



**Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра медицинской и фармацевтической информатики**

Моделирование биологических и фармацевтических объектов и процессов на основе компьютерных технологий

© Рыжов Алексей Анатольевич

2016



Моделирование и формализация

Основные определения:

- **Модель** – некоторое упрощенное подобие реального объекта, который отражает существенные особенности (свойства) изучаемого реального объекта, явления или процесса
- **Моделирование** – метод познания, состоящий в создании и исследовании моделей. Т.е. исследование объектов путем построения и изучения моделей
- **Формализация** – процесс построения информационных моделей с помощью формальных языков
- **Объект** – некоторая часть окружающего мира, рассматриваемого человеком как единое целое. Каждый объект имеет имя и обладает параметрами
- **Параметр** – признак или величина, характеризующая какое-либо свойство объекта и принимаемая различные значения



Моделирование в фармации

В фармации при исследованиях применяются следующие классы методов: моделирования, теоретического анализа, скринингового исследования, а также методы других медико-биологических дисциплин (биохимические, морфологические, биофизические, статистические и др.). Все названные классы методов позволяют получить объективную информацию об фармакологии лекарственных средств, патогенезе и проявлениях болезней и патологических процессов у каждого конкретного пациента, а также в условиях эксперимента.

Результаты этих разработок учитывают и используют при решении актуальных фундаментальных и прикладных проблем фармации и биологии.

Стремительное развитие современных информационных технологий стимулировало широкое использование моделирования в фармации.



Этапы моделирования

Этапы моделирования:

1. Постановка задачи: описание задачи, цель моделирования, формализация задачи
2. Разработка модели: информационная модель, компьютерная модель
3. Компьютерный эксперимент – план эксперимента, проведение исследования
4. Анализ результатов моделирования



Модель (от лат. *modulus* – мера, образец).

Модель – это искусственно созданный человеком объект любой природы, который воссоздает и имитирует основные свойства исследуемого объекта с целью их изучения и исследования.

Метод исследования “оригинала” с помощью подобной или аналогичной системы называется моделированием



Объект моделирования

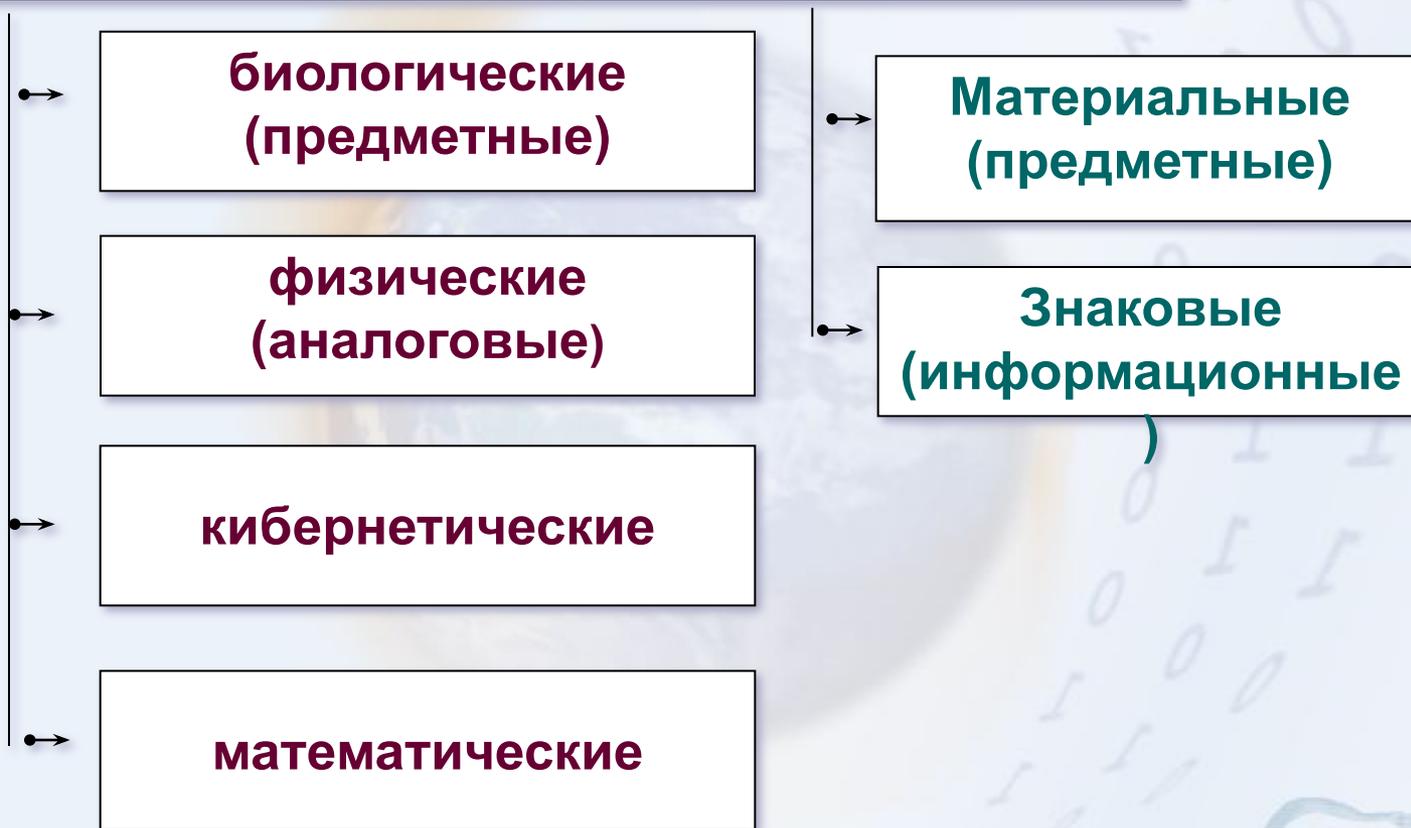
Один и тот же объект может иметь множество моделей:

Объект "ЧЕЛОВЕК" его модели:

- 1) химия - БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ
- 2) анатомия - СКЕЛЕТ, СТРОЕНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ
- 3) физика - МАТЕРИАЛЬНАЯ ТОЧКА



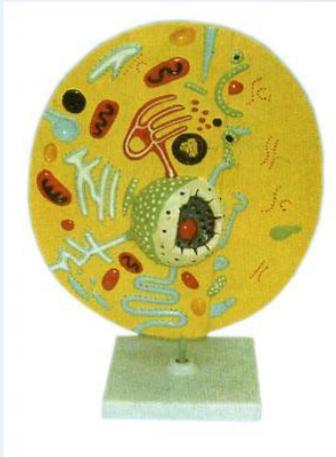
Виды моделей



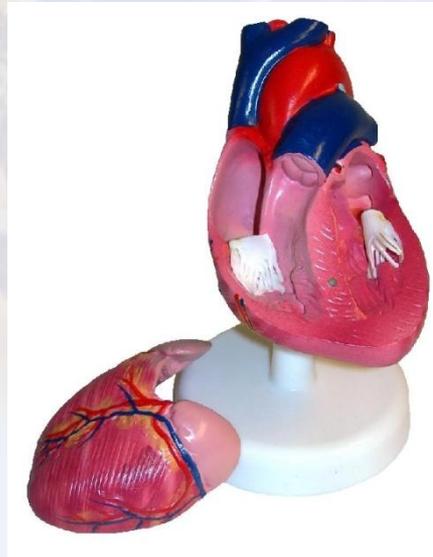
Биологические модели

Предназначены для изучения общих биологических закономерностей, действия различных препаратов, методов лечения.

Например:



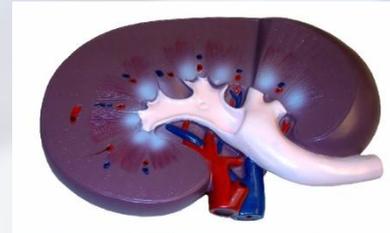
Модель клетки



Модель сердца



Модель уха



Модель почки

Виды моделей

Физические модели

Физические модели - физические системы или **устройства**, обладающие аналогичной с моделирующим объектом поведением. Физическая модель **может быть реализована в виде некоторого механического устройства** или в **виде электрической цепи**.

К физическим моделям относятся технические устройства, заменяющие органы и системы живого организма. Это аппараты искусственного дыхания, моделирующие легкие, аппараты искусственного кровообращения (модель сердца) и др.



Аппарат искусственной вентиляции легких

Кибернетические модели

Кибернетические модели - это разные устройства, чаще электронные, с помощью которых **моделируются информационные процессы в живом организме.**

Виды моделей



Математические модели

Математическая модель - это совокупность формул и уравнений, которые описывают свойства исследуемого объекта и позволяют установить количественные соотношения между ними.

Математическая **модель изменения давления** в аорте со временем:

$$P = P_0 e^{-\frac{t}{xk}}$$



Этапы математического

моделирования:

I этап - создание математической модели в виде системы формул и уравнений на основе результатов экспериментальных исследований процессов, протекающих в системе;

II этап - проверка и корректировка модели, предусматривающая определение числовых значений коэффициентов и начальных условий, решение системы уравнений и сравнение полученных результатов с данными эксперимента, выявление соответствия или несоответствия исследуемого объекта и модели, определение условий применимости модели;

III этап – исследование математической модели и ее **использование** в практических целях для получения новой информации об исследуемом объекте.



Фармако-кинетическая модель

Эта модель описывает изменение с течением времени распределения введенных в организм препаратов.

Терапевтический эффект зависит от концентрации C препарата в организме (в больном органе) и времени t , пока он находится в нужной концентрации.

Задачей фармаколога является выбор:

- дозы;
- пути введения;
- периодичности введения с целью обеспечения необходимой для достижения терапевтического эффекта концентрации при минимальном побочном действии



Фармако-кинетическая модель

Из физиологии известно, что концентрация препарата в орган-мишени может зависеть от ряда процессов:

- 1) всасывания препарата в кровеносное русло;
- 2) транспортировки препарата из крови в орган;
- 3) транспортировки препарата из органа в кровь;
- 4) выведение препарата из крови почками или печенью.



Блок – схема процесса



Системный анализ как методология моделирования

Теория систем – междисциплинарная область, изучающая отношения внутри систем, а также систем между собой.

Система (от греческого «совмещать») – совокупность элементов, порождающих целое.



Типы систем: Открытые системы

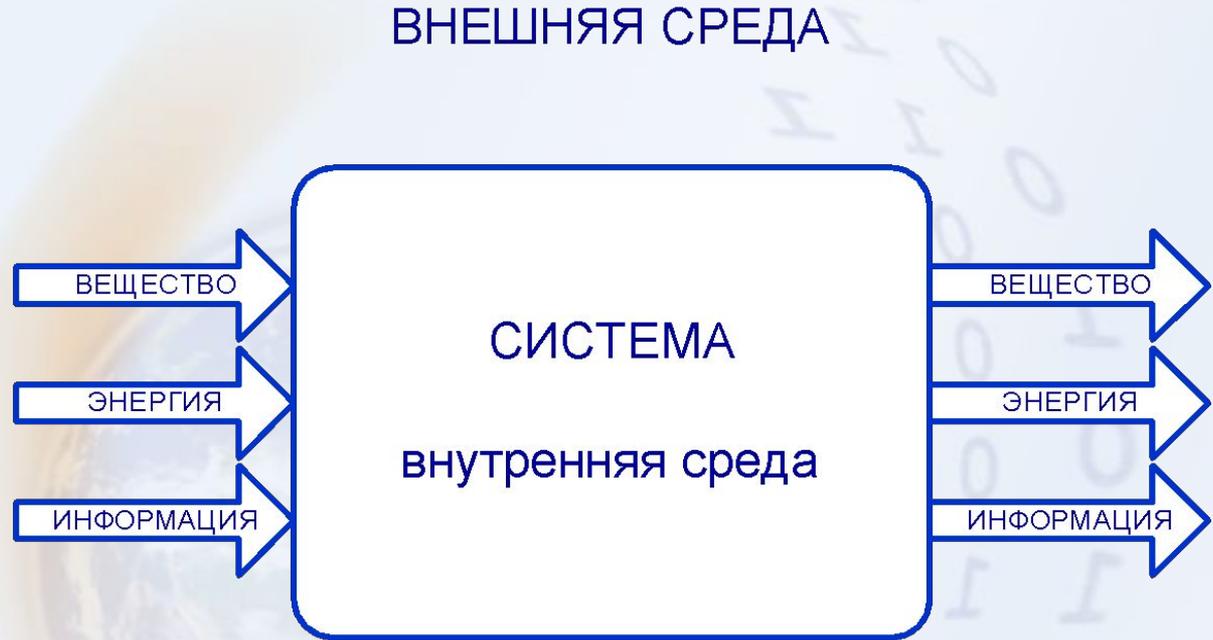


«Черный ящик» – кибернетическая модель используемая для исследования функций системы независимо от ее структуры, когда неизвестен полностью закон функционирования системы.



Системный анализ

Обобщенное представление системы



ВНЕШНЯЯ СРЕДА

Система — объединение множества, взаимно связанных элементов, представляющее часть системы более высокого порядка. Эти элементы сами являются системами более низкого порядка.

Существуют, по меньшей мере четыре свойства, которыми должен обладать объект, чтобы можно было его считать системой:

- **целостность и членимость**
- **связи**
- **организация**
- **интегративные качества**



Обобщенная модель системы



Системный анализ

Основные определения

Элемент — часть системы, обладающая относительной самостоятельностью как подсистема. Они могут быть однородными и неоднородными.

Свойства системы — имманентно присущие системе отношения (связи) между ее элементами, обуславливающие ее отличие от других систем.

Структура системы — множество существенных свойств системы. Структура определяет состояние и поведение системы.

Состояние системы — проявление структуры, присущей системе на данный момент времени.

Поведение системы — множество ее состояний за определенный период времени.

Внешняя среда системы — множество элементов с их существенными свойствами, которые не входят в данную изучаемую систему, но их изменение может вызвать изменение в ее состоянии. Вместе с исходной системой среда образует надсистему (макросистему).



CASE-технология

анализа предметной области

CASE-технология представляет собой методологию проектирования ИС, а также набор инструментальных средств, позволяющих в наглядной форме моделировать предметную область, анализировать эту модель на всех этапах разработки и сопровождения ИС и разрабатывать приложения в соответствии с информационными потребностями пользователей.

Большинство существующих CASE-средств основано на методологиях системного или объектно-ориентированного анализа и проектирования, использующих спецификации в виде диаграмм или текстов для описания внешних требований, связей между моделями системы, динамики поведения системы и архитектуры программных средств.

Структурный подход к проектированию ИС

Сущность структурного подхода к разработке ИС заключается в ее декомпозиции (разбиении) на автоматизируемые функции: система разбивается на функциональные подсистемы, которые в свою очередь делятся на подфункции, подразделяемые на задачи и так далее. Процесс разбиения продолжается вплоть до конкретных процедур.



Все наиболее распространенные методологии структурного подхода базируются на ряде общих принципов.

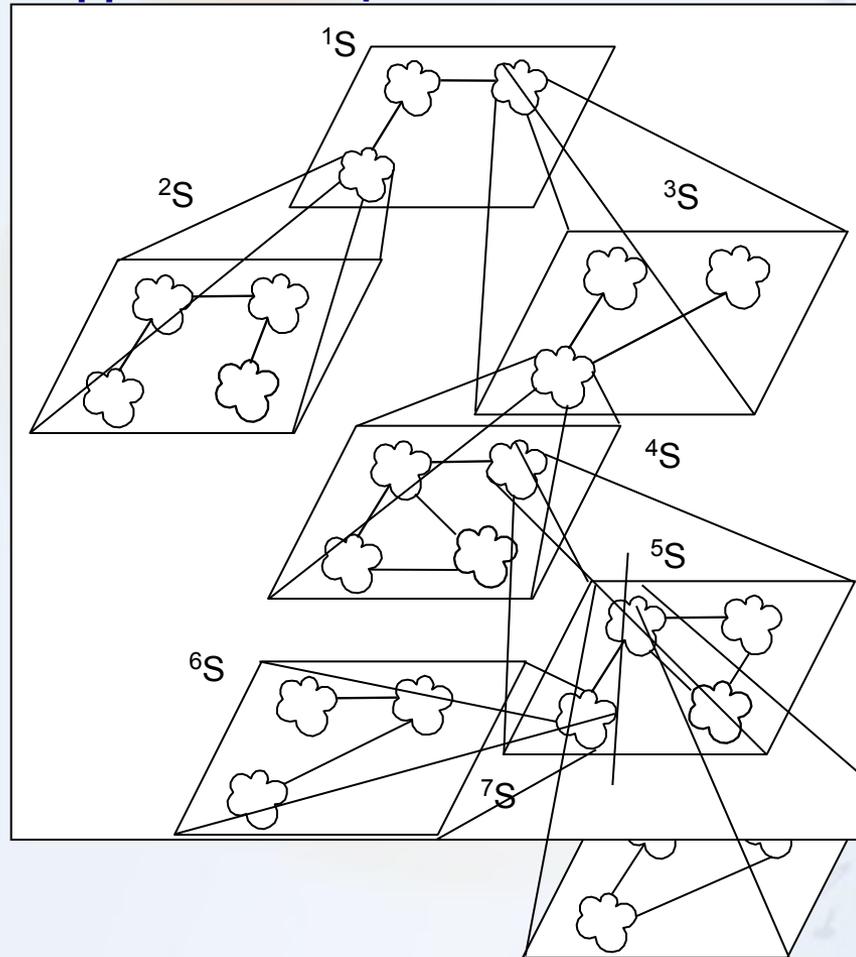
В качестве двух базовых принципов используются следующие:

- *принцип "разделяй и властвуй" - принцип решения сложных проблем путем их разбиения на множество меньших независимых задач, легких для понимания и решения;*
- *принцип иерархического упорядочивания - принцип организации составных частей проблемы в иерархические древовидные структуры с добавлением новых деталей на каждом уровне.*



Послойная декомпозиция системы

Декомпозиция системы



В структурном анализе используются в основном две группы средств, иллюстрирующих функции, выполняемые системой и отношения между данными. Каждой группе средств соответствуют определенные виды моделей (диаграмм), наиболее распространенными среди которых являются следующие:

- **SADT** (Structured Analysis and Design Technique) модели и соответствующие функциональные диаграммы;
- **DFD** (Data Flow Diagrams) диаграммы потоков данных;
- **ERD** (Entity-Relationship Diagrams) диаграммы "сущность-связь".

Одной из наиболее важных особенностей методологии SADT является постепенное введение все больших уровней детализации по мере создания диаграмм, отображающих модель



SADT: Structured Analysis and Design Technique

Методология структурного анализа и проектирования

Системное проектирование - это дисциплина, определяющая подсистемы, компоненты и способы их соединения, задающая ограничения, при которых система должна функционировать, выбирающая наиболее эффективное сочетание людей, машин и программного обеспечения для реализации системы. **SADT** - одна из самых известных и широко используемых систем проектирования.



IDEF0 - методология функционального моделирования

С помощью наглядного графического языка IDEF0, изучаемая система предстает перед разработчиками и аналитиками в виде набора взаимосвязанных функций (функциональных блоков - в терминах IDEF0). Как правило, моделирование средствами IDEF0 является первым этапом изучения любой системы



SADT: Методология структурного анализа и проектирования

Модель отвечает на вопросы

SADT-модель дает полное, точное и адекватное описание системы, имеющее конкретное назначение. Это назначение, называемое целью модели, вытекает из формального определения модели в SADT:

M есть модель системы ***S***, если ***M*** может быть использована для получения ответов на вопросы относительно ***S*** с точностью ***A***.

Таким образом, целью модели является получение ответов на некоторую совокупность вопросов. Эта концепция SADT закладывает основы практического моделирования.



SADT: Методология структурного анализа и проектирования

Модель, как иерархия диаграмм

SADT-модель объединяет и организует диаграммы в иерархические структуры. Вершина этой древовидной структуры представляет собой самое общее описание системы, а ее основание состоит из наиболее детализированных описаний.



IDEFO: методология функционального моделирования

Графический язык IDEFO

В основе методологии лежат четыре основных понятия:

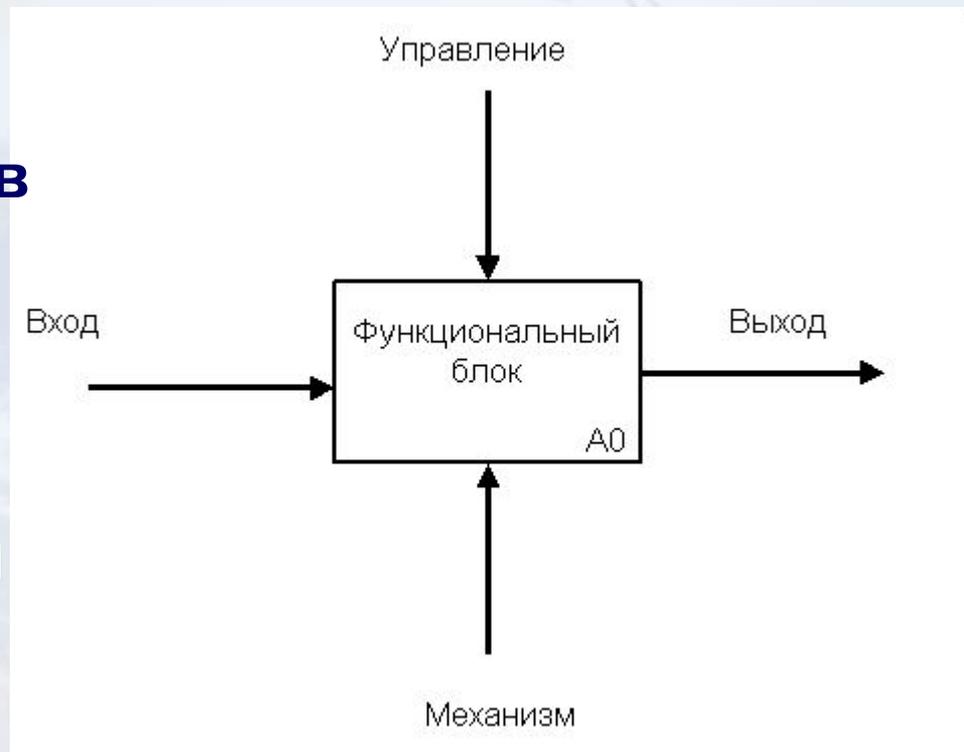
- 1. функционального блока (*Activity Box*)**
- 2. интерфейсной дуги (*Arrow*)**
- 3. декомпозиция (*Decomposition*).**
- 4. глоссарий (*Glossary*)**



IDEF0: методология функционального моделирования

Функциональный блок - Activity Box

Функциональный блок графически изображается в виде прямоугольника и олицетворяет собой некоторую конкретную функцию в рамках рассматриваемой системы и должен иметь свой уникальный идентификационный номер.



По требованиям стандарта название каждого функционального блока должно быть сформулировано в глагольном наклонении (например, “производить услуги”, а не “производство услуг”).

IDEFO: методология функционального моделирования

Интерфейсная дуга - Arrow

Интерфейсная дуга отображает элемент системы, который обрабатывается функциональным блоком или оказывает иное влияние на функцию, отображенную данным функциональным блоком.

Графическим отображением интерфейсной дуги является однонаправленная стрелка. Каждая интерфейсная дуга должна иметь свое уникальное наименование (Arrow Label). По требованию стандарта, наименование должно быть оборотом существительного.

С помощью интерфейсных дуг отображают различные объекты, в той или иной степени определяющие процессы, происходящие в системе. Такими объектами могут быть элементы реального мира (детали, вагоны, сотрудники и т.д.) или потоки данных и информации (документы, данные, инструкции и т.д.).



IDEFO: методология функционального моделирования

Интерфейсная дуга - Arrow

В методологии SADT требуется только пять типов взаимосвязей между блоками для описания их отношений:

- ▣ ВХОД**
- ▣ ВЫХОД-МЕХАНИЗМ**
- ▣ управление**
- ▣ обратная связь по управлению**
- ▣ обратная связь по входу**



IDEF0: методология функционального моделирования

Интерфейсная дуга - Arrow

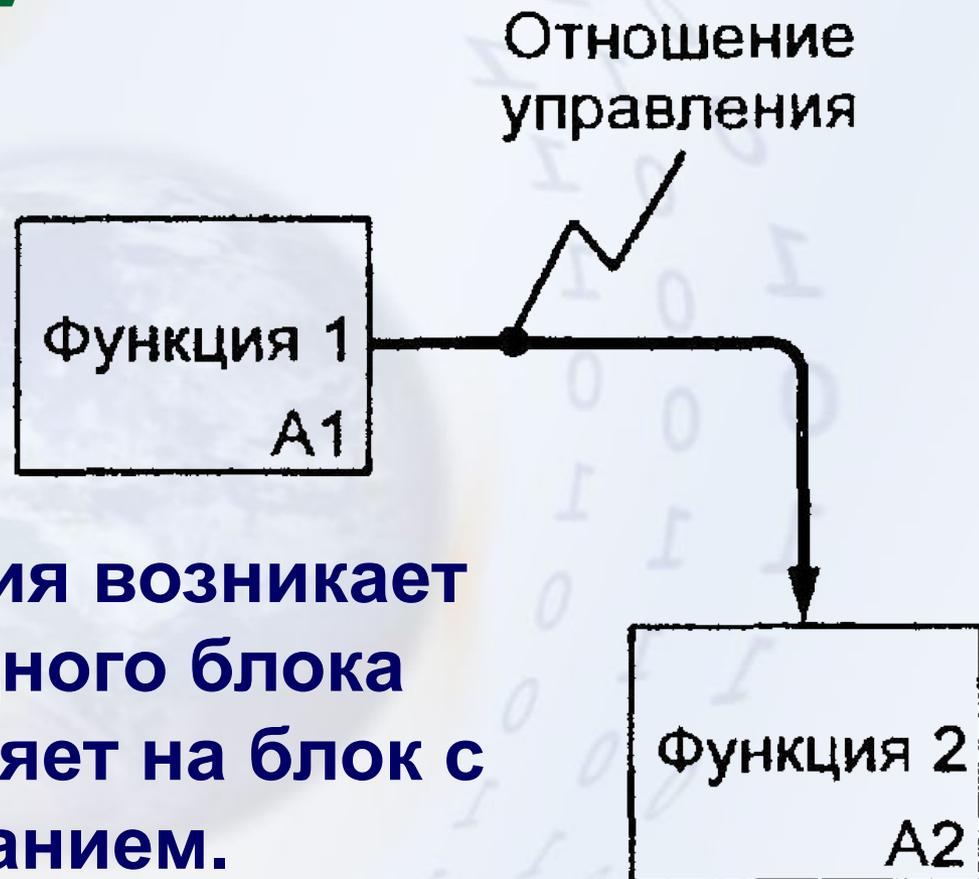


Связи по управлению и входу являются простейшими, поскольку они отражают прямые воздействия, которые интуитивно понятны и очень просты.



IDEFO: методология функционального моделирования

Интерфейсная дуга - Arrow



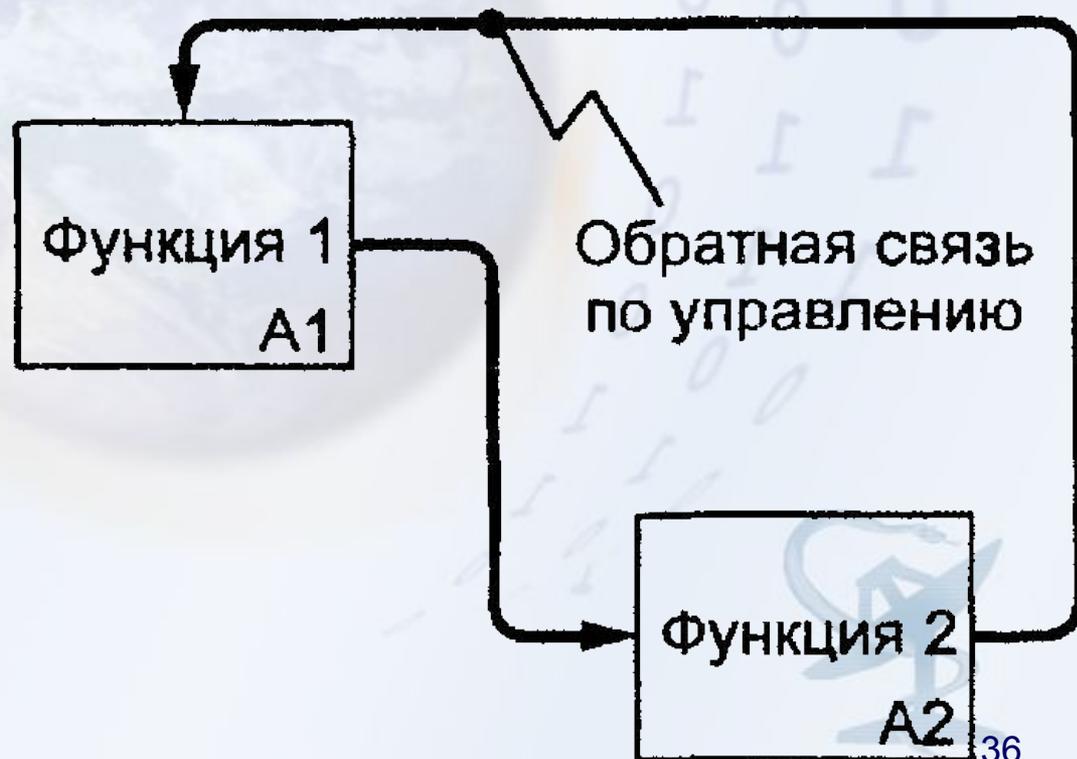
Отношение управления возникает тогда, когда выход одного блока непосредственно влияет на блок с меньшим доминированием.



IDEF0: методология функционального моделирования

Интерфейсная дуга - Arrow

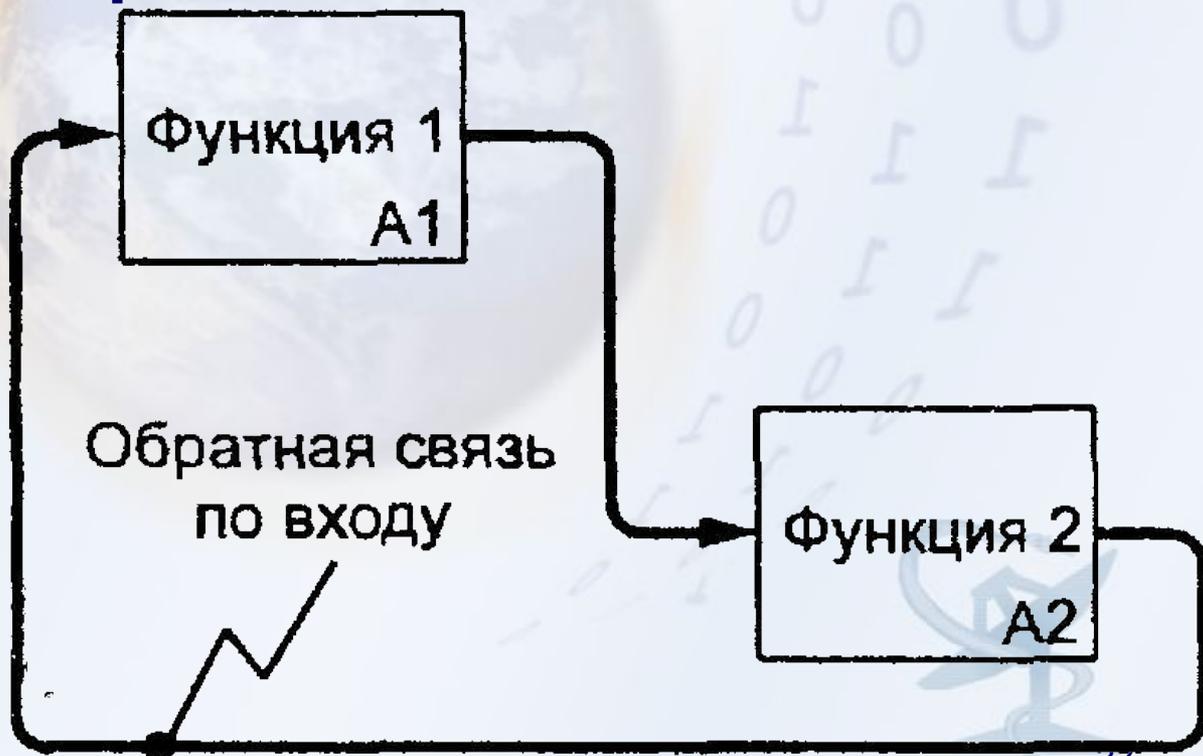
Обратная связь по управлению возникает тогда, когда выход некоторого блока влияет на блок с большим доминированием.



IDEF0: методология функционального моделирования

Интерфейсная дуга - Arrow

Обратная связь по входу
возникает тогда, когда выход
блока влияет на вход блока с
большим доминированием.



IDEFO: методология функционального моделирования

Интерфейсная дуга - Arrow

Связи «выход-вход» отражают ситуацию, при которой выход одной функции становится средством достижения цели другой.

Этот тип связи возникает при отображении в модели процедур пополнения и распределения ресурсов, создания или подготовки средств для выполнения функций системы.



IDEFO: методология функционального моделирования

Декомпозиция - Decomposition

Принцип декомпозиции применяется при разбиении сложного процесса на составляющие его функции. При этом уровень детализации процесса определяется непосредственно разработчиком модели.

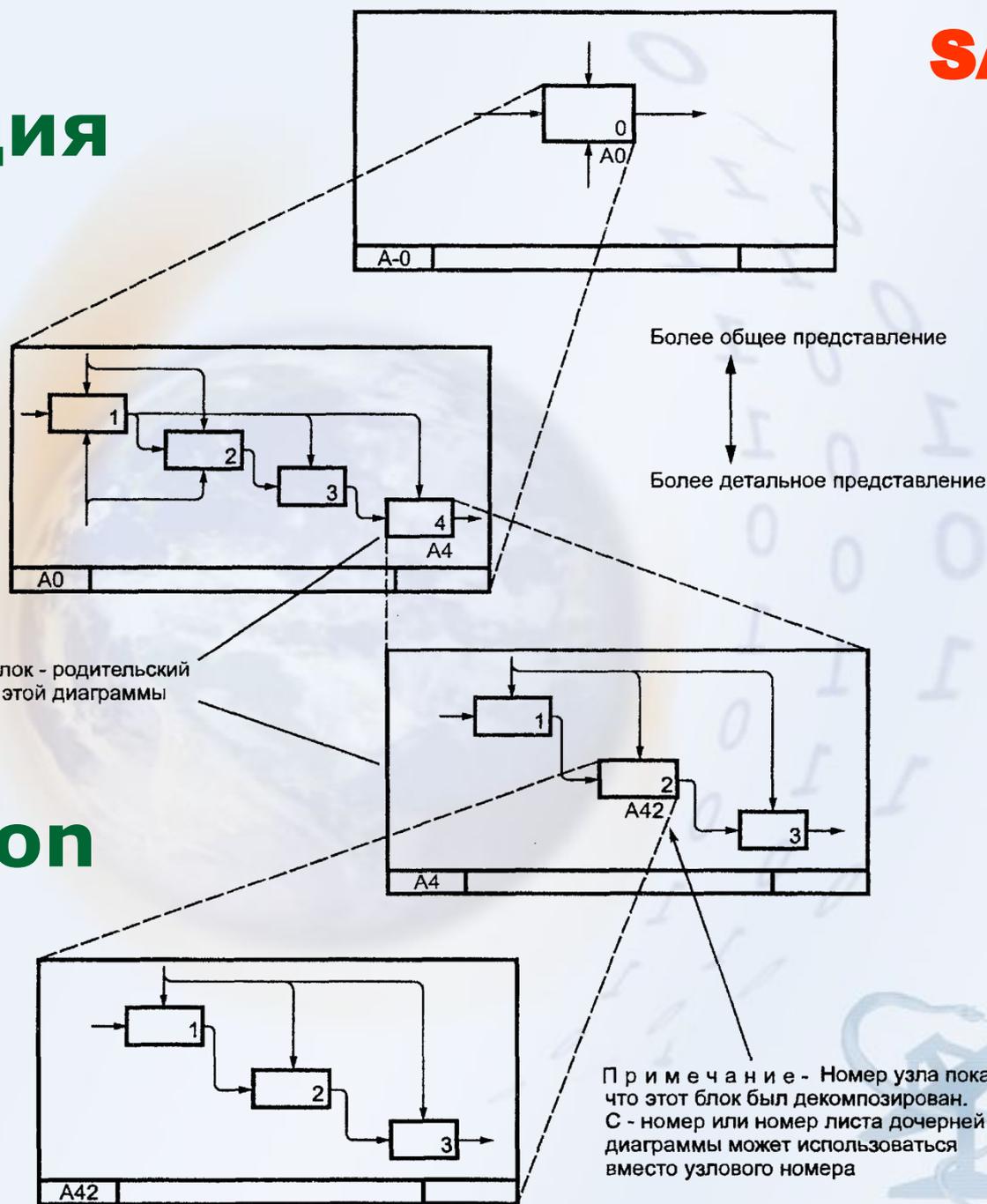
Декомпозиция позволяет постепенно и структурированно представлять модель системы в виде иерархической структуры отдельных диаграмм, что делает ее менее перегруженной и легко усваиваемой.



IDEF0: Декомпозиция

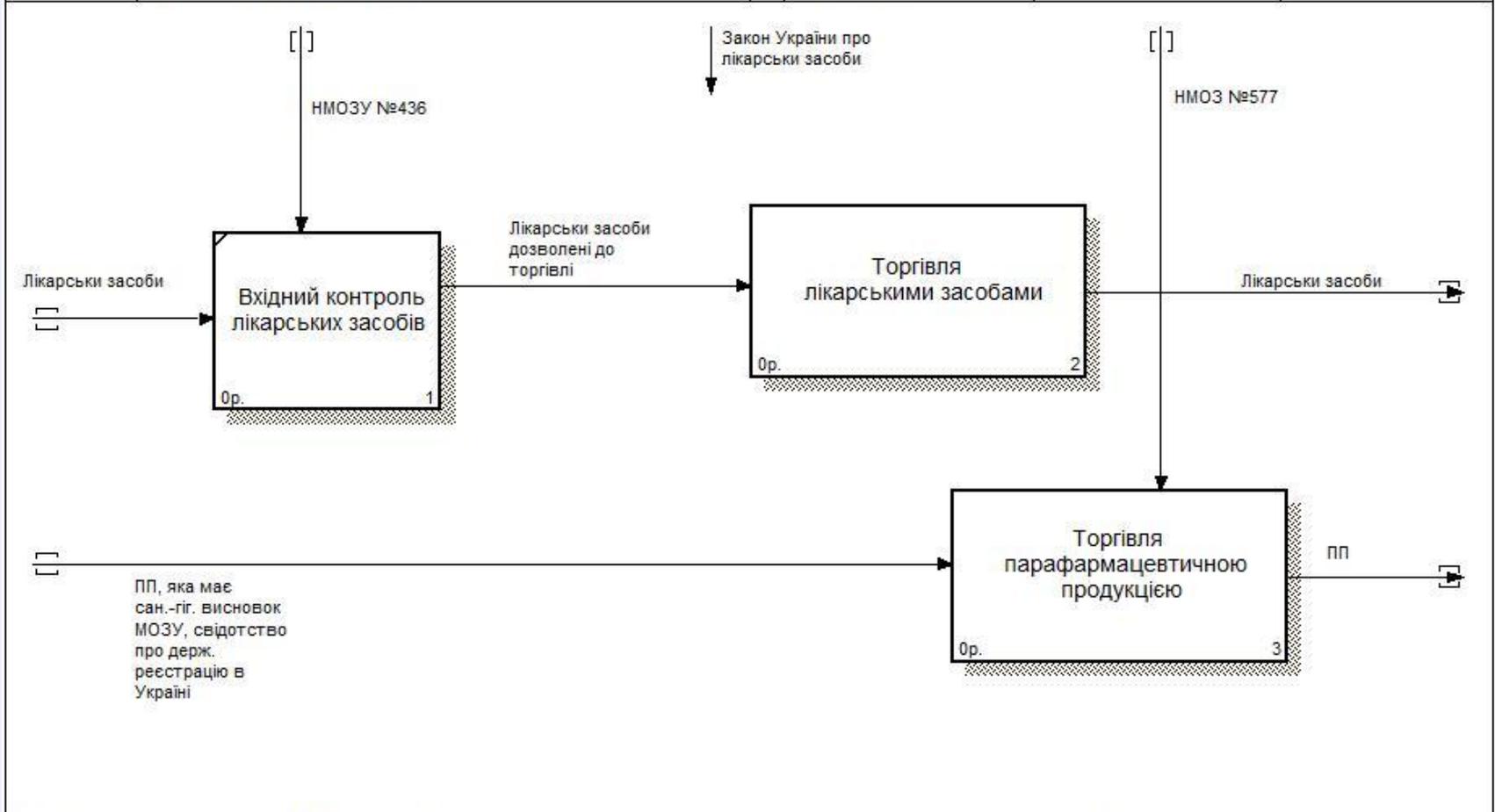
Decomposition

Этот блок - родительский для этой диаграммы



Органы государственной политики в сфере обеспечения ЛС

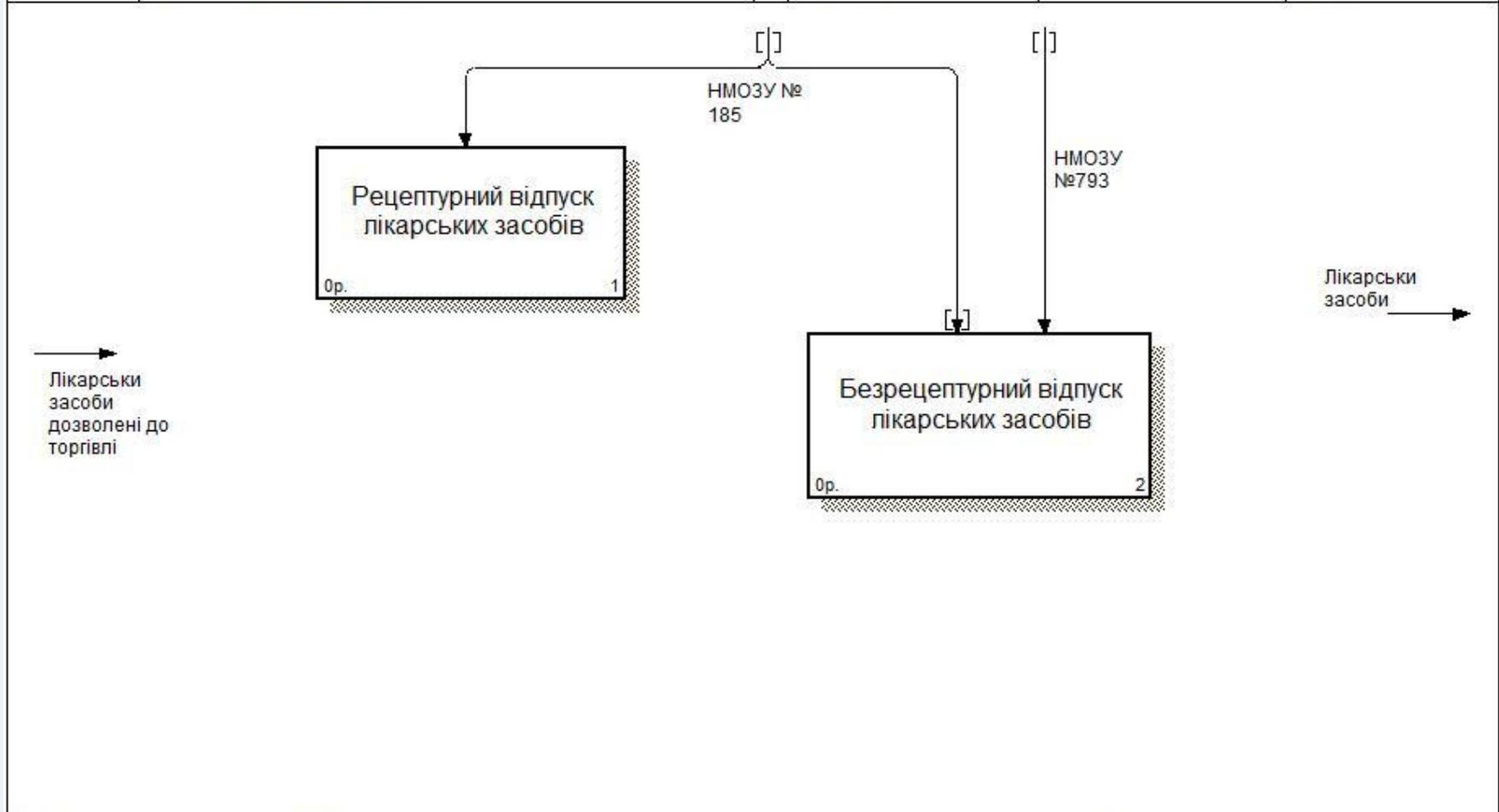
USED AT:	AUTHOR: Рижов О.А., Райкова Т.С.	DATE: 19.05.2010	WORKING	READER	DATE	CONTEXT:
	PROJECT: Farm0	REV: 23.09.2010	DRAFT			
			RECOMMENDED			
	NOTES: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		PUBLICATION			A22



NODE:	TITLE:	NUMBER:
A221	Регулювання основних вимог до аптечного товару	

Органы государственной политики в сфере обеспечения ЛС

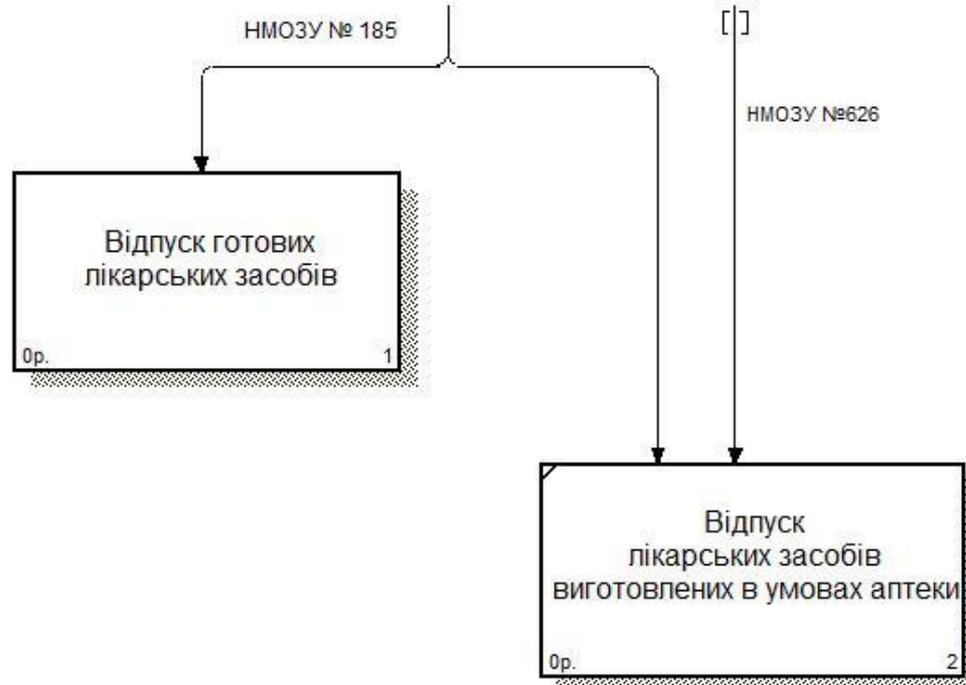
USED AT:	AUTHOR: Рижов О.А., Райкова Т.С. PROJECT: Farm0	DATE: 19.05.2010 REV: 23.09.2010	WORKING DRAFT RECOMMENDED PUBLICATION	READER	DATE	CONTEXT: <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
NOTES: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10						A221



NODE: A2212	TITLE: Торгівля лікарськими засобами	NUMBER: <input type="checkbox"/>
----------------	---	-------------------------------------

Органы государственной политики в сфере обеспечения ЛС

USED AT:	AUTHOR: Рижов О.А., Райкова Т.С. PROJECT: Farm0	DATE: 19.05.2010 REV: 23.09.2010	<input checked="" type="checkbox"/> WORKING <input type="checkbox"/> DRAFT <input type="checkbox"/> RECOMMENDED <input type="checkbox"/> PUBLICATION	READER:	DATE:	CONTEXT: <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A2212
NOTES: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10						



NODE: A22121	TITLE: Рецептурний відпуск лікарських засобів	NUMBER: <input type="checkbox"/>
-----------------	--	-------------------------------------

Органы государственной политики в сфере обеспечения ЛС

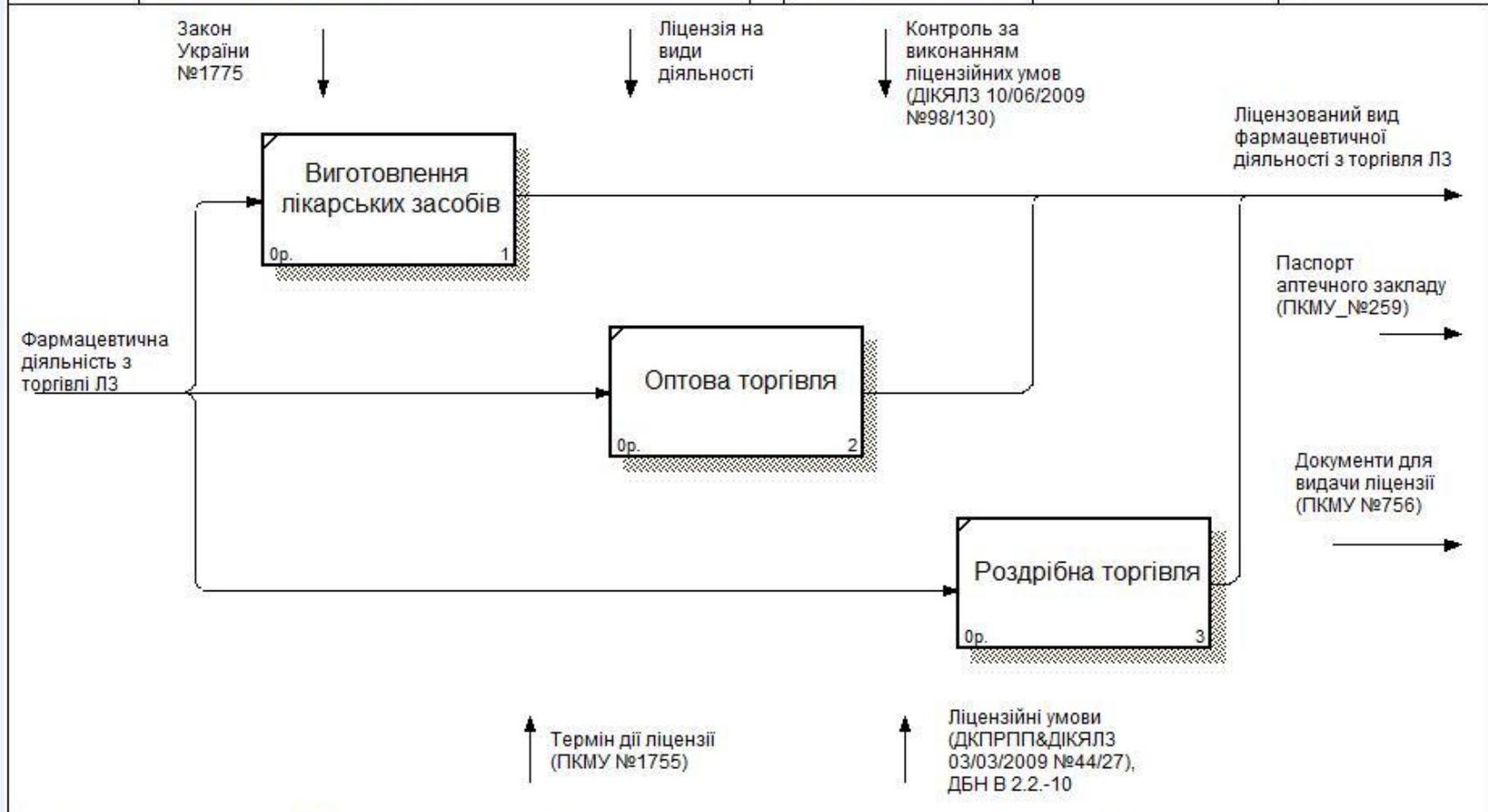
USED AT:	AUTHOR: Рижов О.А., Райкова Т.С. PROJECT: Farm0	DATE: 19.05.2010 REV: 23.09.2010	WORKING DRAFT RECOMMENDED PUBLICATION	READER	DATE	CONTEXT: A22121
NOTES: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10						



NODE: A221211	TITLE: Відпуск готових лікарських засобів	NUMBER: 4.4
------------------	--	----------------

Органы государственной политики в сфере обеспечения ЛС

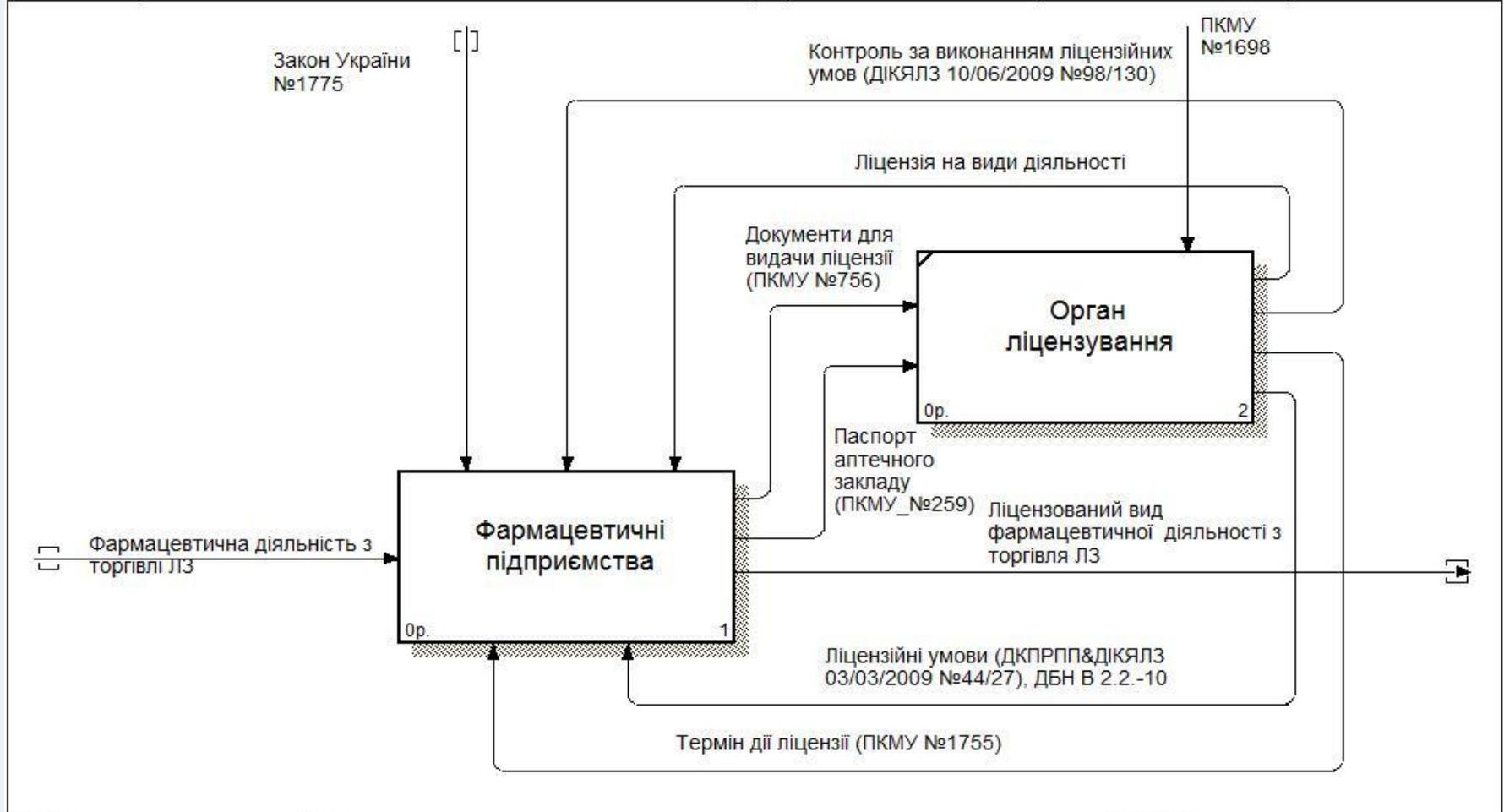
USED AT:	AUTHOR: Рижов О.А., Райкова Т.С. PROJECT: Farm0	DATE: 20.05.2010 REV: 23.09.2010	WORKING DRAFT RECOMMENDED PUBLICATION	READER	DATE	CONTEXT:
	NOTES: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					A222



NODE: A2221	TITLE: Фармацевтичні підприємства	NUMBER: 4.7
----------------	--------------------------------------	----------------

Органы государственной политики в сфере обеспечения ЛС

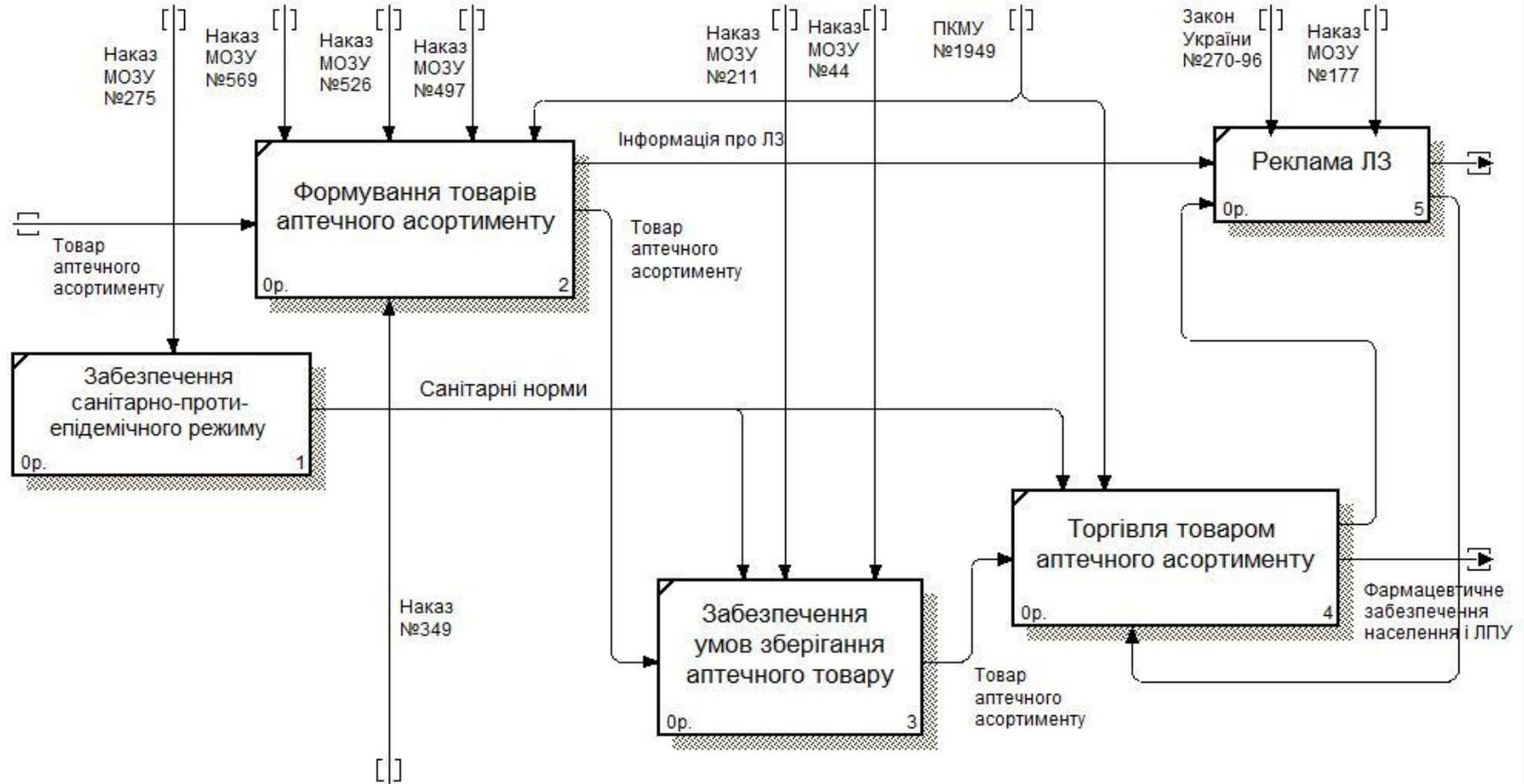
USED AT:	AUTHOR: Рижов О.А., Райкова Т.С.	DATE: 20.05.2010	WORKING	READER	DATE	CONTEXT: [] [] [] A22
	PROJECT: Farm0	REV: 23.09.2010	DRAFT			
			RECOMMENDED			
	NOTES: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		PUBLICATION			



NODE: A222	TITLE: Ліцензування фармацевтичної діяльності	NUMBER: 4.8
----------------------	---	-----------------------

Органы государственной политики в сфере обеспечения ЛС

USED AT:	AUTHOR: Рижов О.А., Райкова Т.С.	DATE: 20.05.2010	WORKING	READER	DATE	CONTEXT: A22
	PROJECT: Farm0	REV: 23.09.2010	DRAFT			
			RECOMMENDED			
			PUBLICATION			
	NOTES: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					



NODE: A223	TITLE: Правила торівлі лікарськими засобами	NUMBER:
----------------------	---	---------

Языки описания моделей

Определение XML

XML (*eXtensible Markup Language* – *расширенный язык разметки*) является подмножеством языка **SGML** (*Standard Generalized Markup Language* – *стандартный обобщенный язык разметки*).

При этом сохраняются преимущества структурной разметки, и устраняется сложность, присущая SGML.



Базовая структура языка XML

Basic xml structure:

`<abstract>` → Start tag
... → element
... → content
`</abstract>` → End tag

**Entity (параметрические
сущности)**

Elements (элементы)

Attributes (атрибуты)

Data Type (типы данных)

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>  
<?xml-stylesheet href="http://www.witi.cs.uni-  
magdeburg.de/~chen/bookmark/abstract.xsl" type="text/xsl"?>  
<!DOCTYPE abstract [<!ELEMENT abstract (title, text)>  
    <!ELEMENT title (#PCDATA)>  
    <!ELEMENT text (#PCDATA)=]>
```

```
<abstract>  
  <title>  
    Petri nets and XML in Bioinformatics  
  </title>  
  <text>
```

This will be a boring talk on the subject of using XML in
Bioinformatics.

```
</text>  
</abstract>
```

Базовая структура языка XML

Результаты иерархической декомпозиции систем, одного из основных методов структурного анализа систем, эффективно описываются древовидной структурой организации DTD (Document Type Definition) или XML-схемами (XMLSchema)

DTD vs. XML Schema

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<ELEMENT organism (tissue)>
<!ATTLIST organism
    type CDATA #REQUIRED
>
<ELEMENT tissue (cell)>
<!ATTLIST tissue
    type CDATA #REQUIRED
>
<ELEMENT cell (organelle)>
<!ATTLIST cell
    type CDATA #REQUIRED
>
<ELEMENT organelle (partide)>
<!ATTLIST organelle
    type CDATA #REQUIRED
>
<ELEMENT partide (peptide)>
<!ATTLIST partide
    type CDATA #REQUIRED
>
<ELEMENT peptide (#PCDATA)>
<!ATTLIST peptide
    label CDATA #REQUIRED
>
```

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<xsd:schema xmlns:xsd="http://www.w3.org/2001/XMLSchema" elementFormDefault="qualified">
<xsd:element name="organism">
<xsd:complexType>
<xsd:sequence>
<xsd:element ref="tissue"/>
</xsd:sequence>
<xsd:attribute name="type" type="xsd:string" use="required"/>
</xsd:complexType>
</xsd:element>
<xsd:element name="tissue">
<xsd:complexType>
<xsd:sequence>
<xsd:element ref="cell"/>
</xsd:sequence>
<xsd:attribute name="type" type="xsd:string" use="required"/>
</xsd:complexType>
</xsd:element>
<xsd:element name="cell">
<xsd:complexType>
<xsd:sequence>
<xsd:element ref="organelle"/>
</xsd:sequence>
<xsd:attribute name="type" type="xsd:string" use="required"/>
</xsd:complexType>
</xsd:element>
<xsd:element name="organelle">
<xsd:complexType>
<xsd:sequence>
<xsd:element ref="partide"/>
</xsd:sequence>
<xsd:attribute name="type" type="xsd:string" use="required"/>
</xsd:complexType>
</xsd:element>
<xsd:element name="partide">
<xsd:complexType>
<xsd:sequence>
<xsd:element ref="peptide"/>
</xsd:sequence>
<xsd:attribute name="type" type="xsd:string" use="required"/>
</xsd:complexType>
</xsd:element>
<xsd:element name="peptide">
<xsd:complexType>
<xsd:simpleContent>
<xsd:restriction base="xsd:string">
<xsd:attribute name="label" type="xsd:string" use="required"/>
</xsd:restriction>
</xsd:simpleContent>
</xsd:complexType>
</xsd:element>
```

XML → DTD → XML-файл

Организация иерархических и сетевых структур на базе XML

- иерархические структуры данных

- XLink – языки ссылок
- XPointer – языки указателей

Позволяют описывать сетевые структуры

XML

- XML Schemes – объектно-ориентированный подход
- RDFS (Resource Description Framework Schemes) – схемы структуры описания ресурсов

XML-языки → семантика предметной области

DOCBOOK

Стандартный формат представления технической документации. Использование этого формата позволяет:

- решить вопросы переносимости электронных документов**
- автоматическая генерация электронных форматов, необходимых для учебного процесса: pdf, html, rtf и др.**
- индексирование компонентов документа, включая абзацы, таблицы, рисунки, схемы, ключевые слова**
- использование стандартных форм описания информации электронных документов**



Пример XML документа в формате DocBook

```
<book>
  <bookinfo>
    <title>My First Book</title>

    <author><firstname>Jane</firstname><surname>Doe</surname>
</author>
    <copyright><year>1998</year><holder>Jane
Doe</holder></copyright>
  </bookinfo>
  <preface><title>Foreword</title> ... </preface>
  <chapter> ... </chapter>
  <chapter> ... </chapter>
  <chapter> ... </chapter>
  <appendix> ... </appendix>
  <appendix> ... </appendix>
  <index> ... </index>
</book>
```



Пример XML документа в формате DocBook

```
<chapter><title>My Chapter</title>  
  <para> ... </para>  
  <sect1><title>First Section</title>  
    <para> ... </para>  
    <example> ... </example>  
  </sect1>  
</chapter>
```



Преобразование XML –документа в другие форматы PDF, HTML, WORD

Authors / Subject
Matter Experts



Designers



Automated
Assembly and
Publishing
Server

Enterprise
Content
Management

Content Review

Multiple
Document Types



Engineering
Specs



User
Manuals



Training
Materials



Promotional
Materials

Multiple
Output Types



Web/HTML



Print/PDF



Handhelds and
Wireless Devices



CD-ROM

No Format Review Required

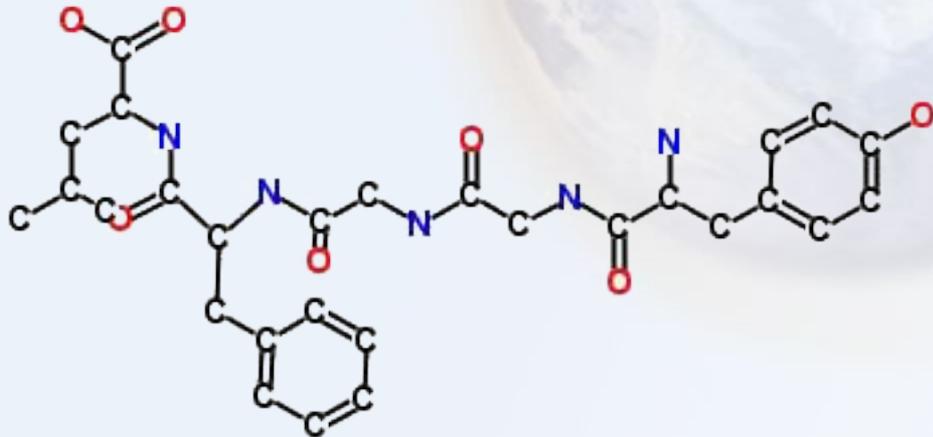
СТАНДАРТИЗОВАННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ НА XML

XML - языки предназначены для представления и описания медико-биологической информации различного уровня организации, начиная с субмолекулярного и заканчивая филогенетическим.



Chemical Markup Language - CML

Язык разметки химической информации, был разработан британскими химиками с целью обмена описаниями формул, молекул и других химических описаний между людьми и компьютерами.



```
-- : <molecule
convention="MDLMol"
id="enkephali"
title="ENKEPHALIN">
  <date day="22" month="11"
year="1995" />
  : <atomArray>
  : <atom id="a1">
  <string
builtin="elementType">C</string>
  <float builtin="x2">-6.6798</float>
  <float builtin="y2">0.5226</float>
  </atom>
  : <atom id="a2">
  <string
builtin="elementType">C</string>
  <float builtin="x2">-6.7749</float>
  <float builtin="y2">2.48</float>
  </atom>
  : <atom id="a3">
  <string
builtin="elementType">C</string>
  <float builtin="x2">-7.9911</float>
  <float builtin="y2">-0.6841</float>
  </atom>
  - <atom id="a4">
  <string
builtin="elementType">N</string>
  <float builtin="x2">-5.3401</float>
  <float builtin="y2">-0.6556</float>
```

Chemical Markup Language - CML

CML состоит из следующих основных элементов:

- 1. Atoms**
- 2. Ions**
- 3. Molecules**

- а также методов и связей:

- 1. Reactions**
- 2. Bounds**



Chemical Markup Language - CML

Простейшим строительным блоком является атом:

```
<chem>  
  <atom> H </atom>  
</chem>
```

H

Комбинацией атомов описываются молекулы:

```
<chem>  
  <molecule>  
    <atom n="2"> H </atom>  
    <atom> O </atom>  
  </molecule>  
</chem>
```

H₂O



Chemical Markup Language - CML

Пример описание ионов:



```
<chem>
```

```
<?context-chemml-directive ion alternative b ?>
```

```
<molecule>
```

```
<ion charge="-1">
```

```
<atom> C </atom>
```

```
<atom> O </atom>
```

```
<atom> O </atom>
```

```
<atom> H </atom>
```

```
</ion>
```

```
</molecule>
```

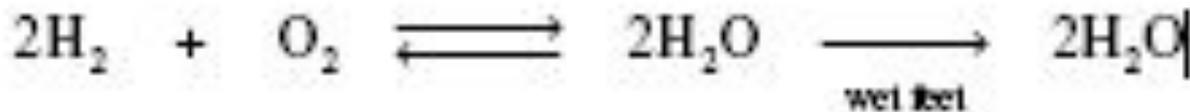
```
</chem>
```



Chemical Markup Language - CML

Описание химических реакций:

```
<formula>
  <chem>
    <reaction>
      <molecule n="2">
        <atom n="2"> H </atom>
      </molecule>
    <plus/>
    <molecule>
      <atom n="2"> O </atom>
    </molecule>
    <equilibrium/>
    <molecule n="2">
      <atom n="2"> H </atom>
      <atom> O </atom>
    </molecule>
    <gives>
      <caption> wet feet </caption>
    </gives>
    <molecule n="2">
      <atom n="2"> H </atom>
      <atom> O </atom>
    </molecule>
  </reaction>
</chem>
</formula>
```



Представление медико-биологической информации на XML

Рассматриваемые XML-языки предназначены для представления и описания медико-биологической информации различного уровня организации, начиная с субмолекулярного и заканчивая филогенетическим.



Systems Biology Markup Language (SBML)

**Systems Biology Workbench
Development Group**

Systems Biology Markup Language (SBML)

язык разметки для моделирования биологических систем, который ориентирован на описание биохимических процессов при моделировании гормональной и внутриклеточной регуляции метаболизма, метаболических путей, генной регуляции и т. п.

Структурная модель SBML:

начало модели:

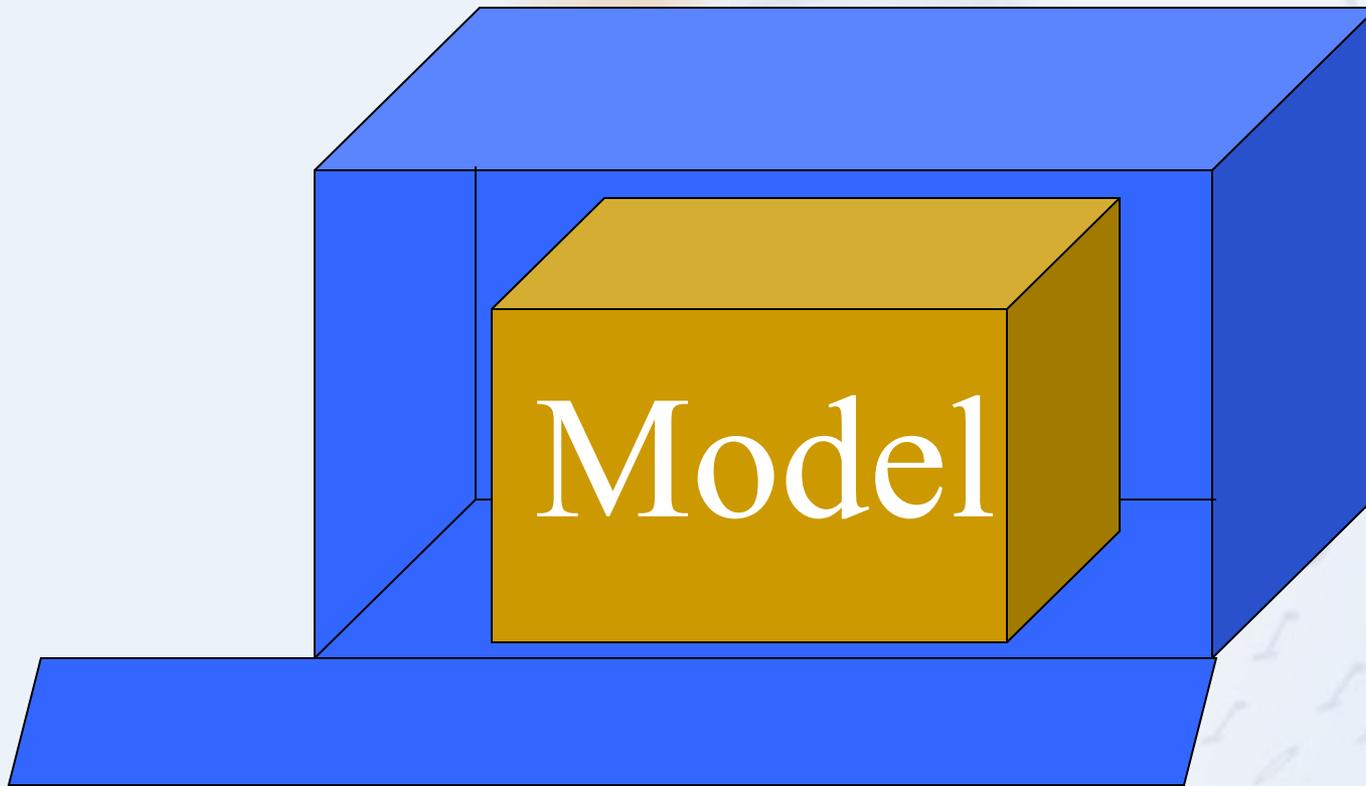
- список компартаментов (субклеточные структуры: ядро, митохондрия);
- параметры (среда);
- реагенты (субстраты, продукты);
- правила (кинетические законы биохимических реакций);

окончание модели

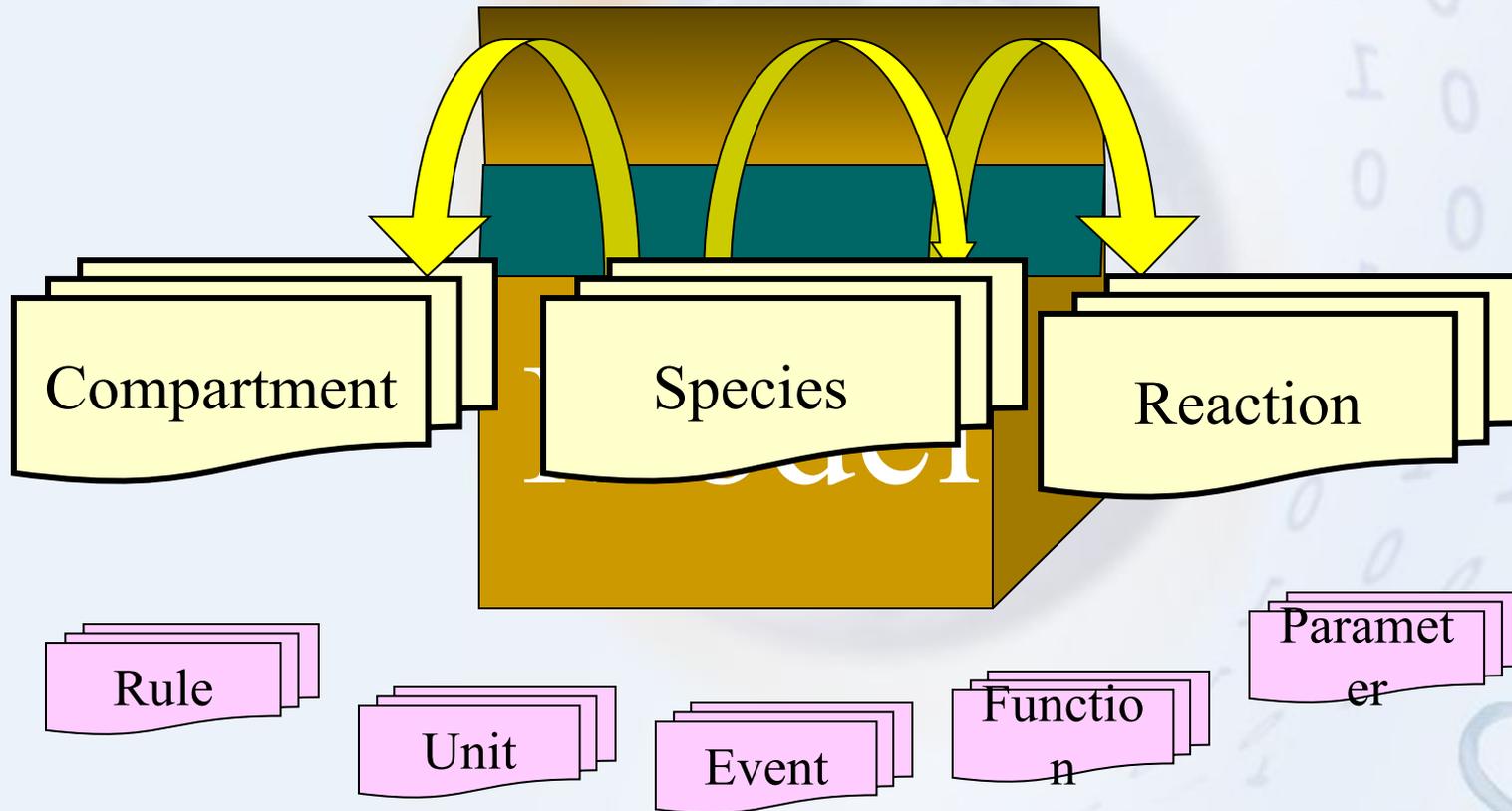
```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<sbml
  xmlns="http://www.sbml.org/sbml/level1"
  level="1" version="1">
  <model name="gene_network_model">
    <listOfUnitDefinitions>
      ...
    </listOfUnitDefinitions>
    <listOfCompartments>
      ..
    </listOfCompartments>
    <listOfSpecies>
      ...
    </listOfSpecies>
    <listOfParameters>
      ...
    </listOfParameters>
    <listOfRules>
      ...
    </listOfRules>
    <listOfReactions>
      ...
    </listOfReactions>
  </model>
</sbml>
```



SBML Оболочка содержит одну модель

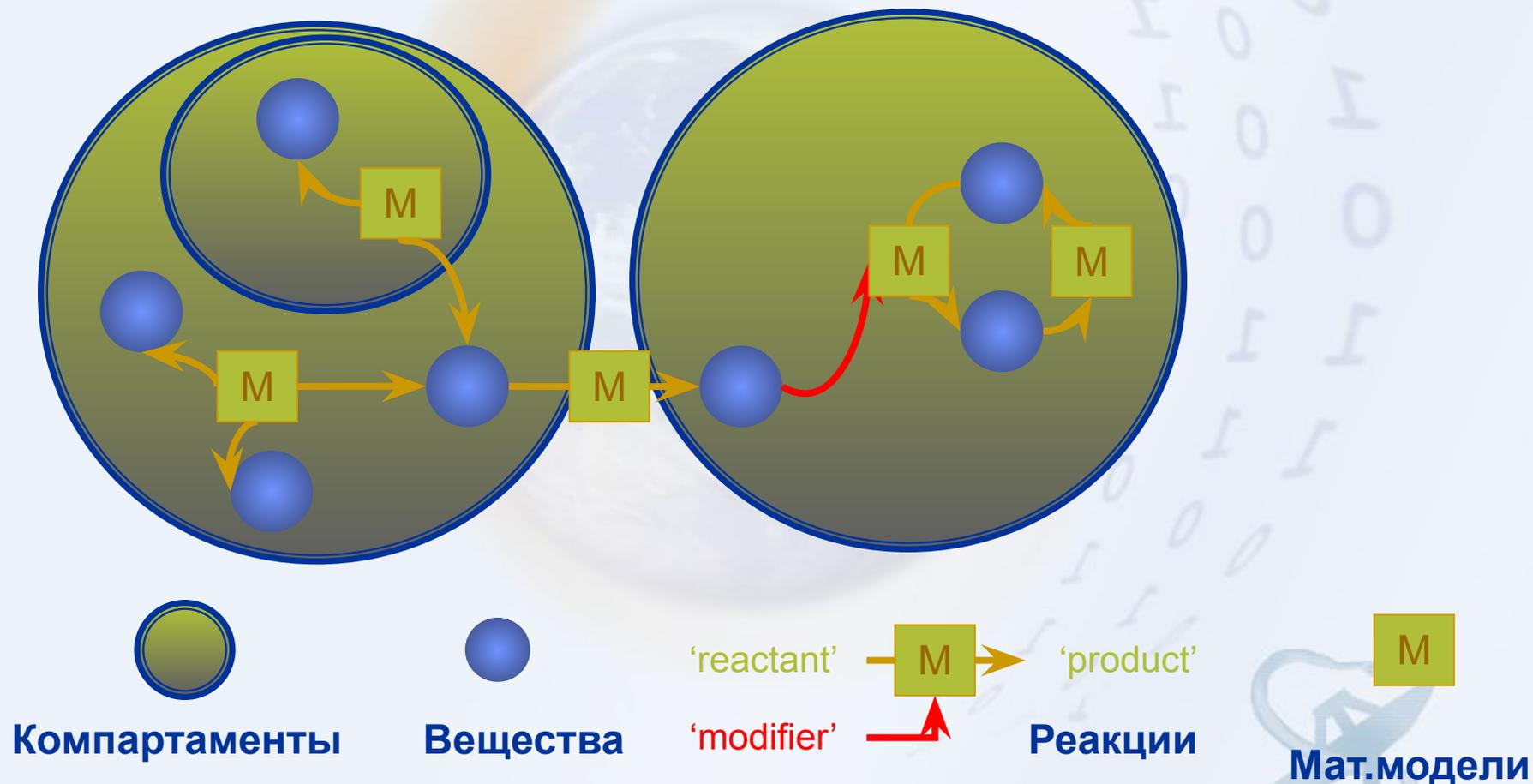


How Is an SBML Document Structured?

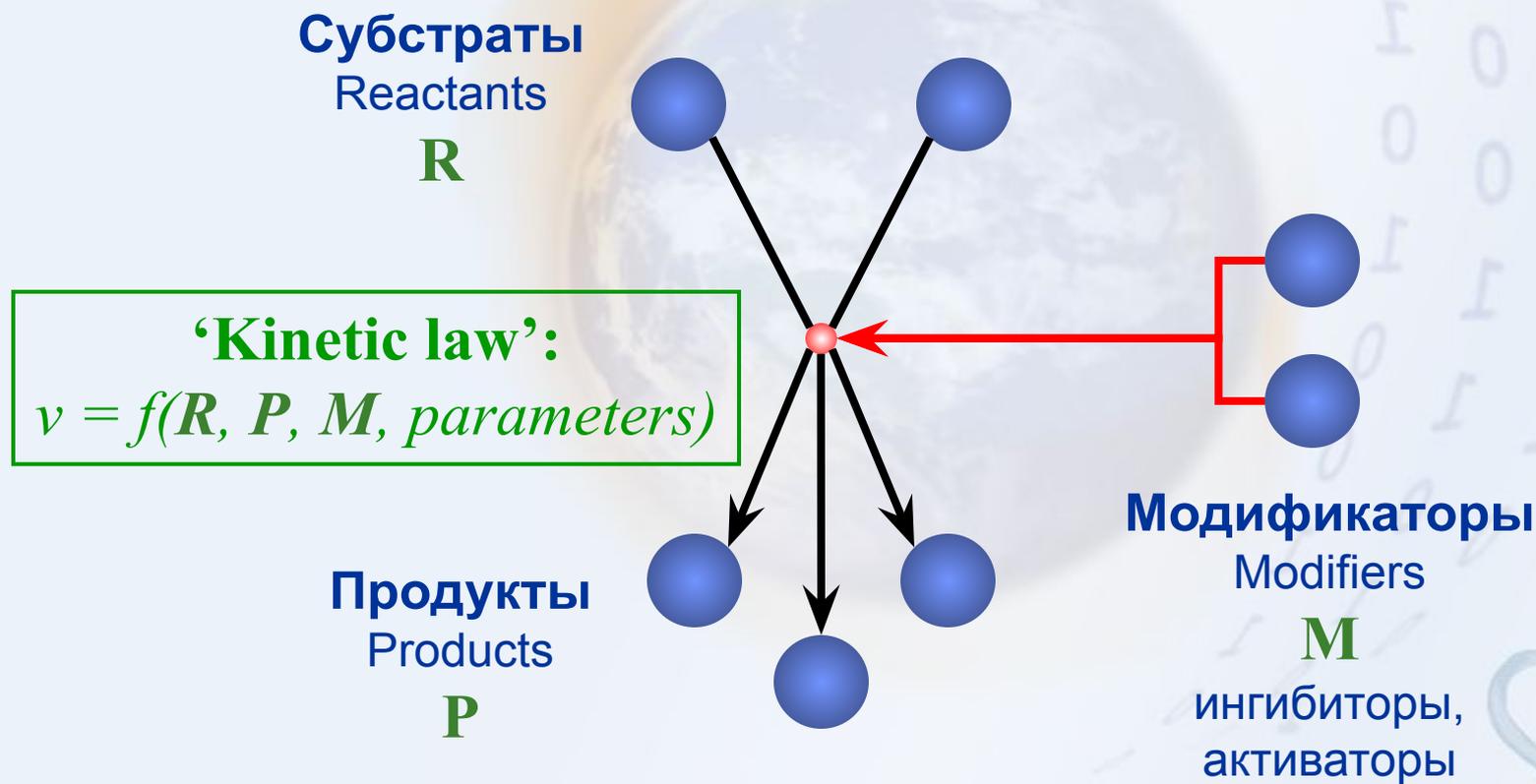


Визуализация моделей SBML

Основные функциональные единицы SBML



Описание химической реакции согласно SBML



Как выглядит модель записанная на SBML языке?

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<sbml xmlns = "http://www.sbml.org/sbml/level1" level =
  "1" version = "1">
  <model name = "ATitle">
    <listOfCompartments>
    </listOfCompartments>
    <listOfSpecies>
    </listOfSpecies>
    <listOfReactions>
    </listOfReactions>
  </model>
</sbml>
```



XML info

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<sbml xmlns = "http://www.sbml.org/sbml/level1" level =
  "1" version = "1">
  <model name = "ATitle">
    <listOfCompartments>
    </listOfCompartments>
    <listOfSpecies>
    </listOfSpecies>
    <listOfReactions>
    </listOfReactions>
  </model>
</sbml>
```



SBML оболочка

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<sbml xmlns = "http://www.sbml.org/sbml/level1" level =
  "1" version = "1">
  <model name = "ATitle">
    <listOfCompartments>
    </listOfCompartments>
    <listOfSpecies>
    </listOfSpecies>
    <listOfReactions>
    </listOfReactions>
  </model>
</sbml>
```



Описание модели

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<sbml xmlns = "http://www.sbml.org/sbml/level1" level =
  "1" version = "1">
  <model name = "ATitle">
    <listOfCompartments>
    </listOfCompartments>
    <listOfSpecies>
    </listOfSpecies>
    <listOfReactions>
    </listOfReactions>
  </model>
</sbml>
```



Список компартаментов

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<sbml xmlns = "http://www.sbml.org/sbml/level1" level =
  "1" version = "1">
  <model name = "ATitle">
    <listOfCompartments>
    </listOfCompartments>
    <listOfSpecies>
    </listOfSpecies>
    <listOfReactions>
    </listOfReactions>
  </model>
</sbml>
```



Systems Biology Workbench Development Group

SBML 1–го уровня является результатом объединения возможностей языков моделирования следующих систем моделирования:

- *BioSpice* (Arkin, 2001);
- *DBSolve* (Goryanin, 2001; Goryanin et al., 1999);
- *E-Cell* (Tomita et al., 1999, 2001);
- *Gepasi* (Mendes, 1997, 2001);
- *Jarnac* (Sauro, 2000; Sauro and Fell, 1991);
- *StochSim* (Bray et al., 2001; Morton-Firth and Bray, 1998);
- *Virtual Cell* (Schauro et al., 2000, 2001).





IUPS Physiome Project

Проект **Physiome** разрабатывается
Международным обществом физиологов (IUPS).

Цель проекта: разработка технологий моделирования человеческого тела на основе компьютерных технологий, которые могут интегрировать биофизические, биохимические, физиологические, а также морфологию клеток, тканей и органов.

<http://physiomeproject.org/about/>



IUPS Physiome Project



http://www.physiome.org.nz/index_html



IUPS Physiome Project

About

- Overview
- Sponsors
- Roadmap
- Research Groups
- Publications
- Body Systems
- Events

Tools

- Tools
- CellML
- FieldML
- Databases
- Ontology Viewer

Projects

- Cardiovascular System
- Urinary System and Kidney
- Respiratory System
- Musculo-Skeletal System
- Integumentary System
- Digestive System
- Nervous System
- Endocrine System
- Immune System
- Female Reproductive System
- Male Reproductive System
- Special Sense Organs
- Related Projects

The IUPS Physiome Project

The Physiome Project is a worldwide public domain effort to provide a computational framework human and other eukaryotic physiology. It aims to develop integrative models at all levels of bio from genes to the whole organism via gene regulatory networks, protein pathways, integrative tissue and whole organ structure/function relations. Current projects include the development of

- ontologies to organise biological knowledge and access to databases
- markup languages to encode models of biological structure and function in a standard format different application programs and for re-use as components of more comprehensive models
- databases of structure at the cell, tissue and organ levels
- software to render computational models of cell function such as ion channel electrophysiology metabolic pathways, transport, motility, the cell cycle, etc. in 2 & 3D graphical form
- software for displaying and interacting with the organ models which will allow the user to move scales

An important goal of the project is to develop applications for teaching physiology.

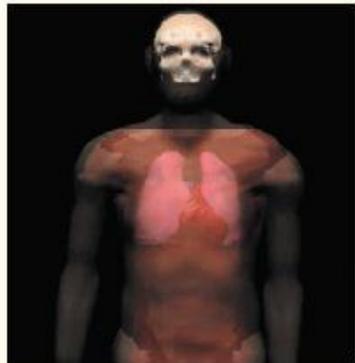
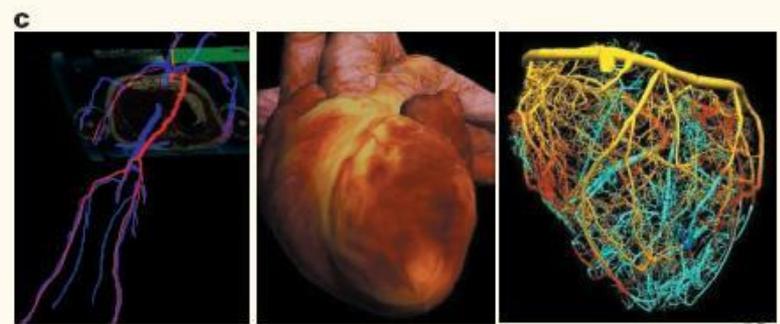
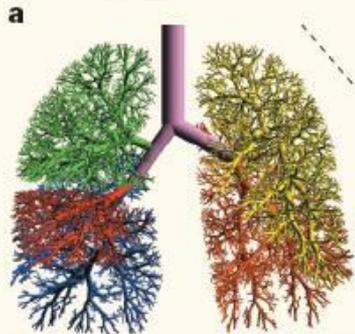
The following PDFs describe aspects of the project:

- [Nature Review](#),
- [European Journal of Physiology Review](#),
- [Experimental Physiology Review](#).

This is an electronic version of an article published in Experimental Physiology: complete citation information for the final version of the paper, as published in the print edition of Experimental Physiology, is available on the Blackwell Synergy online delivery service, accessible via the journal's website at <http://www.blackwellpublishing.com/journals/EPH> or <http://www.blackwell-synergy.com>

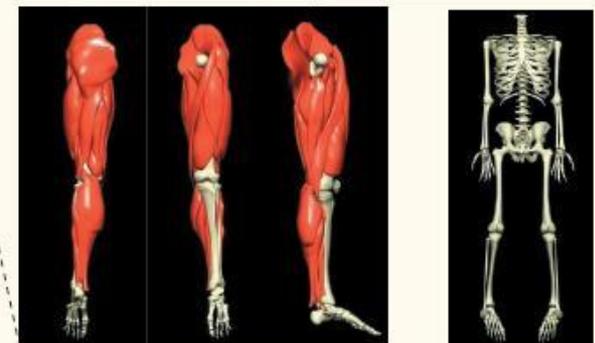
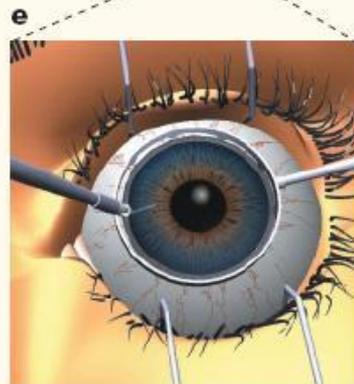
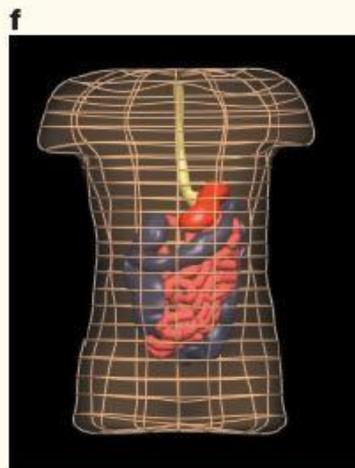
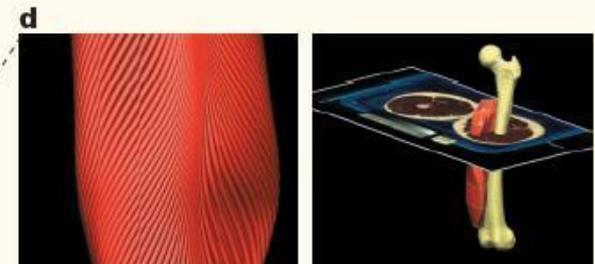
To subscribe to our mailing list [click here](#)

IUPS Physiome Project. PhysiML



The 12 organ systems of the body:

- Skin (Integument)
- Respiratory system
- Circulatory system
- Central nervous system
- Endocrine system
- Male reproductive system
- Female reproductive system
- Lymphoid system
- Musculoskeletal system
- Urinary system
- Digestive system
- Special sense organs



Physiome Bioinformatics

Моделирование системной иерархии

- Гены
 - Белки
 - Биофиз. модели
 - Constitutive laws
 - Модели органов
 - Полная модель тела
- Молекулярная биология
- Физиология
- Биоэнергетика
- Клиническая медицина
-
- The diagram illustrates the flow of information from molecular biology to clinical medicine. It features a central globe with a DNA helix. On the left, a list of modeling levels is shown: Genes, Proteins, Biophysical models, Constitutive laws, Organ models, and Full body model. On the right, four biological/clinical fields are listed: Molecular biology, Physiology, Bioenergetics, and Clinical medicine. Green arrows indicate the flow of information from Molecular biology to Genes and Proteins, from Physiology to Biophysical models, from Bioenergetics to Organ models, and from Clinical medicine to Full body model.

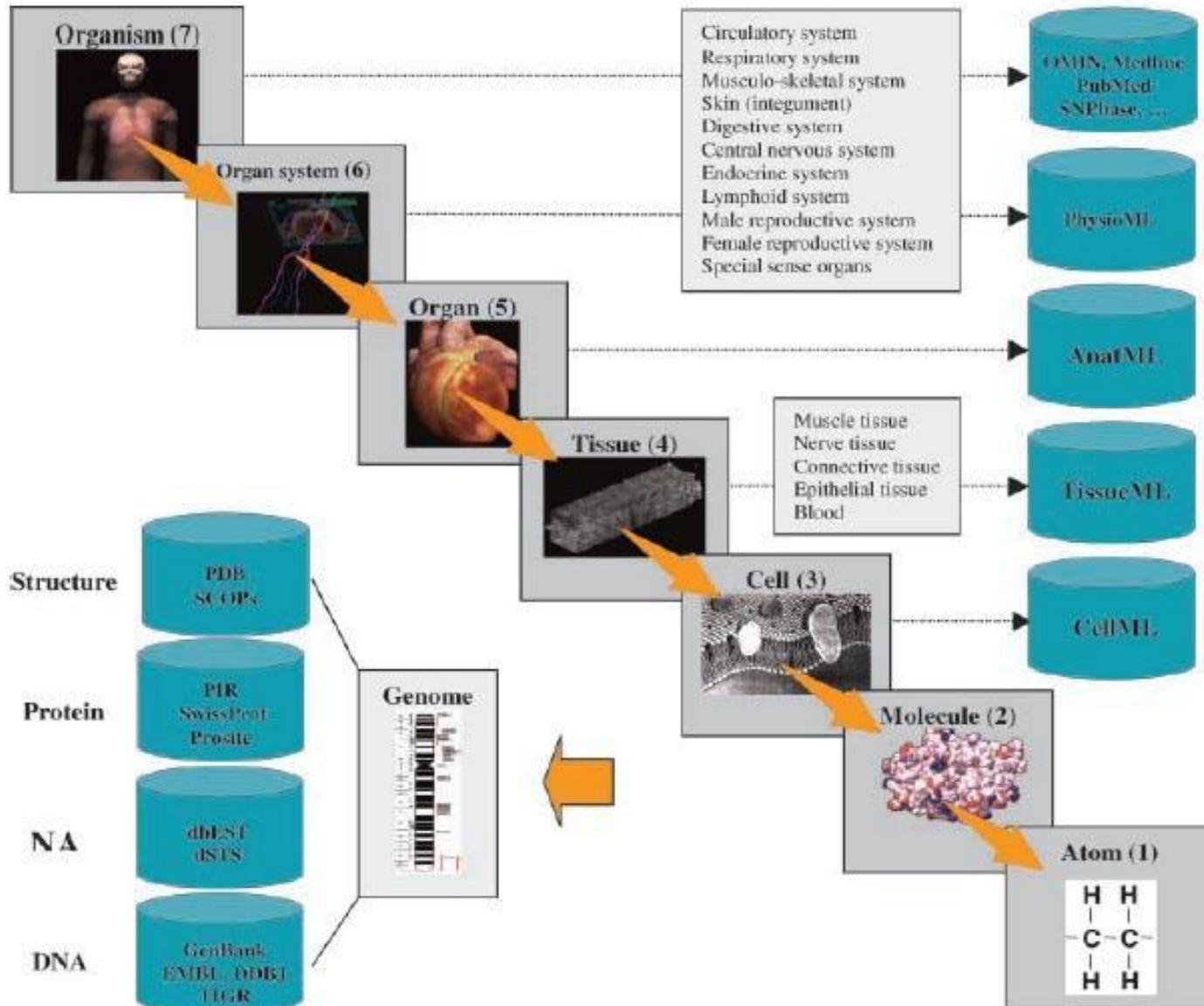
Базы данных

- Геном
- Белок
- Физиология
- Structural
- Биоэнергетические материалы
- Клиника





IUPS Physiome Project





IUPS Physiome. Проект «Cardiome»

Модели 1 уровня :
модели молекул

Модели 2 уровня :
субмолекулярные структуры на основе марковских моделей

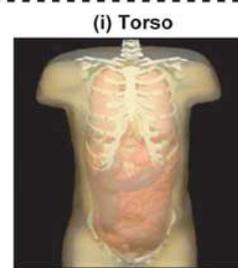
Модели 3 уровня :
субмолекулярные ODE модели

Модели 4 уровня :
модели тканей и органа на основе непрерывных математических моделей

Модели 5 уровня :
модель организма на основе непрерывных математических моделей

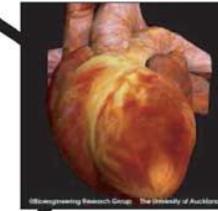
Модели 6 уровня :
системная модель организма

(6) Organ system



(5) Organ

(h) Whole heart

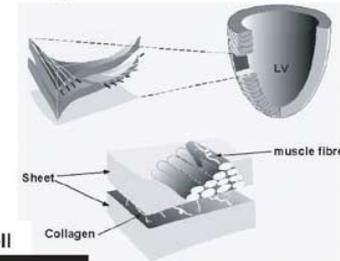


(4) Tissue

(f) Collagen distribution

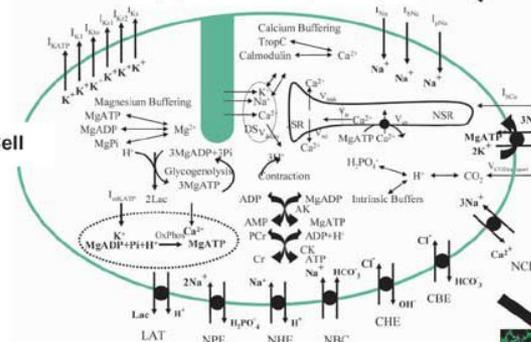


(g) Cardiac tissue structure



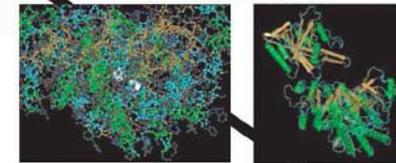
(3) Cell

(d) Sub-cellular pathways



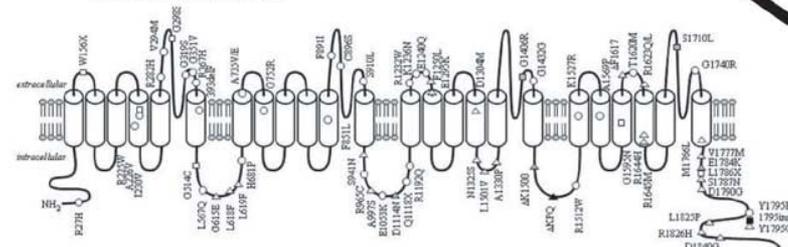
(2) Protein

(c) Protein structure



(1) Gene

(b) SCN5A Mutations



(a) Genes



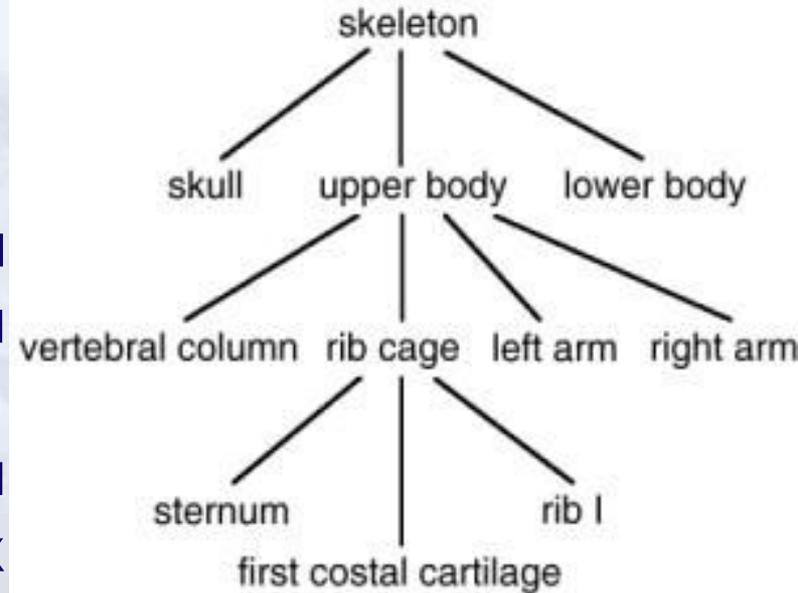


IUPS Physiome Project AnatML

ANATML
ANATOMICAL MARKUP LANGUAGE

Для описания и хранения
анатомической информации
разработан **AnatML**.

Этот язык предназначен для
управления массивами цифровой
информации, необходимой для
трехмерного моделирования
костей, входящих в скелет и их
группировки в соответствии с
логикой анатомической последо-
вательности.

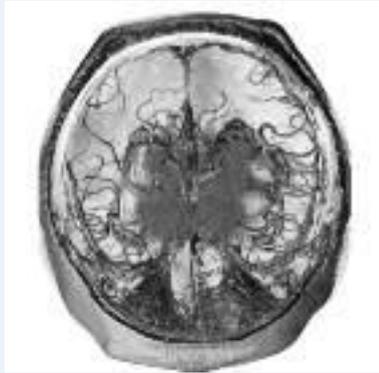


www.bioeng.auckland.ac.nz/physiome/physiome.php



FieldML/AnatML

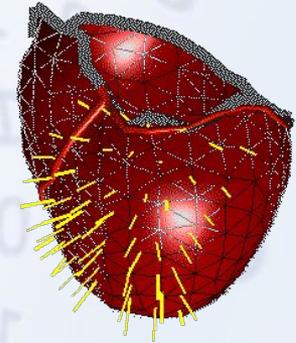
Электро-
проводимость



Орган
(изм)

AnatML
FieldML

Геометрия



Программный
код

C++
Fortran
Java
Tcl/Tk/Perl

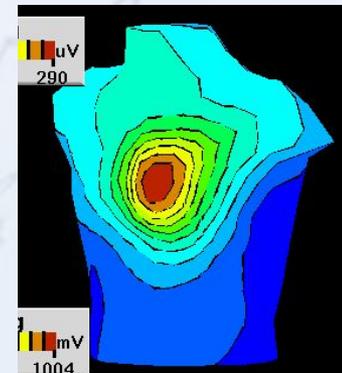
MathM

$$\Delta \cdot (\sigma \nabla \Phi) = 0 \quad \text{in } \Omega$$

$$\Phi = \Phi_H \quad \text{on } \Gamma_H$$

$$\sigma \nabla \Phi \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{on } \Gamma_B.$$

Графика



AnatML

□ **<body part>**

- описание геометрических параметров объектов
- использование структуры данных языка CMISS

□ **<body group>**

- соединение разных частей тела

□ **<placement>**

- локализация частей тела в пространстве



MeshML/FieldML/RegionML

□ MeshML

- элементы геометрических элементов с соединениями

□ FieldML

- базовые функции
- параметры полей

□ RegionML

- контейнер для структур описанных на meshes и fields





IUPS Physiome Project

Модель онтологий

На web-странице отражено
дерево онтологии
анатомии человека.

The screenshot displays a web application interface for the IUPS Physiome Project. On the left, a 'Tree List' shows a hierarchical ontology of knee structures, including bones, muscles, ligaments, and bursae. The 'Muscles of the Knee' group is expanded, showing sub-groups like Anterior and Posterior Femoral Muscles, and sub-parts like Gracilis, Popliteus, Gastrocnemius, and Plantaris. The main content area, titled 'Body Group – Muscles of the Knee', features 'View Left' and 'View Right' buttons, a list of sub-groups, and a list of sub-parts. Below these lists are search links for publications, Gray's Anatomy, image databases, movies, and CMISS examples. Two anatomical illustrations of the knee are shown on the right: a lateral view at the top and a medial view at the bottom. Arrows point from the sub-groups and sub-parts lists to these illustrations.

Tree List
Quick Reference (Tree)
Quick Reference (Alphabetical)

- Structures of the Knee
 - Bones of the Knee
 - Muscles of the Knee
 - Anterior Femoral Muscles
 - Gracilis
 - Posterior Femoral Muscles
 - Popliteus
 - Gastrocnemius
 - Plantaris
 - Ligaments of the Knee
 - Fibrous Capsule of the Knee
 - Ligamentum Patella
 - Oblique Popliteal Ligament
 - Arcuate Popliteal Ligament
 - Tibial Collateral Ligament
 - Fibular Collateral Ligament
 - Anterior Cruciate Ligament
 - Posterior Cruciate Ligament
 - Anterior Meniscolfemoral Ligament
 - Posterior Meniscolfemoral Ligament
 - Transverse Genual Ligament
 - Coronary Ligament
 - Bursae of the Knee
 - Anterior Bursae of the Knee
 - Medial Bursae of the Knee
 - Lateral Bursae of the Knee

Body Group – Muscles of the Knee

View Left View Right

Sub groups

- Anterior Femoral Muscles
- Posterior Femoral Muscles

Sub Parts

- Gracilis
- Popliteus
- Gastrocnemius
- Plantaris

[Search publications database](#)
[Search Gray's Anatomy](#)
[Search image database](#)
[Search movies database](#)
[Search CMISS examples](#)

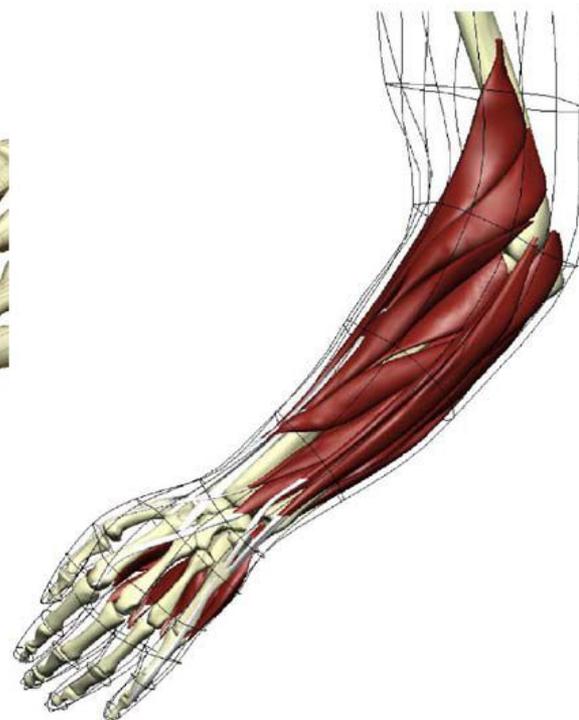
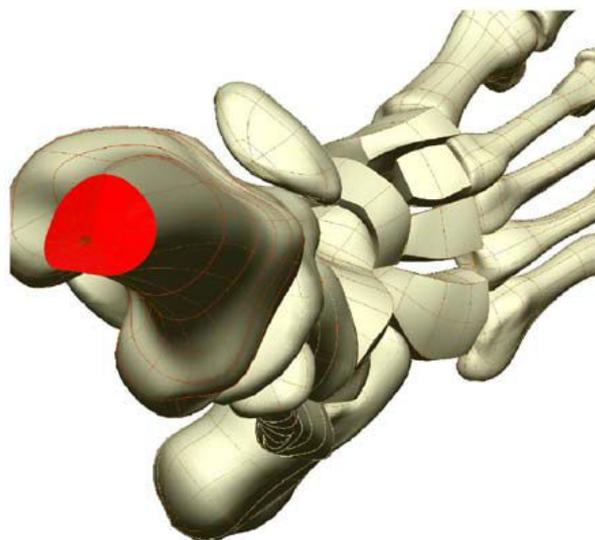
W3C HTML XML

На основе онтологий описаны все системы органов, которые можно посмотреть на сайте: www.bioeng.auckland.ac.nz/physiome/physiome.php.



IUPS Physiome Project

Визуализация скелетно-мышечных моделей





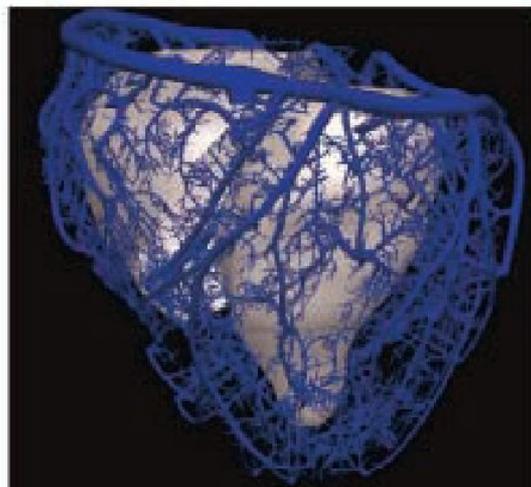
IUPS Physiome Project PhysioML

PhysioML язык разметки был разработан для описания моделей на уровне физиологических систем. Описание таких моделей являются комплексными и включают в себя модели более простых систем входящих в какой либо орган или систему. Параметры простых моделей должны быть интерпретируемы в терминах детального описания на уровне анатомических и биофизических моделей.



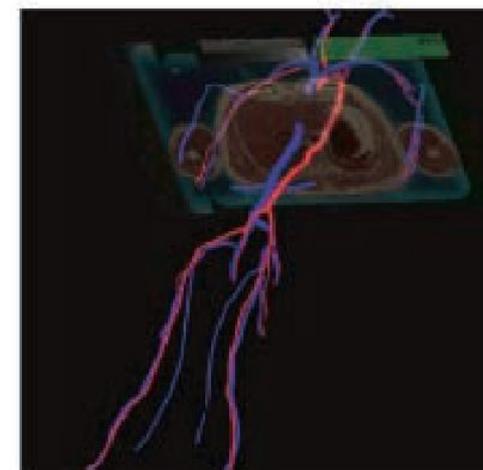
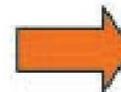
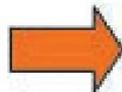


Anatomically & biophysically detailed coronary circulation model

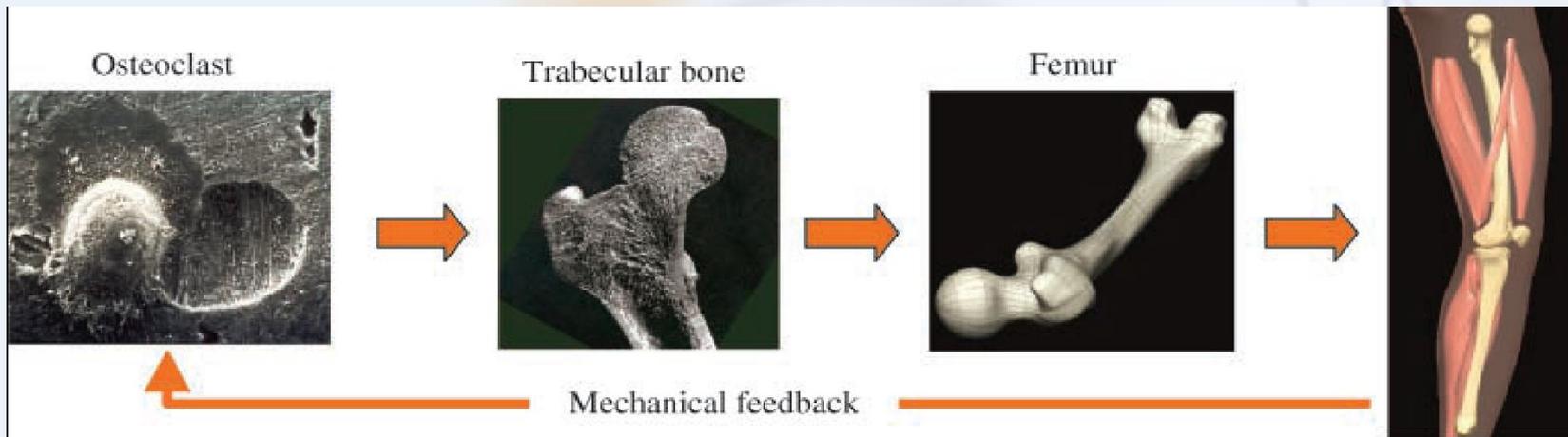


Systems level model of entire circulation system of the body

Black-box model of coronary circulation is added into SystemML model of circulation system for whole body



Компьютерные модели физиологических систем, таких как системы кровообращения, описаны на языке PhysioML таким образом, что некоторые параметры соединены с детальными анатомическими моделями коронарной циркуляции описанными на AnatML.



На слайде показан последовательный процесс интеграции моделей с клеточного уровня (osteoclast) до тканевого (trabecular bone), затем до органного (femur) и наконец до системы органов (leg). Механическое воздействие рассчитываемое методом компьютерного моделирования на уровне системы органов отражается на клеточных процессах контролирующих баланс остеобластов и остеокластов в блоке моделирующем физиологические процессы кости.



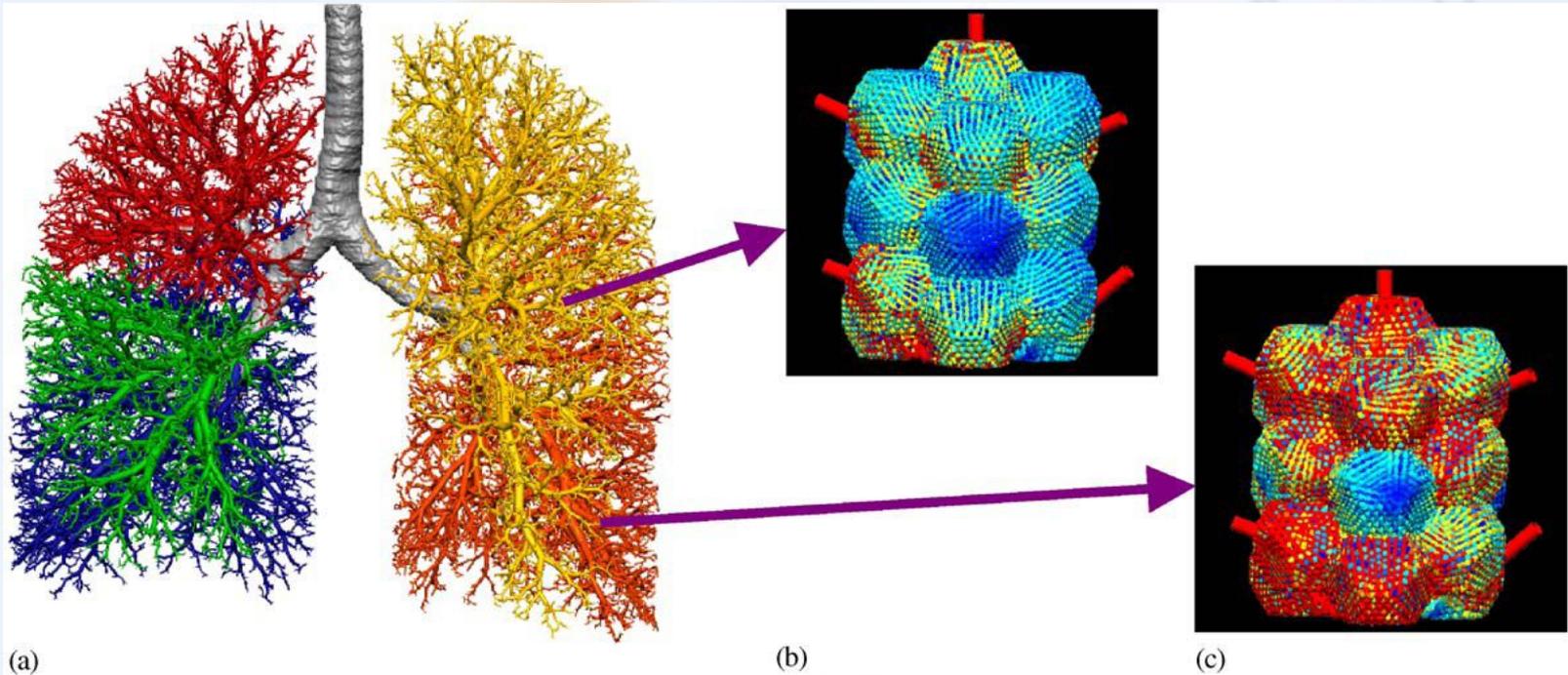


Computing the Virtual Human



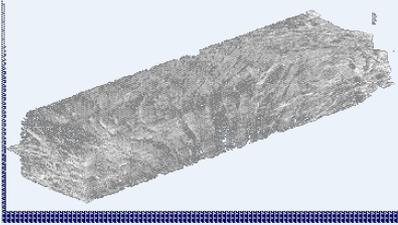
IUPS Physiome Project

Модель дыхательных путей для компьютерной томографии

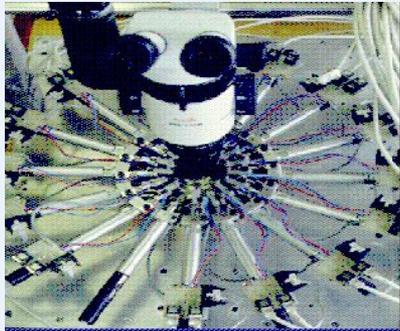


Cardiome Project

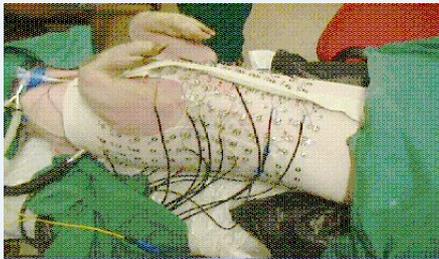
Структура ткани



Свойство ткани



Валидность модели

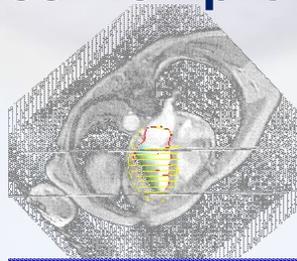


Модель сердца

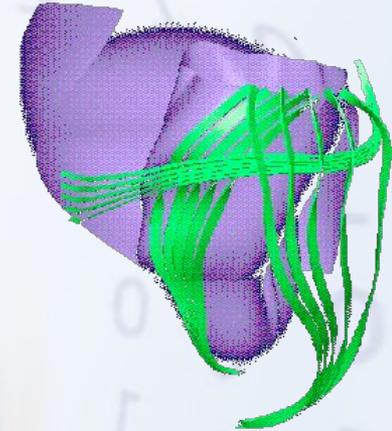


Поиск лек.средств

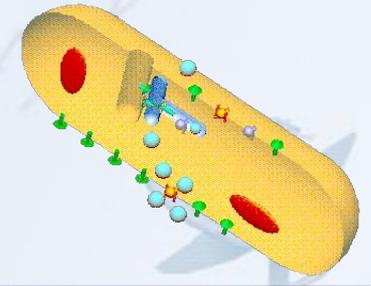
Клинические приложения



Анатомия

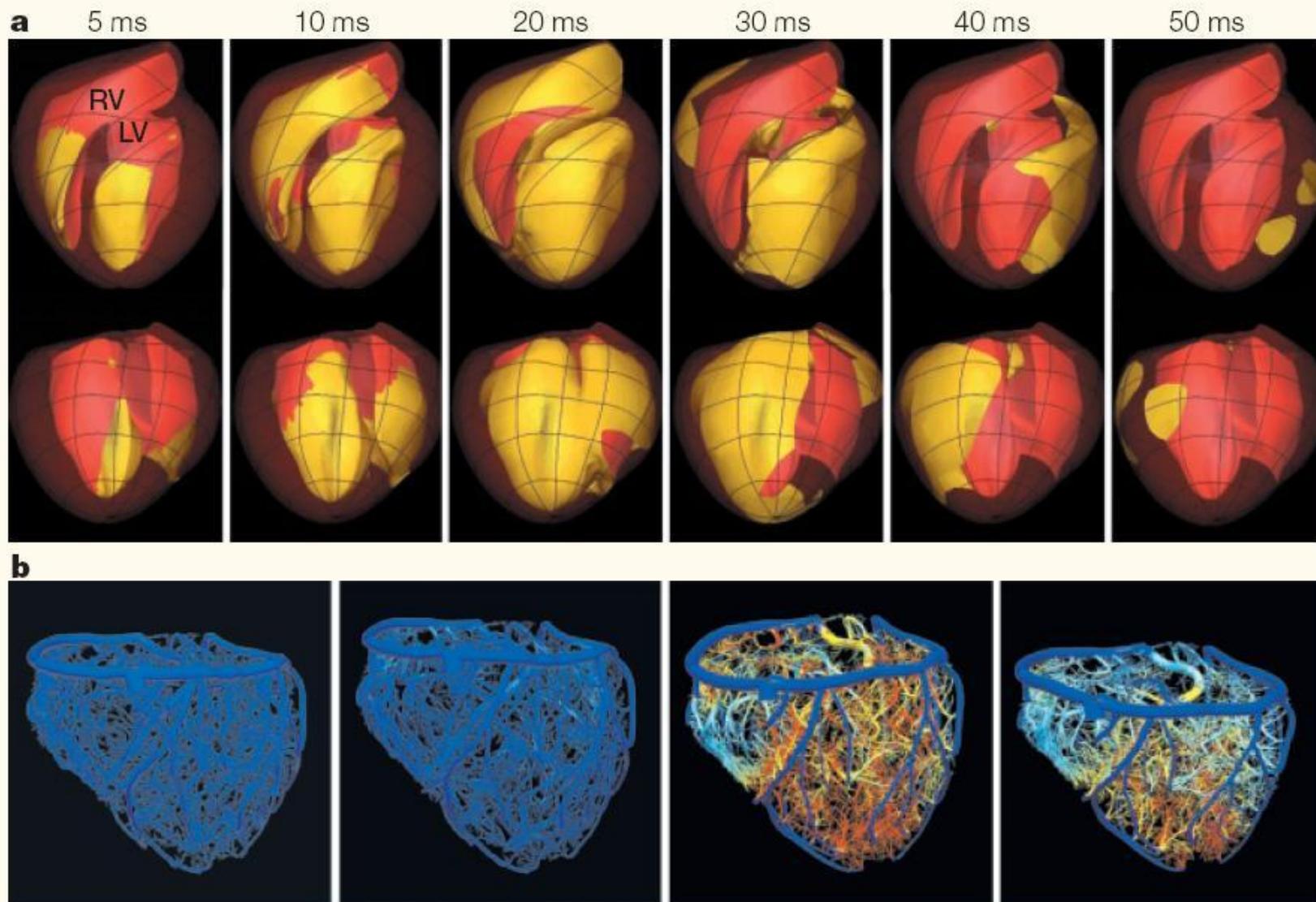


Свойства клетки





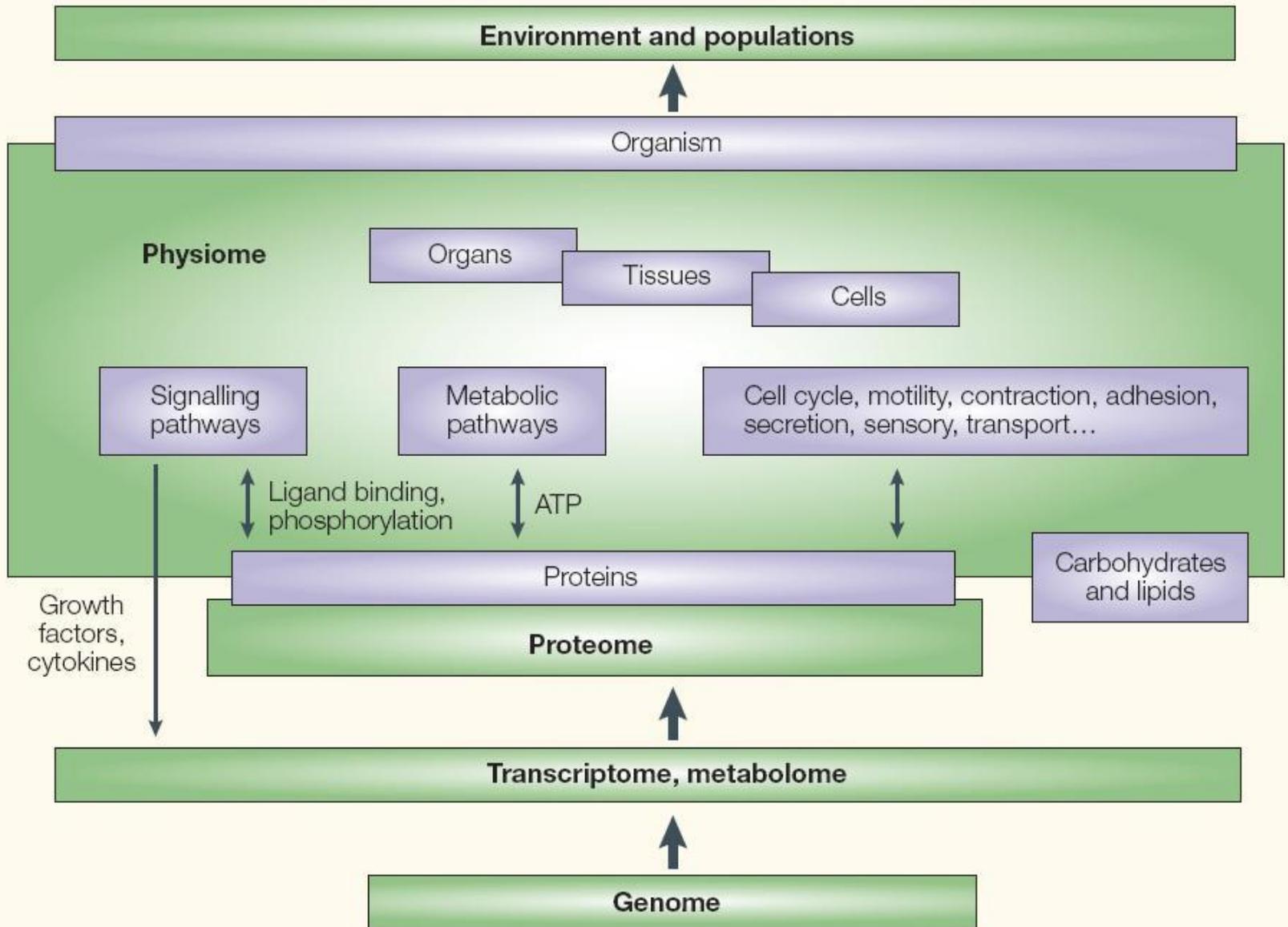
IUPS Physiome. Пример визуализации. Проект «Cardiom».





IUPS Physiome Project

Relationship between the Physiome and other areas of biological organization



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 modeler
система для визуального
моделирования биологических систем



Пример: двухкамерная фармакинетическая 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 фармакинетическую модель

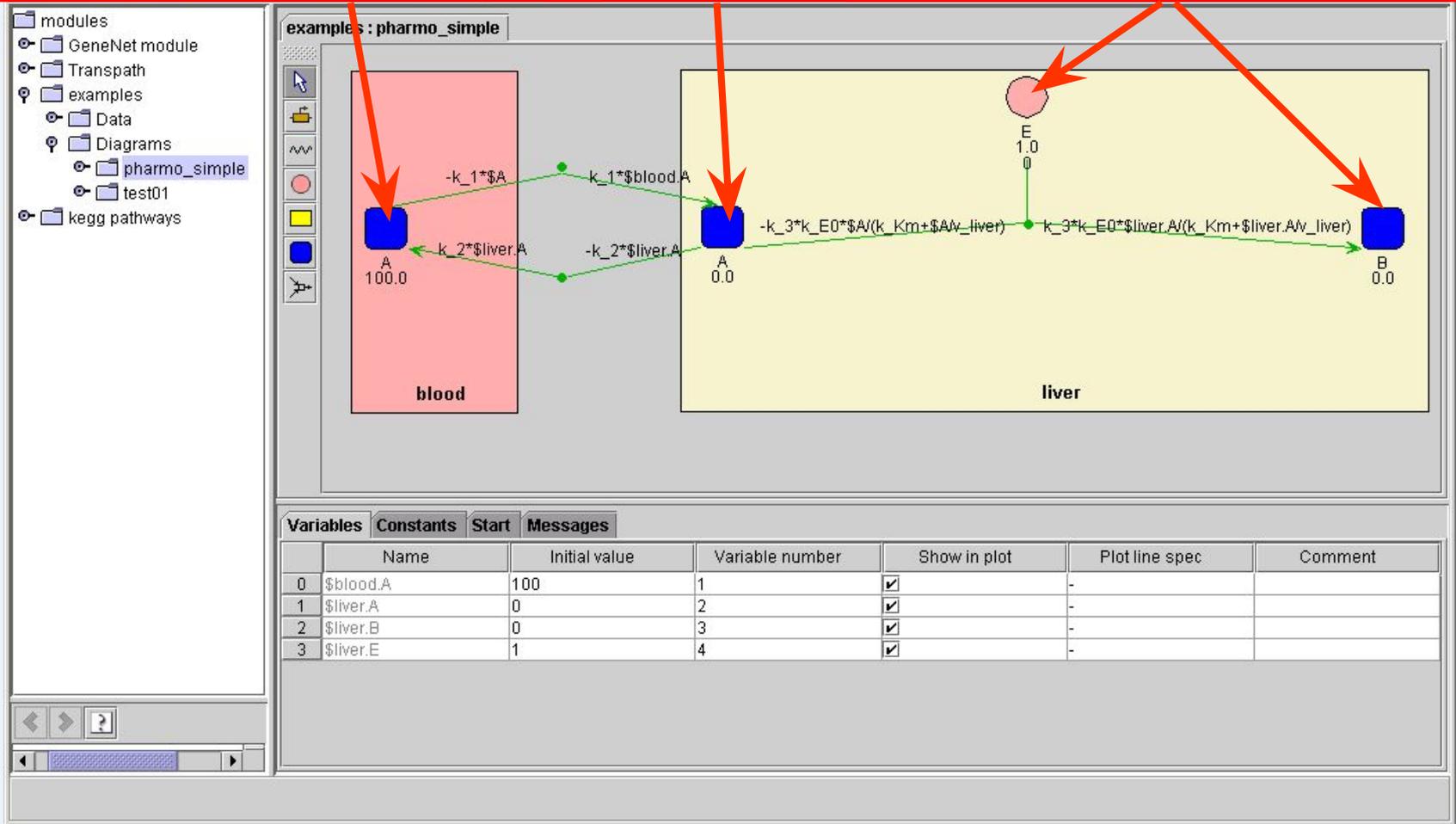
Предположим, что скорость переноса лекарственного вещества A из крови в печень пропорциональна его количеству в крови с константой k_1 , а скорость переноса из печени в кровь пропорциональна количеству A в печени с константой k_2 . Концентрация фермента E в печени неизменна и равна E_0 , а динамика ферментативной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

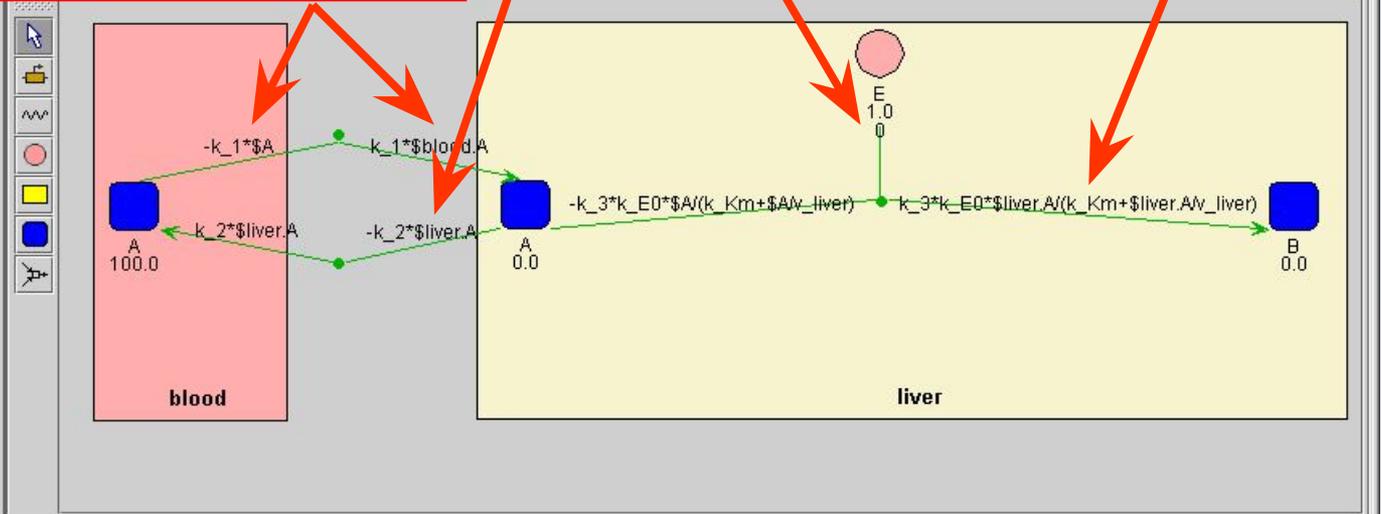


скорость переноса
лекарственного вещества A
из крови в печень пропорциона
его количеству в крови с
константой k1

Концентрация фермента
в печени неизменно
количество фермента в печени
константой k2

Динамика ферментативной
реакции описывается
уравнением Михаэлиса-
Ментен с константой Km

- 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

liver

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.

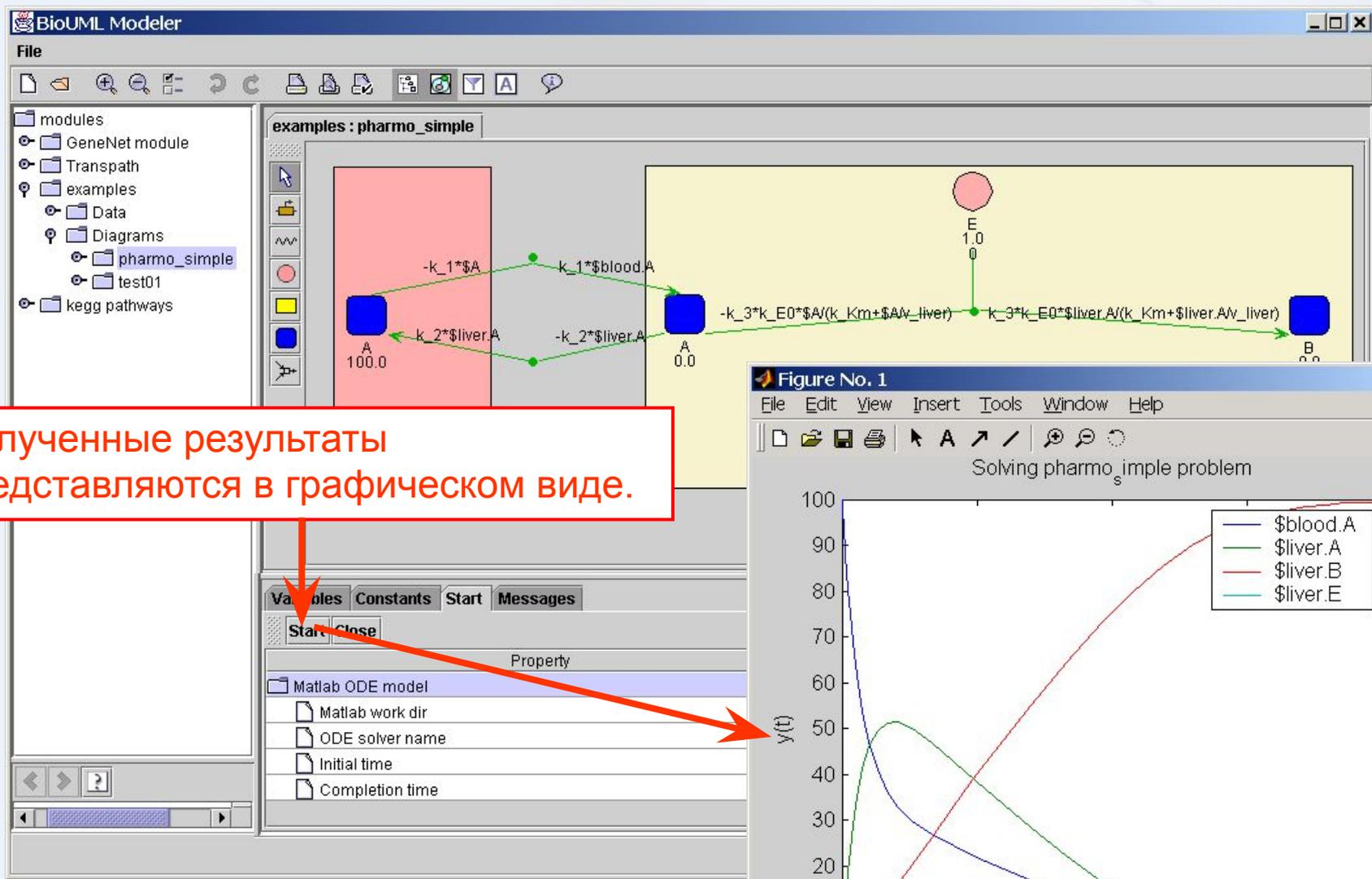
The screenshot shows the BioUML Modeler interface. The main workspace displays a compartmental model with two compartments: a red one on the left and a yellow one on the right. The red compartment has a loss term $-k_1 \cdot A$. The yellow compartment has an input E with a rate of 1.0 and a loss term $k_1 \cdot \text{blood } A$. A flow from the yellow compartment to a blue compartment B is labeled with the equation $0 \cdot \text{liver } A / (k_{\text{Km}} + \text{liver } A \cdot \text{liver})$. The initial value for B is 0.0.

At the bottom, the 'Start' tab is active, showing a table of properties for the 'Matlab ODE model':

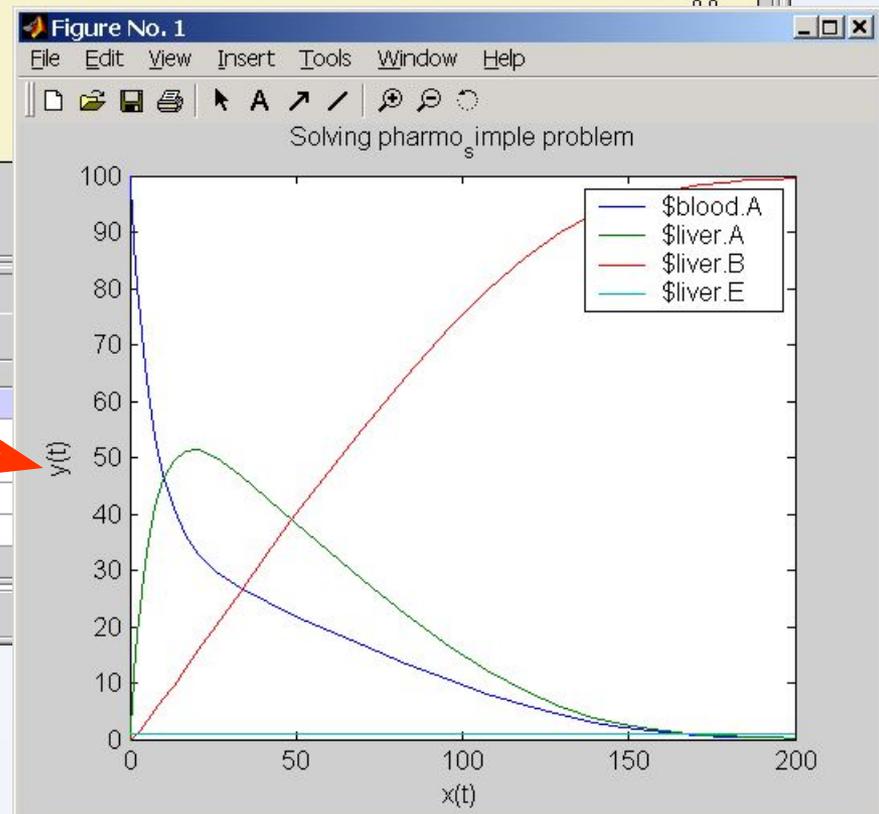
Property	Value
Matlab work dir	c:/matlabR12/work
ODE solver name	ode23
Initial time	0
Completion time	200

Вкладка "Start" позволяет задавать параметры расчета, метод расчета (Одновременная интерпретация) и проводить расчет.

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

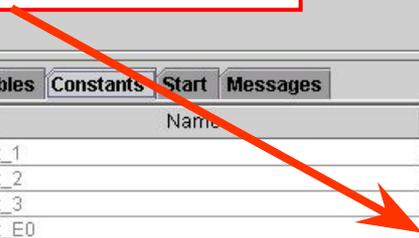
- GeneNet module
- Transpath
- examples
- Data

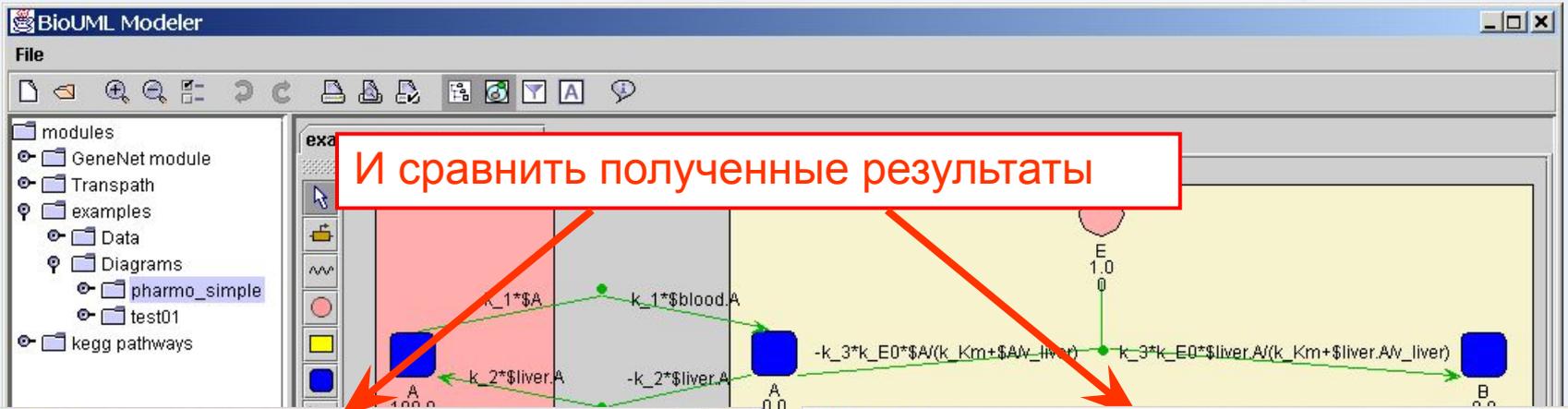
examples : pharmo_simple

Variables Constants Start Messages

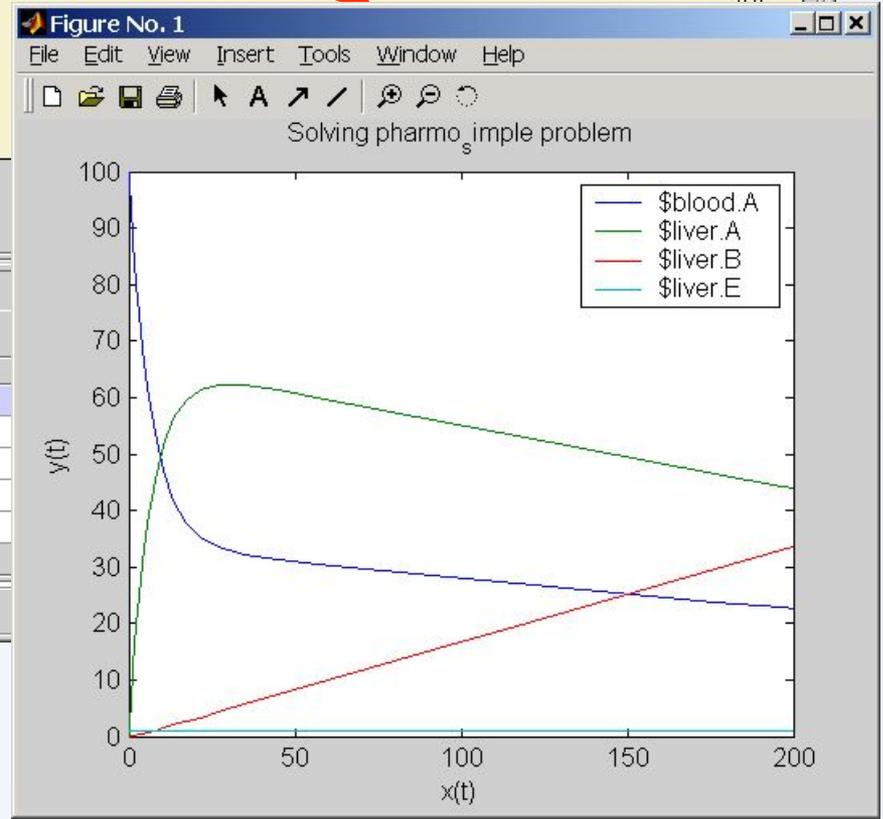
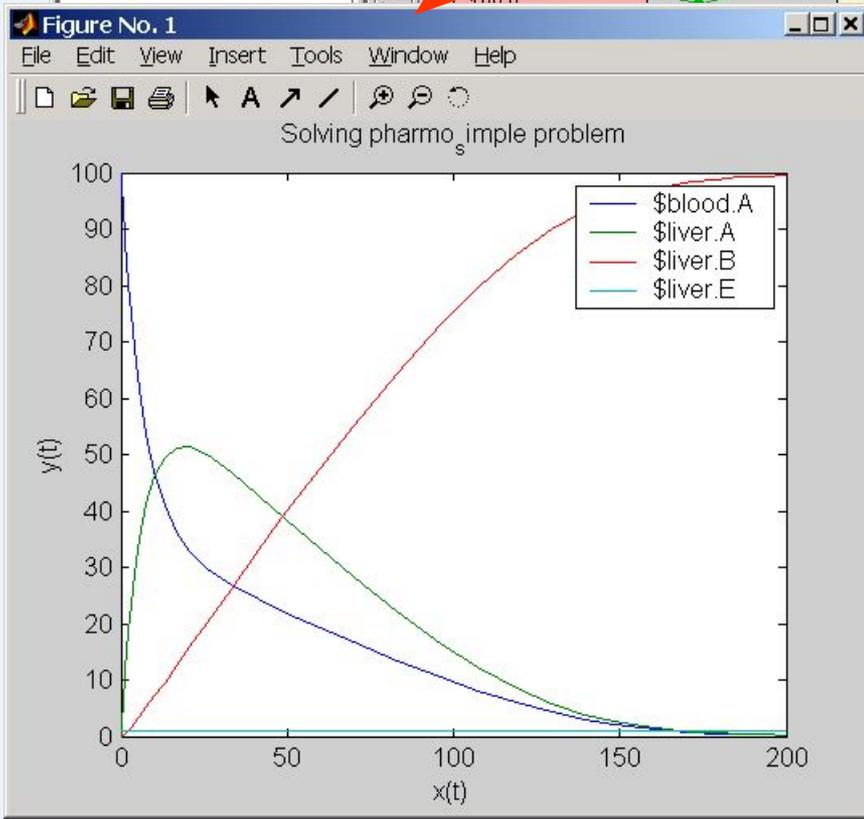
	Name	Value	Comment
0	k_1	0.1	
1	k_2	0.05	
2	k_3	0.01	
3	k_E0	0.2	
4	k_Km	0.1	
5	v_liver	100	

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





И сравнить полученные результаты



СНАЧЕТО ЗАБАВЯВА

