

# \* Биоинформатика и Математическое моделирование

## От экспоненты Мальтуса к Systems biology

Проф. Галина Юрьевна Ризниченко

Зав. сектором информатики и биофизики сложных систем

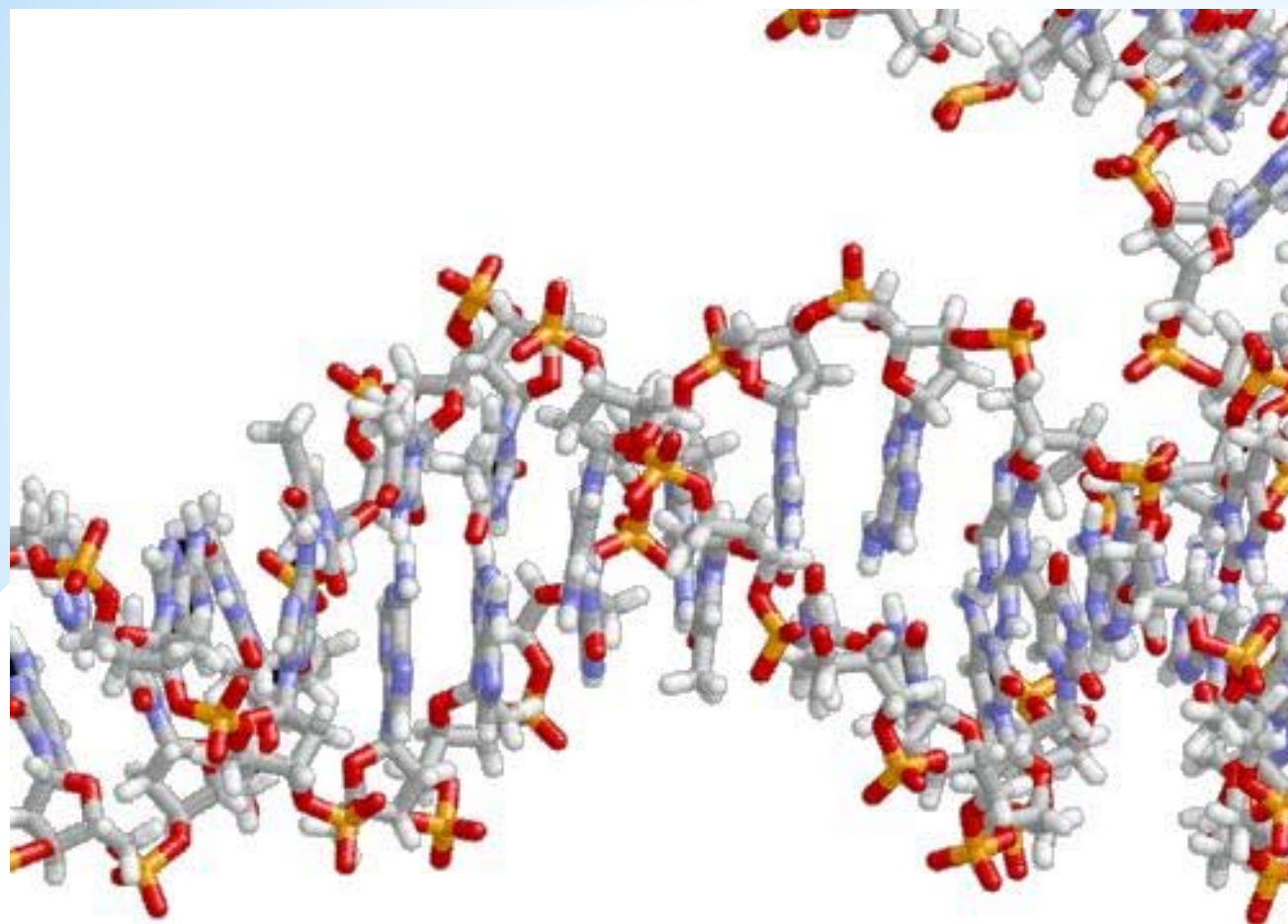
Кафедра биофизики Биологического ф-та Московского  
государственного университета им. М.В.Ломоносова,  
тел: +7(495)9390289; E-mail: [riznich@biophys.msu.ru](mailto:riznich@biophys.msu.ru)

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

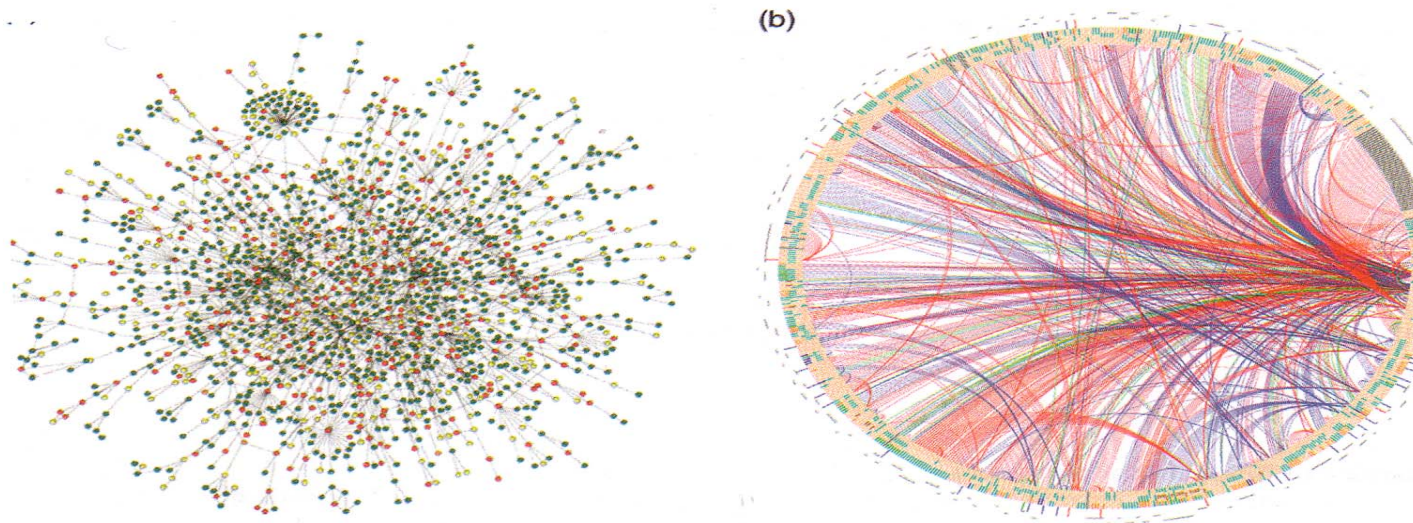
<http://mathbio.professorjournal.ru/lectures>

- \* Вторник неделю 10.55-12.30
- \* Среда неделю 9.00-10.30,
- \* Семинары раз в неделю
- \* Форма отчетности - экзамен
- \* Ответы на вопросы по курсу на форуме. Конференция. Досрочный экзамен

\* **Лекции и семинары по курсу**



\* 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.

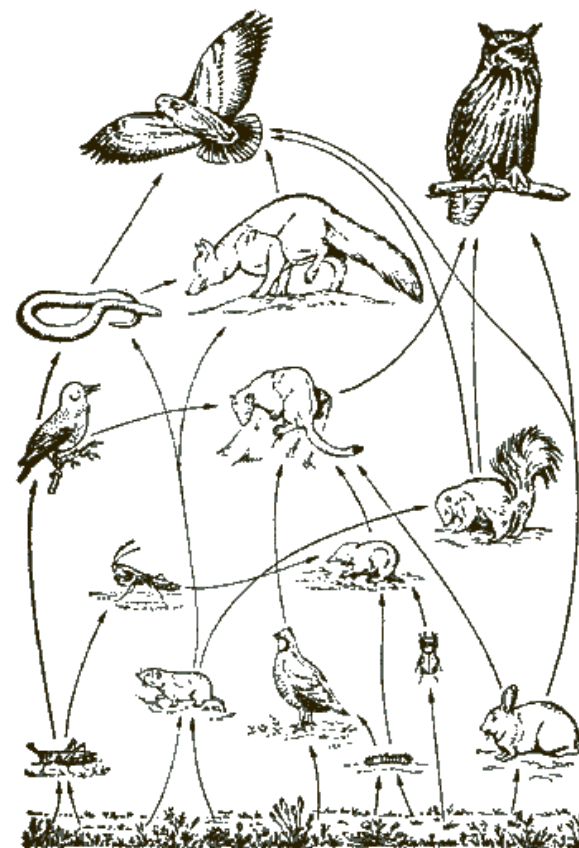
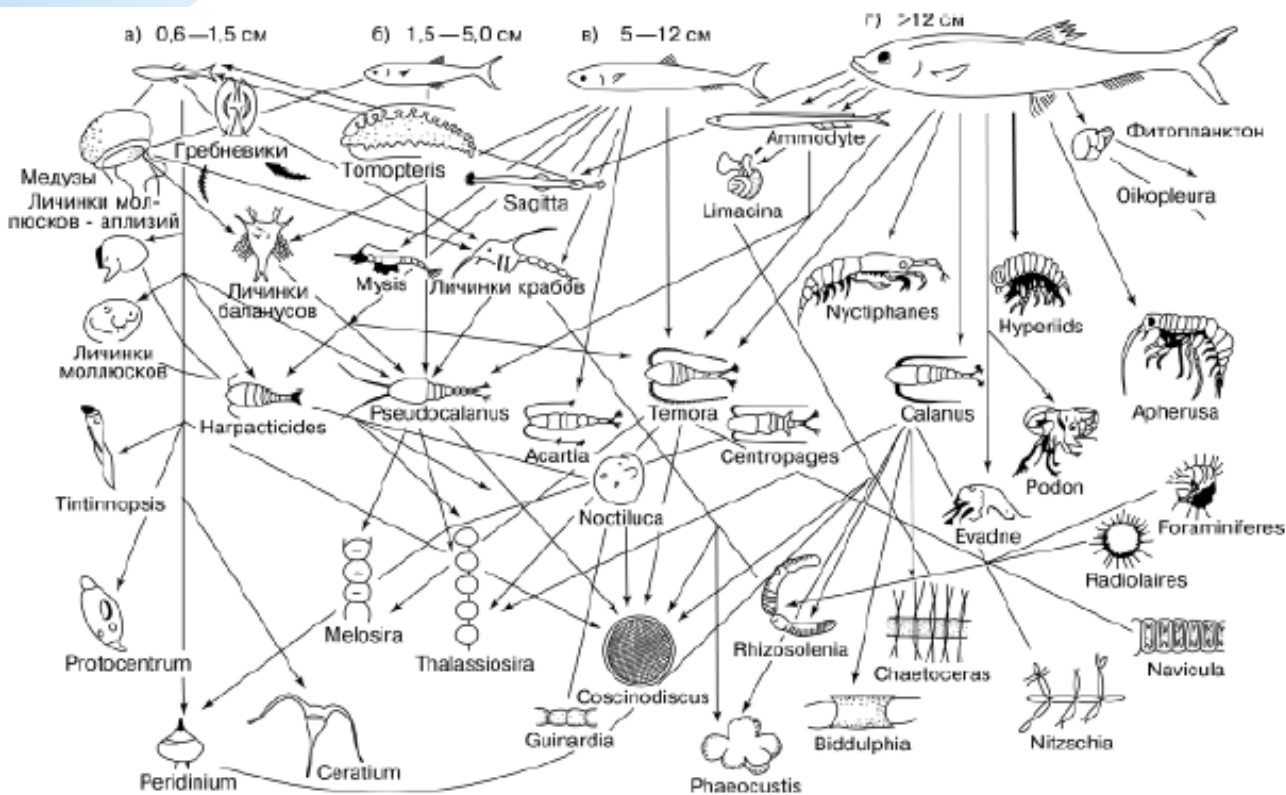
Curve colors express the nature of relation (red: inhibition, blue: activation, green: dual regulation), and the traces around the circle indicate autoregulation. Courtesy of S. Ortiz, L. Rico, and A. Valencia.

## \* Биологические регуляторные Сети. А-дрожжи, В - *E coli*

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



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

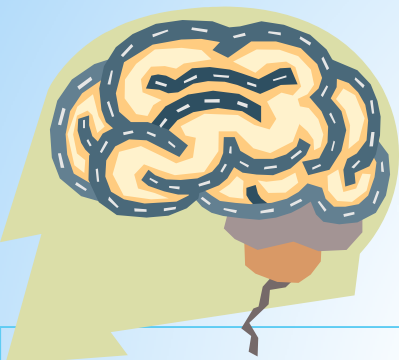
**Дата смерти:**

21 сентября 19 до н.э.

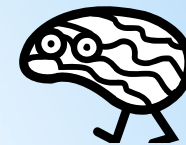
**Род деятельности:**

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.
- \* «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



# *Манипуляции в пространстве и во времени*

Как понять  
выражение

«Художник и  
его модель?»



\* **Примеры моделей**

# Популяция дрозофиллы

## \* Модели генетики :



Каждая наука имеет свои модели

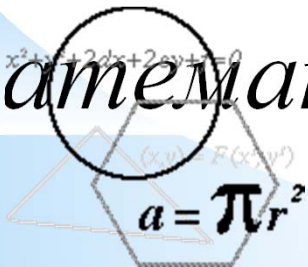
\* Аквариум- модель водной системы  
изучение взаимодействия компонентов биоценоза, параметров  
качества воды



# \* 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»*

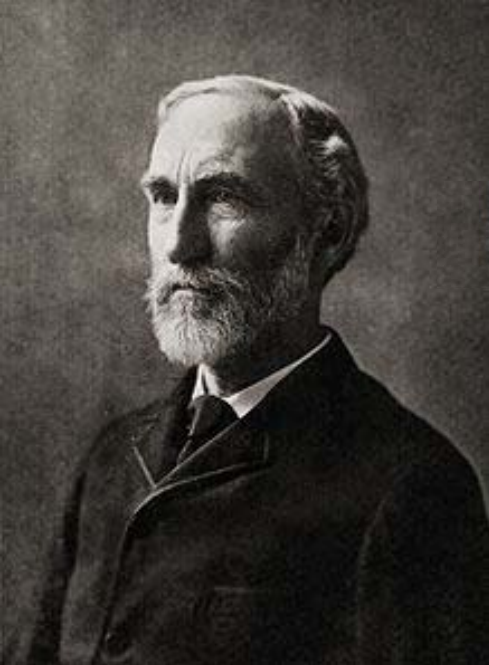




- \* Математика - это искусство называть разные вещи одним и тем же именем
- \* Без языка математики большая часть глубоких взаимосвязей между вещами навсегда осталась бы неизвестной

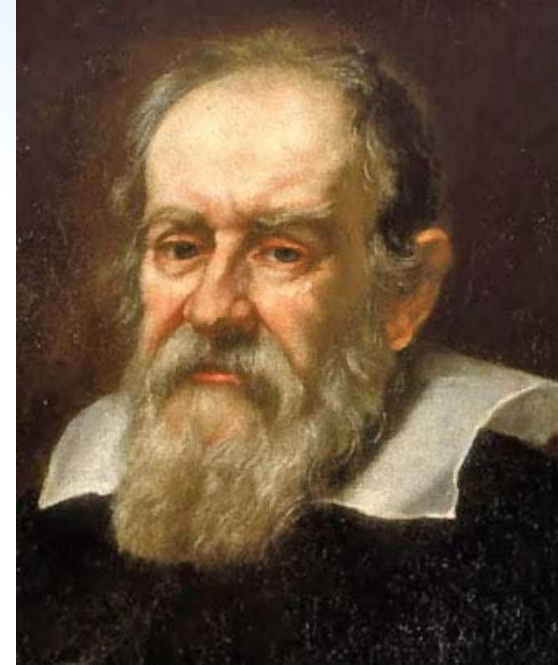


\* **Анри Пуанкаре**  
(1854-1912)



# \* 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,



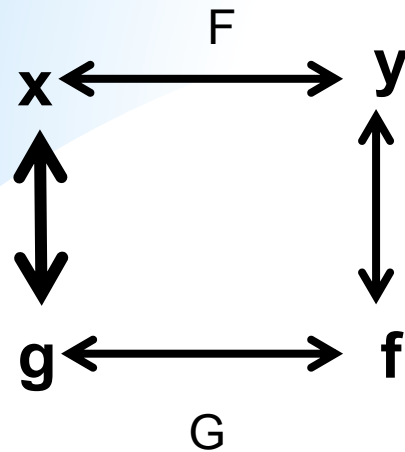
Галилео Галилей  
(1564 - 1642)

- \* 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

«... Великая книга природы написана математическими символами»

# \* ИЗОМОРФИЗМ

**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



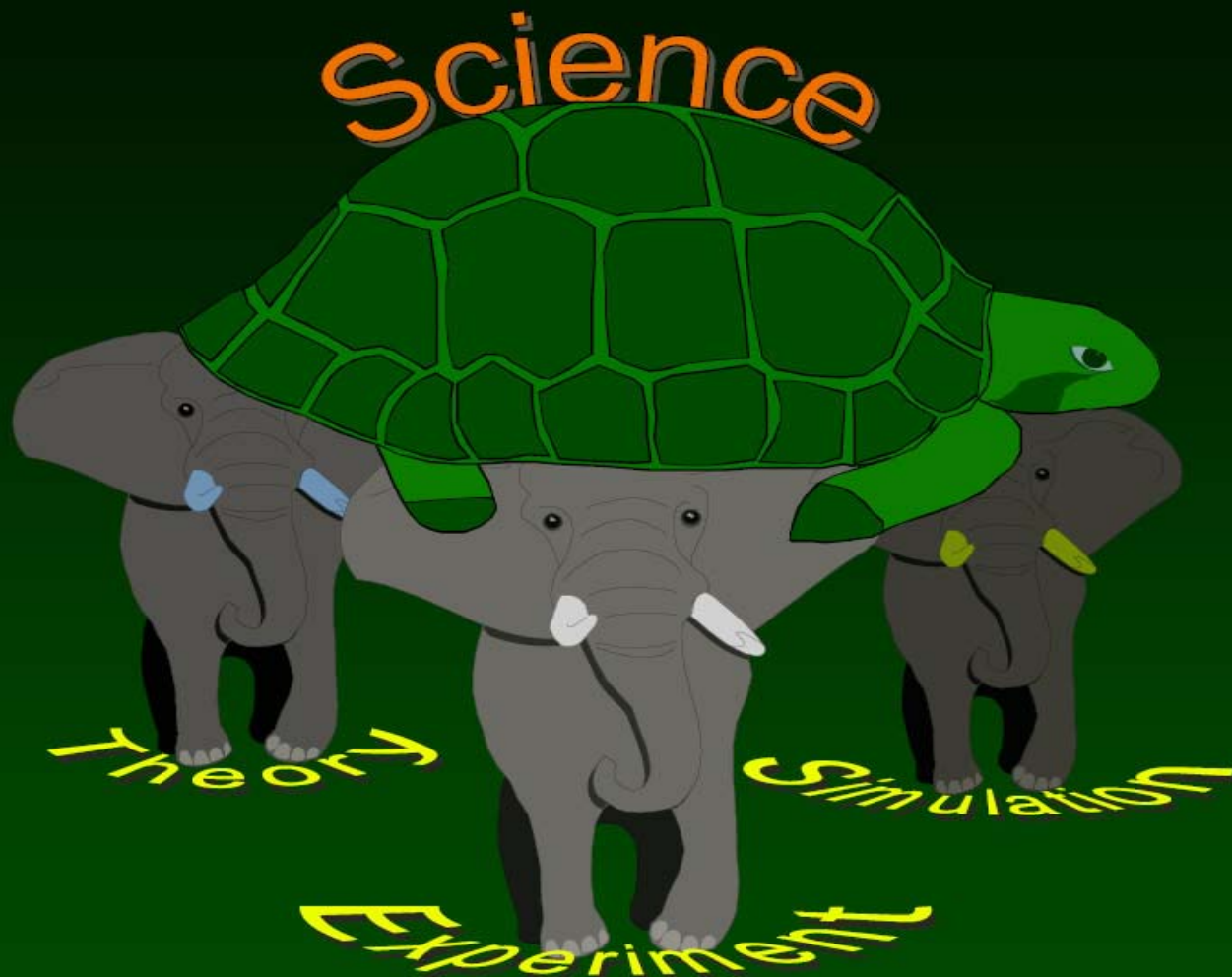


# \* Операционная система компьютера

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 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

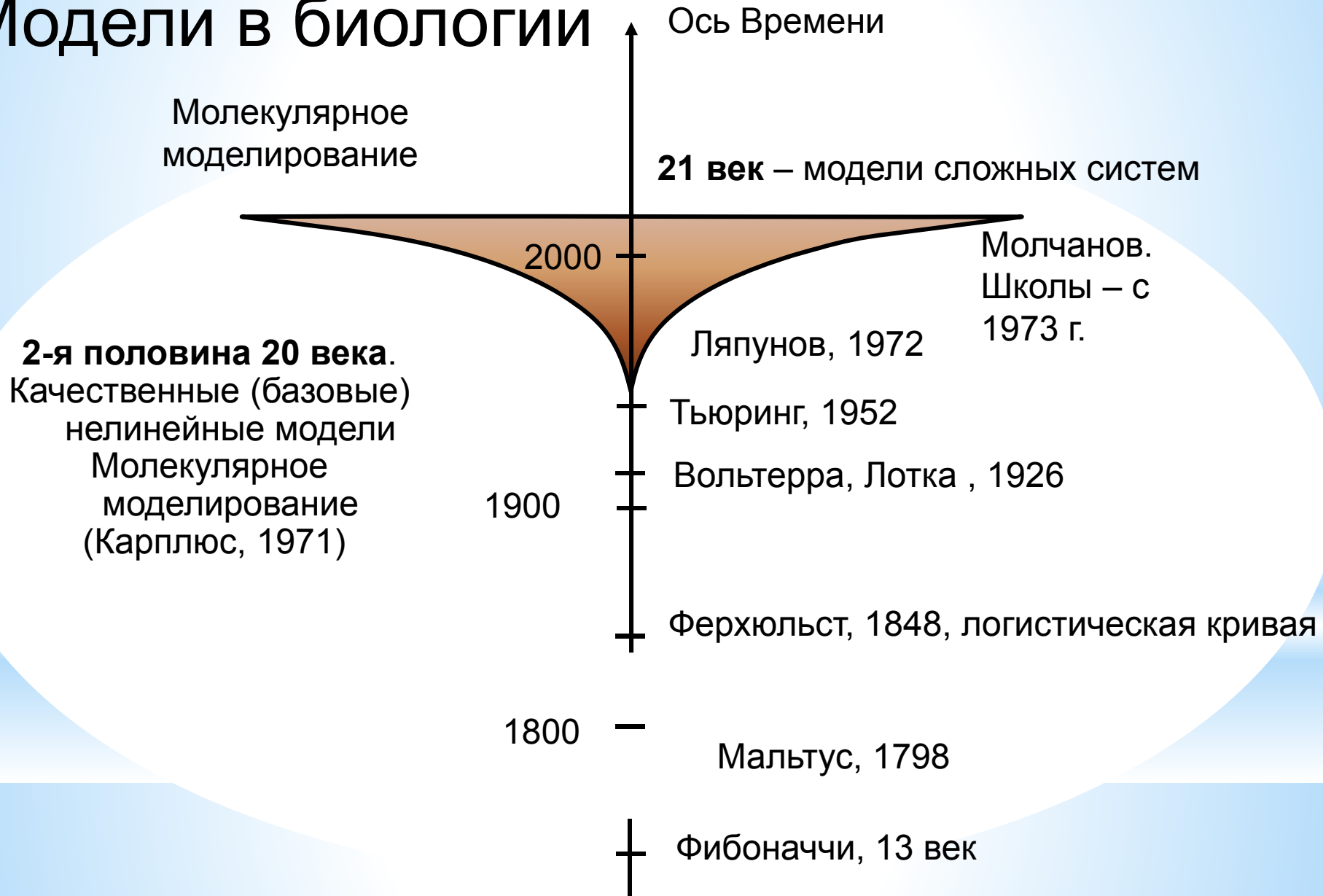
- \* Язык законов физики - математика

- \* 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



- \* 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**

**\* 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

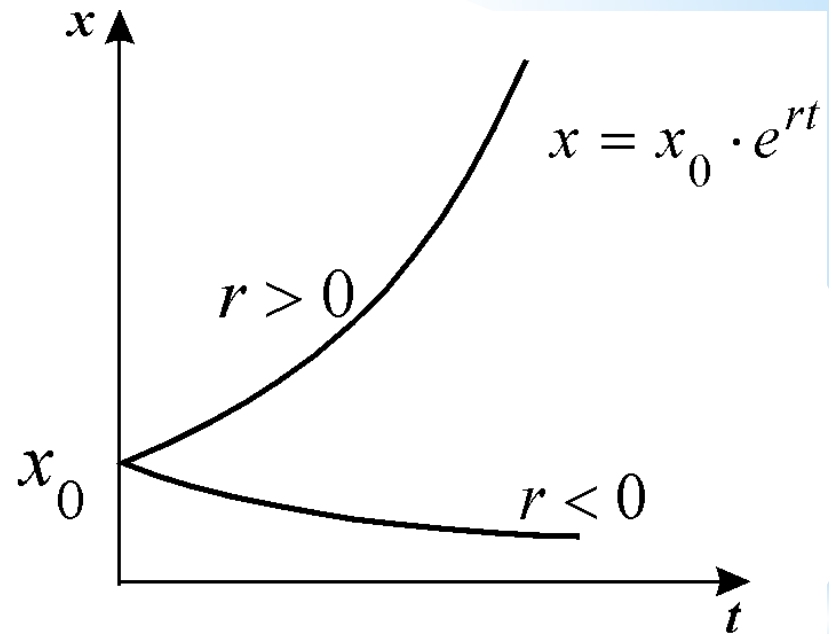
цель которых - понять суть нелинейных процессов в сложных системах

# \* 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

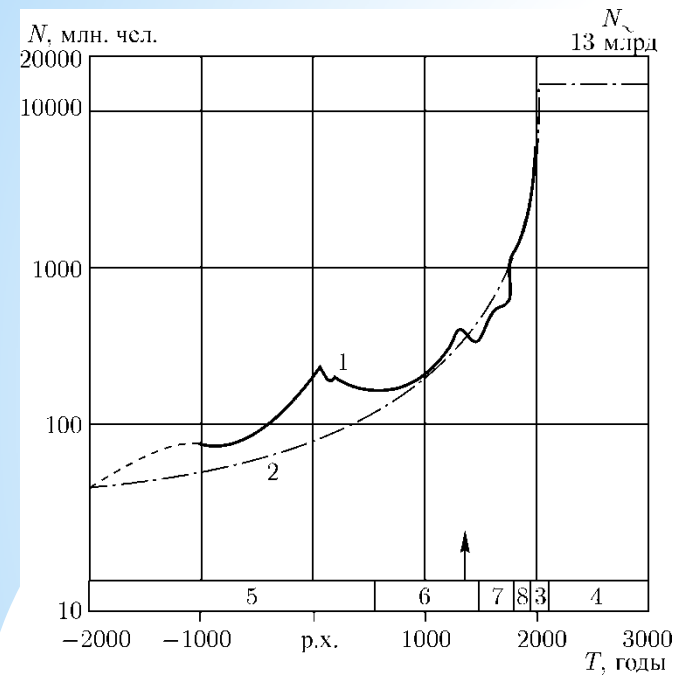


**Но не биология !!**

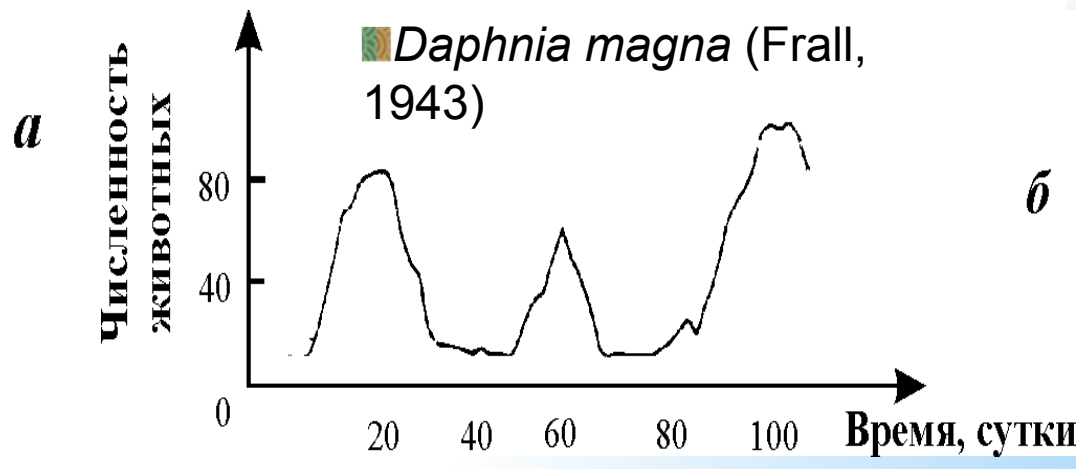
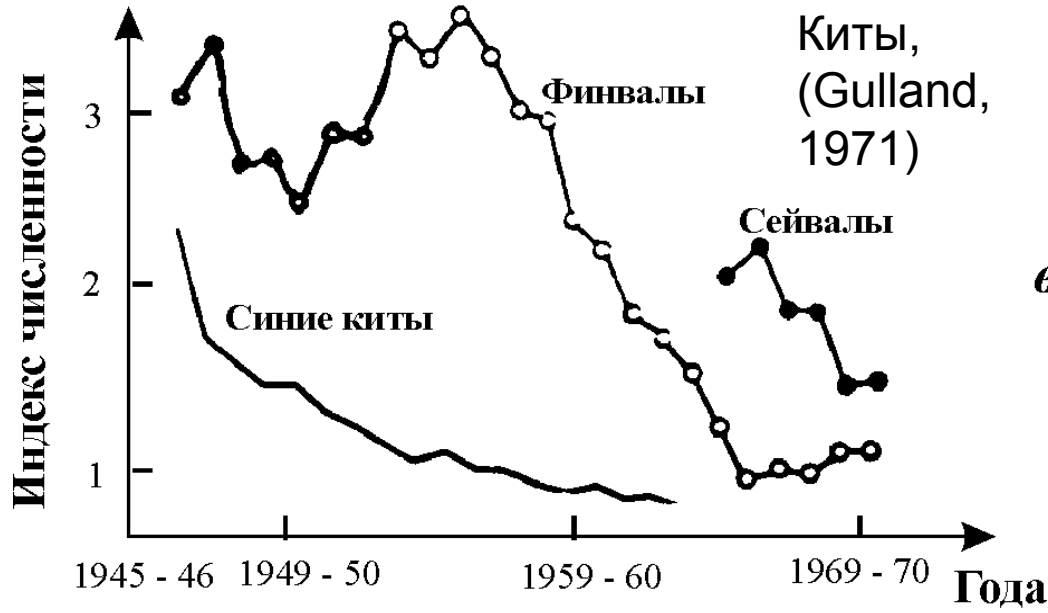




Рост человечества. Капица. 2004



\* **Нелинейный**  
**МИД**



## 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

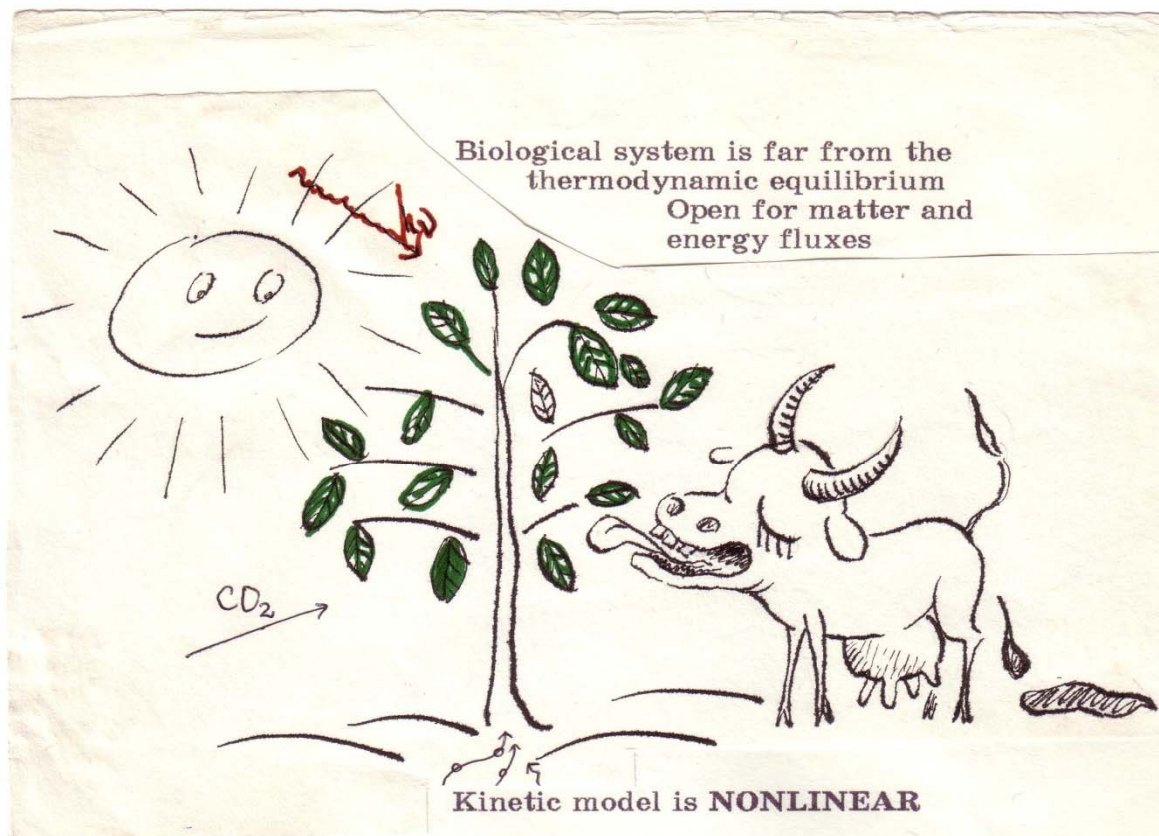
- \* Неоднозначность
- \* Мультистационарность
- \* Колебания
- \* Детерминированный хаос
- \* Степенные распределения
- \* Пространственно-временная самоорганизация: автоволны
- \* Диссипативные структуры
- \* Фрактальность

\* 20 век - переход из «линейного мира» в «нелинейный мир»  
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

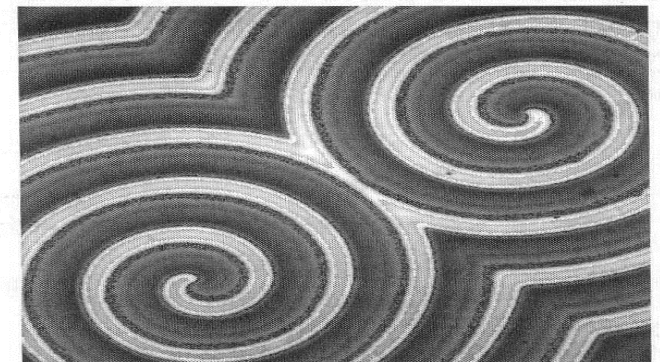
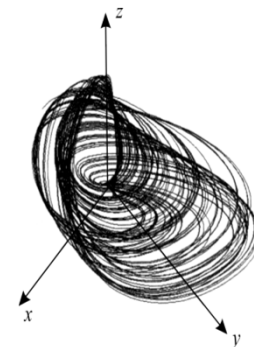
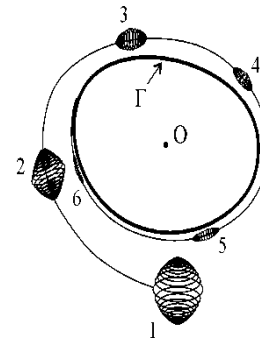
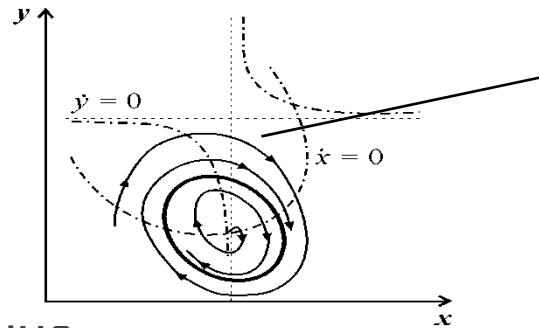
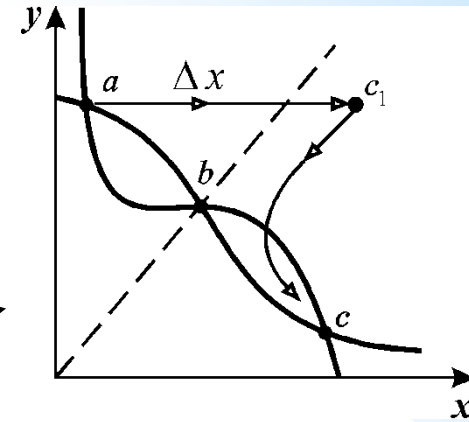
\* Мультистационарность

\* Колебания

\* Хаос

\* Пространственно-  
временные структуры.

\* Автоволновые  
процессы

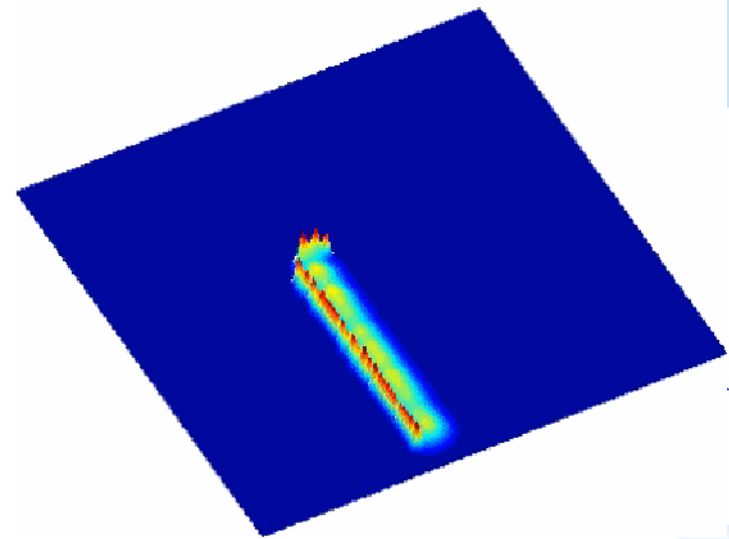


\* Основные свойства  
нелинейных систем



# Диссипативные структуры

## АВТОВОЛНЫ



Разрыв фронта и  
возникновение  
спиральной волны

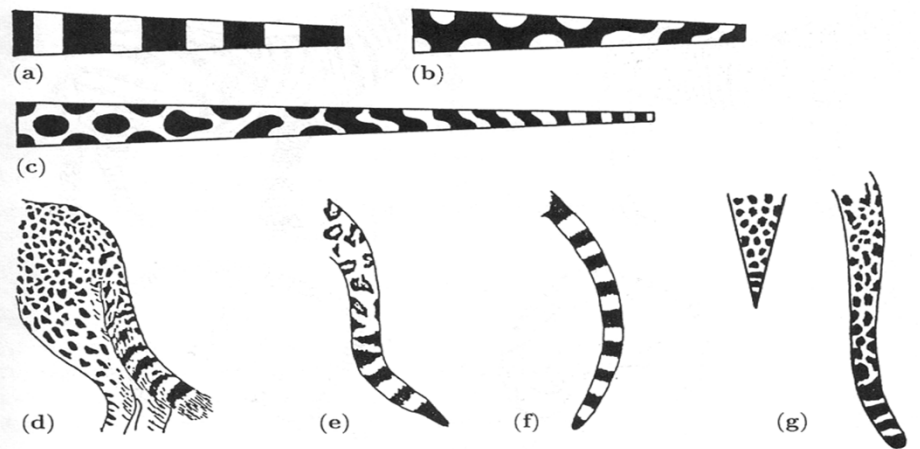
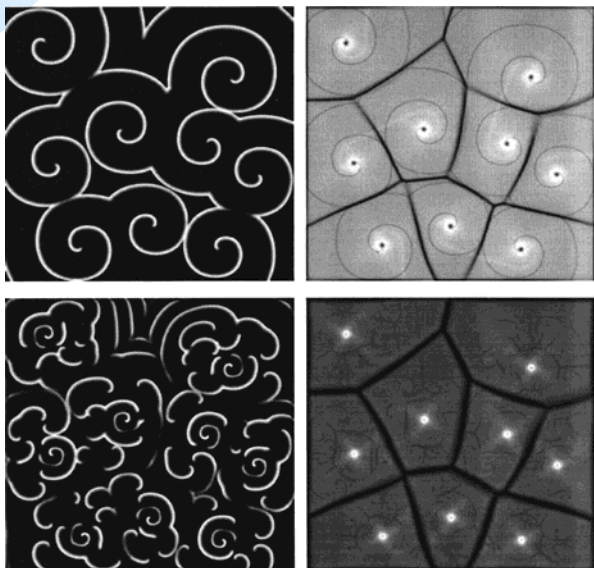
\* Пространственно-  
временная динамика



Раскраска шкур животных  
J. Murray

Форма раковин  
Mainhardt

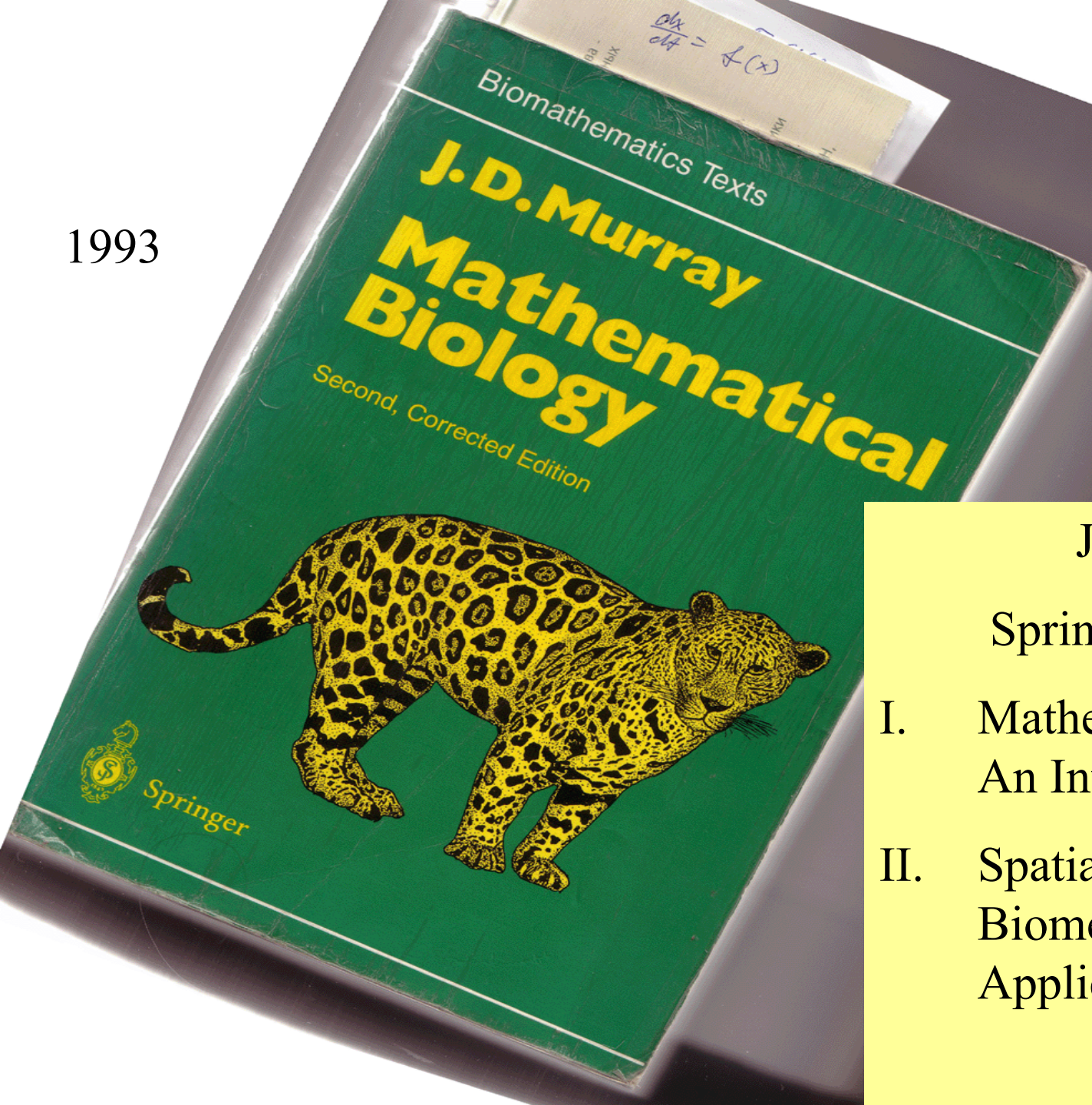
Колонии бактерий  
М.А.Цыганов, А.А.Полежаев



# Пространственная гетерогенность



1993



\* Книга  
Мюррей

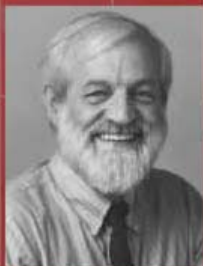
J.D.Murray.

Springer

- I. Mathematical biology.  
An Intriduction. 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**

# χαος

---

\*CHAOS

Weather

Э.Лоренц



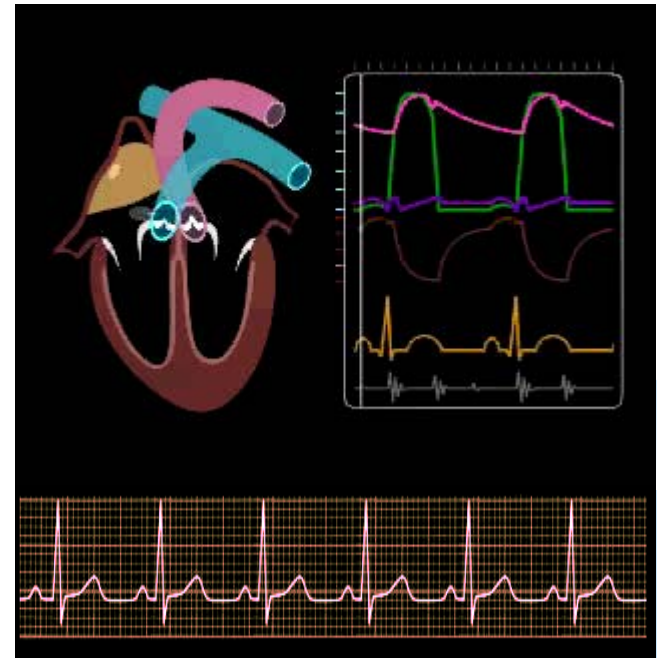
Chemical  
Kinetics



BZ-reaction

Белоусов и  
Жаботинский

Heart rythm





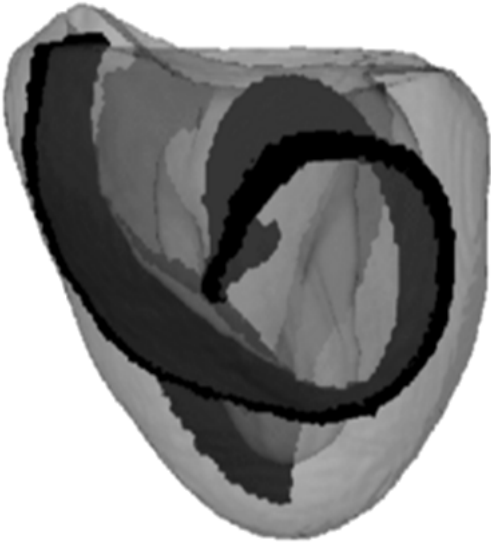


# \* Моделирование процессов возбуждения в сердце



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

а



б



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

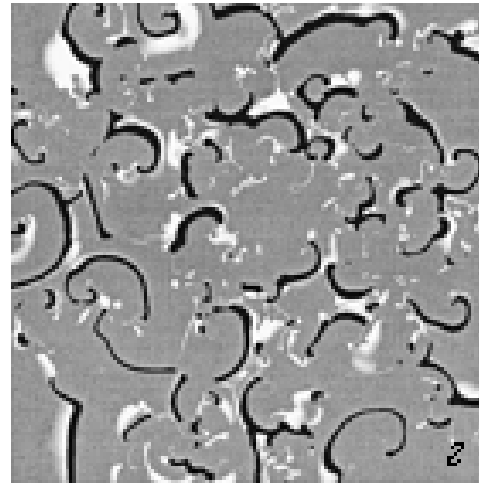
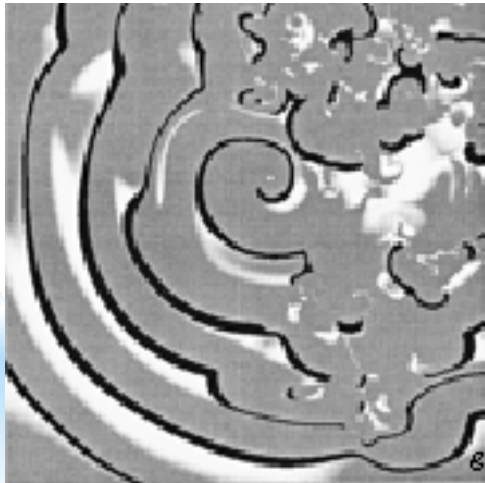
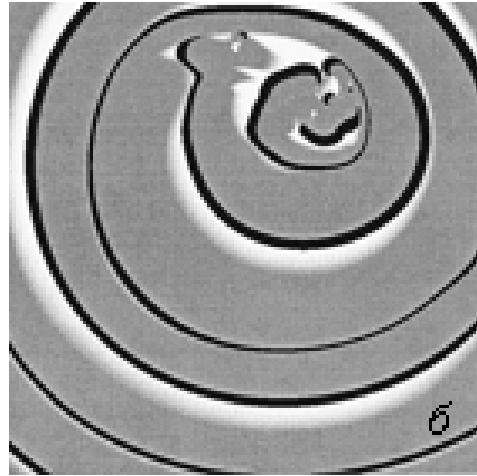
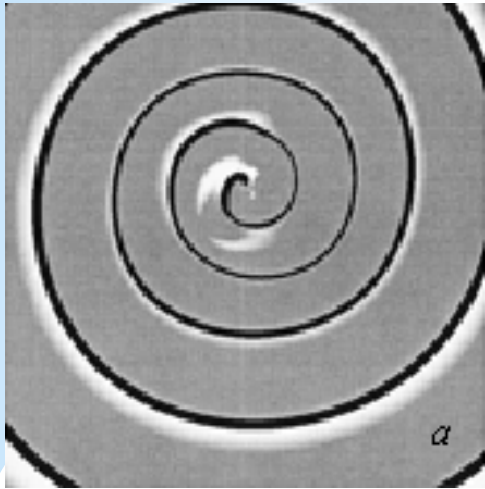


в



г

и в реакции  
Белоусова-  
Жаботинского,  
эксперимент  
(в,г)  
(Алиев, 1994)

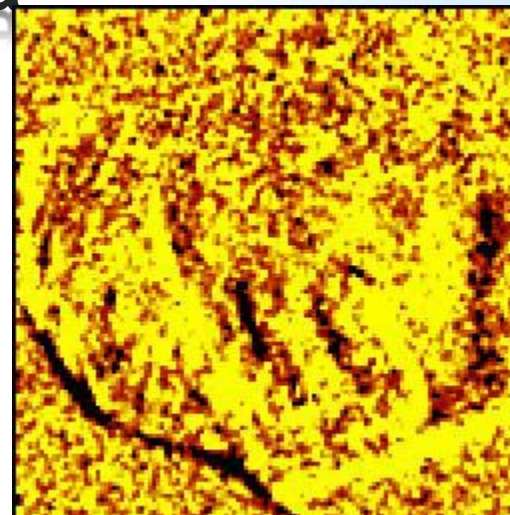
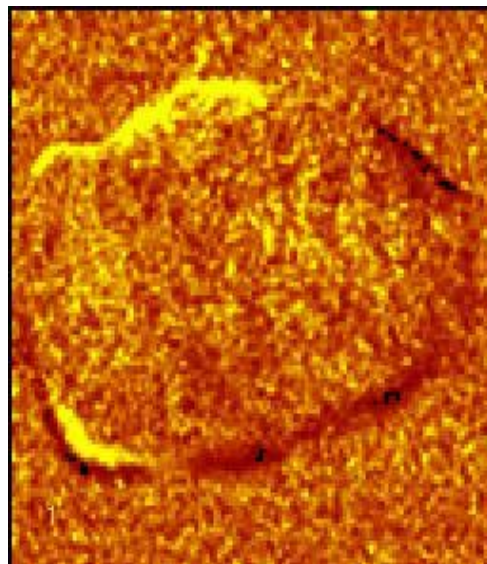
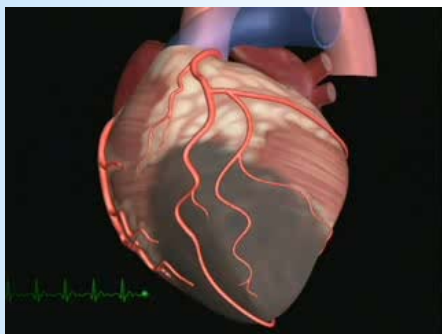


Владимир Кринский  
Штефан Мюллер,  
Владимир Зыков,  
Владимир Ванаг,  
Александр Лоскутов,  
Панфилов,  
Ефимов и др.

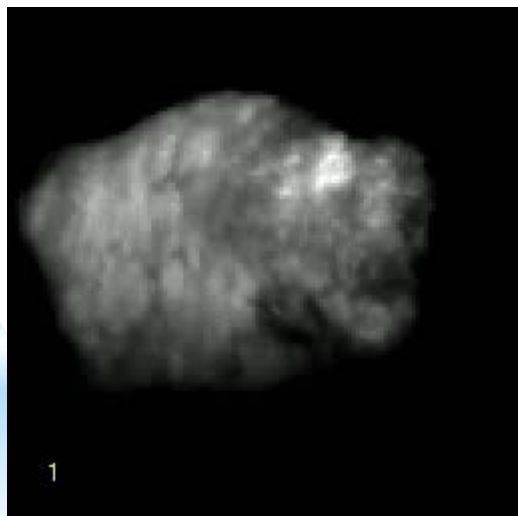
\* Эволюция  
спиральной  
волны



# \* Эксперимент: оптическое картирование эпикарда

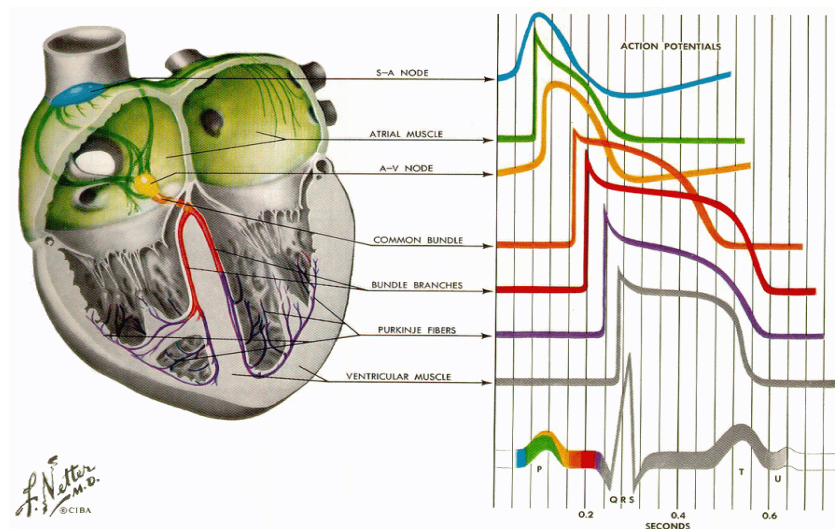


*Cold arrhythmia*



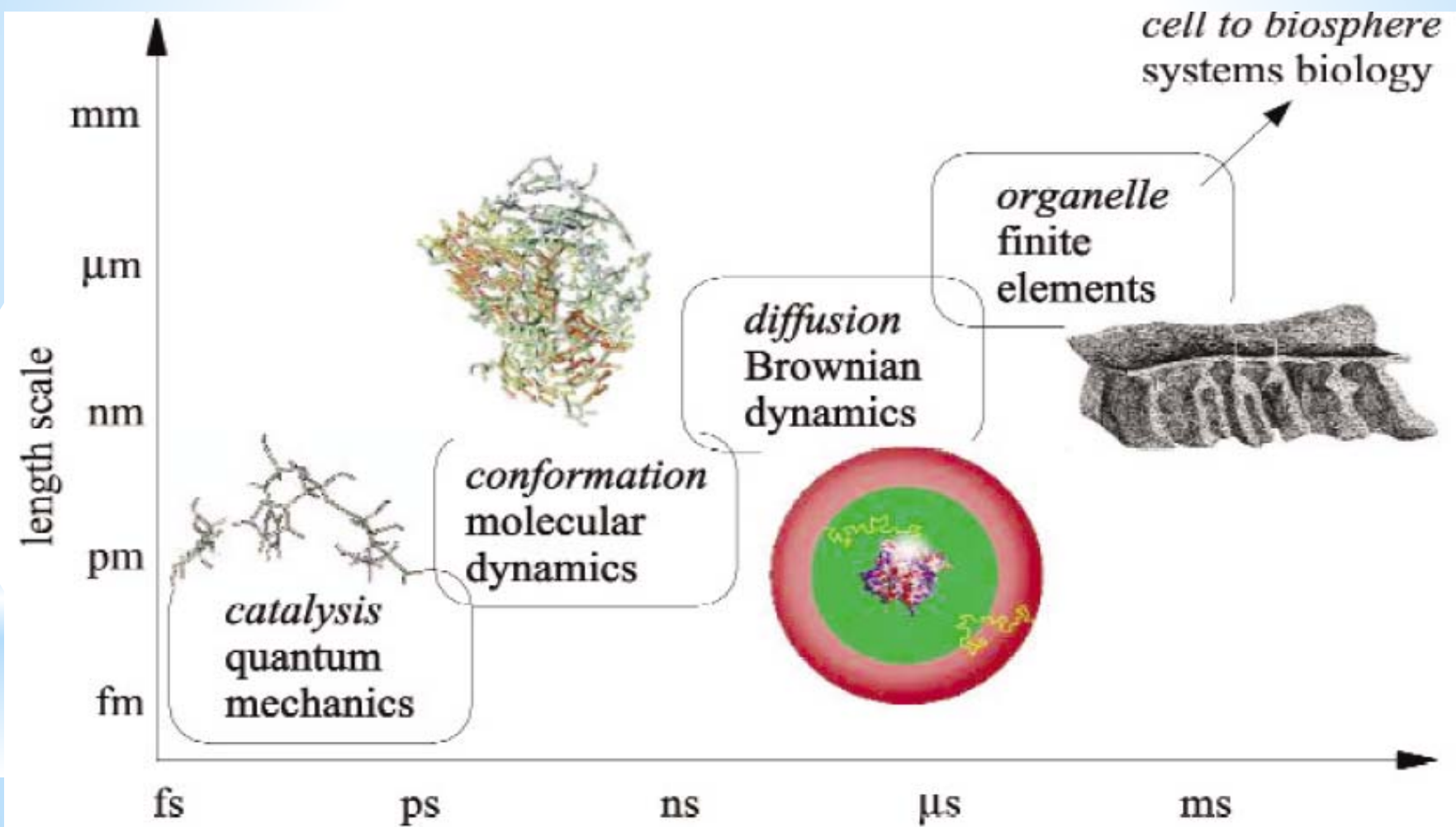
*Mechanical +  
electrical activity*

*Electrical  
activity*





# \* Иерархия размеров и времен

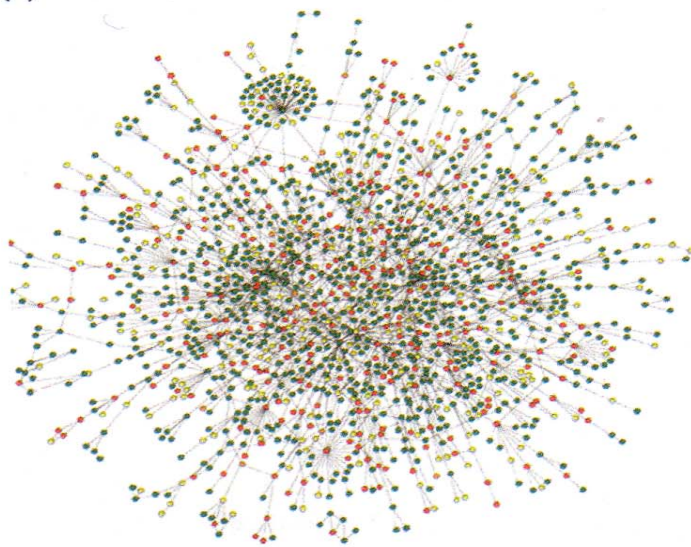


# \* 21 век - Системная биология.

## Изучение сложных систем регуляции

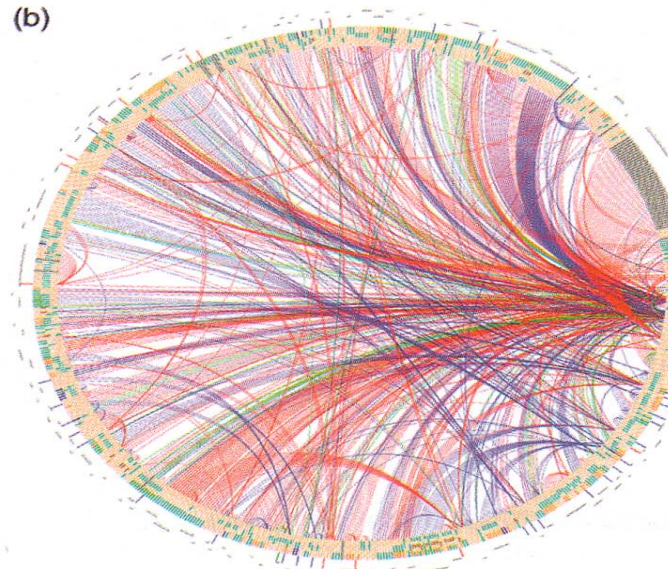
### Классификация

- \* **"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.



**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.

(b)



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.

- \* 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 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 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

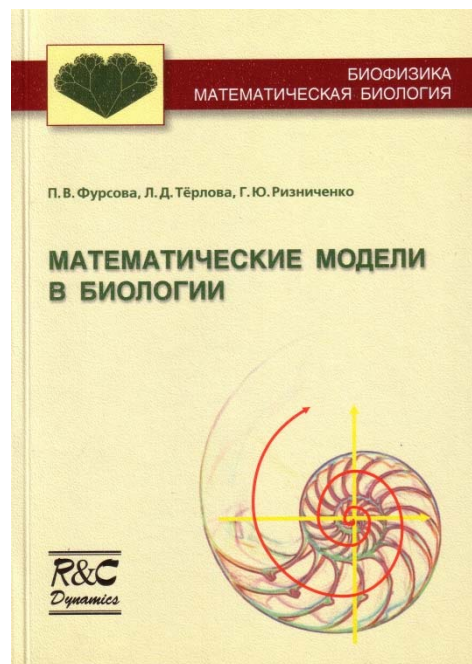
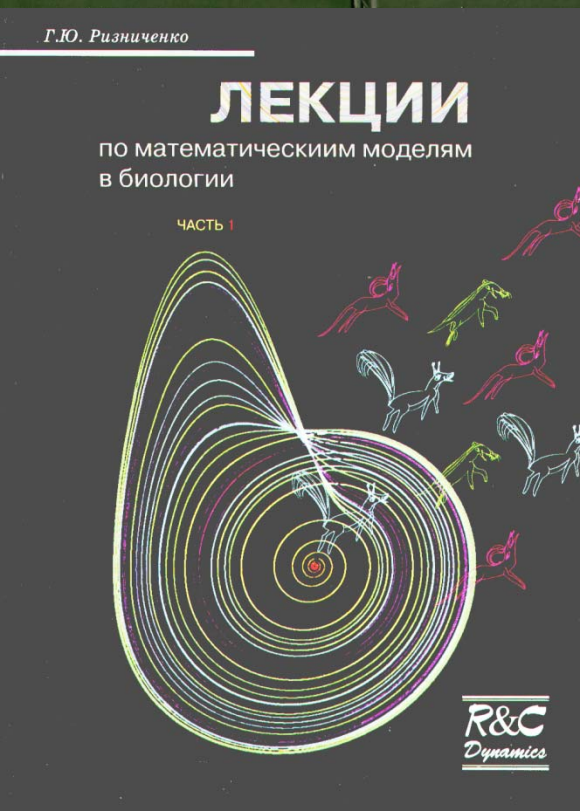
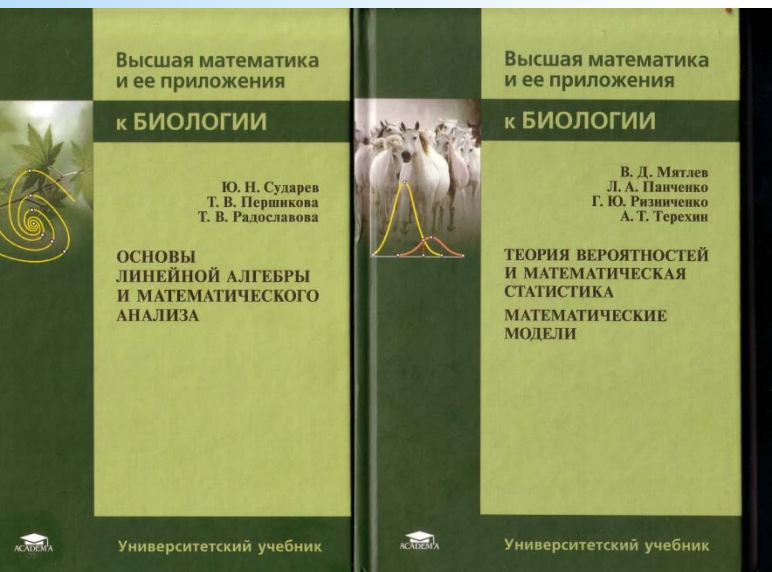
- \* До 2 половины 20 века
- \* Фибоначчи, Мальтус, Мендель -
- \* 2 половина 20 века:
- \* Качественные модели нелинейной динамики
- \* (В.Вольтерра, А.Н.Колмогоров, В.Мюррей, Д.С.Чернавский
- \* Принципиальные вопросы кибернетики (А.Тьюринг, Н.Винер, И.М.Гельфанд, А.А.Ляпунов, И.А.Полетаев)
- \* Пространственно-временные 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
- \* A.Rubin, G.Riznichenko. Mathematical Biophysics. Springer. 2-13

- \* 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?

## \* Вопросы к лекции 1

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