

ИММУНОКОМПЬЮТИНГ – БИОЧИП – БИОКОМПЬЮТЕР

А. О. Тараканов¹, Л. Б. Гончарова²

¹Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН
199178, Санкт-Петербург, 14-я линия В.О., д.39
tarakanov@togetherlab.nw.ru

²Санкт-Петербургский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д.14
goncharova_lara@mail.ru

УДК 681.3

А. О. Тараканов, Л. Б. Гончарова. **Иммунокомпьютинг – биочип – биокомпьютер** // Труды СПИИРАН. Вып. 1, т. 2. — СПб.: СПИИРАН, 2002.

Аннотация. В статье представлены основные идеи и направления развития нового подхода к вычислениям на базе математических моделей обработки информации молекулами белков и иммунными сетями. — Библ. 24 назв.

UDC 681.3

A. O. Tarakanov, L. B. Goncharova. **Immunocomputing – biochip – biocomputer** // SPIIRAS Proceedings, Issue 1, v. 2. — SPb.: SPIIRAS, 2002.

Abstract. This paper presents the main ideas and directions of development of a new type of computing based on mathematical models of information processing by proteins and immune networks. — Bibl. 24 items.

1. Иммунокомпьютинг

1.1. Введение: биологический прототип

Все биологические системы на уровне клеток и биомолекул могут рассматриваться как сложные системы обработки информации. Однако, только две из таких систем у позвоночных обладают исключительными способностями к "интеллектуальной" обработке информации, включая память, обучение, узнавание и принятие решений в любой неизвестной ситуации. Ими являются нервная и иммунная системы.

Возможности нервной системы как биологического прототипа уже достаточно давно и интенсивно используются в информатике. Основу этого направления составляют математические и программные модели Искусственных Нейронных Сетей (ИНС), а также их электронная реализация в т.н. нейрокомпьютерах [10].

Однако не менее важные принципы обработки информации биологической иммунной системой были осознаны и оценены только недавно. Именно математическая абстракция этих принципов сформировала основу иммунокомпьютинга. Поскольку его математический базис достаточно представлен в работах [6-8, 15, 20], данная статья концентрируется лишь на основных идеях и наиболее важных направлениях развития.

1.2. Искусственные иммунные системы

Иммунокомпьютинг можно считать следующим этапом развития нового направления информатики — Искусственных Иммунных Систем (ИИС), иногда

называемых также "иммунологическими вычислениями". Формирование этого направления можно считать завершенным в 1999, когда вышла первая книга по данному вопросу [11]. ИИС представляют собой набор эвристических алгоритмов, использующих принципы обработки информации биологической иммунной системой. При этом ИИС, также как и ИНС, могут обучаться, извлекать прежде запомненную информацию ("вспоминать") и выполнять распознавание образов в существенно распределенной манере, без какого-либо управляющего центра.

По-видимому, основной толчок для появления ИИС дала теория иммунных сетей Н. Жерне [14]. Эта теория привлекла внимание не только иммунологов, но также математиков и специалистов по информатике. С математической точки зрения именно Жерне разработал первый строгий подход к моделированию иммунной системы. В результате с середины 1970-х началось энергичное развитие математического моделирования в иммунологии. Однако оно пошло по пути описания динамики синтеза иммунных клеток (лимфоцитов) и соответствующих белков иммунной системы (антител и антигенов) с помощью дифференциальных уравнений. Все такие модели являлись качественно схожими, отличаясь только количеством и порядком уравнений, значениями их коэффициентов, учетом таких факторов, как задержки, пороги или стохастические эффекты, и т.п. [17].

Следующий этап обычно связывают с именем С. Форрест, которая разработала т.н. "алгоритм отрицательного отбора" для выявления изменений в данных на основе принципа различения "свой – чужой" биологической иммунной системой [11]. К настоящему времени разработан целый ряд вычислительных алгоритмов, моделирующих различные иммунные аспекты. Кроме того, ИИС сравнивались с ИНС, и был обнаружен ряд сходств и различий на уровне системного поведения [11]. Проводились эксперименты с моделью иммунной сети для создания контекстно адресуемой автоассоциативной памяти, в частности для распознавания образов [13]. ИИС успешно применялись для решения ряда важных задач информационной безопасности, обнаружения дефектов в производственных процессах, конструирования вакцин, анализа коммерческих данных, управления подвижными роботами и т.д. [11].

Однако ИИС не имеют собственного математического базиса, сравнимого с таковым для ИНС, а также электронной реализации, сравнимой с существующими нейрокомпьютерами. Современные ИИС представляют собой набор разнородных программных средств, использующих идеи генетических алгоритмов, клеточных автоматов, ИНС, эволюционных вычислений и т.д. Кроме того, моделирование иммунных сетей на основе ключевых механизмов обработки информации молекулами белков еще не выполнялось. По-видимому, работа [23] представляла собой первую попытку подобного рода.

1.3. Иммунокомпьютинг как новый подход к обработке информации

Иммунокомпьютинг (ИК) призван преодолеть указанные недостатки ИИС. Основной его целью является разработка нового подхода к вычислениям на основе математической абстракции принципов обработки информации молекулами белков и иммунными сетями. Такой подход мог бы привести к появлению компьютера нового типа, который предложено назвать "иммунокомпьютером" [7], по аналогии с широко распространенными нейрокомпьютерами на основе моделей нейронов и нейронных сетей.

Принципиальное отличие ИК от других типов вычислений вытекает из функций их базовых элементов, которые определяются биологическими прототипами, и математическими моделями [5]. К примеру, если искусственный нейрон рассматривается как пороговый сумматор, имеющий фиксированные связи с другими нейронами [10], то базовый элемент ИК должен моделировать совсем другие явления. Основными из них представляются свободное достижение устойчивого состояния ("свертывание", или "самосборка") и свободное связывание с другими элементами в зависимости от их состояний.

Ранее не существовало математических моделей, даже приближающихся к удовлетворению таких требований. Поэтому в работах [5, 6] предложено новое понятие формального пептида, или протеина (ФП), как математическая абстракция ключевых молекулярно-биологических механизмов поведения белков. ФП имеет для ИК то же значение, что искусственный (или формальный) нейрон для нейрокомпьютинга.

Далее, свободные взаимодействия между ФП позволяют определить математическое понятие Формальной Иммунной Сети (ФИС). В работах [6, 7] доказано, что такие сети способны к обучению, распознаванию и принятию решений, как и другие системы искусственного интеллекта.

Наиболее близкими к ФИС можно считать математические модели на основе теории иммунных сетей Жерне [17], а также клеточные автоматы [9]. Однако, оба этих подхода не учитывают весьма специфические механизмы взаимодействий между белками и между иммунными клетками. Но эти механизмы, в основном, и определяют принципы обработки информации иммунными сетями. Именно поэтому оба указанных подхода были явно недостаточны, чтобы стать основой для ИК.

В качестве примеров использования ИК как нового подхода к обработке информации можно указать решения следующих задач [1, 3, 8, 15, 21, 22, 24]:

- распознавание образов и анализ данных на основе принципов биомолекулярного узнавания;
- представление формальных языков и решение задач на основе аналогии между поведением слов и биомолекул;
- моделирование естественных и технических систем на основе принципов взаимодействий между биомолекулами.

Однако, для эффективного выполнения подобных вычислений необходима реализация ИК в виде специальных электронных схем ("иммуночипов"). Дело в том, что архитектура традиционных персональных компьютеров (ПК), равно как и нейрокомпьютеров, неприемлема для быстрого и распределенного ИК. В связи с этим далее предлагается архитектура подобного иммуночипа, учитывающая также архитектуру современных биочипов и будущих биомолекулярных компьютеров.

1.4. Архитектура иммуночипа

Белки и клетки можно считать двумя базовыми компонентами обработки информации иммунными сетями. Имеются два основных вида иммунных клеток: В-клетки и Т-клетки. Эти клетки вырабатывают специальные белки, играющие принципиальную роль для иммунного ответа.

Соответственно, будем различать два вида белков: "свободные белки" независимые от клеток, и белки, связанные с клеточной мембраной в качестве клеточных рецепторов. Примерами свободных белков могут быть любые пеп-

тиды (небольшие белки), антигены, антитела (иммуноглобулины), вырабатываемые В-клетками, а также различные сигнальные пептиды (лимфокины), вырабатываемые Т-клетками. Примерами рецепторов могут быть белки т.н. "главного комплекса гистосовместимости". Они используются иммунной системой как универсальные маркеры "свой-чужой" для любой клетки, а также для ассоциативного распознавания "чужих" антигенов на поверхности "своих" клеток.

С другой стороны, архитектура любого компьютера включает, по крайней мере, две основных компоненты: память и процессор. Они могут быть собраны в отдельных модулях, таких как RAM и CPU в традиционных ПК, или распределены среди других структурных элементов, таких, как "нейрон" нейрокомпьютера или "клетка" клеточного автомата [9]. Тем не менее, память и процессор являются неотъемлемыми компонентами любого компьютера.

В соответствии с этим, рассмотрим предлагаемую архитектуру иммуночипа на рис. 1.

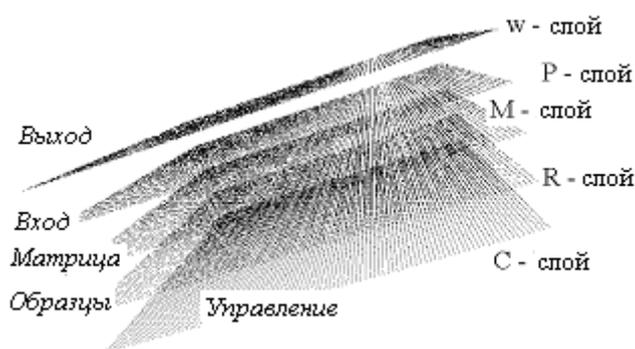


Рис. 1. Архитектура иммуночипа

Каждая ячейка памяти изображена на рис. 1 как точка. Ячейки собраны в пять основных массивов, показанных на рис. 1 как слои (сверху-вниз):

1. Выходной слой (w-слой), каждая ячейка которого содержит число как значение энергии связывания между соответствующими ячейками P-слоя и R-слоя;
2. Входной слой (P-слой) каждая ячейка которого содержит вектор как "пробу" для распознавания;
3. Промежуточный слой (M-слой), который хранит матрицу для задания энергии связывания;
4. Массив "образцов" (R-слой), ячейки которого содержат единичные векторы в качестве хранимых образов;
5. Управляющий слой (C-слой), ячейки которого содержат единичные векторы для изменения хранимых образов в процессе обучения.

Положим, что каждая ячейка памяти имеет строго определенные соседние ячейки. А именно, у каждой клетки есть "соседи":

1. четыре вертикальных, расположенных в других массивах в точности сверху и снизу от ячейки;
2. четыре горизонтальных, расположенных крестообразно в том же массиве, как показано на рис. 2.

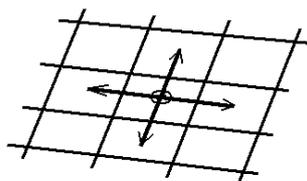


Рис. 2. Четыре горизонтальных соседа ячейки памяти

Назовем содержимое каждой ячейки ее "состоянием". Тогда основной функцией иммуночипа является вычисление состояний выходного массива по состояниям входного массива, в соответствии с хранимыми образцами, которые могут изменяться динамически. Для этой цели процессорным элементам иммуночипа достаточно определять взаимодействия только между соседними ячейками. Очевидно, такие вычисления для всех ячеек могут выполняться независимо, а поэтому одновременно (параллельно).

Следует отметить, что вертикальные взаимодействия между ячейками такого иммуночипа соответствуют взаимодействиям биомолекул на биочипах, называемых также "микромассивами" [12, 16]. Действительно, микромассивы биочипа являются упорядоченным расположением образцов таких, как фрагменты ДНК или белки (соответствуют R-слою иммуночипа). Эти образцы закреплены на твердой поверхности, такой, как нейлон, стекло, или силикон (С-слой), и взаимодействуют с набором тестируемых проб (Р-слой). Результат взаимодействия (связывания) между пробами и образцами определяется по флюоресцентному или электрическому сигналу (w-слой).

С другой стороны, если каждая ячейка иммуночипа имеет только несколько дискретных состояний, и все ячейки изменяют состояния одновременно в дискретные моменты, тогда горизонтальные взаимодействия в пределах каждого массива реализуют хорошо известные машины клеточных автоматов [9] или т.н. "возбудимые среды" [22].

Однако, такие частные случаи явно недостаточны для моделирования характерных свойств иммунных сетей. Отсюда полагаем, что каждая ячейка памяти иммуночипа способна хранить набор (вектор) действительных чисел (с плавающей точкой), а процессорные элементы способны вычислять такие векторы в зависимости от взаимодействий ячейки с вертикальными и горизонтальными соседями.

1.5. Программный эмулятор

Для реализации математических моделей ИК и их приложений с использованием архитектуры иммуночипа разработаны несколько версий его программного эмулятора. В качестве примера рассмотрим одну из версий, предназначенную для быстрого анализа глобальной баллистической обстановки и распознавания опасных ситуаций в околоземном космическом пространстве (рис. 3).

Этот иммуночип пересчитывает трехмерное представление глобальной баллистической обстановки (правый экран на рис. 3) в двумерное пространство параметров ФИС (левый экран на рис. 3) с использованием теории орбитальных годографов [4]. Входными данными служат параметры орбит космических аппаратов и баллистических ракет, вводимые в эмулятор из внешнего файла.

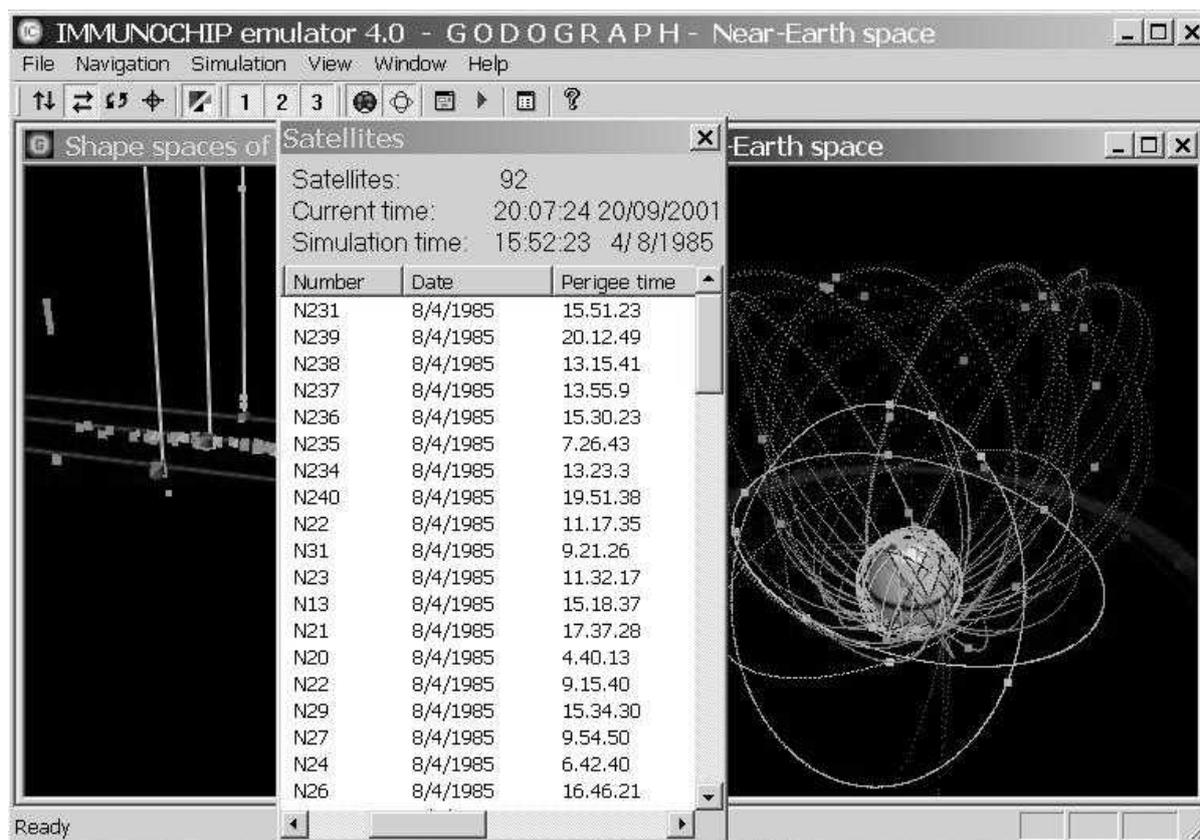


Рис. 3. Версия 4.0 программного эмулятора иммуночипа

Текущая версия эмулятора использует три выходных слоя (w-слоя), с помощью которых вычисляются результаты иммунных взаимодействий между каждой парой:

1. Орбита – Земля
2. Орбита – Орбита
3. Объект – Объект

Каждая из таких пар показана как закрашенный квадратик на левом экране. При этом опасные пары фильтруются и определяются с помощью горизонтальных осей ФИС на левом экране. Такое представление может быть также распространено и на взаимодействия между парами Объект – Пункт (на поверхности Земли) и Объект – Самолет. В результате иммуночип способен быстро определять, прогнозировать и четко фокусировать внимание на баллистически опасных ситуациях, как в околоземном космическом пространстве, так и на поверхности Земли.

2. Биочип

Разработка и применение микромассивов закрепленных биологических молекул (биологических микрочипов, или биочипов) является важнейшим направлением в развитии современной биологии, биотехнологии и медицины. Главное преимущество биочипов по сравнению с традиционными диагностическими методами и тест-системами состоит в возможности проведения массовых параллельных исследований за счет проверки тысячи и более образцов одновременно. Биочипы существенно меньше по размеру, чем традиционные

тест-системы, очень экономно используют образцы, реагенты и пробы, а также сверхчувствительны даже к очень малому количеству проб и значительно сокращают время диагностики. При этом биочипы немислимы без применения современных оптико-электронных и компьютерных технологий, за счет чего, фактически, полностью автоматизируют биодиагностику.

Главные успехи к настоящему моменту достигнуты в разработке и применении ДНК биочипов. Но молекулы ДНК не являются единственным биологическим материалом, который может быть "отпечатан" на поверхности биочипа. Существует возможность создания белковых массивов, хотя эта задача является гораздо более сложной по многим причинам [19]. Поэтому разработка белковых биочипов и их применения в настоящее время находятся лишь на самом начальном этапе. Опубликовано всего несколько работ, в которых показана возможность проведения иммунных реакций антиген-антитело на биочипе.

Тем не менее, в качестве естественного развития иммунокомпьютинга, предлагается создать прототип белкового биочипа [18]. Такой предварительно активированный биочип, готовый принять как белки, так и ДНК, формирует основу для нового поколения современных тест-систем биодиагностики. Предлагаются также два конкретных применения прототипа биочипа для медицинской диагностики. Кроме того, этот же базовый прототип может рассматриваться и как ядро будущего биомолекулярного компьютера.

Предлагаемый биочип включает следующие основные компоненты:

- плата биочипа на основе тонких монокристаллических мембран с массивом микропористых биомембран с массивом микропористых биомембран с массивом микропористых биомембран;
- белок стрептавидин, связанный с поверхностью микропористых биомембран и исполняющий роль "молекулярного адаптера" для закрепления образцов белков и ДНК;
- "ридер" биочипа, которым является специальная сканирующая система с программным обеспечением для ввода в ПК и анализа результатов диагностики в каждой микропористой биомембране.

Фактически, предлагается разработать три биочипа: один как базовый прототип и два как его специальные применения. Базовый прототип позволит связывать широкий спектр молекулярных образцов на поверхности микропористых биомембран и исследовать их взаимодействие с пробами. Этот прототип может быть использован для разработки широкого ряда клинических тест-систем. Второй биочип для диагностики С-реактивного белка позволит выявлять разрушение, некроз и воспаление тканей на ранних стадиях многих заболеваний, включая атеросклероз и ишемическую болезнь сердца. Третий биочип для диагностики микроальбуминурии позволит выявлять среди диабетических больных группы риска развития острой и хронической почечной недостаточности, осложнений сердечно-сосудистой системы, инфаркта миокарда.

2.1. Плата

Согласно [19], плата биочипа не обязательно должна быть силиконовой. Она может быть сделана, к примеру, из алюминия, и даже из стекла. Более того, она не обязательно должна быть платой, т.к. используются и тонкие пленки (слайды). Однако, выбор материала для платы биочипа является важным шагом. Плата должна обладать рядом необходимых свойств, среди которых высокая химическая стабильность, высокое специфическое и низкое неспецифическое связывание, соответственно, нужных и ненужных биомолекул. Поэтому в

качестве платы биочипа предлагается использовать тонкие монокристаллические мембраны, называемые также "конвективной средой взаимодействия" (КСВ). Эти мембраны изготавливаются из специального модифицированного перекрестно связанного биополимера. Исходно они разрабатывались для лабораторного и производственного выделения и очистки белков, а также использовались в качестве биосенсоров и как компоненты диагностических наборов.

Пористый полимер имеет средний размер пор 800 нм, причем этот размер можно менять, оптимизируя его в зависимости от назначения биочипа. Полимер имеет также тщательно сбалансированные гидрофобно-гидрофильные свойства, что позволяет сравнительно просто формировать на плате адресуемые массивы специальных белков. Важным преимуществом использования КСВ как платы биочипа может явиться также их совместимость с биологическими тканями, что позволит в перспективе использовать подобные биочипы как имплантаты.

2.2. Молекулярный адаптер

В качестве специального белка, закрепляемого непосредственно на КСВ плате, предлагается использовать стрептавидин. Этот белок, вырабатываемый определенным видом бактерий, является одним из наиболее стабильных среди известных белков. Он сохраняет свою функциональную структуру при высоких температурах, в широком диапазоне рН, в присутствии высоких концентраций денатурирующих агентов и органических растворителей и т.д. При этом гидрофобные свойства стрептавидаина обеспечивают его стабильное связывание с платой биочипа.

Стрептавидин известен также благодаря его чрезвычайно высокой силе ("аффинности") связывания с биотином. Биотин — это витамин (витамин Н), синтезируемый растениями, большинством бактерий и некоторыми грибами. В настоящее время биотин широко используется в качестве реагента в биотехнологии, биохимии и иммунологии. Взаимодействие между стрептавидином и биотином является одним из самых сильных нековалентных взаимодействий, известных для белков и связываемых ими молекул (лигандов). Поэтому связывание биотинилированных белковых молекул со стрептавидином также является чрезвычайно стабильным, и при этом не зависит от свойств конкретного белка (гидрофобности и гидрофильности, изоэлектрической точки, доступности активных функциональных групп и др.).

Существующие в настоящее время методы позволяют достаточно легко и эффективно присоединять биотин к различным молекулам (в т.ч. к белкам и ДНК) без нарушения их биологической активности. Биотинилирование белков — это достаточно мягкий метод, поэтому снижение биологической активности (инактивация) белка в процессе связывания с биотином сводится к минимуму. В результате антигены и антитела, закрепляемые на плате биочипа посредством стрептавидин-биотин мостика как своеобразного "молекулярного адаптера", сохраняют свои иммунологические свойства в значительно большей степени, чем, если бы они закреплялись на плате непосредственно.

Таким образом, соединение стрептавидин-биотин технологии с технологией биочипов имеет серьезные перспективы. Полимерная плата, несущая стрептавидин на поверхности пор, может быть использована для связывания различных биотинилированных молекул (например, белков и ДНК, а также их фрагментов) в конкретных адресуемых микрочайках биочипа. Это обеспечи-

вают сверхчувствительные тесты в области клинической диагностики для выявления в пробах не только повышенных уровней биомолекул-мишеней, но также и их уровней в норме. Поэтому подобные биочипы являются чрезвычайно полезными для обнаружения самых ранних признаков заболевания, когда еще присутствует очень небольшое количество биомолекул-мишеней. Важность этого обстоятельства не вызывает сомнений, поскольку, чем раньше может быть обнаружено заболевание, тем выше шансы на его успешное лечение.

2.3. Ридер

В традиционных тест-системах иммунодиагностики, а также в современных биочипах для выявления связывания антиген-антитело обычно используют флюоресцентные метки или специальные белки, катализирующие реакцию, в результате которой выделяются окрашенные продукты. Все это приводит к необходимости разработки сложных, дорогих и громоздких ридеров спектрофотометрического типа.

Однако существенной особенностью предлагаемого биочипа является новый тип выявления связываний с помощью реагентов ковалентно меченых активированными и модифицированными угольными микрочастицами [2]. Предложенный метод является альтернативой флюоресцентным меткам и позволяет существенно упростить и удешевить ридер биочипа.

Такой ридер будет использовать комбинированный метод анализа реакций на биочипе, включающий фотометрические и фотографические (имиджинговые) процедуры. Этот метод будет применяться для анализа оптических и пространственных параметров в микроячейках биочипа. Каждая микроячейка будет включать систему реагентов, меченных угольными частицами (СР-система). Фотометрическая процедура обеспечит отраженное измерение оптической плотности СР-системы. Эта процедура будет базовой для анализа реакций с помощью ридера. Другая процедура призвана выявлять пространственные параметры СР-системы и будет дополнительной для ридера. Комбинация этих двух процедур должна обеспечить уверенную регистрацию результатов реакций на биочипе.

Биочип-ридер будет содержать прецизионный механический двухкоординатный столик, автоматический модуль распределения реагентов, прецизионный оптико-электронный детектирующий модуль. При этом двухкоординатный столик и распределительный модуль будут управляться с помощью стандартного ПК.

На первом шаге сканирования биочип будет расположен в горизонтальной плоскости двухкоординатного столика и будет перемещаться (сканироваться) относительно головки распределительного модуля. На втором шаге биочип будет перемещаться (сканироваться) относительно головки детектирующего модуля. Дискретный и/или аналоговый сигналы с детектирующего модуля будут передаваться на обработку в ПК с помощью стандартного последовательного порта или специальной карты PCI. Также будет разработано математическое и программное обеспечение для анализа результатов диагностики в виде, удобном для пользователя (рис. 4).

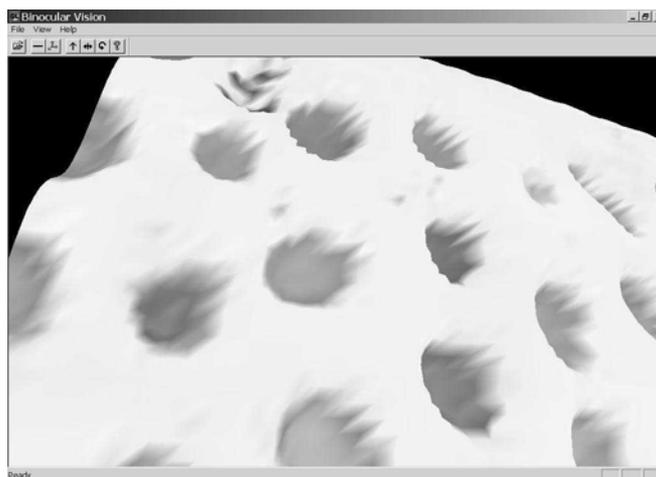


Рис. 4. Компьютерная обработка результатов реакций (градации серого) в ячейках биомембраны

2.4. Применения биочипа

2.4.1. С-реактивный белок

С-реактивный белок (С-рб) является надежным биохимическим маркером, свидетельствующим о процессах деструктивных изменений, некроза и воспалений в тканях. Исследования роли С-рб при острых бактериальных инфекциях проводятся уже в течение 70 лет. Однако только в последние годы было установлено, что воспаление является также ключевым механизмом в патогенезе атеросклероза. Атеросклероз и другие патологические состояния, связанные с наличием воспаления, характеризуются повышенными уровнями цитокинов, которые, в свою очередь, приводят к повышению в крови уровней белков острой фазы (т.н. "маркеров острого воспаления"), одним из которых является С-рб.

Было показано, что концентрация С-рб выше у индивидуумов с повышенным риском развития в ближайшие годы сердечно-сосудистой недостаточности. Причем эти данные справедливы как для здоровых мужчин и женщин, так и для пациентов с ишемической болезнью сердца. Вот почему повышенный уровень С-рб у пациентов с нестабильными коронарными синдромами, равно как и в популяционных обследованиях, считается предсказателем риска будущего инфаркта миокарда и даже остановки сердца. Но сегодня по всему миру наблюдается ежегодный рост числа больных с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отсюда все более возрастает необходимость проведения массовых (скрининговых) обследований на С-рб в группах риска и в определенных возрастных группах населения.

В связи с этим большое значение приобретает разработка биочипа для анализа микроконцентраций С-рб. Такой биочип будет выполнять анализы в несколько раз быстрее, чем при использовании лучших стандартных зарубежных иммунохимических аналогов, с сохранением уровня чувствительности не ниже, чем у последних.

2.4.2. Микроальбуминурия

В настоящее время в мире зарегистрировано около 100 млн. больных сахарным диабетом. По данным ВОЗ число вновь регистрируемых случаев диабета ежегодно возрастает на 7–12% и каждые 6–7 лет удваивается. Диабетическая почечная недостаточность (нефропатия) является главной причиной преждевременной смертности и ранней инвалидизации больных диабетом и развивается примерно у 30–40% больных. Процесс происходит постепенно, и явные клинические признаки нефропатии появляются только через несколько лет. Однако, в итоге развивается терминальная почечная недостаточность, требующая проведения дорогостоящей заместительной почечной терапии (хронического гемодиализа) или даже пересадки почек. Возможность предотвращения такого исхода наиболее реальна в доклинической стадии. Отсюда вытекает важность ранней и достоверной диагностики.

Первым признаком диабетической нефропатии является постоянное повышение уровня альбумина в моче. Это состояние, называемое микроальбуминурией, выявляется примерно через год после начала развития заболевания у инсулин-зависимых диабетических больных старше 12 лет и при диагностике инсулин-независимой формы заболевания. Микроальбуминурия указывает на начальную стадию развития диабетической нефропатии и является прогностическим признаком ранней смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимость скрининга и мониторинга таких больных определяет потребность в высоко специфичном, чувствительном диагностическом методе, позволяющем проводить массовые обследования. По данным медицинской статистики, годовая потребность в проведении обследований на микроальбуминурию только в России составляет около 8 млн человек.

В связи с этим большое значение приобретает разработка биочипа для выявления микроальбуминурии как единственного лабораторного показателя, позволяющего определять доклинические стадии диабетической нефропатии. Такой биочип обеспечит массовое обследование больных с диабетической нефропатией, а также позволит выделять группы риска для лечения, направленного на предотвращение прогрессирования одного из самых серьезных осложнений сахарного диабета.

3. От биочипа к биокомпьютеру

В перспективе два шага могли бы трансформировать предлагаемый биочип в биомолекулярный компьютер. Первый шаг требуется для замены традиционного ПК на иммуночип. Функция иммуночипа будет двоякая: а) управление ридером для сканирования результатов реакций на биочипе и б) обработка информации с ридера и распознавание результатов диагностики.

Другой необходимый шаг заключается в разработке иммуночипа для управления реакциями в микроячейках биочипа. К примеру, иммуночип мог бы автоматизировать заполнение ячеек образцами, реагентами и пробами, удаляя промежуточные продукты реакций, и даже модифицируя образцы в процессе "обучения" биочипа. Хотя подобные функции выглядят достаточно сложными, следует отметить, что в настоящее время они частично реализованы в т.н. "микрофлюидных" биочипах [19].

Таким образом, два указанных шага позволили бы получить полноценный биокомпьютер. Ключевая особенность, она же и проблема создания подобного биокомпьютера, — это возможность управления биомолекулами в ячейках биочипа посредством вычислительных алгоритмов иммунокомпьютинга, трансформируемых силиконовыми схемами иммуночипа в молекулярно-электронные управляющие воздействия на биомолекулы. Проще говоря, биокомпьютер мог бы формировать биомолекулы с нужными свойствами в нужном месте (ячейке) биочипа.

Если эту проблему удастся решить, то следующим естественным шагом представляется возможность выделения (секреции) биочипом нужных биомолекул в нужное время. К примеру, такой имплантированный биокомпьютер мог бы контролировать и корректировать нарушения иммунитета.

В связи с этим следует отметить, что выбор С-реактивного белка для разработки одного из вариантов биочипа не является случайным. Этот белок по своим функциям вполне приближается к функциям т.н. цитокинов – специальных белков, выделяемых клетками иммунной системы для контроля иммунного ответа. Известно, что сдвиги в синтезе и выделении цитокинов в организме могут стать причиной различных нарушений иммунитета. Поэтому создание биочипа для диагностического выявления указанных белков является одновременно и шагом к перспективной разработке биокомпьютера для оценки и контроля цитокиновой системы в целом. Разработка подобного биокомпьютера как основы для управления пока еще отдельно взятыми фрагментами иммунной системы на примере цитокинового комплекса в модельных биологических микросистемах представляется вполне реальной уже в ближайшее время.

Благодарности

Данная работа частично поддержана в рамках проектов Еврокомиссии (IST-2000-26016 "Имунокомпьютинг"), ВВС США (BASIS — "Биологический подход к информационной безопасности систем") и Европейского бюро аэрокосмических исследований (2200p — "Разработка математических моделей иммунных сетей для обеспечения безопасности информации").

За помощь в данной работе авторы признательны также Квачеву С. В. (раздел 1.5), Сухорукову А. В. (раздел 2.3) и д.б.н. Гупаловой Т. В. (раздел 2.4).

Литература

- [1] Кузнецов В. И., Губанов А. Ф., Кузнецов В. В., Тараканов А. О., Чертов О. Г. Карта комплексной оценки состояния окружающей среды г.Калининграда // Калининград. Экологический атлас. — СПб: Мониторинг, 1999. — 11 карт.
- [2] Плаксин Д. Ю., Раев М. Б., Громаковская Е. Т. Способ стереоспецифического анализа и способ получения конъюгата для специфического анализа. — Российские патенты и заявки на изобретения, Реферат 93057984, 1997.
- [3] Соколова С. П., Волхонский В. В., Джангозин А. Д., Боркин В. Н., Гулиева И. А. Интеллектуальные системы охраны (ред. Тараканов А. О.). — Алматы: Академия МВД РК, 2000. — 204 с.
- [4] Тараканов А. О. Оптимизация одного класса межорбитальных переходов методами теории катастроф // РАН, Техническая кибернетика, 1992, 2. — с. 77–81.
- [5] Тараканов А. О. Математические модели биомолекулярной обработки информации: формальный пептид вместо формального нейрона // РАН, Проблемы информатизации, 1998, 1 — с. 46–51.

- [6] *Тараканов А. О.* Математические модели обработки информации на основе результатов самосборки. Дисс. д.ф.-м.н. — СПб: СПИИРАН, 1999. — 250 с.
- [7] *Тараканов А. О.* Формальные иммунные сети: математическая теория и технология искусственного интеллекта // Теоретические основы и прикладные задачи интеллектуальных информационных технологий (ред. *Юсупов Р. М.*). — СПб: СПИИРАН, 1998. — с. 65–70.
- [8] *Тараканов А. О., Туманов М. В.* Современные математические методы комплексного оценивания здоровья (ред. *Юсупов Р. М.*). — СПб: СПИИРАН, 1998. — 60 с.
- [9] *Тоффоли Т., Марголюс М.* Машины клеточных автоматов. — М.: Мир, 1991.
- [10] *Уоссермен Ф.* Нейрокомпьютерная техника. — М.: Мир, 1992. — 240 с.
- [11] Artificial immune systems and their applications (ed. *Dasgupta D.*). — Berlin: Springer-Verlag, 1999. — 306 pp.
- [12] *Ekins R., Chu F. W.* Microarrays: their origins and applications // Trends in Biotechnology, 1999, 17, pp. 217–218.
- [13] *Gilbert C., Routen T.* Associative memory in an immune-based system. // Proc. of the 12th Nat. Conf. on Artificial Intelligence. — Seattle, USA, 1994. — pp. 852–857.
- [14] *Jerne N. K.* Towards a network theory of the immune system // Ann. Immunomol. — Paris: Inst. Pasteur, 1974, 125. — pp. 373–389.
- [15] *Kuznetsov V. I., Milyaev V. B., Tarakanov A. O.* Mathematical basis of complex ecological evaluation. — St.Petersburg University Press, 1999. — 67 pp.
- [16] *MacBeath G., Schreiber S. L.* Printing proteins as microarrays for high-throughput function determination // Science, 2000, 289(5485), pp. 1760–1763.
- [17] *Perelson A.* Immune network theory // Immunol. Rev., 1989, 10, pp. 5–36.
- [18] Pre-activated protein biochip with scan reader. — Proposal IST–2001–34377 to the European Commission.
- [19] Protein chip challenges. — Signals, 2000, <http://www.signalsmag.com>.
- [20] *Tarakanov A. O.* Formal peptide as a basic agent of immune networks: from natural prototype to mathematical theory and applications // Proc. of the 1st Int. Workshop of Central and Eastern Europe on Multi-Agent Systems (CEEMAS'99) . — St.Petersburg, Russia, 1999. — pp. 281–292.
- [21] *Tarakanov A. O.* Information security with formal immune networks // Information Assurance in Computer Networks (eds. *Gorodetsky V. I., Skormin V. A., Popyack L. J.*). — Berlin: Springer-Verlag, 2001. — pp. 115–126.
- [22] *Tarakanov A., Adamatzky A.* Virtual clothing in hybrid cellular automata. — 2000, http://www.ias.uwe.ac.uk/~aadamat/clothing/cloth_06.htm.
- [23] *Tarakanov A., Dasgupta D.* A formal model of an artificial immune system // BioSystems, 2000, 55(1-3). — pp. 151–158.
- [24] *Tarakanov A., Sokolova S., Abramov B., Aikimbayev A.* Immunocomputing of the natural plague foci // Proc. of the Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO-2000), Workshop on Artificial Immune Systems. — Las Vegas, USA, 2000. — pp. 38–41.