Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования Московской области
«Международный университет природы, общества и человека «Дубна»
(университет «Дубна»)
Факультет естественных и инженерных наук
Кафедра биофизики

У Т В Е Р Ж Д А Ю
Проректор по учебной работе

_____ С.В. Моржухина

«_____» _____ 2010 г.

П Р О Г Р А М М А Д И С Ц И П Л И Н Ы

Математическое моделирование в радиационной физике и биологии

(наименование дисциплины)

по направлению (специальности)
140307.65 – «Радиационная безопасность человека и окружающей среды»
(№, наименование направления, специальности)

Форма обучения: *очная*

Уровень подготовки: *специалист*

Курс (семестр): 5 *курс, 9 семестр*

г. Дубна, 2011 г.

Автор программы:
Пархоменко А.Ю., канд.физ-мат.наук, доцент, кафедра биофизики

_____
(подпись)

Программа составлена в соответствии с Государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования и учебным планом по направлению подготовки (специальности) 140307.65 – «Радиационная безопасность человека и окружающей среды»

Программа рассмотрена на заседании кафедры биофизики

Протокол заседания № _____ от «____» _____ 200__ г.

Заведующий кафедрой _____ /Е.А. Красавин /

Рецензент: _____
(ученая степень, ученое звание, Ф.И.О., место работы, должность)

ОДОБРЕНО
декан факультета _____ /А.С. Деникин/
(подпись) (ФИО)
«____» _____ 20__ г.

Руководитель библиотечной системы _____ /В.Г. Черепанова/
(подпись) (ФИО)

1. Аннотация

Тип курса - ДС (дисциплины специализации)
Год обучения - 5
Семестр – 9

Место курса в профессиональной подготовке
Курс «Математическое моделирование в радиационной физике и биологии» входит в учебный план подготовки специалистов по направлению 140307.65 – «Радиационная безопасность человека и окружающей среды» и изучается студентами в девятом семестре. Курс построен таким образом, чтобы помочь студентам в составлении и анализе математических моделей биологических процессов. Большинство моделей составлено применительно к радиобиологии. В качестве объектов моделирования выбирались наиболее простые биологические структуры: ДНК, хромосомы, клетки бактерий и дрожжей. Предполагается, что студенты знакомы с курсами обыкновенных дифференциальных уравнений и классической теорией вероятности. Математическим аппаратом является теория случайных процессов.

Формы работы студентов в ходе изучения дисциплины предусмотрены семинарские занятия и выполнение контрольных и домашних работ.

Самостоятельная работа студентов, предусмотренная учебным планом в объеме 51 часов, выполняется в ходе семестра в форме решения контрольных задач по индивидуальному заданию.

Виды текущего контроля – проверка домашних заданий

Форма итогового контроля
Зачет.

2. Цель и задачи дисциплины

Цель дисциплины
Проблема построения математических моделей функционирования микроорганизмов представляет большой теоретический интерес. Математический анализ позволяет решать широкий круг проблем, которые возникают при создании модельных систем в теоретической биологии. Среди них такие, как перенос генетических маркеров, механизм генетической рекомбинации, рекомбиногенное действие малых доз радиации при конъюгации бактерий. Насущность и важность решения этих задач вытекает из нужд генной инженерии. Основное внимание настоящего курса уделяется изучению стохастических моделей функционирования механизмов генетической стабильности клеток: репарация одиночных, двойных разрывов и поперечных сшивок молекулы ДНК.

Задачи дисциплины
Познакомить магистранта с основами математического моделирования в области радиационной биологии на примере трех типов механизмов пострадиационного восстановления клеток, на основе которых формируются такие матричные процессы как репликация и рекомбинация, а вся совокупность репарационных систем составляет основу генетической стабильности.

3. Требования к уровню освоения содержания дисциплины

В ходе изучения дисциплины студенты получают:

- знания об основных понятиях теории вероятностей, необходимые для статистического моделирования случайных процессов и методы генерации равномерно и неравномерно распределенных случайных чисел; о методах моделирования основных репарационных процессов и о различных механизмах репарации повреждений, постулируемых на основе теории марковских процессов;
- навыки решения модельных задач пострадиационного восстановления и их анализ;
- умение формулировать и решать задачи, возникающие в ходе научно-исследовательской деятельности и требующие углубленных профессиональных знаний; выбирать необходимые методы исследования, модифицировать существующие и разрабатывать новые методы, исходя из задач конкретного исследования; обрабатывать полученные результаты, анализировать и осмысливать их с учетом имеющихся литературных данных; вести библиографическую работу с привлечением современных информационных технологий; грамотно применять выбранные алгоритмы на практике.

Обеспечиваемые компетенции:

В результате освоения материала курса студент должен компетентно ориентироваться в общих принципах построения математических моделей биологических систем; представлять: место этих моделей в ряду других; значение и области применения каждого из них; основные пути их совершенствования.

Четко представлять преимущества и недостатки различных методов; понимать, какие из них целесообразно применять для решения конкретных задач (фотореактивация, эксцизионная репарация пиримидиновых димеров, репарация двунитевых разрывов ДНК и т.д.) при планировании эксперимента и обработке результатов численных и аналитических расчетов.

Приобретение в рамках курса компетенции и умения позволяют выпускнику квалифицированно использовать методы математического моделирования для планирования и обработки результатов радиобиологических экспериментов в соответствии с поставленной задачей, оценивать целесообразность и эффективность их использования.

4. Объем дисциплины и виды учебной работы

Вид занятий	Всего часов	Семестры	
		9	
Общая трудоемкость дисциплины	102	102	
Аудиторные занятия	51	51	
Лекции (Лк)	34	34	
Практические занятия (ПЗ)			
Семинары (С)	17	17	
Лабораторные работы (ЛР)			
Самостоятельная работа	51	51	
Курсовой проект (работа)			
Расчетно-графические работы			
Реферат (эссе)			
Контрольная работа			
Вид итогового контроля (зачет/экзамен)	Зачет	Зачет	

4.1. Структура преподавания дисциплины

№ п/п	Наименование и содержание тем	Лекции	ПЗ (или С)	ЛР	Самостоятельная работа студентов
1	Общие сведения о применении математического моделирования в биологии.	2		-	2
2	Статистический анализ структурных нарушений хромосом.	4	2	-	6
3	Локальный механизм пострадиационного восстановления клеток.	2	2	-	4
4	Локальные модели теории попаданий.	2		-	4
5	Фотореактивация дрожжей и темновая инкубация.	2	2	-	4
6	Глобальный механизм пострадиационного восстановления.	2		-	4
7	Смешанные модели пострадиационного восстановления.	2	2	-	4
8	Нелокальная модель пострадиационного восстановления.	2			4
9	Фотореактивация и репаративная репликация ДНК после УФ облучения.	2	2		4
10	Математическая модель репарации двойных разрывов ДНК путем рекомбинации.	4	2		4
11	Модель репарации поперечных сшивок молекулы ДНК.	4	2		4
12	Математическая модель пострадиационного восстановления нуклеосом диплоидной клетки в фазе G1.	4			4
13	Конъюгация бактерий.	2	2		3

Содержание разделов дисциплины

Общие сведения о применении математического моделирования в биологии.
Классификация моделей. Материальные и идеальные модели. Концептуальные и математические модели. Классификация математических моделей: аналитические и численные, дискретные и непрерывные, детерминированные и стохастические, точечные и пространственные, статические и динамические. Основные этапы построения математических моделей.

Статистический анализ структурных нарушений хромосом.
Классификация возможных повреждений хромосом. Законы распределения вероятностей дискретной случайной величины. Жизнеспособные и нежизнеспособные соединения. Доля жизнеспособных клеток, свободных от аберраций. Доля всех жизнеспособных клеток. Сходимость степенных рядов. Статистический анализ в стадиях «расщепленной» и «нерасщепленной» хромосом.

Локальный механизм пострадиационного восстановления клеток.
Элементарное повреждение и вероятность восстановления элементарного повреждения. Множество состояний случайного процесса. Вероятности возможных переходов. Граф

процесса. Вывод системы дифференциальных уравнений для вероятностей состояний процесса в заданный момент времени. Математическое ожидание числа повреждений.

Локальные модели теории попаданий.
Вывод уравнений процесса гибели и размножения. Дискретное множество состояний. Полная группа событий и условие регулярности. Построение балансовых уравнений для вероятностей состояний и предельный переход к системе дифференциальных уравнений. Локальная модель «m-мишеней - одно попадание». Граф процесса. Дельта-распределение. Модели без восстановления и с восстановлением повреждений. Преобразование Лапласа.

Фотореактивация дрожжей и темновая инкубация.
Понятие об «эффективной дозе» и ее связь с распределением Пуассона. Построение случайного процесса, отражающего процесс фотореактивации. Матрица переходных вероятностей. Двумерное множество состояний и граф процесса. Начальные распределения для метастабильных и фиксированных повреждений. Вывод уравнений для вероятностей состояний. Решение полученной системы обыкновенных дифференциальных уравнений методом производящей функции. Вывод формулы для среднего числа повреждений как функции времени. Учет темновой инкубации в процесс фотореактивации.

Глобальный механизм пострадиационного восстановления.
Поклеточное восстановление и принцип «все или ничего». Критерий поклеточного восстановления. Стохастическая модель процесса пострадиационного восстановления. Функции распределения непрерывной случайной величины. Функция распределения вероятности срабатывания глобального механизма. Основные постулаты глобальной модели. Составление системы дифференциальных уравнений и ее решение методом производящей функции. Вычисление первых моментов функции распределения вероятностей состояний для метастабильных и фиксированных повреждений.

Смешанные модели пострадиационного восстановления.
Основные постулаты смешанной модели как последовательного действия локального и поклеточного механизмов. Вывод уравнений для вероятностей состояний. Нахождение первых моментов функции распределения.

Нелокальная модель пострадиационного восстановления.
Математическая модель нелокального механизма пострадиационного восстановления на примере эксцизионной репарации пиримидиновых димеров.

Фотореактивация и репаративная репликация ДНК после УФ облучения.
Основные постулаты модели. Вывод балансовых уравнений и уравнений для вероятностей состояний. Решение системы дифференциальных уравнений методом производящей функции. Математическое ожидание числа однонитевых, двунитевых и необратимых повреждений. Функции «время-ущерб», «время-эффект» и «относительный ущерб».

Математическая модель репарации двойных разрывов ДНК путем рекомбинации.
Основные постулаты модели, процессы и вероятности переходов. Постоянный и временный гетеродуплексы. Вывод уравнений для производящей функции. Решение приближенной задачи для математического числа повреждений. Метод характеристик для решения линейного дифференциального уравнения в частных производных. Матрица ковариаций и моменты второго порядка. Модель репарации двойных разрывов ДНК при наличии нескольких геномов на клетку. Уравнение Корогодина для среднего числа повреждений.

Модель репарации поперечных сшивок молекулы ДНК.

Типы повреждений ДНК, имеющиеся в модели, схемы процессов и вероятности переходов. Вывод уравнения для производящей функции. Получение уравнения для приближенной задачи с помощью разложения функциональных аргументов в ряд Тейлора. Нахождение первых интегралов приближенной задачи и вычисление первых моментов как функций времени, т.е. среднего числа поперечных сшивок, недостроенных разрывов первого и второго типа, одноплечевых повреждений и однонитевых разрывов.

Математическая модель пострадиационного восстановления нуклеосом диплоидной клетки в фазе G1.
Объекты, параметры и уравнения модели. Классификация объектов на пять типов неисправных пар нуклеосом-гомологов. Основные формулы и простейший вариант модели. Вариант модели с временным подавлением рекомбинации.

Конъюгация бактерий.
Понятие о конъюгации бактерий. Открытие конъюгации, и ее стадии. Математический анализ экспериментальных моделей. Стохастическая модель образования пар. Выражения для математического ожидания и дисперсии числа образовавшихся пар. Математическая модель образования пар с учетом их распада под действием внешних условий.

6. Практические занятия (семинары)

№ п/п	№ раздела дисциплины	Наименование практических занятий (семинаров)
1	2	Решение задач по теме: «Структурные нарушения хромосом» с применением методов комбинаторики и теории вероятностей
2	3	Решение задач по теме: «Локальный механизм пострад. восстановления» с применением теории лин. однородн. дифф. уравнений
3	5	Решение задач по теме: «Фотореактивация дрожжей», используя метод производящей функции
4	7	Вычисление критерия поклеточного восстановления. Построение граф. случ. процессов и систем дифф. уравнений
5	9	Решение задач по теме: «Фотореактивация, репарация, репликация»
6	10	Решение задач по теме: «модель репарации двойных разрывов ДНК». Вычисление моментов 2-го порядка.
7	11	Решение задач по теме: «Модель репарации поперечных сшивок» методами линейной алгебры
8	13	Решение задач по теме: «Конъюгация бактерий»

7. Учебно-методическое обеспечение дисциплины

Основная литература

1. Рубин А.Б Биофизика: В 2 т. Т 1. Теоретическая биофизика: Учебник. – 3-е изд./ А.Б. Рубин.- М.: Изд-во МГУ; изд-во «Наука», 2004. – 448 с. // ЭБС «КнигаФонд». – URL: http://www.knigafund.ru/books/19009 (дата обращения: 25.08.2011).-Режим доступа: с компьютеров ун-та «Дубна».
2. Рубин А.Б. Биофизика: Учебник для вузов: В 2 т. Т.2 : Биофизика клеточных процессов / Рубин Андрей Борисович; МГУ им.М.В.Ломоносова. - 3-е изд.,испр.и доп. - М.: Наука: Издательство Московского университета, 2004. - 469с.: ил.
3. Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения): Учебник для вузов / Кудряшов Юрий Борисович; Под ред. В.К.Мазурика, М.Ф.Ломанова; МГУ им.М.В.Ломоносова. - М.: Физматлит, 2004.

Дополнительная литература

1. Братусь А.С., Новожилов А.С., Платонов А.П. Динамические системы и модели биологии. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2011. – 400 с. // ЭБС «КнигаФонд». – URL: http://www.knigafund.ru/books/112583 (дата обращения: 25.08.2011).-Режим доступа: с компьютеров ун-та «Дубна».
2. Кошкина Л.Ю. Моделирование биологических процессов и систем: учебное пособие / Л.Ю Кошкина [и др.]. – Казань: Изд-во Казан. гос. технол. ун-та; 2008. – 80 с. // ЭБС «КнигаФонд». – URL: http://www.knigafund.ru/books/43254 (дата обращения: 25.08.2011).-Режим доступа: с компьютеров ун-та «Дубна».
3. Математическое моделирование. №12/2009 / Учредители: РАН, Ин-т математического моделирования РАН; Гл.ред. Б.Н.Четверушкин. - М.: РАН, 2009. - 160с. - Журнал, выходит 1 раз в месяц.
4. Ашихмин В.Н., Гитман М.Б., Келлер И.Б.и др. Введение в математическое моделирование: Учебное пособие для вузов / Ашихмин Валерий Николаевич, Гитман Михаил Борисович, Келлер Илья Борисович и др.; Под ред. П.В.Трусова. - М.: Логос, 2005. - 440с.

Авторские методические разработки

Технические и электронные средства обучения, иллюстрированные материалы

Не предусмотрены

8. Материально-техническое обеспечение дисциплины

Специализированные лаборатории и классы, приборы и установки не предусмотрены.

9. Формы контроля

Текущий контроль знаний организуется путем краткого опроса по пройденному на предыдущем семинаре материалу и проверки домашних заданий и самостоятельных работ.

Перечень обязательных видов работы студента:

- посещение лекционных занятий;
- ответы на теоретические вопросы на семинаре;
- решение практических задач и заданий на семинаре;
- выполнение самостоятельных работ;
- выполнение контрольных работ;
- выполнение домашних работ.

Перечень примерных контрольных вопросов и заданий для самостоятельной работы:

1. Примеры распределения дискретных случайных величин.
2. Для клеток с тремя разрывами найти все способы соединения разорванных концов. Выделить среди них жизнеспособные соединения.
3. Построить полную группу событий для клеток с четырьмя разрывами и найти вероятности появления этих событий.
4. Найти радиус сходимости ряда в выражении, описывающем долю всех жизнеспособных клеток.
5. Построить граф случайного процесса, когда имеет место локальный механизм восстановления повреждений.
6. Построить граф случайного процесса в модели фотореактивации дрожжей.
7. Пусть в результате облучения мишени осуществляется три попадания. Определить вероятности всех возможных состояний в момент времени t. Доказать, что найденные решения задают распределение вероятностей.

8. Пусть после возникновения в клетке трех повреждений начинается процесс восстановления с заданной интенсивностью. Определить вероятности всех возможных состояний в момент времени t.
9. Найти критерий поклеточного восстановления в случае, если начальное распределение вероятностей состояний подчиняется закону Пуассона.
10. Построить граф случайного процесса в случае одновременного действия локального и поклеточного механизмов репарации.
11. Получить оценки предельного поведения среднего числа метастабильных и фиксированных повреждений в смешанной модели пострадиационного восстановления.
12. Построить граф случайного процесса в случае действия нелокального механизма пострадиационного восстановления.
13. Вычислить математическое ожидание и дисперсию числа повреждений как функцию времени в случае действия нелокального механизма репарации повреждений.
14. Найти решение линейного однородного уравнения в частных производных первого порядка методом характеристик.
15. Получить выражения для среднего числа поперечных сшивок, одноплечевых повреждений и однонитевых разрывов как функций времени, решив соответствующую систему дифференциальных уравнений с помощью нахождения собственных векторов и собственных значений матрицы системы.
16. Построить систему уравнений для вероятностей состояний в математической модели образования пар (в процессе конъюгации бактерий) с учетом их распада под действием внешних условий.

Вопросы, выносимые на зачет:

1. Классификация математических моделей и основные этапы их построения.
2. Статистический анализ структурных нарушений хромосом в случае одного разрыва.
3. Статистический анализ структурных нарушений хромосом в случае двух разрывов. Классификация разрывов.
4. Локальный механизм пострадиационного восстановления клеток. Модель без учета необратимого компонента лучевого поражения.
5. Локальный механизм пострадиационного восстановления клеток. Математическая модель, учитывающая необратимый компонент лучевого поражения.
6. Модель «m-мишеней – одно попадание» в случае отсутствия восстановления повреждений.
7. Модель «m-мишеней – одно попадание» в случае восстановления повреждений. Преобразование Лапласа.
8. Модель процесса фотореактивации дрожжей. Вывод уравнений для вероятностей состояний.
9. Постановка задачи о поклеточном восстановлении. Математическая модель процесса.
10. Смешанные модели пострадиационного восстановления. Постулаты модели. Вывод уравнений для вероятностей состояний.
11. Нелокальный механизм пострадиационного восстановления. Математическая формулировка модели и вывод уравнений для вероятностей состояний.
12. Метод производящей функции при решении систем дифференциальных уравнений.
13. Математическая модель для процессов фотореактивации и репаративной репликации ДНК после УФ облучения. Вывод уравнений для вероятностей состояний.
14. Функции «время-ущерб», «время-эффект» и «относительный ущерб». Вычисление математического ожидания числа повреждений.
15. Метод характеристик для решения линейного дифференциального уравнения в частных производных.

16. Первая модель репарации двойных разрывов ДНК путем рекомбинации. Постулаты модели. Вывод уравнения для производящей функции.
17. Матрица ковариаций и моменты второго порядка.
18. Модель репарации поперечных сшивок молекулы ДНК. Постулаты модели. Вывод уравнения для производящей функции.
19. Модель репарации поперечных сшивок молекулы ДНК. Решение уравнения для производящей функции методом характеристик.
20. Модель репарации поперечных сшивок молекулы ДНК. Вычисление среднего значения числа повреждений методом нахождения собственных значений и собственных векторов матрицы системы.
21. Вторая модель репарации двойных разрывов ДНК путем рекомбинации. Вывод уравнений для вероятностей состояний.
22. Вторая модель репарации двойных разрывов ДНК путем рекомбинации. Вывод уравнения для производящей функции.
23. Вторая модель репарации двойных разрывов ДНК путем рекомбинации. Вывод формулы для математического ожидания числа повреждений.
24. Математическая модель пострадиационного восстановления нуклеосом диплоидной клетки в фазе G1.
25. Математическая модель образования пар в процессе конъюгации бактерий.