



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 mathbio.ru**
- Лекции пятница 13.40
- Семинары раз в две недели
- Два кратких теста (15 минут)
- Контрольная работа во время лекции 22 ноября
- Форма отчетности – экзамен

Дополнительно по желанию:

- Ответы на вопросы по курсу на форуме
- Студенческая Конференция

* **Лекции и семинары по курсу**



БИОФИЗИКА
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Г. Ю. Ризниченко

ЛЕКЦИИ

по математическим моделям в биологии

R&C
Dynamics



БИОФИЗИКА
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Т. Ю. Плюснина, П. В. Фурсова,
Л. Д. Тёрлова, Г. Ю. Ризниченко

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В БИОЛОГИИ

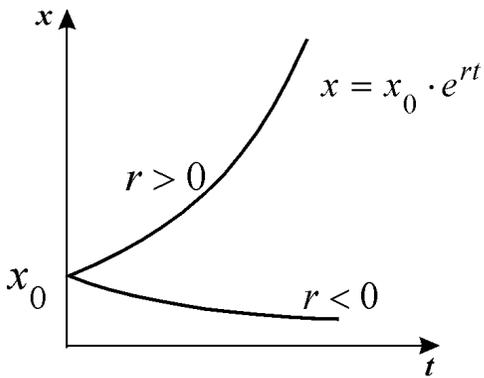
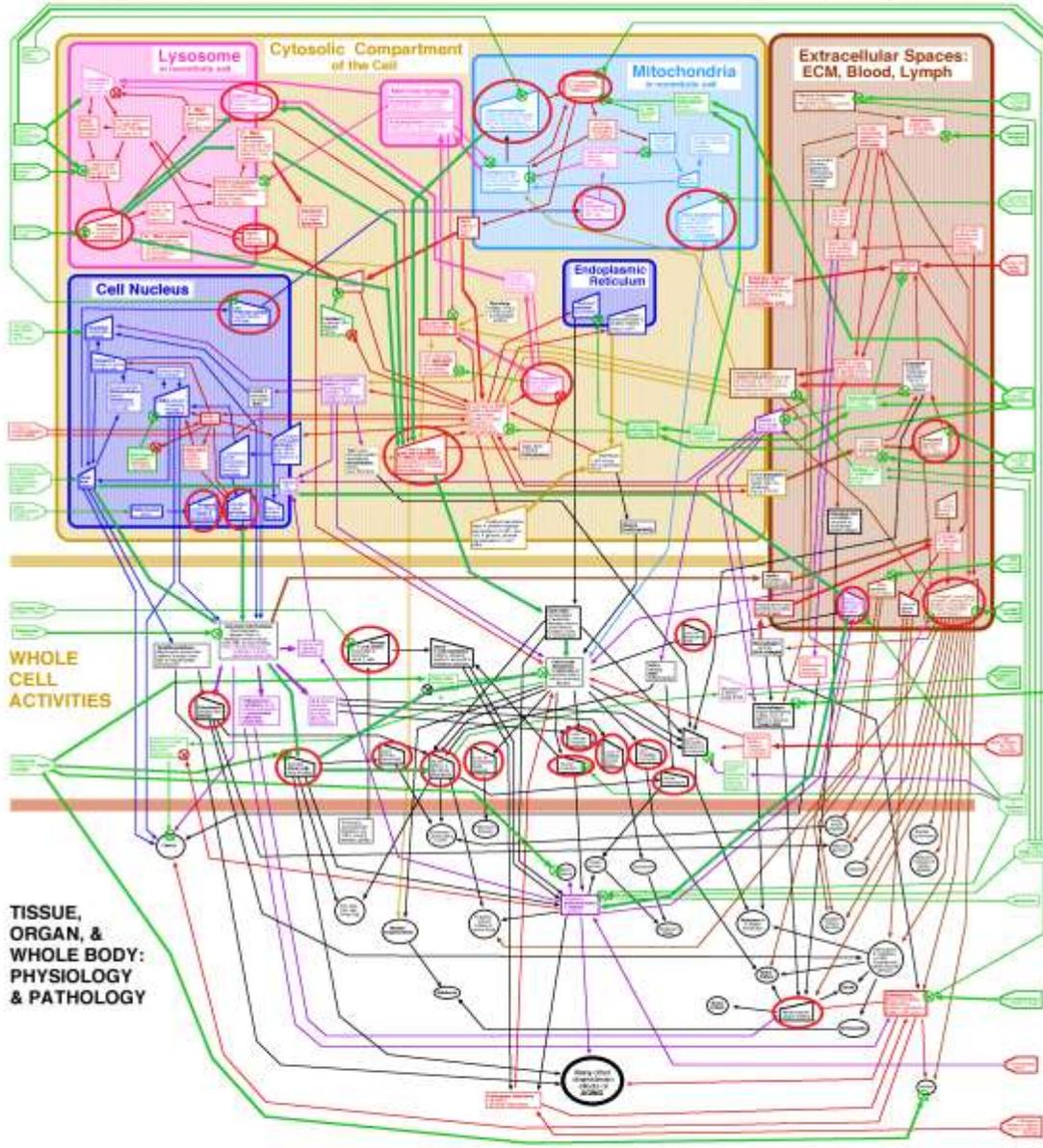


R&C
Dynamics

Пособие по семинарам

Студенческая конференция 20.12.2019

- Самостоятельное мини-исследование по одной из тем курса, согласованной с преподавателем.
- Выступление на конференции оценивается комиссией, состоящей из нескольких преподавателей.
- Результаты доклада на конференции студент может представить на конференции «Ломоносов в апреле». Тезисы конференции «Ломоносов» публикуются и засчитываются как самостоятельная научная работа.

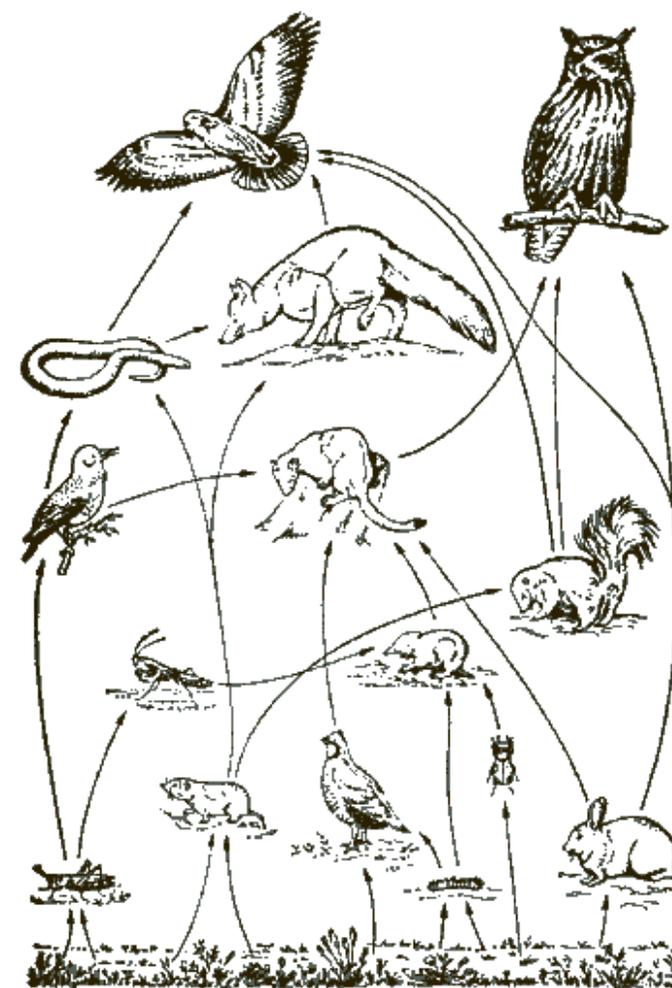
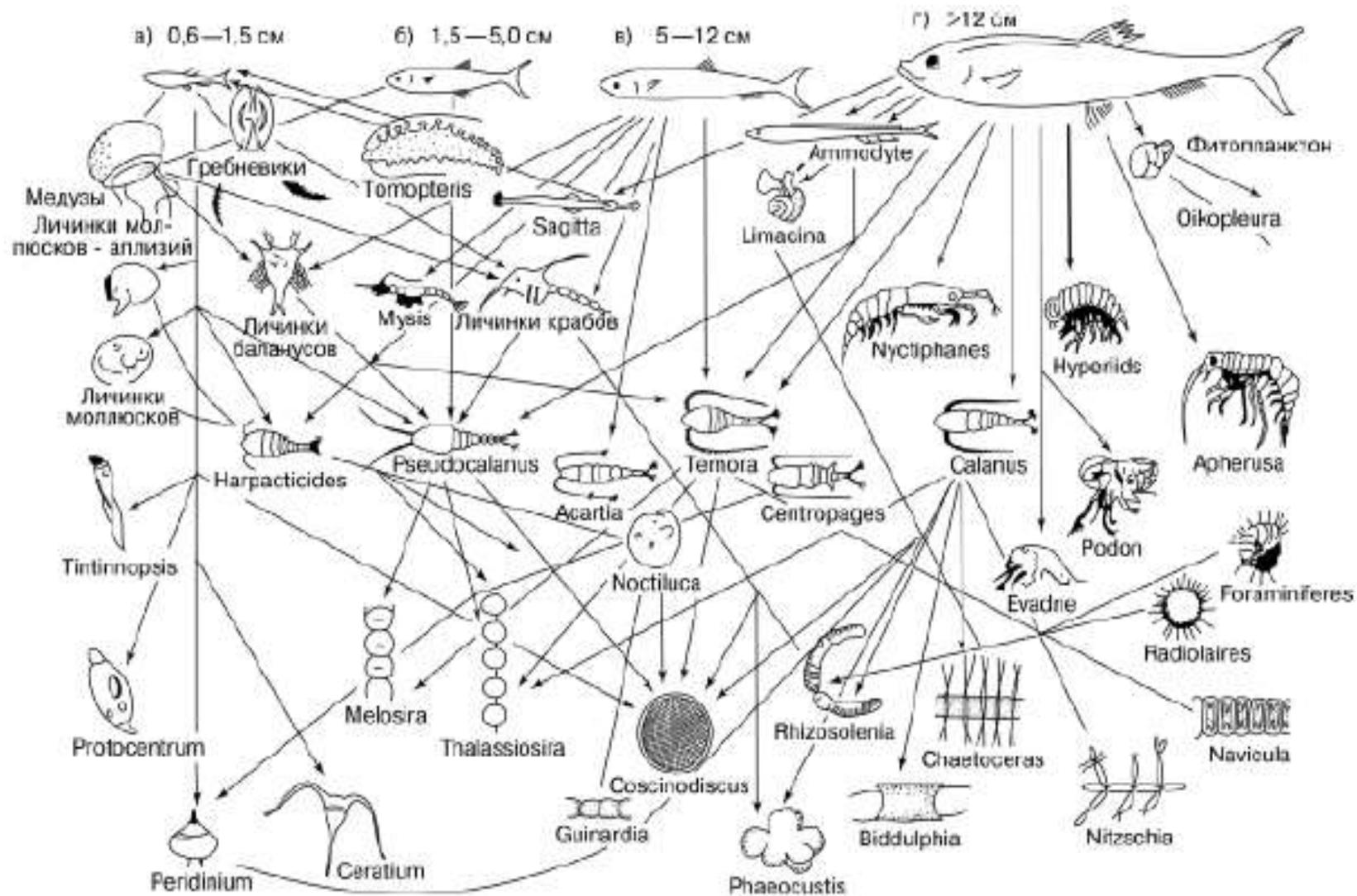


$$\frac{dx}{dt} = rx.$$

От экспоненты
Мальтуса

К
SYSTEMS
BIOLOGY

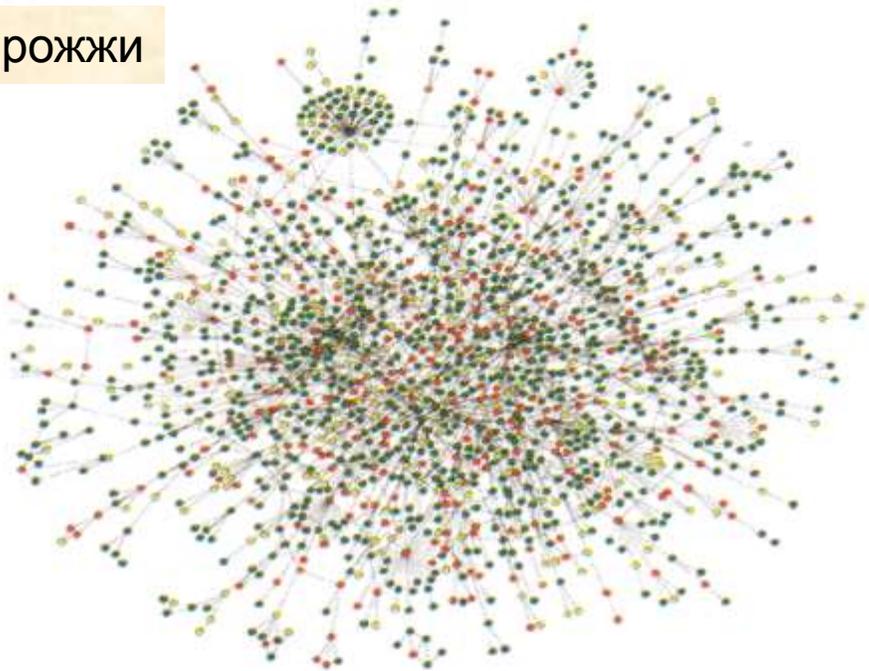
* Трофические сети



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

Трофические связи в морском сообществе

Дрожжи



(b) E coli

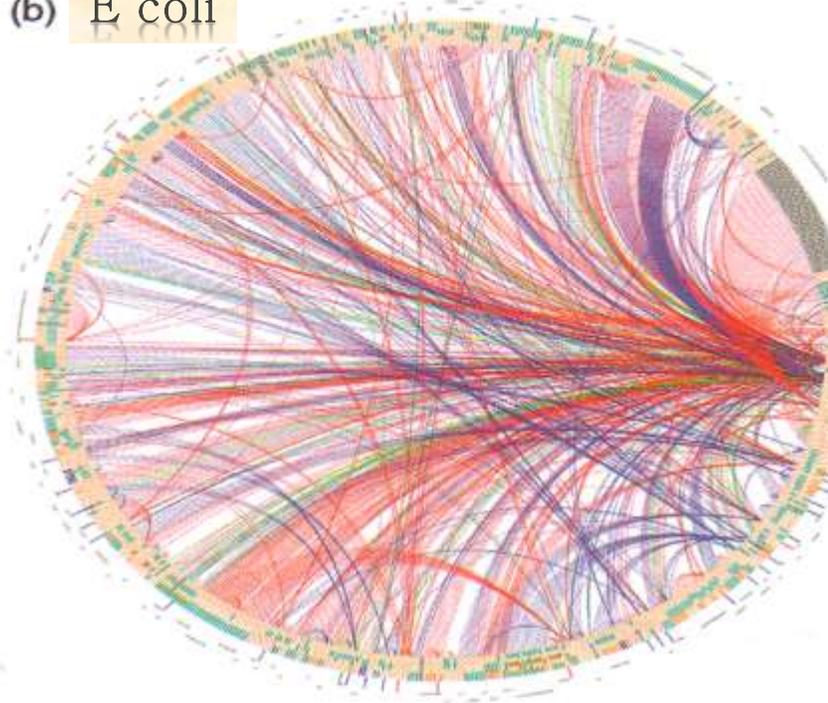
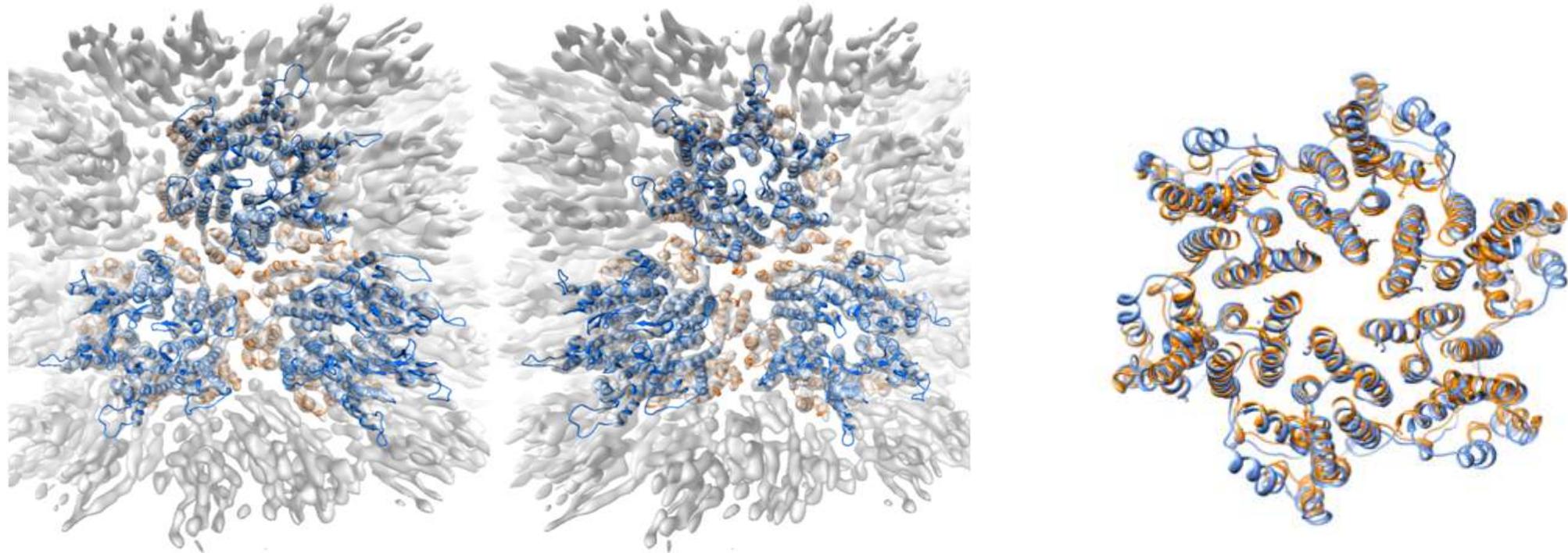


Figure 8.1 Biological networks. (a) Network of protein–protein interactions in yeast. From Jeong et al. [4]. (b) Regulatory interactions between *E. coli* genes. Genes shown as colored segments associated with the structural description of the gene’s main function.

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

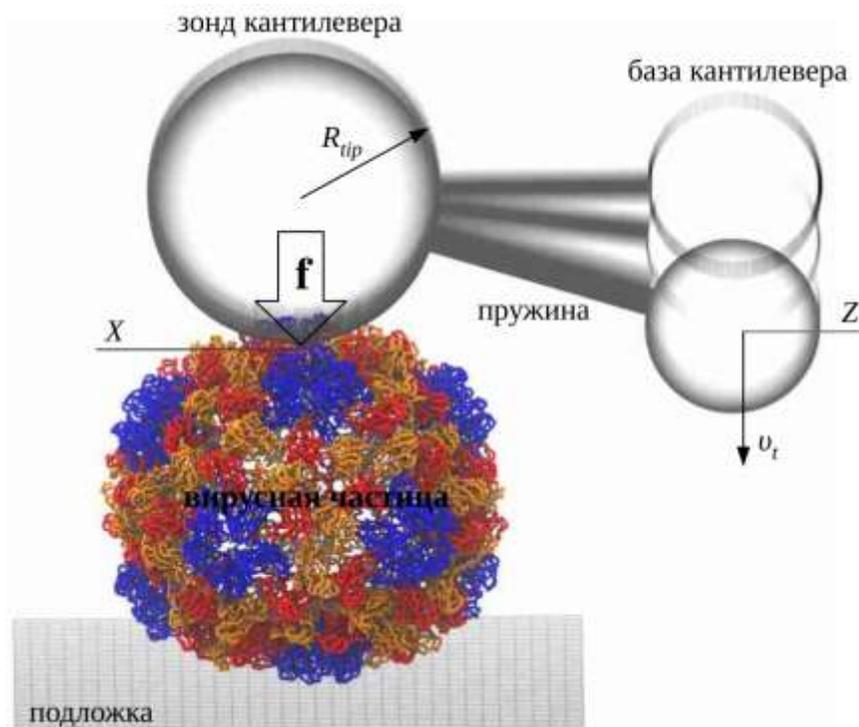


Схема эксперимента
in vitro и in silico

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,

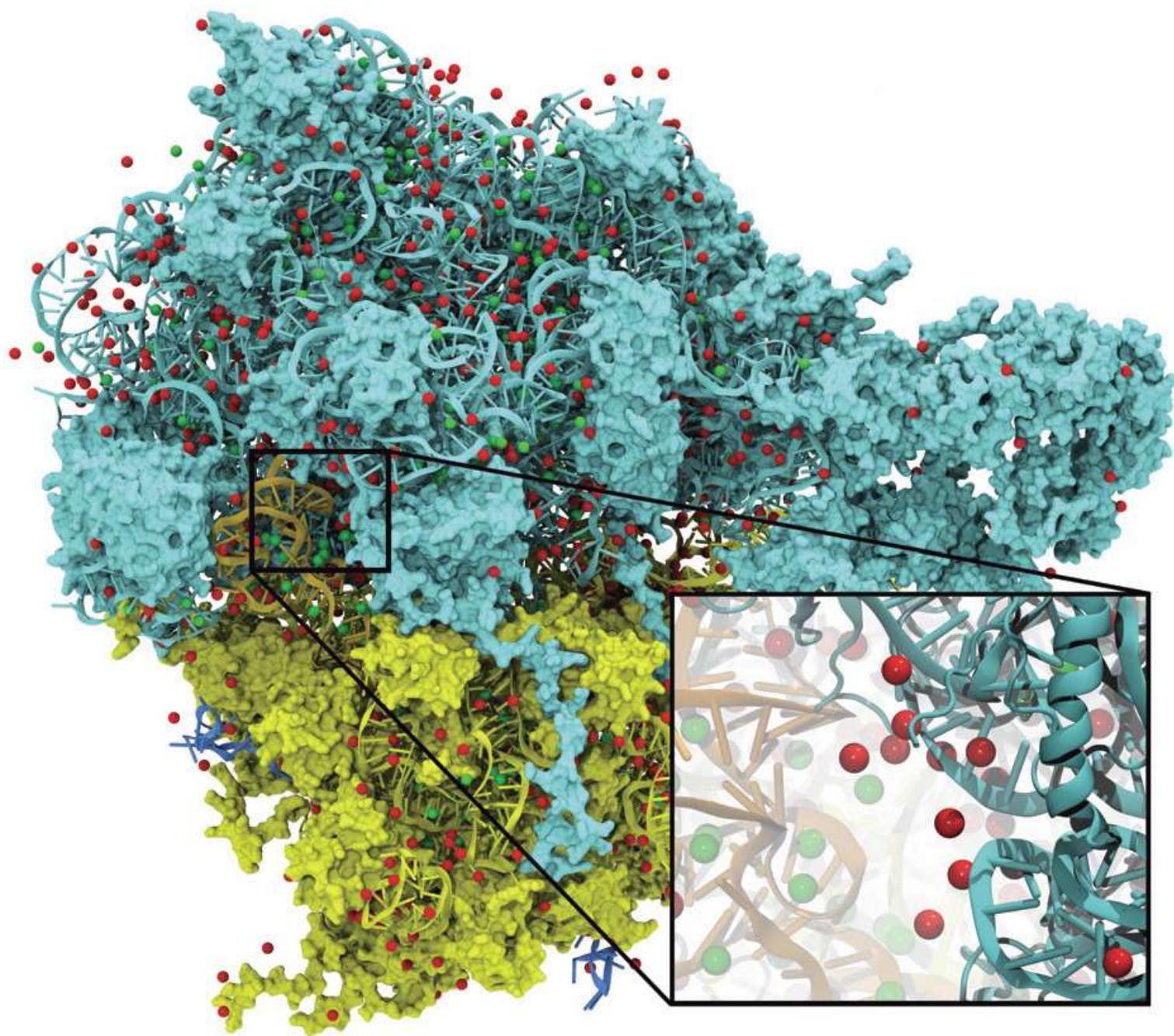
³ Natuur- en Sterrenkunde and LaserLab, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands,

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

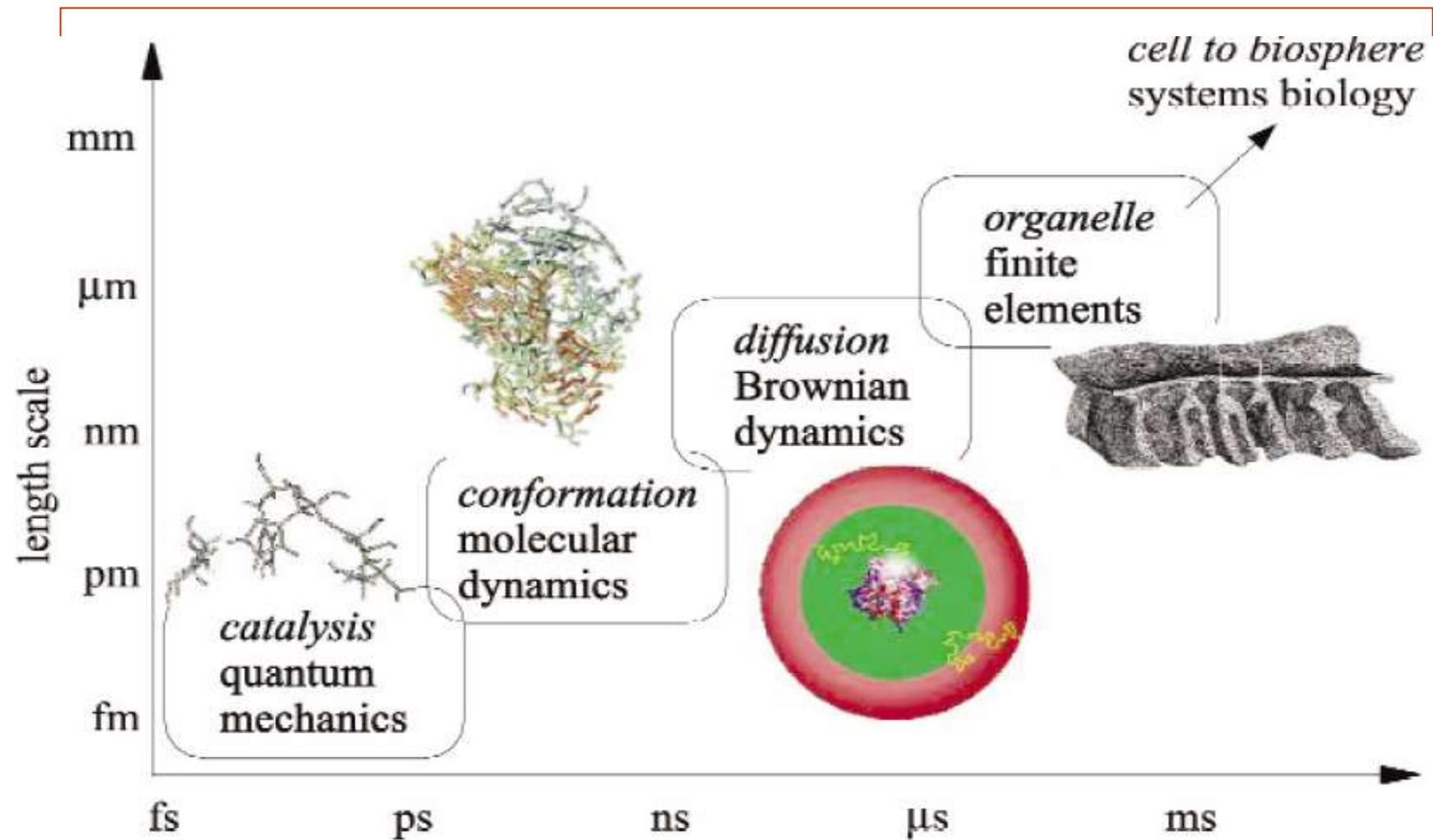
⁵ Moleculaire Biofysica, Zernike instituut, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, The Netherlands

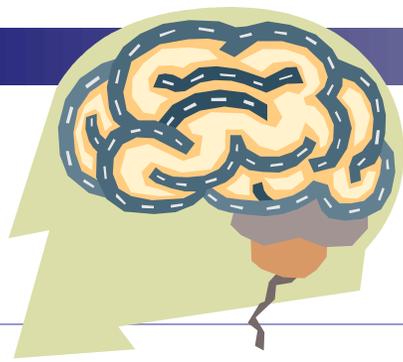


Распределение ионов в биомacro- молекуле



Иерархия размеров и времен





* 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

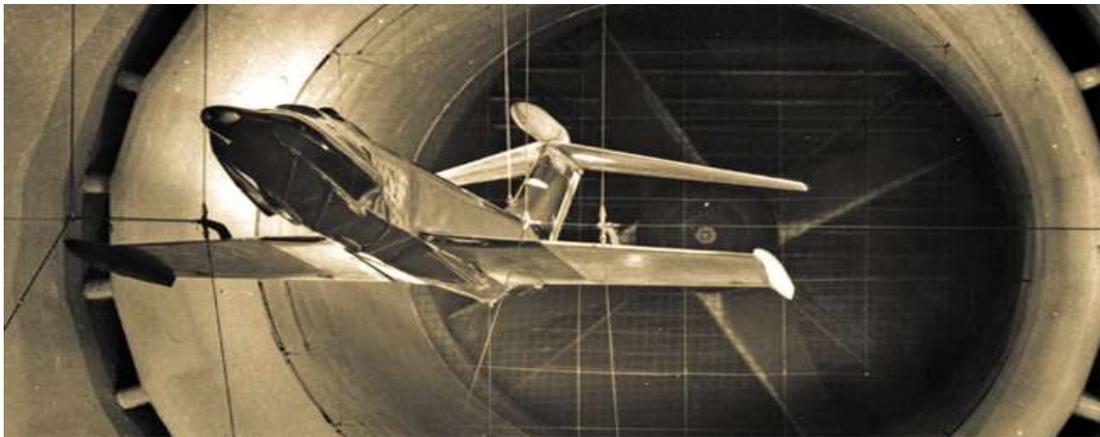
* Что такое модель?

- 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



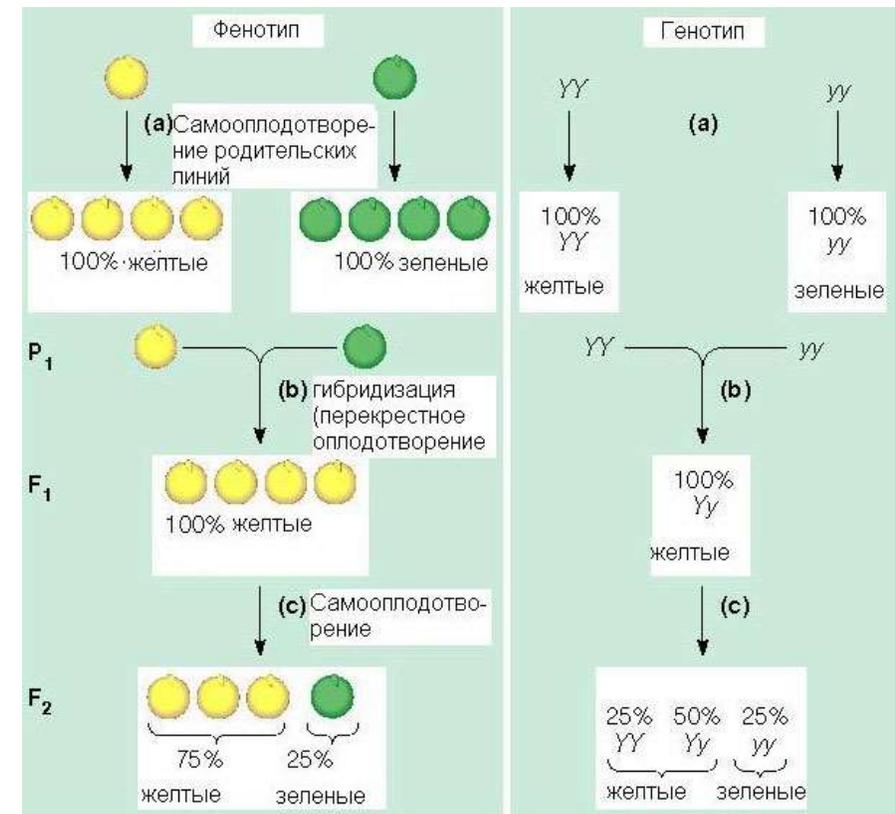
Вертикальная аэродинамическая труба
ЦАГИ. Постройка 1945

* Модели генетики :

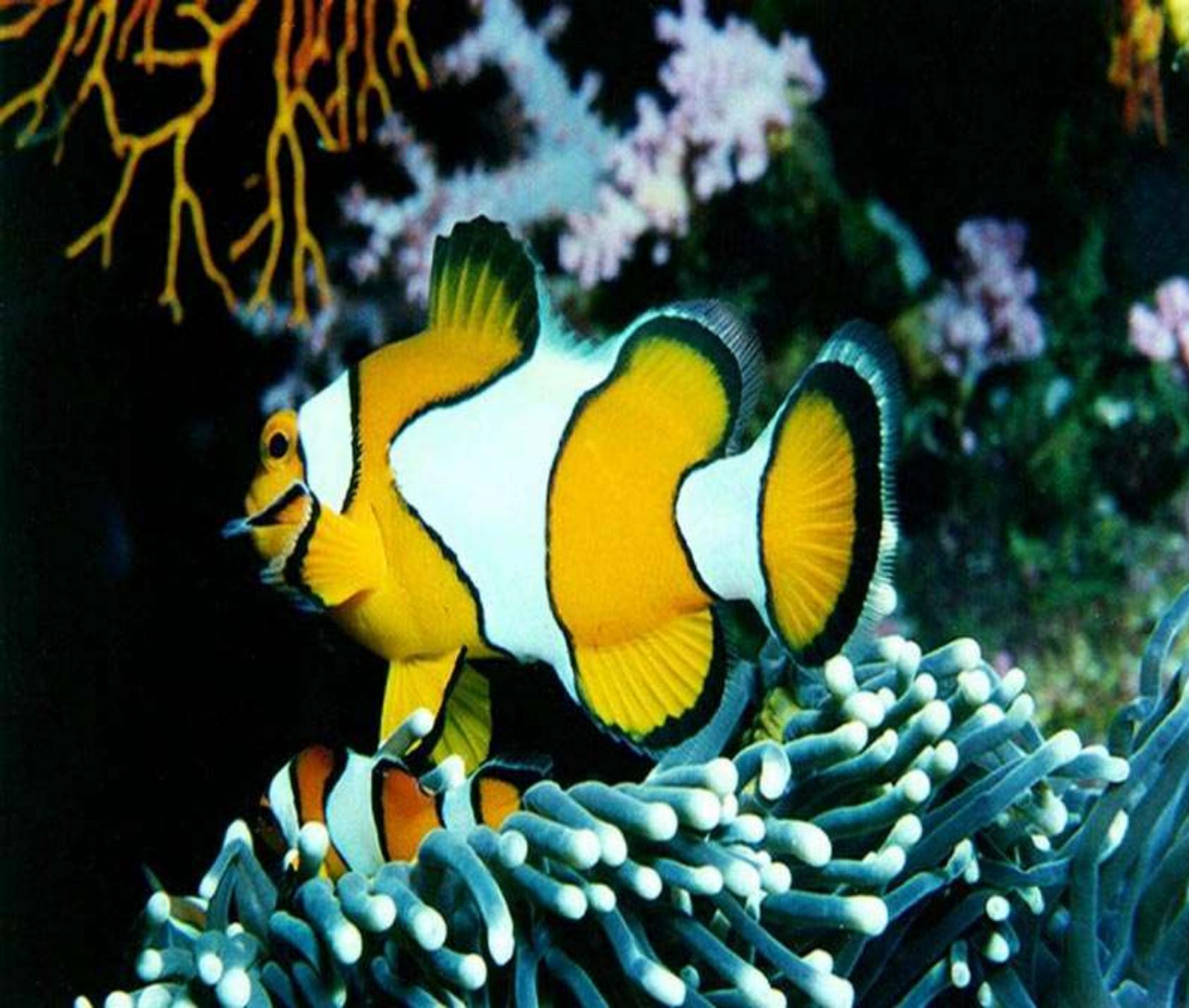
Популяция дрозофилы



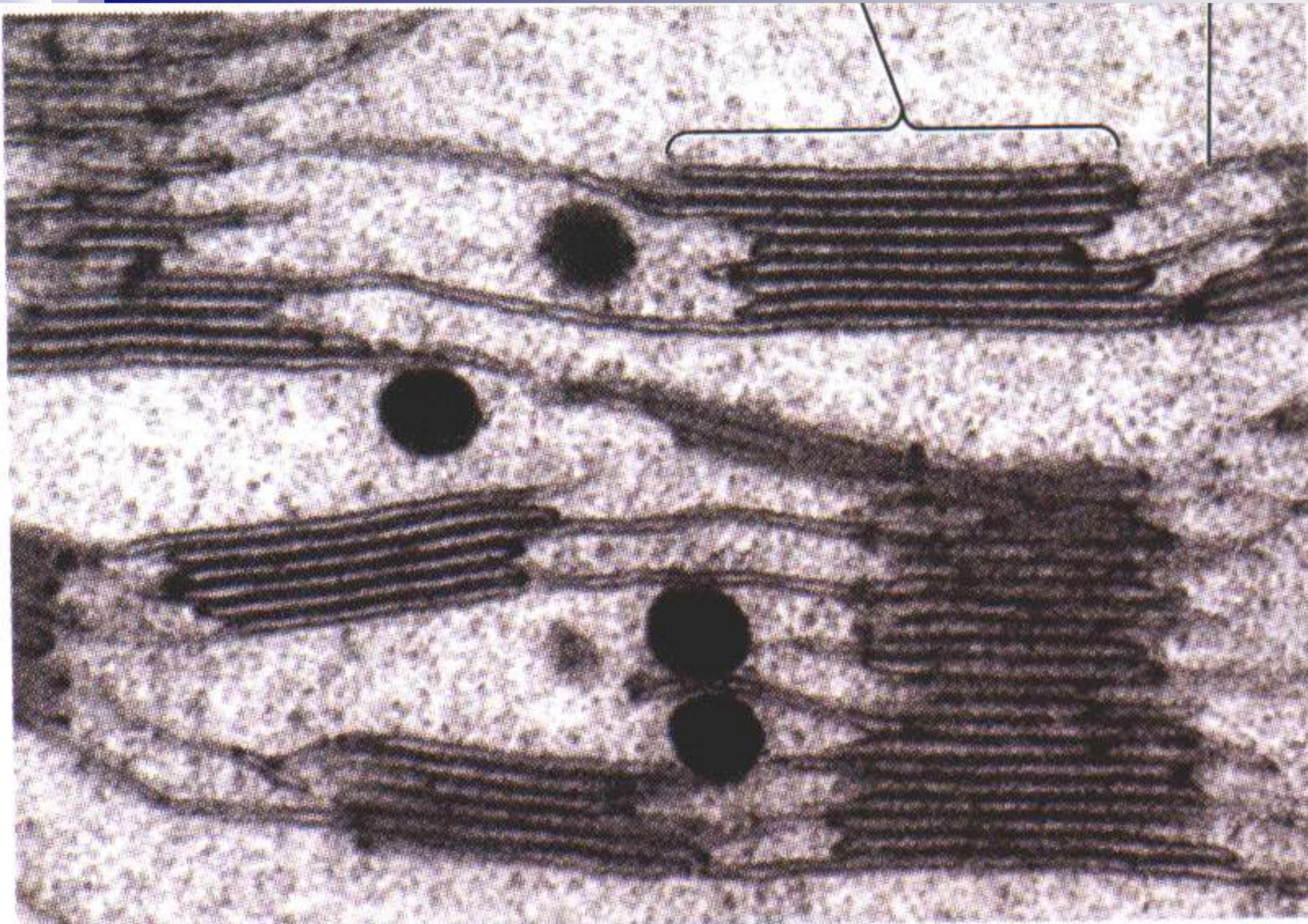
Грегор Иоганн
МЕНДЕЛЬ
Gregor Johann
Mendel, 1822–84



Каждая наука имеет свои модели



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



Выделенные хлоропласты

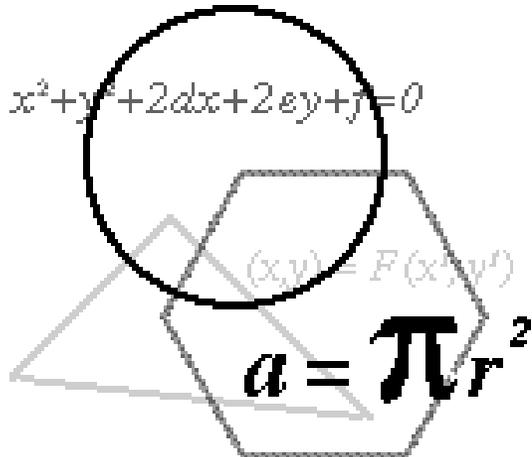
Изучение
процессов
фотосинтеза на
фрагментах
живой системы

* 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)

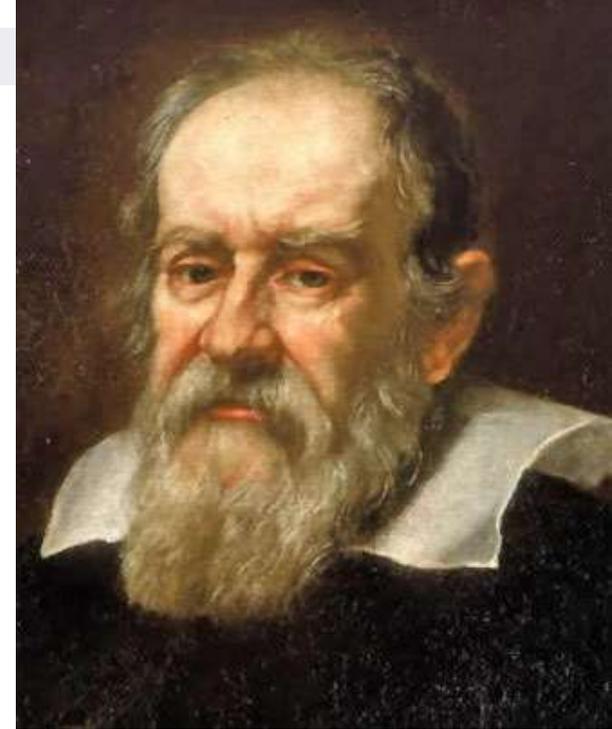




* Математика – язык

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**

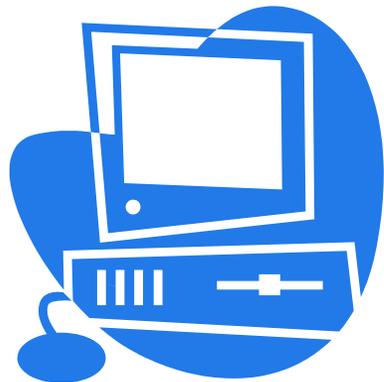
*** В разных
операционных
системах
действия
выполняются по-
разному.**

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

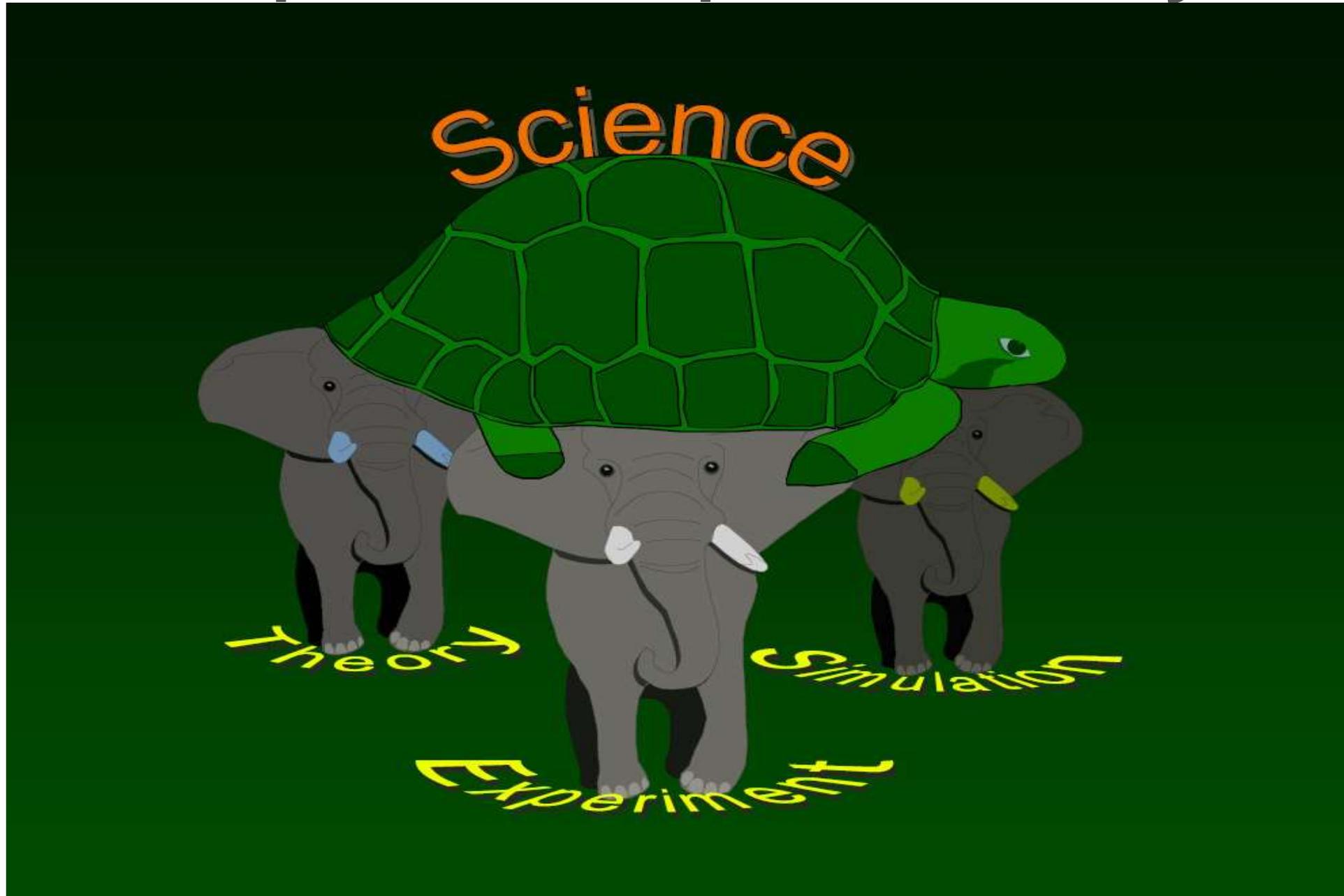


* Операционная система компьютера

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

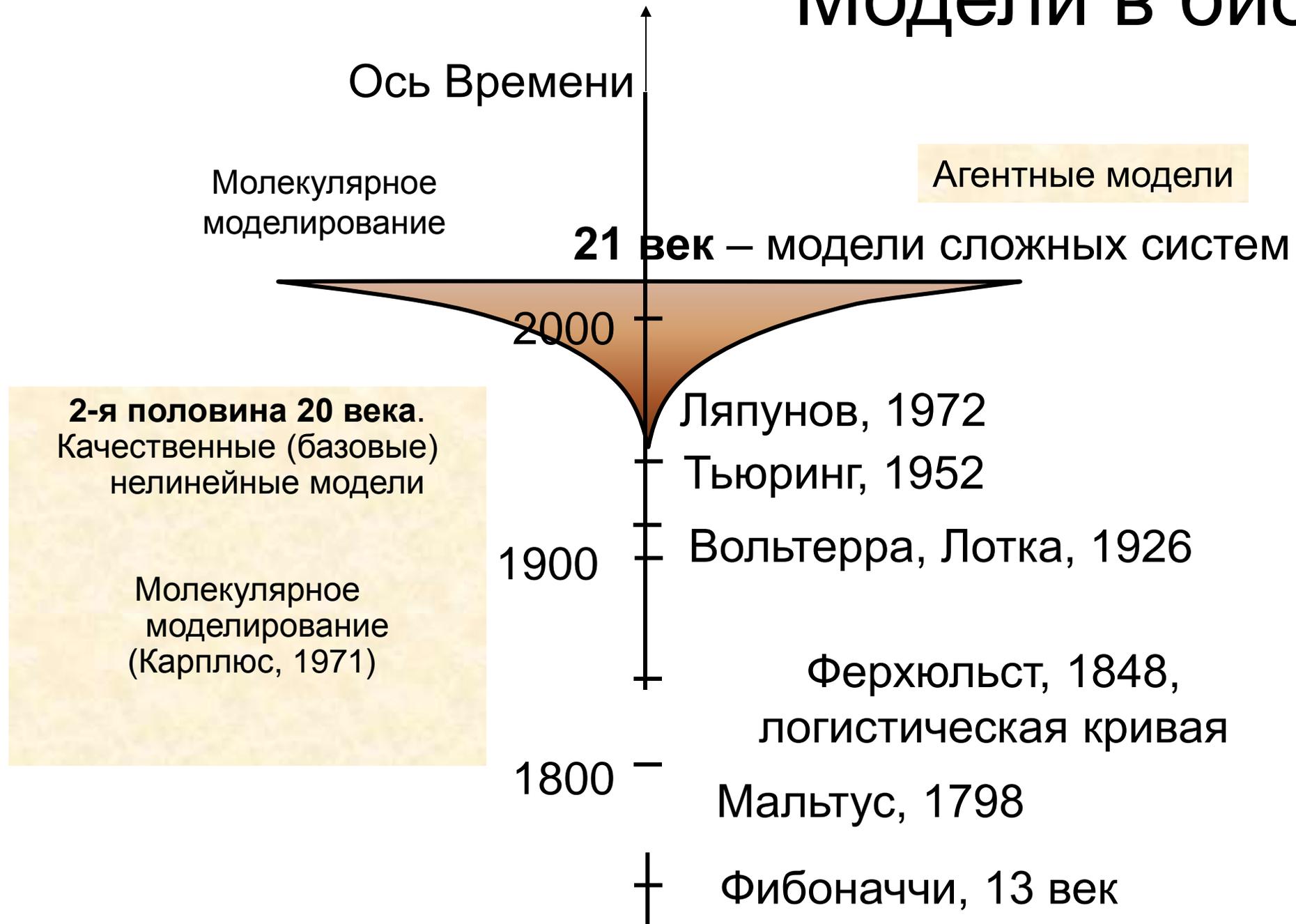
Переменные -
концентрации

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

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

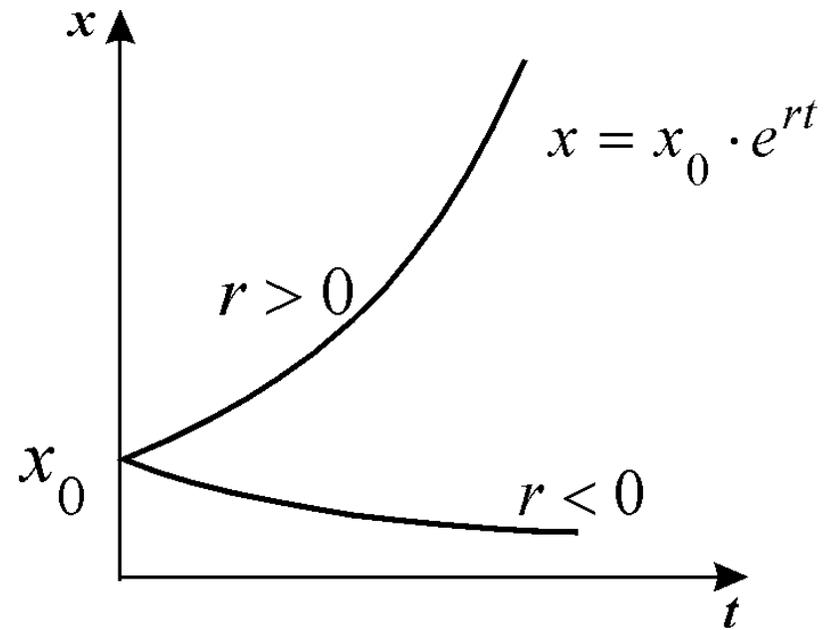
- Теория динамических систем
- **Нелинейная** динамика
- Теория самоорганизации
- Теория хаоса (Theory of chaos)
- **Nonlinear** science
- Теория фракталов

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

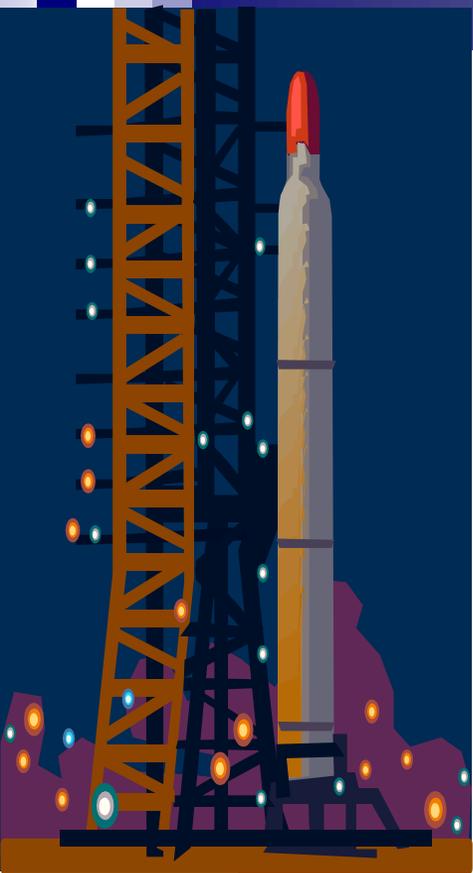
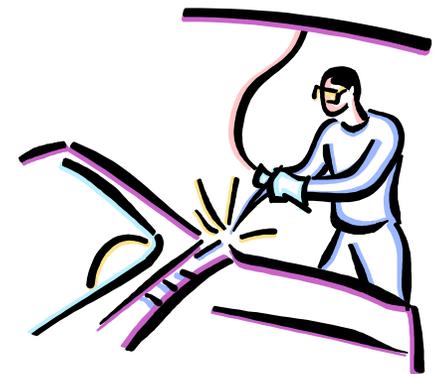
Эволюция систем во времени — **постоянный**
рост (прогресс)

* ЛИНЕЙНАЯ НАУКА

Но не биология !!

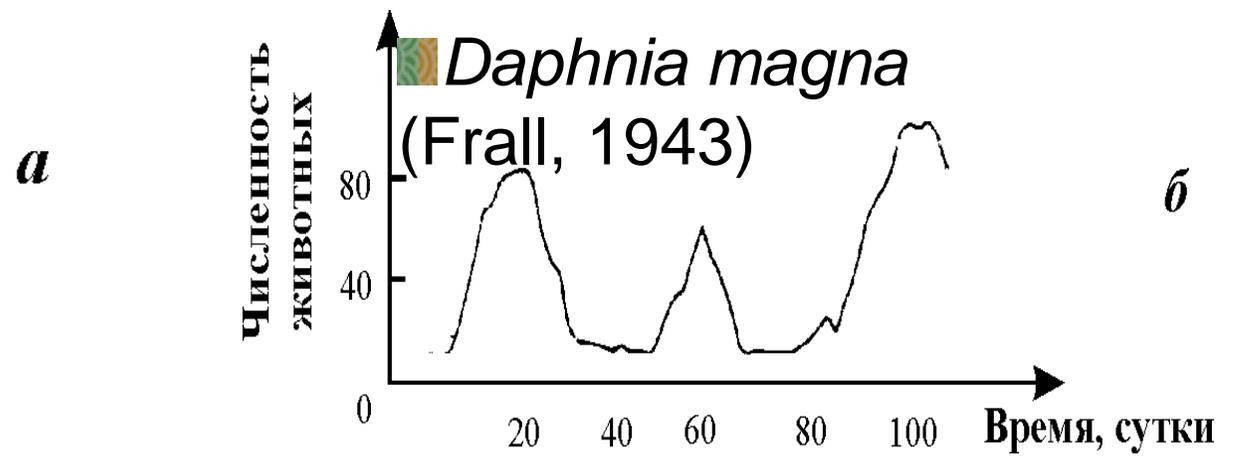
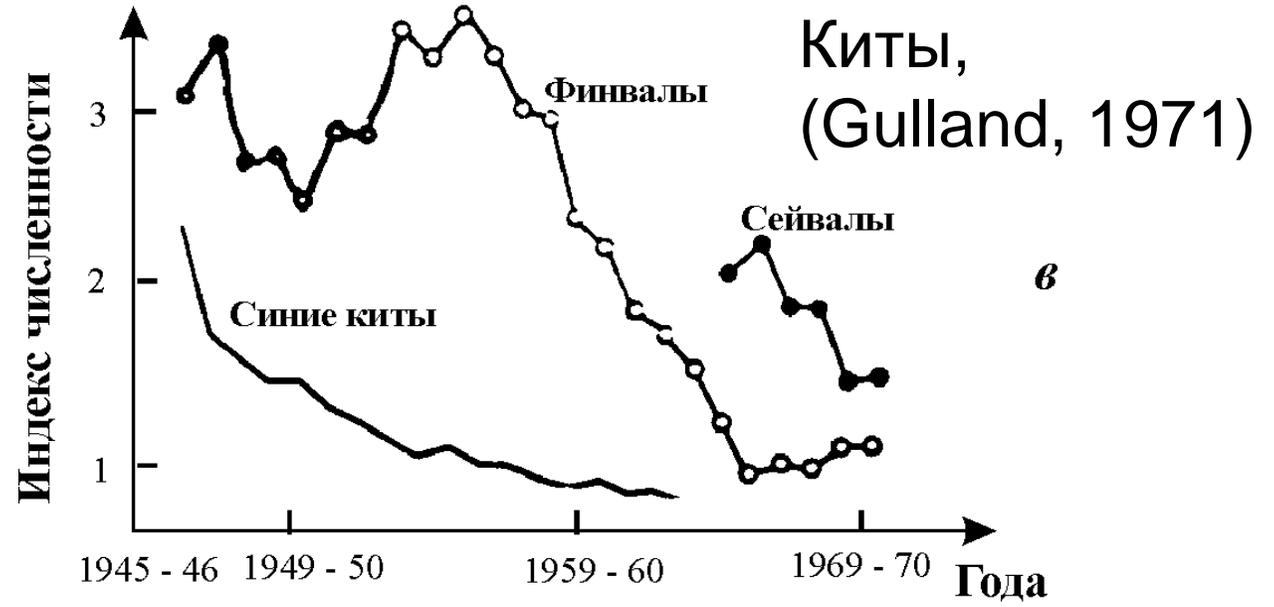
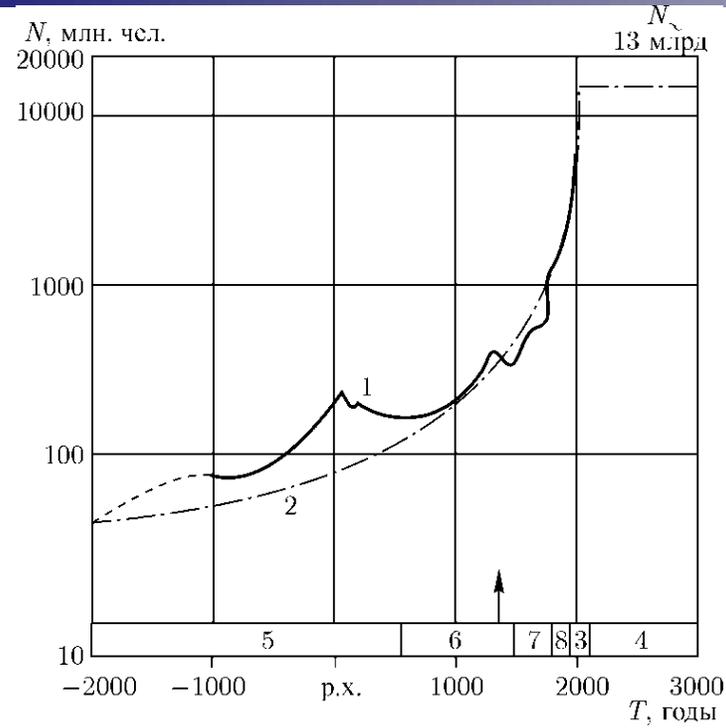
□ На основе линейной науки разработаны основы областей:

- 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

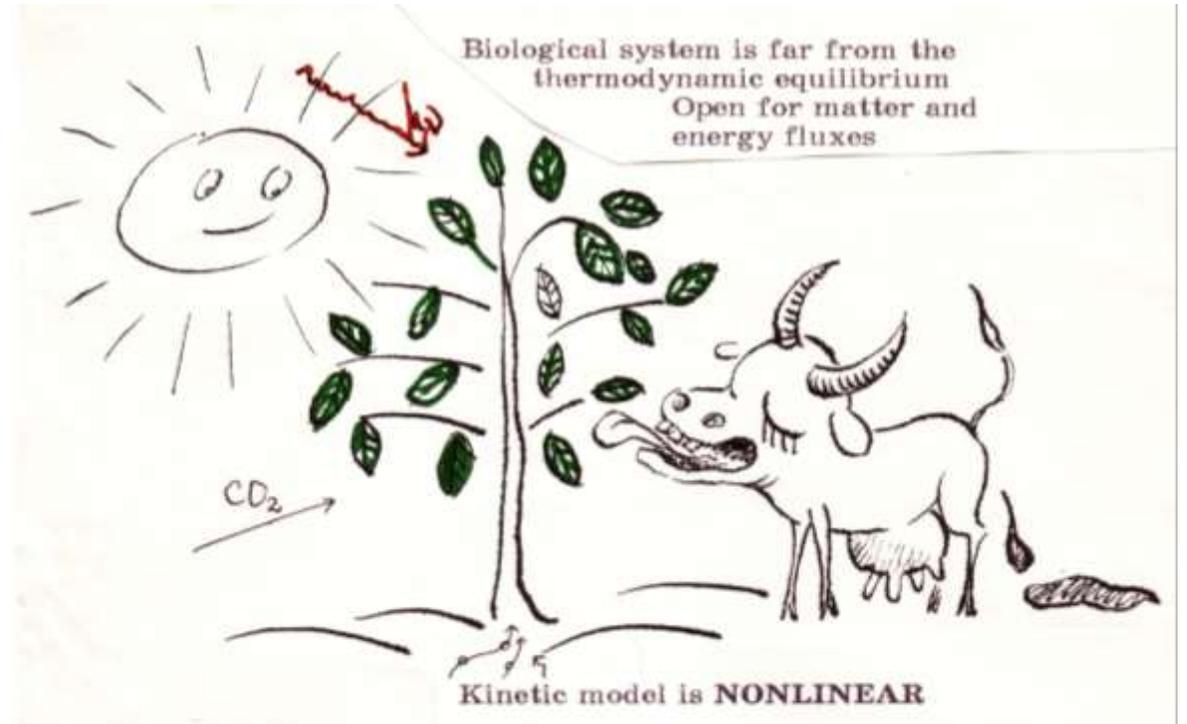
* 20 век – переход из «линейного мира» в «нелинейный мир»
21 век - сложность

Качественные модели

* ТОЛЬКО В
НЕЛИНЕЙНЫХ
СИСТЕМАХ БЫВАЮТ

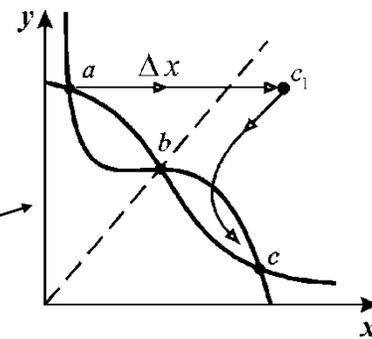
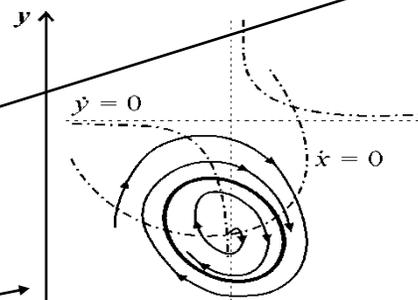
мультистационарность
колебания
хаос
пространственно-
временные структуры
автоволны

Базовые модели
биологических систем
- нелинейные

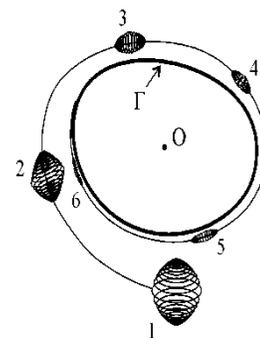


Основные свойства нелинейных систем

■ Мультистационарность



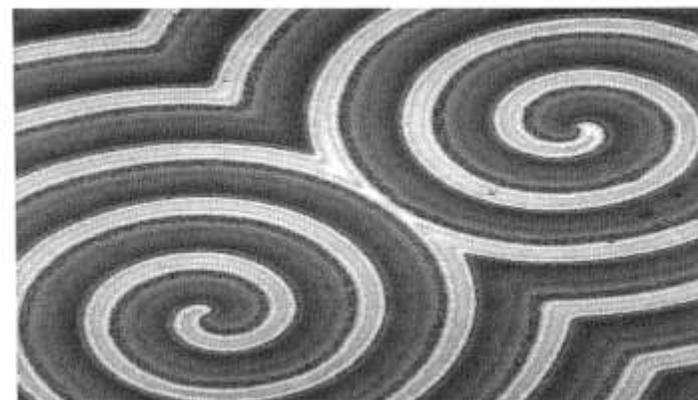
■ Колебания



■ Хаос

■ Пространственно-временные структуры

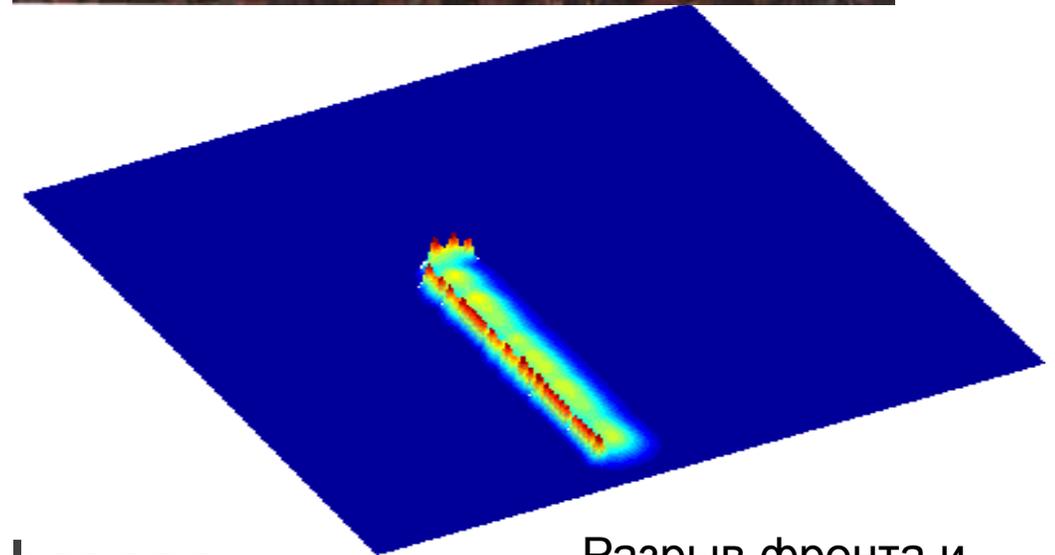
■ Автоволновые процессы



Диссипативные структуры



АВТОВОЛНЫ



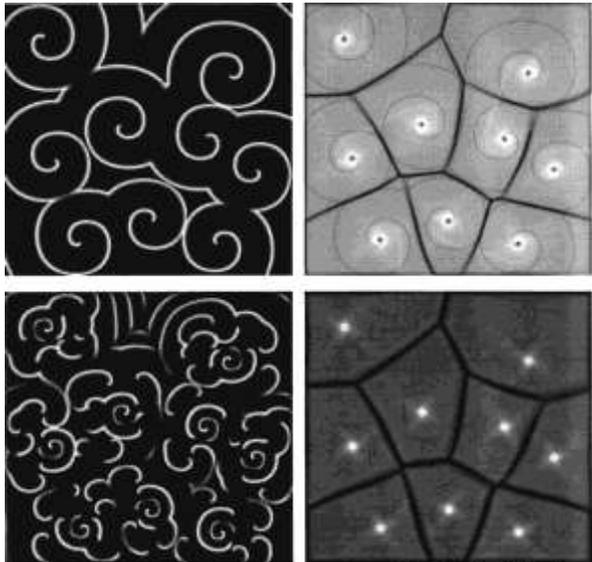
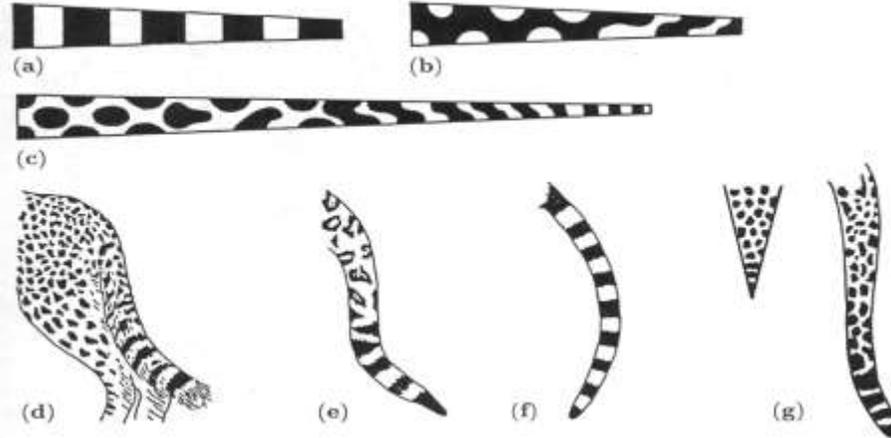
Разрыв фронта и
возникновение
спиральной волны

* Пространственно-
временная динамика

Раскраска шкур животных
J. Murray

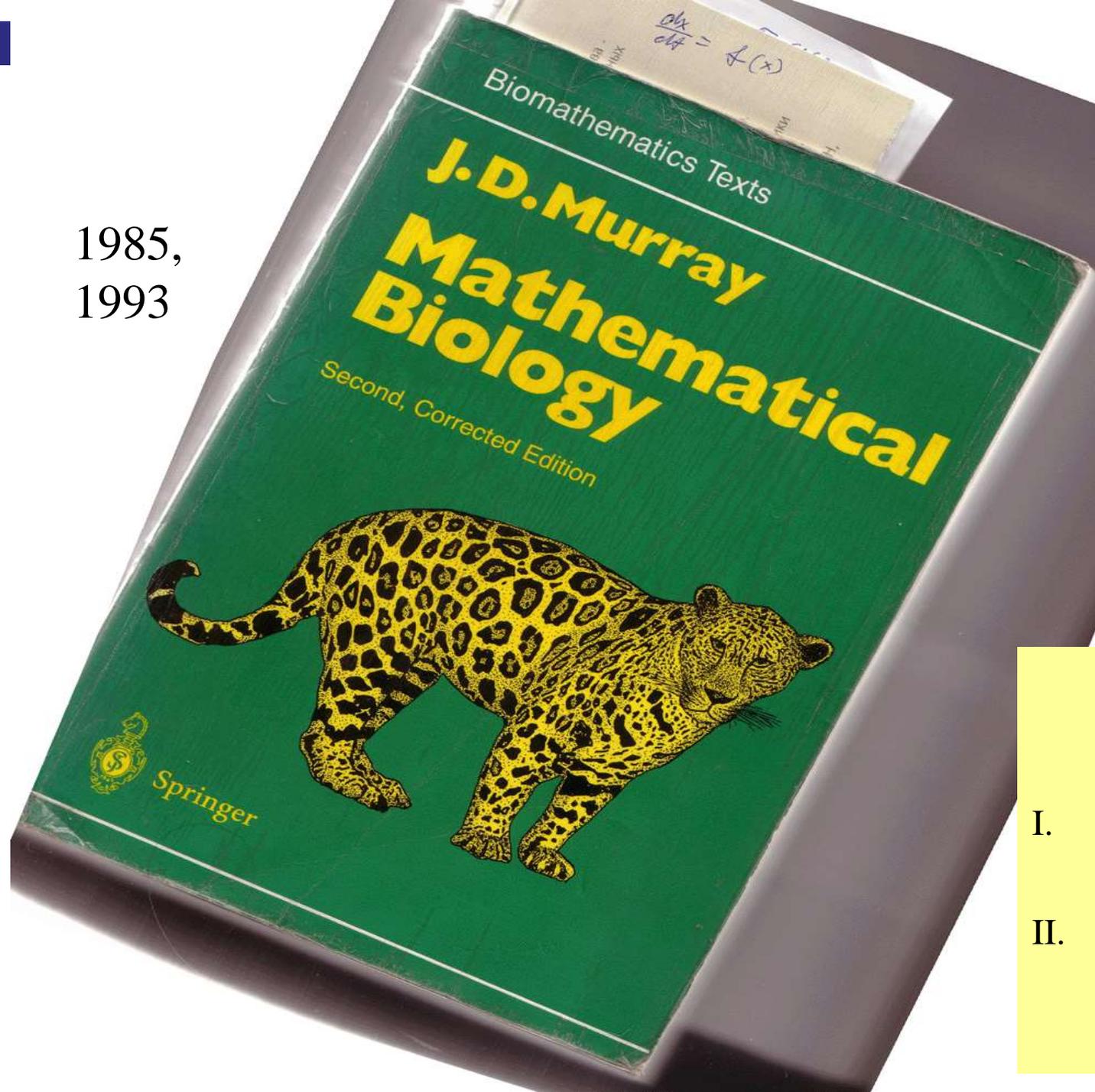
Форма раковин
Mainhardt

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



* **Пространственная-
гетерогенность**

1985,
1993



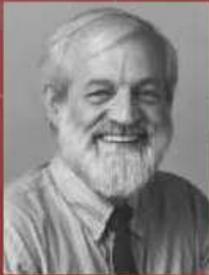
* Книга Мюррей

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



* 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

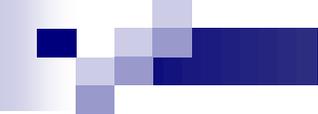


BZ-reaction

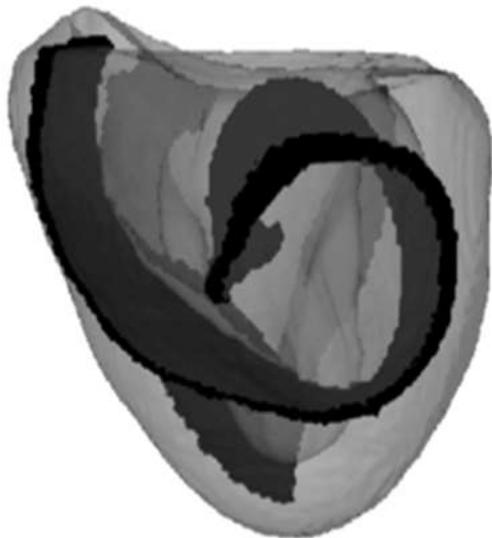
Белоусов и
Жаботинский

Heart rythm





а



б



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



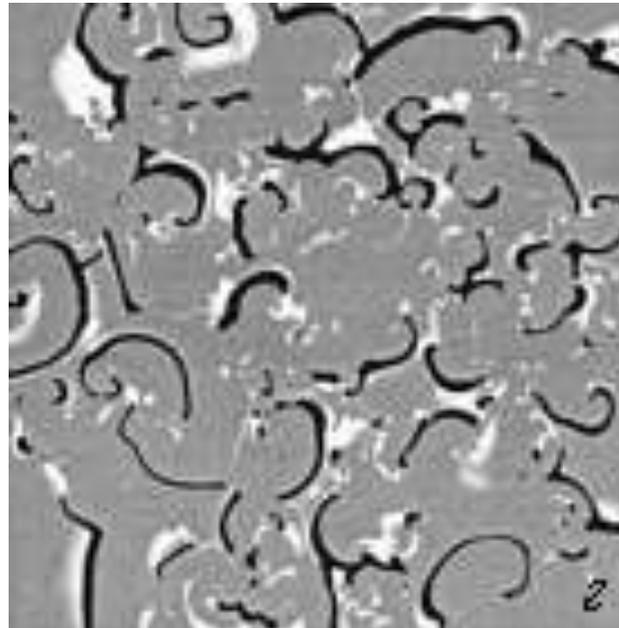
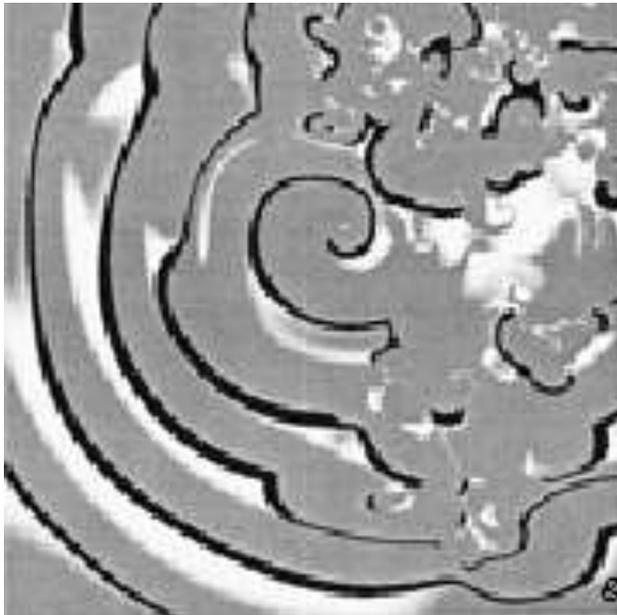
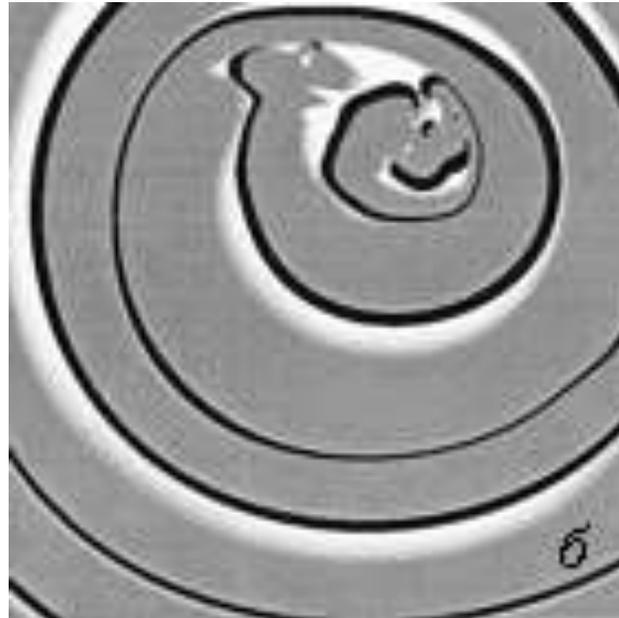
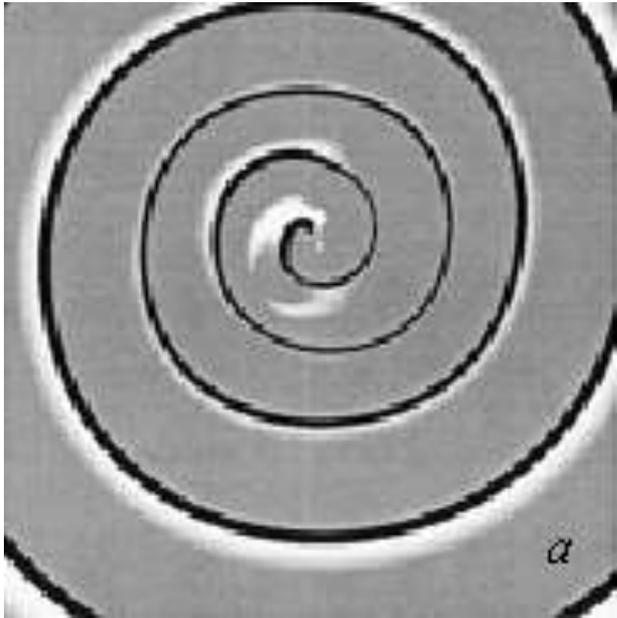
в



г

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

(Алиев и др., 1994).

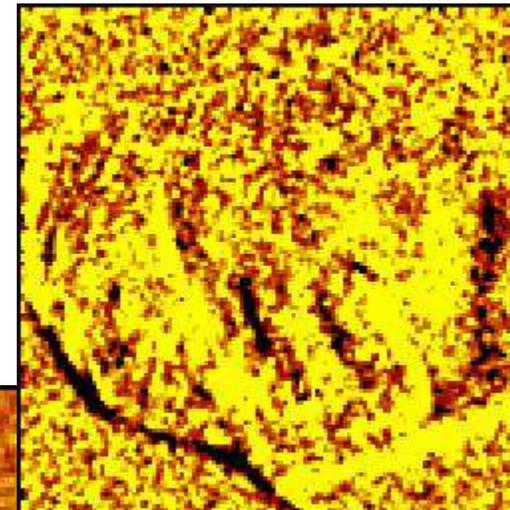
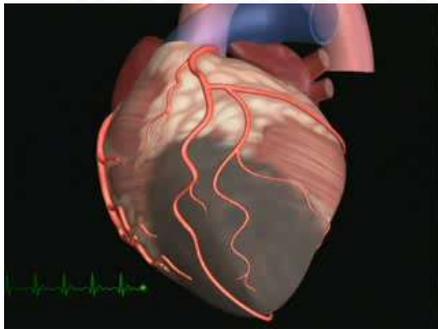


Владимир Кринский
Штефан Мюллер,
Владимир Зыков,
Владимир Ванаг,
Александр Лоскутов,
А.Панфилов,
И. Ефимов, Р.Алиев и др.

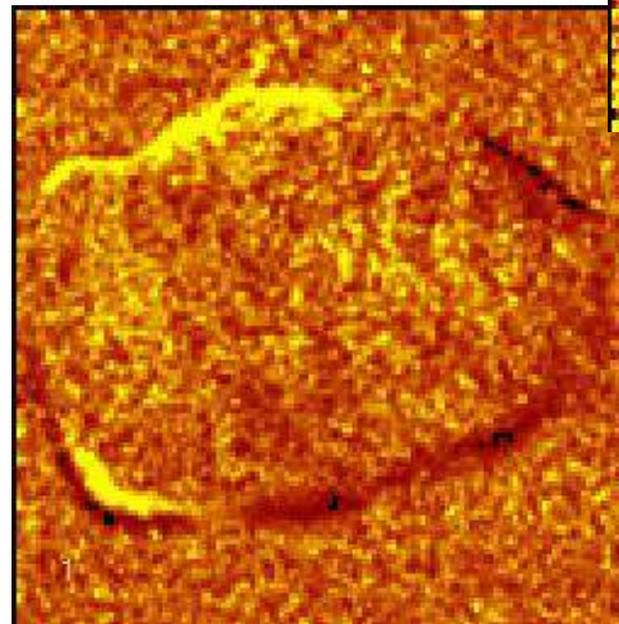
* Эволюция спиральной волны

Модель фибрилляции в сердце

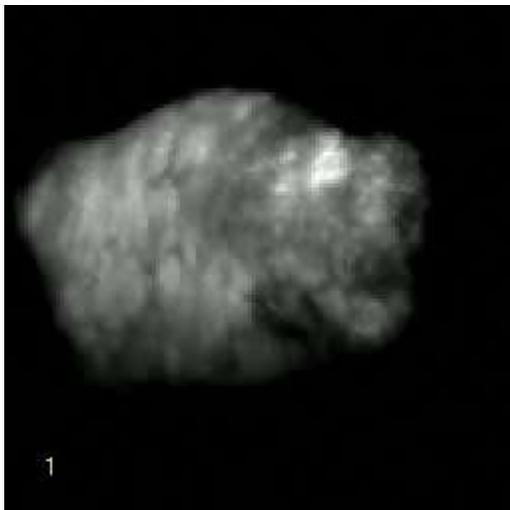
* Эксперимент: оптическое картирование эпикарда



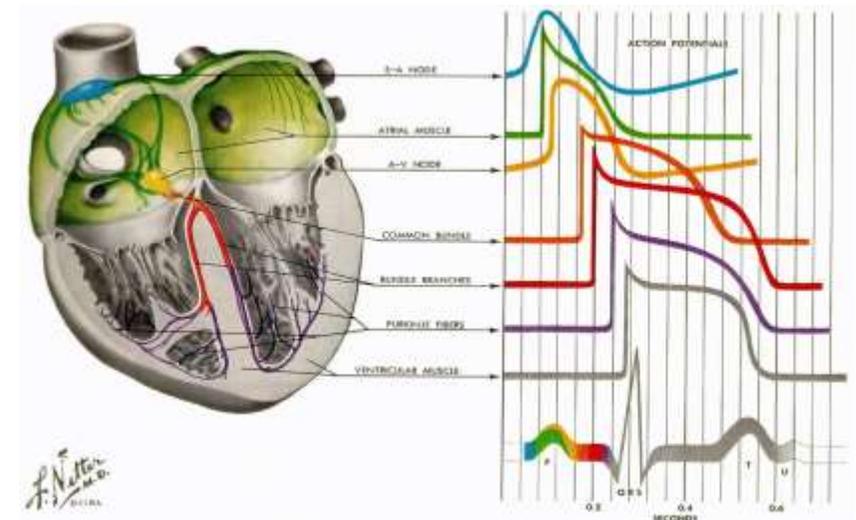
Electrical activity



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. 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.

- 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

* 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,

Системная биология – Практическая польза

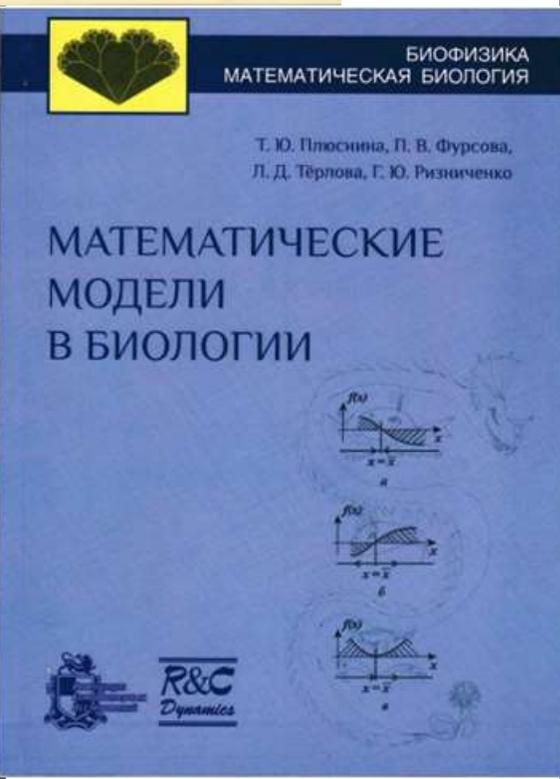
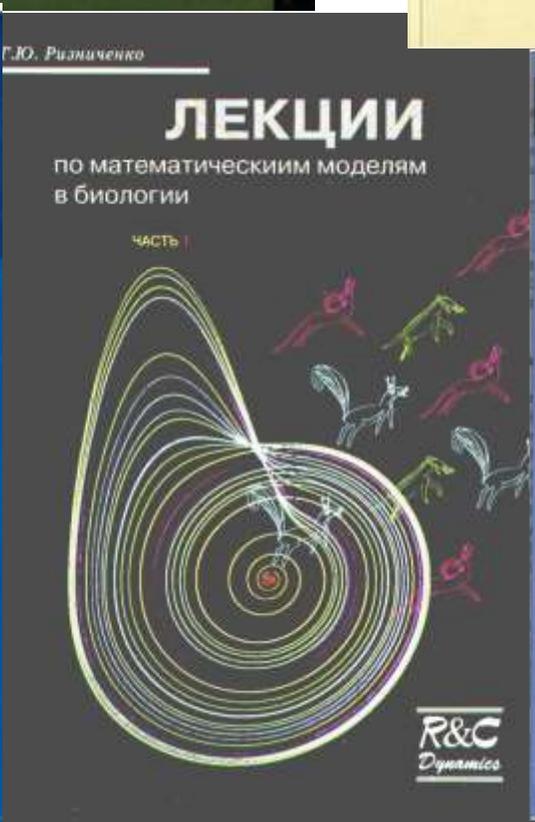
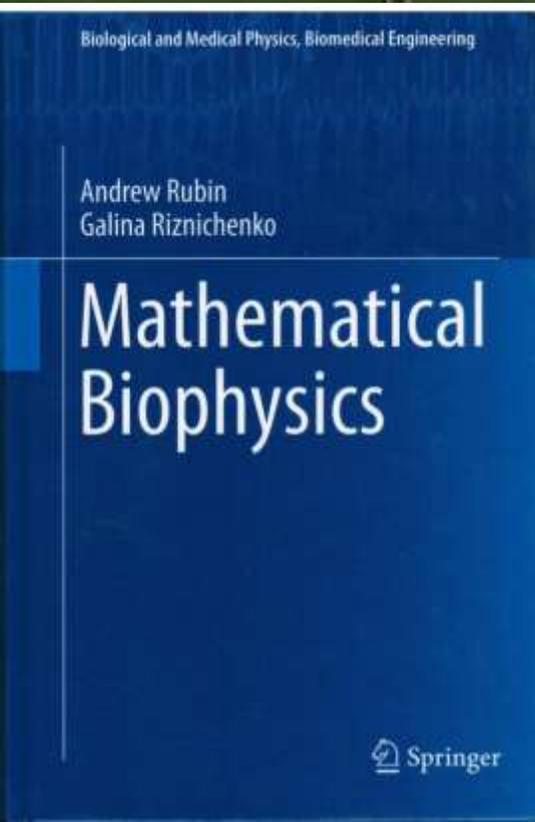
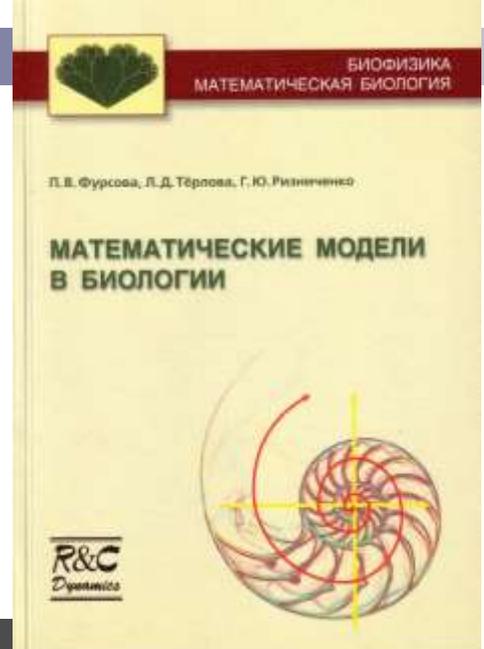
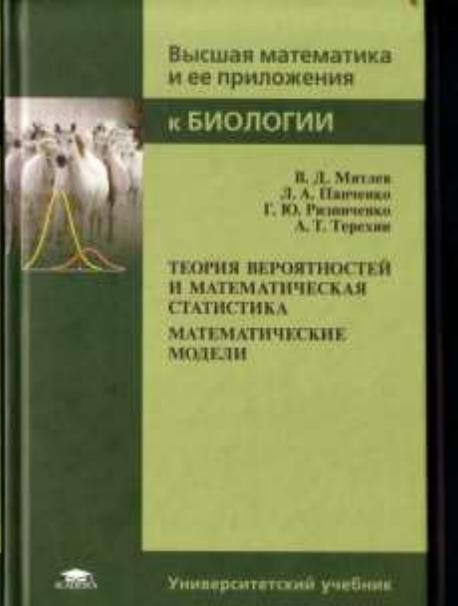
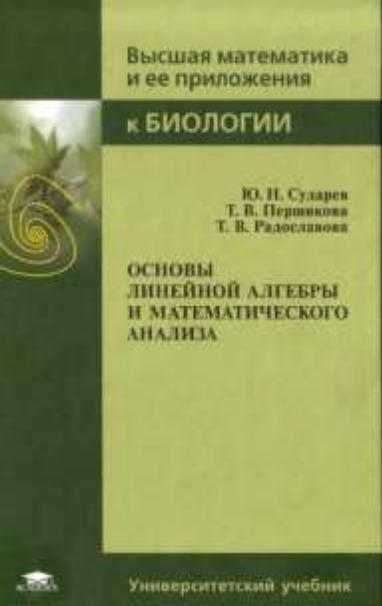
- Медицина
- Фармакология
- Биотехнология

- 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. 2016, 2018
- Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика. изд. РХД, 2004
- Рубин А.Б. Биофизика. Часть 1., М., 1999, 2005, 2013, 2017 (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

- 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>

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

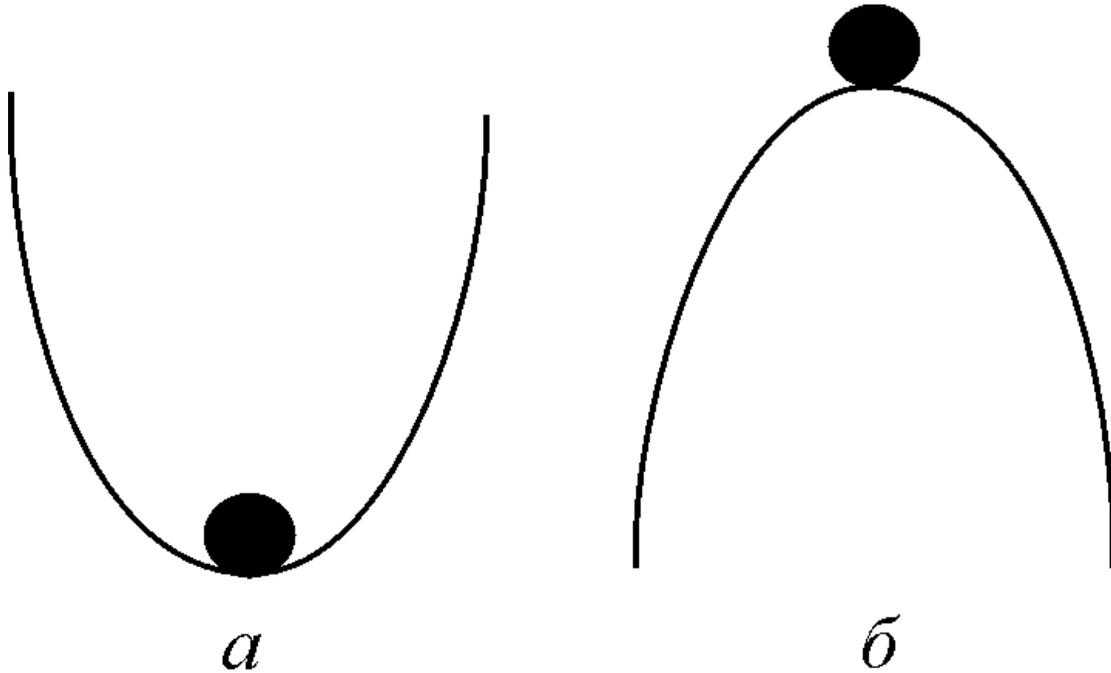
$$\left. \frac{dx}{dt} \right|_{\bar{x}} = 0$$

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

Определение устойчивости по Ляпунову

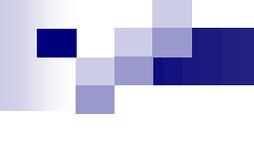
Состояние равновесия (стационарное состояние) *устойчиво по Ляпунову*, если, задав сколь

угодно малое положительное ε , всегда можно найти такое δ , что

если в начальный момент отклонение от стационарного состояния $|x(t_0) - \bar{x}| < \delta$,

то для любого последующего момента времени $t_0 \leq t < +\infty$

отклонение от стационарного состояния $|x(t) - \bar{x}| < \varepsilon$



**Метод Ляпунова
исследования устойчивости
стационарного состояния**

**Метод линеаризации
функции в окрестности
стационарного состояния**

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



Формула Тейлора

Разложение функции в ряд
Тейлора в точке \bar{x}

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

(стационарное состояние)

$$f(x) = f(\bar{x}) + \left. \frac{df}{dx} \right|_{x=\bar{x}} (x - \bar{x}) + \frac{1}{2} \left. \frac{d^2 f}{dx^2} \right|_{x=\bar{x}} (x - \bar{x})^2 + \dots$$

Выразим переменную x через отклонение от стационарного значения:

$$x = \bar{x} + \xi$$

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

Правую часть разложим в ряд

Тейлора в точке \bar{x}

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

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

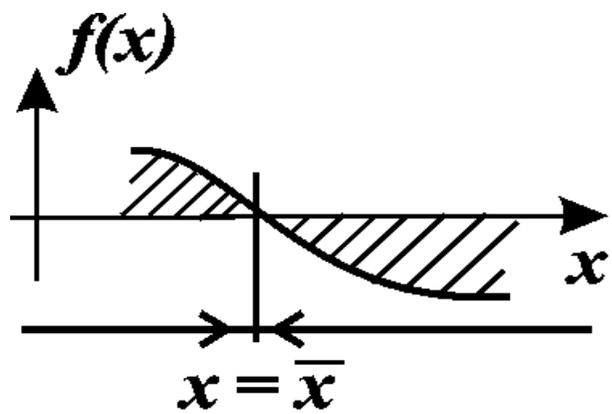
$$dx/dt=f(x)$$

\bar{x}

определяется знаком производной правой части в стационарной точке.

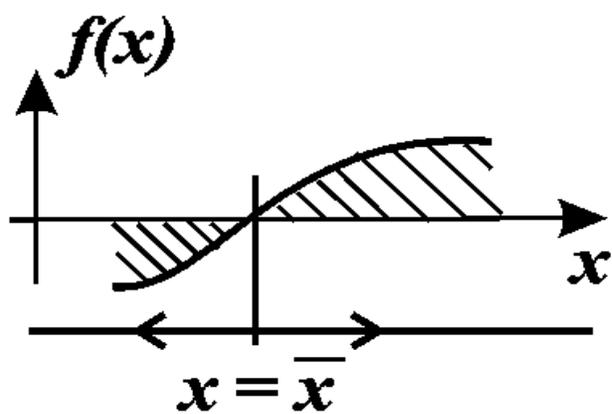
Если эта производная равна нулю, требуется рассмотрение в разложении $f(x)$ членов более высокого порядка

Графический метод анализа устойчивости стационарного состояния



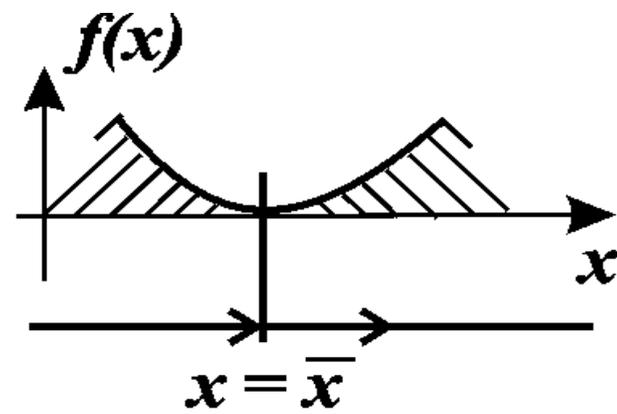
a

устойчиво



б

неустойчиво



в

неустойчиво

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).*