

# 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 взамен изолированных частей.**

*NIH Systems Biology Workshop 2002*

WH  
"System

System  
theoret  
biolog  
thr  
populati  
as i

Integrati  
ar

System  
conne  
matter  
comp  
the prop  
by summing the

у?

r term describing

imental,  
study of  
ecular,  
and  
rocesses  
arts.

to  
stand  
ning as  
new  
logy...

von France

# Определения

## What is Systems Biology?

Perhaps  
Systems

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

*Ruedi Aebersold*

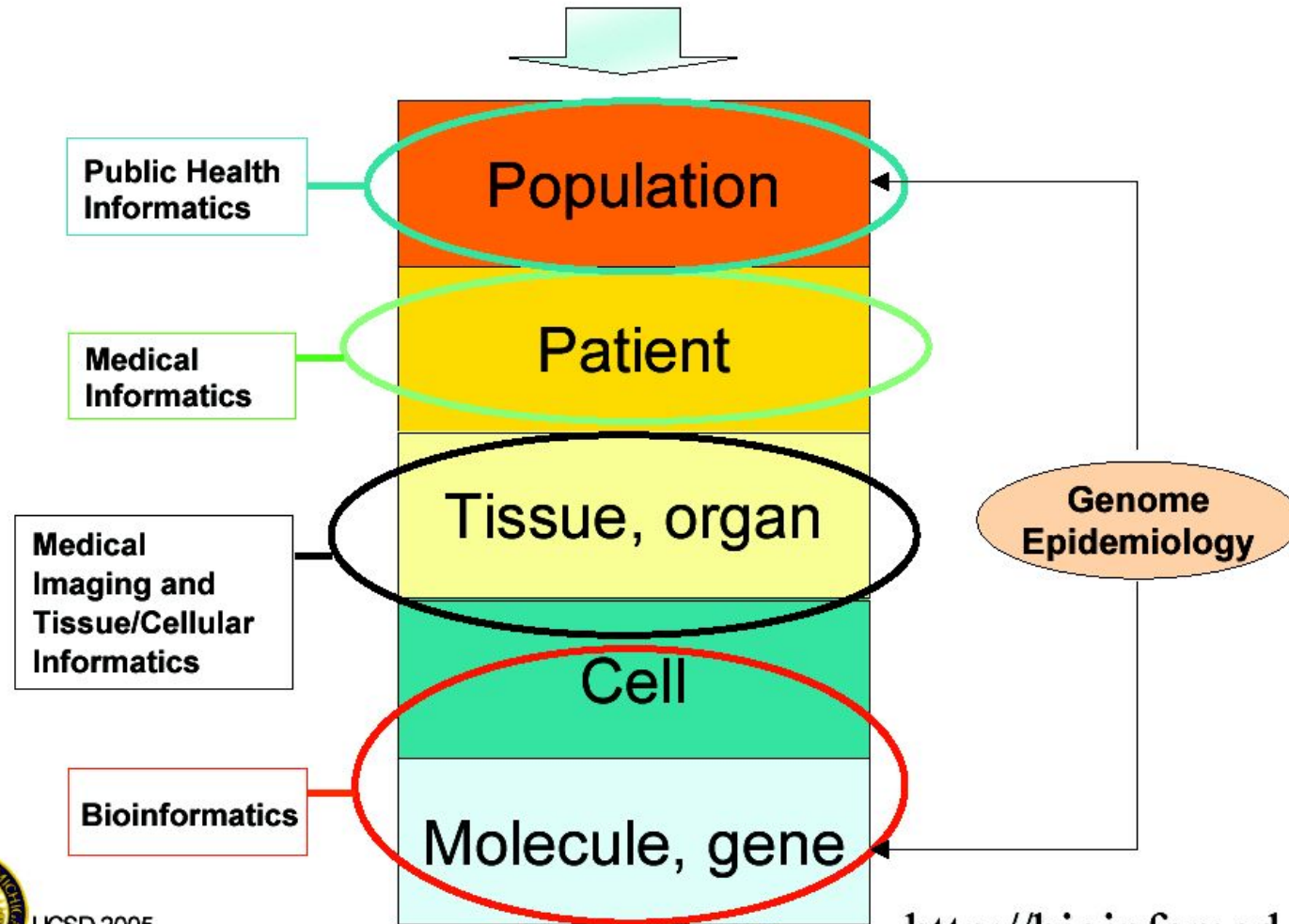
*Institute for Systems Biology,*

*Seattle*

tion of  
ree upon



# Biomedical Informatics: Synthesis of Knowledge at all Levels



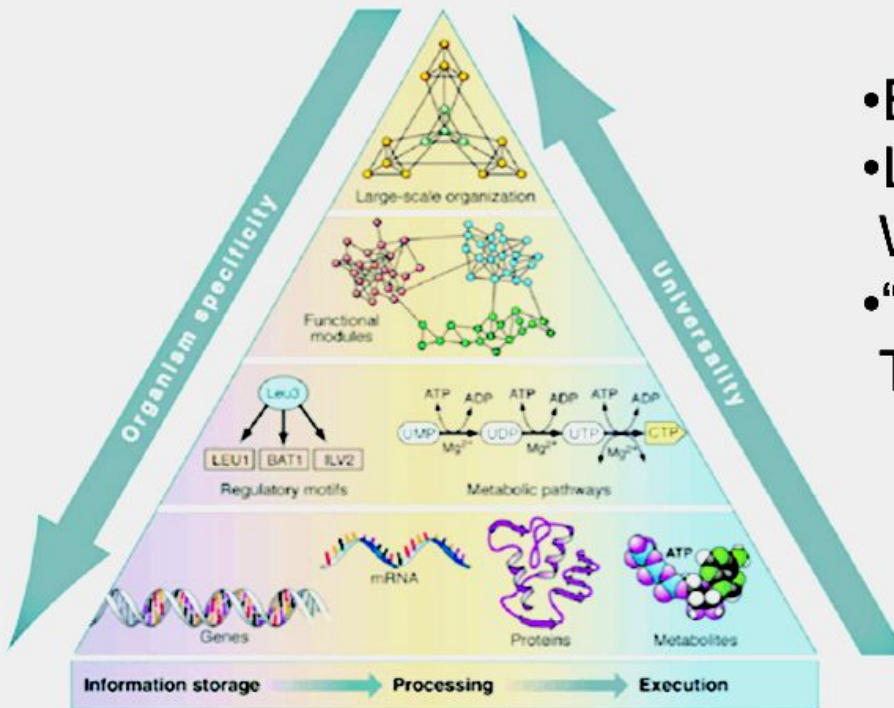
UCSD 2005

Dhan D. Atreya

<http://bioinfomed.isci.les>



# A Snapshot of the Science of Computational Biology



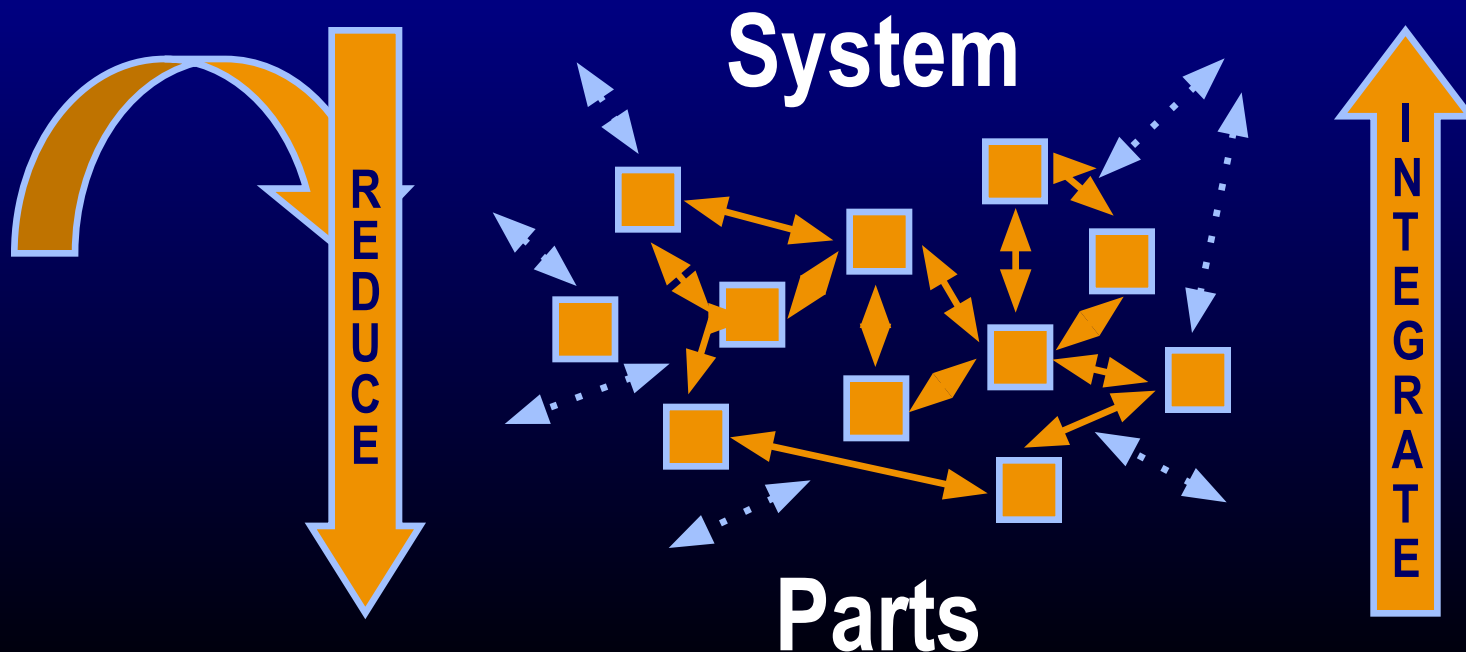
- Embrace the Meso Scale
- Look for Ensembles of Weak Interactions
- “Computing at the Speed of Thought” in support of Hypothesis testing

# Система и Способы ее анализа...

Этимология: *synthithemi*, греч. 'Собирать вместе'

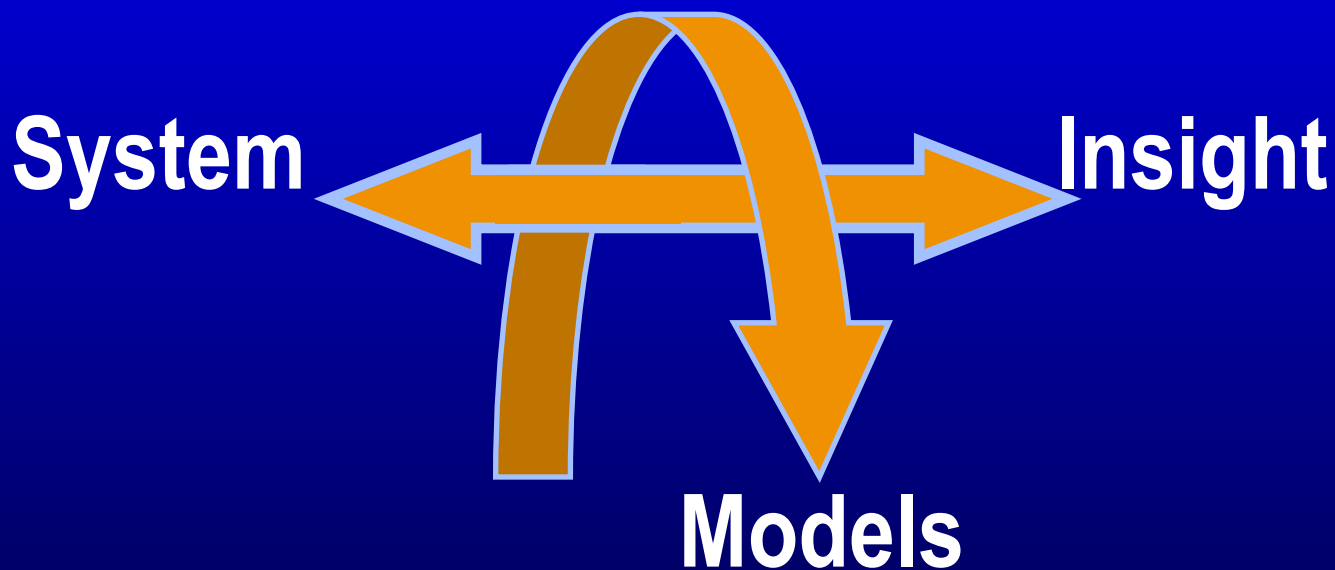
Определение: (Ludwig von Bertalanffy, 1901-1972):

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** (разумный)

# СЛОЖНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

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

Разнопорядковые  
пространственно-временные  
шкалы

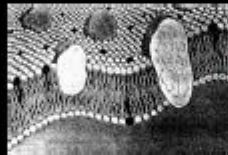
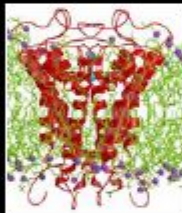
Интеграция процессов  
разнообразной  
физической природы

Открытые,  
неравновесные  
системы



# Genes to organisms

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



## Physiome Project



**Genome/Transcriptome/Metabolome/Proteome**

**20,000**  
genes



**60,000+**  
proteins



**200+** cell  
types



**4** tissue  
types



**12** organ  
systems

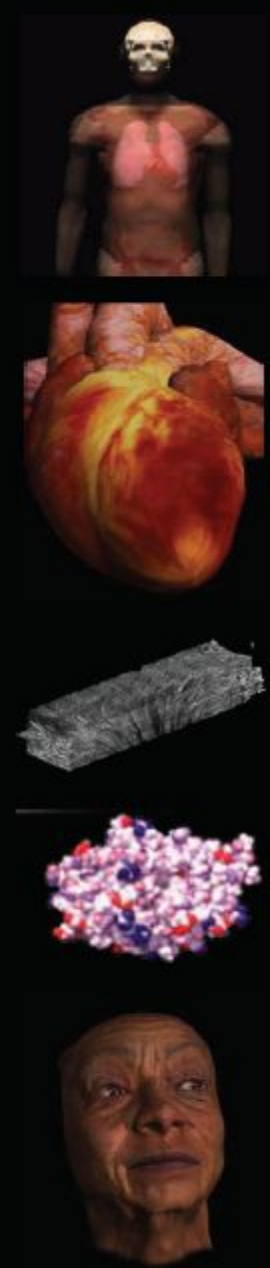


**1**  
body

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

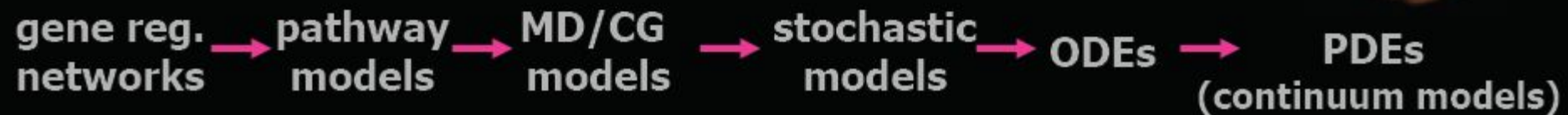
<b>Space</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 m</li></ul>	person
<b>10<sup>9</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 mm</li></ul>	electrical length scale of cardiac tissue
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 μm</li></ul>	cardiac sarcomere spacing
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 nm</li></ul>	pore diameter in a membrane protein
<b>Time</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 10<sup>9</sup> s (70 yrs)</li></ul>	human lifetime
<b>10<sup>15</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 10<sup>6</sup> s (10 days)</li></ul>	protein turnover
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 10<sup>3</sup> s (1 hour)</li></ul>	digest food
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 s</li></ul>	heart beat
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 ms</li></ul>	ion channel HH gating
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 μs</li></ul>	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

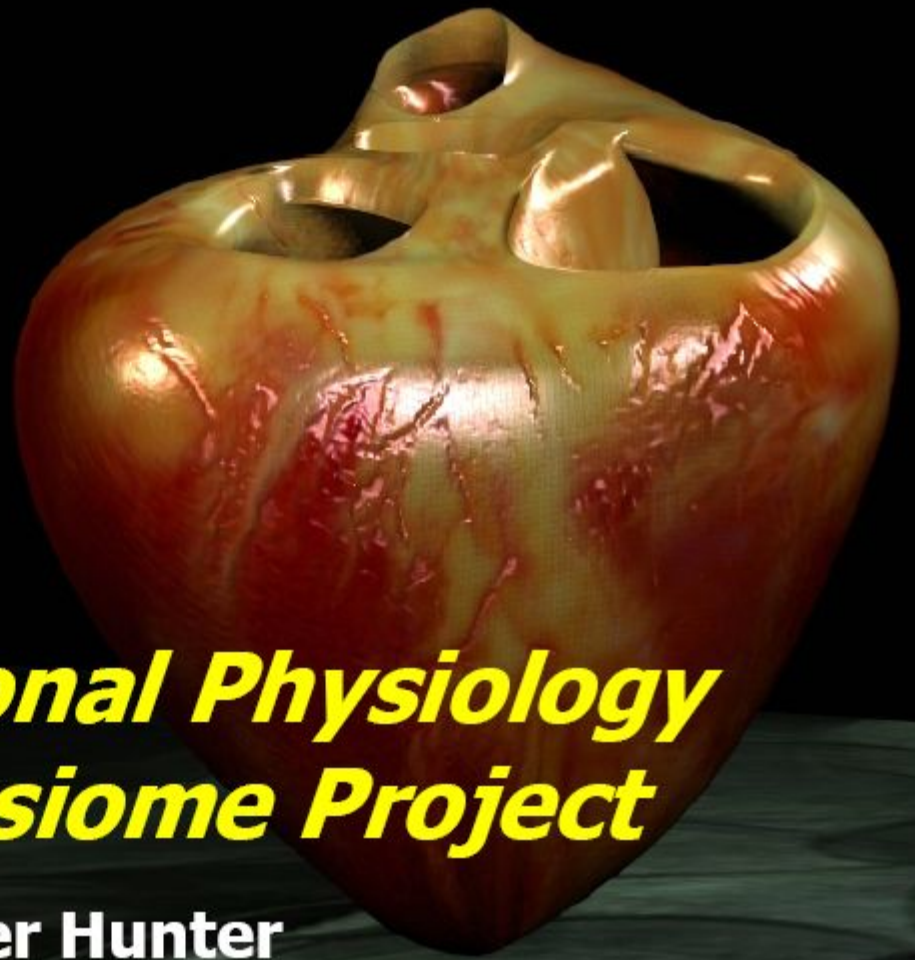
# Mathematical Physiology

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**

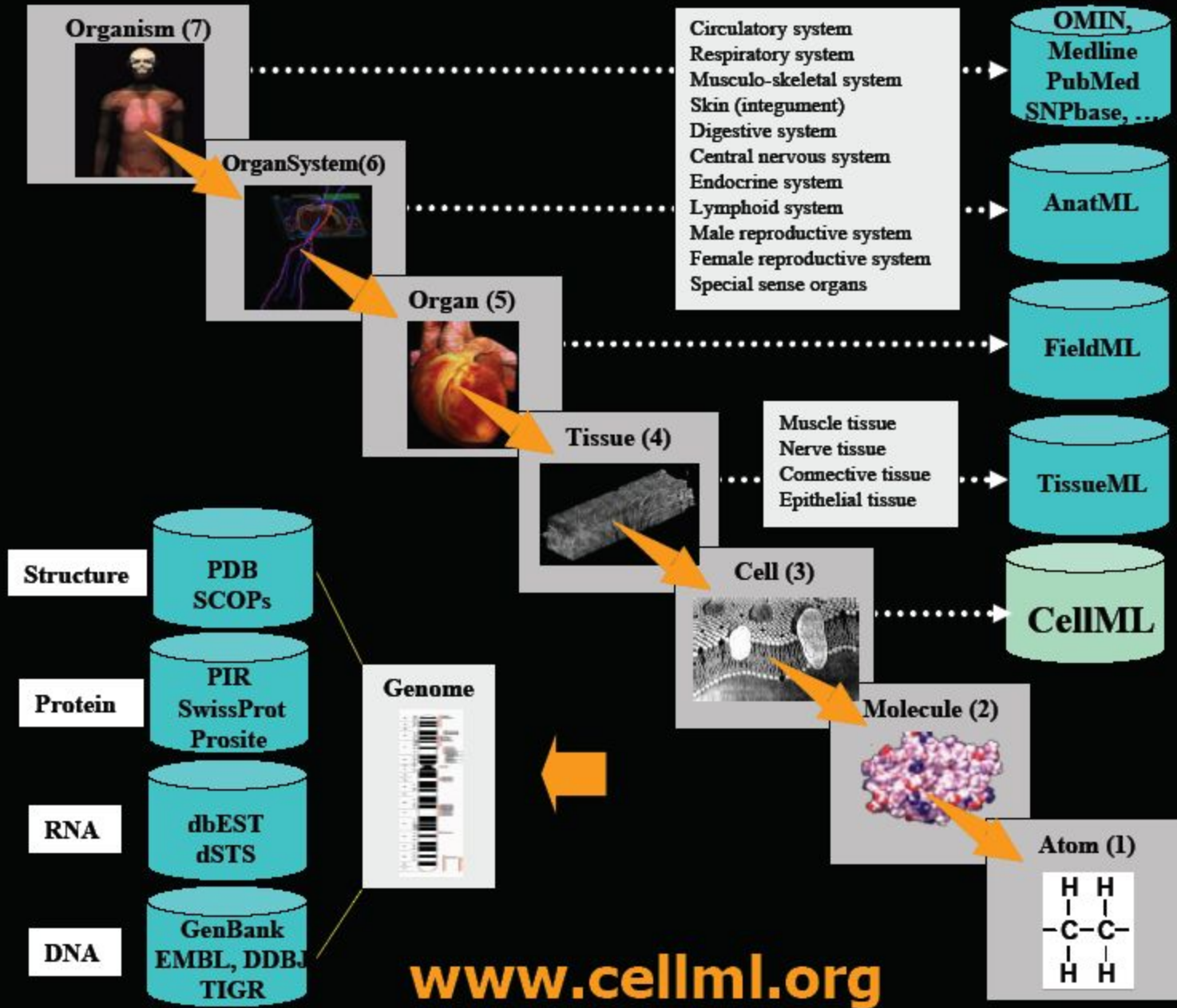
Talk at the STEP#1 Conference, Brussels, 2006

[www.europhysiome.org](http://www.europhysiome.org)

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

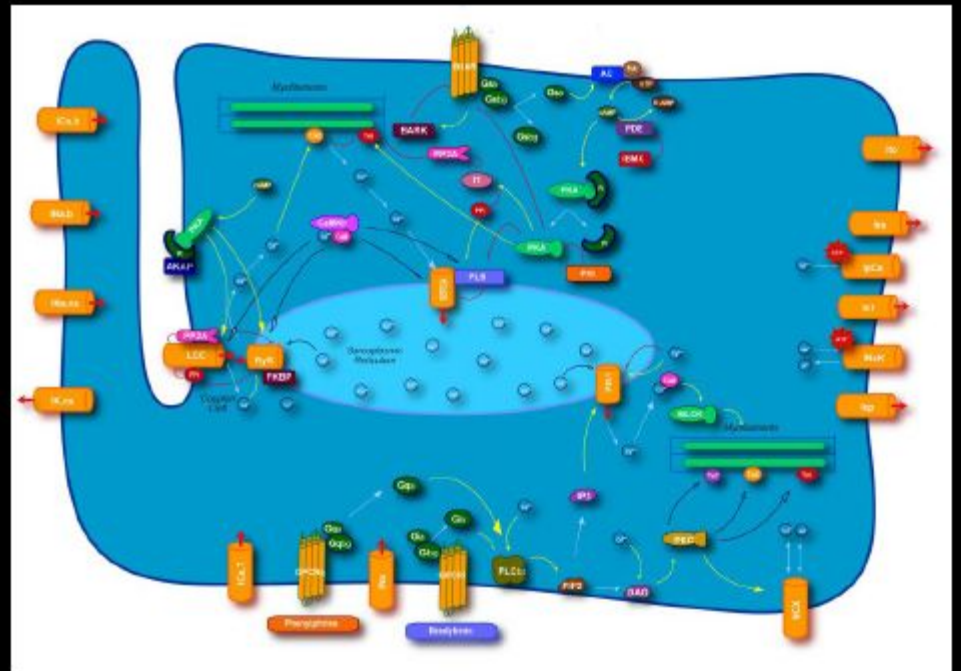
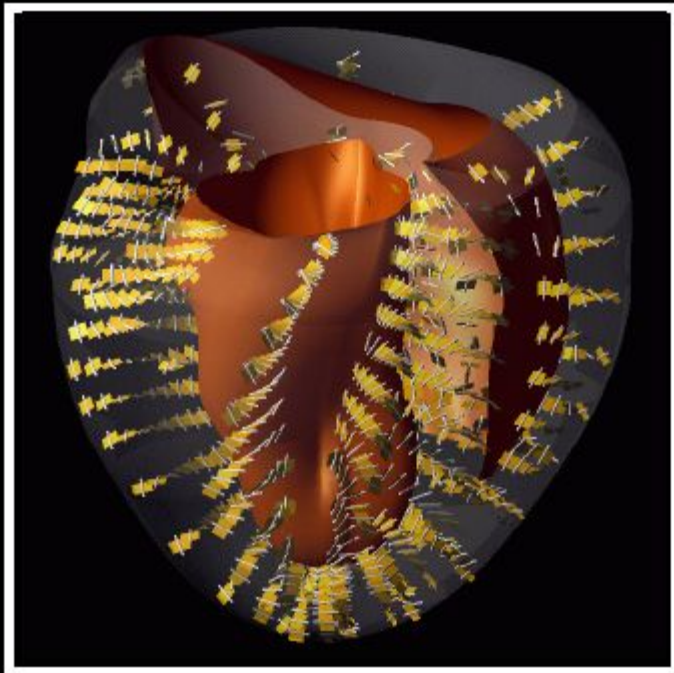
- 1. XML-based Markup Languages (MLs)**
- 2. Application Programming Interfaces (APIs)**
- 3. Software tools based on the MLs**
- 4. Databases of models that are ML compliant**

# Physiome MLs, tools & databases



# Visualisation tools

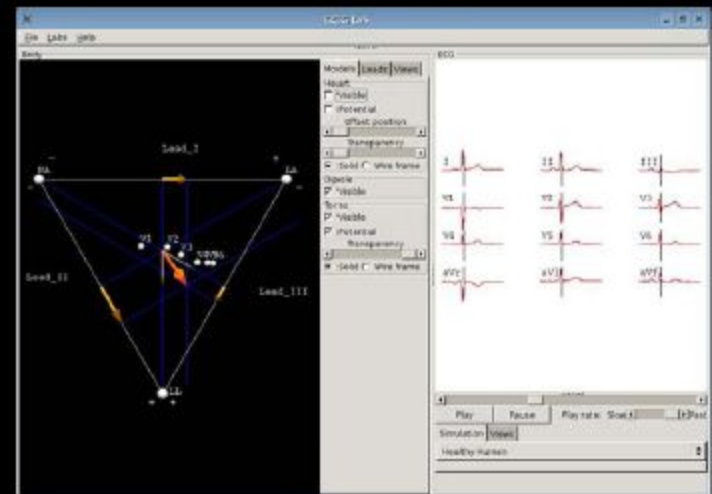
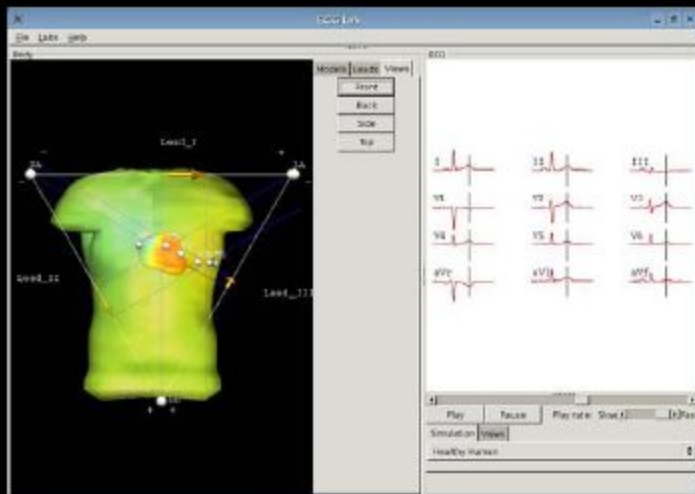
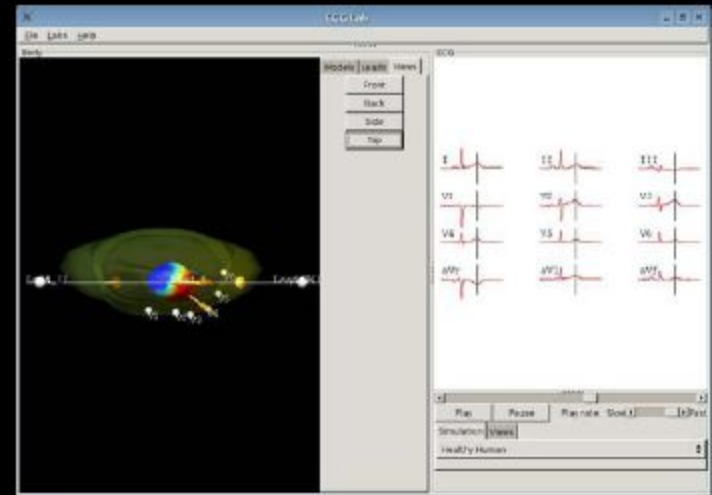
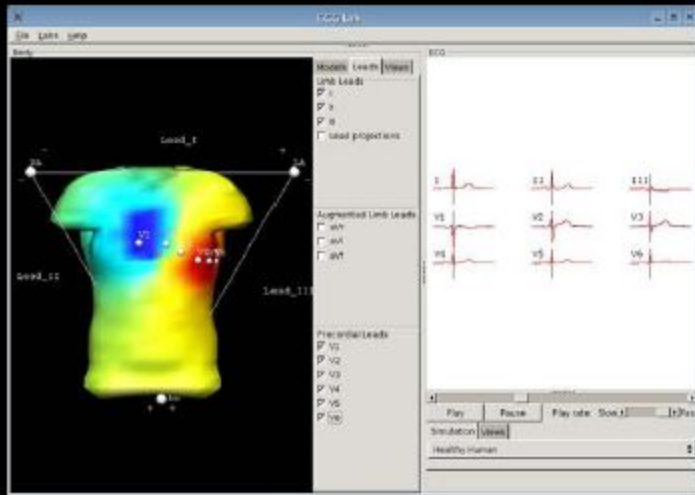
## CmGUI



[sourceforge.net/projects/cmiss](http://sourceforge.net/projects/cmiss) & [www.cmiss.org](http://www.cmiss.org)

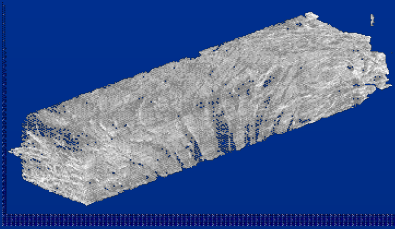
# Educational tools

(explaining ECGs in terms of ionic currents)

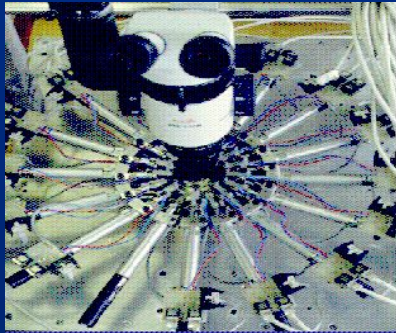


# Cardiome Project

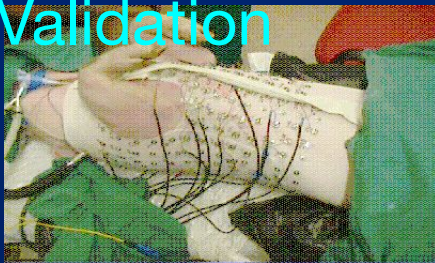
Tissue Structure



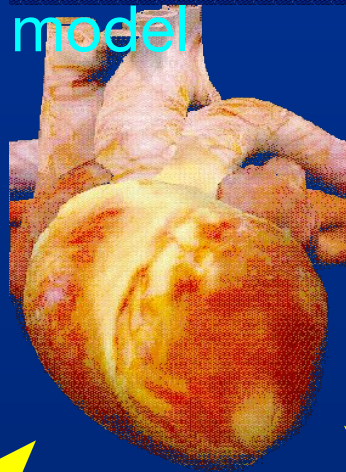
Tissue properties



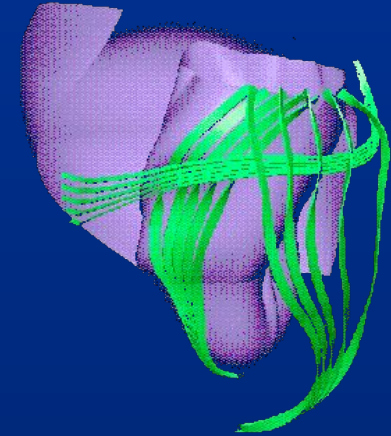
Model  
Validation



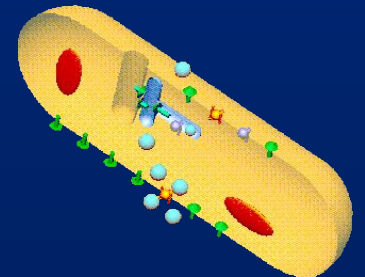
Heart  
model



Anatomy



Cellular properties



Drug Discovery  
Clinical  
Applications



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 ( $[S] \gg [E] + [ES]$ )



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

$$k_d = \frac{k_{-1}}{k_1}$$

$$V = V_{\max} \frac{[S]}{k_d + [S]}$$

- **Compartmentation**

- Organelles and subspaces
- Scaffolds and complexes

- **Conservation relations**

- Algebraic equations, e.g.

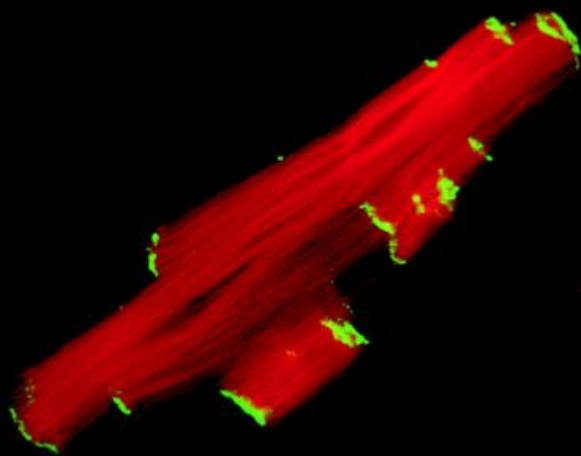
*Complexation coefficient*

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

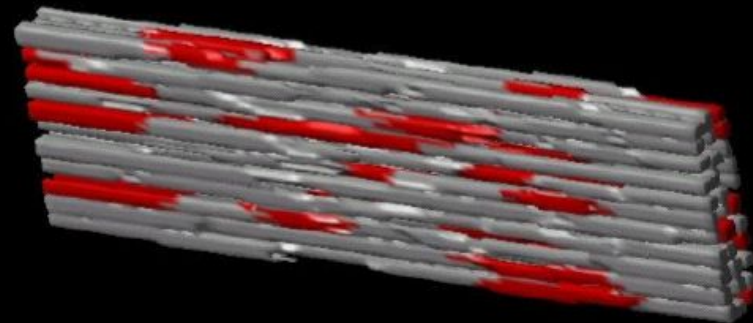
$$Gs_{\text{tot}} = Gs + L:\beta_1 AR:Gs + \beta_1 AR:Gs$$



# 3D Microstructural Modeling of Cardiac Tissue



10  $\mu$ m



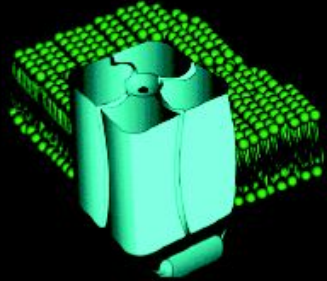
*Craig S. Henriquez*

*Sarah F. Roberts*

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

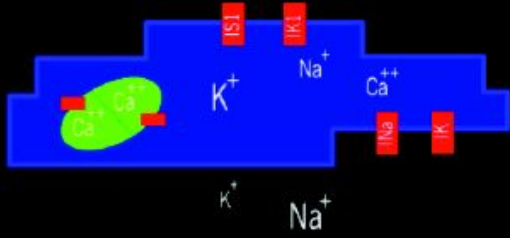


Channel Densities  
Conductance  
Time Constants/Kinetics

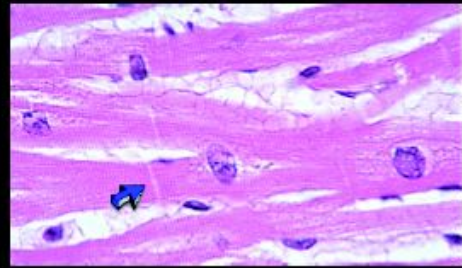


Genetic Mutations  
Drug Binding

Cell Signaling  
Ionic Integration  
Metabolism



Cell to Cell Coupling  
Cell Size  
Action potential Heterogeneity  
Fibrosis



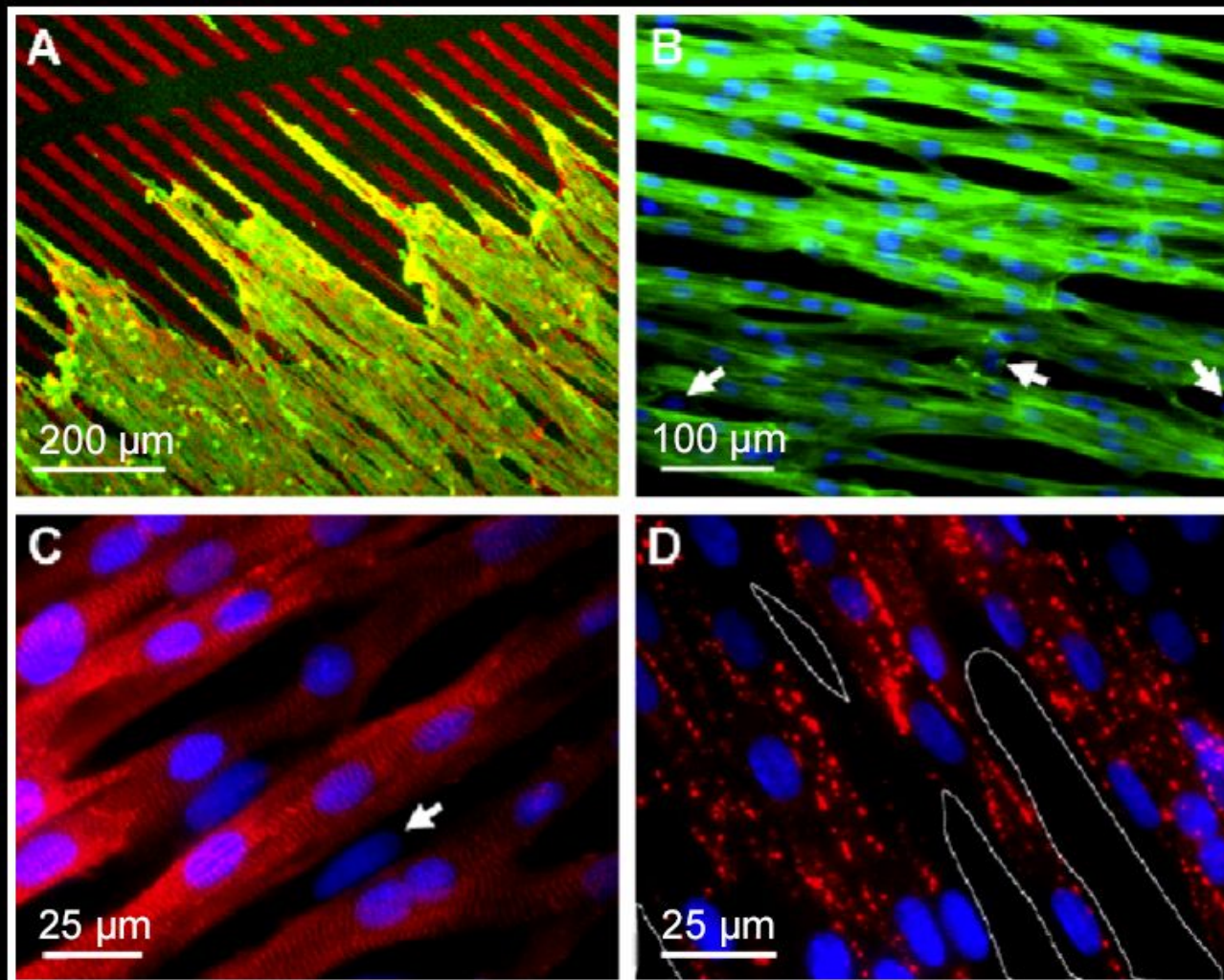
Propagation  
and Impulse Formation

Arrhythmia



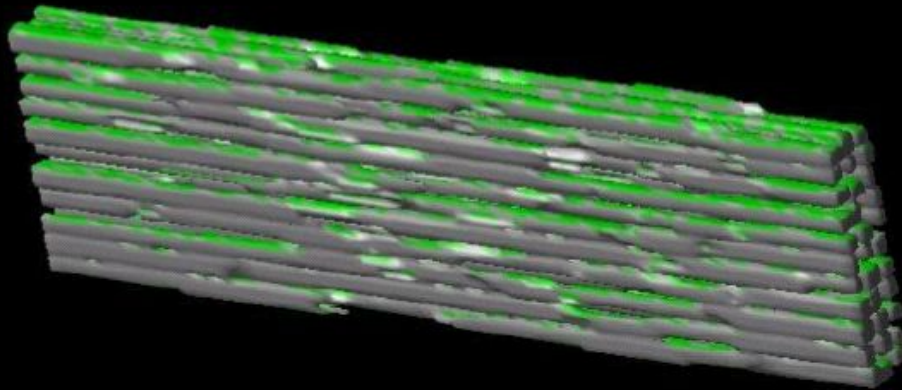
Macroscopic Organization  
Specialized Tissue  
Location Dependent Props  
Autonomic Effects

# Tissue Engineering of Cardiac Monolayers



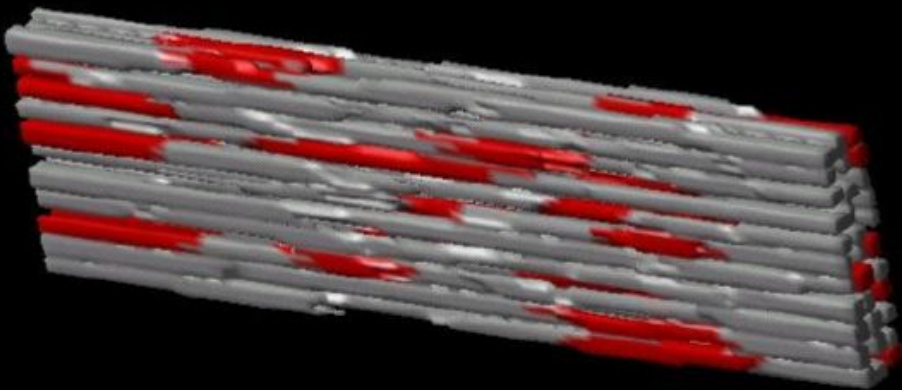
*Bursac et al., Circ Res, 2002.*

## Heterogeneous Membrane Elements



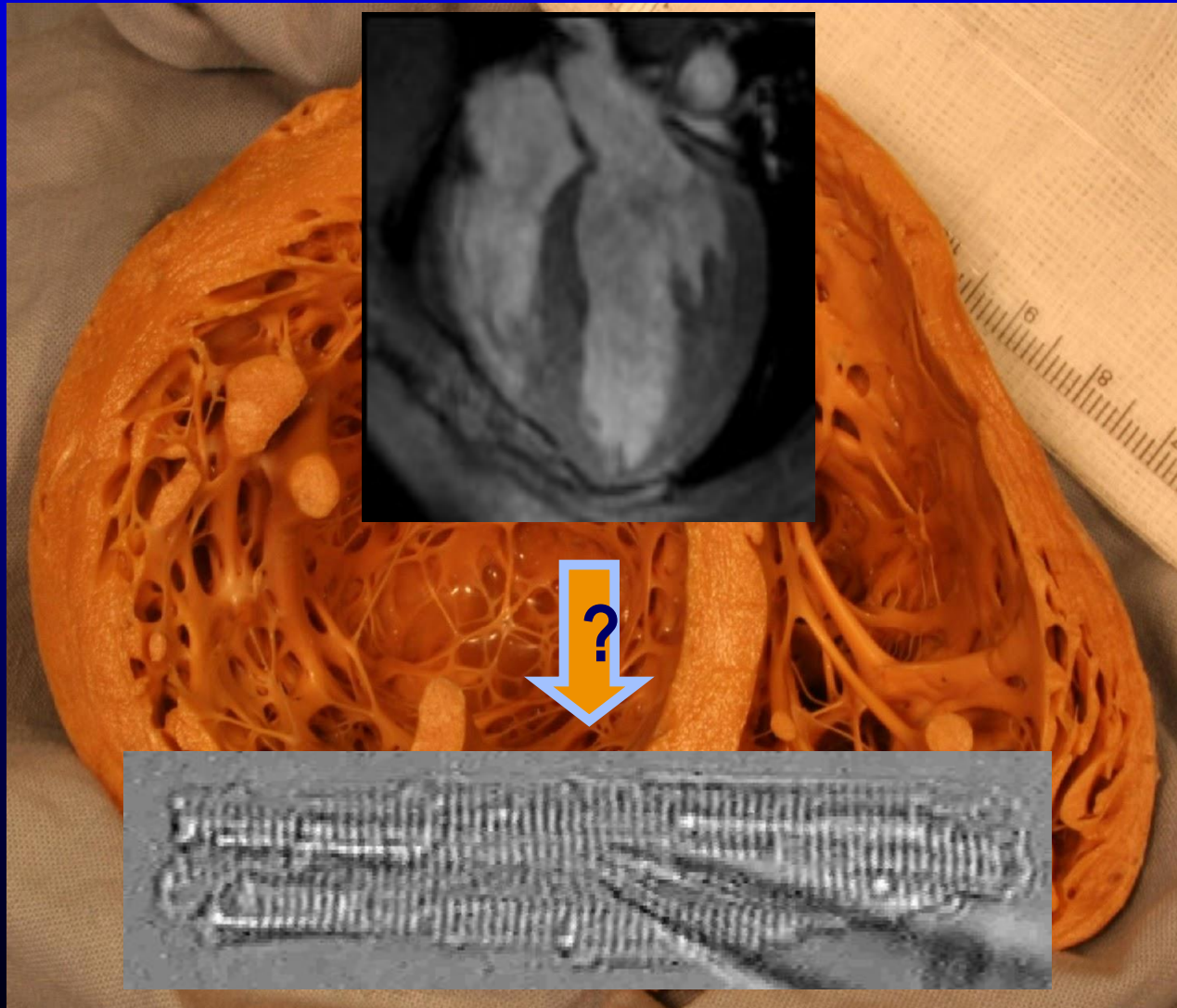
e.g. localization of Na channels near larger interstitial spaces

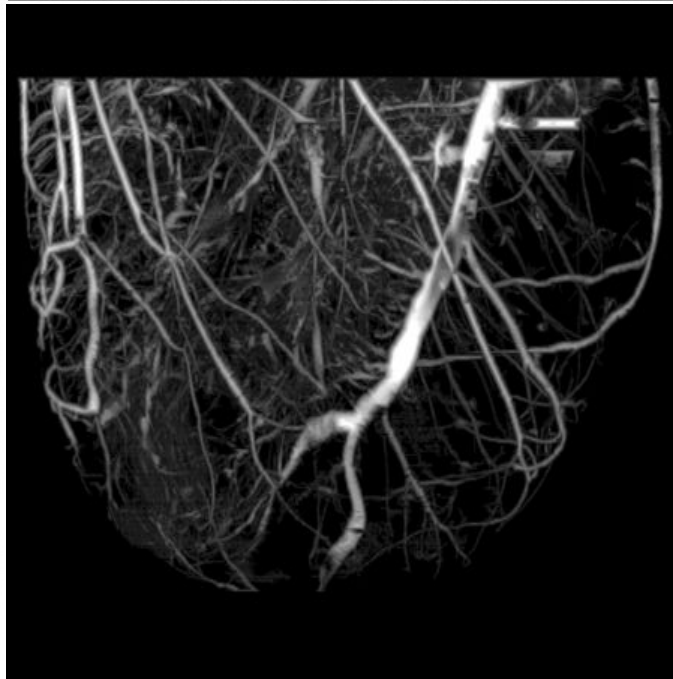
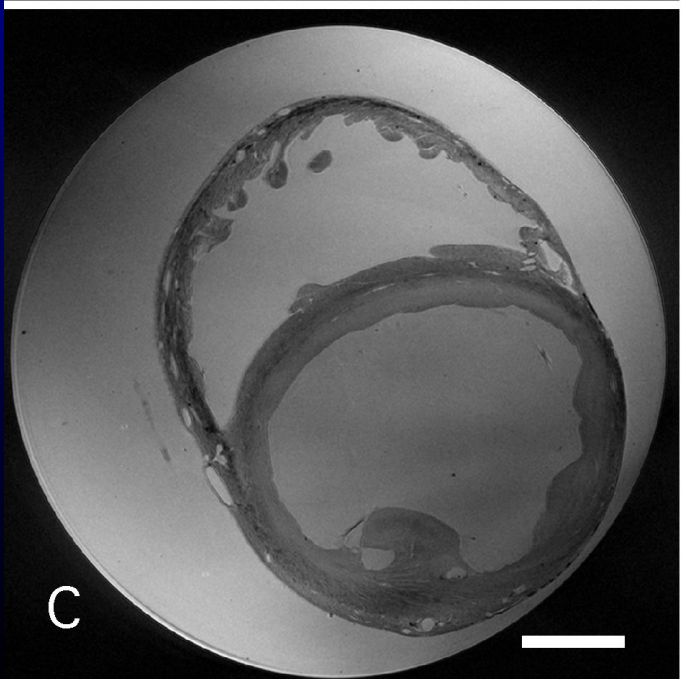
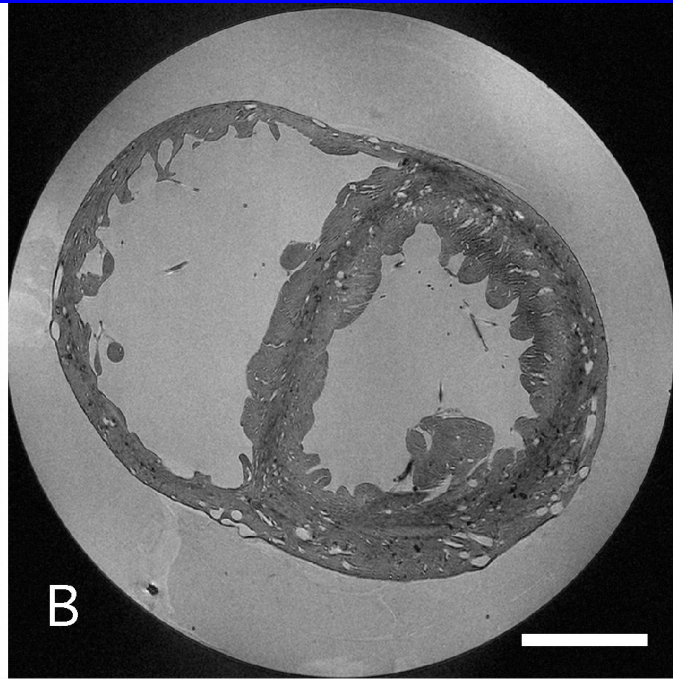
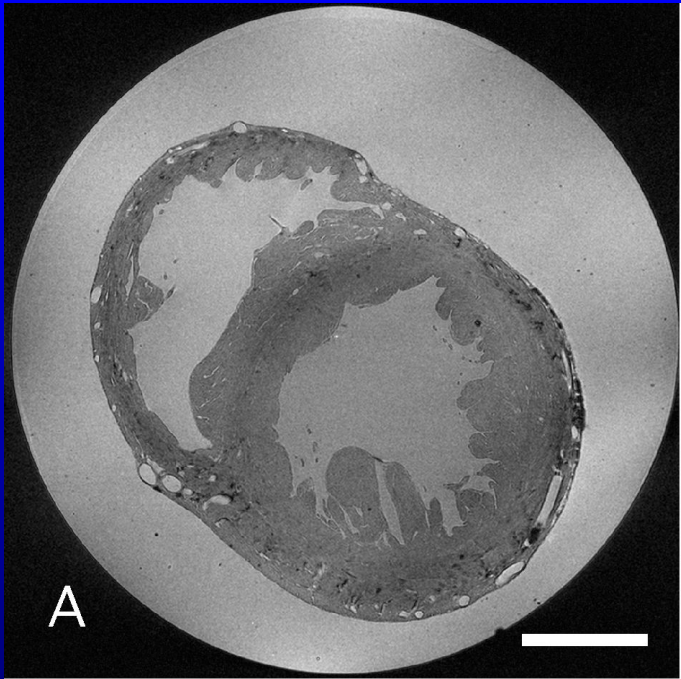
## Heterogeneous Cell Types



e.g. integration of skeletal cells

# Full Circle: Whole Heart to Single Cell



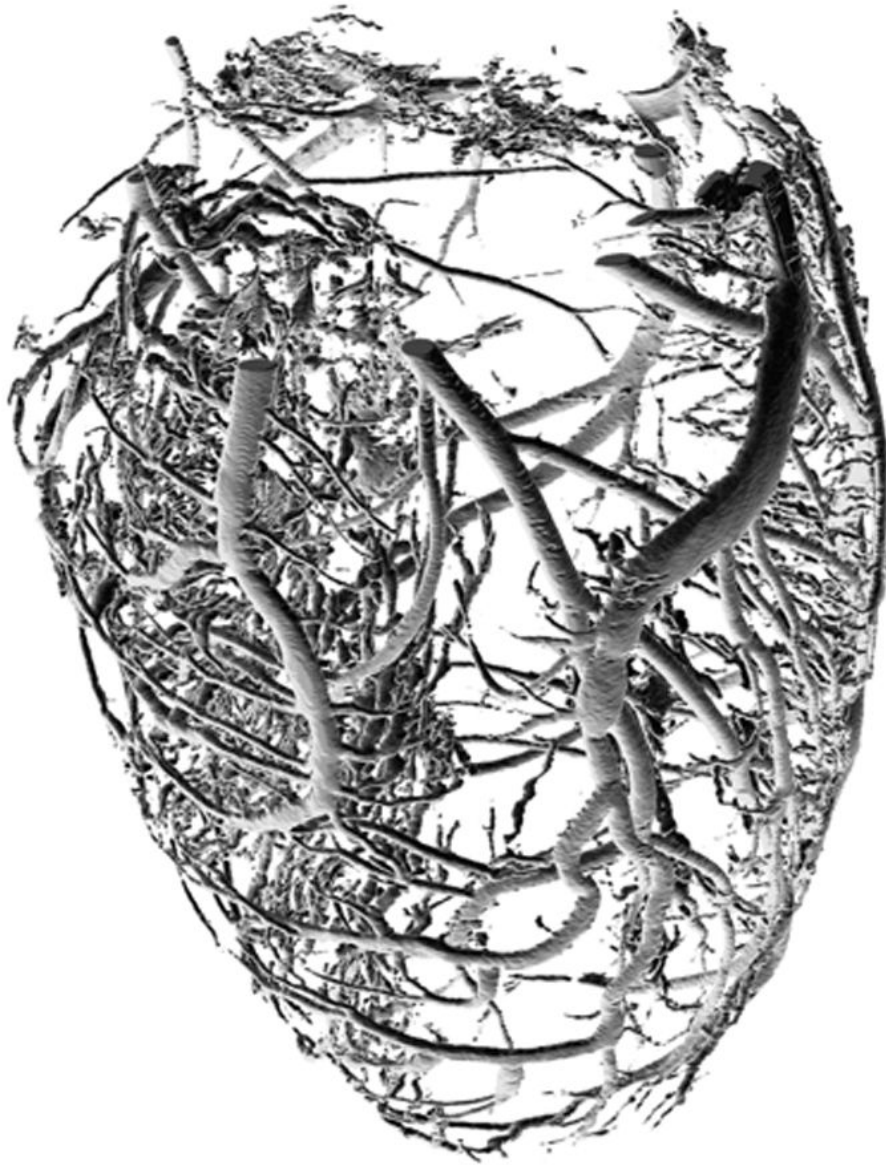


**Imaging  
Organ  
Structure  
at  
Para-Cellu  
lar**

**Resolution**

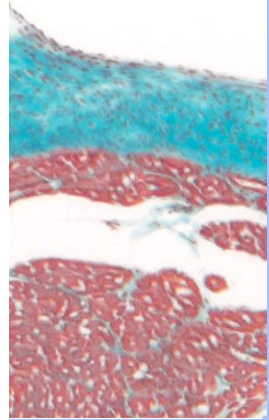
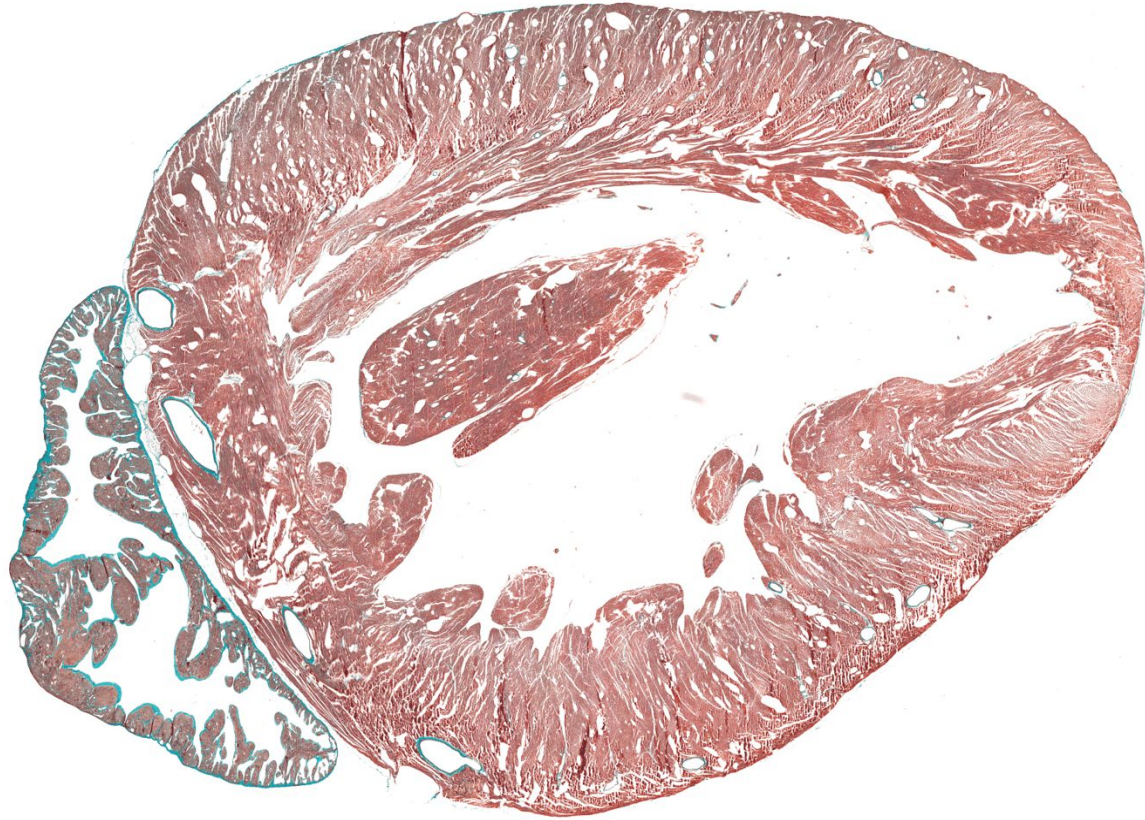
Voxel size

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



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

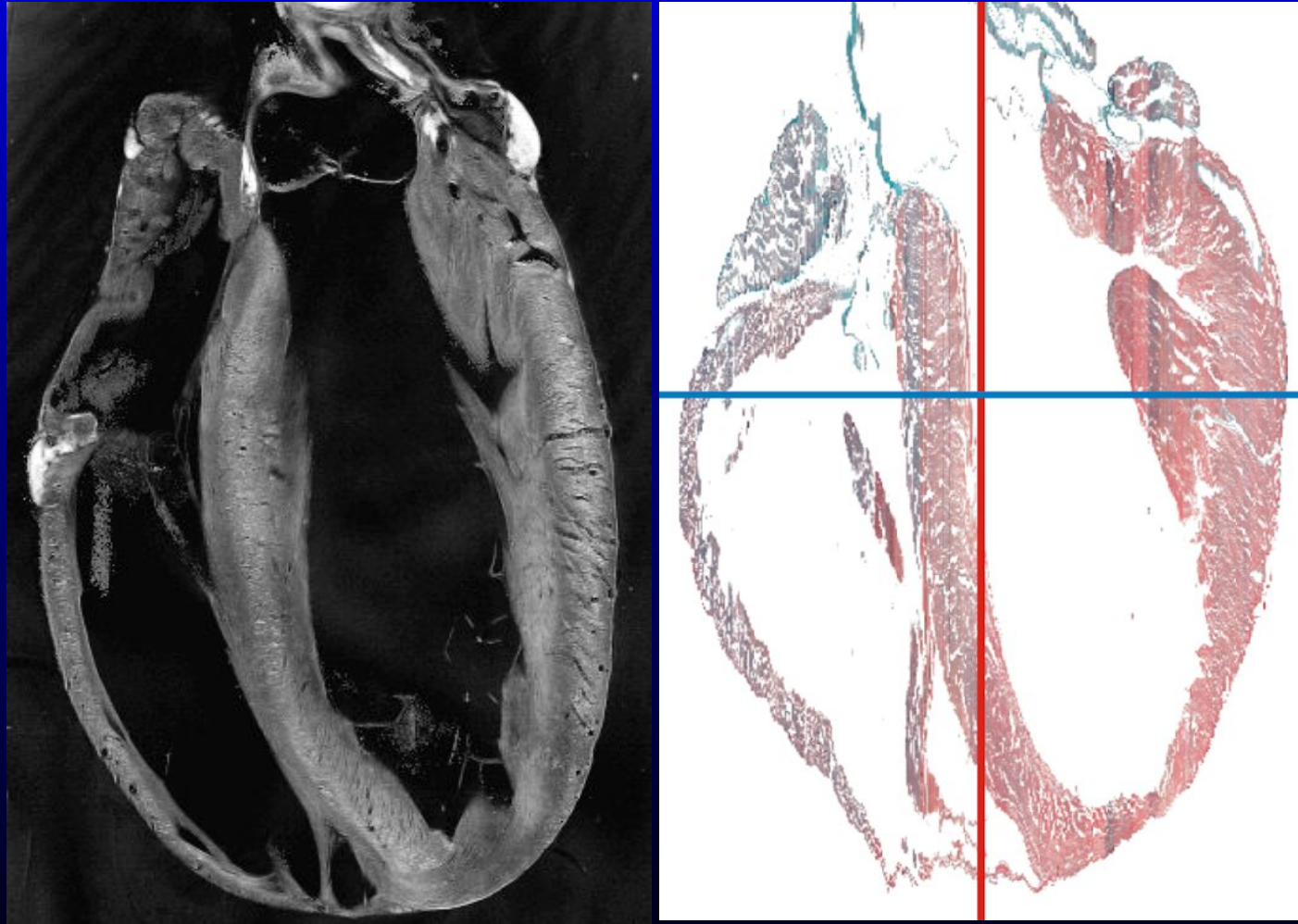
# Imaging Structure: Cell to Organ



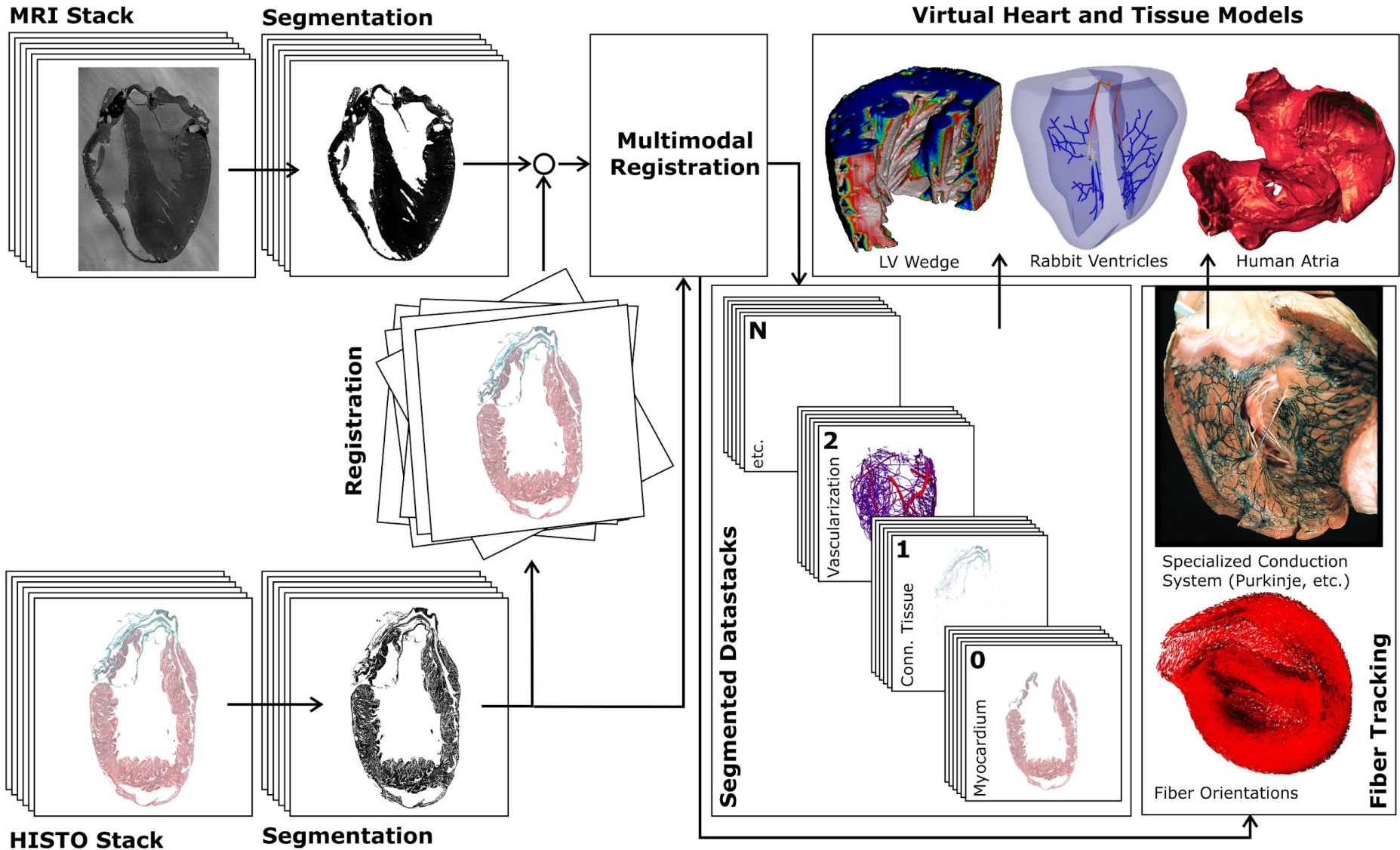
Pixel resolution 1  $\mu\text{m}$  (x/y)



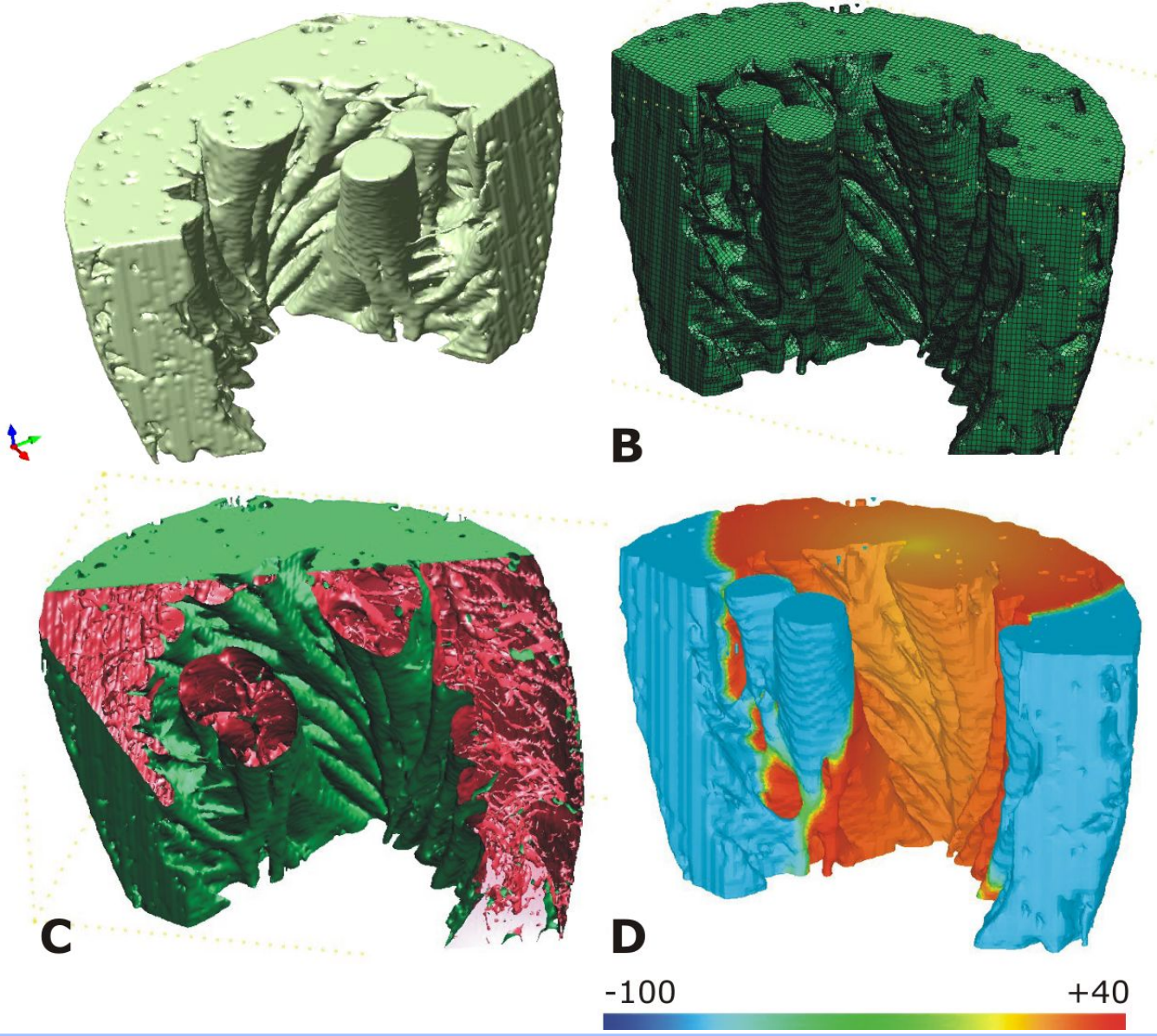
# Co-Registration with Sub-Cellular Detail



# Organ Data-Sets with Sub-Cellular Detail

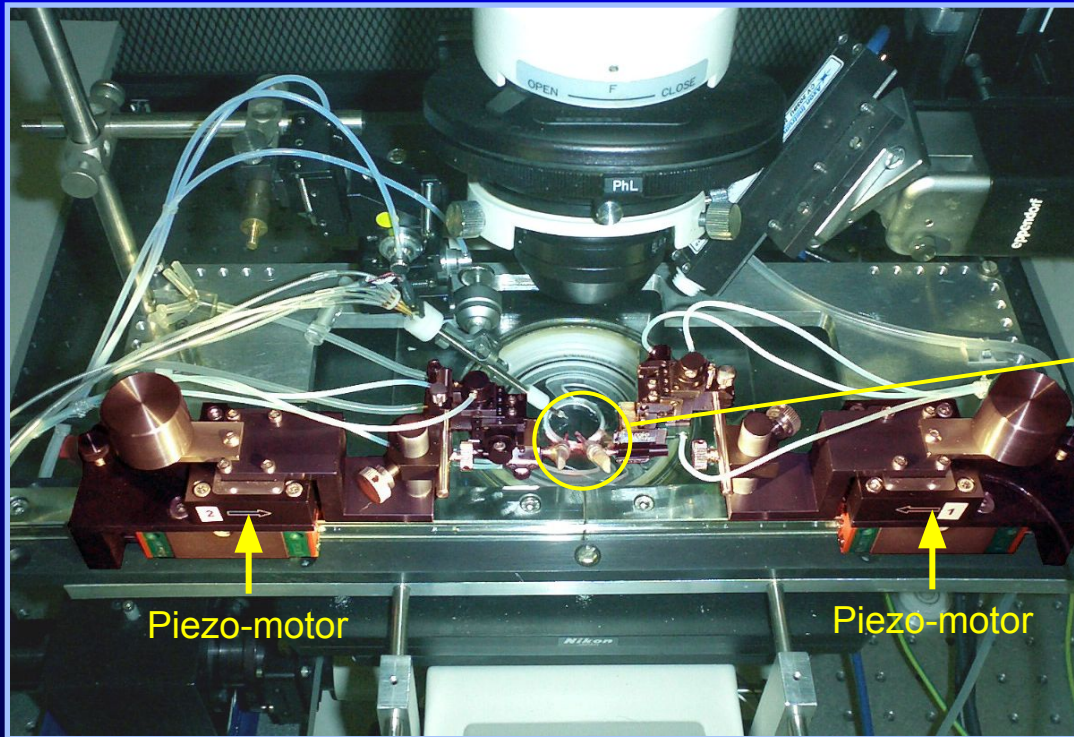


# Histo-Anatomical Models



Mesh and  
Model  
Generation

# Development of Matching 'Wet' Tools



Carbon fiber mount  
(stiff glass pipette)

Carbon fiber  
(1.20 mm)

