

Биоинформатика и Математическое моделирование

От экспоненты Мальтуса к Systems biology

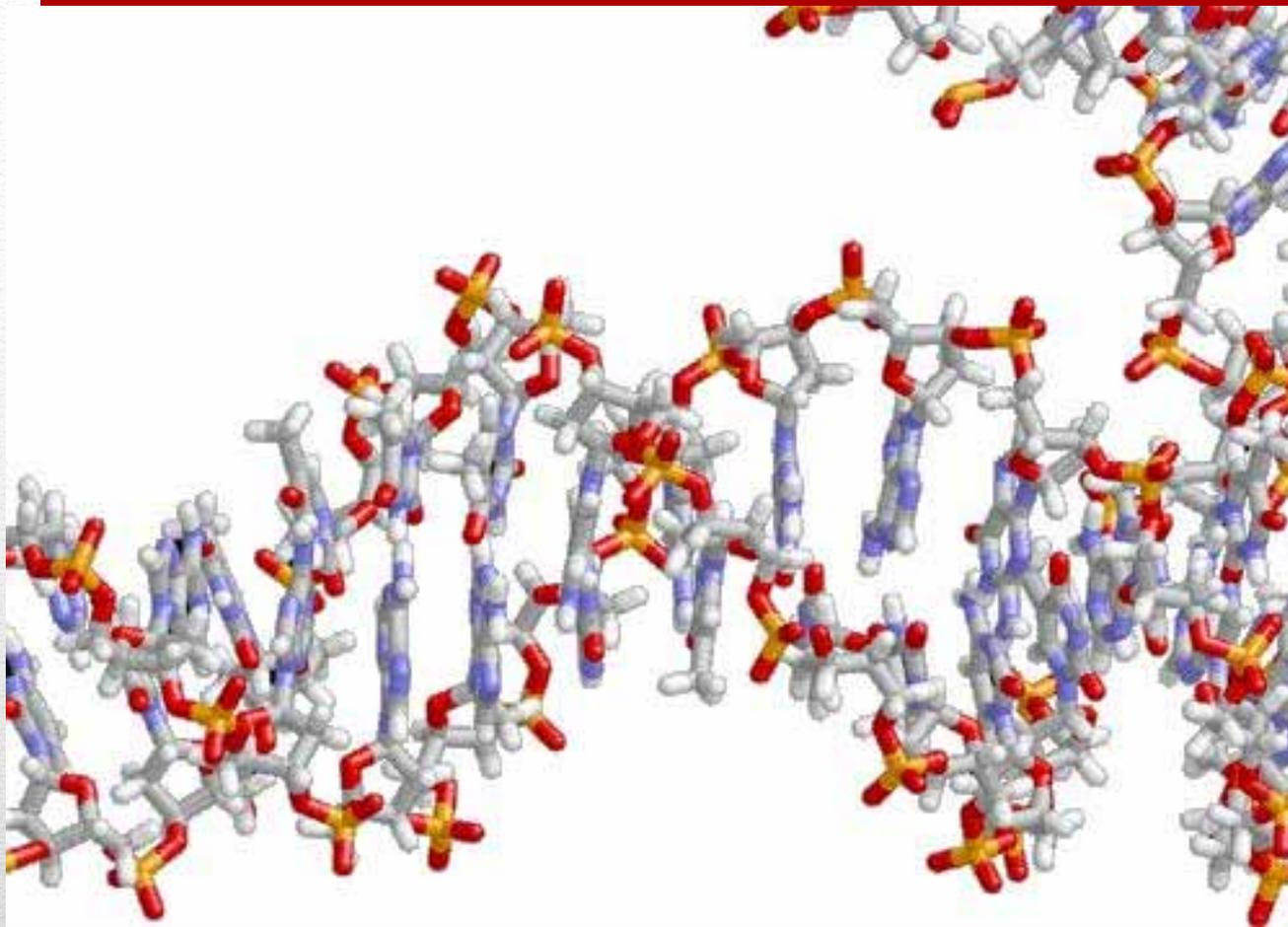
Проф. Галина Юрьевна Ризниченко

Зав. сектором информатики и биофизики сложных систем

Кафедра биофизики Биологического ф-та Московского
государственного университета им. М.В.Ломоносова,
тел: +7(095)9390289; E-mail: riznich@biophys.msu.ru

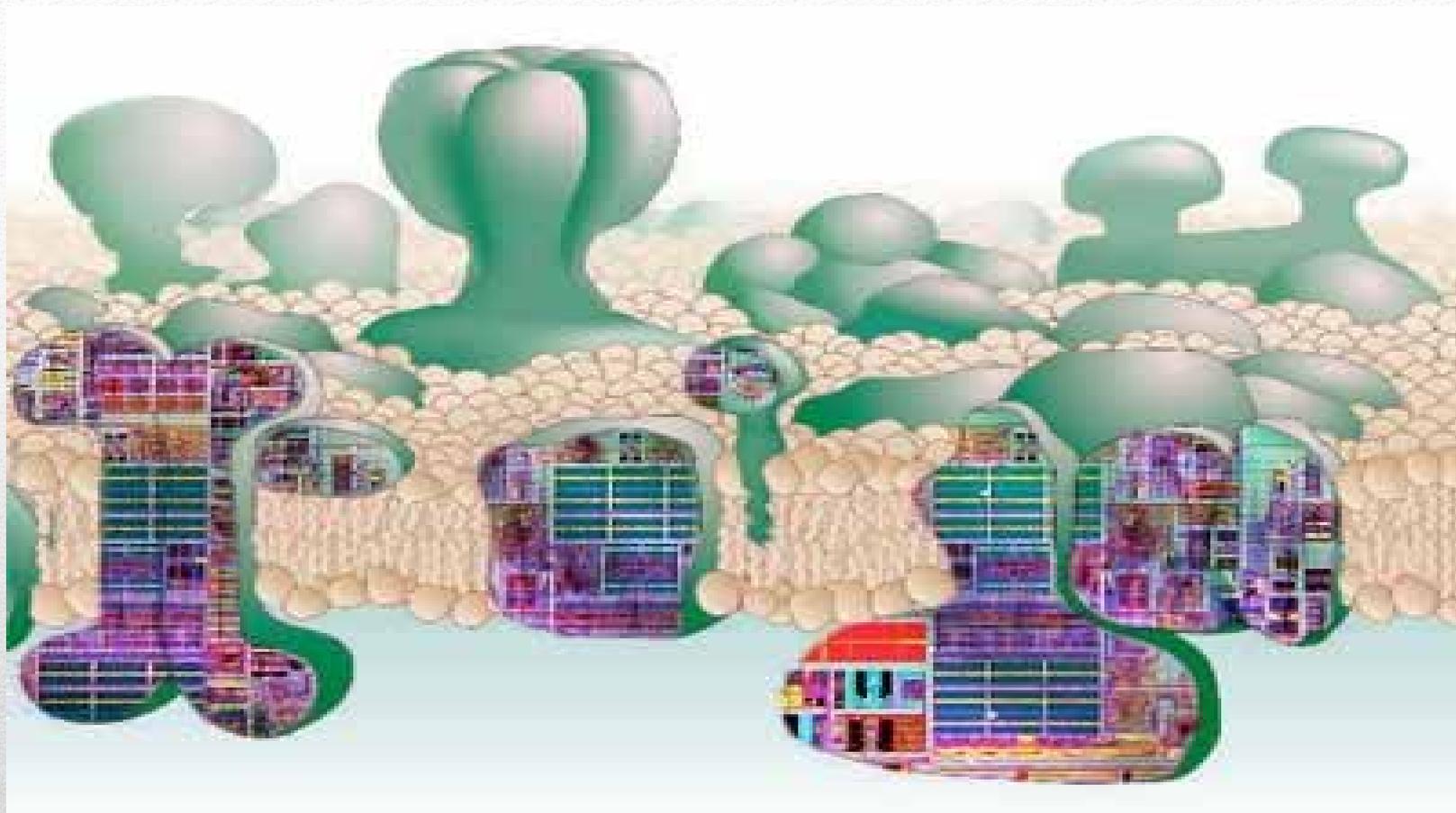
- Материалы на сайтах
mathbio.professorjournal.ru
www.biophys.msu.ru
- Вторник каждую неделю 10.55-12.30
Среда через неделю 9.00-10.30,
- Семинары раз в неделю
- Форма отчетности - экзамен

Лекции и семинары по курсу



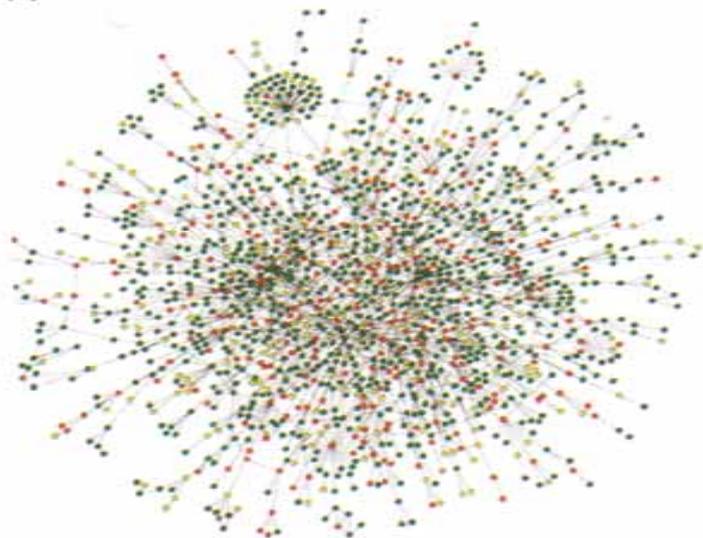
Равновесная конформация фрагмента ДНК в растворе.

Bioinformatics.ru



Biomolecula.ru

АНТОН ЧУГУНОВ ИБХ РАН



(b)

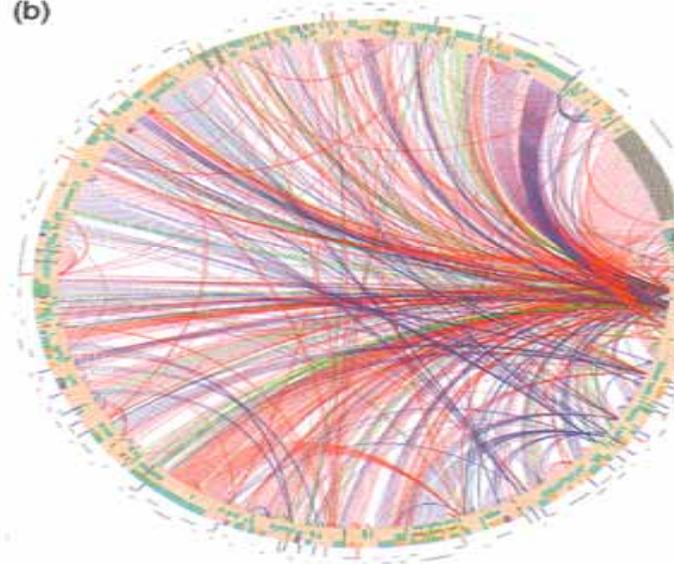
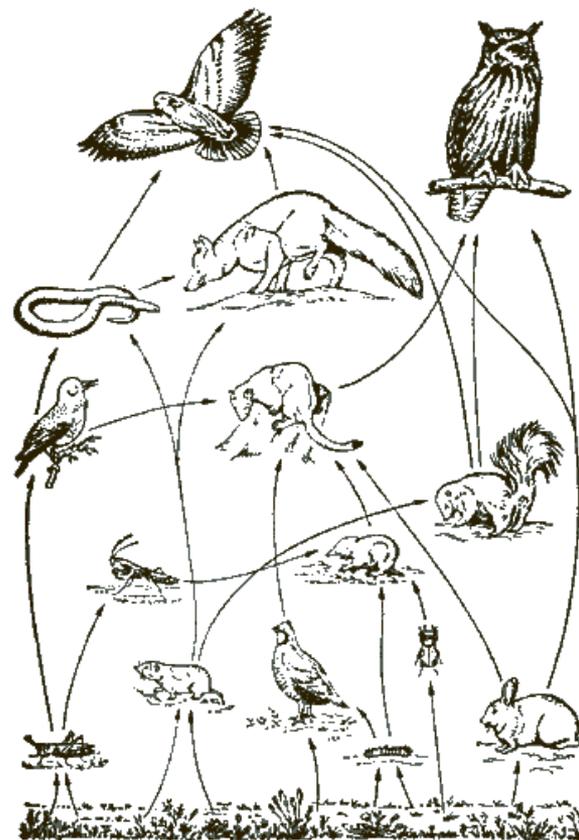
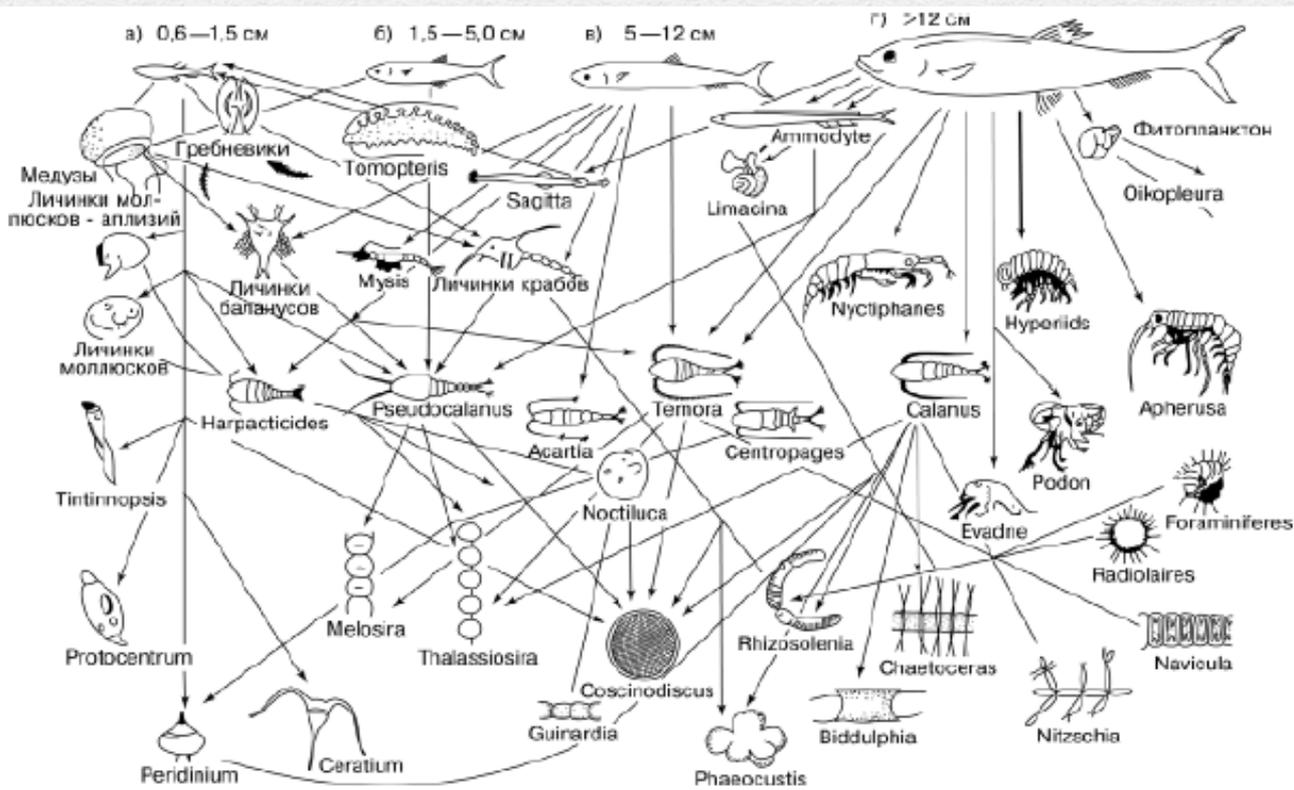


Figure 8.1 Biological networks. (a) Network of protein–protein interactions in yeast. From Jeong et al. [4]. (b) Regulatory interactions between *E. coli* genes. Genes shown as colored segments associated with the structural description of the gene’s main function.

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

Трофические сети



Трофические связи в морском сообществе



Бюст **Вергилия** у
входа в его склеп в Неаполе

Имя при рождении:

Публий Вергилий Марон

Дата рождения:

15 октября 70 до н. э.

Место рождения: Мантуи

Дата смерти:

21 сентября 19 до н.э.

Род деятельности:

древнеримский поэт

**«Все может надоесть, кроме
понимания» Вергилий**



Цель моделирования - понимание



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



Компьютер
работает
не с
реальной
системой, а
с моделью

Практический
смысл модели

Что такое модель?

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



- Портрет дамы

*Манипуляции
в пространстве
и во времени*

Как понять
выражение

«Художник и
его модель?»»



Примеры моделей

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



Математические модели

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

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



$a = \pi r^2$

Владимир Иванович Вернадский

(1863-1945)

«Большая часть научной работы заключается в поиске математических соотношений.

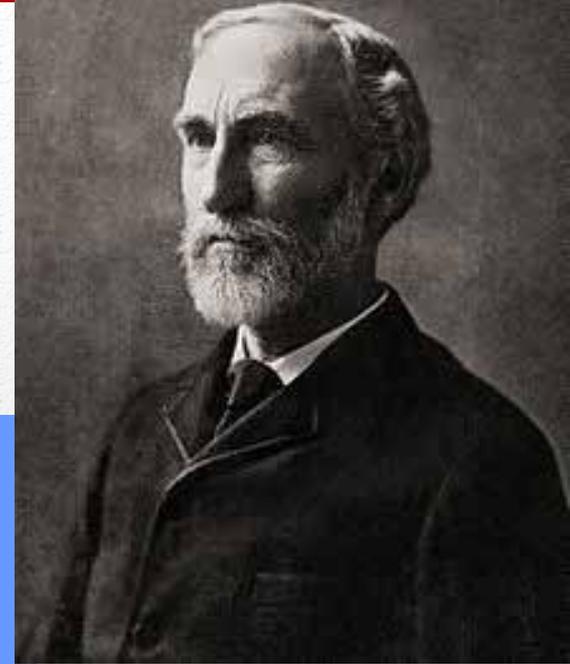
Найдя их, наш ум успокаивается, и нам кажется, что вопрос, который нас мучил, решен.»



Д. У. Гиббс 1839—1903

«математика - это язык»

Модели в науках



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

- **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
 - Молекулярное моделирование
-
- **21 век** – модели сложных систем

Модели в биологии

Детерминистские - задан ЗАКОН изменения переменных системы

- Вероятностные
- Стохастические

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

Типы моделей

Классификация моделей

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

1. Качественные
Базовые
Концептуальные

2. Имитационные

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

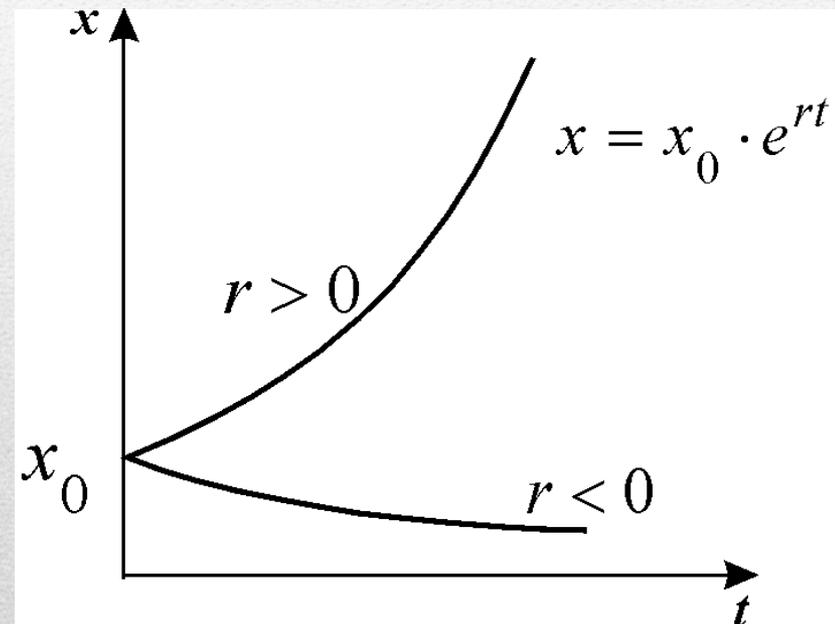
**В последней трети 20 века
развился комплекс наук -
синергетика**

Линейный мир

Линейная функция $x = a t$

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

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

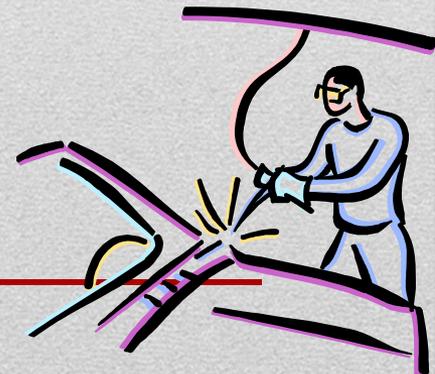


ЛИНЕЙНАЯ НАУКА

- На основе линейной науки разработаны основы областей:

- МЕХАНИКА
- СТРОИТЕЛЬСТВО
- БАЛЛИСТИКА
- ЭЛЕКТРОТЕХНИКА
- КОСМИЧЕСКАЯ
ТЕХНИКА

Но не биология !!



ЛИНЕЙНОЕ СОЗНАНИЕ ДЕТЕРМИНИЗМ

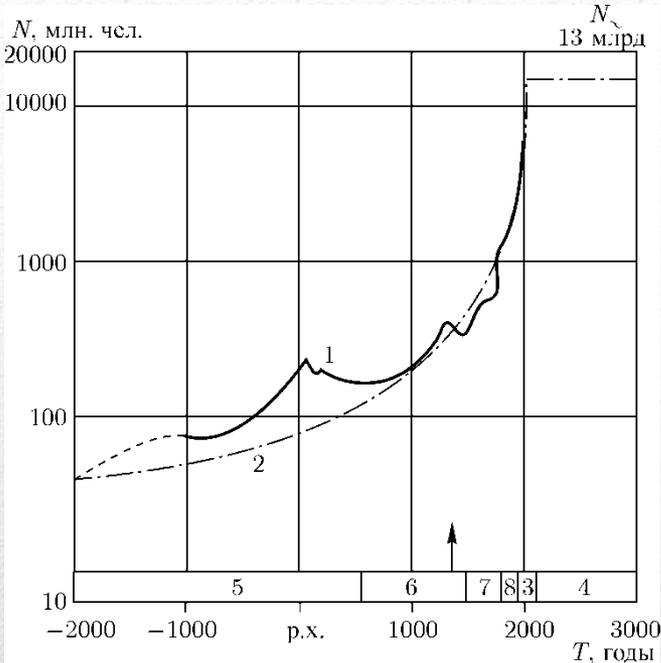


Следствие однозначно определяется
причиной

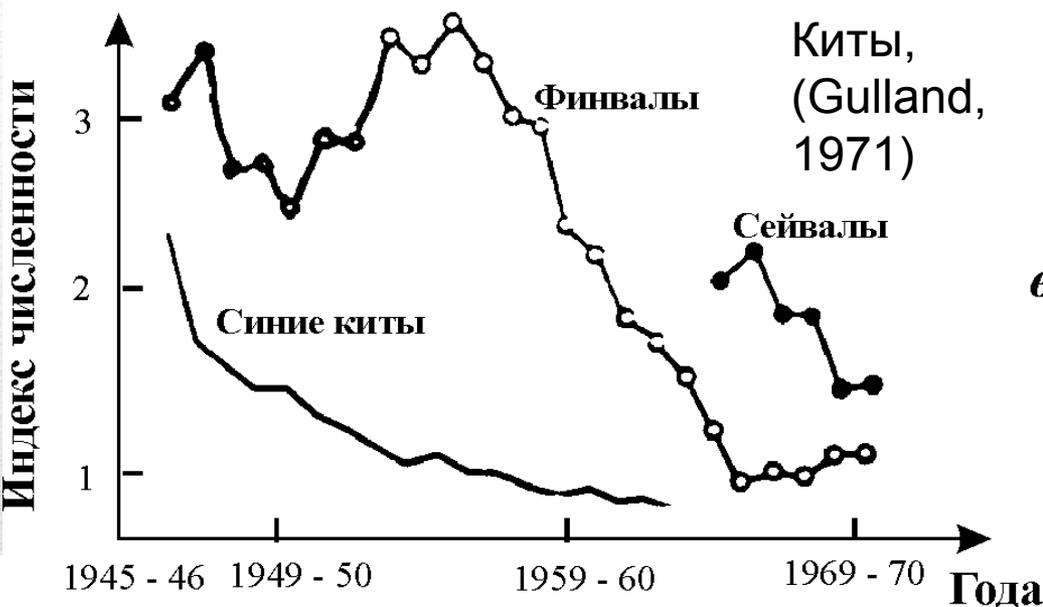
Существует единственно правильное
решение

Эволюция систем во времени—
постоянный рост (прогресс)

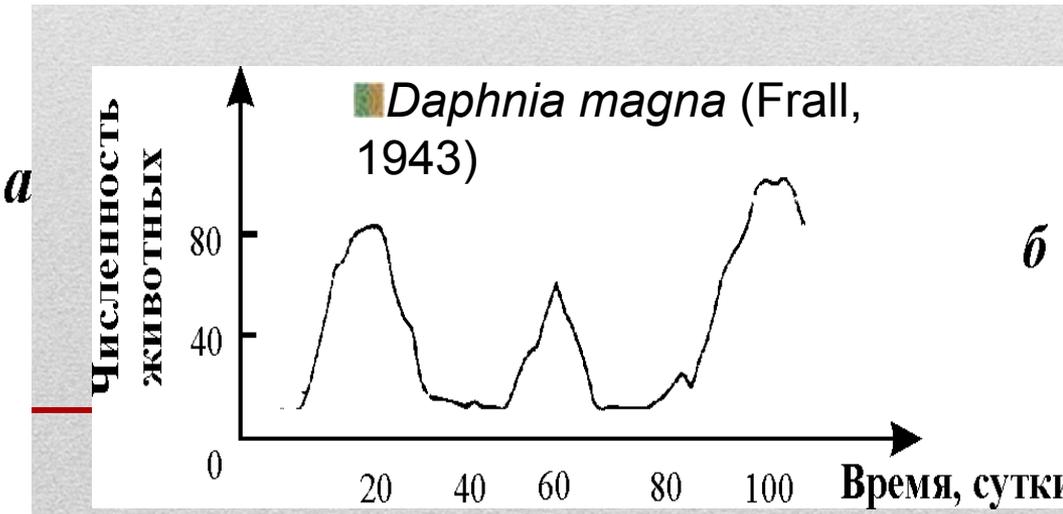
Рост человечества. Капица. 2004



Нелинейный мир



Поголовье овец, тыс.



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

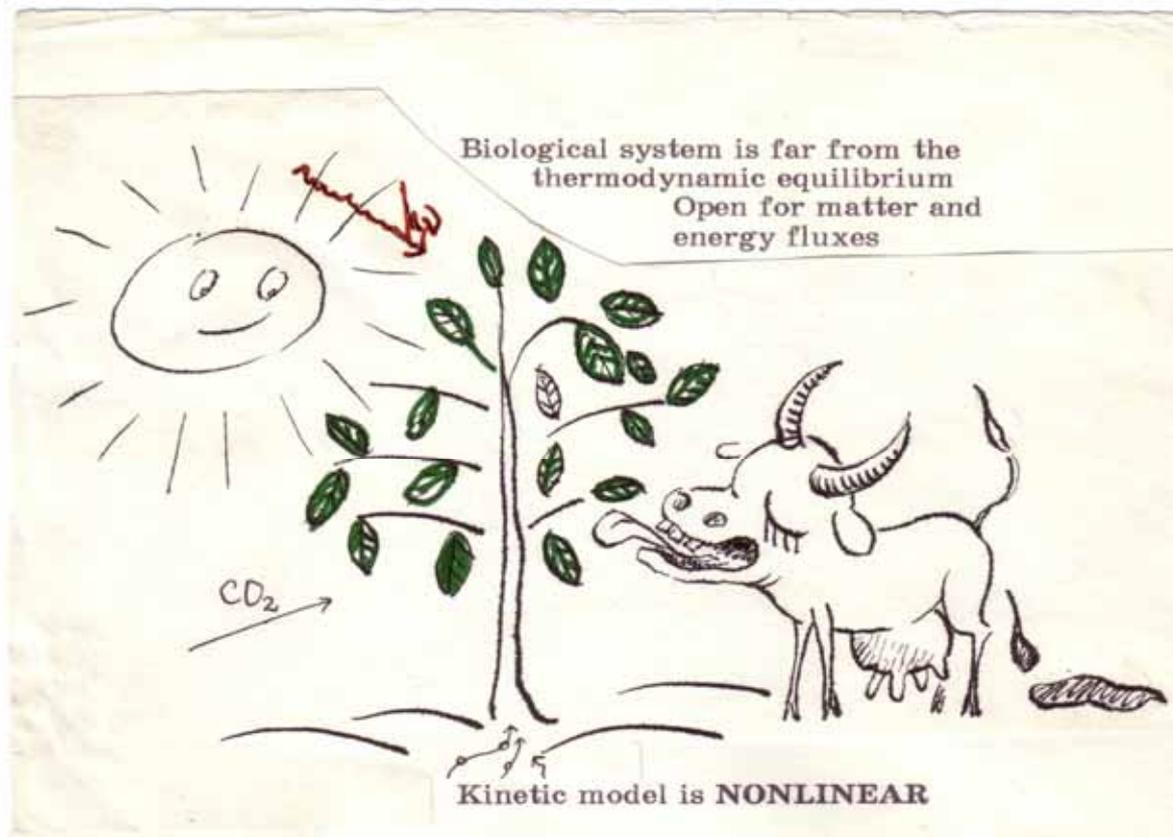
- Неоднозначность
- Мультистационарность
- Колебания
- Детерминированный хаос
- Степенные распределения
- Пространственно-временная самоорганизация: автоволны
- Диссипативные структуры
- Фрактальность

20 век – переход из «линейного мира» в «нелинейный мир»

20 век – 2 половина
Качественные
модели

ТОЛЬКО В НЕЛИНЕЙНЫХ СИСТЕМАХ БЫВАЮТ

Базовые
модели
биологических
систем -
нелинейные



Only in NONLINEAR SYSTEM

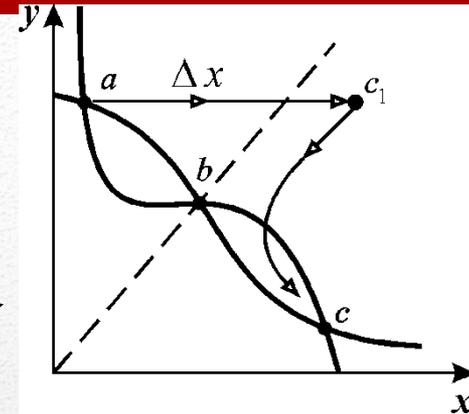
SELFORGANIZATION IN TIME:

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

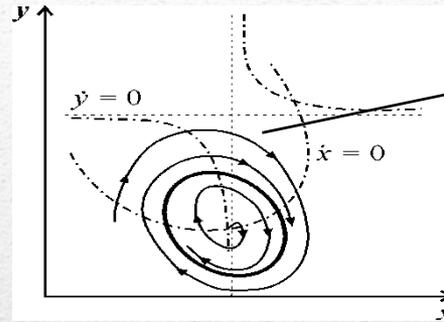
SELFORGANIZATION IN SPACE

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

- Мультистационарность



- Колебания



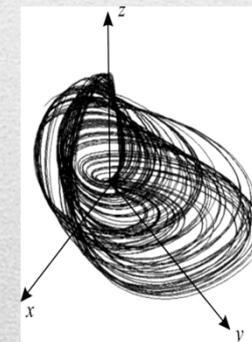
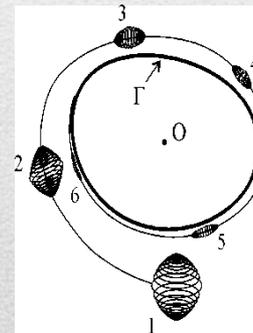
- Хаос

- Пространственно

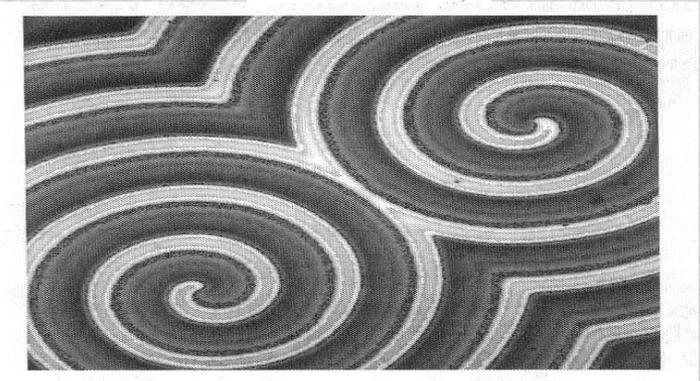
- -временные структуры.

- Автоволновые

- процессы



Основные свойства нелинейных систем

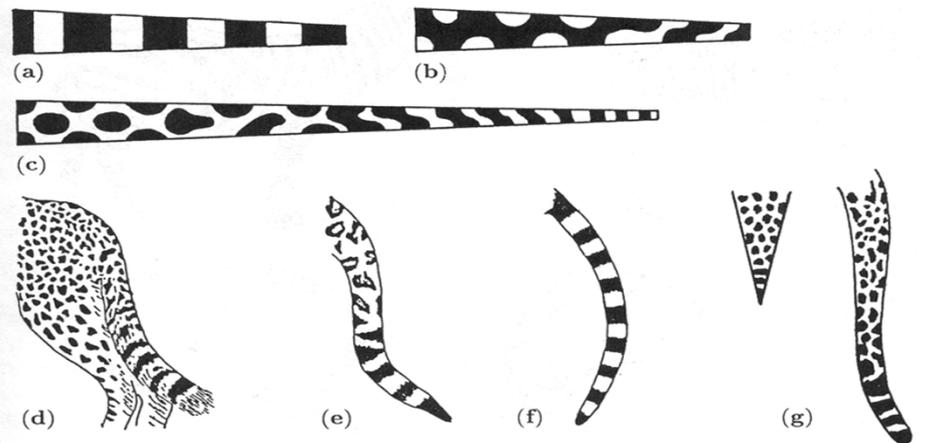
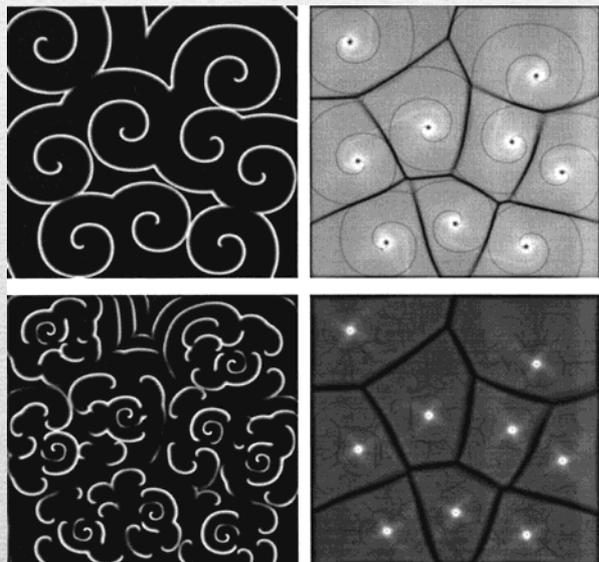


- **Пространственно-
временная динамика**
 - **Диссипативные
структуры**
 - **АВТОВОЛНЫ**
-

Раскраска шкур животных
J. Murray

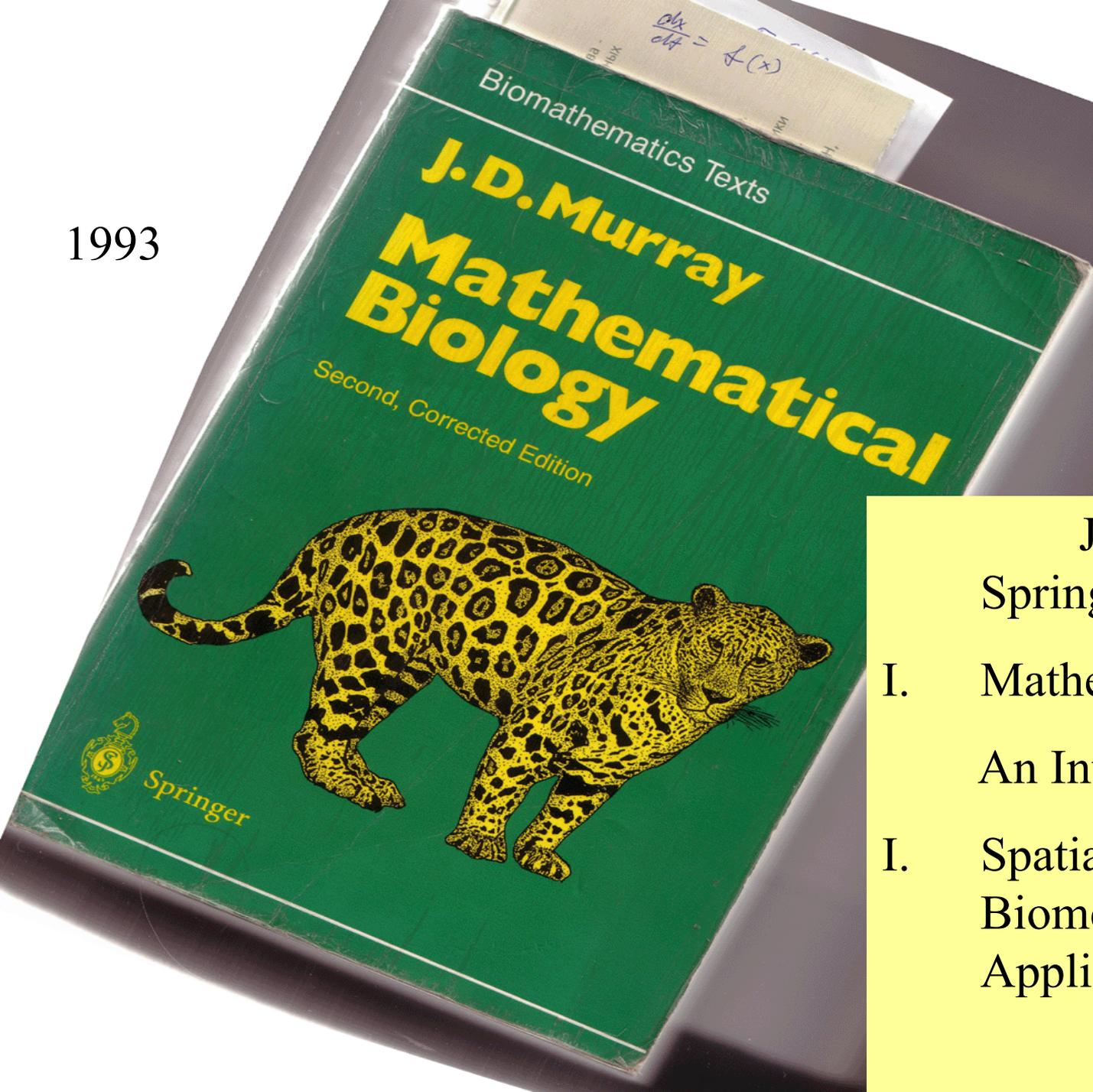
Форма раковин
Mainhardt

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



Пространственно- временное поведение

1993

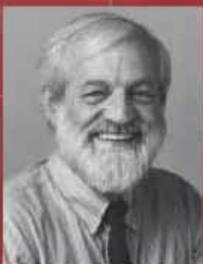


J.D.Murray.

Springer

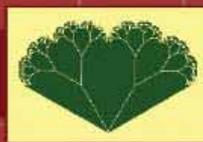
- I. Mathematical biology.
An Introduction. 2003
- I. Spatial models and
Biomedical
Applications. 2004

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

Распространение волн возбуждения

χαος

CHAOS

Weather

Э.Лоренц



Chemical
Kinetics



BZ-reaction

Белоусов и
Жаботинский

Heart rhythm



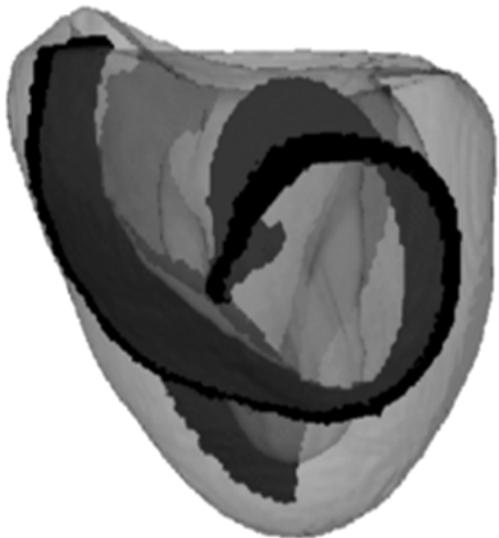


Моделирование процессов возбуждения в сердце

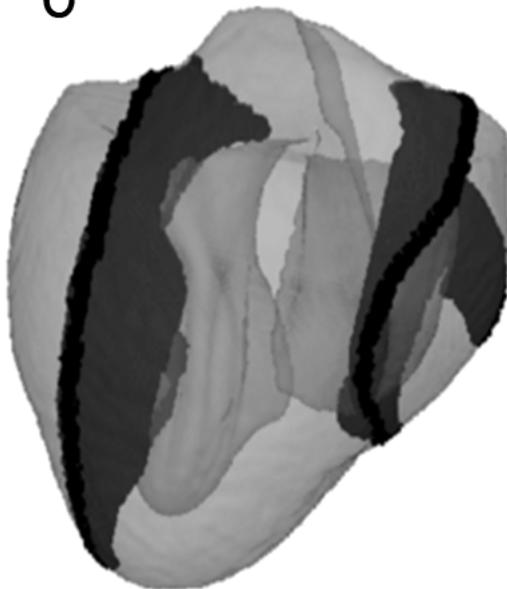


Сердце – объемная система со сложной пространственной организацией, в которой каждый элемент является или генератором колебаний или возбудимым элементом

а



б



в

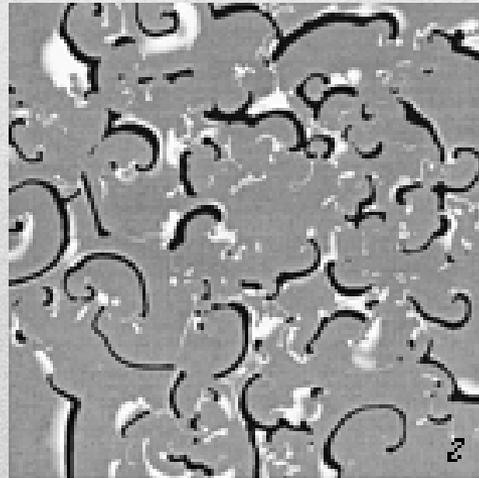
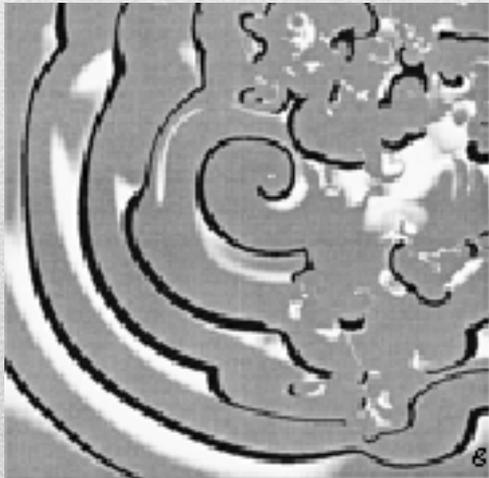
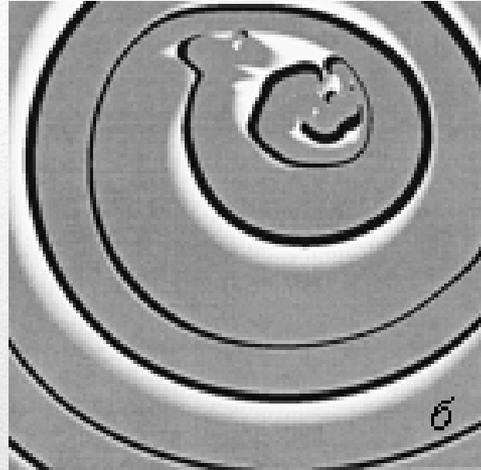
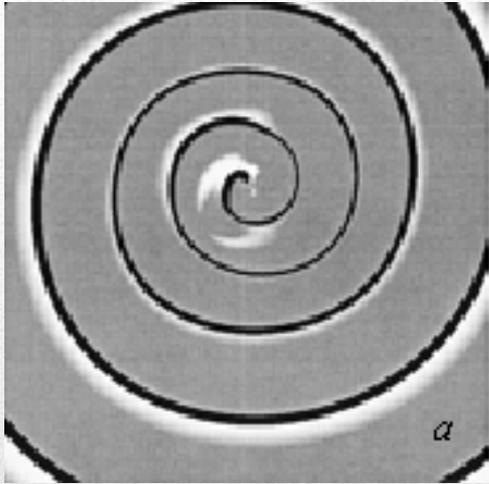


г

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

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

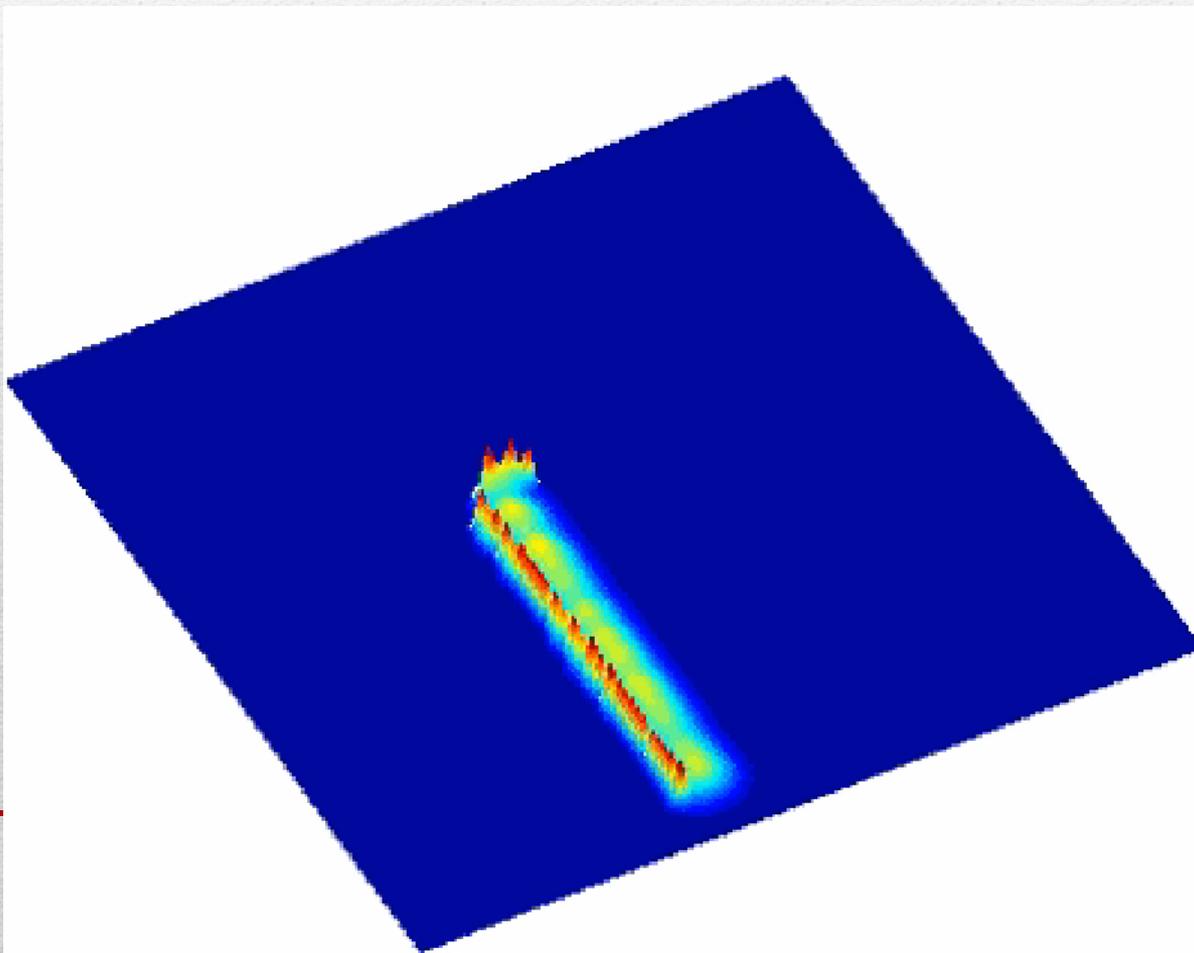
(Алиев, 1994).



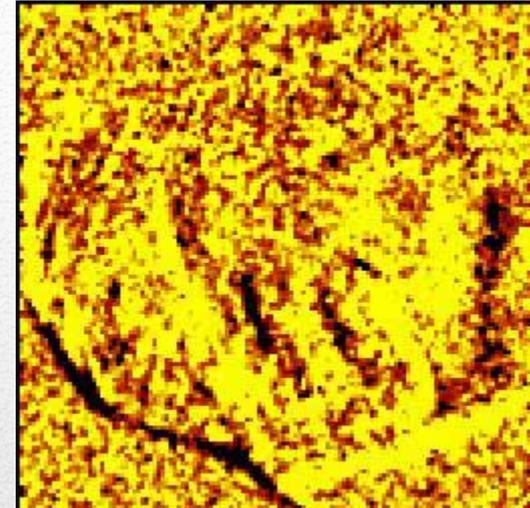
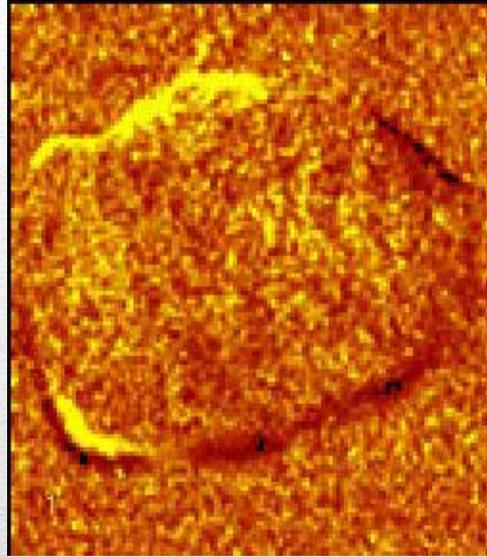
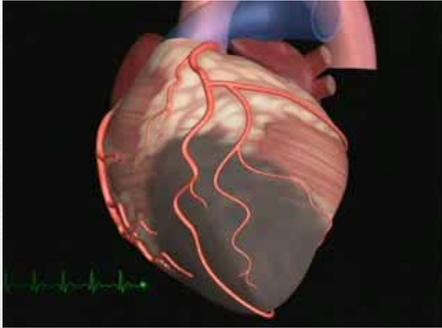
Владимир Кринский
Штефан Мюллер,
Владимир Зыков,
Владимир Ванаг,
Александр Лоскутов,
Панфилов,
Ефимов и др.

Эволюция спиральной волны

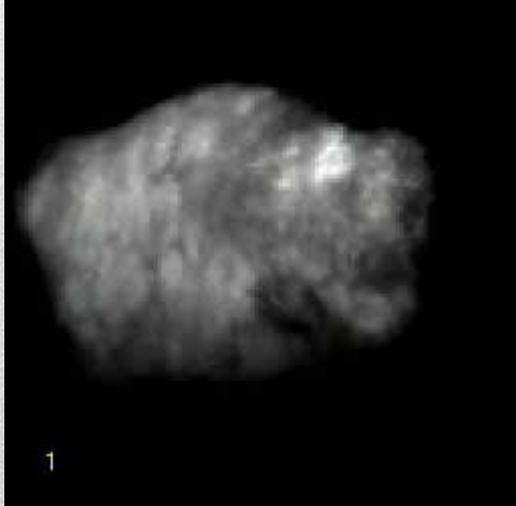
Разрыв фронта и возникновение спиральной волны



Эксперимент: оптическое картирование эпикарда

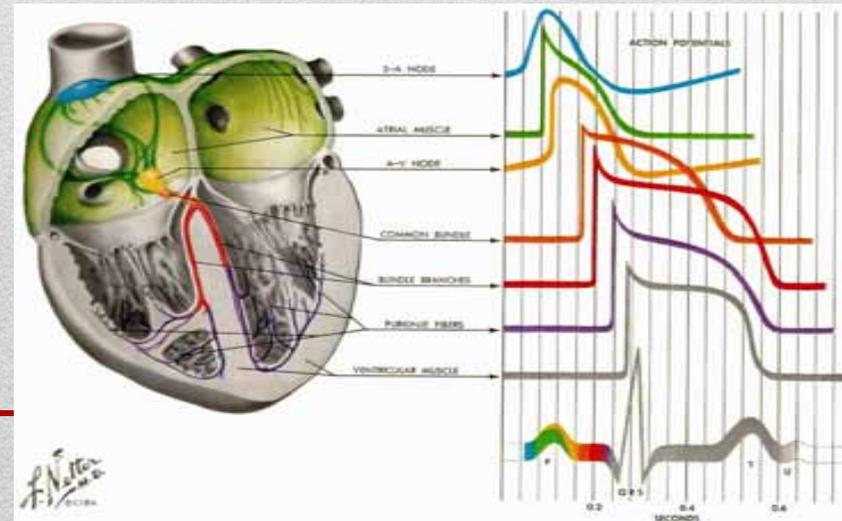


Cold arrhythmia

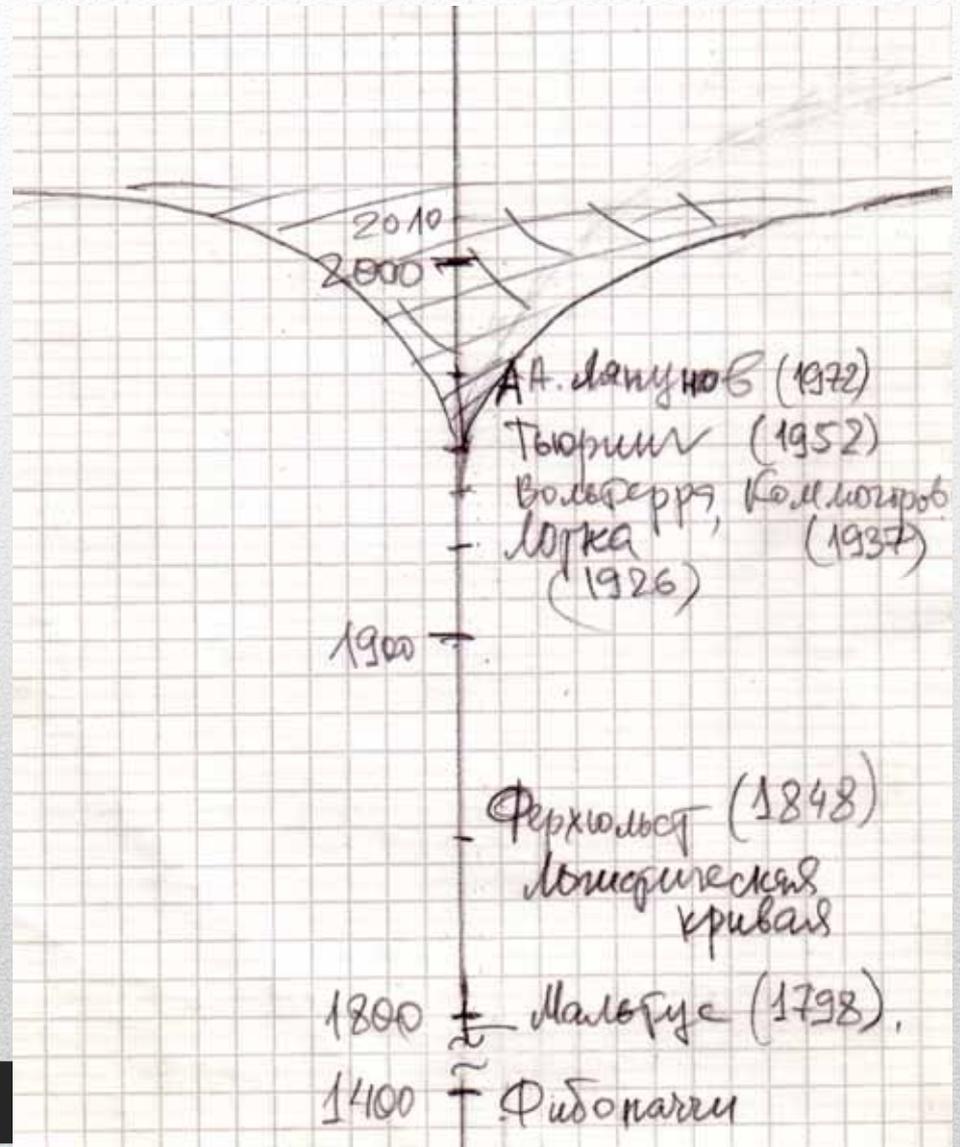


Electrical activity

Mechanical + electrical activity

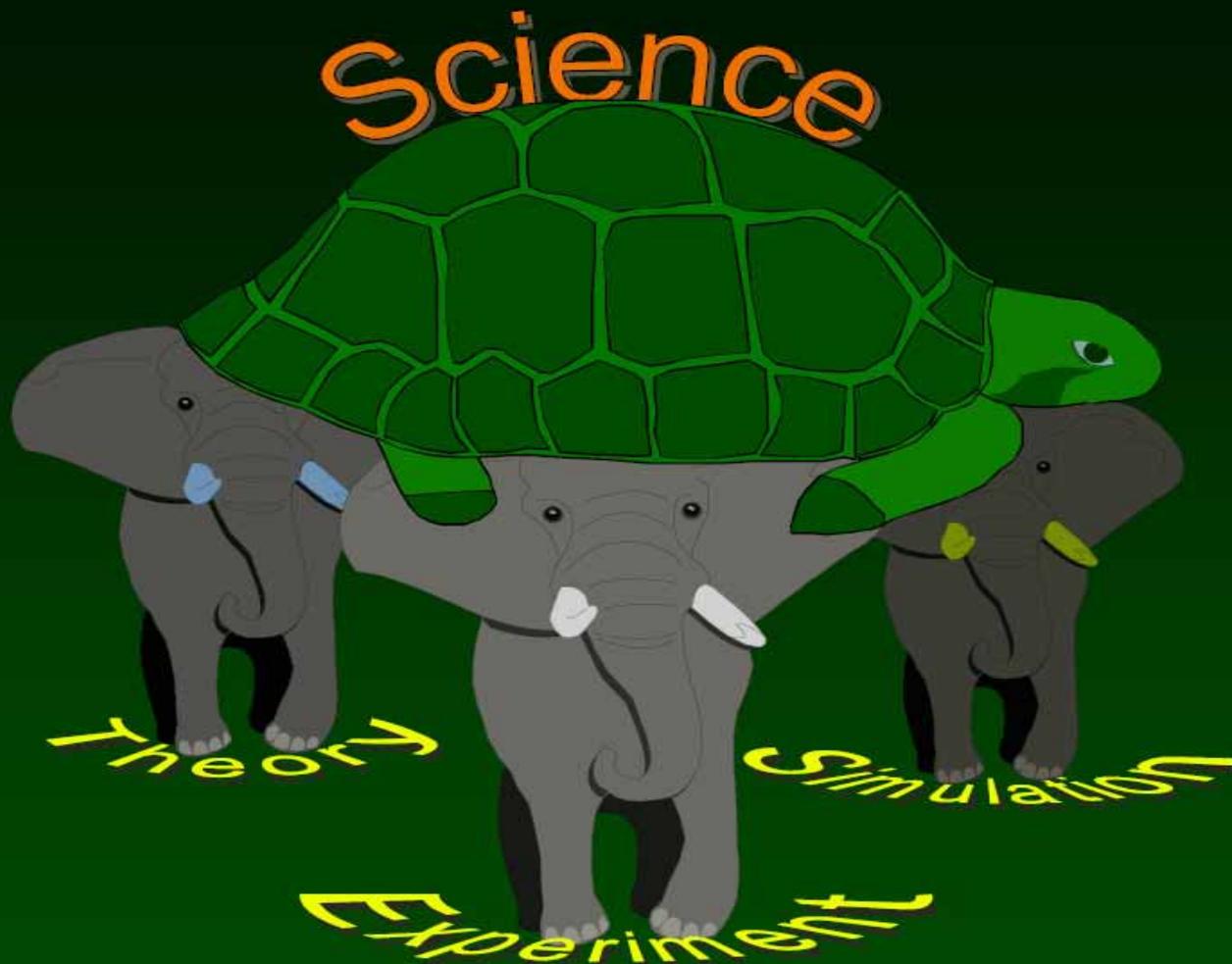


- Конец 20 – 21 век
- Компьютеры
- Сложные системы



Эксперимент Информацион- ные технологии

Три кита современной науки



21 век – Системная биология.

Изучение сложных систем регуляции

Классификация

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

- Статические модели основываются исключительно на стехиометрии 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. Большинство существующих модельных подходов - динамические.

Статические- 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

- 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>

Hybrid и Multi-scale modeling.

- 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

Мотивация исследований

Научный интерес

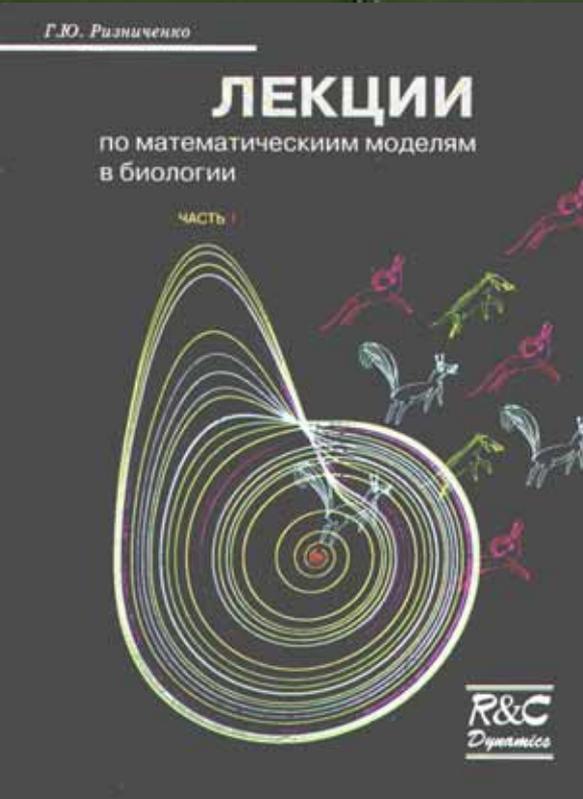
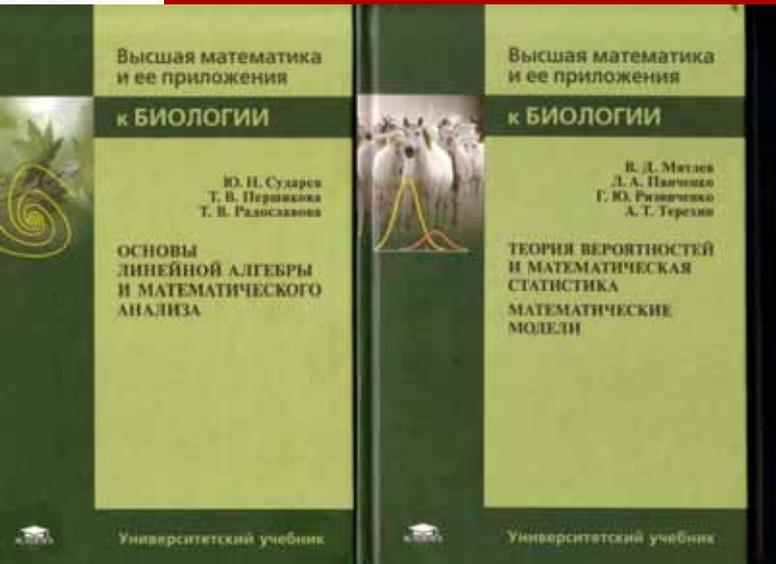
- До 2 половины 20 века
- Фибоначчи, Мальтус, Мендель –
- 2 половина 20 века:
- Качественные модели нелинейной динамики
- (В.Вольтерра, А.Н.Колмогоров, В.Мюррей, Д.С.Чернавский
- Принципиальные вопросы кибернетики
- (А.Тьюринг, Н.Винер, И.М.Гельфанд
- А.А.Ляпунов, И.А.Полетаев)
- Пространственно-временные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

Системная биология – Практическая польза

- Медицина
- Фармакология
- Биотехнология
- Информационные технологии
- Суперкомпьютеры

Мотивация исследований

Учебники



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

- 1. 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.professorjournal.ru/lectures>

Вопросы к лекции 1
