

# BioUML

**универсальный язык для  
визуального моделирования  
биологических систем**

Biosoft.Ru

Лаборатория Биоинформатики  
КТИ ВТ СО РАН

<http://www.biosoft.ru/biouml.net>

# BioUML: актуальность задачи

С завершением расшифровки многих геномов, включая геном человека, исследователи переходят к следующей стадии изучения, как работают живые (биологические) системы.

Системная биология (Systems biology) – это совместное использование экспериментальных данных, теории и моделирования для понимания биологических процессов как систем.

# BioUML: актуальность задачи

Для этого необходимо интегрированные компьютерные системы, позволяющие решать широкий круг задач, включая:

- поиск информации в базах данных
- построение формализованных описаний биологических систем
- построение моделей
- расчет моделей.

# BioUML viewer

программа для просмотра диаграмм  
биологических систем

# BioUML viewer

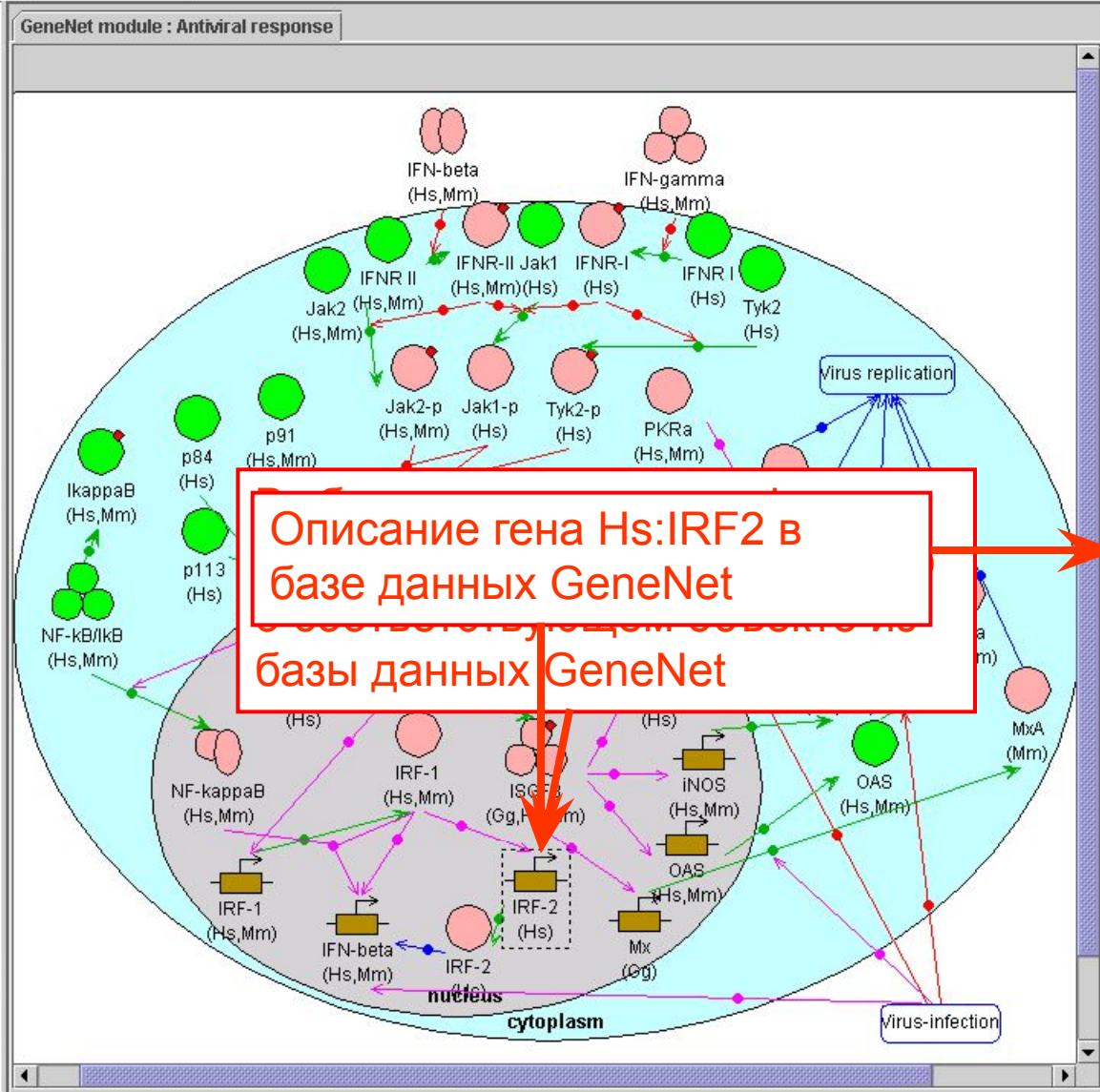
На данный момент позволяет просматривать диаграммы из 3 баз данных:

*GeneNet* (<http://wwwmgs.bionet.nsc.ru>)  
база данных по генным сетям (ИЦиГ,  
Новосибирск); <http://wwwmgs.bionet.nsc.ru>

*KEGG/Ligand* (<http://www.kegg.com>)  
Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,  
база данных метаболических путей  
(Kyoto University, Japan)

*TRANSPATH* (<http://transpath.gbf.de>)  
база данных по путям передачи сигнала в  
клетке. (Biobase GmbH, Germany).

- modules
  - GeneNet module
    - Data
    - Diagrams
      - Antiviral response
      - Antiviral response (dynamic e
      - Cholesterol
      - Embryo maturation
      - Environmental stress resista
      - Erythroid differentiation
      - HSP70-autoregulation
      - Leptin (organism level)
      - Seed reserve mobilisation: c
      - Seed reserve mobilisation: li
      - Seed reserve mobilisation: p
      - Seed reserve mobilisation: re
      - Seed reserve mobilisation: th
      - Steroidogenesis (glucocortic
      - Steroidogenesis (testosteror
      - Storage protein biosynthesis
      - Storage proteins biosynthesi
      - ethylene
      - plant-pathogen
      - plant-pathogen general
      - redox-regulation
      - seed-proof
      - tobacco
    - Transpath
    - examples
    - kegg pathways



Описание гена Hs:IRF2 в  
базе данных GeneNet  
базы данных GeneNet

Property	Value
Diagram filter	
Filter	<input checked="" type="checkbox"/>
Species filter	
Gallus gallus	<input type="checkbox"/>
Homo sapiens	<input type="checkbox"/>
Mus musculus	<input type="checkbox"/>
Cell type filter	
Inducer filter	
Filter mode	hide

**Node**

**Title** IRF-2  
**Data** DataElement[Hs:IRF-2]  
class=class  
biouml.modules.genenet.type.Ge

**ID** Hs:IRF-2  
**OS** Homo sapiens (human).  
**NM** interferon regulatory factor 2  
**SN** IRF-2  
**CH** 4q35.1  
**SO** Hs:HeLa  
**RE** virus infection (NDV) IFN-beta  
IFN-alpha  
**DR** TRRD; G001056; Hs:IRF2  
TFGENE; G001056; EMBL;  
X15949;

- BioUML Viewer
- modules
- GeneNet module
  - Data
  - Diagrams
    - Antiviral response
    - Antiviral response
    - Cholesterol
    - Embryo maturation
    - Environmental
    - Erythroid differentiation
    - HSP70-autoregulation
    - Leptin (organism level)
    - Seed reserve mobilisation: cytoplasm
    - Seed reserve mobilisation: lipid
    - Seed reserve mobilisation: protein
    - Seed reserve mobilisation: ribosome
    - Steroidogenesis (glucocorticoid)
    - Steroidogenesis (testosterone)
    - Storage protein biosynthesis
    - Storage proteins biosynthesis
    - ethylene
    - plant-pathogen
    - plant-pathogen general
    - redox-regulation
    - seed-proof
    - tobacco
  - Transpath
  - examples
  - kegg pathways

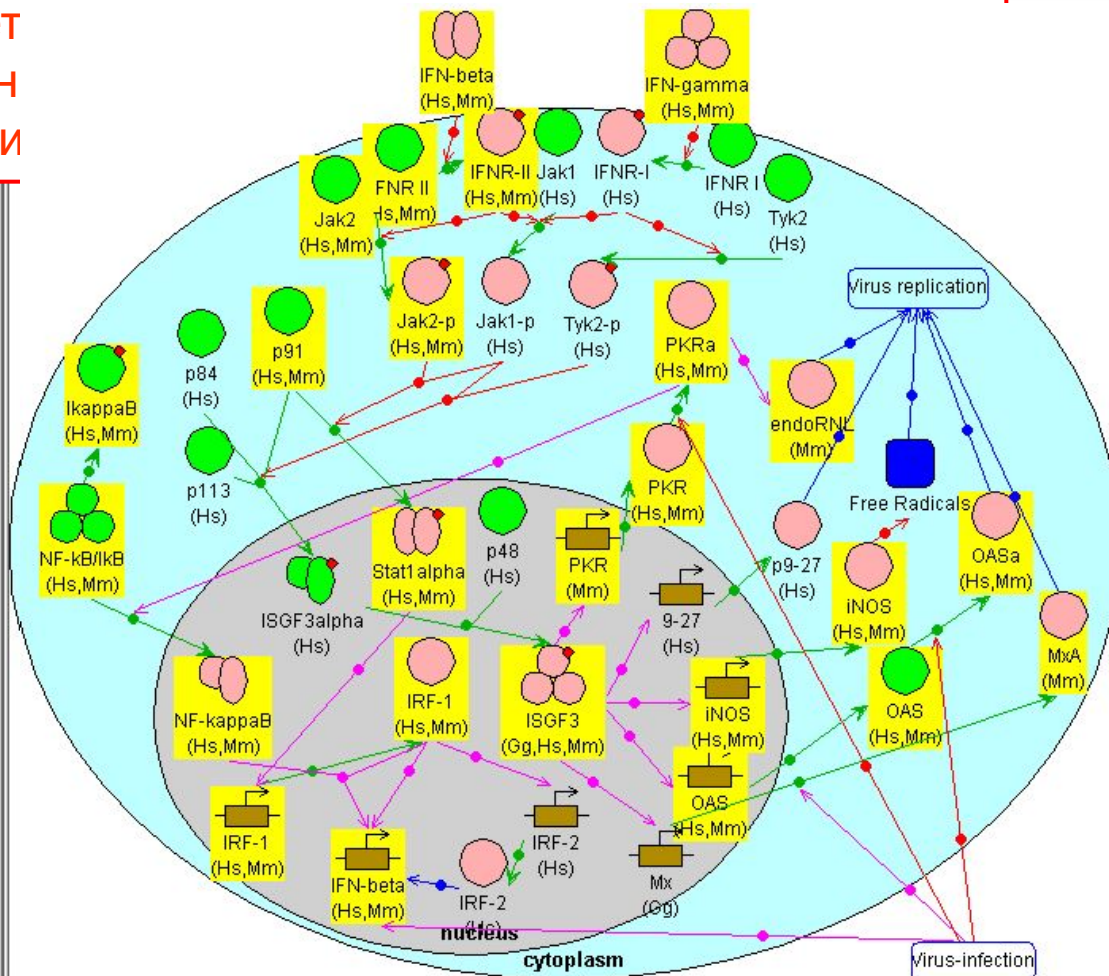
Диаграмма представляет обобщенную модель (Cell)

Используя систему фильтров, выделим белки и гены, описанные для мыши (*Mus musculus*).

Они подсвечиваются желтыми прямоугольниками.

Используя систему фильтров пользователь

может комментировать. Например,



Filter

- Species filter
  - Gallus gallus
  - Homo sapiens
  - Mus musculus
- Cell type filter
- Inducer filter
- Filter mode: hide

**Node**

**Title** IRF-2

**Data** DataElement[Hs:IRF-2]

class=class

biouml.modules.genenet.type.Ge

**ID** Hs:IRF-2

**OS** Homo sapiens (human).

**NM** interferon regulatory factor 2

**SN** IRF-2

**CH** 4q35.1

**SO** Hs:HeLa

**RE** virus infection (NDV) IFN-beta  
IFN-alpha

**DR** TRRD; G001056; Hs:IRF2  
TFGENE; G001056; EMBL;  
X15949;

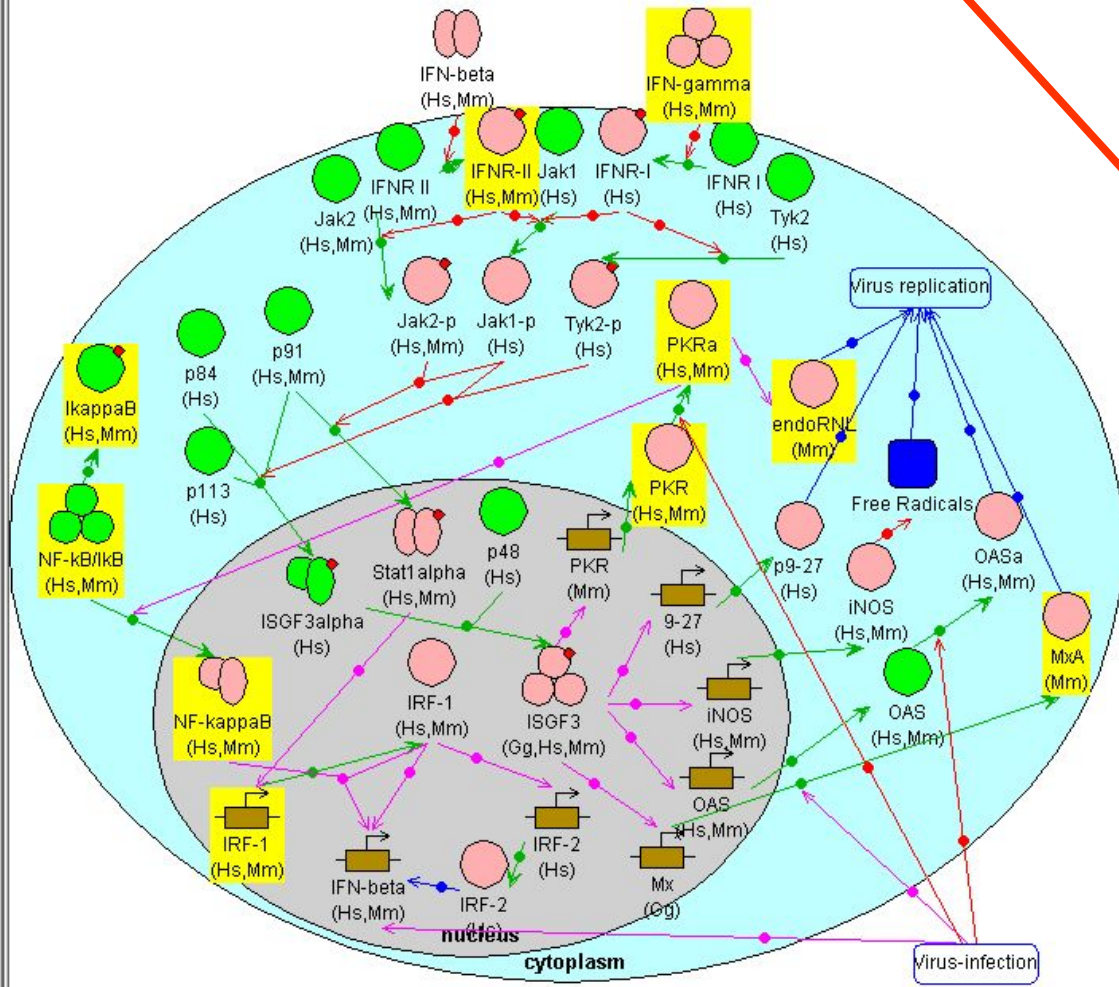
completeName: modules/Genenet

Аналогичным образом, мы можем выбрать только те белки и гены, чья экспрессия была экспериментально подтверждена в *заданном типе клеток*. Например, в Т-лимфоцитах человека

BioUML Viewer

- modules
  - GeneNet module
    - Data
    - Diagrams
      - Antiviral response
      - Antiviral response (dynamic e
      - Cholesterol
      - Embryo maturation
      - Environmental stress resista
      - Erythroid differentiation
      - HSP70-autoregulation
      - Leptin (organism level)
      - Seed reserve mobilisation: c
      - Seed reserve mobilisation: li
      - Seed reserve mobilisation: p
      - Seed reserve mobilisation: re
      - Seed reserve mobilisation: th
      - Steroidogenesis (glucocortic
      - Steroidogenesis (testosteror
      - Storage protein biosynthesis
      - Storage proteins biosynthesi
      - ethylene
      - plant-pathogen
      - plant-pathogen general
      - redox-regulation
      - seed-proof
      - tobacco
    - Transpath
    - examples
    - kegg pathways

completeName: modules/GeneNet



Property	Value
Diagram filter	
Filter	<input checked="" type="checkbox"/>
Species filter	<input checked="" type="checkbox"/>
Cell type filter	
Gg.fibroblast	<input type="checkbox"/>
Gg.macrophage	<input type="checkbox"/>
Hs.B-cell	<input type="checkbox"/>
Hs.HeLa	<input type="checkbox"/>
Hs.Jurkat	<input type="checkbox"/>
Hs.T-cell	<input type="checkbox"/>
Hs.fibroblast	<input type="checkbox"/>
Hs.liver	<input type="checkbox"/>
Hs.lung	<input type="checkbox"/>
Hs.macrophage	<input type="checkbox"/>
Hs.spleen	<input type="checkbox"/>
Hs.thymus	<input type="checkbox"/>
Mm.B-cell	<input type="checkbox"/>
Mm.HCD-27	<input type="checkbox"/>
Mm.T-cell	<input checked="" type="checkbox"/>
Mm.erythroblast	<input type="checkbox"/>
Mm.fibroblast	<input type="checkbox"/>
Mm.liver	<input type="checkbox"/>
Mm.lung	<input type="checkbox"/>
Mm.macrophage	<input type="checkbox"/>
Mm.spleen	<input type="checkbox"/>
Mm.thymus	<input type="checkbox"/>
Inducer filter	
Filter mode	highli...

Node



# BioUML search engine

Обеспечивает поиск взаимодействующих друг с другом компонентов биологических систем. Результаты поиска представляются в виде графа, вершинами которого являются найденные по запросу компоненты биологической системы, а ребра – их взаимодействия друг с другом. Полученная в результате запроса диаграмма может быть расширена и отредактирована пользователем.

При запросе пользователь может указать следующие параметры:

The screenshot shows a 'Search Engine' window with the following components:

- Start point(s):** ID: MO0000000002
- Search params:** Direction: Reachable, Depth: 1
- Graph layout algorithm:** Algorithm: Layered Y-optimized
- Diagram name:** m2\_1
- Graph:** A hierarchical diagram showing 'PLD' at the top, connected to 'small G-proteins' (highlighted with a dashed box), which is then connected to 'GDIs' and 'GPCR'.
- Node Information Panel:**

```
Node
Title: small G-proteins
Data: DataElement[MO0000000002] class=class
biouml.modules.transpath.type.Molecule
AC: MO0000000002
TY: family.
NA: small G-proteins
FN: small guanyl-nucleotide binding proteins.
CC: kinetics: Ras-related proteins bind guanine
```

Исходный компонент – компонент биологической системы, с которого начинается поиск.

глубина поиска – максимальное количество реакций, разделяющее исходный компонент и связанные с ним. В данном случае глубина поиска - 1

Тот же самый запрос, но глубина поиска равна 2.

The screenshot shows a software interface for a search engine. On the left, there are several control panels:

- Start point(s)**: ID
- Search params**: Direction ; Depth  (highlighted by a red arrow)
- Graph layout algorithm**: Algorithm
- Diagram name**:

At the bottom left are buttons: , , .

The main area displays a hierarchical graph with nodes and edges. A red arrow points from the 'Depth: 2' field to the graph, indicating the search depth. The graph shows a root node at the top, which branches into a middle row of nodes, which then branches into a bottom row of nodes.

At the bottom right, a **Node** information panel is visible:

- Title**: small G-proteins
- Data**: DataElement[MO000000002] class=class biouml.modules.transpath.type.Molecule
- AC**: MO000000002
- TY**: family.
- NA**: small G-proteins
- FN**: small guanyl-nucleotide binding proteins.
- CC**: kinetics: Ras-related proteins bind guanine

# BioUML modeler

система для визуального моделирования  
биологических систем

## Пример: двухкамерная фармакинетическая модель

В первую камеру (кровь) одновременно были введены 100 единиц некоторого лекарственного вещества А. Из крови вещество А лекарство может переноситься во вторую камеру (печень), где происходит его расщепление некоторым ферментом Е с образованием продукта метаболизма В.

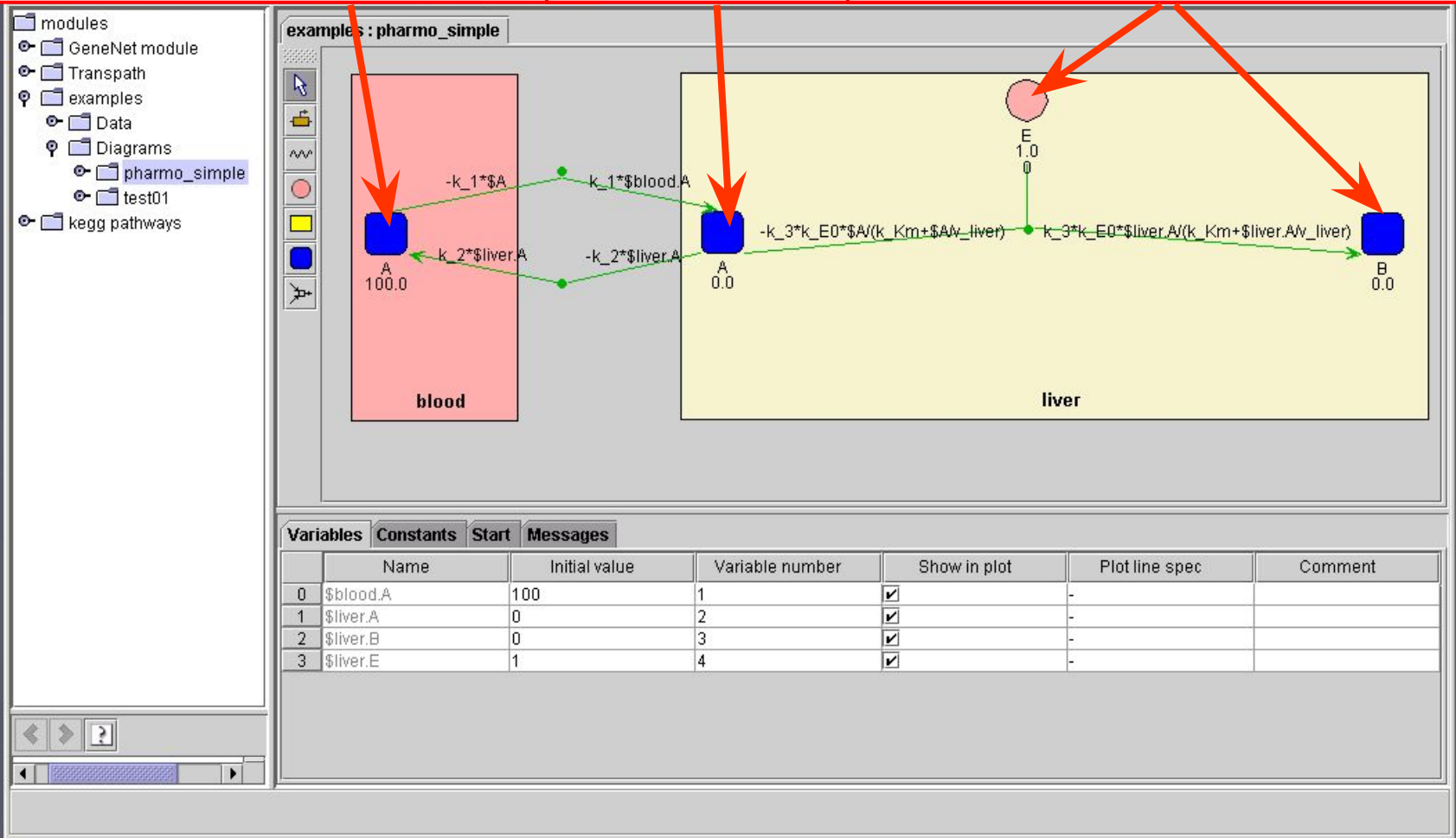
# Пример: двухкамерную фармокинетическую модель

Предположим, что скорость переноса лекарственного вещества  $A$  из крови в печень пропорциональна его количеству в крови с константой  $k_1$ , а скорость переноса из печени в кровь пропорциональна количеству  $A$  в печени с константой  $k_2$ . Концентрация фермента  $E$  в печени неизменна и равна  $E_0$ , а динамика ферментативной реакции описывается уравнением Михаэлиса-Ментен с константой  $K_m$ .

В первую камеру (кровь) одновременно были введены 100 единиц некоторого лекарственного вещества А.

Из крови вещество А переносится в камеру (печень)

В печени происходит его расщепление ферментом Е с образованием продукта метаболизма В

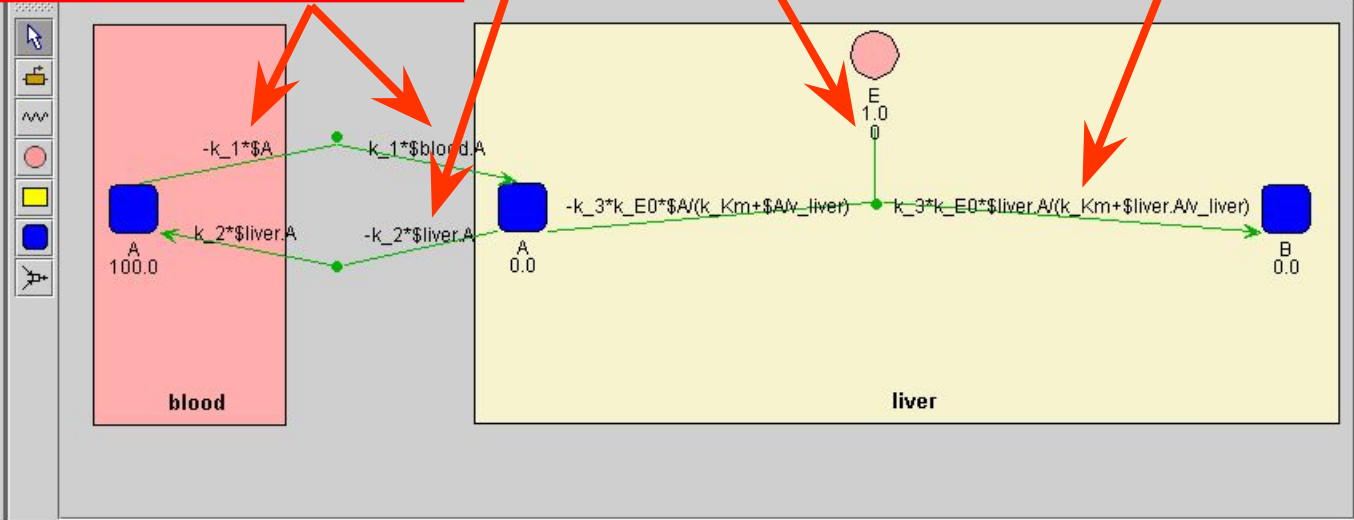


скорость переноса  
лекарственного вещества A  
из крови в печень пропорциона  
его количеству в крови с  
константой  $k_1$

Концентрация фермента  
в печени неизменно  
равна количеству A в печени  
с константой  $k_2$

Динамика ферментативной  
реакции описывается  
уравнением Михаэлиса-  
Ментен с константой  $K_m$

- Transpath
- examples
  - Data
  - Diagrams
    - pharmo\_simple
    - test01
  - kegg pathways



Variables	Constants	Start	Messages		
Name	Initial value	Variable number	Show in plot	Plot line spec	Comment
0 \$blood.A	100	1	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
1 \$liver.A	0	2	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
2 \$liver.B	0	3	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
3 \$liver.E	1	4	<input checked="" type="checkbox"/>	-	



BioUML Modeler

File

modules

- GeneNet module
- Transpath
- examples
  - Data
  - Diagrams
    - pharmo\_simple
    - test01

examples : pharmo\_simple

liver

Variables

	Name	Initial value	Variable number	Show in plot	Plot line spec	Comment
0	\$blood.A	100	1	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
1	\$liver.A	0	2	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
2	\$liver.B	0	3	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
3	\$liver.E	1	4	<input checked="" type="checkbox"/>	-	

В таблице переменных пользователь может задать начальные значения переменных, а так же указать какие переменные и как будут показаны на графике с результатами

BioUML Modeler

File

modules

- GeneNet module
- Transpath
- examples
  - Data
  - Diagrams
    - pharmo\_simple
    - test01
  - kegg pathways

examples : pharmo\_simple

Variables Constants Start Messages

	Name	Value	Comment
0	k_1	0.1	
1	k_2	0.05	
2	k_3	0.01	
3	k_E0	1	
4	k_Km	0.1	
5	v_liver	100	

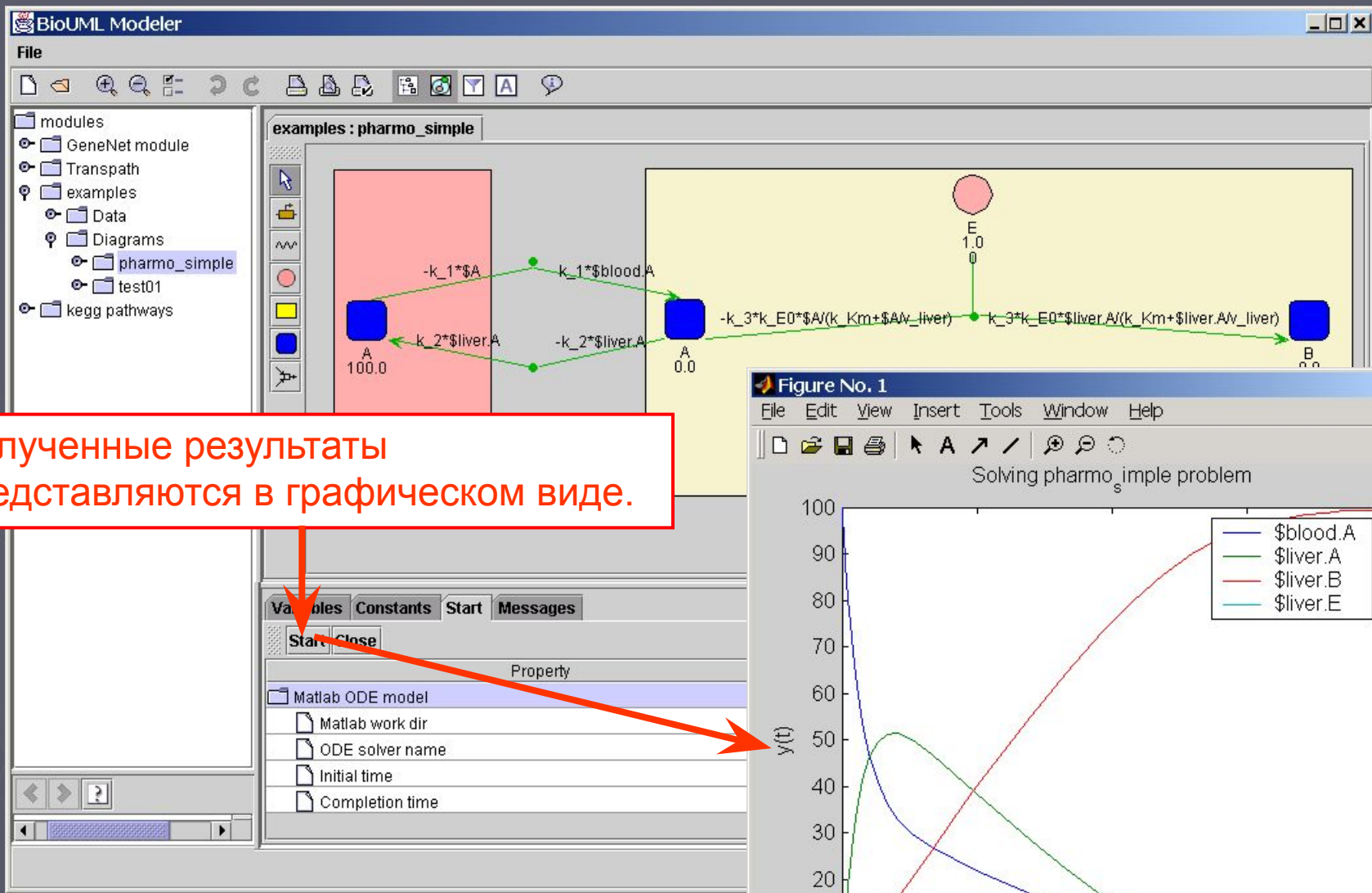
В таблице констант пользователь может задать значения констант.

The screenshot shows the BioUML Modeler interface. The main window displays a diagram of a pharmacokinetic model with compartments (red and yellow) and species (green and blue). The diagram includes reaction rates like  $-k_1 * A$  and  $k_1 * \text{blood } A$ , and a rate equation  $\frac{dB}{dt} = \frac{D_0 * \text{liver } A}{k_m + \text{liver } A} - \text{liver } B$ . The bottom panel shows the 'Start' tab with a table of MATLAB ODE model properties.

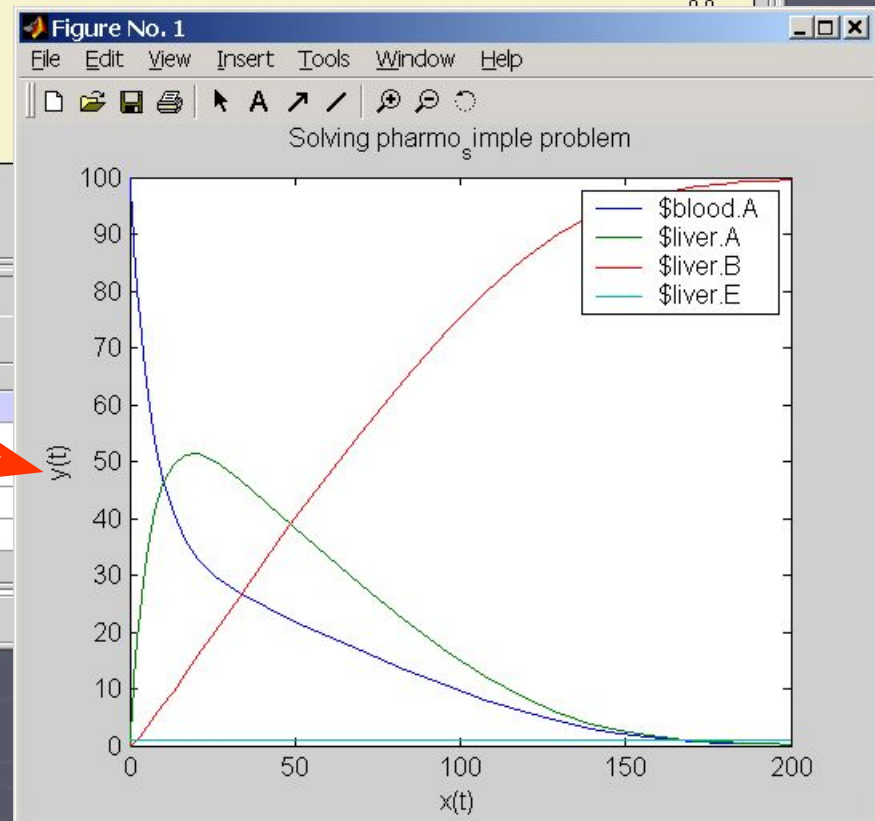
Property	Value
Matlab ODE model	
Matlab work dir	c:/matlabR12/work
ODE solver name	ode23
Initial time	0
Completion time	200

Вкладка "Start" позволяет задать параметры расчета, выбрать метод расчета (Однородный, неоднородный, временной интервал) и время проведения расчета.

При нажатии кнопки "Start" автоматически генерируются M-файлы для расчета модели, после чего запускается система MATLAB для численного решения модели.



Полученные результаты представляются в графическом виде.



BioUML Modeler

File

modules

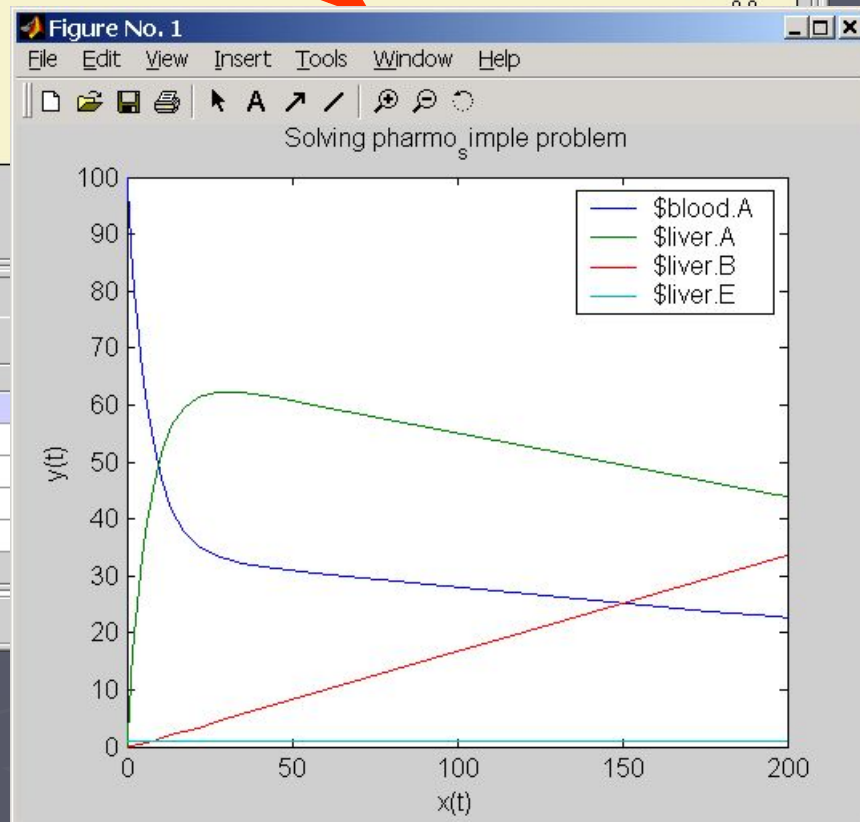
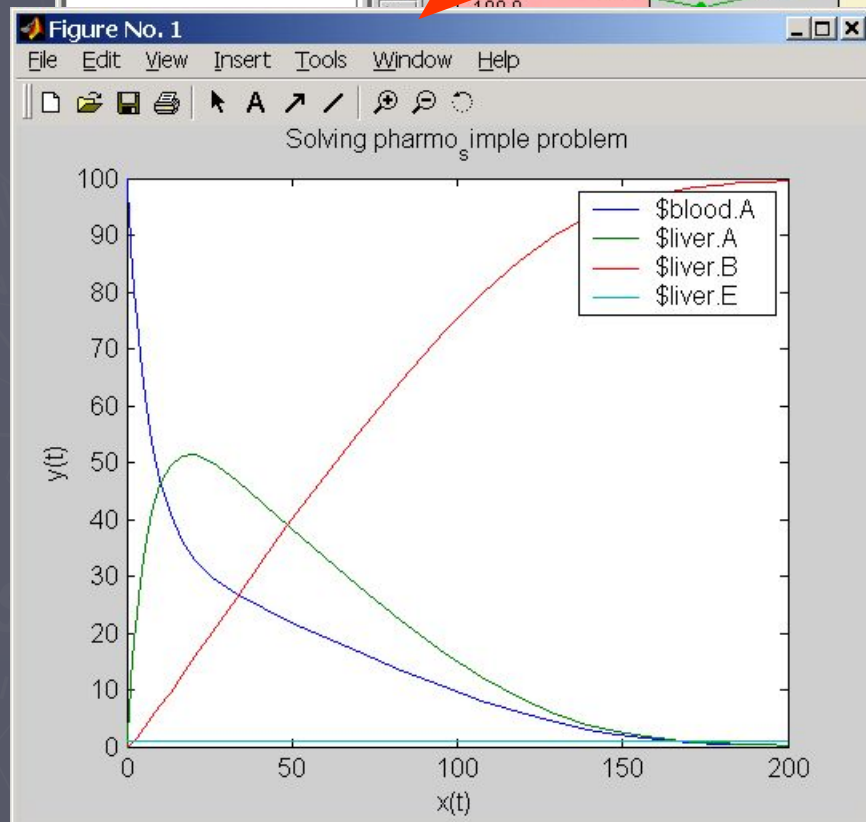
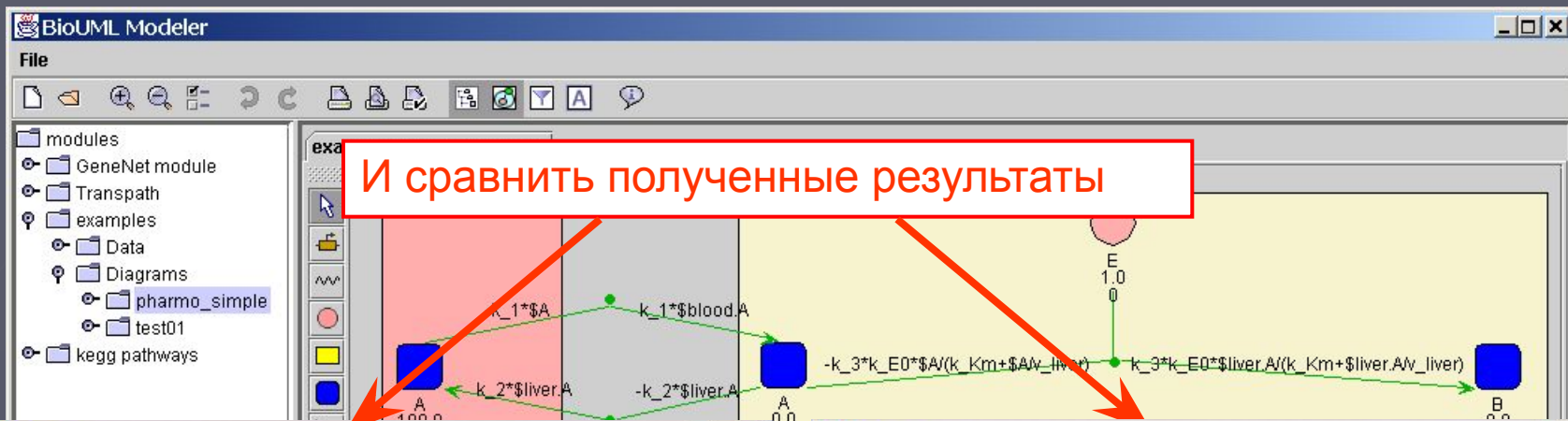
- GeneNet module
- Transpath
- examples
- Data

examples : pharmo\_simple

Variables Constants Start Messages

	Name	Value	Comment
0	k_1	0.1	
1	k_2	0.05	
2	k_3	0.01	
3	k_E0	0.2	
4	k_Km	0.1	
5	v_liver	100	

В следующем виртуальном эксперименте пользователь может изменить параметры модели, например, уменьшить в 5 раз (с 1 на 0.2) концентрацию фермента.



# BioUML editor

Обеспечивает графический интерфейс  
для визуального создания и  
редактирования моделей

В качестве примера редактирования диаграмм, расширим предыдущую фармакинетическую модель:

Добавим на диаграмму новый ген  $gE$ , который кодирует фермент  $E$ .

Добавим процесс экспрессии гена  $gE$ , причем интенсивность экспрессии будет пропорциональной концентрации вещества  $A$ .

Добавим процесс деградации фермента  $E$ , причем его скорость будет пропорциональна концентрации фермента  $E$ .



Для добавления диаграммы выберите тип в случае этого

После этого место на диаграмме будет размещен элемент.

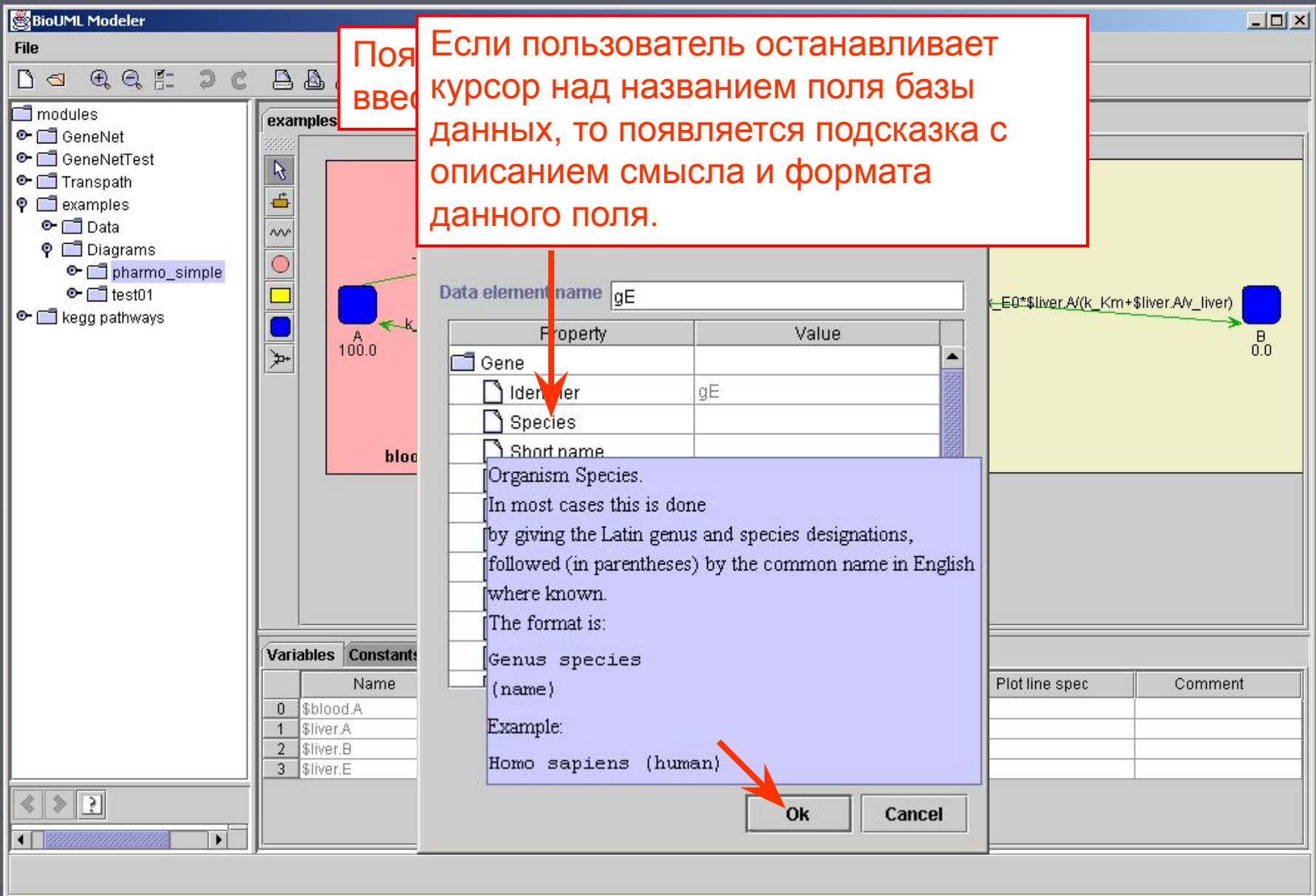
Появляется диалог, в котором мы должны выбрать или одно из генов, уже описанных в базе данных, или создать описание для нового гена

Мы нажимаем "New", чтобы создать описание для нового гена.

The diagram shows two compartments: 'blood' (pink) and 'liver' (yellow). In the 'blood' compartment, there is a blue square representing variable A with an initial value of 100.0. In the 'liver' compartment, there is a blue square representing variable B with an initial value of 0.0. There is also a blue square representing variable A with an initial value of 0.0 in the 'liver' compartment. Green arrows represent reactions between these variables, with rate equations such as  $-k_2 \cdot \$liver.A$  and  $-k_3 \cdot k_{E0} \cdot \$A / (k_{Km} + \$A \cdot \$liver)$ .

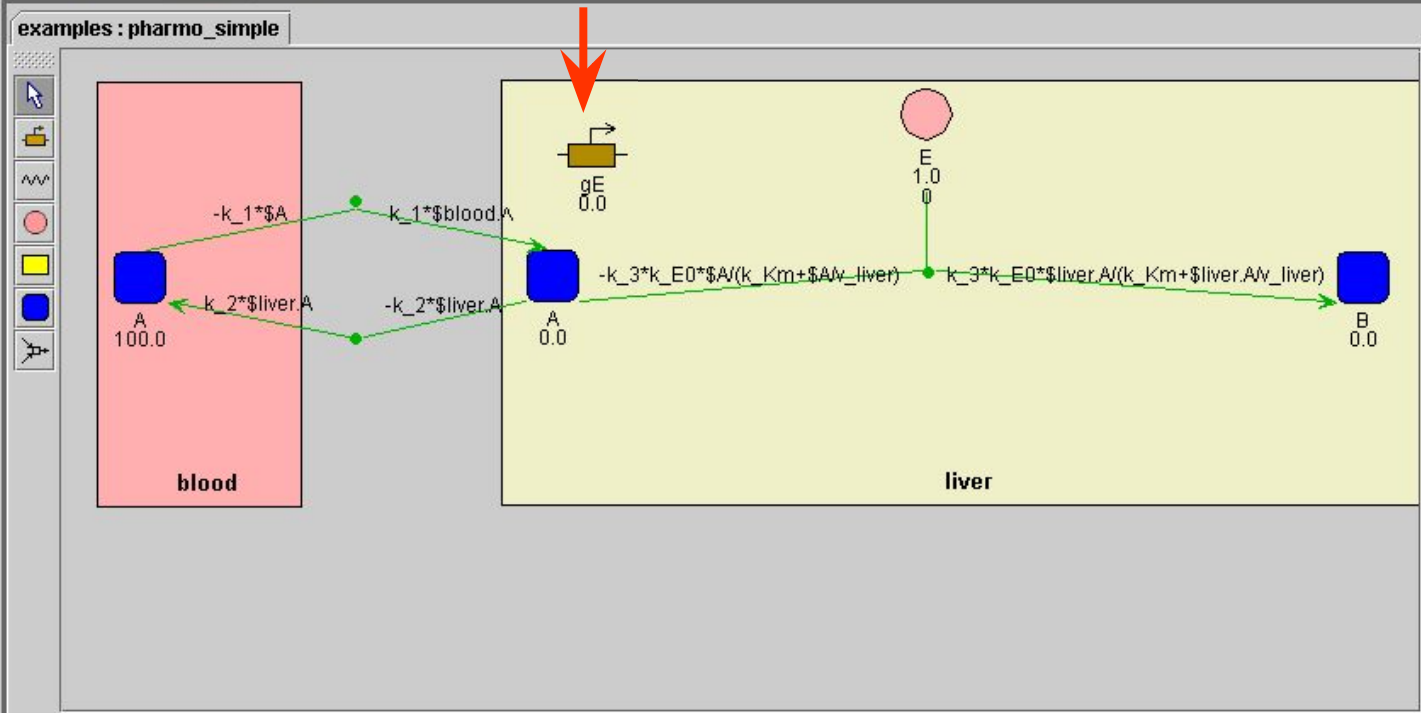
The 'New Element' dialog box is open, showing a dropdown menu for 'gene' set to 'g1' and 'New', 'Ok', and 'Cancel' buttons.

	Name	Initial value	Variable number	Show in plot	Plot line spec	Comment
0	$\$blood.A$	100	1	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
1	$\$liver.A$	0	2	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
2	$\$liver.B$	0	3	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
3	$\$liver.E$	1	4	<input checked="" type="checkbox"/>	-	



Ген "gE" появился на диаграмме.

- modules
  - GeneNet
  - GeneNetTest
  - Transpath
  - examples
    - Data
    - Diagrams
    - pharmo\_simple
    - test01
  - kegg pathways



Variables	Constants	Start	Messages			
	Name	Initial value	Variable number	Show in plot	Plot line spec	Comment
0	$\$blood.A$	100	1	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
1	$\$liver.A$	0	2	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
2	$\$liver.B$	0	3	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
3	$\$liver.E$	1	4	<input checked="" type="checkbox"/>	-	

Теперь описываем реакцию с образцом. Появление продукта. Указываем ген gE в качестве входа (in) реакции экспрессии.

The screenshot shows a software interface for modeling biological systems. A "New Reaction" dialog box is open, allowing the user to define a reaction. The "in" (input) field contains "gE", and the "out" (output) field contains "liver.A/y\_liver)". The background shows a reaction network diagram with variables like blood.A, liver.A, liver.B, liver.E, and gE. A table at the bottom lists the variables and their initial values.

	Name	Initial value	Variable number	Show in plot	Plot line spec	Comment
0	\$blood.A	100	1	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
1	\$liver.A	0	2	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
2	\$liver.B	0	3	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
3	\$liver.E	1	4	<input checked="" type="checkbox"/>	-	

Выбираем "out" и указываем фермент E как продукт реакции.

The screenshot shows the BioUML Modeler interface. A red box at the top contains the text: "Выбираем 'out' и указываем фермент E как продукт реакции." (We choose "out" and specify the enzyme E as the reaction product). Two red arrows point from this box to the "out" radio button and the "E" text field in the "New Reaction" dialog box. The dialog box also shows "gE" in the "in" field. The background shows a reaction diagram with a pink box on the left, a yellow box on the right, and a blue box on the right. A reaction arrow points from the pink box to the yellow box, with the rate law  $-k_1 * \$A$  and  $k_1 * \$blood.A$ . A yellow box contains a reaction arrow pointing to a pink circle labeled "E 1.0". A blue box contains a reaction arrow pointing to a blue box labeled "B 0.0".

	Name	Initial value	Variable number	Show in plot	Plot line spec	Comment
0	$\$blood.A$	100	1	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
1	$\$liver.A$	0	2	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
2	$\$liver.B$	0	3	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
3	$\$liver.E$	1	4	<input checked="" type="checkbox"/>	-	

Новая реакция создана.

BioUML Modeler

File

modules

- GeneNet
- GeneNetTest
- Transpath
- examples
  - Data
  - Diagrams
  - pharmo\_simple
  - test01
- kegg pathways

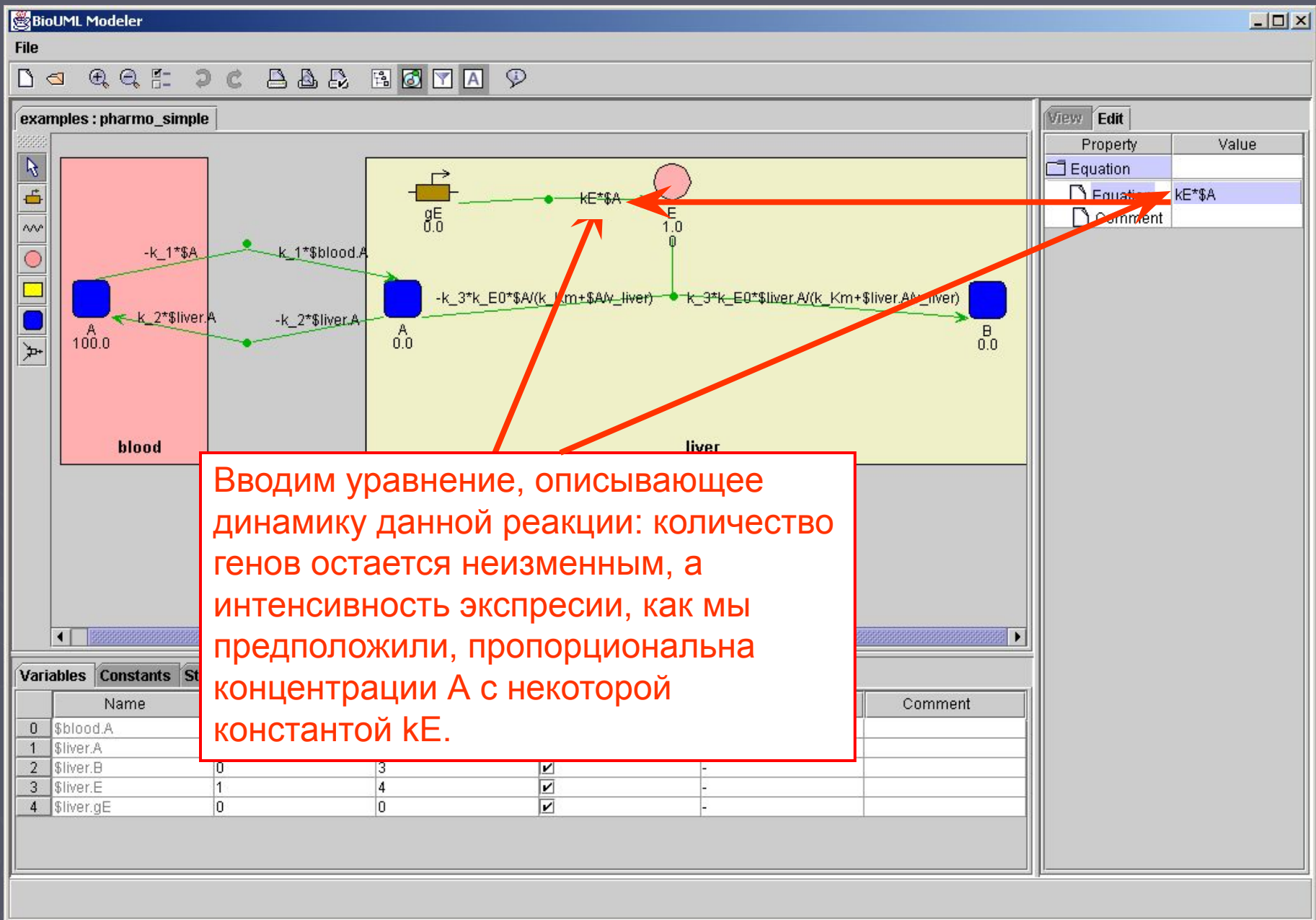
examples : pharmo\_simple

blood

liver

Variables

	Name	Initial value	Variable number	Show in plot	Plot line spec	Comment
0	\$blood.A	100	1	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
1	\$liver.A	0	2	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
2	\$liver.B	0	3	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
3	\$liver.E	1	4	<input checked="" type="checkbox"/>	-	



Вводим уравнение, описывающее динамику данной реакции: количество генов остается неизменным, а интенсивность экспрессии, как мы предположили, пропорциональна концентрации A с некоторой константой kE.

Property	Value
Equation	
Equation	$kE * A$
Comment	

Variables		Constants		State		Comment	
	Name						
0	\$blood.A						
1	\$liver.A						
2	\$liver.B	0	3	<input checked="" type="checkbox"/>	-		
3	\$liver.E	1	4	<input checked="" type="checkbox"/>	-		
4	\$liver.gE	0	0	<input checked="" type="checkbox"/>	-		

BioUML Modeler

File

examples : pharmo\_simple

blood

liver

Equation

Property	Value
Equation	-kDegr*\$E
Comment	

Variables

	Name	Initial value	Variable number	Show in plot	Plot line spec	Comment
0	\$blood.A	100	1	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
1	\$liver.A	0	2	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
2	\$liver.B	0	3	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
3	\$liver.E	1	4	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
4	\$liver.gE	0	0	<input checked="" type="checkbox"/>	-	

Аналогичным образом вводим реакцию деградации фермента E, где скорость данной реакции пропорциональна концентрации этого фермента с константой kDegr.



BioUML Modeler

File

examples : pharmo\_simple

blood

gE 0.0

E 1.0 0

A 100.0

A 0.0

B 0.0

$-k_1 * \$A$

$k_1 * \$blood.A$

$-k_2 * \$liver.A$

$k_2 * \$liver.A$

$-k_3 * k_{E0} * \$A / (k_{Km} + \$A * v_{liver})$

$k_3 * k_{E0} * \$liver.A / (k_{Km} + \$liver.A * v_{liver})$

$-kDegr * \$E$

Variables Constants

	Name	Initial value	Variable number	Show in plot	Plot line spec	Comment
0	$\$blood.A$	100	1	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
1	$\$liver.A$	0	2	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
2	$\$liver.B$	0	3	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
3	$\$liver.E$	1	4	<input checked="" type="checkbox"/>	-	
4	$\$liver.gE$	1	0	<input checked="" type="checkbox"/>	-	

View Edit

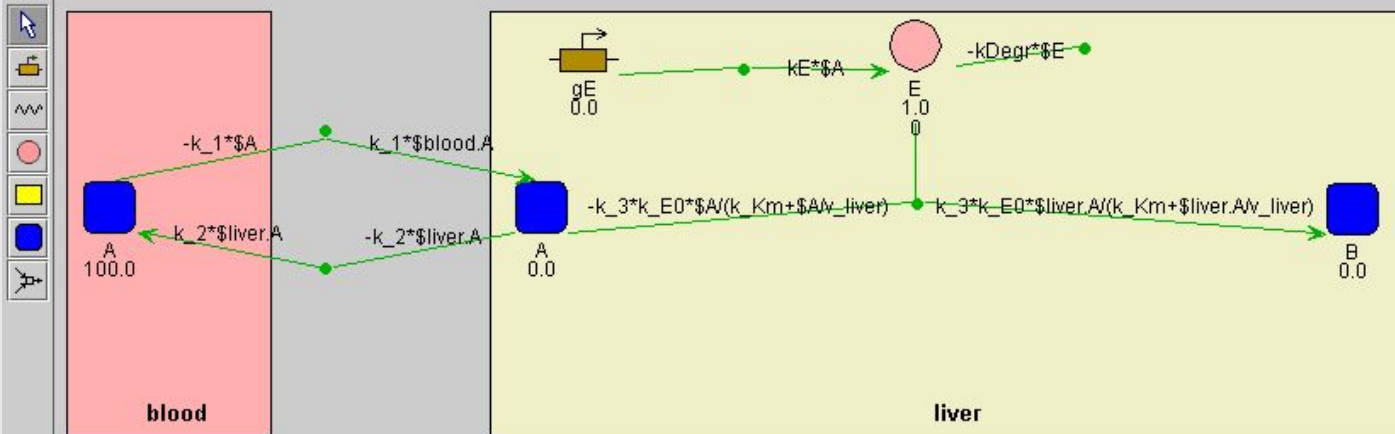
Property	Value
Equation	
Equation	$-kDegr * \$E$
Comment	

Теперь укажем начальное количество гена gE (1).  
Обратите внимание, что BioUML modeler автоматически обновляет список переменных и констант в процессе редактирования диаграммы.

File



examples : pharmo\_simple



Введем значения для новых констант kDegr и kE.

Variables Constants Start Messages

	Name	Value	Comment
1	kDegr	0.1	
2	kE	0.05	
3	k_1	0.1	
4	k_2	0.05	
5	k_3	0.01	
6	k_E0	0.2	
7	k_Km	0.1	
8	w_liver	100	

View Edit

Property	Value
Equation	
Equation	-kDegr*\$E
Comment	

BioUML Modeler

File

examples : pharmo\_simple

blood

liver

Figure No. 1

Solving pharmo\_simple problem

Property	Value
Equation	-kDegr*\$E
Comment	

Variables Constants Start Messages

Start Close

Property	Value
Matlab ODE model	
Matlab work dir	c:/matlab
ODE solver name	ode23
Initial time	0
Completion time	200

И проведем виртуальный эксперимент с новой моделью.



# BioUML: основные достоинства

*Интегрированное решение* – BioUML полностью обеспечивает процесс визуального построения модели и ее расчета, начиная с поиска информации в базах данных и заканчивая автоматической генерацией выполняемой модели.

# BioUML: основные достоинства

*Стандартизация* – BioUML

определяет стандартные типы биологических данных, их формализованного описания и графического представления.

# BioUML: основные достоинства

*Расширяемость* – BioUML обеспечивает подключение различных баз данных в виде отдельных модулей.

Уже созданы модули для 3 основных баз данных по биологическим путям:

*GeneNet* - база данных по генным сетям

*KEGG/Ligand* - база данных метаболических путей

*TRANSPATH* - база данных по путям передачи сигнала в клетке.

# BioUML: основные достоинства

*Открытое решение* – весь пакет программ и исходные тексты **свободно доступны** (GNU LGPL license).

# Возможности использования BioUML в медицине:

Моделирование различных биологических процессов, протекающих в организме человека.

Создание фармакокинетических моделей.

Поиск потенциальных мишеней для создания новых лекарственных препаратов.

Поисково-справочная система.

Виртуальная лаборатория.



**Спасибо за внимание!!!**