

ФИЗИКА ОТКРЫТЫХ СИСТЕМ: ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ СТРЕССОРОВ НА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНУЮ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ¹

Аннотация. Технологии физики открытых систем применены для генерации системного знания об изменении активности генов при воздействии химических стрессоров. Системное знание автоматически сгенерировано на основе геномных данных, полученных на базе технологии микрочипов. Системное знание использовано для научного понимания и рационального объяснения закономерных изменений активности генов в зависимости от образца биоматериала, вида и концентрации химиката, временной серии экспериментов.

Ключевые слова: технологии генерации знания, системное знание, микрочипы, экспрессия генов.

ВВЕДЕНИЕ

Физика открытых систем (ФОС) предложила свой подход к исследованию открытых природных, гуманитарных и антропогенных систем с позиций холизма в их естественных масштабах и реальной сложности [1, 2]. Идеи и методы ФОС воплощены в новых информационных технологиях генерации системного знания.

Технологии ФОС генерируют системное знание, исходя из эмпирических данных, и обеспечивают его применение с целью:

- рационального объяснения эффектов воздействия различных химических стрессоров;
- научного понимания эффектов воздействия токсичных веществ на биологические системы;
- выявления генетических маркеров негативного воздействия ядов;
- идентификации потенциальных опасностей;
- повышения точности и эффективности оценок риска здоровью при химических воздействиях.

В настоящей статье для конкретных задач генетической токсикологии методами ФОС получены научные реконструкции профилей экспрессии генов, раскрывающие закономерные взаимосвязи между экспрессией генов и концентрацией химиката с учетом параметра времени [3]. Реконструкции профилей экспрессии генов непосредственно отвечают на следующие вопросы:

- какие гены закономерным образом изменяют свою активность при воздействии химиката?
- какие гены и как (одинаковым или различным образом) реагируют на воздействие разных химических веществ?
- какой вид имеет профиль экспрессии каждого активного гена?
- каковы паттерны экспрессии генов с учетом концентрации химиката и моментов временной серии?
- при какой минимальной дозе химиката ген реагирует на химическое воздействие?

Множественность и разнообразие эффектов воздействия токсичных стрессоров проявляют высокую гетерогенность биосистем, скрытую в геномных данных. Выявленные с помощью ФОС закономерности детерминированы раскрытыми и объясненными внутрисистемными механизмами, формирующими состояния изучаемых систем.

¹ Статья подготовлена при поддержке гранта ISTC № 3476p (2006–2011 гг.) “Unified Method of State Space Modeling of Biological Systems”.

1. СЛОЖНОСТЬ АНАЛИЗА ГЕНОМНЫХ ДАННЫХ

Ответ биосистем на химическое воздействие рассматривается как результат согласования множественных внутрисистемных процессов, влияющих на изменение активности генов. Эти процессы по-разному реализуются в каждом биообъекте и задают характерные для него уровни активности генов. На одну и ту же дозу химиката разные биообъекты могут реагировать разными уровнями активности одного и того же гена. Анализ эффектов воздействий на геномном уровне является актуальной задачей системной биологии.

Для выявления закономерных реакций биосистем на химические воздействия проводятся целенаправленные исследования с использованием технологий микрочипов. Параметрами экспериментов в таких исследованиях являются вид химиката, концентрации химиката, временная серия. Каждое исследование дает измеренные значения уровней экспрессии десятков тысяч генов. Для воспроизводимости результатов в точках экспериментов проводятся повторные испытания. Анализ столь больших объемов данных с системных позиций является актуальной проблемой биоинформатики.

В статье рассмотрен процесс генерации и применения системного знания в двух задачах анализа эмпирических данных, полученных на основе геномных технологий.

Задача 1. Определение изменения активности генов в клетках толстой кишки людей, больных раком, после экспозиции оксидантами (H_2O_2 или менадион).

Экспрессия генов исследовалась во временной серии (0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 24 часа). Получены 72 гибридизации для двух оксидантов, двух биологических реплик, двухцветной совместной гибридизации, девяти временных точек (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE15327>).

Задача 2. Исследование экспрессии генов в эпителиальных клетках трахеобронхиальных тканей здоровых людей до и после воздействия оксиданта $HOCl$.

Использованы экспериментальные данные об экспрессии генов (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE11630>). Параметры эксперимента — концентрация химиката (0, 0.4, 1, 4 mM), время экспозиции химиката (2 часа; 6 часов). Объем исследования — 24 эксперимента для двух временных точек, четырех доз химиката, трех реплик.

2. ГЕНЕРАЦИЯ СИСТЕМНОГО ЗНАНИЯ

Технологии ФОС генерируют системное знание, используя для этого только эмпирическое описание биосистемы в ее состояниях через показатели состояния, параметры эксперимента и переменные, характеризующие внешнее окружение системы. Наблюдаемая изменчивость показателей состояния биосистемы детерминирована масштабными внутрисистемными корреляциями. Технологии ФОС представляют систему как одно целое во внешнем формате атрибутированной структуры бинарных отношений между всеми показателями эмпирического описания биологической системы.

Онтология системы раскрывается посредством выявления характеристических симметрий структуры бинарных отношений (симметрий синглетов, дублетов, триплетов, локальностей) и порождения полных множеств конструктивных моделей системного знания — системных моделей, моделей взаимодействия, моделей эталонных состояний [4–6]. Понимание и объяснение всех наблюдаемых состояний системы, внутрисистемных механизмов, эволюции состояний, эмерджентных свойств системы достигается через реконструкции всех актуальных состояний биосистемы на основе языка систем и квалитологии системного знания [7, 8].

Задача об экспрессии генов при химическом воздействии на биообъекты решается на основе технологий ФОС в результате последовательного выполнения пяти этапов высокоавтоматизированного технологического процесса. Каждый этап реализуется определенной технологией ФОС (рис. 1).

Эмпирические контексты являются исходными представлениями систем. Технология формирования контекстов представляет каждую исследуемую биосистему

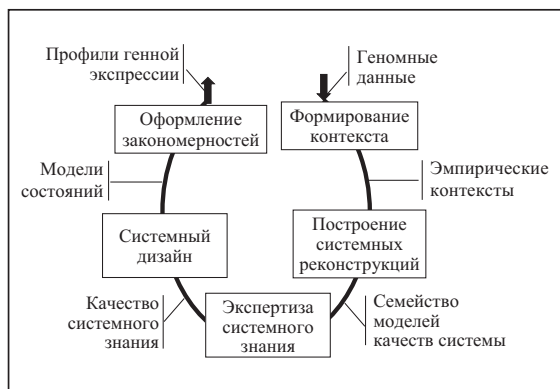


Рис. 1. Схема генерации знания

Каждая GO-категория включает определенный набор генов. В настоящей статье решение задачи 1 показано для трех GO-категорий: GO:0031324 — negative regulation of cellular metabolic process (биологические процессы); GO:0016879 — ligase activity, forming carbon-nitrogen bonds (молекулярные функции); GO:0016023 — cytoplasmic membrane-bounded vesicle (клеточные компоненты). Решение задачи 2 иллюстрируют результаты, полученные для GO-категорий: GO:0006979 — response to oxidative stress (биологические процессы); GO:0050662 — coenzyme binding (молекулярные функции); GO:0005813 — centrosome (клеточные компоненты).

Эффекты, полученные в результате химических воздействий, оцениваются как системные ответы биообъектов. Активности генов раскрываются через внутренние системообразующие механизмы. Закономерности изменения активности каждого гена получают научное обоснование в формальных моделях состояний биосистем, представленных GO-категориями.

Технология системных реконструкций автоматически извлекает системное знание из эмпирических контекстов. Объектами системного знания являются:

- показатели (характеризуются системными ролями, смысловой активностью, участием во множестве бинарных связей и структур отношений);
- системные модели (характеризуются носителями неоднородности (синглетами), структурой и морфологией);
- модели эталонных состояний системы (характеризуются структурой и морфологией, мерами согласования структур отношений, мерами изменчивости показателей).

Совокупность объектов системного знания образует базу знания о взаимной обусловленности генов и системных эффектах химического воздействия (табл. 1).

Присущая каждой GO-категории сложность раскрывается через реконструктивное семейство ее системных моделей. Этот факт подтверждают достаточно высокие оценки качества редукции сложности, свойственной исследуемым биосистемам (характеризуется количественной мерой преодоления гетерогенности геномных данных).

Технология системной экспертизы оценивает качество полученного знания. Для всех системных моделей установлены объективные комплексные индикаторы качества (оформленность, однородность). Доля моделей высокого качества используется как обобщенная характеристика полноты и законченности полученного системного знания. Системные модели порождают модели эталонных состояний, определяющие состояния в качественно-смысловом мире системы. Эти модели отображены на актуальные состояния биообъектов в признаковом пространстве системы. Качество отображения определяется качеством вычисляемой функции отображения (качество эталона) и качеством верификации модели эталонного состояния. Результатом отображения являются модели форм воплощения эталонных состояний системы, характеризующие качество полученного знания о состояниях с позиций его применимости для выявления, понимания и объяснения закономерностей формирования системного ответа на химическое воздействие. Результаты системной экспертизы приведены в табл. 2.

в виде нормативно устроенной базы данных. В задаче о профиле экспрессии генов для обособления систем использованы представления геновой онтологии. Совокупность генов структурирована в трех представлениях (<http://www.genetools.no>), отображающих соответственно биологические процессы, молекулярные функции, клеточные компоненты. В каждом представлении онтология имеет иерархическую структуру. Уровням структуры отвечают GO-категории.

Таблица 1. Основные результаты технологии системных реконструкций

GO-категория	Количество				Оценка качества редукции сложности
	показателей	бинарных связей	синглетов	системных моделей	
Задача 1					
GO:0031324	191	12029	3085	139	0.82
GO:0016879	100	3232	1728	80	0.97
GO:0016023	161	8573	3588	136	0.93
Задача 2					
GO:0006979	102	2409	1042	97	0.90
GO:0050662	165	6419	2211	157	0.79
GO:0005813	189	7701	2965	180	0.81

Таблица 2. Основные результаты технологии системной экспертизы

GO-категория	Оценки качества				Доля моделей высокого качества
	Оформленность	Однородность	Эталон	Верификация эталонных состояний	
Задача 1					
GO:0031324	0.86	0.92	0.72	0.98	0.74
GO:0016879	0.88	0.93	0.78	0.97	0.80
GO:0016023	0.89	0.94	0.76	0.96	0.91
Задача 2					
GO:0006979	0.76	0.98	0.66	0.92	1.00
GO:0050662	0.81	0.9	0.67	0.91	0.60
GO:0005813	0.55	0.75	0.64	0.92	0.97

Объекты наблюдения в их актуальных состояниях заданы наборами значений показателей. Каждый объект представлен его состоянием в признаковом пространстве системы. Научные системные реконструкции актуальных состояний биообъектов созданы на основе моделей форм воплощения эталонных состояний. Любая отдельно взятая реконструкция служит научным определением состояния одного конкретного биообъекта и является формальной количественно-смысловой моделью его состояния. Все вопросы автоматической генерации реконструкций состояний решает технология системного дизайна (табл. 3).

Таблица 3. Основные результаты технологии системного дизайна

GO-категория	Количество воплощенных эталонов	Количество моделей состояния	Среднее число эталонов на объект	Доля объясненных показателей	Доля показателей с уровнем значений
Задача 1					
GO:0031324	3948	72	55	0.999	0.999
GO:0016879	1977	72	27	0.99	0.998
GO:0016023	3661	72	51	0.999	0.999
Задача 2					
GO:0006979	768	24	32	0.99	0.999
GO:0050662	1282	24	53	0.999	1
GO:0005813	1279	24	53	0.9996	0.9998

Модели реконструкций актуальных состояний раскрыли присущую системе сложность (количество воплощенных эталонов, среднее количество эталонов на

объект), объяснили изменчивость практически всех показателей, промоделировали наблюдаемые значения показателей уровнями их значений. Полученное системное знание о состояниях биообъектов служит достаточным научным основанием для выявления и оформления закономерностей, объясняющих эффект химического воздействия.

Задачи анализа дифференциальной экспрессии генов решаются как задачи обнаружения закономерностей вида «химическое воздействие — изменение активности генов». При решении задачи использовано системное знание о реконструкциях состояний всех биообъектов, объясняющих изменчивость показателей их состояний. Для анализа дифференциальной экспрессии генов вместо наблюдаемого значения показателя применяется ключевой атрибут показателя в реконструкциях состояний — уровень значения. Этот атрибут определен на порядковой 17-пунктной шкале преобладания уровней, охватывающей весь диапазон вариации значений показателя, характеризующей детальную структуру этого диапазона в понятиях больших, средних и малых значений (рис. 2).

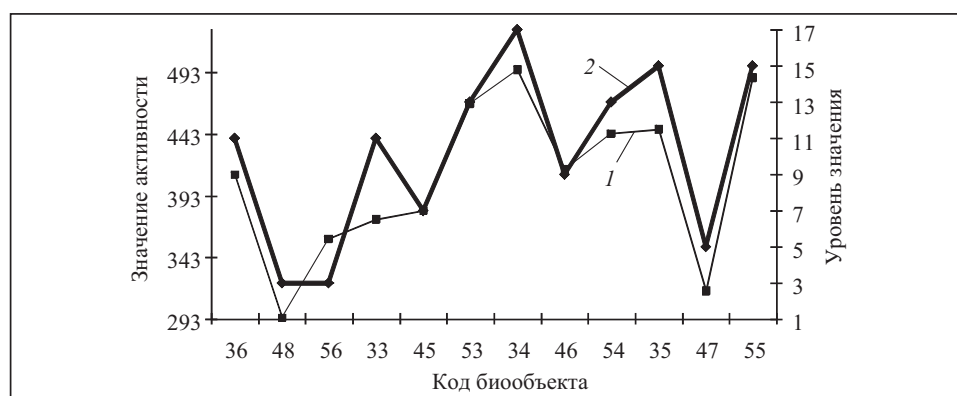


Рис. 2. Графики значений активности (1) и уровней значений (2) для зонда 1371123_at; W — коэффициент конкордации ($W = 0.96$)

Технология оформления закономерностей автоматически получает решения конкретно-предметных задач (задача 1 и задача 2) на основе системного знания. В рамках этой технологии задачи решаются по единой схеме: восстановление пропусков, агрегирование уровней значений, определение активных генов, построение и типизация профилей экспрессии генов.

Шкала преобладания уровней моделирует значение показателей уровнями значения на базе количественно-смысловых моделей реконструкций состояний. Значение каждой величины в реконструкциях состояний системы детерминировано всей совокупностью системообразующих механизмов, формирующих эти состояния. Это свойство реконструкций используется для восстановления пропусков данных посредством применения специальной шкалы восстановления значений.

Активные гены определяются путем применения статистических критериев различия (критерий χ^2 , точный критерий Фишера, критерий Манна–Уитни, критерий Уилкоксона, критерий Краскела и др.) не к значениям, а к уровням значений величин.

При наличии многократно повторяемых экспериментов агрегированные уровни значений активности генов определяются для однородных данных по шкале агрегированных уровней, а для неоднородных данных — по шкале восстановленных уровней. Детерминированность уровней значений показателей системными механизмами позволяет оценить степень однородности данных в каждой точке эксперимента и выполнить агрегирование с оцениваемой достоверностью.

Профили экспрессии генов по параметрам эксперимента строятся для агрегированных уровней значений. Особенности поведения генов выявляются при типизации профилей.

3. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОКСИДАНТОВ

Основным вопросом задачи 1 является определение набора генов, активность которых обусловлена воздействием оксидантов (H_2O_2 , менадион). Для демонстрации эффективности решения этой задачи на основе системного знания использованы данные, результаты анализа которых опубликованы в [9].

Системы данных, использованные для решения задачи 1, имеют пропуски значений наблюдаемых показателей. Методами ФОС построены реконструкции состояния всех биообъектов. Относительно показателей определены уровни значений. Для подавляющего большинства пропущенных значений генов уровни значений восстановлены (97–99%) (табл. 4).

Таблица 4. Оценка качества данных на этапе оформления закономерностей

GO-категория	Восстановлено пропусков значений, %	Доля генов без уровня	Доля генов с уровнем значений на шкале	
			агрегированных уровней	восстановленных уровней
GO:0031324	99	0.07	0.81	0.12
GO:0016879	97	0.09	0.79	0.12
GO:0016023	99	0.07	0.79	0.13

Набор активных генов установлен по следующим правилам. Для каждого гена статистическим методом определена дифференциальная экспрессия при воздействии химикатов хотя бы в какой-то один момент времени (при невыполнении этого условия ген считается неактивным). Для этих моментов времени на шкале агрегированных уровней установлены уровни значений активности гена отдельно для каждого химиката. Агрегированные уровни должны принадлежать крайним областям шкалы (низкие или высокие уровни), при этом хотя бы одна из этих областей не должна быть областью значений контрольной группы. При выполнении этих условий ген считается активным, иначе — слабоактивным. Распределение числа генов GO-категории по виду активности отражено в табл. 5.

Таблица 5. Распределение числа генов GO-категории по виду активности

Вид активности	Число генов для категории					
	GO:0031324		GO:0016879		GO:0016023	
	по ФОС	по [9]	по ФОС	по [9]	по ФОС	по [9]
Активность на H_2O_2	28	29	22	12	13	16
Активность на менадион	30	19	12	5	28	17
Активность на H_2O_2 & менадион	28	8	7	6	23	12
Слабая активность	97	—	49	—	90	—
Отсутствие активности	6	133	8	75	5	114

В сравнении с результатами, приведенными в [9], ФОС выявляет большее число активных генов и вводит новую градацию — слабоактивные гены. Число слабоактивных генов в каждой GO-категории превосходит число активных генов.

Совпадение и различие наборов активных генов, полученных на основе ФОС и опубликованных в [9], могут быть конкретизированы на примере GO:0016879: на базе ФОС выявлен 41 активный ген, тогда как на основе [9] —

23 активных гена. Оба набора содержат 15 генов с одинаковым видом активности; ФОС не подтвердила активности трех генов, приведенных в [9]; для пяти генов получен другой результат.

Активность генов в [9] установлена для каждого гена в отдельности по заданному порогу различия относительно контрольной группы хотя бы в одной точке временной серии. Активность генов установлена на основе ФОС с системных позиций:

— активность генов в биосистеме определена согласно принципу холизма и является эмерджентным свойством;

— внутрисистемные механизмы детерминации уровня каждого гена раскрыты, поняты и имеют рациональные объяснения;

— уровень каждого гена для каждого биообъекта отнесен к области изменчивости, наделенной системными свойствами, представленными шкалой преобладания уровней;

— агрегирование уровней активности генов выполнено на основе системных свойств уровней, позволивших установить характер (одинаковый или различный) изменения активности генов у разных биообъектов.

Дифференциальная экспрессия генов изменяется во времени и зависит от вида химического вещества (рис. 3).

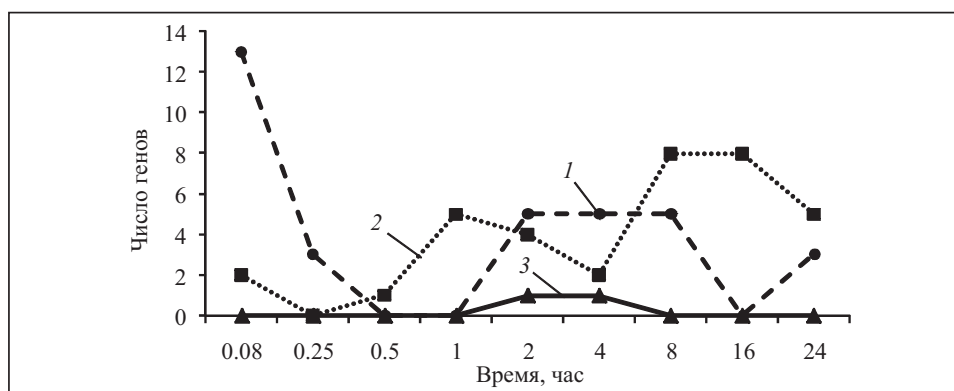


Рис. 3. Графики распределения числа активных на основе ФОС генов по видам химикатов (H₂O₂ (1), менадион (2), H₂O₂ & менадион (3)) и временной серии (GO:0016879)

Технология оформления закономерностей строит профили экспрессии генов в опоре на агрегированные уровни их значений, заданные по специальной шкале. Эта шкала имеет пять пунктов: *L* (низкий уровень); *L–M* (промежуточный уровень между *L* и *M*); *M* (средний уровень); *H–M* (промежуточный уровень между *H* и *M*); *H* (высокий уровень). Анализ профилей показал существенную связь профиля с реакцией генов на воздействие химиката в первый момент времени (рис. 4). Характерной особенностью профилей является снижение уровня активности к моменту $t = 0.5$, повышение уровня активности в момент $t = 4$ (для высокого уровня), $t = 2$ (для низкого уровня), возврат при $t = 24$ большинства генов на исходный уровень активности, потеря активности для остальных генов.

Вид химиката и реакция гена на воздействие при $t = 0.08$ ограничивают область изменения активности гена во всей временной серии. Наряду с активными генами ФОС определяет слабоактивные гены. Распределение совокупности активных и слабоактивных генов аналогично распределению множества активных генов (рис. 5).

Различие генов по активности связано только с выбором меры выраженности эффекта химического воздействия. Выбор такой меры задается целевыми задачами исследования, а результат выбора в любом случае получает системное объяснение.

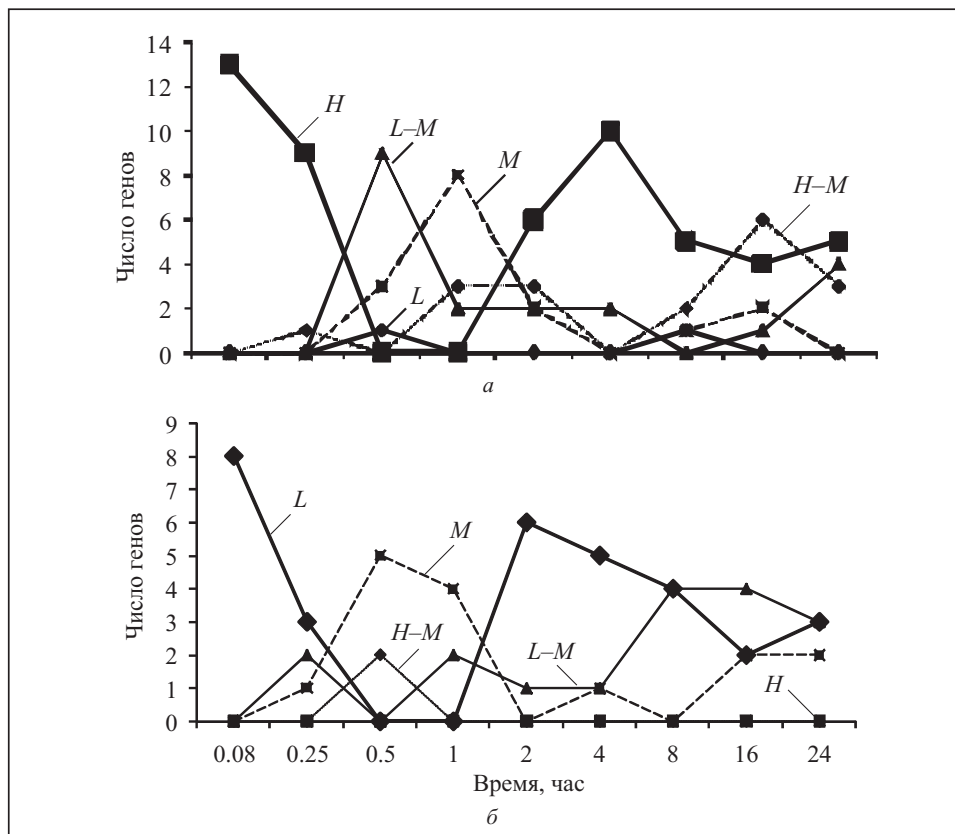


Рис. 4. Графики распределения по моментам временной серии числа активных на основе ФОС генов, экспонированных H_2O_2 , с высоким (а) и низким (б) уровнями значений при $t = 0.08$ (GO:0016879)

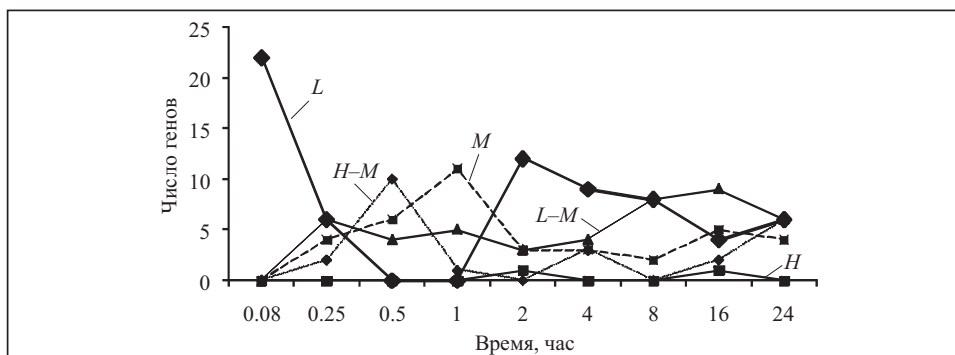


Рис. 5. Графики распределения по моментам временной серии числа активных и слабоактивных генов, экспонированных H_2O_2 , с низким уровнем значений при $t = 0.08$ (GO:0016879): снижение уровня активности при $t = 0.5$; повышение уровня активности в момент $t = 2$; возврат к $t = 24$ части генов на исходный уровень активности; потеря активности для остальных генов

4. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ КЛЕТКИ ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОКСИДАНТА НОСЛ

Решение задачи 2 связано с выявлением генетических биомаркеров для оценки риска негативного воздействия НОСЛ-токсиканта. Для демонстрации преимуществ решения этой задачи на основе системного знания использованы данные, результаты анализа которых опубликованы в [10].

Системы данных, представляющие GO-категории, характеризуются большим числом показателей при малой представительности их значений (всего 24 био-

Таблица 6. Количество моделей в составе класса

GO-категория	Количество моделей в классе		
	1-й класс	2-й класс	3-й класс
GO:0006979	127	125	82
GO:0050662	221	192	126
GO:0005813	271	248	82

объекта). Методами ФОС построены реконструктивные семейства формальных моделей, достаточные для получения моделей состояний всех биообъектов и определения уровней значений практически всех генов.

На базе технологий ФОС получены модели форм воплощения эталонов, обладающие явной специ-

фичностью к параметру времени (табл. 6). Каждая такая модель может быть отнесена к одному из трех классов.

1-й класс. Модели, характерные для момента времени 2 часа;

2-й класс. Модели, характерные для момента времени 6 часов;

3-й класс. Модели, характерные для обоих моментов времени.

Применение классификации моделей форм воплощения в границах вариации другого параметра эксперимента (концентрации химиката) не выявляет явного специфического эффекта (табл. 7, 8).

Для определения профиля активности каждого гена используются обобщенные результаты многократных исследований в каждой точке эксперимента (табл. 9).

Для большинства генов в каждой GO-категории уровень значений получен по агрегированной шкале. Этот факт свидетельствует, что результаты многократно повторяемых экспериментов для групп биообъектов у этих генов близки. Для значительного числа генов (~ 30 %) характерна явно неоднозначная реакция на химическое воздействие.

Таблица 7. Доля моделей форм воплощения эталонов

GO-категория	Доля моделей форм воплощения							
	1-й класс при концентрациях химиката				2-й класс при концентрациях химиката			
	0	0.4 mM	1 mM	4 mM	0	0.4 mM	1 mM	4 mM
GO:0006979	0.16	0.26	0.24	0.33	0.26	0.27	0.28	0.18
GO:0050662	0.20	0.26	0.26	0.27	0.25	0.32	0.24	0.19
GO:0005813	0.18	0.27	0.27	0.28	0.33	0.26	0.22	0.19

Таблица 8. Доля моделей форм воплощения эталонов 3-го класса

GO-категория	Доля моделей форм воплощения							
	для двух часов при концентрации				для шести часов при концентрации			
	0	0.4 mM	1 mM	4 mM	0	0.4 mM	1 mM	4 mM
GO:0006979	0.29	0.21	0.28	0.23	0.27	0.20	0.26	0.27
GO:0050662	0.25	0.27	0.25	0.22	0.22	0.23	0.27	0.28
GO:0005813	0.27	0.25	0.22	0.27	0.21	0.20	0.28	0.31

Таблица 9. Распределение доли генов по виду шкал уровней и времени

Вид шкалы	Доля генов в категории					
	GO:0006979		GO:0050662		GO:0005813	
	2 часа	6 часов	2 часа	6 часов	2 часа	6 часов
Агрегированные уровни	0.65	0.66	0.72	0.65	0.74	0.75
Восстановленные уровни	0.25	0.21	0.19	0.25	0.16	0.15
Отсутствие уровня	0.11	0.13	0.09	0.09	0.10	0.10

Набор активных генов установлен по следующим правилам. Для каждого гена статистическим методом определено изменение его активности относительно контрольной группы хотя бы для одной концентрации химиката при заданном временном моменте (при невыполнении этого условия ген считается неактивным). Если агрегированные уровни гена в контрольной группе и в выявленной экспонированной группе принадлежат разным областям на специальной шкале уровней, то ген считается активным. При невыполнении этого условия, т.е. в случае отсутствия существенного различия в уровнях значений, ген считается слабоактивным. Распределение числа генов по виду активности отражено в табл. 10.

Таблица 10. Распределение числа генов по виду активности

Вид активности	Число генов в категории		
	GO:0006979	GO:0050662	GO:0005813
Активность для двух часов	12	22	25
Активность для шести часов	13	14	29
Активность для двух & шести часов	3	1	6
Слабая активность	33	50	93
Отсутствие активности	42	77	40

Для каждой GO-категории построены типовые профили экспрессии активных генов по концентрации химиката для фиксированного значения параметра времени. Выделены три класса типовых профилей изменения активности гена (табл. 11):

- при низких концентрациях химиката (0.4 и 2 mM);
- при высоких концентрациях химиката (4 mM);
- при разных концентрациях химиката.

Активность генов в данном исследовании определяют оба параметра эксперимента — время экспозиции и концентрация химиката.

Таблица 11. Распределение числа генов по виду активности и параметрам эксперимента

GO-категория	Число генов					
	активных	слабо-активных	активных	слабо-активных	активных	слабо-активных
	низкая концентрация		высокая концентрация		разные концентрации	
для двух часов						
GO:0006979	4	4	0	3	8	7
GO:0050662	10	9	5	5	7	6
GO:0005813	11	23	1	8	13	9
для шести часов						
GO:0006979	4	7	7	7	2	5
GO:0050662	2	11	6	12	6	7
GO:0005813	4	17	11	23	14	13

Методы ФОС преодолели гетерогенность геномных данных. Несмотря на малое число биообъектов (24) в задаче 2 и большее число биообъектов (72) в задаче 1, число полученных системных моделей в этих задачах сопоставимо. Количество активных генов в задаче 2 меньше, чем в задаче 1. Этот факт проявляется уже на этапе получения агрегированных уровней значений. Системные эффекты при определении дифференциальной экспрессии на конкретное химическое воздействие в задаче 2 более разнообразны, чем в задаче 1. Методы ФОС в каждой из этих задач дают определенный системный ответ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Задачи системной биологии, связанные с реконструкциями генных сетей, метаболических, регуляторных систем клеток, тканей, органов, организмов на основе анализа многопараметрических гетерогенных экспериментальных данных, получаемых методами геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики, являются актуальной сферой применения технологий ФОС. Методы ФОС обеспечивают создание научной базы решения этих задач, ядром которой является системное знание о механизмах, процессах и свойствах в сложных биологических системах. В настоящей статье показана единая схема генерации системного знания и его применения для научного понимания и рационального объяснения эффектов воздействия химических стрессоров на биологические системы, выявления генетических маркеров негативного действия химикатов, идентификации потенциальных опасностей.

Первым этапом рассмотренной схемы решения задачи о дифференциальной экспрессии генов на базе ФОС является автоматическая генерация системной онтологии изменения активности генов по геномным данным: знание о системных механизмах, детерминирующих уровни активности генов; реконструкции состояний биообъектов; модели активности генов в состояниях. Вторым этапом схемы решения является наполнение системной онтологии оценками: полноты и завершенности системного знания, качества формальных моделей эталонных состояний; адекватности реконструированных состояний; качества моделирования значений активности генов. Третьим этапом схемы решения является обнаружение на базе системной онтологии закономерных изменений активности генов относительно параметров эксперимента.

ФОС обеспечивает решение задач постгеномных исследований на базе системного знания. Методы ФОС преодолевают гетерогенность геномных данных, выявляют и объясняют активность генов, обусловленную геномом в целом, исключают неопределенность системных ответов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kachanova T., Fomin B. Physics of systems is a postcybernetic paradigm of systemology // Intern. Symp. "Science 2.0 and Expansion of Science: S2ES" in the context of the 14th World-Multi-Conference "Systemics, Cybernetics and Informatics": WMSCI 2010, June 29th – July 2nd, 2010. — Orlando (USA). — P. 244–249.
2. Kachanova T., Fomin B. Physics of open systems: Generation of system knowledge // J. Systemics, Cybernetics and Informatics. — 2013. — **11**, N 2. — P. 73–82.
3. Physics of open systems: A new approach to use genomics data in risk assessment / V. Ageev, B. Fomin, O. Fomin et al. // The Continuum of Health Risk Assessments. — Published in: InTech, 2012. — P. 135–160.
4. Качанова Т.Л., Фомин Б.Ф. Основания системологии феноменального. — СПб.: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 1999. — 180 с.
5. Качанова Т.Л., Фомин Б.Ф. Метатехнология системных реконструкций. — СПб.: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2002. — 336 с.
6. Качанова Т.Л., Фомин Б.Ф. Технология системных реконструкций. — СПб.: Политехника, 2003. — 146 с.
7. Качанова Т.Л., Фомин Б.Ф. Введение в язык систем. — СПб.: Наука, 2009. — 340 с.
8. Качанова Т.Л., Фомин Б.Ф. Методы и технологии генерации системного знания: Учеб. пособие для магистров и аспирантов. — СПб.: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2012. — 132 с.
9. Global gene expression analysis reveals differences in cellular responses to hydroxyl and superoxide anion radical-induced oxidative stress in caco-2 cells / J. Briede, J. Delfi, T. Kok et al. // Toxicolog. Sci. — 2010. — **114**, N 2. — P. 193–203.
10. Identification of Nrf2-dependent airway epithelial adaptive response to proinflammatory oxidant-hypochlorous acid challenge by transcription profiling / L. Zhu, J. Pi, S. Wachi et al. // Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2008. — **294**, N 3. — P. 469–477.

Поступила 03.01.2013