

Opis predloga projekta

LIDIJA MAGDEVSKA

Fakulteta za računalništvo in informatiko

Univerza v Ljubljani

I. OPIS PROBLEMA

Astma spada med najpogostejše kronične pljučne bolezni, njena pogostost pa se še veča, zlasti v razvitejših področjih [1, 2]. Ker zdravila zanjo ne poznamo, smo omejeni na simptomatično zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi, dolgo delujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 in antagonisti levkotrienskih receptorjev [3]. Pri bolnikih z astmo je namreč povečana produkcija cisteinil levkotrienov, ki so vnetni posredniki, zato se za zdravljenje uporabljajo inhibitorji aktivnosti encima 5-lipooksigenaze, kot bolj učinkovit način pa se je izkazala uporaba antagonistov cisteinil levkotrienskih receptorjev tipa 1 [4]. Vpliv nekaterih zdravil na vnetne procese prikazuje slika 1.

II. TEHNIČNA IZVEDBA

Z računalniškega stališča bi bilo zanimivo preučevati zaviranje delovanja receptorjev za cisteinil-levkotriene, saj bi želeli čim manjkrat vplivati na receptor od zunaj, nato pa ustvariti pozitivno povratno zanko, ki bi ohranjala stanje receptorja oziroma preprečevala delovanje levkotrienov, ki povzročajo vnetje. Zaželeno bi bilo, da bi isto vezje inhibiralo tudi delovanje encima 5-LO, saj bi tako nastajalo manj levkotrienov. Zagotoviti je torej treba, da je receptor nenehno zaseden, kar spominja na delovanje računalniškega dinamičnega pomnilnika, kjer moramo poskrbeti, da se kondenzator ne izprazni. Realizirati bi morali torej dinamično shranjevanje, preprečiti pa bi morali, da bi na receptorju zadrževali agonista, ki bi onemogočil vezavo antagonista, ki ga želimo prenesti od zunaj. To lahko zagotovimo z uporabo bistabilnega stikala. Ob zunanjem vplivu pride do preklopa, ki

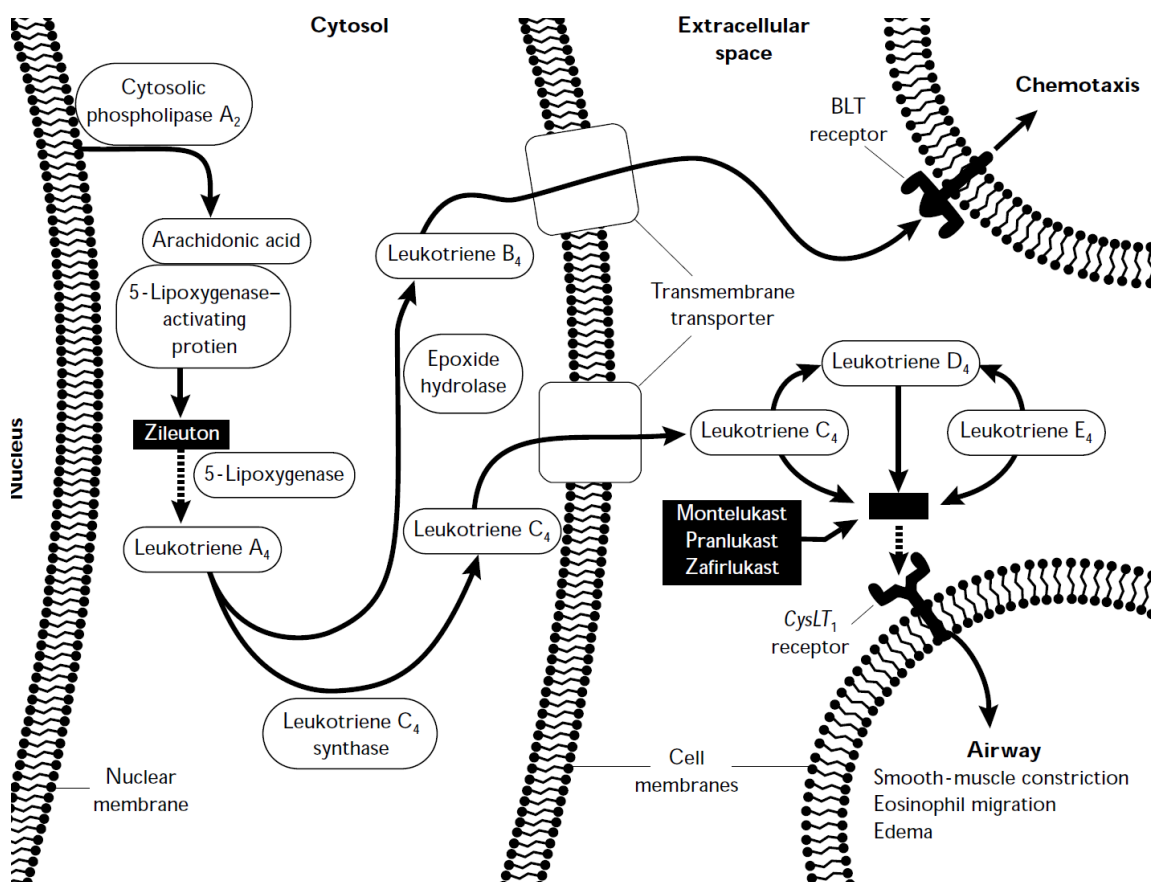
sproži zasedenost receptorja, kadar ni zunanjih vplivov, pa ohranja stanje receptorja. Pri tem bi morali poskrbeti, da kemijske zvrsti, ki so naravno prisotne, ne bi mogle vplivati na preklon stikala. Težava takega pristopa je, da bi morali modificirati vsako celico posebej, zato bi bilo bolje stikalo zapakirati v novo celico, katere funkcija bi bila proizvodnja nekega antagonista levkotrienskih receptorjev.

III. MODELIRANJE

Da bi zmanjšali količino potrebnih poskusov v laboratoriju, je pomembno ustvariti čim boljši model - matematični ali računski. Ta bi namreč omogočil, da bi vnaprej predvideli obnašanje celic. Za modeliranje signalnih poti je na voljo veliko različnih računalniških orodij. Do zdaj sem preizkusila le Pycellator [6] in TinkerCell [7, 8, 9]. Pycellator je Pythonška knjižnica, ki pomaga pri modeliranju tako, da avtomatsko pretvori kemijske reakcije v navadne diferencialne enačbe. Čeprav zna brati in zapisovati datoteke v formatu SBML [10], pa ne podpira vseh njegovih funkcij. TinkerCell je namenjen grajenju bioloških omrežij iz bioloških delov in modulov, ki jih lahko analiziramo s številnimi funkcijami, ki jih orodje podpira, ali z dodatnimi programi. Podpira standard SBOL [11]. Kljub raznolikosti orodij, ki že obstajajo, pa se bo morda med projektom izkazala potreba po razvoju drugačnega programa.

IV. TEHNIČNA PODPORA

Poleg znanstvenega doprinosa k projektu, ki temelji na procesiranju podatkov v bioloških sistemih in izdelovanju modela, ter opravljanju laboratorijskih del, ki ne zahtevajo strokovnega predznanja, lahko celotni ekipi pomagam z



Slika 1: Vnetne procese lahko blokirajo leukotrienski modifikatorji, kortikosteroidi, kromoni, nesteroidna protivnetna zdravila in aspirin, ki vplivajo na kaskado arahidonske kisline v različnih fazah biosinteze vnetnih metabolitov. Številne od teh točk posredovanja omogočajo nadzor vnetnih procesov pri bolnikih s kronično astmo [5].

zagotavljanjem tehnične podpore. To pomeni, da lahko pomagam pri ustvarjanju in oblikovanju wikijs, sodelujem pri izdelavi promocijskega filma in ostalih grafičnih simulacij, ki bodo potrebne pri raziskovanju ali za predstavitev rezultatov.

LITERATURA

- [1] R. R. Fransoo, P. J. Martens, *et al.*, "The rising prevalence of asthma: true increase, diagnostic exchange or diagnostic accuracy?," *Healthcare Policy*, vol. 8, no. 4, p. 27, 2013.
- [2] H.-E. Claesson and S.-E. Dahlén, "Asthma and leukotrienes: antileukotrienes as novel anti-asthmatic drugs," *Journal of internal medicine*, vol. 245, no. 3, pp. 205–227, 1999.
- [3] Y. Li and S. Hua, "Mechanisms of pathogenesis in allergic asthma: Role of interleukin-23," *Respirology*, vol. 19, no. 5, pp. 663–669, 2014.
- [4] H. Bisgaard, "Pathophysiology of the cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene receptor antagonists in asthma," *Allergy*, vol. 56, no. s66, pp. 7–11, 2001.
- [5] P. E. Korenblat, "The role of cysteinyl leukotriene receptor antagonists

- in asthma therapy," *Hospital Physician*, vol. 36, pp. 50–66, 2000.
- [6] B. E. Shapiro and E. Mjolsness, "Pycellator: an arrow-based reaction-like modelling language for biological simulations," *Bioinformatics*, p. btv596, 2015.
- [7] D. Chandran, F. T. Bergmann, and H. M. Sauro, "Computer-aided design of biological circuits using TinkerCell," *Bioengineered bugs*, vol. 1, no. 4, pp. 276–283, 2010.
- [8] D. Chandran and H. M. Sauro, "Hierarchical modeling for synthetic biology," *ACS synthetic biology*, vol. 1, no. 8, pp. 353–364, 2012.
- [9] D. Chandran, F. T. Bergmann, and H. M. Sauro, "TinkerCell: modular CAD tool for synthetic biology," *Journal of biological engineering*, vol. 3, no. 1, p. 1, 2009.
- [10] M. Hucka, A. Finney, and N. Le Novère, "Systems biology markup language (SBML) level 2: structures and facilities for model definitions," 2006.
- [11] M. Galdzicki, K. P. Clancy, E. Oberortner, M. Pocock, J. Y. Quinn, C. A. Rodriguez, N. Roehner, M. L. Wilson, L. Adam, J. C. Anderson, *et al.*, "The Synthetic Biology Open Language (SBOL) provides a community standard for communicating designs in synthetic biology," *Nature biotechnology*, vol. 32, no. 6, pp. 545–550, 2014.