ЛЕКЦИЯ 1

Введение. Математические модели в биологии

Ihgyl he . Htdlu , pe lhu hehgy. Fhe aguo gmdo . Dhi - xlgu llqkd he . Bklhy iuo hec heh Khggy dekkndpy hec hehqkdo ihpkkh . Jkkhggu, lphggu , dqkl - ggu he . Igpiu lphgghh hehgy iu hec . Kipnd hehgy uo kkl .

Информационные технологии в современном мире стали необходимым инструментарием человеческой деятельности: в финансовой сфере, в бизнесе, промышленности, образовании, сфере досуга. Благодаря компьютерам и ИНТЕРНЕТ люди всего мира свободно общаются друг с другом. Развивается мировая система GRID (система распределенных вычислений) – объединяющая вычислительные мощности компьютеров со всего мира, которая позволит решать вычислительные задачи практически любой сложности. Вот основные задачи, которые стало возможно решать с помощью компьютеров и компьютерных сетей.

1. Хранение, структурирование и быстрый поиск информации.
2. Моделирование. С помощью компьютеров возможно структурирование разнородной информации об изучаемых объектах в виде математических и компьютерных моделей. Изучение таких моделей в сравнении с данными экспериментов и наблюдений позволяет изучать механизмы взаимодействия элементов системы, проверять гипотезы относительно закономерностей, лежащих в основе организации сложных систем.
3. Прогнозирование. Компьютер позволяет строить имитационные модели сложных систем, проигрывать сценарии и делать прогнозы поведения этих систем.
4. Оптимизация. Любая человеческая деятельность, в том числе обыденная жизнь требует постоянной оптимизации действий. В процессе эволюции сформировались биологические системы, которые оказываются оптимальными в том или ином смысле, например, в смысле наиболее экономичного использования энергии. Для того чтобы формализовать целевую функцию, то есть ответить на вопрос, что же является для системы оптимальным, необходимо сформулировать модель оптимизируемого процесса и критерии оптимизации. Компьютер позволяет проектировать и реализовать различные алгоритмы оптимизации.

Компьютер работает не с самой системой, а с моделью. Что же такое МОДЕЛЬ?

Наиболее простой и общий ответ на этот вопрос: fhev – *wlh dhiy htdl , gdhlh - h kuke «he mhgy», himkdxsy gimeyp ihklgkl h g* .

При моделировании, выборе и формулировке модели, определяющими обстоятельствами являются h[tdl *, pe lh (kkl*) моделирования.

В нашем курсе **объектами моделирования** будут биологические процессы разного уровня организации.

Методами моделирования служат методы динамической теории систем. Средства – дифференциальные и разностные уравнения, методы качественной теории дифференциальных уравнений, компьютерная симуляция.

Цели моделирования

1. Выяснение механизмов взаимодействия элементов системы.

2. Идентификация и верификация параметров модели по экспериментальным данным.

3. Оценка устойчивости системы (модели).
   Само понятие устойчивости требует формализации.

4. Прогноз поведения системы при различных внешних воздействиях,
   различных способах управления и проч.

5. Оптимальное управление системой
   в соответствии с выбранным критерием оптимальности.

Примеры моделей

1. Портрет дамы. Пусть некто заказывает художнику написать портрет любимой женщины. Рассмотрим объект, метод (средства) и цель моделирования.

Объектом моделирования является женщина.

Метод (средства) – краски, кисти, холст. Эмаль, если портрет будет сделан на медальоне, как это было принято в прошлые века. Фотоаппарат и видеосъемка, электронные носители информации. Рекламный щит, если некто хочет, чтобы его даму видели все, кто проезжает по оживленной магистрали. Обложка журнала или экран телевизора. Наконец, сам художник, фотограф или рекламное агентство в лице своих дизайнеров.

Рис. 1.1. Леонардо да Винчи. Мона Лиза

Цель. При моделировании целью, как правило, является манипуляция с пространством и временем. Сохранить облик дамы во времени. Повесить портрет в гостиной, или медальон с изображением любимой – на шею, как это делали в старину. Чтобы потомки восхищались красотой дамы и своим пращуром, которому удалось запечатлеть такую красоту.

Другая цель – воспроизведение изображения (модели) объекта с целью сделать модель доступной некоторому кругу людей. Или многократно тиражировать, если некто хочет, чтобы образ дамы увидели миллионы.

2. Самолет в аэродинамической трубе. Помещая самолет в аэродинамическую трубу и испытывая его в различных воздушных потоках, мы решаем задачу изучения взаимодействия системы с внешней средой. Это еще одна очень важная цель моделирования. При этом в корпусе самолета не обязательно должны находиться кресла, и тем более, стюардессы. Какие из свойств объекта необходимо учесть, а какие можно опустить, степень подробности воспроизведения моделью объекта, определяется теми вопросами, на которые хотят ответить с помощью модели.

Рис. 1.2. Испытания модели самолета в аэродинамической трубе позволяют изучать его летные качества.

3. Аквариум является примером физического (биологического) моделирования. В аквариуме можно моделировать водную экосистему – речную, озерную, морскую, заселить ее некоторыми видами фито- и зоопланктона, рыбами, поддерживать определенный состав воды, температуру, течения и строго контролировать условия эксперимента. Какие компоненты естественной системы будут воспроизведены, и с какой точностью, зависит от цели моделирования.

Рис. 1.3. Аквариум – модель водной экосистемы

4. Выделенные из листьев хлоропласты. На выделенных системах часто изучают процессы, происходящие в живой системе. В этом смысле фрагмент является моделью целой живой системы. Выделение более простой системы позволяет исследовать механизмы процессов на молекулярном уровне. При этом исключается регуляция со стороны более высоких уровней организации, в данном случае, со стороны растительной клетки, листа, наконец, целого растения. В большинстве случаев наблюдать процессы на молекулярном уровне в нативной (ненарушенной) системе не представляется возможным. Говорят, что изученные на выделенном хлоропласте первичные процессы фотосинтеза являются моделью первичных процессов фотосинтеза в живом листе. К сожалению, метод фрагментирования приводит к тому, что «…живой ковер жизни распускается по ниточкам, каждая ниточка досконально изучается, но волшебный рисунок жизни оказывается утрачен» (Л. Полинг).

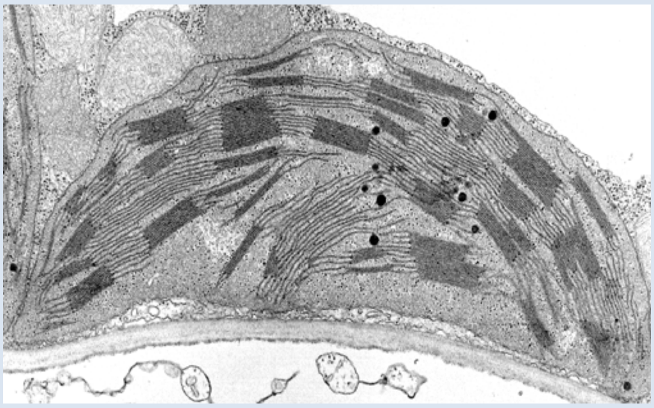


Рис. 1.4. Хлоропласт – модель первичных процессов фотосинтеза в живом листе

По́линг Лайнус Карл
Pauling Linus Carl
1901-1994
Выдающийся американский физик, химик биохимик, общественный деятель. Лауреат двух Нобелевских премий: по химии (1954) и Премии Мира (1962)

5. Популяция дрозофилы является классическим объектом моделирования микроэволюционного процесса и примером исключительно удачно найденной модели. Еще более удобной моделью являются вирусы, хотя не вполне ясно, справедливы ли эволюционные закономерности, установленные на вирусах, для законов эволюции высших животных. В лекции 11 мы увидим, что хорошей моделью микроэволюционных процессов являются также микробные популяции в проточном культиваторе.

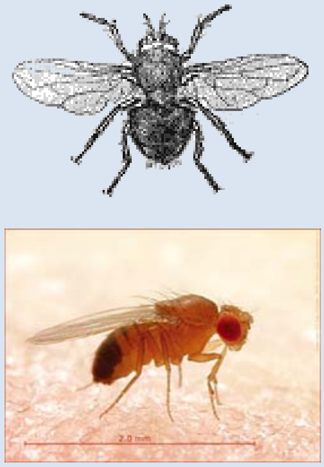


Рис. 1.5. Дрозофила – модельный объект генетики

Из приведенных примеров видно, что любая физическая (биологическая) модель обладает конкретными свойствами физического (биологического) объекта. В этом ее преимущества, но в этом и ее ограничения.

Компьютерные модели содержат "знания" об объекте в виде математических формул, таблиц, графиков, баз данных и знаний. Они позволяют изучать поведение системы при изменении внутренних характеристик и внешних условий, проигрывать сценарии, решать задачу оптимизации. Однако каждая компьютерная реализация соответствует dhgdjlguf *, a- ggu il kklu*. Наиболее общими и абстрактными являются математические модели.

Математические модели описывают целый класс процессов или явлений, которые обладают сходными свойствами, или являются изоморфными. Начавшая бурно развиваться в конце 20 века наука – синергетика – показала, что сходными уравнениями описываются процессы самоорганизации самой разной природы: от образования скоплений галактик до образования пятен планктона в океане.

Если удается сформулировать «хорошую» математическую модель, для ее исследования можно применить весь арсенал науки, накопленный за тысячелетия. Недаром многие классики независимо высказывали одну и ту же мудрую мысль:

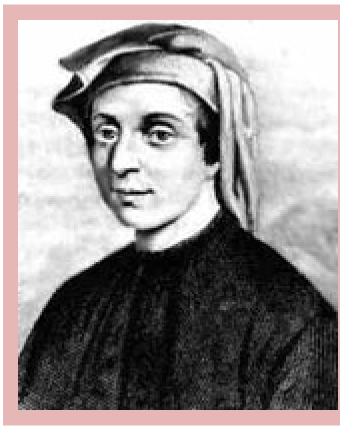
H[eklv *aggy klghlky gmdhc, dh hg ul kh adhgu llqkdo khhlghrgc*

С этой точки зрения самая "научная" наука – физика. Она использует математику в качестве своего естественного языка. Все физические законы выражаются в виде математических формул или уравнений.

В химию математика пришла в тридцатые годы 20 века вместе с химической кинетикой и физической химией. Сейчас книги по химии, в особенности по химической кинетике, физической химии, квантовой химии полны математическими символами и уравнениями.

Чем более сложными являются объекты и процессы, которыми занимается наука, тем труднее найти математические абстракции, подходящие для описания этих объектов и процессов. В биологию, геологию и другие «описательные» естественные науки математика пришла по настоящему только во второй половине 20 века.

Первые попытки математически описать биологические процессы относятся к моделям популяционной динамики. Эта область математической биологии и в дальнейшем служила flflbkdbf *ihehgh*, на котором "отрабатывались" математические модели в разных областях биологии. В том числе модели эволюции, микробиологии, иммунологии и других областей, связанных с клеточными популяциями.



Фибона́ччи (Леонардо из Пизы)
Fibonacci (Leonardo Pisano Bigolo)
около 1175–1250
Итальянский математик, родился в Пизе. Издавал книги по арифметике, алгебре и другим математическим дисциплинам. Первым предложил ввести в обиход изобретенные в Индии и принятые к тому времени в мусульманском мире арабские цифры.

Самая первая известная модель, сформулированная в биологической постановке, – знаменитый ряд Фибоначчи, который приводит в своем труде Леонардо из Пизы в 13 веке. Это ряд чисел, описывающий количество пар кроликов, которые рождаются каждый месяц, если кролики начинают размножаться со второго месяца и каждый месяц дают потомство в виде пары кроликов. Ряд представляет последовательность чисел: 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89,...., каждое из которых равно сумме двух предыдущих.

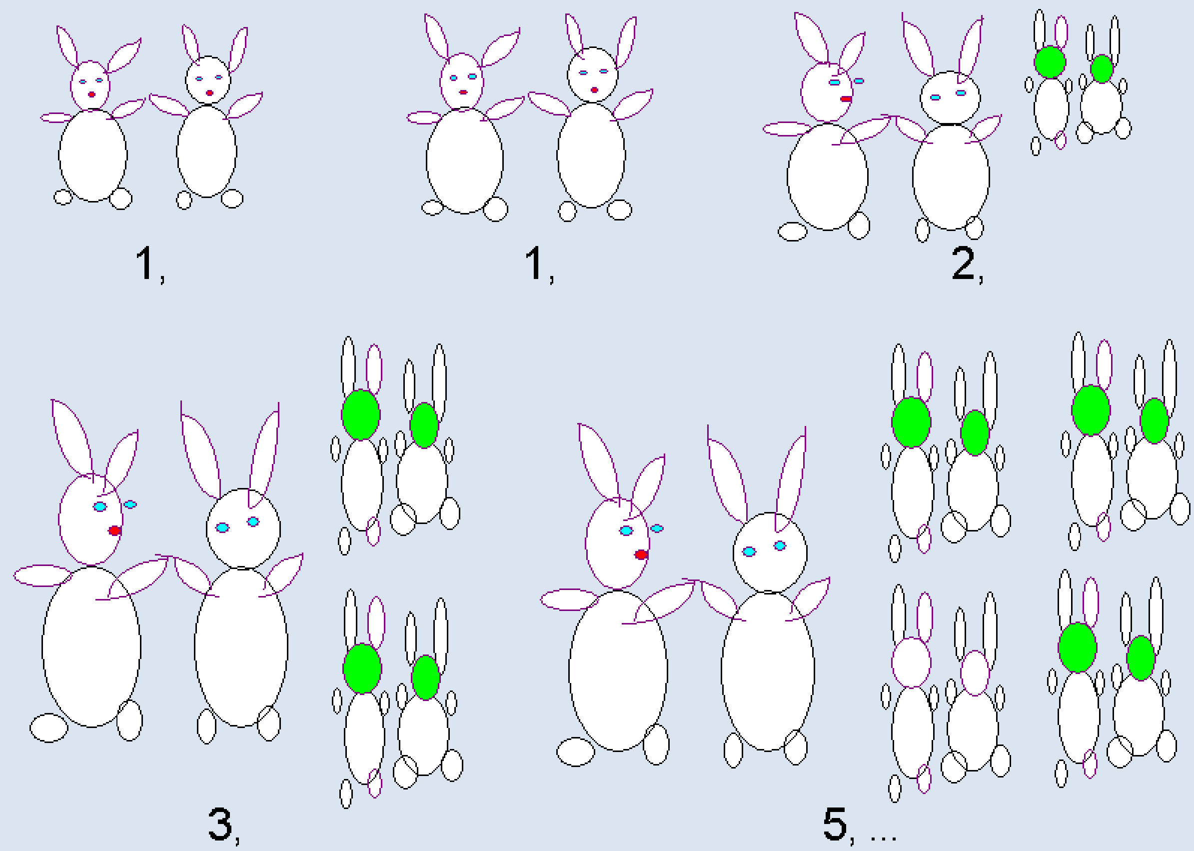


Рис 1.6. Ряд Фибоначчи

Томас Роберт Ма́льтус
Thomas Robert Malthus
1766–1834
Английский священник, демограф и экономист. Автор теории, согласно которой неконтролируемый рост народонаселения должен привести к голоду на Земле.

Следующая известная истории модель – формула Мальтуса (1798), описывающая размножение популяции со скоростью, пропорциональной ее численности.

В дискретном виде закон Мальтуса представляет собой геометрическую прогрессию. Для дискретных моментов времени t_n зависимость между численностью популяции в моменты времени t_n и t_{n+1} выражается формулой:

$$N_{t+1} = qN_t \qquad \text{или} \qquad N_{t+1} = q^n N_0 .$$

Этот закон, записанный в виде дифференциального уравнения, представляет собой модель экспоненциального роста популяции и хорошо описывает рост клеточных популяций в отсутствии какого-либо лимитирования:

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

Здесь r – коэффициент, аналогичный коэффициенту q в дискретной модели - константа собственной скорости роста популяции, отражающая ее генетический потенциал.

На этих простейших моделях видно, насколько примитивны математические модели по сравнению с биологическими объектами. К примеру, популяция, - это совокупность сложно организованных индивидуальных особей - организмов. В свою очередь каждый организм состоит из органов, тканей и клеток, рождается, осуществляет процессы метаболизма, растет, двигается, размножается, стареет и умирает. И каждая живая клетка – сложная гетерогенная система, объем которой разграничен мембранами и содержит субклеточные органеллы, и так далее, вплоть до биомакромолекул, аминокислот и полипептидов, наконец, атомов, из которых состоят эти «кирпичики» живой материи. На всех уровнях живой материи мы встречаем сложную пространственно-временную организацию, гетерогенность, индивидуальность, подвижность, потоки массы, энергии и информации.

Ясно, что для таких систем любая математика дает лишь грубое упрощенное описание. Дело существенно продвинулось с использованием компьютеров, которые позволяют имитировать достаточно сложные системы, однако и здесь речь идет именно о fheyo , т.е. о некоторых идеальных копиях живых систем, отражающих лишь некоторые их свойства, причем схематически.

Сейчас биологические журналы полны математическими формулами и результатами компьютерных симуляций. Имеются специальные журналы, посвященные теоретической биологии и биоинформатике. Модели являются инструментом изучения конкретных систем, и работы по моделированию печатают в журналах, посвященных той области биологии, к которой относится объект моделирования. Это означает, что модель должна быть интересна, полезна и понятна специалистам-биологам. В то же время она должна быть, естественно, профессионально сделана с точки зрения математики.

Наиболее успешные модели сделаны в содружестве специалистов математиков, или физиков, и биологов, хорошо знающих объект моделирования. При этом наиболее трудная часть совместной работы - это формализация знаний об объекте (как правило, в виде схем) на языке, который может затем быть переформулирован в математическую или компьютерную модель.

Классификация моделей

Условно все математические модели биологических систем можно разделить на качественные (базовые), регрессионные, и имитационные.

Качественные (базовые) модели

Для понимания законов взаимодействия элементов системы, основных закономерностей, лежащих в основе наблюдаемых в системе процессов, необходимо построить относительно простую модель, воспроизводящую основные черты динамического поведения системы. Модели, объясняющие качественное поведение системы (например, наличие колебаний, пространственной неоднородности, хаоса) называют качественными, или базовыми, моделями. Базовые модели в силу свое относительной простоты, допускают качественное исследование при разных значениях параметров. В дальнейшем они могут быть использованы как основа для построения более детальных моделей целого класса сходных систем. Часто при моделировании сложной системы используют несколько базовых моделей. Основная часть нашего курса будет посвящена изучению качественных (базовых) моделей и методов их исследования.

Регрессионные модели

Регрессионными зависимостями называются формулы, описывающие связь различных характеристик системы, не претендуя на физический или биологический смысл этих зависимостей. Для построения регрессионной модели достаточно статистически достоверных наблюденных корреляций между переменными или параметрами системы.

ПРИМЕРЫ

1. Зависимость между количеством производителей хамсы и количеством молоди от каждого нерестившегося производителя в Азовском море (используется в большой имитационной модели динамики рыбного стада Азовского моря, Горстко, 1985):

$$S = 4.95/x^2 + 27.78/x - 0.078; \quad \sigma = 0.24$$

S - количество сеголеток (штуки) на каждого нерестившегося производителя; x – количество зашедших весной из Черного моря в Азовское производителей хамсы (млрд штук); σ – среднеквадратичное отклонение.

Рис. 1.7. Хамса

2. Скорость поглощения кислорода опадом листьев (Из книги: Д.Джефферс "Введение в системный анализ: применение в экологии", М., 1981)

$$\lg(Y+1) = 0.561 - 8.701D10^{-4} + 3.935D^2 10^{-7} + 7.187B10^{-4} + 0.0398T$$

Y – поглощение кислорода, измеренное в мкл$(0.25\text{ г})^{-1}$ч$^{-1}$,

D – число дней, в течение которых выдерживались образцы,

B – процентное содержание влаги в образцах,

T – температура, измеренная в градусах С.

Эта формула дает несмещенные оценки для скорости поглощения кислорода во всем диапазоне дней, температур и влажностей, которые наблюдались в эксперименте. Среднеквадратичное отклонение поглощения кислорода равно σ = 0.319±0.321.

Рис. 1.8. Осенние листья

Имитационные модели (simulation)

По меткому выражению Р. Шеннона, имитационное моделирование – это нечто промежуточное между искусством и наукой, направление, появление которого целиком обязано бурному росту возможностей вычислительной техники (Шеннон, 1978;. Shannon, 1975).
Суть имитационного моделирования заключается в исследовании сложной математической модели с помощью вычислительных экспериментов и обработки результатов этих экспериментов. При этом, как правило, создатели имитационной модели пытаются максимально использовать всю имеющуюся информацию об объекте моделирования, как количественную, так и качественную.

Грубо говоря, процесс построения имитационной модели можно представить следующим образом. Мы записываем в любом доступном для компьютера формализованном виде (в виде уравнений, графиков, логических соотношений, вероятностных законов) все, что знаем о системе, а потом проигрываем на компьютере варианты того, что может дать совокупность этих знаний при тех или иных значениях внешних и внутренних параметров системы.

Если вопросы, которые мы задаем модели, относятся не к выяснению фундаментальных законов и причин, определяющих динамику реальной системы, а к бихевиористскому (поведенческому) анализу системы, как правило, выполняемому в практических целях, имитационная модель оказывается исключительно полезной.

Особенно привлекательным оказалось применение имитационных моделей для описания экологических систем – чрезвычайно сложных образований, включающих множество биологических, геологических, метеорологических и прочих факторов. Благодаря возможности проигрывать различные “сценарии” поведения и управления имитационная модель может быть успешно использована для выбора оптимальной стратегии эксплуатации природной экосистемы или оптимального способа создания искусственной экосистемы.

При создании имитационной модели можно позволить себе высокую степень подробности при выборе переменных и параметров модели. При этом модель может получиться разной у различных авторов, поскольку точные формальные правила ее построения отсутствуют. Результаты компьютерных экспериментов зависят не только от заложенных в модели соотношений, но и от организации комплекса реализующих в модель программ, и от алгоритма проведения компьютерных экспериментов. Таким образом, имитационное моделирование – это диалог между лицом, проводящим компьютерный эксперимент, и компьютером, т.е. комплексом программ.

Основные этапы построения имитационной модели следующие.

Формулируются основные вопросы о поведении сложной системы, ответы на которые мы хотели бы получить. В соответствии с задачами моделирования задается вектор состояния системы. Вводится системное время, моделирующее ход времени в реальной системе. Временной шаг модели также определяется целями моделирования.

Производится декомпозиция системы на отдельные блоки, связанные друг с другом, но обладающие относительной независимостью. Для каждого блока определяют, какие компоненты вектора состояния должны преобразовываться в процессе его функционирования.

Формулируют законы и гипотезы, определяющие поведение отдельных блоков и связь этих блоков друг с другом. Для каждого блока множество законов функционирования дополняется множеством логических операторов, формализующих опыт наблюдения за динамикой процессов в. системе. При необходимости вводится “внутреннее системное время” данного блока модели, позволяющее моделировать более быстрые или более медленные процессы. Если в блоке используются случайные параметры, задаются правила отыскания на каждом шаге некоторых их реализаций. Разрабатываются программы, соответствующие отдельным блокам.

Каждый блок верифицируется по фактическим данным, и при этом его информационные связи с другими блоками “замораживаются”. Обычно последовательность действий при верификации блоков такова: часть имеющейся информации используется для оценки параметров модели, а затем по оставшейся части информации сравнением расчетных данных с фактическими проверяется адекватность модели.

Производится объединение разработанных блоков имитационной модели, апробируются и отрабатываются различные схемы взаимодействия блоков. Производятся верификация имитационной модели в целом и проверка ее адекватности. Этот процесс еще менее может быть формализован, чем верификация отдельных блоков. Здесь решающими оказываются знания экспертов – специалистов, хорошо знающих реальную систему.

Планируются эксперименты с моделью. Результаты экспериментов пополняют информационный фонд (банк данных) и используются при дальнейшей работе с моделью.

На каждом из этапов могут возникнуть трудности, для преодоления которых необходимо перестраивать модель, расширять список переменных, уточнять вид их взаимодействий. По существу, создание имитационной модели включает путь последовательных приближений, в процессе которых получается новая информация об объекте моделирования, усовершенствуется система наблюдений, проверяются гипотезы о механизмах тех или иных процессов в рамках общей имитационной системы.

Таким образом, основные задачи имитационного моделирования:

1. проверка гипотез о взаимодействии отдельных элементов и подсистем;
2. прогноз поведения при изменении внутренних характеристик и внешних условий;
3. оптимизация управления.

Ясно, что разработка имитационной модели сложной системы и работа с этой моделью требуют усилий целого коллектива специалистов, как в области вычислительной математики и компьютеров, так и в предметной области. К настоящему времени в литературе и в Интернет имеются тысячи имитационных моделей биологических систем самого разного уровня.

ПРИМЕРЫ

1. Молекулярная динамика.

Основные принципы построения моделей молекулярной динамики и анализа результатов расчётов представлены на сайте www.moldyn.ru.

На протяжении всей истории западной науки стоял вопрос о том, можно ли, зная координаты всех атомов и законы их взаимодействия, описать все процессы, происходящие во Вселенной. Вопрос не нашел своего однозначного ответа. Квантовая механика утвердила понятие неопределенности на микроуровне. В лекциях 10-12 мы увидим, что существование квазистохастических типов поведения в детерминированных системах делает практически невозможным предсказание поведения некоторых детерминированных систем и на макроуровне.

Следствием первого вопроса является второй: вопрос «сводимости». Можно ли, зная законы физики, т.е. законы движения всех атомов, входящих в состав биологических систем, и законы их взаимодействия, описать поведение живых систем? В принципе, на этот вопрос можно ответить с помощью имитационной модели, в которую заложены координаты и скорости движения всех атомов какой-либо живой системы и законы их взаимодействия. Для любой живой системы такая модель должна содержать огромное количество переменных и параметров. Попытки моделировать с помощью такого подхода функционирование элементов живых систем – биомакромолекул делаются, начиная с 70-х годов.

Молекулярная динамика – весьма быстро и активно развивающееся направление науки. Функциональные свойства белков, в том числе их ферментативная активность, определяются их способностью к конформационным перестройкам. Внутренние движения атомов и атомных групп глобулярных белков происходят с характерными временами порядка 10^{-13} – 10^{-15}с амплитудой порядка 0.2 ангстрем Существенные изменения конформации, например, открытие «кармана» реакционного центра для образования фермент-субстратного комплекса, требует коллективных согласованных движений, характерные времена которых на много порядков больше, а амплитуды составляют десятки ангстрем. Проследить, каким образом физические взаимодействия отдельных атомов реализуются в виде макроскопических конформационных движений стало возможным благодаря методам молекулярной динамики.

Начальные координаты атомов задаются в соответствии с данными рентгеноструктурного анализа или спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Значения параметров атом-атомных взаимодействий определяются эмпирически из условия максимального соответствия рассчитанных по потенциалу и экспериментально измеренных спектральных, термодинамических, и структурных характеристик низкомолекулярных компонент биологических макромолекул.

На экране компьютера можно наблюдать траектории отдельных атомов и внутреннюю подвижность макромолекулы.

Первые вычислительные эксперименты методом молекулярной динамики для белковой молекулы – апротинина (ингибитора трипсина панкреатической железы) – были проведены в 1977 г. в лаборатории Карплюса (McCammon et al., 1977). Молекула состоит из 58 аминокислотных остатков и содержит 454 тяжелых атома, в структуру также включали четыре внутренних молекулы воды, локализованные согласно кристаллографическим данным. Удалось воспроизвести основной элемент вторичной структуры белка – антипараллельную скрученную β-структуру, а также короткий α-спиральный сегмент.

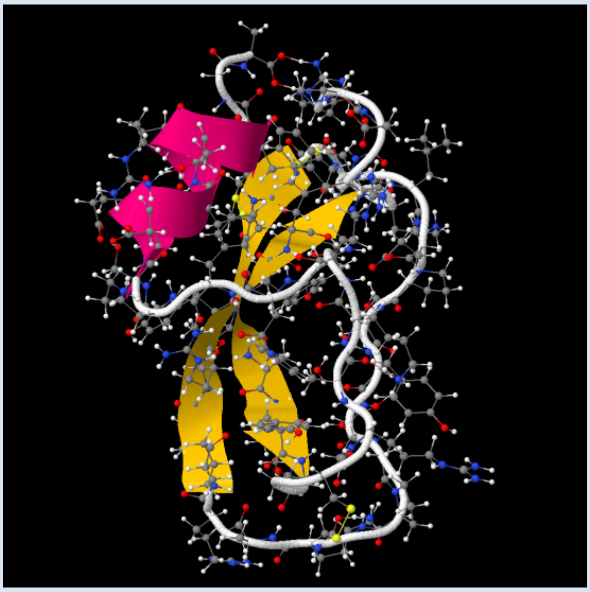


Рис. 1.9. Структура апротинина по данным ЯМР-спектроскопии (Wlodawer et al (1987) J.Mol.Biol. 198: 469-480; идентификатор в Protein Data Bank 10A5).

Нажмите на рисунок для вращения или масштабирования

В последние годы выполнены расчеты молекулярной динамики сотен белков, моделировали также перенос электрона в белковых комплексах и перенос ионов в ионных трансмембранных каналах. Результаты молекулярной динамики подтверждают роль флуктуаций в электронно-конформационных взаимодействиях, сопровождающих процессы транспорта электронов, миграции и трансформации энергии, ферментативного катализа.

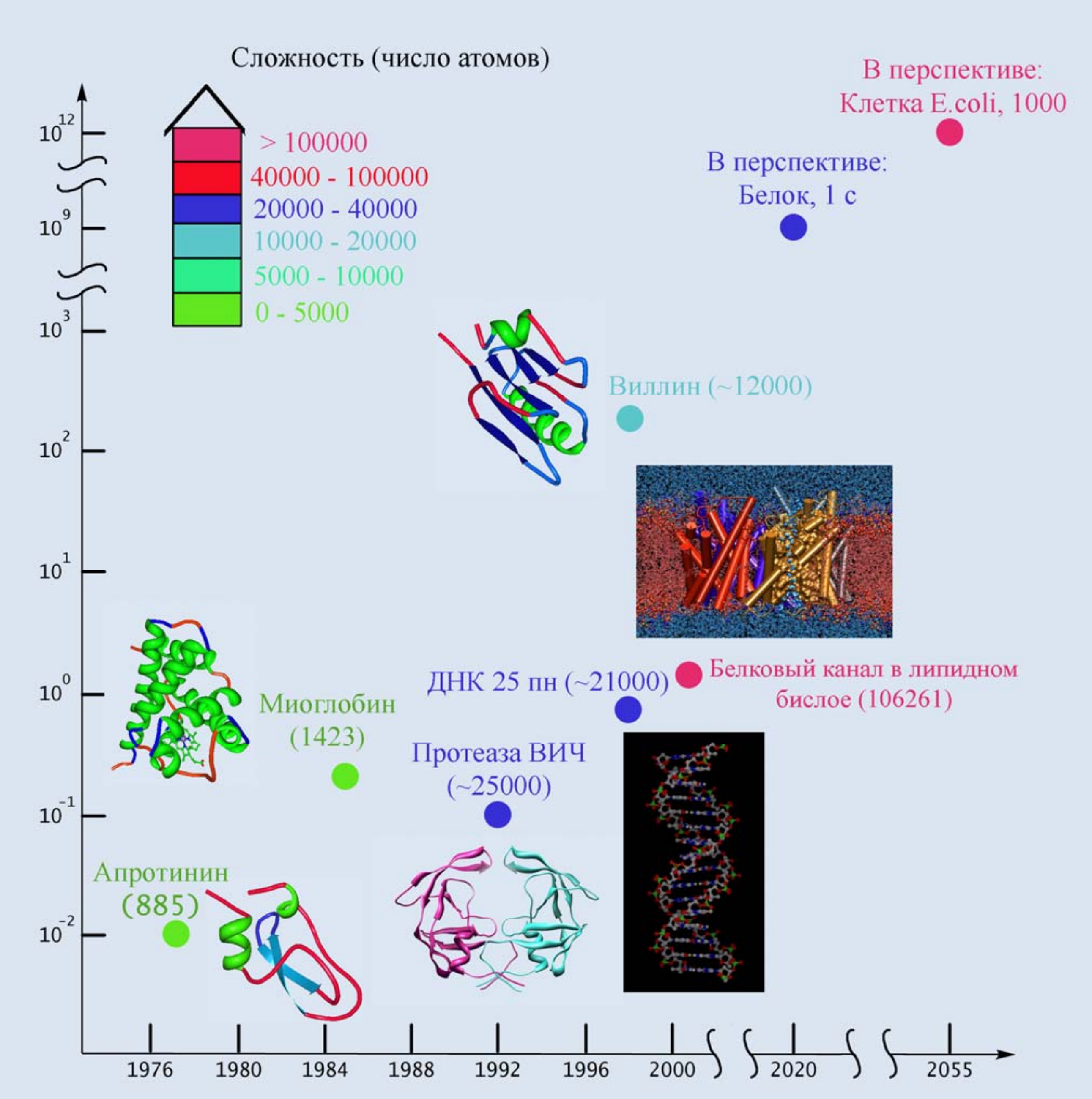


Рис. 1.10. История развития метода молекулярной динамики (Schlick, 2002)

2. Модели систем организма.

В настоящее время имеются имитационные модели многих систем организма – сердца, желудочно-кишечного тракта, почек, печени, мозга, и других. Особенно активно моделируются процессы в сердечной ткани. Основные идеи и результаты такого моделирования мы рассмотрим в лекции 18.

3. Модели продукционного процесса растений.

Имитационные модели продукционного процесса растений (агробиоценозов) для разных культур были одними из первых имитационных моделей. Практическая задача моделирования - выбор оптимальной стратегии проведения сельскохозяйственных мероприятий: орошения, полива, внесения удобрений с целью получения максимального урожая. Существует большое число моделей разных культур, как упрощенных, предназначенных для решения конкретных вопросов управления, так и очень подробных, используемых в основном для исследовательских целей. Подробные модели имеют иерархическую блочную структуру. Среди биотических процессов выделяют блок фотосинтеза, блок корневого питания, блок роста и развития, блок почвенной микрофлоры, блок развития болезней сельскохозяйственной культуры и другие. Рассматриваются также геофизические процессы: формирование теплового и водного режима, концентрации и передвижения биогенных и токсических солей, концентрации CO_2 в посеве и других. Методику работы с такими сложными моделями мы рассмотрели выше. Более подробное описание моделей продукционного процесса растений можно найти в книгах: Заславский, Полуэктов, 1988; Торнли, 1982; Франс и Торнли. 1987; de Vries 1982, de Wit, 1978. Последние 4 книги имели несколько более поздних переизданий на Западе.

4. Модели водных экосистем.

Водная среда гораздо более однородна, чем сухопутные биогеоценозы, и имитационные модели водных систем успешно создаются начиная с 70-х годов 20 века. Описание обменных процессов в водной среде включает описание усвоения азота, фосфора и других биогенных элементов, рост фито- и зоопланктона и детрита. При этом важно учитывать гидробиологические процессы в рассматриваемых водоемах, которые, как правило, являются неоднородными и при моделировании разбиваются на ряд компартментов.

С помощью имитационного моделирования решались вопросы выработки стратегии борьбы с эфтрификацией закрытых водоемов, в частности, одного из Великих Американских озер – озера Эри. Много имитационных моделей посвящено разработке оптимальной стратегии вылова рыбы.

Основные идеи и результаты по моделированию водных систем, так же как и по моделированию продукционного процесса растений изложены в учебном пособии Г.Ю.Ризниченко, А.Б.Рубин «Биофизическая динамика продукционных процессов». М., 2004.

5. Модели глобальной динамики.

Модели глобальной динамики сыграли особую роль в становлении имитационного моделирования. Именно для этих моделей был разработан формализм представления системы в виде узлов и потоков между ними, который затем в разных видах использовался практически во всех моделях сложных систем. Первая глобальная модель была создана Д. Форрестером и Д. Медоузом с соавторами по заказу Римского клуба в 60 годы 20 века. (Forrester, 1971; Форрестер, 1978).

Полученные с ее помощью результаты были опубликованы в знаменитой переведенной на 35 языков книге «Пределы роста», и впервые послужили предостережением человечеству в том, что Земля – ограниченная система, безудержный прогресс ведет к истощению ее ресурсов, и человечество ждет глобальный экологический кризис (Meadows et.al., 1972, перевод на русский язык 1991). Дальнейшее развитие модели описано в книге: Д.Х.Медоуз, Д.Л.Медоуз, Й.Рандерс «За пределами роста». (Meadows et.al, 1993, перевод на русский язык 1994).

Вторая знаменитая глобальная модель – модель ядерной зимы, была создана под руководством Н.Н. Моисеева в России. Ее результаты, впоследствии подтвержденные американскими исследованиями, наглядно показали, что глобальная ядерная война приведет к уничтожению как побежденных, так и победителей, так как после нее небо над всей Землей закроется тучами и настанет ядерная зима, которая будет продолжаться несколько десятков или даже сотен лет. Поэтому победа в такой войне будет бессмысленной.

В настоящее время активно разрабатываются глобальные модели, позволяющие рассчитать «парниковый эффект», эффекты изменения характера морских течений, падений крупных метеоритов и другие процессы, протекающие в глобальном масштабе.

Ясно, что разработка имитационной модели сложной системы и работа с этой моделью требуют усилий целого коллектива специалистов, как в области компьютерной математики, так и в предметной области.

Идентификация параметров модели

Коэффициенты в моделях обычно определяются с помощью процедур идентификации параметров моделей по экспериментальным данным. При этом чаще всего минимизируется сумма квадратов отклонений теоретической кривой от экспериментальной для всех точек измерений. Т.е. коэффициенты модели подбираются таким образом, чтобы минимизировать функционал:

$$F = \sum_M w_i [x_e^i - x_t^i(a_1, a_2, ..., a_n)]^2 .$$

Здесь i – номер точки измерения, x_e – 'экспериментальные значения переменных, o_t – теоретические значения переменных, a_1, a_2... – параметры, подлежащие оценке, w_i – "вес" i-го измерения, N – число точек измерения.

В настоящее время возможности процедуры идентификации дают большинство математических пакетов: MathCad, MathLab, DB-solve и другие. При разработке моделей сложных систем проблема оценки значений параметров представляет собой одну из наиболее трудоемких задач. Как правило, часть параметров известна из независимых экспериментов, другие приходится фитировать (fit – подгонять) под имеющиеся экспериментальные кривые.

Специфика моделей живых систем

Всякая сложная система при своем функционировании подчиняется физическим, химическим и биологическим законам. Однако нам известны не все законы. Одна из целей математического моделирования и заключается в установлении этих законов путем проверки альтернативных гипотез физических (или биологических) механизмов того или иного явления. Другой, более практической, является уже упоминаемая нами цель оптимального управления продукционным процессом.

Таким образом, приступая к построению математической модели системы, необходимо взглянуть на эту систему под определенным углом зрения, который в значительной мере определяет вид модели. Необходимо сформулировать основные вопросы о поведении системы, ответы на которые мы хотим получить с помощью модели. Это позволяет из множества законов, управляющих поведением системы, отобрать те, влияние которых существенно при поиске ответов на поставленные вопросы. В дополнение к этим законам, если необходимо, для системы в целом или ее частей формулируются определенные гипотезы о функционировании. Гипотезы, как и законы, формулируются в виде определенных математических соотношений.

Дальнейшая работа состоит в исследовании полученных соотношений с применением аналитических или вычислительных методов, приводящих к ответу на поставленные перед моделью вопросы. Если модель хороша, полученные на модели ответы могут быть отнесены к самой моделируемой системе. Более того, с помощью такой модели можно расширить круг представлений о системе, например, выбрав одну из альтернативных гипотез о механизмах ее функционирования и отбросив остальные, неправдоподобные. Если же модель плохая, т.е. недостаточно адекватно описывает систему с точки зрения поставленных перед ней вопросов, ее следует усовершенствовать. Критерием адекватности служит практика, эксперимент, и критерий этот не может быть полностью формализован.

Несмотря на разнообразие живых систем, все они обладают следующими специфическими чертами, которые необходимо учитывать при построении моделей.

1. ***Сложные системы***. Все биологические системы являются сложными многокомпонентными, пространственно структурированными, элементы которых обладают индивидуальностью. При моделировании таких систем возможно два подхода. Первый – агрегированный, феноменологический. В соответствии с этим подходом выделяются определяющие характеристики системы (например, общая численность видов) и рассматриваются качественные свойства поведения этих величин во времени (устойчивость стационарного состояния, наличие колебаний, существование пространственной неоднородности). Такой подход является исторически наиболее древним, он свойственен динамической теории популяций.

Другой подход - подробное рассмотрение элементов системы и их взаимодействий, рассмотренное выше имитационное моделирование. Имитационная модель не допускает аналитического исследования, но ее параметры имеют ясный физический и биологический смысл, при хорошей экспериментальной изученности фрагментов системы она может дать количественный прогноз ее поведения при различных внешних воздействиях.

2. ***Размножающиеся системы*** *(kihkhgu□ d lhihmdp□).* Это важнейшее свойство живых систем определяет их способность перерабатывать неорганическое и органическое вещество для биосинтеза биологических макромолекул, клеток, организмов. В моделях это свойство выражается в наличии в дифференциальных уравнениях для численностей (концентраций) положительных членов, называемых автокаталитическими и представляющих собой нарастающие функции этих переменных. Автокаталитические члены, описывающие рост численности (концентрации) определяют потенциальные возможности роста популяций клеток, организмов, популяций (в нелимитированных условиях – экспоненциального). Автокаталитический рост определяет возможность неустойчивости стационарного состояния в локальных системах (необходимое условие возникновения колебательных и квазистохастиче-

ских режимов, см. лекции 8, 10), а также неустойчивости однородного стационарного состояния в пространственно распределенных системах (условие неоднородных в пространстве распределений и автоволновых режимов, см. лекции 14, 16).

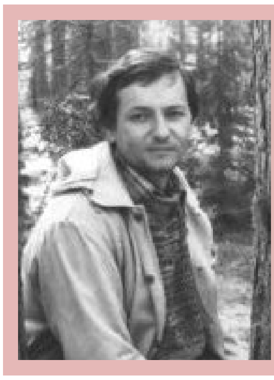
Важную роль в развитии сложных пространственно-временных режимов играют ijhpkku *ahckly* *dhihgglh* (биохимические реакции). Чрезвычайно важны также ijhpk -*ku* *ighk* , как хаотического (диффузия), так и связанного с направлением внешних сил (гравитация, электромагнитные поля) или с адаптивными функциями живых организмов (например, движение цитоплазмы в клетках под действием микрофиламентов).

3. ***Открытые системы***, постоянно пропускающие через себя потоки вещества и энергии. Биологические системы далеки от термодинамического равновесия, и потому описываются gebgcgufb *mggy* Линейные соотношения Онзагера, связывающие силы и потоки, справедливы только вблизи термодинамического равновесия.

4. Биологические объекты имеют сложную многоуровневую ***систему регуляции.*** В биохимической кинетике это выражается в наличии в схемах петель обратной связи, как положительной, так и отрицательной. В уравнениях локальных взаимодействий обратные связи описываются нелинейными функциями, характер которых определяет возможность возникновения и свойства сложных кинетических режимов, в том числе колебательных и квазистохастических.

Такие нелинейности при учете пространственного распределения и процессов переноса обусловливают паттерны стационарных структур (пятна различной формы, периодические диссипативные структуры) и различные типы автоволнового поведения (движущиеся фронты, бегущие волны, ведущие центры, спиральные волны и др.)

5. На уровне клетки, органа, организма, популяции живая система является ***гетерогенной***, и это ее основополагающее свойство необходимо учитывать при создании математической модели. Само возникновение пространственной структуры и законы ее формирования представляет одну из задач теоретической биологии. Один из подходов решения такой задачи – математическая теория морфогенеза.



Кислюк Олег

Русский и американский ученый, художник. Специалист в области математического моделирования в биологии, компьютерной графики.

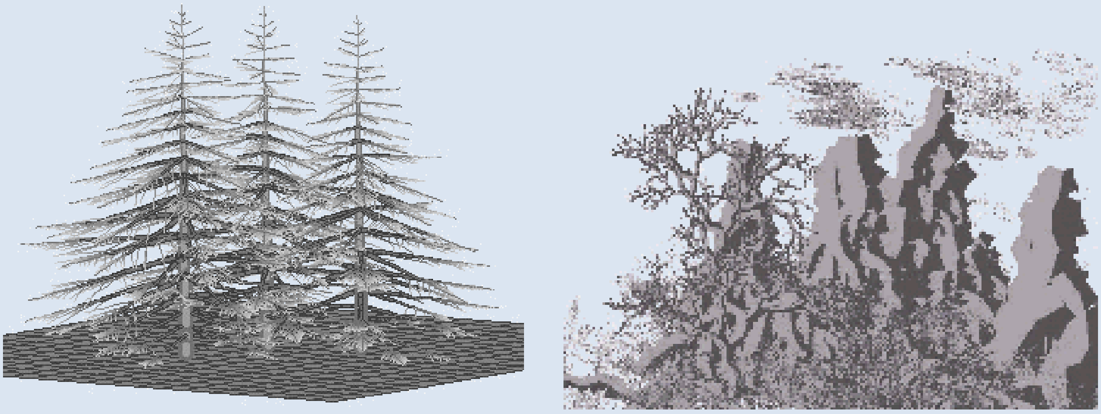


Рис. 1.11. Пейзажи, полученные с помощью компьютерных грамматик. Галерея Олега Кислюка (G-Grammar Images Exhibition by Oleg Kisljuk, http://www.fiztech-usa.net/kislyuk/. С разрешения автора.

В заключение этой вводной лекции отметим, что компьютерные грамматики, то есть системы правил построения графических изображений на компьютере, позволяют получить изображения, очень напоминающие те, которые мы видим в природе и на картинах великих мастеров (рис. 1.11). Это еще одно свидетельство того, что компьютерная логика, человеческий мозг и вся природа следуют единым законам.

Литература

G.N. Моделирование продуктивности агроэкосистем. Л., 1982;

=hjkldh □.□., *hhkdc* □.□., *Kmdh N*.□ Модели управления эколого-экономическими системами. М., 1984.

nhjk □. Введение в системный анализ: применение в экологии. М., 1981

Akekdbc □.□., *Ihemwdlh J*.□ Управление экологическими системами. М..1988

Fgrmldbg □.□ Математическое моделирование популяций и сообществ водных животных. Л., 1971

Fxjjc □. Математическая биология. Том 1. Введение. М-Ижевск, 2009

Jbagbgdh □.□., *Jmg* □.□ Математические модели биологических продукционных процессов. М., 1988

Jbagbgdh □.□., *Jmg* □.□ Биофизическая динамика продукционных процессов. М.-Ижевск. 2004

Jhfghkdbc □.*F*., *Kligh G*.□., *gkdc* □.*K*. Математические модели в биофизике. М., 1976

Jhfghkdbc □.*F*., *Kligh G*.□., *gkdc* □.*K*. Математическая биофизика. М., 1984

Jhfghkdbc □.*F*., *Kligh G*.□., *gkdc* □.*K*. Математическое моделирование в биофизике. М-Ижевск, 2004

Jm[bg □.□ Биофизика. Часть 1., М., 1999

Lhjgeb □. Математические модели в физиологии растений. Киев, 1982

Nhjjklj □.□ Мировая динамика. М., 1978

Njgk □., *Lhge* □. Математические модели в сельском хозяйстве. М., 1987

Rgghg *J*.□ Имитационное моделирование систем – искусство и наука. М., 1978

Wc]g □, *Wge* □., *Nckle J*. Физика процессов эволюции. Перевод с нем.2001

Экологические системы. Адаптивная оценка и управление. (под ред *Wheeg*). М., 1981

Forrester J. W. World dynamics. Cambridge:Wright-Allen Press, 1971

Jorgensen S.E. Lake management. Oxford, 1980

McCammon J.A., Gelin B.R., and Karplus M. Dynamics of folded proteins. Nature, 1977, 267: 585-590

Meadows D. H., Meadows D. L., Randers J. The Limits to growth. Universe Books, 1972. Перевод на русский язык: Fhma □.□., *Fhma* □.*E*., *Jgk C*., *gk III M*. Пределы роста. М., 1991

Meadows D. H., Meadows D. L., Randers J. Beyond the limits: Confronting global collapse, envisioning a sustainable future. Chelsea Green Publishing Company, 1993. Перевод на русский язык: Fhma □.□., *Fhma* □.*E*., *Jgk C*. За пределами роста. М., 1994

Murray J.D. Mathematical biology. I. An introduction. Springer, 2002

Murray J.D. Mathematical biology. II. Spatial models and biomedical applications. Springer, 2003

Shannon P.N. Systems simulation: The art and science. Prentice Hall, 1975.

Schlick T. Molecular modeling and simulation. An interdisciplinary guide. Springer, 2002

de Vries P. Simulation of plant growth and crop production. Wageningen, 1982.

de Wit C.T. Simulation of assimilation, respiration, and transpiration of crops. Wageningen, 1978