MATEMATIČNI MODELI V BIOLOGIJI
Shema predavanj in vaj 2012/13

Milan Hladnik, Gregor Šega

1. teden (TOREK 19.2.2013 namesto vaj, SREDA 20.2.2013)
Uvod (pogovor s študenti o matematični biologiji in o predmetu)
Diferenčne enačbe in sistemi, Lesliejev model

TOREK (Predavanja):
Kaj je matematična biologija: kako obsežna je (knjige, članki, tekoče raziskave), številna področja: nastanek in bistvo življenja, genetika, evolucija, selekcija, ekologija, populacijska dinamika, epidemiologija, fiziologija

Kratek oris vsebine predmeta: diskretni modeli, zvezni modeli, zgledi, matematika v ozadju (analiza, linearna algebra, diferencialne enačbe, dinamični sistemi), poudarek: deterministični linearni in nelinearni modeli, navadne diferencialne enačbe (parcialnim se bomo izognili), bolj teoretični principi, uporaba na konkretnih zgledih, tipičen predmet uporabne matematike (z dokazi ali brez)

Sodelovanje s študenti: zgledi na vajah, domače naloge (kratki projekti), uporaba Mathematice in/ali Matlaba (računalniška simulacija), brskanje po internetu

Osnovna literatura: Linda J.S. Allen, *An Introduction to Mathematical Biology*, Pearson, Prentice Hall, New York 2007.

Osnovni principi modeliranja

Širša uporaba kot le v biologiji: fizika, kemija, medicina, ekonomija, finance, industrija, filmska umetnost)
Trije osnovni koraki: formulacija, analiza, interpretacija

Linearne diferenčne enačbe prvega reda: $x_{t+1} = a_t x_t + b_t$, rešitev: $x_{t+1} = \Pi_{i=0}^{t} a_i x_0 + \sum_{i=0}^{t}(b_i \Pi_{j=i+1}^{t} a_j)$ (produkt po prazni množici naj bo 1), v posebnem primeru konstantnih koeficientov $x_{t+1} = a^{t+1}x_0 + b\sum_{i=0}^{t} a^i$.
Zgled (model jemanja zdravil). Periodično jemanje doze b, izločanje deleža p, $0 < p < 1$, ostanek $a = 1 - p$, linearna diferenčna enačba $x_{t+1} = (1-p)x_t + b$, rešitev $x_t = b(1-(1-p)^t)/p$.

Linearne diferenčne enačbe drugega in višjih redov. Homogene in nehomogene, zgledi in konretni primeri, prevedba na linearen sistem prvega reda, Fibonaccijeva enačba.

SREDA (Predavanja):
Lesliejev strukturirano starostni model. Žensko populacijo brez migracij razdelimo v m starostnih skupin. Naj bo b_i povprečno število potomcev ženske v i-ti generaciji in s_i delež pripadnikov i-te starostne skupine, ki preživijo to obdobje in preidejo v naslednjo skupino. Model (v matrični obliki): $X(t+1) = LX(t)$,

$$L = \begin{bmatrix} b_1 & b_2 & ... & b_{m-1} & b_m \\ s_1 & 0 & ... & 0 & 0 \\ 0 & s_2 & ... & 0 & 0 \\ .. & .. & ... & .. & .. \\ 0 & 0 & ... & s_{m-1} & 0 \end{bmatrix}$$, rešitev $X(t) = L^t X(0)$, diagram (usmerjen graf stanj).

Izrek 1. *Lesliejeva matrika L ima eno samo pozitivno lastno vrednost λ_1, ki je enostavna, pripadajoči lastni vektor pa je večkratnik vektorja s pozitivnimi komponentami. Za vsako drugo lastno vrednost λ_j velja $|\lambda_j| \leq \lambda_1$. Če sta dva zaporedna koeficienta rodnosti, npr. b_l in b_{l+1}, oba različna od 0, velja $|\lambda_j| < \lambda_1$ za $j > 1$.*

Karakteristični polinom: $p(\lambda) = \lambda^m - b_1\lambda^{m-1} - b_2 s_1 \lambda^{m-2} - ... - b_m s_1 s_2 ... s_{m-1}$
ali $q(\lambda) = \frac{b_1}{\lambda} + \frac{b_2 s_1}{\lambda^2} + ... + \frac{b_m s_1 s_2 ... s_{m-1}}{\lambda^m}$, $p(\lambda) = 0$ je ekvivalentno $q(\lambda) = 1$.
Lastnosti: Dominantna lastna vrednost, (Pieloujev) pozitivni lastni vektor:
$\boldsymbol{s}_1 = (1, s_1/\lambda_1, s_1 s_2/\lambda_1^2, ..., s_1 s_2 ... s_{m-1}/\lambda_1^{m-1})^\top$

Perron-Frobeniusova teorija nenegativnih matrik: nerazcepnost, primitivnost, splošne lastnosti

Limitno vedenje sistema: diagonalizacija Lesliejeve matrike, limitno razmerje po razredih
Čista reprodukcijska stopnja: $R_0 = q(1) = b_1 + b_2 s_1 + ... + b_m s_1 s_2 ... s_{m-1}$.
Naraščanje ali upadanje populacije

2. teden (TOREK 26.2.2013, SREDA 27.2.2013)
Problem žetve, posplošitev Lesliejevega modela
Pojem stabilnosti nelinearnih diferenčnih enačb

TOREK (Vaje):
Zgledi. Konkretni primeri reševanja diferenčnih enačb (nehomogena diferenčna enačba, prevedba na sistem in zapis rešitve)

Lesliejev model, pomen, zapis (graf, matrika), obravnava (lastna vrednost, R_0, stabilna starostna struktura), obnašanje po generacijah (z računalnikom) za različne matrike (dominantna lastna vrednost večja/malo večja/enaka/malo manjša/manjša od 1).

SREDA (Predavanja):
Pojem žetve pri linearnem Lesliejevem modelu: enakomerna žetev, žetev samo v najnižjem razredu, optimalni relativni sezonski donos, problem linearnega programiranja, konkreten zgled pri matrikah reda 2.

Posplošitev Lesliejevega modela: Strukturiran reprodukcijski model oblike $L = F + T$; pri pogoju, da je $I - T$ obrnljiva matrika, obstaja matrika naslednje generacije $Q = F(I - T)^{-1}$.
Čista reprodukcijska stopnja je $R_0 = \rho(Q)$, primerjava z Lesliejem
Zgled: Modeliranje populacije glavatih oceanskih želv (*Caretta caretta*)

Nelinearne diferenčne enačbe
Ravnovesja in cikli: $\overline{x} = f(\overline{x})$, $\overline{x} = f^m(\overline{x})$, cikel $\{\overline{x}, f(\overline{x}), ..., f^{m-1}(\overline{x})\}$
zgled: $f(x) = ax/(b + x)$.

Lokalna stabilnost: Definicije lokalne stabilnosti in nestabilnosti, lokalne privlačnosti in lokalne asimptotične stabilnosti, tudi za cikle, zgled od prej.

3. teden (TOREK 5.3.2013, SREDA 6.3.2013)
Lokalna in globalna stabilnost enačb

TOREK (Vaje):
Lesliejev model gojenja enoletnic (domaa naloga), žetev. Različni primeri zaporedij (cikel doline 6, privlačna točka, tri privlačne točke), obravnava stabilnosti.

SREDA (Predavanja):
Izreki o lokalni stabilnosti: za hiperbolični in nehiperbolični primer, z višjimi odvodi, Schwarzov odvod in uporaba.

Globalna stabilnost: Definicije globalne privlačnosti in globalne asimptotične stabilnosti. Zgled. Standardne predpostavke glede zvezne funkcije
Izreki o globalni stabilnosti: preprost izrek o globalni asimptotični stabilnosti nenegativnega ravnovesja $\overline{x}$, izrek o stabilnosti v zvezi z 2-cikli (z dokazom), izrek o odsotnosti 2-ciklov, drugi izrek o globalni asimptotični stabilnosti (brez dokaza). Zgled z lomljeno linarno funkcijo in z eksponentno funkcijo.

4. teden (TOREK 12.3.2013, SREDA 13.3.2013) Populacijski modeli za eno vrsto. Podvojitev periode in prehod v kaos

TOREK (Vaje):
Konkretni primeri računanja ravnovesij in določanja njihove lokalne in globalne stabilnosti (domača naloga). Izpeljava eksaktne in aproksimativne diskretne logistične enačbe, opazovanje mrežnih diagramov za logistično enačbo.

SREDA (Predavanja):
Populacijski modeli za eno vrsto. Konkretni modeli za eno vrsto: Rickerjev, Lasotov, Beverton-Holtov, diferencialna logistična enačba, eksaktna diskretna logistična enačba.

Podvojitev periode. Aproksimativna diskretna logistična enačba. Kaj se dogaja z večanjem parametra, mrežni diagrami, točke bifurkacije, podvojitev periode, Feigenbaumova konstanta, bifurkacijski diagram. Devaneyeva definicija kaosa, razlaga pojmov (topološka tranzitivnost, obšutljivost na začetne pogoje).

5. teden (TOREK 19.3.2013, SREDA 20.3.2013) Stabilnost nelinearnih sistemov

TOREK (Vaje):
Naloga s kolokvija (Rickerjev model), logistična diferencialna enačba, eksaktna diskretna llogistična enačba (domača naloga).
Kdaj pri aproksimativni logistični diferenčni enačbi nastopi 2-cikel, kdaj 3-cikel.
Pregled vseh štirih tipov bifurkacij, s primeri. Za vsako nalogo ogled iteracije s programom Mathematica.

SREDA (predavanja):
Stabilnost sistemov prvega reda: Transformacija sistema v sistem z ravnovesjem v izhodišču, izrek o lokalni asimptotini stabilnosti sistema v odvisnosti od spektralnega radija Jacobijeve matrike v ravnovesju. Dokaz z ocenami.

Primer sistema reda 2. Sled in determinanta Jacobijeve matrike, potreben in zadosten pogoja za lokalno asimptotično stabilnost: $|trJ| < 1 + det\delta < 2$ (izpeljava).

Zgled (Plen-plenilec): $x_{t+1} = x_t(a - x_t - y_t)$, $y_{t+1} = y_t(b + x_t)$, $a > 0$, $0 < b < 1$, ravnovesja so tri: $(0, 0)$, $(a - 1, 0)$ in $(1 - b, a + b - 2)$, njihova stabilnostna analiza z Jacobijevo matriko.

Juryjevi pogoji: Bolj splošni Schur Cohnovi pogoji, Toeplitzeve in Hankelove matrike T in H, $A^{\pm} = T \pm H$, notranje matrike, pogoji za lokalno asimptotično stabilnost ravnovesja:

(i) $p(1) > 0$,
(ii) $(-1)^n p(-1) > 0$ in
(iii) vse determinante vseh notranjih matrik v $A^{\pm}_{n-1}$ so pozitivne.
Konkretni zgledi za $n = 1, n = 2$ in $n = 3$ in primerjava s kriterijem za sisteme reda 2.

6. teden (TOREK 26.3.2013, SREDA 27.3.2013)
Klasični biološki modeli z dinamičnimi sistemi

TOREK (vaje):
Pieloujeva diferenčna enačba z zamikom in brez zamika, analiza stabilnosti. Model populacije kitov (diferenčna enačba višjega reda).
Ravnovesja in Jacobijeva matrika, analiza lokalne asimptotične stabilnosti pri Nicholson-Baileyevem modelu.

SREDA (predavanja):
Diferenčne enačbe z zamikom, osnovna ideja in prevedba na sistem.
Nicholson-Baileyev model gostitelj-parazitoid, izpeljava modela (predpostavke, spremenljivke, parametri, natančna formulacija): $N_{t+1} = rN_t f(N_t, P_t)$, $P_{t+1} = sN_t(1 - f(N_t, P_t))$, izpeljava oblike $f(N_t, P_t) = e^{-aP_t}$.
Nelinearen Lesliejev model, dve varianti (osnovne ideje in izpeljava ravnovesja, brez dokazov konvergenčnih izrekov).
Epidemiološki modeli, osnovni model SIR: $S_{t+1} = S_t - (\beta/N)I_tS_t + b(I_t + R_t)$,
$I_{t+1} = (1 - b - \gamma)I_t + (\beta/N)I_tS_t$, $R_{t+1} = (1 - b)R_t + \gamma I_t$.
Analiza modela, osnovno reprodukcijsko število $R_0 = \beta/(b + \gamma)$.
Model SIR s cepljenjem, analiza.

7. teden (TOREK 2.4.2013, SREDA 3.4.2013)
Populacijska genetika

TOREK (vaje):
Poprava kolokvija, s simulacijami, izpeljava Juryjevih pogojev pri n=3, uporaba pri hroščču mokarju, s simulacijo (predstavitev domače naloge), diskretni model Lotka-Volterra, analiza modela SIS, s simulacijo.

SREDA (predavanja):
Osnovni pojmi o dednosti, genotipi in aleli, Mendelovi zakoni, tabela križanja genotipov, krvne skupine, geni vezani na spolni kromosom X (Morganove raziskave, hemofilija).
Hardy-Weinbergov zakon, izpeljava.
Selekcija, sposobnost reprodukcije posameznih genotipov, Fisher-Haldane-Wrightova formula, analiza poenostavljenega modela.

8. teden (TOREK 9.4.2013, SREDA 10.4.2013)
Izumiranje linij. Uvod v linearne diferencialne enačbe in sisteme

TOREK (vaje):
Model s cepljenjem in konstantnim prirastkom. Genetika: A in b (enostaven primer barve oi), tabele krianj, pogojne verjetnosti fenotipov/genotipov pri znanih fenotipih/genotipih sorojencev/starev, krvne skupine, delei, razlike med populacijami, dinaminimi modeli (FHW formula)

SREDA (predavanja):
Povprečno število potomcev v n-ti generaciji: Če je $X_0 = 1$, X_1 slučajna spremenljivka, ki šteje potomce, pri čemer je $p_k = P(X_1 = k)$, $k = 0, 1, 2, ...$ in $E(X_1) = r$, je

$E(X_n) = r^n$ pričakovano (povprečno) število potomcev iste linije v n-ti generaciji.
Verjetnost izumrtja linije do n-te generacije: $q_n = P(X_n = 0)$, $q_{n+1} = f(q_n)$, f polinom s koeficienti p_k, lastnosti (naraščanje, konveksnost), konvergenca odvisna od r.
Watsonov paradoks: Povprečno število potomcev v n-ti generaciji med linijami, ki še niso izumrle dobimo iz formule $r^n = (1 - q_n)E(X_n|X_n \neq 0)$, poseben primer ($r = 1$): $E(X_n|X_n \neq 0) = 1/(1 - q_n)$, paradoks: iz $q_n \to 1$ sledi $E(X_n|X_n \neq 0) \to \infty$. Zgodovinske opombe, zgledi.

Linearne diferencialne enačbe višjega reda in sistemi enačb: Enačbe s konstantnimi koeficienti (avtonomne enačbe), eksponentna stabilnost rešitev, če imajo vsi koreni karakteristične enačbe negativni realni del
Hurwitzovi potrebni in zadostni pogoji za stabilnost: determinante vseh Hurwitzovih matrik H_1, H_2, ..., H_n morajo biti pozitivne.
Posebni primer ($n = 2$): $a_1, a_2 > 0$, ($n = 3$): $a_1, a_3 > 0$, $a_1 a_2 < a_3$
Potrebni pogoj: vsi koeficienti morajo biti pozitivni
Kako izračunati matrično eksponentno funkcijo?

9. teden (TOREK 16.4.2013, SREDA 17.4.2013)
Stabilnost linearnih sistemov

TOREK (vaje):
Fisher-Haldane-Wrightova formula, splošno, primer bolezni srpastih celic (predstavitev domače naloge), procesi razvejanja (z geometrijsko porazdeljenim številom potomcev): uporaba, izreka in izračun verjetnosti "na roke", grafikoni
Uporaba Routh-Hurwitzovih kriterijev za stabilnost, zgledi Leonardove metode

SREDA (predavanja):
Stabilnost in asimptotska stabilnost: omejenost polgrupe, lokacija lastnih vrednosti na levi strani, stabilnost in asimptotska stabilnost matrik, ekvivalentne karakterizacije asimptotske stabilnosti
Enačba Ljapunova: algebraična karakterizacija asimptotske stabilnosti z enačbo $A^*X + XA = -Y$, nestabilnost realne matrike in enakost $C = A^T B + BA$ (hiperbolični primer), posledica glede nestabilne matrike z vsaj eno lastno vrednostjo na desni strani.

10. teden (TOREK 23.4.2013, SREDA 24.4.2013)
Nelinearne diferencialne enačbe in sistemi ter njihova stabilnost

TOREK (vaje):
Klasifikacija kritičnih točk linearnega sistema reda 2 (različni primeri), prikaz vektorskega polja smeri
Farmakokinetični model jemanja zdravil (predstavitev domače naloge), variacija parametrov, časovni potek koncentracije zdravil z mathematico za različne primere (e zdravilo namesto na 6 ur vzamemo na 2, 8, 12 ur)
Diferencialne enabe z zamikom

SREDA (predavanja):
Zvezna odvisnost od začetnih pogojev: Gronwallova neenakost, izrek o enoličnosti in zvezni odvisnosti rešitve od začetnih pogojev, tok diferencialne enabe, grupna lastnost.
Fazna ravnina: Konstantne rešitve in kritične točke, trajektorije, fazni protor, ničelne izokline in približna predstavitev polja smeri, zgled, nihanje matematinega nihala

Stabilnost nelinearnih diferencialnih enačb in sistemov: definicije stabilnosti in asimptotične stabilnosti za kritične točke

Funcija Ljapunova in njen odvod vzdolž tira: zgled pri linearnem sistemu, pozitivnost in pozitivna definitnost, dva izreka Ljapunova o stabilnosti.

11. teden (TOREK 7.5.2013, SREDA 8.5.2013)
Izreki o stabilnosti in nestabilnosti. Periodične rešitve ravninskih sistemov.

TOREK (vaje):
Primer nestabilne matrike z lastnimi vrednostmi na imaginarni osi, preprost zgled sistema reda 2 (določanje ravnovesij in ničelnih izoklin, približni fazni portret), sistem za dušeno nihanje (fazni portret z računalnikom)
Radiokarbonska metoda določanja starosti organskih ostankov
Uporaba diferencialnih enačb v demografiji: število prebivalcev Zemlje (različni modeli, kumulativni seštevek, podatki in kratki filmi z interneta)

SREDA (predavanja):
Funkcija Ljapunova in nestabilnost: Dva izreka Ljapunova o nestabilnosti, zgled (dušeno nihanje), izrek Četajeva
Primerjava z linearnim približkom: Pomožna trditev, izrek o linearnem približku, zgled (dušeno nihanje), izrek o asimptotični stabilnosti in nestabilnosti za eno enačbo, zgled (logistična enačba, zanjo tudi funkcija Ljapunova)

Teorija Poincaré-Bendixona: Definicija periodične rešitve, pri eni enačbi takih rešitev ni, definicija α in β limitnih točk in množic, lastnosti
Izreki Poincaréja in Bendixsona: Osnovni izrek, trihotomija, Bendixsonov in Dulacov kriterij za odsotnost ciklov. Zgled (linearni sistem)

12. teden (TOREK 14.5.2013, SREDA 15.5.2013)
Modeli tipa plen-plenilec. Klasični Lotka-Volterra model za dve populaciji in posplošitve.

TOREK (vaje):
Uporaba teorije Ljapunova: konkreten primer sistema diferencialnih enačb, logistična enačba, model žetve (predstavitev domače naloge), 2. naloga s predlanskega kolokvija, še en kratek primer; večina sistemov tudi na računalniku

SREDA (predavanja):
Zgodovina Lotka-Volterrovega modela: D'Ancona in Volterra (ribolov v Jadranu), drugi zgodovinski primeri
Klasični model LV: enačbe, ravnovesja, Jacobijeva matrika, funkcija Ljapunova, brezdimenzijski model, dokaz, da so trajektorije sklenjene, populacijsko povprečje, Volterrov princip

Posplošitve: Semilogistični in logistični model, model tekmovanja, modeli simbioze, drugačna interakcija, Rosenzweig-MacArthurjev model, splošni model Kolmogorova

13. teden (TOREK 21.5.2013, SREDA 22.5.2013)
Sistemi višjega reda. Biološka pestrost, persistenca in obstoj

TOREK (vaje):
Poincaré-Bendixsonova teorija: primer sistema $dx/dt = y(x-1)$, $dy/dt = x(2-y)$, vaja iz zapiskov (predstavitev domače naloge),

3. naloga s predlanskega kolokvija (predstavitev domače naloge)
Lotka-Volterrovi modeli: semilogistični model, primer prehranjevalne verige (volkovi/zajci/trava)

SREDA (predavanja):
Sistemi tretjega reda: LV modeli (en plen, dva plenilca ali dva plena, en plenilec), kombinirani sistem tekmovanja in plenilstva
Prehrambena veriga: stabilnostna analiza, obstanek vrst, šibka in krepka persistenca
Tekmovanje treh vrst: May-Leonardov model, posebnosti (limitni cikli in podaljševanje periode)

14. teden (TOREK 28.5.2013, SREDA 29.5.2013) Epidemioloki modeli. Kemostatični model za rast bakterij. Vzdražljivi sistemi.

TOREK (vaje):
Modeli Lotka Volterrovega tipa (logistini model, tekmovanje, simbioza), Rosenzweig-MacArthurjev model, May Leonardov model tekmovanja treh vrst.

SREDA (predavanja):
Epidemiološki modeli: opis spremenljivk in parametrov, modeli SI, SIS, SIR in SIRS, celična dinamika virusa HIV (osnovne enačbe)

Kemostatični model: Kemijski reakciji (substrat, encim, produkt), diferencialne enačbe kinetike, izpeljava diferencialne enačbe $dn/dt = Kn/(k+n)$ Michaelis-Mentenove kinetike, rast bakterij (model in analiza stabilnosti ravnovesja)

Vzdražljivi sistemi: Van der Polova enačba in osnove FitzHugh-Nagumovega modela.

15. teden (TOREK 4.6.2013, SREDA 5.6.2013) Matematični modeli evolucijske dinamike nalezljivih bolezni

TOREK (predavanje):
Barbara Boldin, Matematični modeli evolucijske dinamike nalezljivih bolezni: Študij dinamike nalezljivih bolezni je eno najstarejših področij matematične biologije, ki pa se tudi še danes sooča s številnimi izzivi. Enega od teh izzivov predstavlja hitra evolucijska dinamika patogenih organizmov ter vpliv le-te na potk bolezni pri okuženem posamezniku in na širjenje infekcije na nivoju populacije. Na predavanju najprej na kratko orišemo zgodovino matematičnega modeliranja evolucijske dinamike nalezljivih bolezni, v nadaljevanju pa se osredotočamo na dinamiko HIV znotraj gostitelja in pokažemo, kako nam matematični modeli lahko pomagajo razumeti različne aspekte dinamike tega kompleksnega virusa.

SREDA (vaje): Epidemiološki modeli, model cvetenja morja