

# **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(495)9390289; E-mail: [riznich@biophys.msu.ru](mailto:riznich@biophys.msu.ru)

- Материалы на сайте [www.biophys.msu.ru](http://www.biophys.msu.ru)

<http://mathbio.professorjournal.ru/lectures>

- Вторник 10.55-12.30
- Среда 9.00-10.30,
- Семинары раз в неделю
- Форма отчетности - экзамен

## **Лекции и семинары по курсу**



Измир, Турция  
снимок с орбиты

# Жизнь во Вселенной

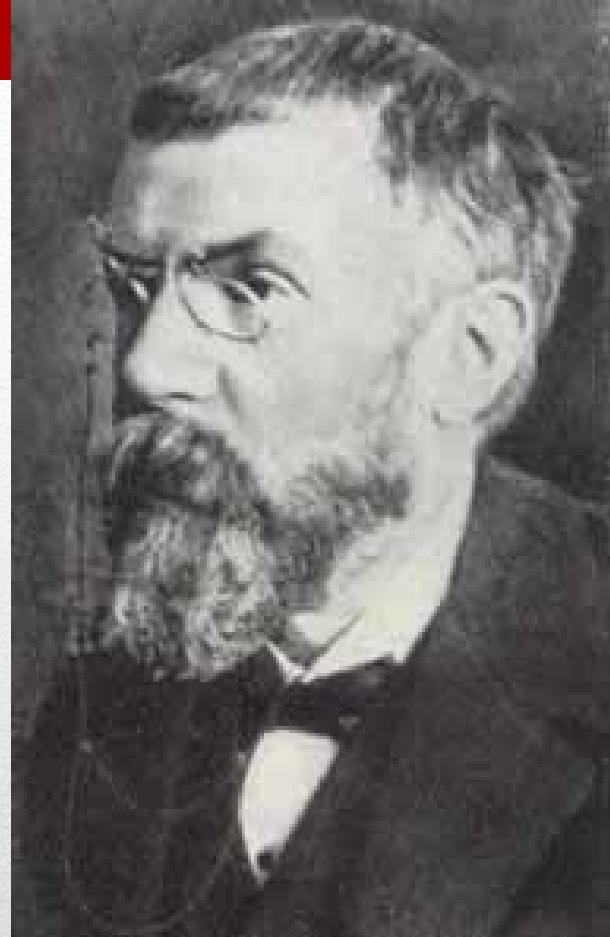
---

Карл Саган  
Наука в поисках Бога

На октябрь 2012 года известно  
843 экзопланеты в  
665 планетных системах  
(в том числе  
126 мульти-планетных)



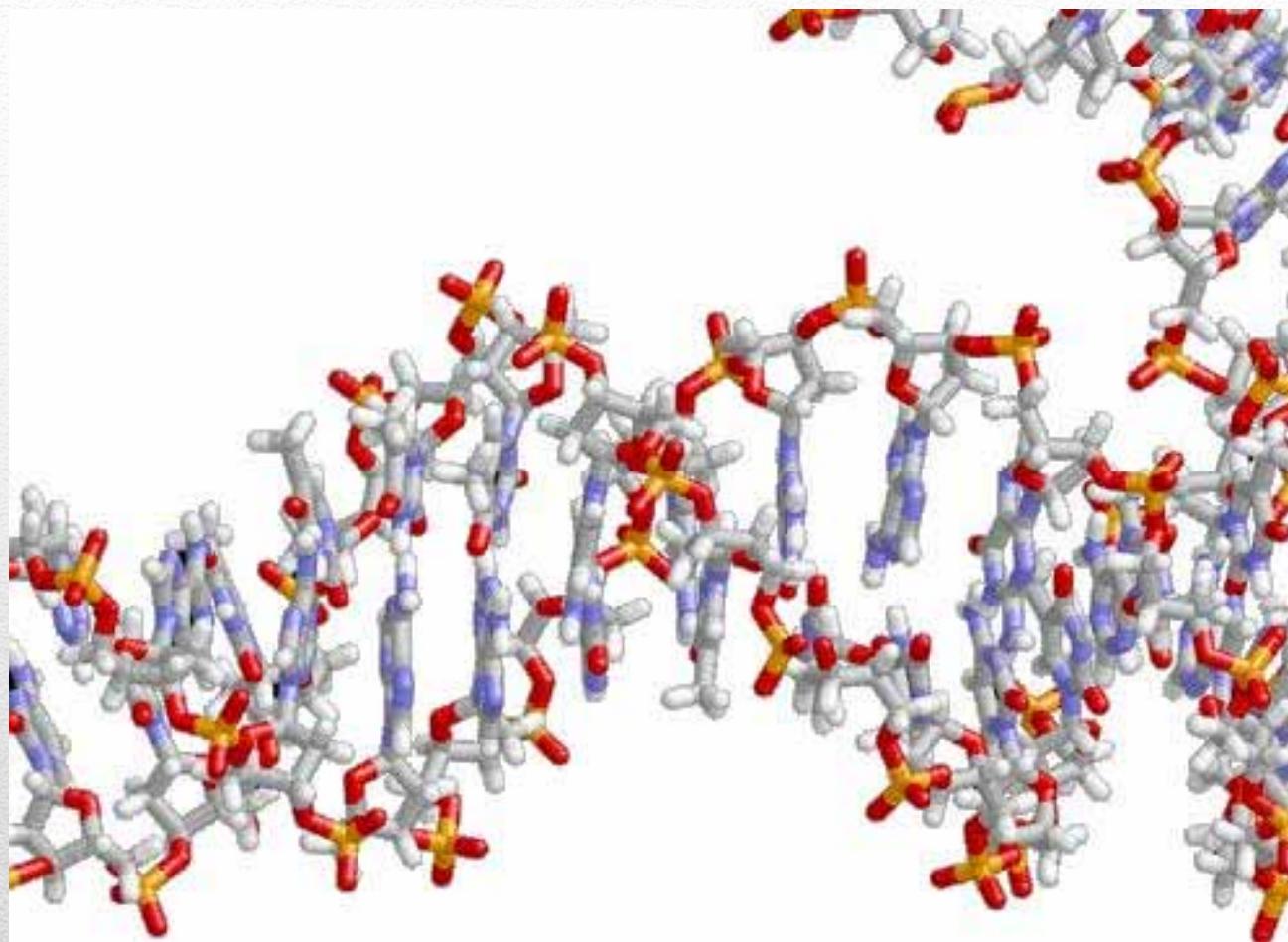
- Математика – это искусство называть разные вещи одним и тем же именем
- Без языка математики большая часть глубоких взаимосвязей между вещами навсегда осталась бы неизвестной



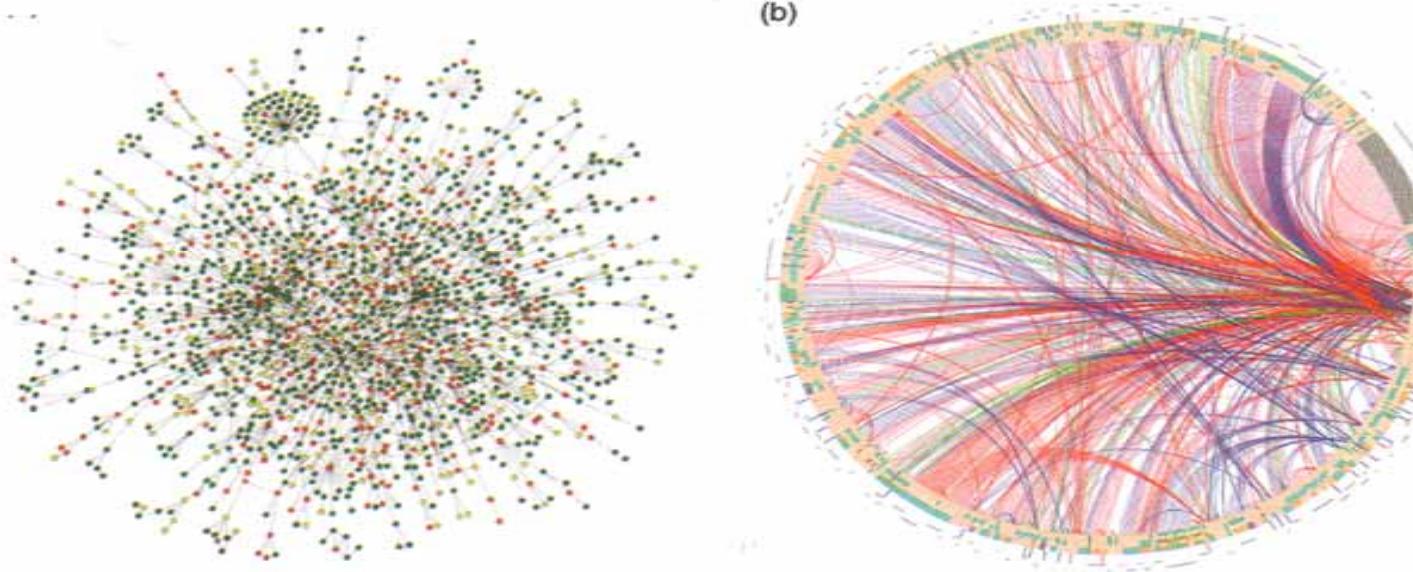
# Анри Пуанкаре

---

(1854-1912)



**Равновесная конформация фрагмента ДНК в растворе.**

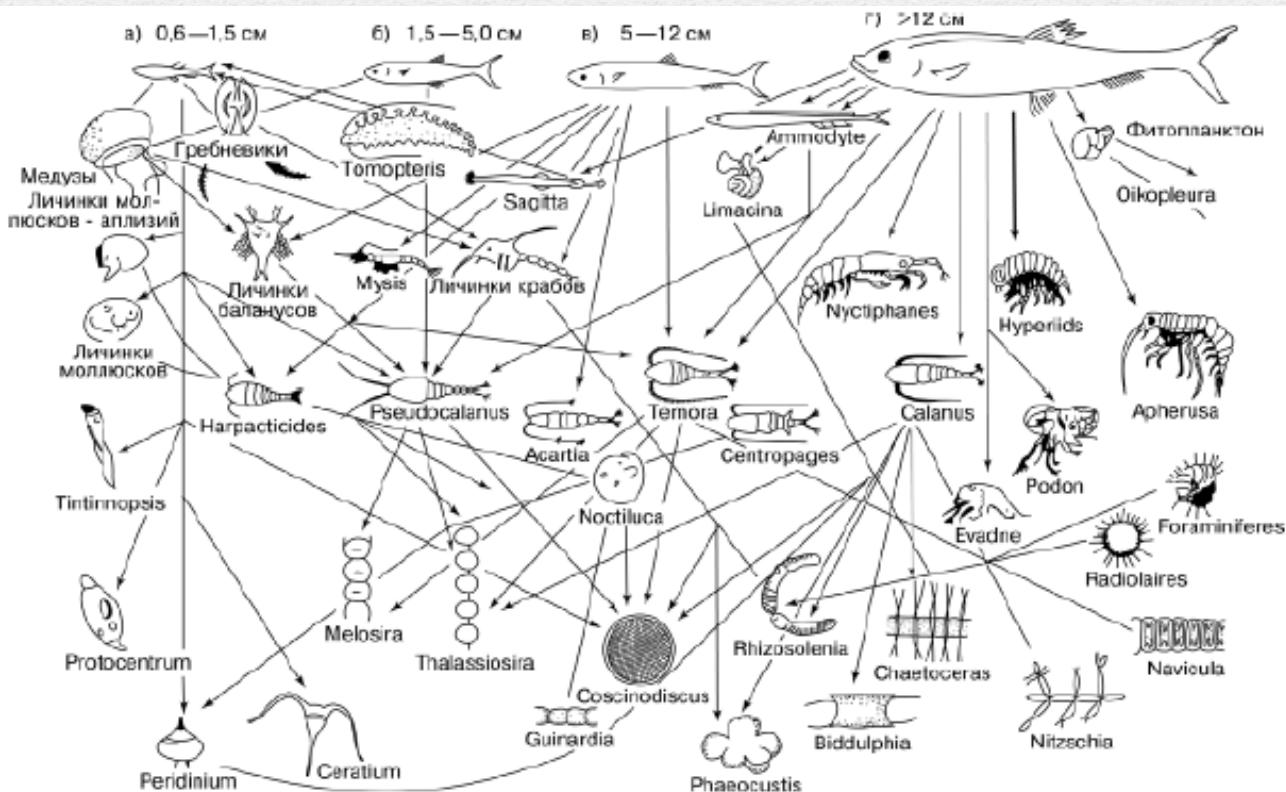


**Figure 8.1** Biological networks. (a) Network of protein–protein interactions in yeast. From Jeong et al. [4]. (b) Regulatory interactions between *E. coli* genes. Genes shown as colored segments associated with the structural description of the gene's main function.

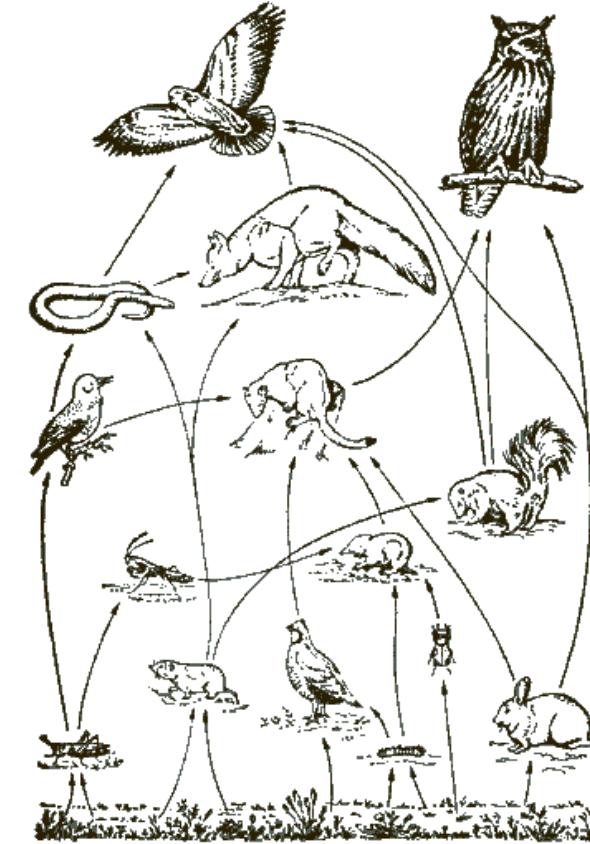
Curve colors express the nature of relation (red: inhibition, blue: activation, green: dual regulation), and the traces around the circle indicate autoregulation. Courtesy of S. Ortiz, L. Rico, and A. Valencia.

# Биологические регуляторные сети. А-дрожжи, В – *E coli*

# Трофические сети



Трофические связи в морском сообществе



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

Основы экологии. 1979



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

# Примеры моделей

*Манипуляции  
в пространстве  
и во времени*

Как понять выражение

«Художник и его модель?»



# Модели генетики -

## Популяция дрозофиллы



---

Каждая наука имеет свои модели

**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»*

$$a = \pi r^2$$

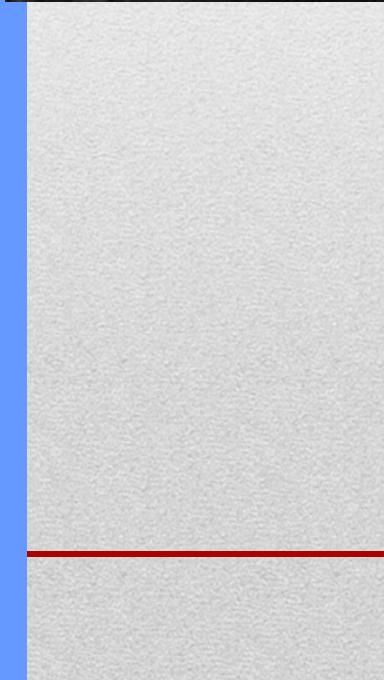
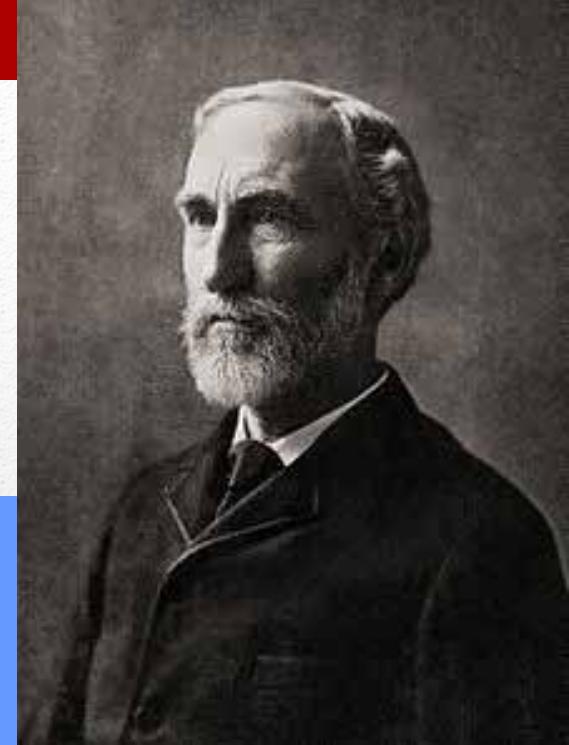
Галилей Пуанкаре Маркс

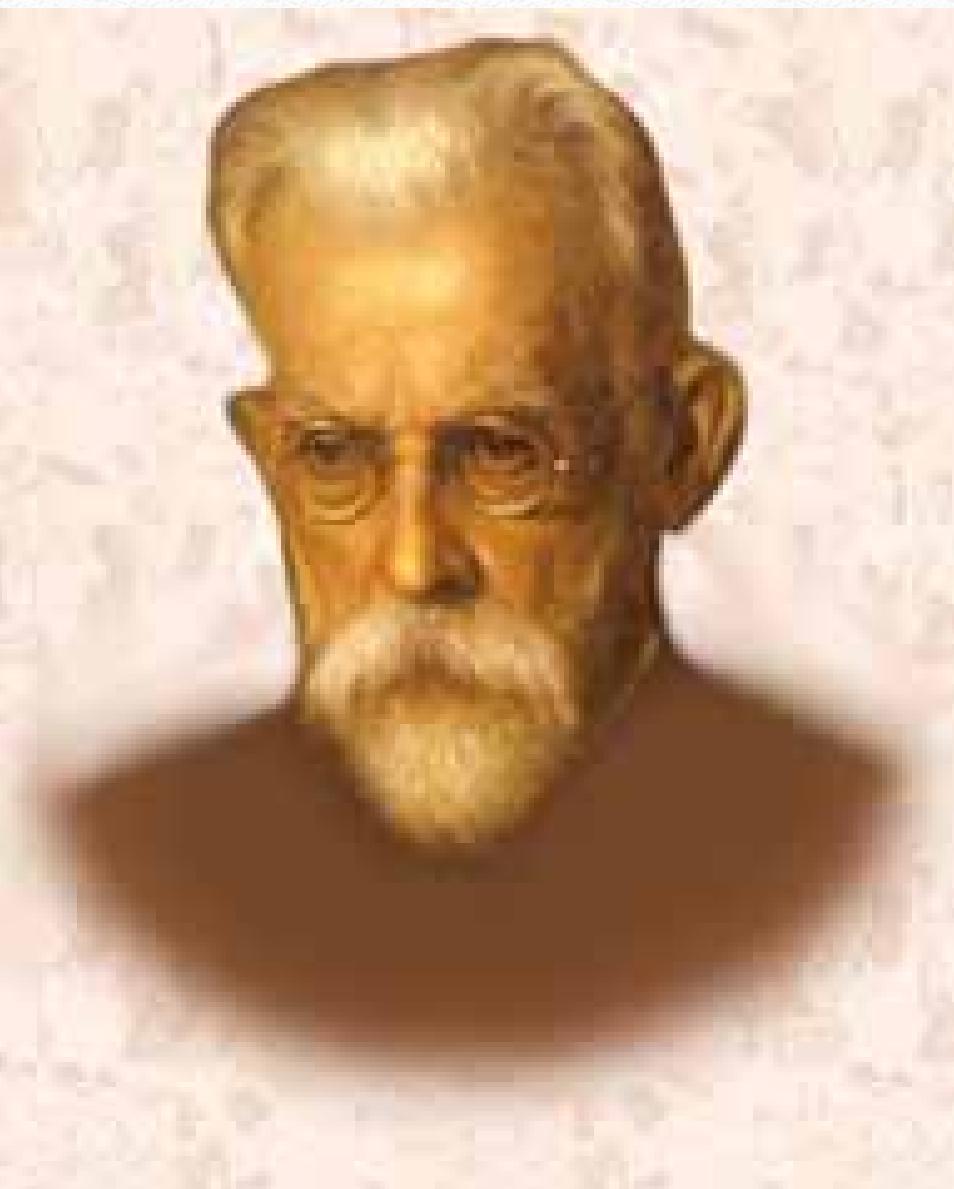
**Д. У. Гиббс** 1839 – 1903

**«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





# **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 биологии

Молекулярное  
моделирование

**2-я половина 20 века.**  
Качественные (базовые)  
нелинейные модели  
Молекулярное  
моделирование  
(Карплюс, 1971)

Ось Времени

**21 век – модели сложных систем**

2000

Молчанов.  
Школы – с  
1973 г.

Ляпунов, 1972

Тьюринг, 1952

Вольтерра, Лотка , 1926

Ферхюльст, 1848, логистическая кривая

1800

Мальтус, 1798

Фибоначчи, 13 век

- До половины 20 века – отдельные модели-аналогии:
  - 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

# Модели в биологии

---

# Классификация моделей

- Регрессионные – описывается «форма» зависимости
  - Механизменные»
  - В модель заложены гипотезы о «механизмах» взаимодействия элементов
1. Качественные  
Базовые  
Концептуальные
  2. Имитационные

- 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

---

**Типы моделей**

Сходные  
уравнения  
описывают  
процессы  
разной  
природы -  
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

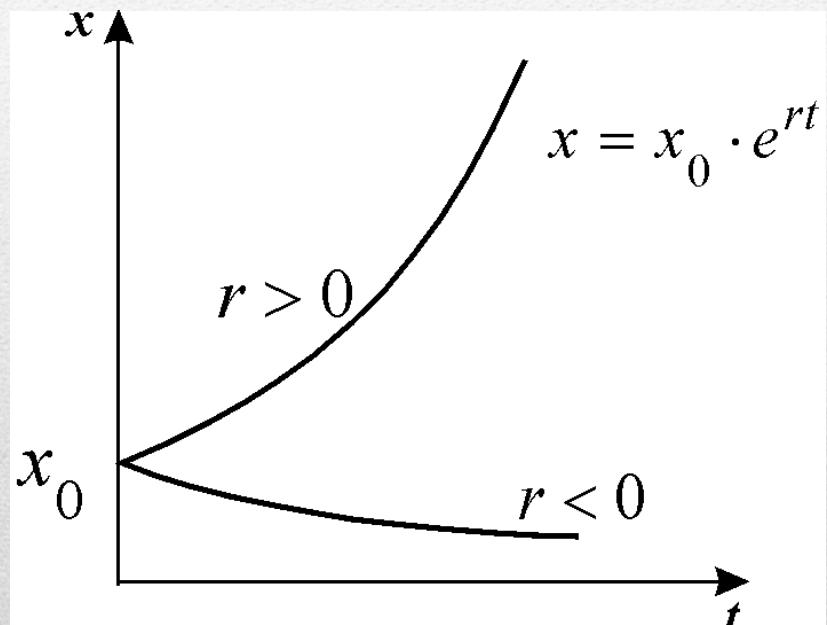
**В последней трети 20 века  
развился комплекс наук -  
синергетика**

# Линейный мир

Линейная функция       $x=a t$

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

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



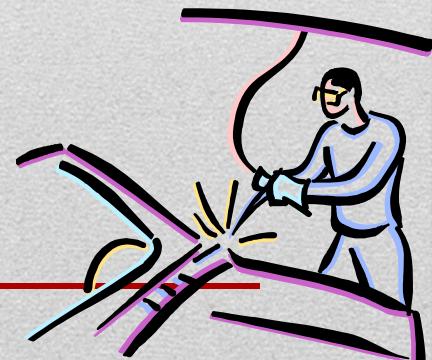


# ЛИНЕЙНАЯ НАУКА

- На основе линейной науки разработаны основы областей:
- МЕХАНИКА
- СТРОИТЕЛЬСТВО
- БАЛЛИСТИКА
- ЭЛЕКТРОТЕХНИКА
- КОСМИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА



Но не биология !!



# **ЛИНЕЙНОЕ СОЗНАНИЕ ДЕТЕРМИНИЗМ**



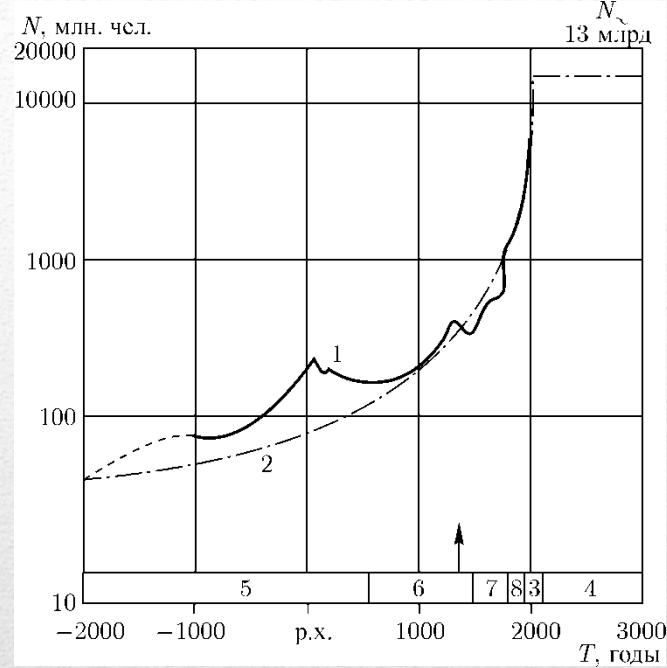
**Следствие однозначно определяется  
причиной**

**Существует единственно правильное  
решение**

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

---

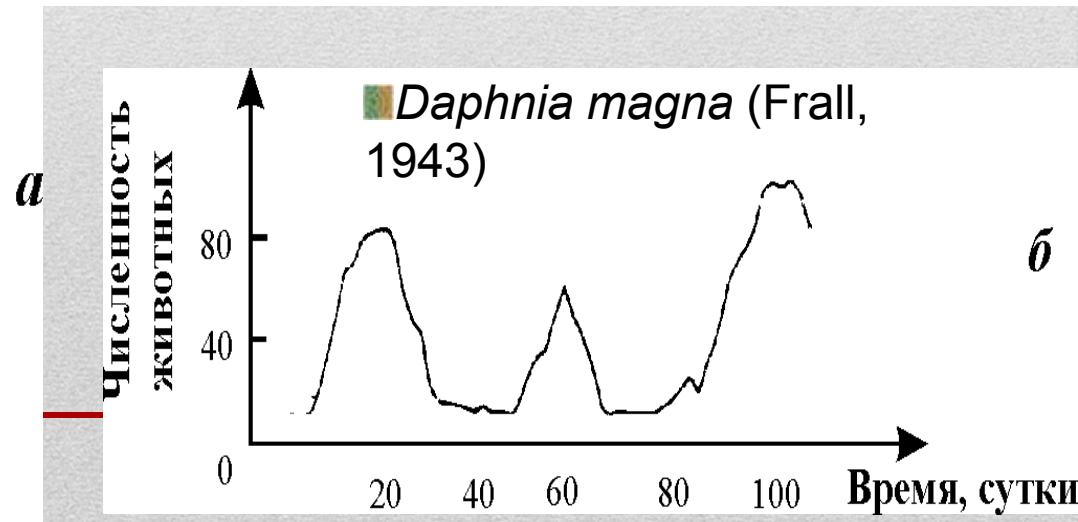
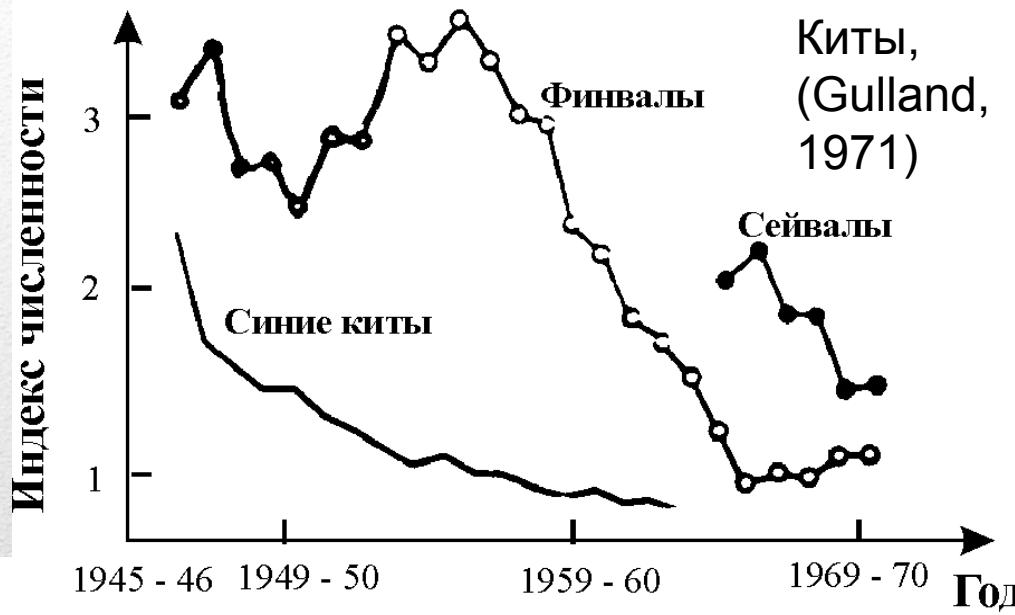
## Рост человечества. Капица. 2004



Поголовье овец, тыс.



# 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 структуры
- Фрактальность

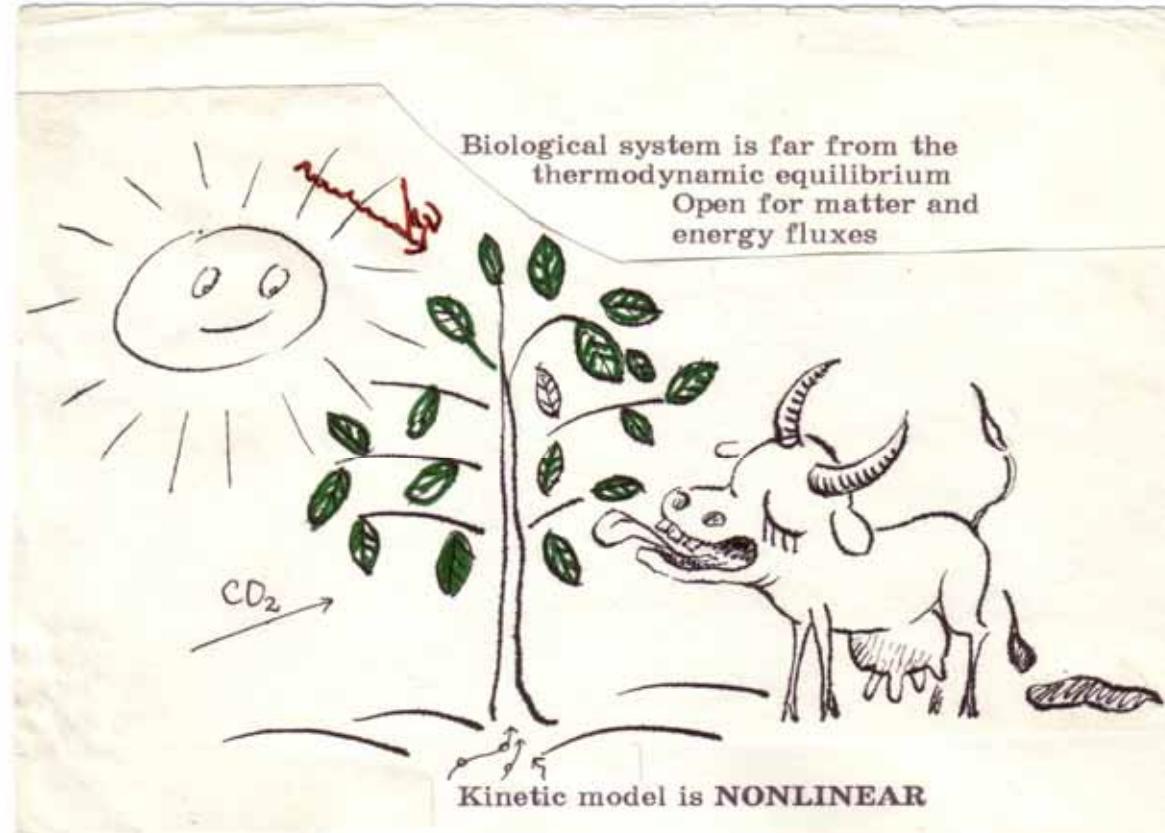
# **20 век – переход из «линейного мира» в «нелинейный мир»**

---

20 век – 2 половина  
Качественные  
модели

## ТОЛЬКО В НЕЛИНЕЙНЫХ СИСТЕМАХ БЫВАЮТ

Базовые  
модели  
биологических  
систем -  
нелинейные



*Only in NONLINEAR SYSTEM*

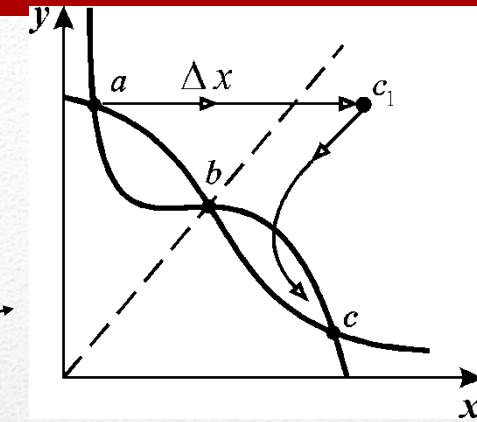
SELFORGANIZATION IN TIME:

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

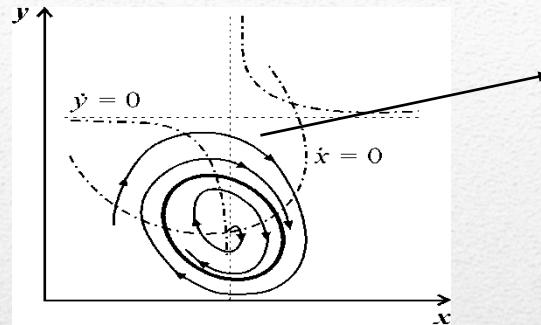
SELFORGANIZATION IN SPACE

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

- Мультистационарность

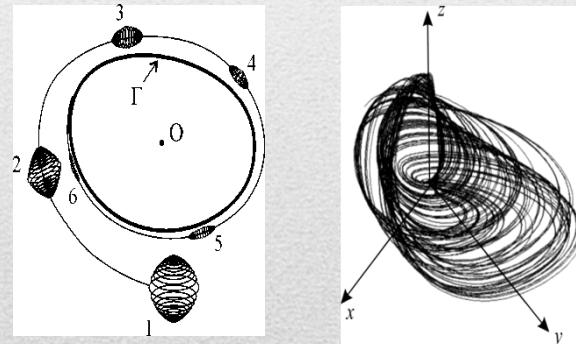


- Колебания

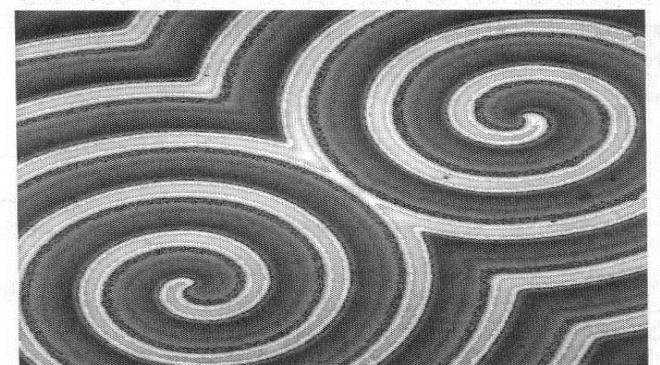


- Хаос

- Пространственно  
-временные структуры.
- Автоволновые  
процессы



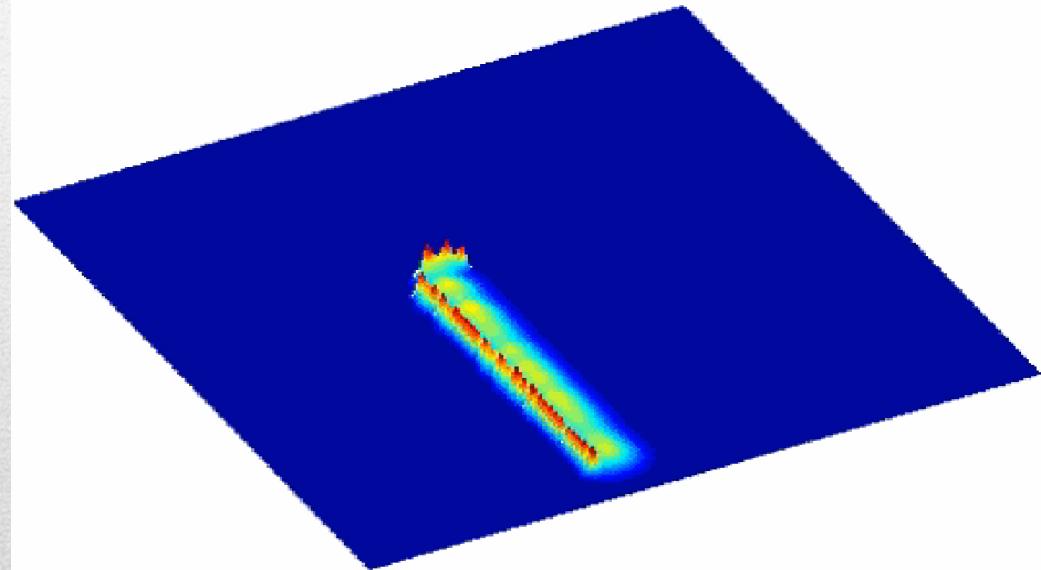
# Основные свойства нелинейных систем



# Диссипативные структуры

Автоволны

Пространственно-  
временная динамика

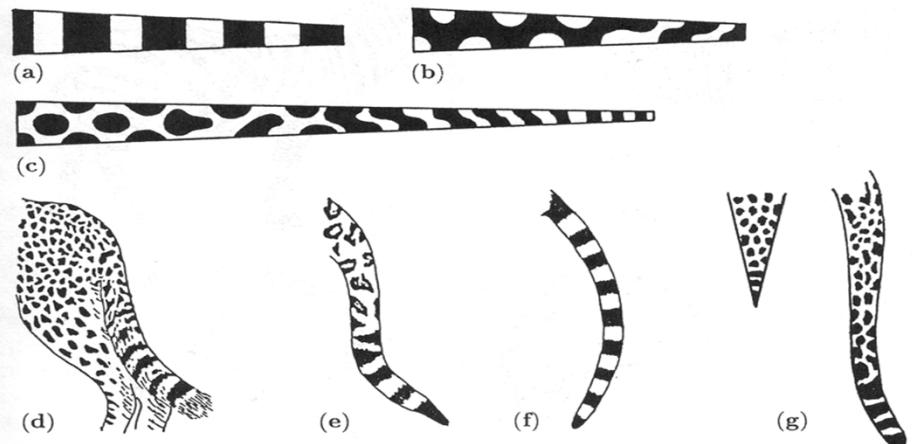
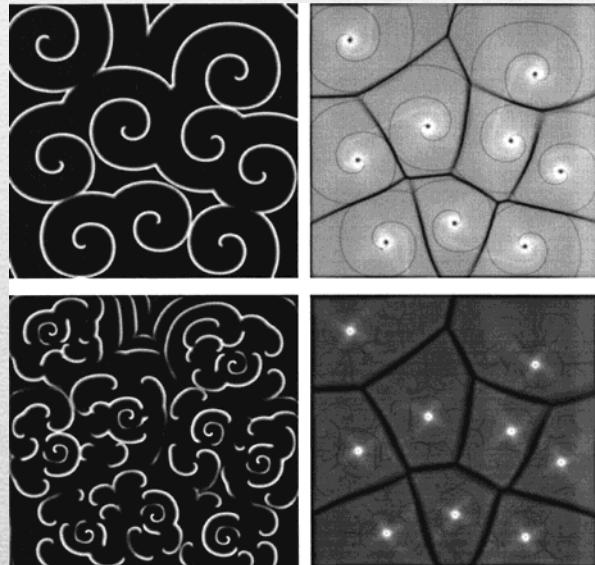


Разрыв фронта и  
возникновение  
спиральной волны

Раскраска шкур животных  
J. Murray

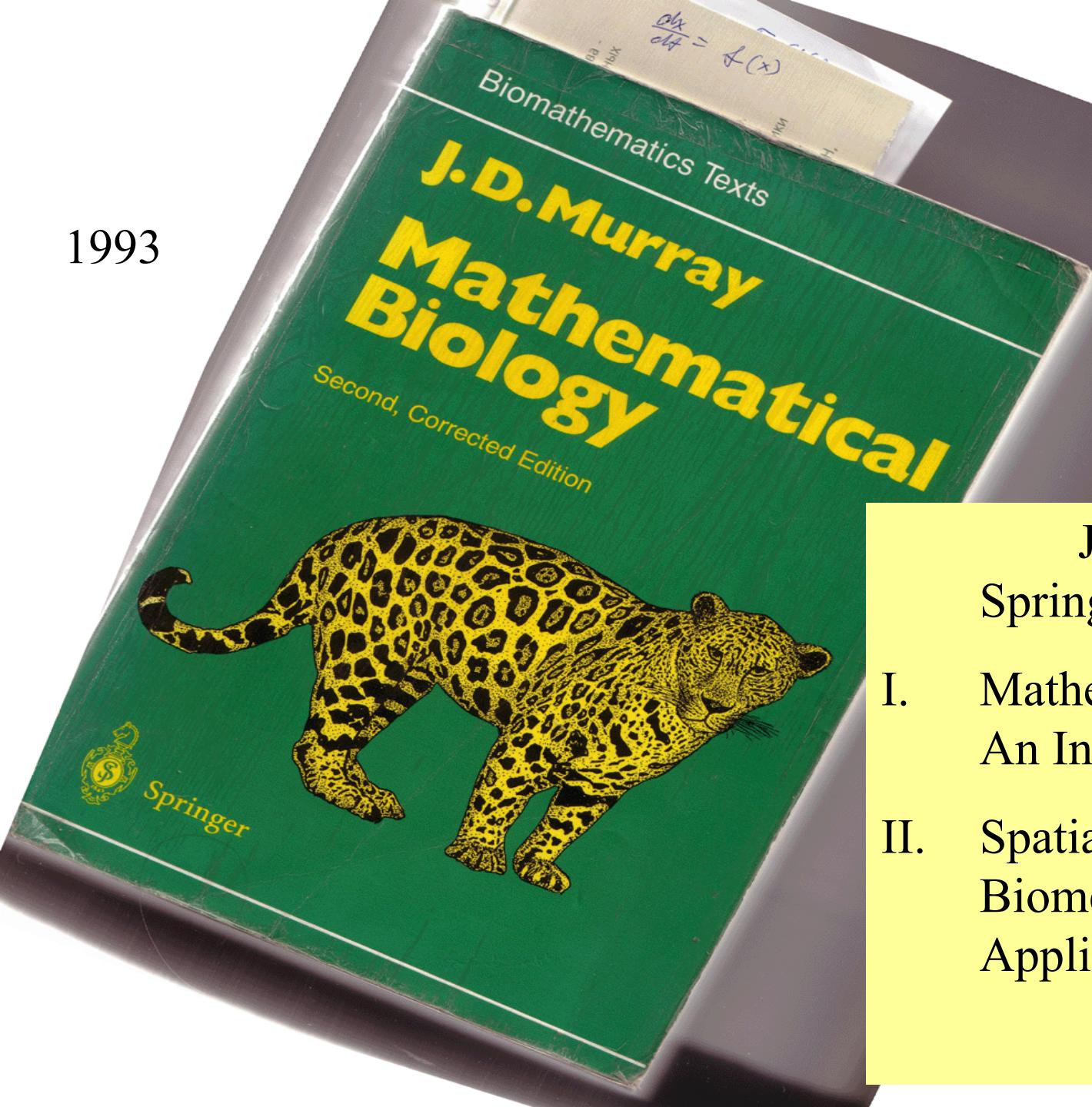
Форма раковин  
Mainhardt

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



Пространственно-  
временное поведение

1993



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

# Распространение волн возбуждения

---

# $\chi \alpha \sigma$

---

# CHAOS

Weather

Э.Лоренц

Chemical  
Kinetics



BZ-reaction

Белоусов и  
Жаботинский

Heart rythm



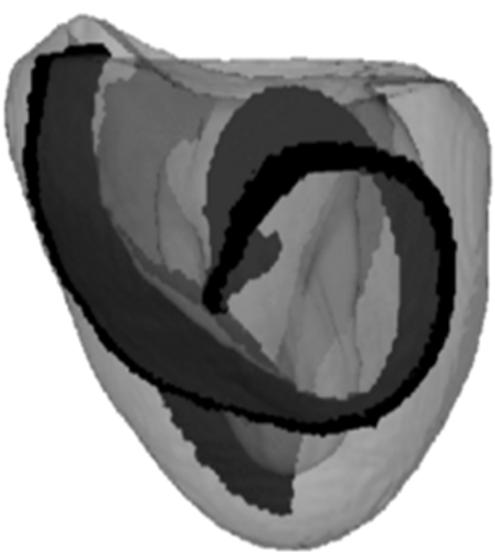


# Моделирование процессов возбуждения в сердце

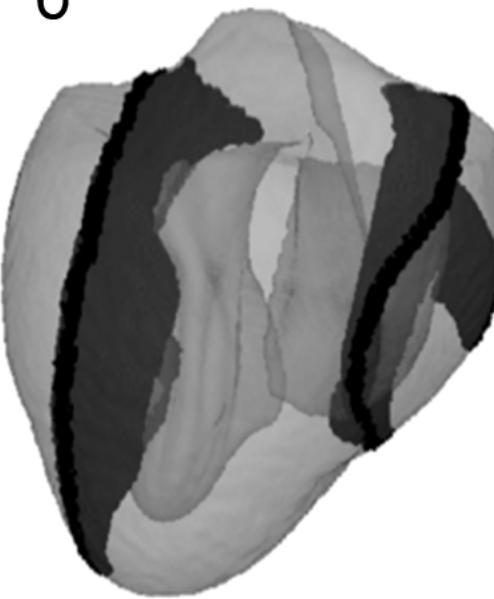


Сердце – объемная система со сложной пространственной организацией, в которой каждый элемент является или генератором колебаний или возбудимым элементом

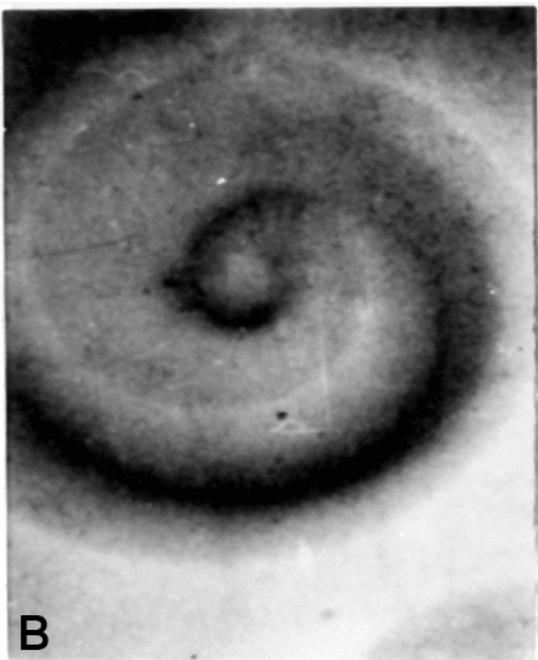
а



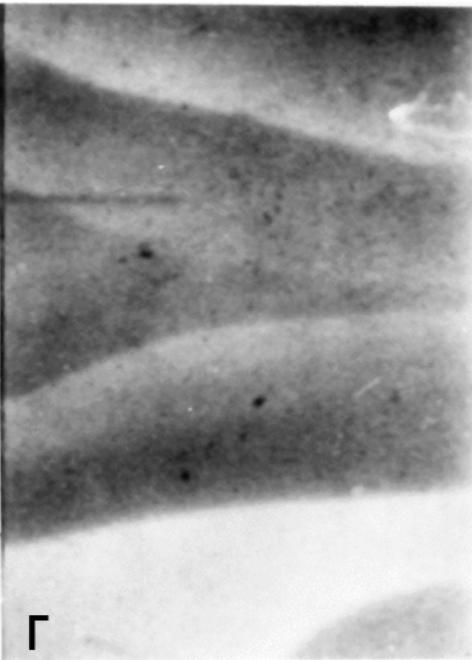
б



в



г

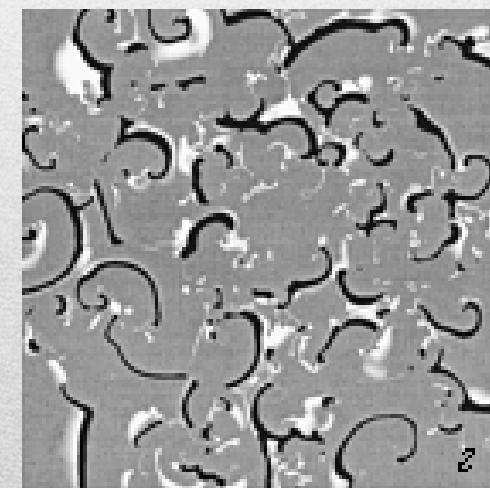
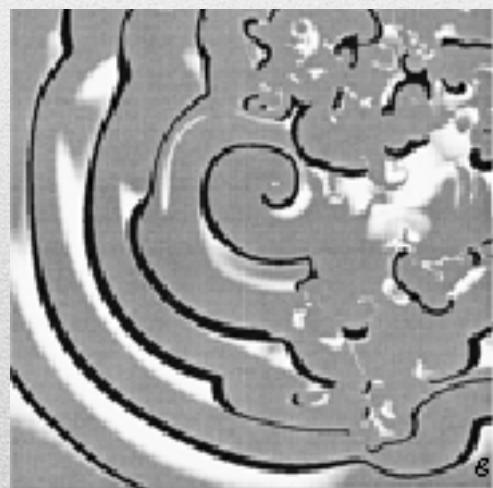
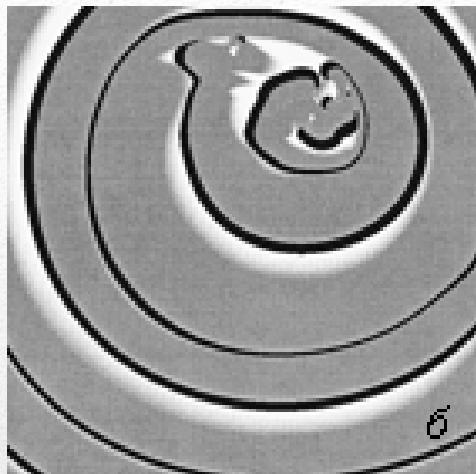
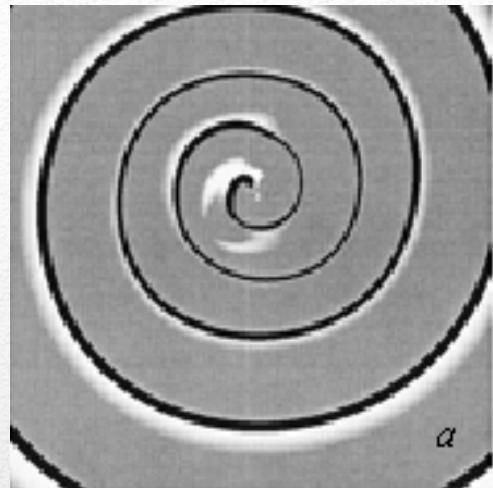


**Трехмерный  
вращающийся  
вихрь (реентри) в  
желудочках  
собаки (а, б),  
модель  
(Aliev and Panfilov  
1996)**

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

---

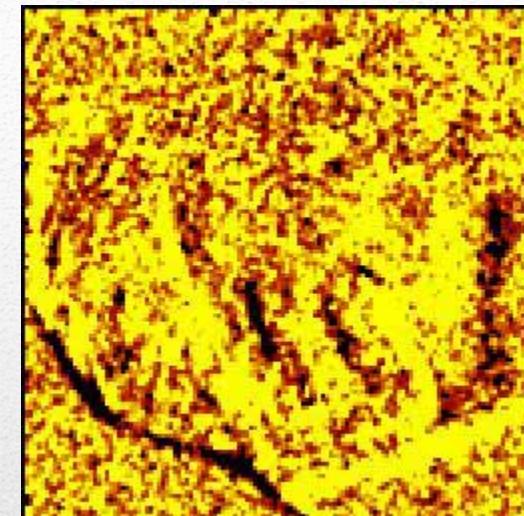
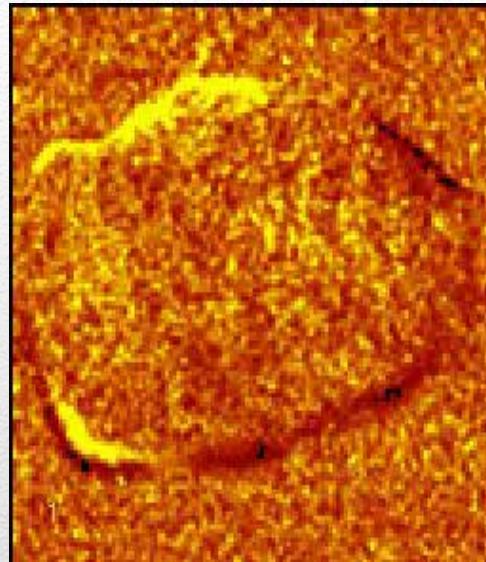
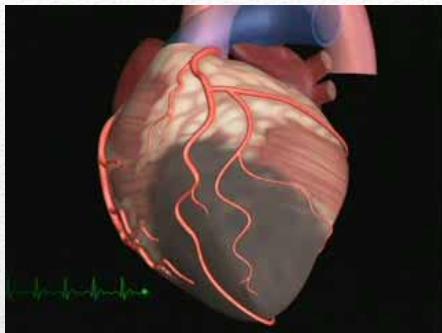
**(Алиев, 1994).**



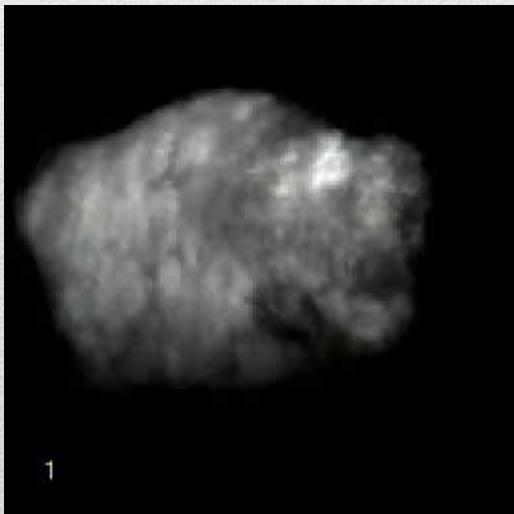
Владимир Кринский  
Штефан Мюллер,  
Владимир Зыков,  
Владимир Ванаг,  
Александр Лоскутов,  
Панфилов,  
Ефимов и др.

# Эволюция спиральной волны

# Эксперимент: оптическое картирование эпикарда

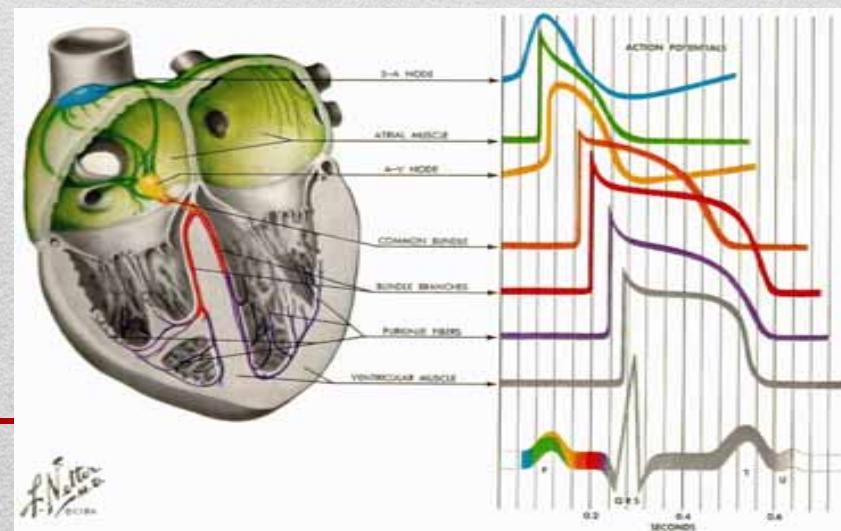


*Cold arrhythmia*

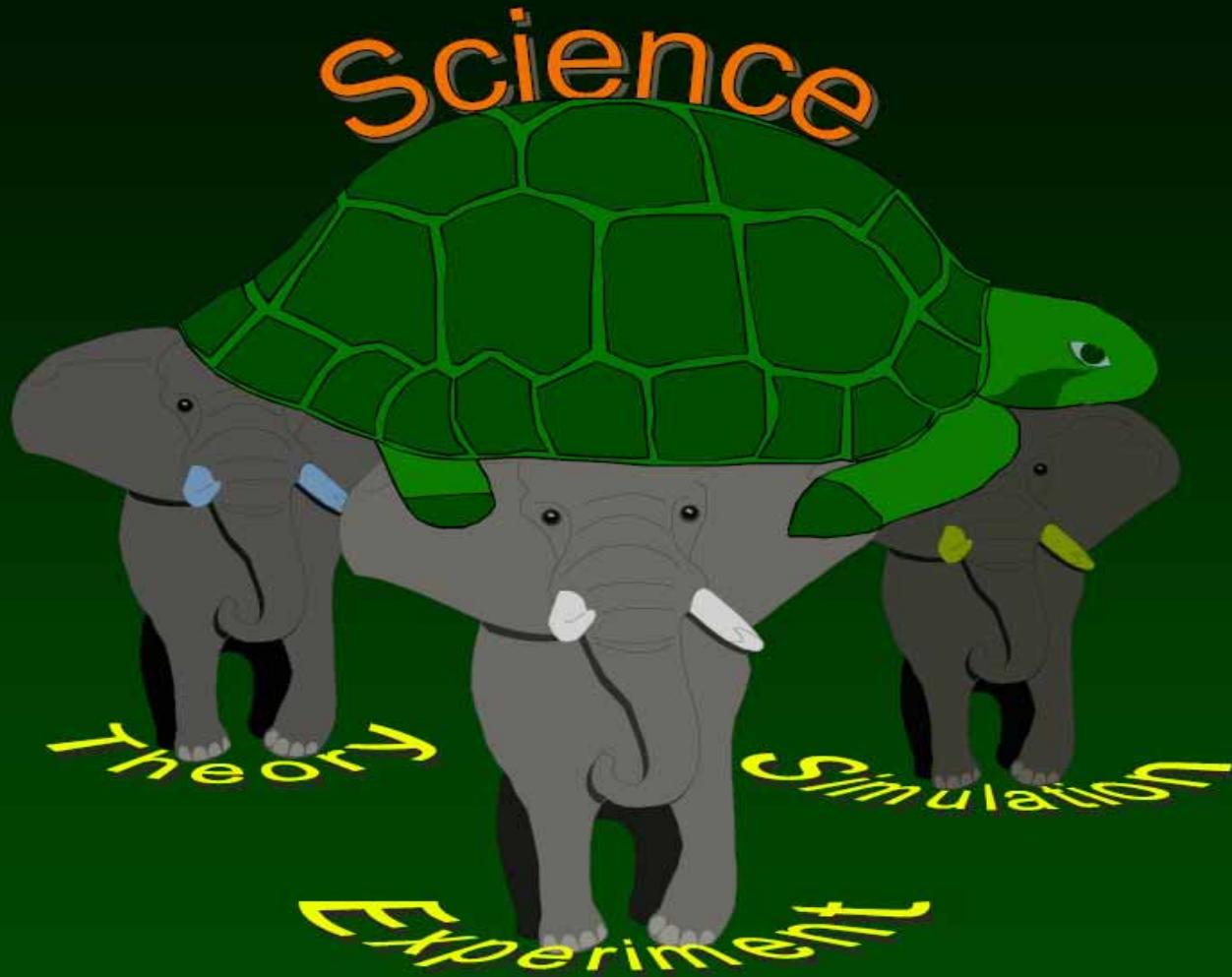


*Electrical  
activity*

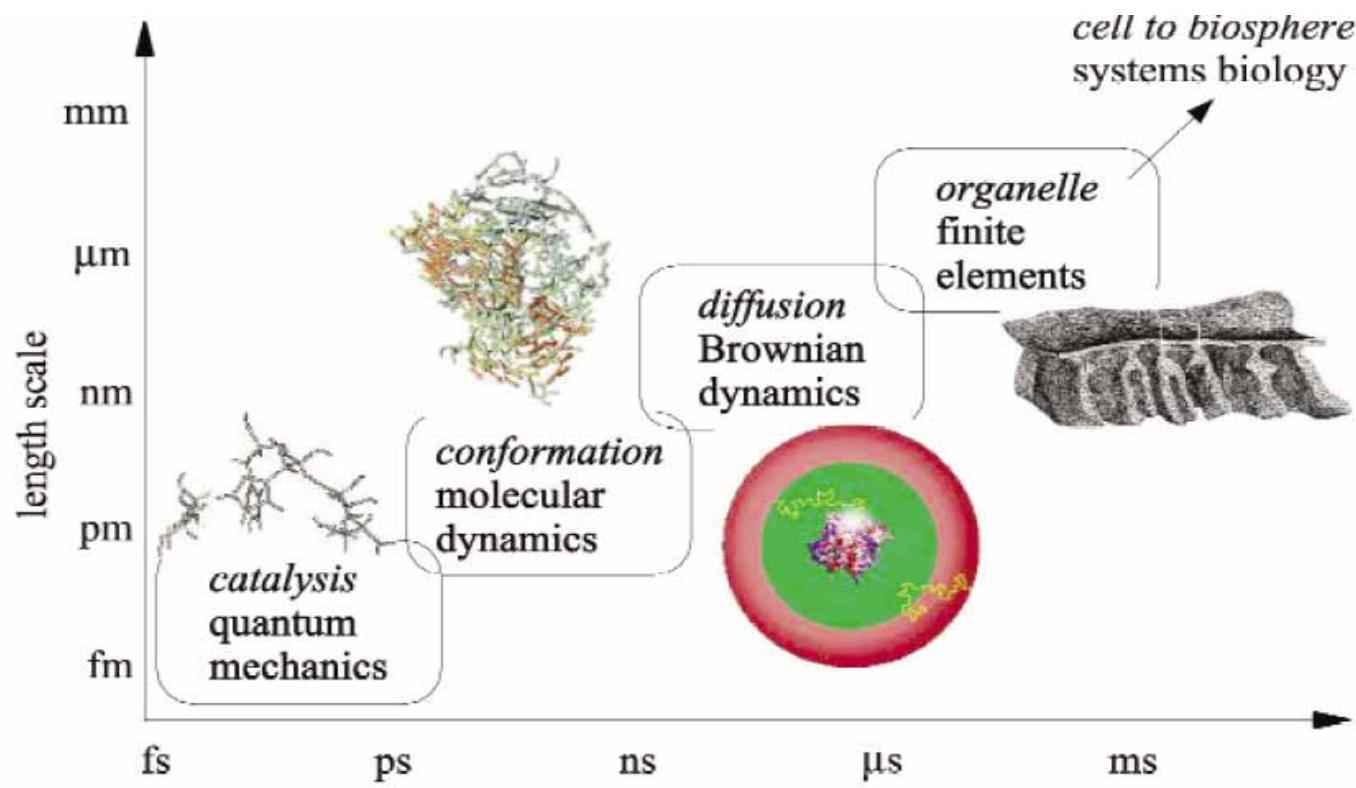
Mechanical +  
*electrical activity*

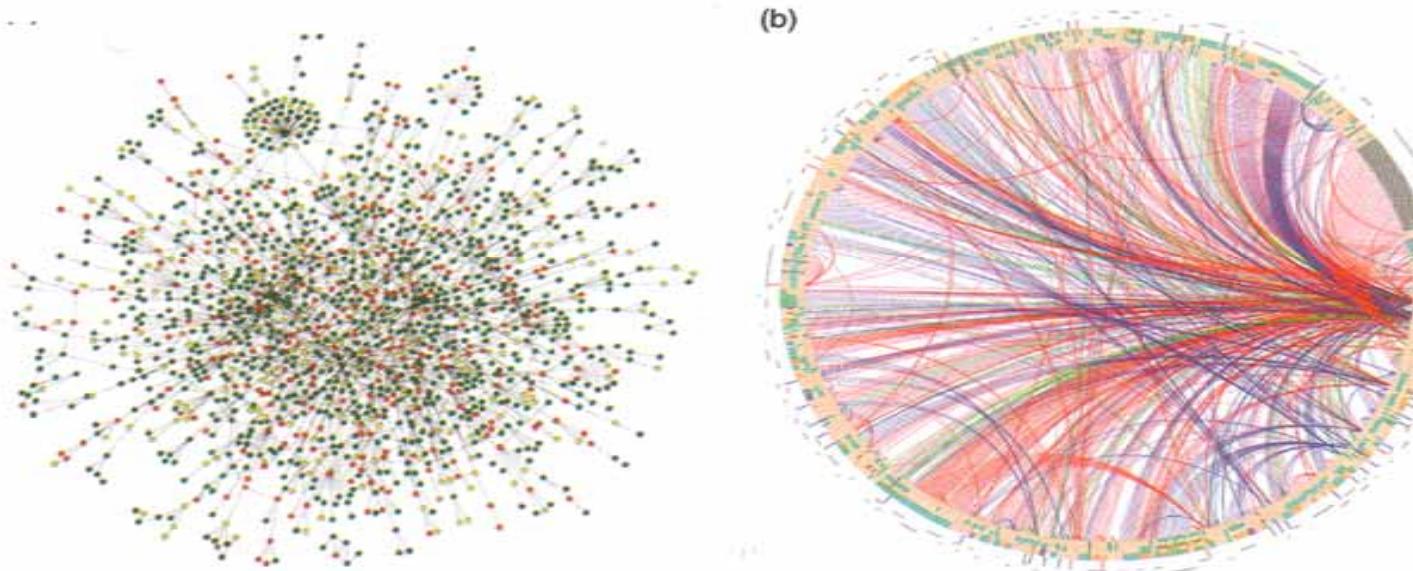


# Три кита современной науки



# Иерархия размеров и времен





**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*

# 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 организаций.

- Статические модели основываются исключительно на стехометрии взаимодействия компонентов системы (часто представляются в виде графа) и не несут кинетической информации. Наиболее популярный метод генерации статических моделей - **Network reconstruction**,
- or **Network inference from multi-omics data**. Для анализа таких моделей могут применяться разные статистические и логические методы. К анализу статических моделей также применим **Flux balance analysis (FBA)**.
- Динамические модели учитывают временной компонент и следовательно могут описывать кинетику. Большинство существующих модельных подходов - динамические.

## 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.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 Ньютона, Чарльз Дарвина, Михаила Ломоносова, Альберта Эйнштейна, Грегора Менделя 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

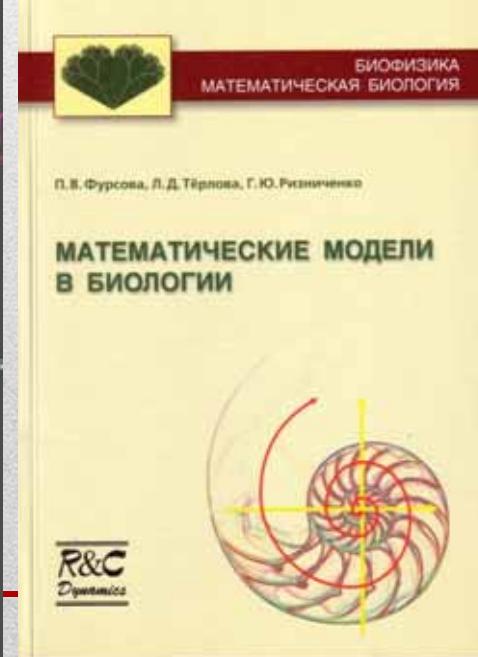
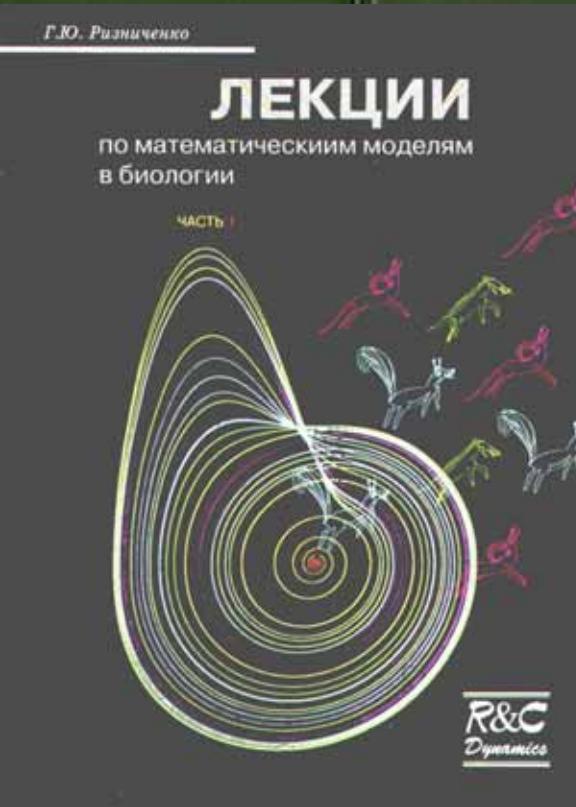
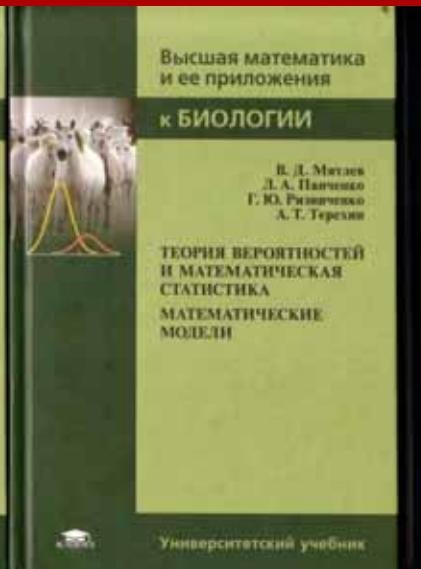
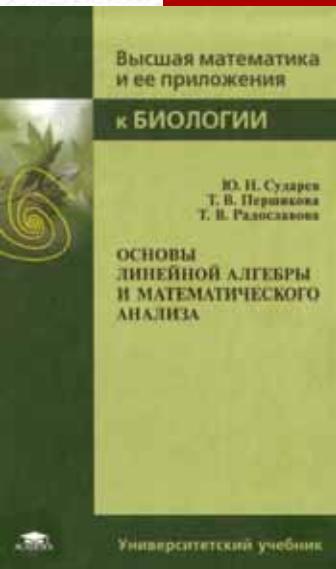
## Системная биология – Практическая польза

- 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 производных 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

• <http://media.biophys.msu.ru>

- 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.professorjournal.ru/lectures>

# Вопросы к лекции 1

---