

Математическая биология и ее приложения

Введение

«State of the Art»

ПРЕДМЕТ?

Математическая биология
или
Биоматематика

Компьютерная биология
или
Биоинформатика

Интегративная биология
или
Системная биология

Компьютерная медицина
или
Медицинская физика

**Системная биология включает
в себя применение
экспериментальных,
теоретических и
компьютерных методов
изучения биологических
организмов на всех уровнях от
молекулярного, через
клеточный, тканевой, до
органного, организменного и
популяционного. Цель –
понимание биологических
процессов как интегративных
систем instead of isolated parts.**

NIH Systems Biology Workshop 2002

Определения

What is Systems Biology?

Perhaps
Systems

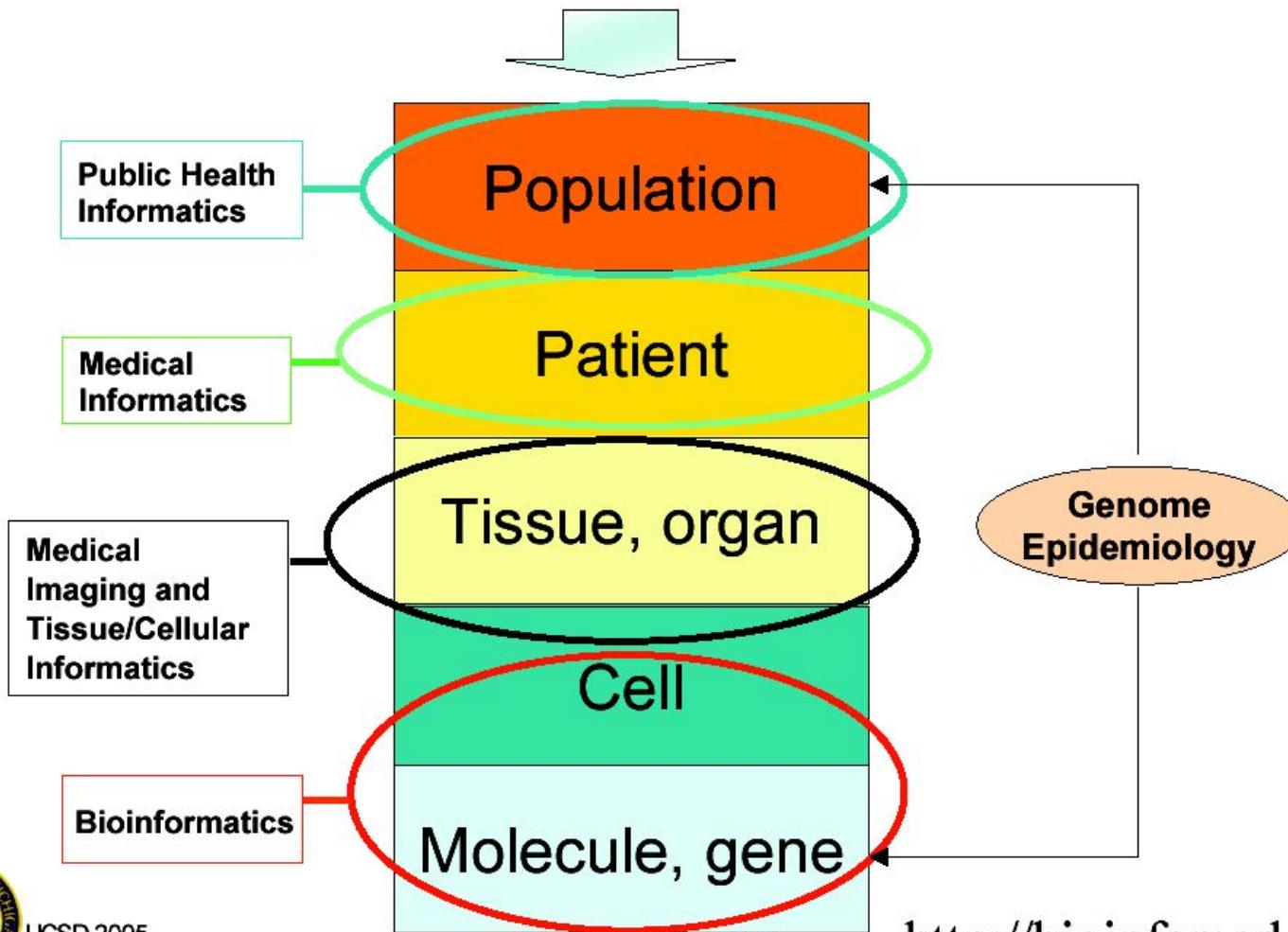
Возможно удивительно, но
точное определение системной
биологии, с которым бы
согласилось большинство еще
не созрело

Ruedi Aebersold

*Institute for Systems Biology,
Seattle*



Biomedical Informatics: Synthesis of Knowledge at all Levels



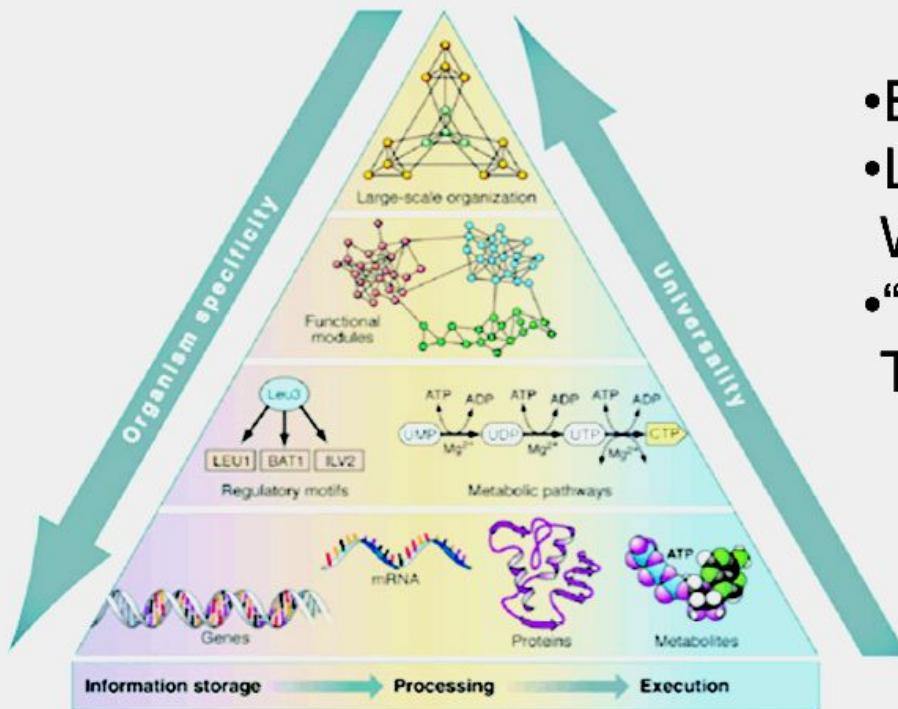
UCSD 2005

<http://bioinfomed.isciences.com>





A Snapshot of the Science of Computational Biology



- Embrace the Meso Scale
- Look for Ensembles of Weak Interactions
- “Computing at the Speed of Thought” in support of Hypothesis testing



UCSD 2005

Brian D. Athey

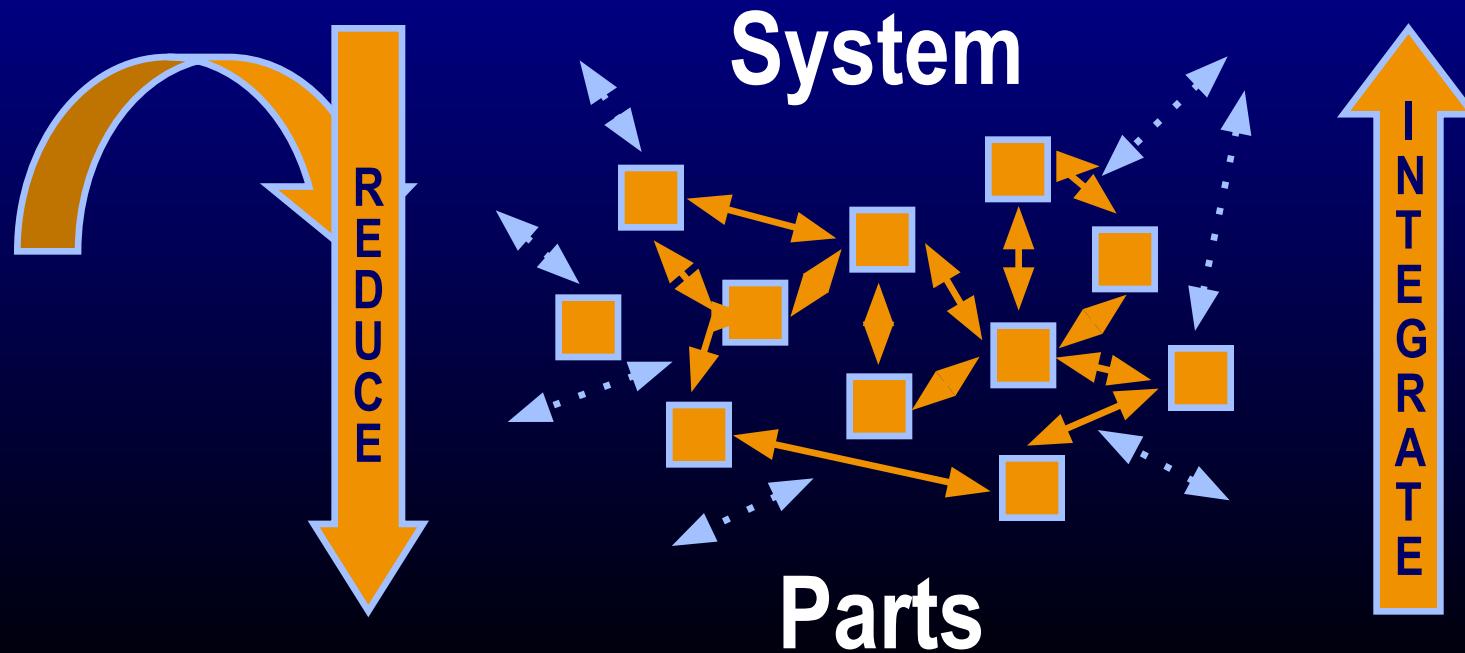


Система и Способы ее анализа...

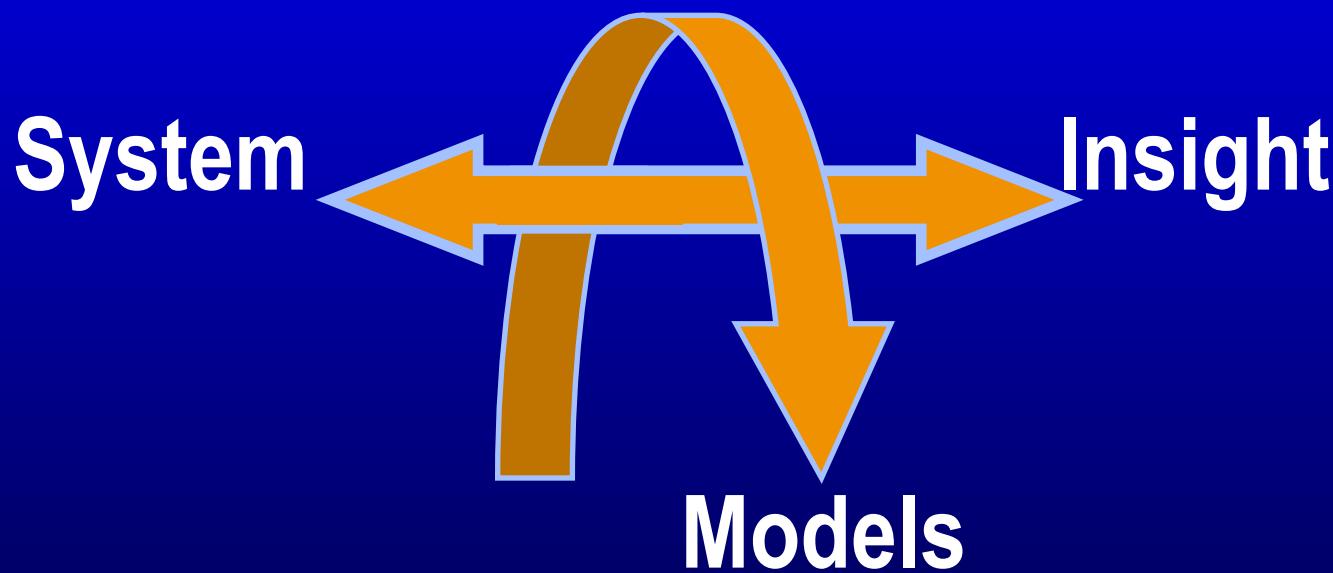
Этимология: *synthithemi*, греч. ‘Собирать вместе’

Определение: (Ludwig von Bertalanffy, 1901-1972):

Система – сущность, поддерживающая свое существование благодаря взаимодействию своих частей.



Модель как Метод исследования



*'...simplified description
of a system, to assist
calculations and
predictions.'*

Oxford Concise Dictionary

- **Relevant** (уместный, подходящий, существенный)
- **Representative** (типичный, характерный)
- **Reproducible** (воспроизводимый)
- **Reasonable** (уместный, обоснованный)

СЛОЖНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Многоуровневая иерархия:
молекулы, клетки, ткани,
орган, организм, популяция...

Разнорядковые
пространственно-временные
шкалы

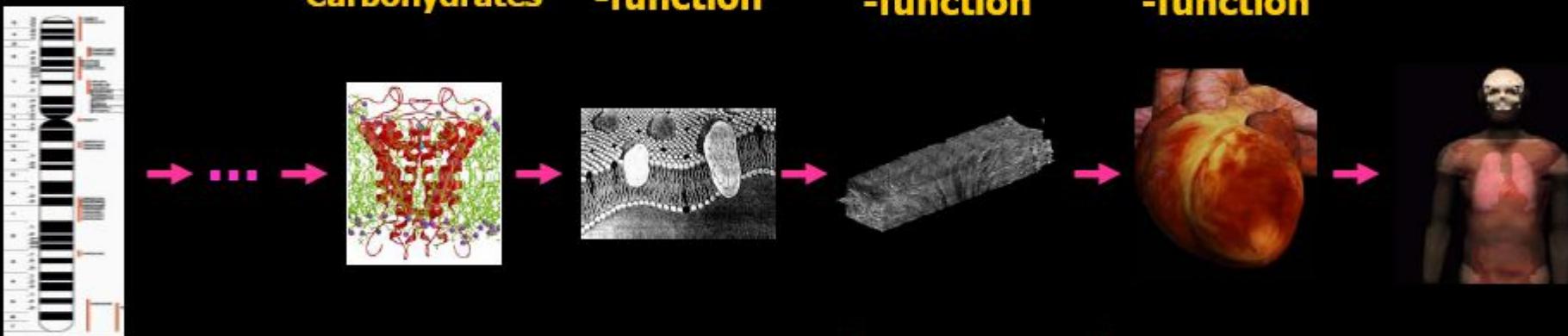
Интеграция процессов
разнообразной
физической природы

Открытые,
неравновесные
системы



Genes to organisms

Genes mRNA Proteins
Lipids
Carbohydrates Cell structure -function
Tissue structure -function
Organ structure -function
Clinical medicine



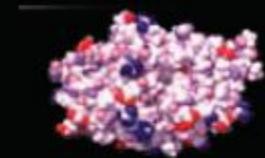
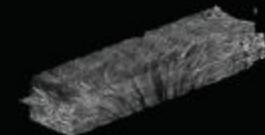
Genome/Transcriptome/Metabolome/Proteome

20,000 genes → 60,000+ proteins → 200+ cell types → 4 tissue types → 12 organ systems → 1 body

Hunter, PJ and Borg, TK. Integration from proteins to organs: The Physiome Project.
Nature Reviews Molec & Cell Biol. 4:237-243, 2003

The Challenge: spatial and temporal scales

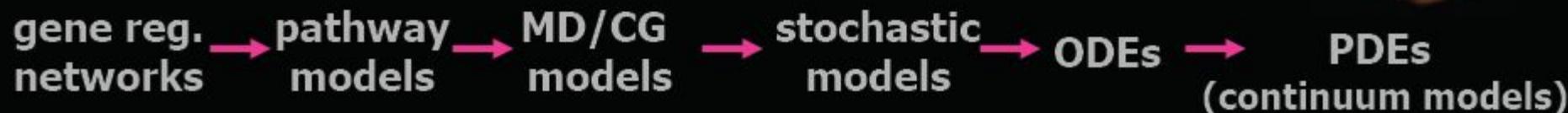
Space	• 1 m	person
10^9	• 1 mm	electrical length scale of cardiac tissue
	• 1 μm	cardiac sarcomere spacing
	• 1 nm	pore diameter in a membrane protein
Time	• 10^9 s (70 yrs)	human lifetime
10^{15}	• 10^6 s (10 days)	protein turnover
	• 10^3 s (1 hour)	digest food
	• 1 s	heart beat
	• 1 ms	ion channel HH gating
	• 1 μs	Brownian motion



The diversity of experimental models

- **bacterial models** structural biology
- **murine models** functional genomics
- **large animal models** physiology
- **human** clinical MRI, CT, etc

Requires a hierarchy of inter-related models



I. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

*Создание моделей. Иерархии моделей
от субмолекулярного до
надпопуляционного уровня.
Качественное и количественное
исследование моделей.*

II. БИОИНФОРМАТИКА

*Геномика. Транскриптомика.
Протеомика. Метаболомика.*

*Проблемы интерпретации
экспериментальных данных.*

*Разработка алгоритмов. Базы данных.
Создание программных разработок.*

III. ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Методы сбора, обработки и передачи данных для получения информации нового качества о состоянии объекта, процесса или явления. Численные методы обработки экспериментальных данных. Распознавание образов. Кластеризация. Организация параллельных вычислений. Организация распределенных вычислений.

Вычислительные технологии в области молекулярного дизайна, фармакологии и биотехнологии.

Дисциплины математической биологии

Математическая генетика

Популяционная динамика

Математическая экология

Математическая иммунология

Математическая эпидемиология

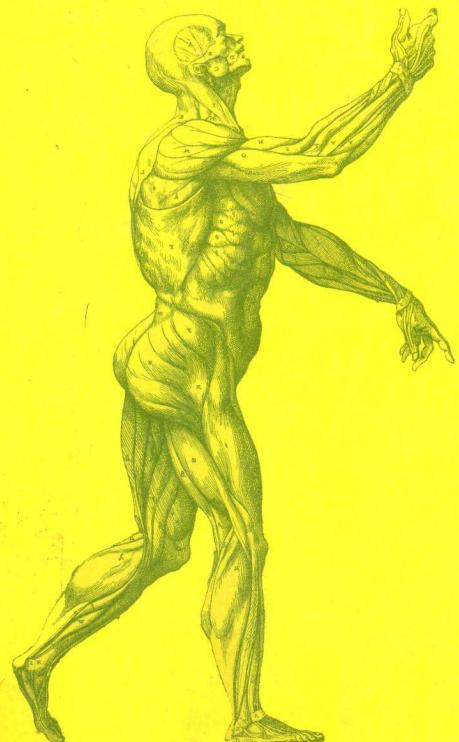
Математическая физиология

Математическая молекулярно-клеточная биология

INTERDISCIPLINARY APPLIED MATHEMATICS

MATHEMATICAL BIOLOGY

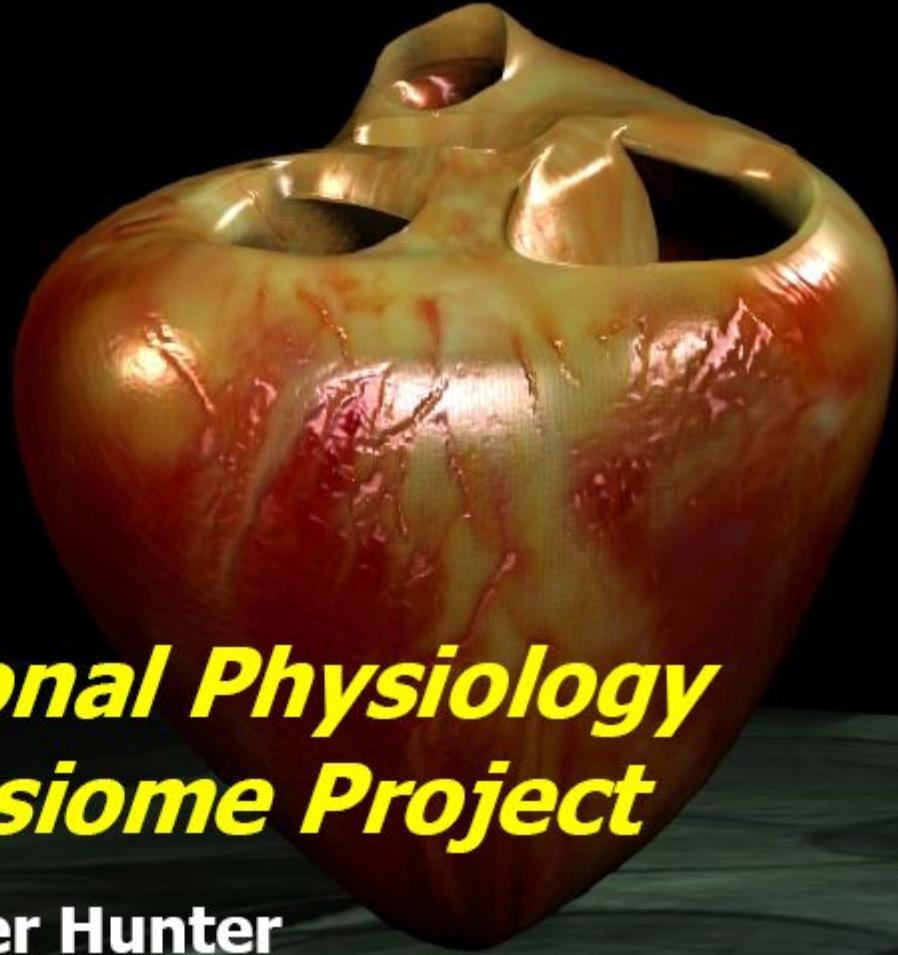
Mathematical Physiology



James Keener
James Sneyd

Математическая Физиология

- количественное
описание
физиологических
процессов и
систем



Computational Physiology & the Physiome Project

Peter Hunter

**Bioengineering Institute
University of Auckland, NZ**

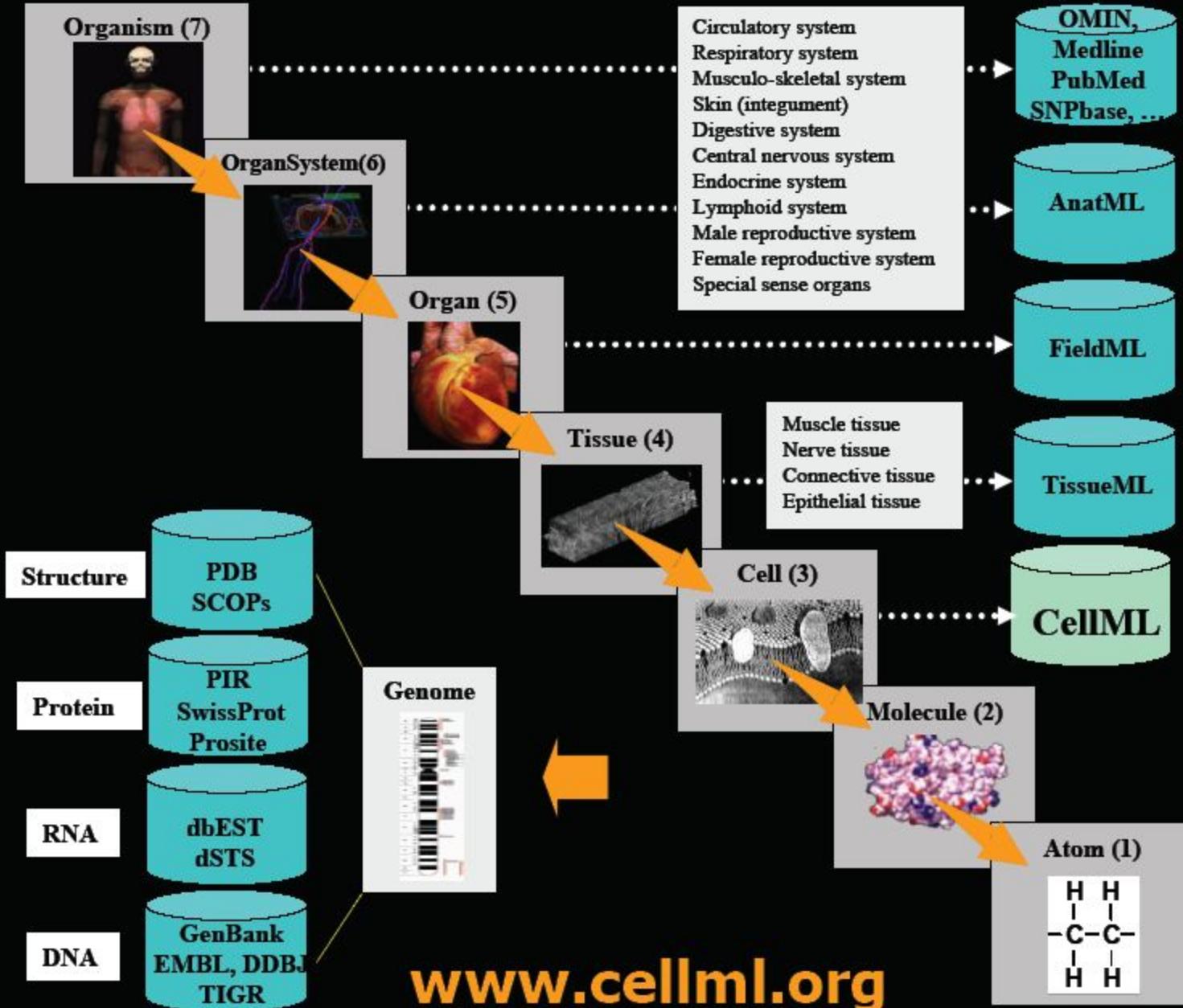
Talk at the STEP#1 Conference, Brussels, 2006

www.europhysiome.org

The focus for the IUPS Physiome Project is the development of:

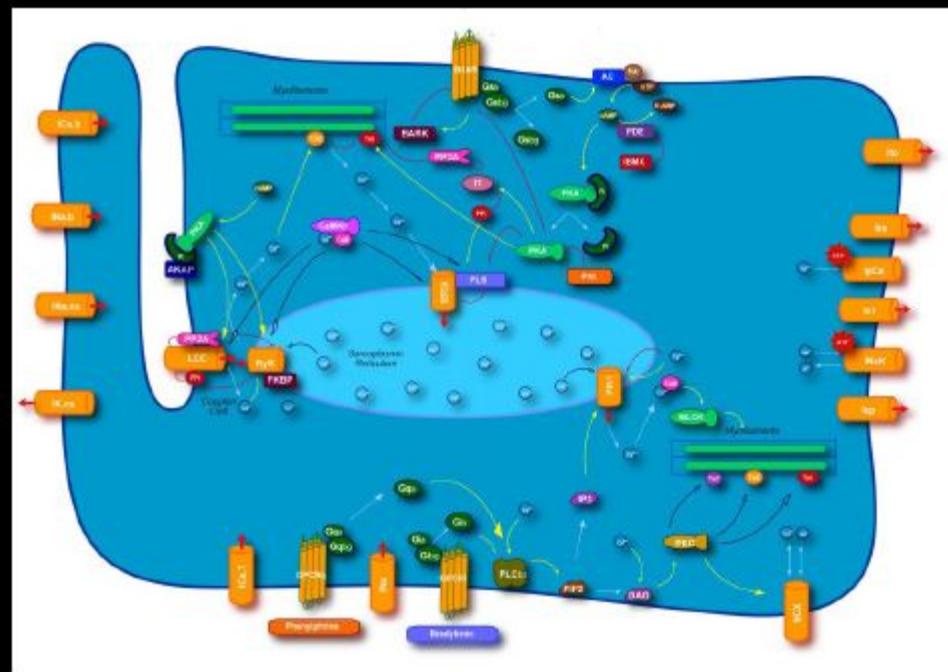
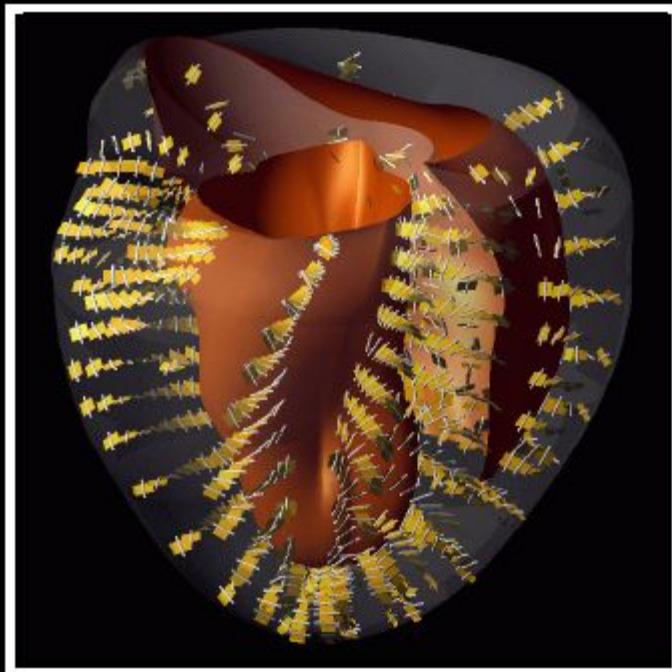
- 1. XML-based Markup Languages (MLs)**
- 2. Application Programming Interfaces (APIs)**
- 3. Software tools based on the MLs**
- 4. Databases of models that are ML compliant**

Physiome MLs, tools & databases



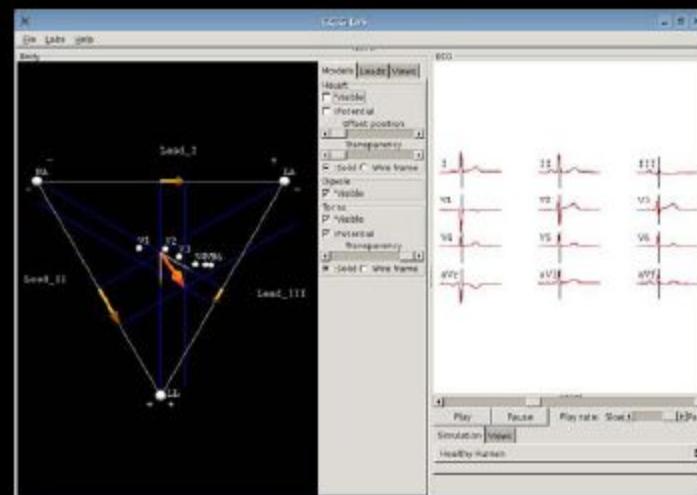
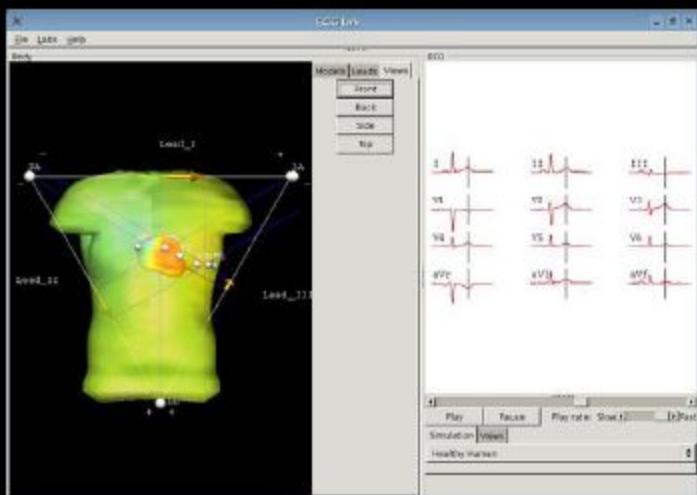
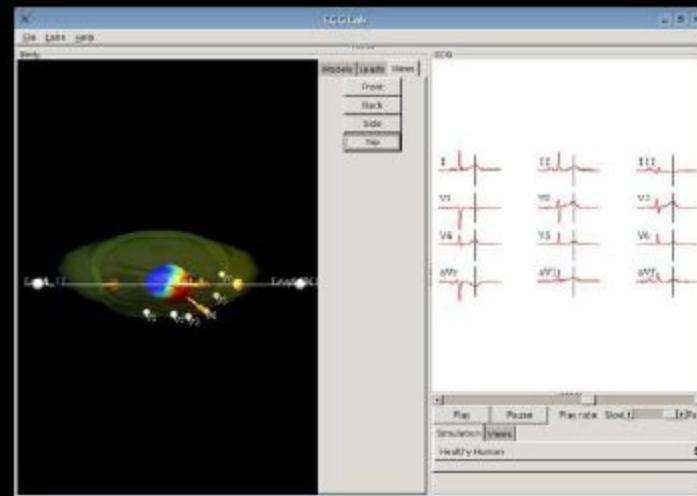
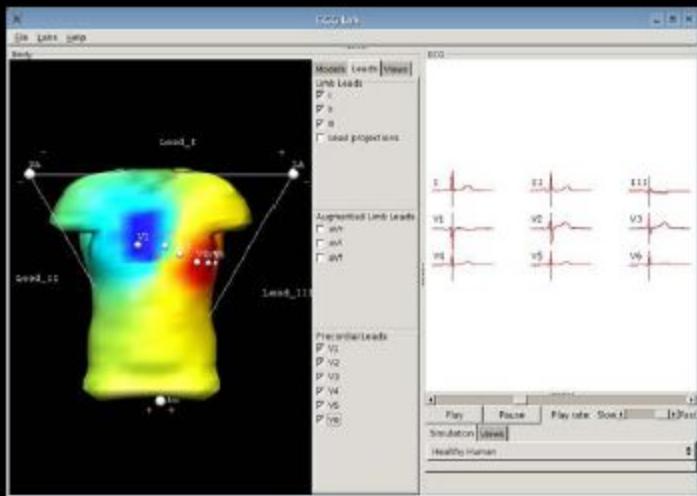
Visualisation tools

Cogui



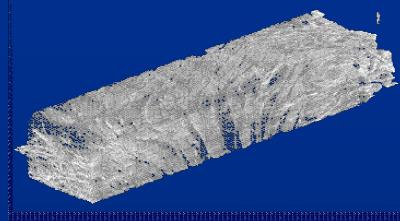
sourceforge.net/projects/cmiss & www.cmiss.org

Educational tools (explaining ECGs in terms of ionic currents)

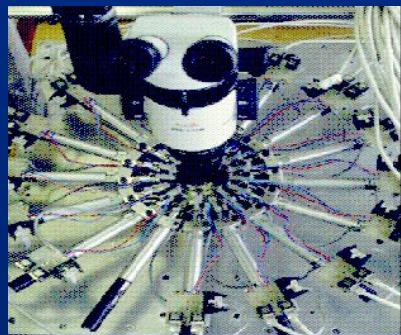


Cardiome Project

Tissue Structure



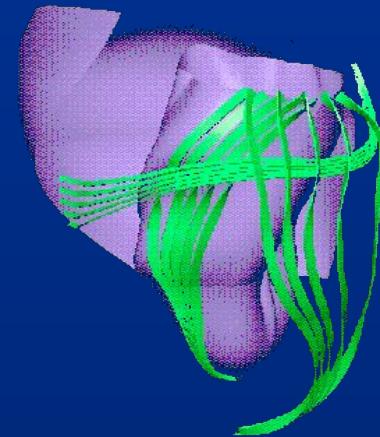
Tissue properties



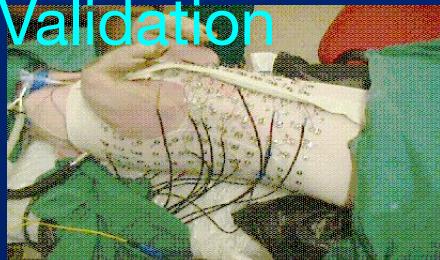
Heart
model



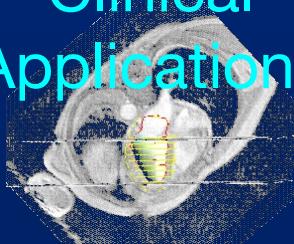
Anatomy



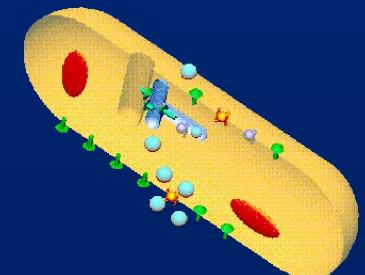
Model
Validation



Drug Discovery
Clinical
Applications



Cellular properties



Rob MacLeod, CVRTI/BE/SCII
Peter Hunter, Auckland University

Biochemical Network Models

- **Binding Reactions**

- Receptor-ligand $L + R \xrightleftharpoons[k_b]{k_f} LR$
- Complex formation
- Inhibition

$$\frac{d[LR]}{dt} = k_f[L][R] - k_b[LR]$$

$$\frac{d[L]}{dt} = \frac{d[R]}{dt} = k_b[LR] - k_f[L][R]$$

- **Transformation**

- Enzymatic conversion
- Degradation
- Michaelis-Menten Enzyme Reaction scheme
- Quasi-equilibrium assumption ($k_1, k_{-1} \gg k_2$) preferable to quasi-steady state assumption ($[S] \gg [E] + [ES]$)



$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - (k_{-1} + k_2)[ES]$$

$$k_d = \frac{k_{-1}}{k_1} \qquad V = V_{\max} \frac{[S]}{k_d + [S]}$$

- **Compartmentation**

- Organelles and subspaces
- Scaffolds and complexes

Complexation coefficient

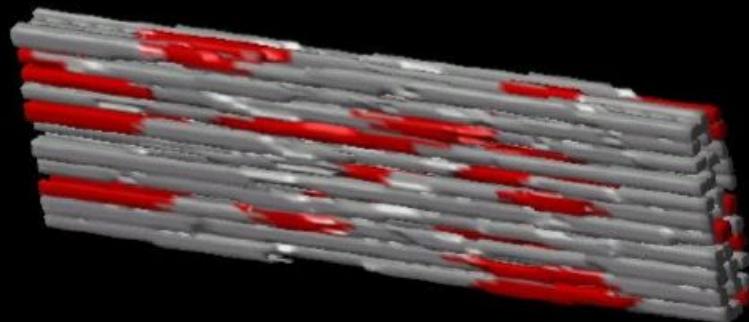
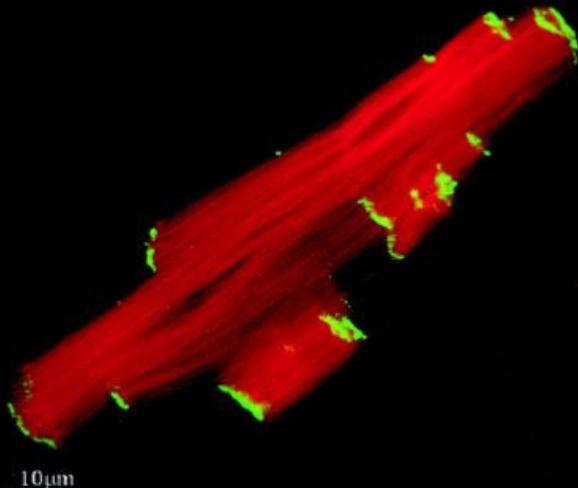
$$e = t_{\text{free}} / t_{\text{cmplx}} \qquad [X]_{\text{effective}} \\ = e [X]$$

- **Conservation relations**

- Algebraic equations, e.g.

$$Gs_{\text{tot}} = Gs + L \cdot \beta_1 AR \cdot Gs + \beta_1 AR \cdot Gs$$

3D Microstructural Modeling of Cardiac Tissue



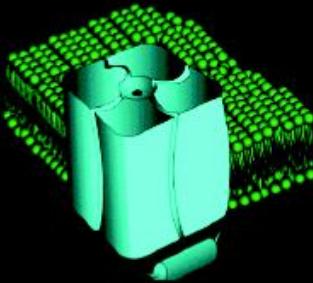
Craig S. Henriquez

Sarah F. Roberts

*Department of Biomedical Engineering and Computer
Science, Duke University*

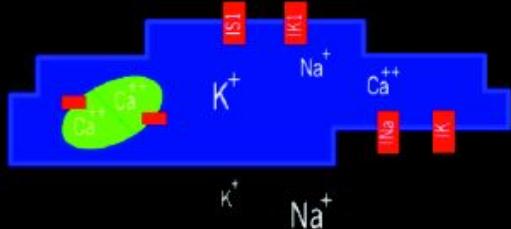


Channel Densities
Conductance
Time Constants/Kinetics

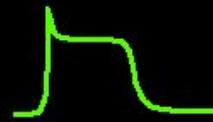


Genetic Mutations
Drug Binding

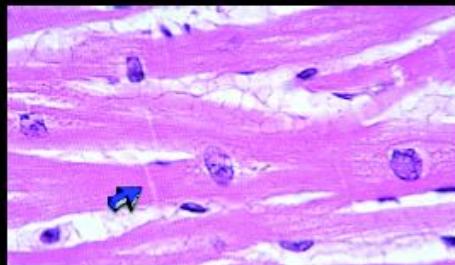
Cell Signaling
Ionic Integration
Metabolism



APD
Rate Dependence
Ion Concentrations



Cell to Cell Coupling
Cell Size
Action potential Heterogeneity
Fibrosis



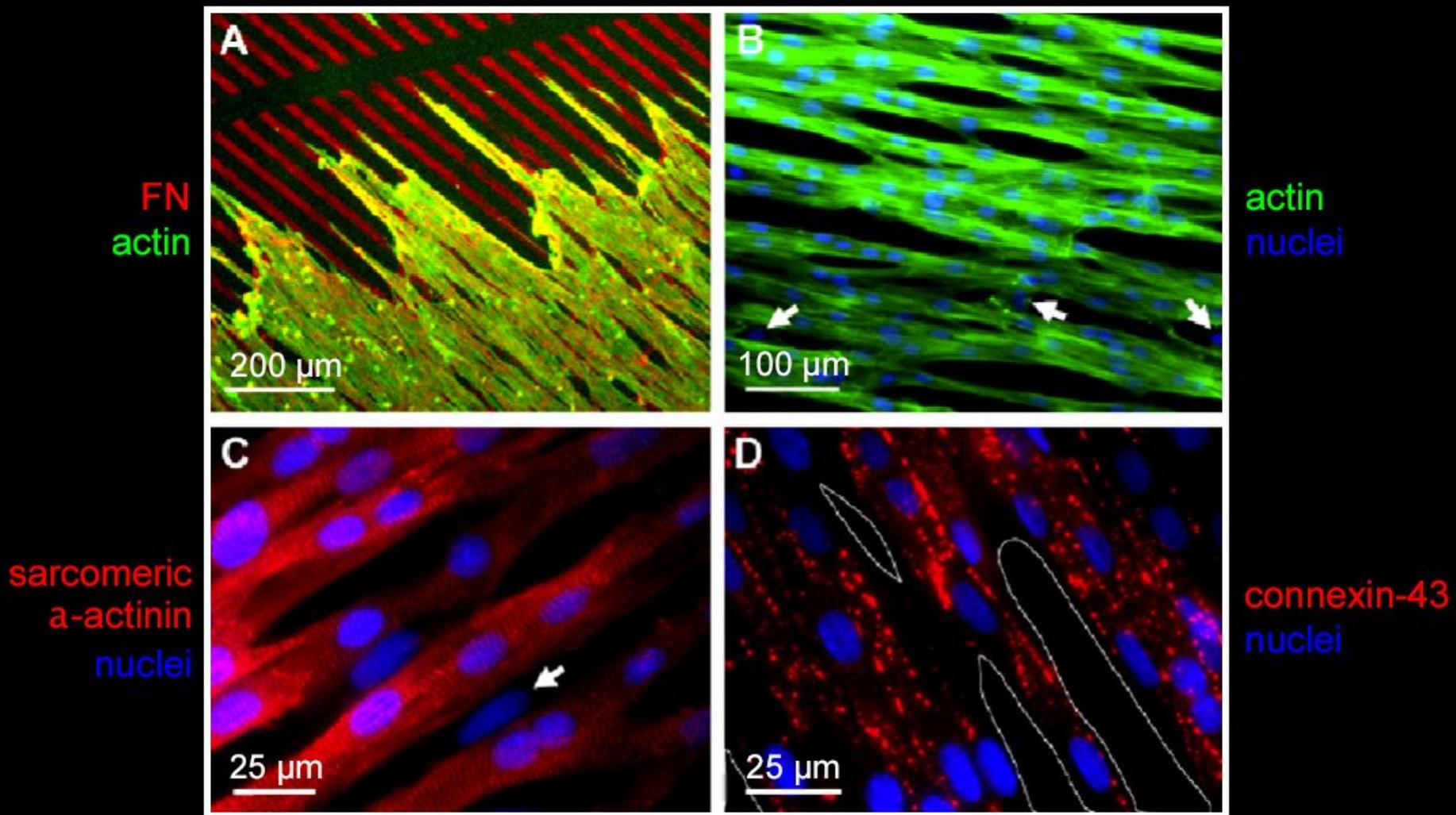
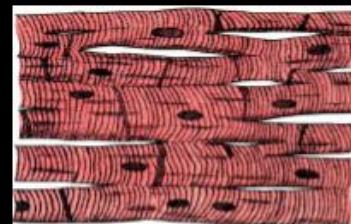
Propagation
and Impulse Formation

Arrhythmia



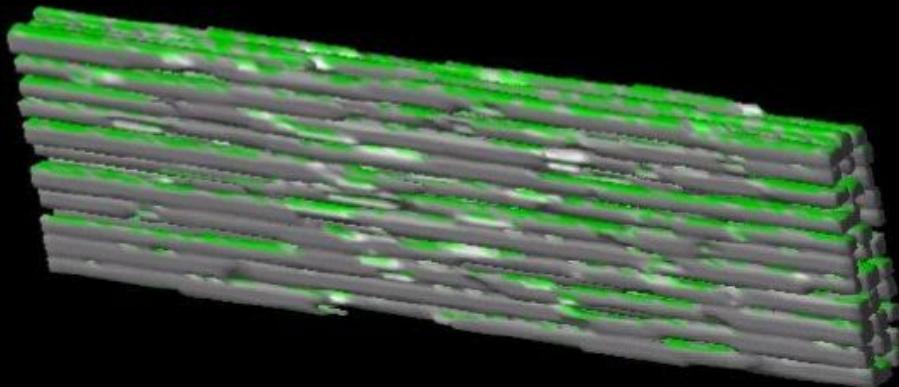
Macroscopic Organization
Specialized Tissue
Location Dependent Props
Autonomic Effects

Tissue Engineering of Cardiac Monolayers



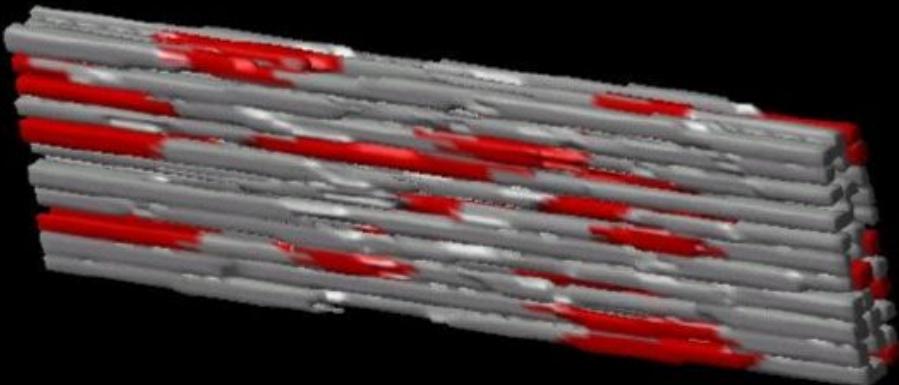
Bursac et al., Circ Res, 2002.

Heterogeneous Membrane Elements



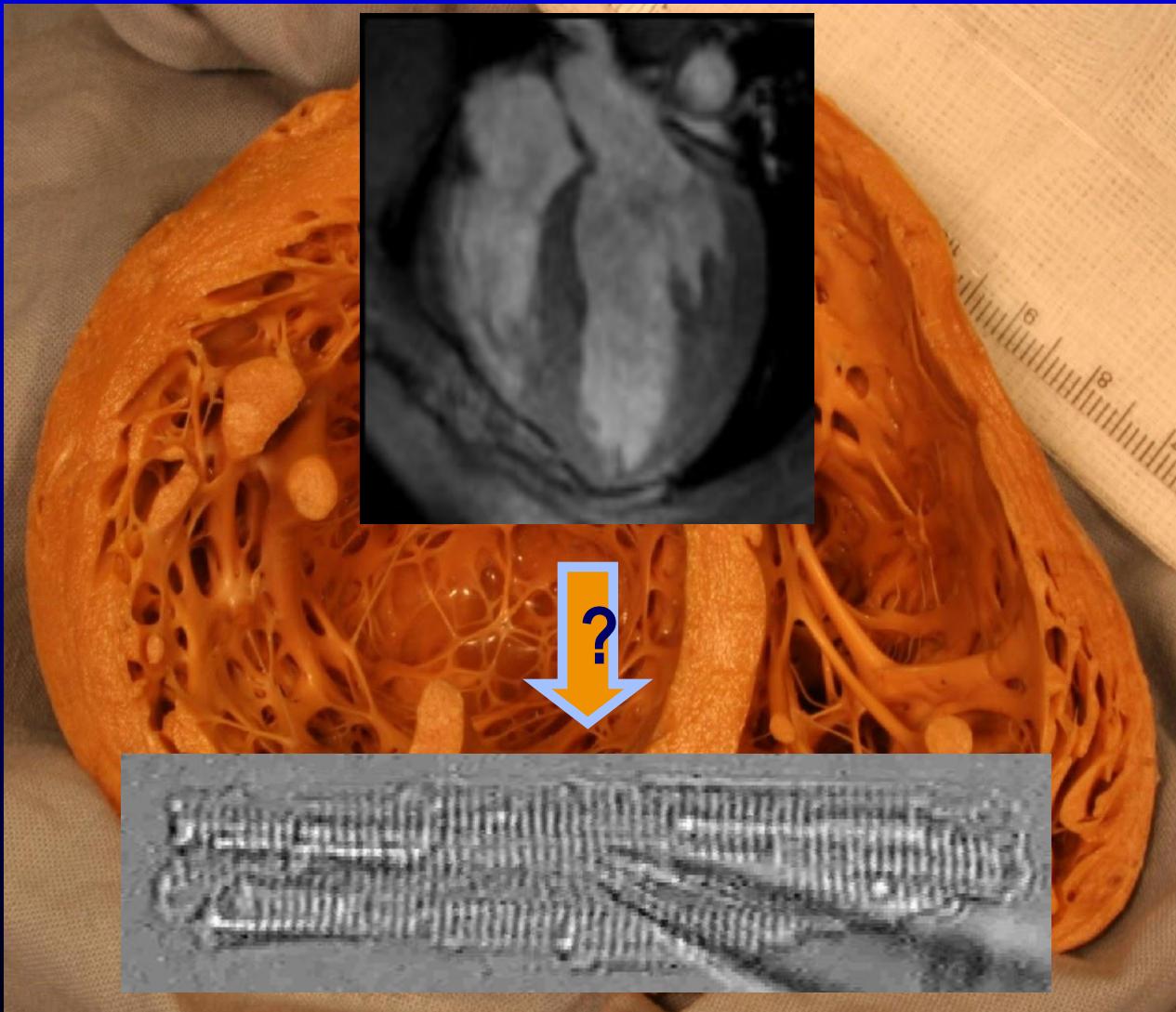
e.g. localization of Na channels near larger interstitial spaces

Heterogeneous Cell Types

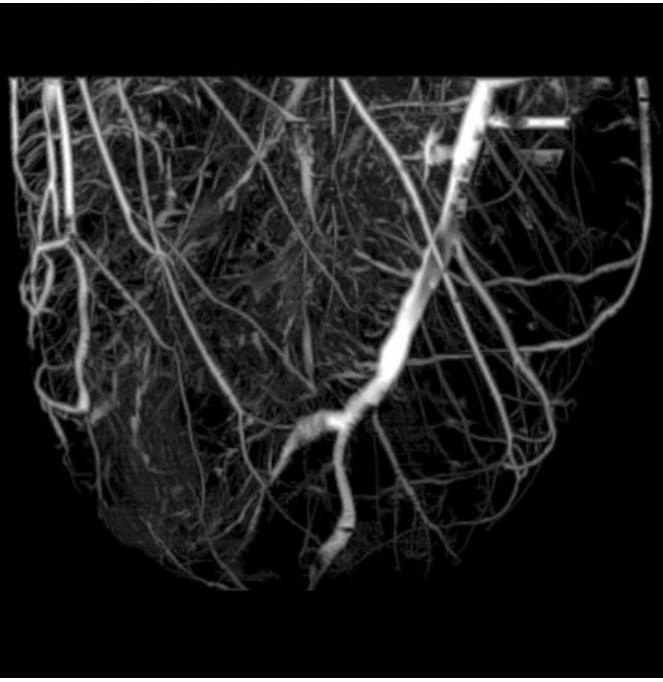
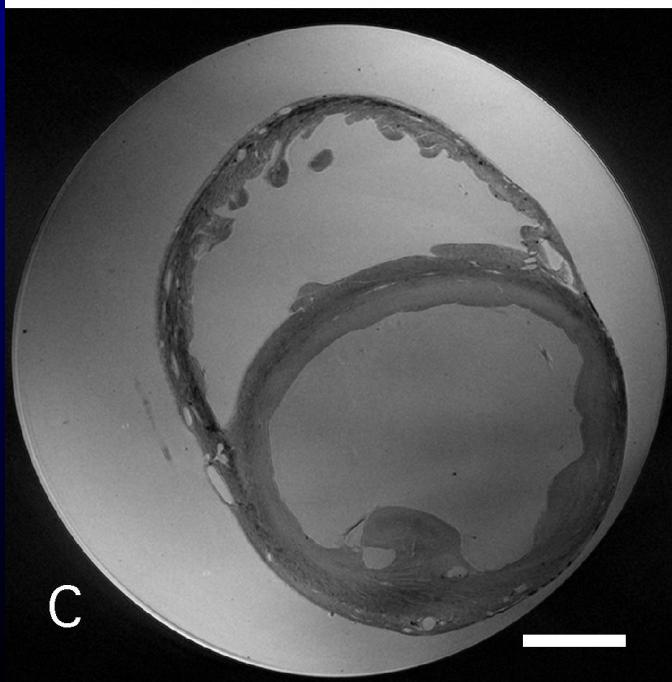
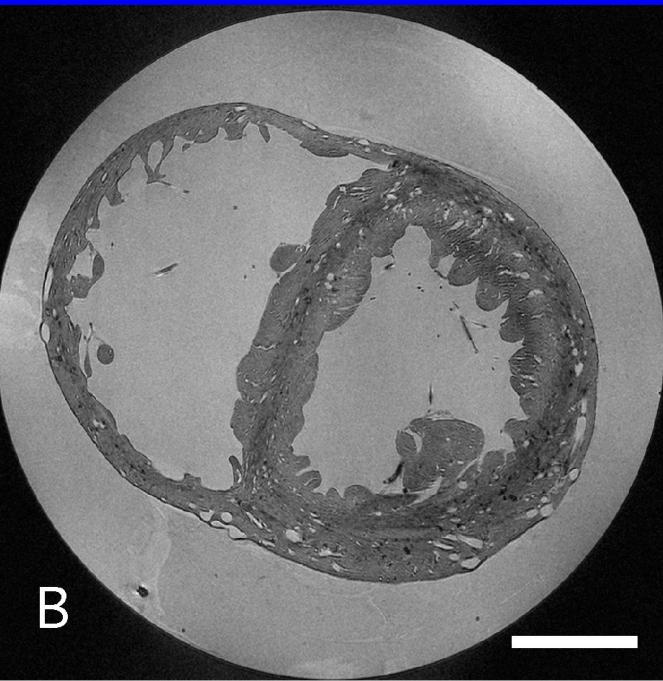
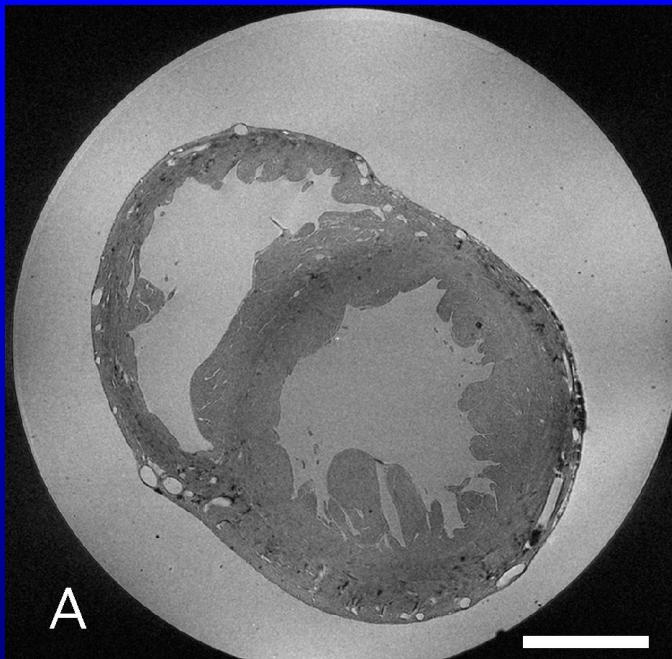


e.g. integration of skeletal cells

Full Circle: Whole Heart to Single Cell

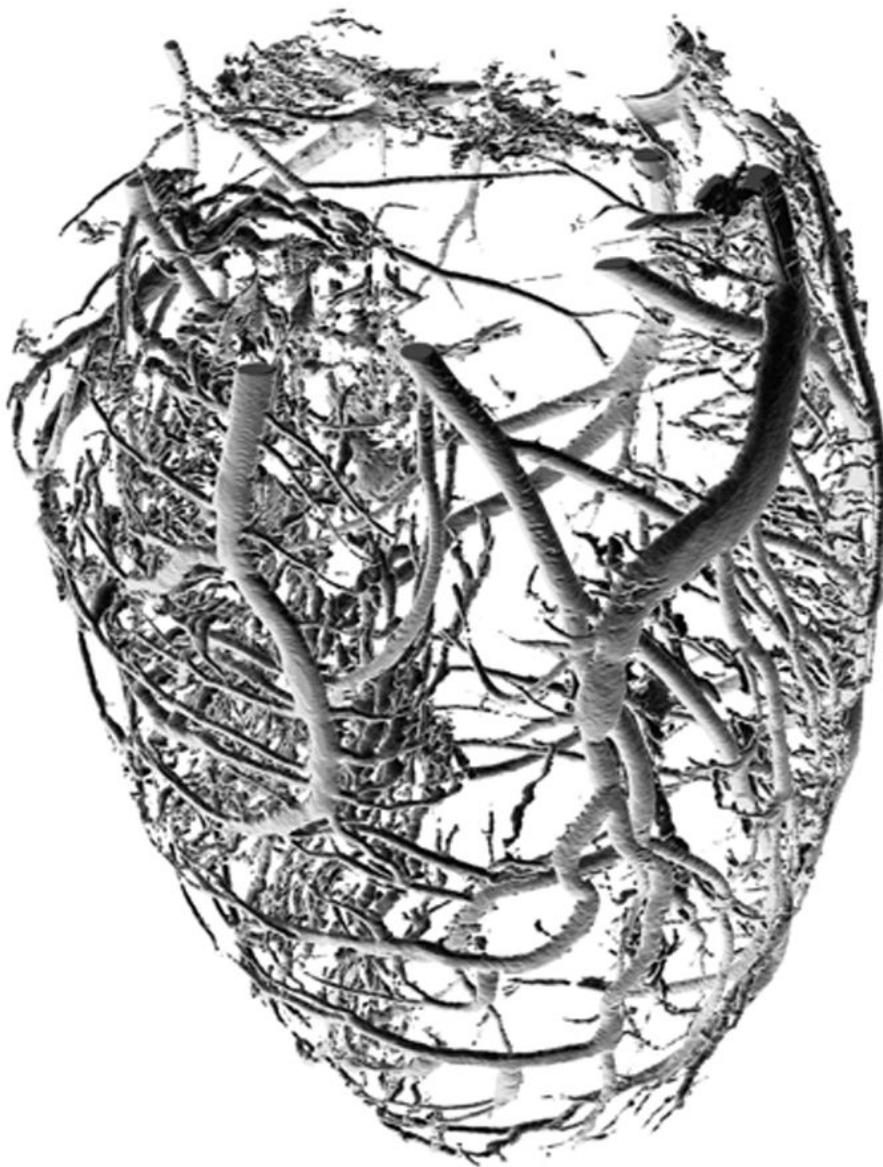


Imaging
Organ
Structure
at
Para-Cellu
lar
Resolution
Voxel size
 $25 \mu\text{m}$ (x/y/z)

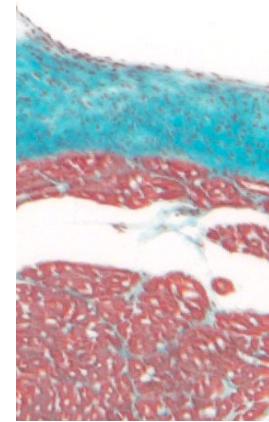
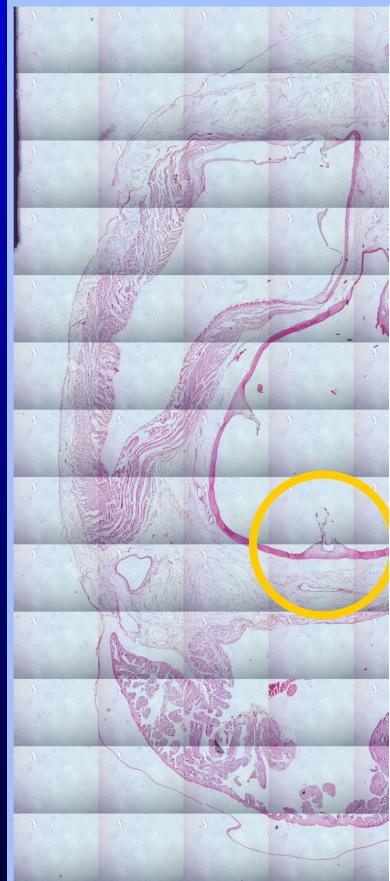


Imaging Organ Structure at Para-Cellu lar Resolution

Voxel size
 $25 \mu\text{m}$ (x/y/z)

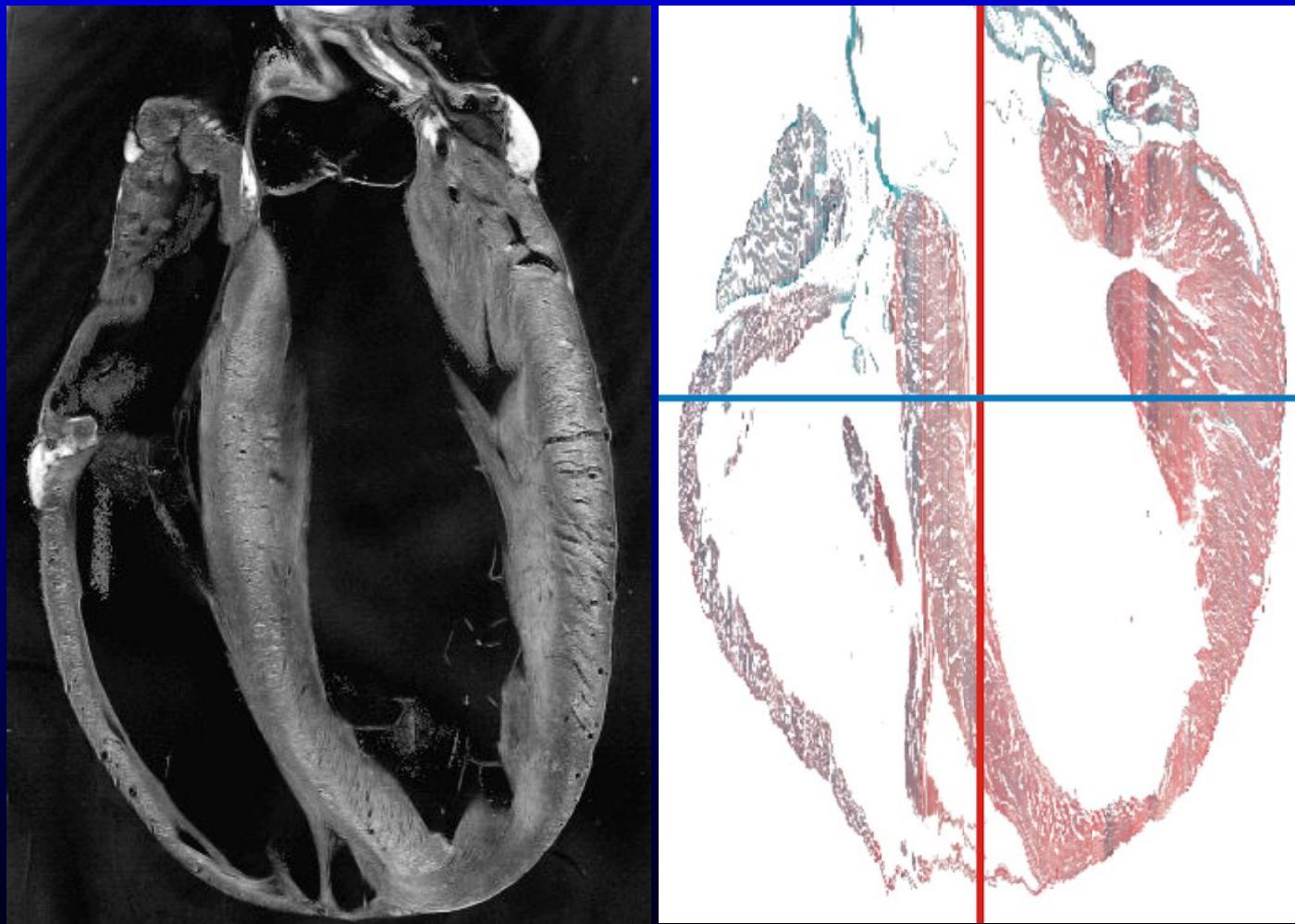


Imaging Structure: Cell to Organ

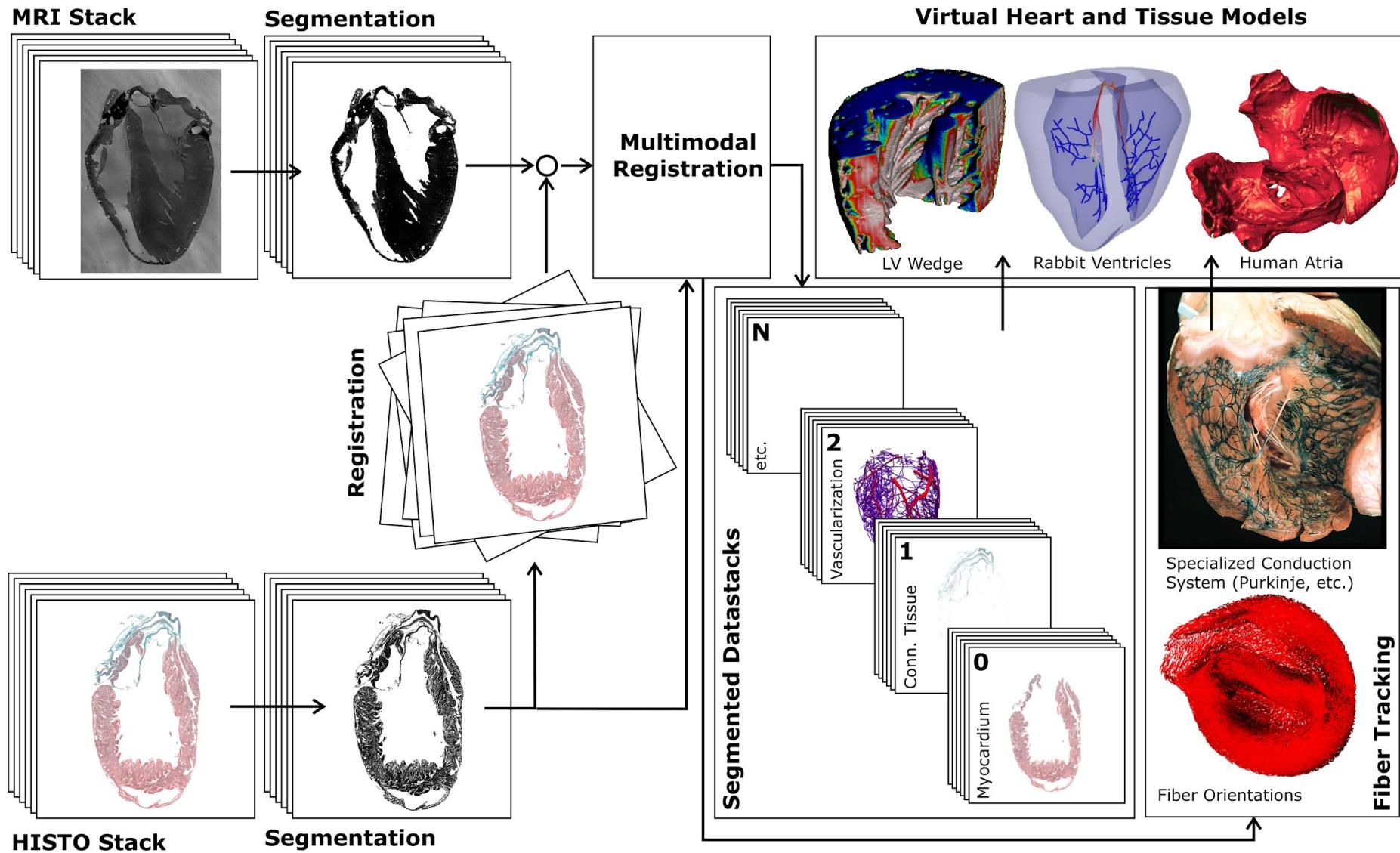


Pixel resolution 1 μm (x/y)

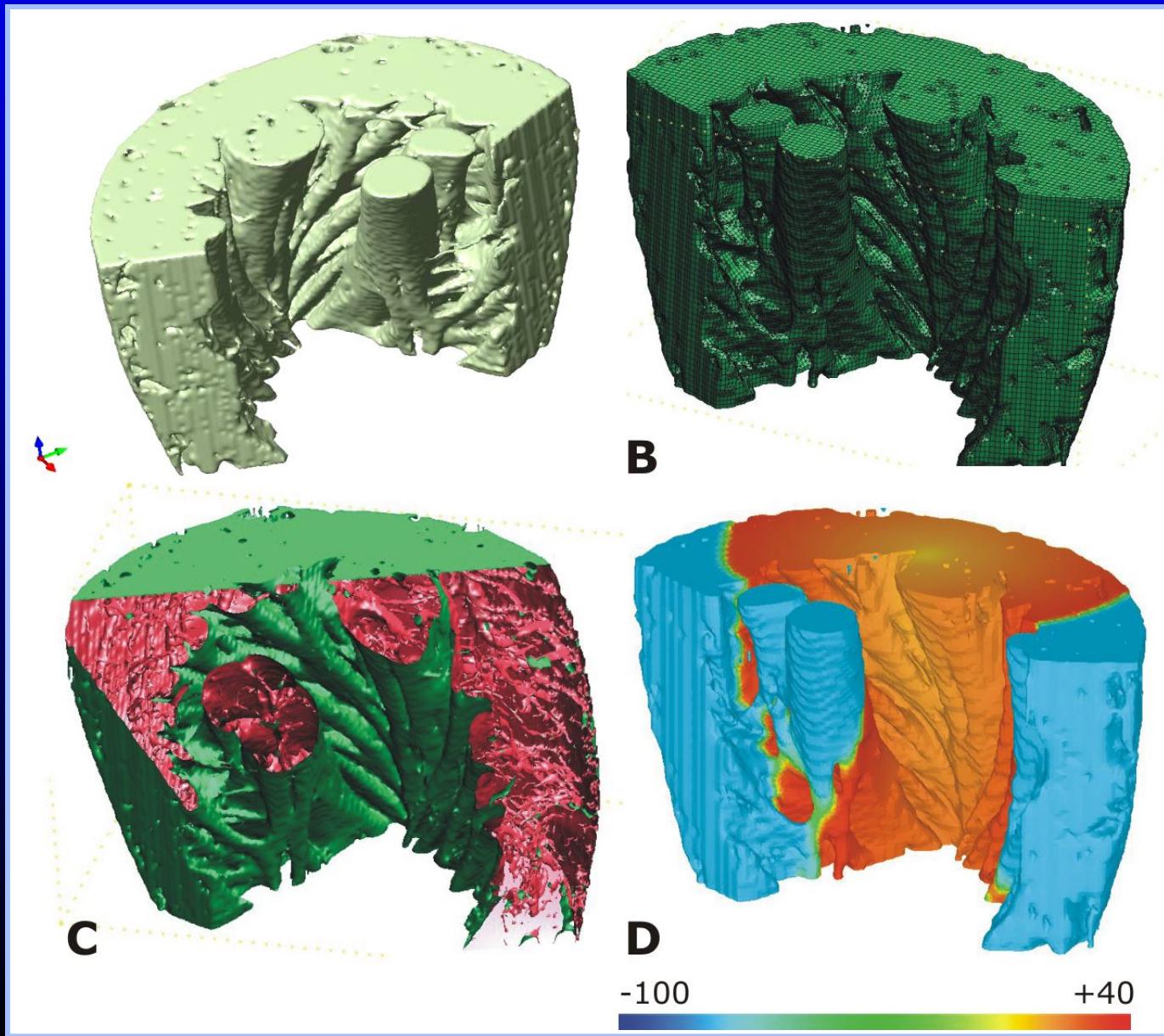
Co-Registration with Sub-Cellular Detail



Organ Data-Sets with Sub-Cellular Detail

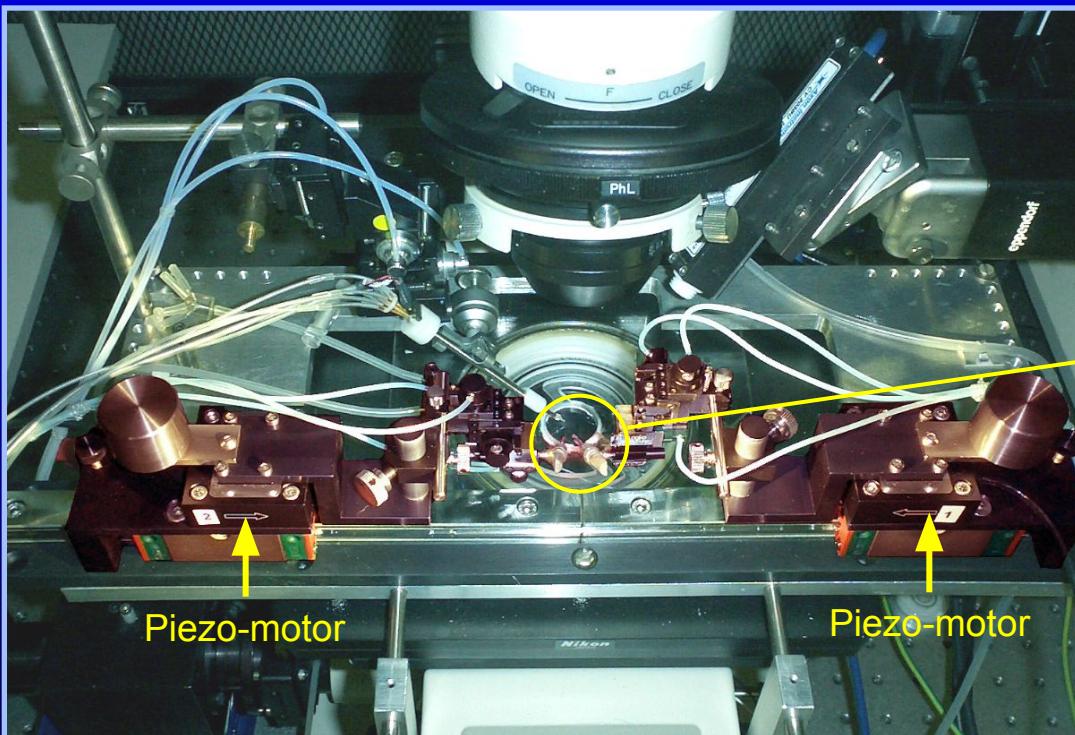


Histo-Anatomical Models



Mesh and
Model
Generation

Development of Matching ‘Wet’ Tools



Carbon fiber mount
(stiff glass pipette)

Carbon fiber
(1.20 mm)

