

Czy matematyka może rozwiązać biologiczne zagadki?

Świat w równaniach



RYSZARD RUDNICKI
Instytut Matematyczny, Katowice
Polska Akademia Nauk
Instytut Matematyki Uniwersytetu Śląskiego
rudnicki@us.edu.pl

Prof. Ryszard Rudnicki zajmuje się modelowaniem matematycznym procesów biologicznych i fizycznych, w szczególności związanych z genetyką i ekologią

RADOSŁAW WIECZOREK
Instytut Matematyczny, Katowice
Polska Akademia Nauk
R.Wieczorek@impan.gov.pl

Człowiek, od niepamiętnych czasów obserwując przyrodę, zauważał zaskakującą regularność w występowaniu wielu zjawisk biologicznych



Dr Radosław Wieczorek zajmuje się zastosowaniem metod stochastycznych w indywidualnych modelach biologicznych

Mając dość ograniczone możliwości ich bezpośredniego badania, starał się znaleźć uzasadnienie na gruncie dostępnej mu wiedzy. Angielski lekarz Alexander H. Howe w książce z 1865 roku, bazującej na dość dobrze udokumentowanych obserwacjach epidemii chorób zakaźnych, podjął się próby wyjaśnienia ich występowania. Oprócz całkiem sensownych wniosków wiążących źródła wielu chorób z dużymi miastami portowymi przytacza raczej zaskakujące hipotezy. Na przykład, zaobserwowany przez niego osiemnastoipółroczny cykl pojawiania się epidemii tłumaczy następująco: „Długość przerw między kolejnymi okresami występowania choroby odpowiada okresowi pojedynczego obrotu wokół węzłów księżycowych i podwójnemu okresowi obrotów wokół linii absyd”. To absurdalne z punktu widzenia współczesnej nauki wyjaśnienie w owym czasie wcale nie było aż tak dziwne. Astronomia była nauką cieszącą się powszechnym zaufaniem, to dzięki niej angielska flota przemierzała oceany, a imperium brytyjskie kwitło. Prawdziwe przyczyny występowania chorób zakaźnych nie zostały jeszcze poznane: Ludwik Pasteur dopiero zaczynał swoje badania, a Robert Koch dopiero studiował medycynę.

W przyrodzie występuje wiele zjawisk o charakterze cyklicznym. Wcale nas to nie

dziwi, gdy jest to cykl roczny, dobowy lub księżycowy. Jednak pojawiają się cykle zupełnie odmienne, niemające uzasadnienia w świecie zewnętrznym. Nawet dość dobre poznanie procesów biologicznych nie zawsze wystarcza do wyjaśnienia ich zaskakującego przebiegu. Oprócz wspomnianego cyklicznego pojawiania się epidemii również zmiana liczebności populacji większości gatunków zwierząt oraz przebieg wielu chorób ma charakter okresowy. Dopiero zbudowanie i zbadanie modelu matematycznego opisującego te procesy pozwala na precyzyjne wyjaśnienie ich okresowości.

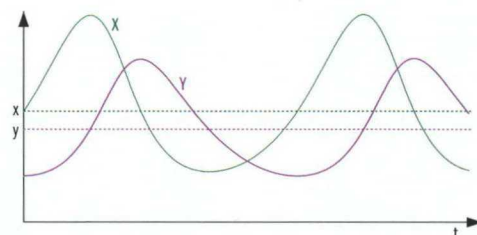
Pierwsze modele

Jeden z pierwszych modeli tego typu przedstawił w 1926 roku włoski matematyk Vito Volterra. Model ten wyjaśnił zaskakujące fluktuacje zmiany stosunku ilości ryb drapieżnych i gatunków stanowiących ich pożywienie spowodowane ograniczeniem połowów w czasie I wojny światowej. Bezpośrednio po I wojnie światowej rybacy zaobserwowali znaczne zwiększenie liczby ryb drapieżnych w Adriatyku w stosunku do okresu przedwojennego. Zjawisko trudno było wyjaśnić na gruncie samej biologii. Volterra zaproponował prosty matematyczny model opisujący relacje między drapieżnikami i ofiarami. Jeśli przyjmiemy, że $X(t)$ i $Y(t)$ oznaczają, odpowiednio, wielkości populacji ofiar i drapieżników, to zmienne te spełniają układ równań różniczkowych

$$X' = (a - cY)X,$$

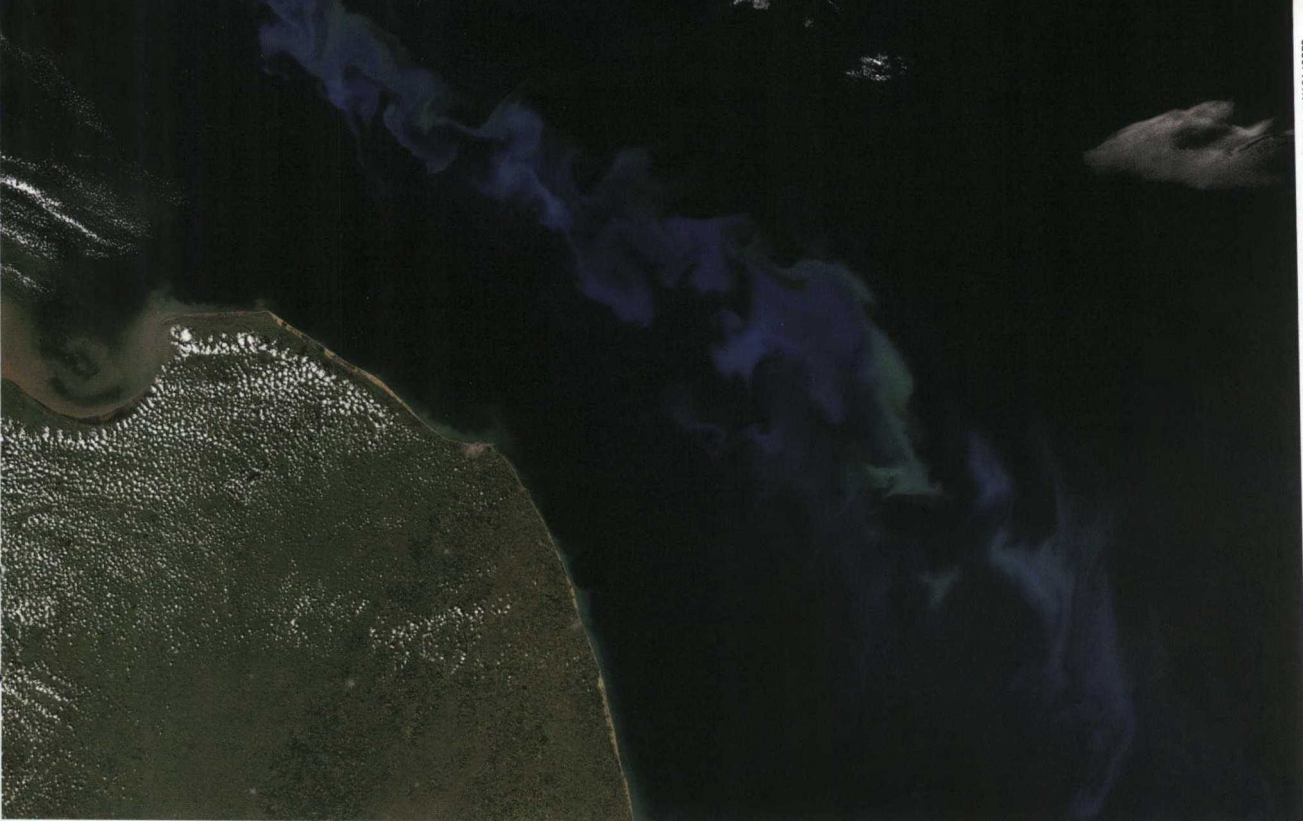
$$Y' = (-b + dX)Y,$$

gdzie a oraz $-b$ są współczynnikami wzrostu obu populacji, a wyrażenia $-cY$ i dX opisują zmiany współczynników wzrostu, odpowiednio, populacji ofiar i drapieżców pod wpływem



Wielkości populacji ofiar X oraz drapieżców Y w modelu Volterra zmieniają się okresowo. Widać, że populacja drapieżców zaczyna rosnąć, gdy populacja ofiar jest dostatecznie duża

Źródło: R. Rudnicki, R. Wieczorek



Zakwit fitoplanktonu u wybrzeży Argentyny. Prądy morskie oraz procesy wzrostu powodują, że fitoplankton nie rozplywa się równomiernie w oceanie, ale tworzy interesujące fraktalne formy

drugiej populacji. Okazało się, że rozwiązania tego układu są funkcjami okresowymi, a średnia wielkość populacji wynosi $x = b/d$ oraz $y = a/c$. Jeżeli w chwili początkowej wielkości populacji wynoszą dokładnie x i y , to nie zmieniają się w czasie. Ze wzorów na średnie wielkości x i y można łatwo wyprowadzić wniosek, że zaprzestanie połowów powoduje wzrost populacji ryb drapieżnych i zmniejszenie populacji ich ofiar, co nastąpiło w czasie I wojny światowej. Model Volterry był wielokrotnie modyfikowany, a jedną z najciekawszych jego wersji zaproponował Kołmogorow. W modelu Kołmogorowa pojawił się efekt istnienia cyklu granicznego, a więc takiego rozwiązania okresowego, do którego zmiierzają inne rozwiązania. Model ten wyjaśnił zjawisko stabilności w ekosystemie, a więc tego, dlaczego chwilowe małe zaburzenia systemu są odwracalne.

Choroby okresowe

Zjawiska cykliczne, powtarzalne odgrywają kluczową rolę we wszelkim życiu. Pewne z nich, takie jak chociażby tętno czy oddech, przebiegają podczas całego życia organizmu, a ich przerwanie powoduje śmierć. Pojawienie się innych z kolei traktujemy jako zjawiska patologiczne i wiążemy z chorobami. Okazuje się, że wiele chorób może mieć przebieg okresowy. Polscy uczeni, matematyk Andrzej Lasota i hematolog Maria Ważewska-Czyżewska, w latach 70. interesowali się przebiegiem czasowym różnych postaci białaczki. W tym celu zbudowali model funkcjonowania układu krwiotwórczego, który dość dobrze zgadza się z wynikami badań eksperymentalnych. Model ten opierał się na dość

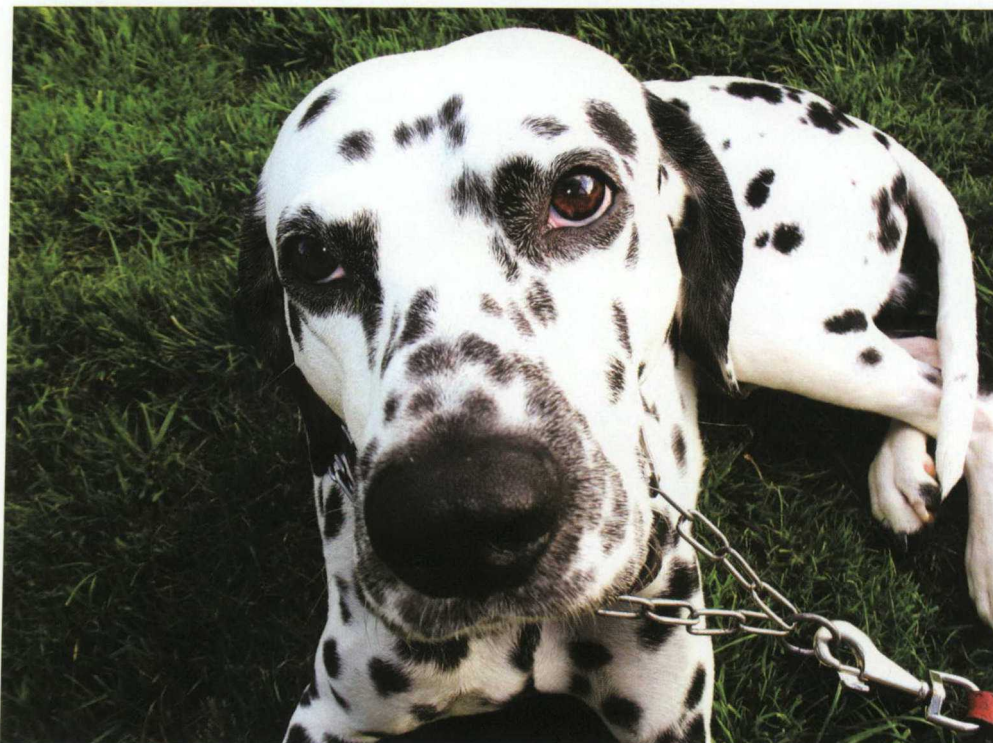
prostej zasadzie. Spadek ilości krwinek czerwonych w krwiobiegu powoduje przekazanie za pomocą hormonu zwanego erytropoetyną impulsu do szpiku kostnego pobudzającego podział i różnicowanie się krwinek, a w konsekwencji zwiększoną produkcję czerwonych ciałek krwi. Istotną rolę w tym procesie odgrywa współczynnik h opisujący czas między impulsem a powstaniem w pełni ukształtowanego erytrocytu. Sam model opisany jest równaniem różniczkowym z opóźnionym parametrem h . Dla zdrowego organizmu h wynosi około 5 dni. Wtedy system jest stabilny. Nawet gdy nastąpi zaburzenie systemu, organizm po pewnym czasie samodzielnie wróci do stanu równowagi. Wydłużenie czasu h potrzebnego do wytworzenia erytrocytów spowodowane złym funkcjonowaniem mechanizmów produkcji krwinek w szpiku kostnym powoduje zanik stabilności położenia równowagi i pojawienie się rozwiązań okresowych. W praktyce oznacza to cykliczną zmianę ilości krwinek w krwiobiegu i niektóre formy białaczki istotnie mają taki przebieg. Model matematyczny pozwala również wyznaczyć długość pojedynczego cyklu chorobowego, który zależy od czasu h , ale nie jest jego prostą wielokrotnością.

Reakcja Bietousowa-Żabotyńskiego

Przełomem w badaniu zjawisk cyklicznych stało się odkrycie przez Borisa Pawłowicza Bietousowa w 1951 roku reakcji chemicznej przebiegającej w sposób okresowy, zwanej dzisiaj *reakcją Bietousowa-Żabotyńskiego*. Wyniki jego badań były przez wiele lat ignorowane w ZSRR i dopiero gdy informacja o nich

Czy matematyka może rozwiązać biologiczne zagadki?

Plamki na sierści dalmatyńczyka są efektem procesów reakcji-dyfuzji zachodzących w jego organizmie



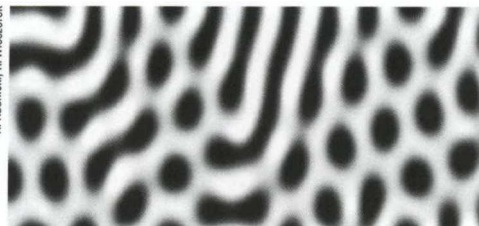
www.ssc.hu

dotarła na Zachód na początku lat 70., spotkały się z właściwym dużym zainteresowaniem. Próby wyjaśnienia okresowego przebiegu tej reakcji (wcześniej sądzono, że każda reakcja chemiczna dąży do stanu równowagi) zainspirowały zarówno opisujący ją *model Fielda-Noyesa*, jak i wiele innych matematycznych modeli zjawisk biochemicznych przebiegających w sposób okresowy. Reakcja BZ, a także podobne zjawiska biologiczne oraz oczywiście ich modele wykazują jeszcze inne szczególne własności. Mianowicie prowadzą do powstawania fal biegnących i dynamicznych niejednorodności przestrzennych – czyli różnego rodzaju wzorów i kształtów zmieniających się w czasie. Okazało się, że za pomocą modeli matematycznych można nie tylko zrozumieć, dlaczego obserwujemy okresowy bądź też niejednorodny przestrzennie przebieg, ale też wyliczać takie wielkości, jak okres reakcji czy szybkość rozchodzenia się fal, a nawet przewidywać pewne zachowania, których nie zaobserwowano przed ujawnieniem przez model możliwości ich wystąpienia.

Plamki na sierści a niestabilność Turinga

Przyroda pełna jest przebogatych form i kształtów niejednokrotnie zaskakujących nas swoim pięknem – ale również prowokujących pytania: jak powstały, dlaczego tak

R. Rudnicki, R. Wierczonek



Symulacje rozwiązań równań reakcji-dyfuzji

wyglądają? Takie emocje może wywołać na przykład widok nakrapianej sierści geparda czy dalmatyńczyka albo prążków na zebrze lub tygrysie, a zapewne jeszcze bardziej wzory ubarwionego motyla. Procesy rozwojowe, w czasie których powstają nie tylko elementy ubarwienia, lecz także formują się poszczególne fragmenty organizmów czy narządy, nazywamy *morfogenezą*. Powstawaniem kształtów rządzą pewne biochemiczne czynniki, których większe lub mniejsze stężenie powoduje odpowiednie zachowanie komórek. O ile samo badanie tych substancji chemicznych – *morfogenów* – i reakcji komórek należy do biochemii i cytologii, to pytanie, w jaki sposób rozchodzą się one w organizmie i dlaczego powstają z nich takie, a nie inne formy, wykracza często poza możliwości biologii. Zwykle procesy *dyfuzji* opisujące rozchodzenie się substancji prowadzą do równomiernego rozkładu cząsteczek w ośrodku, ale gdyby było tak zawsze, dalmatyńczyk miałby mało

atrakcyjną, jednolitą szarą barwę. Okazuje się jednak, że odpowiednio skonstruowany model matematyczny potrafi wyjaśnić wzorzystość ubarwienia. W 1952 roku Turing zasugerował, że sama tylko dyfuzja i reakcje chemiczne między kilkoma czynnikami – bez istniejących *a priori* kształtów, mogą powodować powstawanie przestrzennie niejednorodnych form, takich jak wspomniane plamki na sierści. Zachowanie się przestrzennych rozkładów morfogenów opisywane jest układem nieliniowych równań cząstkowych typu *reakcji-dyfuzji*. Układ ma tę ciekawą własność, że wraz ze wzrostem współczynnika dyfuzji rozkład jednorodny morfogenu zostaje zastąpiony rozkładem niejednorodnym, a to prowadzi do powstawania czarnych plamek na białej sierści dalmatyńczyka.

Populacja z punktu widzenia osobnika?

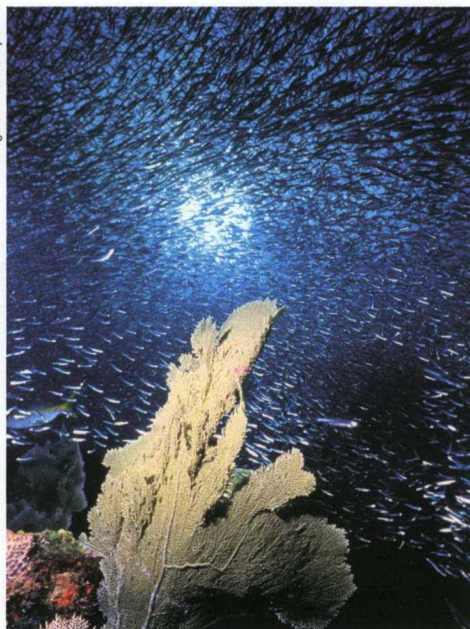
Obserwując nie pojedyncze organizmy, ale z daleka całe ich populacje możemy czasem zauważyć, że i one tworzą pewne wzorki, obrazki. Mamy tu na myśli raczej organizmy niewielkie, jak bakterie, mrówki czy unoszący się w wodzie plankton, a z trochę większych ławice ryb. Trudno sobie wyobrazić, że powstawanie owych wzorów jest w jakiś sposób zamierzone przez poszczególne osobniki – lecz jednak wynika ono z ich zachowań oraz oczywiście z wpływu środowiska. Żeby poprawnie wyjaśnić wzór, jaki tworzy cała populacja, trzeba zaobserwować mechanizmy, według których działają pojedyncze osobniki i jak reagują one na siebie nawzajem oraz na warunki zewnętrzne, a następnie zbudować model uwzględniający te mechanizmy. Takiego *indywidualnego* modelu opisującego dokładnie każdego członka populacji nie da się zwykle badać bezpośrednio – musi być odpowiednio przeskalowany dla uzyskania modelu makroskopowego. Okazuje się, że pozornie chaotyczne zachowanie się poszczególnych osobników może prowadzić do powstawania interesujących struktur populacyjnych. Na przykład ryby w ławicy starają się poruszać w podobnym kierunku jak ich sąsiedzi, ale jednak ich ruch wygląda na nieskoordynowany, obarczony sporą losowością. Mimo to ruch całej ławicy wykazuje dużą regularność, co często pozwala jej przetrwać atak drapieżników. Podobnie czysto stochastyczny ruch komórek planktonu i proces rozmnażania prowadzą do ciekawych struktur frak-

cyjnych rozkładu przestrzennego populacji. Zjawiska te można opisywać za pomocą dość zaawansowanych modeli matematycznych. W badaniach takich procesów biorą też udział polscy matematycy. Jedną ze szkół biomatematycznych założył w Katowicach wspomniany wcześniej Andrzej Lasota – do niej zaliczają się autorzy artykułu. W Warszawie działa silna grupa reprezentowana między innymi przez Mirosława Lachowicza, Jacka Mięksisza i Urszulę Foryś oraz grupa bioinformatyczna kierowana przez Jerzego Tiuryna. Również na Wydziale Automatyki Politechniki Śląskiej badania w tym kierunku prowadzi zespół Andrzeja Świerniaka. Europejskie Towarzystwo Biologii Matematycznej i Teoretycznej przyznało Polsce organizację swojego kongresu „European Conference for Mathematical and Theoretical Biology”. Konferencja odbędzie się w 2011 roku w Krakowie. Modelowanie zjawisk biologicznych pozwala nam zrozumieć nie tylko naturę, lecz także urodę otaczającego nas świata. ■

Chcesz wiedzieć więcej?

- Murray J.D. (2006). *Wprowadzenie do biomatematyki*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Grimm V., Railsback S.F. (2005). *Individual-based Modeling and Ecology*. Princeton: Princeton University Press.
- Rudnicki R., Wieczorek R. (2006). Phytoplankton dynamics: from the behaviour of cells to a transport equation. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 1, 83–100.

Paige Gill - Florida Keys NMS



Ławica zachowuje się jak jeden organizm, mimo iż każda ryba samodzielnie decyduje o kierunku ruchu