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).

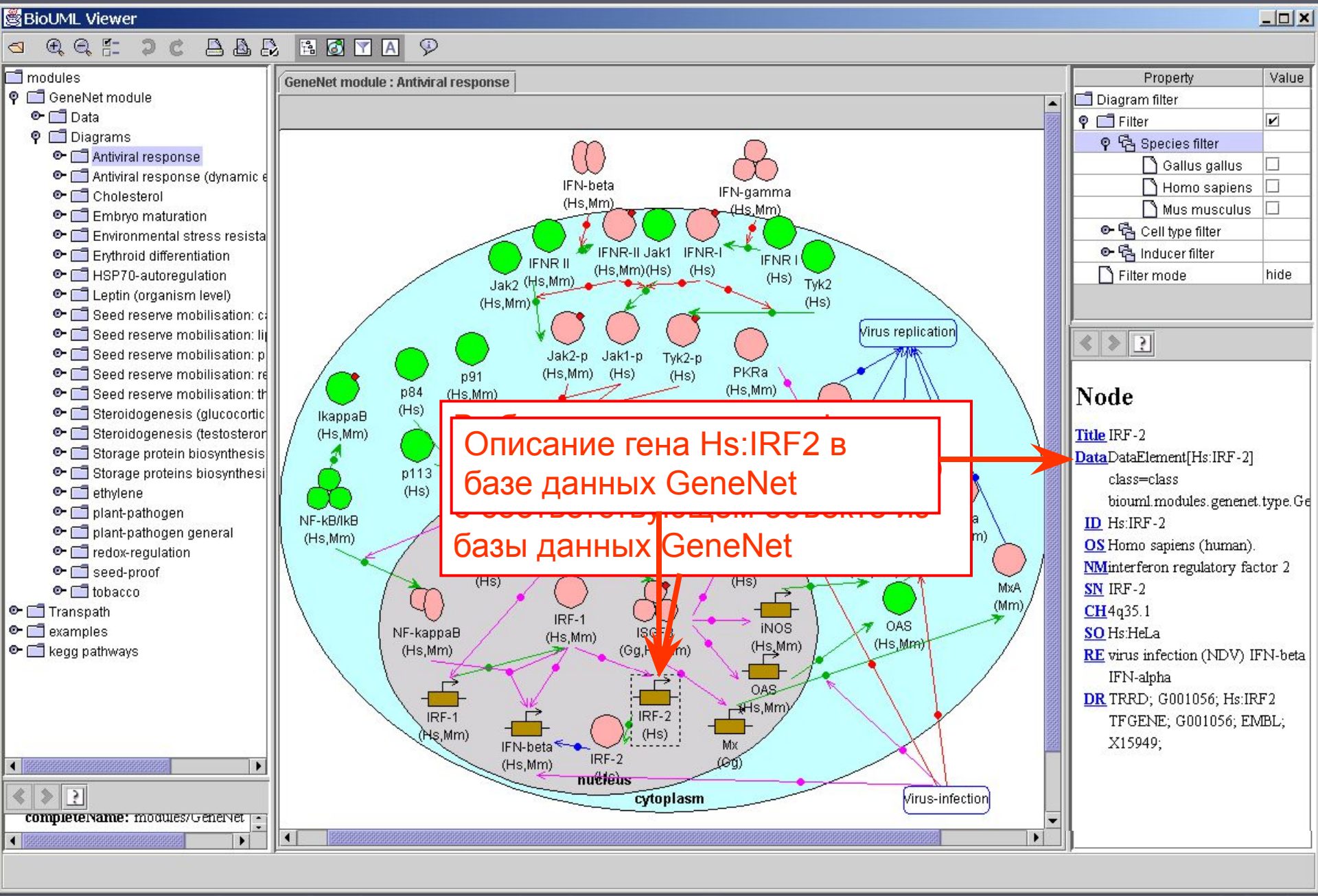
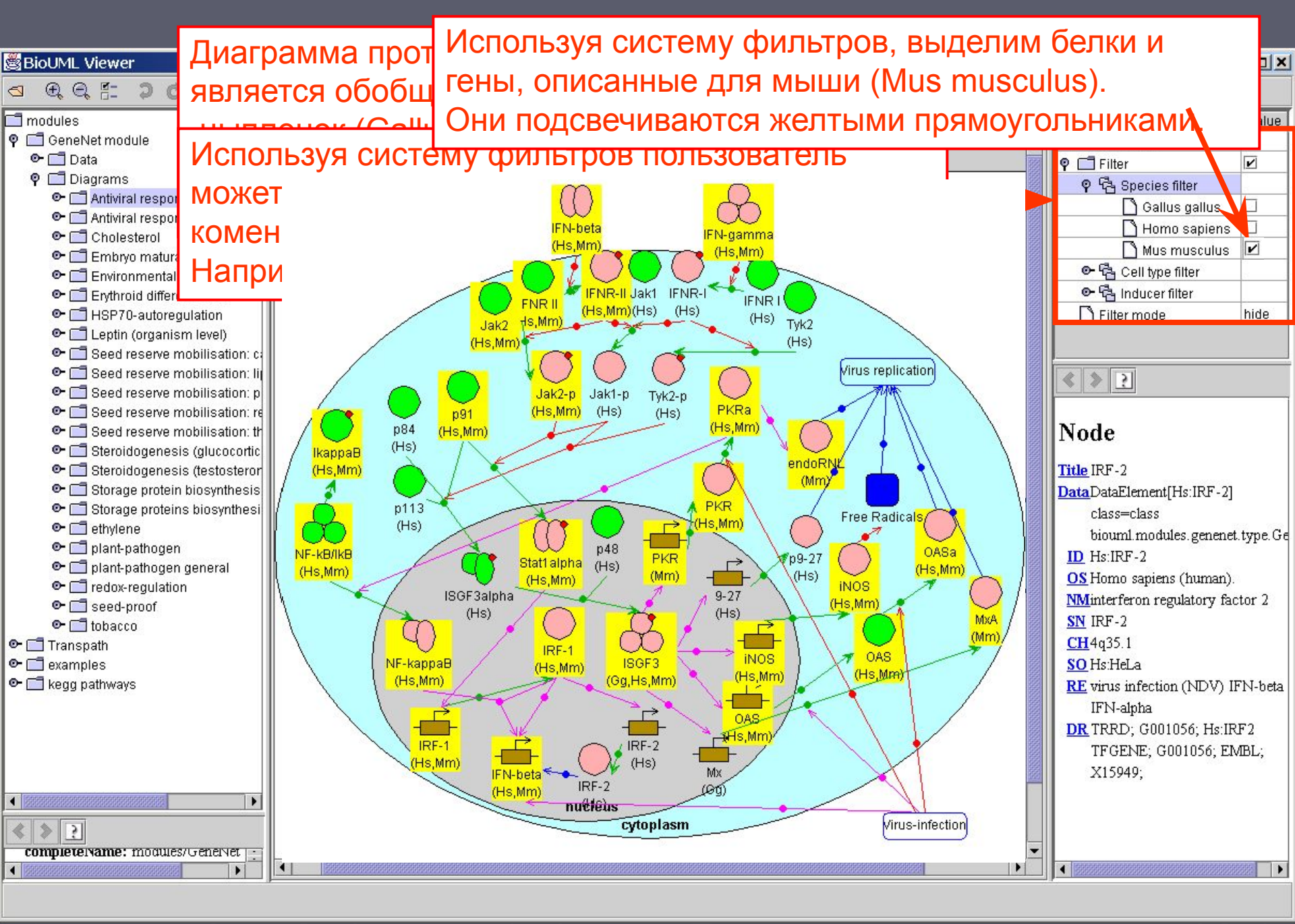

BioUML Viewer
modules
GeneNet module
Data
Diagrams
Antiviral response
Antiviral response (dynamic e
Cholesterol
Embryo maturation
Environmental stress resista
Erythroid differentiation
HSP70-autoregulation
Leptin (organism level)
Seed reserve mobilisation: c
Seed reserve mobilisation: li
Seed reserve mobilisation: p
Seed reserve mobilisation: re
Seed reserve mobilisation: th
Steroidogenesis (glucocortic
Steroidogenesis (testosteron
Storage protein biosynthesis
Storage proteins biosynthesi
ethylene
plant-pathogen
plant-pathogen general
redox-regulation
seed-proof
tobacco
Transpath
examples
kegg pathways
completeName: modules/GeneNet
GeneNet module : Antiviral response
IFN-beta (Hs,Mm)
IFN-gamma (Hs,Mm)
IFNR II (Hs,Mm)
IFNR-II (Hs,Mm)
Jak1 (Hs)
IFNR-I (Hs)
IFNR I (Hs)
Jak2 (Hs,Mm)
Tyk2 (Hs)
Jak2-p (Hs,Mm)
Jak1-p (Hs)
Tyk2-p (Hs)
PKRa (Hs,Mm)
Virus replication
p91 (Hs,Mm)
p84 (Hs)
IkappaB (Hs,Mm)
p113 (Hs)
NF-kB/IkB (Hs,Mm)
NF-kappaB (Hs,Mm)
IRF-1 (Hs,Mm)
iNOS (Hs,Mm)
OAS (Hs,Mm)
MxA (Mm)
IRF-1 (Hs,Mm)
IFN-beta (Hs,Mm)
IRF-2 (Hs)
Mx (Og)
nucleus
cytoplasm
Virus-infection
Описание гена Hs:IRF2 в базе данных GeneNet
Property
Value
Diagram filter
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;

Диаграмма прот
является обобщ

Используя систему фильтров, выделим белки и гены, описанные для мыши (Mus musculus). Они подсвечиваются желтыми прямоугольниками

Используя систему фильтров пользователь может комен
Напри



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

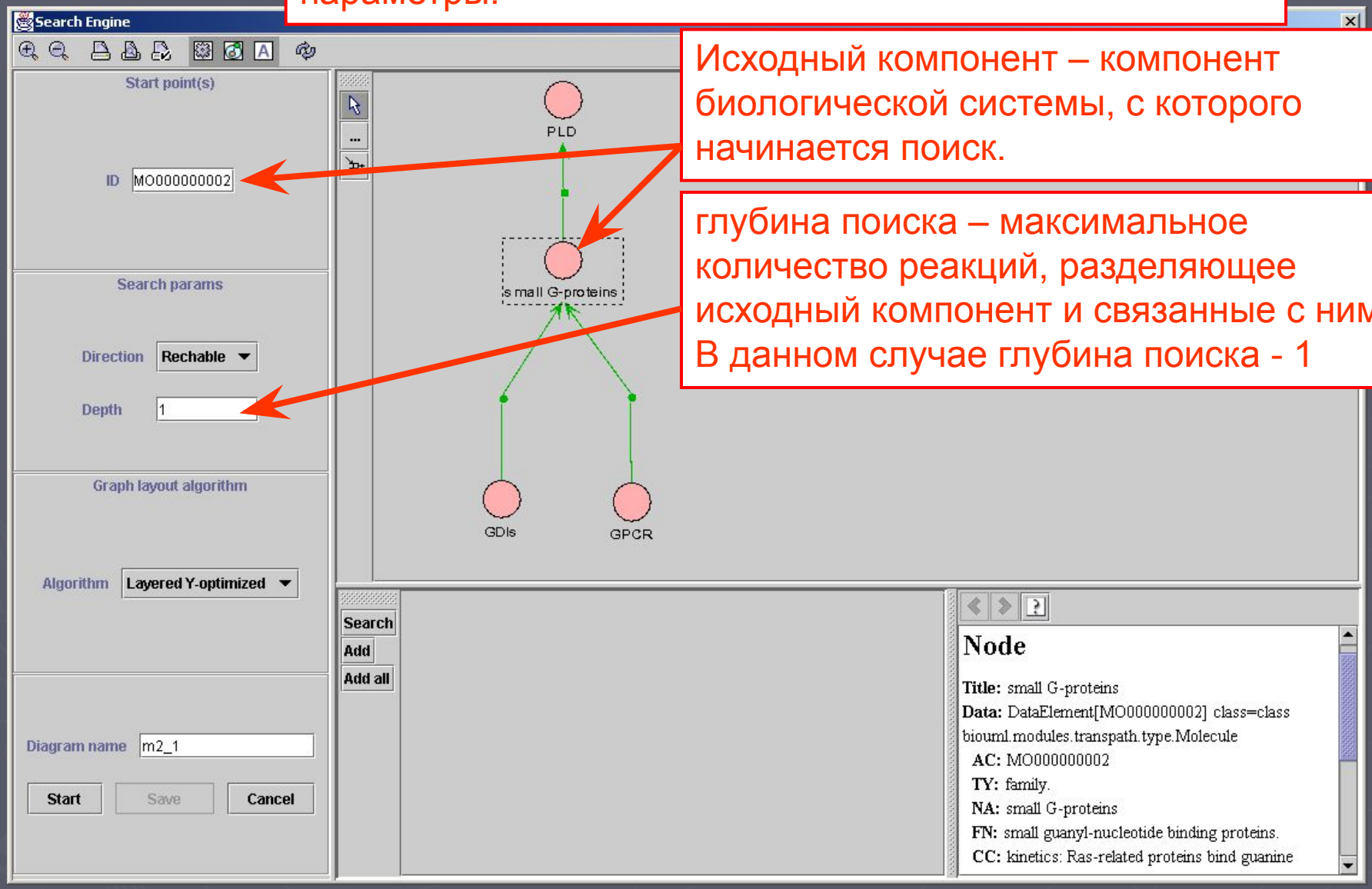
BioUML search engine

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.

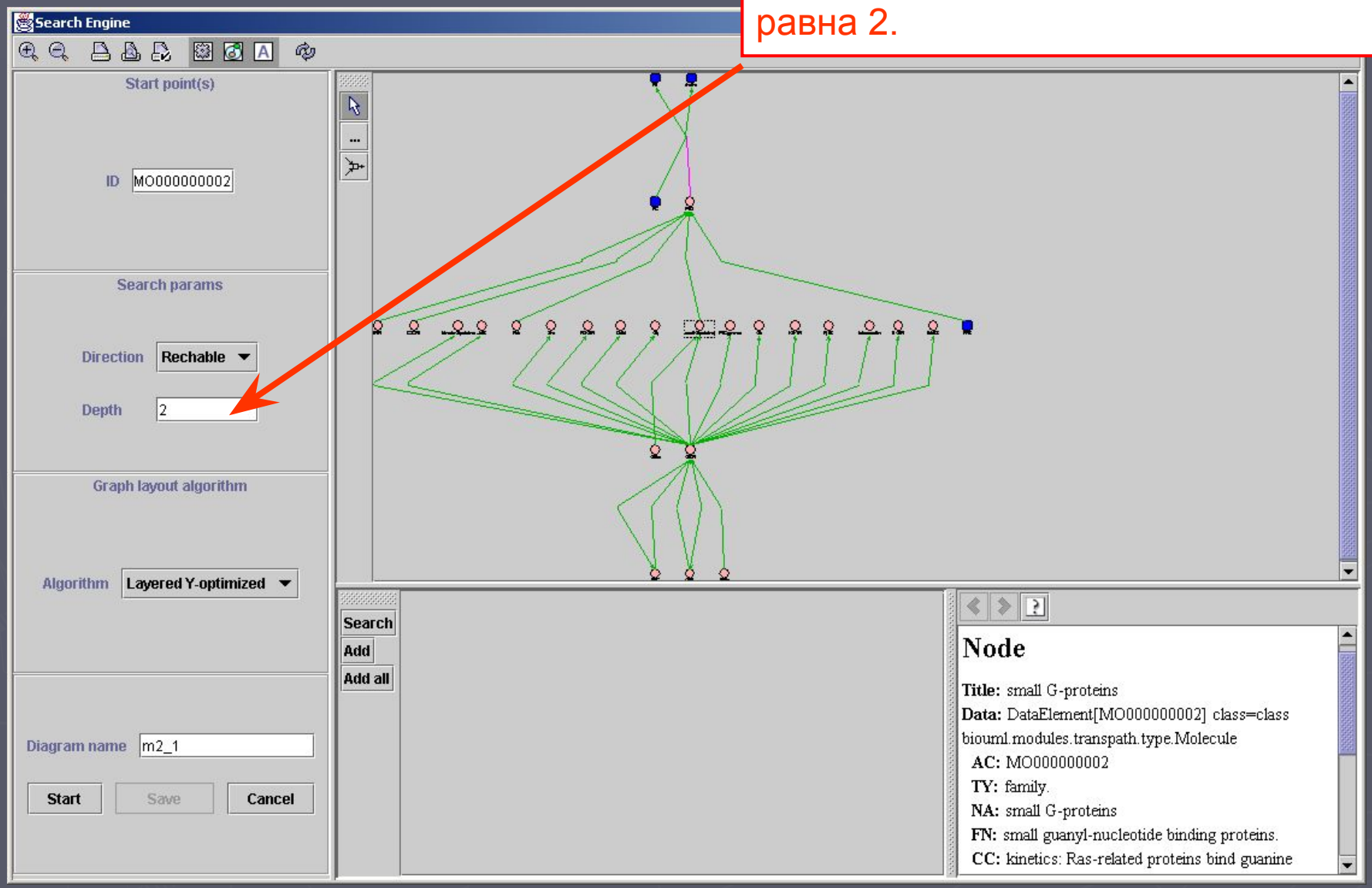
При запросе пользователь может указать следующие параметры:

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.



BioUML modeler

система для визуального моделирования биологических систем

Пример: двухкамерная фармокинетическая модель

В первую камеру (кровь) одномоментно 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.

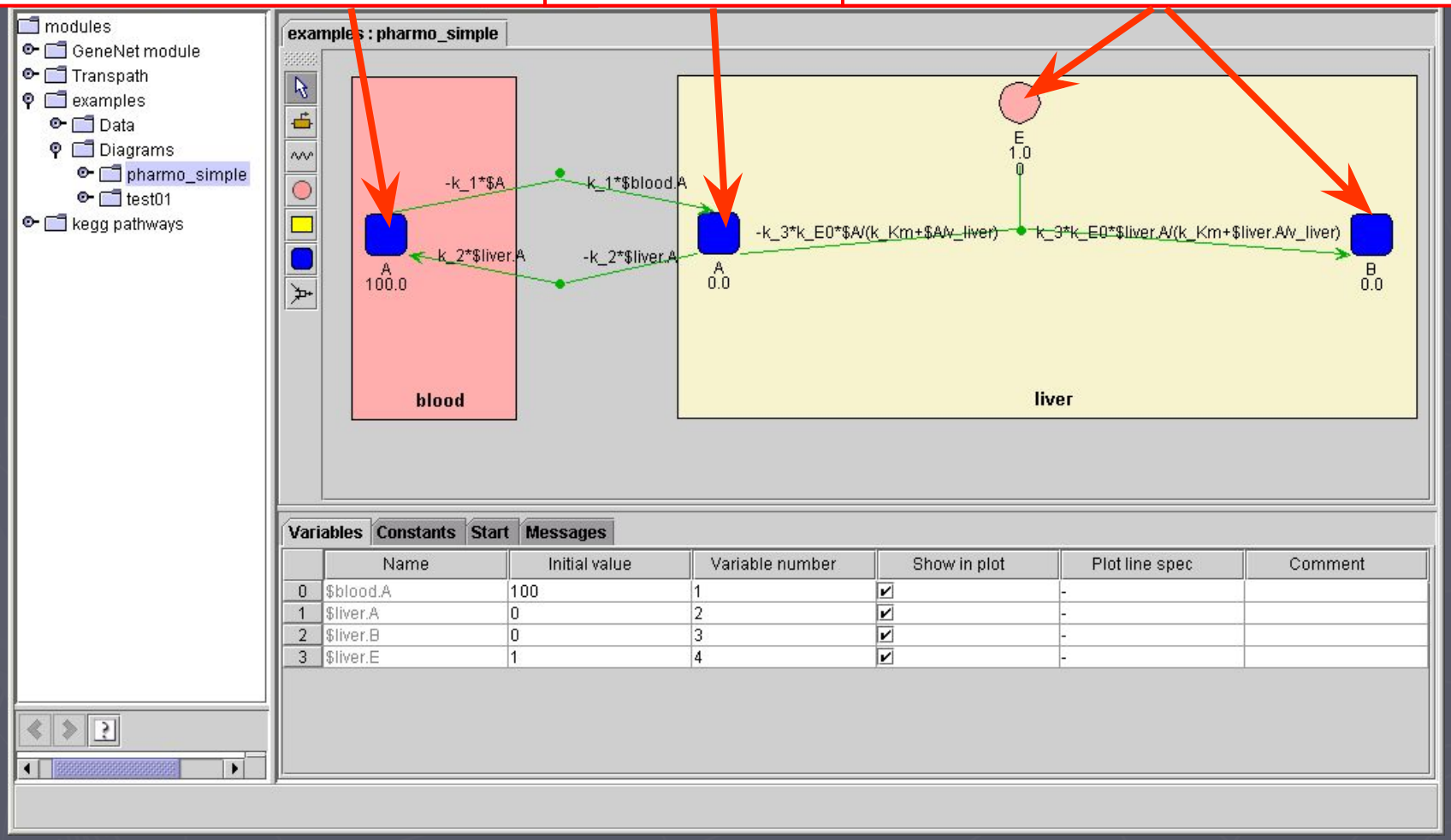
Пример: двухкамерную фармокинетическую модель

Предположим, что скорость переноса лекарственного вещества А из крови в печень пропорциональна его количеству в крови с константой k1, а скорость переноса из печени в кровь пропорциональна количеству А в печени с константой k2. Концентрация фермента Е в печени неизменна и равна Е0, а динамика ферментативной реакции описывается уравнением Михаэлиса-Ментен с константой Km.

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

Из крови веще лекарство мож переноситься камеру (печень

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

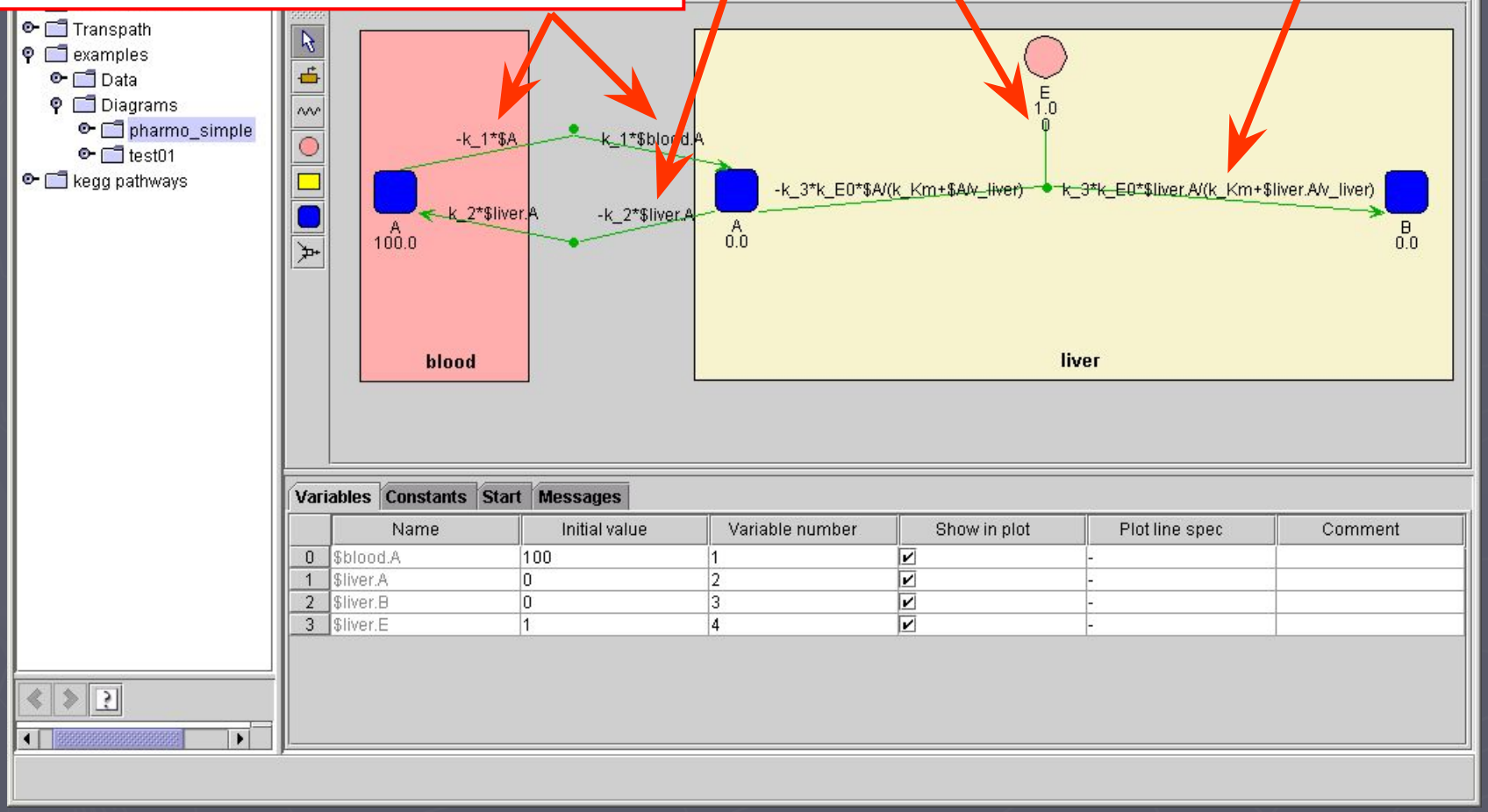


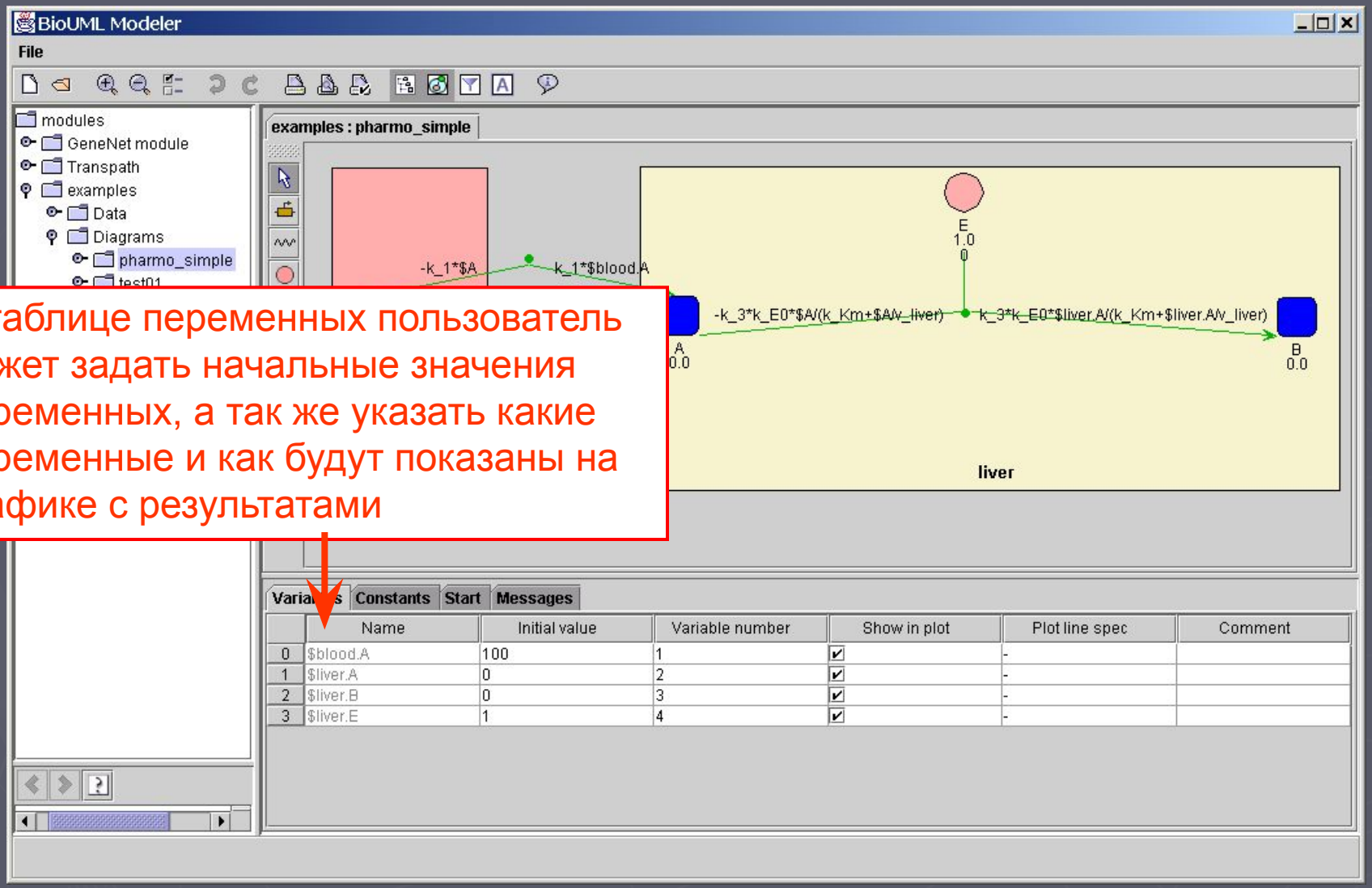
скорость переноса лекарственного вещества A из крови в печень пропорционален его количеству в крови с константой k1

с в количеству A в печ константой k2

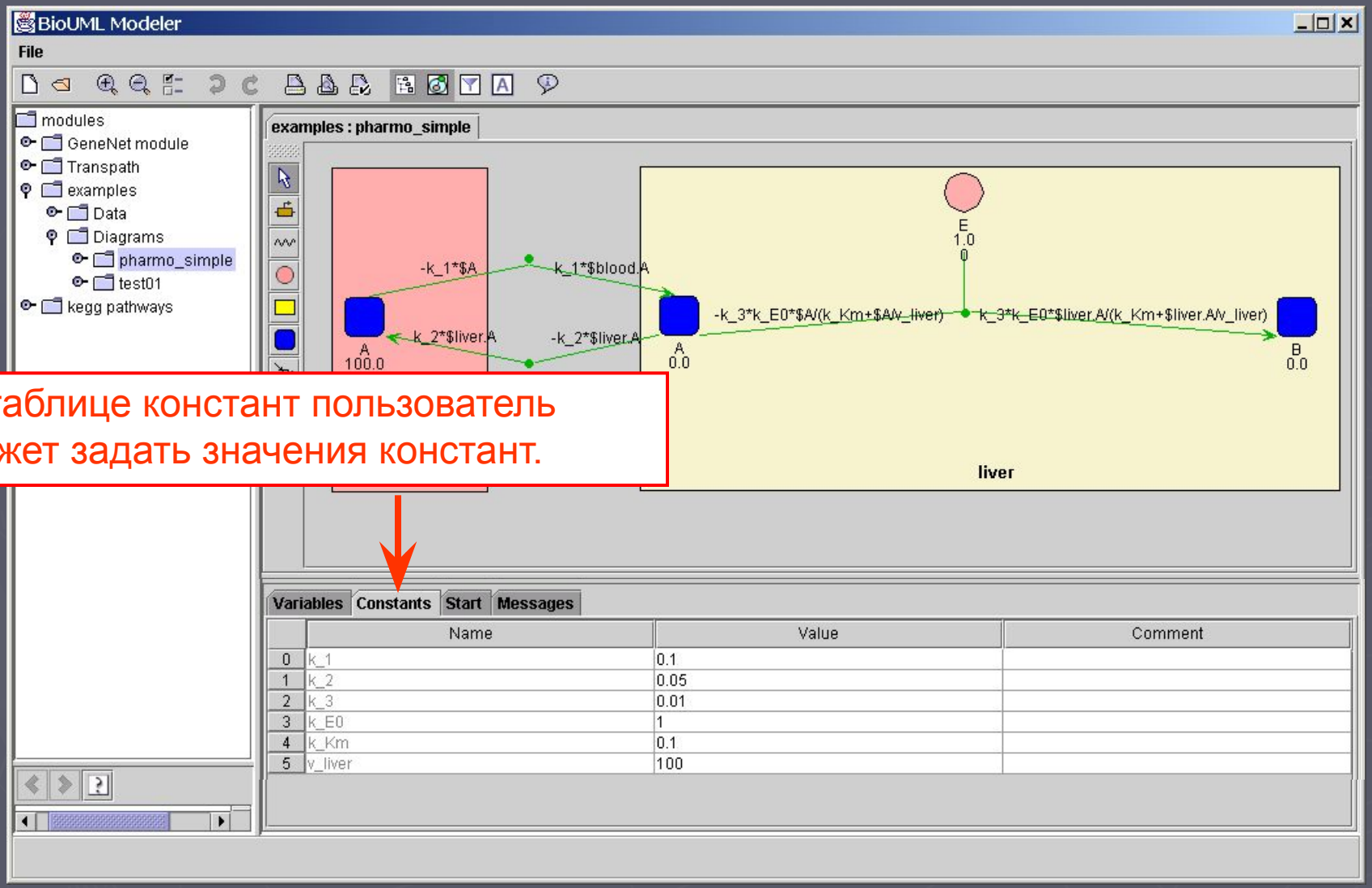
Концентрация фе печени неизменн

Динамика ферментативной реакции описывается уравнением Михаэлиса-Ментен с константой Km

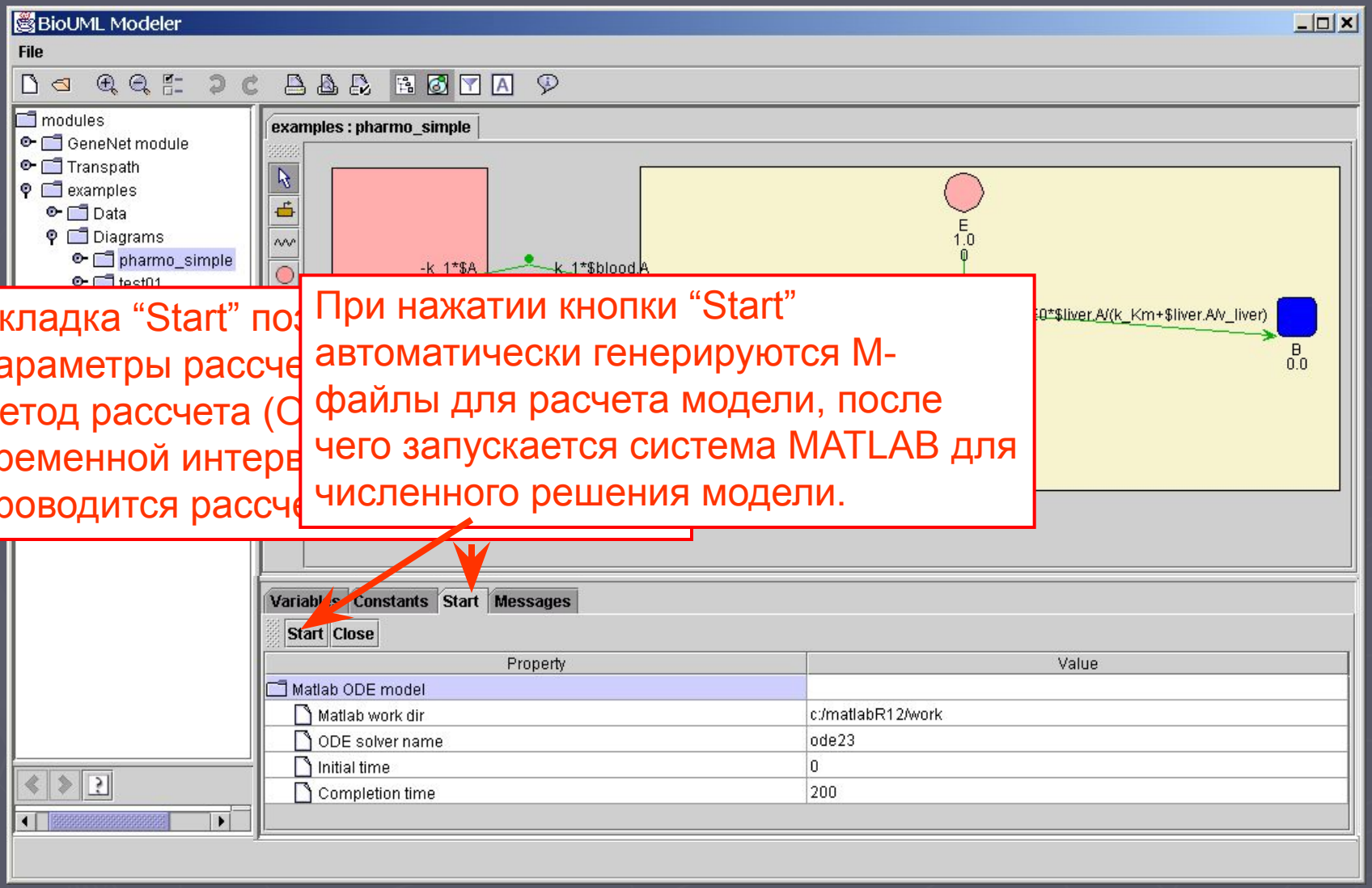




В таблице переменных пользователь может задать начальные значения переменных, а так же указать какие переменные и как будут показаны на графике с результатами

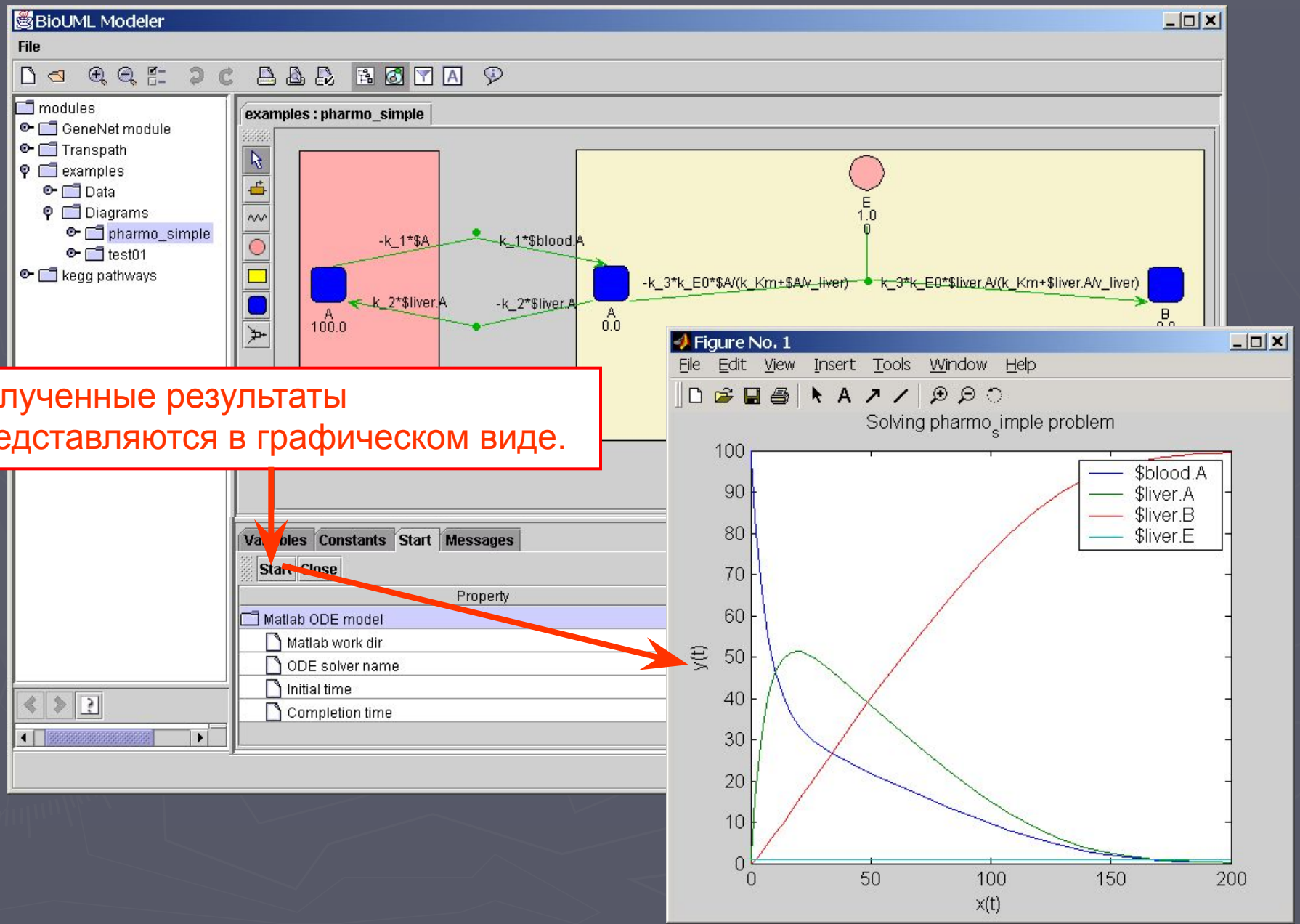


В таблице констант пользователь может задать значения констант.



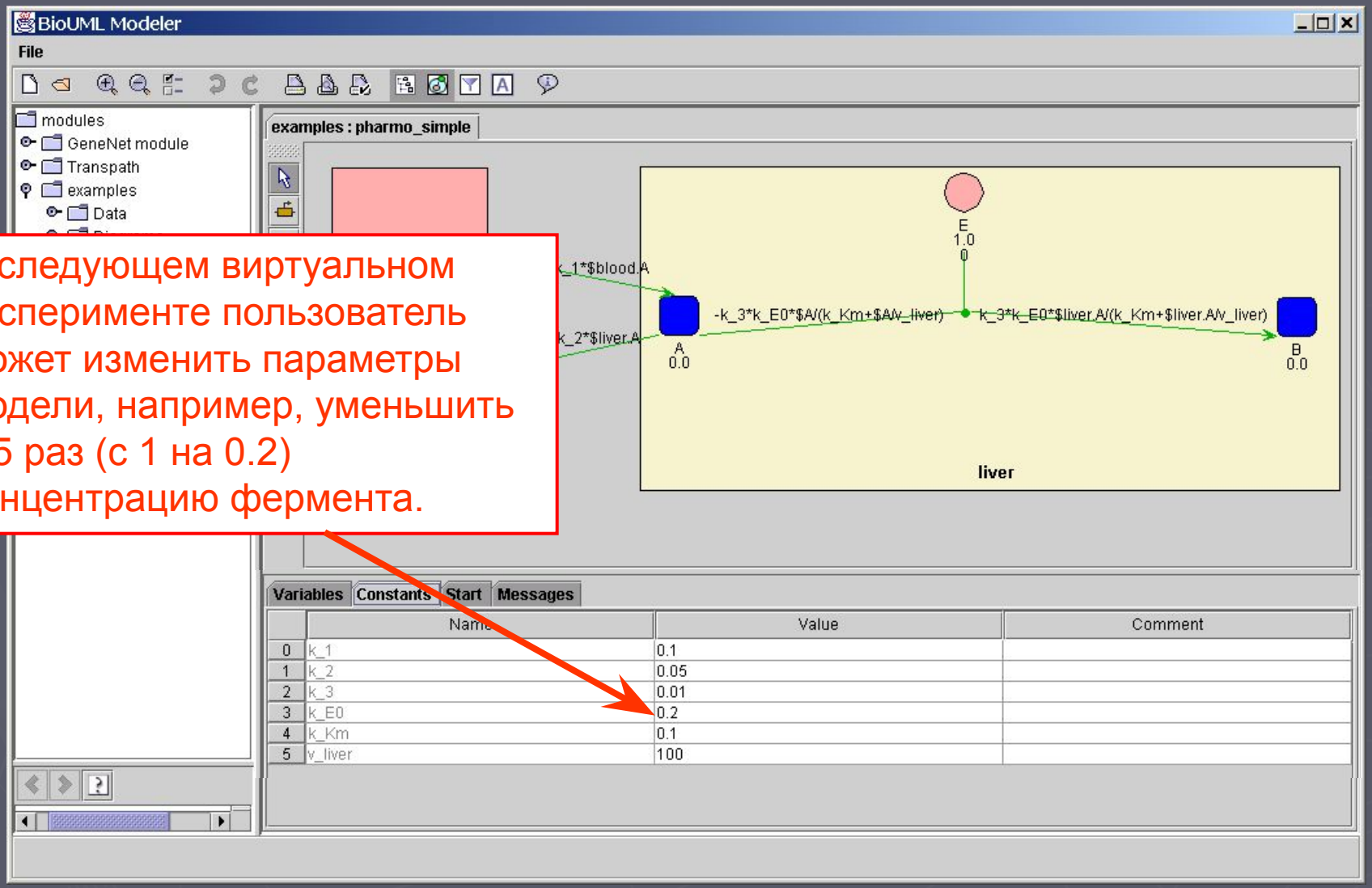
Вкладка “Start” поз
параметры рассче
метод рассчета (O
временной интерв
проводится рассче

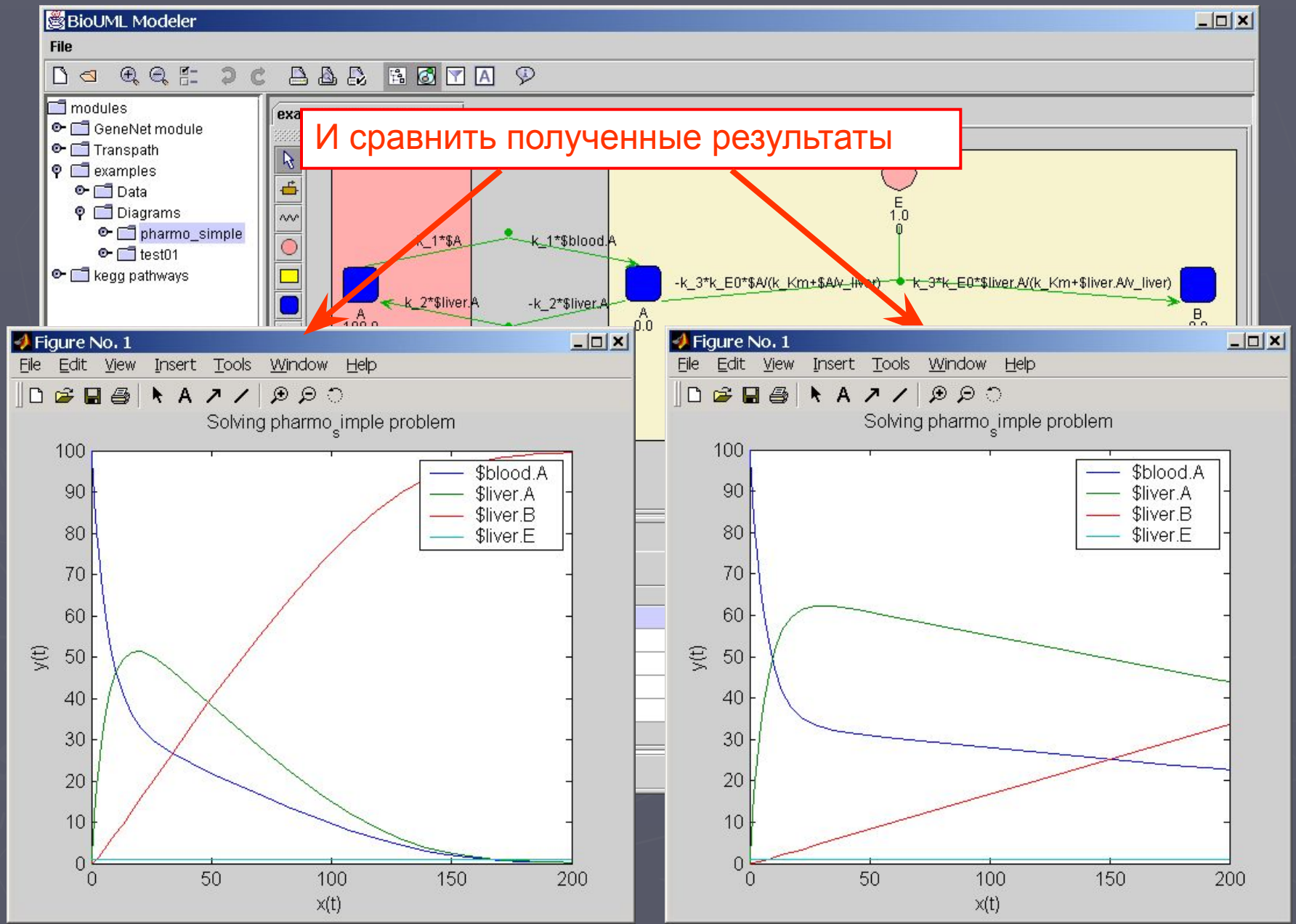
При нажатии кнопки “Start” автоматически генерируются М-файлы для расчета модели, после чего запускается система MATLAB для численного решения модели.



Полученные результаты представляются в графическом виде.

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




И сравнить полученные результаты
BioUML Modeler
File
modules
GeneNet module
Transpath
examples
Data
Diagrams
pharmo_simple
test01
kegg pathways
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)
E
1.0
0
A
0.0
B
Figure No. 1
File Edit View Insert Tools Window Help
Solving pharmo_simple problem
$blood.A
$liver.A
$liver.B
$liver.E
y(t)
x(t)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
50
100
150
200

BioUML editor

Обеспечивает графический интерфейс для визуального создания и редактирования моделей

В качестве примера редактирования диаграм, расширим предыдущую фармокинетическую 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 добав
диаграмму
выбрать ти
случае это

После этог
место на д
будет разм
элемент.

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

Мы нажимаем “New”, чтобы создать описание для нового гена.

modules
GeneNet
GeneNetTest
Transpath
examples
Data
Diagrams
pharmo_simple
test01
kegg pathways

examples :

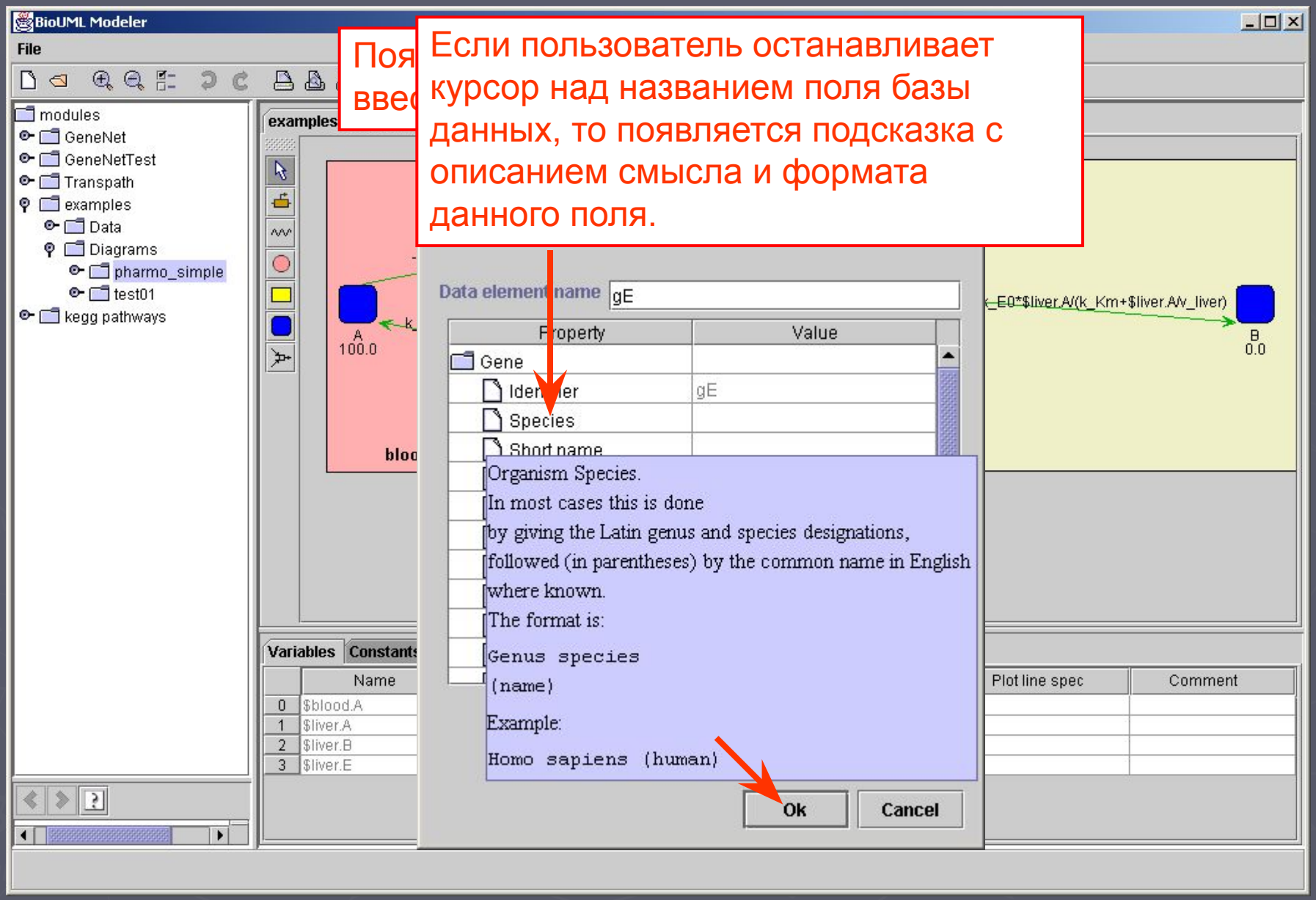
-k_2*$liver.A
-k_2*$liver.A
-k_3*k_E0*$A/(k_Km+$A/v_liver)
k_3*k_E0*$liver.A/(k_Km+$liver.A/v_liver)
A
100.0
A
0.0
B
0.0
blood
liver

New Element
gene g1
New Ok Cancel

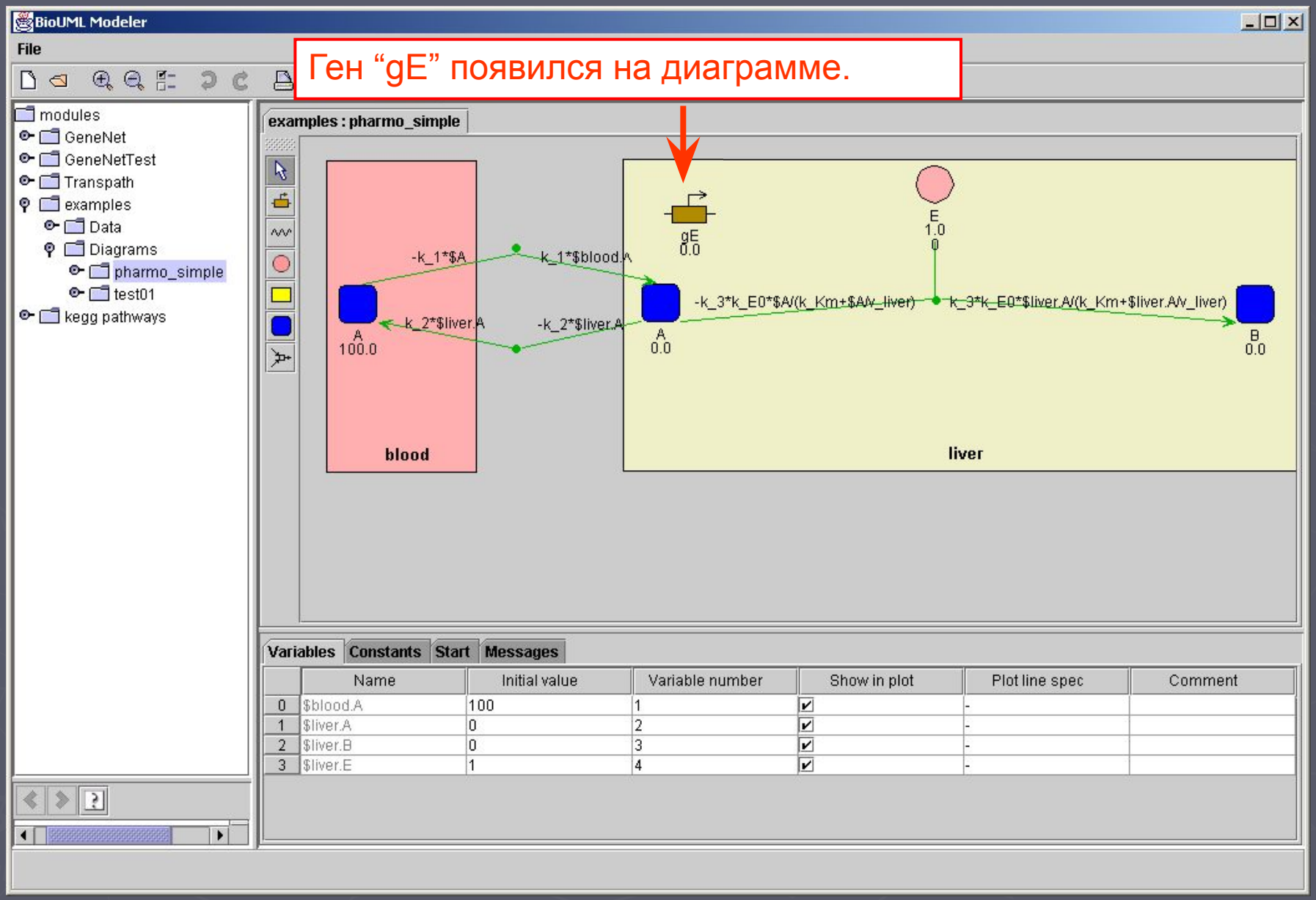
Variables Constants Start Messages

	Name	Initial value	Variable number	Show in plot	Plot line spec	Comment
0	$blood.A	100	1	✔	-	
1	$liver.A	0	2	✔	-	
2	$liver.B	0	3	✔	-	
3	$liver.E	1	4	✔	-	

Если пользователь останавливает курсор над названием поля базы данных, то появляется подсказка с описанием смысла и формата данного поля.



Ген “gE” появился на диаграмме.



Теперь
описыва
с образ

Появл
должн
продук

Указываем ген gE в качестве входа (in) реакции экспрессии.

modules
GeneNet
GeneNetTest
Transpath
examples
Data
Diagrams
pharmo_simple
test01
kegg pathways

examples : pharmo_simple

-k_1*$A
k_1*$blood.A
gE
0.0
E
1.0
0
liver.A/v_liver)
B
0.0

New Reaction

in
out

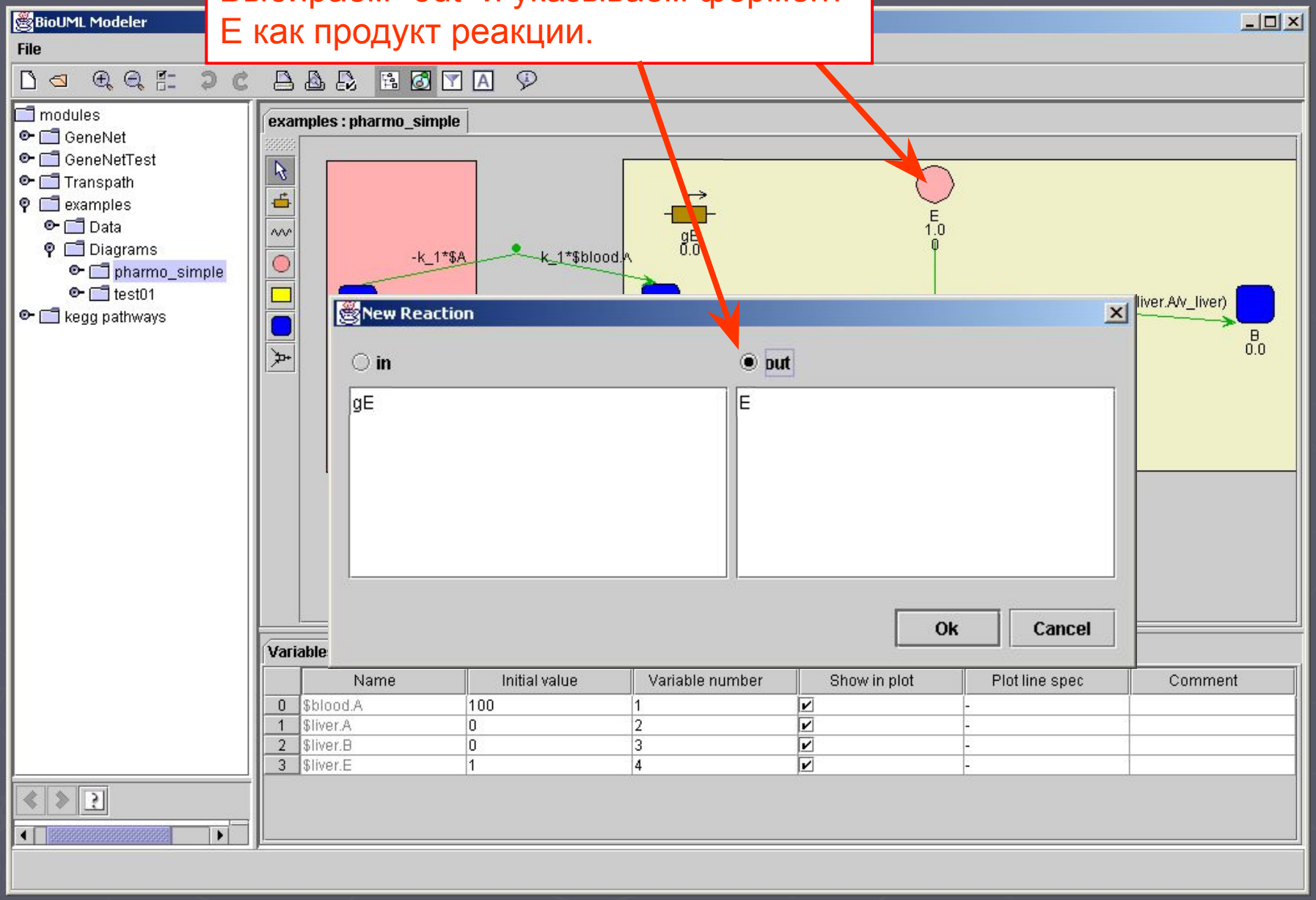
gE

Ok
Cancel

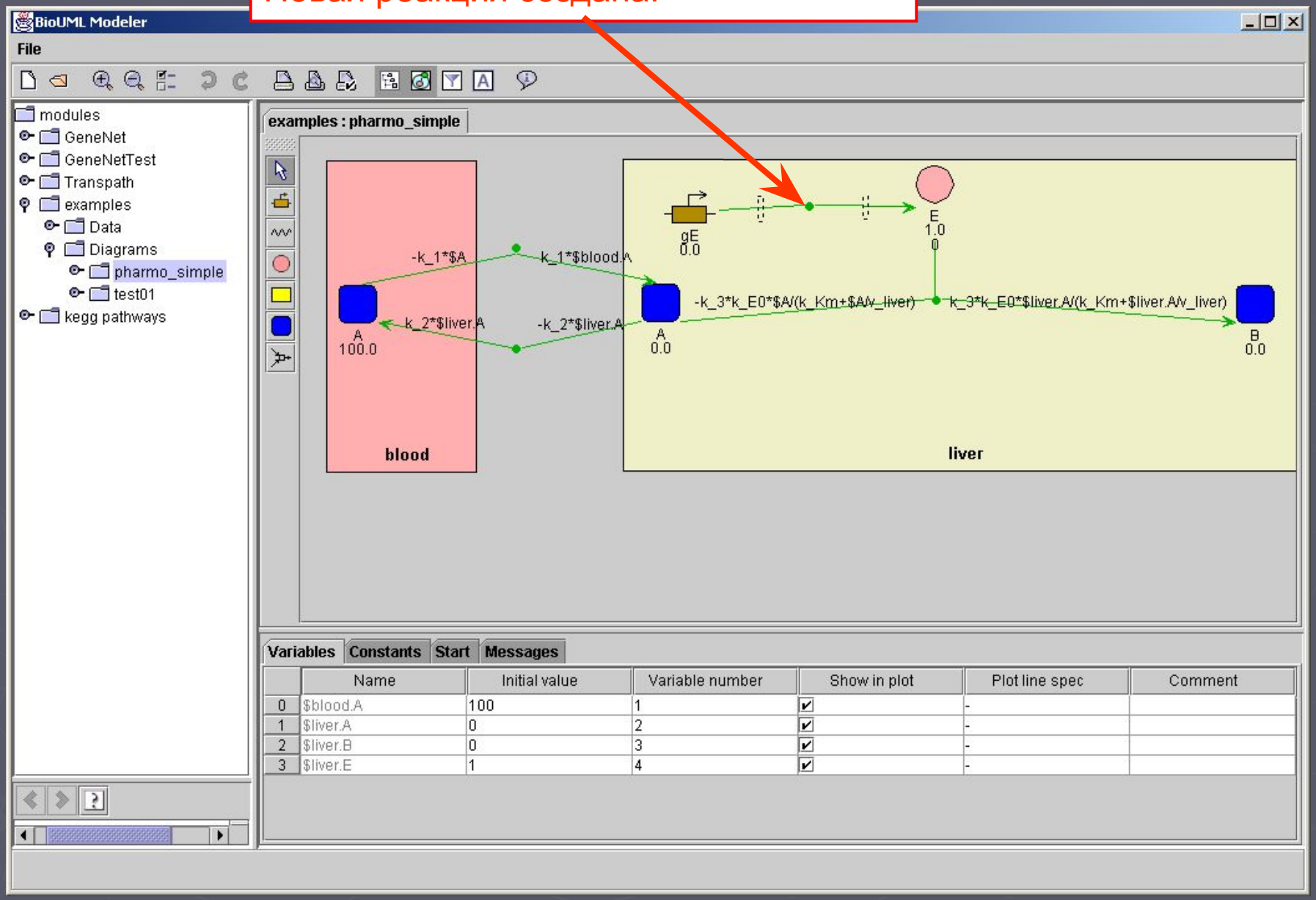
Variable

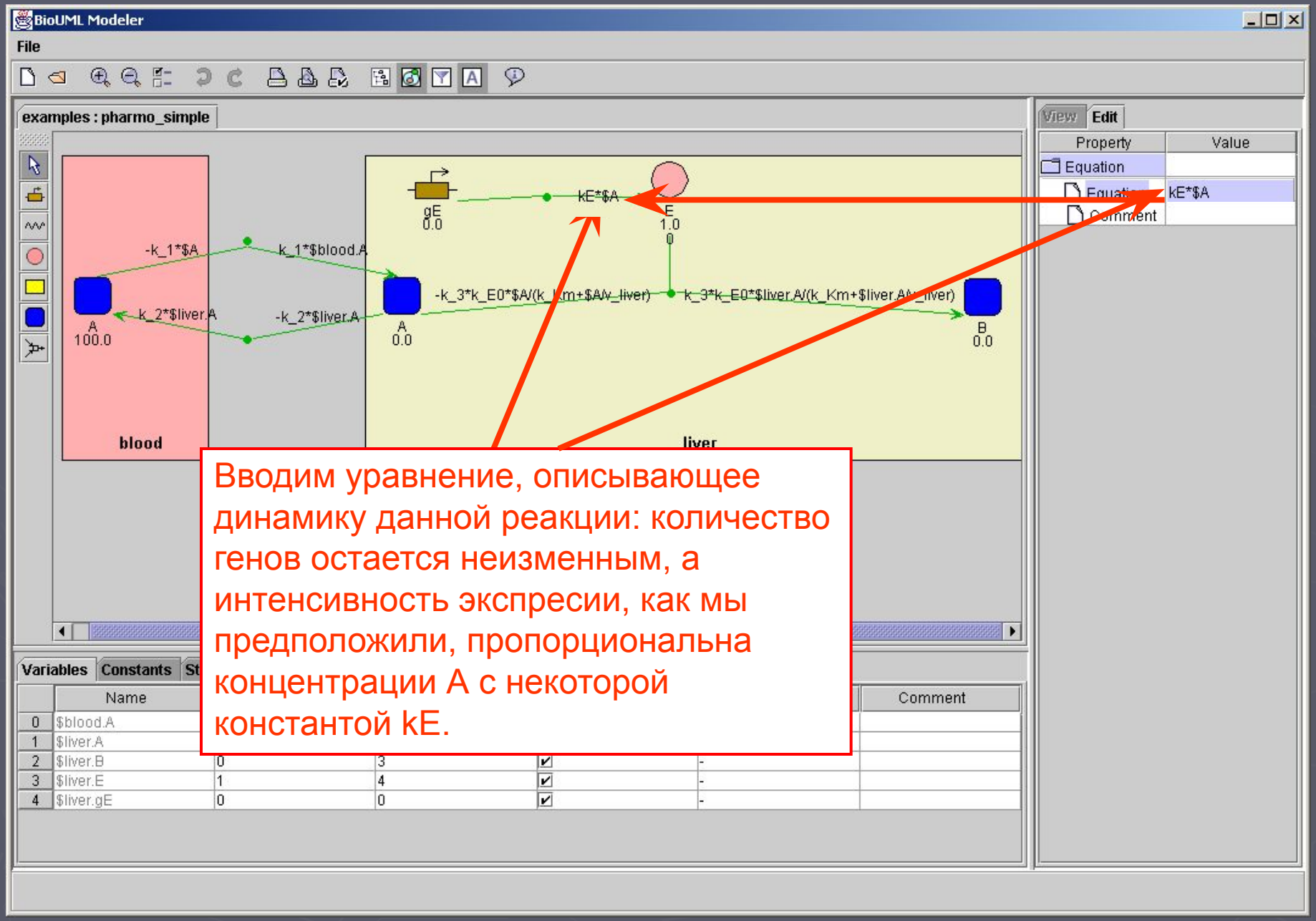
	Name	Initial value	Variable number	Show in plot	Plot line spec	Comment
0	$blood.A	100	1	✔	-	
1	$liver.A	0	2	✔	-	
2	$liver.B	0	3	✔	-	
3	$liver.E	1	4	✔	-	

Выбираем “out” и указываем фермент E как продукт реакции.

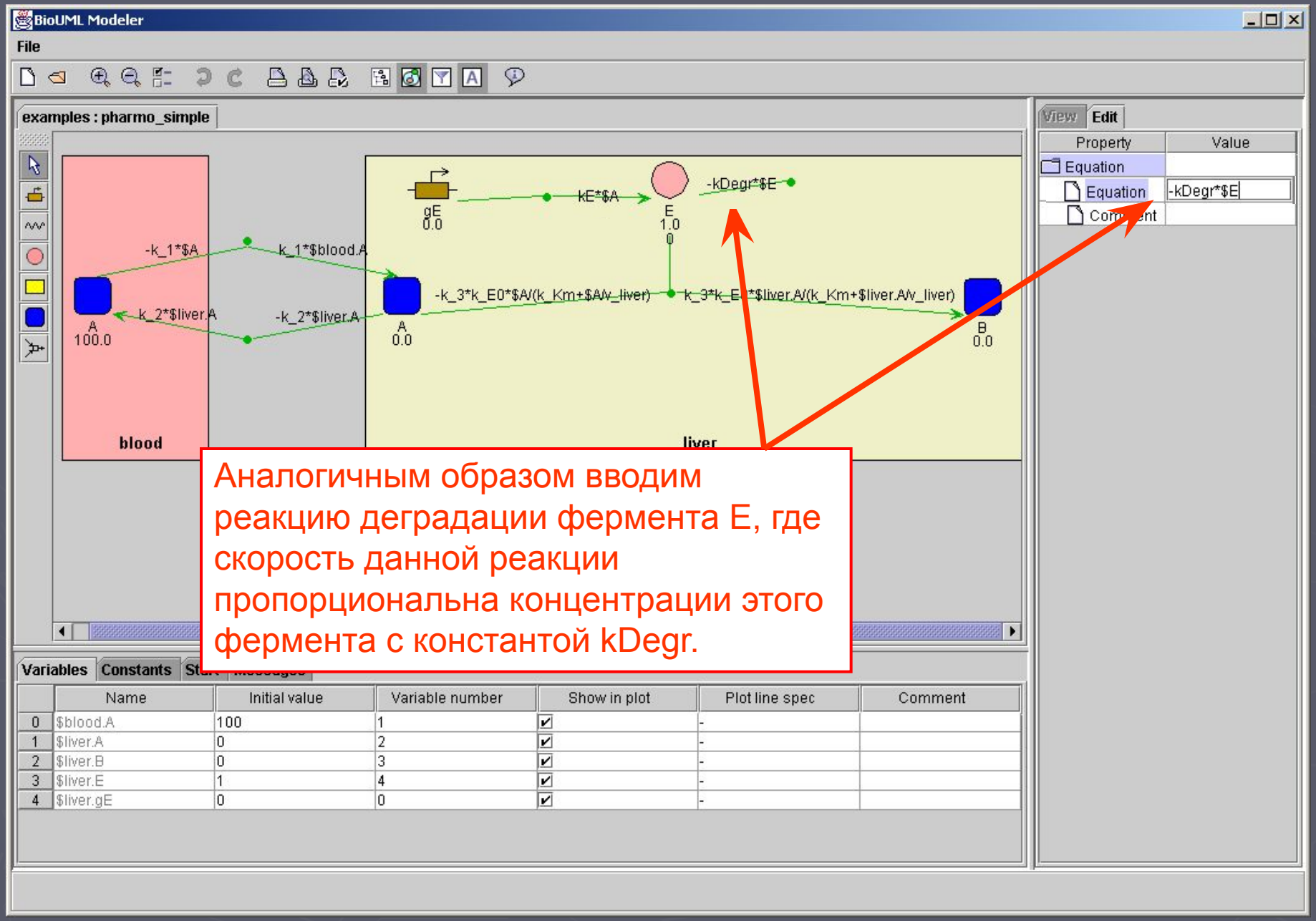


Новая реакция создана.

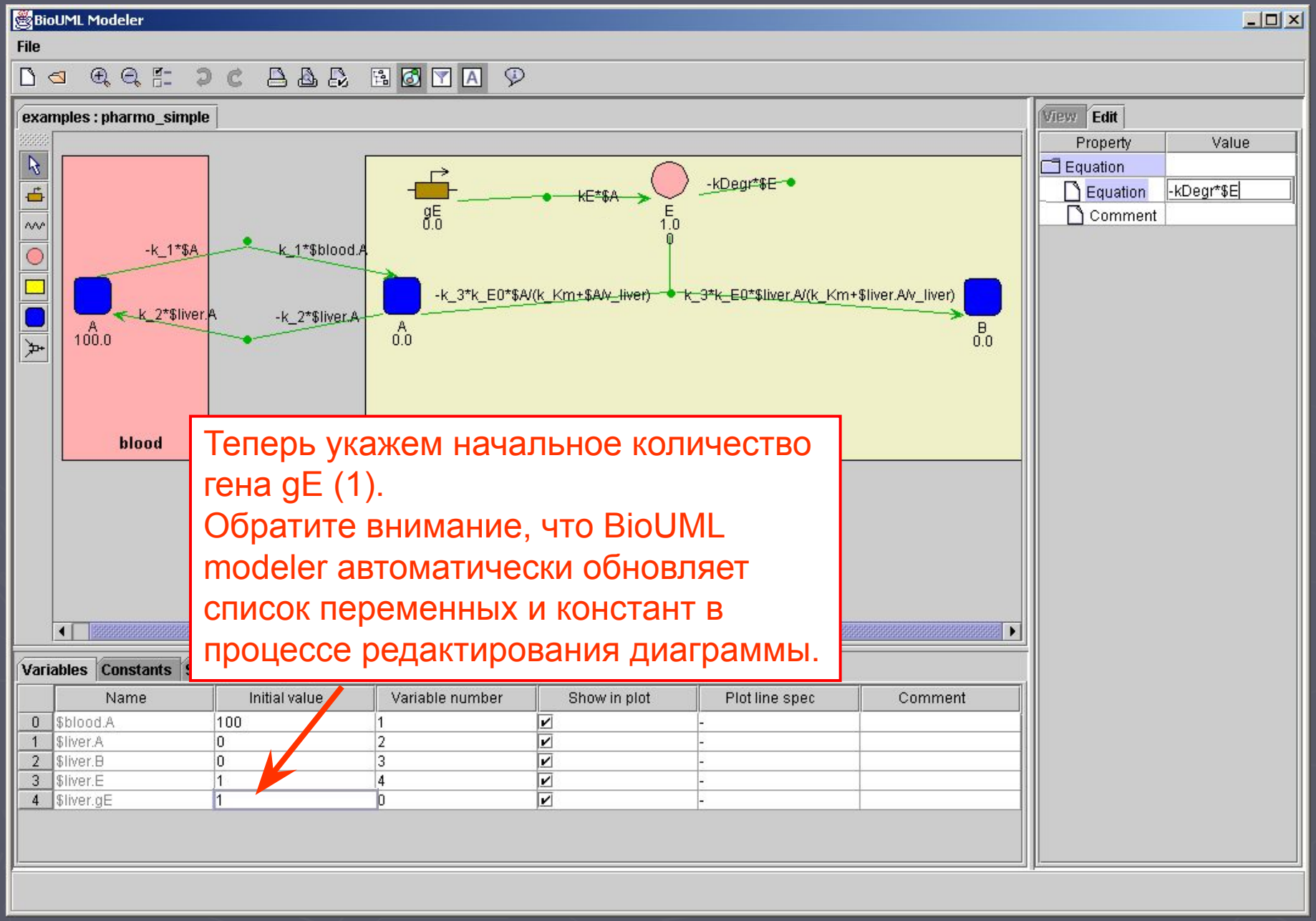




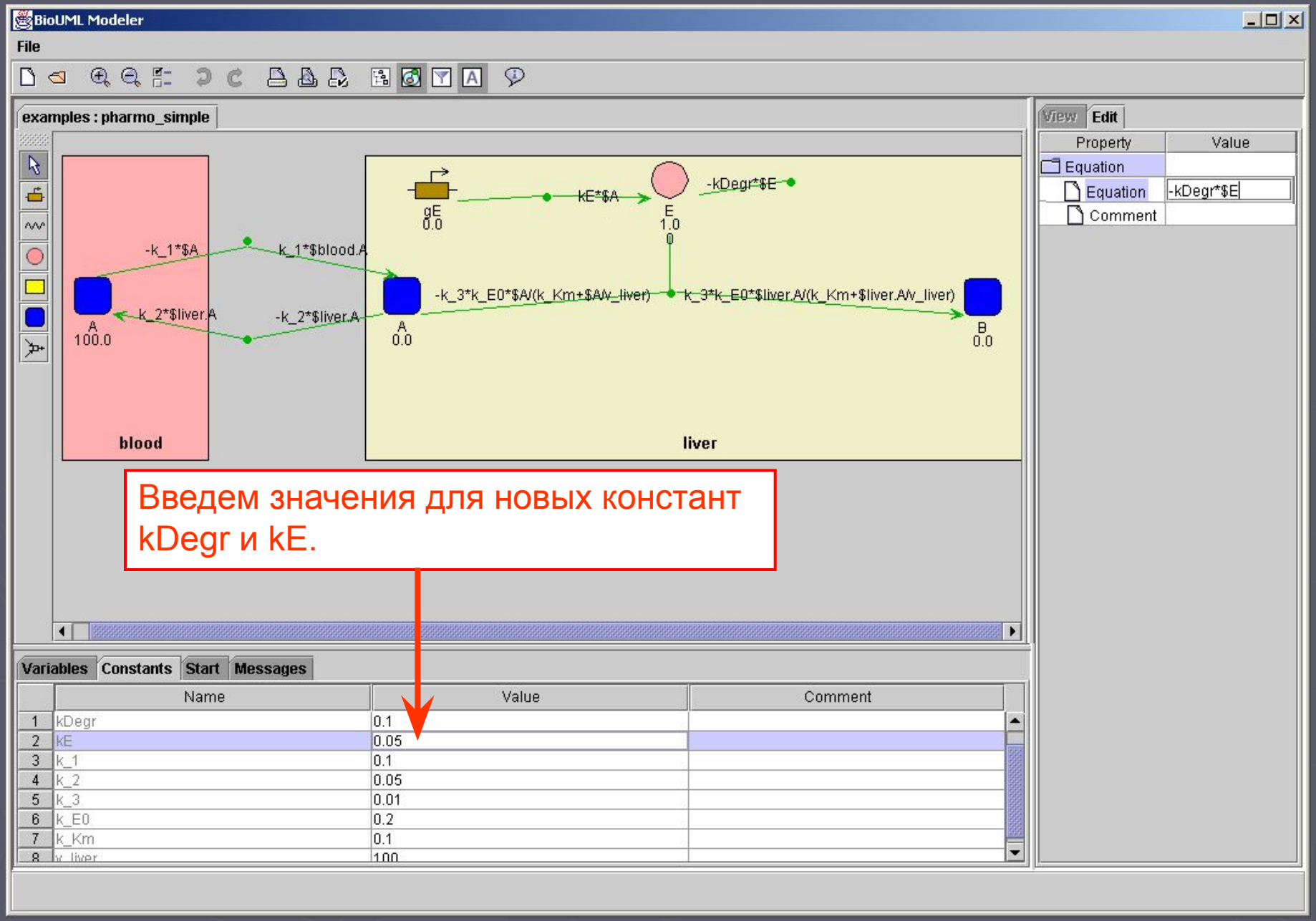
Вводим уравнение, описывающее динамику данной реакции: количество генов остается неизменным, а интенсивность экспресии, как мы предположили, пропорциональна концентрации A с некоторой константой kE.



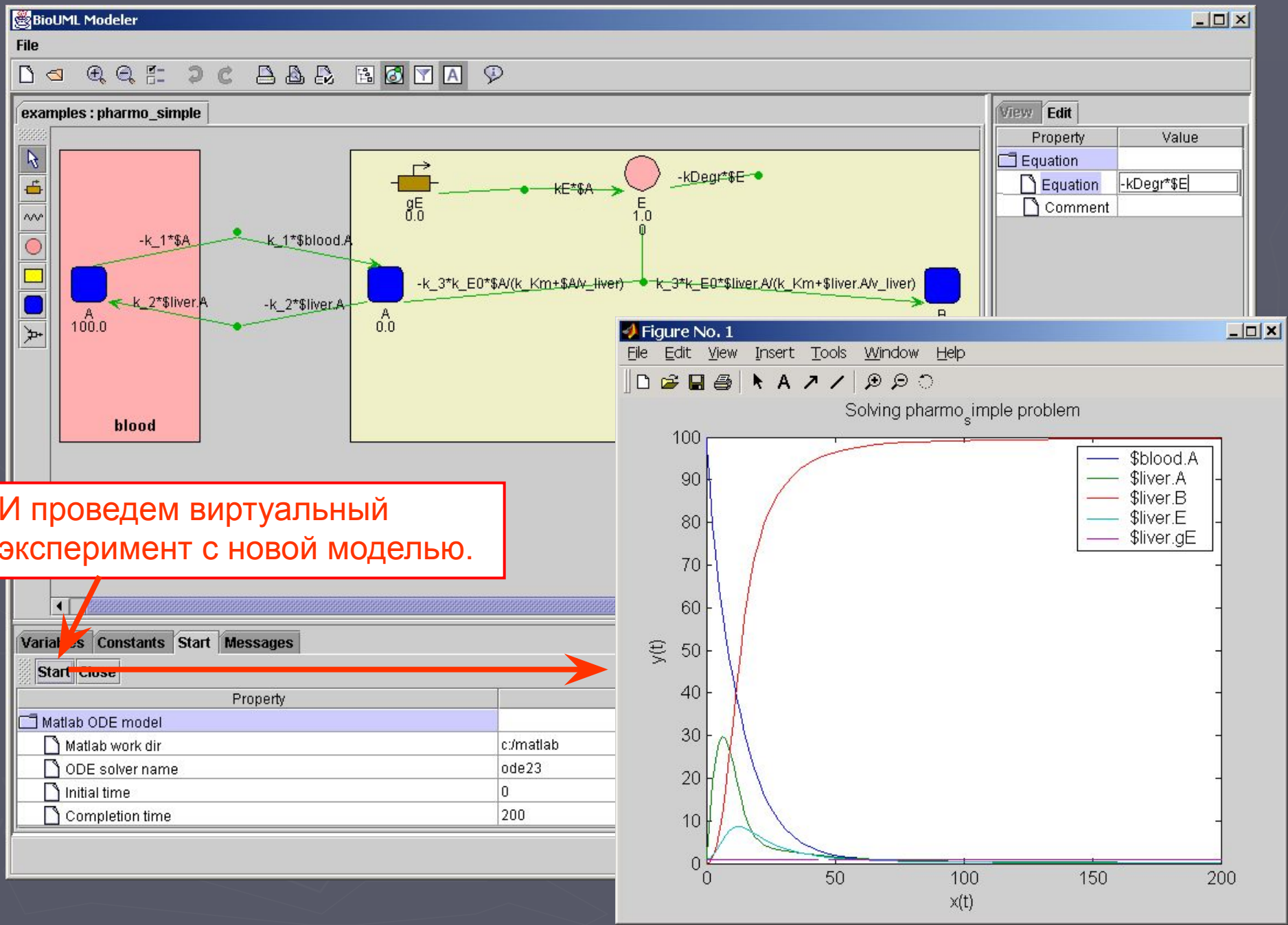
Аналогичным образом вводим реакцию деградации фермента E, где скорость данной реакции пропорциональна концентрации этого фермента с константой kDegr.



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



Введем значения для новых констант kDegr и kE.



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:

Моделирования различных биологических процессов, протекающих в организме человека.

Создание фармокинетических моделей.

Поиск потенциальных мишеней для создания новых лекарственных препаратов.

Поисково-справочная система.

Виртуальная лаборатория.

Спасибо за внимание!!!