Классические модели математической биологии

Дмитрий Сергеевич Чернавский (1926-2016)

Вольтерра Вито 1860-1940

Модели, представленные системами двух автономных обыкновенных дифференциальных уравнений

Г.Ю.Ризниченко

Модель Вольтерра

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta xy$$

$$\frac{dy}{dt} = \gamma xy - \delta y$$

Vito
Volterra

Вольтерра Вито (1860—1940) — выдающийся итальянский математик и физик. Работал в области дифференциальных уравнений с частными производными, теории упругости, интегральных и интегро-дифференциальных уравнений, функционального анализа. Основатель математической теории популяций.

X – численность жертв
Y – численность хищников

Характеристическое уравнение для ненулевого стационарного состояния

$$\begin{vmatrix} -\lambda & -\beta\dfrac{\delta}{\gamma} \\ \gamma\dfrac{\alpha}{\beta} & -\lambda \end{vmatrix} = 0$$

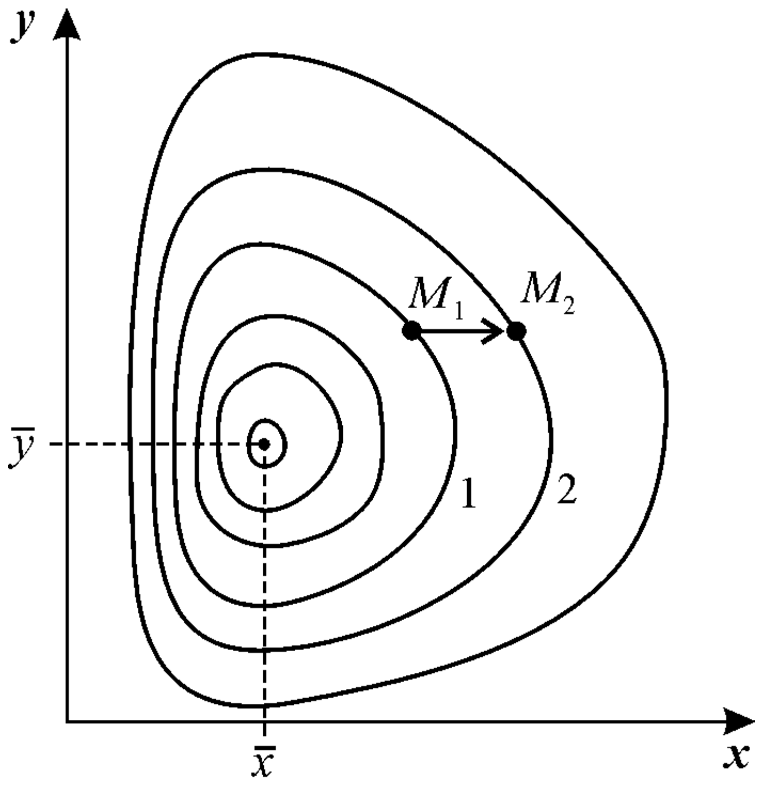
$$\lambda^2 + \alpha\delta = 0$$

$$\lambda = \pm\sqrt{-\alpha\delta}$$

Фазовый портрет модели Вольтерра

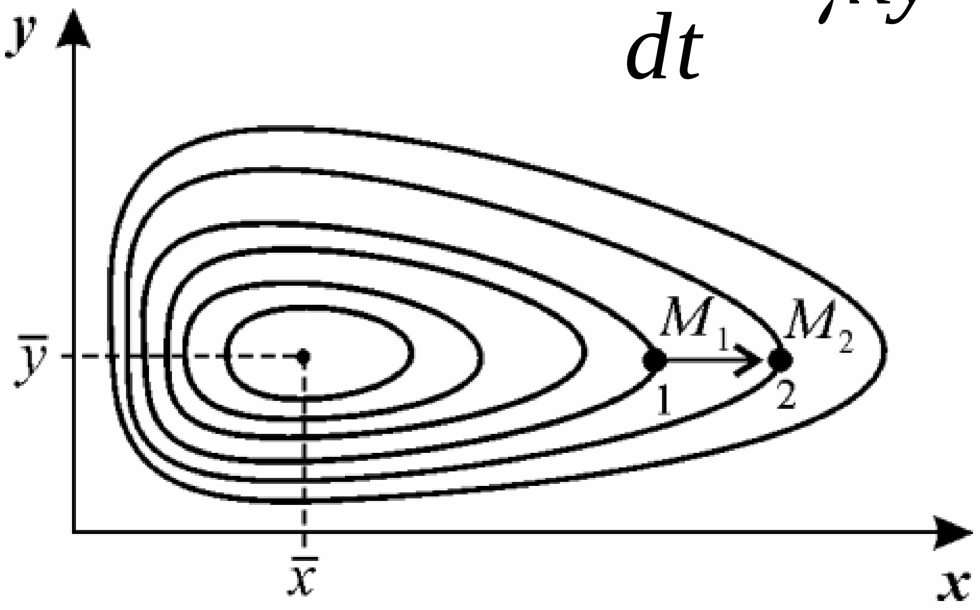
$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta xy$$

$$\frac{dy}{dt} = \gamma xy - \delta y$$



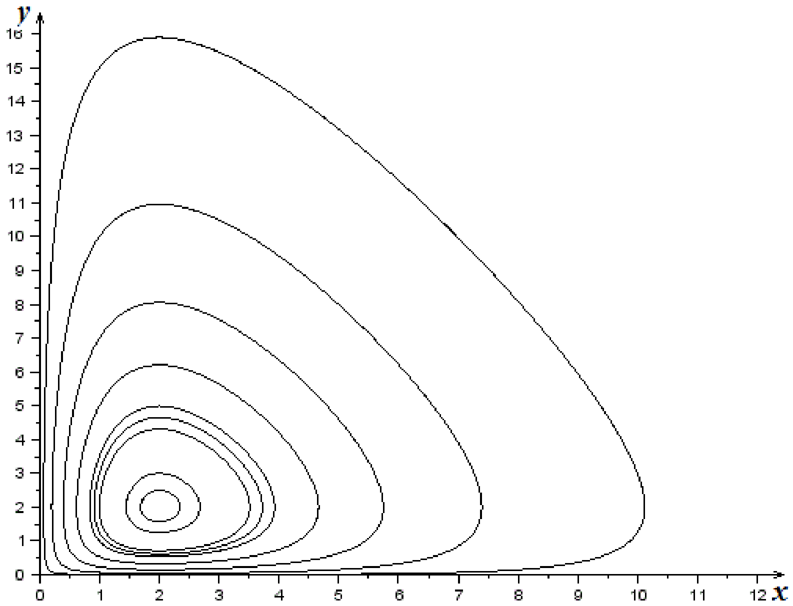
а

α= 4, β= 0.3, γ = 0.4, δ=0.4



б

α =2, β = 0.3, γ = 0.4, δ=0.4



Volterra predator–prey model describing continuous oscillations of the population numbers.

(a) phase pattern;

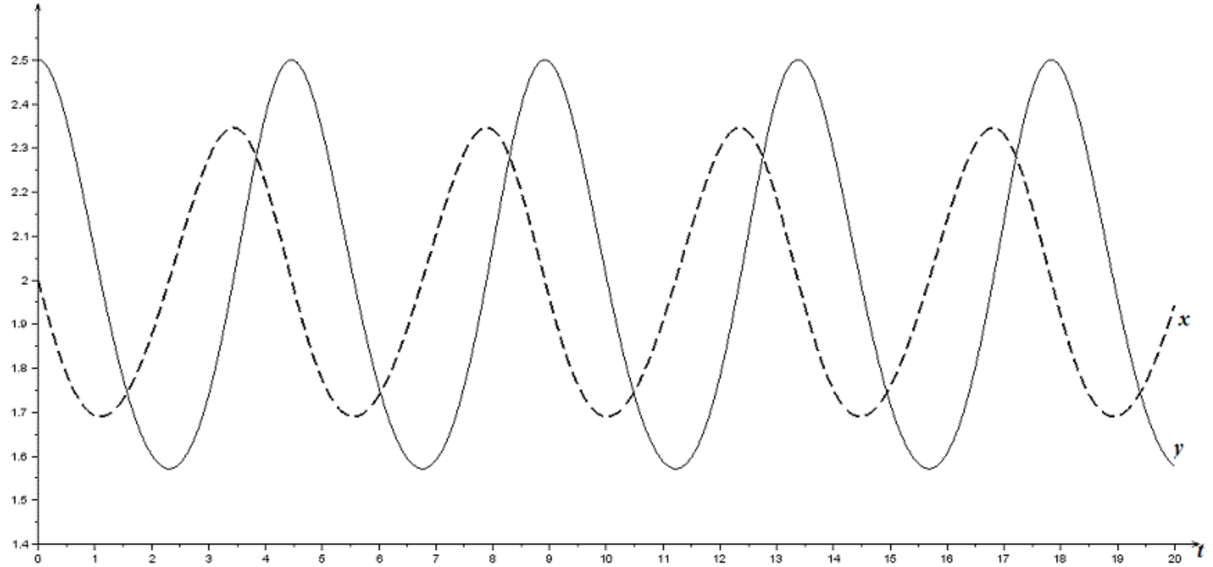
(b) dependence of the numbers of predators and preys on time.

$$\frac{dx}{dt} = ax - bxy$$

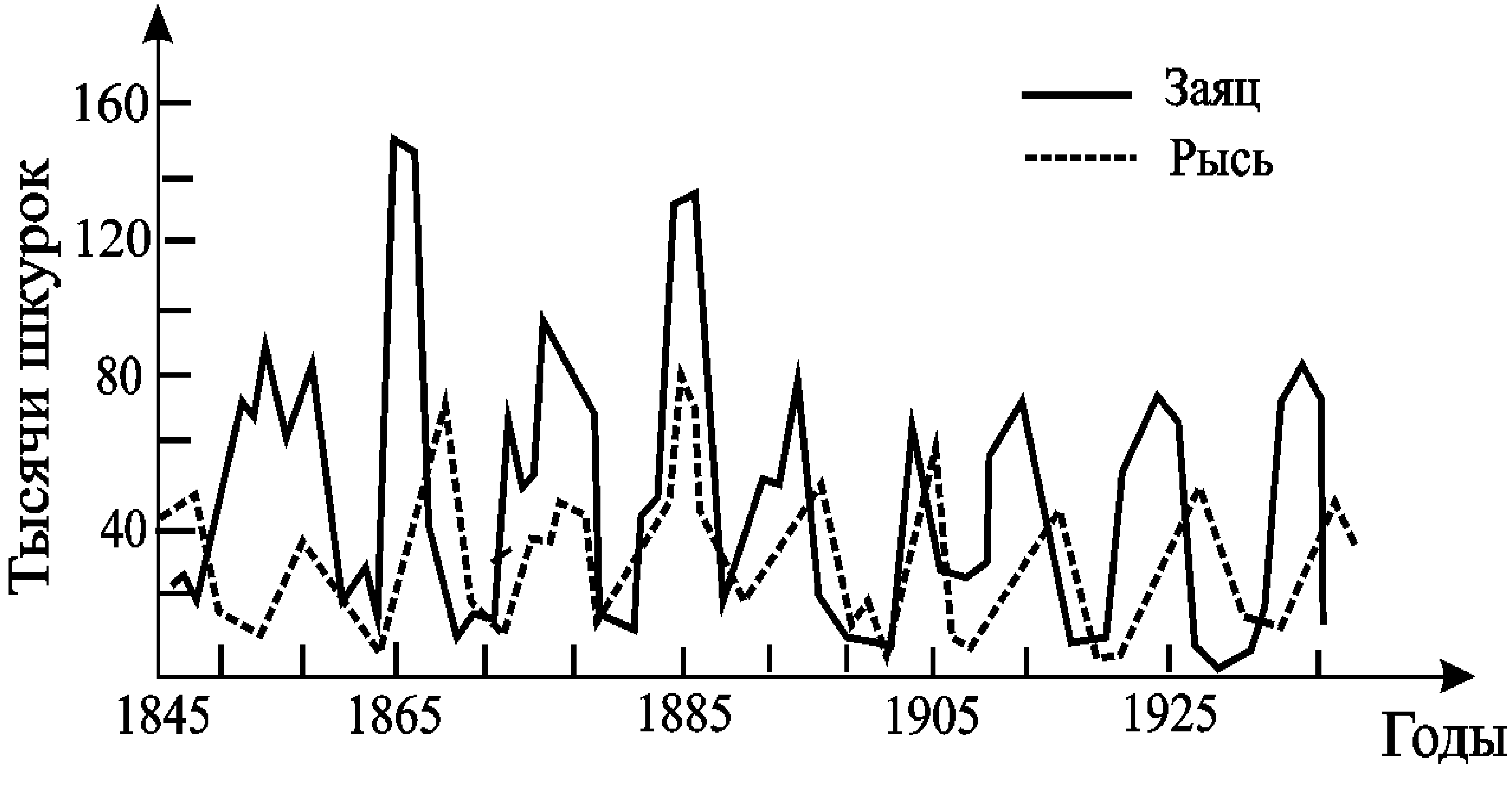
$$\frac{dy}{dt} = cxy - dy$$

$$a = 1;\ b = 0.5;$$

$$c = 1;\ d = 2$$



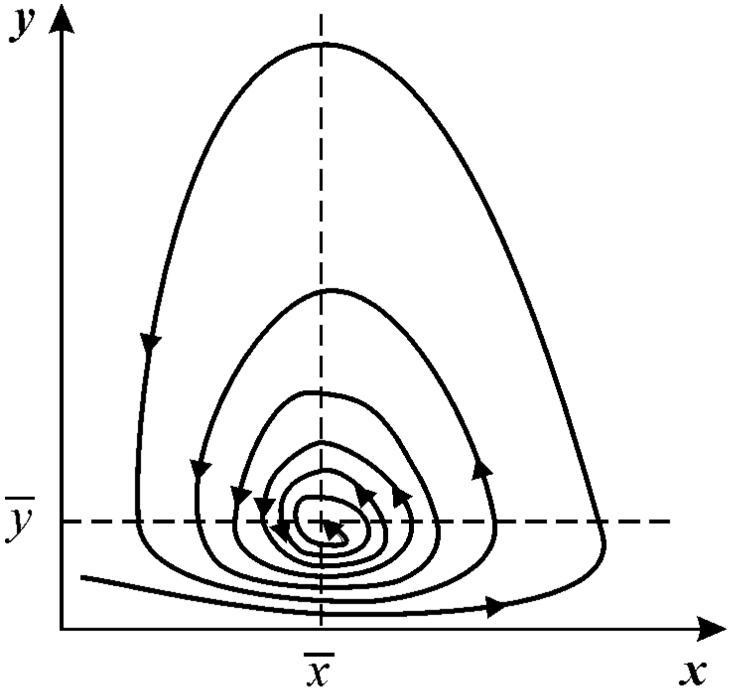
Кривые численности зайца и рыси в Канаде (по К. Вилли, В. Детье, 1974)



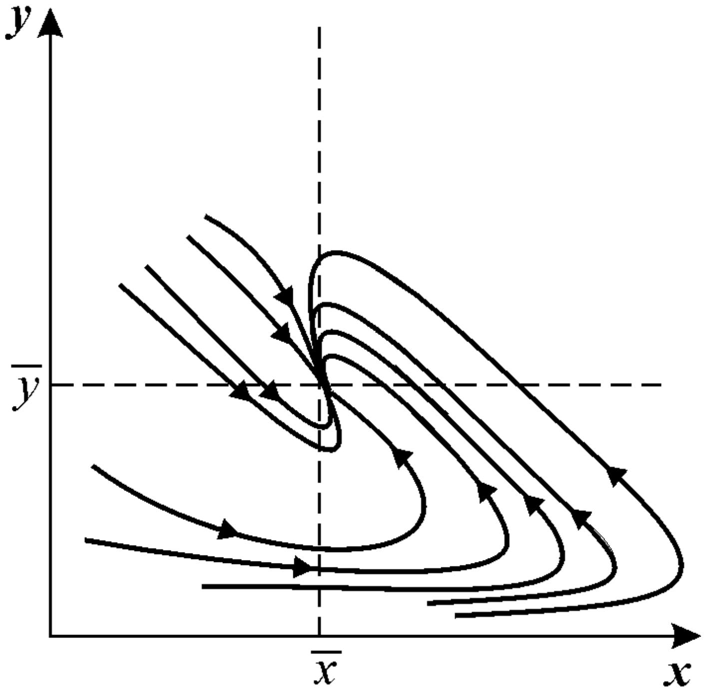
Уравнения Вольтерра с учетом самоограничения численности

$$\frac{dx}{dt} = x(\varepsilon_x - \gamma_{xy} y - \delta_x x),$$
$$\frac{dy}{dt} = y(\varepsilon_y + \gamma_{yx} x - \delta_y y).$$

$\varepsilon_x = 2,$
$\gamma_{xy} = 18,$
$\delta_x = 1,$
$\varepsilon_y = 3,$
$\gamma_{yx} = 5,$
$\delta_y = 1$



а



б

$\varepsilon_x = 2,$
$\gamma_{xy} = 1,$
$\delta_x = 1,$
$\varepsilon_y = 3,$
$\gamma_{yx} = 1,$
$\delta_y = 1$

Г.Ю.Ризниченко

Мультистационарные системы

Биологические триггеры

- *Конкуренция двух равноправных*
- *Примеры систем с двумя устойчивыми стационарными состояниями.*
- *Конкуренция.*
- *Силовое и параметрическое переключение триггера.*
- *Катастрофы*
- *Эволюция. Отбор одного из двух и нескольких равноправных видов.*
- *Генетический триггер Жакоба и Моно.*

Черна́вский Дмитрий Сергеевич (1926-2016) — российский физик, биофизик, специалист в области математического моделирования в биологии и экономике. Сформулировал концепцию о функционировании белков-ферментов, известную под названием белок-машина, предложил модель возникновения ценной биологической информации на примере единого биологического кода.

Книги: Синергетика и информатика (2004);
Ю.М.Романовский, Н.В.Степанова, Д.С.Чернавский. Математическая биофизика 1985, 2004

Конкуренция равноправных

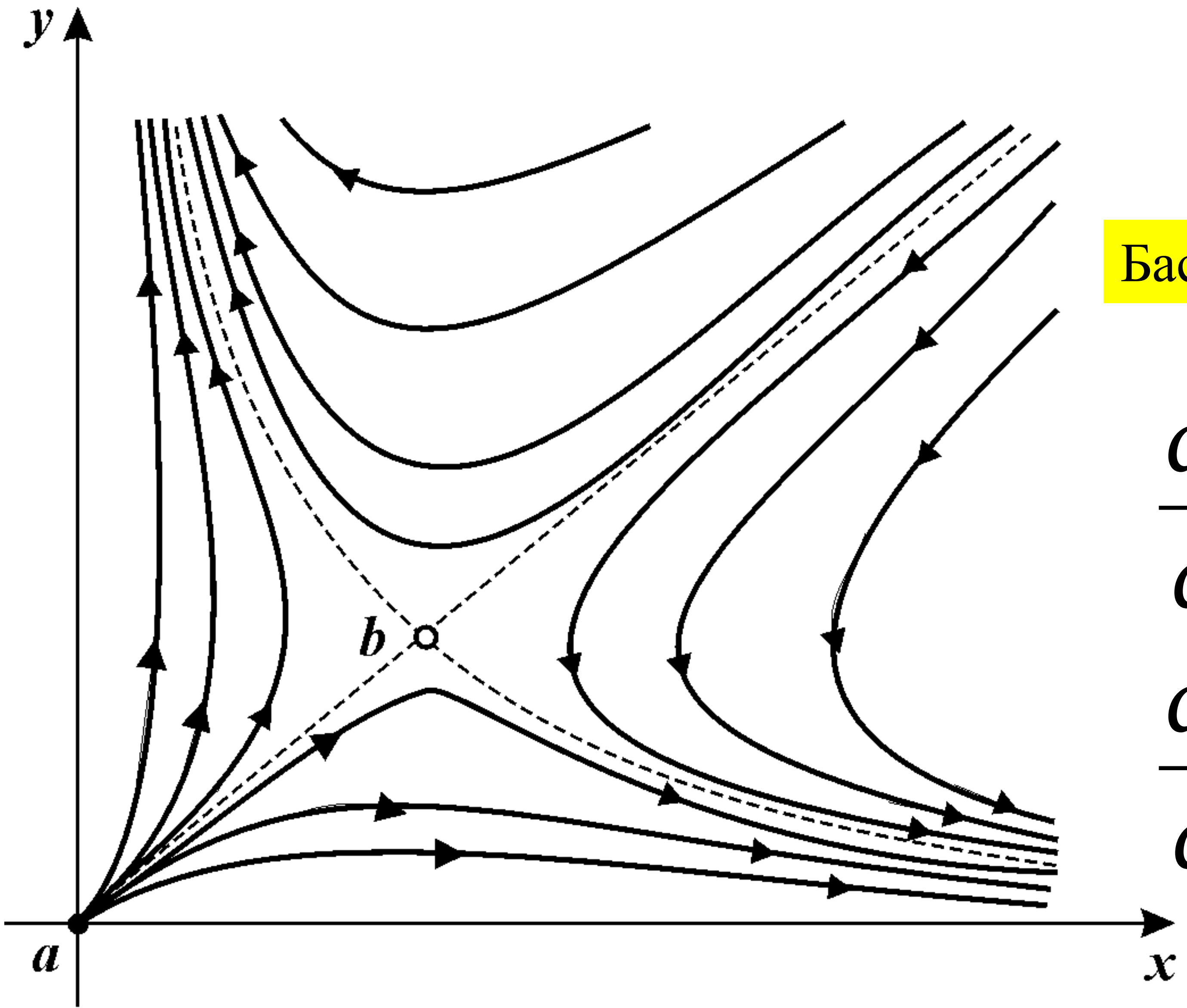
$$\frac{dx_i}{dt} = \alpha X_i - \gamma \sum_{j=1,\, j\neq i}^{N} X_i X_j; \;\; i = 1, 2, \ldots, N.$$

α – эффективный коэффициент репродукции,

γ – вероятность гибели в результате встречи.

Дмитрий Сергеевич Чернавский (1926-2016)

Конкуренция двух равноправных



Бассейн притяжения

$$\frac{dx}{dt} = ax - \gamma xy;$$

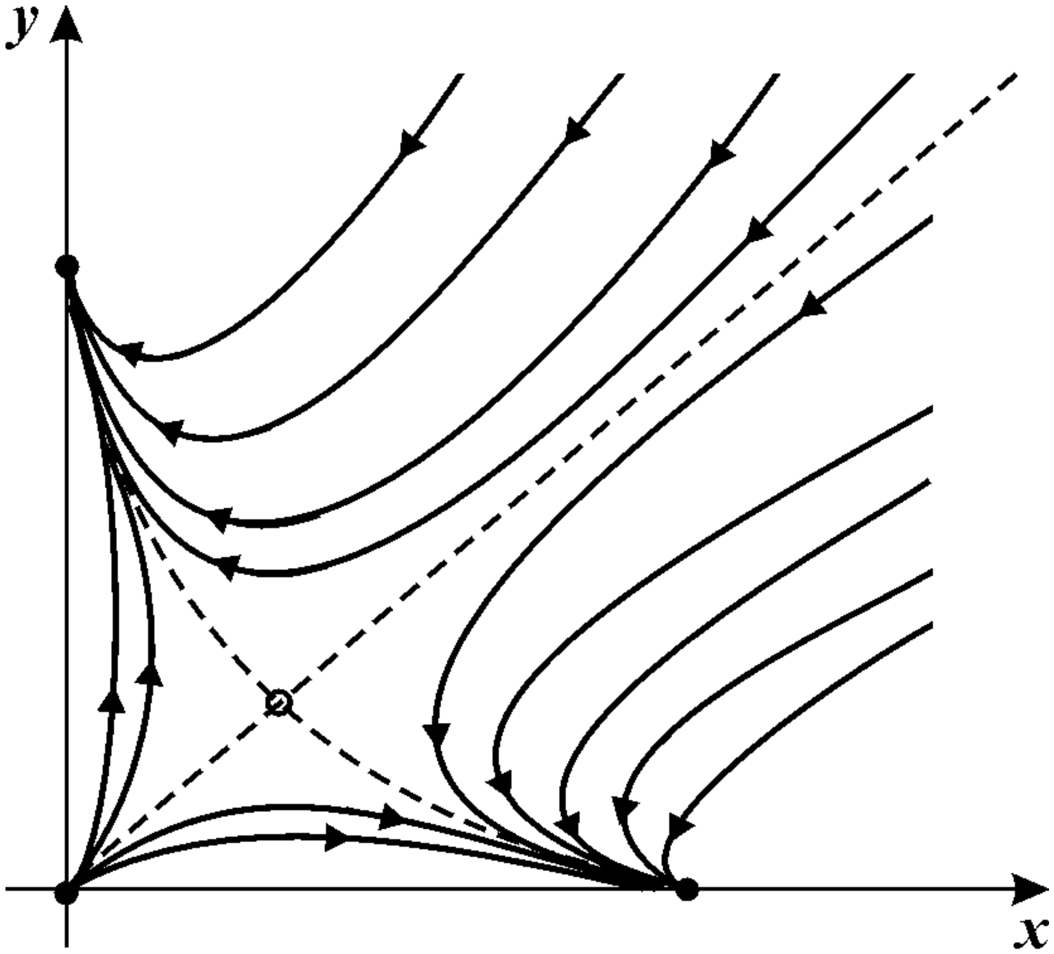
$$\frac{dy}{dt} = ay - \gamma xy.$$

Информация есть запомненный выбор одного варианта из нескольких возможных и равноправных

Количество информации

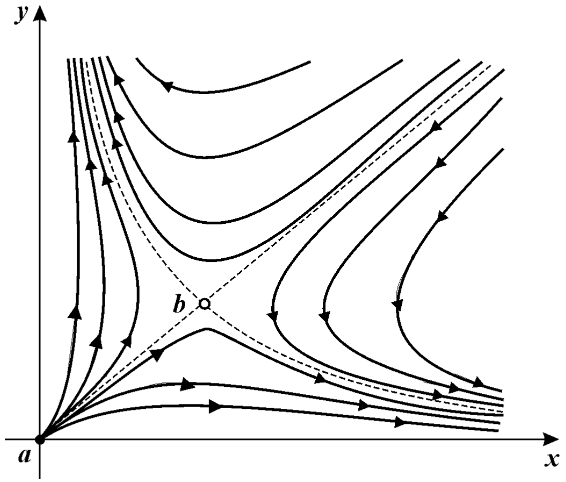
Ценность информации

Фазовый портрет триггерной системы, описывающей конкуренцию между двумя одинаковыми видами с ограниченной численностью



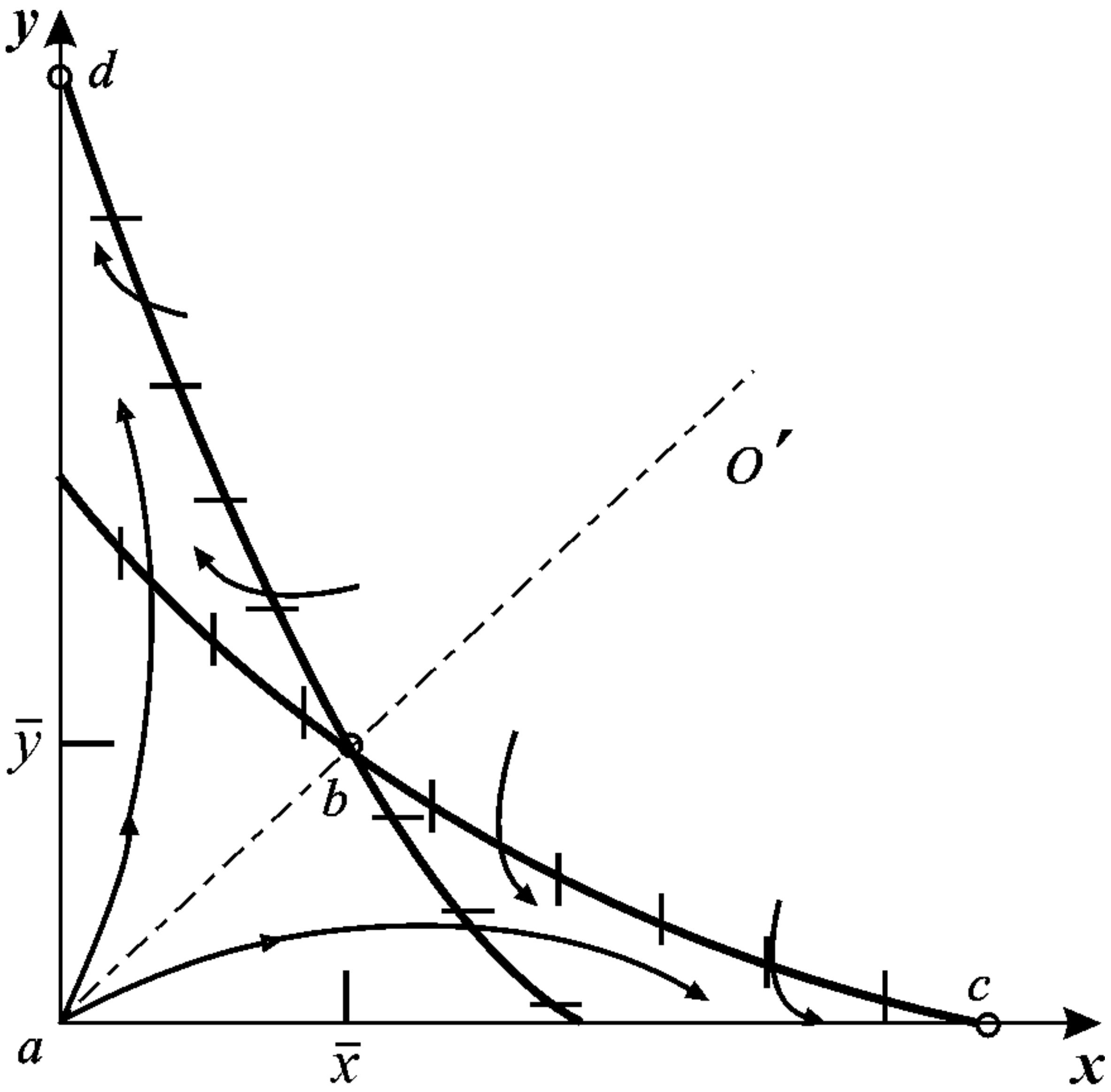
$$\frac{dx}{dt} = ax - \gamma xy;$$

$$\frac{dy}{dt} = ay - \gamma xy.$$



$$\frac{dx}{dt} = x - xy - ax^2,$$

$$\frac{dy}{dt} = y - xy - ay^2.$$



Фазовый портрет системы, описывающей отбор одного из двух равноправных видов, когда субстрат поступает в систему с постоянной скоростью.

a (начало координат) – неустойчивый узел, *b* – седло, *c*, *d* –устойчивые узлы.

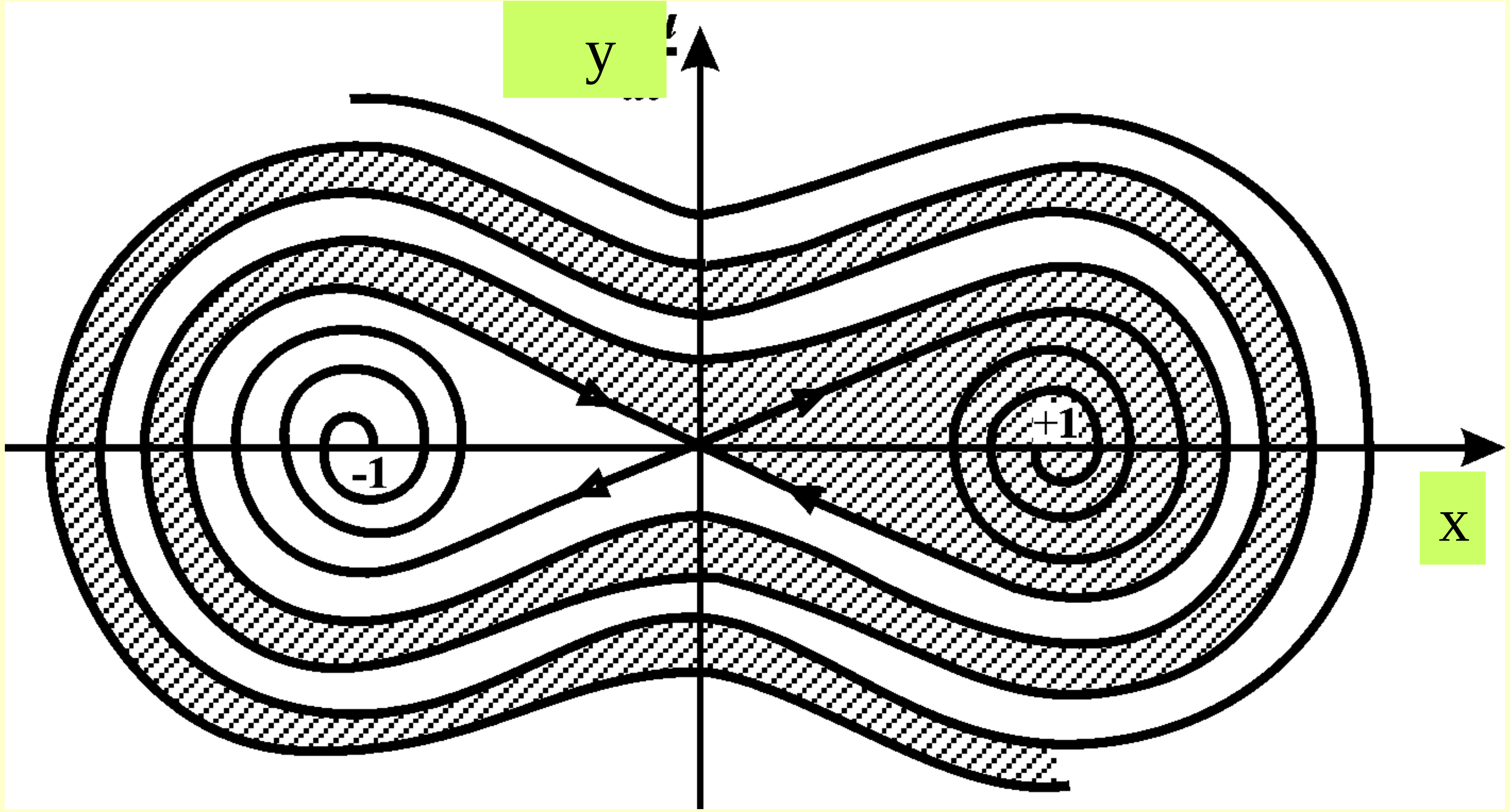
$$\frac{dx}{dt} = x\left[\frac{\nu_0}{x+y} - (1+y)\right],$$

$$\frac{dy}{dt} = y\left[\frac{\nu_0}{x+y} - (1+x)\right]$$

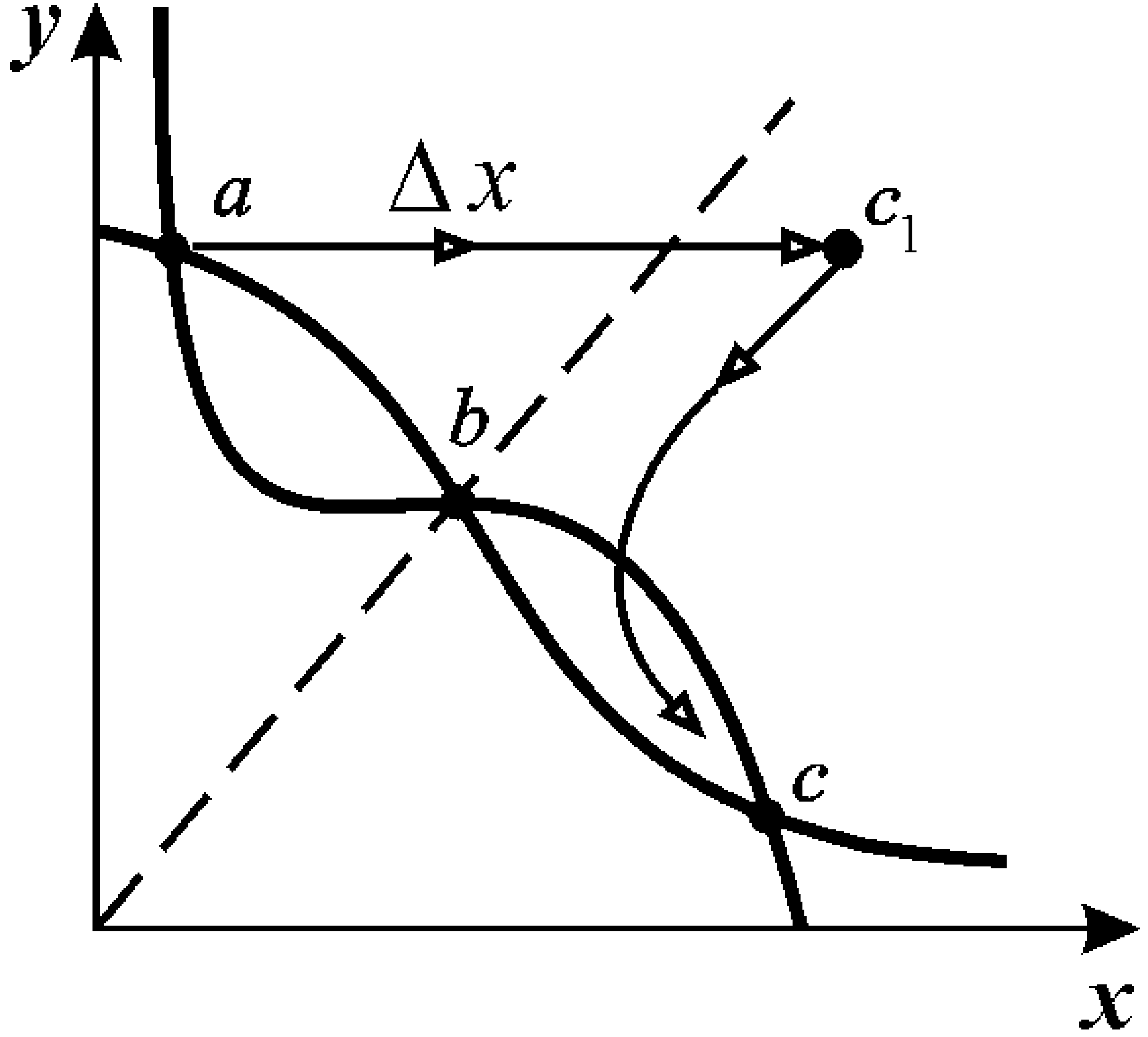
Фазовый портрет «слоистой» системы: “шарик в ложбине с двумя лунками”. Темным обозначена область притяжения стационарного состояния (+1) (Д.С.Чернавский)

$$\frac{dx}{dt} = y,$$

$$\frac{dy}{dt} = -ay + b(x - x^3)$$



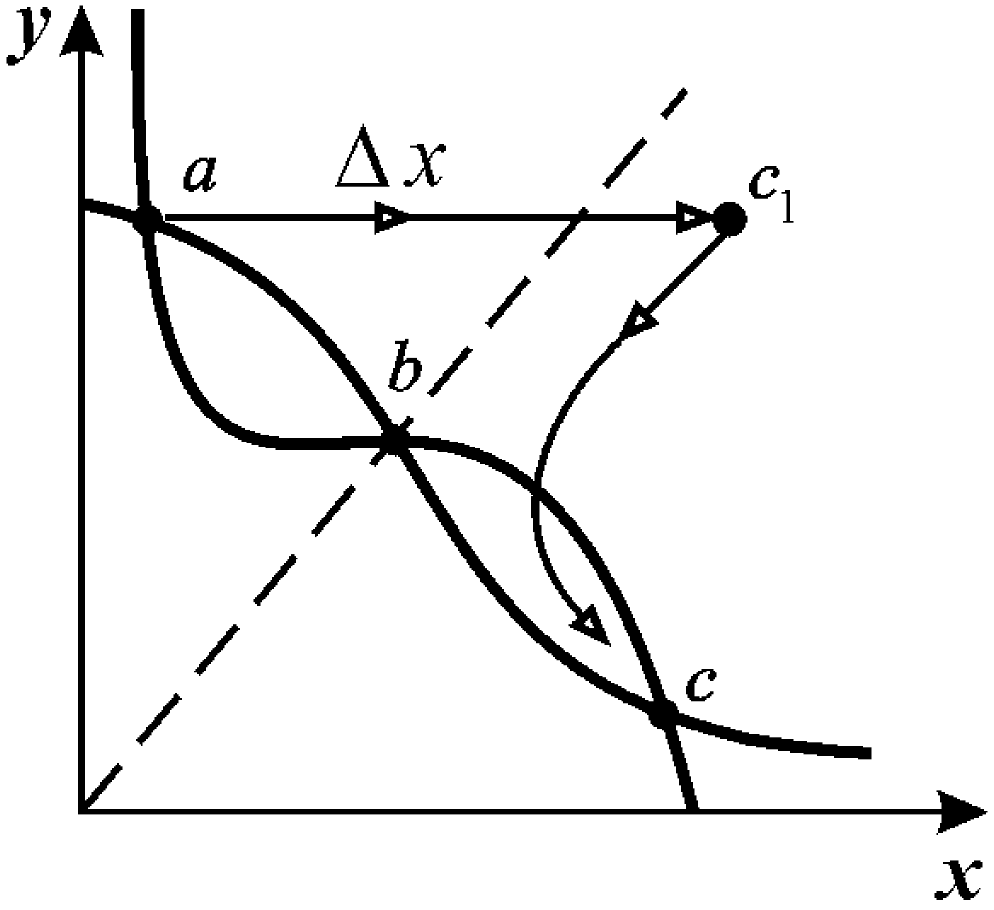
Фазовый портрет «стандартной» триггерной системы

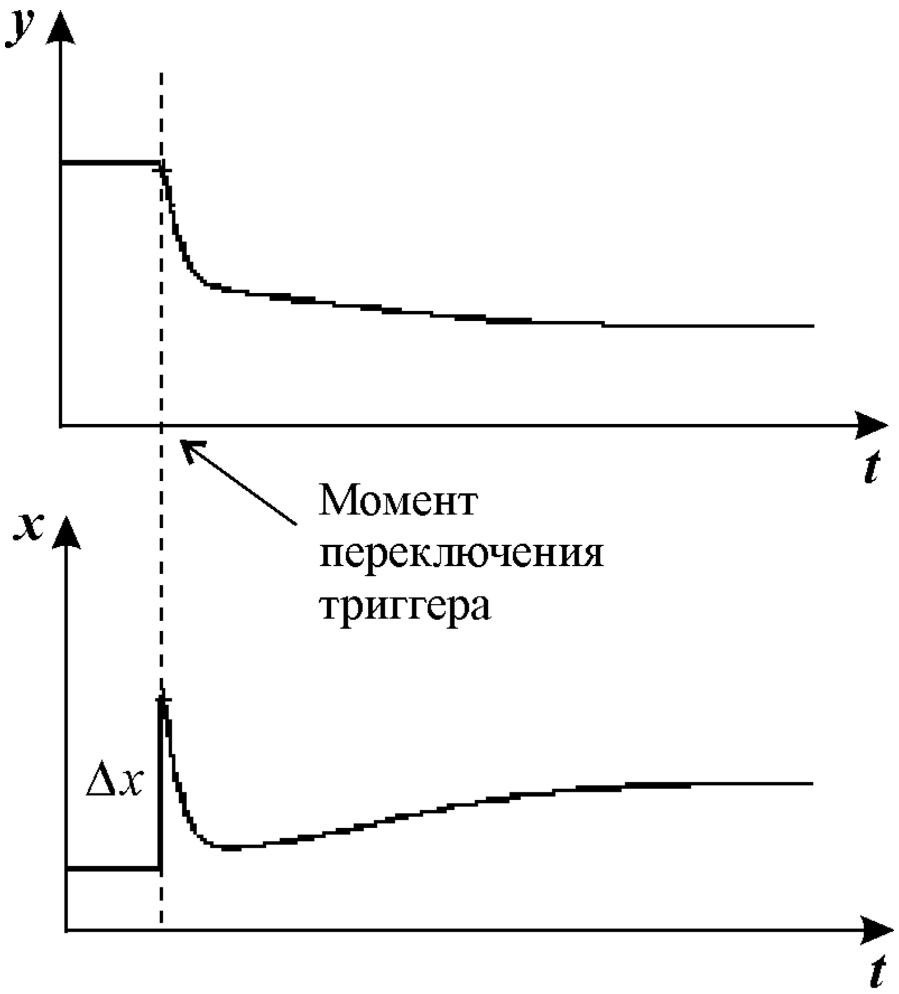


Жирными линиями показаны главные изоклины. Пунктирной линией обозначена сепаратриса, отделяющая области влияния (бассейны притяжения) двух устойчивых стационарных состояний *a* и *c*.

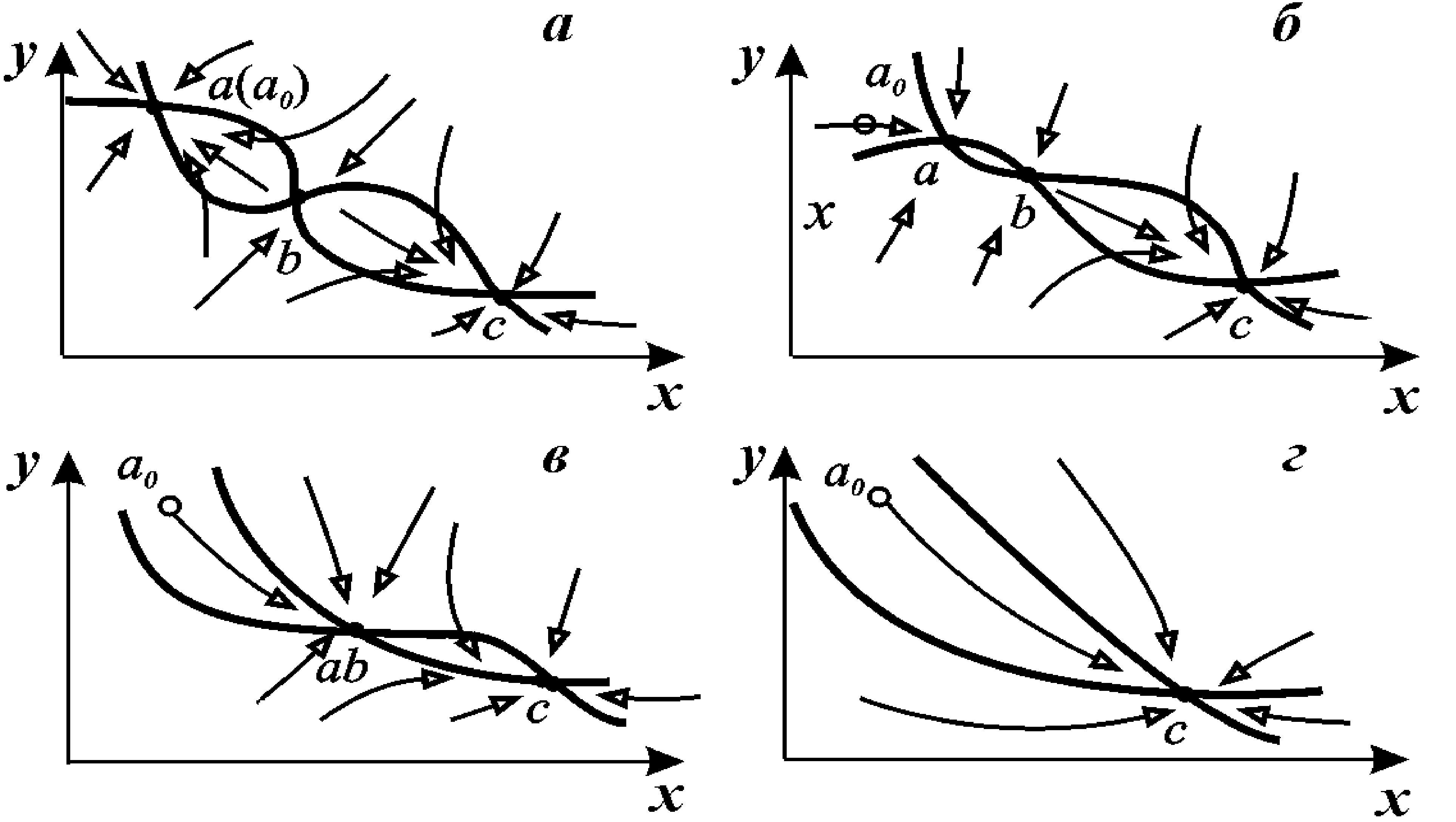
Стрелка показывает процесс силового переключения триггера.

Силовое переключение триггера

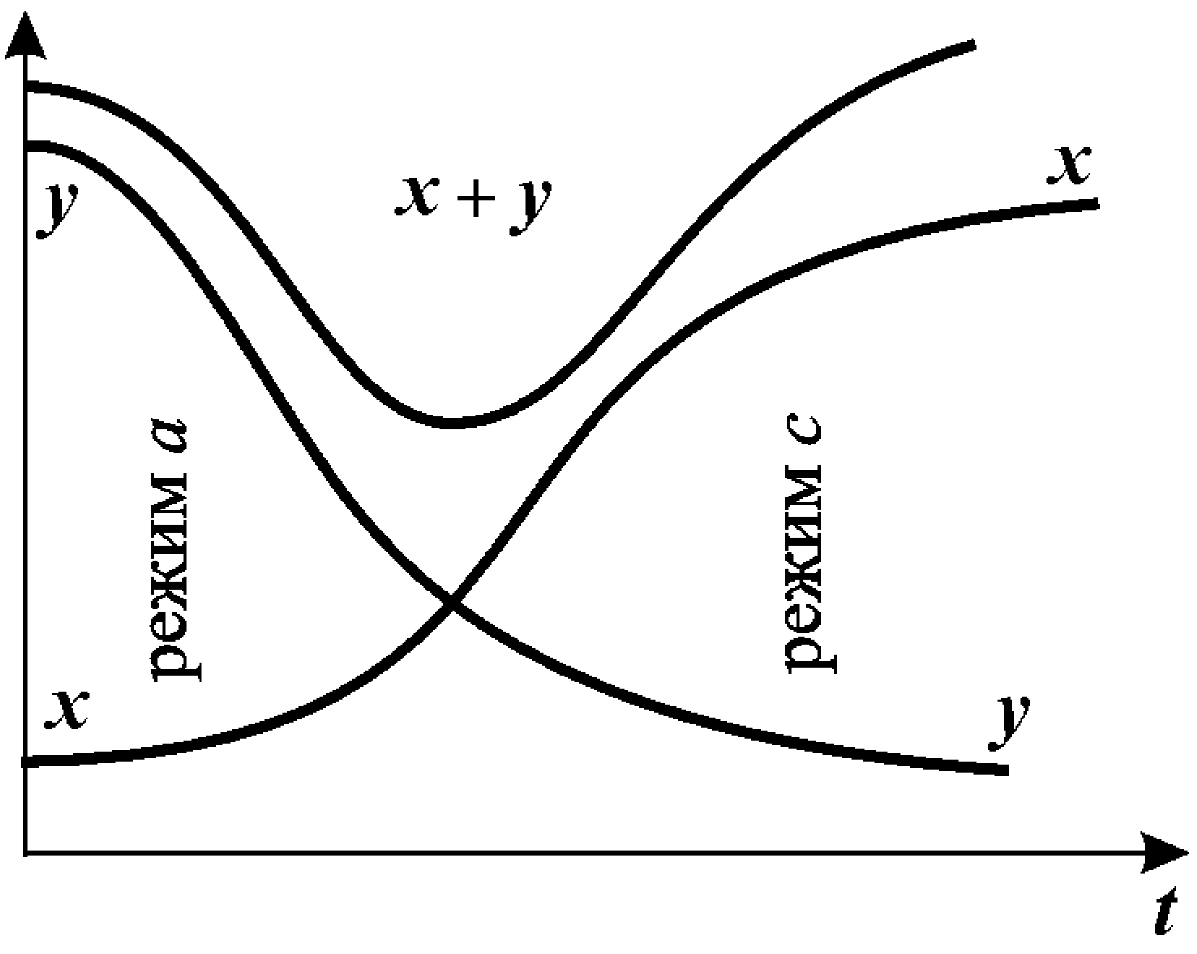




Параметрическое переключение триггера



Кинетика изменения переменных в процессе параметрического переключения триггера.



Типы эволюции

Новые элементы не появляются, а старые не исчезают – происходит их перераспределение в пространстве и во времени.	Эволюция галактик, упорядоченных вихрей в гидродинамике, автоколебаний и автоволн в активных средах. Образование негомогенных стационарных распределений вещества в пространстве – диссипативных структур.
Самопроизвольный отбор немногих элементов (и их размножение) из очень большого числа различных уже существующих или тех, которые могут возникнуть.	Образование изотопов химических элементов, макромолекул в химической эволюции, видов в биологической эволюции, образование человеческих языков. Все эти процессы идут в результате размножения и конкурентного отбора.

Возникновение единого генетического кода
Как происходит отбор?

- *Кастлер*: начальный код возник *случайно*, другие комбинации не успели возникнуть.

- *Эйген:* возникло несколько разных кодов, но *отобрались наилучшие.*

- *Д.С.Чернавский*: произошел *отбор одного из равноправных.*

Manfred Eigen
Nobel Prize 1967

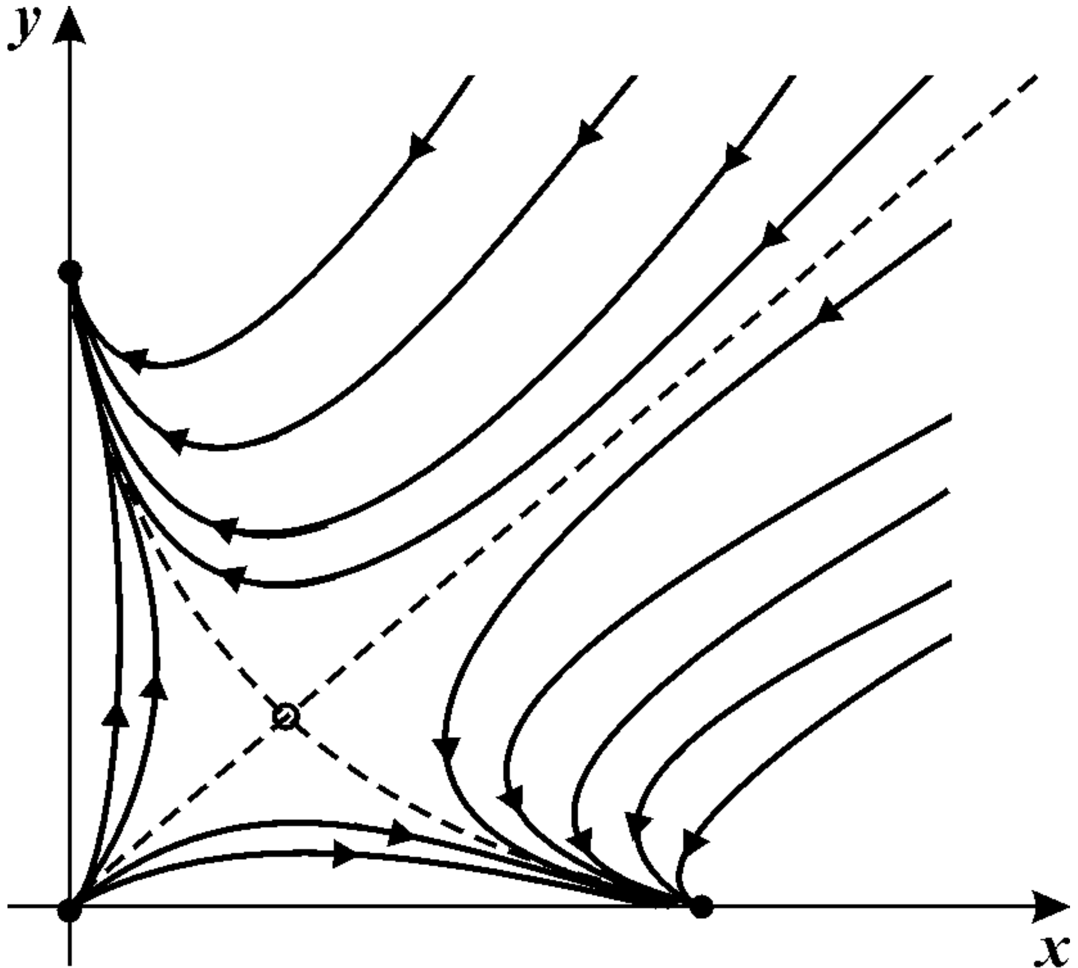
Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules Springer, 1971

Модели отбора из *N* равноправных

$$\frac{dx_i}{dt} = aX_i - \gamma \sum_{j=1, j \neq i}^{N} X_i X_j \; ; \qquad i = 1,2,\ldots,N$$

$$\frac{dx}{dt} = ax - \gamma\, xy; \quad \frac{dy}{dt} = ay - \gamma\, xy.$$

Фазовый портрет триггерной системы, описывающей конкуренцию между двумя одинаковыми видами с ограниченной численностью



$$\frac{dx}{dt} = x - xy - ax^2,$$

$$\frac{dy}{dt} = y - xy - ay^2.$$

Monod Jacques Lucien, 1910-1976 — французский микробиолог и биохимик. Нобелевская премия по физиологии и медицине 1965

Ограничение численности

- Ограничение скорости роста субстратом

- Формула МОНО:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\mu_m S}{K_S + S} x$$

Пример: конкуренция двух одинаковых видов, питающихся одним субстратом (субстрат ограничен)

$$\frac{dX}{dt} = a_0 \frac{S}{K_S + S} X - \beta X - \gamma XY,$$

$$\frac{dY}{dt} = a_0 \frac{S}{K_S + S} Y - \beta Y - \gamma XY.$$

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha a_0 \frac{S}{K_S + S}(X + Y) + \nu;$$

$$a = \frac{a_0 S}{k_S + S}$$

Зависимость скорости роста от концентрации субстрата

Быстрая переменная

Система в безразмерных переменных

$$t' = \beta t; \quad x = \frac{\gamma X}{\beta}; \quad y = \frac{\gamma Y}{\beta};$$

$$z = \frac{\gamma S}{\beta}; \quad \nu' = \frac{\gamma \nu}{\beta^2}$$

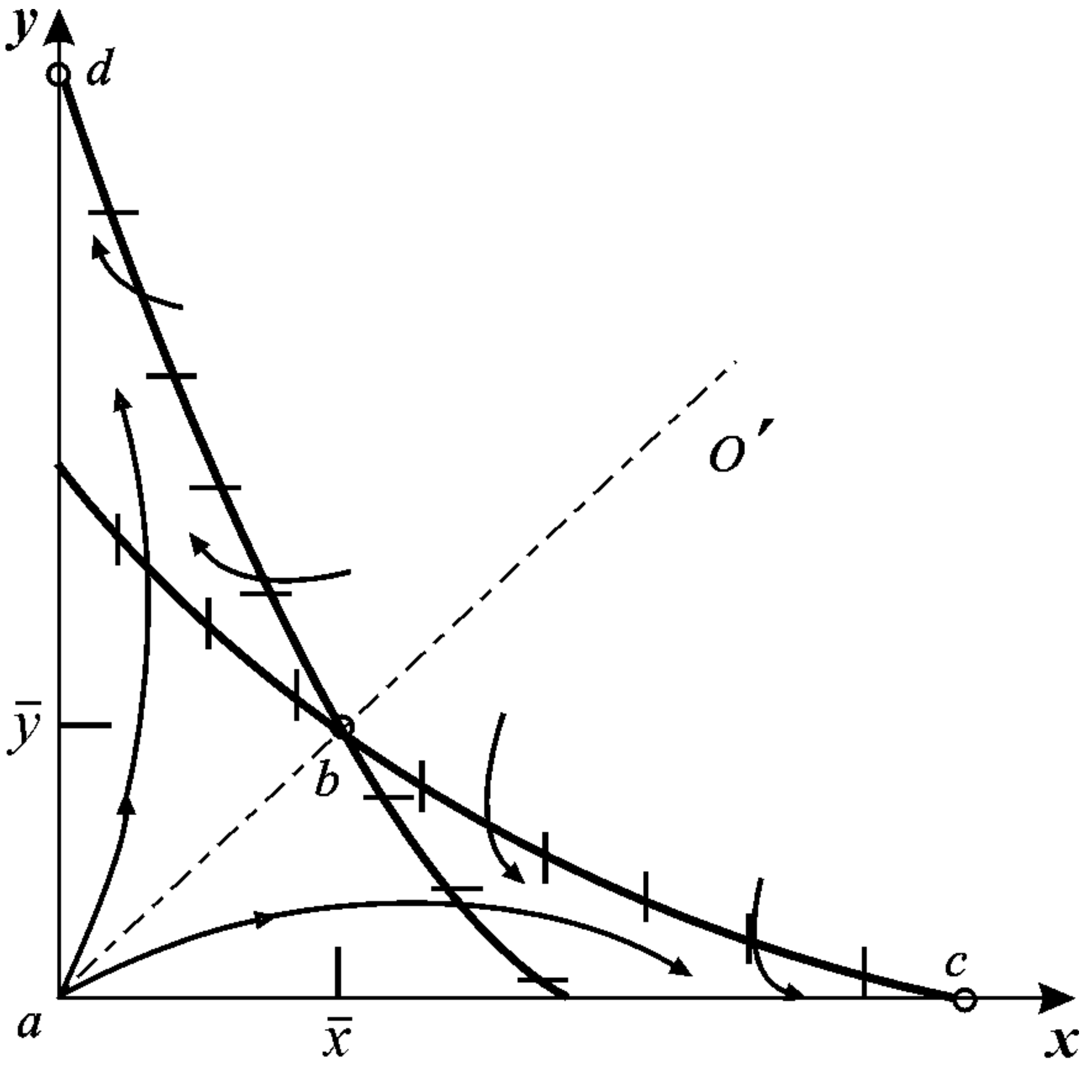
$$f(z) = \frac{a_0 z}{K_z + z}; \quad K_z = \frac{\gamma K_s}{\beta};$$

$$\frac{dx}{dt} = f(z)x - x - xy,$$
$$\frac{dy}{dt} = f(z)y - y - xy,$$
$$\frac{dz}{dt} = -\alpha f(z)(x+y) + \nu.$$

Z-быстрая переменная

$$f(z) = \frac{\nu}{\alpha(x+y)} = \frac{\nu_0}{x+y}.$$

z– быстрая переменная

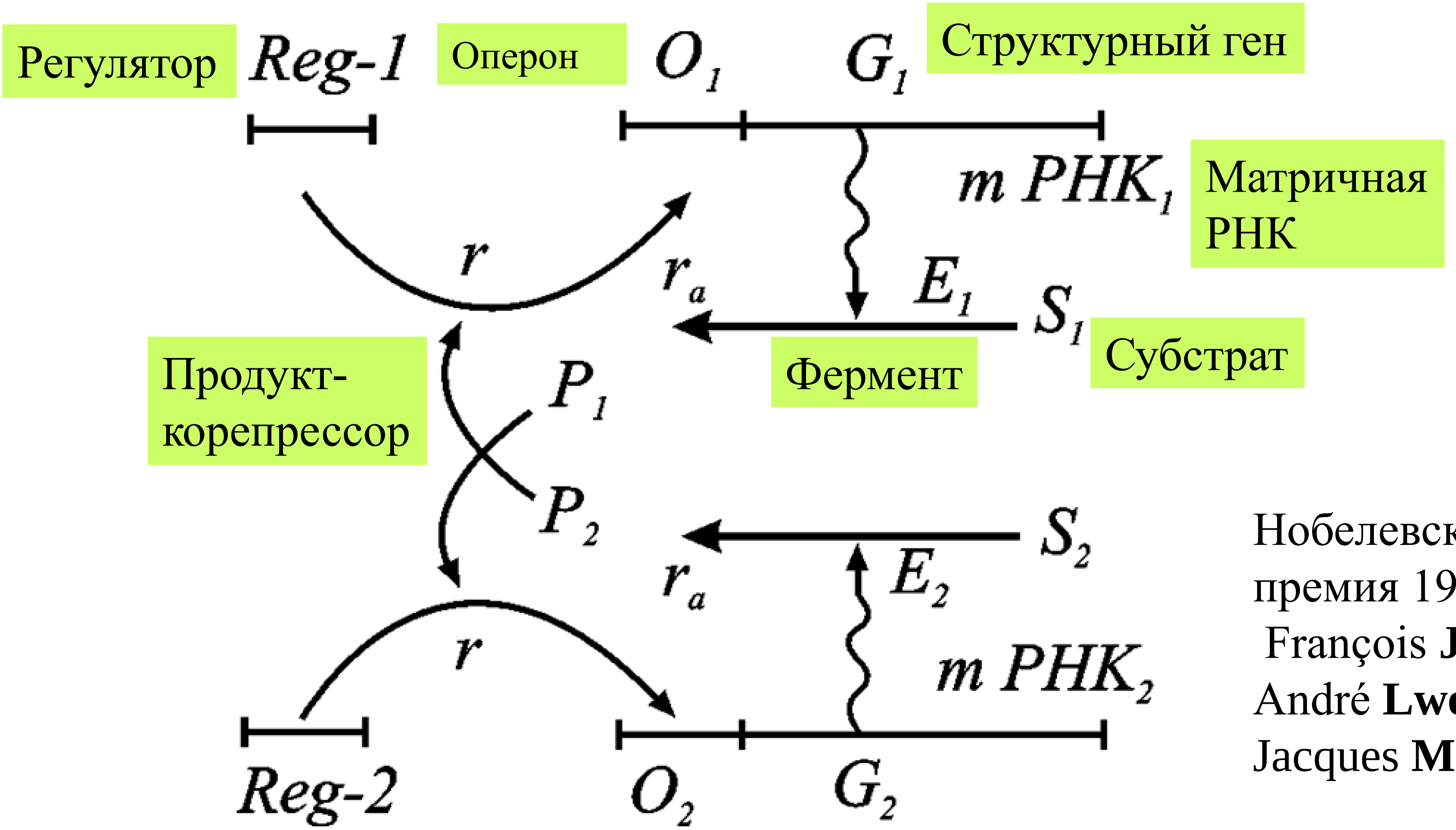


Фазовый портрет системы, описывающей отбор одного из двух равноправных видов когда субстрат поступает в систему с постоянной скоростью.
a (начало координат) – неустойчивый узел,
b – седло, *c*, *d* –устойчивые узлы.

$$\frac{dx}{dt} = x\left[\frac{\nu_0}{x+y} - (1+y)\right],$$

$$\frac{dy}{dt} = y\left[\frac{\nu_0}{x+y} - (1+x)\right]$$

Схема синтеза двух ферментов Жакоба и Моно. Генетический триггер

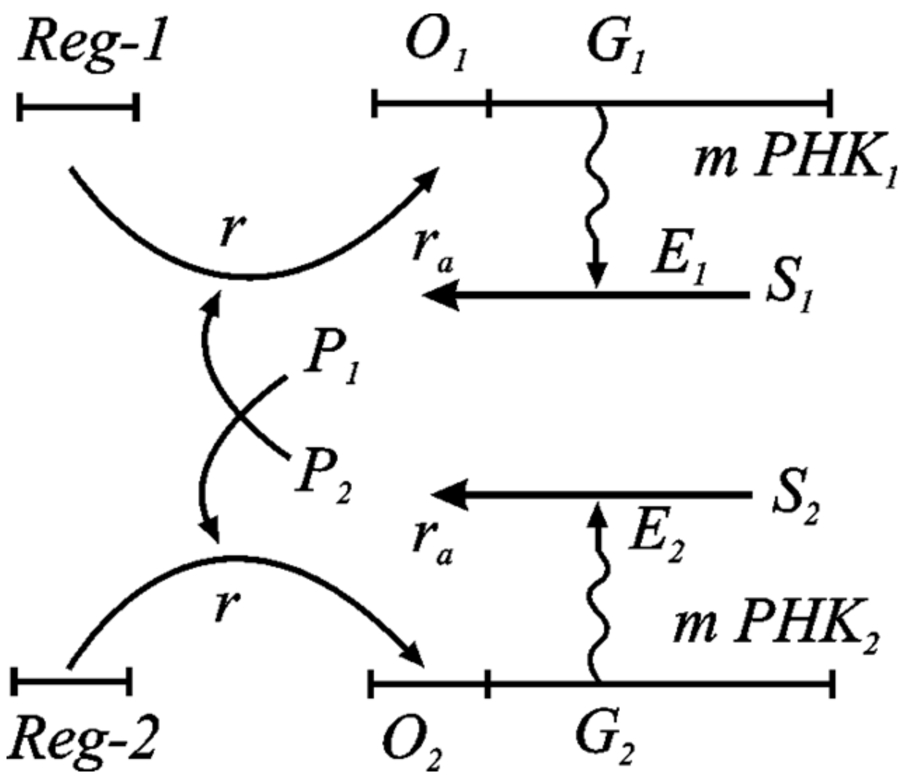


Нобелевская премия 1965
François **Jacob**.
André **Lwoff**.
Jacques **Monod**.

Модель синтеза двух ферментов Жакоба и Моно. Генетический триггер

$$\frac{dP_1}{dt} = \frac{A_1}{B_1 + P_2^m} - q_1 P_1,$$

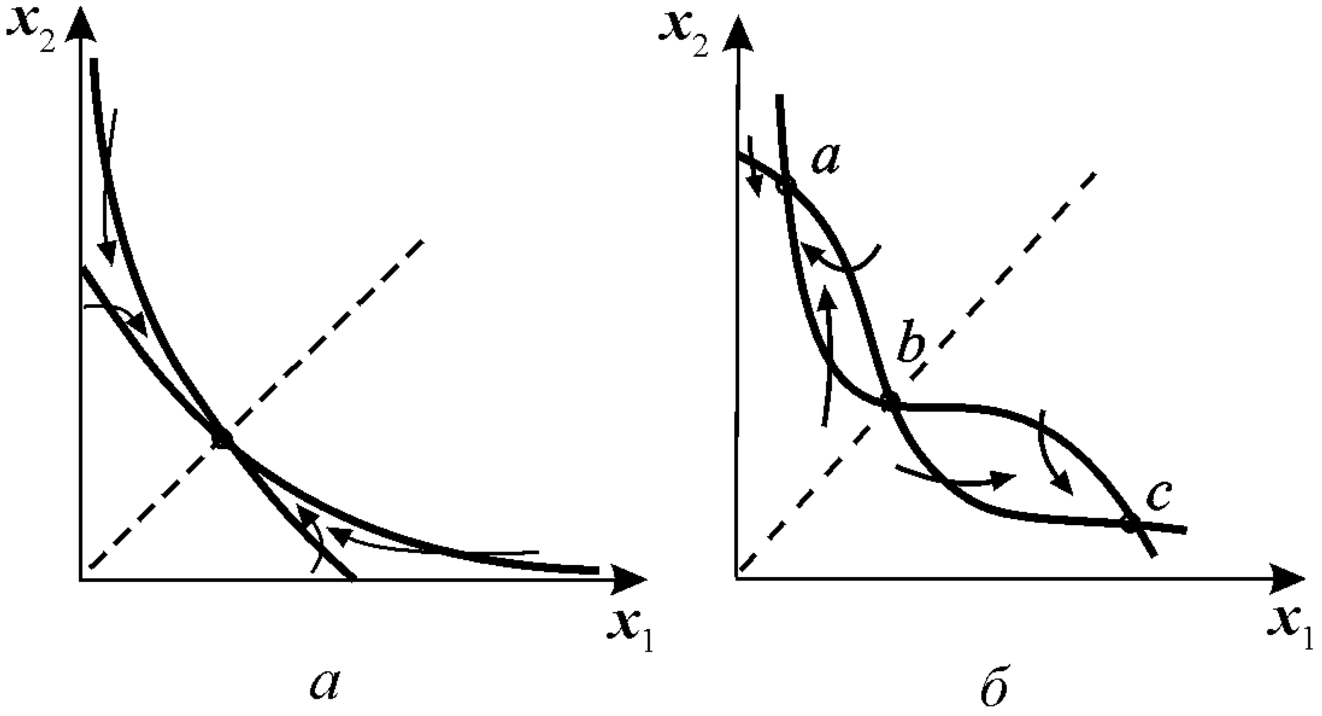
$$\frac{dP_2}{dt} = \frac{A_2}{B_2 + P_1^m} - q_2 P_2.$$



Ю.М.Романовский, Н.В.Степанова, Д.С.Чернавский.

Математические модели в биофизике. 2004

Главные изоклины на фазовой плоскости системы. При $m = 1$. система имеет единственное устойчивое стационарное состояние При $m = 2$ в системе три стационарных состояния, два из которых (*a* и *c*) – устойчивые узлы, а третье (*b*) – седло.

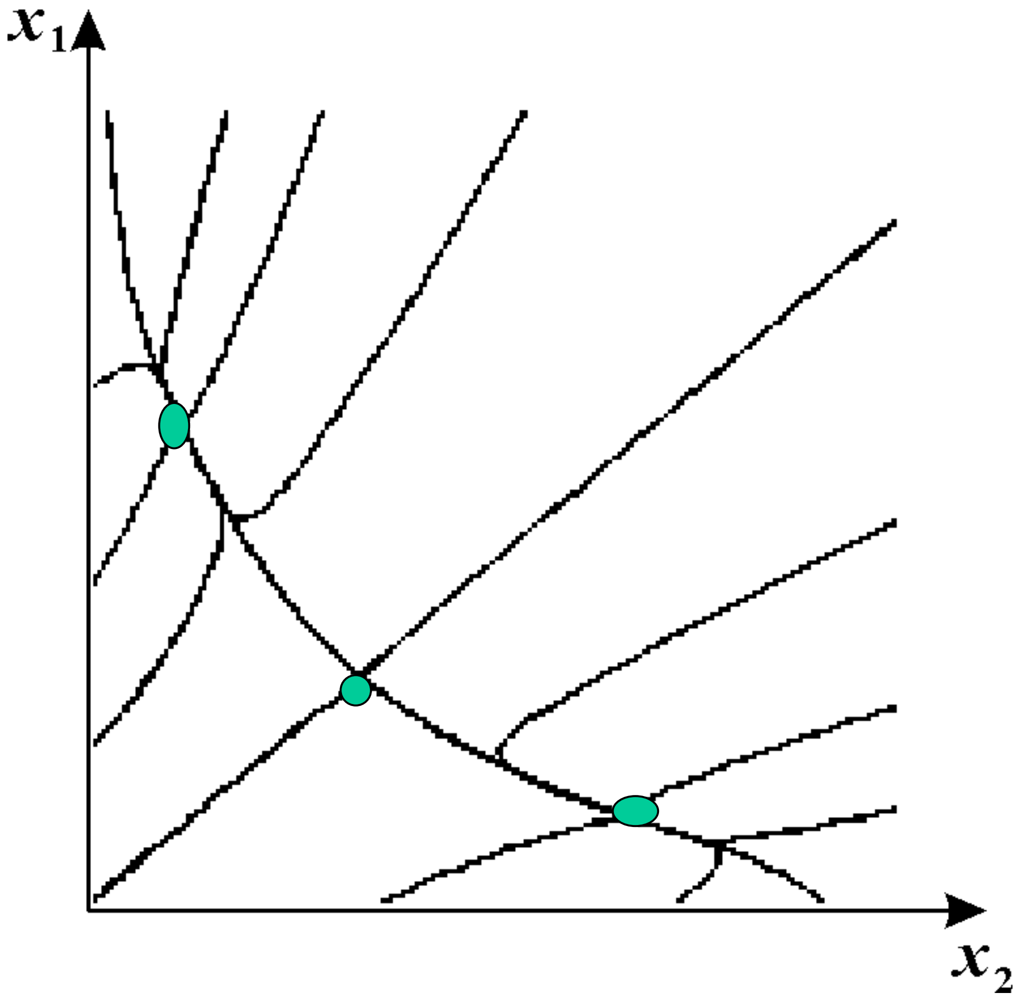


m=1 m=2

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{L_1}{1+x_2^m} - x_1,$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{L_2}{1+x_1^m} - x_2$$

Фазовый портрет триггерной системы Жакоба и Моно

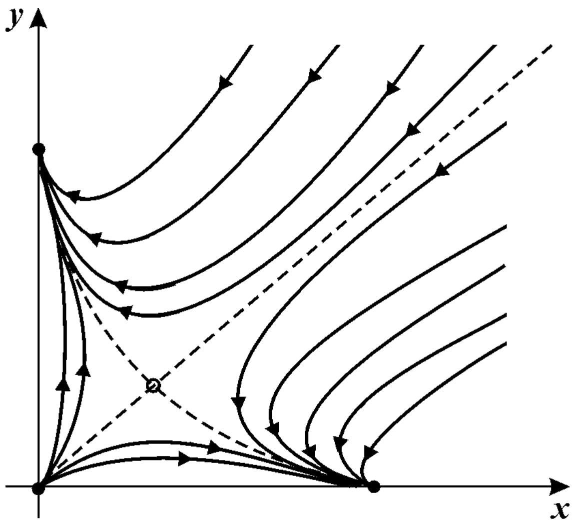


$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{L_1}{1 + x_2^m} - x_1 ,$$

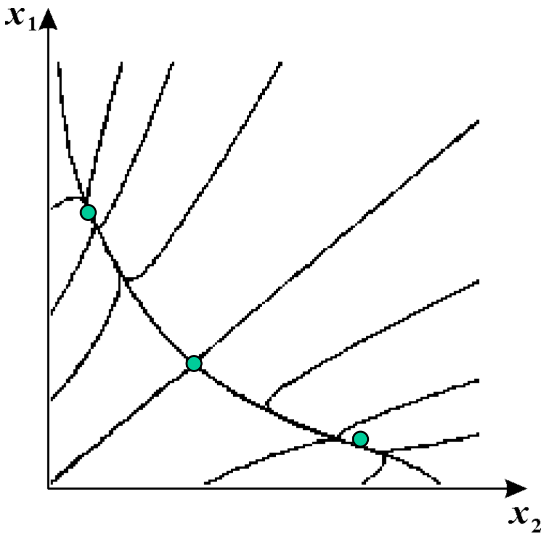
$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{L_2}{1 + x_1^m} - x_2$$

L_1=L_2=3; m=2

Отличие процессов эволюции и синтеза



EVO



SYN

$$\frac{dx}{dt} = x - xy - ax^2,$$

$$\frac{dy}{dt} = y - xy - ay^2.$$

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{L_1}{1 + x_2^m} - x_1,$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{L_2}{1 + x_1^m} - x_2$$

Уничтожение лишних

Замедление процессов

Жак Люсье́н Моно́

Jacques Lucien Monod 1910-1976)

Французский биохимик и микробиолог, лауреат Нобелевской премии по биохимии и медицине 1965 совместно с Франсуа Жакобом и Андре Львовым и «за открытия, касающиеся генетического контроля синтеза ферментов и вирусов». Моно разработал метод непрерывного культивирования микроорганизмов.

Во время второй мировой войны (1940-1945) принимал активное участие во французском сопротивлении.

В своей широко известной биологической и философской работе «Случайность и необходимость» (1970) Моно, основываясь на открытиях в области биохимии, утверждал, что все формы жизни – это результат случайных мутаций (случайность) и дарвиновского отбора (необходимость).

Бифуркации. Катастрофы

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = F(\mathbf{x}, \boldsymbol{\alpha}).$$

$\boldsymbol{x}$ – вектор переменных, $\boldsymbol{\alpha}$ – вектор параметров

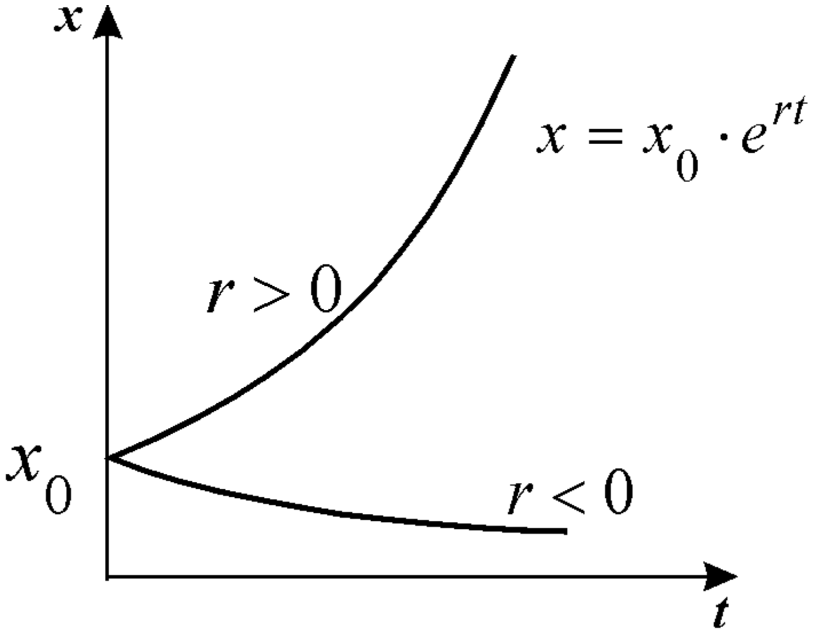
Зафиксируем некоторые значения параметров $\alpha = \alpha^*$, и рассмотрим фазовые портреты системы при данном значении параметра, а также при $\alpha > \alpha^*$ и $\alpha < \alpha^*$.

Фазовые портреты топологически эквивалентны, если существует невырожденное непрерывное преобразование координат, которое переводит все элементы одного фазового портрета в элементы другого.

Бифуркация

Если фазовые портреты при значениях $\alpha > \alpha^*$ и $\alpha < \alpha^*$ топологически не эквивалентны, это означает, что при изменении значения параметра происходит качественная перестройка системы. Тогда α^* — *бифуркационное значение параметра*

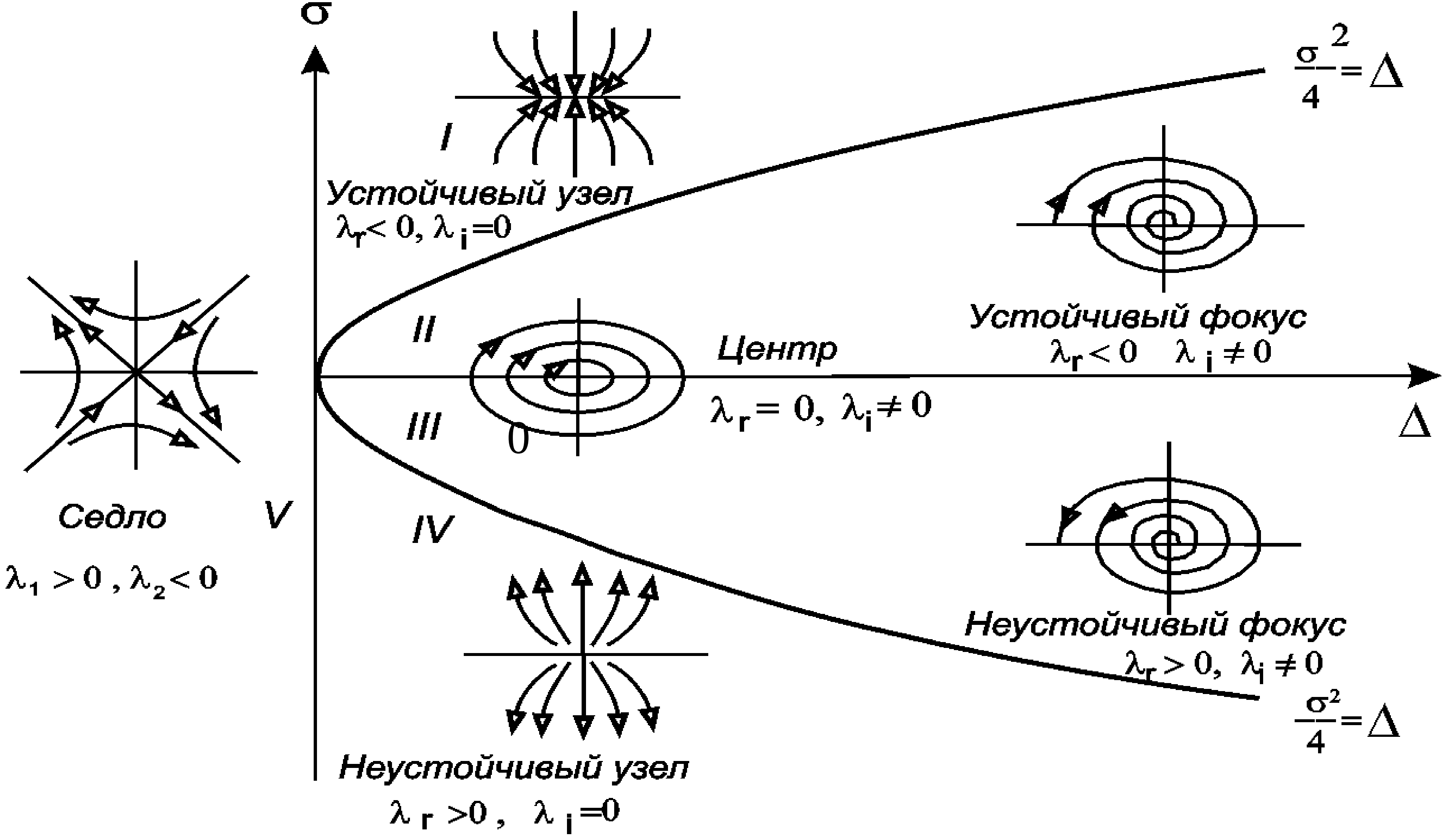
$$\frac{dx}{dt} = rx.$$



r=0 – бифуркационное значение

Бифуркацонная диаграмма для системы однородных линейных уравнений

$$\frac{dx}{dt} = ax + by,$$
$$\frac{dy}{dt} = cx + dy$$



Коразмерность

Коразмерность *k* совпадает с числом параметров, при независимой вариации которых эта бифуркация происходит. В системе происходит бифуркация коразмерности *k (codim k, dimension — размерность),* если в ней выполняются *k* условий типа равенств

КРИЗИСЫ. Катастрофы

Кризисы – бифуркации аттракторов, сопровождающиеся качественной перестройкой границ областей притяжения (бассейнов) аттракторов.

Теория катастроф

Резкие значительные изменения переменных состояния динамической системы, вызванные малыми возмущениями в правых частях уравнений, в частности, малыми изменениями параметров, называют *катастрофами*

Арно́льд Владимир Игоревич (1937-2010) – советский и российский математик. Автор основополагающих работ в области теории дифференциальных уравнений, теории катастроф и теоретической механики.

Арнольд. Теория катастроф

Том Рене Фредерик (Thom Frederik Rene, 1923-2002) – французский математик, автор работ в области алгебраический и дифференциальной топологии, создатель теории катастроф (Thom, 1972).

Модельные системы

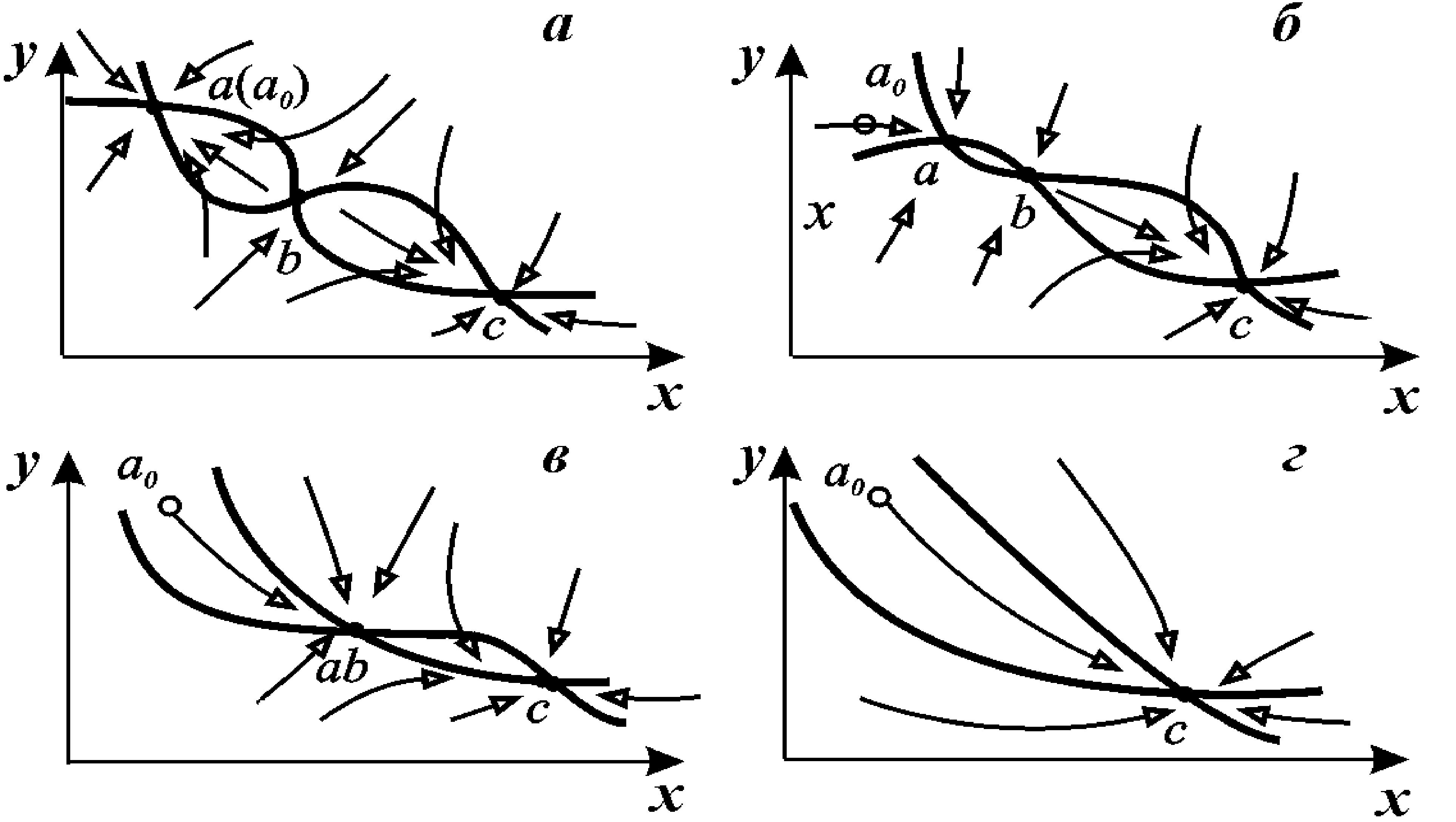
$$\frac{dx}{dt} = \alpha_1 + \alpha_2 x + Q(x)$$

$Q(x)$ – нелинейная функция. Условием вырождения (бифуркации) является равенство нулю коэффициентов α, то есть отсутствие в правой части линейного члена.

В качестве модельной системы, описывающей бифуркацию коразмерности k, обычно выступает полиномиальная система $l \leq k$ уравнений, зависящая от k малых параметров. При нулевых значениях параметров в системе возникает вырождение, а при вариации параметров происходит бифуркация.

В простейшем случае в качестве параметров выступают вещественные части собственных чисел. Размерность модельной системы l совпадает с количеством собственных чисел, вещественные части которых обращаются в нуль при бифуркационном значении параметра α.

Параметрическое переключение триггера



Седло-узловая бифуркация (складка)

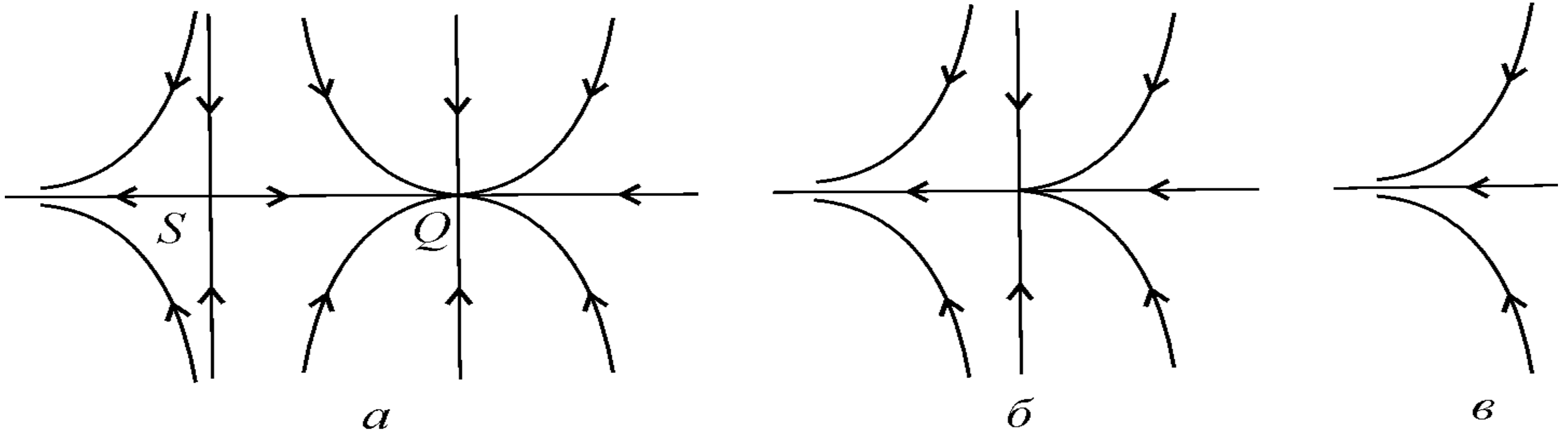
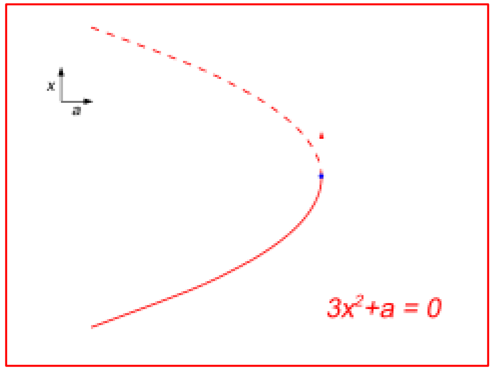


Рис. 6.5. Бифуркация седло-узел.



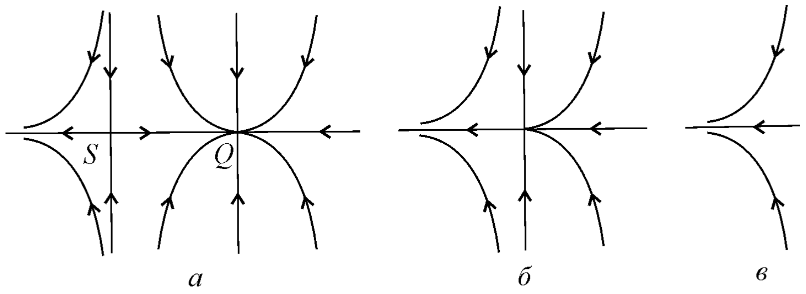
$$\dot{x} = \alpha + x^2, \quad \alpha > 0.$$

$$\bar{x}_1 = \sqrt{-\alpha}, \ \ \bar{x}_2 = -\sqrt{-\alpha}$$

Только при α < 0

$$\dot{x} = \alpha + x^2, \quad \alpha > 0.$$

$$\bar{x}_1 = \sqrt{-\alpha}, \;\; \bar{x}_2 = -\sqrt{-\alpha}$$



$\alpha > 0$ $\quad\quad$ $\alpha < 0$

Бифуркация седло-узел.

Линеаризуем уравнение в окрестности стационарного состояния.
Для отклонения от стационарного состояния

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

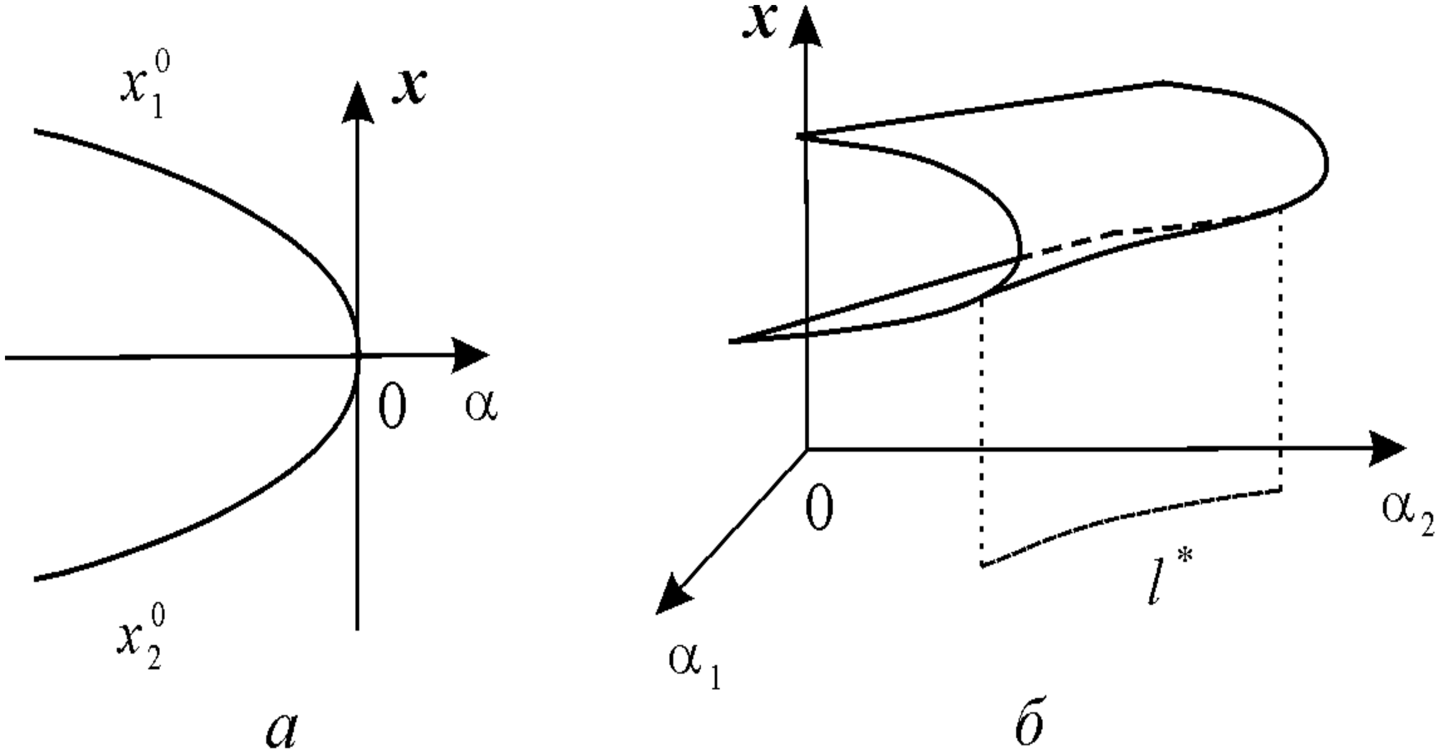
$$\frac{d\xi}{dt} = 2\bar{x}\xi$$

$$\lambda_1 = 2\sqrt{-\alpha}$$

$$\lambda_2 = -2\sqrt{-\alpha}$$

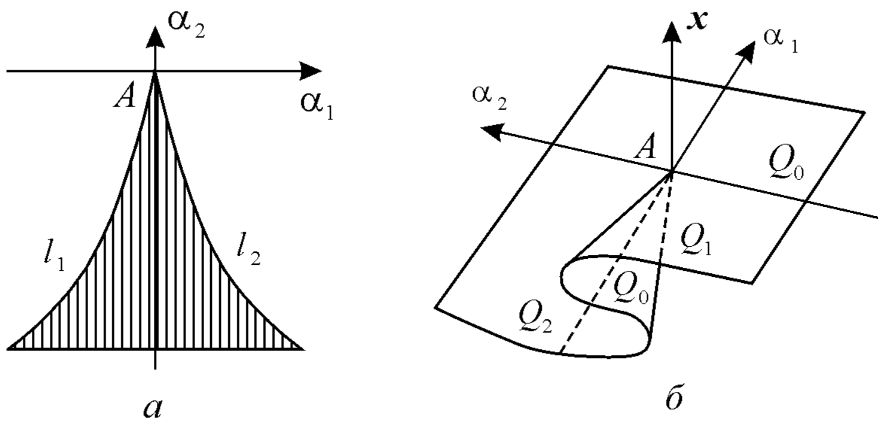
x_1 – неустойчивое состояние,
x_2 – устойчивое. При $\alpha = 0$ имеем $\bar{x}_1 = \bar{x}_2 = 0$, и собственное значение в этой точке равно нулю.

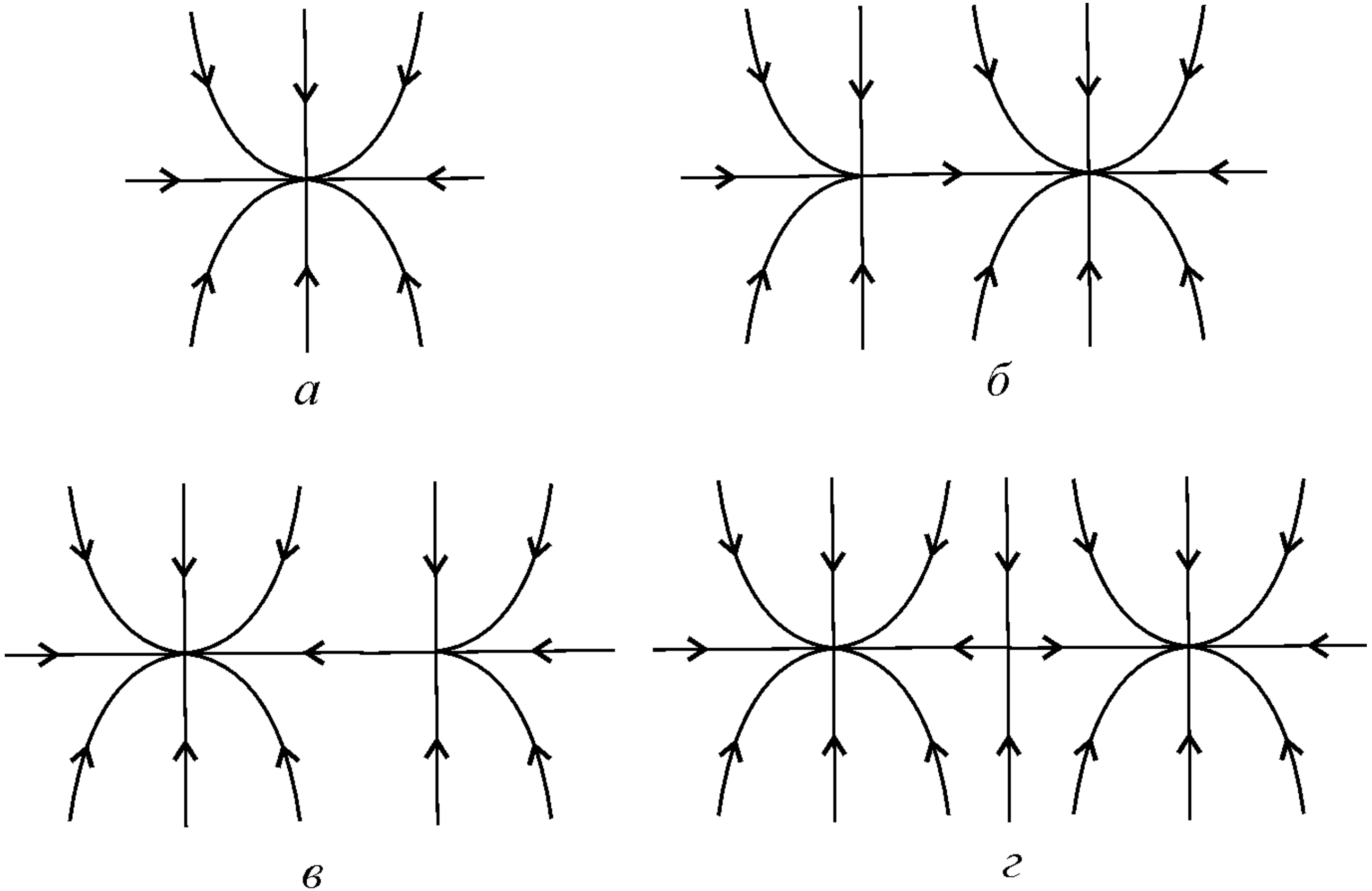
Бифуркация имеет коразмерность 1, так как выделяется одним условием $\lambda(\alpha) = 0$.



Фазопараметрическая диаграмма бифуркации седло-узел: *а* – с одним управляющим параметром. При $\alpha > 0$ в системе нет устойчивых равновесий, при $\alpha < 0$ в системе два равновесия, устойчивое и неустойчивое,
б – бифуркации седло-узел с двумя управляющими параметрами (катастрофа типа складка). l^* – линия бифуркации на плоскости параметров α_1,α_2

Сборка





$$\dot{x} = \alpha_1 + \alpha_2 x + x^3.$$

Трансформации фазового портрета при бифуркации «рождение двух узлов и седла между ними из устойчивого узла».

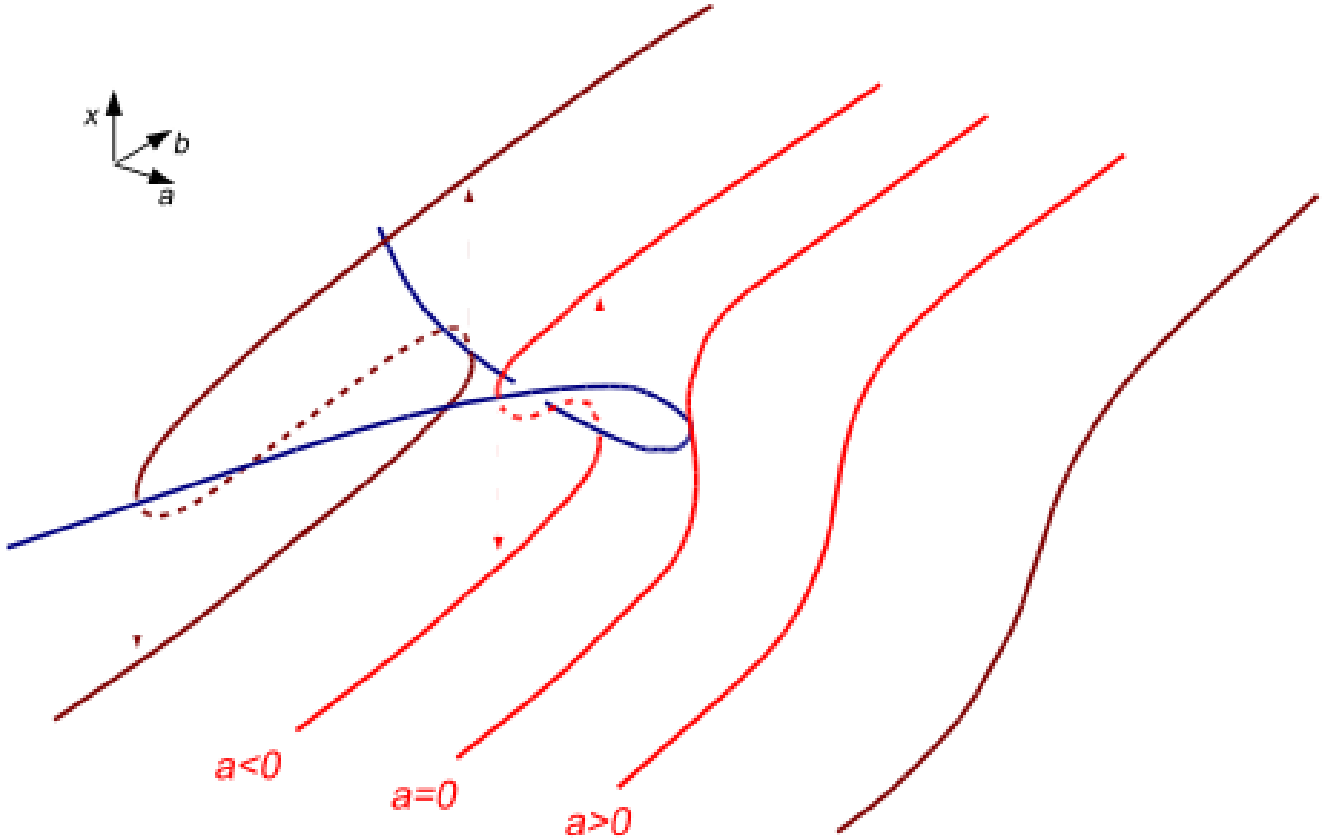
а – фазовый портрет в незаштрихованной области

б – фазовый портрет на границе l_1; *в* – фазовый портрет на границе l_2 ;

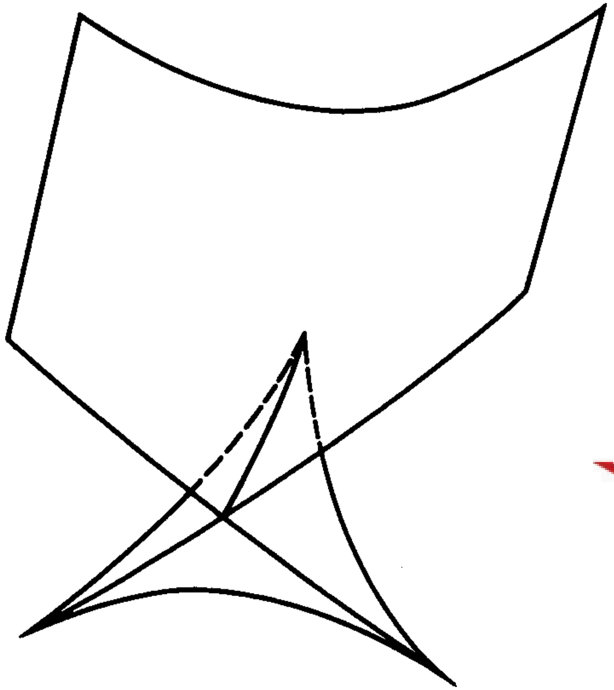
г – фазовый портрет в заштрихованной области представлен двумя устойчивыми узлами и седлом между ними

Катастрофа типа сборка

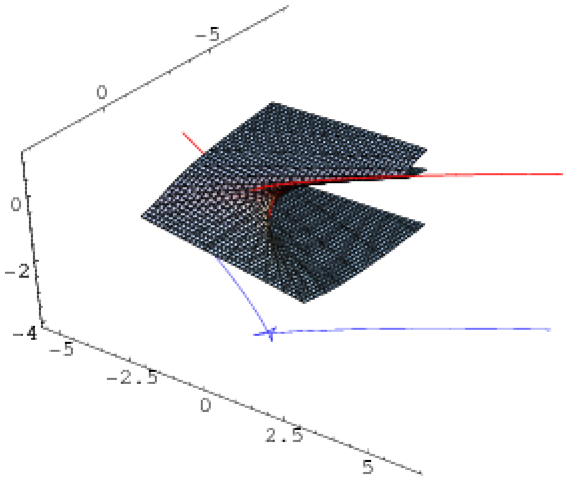
$$\dot{x} = \alpha_1 + \alpha_2 x + x^3.$$



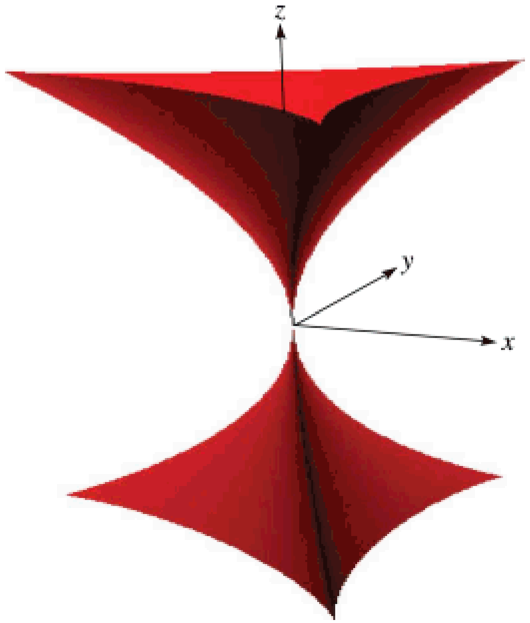
Более сложные бифуркации



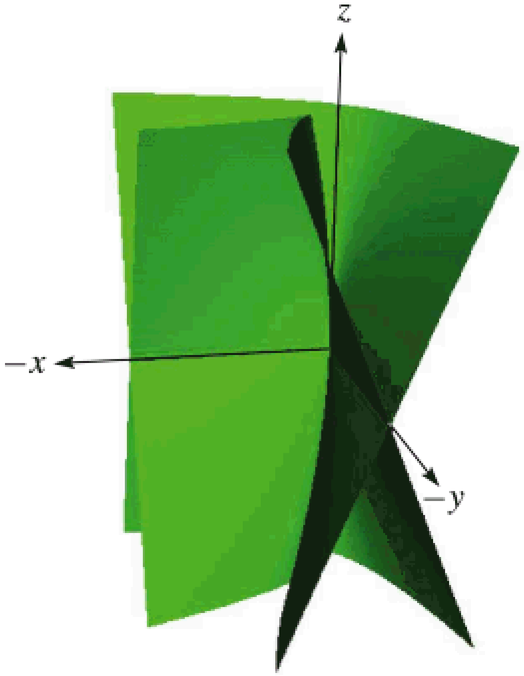
Ласточкин хвост



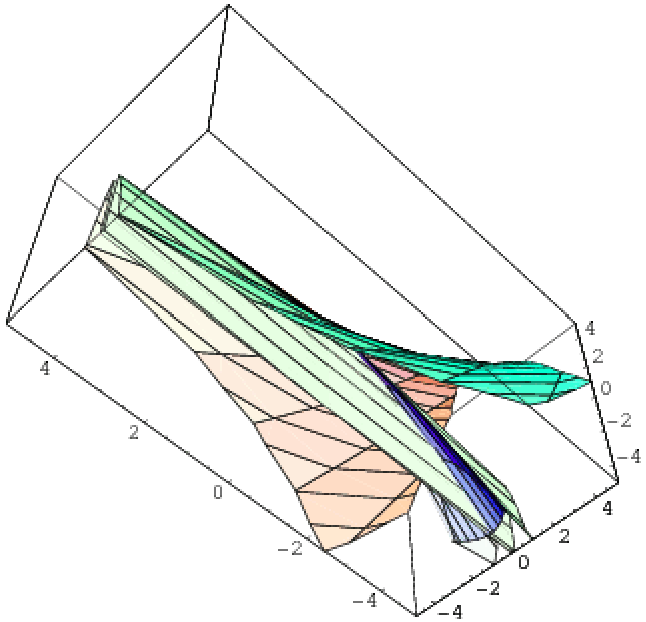
бабочка



Гиперболическая омбилика



эллиптическая омбилика



параболическая омбилика

Контрольная работа №1

в формате электронного тестирования в конце лекции 11 октября

Контрольные вопросы: **http://mathbio.ru/quiz/**

Доступ к тестам возможен только с компьютеров или мобильных устройств, подключённых к беспроводной сети Большой биологической аудитории (**BioPublic**). Для прохождения тестов Вы должны быть зарегистрированы на сайте дистанционного образования МГУ **https://distant.msu.ru**. Если у Вас нет учётной записи на этом сайте, пожалуйста, заранее зарегистрируйтесь и запишитесь на курс "Математические модели в биологии« (**https://distant.msu.ru/course/view.php?id=1840**). Для записи Вам понадобится кодовое слово **mathbio2019**. В день тестирования мы рекомендуем Вам перед началом лекции подключить Ваше устройство к сети BioPublic и убедиться в наличии доступа к тестам. Если Вы подключились к этой сети, но тестирование недоступно, пожалуйста, проверьте настройки Вашего браузера: должны быть отключены функции экономии трафика, обхода блокировок, VPN и т.п.