

POLITECHNIKA POZNAŃSKA

Wydział Informatyki i Telekomunikacji
Instytut Informatyki



**PODEJŚCIA SYSTEMOWE DO MODELOWANIA I
ANALIZY WYBRANYCH PROCESÓW ZWIĄZANYCH Z
POWSTAWANIEM I ROZWOJEM MIAŻDŻYCY**

Kaja Gutowska

Streszczenie rozprawy doktorskiej
Promotor: prof. dr hab. inż. Piotr Formanowicz

Poznań 2023

Streszczenie

Biologia obliczeniowa jest szybko rozwijającą się nauką na styku biologii, matematyki i informatyki. Ta szeroka dyscyplina dotyczy między innymi tworzenia modeli dla różnych danych eksperymentalnych, w tym złożonych systemów biologicznych, wykorzystując różne metody matematyczne i obliczeniowe. Przy dynamicznym rozwoju nauk biologicznych, medycyny oraz wykładniczym wzroście dostępności danych, pojawia się potrzeba tworzenia precyzyjnych modeli matematycznych. Modele te stają się w ostatnich latach coraz bardziej popularne jako narzędzia systematyzujące wiedzę, ale także jako narzędzia wspomagające prace eksperymentalne. Zapewniają one nie tylko wgląd w ogólne właściwości tych systemów, ale także pomagają w konkretnych zadaniach, takich jak poszukiwanie celów molekularnych dla leków, czy protokołów leczenia.

Problemem badawczym niniejszej rozprawy jest zbadanie przydatności różnych metod informatycznych do modelowania i analizy złożonych systemów biologicznych, a w szczególności procesów powstawania i rozwoju miażdżycy. Miażdżycza jest chorobą sercowo-naczyniową stanowiącą jedną z głównych przyczyn śmiertelności na świecie, a pomimo tego dalej brakuje jednoznacznych informacji o mechanizmach jej progresji. Badania naukowe ciągle koncentrują się na profilaktyce miażdżycy oraz na zwiększeniu możliwości terapeutycznych. Do realizacji tych celów przybliżyć mogą różne podejścia systemowe. Nadmienić należy, że wszelkie rozważane w tej pracy metody mają zastosowanie do dowolnych zjawisk biologicznych, od szlaków biochemicznych, przez ścieżki sygnałowe, po złożone mechanizmy patogenezy różnych jednostek chorobowych. W rozprawie, obok modeli traktujących o miażdżycy, rozpatrywano także inne zjawiska biologiczne, nie tylko bezpośrednio z nią związane.

Zgodnie z opisem problemu badawczego, rozprawa koncentruje się na dwóch ścieżkach badawczych. Jedna z nich dotyczy kontekstu biologicznego, czyli zaproponowania modeli złożonych systemów biologicznych. Dotyczą one w głównej mierze mechanizmów leżących bezpośrednio u podstaw powstawania i rozwoju miażdżycy, ale także jak wspomniano wcześniej, mechanizmów pośrednio z nią związanych oraz innych analizowanych zjawisk biologicznych. Druga ścieżka badawcza dotyczy metod informatycznych, a więc zastosowania różnych podejść systemowych do tworzenia modeli i ich analizy, a także oceny zastosowanych metodologii pod względem uzyskanych wyników. W realizacji celu metodologicznego skupiono się głównie na podejściach opartych o klasyczne sieci Petriego, w tym istniejące, klasyczne i rozszerzone metody analizy. Zaproponowano także rozszerzenia istniejących metod oraz własne, alternatywne metody analiz. Rozważono przy tym również aspekty kombinatoryczne wybranych problemów i zaproponowano ich algorytmiczne rozwiązania. Ponadto, podejście modelowania oparte o sieci Petriego porównano do podejścia opartego o równania różniczkowe zwyczajne, w efekcie czego zaproponowano podejście dualnego modelowania, umożliwiające przeprowadzenie kompleksowej analizy parametrycznej i strukturalnej. Poza metodą modelowania opartą o równania różniczkowe zwyczajne w pracy zastosowano także alternatywną metodę modelowania opartą o macierzowe modele dynamiki populacji.

Ocena istniejących metod do analizy klasycznych modeli opartych o sieci Petriego obejmuje

analizę zbiorów MCT, analizę t-klastrów oraz manualną analizę wybranych t-niezmienników, natomiast ocena rozszerzonych metod analizy obejmuje strukturalną analizę knockout i symulację knockout. Obok tych metod, zaproponowano własne metody analizy oraz rozszerzenie do metod istniejących. Wśród zaproponowanych metod wyróżnić można analizę ważności, porównawczą analizę ważności bazującą na dwóch modelach spełniających pokrycie przez t-niezmienniki oraz porównawczą analizę knockout. W ramach analizy modeli opartych o klasyczne sieci Petriego rozważono kombinatoryczne aspekty analizy t-niezmienników, w tym wybrane problemy występowania i anty-występowania podzbiorów tranzycji we wsparciach t-niezmienników oraz zaproponowano rozwiązania algorytmiczne dla wybranych z nich. W zakresie porównania metod modelowania, czyli podejść opartych o sieci Petriego i równania różniczkowe zwyczajne, skupiono się na konkretnych metodach analizy, na analizie ważności dla modeli opartych o sieci Petriego i analizie wrażliwości dla modeli opartych o równania różniczkowe zwyczajne. Badania nad tymi metodami pozwoliły na opracowanie dualnego podejścia modelowania.

W ramach części biologicznej tej rozprawy, zaproponowano przede wszystkim modele mające na celu usystematyzowanie wiedzy oraz poszukiwanie ciekawych interakcji i nieznanych dotąd właściwości w procesach powstawania i rozwoju miażdżycy. Z tego względu powstały następujące modele: model wpływu uszkodzeń śródbłonka na rozwój miażdżycy, model wpływu palenia papierosów na uszkodzenia śródbłonka i rozwój miażdżycy, model wpływu wybranych aspektów stanów protrombotycznych, stanów zapalnych i stresu oksydacyjnego na rozwój miażdżycy, model wpływu interleukiny 18 na procesy zapalne leżące u podstaw miażdżycy, w tym także zależności pomiędzy różnymi podtypami makrofagów, model zależności między hipercholesterolemią a niestabilnością blaszek miażdżycowych (czyli model dynamiki populacji makrofagów), a także model powiązań miażdżycy i tętniaków aorty brzusznej. Ponadto w rozprawie pojawił się model relacji między homeostazą żelaza a niedoborem witaminy A, model relacji infekcji wirusowej między wirusem SARS-CoV-2 a układem RAA w nadciśnieniu pierwotnym, model równowagi między prooksydantami i antyoksydantami oraz model odpowiedzi systemu na uszkodzenia DNA na podstawie ścieżek sygnałowych ATM-p53-NF- κ B.

Kompleksowa analiza modeli opisujących różne zjawiska biologiczne jest niezwykle trudna i pozostawia miejsce na kolejne rozważania. Niniejsza praca stanowi obszerne wprowadzenie do dalszych badań nad modelowaniem złożonych systemów biologicznych.

Abstract

Computational biology is a rapidly growing scientific discipline at the intersection of biology, mathematics and computer science. Among other things, this vast branch of science deals with creating models based on various experimental data, including complex biological systems, while utilising a variety of mathematical and computational methods. With the rapid development of biological sciences, medicine and the exponential increase in data availability, there is an emerging need to create accurate mathematical models. They allow to describe and analyse biological systems; they have become increasingly popular in recent years as tools to systematise knowledge, but also as tools to support experimental work. They not only provide insights into the general properties of these systems, but also help in specific tasks, such as the search for molecular targets for drugs or treatment protocols.

The research problem of this dissertation is to study the suitability of various computational methods for modelling and analysing complex biological systems, particularly atherosclerosis formation and its development processes. Atherosclerosis is a cardiovascular disease that is one of the leading causes of mortality worldwide, yet there is still a lack of clear information about the mechanisms of its progression. Published studies are constantly focusing on the prevention of atherosclerosis and increasing therapeutic possibilities. Various systemic approaches can bring these goals closer. It should be mentioned that all of the methods considered in this thesis apply to any biological phenomena, from biochemical pathways and signalling pathways to complex mechanisms of pathogenesis of various disease entities. In addition to models focusing on atherosclerosis, the thesis also considers other biological phenomena, not only ones directly related to it.

According to the description of the research problem, the dissertation focuses on two research paths. One concerns the biological context, that is, proposing models of complex biological systems. This mainly concerns the mechanisms directly underlying the formation and development of atherosclerosis, but also, as mentioned earlier, mechanisms indirectly related to it and other biological phenomena analysed.

The second research path concerns computing methods, that is, the application of different systems approaches to model development and analysis, as well as the evaluation of the methodologies used in terms of the results obtained. The methodological objective mainly focuses on approaches based on classical Petri nets, including existing, classical and extended methods of analysis. Extensions to existing methods and own alternative methods of analysis were also proposed. Combinatorial aspects of selected problems were also considered, and their algorithmic solutions were proposed. Furthermore, a modelling approach based on Petri nets was compared to an approach based on ordinary differential equations, resulting in a dual modelling approach being proposed, enabling a comprehensive parametric and structural analysis. In addition to the modelling approach based on ordinary differential equations, an alternative modelling approach based on matrix models of population dynamics was considered.

The evaluation of existing methods for analysing classical Petri net-based models includes

MCT sets analysis, t-clusters analysis and manual analysis of selected t-invariants, whereas the evaluation of extended analysis methods includes structural knockout analysis and knockout simulation. In addition to these methods, analysis methods and extensions to existing methods have been proposed. The proposed methods include importance analysis, comparative importance analysis based on two models fulfilling coverage by t-invariants and comparative knockout analysis. In the analysis of models based on classical Petri nets, combinatorial aspects of t-invariant analysis are considered, including selected problems of occurrence and anti-occurrence of transition subsets in supports of t-invariant. Moreover, algorithmic solutions for selected ones are proposed. Regarding the comparison of modelling methods, i.e. Petri nets and ordinary differential equations-based approaches, the focus was on specific methods of analysis, validity analysis for Petri nets-based models and sensitivity analysis for ordinary differential equations-based models. The research on these methods allowed for developing a dual modelling approach.

Within the biological part of this dissertation, models were mainly proposed to systematise knowledge and to search for interesting interactions and hitherto unknown properties in the processes of atherosclerosis formation and development. Therefore, the following models were developed: a model of the influence of endothelial damage on the development of atherosclerosis, a model of the influence of cigarette smoking on endothelial damage and the development of atherosclerosis, a model of the influence of selected aspects of prothrombotic states, inflammation and oxidative stress on the development of atherosclerosis, a model of the influence of interleukin 18 on the inflammatory processes underlying atherosclerosis, including the relationship between different macrophage subtypes, a model of the relationship between hypercholesterolemia and atherosclerotic plaque instability (i.e. a model of macrophage population dynamics), and a model of the relationship between atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms. In addition, the dissertation includes a model of the relationship between iron homeostasis and vitamin A deficiency, a model of the viral infection relationship between the SARS-CoV-2 virus and the RAA system in essential hypertension, a model of the balance between prooxidants and antioxidants, and a model of the system's response to DNA damage based on ATM-p53-NF- κ B signalling pathways.

A comprehensive analysis of models describing various biological phenomena is exceptionally challenging and gives a possibility for further consideration. This thesis provides a comprehensive introduction to further research on modelling complex biological systems.



© 2023 [Kaja Gutowska](#)

Instytut Informatyki, Wydział Informatyki i Telekomunikacji

Politechnika Poznańska

Skład przy użyciu systemu $\text{L}^{\text{A}}\text{T}_{\text{E}}\text{X}$ na platformie Overleaf.