

Paulina BOGUSŁAWSKA¹, Dorota FORMANOWICZ², Piotr FORMANOWICZ^{1,3}

¹Instytut Informatyki, Politechnika Poznańska

²Zakład Biochemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Instytut Chemii Bioorganicznej, Polska Akademia Nauk

HAMOWANIE PROCESÓW W OPARTYCH NA SIECIACH PETRIEGO MODELACH SYSTEMÓW TECHNICZNYCH ORAZ BIOLOGICZNYCH*

Streszczenie. Sieci Petriego od czasu zaproponowania ich przez Carla A. Petriego wykorzystywane są do modelowania różnego rodzaju systemów technicznych, a w ostatnim czasie rośnie również zainteresowanie ich wykorzystaniem do opisu złożonych systemów biologicznych. Wiele wskazuje na to, że w tej ostatniej dziedzinie mają one duży potencjał i ich zastosowanie do modelowania oraz analizy zjawisk biologicznych może przyczynić się do pogłębionego zrozumienia natury organizmów żywych. Aby do tego doszło, muszą najpierw zostać opracowane odpowiednie metody analizy opartych na tego rodzaju sieciach modeli systemów biologicznych. Jednym z problemów, który dotąd nie doczekał się satysfakcjonującego rozwiązania jest modelowanie zatrzymywania, całkowitego lub częściowego, zachodzenia pewnych procesów przez inne procesy. Hamowanie takie bardzo często występuje w systemach biologicznych, ale jest też powszechne w systemach technicznych.

RETARDATION OF PROCESSES IN PETRI NETS BASED MODELS OF TECHNICAL AND BIOLOGICAL SYSTEMS

Summary. Petri nets, since they have been proposed by Carl A. Petri, are used for modeling various types of technical systems and recently also there is growing interest in their use to describe complex biological systems. There are many indications that in the latter area, they have a great potential and their use for modeling and analysis of biological phenomena can contribute to a deeper understanding of the nature of living organisms. For this to happen, they must first be developed appropriate methods of analysis of the models of biological systems that are based on this type of networks. One of the problems, which has not lived to see a satisfactory solution, is modeling the process of stopping the occurrence of some process, total or partial, by other processes. Such inhibition is extremely common in biological systems, but it is also common in technical systems.

*Badania przeprowadzone w ramach realizacji projektu finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2012/07/B/ST6/01537.

1. Wstęp

Sieci Petriego pierwotnie zaproponowane zostały przez Carla A. Petriego jako metoda modelowania reakcji chemicznych, gdy jednak wiele lat później opisał on je w swojej rozprawie doktorskiej, miały służyć do opisu i analizy systemów komputerowych [7]. Dziedzina ta, oraz szerzej, systemy techniczne, były głównym obszarem ich zastosowań przez ponad 30 lat, a jest tak właściwie nawet do dzisiaj. Jednakże w połowie lat 90. ubiegłego wieku zauważono, że sieci te można również z powodzeniem stosować do modelowania i analizy systemów biologicznych [8]. Nabrało to szczególnego znaczenia wraz z pojawieniem się nowej dziedziny, tj. biologii systemowej, która zaczęła rozwijać się bardzo dynamicznie kilka lat później. Rośnie bowiem przekonanie, że układy biologiczne, tj. zarówno całe organizmy, jak i ich funkcjonalne bloki, takie jak organy, tkanki, komórki, są bardzo skomplikowanymi systemami, których elementy składowe są połączone gęstą siecią wzajemnych oddziaływań oraz że do dokładnego zrozumienia ich natury niezbędne jest traktowanie ich jako właśnie takie systemy. W naukach biologicznych było to raczej rzadko stosowane podejście, choć należy pamiętać, że zarówno ogólna teoria systemów, jak i cybernetyka mają korzenie biologiczne. Na gruncie nauk systemowych, które się z nich rozwinęły, systemy, rozumiane zarówno jako obiekty matematyczne, jak i ich materialne odpowiedniki, badane są od wielu lat, stąd w momencie pojawienia się biologii systemowej znanych było wiele metod analizy systemów, które można było przynajmniej próbować zastosować do analizy zjawisk biologicznych. Tak się też robi, choć proste przeniesienie metod stosowanych dotąd do analizy systemów technicznych do świata biologii jest często niewystarczające, gdyż systemy biologiczne posiadają swoją specyfikę. Stąd konieczne jest opracowywanie nowych metod modelowania i analizy systemów biologicznych, odpowiadających ich specyfice lub dostosowywanie do niej metod już znanych. Sieci Petriego wydają się być szczególnie obiecujące w tego rodzaju zastosowaniach. Nie oznacza to jednak, że ich wykorzystanie do modelowania i analizy systemów biologicznych nie jest związane z trudnościami.

Klasyczne sieci Petriego mogą być wykorzystane do tworzenia jakościowych modeli systemów biologicznych (a także systemów innego rodzaju), odzwierciedlających strukturę systemu [6]. Może się to wydawać poważnym ograniczeniem, jednakże w przypadku systemów biologicznych tak nie jest, ponieważ, z jednej strony, struktura tego rodzaju systemów decyduje o wielu ich własnościach i na podstawie analizy tej struktury wiele spośród tych własności można odkryć, a z drugiej strony, poznanie dokładnych wartości parametrów potrzebnych do budowy modeli ilościowych jest w przypadku systemów biologicznych na ogół bardzo kłopotliwe lub nawet niemożliwe. Istnieje jednak wiele rozszerzeń sieci Petriego, które mogą być wykorzystane do budowy modeli zawierających informacje ilościowe różnego rodzaju, np. zależności czasowe między poszczególnymi składnikami systemu, szybkości zachodzenia poszczególnych podprocesów, ilości występujących w systemie składników różnych rodzajów, szybkości zmian tych ilości itp. A zatem, jeżeli dostępne są dane ilościowe charakteryzujące modelowany system biologiczny, można za pomocą rozszerzeń sieci Petriego zbudować odpowiedni model ilościowy. Do analizy tego typu modeli niezbędne jest jednak zastosowanie metod bardziej złożonych niż w przypadku modeli opartych na klasycznych sieciach Petriego. Fakt ten oraz wspomniana bardzo ograniczona dostępność danych ilościowych powodują, że do konstrukcji modeli systemów biologicznych często

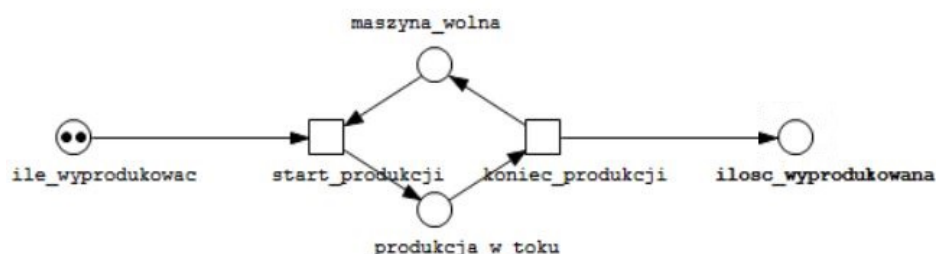
wykorzystywane są właśnie klasyczne sieci Petriego. Warto przy tym zauważyć, że w modelach na nich opartych do pewnego stopnia również mogą być uwzględnione dane ilościowe, bowiem można modelować ilości biernych składników systemu, np. substratów lub produktów reakcji chemicznych, za pomocą odpowiednich liczb tokenów oraz wag na łukach.

Jednym z problemów związanych z budową modeli za pomocą klasycznych sieci Petriego jest modelowanie hamowania jednych procesów przez inne procesy występujące w danym systemie. Hamowanie takie często występuje w systemach biologicznych (wystarczy tu wspomnieć inhibitory różnych reakcji chemicznych oraz procesy regulowane na zasadzie sprzężeń zwrotnych). Pojawia się ono również w systemach technicznych, jednak ma tam często nieco inną naturę. Okazuje się, że mimo iż sieci Petriego od ponad 60 lat stosowane są do modelowania różnego rodzaju systemów, nie zostały dotąd opracowane zadowalające metody opisu za ich pomocą hamowania, takie, które mogłyby zostać wykorzystane w modelach systemów biologicznych. Być może wynika to po części z faktu, że, jak było wspomniane wcześniej, sieci Petriego wykorzystywane były głównie do modelowania i analizy systemów technicznych, a w nich hamowanie ma nieco inną naturę niż w systemach biologicznych. Ta różnica wynika w głównej mierze z różnic w złożoności obu systemów oraz z faktu, że twórcami systemów technicznych są ludzie i stąd struktura tych systemów jest dokładnie znana, a z kolei systemy biologiczne wymagają często odkrycia ich struktury. Często, po zahamowaniu procesu/reakcji, w systemie technicznym można przewidzieć konsekwencje, co niekoniecznie jest możliwe w przypadku systemu biologicznego.

W niniejszej pracy scharakteryzowane zostanie hamowanie w obu rodzajach systemów oraz przedstawione będą metody jego opisu za pomocą sieci Petriego.

2. Hamowanie w systemach technicznych oraz biologicznych

Aby lepiej zrozumieć ideę hamowania w systemach technicznych posłużymy się przykładem maszyny wykonującej określone zadanie w czasie cyklu produkcyjnego (rys. 1).

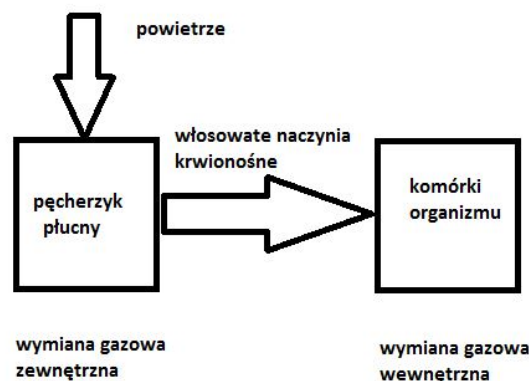


Rys. 1. Ogólny schemat pracy maszyny wykorzystywanej w cyklu produkcyjnym, na podstawie [1]

Schemat ukazuje standardowe zachowanie się maszyny podczas realizacji dedykowanego dla niej zadania. W tym przypadku możemy zauważyć, że w czasie kiedy maszyna pracuje (produkcja w toku) zakończenie jej pracy, i co się z tym wiąże, możliwość podjęcia kolejnego zadania jest zahamowane/spowolnione. Przykładowo, założmy, że ta sama maszyna odpowiedzialna jest za produkcję kolorowych pojemników. Podczas produkcji jednego pojemnika niemożliwym jest rozpoczęcie produkcji kolejnego produktu. Nie oznacza to jednak, że maszyna nie podejmie wykonania drugiego pojemnika, zostanie to jedynie przesunięte w czasie. Całkowite zatrzymanie maszyny może nastąpić z powodu osiągnięcia założonej liczby pojemników lub awarii maszyny.

Nieco inne podejście do hamowania należy zastosować w przypadku procesów biologicznych. Całkowite zatrzymanie “maszyny” rozumianej w kontekście części składowej organizmu żywego może doprowadzić do zakłócenia w funkcjonowaniu całego organizmu, co jest równoznaczne z przejściem ze stanu zdrowia (równowagi) do stanu choroby (zaburzenia).

Przykład hamowania w systemach biologicznych przedstawiono na rysunku 2. Ukazuje on wymianę gazową zachodzącą w organizmie człowieka. Pierwszym etapem tego procesu jest wypełnienie przestrzeni pęcherzyka płucnego powietrzem. Następnie tlen poprzez naczynia włosowate transportowany jest do komórek całego organizmu, gdzie uczestniczy w niezbędnych dla organizmu procesach metabolicznych. Założmy zatem, że na początkowym etapie procesu wymiany gazowej całkowicie zatrzymany zostaje proces przedostawania się tlenu do krwi, wtedy pozostałe podprocesy nie mogą zachodzić, i organizm przechodzi w stan choroby.



Rys. 2. Zewnętrzna i wewnętrzna wymiana gazowa, na podstawie [5]

Przedstawione przykłady pokazują, iż hamowanie zachodzące w systemach technicznych oraz w systemach biologicznych są nieco odmiennymi procesami. Niewłaściwym zatem staje się zastosowanie podejścia technicznego w postaci niezmienionej w modelach biologicznych.

3. Hamowanie w modelach opartych na sieciach Petriego

Gdy tworząc modelu wybranego procesu w oparciu o sieci Petriego chcemy uwzględnić hamowanie, istnieje możliwość zastosowania tzw. łuków hamujących, któ-

rych działanie polega na zablokowaniu wykonywania się tranzycji, jeżeli w miejscu bezpośrednio poprzedzającym tę tranzycję pojawi się token. Aktywacja oraz wykonanie się tranzycji zostają uniemożliwione. Takie rozwiązanie zdaje się być rozwiązaniem idealnym, jednakże istnienie takiego łuku jest “niewidzialne” w macierzy incydencji. Macierz ta składa się z m wierszy i n kolumn, gdzie m odpowiada liczbie miejsc, n natomiast liczbie tranzycji. Wartość komórki w macierzy zdefiniowana jest jako różnica pomiędzy liczbą tokenów obecnych w danym miejscu przed i po uruchomieniu danej tranzycji [6]. Na podstawie macierzy incydencji utworzony zostaje zbiór wektorów zwany t-niezmiennikami. t-niezmiennik odpowiada multizbiorowi tranzycji, których uruchomienie (wszystkie tranzycje są uruchamiane odpowiednią liczbę razy) nie zmienia oznakowania sieci [2]. Analiza t-niezmienników oraz ich klastrowanie stanowi obecnie często stosowaną metodę analizy modeli biologicznych opartych o zwykłe sieci Petriego (por. [3, 2]). Podsumowując, zastosowanie łuków hamujących uniemożliwiłoby wykorzystanie powyższych analiz, co przekłada się na ograniczenie w pozyskiwaniu informacji o zamodelowanym procesie biologicznym.

3.1. Systemy techniczne

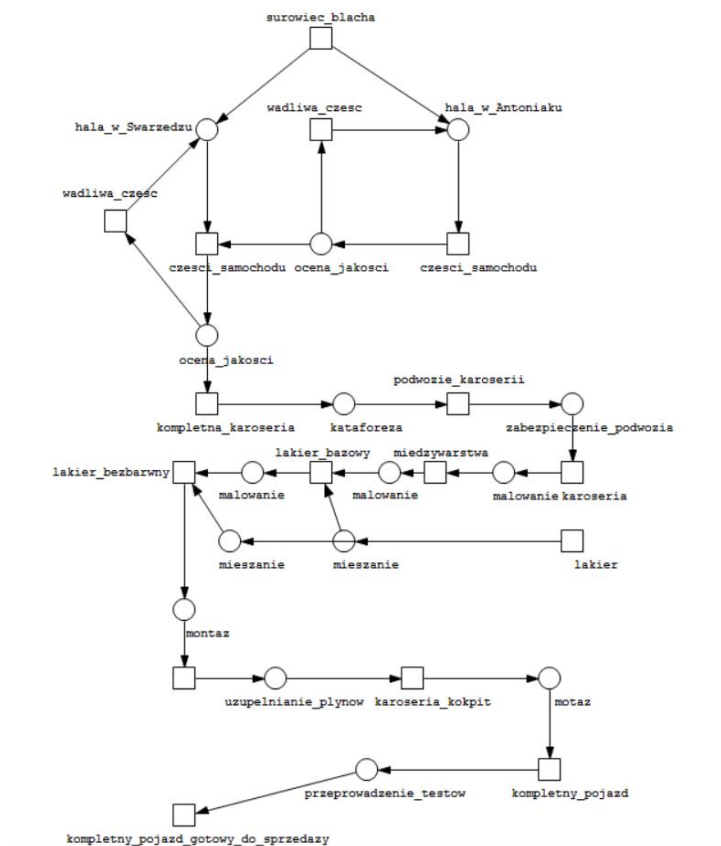
W celu stworzenia modelu wybranego systemu technicznego w oparciu o sieć Petriego wykorzystano opis produkcji samochodów marki Volkswagen dostępny na stronie producenta [10].

Produkcja samochodu jest złożonym i skomplikowanym procesem, a każdy nowo wyprodukowany samochód na swej drodze musi przejść przez trzy główne etapy:

- Spawalnia
- Lakiernia
- Montaż

Model wybranego procesu odzwierciedla główne cechy większości procesów technicznych. Pierwsza z nich dotyczy prostoty założeń. Każdy kolejny podproces jest bezpośrednim następstwem poprzedniego podprocesu, tworząc tym samym prostą sieć. Kolejnym istotnym elementem jest zachowanie odpowiedniej kolejności wykonywania składowych procesów. Każdy podproces po zakończeniu wykonywania podlega bezwzględnej weryfikacji poprawności przeprowadzonej czynności. Takie podejście zapobiega malowaniu źle wykonanych elementów składających się na karoserię, czy w ostateczności montowania elementów pojazdu niezgodnych z założonymi normami jakości. Powyższy model w żadnym miejscu, na żadnym etapie swojego działania nie bazuje na procesie hamowania, czy choćby spowolnienia jakiegoś procesu. Potwierdza to założenie, że w technicznych procesach nie zawsze jest konieczna inicjalizacja takiego mechanizmu. Każdy podproces musi zostać wykonany w możliwie najkrótszym czasie z możliwie jak najlepszą dokładnością.

Na rysunku 3 przedstawiono model w oparciu o sieć Petriego, w którym zaprezentowano produkcję samochodu marki Volkswagen, stworzony za pomocą programu Snoopy [4].



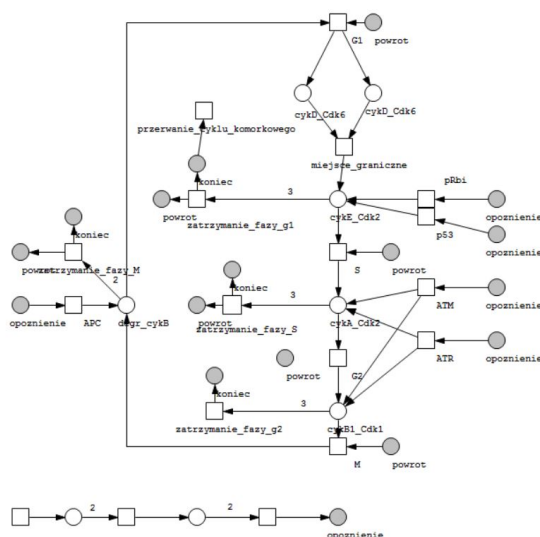
Rys. 3. Model procesu powstawania pojazdu marki Volkswagen, na podstawie [10]

3.2. Systemy biologiczne

Należy podkreślić, że hamowanie w systemach biologicznych odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu równowagi całego systemu (organizmu).

Biologiczne aspekty hamowania przedstawione zostaną na przykładzie dwóch procesów. Pierwszy to cykl komórkowy, zwany cyklem życiowym komórki. Jest on procesem jednokierunkowym i nieodwracalnym, którego głównym celem jest podział komórki. Za regulację tego procesu odpowiada tzw. system punktów kontrolnych, które zapobiegają replikowaniu komórki z uszkodzonym materiałem genetycznym. Na proces ten składają się 4 główne fazy: G1, S, G2 oraz M. Trzy pierwsze razem stanowią interfazę, czyli etap, w którym komórka przygotowuje się do podziału mitotycznego (faza M). Z kolei faza M polega na podziale jądra komórkowego oraz podziale cytoplazmy. Podczas fazy G1 następuje wejście komórki w następny etap replikacyjny oraz rozpoczęta zostaje synteza DNA. Kolejny etap cyklu odpowiedzialny jest za replikację genomu oraz podwojenie ilości wszystkich części składowych komórki. Faza G2 umożliwia ewentualne naprawy uszkodzonego DNA. Uszkodzenia te muszą zostać bezwzględnie naprawione przed wejściem komórki w fazę M, lecz jeżeli tak się nie stanie, komórka kierowana jest na drogę apoptozy, czyli naturalnego procesu zaprogramowanej śmierci komórki [11, 9]. Na rysunku 4 przedstawiono model tego procesu w postaci sieci Petriego.

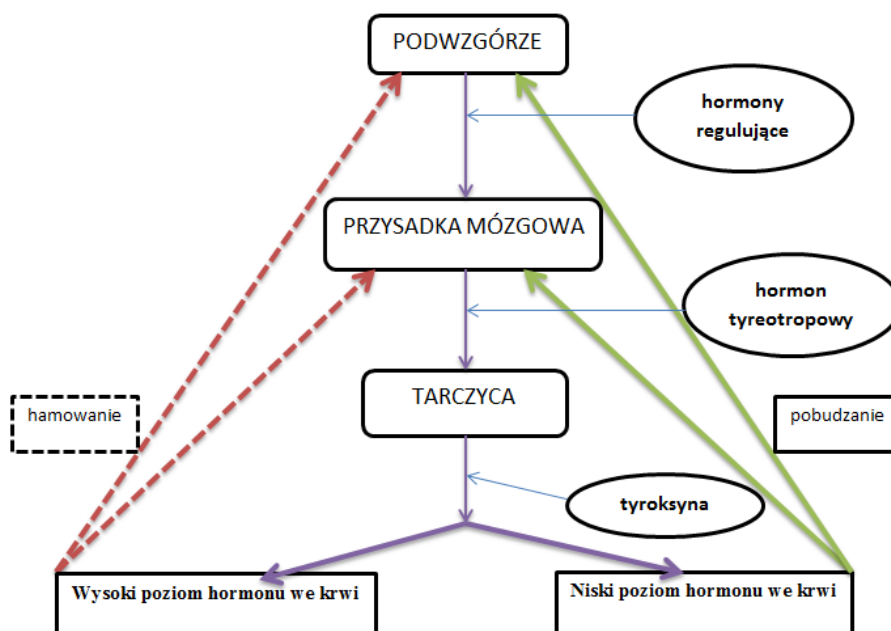
Przedstawiony model cyklu komórkowego pozwala zauważyć, że zachowanie dynamicznej równowagi zjawisk zachodzących w organizmach żywych zależy od współ-



Rys. 4. Model cyklu komórkowego wraz z tzw. systemem punktów kontrolnych [11, 9]

działania procesów propagujących i hamujących. Czynnikiem hamującym są w tym przypadku kolejno białka: pRB1, p53, ATM, ATR, APC. Do zahamowania procesu dochodzi w momencie, gdy cząsteczka hamująca znajdzie się w odpowiednich punktach kontrolnych. Zahamowanie procesu możliwe jest na każdym etapie, wtedy i tylko wtedy, gdy jednocześnie zadziałają oba czynniki hamujące. Opóźnienie zawarte w modelu jest elementem metody hamowania i ukazuje, iż powstanie molekuł hamujących wymaga czasu. Warunkiem zajścia hamowania na poszczególnych etapach jest wystąpienie w miejscu poprzedzającym tranzycję odpowiedzialną za zatrzymanie poszczególnych faz, odpowiednio trzech lub dwóch tokenów.

Drugi z procesów, w którym hamowanie ma istotne znaczenie dla zachowania stanu równowagi (zdrowia) systemu biologicznego jest regulacja wydzielania hormonów przez gruczoły kontrolowane przez przysadkę mózgową za pomocą hormonów tropowych. Tu precyzyjna kontrola ilości hormonów we krwi opiera się na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. W ten sposób kontrolowana jest funkcja takich narządów jak tarczyca, kora nadnerczy oraz jajniki i jądra. Na rysunku 5 przedstawiono zasadę ujemnego sprzężenia zwrotnego na przykładzie regulacji pracy gruczołu tarczowego. Tarczyca jest stymulowana przez hormon tyreotropowy (TSH) wydzielany przez przysadkę. Z kolei przysadka podlega kontroli podwzgórza, które uwalniając hormony, może pobudzać lub hamować działanie przysadki mózgowej, w ten sposób pośrednio wpływając na pracę zależnych od niej gruczołów dokrewnych, w tym wypadku tarczycy. Wysokie stężenie tyroksyny we krwi hamuje pracę przysadki i podwzgórza. Natomiast niski poziom tyroksyny we krwi pobudza przysadkę i podwzgórze, co skutkuje wydzielaniem TSH. Narastający poziom TSH oddziałuje na tarczycę, która rozpoczyna wydzielanie tyroksyny.



Rys. 5. Schemat sprzężenia zwrotnego na przykładzie regulacji hormonalnej osi podwzgórze-przysadka mózgowa-tarczyca

4. Podsumowanie

W niniejszej pracy rozważany był problem modelowania zatrzymywania procesów w systemach technicznych oraz biologicznych za pomocą sieci Petriego. Problem ten można łatwo rozwiązać stosując łuki hamujące, uniemożliwiają one jednak zastosowanie standardowych metod analizy. Stąd, na ogół podejmowane są próby opisu zatrzymywania procesów występujących w badanym systemie bez stosowania tego typu łuków. Jest to ważne zagadnienie, gdyż hamowanie procesów występuje często w wielu systemach, zwłaszcza biologicznych. Należy jednak pamiętać, że pełne zastąpienie łuków hamujących zwykłymi łukami nie jest możliwe, gdyż sieci Petriego z łukami hamującymi są równoważne maszynie Turinga, a sieci bez takich łuków nie są jej równoważne. Stąd, można podejmować próby modelowania hamowania za pomocą klasycznych sieci Petriego, co w niektórych przypadkach jest możliwe do zrealizowania i pozwala zastosować standardowe metody analizy. W innych natomiast przypadkach należy rozważyć zastosowanie łuków odczytu lub innych rozszerzeń sieci Petriego, co jednak jest związane z bardziej kłopotliwą analizą stworzonych za ich pomocą modeli.

LITERATURA

1. Van der Aalst, W.M.P., Putting high-level Petri nets to work in industry, Department of Mathematics and Computing Science, Eindhoven University of Technology.
2. Formanowicz D., Kozak A., Głowacki T., Radom M., Formanowicz P.

- Hemojuvelin-hepcidin axis modeled and analyzed using Petri nets. *Journal of Biomedical Informatics*. 2013, 46, p. 1030-1043.
3. Formanowicz D., Sackmann A., Kozak A., Błażewicz J., Formanowicz P., Some aspects of the anemia of chronic disorders modeled and analyzed by petri net based approach. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 34, 2011, p. 581-595.
 4. Heiner M., Herajy M., Liu F., Rohr C., Schwarick M. Snoopy – a unifying Petri net tool, In *Proc. PETRI NETS 2012, Hamburg, Springer, LNCS, volume 7347*, p. 398–407.
 5. Maćkowiak M., Michalak A. *Biologia. Jedność i różnorodność*, PWN, Warszawa, 2008.
 6. Murata T., *Petri Nets: Properties, Analysis and Applications. Proceedings of the IEEE*, 77, 1989, p. 541-580.
 7. Petri C.A., *Communication with Automata (in German). Schriften des Instituts für Instrumentelle Mathematik, Bonn, 1962.*
 8. Reddy V.N., Mavrovouniotis M.L., Liebman M.N., Petri net representation in metabolic pathways. *Proc Int Conf Intell Syst Mol Biol 1993*, 1, p.328-336.
 9. Sabisz M., Składanowski A., *Cykl komórkowy jako cel nowych terapii przeciwnowotworowych., Na pograniczu chemii i biologii. 2007, XVII, p. 111-131.*
 10. Volkswagen Poznań, <http://www.volkswagen-poznan.pl/pl/produkcja-samochodow>, 2016.
 11. Yamasaki L., Role of the RB tumor suppressor in cancer. *Cancer Treat., Res.* 2003, 115, p. 209-239.