

Г.А.Самигулина¹, З.И.Самигулина²

¹Институт информационных и вычислительных технологий,

²Казахский национальный исследовательский технический университет
им. К.И.Сатпаева, г. Алматы, Казахстан

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ИММУННО-СЕТЕВОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ НА ОСНОВЕ СИСТЕМНОГО ПОДХОДА И ОНТОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ*

Аннотация. В настоящее время в связи с активным развитием современной вычислительной техники, IT-технологий и новейших разработок в области искусственного интеллекта актуальна задача создания новых интеллектуальных технологий компьютерного прогнозирования фармакологической активности органических соединений с целью выявления перспективных лекарственных веществ с заданными свойствами. Исследования посвящены созданию интеллектуальной иммунно-сетевой технологии прогнозирования зависимости «структура – активность» антисептических препаратов сульфаниламидной группы с различной продолжительностью действия. Разработан системный подход по обработке многомерной структурной химической информации на основе подхода искусственных иммунных систем с использованием онтологических моделей, реализованных в редакторе онтологий Protege.

Ключевые слова: интеллектуальная технология, молекулярный дизайн, лекарства, сульфаниламиды, системный подход, онтологические модели.



Түйіндеме. Қазіргі уақытта заманауи есептеуіш техникалардың, IT-технологиялардың және жасанды интеллект саласындағы жаңа зерттемелердің белсенді дамуына байланысты берілген қасиеттерді дәрі-дәрмектерді анықтау мақсатында органикалық байланыстардың фармакологиялық

*Исследования проводятся по гранту Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан № ГР 0115РК00549 по теме: «Компьютерный молекулярный дизайн лекарственных препаратов на основе иммунно-сетевого моделирования (2015-2017 гг.)».

белсенділігін компьютерлік болжамдаудың жаңа интеллектуалды технологияларын құрастыру маңызды тапсырма болып табылады. Зерттеу сульфаниламидтер тобының әсерінің ұзақтығы әртүрлі антисептикалық дәрі-дәрмектерінің құрылым-белсенділік тәуелділігін болжамдаудың интеллектуалды иммунды желілік технологиясын құрастыруға бағытталған. Protege редакторында құрылған онтологиялық моделдерді қолдану арқылы жасанды иммунды жүйелер әдісінің негізінде көп өлшемді құрылымды химиялық ақпараттарды өңдеудің жүйелік тәсілі құрастырылды.

Түйінді сөздер: интеллектуалды технология, молекулалық дизайн, дәрі-дәрмек, сульфаниламидтер, жүйелік тәсіл, онтологиялық моделдер.



Abstract. Currently, due to the rapid development of modern computer technology, IT – technology and the latest developments in field of artificial intelligence, it is relevant the task of creation of new intellectual technologies of computer prediction of pharmacological activity of organic compounds, in order to identify promising drugs with desire properties. The researches are dedicated to the creation of intellectual immune-network technology of prediction of addictiveness structure-activity of antiseptic drugs of sulfanilamide groups with different durations of action. It is developed the systematic approach on the processing of multi-dimensional structural chemical information on the basis of approach of artificial immune systems with the use of ontological models, realized in the ontology editor Protégé.

Key words: intelligent technology, molecular design, drugs, sulfonamides, systematic approach, ontological models.

Введение. Разработка нетрадиционных интеллектуальных подходов прогнозирования свойств новых лекарственных препаратов и компьютерный молекулярный дизайн химических соединений с заданным набором свойств являются важнейшими и актуальными задачами современной фармакологии [1, 2]. Быстрыми темпами в последнее время развиваются исследования по созданию интеллектуальных методов QSAR (прогнозирование зависимости «структура – активность») на основе искусственных нейронных сетей [3], генетических алгоритмов [4], искусственных иммунных систем [5] и других биоинспирированных подходов искусственного интеллекта (роевой интеллект [6] и др.), а также их различных сочетаний [7].

Казахстан является нефтедобывающей страной. Современное нефтехимическое производство построено по принципу комплексной переработки исходного сырья и промежуточных продуктов. Промежуточные продукты, получаемые из нефти, служат основой для огромного количества лекарств, в том числе самого известного из них – аспирина. При этом особый интерес вызывают возможности синтеза новых лекарственных препаратов с использованием передовых технологий. Нитробензол – промежуточный продукт для получения анилина, представляющего собой базовое вещество, из которого были получены первые антимикробные препараты сульфаниламиды: сульфидин, стрептоцид и сульфамедизин [8].

Предлагаемые исследования посвящены актуальной для Казахстана проблеме развития отечественной фармакологической отрасли (по созданию лекарственных препаратов из продуктов нефтехимии) на основе разработки инновационной интеллектуальной технологии, вычислительных алгоритмов и уникального авторского компонентно-ориентированного программного обеспечения с использованием искусственных иммунных систем для компьютерного молекулярного дизайна противомикробных сульфаниламидных лекарственных препаратов, получаемых из анилина. Анилин, это вещество, выделяемое из бензина при переработке нефти.

Сульфаниламидными препаратами называются лекарственные вещества, содержащие сульфамидную группу, в большинстве случаев производных бензосульфида [8]. Данные вещества относятся к средствам широкого антибактериального спектра действия. Они были первыми химиотерапевтическими антибактериальными препаратами и успешно применяются при некоторых заболеваниях (малярии, токсоплазмоза и др.). Представители этой группы подавляют жизнедеятельность стафилококков (норсульфазол, сульфазол), стрептококков (стрептоцид), менингококков, гонококков, применяются против кишечных и многих других бактерий и вирусов. Сульфаниламиды обладают бактериостатическим свойством, т. е. в большинстве случаев не уничтожают, а тормозят размножение микроорганизмов. Появ-

ление антибиотиков, в том числе пенициллина, уменьшило использование сульфаниламидов. Однако в связи с осложнениями, аллергическими реакциями у пациентов на различные антибиотики и привыкание к ним при неоднократном применении актуальна разработка новых лекарственных соединений сульфаниламидной группы. Сульфаниламиды до сих пор успешно применяются при лечении многих заболеваний, например, при пиелонефрите и т.д.

Решается актуальная проблема существенного сокращения времени на выбор кандидатов химических соединений с заданными свойствами для производства антисептических лекарств (сульфаниламидов), уменьшения их стоимости и возможности внедрения в фармакологическое производство по выпуску дешевых лекарств из продуктов нефтехимии.

Постановка задачи формулируется следующим образом: необходимо разработать инновационную интеллектуальную технологию иммунно-сетевое моделирование для компьютерного молекулярного дизайна новых лекарственных препаратов (сульфаниламидов) с заданными свойствами на основе системного подхода и онтологических моделей.

Методы исследования. Для разработки новых лекарственных соединений сульфаниламидов применяется перспективный биологический подход – создание искусственных иммунных систем (ИИС) [9-11]. Под искусственными иммунными системами понимаются информационные технологии, использующие понятия теоретической иммунологии для решения различных прикладных задач. Искусственные иммунные системы обладают следующими достоинствами: памятью и обучаемостью, а также распределенностью и самоорганизацией. Благодаря способности обучаться, объединять и обобщать большие массивы разрозненной информации, ИИС можно применять для прогнозирования свойств неизвестных соединений, когда неизвестен аналитический вид зависимости между структурой и свойствами химических веществ. Применение ИИС позволяет смоделировать взаимосвязи системы «структура – активность», учитывая её нелинейный характер.

При компьютерном молекулярном дизайне сульфанилами-дов с заданными свойствами задействованы самые различные научные знания в области фармакологии, биоинформатики, хе-мометрики, молекулярной биологии, биохимии, а также статис-тические подходы, компьютерное моделирование и т.д. Междис-циплинарный характер проблем по обработке многомерной хи-мической структурной информации на основе искусственных иммунных систем определяет актуальность применения систем-ного анализа, который позволяет объединить подходы из раз-личных конкретных наук, проанализировать эти взаимосвязи с использованием онтологического подхода и открывает совершен-но новые возможности в исследовании.

При разработке интеллектуальной технологии иммунно-се-тевого моделирования используется дескрипторный подход, ста-тистический метод главных компонент для построения оптималь-ной иммунно-сетевой модели, методы искусственного интеллек-та, а также подходы фармакодинамики для оценки влияния раз-рабатываемых сульфаниламидных препаратов на организм че-ловека. Актуальна разработка и применение онтологических моделей [12, 13], позволяющих систематизировать и структури-ровать данные при осуществлении различных методов. Глубо-кий анализ различных онтологических моделей ИИС позволяет создавать более эффективные вычислительные алгоритмы ИИС и значительно упрощает процесс создания компонентно-ориен-тированного программного обеспечения для реализации интел-лектуальной технологии прогнозирования активности химичес-ких соединений на основе ИИС.

Результаты исследования. Приведем алгоритм компью-терного молекулярного дизайна лекарственных препаратов (на примере сульфаниламидов) на основе разработанной интеллек-туальной технологии иммунносетевого моделирования (рис.1).

Алгоритм.

Шаг 1. Разработка баз данных дескрипторов сульфанила-мидов для описания структуры химических веществ числовыми параметрами.

Шаг 2. Предварительная обработка данных, обеспечивающая подготовку качественной информации для анализа данных на основе ИИС.

Шаг 3. Построение иммунно-сетевой модели на основе дескрипторов (формальных пептидов [11] – эталонов $\{Et_p, Et_2, Ex_b, Et_k\}$, где k – количество классов, которые рассматриваются в качестве антигенов), описывающих структуру исследуемого соединения с известными свойствами.

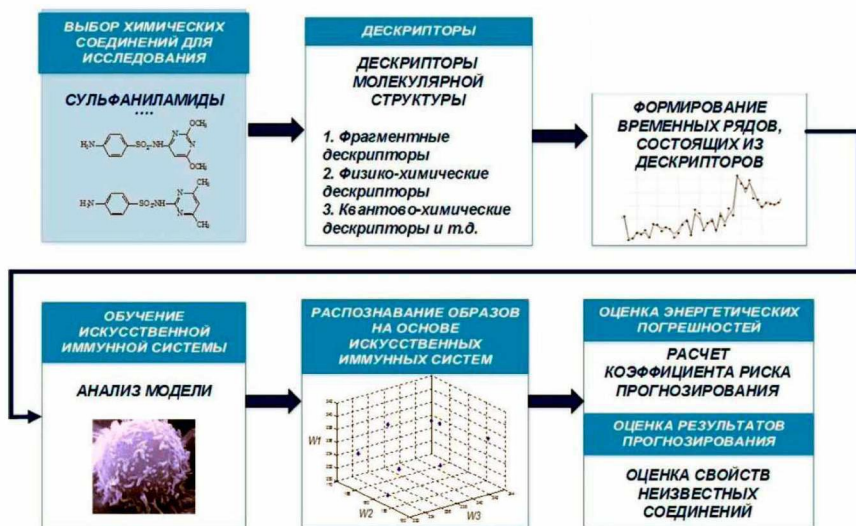


Рис. 1. Иммунно-сетевая технология прогнозирования зависимости "структура - активность" лекарственных соединений - сульфаниламидов

Шаг 4. Построение оптимальной иммунно-сетевой модели путем выделения информативных дескрипторов с использованием мультиалгоритмического [14] подхода.

Шаг 5. Обучение иммунной сети с учителем по эталонам и оценка обучения.

Шаг 6. Формирование матриц-образов $\{m, Im_2, Im_3, \dots, Im_p\}$, где p – количество образов, веществ с неизвестными свойствами, которые будут рассматриваться как антитела.

Шаг 7. Решение задачи распознавания образов на основе сингулярного разложения матриц (SVD) и нахождение минимальной энергии связывания между формальными пептидами (антигенами и антигенами).

Шаг 8. Оценка энергетических погрешностей [15] на основе гомологичных белков и расчете коэффициентов риска прогнозирования.

Шаг 9. Прогноз фармакологических свойств неизвестных химических соединений (сульфаниламидов) [16].

Шаг 10. Отбор соединений кандидатов в лекарства сульфаниламидной группы для дальнейших исследований.

Сложность технологии иммуно-сетевого моделирования заключается в том, что реализация технологической цепочки возможна различными способами в зависимости от имеющихся данных, постановки задачи и имеющихся условий реализации поставленной задачи [17]. Использование мультиалгоритмического подхода [18], в котором могут быть задействованы различные подходы искусственного интеллекта, статистические методы обработки многомерных данных (факторный анализ, метод опорных векторов и т.д.), модульность разрабатываемого программного обеспечения – все это требует использования преимуществ, которые дают онтологии при создании компонентно-ориентированного программного обеспечения, реализующего интеллектуальную технологию прогнозирования зависимости «структура – свойство/активность» для создания новых лекарственных препаратов, основанную на подходе искусственных иммунных систем.

С использованием приведенного алгоритма разработана интегрированная OWL (Ontology Web Language) модель иммуно-сетевого моделирования сульфаниламидов, реализованная в редакторе онтологий Protégé, которая включает в себя 3 различные онтологические модели:

- предварительной обработки данных;
- распознавания образов на основе искусственных иммунных систем;
- оценки энергетических погрешностей на основе гомологичных белков.

Редактор онтологий Protégé разработан группой медицинской информатики Стэндфордского университета. Редактор основан на фреймовой модели представления знаний (Open Knowledge Base Connectivity, ОКВС) и может работать с различными форматами: текстовым, базы данных JDBC, UML, форматами языков XML, XOL [19]. Редактор не имеет никакой встроенной онтологии и подразумевает разработку онтологий пользователем. Обладает свойством расширяемой архитектуры. Поскольку редактор построен на базе языка OWL, то поддерживает создание индивидов, классов и их свойств. Индивид может принадлежать нескольким классам или не принадлежать ни одному из них. Есть возможность определения взаимоисключающих классов. Фрагмент иерархической структуры классов онтологии предварительной обработки данных приведен на рис. 2.

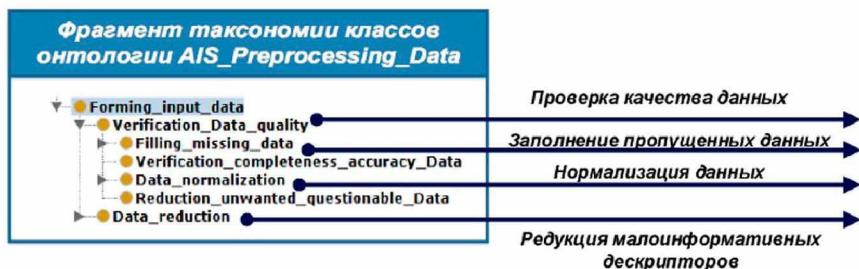


Рис. 2. Фрагмент структуры классов онтологии предобработки данных

Кроме того, представлен пример структуры классов для предварительной обработки данных в редакторе онтологий Protégé (рис. 3).

Разработка теоретических основ иммунно-сетевого моделирования новых препаратов сульфаниламидной группы на основе онтологического подхода и создание интегрированной модели онтологии ИИС позволяет глубже понять взаимосвязи и механизмы функционирования разрабатываемой интеллектуаль-

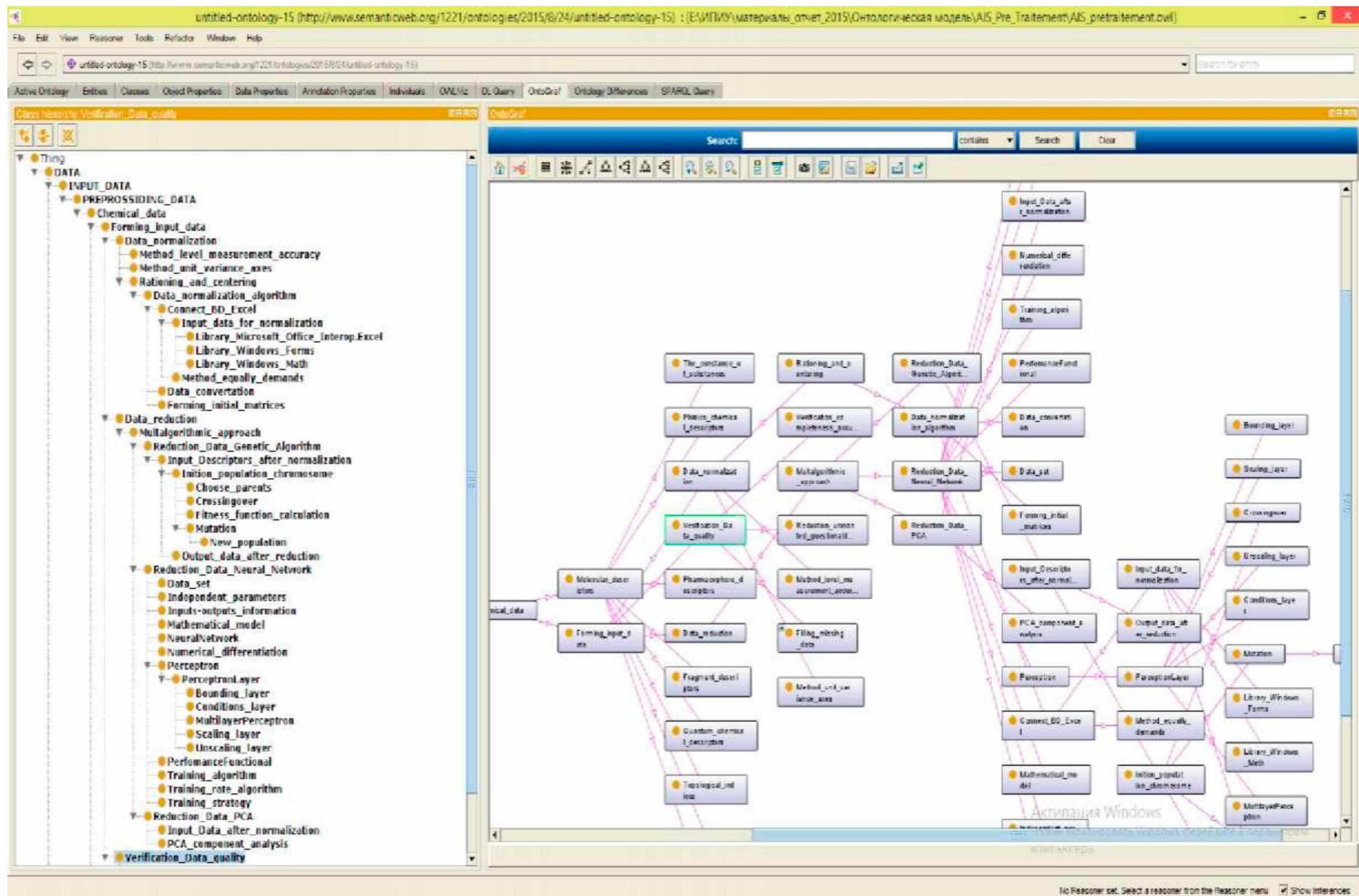


Рис. 3. Пример фрагмента структуры классов в редакторе онтологий Protege

ной информационной системы, способствует созданию более эффективных алгоритмов обработки химических данных и облегчает программную реализацию технологии.

Обсуждение результатов. Искусственные иммунные системы представляют собой относительно новую область биоинспирированных вычислений. На основе биологических моделей естественной иммунной системы (теории клональной селекции, иммунной сети и отрицательной селекции) разработаны различные алгоритмы ИИС. В предлагаемых исследованиях используется механизм молекулярного узнавания между формальными пептидами (антителами и антигенами).

Интеллектуальная технология на основе иммунно-сетевой моделирования обладает преимуществами перед другими технологиями. Имеется возможность использования при построении иммунно-сетевой модели как временных рядов, состоящих из дескрипторов, представленных в современных базах данных химической структурной информации, характеризующих химическое соединение, так и параметров математических моделей, отражающих влияние лекарства на организм. С помощью предлагаемой интеллектуальной технологии можно анализировать латентные (скрытые) взаимодействия между дескрипторами и основополагающими факторами, влияющими на них. Более того, при решении задачи распознавания образов с помощью гомологичных пептидов решается задача распознавания пептидов, имеющих схожие структуры (находящихся на границе нелинейно разделенных классов). Использование мультиалгоритмического подхода (факторного анализа, нейронных сетей и т.д.) при построении оптимальной иммунно-сетевой модели позволяет выбрать тот алгоритм выделения информативных дескрипторов, который дает минимальную ошибку обобщения. Сокращение времени на обучение иммунной сети за счет построения оптимальной иммунно-сетевой модели и редукции дескрипторов, несущих существенные погрешности, является достоинством данной технологии. Модульная структура ИИС и способность к расширению и реконструкции способствуют совершенствованию компонентно-ориентированного программного обеспечения. Еще

одним достоинством является возможность распараллеливания алгоритмов сервисных процедур. С использованием системного подхода на основе применения онтологических моделей осуществляется объединение передовых методов в биомедицине и фармакологии, вычислительной технике, последних достижений искусственного интеллекта.

Выводы. Таким образом, разработка интеллектуальной иммунно-сетевой технологии позволяет перейти на качественно новый уровень исследований в биомедицине и фармакологии, который открывает большие возможности по выпуску недорогих антибактериальных лекарственных препаратов (сульфаниламидов) широкого спектра действия [20].

Список литературы

1 *Gerhard K.* Drug design: methodology, concepts and Mode-of-Action. – Springer, 2013. – 850 p.

2 *Зефирова Н.С., Палюлин В.А.* Компьютерный дизайн лекарственных веществ: тез. докл. науч.-практ. конф. // Вычисления с использованием графических процессоров в молекулярной биологии и биоинформатике. – М.: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2010. – С. 7-8.

3 *Ivanciuc O.* Drug Design with Artificial Neural Networks // Encyclopedia of Complexity and Systems Science. – Springer, 2009. – P. 2139-2159.

4 *Sukumar N., Prabhu G., Saha P.* Applications of Genetic Algorithms in QSAR/QSPR Modeling // Applications of Metaheuristics in Process Engineering. – Springer, 2014. – P. 315-324.

5 *Samigulina G.A., Samigulina Z.I., Wuizik W., Krak Yu.* Prediction of «structure – property» Dependence of New Organic Compounds on the basis of Artificial Immune Systems // Journal of Automation and Information Sciences. – USA: Begell house, 2015. – Vol. 47, Issue 4. – P. 28-35.

6 *Khajek A., Modarres H., Zeinoddini-Meymand H.* Modified particle swarm optimization method for variable selection in QSAR/

QSPR studies // Structural Chemistry. – Springer, 2013. – Vol. 24, № 5. – P. 1401-1409.

7 *Maleki A., Daraei H., Alae L., Faraji A.* Comparison of QSAR models based on combinations of genetic algorithm, stepwise multiple linear regression, and artificial neural network methods to predict of some derivatives of aromatic sulfonamides as carbonic anhydrase II inhibitors // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – Springer, 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 61-75.

8 *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Сульфаниламиды // Современная антимикробная химиотерапия. – М.: Боргес, 2002. – 432 с.

9 *Dasgupta D., Yu S., Nino F.* Recent Advances in Artificial Immune Systems: Models and Applications // Applied Soft Computing. – 2011. – Vol. 11, № 2. – P. 1574-1587.

10 *Timmis J.* Artificial immune systems: Today and tomorrow // Natural Computing. – Springer, 2007. – № 6 (1). – P. 1-18.

11 *Tarakanov A.O.* Formal peptide as a basic of agent of immune networks: from natural prototype to mathematical theory and applications // Proceedings of the International Workshop of Central and Eastern Europe on Multi-Agent Systems. – 1999. – С. 37.

12 *Husakova M.* Artificial Immune System Model Based on OWL Ontology // Proceedings of the IX conference «Znalosti». – Praga, 2010. – Vol. 1. – P. 211-214.

13 *Li T., Liang Y., Yang H., Chen J.* An Integrated Artificial Immune System Model Based On Ontology // Proceedings of the Intelligent Computation Technology and Automation (ICICTA). – 2008. – Vol. 11. – P. 44-50.

14 *Самигулина Г.А., Самигулина З.И.* Построение оптимальной иммунно-сетевой модели для прогнозирования свойств неизвестных лекарственных соединений на основе мультиалгоритмического подхода // Проблемы информатики. – Новосибирск. – 2013. – № 2. – С. 21-29.

15 *Samigulina G.* Development of the decision support systems on the basis of the intellectual technology of the artificial immune systems // Automatic and remote control. – Springer, 2012. – Vol. 74, № 2. – С. 397-403.

16 *Самигулина Г.А., Самигулина З.И., Вуйцик В., Крак Ю.В.* Прогнозирование зависимости «структура – свойство» новых органических соединений на основе искусственных иммунных систем // Проблемы управления и информатики. – 2015. – № 2. – С. 81-88.

17 *Самигулина Г.А., Самигулина З.И.* Разработка технологии иммунно-сетевого моделирования для компьютерного молекулярного дизайна лекарственных препаратов (программа для ЭВМ) // Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права в Комитете по правам интеллектуальной собственности МЮ РК. – Астана, 28 марта 2011 г. – № 473. – 23 с.

18 *Samigulina G.A.* Immune network modeling technology for complex objects intellectual control and forecasting system. Monograph. – USA: Science Book Publishing House, 2015. – P. 172.

19 *Овдей О.М., Проскудина Г.Ю.* Обзор инструментов инженерии онтологий // Электронная библиотека. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 22-27.

20 *Samigulina G.A., Samigulina Z.I.* Computational Molecular Design of Antiseptic Drags based on Immune Network Modeling // Proceedings of the 12th International Conference on Electronics Computer and Computation «ICECCO-2015». – Almaty: Suleyman Demirel University, 27-30 September 2015. – P. 47-52.

Самигулина Галина Ахметовна, доктор технических наук, доцент,
e-mail: galinasamigulina@mail.ru

Самигулина Зарина Ильдусовна, доктор PhD,
e-mail: zarinasamigulina@mail.ru