

# Dyskretne i ciągłe modele układów biologicznych

Dr hab. Przemysław M. Płonka  
Zakład Biofizyki  
Wydział BBiB UJ

Pozwoliłem sobie kiedyś na próbę określenia – czym tak naprawdę zajmuje się biofizyka. Jednym (ale nie jedynym) z wyznaczników tej dyscypliny nauk biologicznych jest posługiwanie się na szeroką skalę modelami. Definicja modelu jest dość rozmyta – jest to w zasadzie dowolny obiekt, proces, byt matematyczny, wzięty ze świata rzeczywistego lub wirtualnego. Jedynym ograniczeniem w kwestii wyboru obiektu jest inwencja twórcza badacza. Model musi jednak spełniać parę kryteriów. Musi być adekwatny, przynajmniej w niektórych aspektach budowy i funkcjonowania, do obiektu modelowanego. Musi być jednak prostszy w budowie i funkcjonowaniu (zwykle reprezentując tylko niektóre aspekty obiektu modelowanego), a co za tym idzie – prostszy w analizie (dzisiaj dodalibyśmy pewnie – i tańszy).

Spośród różnego typu modeli na szczególną uwagę zasługuje model matematyczny i/lub cyfrowy układu biologicznego. Jest to wyrażony w języku matematyki zbiór najważniejszych z punktu widzenia zainteresowań badacza cech badanego układu, przy pominięciu cech mniej istotnych. W najprostszym przypadku ma on postać funkcji odwzorowującej dane dotyczące wejść układu na dane opisujące stan jego wyjść w sposób ogólny, analityczny lub w postaci różniczkowego.

Należy przy tym pamiętać, że model matematyczny układu biologicznego jest czymś innym niż model definiowany w kategoriach teorii modeli

Tarskiego, w której model pewnego zbioru zdań zawierającego się w zbiorze wszystkich zdań odpowiednio zdefiniowanego języka  $L$  jest  $L$ -strukturą spełniającą ten zbiór. Innymi słowy (upraszczając), o układzie biologicznym możemy orzekać tylko w postaci pewnych zdań zdefiniowanego wcześniej języka, które mogą być prawdziwe, bądź nie, ale badając ten układ, czyli poszukując zdań prawdziwych o tym układzie możemy posłużyć się tak zdefiniowanym modelem. Zatem, pomimo że badacze modelujący układy biologiczne rzadko kiedy pamiętają o Alfredzie Tarskim, nie pozostają z nim w sprzeczności.

Biofizyk posługuje się modelami z dwu powodów. Pierwszym jest charakter problemów, które bada, a są nimi przede wszystkim zjawiska horyzontalnej i wertykalnej integracji procesów zachodzących w układach żywych. Biofizyk próbuje zrozumieć, jak działa układ żywy, oraz przede wszystkim co jest istotą tego, że można go nazwać układem żywym. Z tego powodu próbuje badać układy żywe w sposób nieinwazyjny, przyżyciowy, a jeśli to niemożliwe bada modele. Po drugie – układy żywe są zbyt skomplikowane, by móc je wyczerpująco opisać opierając się na bezpośredniej obserwacji. Układy te są zbyt skomplikowane, zbyt szybkie, a często zbyt małe – istotne dla zrozumienia problemu procesy zachodzą często na poziomie mikroskopowym albo mezoskopowym, w czasach nanosekund, albo wręcz przeciwnie, na szeroką, globalną skalę (np.

w całej populacji), niedostępną bezpośrednio poznaniu. Częstym problemem jest również kwestia etyczna – nie wszystko da się, ale też nie wszystko można badać eksperymentalnie.

Przykładem tej ostatniej sytuacji są choroby badane na poziomie całej populacji ludzkich, organizmu, organu i tkanki, wreszcie pojedynczych komórek. Różne modele opisujące np. progres epidemii, proliferację komórek nowotworowych, czy reakcje biochemiczne oddychającej komórki mogą z matematycznego punktu widzenia wyglądać bardzo podobnie. Wyróżniamy tu dwa typy modeli – dyskretne i ciągłe. Te pierwsze polegają po prostu na rekurencyjnym przeliczaniu liczby elementów, zmieniającej się zgodnie z pewnymi regułami. Zastosowanie mają tu opisywane we wcześniejszych numerach „BIT-u” automaty komórkowe używane np. w „Grze w życie”. Te drugie – na znalezieniu zależności funkcyjnych pomiędzy liczbą elementów a czasem poprzez sformułowanie i uproszczenie odpowiedniego równania (układu równań) różniczkowych, a następnie rozwiązaniu go i zbadaniu rozwiązań, otrzymanych najczęściej w postaci przestrzeni fazowej. Znając własności tej przestrzeni można z kolei przewidywać zachowanie (ewolucję) modelowanego układu, na przykład prognozując kierunek i tempo rozrostu tkanki nowotworowej czy poziom produktów i substratów reakcji biochemicznych warunkujących pojawienie się stanu stacjonarnego czy oscylacji. Liczba czynników (parametrów) mających wpływ na przebieg procesu, na przykład poziom hormonów wpływających na metabolizm, poziom czynnika terapeutycznego, obecność i aktywność populacji konkurujących itp. jest z matematycznego punktu widzenia dowolna. Jest to zwykle sytuacja niemożliwa do uzyskania *in vivo*, zwłaszcza w badaniach klinicznych. Matematyk znający tajniki modelowania dysponuje zatem narzędziem potężnym i uniwersalnym.

Istnieje wszakże „druga strona modelu”. Systemy biologiczne same przeprowadzają obliczenia

i mogą stanowić rzeczywiste implementacje modeli obliczalności. Zauważmy, że takim systemem zliczającym molekuly jest każda reakcja chemiczna. Tym bardziej system reakcji chemicznych, jakie zachodzą jednocześnie w komórce żywej można przedstawić jako taką implementację, składającą się z wykorzystaniem niedeterministycznych algorytmów równoległych. Warto tu przytoczyć pierwsze (1994 r.) zastosowanie takiego systemu przez Leonarda Adlemana do problemu odnajdywania drogi Hamiltona. Był on oparty o jeden z dwu podstawowych typów komputerów DNA – modelu (systemu) filtrowania. Obecnie często stosuje się też podejście oparte o naprzemienną komplementację, ligację i restryktację łańcuchów DNA, zwane modelem (systemem) splatania. Dziedzina ta, mieszcząca się całkowicie w zakresie „mainstreamowej” bioinformatyki, wydzieliła w sobie obszar „kafelkowania DNA” (*DNA-tiling*), spektakularną, interdyscyplinarną dziedzinę nauki z pogranicza genetyki molekularnej i matematyki. Ma ona szereg zastosowań praktycznych. Oprócz analizy genomów *in toto* z użyciem mikromacierzy (*microarrays*) bada również nieskończone kafelkowania (parkietaże) płaszczyzny (kafelkowania Penrose'a), co doprowadziło do odkrycia kwazikryształów, a nawet jest wykorzystywane w modelach dotyczących genetyki Wszechświata ze swoją czasoprzestrzenią.

Wracając do modeli ciągłych warto najpierw wymienić Alexisa Carrella, laureata Nagrody Nobla z 1912 r., niezmordowanego badacza i analityka zjawisk fizjologicznych, który chyba jako pierwszy zwrócił uwagę na względność upływu tzw. „czasu fizjologicznego”, który nie tylko dla różnych organizmów, ale i dla różnych komórek a nawet procesów biochemicznych może być inaczej. Minuta jest czymś innym dla myszy, dla człowieka i dla puszczy tropikalnej. Ale również np. różne molekularne przekaźniki informacji – cząsteczki sygnałowe – działają w różnych skalach czasowych. Jedne (np. jony) w skali milisekund,

inne (prostaglandyny, tlenek azotu, tlenek węgla) –sekund, a jeszcze inne - godzin (insulina) lub nawet miesięcy (hormon wzrostu). Czas rugowany z układów równań różniczkowych opisujących wzrost nowotworów jako zmienna niezależna, obiektywnie taka sama dla różnych populacji komórek, może być zatem inaczej dla komórek nowotworowych, a inaczej np. dla kontrolujących je komórek prawidłowych. Sama transformacja nowotworowa, mimo iż posiada zwykle podłoże molekularne, może w swej istocie polegać na rozregulowaniu wewnętrznego zegara komórkowego. W ujęciu matematycznym doprowadziło to do skonstruowania wyrafinowanych narzędzi rachunku różniczkowego – równań różniczkowych z opóźnionym argumentem, które jeszcze lepiej opisują rzeczywistość biologiczną.

Kończąc wypada podkreślić, że zwykle przychodzi chwila eksperymentalnej weryfikacji naszego modelu według zadanych kryteriów. Prowadzi to do ostatecznej akceptacji wyników uzyskanych z badań modelu, a nierzadko do ulepszenia jego samego. Inaczej jest w przypadku weryfikacji modeli bytów abstrakcyjnych, takich jak np. język naturalny, a w przypadku bioinformatyki np. kod genetyczny, który zresztą wykazuje wiele uniwersaliów językowych. Ponieważ modelujemy byt abstrakcyjny, nie dysponujemy zadowalającymi, obiektywnymi kryteriami weryfikacji modelu. Dążąc jednak ku pełnemu zrozumieniu procesów zachodzących w układach żywych w coraz większym stopniu analizować będziemy podobne abstrakcje. Ścisła współpraca matematyków, informatyków i biologów jest podstawowym warunkiem sensowności tej analizy.