

www.biophys.msu.ru

Модели нелинейного мира

Галина Юрьевна Ризниченко

Каф. биофизики Биологического ф-та Московского
государственного университета им.
М.В.Ломоносова, к.119

тел: +7(495)9390289; факс: (495)9391115;

E-mail: riznich@biophys.msu.ru

Лекция 2



<http://mathbio.ru/lectures>

Классификация моделей

Модели роста популяции, капитала

1. Классификация моделей:

регрессионные, качественные (базовые), имитационные. Мягкие и жесткие модели (По Арнольду). Линейные и нелинейные модели.

Системно-динамические и агентные (атомистические)

Понятие переменных и параметров. Нелинейное мышление и экологическое сознание.

2. Модели роста. Рост популяции. Рост капитала

Модель роста человечества. Детерминированные и вероятностные модели роста. Непрерывные и дискретные модели. Динамические режимы в дискретных моделях. Роль запаздывания

Типы моделей:

стохастические (вероятностные) – механизменные

- Вероятностные
- Стохастические -
- Не претендуют на понимание «механизмов»
- Можно говорить только о вероятности «событий»
- И некотором допустимом интервале изменения измеряемой величины
- Механизменные (mechanistical)
- Описывают процессы в системе на основании знаний (гипотез) о механизмах взаимодействия ее компонентов
- Системно-динамические
- Агентные (атомистические)

Классификация моделей

- Регрессионные – описывается «форма» зависимости
- «Механизменные» “Mechanistic”
- В модель заложены гипотезы о «механизмах» взаимодействия элементов

1. Качественные
Базовые
Концептуальные

2. Имитационные

Задание
Примеры моделей в
Вашей науке
Как можно их
классифицировать?

Модели в биологии

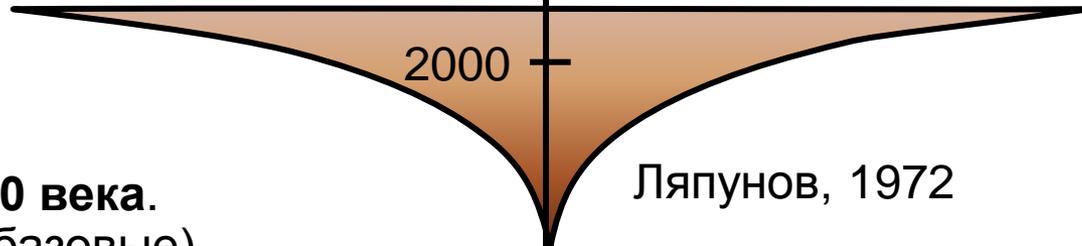
- **До половины 20 века** – отдельные модели-анalogии:
 - Модели популяций
 - Математическая генетика
 - Модели кровообращения (Бернулли)
 - Механические модели движения
- **2-я половина 20 века.**
 - Качественные (базовые) нелинейные модели.
 - Модели популяционной динамики
 - Клеточные автоматы Игра «Жизнь»
- Молекулярное моделирование
- Агентное моделирование
- **21 век** – модели сложных систем

Модели в биологии

Ось Времени

Молекулярное
моделирование

21 век – модели сложных систем



2000

2-я половина 20 века.
Качественные (базовые)
нелинейные модели

Ляпунов, 1972

Тьюринг, 1952

Колмогоров 1937

Вольтерра, Лотка , 1926

Молекулярное
моделирование
(Карплюс, 1971)

1900

Ферхюльст, 1848, логистическая кривая

1800

Мальтус, 1798

Фибоначчи, 13 век

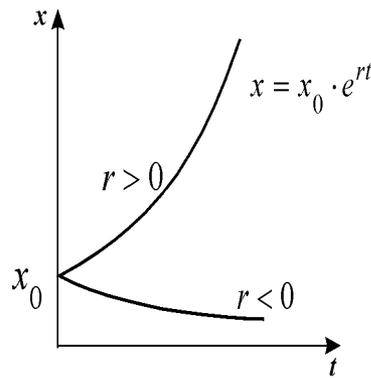
21 век – Системная биология.

Изучение сложных систем регуляции

Классификация

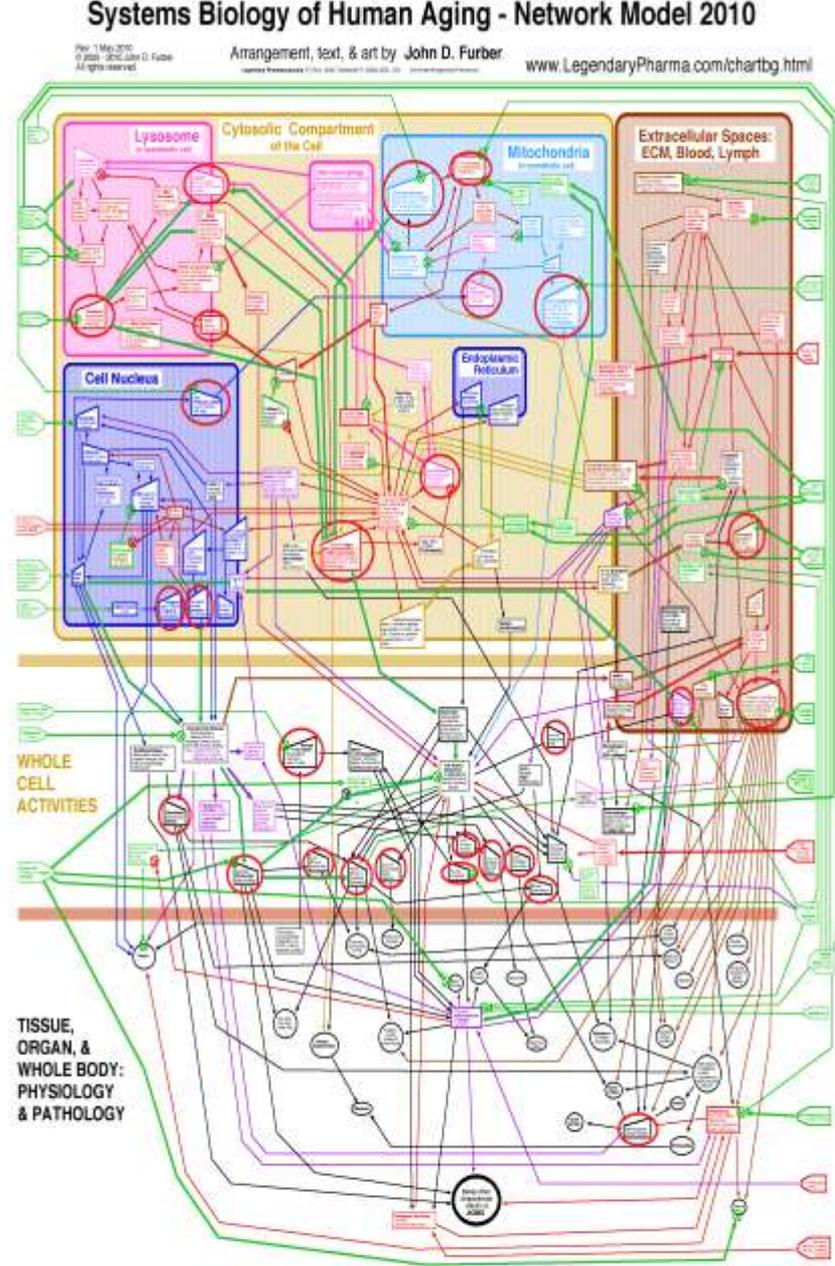
- **"top-down"** и **"bottom-up"**, в зависимости от способа построения модели.
- При **'top-down'** подходе моделирование идет от наблюдения некоторых свойств целой системы и построения гипотез о причинах такого наблюдаемого поведения.
- В этом случае переменные модели соответствуют наблюдаемым характеристикам системы, а модель описывает возможный механизм, посредством которого реализуется такое поведение системы. (например, динамика концентраций опр 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.

От экспоненты Мальтуса

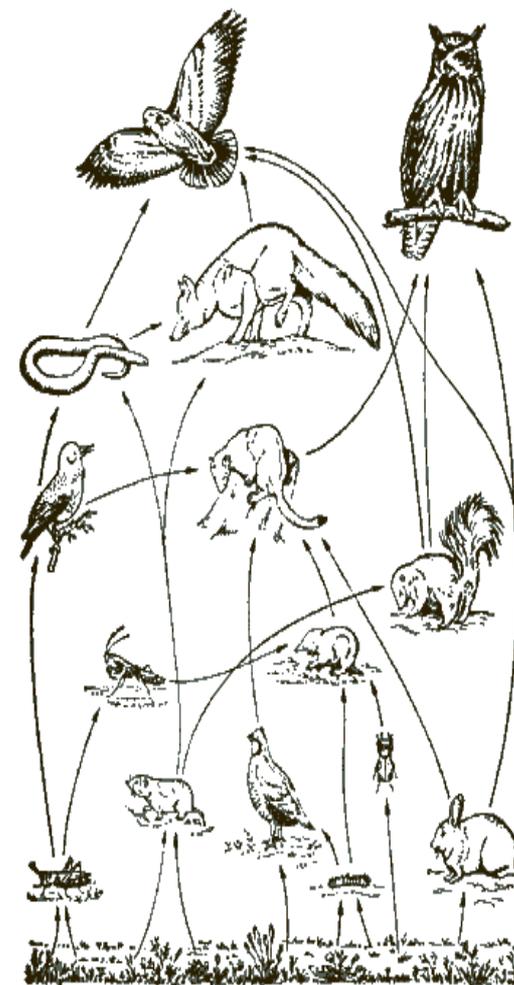
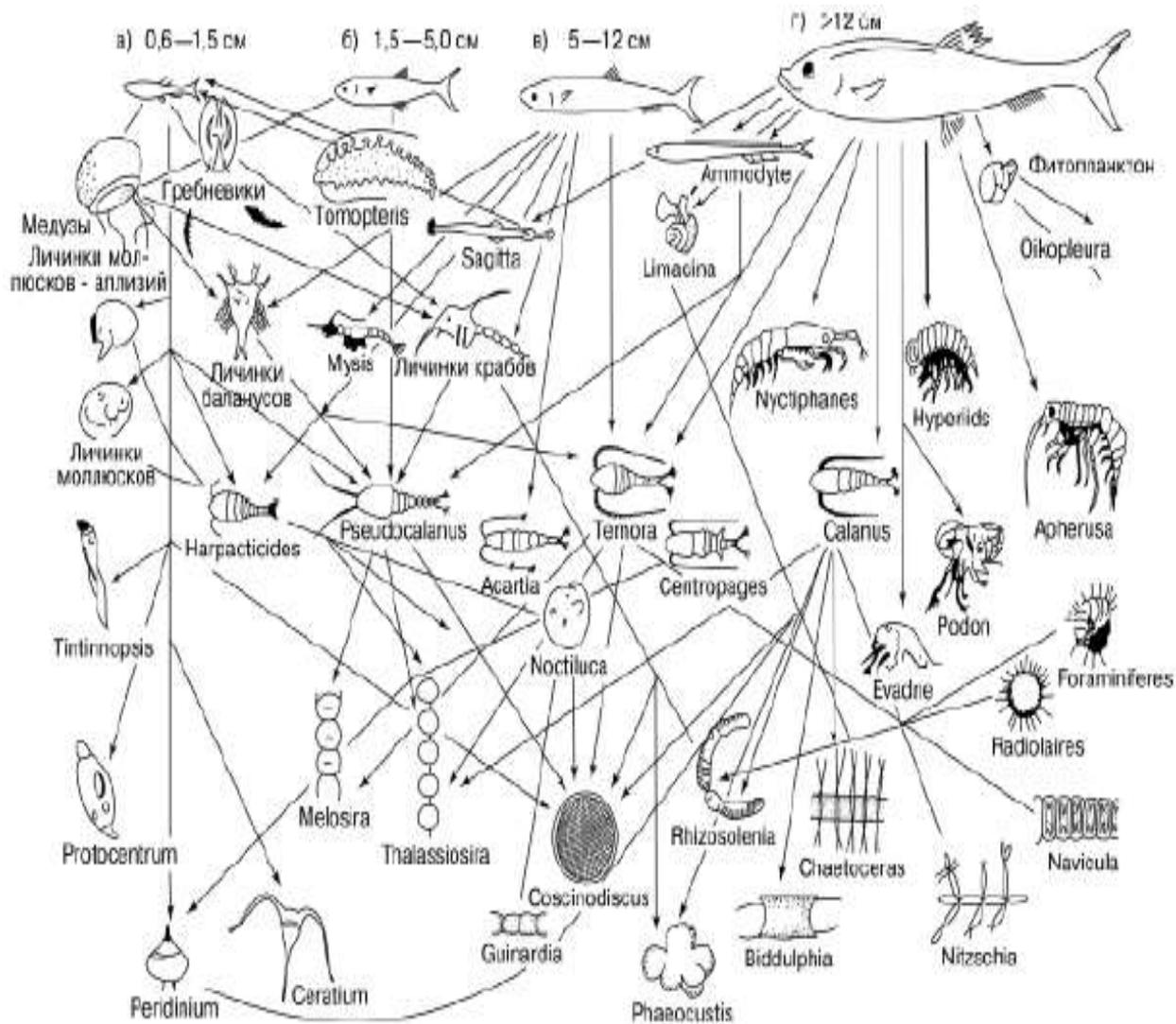


$$\frac{dx}{dt} = rx.$$

К SYSTEM S BIOLOGY



* Трофические сети



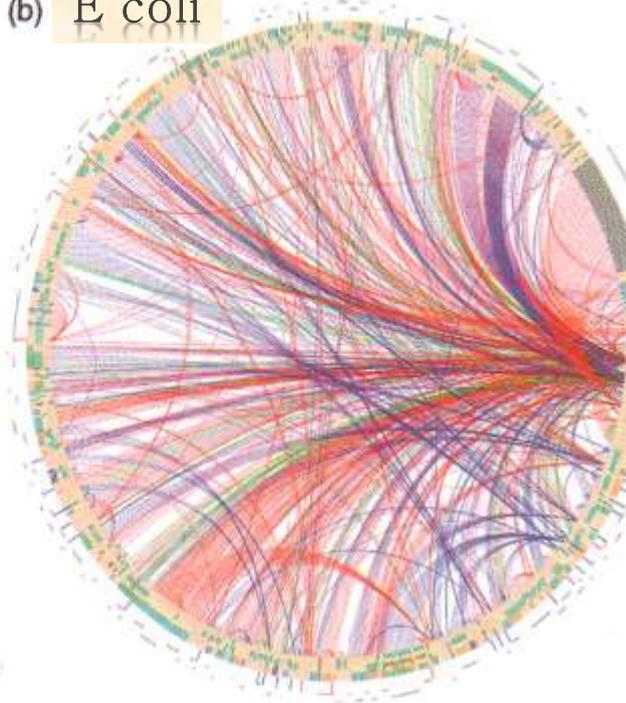
Пищевые связи в простой трофической сети (по Р. Риклефсу).

Трофические связи в морском сообществе

Дрожжи



(b) E coli



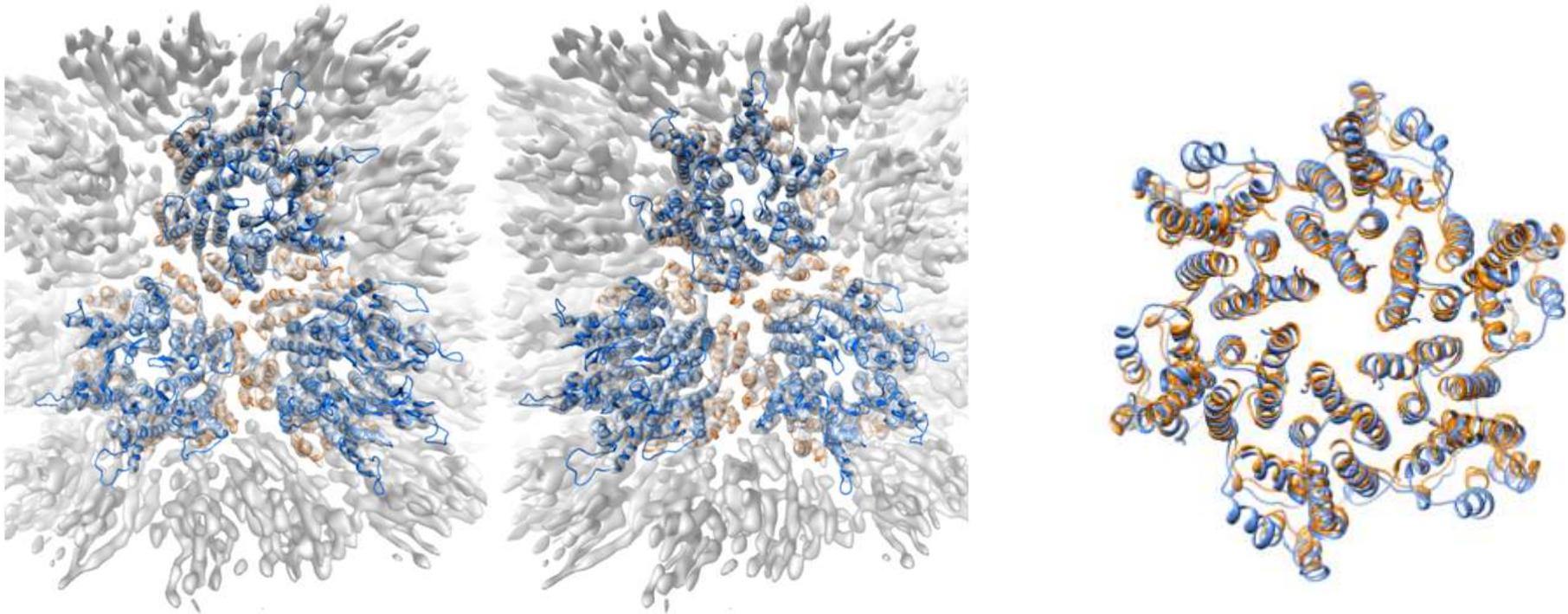
* Биологические регуляторные сети

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.

Systems biology. A Textbook. Klipp et al.

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

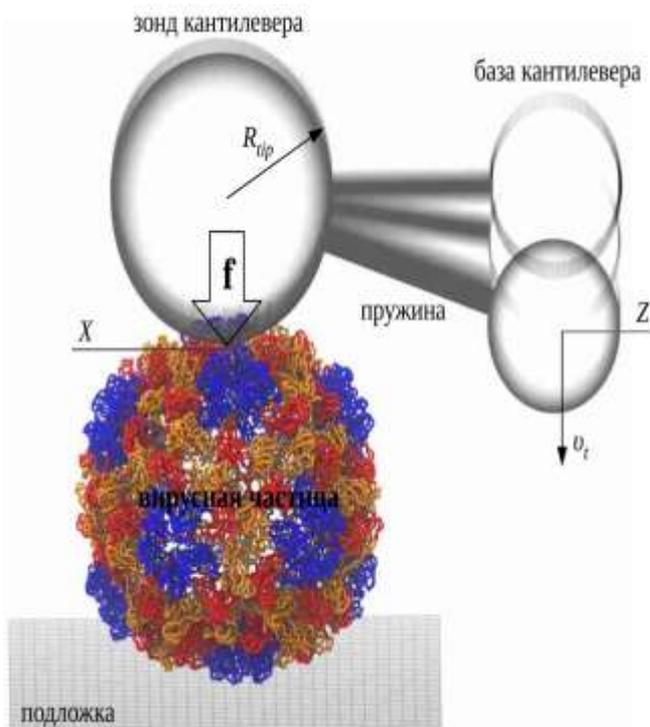


Схема
эксперимента in
vitro и in silico

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



COMPUTATIONAL
BIOLOGY

2016

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 по определению учитывают временной компонент и следовательно могут описывать кинетику.

“Зоопарк” различных модельных языков, или инструментов/ методов моделирования, придуманных

by computer scientists

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

Agent based modeling (ABM) и Rule-based modelling.

- **Rule-base modeling** - позволяет успешно справляться с проблемой комбинаторной сложности. Например, когда каждый компонент белкового комплекса может быть в нескольких состояниях, и возможны разные типы взаимодействий между комплексами. Число комбинаций состояний, которые нужно рассматривать, становится слишком большим, не поддающимся традиционным способам моделирования из-за большого размера ОДУ системы - невозможно решать и анализировать. Биологические взаимодействия определяют в терминах "правил", которые могут определяться как формальным специальным языком, так и графическим способом (более удобно для пользователя)

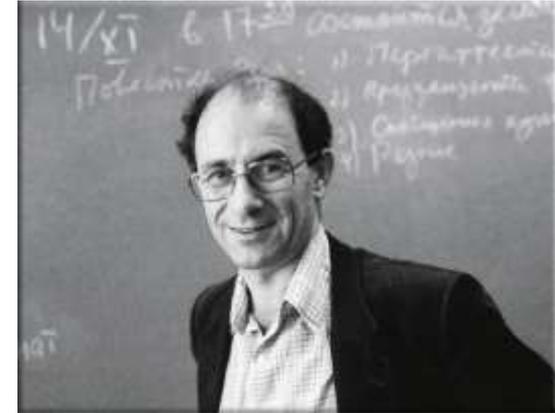
обзор по ABM - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20835989>,

<http://mook.inf.ed.ac.uk/twiki/bin/view.cgi/SysBioClub/InformalForums>.

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>

Насколько детальными должны быть модели?



- **Владимир Игоревич Арнольд**
- **1937-2010**
- Будучи 20-летним учеником Академика Андрея Николаевича Колмогорова в Московском государственном университете,
- в 1957 году показал, что **любая непрерывная функция нескольких переменных может быть представлена в виде комбинации конечного числа функций от двух переменных**, тем самым решив тринадцатую проблему Гильберта.
- **один из инициаторов выделения симплектической геометрии как отдельной дисциплины.**
- *В. И. Арнольд. Математические методы классической механики.*
- *В. И. Арнольд. Теория катастроф.*
- *В. И. Арнольд. Математическое понимание природы.*

Мягкие и жесткие модели

Теория мягкого моделирования – искусство получать относительно надежные выводы из анализа малонадежных моделей

Особенность мягкой модели – структурная устойчивость.

Топология решения не должна меняться при малом изменении входящих в модель функций

Топология – резиновая геометрия

Не пользуясь математическими символами человеческая логика зачастую запутывается в словесных определениях и делает вследствие этого ошибочные выводы – и вскрыть эту ошибку за музыку слов стоит огромного труда



Владимир Игоревич Арнольд 1937-2010

Математики – философы

Математики-исчислители

Важность наглядного представления.

«Есть два способа научить дробям – разрезать либо пирог, либо яблоко». Пуанкаре



Вито Вольтерра

Пример модели

- Взаимодействие хищник- жертва

Мягкая модель

$$\frac{dx}{dt} = x(\varepsilon_x - \gamma_{xy}y - \delta_x x),$$

$$\frac{dy}{dt} = y(\varepsilon_y + \gamma_{yx}x - \delta_y y).$$

Жесткая модель

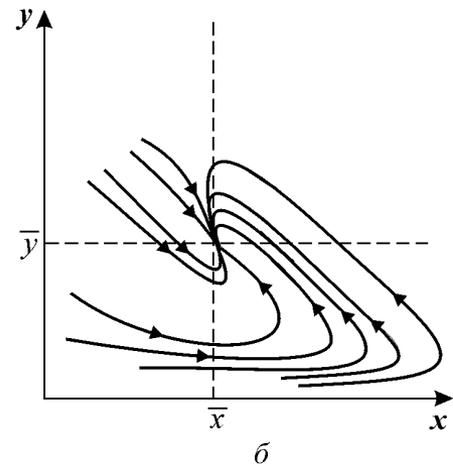
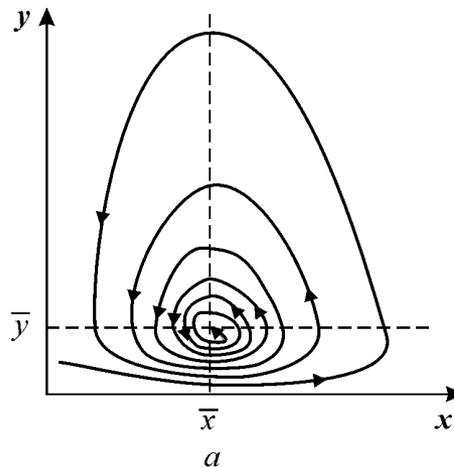
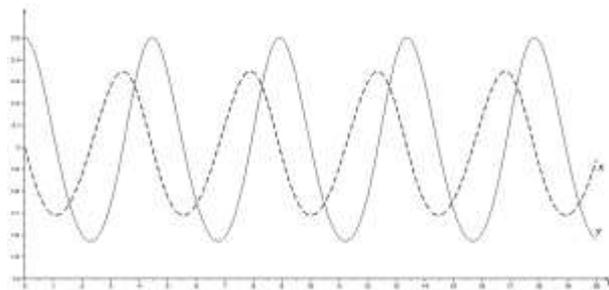
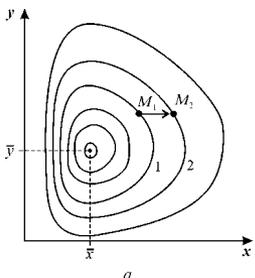
$$\frac{dx}{dt} = x(\alpha - \beta y),$$

$$\frac{dy}{dt} = -y(\gamma - \delta x).$$

X – численность жертв

Y – численность хищников

Понятие фазовых переменных



Системный Анализ

Общие принципы организации
сложных систем

Проблемы растут как снежный ком
(Сигналы о затруднениях приходят с
запаздыванием, и их труднее решить)

Богатые беднеют, бедные – богатеют
(Конкурентное исключение)

Не кладите яйца в одну корзину
(сложная система с развитыми
связями более устойчива)

Азбука системного мышления

Донелла Медоуз



Система –
совокупность
элементов, связанных
между собой – больше,
чем сумма частей



Вы думаете, что если Вы знаете, что такое «один», то Вы знаете и что такое «два», потому что один и один будет два. Но Вы забываете о том, что должны понимать, что такое «и».

Суфийская притча

Составляет ли совокупность элементов систему?

- Можете ли Вы идентифицировать составные части? (переменные)
- Влияют ли части друг на друга? (функции правых частей)
- Достигается ли тот же результат, сохраняется ли то же поведение, если меняются внешние условия? (изменение параметров)
- Можно ли указать назначение (цель) системы? (что оптимизирует система? Flux balance analysis. Теория управления)

Сколько сложной ни казалась бы проблема на первый взгляд, она, если правильно к ней подойти, окажется еще сложнее

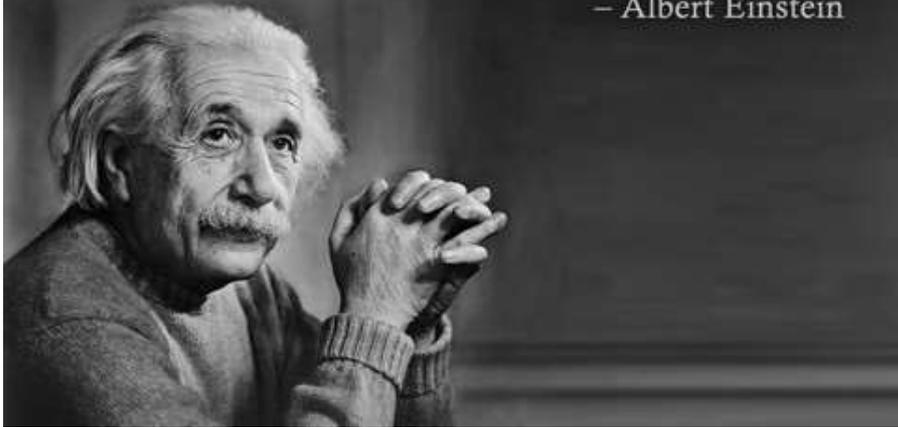
Пол Андерсен, амер. писатель-фантаст



- Система – совокупность элементов
- Взаимосвязи: Запасы и потоки
- Обратные связи – положительные и отрицательные
- Запаздывание
- Эволюция законов взаимодействия

If you can't explain it **simply**, you don't understand it well enough.

– Albert Einstein



Основная задача любой теории

- - сделать так, чтобы базовые элементы были максимально просты и так малочисленны, как только возможно без ущерба для адекватного представления... о том, что мы наблюдаем на практике

Исследование одного уравнения

$$\frac{dx}{dt} = f(x).$$

Основные понятия (автономность)

$$\frac{dx}{dt} = f(x, t).$$

Обыкновенное
дифференциальное
уравнение
1-го порядка

$$\frac{dx}{dt} = f(x).$$

Автономное уравнение.
Правая часть не зависит
явно от t

Переменные и параметры

$$\frac{dx}{dt} = ax + bxy + dx \sin wt$$

x, t – переменные

a, b, d, w – параметры

Стационарное состояние

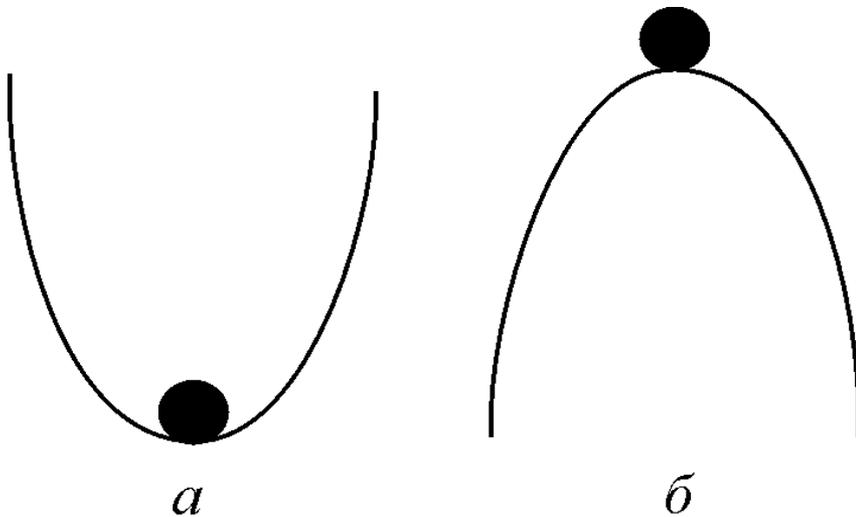
$$\left. \frac{dx}{dt} \right|_{\bar{x}} = 0$$

Скорость изменения
переменной x
равна нулю

$$f(\bar{x}) = 0$$

Правая часть
уравнения
равна нулю

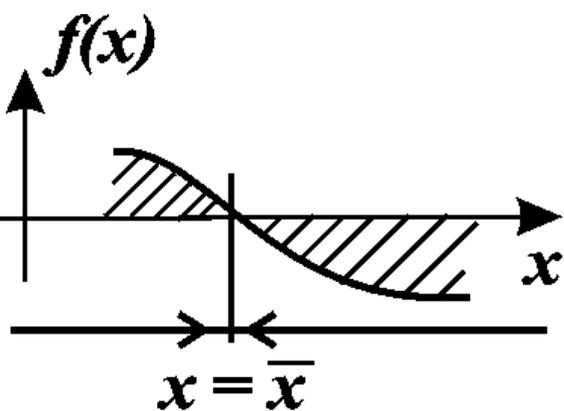
Устойчивость стационарного состояния



Стационарное
состояние
устойчиво, если
малые отклонения
с течением
времени остаются
малыми

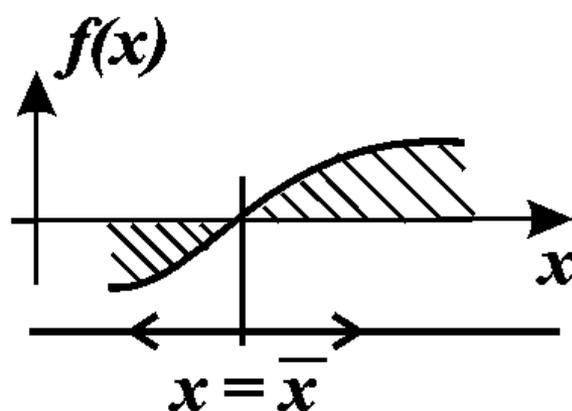
Графический метод анализа устойчивости стационарного состояния

$$\frac{dx}{dt} = f(x).$$



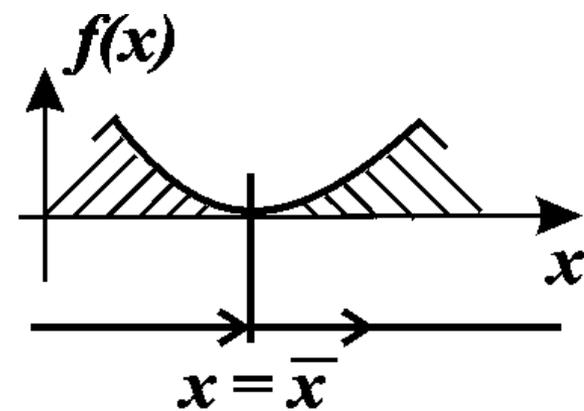
a

устойчиво



б

неустойчиво



в

неустойчиво

**Метод Ляпунова
исследования устойчивости
стационарного состояния**

**Метод линеаризации
функции в окрестности
стационарного состояния**

Выразим переменную x
через отклонение от
стационарного значения:

$$x = \bar{x} + \xi \quad \xi / \bar{x} \ll 1$$

$$\frac{d(\bar{x} + \xi)}{dt} = \frac{dx}{dt} = f(\bar{x} + \xi)$$

Правую часть разложим в ряд

Тейлора в точке \bar{x}

$$\frac{d\xi}{dt} = f(\bar{x}) + f'(\bar{x})\xi + \frac{1}{2}f''(\bar{x})\xi^2 + \dots$$

Брук Тэйлор (1685-1731)

- Английский математик, музыкант, живописец, философ.

Формула Тэйлора

$$f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{f^n(a)}{n!} (x-a)^n$$

Значение функции $f(x)$ в точке x в окрестности точки a выражается в виде степенного ряда



Отбросим члены более
высокого порядка. Получим
линеаризованное
уравнение:

$$d\xi / dt = a_1 \xi,$$

Решение линеаризованного уравнения

$$\xi(t) = c \cdot \exp(\lambda t)$$

$$\lambda = a_1 = f'(\bar{x})$$

C – произвольная постоянная. $C = \xi(0)$

Метод Ляпунова

Устойчивость стационарного состояния уравнения $dx/dt=f(x)$ определяется знаком производной правой части в стационарной точке. Если эта производная равна нулю, требуется рассмотрение в разложении $f(x)$ членов более высокого порядка

Типы аттракторов

- *Устойчивая точка покоя*
- *Предельный цикл — режим колебаний с постоянными периодом и амплитудой (начиная с размерности системы 2)*
- *Области с квазистохастическим поведением траекторий в области аттрактора, например, «странный аттрактор» (начиная с размерности 3).*