

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»

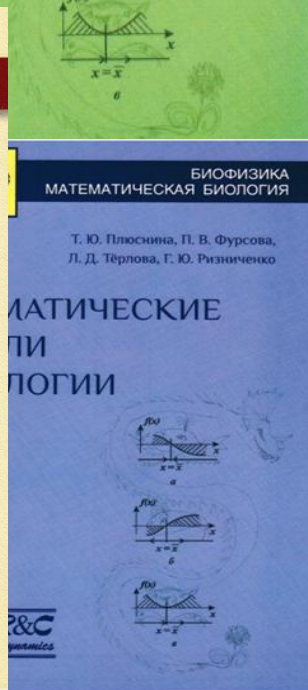
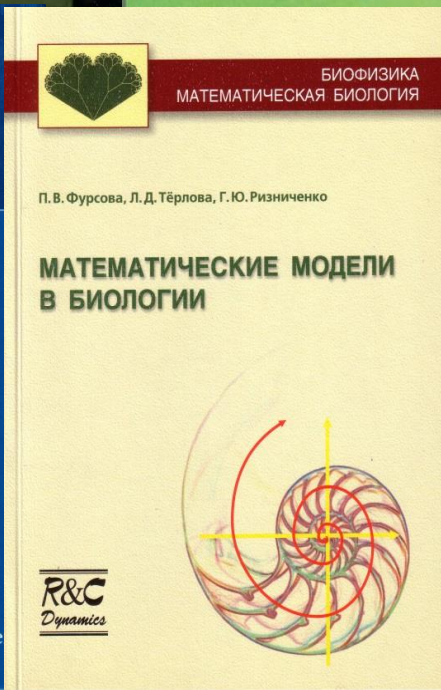
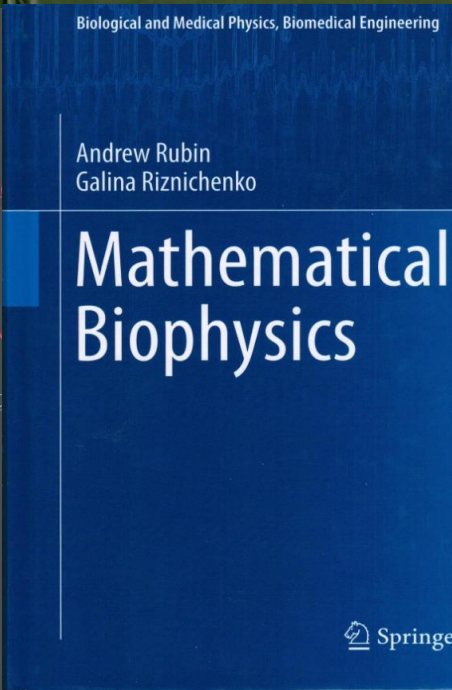
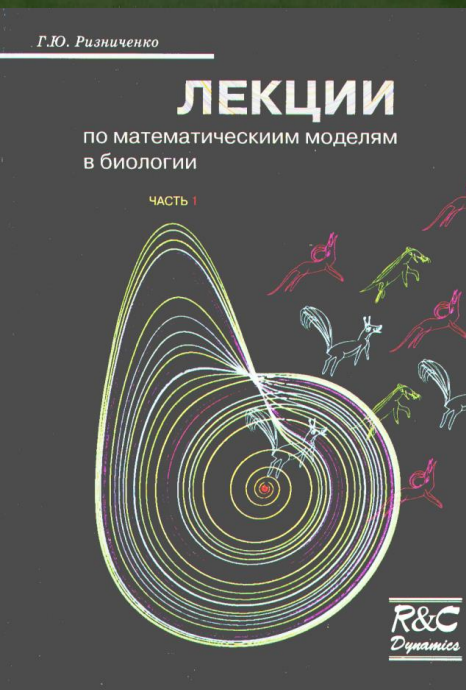
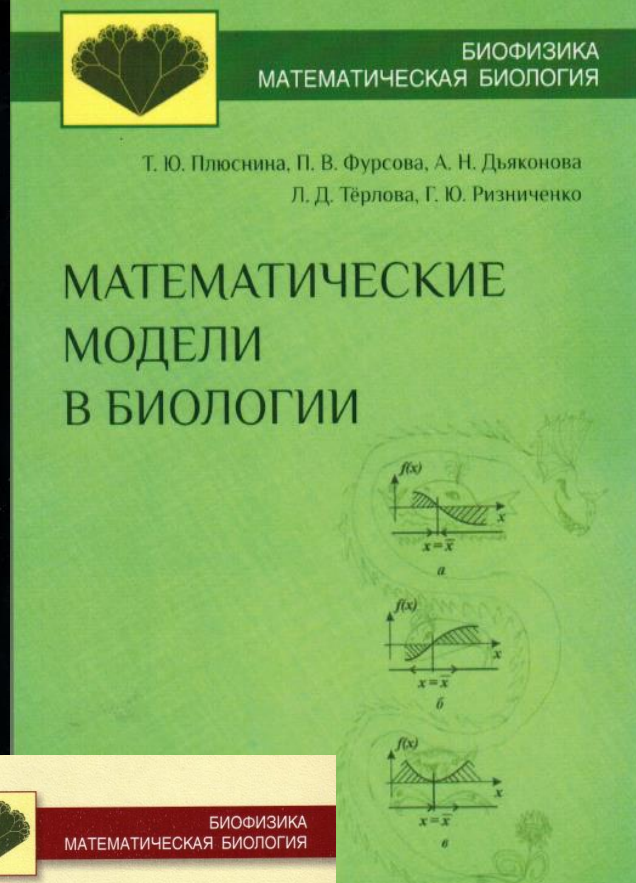
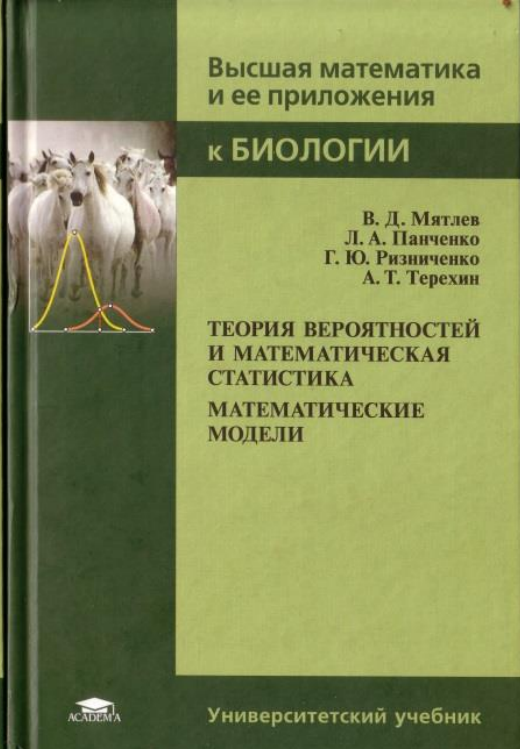
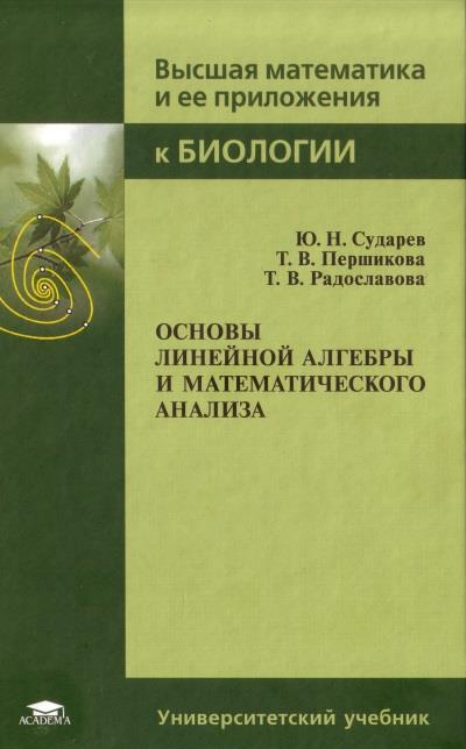
читается автором для студентов 2-ого года обучения специалитета Биологического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова. Параллельно с лекциями проходят семинары (практические занятия), в ходе которых студенты закрепляют полученные на лекциях знания и знакомятся с программным обеспечением, используемым 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. Четверг 15.35-17.10, ББА
- Семинары. По группам раз в неделю, ауд. каф. биофизики, ЛИК
- «Лекционная» контрольные работы и тесты
- Рейтинговая система оценок
- Форма отчетности – экзамен. Возможен автомат

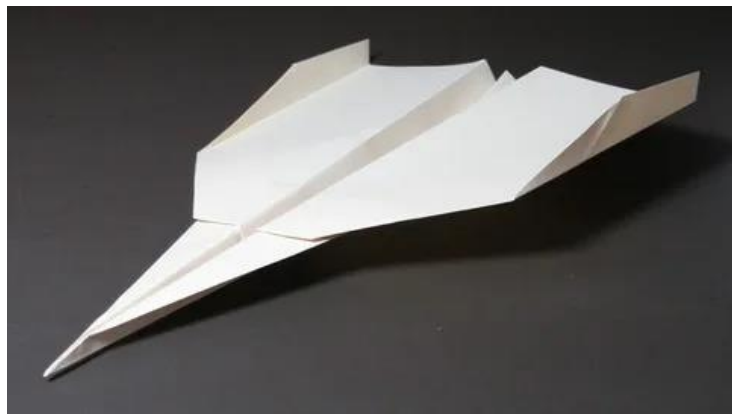


Что такое модель?

Для чего нужны
модели?

Модель самолета

игрушка



макет

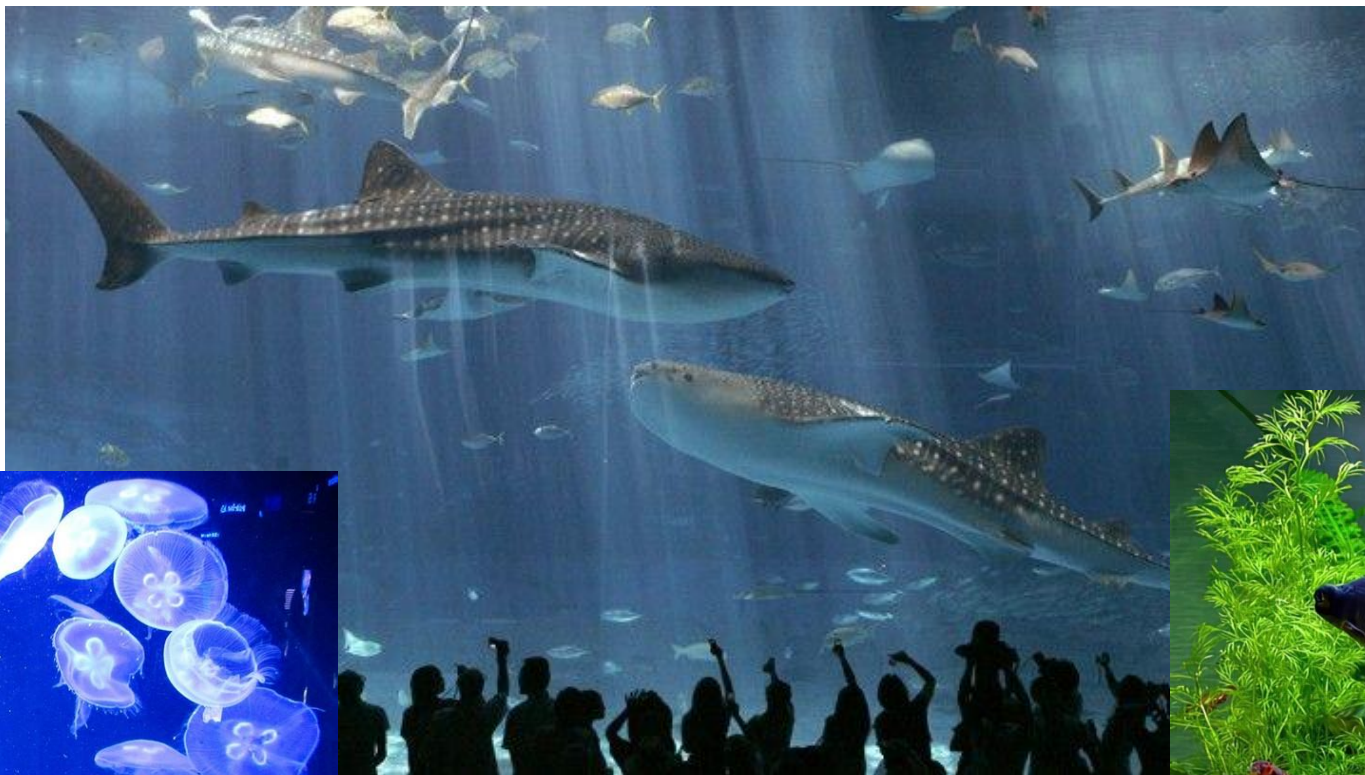


Самолет в
аэродинамической трубе



Модель водной системы

океанариум



аквариум



Модель человека

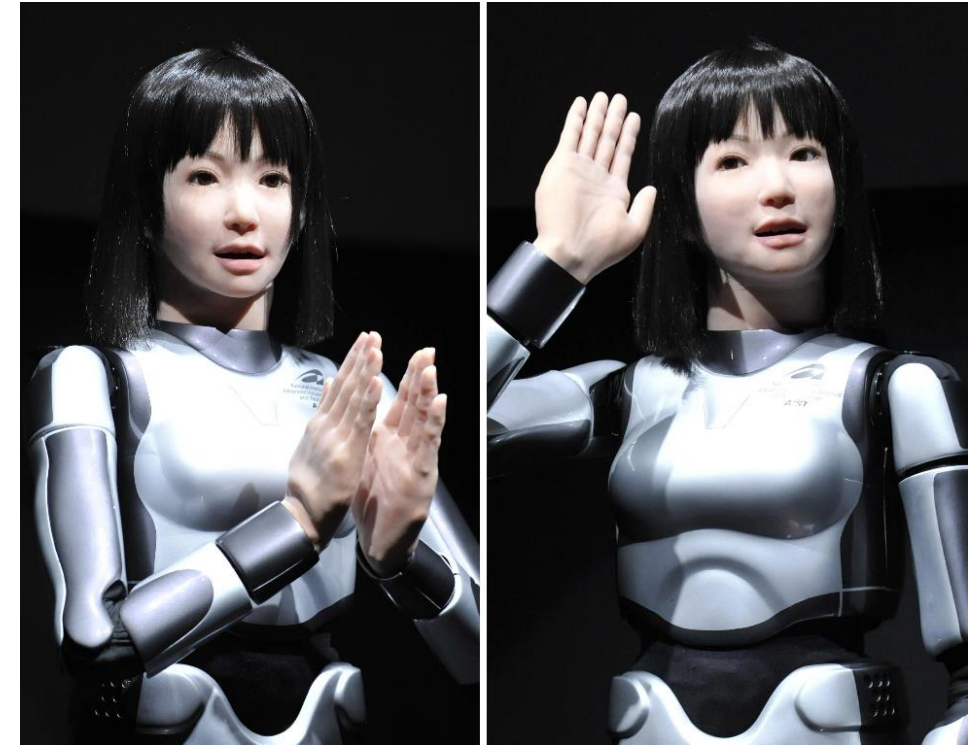
кукла



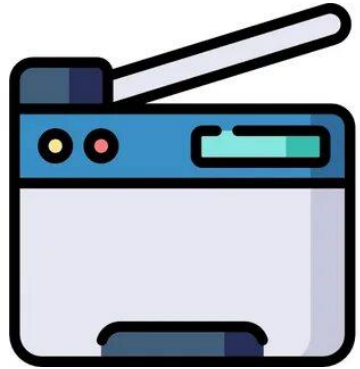
манекен



робот



Модель – это некая «копия» объекта

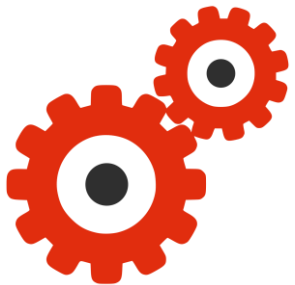


«Копируются» только те черты объекта, которые интересны или важны исследователю

Для чего нужны модели?

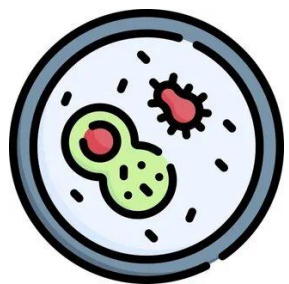


Изучение свойств и особенностей существующих объектов



Изучение и прогнозирование свойств и особенностей конструируемых объектов

Что такое модель в биологии?



В качестве модели может выступать сам биологический объект

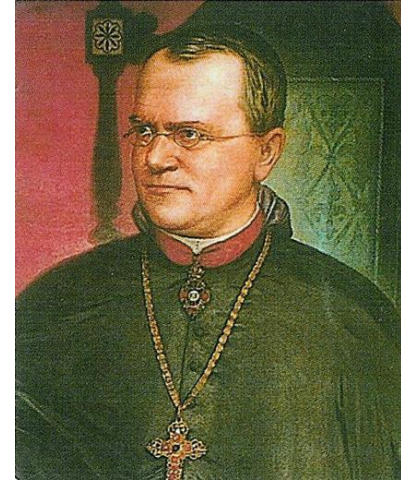
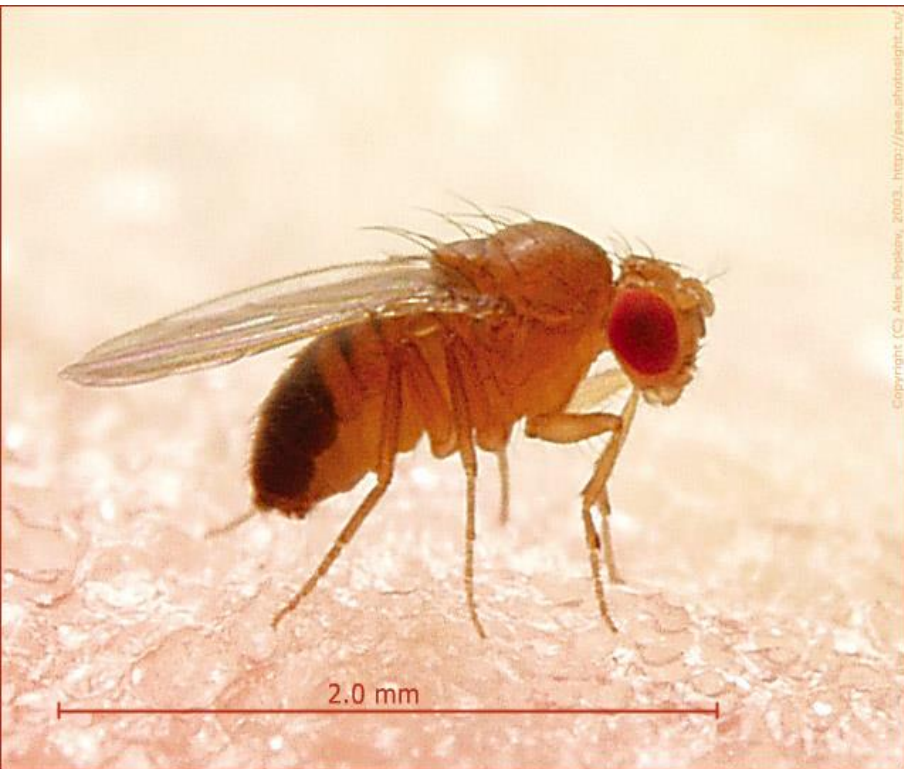


Каждый раздел биологии имеет свою «любимую» модель

Наследственные закономерности

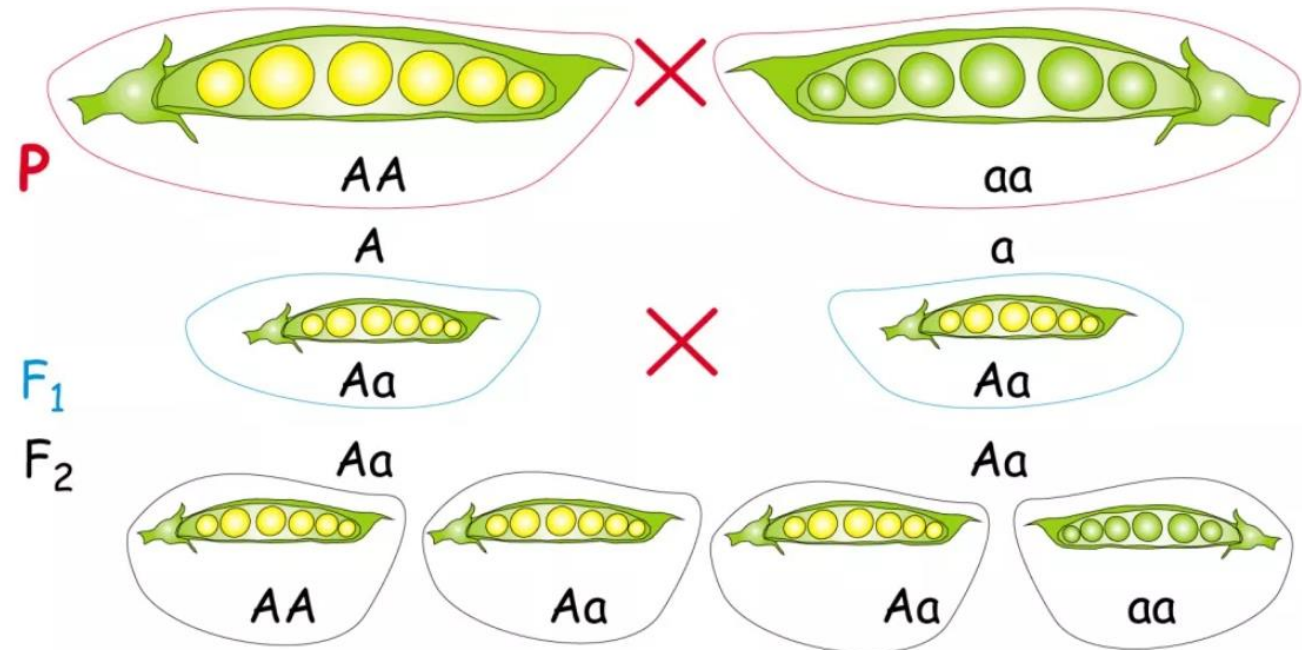
Модели

Дрозофила
Drosophila melanogaster



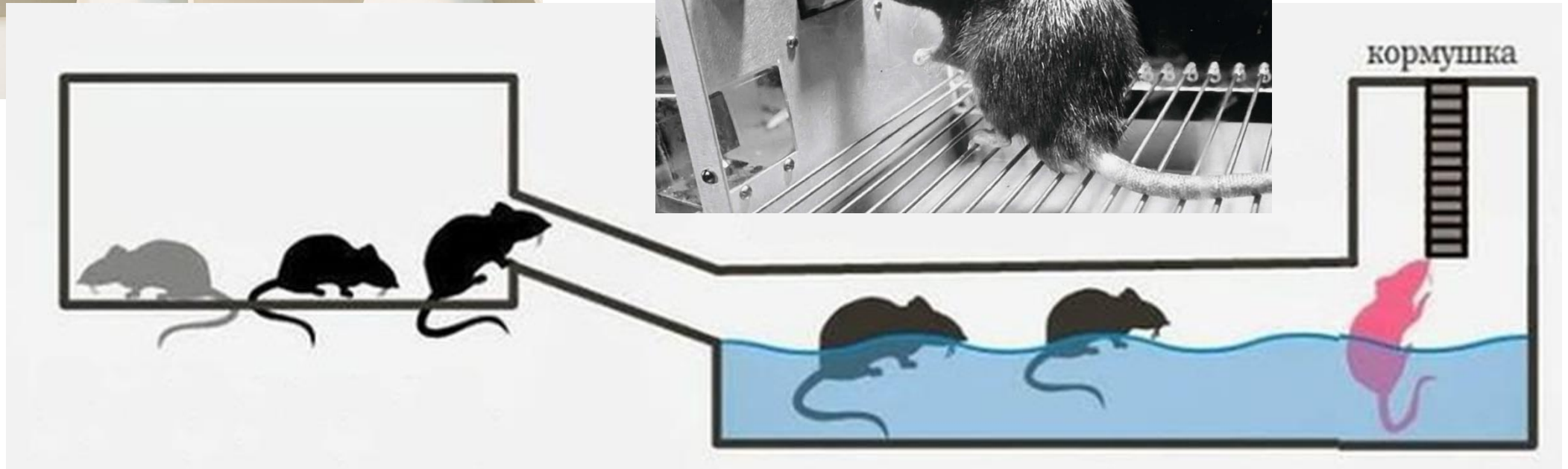
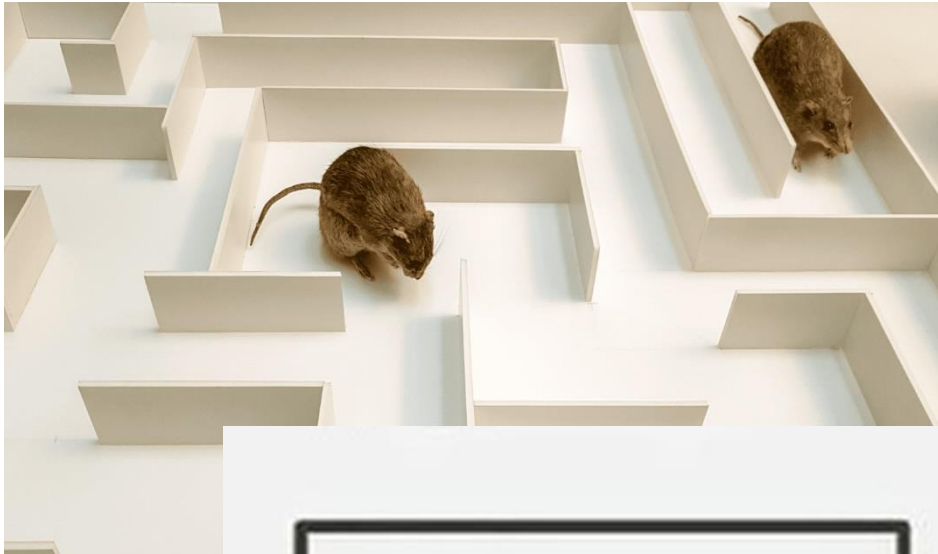
Грегор Мендель
1822–1884

Горох
Pisum sativum



Поведенческие реакции

Модели Лабораторные крысы и мыши



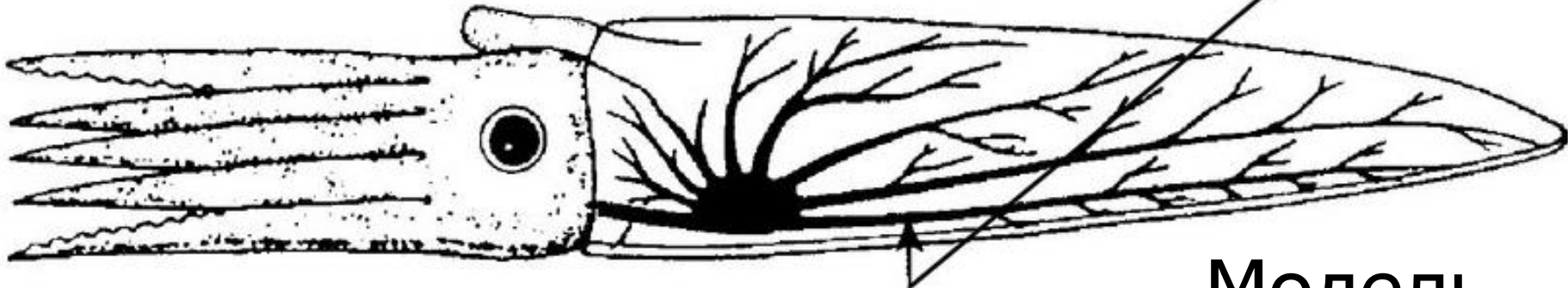
Проведение нервного импульса



Долгопёрый прибрежный кальмар
(*Doryteuthis pealeii*)



Эндрю Хаксли и Алан
Ходжкин



Модель
Гигантский аксон кальмара

Процессы фотосинтеза

Растительные
организмы

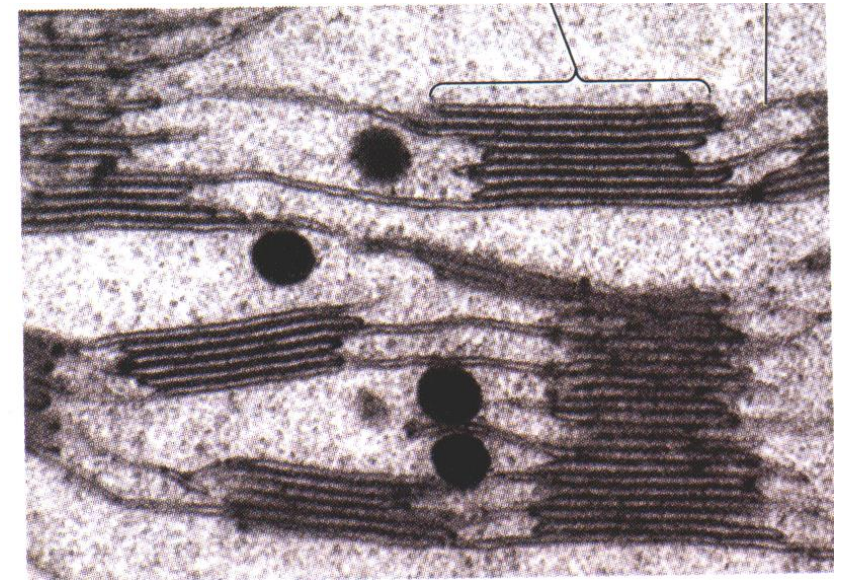


Модели

Лист



Выделенные
хлоропласты



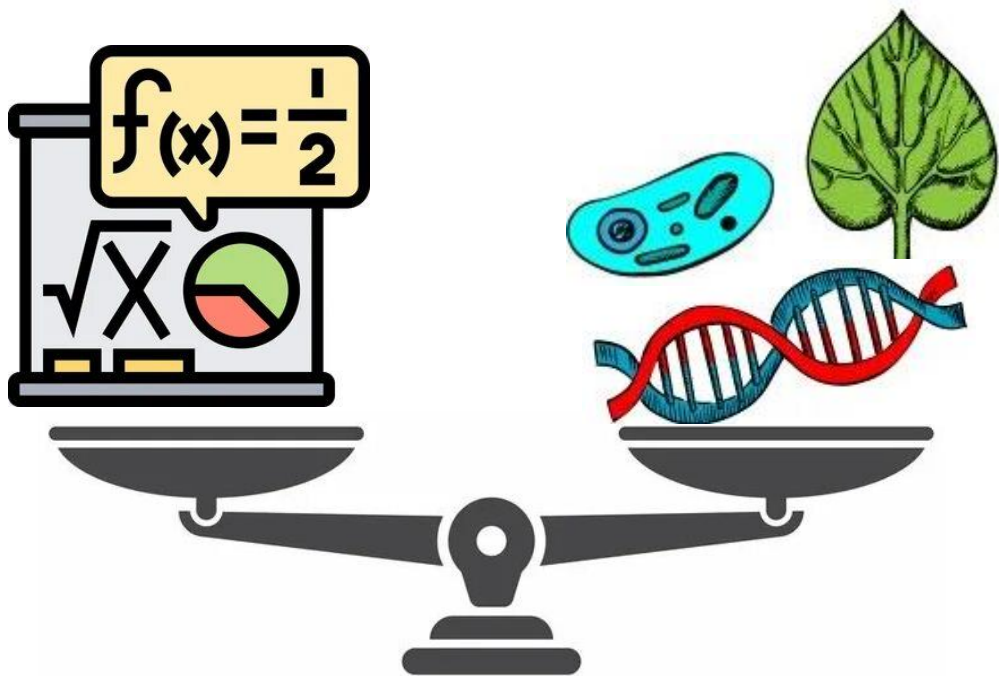
Математическая модель

В каком смысле это «копия» объекта?

Свойства и закономерности
математических соотношений

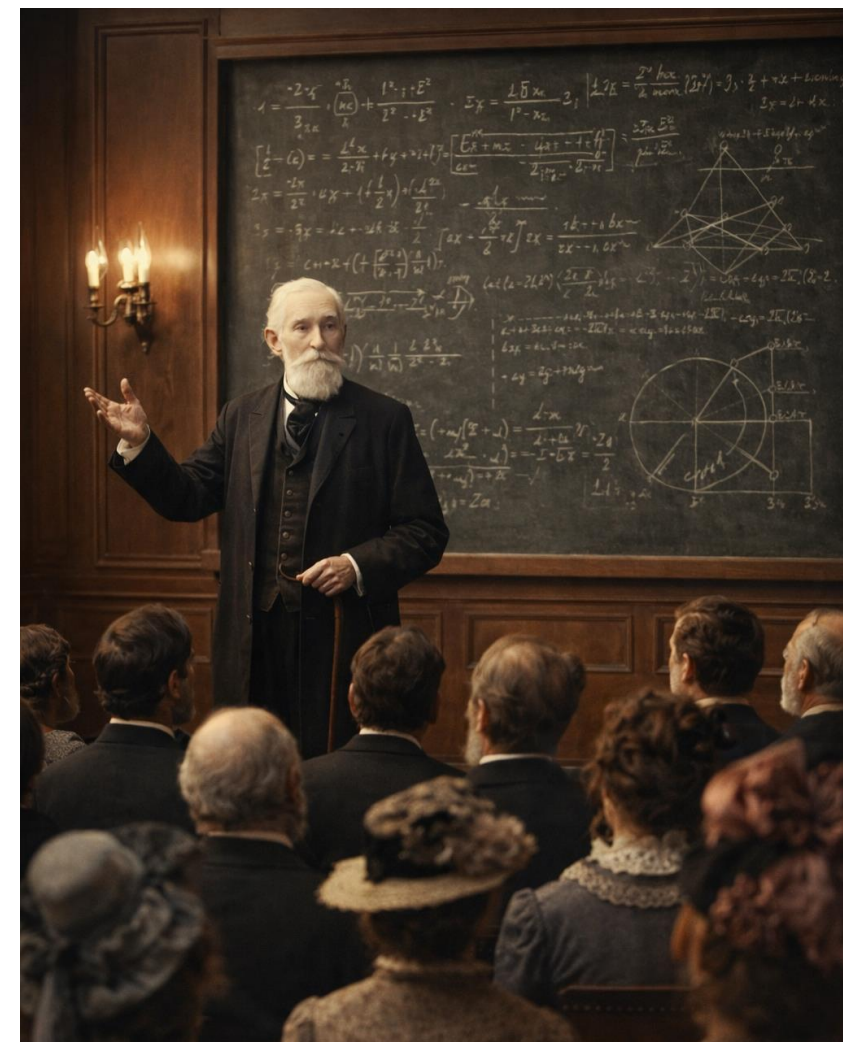
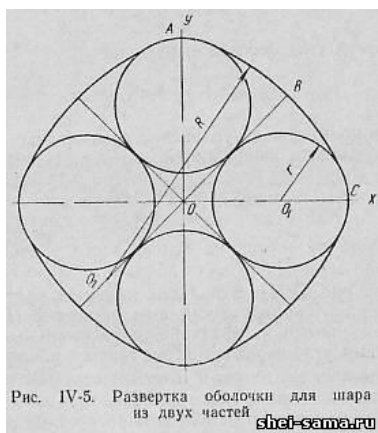
должны отражать и
воспроизводить

свойства и закономерности
биологических объектов



Париж 1878 г.
Пафнутий Львович Чебышёв
Доклад «О кройке одежды»

*«Для простоты, дамы и господа,
предположим, что человеческое
тело – шар!»*

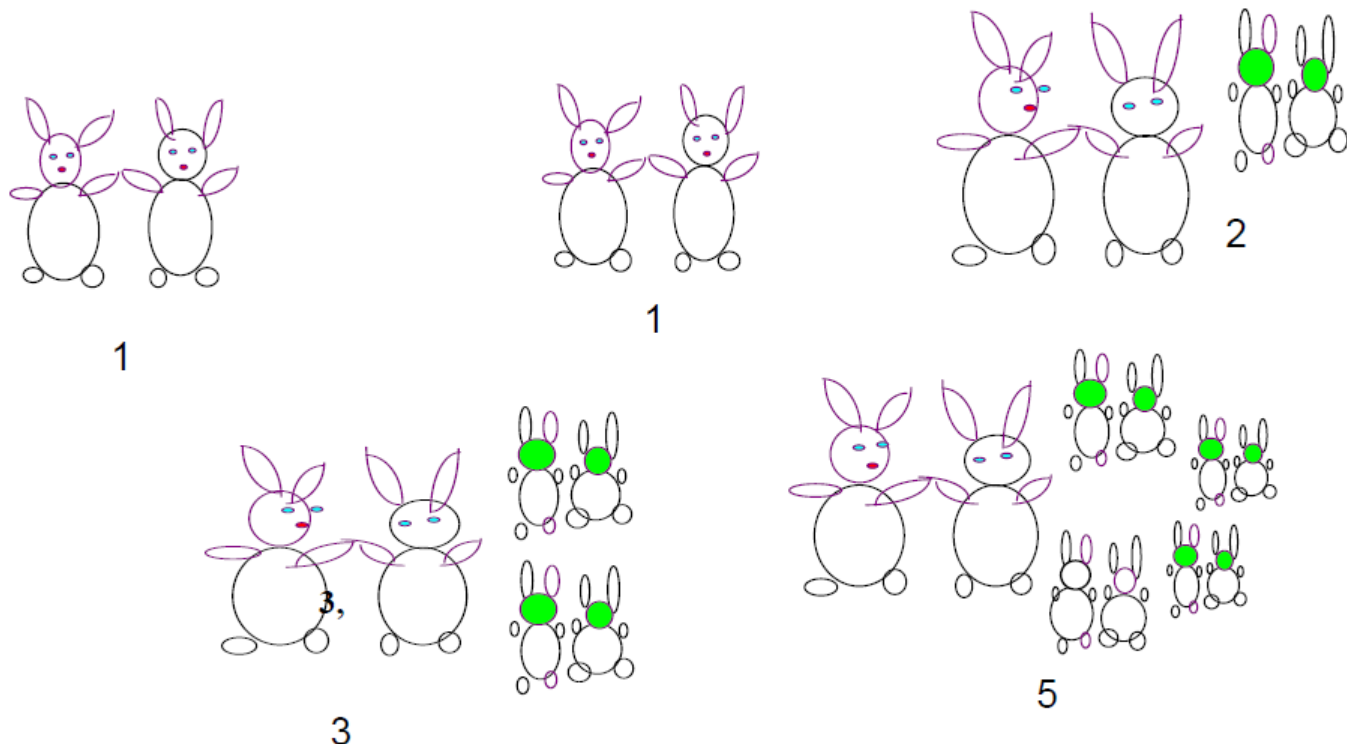


Пафнутий Львович Чебышёв
(1821–1894)

русский математик и механик,
основоположник петербургской
математической школы

Первые модели

«Трактат о счете»



Леона́рдо Пиза́нский
(Фибо́наччи)
Около 1170 – 1250

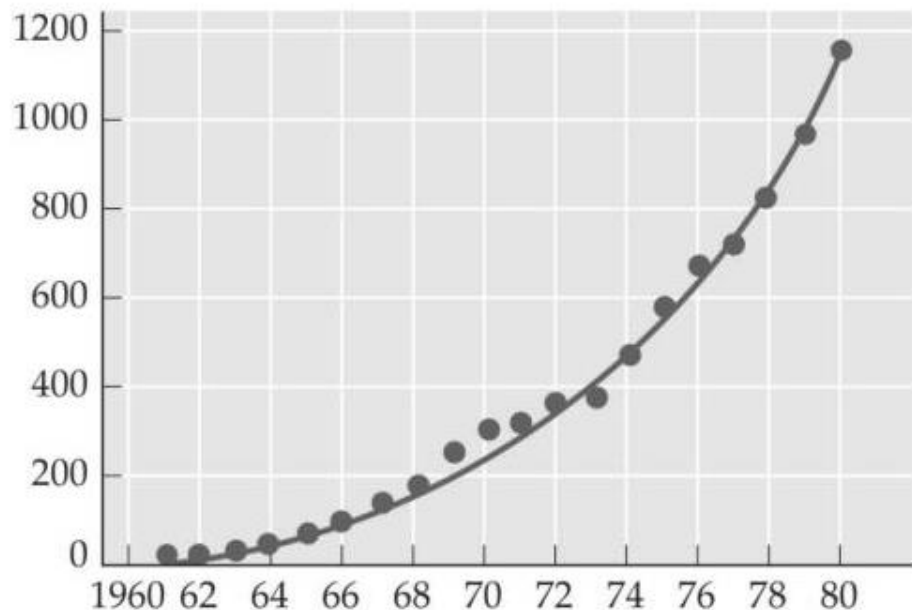
Ряд Фибоначи – ряд чисел, описывающий количество пар кроликов, которые размножаются каждый месяц (начиная со 2-го), и дают потомство в виде пары кроликов.

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

Первые модели

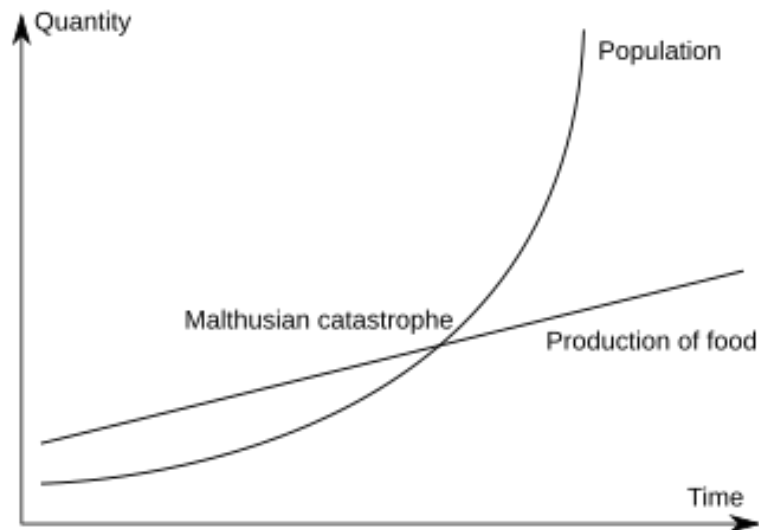
Модель Мальтуса

«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

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

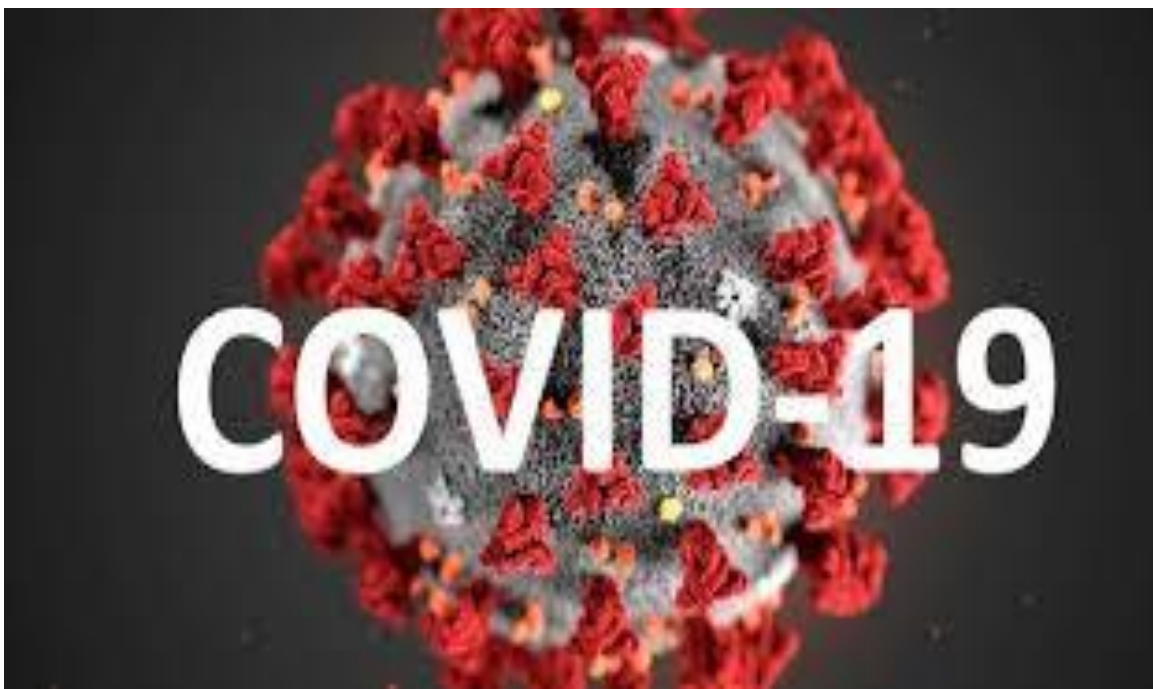
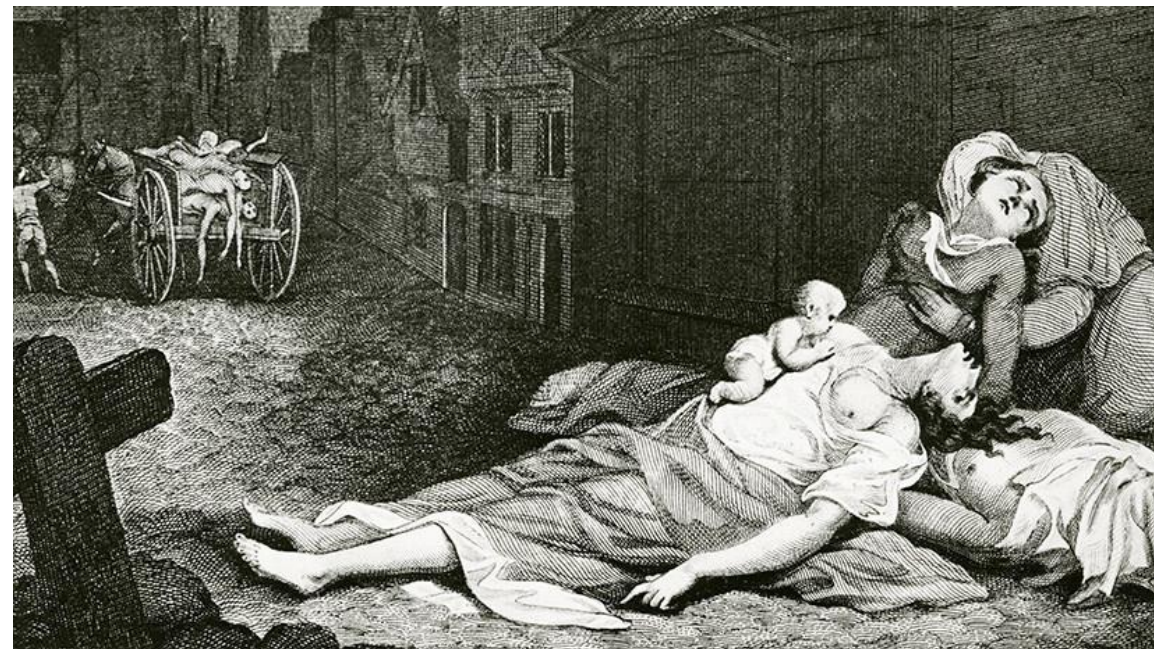


Томас Роберт Мальтус
1766-1834

«мальтузианская
ловушка»

Современные модели

Модели эпидемий



SIR модель

Андерсон Кермак и Уильям МакКендрик
(1927 г.)

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

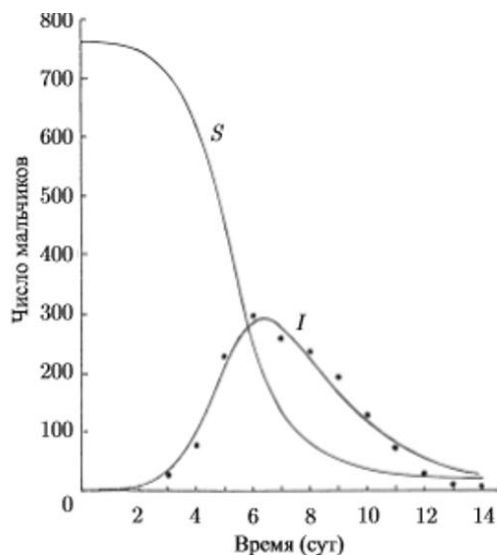
S-susceptible
Восприимчивые

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

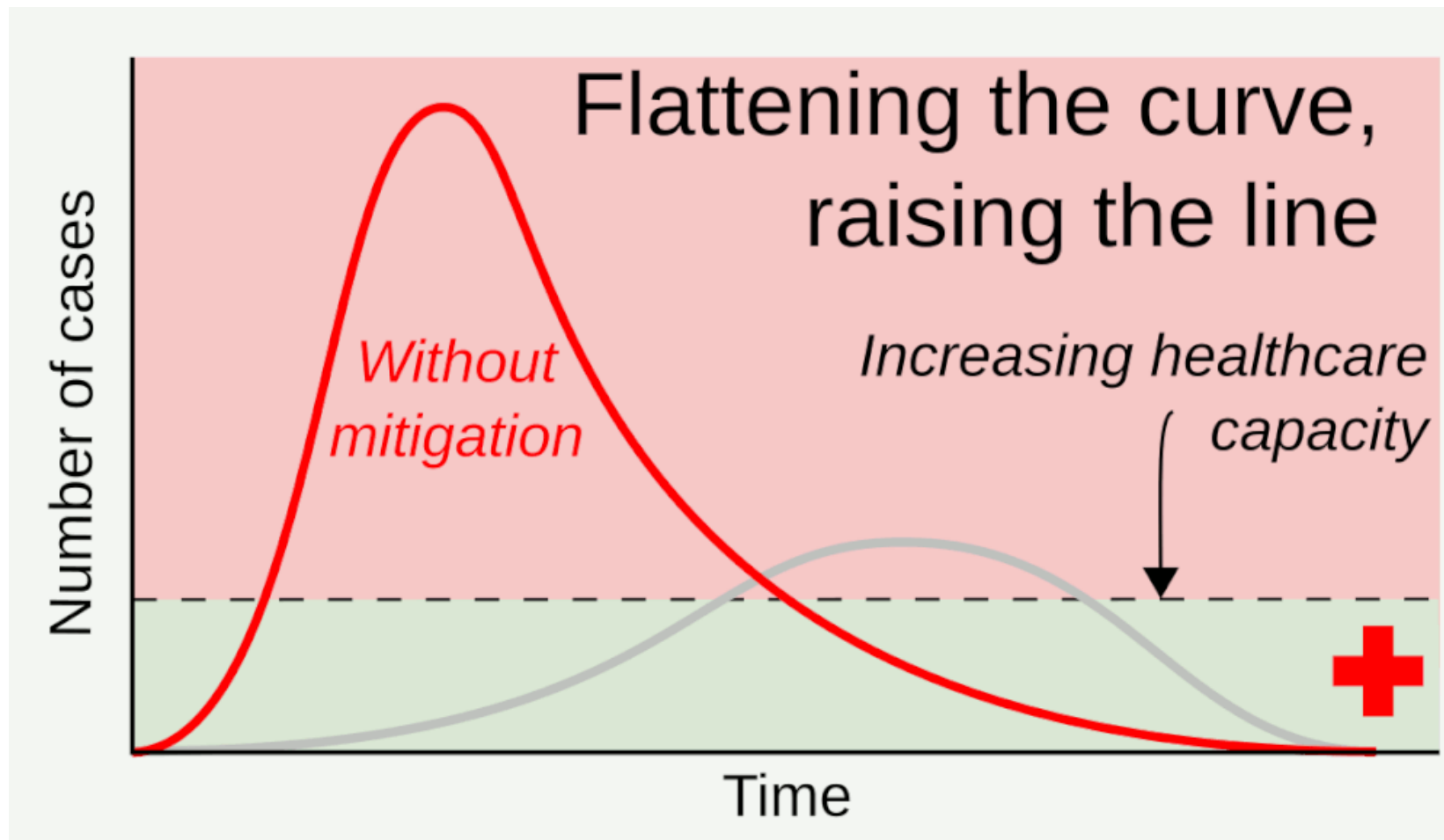
I-infected
Инфицированные

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

R-removed
Удаленные



Зачем нужен карантин



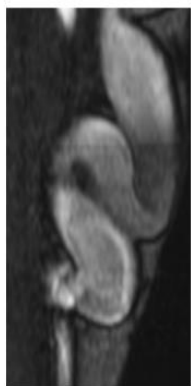
Меры по замедлению распространения эпидемий сдвигают максимум на более длительные сроки, позволяют общественному здравоохранению подготовиться

Персонализированные модели в медицине

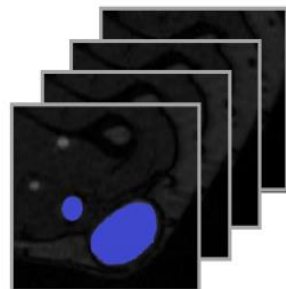
Реконструкция структуры сосуда человека

Визуализация результатов

А. МРА сканирование



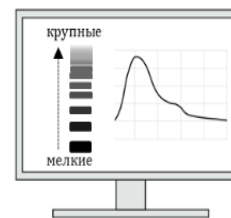
Б. Сегментация



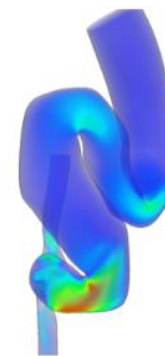
В. Восстановление поверхности и построение сетки



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.

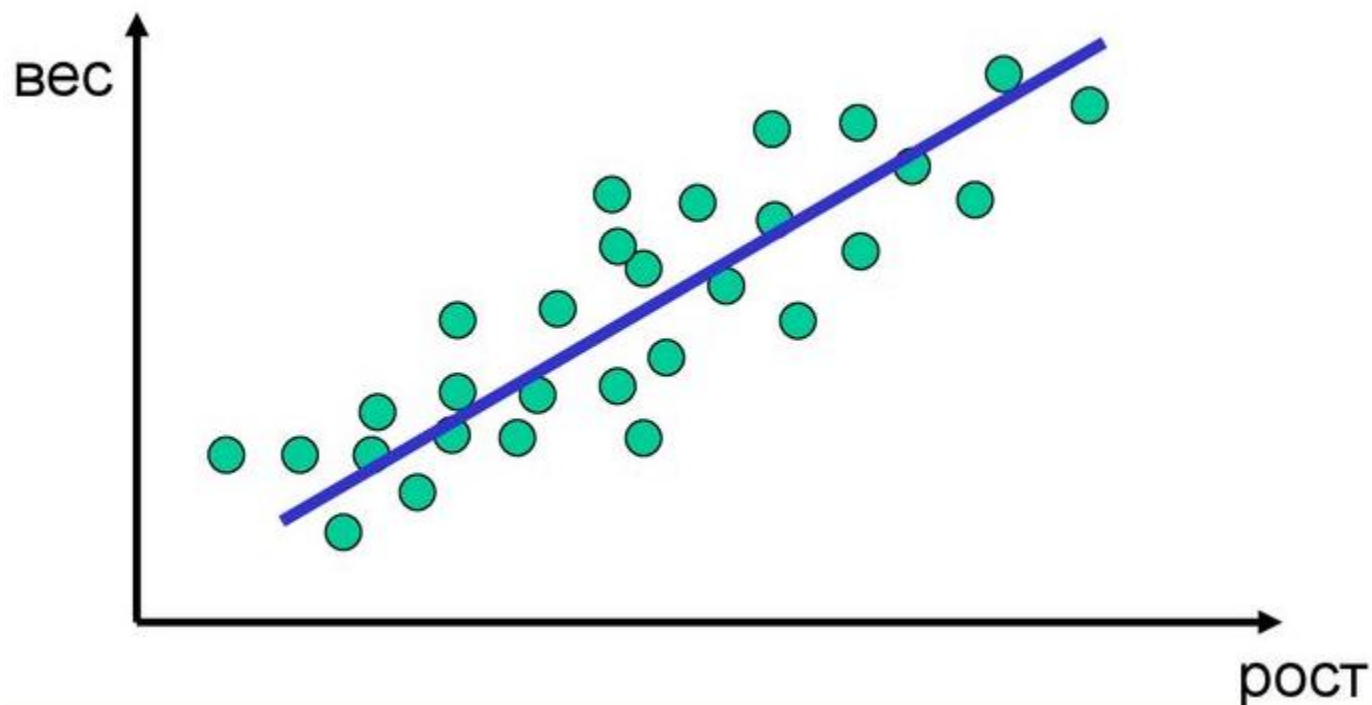
- Регрессионные

Описывается «форма» зависимости.

Функция. Нейросетевые модели. Модели искусственного интеллекта

Примеры Регрессионные модели

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

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

(Формула, предложенная Горстко, 1985)

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

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

σ – среднеквадратичное отклонение, $\sigma = 0.24$



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

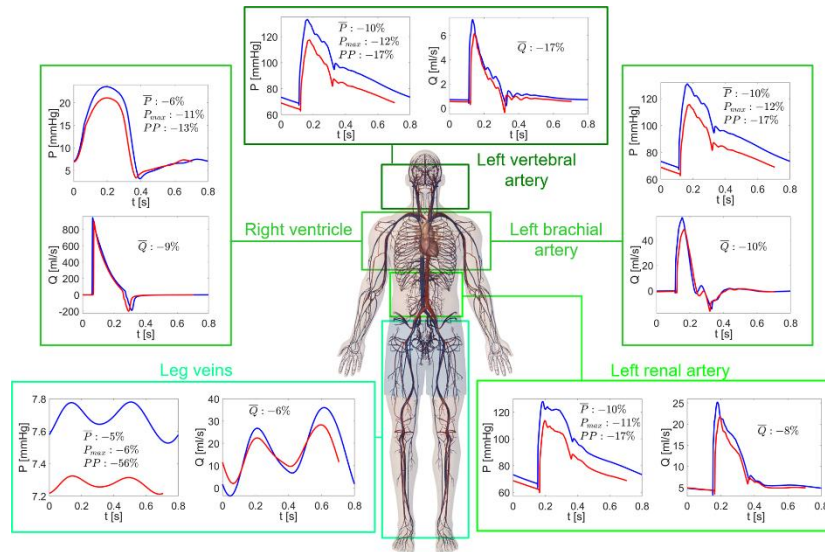
Модели эпидемий

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

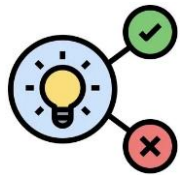
Мальтус, 1798

Фибоначчи, 13 век

Цели моделирования



Понимание механизмов.



Проверка гипотез.



Прогнозирование поведения системы.

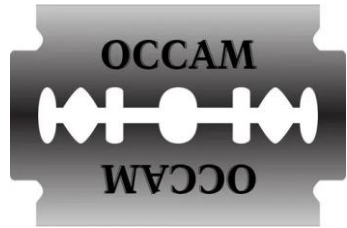


Управление системой



Оптимизация экспериментов.

Что такое "хорошая" модель?

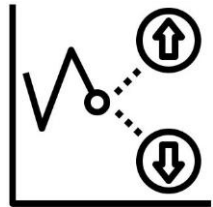


Простота (принцип Оккама).

«Не следует множить сущности без необходимости»



Интерпретируемость.



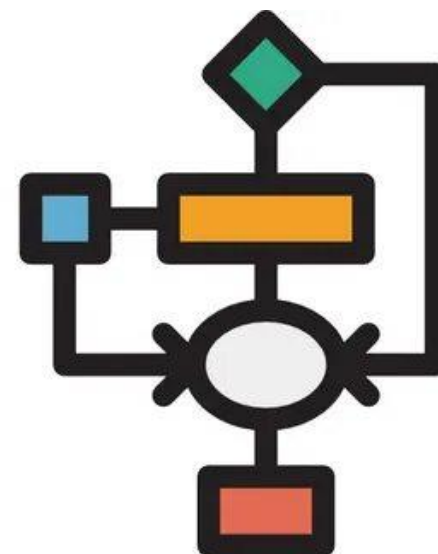
Прогностическая сила.



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

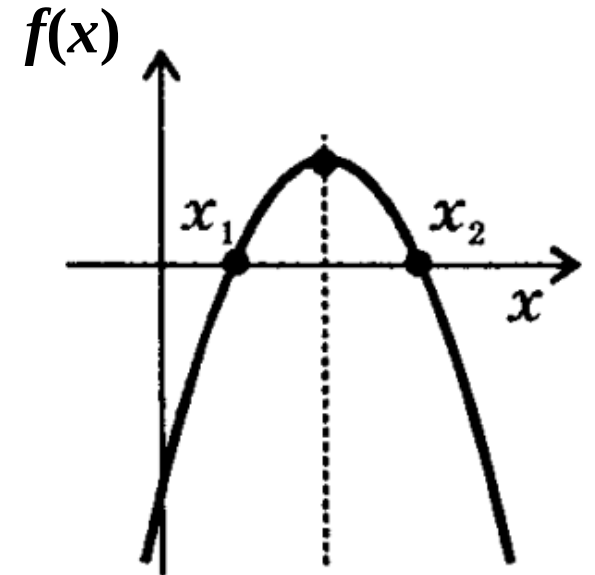
Фазовое пространство – это пространство зависимых переменных (фазовых переменных)

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

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

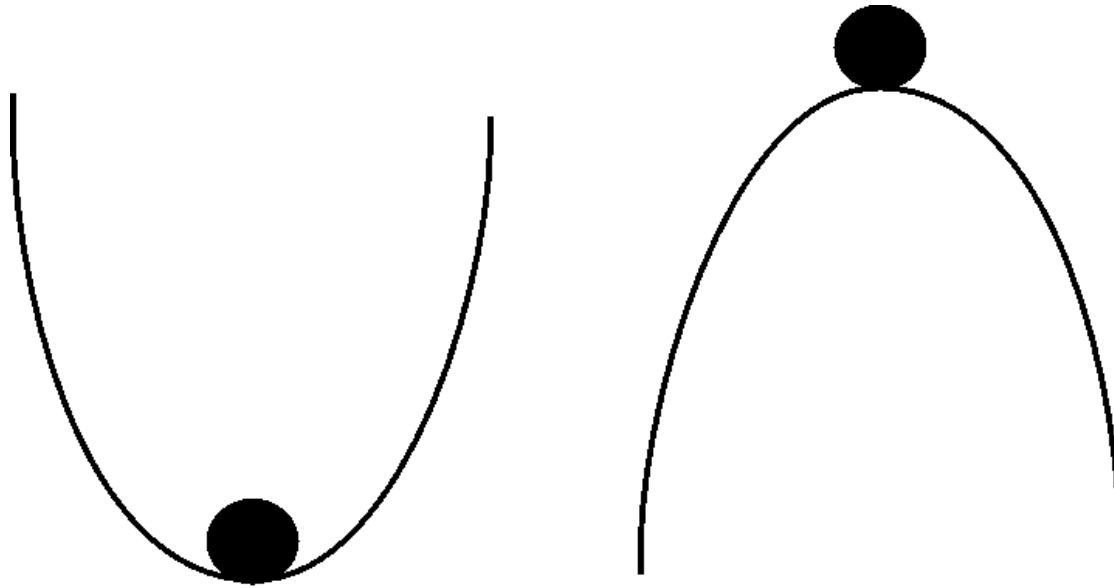
Скорость изменения
переменной x равна нулю



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

Правая часть
уравнения равна нулю

Устойчивость стационарного состояния



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

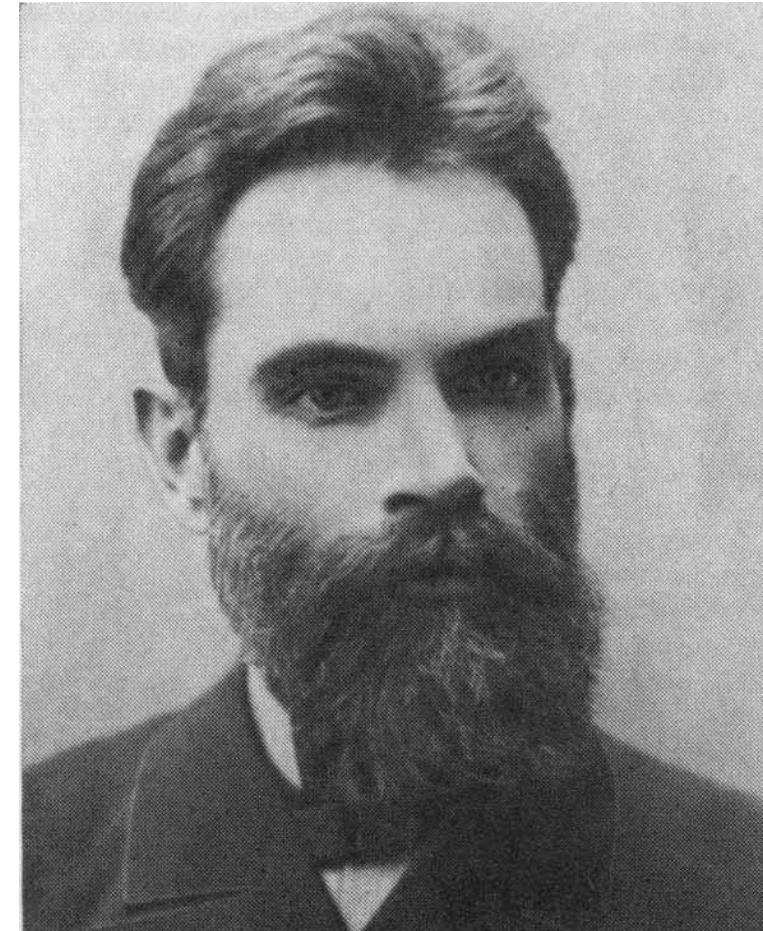
Определение устойчивости по Ляпунову

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

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

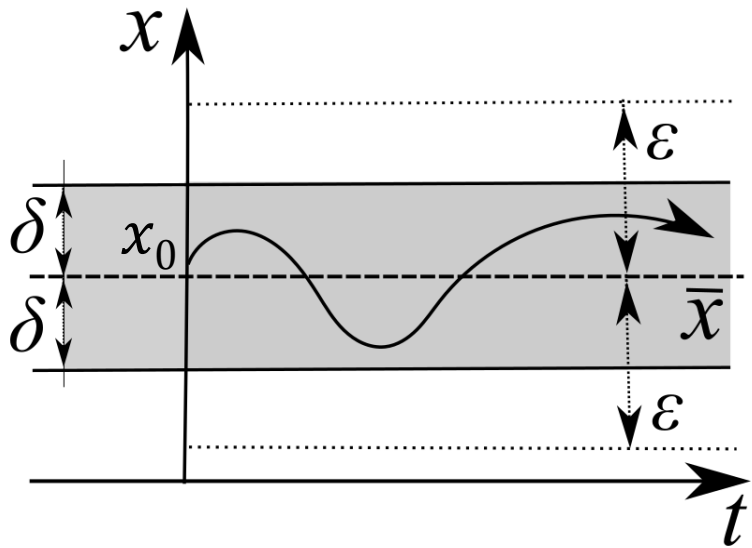
и **асимптотически устойчиво**, если

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

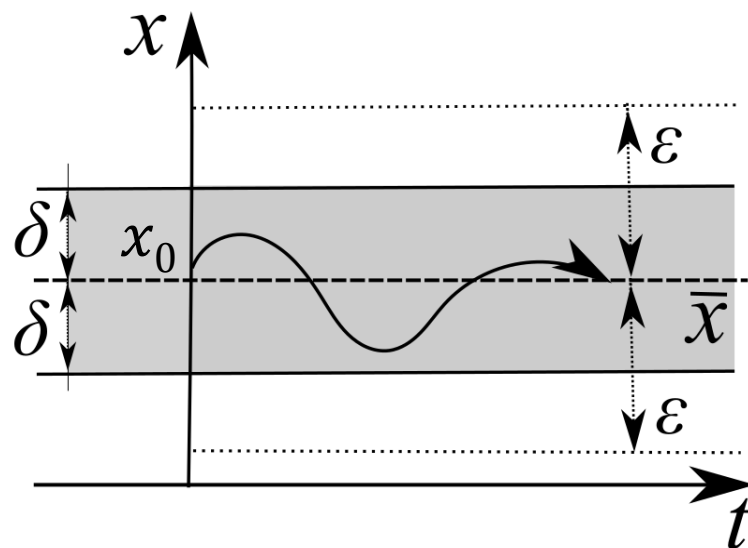


Александр Михайлович Ляпунов
(1857 —1918)

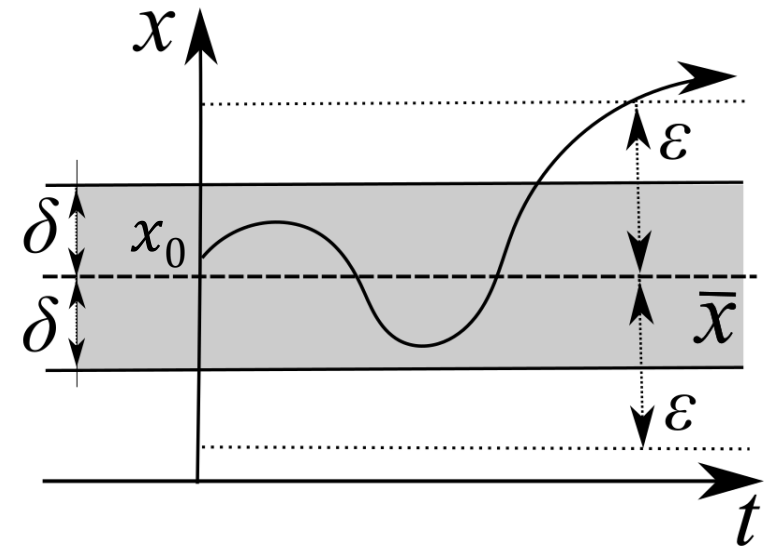
Определение устойчивости по Ляпунову



устойчиво



**асимптотически
устойчиво**



не устойчиво

Исследование устойчивости стационарного состояния

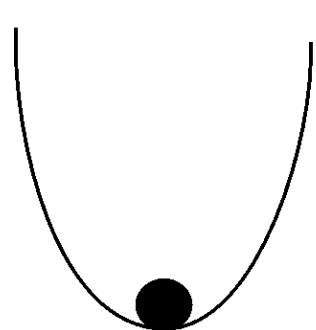
$$\frac{dx}{dt} = f(x)$$

$\bar{x}$ - стационарное состояние

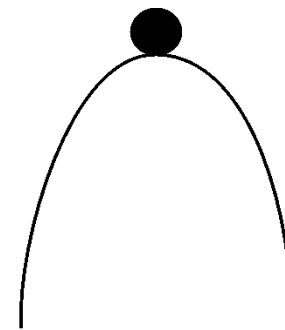
Как узнать, устойчиво ли стационарное состояние?



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:

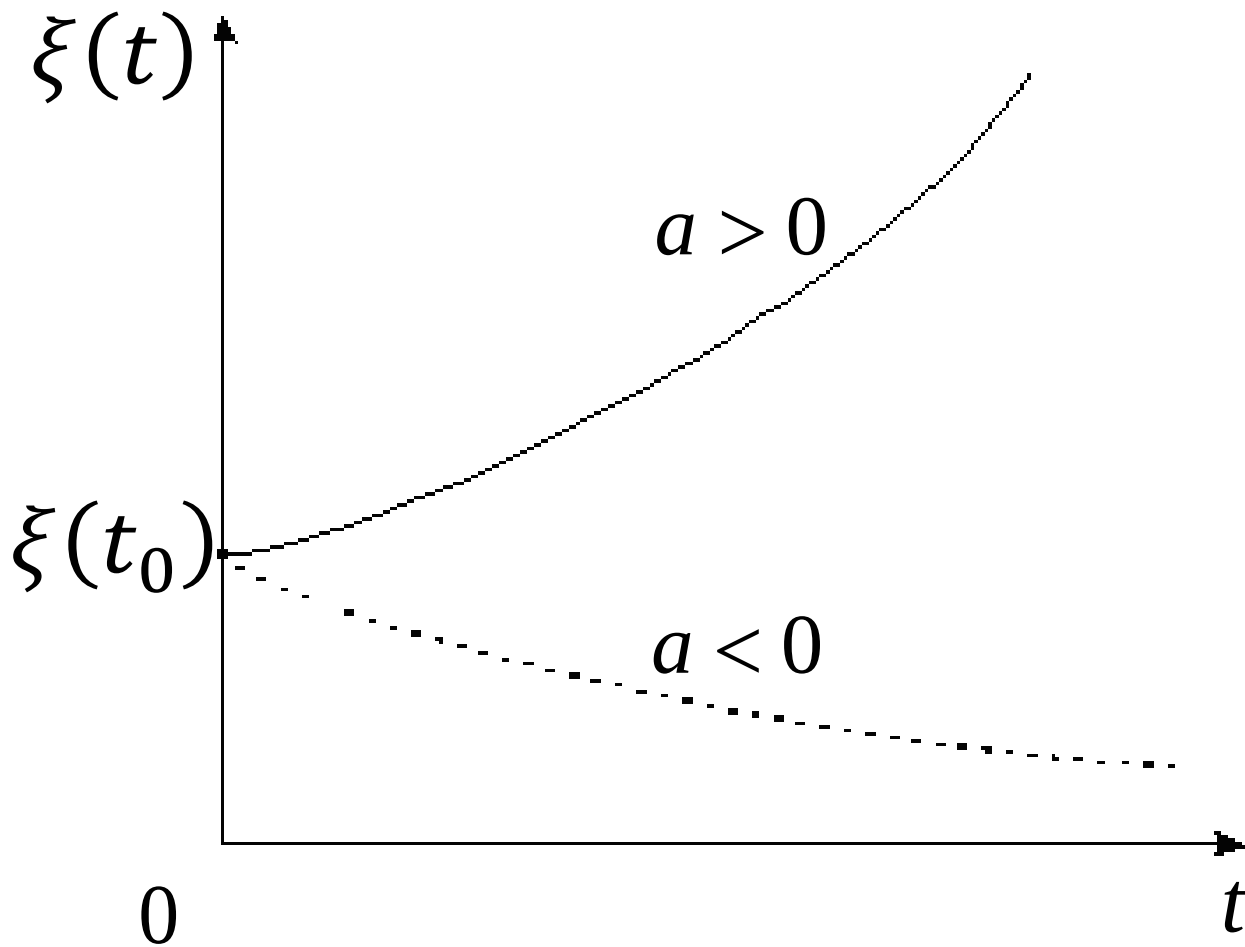
$$\frac{d\xi}{dt} = f'(\bar{x}) \cdot \xi$$

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

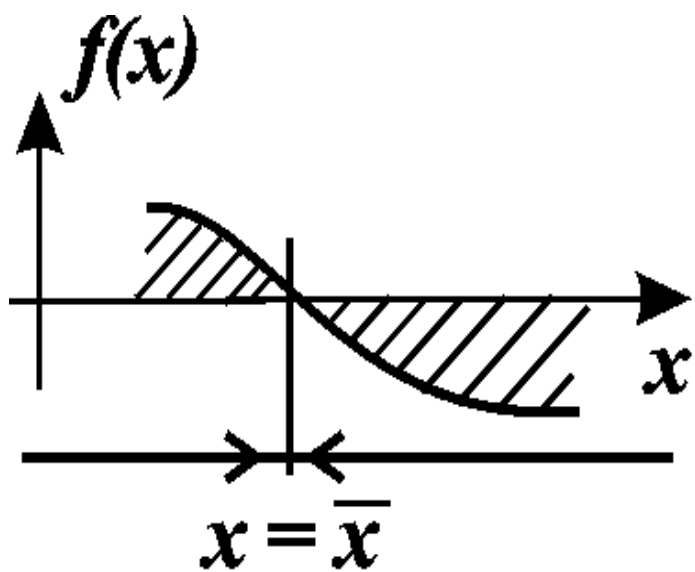
Устойчивость стационарного состояния уравнения

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

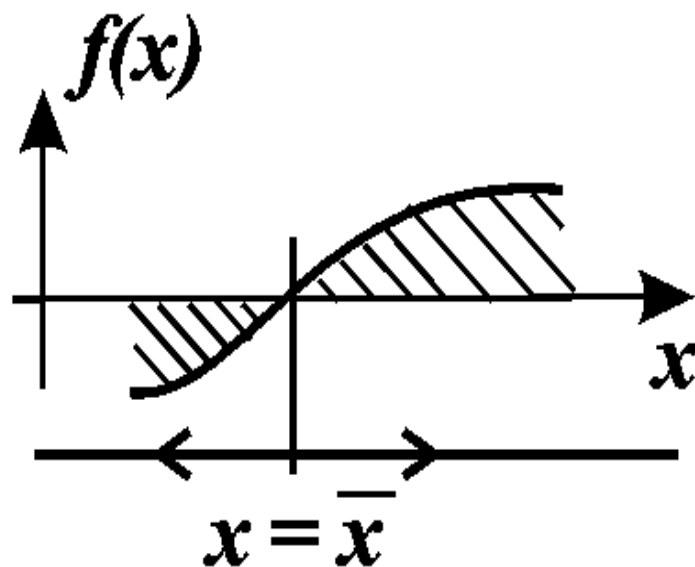
определяется знаком производной правой части $f'(x)$ в стационарной точке $\bar{x}$.

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

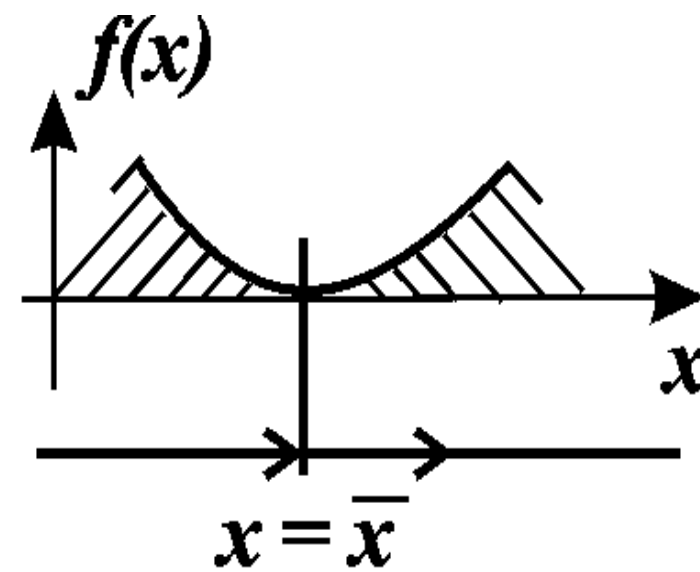
Графический метод анализа устойчивости стационарного состояния



устойчиво



неустойчиво



неустойчиво