



Л е к ц и я № 10

Системная биология

Разработал профессор П. М. Васильев
Кафедра фармакологии и биоинформатики

Для студентов, обучающихся по направлению 06.03.01 «Биология»
профили Биохимия, Генетика
при изучении дисциплины «Биоинформатика»

П л а н л е к ц и и

- **Системная биология**
- **Общая теория систем**
- **Редукционизм, холизм**
- **Свойства сложных биологических систем**
- **Биологические сети, их виды**
- **Структуризация биологических сетей**
- **Генные сети**

Системная биология

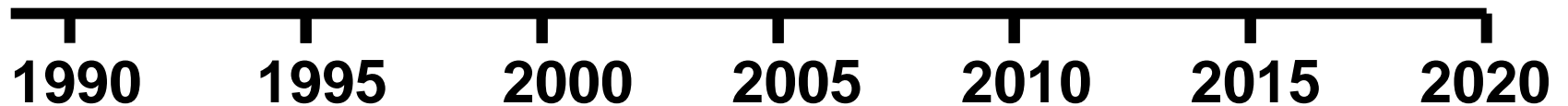
**Междисциплинарная отрасль
науки, возникшая на стыке
биологии, биоинформатики и
общей теории систем,
ориентированная на изучение
СЛОЖНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ЖИВЫХ
СИСТЕМАХ**

Ожидаемая динамика развития

Геномика

Протеомика

Системная биология





Walter Zieglgänsberger

врач, фармаколог, физиолог
нейрофармакология, нейробиология
Университет Людвиг-Максимилиана,
Мюнхен



Thomas Rudolf Tölle

врач, невролог, психиатр, психолог
нейрофизиология, нейробиология
Мюнхенский технический университет

Zieglgänsberger W., Tölle T.R. The pharmacology of pain signaling. // Curr. Opin. Neurobiol. – 1993; 3(4): 611-8.

Общая теория систем



Karl Ludwig von Bertalanffy

биолог

Vom Sinn und der Einheit der Wissenschaften
(Разум и единство науки), 1947



Александр Александрович Богданов

врач, экономист, философ, политический деятель

Тектология – Всеобщая организационная
наука, 1922

Общая теория систем



Jan Christiaan Smuts

государственный и военный деятель,
премьер-министр Южно-Африканского Союза,
философ

Holism and Evolution, 1926



Петр Кузьмич Анохин

физиолог, академик АМН СССР и АН СССР

Теория функциональной системы как
предпосылка к построению физиологической
кибернетики, 1962

Системная биология

- Использует новую парадигму естествознания:
холизм вместо редукционизма.
- Рассматривает эмерджентные свойства биологических систем, которые невозможно объяснить только как сумму свойств компонентов системы.
- Учитывает:
 - многокомпонентность систем;
 - наличие прямых и обратных связей;
 - разнородность экспериментальных данных.

Редукционизм

Методологический принцип, согласно которому сложные явления могут быть полностью объяснены с помощью законов, свойственных явлениям более простым

Редукция

Сведение сложного к более простому, доступному для анализа или решения

Принципы редукционизма

Онтологический

Целое есть сумма составляющих его частей,
т.е. специфика целого складывается из свойств
фиксированного набора некоторых первичных
элементов

Гносеологический

Познание частей целого предшествует познанию
целого

Анализ

Расчленение (мысленное или реальное) объекта на
элементы

**Редукционистская парадигма
оперирует с аддитивными
(суммативными) системами**

**«Звуки умертвив, музыку я разъял,
как труп.**

**Поверил я алгеброй гармонию»
(А. Пушкин, Моцарт и Сальери)**

Холизм

**Позиция в философии и науке по
проблеме соотношения части и
целого, исходящая из качественного
своеобразия и приоритета целого
по отношению к его частям**

Принципы холизма

Онтологический

Целое всегда есть нечто большее, чем простая сумма его частей

Гносеологический

Познание целого предшествует познанию его частей

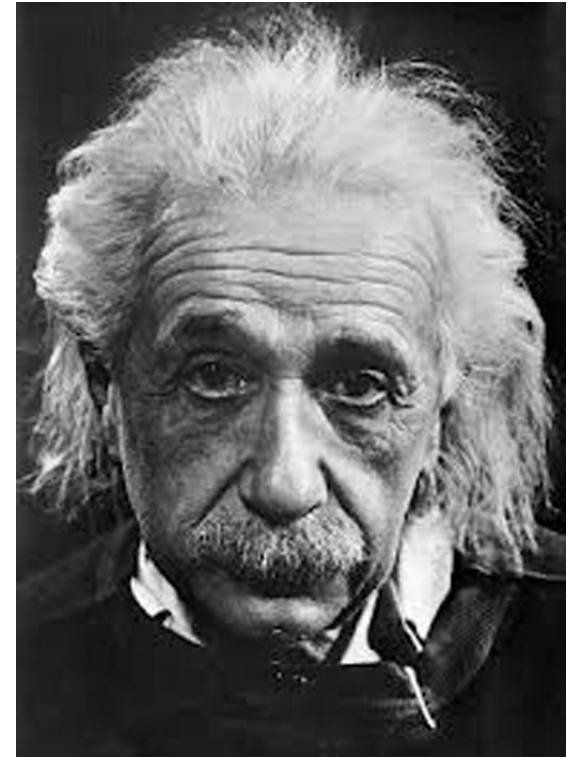
Синтез

Соединение (мысленное или реальное) различных элементов объекта в единое целое (систему)

**Холистическая парадигма
оперирует с эмерджентными
(целостными) системами**

**«Только целое имеет смысл»
(Г. Гегель)**

**«В грядущем тысячелетии
холизм, – раньше или позже,
– станет главной концепцией
естествознания»
(А. Эйнштейн)**



Две комплементарных парадигмы познания

Редукционизм — Холизм

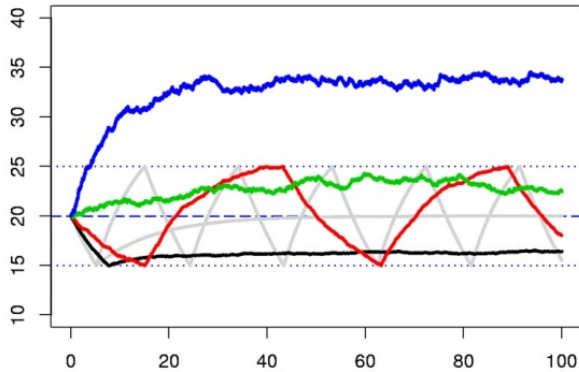
Анализ — Синтез

- Холизм используется при воссоздании целостной картины объекта или явления – особенно в функциональном отношении.
В любой системе, даже аддитивной, имеет место взаимодействие между элементами – в противном случае они не были бы системами.
- Редукционизм позволяет решать задачи структурного плана и находить связи высших уровней с низшими. Внутрисистемными взаимодействиями можно пренебрегать, например, в силу их незначительности – либо по ряду других причин, оговариваемых в рассматриваемой задаче.

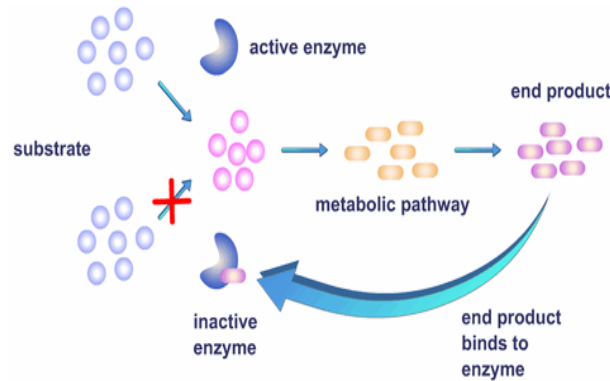
Что изучает системная биология

- **Различные классы, типы и виды сложных биологических систем.**
- **Основные принципы и закономерности их поведения (например, принцип узкого места).**
- **Процессы функционирования и развития сложных биологических систем:**
 - **равновесие;**
 - **эволюция;**
 - **адаптация;**
 - **сверхмедленные процессы;**
 - **переходные процессы.**

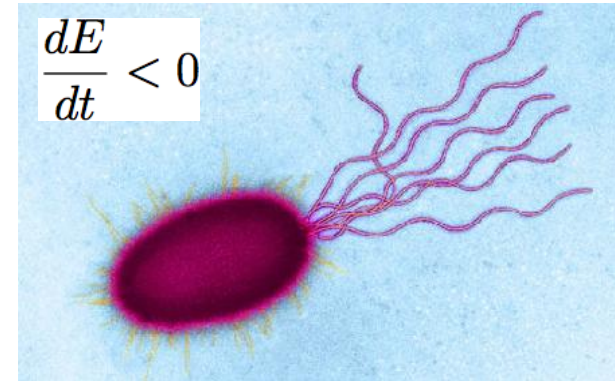
Особенности сложных биологических систем



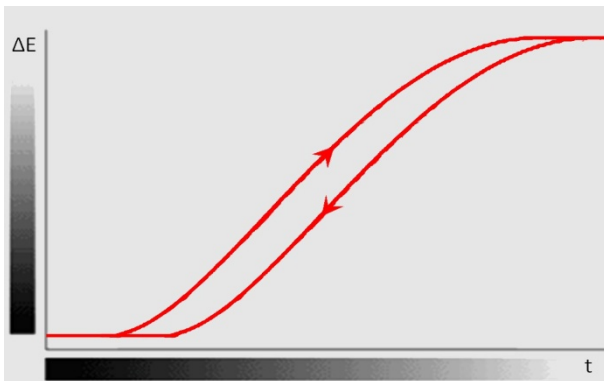
Являются принципиально нелинейными



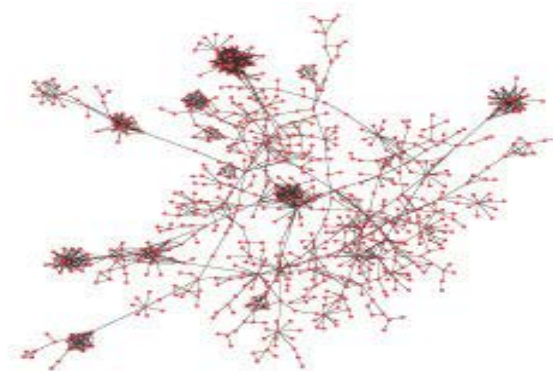
Могут иметь петли обратной связи



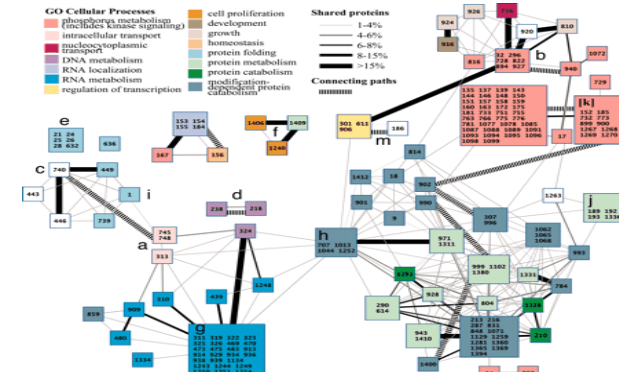
Это открытые системы: они рассеивают энергию



Могут иметь память



Не всегда имеют четкие границы

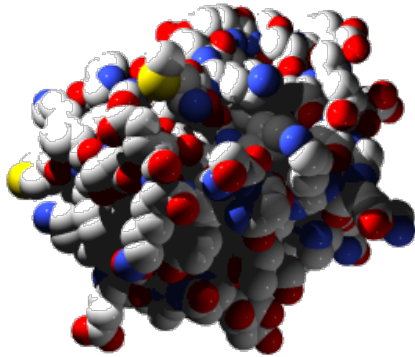


Могут быть вложенными: модули также являются сложными системами

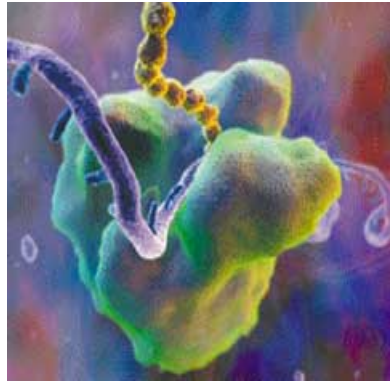
Иерархия биологических систем



Гетерогенность биологических систем



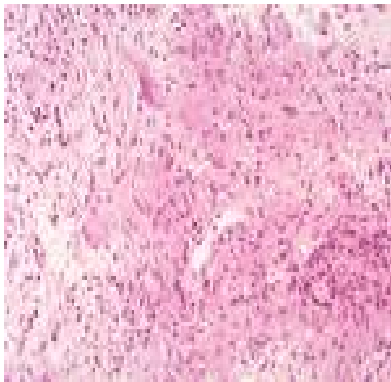
Атомы
0.1 – 1.0 нм
0.1 – 10 нс



Молекулы
1.0 – 10 нм
10 нс – 10 мс



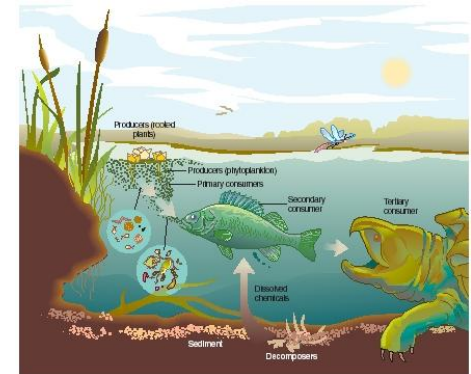
Клетки
10 – 100 нм
10 мс – 1000 с



Ткани
1 мм – 1 м
1 с – 1 час



Организмы
1 см – 4 м
1 час – 100 лет



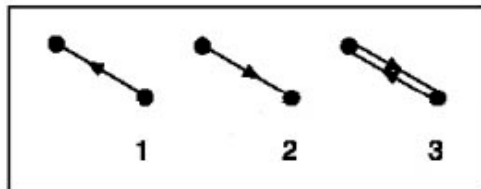
Экосистемы
1 км – 1000 км
1 год – 1000 лет

Биологические сети

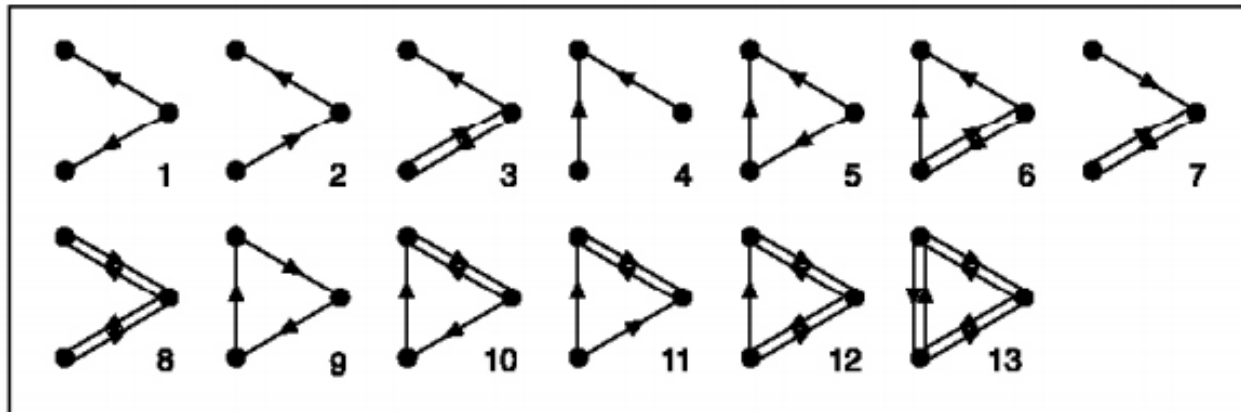
Основной способ представления — граф

Число возможных подграфов

2 узла



3 узла



4 узла

199 подграфов

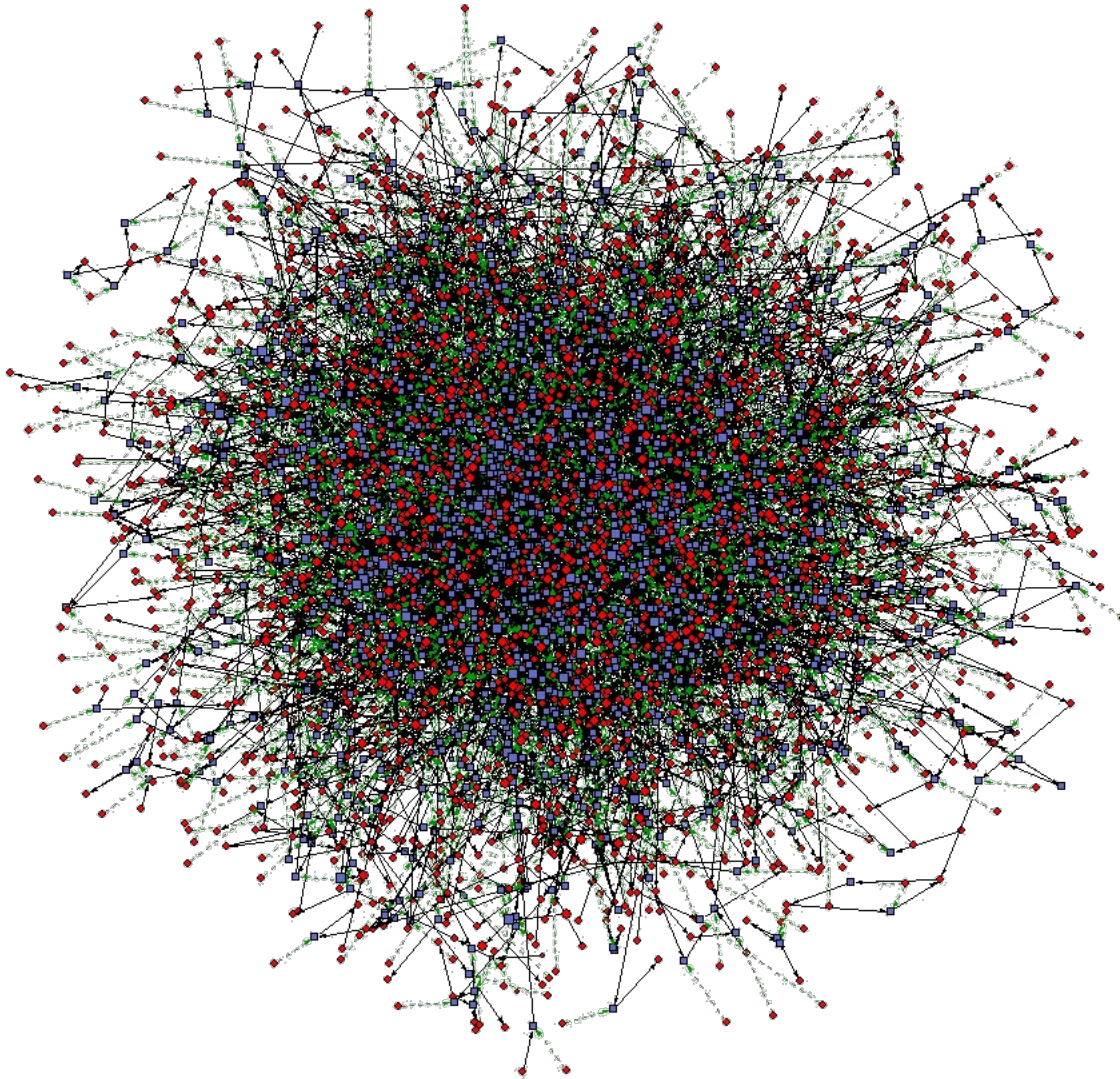
5 узлов

9 364 подграфа

6 узлов

1 530 843 подграфа

Автоматически сгенерированная модель метаболической сети E. coli



4036 субстратов

3973 реакций

Как построить биологическую сеть

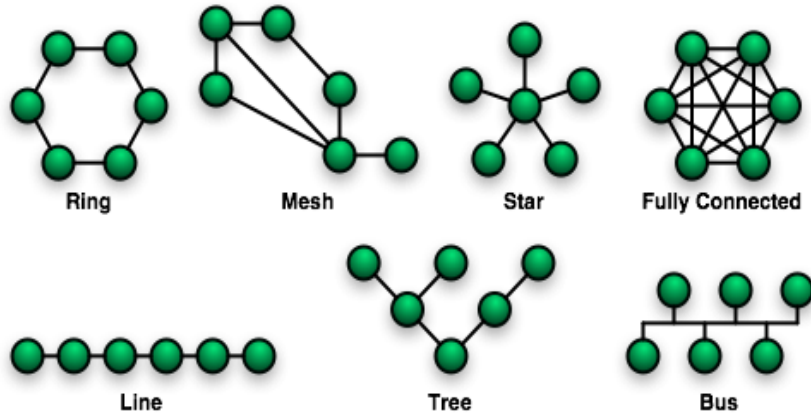
- 1. Составление списка биологических компонентов, участвующих в моделируемом процессе.**
- 2. Изучение взаимодействия этих компонентов и построение связей.**
- 3. Математическое описание реконструированной сети и исследование ее свойств.**
- 4. Использование модели для анализа, прогнозирования и интерпретации.**

Методы построения биологических сетей

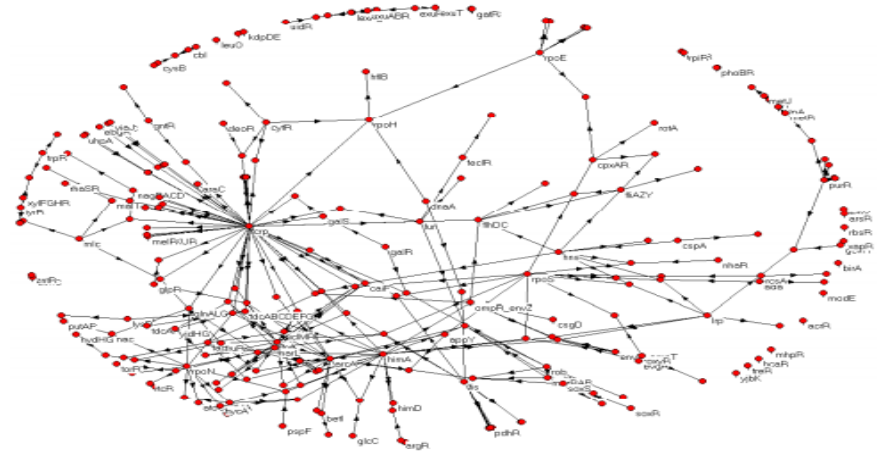
- Теория графов
- Корреляционный анализ
- Искусственные нейросети
- Дифференциальные уравнения
- π -исчисление
- Анализ баланса потоков
- Булевские сети
- Сети Петри
- Клеточные автоматы
- Электрические сети
- Кластерный анализ
- Байесовская классификация
- Метод ближайших соседей
- Метод опорных векторов

Методы структуризации биологических сетей

Использование общих топологий

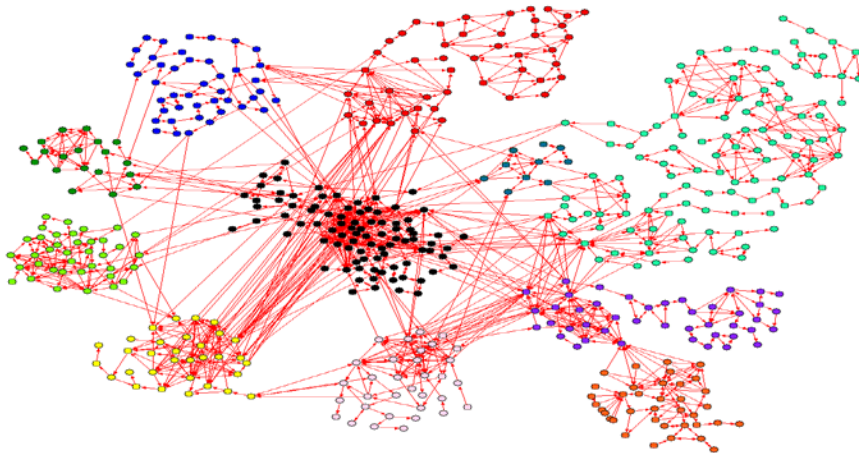


Вычисление мотивов



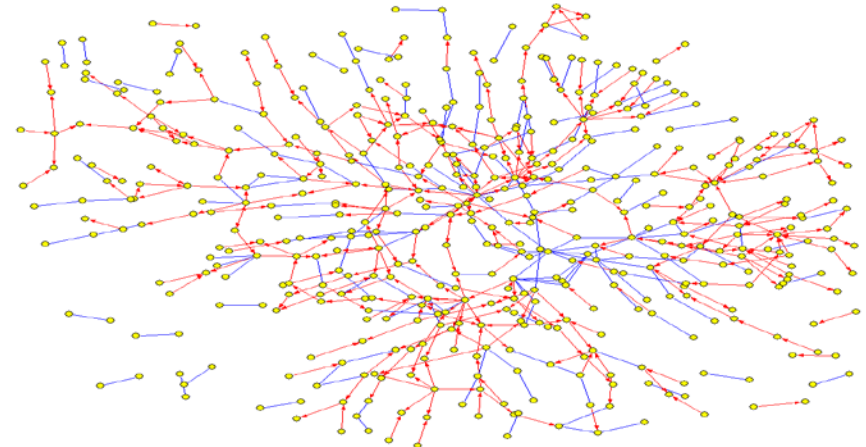
Сеть мотивов *E. coli*

Выявление «коров»



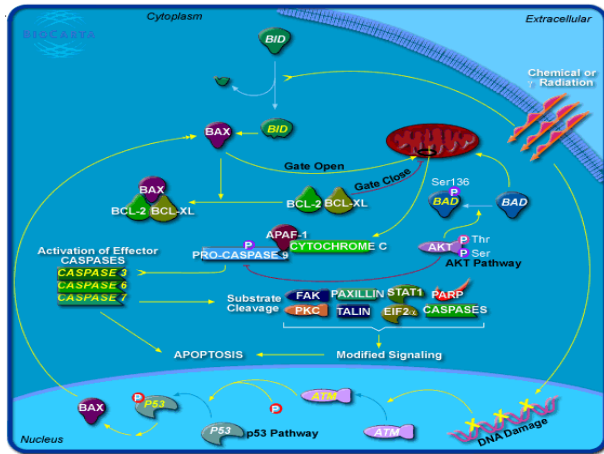
Модульные сети

Нахождение биологически значимых путей

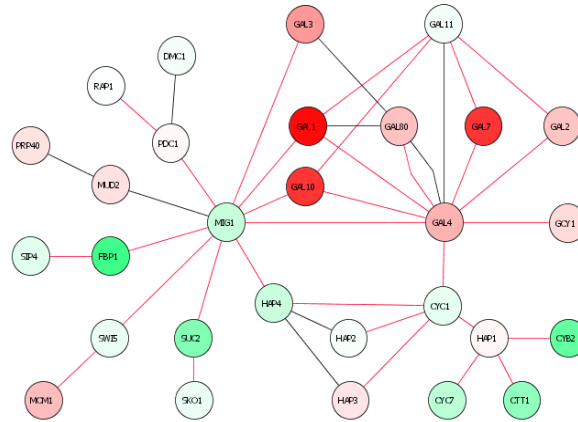


Метаболическая сеть *S. pneumoniae*

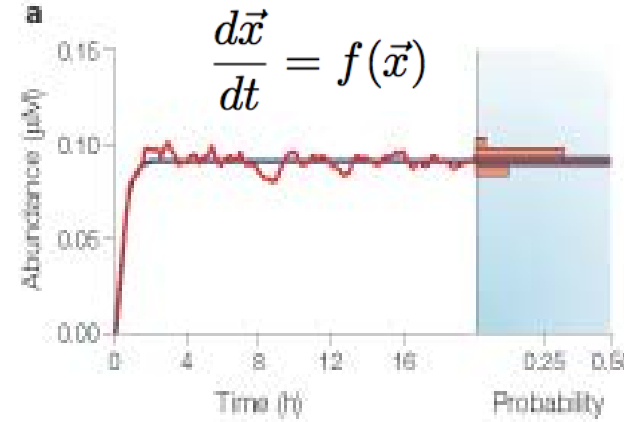
Виды биологических сетей



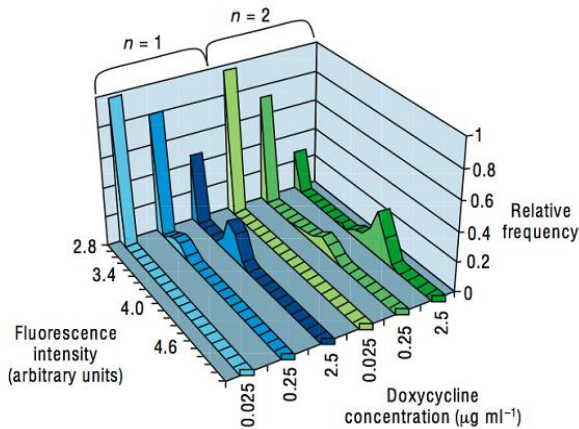
**Неформальные
Апоптоз**



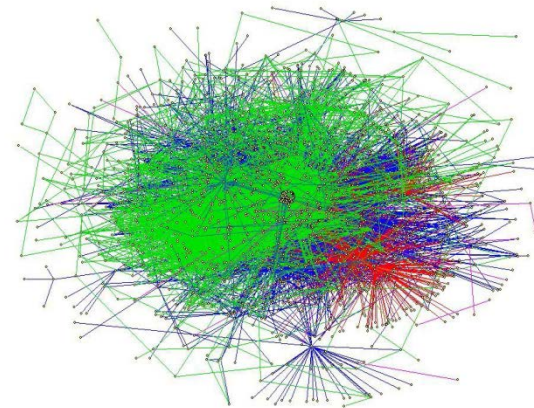
**Статические
Интерактомные сети**



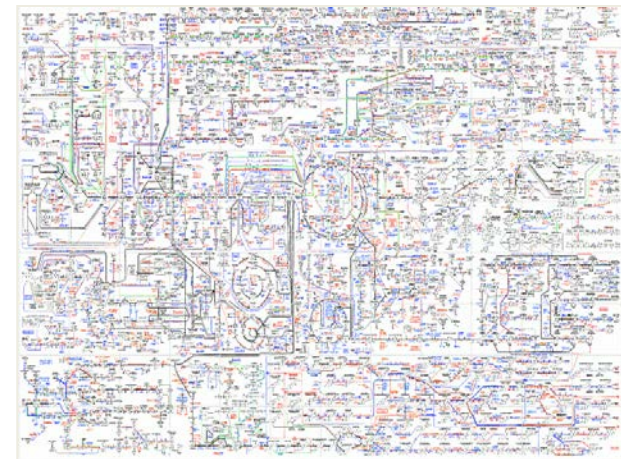
**Детерминистские
Бактериальный хемотаксис**



**Стохастические
Реакции единичных клеток**



**Динамические
Интегральные сети**



**Смешанные
Комплексные сети**

Виды биологических сетей

- **Генные регуляторные – узлы гены или белки**
 - Контроль экспрессии генов
 - Поддержание клетки в стационарном состоянии или перевод ее в другое стационарное состояние
- **Метаболические – узлы ферменты и субстраты**
 - Продукция веществ
- **Передачи сигналов – узлы белки или электроны**
 - Передача и преобразование информации
- **Белок-белковых взаимодействий – узлы белки**
 - Регуляция функции белков
- **Интегральные**
 - Объединяют несколько вышеперечисленных сетей
- **Прочие – узлы определяются спецификой сети**
 - Коэкспрессии генов
 - «Болезнь – гены»
 - Биомисней лекарств
- **Комплексные – узлы определяются спецификой сети**
 - Соотношения сложных систем

Генная сеть – центральный объект системной биологии

Генная сеть

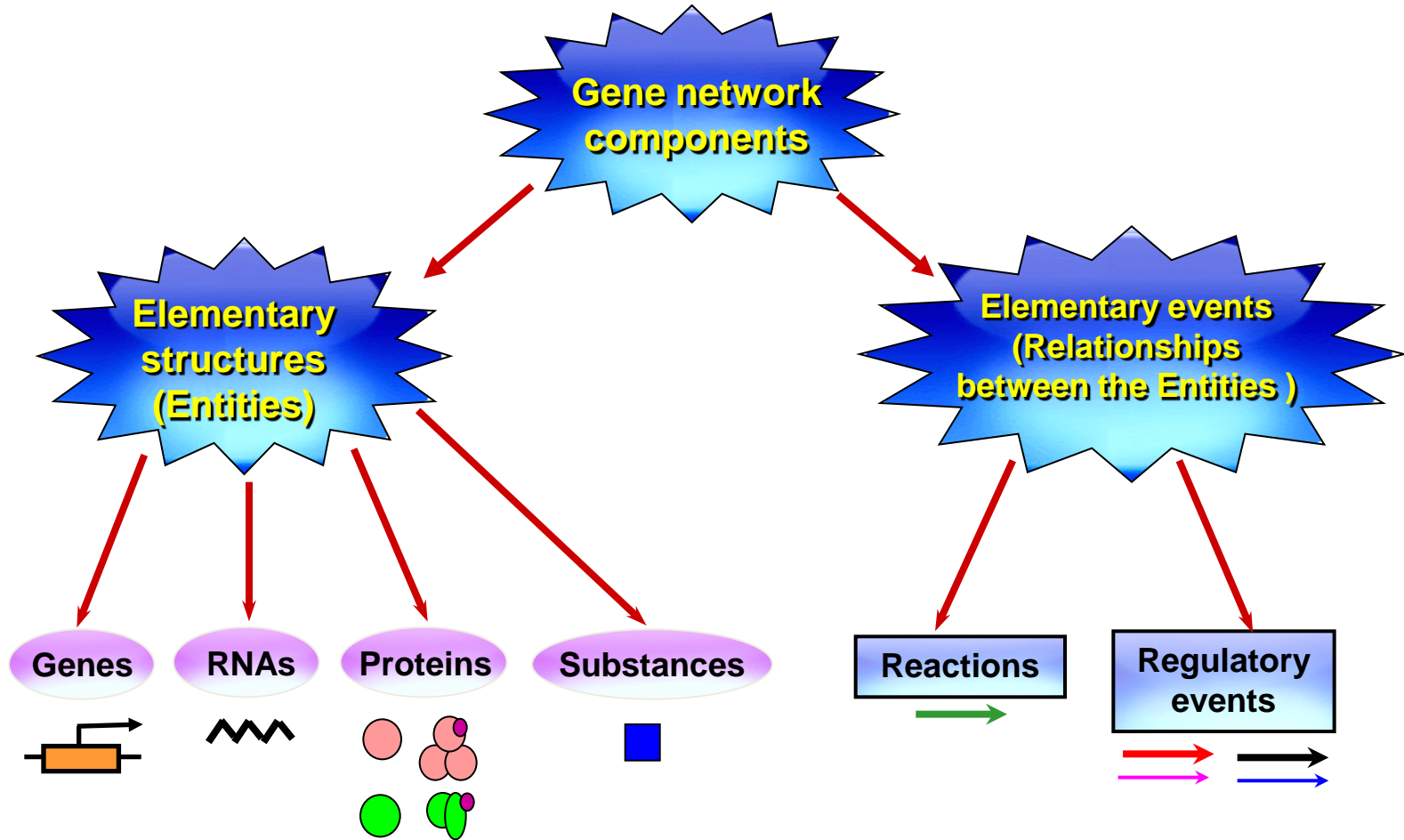
Группа координировано функционирующих генов, обеспечивающих формирование определенного фенотипического признака организма (молекулярного, биохимического, физиологического, морфологического, поведенческого и т. д.)

Обязательные компоненты генной сети

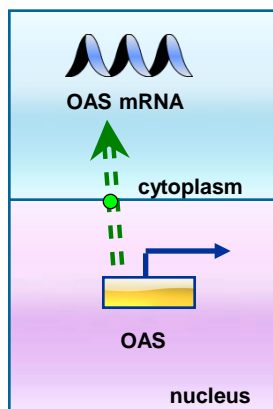
Гены, кодируемые ими РНК и белки, метаболиты, пути передачи сигналов, метаболические пути, регуляторные контуры с положительными и отрицательными обратными СВЯЗЯМИ

Компьютерная реконструкция генных сетей

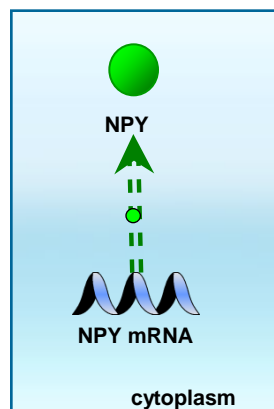
Иерархия классов



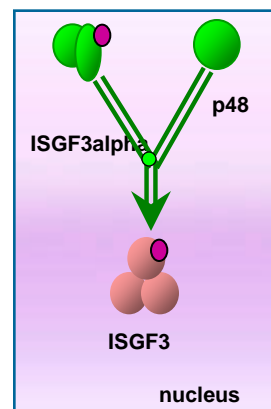
Элементарные структуры и события, значимые для функционирования генных сетей



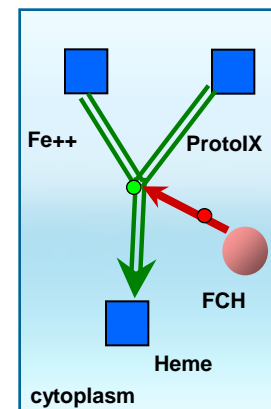
Транскрипция



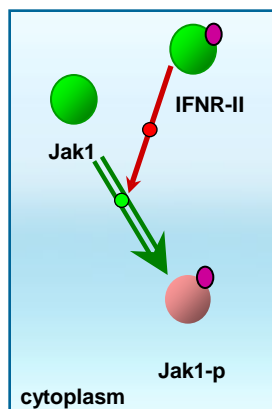
Трансляция



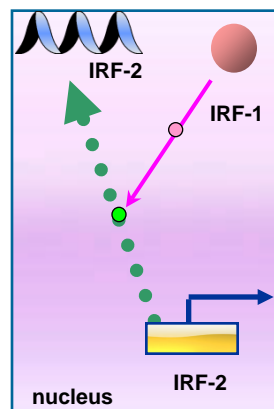
Мультимеризация



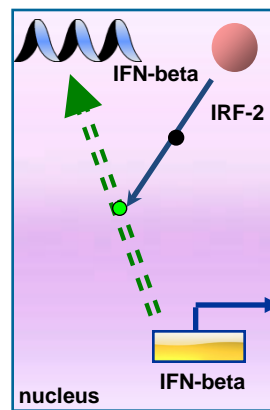
Энзиматический синтез



Фосфорилирование

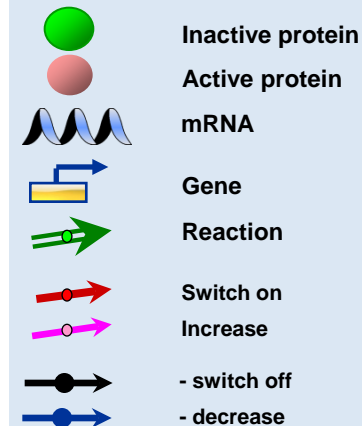


Активация транскрипции

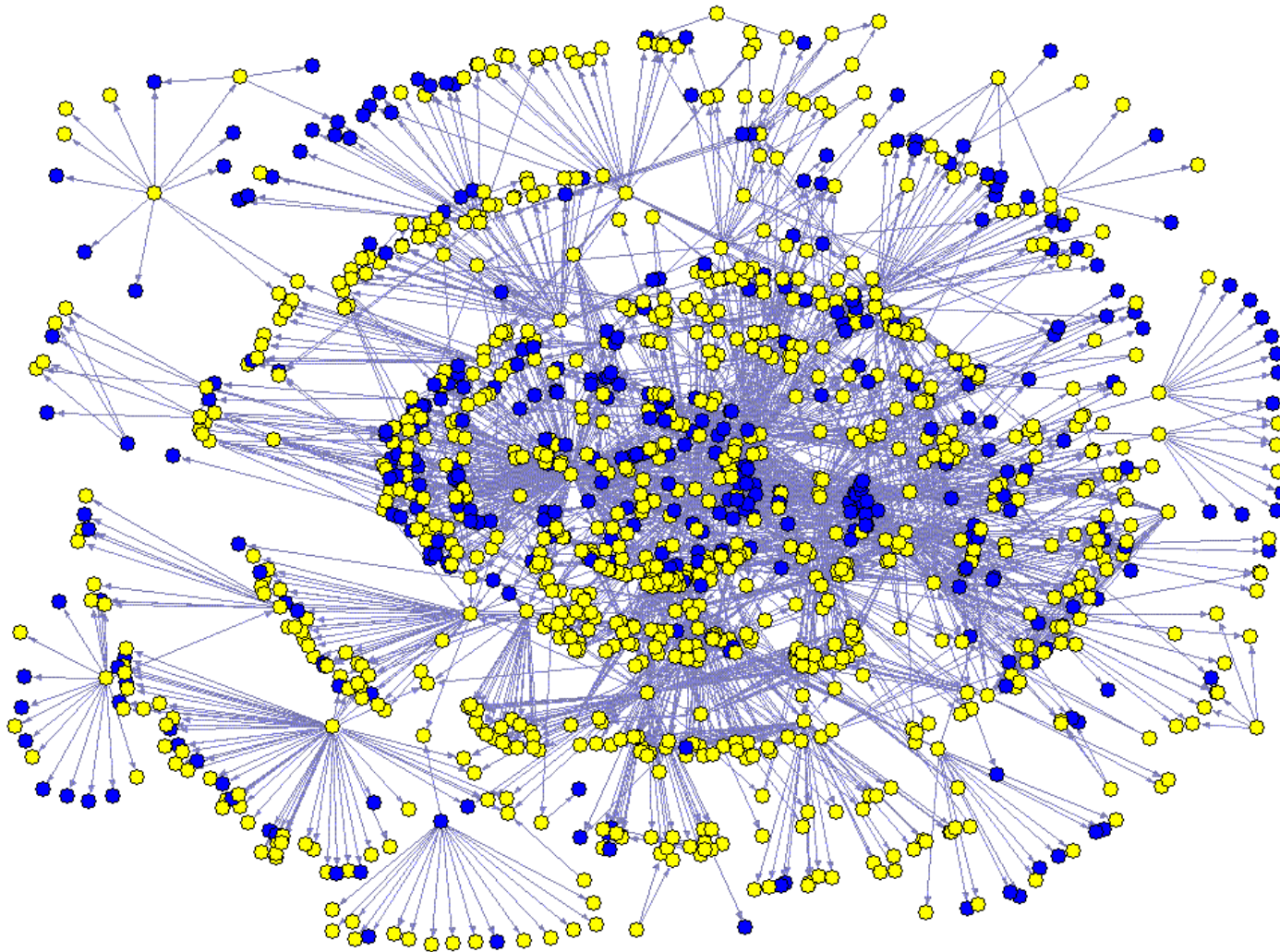


Подавление транскрипции

Объекты:

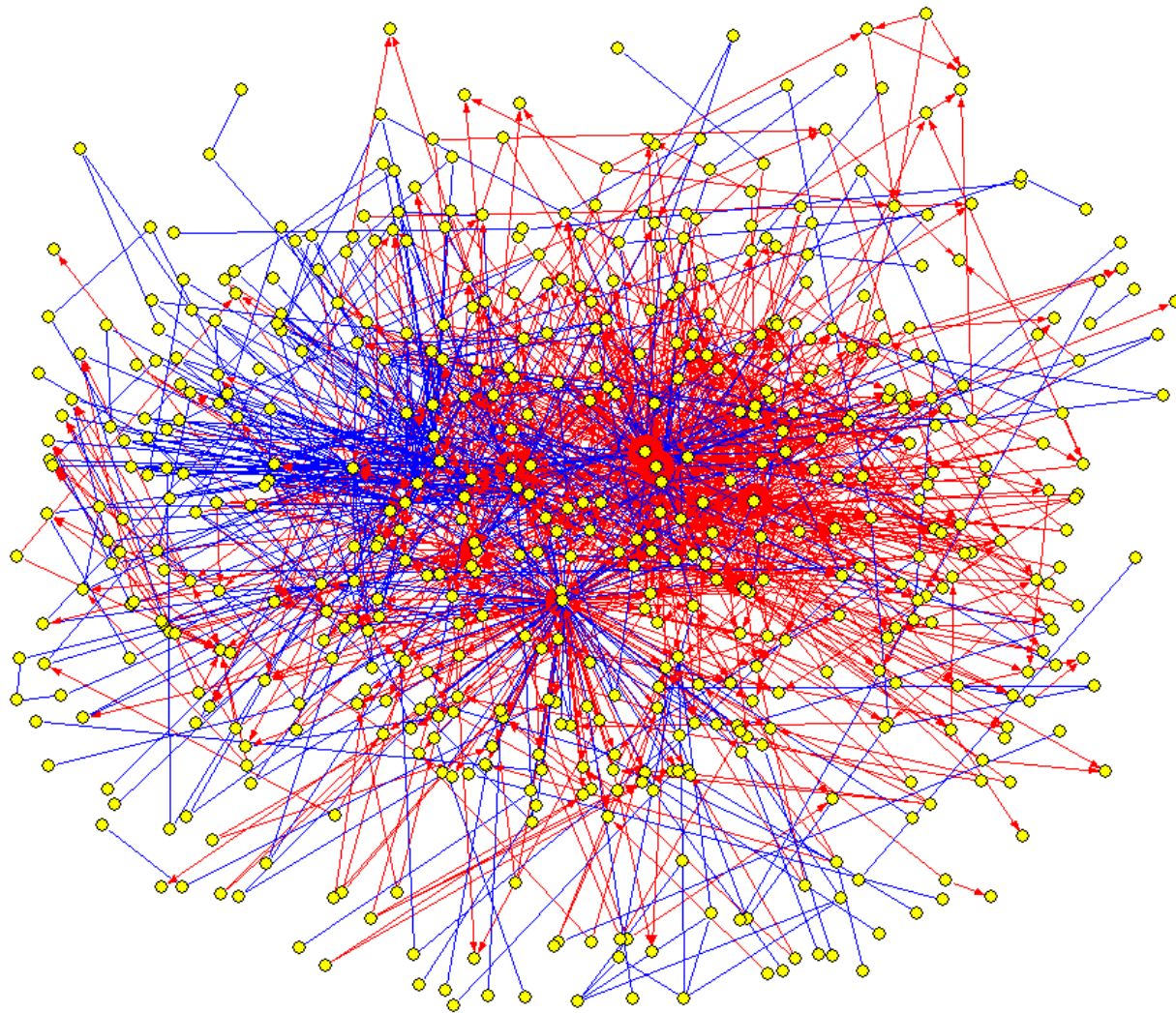


Генная регуляторная сеть *E. coli*



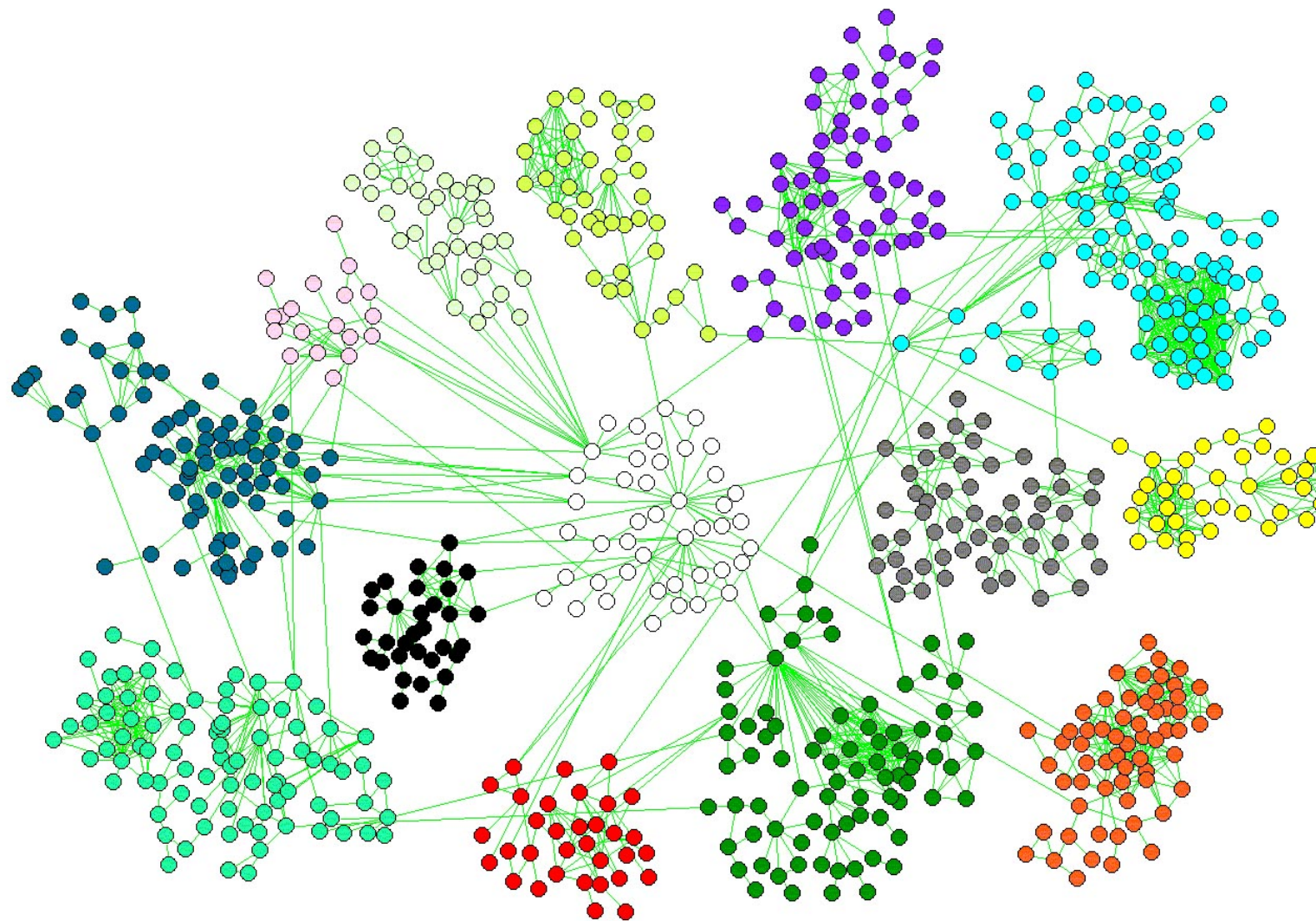
1278 генов, 2724 взаимодействий

Метаболическая сеть *S. pneumoniae*

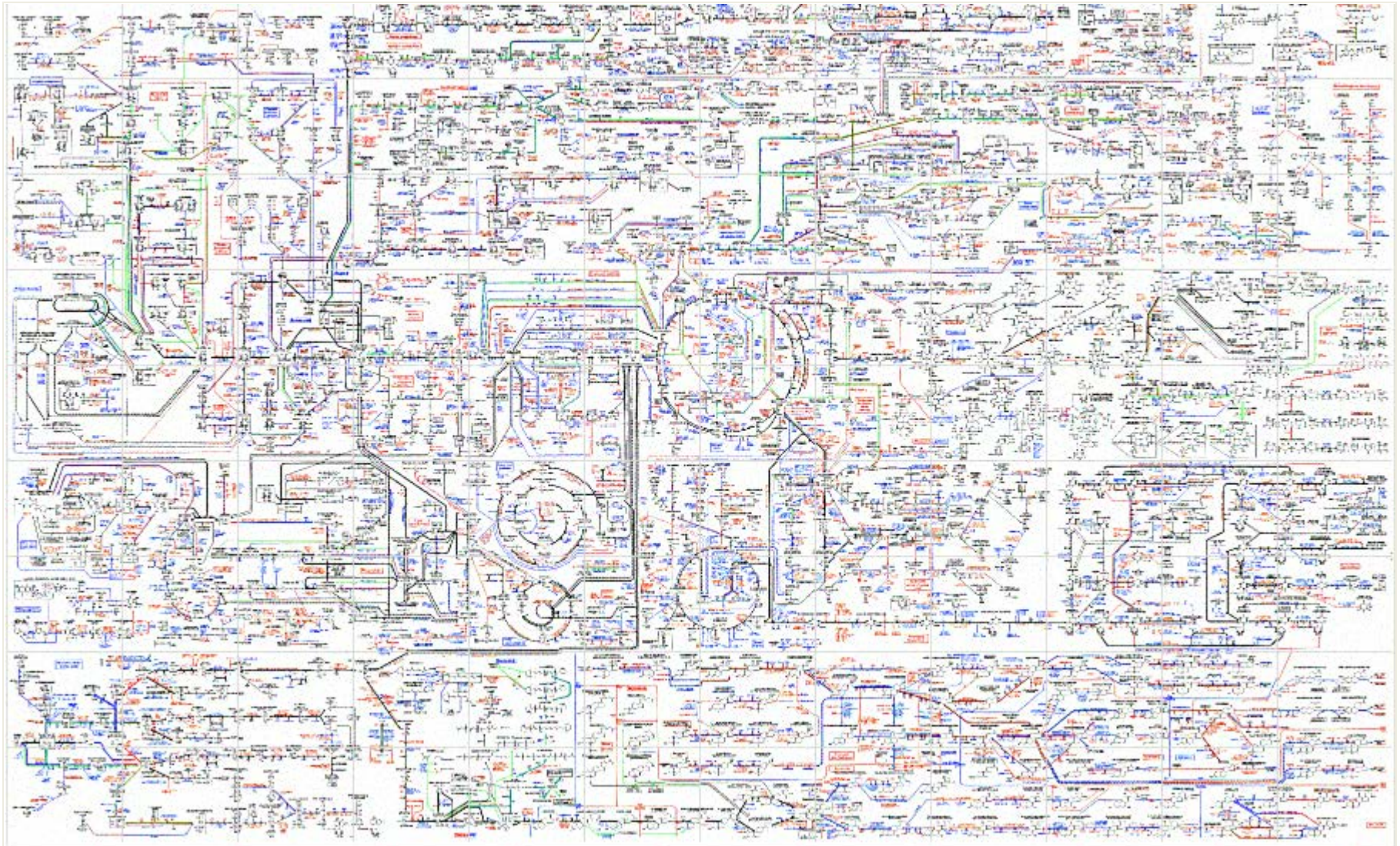


616 реакций

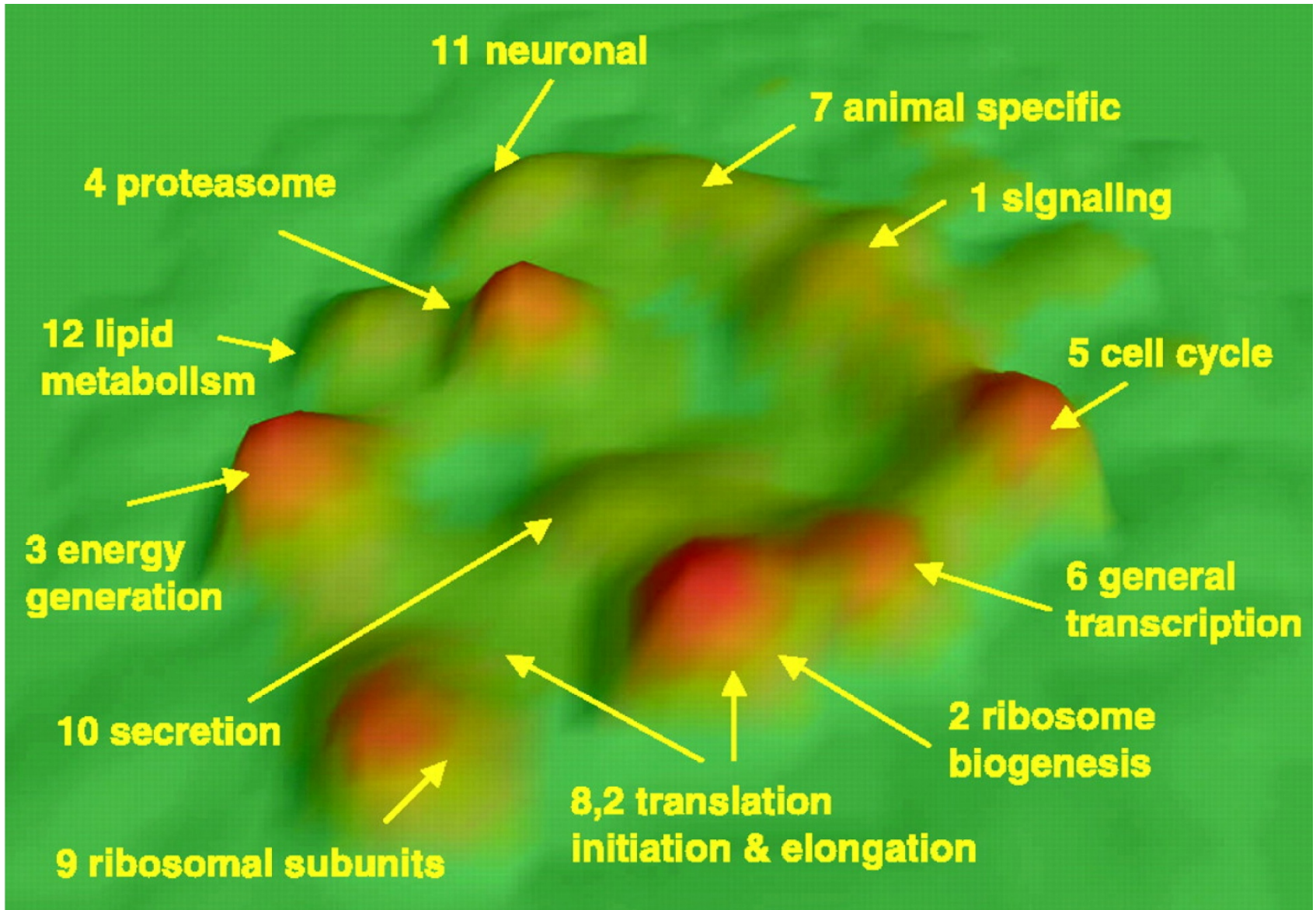
Сеть белок-белковых взаимодействий дрожжей



Интегральная метаболическая и генная регуляторная сеть человека



Сеть коэкспрессии генов человека



Визуализация сложных сетей

Cytoscape Search... Go

Home Introduction Download Apps Documentation Community Report a Bug Getting Help

Network Data Integration, Analysis, and Visualization in a Box

Cytoscape is an [open source](#) software platform for visualizing complex networks and integrating these with any type of attribute data. A lot of [Apps](#) are available for various kinds of problem domains, including bioinformatics, social network analysis, and semantic web.

[Download Cytoscape](#)

[Welcome Letter](#)

[Release Notes](#)

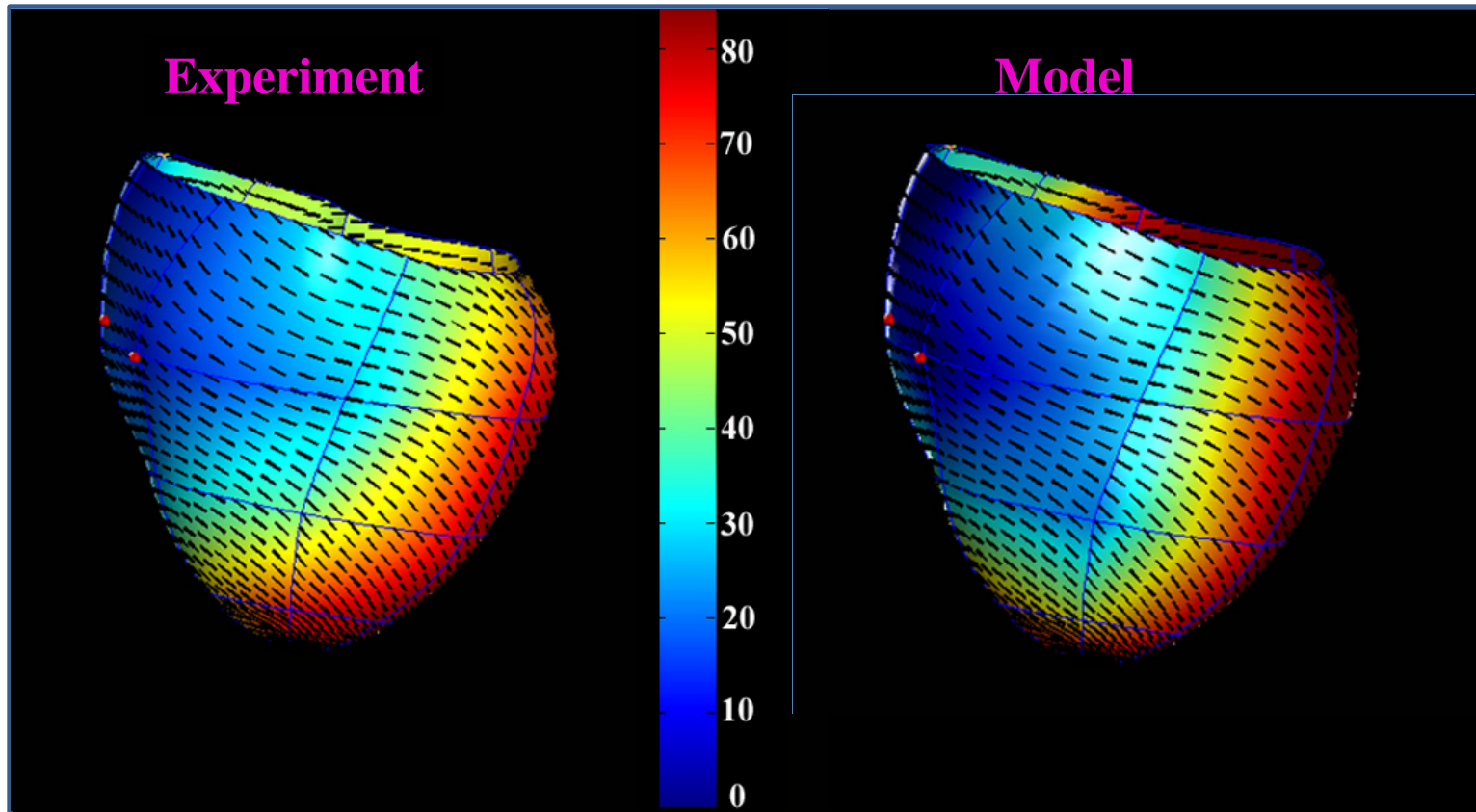
[Sample Visualizations](#)

Learning Cytoscape

[Introduction to Cytoscape](#) [Tutorial for 3.x](#) [Tutorial for 2.x](#) [Developers Tutorial](#)

www.cytoscape.org

Системная модель сердца



Системная модель микро-взаимодействий ионных каналов кардиомиоцитов

Диффузный тензор митральной недостаточности

Геометрическая модель сердца и ориентации волокон

To be continued ...

