

7. МОДЕЛИРОВАНИЕ – ОСНОВНОЙ МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

- 1. Понятие модели. Классификация моделей*
- 2. Специфика моделей живых систем*

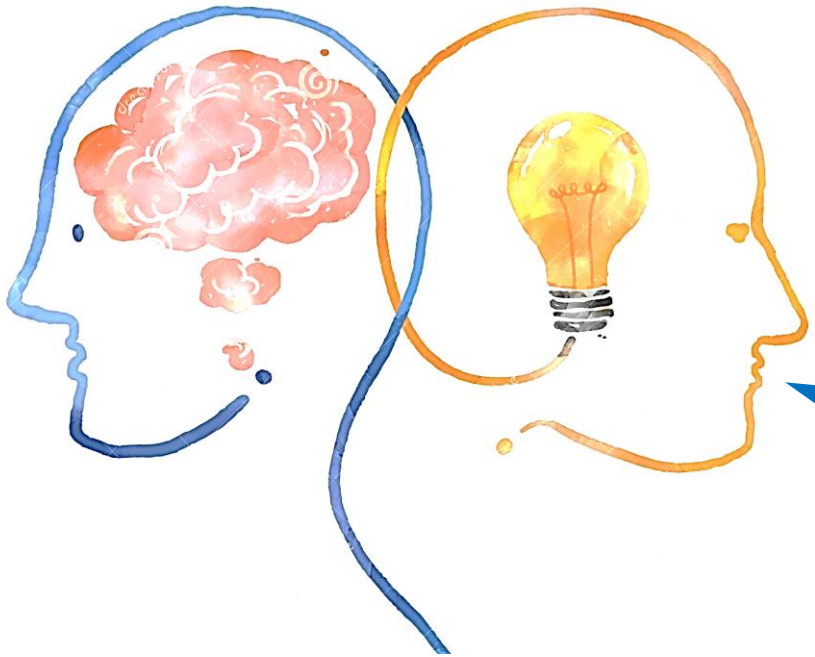


1. Понятие модели. Классификация моделей

Моделирование системы – это способ получения биологически значимой информации, которую затруднительно или невозможно получить при экспериментальном изучении системы или путем наблюдений за ней.

**Важнейшая задача
моделирования**

**прогнозирование
и управление
объектом**



Модель – **ЭТО:**

упрощенное представление реального объекта и/или протекающих в нем процессов и явлений

копия объекта, в некотором смысле более удобная, допускающая манипуляции в пространстве и во времени

Модели

```
graph TD; A[Модели] --> B[физические]; A --> C[абстрактные];
```

физические

(реально существующие физические объекты)

абстрактные

(например, математические – описывают процессы в виде математических соотношений)

Физические модели в биологии:

аквариум – модель, позволяющая исследовать закономерности функционирования водной экосистемы в строго контролируемых условиях в зависимости от внутренних характеристик системы (видовой состав организмов, химический состав воды) и внешних условий (температура, условия освещения)



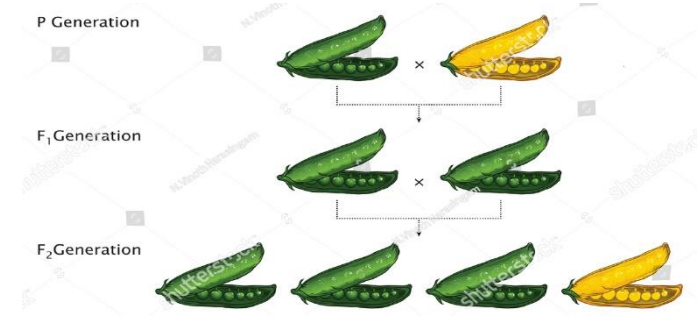
формикарий (домик для муравьев) – модель для изучения жизнедеятельности колонии муравьев



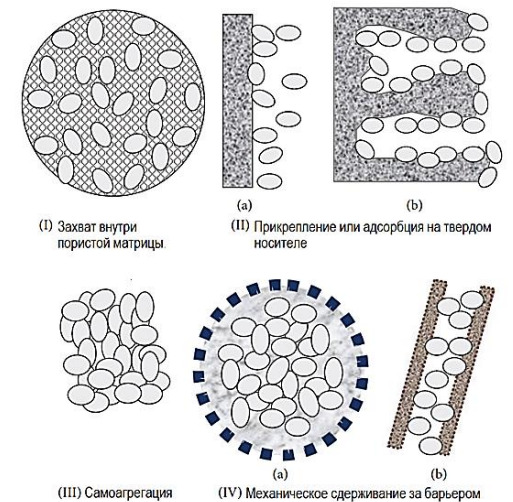
популяция дрозофилы – классический объект моделирования микроэволюционного процесса



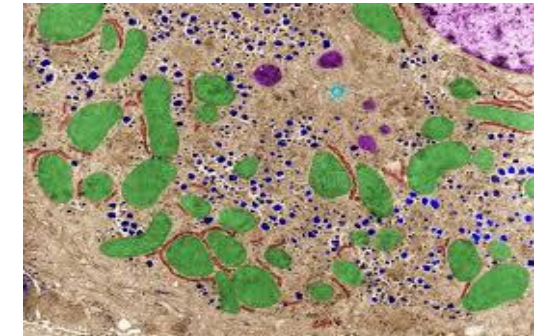
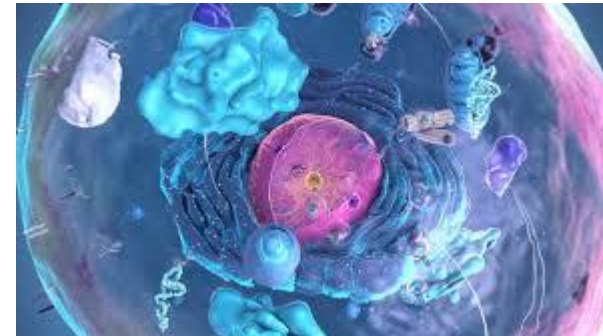
растения гороха – известный генетический модельный объект, позволивший заложить основы молекулярных механизмов наследственности (законы Менделя)



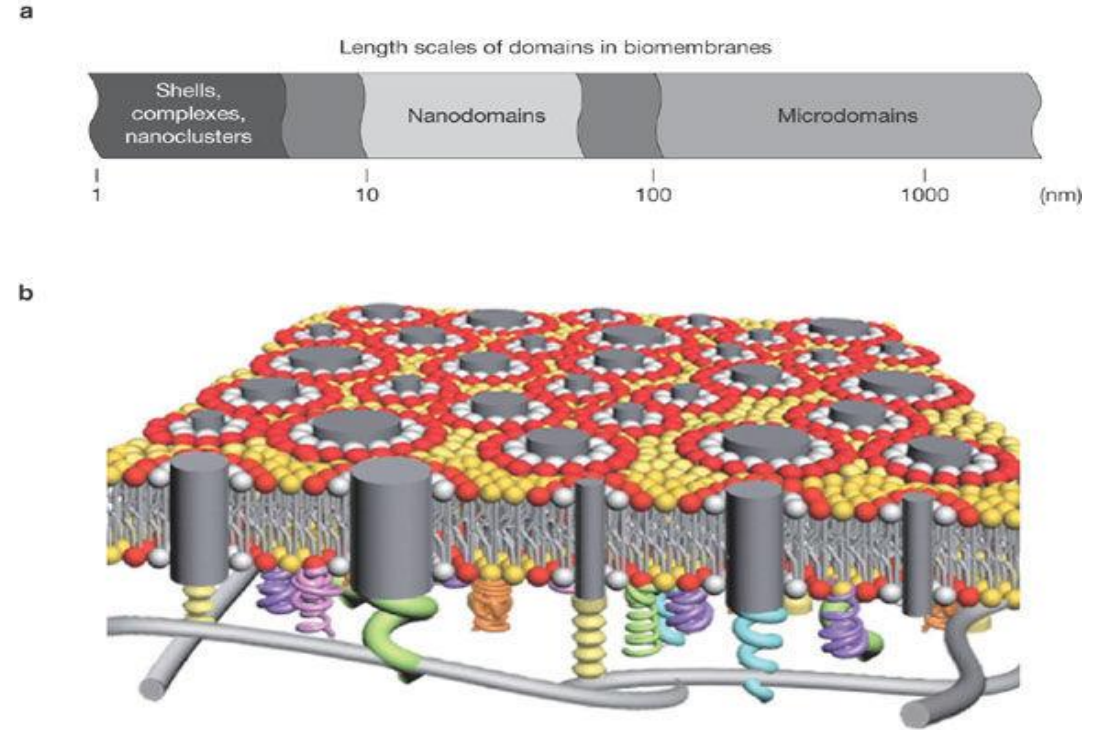
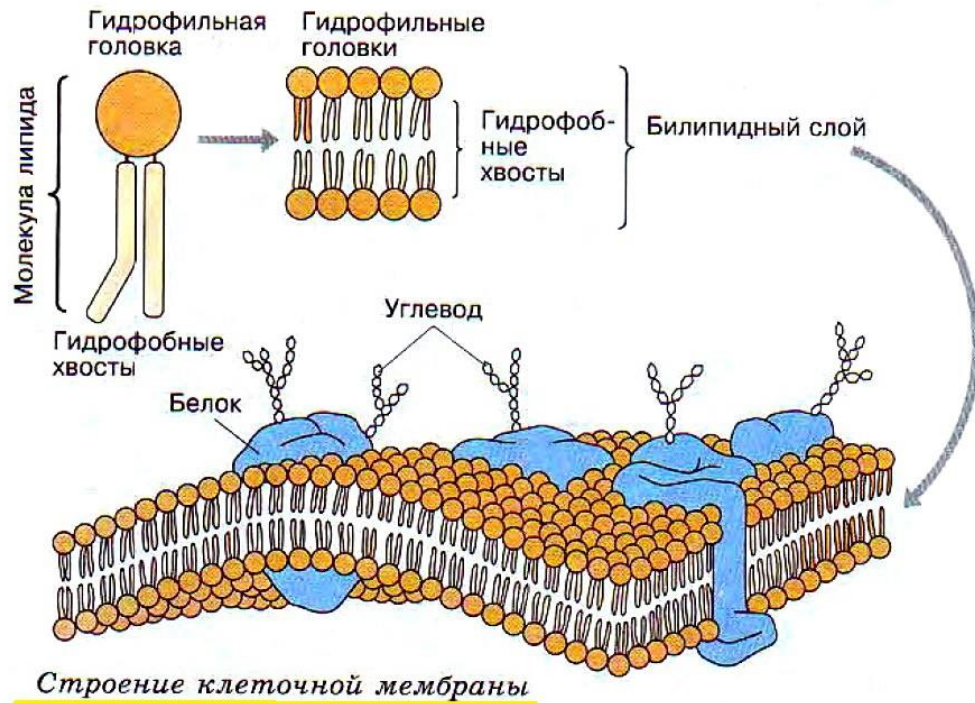
культура клеток – широко используемые в последнее время модельные объекты, с помощью которых исследуются механизмы регуляции роста клеток, биосинтетические процессы, действие регуляторов роста либо ядов



выделенные из клетки органеллы – модель целой живой системы. На основе их изучения исследуются механизмы тех или иных процессов на молекулярном уровне, исключая регуляцию со стороны более высоких уровней организации.



бислойная липидная мембрана либо **липидные везикулы** – модели клеточных мембран, на основе которых исследуются механизмы трансмембранного переноса различных веществ в клетку или из нее

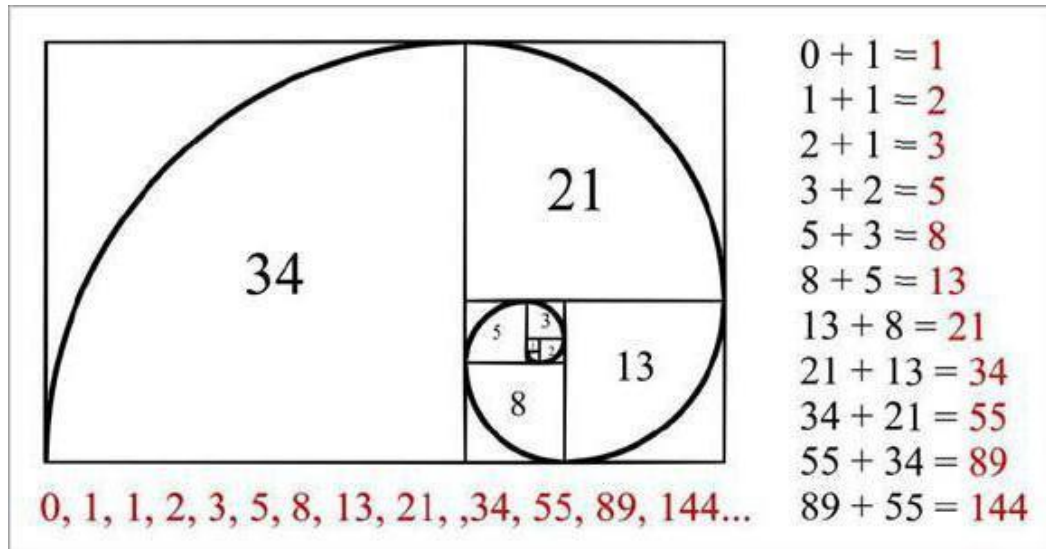


Физические модели обладают конкретными свойствами исследуемого объекта, поэтому могут достаточно точно передавать его характеристики. С другой стороны, они могут быть сложны для исследования.

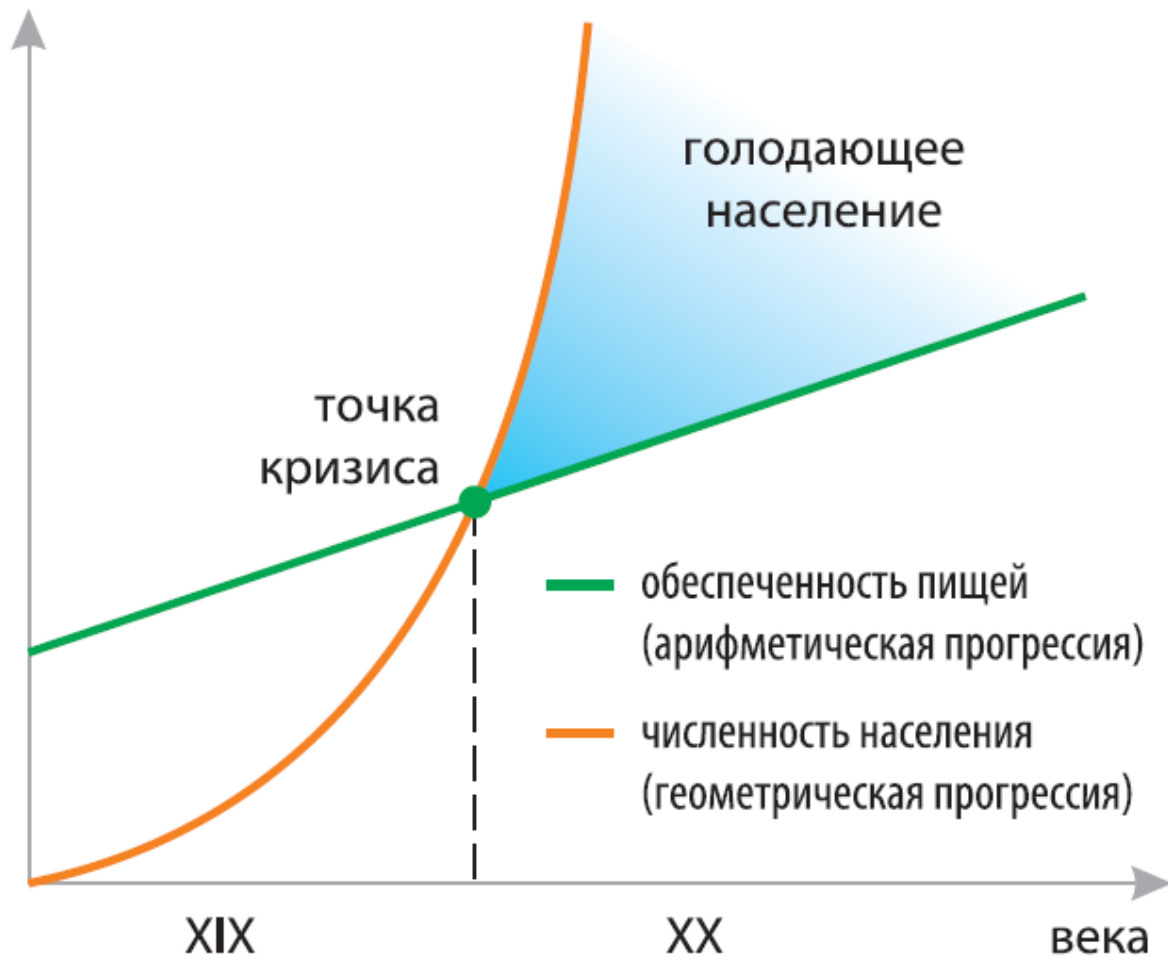
Абстрактные (математические) модели в биологии

Описывают процессы или явления в виде формул, графиков, баз данных, т. е. используя язык математики. Математическое моделирование – один из основных инструментов системного анализа, позволяющий в ряде случаев избежать трудоемких, дорогостоящих и длительных экспериментов

ряд Фибоначчи (известен с XIII в.) – представляет собой последовательность чисел, которая описывает размножение кроликов (и не только):
1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, ...



модель Мальтуса (конец XVIII в.) – описывает скорость размножения популяции (неограниченный рост)



модель А. Ходжкина и Э. Хаксли (1952 г.) – объясняет механизм генерирования и распространения потенциала действия в нервных клетках

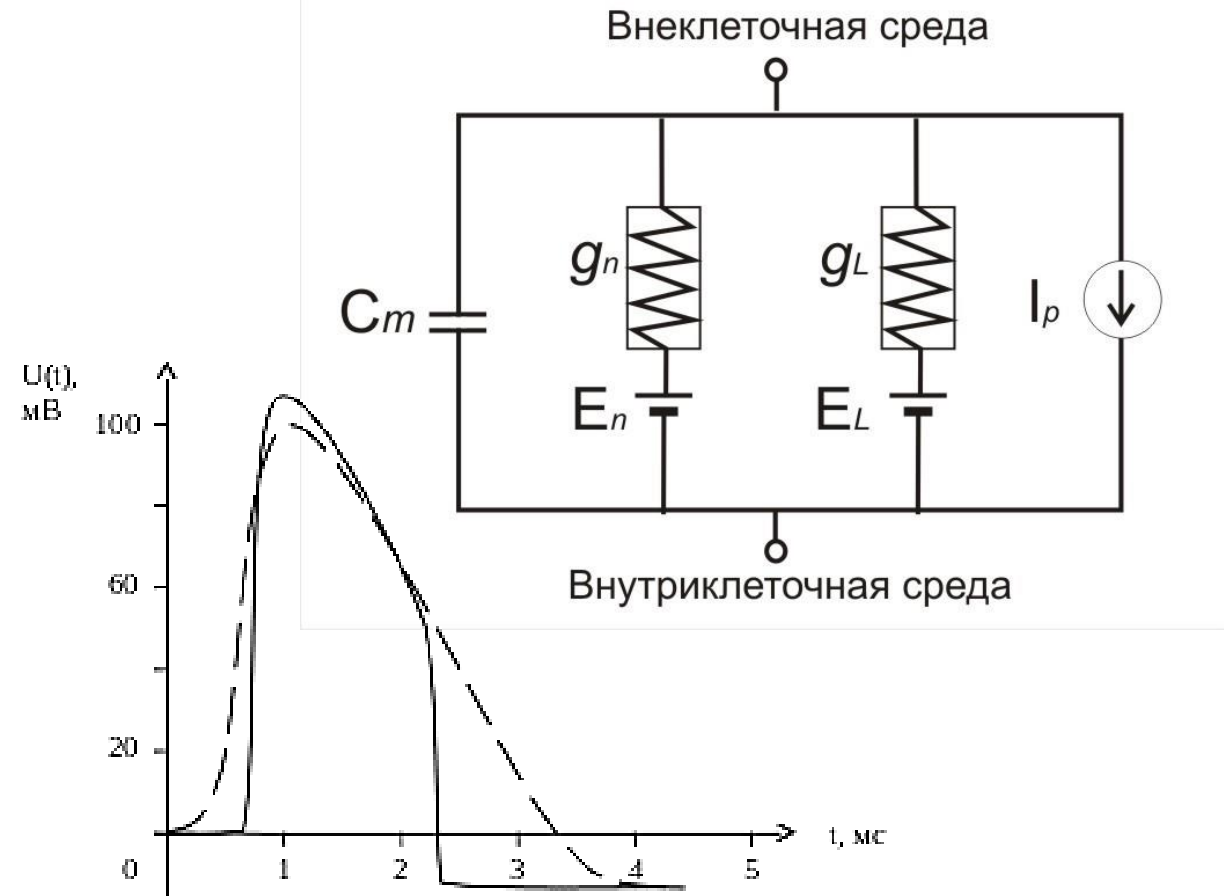


Рис. 1.4. Форма нервного импульса – спайка (— — — из модели Ходжкина-Хаксли; - - - - по результатам измерений)

компьютерная модель водителя
сердечного ритма Д. Нобла (1960 г.) –
на основе модели Ходжкина – Хаксли

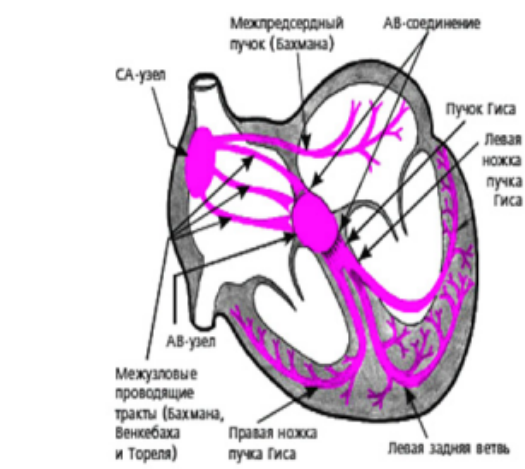


Рис. 1. Изображение проводящей системы сердца

Наглядно процесс генезиса ЭКС можно представить в виде условной схемы (рис. 2) [14].

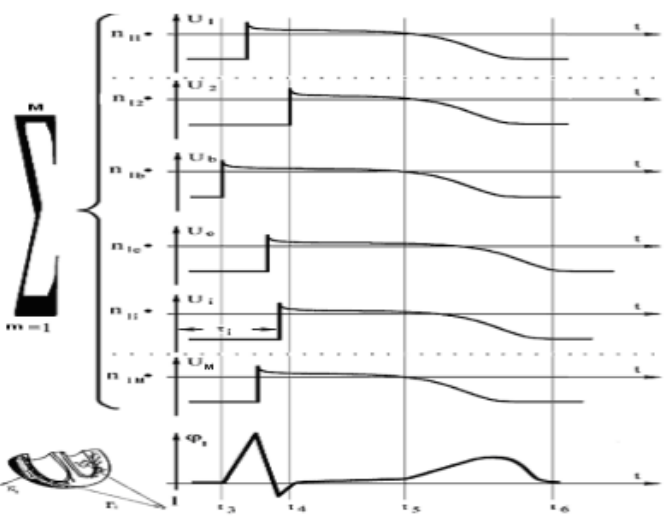
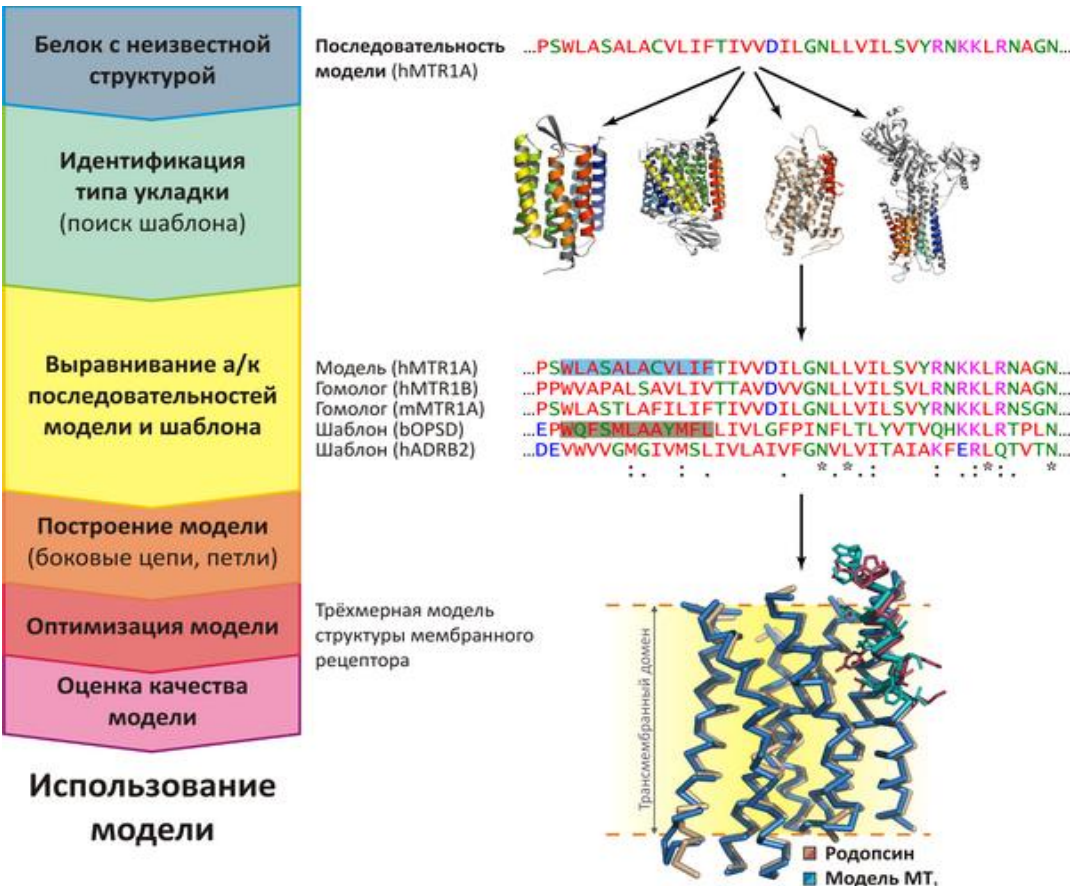


Рис. 2. Схема генезиса ЭКС

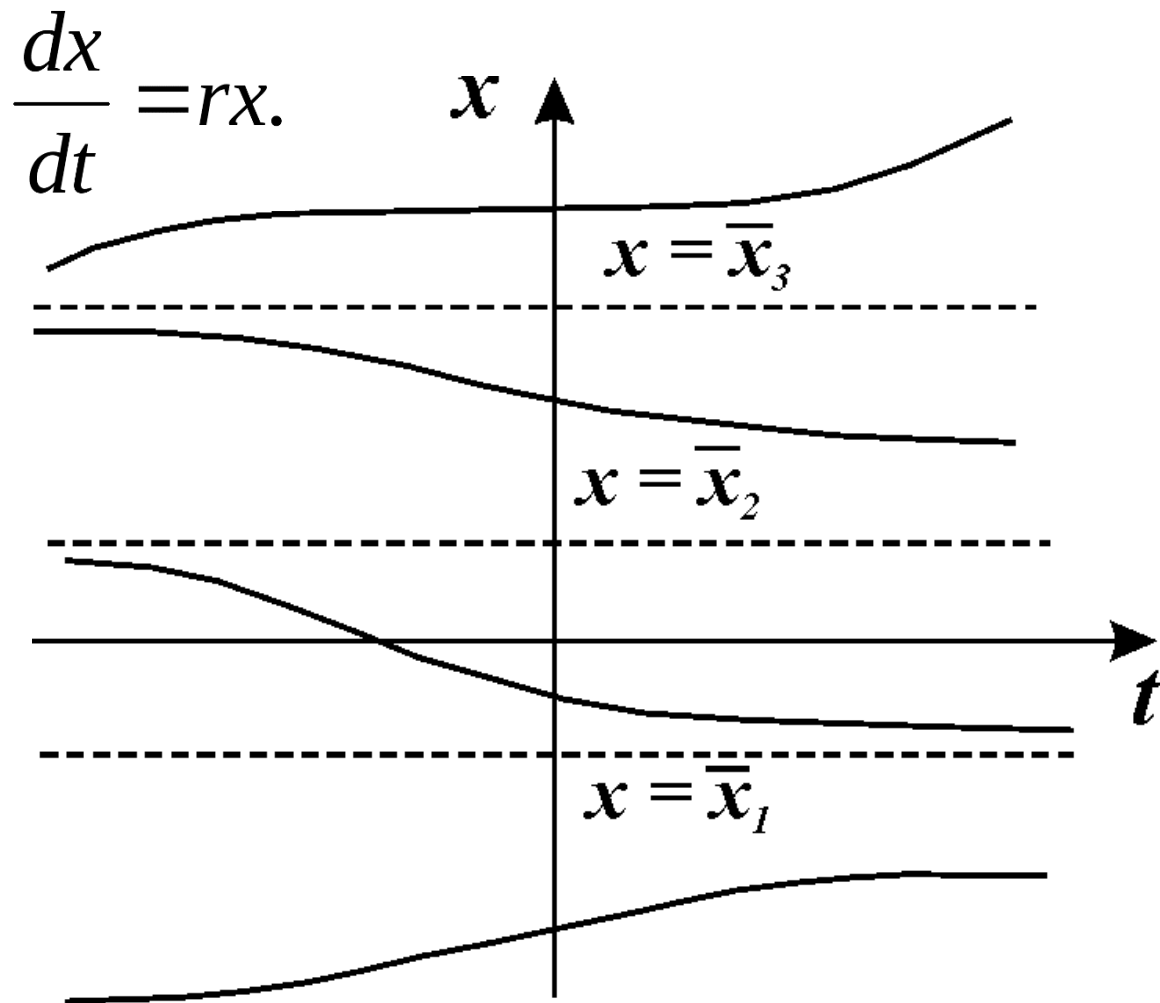
метаболические модели – модели
сетей ферментов и их активности.
Возникли:

- теория метаболического контроля;
- теория обратной негативной и позитивной связи для регуляции;
- расчетные модели структуры белка, изменения его конформации;
- модели физического взаимодействия отдельных атомов
- и др.



Современные модели в биологии

Регрессионные модели – это формулы, описывающие связь разных характеристик системы, но не объясняющие биологический смысл этих зависимостей. Базой для построения таких моделей являются статистически достоверные экспериментальные данные, отражающие те или иные зависимости. Например, одна из известных регрессионных моделей – **поглощение кислорода опадом листьев** – позволяет оценить скорость этого процесса на протяжении длительного времени в зависимости от температуры и влажности. К регрессионным относятся частные модели типа «ресурс – потребитель»

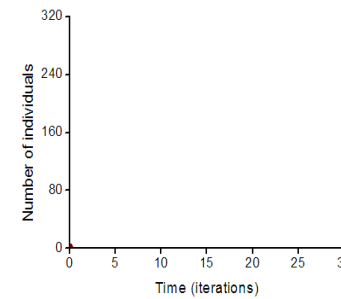


$$\lg(Y + 1) = 0.561 - 8.701D10^{-4} + 3.935D^2 10^{-7} + 7.187B10^{-4} + 0.0398T$$

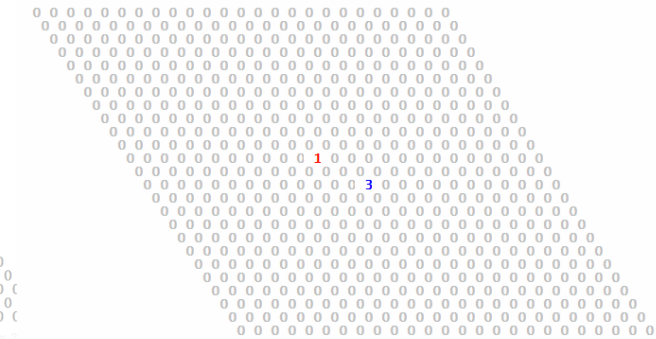
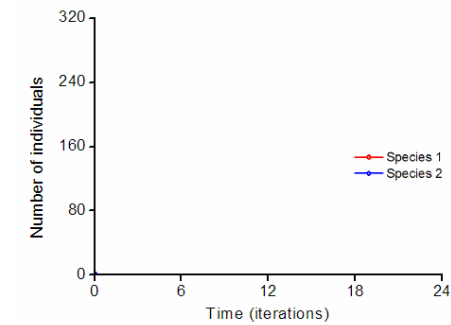
Y – поглощение кислорода, измеренное в $\text{мкл}(0,25 \text{ г})^{-1}\text{ч}^{-1}$. D – число дней, в течение которых выдерживались образцы, B – процентное содержание влаги в образцах, T – температура, измеренная в град.С

Математические модели основаны на чисто математических средствах и описывают целый класс процессов или явлений, которые обладают сходными свойствами. Так, сходными уравнениями описываются процессы самоорганизации разной природы: от образования скоплений галактик до образования пятен планктона в океане. Если удастся сформулировать «хорошую» математическую модель, для ее исследования можно применить весь арсенал науки. Примеры математических моделей:

- *популяционные модели;*
- *модель ферментативной кинетики Михаэлиса – Ментен*



Number of iterations: 0
Number of individuals: 1
Lev Kalmykov, Vyacheslav Kalmykov. A white-box model of S-shaped and double S-shaped single-species population growth. *PeerJ* 3, e948, doi:10.7717/peerj.948 (2015).



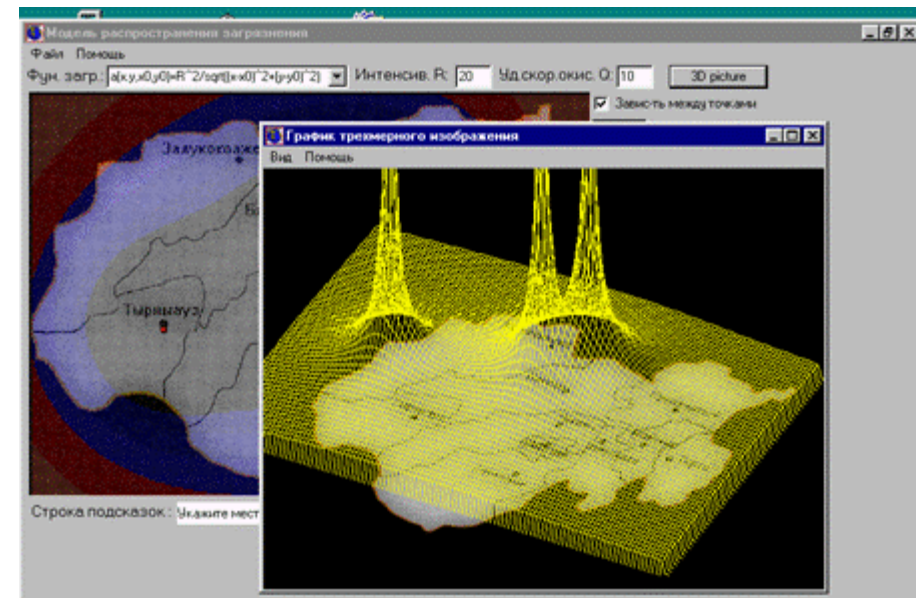
Number of iterations: 0
Number of red individuals of the species 1: 1
Number of blue individuals of the species 2: 1
Lev Kalmykov, Vyacheslav Kalmykov. Verification and reformulation of the competitive exclusion principle. *Chaos, Solitons & Fractals* 56, 124-131, doi:10.1016/j.chaos.2013.07.006 (2013).

Логическая детерминированная индивидуально-клеточная модель автоматов экосистемы с одним видом. Модель демонстрирует механизм S-образного роста населения

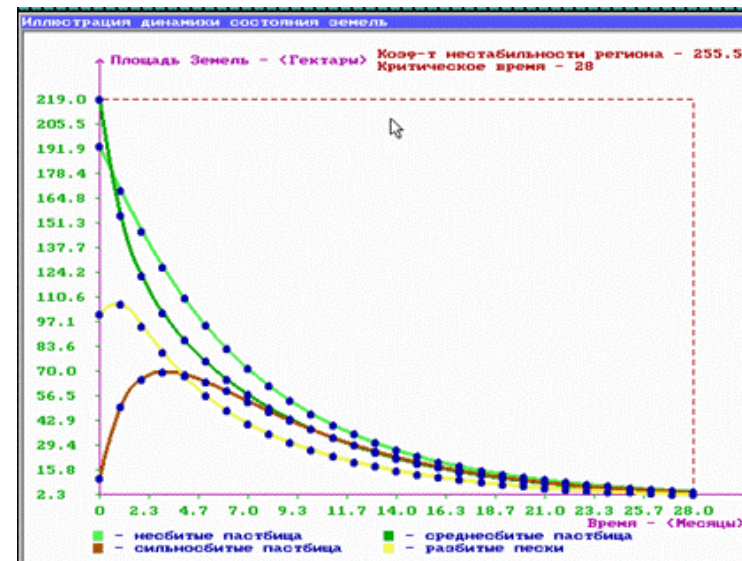
Логическая детерминированная индивидуально-клеточная модель автоматов межвидовой конкуренции за единый ограниченный ресурс. Механизм конкурентного исключения одного вида другим

Имитационные модели – это компьютерные модели, описывающие поведение сложных биологических систем во времени. Они базируются на качественной и количественной информации об объекте, представленной в виде баз данных, уравнений, вероятностных законов и др., т. е. призваны формализовать с помощью ЭВМ любые эмпирические сведения об объекте. Такие модели позволяют изучать поведение системы при изменении внутренних и внешних параметров, оптимизировать изучаемый процесс.

Главная трудность при построении имитационной модели – найти математическое описание сложных биологических систем, являющихся, как правило, неоднородными и имеющих многоуровневую систему регуляции.



Модель распространения загрязнения в среде при наличии случайно распределённых загрязнителей, например, гипотетического загрязнения и очистки территории на карте КБР



Модель динамики земельных ресурсов, например, выбиваемых из разряда плодородных. Моделируется гипотетическая экосистема с эффектом опустынивания земель

Имитационные модели

Модели продукционного процесса растений (агробиеоценозов) являются одними из первых имитационных моделей. Они позволяют выбрать оптимальную стратегию проведения сельскохозяйственных мероприятий (полива, внесения минеральных удобрений, обработки пестицидами и т. д.) с целью получения максимального урожая. Подробные модели имеют иерархическую блочную структуру.

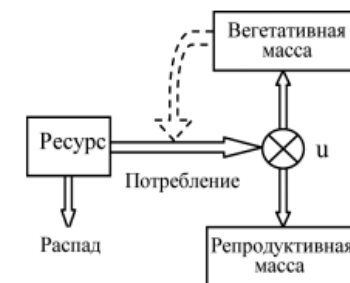
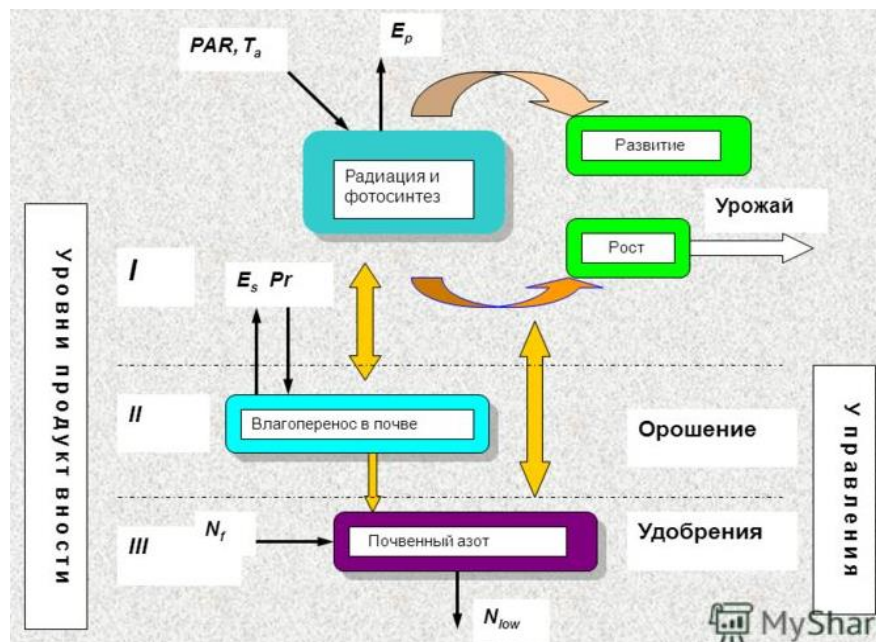
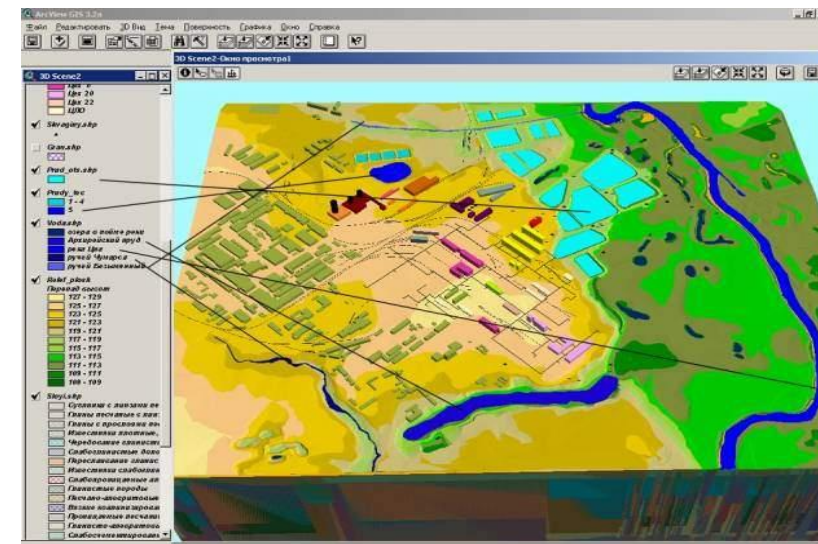


Рис. 1. Структурная схема простейшей модели роста

Модели водных экосистем представляют собой описание обменных процессов в водной среде, которая является более однородной по сравнению с наземными экосистемами. При построении данных моделей рассчитываются потоки биогенных элементов, скорость усвоения азота и фосфора, рост фито- и зоопланктона – процессы, лежащие в основе эвтрофикации. Кроме того, модели водных экосистем позволяют оптимизировать стратегию размножения и вылова рыб



Модель накопления загрязняющих веществ

в отдельных звеньях экосистемы предполагает, что на основе количественных параметров содержания загрязняющих веществ в воздухе, почве или воде, а также физико-химических свойств, изучаемых поллютантов можно прогнозировать уровень накопления загрязняющих веществ в отдельных звеньях экосистемы и их нагрузку на человека

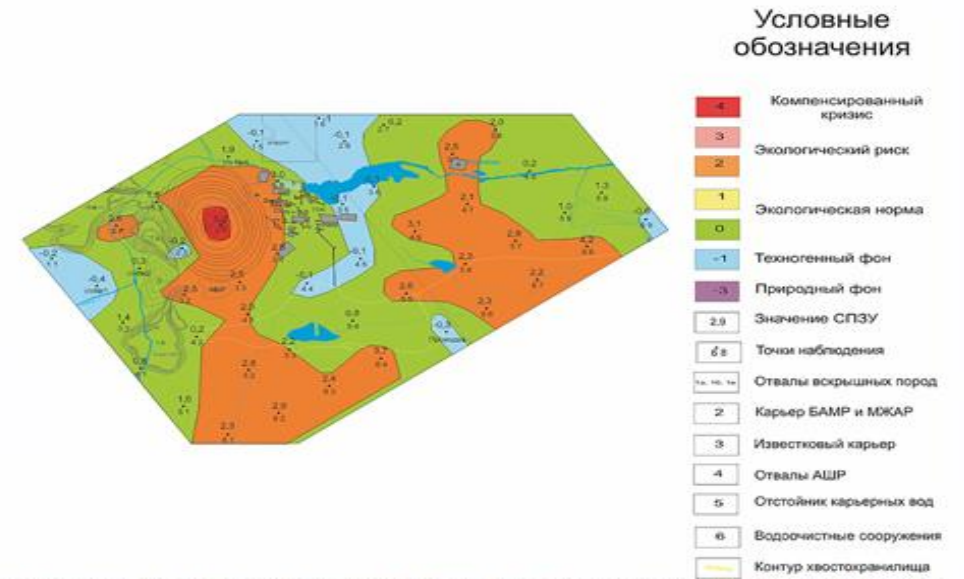
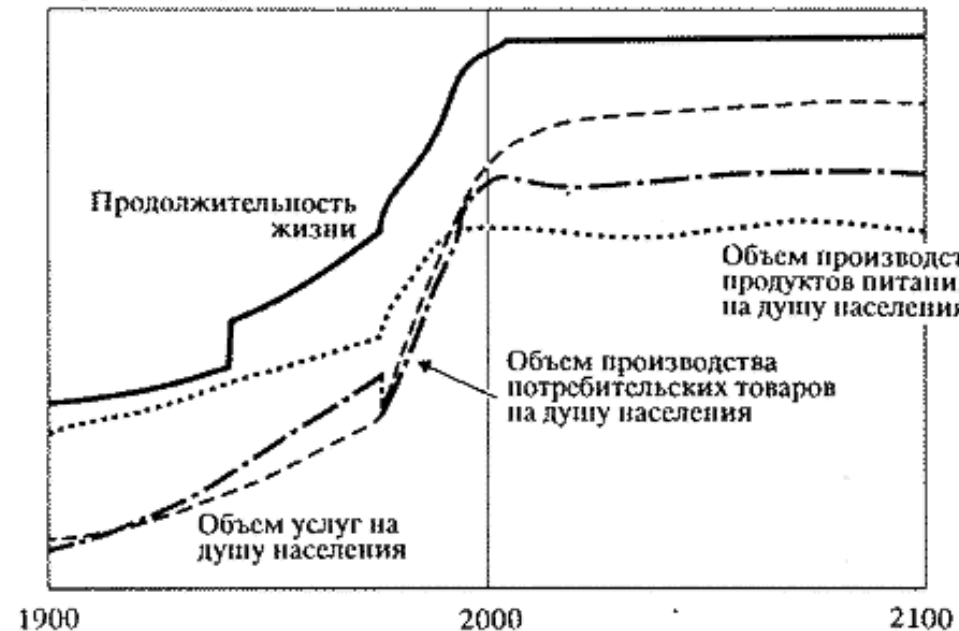


Рис. 3 Геоэкологическая модель почвенной депонирующей среды территории ОАО «Ковдорский ГОК» за 2009 год

Модели глобальной динамики

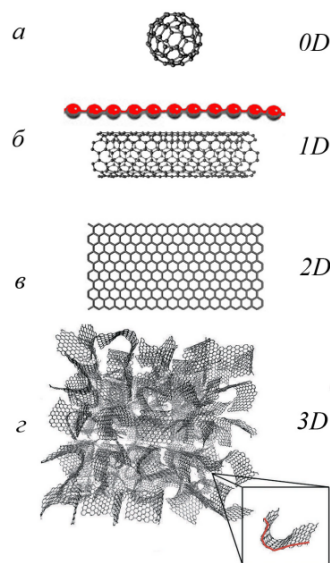
распространены достаточно широко. Они описывают развитие социально-экономических систем различных стран мира, развитие рынка сырья при изменении климатических условий на Земле вследствие антропогенного загрязнения, динамику потребления и истощения ресурсов Земли, изменение климата на планете.

Материальный уровень жизни



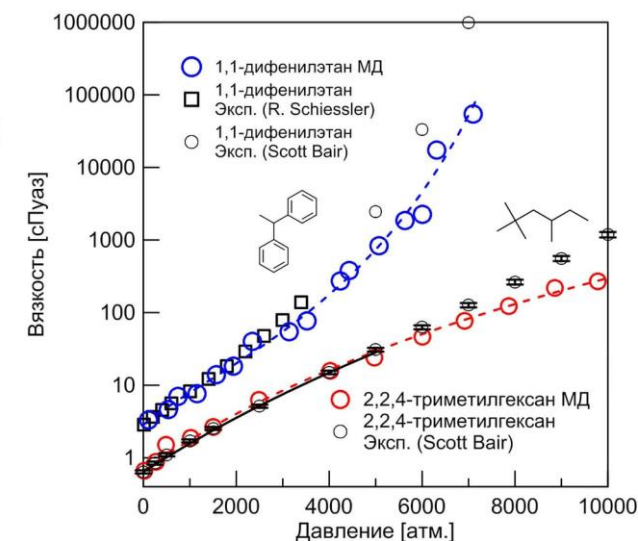
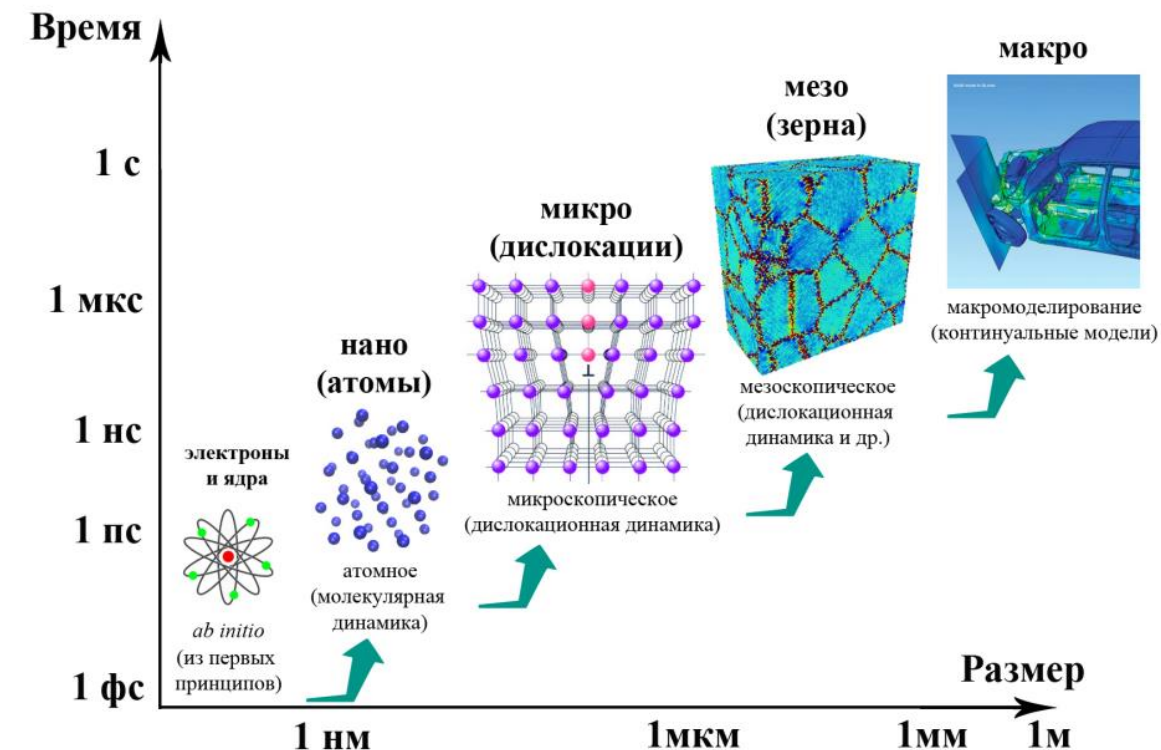
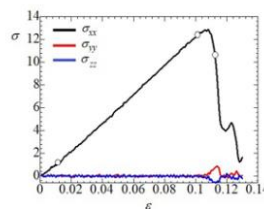
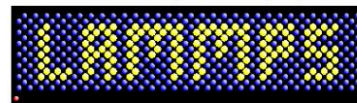
Развитие глобальных показателей в случае принятия программы стабилизации численности населения и объема промышленного производства, внедрения технологий, уменьшающих выбросы загрязняющих веществ, эрозии почв, и повышающих эффективность использования природных ресурсов

Молекулярная динамика – в настоящее время это не просто пример имитационной модели, а быстро развивающееся направление науки, изучающее структурно-функциональную организацию сложных органических молекул. Методы молекулярной динамики позволяют проследить физические взаимодействия отдельных атомов, а следовательно, внутреннюю подвижность молекул. Это важно для понимания молекулярных механизмов конформационных перестроек, происходящих в каталитическом центре фермента и способствующих образованию фермент-субстратного комплекса и продукта реакции.



1. Нульмерная система 0D - во всех трех направлениях пространства размер меньше 100 нм (наночастицы, нанокластеры, нанокристаллы) [2];
2. Одномерная система 1D - в двух направлениях пространства размер меньше 100 нм, в одном из направлений - макроскопические размеры (нанотрубки, нановолокно, нанопроволока) [2];
3. Двумерная система 2D - в одном направлении пространства размер меньше 100 нм, а в двух других - макроскопические размеры (пленки);
4. Трехмерные системы 3D - во всех трех направлениях пространства макроскопические размеры.

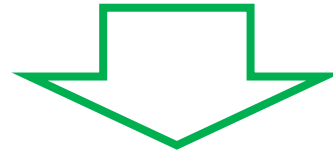
1. **LAMMPS** (англ. Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator) — свободный пакет для классической молекулярной динамики, который может применяться для крупных расчётов (до десятков миллионов атомов). [https://lammps.sandia.gov/]
2. **VMD** - это программа для визуализации и анализа больших молекулярных систем с использованием трехмерной графики. [https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/]
3. **OVITO** - это научное программное обеспечение для визуализации и анализа данных молекулярных систем и моделирования частиц. [https://www.ovito.org/]
4. **Sma4Win** - простая программа для построения графиков.



2. Специфика моделей живых систем

Специфические характеристики, учитываемые при построении моделей живых систем

1) Все биологические системы являются сложными, многокомпонентными, пространственно-структурированными, а **отдельные элементы системы обладают** рядом характерных свойств, т. е. **индивидуальностью**.

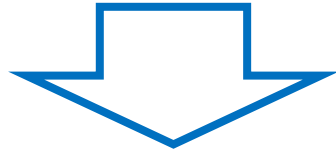


Подходы:

Феноменологический (рассматривает качественные свойства поведения отдельных характеристик системы во времени), является исторически наиболее древним и свойственен, например, динамической теории популяций (исследование устойчивости стационарного состояния, наличие колебаний, существование пространственной неоднородности)

Функциональный (анализирует закономерности взаимодействия отдельных элементов системы), например, имитационные модели, не допускающие аналитического исследования, но обладающие параметрами, которые имеют ясный физический и биологический смысл. При хорошей экспериментальной изученности фрагментов системы она может дать количественный прогноз ее поведения при различных внешних воздействиях

2. Важнейшее свойство живых систем – способность к размножению, что определяет гетерогенность (неоднородность) биологических систем



В процессе роста и развития они перерабатывают неорганические и органические соединения (растения преобразуют солнечную энергию), используя вещества и энергию для биосинтеза разнообразных биологических макромолекул, роста клеток, организмов

Важное значение в развитии сложных пространственно-временных режимов **имеют:**

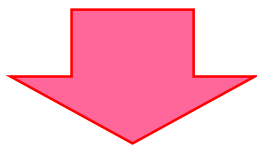
**процессы взаимодействия
отдельных компонентов
системы**

**механизмы транспорта веществ
и энергии как между клетками,
так и извне**

**адаптационные функции
живых организмов**

3. Биологические системы являются открытыми, т. е. постоянно пропускают через себя потоки вещества и энергии

При построении моделей биологических систем обязательно нужно учитывать

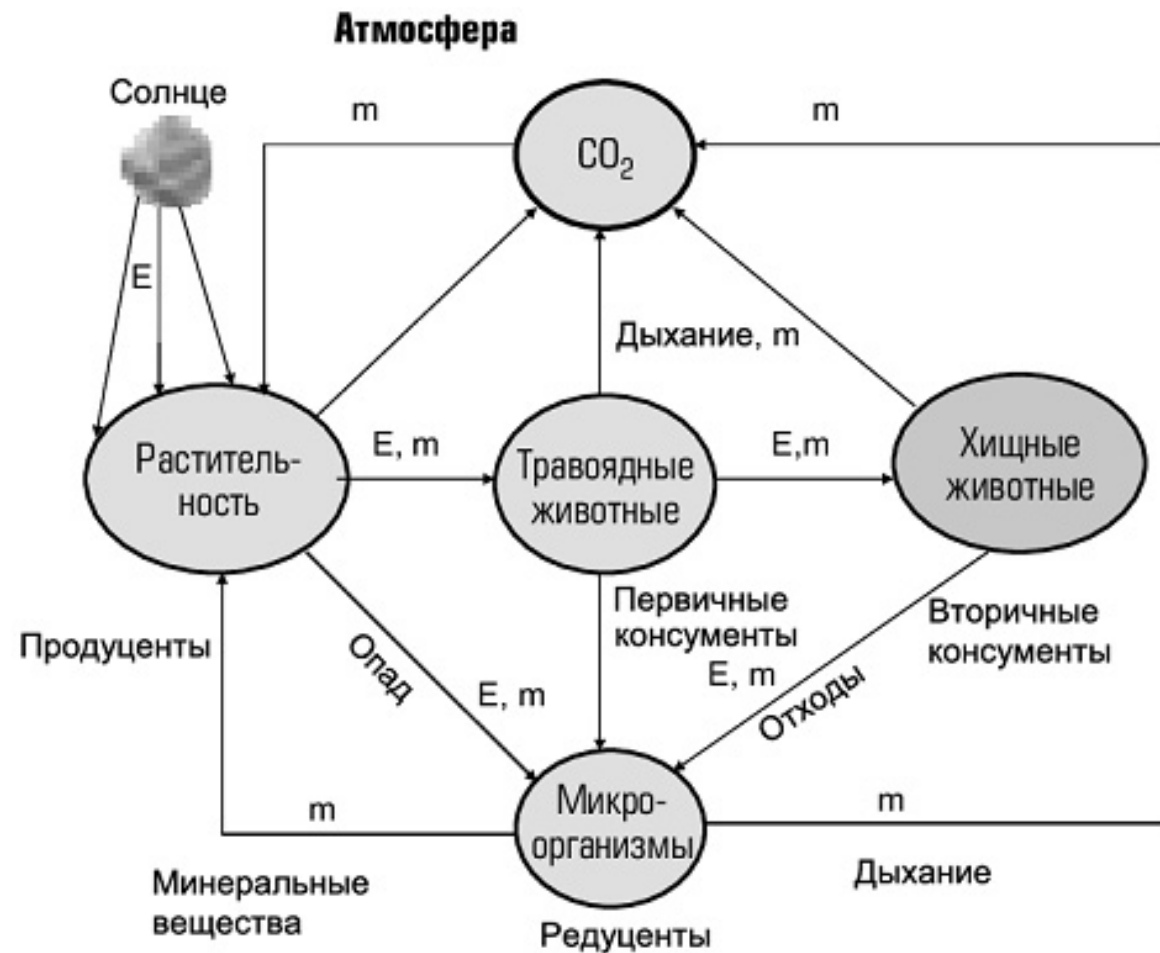


1. Поступление лимитирующих питательных элементов

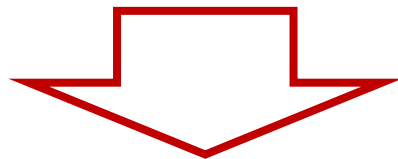
2. Учет изменений температуры



ОПЭ - общее поступление солнечной энергии; Н - неиспользованная энергия; С - энергия, поглощенная растениями; P_v - валовая продукция продуцентов; P_{ch} - чистая первичная продукция; P_2 и P_3 - продукция консументов; А - ассимиляция; Д - траты на дыхание; Э - экскреция.

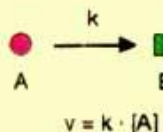


4. Биологические объекты имеют сложную многоуровневую систему регуляции

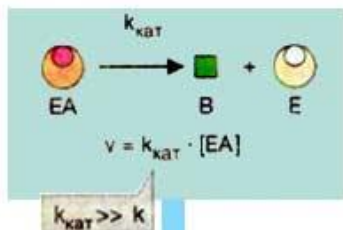


на уровне клетки осуществляется метаболическая, ферментативная, мембранная и генетическая регуляция, на межклеточном и организменном уровнях добавляется трофическая, гормональная и электрическая регуляция и т.д. **Каждый из механизмов регуляции имеет ряд прямых и обратных связей, которые должны быть учтены при построении моделей**

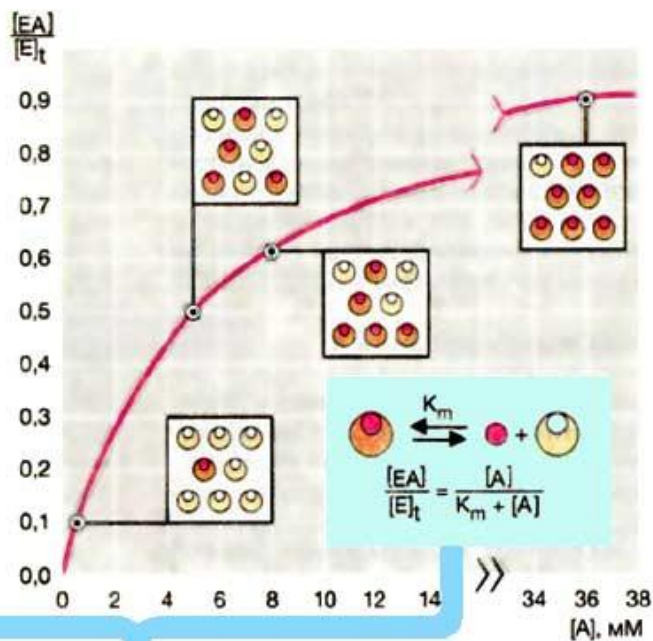
1. Некаталитическая реакция (в отсутствие фермента)



2. Ферментативная реакция



3. Связывание субстрата



4. Уравнение Михаэлиса-Ментен

V: максимальная скорость
 $V = k_{\text{кат}} [E]_t$
 характеризует
 эффективность катализа

Размерность: М/с

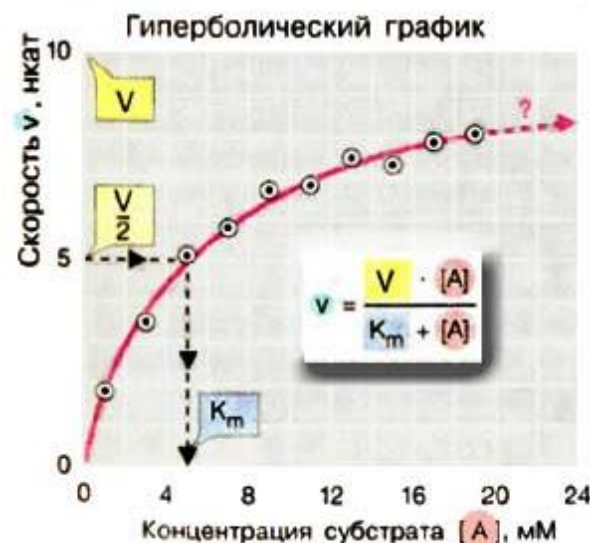
$$v = \frac{k_{\text{кат}} [E]_t \cdot [A]}{K_m + [A]}$$

Размерность: М/с

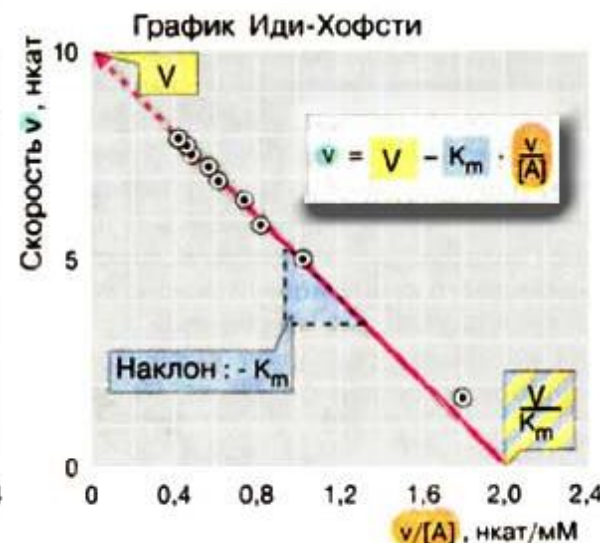
K_m: константа Михаэлиса
 $K_m = [A]$ при $v = V/2$
 характеризует сродство
 фермента к субстрату

Размерность: М

А. Модель Михаэлиса-Ментен



Б. Определение V и K_m



Спасибо за внимание!!!

