

Киселев Илья Николаевич

**МОДУЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ
НА ПРИМЕРЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА**

03.01.09 – математическая биология, биоинформатика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Новосибирск – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте вычислительных технологий Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск.

Научный руководитель:

Колпаков Федор Анатольевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биоинформатики.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт вычислительных технологий Сибирского отделения Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Пантелеев Михаил Александрович, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярных механизмов гомеостаза.

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, г. Москва;

Демин Олег Владимирович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник.

Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича”, г. Москва.

Защита состоится 19 декабря 2016 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета Д.002.077.04 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте проблем передачи информации им. А. А. Харкевича Российской академии наук по адресу: 127051, Москва, Большой Каретный переулок, д. 19, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института проблем передачи информации и на сайте www.itpp.ru.

Автореферат разослан “___” _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор



Г. И. Рожкова

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Математическое моделирование сложных биологических систем, таких как сердечно-сосудистая система (ССС) человека, играет важную роль для понимания их внутреннего строения и функционирования. Адекватные математические модели позволяют проводить эксперименты *in silico*, тестировать новые лекарства на моделях, предсказывать поведение в различных условиях (Ventura et al., 2006; Karr et al., 2012; Milligan et al., 2013). Одной из важнейших проблем является исследование механизма регуляции артериального давления, который включает в себя взаимодействие различных органов и тканей человека. На данный момент существует большое количество математических моделей, описывающих ССС человека целиком или ее части на различном уровне абстракции и использующих различный математический аппарат. Существуют глобальные модели, охватывающие практически всю систему, например, (Guyton et al., 1972; Ikeda et al., 1979; Hester et al., 2011), однако им часто не хватает подробного описания отдельных подсистем. Кроме того, из-за сложной структуры и большого объема (до нескольких тысяч переменных) с такими моделями трудно работать и каким-либо образом расширять их.

Модульное моделирование – известный и активно используемый в системной биологии в последние несколько лет подход (Snoep et al., 2006; Fenner et al., 2008; Hernandez et al., 2009; Cooling et al., 2010; Hucka et al., 2013). Он опирается на особенности структуры биологических систем, позволяющие разложить их на подсистемы в соответствии с их функциональной ролью и иерархической организацией. Каждая из таких подсистем может быть смоделирована отдельно. Модель всей системы может быть сконструирована как комбинация более простых математических моделей (модулей). Каждый модуль может быть создан, отлажен отдельно, используя свой собственный формализм, масштаб времени и детализацию. Такой подход делает более явной внутреннюю структуру системы, описывая ее как взаимодействие модулей, и является перспективным для создания сложных моделей, описывающих биологические системы на разных уровнях организации и сложности. Кроме того, данный подход позволяет переиспользовать существующие модели биологических систем и создавать на их основе более сложные модели, вплоть до наиболее полных моделей целых организмов, таких как полная модель физиологии человека (Hunter et al., 2002; Fenner et al., 2008).

Агентное моделирование используется для симуляции работы систем состоящих из автономных, взаимодействующих агентов (Woolridge, 2002). В рамках агентного моделирования формализуются правила, по которым функционируют

агенты, из взаимодействия которых складывается поведение всей системы (Inchiosa and Parker, 2002). Этот метод в основном используется для моделирования систем, поведение которых на глобальном уровне слишком сложно или невозможно формализовать: моделирование социальных процессов (Bonabeau, 2002), фондовых рынков (Chan et al., 1999), предсказание распространения инфекционных заболеваний (Perez and Dragicevic, 2006) и т.д. Метод также хорошо подходит для изучения сложных биологических систем. Автономность агентов делает возможной работу с подмоделями, такими как модели различных органов или клеток, гибкий механизм взаимодействия между агентами позволяет объединять эти подмодели в комплексные модели. Для эффективного переиспользования моделей, важно поддерживать общепринятые стандарты описания моделей. Для биологических моделей таким стандартом де-факто является язык разметки SBML – Systems Biology Markup Language (Hucka et al., 2003).

Таким образом, актуальной задачей является разработка подходов и инструментария для упрощения работы со сложными моделями путем разделения их на связанные подмодели и создания сложных моделей путем объединения различных моделей, разработанных различными авторами с использованием различных математических формализмов.

Цель работы – разработка программного обеспечения для создания модульных иерархических моделей биологических систем, а также численных алгоритмов для расчетов как в случае модулей с одинаковым математическим формализмом, так и в общем случае – на основе принципов агентного моделирования, тестирование разработанного ПО и апробирование на примере создания модульной модели ССС человека.

Для достижения поставленной цели были поставлены и решены следующие задачи:

1. Разработать способ формального описания модульных моделей биологических систем. Разработать нотацию для графического представления таких моделей в виде блочных диаграмм.
2. Для случая, когда все модули используют формализм обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) с мгновенными событиями, разработать алгоритм трансформации модульной модели в модель, использующую тот же самый формализм и пригодную для численных расчетов стандартными методами. Реализовать поддержку формата SBML для модульных моделей.
3. Разработать алгоритм численных расчетов на основе принципов агентного моделирования для случая модульных моделей с различным формализмом

модулей.

4. Реализовать разработанные алгоритмы в виде программного модуля для платформы формального и визуального описания биологических систем BioUML.
5. Протестировать разработанное ПО путем реализации в виде модульных диаграмм моделей различных частей ССС: артериального дерева, почки и сердца. Создать на их основе комплексную модель ССС человека.

Результаты работы, выносимые на защиту.

1. Подход к моделированию сложных систем, включающий формальное описание и визуальное представление моделей в виде модульных диаграмм, алгоритм генерации ОДУ-модели с мгновенными событиями на основе модульной диаграммы в случае, когда все модули содержат ОДУ-модели с мгновенными событиями, и алгоритм численных расчетов на основе принципов агентного моделирования в случае различных математических формализмов модулей.
2. Разработанный на языке Java программный модуль для платформы BioUML для графического представления, создания, редактирования и проведения численных расчетов модульных моделей сложных систем.
3. Комплексная модульная модель ССС человека, способная демонстрировать как долговременные (изменение концентрации различных гормонов в организме), так и кратковременные (биение сердца, ток крови по отдельным сосудам) процессы в системе.

Научная новизна.

1. Разработаны новые подходы к формальному и визуальному описанию биологических систем.
2. Разработан новый алгоритм генерации диаграммы, описывающей ОДУ-модели с мгновенными событиями на основе модульной диаграммы.
3. Впервые создана расширяемая модульная модель ССС человека, включающая подмодели артериального дерева из 55 крупнейших сосудов, сердца и почки, использующие различные математические формализмы и масштабы.
4. Для упрощенной модульной модели, включающей артериальное дерево, проведена процедура персональной настройки параметров и валидация на физиологических данных для 946 человек (Мельников и др. 2012).

Практическая значимость. Созданное в процессе работы программное обеспечение может использоваться для моделирования биологических систем широкого спектра. В данный момент, программное обеспечение **внедрено** и

используется в Институте общей генетики им. Н. И. Вавилова, РАН, Москва, Институте математики им. С. Л. Соболева СО РАН, Новосибирск, что подтверждено актами о внедрении, и Genexplain GMBH, Wolfenbuttel, Germany. Всё описанное программное обеспечение находится в свободном доступе, как часть платформы BioUML, по адресу: <http://www.biouml.org/>. Созданное программное обеспечение было успешно использовано для создания комплексной модульной модели апоптоза [2], объединяющей 9 различных моделей, взятых из литературы и переработанных в 13 модулей. Созданная комплексная модель ССС человека может быть использована для проведения экспериментов *in silico* и для изучения взаимодействия описанных в ней подсистем. Благодаря своей модульной структуре, модель может быть расширена путем добавления новых модулей, описывающих различные органы человека, такие как легкие, печень, поджелудочная железа и т.д. Таким образом, созданная модель может служить основой для создания наиболее полной модели физиологии человека.

Методология исследования опирается на современные информационно-вычислительные технологии, предусматривающие использование адекватных математических моделей изучаемого явления и эффективных вычислительных алгоритмов. Для организации численного моделирования используется аппарат, основанный на теории агентного моделирования, для непосредственных численных расчетов используются алгоритмы на основе методов Эйлера, Адамса и Гира.

Достоверность результатов моделирования подтверждается успешным тестированием алгоритмического и программного инструментария на модельных задачах, а также удовлетворительными результатами сопоставления с результатами расчетов других авторов, с аналитическими и экспериментальными данными, приведенными в литературе, а также с физиологическими показателями для 976 пациентов полученными в НИИ Физиологии и фундаментальной медицины.

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертации были представлены на следующих научных мероприятиях: IX, XI и XII международных конференциях по системной биологии ICSB (Гетеборг, Швеция, 2008; Эдинбург, Шотландия, Великобритания, 2010; Хайдельберг, Германия, 2011); VIII международной конференции по биоинформатике регуляции и структуры геномов и системной биологии BGRS (Новосибирск, 2012); международной конференции по современным проблемам математики, информатики и биоинформатики, посвященной 100-летию со дня рождения член-корреспондента АН СССР Алексея Андреевича Ляпунова (Новосибирск, 2011); школе молодых ученых «Биоинформатика и Системная биология» (Новосибирск, 2012); семинаре «Информационные и вычислительные технологии в медицине» (Новосибирск, 2012, 2013); международный семинаре «From virtual cell to virtual human and virtual patient» (Новосибирск, 2012);

международной конференции по биомедицинской инженерии и компьютерных технологиях SIBIRCON (Новосибирск, 2015). В полном объеме работа докладывалась на объединенном семинаре Института вычислительных технологий СО РАН, Конструкторско-технологического института вычислительной техники СО РАН и Новосибирского государственного университета (руководители семинара: академик РАН Ю. И. Шокин, чл. кор. РАН А. М. Федотов, д.ф.-м.н. С. К. Голушко; Новосибирск, 2012, 2013).

Основные результаты диссертации **опубликованы** в 19 печатных работах [1-19], в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК [1-4], две главы в монографии [6,7], учебное пособие [8] и 11 публикаций в сборниках тезисов международных и всероссийских конференций [9-19],

Личный вклад автора. Результаты, составляющие основное содержание диссертации, получены автором самостоятельно. В совместных работах [1, 7, 8, 12, 13, 15, 16] автор принимал непосредственное участие в создании модульной модели ССС человека и самостоятельно разработал алгоритм численных расчетов на основе принципов агентного моделирования. В работе [2] автор самостоятельно разработал алгоритма автоматической генерации плоской модели на основе модульной модели апоптоза. В работах [3, 4, 18, 19] автор принимал непосредственное участие в разработке процедуры персональной настройки параметров модели и самостоятельно реализовал программу на языке Java для настройки параметров и валидации модели. В работах [6, 9, 10, 11, 14, 15] автор принимал непосредственное участие в разработке программного обеспечения для визуального создания модульных моделей, а также самостоятельно разработал алгоритмы генерации агентных моделей и вычислений.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка сокращений, списка цитируемой литературы из 149 наименований и 5 приложений. Полный объем диссертации составляет 177 страниц, включая 138 страниц текста, 60 рисунков (из них 14 в приложениях) и 22 таблицы (из них 3 в приложениях).

Автор выражает глубокую благодарность и признательность своему научному руководителю к.б.н. Ф. А. Колпакову за постановку задачи и постоянное внимание в ходе выполнения работы, а также благодарит д.ф.-м.н. С. К. Голушко, к.ф.-м.н. Б. В. Семисалова, к.ф.-м.н. Э. А. Бибердорф и Р. Н. Шарипова за ценные критические замечания.

Содержание работы

Во **введении** обоснована актуальность исследования, определены его цели, задачи, предмет и объект, указаны теоретические и методологические предпосылки исследования, названы применяемые методы, раскрыта научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** сделан обзор существующих работ в области исследования. В § 1.1 описаны существующие подходы и стандарты описания биологических систем в виде иерархических (модульных) моделей, а также существующие специализированные программные продукты, поддерживающие данные подходы. В § 1.2 приведено описание принципов агентного моделирования и сделан обзор существующих программных продуктов, поддерживающих его. В § 1.3 приведен краткий обзор моделей ССС человека, описывающих систему целиком или делающих акцент на отдельные подсистемы. Приведены примеры объединения различных моделей ССС человека. В § 1.4 приведены выводы по текущему положению дел в области исследования.

Во **второй главе** описана платформа BioUML – Biological Universal Modeling Language (www.biouml.org), использованная и расширенная в рамках данной работы. В § 2.1 Приведено ее описание и основные особенности. BioUML – это открытая, написанная на языке программирования Java платформа, использующая подход визуального моделирования для формального описания биологических систем. Математическая модель в BioUML описывается графически в виде диаграммы. Каждому элементу диаграммы может соответствовать элемент математической модели (переменная, уравнения и т.д.) и объект из базы данных (белок, РНК и т.д.). В § 2.2 дано описание математических элементов основных типов BioUML-диаграмм, использованных в работе. В § 2.3 описан процесс численных расчетов ОДУ-модели с мгновенными событиями в BioUML. В § 2.4 приведено описание типа диаграмм созданного для одномерной модели артериального дерева (Блохин и др. 2009). Модель описывает течение крови по 55 основным артериям, составляющим бинарное дерево на основе уравнений Навье-Стокса. Система решается методом ортогональной прогонки на каждом временном слое, что требует задания граничных условий. В рамках данной работы реализация данной модели в BioUML была существенно доработана. В § 2.5 описан созданный автором в рамках данной работы тип диаграмм “Модель физиологических процессов” для визуального представления ОДУ-моделей с мгновенными событиями. Основной особенностью диаграмм данного типа являются автоматическая визуализация путей передачи сигналов в модели. В § 2.6

описаны модификации, сделанные автором в механизме обработки мгновенных событий согласно спецификации языка SBML (Hucka et al, 2010). Описаны разработанные автором алгоритмы обработки событий – предварительно и во время численных расчетов. В § 2.7 приведено описание программного пакета CVODE (Hindmarsh et al., 2005). В рамках диссертационной работы пакет был переписан автором с языка программирования C на язык Java и адаптирован к API BioUML. Пакет содержит численные алгоритмы решения задачи Коши для систем ОДУ первого порядка с помощью многошаговых численных схем Адамса. Созданный автором численный решатель JCode является на данный момент стандартным в платформе BioUML. Реализованный решатель, а также механизм обработки событий были протестированы набором SBML-тестов. В результате, как описано в § 2.8, количество пройденных тестов было увеличено с 927 до 1126 (что включает в себя весь набор тестов от 22 мая 2013 года). Результаты тестов доступны по адресу http://www.biouml.org/sbml_tests/overview%203.0.0.html и на сайте SBML по адресу <http://sbml.org/Facilities/Database/Simulator>. В § 2.9 приведены выводы по сделанным в рамках данной работы расширениям возможностей моделирования в BioUML.

Глава 3 посвящена разработанному автором подходу к описанию биологических систем в виде модульных моделей и их визуальному представлению в виде модульных диаграмм. В § 3.1 даны основные определения.

Модуль – это четверка: $M = (\mathcal{X}, \mathcal{I}, \mathcal{O}, \mathcal{C})$, где:

$\mathcal{X} = \{x_1, \dots, x_n\}$ – множество переменных модуля;

$\mathcal{I} \subseteq \mathcal{X}$ – множество **входных** переменных модуля, т.е. переменных, значения которых приходят извне модуля;

$\mathcal{O} \subseteq \mathcal{X}$ – множество **выходных** переменных модуля, т.е. переменных, чьи значения рассчитываются внутри модуля и подаются на выход;

$\mathcal{C} \subseteq \mathcal{X}$ – множество **контактных** переменных модуля, т.е. переменных, значения которых могут изменяться как сигналом снаружи модуля, так и внутри.

Связью между двумя модулями M_1 и M_2 называется установленное соответствие между их переменными. Есть два вида связей. **Направленная связь** $x \xrightarrow{f} y, x \in \mathcal{I}_1, y \in \mathcal{O}_2, f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, означает, что значение переменной x должно определяться в соответствии со значением переменной y . Таким образом, один модуль влияет на другой. **Ненаправленная связь** $x \xleftrightarrow{z} y, x \in \mathcal{C}_1, y \in \mathcal{C}_2$, означает объединение переменных x и y в новую переменную z , называемую **разделяемой**. Её значение может изменяться как модулем M_1 , так и M_2 .

Модульная модель MM это четверка $(\mathcal{M}, \mathcal{DC}, \mathcal{UC}, E)$, где

$\mathcal{M}$ – множество модулей (подмоделей);

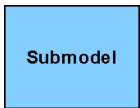
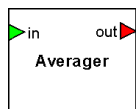
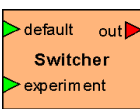
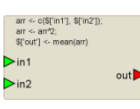
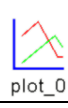
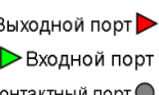
$\mathcal{DC}$ – множество направленных связей между модулями;

$\mathcal{UC}$ – множество ненаправленных связей;

E – **внешняя среда**, определяющая условия, в которых функционируют модули.

Правила построения такой модели запрещают создание циклических направленных связей, множественных направленных связей ведущих к одной и той же переменной. В § 3.2 приведена графическая нотация (см. таблицу 1), разработанная в рамках данной работы для визуального представления модульных моделей.

Таблица 1 – Элементы модульной модели

Обозначение	Описание	$\mathcal{X}, \mathcal{I}, \mathcal{O}, \mathcal{C}$
	Подмодель. Содержит математическую модель какой-либо биологической подсистемы. В том числе может содержать модульную модель.	Определяются свойствами модели.
	Усреднитель. Вычисляет скользящее среднее значение сигнала, поступающего на вход, и подает его на выход.	$\mathcal{X} = \{\text{in}, \text{out}\},$ $\mathcal{I} = \{\text{in}\}, \mathcal{O} = \{\text{out}\},$ $\mathcal{C} = \emptyset.$
	Переключатель. В зависимости от условия выдает на выход одно из двух значений принимаемых на вход.	$\mathcal{X} = \{\text{in1}, \text{in2}, \text{out}\},$ $\mathcal{I} = \{\text{in1}, \text{in2}\},$ $\mathcal{O} = \{\text{out}\}, \mathcal{C} = \emptyset.$
	Скрипт. Выполняет заданный пользователем код. Поддерживаются следующие языки: MATLAB, java-script или R.	Определяются пользователем
	Константа. Подает на выход одно константное значение.	$\mathcal{X} = \{x\}, \mathcal{I} = \mathcal{C} = \emptyset,$ $\mathcal{O} = \mathcal{X}.$
	График. Динамически выводит на график результаты численных расчетов.	$\mathcal{X}$ определяется пользователем, $\mathcal{I} = \mathcal{X},$ $\mathcal{O} = \mathcal{C} = \emptyset.$
	Шина. Элемент, ассоциированный с переменной внешней среды. Может использоваться для установления связей с портами модулей или внешней среды. Несколько шин могут соответствовать одной и той же переменной.	-
	Порт (входной, выходной, контактный). Обозначают входные, выходные и контактные переменные модуля. Каждый порт соответствует одной переменной.	Соответствуют элементам множеств $\mathcal{X}, \mathcal{I}, \mathcal{O}, \mathcal{C}.$
	Связь (направленная, ненаправленная). Соединяют соответствующие порты.	-

В § 3.3 описан алгоритм автоматического создания ОДУ-модели с мгновенными событиями (“плоской” модели) на основе модульной модели. Входом алгоритма является модульная модель, все подмодели представляют собой

математические модели, содержащие системы ОДУ с мгновенными событиями (например, SBML-модели), либо модульные модели, модули которых удовлетворяют этому требованию. Алгоритм выглядит следующим образом:

Шаг 1. Если какой-либо из модулей является модульной моделью, он трансформируется в плоскую модель (алгоритм применяется рекурсивно).

Шаг 2. Каждой переменной каждого модуля устанавливается в соответствие новое имя, уникальное в рамках модульной модели. Таким образом, мы получаем множество неповторяющихся идентификаторов переменных N_x . При необходимости, в дальнейшем мы можем расширить это множество, если нам понадобятся новые переменные. Обозначим установленное соответствие следующим образом $N: \mathcal{X} \rightarrow N_x$, где $\mathcal{X} = \bigcup_{i=1}^n \mathcal{X}_i$, $\mathcal{M} = \{M_1, \dots, M_n\}$, $MM = (\mathcal{M}, DC, UC, E)$.

Шаг 3. Используя содержащиеся в модульной модели связи, генерируется отображение, которое каждой переменной каждого модуля будет сопоставлять строку, описывающую некоторое математическое выражение. Опишем процедуру построения отображения S . Пусть $x \in \mathcal{X}$.

Если для x нет входящей направленной или ненаправленной связи ($\nexists y \in \mathcal{X}: x \leftarrow y \vee x \leftrightarrow y$), то положим $S(x) = N(x)$.

Если $\exists y \in \mathcal{X} x \leftrightarrow y$. Построим цепочку из ненаправленных связей (возможно замкнутую): $x \leftrightarrow y \leftrightarrow \dots \leftrightarrow z$. В такой цепочке выберем одну переменную (пусть это будет x), обозначим ее $Main(x)$. Для всех переменных, участвующих в цепочке, положим: $S(x) = \dots = S(z) = S(Main(x)) = N(Main(x)) = N(x)$.

Пусть теперь $\exists y \in \mathcal{X} x \xleftarrow{p} y$. Положим $S(x) = p(S(y))$. Покажем, что такое определение корректно. В случае, если для y нет других связей или есть ненаправленная связь, значение $S(y) = N(Main(y))$ уже определено. Если для y есть входящая направленная связь $y \xleftarrow{q} z$, то будем применять это правило к z : $S(x) = p(S(y)) = p(q(S(z)))$. Этот процесс гарантировано закончится, т.к. количество переменных в модели конечно и семантические правила запрещают существование циклических и множественных входящих направленных связей. Окончательно, построенное отображение выглядит следующим образом:

$$S(x) = \begin{cases} S(Main(x)), & \exists y \in \mathcal{X}: x \leftrightarrow y, \\ p(S(y)), & \exists y \in \mathcal{X}: x \xleftarrow{p} y, \\ N(x), & \text{иначе.} \end{cases}$$

Шаг 4. К модульной модели применяется рекурсивная процедура, осуществляющая обход модулей и копирование их элементов в новую “плоскую” модель, применяя определенные выше правила замены. При этом уравнения

(присваивание, алгебраическое или дифференциальное), определяющие переменную x т.ч. $S(x) \neq N(x)$ игнорируются. Во всех остальных уравнениях и формулах вхождения имени x заменяются на $S(x)$. Отдельно обрабатываются переменные, связанные ненаправленной связью и определяемые дифференциальными уравнениями. В этом случае создается новое дифференциальное уравнение, чья правая часть представляет собой сумму правых частей исходных уравнений. Таким образом, мы получаем ОДУ-модель, уравнения которой описывают взаимодействие между новыми переменными с именами (не повторяющимися) из множества $N(X)$. В § 3.4 описаны разработанные автором алгоритмы трансформации модульных моделей, описанных в предыдущем параграфе в формат SBML с расширением для иерархических моделей (Smith et al., 2013). Алгоритмы разработаны таким образом, чтобы для следующих моделей результаты численных расчетов совпадали:

- SBML-модель, созданная по правилам, описанным в (Smith et al., 2013), на основе иерархической SBML-модели,
- модель, созданная с помощью алгоритма, описанного в § 3.3, на вход которому подается импортированная в BioUML иерархическая SBML-модель.

Описанные алгоритмы тестировались набором тестов, опубликованным авторами SBML 22 мая 2013 и состоящим из 60 тестов. Результаты тестирования BioUML доступны по адресу http://www.biouml.org/sbml_tests/. Модульные модели, представляющие собой импортированные версии тестовых моделей, доступны в web-версии BioUML.

§ 3.5 посвящен разработанному подходу к численным расчетам на основе принципов агентного моделирования. В пункте 3.5.1 даны основные определения. Формально, агент A – это кортеж (X, J, O, C, X^0, T, F) , где

множества X, J, O, C – определяются также как для модуля;

$X^0 = (x_1^0, \dots, x_n^0)$ – **начальное состояние** агента, которое строится как вектор значений переменных из множества X ;

$T = (t^0, \dots, t^k)$ – **временная сетка** агента, t^0 – время начала работы агента, t^k – время завершения работы агента;

F – функция, осуществляющая **шаг** агента, т.е. переход от одной точки сетки к другой, при этом порождается новое состояние на основе предыдущего:

$X^j = F(X^{j-1}, t^{j-1}, t^j)$, где $X^j = (x_1(t^j), \dots, x_n(t^j))^T$ – **состояние** агента в j -й момент времени, $x_i(t^j) \in \mathbb{R}, i = \overline{1, n}, j = \overline{1, k}$.

В частном случае, когда агент содержит в себе ОДУ-модель, функция F представляет собой интегрирование по времени. Связи между агентами определяются аналогично

связям между моделями. **Агентная модель** определяется аналогично модульной, как $AM = (A, DC, UC, E, T)$, где A – множество агентов, DC , UC – множества направленных и ненаправленных связей между ними, E – внешняя среда, T – временная сетка агентной модели. В **пункте 3.5.2** описана процедура генерации агентной модели на основе модульной диаграммы. В **пункте 3.5.3** приведен алгоритм численных расчетов агентной модели. Важной частью агентной модели является программа-планировщик, который обеспечивает синхронную работу агентов, динамическое возникновение и удаление агентов из модели, и обмен сообщениями между ними, учитывая различие временных шкал. Сообщения, посылаемые агентами, содержат информацию о сделанном шаге и изменении конкретной переменной. Планировщик хранит историю сообщений и по требованию агентов находит значения передаваемых переменных в нужной точке методом линейной интерполяции. Шаг расчетов происходит следующим образом:

1. Планировщик выбирает агента с минимальным текущим временем.
2. Агент получает входящие сообщения от планировщика.
3. Выполняется один шаг выбранного агента.
4. Создаются и отправляются планировщику исходящие сообщения агента.
5. Проверяется условие завершения работы агента. Если оно выполнено, то планировщик больше не может выбрать его для совершения шага.
6. Если все агенты завершили работу, расчеты заканчиваются.

Характер передачи сообщений между агентами определяется заданными между ними связями. В случае направленной связи $x \xrightarrow{p} y$, передача сообщения агенту состоит в присваивании: $y(t^k) = p(x(t^k))$. В случае ненаправленной связи $x \leftrightarrow y$, передача сообщения состоит в прибавлении к текущему значению переменной y приращения переменной x , сделанного с момента предыдущего запроса: $y(t^k) = y(t^k - 0) + x(t^k - 0) - x(t^{k-1})$. Аналогично происходит передача сообщений в обратную сторону: $x(t^k) = x(t^k - 0) + y(t^k - 0) - y(t^{k-1})$. В **пункте 3.5.4** рассмотрен алгоритм численных расчетов в случае, когда агенты содержат системы ОДУ. В этом случае, используя алгоритм из § 3.3, можно создать “плоскую” модель, которой будет соответствовать серия задач Коши. Показано, что результат, полученный с помощью численных расчетов для агентной модели в случае совпадающих временных сеток агентов, соответствует точному решению этой серии задач с локальной погрешностью $o(h^2)$. В случае автономных систем ОДУ, локальная погрешность метода равна сумме локальных погрешностей численных методов, используемых для решения задач каждого из агентов. В § 3.6 кратко описана апробация разработанного подхода и программного обеспечения для создания модульной модели процесса программируемой гибели клетки (апоптоза) [2], состоящей из 13 модулей, основывающихся на 9 ранее опубликованных моделей (рис. 1). По результатам

создания модели была защищена кандидатская диссертация (Кутумова, 2012). Выводы по реализованным концепциям, алгоритмам и программному обеспечению приведены в § 3.7.

Глава 4 посвящена применению описанного выше подхода и созданного программного обеспечения к созданию модульных моделей ССС человека. В § 4.1 описана реализация классической модели, предложенной профессором Гайтоном (Guyton et al., 1972). Модель представляет собой первое глобальное описание процессов в человеческом организме, связанных с кровообращением, и демонстрирует долговременные эффекты регуляции ССС человека со значительной долей почечной регуляции. На основе варианта модели в MATLAB SIMULINK (Kofranek and Rusz, 2010), модель была воссоздана автором в BioUML в виде модульной диаграммы. Реализованная модель состоит из 18 модулей, содержащих 229 переменных, 133 операции присваивания, 39 обыкновенных дифференциальных уравнений.

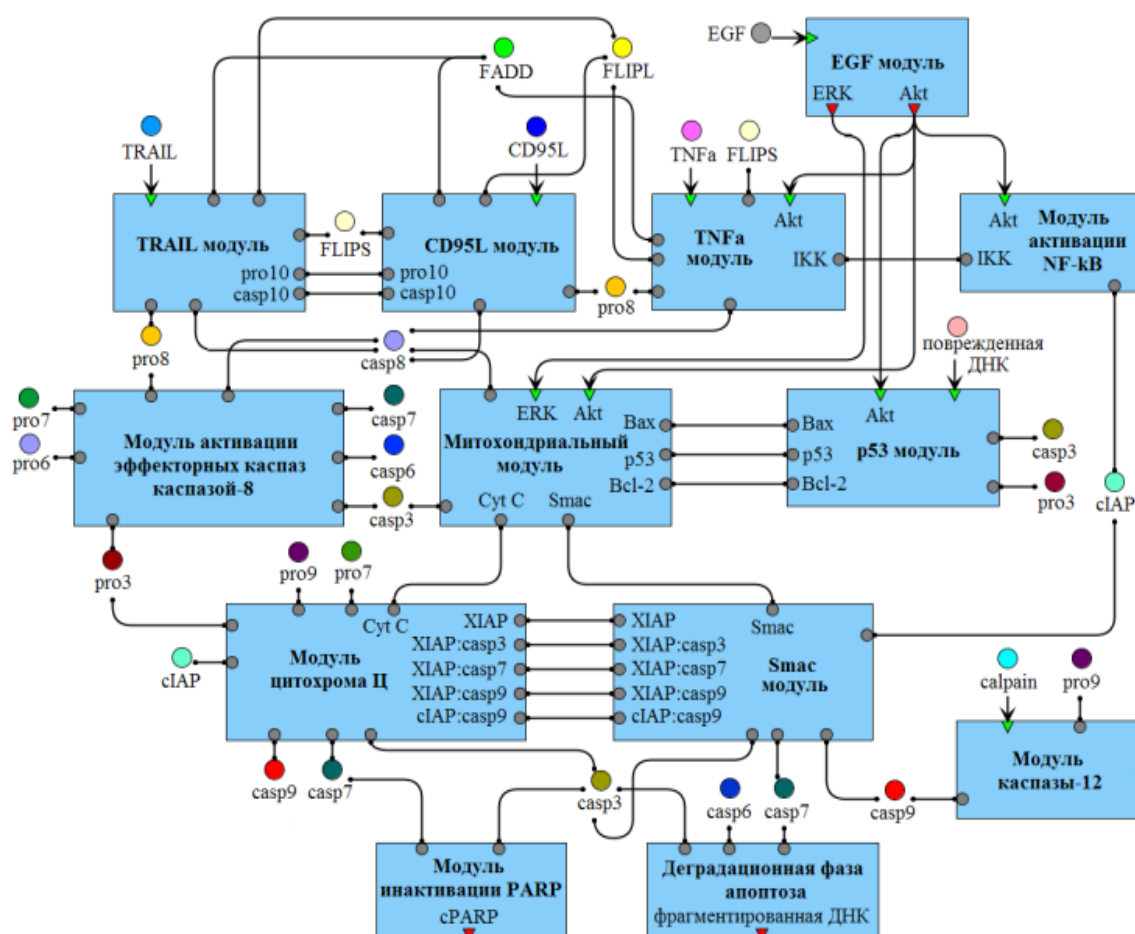


Рисунок 1 – Модульная модель апоптоза [2]

В § 4.2 описано воссоздание в виде модульной диаграммы модели ССС человека (Солодянников, 1994), делающей акцент на кратковременную регуляцию кровообращения. ССС в модели представлена в виде замкнутой системы резервуаров,

включающих в себя (в порядке следования крови по системе): сердце, артериальную систему, капилляры и венозный резервуар. Сердце моделируется как насос, переключающийся между двумя состояниями – систола и диастола. Реализованная в BioUML версия модели включает в себя 58 переменных, 7 дифференциальных уравнений, 14 операций присваивания и 2 мгновенных события, распределенные между 6 модулями (рис. 2).

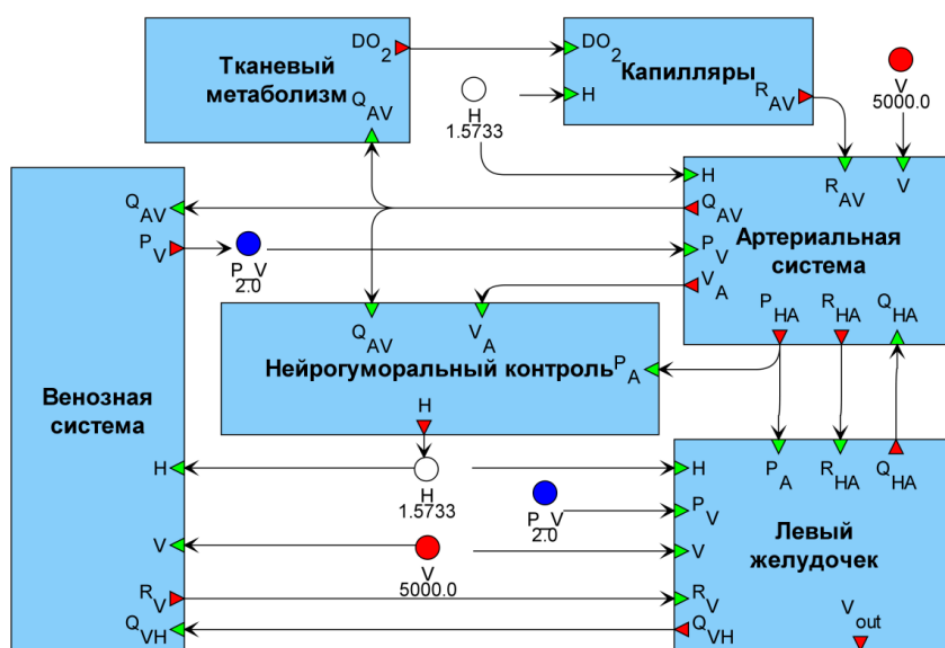


Рисунок 2 – Модель краткосрочной регуляции CCC человека с пульсирующим сердцем (Солодяников, 1994), реализованная в виде модульной диаграммы в BioUML

Основные параметры модели: P_i – давление в i -м резервуаре, V_i – объем крови в i -м резервуаре, Q_{ij} – поток крови из i -го резервуара в j -й, R_{ij} – сопротивляемость кровотоку Q_{ij} , $i, j \in \{A, V, H\}$ (A – артерии, V – вены, H – левый желудочек), DO_2 – кислородный долг, V – общий объем крови в системе, H – нейрогуморальный фактор, V_{out} – сердечный выброс.

В § 4.3 описана модель почечной регуляции. (Karaaslan et al., 2005). Модель во многом основана на классической модели Гайтона, при этом в ней расширена роль почки и упрощены остальные части модели. Реализованная в BioUML версия модели состоит из 6 модулей (рис. 3), содержит 85 переменных, 61 операцию присваивания и 11 обыкновенных дифференциальных уравнений. В § 4.4 приведено описание процесса объединения этих двух моделей в комплексную модель CCC человека. Обе модели имеют одинаковый формализм – системы ОДУ с мгновенными событиями, однако их временные шкалы различаются – секунды и минуты, соответственно. Объединение проводилось поэтапно. Модели были разбиты на связанные функциональные модули, т.е., преобразованы в модульные модели.

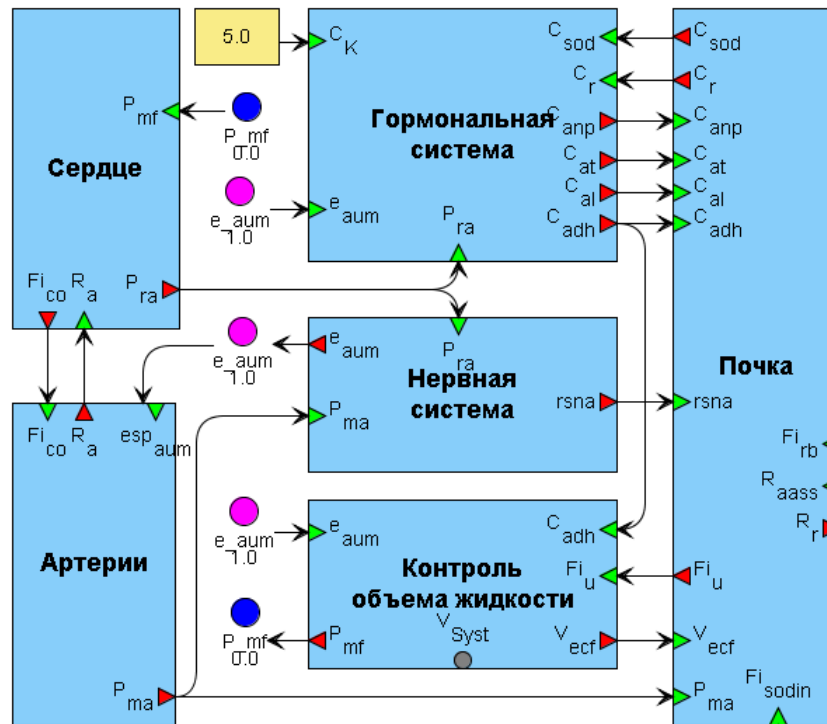


Рисунок 3 – Модель долгосрочной почечной регуляции ССС человека (Karaaslan et al., 2005), реализованная в виде модульной диаграммы в BioUML. Обозначения переменных сохранены

Модули были проанализированы на предмет пересечения описываемых подсистем и соответствия переменных моделей. Были установлены соответствующие связи между модулями. В обеих моделях присутствуют модули описания работы сердца и артерий (см. рис. 2, 3), однако в модели почечной регуляции эти модули содержат усредненные по времени величины, в то время как модель с пульсирующим сердцем содержит более детальное описание этих систем. В свою очередь, модель с почечной регуляцией включает в себя механизм регуляции объема крови на основе водно-солевого баланса и регуляцию кровотока со стороны почечной нервной системы. В соответствии с этими рассуждениями, в комплексной модели были установлены следующие связи:

1. Артериальное давление P_A и сердечный выброс V_{out} из модели с пульсирующим сердцем передаются в модель с почечной регуляцией (после обработки агентами-усреднителями).
2. Объем крови передается из модели с почечной регуляцией в модель сердечных сокращений.

В § 4.5 описан процесс объединения комплексной модели с моделью артериального дерева (Блохин и др., 2009). Артериальная система комплексной модели была заменена на модель артериального дерева. Для этого в модель артериального дерева были добавлены уравнения для расчета интегральных величин:

- общего объема крови артериальной системы $V_A(t) = c_1 \sum_{i=1}^{55} \int_0^{l_i} A_i(t, z) dz,$

- среднего давления в системе,
- суммарного потока крови из не почечных артерий $Q_{AV}(t) = \sum_{i \in \aleph} Q_i(t, l_i)$,
- потока крови из почечных артерий $Q_{AR}(t) = Q_{r1}(t, l_{r1}) + Q_{r2}(t, l_{r2})$.

Здесь p_i – давление в i -м сосуде; Q_i – поток крови в i -м сосуде; A_i – площадь сечения i -го сосуда; l_i – длина i -го сосуда; $r1, r2$ – индексы почечных артерий, $\aleph$ – множество индексов терминальных сосудов (не разветвляющихся на два других), кроме почечных; c_1 – поправочный коэффициент, учитывающий отсутствие малых артерий в модели артериального дерева. Значения этих переменных передаются из модели артериального дерева в остальные модули.

Для проведения численных расчетов в модели артериального дерева задаются следующие граничные условия. Входящий в аорту поток крови устанавливался равным кровотоку из левого желудочка модели сердечных сокращений Q_{HA} . На концах терминальных (не почечных) артерий устанавливается закон фильтрации через пористую среду:

$$Q_1(t, 0) = Q_{HA}(t), \quad Q_i(t, l_i) = \frac{A_i(t, l_i)}{\sum_{j \in \aleph} A_j(t, l_j) R_{AV}} (p_i(t, l_i) - P_V(t)), \quad i \in \aleph,$$

где P_V – давление в венах, R_{AV} – сопротивляемость кровотоку через капилляры – переменные, передаваемые из модели сердечных сокращений. На концах почечных артерий задается краевое условие, использующее значение почечного сопротивления R_r , рассчитываемого в модели почки:

$$Q_{AR}(t) = (R_r(A_{r1}(t, l_{r1}) + A_{r2}(t, l_{r1})))^{-1} (A_{r1}(t, l_{r1})p_{r1}(t, l_{r1}) + A_{r2}(t, l_{r1})p_{r2}(t, l_{r1})).$$

Базовая сопротивляемость афферентных артериол R_{aa-ss} постоянна в модели почечной регуляции. В рамках комплексной модели она рассчитывается в модуле артериального дерева исходя из сопротивляемости почечных артерий:

$$R_{aa-ss} = c_2 \text{Averaged}(r_{r1} + r_{r2}),$$

где c_2 – поправочный коэффициент, введенный для моделирования блока артериол; *Averaged* – скользящее среднее; r_i – сопротивляемость i -го сосуда, усредненная по длине. Также в модель артериального дерева добавлены параметры васкуляризации и влияния нервной системы из модели с почечной регуляции: $R_{HA} = \varepsilon_{aum}/vas R_{HA}^{base}$.

В § 4.6 описано тестирование двух созданных вариантов комплексной модели, которое проводилось как в норме, так и при различных специальных режимах работы. Полный список приведен в таблице 2. Результаты эксперимента с солевой диетой приведены на рис. 5, 6. Результаты эксперимента с пережатием почечной артерии – на рис. 7, 8.

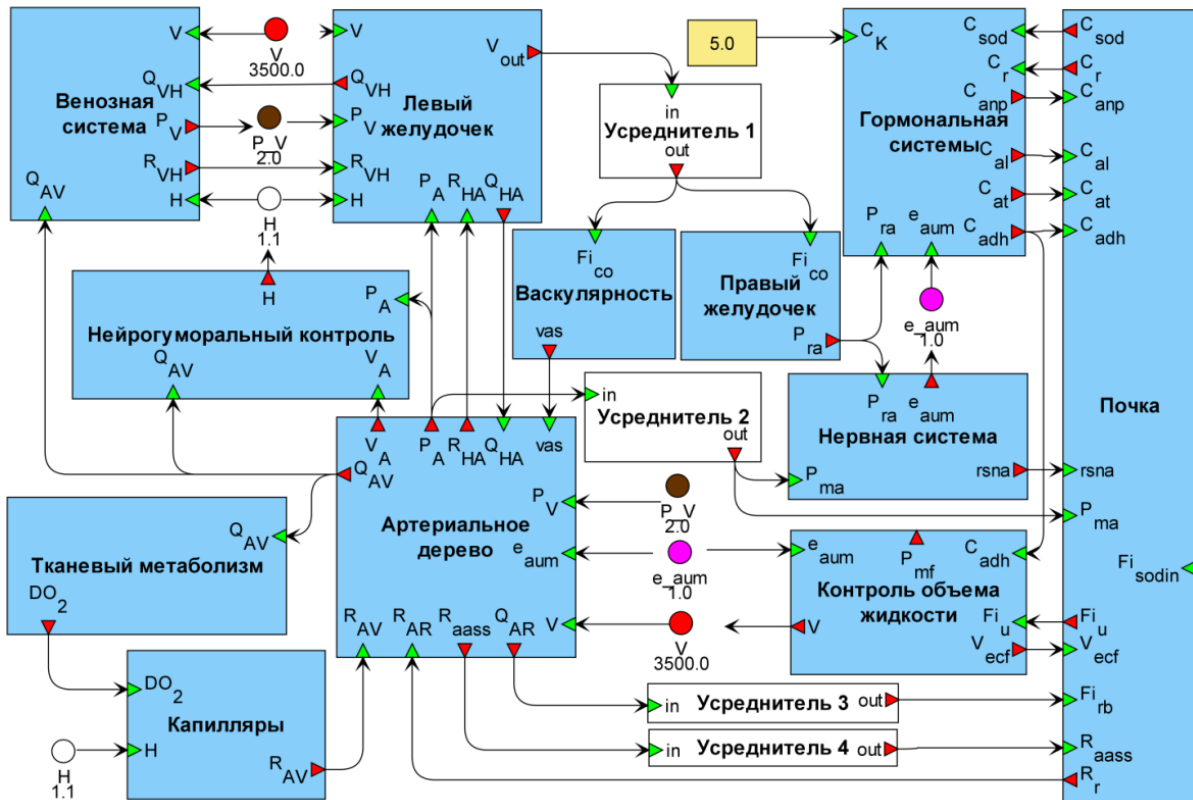


Рисунок 4 – Комплексная модульная модель ССС человека, включающая в себя модули из модели с пульсирующим сердцем, модели долгосрочной почечной регуляции и модуль содержащий модель артериального дерева человека

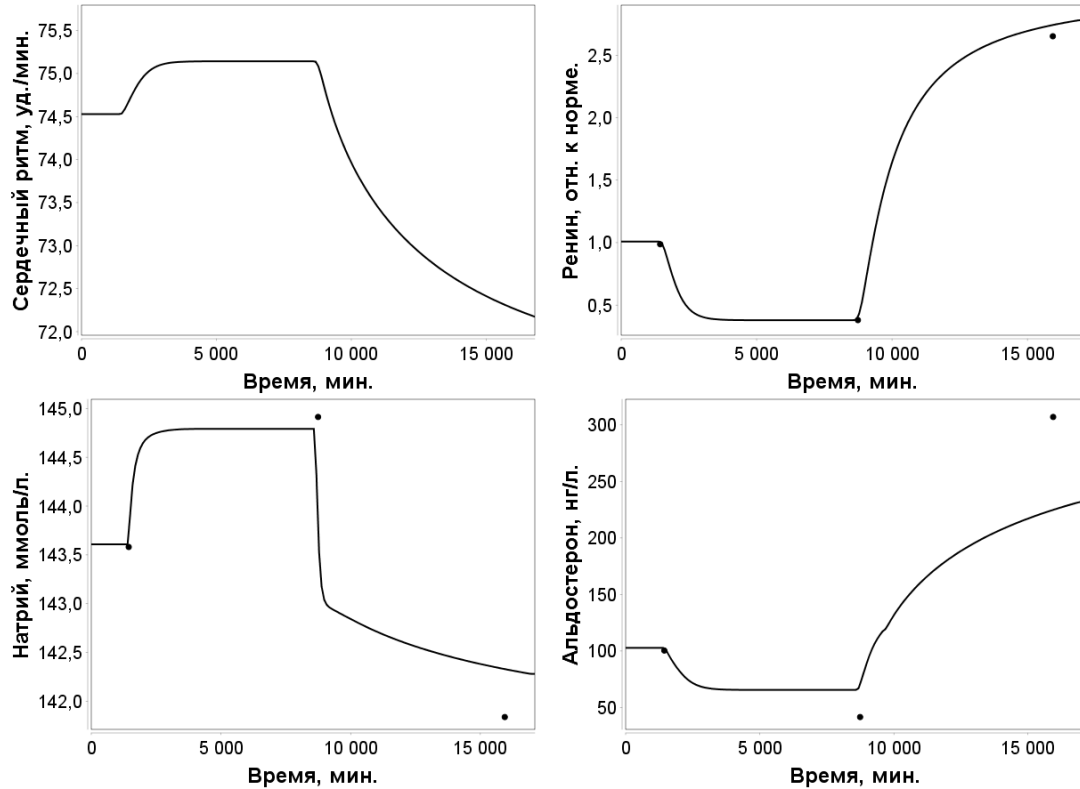


Рисунок 5 – Эксперимент с солевой нагрузкой в комплексной модели без артериального дерева, сравнение с лабораторными данными (обозначены точками) из (Feng et al., 2001)

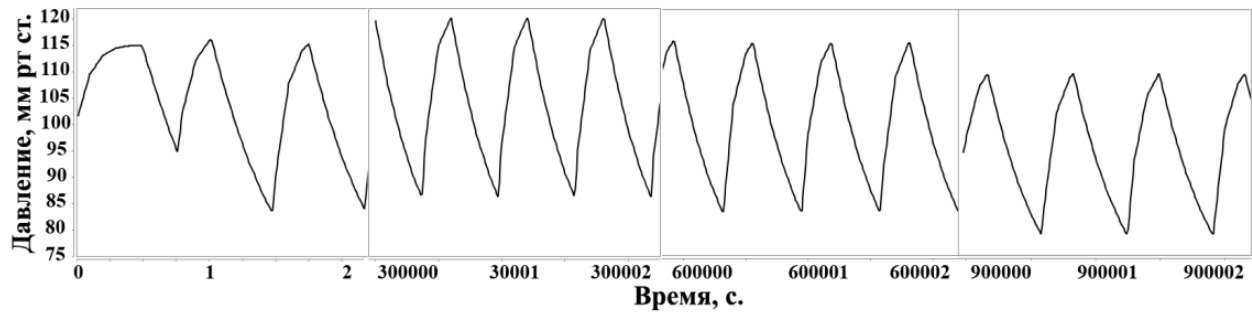


Рисунок 6 – Эксперимент с солевой нагрузкой в комплексной модели без артериального дерева.
Артериальное давление

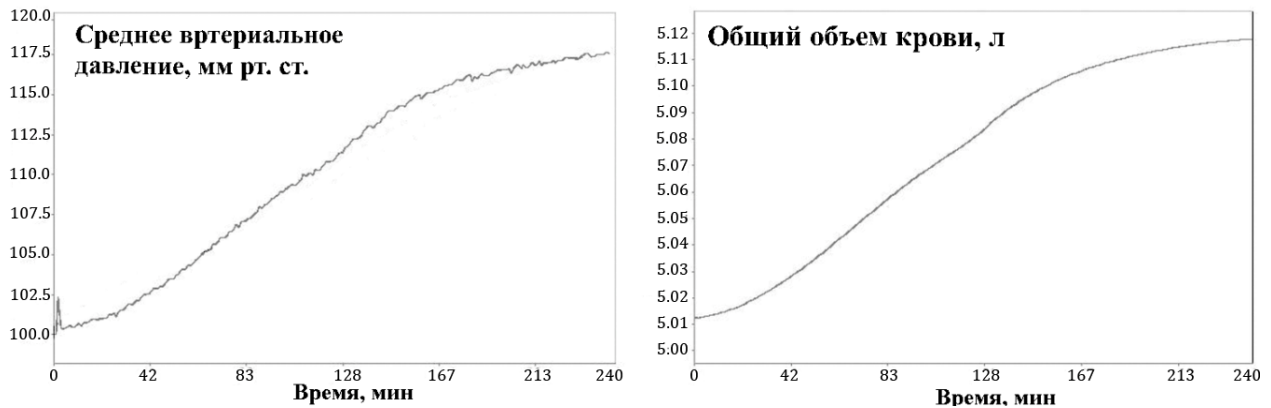


Рисунок 7 – Результаты эксперимента с сужением почечных артерий

Таблица 2 – Тестирование модели, сводная таблица

Название состояния	Управление	Источник данных
Норма	-	Barba et al., 1996, Catt et al., 1969, Elert et al., 2001, Feng et al., 2001, Литвинов, 2004, Delanaye et al., 2012, www.webmd.com .
Изменение солевой диеты (рис. 5, 6)	Потребление соли: $\Phi_{sodin} = \begin{cases} 0.126 \text{ л/м}, & t < 24\text{ч}, \\ 0.2432 \text{ л/м}, & t < 144\text{ч}, \\ 0.0069 \text{ л/м}, & t < 312\text{ч}. \end{cases}$	Feng et al., 2001.
Уменьшение потребления соли	Потребление соли: $\Phi_{sodin} = \begin{cases} 0.126 \text{ л/м}, & t < 24\text{ч}, \\ 0.0475 \text{ л/м}, & t < 144\text{ч}. \end{cases}$	Barba et al., 1996.
Физическая нагрузка	Потребность тканей в кислороде: $Oxygen_{Need} = \begin{cases} 4 \text{ мл/с}, & t < 50 \text{ с}, \\ 16 \text{ мл/с}, & \text{иначе}. \end{cases}$	Солодянников, 1994, Шумаков и др. 1971.
Сужение почечных артерий (рис. 7,8)	Площади сечения почечных артерий A_{r1}, A_{r2} сужаются в два раза по линейному закону в течение двух минут.	-

В пункте 4.6.6 описано применение более простой модульной модели при предсказании давления для пациентов из базы данных (Мельников и др., 2012), которая содержит общие физиологические параметры и параметры четырех сосудов в верхних и нижних конечностях. Используемый в данном пункте вариант модели

содержит модуль артериального дерева и упрощенные модули сердца и капилляров. Построена процедура персональной настройки параметров этой модели на основе наблюдаемых физиологических параметров пациентов, описан процесс экстраполяции данных для 4 сосудов на все дерево из 55 сосудов. Приведены результаты предсказания моделью диастолического и систолического давления в сравнении с экспериментальными данными для 976 человек (таблица 3). При этом на основе персональных параметров пациента (систолическое и диастолическое давления, упругое сопротивление, рост, сердечный ритм) проводилась настройка параметров модели: периферическое сопротивление R , ударный объем SV , сердечный ритм HR , площадь поперечного сечения сосудов A_0 и параметр упругости β .

Таблица 3 – Относительные ошибки и корреляции между рассчитанными и реальными значениями давлений (систолического, диастолического и пульсового) в левой руке (a. brachialis dextra). Индексом *** обозначены корреляции со значением $P\text{-value} < 0.001$

Параметры	Коэффициент корреляции			Средняя относительная ошибка		
	Ps	Pd	Pp	Ps	Pd	Pp
Обучающая группа (556 человек)						
$R A_0 \beta SV HR$	0,784***	0,864***	0,011	0,055	0,208	0,372
$R SV HR$	0,897***	0,925***	-0,070	0,041	0,164	0,283
R	0,810***	0,838***	-0,401***	0,164	0,425	0,210
$A_0 \beta SV HR$	0,007	-0,162***	0,046	0,171	0,126	0,342
Контрольная группа (420 человек)						
$R A_0 \beta SV HR$	0,733***	0,801***	0,111*	0,073	0,199	0,335

Показано, что основную роль в этом предсказании играет параметр периферического сопротивления R . В пункте 4.6.7 сформулированы выводы по тестированию модели. Можно заключить, что созданные модульные модели показывают биологически правдоподобные результаты, согласующиеся с результатами, полученными с помощью исходных моделей, с рядом данных приведенных в литературе, а также с реальными показателями, собранными в НИИ физиологии и фундаментальной медицины. В то же время при указанном способе персональной настройки модель не может адекватно предсказать пульсовое давление. В § 4.7 приведены выводы по созданным моделям сердечно-сосудистой системы человека.

Основные результаты и выводы:

1. Формализовано понятие модульных моделей биологических систем, разработана графическая нотация для их визуального представления.
2. Разработаны алгоритмы для проведения численных расчетов в модульных моделях. В случае с одинаковым формализмом модулей (ОДУ с мгновенными событиями) – алгоритм генерации плоской модели, в общем

- случае – на основе принципов агентного моделирования. Показана корректность работы алгоритмов на наборе тестов для модульных SBML-моделей.
3. Разработаны алгоритмы трансформации модульных моделей в формат SBML и обратно.
 4. Разработан программный модуль для платформы BioUML, позволяющий создавать модульные модели и проводить численные расчеты. Возможности численных расчетов BioUML расширены портированием численного решателя CVODE и расширением поддержки событий в соответствии со спецификацией SBML (уровень 3 версия 1). Показана корректность численных расчетов на наборе тестов для SBML-моделей.
 5. Создана новая модульная модель сердечно-сосудистой системы человека, включающая сердце, артериальное дерево из 55 крупнейших сосудов и регуляцию водно-солевого баланса почкой. Показана адекватность модели на ряде компьютерных экспериментов: диета с повышенным и пониженным потреблением соли, физическая нагрузка, пережатие артерий.
 6. Для персональной настройки параметров модели сердечно-сосудистой системы по экспериментальным данным (база данных "Показатели эластичности артерий и гемодинамики у здоровых и больных людей", 976 человек) разработана ее упрощенная версия. Показано, что такая модель адекватно предсказывает систолическое и диастолическое давление.

Список публикаций по теме диссертации

В рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

1. Киселев И. Н., Семисалов Б. В., Бибердорф Э. А., Шарипов Р. Н., Блохин А. М., Колпаков Ф. А. Модульное моделирование сердечно-сосудистой системы человек. // Математическая биология и биоинформатика. 2012. Т. 7. № 2. С. 703–736.
2. Kutumova E. O., Kiselev I. N., Sharipov R. N., Lavrik I. N., Kolpakov F. A. A modular model of the apoptosis machinery // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2012. V. 736. PP. 235–245.
3. Киселев И. Н., Бибердорф Э. А., Баранов В. И., Комлягина Т. Г., Мельников В. Н., Суворова И. Ю., Кривошеков С. Г., Колпаков Ф. А. Персонализация параметров и валидация модели сердечно-сосудистой системы человека // Математическая биология и биоинформатика. 2015. Т. 10 № 2. С. 526–547.

4. Baranov V. I., Biberdorf E. A., Kiselev I. N., Kolpakov F. A., Komlyagina T. G., Krivoshchekov S. G., Melnikov V. N., Suvorova I. Yu. Patient-specific 1D model of the human cardiovascular system // The Siberian Scientific Medical Journal. 2016 V. 36. PP. 70-79.

В рецензируемых международных журналах

5. Kiselev I. N., Kolpakov F. A. Modular Modeling of Biological Systems // Virtual Biology. 2013. V. 1. № 1. PP. 30–44.

В монографиях

6. Kiselev I. N., Semisalov B. V., Sharipov R. N., Kolpakov F. A. Modular approach to modeling complex biological systems. Circulatory System and Arterial Hypertension: Experimental Investigation, Mathematical and Computer Simulation / Eds. Ivanova L. N., Markel A. L., Blokhin A. M., Mishchenko E. V. Nova Science Publishers, Inc. 2012. PP. 143–154.
7. Kiselev I. N., Semisalov B. V., Sharipov R. N., Kolpakov F. A. Modular modeling of the human cardiovascular system. Circulatory System and Arterial Hypertension: Experimental Investigation, Mathematical and Computer Simulation / Eds. L. N. Ivanova, A. L. Markel, A. M. Blokhin, E. V. Mishchenko. Nova Science Publishers, Inc. 2012. PP. 155–206.

В учебных пособиях

8. Бибердорф Э. А., Блохин Ф. М., Киселев И. Н., Семисалов Б. В., Колпаков Ф. А. Система кровообращения человека – математическое и компьютерное моделирование: учебное пособие. 2015. Новосиб. гос. ун.-т. Новосибирск: РИЦ НГУ. 187 с.

В сборниках тезисов международных и всероссийских конференций

9. Kolpakov F., Tolstykh N., Lapukhov S., Kiselev I., Shadrin A. New possibilities of BioUML workbench // The 9th International Conference on Systems Biology. 2008. P. 194.
10. Kiselev I., Kolpakov F. Agent Based Modeling – Plug-in for BioUML Platform // The 11th International Conference on Systems Biology. 2010. P. 195.
11. Kolpakov F., Tolstykh N., Kutumova E., Kiselev I., Shadrin A., Valeev T., Ryabova A. BioUML – Integrated Platform for Building Virtual Cell and Virtual Physiological Human // The 11th International Conference on Systems Biology. 2010. P. 196.
12. Киселев И. Н., Семисалов Б. В., Бибердорф Э. А., Леонова Т. И., Шарипов Р. Н., Блохин А. М., Колпаков Ф. А. Агентное моделирование сердечно-сосудистой системы человека // Международная конференция

- “Современные проблемы математики, информатики и биоинформатики”, посвященная 100-летию со дня рождения члена-корреспондента АН СССР А.А. Ляпунова. 2011. С. 55.
13. Kiselev I., Semisalov B., Biberdorf E., Leonova T., Sharipov R., Blokhin A., Kolpakov F. Agent-based modeling of the human cardiovascular system // The 12th International Conference on Systems Biology. 2011. P. 156.
 14. Kiselev I., Kutumova E., Sharipov R., Kolpakov F. BioUML Plugin for Modular Modeling // The 12th International Conference on Systems Biology. 2011. P. 229.
 15. Kiselev I. N., Kolpakov F. A. BioUML: Modular modeling of complex biological systems // The 8th International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. 2012. P. 146.
 16. Semisalov B. V., Kiselev I. N., Sharipov R. N., Kolpakov F. A. Computational and analytical aspects of a new complex model describing human cardiovascular system // The 8th International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. 2012. P. 282.
 17. Киселев И. Н. Реконструкция комплексной модели регуляции кровообращения у человека (по Guyton et al., 1972) с применением композиционного подхода в системе BioUML // Международная конференция “Современные проблемы математики, информатики и биоинформатики”, посвященная 100-летию со дня рождения члена-корреспондента АН СССР А. А. Ляпунова. 2011. С. 75.
 18. Kiselev I. N., Biberdorf E. A., Baranov V. I., Komlyagina T. G., Suvorova I. Y., Melnikov V. N., Krivoshchekov S. G., Kolpakov F. A. Patient-specific 1d model of the human cardiovascular system // International Conference on Biomedical Engineering and Computational Technologies (SIBIRCON). 2015. PP. 111–116.
 19. Kiselev I. N., Biberdorf E. A., Baranov V. I., Komlyagina T. G., Suvorova I. Y., Melnikov V. N., Krivoshchekov S. G., Kolpakov F. A. Validation of the human arterial tree model // The 2nd International Conference Mathematical modeling and high performance computing in bioinformatics, biomedicine and biotechnology. 2016. P. 58.