



Математическое моделирование в биологии

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

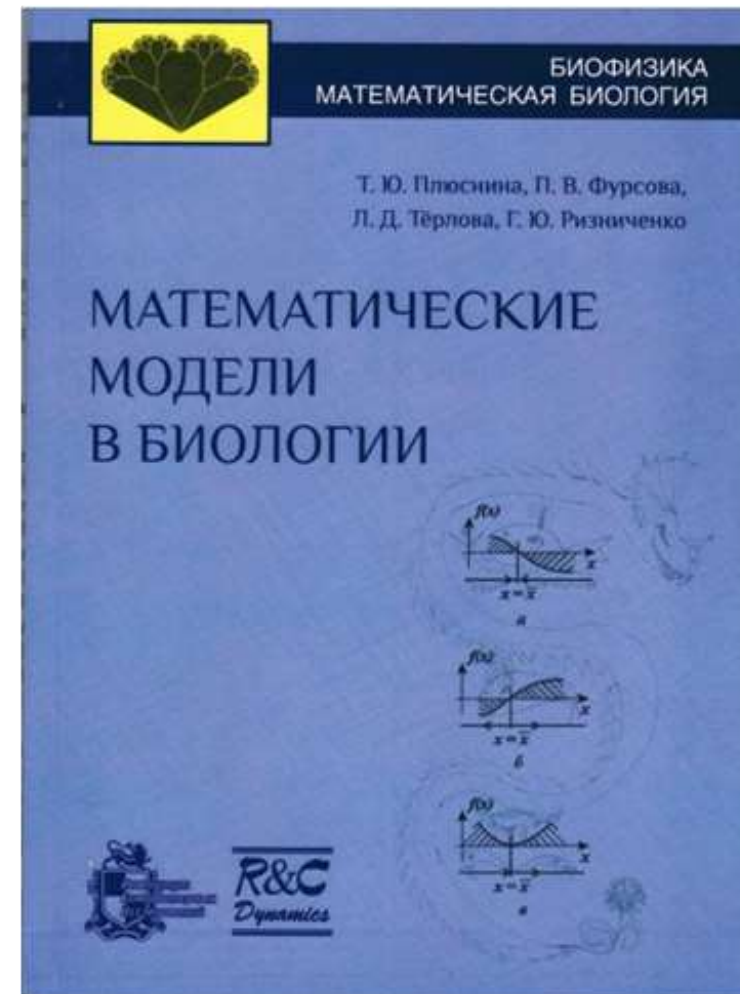
mathbio.ru

www.biophys.msu.ru

mathbio.ru

- **Материалы на сайте www.biophys.msu.ru**
- **Лекции пятница 13.40 - 15.15**
- **Семинары раз в две недели**
- **Форма отчетности – экзамен**
- **Ответы на вопросы по курсу на форуме**
- **Конференция.**

* **Лекции и семинары по курсу**

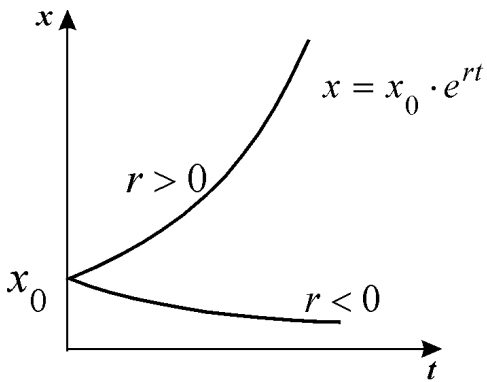


Пособие по семинарам

Студенческая конференция 21.12.2018

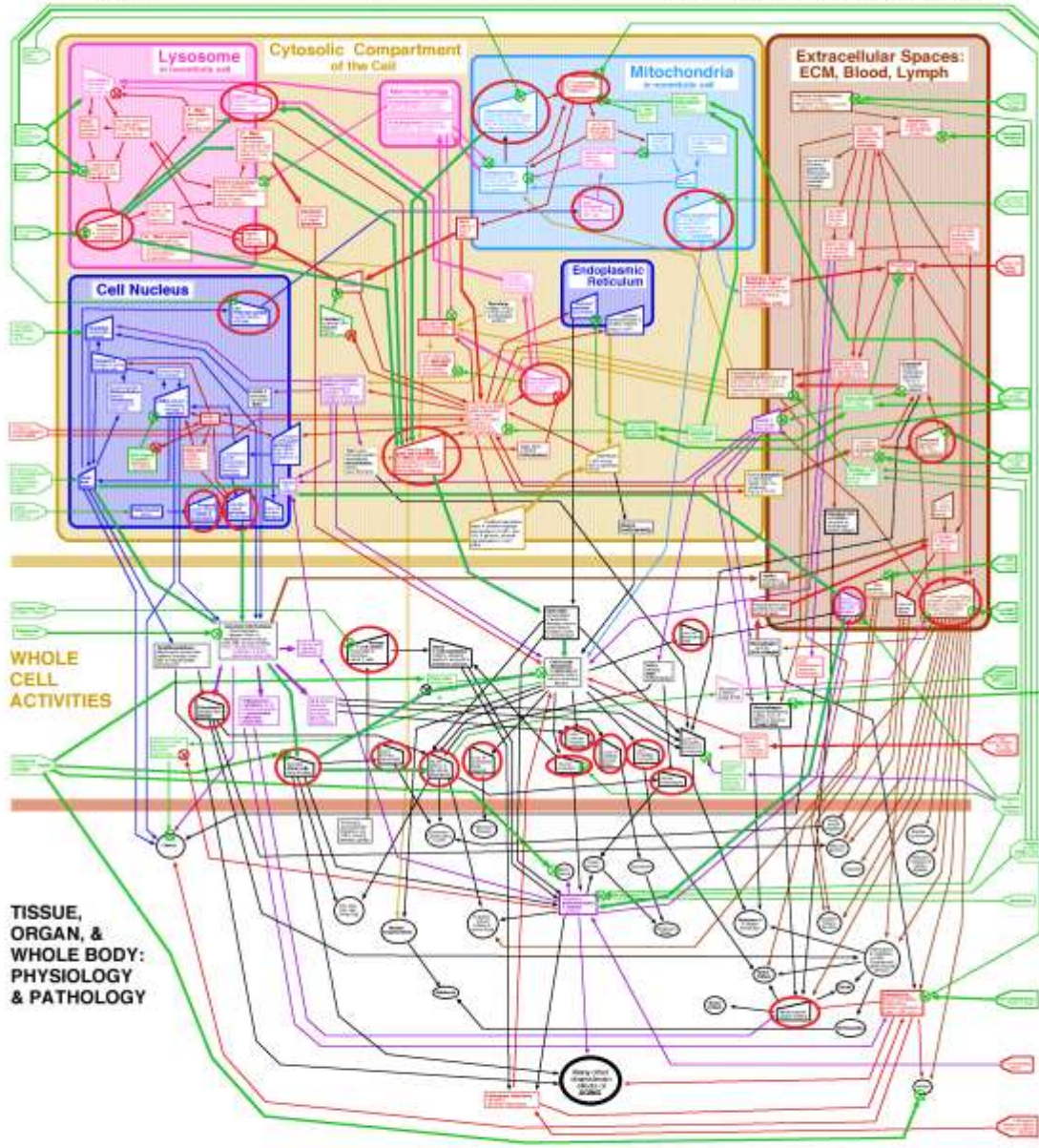
- самостоятельное мини-исследование по одной из тем курса, согласованной с преподавателем.
- Написание контрольной: 30.11 (2 часа)
- ответы на вопросы лектора на форуме
- рекомендация преподавателя семинаров
- Выступление на конференции оценивается комиссией, состоящей из нескольких преподавателей.
- По результатам доклада на конференции студент может получить автоматом оценку за экзамен.

От экспоненты Мальтуса



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

K SYSTEMS BIOLOGY



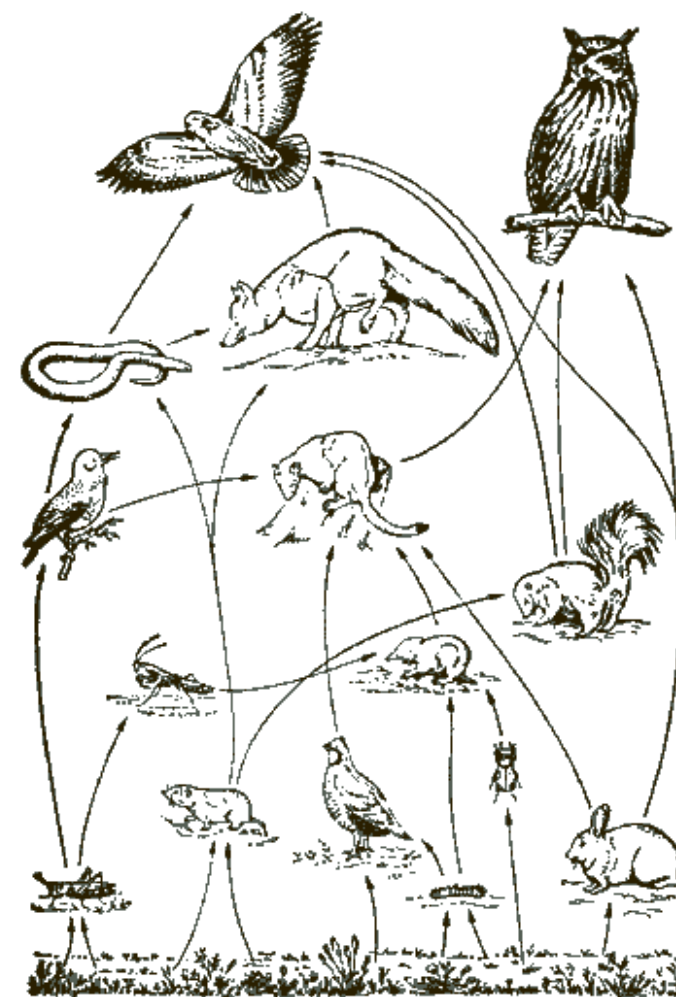
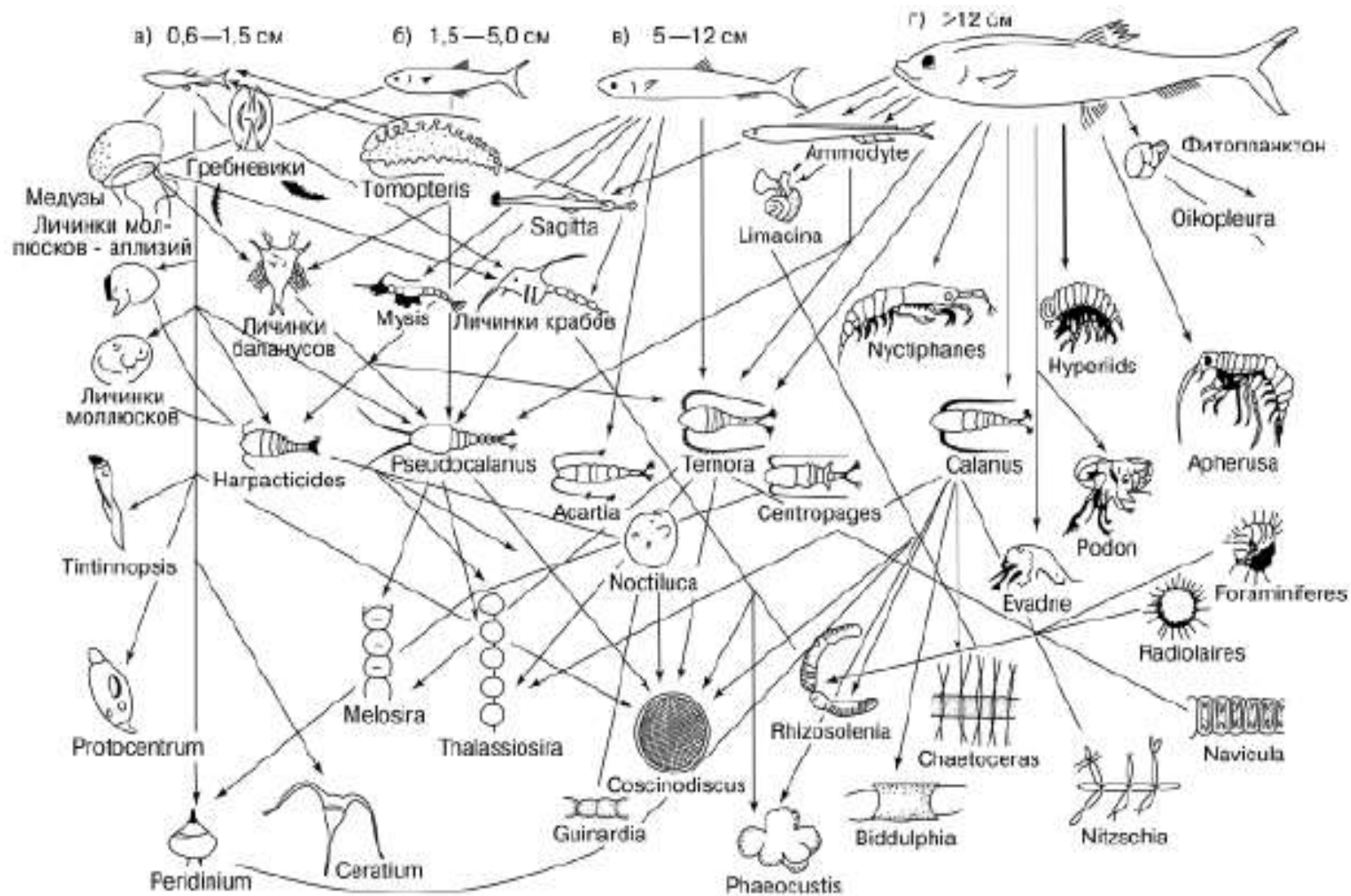
Color Key:

Green	Yellow	Pink	Blue	Red
Orange	Purple	Light Blue	Light Green	Light Yellow

Shape Key:

Legend for shapes and symbols used in the network diagram, including circles, squares, and lines with different styles (solid, dashed, dotted).

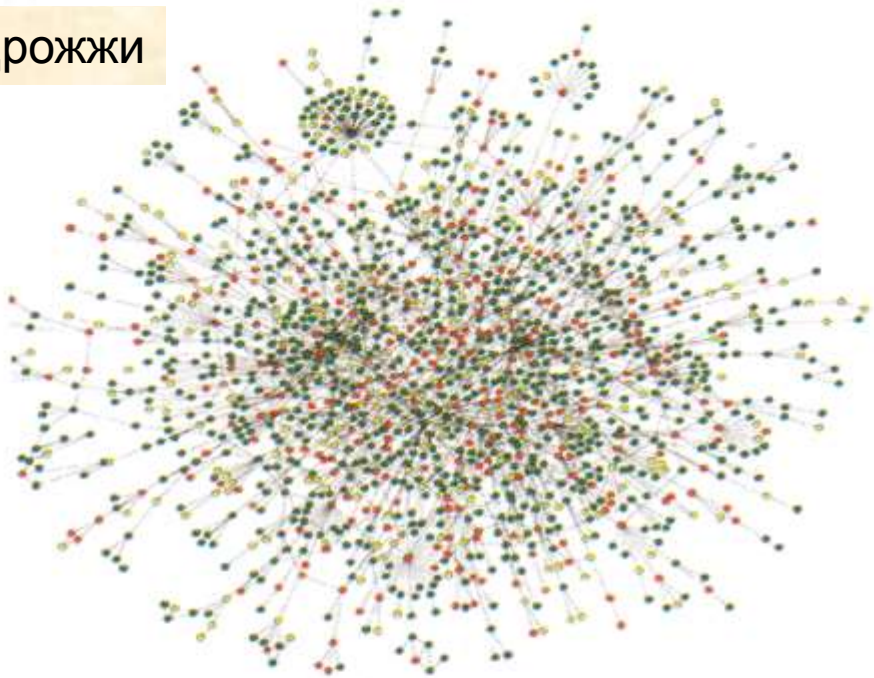
* Трофические сети



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

Трофические связи в морском сообществе

Дрожжи



(b) E coli

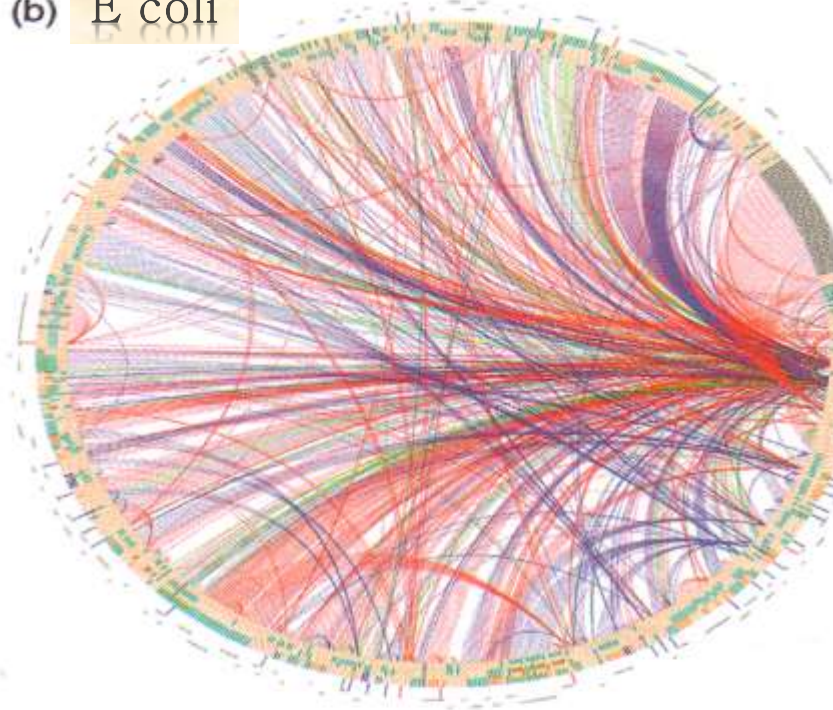
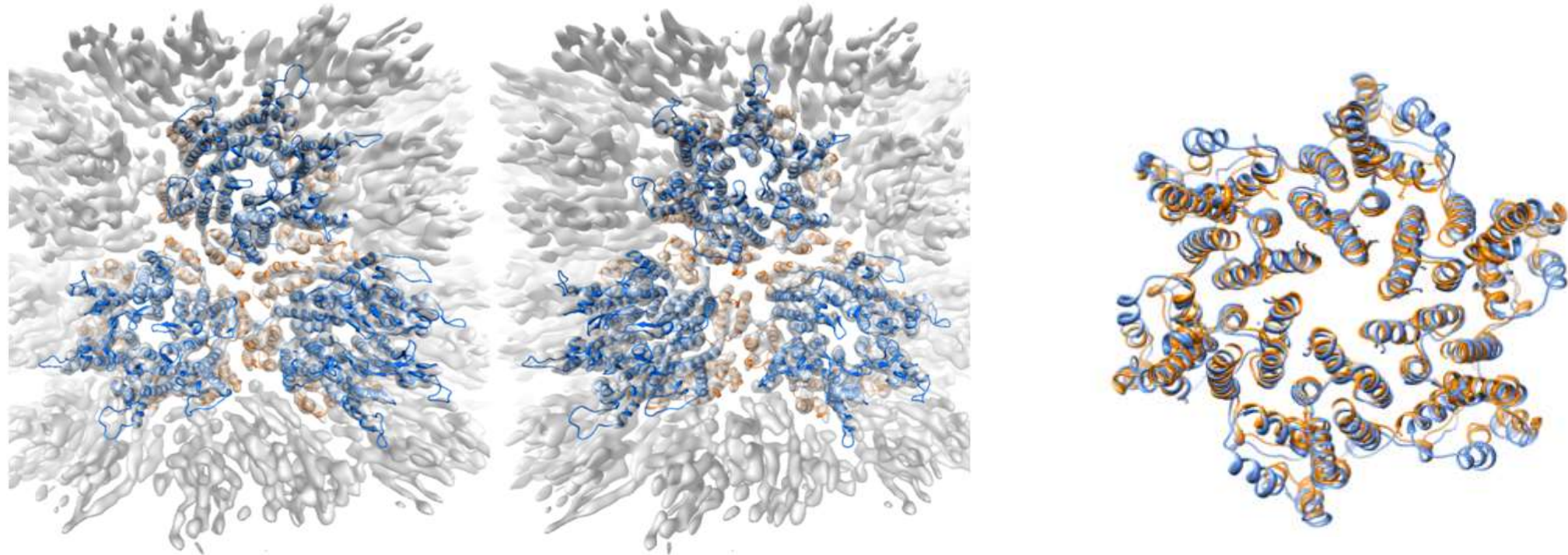


Figure 8.1 Biological networks. (a) Network of protein–protein interactions in yeast. From Jeong et al. [4]. (b) Regulatory interactions between *E. coli* genes. Genes shown as colored segments associated with the structural description of the gene’s main function.

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

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

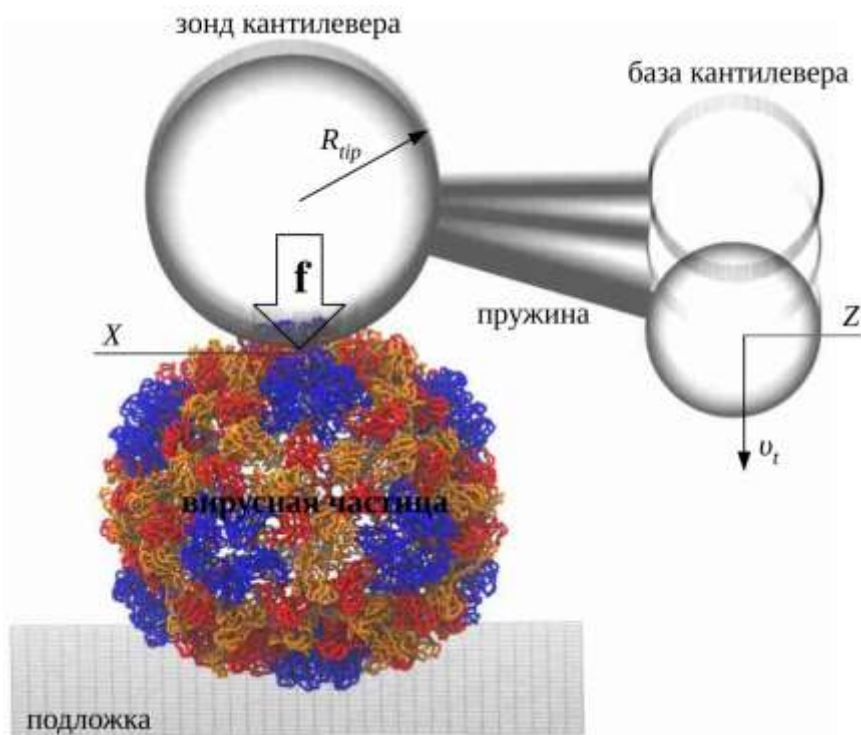


Схема эксперимента
in vitro и in silico

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,

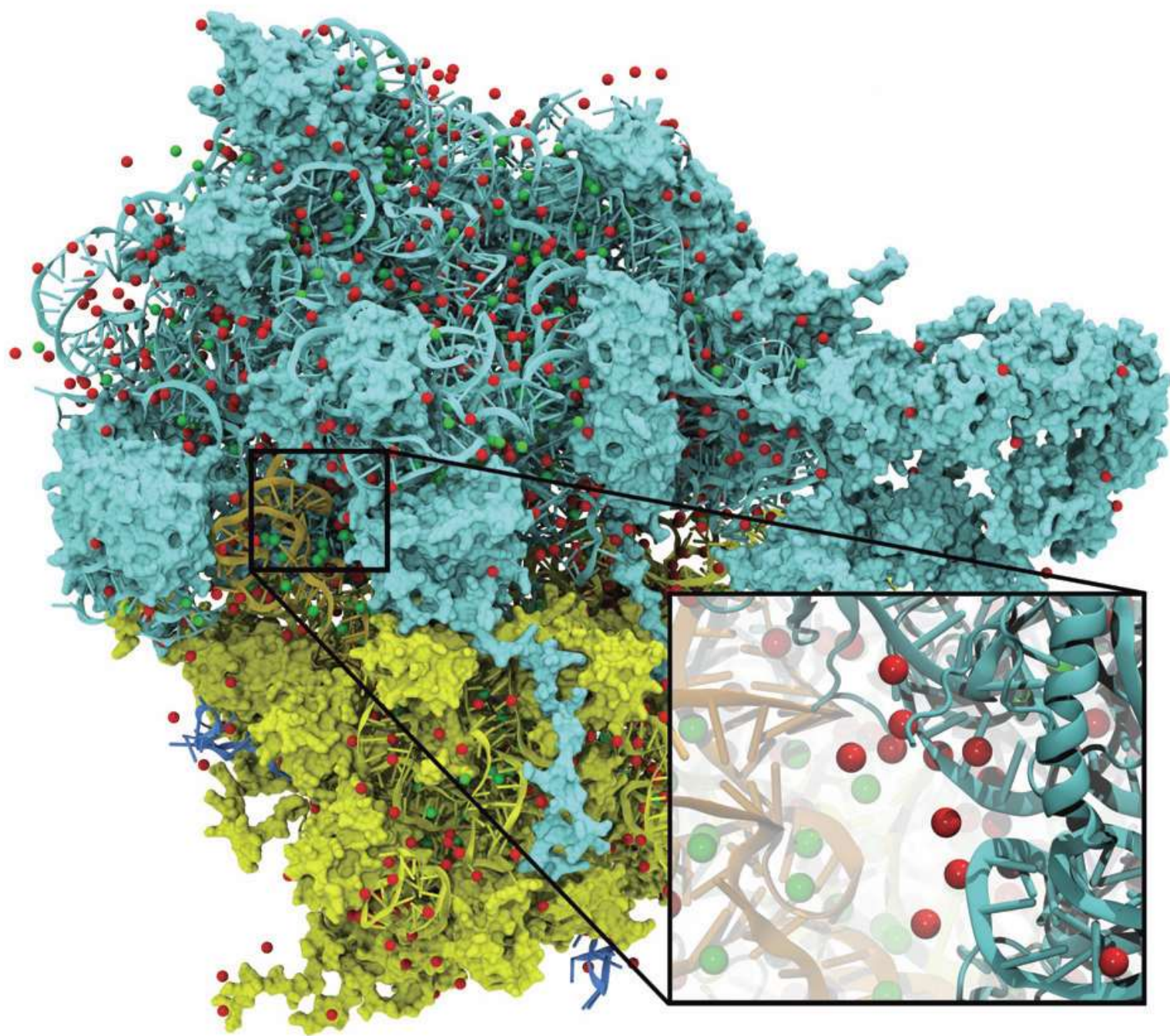
² Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow Region, Russia,

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

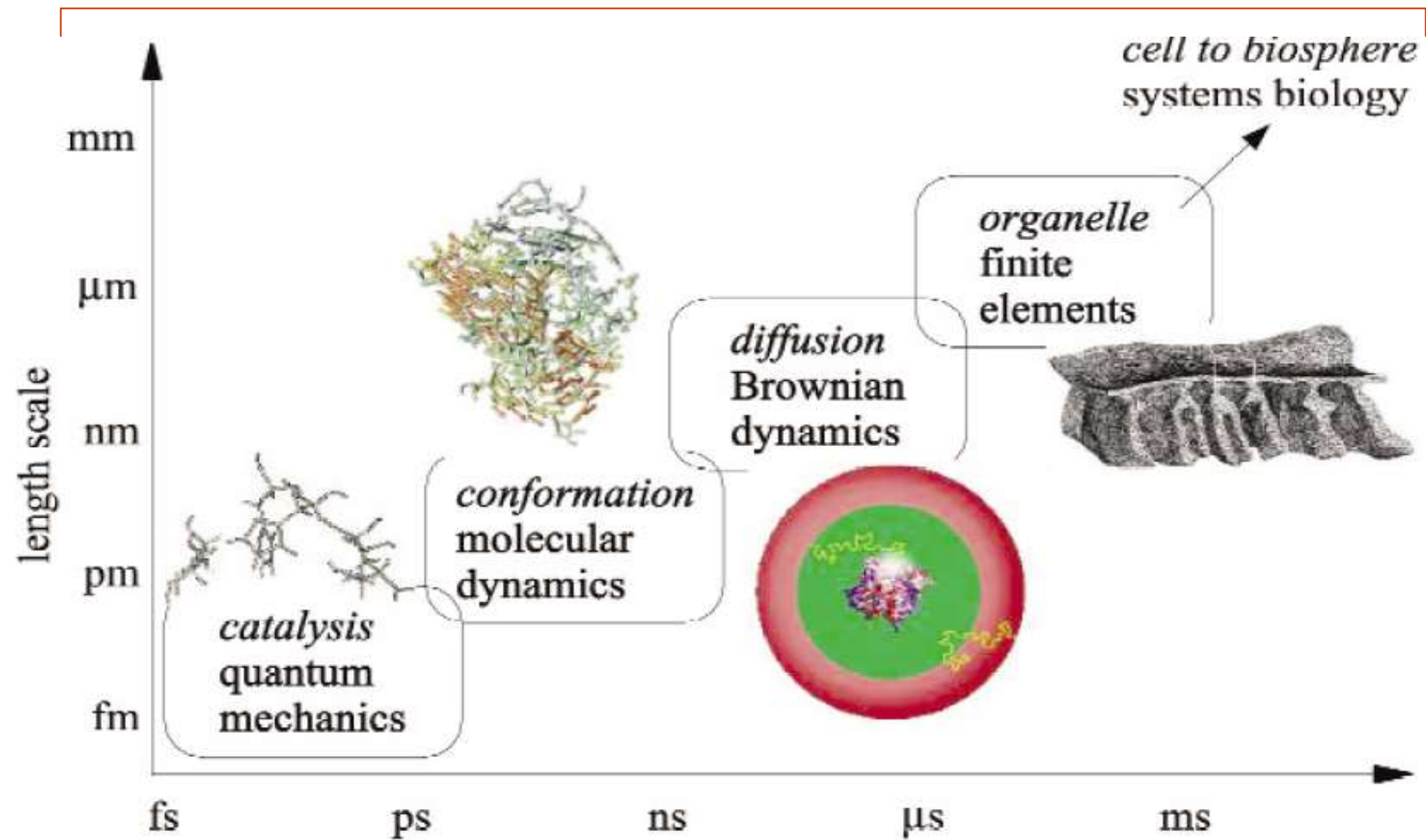
⁴ Institute of Computer Aided Design Russian Academy of Science, Moscow, Russia,

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

Распределение ионов в биомacro- молекуле



Иерархия размеров и времен



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



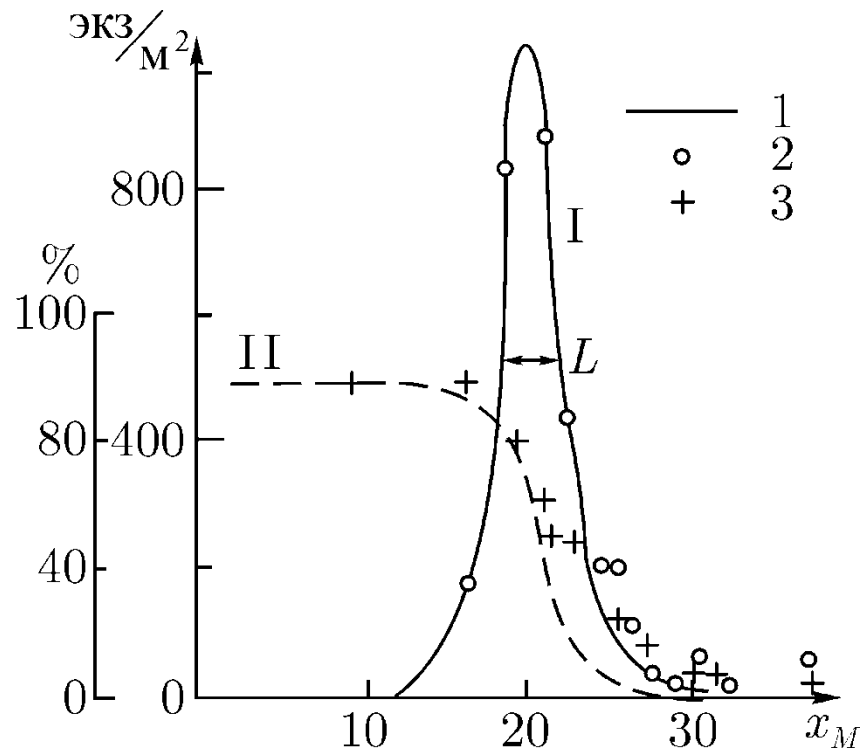
Д.б.н. О.В. Ковалев
(ЗИН РАН, С-Петербург)
Автор биометода
подавления амброзии
пыльцеполистной

Популяционная волна амброзиевого листоеда

n -
численность
жуков

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

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

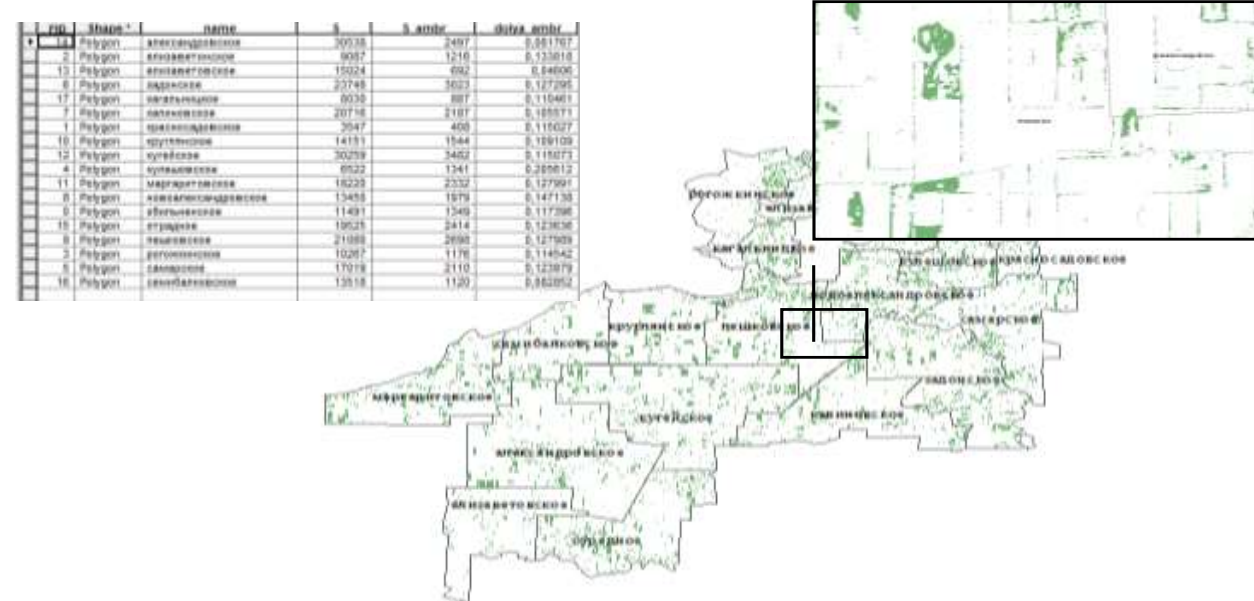


Волна амброзиевого листоеда, кривая I, и волна пораженности амброзии (%), кривая II. 1 – расчет по модели, 2,3 – данные экспериментальных наблюдений

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

Распространение амброзии в 2010-х гг.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

$$f_g(N_g, N_p, N_w) = e_{gg} N_g^2 + e_{gp} N_g N_p + e_{gw} N_g^2 / 4$$

$$f_p(N_g, N_p, N_w) = e_{pp} N_p^2 + e_{pg} N_g N_p + e_{pw} N_p^2 / 2 + 2e_{gpw} N_g N_w + e_{pww} N_p N_w$$

$$f_w(N_g, N_p, N_w) = e_{ww} N_w^2 + e_{wg} N_g N_w + e_{wp} N_w^2 / 4$$



* 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»





Компьютер работает не с реальной системой, а с моделью



Практический смысл модели

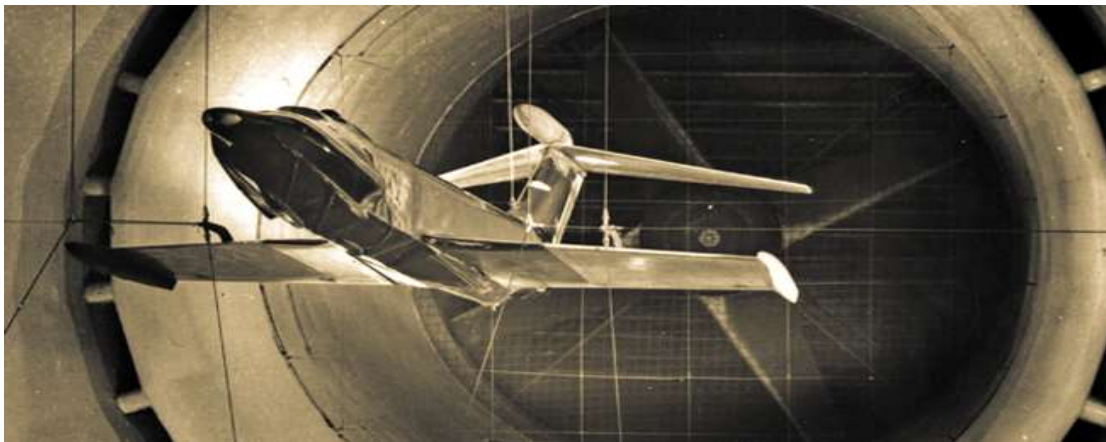
* Что такое модель?

- модель – это «копия» объекта, в некотором смысле «более удобная».
- В каком смысле?
- Важно определить:
- **объект, цель и метод** (средства) моделирования

*Манипуляции
в пространстве
и во времени*



* Примеры моделей



Самолет в аэродинамической трубе
изучение прочности конструкции, влияния внешних условий и др.



Импеллер
нагнетает воздух в
трубу



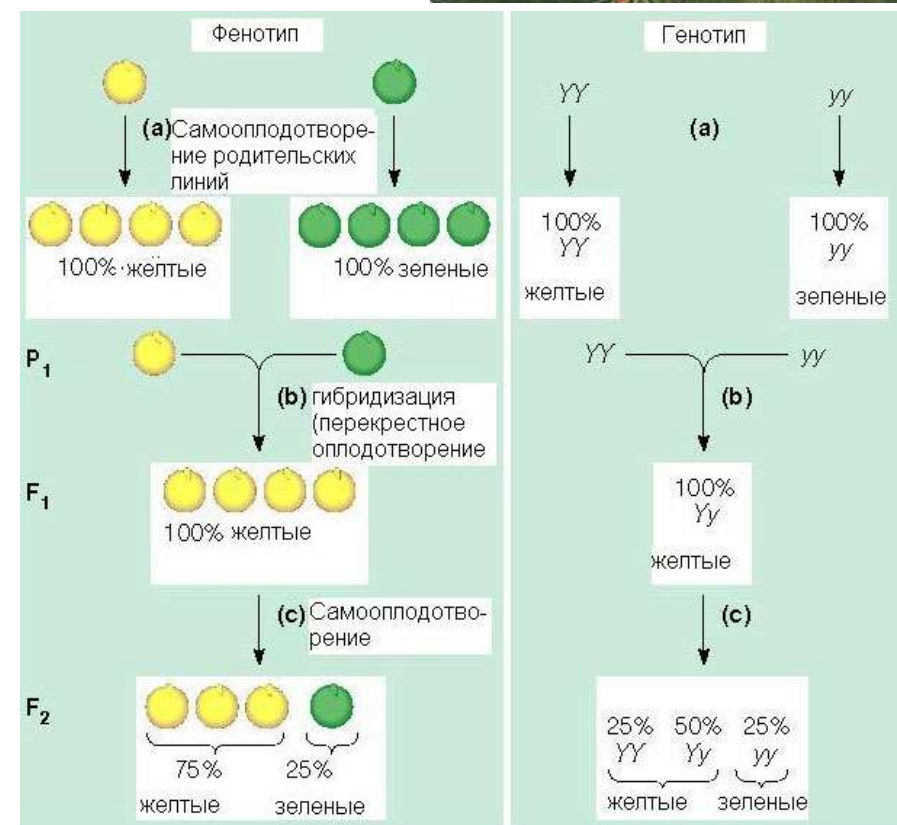
Вертикальная аэродинамическая труба
ЦАГИ. Постройка 1945

* Модели генетики :

Популяция дрозофиллы



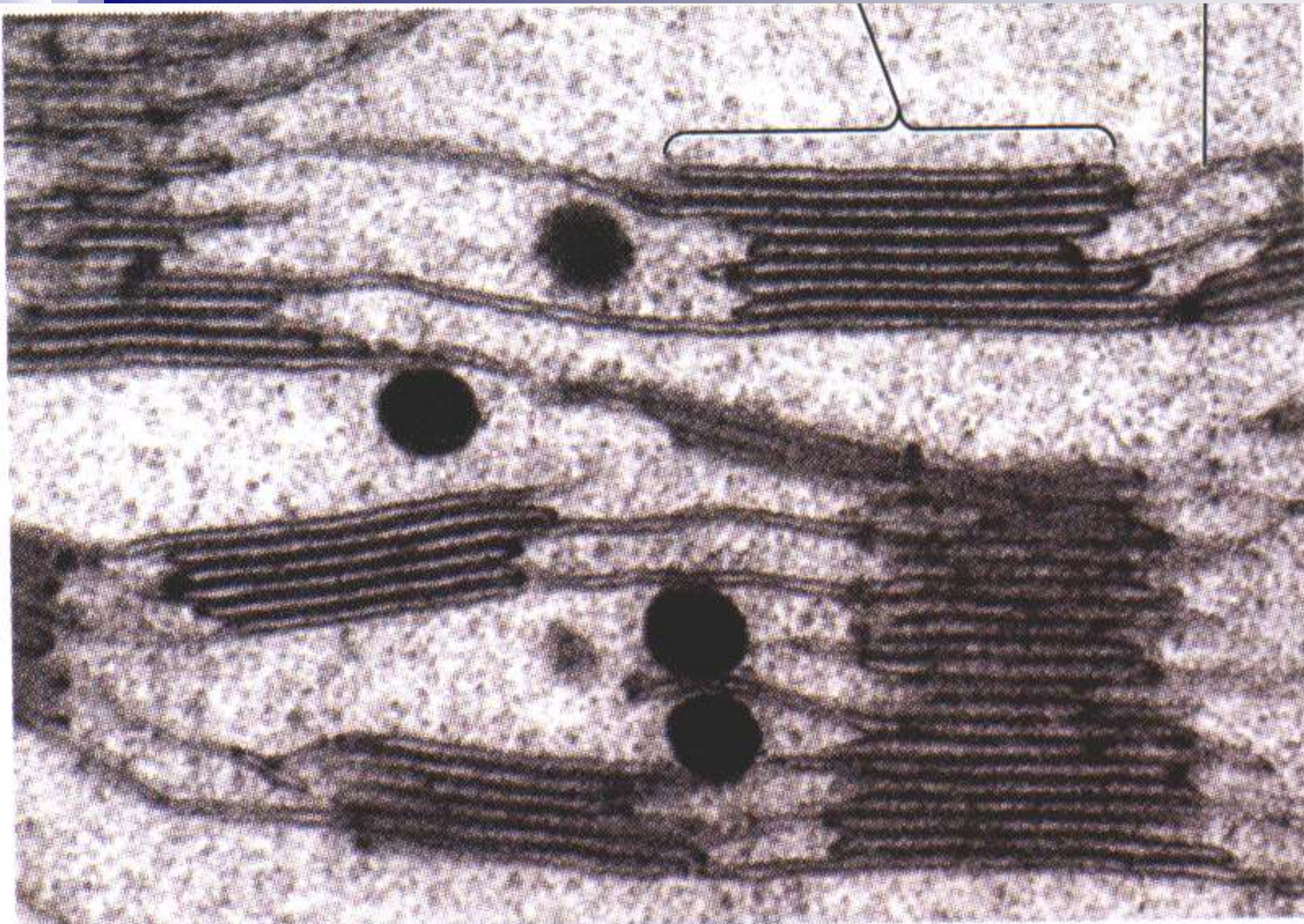
Грегор Иоганн
МЕНДЕЛЬ
Gregor Johann
Mendel, 1822–84



Каждая наука имеет свои модели



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



Выделенные хлоропласты

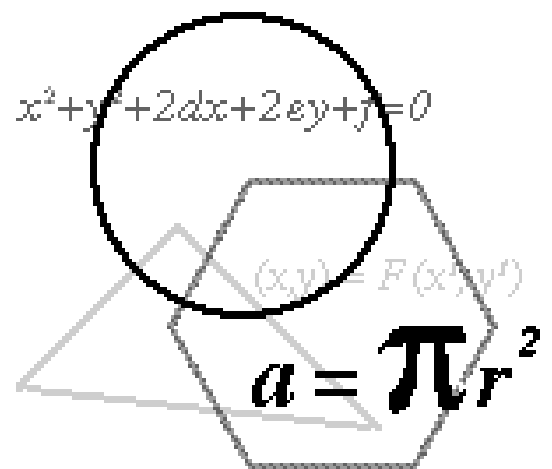
Изучение
процессов
фотосинтеза на
фрагментах
живой системы

* 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)

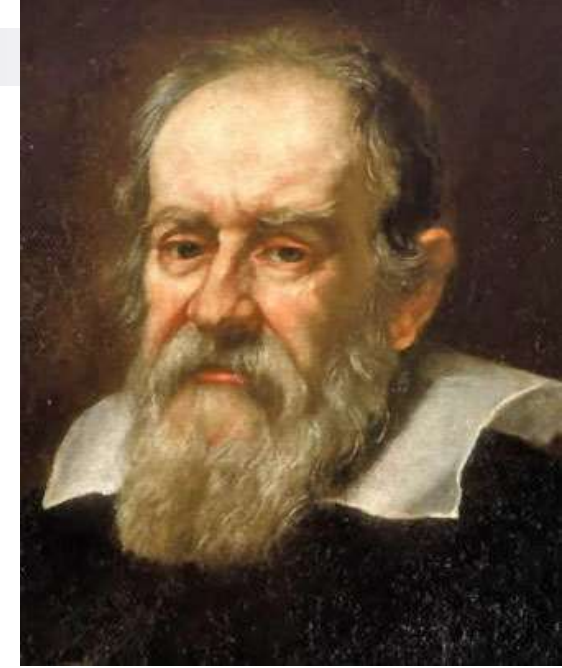




* Математика – язык

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»



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

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

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

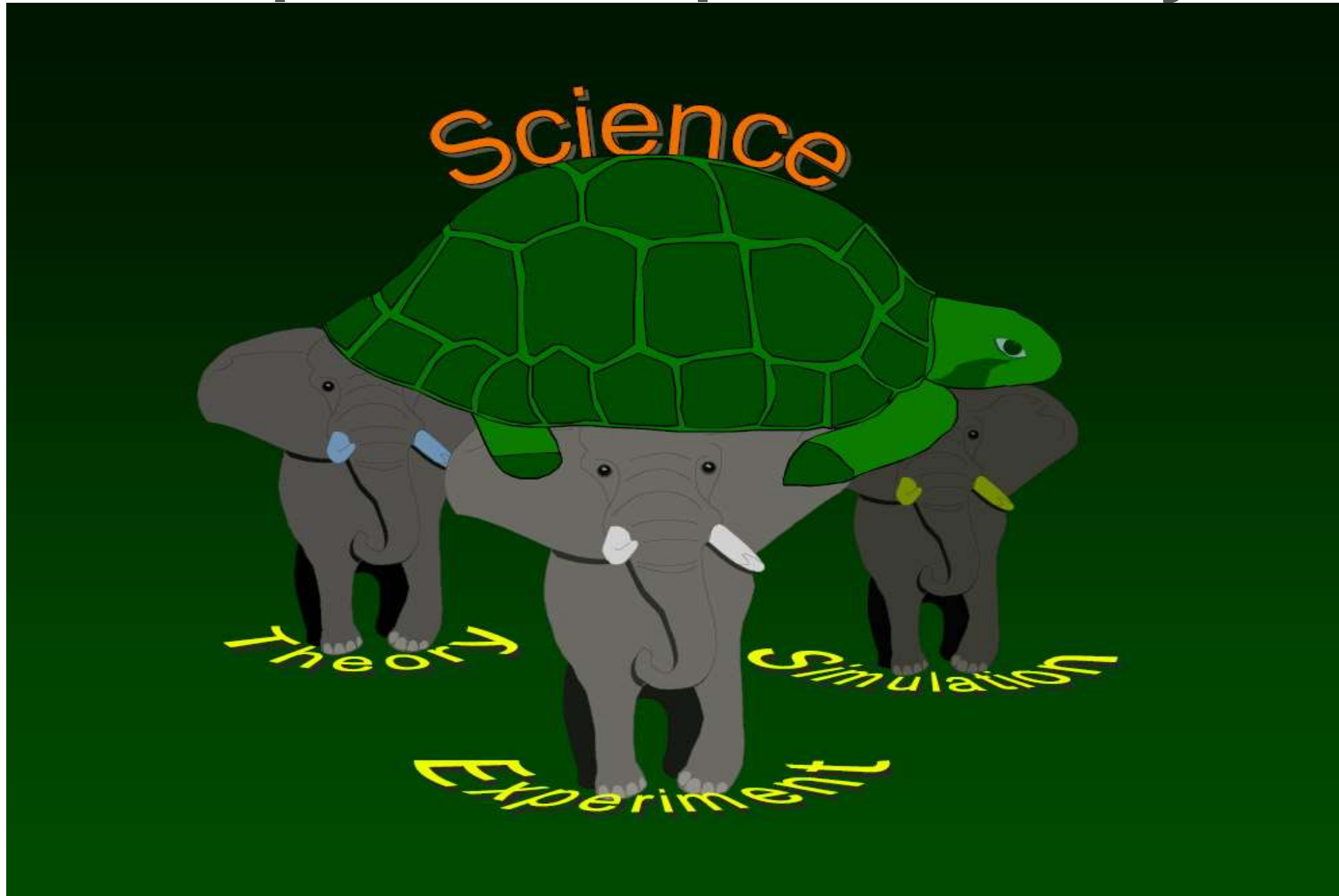


* Операционная система компьютера

все действия выполняются
легко и быстро
(правда, приблизительно)

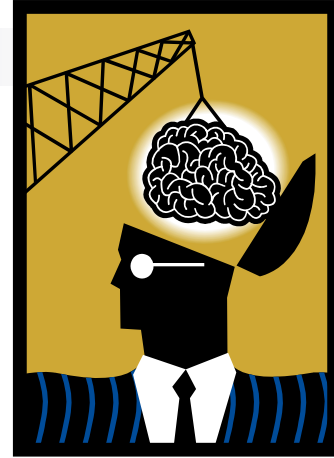


* Три кита современной науки



* 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 соответствующую 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.»

Модели в науках

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

Дифференциальные
уравнения

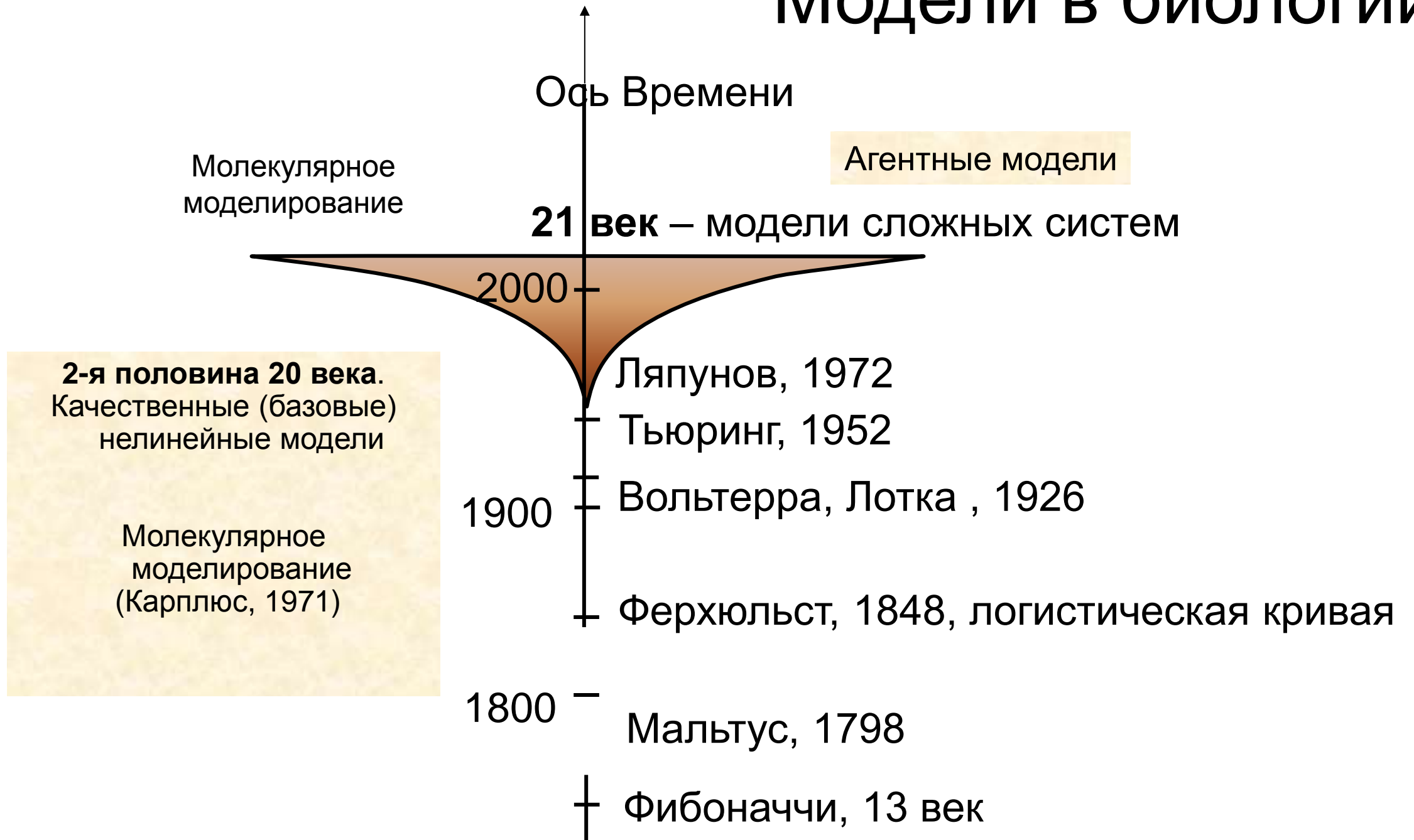
Переменные -
концентрации

Агентное моделирование

«Агентный» (объектный, атомистический, корпускулярный) метод моделирования предполагает выводить свойства сложных систем из свойств и способов взаимодействия составляющих эти системы «агентов» или «атомов» - простейших объектов, составляющих эту систему.

Вычислительный эксперимент - simulation

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

- Механистические (Mechanistic)

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 (механистические, mechanistic)

- задан ЗАКОН изменения переменных системы

1. Качественные. Базовые.
Концептуальные.

2. Имитационные. Агентные. Задано
поведение отдельных элементов системы
и законы их взаимодействия



Герман Хакен (справа) и Юрий Климонтович

Герман Хакен. 1971

«Синергетика — учение о взаимодействии. Что связывает физику, химию и биологию?»

Сходные нелинейные уравнения описывают процессы самоорганизации разной природы (изоморфизм)

В последней трети 20 века
развился комплекс наук -
синергетика

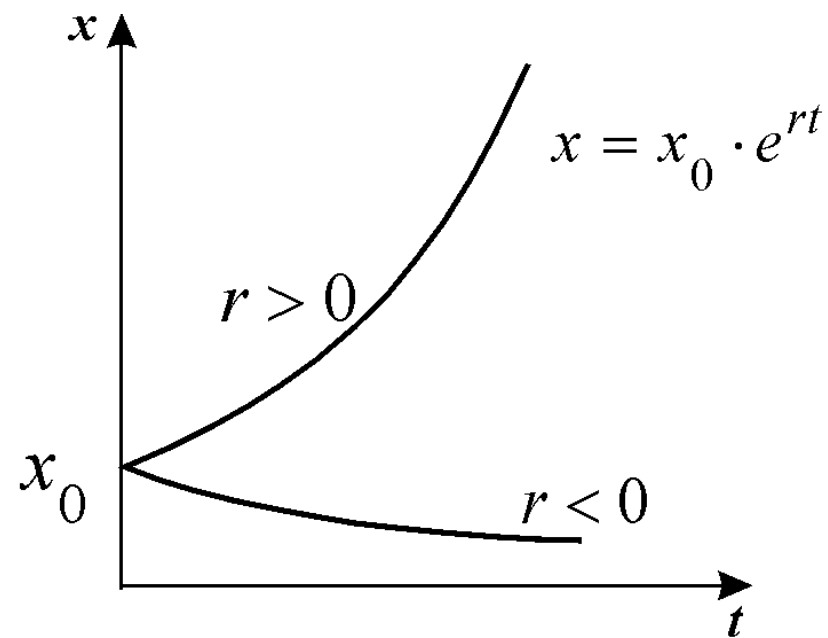
- Теория динамических систем
- **Нелинейная** динамика
- Теория самоорганизации
- Теория хаоса (Theory of chaos)
- **Nonlinear** science
- Теория фракталов

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

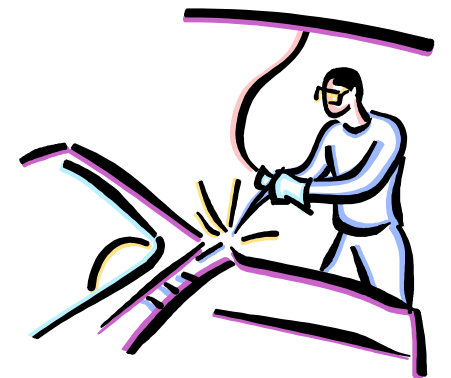
Эволюция систем во времени — **постоянный**
рост (прогресс)

* ЛИНЕЙНАЯ НАУКА

Но не биология !!

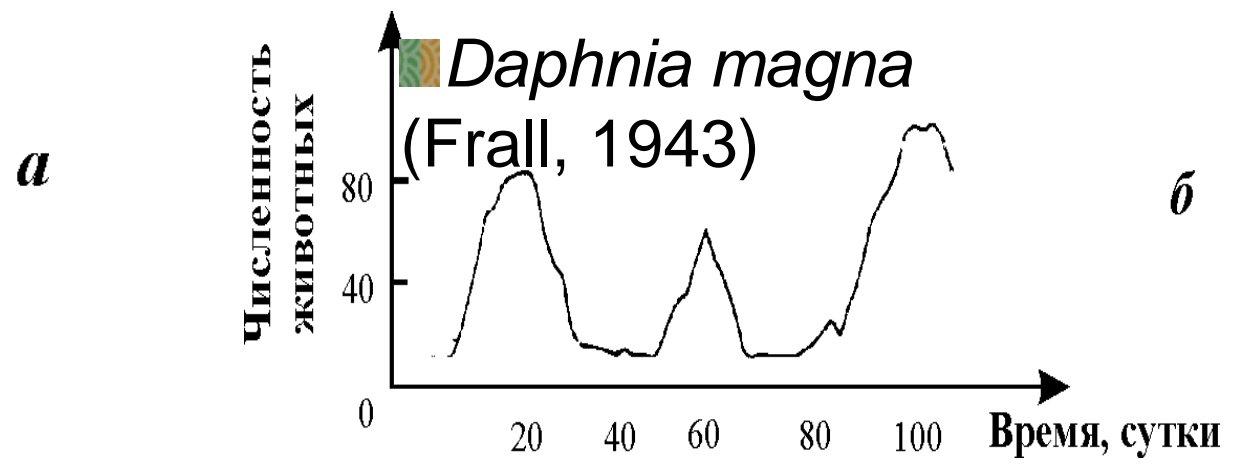
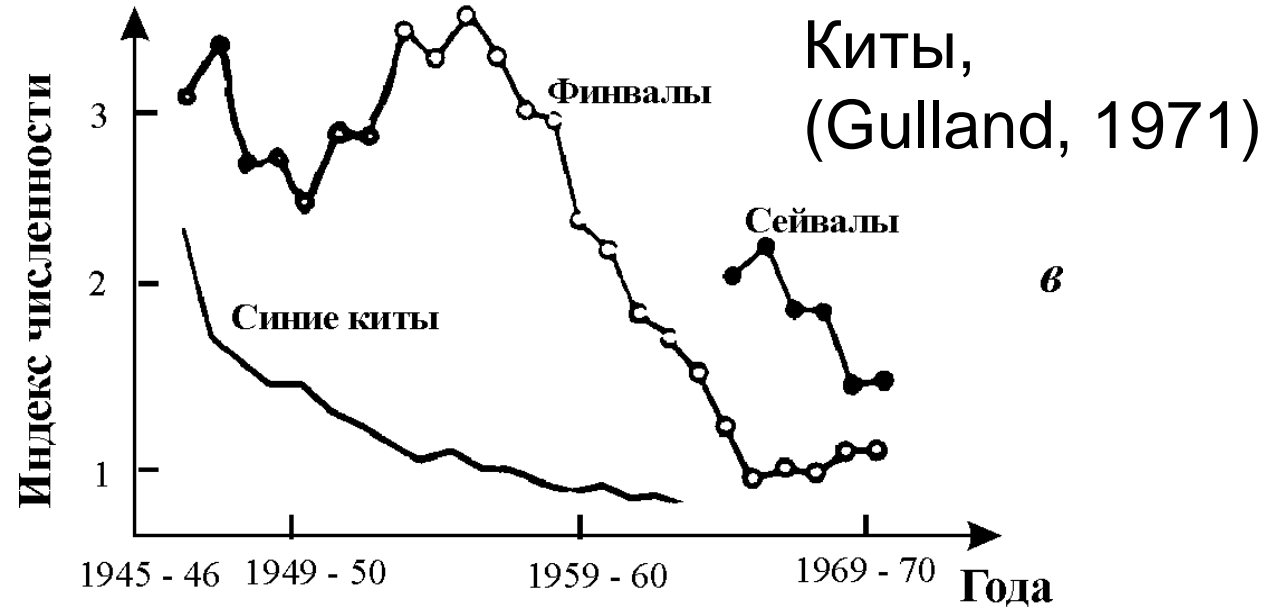
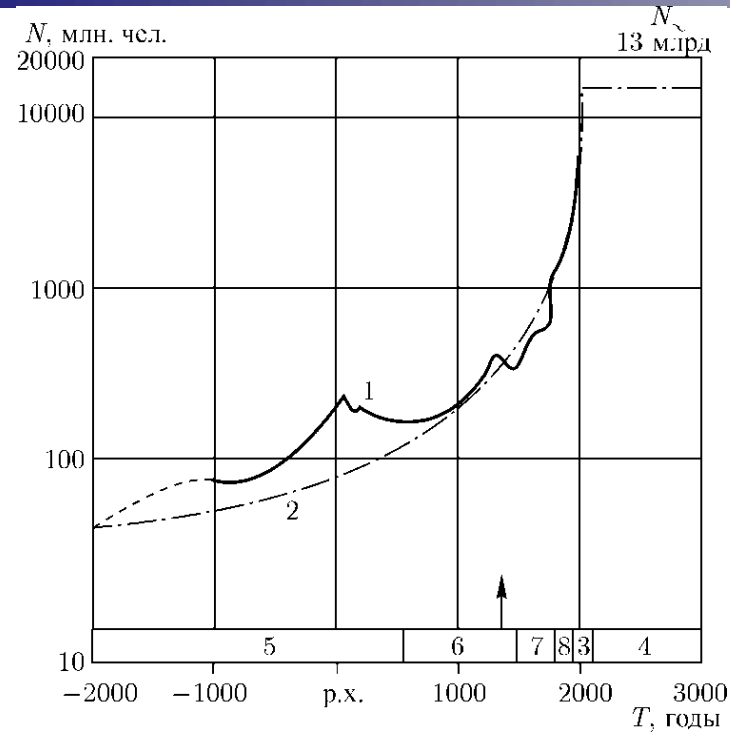
□ На основе линейной науки разработаны основы областей:

- МЕХАНИКА
- СТРОИТЕЛЬСТВО
- БАЛЛИСТИКА
- ЭЛЕКТРОТЕХНИКА
- КОСМИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА



* Нелинейный мир

Рост
челове-
чества.



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

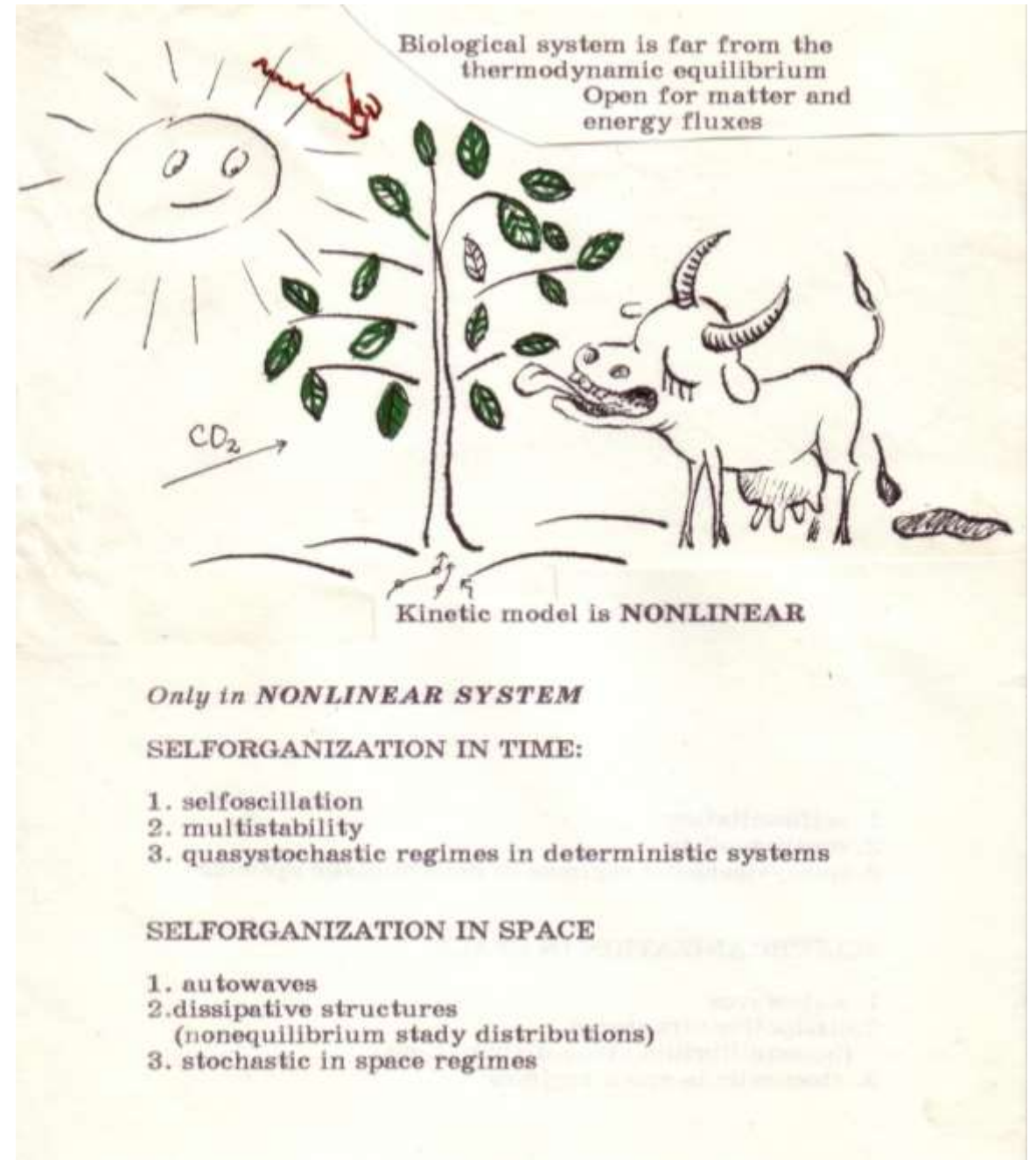
* 20 век – переход из «линейного
мира» в «нелинейный мир»
21 век - сложность

Качественные модели

* ТОЛЬКО В
НЕЛИНЕЙНЫХ
СИСТЕМАХ БЫВАЮТ

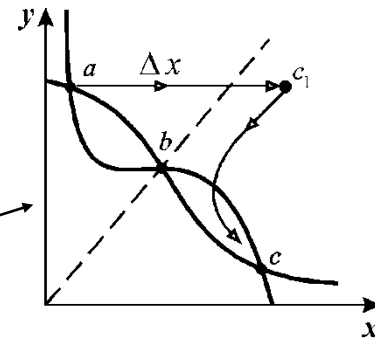
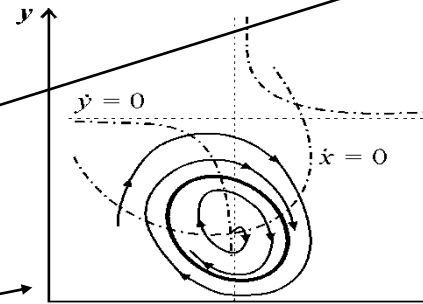
мультистационарность
колебания
хаос
пространственно-
временные структуры
автоволны

Базовые модели
биологических систем
- нелинейные

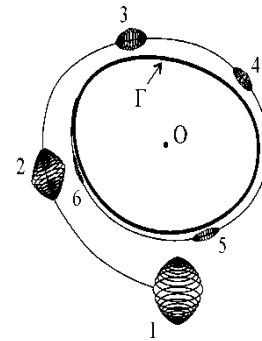


Основные свойства нелинейных систем

■ Мультистационарность



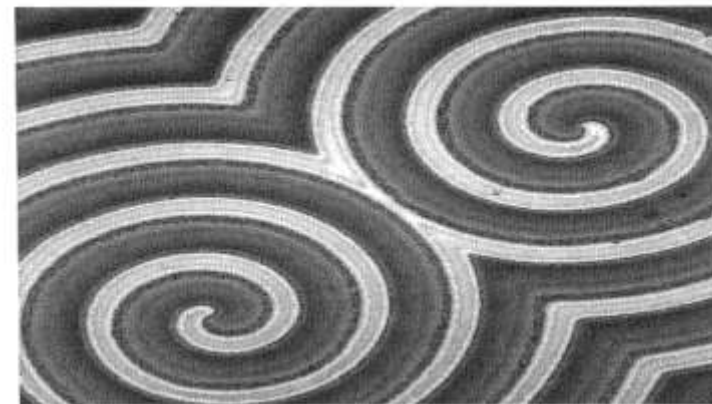
■ Колебания



■ Хаос

■ Пространственно-
временные структуры

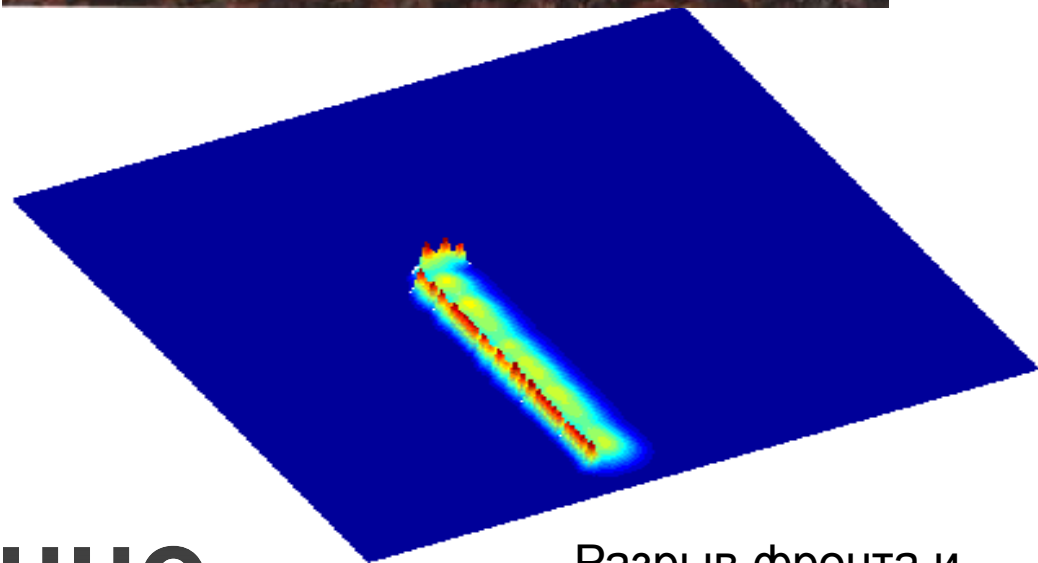
■ Автоволновые процессы



Диссипативные структуры



АВТОВОЛНЫ



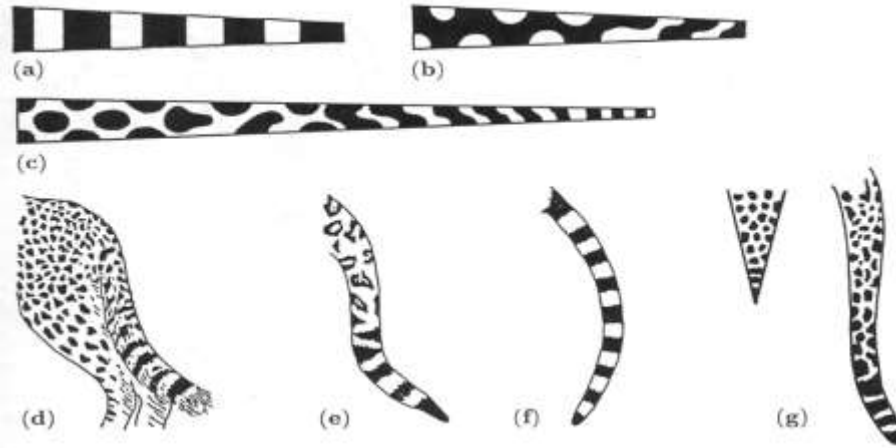
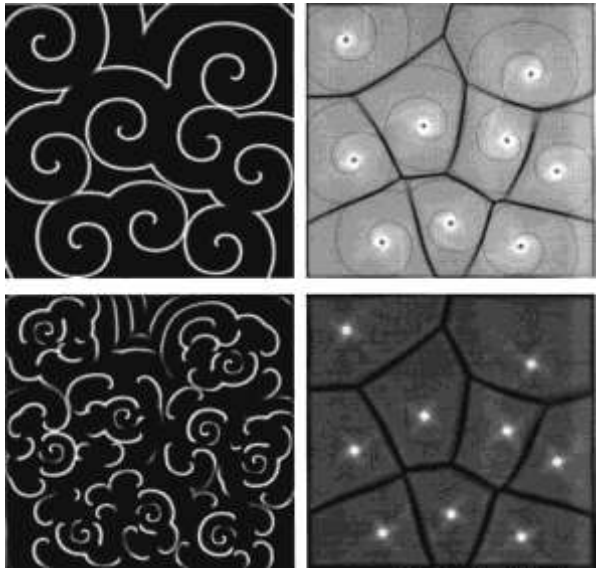
Разрыв фронта и
возникновение
спиральной волны

* Пространственно-
временная динамика

Раскраска шкур животных
J. Murray

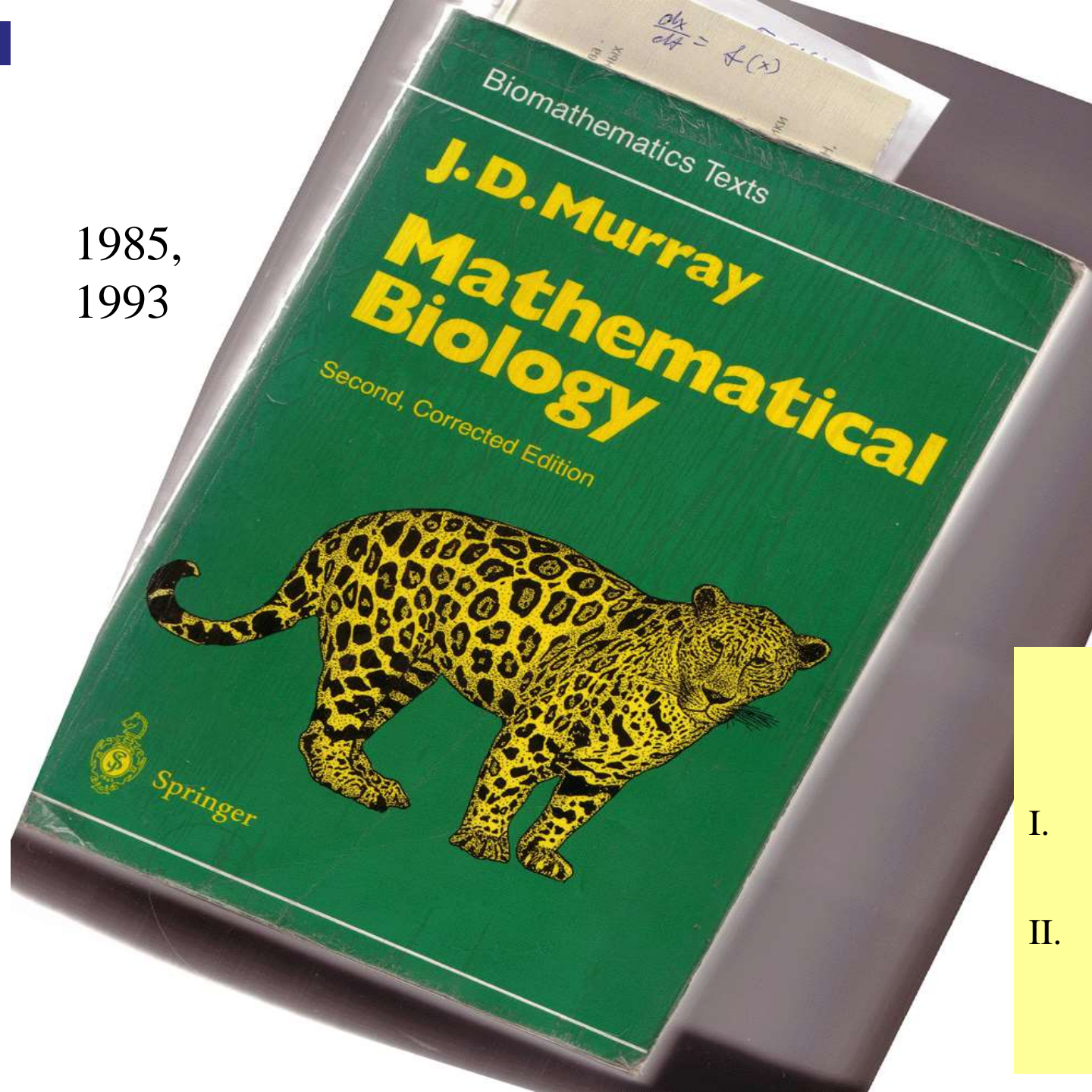
Форма раковин
Mainhardt

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



* **Пространственная
гетерогенность**

1985,
1993



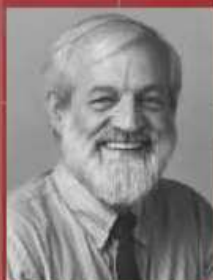
* Книга Мюррей

J.D.Murray.

Springer

- I. Mathematical biology.
An Introduction. 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



R&C
Dynamics



* 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



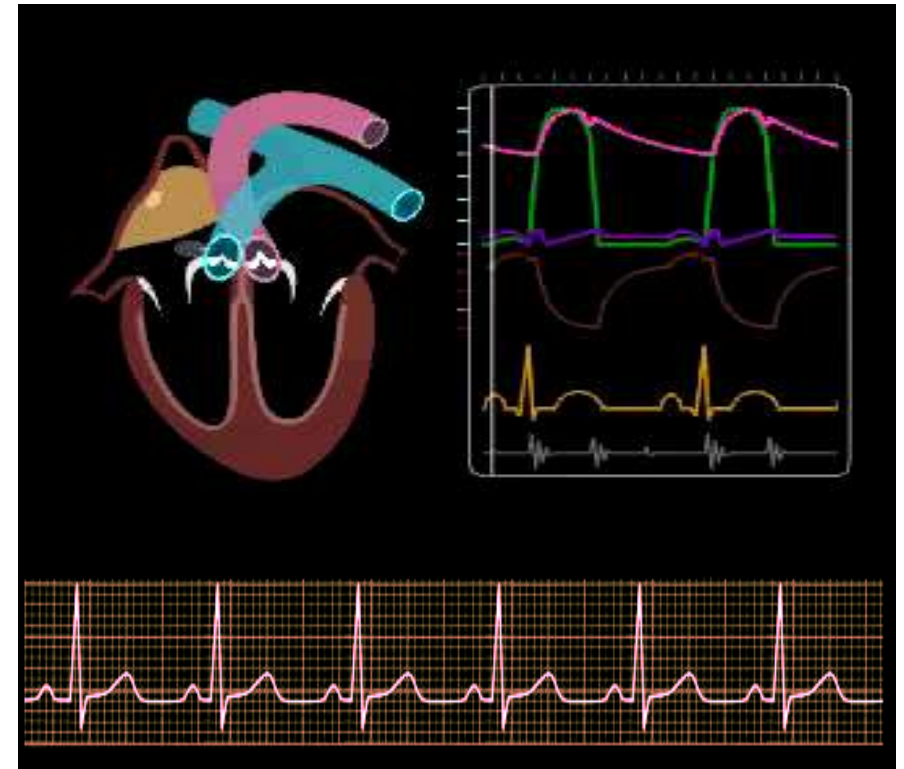
Chemical
Kinetics

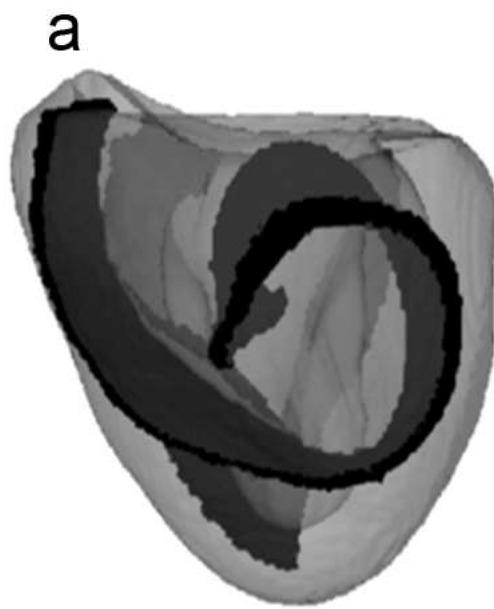


BZ-reaction

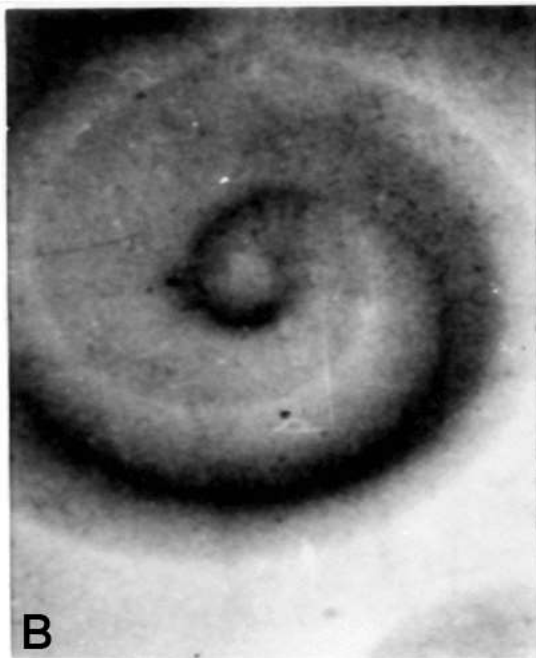
Белоусов и
Жаботинский

Heart rythm



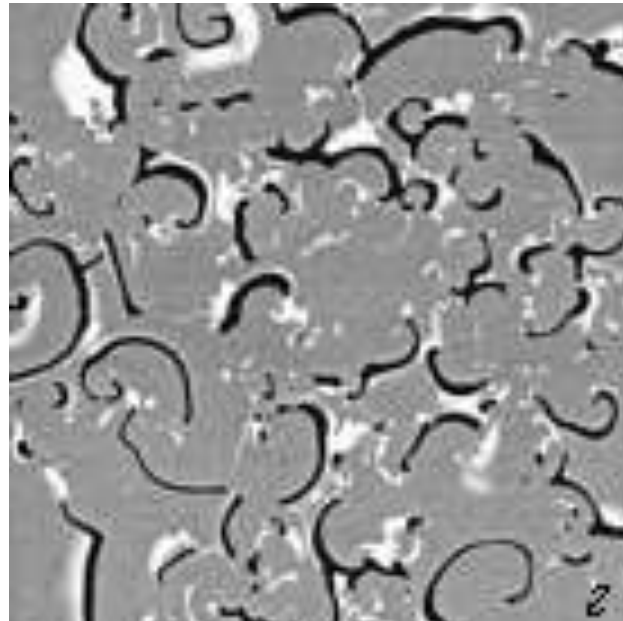
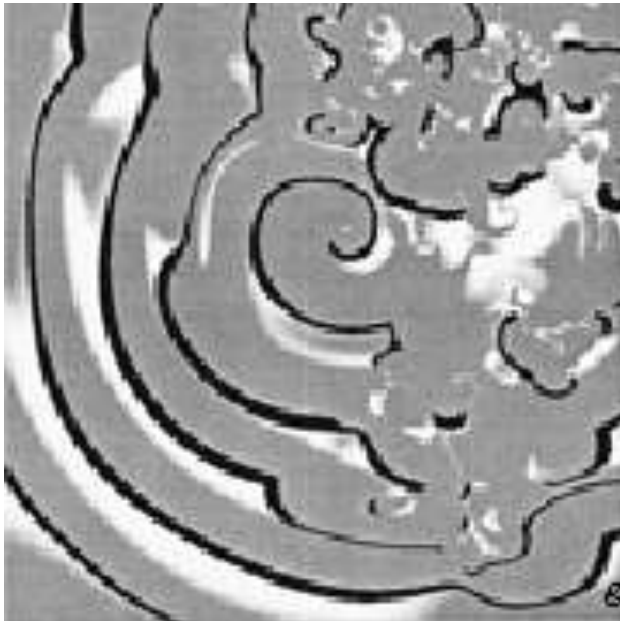
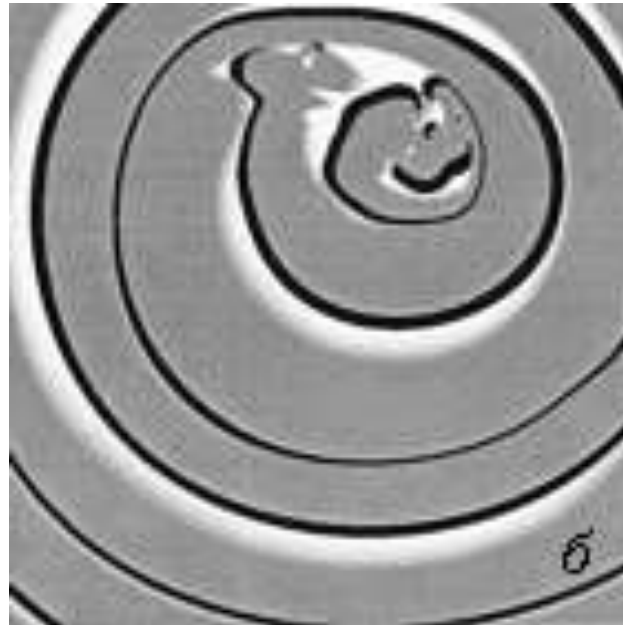
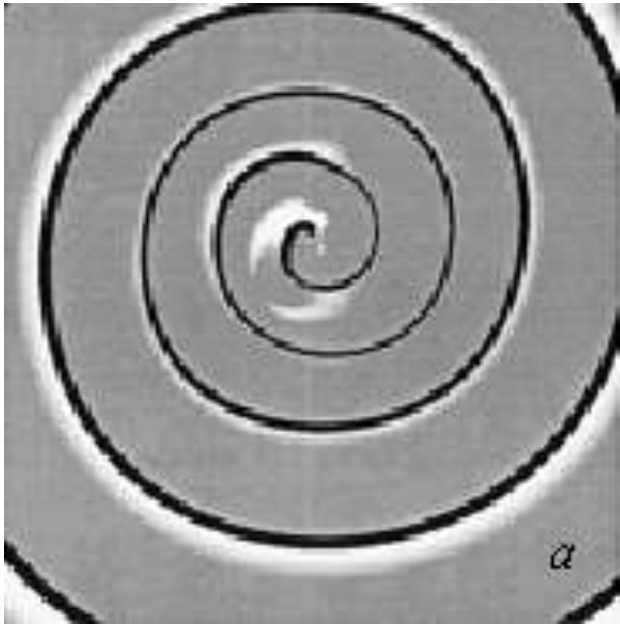


* Трехмерный
вращающийся вихрь
(реентри) в желудочках
собаки (а, б), модель
(Aliev and Panfilov 1996)



и в реакции Белоусова-
Жаботинского,
эксперимент (в,г)

(Алиев и др., 1994).

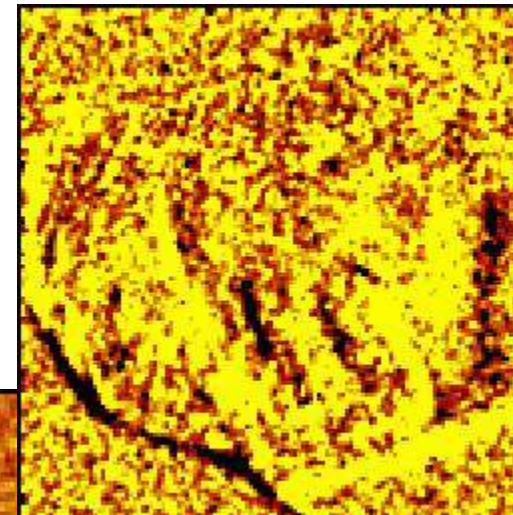
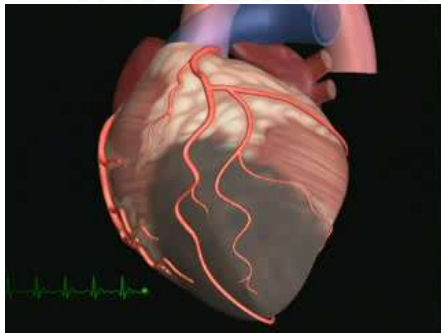


Владимир Кринский
Штефан Мюллер,
Владимир Зыков,
Владимир Ванаг,
Александр Лоскутов,
А.Панфилов,
И. Ефимов, Р.Алиев и др.

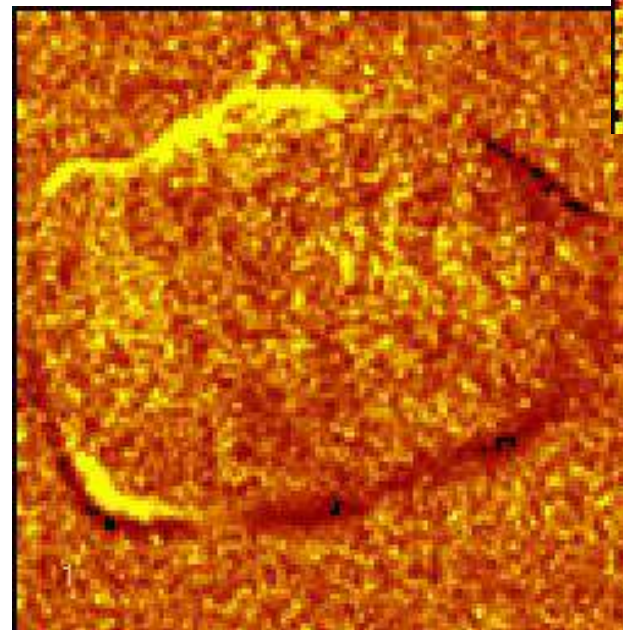
* Эволюция спиральной волны

Модель фибрилляции в сердце

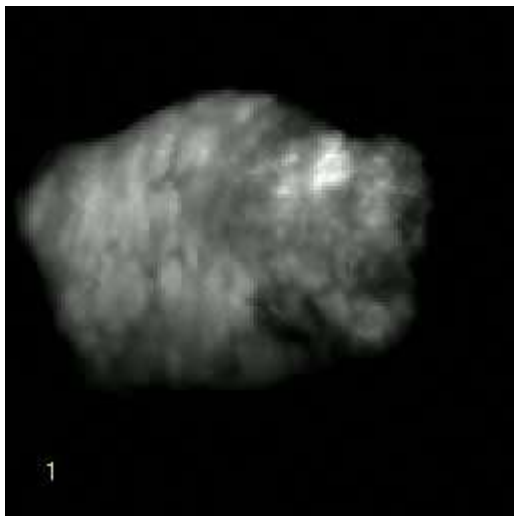
* Эксперимент: оптическое картирование эпикарда



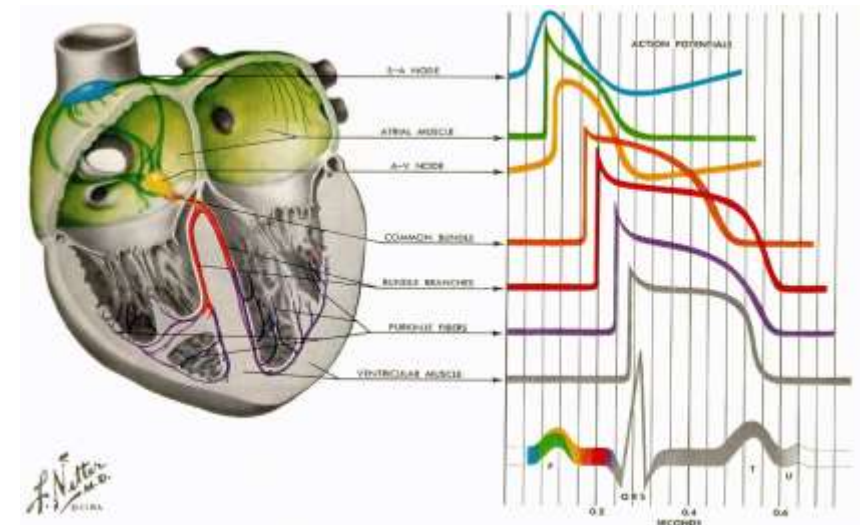
Electrical activity



Cold arrhythmia



Mechanical + electrical activity



* 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. Ближкое 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.

- Применяются для моделирования различных аспектов биологических систем. Могут включать элементы как детерминистского так и стохастического описания, как непрерывности, так и дискретности, в зависимости от задачи и объекта моделирования.
- Например - **cellular automata, Petri-nets, rule-based modeling, process algebras etc.**

* "зоопарк" различных модельных языков,
или инструментов/ методов моделирования,
придуманных
by computer scientists

*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

Фундаментальная наука Научный интерес

- До 2 половины 20 века
- Фибоначчи, Мальтус, Мендель, Ферхюльст

- 20 век:
- 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)

- 2 половина 20 века
- Пространственно-временные распределения
- А.Тьюринг, И.Пригожин, Ю.М.Романовский, В.И.Кринский

Системная биология – Практическая польза

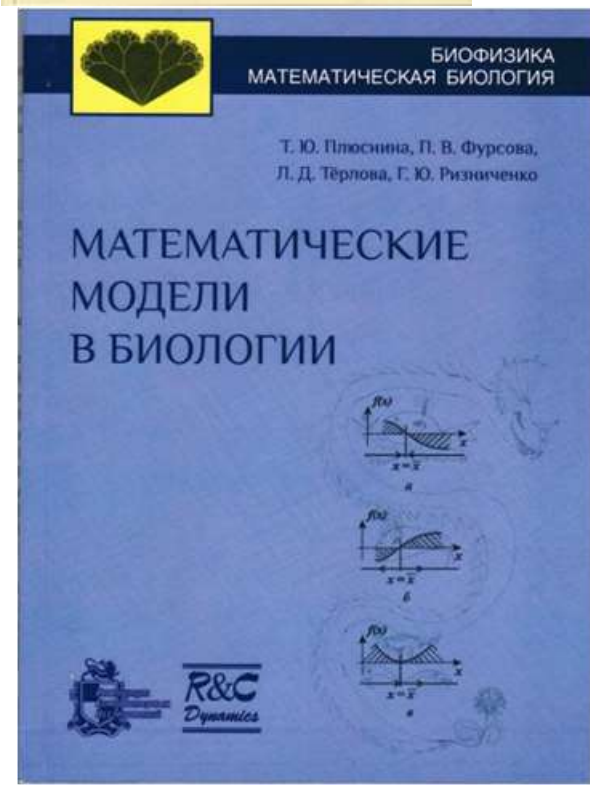
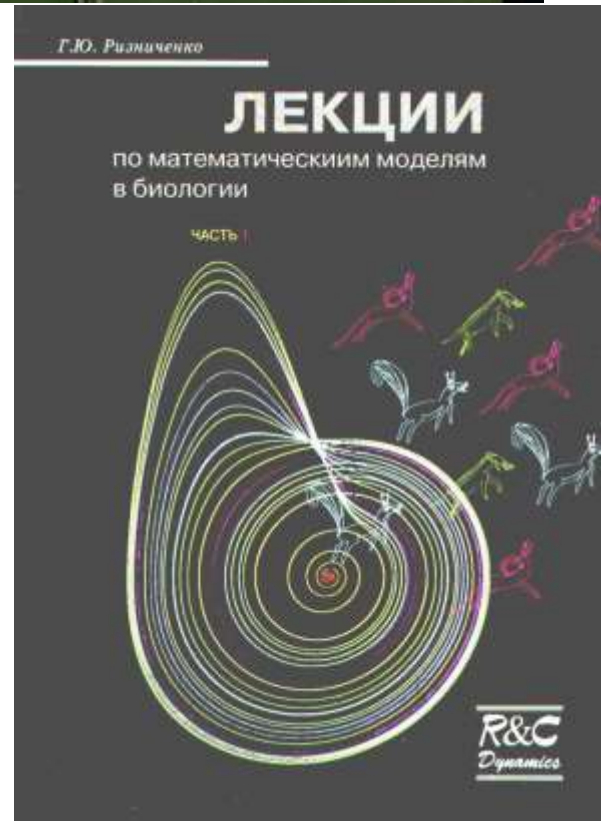
- Медицина
- Фармакология
- Биотехнология

- Информационные технологии

- Суперкомпьютеры

* **Мотивация исследований**

* Учебники





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

- 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/>
(доступ только из локальной сети)

* Вопросы к лекции 1

- Какими объектами (проблемами) хотели бы Вы заниматься в своей будущей научной деятельности?
- Как Вы представляете роль математического моделирования в Вашей науке?

<http://mathbio.ru/lectures>