

TERAPIJAS MODELĒŠANA APVIENOJOT SISTĒMBIOLOĢIJAS UN AUTOMĀTISKĀS VADĪBAS TEORIJAS METODES

THERAPY MODELLING COMBINING METHODS OF SYSTEMS BIOLOGY AND AUTOMATIC CONTROL THEORY

Grunde-Zeiferts Uldis, Mozga Ivars, Žukova Tatjana, Stalidzāns Egils

LLU Informācijas tehnoloģiju fakultāte, Latvija

Faculty of Information Technology, LUA, Latvia

ivars.m@gmail.com; tatjana.zukova@inbox.lv; uldis.grunde@llu.lv; egils.stalidzans@llu.lv.

ABSTRACT

The paper deals with computational methods in therapy modelling and optimising. Emerging science Systems Biology (SB) is analysed in context of holistic computational description of biological process. Preconditions of combined use of SB and automatic control theory (ACT) are analysed concentrating on specific availability preconditions of SB: multidisciplinary research team, availability of Internet, computational tools and experimental laboratory. Possible methodologies of SB and ACT use are analysed depending on amount of available information and quality of model.

Combination of SB and ACT is a promising direction in research due to savings of time and financial resources.

KEY WORDS: systems biology, therapy, automatic control theory.

IEVADS

Jaunu ārstniecisko terapiju un medikamentu izstrāde ir sarežģīts process ar augošu dārdzību. Izmaksas jaunu medikamentu izstrādē pieaug vienlaicīgi samazinoties terapeitisko substanču skaitam (Klipp et.al., 2006). Šādā situācijā iespējama jauna terapiju izstrādes platforma: specifiskas slimības skartu sarežģītu bioloģisko procesu kvantitatīva dinamiska modelēšana. Medikamentu efektu varētu modelēt un modelēšanas rezultātu varētu pārbaudīt eksperimentāli. Gadījumā, ja eksperimenti ir pretrunā ar imitāciju modelēšanas rezultātiem,

modeli nepieciešams attiecīgi jāpapildina vai jākorigē, tādējādi veidojot iteratīvu modeļa precizēšanas procesu. Pēc atsevišķu medikamentu testēšanas modelī var veikt kombinētu terapiju dinamisku imitāciju simulāciju vienlaikus novērtējot iespējamus blakusefektus un kritiskās fāzes.

Šādu pieeju bioloģiskiem procesiem pārstāv jaunā zinātne - sistēmbioloģija (*systems biology*, SB), kuras ilgtermiņa mērķis ir bioloģijas kā kvalitatīvas un aprakstošas zinātnes pārveide kvantitatīvā precīzā zinātnē. Dažādas SB definīcijas atklāj dažādu pētniecības un pielietojuma virzienu specifiku:

- SB pēta funkcionējošas bioloģiskas sistēmas elementu uzvedību un mijiedarbību (Palsson, 2000);
- SB var definēt kā sarežģītu bioloģisku sistēmu izpratni apvienojot eksperimentālo un skaitļojošo zinātņi un pētniecību (Kitano, 2000);
- SB pēta, kā dzīvības formu īpašības veidojas no to komponentu mijiedarbības (Reiss, 2002).

Mērķu sasniegšanai SB piedāvā plašu dažādu nozaru (bioloģija, matemātika, fizika, ķīmija, informāciju tehnoloģijas u.c.) speciālistu sadarbību. SB kā jaunas zinātnes nozares attīstība saistāma ar vairāku organismu genoma (tajā skaitā cilvēka) atkodēšanu un publicēšanu 2001. gadā un ar skaitļošanas tehnikas veikspējas pieaugumu.

Apskatot terapijas izstrādi kā slimā organisma vadības sistēmas projektēšanu, var izmantot automātiskās vadības teoriju (AVT), kuras matemātiskais aparāts detalizēti izstrādāts tehnisku sistēmu vadības optimizācijai. Bioloģiskās sistēmās AVT tieša pielietošana ir problemātiska, jo ir nepieciešams pētāmas sistēmas struktūras un elementu dinamikas īpašību precīzs apraksts, kas bioloģiskām sistēmām parasti nav pieejams (Stalidzāns un Markovičs, 2005 a, b).

SB stādīto mērķu sasniegšanas gadījumā AVT var kļūt pielietojama ārstniecisko terapiju izstrādē.

Raksta mērķis ir novērtēt procesu kompleksas imitāciju modelēšanas metožu (SB pieeja) pieejamību un pielietojamību ārstniecisko terapiju optimizācijā izmantojot automātiskās vadības teorijas metodes.

MATERIĀLS UN METODIKA

Pētījums iedalāms divās daļās: 1) SB piedāvātās kvantitatīvās dinamiskās modelēšanas realizācijai nepieciešamo priekšnosacījumu izpēte un 2) AVT metožu pielietošanas iespējas ārstniecisko terapiju optimizācijā izmantojot kvantitatīvos dinamiskos modeļus.

SB realizācijai nepieciešamie priekšnosacījumi ir analizēti pēc literatūras datiem, konferenču materiālos un internetā, ņemot vērā nozares augsto attīstības dinamiku.

AVT metožu iespējamais pielietojums analizēts gadījumiem, kad pieejami dažādas precizitātes bioloģisko objektu modeļi.

REZULTĀTI UN DISKUSIJA

SB pielietojamība atkarīga no vairākām faktoru grupām:

- modelēšanai nepieciešamo datu pieejamība,
- modelēšanai nepieciešamo rīku (programmproduktu) pieejamība,
- eksperimentālā bāze,
- dažādu nozaru speciālistu pieejamība.

Modelēšanai nepieciešamie dati var būt dažādās formās un gatavības pakāpēs. Sistēmbioloģijas ēras īpatnība ir izmaiņas informācijas apmaiņā starp zinātniekiem. Līdzšinējo tekstveida informācijas apmaiņu aizstāj ar datubāzēm vai publikācijām piesaistītu papildmateriālu ar lielu datu apjomu.

Tā kā labākais kompleksa bioloģiska procesa apraksta veids parasti ir dinamisks modelis, ja iespējams, tad informācijas apmaiņa notiek modeļu formā. Tie var tikt salīdzināti ar alternatīviem modeļiem, kā arī papildināti ar jaunām funkcijām vai iespējām atkarībā no pielietojuma specifikas. SB specifiskās informācijas apmaiņas nodrošināšanai un modeļu standartizācijai ir izveidots standarts Systems Biology Markup Language (SBML) (www.sbml.org). SBML ir bezmaksas atvērta formāta SB specifiskiem molekulārbioloģijas līmeņa modeļiem iekļaujot signālu apmaiņu šūnā, metabolisma procesus, gēnu regulāciju un citus procesus. Šobrīd ir zināmi aptuveni 60 šūnas procesu modelēšanas programmprodukti (<http://www.sbml.org>), kas ir savietojami ar SBML standartu. Pārsvārā tie ir bezmaksas programmprodukti. Populārākie bezmaksas produkti ir Gepasi, E-Cell, PyBioS. Maksas produktu grupā no 2006. gada firma Mathworks piedāvā MatLab paketes papildinājumu ar moduli SysBiol.

Bez modelēšanas programmproduktiem pastāv arī bezmaksas modeļu datu bāzes. Datu bāze BioModels (<http://www.ebi.ac.uk/biomodels/>) ir bezmaksas centralizēta datu bāze, kas satur kvantitatīvus bioķīmisko un šūnu sistēmu dinamiskos modeļus (Le Novere et.al., 2006). Tajā ievietoto modeļu skaitliskie rezultāti tiek pārbaudīti un paši modeļi satur saites ar specifisku parametru avotiem. Cita dinamisko modeļu datu bāze ir CellML (<http://www.cellml.org/examples/repository/index.html>).

Pastāv arī cita veida brīvi pieejamas datu bāzes specifiskas informācijas iegūšanai, kas var tikt lietota modeļa pārbaudei un/vai papildināšanai. KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes; <http://www.genome.ad.jp/kegg/>) – zināšanu bāze par gēniem, proteīniem, bioķīmiskajām komponentēm, reakcijām un tīkliem. Virkne datu bāžu attiecināma uz bioinformātikas virzienu, kas, lai arī nav saistīts ar SB raksturīgo dinamisko modelēšanu, sniedz modeļos pielietojamus datus. Plašāks datu bāžu saraksts atrodams internetā (http://www.mpiem.gwdg.de/Forschung/Biol/biol_index_en.html) (Klipp et.al., 2006).

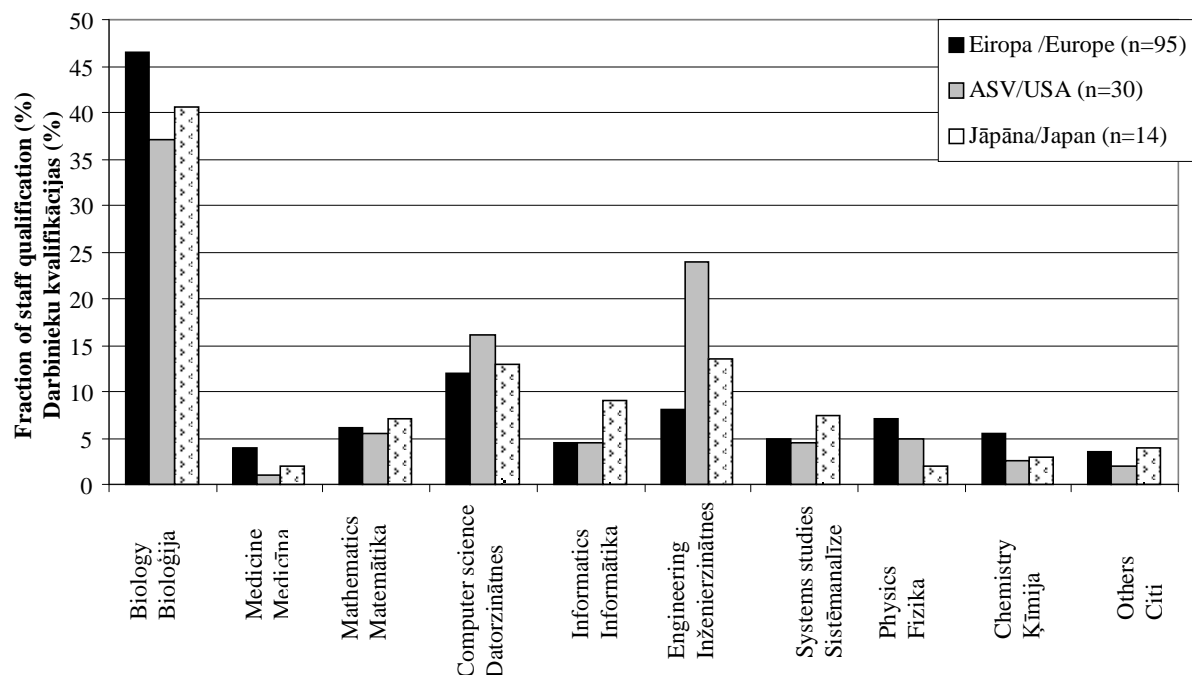
Eksperimentālā bāze ir nepieciešama modelēšanas rezultātā iegūto versiju pārbaudei, kā arī modeļa koriģēšanai nepieciešamības gadījumā. Tomēr modelēšanas rezultātā eksperimentālās bāzes noslodzei būtu jāsamazinās.

Dažādu nozaru speciālistu nepieciešamību nosaka datu apjoms un šūnas procesu dinamisko modeļu apjoms (vielu daudzums, iespējamo reakciju daudzums, transporta funkciju daudzveidība, dažādi bioloģiskā objekta stāvokļi). SB īsās vēstures rezultātā ir izveidojušās zināmas tendences aplūkojot SB pētnieku grupu sastāvu pēc to specializācijas (1.att.).

SB nozarē strādājošo zinātnieku specializācija 1. attēlā apskatītajās valstīs norāda, ka tikai aptuveni 40-50% darbinieku ir biologi vai mediķi pēc izglītības. Ķīmiķu īpatsvars (ap 5%) arī nav liels. Pārējie speciālisti attiecināmi uz modelēšanas un analīzes speciālistiem. Tas skaidri norāda uz SB kā zinātņi nozaru saskares zonā līdzvērtīgās proporcijās. Dažādu nozaru speciālistu sadarbība var būt gan panākumu, gan neveiksmes cēlonis.

Atsevišķa problēma ir dažādu nozaru speciālistu apmācība kopīgā darbam. Parasti apmācību uzdevuma nostādne ir apmācīt speciālistu jaunajā nozarē līdz līmenim, kad speciālists saprot savu vietu komandā – konkrēta uzdevuma cēloņus un tā rezultātu interpretāciju.

Augšminēto priekšnosacījumu izpildes gadījumā SB metodes var tikt pielietotas un adaptētas AVT metodēm.



1. attēls. **Sistēmbioloģijas pētnieku grupu darbinieku kvalifikācijas profils dažādās valstīs (n - respondentu skaits valstī) (Reiss 2005)**

Figure 1. **Qualification profile of staff in systems biology research units in different countries (n-number of respondents per country) (Reiss, 2005)**

Automātiskās vadības teorija (AVT) apskata vadības procesus no to dinamiskās uzvedības viedokļa: analizē stabilus un nestabilus sistēmu stāvokļus, kā arī piedāvā risinājumus vēlamā stāvokļa sasniegšanai. Parasti AVT pielieto tehniskām sistēmām, kurām ir skaidra struktūra un zināmi struktūrelementu dinamiskie parametri (Dorf un Bishop, 2005). Tad ir iespējami dažāda veida analītiski risinājumi vadības sistēmas korekcijai, lai panāktu vajadzīgo rezultātu. Tehniskajās sistēmās parasti vēlamais rezultāts ir sistēmas stabila darbība, jo tehniskās sistēmas tiek veidotas mērķtiecīgi kāda uzdevuma realizācijai. No stabilitātes viedokļa kritiskākie ir pārejas procesi, kad vadāmais objekts vai vide, kurā tas atrodas krasi maina stāvokli. AVT uzdevums tādos gadījumos ir izstrādāt vadības sistēmu, kura iespējami ātri nodrošina objekta vai vides izmaiņām atbilstošu nākošo stacionāro stāvokli. Iespējami arī citi kritēriji – izmaksas, drošība utt.

Terapijas modelēšanas gadījumā par vadāmo sistēmu var uzskatīt ārstējamo objektu. Tādā gadījumā vadības mērķis ir sasniegt vēlamā ārstējamā objekta stāvokli ar terapijas palīdzību optimizējot pārejas procesu pēc viena vai vairākiem kritērijiem. Iespējamie kritēriji konkrētā gadījumā var būt dažādās kombinācijās: ātrums, izmaksas, drošība, pieejamais aprīkojums utt. Šajā gadījumā uzdevums līdzīgi kā tehniskām sistēmām ir stabilizācija.

Jau iepriekš tika minēts, ka bioloģisku sistēmu gadījumā rodas problēmas ar AVT pielietošanu, ja nav zināma objekta struktūra un tā struktūrelementu dinamiskie raksturlielumi. SB pieejai atbilstošu modeļu pielietošana novērš šo problēmu vai vismaz mazina to, jo matemātiski aprakstīti dinamiski modeļi satur informāciju gan par struktūru, gan par atsevišķu elementu dinamiku.

Ņemot vērā, ka daudzu procesu modeļi nav pilnīgi un satur arī procesus ar nepilnīgu informāciju, var pielietot dažādas tehnikas trūkstošo parametru meklēšanai (Stalidzāns, 2005) vai arī izmantot pieejamos eksperimentālos datus par objekta ieejas un izejas parametru saistību (Mozga un Stalidzāns, 2006).

Gadījumā, ja slimības izraisītājs ir kāds cits organisms, terapijas optimizāciju var interpretēt kā ārstējamā organisma saudzēšanu vienlaicīgi radot nomācošus apstākļus slimības izraisītājam. Šādā gadījumā rodas iespēja meklēt no AVT viedokļa slimības izraisītājam nestabilu pārejas stāvokli ar augošām kritisko parametru svārstībām apstākļos, kad ārstējamais organisms joprojām paliek stabils.

SECINĀJUMI

1. Sistēmbioloģijas (SB) metodes, kas balstās uz modelēšanas un eksperimentālo procesu iteratīvu tuvināšanu pieļauj bioloģisko procesu sistēmisku, kvantitatīvu un dinamisku modelēšanu, pretstatā līdzšinējām kvalitatīvajām un aprakstošajām metodēm ļaujot pielāgot automatiskās vadības teorijas (AVT) metodes.
2. SB metožu realizācijai galvenie nepieciešamie priekšnosacījumi ir dažādu nozaru speciālistu sadarbība, interneta un skaitļošanas tehnikas pieejamība atvirzot eksperimentālās bāzes pieejamību vēlamo priekšnosacījumu kategorijā.
3. SB un AVT metožu apvienošana pārnes būtisku eksperimentālā darba daļu uz imitāciju modelēšanas procesu, kas sniedz būtisku laika un līdzekļu ietaupījumu.

LITERATŪRA

1. Klipp E., R. Herwig, A.Kowald, C. Wierling, H.Lehrach. (2006). Systems Biology in Practice. Concepts, Implementation and Application. WILEY-VCH Verlag GmbH&Co., 2006, p. 466.
2. Kitano H. (2000) Perspective on Systems Biology. In: New generation Computing 18, pp.199-216.
3. Le Novere N., Bornstein B. Broicher A. Courtot M., Donizelli M., Dharuri H., Li L., Sauro H, Schilstra M., Shapiro B., Snoep J.L., Hucka M. (2006). BioModels Database: a free, centralized database of curated, published, quantitative kinetic models of biochemical and cellular systems. Nucleic Acids Research, 2006, Vol.34 Database issue D689-D961.
4. Mozga I., Stalidzāns E. Acquisition of dynamic parameters of biological process from experimental data. International conference "Information technologies in rural development", Jelgava, Latvia. 19.-20. October 2006 (nodots publicēt).
5. Palsson B. (2000) The challenges of in silico biology. In: Nature Biotechnology 18, pp.1147-1150.
6. Reiss T. (2002) Systeme des Lebens Systembiologie. Bundesministerium fur Bildung und Forschung, Germany, 34 p.
7. Reiss T. (2005) Workpackage 1: International Benchmarking and foresight of systems Biology. The Take-off of European Systems Biology (EUSYSBIO). Karlsruhe, Germany, 44 p.
8. Stalidzans E., Markovitch Z. (2005 a) Methodology of control system development for biological systems under information insufficiency. European Modelling Simulation Symposium EMSS 2005, Marseille, France, pp.169-175.
9. Stalidzans E., Markovitch Z. (2005 b) Development of dynamic model for a biological system under conditions of insufficient information. In Proceedings of ITAFE'05 International Congress on Information Technology in Agriculture, Food and Environment, Adana, Turkey, pp.337-344.
10. Stalidzans E. (2005) Algorithms of computer control of multiobject biological systems. Summary of Doctors work. Riga Technical University, Riga, 2005, ISBN 9984-32-945-3, 27 p.