

Biomatematyka, instrukcja obsługi

Miroslaw LACHOWICZ*

*Instytut Matematyki Stosowanej
i Mechaniki, Uniwersytet Warszawski

W roku 1978 Georges Perec napisał książkę *Życie. Instrukcja obsługi (La vie mode d'emploi)*, bazując na kombinatoryce i regułach szachów. Jest to niewątpliwie temat na kolejny artykuł.

Wigner E.P., *The unreasonable effectiveness of Mathematics in the Natural Sciences*, Comm. Pure Appl. Math. 13, 1960, 1-14; polskie tłumaczenie: *Niepojęta skuteczność matematyki w naukach przyrodniczych*, w Zagad. Filozof. w Nauce, XIII, Ośrodek Badań Interdyscyplinarnych, Kraków 1991, 5-18.

N. Bacaër, *A Short History of Mathematical Population Dynamics*, Springer, 2011.

U. Foryś, *Matematyka w biologii*, WNT, 2005.

R. Rudnicki, *Modele i metody biologii matematycznej*, IM PAN, 2014.

U. Foryś i P. Matejek, *O pewnym ciekawym zastosowaniu modelu drapieżnik-ofiara (Δ_{14}^8)*.

Martin Braun, *Differential Equations and Their Applications*, Springer, 1993.

Zoolog Umberto D'Ancona (1896–1964) zauważył, że w czasie I wojny światowej procent dużych ryb (tzw. spodoustych – blaszkoskrzelnych, Elasmobranchii – takich, jak rekiny, płaszczki i in.) znacznie wzrósł w okolicach portów Adriatyku (Fiume, Triest, Wenecja). Dane te w odniesieniu do portu Fiume, rodzinnego miasta D'Ancony (obecnie Rijeka w Chorwacji; „fiume” po włosku i „rijeka” po chorwacku znaczą to samo – rzeka), wyglądały następująco:

1914 – 11,3%,	1919 – 27,3%,
1915 – 21,4%,	1920 – 16,0%,
1916 – 22,1%,	1921 – 15,9%,
1917 – 21,2%,	1922 – 14,8%,
1918 – 36,4%,	1923 – 10,7%.

Pojawił się więc ciekawy efekt i zarazem wyzwanie dla naukowców. D'Ancona sformułował hipotezę: *Polowcy zaburzają „naturalną równowagę” między populacjami, powodując wzrost względny populacji ofiar. W czasie wojny nastąpiło zahamowanie połowów, powodując powrót do „naturalnej równowagi”*. Tę rozsądną hipotezę trudno jest jednak uzasadnić na gruncie biologii (ekologii).

„Na Biologię wchodzimy przez Matematykę”

(napis na płocie, w czasie remontu, z czasów, gdy pod adresem Banacha 2 w Warszawie mieściły się dwa wydziały UW).

Matematyka doskonale nadaje się do opisu zjawisk fizycznych. Tak dobrze, że niektórzy znani fizycy skłonni są uznać to za cud. Tego typu opinię wyraził laureat Nagrody Nobla z 1963 roku – Eugen Paul Wigner (1902–1995).

W artykule, którego polskie tłumaczenie dostępne jest w Internecie, Wigner stwierdził: *„Stosowanie języka matematyki do formułowania praw fizyki jest cudownym darem, którego ani nie rozumiemy, ani nań nie zasługujemy”*.

Analogiczne poglądy wyrażał Paul Dirac, laureat Nagrody Nobla z 1933 roku, ożeniony z siostrą Wignera.

Czy podobną rolę może odgrywać matematyka w biologii i medycynie, czy cud, jak to cud, się już nie powtórzy? Czy można wskazać sukcesy opisu matematycznego w zrozumieniu zjawisk biologicznych i medycznych? Takie, w których bez „naciągania” można powiedzieć, że bez matematyki nie można by było tych zjawisk wyjaśnić. Przykładów jest wiele, należy je tylko wydobyć z przepastnej literatury przedmiotu.

Książka Nicolasa Bacaëra wskazuje na postacie i ich dokonania w teorii dynamiki populacyjnej, które stanowiły, zdaniem autora, istotną rolę w matematycznym opisie zjawisk biologicznych, począwszy od Leonarda Pisana, znanego jako Fibonacci (1202), po współczesne (przed 2011) problemy. Wiele zaawansowanych przykładów można znaleźć w książkach Urszuli Foryś oraz Ryszarda Rudnickiego.

Jednym z takich prostych modeli wyjaśniających zjawisko obserwowane w ekologii jest model Lotki–Volterry, zwany też modelem *drapieżnik-ofiara*. Model ten został dokładnie opisany w artykule Urszuli Foryś i Pawła Matejka.

Nie będę powtarzał tej dokładnej i przejrzystej analizy, tylko uwypuklę jej efekty potrzebne do dalszych moich rozważań. Warto też przejrzeć paragraf 4.10 książki Martina Brauna. Należy podkreślić, że jest to bardzo elegancki kawałek jakościowej teorii równań różniczkowych.

Spróbujmy przyjrzeć się dokładniej: ryby można podzielić na dwie populacje – populację dużych ryb drapieżnych, mało przydatnych z punktu widzenia konsumpcyjnego – i populację zdrowych i smacznych (przynajmniej w czasach D'Ancony) ryb, będących głównie przedmiotem handlu. Odnoszę się tu do wspomnianego wyżej artykułu U. Foryś i P. Matejka oraz książki Martina Brauna, do dokładnych założeń modelowych prowadzących do słynnego modelu Lotki–Volterry. Jest to typowa sytuacja *drapieżnik* (duże ryby) *i ofiara* (małe ryby). Odpowiednie zmienne określające zagęszczenia (np. liczba osobników w jednostce objętości) obu populacji oznaczamy standardowo: jako P (dla drapieżnika) i V (dla ofiary). Model to prosty, choć nieliniowy, układ 2 równań różniczkowych zwyczajnych z dwiema niewiadomymi: P i V . Wyjaśnienie: równanie różniczkowe zwyczajne to równanie, w którym występuje pochodna, czyli szybkość zmiany, nieznannej (czyli szukanej) funkcji. Powyższe zdanie nie jest jednak definicją, bo łatwo podać przykład struktury matematycznej zawierającej pochodną szukanej funkcji, a nie będącej równaniem różniczkowym zwyczajnym. Zmienną niezależną t

interpretujemy jako czas i w związku z tym, zgodnie z powszechną konwencją, pochodną oznaczamy kropką – na cześć sir Isaaca Newtona (1642–1726), który wprowadził to oznaczenie. Potrzebę uhonorowania Josepha Louisa Lagrange’a (Giuseppe Luigi Lagrangia, 1736–1813), z oznaczeniem „prim”, lub Gottfrieda Leibniza (1646–1716), z $\frac{d}{dt}$ – zostawiamy na inną okazję.

Model Lotki–Volterry ma następującą postać:

$$(1) \quad \begin{aligned} \dot{V} &= rV - aVP, \\ \dot{P} &= -sP + bVP, \end{aligned}$$

przy czym $r > 0$ jest współczynnikiem reprodukcji ofiar, $a > 0$ – współczynnikiem określającym spotkania pomiędzy ofiarami i drapieżnikami, które kończą się źle dla ofiar, $s > 0$ – współczynnikiem śmiertelności drapieżników w przypadku braku jedyne go pożywienia, czyli ofiar, oraz $b > 0$ – współczynnikiem określającym, jak konsumpcja ofiar przekłada się na rozrodczość drapieżników (w artykule Forys i Matejka było ab zamiast „mojego” b).

Układ (1) określa prawo ogólne, które trzeba uzupełnić danymi początkowymi (V_0, P_0) , dla $t = 0$, określającymi początkowy stan obu populacji.

Zbiór punktów $(V(t), P(t))$, $t \in \mathbb{R}$ (\mathbb{R} – zbiór liczb rzeczywistych), gdzie $(V(t), P(t))$ jest rozwiązaniem (1), nazywamy trajektorią lub orbitą, a dla $t \geq 0$ – trajektorią (orbitą) do przodu.

Bez trudu można zobaczyć, że punkty $(V^*, P^*) =$

Okresowość jest powszechnie obserwowana w przyrodzie, i nie chodzi tu o tę banalną wyznaczoną kolejnymi porami roku. Okresowość z dużymi okresami – wielu lat – spotykana jest w ekologii (por. rozdział 12 książki J. Uchmańskiego). Zatem istotną informacją jest to, że model opisujący oddziaływanie dwóch populacji może prowadzić do rozwiązań okresowych wywołanych typem oddziaływań.

Janusz Uchmański, *Klasyczna ekologia matematyczna*, PWN, 1992.

Kolejną, bardzo łatwą do wykazania, jest własność nadająca sens biologiczny punktowi równowagi $(\frac{s}{b}, \frac{r}{a})$.

II zasada Volterry. Jeżeli $(V(t), P(t))$ jest rozwiązaniem okresowym o okresie $T > 0$ oraz \bar{V} , \bar{P} są średnimi

$$\bar{V} = \frac{1}{T} \int_0^T V(t) dt, \quad \bar{P} = \frac{1}{T} \int_0^T P(t) dt,$$

to

$$\bar{V} = \frac{s}{b}, \quad \bar{P} = \frac{r}{a}.$$

Następna własność (III zasada Volterry) wyjaśnia i potwierdza hipotezę D’Ancony. Jeżeli w modelu uwzględnimy nieselektywne i umiarkowane połowy, ze współczynnikiem połowu $q > 0$, gdzie $q < r$ (to ostatnie oznacza, że połów jest umiarkowany), to układ (1) zamieni się na

$$(2) \quad \begin{aligned} \dot{V} &= (r - q)V - aVP, \\ \dot{P} &= -(s + q)P + bVP. \end{aligned}$$

Analiza tego nowego układu (2) jest oczywiście identyczna jak (1), więc wiemy, że nowym niezerowym

$= (0, 0)$ i $(V_*, P_*) = (\frac{s}{b}, \frac{r}{a})$ są trajektoriami. Są to tzw. punkty równowagi. Nie ma innych punktów równowagi. Punkt (V^*, P^*) oznacza brak obu populacji, a (V_*, P_*) odpowiada właśnie (niezerowej) równowadze pomiędzy obu populacjami. Ponadto można wykazać, że otwarte półproste określające półosie $V = 0$, $P > 0$ oraz $P = 0$, $V > 0$ są też trajektoriami i oznaczają odpowiednio brak ofiar i brak drapieżników. Stąd (ponieważ trajektorie nie mogą się przecinać) wynika, że każda trajektoria, która startuje z dowolnego punktu w I ćwiartce układu współrzędnych (V, P) , nie wyjdzie z I ćwiartki. Zatem rozwiązania nie tracą podstawowego sensu biologicznego.

Na tym jednak koniec – pozostałych trajektorii nie wyznaczymy jawnymi wzorami. Na szczęście możemy przeprowadzić tak zwaną analizę jakościową, czyli bez potrzeby rozwiązania układu równań, z samej tylko jego postaci wywnioskować informacje o zachowaniu się rozwiązań. Wskaże to istotny sposób postępowania w sytuacjach bardziej skomplikowanych modeli.

Elegancką analizą (szczególnie polecam dowód z książki M. Brauna) można wykazać:

Twierdzenie. *Trajektorie dla $V_0 > 0$, $S_0 > 0$ oraz $(V_0, S_0) \neq (\frac{s}{b}, \frac{r}{a})$ są krzywymi zamkniętymi.*

Stąd otrzymujemy:

I zasada Volterry. Rozwiązania odpowiadające $V_0 > 0$, $S_0 > 0$ oraz $(V_0, S_0) \neq (\frac{s}{b}, \frac{r}{a})$ są okresowe.

punktem równowagi będzie $(\frac{s+q}{b}, \frac{r-q}{a})$. Zatem sytuacja umiarkowanego połowu powoduje przesunięcie punktu równowagi, który, jak pamiętamy, wyraża odpowiednie średnie, „z korzyścią dla ofiar i ze stratą dla drapieżników”.

III zasada Volterry. Nieselektywne i umiarkowane połowy (w średniej) działają na korzyść ofiar i na niekorzyść drapieżników.

Zatem zahamowanie połowów działa odwrotnie. Uzasadnia to hipotezę D’Ancony. Połów powoduje wzrost średniego zagęszczenia ofiar i spadek średniego zagęszczenia drapieżników, dlatego też zahamowanie połowów w czasie wojny spowodowało wzrost procentu drapieżników.

III zasada Volterry wyjaśnia też problemy ze zwalczaniem szkodnika bawełny – *Icerya Purchasi* – za pomocą DDT. Po zastosowaniu tego przerażającego środka okazywało się, że następował wzrost populacji szkodnika. Działo się tak, gdyż szkodnik miał swojego drapieżnika – *Navius Cardinalis*, a DDT działał jak nieselektywne połów.

Powyższe wyniki udało się uzyskać bez (prawie) żadnego odniesienia do danych eksperymentalnych. Wystarczyło jedynie rozpoznanie sytuacji biologicznej prowadzące do zbudowania modelu, a następnie jego analiza jakościowa. Stoi to w jawnej sprzeczności do obecnie panującej mody, by model obejmował dostępne dane eksperymentalne. Jest to oczywiście ukłon w stronę tych, którzy intensywną pracą te dane zgromadzili, i chęć nawiązania z nimi kontaktu. Wisi nad tym wyzwanie petabajtów. To zapatrzenie na dane eksperymentalne

Vito Volterra, *Saggi scientifici*, Zanichelli 1920, 20–21.

Dokładne omówienie poglądów Volterry i analizę jego podejścia można znaleźć w książce: Giorgio Israel, *La visione matematica della realtà*, Laterza 2003.

Warto podkreślić, że Vito Volterra był jednym z kilkunastu naukowców (różne dane są podawane według różnych źródeł, ale liczba ta nie jest większa niż 18) włoskich uczelni (na 1251 według Wikipedii włoskiej), którzy nie podpisali certyfikatu wierności faszystom (*Giuramento di fedeltà al fascismo*) w roku 1931.

Zadziwiające jest to, że w procesach biologicznych – naturą rzeczy bardziej skomplikowanych – używamy prostszych struktur matematycznych niż te stosowane w fizyce. Z drugiej strony zapewne w żadnym wyrafinowanym modelu zjawiska fizycznego nie osiągniemy takiej zgodności z eksperymentem jak dla prostego modelu logistycznego (pochodzącego od P. F. Verhulsta, 1804–1849) z roku 1838. Nawet dla tak skomplikowanego procesu, jak denaturacja DNA, krzywe eksperymentalne mają prawie idealny kształt logistyczny. Zachwyt nad tym kolejnym „cudem” nie jest umniejszony faktem, że podobny kształt mają dystrybuanty rozkładu normalnego (które, na mocy centralnego twierdzenia granicznego, opisują „prawie wszystko”).

Jakich trzech rad udzieliłbym adeptom nauk matematycznych, którzy chcą matematycznie powalczyć a to z nowotworem, a to z Covidem–19, a to z Alzheimerem?

często prowadzi do strategii: nieważny model, ważne dane. Czy nie wygląda to trochę tak w obecnym modelowaniu Covid–19?

Czasami jednak warto zaufać analizie jakościowej, oczywiście, gdy ma się dobry model, a opisywana sytuacja jest łatwa do wyabstrahowania. Wydaje się, że lekarz onkolog powinien bardziej zainteresować się informacją, czy dana terapia może doprowadzić do wyzdrowienia pacjenta, niż otrzymaniem dokładnych danych o liczności komórek nowotworowych.

Z tego zdawał sobie sprawę Vito Volterra, stwierdzając: *Współcześnie minęły liczne złudzenia co do możliwości dania wyjaśnienia mechanicznego Wszechświata. Obecnie, gdy nadzieja w wyjaśnieniu wszystkich zjawisk fizycznych poprzez prawa podobne do powszechnej grawitacji lub w ramach jednego mechanizmu ulotniła się, pojawia się, kompensując ten upadający gmach nadziei, idea modeli mechanicznych, które nawet jeżeli nie satysfakcjonują szukających nowych zasad filozofii natury, zadowolają prowizorycznie mniej wymagających, którym wystarczy pewna analogia, a szczególnie analogia matematyczna, rozpraszaająca ciemności spowijające fakty natury. Model mechaniczny zjawiska jest pewnym aparatem skonstruowanym bez przejmowania się, czy w swojej istocie ma jakiś związek z samym zjawiskiem, ale jest utworzony z tym jednym żądaniem, że gdy zacznie działać, pewne jego części będą działać według tych samych praw, według których zmieniają się elementy zmienne zjawiska: elementy, które przyjmuje się jako fundamentalne. Doświadczenie uczy, że modele będą użyteczne, tak jak są użyteczne obecnie, w nowych obszarach nauki, bardziej niezrozumiałych, w których szuka się po omacku drogi (tłum. M. L.).*

- Zacząć od porządnego zrozumienia mechaniki klasycznej, najdoskonalszego wymysłu ludzkiego umysłu (hołd dla Newtona!). Mechanika klasyczna jest częścią matematyki, bez której fizyka nie byłaby fizyką.
- Pamiętać, że tworzenie struktur matematycznych opisujących *nasz dziwny świat* nie zależy od tego, jakiej dziedziny dotyczy działalność twórcza. Nie ma więc oddzielnych metod matematycznych w biologii, oddzielnych w ekonomii i oddzielnych w seksuologii pingwinów. Jest po prostu matematyka stosowana. Stosowana do tego, do czego zechcemy ją zastosować. Nie oznacza to, że nie należy dokładnie rozpoznać procesu, który modelujemy. To rozpoznanie najczęściej wymaga współpracy interdyscyplinarnej, a więc czegoś, od czego środowisko ogania się jak od złego widma (ponieważ łatwiej okopać się w swoich okopach). Jednym słowem, łatwo nie jest i nie będzie.
- Zaufać matematyce, a nie liczbom. Nie ma przykładów, by matematyka zawodziła. Są przykłady, że zawodzą liczby.

No i powodzenia!!!

Odpowiedzi do zadań z artykułu *Bezwzględne matryoski*

1. Na przykład $|||x - 5| - 10| - 3| - 2| = 1$ jest takim równaniem.
2. Zauważmy, że są to liczby o odległościach 0, 4, 5, 9 od 105. Liczby 0, 4, 5, 9 są odległe o $\frac{1}{2}$ i $4\frac{1}{2}$ od liczby $4\frac{1}{2}$. Wreszcie $\frac{1}{2}$ i $4\frac{1}{2}$ to liczby odległe o 2 od $2\frac{1}{2}$. Wobec tego odpowiednim równaniem jest np. $||x - 105| - 4\frac{1}{2}| - 2\frac{1}{2}| = 2$.
3. a. 3376, 1683, 1678, 1668, 829. b. 11. c. -18, -33, -76.
4. Równanie $(n + s)* = t$ ma dwa rozwiązania różnej parzystości dla t parzystego, zaś dla t nieparzystego ma jedno rozwiązanie o tej

samej parzystości co s . „Kolizja” znowu nie jest możliwa, bo dla $t_1 \neq t_2$ nie może być jednocześnie $(n + s)* = t_1$ i $(n + s)* = t_2$. Zatem liczba rozwiązań danego równania zależy jedynie od parzystości parametrów. Dla ośmiu możliwych kombinacji parzystości d, c, b otrzymujemy: $ppp, pnp - 5$ rozwiązań, $ppn, pnn - 4$, $npp, npn - 3$, $nnp - 2$, $nnn - 1$.

5. a. 2727, 1818, 1212, 808, 605, 403. b. 93, 62, 18, 5.
6. $10, \frac{2}{5}, -9, -10\frac{4}{5}, -16$.