

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В БИОЛОГИИ

Доц. Татьяна Юрьевна Плюснина

Кафедра биофизики Биологического ф-та Московского
государственного университета им. М.В.Ломоносова,
тел: +7(495)9390289;

E-mail: plusn@yandex.ru



Галина
Юрьевна
Ризниченко

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Математические модели в биологии : : Лекции



✦ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В
БИОЛОГИИ

✦ ПРОГРАММА КУРСА

✦ ЛЕКЦИИ

✦ ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ

✦ КОНТРОЛЬНЫЕ РАБОТЫ

✦ БАЗОВЫЕ ПОНЯТИЯ

✦ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ
ИНФОРМАЦИЯ

✦ ОЦЕНКА ПО КУРСУ И
ЭКЗАМЕН

✦ Модели нелинейного
мира

✦ ОБ АВТОРЕ

✦ ТЕЛЕФОН
+7 (495) 939-0289
+7 (495) 939-1402

КУРС ЛЕКЦИЙ «МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В БИОЛОГИИ»

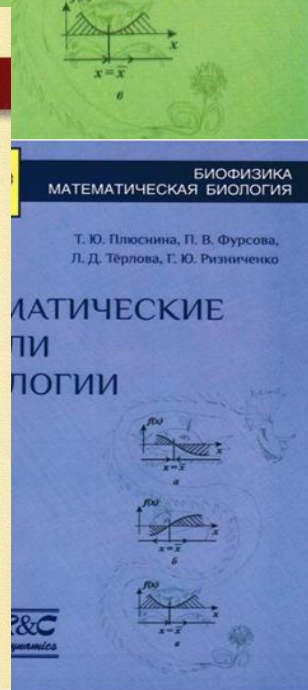
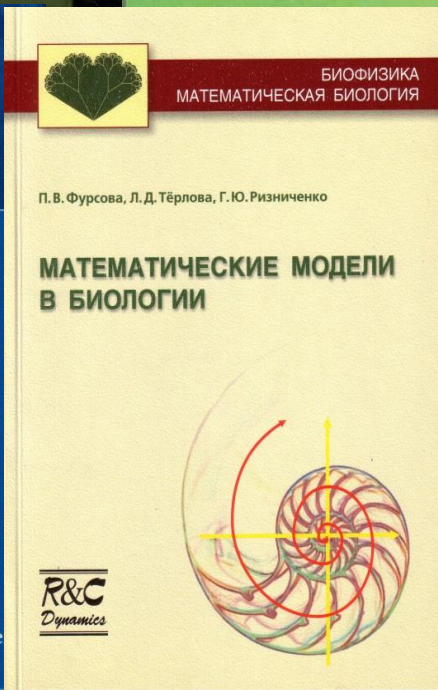
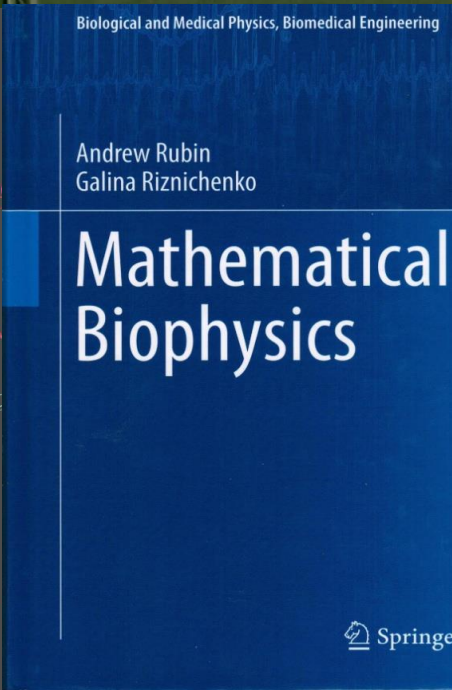
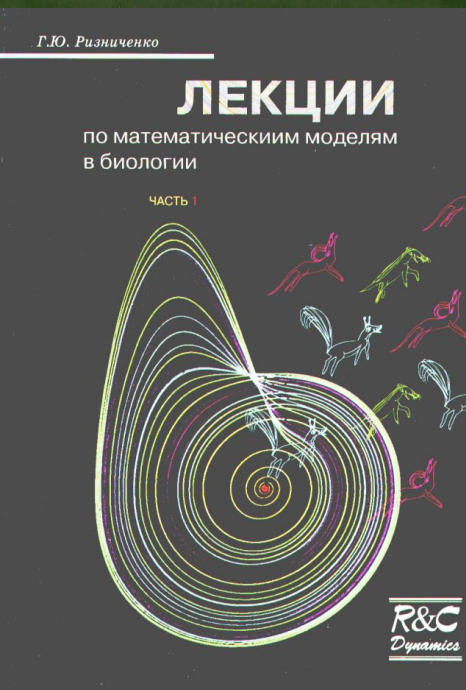
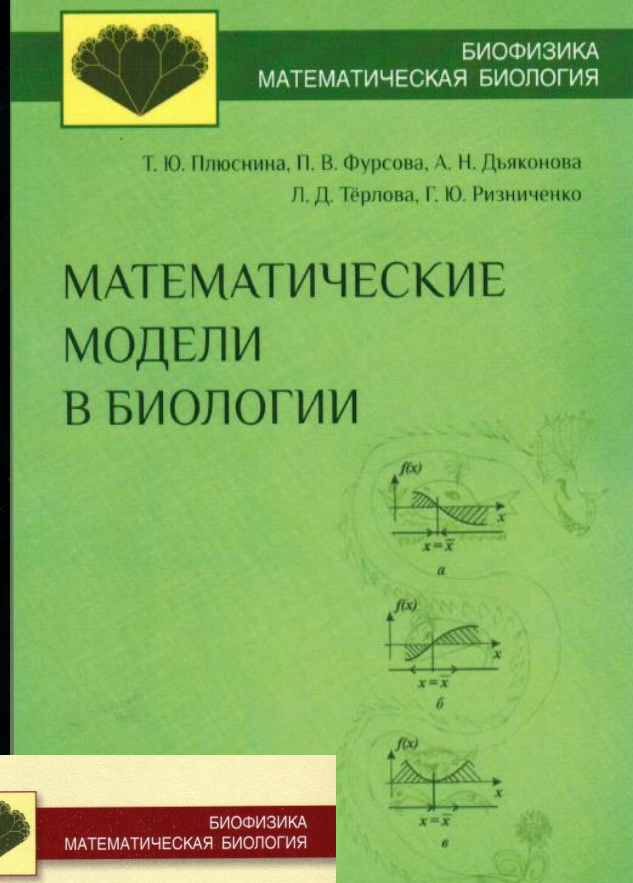
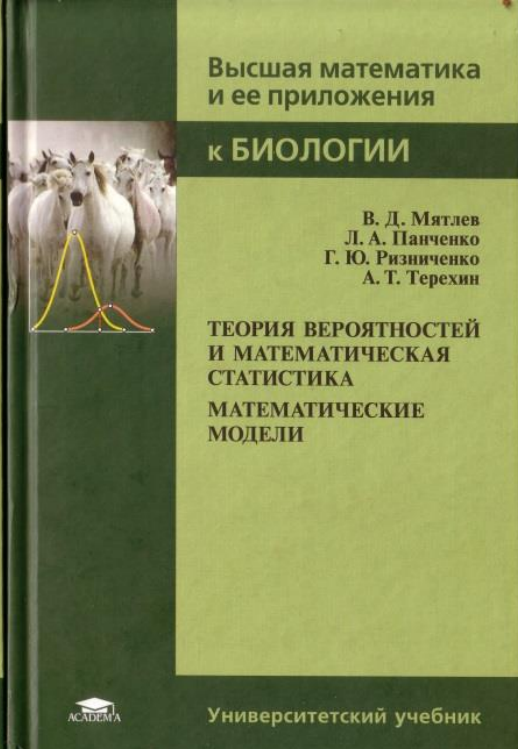
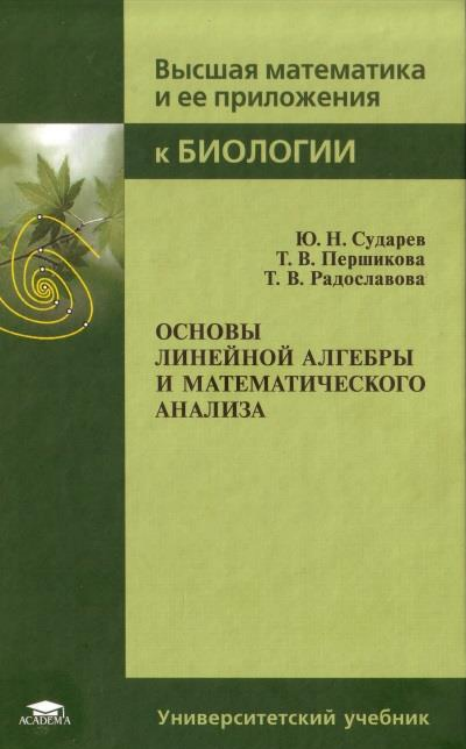
читается автором для студентов 2-ого года обучения специалитета Биологического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова. Параллельно с лекциями проходят семинары (практические занятия), в ходе которых студенты закрепляют полученные на лекциях знания и знакомятся с программным обеспечением, используемым для анализа математических моделей и проведения вычислительных экспериментов. После прохождения курса студенты сдают экзамен. Курс включает 14 лекций по 2 академических часа.



- Учебник Ризниченко Г. Ю. Лекции по математическим моделям в биологии (изд. 2-е, испр. и дополн.) Издательство РХД, 2011 г. 560 стр. ISBN 978-5-93972-847-8. Предыдущее издание (значительно более краткое!) находится в свободном доступе в сети Интернет по ссылке <http://www.library.biophys.msu.ru/LectMB/>
- Учебник Мятлев В.Д., Панченко Л.А., Ризниченко Г.Ю., Терёхин А.Т. Теория вероятностей и математическая статистика. Математические модели (изд. 2-е, испр. и дополн.) М.: Издательство Юрайт, 2018. — 321 с. — (Серия : Университеты России). — ISBN 978-5-534-01698-7.
- Учебное пособие Плюснина Т.Ю., Фурсова П. В., Дьяконова А. Н., Тёрлова Л. Д., Ризниченко Г. Ю. Математические модели в биологии (Изд. 3-е доп. Учебное пособие. М.-Ижевск: НИЦ: «Регулярная и хаотическая динамика», 2021. 174 с. ISBN: 978-5-4344-0922-3) —

mathbio.ru

- **Материалы курса на сайте mathbio.ru**
- Лекции. Понедельник 10.55-12.30, ББА
- Семинары. По группам раз в неделю, ауд. каф. биофизики
- Две «лекционные» контрольные работы
29 сентября и 10 ноября
- Рейтинговая система оценок
- Форма отчетности – экзамен. Возможен автомат

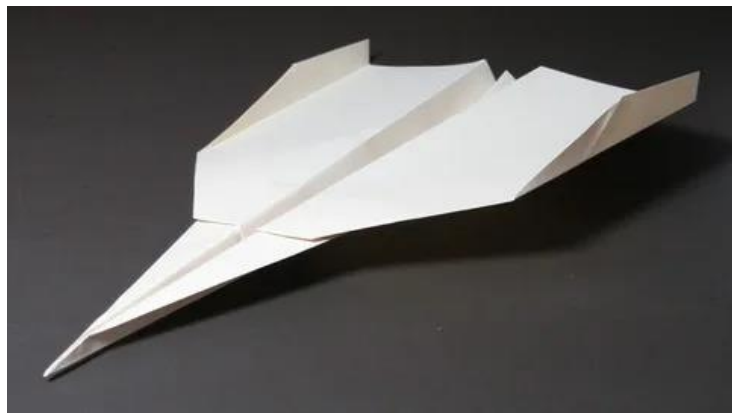


Что такое модель?

Для чего нужны
модели?

Модель самолета

игрушка



макет

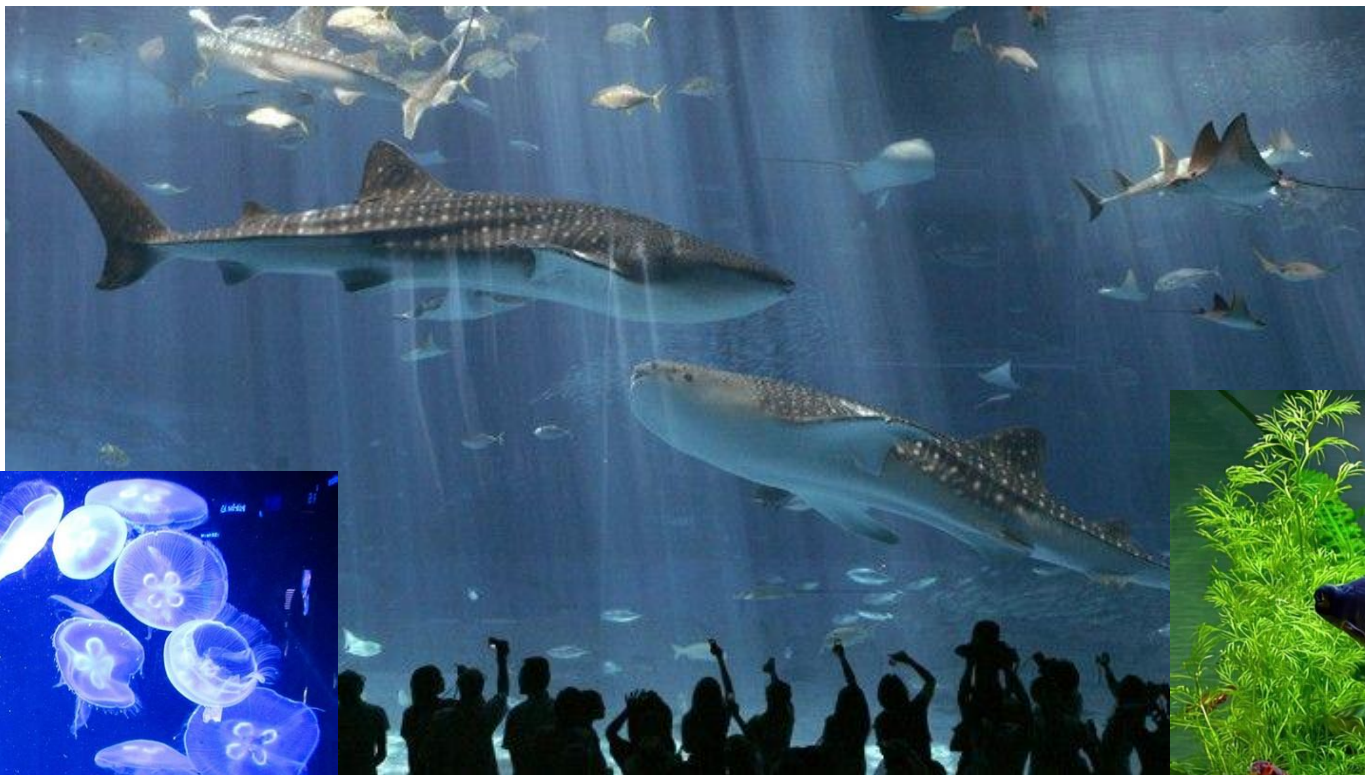


Самолет в
аэродинамической трубе



Модель водной системы

океанариум



аквариум

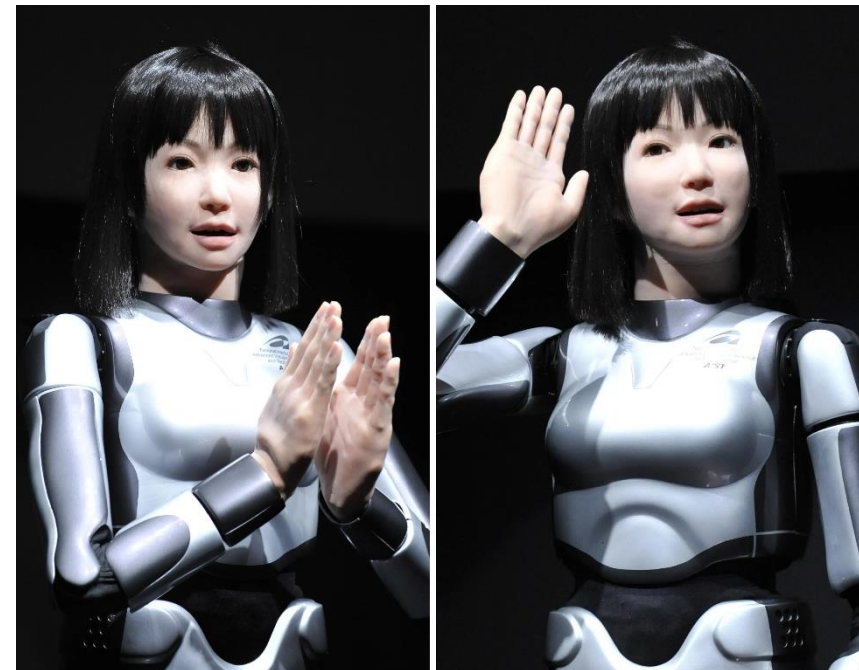


Модель человека

портрет



робот



манекен



Модель – это некая «копия»
объекта

«Копируются» только те черты
объекта, которые интересны или
важны моделлеру

Для чего нужны модели?

- Изучение свойств и особенностей существующих объектов
- Изучение и прогнозирование свойств и особенностей конструируемых объектов

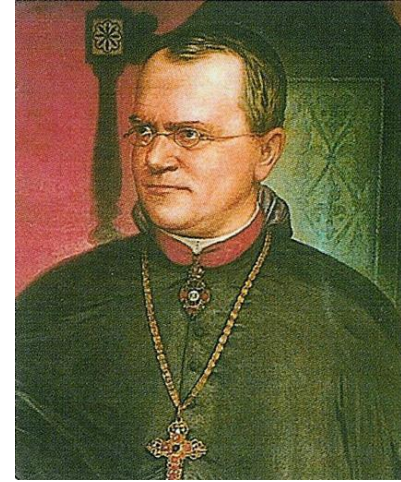
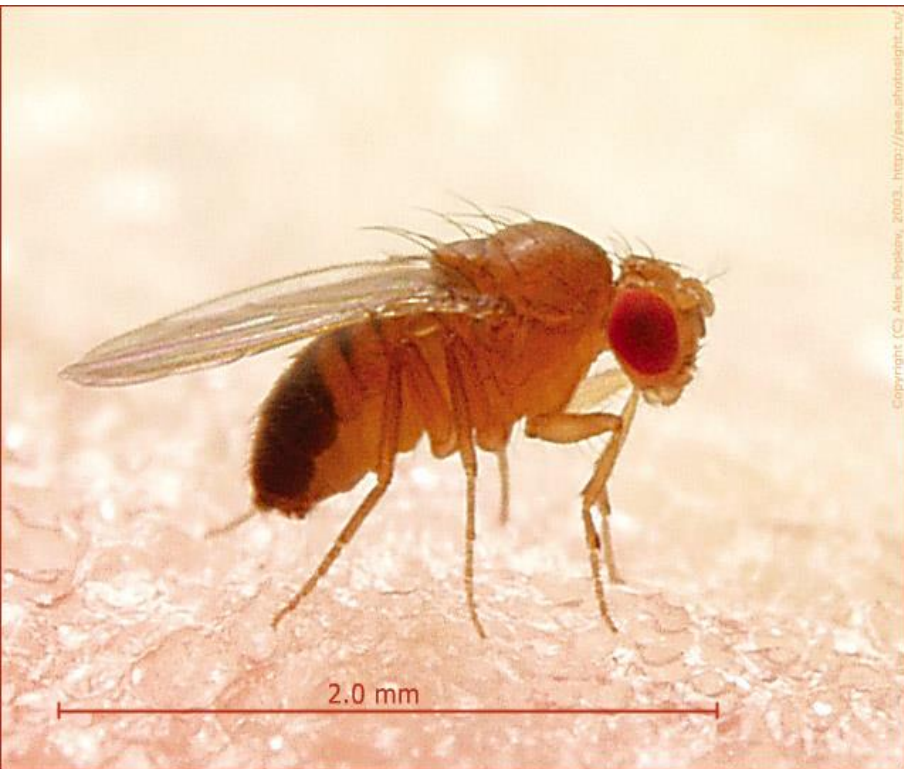
Что такое модель в биологии?

- В качестве модели может выступать сам биологический объект
- Каждый раздел биологии имеет свою «любимую» модель

Наследственные закономерности

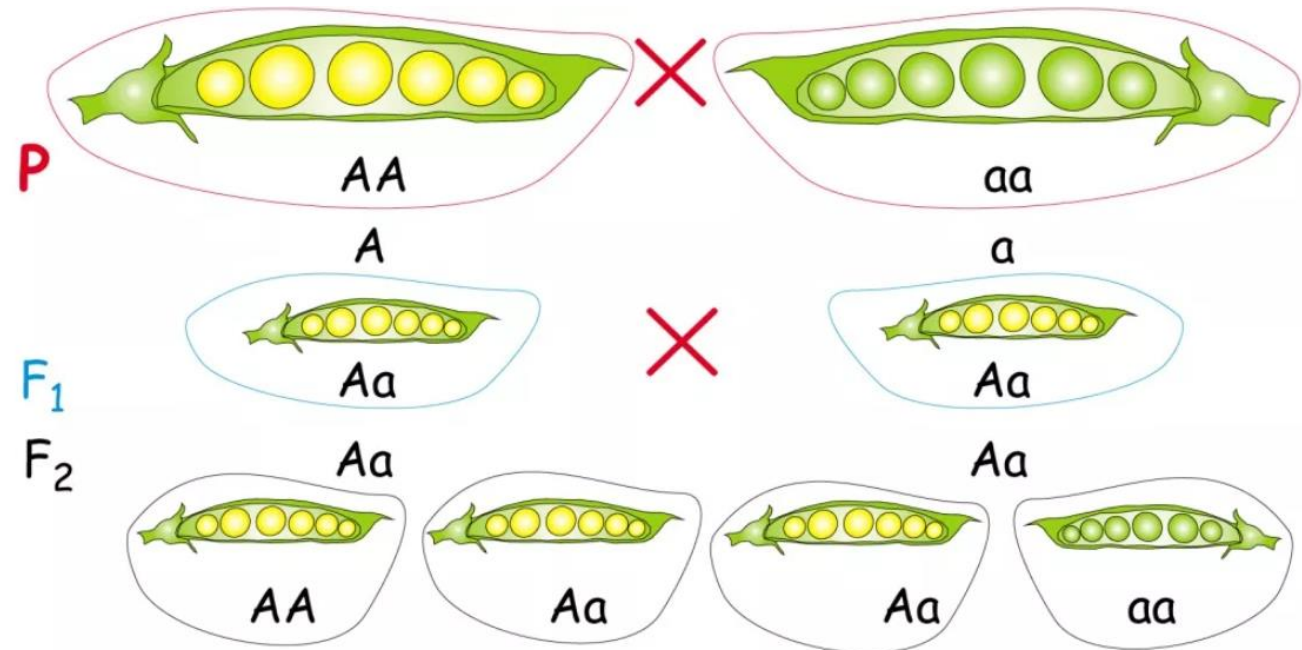
Модели

Дрозофила
Drosophila melanogaster



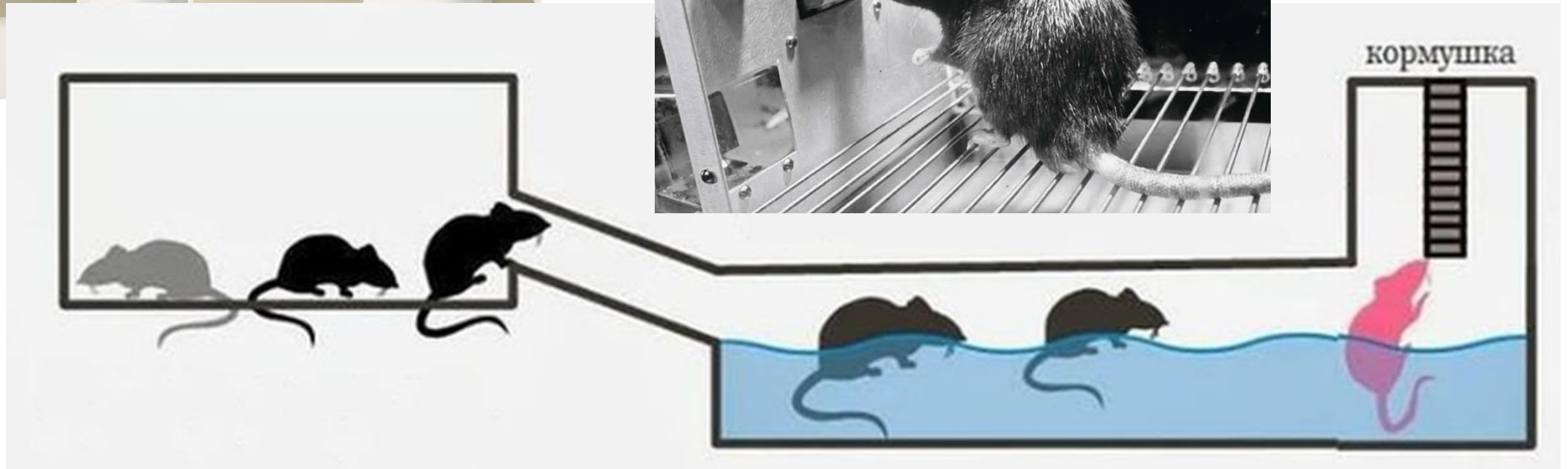
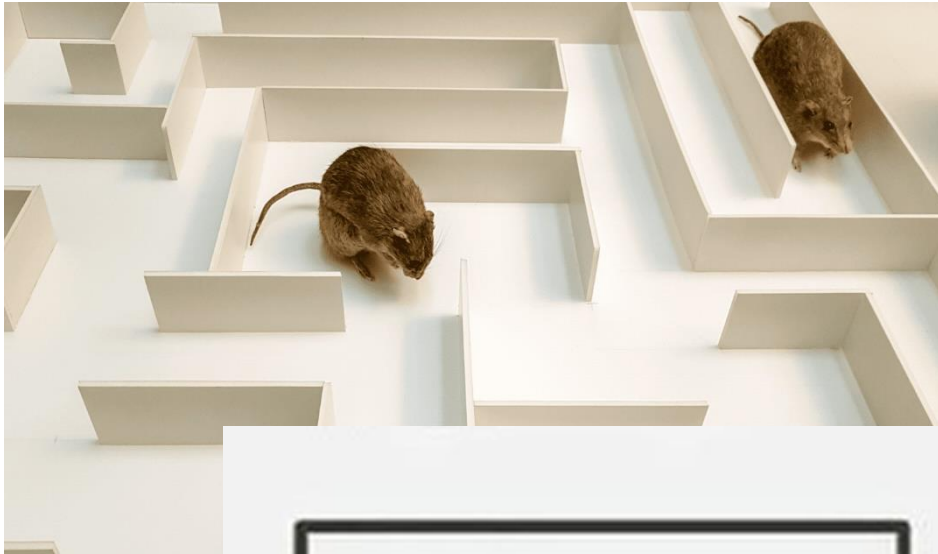
Грегор Мендель
1822–1884

Горох
Pisum sativum



Поведенческие реакции

Модели Лабораторные крысы и мыши



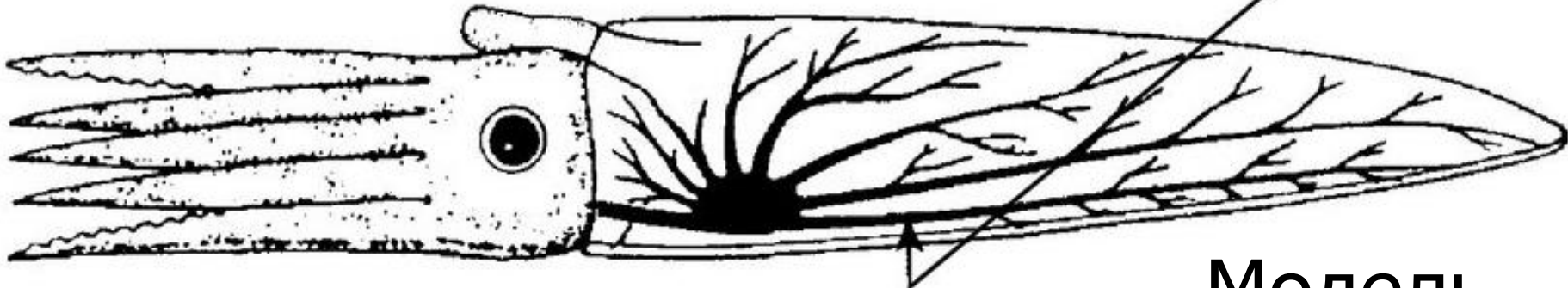
Проведение нервного импульса



Долгопёрый прибрежный кальмар
(*Doryteuthis pealeii*)



Эндрю Хаксли и Алан
Ходжкин



Модель
Гигантский аксон кальмара

Процессы фотосинтеза

Растительные
организмы

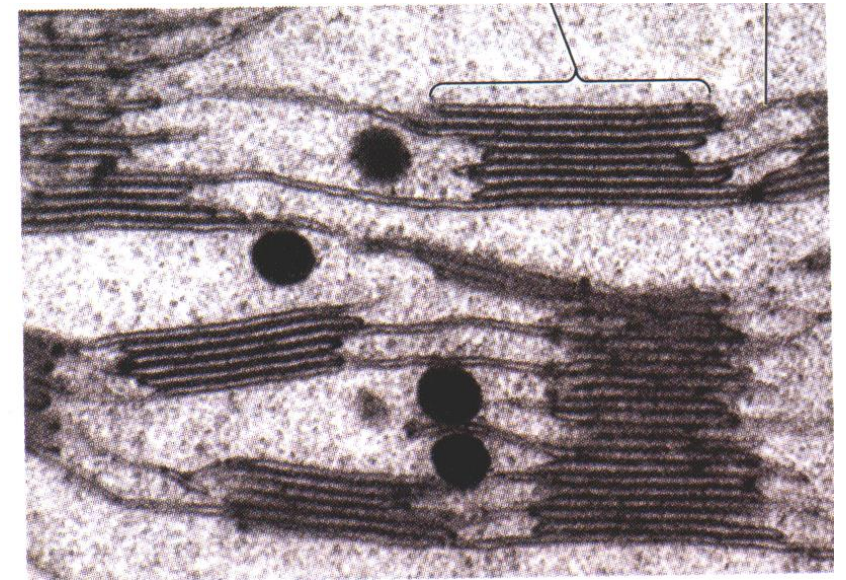


Модели

Лист



Выделенные
хлоропласты



Математическая модель

В каком смысле это «копия» объекта?

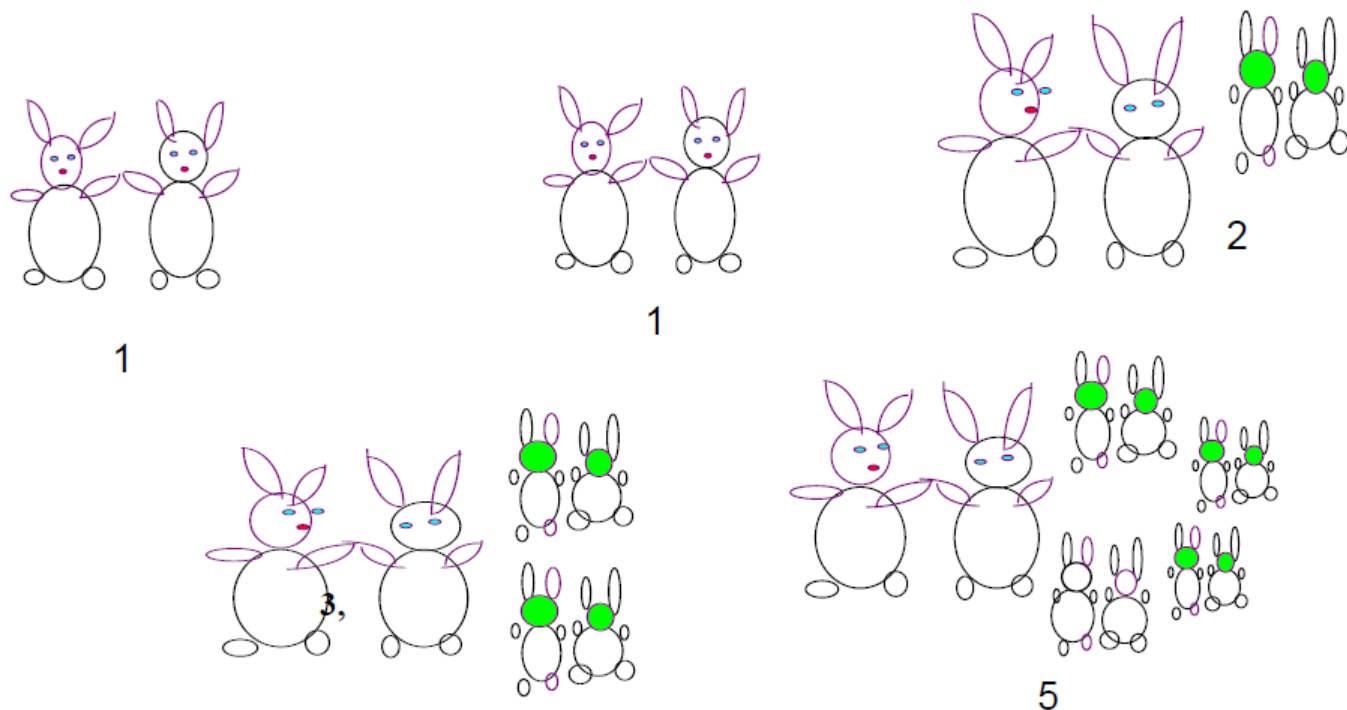
Свойства и закономерности
математических соотношений

должны отражать

свойства и закономерности
биологических объектов

Первые модели

«Трактат о счете»



Леона́рдо Пиза́нский
(Фибо́наччи)
Около 1170 – 1250

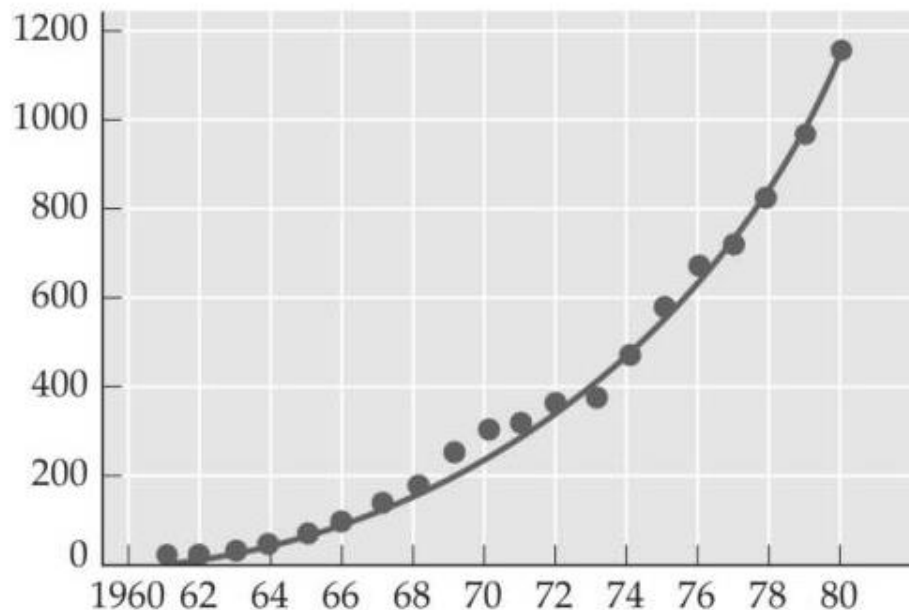
Ряд Фибоначчи – ряд чисел, описывающий количество пар кроликов, которые размножаются каждый месяц (начиная со 2-го), и дают потомство в виде пары кроликов.

Ряд – последовательность чисел: 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, ..., каждое из которых равно сумме двух предыдущих

Первые модели

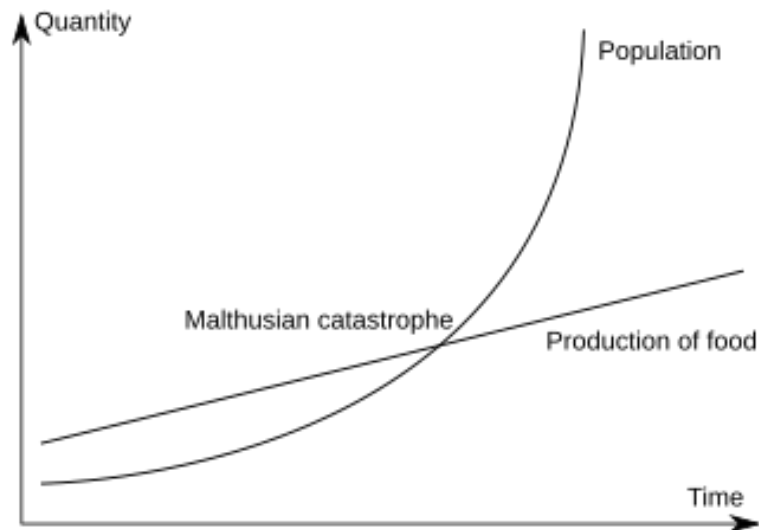
Модель Мальтуса

«Опыт закона о народонаселении» 1798



Если рост населения не задерживается какими-либо причинами, то население будет удваиваться каждые четверть века, и, следовательно, возрастет в геометрической прогрессии

$$\frac{\Delta N}{\Delta t} = r_{\max} N$$

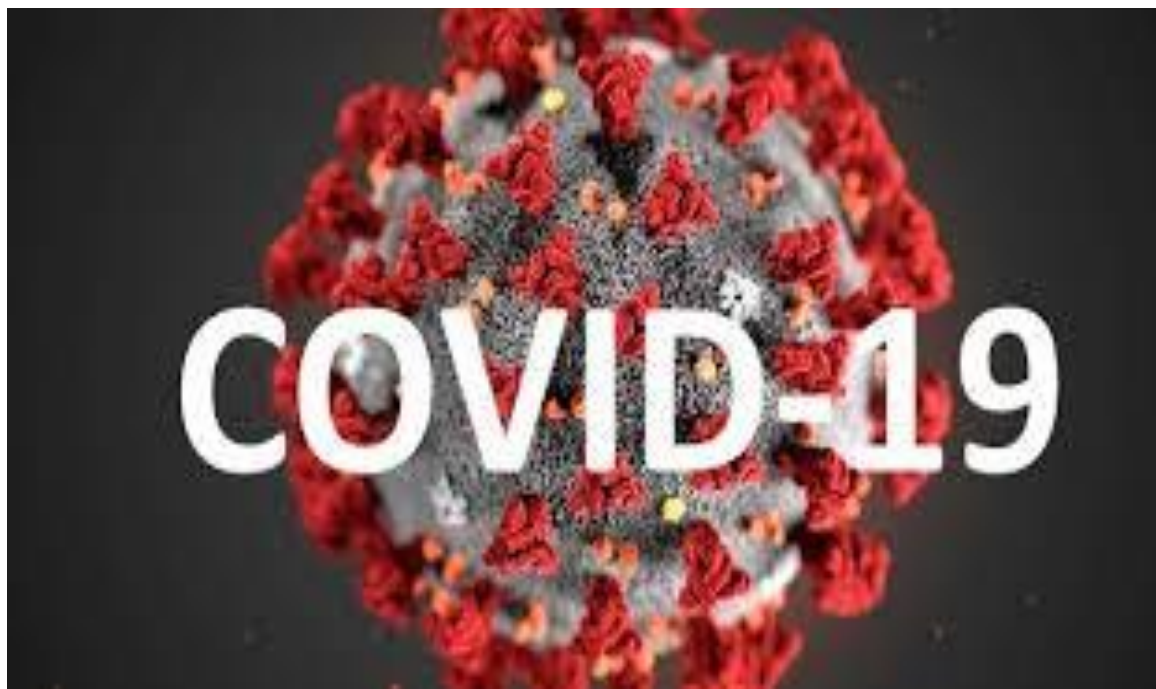
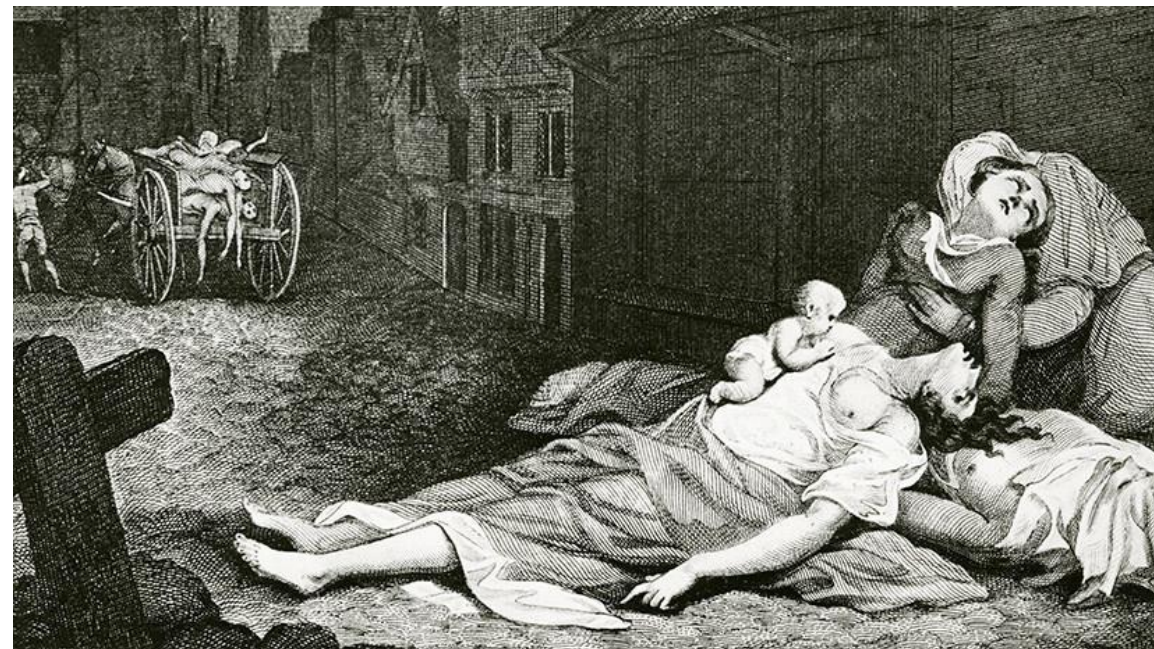


Томас Роберт Мальтус
1766-1834

«мальтузианская
ловушка»

Современные модели

Модели эпидемий



SIR модель

Андерсон Кермак и Уильям МакКендрик
(1927 г.)

$$\frac{dS}{dt} = -rSI,$$

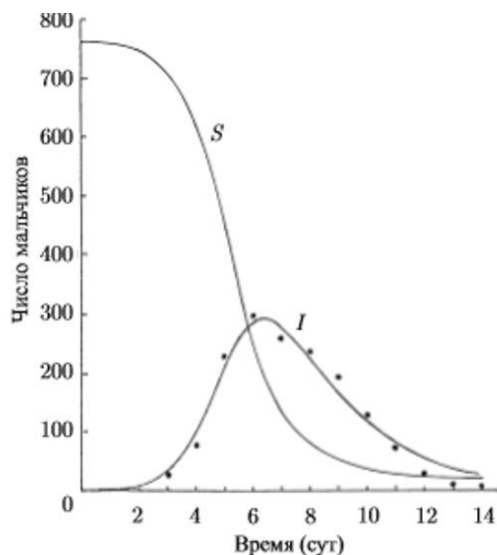
S-susceptible
Восприимчивые

$$\frac{dI}{dt} = rSI - aI$$

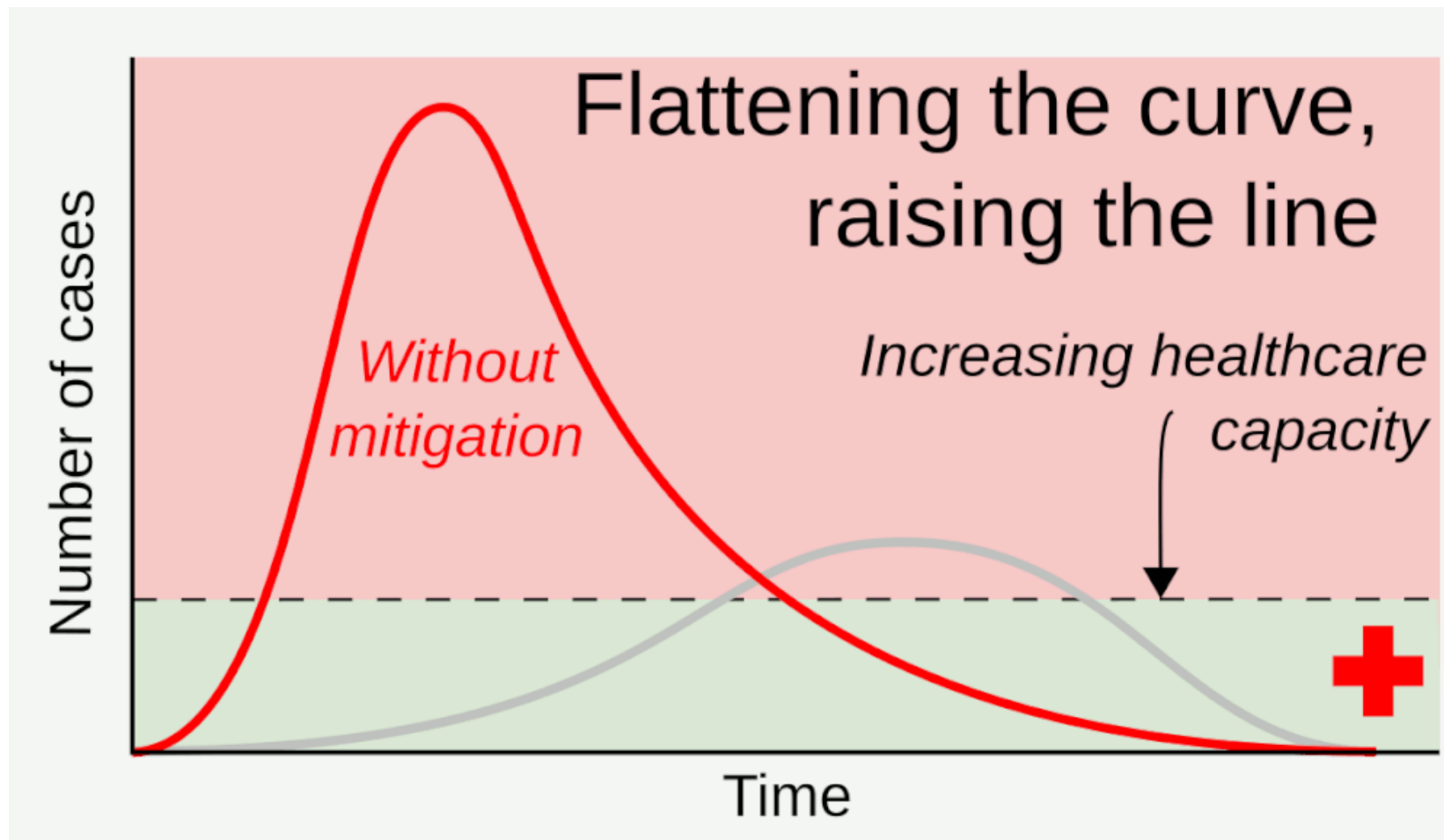
I-infected
Инфицированные

$$\frac{dR}{dt} = aI$$

R-removed
Удаленные



Зачем нужен карантин



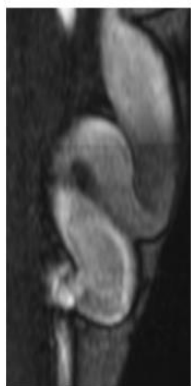
Меры по замедлению распространения эпидемий сдвигают максимум на более длительные сроки, позволяют общественному здравоохранению подготовиться

Персонализированные модели в медицине

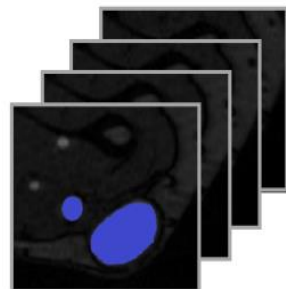
Реконструкция структуры сосуда человека

Визуализация результатов

А. МРА сканирование



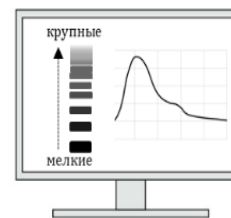
Б. Сегментация



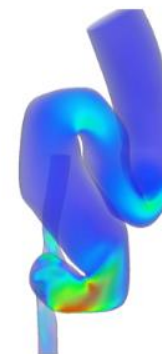
В. Восстановление поверхности и построение сетки



Г. ВГД с учетом пациент-специфичных данных



Д. Постобработка



**Использование
математической модели**

МРА – магнитно-резонансная ангиография,

ВГД – вычислительная гидродинамика

Классификация моделей

- Имитационные

Задано поведение отдельных элементов системы и законы их взаимодействия

- Базовые. Концептуальные.

- Регрессионные

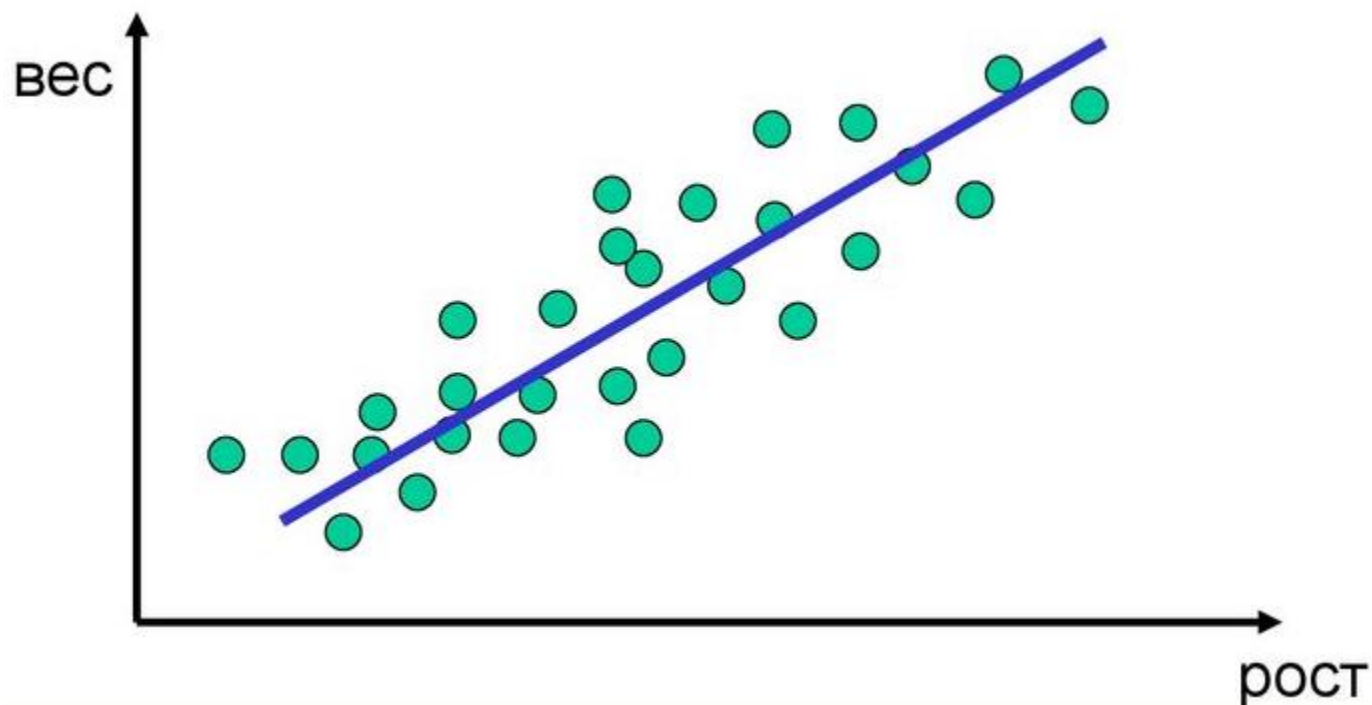
Описывается «форма» зависимости.

Функция. Нейросетевые модели. Модели искусственного интеллекта

Регрессионные модели

Примеры

Зависимость веса от роста



Линейная регрессия

$$Y = aX + b$$

Регрессионные модели

Примеры

Зависимость между количеством производителей хамсы и количеством молоди от каждого нерестившегося производителя в Азовском море

Нелинейная регрессия

$$S = 4.95 x^2 + 27.78/x - 0.078$$

S - количество сеголеток (штуки) на каждого нерестившегося производителя;

x — количество зашедших весной из Черного моря в Азовское производителей хамсы (млрд штук);

σ — среднеквадратичное отклонение, σ = 0.24



Регрессионные модели

Примеры

Скорость поглощения кислорода опадом листьев

Нелинейная регрессия

$$\lg(Y + 1) = 0.561 - 8.701 D 10^{-4} + 3.935 D^2 10^{-7} + 7.187 B 10^{-4} + 0.398 T$$

Y – поглощение кислорода, измеренное в 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 градусах $^{\circ}\text{C}$



Формула дает несмещенные оценки для скорости поглощения кислорода во всем диапазоне дней, температур и влажностей, которые наблюдались в эксперименте.

σ – среднеквадратичное отклонение, $\sigma = 0.319$.

(Из книги: Д.Джефферс "Введение в системный анализ: применение в экологии", М., 1981)

Имитационные модели

Примеры

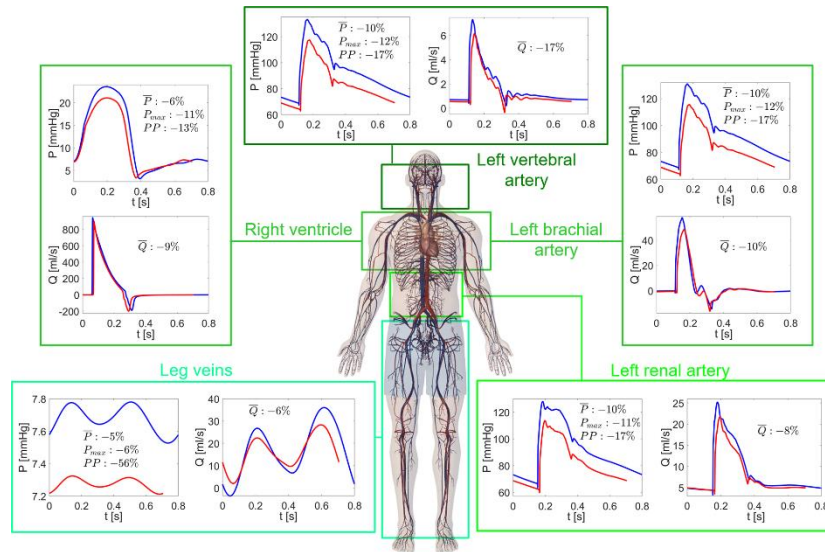
Модели эпидемий

Global Epidemic Model: H5 N1 Influenza

show help



Модели в медицине



Модели развития популяций



многие другие...

Модели в биологии

21 век – модели
сложных систем

Нейросетевые модели.
Искусственный интеллект

Молекулярное
моделирование
(Карплюс, 1971)

2-я половина 20 века.

Качественные (базовые)
нелинейные модели

Ось времени

2000

1900

1800

Ляпунов, 1972

Тьюринг, 1952

Вольтерра, Лотка, 1926

Ферхюльст, 1848

Мальтус, 1798

Фибоначчи, 13 век

Цели моделирования

- Понимание механизмов.
- Проверка гипотез.
- Прогнозирование поведения системы.
- Управление системой
- Оптимизация экспериментов.

Что такое "хорошая" модель?

- Простота (принцип Оккама).
«Не следует множить сущности без необходимости»
- Интерпретируемость.
- Прогностическая сила.
- Соответствие данным.

Этапы построения модели

- Формулировка биологической задачи.
- Определение ключевых переменных и параметров.
- Выбор типа модели (дифференциальные уравнения, сети, агентные модели и др.).
- Анализ и валидация.
- Интерпретация результатов.

Предмет курса

**Модели
биологических
систем**

**Базовые
модели**

**Методы
исследования**

**Качественная теория
дифференциальных уравнений —**
это математическая теория, которая
изучает поведение дифференциальных
уравнений без нахождения их решений

Базовые модели (модели этого курса)

- Небольшое число уравнений
- Возможность аналитического исследования модели
- Выявление механизмов нелинейного поведения (колебания, скачкообразные переходы, хаотическое поведение...)

Исследование одного дифференциального уравнения

$$\frac{dx}{dt} = f(x)$$

Основные понятия

$$\frac{dx}{dt} = f(x, t)$$

Обыкновенное
дифференциальное
уравнение
1-го порядка

$$\frac{dx}{dt} = f(x)$$

Автономное уравнение.
Правая часть не зависит
явно от t

$$\frac{dx}{dt} = f(x)$$

Линейные модели

$$f(x) = c_1x + c_2$$

$f(x)$ – линейная функция

Нелинейные модели

$$f(x) = \dots$$

$f(x)$ – нелинейная функция

Переменные и параметры

$$\frac{dx}{dt} = ax^2 + bx + c$$

t — независимая переменная

x — зависимая переменная

a, b, c — параметры

$x(t = 0)$ — начальное условие

Решение уравнения

$$\frac{dx}{dt} = f(x)$$

Пример
графика решения



Любая непрерывная функция $x(t)$,
удовлетворяющая этому уравнению, является его
решением

Фазовое пространство

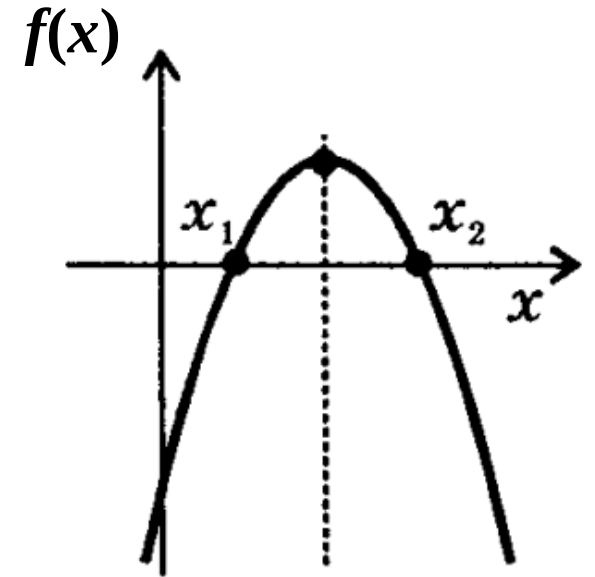
Фазовое пространство – это пространство зависимых переменных (фазовых переменных)

Состояние системы в фазовом пространстве в некоторый момент времени представляет собой **изображающую точку**.

Траектория в фазовом пространстве, вдоль которой движется изображающая точка называется **фазовой траекторией**.

$$\frac{dx}{dt} = f(x)$$

Зависимость скорости $f(x)$ от переменной x



Фазовое пространство – ось абсцисс

Стационарное состояние

$$\left. \frac{dx}{dt} \right|_{\bar{x}} = 0$$

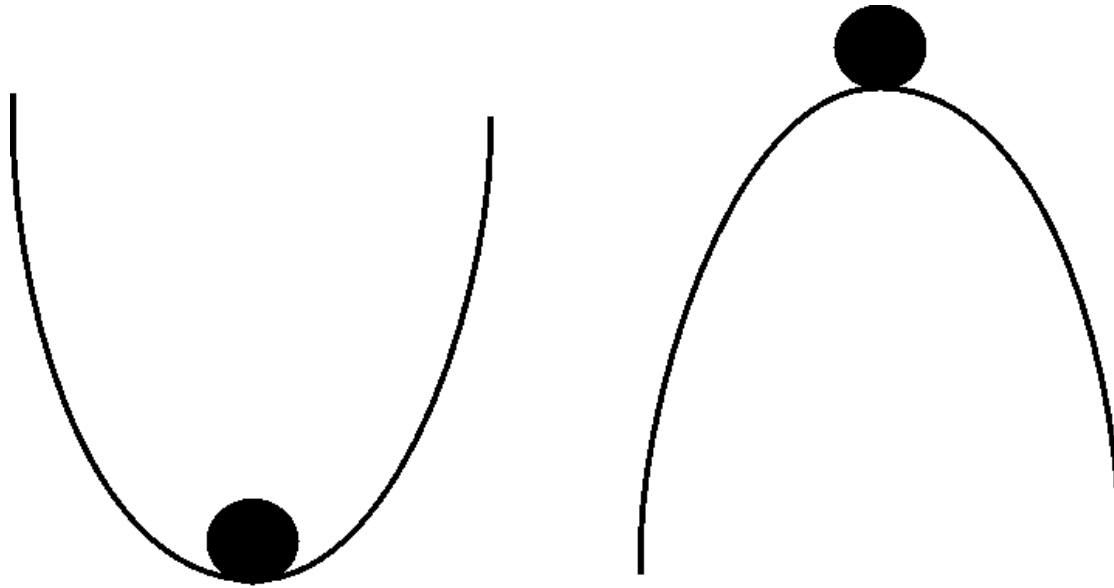
Скорость изменения
переменной x равна нулю



$$f(\bar{x}) = 0$$

Правая часть
уравнения равна нулю

Устойчивость стационарного состояния



Стационарное состояние устойчиво, если малые отклонения с течением времени остаются малыми

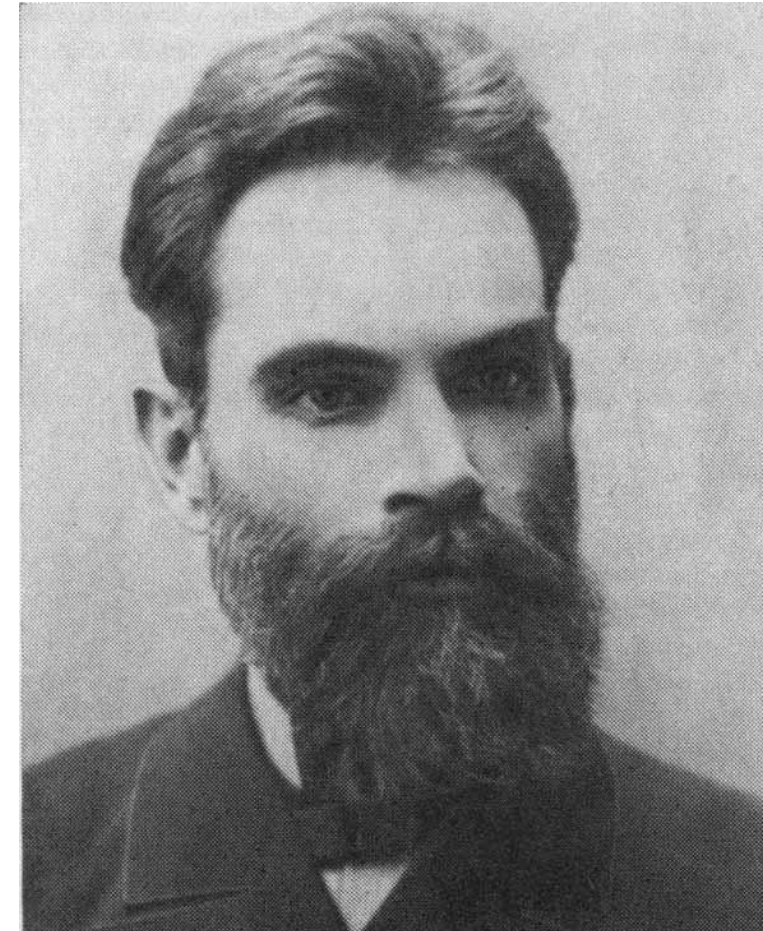
Определение устойчивости по Ляпунову

Стационарное состояние **устойчиво по Ляпунову**, если, задав любое, сколь угодно малое, положительное ε , всегда можно найти такое δ , что

$$|x(t) - \bar{x}| < \varepsilon \text{ для } t_0 \leq t < +\infty, \text{ если } |x(t_0) - \bar{x}| < \delta$$

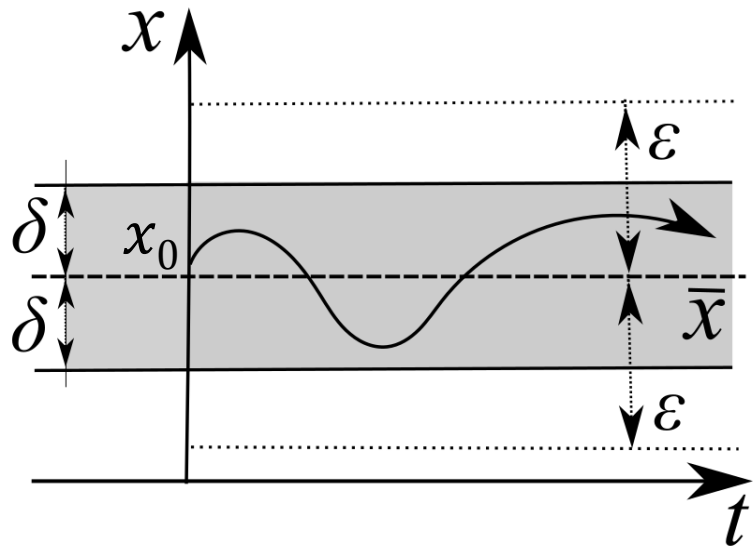
и **асимптотически устойчиво**, если

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} |x(t) - \bar{x}| = 0$$

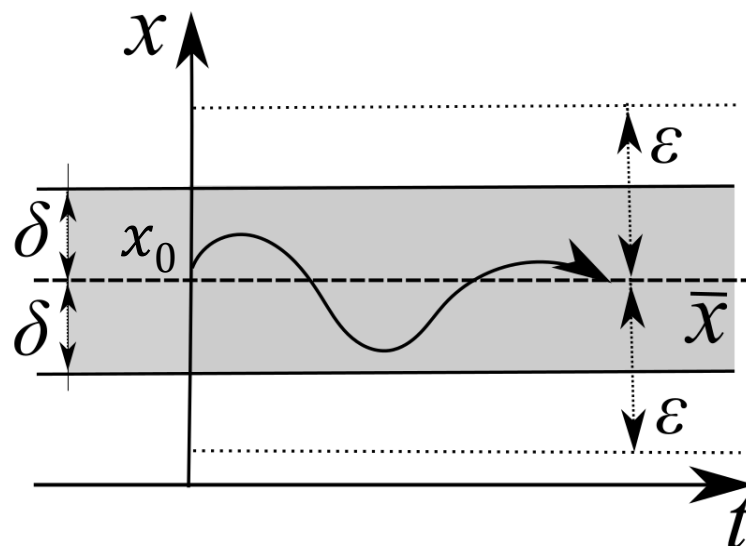


Александр Михайлович Ляпунов
(1857 —1918)

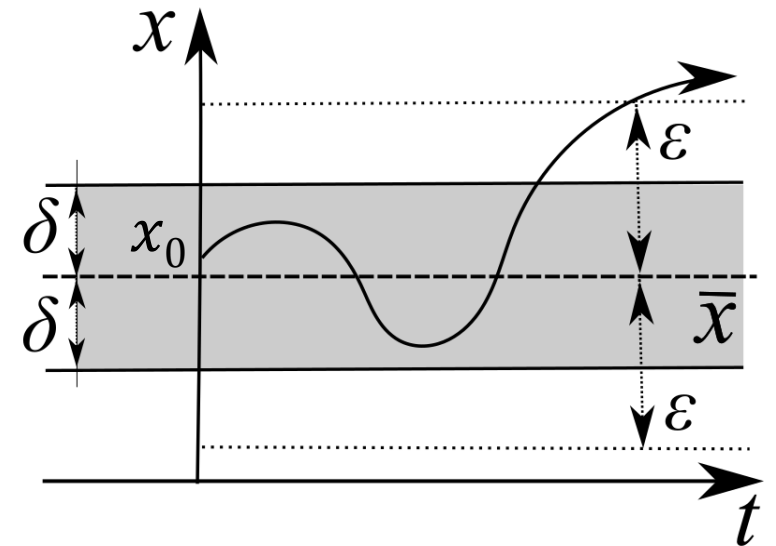
Определение устойчивости по Ляпунову



устойчиво



**асимптотически
устойчиво**



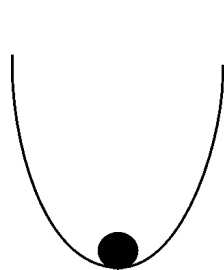
не устойчиво

Исследование устойчивости стационарного состояния

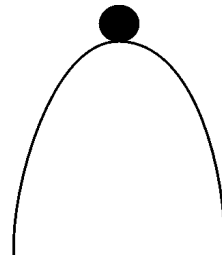
$$\frac{dx}{dt} = f(x)$$

$\bar{x}$ - стационарное состояние

Как узнать, устойчиво ли стационарное состояние?

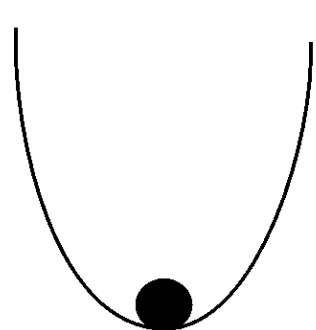


или

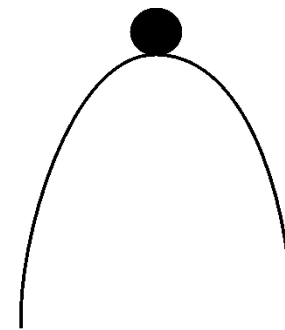


?

Как узнать, устойчиво ли стационарное состояние?



или



?

Зададим отклонение и посмотрим,
как оно себя ведет

А на языке математики?

Зададим небольшое отклонение ξ переменной x от ее стационарного значения $\bar{x}$

$$x = \bar{x} + \xi$$

Подставим выражение для x в уравнение:

$$\frac{d(\bar{x} + \xi)}{dt} = f(\bar{x} + \xi) \quad \longrightarrow \quad \frac{d\xi}{dt} = f(\bar{x} + \xi)$$

Как узнать, как ведет себя отклонение ξ ?

Ряд Тейлора

$$f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{f^{(n)}(a)}{n!} (x-a)^n$$

Функция $f(x)$ в точке ***a*** представляется в виде степенного ряда

$f(x)$ должна быть бесконечно дифференцируемой в точке ***a***



Брук Тейлор
(1685-1731)

Разложим функцию $f(\bar{x} + \xi)$ в ряд Тейлора в точке $\xi_0 = 0$:

$$\frac{d\xi}{dt} = f(\bar{x} + \xi)$$



$$\frac{d\xi}{dt} = f(\bar{x}) + f'(\bar{x})\xi + \frac{1}{2}f''(\bar{x})\xi^2 + \dots$$

Разложим функцию $f(\bar{x} + \xi)$ в ряд Тейлора в точке $\xi_0 = 0$:

$$\frac{d\xi}{dt} = f(\bar{x} + \xi)$$



$$\frac{d\xi}{dt} = [f(\bar{x})] + f'(\bar{x})\xi + [\frac{1}{2}f''(\bar{x})\xi^2 + \dots]$$

$$f(\bar{x}) = 0$$

Можем пренебречь в
малой окрестности ξ_0

Получим линеаризованное уравнение:

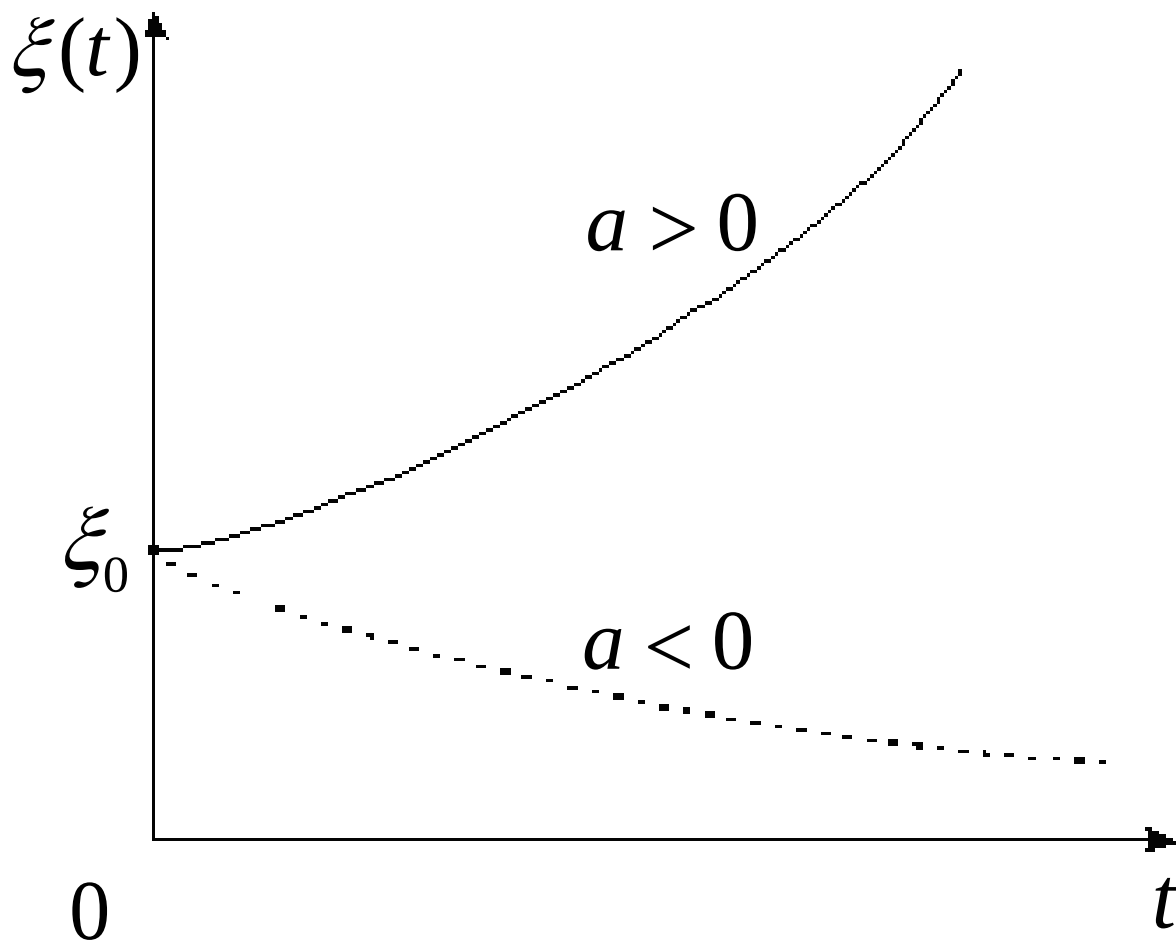
$$\frac{d\xi}{dt} = f'(\bar{x}) \cdot \xi$$

или

$$\frac{d\xi}{dt} = a \cdot \xi$$

$$a = f'_x(\bar{x})$$

Решение линеаризованного уравнения



$$\xi(t) = \xi(t_0) \cdot e^{a \cdot t}$$

$\xi(t_0)$ – значение переменной $\xi(t)$
в начальный момент времени

Знаем, как ведет себя
отклонение в зависимости от a



Знаем устойчиво ли
стационарное состояние

Метод Ляпунова

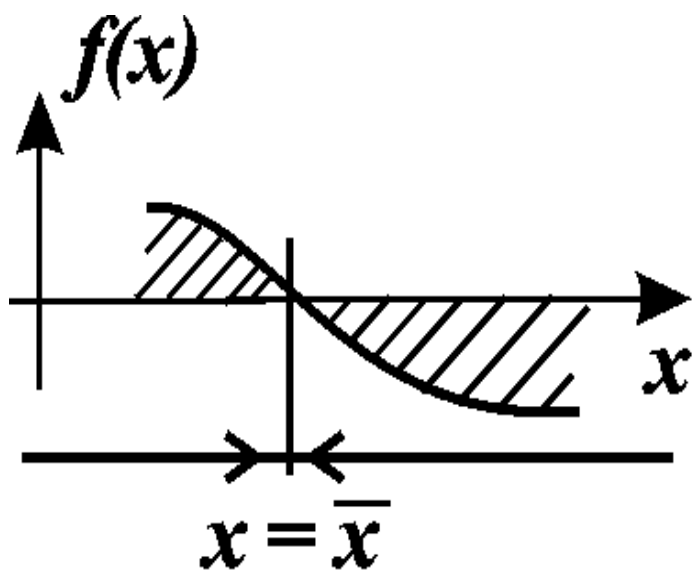
Устойчивость стационарного состояния уравнения

$$\frac{dx}{dt} = f(x)$$

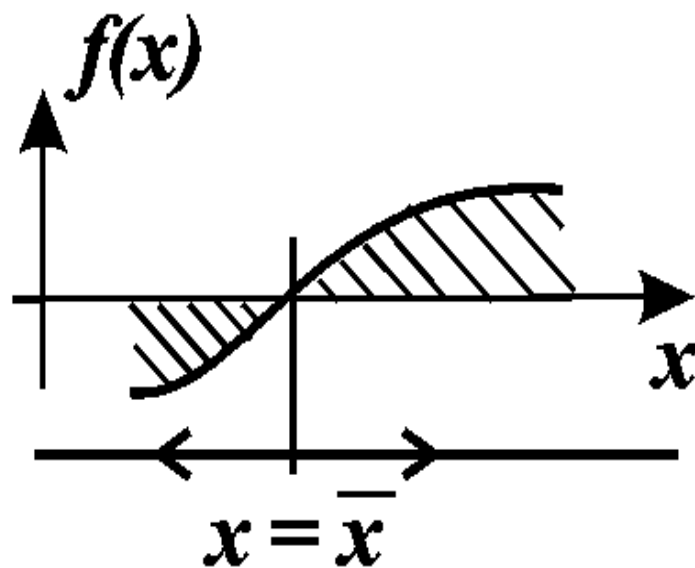
определяется знаком производной правой части $f'(x)$ в стационарной точке $\bar{x}$.

Если $f'(x) = 0$, требуется рассмотрение в разложении $f(x)$ членов более высокого порядка

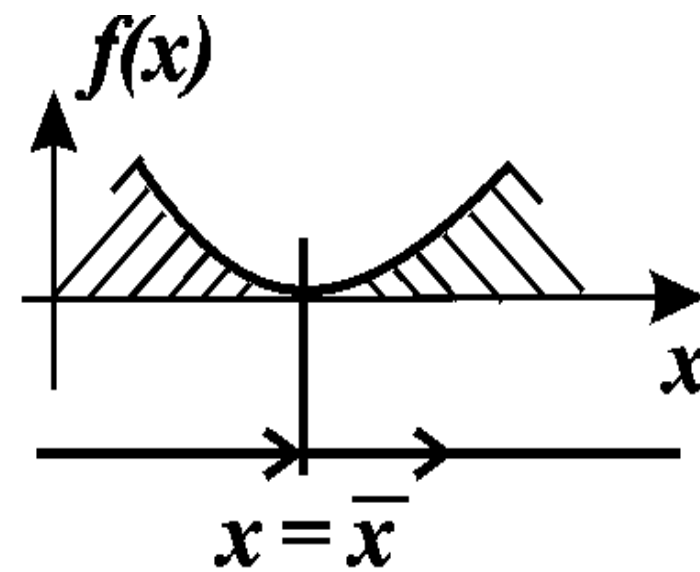
Графический метод анализа устойчивости стационарного состояния



устойчиво



неустойчиво



неустойчиво