# «Μοντελοποίηση και Αριθμητικές Προσομοιώσεις»
# Εισαγωγή στη Μαθηματική Βιολογία

**Χειμερινό Εξάμηνο 2014/15**

**Τμήμα Μαθηματικών Εφαρμοσμένων Μαθηματικών, Πανεπιστήμιο Κρήτης**

**Διδάσκοντες: Σταύρος Κομηνέας, Ευάγγελος Χαρμανδάρης**

**email: komineas@tem.uoc.gr , vagelis@tem.uoc.gr**

**Ιστοσελίδα Μαθήματος web page: https://elearn.uoc.gr/**

**Course: Τμήμα Μαθηματικών και Εφαρμοσμένων Μαθηματικών,**

***«MEM-286 Μαθηματική Μοντελοποίηση και Αριθμητική***

# Αντικείμενο Μαθηματικής Βιολογίας

- **Τι είναι η Μαθηματική Βιολογία (Mathematical Biology);**
  - **Εφαρμογές των μαθηματικών στη βιολογία.**

- **Σκοπός της Μαθηματικής Βιολογίας:**
  - **Μελέτη βιολογικών προβλημάτων με μαθηματικά.**
  - **Χρήση/ανάπτυξη/τροποποίηση χώρο-χρονικών μοντέλων σε βιολογικά συστήματα.**

- **Χώρο-χρονικό μαθηματικό μοντέλο στη βιολογία: ένα σύνολο υποθέσεων για κάποιο βιολογικό σύστημα εκφρασμένο με μαθηματικές εξισώσεις, το οποίο εξαρτάται (εμπεριέχει) από το χώρο και το χρόνο.**

# Κίνητρο Μαθηματικής Βιολογίας

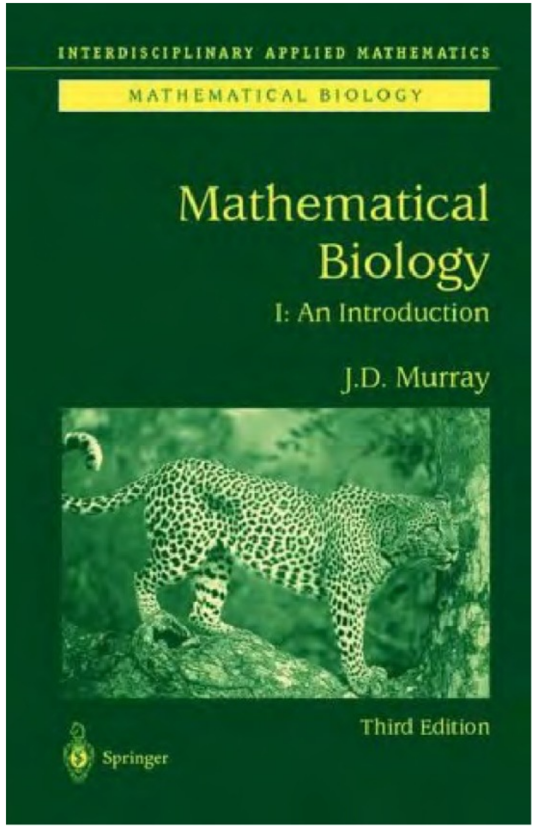
- Οι περισσότερες τεχνολογικές ανακαλύψεις του 20ου αιώνα βασιζόταν στη Φυσική, αναμένεται οι περισσότερες τεχνολογικές ανακαλύψεις του 21ου αιώνα να βασίζονται στη Βιολογία.

- Ένας κλάδος των (θετικών) επιστημών θεωρείται «ώριμος» εάν η μαθηματική θεωρία του κλάδου έχει αναπτυχθεί, και είναι σε συμφωνία με τα πειράματα: η Βιολογία δεν είναι (ακόμη) «ώριμη» επιστήμη.

# Μαθηματικά Μοντέλα στη Βιολογία

❑ (From the preface of Murray’s book “Mathematical Biology”)

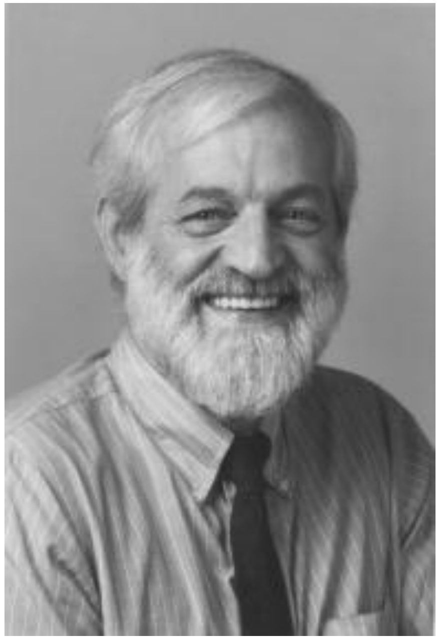
➢ Why use mathematics to study something as *intrinsically complicated and ill understood* as development, angiogenesis, wound heeling, interacting population dynamics, regulatory networks, marital interaction and so on? We suggest that mathematics, rather ***theoretical modelling***, *must be used if we ever hope to genuinely and realistically convert an understanding of the underlying mechanisms into a predictive science.* Mathematics is required to bridge the gap between the level on which most of our knowledge is accumulating (in development biology it is cellular and below) and the macroscopic levels of patterns we see.




➢The aim in all these applications is **not** to derive a mathematical model that takes into account **every single process** because, even if this were possible, the resulting model would yield little or no insight on the crucial interactions within the system. Rather *the goal is to develop models which capture the essence of various interactions* allowing their outcome to be more fully understood. As more data emerge from the biological system, the models become more sophisticated and the mathematics increasingly challenging.

# Μαθηματικά Μοντέλα στη Βιολογία

- (From the preface of Murray’s book “Mathematical Biology”)



➢ In development (by way of example) it is true that we are a long way from being able to reliably simulate actual biological development, in spite of the plethora of models and theory that abound. *Key processes are generally still poorly understood*. Despite these limitations, I feel that exploring the logic of pattern formation is worthwhile, or rather essential, even in our present state of knowledge. It allows us to take a *hypothetical mechanism and examine its consequences in the form of a mathematical model*, make predictions and suggest experiments that would verify or invalidate the model; even the latter casts light on the biology.

➢ The very process of constructing a mathematical model can be useful in its own right. Not only must we commit to a particular mechanism, but we are also *forced to consider what is truly essential to the process*, the central players (variables) and mechanisms by which they evolve. We are thus involved in constructing frameworks on which we can hang our understanding. The *model equations, the mathematical analysis and the numerical simulations* that follow serve to reveal *quantitatively as well as qualitatively the consequences of that logical structure*.

# Μαθηματικά Μοντέλα στη Βιολογία

❑ (From the preface of Murray's book "Mathematical Biology")

➢ Models can provide ***biological insight*** and be very useful in summarizing, interpreting and interpolating data.

➢ There is ***no "right" model***: producing similar temporal or spatial patterns to those experimentally observed is only a first step and does not imply the model mechanism is the one which applies.

➢ ***Mathematical descriptions*** are not explanations. Mathematics can never provide the complete solution to a biological problem on its own.

➢ Modern biology is certainly ***not*** at the stage where it is appropriate for mathematicians to try to ***construct comprehensive theories***.

# Τα Μυστήρια της Ζωής

❑ (From the preface of Stewart's book "Life's Other Secrets")

➢ Until the middle of the twentieth century, it was totally unclear whether life had any kind of inorganic basis. The discovery of the first secret of life, the *molecular structure of DNA* (deoxyribonucleic acid), solved that particular riddle. Life is a form of chemistry but chemistry unlike any that ever graced a test tube, chemistry so complex that it makes an industrial city look like a village. Inside every living creature on Earth– and we know of none off it—a complex molecular code, a Book of Life, prescribes the creature's form, growth, development, and behavior. Our fate is written in our genes.

➢ Without any question, this discovery was one of the most significant ever made. It irrevocably changed our views about the living world: it opened up entirely new ways to unravel many of life's secrets but not all of them. Some *secrets lie deeper than the genetic code*. Genes are fundamental to earthly life, but their role in determining form and behavior tends to be overstated-especially in the media. Genes are not like engineering blueprints; they are more like recipes in a cookbook. They tell us what ingredients to use, in what quantities, and in what order–but they do not provide a complete, accurate plan of the final result. Every cook knows that a recipe is not the same as a meal: Between the cook and the dining table lie the intricacies of ovens, grills, pots and-pans, seasoning to taste and the maddeningly obtuse behavior of ingredients. Last week, the recipe for bread worked perfectly, but this week's bread is as flat as a pancake. You won't find out why by studying the recipe, or the oven, or even both; you must also take account of the physical and chemical laws that govern water, bicarbonate of soda, hot air, and sticky dough–and a thousand other things.

# Τα Μυστήρια της Ζωής

❑ (From the preface of Stewart's book "Life's Other Secrets")

➢In trying to understand life, however, it is so tempting just to look at life's recipe book-its DNA code sequences. DNA is neat and tidy; organisms are messy. *DNA can be captured by little more than a list of symbols; the laws of physics require sophisticated mathematics even to state them*. Also, the amazing growth in our understanding of genetics has opened up so many fruitful lines of research that it will take decades to follow up the most obvious ones, let alone the more elusive ones. As a consequence, we are in danger of losing sight of an important fact: There is more to life than genes. That is, life operates within the rich structure of the physical universe and its deep laws, patterns, forms, structures, processes, and systems. Genes do their work within the context o physical laws, and if unaided physics or chemistry can accomplish a task then the genes can safely leave them to it. Genes nudge the physical universe in specific directions, to choose this chemical, this pattern this process, rather than that one, but the mathematical laws of physic; and chemistry control the growing organism's response to its genetic instructions.

➢ *The mathematical control of the growing organism* is the other secret—the second secret, if you will—of life. Without it, we will novel solve the deeper mysteries of the living world-for *life is a partnership between genes and mathematics,* and we must take proper account of the role of both partners. This cognizance of both secrets has run like a shining thread through the history of the biological sciences—but it has attracted the mavericks, not the mainstream scientists. Instead of thinking the way most biologists think, these mavericks have been taking a much different approach to biology by thinking the way that most physical scientists and mathematicians think. This difference in

# Ενδεικτικά Περιεχόμενα

- **Κεφάλαιο 1 -** Εισαγωγή στη Μαθηματική Βιολογία: Στόχοι και αναγκαιότητα.
- **Κεφάλαιο 2 -** Μαθηματική μοντελοποίηση: Βασικές έννοιες. Μοντέλα φυσικών επιστημών.
- **Κεφάλαιο 3 -** Μοντέλα πληθυσμών ενός είδους: Διακριτά και συνεχή.
- **Κεφάλαιο 4 -** Μοντέλα αλληλεπιδρώντων πληθυσμών: Διακριτά και συνεχή.
- **Κεφάλαιο 5 -** Δυναμική βιολογικών συστημάτων: Κινητική ενζύμων. Εξέλιξη επιδημιών. Εξίσωση διάχυσης, Βιολογικά κύματα. Χαοτικά συστήματα.
- **Κεφάλαιο 6 -** Ειδικά θέματα Ι: Σχηματισμός δομών στη Βιολογία. Γενετική. Μοριακή εξέλιξη. Φυλογενετικά δένδρα.
- **Κεφάλαιο 7 -** Ειδικά θέματα ΙΙ: Μοριακές προσομοιώσεις βιομοριακών

# Στόχοι Μαθήματος

Μετά την ολοκλήρωση του μαθήματος θα πρέπει να έχετε κατανοήσει

- Βασικά μαθηματικά μοντέλα στη βιολογία,

και να είστε σε θέση:

- Να αναλύεται/χρησιμοποιείται υπάρχουσα μαθηματικά βιολογικά μοντέλα.
- Να τροποποιείται/αναπτύσσεται καινούρια μαθηματικά βιολογικά μοντέλα.
- Να «επικοινωνείτε» καλύτερα με βιολόγους!

# Παραδείγματα Μαθηματικών Μοντέλων στη Βιολογία

❖ Μοντέλα πληθυσμών (population biology): πανίδα ή άνθρωποι .

❖ Βιοχημικά (biochemical) μοντέλα: βακτήρια, μικροοργανισμοί, ….

❖ Επιδημιολογία (epidemiology): ελονοσία, AIDS, Ebola, SARS, …).

❖ Μοντέλα περιβάλλοντος (environmental science model): μόλυνση.

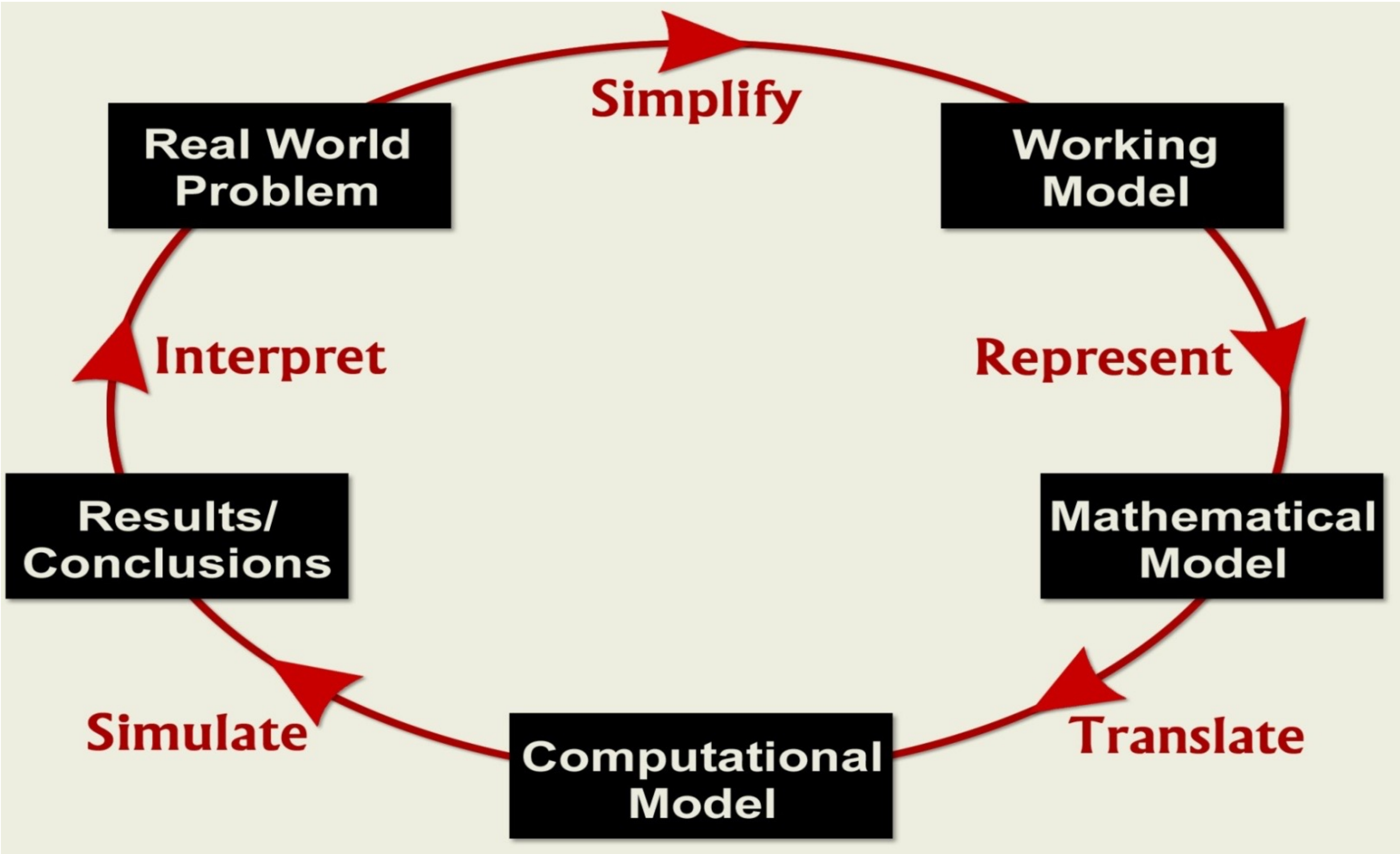
❖ Μοντέλα χημικών αντιδράσεων και σχηματισμός φυσικών δομών (natural pattern formation).

❖ Μορφογένεση (morphogenesis): δέρμα των ζώων (ζέβρα, τίγρη, λεοπάρδαλη, ….)

❖ Μοντέλα νευρωνικών δικτύων (neural network models): εγκέφαλος, νευρολογικό σύστημα.

# Μαθηματική - Υπολογιστική Μοντελοποίηση

- **Θυμηθείτε:** Η μαθηματική μοντελοποίηση πολύπλοκων προβλημάτων συχνά (σχεδόν πάντα) απαιτεί τη χρήση υπολογιστικών μεθόδων (υπολογιστική μοντελοποίηση).



# Μαθηματικά Βιολογικά Μοντέλα: Κατηγορίες

- Συνεχείς Διαφορικές Εξισώσεις (Σ.Δ.Ε.),
- Μερικές Διαφορικές Εξισώσεις (Μ.Δ.Ε.),
- Στοχαστικά Μοντέλα

- ✓ Διακριτά vs Συνεχή
- ✓ Μηχανιστικά vs Περιγραφικά (ή Εμπειρικά)
- ✓ Γραμμικά vs Μη Γραμμικά
- ✓ Χρόνο-εξαρτόμενα vs Χρόνο-ανεξάρτητα

# Μαθηματικά Μοντέλα στη Βιολογία

## ❑ Βιολογικά Χώρο-Χρονικά Μαθηματικά Μοντέλα

Οι συναρτήσεις (σχεδόν) σε όλα τα βιολογικά μοντέλα εξαρτώνται από:

- ✓ Χώρο, $\boldsymbol{X}$ : 1D (x) ή 2D (x,y) ή 3D (x,y,z)
- ✓ Χρόνο, $t$
- ✓ F($t$, $\boldsymbol{X}$)

# Μαθηματικά Μοντέλα στη Βιολογία

## ❑ Βιολογικά Χώρο-χρονικά Μαθηματικά Μοντέλα

✓ Ο χώρος αντιπροσωπεύει το περιβάλλον (π.χ. εργαστήριο, δάσος, λίμνη, γή, …). Το πεδίο ορισμού του χώρου (spatial domain or domain or region) δηλώνεται ως Ω.

✓ Ο χρόνος είναι μεταβλητή μιας διάστασης με πεδίο ορισμού (time interval): $(-\infty, +\infty)$ ή $[0, T]$

# Μαθηματικά Μοντέλα στη Βιολογία

**Παράδειγμα: Πληθυσμοί Ζώων σε ένα Δάσος**

θεωρούμε ως Ω το δάσος (ένα πεδίο ορισμού σε 2 διαστάσεις, 2-D)

- **R(t, x, y):** πυκνότητα πληθυσμού λαγών στη τοποθεσία (x, y) και σε χρόνο t.

- **Q(t, x, y):** πυκνότητα πληθυσμού αλεπούδων στη τοποθεσία (x, y) και σε χρόνο t.

- Πυκνότητα πληθυσμού = (συνολικός πληθυσμός σε μια περιοχή) / (περιοχή)

# Μαθηματικά Μοντέλα στη Βιολογία

Παράδειγμα: Πληθυσμοί Ζώων σε ένα Δάσος

- **Χώρο-χρονικό Μαθηματικά Μοντέλο:** Οι εξισώσεις που περιγράφουν την χώρο-χρονική εξέλιξη των R, Q.

$$\frac{\partial R(t,X)}{\partial t} = F_1\left(t, R(t,X), Q(t,X)\right)$$

$$\frac{\partial Q(t,X)}{\partial t} = F_2\left(t, R(t,X), Q(t,X)\right)$$

# Παράδειγμα: Λογιστικό Μοντέλο (Logistic Model)

**Στόχος: Πρόβλεψη - μελέτη του πληθυσμού ένος είδους (π.χ. πουλιών).**

**Υποθέσεις:**

- Θεωρούμε τον πλυθυσμό ομογενή σε όλο το χωρίο Ω (π.χ. το δάσος), δεν εξαρτάται από το χώρο ***X***.
- Υπάρχει διαθέσιμο πολύ-«άπειρο» φαγητό.
- Δεν υπάρχουν εχθροί των πουλιών

❖ Έστω $N(t)$ ο πληθυσμός των πουλιών σε χρόνο $t$. Η χρονική εξέλιξη του πληθυσμού θα δίνεται ως:

$$\frac{dN(t)}{dt} = AN(t)$$

➢Γιατί;

➢ Όπου $A$: (σταθερός) ρυθμός αύξησης, $A > 0$

# Παράδειγμα: Λογιστικό Μοντέλο (Logistic Model)

- Με αρχική συνθήκη: $N=N_0$ για $t=0$ $\quad N(t) = N_0 e^{At}$

➢ Προσοχή: Για $t \to \infty$, $N \to \infty$ (Δεν είναι φυσιολογική-πραγματική συμπεριφορά)

❑ **Λογιστική εξίσωση, ΛΕ, (Logistic equation):**

$$\frac{dN}{dt} = AN\left(1 - \frac{\mathrm{N}}{\mathrm{K}}\right) \Rightarrow \frac{\dot{\mathrm{N}}}{\mathrm{N}} = \mathrm{A}\left(1 - \frac{\mathrm{N}}{\mathrm{K}}\right)$$

➢ Όπου *K*: (σταθερά) χωρητικότητα περιβάλλοντος

❑ **Μορφή της ΛΕ;**

# Τι Εννοείται Πως Γνωρίζουμε:

- **Συναρτήσεις πολλών μεταβλητών - Επανάληψη - Βασικοί Ορισμοί**

- **Έστω συνάρτηση f(t, X).** **Θυμηθείτε πως ορίζουμε:**

  - ✓ **Μερική παράγωγος**

  - ✓ **Ανάδελτα - κλίση (gradient):**

    **Προσοχή: η κλίση σε ένα σημείο είναι διάνυσμα. Η κλίση συνάρτησης είναι διανυσματική παράγωγος (vector field)**

  - ✓ **Ιακωβιανή (Jacobian)**

  - ✓ **Λαπλασιανή (Laplacian)**

# Δυναμικά Συστήματα (Dynamical Systems)

- **Γενικός Ορισμός: Δυναμικό σύστημα (ΔΣ) είναι η περιγραφή της χρονική εξάρτηση ενός σημείου σε ένα γεωμετρικό χώρο.**

- **Ορισμός: Δυναμικό σύστημα (ΔΣ) είναι ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων το οποίο εμπεριέχει (εξαρτάται και από) το χρόνο.**

➢ **Γενική μορφή:**

$$\frac{dA}{dt} = F(t, A)$$

➢ Όπου $A(t)$: μεταβλητή που εξαρτάται από τον χρόνο $t$ και $F(t,A)$ μια συνάρτηση που περιγράφει την χρονική μεξέλιξη της $A$.

➢ **Η χρονική εξέλιξη είναι ντετερμινιστική (deterministic): δεδομένης της αρχικής κατάστασης σε $t_0$ οδηγούμαστε σε μια μόνο κατάσταση σε $t_0$+dt, $A(t_0) \rightarrow A(t_0+dt)$.**

# Δυναμικά Συστήματα (Dynamical Systems)

- <u>Ορισμός</u>: Σημείο ισορροπίας (Σ.Ι.) ονομάζεται η τιμή της μεταβλητής, για την οποία η παράγωγος της μεταβλητής ως προς το χρόνο είναι 0.

➢ Σημεία ισορροπίας: $$\left.\frac{dA}{dt}\right|_{A=\hat{A}} = 0, \qquad F\left(t, \hat{A}\right) = 0$$

- Ευσταθής ισορροπία: το σύστημα μετά από μικρή διαταραχή επιστρέφει στη θέση ισορροπίας.

- Ασταθής ισορροπία: το σύστημα μετά από μικρή διαταραχή δεν επιστρέφει στη θέση ισορροπίας.

# Δυναμικά Συστήματα (Dynamical Systems)

- **Γενικότερα για ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων:**

$$\frac{dA_1}{dt} = F_1\left(A_1, A_2, \ldots, A_N\right)$$

M

$$\frac{dA_N}{dt} = F_N\left(A_1, A_2, \ldots, A_N\right)$$

- **Σ.Ι. ($\hat{A}_1$, $\hat{A}_2$, …, $\hat{A}_N$) είναι οι λύσεις του συστήματος:**

$$F_1\left(A_1, A_2, \ldots, A_N\right) = 0$$

M

$$F_N\left(A_1, A_2, \ldots, A_N\right) = 0$$

# Δυναμικά Συστήματα - Ανάλυση Ισορροπίας

- **Ανάπτυγμα Taylor γύρω από ένα Σ.Ι., *A* = Â:**

$$F(A) = F(\hat{A}) + F'(\hat{A})(A - \hat{A}) + F''(\hat{A})\frac{(A-\hat{A})^2}{2} + \ldots + F^{(n)}(\hat{A})\frac{(A-\hat{A})^n}{n!}$$

$$F^{(n)}(A) \equiv \frac{d^n F}{dA^n}$$

➢ **Έστω μικρή διαταραχή, ε, γύρω από το Â :**

$$A(t) \equiv \hat{A} + \varepsilon(t)$$

# Δυναμικά Συστήματα - Ανάλυση Ισορροπίας

➢ **Κρατώντας μόνο τους δύο πρώτους όρους στο ανάπτυγμα:**

$$\frac{dA}{dt} = \frac{d\left(\hat{A} + \varepsilon\right)}{dt} = \frac{d\varepsilon}{dt} = F\left(\hat{A}\right) + \left(\frac{dF}{dA}\right)_{A=\hat{A}} \left(A - \hat{A}\right) + O\left(\varepsilon^2\right)$$

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = \varepsilon\lambda, \qquad \lambda = \left(\frac{dF}{dA}\right)_{A=\hat{A}}$$

- **λ < 0, ε → 0 : το Σ.Ι. είναι τοπικά ευσταθές (Τ.Ε.)**

- **λ > 0, ε → ∞ : το Σ.Ι. είναι τοπικά ασταθές (Τ.Α.)**

# Δυναμικά Συστήματα - Ανάλυση Ισορροπίας

- **Γενικότερα για ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων:**
  - **Θεωρούμε μικρές διαταραχές, ($\varepsilon_1$, $\varepsilon_2$, …, $\varepsilon_N$) γύρω από τα Σ.Ι.**
  - **$F_1$, …, $F_N$ προσεγγίζονται από τους 2 πρώτους όρους του αναπτύγματος Taylor**

$$F_1(A_1, A_2, \ldots, A_N) = F_1(\hat{A}_1, \hat{A}_2, \ldots, \hat{A}_N) + \varepsilon_1 \left(\frac{\partial F_1}{\partial A_1}\right)_* + \varepsilon_2 \left(\frac{\partial F_1}{\partial A_2}\right)_* + \ldots + \varepsilon_N \left(\frac{\partial F_1}{\partial A_N}\right)_*$$

$$\vdots$$

$$F_N(A_1, A_2, \ldots, A_N) = F_N(\hat{A}_1, \hat{A}_2, \ldots, \hat{A}_N) + \varepsilon_1 \left(\frac{\partial F_N}{\partial A_1}\right)_* + \varepsilon_2 \left(\frac{\partial F_N}{\partial A_2}\right)_* + \ldots + \varepsilon_N \left(\frac{\partial F_N}{\partial A_N}\right)_*$$

- **όπου:** $\left(\frac{\partial F_i}{\partial A_j}\right)_*$ **είναι η παράγωγος στο Σ.Ι.**

# Δυναμικά Συστήματα - Ανάλυση Ισορροπίας

- Οι διαταραχές ικανοποιούν το σύστημα:

$$\frac{d\varepsilon_1}{dt} = J_{11}\varepsilon_1 + J_{12}\varepsilon_2 + \ldots + J_{1N}\varepsilon_N$$

$$\vdots$$

$$\frac{d\varepsilon_N}{dt} = J_{N1}\varepsilon_1 + J_{N2}\varepsilon_2 + \ldots + J_{NN}\varepsilon_N$$

- ➢ **όπου J είναι η Ιακωβιανή του συστήματος :**

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} J_{11} & \ldots & J_{1N} \\ \ldots & \ddots & \ddots \\ J_{N1} & \ldots & J_{NN} \end{pmatrix} \qquad J_{ij} = \left( \frac{\partial F_i}{\partial A_j} \right)_*$$

# Δυναμικά Συστήματα - Ανάλυση Ισορροπίας

- Η ευστάθεια καθορίζεται από τις ιδιοτιμές του πίνακα J:

$$\det\left(\mathbf{J}-\lambda\mathbf{I}\right)=0$$

- <u>Παράδειγμα</u>: Σύστημα 2 X 2:

$$\det\begin{pmatrix} J_{11}-\lambda & J_{12} \\ J_{21} & J_{22}-\lambda \end{pmatrix}=0$$

$$\lambda^2-\underbrace{\left(J_{11}+J_{22}\right)}_{trJ}\lambda+\underbrace{\left(J_{11}J_{22}-J_{12}J_{21}\right)}_{\det J}=0$$

➢ Ιδιοτιμές: $\lambda=\left(trJ\pm\sqrt{D}\right)/2,\quad D=\left(trJ\right)^2-4\det J$

# Δυναμικά Συστήματα - Ανάλυση Ισορροπίας

- **Καθορισμός ισορροπίας:**

- **D > 0,  $\lambda_1$, $\lambda_2$ είναι δύο πραγματικές λύσεις:**

$$\varepsilon_1(t) = c_{11}\exp(\lambda_1 t) + c_{12}\exp(\lambda_2 t)$$
$$\varepsilon_2(t) = c_{21}\exp(\lambda_1 t) + c_{22}\exp(\lambda_2 t)$$

- **Αν $\lambda_1$, $\lambda_2$ < 0: ευσταθής ισορροπία - ευσταθής κόμβος (stable node).**

- **Αν $\lambda_1$, $\lambda_2$ > 0: ασταθής ισορροπία - ασταθής κόμβος (unstable node).**

- **Αν $\lambda_1\lambda_2$ < 0: σαγματοειδές σημείο (saddle point).**

# Δυναμικά Συστήματα - Ανάλυση Ισορροπίας

❑ **Καθορισμός ισορροπίας:**

❖ **D < 0, $\lambda_1$, $\lambda_2$ είναι δύο συζυγείς μιγαδικές λύσεις:** $\lambda_1 = \alpha + \beta i, \quad \lambda_2 = \alpha - \beta i$

$$\varepsilon_1(t) = \exp(\alpha t)(c_{11} \cos \beta t + c_{12} \sin \beta t)$$
$$\varepsilon_2(t) = \exp(\alpha t)(c_{21} \cos \beta t + c_{22} \sin \beta t)$$

➢ **Αν *a* < 0: ευσταθής ισορροπία - ευσταθής σπείρα (stable spiral).**

➢ **Αν *a* > 0: ασταθής ισορροπία - ασταθής σπείρα (unstable spiral).**

➢ **Αν *a* = 0: ουδέτερο κέντρο (neutral center).**

# Δυναμικά Συστήματα - Ανάλυση Ισορροπίας

- **Κριτήριο ευστάθειας Ruth - Hurwitz: Αν ισχύει**

$$trJ = \left(J_{11} + J_{22}\right) < 0$$
$$\det J = \left(J_{11}J_{22} - J_{12}J_{21}\right) > 0$$

➢ **Το Σ.Ι. είναι τοπικά ευσταθές.**

# Βιβλιογραφία


- *Mathematical Biology I: An Introduction*, J.D. Murray, Springer, New York, 2002. Available Online: http://www.springerlink.com/content/j9x310.

- *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*, J.D. Murray, Springer, New York, 2002. Available Online: http://www.springerlink.com/content/r8h0h7.

- *Mathematical Models in Biology: An Introduction*, E.S. Allman, J.A. Rhodes, Cambridge University Press, Cambridge, 2004.

- *Mathematical Biology: An Introduction with Maple and Matlab*, R.W. Shonkwiler, J. Herod, Springer, 2009.

- *Mathematical Models in Biology*, L. Edelstein-Keshet, McGraw-Hill, Boston, 1988.

- *Life's Other Secret: The New Mathematics of the Living World*, I. Stewart, Wiley, John & Sons, Inc., 1999.

- *Essential Mathematical Biology, N.F. Britton, Springer, London, 2003.*

- *Nonlinear Dynamics and Chaos*, S.H. Strogatz, West view Press, 2000.