

# 基于细胞的 Potts 代理模型的替代建模作为使用 U-Net 神经网络架构的分割任务

TIEN COMLEKOGLU<sup>1,2</sup>, J. QUETZALCÓATL TOLEDO-MARÍN<sup>3,4</sup>, TINA COMLEKOGLU<sup>5</sup>, DOUGLAS  
W. DESIMONE<sup>2</sup>, SHAYN M. PEIRCE<sup>1</sup>, GEOFFREY FOX<sup>6</sup>, AND JAMES A. GLAZIER<sup>7</sup>

<sup>1</sup>DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING, UNIVERSITY OF VIRGINIA, CHARLOTTESVILLE, VA, USA

<sup>2</sup>DEPARTMENT OF CELL BIOLOGY, UNIVERSITY OF VIRGINIA, CHARLOTTESVILLE, VA, USA

<sup>3</sup>TRIUMF, VANCOUVER, BC, CANADA

<sup>4</sup>PERIMETER INSTITUTE FOR THEORETICAL PHYSICS, WATERLOO, ON, CANADA

<sup>5</sup>BEIRNE B. CARTER CENTER FOR IMMUNOLOGY RESEARCH, UNIVERSITY OF VIRGINIA,  
CHARLOTTESVILLE, VA, USA

<sup>6</sup>DEPARTMENT OF COMPUTER SCIENCE, UNIVERSITY OF VIRGINIA, CHARLOTTESVILLE, VA, USA

<sup>7</sup>DEPARTMENT OF INTELLIGENT SYSTEMS ENGINEERING, INDIANA UNIVERSITY, BLOOMINGTON, IN, USA

## Abstract

细胞-波茨模型是一种强大的通用框架，用于开发计算模型以模拟复杂的多细胞生物系统。细胞-波茨模型 (CPMs) 由于明确建模了大量个体模型代理之间的相互作用和由偏微分方程 (PDEs) 描述的扩散场，通常在计算上非常昂贵。在这项工作中，我们使用考虑周期性边界条件的 U-Net 架构开发了一个卷积神经网络 (CNN) 替代模型。我们利用此模型来加速之前用于研究体外血管生成的机制 CPM 的评估。替代模型被训练以预测 100 个计算步骤后的结果 (蒙特卡罗步骤, MCS)，与 CPM 代码执行相比，模拟评估速度提高了 590 倍。在多次递归评估中，我们的模型有效地捕捉了原始细胞-波茨模型展示的涌现行为，例如血管芽生、延伸和吻合以及血管空隙的收缩。这种方法展示了深度学习作为 CPM 模拟的有效替代模型的潜力，使得能够更快地评估生物过程的空间和时间尺度更大的计算昂贵的 CPM。

## 1 介绍

多细胞基于代理的模型常用于系统生物学中以研究复杂的生物现象。这些模型通常需要同时计算许多模型对象或代理的行为。每个代理通常代表单个细胞，而每个细胞对其环

境中的其他细胞作出反应。同时模拟大量和复杂生物现象的众多细胞会导致模型在计算上非常昂贵。显著的计算成本使得用户更难对模型进行研究或进一步开发。

细胞 Potts 方法是一种允许进行基于代理的模拟以及计算机模拟中研究复杂生物过程的计算建模方法。最近采用细胞 Potts 建模方法的研究使得能够对许多复杂生物过程（如血管生长 [1]、受损肌肉再生 [2] 和胚胎发育 [3–5]）背后的机制进行计算机模拟中研究。在这些研究的许多工作中，计算机模拟中细胞代理会响应彼此以及由偏微分方程（PDEs）系统描述的扩散场，这进一步增加了计算需求。细胞 Potts 方法采用随机修正的 Metropolis 蒙特卡罗算法来模拟细胞运动性。该算法被认为在涉及大空间尺度下大量细胞的生物模拟中计算成本高昂 [6–8]。耦合 PDEs 用于建模生物系统，进一步增加了这些计算机模拟中模型的计算复杂性。虽然在表示复杂的生物系统方面有效，但单元 Potts 建模方法的能力也导致了评估机制计算模型的速度变慢。高效的代理模型来近似和加速这样的建模方法将有助于在更大的空间尺度或更长的时间尺度上准确模拟这些生物系统。

深度神经网络代理模型可能提供了一种有效的方法来加速细胞-泊茨模型的计算模型评估。深度学习模型已经在解决物理系统中的偏微分方程组（如热传递和分子及亚原子粒子动力学）方面展示了作为有效替代模型的潜力 [9–13]。此外，作者之前的研究所展示的是，深度卷积神经网络有潜力有效地求解由一组偏微分方程支配的稳态扩散问题 [14, 15]。然而，针对细胞-泊茨基于代理模型的神经网络替代模型的发展尚未得到充分研究。

为细胞-波茨方法开发神经网络代理尚未成型。细胞-波茨方法导致了基于智能体的随机模型，而之前基于神经网络的代理，例如用于求解偏微分方程的方法，则使用确定性方法。此外，基于智能体的模型通常被用来研究在模型中没有明确描述或编码的涌现行为。在这项工作中，我们建立在以前的工作基础上，应用卷积神经网络作为稳态扩散求解器的模型代理。在这里，我们将 U-Net 应用于预测比先前用于研究血管生成的随机 CPM 模型提前 100 个计算时间步的基于智能体的机制模型配置，其中 CPM 模型智能体的行为对由系统 [1] 中的偏微分方程描述的扩散细胞因子作出反应。我们的工作展示了使用确定性神经网络架构预测随机基于智能体模型的时间演变的有效性。

## 2 方法

### 2.1 基于细胞波茨的机制模型

我们选择了 Merks 等人之前发表的血管生成模型 [1]，因为它是一个使用细胞波茨建模方法实现的生物系统代理基础模型的恰当示例。细胞波茨（Glazier-Graner-Hogeweg）代理基础模型在开源模拟环境 CompuCell3D (CC3D)[16] 的 4.6.0 版本中重新实现了这一模型。在 CPM 方法中，单个细胞被表示为一个 256x256 像素的二维方格上的像素集合。细胞具有预定义体积、与周围细胞和介质接触的能量以及趋向于扩散细胞因子梯度的化学趋性倾

向。这些属性使用有效的能量函数  $H$  进行数学定义，如下面的公式 1 所示。这个有效能量函数在每个计算时间步长中针对每个单元格进行评估，在 CPM 方法中称为蒙特卡罗步骤 (MCS)。

$$\begin{aligned}
H = & \sum_{i,j,\text{neighbors}} J_{\tau(\sigma_i),\tau(\sigma_j)}(1 - \delta_{\sigma_i,\sigma_j}) \\
& + \lambda_{\text{volume}}(V_{\text{cell}} - V_{\text{target}})^2 \\
& + \lambda_{\text{surface}}(S_{\text{cell}} - S_{\text{target}})^2 \\
& + \sum_{i,j} -\lambda_{\text{chemotaxis}} \left[ \frac{c(\mathbf{x}_{\text{destination}})}{sc(\mathbf{x}_{\text{destination}}) + 1} - \frac{c(\mathbf{x}_{\text{source}})}{sc(\mathbf{x}_{\text{source}}) + 1} \right]
\end{aligned} \tag{1}$$

其中第一项描述了相邻细胞间的接触能量，其接触系数为  $J$ ，其中  $i, j$  描述相邻晶格点位， $\sigma_i$  和  $\sigma_j$  分别描述占据位置  $i$  和  $j$  的个体模型代理，而  $\tau(\sigma)$  表示模型中细胞  $\sigma$  的类型。第二项定义了一个应用于每个单元格的体积约束  $\lambda_{\text{volume}}$ ，其中  $V_{\text{cell}}$  表示在模拟中给定点处单元格的当前体积， $V_{\text{target}}$  是分配给该单元格的体积，并且具有刚度  $\lambda_{\text{volume}}$ 。类似地，第三项应用了一个表面积约束，其中  $\lambda_{\text{surface}}$  确定了分配周长  $S_{\text{target}}$  的影响。第四项定义了趋化剂在扩散梯度下的运动性，其中  $\lambda_{\text{chemotaxis}}$  是像素复制目标位置和像素复制源位置的细胞代理之间化学浓度  $c(\mathbf{x}_{\text{destination}})$  和  $c(\mathbf{x}_{\text{source}})$  差异的约束或影响，每个 MCS 中，而  $s$  表示饱和常数。

在每个 MCS 或计算时间步长中，CPM 模型通过选择相邻体素  $(y, y')$  的随机配对，并评估一个位于  $y$  的体素是否可以复制自身到其相邻配对体素  $y'$  来创建细胞运动。这种体素复制尝试，标记为  $\sigma(y, t) \rightarrow \sigma(y', t)$ ，以由玻尔兹曼接受函数方程 2 定义的概率发生，该概率基于系统有效能量变化  $\Delta H$ ，先前在方程 1 中已定义。

$$\Pr(\sigma(y, t) \rightarrow \sigma(y', t)) = e^{-\max(0, \frac{\Delta H}{H'})} \tag{2}$$

扩散化学浓度值  $c$  在每个晶格点处由下方的方程 3 描述：

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c - kc + \text{secretion} \tag{3}$$

其中， $k$  是扩散场浓度  $c$  的衰减常数，而  $D$  是扩散常数。分泌项用于描述与 CC3D 模型代理位置相关的晶格点处添加的扩散场浓度，以模拟生物细胞的细胞因子分泌。周期性边界条件被应用于模拟域，既适用于受 Potts 算法影响的细胞位置，也适用于由方程 3 描述的扩散场浓度。

CPM 模型参数被定义为在之前由 Merks 等人探索的参数空间内生成明显可见的分支扩展、新分支萌发以及圆形腔隙的收缩。[1]。CPM 模型参数值显示于表 1 中。

## 2.2 细胞彭特模型模拟与训练数据生成

大约在模拟开始时，在  $256 \times 256$  的模拟区域内随机放置了约 1000 个 CPM 细胞代理，并在最初的 200 个蒙特卡罗步骤 (MCS) 中形成了类似血管的结构。代理模型的训练数据

Table 1: CPM 参数表

Parameter	Parameter Description	Parameter Value
$\lambda_{\text{volume}}$	Influence of volume constraint	5
$V_{\text{target}}$	Number of voxels per cell	50
$\lambda_{\text{surface}}$	Influence of surface constraint	1
$S_{\text{target}}$	Number of voxels in cell circumference	16.8
$J_{\text{cell,medium}}$	Contact energy between cell-medium interface	8.2
$J_{\text{cell,cell}}$	Contact energy between cell-cell interface	6
$\lambda_{\text{chemotaxis}}$	Influence of chemotaxis	2000
$s$	Saturation constant for chemotaxis	0.5
$k$	Decay constant for chemical field	0.6
$H'$	Temperature for the Cellular-Potts algorithm	8

是通过保存从每次模拟的 200 到 20,000 MCS 之间的每个 MCS 的模型配置而创建的。总共生成了 20 个独特的模拟以生产代理模型的训练数据。输入和地面实况对用于训练是通过将保存的 MCS 的模型配置作为输入与同一模拟中 100 个 MCS 后的相应配置配对来创建的。模型配置由一个 2 通道的 256x256 输入图像组成。第一个通道包含了细胞位置的二值分割，这些细胞位置来自于 Cellular-Potts 模拟；第二个通道包含的是模拟域晶格点处的化学场浓度。因此，每次模拟产生了 19,700 个输入和地面实况对，每个都由给定的模拟状态及其在相同模拟中 100 步后的对应状态组成。

### 2.3 代理模型架构、训练及性能评估

为了考虑细胞-波茨模型中存在的周期性边界条件，在卷积块中使用了圆形填充的 U-Net 架构，并采用了参数修正线性单元 (PReLU) 激活函数。模型架构的示意图显示在图 1 中。我们将生成的训练数据组织为 80%-20% 的训练-测试拆分，用于 U-Net 代理模型的训练。我们使用二元交叉熵和均方误差 (MSE) 作为组合损失，在生成的输入和真实值配对上训练了 100 个周期的 U-Net 架构，其中细胞分割层采用二元交叉熵，化学场层采用均方误差。通过将 MSE 损失乘以 10 来平衡两个图像层预测对损失函数的影响。

替代模型的性能在一组单独的数据集上进行了评估，该数据集包含来自未用于训练集中的 20 个新模拟的输入和真实值配对。模型性能使用 dice 分数作为细胞分割层的指标，并使用均方误差 (MSE) 作为化学场层的指标来进行评估。通过 Earth Mover's Distance (EMD) 定量计算的孔隙区域分布之间的距离也被用作评估训练模型性能的指标 (见结果)。

我们定义了一个计算给定模拟中孔隙区域分布的过程，以便可以比较这些分布。我们首先通过在原始配置的上方、下方、左侧和右侧增加图案来扩展图像，以考虑原 Cellular-

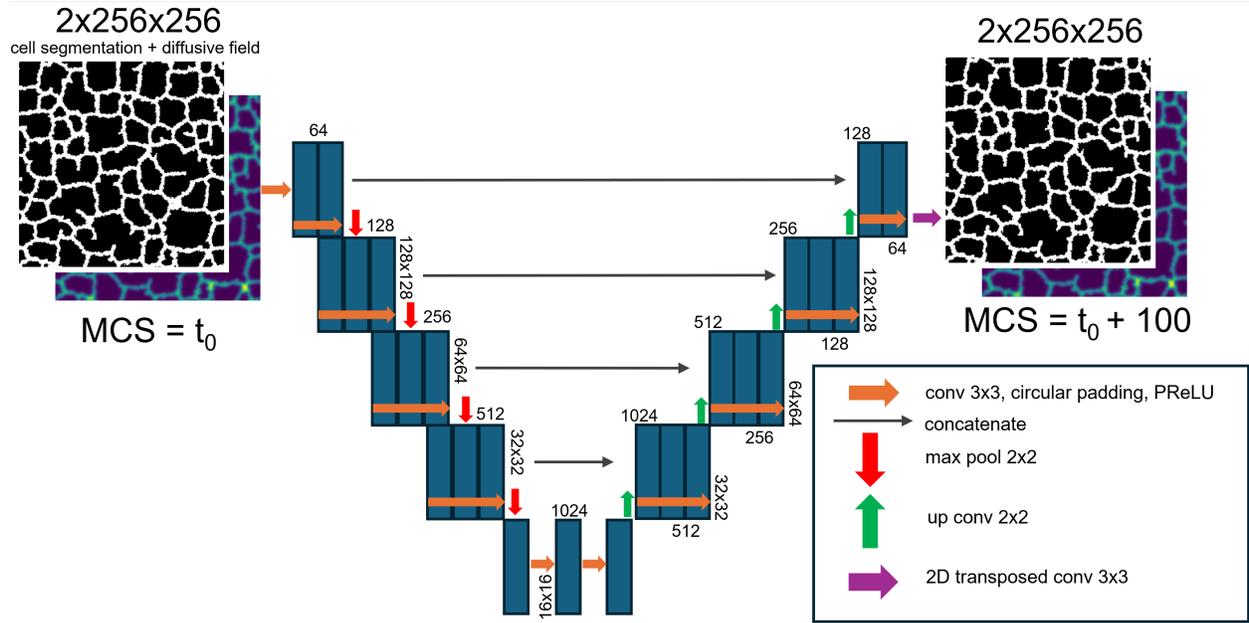


Figure 1: 代理模型架构。展示了 U-Net 神经网络模型配置。描述了神经网络层和激活函数，以便提前预测输入配置 100 MCS 的机理模型模拟配置。

Potts 模型中存在的周期性边界条件。然后我们标记了所有相连的孔隙区域，并删除了所有重复的孔隙面积。通过计算所有识别孔隙列表的图像惯量张量特征值来移除重复孔隙面积。此操作定义了一个孔隙形状的数学表示，从中我们可以忽略重复区域。代表孔隙的孤立图像区域被标记，并使用开源图像处理库 scikit-image[17] 计算了这些区域的惯量张量。我们进一步通过删除所有小于 3 个晶格点的区域来过滤唯一域集，因为在模拟中血管孔隙通常较大，而由于 Cellular-Potts 算法期间的随机晶格点交换，1-3 个晶格区很少出现。这得到了一个给定模拟状态下非重复孔隙面积列表，该列表考虑了 Cellular-Potts 模型的周期性边界条件。此列表中的区域分布用于计算并比较预测和真实模拟状态之间的分布距离。

## 3 结果

### 3.1 问题定义和方法

所选的细胞-波茨模型表示血管生成，在模拟过程中展现出一致的模式。这些模式为 1) 新的血管生长发芽，2) 将血管芽延伸至大的空腔并与其他芽连接，从而将大空腔分割成小空腔，以及 3) 如 Merks 等人所述的小空腔收缩。[1]。在短时间尺度上，即单个计算时间步长（蒙特卡罗步骤，MCS），这些模式会被波茨算法固有的随机噪声所掩盖，使得替代模型难以预测。然而，在长时间尺度上，由于模拟过程中血管网络的位置发生了较大变化，初始或参考配置可能会丢失。这同样给替代模型的预测带来了挑战。

我们尝试通过学习模型替代中的中间时间尺度来捕捉这三种模型行为。我们发现在每 100 个蒙特卡罗步骤的增量中，血管网络偏离了大约一个细胞-波茨代理长度。这个中间时间尺度为替代模型提供了一个可行的学习问题。在中间配置下，系统并未如此显著地偏离参考配置，以至于参考位置不再明显。中间时间尺度还捕捉到了由细胞波茨模型描述的新血管分支的萌发、现有血管分支的延伸和合并以及较小血管腔隙的闭合这三种行为，如图 2 所示。

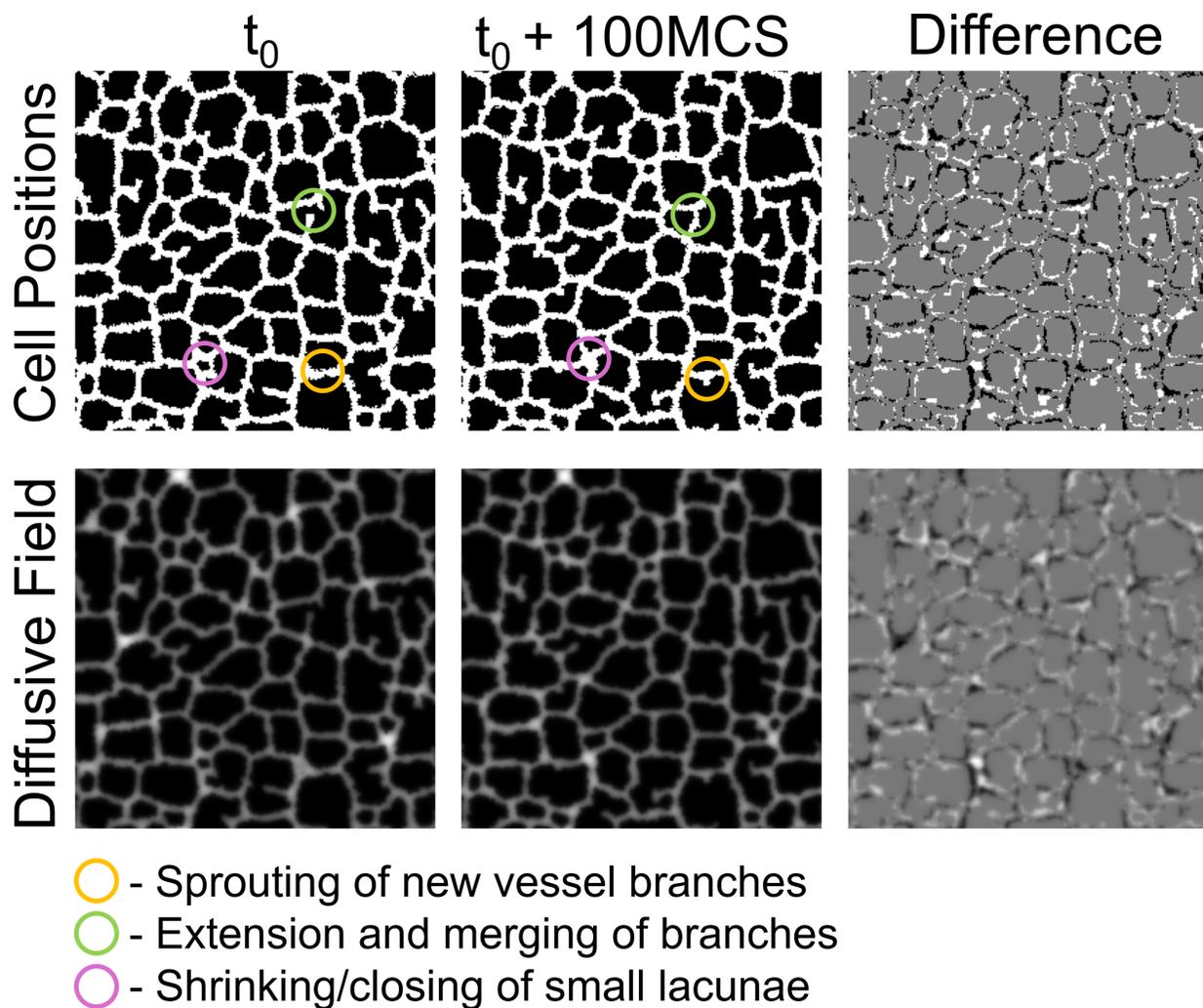


Figure 2: 模型代理的问题定义。单元位置（顶部行）和扩散场浓度（底部行）从一个示例参考配置 ( $t_0$ , 左) 及其相应 100 MCS 后的配置 ( $t_0 + 100\text{MCS}$ , 中)。两个配置之间的差异显示在右侧，表明血管网络的单元位置移动了大约细胞泊松模型的一个单元长度。这个代表性例子演示了细胞泊松模型的三种主要行为：1) 发芽新的血管分支，2) 血管发芽的延伸和吻合，3) 关闭小空隙。

我们将未来细胞斑图模型状态的预测视为一个分割问题，将参考配置和未来的模拟状

态类似于从自然图像中预测带有标签的掩码。卷积神经网络，特别是 U-Net 架构，已被证明非常适合这些分割任务 [18, 19]。

### 3.2 代理预测性能评估

给定的细胞-波茨模型模拟状态由包含血管网络位置信息的一层和包含血管网络响应的扩散场浓度信息的一层组成。在按照方法部分所述规定并训练 U-Net 之后，我们递归地应用该 U-Net 进行多次迭代以视觉评估代理模型性能。一个给定模拟状态的递归评估示意图如图 3 所示。电影 1 和 2 展示了将此递归评估扩展到 98 次迭代，使用训练数据中未包含的一个模拟中的 MCS 2000 参考配置，以 100 为增量预测直到 MCS 11800 的模拟状态。电影 1 显示了代理模型对血管网络配置的预测结果，而电影 2 则显示了化学场浓度的预测。

为了定量评估多个模拟中血管网络位置的代理预测，我们使用了 Sorenson-Dice 系数 (Dice 分数), 这是一种常用于评价分割任务准确性的指标 [20–23]。我们使用均方误差 (MSE) 来评估扩散场分量预测的准确性。此外，我们还通过 Wasserstein 距离 (也称为 Earth Mover's Distance, EMD) 计算了模型预测和参考配置之间孔隙面积分布的差异。Earth Mover's Distance 是一种常用的距离指标，用于量化数据分布之间的距离，如图像相似性，在机器学习和计算机视觉应用中 [24–26]。从代理模型预测与预测 MCS 时刻的真实模拟状态对比得出的度量值与参考配置与同一 MCS 时刻真实模拟状态比较所得的相同度量进行了对比。我们使用这种比较来确定基于定量指标，代理是否优于未更改的参考配置。如果代理模型的表现优于未更改的参考，则表明该代理已经学习了至少在一定程度上能够预测 Cellular-Potts 模型真正未来状态的模式。

为了评估代理模型的性能，我们在 MCS 2000 处提供了一个初始配置给代理模型进行前向预测，并进行了 100 次迭代的递归预测。这导致了最多提前 10000 MCS 的预测结果，每次增量为 100 MCS。用于量化代理模型预测细胞-泊茨模型配置能力的比较指标显示在图 4 中。数据是通过从 25 个独立生成的模拟中使用 MCS 2000 生成的，这些模拟是用来评估代理模型的。数据的均值和标准差显示在图 4 中。

当在评估数据集上递归评估时，替代模型预测的平均 Dice 得分为 0.82 (标准差  $4.496 \times 10^{-3}$ ,  $n=25$ )，相对于输入参考配置的 0.77 (标准差  $5.83 \times 10^{-3}$ ,  $n=25$ ) 与单步 100 MCS 预测的真实情况相比。对于这一步单一预测，扩散场 MSE 为 0.021 (标准差  $1.6 \times 10^{-3}$ ,  $n=25$ )，而参考配置的 MSE 为 0.038 (标准差  $4.22 \times 10^{-3}$ ,  $n=25$ )。在预测、参考和真实模拟配置中空隙区域分布的量化距离导致了平均 EMD 值：替代预测与真实情况相比为 20.41 (标准差 9.72,  $n=25$ )，而参考配置与真实情况相比为 21.09 (标准差 7.77,  $n=25$ )。这些值在图 4 的子图中作为初始值绘制。替代模型在单一迭代评估时表现出最高的 Dice 得分。随后的预测步骤显著降低了 Dice 得分，增加了预测扩散场的 MSE，并增加了预测配置空隙区域的 EMD。总体而言，这代表了后续模拟步长中的预测质量逐渐下降以及与细胞-普茨模型

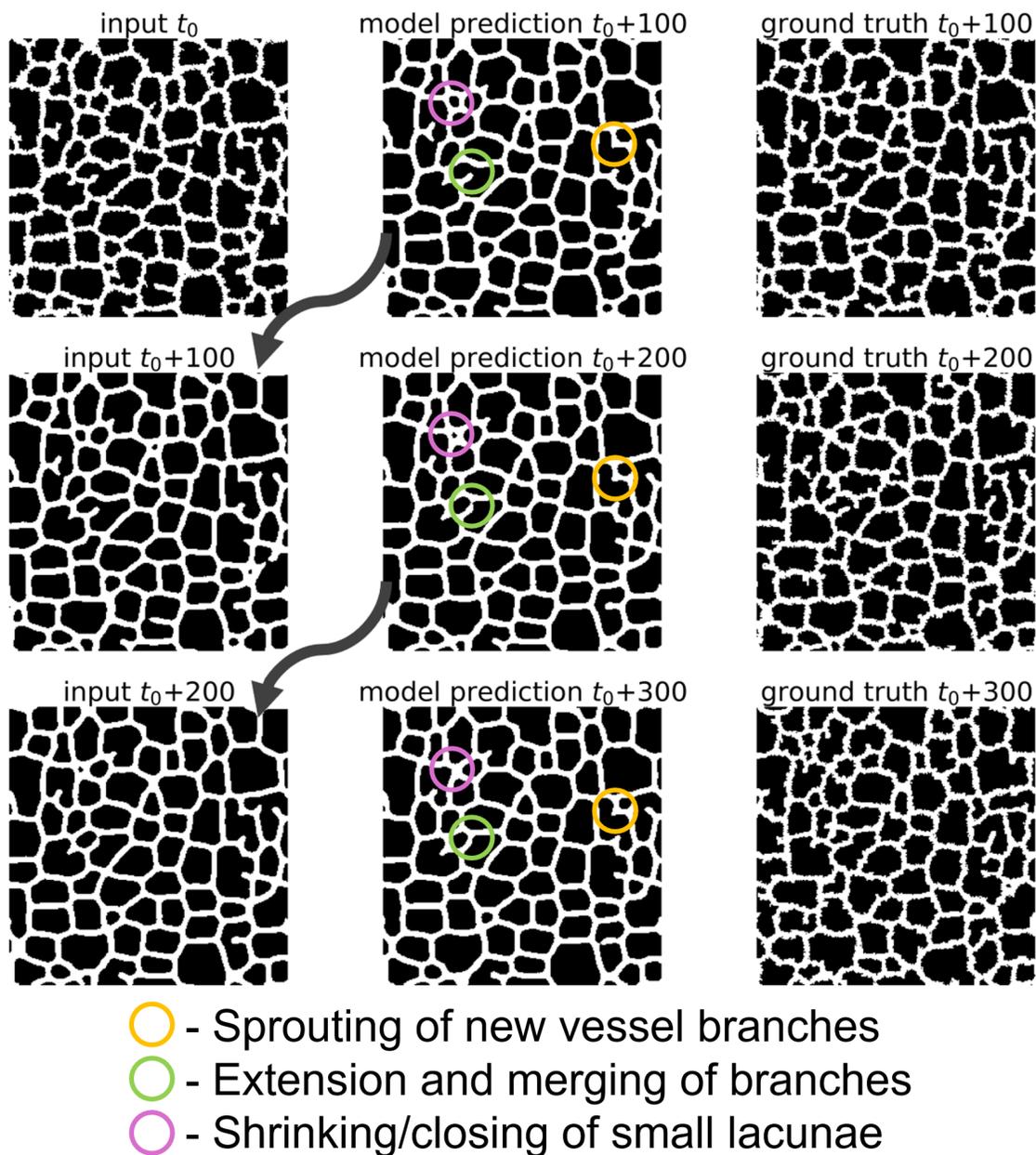


Figure 3: 训练的代理模型的递归评估。该训练好的代理模型被迭代应用以预测参考配置前的数百个 MCS，可以捕捉底层的单元胞托模型动力学。参考输入配置  $t_0$  来自于在代表性的单元胞托模型模拟中 MCS 2000 的参考仿真状态，此模拟的数据与训练代理所用的数据是分开生成的。

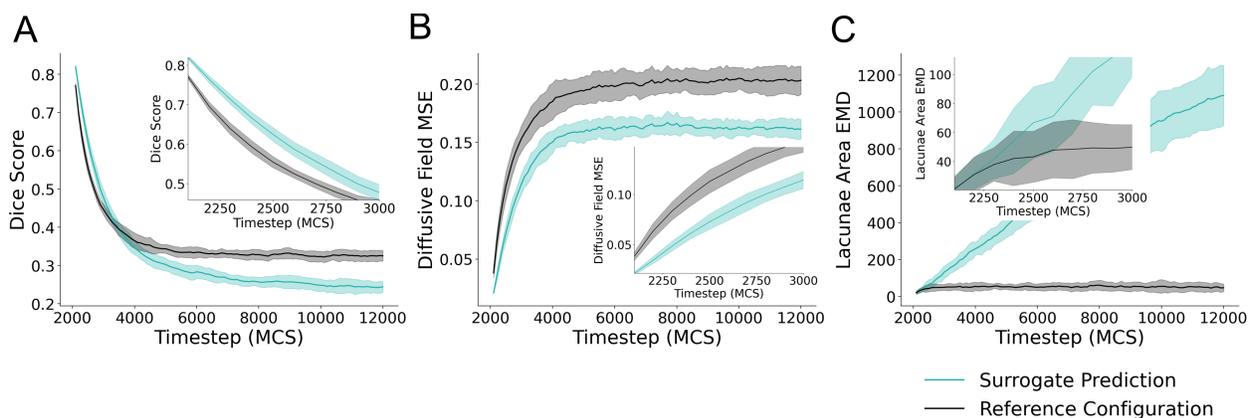


Figure 4: 代理模型的定量评估。给定 MCS 2000 的一个参考模拟配置，递归应用该代理模型进行 100 次递归评估。(A) 展示了与给定时间步长下的模拟状态相比，代理预测和初始配置的 Dice 得分，基于 100 次代理模型评估的结果。为了清晰起见，前 10 次对同一数据的评估以画中画的形式绘制。(B) 绘制了扩散场浓度的均方误差 (MSE)，基于 100 次评估结果。同样地，为了清晰起见，前 10 次对同一数据的评估也以画中画的形式绘制。(C) 展示了模型预测和参考配置下空洞面积分布的 Earth Mover's Distance (EMD)，基于 100 次递归迭代的结果。其中前 10 次结果同样以画中画形式展示。所有子图的数据代表比较指标的平均值  $\pm$  标准差，这些是比较预测和初始参考与声明时间步长下的真实模拟配置之间的差异。数据代表了 25 个独特的 Cellular-Potts 模型仿真产生的性能评估对比。

配置相比的预测模拟配置发散。然而，替代模型在 10 次递归迭代中维持比参考配置更高的 Dice 得分，最多可以提前 1000 MCS 进行预测（图 4A），并且对于 3 次递归评估步骤具有与参考配置相似的 EMD 值（图 4C），表明在短时间尺度上，即提前 300 MCS 或 3 次递归迭代的预测能力。在整个模拟过程中，替代模型维持比参考配置更低的扩散场 MSE。

通过目测检查模拟的血管网络配置的时间序列（电影 1），替代模型生成的分支少于应有的数量，并且这些分支延伸的速度也比实际慢。我们组合了 Dice 和 MSE 的损失函数（见方法部分）对这些细节不够敏感。因此，在训练过程中未能准确再现这些特定行为并未受到重罚，这使得替代模型难以学习到这些动力学特性。通过观察代表性模拟时间过程中的化学场值（电影 2），替代模型似乎整体上预测了较低的扩散场浓度。

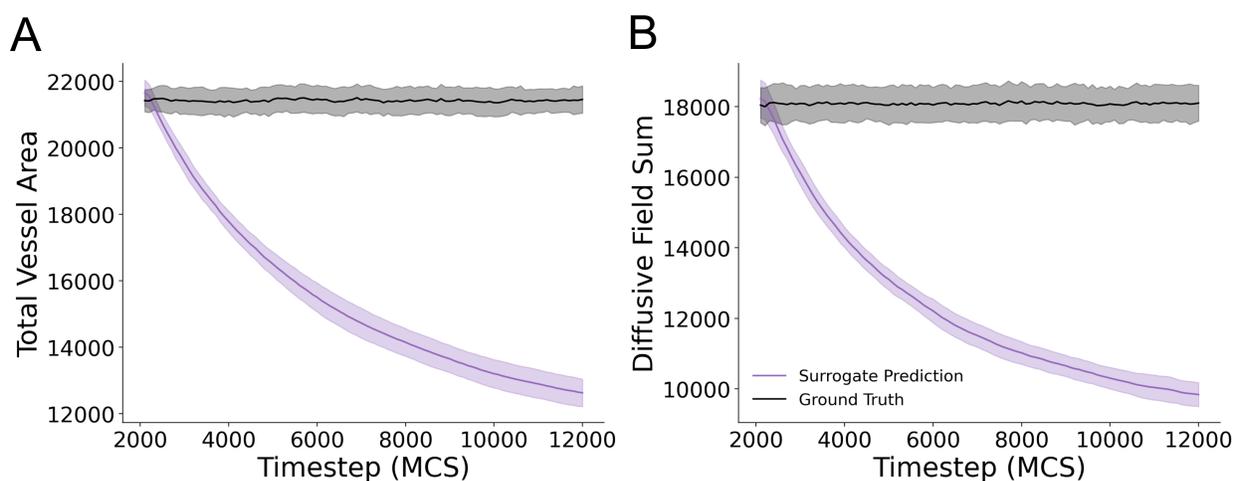


Figure 5: 代理模型无法在多次递归评估中保留血管面积和扩散场浓度。(A) 预测模型配置和地面真实模拟配置的血管面积，针对每个评估时间步长进行了 100 次递归评估。展示了来自评估数据集中的 25 个独特模拟的数据的平均值和标准差。(B) 在预测和地面真实模拟状态下的所有晶格点上的扩散场浓度之和。展示了来自评估数据集中的 25 个模拟的数据的平均值和标准差。

为了进一步调查代理模型在长时间尺度上无法重现模拟配置的原因，我们量化了与血管网络对应的单元格-波茨晶格点的数量以及所有晶格点的所有扩散场值的总和。该代理模型无法在重复评估中维持血管面积（图 5A）和扩散场值（图 5B）。这代表了代理模型如何偏离真实情况并导致多次评估性能不佳的机制。

### 3.3 模型计算时间比较

代理模型在单个预测评估步骤中最准确地预测输入配置后的 100 个蒙特卡洛步。为了调查代理加速细胞-波茨模型评估的潜力，我们比较了使用训练好的代理与原生 CompuCell3D

(CC3D) 代码计算给定参考配置后 100 个蒙特卡洛步所需的时间。我们生成了 100 种独特的模型配置，并计算了每种配置下 CC3D 代码计算 100 个蒙特卡洛步所需的时间量。我们将原生 CC3D 代码执行所需的时间与使用模型代理评估 100 个蒙特卡洛步所需的时间进行了比较。该实验的结果显示在图 6 中。

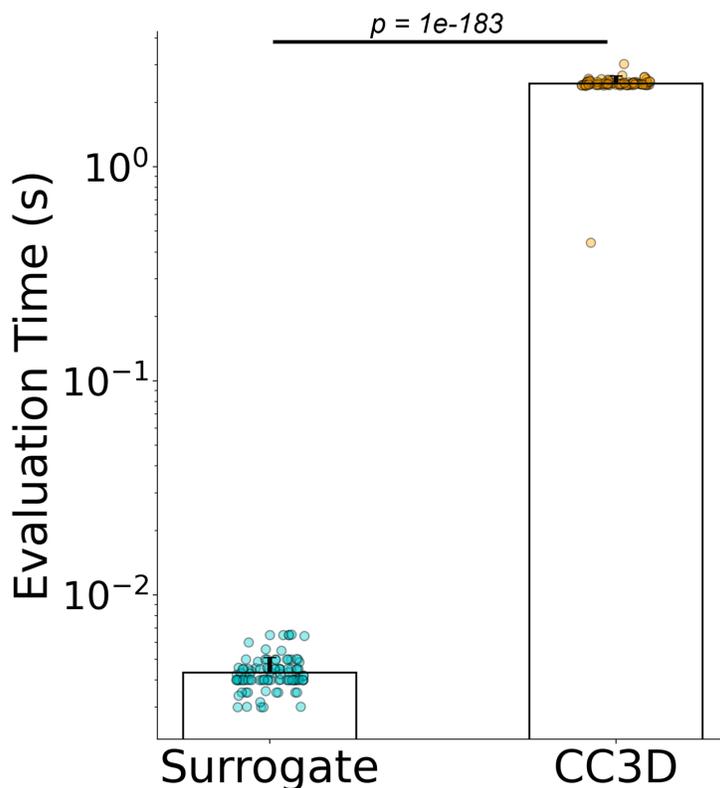


Figure 6: 代理模型的评估速度比原始的细胞-玻茨模型更快。  $p = 1.01 \times 10^{-183}$ ，通过独立样本 t 检验，每个模拟配置  $n=100$ 。中位数代理模型评估时间为 0.0041 秒（标准差为 0.0078），相比之下，原 CC3D 模拟的时间为 2.45 秒（标准差为 0.21），这导致了在比较中位数评估时间时速度提升了 590 倍。代理模型的评估是在 NVIDIA RTX 3090 GPU 上进行的，而 CC3D 模拟执行则是在 AMD Ryzen 9 5950X 处理器上完成的。

训练好的代理模型在评估 100 次蒙特卡洛模拟的细胞-泊松模型时，与原生 CompuCell3D 代码执行相比显著加速了评估过程。中位数代理模型评估时间为 0.0041 秒（标准差为 0.0078 秒），而原生代码需要 2.45 秒（标准差为 0.21 秒），这使得计算速度提高了大约 590 倍。两个模型都在同一级别的消费者工作站计算机上运行。代理模型评估是在 NVIDIA RTX 3090 GPU 上进行的，而 CC3D 代码则在 AMD Ryzen 9 5950X 处理器上执行。

## 4 讨论

在这项工作中，我们将细胞波茨代理模型未来模拟状态的预测视为一个分割任务，并应用 U-Net 神经网络架构的一个配置成功地提前 100 个模拟步长预测了细胞波茨模型的配置。这证明了卷积神经网络作为细胞波茨模型替代模型的潜力。该替代模型复制了原始模型中未明确编码的、由模型代理与基于偏微分方程的扩散场相互作用而产生的细胞波茨模型行为。

除了复制细胞-波茨模型的动态，该代理模型还可以通过工作站计算机上的图形处理单元 (GPU) 硬件来计算未来的模拟状态，从而以 590 倍的速度生成 100 个 MCS 后的未来模拟状态。这是因为代理模型可以利用工作站计算机上的图形处理单元 (GPU) 硬件来计算未来的模拟状态，并且经过训练可以在一步评估中计算出未来的配置。在广泛使用的开源框架 CompuCell3D[16]、Morpheus[27]、Chaste[28] 和 Artistoo[29] 中实现的细胞-波茨模型，它们会在中央处理单元 (CPU) 上执行算法评估，并显式地计算每个 MCS，从而导致更高的计算需求和更长的评估时间。最近，开发了 GPU 加速的细胞-波茨方法实现方式，使得模型评估所需的计算时间显著减少 [30, 31]。然而，这似乎是一个活跃的研究领域，GPU 加速的细胞-波茨算法实现与现有的广泛可用框架不兼容，这些框架支持多方法或多尺度模拟功能，例如指定代理在响应分泌扩散化学场时的行为。

我们的代理模型在单次预测步骤中表现出最高的预测精度，但在多次评估过程中显示出一致的预测准确度降低。我们证明这种行为是由于模拟空间中的血管网络面积和扩散场浓度无法在多个时间步长内保持与真实情况一致所导致的。我们的损失函数并未惩罚这种行为，未来的工作定义一个更优的训练策略可能会产生在额外递归评估中更加精确的代理模型。有几个附加因素可能影响了该代理模型在递归应用时的表现不佳。细胞斑图模型本质上是随机性的，这些随机波动会影响模拟过程中的模型配置，使模型配置以难以预测的方式从参考配置中偏离。这里展示的 U-Net 等卷积神经网络模型是确定性模型，因此缺乏复制 CPM 仿真随机性质的能力。此外，构成神经网络模型的数学卷积和池化操作会产生平滑效果，并过滤掉原始模拟中的嘈杂细胞边界。这可能是一个问题，因为 CPM 中不规则的细胞形状和随机细胞运动对模型系统中的涌现行为有贡献。图像平滑会导致预测误差，当这个平滑后的图像作为后续预测步骤的参考时，累积的误差导致进一步偏离真实情况，从而出现多次预测步骤后观察到的预测性能下降。变分自动编码器、归一化流或生成去噪扩散模型等深度生成建模方法可能更适合捕捉 CPM 方法 [32] 的随机行为。未来的研究可能会探索这些方法以开发 CPM 模型代理。在正在进行的工作中，我们的团队成功地利用去噪扩散模型作为这里的 ABM 的代理，在 20,000 MCS 的长时间尺度上以及多个参数集 [33] 上取得了成果。

代理模型最适合进行单步预测，但在递归应用时可保持最多 3 步的预测能力。考虑到这一点以及与原生模型每一步评估速度相比显著提高的评估速度表明，如果将代理模型与

机制 CPM 模型结合使用，则该代理模型可能具有很高的价值。未来的工作可以探索混合方法，例如在代理模型和机制模型之间交替使用。代理模型可用于单步预测，并将其来回传递给细胞-普茨求解器以纳入普茨模型的随机性并重置代理配置的参考配置。虽然可以在 CPU 和 GPU 之间传输数据以将代理与 CPM 集成，但我们的方法需要将普茨模型的数据转换为双通道图像，这可能会引入计算开销。

总结来说，我们展示了将经典应用于分割任务的卷积神经网络作为细胞-波茨代理模型（包括基于偏微分方程的扩散场）替代品的应用性。我们的替代模型比原生细胞-波茨算法执行更快地预测模拟配置，并且可以复制存在于但未在细胞-波茨模型中明确定义的涌现行为。总体而言，这项工作突出了深度学习方法加速细胞-波茨模型评估的潜力，为提高复杂生物模拟的计算效率提供了有希望的方向。

## 致谢

我们感谢以下单位的支持：由 Geoffrey Fox 负责的 DOE ASCR 拨款#DE-SC0023452 “FAIR Surrogate Benchmarks Supporting AI and Simulation Research”，Douglas W. DeSimone 负责的 NIH 拨款 GM131865，James A. Glazier 感谢部分支持来自 National Science Foundation 拨款 NSF 2303695 和 NSF 2120200 以及 National Institutes of Health 拨款 U24 EB028887。Tien Comlekoglu 感谢 National Institutes of Health 拨款 T32-GM145443 和 T32-GM007267 的支持。

## 数据可用性

本工作的代码将在出版前公开发布于 [https://github.com/tc2fh/CPM\\_UNet\\_Surrogate](https://github.com/tc2fh/CPM_UNet_Surrogate)。

## References

- [1] Roeland MH Merks, Sergey V Brodsky, Michael S Goligorsky, Stuart A Newman, and James A Glazier. Cell elongation is key to in silico replication of in vitro vasculogenesis and subsequent remodeling. *Developmental biology*, 289(1):44–54, 2006. doi: 10.1016/j.ydbio.2005.10.003.
- [2] Megan Haase, Tien Comlekoglu, Alexa Petrucciani, Shayn M Peirce, and Silvia S Blemker. Agent-based model demonstrates the impact of nonlinear, complex interactions between cytokines on muscle regeneration. *eLife*, 13:e91924, 2024. doi: 10.7554/eLife.91924.

- [3] Tien Comlekoglu et al. Modeling the roles of cohesotaxis, cell-intercalation, and tissue geometry in collective cell migration of xenopus mesendoderm. *Biology Open*, 13(8): bio060615, 2024. doi: 10.1242/bio.060615.
- [4] Jeroen H Berkhout et al. A computational dynamic systems model for in silico prediction of neural tube closure defects. *Current Research in Toxicology*, 8:100210, 2025. doi: 10.1016/j.crttox.2024.100210.
- [5] Priyom Adhyapok et al. A mechanical model of early somite segmentation. *IScience*, 24(4):102317, 2021. doi: 10.1016/j.isci.2021.102317.
- [6] Nan Chen, James A Glazier, Jesus A Izaguirre, and Mark S Alber. A parallel implementation of the cellular potts model for simulation of cell-based morphogenesis. *Computer physics communications*, 176(11-12):670–681, 2007. doi: 10.1016/j.cpc.2007.03.007.
- [7] SA Wright, SJ Plimpton, and TP Swiler. Potts-model grain growth simulations: Parallel algorithms and applications. Technical report, Sandia National Labs., Albuquerque, NM (United States), 1997.
- [8] Élio Gusatto, José Carlos M Mombach, Fernando P Cercato, and Gerson H Cavalleiro. An efficient parallel algorithm to evolve simulations of the cellular potts model. *Parallel Processing Letters*, 15(01n02):199–208, 2005. doi: 10.1142/S0129626405002155.
- [9] Amir Barati Farimani, Joseph Gomes, and Vijay S Pande. Deep learning the physics of transport phenomena, 2017.
- [10] Mahdi Edalatifar, Mohammad Bagher Tavakoli, Mohammad Ghalambaz, and Farid Setoudeh. Using deep learning to learn physics of conduction heat transfer. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 146(3):1435–1452, 2021. doi: 10.1007/s10973-020-09875-6.
- [11] Stefan Doerr et al. Torchmd: A deep learning framework for molecular simulations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 17(4):2355–2363, 2021. doi: 10.1021/acs.jctc.0c01343.
- [12] Angran Li, Ruo Chen, Amir Barati Farimani, and Yong-Jie Zhang. Reaction diffusion system prediction based on convolutional neural network. *Scientific reports*, 10(1):3894, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-60853-2.

- [13] Geoffrey Fox and Shantenu Jha. Learning everywhere: A taxonomy for the integration of machine learning and simulations. In *2019 15th International Conference on eScience (eScience)*, pages 439–448. IEEE, 2019. doi: 10.1109/eScience.2019.00057.
- [14] J Quetzalcóatl Toledo-Marín, Geoffrey Fox, James P Sluka, and James A Glazier. Deep learning approaches to surrogates for solving the diffusion equation for mechanistic real-world simulations. *Frontiers in Physiology*, 12:667828, 2021. doi: 10.3389/fphys.2021.667828.
- [15] J Quetzalcóatl Toledo-Marín, James A Glazier, and Geoffrey Fox. Analyzing the performance of deep encoder-decoder networks as surrogates for a diffusion equation, 2023.
- [16] Maciej H Swat, Gilberto L Thomas, Julio M Belmonte, Abbas Shirinifard, Davor Hmeljak, and James A Glazier. Multi-scale modeling of tissues using compucell3d. *Methods in cell biology*, 110:325–366, 2012. doi: 10.1016/B978-0-12-388403-9.00013-8.
- [17] Stéfan van der Walt, Johannes L. Schönberger, Juan Nunez-Iglesias, François Boulogne, Joshua D. Warner, Neil Yager, Emmanuelle Gouillart, Tony Yu, and the scikit-image contributors. scikit-image: image processing in python. *PeerJ*, 2:e453, 2014. doi: 10.7717/peerj.453.
- [18] Olaf Ronneberger, Philipp Fischer, and Thomas Brox. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation, 2015.
- [19] Jonathan Kugelman et al. A comparison of deep learning u-net architectures for posterior segment oct retinal layer segmentation. *Scientific reports*, 12(1):14888, 2022. doi: 10.1038/s41598-022-18646-2.
- [20] Kelly H Zou et al. Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index. *Academic radiology*, 11(2):178–189, 2004. doi: 10.1016/S1076-6332(03)00671-8.
- [21] Aaron Carass et al. Evaluating white matter lesion segmentations with refined sørensen-dice analysis. *Scientific Reports*, 10(1):8242, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-64803-w.
- [22] Zeki Soydan, Erhan Bayramoglu, Rustem Karasu, Idris Sayin, Serkan Salturk, and Huseyin Uvet. An automatized deep segmentation and classification model for lumbar

- disk degeneration and clarification of its impact on clinical decisions. *Global spine journal*, 15(2):554–563, 2025. doi: 10.1177/21925682231200783.
- [23] Yen-Cheng Chen et al. Automatic segmentation and radiomic texture analysis for osteoporosis screening using chest low-dose computed tomography. *European Radiology*, 33(7):5097–5106, 2023. doi: 10.1007/s00330-023-09421-6.
- [24] Yossi Rubner, Carlo Tomasi, and Leonidas J Guibas. A metric for distributions with applications to image databases. In *Sixth international conference on computer vision (IEEE Cat. No. 98CH36271)*, pages 59–66. IEEE, 1998. doi: 10.1109/ICCV.1998.710701.
- [25] Yossi Rubner, Carlo Tomasi, and Leonidas J Guibas. The earth mover’s distance as a metric for image retrieval. *International Journal of Computer Vision*, 40(2):99–121, 2000. doi: 10.1023/a:1026543900054.
- [26] Chi Zhang, Yujun Cai, Guosheng Lin, and Chunhua Shen. Deepemd: Differentiable earth mover’s distance for few-shot learning, 2020.
- [27] Jörn Starruss, Walter de Back, Lutz Brusch, and Andreas Deutsch. Morpheus: a user-friendly modeling environment for multiscale and multicellular systems biology. *Bioinformatics*, 30(9):1331–1332, 2014. doi: 10.1093/bioinformatics/btt772.
- [28] James M Osborne, Alexander G Fletcher, Joe M Pitt-Francis, Philip K Maini, and David J Gavaghan. Comparing individual-based approaches to modelling the self-organization of multicellular tissues. *PLoS computational biology*, 13(2):e1005387, 2017. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005387.
- [29] Inge MN Wortel and Johannes Textor. Artistoo, a library to build, share, and explore simulations of cells and tissues in the web browser. *Elife*, 10:e61288, 2021. doi: 10.7554/eLife.61288.
- [30] Shabaz Sultan, Sapna Devi, Sebastian N Mueller, and Johannes Textor. A parallelized cellular potts model that enables simulations at tissue scale, 2023.
- [31] J Jeffrey Tapia and Raissa M D’Souza. Parallelizing the cellular potts model on graphics processing units. *Computer Physics Communications*, 182(4):857–865, 2011. doi: 10.1016/j.cpc.2010.12.011.
- [32] Sam Bond-Taylor, Adam Leach, Yang Long, and Chris G Willcocks. Deep generative modelling: A comparative review of vaes, gans, normalizing flows, energy-based and

autoregressive models. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 44(11):7327–7347, 2022. doi: 10.1109/TPAMI.2021.3116668.

- [33] Tien Comlekoglu, J. Quetzalcóatl Toledo-Marín, Douglas W. DeSimone, Shayn M. Peirce, Geoffrey Fox, and James A. Glazier. Generative diffusion model surrogates for mechanistic agent-based biological models, 2025.