

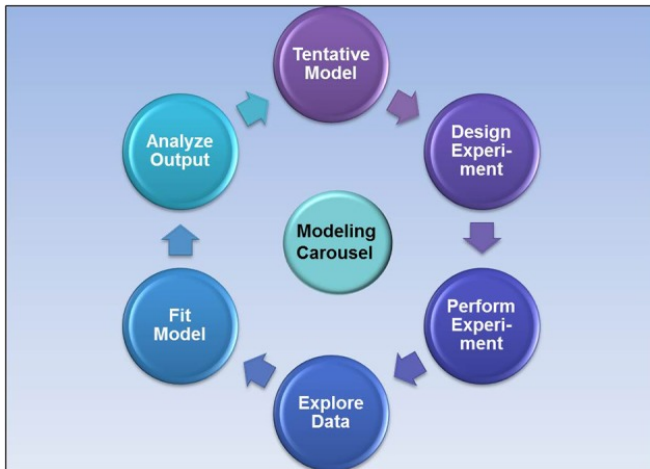
Въведение в изчислителната биология

П. Рашков

2.10.2019

E-mail: p.rashkov@math.bas.bg

Математическото моделиране в биологичните науки



Курсът ще представи основни техники за формално извеждане на модели на различни проблеми от биологичните и медицински науки, математически методи за техния анализ и валидиране, примери за числено решаване и компютърни симулации.

Не се изискват предварителни знания по биология от университетския курс.

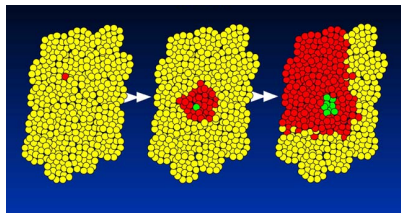
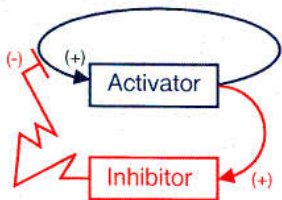
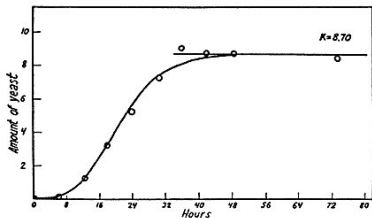
Ще бъдат разгледани различни теми от популационната биология с приложения в ботаниката, екологията, генетиката и медицината с приложения в епидемиологията и онкологията.

- ▶ Дискретни модели, описани с рекурентни зависимости (диференчни уравнения)
- ▶ Линейни модели – теория и примери: числа на Фибоначи, модели на клетъчно делене, жизнен цикъл на многогодишни растения
- ▶ Нелинейни модели – теория: равновесни точки, цикли с различен период, критерии за устойчивост
- ▶ Приложения на нелинейни модели:
 1. растеж на популация
 2. модел на гостоприемник и паразит (Никълсън-Бейли)
 3. пространствен модел (сезонно мигрираща популация)
 4. популационна генетика и естествен отбор (закон на Харди-Вайнберг)

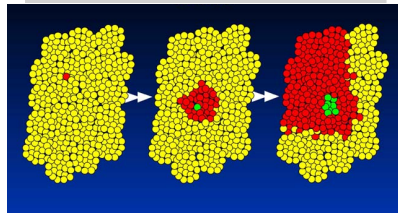
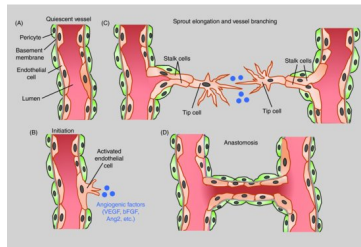
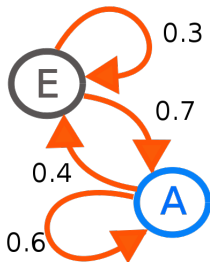
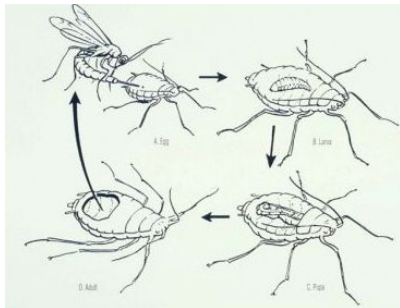
- ▶ Непрекъснати модели, описани със системи от линейни и нелинейни ОДУ: равновесни точки, критерии за устойчивост, растеж на популация
- ▶ Приложение на непрекъснати модели: екология, медицина
 1. модел на хищник-жертва
 2. развиване на устойчивост към лекарства в тумори
 3. разпространение на заразни болести
- ▶ Стохастични модели: марковски вериги, алгоритъм на Гилеспи за стохастични симулации

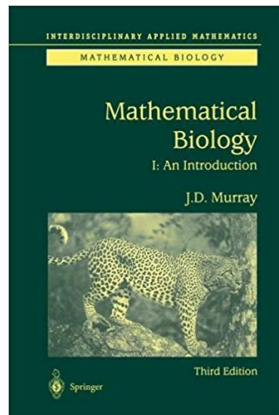
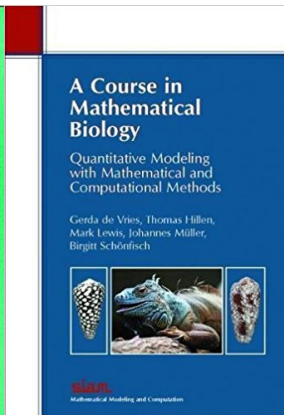
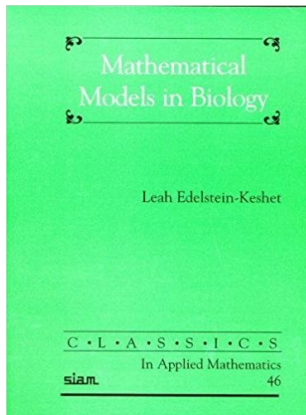
- ▶ Клетъчни автомати: класификация на Волфрам, автомати на Грийнберг-Хейстингс
- ▶ Приложения на клетъчни автомати в пространствени модели
 1. разпространение на заразни болести
 2. ангиогенеза
 3. растеж на тумори

съдържание на курса

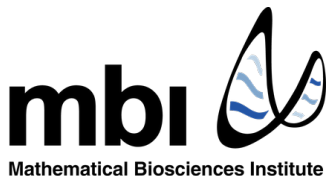


съдържание на курса





- ▶ статии от научни списания (на английски език)
- ▶ онлайн-колоквиум (16.10., 13.11. от 19:00 ч.)



Формиране на оценката по дисциплината

Вариант 1

Учебен проект

(разработка + презентация)

Вариант 2

Изпит (устен+писмен)

Бонус точки:

Участие в час

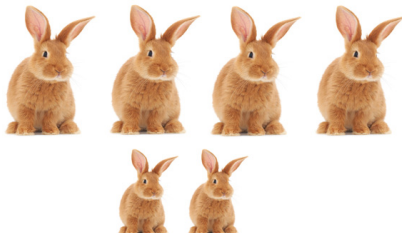
Очаквани резултати

Очаква се студентите да придобият и доразвият умения за:

- ▶ работа в интердисциплинарен контекст и прилагане на знания от една научна област (математика и информатика) в друга област (науки за живота и медицината)
- ▶ формално извеждане и анализ на математически и компютърни модели въз основа на биологични закономерности и наблюдения от експерименти
- ▶ алгоритмизиране и компютърна симулация на модели, описани с диференчни или обикновени диференциални уравнения и на симулации на стохастични модели и модели описани с клетъчни автомати
- ▶ усъвършенстване на презентационни умения в интердисциплинарен контекст

- ▶ www.math.bas.bg/nummeth/rashkov/teaching
- ▶ система МУДЪЛ

числа на Фибоначи (1202) - идеализирана популация от зайци



$$r_{n+1}^0 = r_n^0 + r_{n-1}^0$$

А иначе математическата картина на неконтролирания растеж е застрашителна. Например една-единствена клетка на бактерия *E.coli* при „идеални условия“ се дели всеки двадесет минути. Като че ли в това няма нищо особено, но ако се замислите. . . Бактерията се размножава в геометрична прогресия, от една се образуват две, после четири, осем и така нататък. И излиза, че за един ден една клетка от *E.coli* може да се превърне в свръхколонию голяма и тежка, колкото цялата планета.

— М. Крайтън (1969) „Щамът Андромеда“.

Математически модели за популационна динамика

- ▶ описват промените в дадена популация във времето
- ▶ неизвестната променлива е гъстотата на популацията в даден момент или в дадено поколение
- ▶ възрастните организми дават поколение, умират и биват заменени от техните наследници (дискретни модели, *неприпокриващи се поколения*)
- ▶ организмите преминават през фази на жизнен цикъл (насекоми, едногодишни растения)
- ▶ други организми имат кратък живот и са многобройни (бактерии, клетки)
- ▶ непрекъснати модели (*припокриващи се поколения*)

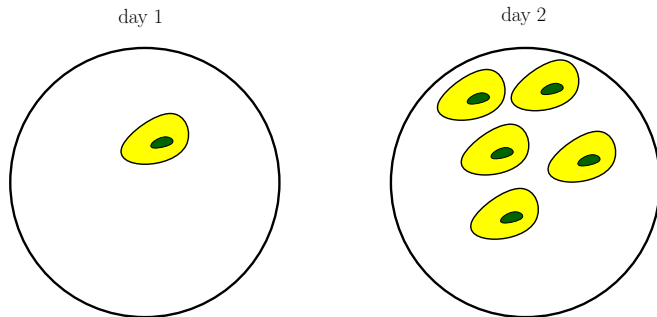
Математически модели за популационна динамика

- ▶ Как ще се променя популацията във времето: ще расте ли, ще намалява ли, или ще се стабилизира около някаква стойност?
- ▶ Какви фактори (хранителни ресурси, взаимодействия между конкурентни популации, терапия) ще ѝ повлияят и как?
- ▶ Търсим равновесни точки на модела, който описва постановката.
- ▶ Използване на критерии за устойчивост на равновесни точки от математическата *теория на динамичните системи*.
- ▶ Сезонност/периодичност на популацията: търсене на цикли с различен период

възрастов клас

1. зайци и числа на Фибоначи
2. клетъчно делене
3. паразитни оси
4. жизнен цикъл на многогодишни растения
 - ▶ линейни
 - ▶ нелинейни
 - ▶ анализ на устойчивост

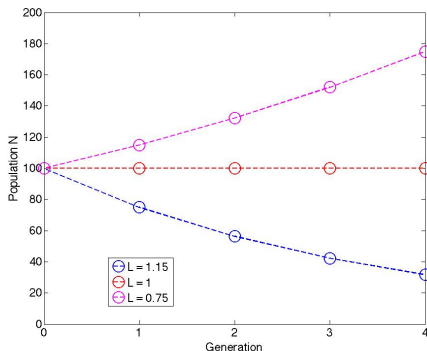
бактериална колония



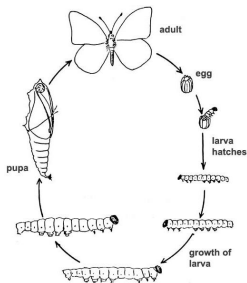
- ▶ всяко следващо поколение е L пъти по голямо, $N_{n+1} = LN_n$
- ▶ L – нетен темп на растеж на популация
- ▶ N_0 – първоначален брой клетки
- ▶ брой клетки след n поколения
$$N_{n+1} = L(LN_{n-1}) = \dots = L^n N_0$$

параметрична зависимост

- ▶ $L > 1$: популацията се увеличава с всяко следващо поколение
- ▶ $L < 1$: популацията намалява с всяко следващо поколение
- ▶ $L = 1$: популацията остава непроменена

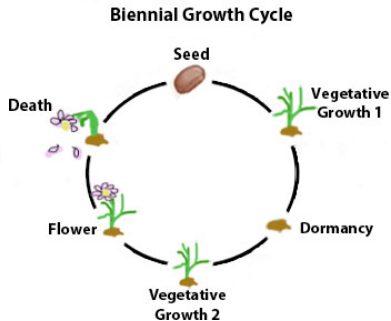
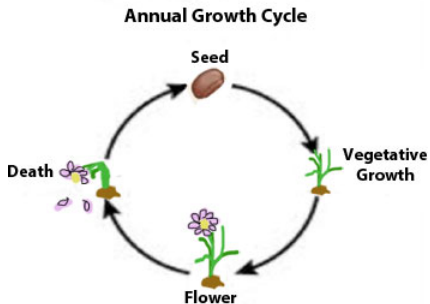


паразитни оси и шикалки



линейни диференчни уравнения от първи ред

жизнен цикъл на многогодишни растения

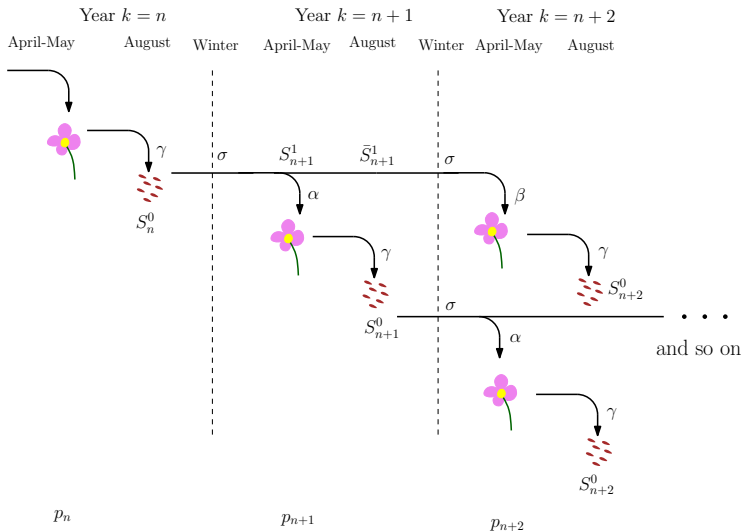


Източник: <http://agsci.psu.edu>



- ▶ γ – семена, произведени от растение в края на растежния сезон
- ▶ σ – дял от семената, които оцеляват през студения сезон
- ▶ част от тези семена покълват в началото на следващия растежен сезон
 - ▶ α – дял от едногодишните семена, които покълват
 - ▶ β – дял от *двугодишните* семена, които покълват
- ▶ семена, по-стари от две години не са жизнеспособни

схема на модела по възрастов клас



p_n брой растения в n -то поколение

S_n^1 брой едногодишни семена в n -то поколение (преди покарване)

S_n^2 брой двугодишни семена в n -то поколение (преди покарване)

$\bar{S}_n^1$ брой едногодишни семена, след като някои са покарвали

$\bar{S}_n^2$ брой двугодишни семена, след като някои са покарвали

S_n^0 брой нови семена произведени в края на n -то поколение

▶ p_n = растения от
семена

растения от
+ двугодишни
семена

▶ останали семена = непокарали
семена

брой семена
× в началото на
сезона

$$\begin{aligned} p_n &= \alpha S_n^1 + \beta S_n^2 \\ \bar{S}_n^1 &= (1 - \alpha) S_n^1 \\ \bar{S}_n^2 &= (1 - \beta) S_n^2 \end{aligned} \tag{1}$$

- ▶ в края на сезона всяко растение дава γ нови семена
- ▶ през зимата запасите от семена се променят
 - ▶ една част загива
 - ▶ новите семена от поколение n са едногодишни семена в следващото поколение $n + 1$

$$\begin{aligned}S_n^0 &= \gamma p_n \\S_{n+1}^1 &= \sigma S_n^0 \\S_{n+1}^2 &= \sigma \bar{S}_n^1\end{aligned}\tag{2}$$

намаляване на броя променливи:

$$\begin{aligned}S_{n+1}^1 &= \sigma S_n^0 = \sigma \gamma p_n, \\S_{n+1}^2 &= \sigma \bar{S}_n^1 = \sigma(1 - \alpha)S_n^1,\end{aligned}$$

уравнение за растения в $n + 1$ -во поколение

$$p_{n+1} = \alpha S_{n+1}^1 + \beta S_{n+1}^2$$

система от уравнения

$$\begin{cases} p_{n+1} &= \alpha \sigma \gamma p_n + \beta \sigma (1 - \alpha) S_n^1 \\ S_{n+1}^1 &= \sigma \gamma p_n \end{cases} \quad (3)$$

- ▶ може ли да елиминираме променливата „семена“?

$$p_{n+1} = \alpha\sigma\gamma p_n + \beta\sigma(1 - \alpha) \underbrace{S_n^1}_{=\sigma\gamma p_{n-1}}$$

- ▶ рекурентна зависимост между броят растения в поколения $n - 1, n, n + 1$

$$p_{n+1} = \alpha\sigma\gamma p_n + \beta\sigma^2(1 - \alpha)\gamma p_{n-1}$$

- ▶ линейно диференчно уравнение от втори ред

- ▶ може ли да елиминираме променливата „семена“?

$$p_{n+1} = \alpha\sigma\gamma p_n + \beta\sigma(1 - \alpha) \underbrace{S_n^1}_{=\sigma\gamma p_{n-1}}$$

- ▶ рекурентна зависимост между броят растения в поколения $n - 1, n, n + 1$

$$p_{n+1} = \alpha\sigma\gamma p_n + \beta\sigma^2(1 - \alpha)\gamma p_{n-1}$$

- ▶ линейно диференчно уравнение от втори ред

системи от линейни диференчни уравнения

моделът на многогодишните растения може да се запише по два еквивалентни начина

- ▶ система за p, S^1
- ▶ уравнение от втори ред: $x_{n+2} = a_1 x_{n+1} + a_2 x_n$

как се решават такива уравнения от втори ред?

системи от линейни диференчни уравнения

моделът на многогодишните растения може да се запише по два еквивалентни начина

- ▶ система за p, S^1
- ▶ уравнение от втори ред: $x_{n+2} = a_1 x_{n+1} + a_2 x_n$

как се решават такива уравнения от втори ред? със заместване на $x_n = c\lambda^n$ получаваме характеристичното уравнение $\lambda^2 - a_1\lambda + a_2 = 0$, с корени λ_1, λ_2 . заради линейните зависимости, общото решение е от вида $x_n = c_1\lambda_1^n + c_2\lambda_2^n$

да разгледаме

$$\begin{cases} x_{n+1} = a_{11}x_n + a_{12}y_n \\ y_{n+1} = a_{21}x_n + a_{22}y_n \end{cases} \quad (4)$$

системи от линейни диференчни уравнения

от примера с бактериалната колония и паразитните оси: да се търси решение във вида

$$\begin{pmatrix} x_n \\ y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A\lambda^n \\ B\lambda^n \end{pmatrix}$$

заместваме в уравнението

$$\begin{pmatrix} x_{n+1} \\ y_{n+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_n \\ y_n \end{pmatrix}$$

задача за собствените стойности и вектори на матрицата

$$\lambda \begin{pmatrix} A \\ B \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A \\ B \end{pmatrix}.$$

общото решение е линейна комбинация на вектори.
намирането им зависи от това дали собствените вектори на матрицата образуват базис или не.

задача за собствените стойности и вектори на матрицата

ако собствените стойности $\lambda_1 \neq \lambda_2$, имаме базис от собствени вектори и общото решение е линейна комбинация от

собствените вектори $\begin{pmatrix} A_i \\ B_i \end{pmatrix}, i = 1, 2$

$$\begin{pmatrix} x_n \\ y_n \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} A_1 \\ B_1 \end{pmatrix} \lambda_1^n + c_2 \begin{pmatrix} A_2 \\ B_2 \end{pmatrix} \lambda_2^n, \quad (5)$$

като за частното решение стойностите c_1, c_2 се определят от началното условие.

задача за собствените стойности и вектори на матрицата

ако алгебричната и геометричната кратност на собствените стойности не са равни (което е възможно при $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda$), не можем да използваме горния метод и трябва да намерим присъединения вектор на λ .

в този случай е добре чрез заместване да сведем системата до уравнение от втори ред за x :

$$x_{n+2} = (a_{11} + a_{22})x_{n+1} + (a_{12}a_{21} - a_{22}a_{11})x_n,$$

и полагайки $x_n = n\lambda^n$, намираме общото решение за x във вида

$$x_n = c_1\lambda^n + c_2n\lambda^n \quad (6)$$

като сме използвали наличието на двоен корен $\lambda = \frac{a_{11}+a_{22}}{2}$.
частното решение се определя като намерим константите от началните условия и заместим $y_n = \frac{1}{a_{12}}(x_{n+1} - a_{11}x_n)$

ще оцелеят ли растенията?

да изследваме поведението на решенията на модела

$$x_n = c_1 \lambda_1^n + c_2 \lambda_2^n, \quad (7)$$

за $n \rightarrow +\infty$

ще оцелеят ли растенията?

да изследваме поведението на решенията на модела

$$x_n = c_1 \lambda_1^n + c_2 \lambda_2^n, \quad (7)$$

за $n \rightarrow +\infty$

ако $|\lambda_1| > |\lambda_2|$ (λ_1 = главна собствена стойност),

$$x_n \approx c_1 \lambda_1^n$$

ще оцелеят ли растенията?

да изследваме поведението на решенията на модела

$$x_n = c_1 \lambda_1^n + c_2 \lambda_2^n, \quad (7)$$

за $n \rightarrow +\infty$

ако $|\lambda_1| > |\lambda_2|$ (λ_1 = главна собствена стойност),

$$x_n \approx c_1 \lambda_1^n$$

решението ще расте за голямо n , ако главна собствена стойност $|\lambda| > 1$

числен пример (многогодишни растения)

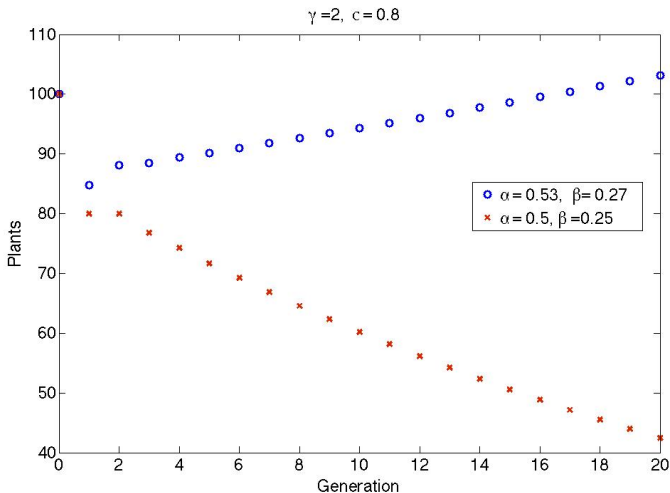


Figure: Числени симулации