angol eredetű túlélési hányadot jelent a dózis függvényében), amit a következő ábrán szemléltetünk. Legegyszerűbb követni és jósolni az SF(D) görbe módosulásait ezen paraméter értékének változtatgatása következtében, ezért ezt szoktuk utolsóként optimalizálni amikor egy mérési eredményt szeretnénk a szimulációval visszacapni.



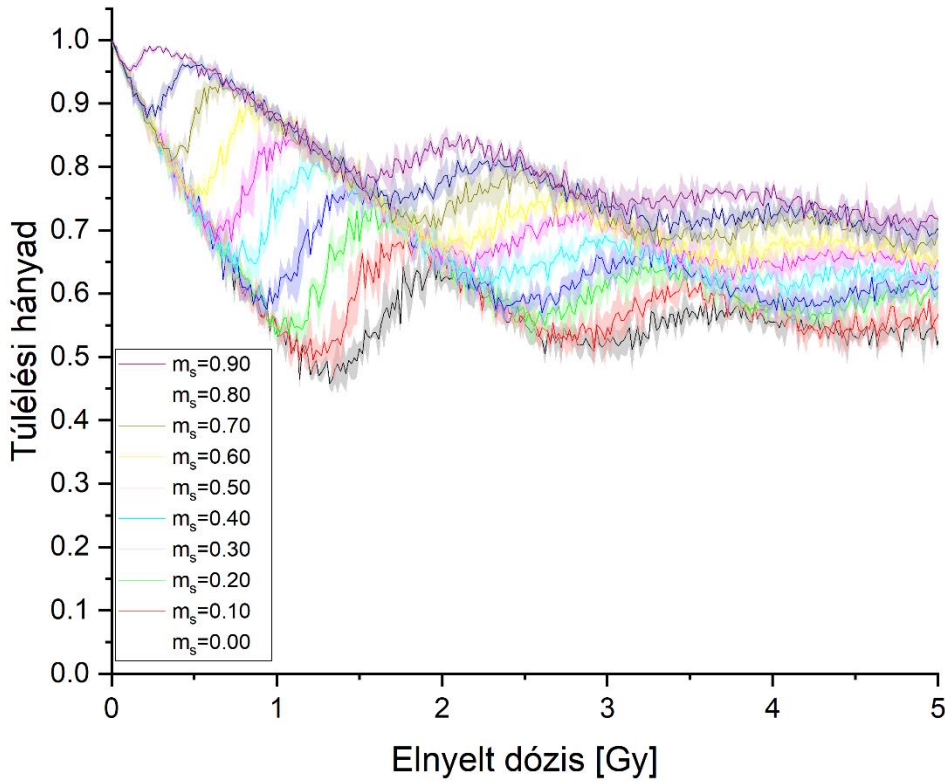
1.ábra: Az ábrán látható SF(D) görbékét állandó $N=450$ és $m_s=0.721$ értékek mentén kaptuk, csupán a μ értékében tértek el egymástól a szimulációk. A középső görbe μ paraméterének fele és harmada megadása mellett kapott SF(D) görbéket ebben a sorrendben láthatjuk felfelé felfelé és az alatta lévők meg a kétszeres és háromszoros μ értékekkel kapott görbék.

A m_s paraméter hatása a túlélési hányadra

Egy sejt életben maradásáról a következő logikai feltétel alapján születik döntés, ahogy azt a bevezetőben már leírtuk:

$$m_{D,i} > m_s + C_i$$

ami szavakkal úgy hangzik, hogy ha az i -edik sejt mutagén sérüléseinek száma, ha meghaladja a spontán mutáció értékének és a környezetében lévő sejtektől hozzá eljutó jelerősségének az összegét, akkor elpusztul, ezzel csökkentve a szöveti szinten az összes mutagén sérülések számát.



2.ábra: Az ábrán látható SF(D) görbékét állandó $N=600$ és $\mu=0.61$ értékek mentén kaptuk, csupán az m_s értékében tértek el egymástól a szimulációk, amelyekkel ezeket a túlélési görbéket kaptuk.

Az SF(D) görbék első helyi minimumai pont ahhoz a fordulóponthoz tartoznak, amikor a dózis növelése következtében a kolóniában újabban kiosztott sérülések már több korábban pusztulásra ítélt sejtet mentenek meg az általuk leadott jel mentén, mint ahány újabb sejt billentenek át a pusztulás feltételén.

Ha az m_s értéke 1 vagy annál nagyobb, akkor nem tud elpusztulni olyan sejt, aminek sérülése 1-es értékű, a modellben megadott pusztulási feltétel nem teljesülhet ekkor. Ha az összes többi sejt sérülésének értéke 0, akkor a jel éppen nulla lesz, bármely más esetben nullánál nagyobb. Tehát érvényes a következő triviális átalakítás:

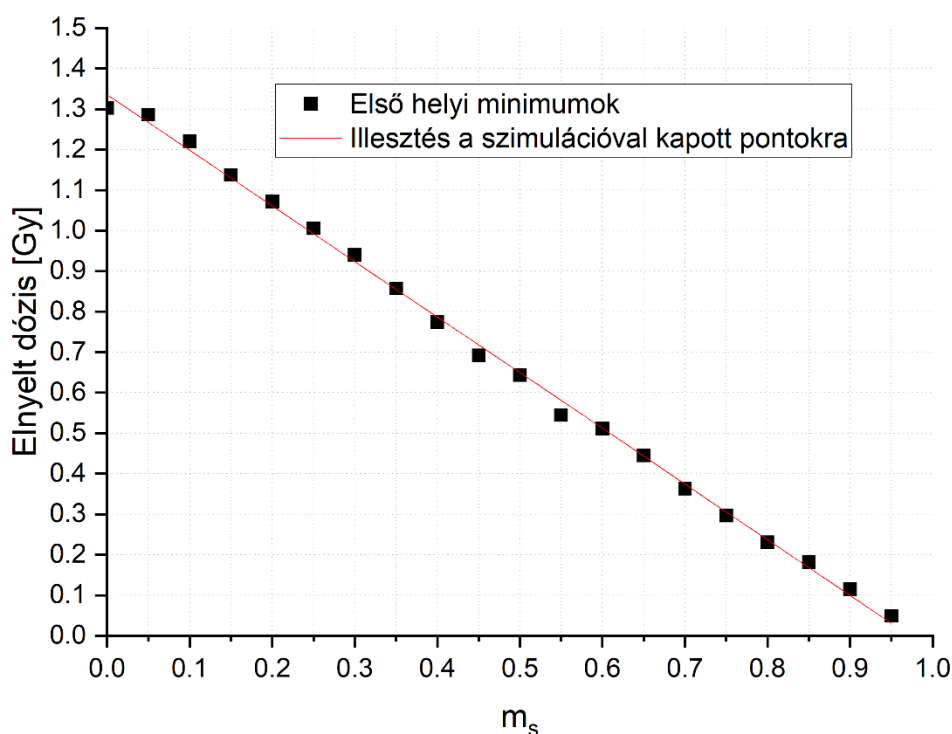
$$m_{D,i} - C_i \leq m_{D,i}$$

Arra jutottunk, hogy nem lehetséges az $m_s \geq 1$ esetén, hogy elpusztuljon olyan sejt, aminek sérülése 1, hiszen az előző összefüggést és az m_s paraméter definícióját egymás után sorba írva ellentmondásba ütközünk:

$$1 = m_{D,i} \geq m_{D,i} - C_i > m_s \geq 1$$

azaz $1 > 1$, ami ellentmondás. A 2.ábrán ezért is látszik eltűnni az első helyi minimum ahogy az m_s paraméter közelít az egyes értékhez.

A helyi minimumok meghatározása során mozgó átlagolási módszert alkalmaztam 7 pontra.

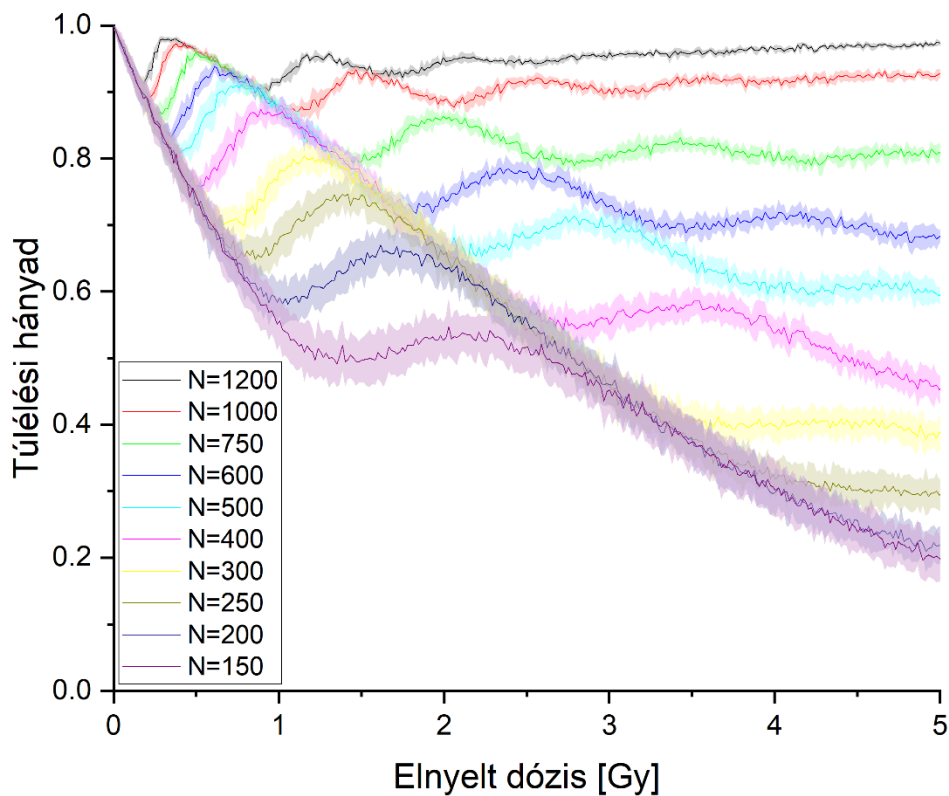


3.ábra: A 2.ábrán látható túlélési görbék első helyi minimumainak dózisértékei láthatók és azokra a pontokra illesztett egyenes.

Mind a sérülés, mind a jelerősség várható értéke egyenesen arányos a dózissal, ebből következik az, amit visszakaptunk a szimuláció során, hogy az első helyi minimumhoz tartozó dózis értéke is lineáris kapcsolatban van az m_s paraméter értékével.

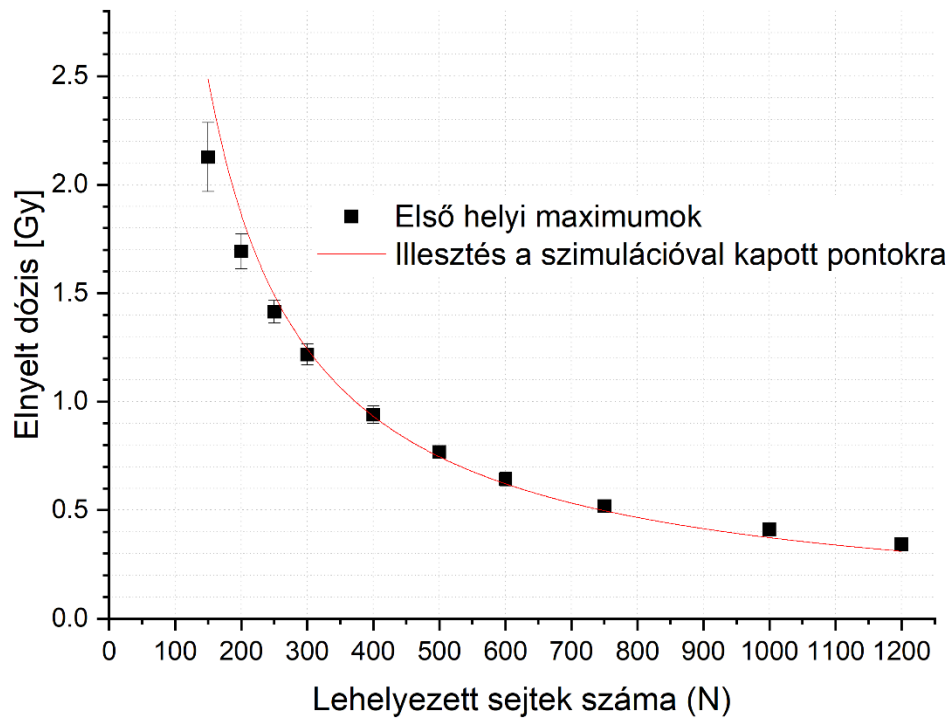
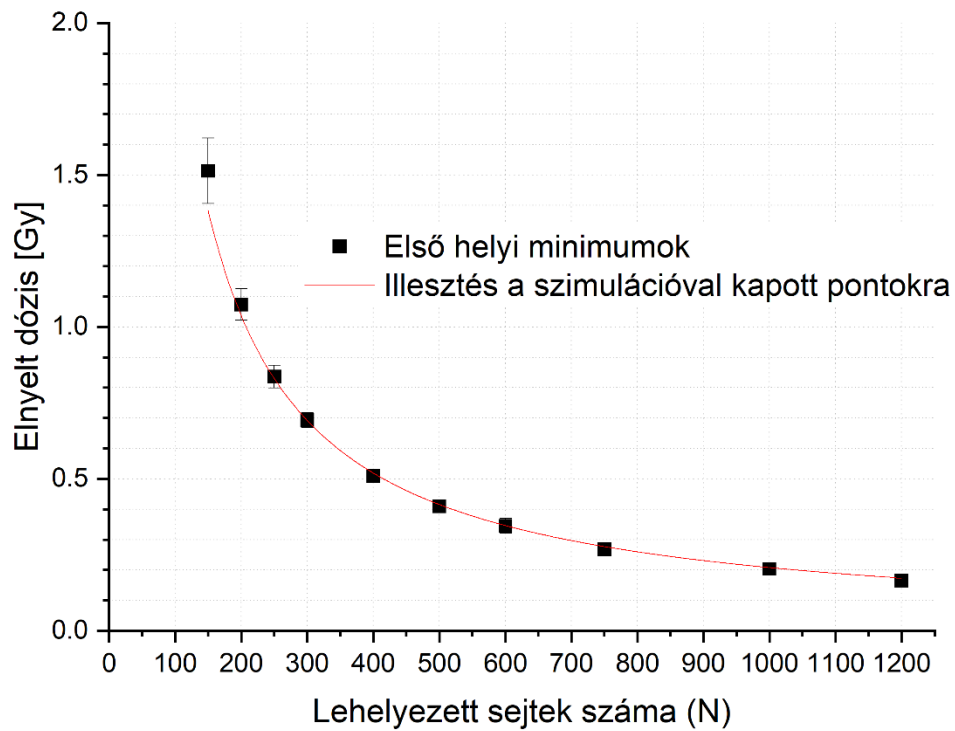
A sejtsűrűség paraméter hatása a túlélési hányadra

Az eredetileg 600 sejt esetén egymást követően 10-szer ismételt meg a szimulációt és így összesen 6000 megfigyelt sejtre vonatkozik a görbe. A többi esetben azonos méretű területre 1200, 1000, 750, 500, 400, 300, 250, 200 és 150 sejteket helyeztem el, és a szimulációk ismétlésének a számát úgy választottam meg az összes esetben, hogy mindig 6000 megfigyelt sejtre vonatkozzon a statisztika. Ennek az volt a lényege, hogy a szórások ne legyenek nagyok azért, mert kevesebb sejteket helyeztünk le. Annak praktikus okai vannak, hogy a lehelyezett sejtek számát módosítottam az egyes szimulációk során és nem a sejtsűrűséget mint paramétert, mert ez egy bemenő paramétere a szimulációnknak, míg a sűrűség nem. Ha azonos mennyiségű lehelyezett sejteket szerettem volna használni végig, akkor azt a kommunikáció során is figyelembe kellett volna venni, ami a szimuláció során lezajló számolások mennyiségét fokozta volna és így jelentősen lassította volna azt.



4.ábra: különböző sejtsűrűségek esetén kapott SF(D) görbéket láthatunk állandó $m_s=0.721$ és $\mu=0.61$ paramétereket használva.

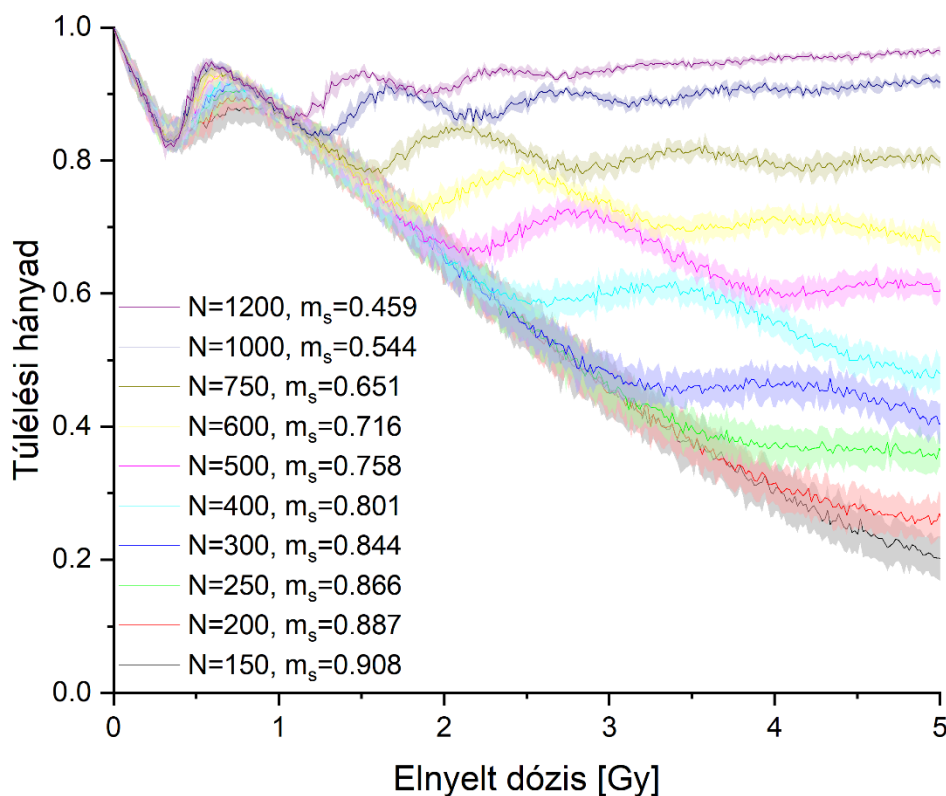
Kisebb sűrűség esetén nagyobb a szórás, nagyobb dózishoz tartozik az első helyi minimum az SF(D) görbében, ami kisebb SF értéket vesz fel. Az első helyi maximumra is érvényes ugyanez a megállapítás. Az 5 Gy dózisonál felvett értékek alapján azt is láthatjuk, hogy bizonyos sűrűségek esetén az életben maradó sejtek frakciója egy és nulla között valamilyen konkrét értékhez tart. Az első minimum előtt és az első maximum után a görbék azonos értékeket vesznek fel, nem csupán a meredekségük mértéke azonos. Ezután azt vizsgáljuk, hogy első helyi minimumokhoz és maximumokhoz tartozó dózis értékek milyen összefüggésben vannak a sejtsűrűséggel.



5.ábra: A 4.ábrán látható SF(D) görbékhez tartozó első helyi minimumokhoz, illetve maximumokhoz tartozó dózis értékei vannak ábrázolva a sejtsűrűség függvényében és az ezekre illesztett.

A helyi minimumok és maximumok meghatározása során mozgó átlagolási módszert alkalmaztam annyi pontra, ahány szimulációval kaptam az adott görbét. Ahol így is több közeli pontban vette fel exaktul ugyanazt a túlélési hányad értéket a görbe, ott azokhoz tartozó dózisok átlagát tekintettem az adott extrémumhoz tartozó dózis értékének. Jól megfigyelhető, hogy az első helyi minimumokra és maximumokra egyaránt jól illeszkedik az A/N görbe, ahol A egy szabad paraméter és N a sejtsűrűség. A későbbiekben szeretnénk, hogy a paramétereink közül tudjunk olyanokat választani, hogy a szimulációval vissza tudjuk kapni az egyes mérések eredményeit. Ehhez elengedhetetlenül fontos megfigyeléseket jelentenek azok, hogyan változik az első helyi minimumok/maximumokhoz tartozó dózis értéke.

Az első helyi minimumhoz tartozó dózis értéke a túlélési görbékben eltolható az m_s és az N paraméterrel is egyaránt. Az egyikkel míg egyenesen arányos, addig a másikkal fordítottan, de szintén lineárisan. Azt tapasztaltuk, hogy egy tetszőlegesen kiválasztott görbe első helyi minimumának dózisértékét kiszemelve bárhány paraméterpárt tudunk választani úgy, hogy a többi SF(D) görbének is ugyanakkora dózissal legyen az első helyi minimuma. Sőt, meglepetésre még az ehhez tartozó túlélési hányad értéke is szóráson belül összecseng. Az ilyen paraméterpárosokat a korábban illesztéssel kapott szabad paramétereivel az egyenesnek és a hiperbolának határozhatjuk meg.



6.ábra: 10 különböző túlélési hányad van ábrázolva a dózis függvényében, ahol $\mu=0.61$ állandó paraméter és a sűrűség-spontán mutáció paraméterpárok a korábban leírt megfontolások mentén vannak kiválasztva.

Minél nagyobb az N (és közben nem rögzített az m_s érték sem!!!), annál meredekebben és magasabb túlélési hányad értékig épül vissza az első helyi maximumig az SF(D) görbe. Ez szintén a későbbi mérések reprodukálásának megkísérlése során kihasznált megfigyelés.

Abban térnek el egymástól a görbék, hogy mekkora túlélési hányad értékbe konvergálnak 5Gy-nél. Itt jól megfigyelhető tendencia, hogy minél nagyobb a sejtsűrűség, annál nagyobb ez az az érték. Ennek részletesebb elemzését eddig nem csináltam, mert végső soron nincs rá szükség a jelenlegi módszerünk során, amikor a nagyobb dózisok során az LQ és a szimuláció értékei közül a nagyobbat tartjuk meg. A paramétereket úgy választjuk olyankor, hogy kellően nagy értékbe konvergáló legyen a szimuláció eredménye, másként nem mehetne az LQ értékei fölé.

Nagyobb sejtsűrűség esetén még a módosított m_s paraméter ellenére is azt láthatjuk, hogy gyakrabban fordulnak elő helyi minimumok és maximumok a görbén.

Tanulmányi tevékenység az aktuális félévben:

Környezeti áramlások hidrodinamikája II. EA (FIZ/3/037E)

Az érzékelés biofizikája II.: Bioakusztika EA (FIZ/3/045E)

Elméleti evolúcióbiológia EA (FIZ/3/005E)

Elvégzett kurzusok külföldön:

InterRad Course, München, Németország, április 15-26.

Konferenciák az aktuális félévben:

RadoNorm 4th Annual Meeting, Ljubljana, Szlovénia, június 10-13.: részvétel.