

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика
Кафедра медичної інформатики

Системний підхід у біології та медицині

к.б.н. Ватліцов Денис Володимирович

План лекції

1. Базові поняття
2. Формування попиту на системні дослідження
3. Моделювання біологічних процесів
4. Сучасність системних досліджень
5. Майбутнє біомедичних досліджень

Завдання лекції:

- Надати загальне уявлення про системний підхід у медицині та біології

Висвітлити:

- Основні складові системної біології
- Деякі досягнення системної біології
- Загальнодоступні ресурси
- Основні проблеми системної біології
- Перспективи застосування інструментів системного підходу до біомедичних досліджень

Системний підхід, що це:

- Систémний підхід ([англ. Systems thinking](#) — системне мислення) - напрям [методології](#) досліджень, який полягає в дослідженні об'єкта як цілісної множини елементів в сукупності відношень і зв'язків між ними, тобто розгляд об'єкта як [системи](#).

Стаття | Обговорення | Читати | Редагувати | Редагувати код | Перегляд історії | Пошук

Системний підхід [ред. · ред. код]

Матеріал з Вікіпедії — вільної енциклопедії.

[Неперевірена версія](#)

СИСТЕМНИЙ ПІДХІД (англ. *Systems thinking* — системне мислення) — напрям методології досліджень, який полягає в дослідженні об'єкта як цілісної множини елементів в сукупності відношень і зв'язків між ними, тобто розгляд об'єкта як системи.

Ефективність системного підходу залежить від характеру застосовуваних загальносистемних закономірностей, що встановлюють зв'язок між системними параметрами. На сучасному етапі на основі узагальнення різних варіантів системного підходу створюються умови для побудови загальної теорії про системи — системології. Виникнення і поширення системного підходу зумовлено кризою **елементаризму** і **механізму** у зв'язку з ускладненням завдань науки і практики. Системний підхід розвивав і конкретизує такі категорії діалектики, як зв'язок (філософія), відношення, зміст і форма, **частина і ціле** та ін.

Основний засіб системного підходу — системний аналіз.

Зміст [сховати]

- Основні системні параметри
- Основні принципи щодо інформації
- Основні принципи системного підходу
- Основні визначення системного підходу
- Основні припущення системного підходу
- Аспекти системного підходу
- Елементи системи
- Застосування
- Література
- Див. також

Основні системні параметри [ред. · ред. код]

Об'єкти, як системи, досліджують за допомогою особливих властивостей — *системних параметрів*, таких як:

- простота,
- складність,
- надійність,
- гомогенність тощо.

Основні принципи щодо інформації [ред. · ред. код]

- неповнота
- невизначеність
- неоднозначність

Слід відрізнити **системний підхід** в біомедичних дослідженнях та **систематизацію даних**.

Уявлення про поняття «система»:

- **Систéма** (від [дав.-гр. σύστημα](#) — «сполучення») - [множина](#) взаємопов'язаних [елементів](#), що [взаємодіє](#) з [середовищем](#), як єдине [ціле](#) і відокремлена від нього.

Стаття Обговорення

Система [ред · ред код]

Матеріал з Вікіпедії — вільної енциклопедії.

1 зміна в цій версії очікує на перевірку. Стабільну версію було перевірено 26 грудня 2014.

Не варто плутати з Система органів.

Систéма (від дав.-гр. σύστημα — «сполучення») — множина взаємопов'язаних елементів, що взаємодіє з середовищем, як єдине [ціле](#)^[1] і відокремлена від нього.

В системному аналізі використовують різні визначення поняття «система». Зокрема, за В.М. Сагатовським^[2], **система** — це скінченна множина функціональних елементів й відношень між ними, виокремлена з середовища відповідно до певної мети в межах визначеного часового інтервалу. Згідно з Ю.І. Черняком^[3],^[4], **система** — це відображення у свідомості суб'єкта (дослідника, спостерігача) властивостей об'єктів та їх відношень у вирішенні завдання дослідження, пізнання. Відома також велика кількість інших визначень поняття "система"^[5]^[6], що використовуються залежно від контексту, галузі знань та цілей дослідження.

Зміст [сховати]

- 1 Поняття, що характеризують будову та функціонування систем^[6] [1] [5]
- 2 Різновиди
- 3 Зв'язки з іншими поняттями та дисциплінами
 - 3.1 Елементи системи
- 4 Властивості систем
 - 4.1 Пов'язані з цілями та функціями
 - 4.2 Пов'язані зі структурою
 - 4.3 Пов'язані з ресурсами та особливостями взаємодії із середовищем
 - 4.4 Інші
- 5 Див. також
- 6 Примітки
- 7 Джерела

Поняття, що характеризують будову та функціонування систем^[6] [1] [5] [ред · ред код]

- **Елементом** системи називають найпростішу складову частину системи, яку умовно розглядають як неподільну. Поняття неподільності є умовним та визначається залежно від конкретних завдань. Наприклад при розгляді літака, як системи, немає потреби враховувати атомну будову його елементів.
- **Підсистемою** називають складову частину системи, у якій можна виокремити інші складові.
- У сукупності елементи й підсистеми називають **компонентами** системи. Поділ системи на окремі елементи й підсистеми є неоднозначним та залежить від мети й конкретних завдань дослідження.
- **Зв'язком** називають **співвідношення** між компонентами системи, засновані на взаємозалежності й взаємообумовленості. Поняття «зв'язок» характеризує чинники **виникнення** й **збереження** цілісності та властивостей системи. З формального погляду зв'язок визначають як **обмеження** кількості ступенів вільності компонент системи.

Зв'язок можна охарактеризувати за напрямом, силою, характером (видом). За першою ознакою зв'язки поділяють на спрямовані й неспрямовані. За другою — на сильні та слабкі. Іноді для цього вводять шкалу сили зв'язків для конкретної задачі. За характером (видом) вирізняють зв'язки **підпорядкування**, **породження** (генетичні), **рівноправні** (байдужі), **управління**. Деякі з цих класів можна поділити більш детально: наприклад, зв'язки підпорядкування можуть бути типу «**род** — **вид**», «**частина** — **ціле**»; зв'язки породження — типу «**причина** — **наслідок**». Зв'язки можна класифікувати також за місцем розташування (внутрішні й зовнішні).

Властивості біологічних систем:

- *Відкриті системи* – системи, які постійно обмінюються речовиною і енергією з зовнішнім середовищем. ([Л. фон Берталанфі](#))
- Обмін, що призводить до постійних змін властивий *динамічним системам*
- *Ієрархічна структура* та багаторівневі взаємодії й взаємодії між компонентами

Системна біологія, формулювання поняття:

- це комп'ютерне та математичне моделювання складних біологічних систем, тобто інженерний підхід до біомедичних та біологічних наукових досліджень. Отже, це інтер- та трансдисциплінарні дослідження, що вивчають комплексні взаємодії всередині біологічних систем, використовуючи цілісний підхід, (холізм замість редукціонізму) в біологічних та медичних дослідженнях.

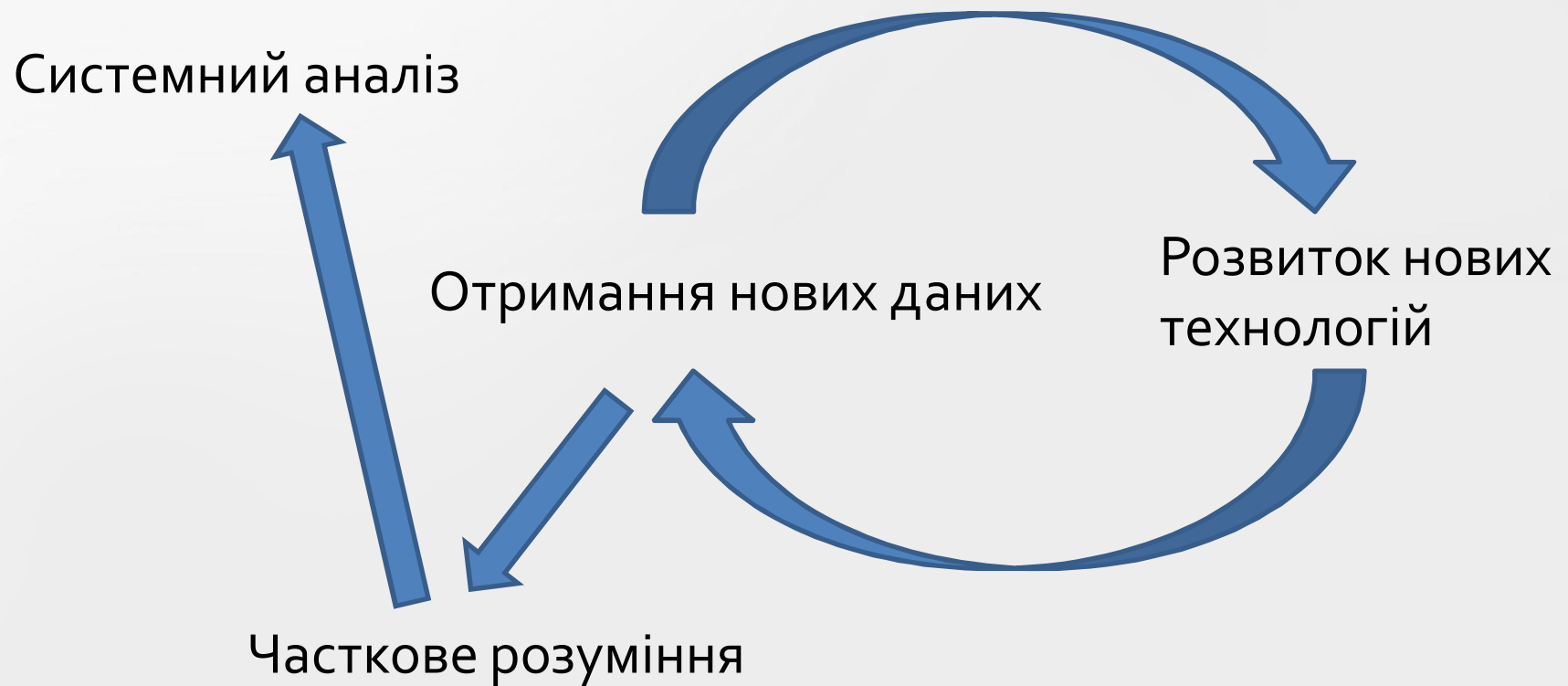
Системна біологія поняття «інші спроби»:

- Systems biology is the study of systems of biological components, which may be molecules, cells, organisms or entire species. Living systems are dynamic and complex, and their behavior may be hard to predict from the properties of individual parts. (sysbio.med.harvard.edu)
- Междисциплинарное научное направление, образовавшееся на стыке биологии и теории сложных систем, ориентированное на изучение сложных взаимодействий в живых системах. Впервые термин используется в статье 1993 года авторов W. Zieglgänsberger и TR. Tölle . Широкое распространение термин «системная биология» получил после 2000 года. Использует новый подход в биологии: холизм вместо редукционизма. Основное внимание в системной биологии уделяется так называемым эмерджентным свойствам, то есть свойствам биологических систем, которые невозможно объяснить только с точки зрения свойств ее компонентов. (ru.wikipedia.org/wiki/Системная_биология)

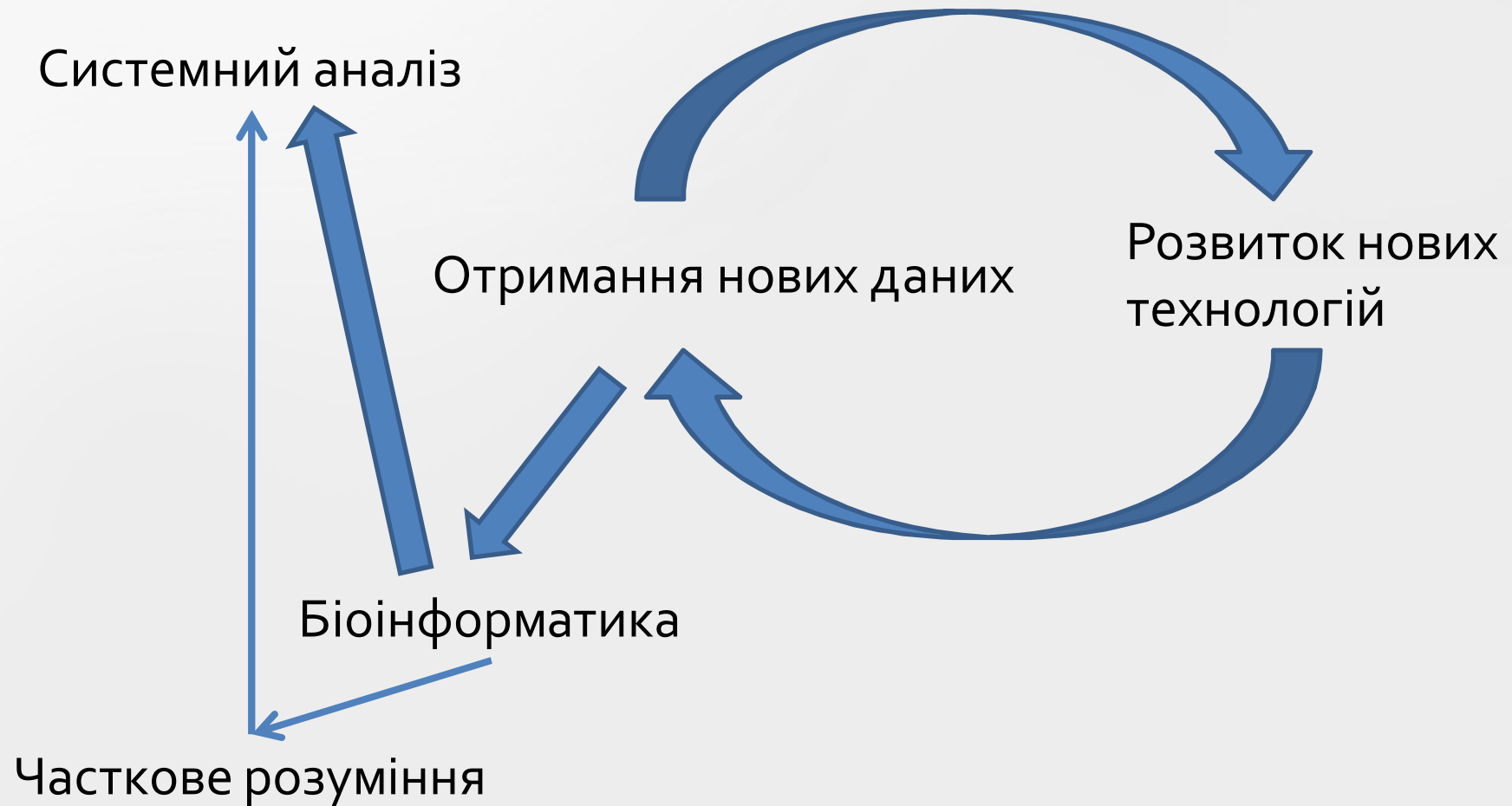
Попит на системну біологію

The screenshot shows a web browser window with multiple tabs. The active tab is 'systems biology - PubMed'. The address bar shows 'www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=systems+biology'. The page header includes the NCBI logo, 'Resources', 'How To', and 'Sign in to NCBI'. The search bar contains 'systems biology' and a 'Search' button. Below the search bar, there are options for 'Create RSS', 'Create alert', and 'Advanced'. The main content area displays search results for 'systems biology'. The results are sorted by 'Most Recent' and show 'Results: 1 to 20 of 75939'. The first result is 'Whole-genome fingerprint of the DNA methylome during human B cell differentiation' by Kulis M, Merkel A, Heath S, Queirós AC, Schuyler RP, Castellano G, Beekman R, Raineri E, Esteve A, Clot G, Verdaguer-Dot N, Duran-Ferrer M, Russiñol N, Vilarrasa-Blasi R, Ecker S, Pancaldi V, Rico D, Agueda L, Blanc J, Richardson D, Clarke L, Datta A, Pascual M, Agirre X, Prosper F, Algnani D, Paiva B, Caron G, Fest T, Muench MO, Fomin ME, Lee ST, Wiemels JL, Valencia A, Gut M, Flicek P, Stunnenberg HG, Siebert R, Küppers R, Gut IG, Campo E, Martín-Subero JI. Nat Genet. 2015 Jun 8. doi: 10.1038/ng.3291. [Epub ahead of print] PMID: 26053498. The second result is 'Representation of retrieval confidence by single neurons in the human medial temporal lobe' by Rutishauser U, Ye S, Koroma M, Tudusciuc O, Ross IB, Chung JM, Mamelak AN. Nat Neurosci. 2015 Jun 8. doi: 10.1038/nn.4041. [Epub ahead of print] PMID: 26053402. The third result is 'Efficient Synthesis of Peptide and Protein Functionalized Pyrrole-Imidazole Polyamides Using Native Chemical Ligation' by Janssen BM, van Ommeren SP, Merx M. Int J Mol Sci. 2015 Jun 4;16(6):12631-12647. PMID: 26053396. The fourth result is 'Exploring the Effects of Different Types of Surfactants on Zebrafish Embryos and Larvae' by Wang Y, Zhang Y, Li X, Sun M, Wei Z, Wang Y, Gao A, Chen D, Zhao X, Feng X. Sci Rep. 2015 Jun 8;5:10107. doi: 10.1038/srep10107. PMID: 26053337. The fifth result is 'Ammonia-oxidising bacteria not archaea dominate nitrification activity in semi-arid agricultural soil' by Banning NC, Maccarone LD, Fisk LM, Murphy DV. Sci Rep. 2015 Jun 8;5:11146. doi: 10.1038/srep11146. PMID: 26053257. The sixth result is 'C/EBP α -p30 protein induces expression of the oncogenic long non-coding RNA UCA1 in acute myeloid leukemia' by Hughes JM, Legnini I, Salvatori B, Masciarelli S, Marchioni M, Fazi F, Morlando M, Bozzoni I, Fatica A. Oncotarget. 2015 May 25. [Epub ahead of print] PMID: 26053097. The seventh result is 'Static Postural Stability in Women during and after Pregnancy: A Prospective Longitudinal Study'. The right sidebar contains a 'Filters: Manage Filters' section, a 'New feature' section, a 'Results by year' bar chart showing a peak in 2014 with 9,846 items, a 'Related searches' section with terms like 'systems biology approach', 'systems biology review', 'systems biology cancer', 'systems biology drug discovery', and 'the molecular and systems biology of memory kandel', and a 'PMC Images search for systems biology' section with several image thumbnails. The browser's address bar and tabs are visible at the top, and the page footer shows 'See more (4001)...'.

Етапи розвитку системної біології:



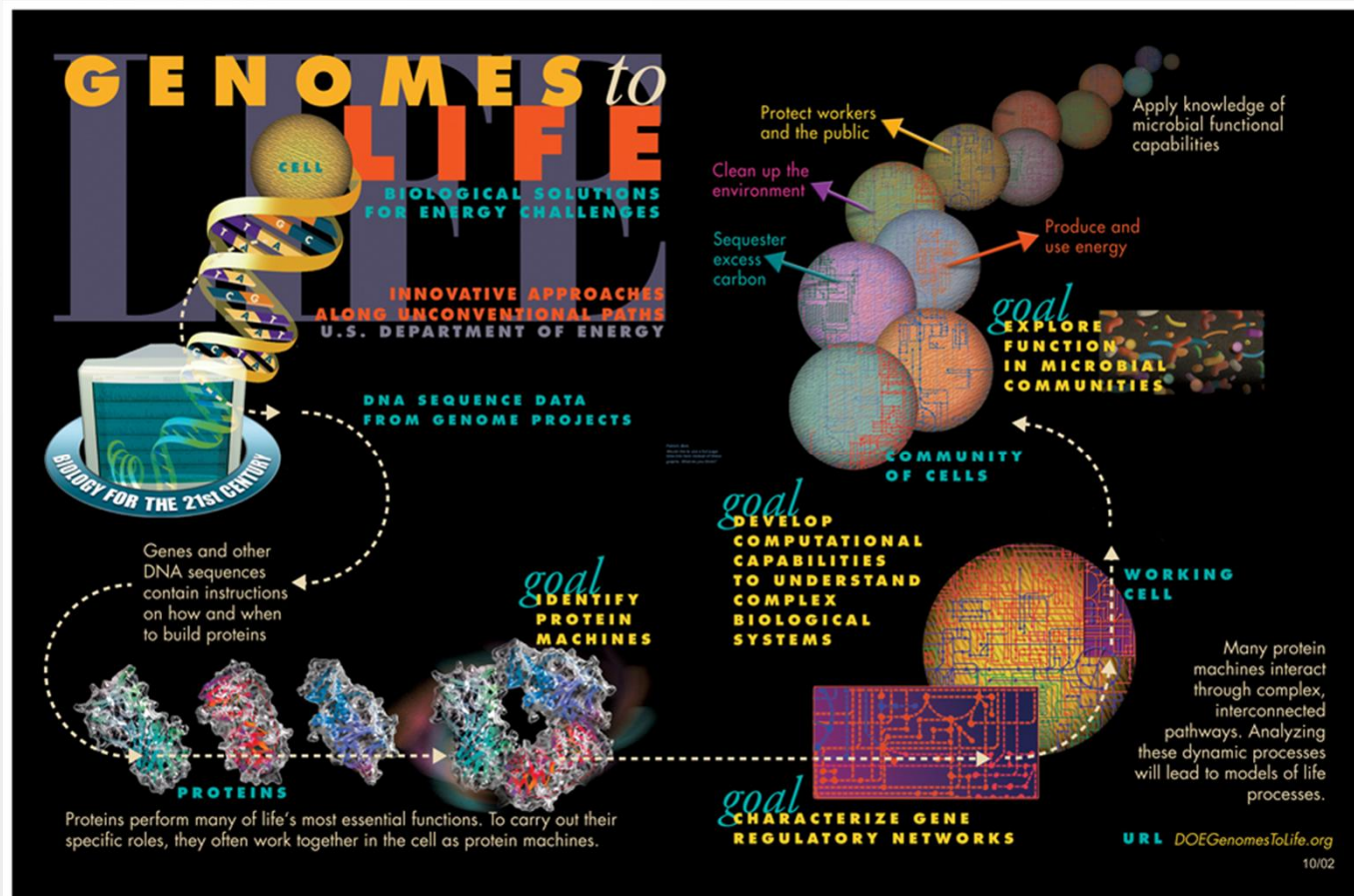
Етапи розвитку системної біології:



Етапи розвитку системної біології:

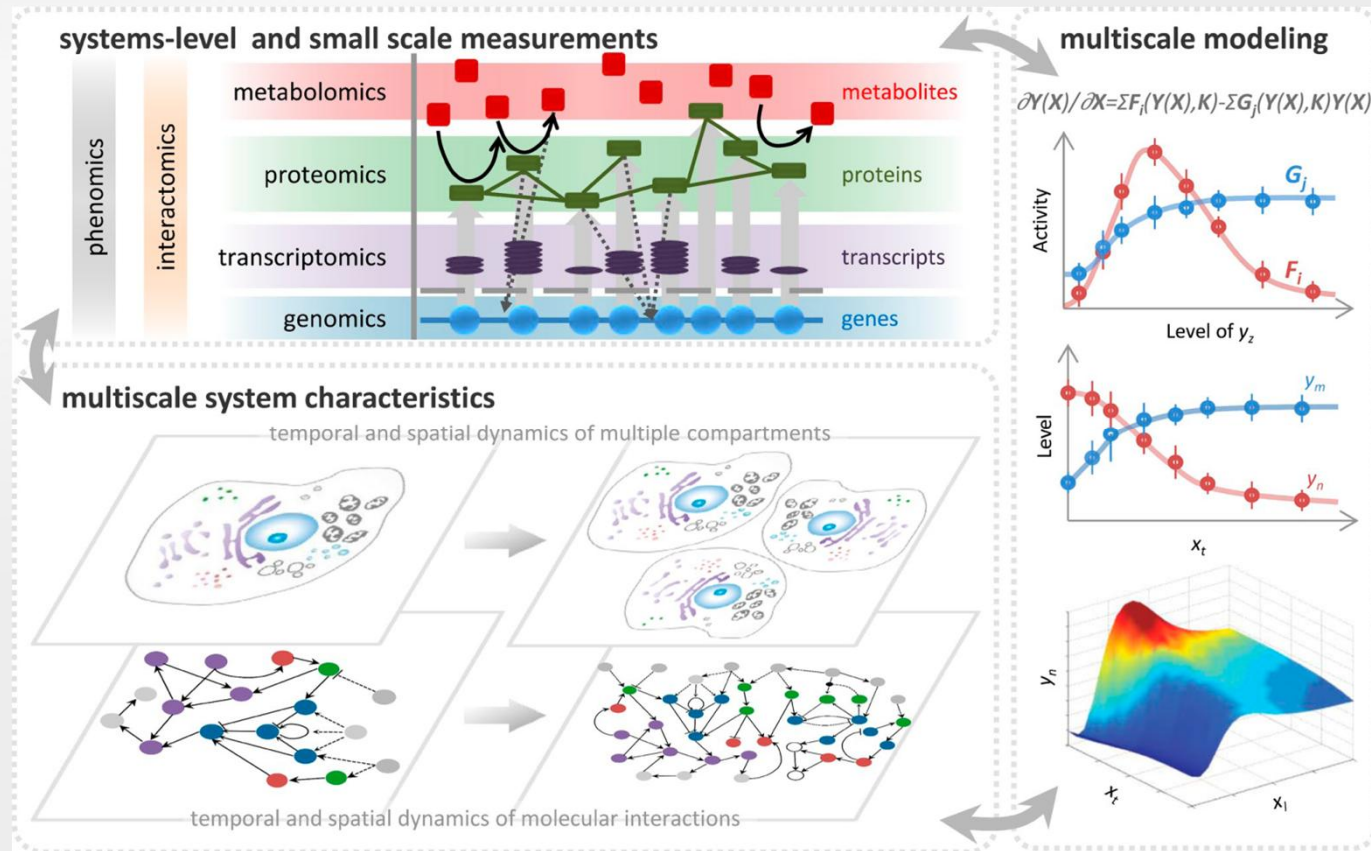


Ілюстрація системного підходу до біології.



- "Genomics GTL Pictorial Program". Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Genomics_GTL_Pictorial_Program.jpg#/media/File:Genomics_GTL_Pictorial_Program.jpg

«Ціле більше, ніж сума його частин»



(Fred D. Mast et al, 2014)

-Всі частини та процеси цілого взаємовпливають та взаємообумовлюють один одного-

Методи системної біології:

В системній біології застосовуються методи:

- **Інтерактоміки** (повне відображення молекулярних взаємодій в певній клітині);
- **Нейроелектродинаміки** (динамічна система мозок шляхом електромагнітних взаємодій регулює процеси);
- **Флуксоміки** (вивчення змін молекулярної динаміки з часом);
- **Біоміки** (системний аналіз біому);
- **Семіоміки** (аналіз систем «знакових» взаємодій організму або інших біосистем);
- **Системної біології раку.**

Тобто дослідження в системній біології в своїй основі мають, побудову складної моделі міжсистемної взаємодії клітинних структур, сформованої на основі кількісних даних, отриманих під час вивчення елементарних процесів як одиниці складного комплексу.

Платформи отримання даних в системній біології:

- **Феноміка** – варіативність фенотипів організмів та їх зміна протягом життя;
- **Геноміка** – секвенування ДНК, включаючи специфічну клітинну варіативність (наприклад довжина теломер);
- **Епігеноміка/епігенетика** – транскриптомно регулюючі фактори клітинної специфічності та специфічності організмів, що неемпірично заковані в послідовності ДНК (метилування ДНК, ацетилювання пістонів та деацетилювання та інш.);
- **Транскриптоміка** – повногеномне дослідження експресії генів з використанням ДНК-мікрочипів або послідовний аналіз експресії генів на всіх рівнях організації живої системи;

Платформи отримання даних в системній біології:

- **Інтерфереоміка** – вивчення факторів корекції транскрипції на всіх рівнях організації живої системи (інтерференція РНК);
- **Протеоміка/Транслатоміка** – дослідження протеїнів та пептидів на всіх рівнях організації живої системи з використанням двовимірного гель-електрофорезу, мас-спектрометрії чи тандемної хромато-мас-спектрометрії, виявлення хімічно модифікованих протеїнів;
- **Метаболоміка** – вивчення метаболітів на всіх рівнях організації живої системи;
- **Глікоміка** – вивчення вуглеводів на всіх рівнях організації живої системи;
- **Ліпідоміка** – вивчення ліпідів на всіх рівнях організації живої системи.

Найважливіше завдання системної біології:

Побудова моделей

- Відсутність єдиного, стандартизованої «мови» для опису біологічних процесів унеможлиблює обмін інформацією



The Systems Biology Markup Language

- Математичне моделювання використовується для опису метаболічних та біохімічних шляхів на глобальному рівні
- Побудова математичних моделей в системній біології можлива за наявності колективу з **біологів, хіміків, фізиків та математиків**

Інструменти системної біології:

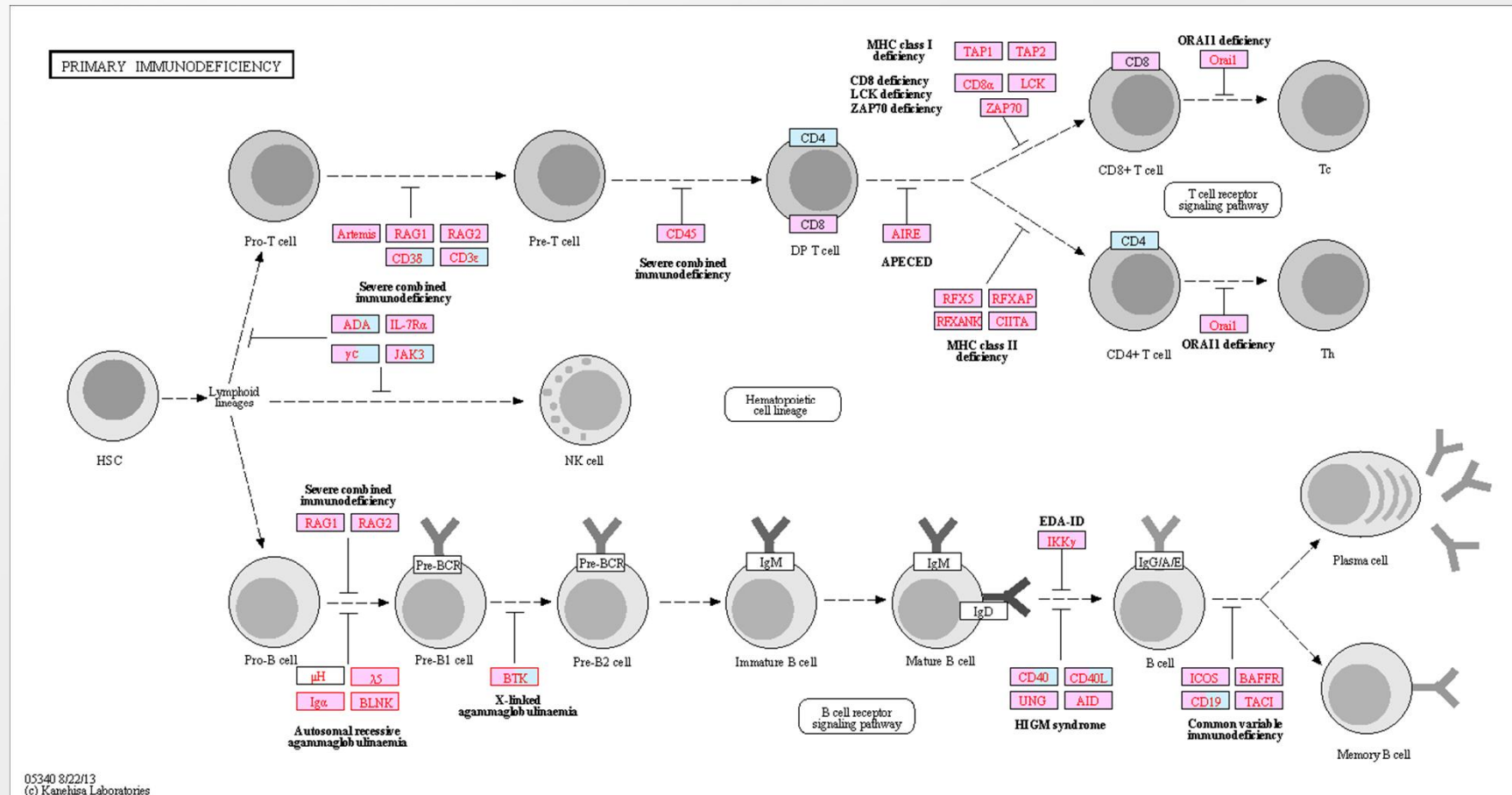
- Програми для побудови моделей
- Бази даних
- Репозиторії моделей
- Ресурси дослідження відомих та передбачуваних взаємодії біомолекул

Деякі бази даних системної біології:

- <http://www.genome.jp/kegg/>
- <http://www.ebi.ac.uk/biomodels/>
- <https://cellml.org>
- <http://stitch.embl.de/>
- <http://eggnoг.embl.de/>
- <http://string-db.org/>
- <http://www.reactome.org/>

Деякі бази даних системної біології:

- <http://www.genome.jp/kegg/>



Деякі бази даних системної біології:

- <http://stitch.embl.de/>

The screenshot displays the STITCH 4.0 web interface. At the top, there is a search bar with the text "search in Homo sapiens" and a "GO!" button. Below the search bar, a network diagram is shown, illustrating interactions between chemical compounds and proteins. The nodes are represented by small icons with chemical structures or protein names. The interactions are shown as lines connecting the nodes, with different colors representing different modes of action. A legend on the left side of the interface provides options for viewing the network: Confidence view, Evidence view, Actions view, Interactive (advanced), Show stereo-isomers, Combine stereo-isomers, Chemical links, Add nodes, Remove nodes, and Save. The network diagram includes nodes such as daidzin, nitroglycerin, acetate, pyridoxal 5'-p., isoproterenol, putrescine, spermidine, DFMO, MAP3K5, TXNIP, TXNRD1, TXN, H2O2, TP53, CASP3, ODC1, zinc, ethanol, CAT+, XRC1, XRC5, PCNA, PARP1, ABT-888, 4-methylpyrazo., CYP2E1, CYP2B6, ADH1A, ADH7, ADH1B, and ALDH2. The text "This is the actions view. Modes of action are shown in different colors." is displayed below the network diagram, along with a note "(requires Flash player 10 or better)".

Your Input:

Програми для побудови моделей (деякі):

- **PySB** (*Python framework for Systems Biology modeling*)
[Lopez, C. F., Muhlich, J. L., Bachman, J. A. & Sorger, P. K. [Programming biological models in Python using PySB](#). *Mol Syst Biol* 9, (2013). doi:10.1038/msb.2013.1]
- **StochSS** (A Cloud Computing Framework for Modeling and Simulation of Stochastic Biochemical Systems)
[<http://www.stochss.org/>]
- **PhysioDesigner** (An open platform for multilevel modeling) [<http://physiodesigner.org/>]
- **CellDesigner 4.4** [<http://systems-biology.org/software/celldesigner/celldesigner-44-20140712.html>]

PySB

```
from pysb import *
from pysb.integrate import odesolve
from pylab import linspace, plot, xlabel, ylabel, show

# A simple model with a reversible binding rule

Model()

# Declare the monomers
Monomer('L', ['s'])
Monomer('R', ['s'])

# Declare the parameters
Parameter('L_0', 100)
Parameter('R_0', 200)
Parameter('kf', 1e-3)
Parameter('kr', 1e-3)

# Declare the initial conditions
Initial(L(s=None), L_0)
Initial(R(s=None), R_0)

# Declare the binding rule
Rule('L_binds_R', L(s=None) + R(s=None) <> L(s=1) % R(s=1), kf, kr)

# Observe the complex
Observable('LR', L(s=1) % R(s=1))

if __name__ == '__main__':
    # Simulate the model through 40 seconds
    time = linspace(0, 40, 100)
    print "Simulating..."
    x = odesolve(model, time)
    # Plot the trajectory of LR
    plot(time, x['LR'])
    xlabel('Time (seconds)')
    ylabel('Amount of LR')
    show()
```


CellDesigner 4.4

CellDesigner

File Edit Component View Database Layout Simulation Plugin Window SBW Preference Help

Apoptosis signaling pathway

Model

- Compartment
- Species
- Reactions

Layer

- base

Grid Snap OFF

| Species | Proteins | Genes | RNAs | asRNAs | Reactions | Compartments | Parameters | Functions | UnitDefinitions | Rules | Events | SpeciesTypes | CompartmentTypes | InitialAssignments | Constraints |
|---------|----------|-------|------|--------|-----------|--------------|------------|-----------|-----------------|-------|--------|--------------|------------------|--------------------|-------------|
| PROTEIN | s1 | TNFR1 | | | c4 | transme... | | | Amount | 0.0 | | false | false | false | |
| PROTEIN | s4 | TNF | | | default | inside | | | Amount | 0.0 | | false | false | false | |
| PROTEIN | s7 | TRADD | | | c4 | inside | | | Amount | 0.0 | | false | false | false | |
| PROTEIN | s9 | RIP | | | c4 | inside | | | Amount | 0.0 | | false | false | false | |
| PROTEIN | s10 | RAIDD | | | c4 | inside | | | Amount | 0.0 | | false | false | false | |
| PROTEIN | s24 | SODD | | | c4 | inside | | | Amount | 0.0 | | false | false | false | |
| PROTEIN | s35 | Bak | | | c2 | transme... | | | Amount | 0.0 | | false | false | false | |

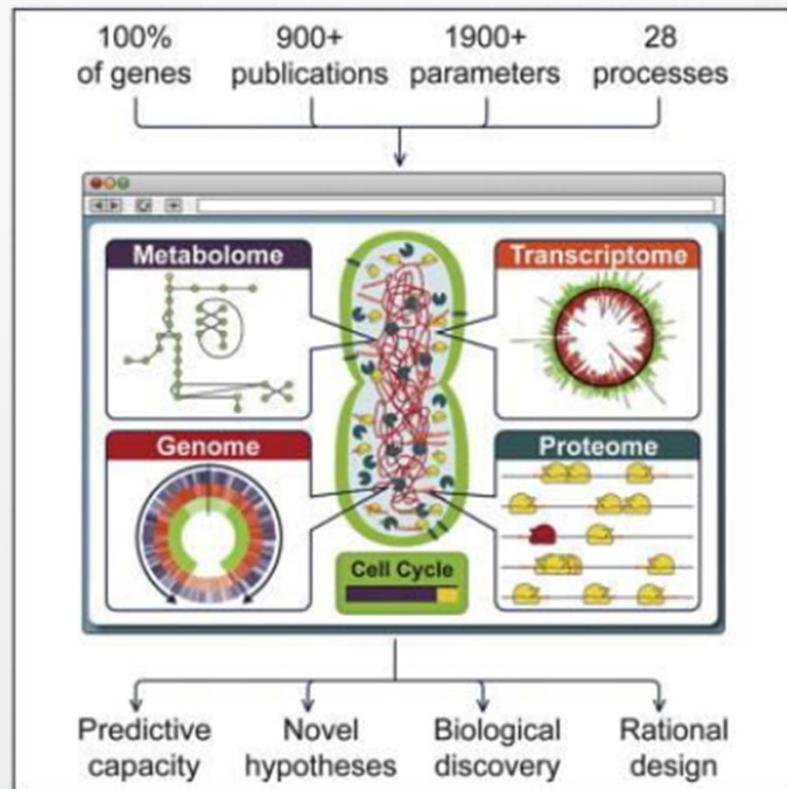
NOTE MIRIAM

Edit Notes Edit Protein Notes

Перша модель живої клітини:

Mycoplasma genitalium

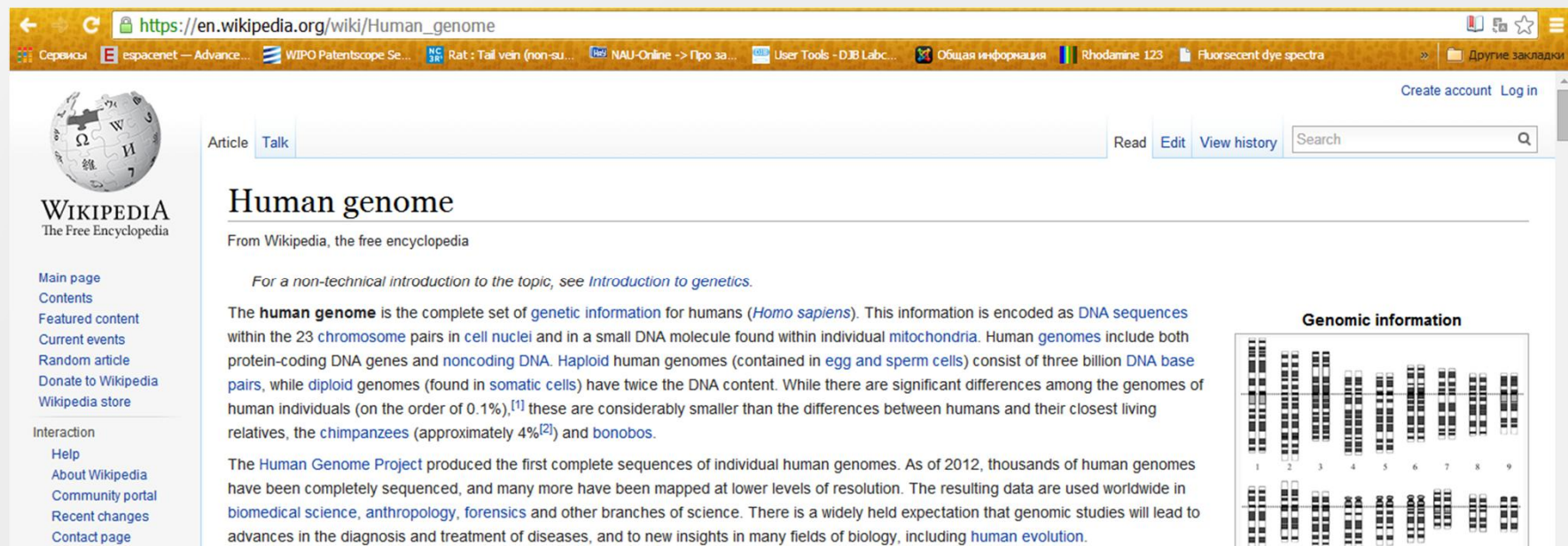
525 генів



Модель клітини людини, чи є надія?

Геном людини містить близько **20000-25000!** генів кодуючих білок, а альтернативний сплайсинг в середньому дає **6,3** варіантів мРНК.

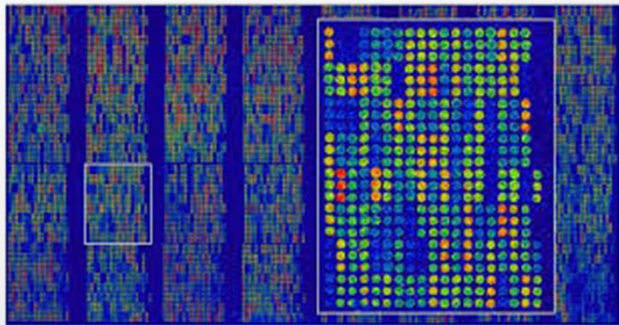
Також ідентифіковано 11224 псевдогенів, 863 з яких транскрибуються і асоціюються з хроматином.



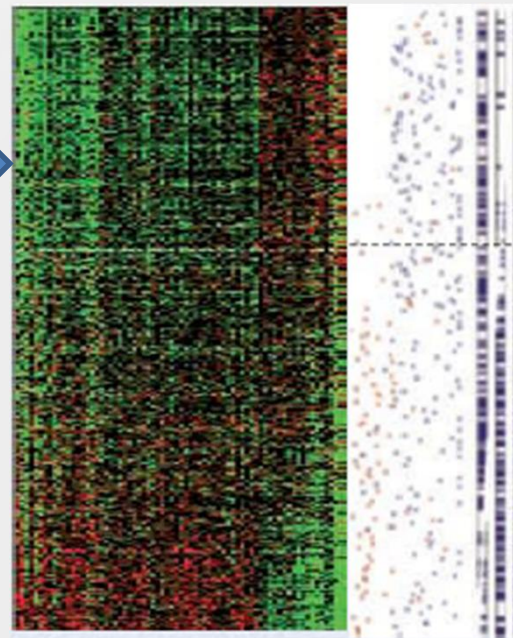
The screenshot shows the Wikipedia article for 'Human genome'. The browser address bar displays 'https://en.wikipedia.org/wiki/Human_genome'. The article title is 'Human genome' with a subtitle 'From Wikipedia, the free encyclopedia'. The main text explains that the human genome is the complete set of genetic information for humans (Homo sapiens), encoded as DNA sequences within 23 chromosome pairs in cell nuclei and in a small DNA molecule in mitochondria. It notes that haploid genomes consist of three billion DNA base pairs, while diploid genomes have twice the DNA content. A sidebar on the right titled 'Genomic information' shows a karyotype of human chromosomes. The left sidebar contains navigation links like 'Main page', 'Contents', and 'Help'.

Транскриптоміка в медицині:

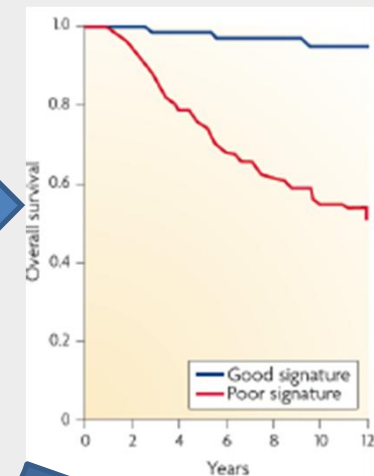
Отримання великого об'єму молекулярних даних шляхом гібридизації зразків РНК хворих на мікрочипі

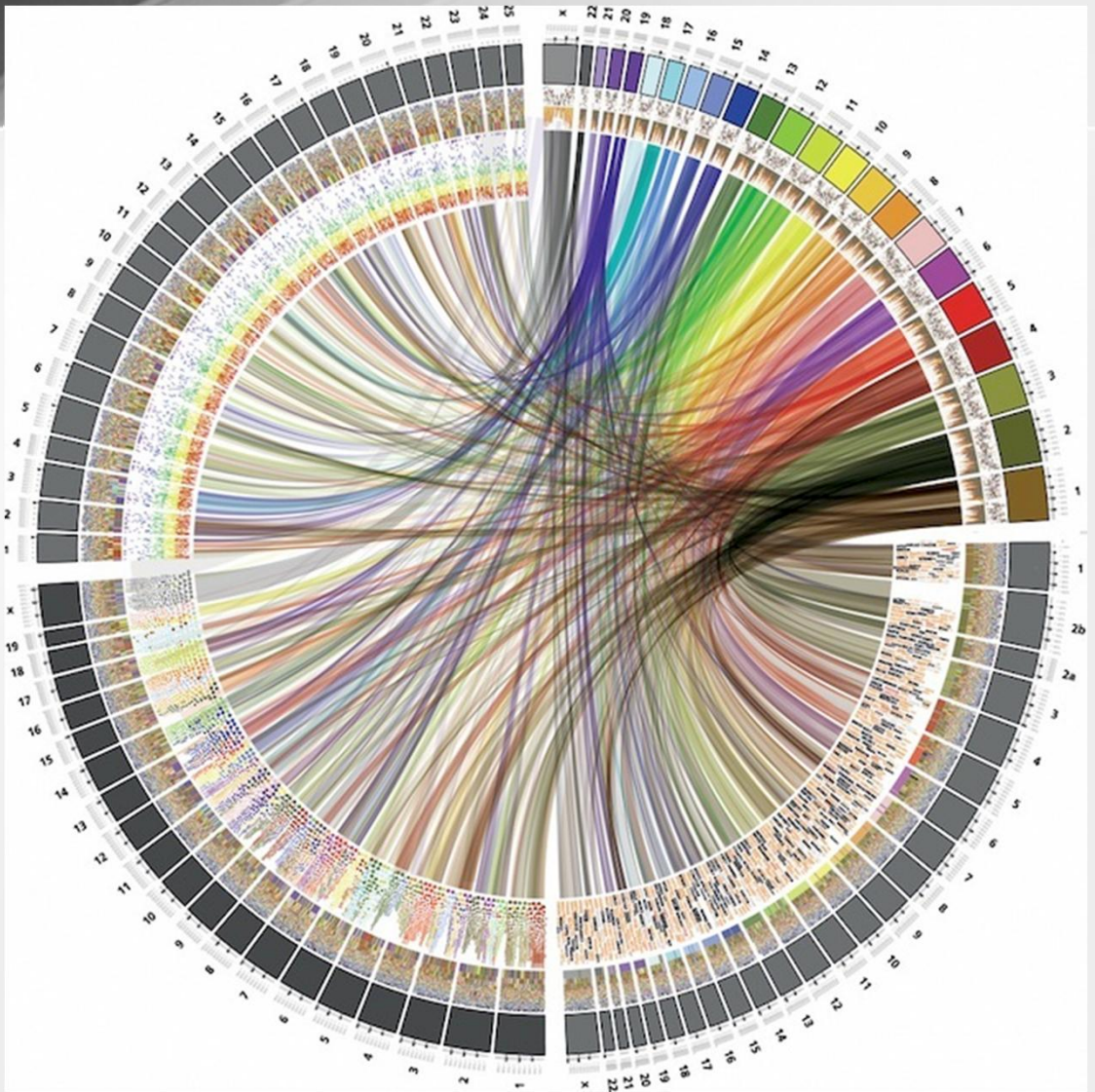


Обробка даних та побудова моделі хвороби



Клінічно важливе рішення





ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!