

Streszczenie popularnonaukowe

Głównym celem projektu jest opracowanie zestawu metod obliczeniowych umożliwiających wyznaczanie wydajnych i skutecznych strategii reprogramowania komórek.

Dążenie do poprawy zdrowia i wydłużenia życia towarzyszyło ludzkości od zarania dziejów. Choć ostatnie kilka dziesięcioleci badań biomedycznych doprowadziło do rozwiązania większości problemów związanych z „prostymi” zaburzeniami genetycznymi, złożone choroby wciąż stanowią ogromne wyzwanie. Wynika to głównie z faktu, że geny i produkty genów w komórce, takie jak mRNA i białka, współdziałają w ramach ściśle powiązanego systemu zależności tych elementów, tzw. sieci regulacji genów. Złożone choroby rzadko są wynikiem zakłócenia funkcjonowania pojedynczego genu; pojawia się raczej jako skutek zakłóceń działania sieci regulacji genów.

Reprogramowanie komórek w ogólnym ujęciu to sztuczny zabieg, w wyniku którego komórki jednego wyspecjalizowanego typu zostają zmienione w inny. Jest ono przedmiotem coraz większego zainteresowania ze względu na możliwość leczenia skomplikowanych chorób. Reprogramowanie pozwala na tworzenie nowych komórek zastępujących te, których zanik powoduje objawy chorobowe, lub zmianę „niezdrowego” stanu komórki w stan „zdrowy”. Klasyczne procedury reprogramowania polegają na modyfikowaniu właściwej kombinacji genów poprzez ich poszczególne włączanie lub wyłączanie. Jednak przyczyną skomplikowanych chorób są zwykle subtelne zmiany dotyczące interakcji między genami. W kontekście modelowania sieci regulacji genów są to zmiany na poziomie krawędzi (połączeń) sieci. W porównaniu z manipulacjami na poziomie genów, manipulacje krawędziowe umożliwiają dokładniejsze sterowanie zachowaniem sieci regulacji genów. Dlatego też, podczas poszukiwania skutecznych strategii sterowania, należy brać pod uwagę oba rodzaje manipulacji.

Niestety znajdowanie odpowiednich kombinacji czynników do manipulacji, tj. geny czy białka wyłącznie za pomocą eksperymentów jest bardzo kosztowne i czasochłonne. Bariery te można zniwelować stosując odpowiednie metody obliczeniowe. Zadaniem projektu jest dostarczenie zestawu takich metod do określania wydajnych i skutecznych strategii reprogramowania komórek uwzględniających zarówno manipulacje genowe, jak i krawędziowe. W tym celu zostaną po pierwsze opracowane techniki konstruowania obliczeniowych modeli sieci regulacji genów, w szczególności sieci boolowskich, na podstawie danych eksperymentalnych, które będą umożliwiały uwzględnianie charakterystycznych cech strukturalnych i dynamicznych sieci regulacji genów. Pozwoli to na konstrukcję bardziej realistycznych i precyzyjnych modeli boolowskich tych sieci. Po drugie istniejące algorytmy sterowania sieciami boolowskimi średniej wielkości zostaną rozszerzone tak, aby uwzględnić zarówno manipulacje genowe, jak i krawędziowe. Pozwoli to na wypełnienie istniejącej luki oraz umożliwi bardziej kompleksowe modelowanie i analizę sieci regulacji genów.

Kolejnym elementem projektu będzie podjęcie wyzwania, jaki stanowi duża złożoność systemów komórkowych i ogromna liczba możliwych kombinacji czynników reprogramowania do rozpatrzenia, zwłaszcza przy jednoczesnym uwzględnieniu manipulacji genowych i krawędziowych. Dla dużych modeli boolowskich zostaną opracowane nowe metody sterowania oparte na technikach sztucznej inteligencji, tj. na głębokim uczeniu przez wzmacnianie. Techniki te okazały się niezwykle skuteczne w rozwiązywaniu bardzo skomplikowanych problemów decyzyjnych, np. w grze Go na poziomie mistrzowskim. Opracowane metody sterowania zostaną zintegrowane i zaimplementowane w postaci oprogramowania.

Potencjał opracowanych metod zostanie poddany walidacji za pomocą eksperymentów reprogramowania komórek w kontekście choroby Parkinsona. Choroba ta jest wynikiem utraty neuronów dopaminergicznych w śródmózgowiu i jest drugim najczęstszym schorzeniem neurodegeneracyjnym. Dane genomowe z pojedynczych komórek zostaną użyte do skonstruowania modelu sieci boolowskiej dla embrionalnego rozwoju ludzkiego śródmózgowia, a opracowane metody obliczeniowe zostaną zastosowane celem określenia czynników i strategii do konwersji astrocytów w neurony dopaminergiczne. Uzyskane wyniki zostaną eksperymentalnie przetestowane pod kątem wydajności i skuteczności.

Realizacja projektu przyczyni się do lepszego zrozumienia mechanizmów reprogramowania komórek poprzez dostarczenie zestawu skalowalnych metod obliczeniowych do wyznaczania czynników i strategii reprogramowania. Bardzo istotny wkład stanowić będzie uwzględnienie manipulacji krawędziowych umożliwiające precyzyjne sterowanie boolowskimi modelami sieci regulacji genów. Takich metod aktualnie brakuje, a ich opracowanie jest kluczowe dla lepszego zrozumienia funkcjonowania sieci regulacji genów i sterowania ich zachowaniem. Opracowane techniki konstrukcji modelu wraz z nowymi metodami sterowania za pomocą manipulacji genowych i krawędziowych będą stanowiły ważny wkład w rozwój narzędzi obliczeniowych do efektywnego i skutecznego reprogramowania komórek.