

Systems Biology (2^o project)

μια βιβλιογραφική μελέτη στο μάθημα της Εισαγωγής στη Βιοπληροφορική



Άγκο Μπεσιάννα 1059662
Ζεκυριά Αθανασία 1059660

Διδάσκοντες: Μακρής Χρήστος, Μεγαλοοικονόμου Βασίλειος

Τμήμα Μηχανικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών και Πληροφορικής
Πανεπιστήμιο Πατρών

Ελλάδα
2021

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.....	2
Εισαγωγή.....	3
1.Εντοπισμός διαδρομής προορισμού για τα Φάρμακα: Μία Bayesian Προσέγγιση.....	5
1.1 Εκτίμηση των δικτύων του γονιδιώματος.....	5
1.2 Bayesian δίκτυα και μη παραμετρική παλινδρόμηση	5
1.3 Δυναμικά Bayesian Δίκτυα και Μη Παραμετρική Παλινδρόμηση.....	6
1.4 Εντοπισμός φαρμάκων με Microarray Data of HUVEC χρησιμοποιώντας Fenofibrate:..	6
1.5 GDF15: πρωτεΐνη ρυθμιστής.....	7
2. Καρκίνος (Cancer Systems Biology).....	8
2.1 Γνωρίσματα καρκίνου	8
2.2 Ογκογένεση	9
2.3 Vogelgram και εξέλιξη καρκίνου	10
2.4 Αλγόριθμοι ανάλυσης ανάπτυξης του καρκίνου	11
3.Εύρωστος έλεγχος ανοσοποιητικών συστημάτων υπό θορύβους: Προσέγγιση στοχαστικού παιχνιδιού	12
3.1 Σύμφυτο και προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα	12
3.2 Σχεδιασμός εύρωστου ελέγχου για τα σύμφυτα ανοσοποιητικά συστήματα	13
3.3 Μοντέλο σύμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος	14
3.4 Εύρωστος Θεραπευτικός έλεγχος ανοσολογικής απόκρισης	17
3.5 Εύρωστος έλεγχος του σύμφυτου ανοσοποιητικού μέσω ασαφούς μεθόδου παρεμβολής.....	17
3.6 Υπολογιστική προσομοίωση	18
4.Δυναμική βελτιστοποίηση άμυνας των ξενιστών, ανοσολογικής μνήμης και επιπέδων παθογόνων μετά τη μόλυνση στα θηλαστικά.....	19
4.1 Συμπεριφορά ανοσοποιητικού	19
4.2 Βασική διαφορά με την minimax στοχαστική προσέγγιση του άρθρου [4].....	19
4.3 Μοντέλο	20
4.4 Δυναμικός προγραμματισμός και μέγιστη αρχή Pontryagin	21
4.5 Βέλτιστο πρόγραμμα ειδικών ανοσοκυττάρων	22
Βιβλιογραφία	24

Εισαγωγή

Πρωτοφανής πλούτος βιολογικών δεδομένων έχει δημιουργηθεί από το πρόγραμμα του ανθρώπινου γονιδιώματος και την αλληλουχία έργων σε άλλους οργανισμούς. Η τεράστια ζήτηση για ανάλυση και ερμηνεία αυτών των δεδομένων γίνεται από την εξελισσόμενη επιστήμη της βιοπληροφορικής. Η βιοπληροφορική ορίζεται ως η εφαρμογή εργαλείων υπολογισμού και ανάλυσης για τη συλλογή και ερμηνεία των βιολογικών δεδομένων [1]. Πρόκειται για ένα διεπιστημονικό πεδίο, το οποίο αξιοποιεί την επιστήμη των υπολογιστών, τα μαθηματικά, τη φυσική και τη βιολογία. Η βιοπληροφορική είναι απαραίτητη για τη διαχείριση των δεδομένων στη σύγχρονη βιολογία και την ιατρική.

Στην παρούσα εργασία, εμβαθύνουμε σε τέσσερις σειρές πειραμάτων που αποσκοπούν:

1. Στην **εκτίμηση των δικτύων του γονιδιώματος** μέσω φαρμάκων «στόχων» [2]. Η ραγδαία ανάπτυξη της τεχνολογίας microarray βοήθησε στην μελέτη και τη κατανόηση της κατασκευής ενός γονιδιώματος. Χρησιμοποιώντας τη τεχνολογία εκτίμησης του γονιδίου έχουμε τρεις μελέτες σχετικά με την ανακάλυψη φαρμάκων «στόχων» στο γενετικό υλικό. Οι συγκεκριμένες μελέτες χρησιμοποιούν microarray δεδομένα σε διάφορα ήδη κυττάρων, εστιάζοντας στον τρόπο δράσης ενός φαρμάκου κατά της Fenofibrate (φαινοφιβράτη) στο HUVEC. Η πρώτη μελέτη αφορά την εύρεση οδών σηματοδότησης με τη χρήση πρωτεϊνών που επηρεάζουν τη δράση του Fenofibrate. Η δεύτερη μελέτη σχετίζεται με τον εντοπισμό φαρμάκων με Microarray δεδομένα και η τρίτη με την αξιολόγηση των γονιδιακών δικτύων με τη χρήση PPAR δεδομένων. Τέλος, τα μοριακά δίκτυα δημιουργούνται με τη συλλογή γνώσεων που προέρχονται από βιβλιογραφίες με αποτέλεσμα η δομή τους να είναι ημιτελής, επομένως προτάθηκε η χρήση μιας μεθόδου εξομοίωσης δεδομένων που συνδυάζει μοντέλο προσομοίωσης και δεδομένων για τον αυτόματο προσδιορισμό της δομής του δικτύου.

2. Στην **εύρεση θεραπείας καρκίνου** μέσω μελέτης των γνωρισμάτων του [3]. Ο καρκίνος είναι μια σύνθετη νόσος, η οποία προκαλείται από αλληλεπιδράσεις βιολογικών διεργασιών σε επίπεδο συστήματος και όχι από κάποια υποκείμενη αιτία. Οι διαδικασίες που οδηγούν όλη την ανάπτυξη και την εξέλιξη του καρκίνου έχουν ονομαστεί «τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του καρκίνου» Οι διαδικασίες που είναι υπεύθυνες για τον καρκίνο σε ένα άτομο είναι συχνά δύσκολο να εντοπιστούν και είναι ακόμη πιο δύσκολη η εύρεση θεραπείας. Μέχρι σήμερα γίνονται πολλές προσπάθειες ανάπτυξης αλγορίθμων για τον εντοπισμό των διαδικασιών που οδηγούν στην καρκινογένεση. Επίσης, πολλές καινοτόμες μελέτες βασισμένες σε γραφικά μοντέλα παρέχουν υποθέσεις για τη ρύθμιση ενός γονιδίου, με το Bayesian μοντέλο να είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο. Ωστόσο τα μοντέλα αυτά είναι πολύ ελλιπή για να χειριστούν την πολυπλοκότητα του καρκίνου. Για τη συστηματική παρακολούθηση της εξέλιξης του καρκίνου χρησιμοποιούνται τα Vogelgram που

συνδέουν τις μεταβολές σε ένα καρκινικό κύτταρο με τις μεταλλάξεις που είναι κάθε φορά υπεύθυνες.

3. Στον **εύρωστο έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος** μέσω θορύβων [4]. Η ευρωστία είναι μια σημαντική ιδιότητα που επιτρέπει στο σύμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα να διατηρήσει τη λειτουργία του παρά τα εξωγενή παθογόνα, τους περιβαλλοντικούς θορύβους (εξωτερικοί ήχοι) και τις αβεβαιότητες του συστήματος (εσωτερικοί ήχοι). Με βάση τη θεωρία των στοχαστικών παιχνιδιών, ο εύρωστος έλεγχος παρακολούθησης έχει διαμορφωθεί ως ένα στοχαστικό πρόβλημα minimax για να επιτύχει ένα σύμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα την επιθυμητή χρονική απόκριση που προδιαγράφεται υπό περιβαλλοντικούς θορύβους και άγνωστες αρχικές συνθήκες. Γενικά, ο ισχυρός σχεδιασμός ελέγχου για το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να επιλύσει τη μη γραμμική ανισότητα Hamilton-Jacobi (HJ), η οποία είναι γενικά δύσκολο να επιλυθεί για αυτό το σχέδιο ελέγχου. Με βάση το προτεινόμενο ασαφές σχήμα στοχαστικού παιχνιδιού, ο σχεδιασμός ενός μη γραμμικού δυναμικού εύρωστου προβλήματος ελέγχου αντιστοίχισης για το σύμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα μετατρέπεται για την επίλυση ενός συνόλου ισοδύναμων γραμμικών στοχαστικών προβλημάτων παιχνιδιού. Αυτός ο μετασχηματισμός επιτρέπει μια ευκολότερη προσέγγιση, επιλύοντας ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης με περιορισμούς LMI για ισχυρή σχεδίαση ελέγχου του minimax. Με τη βοήθεια της Εργαλειοθήκης Εύρωστου Ελέγχου της Matlab αντί για το HJ, επιλύονται αυτά τα γραμμικά προβλήματα των στοχαστικών παιχνιδιών αποτελεσματικά. Από τα παραδείγματα προσομοίωσης, ο προτεινόμενος έλεγχος του ανοσοποιητικού συστήματος για το ταίριασμα με το στοχαστικό minimax θα μπορούσε να εντοπίσει την καθορισμένη απόκριση χρόνου αναφοράς με υψηλό ρυθμό, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πιθανή εφαρμογή στον σχεδιασμό του θεραπευτικού φαρμάκου για την επιθυμητή ανοσολογική απόκριση κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου λοίμωξης.

4. Στην **δυναμική βελτιστοποίηση της άμυνας των ξενιστών** [5]. Όταν παθογόνοι παράγοντες επιτίθενται, το ανοσοποιητικό σύστημα των θηλαστικών παράγει ειδικά ανοσοκύτταρα για την καταπολέμηση των εν λόγω παθογόνων. Στο συγκεκριμένο άρθρο, μελετήθηκε το βέλτιστο πρόγραμμα του ξενιστή για την παραγωγή αυτή. Ως βέλτιστη στρατηγική θεωρείται αυτή που ελαχιστοποιεί το συνολικό κόστος, το άθροισμα των βλαβών από παθογόνα και το κόστος από τις χημικές ουσίες των ειδικών ανοσοκυττάρων. Το πρόβλημα λύνεται με τη χρήση της μέγιστης αρχής Pontryagin και δυναμικό προγραμματισμό. Εξετάζεται η επίδραση της χρονικής καθυστέρησης για την δημιουργία πλήρους λειτουργικού ανοσοποιητικού συστήματος ενώ συζητείται και ο ρόλος της μνήμης του ανοσοποιητικού μέσω των αποτελεσμάτων της βέλτιστης ανοσολογικής απόκρισης.

1.Εντοπισμός διαδρομής προορισμού για τα Φάρμακα:

Μία Bayesian Προσέγγιση

(Computational Drug Target Pathway Discovery:

A Bayesian Network Approach) [2]

1.1 Εκτίμηση των δικτύων του γονιδιώματος

Λόγω των προόδων της τεχνολογίας microarray μεγάλο μέρος γονιδιακής έκφρασης έχει μελετηθεί σε διάφορα είδη όπως ανθρώπινα κύτταρα, κύτταρα ασθενειών, κύτταρα με ερεθίσματα κλπ. Η κατασκευή γονιδιακών δικτύων που μας επιτρέπουν να κατανοήσουμε τις σχέσεις μεταξύ βιολογικών μορίων σε κλίμακα γονιδιώματος θεωρείται ένα μείζων πρόβλημα αλλά απολύτως απαραίτητο για τη βιολογία. Αρκετά μαθηματικά μοντέλα, συμπεριλαμβανομένων των δικτύων Boolean, των Bayesian δικτύων, των Gaussian γραφικών μοντέλων κλπ., έχουν προταθεί για γονιδιακά δίκτυα αντίστροφης μηχανικής βασισμένα σε δεδομένα microarray.

Τα Bayesian δίκτυα αναπτύχθηκαν κυρίως στον τομέα της τεχνητής νοημοσύνης, η θεωρία και η μεθοδολογία των οποίων έχει μελετηθεί καλά κυρίως για διακριτά δεδομένα. [6]

Χρησιμοποιώντας την τεχνολογία εκτίμησης γενετικού δικτύου, υπάρχουν τρεις μελέτες όσο αναφορά τον εντοπισμό φαρμάκων “στόχων”. [7]

1.2 Bayesian δίκτυα και μη παραμετρική παλινδρόμηση

Το Bayesian δίκτυο είναι ένα γραφικό μοντέλο που παρέχει μια αναπαράσταση της κοινής πιθανότητας ενός μεγάλου αριθμού τυχαίων μεταβλητών (X_1, \dots, X_p):

$$P_r(X_1, \dots, X_p) = \prod_{j=1}^p \Pr(X_j | Pa(X_j))$$

Ο Friedman λαμβάνοντας υπόψη τα πρότυπα γραμμικής παλινδρόμησης, τα οποία αναλύουν τα δεδομένα έκφρασης γονιδίου ως συνεχείς μεταβλητές, θεώρησε ότι η μη παραμετρική παλινδρόμηση μπορεί να αντιπροσωπευτεί ως:

$$f(x_{i1}, \dots, x_{ip} | G) = \prod_{j=1}^p f_j(x_{ij} | pa(x_j)_i), (i = 1, \dots, n)$$

Επίσης, χρησιμοποιώντας Gaussian noise ένα μοντέλο για τα γονιδιακά δίκτυα που βασίζονται στο Bayesian δίκτυο και στη μη παραμετρική παλινδρόμηση είναι :

$$f_j(x_{ij}|pa(x_j)\theta_j)$$

$$= \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_j^2} \exp E \frac{\left\{x_{ij} - \sum_{k: X_k \in Pa(X_j)} \sum_{a=1}^{M_{jk}} \gamma_{ajk} b_{ajk}(x_{ik})\right\}^2}{2\sigma_j^2}$$

1.3 Δυναμικά Bayesian Δίκτυα και Μη Παραμετρική Παλινδρόμηση

Το δυναμικό δίκτυο των Bayesian αποτελεί επέκταση του δικτύου των Bayesian για την ανάλυση χρονικών δεδομένων .

$$P_r(\mathcal{X}_1:r) = P_r(\mathcal{X}_1) \prod_{t=2}^T \prod_{j=1}^P P_r(x_{tj}|Pa(x_j)_{t-1})$$

Όπως το μοντέλο μη παραμετρικής παλινδρόμησης για τα Bayesian networks, μπορούμε να επεκτείνουμε το μη παραμετρικό μοντέλο παλινδρόμησης ως:

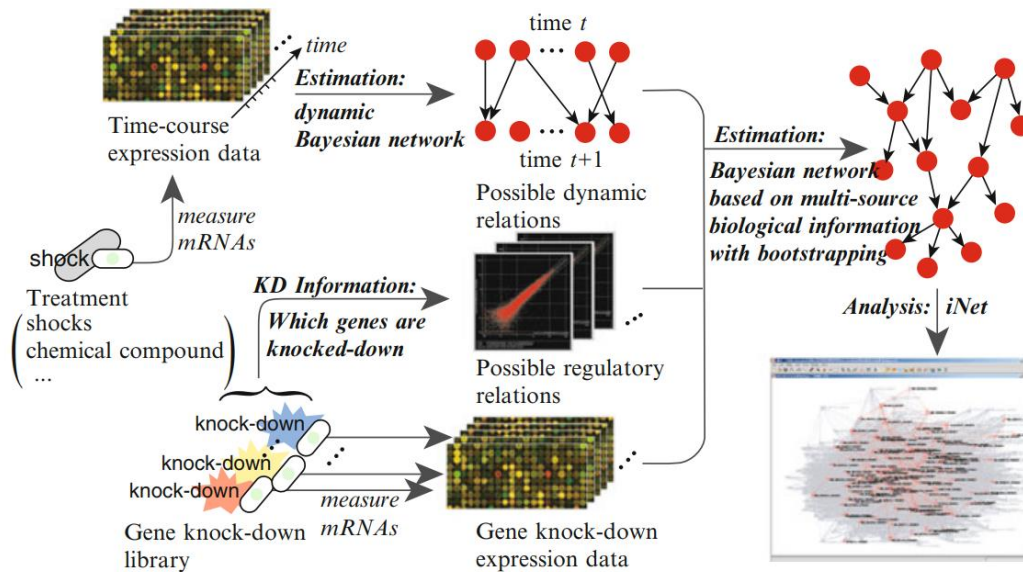
$$x_{tj} = m_j(pa(X_j)_{t-1}) + \varepsilon_{tj}, (t = 2, \dots, T)$$

Σε αυτή τη μελέτη έγινε προσπάθεια εξαγωγής οδών σηματοδότησης που επηρεάζουν έντονα τη δράση του Fenofibrate. Για την εύρεση τέτοιων οδών σηματοδότησης συνδυάσαμε δίκτυα αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη εύρεση εκατομμύριων πιθανών διαδρομών συμπεριλαμβανομένου του VEGF-NRP1-GIPC1-PRKCA-PPAR, που είναι ένα από τις πιο σημαντικές και περιέχει PPAR.

1.4 Εντοπισμός φαρμάκων με Microarray Data of HUVEC χρησιμοποιώντας Fenofibrate:

 Fenofibrate Time-Course Data :

Μετράμε τις χρονικές αποκρίσεις των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων σε 25μM fenofibrate. Τα επίπεδα έκφρασης των 20.469 ανιχνευτών μετρώνται σε έξι χρονικά σημεία (0, 2, 4, 6, 8 και 18 h), όπου 0 είναι το σημείο έναρξης αυτής της παρατήρησης. [8]



Εικόνα 1.1: Επισκόπηση της ανάλυσης για την εύρεση γονιδιακών δικτύων σχετιζόμενων με το fenofibrate.

🌈 Gene Knock-Down Data by siRNA :

Για την εκτίμηση των γενετικών δικτύων, δημιουργήθηκαν 400 γονιδιακά δεδομένα knock-down χρησιμοποιώντας siRNA. Μετράμε 20.469 ανιχνευτές για κάθε knock-down microarray μετά από 24 ώρες μετατόπισης siRNA. Τα knock-down γονίδια είναι κυρίως συντελεστές μεταγραφής και μόρια σηματοδότησης.

Πρόκειται λοιπόν για συνδιασμό Time-Course και Knock-Down δεδομένων όπου βρέθηκε ότι η PPAR (στόχος της fenofibrate) είναι γονίδιο διανομέα με υψηλή συνδετικότητα.

1.5 GDF15: πρωτεΐνη ρυθμιστής

Η τελευταία μελέτη αφορά την περαιτέρω αξιολόγηση των γονιδιακών δικτύων με τη χρήση PPAR δεδομένων. Με αποτέλεσμα να ανακαλυφθεί ότι το GDF15 είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της δράσης των PPAR fenofibrate και ανιχνευτής φαρμάκων “στόχων”.

Είναι απαραίτητη η ανάπτυξη ενός πιο σύνθετου μοντέλου που μπορεί να προσομοιώσει τις αποκρίσεις μοριακών δικτύων έναντι διάφορων εξωτερικών ερεθισμάτων. Επιπλέον λόγω της κατασκευής ελλιπών δομών δικτύου από βιβλιογραφίες προτείνεται η χρήση μιας στατιστικής μεθόδου που ονομάζεται εξομοίωση δεδομένων. Η μέθοδος αυτή συνδυάζει το μοντέλο προσομοίωσης και τα παρατηρούμενα δεδομένα με σκοπό την αυτόματη εκτίμηση παραμέτρων για τον προσδιορισμό της δομής του δικτύου.

Τέλος, θεωρούμε ότι μια στρατηγική μέθοδος που χρησιμοποιεί στατιστική μέθοδο εκτίμησης δικτύου για τον προσδιορισμό της δομής στο δίκτυο, μαθαίνει το μοντέλο προσομοίωσης συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων και των πρωτεϊνών από τη

βιβλιογραφία και εντοπίζει τις βασικές μεταγραφές με αφομοίωση δεδομένων. Έτσι παρέχεται πιο αποτελεσματικός τρόπος για την ανακάλυψη νέων οδών-στόχων φαρμάκων.

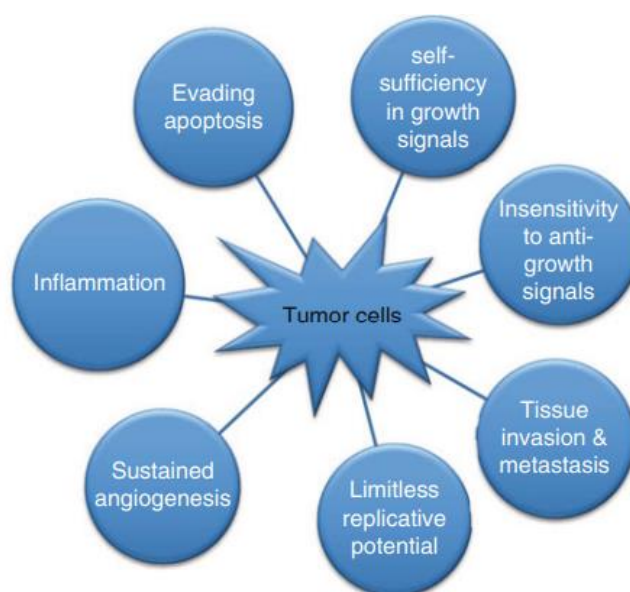
2. Καρκίνος (Cancer Systems Biology) [3]

Το μοντέλο του Bayesian δικτύου εκτός από τη εφαρμογή του για τη μελέτη της γονιδιακής έκφρασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τη μελέτη της προέλευσης του καρκίνου. Μέσω της ενσωμάτωσης γνώσεων των γονιδίων και των διεργασιών τους οδηγούμαστε στο συμπέρασμα των υποκείμενων πηγών δημιουργίας καρκινικών κυττάρων.

2.1 Γνωρίσματα καρκίνου

Ο καρκίνος προκύπτει από μια σειρά συμβάντων, συνήθως μεταλλάξεων, που οδηγούν σε ανεπιθύμητη αύξηση ή απώλεια της πρωτεϊνικής δραστηριότητας. Σε κάθε άτομο, οι μεταλλάξεις που προκαλούν τον καρκίνο διαφέρουν ελαφρώς. Οι διαδικασίες που οδηγούν στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου ονομάζονται “χαρακτηριστικά του καρκίνου”. Στη νέα εποχή της βιοπληροφορικής, έχουν αναπτυχθεί και εφαρμοστεί αρκετές πλατφόρμες μέτρησης για την κατανόηση αυτών των διαδικασιών μεμονωμένα. Ωστόσο ο καρκίνος είναι μια ουσιαστικά περίπλοκη νόσος που επηρεάζει ολόκληρο το βιολογικό σύστημα των ξενιστών. Μελέτες έχουν ανακαλύψει μεταλλάξεις σε περισσότερα από χίλια γονίδια, όμως μόνο ένας περιορισμένος αριθμός αυτών μπορεί να οδηγήσει την ανάπτυξη του καρκίνου. [9]

Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του καρκίνου:

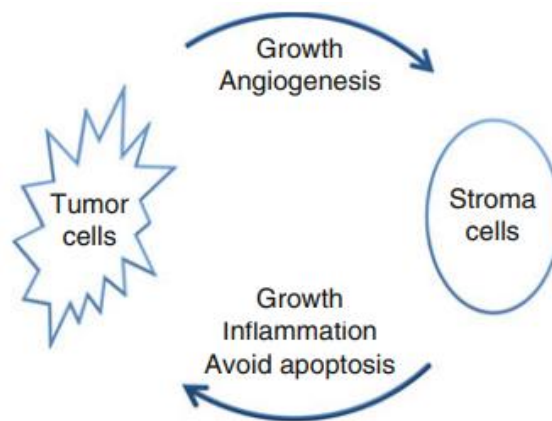


Εικόνα 2.1: Διαγραμματική απεικόνιση γνωρισμάτων του καρκίνου.

1. Το πρώτο γνώρισμα είναι η αποφυγή της απόπτωσης (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος). Περιλαμβάνει την απώλεια της ανταπόκρισης σε σήματα που υποδεικνύουν ότι το κύτταρο πρέπει να αυτοεξαλειφθεί. Ο κύριος ρυθμιστής αυτής της διαδικασίας είναι η πρωτεΐνη p53. [10]
2. Το δεύτερο γνώρισμα αφορά την αυτάρκεια στα σήματα ανάπτυξης. Για παράδειγμα ένας αριθμός καρκίνων περιέχει μεταλλάξεις σε υποδοχείς αυξητικών παραγόντων ή σε υποδοχείς αυξητικών παραγόντων επόμενου σταδίου καθιστώντας τους ενεργούς απουσία αυξητικών σημάτων.
3. Το τρίτο γνώρισμα είναι η έλλειψη ευαισθησίας στα αντιαυξητικά σήματα. Περιλαμβάνει ομάδες πρωτεϊνών που έχουν σχεδιαστεί για τον αποκλεισμό ενεργοποιημένων αυξητικών σημάτων.
4. Το τέταρτο γνώρισμα αφορά τις απεριόριστες δυνατότητες αναπαραγωγής. Περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του ενζύμου telomerase το οποίο επιμηκύνει τα τελομερή στο τέλος των χρωμοσωμάτων.
5. Το πέμπτο γνώρισμα είναι η παρατεταμένη αγγειογένεση, δηλαδή η δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων, η οποία είναι απαραίτητη για τους συμπαγείς όγκους που απαιτούν θρεπτικά συστατικά για να μπορέσουν να συνεχίσουν να αυξάνονται.
6. Το έκτο χαρακτηριστικό είναι η εισβολή στους ιστούς και τη μετάσταση, σχετίζεται με την ανακαίνιση του κυτταρικού περιβάλλοντος και την αποδόμηση των γύρω δομών. Επιτρέποντας, λοιπόν, σε ένα καρκινικό κύτταρο να εγκαταλείψει το αρχικό σημείο και να κυκλοφορήσει βρίσκοντας ένα άλλο για την έναρξη νέου όγκου (μετάσταση).
7. Τέλος, το έβδομο γνώρισμα είναι η φλεγμονή η οποία επιτρέπει την πρόσληψη κυττάρων και χημικών στο σημείο ενός τραύματος που αποτρέπουν το ανοσοποιητικό σύστημα να αποκτήσει θρεπτικά συστατικά για την επούλωση του, με αποτέλεσμα τη δημιουργία καρκίνου. [11]

2.2 Ογκογένεση

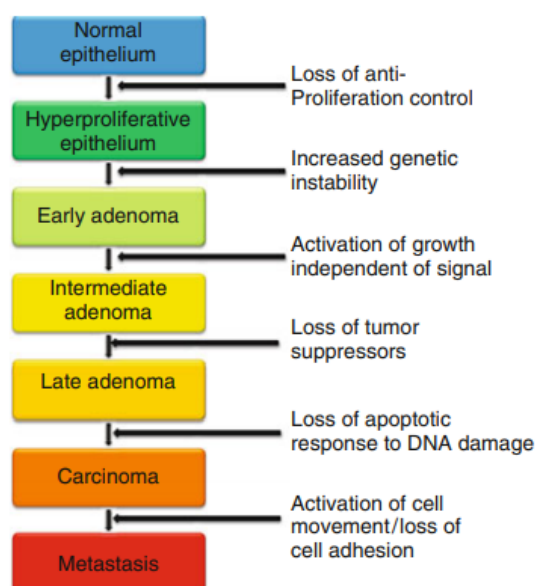
Καθώς τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται δημιουργούν το στρώμα, τα συστατικά του οποίου προάγουν την ογκογένεση και τη μετάσταση. Επίσης ο ρόλος τα κύτταρα του στρώματος στην ογκογένεση οδηγούν στη δημιουργία τραυμάτων τα οποία σε διάφορες αναφορές χαρακτηρίζονται ως «Τραύματα που δεν επουλώνονται».



Εικόνα 2.2: Κύκλος ογκογένεσης

Οι βιολογικές διαδικασίες που προκαλούν καρκινογένεση σε φυσιολογικά κύτταρα μειώνουν την πιστότητα στην κυτταρική αναπαραγωγή προκαλώντας γενετικά ασταθή καρκινικά κύτταρα. Αυτή η γενετική αστάθεια υποκαθιστά τα καρκινικά κύτταρα σε πολυάριθμες μεταλλάξεις κατά την αναπαραγωγή. Στατιστικοί αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται για την επαγωγή μεταλλάξεων που διακρίνουν τα φυσιολογικά από τα καρκινικά δείγματα έχουν βρει πολλές μεταλλάξεις μεταξύ των μελετών, οι περισσότερες από τις οποίες δεν μπορούν να οδηγήσουν στην ογκογένεση. Προς το παρόν, χρησιμοποιούνται για να εξηγήσουν την έναρξη της γενετικής αστάθειας στον καρκίνο, συμπεριλαμβανομένων των μικροπεριβαλλοντικών-ογκολογικών αλληλεπιδράσεων, τη διακοπή της επιδιόρθωσης του DNA, την ακατάλληλη σηματοδότηση και έκφραση καθώς και τη δραστηριότητα του microRNA.

2.3 Vogelgram και εξέλιξη καρκίνου



Εικόνα 2.3: Volgegram διάγραμμα.

Για τη συστηματική παρακολούθηση του καρκίνου, έχουμε ένα σχεδιάγραμμα που ονομάζεται Vogelgram το οποίο συνδέει την ακολουθία των φαινοτυπικών μεταβολών σε ένα εξελισσόμενο καρκινικό κύτταρο με τις συγκεκριμένες μεταλλάξεις που είναι υπεύθυνες για κάθε αλλαγή. [12]

Η αλληλουχία των μεταλλάξεων στον καρκίνο έχει χρησιμοποιηθεί για την αφαίρεση των διαδικασιών μετάλλαξης σε μοντέλα εξίσωσης που προβλέπουν το χρόνο και τον αριθμό των διακριτών μεταλλάξεων που απαιτούνται για την ανάπτυξη του καρκίνου. Τα μοντέλα αυτά παρείχαν σημαντικές πληροφορίες ότι η γενετική αστάθεια είναι πρόδρομος για τη δημιουργία όγκων πιθανώς και υπεύθυνη για την ογκογένεση. Μία άλλη άποψη είναι ότι πρόκειται για σφάλματα στην κυτταρική σηματοδότηση ή για αλλαγές στο DNA που οδηγούν στην εμφάνιση γενετικής αστάθειας.

2.4 Αλγόριθμοι ανάλυσης ανάπτυξης του καρκίνου

Υπάρχουν αρκετές τεχνολογίες μέτρησης που χρησιμοποιούνται για τη διαλεύκανση των βιολογικών διαδικασιών στον καρκίνο, μία από τις πρώτες παγκόσμιες μετρήσεις βιολογικών συστημάτων, οι μικροσυστοιχίες, παρέχουν την πιο κοινή πηγή δεδομένων σε πειράματα διερεύνησης των διαδικασιών στην ανάπτυξη, συντήρηση και μετάσταση όγκων. Επιπλέον, επειδή πολλοί εκδότες απαιτούν όλες οι μετρήσεις από πειράματα μικροσυστοιχιών να αποθηκεύονται στο γονίδιο (GEO) ή ArrayExpress, υπάρχει πληθώρα δημόσιων δεδομένων διαθέσιμων για την ανάπτυξη, δοκιμή και εφαρμογή στατιστικών αλγορίθμων.

Technology	Target	Uses
SNP-chip	SNP variants	Allelic variation
DNA sequencing	DNA variations	Gene mutation, allelic variation
MethylC MS	Methylation sites of DNA	Hypermethylation, gene expression
Methylation arrays	CpG methylation	Hypermethylation, gene expression
Microarrays	mRNA concentration	Gene expression
RT-PCR	mRNA concentration	Gene expression
Exon-Chip	mRNA at exon level	Gene expression, alternative splicing
SAGE	mRNA	Gene expression
ChIP-on-chip, ChIP-Seq	Protein binding to DNA	Transcription factor targeting, gene expression
miRNA arrays	miRNA levels	Gene expression
Mass Spectrometry	Protein concentration, metabolite concentration	Signaling activity, gene expression
Nuclear magnetic resonance spectroscopy	Metabolite concentration	Metabolic flux, enzyme activity
Flow cytometry	Proteins on specific cells	Signaling activity, cell concentrations, heterogeneity

Εικόνα 2.4: Τεχνολογίες μελέτης καρκινικών συστημάτων.

Μετά την προεπεξεργασία και την ολοκλήρωση των μετρήσεων μπορούν να αναλυθούν για να συναχθούν οι βιολογικοί παράγοντες στους οποίους βασίζεται η ανάπτυξη του καρκίνου, η συντήρηση και η μετάσταση. Οι αλγόριθμοι ανάλυσης συνήθως επιδιώκουν την εισαγωγή δεικτών που διακρίνουν τα δείγματα καρκίνου για να προσδιορίσουν τους μηχανισμούς που προκαλούν αυτές τις διαφορές. Οι αλγόριθμοι μπορούν να διαιρεθούν σε αλγόριθμους σύγκρισης κατηγοριών, αλγόριθμους συμπλέγματος, αλγόριθμους αναγνώρισης προτύπων. Επικεντρωνόμαστε όμως σε αλγόριθμους που εφαρμόζονται σε δεδομένα μικροσυστοιχιών, καθώς οι περισσότερες εξελίξεις έχουν συμβεί σε αυτόν τον τομέα.

3.Εύρωστος έλεγχος ανοσοποιητικών συστημάτων υπό θορύβους:

Προσέγγιση στοχαστικού παιχνιδιού

(Robust Control of Immune Systems Under Noises:

Stochastic Game Approach)

3.1 Σύμφυτο και προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα:

Μια δυναμική απόκριση ενός ανοσοποιητικού συστήματος -σύμφυτο και προσαρμοστικό- προκαλείται από μολυσματικά μικρόβια ή θορύβους.

Το σύμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα παρέχει μία τακτική απόκριση, σηματοδοτώντας την παρουσία μη αυτοοργανισμών και ενεργοποιώντας Β κύτταρα για την παραγωγή αντισωμάτων και τη δέσμευση επιτόπιων σημείων των εισβολέων. Τα αντισώματα ταυτοποιούν στόχους -σαρώνουν κύτταρα- και «καταναλώνουν» μικρόβια, μειώνοντάς τα σε μη λειτουργικές μονάδες. Επιπλέον, διεγείρουν την παραγωγή κυτταροκινών, μικρών πρωτεϊνών απόκρισης οξείας φάσης σημαντικών για την κυτταρική σηματοδότηση, που είτε βλάπτουν άμεσα την πλασματική μεμβράνη ενός εισβολέα, είτε προκαλούν τη δεύτερη φάση της ανοσοαπόκρισης. Στη φάση αυτή, τα λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν και δεσμεύουν ένα ξένο αντιγόνο υφίστανται πολλαπλασιασμό και μετατρέπονται σε κλωνοποιημένα κύτταρα μνήμης τα Β-κύτταρα στη συνέχεια διακρίνονται σε κλώνους κυττάρων πλάσματος που παράγουν αντισώματα. [13] Ο ρόλος του σύμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος είναι η προστασία από πολλά εξωκυτταρικά βακτήρια ή ελεύθερους ιούς αλλά δεν δύναται να «καθαρίσει» μικρόβια που διαρρέουν το εσωτερικό των κυττάρων. Το σύμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα πρόκειται για ένα πολύπλοκο σύστημα και αφορά τις σχέσεις του συστήματος με το περιβάλλον που ενσωματώνει ρυθμιστικά μέτρα όπως αντιγόνα, φυσικά ερεθίσματα ή ερεθίσματα στρες. Το περιβάλλον αυτό είναι θορυβώδες λόγω της ποσότητας τέτοιων σημάτων. Ο θόρυβος αυτός αποτελείται από τουλάχιστον δύο στοιχεία:

1. Τον εσωτερικό θόρυβο: οφείλεται στην ανταλλαγή ενός δικτύου μοριακών και κυτταρικών σημάτων που ανήκουν στο ανοσοποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια μιας ανοσολογικής απόκρισης ή της ομοιόστασης του συστήματος. Η έννοια αυτού

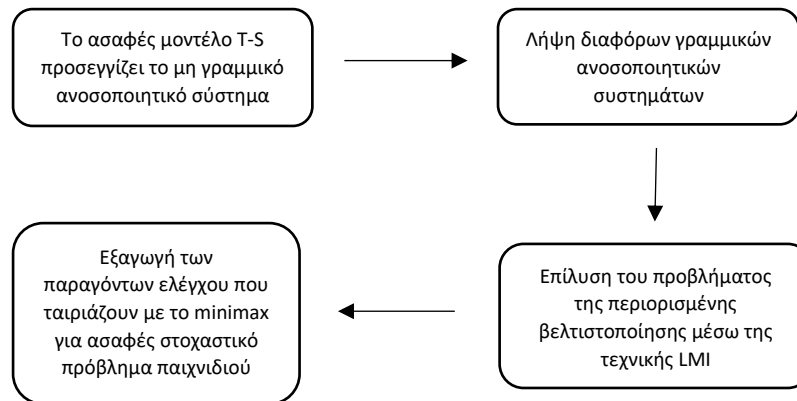
μπορεί να εκληφθεί με βιολογικούς όρου ως κατάσταση υποφλεγμονής που απαιτείται από την ανοσολογική απόκριση να συμβεί.
2. Τον εξωτερικό θόρυβο: πρόκειται για το σύνολο εξωτερικών σημάτων που στοχεύουν το ανοσοποιητικό σύστημα καθ' όλη τη διάρκεια ζωής ενός οργανισμού.

Με την ενεργοποίηση του σύμφυτου συστήματος, το προσαρμοστικό σύστημα παρέχει στρατηγική απόκριση στον εισβολέα παράγοντας προστατευτικά κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα «θυμούνται» συγκεκριμένα αντιγόνα και παράγουν αντισώματα για την αντιμετώπιση αυτών, αναζητώντας επιτόπια αντιγόνων στην επιφάνεια των μολυσμένων κυττάρων. Οι μηχανισμοί του προσαρμοστικού εξαρτώνται από τα Β και Τ-λεμφοκύτταρα και αφιερώνονται αποκλειστικά σε ένα τύπο αντισωμάτων μέσω της κλωνικής επιλογής, κατά την οποία ένα μεμονωμένο κύτταρο Β εκφράζει υποδοχείς ειδικούς στο διακριτό αντιγόνο, οι οποίοι είναι ήδη προσδιορισμένοι πριν το αντίσωμα συναντήσει ποτέ το αντιγόνο. [14] Εν τω μεταξύ, τα φονικά Τ-κύτταρα (κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα) δεσμεύονται σε μολυσμένα κύτταρα και τα σκοτώνουν με την έναρξη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου μέσω της απόπτωσης. Η απόπτωση θεωρείται ζωτικό συστατικό διαφόρων διαδικασιών, όπως στην προκείμενη περίπτωση, ο χημικώς προκαλούμενος θάνατος. [15] Τα βοηθητικά Τ-κύτταρα βοηθού τα Β-κύτταρα που δεν έχουν λάβει θεραπεία να ωριμάσουν σε κύτταρα πλάσματος που παράγουν τον απαραίτητο τύπο αντισωμάτων. Τέλος, δημιουργούνται ανοσοκύτταρα με μνήμη, έτοιμα να ανταποκριθούν γρήγορα εάν εισέλθουν εκ νέου μικρόβια με τα ίδια αντιγόνα.

Τα στοιχεία του σύμφυτου και προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος είναι κοινά και οι μηχανισμοί απόκρισης τους συνδεδεμένοι.

3.2 Σχεδιασμός εύρωστου ελέγχου για τα σύμφυτα ανοσοποιητικά συστήματα
Στην έρευνα που πραγματεύεται το άρθρο, προτείνεται ένας εύρωστος έλεγχος ανοσολογικής απόκρισης με σκοπό την θεραπευτική δράση για να αντιστοιχιστεί στην επιθυμητή ανοσολογική απόκριση υπό αβέβαια εξωγενή παθογόνα, θόρυβο και αβέβαιες αρχικές καταστάσεις. Λόγω αυτής της αβεβαιότητας και προκειμένου να μετριασθούν οι επιζήμιες επιπτώσεις της, οι χειρότερες συνέπειες λαμβάνονται υπόψη στη διαδικασία αντιστοίχισης από την προοπτική του εύρωστου σχεδιασμού, δηλαδή ο προτεινόμενος εύρωστος έλεγχος σχεδιάζεται με_στοχαστική minimax προοπτική αντιστοίχισης που εύκολα μετατρέπεται σε ισοδύναμο δυναμικό πρόβλημα παιχνιδιού: το εξωγενές παθογόνο είναι ο παίχτης που επιδεινώνει το σφάλμα αντιστοίχισης, ενώ ο θεραπευτικός παράγοντας ελέγχου είναι ο παίχτης που το βελτιώνει. Το minimax είναι κανόνας απόφασης που χρησιμοποιείται για ένα σενάριο χειρότερης περίπτωσης (μέγιστη ζημία). [16] Εφόσον το σύμφυτο ανοσοποιητικό είναι κατά πολύ μη γραμμικό, συστήνεται ένα ασαφές μοντέλο, το οποίο θα παρεμβάλλει διάφορα γραμμικά [17] ανοσοποιητικά συστήματα σε διάφορα σημεία λειτουργίας για την προσέγγιση του σύμφυτου ανοσοποιητικού μέσω ομαλών ασαφών συναρτήσεων μελών. Στη συνέχεια, αναπτύσσεται ένα

ασαφές σχήμα δυναμικού παιχνιδιού, έτσι ώστε ο στοχαστικός minimax έλεγχος να επιλύεται από τη μέθοδο γραμμικών στοχαστικών παιχνιδιών, η οποία, στη συνέχεια, διευθετείται από ένα περιορισμένο σχήμα βελτιστοποίησης μέσω της τεχνικής γραμμικής ανισότητας (LMI) με τη βοήθεια της εργαλειοθήκης εύρωστου ελέγχου της Matlab. Καθώς το ασαφές δυναμικό μοντέλο προσεγγίζει οποιοδήποτε μη γραμμικό δυναμικό σύστημα, η προτεινόμενη μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί στον σχεδιασμό εύρωστου ελέγχου οποιουδήποτε μοντέλου ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να είναι ασαφές παρεμβληματικό Takagi-Sugeno (T-S). Τα T-S ασαφές μοντέλα συνίστανται στον καθορισμό του αριθμού των κανόνων, μεταβλητών, ασαφών συνόλων και των λειτουργιών μέλους των κανόνων, καθώς και των μεταβλητών της δομής και των παραμέτρων των επακόλουθων υπομοντέλων. [18] Τέλος, τα παραδείγματα υπολογιστικής προσομοίωσης δίνονται για την απεικόνιση της διαδικασίας σχεδιασμού και για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της προτεινόμενης μεθόδου.



Σχήμα 3.1: σχεδιασμός εύρωστου ελέγχου για τα σύμφυτα ανοσοποιητικά συστήματα.

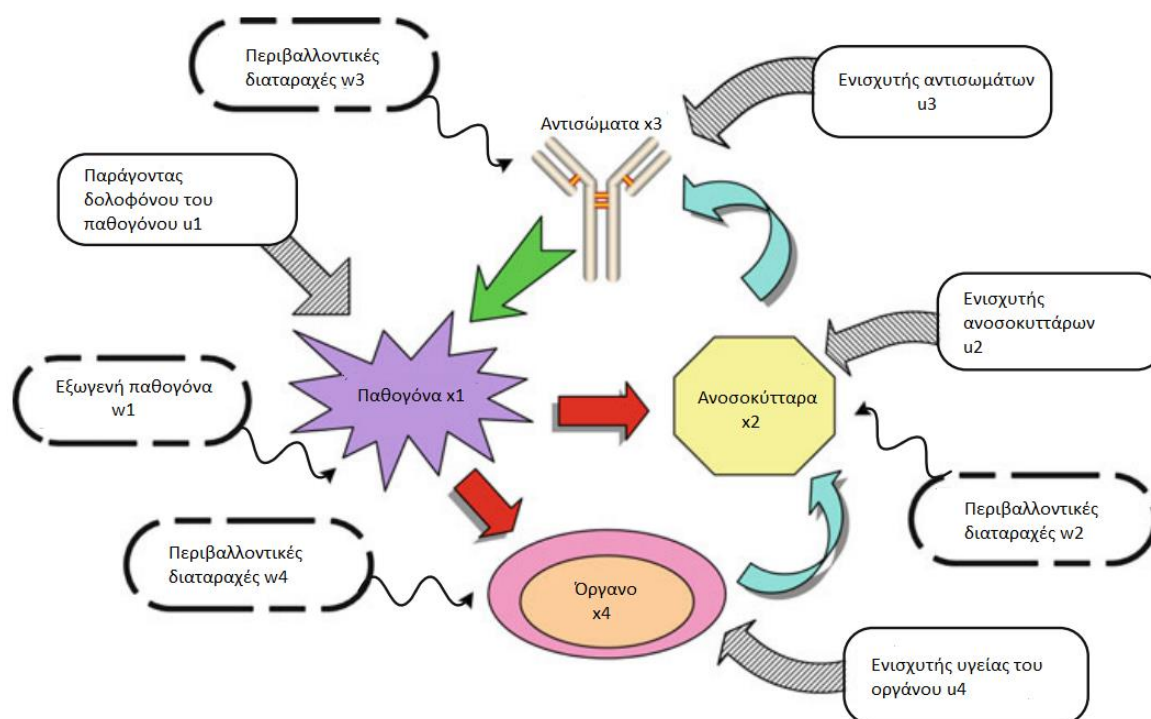
3.3 Μοντέλο σύμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος

Με σκοπό την μελέτη της γενικής πορείας μιας ασθένειας και την αποσαφήνιση ορισμένων παρατηρήσεων, εισάγεται ένα γενικό δυναμικό μοντέλο, οι παράμετροι του οποίου, επιλέχθηκαν για την παραγωγή συστήματος που ανακτάται με φυσικό τρόπο από τις λοιμώξεις παθογόνων ως συνάρτηση των αρχικών παθήσεων. Στο παρακάτω παράδειγμα, οι παράμετροι και οι μονάδες χρόνου είναι αφηρημένες, καθώς δεν προσδιορίζεται συγκεκριμένη ασθένεια:

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= (a_{11} - a_{12}x_3)x_1 + b_1u_1 + d_1w_1 \\
 \dot{x}_2 &= a_{21}(x_4)a_{22}x_1x_3 - a_{23}(x_2 - x_2^*) + b_2u_2 + d_2w_2 \\
 \dot{x}_3 &= a_{31}x_2 - (a_{32} + a_{33}x_1)x_3 + b_3u_3 + d_3w_3 \\
 \dot{x}_4 &= a_{41}x_1 - a_{42}x_4 + b_4u_4 + d_4w_4 \\
 a_{21}(x_4) &= \begin{cases} \cos(\pi x_4), & \leq x_4 \leq 1/2 \\ 0, & 1/2 \leq x_4 \end{cases}
 \end{aligned}$$

x_1	Συγκέντρωση ενός παθογόνου που εκφράζει ένα ειδικό ξένο αντιγόνο
x_2	Συγκέντρωση ανοσοκυττάρων ειδικά για το εξωτερικό αντιγόνο
x_3	Συγκέντρωση αντισωμάτων που συνδέονται με το ξένο αντιγόνο
x_4	Χαρακτηριστικό κατεστραμμένου οργάνου [$x_4 = 0$:υγιές, $x_4 \geq 1$:νεκρό]
u_1	Παράγοντας δολοφόνου του παθογόνου
u_2	Ενισχυτής ανοσοποιητικών κυττάρων
u_3	Ενισχυτής αντισωμάτων
u_4	Παράγοντας επούλωσης οργάνου (ή ενισχυτής υγείας)
w_1	Ποσοστό συνέχισης εισαγωγής εξωγενών παθογόνων (εξωτερικοί θόρυβοι)
w_2	Στοχαστικοί θόρυβοι, μη μοντελοποιημένα σφάλματα και κατάλοιπα (εσωτερικοί θόρυβοι)
$a_{21}(x_4)$	Μη γραμμική συνάρτηση που περιγράφει τη μεσολάβηση της δημιουργίας ανοσοκυττάρων από το κατεστραμμένο όργανο
x_2^*	Τιμή σταθερής ισορροπίας (δεν υπάρχει αντιγόνο)

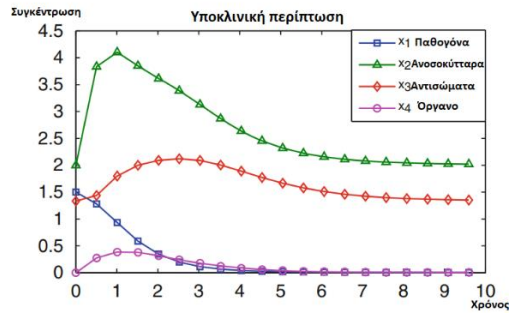
Πίνακας 3.1: Επεξήγηση παραμέτρων.



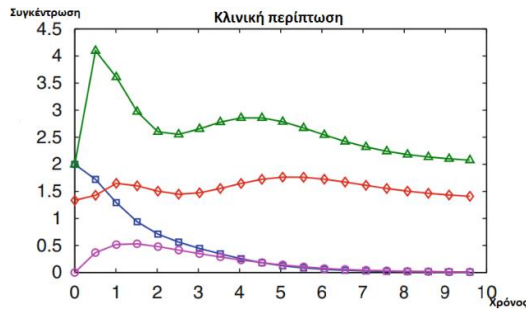
Εικόνα 3.1: Σύμφυτη και ενισχυμένη ανοσολογική απόκριση σε παθογόνο επίθεση υπό εξωγενή παθογόνα και περιβαλλοντικό θόρυβο.

Όπως φαίνεται και στην εικόνα 1, η υγεία των οργάνων μεσολαβεί στην παραγωγή ανοσοκυττάρων. Τα αντισώματα συνδέονται με τα προσκολλώμενα αντιγόνα, σκοτώνοντας έτσι παθογόνα μικρόβια, ενεργοποιώντας τις συμπληρωματικές πρωτεΐνες ή προκαλώντας επίθεση από τα φαγοκυτταρικά κύτταρα. Κάθε στοιχείο υπόκειται σε ανεξάρτητο έλεγχο και νέα μικρόβια ενδέχεται να εισαχθούν στο σύστημα.

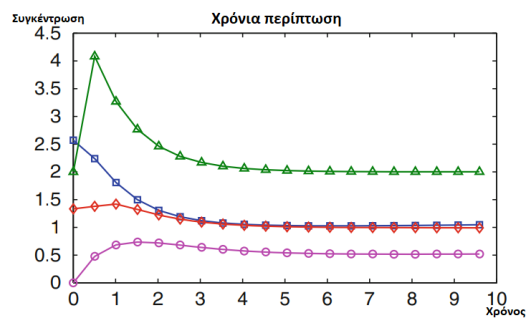
Στις εικόνες 2-5, παρουσιάζονται μη ελεγχόμενες ανταποκρίσεις στα αυξανόμενα επίπεδα της αρχικής συγκέντρωσης παθογόνου στο πλαίσιο υπο-κλινικών, κλινικών, χρόνιων και θανατηφόρων συνθηκών.



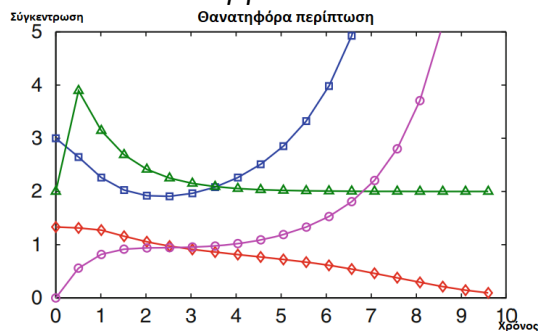
Εικόνα 3.2: Υποκλινική περίπτωση: δεν απαιτεί ιατρική εξέταση.



Εικόνα 3.3: Κλινική περίπτωση: απαιτεί ιατρική εξέταση, αυτοθεραπεία χωρίς παρέμβαση.



Εικόνα 3.4: Χρόνια περίπτωση: η συγκέντρωση παθογόνου σταθεροποιείται σε μη μηδενικές τιμές, η οποία χαρακτηρίζεται από μόνιμα υποβαθμισμένη υγεία των οργάνων.



Εικόνα 3.5: Θανατηφόρα περίπτωση: το όργανο «λήγει» με το x_4 να υπερβαίνει το 1.

Τελικά, ένα πιο γενικό δυναμικό μοντέλο θα μπορούσε να αποτυπωθεί:

$$\dot{x}(t) = f(x(t)) + Bu(t) + Dw(t), \quad x(0) = x_0,$$

όπου $x(t) \in \mathbb{R}^{n \times 1}$ διάνυσμα κατάστασης, $u(t) \in \mathbb{R}^{m \times 1}$ εισροή παραγόντων ελέγχου,

$w(t) \in \mathbb{R}^{n \times 1}$ εξωγενή παθογόνα και περιβαλλοντικοί θόρυβοι ή αβέβαιο διάνυσμα,

$f(x(t))$ όλες οι πιθανές μη γραμμικές αλληλεπιδράσεις στο ανοσοποιητικό

σύστημα, B πίνακας συντελεστών εισόδου των παραγόντων ελέγχου, D μήτρα εσωτερικών ή εξωτερικών συντελεστών θορύβου.

3.4 Εύρωστος Θεραπευτικός έλεγχος ανοσολογικής απόκρισης

Η ιδέα σχεδίασης του παραπάνω μοντέλου είναι ίδια με την ιδέα του μοντέλου προσαρμοστικού ελέγχου (MRAC), το οποίο είναι προσαρμοσμένο ώστε να παρέχει την απαιτούμενη προσαρμογή για την επίτευξη της επιθυμητής απόδοσης του συστήματος. [19] Η επιθυμητή χρονική απόκριση στο: $\dot{x}_r(t) = A_r x_r(t) + r(t)$ είναι η αναφορά μοντέλου στο Astrom και Wittenmark, γνωστό για την προσαρμοστική ανατροφοδότησή του. [20] Η δυσκολία του μοντέλου σχεδιασμού αναφοράς του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ότι όλα τα ανοσοποιητικά συστήματα είναι μη γραμμικά και οι εξωτερικές διαταραχές είναι αβέβαιες. Επομένως, η θεωρία των παιχνιδιών minimax και η ασαφής μέθοδος παρεμβολής χρησιμοποιούνται για την απλοποίηση της διαδικασίας σχεδιασμού του μη γραμμικού προβλήματος σχεδιασμού της MRAC των ανοσοποιητικών συστημάτων.

3.5 Εύρωστος έλεγχος του σύμφυτου ανοσοποιητικού μέσω ασαφούς μεθόδου παρεμβολής

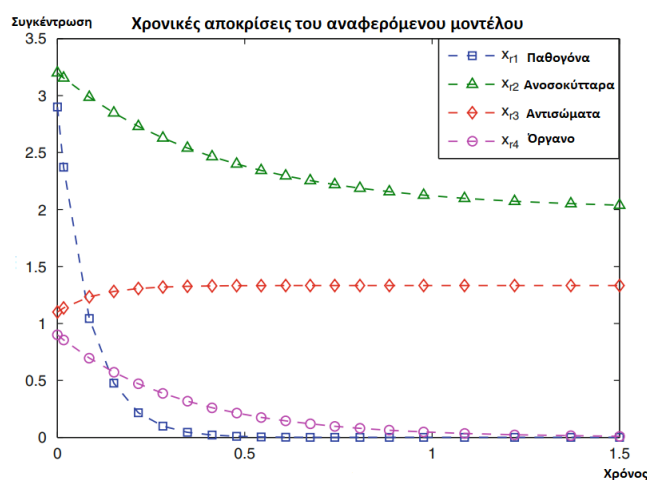
Πρόσφατα, εφαρμόστηκε το μοντέλο T-S ευρέως για την προσέγγιση του μη γραμμικού συστήματος μέσω παρεμβολής αρκετών γραμμικών συστημάτων σε διαφορετικά σημεία λειτουργίας, ώστε το πρόβλημα του μη γραμμικού δυναμικού παιχνιδιού να μετατραπεί σε ασαφές πρόβλημα δυναμικού παιχνιδιού. Με τον τρόπο αυτό το μη γραμμικό HJI που για την επίλυση του απαιτεί αναλογική ογκομετρική εξίσωση ανυσμάτων με ορισμένες πρόσθετες πλευρικές συνθήκες [21] αντικαθίσταται από ένα σύνολο γραμμικών ανισοτήτων μήτρας (LMI) η επίλυση των οποίων είναι αποτελεσματική με ήδη υπάρχον software. [22] Το ασαφές μοντέλο T-S είναι μια αποσπασματική παρεμβολή διαφόρων γραμμικών μοντέλων μέσω των λειτουργιών συμμετοχής. Το ασαφές μοντέλο περιγράφεται από ασαφείς κανόνες IF-THEN και χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του προβλήματος των μη γραμμικών δυναμικών παιχνιδιών για εύρωστο έλεγχο ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή ανοσολογική απόκριση υπό είσοδο εξωγενών παθογόνων και περιβαλλοντικούς θορύβους.

Ουσιαστικά τα βήματα που ακολουθούνται είναι:

1. Σχεδιασμός μοντέλου αναφοράς του ανοσοποιητικού συστήματος.
2. Επιλογή συναρτήσεων μέλους και κατασκευή ασαφών κανόνων εγκατάστασης.
3. Εμφάνιση πινάκων στάθμισης Q και P .
4. Επίλυση της βελτιστοποίησης με περιορισμό LMI.
5. Κατασκευή του ελεγκτή υπό τους χειρότερους θορύβους.

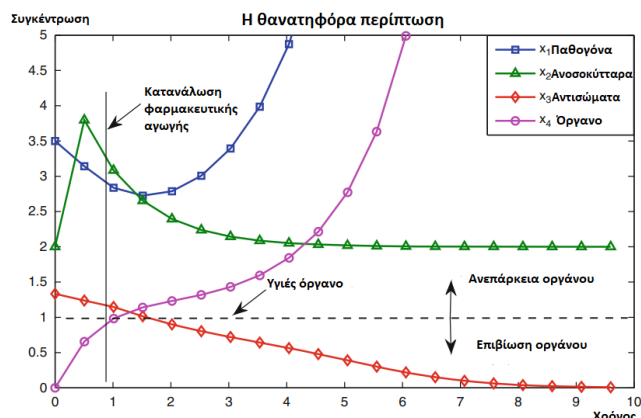
3.6 Υπολογιστική προσομοίωση

Εξετάζοντας το ενδογενές ανοσοποιητικό σύστημα στην εικόνα 1 και τον πίνακα 1, οι άνοσοι ήχοι $w_1 \sim w_4$ θεωρούνται λευκοί θόρυβοι Gauss. Πρόκειται για εξωτερικούς θορύβους που βρίσκονται υπό μολυσματική κατάσταση: τα μικρόβια μολύνουν το όργανο, όχι μόνο με μία αρχική συγκέντρωση αλλά και με την συνεχή εισροή παθογόνων. Για την ευκολία προσομοίωσης, υποτίθεται ότι τα συνεχή παθογόνα που εισάγονται θεωρούνται ως περιβαλλοντικές διαταραχές w_1 . Οι εσωτερικοί θόρυβοι $w_2 \sim w_4$ θεωρούνται ότι έχουν μηδενικό μέσο όρο λευκών θορύβων με τυπικές αποκλίσεις όλες ίσες με 2. Το δυναμικό μοντέλο του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος υπό είσοδο εξωγενών παθογόνων και περιβαλλοντικούς θορύβους ελέγχεται με συνδυασμένο θεραπευτικό έλεγχο. Στο παράδειγμα αυτό, οι θεραπευτικοί έλεγχοι $u_1 \sim u_4$ συνδυάζονται για την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος.



Εικόνα 3.6: το επιθυμητό μοντέλο με τέσσερις επιθυμητές καταστάσεις.

Στη συνέχεια γίνεται προσπάθεια χορήγησης αγωγής ύστερα από περίοδο μόλυνσης από παθογόνα στην θανατηφόρα περίπτωση της εικόνας 5. Η μαύρη κάθετη γραμμή στην εικόνα 7 είναι η κατάλληλη στιγμή για την λήψη φαρμάκων.



Εικόνα 3.7: η θανατηφόρα περίπτωση με την χρήση φαρμάκων.

Ύστερα από τον καθορισμό του επιθυμητού αναφερόμενου μοντέλου, λύνουμε την περιορισμένη βελτιστοποίηση για τον εύρωστο minimax έλεγχο χρησιμοποιώντας την εργαλειοθήκη για εύρωστο έλεγχο της Matlab και τέλος, επιτυγχάνουμε ένα ελάχιστο επίπεδο εξασθένησης θορύβου και μία κοινή θετική συμμετρική μήτρα.

4. Δυναμική βελτιστοποίηση άμυνας των ξενιστών, ανοσολογικής μνήμης και επιπέδων παθογόνων μετά τη μόλυνση στα θηλαστικά
(Dynamic optimization of host defense, immune memory, and post-infection pathogen levels in mammals)

4.1 Συμπεριφορά ανοσοποιητικού

Έστω ότι ένα θηλαστικό δέχεται επίθεση από παθογόνους παράγοντες. Ο οργανισμός πλέον ως ο ξενιστής αναλαμβάνει την παραγωγή ανοσοκυττάρων που θα καταπολεμήσουν τον πολλαπλασιασμό των παθογόνων εντός του σώματος. Το άρθρο 2, εστιάζει στην επίκτητη ανοσία συνοδευόμενη από T-κύτταρα -αφελή, επαγωγικά, μνήμης-, και την επίδραση αυτών στην καταστολή συγκεκριμένου παθογόνου. Για να επιτύχει ένας οργανισμός αμυντικά απέναντι σε ένα παθογόνο, είναι σημαντικό να υπάρξει επαρκής αριθμός ανοσοκυττάρων πριν τα παθογόνα πολλαπλασιαστούν επικίνδυνα. Ωστόσο, η χρονική καθυστέρηση της παραγωγής αυτής είναι προφανής. Κάθε επιλογή άμυνας συνοδεύεται και από κάποιο κόστος, την ενέργεια και τα «υλικά» για το εκάστοτε «προϊόν». Επιπλέον, σημειώνεται και βλάβη στο σώμα του ξενιστή που προκαλείται από ενεργά ανοσοκύτταρα που χρησιμοποιούν ποικίλες τοξικές χημικές ουσίες για την θανάτωση των παθογόνων παραγόντων.

4.2 Βασική διαφορά με την minimax στοχαστική προσέγγιση του άρθρου [4]
Συγκρίνοντας, η ομοιότητα και η διαφορά μεταξύ της στοχαστικής minimax μεθόδου ελέγχου που πραγματοποιήθηκε το άρθρο και αναλύσαμε παραπάνω, και της στοχαστικής μεθόδου βέλτιστου ελέγχου που πραγματοποιείται το άρθρο [5] είναι οι εξής: και στις δύο περιπτώσεις σκοπός είναι η ελαχιστοποίηση του συνολικού κόστους του σχεδιασμού, δηλαδή, το σταθμισμένο άθροισμα των ζημιών που προκαλούνται από παθογόνους παράγοντες και το κόστος που καταβάλλεται από συγκεκριμένα ανοσοκύτταρα. Από την άλλη πλευρά, οι διαφορές έγκεινται στα ακόλουθα:

1. Στην περίπτωση του 1, δίνεται αναφορά επιθυμητού μοντέλου για να παρακολουθείται με τον καλύτερο δυνατό τρόπο η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ στην περίπτωση του 2, σχεδιάζεται ένας βέλτιστος έλεγχος με σκοπό την άμεση ελαχιστοποίηση του κόστους του ανοσοποιητικού.

2. Στην περίπτωση του 2, η επίδραση των εξωτερικών θορύβων δεν λαμβάνεται υπόψη, ενώ στην περίπτωση του 1, η χειρότερη επίπτωση των εξωτερικών θορύβων εξετάζεται και ελαχιστοποιείται μέσω της μεθόδου των στοχαστικών παιχνιδιών Nash.

3. Τέλος, στην περίπτωση του 1, γίνεται χρήση της μεθόδου ασαφούς παρεμβολής, έτσι ώστε η τεχνική των LMI να χρησιμοποιείται για την αποτελεσματική επίλυση του μη γραμμικού προβλήματος βελτιστοποίησης minimax στην διαδικασία σχεδιασμού, ενώ στην περίπτωση 2, αξιοποιούν μια μέθοδο δυναμικού προγραμματισμού για να εξάγουν ένα βέλτιστο χρονοδιάγραμμα που θα επιλύσει το πρόβλημα της μη γραμμικής βελτιστοποίησης των επιπέδων άμυνας των ξενιστών, της ανοσολογικής μνήμης και των παθογόνων ύστερα από μόλυνση σε θηλαστικά.

4.3 Μοντέλο

Η παθογόνος πληθυσμιακή αύξηση υπολογίζεται ως: $dN / dt = (r - aE(t))N(t)$. Η αρχική ποσότητα παθογόνων $N(0) = N_0$. Όταν δεν υπάρχουν συγκεκριμένα ανοσοκύτταρα στο σώμα του ξενιστή, η ποσότητα των παθογόνων αυξάνεται εκθετικά με ρυθμό ανάπτυξης r : το ανοσοποιητικό μπορεί να καταστείλει τον ρυθμό ανάπτυξης των παθογόνων, κατά ποσότητα ανάλογη των συγκεκριμένων ανοσοκυττάρων. Υποθέτουμε ότι δεν υπάρχουν ειδικά ανοσοκύτταρα κατά τη μόλυνση $E(0) = 0$. Η παραγωγή τους υπολογίζεται ως: $dE(t) / dt = b\{fu(t) - E(t)\}$. Ύστερα από τη μόλυνση, το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει συγκεκριμένα ανοσοκύτταρα σε συχνότητα που ποικίλλει με τον χρόνο, ο ρυθμός παραγωγής κυμαίνεται από 0 έως bf . Ο σχετικός ρυθμός παραγωγής έχει ως μέγιστο το 1 όπου ο αριθμός συγκεκριμένων ανοσοκυττάρων σταθεροποιείται στο μέγιστο πλήθος συγκεκριμένων ανοσοκυττάρων f . Δίνοντας έμφαση στην περίπτωση $af - r > 0$, ο μέγιστος αριθμός ανοσοκυττάρων μπορεί να καταστείλει τα παθογόνα. Αν δεν διατηρηθεί αυτή η ανισότητα, ο ρυθμός ανάπτυξης των παθογόνων είναι πάντα θετικός και η αφθονία του τελικά γίνεται απείρως μεγάλη.

t	ο χρόνος από την έναρξη της μόλυνσης
$N(t)$	η ποσότητα παθογόνων στο σώμα του ξενιστή
$E(t)$	ο αριθμός των συγκεκριμένων ανοσοκυττάρων υπεύθυνα για την αντιμετώπιση των παθογόνων μέσω της παραγωγής δραστικών κυττάρων
b	ο ρυθμός αποσύνθεσης συγκεκριμένων ανοσοκυττάρων
$u(t)$	ο σχετικός ρυθμός παραγωγής ειδικών ανοσοκυττάρων, ικανοποιεί $0 \leq u(t) \leq 1$ (για κάθε $t > 0$)

Πίνακας 4.2: Επεξήγηση παραμέτρων.

Το βέλτιστο αμυντικό πρόγραμμα είναι αυτό που ελαχιστοποιεί το συνολικό κόστος -συμπεριλαμβανομένης της βλάβης του ξενιστή μέσω της ίδιας της ανοσολογικής απόκρισης-, και ορίζεται ως

$$\phi = \int_0^{\infty} (wN(t) + cE(t)) \exp(-\delta t) dt \rightarrow \text{minimum},$$

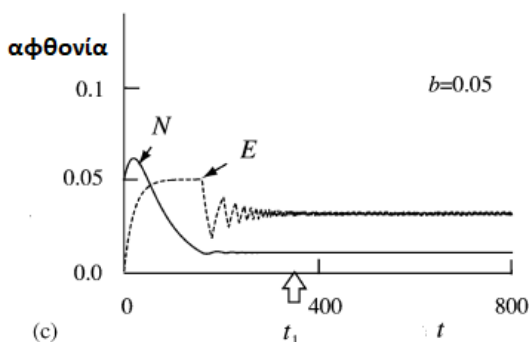
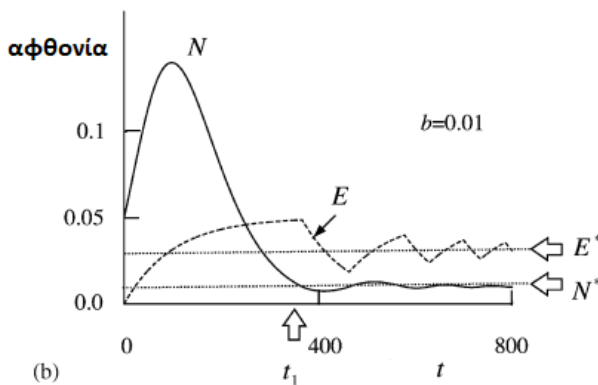
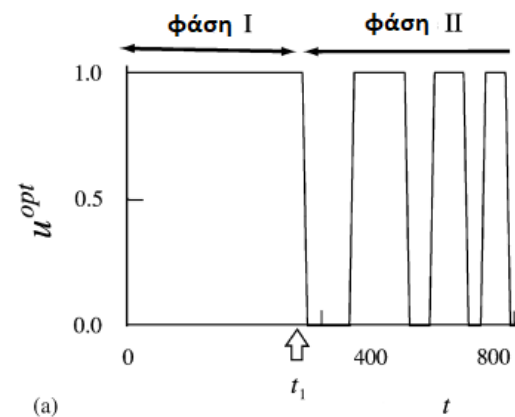
με w και c την τοξικότητα ανά την ποσότητα παθογόνου και την βλάβη ανά το πλήθος των συγκεκριμένων ανοσοκυττάρων και $\exp(-\delta t)$ ένας παράγοντας εξόφλησης

χρόνου. Δηλαδή $wN(t)\exp(-\delta t)$ η βλάβη από το παθογόνο και $cE(t)\exp(-\delta t)$ η βλάβη από τα ανοσοκύτταρα. Ο παράγοντας εξόφλησης χρόνου σημαίνει ότι η επένδυση της ίδιας ποσότητας που πραγματοποιήθηκε σε προγενέστερη ημερομηνία έχει μεγαλύτερο κόστος ή μεγαλύτερη επίδραση στην υγεία του ξενιστή, σε σχέση με την επένδυση που πραγματοποιήθηκε σε μεταγενέστερη ημερομηνία.

4.4 Δυναμικός προγραμματισμός και μέγιστη αρχή Pontryagin

Αρχικά, προσδιορίζεται το βέλτιστο αμυντικό πρόγραμμα αριθμητικά με βάση υπολογισμούς δυναμικού προγραμματισμού. Εξετάζεται το πρόβλημα του πεπερασμένου χρονικού ορίζοντα, στον οποίο η συνάρτηση ελαχιστοποίησης είναι το ολοκλήρωμα από $t=0$ σε T , αντί για $t=0$ σε ∞ . Ύστερα ορίζεται το όριο για μεγάλο T . Αυτό προσδιορίζει το αναμενόμενο κόστος για τον ξενιστή, ύστερα από χρόνο t , υποθέτοντας ότι το σύστημα εφαρμόζει την βέλτιστη δυνατή στρατηγική. Το ολοκλήρωμα που παράγεται τροποποιείται σε ολοκλήρωμα για μικρό χρονικό

διάστημα. Οι ερευνητές δείχνουν ενδιαφέρον για το μοντέλο συνεχούς χρόνου στο οποίο Δt πολύ σύντομη, και χρησιμοποιούν την αριθμητική ανάλυση του διακριτού υπολογισμού δυναμικού προγραμματισμού χρόνου ως ένδειξη της αξίας του συγκεκριμένου ρυθμού παραγωγής ανοσοκυττάρων. Για τη σύγκριση του υπολογισμού του μοντέλου συνεχούς χρόνου με βάση τη μέγιστη αρχή του Pontryagin, υπολογίστηκε ο «κυλιόμενος μέσος όρος» του $\hat{u}(t)$. Με την αύξηση του μήκους του διαστήματος, το αποτέλεσμα του $u^{opt}(t)$ δεν μεταβάλλεται.



Εικόνα 4.1: Το βέλτιστο αμυντικό πρόγραμμα.

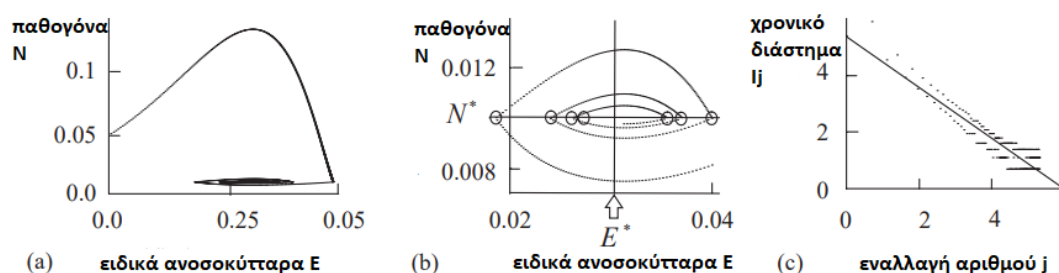
Στα α και c, ο οριζόντιος άξονας είναι ο χρόνος στην οποία στον οποίο η μονάδα χρόνου είναι μία ώρα. Στο α, κατακόρυφος άξονας είναι το $u^{opt}(t)$, ο βέλτιστος

ρυθμός παραγωγής είναι κατά μέσο όρο πάνω από 10 ώρες. Στη φάση I, τα ειδικά ανοσοκύτταρα παράγονται με μέγιστη ταχύτητα ($u^{opt}(t)=1$). Στην φάση II, το $u^{opt}(t)$ εναλλάσσεται ανάμεσα σε 1 και 0. Στα b και c, ο κατακόρυφος άξονας εμφανίζει την ποσότητα του παθογόνου παράγοντα $N(t)$ (συμπαγής γραμμή) και την ποσότητα των ειδικών ανοσοποιητικών κυττάρων $E(t)$ (διακεκομμένη γραμμή). Ο ρυθμός κύκλου εργασιών των ανοσοκυττάρων είναι b) $b=0.01$; c) $b=0.05$. Ο βέλτιστος έλεγχος υπολογίζεται με δυναμικό προγραμματισμό.

Η μέγιστη αρχή Pontryagin χρησιμοποιείται στη βέλτιστη θεωρία ελέγχου για να βρει τον καλύτερο δυνατό έλεγχο για τη λήψη ενός δυναμικού συστήματος από τη μία κατάσταση στην άλλη, ειδικά με την παρουσία περιορισμών για την κατάσταση ή τα στοιχεία ελέγχου εισόδου. [23] Εφαρμόστηκε επιτυχώς στα ιστορικά ζωής χερσαίων φυτών όπως η ισορροπία βλαστών/ρίζας, η χρονική στιγμή μετάβασης από την ανάπτυξη της βλάστησης στην ανάπτυξη της αναπαραγωγής και η χημική άμυνα ως συνάρτηση της ηλικίας των φύλλων. Πιο συγκεκριμένα, με έναρξη τη χαμιλτονιανή που είναι συνάρτηση των μεταβλητών κατάστασης (N, E) και των μεταβλητών συγκατάστασης ($\lambda_N(t), \lambda_E(t)$). Οι μεταβλητές συγκατάστασης υποδεικνύουν την οριακή μείωση του συνολικού κόστους όταν οι αντίστοιχες μεταβλητές κατάστασης μεταβάλλονται κατά μικρό ποσό ανά χρόνο t .

4.5 Βέλτιστο πρόγραμμα ειδικών ανοσοκυττάρων

Στο πρόβλημα του πεπερασμένου χρονικού ορίζοντα υπάρχουν τρεις φάσεις: Φάση I: Αμέσως μετά την μόλυνση, παράγονται ειδικά ανοσοκύτταρα με τη μέγιστη ταχύτητα $u^{opt}(t)=1$. Ο αριθμός αυτών αυξάνεται αρχικά έως ότου κορεσθεί σε μια σταθερά λόγω του ποσοστού διάσπασης που είναι ανάλογο της αφθονίας. Η ποσότητα παθογόνου N μπορεί να αυξηθεί αρχικά επειδή χρειάζεται λίγος χρόνος μέχρι την συσσώρευση των ειδικών ανοσοκυττάρων. Όταν παραχθεί επαρκές πλήθος, τα παθογόνα μειώνονται και όταν φτάσει σε επαρκώς χαμηλό επίπεδο, αρχίζει η φάση II.



Εικόνα 4.2: Πρόβλημα πεπερασμένου χρονικού ορίζοντα.

Φάση II: Τα ειδικά ανοσοκύτταρα αρχίζουν να μειώνονται και η παραγωγή σταματά ($u^{opt}(t)=0$). Αντίστοιχα με την μείωση αυτή, αρχίζει η αύξηση των παθογόνων, όταν αυτά φτάσουν στην τιμή N^* , η ταχύτητα αλλάζει εκ νέου σε 1. Η ταχύτητα εναλλάσσεται ανάμεσα σε 0 και 1. Εν ολίγοις, ο βέλτιστος έλεγχος σε αυτή τη φάση

είναι η ταχύτερη σύγκλιση προς τη μοναδική λύση ελέγχου αλλά λόγω της χρονικής καθυστέρησης του ελέγχου, η ταχύτερη σύγκλιση περιλαμβάνει υπέρβαση.

Φάση III: Προς το τέλος του διαστήματος, ο ξενιστής σταματάει την παραγωγή των ειδικών ανοσοκυττάρων.

Για την μελέτη της εξάρτησης παραμέτρων, αλλάχθηκε μόνο μία παράμετρος, ενώ οι υπόλοιπες παρέμειναν σταθερές:

1. Επίδραση της διάσπασης συγκεκριμένων ανοσοκυττάρων b : όταν το b είναι μεγαλύτερο, τα ειδικά ανοσοκύτταρα αυξάνονται και έρχονται στον κορεσμό νωρίτερα, ενώ τα παθογόνα μειώνονται νωρίτερα, -αυτό δεν επιδρά στα N^* και E^* .
2. Στατική λύση: το N^* αυξάνεται με c και δ , και μειώνεται με α και w . Το E^* αυξάνεται με r και μειώνεται με α και f .
3. Παροδική συμπεριφορά αμέσως μετά τη λοίμωξη: όταν τα α, f , ή w είναι μικρά, τα παθογόνα αυξάνονται ταχύτερα, ενώ όταν τα c ή r είναι μικρά, τα παθογόνα δεν μπορούν να αυξηθούν απότομα. Η παράμετρος δ δεν μεταβάλλει σημαντικά την παροδική πορεία της ποσότητας παθογόνων και ανοσοκυττάρων, αλλά επηρεάζει το N^* .
4. Επίδραση μεγέθους λοίμωξης N_0 : για μικρό N_0 , τα ειδικά ανοσοκύτταρα δεν παράγονται μέχρι να φτάσει το N^* , τότε το βέλτιστο σχέδιο ακολουθεί τη περίπτωση λοίμωξης μεγάλης κλίμακας.

Βιβλιογραφία

- [1] A. Bayat, *Bioinformatics: Science, medicine, and the future*.
- [2] Y. T. H. A. a. S. M. Seiya Imoto, *Computational Drug Target Pathway Discovery: A Bayesian Network Approach*.
- [3] L. V. D. a. M. F. O. Elana J. Fertig, *Cancer Systems Biology*.
- [4] C.-H. C. a. Y.-J. C. Bor-Sen Chen, *Robust Control of Immune Systems Under Noises: Stochastic Game Approach*.
- [5] Y. I. Emi Shudo, *Dynamic optimization of host defense, immune memory, and post-infection pathogen levels in mammals*, Department of Biology, Faculty of Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8581, Japan, Received 3 July 2003; accepted 3 December 2003.
- [6] N. David Ohlssen, *Guidance on the implementation and reporting of a drug*, PSI Pharmaceutical Statistics Journal Club Meeting, 25th November 2014.
- [7] H. W. M. Z. J. M. J. H. M. Hongmei Jiao MD, *Comparative efficacy of ancillary drugs in sevoflurane-related emergence agitation after paediatric adenotonsillectomy: A Bayesian network meta-analysis*, 07 April 2020.
- [8] C. H. L. Y.-H. K. J.-R. N. D.-K. K. J.-H. P. J. H. H. M.-R. L. K.-H. J. I.-K. L. G. R. K. M. S. G.-T. O. J. Y. L. C. H.-S. C. Dipanjan Chanda 1, *Fenofibrate differentially regulates plasminogen activator inhibitor-1 gene expression via adenosine monophosphate-activated protein kinase-dependent induction of orphan nuclear receptor small heterodimer partner*, Hormone Research Center, School of Biological Sciences and Technology, Chonnam National University, Gwangju, Republic of Korea..
- [9] Q. L. Y. M. C. C. J. W. Shanshan Liu¹, *Circular RNAs as novel potential biomarkers for pancreatic cancer*, 1. Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, 2901 Caolang Road, Jinshan District, Shanghai 201508, China..
- [10] K. F. a. M. Kurokawa, *Evading apoptosis in cancer*.
- [11] C. D. Buckley, *Why does chronic inflammation persist: An unexpected role for fibroblasts*.
- [12] *. a. H. Y. Y. Chinthalapally V. Rao¹, *Genomic Instability and Colon Carcinogenesis: From the Perspective of Genes*.
- [13] T. P. W. M. Janeway CA Jr, *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition.*, et al. New York: Garland Science; 2001.
- [14] from <https://bio.libretexts.org/@go/page/11788>). , *Clonal Selection of Antibody-Producing Cells.*, (2021, January 4). Retrieved June 6, 2021,.
- [15] T. Pathol, *Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death.*, 2007; 495-516.

- [16] M. Eppes, *Game Theory – The Minimax Algorithm Explained*, Aug 7, 2019.
- [17] N. N. Z. N. M. R. Maciela, *Nonlinear Fuzzy Identification of Batch Polymerization Processes*, University of Campinas (UNICAMP), Department of Processes and P.
- [18] A. C. Juan Araya, *Optimal Identification of Takagi-Sugeno Fuzzy Models for Nonlinear FDI*, Department of Electrical Engineering, Pontificia Universidad Católica de Chile PO Box 306, Santiago 22, Chile.
- [19] TawandaMushiriabAbigailMahachibCharlesMbohwa, *A Model Reference Adaptive Control (MRAC) System for the Pneumatic Valve of the Bottle Washer in Beverages Using Simulink*, Department of Mechanical Engineering Science, Unive.
- [20] K.J.Åström, *Adaptive Control–A Perspective*Department of Automatic Control,, Lund Institute of Technology, Lund, Sweden.
- [21] Aliyu, *An approach for solving the Hamilton–Jacobi–Isaacs equation (HJIE) in nonlinear control.*, May 2003 M.D.S.
- [22] A. Nemirovski and P. Gahinet, *The projective method for solving linear matrix inequalities*, in Proc. American Control Conference, 1994, pp. 840-844.
- [23] https://en.wikipedia.org/wiki/Pontryagin%27s_maximum_principle).