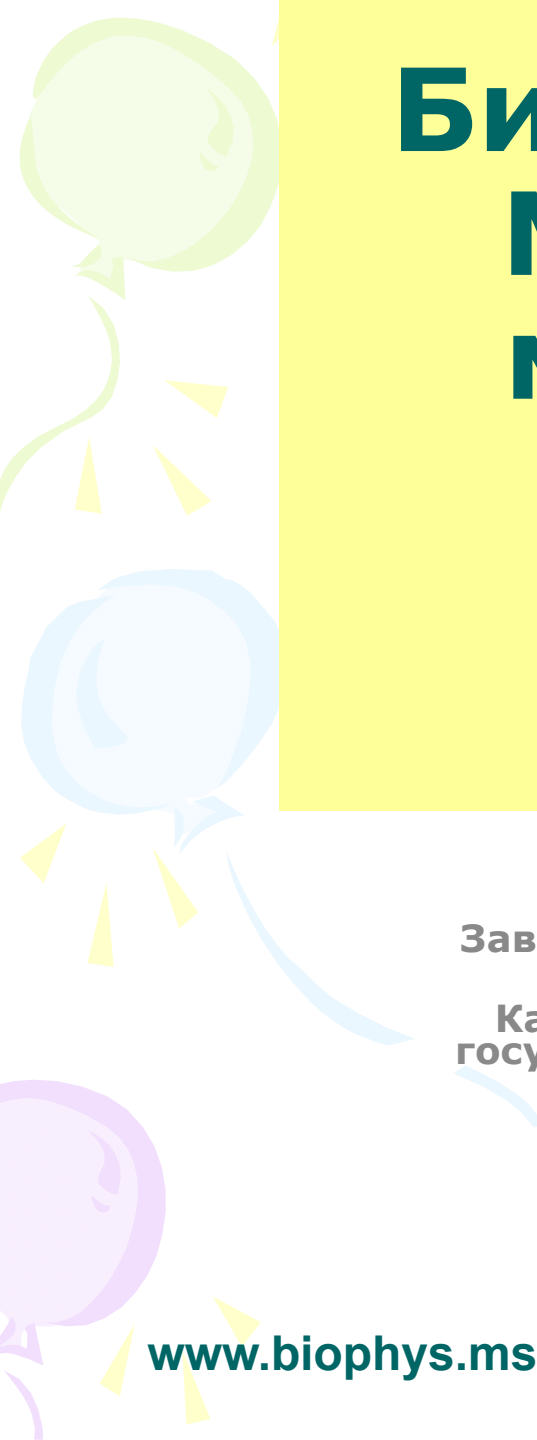




Биоинформатика и Математическое моделирование От экспоненты Мальтуса к Systems biology

Проф. Галина Юрьевна Ризниченко

Зав. сектором информатики и биофизики сложных систем

Кафедра биофизики Биологического ф-та Московского
государственного университета им. М.В.Ломоносова, к.119
тел: +7(495)9390289;

E-mail: riznich@biophys.msu.ru

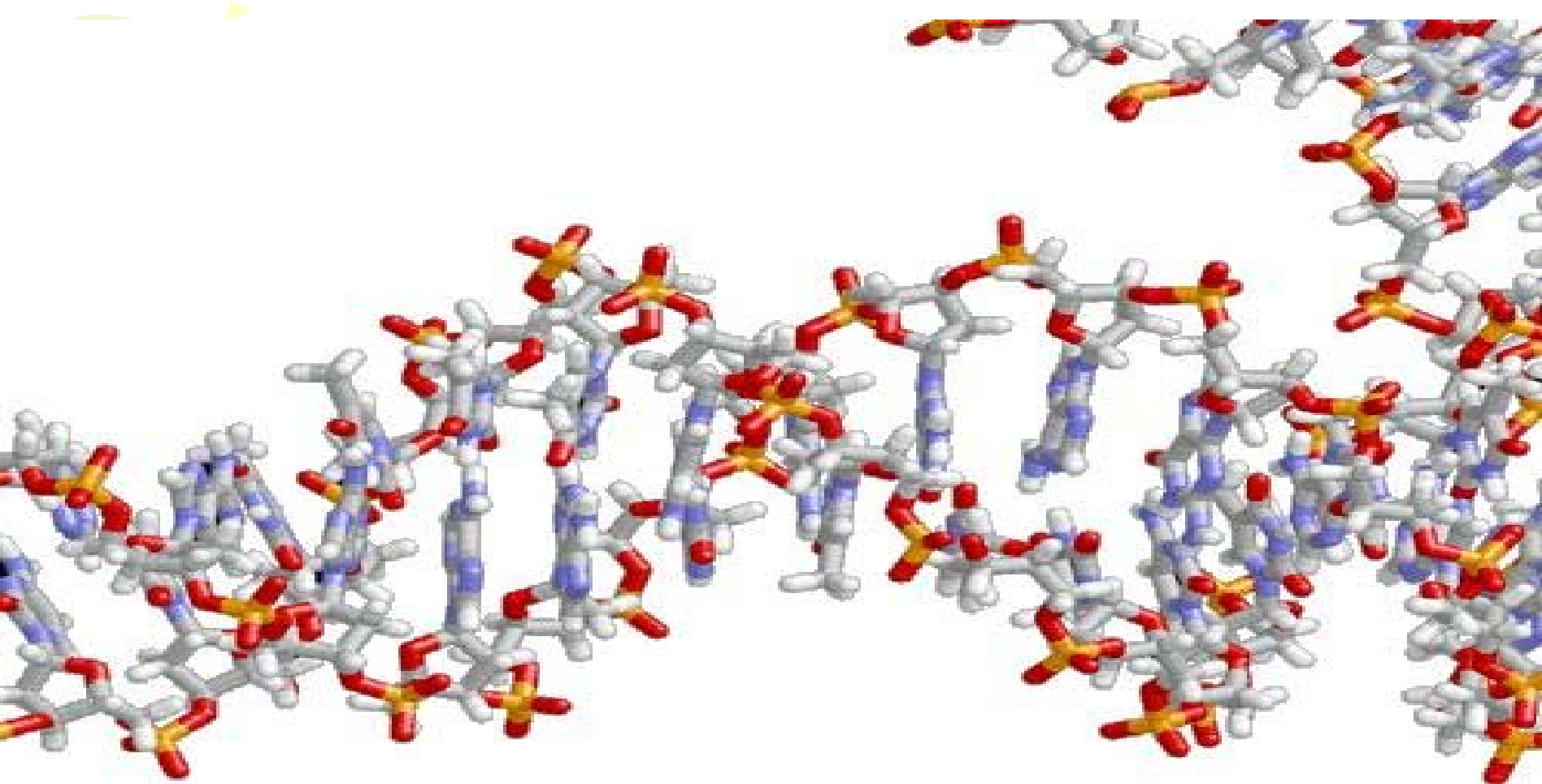
www.biophys.msu.ru

<http://mathbio.ru>

Лекции и семинары по курсу

- 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

<http://mathbio.ru>



Равновесная конформация фрагмента ДНК в растворе

Bioinformatics.ru

A



B

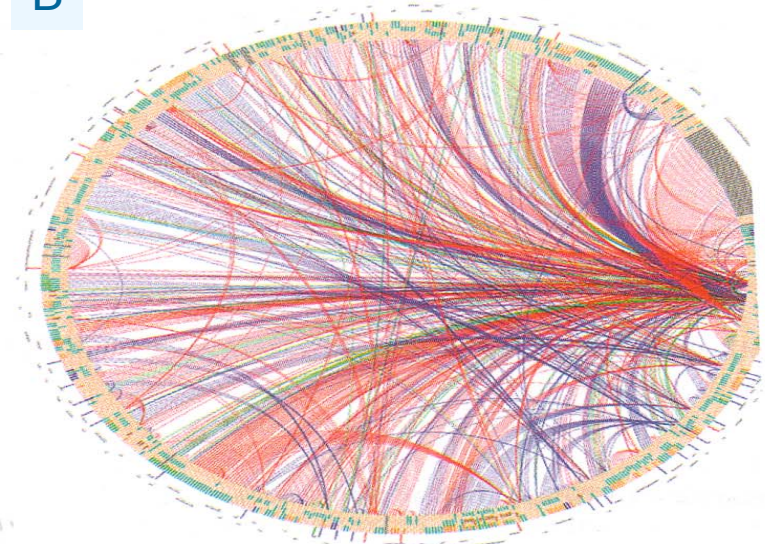


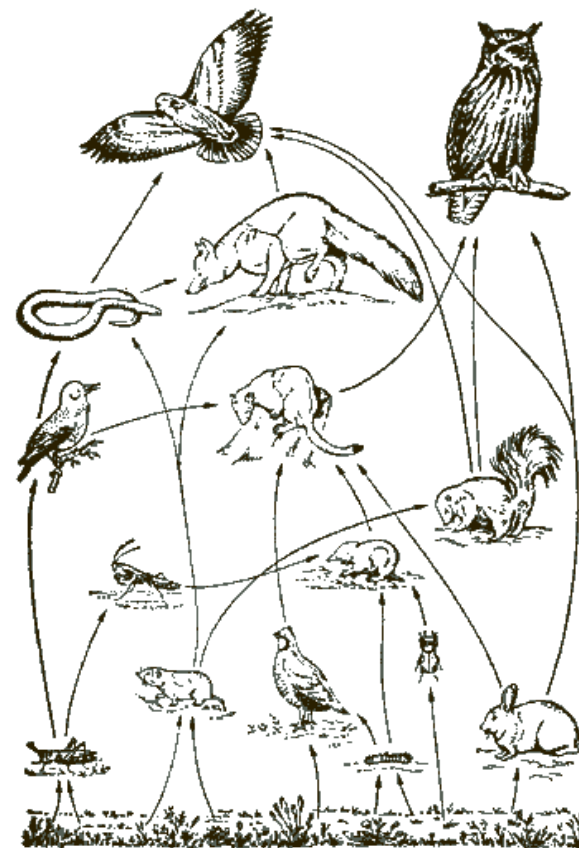
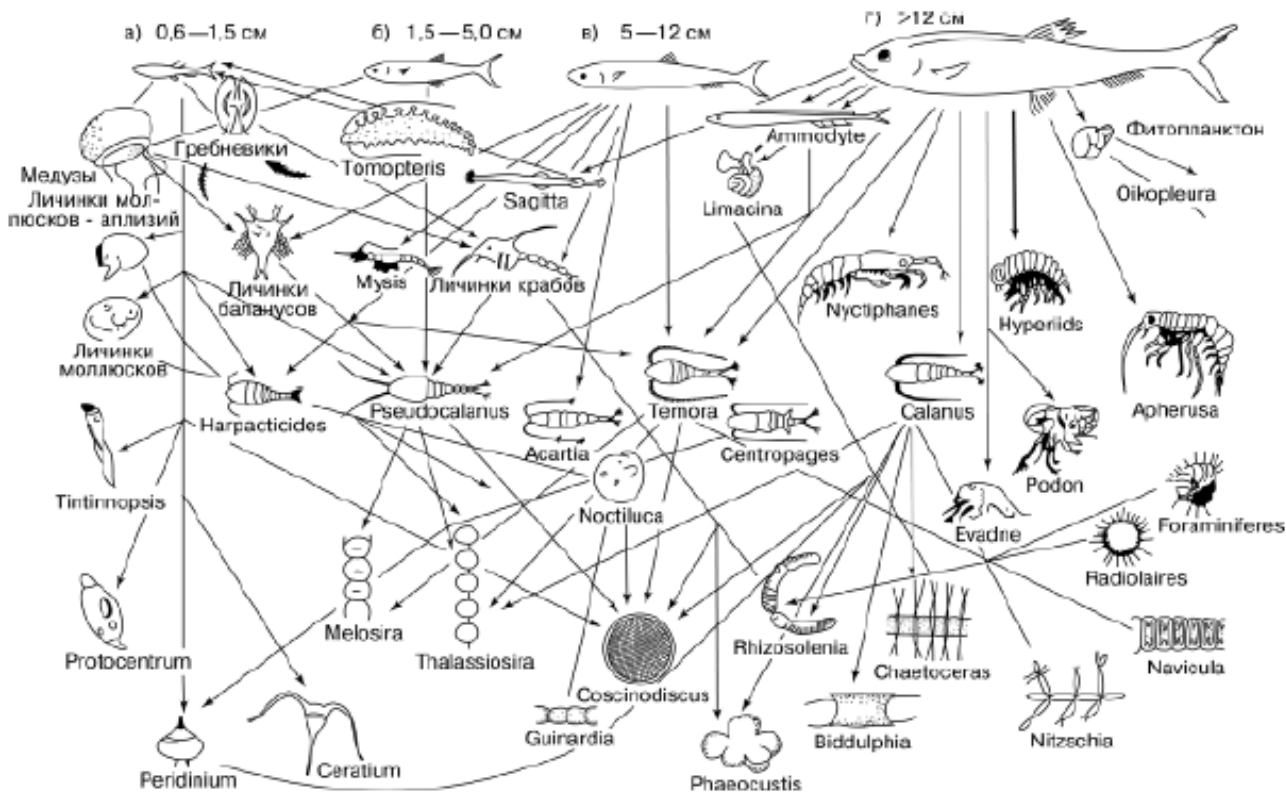
Figure 8.1 Biological networks. (a) Network of protein–protein interactions in yeast. From Jeong et al. [4]. (b) Regulatory interactions between *E. coli* genes. Genes shown as colored segments associated with the structural description of the gene's main function.

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.

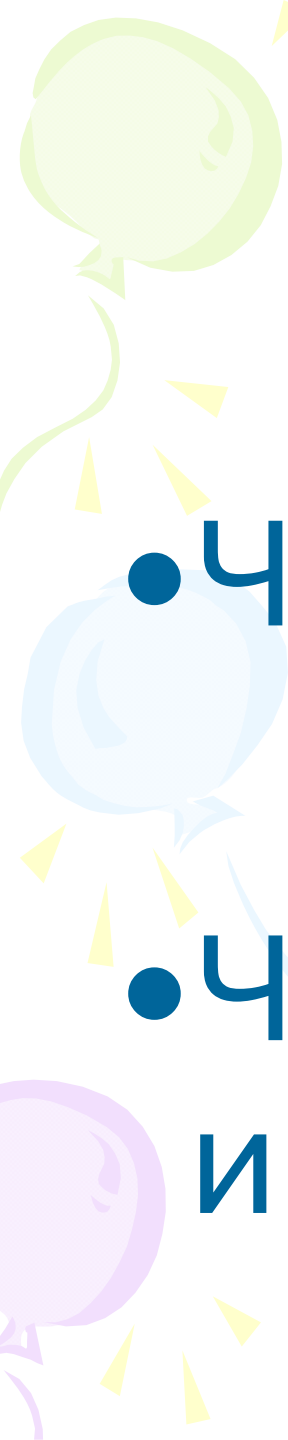
Трофические сети



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

Основы экологии. 1979

Трофические связи в морском сообществе



Зачем мы изучаем и моделируем?

- Чтобы понять
- Чтобы использовать и управлять



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:

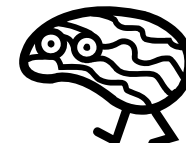
21 сентября 19 до н.э.

Род деятельности:

древнеримский поэт

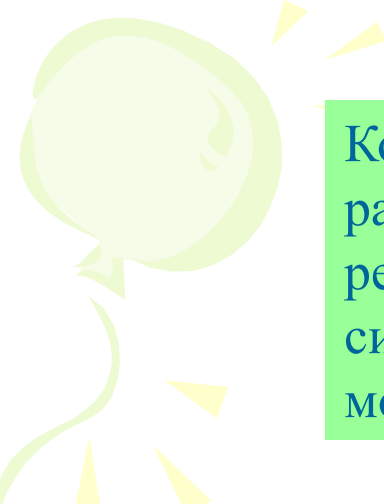
«Все может надоест, кроме
понимания» Вергилий

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.





Компьютер
работает не с
реальной
системой, а с
моделью

Что такое модель?



Практический
смысл модели

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



Манипуляции в пространстве и во времени

Как понять
выражение

«Художник и
его модель?»

Примеры моделей

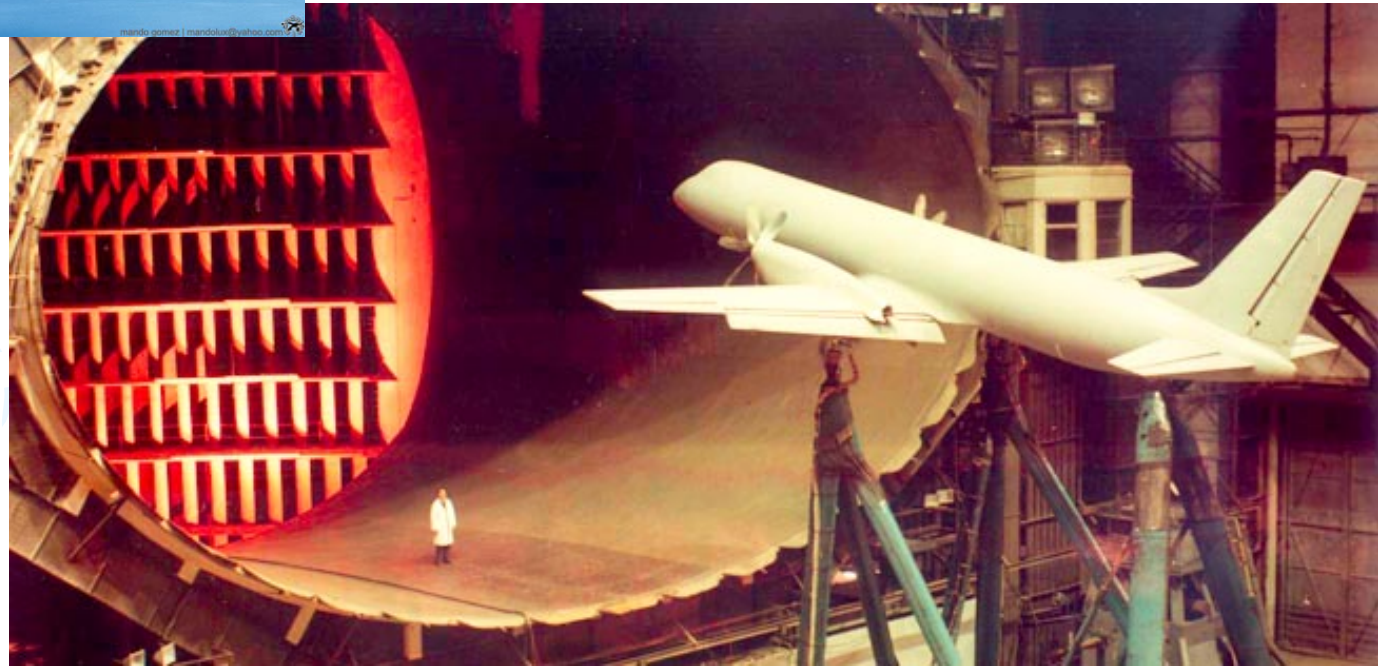


Каждая наука имеет свои модели



Самолет в аэродинамической трубе

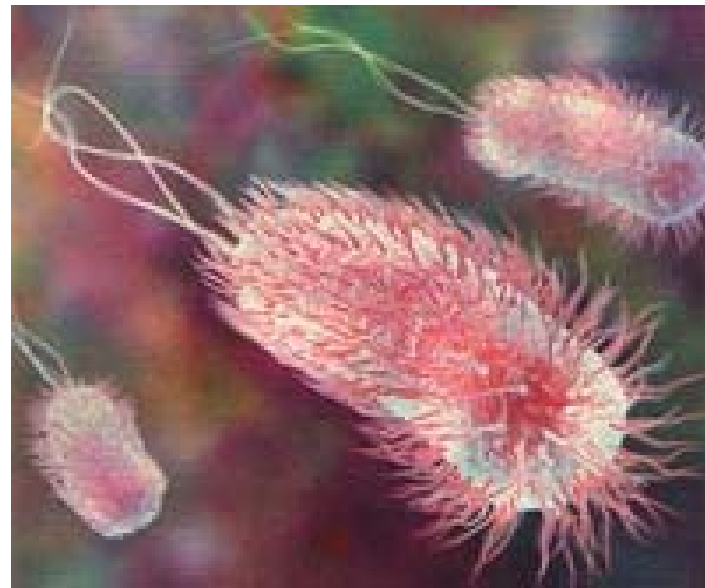
изучение
прочности
конструкции,
влияния
воздушных
течений,
температуры,
влажности и др.



Модели генетики -

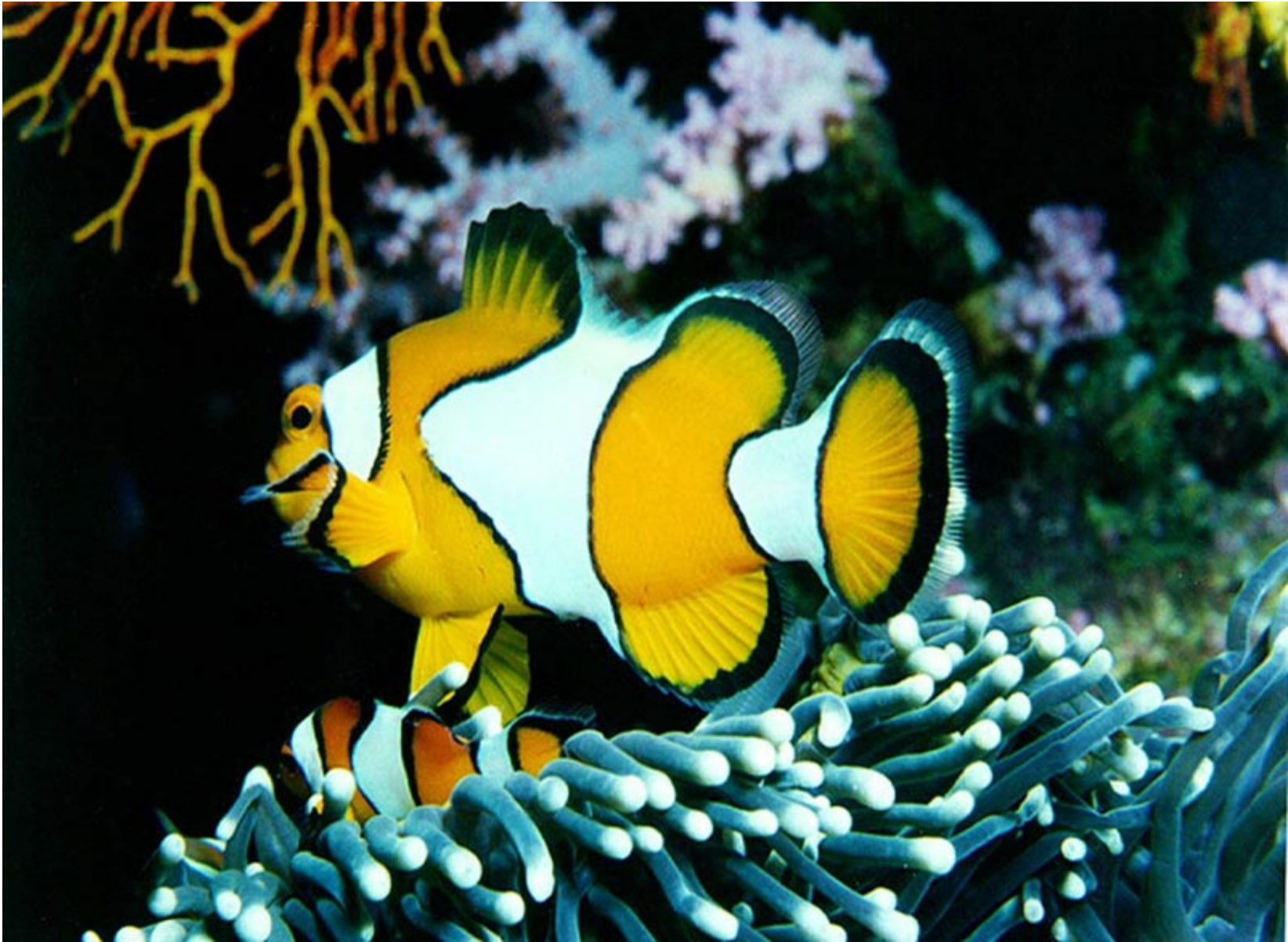


дрозофила



Escherichia coli;
общепринятое сокращение
E. coli

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



Выделенные хлоропласты

Изучение процессов фотосинтеза на фрагментах живой системы

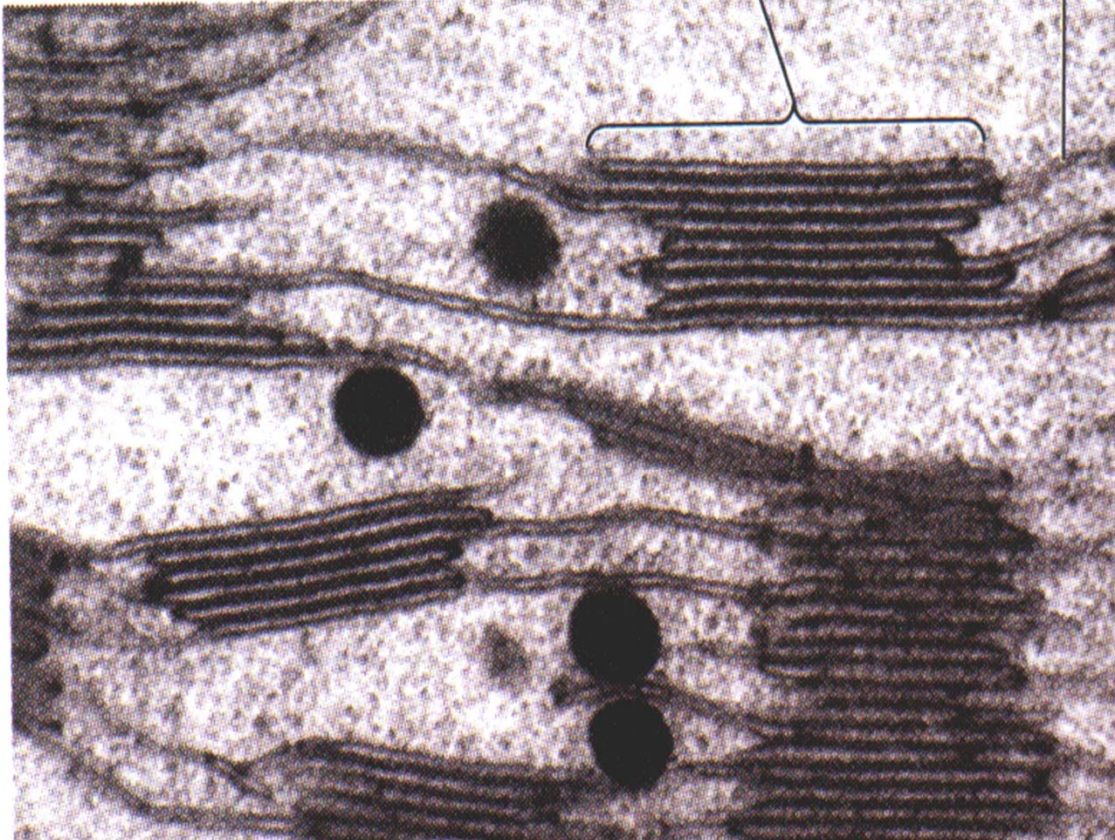
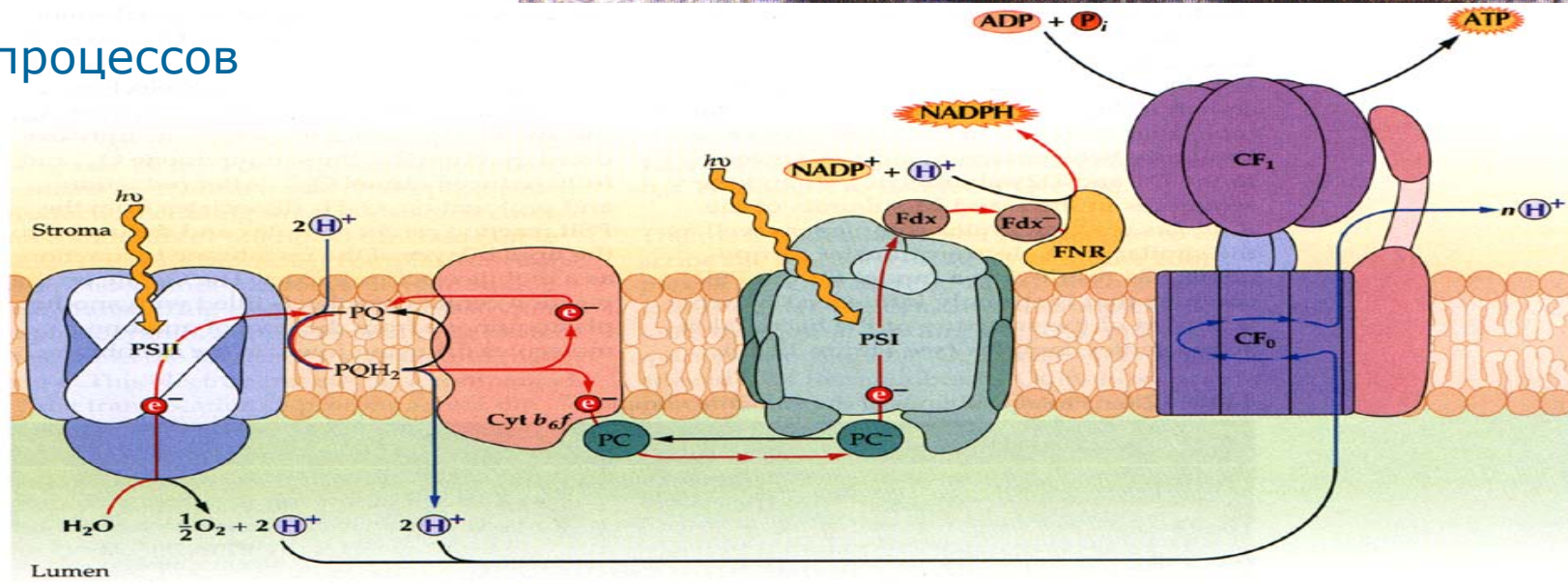


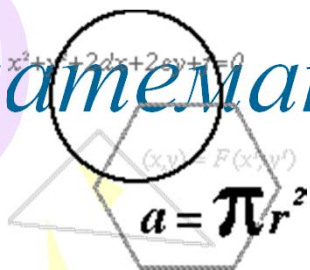
Схема процессов



Математические модели

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

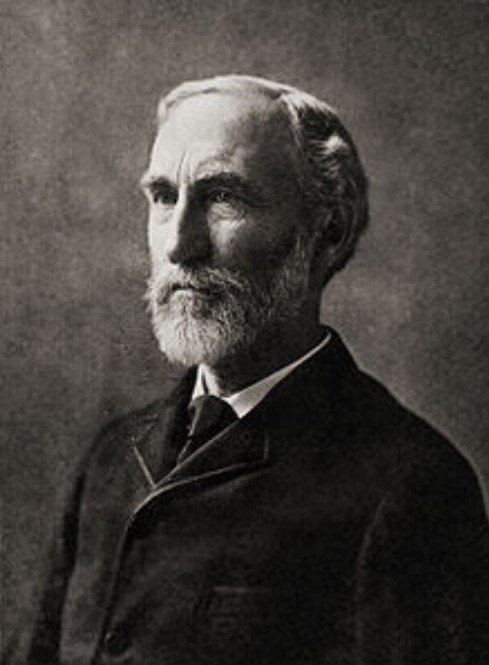
«Область знания становится наукой, когда она выражает свои законы в виде математических соотношений»



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



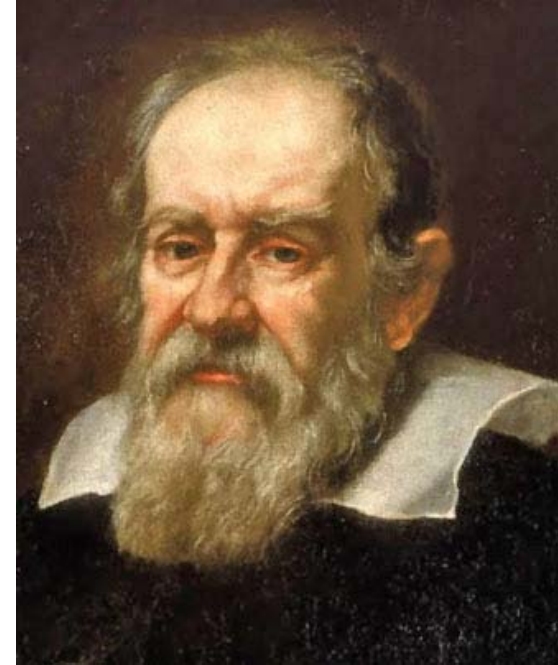
Анри Пуанкаре
(1854-1912)



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

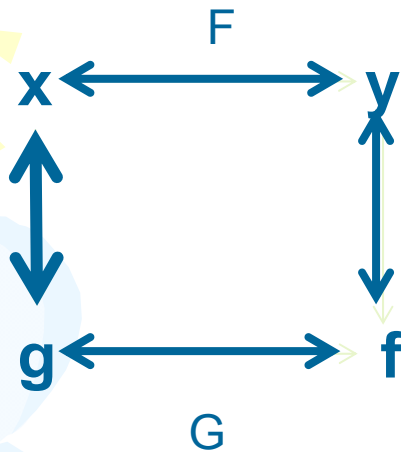


Галилео Галилей
(1564 - 1642)

«... Великая книга
природы написана
математическими
символами»

Операционные системы

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

Подбор подходящей операционной системы – важный этап моделирования



Операционная система компьютера

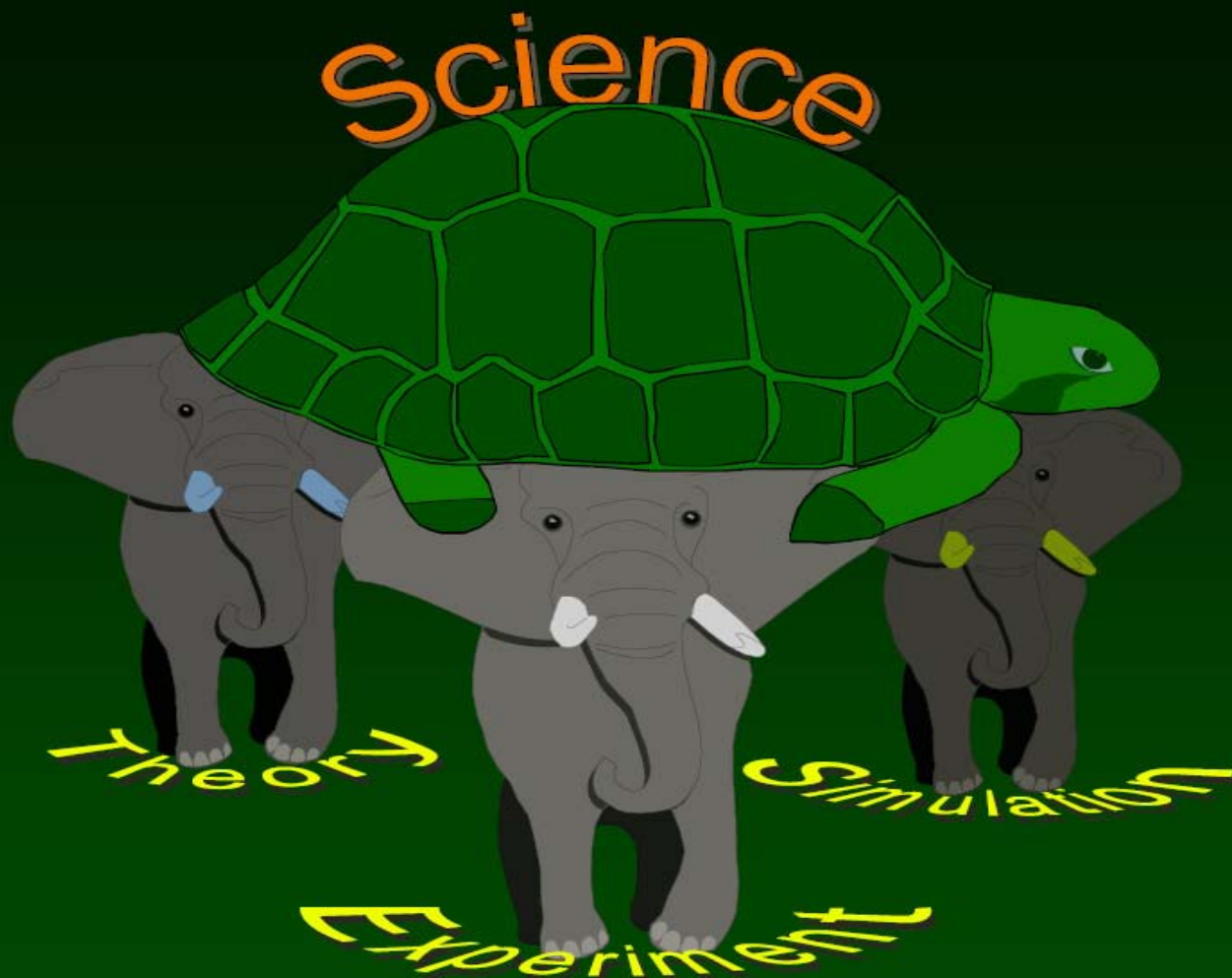
все действия выполняются
легко и быстро
(правда, приблизительно)



Языки
программирования
пакеты программ,
базы данных



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 изоморфную объекту природы математическую модель, мы постигаем и природный объект

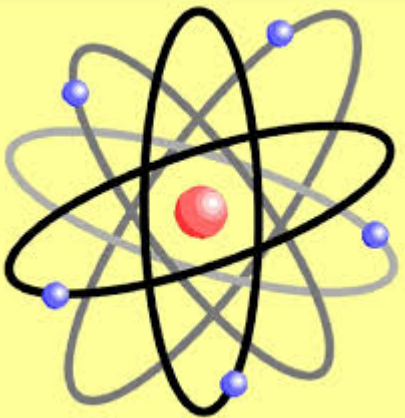
Владимир Иванович Вернадский

(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.»

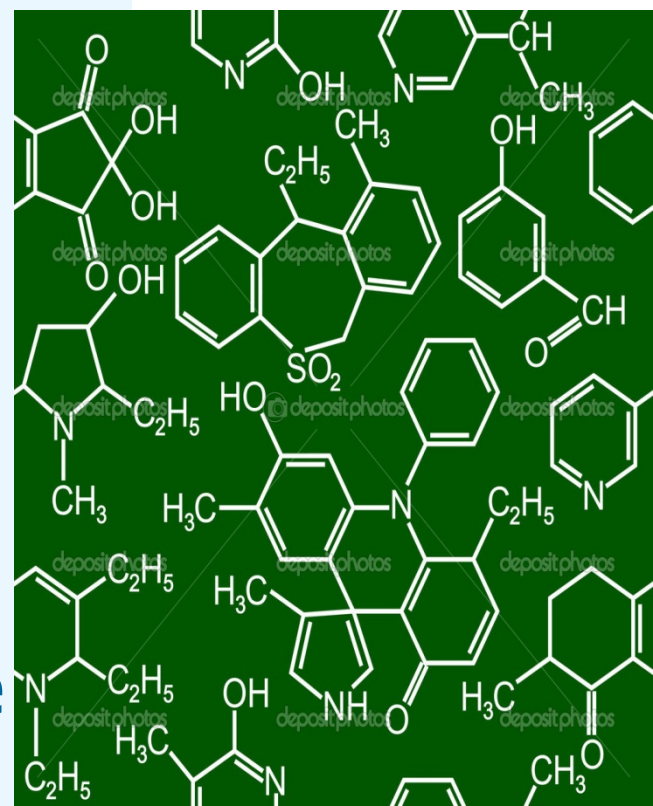




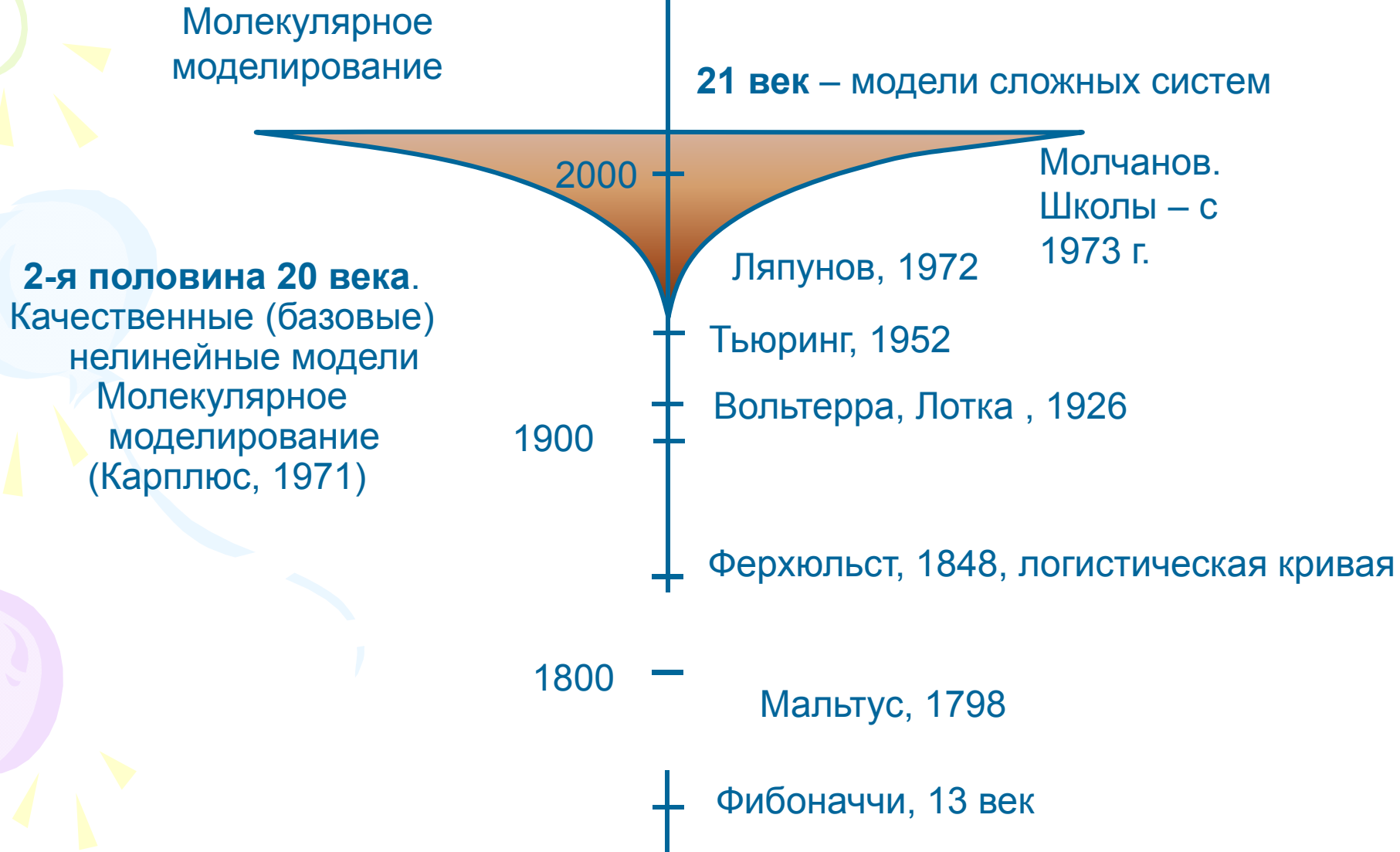
Модели в науках



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

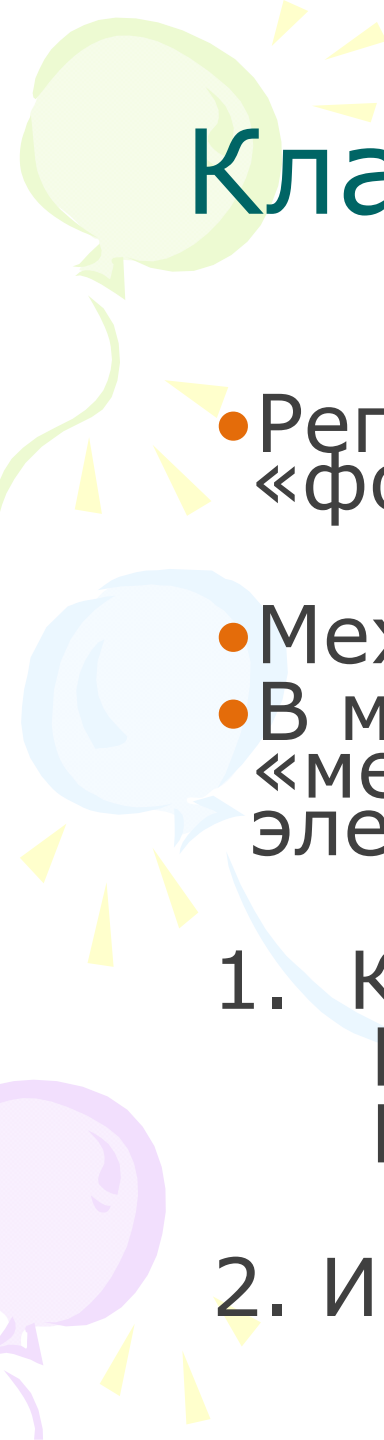


Модели в биологии



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»
 - В модель заложены гипотезы о «механизмах» взаимодействия элементов
1. Качественные
Базовые
Концептуальные
 2. Имитационные

Типы моделей

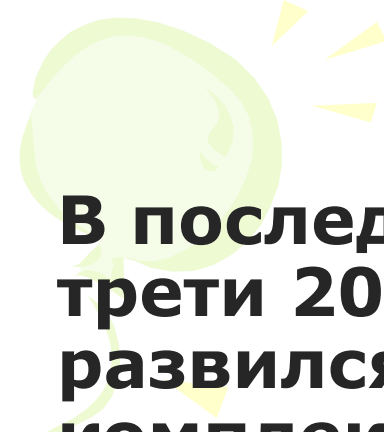
- **Вероятностные**
- **Стохастические**

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

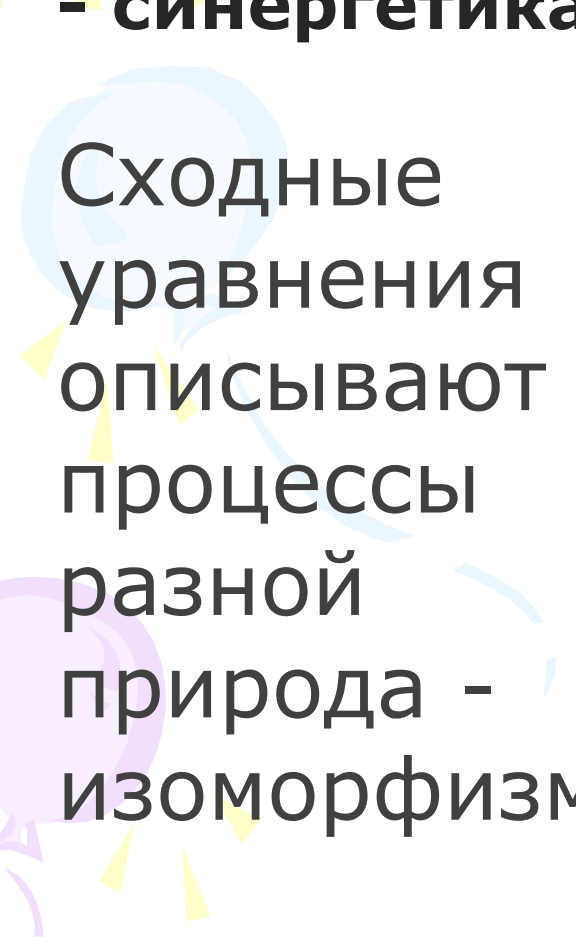
Детерминистские - задан ЗАКОН
изменения переменных системы

1. Качественные
Базовые
Концептуальные

2. Имитационные



**В последней
трети 20 века
развился
комплекс наук
- синергетика**



Сходные
уравнения
описывают
процессы
разной
природа -
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

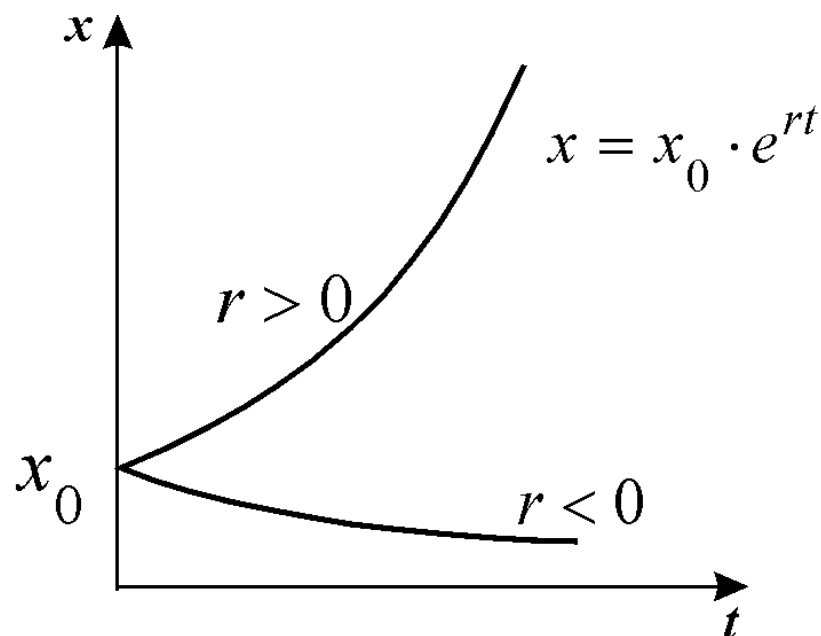
$$x = a t$$

- **Линейное дифференциальное уравнение.**

Уравнение роста популяции

Мальтуса (1798)

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



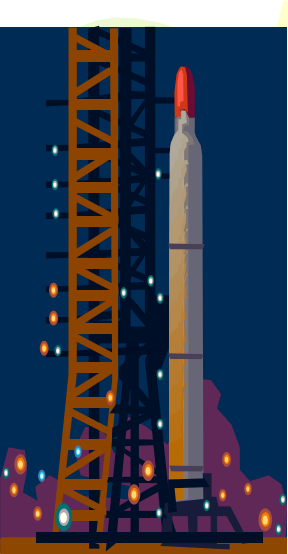
ЛИНЕЙНОЕ СОЗНАНИЕ ДЕТЕРМИНИЗМ



Следствие **однозначно**
определяется причиной

Существует **единственно**
правильное решение

Эволюция систем во времени –
постоянный рост (прогресс)



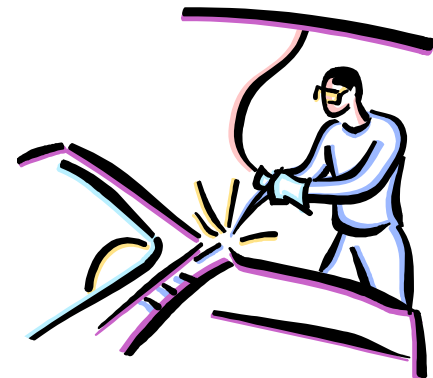
ЛИНЕЙНАЯ НАУКА

- На основе линейной науки разработаны основы областей:

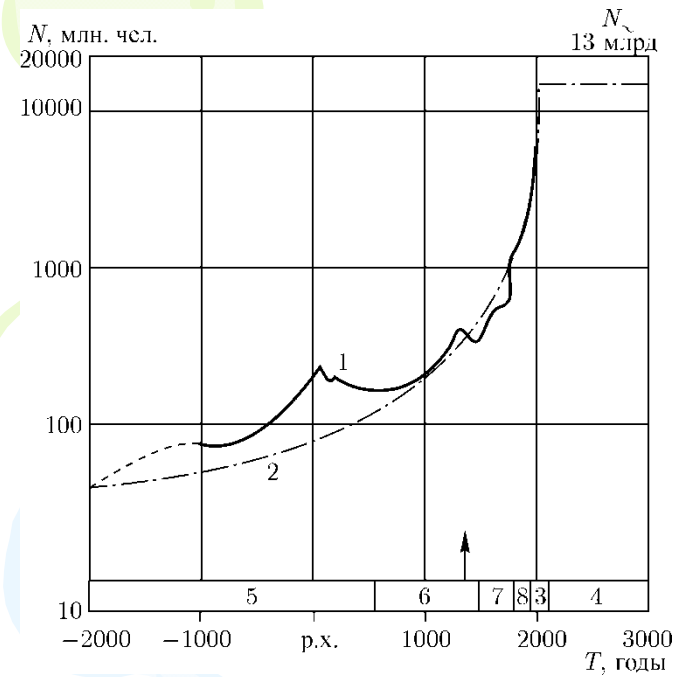
- МЕХАНИКА
- СТРОИТЕЛЬСТВО
- БАЛЛИСТИКА
- ЭЛЕКТРОТЕХНИКА
- КОСМИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА



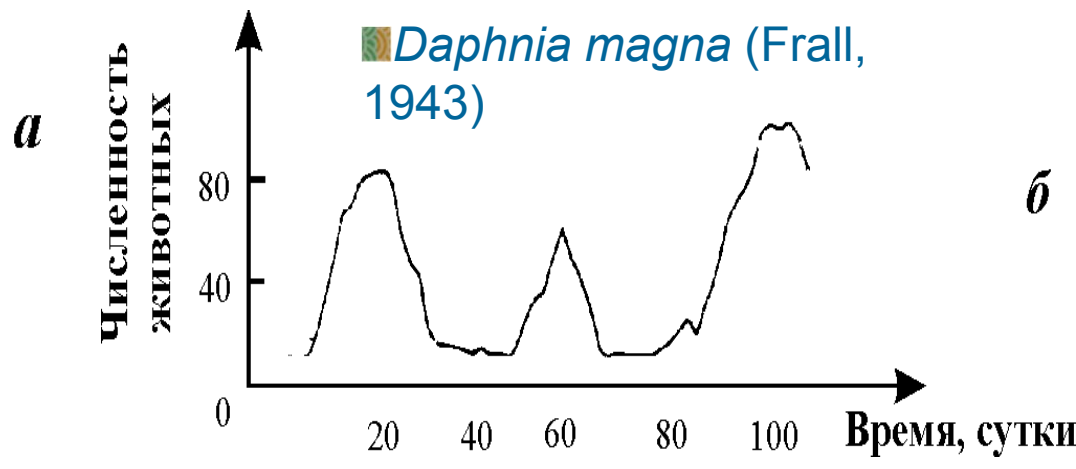
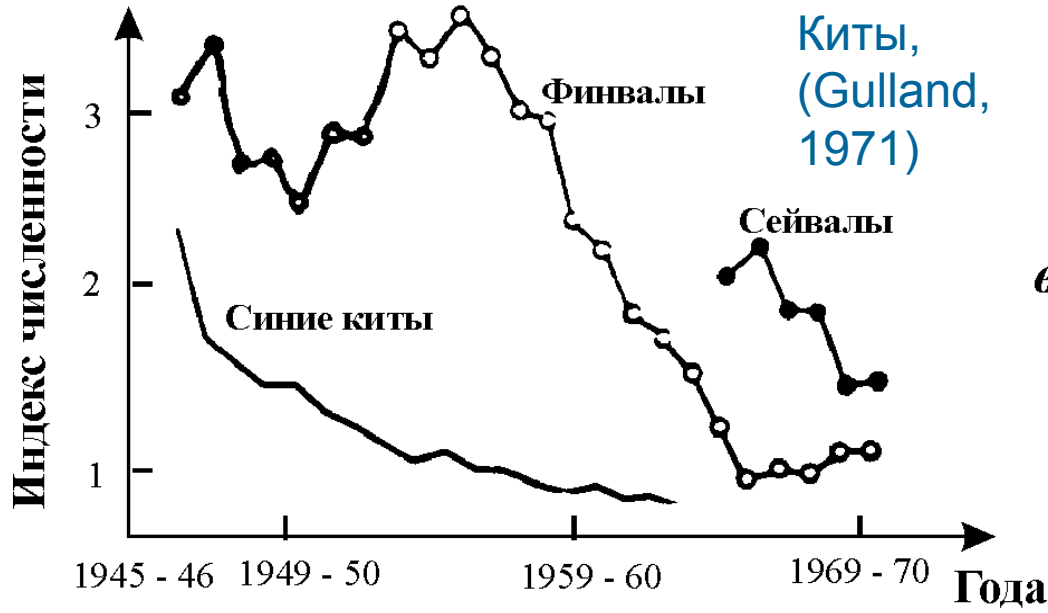
Но не биология !!

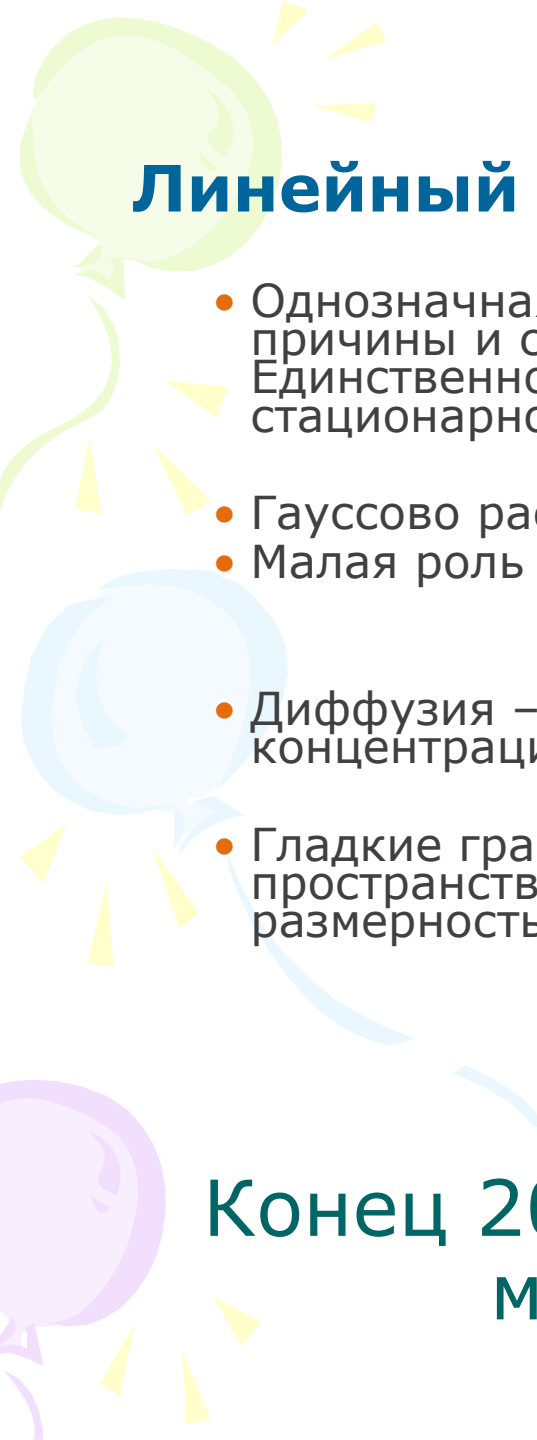


Рост человечества. Капица. 2004



Нелинейный мир





Линейный мир

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

Нелинейный мир

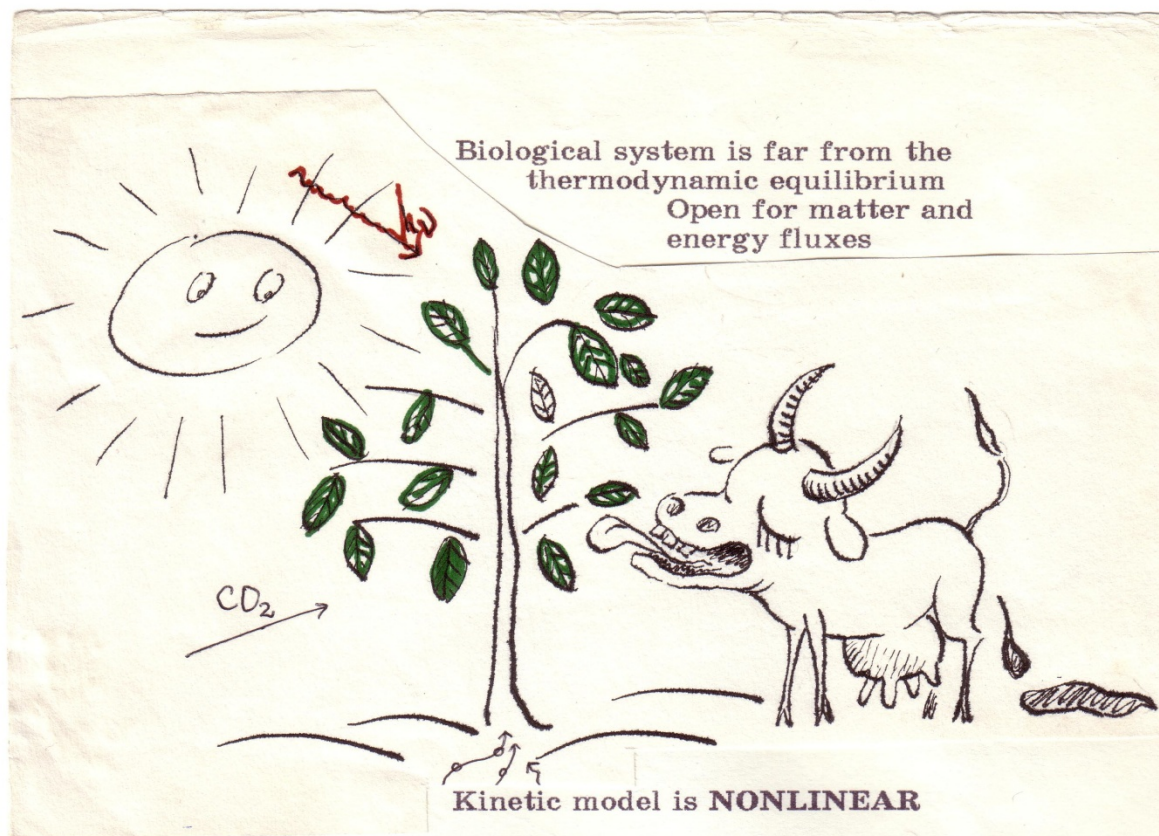
- Неоднозначность
- Мультистационарность
- Колебания
- Детерминированный хаос
- Степенные распределения
- Пространственно-временная самоорганизация: автоволны
- Диссипативные пространственные структуры
- Фрактальность

Конец 20 века – 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 stady distributions)
3. stochastic in space regimes

- Мультистационарность

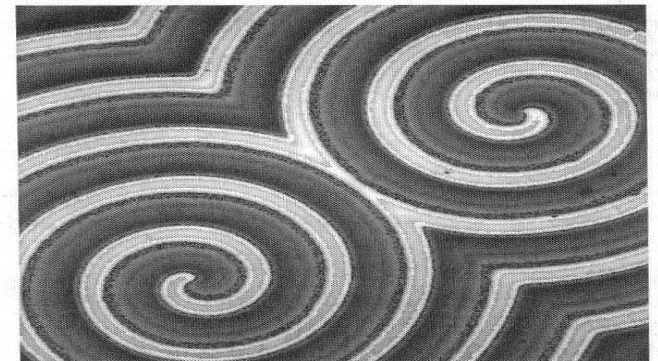
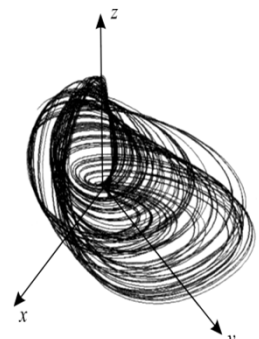
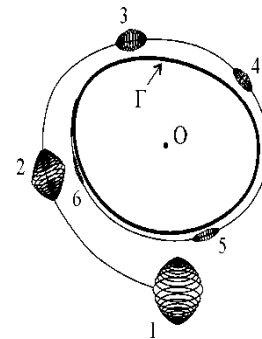
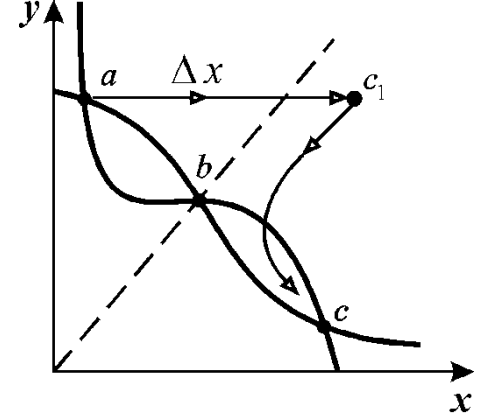
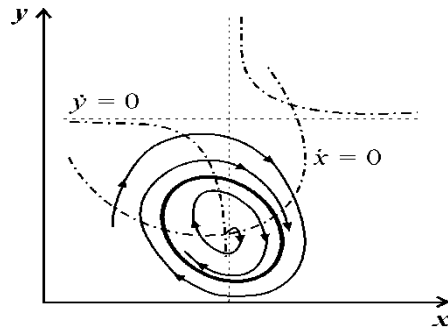
- Колебания

- Хаос

- Пространственно-временные структуры.

- Автоволновые процессы

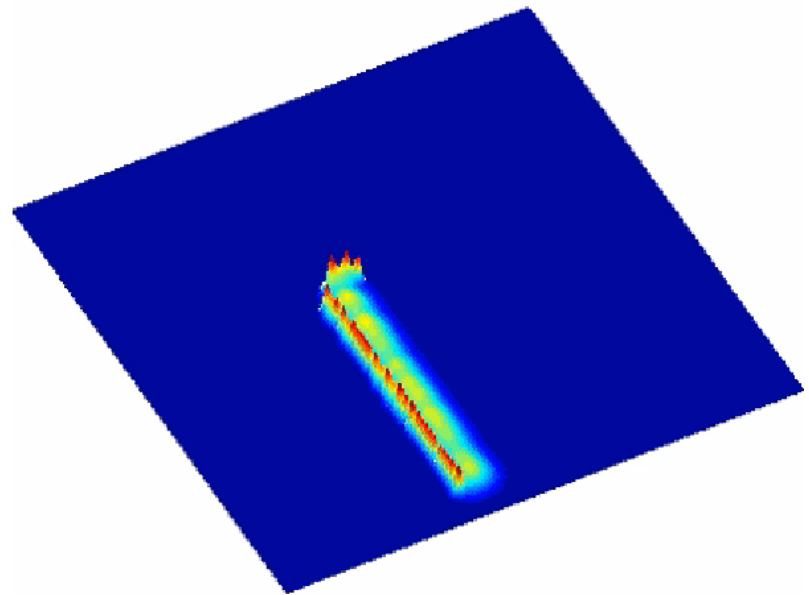
Основные свойства нелинейных систем



Диссипативные структуры

Автоволны

Пространственно-
временная динамика

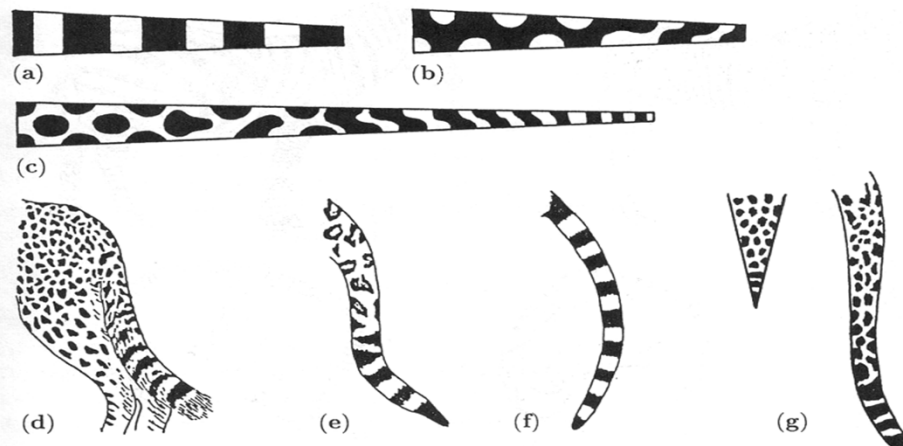
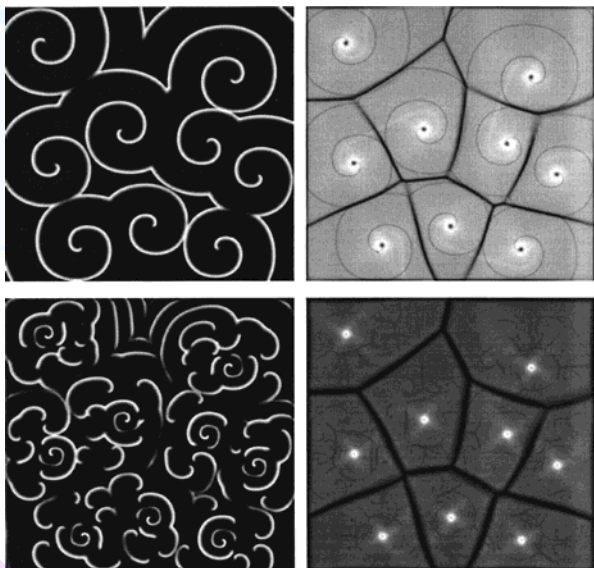


Разрыв фронта и
возникновение
спиральной волны

Раскраска шкур животных
J. Murray

Форма раковин
Mainhardt

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



Пространственная- гетерогенность

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



χαος

CHAOS

Weather

Э.Лоренц



Chemical
Kinetics

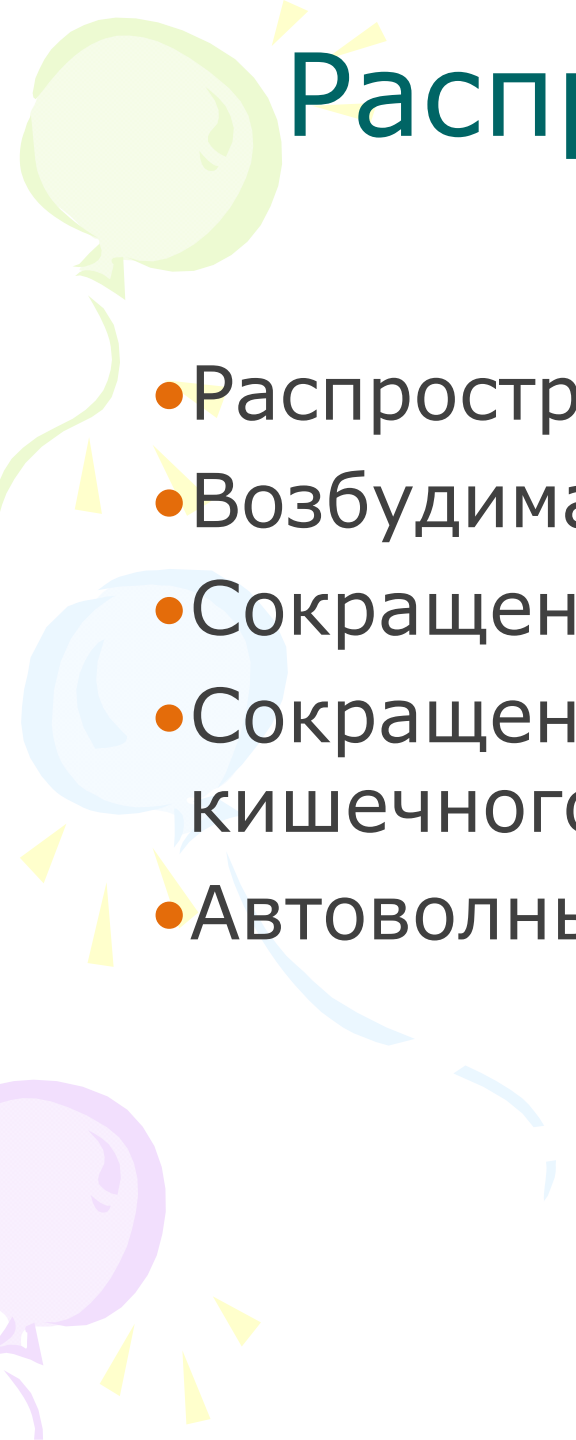


BZ-reaction

Белоусов и
Жаботинский

Heart rhythm

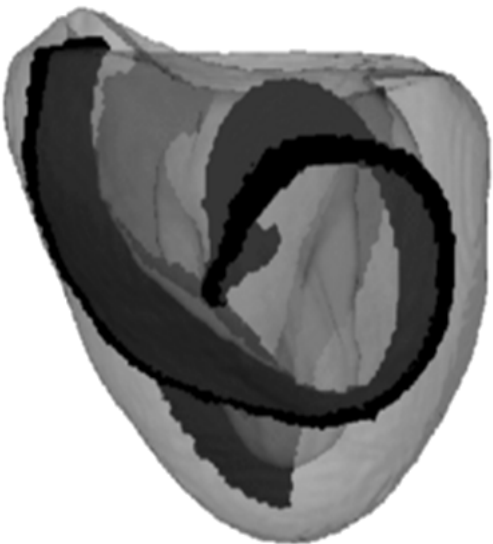


A decorative graphic on the left side of the slide featuring three balloons in light green, light blue, and light purple, with yellow streamers and triangular flags trailing from them.

Распространение волн возбуждения

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

а



б



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



в

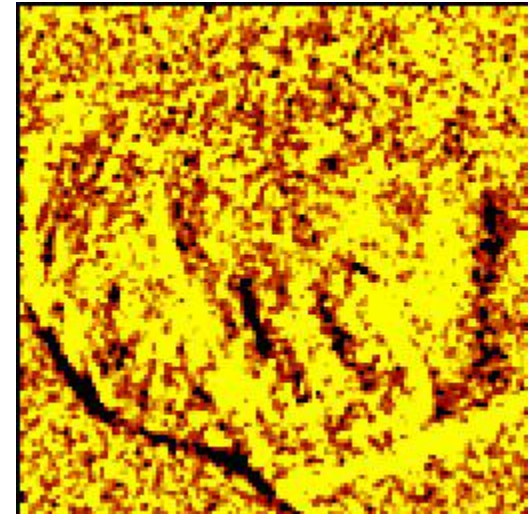
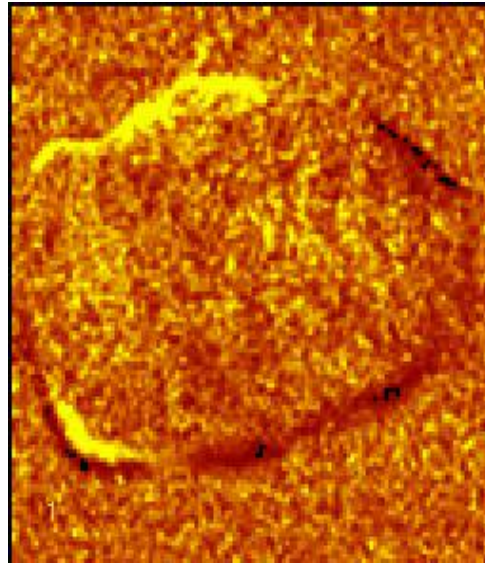
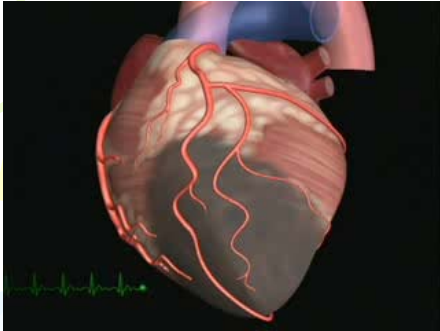


г

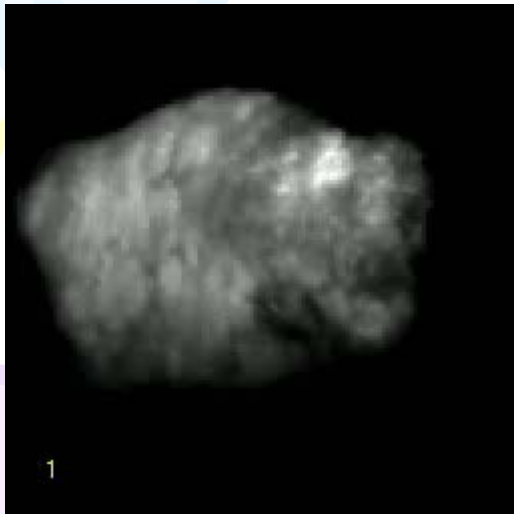
и в реакции
Белоусова-
Жаботинского,
эксперимент
(в,г)

(Алиев, 1994).

Эксперимент: оптическое картирование эпикарда

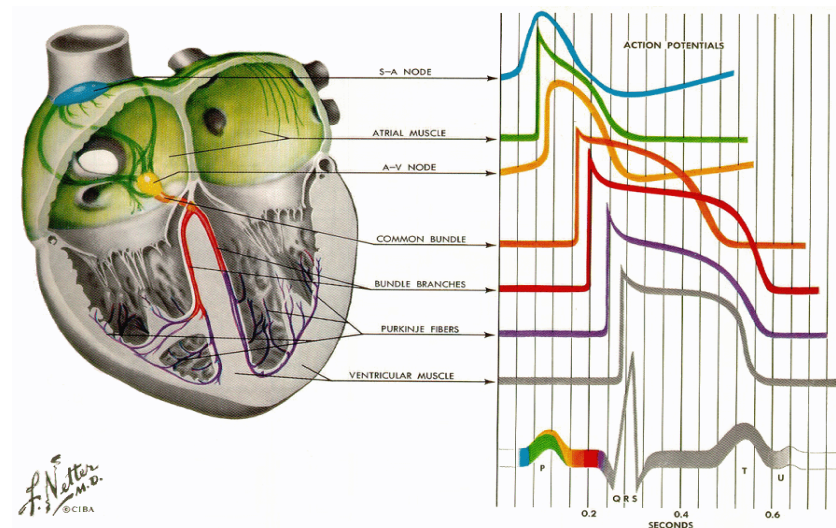


Cold arrhythmia

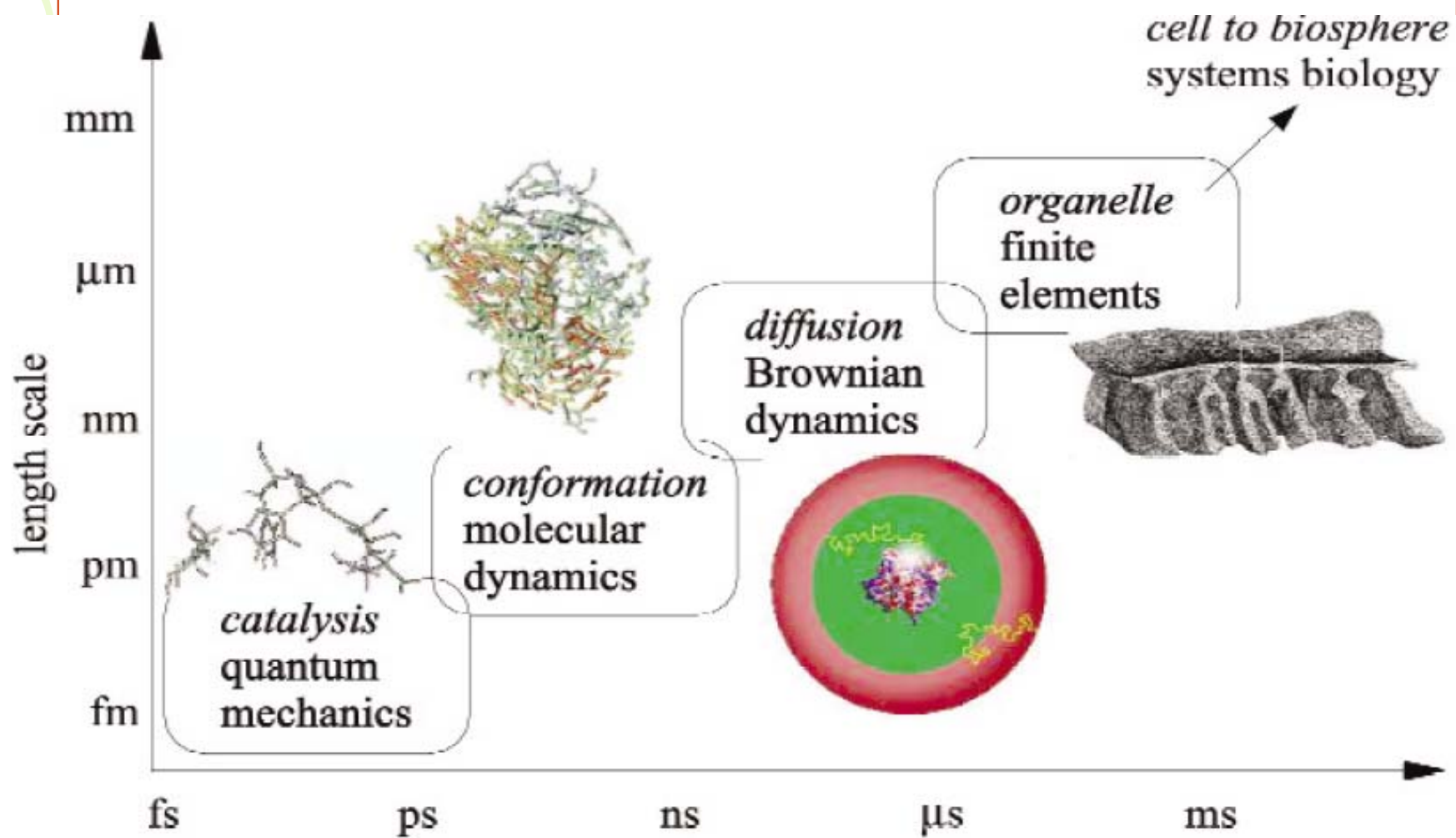


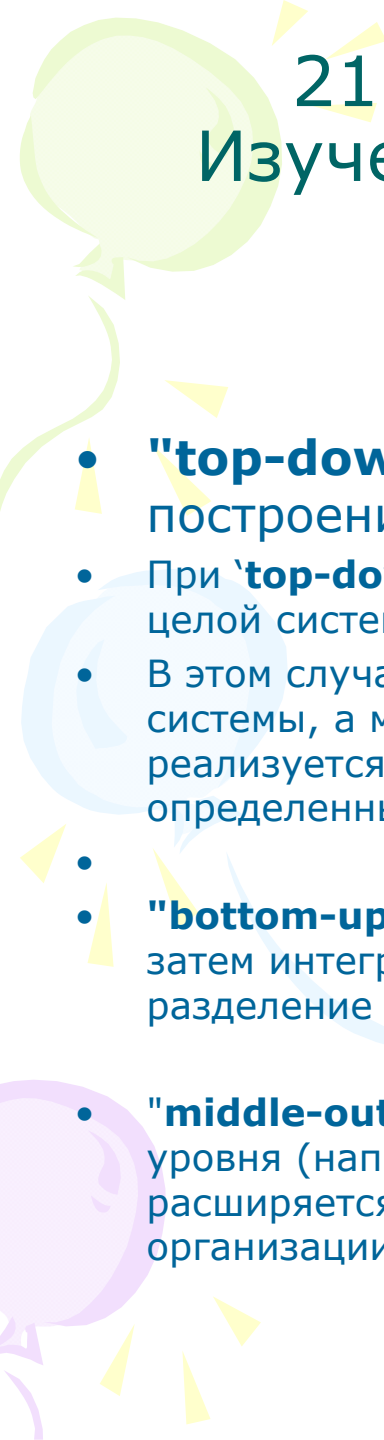
*Mechanical +
electrical activity*

*Electrical
activity*



Иерархия размеров и времен



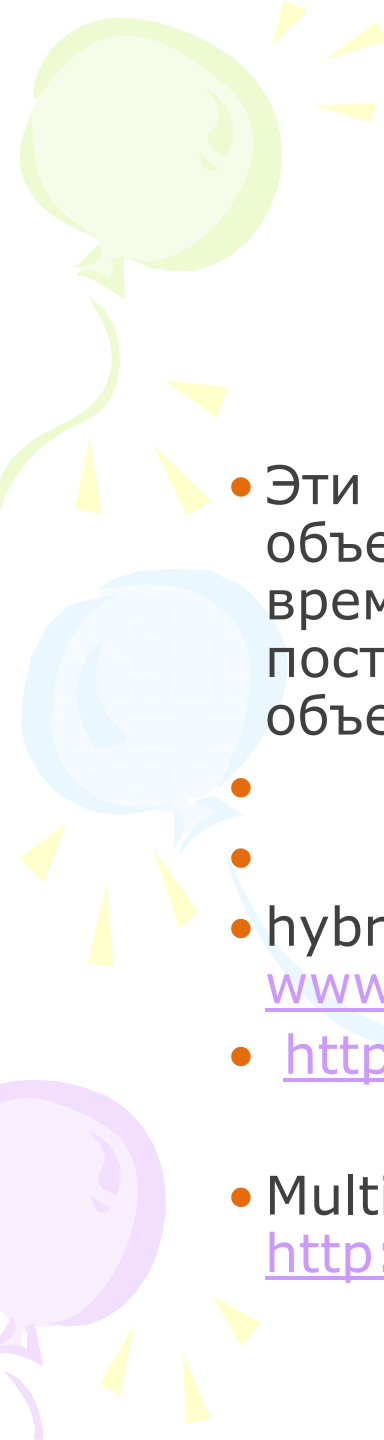


21 век – Системная биология.

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.



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

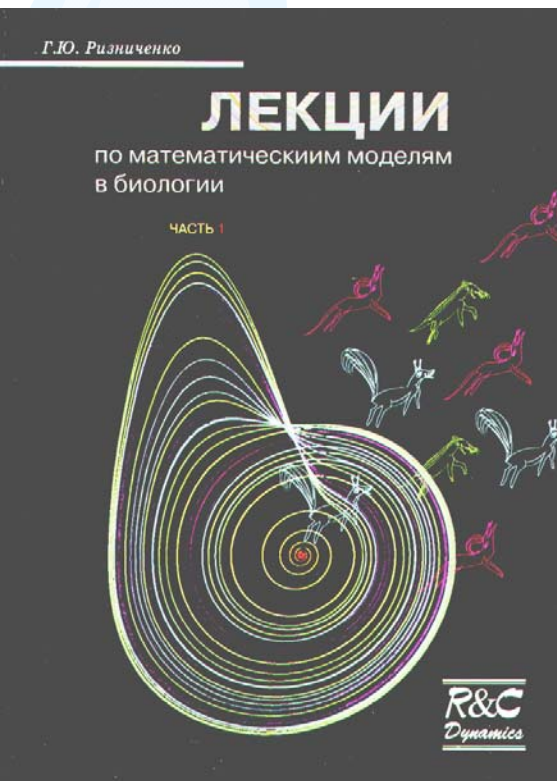
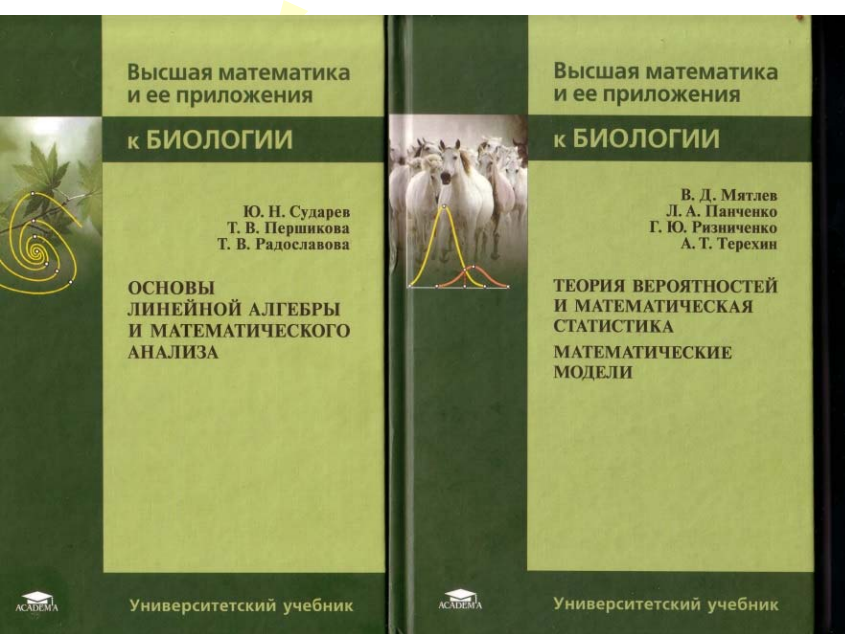
- До 2 половины 20 века
- Фибоначчи, Мальтус, Мендель –
- 2 половина 20 века:
- Качественные модели нелинейной динамики
- (В.Вольтерра, А.Н.Колмогоров, В.Мюррей, Д.С.Чернавский)
- Принципиальные вопросы кибернетики
- (А.Тьюринг, Н.Винер, И.М.Гельфанд
- А.А.Ляпунов, И.А.Полетаев)
- Пространственно-временные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

Системная биология – Практическая польза

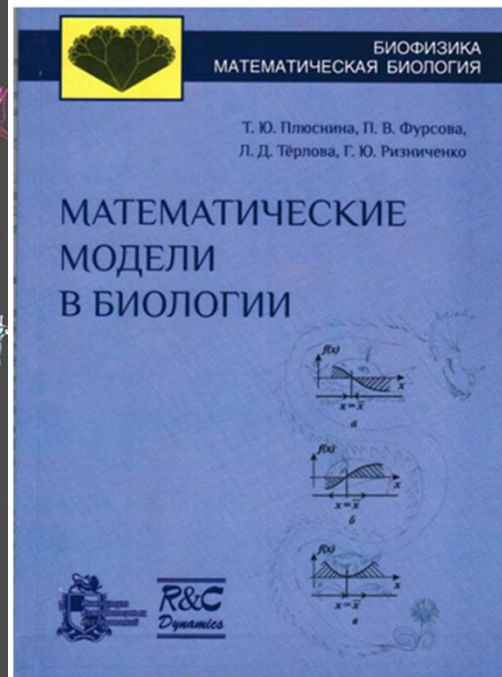
- Медицина
- Фармакология
- Биотехнология
- Информационные технологии
- Суперкомпьютеры

Мотивация исследований

Учебники



Практикум

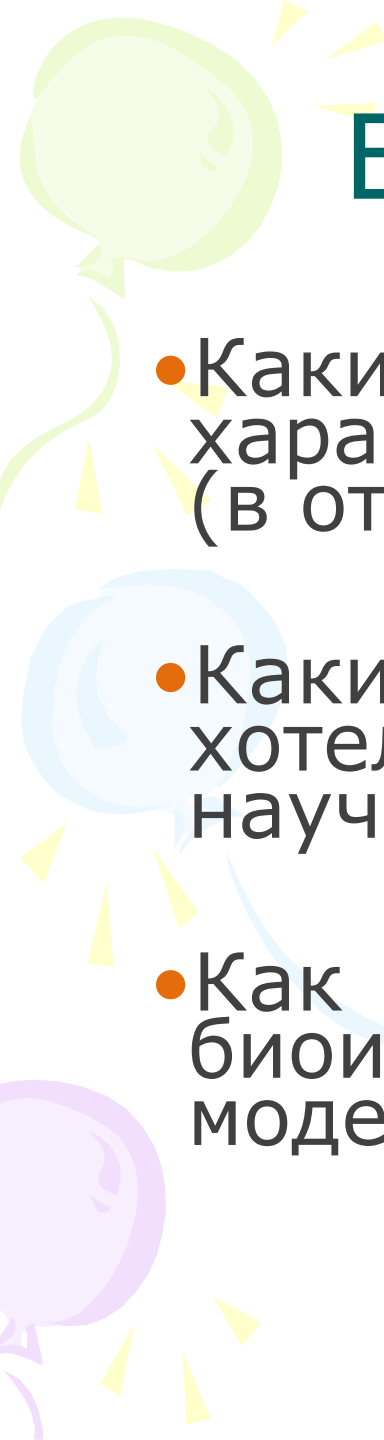


<http://mathbio.ru>

- Edda Klipp et al. Systems Biology. Textbook. Wiley-Blackwell, 2009
- Х.-В. Хельтье, В.Зиппл, 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 (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. 2-13

КНИГИ

<http://media.biophys.msu.ru>
(доступ только из сети факультета)



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>