



А.Д. Базыкин

Биофизика взаимодействующих
популяций. М., Наука, 1985;

Нелинейная динамика
взаимодействующих

популяций. М., ИКИ, 2003

Nonlinear dynamics of interacting
populations. World Scientific. 1998

Александр Дмитриевич
Базыкин
1940-1954

Российский биолог и
биофизик
Работы по динамике
популяций

$$\frac{dx}{dt} = Ax - \frac{Bxy}{1 + px} - Ex^2,$$

$$\frac{dy}{dt} = -Cy + \frac{Dxy}{1 + px} - My^2.$$



Модель Базыкина в безразмерных переменных

$$x \rightarrow (A/D)x; y \rightarrow (A/D)y; t \rightarrow (1/A)t; \gamma = c/A;$$
$$\alpha = PD/A; \varepsilon = E/D; \mu = M/B$$

$$\frac{dx}{dt} = x - \frac{xy}{1 + \alpha x} - \varepsilon x^2,$$
$$\frac{dy}{dt} = -\gamma y + \frac{xy}{1 + \alpha x} - \mu y^2$$

Модель Колмогорова

$$\frac{dx}{dt} = k_1(x)x - L(x)y,$$
$$\frac{dy}{dt} = k_2(x)y.$$

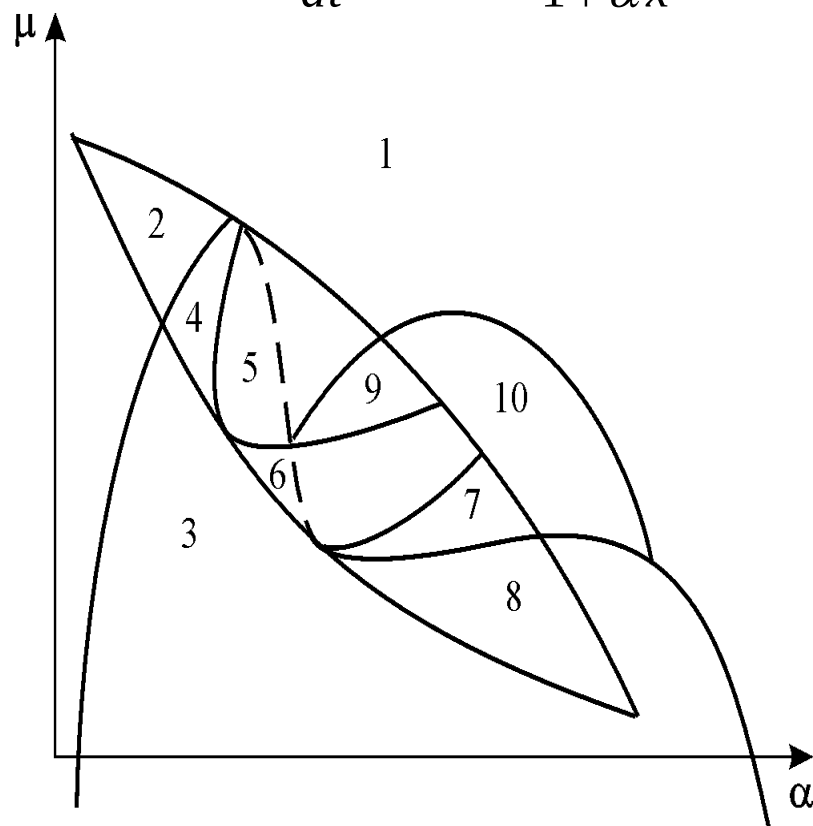
Параметрический портрет системы Базыкина при фиксированных γ и малых ε

В системе возможны:

- 1) одно устойчивое равновесие (области 1 и 5);
- 2) один устойчивый предельный цикл (области 3 и 8);
- 3) два устойчивых равновесия (область 2)
- 4) устойчивый предельный цикл и неустойчивое равновесие внутри него (области 6, 7, 9, 10)
- 5) устойчивый предельный цикл и устойчивое равновесие вне его (область 4).

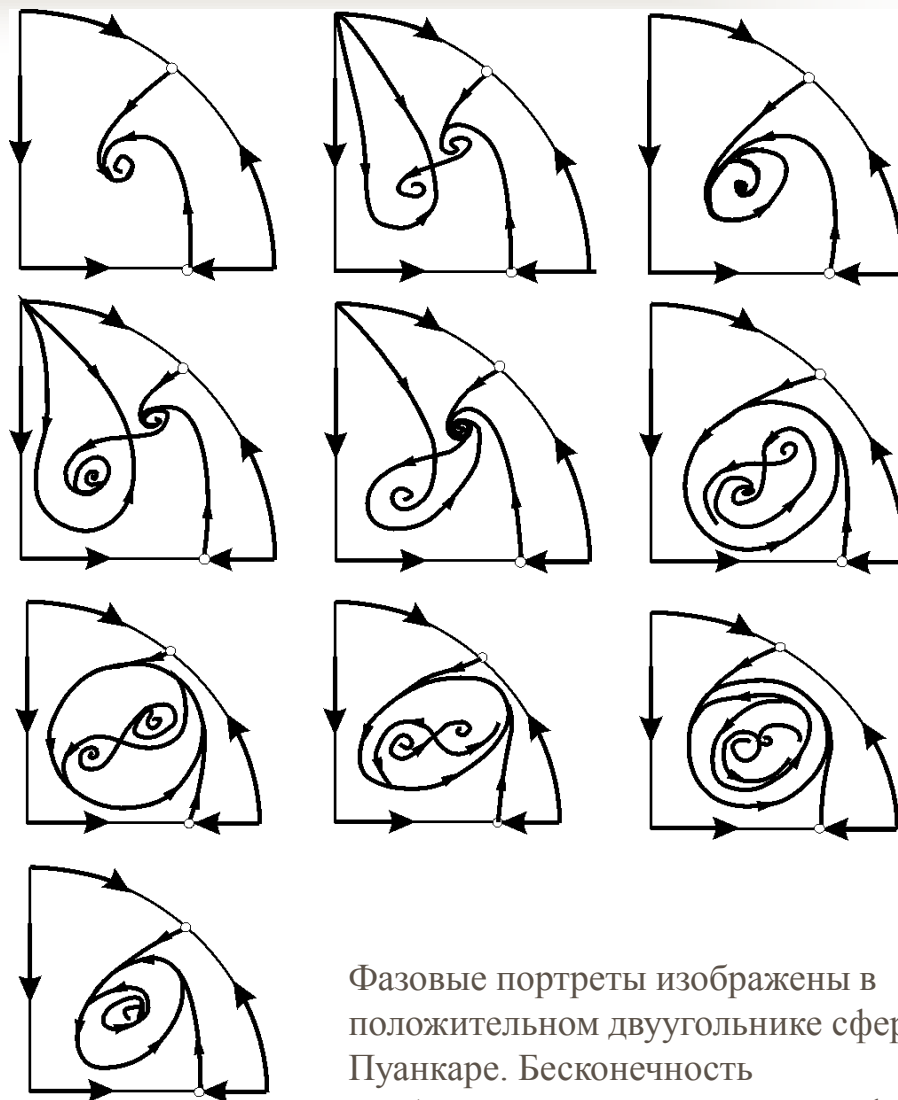
$$\frac{dx}{dt} = x - \frac{xy}{1 + \alpha x} - \varepsilon x^2,$$

$$\frac{dy}{dt} = -\gamma y + \frac{xy}{1 + \alpha x} + \mu y^2$$



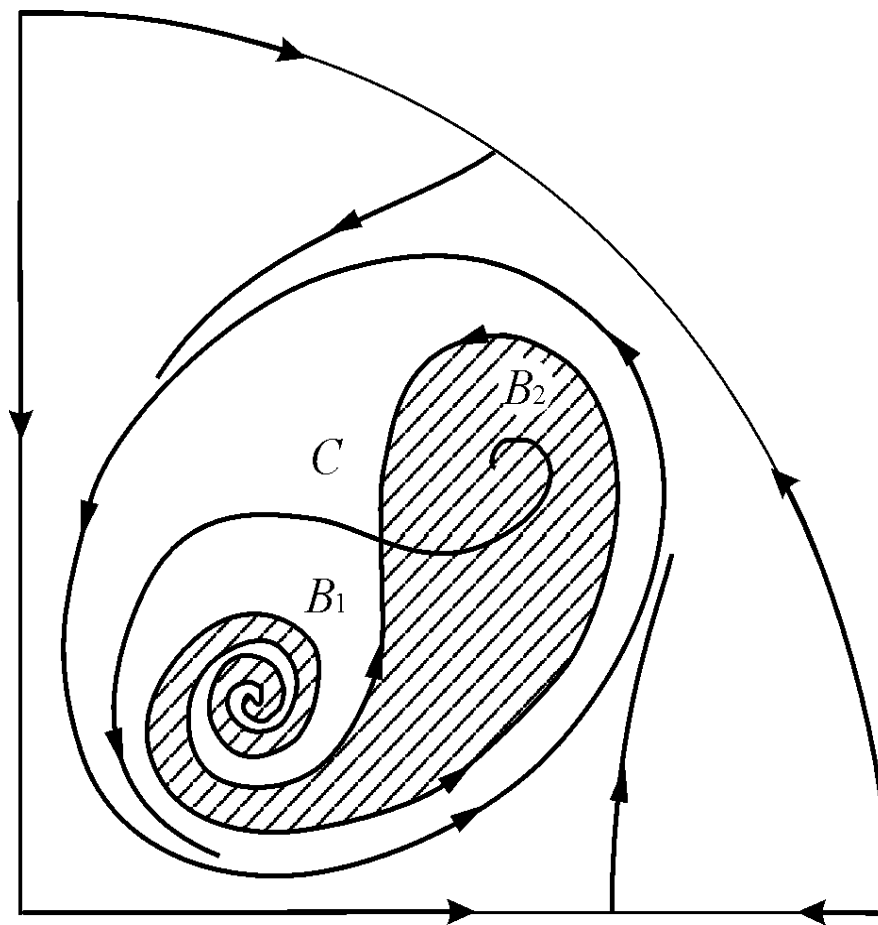
Набор фазовых
портретов
системы
возможных в
конечной части
первого квадранта
и
соответствующих
областям 1 - 10
параметрического
портрета

(Базыкин, 1985)



Фазовые портреты изображены в
положительном двуугольнике сферы
Пуанкаре. Бесконечность
отображается на внутренность сферы
конечного радиуса

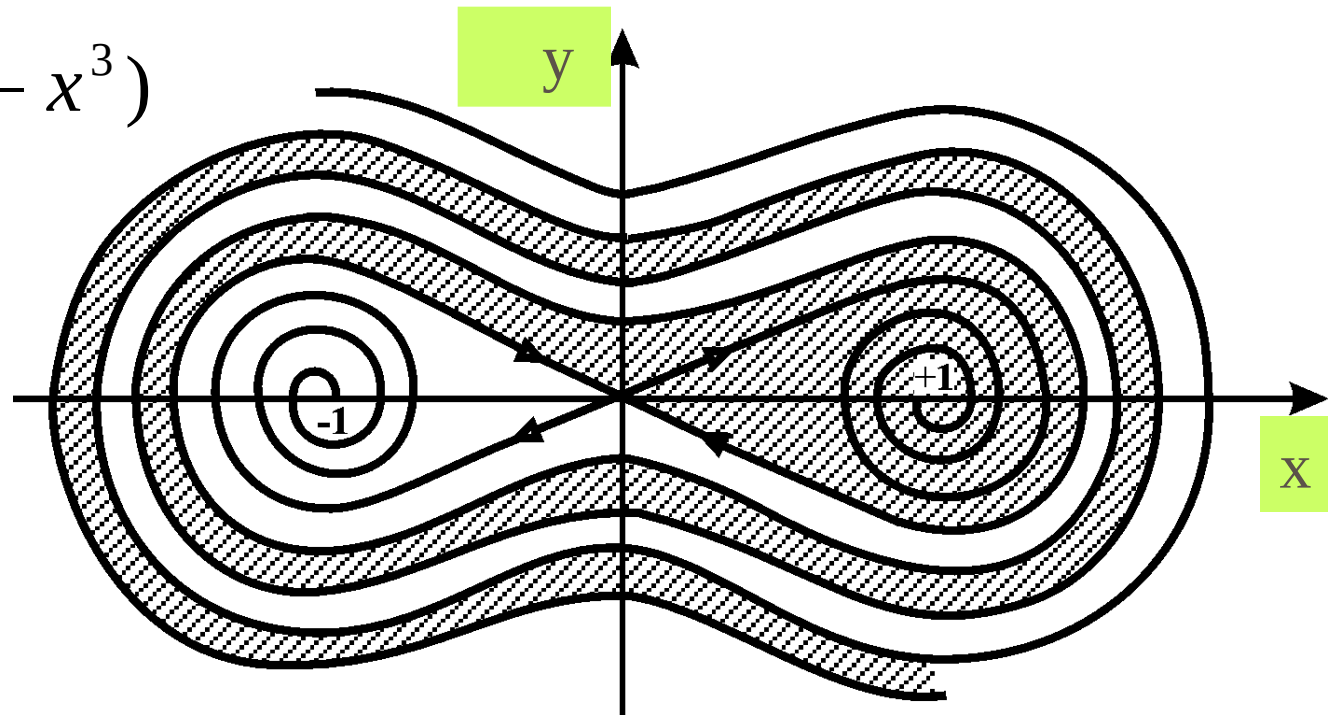
Фазовый портрет системы для параметрической области 6. Область притяжения B_2 заштрихована

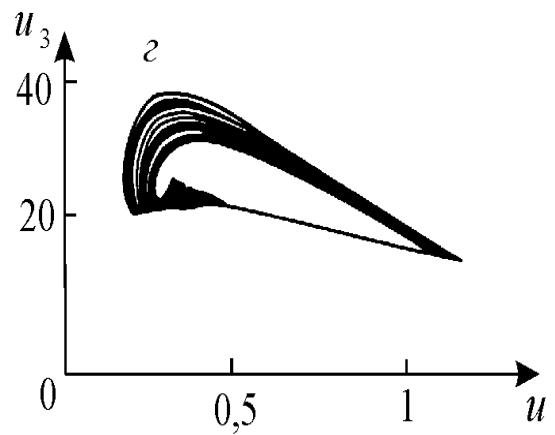
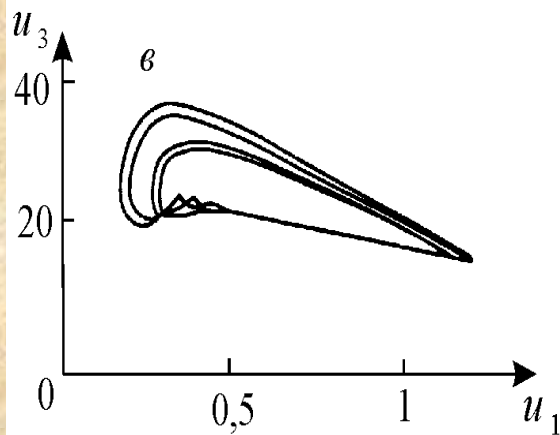
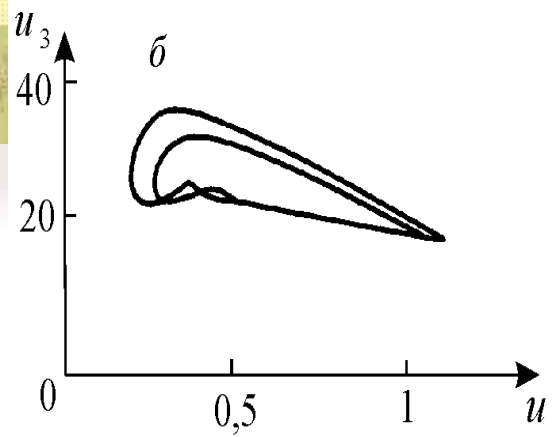
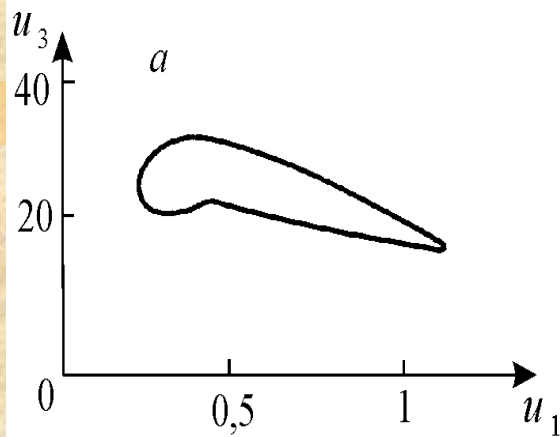


Фазовый портрет «слоистой» системы: “шарик в ложбине с двумя лунками”. Темным обозначена область притяжения стационарного состояния (+1)
(Д.С.Чернавский)

$$\frac{dx}{dt} = y,$$

$$\frac{dy}{dt} = -ay + b(x - x^3)$$



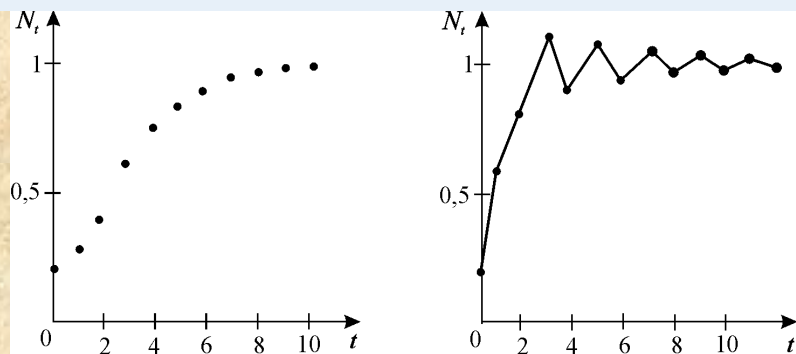


Странный
аттрактор в
системе хищник
– две жертвы

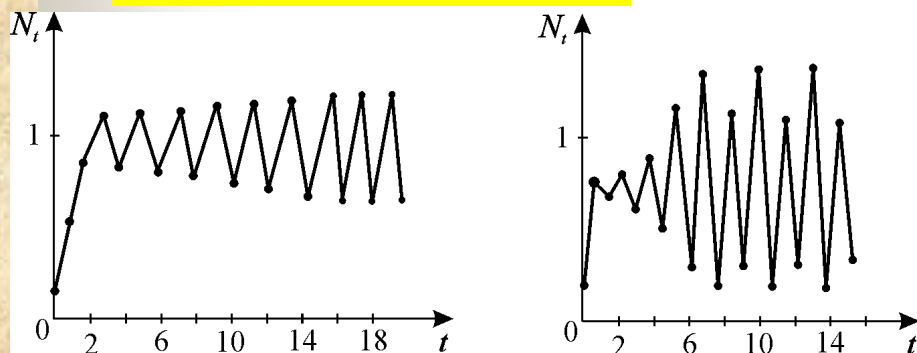
$$\begin{aligned}\frac{du_1}{dt} &= u_1(\alpha_1 - u_1 - 6u_2 - 4u_3), \\ \frac{du_2}{dt} &= u_2(\alpha_2 - u_2 - u_1 - 10u_3), \\ \frac{du_3}{dt} &= u_3(-1 + 0.25u_1 + 4u_2 - u_3).\end{aligned}$$

Система, описывающая взаимодействие трех видов: хищник - две жертвы (А.Д. Базыкин, Е.Апони́на, Ю.Апони́н, 1985). При уменьшении параметра скорости роста первой жертвы происходит усложнение траектории (последовательное удвоение предельного цикла) $a - г$. Колебательная динамика переходит в квазистохастическую

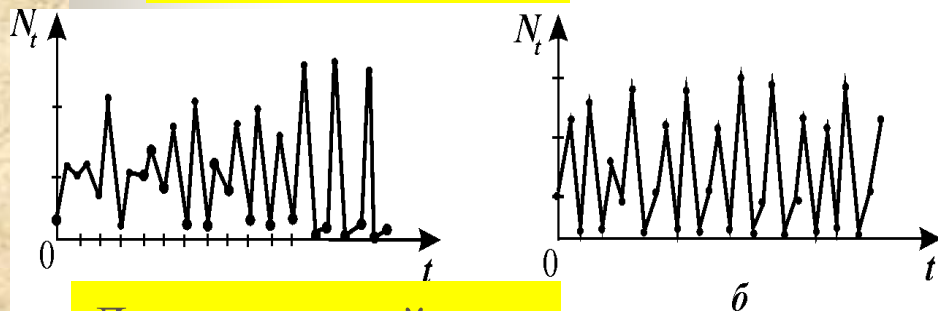
Переход к хаосу через удвоение периода



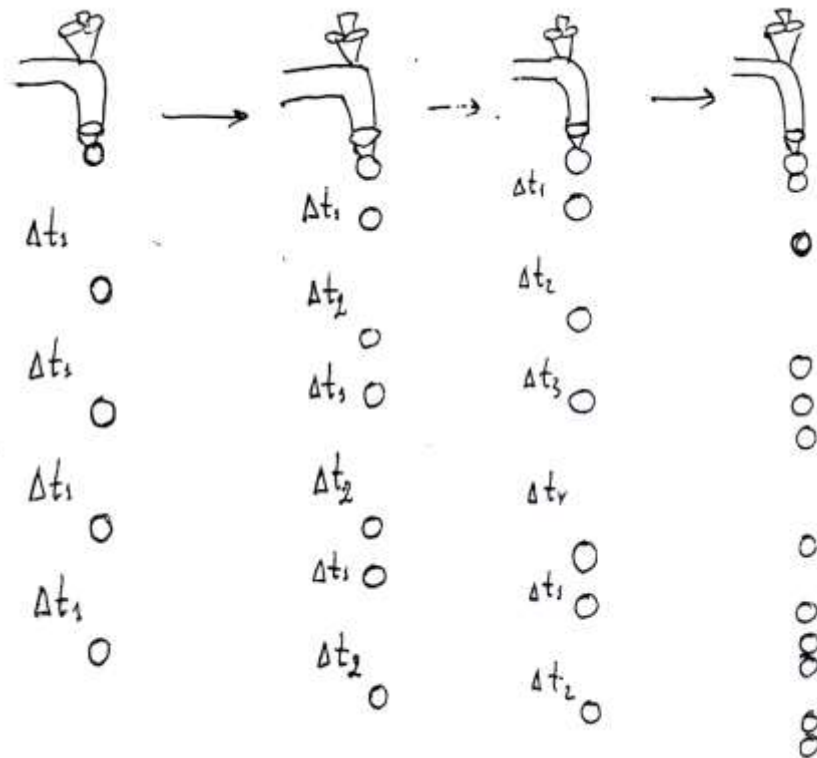
Устойчивое решение



Циклы длины $2k$



Динамический хаос



$$N_{t+1} = N_t \exp \left\{ r \left(1 - \frac{N_t}{K} \right) \right\}$$

Модели замкнутых экосистем



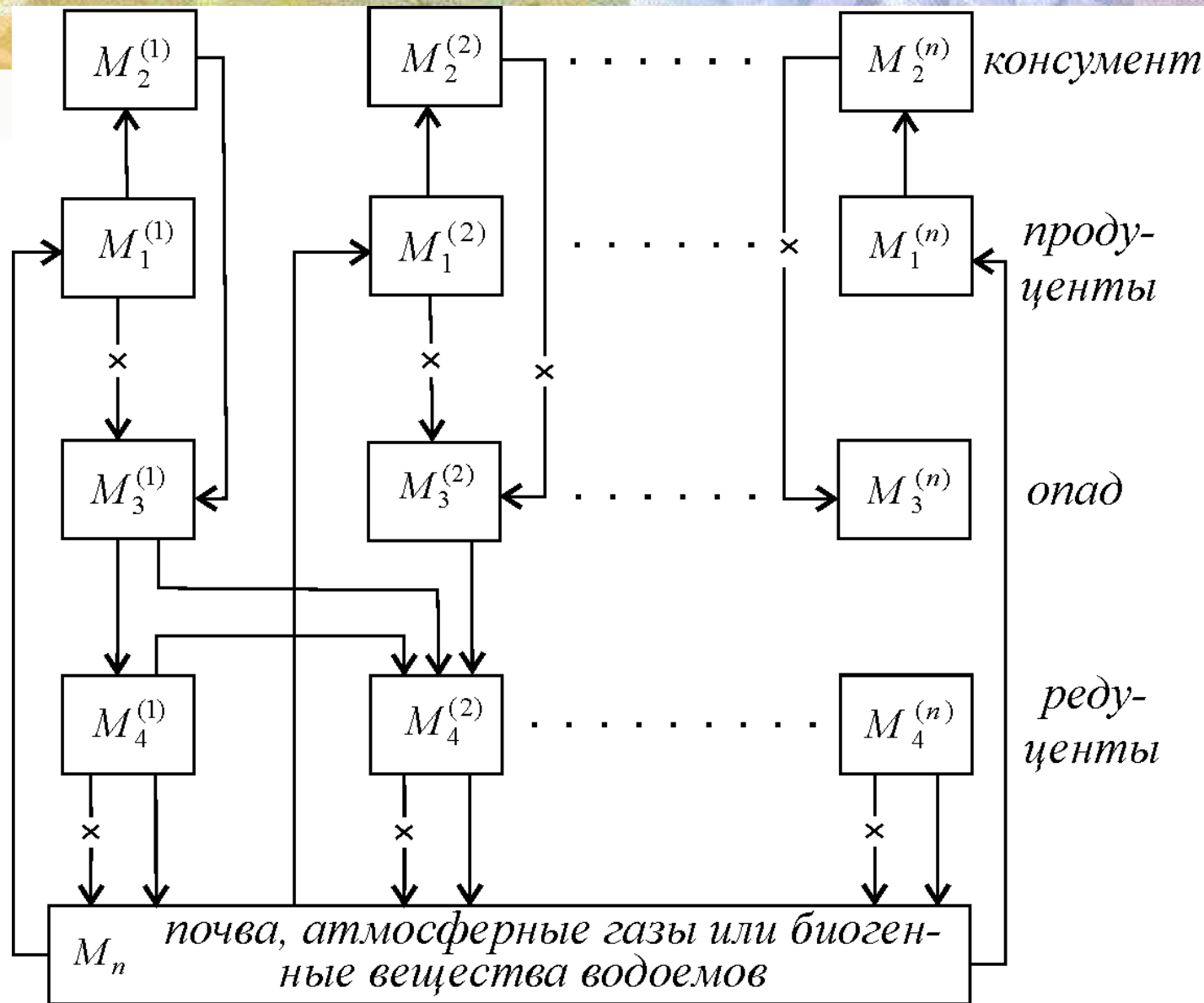
В.В.Алексеев, Крышев И.И.,
Сазыкина Т.Г.

Физическое и математическое
моделирование экосистем

**Вячеслав Викторович
Алексеев (1940-2007)**

Физик, эколог, геофизик.
Динамика процессов в
замкнутых экосистемах.
Возобновляемые
источники энергии

Схема потоков
вещества по
трофическим
пирамидам в
замкнутой
экосистеме



$$\sum_{i,k} M_i^k + M_{\Pi} = M$$

Система уравнений для трех трофических уровней

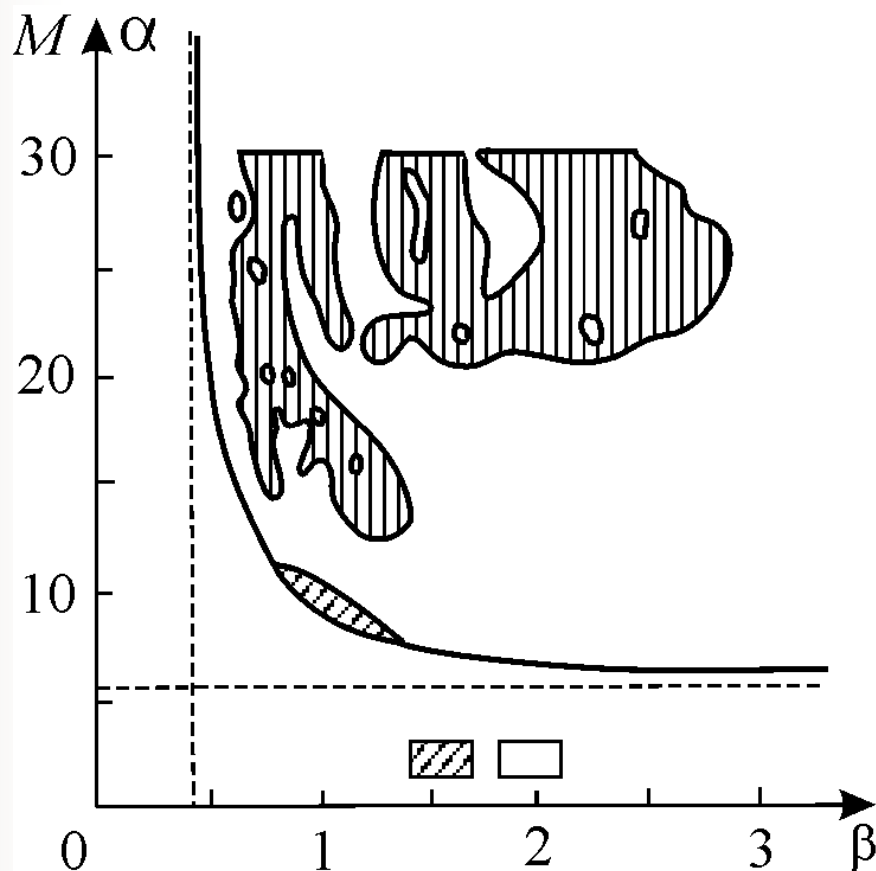
$$dM_1^{(i)} / dt = -\varepsilon_1^{(i)} M_1^{(i)} + \gamma_1^{(i)} M_1^{(i)} M_2, \quad \text{растения}$$

$$dM_2^{(i)} / dt = \varepsilon_1^{(i)} M_1^{(i)} M_2^i - \sum_{k=1}^n \gamma_2^{(ik)} M_2^{(i)} M_3^{(k)}, \quad \text{травоядные}$$

$$dM_3^{(i)} / dt = -\varepsilon_3^{(i)} M_3^i + \sum_{k=1}^n \gamma_3^{(ik)} M_2^{(i)} M_3^{(i)}, \quad \text{хищники}$$

$$dM_{\Pi} / dt = \sum_{i=1}^n \left[\varepsilon_3^{(i)} M^{(i)} + \sum_{k=1}^n \left(\gamma_2^{(ik)} - \gamma_3^{ik} \right) M_2^{(i)} M_3^{(k)} - \gamma_1^i M_1^{(i)} M_{\Pi} \right].$$

Области стохастичности (штриховка) для системы два хищника – две жертвы



**Александр Юрьевич
Лоскутов (1960 – 2011)**
Профессор физического
факультета МГУ

В.В.Алексеев, А.Ю.Лоскутов. О возможности управления системы со странным аттрактором. Проблемы экологического мониторинга, 1985

Фракталы – самоподобные множества



*Benoît
Mandelbrot*
1924-2009

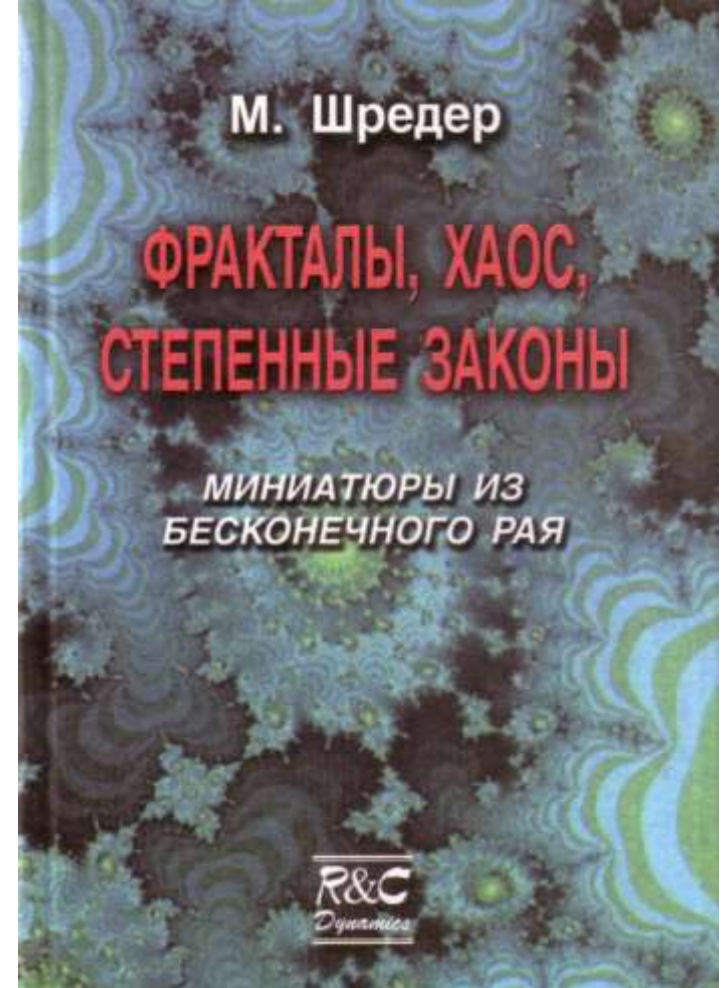
Бенуа Мальдельброт. 1924-2010. Французский и американский математик. Придумал понятие «фрактал» - “Fractus” (лат) – сломанный, разбитый.





Феддер. Фракталы

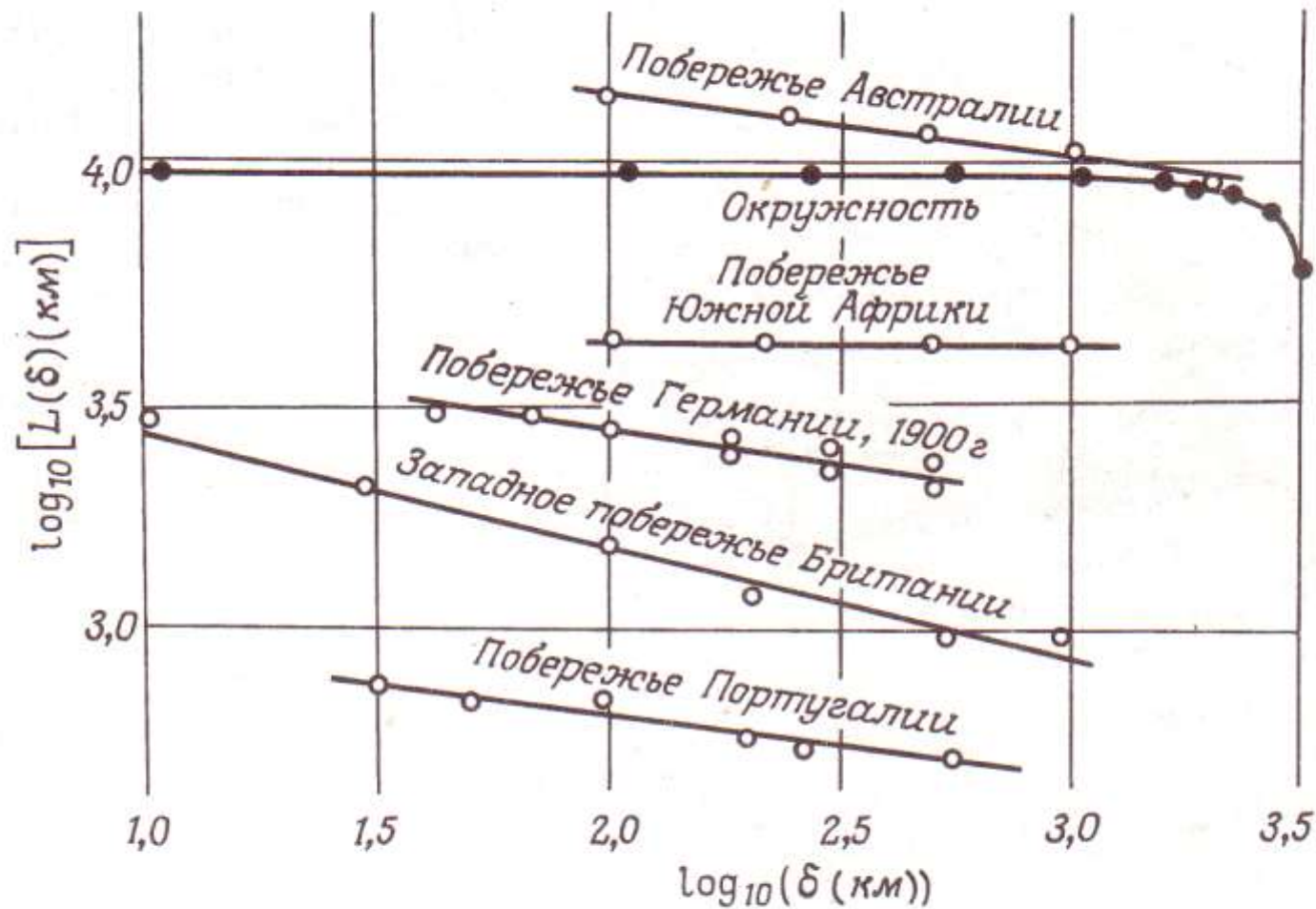
РИС. 2.1. Побережье южной части Норвегии. Береговая линия пересечена из географического атласа и представлена в цифровом виде с помощью растра, состоящего примерно из 1800×1200 ячеек. Изображенная сверху квадратная решетка имеет шаг $\delta \sim 50$ км.



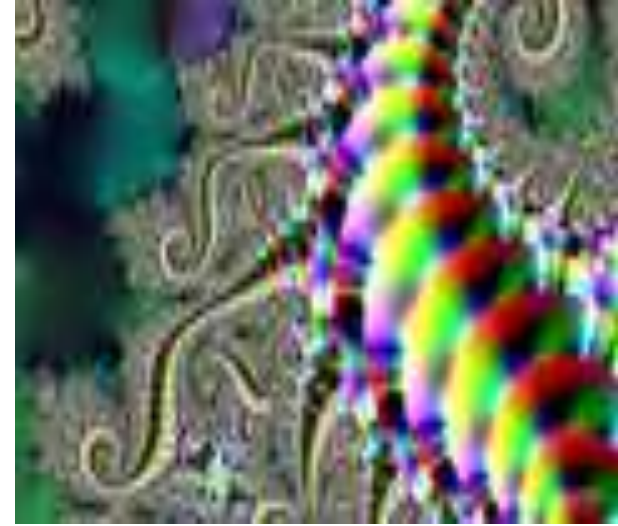
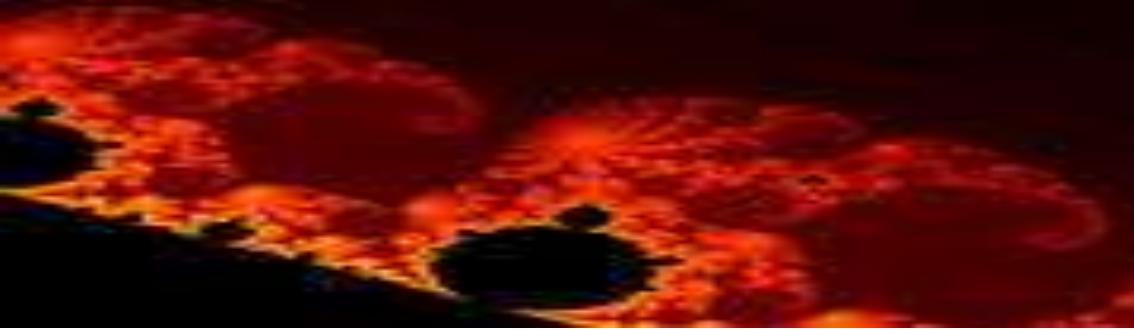
Б.Мандельброт. Фракталы и хаос. Множество Мандельброта и другие чудеса. Изд. РХД 2009

The Mandelbrot set and beyond.
Springer

Длина береговых линий



2. 2.3. Длина береговых линий как функция выбранного шага δ (км) [134].



Определение Фрактала

- Фракталом называется структура, состоящая из частей, которые в каком-то смысле подобны целому.
- Фракталом называется множество, размерность Хаусдорфа-Безиковича которого строго больше его топологической размерности.
- Фракталы – множества точек, вложенные в пространство
- Топологическая размерность линии – 1, поверхности – 2, шара – 3



Фракталы. Размерность



Длина береговой линии стремится к величине

$$L(\delta) = a\delta^{1-D}$$

$$\delta \rightarrow 0$$

$$N(\delta) \sim 1/\delta^D$$

Хаусдóрф Феликс
(Hausdorff Felix, 1868-1942)
—немецкий математик один
из основоположников
современной топологии.

Писатель.
Псевдоним Поль Монгре

Для обычной кривой множитель a равен количеству отрезков: $a=L_N$, а показатель D равен единице. Но для береговой линии Норвегии $D \sim 1,52$. Показатель D называется размерностью Хаусдорфа-Безиковича или фрактальной размерностью.

Альвеолы человеческого легкого

Оптическая
микроскопия – 80 кв. м

Электронная
микроскопия – 140 кв. м
 $D=2,17$



Мембраны

Субклеточные мембраны в клетках печени

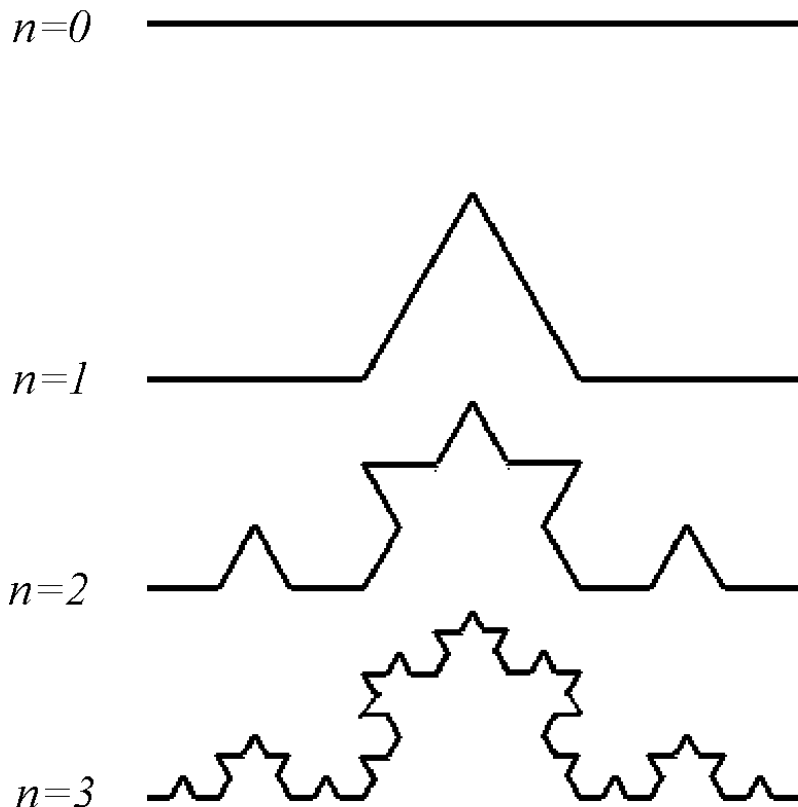
Внешние митохондриальные мембраны $D=2,09$

Внутренние митохондриальные мембраны $D=2,53$



Кривая Коха.

Первые четыре шага построения.



фон Кох Нильс Фабьян Хельге (1870-1924),
шведский математик, автор основополагающих
работ по теории чисел

Длина кривой 1-го поколения $L(1/3) = 4/3$.
4 звена, длина каждого – $1/3$

Длина кривой 2-го поколения.

Число звеньев: $N=4^2=16$, длина каждого – $1/9$

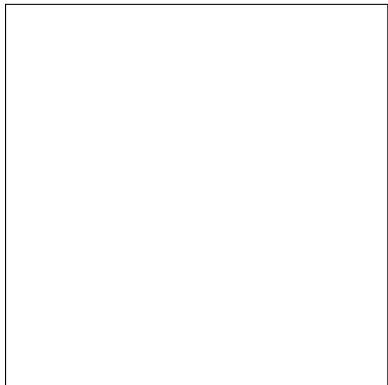
Длина каждого звена: $\delta=3^{-n}$
 $n=-\ln \delta / \ln 3$

$L(\delta) = (4/3)^n = \delta^{1-D}$ $D=\ln 4 / \ln 3 \sim 1,2628$

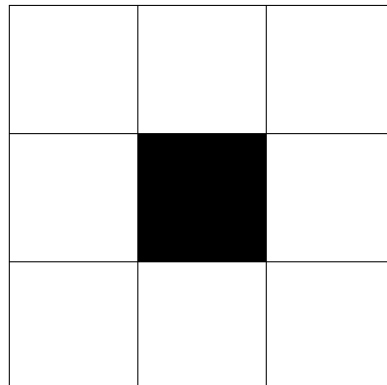
Построение ковра Серпинского. Начальный элемент – белый квадрат со стороной, равной 1. Из него вырезается черный квадрат, со стороной, равной $1/3$. Далее из каждого белого квадрата вырезается снова черный квадрат, со стороной, равной $1/3$ стороны белого квадрата. На рисунке показаны четыре поколения предфракталов.

Размерность подобия $D = \ln 8 / \ln 3 = 1,89 \dots$

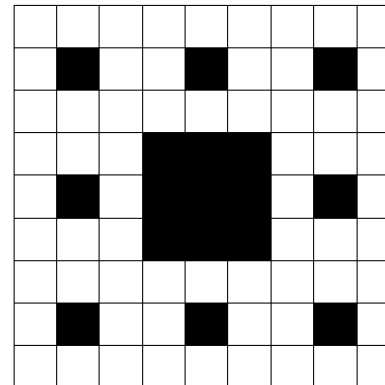
$n=0$



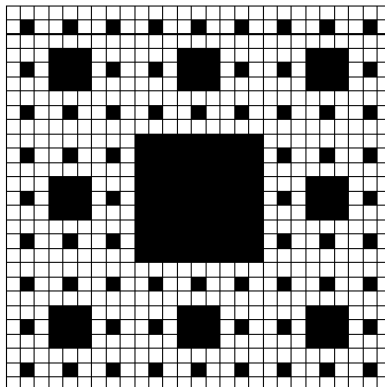
$n=1$



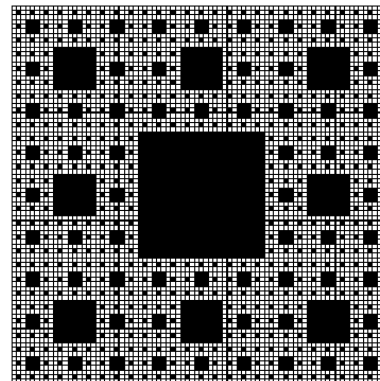
$n=2$



$n=3$

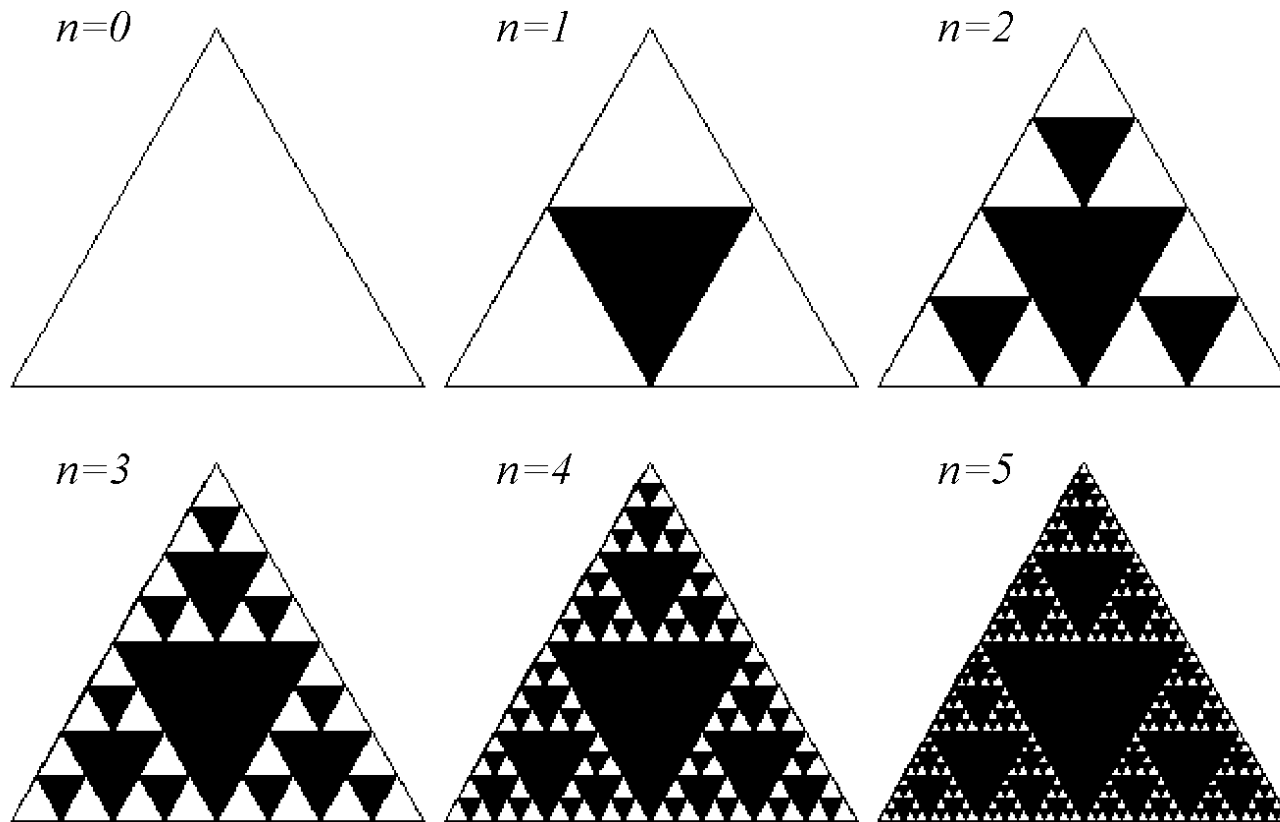


$n=4$

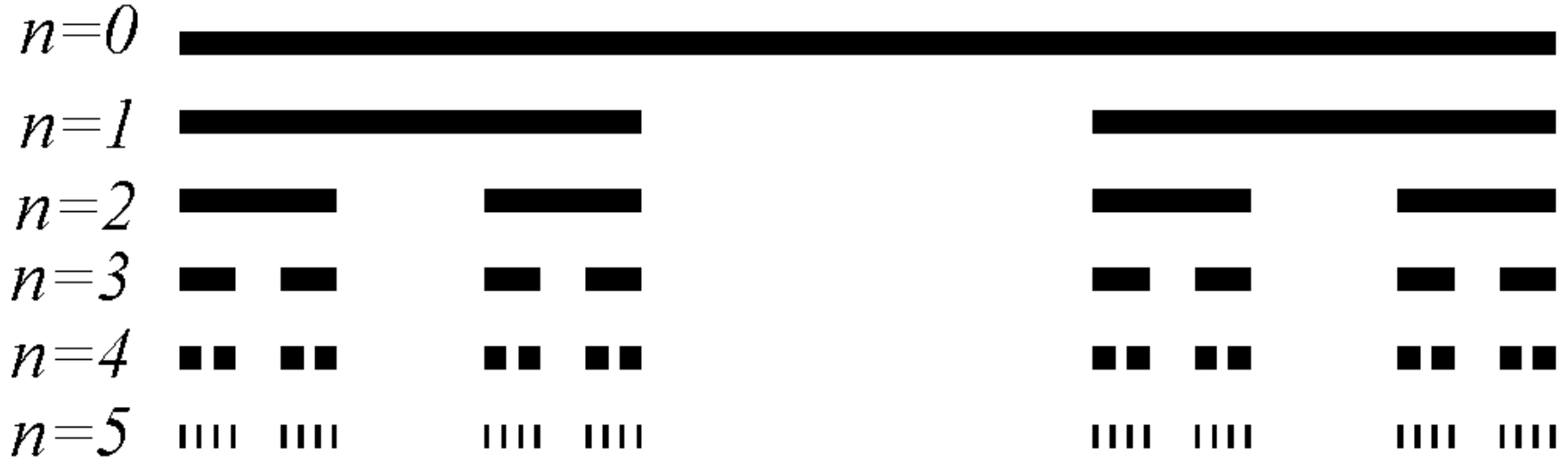


Вацлав Серпинский (1882-1969) –польский математик. Основные труды посвящены теории множеств. Теории чисел, топологии

Построение треугольной салфетки Серпинского. Начальный элемент – треугольник со всеми внутренними точками. Образующий элемент исключает из него центральный треугольник. На рисунке показаны пять поколений предфракталов. Фрактальное множество получается в пределе при бесконечно большом числе поколений и имеет фрактальную размерность $D = \ln 3 / \ln 2 = 1,58\dots$



Канторово множество названо в честь великого математика
 Георга Кантора (1845-1918), открывшего его в 1883 г.
 Построение кривой Коха можно рассматривать как процесс
 добавления к отрезку все более мелких деталей. Построение
 канторова множества сводится к выбрасыванию из
 первоначального отрезка все более мелких отрезков



Подавление хаоса и управление хаосом

А.Ю.Лоскутов,
А.С.Михайлов.
Основы теории
сложных систем

ИКИ-РХД, 2007



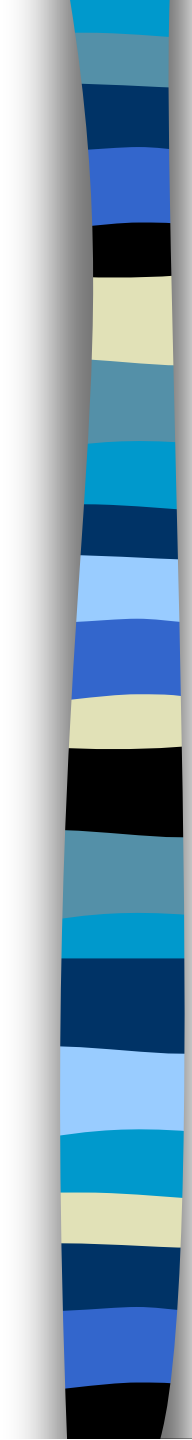
Моделирование микробных популяций

Галина Юрьевна Ризниченко

119992 Москва ГСП-2, Ленинские горы,
Московский государственный университет им.
М.В.Ломоносова, Биологический ф-т, каф.
Биофизики, к.119

тел (495)9390289; Факс (495)9391115;

E-mail: riznich@biophys.msu.ru



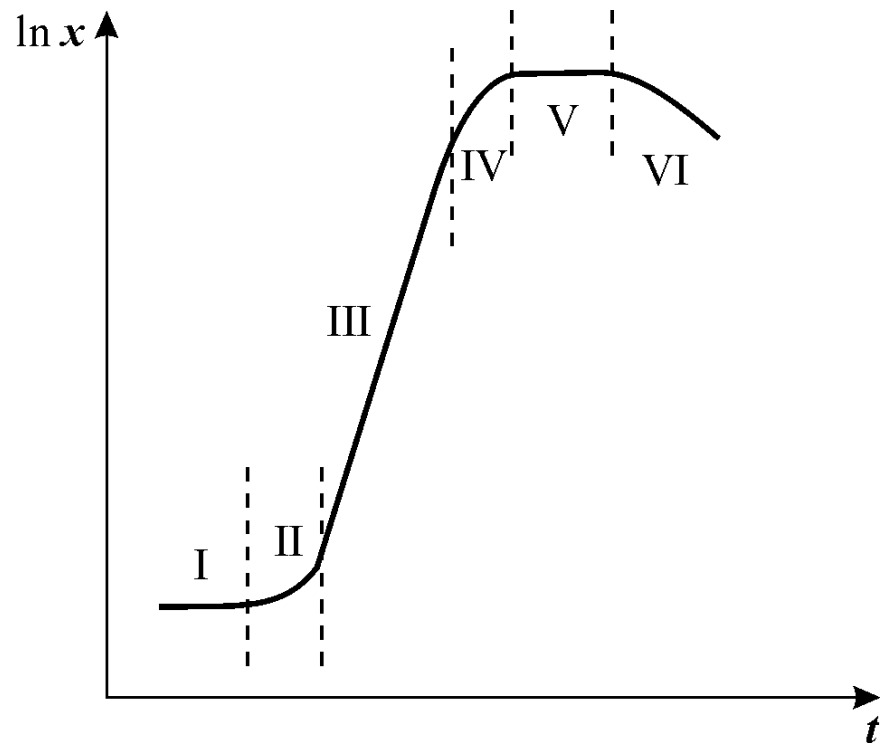
Преимущества микробных культур

Микроорганизмы имеют высокое отношение поверхности к объему и поэтому высокие интенсивности обмена с окружающей средой. С этим связаны:

- высокие скорости размножения микроорганизмов,
- большой прирост биомассы,
- высокая скорость роста микробных популяций
- высокая скорость микроэволюционных процессов в микробных сообществах.

Кривая роста микробной культуры при периодическом культивировании

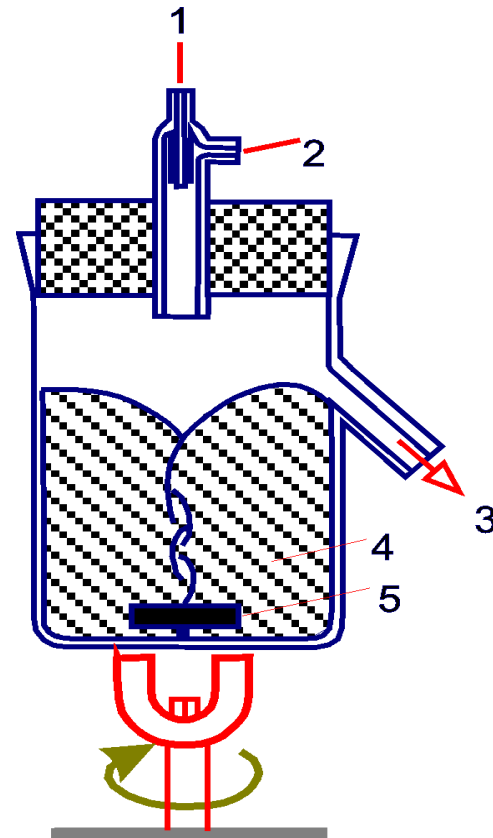
1 – лаг-фаза;
II – фаза ускорения
роста;
III – фаза
экспоненциального
роста;
IV – фаза замедления
роста;
V – фаза стационарная;
VI – фаза отмирания
культуры

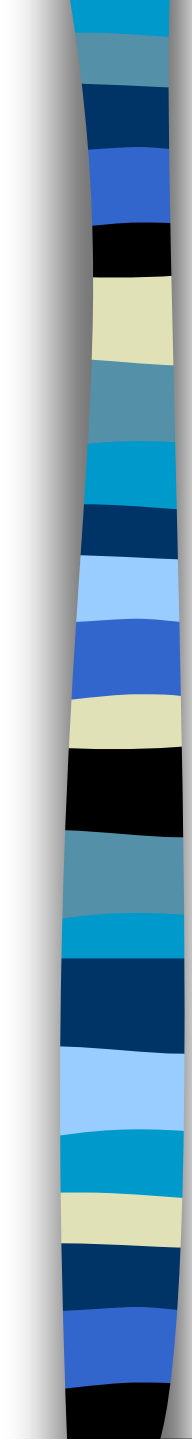


Установка непрерывного культивирования

- 1 – регулятор
- 2 – поступление субстрата,
- 3 – отток (вымывание) смеси субстрата и биомассы,
- 4 – культура внутри культиватора,
- 5 – мешалка

$$\frac{dx}{dt} = x(\mu - v)$$





Типы культиваторов

- Хемостат – поддерживается постоянной скоростью протока
- Турбидостат - поддерживается оптическая плотность культуры
- Оксистат – концентрация кислорода
- рН –стат – рН
- И т.д.



Модель Моно (J. Monod “Recherches sur la croissance des cultures bactériennes”, 1942)

Формула Моно

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\mu_m S}{K_s + S} x$$

μ_m - максимальная скорость роста микроорганизмов при данных условиях;
 K_s - константа, численно равная концентрации субстрата, при которой скорость роста культуры равна половине максимальной

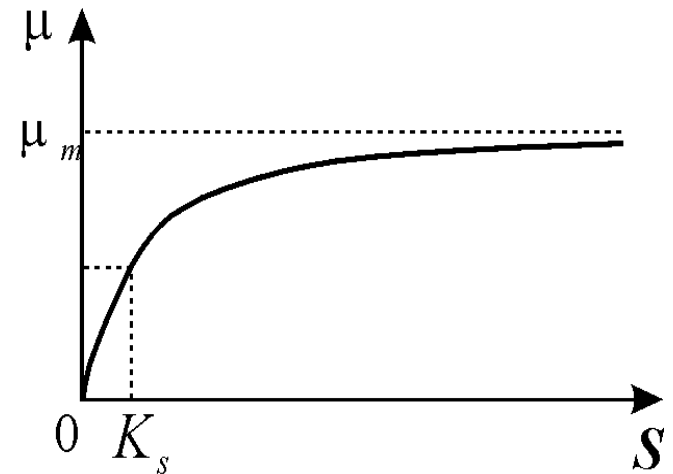


График зависимости скорости роста от концентрации субстрата в соответствии с формулой Моно

Модель Моно роста культуры микроорганизмов

$$\frac{dx}{dt} = \mu(S)x - D(x),$$

$$\frac{dS}{dt} = DS_0 - \alpha \mu(S)x - DS,$$

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_m + S}$$

S - концентрация субстрата; x - концентрация клеток в культиваторе

S_0 - концентрация субстрата, поступившего в культиватор

D - скорость потока (разбавления) культуры

α^{-1} - “экономический коэффициент, показывающий,

какая часть поглощенного субстрата идет на приращение биомассы.

Безразмерные уравнения Моно

$$x' = \frac{\alpha x}{K_s}, \quad y' = \frac{S}{K_s}, \quad y_0 = \frac{S_0}{K_s};$$

$$t' = t\mu_m, \quad D' = \frac{D}{\mu_m}$$

(штрихи опущены)

$$\frac{dx}{dt} = \mu(y)x - Dx,$$

$$\frac{dy}{dt} = -\mu(y)x + D(y_0 - y)$$

$$\mu(y) = \frac{y}{1 + y}$$

безразмерная
концентрация
биомассы

безразмерная
концентрация
субстрата

Стационарные решения системы Моно (хеMOSTAT)

Режим вымывания

$$\bar{X}_1 = 0, \quad \bar{y}_1 = y_0;$$

Рабочий режим $\frac{y}{1+y} - D = 0$

$$\bar{x}_2 = y_0 - \frac{D}{1-D}, \quad \bar{y}_2 = \frac{D}{1-D}$$

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \mu(y)x - Dx, \\ \frac{dy}{dt} &= -\mu(y)x + D(y_0 - y) \\ \mu(y) &= \frac{y}{1+y}\end{aligned}$$

Скорость вымывания

Биомасса – положительная величина

$$\bar{x}_2 = y_0 - \frac{D}{1-D} > 0$$

$$y_0 - y_0 D - D > 0$$

$$D(1 + y_0) < y_0$$

$$D < \frac{y_0}{1 + y_0}$$

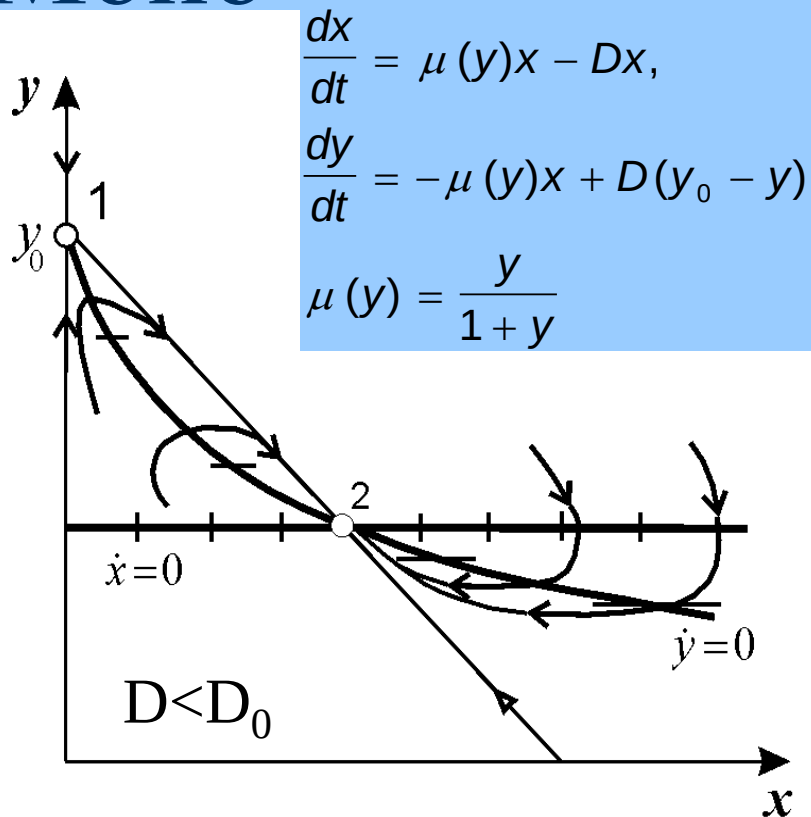
Граничное значение скорости потока называется скоростью вымывания. В безразмерном виде его величина равна:

$$D \leq \frac{y_0}{1 + y_0} = D_0$$

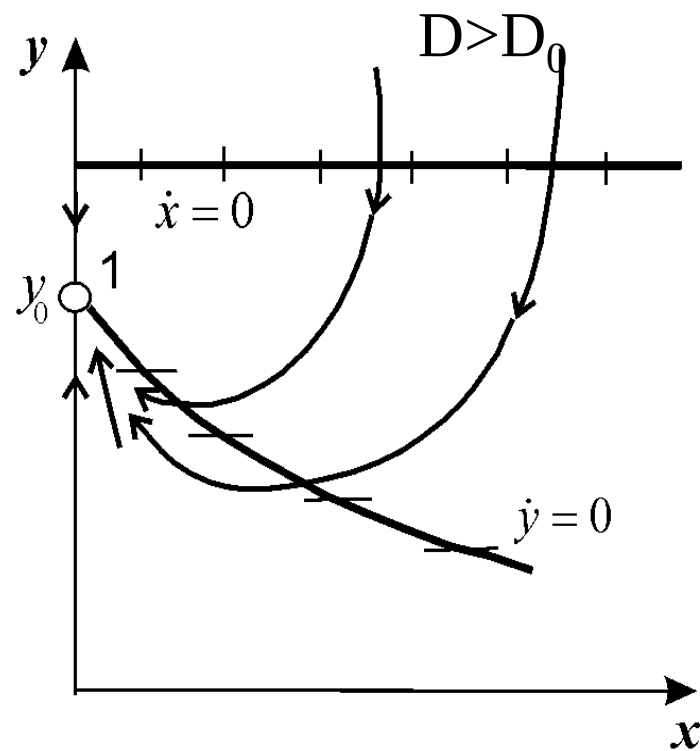
$$D_0 = \frac{\mu_m S_0}{K_s + S_0}$$

$$y_0 = \frac{S_0}{K_s}$$

Фазовые портреты модели Моно



a



б

a – стационарный режим работы, *б* – режим вымывания.

Ингибирующее действие субстрата и продукта

при больших концентрациях субстрат может оказывать ингибирующее действие,

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_m + S + AS^2}$$

Формула
Иерусалимского.

Моно-

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{(K_m + S)(K_p + P)}$$

В таких системах возможны мультистационарные режимы

Какие мутанты лучше выживают и почему?

- “Экономичные” мутанты, способные более полно использовать субстрат.
- Более “резистентные” мутанты, менее чувствительные к воздействию внешнего фактора.
- Мутанты с пониженными скоростями отмирания.
- Менее “мутабельные” мутанты.
- Быстро растущие и быстро отмирающие мутанты
- Мутанты с увеличенной максимальной скоростью роста
- Мутанты, способные противостоять вымыванию из ферментера: прилипать к стенкам или слипаться в комки и выпадать на дно.



**Печуркин Николай
Савельевич**

русский советский
биофизик, специалист
в области
эволюционной теории,
экспериментальной
экологии,
управляемого
микробного синтеза.
Профессор
Красноярского
государственного
университета.



Двухвозрастная культура (Наталья Вячеславовна Степанова, Физфак МГУ)

$$\frac{dN_1}{dt} = \frac{2}{T_2} N_2 - \frac{1}{T_1} N_1 - DN_1,$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \frac{1}{T_1} N_1 - \frac{1}{T_2} N_2 - DN_2$$

N_1 - «молодые» клетки, не способные к делению

N_2 - «старые» клетки, способные к делению

Скорость деления

$$T_2^{-1} = \omega = \omega_0 [a + bI^n]^{-1}$$

$$I = F(N_2)$$

I — концентрация
ингибирующего
метаболита

Система в безразмерных переменных

$$x = \frac{N_1}{N_0}, \quad y = \frac{N_2}{N_0}, \quad t' = \frac{t}{T_1}, \quad \sigma = \omega_0 T_1, \quad \delta = D T_1$$

$$\frac{dx}{dt} = \frac{2\sigma y}{1+y^n} - (\delta+1)x,$$

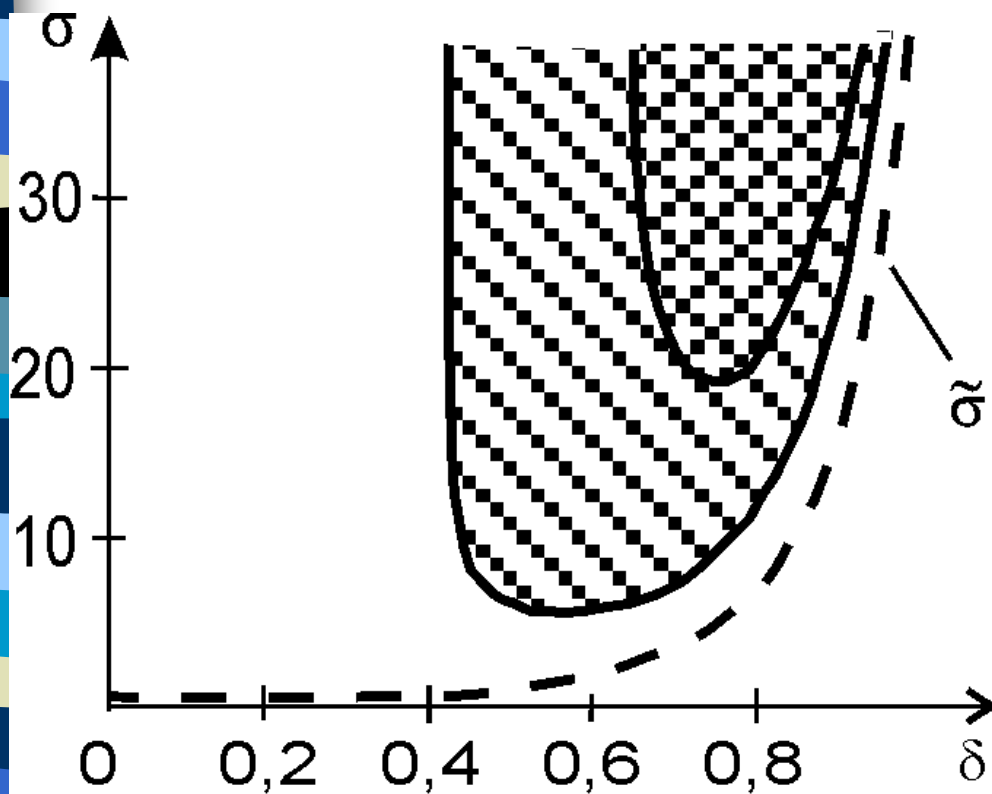
$$\frac{dy}{dt} = x - \delta y - \frac{\sigma y}{1+y^n}$$

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} &= \frac{2}{T_2} N_2 - \frac{1}{T_1} N_1 - D N_1, \\ \frac{dN_2}{dt} &= \frac{1}{T_1} N_1 - \frac{1}{T_2} N_2 - D N_2 \end{aligned}$$

Ингибиторы
выделяются только
старыми клетками

n — порядок
ингибирования

Параметрические области
неустойчивости стационарного
ненулевого решения при $n=2$ (двойная
штриховка) и $n=3$ (простая штриховка)



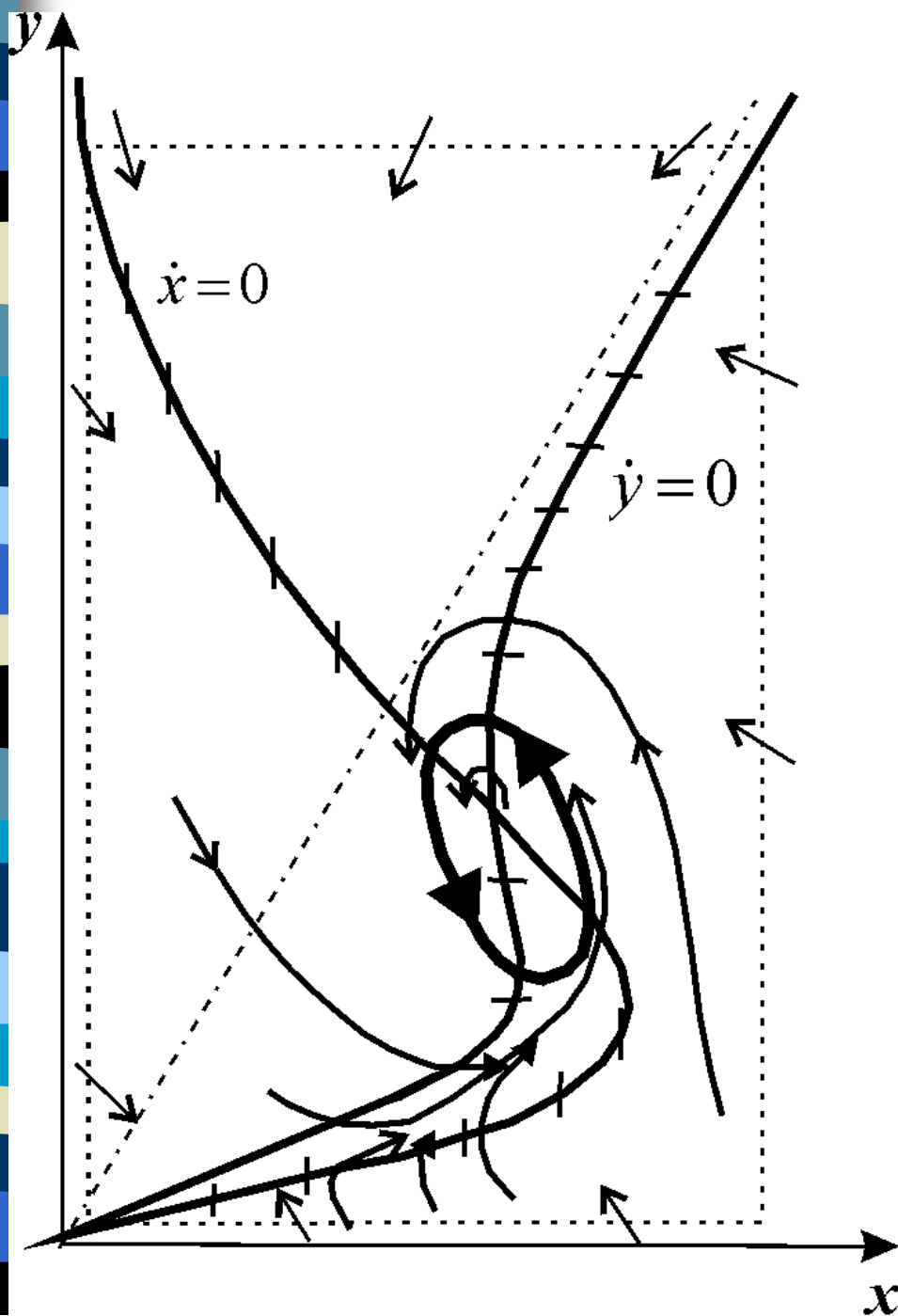
$$\bar{x} = 2\sigma\bar{y} \frac{1}{1-\delta},$$

$$\bar{y} = \frac{(1-\delta)}{(1+\delta)\sigma} - 1$$

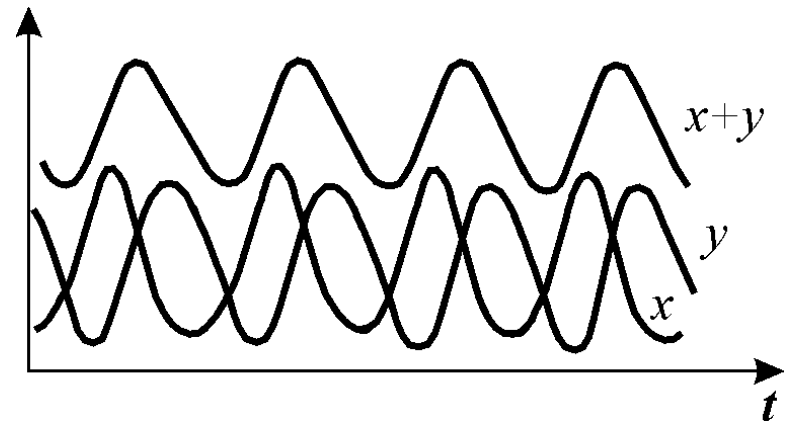
$$\frac{dx}{dt} = -\frac{2\sigma y}{1+y^n} - (\delta + 1)x,$$

$$\frac{dy}{dt} = x - \delta y - \frac{\sigma y}{1+y^n}$$

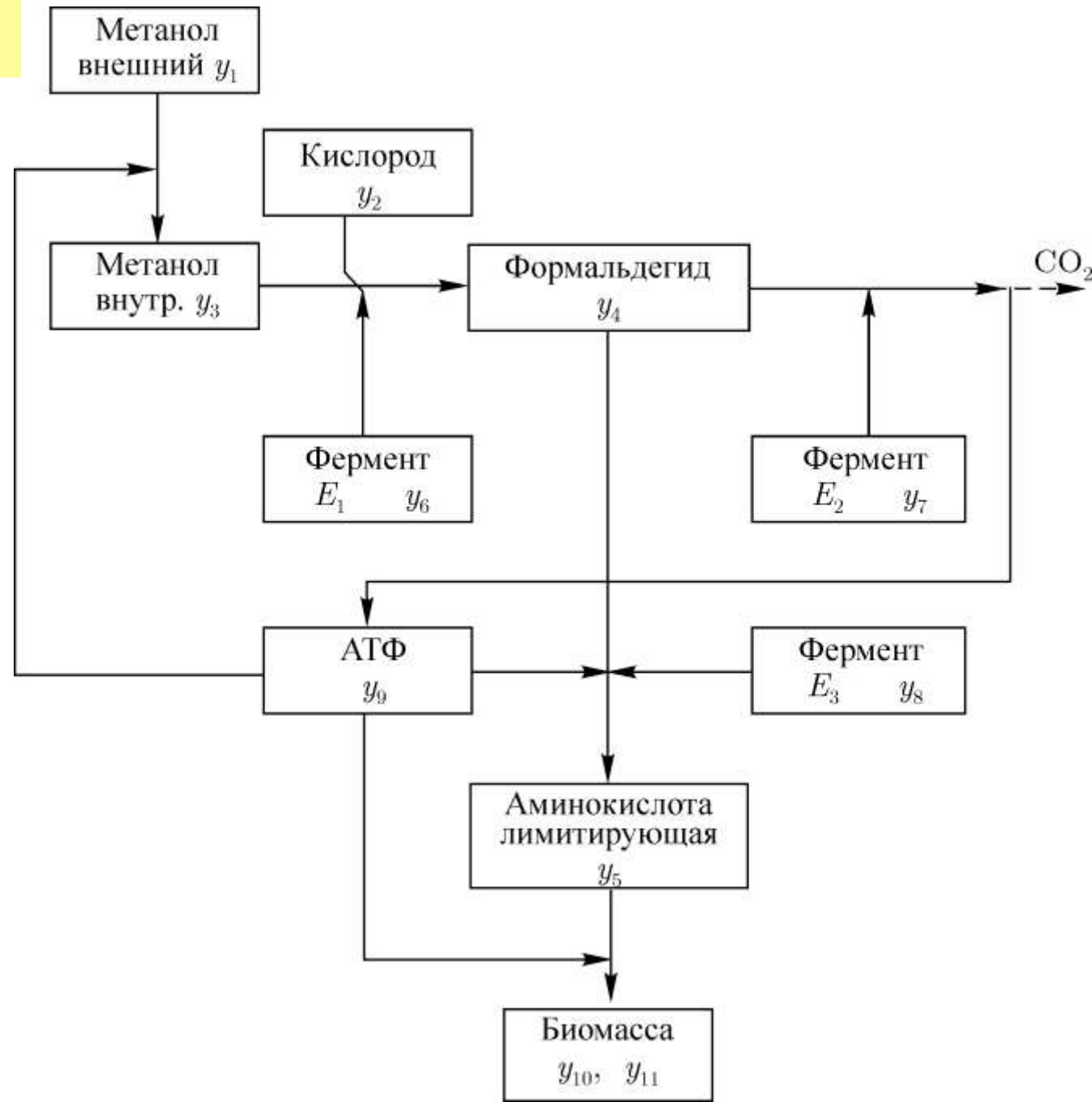
$n=2$

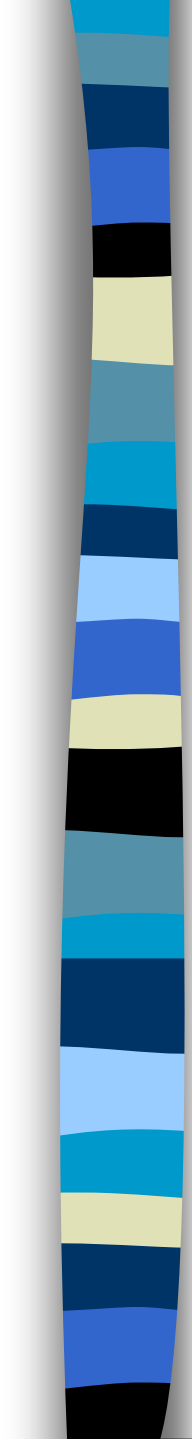


Фазовый портрет
системы в области
неустойчивости
ненулевого
стационарного
решения. Жирная
линия – предельный
цикл



Рост метанол-
усваивающих
дрожжей в
проточном
культиваторе





Общая модель роста хемотратной культуры метанолусваивающих дрожжей

$$F_1 \frac{F_1^m y_2 y_3}{(y_3 + k_{m3})(y_2 + k_{m2})},$$

$$F_2 \frac{F_2^m k_i y_4 y_2}{(y_4 + k_{m4})(y_2 + k_{m2})(y_9 + k_i)},$$

$$F_3 \frac{F_3^m y_4 y_9}{(y_4 + k_{m4})(y_9 + k_{m9})}.$$

$$\frac{dy_1}{dt} = (y_1^0 - y_1)D - (f_i - f_e)y_{10},$$

$$\frac{dy_2}{dt} = (y_2^0 - y_2)D + k_0(C_H - y_2) - f_{02},$$

$$\frac{dy_3}{dt} = [F(f_i - f_e) - F_1 y_6]/v_0,$$

$$\frac{dy_4}{dt} = (F_1 y_6 - F_2 y_7 - F_3 y_8)/v_0,$$

$$\frac{dy_5}{dt} = (\gamma_1 F_3 y_8 - \gamma_2 \omega)/v_0,$$

$$\frac{dy_6}{dt} = v_1 \omega - y_6 d_1,$$

$$\frac{dy_7}{dt} = v_2 \omega - y_7 d_2,$$

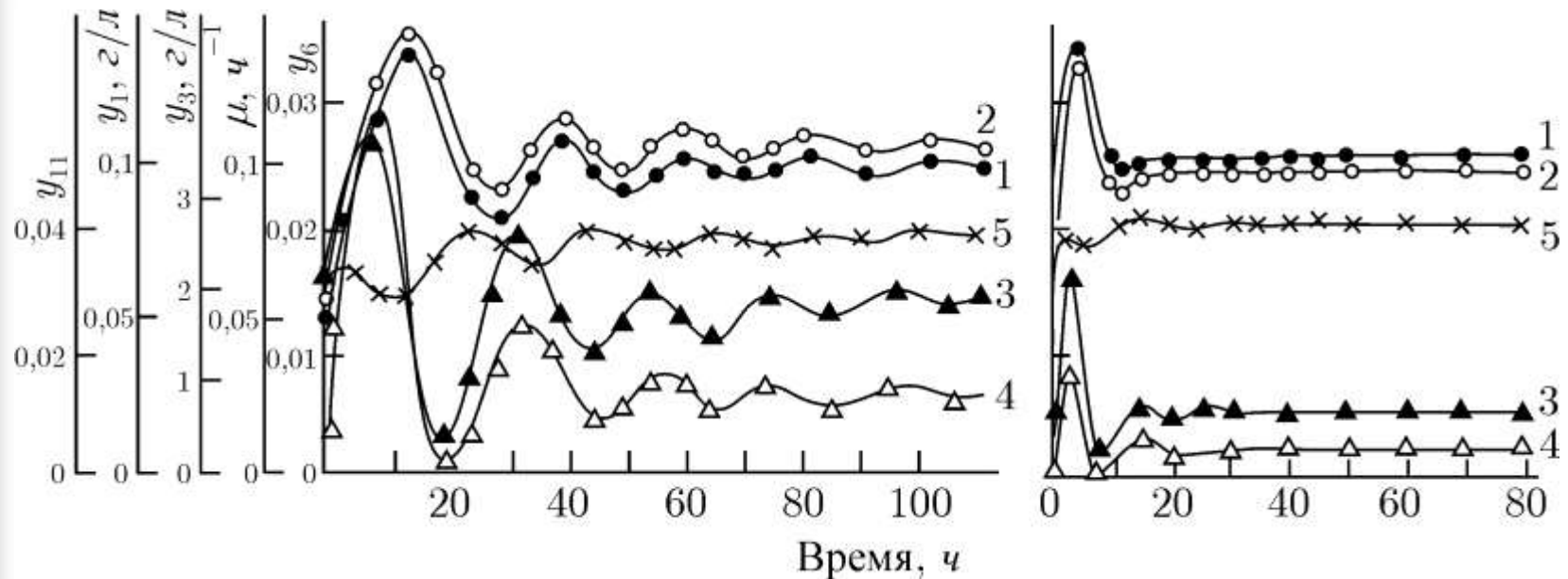
$$\frac{dy_8}{dt} = v_3 \omega - y_8 d_3,$$

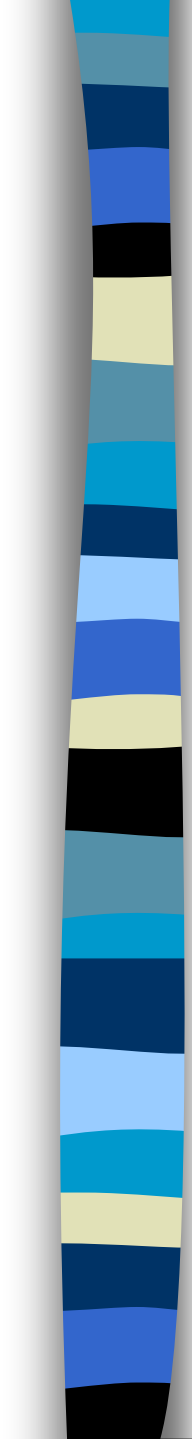
$$\frac{dy_9}{dt} = [\chi_1 F_2 y_7 - \chi_2 F_3 y_8 - \chi_3 (f_i - f_e)]/v_0,$$

$$\frac{dy_{10}}{dt} = (\alpha - \beta)y_{10} - Dy_{10},$$

$$\frac{dy_{11}}{dt} = \alpha - y_{10} - Dy_{11}.$$

Кинетика изменений внутриклеточного уровня алкоголь-оксидазы уо (1), мгновенной удельной скорости роста (2), внутриклеточной уЗ (3) и остаточной у1 (4) концентраций субстрата, суммарной биомассы (числа клеток у11 (5) в модели во время переходного процесса при изменении скачком скорости потока от $D = 0,05 \text{ ч}^{-1}$ к $D = 0,1 \text{ ч}^{-1}$ при значениях констант: а – $C_2 = 20 \text{ г}^2/\text{м}^2$; $V_{10} = 0,01$; $K_{m3} = 0,1 \text{ г/л}$; б – $C_2 = 20 \text{ г}^2/\text{м}^2$; $V_{10} = 0,05$; $K_{m3} = 0,1 \text{ г/л}$





Модели E.coli

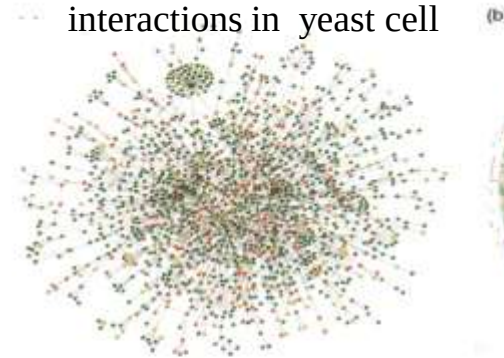
- Модель метаболической сети *E. coli* (2011)
- название модели: *iJO1366*
- Orth, JD et al. (2011) A comprehensive genome-scale reconstruction of Escherichia coli metabolism--2011. Mol. Syst. Biol. .
- 2251 реакций
- 1136 отдельных метаболитов,
- 1366 генов
- ***E. coli* core model**
- Центрального метаболизма *E. coli*.,
- 134 генов,
- 95 реакций,
- 72 метаболитов.

Soft

для моделирования
метаболических и
регуляторных систем в
клетках

Systems Biology

Protein-protein
interactions in yeast cell



E.coli

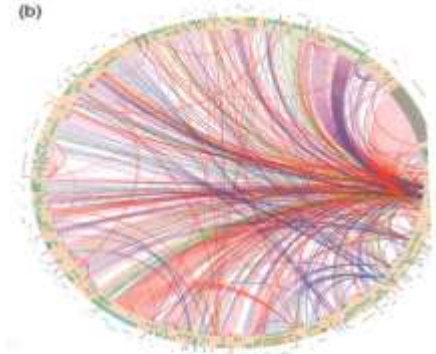


Figure 8.1 Biological networks. (a) Network of protein-protein interactions in yeast. From Jeong et al. [4]. (b) Regulatory interactions between *E. coli* genes. Genes shown as colored segments associated with the structural description of the gene's main function.

Curve colors express the nature of relation (red: inhibition, blue: activation, green: dual regulation), and the traces around the circle indicate autoregulation. Courtesy of S. Ortiz, L. Rico, and A. Valencia.

- CellDesigner <http://www.celldesigner.org>
- COPASI (Complex Pathway Simulator) <http://www.copasi.org>
- PyBios <http://pybios.molgen.mpg.de>
- SBML (Systems Biology Markup Language) <http://www.sbml.org>
- BioPAX <http://www.biopax.org>
- Systems Biology Graphical Notification <http://www.sbgn.org>
- Biocompare <http://biocompare.net>

Последствие действия радиации

Соотношение живых и неживых клеток

$$\frac{dx_{\text{жс}}}{dt} = \mu(S)x_{\text{жс}} - Dx_{\text{жс}}$$

$$\frac{dx_{\text{н}}}{dt} = -Dx_{\text{н}}$$

$$\frac{dS}{dt} = D(S_0 - S) - \alpha\mu(S)x_{\text{жс}}$$

$$x_{\text{жс}} + x_{\text{н}} = x$$

Пусть $\mu = \mu_{\max} = \text{const}$
(не зависит от концентрации субстрата)

a_0 — соотношение живых и неживых клеток в начальный момент времени

$$\frac{x_{\text{жс}}}{x} = \frac{a_0 e^{\mu_{\max} t}}{1 + a_0 e^{\mu_{\max} t}}$$