

* Биоинформатика и Математическое моделирование

От экспоненты Мальтуса к Systems biology

Проф. Галина Юрьевна Ризниченко

**Зав. сектором информатики и биофизики
сложных систем**

**Кафедра биофизики Биологического ф-та
Московского государственного университета
им. М.В.Ломоносова,
тел: +7(495)9390289; E-mail:**

riznich@biophys.msu.ru

www.biophys.msu.ru

<http://mathbio.ru>

- **Материалы на сайте www.biophys.msu.ru**
- **Лекции 2 раза в неделю**
- **Вторник 10.55-12.30**
- **Среда 9.00-10.30,**
- **Семинары раз в неделю**
- **Форма отчетности – экзамен**
- **Ответы на вопросы по курсу на форуме.**
Конференция.
- **Досрочный экзамен**

* **Лекции и семинары по курсу**

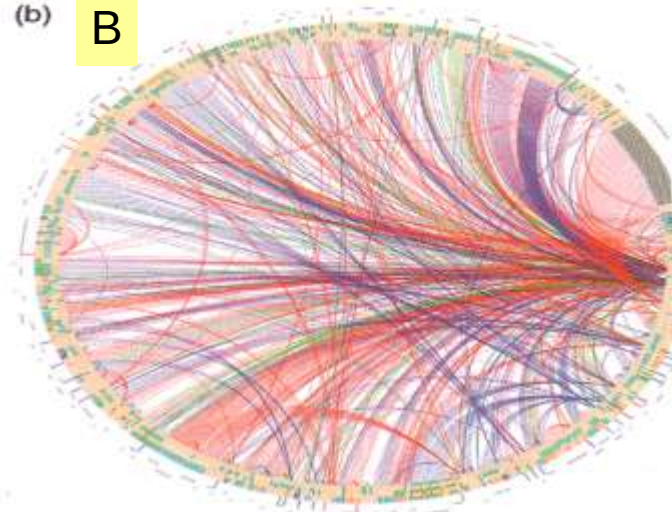
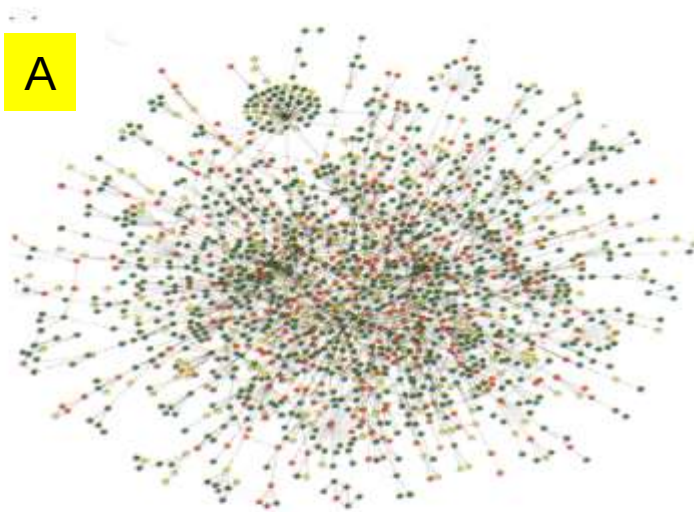


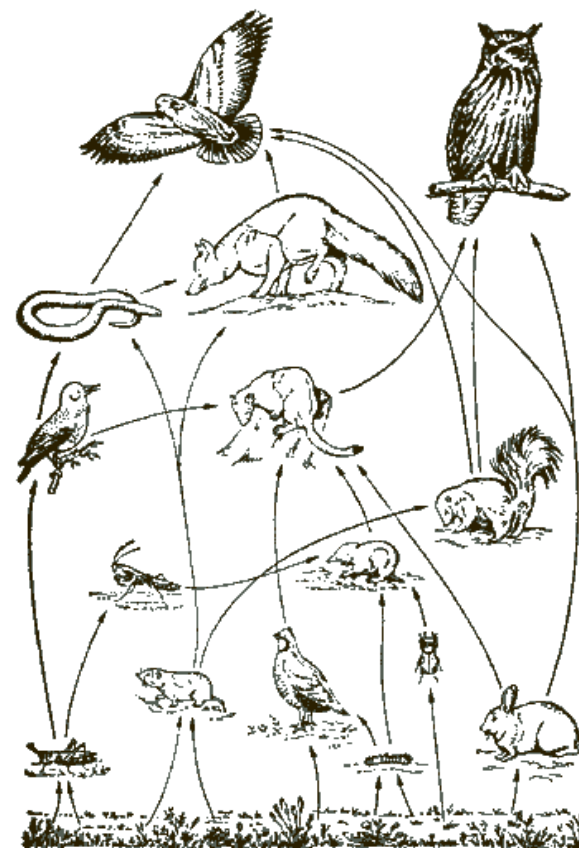
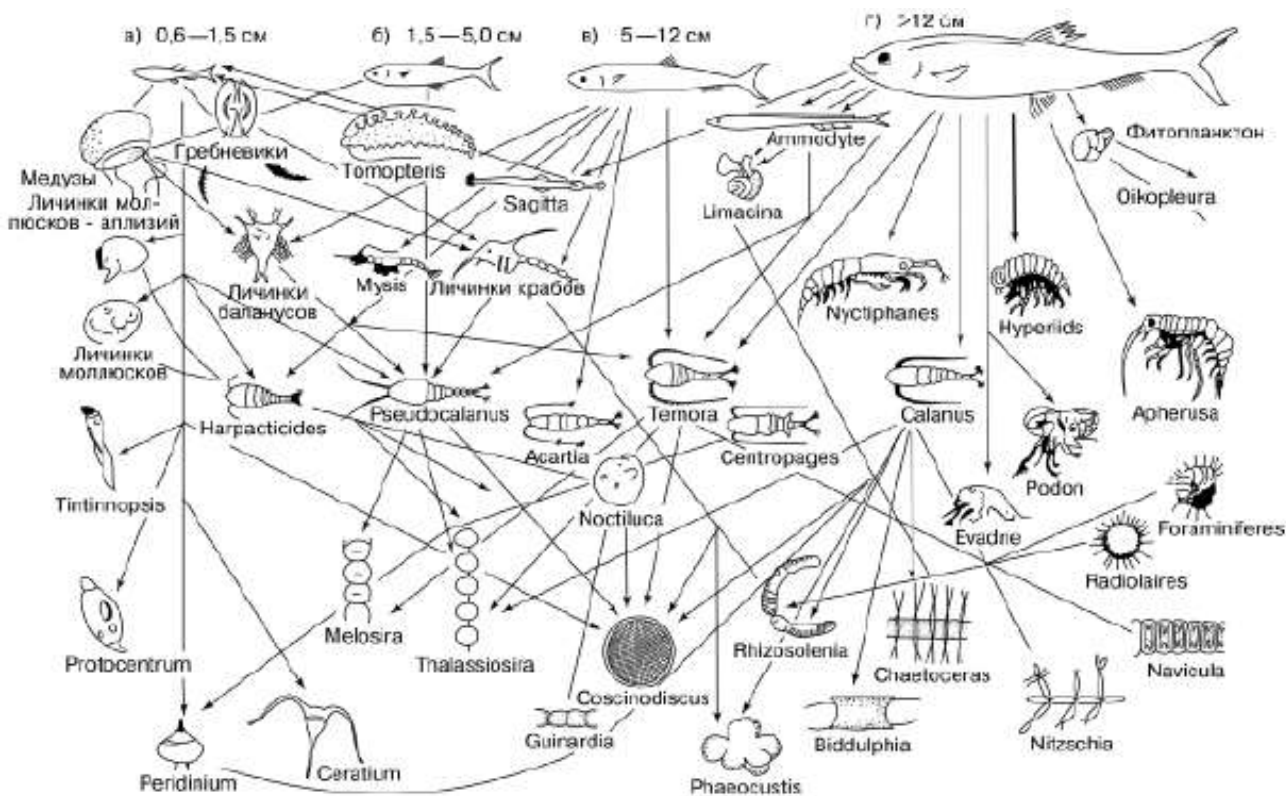
Figure 8.1 Biological networks. (a) Network of protein–protein interactions in yeast. From Jeong et al. [4]. (b) Regulatory interactions between *E. coli* genes. Genes shown as colored segments associated with the structural description of the gene's main function.

Curve colors express the nature of relation (red: inhibition, blue: activation, green: dual regulation), and the traces around the circle indicate autoregulation. Courtesy of S. Ortiz, L. Rico, and A. Valencia.

* Биологические регуляторные
Сети. А-дрожжи, В – E coli

Systems biology. A Textbook. Klipp et al.

* Трофические сети

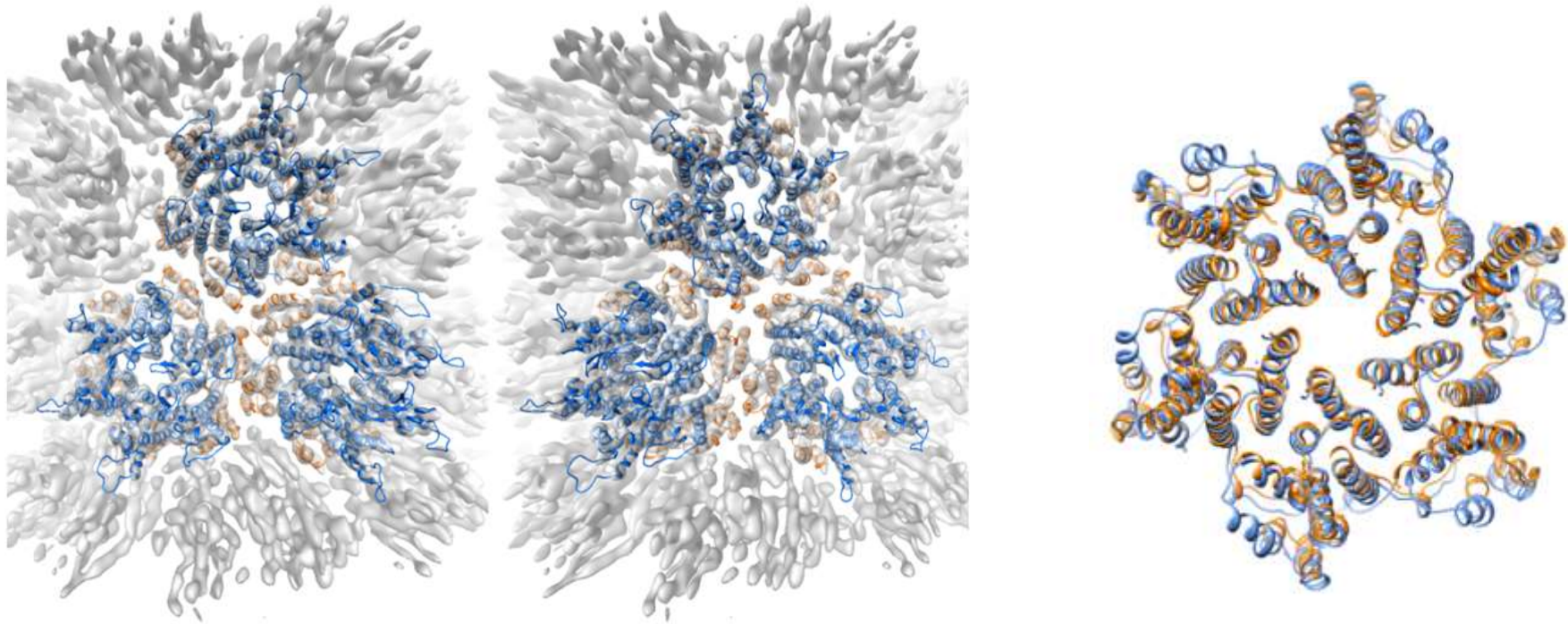


Пищевые связи в простой трофической сети (по Р. Риклефсу).

Основы экологии. 1979

Трофические связи в морском сообществе

Image processing and 3D reconstruction of HIV-1 CA hexameric tubular assembly.



Simulation System Size (Number of atoms) Hexamers-12 Pentamers 64,423,983
Length of the simulation (ns) 100

Gongpu Zhao et al. Mature HIV-1 capsid structure by cryo-electron microscopy and all-atom molecular dynamics 30 MAY 2013 | VOL 497 | NATURE | 643

Динамическая силовая спектроскопия для измерения механической реакции биомолекулы в ответ на внешнее напряжение

10^{15}

аминокислот

Время – 30-60 мс

Kononova et al., Biophys J. 2013; J Am Chem Soc. 2014;

Fluctuating Nonlinear Spring Model of Mechanical Deformation of Biological Particles

Olga Kononova^{1,2}, Joost Snijder³, Yaroslav Kholodov^{2,4}, Kenneth A. Marx¹, Gijs J. L. Wuite³, Wouter H. Roos^{5*}, Valeri Barsegov^{1,2*}

¹ Department of Chemistry, University of Massachusetts, Lowell, Massachusetts, United States of America,

² Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow Region, Russia,

³ Natuur- en Sterrenkunde and LaserLab, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands,

⁴ Institute of Computer Aided Design Russian Academy of Science, Moscow, Russia,

⁵ Moleculaire Biofysica, Zernike instituut, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, The Netherlands

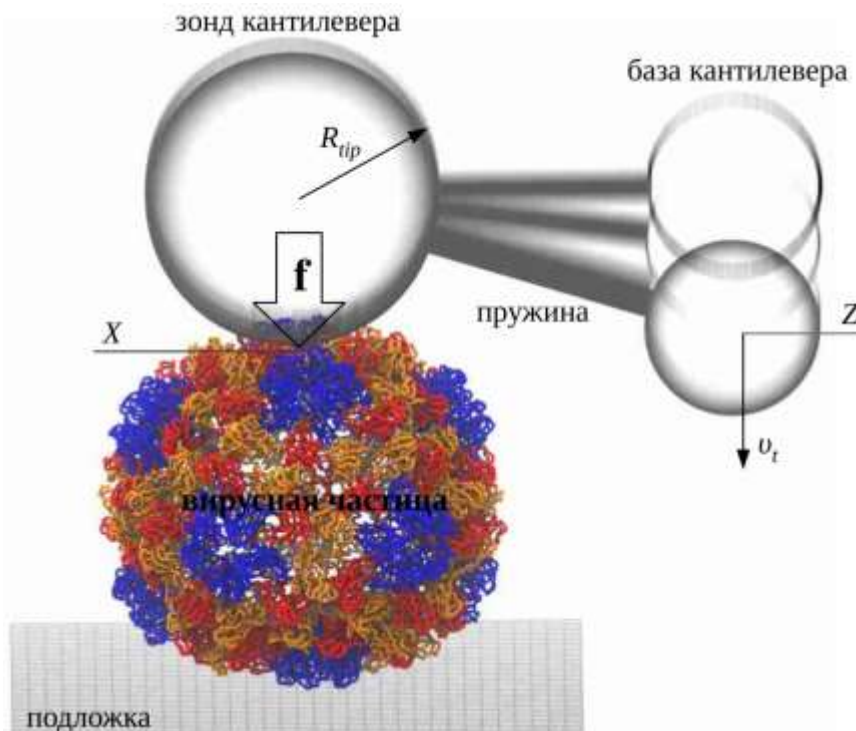


Схема эксперимента
in vitro и in silico



PLOS | COMPUTATIONAL BIOLOGY

2016

Биологическая система: амброзия и листоед

2

Ю.Тютюнов и др.



Ambrosia artemisiifolia L.

XIX век – Европа
в 1910^x – Юг России
в 1940^x – взрыв инвазии
с 1980^x – нынешний период



Zygogramma suturalis F.

1978 – Ставропольский край
1984 – Северный Кавказ
1989 – Палеарктика

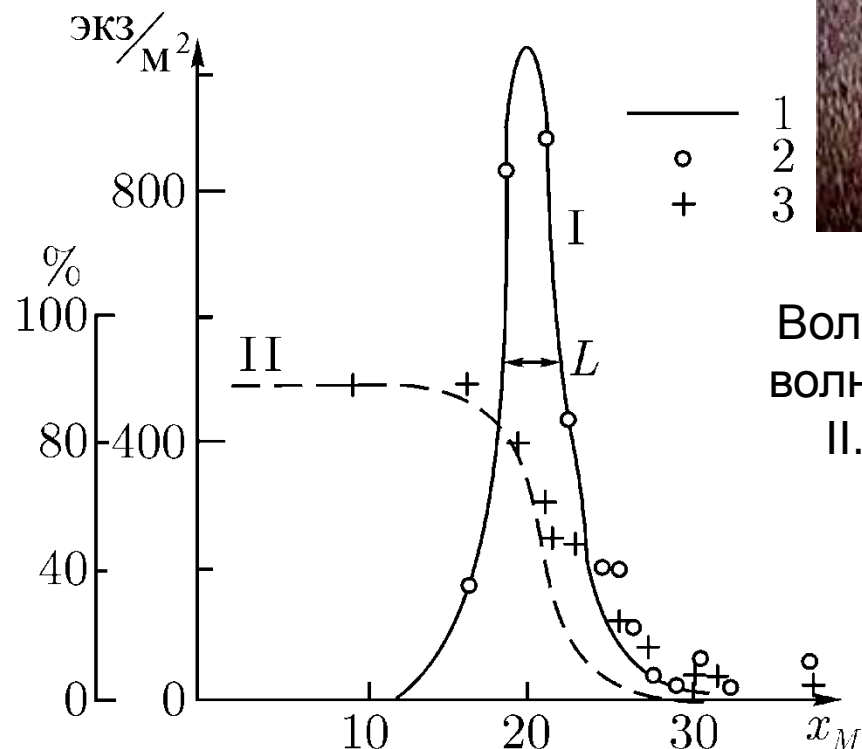


Д.б.н. О.В. Ковалев
(ЗИН РАН, С-Петербург)
Автор биометода
подавления амброзии
полыннолистной

Популяционная волна амброзиевого листоеда

n - численность жуков

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D\Delta n + \nabla(B\nabla p) + f(n)$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -An,$$


Волна амброзиевого листоеда, кривая I, и волна пораженности амброзии (%), кривая II. 1 – расчет по модели, 2,3 – данные экспериментальных наблюдений

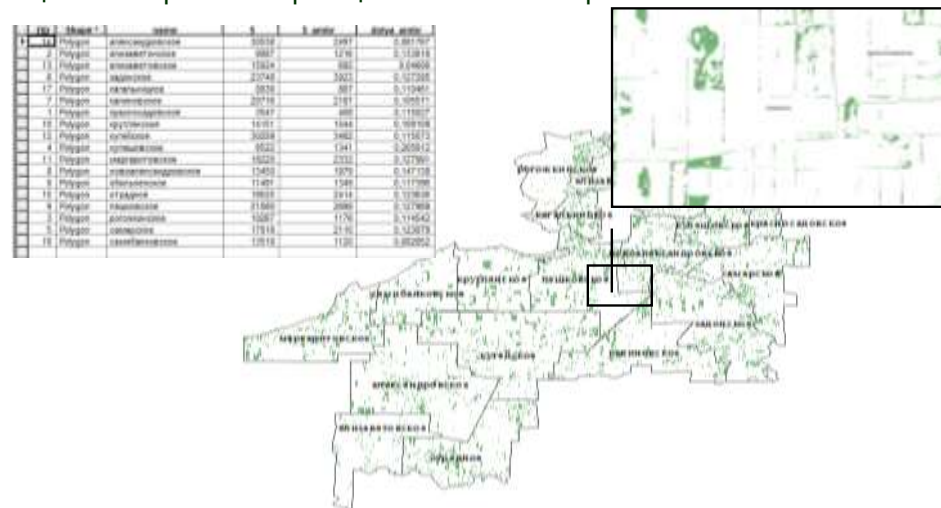
Алексеев В.В., Крышев И.И., Сазыкина Т.Г.
Физическое и математическое моделирование экосистем, 1992



Распространение амброзии в 2010-х гг.

4

Оценка засоренности фитоценозов Азовского района Ростовской области



Плотность семян амброзии в почве – от 24 до 127 шт. на кв.м.

(Ковалев и др. 2013, 2014; Ковалев, Тютюнов 2014; Архипова и др. 2014)

Учет пространственной неоднородности - выделение непригодных для развития растений участков

Возможность отслеживания изменений генетической структуры популяции фитофага

Явное описание пространственной динамики

Рассмотрение как случайных (диффузионных), так и направленных потоков популяционной плотности, стимулируемых неоднородностью пищевого ресурса

$$\frac{\partial R}{\partial t} = R(r_R(\mathbf{x}) - c_R R - c_{RP} P) - (N_{ff} + N_{fw} + N_{ww}) \cdot \frac{aR}{1 + ahR} + \delta_R \Delta R$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = P(r_P(\mathbf{x}) - c_P R - c_{PP} P) + \delta_P \Delta P$$

$$\frac{\partial N_{ff}}{\partial t} = \frac{aR}{1 + ahR} \cdot \frac{1}{N + A} \cdot f_{ff}(N_{ff}, N_{fw}, N_{ww}) - \mu_{ff} N_{ff} - \text{div}(N_{ff} \nabla S_{ff}) + \delta_{ff} \Delta N_{ff}$$

$$\frac{\partial N_{fw}}{\partial t} = \frac{aR}{1 + ahR} \cdot \frac{1}{N + A} \cdot f_{fw}(N_{ff}, N_{fw}, N_{ww}) - \mu_{fw} N_{fw} - \text{div}(N_{fw} \nabla S_{fw}) + \delta_{fw} \Delta N_{fw}$$

$$\frac{\partial N_{ww}}{\partial t} = \frac{aR}{1 + ahR} \cdot \frac{1}{N + A} \cdot f_{ww}(N_{ff}, N_{fw}, N_{ww}) - \mu_{ww} N_{ww} - \text{div}(N_{ww} \nabla S_{ww}) + \delta_{ww} \Delta N_{ww}$$

$$\frac{\partial S_{ff}}{\partial t} = \kappa_{ff} R - \eta_{ff} S_{ff} + \delta_{Sff} \Delta S_{ff}$$

$$\frac{\partial S_{fw}}{\partial t} = \kappa_{fw} R - \eta_{fw} S_{fw} + \delta_{Sfw} \Delta S_{fw}$$

$$\frac{\partial S_{ww}}{\partial t} = \kappa_{ww} R - \eta_{ww} S_{ww} + \delta_{Sww} \Delta S_{ww}$$

$$\begin{aligned} f_{ff}(N_{ff}, N_{fw}, N_{ww}) &= e_{ff} N_{ff}^2 + e_{ff} N_{ff} N_{fw} + e_{ff} N_{ff}^2 / 4 \\ f_{fw}(N_{ff}, N_{fw}, N_{ww}) &= e_{fw} N_{ff} N_{fw} + e_{fw} N_{fw}^2 / 2 + 2e_{fw} N_{ff} N_{ww} + e_{fw} N_{fw} N_{ww} \\ f_{ww}(N_{ff}, N_{fw}, N_{ww}) &= e_{ww} N_{ww}^2 + e_{ww} N_{ff} N_{ww} + e_{ww} N_{fw}^2 / 4 \end{aligned}$$

$$N = N_{ff} + N_{fw} + N_{ww}$$



Бюст Вергилия у входа в его
склеп в Неаполе

Имя при рождении:

Публий Вергилий Марон

Дата рождения:

15 октября 70 до н. э.

Место рождения: Мантуи

Дата смерти:

21 сентября 19 до н.э.

Род деятельности:

древнеримский поэт

* «Все может надоесть, кроме
понимания» Вергилий

Цель моделирования - понимание



- Человеческий мозг (как и компьютер) работает с моделями
- Понять — значит построить «в голове» модель природного явления,
- живой системы,
- человеческих отношений и проч.
- «Понять — значит, простить»





Практический
смысл модели

* Что такое модель?

Компьютер
работает не с
реальной
системой, а с
моделью

- *модель — это «копия»
объекта,*
- *в некотором смысле
«более удобная»*



Манипуляции в пространстве и во времени

Как понять
выражение

«Художник и его
модель?»



* **Примеры моделей**

Популяция дрозофиллы

* Модели генетики



Каждая наука имеет свои модели

* Аквариум- модель водной системы
изучение взаимодействия компонентов биоценоза, параметров
качества воды

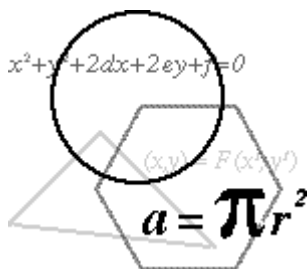


* Математические модели



описывают целый класс процессов или явлений, которые обладают сходными свойствами, или являются изоморфными.

«Область знания становится наукой, когда она выражает свои законы в виде математических соотношений»



Галилей Пуанкаре Маркс

- Математика – это искусство называть разные вещи одним и тем же именем
- Без языка математики большая часть глубоких взаимосвязей между вещами навсегда * осталась бы неизвестной



Анри Пуанкаре
(1854-1912)



* Математика — ЯЗЫК

Д. У. Гиббс Josiah Willard Gibbs;
1839—1903) — американский физик,
физикохимик, математик и механик, один из
создателей векторного анализа,
статистической физики, математической
теории термодинамики,

- словарь и звуковые и графические способы кодирования слов - числа, векторы, матрицы, функции
- Грамматики — действия с ними: сложение, вычитание, умножение, деление, дифференцирование, интегрирование
- Грамматики математического языка — не только правила сочетания элементов (слов), но и правила преобразования одних слов в другие
- Аналог словесных описаний — математические модели



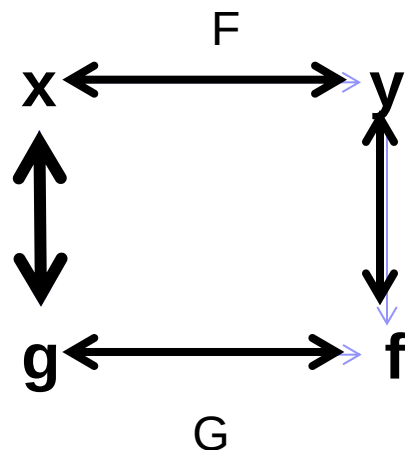
Галилео Галилей
(1564 - 1642)

«... Великая книга природы написана математическими символами»



ИЗОМОРФИЗМ

Изоморфизм (от др.-греч. ἴσος — «равный, одинаковый, подобный» и морφή — «форма»)



**Совокупность элементов (слов)
и действий (грамматика) –
операционная система**

**Две операционные системы изоморфны.
Если установлено взаимно однозначное
соответствие, между их элементами и
действиями**



*** В разных
операционных
системах
действия
выполняются
по-разному.**

Пример: в арабской системе записи
числа перемножить легко, а в римской
– очень трудно



* Операционная система компьютера

все действия выполняются
легко и быстро
(правда, приблизительно)



* Операционная система мозга

Законы природы



- Природа – тоже операционная система. Её удастся представить с той или иной полнотой в виде разнообразных элементов и связей между ними и текущим временем.
- Это представление и называется **«законами природы»**.
- Когда удастся построить изоморфную объекту природы математическую модель, мы постигаем и природный объект

* Владимир Иванович Вернадский

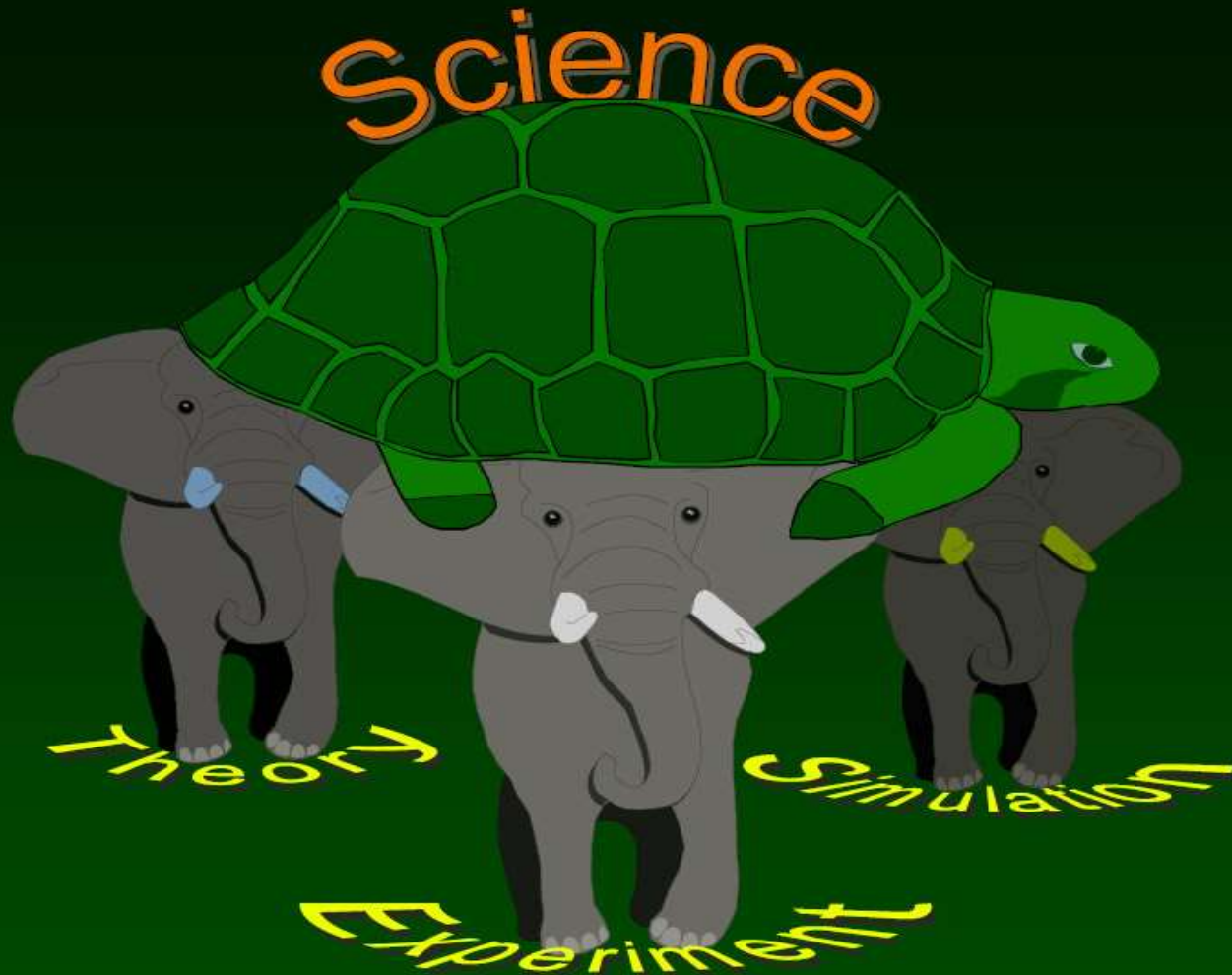
(1863-1945)

«Большая часть научной работы заключается в поиске математических соотношений.

Найдя их, наш ум успокаивается, и нам кажется, что вопрос, который нас мучил, решен.»



* Три кита современной науки

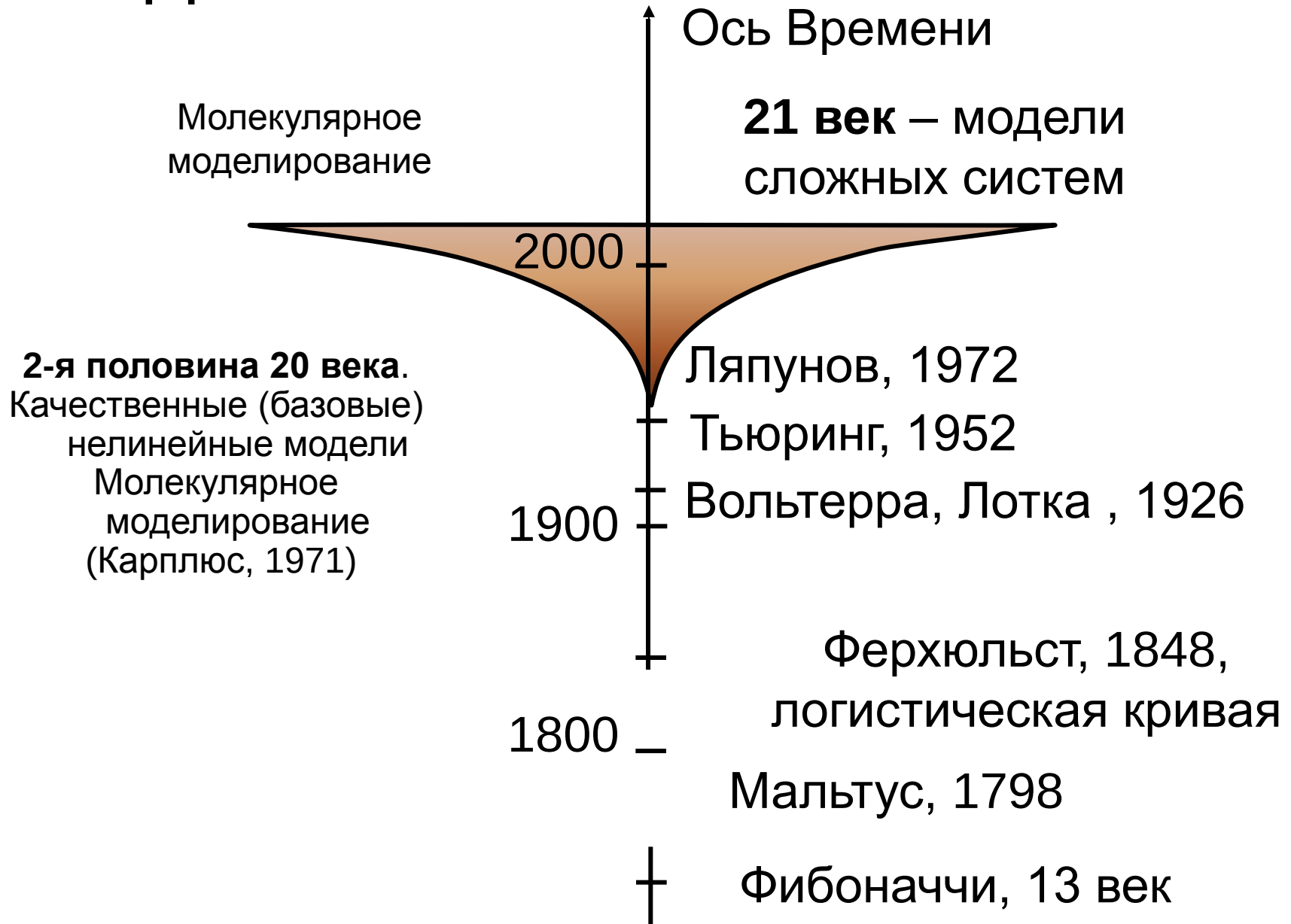




* Модели в науках

- Физика – с Галилея и Ньютона
- Язык законов физики – математика
- Химия – 20 век
- химическая кинетика, квантовая химия,
- Конец 20 века - молекулярное моделирование

Модели в биологии





Модели в биологии

- **До половины 20 века** – отдельные модели-анalogии:
 - Модели популяций
 - Модели биохимических реакций
 - Математическая генетика
 - Модели кровообращения (Бернулли)
 - Механические модели движения
- **2-я половина 20 века.**
 - Качественные (базовые) нелинейные модели
 - Молекулярное моделирование
- **21 век** – модели сложных систем
 - Гибридные модели

* Классификация моделей

- Регрессионные – описывается «форма» зависимости
- Механизменные (механистические)
- В модель заложены гипотезы о «механизмах» взаимодействия элементов

*Типы моделей

- Вероятностные
- Стохастические
- Не претендуют на понимание «механизмов»
- Можно говорить только о вероятности «событий»
- И некотором допустимом интервале изменения измеряемой величины

Детерминистские - задан ЗАКОН изменения переменных системы

1. Качественные Концептуальные	Базовые
-----------------------------------	---------

2. Имитационные. Агентные.

Задано поведение отдельных элементов системы



В последней трети
20 века
развился комплекс
наук - синергетика

Сходные нелинейные
уравнения описывают
процессы
самоорганизации
разной природы
(изоморфизм)

- Теория динамических систем
- **Нелинейная** динамика
- Теория самоорганизации
- Теория хаоса (Theory of chaos)
- **Nonlinear** science
- Теория фракталов

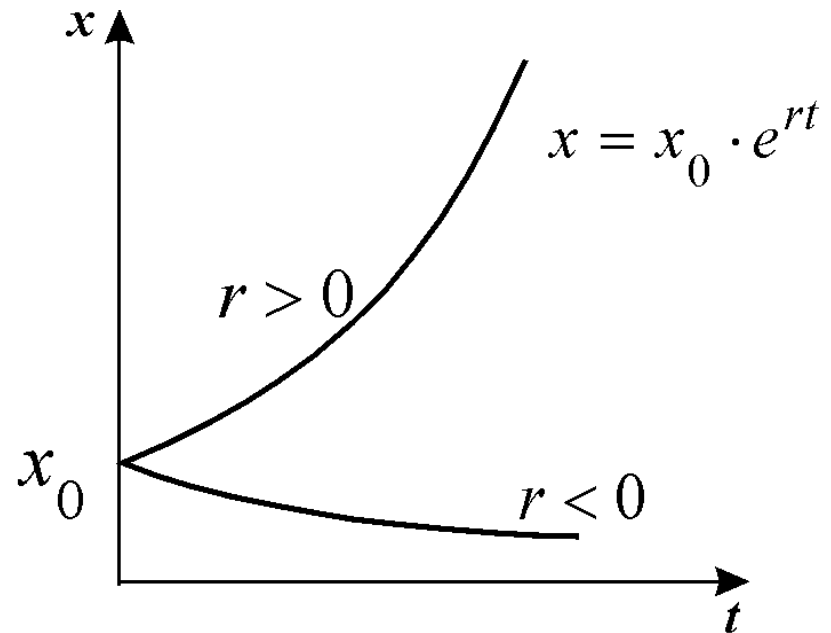
цель которых – понять
суть нелинейных
процессов в сложных
системах

* ЛИНЕЙНЫЙ МИР

Линейная
функция

$$x = a t$$

- **Линейное дифференциальное уравнение.** Уравнение роста популяции Мальтуса (1798)



$$\frac{dx}{dt} = rx.$$

* ЛИНЕЙНОЕ СОЗНАНИЕ ДЕТЕРМИНИЗМ



Следствие **однозначно**
определяется причиной

Существует **единственно**
правильное решение

Эволюция систем во времени—
постоянный рост (прогресс)

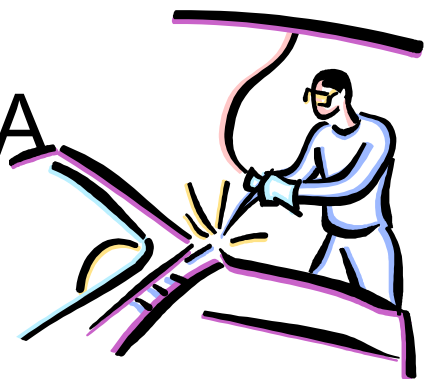


* ЛИНЕЙНАЯ НАУКА

□ На основе
линейной науки
разработаны
основы областей:

- МЕХАНИКА
- СТРОИТЕЛЬСТВО
- БАЛЛИСТИКА
- ЭЛЕКТРОТЕХНИКА
- КОСМИЧЕСКАЯ
ТЕХНИКА

Но не биология !!

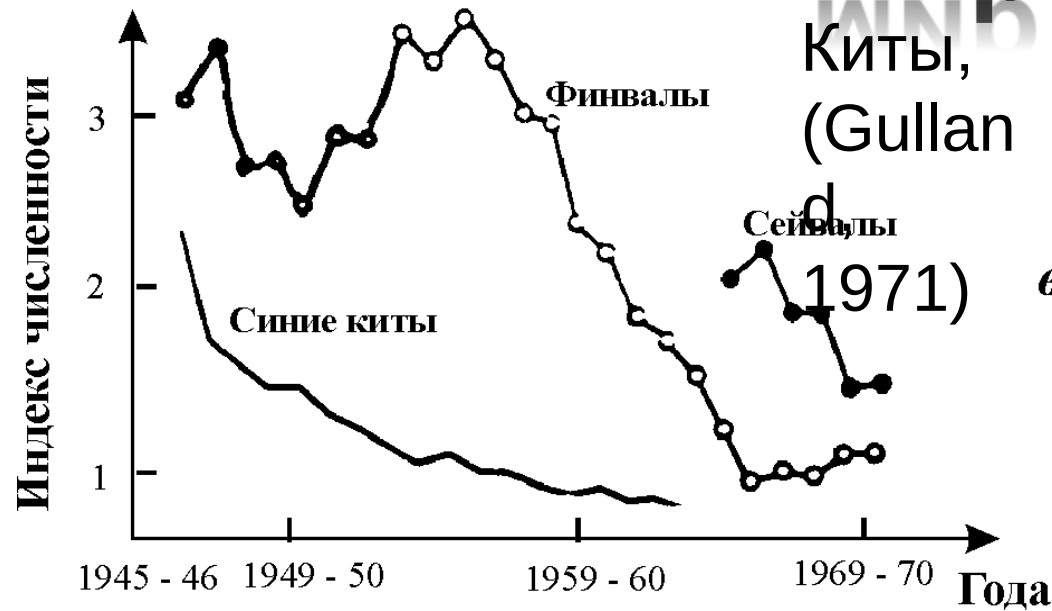




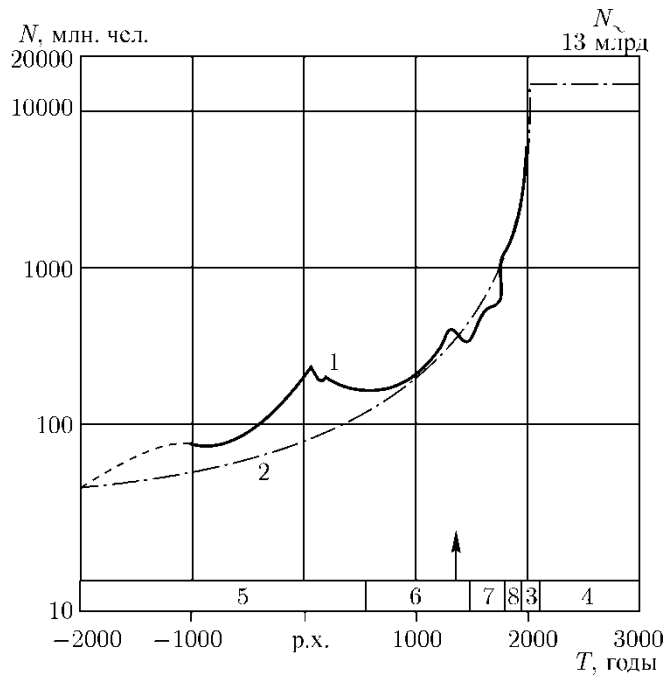
Нелинейный мир

КИТЫ,
(Gullan
1971)

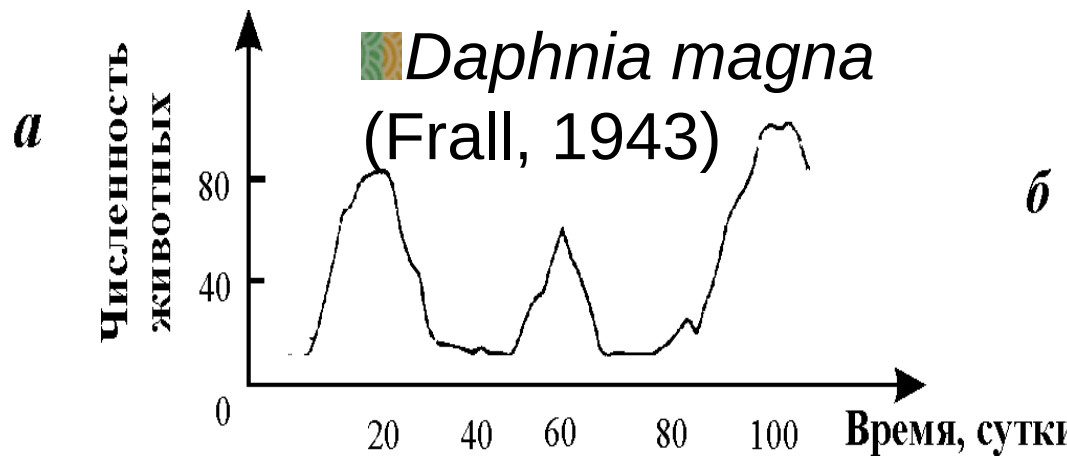
Сейвалы



Рост человечества.



Поголовье овец, тыс.



Линейный мир

- Однозначная зависимость причины и следствия. Единственное стационарное состояние
- Малая роль случайности
- Диффузия – выравнивает концентрации
- Гладкие границы. Целая пространственная размерность

Нелинейный мир

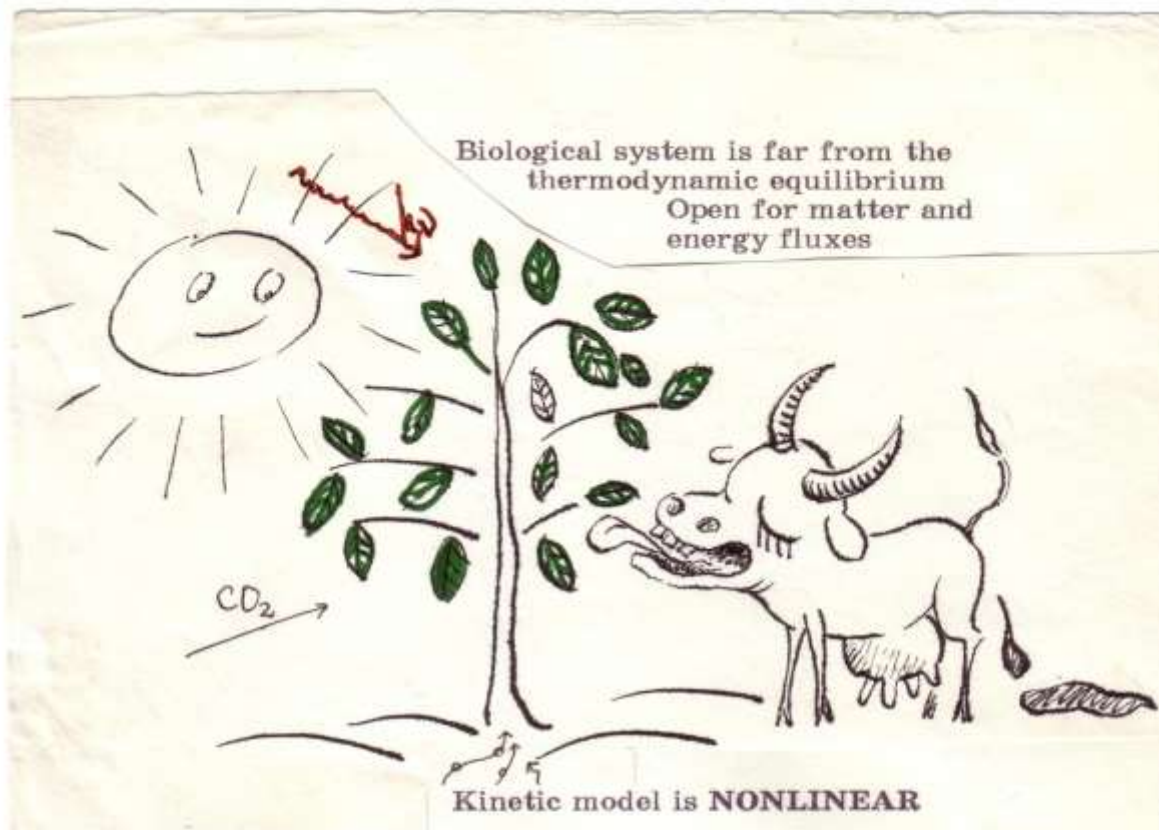
- Неоднозначность
- Мультистационарность
- Колебания
- Детерминированный хаос
- Пространственно-временная самоорганизация: автоволны
- Диссипативные структуры
- Фрактальность

* 20 век – переход из «линейного мира» в «нелинейный мир»
21 век - сложность

* ТОЛЬКО В
НЕЛИНЕЙНЫХ
СИСТЕМАХ
БЫВАЮТ

20 век –
2 половина.
Качественные
модели

Базовые модели
биологических
систем -
нелинейные



*Only in **NONLINEAR SYSTEM***

SELFORGANIZATION IN TIME:

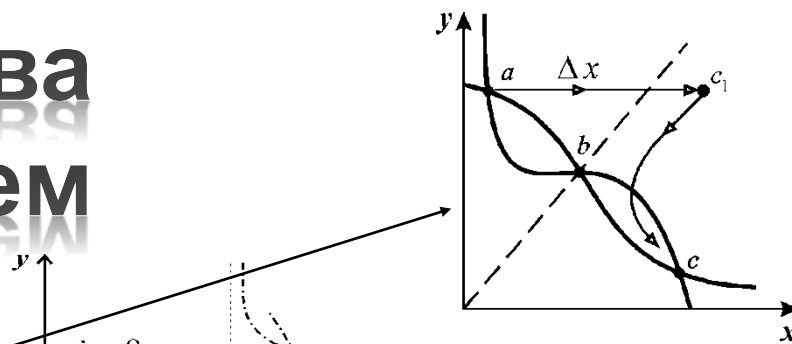
1. selfoscillation
2. multistability
3. quasystochastic regimes in deterministic systems

SELFORGANIZATION IN SPACE

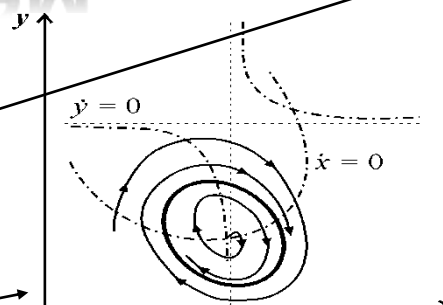
1. autowaves
2. dissipative structures
(nonequilibrium steady distributions)
3. stochastic in space regimes

* Основные свойства нелинейных систем

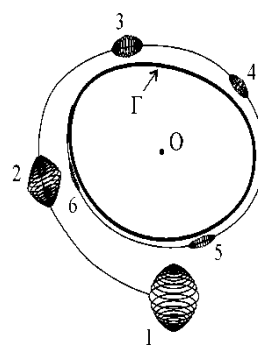
■ Мультистационарность



■ Колебания

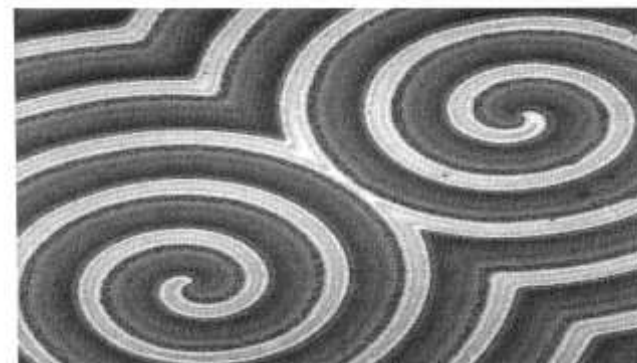


■ Хаос



■ Пространственно-
временные структуры

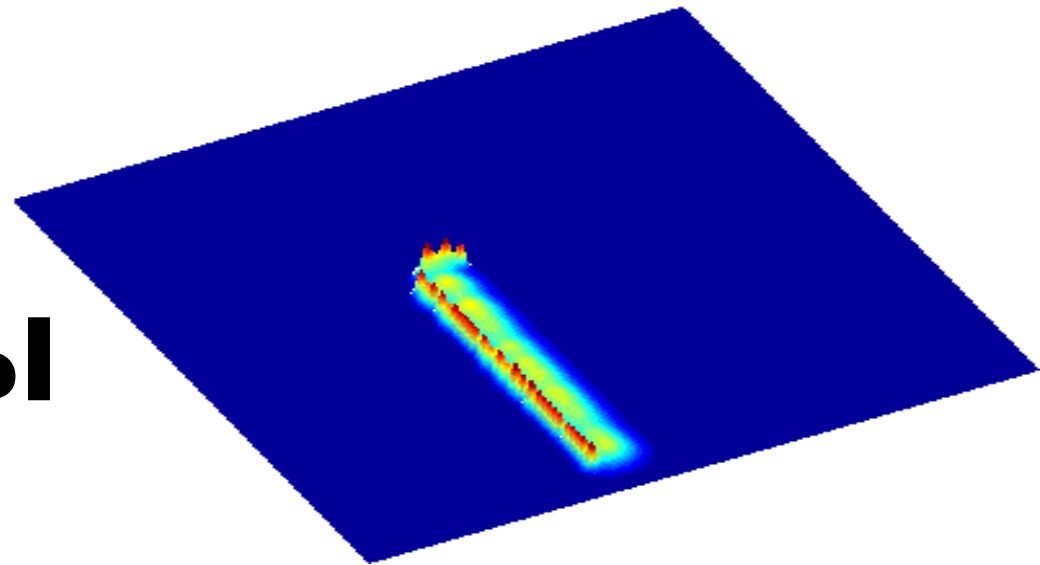
■ Автоволновые процессы



Диссипативные структуры

АВТОВОЛНЫ

* Пространственно-
временная динамика

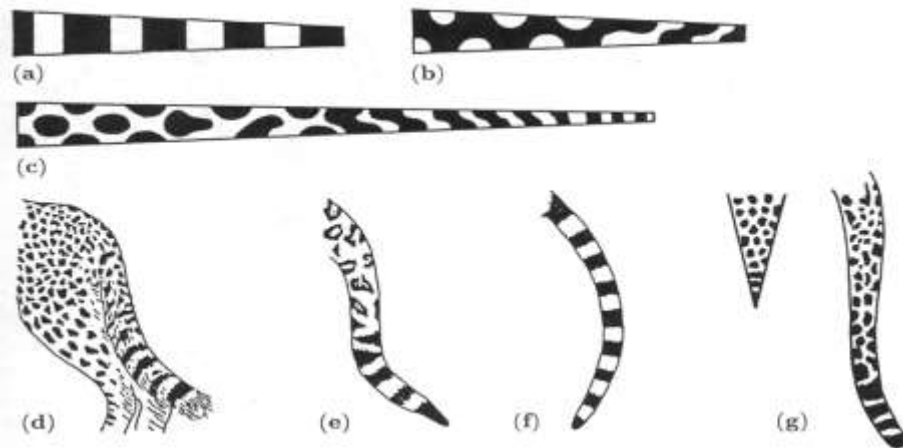
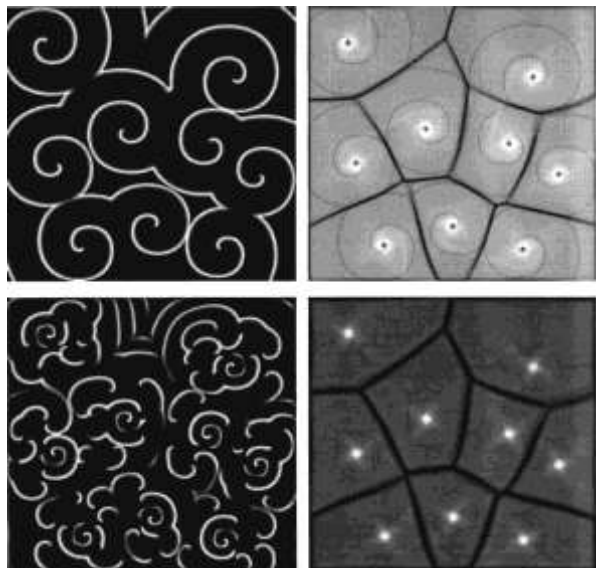


Разрыв фронта и
возникновение
спиральной волны

Раскраска шкур животных
J. Murray

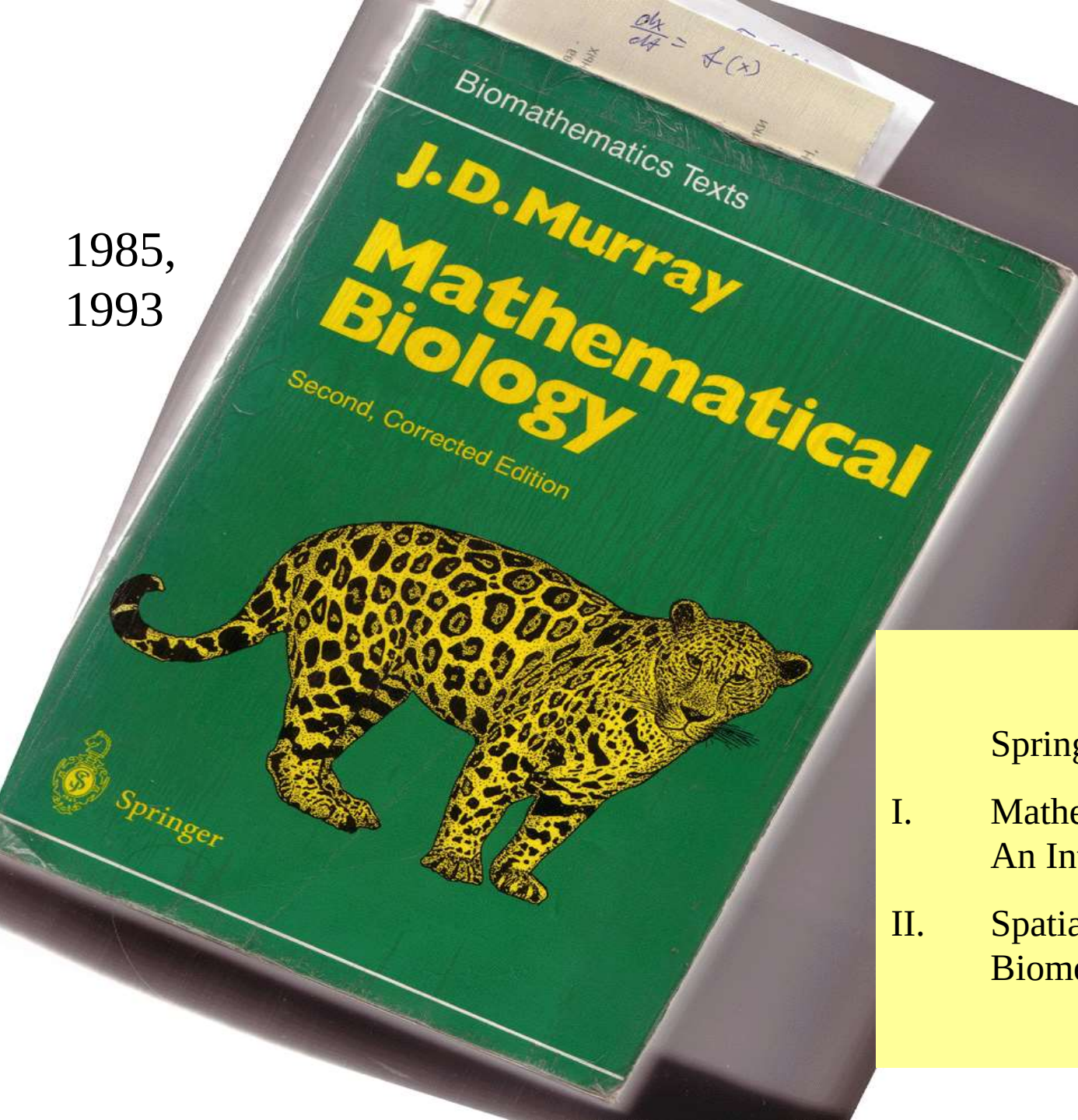
Форма раковин
Mainhardt

Колонии бактерий
М.А.Цыганов, А.А.Полежаев



* Пространственная
гетерогенность

1985,
1993



* Книга Мюррей

J.D.Murray.

Springer

- I. Mathematical biology.
An Intriduction. 2003
- II. Spatial models and
Biomedical Applications. 2004

* Перевод 1-го (2009) и 2-го (2011) тома Д.Мюррей. Изд. РХД



Джеймс Д. Мюррей — профессор университетов Вашингтона и Оксфорда, член Королевского научного общества Великобритании и иностранный член Французской Академии наук, имеет почетные звания многих университетов мира. Автор более 200 научных статей и нескольких книг, основатель и директор Центра математической биологии университета в Оксфорде.

Джеймс Мюррей
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ



БИОФИЗИКА
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Джеймс Мюррей
**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ
БИОЛОГИЯ**



ТОМ 1: ВВЕДЕНИЕ





* Распространение волн возбуждения

- Распространение нервного импульса
- Возбудимая ткань сердца
- Сокращение стенок сосудов (артерий)
- Сокращение стенок отделов желудочно-кишечного тракта
- Автоволны в мозгу

χαος

*CHAOS

Weather

Э.Лоренц



Chemical Kinetics



BZ-reaction

Белоусов и
Жаботинский

Heart rhythm





* Моделирование процессов возбуждения в сердце



Сердце – объемная система со сложной пространственной организацией, в которой каждый элемент является или генератором колебаний или возбудимым элементом

а



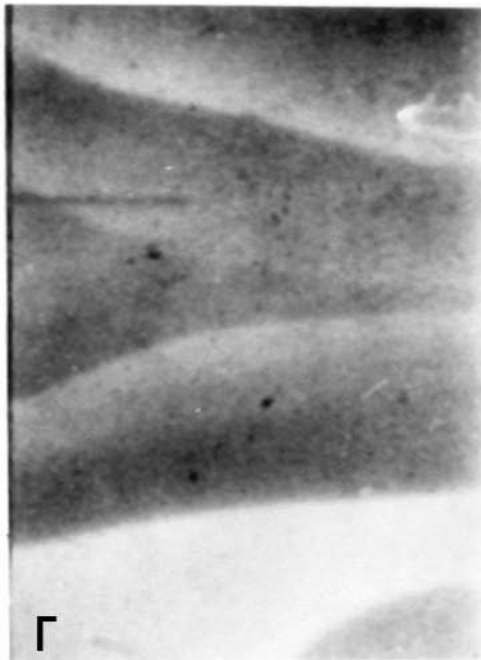
б



* Трехмерный
вращающийся
вихрь (реентри)
в желудочках
собаки (а, б),
модель
(Aliiev and
Panfilov 1996)

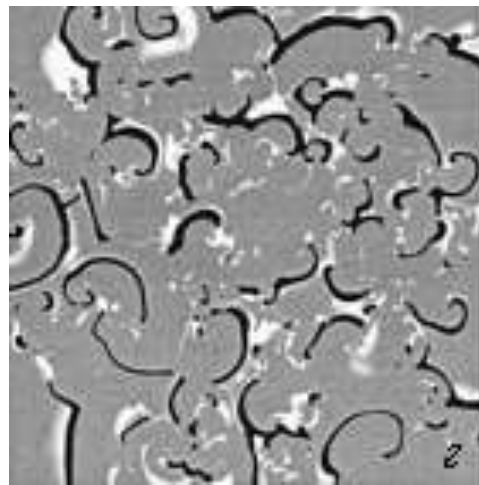
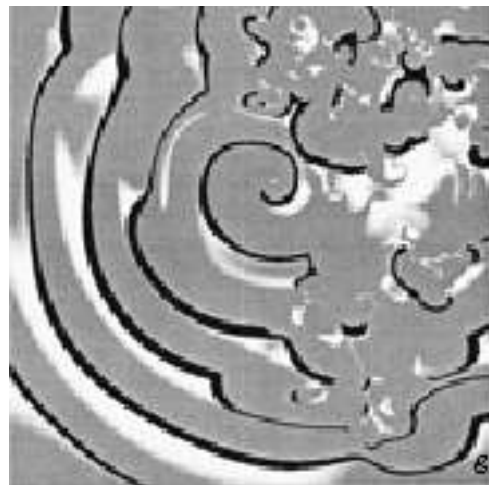
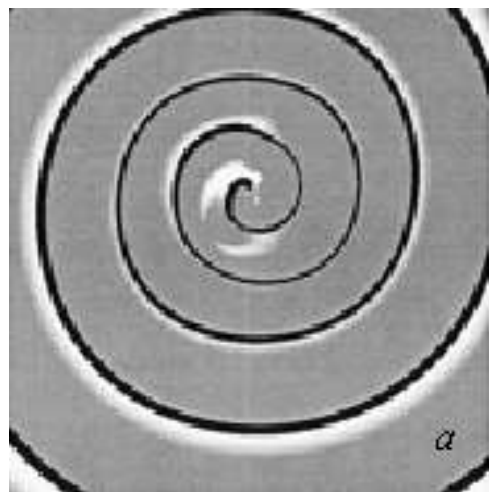


в



г

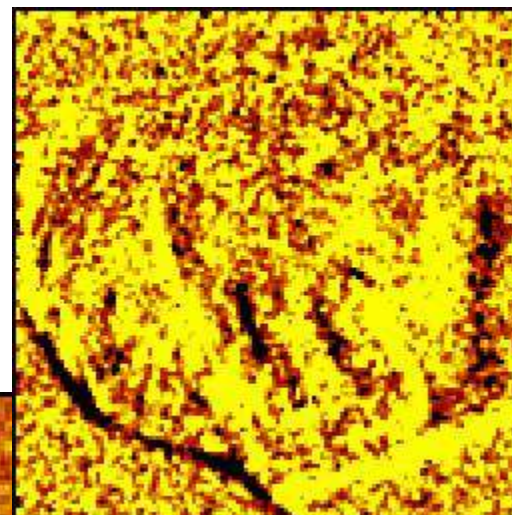
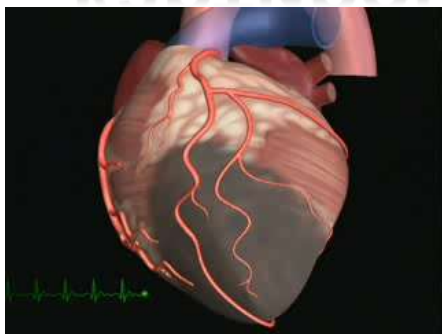
и в реакции
Белоусова-
Жаботинского,
эксперимент
(в,г) (Алиев,
1994).



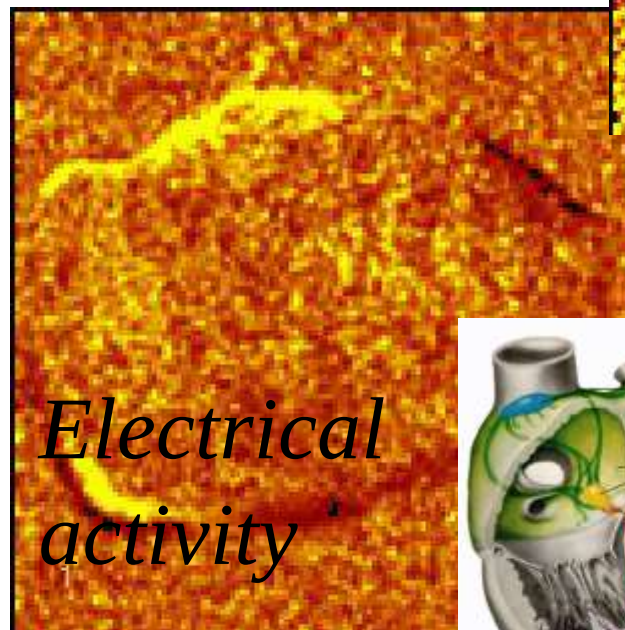
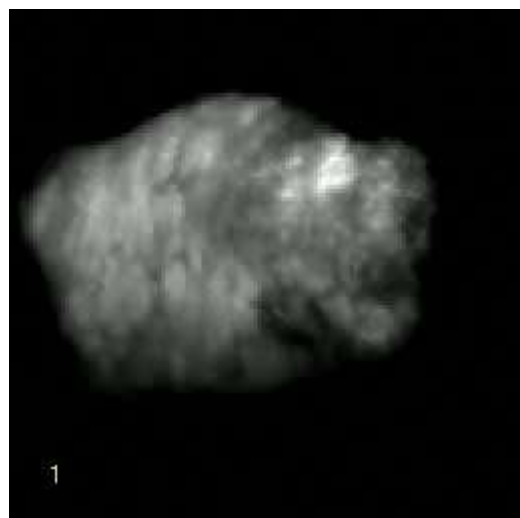
Владимир Кринский
Штефан Мюллер,
Владимир Зыков,
Владимир Ванаг,
Александр Лоскутов,
Панфилов,
Ефимов и др.

* Эволюция
спиральной
волны

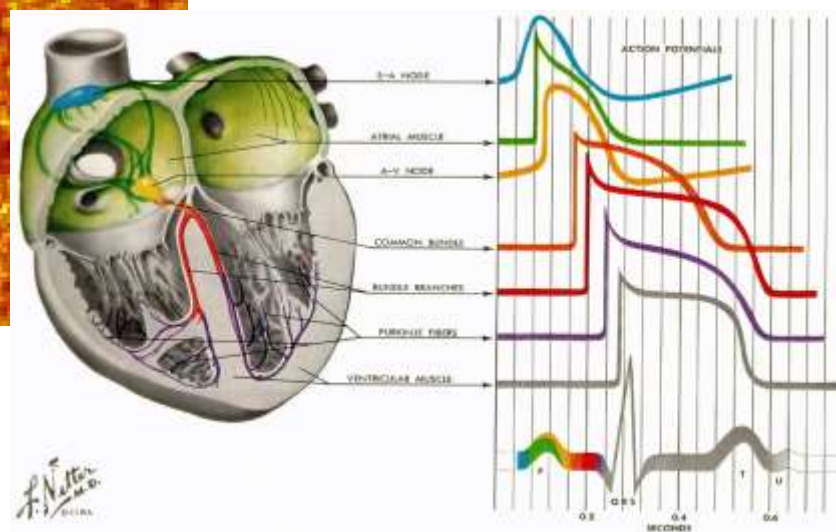
* Эксперимент: оптическое картирование эпикарда



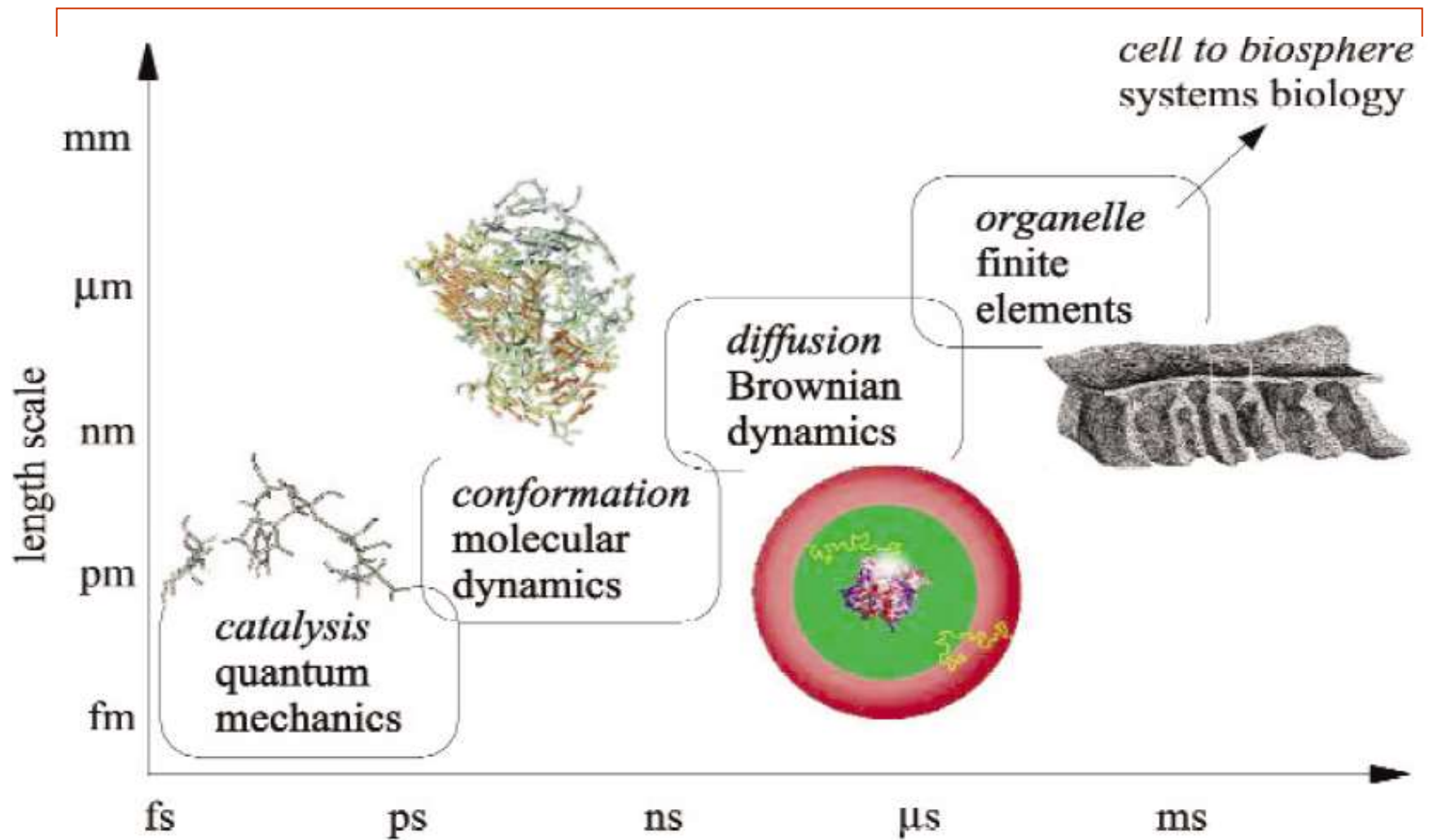
Cold arrhythmia



Mechanical + electrical activity



Иерархия размеров и времен



* 21 век – Системная биология.

Изучение сложных систем регуляции

Классификация

- **"top-down"** и **"bottom-up"**, в зависимости от способа построения модели.
- При **'top-down'** подходе моделирование идет от наблюдения некоторых свойств целой системы и построения гипотез о причинах такого наблюдаемого поведения.
- В этом случае переменные модели соответствуют наблюдаемым характеристикам системы, а модель описывает возможный механизм, посредством которого реализуется такое поведение системы. (например, динамика концентраций определенных веществ)
-
- **"bottom-up"** подход начинает с изучения свойств отдельных компонентов системы и затем интегрирует их с целью предсказания свойств целой системы. Близкое к этому разделение модельных подходов на **"hypothesis-driven"** and **"data-driven"**.
- **"middle-out"** подход, когда моделирование начинается с некоторого промежуточного уровня (например уровня клетки или с уровня метаболизма), а затем система расширяется до включения как более низких, так и более высоких уровней организации.



Статические- динамические

- Статические модели основываются исключительно на стехометрии взаимодействия компонентов системы (часто представляются в виде графа) и не несут кинетической информации. Наиболее популярный метод генерации статических моделей - **Network reconstruction**,
- or **Network inference from multi-omics data**. Для анализа таких моделей могут применяться разные статистические и логические методы. К анализу статических моделей также применим **Flux balance analysis (FBA)**.
- Динамические модели учитывают временной компонент и следовательно могут описывать кинетику. Большинство существующих модельных подходов - динамические.



*Hybrid и Multi-scale modeling

- Эти подходы предназначены для того чтобы объединять описания для разных временных/пространственных шкал и модели, построенные разными методами (например объединять дискретное и непрерывное описание).
-
- Обзоры:
- hybrid modelling: www.csl.sri.com/~tiwari/papers/hsc04b.ps
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525331>
- Multi-scale modeling (with examples from biology):
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212881>



*Мотивация исследований

- Исаак Ньютон, Чарльз Дарвин, Михаил Ломоносов, Альберт Эйнштейн, Грегор Мендель и другие великие считали, что строя модели мироздания они проясняют для себя (и человечества)
- Промысел Божий

Научный интерес

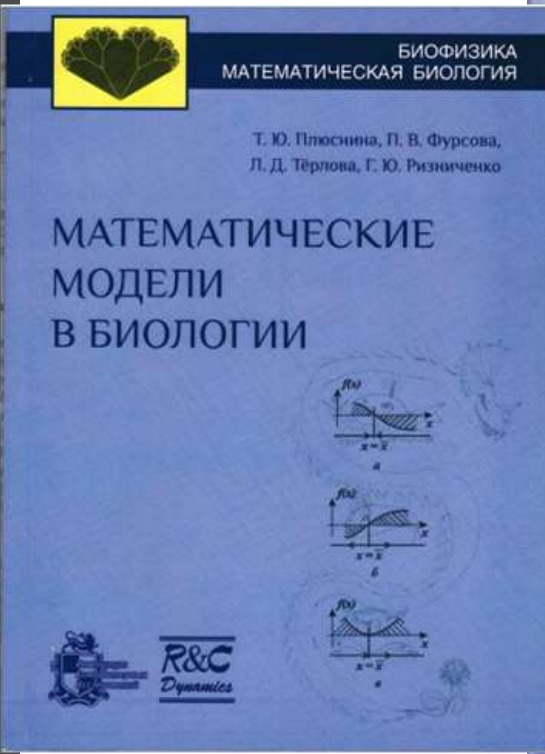
- До 2 половины 20 века
- Фибоначчи, Мальтус, Мендель –
- 2 половина 20 века:
- Качественные модели нелинейной динамики
- (В. Вольтерра, А.Н. Колмогоров, В. Мюррей, Д.С. Чернавский)
- Принципиальные вопросы кибернетики
- (А. Тьюринг, Н. Винер, И.М. Гельфанд
- А.А. Ляпунов, И.А. Полетаев)
- Пространственно-временные распределения
- А. Тьюринг, И. Пригожин, Ю.М. Романовский, В.И. Кринский

Системная биология – Практическая польза

- Медицина
- Фармакология
- Биотехнология
- Информационные технологии
- Суперкомпьютеры

*
**Мотивация
исследований**

* Учебники



- Edda Klipp et al. Systems Biology. Textbook. Wiley-Blackwell, 2009
- Х.-В. Хельтье, В.Зиппль, Д.Роньян, Г.Фолькерс.
Молекулярное моделирование. Теория и практика М., Бином, 2009
- Д.Мюррей. Математическая биология. Том 1. Введение. М., Изд. РХД, 2009
Том 2. Пространственные модели и их приложения к медицине. 2011
- Ризниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. изд. РХД, 2011
- Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. Биофизическая динамика продукционных процессов. М., 2004.
- Романовский Ю.М., Степанова Н.В.. Чернавский Д.С. Математическая биофизика. изд. РХД, 2004
- Рубин А.Б. Биофизика. Часть 1., М., 1999, 2005, 2013 (Серия Классический Университетский учебник)
- Братусь А.С., Новожилов А.С., Платонов А.П. Динамические системы и модели в биологии. М., Физматлит, 2010
- A.Rubin, G.Riznichenko. Mathematical Biophysics. Springer. 2014



• <http://media.biophys.msu.ru/books/>



* Вопросы к лекции 1

- Какие свойства, по Вашему мнению, характеризуют живую систему (в отличие от неживой)?
- Какими объектами живой природы хотели бы Вы заниматься в своей научной деятельности?
- Как Вы представляете роль биоинформатики и математического моделирования в Вашей науке?

<http://mathbio.ru/lectures/>