

Программа Дисциплины **Биоинформатика и математическое моделирование**

Рекомендуется для специализаций: «Физиология», «Клеточная биология»; «Молекулярная биология и биохимия»; «Биофизика и биоинженерия», «Общая биология» Биологического факультета МГУ

1. Аннотация.

Курс направлен на освоение студентами основ построения логических и математических моделей биологических процессов, происходящих на различных уровнях (молекулярном, субклеточном, клеточном, организменном, популяционном). В программу курса входит ознакомление студентов с методиками сравнительного анализа биополимеров и анализа их активности; введение в понятие баз данных; изучение кинетических процессов в биологии; исследование влияния фактора диффузии веществ или миграции организмов; сравнение результатов численного эксперимента с наблюдениями в полевом или лабораторном эксперименте.

Программа рассчитана на все специализации студентов Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

2. Цели и задачи дисциплины.

1. Научить студента основным приемам построения и исследования моделей биологических процессов и биологических систем, кинетические особенности ферментативных реакций. Дать представление об особенностях применения кинетического, метаболического, имитационного моделирования.

2. Обучить базовым методам построения моделей и анализа моделей молекулярной и броуновской динамики, анализа генетических последовательностей. Ознакомить с современными биоинформационными методами.

3. Место дисциплины в структуре ООП

Дисциплина «Биоинформатика и математические модели в биологии» входит в «Математический и естественно-научный цикл» Базовой части дисциплин бакалавриата по направлению Биология (Б-МЕН). Курс базируется на знаниях, полученных в курсах Базовой части: курсы математики, физики, химии, (Б-МЕН), и в курсах Общепрофессионального цикла: ботаника, зоология, экология, цитология (Б-ОПД).

4. Требования к результатам освоения дисциплины (компетенции).

- В результате изучения курса студент должен знать основные особенности кинетики биологических процессов, принципы построения математических моделей биологических систем, кинетические особенности ферментативных реакций. Иметь представление о колебательных процессах в биологии, моделях экологических систем, принципах пространственной регуляции и самоорганизации биологических систем.

- Самостоятельно формулировать и исследовать базовые модели биологических процессов с учетом биологических характеристик анализируемого процесса.

- Студент должен овладеть базовыми методами построения математических моделей биологических систем. Иметь представление об особенностях применения кинетического, метаболического, имитационного, броуновского и молекулярного моделирования. Иметь представление о гибридных моделях биологических процессов. Иметь представление о биоинформационных методах.

5. Краткое содержание курса.

1. Интеграция данных и знаний. Цели моделирования. Базовые понятия. Модели и моделирование. Классификация моделей. Качественные (базовые) модели. Имитационные модели конкретных биологических систем. Математический аппарат. Понятие переменных и параметров. Стационарное состояние и его устойчивость. Компьютерные программы. Иерархия масштабов и времен в биологических системах. Регуляторные сети.

2. Базы данных. Систематизация и поиск информации. Библиографические базы данных. Работа с научными журналами. Таксономические базы данных. Базы данных нуклеотидных последовательностей и пространственных структур белков. Онтологии.

3. Модели, описываемые автономным дифференциальным уравнением. Понятие решения автономного дифференциального уравнения. Стационарное состояние и его устойчивость. Модели роста популяции. Непрерывные и дискретные модели. Модель экспоненциального роста. Модель логистического роста. Модель с наименьшей критической численностью. Вероятностные модели.

4. Модели, описываемые системами двух автономных дифференциальных уравнений. Исследование устойчивости стационарных состояний. Типы динамического поведения: монотонное изменение, мультистационарность, колебания. Понятие фазовой плоскости. Модели Лотки (химическая реакция) и Вольтерра (взаимодействие видов).

5. Иерархия времен в биологических системах. Быстрые и медленные переменные. Теорема Тихонова. Вывод уравнения Михаэлиса-Ментен. Применение метода квазистационарных концентраций.

6. Мультистационарные системы. Модели отбора. Применение метода квазистационарных концентраций. Модели переключений в биологических системах. Триггер. Модель синтеза двух ферментов Жакоба и Моно.

7. Колебательные процессы. Понятие предельного цикла и автоколебаний. Автокатализ. Типы обратной связи. Примеры. Брюсселятор. Гликолиз. Модели клеточного цикла.

8. Модели взаимодействия видов. Вольтерровские модели взаимодействия. Обобщенные модели взаимодействия Колмогорова и Базыкина. Модель взаимодействия видов насекомых МакАртура. Трофические сети. Модели лесных сообществ.

9. Квазистохастические процессы. Динамический хаос. Понятие странного аттрактора. Периодические воздействия и стохастические факторы. Нерегулярные колебания в гликолизе. Хаотическая динамика в сообществах видов.

10. Модели в микробиологии. Модель проточного культиватора. Восстановление популяции после повреждающего воздействия. Двухвозрастная культура микроорганизмов. Условие возникновения колебаний. Модели популяций с возрастной структурой. Поточные модели регуляции метаболизма культуры *E. coli* с использованием данных биоинформатики.

11. Живые системы и активные кинетические среды. Нелинейные взаимодействия и процессы переноса в биологических системах и их роль в формировании пространственно-временной динамики. Уравнения в частных производных типа реакция-диффузия-конвекция. Распространение волны в системах с диффузией.
12. Диссипативные структуры. Устойчивость однородных стационарных решений системы двух уравнений типа реакция-диффузия. Неустойчивость Тьюринга. Диссипативные структуры вблизи порога неустойчивости. Локализованные диссипативные структуры. Типы пространственно-временных режимов.
13. Распределенные триггеры и морфогенез. Модели раскраски шкур животных. Пространственная структура раковой опухоли. Модель генетического триггера с диффузией. Модель гидры Гирера-Майнхардта. Модели раскраски шкур животных. Модель образования зон кислотного и щелочного pH вдоль клеточной мембраны водоросли *Chara corallina*.
14. Реакция Белоусова-Жаботинского. Колебательная реакция Белоусова. Модель Жаботинского. Пространственно-временные режимы в системе Белоусова-Жаботинского. Модель Филда-Нойеса (орегонатор). Аналогия с волнами в сердце.
15. Модели распространения нервного импульса. Автоволновые процессы и сердечные аритмии. Возбудимый элемент. Классическая модель Ходжкина-Хаксли и базовая модель Фитцхью-Нагумо. Модели процессов в сердечной ткани. Сердечные аритмии. Взаимодействие переменных и параметров. Патологии сердечного ритма.
16. Эволюция и оптимизация. Модели экспрессии генов. Эволюционные деревья. Типы оптимизации. Термодинамические ограничения. Поточковые модели. Оптимальные каталитические свойства фермента. Оптимальное распределение концентраций ферментов в метаболической сети. Эволюционные стратегии. Построение схемы цепи (сети) взаимодействий. Анализ генных сетей.
17. Модели процессов на молекулярном уровне. Молекулярная динамика биомакромолекул. Физические основы метода молекулярной динамики. Молекулярный докинг. Крупнозернистые модели. Пакеты компьютерных программ и базы данных.
18. Модели процессов в субклеточных наносистемах. Кинетическое и прямое компьютерное моделирование. Роль сложного интерьера клетки в кинетике наблюдаемых процессов. Модель электронного транспорта и сопряженных процессов в фотосинтетической мембране.

6.Общая трудоемкость курса.

4кредита, 144 часа, в том числе лекций – 48 часов, семинаров и практикумов – 24 часа, самостоятельная работа - 96 часов. Курс изучается в течение одного семестра, в конце курса зачет, экзамен.

6.1 Виды занятий.

6.1.1. Лекции. Аннотированный список лекций

Лекция 1. Моделирование и биоинформатика в современной биологии.

Классификация моделей. Основные понятия

Современная биология достигла значительных успехов в изучении молекулярной структуры биомолекул, молекулярных механизмов основных процессов в живой клетке. Изучены структуры метаболических сетей, обеспечивающих функционирование живых организмов. Информация о структуре генома различных организмов, о пространственной структуре отдельных макромолекул, о структуре метаболических сетей, о константах скоростей реакций, протекающих в живых системах хранится и классифицируется в базах данных. Интеграция знаний о структуре и кинетических характеристиках отдельных элементов системы для понимания законов ее функционирования как целого осуществляется в виде математических моделей живых систем разной степени сложности. С помощью компьютеров и компьютерных сетей решаются следующие основные задачи.

1. Хранение, структурирование и быстрый поиск информации.
2. Моделирование. С помощью компьютеров возможно структурирование разнородной информации об изучаемых объектах в виде математических и компьютерных моделей. Изучение таких моделей в сравнении с данными экспериментов и наблюдений позволяет изучать механизмы взаимодействия элементов системы, проверять гипотезы относительно закономерностей, лежащих в основе организации сложных систем.
3. Прогнозирование. Компьютер позволяет строить имитационные модели сложных систем, проигрывать сценарии и делать прогнозы поведения этих систем.
4. Оптимизация. Любая человеческая деятельность требует постоянной оптимизации действий. В процессе эволюции сформировались биологические системы, которые оказываются оптимальными в том или ином смысле, например, в смысле наиболее экономичного использования энергии. Для того чтобы формализовать целевую функцию, то есть ответить на вопрос, что же является для системы оптимальным, необходимо сформулировать модель оптимизируемого процесса и критерии оптимизации. Компьютер позволяет проектировать и реализовать различные алгоритмы оптимизации.

Классификация моделей. Различаются качественные (базовые) модели, регрессионные зависимости, имитационные модели конкретных биологических систем.

Математический аппарат. Базовые модели обычно представляют собой системы дифференциальных или разностных уравнений относительно малой размерности, допускающие аналитическое и компьютерное качественное исследование. Такие модели позволяют ответить на вопросы: возможны ли в системе колебания, переключения режимов функционирования, пространственно неоднородные решения, квазистохастическое поведение.

Понятие переменных и параметров. Понятие стационарного состояния. Понятие устойчивости стационарного состояния и устойчивости решения. В моделях реальных систем реализуются только устойчивые стационарные режимы, которые называются аттракторами.

Иерархия масштабов и времен в биологических системах. Регуляторные сети.

Лекция 2. Базы данных. Систематизация и поиск информации

Литературные базы данных. PubMed - (MEDLINE и др. Биомедицинские издания).

Поиск статей по именам и ключевым словам.

Определение индекса цитирования и импакт фактора.

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – каталог генов человека и генетических нарушений. Текстовая информация и литературные ссылки. Работа с научными журналами.

Таксономические базы данных. (NCBI)

Базы данных нуклеотидных последовательностей (Genetic sequence databank GenBank – 85,7 млрд оснований нуклеотидов из 82 млн нуклеотидных последовательностей), Reference Sequence databank RefSeq, первичные последовательности DNA, mRNA и белков основных исследованных организмов.

PDB – банк данных по пространственным структурам белков (более 70 тыс. структур)

Онтологии. Онтология Генов (Gene Ontology GO) Молекулярная функция. Биологический процесс. Компоненты клетки.

Лекция 3. Модели, описывающие рост популяции.

Понятие решения одного автономного дифференциального уравнения. Стационарное состояние (состояние равновесия). Устойчивость состояния равновесия. Методы оценки устойчивости. Решение линейного дифференциального уравнения. Примеры: экспоненциальный рост, логистический рост.

Вывод уравнения экспоненциального роста популяции. Коэффициент роста – разность коэффициентов рождаемости и смертности. Представление экспоненциально роста в логарифмических координатах.

Логистический рост, примеры кривых роста для разных популяций. Логистическая кривая. Понятие функции удельного роста, связь этого понятия с кривыми пополнения. Стационарные состояния для логистического роста. Динамика численности при различных начальных численностях популяции. Точка перегиба на логистической кривой. Модели разных стратегий промысла.

Дискретная логистическая модель численности. Возможные динамические режимы по мере увеличения собственной скорости роста: монотонный рост, затухающие колебания, циклы, квазистохастические режимы. Диаграмма и лестница Ламерея. Описание процессов всплеск численности насекомых.

Матричные модели численности популяций. Возрастная матрица Лесли, формирование матрицы. Учет процессов размножения и выживания отдельных возрастных групп. Пример возрастной динамики популяции из трех возрастных групп. Нелинейная зависимость коэффициентов матрицы Лесли от численностей. Примеры применения матричного описания для описания растительных сообществ (модели Д.О.Логофета) и сообществ промысловых пушных животных (модели Е.Я.Фрисмана).

Лекция 4. Модели, описываемые системами двух автономных дифференциальных уравнений. Исследование устойчивости стационарных состояний. Типы динамического поведения: монотонное изменение, мультистационарность, колебания. Понятие фазовой плоскости. Примеры: модели Лотка (химическая реакция) и Вольтерра (взаимодействие видов)

Поведение сложных систем складывается из сетей взаимодействия ее элементов. Простейшее - взаимодействие двух компонентов (двух переменных в модели). Качественная теория дифференциальных уравнений показывает, что уже в случае нелинейного взаимодействия двух переменных, их поведение во времени может иметь сложный характер: динамика может демонстрировать монотонное изменение, затухающие колебания, автоколебания с постоянными периодом и амплитудой. Возможно наличие двух или нескольких стационарных режимов. Удобным методом графического представления поведения системы является фазовая плоскость.

Понятие фазовых переменных и фазового пространства. Фазовый портрет. Метод изоклин. Главные изоклины. Устойчивость стационарного состояния.

Великий русский математик А. М. Ляпунов показал, что в большом числе случаев нелинейных систем (грубые системы, тип поведения которых мало изменяется при малых флуктуациях) тип устойчивости стационарного состояния можно исследовать, изучая линеаризованную систему в окрестности стационарного состояния.

Метод Ляпунова линеаризации системы в окрестности стационарного состояния. Линейные системы. Типы особых точек: узел, седло, фокус, центр. Понятие характеристических показателей Ляпунова. Примеры: химические реакции первого порядка. Классические системы Лотки (химическая реакция с активацией) и Вольтерра (модель взаимодействия двух видов типа хищник-жертва).

Лекция 5. Иерархия времен в биологических системах. Быстрые и медленные переменные. Метод квазистационарных концентраций. Пример: ферментативная реакция Михаэлиса-Ментен

Биологические системы включают большое число процессов с разными характерными временами, причем иерархия этих времен такова, что они различаются на много порядков. Примером такой иерархической системы является процесс фотосинтеза, который обеспечивает существование жизни на Земле. Процессы поглощения энергии квантов света молекулами хлорофилла имеют характерное время порядка 10^{-12} с, процессы фотосинтетического электронного транспорта на разных его участках – 10^{-9} - 10^{-2} с, процессы фиксации углерода – секунды и минуты, процессы транспорта минеральных веществ – минуты и часы. Рост растений может продолжаться дни и годы. Математическая модель, описывающая процессы с разными характерными временами, может быть упрощена с учетом иерархии времен. Медленно изменяющиеся переменные можно считать «параметрами», если внимание исследователя сосредоточено на изучении переменных со «средними» характерными временами. Для «быстрых» переменных дифференциальные уравнения могут быть заменены алгебраическими. Таким образом предполагается, что «быстрые» переменные при изменении «медленных» практически мгновенно «подстраиваются», при этом устанавливаются квазистационарные концентрации быстрых переменных. Математические условия применения Метода стационарных концентраций сформулированы в теореме выдающегося русского математика А.Н.Тихонова. Система уравнений сводится к системе с малыми множителями при производной в правой части уравнений.

Пример применения теоремы Тихонова – вывод уравнения простейшей ферментативной реакции Михаэлиса-Ментен. Реакция описывает образование продукта из субстрата с участием фермента, общая концентрация которого остается постоянной. Предполагается, что общая концентрация субстрата значительно превосходит концентрацию фермента. Такое соотношение концентраций обеспечивает наличие малого множителя и означает, что скорость изменения концентрации фермента значительно превосходит скорость изменения концентрации субстрата.

Лекция 6. Мультистационарные системы. Модели отбора. Применение метода квазистационарных концентраций. Модели переключений в биологических системах. Триггер. Модель синтеза двух ферментов Жакоба и Моно.

Многие биологические системы имеют не одно, а несколько устойчивых стационарных состояний, между которыми возможны переключения. Примером является существование нескольких конформаций у биомакромолекул, состояние сна и бодрствования у животных, переключение фаз роста растений. Важной биологической проблемой является изучение механизмов переключения системы в новый режим функционирования. Простейшей системой двух взаимодействующих компонентов, способной к переключению, является триггер. На фазовой плоскости эта система имеет два устойчивых стационарных состояния, а между ними неустойчивое состояние равновесия – седло, сепаратриса которого отделяет «бассейны притяжения» этих стационарных состояний.

Системы триггерного типа используются для описания процессов отбора. Типы отбора в процессе эволюции. Отбор одного из двух и нескольких равноправных видов. Простейшая модель отбора одного из равноправных видов. Модели отбора Кастлера, Эйгена, Чернавского. Модель отбора одного из равноправных видов с учетом ограниченности ресурса. Модель, включающая динамику ресурса. Сведение системы трех

дифференциальных уравнений к системе двух ОДУ с учетом иерархии времен. Модель, учитывающая самоограничение численности популяции. Анализ устойчивости стационарных состояний (модель конкуренции).

Классические примеры триггерных систем: Генетический триггер Жакоба и Моно. Силовое и параметрическое переключение триггера. Триггерные режимы в ферментативных реакциях с субстратным угнетением.

Лекция 7. Колебательные процессы. Понятие предельного цикла и автоколебаний. Автокатализ. Типы обратной связи. Примеры. Брюсселятор. Гликолиз. Модели клеточного цикла

Для биологических систем характерно периодическое изменение различных характеристик. Период этих колебаний может быть связан с периодическими изменениями условий жизни на Земле – смена времен года, смена дня и ночи. Существуют и другие геофизические ритмы – солнечные, лунные, связанные с периодами атмосферных явлений. Многие периодические процессы имеют частоту изменения, не связанную очевидным образом с внешними геокосмическими циклами. Это так называемые «биологические часы» различной природы, начиная от колебаний биомакромолекул, биохимических колебаний, вплоть до популяционных волн. Внутриклеточные колебания задают эндогенные биологические ритмы, которые свойственны всем живым системам. Именно они определяют периодичность деления клеток, отмеряют время рождения и смерти живых организмов. Модели колебательных систем используются в ферментативном катализе, теории иммунитета, в теории трансмембранного ионного переноса, микробиологии и биотехнологии.

Понятие автоколебаний. Изображение поведения автоколебательной системы на фазовой плоскости. Предельные циклы. Условия существования предельных циклов. Рождение предельного цикла. Бифуркация Андронова – Хопфа. Переход устойчивого фокуса в неустойчивый с рождением устойчивого предельного цикла. Мягкое и жесткое возбуждение колебаний. Колебания связаны с наличием в системе обратной связи. Примеры обратных связей. Базовая модель колебательных явлений в биохимических системах - модель брюсселятора. Роль кубичной нелинейности.

Примеры автоколебательных моделей процессов в живых системах. Колебания в темновых процессах фотосинтеза. Автоколебания в модели гликолиза. Автокаталитические процессы и роль обратной связи. Внутриклеточные колебания концентрации кальция. Перераспределение кальция в субклеточных компартментах.

Лекция 8. Модели взаимодействия двух видов

Основателем современной математической теории популяций справедливо считается итальянский математик Вито Вольтерра, разработавший математическую теорию биологических сообществ, аппаратом которой служат дифференциальные и интегро-дифференциальные уравнения. (Vito Volterra. *Lecons sur la Theorie Mathematique de la Lutte pour la Vie*. Paris, 1931). В последующие десятилетия популяционная динамика развивалась, в основном, в русле высказанных в этой книге идей. Динамика популяций является своеобразным «математическим полигоном», на котором опробовались основные идеи математической биологии. Затем эти идеи нашли практическое применение в математической экологии, биотехнологии, теории эпидемий, иммунологии и других дисциплинах.

Гипотезы Вольтерра. Аналогии с химической кинетикой. Вольтерровские модели взаимодействий. Классификация типов взаимодействий: Конкуренция. Хищник-жертва. Симбиоз. Обобщенные модели взаимодействия видов. Трофическая функция. Модель Колмогорова. Модель взаимодействия двух видов насекомых МакАртура. Модели взаимодействия типа хищник-жертва, учитывающие эффект насыщения хищника и самоограничение популяций. Параметрический и фазовые портреты системы Базыкина.

Лекция 9-10. Квазистохастические процессы. Динамический хаос. Понятие странного аттрактора. Периодические воздействия и стохастические факторы. Нерегулярные колебания в гликолизе. Хаотическая динамика в сообществах видов

В реальных системах часто изменения концентраций, численностей и других величин носит непредсказуемый, случайный характер. Можно ли такое поведение описать с помощью детерминированной модели? Ответ: можно, если траектории системы являются неустойчивыми. В этом случае малые флуктуации вызывают «разбегание траекторий», траектории «запутываются» - как клубок ниток. Возникает - «динамический» или «детерминированный» хаос. В автономных системах такое поведение возможно в системах, содержащих три и более дифференциальных уравнений. Теория динамического хаоса была разработана во второй половине 20 века. Но еще в 1908 г. великий французский математик Анри Пуанкаре в книге «Наука и метод» писал: «В неустойчивых системах совершенно ничтожная причина, ускользающая от нас по своей малости, вызывает значительные действия, которые мы не в состоянии предугадать... Предсказание становится невозможным, мы имеем перед собой явление случайное».

Основные понятия теории динамических систем. Предельные множества. Аттракторы. Странные аттракторы. Динамический хаос. Линейный анализ устойчивости траекторий. Показатель Ляпунова. Диссипативные системы. Примеры фрактальных множеств. Фракталы и фрактальная размерность. Кривая Коха. Треугольник и салфетка Серпинского. Канторово множество.

Стационарные состояния и динамические режимы в сообществе из трех видов. Динамический хаос в моделях взаимодействия видов. Трофические системы с фиксированным количеством вещества. Модель системы четырех биологических видов

Лекция 11. Модели в микробиологии.

В микробиологии математическое моделирование является действенным средством научного исследования. Математические модели вошли в практику как инструмент управления биотехнологическими процессами. В лекции рассмотрены базовые модели, которые не только лежат в основе моделей микробиологических систем, но используются в популяционной динамике, при моделировании иммунных и других процессов.

Микробные популяции как объект моделирования и управления. Непрерывная культура микроорганизмов. Модель проточного культиватора. Модель Моно. Модели роста культуры с субстратным и продуктным угнетением. Переключение режимов.

Микроэволюционные процессы в микробных популяциях. Восстановление популяции после повреждающего воздействия.

Возрастные распределения. Двухвозрастная культура микроорганизмов. Условие возникновения колебаний. Модели популяций с возрастной структурой. Непрерывные возрастные распределения.

Модель роста метанол-усваивающих дрожжей Дроздова-Тихомирова.

Потоковые модели регуляции метаболизма культуры *E.coli* с использованием данных биоинформатики.

Лекция 12-13. Живые системы и активные кинетические среды. Нелинейные взаимодействия и процессы переноса в биологических системах. Их роль в формировании пространственно-временной динамики. Распространение волны в системах с диффузией

Все биологические системы, в частности, биологически активные мембраны и ткани, сообщества живых организмов и прочие, относятся к классу активных распределенных систем, основные свойства которых следующие:

- а) существует распределенный источник энергии или веществ, богатых энергией;
- б) каждый элементарный объем среды находится в состоянии, далеком от термодинамического равновесия, т.е. является открытой термодинамической системой, в которой диссипирует часть энергии, поступающей из распределенного источника;

в) связь между соседними элементарными объемами осуществляется за счет процессов переноса.

Благодаря этим свойствам биологические системы обладают рядом нетривиальных типов поведения, составляющих сущность живых систем. Примеры таких явлений: дифференцировка клеток и тканей и морфогенез; распространение волн возбуждения в нервах и мышцах. Биофизическая сущность этих явлений связана с возможностью возникновения автоволновых процессов и пространственных структур в системах типа реакция-диффузия.

Уравнения в частных производных типа реакция-диффузия – конвекция. Вывод уравнения диффузии. Начальные и граничные условия. Собственные функции. Устойчивость гомогенного стационарного состояния.

Распространение волны в системах с диффузией. Уравнение Петровского-Колмогорова-Пискунова. Пример: распространение волны амброзиевого листоеда.

Лекция 14-15. Устойчивость однородных стационарных решений системы двух уравнений типа реакция-диффузия. Диссипативные структуры

Поведение распределенных систем из двух уравнений может быть чрезвычайно разнообразным. Здесь возможны распространяющиеся возмущения в виде бегущего импульса, генерация волн автономными источниками импульсной активности, стоячие волны, синхронные автоколебания во всем пространстве, квазистохастические волны и диссипативные структуры – стационарные неоднородные распределения переменных в пространстве. Как и в случае точечных систем, важное место в изучении распределенных систем занимает исследование устойчивости стационарного состояния.

Линейный анализ устойчивости гомогенного стационарного состояния. Зависимость вида неустойчивости от волнового числа. Неустойчивость Тьюринга. Линейный анализ устойчивости гомогенного стационарного состояния распределенного Брюсселятора. Диссипативные структуры вблизи порога неустойчивости. Локализованные диссипативные структуры.

Линейный анализ системы реакция-электродиффузия. Типы пространственно-временных режимов.

Лекция 16. Распределенные триггеры и морфогенез. Модели раскраски шкур животных

В процессе роста и развития организма происходит нарастание разнообразия как по метаболическим (процесс дифференцировки клеток) так и по геометрическим признакам (морфогенез). Это нарастание разнообразия связано со способностью клеток к переключению. Изменение формы организма и изменение метаболизма клеток тесно связаны друг с другом. Например, уже на стадии гастрюлы наряду с изменением формы клеточного ансамбля (образование внутренней полости) одновременно происходит и разделение клеток по функциям (образование энтодермы и мезодермы) – первый акт дифференциации.

Необходимым условием возникновения в системе диссипативной структуры (постоянного во времени и неоднородного по пространству распределения какой-либо характеристики системы, например, концентрации какого-либо вещества) является неустойчивость однородного гомогенного (однородного по пространству) стационарного состояния.

Лекция 17. Дифференциация и морфогенез. Модель генетического триггера с диффузией (Чернавский и др.). Исследование устойчивости гомогенного стационарного состояния. Генетический триггер с учетом диффузии субстратов. Модель гидры Гирера-Майнхардта. Моделирование раскраски шкур животных. Модели агрегации амёб.

Модель образования зон кислотного и щелочного pH вдоль мембраны клеточной водоросли *Chara Carolina*.

Лекция 18. Реакция Белоусова-Жаботинского

Среди многочисленных колебательных химических и биохимических реакций наиболее известным является класс реакций, впервые открытых российским ученым Б.П. Белоусовым (1958). В изучение этих реакций большой вклад также внес А.М. Жаботинский, в связи с чем в мировой литературе они известны по названию «BZ-реакции» (Belousov-Zhabotinskii reaction). Реакция Белоусова-Жаботинского стала базовой моделью для исследования процессов самоорганизации, включая образование неоднородных по пространству распределений концентраций реагирующих веществ, распространение пятен (patches), спиральных волн и других автоволновых процессов. Она исследована в сотнях лабораторий мира в сосудах различной формы, в протоке, на пористых средах, при различных воздействиях – изменении температуры, световом и радиационном воздействии.

Колебательная реакция Белоусова. Эксперимент. Локальные модели. Поведение концентраций реагентов во времени. Модель Жаботинского. Пространственно-временные режимы в системе Белоусова-Жаботинского.

Модель Филда-Нойеса (орегонатор). Пространственно-временные режимы в системе Белоусова-Жаботинского. Управление траекторией кончика спиральной волны. Аналогия с волнами в сердце.

Лекция 19. Модели распространения нервного импульса. Автоволновые процессы и сердечные аритмии

Распространение нервного импульса – один из наиболее ярких примеров автоволновых процессов в живых системах. Нервная система высших животных обеспечивает согласованную деятельность кровеносной, дыхательной, выделительной, двигательной и других систем организма. Она обеспечивает восприятие организмами сигналов внешней среды, создавая возможность адаптации организма к изменениям условий среды. Благодаря нервной системе обеспечивается психическая деятельность человека. Основным свойством нервных клеток является способность к проведению нервного импульса – распространяющейся по нервному волокну электрической волны. Свойство проведения обусловлено тем, что элементарный объем мембраны представляет собой «локальный активный элемент», обладающий способностью усиливать проходящий электрический сигнал.

Опыты и модель Ходчкина-Хаксли распространения нервного импульса по гигантскому аксону кальмара. Редуцированная базовая модель ФитцХью-Нагумо. Возбудимый элемент локальной системы. Подпороговое и надпороговое возбуждение. Бегущие импульсы. Взаимодействие переменных и параметров.

Детальные модели кардиоцитов. Патологии сердечного ритма. Аксиоматические модели возбудимой среды. Автоволновые процессы и сердечные аритмии.

Лекция 20. Эволюция и оптимизация. Модели экспрессии генов

Эволюционные деревья. Типы оптимизации. Термодинамические ограничения. Поточковые модели. Оптимальные каталитические свойства фермента. Оптимальное распределение концентраций ферментов в метаболической сети. Эволюционные стратегии.

Модели экспрессии генов. Построение схемы цепи (сети) взаимодействий. Использование информации баз данных. Анализ генных сетей.

Лекция 21. Модели процессов на молекулярном уровне. Молекулярная динамика биомакромолекул.

Информация о белках.

База нуклеотидных последовательностей EMBL-банк (European Molecular Biology Laboratory) –, создается в сотрудничестве с GenBank (США) и DDBJ (DNA Database of

Japan). Каждая из этих трех групп собирает часть публикуемых во всем мире данных о последовательностях, обмен данными производится ежедневно.

Центральное хранилище данных о последовательностях и функциях белков – база данных Универсального белкового ресурса (Universal Protein Resource, UniProt, <http://www.uniprot.org>). В базе содержатся точно аннотированные белковые последовательности; бесплатно доступен широкий спектр перекрестных ссылок на литературу, и результаты компьютерного анализа.

База о трехмерных структурах макромолекул PDB (Protein Data Bank) Атомные координаты структур белков и нуклеиновых кислот. Обычно программы моделирования могут читать файлы данных, полученные непосредственно из PDB и трансформировать их в трехмерное изображение белка.

Лекция 22. Физические основы метода молекулярной динамики. Потенциалы молекулярных взаимодействий. Понятие термостата. Вычисление полей с помощью программы GRID.

Моделирование белков по гомологии. Валидизация моделей белков. Стехиометрическая корректность. Качество упаковки. Анализ достоверности укладки.

Молекулярный докинг. Области применения и ограничения молекулярного докинга. Разработка лекарственных веществ на основе информации о мишенях и лигандах.

Пример моделирования белков – ядерный рецептор CAR (конструктивно-активный андростановый рецептор человека) и его лиганд-рецепторные комплексы. Крупнозернистые модели.

Лекция 23. Модели процессов в субклеточных наносистемах

Метаболические реакции, лежащие в основе жизнедеятельности живой клетки, осуществляются в клеточных компартментах, отделенных мембранами. Ширина мембран составляет порядка 5 нм, расстояние между мембранами в хлоропластах и митохондриях – порядка 10 нм, размеры тилакоидов – около 100 нм. На таких временных масштабах основные биофизические взаимодействия между биомолекулами определяются броуновским движением – случайным перемещением макросолекулы (белка, ДНК) под действием молекул растворителя (воды) и ионов, а также электростатическими взаимодействиями. Важную роль в наблюдаемой в эксперименте динамике процессов *in vivo* играет геометрия реакционного пространства.

Описание образования реакционного комплекса взаимодействующих белков моделями броуновской динамики (BD-модели).

Кинетические модели переноса электрона и сопряженных процессов в фотосинтетической мембране.

Прямые многочастичные компьютерные модели взаимодействия подвижных белков и встроенных в мембрану мультиферментных комплексов в фотосинтетической мембране. Пример – электронный транспорт и сопряженные процессы в фотосинтетической мембране.

Лекция 24. Сопряжение разных типов описания - обыкновенные дифференциальные уравнения, уравнения в частных производных, броуновские многочастичные модели.

Семинары, домашние работы и контрольные работы.

Семинар 1. Стационарное состояние и его устойчивость.

Семинар 2. Базы данных

Семинар 3. Модели роста

Семинар 4. Контрольная работа 1. Поиск данных в базе. Уравнения роста популяции.

Семинар 5. Фазовые портреты. Устойчивость. Типы особых точек

Семинар 6. Анализ стационарных состояний модели конкуренции двух видов.

Семинар 7. Колебания. Квазистохастика.

Семинар 8. Контрольная работа 2. Устойчивость стационарного состояния и фазовый портрет.

Семинар 9. Типы пространственного поведения. Устойчивость гомогенного стационарного состояния системы реакция-диффузия.

Семинар 10. Контрольная работа 3. Пространственно-временная динамика в живых системах. Материал лекций 11-13.

Семинар 11. Анализ генетических последовательностей. Исследование информации о биомакромолекулах, входящих в исследуемый процесс, учет особенностей биомакромолекул построении математической модели процесса.

Семинар 12. Зачет по практическим занятиям и семинарам

7. Рекомендуемые образовательные технологии.

7.1 Лекции с применением средств визуализации.

7.2 Обсуждение на семинарах и самостоятельное выполнение задач курса, самостоятельный анализ результатов, обсуждение с руководителем задачи теоретического материала, полученных экспериментальных результатов, содержания отчета.

7.3 На лекциях к каждой теме задаются вопросы, относящиеся к применению подходов математического моделирования в биологии. Студенты отвечают на заданные вопросы на специальном форуме.

7.4 Студентам предлагаются специальные задачи для самостоятельного исследования. В конце семестра проводится конференция-отчет по выполненным работам. Темы могут студенты выбрать и самостоятельно из литературы или из тематик специализации.

7.5 Промежуточным контролем знаний являются: обсуждение с руководителем задачи теоретического материала, полученных экспериментальных результатов, содержания отчета; контрольные работы, коллоквиумы.

Контрольные домашние работы (ориентировочные варианты)

ДОМАШНЯЯ РАБОТА №1

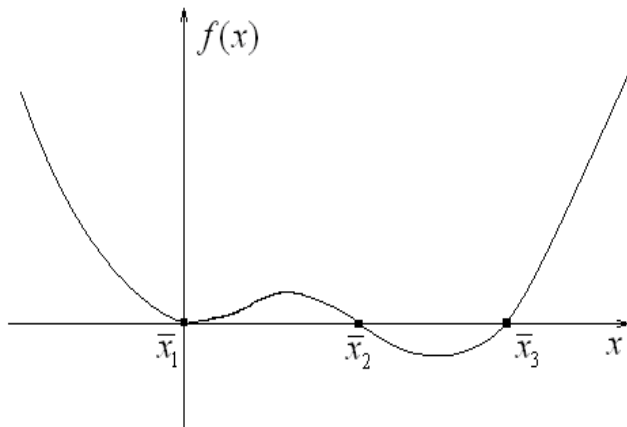
Вариант №1

1. Найдите стационарные состояния уравнения: $\frac{dx}{dt} - rx = \delta x^2$.

2. Найдите общее решение дифференциального уравнения с разделяющимися переменными: $\frac{dx}{dt} = x \sin t$.

3. Разложите функцию $f(x) = \frac{4}{x}$ в ряд Тейлора в окрестности точки $x_0 = 1$ до 4 порядка.

4. Пусть $\frac{dx}{dt} = f(x)$. Определите по графику функции $f(x)$ устойчивость всех стационарных состояний (объясните свой ответ).



Задачи

1. Популяцию мух выращивали в идеальных условиях. Согласно наблюдениям численность мух (N) возрастала ежедневно пропорционально их количеству. За 20 дней численность мух выросла от 100 до 739 особей.

а). Найдите, сколько мух было через 10 дней.

б). Постройте график зависимости скорости dN/dt от N , используя определенную в 1-ом задании величину r (коэффициент рождаемости.).

в). Постройте такой же, как в 2) график, но увеличив r в пять раз.

г) Постройте линейный вариант зависимости численности популяции N от времени t .

д) Постройте графики 2), 3), 4), предположив, что мухи вымирают, то есть вводя коэффициент смертности $r < 0$.

2. В реакции первого порядка начальная концентрация субстрата равна 1 мМ. Определите константу скорости реакции, если 99% субстрата перешло в продукт через 5 секунд после начала реакции?

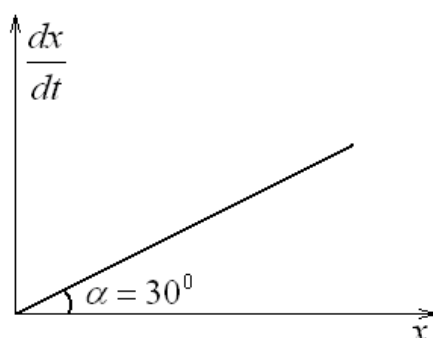
3. В реакции первого порядка начальная концентрация субстрата равна 1 мМ. Какое количество субстрата прореагировало за первую секунду, если константа скорости реакции равна 1 с^{-1} ?

4. Концентрация субстрата в начале реакции равна 5 мМ, константа скорости реакции первого порядка равна 0.5 с^{-1} . Постройте график зависимости логарифма концентрации субстрата от времени. Укажите координаты точек пересечения графика с осями.

ДОМАШНЕЕ ЗАДАНИЕ №2

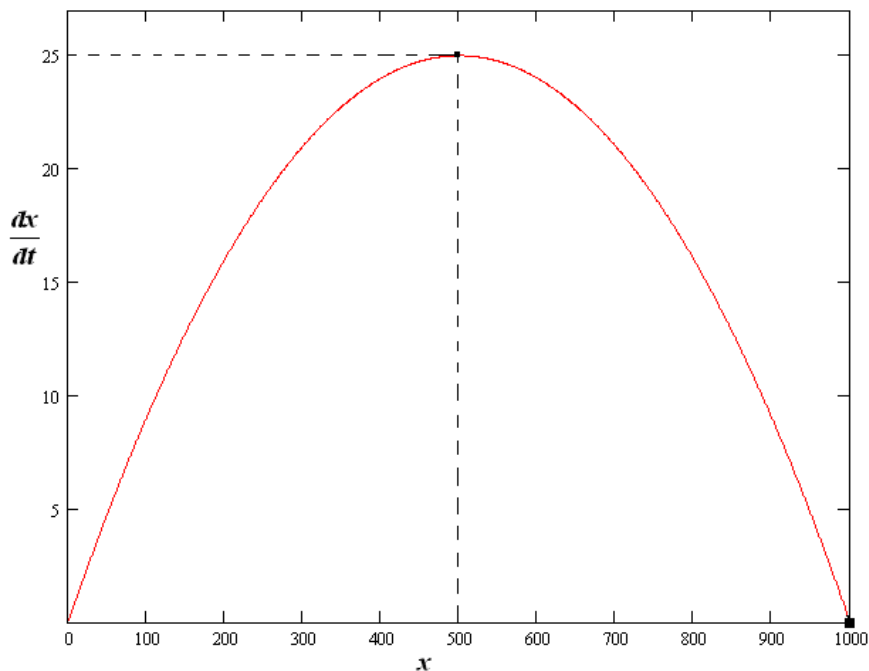
Вариант №1

1. График функции, задающей скорость изменения численности микробной популяции, имеет вид:



Какое выражение будет описывать динамику роста культуры, если в начальный момент времени ее размер равен 10^5 особей.

2. Рост популяции описывается уравнением Ферхюльста. Зависимость скорости роста от численности популяции представлена на графике. По графику определите значения параметров логистического уравнения. Определите численность популяции в момент времени $t = 50$, если начальная численность равна 10.

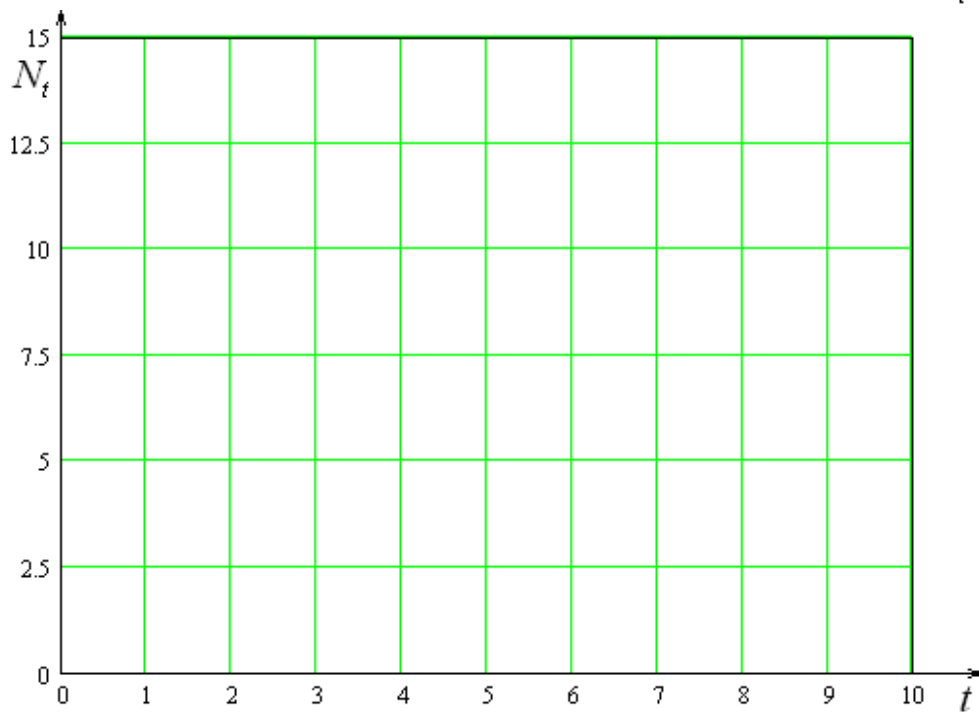
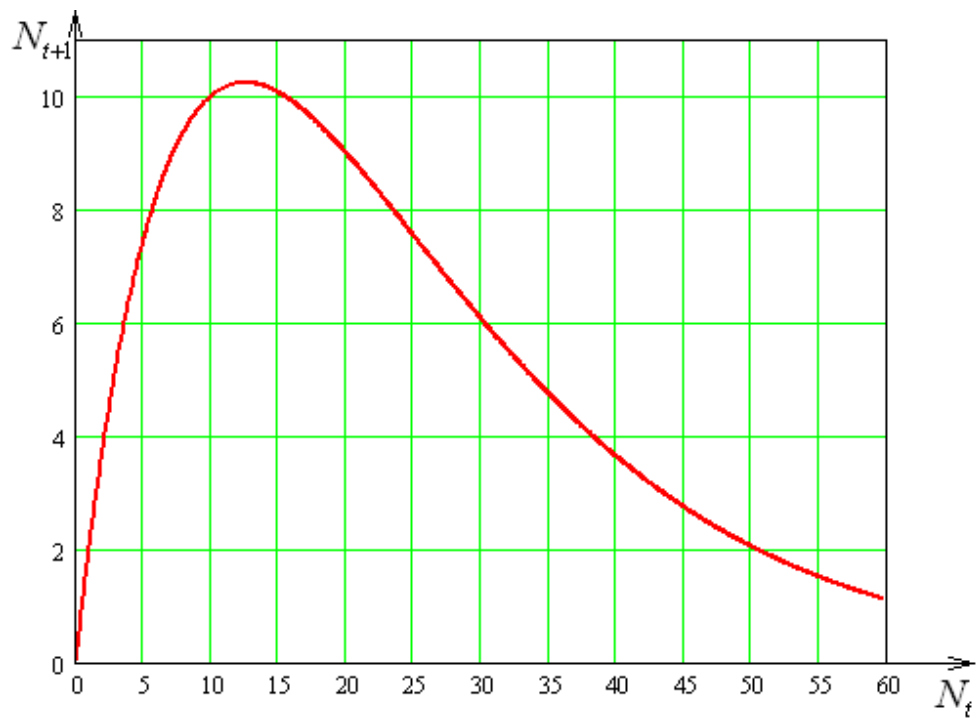


3. При выращивании в идеальных условиях популяции мух возрастали бы экспоненциально с постоянным коэффициентом прироста a , равным 0.1 (время выражается в днях). Допустим, что начальная популяция состоит из 100 особей и они выращиваются в идеальных условиях. Найдите размер популяции (в целых числах) после 20 дней роста.

ДОМАШНЯЯ РАБОТА №3

Вариант 1

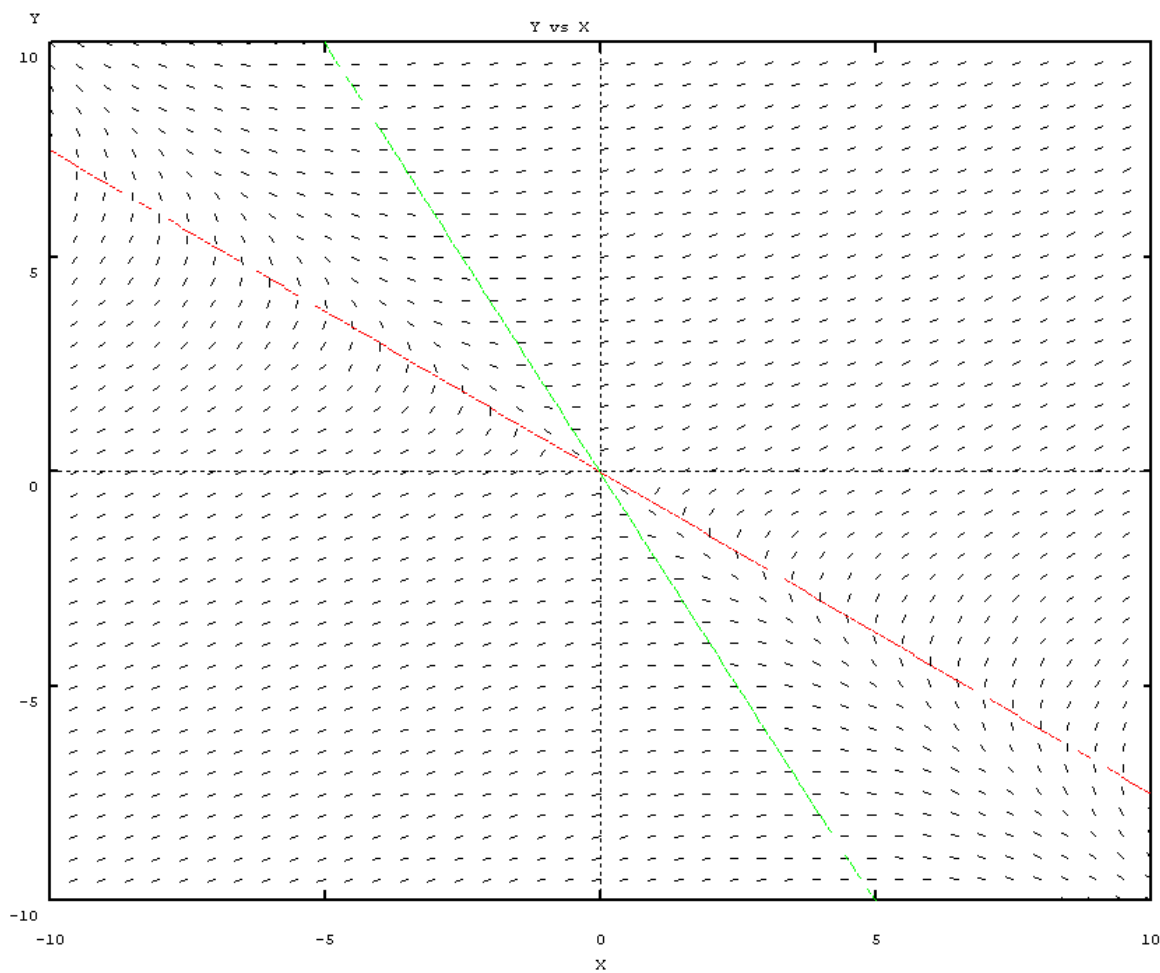
На графике приведена зависимость численности (плотности) популяции от ее численности (плотности) в предыдущий момент времени $N_{t+1} = f(N_t)$. 1). Определите равновесную численность (плотность) популяции. 2). С помощью диаграммы Ламерея постройте соответствующую последовательность значений численности (плотности) популяции $N(t), t = 1, 2, \dots$, приняв за начальную точку значение $N_0 = 2$.



ДОМАШНЕЕ ЗАДАНИЕ № 4

Вариант 1

1. Восстановите фазовые траектории по главным изоклинам и полю касательных.



2. Для системы линейных дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 3x - 2y \\ \frac{dy}{dt} = 4x - y \end{cases}$$

1. определите тип особой точки;
2. найдите уравнения главных изоклин; изоклин $\pm 45^\circ$; найдите углы пересечения осей координат фазовыми траекториями;
3. **на миллиметровой бумаге постройте эскиз фазового портрета системы.**

Домашнее задание №6

Вариант 1

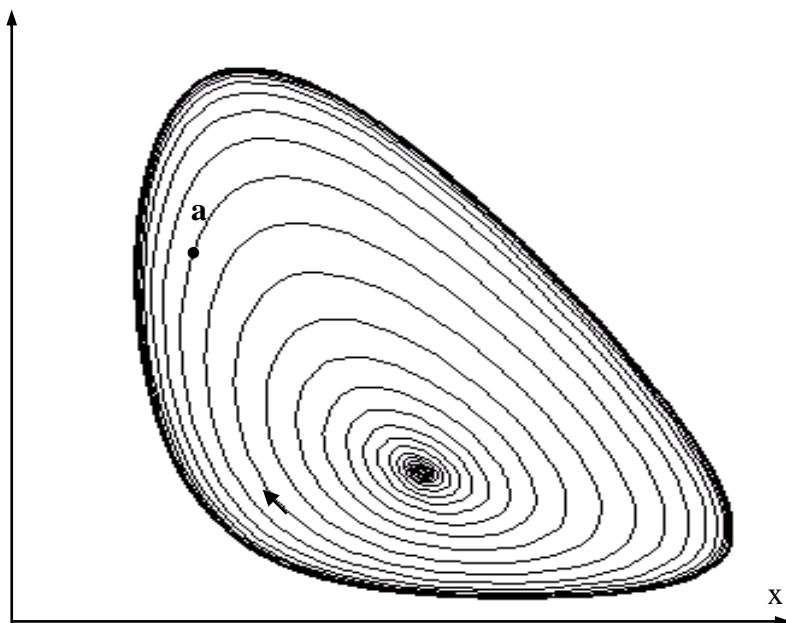
1. В реакции первого порядка начальная концентрация субстрата равна 1 мМ. Определите константу скорости реакции, если 99% субстрата перешло в продукт через 5 секунд после начала реакции?
2. Максимальная скорость реакции по механизму Михаэлиса – Ментен равна 10 единиц. Константа Михаэлиса равна 0.5 единиц. Постройте график зависимости скорости протекания реакции v от v/s . Как определить по графику V_{\max} и K_m ? Чему соответствуют точки пересечения графика с осями координат (в общем виде и численно)?

3. Определите с помощью графика параметры уравнения Михаэлиса – Ментен. Укажите размерности переменных и параметров, входящих в уравнение Михаэлиса – Ментен.

Итоговая аудиторная контрольная работа по Математическим Методам в Биологии
Вариант 1

1. Приведите примеры модельных систем, где возникает предельный цикл

2. Построить динамические зависимости $x(t)$ $y(t)$ по фазовой траектории (для т. А) и провести главные изоклины



2. Исследуйте систему ОДУ (найдите стационарные точки и исследуйте их устойчивость, нарисуйте фазовые портреты).

Осциллятор Ван-дер-Поля

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = (x + y - \frac{x^3}{3}) \frac{1}{a} \\ \frac{dy}{dt} = -ax \end{cases} \quad \text{параметр } a > 0, \quad x, y > 0$$

4. Список вопросов в билетах к зачету или экзамену.

- Введение. Классификация моделей.
- Модели, описываемые одним дифференциальным уравнением. Понятие стационарного состояния. Устойчивость.
- Модели роста популяций. Экспоненциальный рост. Логистический рост. Модель с наименьшей критической численностью. Дискретные модели популяций с неперекрывающимися поколениями (дискретная логистическая модель). Возрастная матрица Лесли.
- Модели, описываемые системами двух автономных дифференциальных уравнений. Фазовая плоскость. Типы особых точек. Бифуркационная диаграмма. Пример: система линейных уравнений для химических реакций.

- Исследование устойчивости стационарных состояний нелинейных систем второго порядка. Линеаризация в окрестности стационарного состояния. Примеры: Системы уравнений Лотки и Вольтерра.
- Мультистационарные системы. Переключение триггера. Отбор одного из равноправных видов. Триггер Жакоба и Моно. Триггерные системы в ферментативном катализе. Иерархия времен. Принцип «узкого места»
- Колебания в биологических системах. Понятие предельного цикла. Модельные системы мягкого и жесткого рождения предельного цикла. Примеры. Колебания в темновых процессах фотосинтеза. Колебания в гликолизе. Динамический хаос.
- Модели взаимодействия популяций. Вольтеровские модели: модели конкуренции и хищник-жертва. Зависимость типа фазового портрета от параметров. Понятие параметрического портрета.
- Распределенные системы. Активные автоволновые среды. Уравнение диффузии. Решение уравнения диффузии. Система реакция-диффузия. Неустойчивость гомогенного стационарного состояния. Распространение волны в системах с диффузией.
- Система реакция-диффузия для двух уравнений. Исследование устойчивости гомогенного стационарного состояния. Типы неустойчивостей. Распределенная система «Брюсселятор» как модель активной среды.
- Метаболические модели. Формулировка и исследование. Отличие стехиометрических (стационарных) и кинетических моделей. Метод анализа стационарных потоков. Задача оптимизации для метаболической модели. Виды целевых функций и ограничений в метаболических моделях.

МОДЕЛИ

1. **Экспоненциальный рост популяции** (решение уравнения, график временной зависимости для численности)
2. **Логистический рост** (решение уравнения, график временной зависимости для численности, анализ устойчивости стационарных состояний)
3. **Модель популяции с наименьшей критической численностью** (график временной зависимости для численности, анализ устойчивости стационарных состояний)
4. **Дискретное логистическое уравнение. Лестница Ламерея** (построение временной зависимости для численности по графику зависимости, анализ устойчивости положения равновесия)
5. **Система линейных химических реакций** (определение стационарных состояний, построение главных изоклин, фазового портрета и кинетических кривых)
6. **Модель Лотки** (модель химической реакции) (определение стационарных состояний, построение главных изоклин, фазового портрета и кинетических кривых)
7. **Классическая модель Вольтерра «хищник-жертва»** (определение стационарных состояний, построение главных изоклин, фазового портрета и кинетических кривых)
8. **Модель отбора одного из равноправных** (общая модель для двух видов и модель, учитывающая ограниченность в питательных ресурсах и быстрое их поглощение по сравнению с процессами репродукции) (определение стационарных состояний, построение главных изоклин, фазового портрета и кинетических кривых)
9. **Модель конкуренции** (с учетом внутривидовой конкуренции) (определение стационарных состояний, построение главных изоклин, фазового портрета и кинетических кривых)
10. **Модель «хищник-жертва»** (с учетом внутривидовой конкуренции) (определение стационарных состояний, построение главных изоклин, фазового портрета и кинетических кривых)

11. **Модель биохимической регуляции белкового синтеза** (генетический триггер Жакоба и Моно) (для $t = 0$ определение стационарных состояний, построение главных изоклин, фазового портрета и кинетических кривых)

12. **Брюсселятор** (определение стационарных состояний, определение типа устойчивости стационарных состояний в зависимости от значений параметров системы, вид фазового портрета в зависимости от значений параметров системы)

13. **Модель гликолиза (упрощенная схема)** (определение стационарных состояний, определение типа устойчивости стационарных состояний в зависимости от значений параметров системы, вид фазового портрета в зависимости от значений параметров системы)

7.6 **Формой окончательного контроля является устный зачет и устный экзамен.**

8. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов.

Учебно-методические пособия: рекомендованные учебники (см. список ниже), методические разработки к практическим задачам (в изданном виде и в виде интернет-ресурсов с сайта кафедры (см. ниже)); конспекты лекционного материала и конспекты материалов для семинаров.

Домашние задания выдаются в аудитории на практикуме или на семинаре.

Контрольные работы пишутся в аудиториях на занятиях. Результат контрольных работ высылается по электронной почте и/или объявляется в аудитории. Допускаются тестовые контрольные работы с применением персональных компьютеров.

Список контрольных вопросов, программа курса и материалы для подготовки отдельных вопросов и к темам семинаров выложены в виде интернет-ресурсов на сайте кафедры.

8.1 Литература

Основная.

Ризниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Изд. РХД-ИКИ, 2011

Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. Биофизическая динамика продукционных процессов. М.-Ижевск. 2004

Фурсова П.В., Терлова Л.Д., Ризниченко Г.Ю. Математические модели в биологии. Учебное пособие. Изд РХД, М-Ижевск. 2008

Мятлев В.Д., Панченко Л.А., Ризниченко Г.Ю., Терехин А.Т. Теория вероятностей и математическая статистика. Математические модели. Изд. «Академия». Серия: Высшая математика и ее приложения к биологии, М.. 2009

Мюррей Д. Математическая биология. том 1. Введение. Изд. РХД-ИКИ, 2009

Дополнительная.

Алиев Р.Р. Моделирование электрической активности сердца на компьютере. В сб. Медицина в зеркале информатики. С. 81-100, М., Наука, 2008

Базыкин А.Д. Нелинейная динамика взаимодействующих популяций. Изд. РХД, М-Ижевск, 2003

Ванаг В.К. Диссипативные структуры в реакционно-диссипативных системах. Изд. ИКИ-РХД. М.-Ижевск, 2008

Геронтология in Silico: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты. М., Изд. Бинوم, 2007

Динамические модели процессов в клетках и субклеточных наноструктурах. Изд. РХД-ИКИ, 2010.

Иваницкий Г.Р., Кринский В.И., Сельков Е.Е. Математическая биофизика клетки. М., Наука, 197

Капица С.П.. Общая теория роста человечества. М., Наука. 1999

- Лоскутов А.Ю., Михайлов А.С. Основы теории сложных систем. М.-Ижевск, Изд. РХД, 2007
- Мазуров М.Е. Идентификация математических моделей нелинейных динамических систем. Изд. РХД, М – Ижевск, 2008
- Минкевич И.Г. Материально-энергетический баланс и кинетика роста микроорганизмов. Изд. РХД, 2005
- Полежаев А.А. Механизмы биологического морфогенеза. В: Модели процессов в клетках и субклеточных наноструктурах. По ред. Г.Ю.Ризниченко, А.Б.Рубина. с. 337-355. Изд. ИКИ, М.-Ижевск, 2010
- Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математические модели в биофизике. М., 1976
- Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика. М., наука, 1984
- Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическое моделирование в биофизике. М-Ижевск, 2004
- Рубин А.Б. Биофизика. Часть 1., М., 1999
- Рубин А. Б., В. П. Шинкарев. Транспорт электронов в биологических системах. Наука, М., 1984
- Свирижев Ю.М., Логофет Д.О. Устойчивость биологических сообществ. М., 1978
- Фурсова П.В., Терлова Л.Д., Ризниченко Г.Ю. Математические модели в биологии. Учебное пособие. Изд РХД, М-Ижевск. 2008
- Ходжкин А. Нервный импульс. М., Мир, 1965
- Чернышенко С.В. Нелинейные методы анализа динамики лесных биогеоценозов. Днепропетровск, 2005
- Эбелинг В. Образование структур при необратимых процессах. Введение в теорию диссипативных структур. Изд РХД, М-Ижевск. 2005

Пособия и методические указания в виде интернет-ресурсов.

1. Фурсова П.В., Терлова Л.Д., Ризниченко Г.Ю. Математические модели в биологии М-Ижевск: РХД, 2008

Электронные ресурсы, включая доступ к базам данных и т.д.

2. <http://www.library.biophys.msu.ru/rubin/>
3. <http://mathbio.professorjournal.ru/>.
4. <http://erg.biophys.msu.ru/wordpress/study>

8.2 Програмное обеспечение

В настоящее время все программное обеспечение является или открытым ресурсом или написанным сотрудниками кафедры специально под задачи практикума.

Для демонстрации на лекция кроме прочего используется операционная система Windows и приложения к ней.

8.3 Материально-техническое обеспечение дисциплины

Учебные аудитории на 200 мест с мультимедийным проектором, учебная аудитория на 60 мест с мультимедийным проектором для проведения лекций;

Учебная аудитория, оборудованная соответствующей аппаратурой и вентиляцией, на 20 мест для проведения практических занятий;

Учебная аудитория – компьютерный класс, оборудованная персональными компьютерами, имеющими выход в Интернет, на 20 человек для проведения практических занятий, связанных с построением и исследованием математических моделей изучаемого процесса и проведения численного эксперимента.