

ЗМІСТ

ЧАСТИНА ПЕРША	5
Розділ I. Основи моделювання.	5
1.1. Алгоритм побудови комп'ютерної моделі.....	7
Контрольні питання по розділу.....	18
Розділ II. Системи; елементи систем; навколишнє середовище систем.	19
Контрольні питання по розділу.	33
Розділ III. Вимірювання. Шкали.	34
3.1. Визначення поняття «моделювання».	39
3.2. Завдання, що погано формалізуються.....	41
3.3. Основи процесу вироблення рішень	43
3.4. Науковий принцип дослідження.....	44
3.5. Критерії ефективності.....	46
Контрольні питання по розділу.	46
Розділ IV. Класифікація математичних моделей.....	47
4.1. Моделювання із застосуванням теорії ігор. Терміни та типи ігор.....	49
4.2. Класифікація ігор.	50
Контрольні питання по розділу.	57
Розділ V. Статистичні моделі.	58
5.1. Закон нормального розподілу випадкової змінної.	68
5.4. Кореляційні моделі.....	69
5.5. Створення статистичної моделі на основі χ^2 -критерію Пірсона.....	71
5.6. Моделювання впливу вирішальних і випадкових факторів на систему на основі дисперсійного аналізу	73
5.7. Регресійні моделі.	78
5.8. Гіпотеза лінійної регресії.....	82
Контрольні питання до розділу.	124
Розділ VI. Структурний системний аналіз; структурні моделі процесів	126
Базові принципи структурного аналізу.....	126
Контрольні питання до розділу.	154
Електронні інформаційні ресурси.....	155
Література.....	155
Контрольні запитання до Частини I.	156

ЧАСТИНА ДРУГА.....	158
Розділ VII. Системна біологія.....	158
Розділ VIII. Складові проєкту Physiome різного рівня	179
8.1. Мови розмітки Physiome.....	179
Контрольні питання до розділу VIII.....	213
Розділ IX. Платформа для моделювання BioUML	214
Контрольні питання до розділу IX.	252
Розділ X. Моделювання із застосуванням методології системної біології.	253
Контрольні питання до розділу X.....	270
Розділ XI. Теорія функціональних систем П.Анохіна. Поняття системокванту.	271
Контрольні запитання до розділу XI.	294
Електронні ресурси	295
Література.....	296
Контрольні запитання до Частини II.....	299

ЧАСТИНА ПЕРША

Розділ I. Основи моделювання.

Питання що розглядаються:

1. Призначення і склад моделей
2. Основні етапи комп'ютерного моделювання
3. Створення алгоритму побудови моделі
4. Комп'ютерне моделювання за допомогою програми MS Excel.

Ключові слова: моделювання, комп'ютерне моделювання, математичне моделювання; імітаційне моделювання; стохастичне моделювання.

Комп'ютерне моделювання - це метод вирішення завдань аналізу або синтезу складної системи на основі використання її комп'ютерної моделі.

Комп'ютерне моделювання можна розглядати як: математичне моделювання; імітаційне моделювання; стохастичне моделювання.

Застосування комп'ютерного моделювання у фармації і фармакології це науковий напрямок, що застосовується в процесі розробки і тестування дії лікарських препаратів. Маючи в своєму арсеналі досвід і методи системної біології, фармакокінетики та фармакодинаміки, обчислювальної фізіології, комп'ютерне моделювання фокусується, в першу чергу на моделюванні взаємодій систем різного рівня організації, зокрема, впливу процесів, що відбуваються на клітинному рівні, на фізіологічні ефекти або клінічно- вимірювані показники.

Використання такої межрівневої взаємодії дозволяє створити такі типи об'єктів що піддаються різнобічному аналізу, як: модель захворювання, модель лікування, модель системи органів, що дозволяють кількісно передбачити, як зміна в метаболізмі того чи іншого типу клітин вплине на перебіг захворювання або лікування.

Характерною рисою комп'ютерного моделювання у медицині, біології і фармації є деталізація і певна спрощеність моделей що створюються, що, зокрема,

відрізняє цей підхід від компартментного моделювання фармакодинаміки. Такі фактори дозволяють вирішувати завдання в описі дії лікарських препаратів, роблячи процес розробки менш випадковим.

Під терміном «комп'ютерна модель» розуміють умовний образ об'єкта чи деякої системи об'єктів (або процесів), описаний за допомогою рівнянь, нерівностей, логічних співвідношень, взаємопов'язаних таблиць, графів, діаграм, графіків, малюнків, анімаційних фрагментів, гіпертекстів і т.ін. що відображають структуру і взаємозв'язки між елементами об'єкта. Комп'ютерні моделі, описані за допомогою рівнянь, нерівностей, логічних співвідношень, взаємопов'язаних комп'ютерних таблиць, графів, діаграм, графіків, будемо називати математичними. Комп'ютерні моделі, описані за допомогою взаємопов'язаних комп'ютерних таблиць, графів, діаграм, графіків, малюнків, анімаційних фрагментів, гіпертекстів і т.д. що відображають структуру і взаємозв'язки між елементами об'єкта, будемо називати структурно-функціональними.

Комп'ютерні моделі (окрему програму, сукупність програм, програмний комплекс), що дозволяють, за допомогою послідовності обчислень і графічного відображення результатів її роботи, відтворювати (імітувати) процеси функціонування об'єкта (системи об'єктів) за умови впливу на об'єкт різних, як правило, випадкових факторів, будемо називати імітаційними.

За допомогою методу комп'ютерного моделювання можна створювати:

- Прогнози і оцінки ризику обраної мішені на початкових етапах розробки препарату;
- Визначення оптимальних фармакокінетичних властивостей і характеристик зв'язування молекули кандидата для максимального терапевтичного ефекту;
- Аналіз причин невдач клінічних випробувань на рівні механізму дії препарату і пошук варіантів для модифікації протоколу лікування, в тому числі з використанням комбінаторної терапії;
- Реконструкцію детального механізму ефекту для ліків з нез'ясованою дією;
- Пошук можливих побічних механізмів дії лікарського засобу;

- Облік індивідуальних генетичних і фізіологічних особливостей для персоналізації дозування і режиму прийому;
- Передбачення і пояснення дії препарату на тривалих часах на основі короткочасних вимірювань.

1.1. Алгоритм побудови комп'ютерної моделі.

Розглянемо графічну структуру процесу комп'ютерного моделювання об'єктів, явищ, процесів, що включає чисельний експеримент з моделлю (Рис. 1).

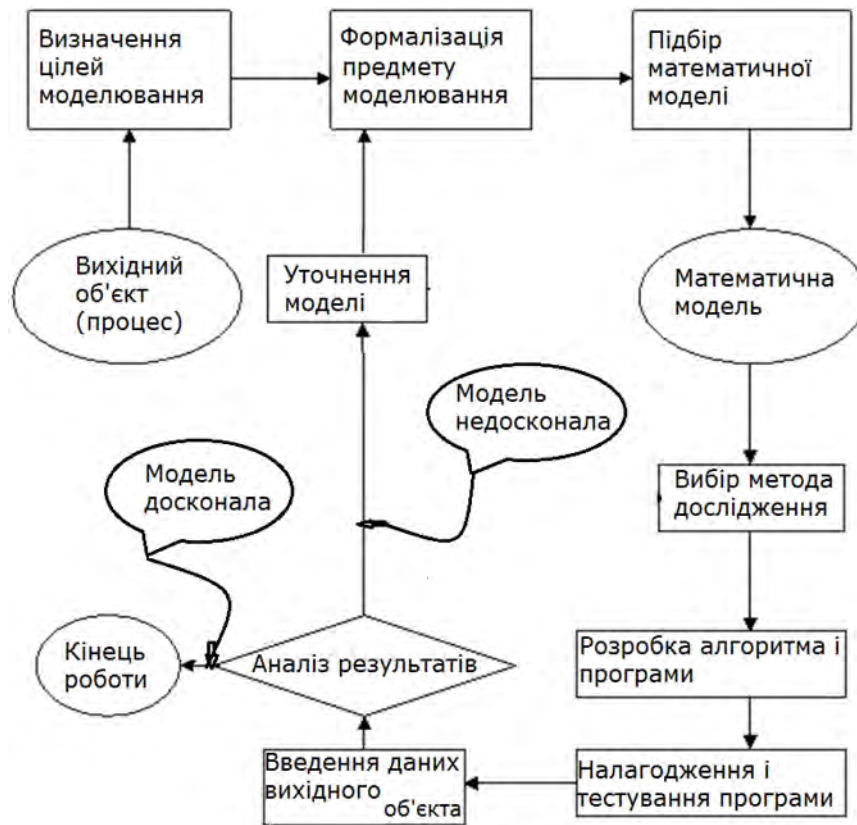


Рис.1.1. Загальна схема процесу комп'ютерного математичного моделювання

Зміст комп'ютерного моделювання полягає в отриманні кількісних і якісних результатів на наявній моделі. Якісні результати аналізу виявляють невідомі раніше властивості складної системи: її структуру, динаміку розвитку, стійкість, цілісність та ін. Кількісні висновки в основному носять характер аналізу існуючих станів системи, або прогнозу майбутніх значень деяких змінних. Можливість

отримання не тільки якісних, а й кількісних результатів становить істотну відмінність імітаційного моделювання від структурно-функціонального. Імітаційне моделювання має цілий ряд специфічних рис. Імітаційна модель - це успадкування реального процесу. Наприклад, моделюючи зміни (динаміку) чисельності мікроорганізмів в колонії, можна розглядати багато окремих об'єктів і стежити за долею кожного з них, ставлячи певні умови для його виживання, розмноження та т.д. Ці умови задаються у вербальній (словесній) формі. Наприклад: після закінчення деякого часу мікроорганізм ділиться на дві частини, а по закінченні іншого (більшого) часового відрізка - гине. Описана методика умов алгоритмічно реалізується в моделі. Якщо питання, які ми хочемо з'ясувати за допомогою моделі, відносяться не до з'ясування фундаментальних законів і причин, що визначають динаміку реальної системи, а до аналізу поведінки системи, як правило, виконується в практичних цілях, імітаційна модель виявляється дуже корисною. У кожному з них, в залежності від складності моделі, цілі моделювання, ступеня невизначеності характеристик моделі, можуть мати місце різні за характером способи проведення досліджень. Наприклад, при аналітичному дослідженні застосовуються різні математичні методи. При фізичному або натурному моделюванні застосовується експериментальний метод дослідження.

Аналіз методів комп'ютерного експериментування дозволяє виділити розрахунковий, статистичний, імітаційний і такий що самоорганізується методи досліджень.

Розрахункове (математичне) моделювання застосовується при дослідженні математичних моделей і зводиться до їх машинної реалізації при різних числових вихідних даних. Результати цих реалізацій (розрахунків) видаються в графічній або табличній формах. Наприклад, класичною схемою є машинна реалізація математичної моделі, представленої у вигляді системи диференціальних рівнянь, заснована на застосуванні чисельних методів, за допомогою яких математична

модель приводиться до алгоритмічного виду, програмно реалізується на ПК, для одержання результатів такого моделювання проводиться розрахунок шляхом підстановки наявних відповідних даних у рівняння отриманої таким чином комп'ютерної моделі.

Прикладом перших спроб математично описання біологічних процесів - моделі популяційної динаміки відомі ще з XIII століття. Числа (ряд) Фібоначчі – можуть застосуватись до опису розмноження кроликів: 0, 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, ..., кожне наступне число дорівнює сумі двох попередніх і відбиває збільшення популяції у випадку, якщо всі особини зберігають своє життя, і здатні до розмноження. З чисел Фібоначчі також можна отримати фрактали.

Фракталом будемо називати структуру, що складається з частин, які в якомусь сенсі подібні цілому. Сам термін "фрактал" означає "дробовий". Коли ви вдивляєтеся у фрактальну форму, то бачите одну і ту ж структуру незалежно від ступеня збільшення. Таке подібність можна побачити в природі, розглядаючи при різному наближенні гори, хмари, квіти і т.п.



Рис.1.2. Приклади фракталів у рослинному світі.

Концепція фрактальності світобудови і окремих його елементів виникла в другій половині XX століття в рамках нової наукової парадигми, яка об'єднує синергетику, кібернетику, інформатику та інші теорії, що мають універсальне значення для будь-яких явищ буття. Фрактальна гіпотеза базується на уявленнях теорії хаосу і нелінійних динамічних систем. В силу цього, а також деяких інших

властивостей (ієрархічність структури, зворотний зв'язок, чутливість до початкових умов і т.п.), фрактальні об'єкти мають підвищену стійкість і пристосовність до зовнішніх умов в порівнянні зі статичними системами.

Для математичного моделювання побудови фракталів, як нелінійних динамічних систем, загальноприйнято використовувати рекурентні формули. Об'єкти, побудовані за допомогою рекурсії, мають внутрішнім самоподібності і стійкістю до помилок (випадковим і систематичним).

Моделлю фрактальних об'єктів Фібоначчі є рівняння:

$$F(x) = (\varphi x - (-\varphi) - x) / \sqrt{5}$$

Як і для ряду Фібоначчі, для рівняння на множині дійсних чисел виконуються співвідношення:

$$F(x+1) = F(x) + F(x-1);$$

$$F(x+1) / F(x) \rightarrow \varphi \text{ при } x \rightarrow +\infty, \varphi = (1 + \sqrt{5}) / 2 = 1,6180 \dots;$$

$$F(x+1) / F(x) \rightarrow -1 / \varphi \text{ при } x \rightarrow -\infty$$

Фазовий портрет програми Фібоначчі в загальному випадку це спіраль уздовж осі X.

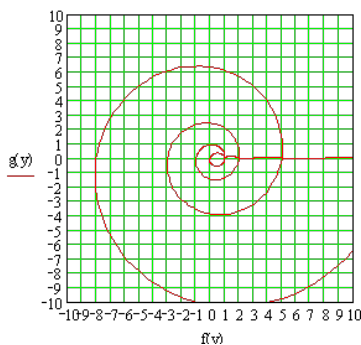


Рис.1.3. Фазовий портрет узагальненого ряду Фібоначчі на площині комплексних чисел (а) і положення спіралі програми Фібоначчі в просторі (б).

Ймовірно, можна вивести і загальну формулу. Спираючись на можливу фрактальність всіх об'єктів що складають системи навколишнього світу, вірогідно, у всіх численних його проявах можемо знаходити «золотий перетин».

Причина полягає, на наш погляд, в тому, що в більшості випадків ми розглядаємо розгортку об'єкта в перерізі, де змінними є всі три параметри зазначених формул - x , x_0 , x_1 . Як приклад, на думку спадає періодична система елементів Менделєєва.

Зауважимо, що у даному прикладі об'єкти спостереження визначаються як окремі елементи, але такі, що взаємодіють певним чином між собою. Для встановлення можливих правил взаємодії елементів між собою та з навколишнім середовищем, що може бути описане як набір ознак, що здатні взаємодіяти і впливати на елементи що цікавлять дослідника у даному прикладі, на тлі якого відбуваються події з елементами, доречно розглянути і об'єкти спостереження, і параметри навколишнього середовища у всій повноті їх взаємодії, а отже, як систему.

Поняття система є одним з найважливіших у моделюванні, тому визначимось зі змістом її.

Система взагалі - це безліч елементів, що знаходяться у відносинах і зв'язках один з одним, яка утворює певну цілісність, єдність.

Потреба у використанні терміну «система» виникає в тих випадках, коли потрібно підкреслити, що щось є великим, складним, в повному обсязі не відразу зрозумілим, при цьому цілим, єдиним. На відміну від понять «безліч», «сукупність» поняття системи підкреслює упорядкованість, цілісність, наявність закономірностей побудови, функціонування і розвитку.

Визначення поняття «система» залежить від галузі знань, у яких необхідно розглянути систему. Оскільки фармація відноситься до природніх, біологічних наук, отже визначимо сутність біологічних систем, на базі яких ми будемо створювати різноманітні моделі.

- Система - комплекс взаємодіючих компонентів (Л. фон Берталанфі).
- Система - сукупність елементів, що знаходяться в певних відносинах один з одним і з середовищем (Л. фон Берталанфі).

- Система - безліч взаємопов'язаних елементів, відокремлених від середовища, однак такі що взаємодіють з нею, як ціле (Ф. І. Перегудов).
- Система – кінцева множина функціональних елементів і відносин між ними, виділена з середовища відповідно з певною метою в рамках певного часового інтервалу (В. Н. Сагатовський).
- Система - відображення в свідомості суб'єкта (дослідника, спостерігача) властивостей об'єктів і їх відносин у вирішенні задачі дослідження, пізнання (Ю. І. Черняк).
- Система - сукупність інтегрованих і регулярно взаємодіючих або взаємозалежних елементів, створена для досягнення певних цілей, причому відносини між елементами визначені і стійкі, а загальна продуктивність або функціональність системи краще, ніж у простій суми елементів.

Поняття, що входять в визначення системи і характеризують її будову:

- Елемент - межа роздроблення системи з точки зору вирішення конкретного завдання, поставленої мети.
- Компонент, підсистема - відносно незалежна частина системи, що має властивості системи, і зокрема, має власну мету.
- Зв'язок, співставлення - обмеження ступеня свободи елементів: елементи, вступаючи у взаємодію (зв'язок) між собою, втрачають частину властивостей або ступенів свободи, якими вони потенційно володіли; сама ж система як ціле при цьому набуває нових властивостей.
- Структура - найбільш істотні компоненти і зв'язки, які мало змінюються при функціонуванні системи і забезпечують існування системи та її основних властивостей. Структура характеризує організованість системи, стійку в часі впорядкованість елементів і зв'язків.

- Ціль - складне поняття, в залежності від контексту і стадії пізнання має різне наповнення: «ідеальні устремління», «кінцевий результат», «спонукання до діяльності» і т. д.

Характеристики функціонування і розвитку системи:

- Стан - фіксація значень параметрів системи на певний момент часу.
- Поведінка - відомі або невідомі закономірності переходу системи з одного стану в інший, що визначаються як взаємодією з зовнішнім середовищем, так і цілями самої системи.
- Розвиток, еволюція - закономірна зміна системи в часі, при якому може змінюватися не тільки її стан, а й фізична природа, структура, поведінка і навіть ціль.
- Життєвий цикл - стадії процесу розвитку системи, починаючи з моменту виникнення необхідності в такій системі і закінчуючи її зникненням.
- Системоутворюючі, системозберігаючі фактори називають інтеграційними.
- Системи завжди ієрархічні. Ієрархічність - кожен елемент системи може розглядатися як система; сама система також може розглядатися як елемент тієї чи іншої надсистеми. Більш високий ієрархічний рівень впливає на нижній рівень і навпаки: підлеглі члени ієрархії набувають нових властивостей, які відсутні у них в ізольованому стані.

Фармація - комплекс науково-практичних дисциплін, які вивчають проблеми створення, безпеки, дослідження, зберігання, виготовлення, відпуску та маркетингу лікарських засобів, а також пошуку природних джерел лікарських субстанцій. Зрозуміло, що застосування системного підходу до створення моделей таких процесів є необхідним базовим принципом побудови комп'ютерних моделей для фармації.

Комп'ютерне моделювання є одним з ефективних методів вивчення складних систем. Комп'ютерні моделі простіше і зручніше досліджувати в силу можливості

проводити так звані обчислювальні експерименти в тих випадках, коли реальні експерименти утруднені через фінансові або фізичних перешкод або можуть дати непередбачуваний результат. Формалізованість комп'ютерних моделей дозволяє визначити основні фактори, що визначають властивості досліджуваного об'єкта-оригіналу (або цілого класу об'єктів), зокрема, досліджувати відгук моделюється фізичної системи на зміни її параметрів і початкових умов.

Побудова комп'ютерної моделі базується на абстрагуванні від конкретної природи явищ або досліджуваного об'єкта-оригіналу і складається з двох етапів - спочатку створення якісної, а потім і кількісної моделі. Чим більше значущих властивостей буде виявлено і перенесено на комп'ютерну модель - тим більш наближеною вона виявиться до реальної моделі, тим більшими можливостями зможе володіти система, яка використовує дану модель. Комп'ютерне ж моделювання полягає в проведенні серії обчислювальних експериментів на комп'ютері, метою яких є аналіз, інтерпретація і зіставлення результатів моделювання з реальною поведінкою досліджуваного об'єкта і, при необхідності, подальше уточнення моделі і так далі.

Розрізняють аналітичне та імітаційне моделювання. При аналітичному моделюванні вивчаються математичні (абстрактні) моделі реального об'єкта у вигляді алгебраїчних, диференціальних та інших рівнянь, а також передбачають здійснення однозначної обчислювальної процедури, що призводить до їх точного розв'язання. При імітаційному моделюванні досліджуються математичні моделі у вигляді алгоритму (ів), що відтворює функціонування досліджуваної системи шляхом послідовного виконання великої кількості елементарних операцій.

Імітаційне моделювання відрізняється високим ступенем спільності, створює передумови до створення уніфікованої моделі, легко адаптується до широкого класу задач, виступає засобом для інтеграції моделей різних класів. При імітаційному моделюванні досліджуються математичні моделі у вигляді алгоритму, що відтворює функціонування досліджуваної системи шляхом

послідовного виконання великої кількості елементарних операцій. Імітаційне моделювання проводиться, якщо потрібно:

- перевірка гіпотез про взаємодію окремих елементів і підсистем;
- прогноз поведінки при зміні внутрішніх характеристик і зовнішніх умов;
- оптимізація управління (особливо для екологічних систем).

Імітаційне моделювання складається з наступних етапів:

1. Формулюються основні питання про поведінку складної системи, відповіді на які ми хотіли б отримати.

2. Вводиться системний час, що моделює хід часу в реальній системі. Часовий крок моделі також визначається цілями моделювання.

3. Проводиться декомпозиція (розбиття) системи на окремі блоки, пов'язані один з одним, але що володіють відносною незалежністю.

4. Формулюють закони і гіпотези, що визначають поведінку окремих блоків і зв'язок цих блоків один з одним.

5. Розробляються програми, що відповідають окремим блокам. Кожен блок верифіцирується за фактичними даними, і при цьому його інформаційні зв'язки з іншими блоками заморожуються.

6. Проводиться об'єднання розроблених блоків імітаційної моделі на базі стандартного або спеціально створеного математичного забезпечення. Апробуються і відпрацьовуються різні схеми взаємодії блоків.

7. Виробляються верифікація імітаційної моделі в цілому і перевірка її адекватності

Комп'ютерна модель (англ. Computer model), або чисельна модель (англ. Computational model) - комп'ютерна програма, що працює на окремому комп'ютері, суперкомп'ютері або безлічі взаємодіючих комп'ютерів (обчислювальних вузлів), реалізує абстрактну модель деякої системи. Комп'ютерні моделі використовуються для отримання нових знань про об'єкт що моделюється, або для наближеної оцінки поведінки систем, занадто складних для аналітичного дослідження.

Комп'ютерні моделі простіше і зручніше досліджувати в силу їх можливості проводити так звані обчислювальні експерименти, в тих випадках коли реальні експерименти утруднені через фінансові або фізичні перешкоди або можуть дати непередбачуваний результат. Логічність і формалізованість комп'ютерних моделей дозволяє виявити основні фактори, що визначають властивості досліджуваного об'єкта-оригіналу (або цілого класу об'єктів), зокрема, досліджувати відгук фізичної системи що моделюється на зміни її параметрів і початкових умов.

Побудова комп'ютерної моделі базується на абстрагуванні від конкретної природи явищ або досліджуваного об'єкта-оригіналу і складається з двох етапів - створення якісної; а потім кількісної моделі і полягає в проведенні серії обчислювальних експериментів на комп'ютері, метою яких є аналіз, інтерпретація і зіставлення результатів моделювання з реальною поведінкою досліджуваного об'єкта і, при необхідності, подальше уточнення моделі і т. д

До основних етапів комп'ютерного моделювання відносяться:

- постановка задачі, визначення об'єкта моделювання;
- розробка концептуальної моделі, виявлення основних елементів системи та елементарних актів взаємодії;
- формалізація, тобто перехід до математичної моделі; створення алгоритму та написання програми;
- планування та проведення комп'ютерних експериментів;
- аналіз і інтерпретація результатів.

При аналітичному моделюванні вивчаються математичні (абстрактні) моделі реального об'єкта у вигляді алгебраїчних, диференціальних та інших рівнянь, а також передбачають здійснення однозначної обчислювальної процедури, що призводить до їх точного розв'язання.

Для створення комп'ютерних моделей будь-якого типу, вочевидь, потрібно користуватись певними комп'ютерними інструментами математичного моделювання. Водночас, потрібно, щоб ці засоби мали потужний математичний