

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Уральский государственный университет им. А.М. Горького»

ИОНЦ «Физика в биологии и медицине»

Математико-механический факультет

Кафедра вычислительной математики

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Методические указания по изучению специальной дисциплины

Руководитель ИОНЦ
А.Н. Бабушкин

Екатеринбург
2007

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель ИОНЦ «Физика в биологии и медицине»

А.Н. Бабушкин

(подпись)

(дата)

Методические указания по изучению специальной дисциплины «Математическая биология» составлены в соответствии со стандартом ГОСТ 7.60-2003, раздел 3.2.4.3.4 «Учебные издания», стандартом УМКД (<http://projects.usu.ru/docs/standartUMKD.doc>), и инструкцией по составлению и оформлению методических указаний.

Семестр V

Общая трудоемкость дисциплины 72 часа, в том числе:

Лекций 26 ч.

Лабораторных работ 10 ч.

Контрольные мероприятия:

Индивидуальная работа студентов - каждый студент в течение семестра делает презентацию работы модели биологического процесса.

Авторы (составитель, разработчик):

1) Соловьева Ольга Эдуардовна, д.ф.-м.н., доцент, профессор кафедры вычислительной математики, Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный университет им. А.М. Горького»

2) Викулова Наталия Алексеевна, к.ф.-м.н., научный сотрудник Института иммунологии и физиологии УрО РАН

Рекомендовано к печати протоколом заседания

Экспертно-конкурсной комиссии ИОНЦ «Физика в биологии и медицине»

от «24» октября 2007 г. № _____.

(дата)

Согласовано:

Зав.кафедрой вычислительной математики

(название кафедры, реализующей данную дисциплину)

/В.Г. Пименов/

(подпись)

Ф.И.О.

« ____ » _____ 200__ г.

(дата)

© Уральский государственный университет

© О.Э. Соловьева, Н.А. Викулова 2007

Соловьева О.Э., Викулова Н.А. «Математическая биология». Методические указания по изучению курса специальной дисциплины. Уральский государственный университет. Екатеринбург. 2007. 50 с.

Курс специальной дисциплины «Математическая биология» разработан в рамках инновационно-образовательного научного центра «Физика в биологии и медицине» на кафедре вычислительной математики математико-механического факультета ГОУ высшего профессионального образования «Уральский государственный университет им. А.М. Горького». Цель курса - начальное знакомство студентов с современными направлениями исследований в биологии, использующими методы математического моделирования и биоинформатики, а также с некоторыми классическими примерами математического моделирования биологических процессов при помощи нелинейных динамических систем, демонстрирующими эффективность использования математических моделей для понимания механизмов функционирования биологических систем.

Курс «Математическая биология» разработан для студентов математико-механического факультета в рамках цикла специальных дисциплин и может также быть включен в план обучения студентов физического и биологического факультетов.

Методические указания по курсу специальной дисциплины «Математическая биология» предназначены для студентов, изучающих курс. В пособии содержится полное описание комплекта учебно-методических материалов и средств курса и инструкция обучаемого по использованию комплекта.

Содержание

I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О КУРСЕ	6
<i>О научной дисциплине «Математическая биология».....</i>	6
<i>Обзор содержания курса</i>	9
<i>Распределение часов курса по темам и видам работ</i>	13
<i>Форма итогового контроля.....</i>	14
II. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ К ИЗУЧЕНИЮ МАТЕРИАЛА КУРСА.....	15
<i>Введение. Лекция 1. (л - 2 ч., ср – 2 ч.).....</i>	15
Методические пособия и рекомендуемая литература к лекции 1.....	15
<i>Раздел 1. Методы системной биологии (л - 4 ч., ср – 4 ч.).....</i>	15
Лекция 2. Моделирование как метод исследования биологических систем (л - 2 ч., ср - 2 ч.).....	15
Лекция 3. Качественный анализ модели (л - 2 ч., ср - 2 ч.)	16
Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 1.....	17
Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 1.....	18
<i>Раздел 2. Ферментативная кинетика (л – 4 ч., лр – 2 ч., ср – 6 ч.).....</i>	18
Лекция 4. Классическая модель ферментативной кинетики и методы ее упрощения (л – 2, ср - 2).....	18
Лекция 5. Ингибирование, автокатализ, активирование, кооперативные эффекты в ферментативной кинетике (л – 2 ч., ср – 2 ч.)	19
Лабораторный практикум к разделу 2 (лр – 2 ч., ср – 2 ч.).....	20
Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 2.....	20
Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 2.....	21
<i>Раздел 3. Триггерные системы в биологии (л – 2 ч., лр – 2 ч., ср – 4 ч.).....</i>	22
Лекция 6. Модели мультистационарных, триггерных систем в биологии (л – 2 ч., ср – 2 ч.)	22
Лабораторный практикум к разделу 3 (лр – 2 ч., ср – 2 ч.).....	23
Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 3.....	23
Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 3.....	24
<i>Раздел 4. Модели взаимодействующих видов. Автоколебательные процессы в биологических системах (л – 4 ч., лр – 2 ч., ср – 6 ч.).....</i>	25
Лекция 7. Модели взаимодействующих видов (л – 2 ч., ср – 2 ч.).....	25
Лекция 8. Модель хищник-жертва как пример модели автоколебаний в биологии (л – 2 ч., ср – 2 ч.)	25

Лабораторный практикум к разделу 4 (лр – 2 ч., ср – 2 ч.).....	25
Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 4.....	26
Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 4.....	27
Раздел 5. Модели транспорта веществ через биомембраны (л – 4 ч., ср – 4 ч.).....	28
Лекция 9. Модели диффузии, облегченной диффузии, активного транспорта (л – 2 ч., ср – 2 ч.)	28
Лекция 10. Электродиффузия в клетках, ионные каналы и токи (л – 2 ч., ср – 2 ч.)	28
Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 5.....	29
Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 5.....	30
Раздел 6. Модели возбудимых сред.....	30
Лекция 11. Модель Ходжкина-Хаксли и ее обобщения (л – 2 ч., ср – 2 ч.)	30
Лабораторный практикум к разделу 6 (лр – 2 ч., ср – 2 ч.).....	31
Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 6.....	32
Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 6.....	33
Раздел 7. Моделирование мышечного сокращения	33
Лекция 12. Теория мышечного сокращения (л – 2 ч., ср – 2 ч.).....	33
Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 7.....	34
Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 7.....	35
Раздел 8. Моделирование сокращений сердечной мышцы как пример моделирования сложной биологической системы.....	35
Лекция 13. Модель электромеханического сопряжения в сердечной мышце (л – 2 ч., ср – 2 ч.)	35
Лабораторный практикум к разделу 8 (лр – 2 ч., ср – 2 ч.).....	36
Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 8.....	37
Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 8.....	38
III. ПРИМЕРНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ К ЗАЧЕТУ	39
ПРИЛОЖЕНИЕ	41
<i>Руководство</i> для использования учебно-демонстрационного комплекса «Моделирование сокращений сердечной мышцы	42

I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О КУРСЕ

Курс «Математическая биология», входящий в цикл профильных специальных дисциплин «Математическая биология и биоинформатика» подготовки бакалавра (магистра) по направлению «Математика. Прикладная математика» (010200), бакалавра (магистра) по направлению «Математика. Компьютерные науки» (010300), дипломированного специалиста по специальности «Математика» (010101). Курс предназначен для *начального знакомства* студентов с современными направлениями исследований в биологии, использующими методы математического моделирования и биоинформатики, а также с некоторыми классическими примерами математических моделей биологических процессов, использующих аппарат нелинейных динамических систем, отражающих характерные особенности биологических процессов и демонстрирующих эффективность использования математических моделей для понимания механизмов функционирования биологических систем. Лекции курса сопровождаются семинарскими и лабораторными работами, материал иллюстрируется при помощи презентаций и компьютерных демонстраций, разработанных совместно со студентами.

О научной дисциплине «Математическая биология»

В течение последних десятилетий наметился значительный прогресс в количественном (математическом) описании функций различных биосистем на различных уровнях организации жизни: молекулярном, клеточном, органном, организменном, популяционном, биогеоэкологическом (экосистемном). Жизнь определяется множеством различных характеристик этих биосистем и процессов, протекающих на соответствующих уровнях организации системы и интегрированных в единое целое в процессе функционирования системы. *О моделях*, базирующихся на существенных постулатах о принципах функционирования системы, которые описывают и объясняют широкий круг явлений и

выражают знание в компактной, формализованной форме, можно говорить как о *теории* биосистемы.

Построение математических моделей (математический теорий) биологических систем стало возможным благодаря исключительно интенсивной аналитической работе экспериментаторов: морфологов, биохимиков, физиологов, специалистов по молекулярной биологии и др. В результате этой работы кристаллизованы морфофункциональные схемы различных клеток, в рамках которых упорядоченно в пространстве и времени протекают различные физико-химические и биохимические процессы, образующие весьма сложное переплетение.

Вторым, очень важным обстоятельством, способствующим привлечению математического аппарата в биологию, является тщательное экспериментальное определение констант скоростей многочисленных внутриклеточных реакций, определяющих функции клетки и соответствующей биосистемы. Без знания таких констант невозможно формально-математическое описание внутриклеточных процессов.

И, наконец, третьим условием, определившим успех математического моделирования в биологии, явилось развитие мощных вычислительных средств в виде персональных компьютеров и суперкомпьютеров. Это связано с тем, что обычно процессы, контролируемые ту или иную функцию клеток или органов, многочисленны, охвачены петлями прямой и обратной связи и, следовательно, описываются системами нелинейных уравнений. Такие уравнения не решаются аналитически, но могут быть решены численно при помощи компьютера.

Численные эксперименты на моделях, способные воспроизводить широкий класс явлений в клетках, органах и организме, позволяют оценить правильность предположений, сделанных при построении моделей. Заметим, что, хотя в качестве постулатов моделей используются экспериментальные факты, необходимость некоторых допущений и предположений является важным теоретическим компонентом моделирования. Эти допущения и предположения являются гипотезами, которые могут быть подвергнуты экспериментальной проверке.

Таким образом, модели становятся источниками гипотез, и притом, экспериментально верифицируемых. Эксперимент, направленный на проверку данной гипотезы, может опровергнуть или подтвердить ее и тем самым способствовать уточнению модели. Такое взаимодействие моделирования и эксперимента происходит непрерывно, приводя ко все более глубокому и точному пониманию явления: эксперимент уточняет модель, новая модель выдвигает новые гипотезы, эксперимент уточняет новую модель и так далее.

В настоящее время математическая биология, включающая в себя математические теории разнообразных биологических систем и процессов, является, с одной стороны, уже в достаточной степени сложившейся научной дисциплиной, а с другой стороны, одной из наиболее бурно развивающихся научных дисциплин, объединяющих усилия специалистов из различных областей знания – математиков, биологов, физиков, химиков и специалистов по компьютерным наукам. Можно с уверенностью говорить о ряде наиболее сформировавшихся дисциплин математической биологии – математической генетике, иммунологии, эпидемиологии, экологии, ряде разделов математической физиологии, в частности, о математической физиологии сердечно-сосудистой системы.

Как всякая научная дисциплина, математическая биология имеет свои предмет, способы, методы и процедуры исследования. В качестве предмета исследований возникают математические (компьютерные) модели биологических процессов, одновременно представляющие собой и объект исследования, и инструмент для исследования собственно биологических систем. В связи с такой двойкой сущностью биоматематических моделей, они подразумевают использование имеющихся и разработку новых способов анализа математических объектов (теорий и методов соответствующих разделов математики) с целью изучения свойств самой модели как математического объекта, а также использование модели для воспроизведения и анализа экспериментальных данных, получаемых в биологических экспериментах. *При этом в качестве одного из наиболее важных назначений математических моделей (и математической биологии в целом) является возможность предсказания биологических явлений и сце-*

нариев поведения биосистемы в определенных условиях и их теоретического обоснования до (или даже вместо) проведения соответствующих биологических экспериментов.

Основным методом исследования и использования сложных моделей биологических систем является вычислительный компьютерный эксперимент, который требует применения адекватных методов вычислений для соответствующих математических систем, алгоритмов вычислений, технологий разработки и реализации компьютерных программ, хранения и обработки результатов компьютерного моделирования. Эти требования подразумевают разработку общих и специальных теорий, методов, алгоритмов и технологий компьютерного моделирования в рамках различных направлений биоматематики, что само по себе является составной частью научной дисциплины «Математическая биология».

Наконец, в связи с основной целью использования биоматематических моделей для познания законов функционирования биологических систем, все стадии разработки и использования математических моделей предполагают обязательную опору на теорию и практику биологической науки.

Обзор содержания курса

В связи с огромным разнообразием современных исследований в области математической биологии и стремительным расширением областей применения математического моделирования в биологических исследованиях короткий семестровый курс не предполагает сколько-нибудь полного охвата всех существующих направлений математической биологии. Задача курса – это знакомство студентов с рядом типовых биологических процессов (транспорт веществ, химическая кинетика, типы взаимодействий в биологических системах и др.) и способами их математической формализации; различных и вместе с тем наиболее часто используемых приемов моделирования сложных биологических систем и методов анализа моделей, обсуждение применения различных вычислительных схем расчета моделей; знакомство с классическими моделями в биоло-

гии и демонстрация значения математического и компьютерного моделирования для понимания природы биологических процессов и функционирования биологических систем; знакомство с современным состоянием математической биологии, обсуждение новых направлений исследований в области математической биологии и биоинформатики, биоинженерии, интегративной биологии, системной биологии.

В рамках курса используется большое количество демонстрационных материалов, относящихся к предметной области моделирования в биологии, поэтому компьютерные презентации сопровождают большинство лекций. Кроме этого, в лабораторном практикуме и при самостоятельной работе студентов используются интерактивные программы, обучающие работе с моделями и разработанные (вновь разрабатываемые) совместно со студентами.

Программа курса включает несколько связанных друг с другом разделов, каждый из которых иллюстрирует важные особенности биологических систем, такие как интеграция процессов с существенно различными характерными масштабами величин и времен, мультистационарность систем и возможность переключения между различными стационарными состояниями, цикличность во времени, наличие прямых и обратных связей между величинами и др. При этом в рамках курса демонстрируется широкая возможность сходных математических формализмов для описания биологических процессов различной природы.

Содержание курса включает в себя следующие разделы и темы.

Введение

Раздел 1. Методы системной биологии.

1.1. Моделирование как метод исследования биологических систем.

1.2. Качественный анализ модели.

Раздел 2. Ферментативная кинетика

2.1. Закон действующих масс при моделировании биохимических реакций.

2.2. Математическая модель ферментативной реакции. Теория Михаэлиса-Ментен.

2.3. Обезразмеривание системы как важный шаг исследования модели.

2.4. Сингулярные системы. Метод квазистационарных решений. Теорема Тихонова.

2.5. Численные методы расчета модели. Модель ферментативной реакции как пример жесткой системы. Особенности применения численных методов для интегрирования исходной, жесткой системы и псевдостационарной, нежесткой системы.

2.6. Модели различных типов ингибирования ферментативных реакций как примеры различных видов регуляции в биологических системах.

2.7. Кооперативные явления в ферментативных процессах, их моделирование. Кривая Хилла, методы оценки кинетических параметров ферментативных (биохимических) реакций.

Раздел 3. Триггерные системы в биологии

3.1. Пример ферментативной реакции с ингибированием субстратом.

3.2. Нелинейность. Мультистационарность.

3.3. Понятие о биологических триггерах. Способы переключения в триггерных системах.

3.4. Зависимость решений от параметров. Понятие о бифуркациях.

3.5. Модель Жакоба-Моно генетического триггера. Анализ системы 2-ОДУ. Два устойчивых стационарных состояния и способы переключения между ними. Бифуркации.

Раздел 4. Модели взаимодействующих видов. Автоколебательные процессы в биологических системах

4.1. Примеры автоколебаний в биологии.

4.2. Условия возникновения автоколебаний. Предельные циклы.

4.3. Модели динамики роста популяции, взаимодействия видов, конкуренция, симбиоз, хищник-жертва.

4.4. Пример конструирования модели типа хищник-жертва, имеющей предельный цикл.

Раздел 5. Модели транспорта веществ через биомембраны

5.1. Мембраны: строение, функция.

5.2. Пассивный транспорт (диффузия). Закон Фика.

5.3. Облегчённая диффузия.

5.4. Активный транспорт – клеточные насосы.

5.5. Электродиффузия. Уравнение Нернста–Планка. Ионное равновесие в мембранных системах. Уравнение Нернста для равновесного потенциала. Уравнение Гольдмана-Ходжкина-Каца.

5.6. Понятие проницаемости и проводимости мембраны. Ионный транспорт через каналы. Основные свойства ионных каналов. Физические принципы работы канала и модели каналов.

Раздел 6. Модели возбудимых сред

6.1. Мембранный потенциал покоя.

6.2. Мембранный потенциал действия.

6.3. Нервный импульс. Классическая модель Ходжкина-Хаксли. Её характеристика и значение для электрофизиологии клетки.

6.4. Примеры электрофизиологических моделей различных возбудимых клеток.

6.5. Спонтанные возбуждения и режим автоколебаний.

6.6. Упрощение модели Ходжкина-Хаксли, феноменологические модели ФицХью-Нагумо.

6.7. Распространение импульса в возбудимой среде. Модели реакционно-диффузионного типа.

Раздел 7. Моделирование мышечного сокращения

7.1. Молекулярная организация сократительного аппарата миофибрилл.

7.3. Модель Хилла.

7.2. Мостиковая гипотеза мышечного сокращения. Теория Хаксли и модель мышечного сокращения.

7.3. Способы обобщения и упрощения моделей.

Раздел 8. Моделирование сердечной мышцы как пример моделирования сложной биологической системы

8.1. Построение интегративных моделей, объединяющих различные уровни организации системы.

8.2. Теория электромеханического сопряжения в сердечных клетках.

8.3. Моделирование электрических и механических явлений в сердечной мышце на микро- и макро-уровнях.

8.4. Предсказания модели и их экспериментальная верификация.

Материал лекций всех разделов обсуждается и закрепляется в рамках лабораторных практикумов с использованием демонстрационных программ (методические указания для выполнения лабораторных работ приведены ниже).

Распределение часов курса по темам и видам работ

№ п/п	Наименование разделов и тем	ВСЕ-ГО (часов)	Аудиторные занятия (час)		Самостоятельная работа
			В том числе		
			Лекции	Семинары, лабораторные работы	
1.	Вводная лекция	2	2		2
2.	Методы системной биологии	4	4		4
3.	Ферментативная кинетика	6	4	2	6
4.	Триггерные системы в биологии	4	2	2	4

5.	Модели взаимодействующих видов. Автоколебательные процессы в биологических системах	6	4	2	6
6.	Модели транспорта веществ через биомембраны	4	4		4
7.	Модели возбудимых сред в биологии	4	2	2	4
8.	Моделирование мышечного сокращения	2	2		2
9.	Модели сердечной мышцы как сложной биологической системы	4	2	2	4
	ИТОГО:	36	26	10	36

Форма итогового контроля

В конце семестра – зачёт.

II. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ К ИЗУЧЕНИЮ МАТЕРИАЛА КУРСА

Ниже даются методические указания к изучению материала каждой лекции курса для всех изучаемых разделов, выделяются основные положения, на которые следует обратить внимание при изучении материала, приводится описание лабораторных работ, вопросы и задания для самостоятельной работы к каждому разделу курса, список методических пособий и литературы для самостоятельного изучения. При указании количества часов, предполагаемых программой курса для освоения материала, используются следующие сокращения: лекции – «л», лабораторные работы «лр», самостоятельная работа – «ср».

Введение. Лекция 1. (л - 2 ч., ср – 2 ч.)

Вводная лекция посвящена современному состоянию математической биологии в мире. Знакомство с формулировкой целей и задач курса, места курса в профессиональной подготовке студентов, его связи с другими дисциплинами. Обзор тем, рассматриваемых в рамках курса. Демонстрация достижений математической биологии в университетах и научных учреждениях России и ведущих международных центрах. Международные программы исследований в области математической биологии и биоинформатики.

Методические пособия и рекомендуемая литература к лекции 1

1. Презентация лекции 1 (см. файл MathBiol_1.ppt)
2. Соловьева О.Э. Программа курса «Математическая биология».

Раздел 1. Методы системной биологии (л - 4 ч., ср – 4 ч.)

Цель: сформировать представления о требованиях к построению модели, видах моделей, процессе построения моделей, способах анализа моделей.

Лекция 2. Моделирование как метод исследования биологических систем (л - 2 ч., ср - 2 ч.)

После изучения определения кинетических (динамических) моделей, описывающих изменение состояния биологического объекта (системы) *во времени*, разобрать этапы построения модели в рамках триады «объект-модель-алгоритм», которые включают в себя: 1) выбор существенных переменных, характеризующих состояние моделируемой системы или процесс; 2) формулировку принципиальной схемы взаимосвязей между переменными, описание иерархии переменных и подсистем; 3) определение характерных пространственных и временных масштабов системы; 4) выбор способа и математического аппарата описания процессов (имитация или математическая формализация, дискретное или непрерывное время, точечное или распределенное пространство, и др.); 5) запись уравнений модели и ее качественный анализ; 6) выбор вычислительной схемы реализации модели; 7) формулировку требований к вычислительным экспериментам.

Особое внимание следует уделить определению характерных времен процессов, протекающих одновременно в системе, обеспечивающему выбор адекватной модели (например, возможность перехода от распределенных к точечным моделям), возможность разумного упрощения модели (редукция, декомпозиция системы).

Лекция 3. Качественный анализ модели (л - 2 ч., ср - 2 ч.)

Разобрать вывод уравнений моделей роста популяции, описываемых одним обыкновенным дифференциальным уравнением (ОДУ) первого порядка. Сравнить экспоненциальную модель и модель ограниченного роста популяции (модель Ферхюльста или логистическая модель). Обратит внимание на особенности поведения модели Ферхюльста в непрерывной и дискретной форме, в частности, способность скалярной дискретной модели описывать псевдохаотическое поведение системы. Понять, с чем связан переход дискретной системы в неустойчивый режим функционирования. Проанализировать модели Ферхюльста с учетом «охоты», найти критическое значение параметра, при котором ме-

няется качественное поведение системы, изучить определение структурной устойчивости системы, бифуркации.

Отработать приемы качественного анализа нелинейных динамических систем, описываемых двумя и более ОДУ, схему построения фазового портрета системы (фазовая плоскость, точки покоя, изоклины и т.д.), определения типов точек покоя при помощи систем первого приближения, способов оценки устойчивости точек покоя.

Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 1

Вопросы:

1. Что такое динамическая система. Виды математического описания динамических систем.
2. Каковы отличия между точечными и распределенными моделями, дискретными и непрерывными моделями.
2. Что такое константы скорости, константы времени процесса. Как определить характерные времена процессов в системе.
3. Можно ли описать колебательные процессы в природе при помощи скалярного ОДУ.
4. Качественные отличия решений модели Ферхюльста в непрерывной и дискретной форме.
5. Что такое структурная устойчивость системы.
6. Что такое точки бифуркации системы.

Задания:

1. Используя пакеты MATLAB, MATHCAD (или аналогичные) записать уравнения непрерывной и дискретной модели Ферхюльста и провести численные эксперименты, демонстрирующие разнообразное поведение системы моделей в зависимости от начальных условий, значений параметров. Найти границы структурной устойчивости дискретной модели.
2. Проанализировать тип точек покоя в рассмотренных моделях Ферхюльста.

Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 1

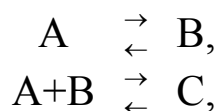
1. Презентации лекций 2-3 (см. файл MathBiol_2.ppt, MathBiol_3.ppt)
2. Основная литература:
 - 2.1. Ризниченко Г. Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Часть 1. – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2002. – 232 с. - *Лекции 1-5.*
 - 2.2. Рубин А.Б., Пытьева Н.Ф., Ризниченко Г.Ю. Кинетика биологических процессов. Учебное пособие. Изд-во МГУ, 1977. – 330 с. – *Часть I. Главы 1-5.*
3. Дополнительная литература:
 - 3.1. Murray J.D. Mathematical Biology. I. An Introduction. / J.D. Murray. - 3-d edition. Springer. – P. 551. - Sections 1-2.

Раздел 2. Ферментативная кинетика (л – 4 ч., лр – 2 ч., ср – 6 ч.)

Цель: сформировать навыки моделирования биохимических реакций и обучить способам редукции сложных биологических систем с учетом характеристических времен процессов.

Лекция 4. Классическая модель ферментативной кинетики и методы ее упрощения (л – 2, ср - 2)

Изучить закон действующих масс при моделировании биохимических реакций в рамках кинетических схем взаимодействия веществ:



где А и В – взаимодействующие вещества.

Освоить теорию Михаэлиса-Ментен и ее математическое обоснование. Для этого разобрать вывод обыкновенных дифференциальных уравнений математической модели ферментативной реакции, удовлетворяющей следующей кинетической схеме:



где E - молекула фермента, взаимодействующего с субстратом S, C – образующийся субстрат-ферментный комплекс, который преобразуется в продукт реакции P.

Провести обезразмеривание системы, убедиться, что полученная система имеет малый параметр при производной в уравнении для фермент-субстратного комплекса, что относит ее к классу сингулярных систем. Внимательно ознакомиться с особенностями сингулярных систем (наличие пограничного слоя, характерных диапазонов быстрого и медленного изменения переменных).

Освоить метод квазистационарных решений. Для этого изучить формулировку теоремы Тихонова, позволяющей упростить систему, заменив ОДУ присоединенной системы соответствующим алгебраическим уравнением для ее стационарного состояния. Проведя необходимые вычисления выписать псевдостационарную систему. Получить формулы для расчета концентрации комплекса C и скорости образования продукта P. Понять смысл константы Михаэлиса.

Выписать различные численные методы (метод Эйлера, метод Рунге-Кутты) для расчета модели. Убедиться, что модель ферментативной реакции есть пример жесткой системы. Сравнить исходную и псевдостационарную системы с точки зрения применения численных методов интегрирования.

Лекция 5. Ингибирование, автокатализ, активирование, кооперативные эффекты в ферментативной кинетике (л – 2 ч., ср – 2 ч.)

Изучить модели различных типов ингибирования ферментативных реакций. Сравнить конкурентное и неконкурентное ингибирование. Изучить модели автокатализа. Вывести формулу для скорости реакции с учетом кооперативных явлений в ферментативных процессах. Выписать формулу кривой Хилла, освоить методы оценки кинетических параметров ферментативных (биохимических) реакций.

Лабораторный практикум к разделу 2 (лр – 2 ч., ср – 2 ч.)

Лабораторный практикум проводится в компьютерном классе с использованием демонстрационно-обучающей программы (MathBiol_lp_1.exe). В течение занятия следует выполнить следующие задания:

1. Провести подробный качественный анализ модели ферментативной реакции, найти точки покоя системы, проанализировать тип и устойчивость точки покоя.

2. При помощи демонстрационной программы построить фазовый портрет системы. Вывести графики решений в зависимости от времени. Убедиться, что решения системы имеют быстрый и медленный участки изменения.

3. Провести численные эксперименты с моделью при помощи демонстрационной программы с использованием различных методов численного интегрирования (явный и неявный методы Эйлера, метод Эйлера с пересчетом, метод Рунге-Кутты) при различных шагах численного интегрирования для каждого метода. Убедиться в высокой чувствительности численных решений, полученных явными методами к шагу интегрирования.

4. Сравнить численные решения исходной модели и псевдостационарной системы. Убедиться в эффективности приближения исходной системы при помощи редуцированной системы.

Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 2

Вопросы:

1. При каком условии можно применять формализм псевдостационарных состояний для описания ферментативной реакции Михаэлиса-Ментен.

2. Что такое сингулярная система.

3. Что такое пограничный слой. Как определить ширину пограничного слоя.

3. В чем заключается особенность численного интегрирования сингулярной системы.

4. Какой тип ингибирования конкурентный или неконкурентный обеспечивает большее замедление скорости ферментативной реакции при равных концентрациях ингибитора и одинаковых кинетических параметрах взаимодействия фермента с ингибитором.

5. Как определить параметры уравнения Хилла по экспериментальным данным.

Задания:

1. Выписать модель, описывающую работу кальциевого насоса в мембранах сердечных клеток, который связывает 2 иона кальция (Ca^{2+}) для переноса его через мембрану с внутренней стороны мембраны (из саркоплазмы (in) с относительно низкой концентрацией Ca^{2+}) на противоположную сторону (во внеклеточное пространство (out) с большей концентрацией Ca^{2+}). При помощи пакетов MATLAB, MATHCAD (или аналогичных) получить стационарную (аналитическую) зависимость концентрации комплекса от концентрации Ca^{2+} с внутренней стороны мембраны. Найти скорость работы насоса при поддержании постоянной концентрации кальция вблизи мембраны.

2. Модифицировать полученную модель кальциевого насоса с учетом аллостерического (неконкурентного) ингибирования работы насоса ионами кальция на противоположной стороне мембраны.

Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 2

1. Презентации лекций 4-5 (см. файл MathBiol_4.ppt, MathBiol_5.ppt)

2. Учебно-демонстрационная программа (см. файл MathBiol_lp_r2.exe)

3. Основная литература:

3.1. Ризниченко Г. Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Часть 1. – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2002. – 232 с. - *Лекция 6.*

3.2. Рубин А.Б., Пытьева Н.Ф., Ризниченко Г.Ю. Кинетика биологических процессов. Учебное пособие. Изд-во МГУ, 1977. – 330 с. - *Часть I, Глава 9, Часть II, Главы 1-2*

3.3. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математические модели в биофизике. Введение в теоретическую биофизику. 2-е изд. Доп. – Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 20004. – 472 с. – Глава 2.

4. Дополнительная литература:

4.1. Murray J.D. Mathematical Biology. I. An Introduction. / J.D. Murray. - 3-d edition. Springer. – P. 551. - Section 6.

4.2. Keener J. Mathematical Physiology / J. Keener, J. Sneyd. Springer-Verlag, - New York Inc. – 1998. – 766 p. – Section 1.

Раздел 3. Триггерные системы в биологии (л – 2 ч., лр – 2 ч., ср – 4 ч.)

Цель: знакомство с биологическими системами, обладающими несколькими стационарными состояниями и способами переключения между ними.

Лекция 6. Модели мультистационарных, триггерных систем в биологии (л – 2 ч., ср – 2 ч.)

Часть 1. Знакомство с моделью ферментативной реакции с ингибированием субстратом как примером биологического триггера. Изучить вывод уравнений модели. Обратит внимание на нелинейность модельного уравнения и его мультистационарность (наличие нескольких точек покоя, в том числе устойчивых). Познакомиться с понятием о биологических триггерах и способах переключения в триггерных системах. Обратит внимание на зависимость решений от параметров, наличие критических – бифуркационных значений параметров, обеспечивающих возможность параметрического переключения в триггерных системах. Понять роль переключений в триггерных биологических системах для обеспечения регуляции биологической системы, дифференциации и др.

Часть 2. Модель Жакоба-Моно генетического триггера. Разобрать вывод уравнений модели, смысл параметров модели. Повторить качественный анализ системы 2-х ОДУ, определить тип фазового портрета, количество стационар-

ных решений в зависимости от параметров системы. Обратить внимание на наличие двух устойчивых стационарных состояний системы и изучить способы переключения между ними.

Лабораторный практикум к разделу 3 (лр – 2 ч., ср – 2 ч.)

Лабораторный практикум проводится в компьютерном классе с использованием демонстрационно-обучающих программ (MathBiol_lp_r3_1.exe, MathBiol_lp_r3_2.exe). В течение занятия следует выполнить следующие задания:

1) Провести анализ модели ферментативной реакции с ингибированием субстратом. Определить диапазоны структурной устойчивости модели и точки бифуркации. Провести вычислительные эксперименты, отыскать бифуркационные параметры, построить бифуркационную диаграмму. Осуществить силовое и параметрическое переключения в модели.

2) Провести анализ модели Жакоба-Моно, определить тип точек покоя и их устойчивость, при помощи демонстрационной программы построить фазовый портрет системы при различных значениях параметров модели. Построить бифуркационную диаграмму модели. Продемонстрировать различные типы переключения в триггерной системе.

Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 3

Вопросы:

1. Что такое биологический триггер.
2. Можно ли описать триггерную систему при помощи системы линейных ОДУ.
3. Каковы способы переключения между стационарными состояниями в системе триггерного типа.
4. От чего зависит выбор способа переключения.
5. Какому условию должна удовлетворять модель генетического триггера, чтобы описывать возможность переключения в системе.

Задания:

1. Используя пакеты MATLAB, MATHCAD (или аналогичные) записать модель реакции с ингибированием субстратом. Построить диаграммы зависимости стационарной скорости реакции от скорости притока субстрата и от константы скорости утечки субстрата из поля реакции. Убедиться, что диаграммы также имеют бифуркационный характер, как и диаграммы зависимости стационарной концентрации субстрата от этих параметров.

2. Используя пакеты MATLAB, MATHCAD (или аналогичные) построить диаграмму (на фазовой плоскости) изменения стационарных фазовых переменных для модели генетического триггера при параметрическом переключении в системе. Убедиться, что при этом наблюдается петля гистерезиса.

Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 3

1. Презентация лекции 6 (см. файл MathBiol_6.ppt)

2. Учебно-демонстрационные программы (см. файл MathBiol_lp_r3_1.exe, MathBiol_lp_r3_2.exe)

3. Основная литература:

3.1. Ризниченко Г. Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Часть 1. – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2002. – 232 с. - *Лекция 7.*

3.2. Рубин А.Б., Пытьева Н.Ф., Ризниченко Г.Ю. Кинетика биологических процессов. Учебное пособие. Изд-во МГУ, 1977. – 330 с. - *Часть I, Глава 6, Часть II, Главы 5-6*

3.3. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математические модели в биофизике. Введение в теоретическую биофизику. 2-е изд. Доп. – Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 20004. – 472 с. – *Глава 5.*

4. Дополнительная литература:

4.1. Murray J.D. Mathematical Biology. I. An Introduction. / J.D. Murray. - 3-d edition. Springer. – P. 551. - Section 6.7.

Раздел 4. Модели взаимодействующих видов. Автоколебательные процессы в биологических системах (л – 4 ч., лр – 2 ч., ср – 6 ч.)

Цель: освоение аппарата моделирования различных типов взаимодействия между элементами системы, знакомство с биологическими автоколебательными системами, демонстрация условий, обеспечивающих существование устойчивого предельного цикла.

Лекция 7. Модели взаимодействующих видов (л – 2 ч., ср – 2 ч.)

Знакомство с моделями динамики роста популяции, взаимодействия видов: конкуренции, симбиоза, хищник-жертва. Разобрать вывод уравнений модели при каждом из типов взаимодействия. Обратит внимание на схожесть формализмов описания взаимодействия видов с описанием взаимодействия веществ в уравнениях биохимических реакций. Изучить модель конкурирующих видов при различных параметрах взаимодействия, убедиться в наличии режима сосуществования с двумя устойчивыми стационарными состояниями, освоить способы переключения между этими состояниями.

Лекция 8. Модель хищник-жертва как пример модели автоколебаний в биологии (л – 2 ч., ср – 2 ч.)

Познакомиться с примерами автоколебаний в природе. Определение и условия существования предельного цикла. Разобрать вид уравнений модели Вольтерра «хищник-жертва» и модели Лотки для автокаталитической реакции, приводящей к такой же системе уравнений. Обратит внимание на фазовый сдвиг решений системы, тип фазового портрета, структурную неустойчивость системы. Разобрать пример конструирования модели типа хищник-жертва, учитывающий более адекватное описание взаимодействия видов, которое приводит к возникновению предельного цикла в системе.

Лабораторный практикум к разделу 4 (лр – 2 ч., ср – 2 ч.)

Лабораторный практикум проводится в компьютерном классе с использованием демонстрационно-обучающих программ (MathBiol_lp_r4_1.exe,

MathBiol_lp_r4_2.exe). В течение занятия следует выполнить следующие задания:

1) Проанализировать различные модели взаимодействующих видов – конкуренция, симбиоз, хищник-жертва. Отыскание точек покоя в модели конкурирующих видов, анализ их типа, построение фазовых портретов, демонстрация зависимости типа портрета от параметров системы.

2) Демонстрация циклов в модели Лотки-Вольтерра. Предельный цикл в усовершенствованной модели хищник-жертва.

Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 4

Вопросы:

1. Привести примеры автоколебаний в биологических системах.
2. Что такое предельный цикл.
3. Каковы условия существования предельного цикла в системе.
4. Перечислить недостатки классической модели Лотки-Вольтерра для описания взаимодействия хищник-жертва.
5. Указать пути построения более реалистических моделей взаимодействия.

Задания:

1. Исследовать зависимость периода и частоты колебаний численности популяций в модели хищник-жертва Лотки-Вольтерра от начальных условий.
2. В модели конкурирующих видов построить бифуркационную диаграмму режима функционирования системы (например, по количеству устойчивых стационарных состояний) от параметров конкурирования.
3. Проанализировать модель взаимодействующих видов, в которой только один из видов испытывает ограничения собственного роста (параметр «внутри-видовой конкуренции» равен 0). Найти условия, при которых этот вид вымирает.

4. Проанализировать модель взаимодействия типа хищник-жертва между китами и планктоном (herbivore (H) – plankton (P)) (см. ниже монографию 4.1.)

$$P' = P[(K - P) - \frac{H}{1+P}], \quad H' = DH[(\frac{P}{1+P} - AH)]$$

Найти условия, при которых в модели наблюдаются периодические колебания численности видов.

5. Проанализировать типы поведения в модели взаимодействующих видов А.Д. Базыкина (см. ниже монографию 4.2., а также монографию 3.1)

Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 4

1. Презентации лекций 7-8 (см. файлы MathBiol_7.ppt, MathBiol_8.ppt)

2. Учебно-демонстрационные программы (см. файл MathBiol_lp_r4_1.exe, MathBiol_lp_r4_2.exe)

3. Основная литература:

3.1. Ризниченко Г. Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Часть 1. – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2002. – 232 с. - *Лекция 9.*

3.2. Рубин А.Б., Пытьева Н.Ф., Ризниченко Г.Ю. Кинетика биологических процессов. Учебное пособие. Изд-во МГУ, 1977. – 330 с. - *Часть II, Главы 1-4*

3.3. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математические модели в биофизике. Введение в теоретическую биофизику. 2-е изд. Доп. – Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2004. – 472 с. – *Глава 6-8.*

4. Дополнительная литература:

4.1. Murray J.D. Mathematical Biology. I. An Introduction. / J.D. Murray. - 3-d edition. Springer. – P. 551. - Section 3.

4.2. А.Д. Базыкин Биофизика взаимодействующих популяций. М., Наука, 1985. – 165 с.

4.3. Вольтерра В. Математическая теория борьбы за существование. М., Наука, 1976, 286 с.

Раздел 5. Модели транспорта веществ через биомембраны (л – 4 ч., ср – 4 ч.)

Цель: освоение способов математического описания основных видов мембранного транспорта в клетках.

Лекция 9. Модели диффузии, облегченной диффузии, активного транспорта (л – 2 ч., ср – 2 ч.)

Знакомство со строением и функцией биологических мембран. Изучить вывод уравнения диффузии вещества через мембрану и между внутриклеточными отсеками. Проанализировать закон Фика для диффузионного потока - фундаментальный закон пассивного транспорта веществ в различных биосистемах. Изучить особенности облегченной диффузии как эффективного способа доставки веществ в клетках. Знакомство с активным транспортом в клетках, особенности клеточных насосов. Обратит внимание на энергозатратность активного транспорта.

Лекция 10. Электродиффузия в клетках, ионные каналы и токи (л – 2 ч., ср – 2 ч.)

Изучить особенности транспорта ионов, определяемого не только химическим градиентом, но и электродвижущей силой. Проанализировать уравнение Нернста–Планка - фундаментальный закон электродиффузии. Использовать это уравнение для вывода формулы Нернста для равновесного ионного потенциала мембраны, который устанавливается при поддержании постоянных концентраций иона по разные стороны мембраны и обеспечивает нулевой ток через мембрану. Изучить вывод уравнения Гольдмана-Ходжкина-Каца для потенциала покоя, при котором устанавливается нулевой суммарный ток через мембрану в случае возможного транспорта ионов нескольких видов через мембрану.

Знакомство с ионным транспортом через ионные каналы. Изучить основные свойства ионных каналов и физические принципы работы канала. Изучить модели активности каналов в зависимости от мембранного потенциала.

Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 5

Вопросы:

1. Как коэффициент диффузии зависит от размеров диффундирующих частиц, их молекулярной массы.
2. Как время диффузионного транспорта зависит от расстояния.
3. Почему облегченная диффузия позволяет ускорить транспорт вещества несмотря на значительно больший размер переносчиков по сравнению с размером транспортируемых частиц.
4. Чем симпорт отличается от антипорта.
5. Чем активный транспорт отличается от пассивного.
6. Какие процессы приводят к установлению потенциала равновесия.
7. Значительно ли меняется концентрация ионов с противоположных сторон мембраны в процессе установления равновесной электродиффузии?
8. Что такое воротные токи.
9. От чего зависит проводимость мембраны к определенному типу иона.

Задания:

1. Используя закон Фика вывести уравнение стационарной диффузии (химический аналог закона Ома).
2. Разобрать пример облегченной диффузии при мышечном дыхании (см. п. 2.3.1. в монографии 3.1)

3. Вывести условия на соотношение количества переносимых ионов Na^+ и Ca^{2+} , обеспечивающие эффективный $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ обменный транспорт (антипорт) в клетках (см. п. 2.4. в монографии 3.1).

4. Вывести формулу для активного транспорта ионов через Na^+-K^+ обменный насос в клетках.

5. Используя приближение постоянного поля вывести формулу Нернста для равновесного потенциала из уравнения Нернста-Планка.

Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 5

1. Презентации лекций 9-10 (см. файлы MathBiol_9.ppt, MathBiol_10.ppt)

2. Основная литература:

2.1. Рубин А.Б. Биофизика. Том. 2, Раздел 6-7.

3. Дополнительная литература:

3.1. Keener J. Mathematical Physiology / J. Keener, J. Sneyd. Springer-Verlag, - New York Inc. – 1998. – 766 p. – Sections 2-3.

3.2. Computational Cell Biology / editors C. Fall et al. Springer-Verlag, New York Inc. – 2002 – 469 p. – Sec. 2-3.

Раздел 6. Модели возбудимых сред

Цель: знакомство с моделями электрофизиологии клетки, освоение классической модели Ходжкина-Хаксли возбуждения нервного волокна, моделирование спонтанных возбуждений (автоколебаний мембранного потенциала), моделирование возбудимой среды при помощи реакционно-диффузионных уравнений.

Лекция 11. Модель Ходжкина-Хаксли и ее обобщения (л – 2 ч., ср – 2 ч.)

Разобрать теорию формирования мембранного потенциала покоя и специфического изменения мембранного потенциала во время возбуждения - по-

тенциала действия. Изучить модель нервного импульса - классическую модель Ходжкина-Хаксли.

Разобрать примеры электрофизиологических моделей различных возбудимых клеток. Обратит внимание на различия между физиологическими механизмами и математическим описанием активности различных клетках.

На примере модели нервного возбуждения изучить условия возникновения спонтанных возбуждений и переход системы в режим автоколебаний. Проанализировать уравнения модели Ходжкина-Хаксли, обратит внимание на характерные времена изменения переменных и возможность редукции модели и ее упрощенного описания. Изучить вывод упрощенной модели возбуждения - модели ФицХью-Нагумо.

Рассмотреть проведение нервного импульса в нервном волокне или проведение электрического возбуждения в сердечной ткани в качестве примеров распространения импульса в возбудимой биологической среде. Продемонстрировать возможность использования систем реакционно-диффузионного типа для моделирования формирования и распространения волн в живых системах.

Лабораторный практикум к разделу 6 (лр – 2 ч., ср – 2 ч.)

Лабораторный практикум проводится в компьютерном классе с использованием демонстрационно-обучающих программ (MathBiol_lp_r6.exe). В течение занятия следует выполнить следующие задания:

1) Проанализировать систему уравнений модели Ходжкина-Хаксли для нервного возбуждения.

2) Провести вычислительный эксперимент, проанализировать форму потенциала действия, ионные токи во время потенциала действия. Выявить различия в характерных временах изменения фазовых переменных. Построить фазовые траектории для потенциала и проводимостей различных типов каналов (натриевых, калиевых).

2) Отыскать области параметров и начальных данных, при которых наблюдается авторитмическая активность клетки, т.е. периодические спонтанные воз-

буждения (предельный цикл). В численных экспериментах проанализировать зависимость характеристик цикла от параметров.

3) Сравнить поведение модели Ходжкина-Хаксли и упрощенной модели ФицХью-Нагумо.

Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 6

Вопросы:

1. К равновесному потенциалу какого иона близок потенциал покоя в большинстве клеток.
2. Какова роль Na^+ и K^+ ионных токов в формировании нервного импульса.
3. Какие особенности системы уравнений в модели Ходжкина-Хаксли обеспечивают пороговые возбуждения в системе.
4. При каких условиях модель Ходжкина-Хаксли демонстрирует автоколебания.
5. Дать определение системы реакционно-диффузионного типа и привести примеры.

Задания:

1. Оценить характеристическое время релаксации мембранного потенциала можно, используя уравнение:

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = -f_0 \cdot g \cdot (V - V_{rev}) + I_{app}$$

где C – емкость мембраны, V – мембранный потенциал, V_{rev} – реверсный потенциал, g - проводимость мембраны, f_0 - доля открытых каналов, I_{app} – возбуждающий ток. Убедиться, что характеристическое время релаксации потенциала составляет от 1 до 10 мс при емкости мембраны 10^{-6} Ф/см² и проводимости в диапазоне $10^{-4} \div 10^{-3}$ См/см² на единицу площади поверхности.

2. Сравнить характеристические времена изменения фазовых переменных в модели Ходжкина-Хаксли.

2. Система Ходжкина-Хаксли допускает разделение переменных на быстрые (мембранный потенциал V , активационная переменная для натриевого тока m) и медленные (активационная переменная для калиевого тока n и инактивационная переменная для натриевого тока h). Проанализировать редуцированную подсистему для пары быстрых переменных V - m при фиксированных значениях n и h . Определить сколько точек покоя и какого типа имеет подсистема, построить ее фазовый портрет. Как фазовый портрет быстрой подсистемы зависит от параметров n и h .

3. Проанализировать подсистему, состоящую из быстрой и медленной переменных V - n . Определить количество точек покоя, их тип, построить фазовый портрет. Объяснить особенности фазовых траекторий системы. Найти условия для возникновения предельного цикла.

Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 6

1. Презентация лекции 11 (см. файлы MathBiol_11.ppt)
2. Учебно-демонстрационные программы (см. файл MathBiol_lp_r6.exe)
3. Основная литература:
 - 3.1. Рубин А.Б. Биофизика. Том. 2, Раздел 7, глава XXIII.
4. Дополнительная литература:
 - 4.1. Keener J. Mathematical Physiology / J. Keener, J. Sneyd. Springer-Verlag, - New York Inc. – 1998. – 766 p. – Sections 4.
 - 4.2. Computational Cell Biology / editors C. Fall et al. Springer-Verlag, New York Inc. – 2002 – 469 p. – Sec. 2.

Раздел 7. Моделирование мышечного сокращения

Цель: знакомство с моделями мышечной биомеханики, классическими моделями Хилла и Хаксли.

Лекция 12. Теория мышечного сокращения (л – 2 ч., ср – 2 ч.)

Знакомство с молекулярной основой мышечного сокращения и механизмами его регуляции. Связь сила-скорость в мышцах. Знакомство с классической феноменологической моделью Хилла, описывающей зависимость сила-скорость для мышцы. Выяснить ограничения модели Хилла. Разобрать постулаты мостиковой теории мышечного сокращения. Проанализировать вывод уравнений модели Хаксли мышечного сокращения. Изучить возможности модели Хаксли описания ряда биомеханических эффектов, наблюдаемых в мышце, получение мостиковой связи сила-скорость в рамках модели Хаксли. Познакомиться с дальнейшими путями совершенствования модели.

Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 7

Вопросы:

1. Какие условия соответствуют изометрическому и изотоническому режимам сокращения мышцы. Какие величины меняются при каждом из режимов сокращения.
3. Что описывает кривая сила-скорость в мышечном сокращении.
4. Каковы основные постулаты теории мышечного сокращения Хаксли.
3. Какую роль играют ионы кальция в мышечном сокращении.

Задания:

1. Вместо 2-х элементной модели мышцы Хилла (сократительный элемент, последовательно соединенный с упругим элементом) использовать 3-х элементную модель, учитывающую параллельно-упругий элемент, дополняющий 2-х элементную модель. Вывести уравнения для нагрузки на мышцу в рамках 3-х элементной модели.
2. Вывести зависимость сила-скорость в модели Хаксли (см. монографию 4.2, п. 18)
3. Используя модель Хаксли воспроизвести ответ мышцы на ступенчатое изменение длины мышцы (вычислить изменение доли силогенерирующих поперечных мостиков $n(t,x)$ и силы, генерируемой мышцей).

Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 7

1. Презентация лекции 12 (см. файлы MathBiol_12.ppt)
2. Учебно-демонстрационные программы (см. файл MathBiol_lp_r7.exe)
3. Основная литература:
 - 3.1. Рубин А.Б. Биофизика. Том. 2, Раздел 8, глава XXV.
4. Дополнительная литература:
 - 4.1. Бэгшоу К. Мышечное сокращение. М.: Мир. - 1985.
 - 4.2. Дещеревский В.И. Математические модели мышечного сокращения. М: Наука. – 1977 – 160 с.
 - 4.2. Хилл А. Механика мышечного сокращения. М.: Иностранная лит. - 1963.
 - 4.3. Keener J. Mathematical Physiology / J. Keener, J. Sneyd. Springer-Verlag, - New York Inc. – 1998. – 766 p. – Sections 18.

Раздел 8. Моделирование сокращений сердечной мышцы как пример моделирования сложной биологической системы

Цель: знакомство с моделями сложной биологической системы электромеханического сопряжения в сердечных клетках как примера многоуровневой интегративной физиологической системы, демонстрация прогностической способности моделей и их успешного использования в современных физиологических исследованиях, кардиологии, фармакологии.

Лекция 13. Модель электромеханического сопряжения в сердечной мышце (л – 2 ч., ср – 2 ч.)

Знакомство с принципиальной схемой электромеханического сопряжения в сердечной мышце. Уровни рассмотрения системы – молекулярный, клеточный, тканевой, органной. Масштабы существенных величин, пространственных шкал, характеристических времен процессов. Способы объединения подсистем в объединенную, интегрированную систему. Математическое описание электрических и механических явлений в сердечной мышце на микро- и макроуровнях в рамках одной модели мезоскопического уровня (клеточный уровень).

Соотношение между постулатами модели и предсказаниями модели. Воспроизведение в рамках модели основных характеристик сократительной функции сердечной мышцы: связи длина-сила (закон сердца Франка-Старлинга), сила-скорость и др. Изучить особенности ответа сердечной мышцы на различные механические воздействия (резкие изменения длины или нагрузки). Объяснить эти феномены в рамках модельных представлений. Обратить внимание на тесную связь между потенциалом действия в сердечных клетках, изменением концентрации внутриклеточного кальция, генерацией силы или укорочения сердечной мышцы. Обратить внимание на роль кооперативных механизмов активации сократительных белков кальцием в биомеханике сердечной мышцы. Сравнение результатов с экспериментальными данными.

Переход от модели клеточного уровня к тканевому уровню описания. Способы описания электрического и механического взаимодействия между элементами миокардиальной системы. Переход от ОДУ к уравнениям в частных производных. Знакомство с моделями макроскопической механики сердца, проведения возбуждения в сердце. Связь между электрическими и механическими явлениями, их моделирование и роль в физиологии сердца.

Лабораторный практикум к разделу 8 (лр – 2 ч., ср – 2 ч.)

Лабораторный практикум проводится в компьютерном классе с использованием демонстрационно-обучающих программ (MathBiol_lp_r8.exe). В течение занятия следует выполнить следующие задания:

1) Познакомиться с демонстрацией сокращений сердечной мышцы при различных режимах сокращения – изометрическом и изотоническом при различных уровнях нагрузки на мышцу. Проанализировать отличия во временном ходе изменения силы и длины мышцы под разными нагрузками.

2) Используя результаты моделирования, построить зависимости длина-сила, сила-скорость для сердечной мышцы.

3) На примере модели сократительной единицы сердечной мышцы проанализировать внутриклеточные процессы, протекающие в мышце в процессе со-

кращения. Сравнить временной ход изменения силы и длины во всех элементах сократительной единицы.

4) Проанализировать динамику кальция внутри клетки во время сокращений сердечной мышцы. Сравнить временной ход изменения концентрации свободного кальция в клетке при различных режимах сокращения. Убедиться в механико-зависимости кальциевой кинетики. Проанализировать кооперативные механизмы этого явления в рамках модели.

Более подробное руководство для работы с демонстрационно-обучающей программой к разделу 8 содержится в Приложении.

Вопросы и задания для самостоятельной работы к разделу 8

Вопросы:

1. Как связаны между собой электрические, химические и механические явления в сердечной мышце.

2. Что является триггером сократительного цикла в сердечных клетках.

3. Что обеспечивает периодические сокращения сердечной мышцы. Как это отражается в модели сокращений мышцы.

4. Какие формализмы описания биохимических реакций, транспорта веществ (ионов), механических событий, электрофизиологических явлений, рассмотренные в предыдущих разделах курса использованы в модели сердечной мышцы.

5. Какова зависимость силы, генерируемой сердечной мышцей, от ее растяжения (начальной длины) перед началом сокращения. Роль этой зависимости в физиологии сердечной мышцы. Как в уравнениях модели отражаются механизмы длинозависимости сокращения сердечной мышцы.

5. Каковы зависимости максимального укорочения, скорости укорочения, скорости расслабления сердечной мышцы от величины нагрузки. Какова физиологическая роль этих зависимостей. Как в уравнениях модели отражены механизмы зависимости сокращений от нагрузки.

6. Могут ли механические условия сокращения сердечной мышцы влиять на процесс возбуждения в ней. Как в модели отражена эта обратная связь.

Задания:

1. Убедиться, что модель электромеханического сопряжения в сердечной мышце относится к классу жестких систем. Предложить методы интегрирования системы.

2. Исключить механизмы кооперативной активации сократительных белков и сравнить результаты моделирования сокращений при различных нагрузках.

Методические пособия и рекомендуемая литература к разделу 8

1. Презентация лекции 13 (см. файлы MathBiol_13.ppt)

2. Учебно-демонстрационная программа (см. файл MathBiol_lp_r8.exe)

3. Основная литература:

3.1. Биомеханика неоднородного миокарда / В.С. Мархасин и др. Екатеринбург: УрО РАН. – 1999. – 238 с. – Глава 3.

3.2. Соловьева О.Э. Исследование электромеханических явлений в миокарде при помощи математических моделей / Диссертация на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 03.00.02 – биофизика. Пущино – 2006. – 333 с. - Главы 2-3, Приложение.

3.3. Соловьева О.Э. Исследование электромеханических явлений в миокарде при помощи математических моделей / Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 03.00.02 – биофизика. Пущино – 2006. – 47 с.

4. Дополнительная литература:

4.1. Keener J. Mathematical Physiology / J. Keener, J. Sneyd. Springer-Verlag, - New York Inc. – 1998. – 766 p. – Sections 11.

III. ПРИМЕРНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ К ЗАЧЕТУ

1. Кинетические модели. Моделирование активности мембранного канала.
2. Модель роста популяции. Экспоненциальный рост. Модель Ферхюльста (логистическое уравнение).
3. Модель роста популяции с учетом «охоты». Зависимость поведения системы от параметра охоты.
4. Модель ферментативной реакции. Обезразмеривание, исследование.
5. Редукция ферментативной модели. Псевдостационарная модель. Теорема Тихонова.
6. Зависимость концентрации субстрат-ферментного комплекса и скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата. Константа Михаэлиса. График Лайнуивера-Берка.
7. Модель конкурентного ингибирования ферментативной реакции.
8. Модель неконкурентного ингибирования ферментативной реакции.
9. Моделирование кооперативных явлений в ферментативных реакциях.
10. Ингибирование субстратом. Модель реакции триггерного типа.
11. Модель генетического триггера.
12. Модели взаимодействующих видов. Конкуренция, симбиоз, хищник-жертва. Модель конкурирующих видов. Популяционные триггеры.
13. Модель хищник-жертва.
14. Модифицированная модель хищник-жертва. Предельный цикл.
15. Виды транспорта веществ в клетках. Уравнение диффузии. Стационарная диффузия. Характерные расстояния и времена диффузии.
16. Облегченная диффузия.
17. Активный транспорт.
18. Электродиффузионная теория пассивного транспорта. Уравнение Нернста для равновесного потенциала.
19. Модель Ходжкина-Хаксли нервного импульса.
20. Спонтанная активность. Автоколебания в модели Ходжкина-Хаксли.

21. Редукция модели Ходжкина-Хаксли с учетом характерных времен процессов. Упрощенная модель ФицХью-Нагумо.
22. Возбудимые среды. Распространение возбуждения.
23. Модель Хилла мышечного сокращения. Зависимость сила-скорость.
24. Теория скользящих нитей. Модель Хаксли.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Руководство для использования учебно-демонстрационного комплекса «Моделирование сокращений сердечной мышцы»

Учебно-демонстрационный мультимедийный комплекс разработан для визуализации процессов, протекающих в сердечной мышце во время сократительного акта на разных уровнях детализации. Исходными данными для визуализации являются результаты численного интегрирования математической модели, описывающей широкий класс биомеханических явлений в клетках сердечной мышцы, разработанной в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН.

Учебно-демонстрационный комплекс состоит из двух частей. Первая – расчётная часть комплекса, в которой численными методами решаются математические уравнения математической модели мышечного волокна. Вторая часть – визуализация решений уравнений на разном уровне детализации модели. Кроме того, комплекс содержит справочные материалы (текст и иллюстрации) по разделу «Математическое моделирование сокращений сердечной мышцы». Для вывода справочной информации используется метка «Справка», либо во всплывающем меню рабочей области выбирается пункт "Справка" (что соответствует нажатию клавиши **F1**).

1. Файлы программы

Для работы учебно-демонстрационного комплекса необходимы следующие файлы:

MusclePr.exe - исполняемый файл программы;

MusclePr.hlp – справочная система программы;

HeartsmallShort.mpeg – видео, используемое в заставке программы;

Gm_model.exe – исполняемый файл программы, демонстрирующей работу мостиков;

Vcl35.bpl – библиотека этой программы.

ВАЖНО! Все файлы должны находиться в одной папке.

Кроме того, в этой папке могут находиться файлы со следующими расширениями:

*.**dat** – файлы с начальными данными для расчёта модели;

*.**m** – файлы с результатами рассчитанных моделей;

*.**txt** – файлы с основными параметрами рассчитанной модели;

*.**prm** – файлы с условиями для работы программы, иллюстрирующей работу мостиков.

ВАЖНО! В режиме работы комплекса «Использовать демонстрационный файл» необходимо наличие в папке программы файлов **muscle.m** и **muscle.txt**, подготовленные при помощи программы расчёта модели.

2. Расчет модели

Для того чтобы просмотреть работу модели мышечного сокращения, используется кнопка "**Показать работу модели**". В появившемся диалоге открытия файла выбирается файл с расширением *.m, содержащий результаты расчета модели (результаты изменения фазовых переменных модели с течением времени). При этом в этой же папке должен содержаться файл с таким же именем, но с расширением *.txt, в котором содержатся основные параметры рассчитанной модели (средние, максимальные и минимальные значения переменных модели). По умолчанию, для визуализации используется демонстрационный файл **muscle.m**.

Для того чтобы рассчитать модель с новыми параметрами, используется кнопка "**Данные**". В появившемся окне даётся возможность либо задать параметры модели и сохранить их в отдельный файл, либо считать данные из файла (с расширением *.prm), а затем откорректировать их. После нажатия на кнопку "**Возврат**" даётся возможность рассчитать модель, для этого используется кнопка "**Расчёт**". Непосредственно перед запуском вычислений можно задать ряд условий расчёта модели, таких как шаг вычислений (меньше 0.5), шаг вывода точек, конечное время (по желанию), концентрацию кальция, а также ко-

личество постнагрузок и их значения. После того, как все начальные данные заданы, предлагается указать имя файла (с расширением *.m), в котором будут сохранены результаты. Одновременно создается файл с расширением *.txt.

Расчёт модели может занять некоторое время. После этого, при нажатии на кнопку **"Показать работу модели"**, появится возможность просмотреть работу только что рассчитанной модели.

3. Визуализация данных

А) Сокращение мышцы

Данная часть программы предназначена для визуализации сокращения целой мышцы. Необходимо задать начальное растяжение мышцы с помощью кнопки **"Начальное растяжение"**, затем задать максимум изометрического напряжения F_0 с помощью кнопки **"Задать F_0 "**. Для того чтобы получить представление о том, как происходит движение во время сокращения мышцы, используется кнопка **"Запустить"** (кнопка с чёрным треугольником - "Сокращение мышцы"). Для того чтобы остановить процесс, используется кнопка **"Пауза"** (кнопка с двумя прямоугольниками) или **"Стоп"** (кнопка с черным квадратом). После нажатия на кнопку **"Пауза"**, индикатор времени начинает мигать, после нажатия на кнопку **"Запустить"** сокращение мышцы продолжится с прерванного места, в то время как после нажатия на кнопку **"Стоп"**, цикл сокращения начнется сначала. Запуск и остановка процесса может производиться с помощью всплывающего меню в рабочей области.

Выбор текущего режима осуществляется с помощью выпадающего списка **"Текущий режим"**, причем цвет фона этого списка показывает цвет графиков на рисунках справа. Можно отключить режим показа графиков с помощью переключателя **"Не показывать графики"**.

Индикатор (красный цвет шрифта) на рисунке с изображением мышцы показывает текущую длину мышцы в микрометрах. Ниже чёрным шрифтом показано отношение текущей длины мышцы к её длине покоя.

При включённом переключателе "**Непрерывное воспроизведение**" цикл сокращения мышцы будет повторяться до тех пор, пока не будет нажата кнопка "**Стоп**". При выключенном переключателе цикл отработает один раз.

Можно изменить шаг времени, в зависимости от которого будут выбираться значения переменных из рассчитанных данных модели.

В окне "**Основные параметры процесса**" содержится информация о входных параметрах модели, о максимальных, минимальных и средних значениях параметров, рассчитанных в математической модели. Этот текст может быть скопирован в буфер обмена или распечатан. Для этого используется всплывающее меню в области окна. Для копирования информации в буфер, используйте пункты меню "**Выделить всё**" и "**Копировать в буфер**", для печати пункт меню "**Печать**".

Работа с графиками. Для того чтобы увеличить фрагмент графика, нажмите левую клавишу мыши и выделите нужный фрагмент. После этого график автоматически увеличится. Для того чтобы вернуться к первоначальному масштабу, нажмите на кнопку "**1:1**" в верхнем левом углу графика. Заметим, что режим увеличения не работает при включенном переключателе "**Непрерывный режим**" и во время визуализации движения мышцы. Графики могут быть сохранены в файл с расширением *.wmf, а также распечатаны. Для того чтобы это сделать, используется всплывающее меню в области графиков. Выберите пункт меню "**Сохранить в файл**" для сохранения рисунка в файл. "**Print Proportional**" или "**Print more resolution**" для выдачи рисунка на печать. В режиме "Proportional" линии и шрифт рисунка будут изображены в той же пропор-

ции, что и на экране, для того чтобы получить более мелкий шрифт и тонкие линии используйте печать **"More resolution"**. Печать графиков производится на лист формата А4 в альбомной ориентации.

Б) Сократительный цикл мышцы

Данная часть программы предназначена для визуализации сокращения мышцы на уровне элементов модели (сократительный элемент, последовательный и параллельный упругие элементы).

Для того чтобы увидеть работу модели, в выпадающем списке выбирается необходимый режим, причем цвет фона списка - это цвет графика на рисунках справа.

Для того чтобы получить представление о том, как происходит сокращение сердечной мышцы на уровне трёхэлементной модели, используется кнопка **"Запустить"**. Нажатие на кнопку **"Пауза"** позволяет просматривать работу модели в пошаговом режиме, для этого используются кнопки с чёрными треугольниками («**Предыдущее состояние**», «**Следующее состояние**»). После повторного нажатия на кнопку **"Запустить"** движение модели продолжится с прерванного момента. Если была нажата кнопка **"Стоп"**, то движение начнется с самого начала. Запуск и остановка процесса, его пошаговое выполнение может производиться с помощью всплывающего меню в рабочей области.

С помощью переключателя **"Показать анимацию"** можно отключать показ движения на рисунке модели. Переключатели **"Длина саркомера"** и **"Длина мышцы"** отключают линейки изменения соответствующих параметров.

Вместо визуализации сокращения параллельного и последовательного элементов модели мышцы в виде пружин, могут быть использованы изображения динамометров, которые иллюстрируют изменения напряжения этих упругих эле-

ментов в процессе сокращения/удлинения мышцы. Для этого в выпадающем меню в области картинки с моделью необходимо выбрать пункт «**Динамометр**» или «**Пружина**».

Работа с графиками. Группа кнопок с зависимой фиксацией (радио-кнопок) позволяет манипулировать с графиками. В текущей части программы доступны два вида графиков: - изменение напряжения ($P_{se}+P_{pe}$) и длины мышцы (L_2); - изменение напряжения (P_{se}) и длины (L_1) контрактильного элемента (саркомера). Можно отключить показ графиков.

В) Сократительный цикл саркомера

Данная часть программы предназначена для визуализации сокращения мышцы на уровне толстых и тонких нитей саркомера.

Для того чтобы увидеть работу модели, выберите в выпадающем списке необходимый режим. Цвет фона списка - это цвет графика на рисунках справа.

Запуск процесса и управление демонстрацией сокращения аналогичен предыдущим уровням визуализации.

Переключатель "**Длина саркомера**" отключает линейку изменения этой величины.

Работа с графиками. В текущей части программы доступны следующие графики: - изменение напряжения (P_{se}) и длины (L_1) контрактильного элемента (саркомера). Можно также отключить показ графиков с помощью переключателя "**Не показывать графики**".

Г) Кинетика Кальция

Данная часть программы предназначена для визуализации сокращения сердечной мышцы на уровне клетки.

Рабочая область окна состоит из следующих частей: изображение клетки и её внутренних частей, цветовые шкалы изменения концентрации, панель управления, график одной из переменных модели.

Запуск процесса и управление демонстрацией сокращения аналогичен предыдущим уровням визуализации.

С помощью переключателя "**Показать анимацию**" можно отключать показ движения на рисунке модели.

В данной части программы можно просмотреть графики всех параметров модели, касающиеся циркуляции кальция внутри клетки. Для выбора нужного графика воспользуйтесь выпадающим списком "**Выбор графика**". Строка "-----" соответствует режиму, когда никакой график не показывается.

С помощью выпадающего списка "**Выбор режима**" вы можете выбрать режим работы модели. Цвет фона списка соответствует цвету линии на графике.

Та часть клетки, к которой относится выбранный график, подсвечивается на схеме клетки зелёным цветом. Если выбран график, относящийся к потоку кальция внутри клетки, то соответствующая стрелка на рисунке подсвечивается белым цветом. Величины потоков показываются изменением ширины стрелок на рисунке. Изменение концентрации кальция в различных частях клетки отображается на рисунке изменением насыщенности цветов согласно шкалам, которые находятся в правом верхнем углу. Разбивка шкалы производится для каждой модели отдельно, таким образом можно узнать максимальные и мини-

мальные значения концентраций кальция для отдельных частей клетки. Считается, что концентрация кальция вне клетки значительно больше, чем внутри.

4. Используемые материалы

1) Программа, используемая для расчёта математической модели сокращения сердечной мышцы, разработана в лаборатории математической физиологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН (Мархасин В.С., Кацнельсон Л.Б., Никитина Л.В., Проценко Ю.Л., Руткевич С.М., Соловьёва О.Э., Ясников Г.П. Биомеханика неоднородного миокарда. 1999, Екатеринбург: УрО РАН. 253 стр.)

2) Программа, демонстрирующая работу мостиков, разработана Г.Машановым:

Dr G. Mashanov

Division of Physical Biochemistry, MRC National Institute for Medical Research, NW7 1AA, London, United Kingdom. gmashan@nimr.mrc.ac.uk

3) Права на видеоролик заставки принадлежат Colorado State University (Copyright (c) 1994, 1995, 1996)

(<http://www.vis.colostate.edu/library/gva/gva.html>)

4) Большинство использованных рисунков любезно предоставлены

Michael A. Ferenczi

Biological Nanoscience Section, National Heart and Lung Institute, Faculty of Medicine, Sir Alexander Fleming Building, Imperial College London, SW7 2AZ, UK. m.ferenczi@imperial.ac.uk

5) Для описания строения мышцы использовалась книга Бранкова Г. "Основы биомеханики", изд. "Мир", Москва, 1986.

5. Об авторах

Учебно-демонстрационный комплекс "Математическое моделирование сокращений сердечной мышцы" специального курса "Математическая биология"

Разработка:

к.ф.-м.н. **Викулова Наталия Алексеевна**, научный сотрудник Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург,

N.Vikulova@iip.uran.ru

д.ф.-м.н. **Соловьёва Ольга Эдуардовна**, профессор кафедры вычислительной математики Уральского государственного университета им. А.М. Горького, заведующая лабораторией математической физиологии Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург,

olga.solovyova@usu.ru, O.Solovyova@iip.uran.ru

Авторы выражают благодарность к.т.н. Авербуху Владимиру Лазаревичу, ст. преподавателю кафедры информатики и процессов управления УрГУ, зав. сектором Отдела системного обеспечения Института математики УрО РАН, за полезные консультации в процессе разработки учебно-демонстрационного комплекса.