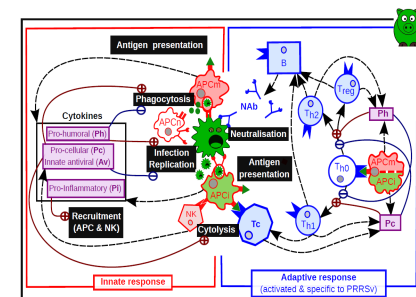
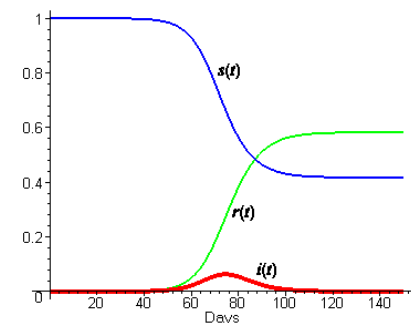




BIOMATEMATYKA

WYKŁAD 1

DR WIOLETA DROBIK-CZWARNO
KATEDRA GENETYKI I OCHRONY ZWIERZĄT



SPRAWY ORGANIZACYJNE

- Konsultacje: wtorek 11-13, pokój 35, Katedra Genetyki i Ochrony Zwierząt
- Email: wioleta_drobik@sggw.edu.pl
- Wykład – 30 h (15 x 2 h w tygodniu)
- Ćwiczenia – 15 h (5 tygodni po 3 h od 2 marca)
- Zaliczenie przedmiotu:
 - Wykłady - Egzamin - 40 %
 - Ćwiczenia - Projekt i jego prezentacja - 60 %



TEMATYKA WYKŁADÓW I ĆWICZEŃ

- Modele matematyczne dla przykładowych zjawisk ekologicznych, ewolucyjnych, demograficznych, epidemiologicznych oraz zakres ich stosowania
- Wykorzystanie statystyki matematycznej do weryfikacji modeli i w analizie danych
- Techniki prezentowania wyników naukowych
- Narzędzia do modelowania i ocena jakości wyników:
 - Środowisko R



DLACZEGO BIOMATEMATYKA?



"It's important to learn math because someday you might accidentally buy a phone without a calculator."



ZASTOSOWANIE MODELI MATEMATYCZNYCH W NAUKACH BIOLOGICZNYCH

- Świat opiera się na szeregu dynamicznych procesów, które możemy opisać językiem matematyki
 - Jaka będzie liczebność populacji w przyszłości?
 - Jak rozprzestrzeniają się choroby zakaźne?
 - Jak działają mięśnie? (fizjologia)
 - Jaka jest zależność pomiędzy stężeniem glukozy, a insuliny?
Dlaczego zebra ma paski, a lampart cętki?
 - Jak działa mózg?
 - Jak przebiega rozwój zarodkowy?
 - Jaką strukturę genetyczną będzie miała populacja w przyszłości?

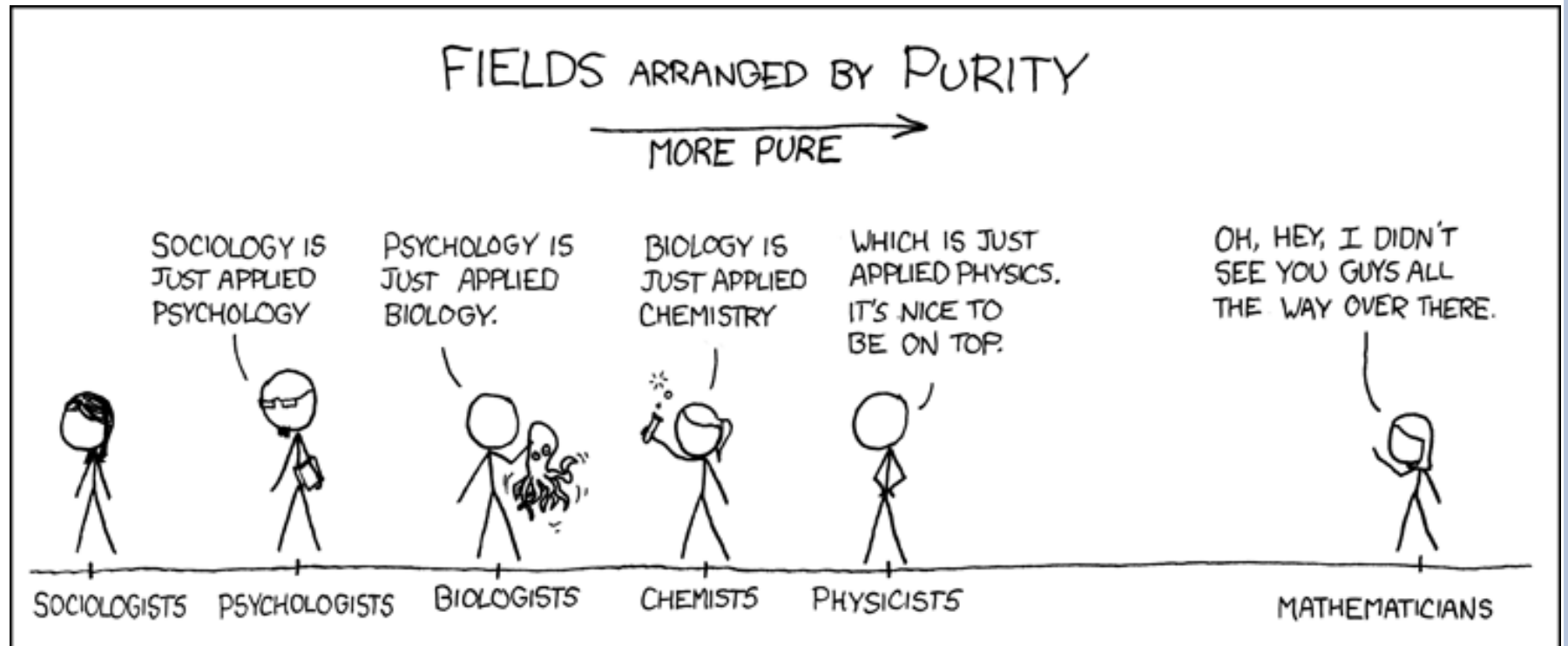


DLACZEGO MATEMATYKA?

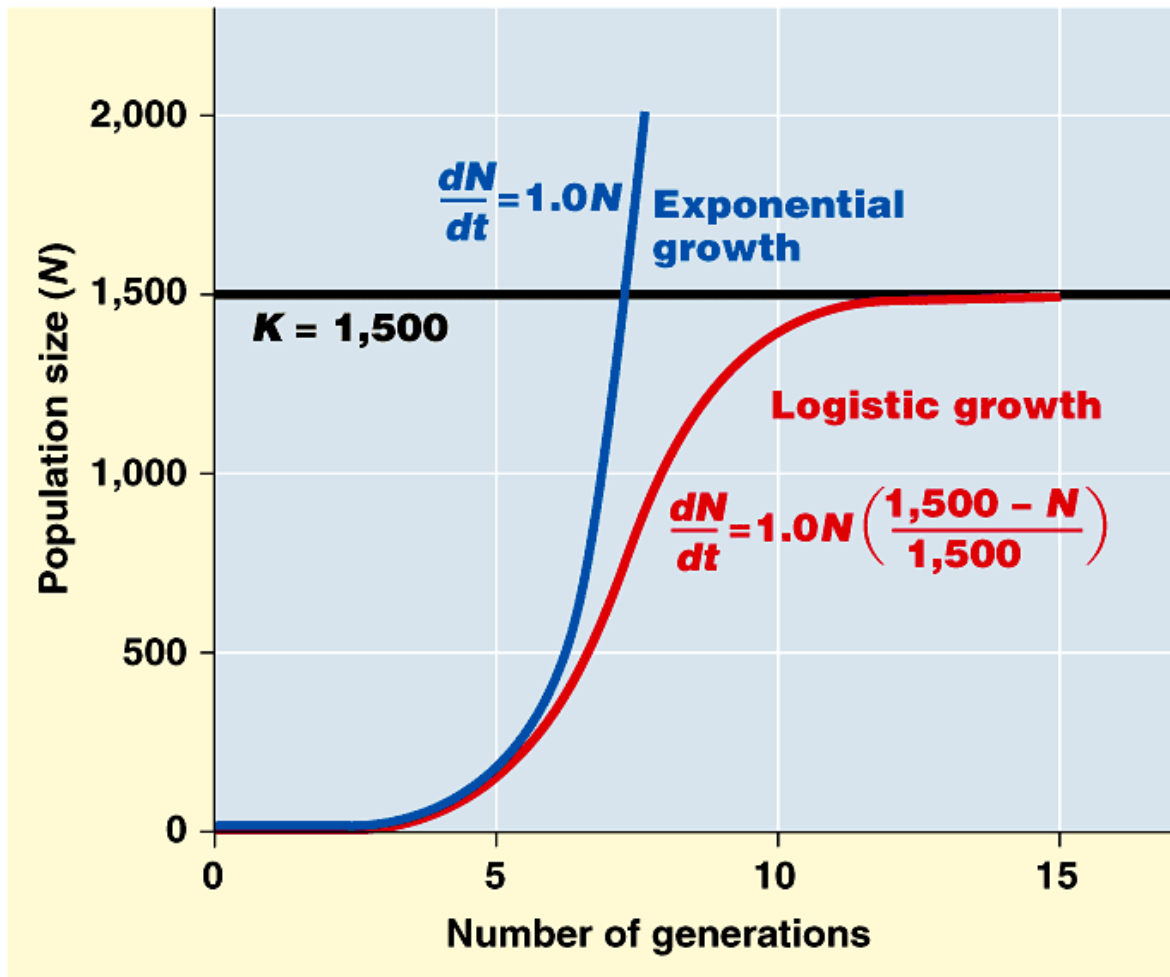
- Matematyka jest **precyzyjna** – wymaga formułowania koncepcji oraz założeń w jednoznaczny sposób
- Matematyka jest **zwięzła** – jedno równanie mówi więcej niż 1000 słów
- Matematyka jest **uniwersalna** – te same techniki mogą być zastosowanie na różnych skalach
- Matematyka jest dojrzałą dziedziną, ale cały czas aktualną – szeroki zestaw narzędzi był opracowywany przez stulecia
- Matematyka jest językiem dobrze zrozumiałym dla **komputerów**



DLACZEGO MATEMATYKA?



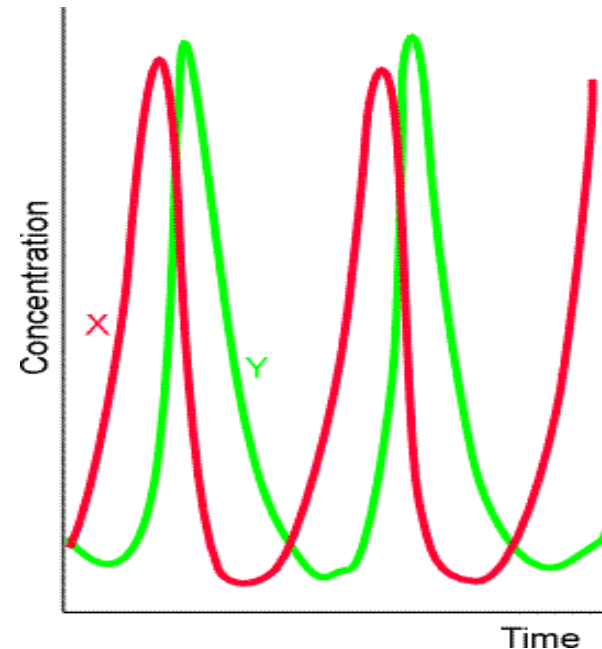
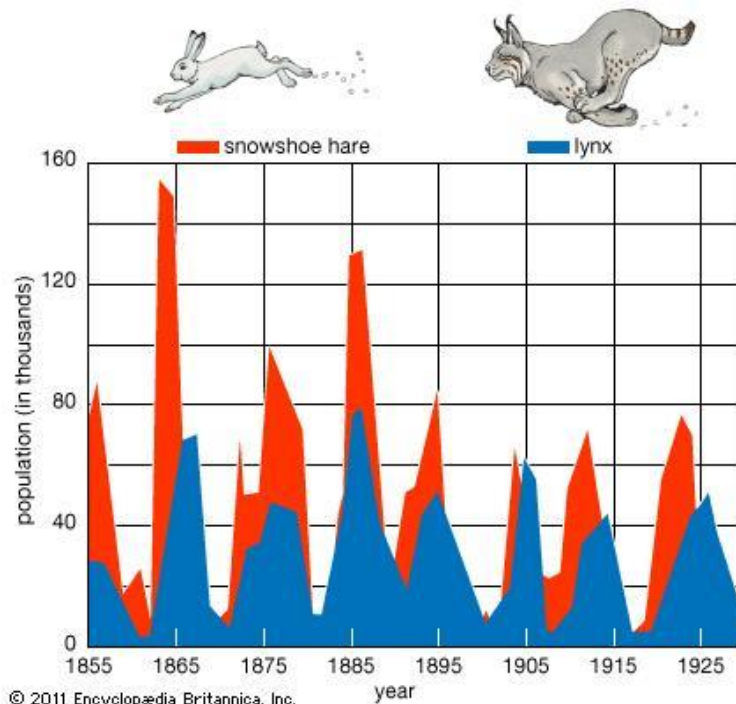
DYNAMIKA WZROSTU POPULACJI



JEDEN MODEL – DWA RÓŻNE PROCESY

- W jakim stopniu populacja rysia zależy od populacji zajęcowatych?

- Jak zmienia się stężenie substratów w reakcji chemicznej?

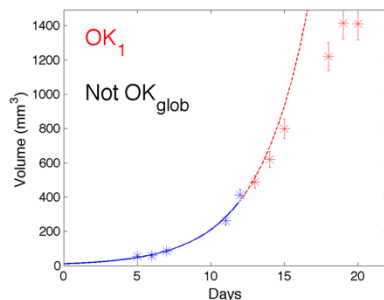


WZROST NOWOTWORÓW

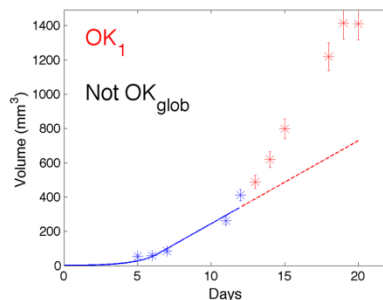
Przewidywanie wzrostu nowotworów oraz skuteczności terapii

2
param

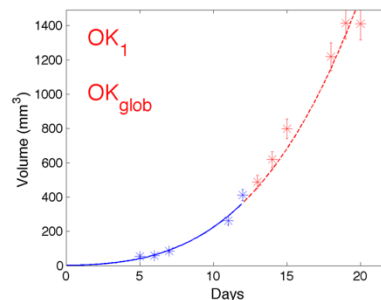
Exponential V0



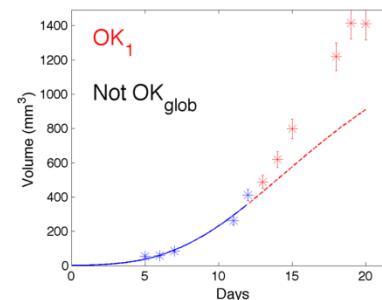
Exponential-linear



Power law

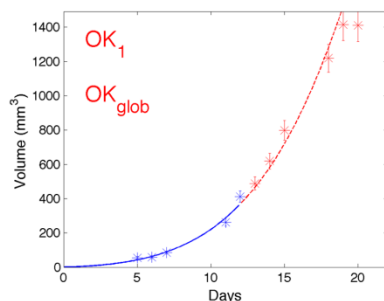


Gompertz

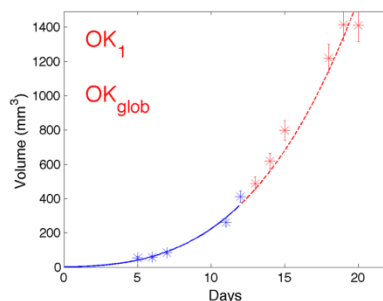


3
param

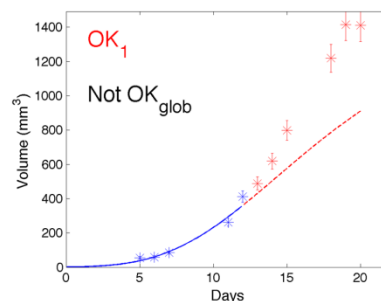
Dynamic CC



von Bertalanffy



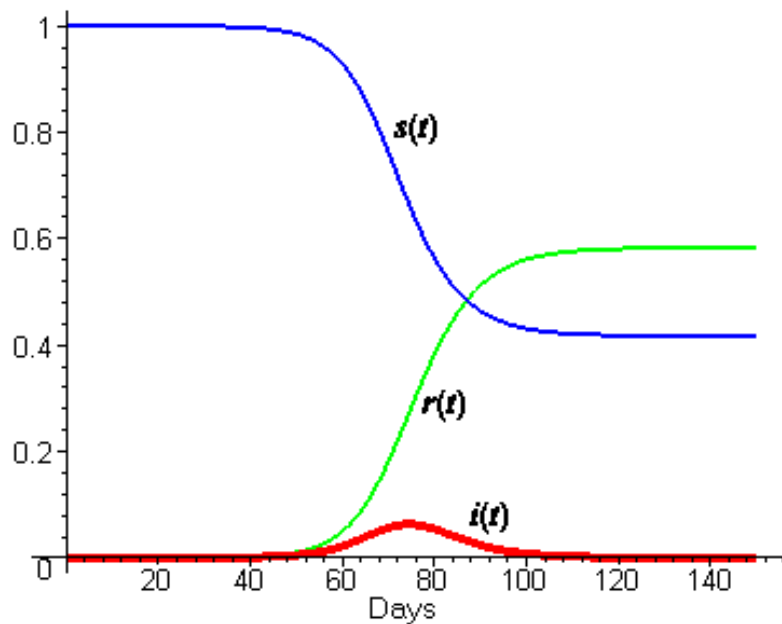
Generalized logistic



* Data
— Fit
- - - Prediction

EPIDEMIOLOGIA

- Czy epidemia wystąpi? Ile osobników zaraża jeden osobnik?
Ile % populacji należy zaszczepić aby uzyskać odporność zbiorową?



$$S \rightarrow I \rightarrow R$$

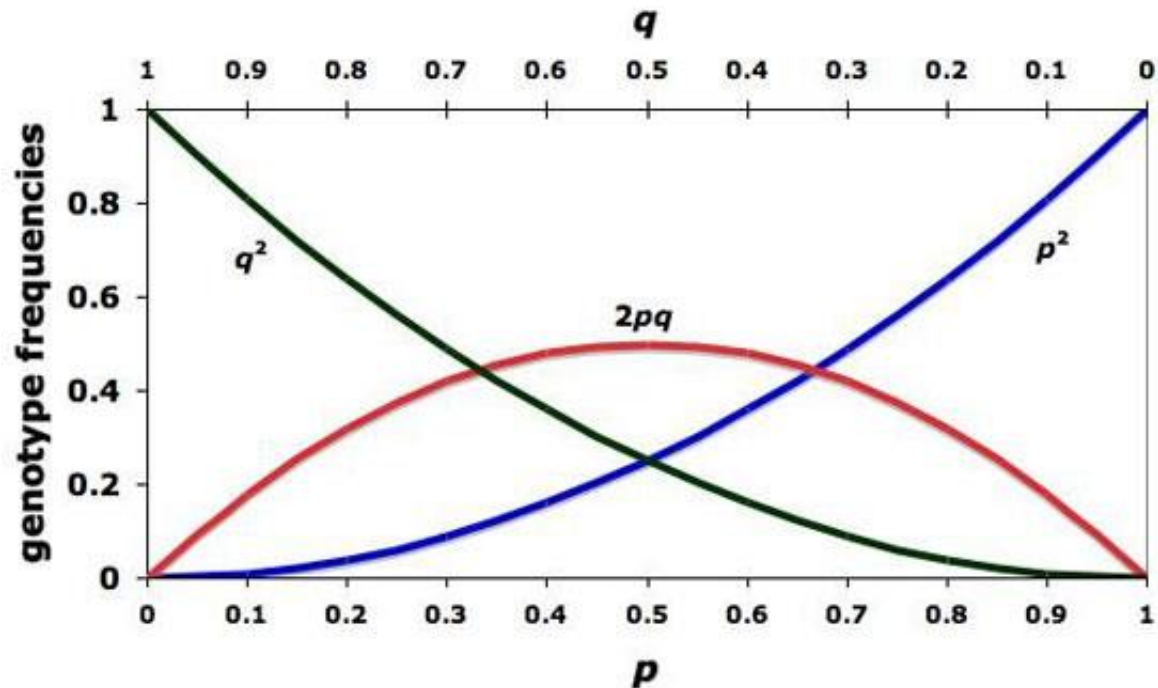
$S = s(t)$ – liczba osobników podatnych

$I = i(t)$ – osobniki zainfekowane (chorują i roznoszą infekcje)

$R = r(t)$ – liczba osobników ozdrowiałych (wyzdrowieli i nabyli odporność)

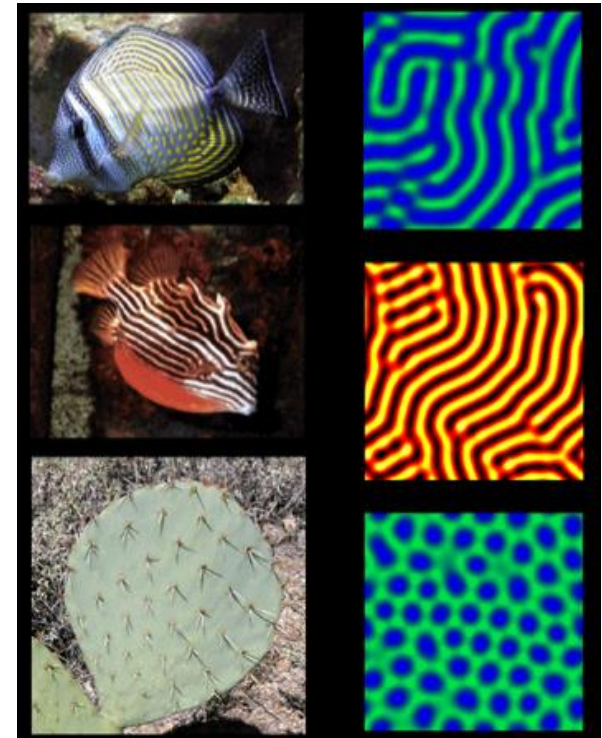
GENETYKA POPULACJI

- Prawo Hardy'ego i Weinberga pozwala wyznaczyć frekwencję genotypów na podstawie frekwencji alleli



WZORY W PRZYRODZIE

- W latach 50-tych XX wieku Alan Turing zaproponował jak wykorzystać matematykę do studiowania wzorów pojawiających się w przyrodzie
- W latach 80-tych XX wieku teoria ta została rozwinięta przez Jamesa Murraya
 1. Równania matematyczne opisujące powstawanie wzorów
 2. Program komputerowy, który rozwiązywał równania
 3. Wykorzystanie grafiki komputerowej
- Fraktale
 - Struktury w których dowolnie mały fragment wygląda jak fragment powiększony



CO TO JEST MODEL?

Reprezentacja badanego zjawiska, czyli substytut rzeczywistości, celowo uproszczony, potraktowany wycinkowo z pominięciem szczegółów i cech nieistotnych



MODEL MATEMATYCZNY

- **Opis rzeczywistości w języku matematyki i logiki formalnej, który składa się z:**
 - Symboli: zmienne, parametry
 - Relacji matematycznych
 - Zasad operowania powyższymi



MODEL MATEMATYCZNY

- Dwuskładnikowa struktura modelu
 - Teoretyczny opis danego zjawiska na podstawie bieżącej wiedzy
 - Struktura matematyczna
- Niezbędne składniki:
 - Zbiór parametrów modelu
 - Wartości wyznaczone na podstawie eksperymentów i obserwacji
 - Zbiór zmiennych niewiadomych, których wartości są wyznaczone przez model

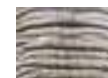
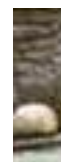
Przykład:

$$N(t) = N_0 e^{rt}$$



DO CZEGO POTRZEBNY JEST MODEL?

- Eksperymenty są często skoncentrowane na jednym aspekcie większej całości
- Nasze zrozumienie zjawiska jest fragmentaryczne
- Trudno jest zaobserwować jak działa cały system



DO CZEGO POTRZEBNY JEST MODEL?

- Eksperymenty są często skoncentrowane na jednym aspekcie większej całości
- Nasze zrozumienie zjawiska jest fragmentaryczne
- Trudno jest zaobserwować jak działa cały system



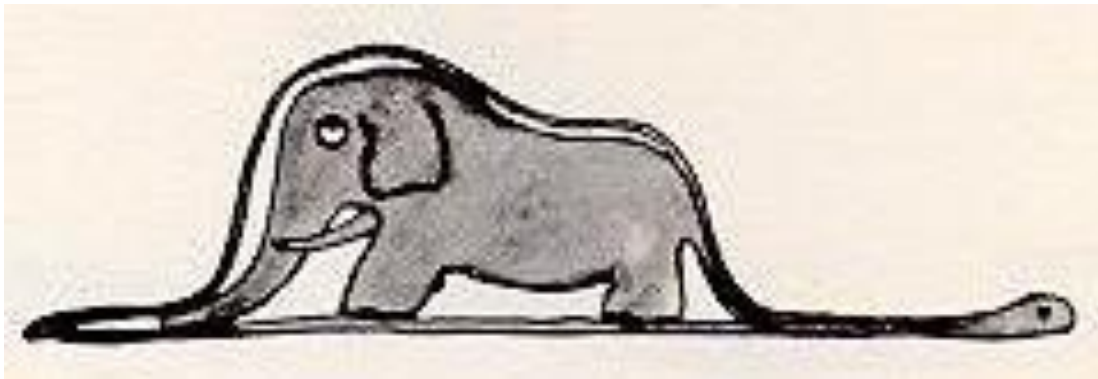
DO CZEGO POTRZEBNY JEST MODEL?

- Bardzo często cechy, które możemy obserwować i mierzyć nie są tymi najbardziej informatywnymi



DO CZEGO POTRZEBNY JEST MODEL?

- Bardzo często cechy, które możemy obserwować i mierzyć nie są tymi najbardziej informatywnymi



Grafika: „Mały książę” Antoine de Saint-Exupéry



DO CZEGO POTRZEBNY JEST MODEL?

- Daje możliwość **weryfikacji** czy prawidłowo interpretujemy procesy zachodzące w przyrodzie
- Umożliwia **poznanie** struktury skomplikowanych systemów biologicznych oraz interakcji pomiędzy ich poszczególnymi elementami
- Modele pełnią istotną rolę w **praktyce** poprzez:
 - Umożliwienie zrozumienia uwarunkowań skomplikowanych zjawisk
 - Przewidywanie możliwych scenariuszy w przyszłości
 - Przewidywanie skutków ewentualnej interwencji



DO CZEGO POTRZEBNY JEST MODEL?

- Umożliwia **połączenie fragmentarycznych informacji** w jeden zrozumiały system np.
 - połączenie wyników eksperymentów in-vivo i in-vitro
 - jaki jest związek pomiędzy uwarunkowaniami biologicznymi, genetyką a obserwowanymi cechami?
- Umożliwia **testowanie hipotez**, które są trudne do przetestowania empirycznie
- Umożliwia **predykcję** oraz **generowanie nowych hipotez badawczych** do dalszych eksperymentów



MODEL MATEMATYCZNY

Największe wyzwanie ... wyodrębnienie jedynie najważniejszych elementów z bardzo złożonego układu rzeczywistego

Nawet najlepszy model jest tylko przybliżeniem
rzeczywistości

- **Nie ma i nie może być jednego, idealnego modelu dla danego fragmentu rzeczywistości**
- Wpływ na to w jakim stopniu model oddaje rzeczywistość ma przede wszystkim:
 - Niepewność parametrów
 - Niepewność warunków początkowych i brzegowych
 - Problemy związane ze skalą czasową lub przestrzenną

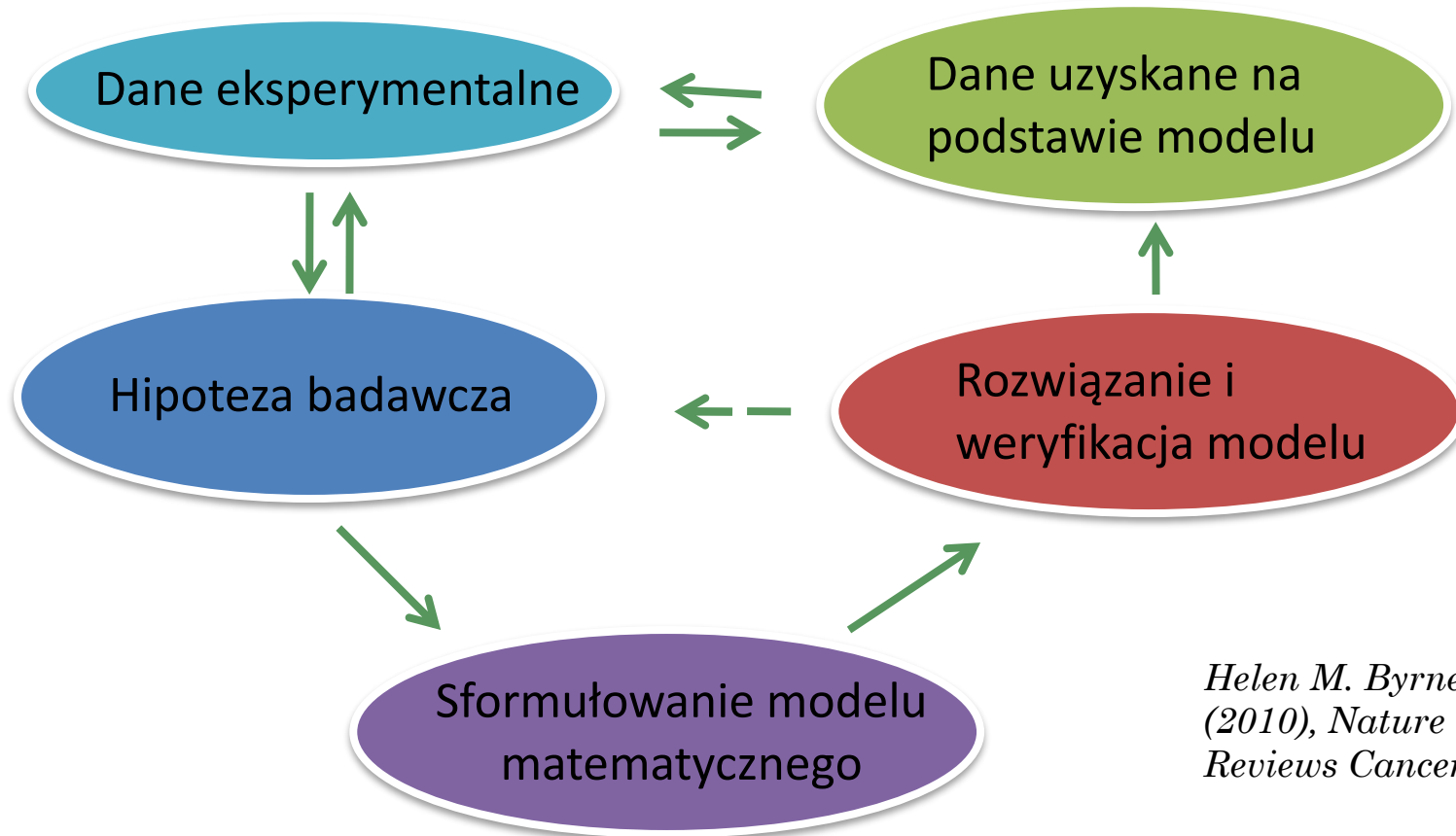


PRZYKŁADOWE OGRANICZENIA MODELOWANIA MATEMATYCZNEGO

- Brak szczegółowej wiedzy ilościowej na temat zjawiska
- Brak dostępnych danych / metod umożliwiających oszacowanie parametrów
- Jak uwzględnić losowość pojawiającą się w układach biologicznych?



JAK POWSTAJE MODEL MATEMATYCZNY



*Helen M. Byrne
(2010), Nature
Reviews Cancer*

Proces modelowania ma charakter iteracyjny i multidyscyplinarny

JAK POWSTAJE MODEL MATEMATYCZNY

○ Najważniejsze kroki:

1. Budowa modelu
2. Predykcja oraz analiza
3. Walidacja
4. Aplikacja

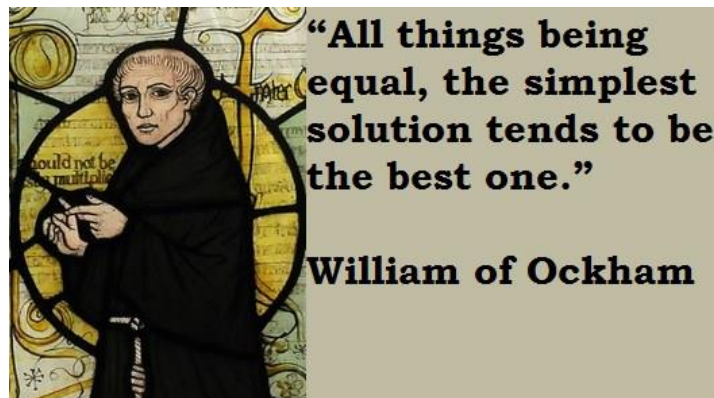
○ Podobne kroki podejmowane są przy **planowaniu eksperymentów**:

1. Zaplanowanie eksperymentu
2. Wygenerowanie danych
3. Analiza wygenerowanych danych
4. Walidacja odkryć
5. Aplikacja wyników w praktyce



KROK 1: BUDOWANIE MODELU

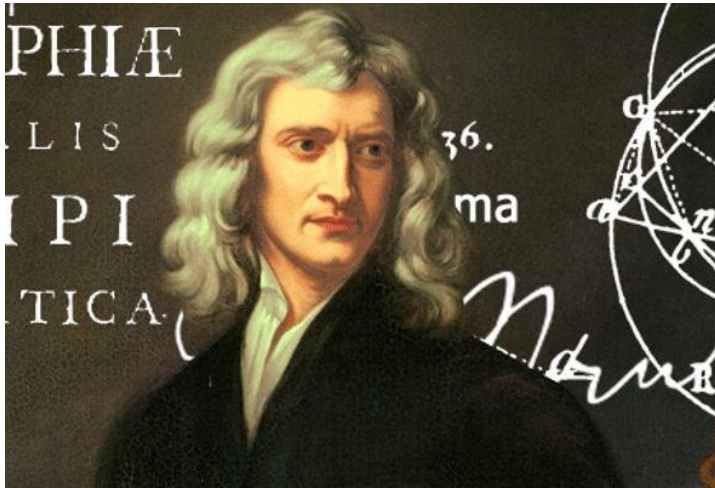
1. **Precyzyjne zdefiniowanie celów** jakim służyć ma model
 - Co chcemy osiągnąć?
2. Wybranie **najważniejszych składowych**
 - Jak duże uproszczenie jest konieczne?
 - **Brzytwa Ockhama** – w wyjaśnieniu zjawisk należy dążyć do prostoty. Wybieramy takie wyjaśnienie, które opiera się na jak najmniejszej licznie pojęć i założeń.



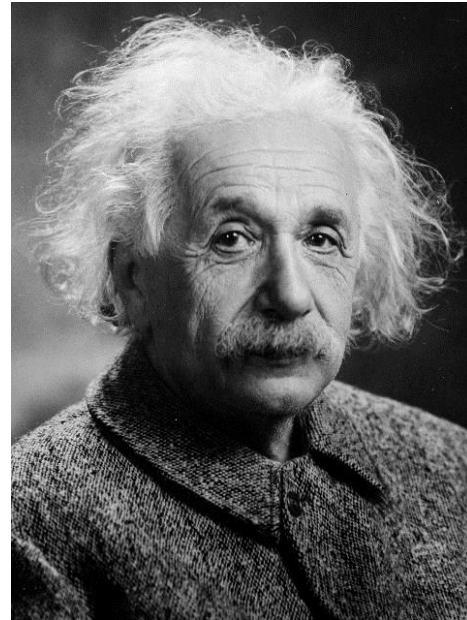
KROK 1: BUDOWANIE MODELU

3. Precyzujemy założenia

- Oparte na dotychczasowej wiedzy oraz naszej wierze
- Uwaga! Błędne założenia doprowadzą do błędnych wniosków!



Isaac Newton:
Masa jest stałą – mechanika klasyczna



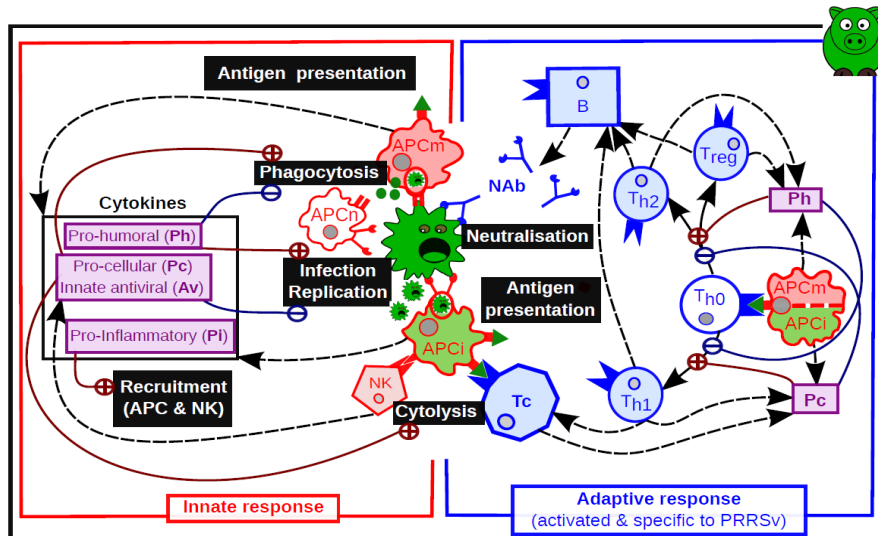
Albert Einstein:
Masa jest zmienną – teoria względności



KROK 1: BUDOWANIE MODELU

4. Tworzymy **graficzny schemat** modelu

- Wizualna reprezentacja założeń
- Zmienne oraz relacje pomiędzy nimi
- Bardzo ważne dla złożonych modeli!



Przykład modelu dla
PRRS (Zespół
rozrodczo-oddechowy
świń)
autor: Andrea Doeschl-
Wilson i wsp. 2017

5. Zapisanie modelu w postaci **równań matematycznych**

KROK 2: PREDYKCJA ORAZ ANALIZA

○ Jak rozwiązać równania z naszego modelu?

1. **Analitycznie** – za pomocą wzorów i przekształceń
 - Korzystamy wyłącznie z matematyki
 - Możliwe tylko dla prostych równań
 - Otrzymujemy jedno, konkretne rozwiązanie oraz dobre zrozumienie modelu
2. **Numerycznie** – za pomocą operacji na liczbach
 - Z wykorzystaniem komputera
 - Wymaga użycia algorytmów, które szacują przybliżone rozwiązanie



KROK 2: PREDYKCJA ORAZ ANALIZA

- Jakie dane wyjściowe są dla nas najważniejsze
 - Brak wstępnych założeń może prowadzić do wygenerowania zbyt dużej ilości danych.



- Jak dobrać odpowiednie parametry na wejściu?
 - Korzystamy z dostępnej literatury
 - Korzystamy z istniejących danych i szacujemy parametry (wnioskowanie statystyczne)
 - Nie zawsze można wyznaczyć pojedynczą wartość
 - Duża ilość dostępnych metod – jak wybrać tę właściwą?



KROK 2: PREDYKCJA ORAZ ANALIZA

- Opracowujemy wiele możliwych scenariuszy (różne parametry wejściowe):
 - Realne – realizacja celu naszej analizy, weryfikacja hipotezy badawczej
 - Ekstremalne – testowanie ograniczeń naszego modelu



KROK 2: PREDYKCJA ORAZ ANALIZA

- Analiza modelu
 - Powinna prowadzić do lepszego zrozumienia modelu
 - Składa się na nią analiza jakościowa i ilościowa
 - Jakie typy odpowiedzi są generowane przez model? Czy wyglądają realistycznie?
 - Jak zmiana poszczególnych parametrów wpływa na zachowanie modelu?
 - Jak wrażliwy jest model na wartości wejściowe parametrów?
 - Jak stabilne są predykcje na podstawie modelu w zależności od małych zmian wartości wejściowych lub założeń?

Krok ten bardzo często prowadzi do przebudowy modelu !!!

KROK 3: WALIDACJA MODELU

Porównanie tego co model przewiduje z rzeczywistością

„Model powinien być tak prosty, jak to tylko możliwe, ale nie prostszy”

Albert Einstein

- Szczególne wyzwanie w biologii ze względu na stopień złożoności układów biologicznych i ich zmienność



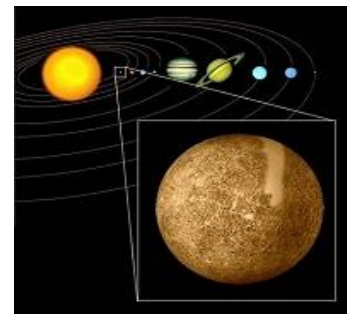
KROK 3: WALIDACJA MODELU

- W najlepszym wypadku: porównanie predykcji z modelu do danych eksperymentalnych
- Do walidacji musimy użyć **niezależnych danych**, które nie były wykorzystane w procesie tworzenia modelu
 - Jeżeli nie ma możliwości zdobycia niezależnych danych, na początki dzielimy dane na część **treningową** (budujemy model) oraz **walidacyjną** (testujemy model).



KROK 3: WALIDACJA MODELU

- Wygenerowanie danych, które mogą być bezpośrednio porównane z danymi empirycznymi jest kluczowe dla prawidłowej weryfikacji modelu
- Teoria grawitacji Newtona, która nie uwzględnia efektu zakrzywienia czasoprzestrzeni przez rozmieszczone w niej ciała
- Teoria względności Einsteina pozwoliła wyjaśnić odchylenia w ruchu planety Merkury oraz promieni świetlnych z odległych gwiazd



KROK 3: WALIDACJA MODELU

- Zasada falsyfikowalności
 - Każdy model lub teoria w naukach przyrodniczych powinny być tak sformułowane, aby choćby teoretycznie możliwe było ich obalenie, czyli falsyfikacja
 - Wystarczy aby wyniki choć **jednego** eksperymentu były niezgodne z przewidywaniami aby nie uznać modelu za poprawny!
- Statystyka jako narzędzie do weryfikacji modelu
 - Pozwala przyjąć lub odrzucić model z pewnym prawdopodobieństwem na podstawie zgodności między przewidywaniami a wynikami eksperymentu



KROK 3: WALIDACJA MODELU

- Jeżeli predykcje modelu znacznie odbiegają od rzeczywistości, należy zidentyfikować prawdopodobne przyczyny:
 - Naturalna zmienność w populacji, środowisku, błędy w pomiarach
 - Jeżeli zmienność nie wykracza poza granice normy (statystyka) model jest akceptowalny
- Błędy przy tworzeniu modelu:
 - Zły dobór lub nieprawidłowo dobrane wartości parametrów
 - Nieprawidłowo dobrane równania matematyczne
 - Rada: Przebudować model.
- Nie wszystkie istotne zmienne zostały uwzględnione w modelu
 - Rada: zwiększamy złożoność modelu



KROK 4: APLIKACJA MODELU

- Modele matematyczne mogą być cennym źródłem informacji przy podejmowaniu decyzji:
 - Ocena ryzyka np. epidemii, udzielenia kredytu
 - Przewidywanie skutków podjętej strategii
- Musimy ufać że predykcje są prawidłowe!
- Przy tworzeniu modelu zawsze bierzemy pod uwagę końcowego użytkownika, który powinien rozumieć założenia modelu, predykcje oraz ograniczenia
 - Czy model służy wyłącznie do celów poznawczych czy ma być stosowany w praktyce?



KLASYFIKACJA MODELI

- Przynależność modelu do kategorii umożliwia powiedzenie więcej na temat ich celu, zakresu, oraz wykorzystywanych technik matematycznych
- Przykłady klasyfikacji:
 - Empiryczne vs mechanistyczny
 - Deterministyczne vs stochastyczne
 - Statyczne vs dynamiczne
 - Liniowe vs nieliniowe
 - Dyskretne vs ciągłe
 - Model systemu vs model molekularny



MODEL EMPIRYCZNY VS MECHANISTYCZNY

- Modele empiryczne (statystyczne)
 - Model opracowywany na podstawie **danych eksperymentalnych**
 - Punktem wyjściowym są dane
 - Nie jest wymagana wstępna wiedza
 - **Cel:** opis wzorów oraz zależności obserwowanych w danych
- Model mechanistyczny
 - Model opracowywany na podstawie **hipotezy badawczej**
 - Punktem wyjściowym jest hipoteza
 - **Cel:** zrozumienie mechanizmów stojących za obserwowanym zjawiskiem
 - Wymagana jest wstępna wiedza na temat zjawiska
 - Dane empiryczne wykorzystywane są w celu parametryzacji, walidacji modelu



MODEL DETERMINISTYCZNY

Wielkość wyjściowa jest jednoznacznie przypisana do wielkości wejściowej za pomocą określonej zależności funkcyjnej

- Określa stany wybranego układu w czasie
- Nie uwzględnia losowego rozrzutu wartości zmiennych

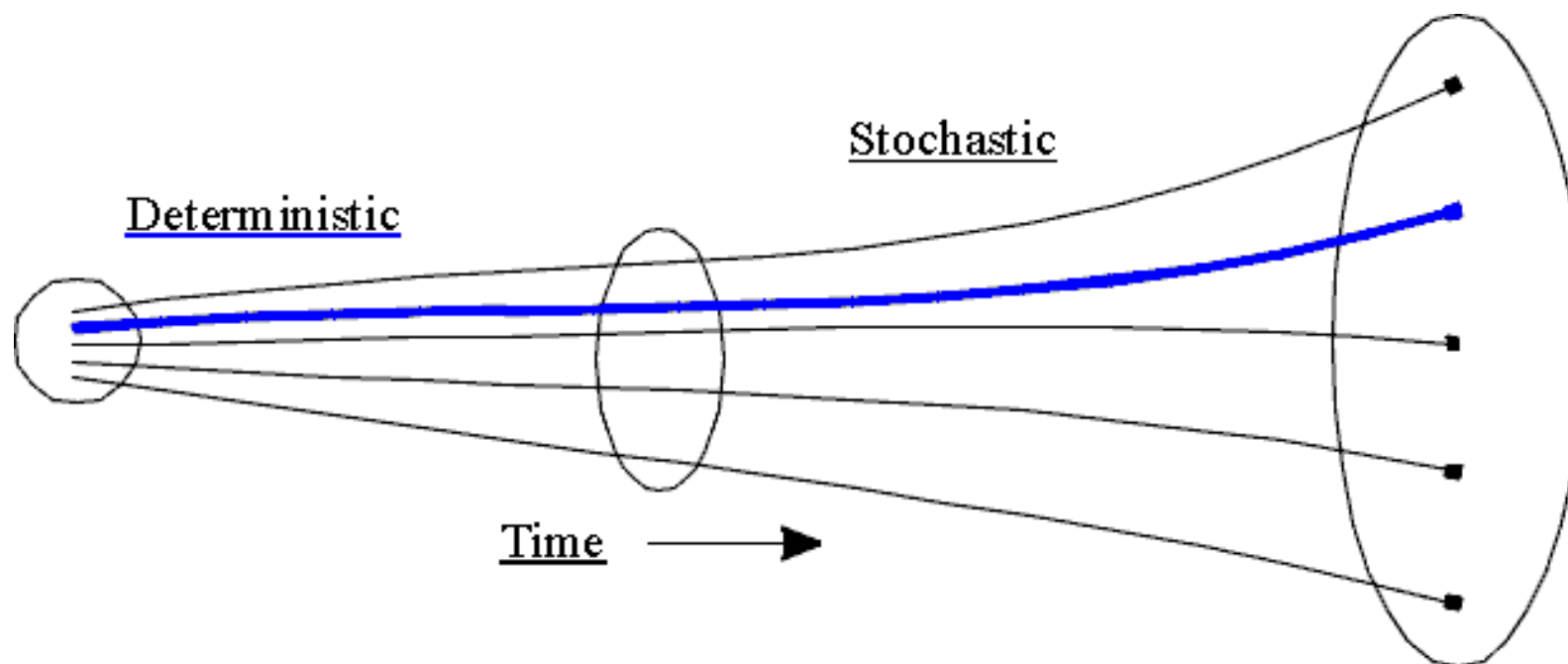
MODEL STOCHASTYCZNY (PROBABILISTYCZNY)

Wielkość wyjściowa jest wyznaczona z pewnym prawdopodobieństwem

- Określa prawdopodobieństwo, że dany układ znajdzie się w danym stanie



MODEL DETERMINISTYCZNY A STOCHASTYCZNY



MODEL SYMULACYJNY

- Nie jest to typ modelu matematycznego
- Realizacja programu symuluje przebieg rzeczywistego procesu – termin odnosi się do implementacji modelu matematycznego poprzez np. symulację komputerową
- Nie jest reprezentowany przez jedną określoną strukturę matematyczną, ale **algorytm** i zbudowany na jego podstawie **program**, którego elementy skonstruowane są na podstawie modeli matematycznych



POLECANA LITERATURA

- Matematyka dla biologów. 2014. Wrzosek Dariusz. Wydawnictwo Uniwersytetu Warszawskiego. Warszawa.
- Modelowanie matematyczne w biologii i medycynie. 2011. Foryś Urszula, Poleszczuk Jan. Uniwersytet Warszawski.
- Mathematical Biology. 2002. Murray J.D., Third Edition. Springer.

