

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

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ДИСЦИПЛИНЫ**

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ**

---

**Екатеринбург  
2007**

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

---

**Программа специальной дисциплины**

Руководитель ИОНЦ  
А.Н. Бабушкин

Екатеринбург  
2007

## Содержание

I. ВВЕДЕНИЕ.....	4
I.1. Цель курса.....	4
I.2. Задачи курса.....	4
I.3. Место курса в системе высшего профессионального образования .....	5
I.4. Требования к уровню освоения содержания курса.....	6
I.5. Методическая новизна курса .....	6
II. СОДЕРЖАНИЕ КУРСА.....	7
II.1. Темы и разделы курса.....	7
Введение .....	7
Раздел 1. Методы системной биологии .....	7
Раздел 2. Ферментативная кинетика.....	8
Раздел 3. Триггерные системы в биологии .....	8
Раздел 4. Модели взаимодействующих видов. Автоколебательные процессы в биологических системах .....	8
Раздел 5. Модели транспорта веществ через биомембраны .....	9
Раздел 6. Модели возбудимых сред.....	9
Раздел 7. Моделирование мышечного сокращения .....	9
Раздел 8. Моделирование сердечной мышцы как пример моделирования сложной биологической системы .....	9
II.2. Темы лабораторных и семинарских работ .....	10
II.4. Примерный перечень вопросов к зачету .....	11
III. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСОВ КУРСА ПО ТЕМАМ И ВИДАМ РАБОТ .....	13
IV. ФОРМА ИТОГОВОГО КОНТРОЛЯ.....	13
V. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ КУРСА .....	14
V.1. Рекомендуемая литература (основная).....	14
V.2. Рекомендуемая литература (дополнительная).....	14
V.3. Перечень обучающих, контролирующих компьютерных программ .....	15
VI. РЕСУРСНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ.....	15

## **I. ВВЕДЕНИЕ**

Методы и инструменты математического моделирования и компьютерных наук играют решающую роль в развитии не только современных областей прикладной математики, но и теоретической биофизики, биологии и медицины, в том числе, молекулярной и клеточной биологии, системной биологии, физико-химической биологии, генной инженерии, биомедицинской инженерии, физиологии, фундаментальной медицины.

### **I.1. Цель курса**

Курс «Математическая биология», входящий в цикл профильных специальных дисциплин «Математическая биология и биоинформатика», сопровождающийся лабораторными работами, 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. Материал лекций иллюстрируется при помощи презентаций и компьютерных демонстраций, разработанных совместно со студентами.

### **I.2. Задачи курса**

В ходе изложения материала курса решаются следующие образовательные задачи:

- 1) знакомство с рядом различных и вместе с тем наиболее часто используемых приемов моделирования сложных биологических систем – выделение существенных переменных, анализ характерных пространственных и временных шкал процессов, выбор способов их математического описания (дискретное или непрерывное, точечное или распределенное, де-

терминированное или стохастическое и др.), методы редукции больших систем;

2) приложение методов качественного анализа динамических систем на примерах рассматриваемых математических моделей (скалярных ОДУ или систем 2-х ОДУ) – анализ стационарных состояний, периодических решений;

3) знакомство с вычислительными алгоритмами расчета моделей, анализ эффективности различных вычислительных схем, иллюстрация использования различных вычислительных схем в классических моделях с разными типами поведения биологических систем;

4) знакомство с типовыми биологическими процессами (транспорт веществ, химическая кинетика, типы взаимодействий в биологических системах и др.) и способами их математической формализации;

5) знакомство с классическими моделями в биологии и демонстрация значения математического и компьютерного моделирования для понимания природы биологических процессов и функционирования биологических систем;

6) знакомство с современным состоянием математической биологии, обсуждение новых направлений исследований в области математической биологии и биоинформатики, биоинженерии, интегративной биологии, системной биологии;

7) формирование мотивации к самостоятельным исследованиям в области математической биологии.

### **I.3. Место курса в системе высшего профессионального образования**

Материал курса тесно связан с фундаментальными дисциплинами, читаемыми на более ранних курсах – математическим анализом, линейной алгеброй, алгоритмами вычислений, физикой и др. Базовым для освоения специального курса является курс обыкновенных дифференциальных уравнений, поскольку основной материал основывается на динамических моделях, описываемых нелинейными обыкновенными дифференциальными уравнениями. Курс читается

параллельно по времени с курсом методов вычислений и является полезным дополнением к материалу этого курса, в частности, в разделе методов численного интегрирования ОДУ.

#### **I.4. Требования к уровню освоения содержания курса**

В процессе освоения материала курса студенты должны:

- 1) получить знания об универсальных свойствах биологических систем и способах их моделирования,
- 2) укрепить и развить навыки, полученные в ходе изучения базовых дисциплин направления,
- 3) научиться технологии моделирования от разработки модели, ее качественного анализа, до компьютерной реализации и обработки результатов,
- 4) профессионально сориентироваться в современном состоянии математической биологии и выбрать возможные направления индивидуальных исследований.

#### **I.5. Методическая новизна курса**

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.

## **II. СОДЕРЖАНИЕ КУРСА**

### **II.1. Темы и разделы курса**

#### **Введение**

Вводная лекция посвящена современному состоянию математической биологии в мире. Формулировка целей и задач курса, место курса в профессиональной подготовке студентов, связь 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.

#### **Раздел 1. Методы системной биологии**

Кинетика биологических процессов. Построение модели, типы моделей (имитационные, динамические, точечные, распределенные и т.д.). Временная иерархия процессов, методы декомпозиции и редукции больших систем. Примеры кинетических моделей биологических процессов. Качественные методы исследования динамической системы (в частности, системы обыкновенных дифференциальных уравнений). Понятие стационарного состояния в кинетике биологических процессов. Устойчивость стационарного состояния.

Кинетические модели, описываемые одним дифференциальным уравнением первого порядка. Пример модели роста популяции. Экспоненциальная модель. Модель Ферхюльста в непрерывной и дискретной форме. Особенности динамики непрерывной и дискретной систем. Пример псевдохаотических решений в дискретной модели. Учет «охоты» в динамике популяции, критические значения параметра «охоты», бифуркации.

Кинетические модели, описываемые двумя дифференциальными уравнениями. Фазовая плоскость, фазовые траектории, изоклины, особые точки. Оценка устойчивости системы. Типы особых точек и их характеристика.

## **Раздел 2. Ферментативная кинетика**

Закон действующих масс при моделировании биохимических реакций. Математическая модель ферментативной реакции. Теория Михаэлиса-Ментен. Обезразмеривание системы как важный шаг исследования модели. Сингулярные системы. Метод квазистационарных решений. Теорема Тихонова. Численные методы расчета модели. Модель ферментативной реакции как пример жесткой системы. Особенности применения численных методов для интегрирования исходной, жесткой системы и псевдостационарной, нежесткой системы.

Модели различных типов ингибирования ферментативных реакций как примеры различных видов регуляции в биологических системах. Кооперативные явления в ферментативных процессах, их моделирование. Кривая Хилла, методы оценки кинетических параметров ферментативных (биохимических) реакций.

## **Раздел 3. Триггерные системы в биологии**

Пример ферментативной реакции с ингибированием субстратом. Нелинейная система. Мультистационарность. Понятие о биологических триггерах. Способы переключения в триггерных системах. Зависимость решений от параметров. Понятие о бифуркациях.

Модель Жакоба-Моно генетического триггера. Анализ системы 2-х ОДУ. Тип фазового портрета, количество стационарных решений в зависимости от параметров системы. Два устойчивых стационарных состояния и способы переключения между ними. Бифуркации.

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

Примеры автоколебаний в биологии. Условия возникновения автоколебаний. Предельные циклы. Модели динамики роста популяции, взаимодействия видов, конкуренция, симбиоз, хищник-жертва. Пример конструирования модели типа хищник-жертва, имеющей предельный цикл.

## **Раздел 5. Модели транспорта веществ через биомембраны**

Мембраны: строение, функция. Пассивный транспорт (диффузия). Закон Фика. Облегчённая диффузия. Активный транспорт – клеточные насосы. Электродиффузия. Уравнение Нернста–Планка. Ионное равновесие в мембранных системах. Уравнение Нернста для равновесного потенциала. Уравнение Гольдмана-Ходжкина-Каца. 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**

Мембранный потенциал покоя. Мембранный потенциал действия. Нервный импульс. Классическая модель Ходжкина-Хаксли. Её характеристика и значение для электрофизиологии клетки. Примеры электрофизиологических моделей различных возбудимых клеток. Спонтанные возбуждения и режим автоколебаний. Упрощение модели Ходжкина-Хаксли, феноменологические модели ФицХью-Нагумо. Распространение импульса в возбудимой среде. Модели реакционно-диффузионного типа.

## **Раздел 7. Моделирование мышечного сокращения**

Молекулярная организация сократительного аппарата миофибрилл. Модель Хилла. Мостиковая гипотеза мышечного сокращения. Теория Хаксли и модель мышечного сокращения. Способы усложнения и обобщения моделей.

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

Различные уровни организации биологической системы от органа к клетке и обратно: от молекулярного до органного уровня. Масштабы изменения величин, характерные времена процессов. Построение интегративных моделей, объединяющих различные уровни организации системы. Электромеханическое сопряжение в сердечных клетках. Моделирование электрических и механиче-

ских явлений в сердечной мышце на микро- и макро-уровнях. Предсказания модели и их экспериментальная верификация.

## **II.2. Темы лабораторных и семинарских работ**

**Тема 1. Ферментативная кинетика.** Лабораторный практикум с использованием демонстрационной программы. Подробный качественный анализ модели ферментативной реакции, отыскание точки покоя, анализ типа и устойчивости точки покоя. Построение фазового портрета. Численные эксперименты с моделью при помощи демонстрационной программы с использованием различных методов численного интегрирования, демонстрация высокой чувствительности решения к выбору шага. Использование псевдостационарной системы.

**Тема 2. Триггерные системы в биологии.** Лабораторный практикум с использованием демонстрационных программ.

1. Анализ модели ферментативной реакции с ингибированием субстратом. Определить диапазоны структурной устойчивости модели и точки бифуркации. Вычислительные эксперименты, отыскание бифуркационных параметров, построение бифуркационной диаграммы.
2. Анализ модели Жакоба-Моно. Анализ типа и устойчивости точек покоя, построение фазового портрета при различных значениях параметров модели. Построение бифуркационной диаграммы. Демонстрация различных типов переключения в триггерной системе.

**Тема 3. Модели взаимодействующих видов. Автоколебательные процессы в биологических системах.** Лабораторный практикум с использованием демонстрационных программ. Анализ различных моделей взаимодействующих видов – конкуренция, симбиоз, хищник-жертва. Отыскание точек покоя, анализ их типа, построение фазовых портретов, демонстрация типа портрета от параметров системы. Демонстрация циклов в модели Лотки-Вольтерра. Предельный цикл в усовершенствованной модели хищник-жертва.

**Тема 4. Модели возбудимых сред в биологии.** Лабораторный практикум с использованием демонстрационных программ. Анализ модели Ходжкина-Хаксли нервного возбуждения. Отыскание области параметров и начальных данных, при которых наблюдается автоматия клеток, т.е. периодические спонтанные возбуждения клетки. Влияние параметров на характеристики цикла.

**Тема 5. Модели сокращений сердечной мышцы как сложной биологической системы.** Демонстрация активности сократительных белков мышц при различных условиях. Модель Хаксли. Получение зависимостей типа сила-скорость в рамках моделей. Влияние параметров модели. Демонстрации работы модели электромеханического сопряжения в сердечной мышце в различных режимах функционирования. Демонстрация внутриклеточных процессов, влияние параметров. Конструирование более сложных моделей на базе модели одиночного волокна сердечной мышцы. Переход от однородной системы (1 клетка) к неоднородной (много взаимосвязанных клеток с различными свойствами).

#### **II.4. 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.

### III. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСОВ КУРСА ПО ТЕМАМ И ВИДАМ РАБОТ

№ п/ п	Наименование разделов и тем	ВСЕ- ГО (ча- сов)	Аудиторные занятия (час)		Са- мос- тоя- тель- ная рабо- та
			В том числе		
			Лек- ции	Семи- нары, лабо- ратор- ные 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
	<b>ИТОГО:</b>	36	26	10	36

### IV. ФОРМА ИТОГОВОГО КОНТРОЛЯ

В конце семестра – зачёт.

## **V. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ КУРСА**

### **V.1. Рекомендуемая литература (основная)**

1. Соловьева О.Э., Викулова Н.А. «Математическая биология». Методические указания по изучению курса специальной дисциплины. Уральский государственный университет. Екатеринбург. 2007. 47 с.
2. Ризниченко Г. Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Часть 1. – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2002. – 232 с.
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.
4. Рубин А.Б. Биофизика. Том. 1-2. М.:
5. Рубин А.Б., Пытьева Н.Ф., Ризниченко Г.Ю. Кинетика биологических процессов. Учебное пособие. Изд-во МГУ, 1977. – 330 с.

### **V.2. Рекомендуемая литература (дополнительная)**

6. Бэгшоу К. Мышечное сокращение. М.: Мир. - 1985.
7. Вольтерра В. Математическая теория борьбы за существование. М., 1976.
8. Дещеревский В.И. Математические модели мышечного сокращения. М: Наука, 1977. – 160 с.
9. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика. М., Наука, 1984, 304 с.
10. Рубин А.Б. Биофизика клеточных процессов. М.: Высш. школ., 1987. – 303 с.
11. Хилл А.В. Механика мышечного сокращения. М: Иностран. лит., 1963
12. Computational Cell Biology / editors C. Fall et al. Springer-Verlag, New York Inc. – 2002 – 469 p.
13. Keener J., Sneyd J. 1998. Mathematical Physiology. New York: Springer. – 766 p.

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

### **V.3. Электронные ресурсы**

1. Информационная система "Динамические модели в биологии" / Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, биологический факультет, кафедра биофизики. - <http://www.dmb.biophys.msu.ru/>
2. Ризниченко Г.Ю. Математическое моделирование в биологии. – Биология Математическая – Популяционная динамика – Экология математическая. - <http://www.library.biophys.msu.ru/MathMod/>
3. Рубин А.Б. Биофизика. - 1999. - <http://bio-phys.narod.ru/index.html>
4. Учебные материалы (техническая библиотека). Факультет молекулярной и биологической физики МФТИ. - <http://bio.fizteh.ru/student/files/>
5. Электронная библиотека «Математические модели в биологии». – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика». – 2005. – <http://shop.rcd.ru/>

### **V.3. Перечень обучающих, контролирующих компьютерных программ**

1. Модели ферментативной кинетики.
2. Модель ферментативной реакции с ингибированием субстратом
3. Модель генетического триггера.
4. Модели взаимодействующих видов в биологии.
5. Модель Ходжкина-Хаксли.
6. Модели мышечного сокращения.
7. Модели электромеханического сопряжения в сердечной мышце.

## **VI. РЕСУРСНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ**

1. Аудитория с мультимедийным комплексом.
2. Компьютерный класс на 15-20 человек.