

Učební text k předmětu Matematické modely v biologii

Úvod

Tento text slouží k výuce předmětu M81B0 Matematické modely v biologii na Přírodovědecké fakultě MU a je zamýšlen především, avšak ne výlučně, jako studijní opora pro studenty oboru Matematická biologie.

Obsah

Enzymová kinetika, 1. část	3
1 Kinetika chemických reakcí	3
2 Základní princip enzymové reakce	7
3 Quasi-steady-state aproximace	11
Enzymová kinetika, 2. část	19
1 Časová škála	19
2 Rychlost reakce	22
3 Smyslové receptorové systémy	26
Difuze	30
1 Mikroskopický pohled a náhodná procházka	30
2 Makroskopický pohled a Fickův zákon	37
Řešení rovnice difuze, 1. část	45
1 Úvod	45
2 Nekonečná trubice	47
3 Nekonečná trubice s podélným zdrojem	52
4 Trubice s nulovou koncentrací na okraji	56
5 Trubice s podélným zdrojem a nulovou koncentrací na okraji	59

Řešení rovnice difuze, 2. část	64
1 Trubice s nulovým tokem na okraji	64
2 Trubice s podélným zdrojem a nulovým tokem na okraji	67
3 Trubice s trvalým zdrojem na okraji	68
4 Trubice s bodovým zdrojem a nulovou koncentrací na okrajích .	70
5 Radiální difuze z mikropipety	74
Vybraná témata z teorie informace	78
1 Úvod do teorie informace	78
2 Axiomatické odvození Shannonovy entropie	81
3 Kvantizace a entropie spojité náhodné veličiny	85
Matematické modely neuronu	92
1 Logický neuron	92
2 Logický neuron a logické funkce	98
3 Model reálného neuronu	99
Použité zdroje a literatura k dalšímu studiu	106

Enzymová kinetika, 1. část

Předpoklady

Pro studium této výukové jednotky je potřebná znalost

- vyšetřování průběhu funkce,
- lineárních diferenciálních rovnic a metod jejich řešení.

Výstupy z učení

Studenti se naučí

- modelovat kinetiku chemických reakcí pomocí diferenciálních rovnic,
- využívat quasi-steady-state aproximace pro hodnocení dynamiky reakcí.

1 Kinetika chemických reakcí

Pro kinetický popis biochemických reakcí se jako vhodné (nezbytné) ukázalo matematické modelování. Obzvláště zajímavá je kinetika enzymových reakcí, jejímž principům se v této kapitole budeme věnovat. Vycházíme přitom především z monografií Segel (1984), Murray (2002, kapitola 11) a Keener & Sneyd (2009, kapitola 1), v nichž lze nalézt další modely.

Nejdříve si vysvětlíme užívaná schématická značení a způsob sestavování rovnic matematického modelu. Uvažujme chemickou reakci, v níž molekula látky A reaguje s molekulou látky B za vzniku molekuly látky C. Naopak, molekula C se za určitých podmínek může rozpadnout na molekuly složek A a B. Pro popis množství látek v čase se používá veličina koncentrace. Tu lze uvažovat v několika variantách, např. jako hmotnost látky v jednotkovém objemu, jako molární množství látky v jednotkovém objemu, anebo jako počet molekul látky v jednotkovém objemu. Standardně užívanou koncentrací pro popis biochemických reakcí je molární množství látky v jednotkovém objemu. Ačkoliv odpovídající jednotkou v soustavě SI je mol m^{-3} , v praxi obvykle používanou jednotkou je mol dm^{-3} , někdy zkráceně označovanou symbolem M. Pro matematický popis dynamiky reakce zavedeme nezáporné funkce $A(t)$, $B(t)$, $C(t)$ označující koncentraci látek A, B, C v čase $t \geq 0$.

Tradičně se předpokládá, že rychlost tvorby látky C je úměrná koncentracím látek A i B, tento princip je nazýván *law of mass action*. Tento předpoklad znamená, že pokud koncentrace látky B vzroste na dvojnásobek (resp. trojnásobek), rychlost tvorby látky C bude také dvojnásobná (resp. trojnásobná). Pokud koncentrace látky B vzroste dvakrát a koncentrace látky A třikrát, rychlost tvorby látky C vzroste dokonce šestkrát. Takový předpoklad bude splněn při nízkých koncentracích, kdy se každá molekula pohybuje nezávisle na ostatních molekulách. V této situaci znamená zvýšení koncentrace látky B úměrný nárůst počtu „srážek“ molekul látek A a B, které mohou vést ke vzniku látky C a tedy odpovídajícímu nárůstu koncentrace látky C.

Dále předpokládáme, že molekuly C se chovají vzájemně nezávisle, tedy že molekula C se určitou danou a pro všechny molekuly C stejnou pravděpodobností za jednotkový čas rozpadne na molekuly A a B.

Při obou předpokladech o tvorbě a rozpadu látky C zavedeme konstanty úměrnosti k_1 , udávající podíl A–B-kolizí vedoucích ke vzniku C za jednotku času, a k_{-1} udávající průměrný počet rozpadů molekul C za jednotku času. Tyto konstanty úměrnosti jsou nazývány *rychlostními konstantami* (*rate constants*) a jejich podíl je někdy označován jako tzv. *disociační konstanta*

$$K_d = \frac{k_{-1}}{k_1}. \quad (1)$$

Rychlostní konstanty přitom nemají stejné jednotky. Typicky, jednotkou rychlostních konstant popisujících *analýzu* je převrácená hodnota jednotky času, zatímco jednotkou rychlostních konstant spojených se *syntézou* je převrácená hodnota součinu jednotky času a koncentrace. Disociační konstanta proto není bezrozměrnou veličinou, ale má rozměr koncentrace.

Uvažovaná reakce se graficky znázorňuje pomocí tzv. *kinetického schématu*



kde znak + naznačuje slučování (*syntézu*), resp. rozklad (*analýzu*), látek a dvojitá šipka označuje reverzibilní reakci. Ireverzibilní reakce se označují jen šipkou jednoduchou. Veličina uvedená u každé šipky je pak rychlostní konstantou pro příslušnou reakci, příp. zvlášť pro každý směr reverzibilní reakce.

Pro popis dynamiky systému potřebujeme matematické vyjádření změn koncentrací v závislosti na časové změně. Koncentrace $A(t)$, $B(t)$, $C(t)$ proto často považujeme za spojité a diferencovatelné funkce času t a dynamiku reakce matematicky vyjadřujeme pomocí (systému) diferenciálních rovnic. Z interpretačních důvodů může být názornější začít sestavením diferenčních rovnic, z nichž pak limitním přechodem obdržíme rovnice diferenciální. Tento postup pro názornost použijeme i my při sestavování první rovnice.

Sledujeme schéma (2) a popíšeme změnu koncentrace, $\Delta C(t)$, látky C za krátký časový interval $[t; t + \Delta t]$ délky $\Delta t > 0$. Během uvažované krátké doby Δt koncentrace látky C naroste o $k_1 A(t) B(t) \Delta t$ sloučením látek A a B. Využíváme zde *law of mass action*, konstanta k_1 udává, kolik nových molekul se vytvoří při jednotkových koncentracích látek A a B za dobu jednotkové délky, za interval délky Δt se tedy sloučí $k_1 \Delta t$ molekul. Reakce je však reverzibilní, současně dochází k rozpadu látky C, tedy ke snižování koncentrace $C(t)$. Součin $k_{-1} \Delta t$ udává počet rozpadů za interval délky Δt při jednotkové koncentraci látky C. Současným použitím obou směrů reakce sestavíme diferenční rovnici

$$\Delta C(t) = C(t + \Delta t) - C(t) = k_1 A(t) B(t) \Delta t - k_{-1} C(t) \Delta t. \quad (3)$$

Tuto rovnici vydělíme výrazem Δt a limitním přechodem dospějeme k derivaci

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{\Delta C(t)}{\Delta t} = \frac{dC(t)}{dt}, \quad (4)$$

čímž (3) přejde v diferenciální rovnici pro koncentraci látky C,

$$\frac{dC(t)}{dt} = k_1 A(t) B(t) - k_{-1} C(t). \quad (5)$$

Tuto rovnici využijeme pro určení jednotek konstant k_1 a k_{-1} . Pokud koncentrace $A(t)$, $B(t)$, $C(t)$ látek A, B, C uvažujeme v jednotkách mol dm^{-3} , je rozměr levé strany (5) $\text{mol dm}^{-3} \text{s}^{-1}$. Aby to zůstalo zachováno i pro pravou stranu této rovnice, musí být jednotka konstanty k_{-1} rovna převrácené hodnotě jednotky času, tedy s^{-1} , a rozměr konstanty k_1 musí být rovný převrácené hodnotě koncentrace za čas, tzn. $\text{mol}^{-1} \text{dm}^3 \text{s}^{-1}$.

Analogicky se sestaví diferenciální rovnice pro koncentrace látek A a B, detailní postup přenecháváme čtenáři,

$$\frac{dA(t)}{dt} = -k_1 A(t) B(t) + k_{-1} C(t), \quad (6)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = -k_1 A(t) B(t) + k_{-1} C(t). \quad (7)$$

Specifikací počátečních koncentrací jednotlivých látek,

$$A(0) = A_0, \quad B(0) = B_0, \quad C(0) = C_0, \quad (8)$$

je pak počáteční úloha (5)–(8) jednoznačně zadána a lze analyticky nebo numericky hledat její řešení. Cílem toho textu však není obecné řešení uvedené úlohy, ale její aplikace na konkrétní enzymovou reakci, kterou probereme v následující části. Na závěr této obecné části si ještě všimněme, že sečtením (5) a (6), obdržíme

$$\frac{dC(t)}{dt} + \frac{dA(t)}{dt} = \frac{d[C(t) + A(t)]}{dt} = 0, \quad (9)$$

což znamená, že součet $A(t) + C(t)$ je konstantní v čase. Podobně, sečtením (5) a (7), resp. (6) a (7), obdržíme další dvě rovnice. Spolu s počátečními podmínkami (8) to znamená, že platí vztahy

$$C(t) + A(t) = C_0 + A_0, \quad C(t) + B(t) = C_0 + B_0, \quad A(t) - B(t) = A_0 - B_0, \quad (10)$$

vyjadřující zákon zachování hmoty látek reagujících v uzavřené soustavě.

Poznámka (*law of mass action a incidence*)

V biochemických reakcích standardně užívaný princip *law of mass action* má blízko pojmu *incidence*, používanému např. při modelování šíření infekčních chorob nebo v analýze přežití. Vysvětlení souvislosti těchto pojmů proto věnujeme tuto poznámku.

Jako tzv. *contact rate* $\lambda(N)$ se označuje průměrný počet kontaktů objektu (např. látky A, osoby infikované chorobou) za jednotku času. Konstanta N zde označuje celkový počet zkoumaných objektů (molekul látky, osob), které jsou rozděleny do dvou kategorií, A a B. Incidencí i označujeme průměrný počet nově zformovaných objektů (např. látky C, počet přenosů infekce) všemi objekty za jednotku času. Přitom incidence, i , se počítá jako součin *contact rate* $\lambda(N)$, počtu objektů kategorie A a pravděpodobnosti B/N , že kontakt je uskutečněn s objektem jiné kategorie (např. s látkou B, s osobou náchylnou k infekci),

$$i = \lambda(N) A \frac{B}{N}. \quad (11)$$

V matematických modelech se používají dva typy incidencí:

- (i) standardní incidence (*standard incidence, frequency-dependent incidence*) odpovídá případu, kdy je $\lambda(N) = k_1$ konstantní, nezávislá na celkovém počtu objektů N . Pro incidenci dostáváme

$$i = \frac{k_1}{N} AB. \quad (12)$$

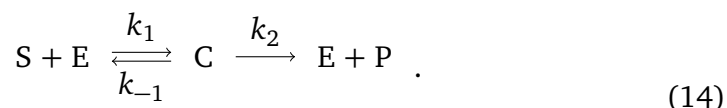
- (ii) *mass-action* incidence (*density-dependent incidence*), modelující případ, kdy $\lambda(N) = k_1 N$ je závislá (lineárně) na celkovém počtu objektů N . Odpovídající incidence je rovna

$$i = k_1 AB. \quad (13)$$

2 Základní princip enzymové reakce

Historie matematického popisu modelů enzymové kinetiky je spojena především se jmény Leonora Michaelise (1875–1949), německého biochemika, fyzikální chemika a fyzika, a Maud Mentenové (1879–1960), kanadské lékařky, působící od roku 1912 v Berlíně.

Enzymy umožňují přeměnu molekul jedné látky na molekuly látky jiné. Vstupní látka, která se má transformovat, se nazývá *substrát* a látka, která reakcí vzniká, se nazývá *produkt*, budeme pro ně proto užívat zkratky S a P. V typických reakcích enzymy (zkratka E) urychlují (*katalyzují*) proces přeměny látek tím, že se na sebe váží substrát za vzniku tzv. komplexu enzym-substrát (označení C, někdy též ES). Tento komplex C se pak může za určitých podmínek rozpadnout na volný enzym E a produkt P. Tato přeměna však může také selhat v tom smyslu že komplex C se rozpadne zpět na volný enzym E a substrát S. Předpokládáme tedy, že vázání enzymu na substrát je reverzibilní, zatímco příp. rozpad komplexu na E a P je ireverzibilní. Kinetické schéma této enzymové reakce je



Rychlostní konstanty k_1 , k_{-1} a k_2 jsou pak po řadě spojeny se vznikem komplexu (*syntéza*), rozpadem komplexu na substrát (*analýza*) a s formováním

produktu z komplexu (*analýza*). Konstanta k_2 je, stejně jako konstanta k_{-1} spojená s analýzou komplexu C, má tedy i stejnou jednotku, s^{-1} .

Použitím principu *law of mass action* lze pak pro koncentrace jednotlivých látek, tedy komplexu enzym-substrát, $C(t)$, volného enzymu, $E(t)$, substrátu, $S(t)$, a produktu $P(t)$, jakožto funkci času t psát čtyři diferenciální rovnice

$$\frac{dC(t)}{dt} = k_1 E(t) S(t) - (k_{-1} + k_2) C(t), \quad (15)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = -k_1 E(t) S(t) + (k_{-1} + k_2) C(t), \quad (16)$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = -k_1 E(t) S(t) + k_{-1} C(t), \quad (17)$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = k_2 C(t), \quad (18)$$

spolu s počátečními podmínkami

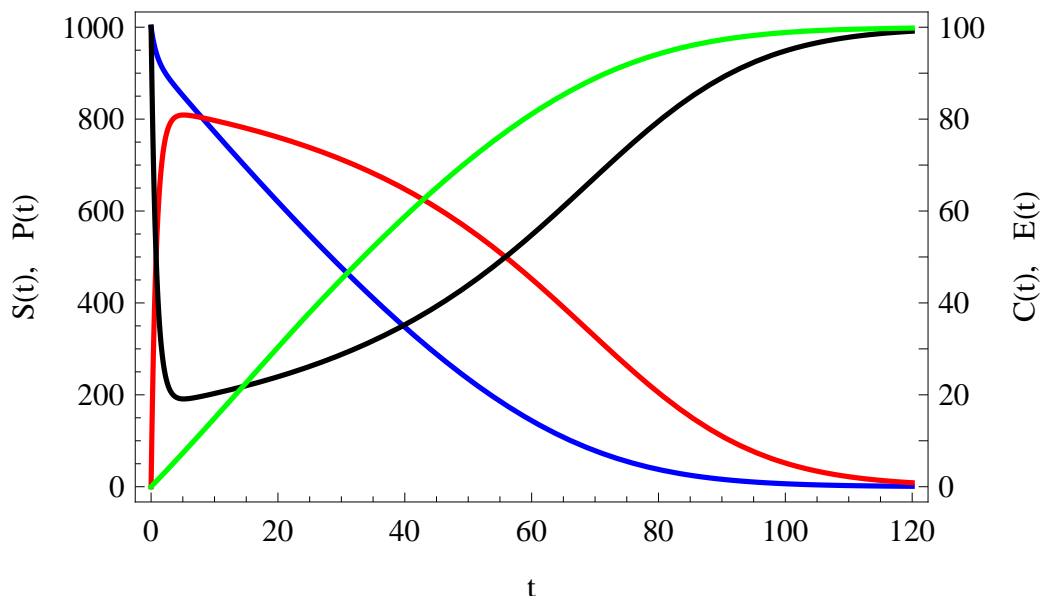
$$C(0) = C_0, \quad E(0) = E_0, \quad S(0) = S_0, \quad P(0) = 0. \quad (19)$$

Na začátku reakce je množství produktu nulové, v praxi je často nulová i počáteční koncentrace komplexu ($C_0 = 0$).

Při známých konstantách k_1 , k_{-1} , k_2 a hodnotách počátečních koncentrací C_0 , E_0 , S_0 lze vývoj koncentrací určit numericky. Pro numerické výpočty a grafická zobrazení budeme v celé této kapitole uvažovat následující hodnoty parametrů:

$$\begin{aligned} k_1 &= 0,001 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}; & k_{-1} &= 0,0005 \text{ s}^{-1}; & k_2 &= 0,2 \text{ s}^{-1}; \\ S_0 &= 1\,000 \text{ mol dm}^{-3}; & E_0 &= 100 \text{ mol dm}^{-3}; & C_0 &= 0 \text{ mol dm}^{-3}. \end{aligned} \quad (20)$$

Numericky získaná řešení počáteční úlohy (15)–(19) s těmito parametry jsou vykreslena v Obr. 1 a 2. Vidíme, že koncentrace $S(t)$ substrátu s rostoucím časem klesá, a to přibližně exponenciálně, a koncentrace $P(t)$ produktu roste. Koncentrace $E(t)$ volného enzymu nejdříve klesá, poté se zvolna vrací k počáteční koncentraci E_0 . Koncentrace $C(t)$ komplexu naopak nejdříve roste a poté zvolna klesá k nule. Pro $t \rightarrow \infty$ dojde ke stabilizaci systému, všechen substrát bude postupně přeměněn na produkt a enzym po ukončení této reakce zůstane opět výhradně ve volné formě.

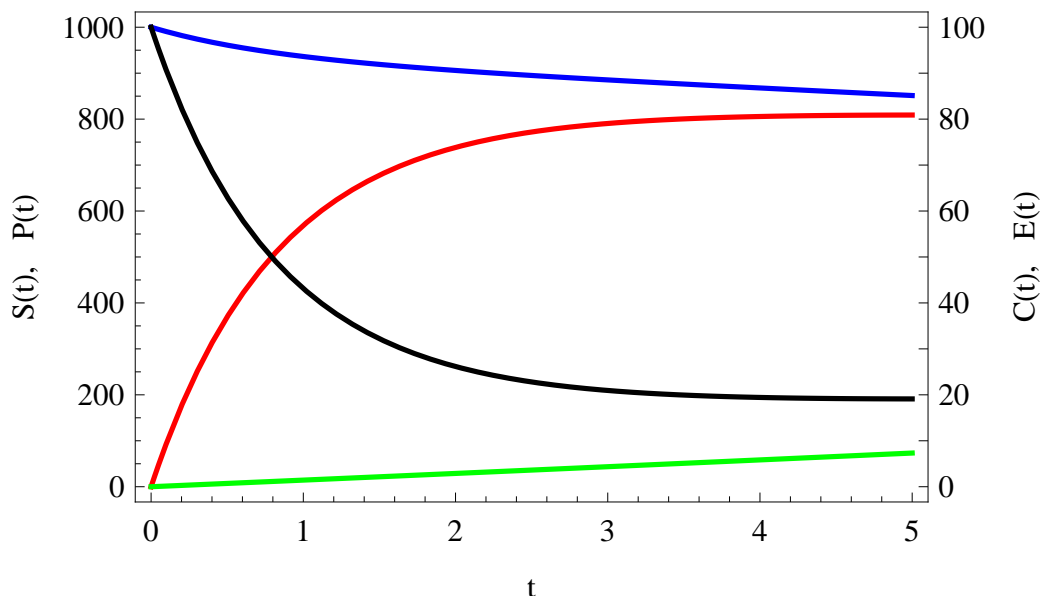


Obrázek 1: Numericky spočítané průběhy (čas v sekundách) koncentrací (mol dm^{-3}) substrátu $S(t)$ (modře), produktu $P(t)$ (zeleně), volného enzymu $E(t)$ (černě) a komplexu enzym-substrát $C(t)$ (červeně) podle kinetického schématu (14) s parametry (20). Koncentrace $C(t)$ a $E(t)$ mají odlišné škálování podle měřítka na pravé straně grafu.

Pro analýzu úlohy (15)–(19) bychom kromě numerických výsledků potřebovali i přesná řešení v analytickém tvaru. Jejich výpočet je však i pro uvažovanou reakci velmi složitý, běžnými postupy systém vyřešit neumíme, systém diferenciálních rovnic totiž není lineární.

Ukážeme proto tzv. *quasi-steady-state* aproximaci, která poskytuje jednoduchý a užitečný, ale přitom relativně přesný, pohled na interakci enzym-substrát-produkt. Kromě odvození přibližného řešení systému diferenciálních rovnic ukážeme i obecný postup, jak složitý systém zjednodušit na aproximovaný systém a jak zároveň zhodnotit přesnost aproximace a ověřit podmínky pro její platnost.

Než se budeme aproximaci věnovat, všimněme si ještě některých závislostí v úloze (15)–(19). Koncentrace produktu $P(t)$ vystupuje pouze v rovnici (18) a k jejímu výpočtu potřebujeme znát průběh koncentrace $C(t)$ komplexu.



Obrázek 2: Detail z Obr. 1 zobrazující koncentrace v počáteční fázi reakce.

Nejdříve je tedy nutné vyřešit systém první tří diferenciálních rovnic pro koncentrace $C(t)$, $E(t)$, $S(t)$. koncentraci produktu $P(t)$ pak nalezneme integrováním koncentrace komplexu,

$$P(t) = k_2 \int_0^t C(u) du. \quad (21)$$

Sečtením rovnic (15) a (16) dostaneme

$$\frac{dE(t)}{dt} + \frac{dC(t)}{dt} = 0, \quad (22)$$

tzn. součet koncentrací $C(t)$ a $E(t)$ je konstantní, podle (19) rovný

$$E(t) + C(t) = E_0 + C_0. \quad (23)$$

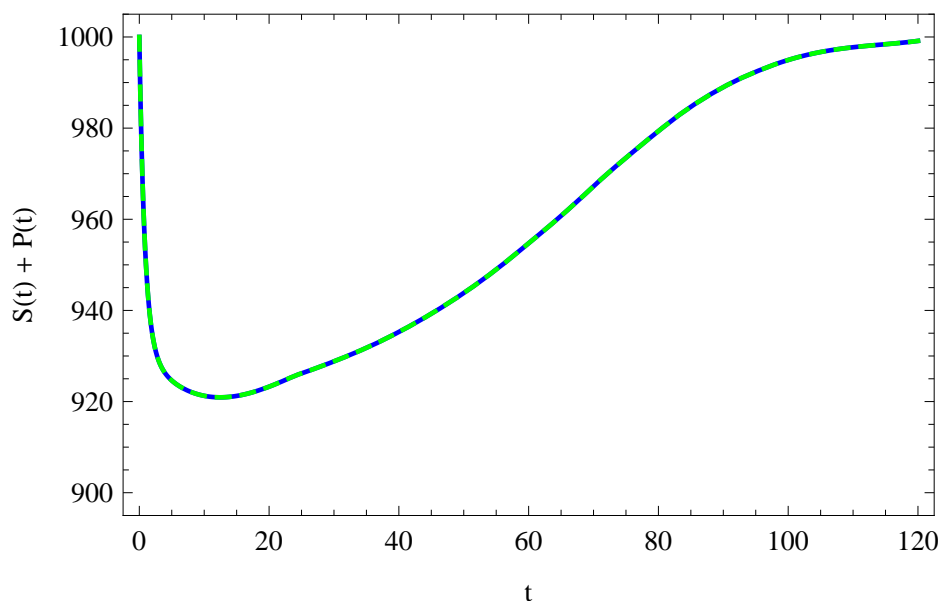
Enzym se tedy v reakci vlastně vyskytuje ve dvou formách: jako volný E a jako vázaný v komplexu C. To je patrné i na časových průbězích koncentrací $E(t)$ a $C(t)$ v Obr. 1 a 2. Z (23) vyjádříme koncentraci $E(t)$ a dosadíme do rovnic (15) a (17). Tím nám v systému zůstanou pouze dvě diferenciální rovnice

$$\frac{dC(t)}{dt} = k_1(E_0 + C_0)S(t) - [k_{-1} + k_2 - k_1S(t)]C(t), \quad (24)$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = k_{-1}C(t) - k_1 [E_0 + C_0 - C(t)] S(t) \quad (25)$$

pro koncentrace $C(t)$ a $S(t)$ s počátečními podmínkami $C(0) = C_0$, $S(0) = S_0$.

Součet koncentrací substrátu a produktu $S(t) + P(t)$ však obecně konstantní není. Všechnen substrát se sice přemění na produkt, ale součet jejich koncentrací je roven S_0 pouze na začátku a na konci reakce, jak je patrné z Obr. 3.



Obrázek 3: Součet koncentrací (mol dm^{-3}) $S(t) + P(t)$ substrátu a produktu v čase (sekundy) podle kinetického schématu (14) s parametry (20).

3 Quasi-steady-state aproximace

Z původních čtyř rovnic zůstala soustava dvou diferenciálních rovnic (24), (25) s podmínkami (19). Ani tento systém však není řešitelný ve smyslu nalezení analytického tvaru formulí pro obě koncentrace. V takové situaci, jenž je v matematickém modelování celkem běžná, se snažíme pokročit s řešením tím, že některé závislosti v modelu potlačíme a úlohu tak zjednodušíme. Po nalezení řešení se vrátíme do místa, kde jsme model zjednodušili a prodiskutujeme, jak výrazný dopad má zvolené omezení na reálnou situaci a jak by bylo řešení ovlivněné, kdybychom pracovali s původním nezjednodušeným modelem.

V Obr. 2 si všimněme toho, že za dobu 5 s od začátku reakce klesne koncentrace substrátu (modrá křivka) asi o 15 %, zatímco koncentrace enzymu (černá křivka) se za stejnou dobu sníží přibližně o 80 %. Vzhledem k rychlosti změn koncentrace enzymu $E(t)$, a tím i koncentrace $C(t)$ komplexu, je tedy koncentrace substrátu $S(t)$ skoro neměnná. Představme si tedy, že reakce je na začátku svého průběhu a předpokládejme poněkud radikální zjednodušení, že koncentrace $S(t) = S_0$ substrátu se v čase nemění, např. proto, že jeho množství je velké, nebo je substrát neustále doplňován. Rovnice (25) je nyní irelevantní a (24) pro jedinou neznámou koncentraci $C(t)$ komplexu přejde do tvaru

$$\frac{dC(t)}{dt} = k_1(E_0 + C_0)S_0 - (k_1 S_0 + k_{-1} + k_2) C(t) \quad (26)$$

s počáteční podmínkou $C(0) = C_0$.

Řešením této diferenciální rovnice je funkce

$$C(t) = C_m + (C_0 - C_m) e^{-Kt}, \quad (27)$$

kde

$$C_m = \frac{(E_0 + C_0) S_0}{K_m + S_0} \quad (28)$$

je asymptotická hodnota koncentrace komplexu, které je pro $t \rightarrow \infty$ dosaženo nezávisle na počáteční hodnotě C_0 ,

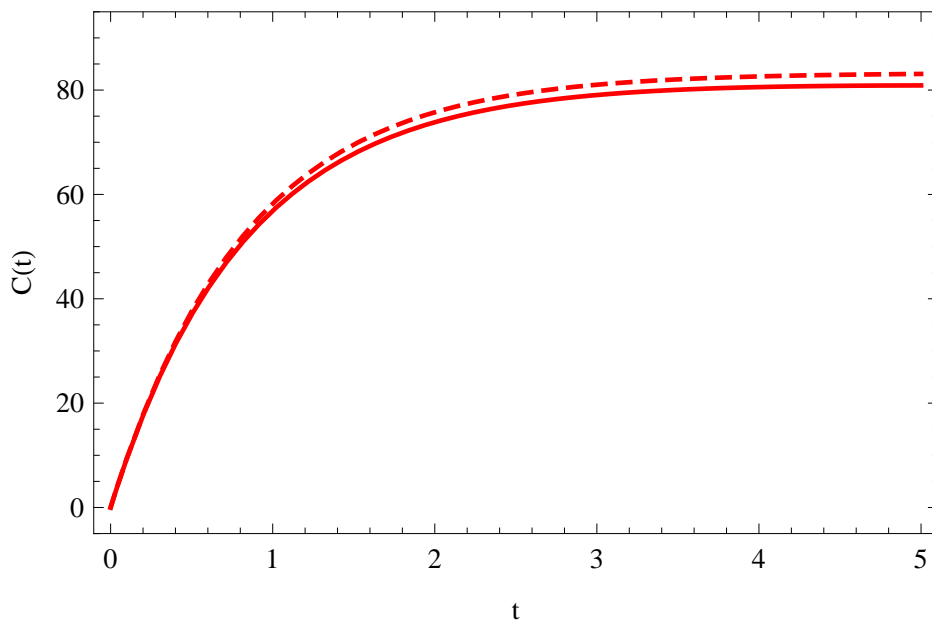
$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_d + \frac{k_2}{k_1} \quad (29)$$

je tzv. *Michaelisova konstanta* a

$$K = k_1 S_0 + k_{-1} + k_2. \quad (30)$$

Zdůrazněme fakt, že asymptotická koncentrace komplexu C_m závisí na rychlostních konstantách pouze prostřednictvím Michaelisovy konstanty K_m , tedy prostřednictvím vhodného poměru rychlostních konstant. Pro uvažované hodnoty parametrů (20) dostáváme $K = 1,2 \text{ s}^{-1}$, hodnotu Michaelisovy konstanty $K_m = 200,5 \text{ mol dm}^{-3}$ a asymptotickou koncentraci $C_m = 83,3 \text{ mol dm}^{-3}$. Vývoj hodnoty koncentrace $C(t)$ za podmínky konstantní koncentrace substrátu $S(t) = S_0$ během prvních 5 s reakce je vykreslena v Obr. 4 (čárkovaná křivka). Pro porovnání je přikresleno i přesné řešení (plnou čarou) z Obr. 1. Vidíme, že

koncentraci komplexu $C(t)$ lze velmi dobře aproximovat hodnotou (27). Přitom si můžeme dovolit považovat koncentraci substrátu za konstantní, rovnu $S(t) = S_0$, na intervalu až do doby 5 s po začátku reakce.



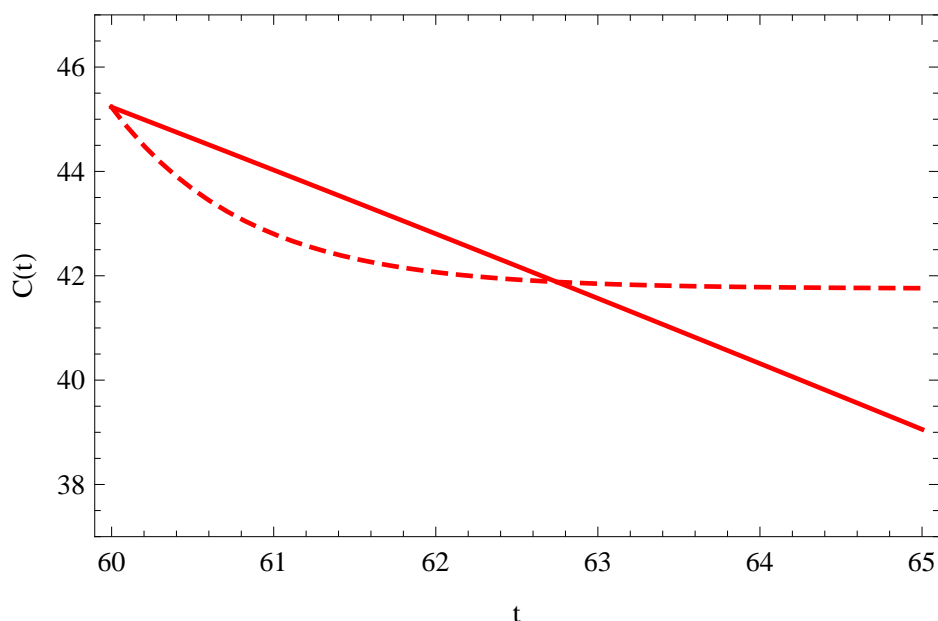
Obrázek 4: Koncentrace komplexu $C(t)$ (mol dm⁻³) v závislosti na čase t (sekundy) pro počáteční fázi reakce. Čárkovaná křivka znázorňuje přibližnou hodnotu dle (27) za podmínky konstantní koncentrace substrátu, plnou čarou je vyznačený přesný, numericky spočítaný, průběh koncentrace.

Analogicky lze tuto aproximaci aplikovat i v průběhu reakce, jak je ukázáno v Obr. 5, kde je předpoklad konstantní koncentrace substrátu použit po 60 s od počátku reakce. Je však patrné, že aproximace je v tomto případě méně přesná, a lze ji rozumně použít asi po dobu 3 s, pro delší časové intervaly se již hodnota koncentrace C_m značně odlišuje od přesného řešení.

S rostoucím časem se koncentrace komplexu mění pomaleji (derivace klesá k nule) a (27) se blíží limitě C_m dle (28). Není tedy překvapením, že C_m je řešením rovnice

$$k_1(E_0 + C_0)S_0 - (k_1 S_0 + k_{-1} + k_2) C_m = 0 \quad (31)$$

pro rovnovážný stav, kterou obdržíme tak, že v (26) uvažujeme $dC(t)/dt = 0$.



Obrázek 5: Koncentrace komplexu $C(t)$ (mol dm^{-3}) v závislosti na čase t (sekundy) po 60 s od počátku reakce. Čárkovaná křivka znázorňuje přibližnou hodnotu dle (27) za podmínky konstantní koncentrace substrátu, plnou čarou je vyznačený přesný, numericky spočítaný, průběh koncentrace.

Vraťme se nyní zpět ke vztahu (25) pro koncentraci substrátu a uvažujme, co se na výše uvedeném přístupu změní, když $S(t)$ nebude konstantní, ale bude se v čase měnit. Tvrdíme, že v tom případě bude dobrou aproximací koncentrace komplexu $C(t)$ v libovolném čase t asymptotická hodnota C_m podle (28), v níž namísto S_0 dosadíme okamžitou hodnotu koncentrace $S(t)$. Představíme-li si (28) jako funkci koncentrace substrátu S_0 , můžeme tedy psát

$$C_m(S_0) = \frac{(E_0 + C_0) S_0}{K_m + S_0}. \quad (32)$$

Pokud se koncentrace $S(t)$ substrátu bude měnit pomalu vzhledem k rychlosti změn koncentrace komplexu $C(t)$, bude koncentrace $C(t)$ dobře aproximována tzv. *quasi-steady-state* rovnicí

$$C(t) \approx C_m[S(t)] = \frac{(E_0 + C_0) S(t)}{K_m + S(t)}. \quad (33)$$

Tento důležitý výsledek se nazývá *quasi-steady-state* (*pseudo-steady-state*) řešením, neboť jej obdržíme také tím, že levou stranu (24) položíme rovnou 0

a rovnici vyřešíme pro $C(t)$. Předpokládáme tedy, že koncentrace komplexu je ustálená, $dC(t)/dt = 0$, přestože $C(t)$ ve skutečnosti konstantní není. Stačí jen zajistit, aby se koncentrace $S(t)$ měnila tak pomalu, že koncentrace $C(t)$ se chová, jako by $S(t)$ bylo po určitou (krátkou) dobu konstantní.

Jaká koncentrace substrátu odpovídá *quasi-steady-state* aproximaci koncentrace komplexu? Dosazením (33) do (25) obdržíme diferenciální rovnici

$$\frac{dS(t)}{dt} = \frac{[k_{-1} + k_1 S(t)][E_0 + C_0] S(t)}{K_m + S(t)} - k_1 (E_0 + C_0) S(t). \quad (34)$$

Vytkneme výraz z pravé strany (33) a po úpravě dostaneme

$$\frac{dS(t)}{dt} = -k_2 \frac{(E_0 + C_0) S(t)}{K_m + S(t)} = -k_2 \frac{(E_0 + C_0)}{1 + \frac{K_m}{S(t)}}. \quad (35)$$

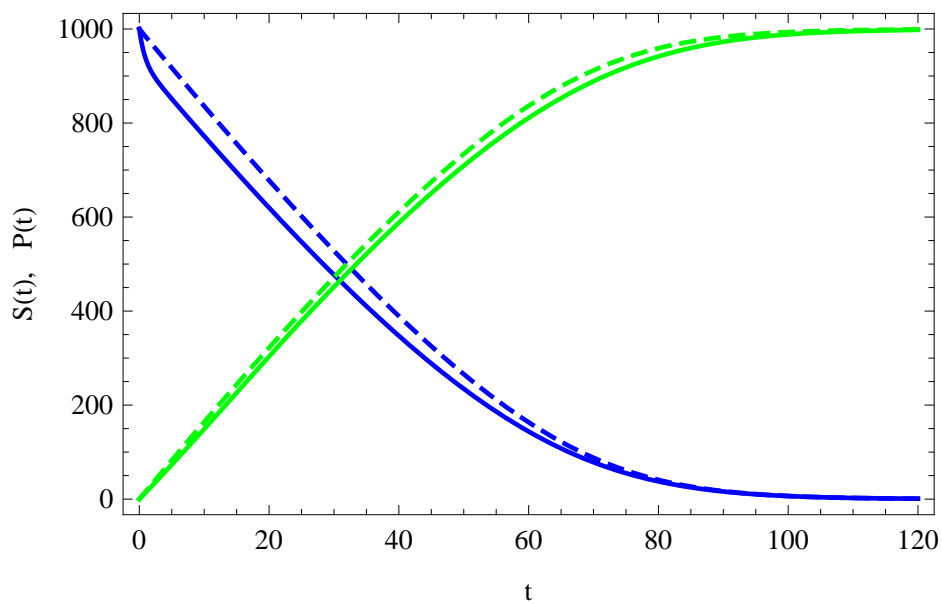
Porovnáním zjistíme, že $dS(t)/dt = -k_2 C(t)$, tzn. *quasi-steady-state* aproximace $C(t)$ udává, po vynásobení rychlostní konstantou k_2 , rychlost změny koncentrace substrátu. Diferenciální rovnici pro odpovídající časový vývoj koncentrace produktu obdržíme dosazením (33) do pravé strany (18),

$$\frac{dP(t)}{dt} = k_2 \frac{(E_0 + C_0) S(t)}{K_m + S(t)}. \quad (36)$$

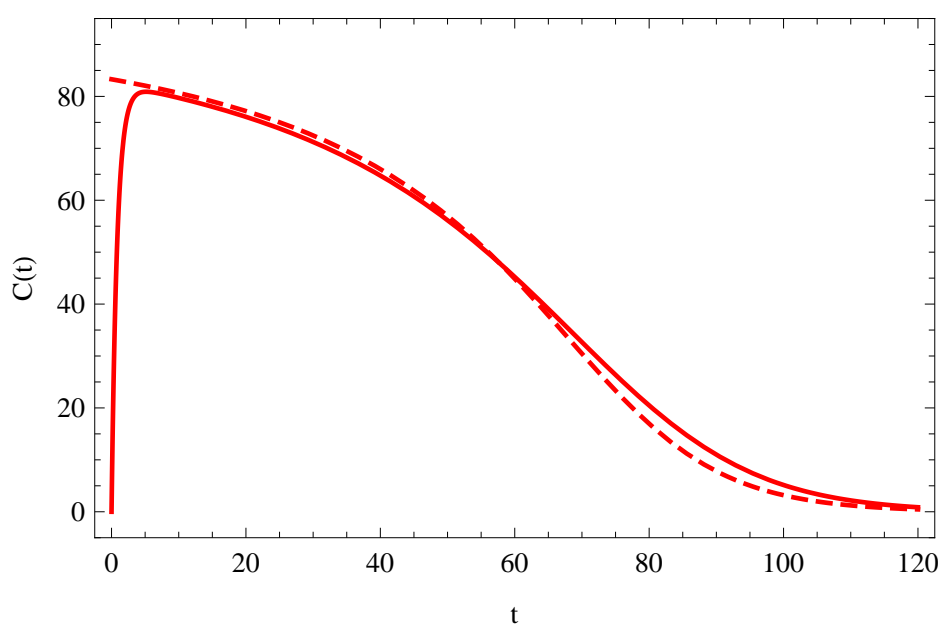
Řešení rovnice (35) lze nalézt v implicitním tvaru

$$S(t) + K_m \ln S(t) = S_0 + K_m \ln S_0 - k_2 (E_0 + C_0) t. \quad (37)$$

To nám umožňuje graficky znázornit (např. pomocí parametricky zadaných křivek) průběhy koncentrací substrátu a produktu na čase při *quasi-steady-state* aproximaci. Výsledné průběhy jsou vykresleny (čárkované křivky) v Obr. 6. Na Obr. 7 je potom vykresleno (čárkovanou křivkou) *quasi-steady-state* řešení koncentrace komplexu (33). Vidíme, že při splnění výše uvedených podmínek je aproximace pro globální popis průběhu reakce dostačující. Porovnáním derivací (35) a (36) zjistíme, že důsledkem *quasi-steady-state* aproximace je konstantní součet $S(t) + P(t) = S_0$ koncentrací substrátu a produktu, což se na obrázku projeví vertikální symetrií čárkovaných křivek. Připomeňme, že pro přesná řešení systému diferenciálních rovnic však toto neplatí, viz Obr. 3.



Obrázek 6: Koncentrace substrátu $S(t)$ (modře) a produktu $P(t)$ (zeleně) (mol dm^{-3}) v závislosti na čase t (sekundy). Čárkované křivky znázorňují *quasi-steady-state* řešení dle (35) a (36), plnou čarou jsou nakresleny přesné, numericky spočítané, průběhy koncentrací podle kinetického schématu (14) s parametry (20).



Obrázek 7: Koncentrace komplexu $C(t)$ (mol dm^{-3}) v závislosti na čase t (sekundy). Čárkovaná křivka znázorňuje *quasi-steady-state* řešení dle (33), plnou čarou je nakresleno přesný, numericky spočítaný, průběh koncentrace podle kinetického schématu (14) s parametry (20).

Úkoly

1. Ukažte, že řešením diferenciální rovnice (26) pro hledanou koncentraci $C(t)$ s počáteční podmínkou $C(0) = C_0$ je funkce (33).

2. Vysvětlete, proč v reakci (14) není součet koncentrací $S(t) + P(t)$ konstantní v čase, jak je zřejmé z Obr. 3.

Enzymová kinetika, 2. část

Předpoklady

Pro studium této výukové jednotky je potřebná znalost

- základních principů enzymové kinetiky
- diferenciálního a integrálního počtu funkcí jedné proměnné.

Výstupy z učení

Studenti se naučí

- pracovat s pojmem časové škály,
- kvantifikovat rychlost chemické reakce,
- aplikovat metodologii enzymové kinetiky na podobné biologické modely.

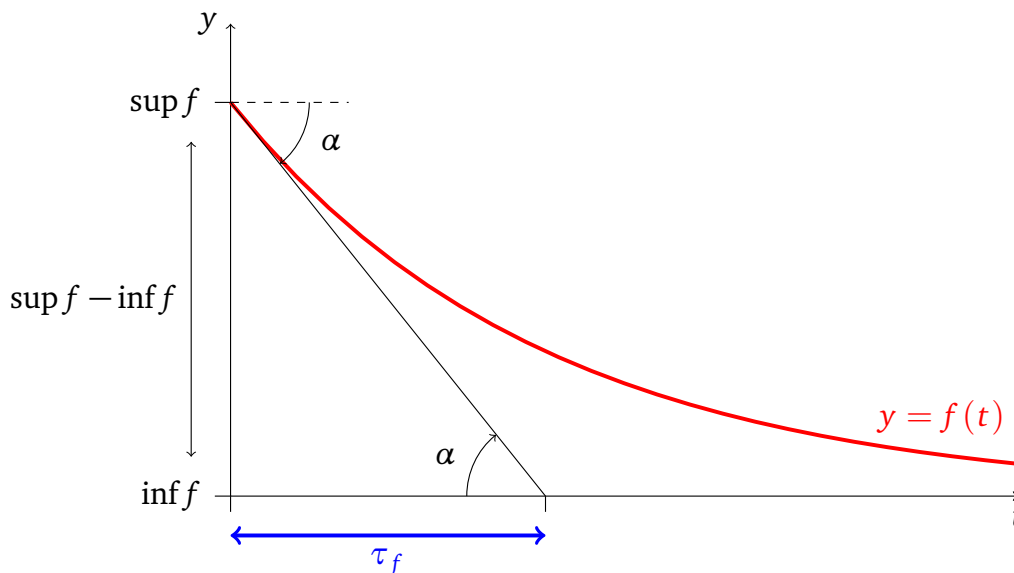
1 Časová škála

V předešlé kapitole jsme jako argument pro aproximaci používali předpoklad, že jedna funkce se mění pomaleji než funkce jiná. Tento vágně formulovaný pojem si nyní definujeme přesně. Matematicky je rychlost změny funkce kvantifikována derivací dané funkce. Porovnávání derivací funkcí je však v praxi problematické z důvodu, že hodnoty funkcí a tím i jejich derivací mohou být vyjádřeny v různých jednotkách. Proto neporovnáváme přímo derivace funkcí, ale délky časových intervalů, během nichž dochází k největším změnám v hodnotách funkcí.

Dostáváme se tak k pojmu časové škály, *time scale*. Poznamenejme, že tento pojem je užíván zejména v matematické analýze, kde umožňuje spojit a zobecnit teorii diferenčních a diferenciálních rovnic. Pro náš účel zavedeme pojem *time scale*, τ_f , funkce $f(t)$ jako nejkratší dobu potřebnou k tomu, aby se funkční hodnota co nejvíce změnila, a to maximální rychlostí. Jde tedy o podíl maximálního možného rozdílu funkčních hodnot ku maximální absolutní hodnotě derivace, $|f'(t)| = |df/dt|$, tzn.

$$\tau_f = \frac{\sup f(t) - \inf f(t)}{\sup |f'(t)|}, \quad (1)$$

přičemž uvedená infima a suprema se počítají přes interval časů t , který je předmětem modelování.



Obrázek 1: Grafické určení *time scale* τ_f (délka modré úsečky) funkce $f(t)$ (červená křivka) tvaru klesající exponenciály.

Z matematické analýzy je známo, že derivace $f'(t_0)$ funkce v bodě t_0 má geometrický význam směrnice tečny ke grafu funkce $f(t)$ v tomto bodě. Výraz $\sup |f'|$ tedy udává směrnici tečny ke grafu funkce $f(t)$ v bodě, kde je sklon (tzn. absolutní hodnota derivace) funkce největší. Směrnice tečny je dále rovna tangens úhlu α , který tečna svírá s kladnou vodorovnou poloosou. Rovnici (1) tedy můžeme přepsat do tvaru

$$\sup |f'| = \operatorname{tg} \alpha = \frac{\sup f - \inf f}{\tau_f}. \quad (2)$$

Pro geometrickou představu dále sledujme schéma na Obr. 1. Červeně vyznačený graf funkce $f(t)$ tvaru klesající exponenciály má zřejmě největší sklon na svém levém konci. Tam zároveň nabývá svého maxima, tzn. i suprema. Infimum klesající exponenciální funkce je rovno nule, tedy výraz v čitateli zlomku v (2) nalézáme jako vyznačenou svislou vzdálenost. V bodě největšího sklonu sestrojíme tečnu ke grafu funkce $f(t)$. Ta svírá s kladnou poloosou t úhel α ,

jak je v obrázku vyznačeno. Z definice funkce tangens jakožto poměru délek protilehlé a přilehlé odvěsny v pravoúhlém trojúhelníku a ze zlomku v (2) identifikujeme *time scale* τ_f jakožto délku vodorovné odvěsny (vyznačeno modře).

Spočítáme *time scale* τ_C pro koncentraci komplexu při *quasi-steady-state* aproximaci. Z vyjádření (EK1.27) vidíme, že $C(t)$ roste z počáteční koncentrace C_0 k asymptotické koncentraci C_m , a její derivace $C'(t) = K(C_m - C_0)e^{-Kt}$ zřejmě nabývá svého maxima pro $t = 0$. Dosazením do (1) spočítáme, že *time scale* koncentrace komplexu je

$$\tau_C = \frac{C_m - C_0}{(C_m - C_0)K} = \frac{1}{K}. \quad (3)$$

Pokračujeme výpočtem *time scale* τ_S koncentrace substrátu při *quasi-steady-state* aproximaci. Ze záporného znaménka derivace (EK1.35), z počátečních podmínek a asymptotického chování podle Obr. 6 je zřejmé, že koncentrace substrátu klesá z počáteční hodnoty S_0 na asymptoticky nulovou hodnotu, a že maximum derivace (EK1.35) nastává v čase $t = 0$, tedy pro $S(t) = S_0$. Dosazením do (1) tak obdržíme *time scale* koncentrace substrátu

$$\tau_S = \frac{S_0 - 0}{\frac{k_2(E_0 + C_0)S_0}{K_m + S_0}} = \frac{K_m + S_0}{k_2(E_0 + C_0)}. \quad (4)$$

Druhou možností je použít (EK1.25), tedy neaproximovanou diferenciální rovnici pro koncentraci substrátu. Rychlost poklesu koncentrace $S(t)$ je i tomto případě největší pro $t = 0$ a dostáváme tak jinou verzi *time scale*

$$\tau_S^* = \frac{S_0 - 0}{k_1 E_0 S_0 - k_{-1} C_0} = \frac{S_0}{k_1 E_0 S_0 - k_{-1} C_0}. \quad (5)$$

V uvažovaném příkladu obdržíme po dosazení parametrů (EK1.20) následující hodnoty *time-scale*:

$$\tau_C = 0,833 \text{ s}, \quad \tau_S = 60,025 \text{ s}, \quad \tau_S^* = 10 \text{ s}. \quad (6)$$

Nyní se vrátíme k podmínce *quasi-steady-state* aproximace. Požadovali jsme, aby se koncentrace substrátu $S(t)$ měnila mnohem pomaleji, než se mění koncentrace komplexu $C(t)$. Jinak řečeno, čas potřebný pro významnou změnu

$S(t)$ má být mnohem delší, než čas potřebný pro významnou změnu $C(t)$. Pomocí *time scale* obou koncentrací tedy tento požadavek matematicky vyjádříme podmínkou

$$\frac{\tau_C}{\tau_S} \ll 1, \quad \text{resp.} \quad \frac{\tau_C}{\tau_S^*} \ll 1. \quad (7)$$

V uvažované enzymové reakci dostáváme podíly *time scale* $\tau_C/\tau_S = 0,014$ a $\tau_C/\tau_S^* = 0,083$, tzn. koncentrace komplexu C se mění zhruba $10\times-100\times$ rychleji než koncentrace substrátu S. Lze ukázat, že vždy platí $\tau_S^* \leq \tau_S$, druhá podmínka v (7) je tedy silnější než podmínka první. Dosazením odvozených *time scale* (3), (4), (5) do (7) dostáváme podmínky pro platnost *quasi-steady-state* aproximace ve tvaru

$$\frac{k_2(E_0 + C_0)}{k_1(K_m + S_0)^2} \ll 1, \quad \text{resp.} \quad \frac{E_0}{K_m + S_0} - \frac{K_d C_0}{S_0(K_m + S_0)} \ll 1. \quad (8)$$

Tyto podmínky jsou v praxi splněny např. pokud je počáteční koncentrace substrátu řádově větší než koncentrace enzymu, $E_0 + C_0 \ll S_0$; pokud jsou koncentrace enzymu a substrátu řádově menší než K_m ; nebo pokud rychlostní konstanta k_2 tvorby produktu je dostatečně malá.

2 Rychlost reakce

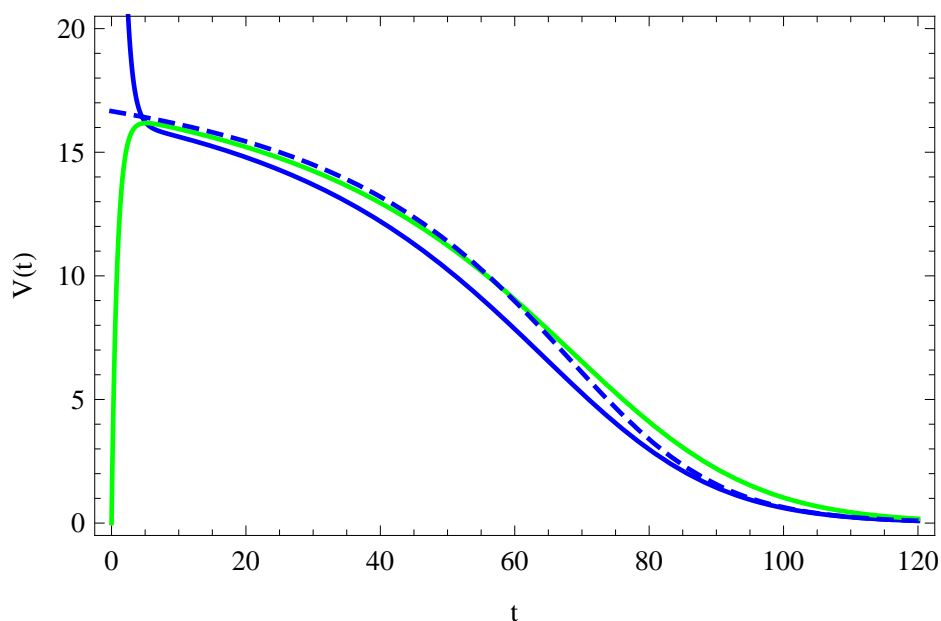
Absolutní hodnota derivace koncentrace substrátu je nazývána rychlostí reakce. Při *quasi-steady-state* aproximaci jsme odvodili vztahy (Ek1.35) a (Ek1.36). Pro okamžitou rychlost reakce $V(t)$ v čase t tedy můžeme psát

$$V(t) = \left| \frac{dS(t)}{dt} \right| = \frac{dP(t)}{dt} = k_2 \frac{(E_0 + C_0)S(t)}{K_m + S(t)} \quad (9)$$

Graf závislosti této okamžité rychlosti na čase je vykreslen na Obr. 2 čárkovanou čarou. Porovnáním s přesnými, numericky spočítanými, hodnotami derivací dS/dt a dP/dt pro parametry (Ek1.20) vidíme, že (9) je relativně dobrou aproximací rychlosti reakce, s výjimkou krátké počáteční fáze. Na počátku je rychlost reakce aproximována hodnotou $V(0) \approx 16,7 \text{ mol dm}^{-3} \text{ s}^{-1}$

Pro praktické využití je důležité chování (počáteční) rychlosti $V_0 = V(0)$ v závislosti na počáteční koncentraci substrátu S_0 ,

$$V_0(S_0) = k_2 \frac{(E_0 + C_0)S_0}{K_m + S_0} = \frac{k_2(E_0 + C_0)}{1 + \frac{K_m}{S_0}}. \quad (10)$$



Obrázek 2: Závislost okamžité rychlosti reakce $V(t)$ podle (9) (modrá čárkovaná křivka, v $\text{mol dm}^{-3} \text{s}^{-1}$) na čase t (v sekundách) podle (12) pro enzymovou reakci (Ek1.14) s parametry (Ek1.20). Přesné, numericky spočítané, hodnoty derivací koncentrací substrátu a produktu jsou zobrazeny plnými čarami, rychlost ubývání substrátu $dS(t)/dt$ plnou modrou čarou a rychlost přibývání produktu $dP(t)/dt$ plnou zelenou čarou.

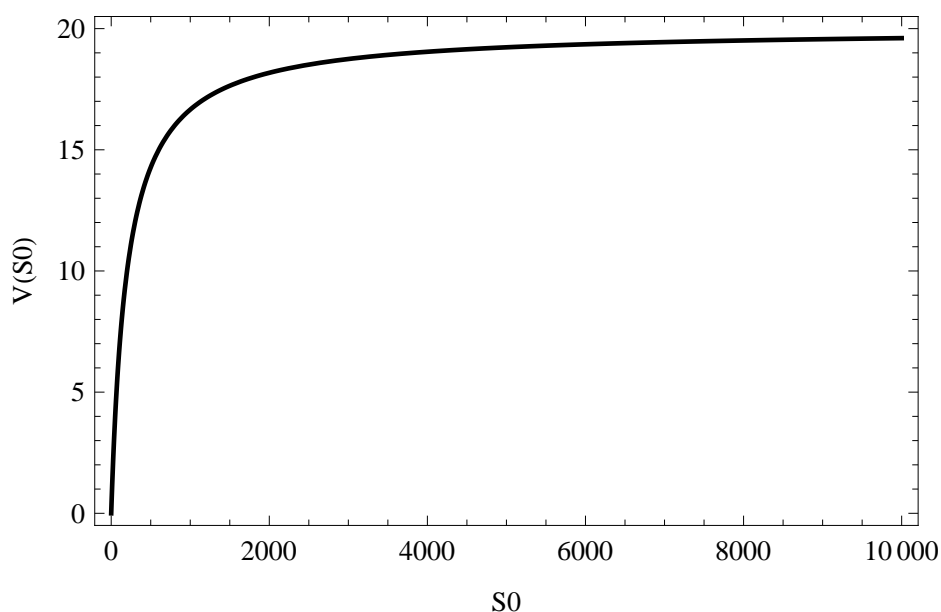
Rychlost V_0 je rostoucí funkcí vzhledem k S_0 a pro vysoké počáteční koncentrace substrátu S_0 konverguje k maximu

$$V_m = \lim_{S_0 \rightarrow \infty} V_0(S_0) = k_2 (E_0 + C_0). \quad (11)$$

Lze tak psát

$$V_0(S_0) = \frac{V_m S_0}{K_m + S_0} = \frac{V_m}{1 + \frac{K_m}{S_0}}, \quad (12)$$

Graf rychlosti V_0 v závislosti na počáteční koncentraci substrátu je na Obr. 3. Rychlost reakce roste s počáteční koncentrací substrátu, pro nízké počáteční hodnoty koncentrace je růst prudký, pro vysoké koncentrace se rychlost reakce přibližuje asymptotické maximální rychlosti $V_m = 20 \text{ mol dm}^{-3} \text{s}^{-1}$. Z grafu lze odečíst, že pro počáteční koncentraci $S_0 = 1000 \text{ mol dm}^{-3}$ je rychlost reakce

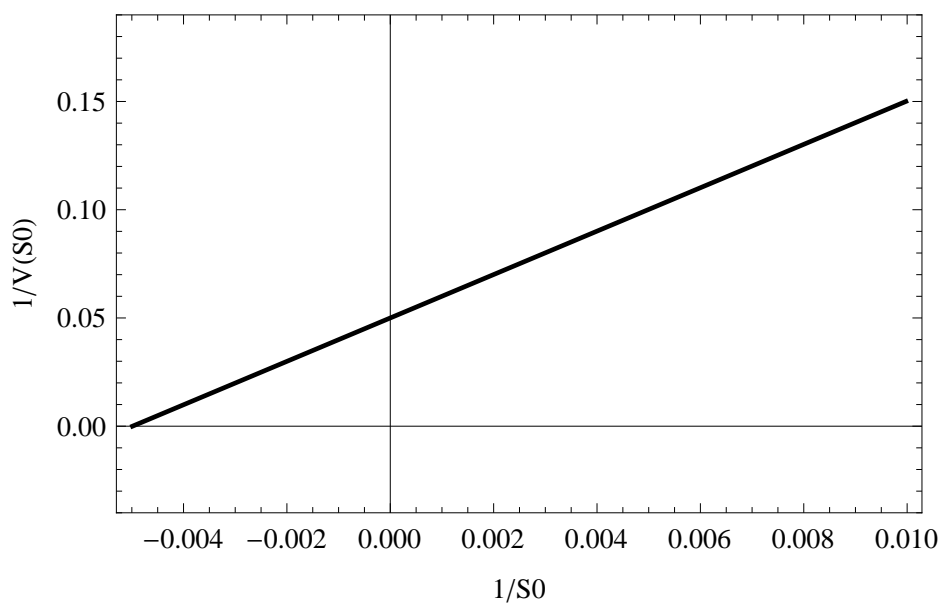


Obrázek 3: Závislost (počáteční) rychlosti reakce V_0 ($\text{mol dm}^{-3} \text{s}^{-1}$) na počáteční koncentraci substrátu S_0 (mol dm^{-3}) podle (12) pro enzymovou reakci (Ek1.14) s parametry (Ek1.20).

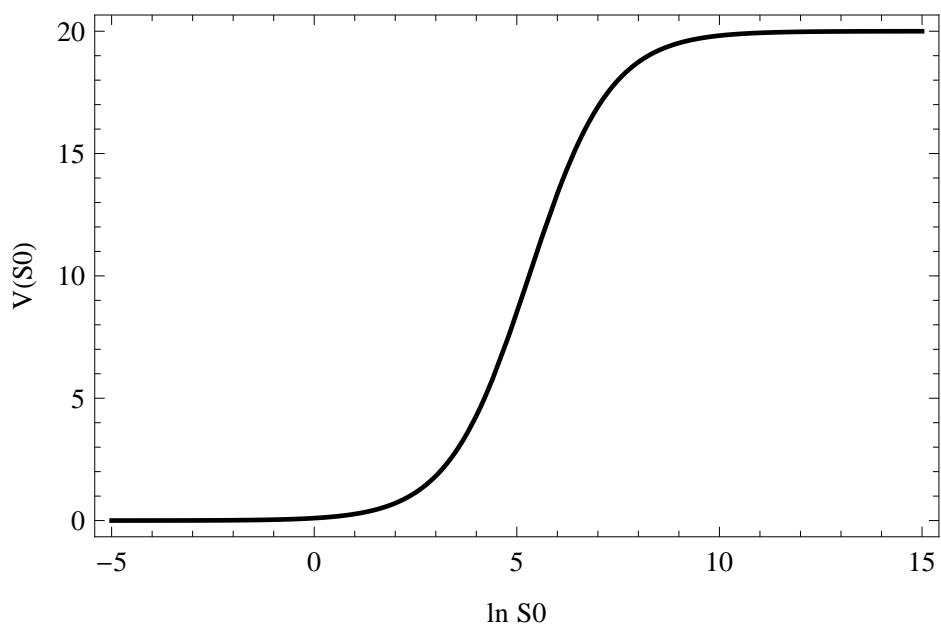
rovna přibližně $V_0 \approx 16,7 \text{ mol dm}^{-3} \text{s}^{-1}$.

V praxi často tato závislost zobrazuje na tzv. *Lineweaverově-Burkově* grafu, kdy se na svislou osu vynáší převrácená hodnota rychlosti, $1/V_0$, a na vodorovnou osu převrácená hodnota počáteční koncentrace substrátu, $1/S_0$, jak je ukázáno v Obr. 4. Takto zobrazená závislost je totiž lineární a toho v praxi se využívá k odhadu parametrů reakce. Empiricky se zjišťuje rychlost reakce V_0 při různých počátečních koncentracích substrátu S_0 . Jejich převrácené hodnoty se vykreslí jako body v rovině, jimiž se proloží regresní přímka, např. pomocí klasické metody nejmenších čtverců.

Třetí možností, jak graficky zachytit stejnou závislost, je použitím logaritmického měřítka pro koncentraci. Na vodorovné ose je tedy vynesena přirozený (příp. desítkový) logaritmus koncentrace S_0 . Odpovídající graf je na Obr. 5, jedná se o tzv. sigmoidální křivku, neboli S-křivku. Ta roste z asymptotického minima 0 k asymptotickému maximu V_m a je symetrická vzhledem k inflexnímu bodu, pro nějž platí $V_0(S_0 = \ln K_m) = \frac{1}{2}V_m$.



Obrázek 4: Lineweaverův-Burkův graf závislosti (12). Na osách jsou vyneseny převrácené hodnoty veličin z Obr. 3.

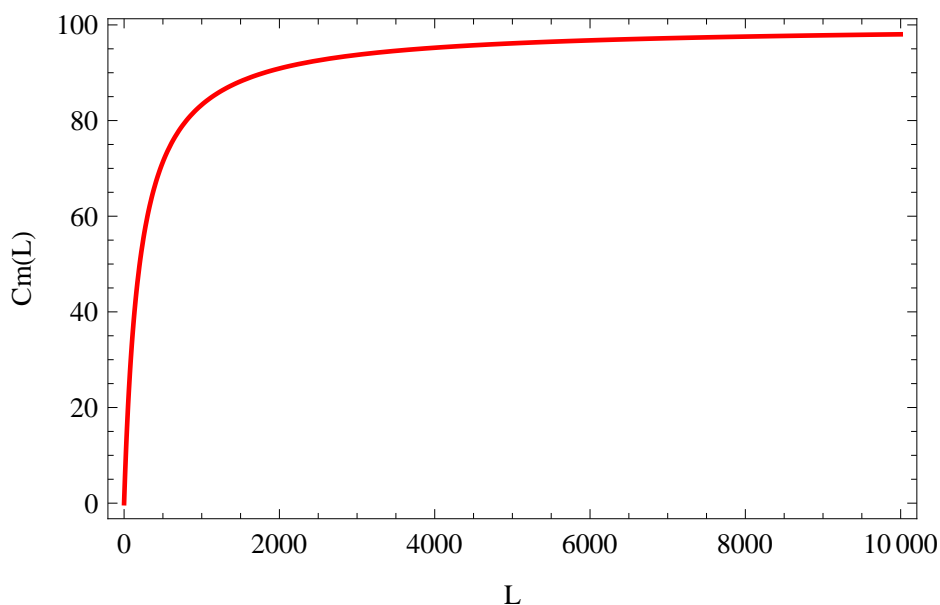


Obrázek 5: Závislost (12) z Obr. 3 ve tvaru sigmoidy. Na vodorovné ose je vyneseno přirozený logaritmus počáteční koncentrace S_0 .

mace. Analogicky odvozenému výsledku (28) tedy lze v novém značení psát

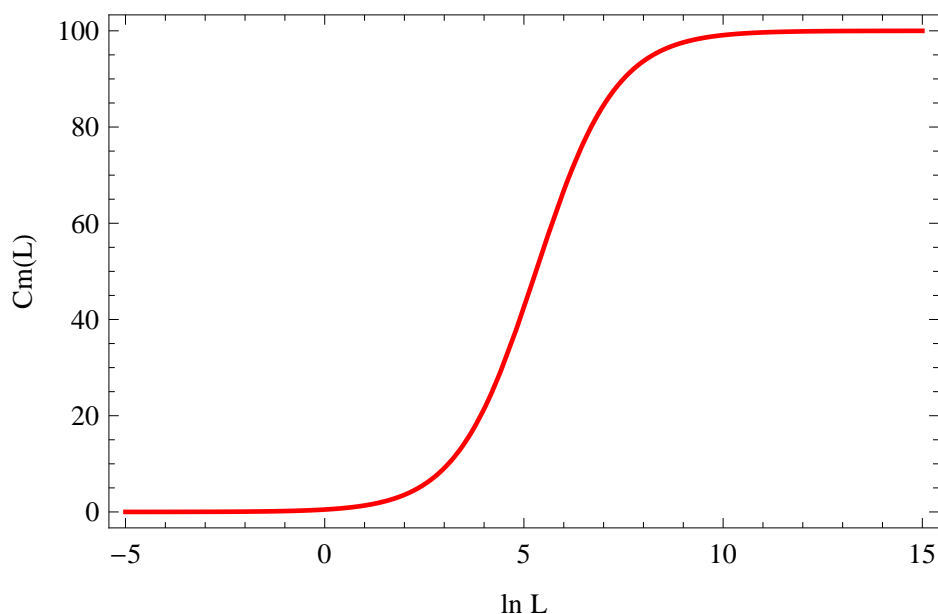
$$C_m(L) = \frac{N}{1 + \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 L}}. \quad (14)$$

Graf této závislosti je vyobrazen v Obr. 6. Pozorujeme, že pro nízké koncentrace L ligandu je nárůst koncentrace (počtu) C_m ligand-receptorových komplexů strmý, s rostoucí koncentrací L rychlost růstu C_m klesá a hodnota C_m se asymptoticky blíží k N , koncentraci (počtu) všech receptorů.



Obrázek 6: Závislost (14) rovnovážné hodnoty koncentrace C ligand-receptorových komplexů (mm^{-2}) na koncentraci L ligandu (mol dm^{-3}) při *quasi-steady-state* aproximaci modelu (13). Koncentrace všech receptorů je $N = 100 \text{ mm}^{-2}$, rychlostní konstanty mají hodnoty $k_1 = 0,001 \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, $k_{-1} = 0,0005 \text{ s}^{-1}$ a $k_2 = 0,2 \text{ s}^{-1}$.

V praxi se však tato závislost častěji vykresluje s logaritmickou škálou na vodorovné ose, jak je ukázáno v Obr. 7. Vnímání vstupního signálu (zde L) na logaritmické škále je přitom typickým znakem smyslových signálů. Aditivní změnu (posun) na vstupu (fyzikálně měřitelnou) obvykle pomocí smyslového vnímání pocítujeme jako změnu multiplikativní. Připomeňme v této souvislosti



Obrázek 7: Graf závislosti (14) z Obr. 6 při logaritmickém měřítku na vodorovné ose má tvar sigmoidální křivky (*dose–response curve*).

např. vnímání zvuku, kdy hlasitost zvuku místo jeho intenzity a její SI jednotky W m^{-2} vyjadřujeme právě jako jako logaritmus (desítkový) poměru intenzity k jisté referenční hodnotě s pomocí bezrozměrné „jednotky“ dB. Grafem je při tomto zobrazení sigmoidální křivka (S-křivka). Je patrné, že při velmi nízkých koncentracích L ligandu je vnímaná odpověď, tedy koncentrace C_m ligand-receptorových komplexů, skoro neměnná a nulová. V určitém intervalu koncentrací L se odpověď mění, sensorický systém dokáže změny v hodnotách L rozlišovat. Rozmezí takových koncentrací ligandu se označuje jako *coding range*. Z hlediska hodnocení schopnosti smyslového vnímání je rozhodující poloha *coding range* a rychlost změny C_m , tedy hodnota derivace, pro L uvnitř tohoto intervalu. Pro velmi vysoké koncentrace ligandu pak dochází k tzv. nasycení (*saturaci*), C_m konverguje k N a sensorický systém již na další změny v hodnotách L nereaguje.

S podobným modelem i výsledkem se lze setkat také u biofyzikálních či biochemických modelů, kdy je na organismu sledován efekt podání nějaké látky, např. diety či léku, nebo vystavení určitým změnám v prostředí. Sigmoidální křivka znázorňující tuto závislost je proto nazývána také jako křivka dávka–

Difuze

Předpoklady

Pro studium této výukové jednotky je potřebná znalost

- základních fyzikálních principů
- náhodné procházky a normálního rozdělení pravděpodobnosti

Výstupy z učení

Studenti se naučí

- porozumět pojmu difuze, a to z pohledu fyzikálně-biologického i matematického
- odvodit rovnici difuze

Molekuly či buňky ponořené ve vodním prostředí jsou v neustálém pohybu. Veškeré látky mají tendenci přecházet z prostředí se svou vyšší koncentrací do prostředí s nižší koncentrací. Přirozenou vlastností látek je, že pokud se její částice mohou pohybovat (molekuly v nehybném roztoku se pohybují na základě náhodného pohybu), tak se rozptylují do celého prostoru, kterého mohou dosáhnout, a postupně ve všech jeho částech vyrovnají svou koncentraci. Ať živé či neživé, vše podléhá teplotním fluktuacím. Látky difundují určitým směrem tak dlouho, dokud se jejich koncentrace nevyrovná. Proces je stejný např. u solí rozpuštěných ve vodě nebo třeba u kyslíku obsaženém v kompostu. Při tzv. prosté difuze látky samovolně přecházejí samovolně (náhodným pohybem) z prostředí, kde je jejich koncentrace vyšší směrem tam, kde byla dosud jejich koncentrace nižší. Tato kapitola si klade za cíl osvětlit dynamiku difuze živých i neživých systémů a metody pro její studium. Výklad a příklady uvedené v této kapitole čerpají především z monografií Berg (1993), Keener (2009) a Murray (2002).

1 Mikroskopický pohled a náhodná procházka

Difuzí rozumíme proces náhodného přesunování molekul nebo malých částic vyplývající z pohybu na základě tepelné energie, přičemž trajektorie pohybu

jednotlivých částic lze považovat za náhodné. Jako typické příklady difuze uveďme pohyb molekul nebo jednoduchých organismů, např. bakterií. Částice s absolutní teplotou T (jednotkou je kelvin, K), má v průměru kinetickou (pohybovou) energii (jednotkou SI je joule, J)

$$\frac{1}{2} k_B T \quad (1)$$

podél každé z os v prostoru. Přitom $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$ je tzv. Boltzmannova konstanta. Albert Einstein v jednom se svých nejslavnějších článků z roku 1905 dokázal, že tento vztah platí bez ohledu na velikost částice, dokonce i pro ty, které jsou pozorovatelné mikroskopem a vykazují Brownův pohyb. Částice o hmotnosti m a rychlosti v podél x -ové osy má okamžitou kinetickou energii

$$\frac{1}{2} m v^2. \quad (2)$$

Tato sice kolísá, ale v průměru (značíme čarou nad veličinou) musí platit

$$\frac{1}{2} m \overline{v^2} = \frac{1}{2} k_B T, \quad (3)$$

odkud můžeme vyjádřit střední kvadratickou rychlost částice,

$$\overline{v^2} = \frac{k_B T}{m}. \quad (4)$$

Rovnici (4) lze použít pro odhad rychlosti malé částice, například molekuly lysozymu. Lysozym je enzym, který se vyskytuje např. ve slinách, slzách, vaječném bílku, nosním hlenu, krevní plazmě a mateřském mléce, a má silné antibakteriální účinky. Hmotnost 1 molu lysozymu, je 14 kg. Jeden mol má přitom $6,022 \cdot 10^{23}$ molekul, toto množství je dáno tzv. Avogadrovou konstantou. Hmotnost jedné molekuly lysozymu je tedy

$$m = \frac{1,4 \cdot 10^4}{6,022 \cdot 10^{23}} \text{ g} = 2,32 \cdot 10^{-20} \text{ g}.$$

Při teplotě $20 \text{ }^\circ\text{C}$, tedy $T = 293,15 \text{ K}$, dostaneme dle (4) odhad rychlosti

$$\sqrt{\overline{v^2}} = \sqrt{\frac{k_B T}{m}} \approx 1,33 \cdot 10^3 \text{ cm s}^{-1}. \quad (5)$$

Pokud by molekule lysozymu nebyly kladeny žádné překážky v pohybu, urazila by průměrně více než 13 metrů za 1 sekundu. Protože však protein není

ve vakuu, ale ve vodním prostředí, nedostane se molekula lysozymu daleko, neboť záhy narazí do molekuly vody a odrazem změní směr pohybu. Je tak nucena se pohybovat způsobem, který matematicky popisujeme jako náhodnou procházku. Pokud by větší množství takových částic bylo na počátku koncentrováno v malé oblasti, postupem času by se částice pohybovaly v různých směrech a šířily by se do prostoru. Tento jev nazýváme **difuzí**.

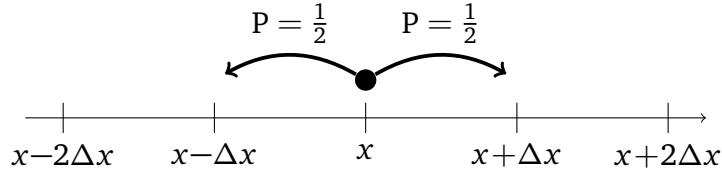
Abychom dokázali matematicky popsat proces difuze, omezíme požadavky modelu difuze jen na nezbytné minimum. Budeme tak předpokládat, že částice se mohou pohybovat pouze podél jedné prostorové osy, x . Na počátku pozorování, v čase $t = 0$, jsou všechny částice v bodě $x = 0$ a následně se jejich pohyb řídí zobecněnou náhodnou procházkou s následujícími pravidly:

- (i) Každá částice se pohybuje rychlostí v , a jednou za čas Δt se na ose x posune o vzdálenost $\Delta x = \pm v \Delta t$, buď vpravo, $\Delta x = v \Delta t$, anebo vlevo, $\Delta x = -v \Delta t$. Pro jednoduchost přitom Δt a Δx považujeme za konstanty. Reálně by tyto veličiny mohly záviset na velikosti částice, druhu tekutiny (plynu či kapaliny) tvořící zkoumané prostředí a na teplotě.
- (ii) Pravděpodobnosti posunu vpravo i vlevo jsou v každém časovém kroku rovny $1/2$. Částice se v tekutině pohybují nezávisle na historii svých trajektorií, po nárazu do molekuly tekutiny mění směr zcela náhodně. Po sobě jdoucí kroky pohybu částic jsou tedy stochasticky nezávislé.
- (iii) Jednotlivé částice se pohybují nezávisle na sobě, nereagují spolu. To je v praxi pravda, pokud suspenze částic je dostatečně zředěná.

Tato pravidla popisují symetrickou zobecněnou náhodnou procházku, tedy s parametrem $p = 1/2$. Od jednoduché náhodné procházky se liší v tom, že časové a prostorové kroky nemají jednotkovou velikost. Časový krok má délku Δt a částice se na reálné ose pohybují jen po násobcích délky Δx , jak je schematicky naznačeno na Obr. 1.

Polohu částice v čase t označme jako náhodnou veličinu $X(t)$ diskrétního typu. Složením pravidel (i)–(iii) dostáváme rovnici

$$X(t + \Delta t) = X(t) + Z(t), \quad (6)$$



Obrázek 1: Schéma symetrické zobecněné náhodné procházky. Za časový interval délky Δt se částice z bodu x přesune buď do bodu $x - \Delta x$ s pravděpodobností $1/2$, anebo do bodu $x + \Delta x$, taktéž s pravděpodobností $1/2$.

kde

$$P\{Z(t) = z\} = \begin{cases} \frac{1}{2}, & z = \Delta x \\ \frac{1}{2}, & z = -\Delta x \\ 0, & z \neq \pm \Delta x \end{cases} \quad (7)$$

a náhodné veličiny $X(t)$, $Z(t)$, $X(s)$, $Z(s)$, $t \neq s$, jsou vzájemně stochasticky nezávislé. Lehce spočítáme střední hodnotu a rozptyl náhodné veličiny Z ,

$$E[Z(t)] = \frac{1}{2} \Delta x - \frac{1}{2} \Delta x = 0, \quad (8)$$

$$\text{Var}[Z(t)] = E[Z^2(t)] = \frac{1}{2}(\Delta x)^2 + \frac{1}{2}(-\Delta x)^2 = (\Delta x)^2. \quad (9)$$

Spojením (6), (8) a (9) nyní spočítáme střední hodnotu a rozptyl polohy částice po jednom časovém kroku,

$$E[X(t + \Delta t)] = E[X(t)] + E[Z(t)] = E[X(t)], \quad (10)$$

$$\text{Var}[X(t + \Delta t)] = \text{Var}[X(t)] + \text{Var}[Z(t)] = \text{Var}[X(t)] + (\Delta x)^2. \quad (11)$$

Vidíme, že střední poloha částice se v čase nemění, zatímco rozptyl s každým krokem narůstá o konstantní hodnotu $(\Delta x)^2$.

Pro jednoduchost dále předpokládejme, že částici začínáme pozorovat v čase $t = 0$, a spočítejme rozptyl její polohy po n krocích, tedy v čase $t = n \Delta t$. Pomocí rekurentního vztahu (11) lehce spočítáme

$$\text{Var}[X(t = n \Delta t)] = n(\Delta x)^2 = t \frac{(\Delta x)^2}{\Delta t}, \quad (12)$$

tedy rozptyl polohy částice je přímo úměrný první mocnině času t . Pokud budou časové kroky Δt dostatečně krátké, zmenší se i délka kroků Δx , a zlomek

na pravé straně (12) bude konvergovat k jistému kladnému číslu. Na základě tohoto pozorování se definuje tzv. **difuzní koeficient**

$$D = \lim_{\substack{\Delta t \rightarrow 0^+ \\ \Delta x \rightarrow 0^+}} \frac{(\Delta x)^2}{2 \Delta t}, \quad (13)$$

pomocí něhož potom můžeme psát $\text{Var}[X(t)] = 2Dt$. Difuzní koeficient D charakterizuje pohybové možnosti částic daného typu v určité tekutině při určité teplotě. Obecně proto závisí na velikosti částic, struktuře tekutiny a teplotě. Rozměr veličiny D je rovný jednotce plochy dělené jednotkou času, v praxi se často uvádí v $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$.

Pro molekuly malých rozměrů ve vodě při pokojové teplotě je difuzní koeficient řádově rovný $D \approx 10^{-5} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$. Při takové hodnotě difuzního koeficientu se částice posune o vzdálenost $\Delta x = 1 \mu\text{m}$, tj. zhruba délky bakterie, za čas

$$\Delta t = \frac{(\Delta x)^2}{2D} \approx 5 \cdot 10^{-4} \text{s} = 0,5 \text{ms}.$$

Urazit 10^4 krát větší vzdálenost $\Delta x = 1 \text{cm}$ by jí však trvalo

$$\Delta t = \frac{(\Delta x)^2}{2D} \approx 5 \cdot 10^4 \text{s},$$

tedy téměř 14 hodin, přesně 10^8 krát delší čas. Změna polohy není úměrná času, ale jeho druhé odmocnině.

Při difuzi ve vícerozměrném prostoru se pravidla (i)–(iii) použijí pro každou ze souřadnic, x , y , příp. z . Navíc přitom předpokládáme, že průměty pohybu částic do těchto os jsou stochasticky nezávislé. Ve dvourozměrném prostoru tak pro střední kvadratickou vzdálenost od počátku, kdy $R^2 = X^2 + Y^2$, platí

$$E[R^2(t)] = 4D t,$$

a ve třírozměrném prostoru, kde $R^2 = X^2 + Y^2 + Z^2$, pak

$$E[R^2(t)] = 6D t.$$

Nyní nás bude zajímat rozdělení pravděpodobnosti polohy částice po n krocích, tedy v čase

$$t = n \Delta t. \quad (14)$$

Použijeme opět matematický popis pomocí (6) a (7). Ze znalosti délky časového kroku Δt dokážeme určit, kolik kroků pohybu částice proběhlo, označme tento počet V v každém z těchto kroků se náhodná veličina Z dle (7) realizovala buď jako posun vpravo o Δx , anebo jako posun vlevo o Δx . Označme jako náhodnou veličinu N^+ počet těch z celkem n realizací, které byly posuny vpravo. Podle pravidel (i), (ii) je zřejmé, že tato náhodná veličina má binomické rozdělení pravděpodobnosti s parametry n a $1/2$, tedy má pravděpodobnostní funkci

$$P\{N^+ = m\} = \binom{n}{m} \left(\frac{1}{2}\right)^m, \quad m = 0, 1, \dots, n. \quad (15)$$

Spočítáme střední hodnotu a rozptyl náhodné veličiny N^+ ,

$$E(N^+) = \frac{n}{2}, \quad \text{Var}(N^+) = \frac{n}{4}. \quad (16)$$

Při modelování procesu difuze náhodnou procházkou musíme brát do úvahy, že časový krok Δt musí být dostatečně krátký. Pokud v (14) položíme $\Delta t \rightarrow 0$, počet kroků n poroste nade všechny meze. K aproximaci binomického rozdělení za této situace využijeme centrální limitní větu. Ta říká, že rozdělení pravděpodobnosti standardizované náhodné veličiny N^+ pro $n \rightarrow \infty$ konverguje ke standardizovanému normálnímu rozložení,

$$\frac{N^+ - E(N^+)}{\sqrt{\text{Var}(N^+)}} \sim N(0, 1).$$

Konkrétně, po dosazení (14) a (16) pak z vlastností lineární transformace plyne, že rozdělení pravděpodobnosti náhodné veličiny N^+ lze pro $\Delta t \rightarrow 0$ aproximovat normálním rozdělením

$$N^+ \sim N\left(\frac{t}{2\Delta t}, \frac{t}{4\Delta t}\right). \quad (17)$$

Pokud při pohybu částice v n krocích došlo k N^+ posunům vpravo o Δx , plyne z předpokladů difuze, že muselo dojít k $n - N^+$ posunům vlevo. Poloha částice po n krocích je tak dána rozdílem

$$N^+ \Delta x + (n - N^+)(-\Delta x) = 2 \Delta x N^+ - n \Delta x,$$

neboli, mezi $X(t)$ a N^+ existuje jednoznačný lineární vztah

$$X(t) = 2 \Delta x N^+ - \frac{t}{\Delta t} \Delta x. \quad (18)$$

Ze znalosti rozložení (17) již nyní lehce dopočítáme asymptotické rozdělení pravděpodobnosti polohy částice $X(t)$,

$$X(t) \sim N\left(0, \frac{(\Delta x)^2}{\Delta t} t\right) = N(0, 2Dt). \quad (19)$$

Za podmínek modelu difuze pomocí náhodné procházky tak poloha částice, $X(t)$, v čase t má normální rozdělení s nulovou střední hodnotou a rozptylem $2Dt$, lineárně závislém na čase a na hodnotě difuzního koeficientu D . Hustota pravděpodobnosti tohoto rozdělení je rovna

$$f(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right). \quad (20)$$

Podle pravidel (i), (ii) se za časový interval Δt jednoho kroku částice do místa x mohla dostat s pravděpodobností $1/2$ z místa $x - \Delta x$, anebo s pravděpodobností $1/2$ z místa $x + \Delta x$. Použitím formule úplné pravděpodobnosti tak můžeme psát

$$P\{X(t + \Delta t) = x\} = \frac{1}{2} P\{X(t) = x - \Delta x\} + \frac{1}{2} P\{X(t) = x + \Delta x\}. \quad (21)$$

Zaveďme pro tyto pravděpodobnosti označení

$$p(x, t) = P\{X(t) = x\}, \quad x \in \mathbb{R}, t \geq 0. \quad (22)$$

Rovnici (21) přepíšeme do tvaru

$$p(x, t + \Delta t) = \frac{1}{2} [p(x - \Delta x, t) + p(x + \Delta x, t)]. \quad (23)$$

Od obou stran nyní odečteme výraz $p(x, t)$, zlomek na pravé straně rozšíříme výrazem $(\Delta x)^2$ a celou rovnici vydělíme Δt . Po přeuspořádání výrazů na obou stranách dostaneme

$$\frac{p(x, t + \Delta t) - p(x, t)}{\Delta t} = \frac{(\Delta x)^2}{2\Delta t} \frac{p(x - \Delta x, t) + p(x + \Delta x, t) - 2p(x, t)}{(\Delta x)^2}. \quad (24)$$

Provedeme limitní přechod $\Delta t \rightarrow 0$, $\Delta x \rightarrow 0$ tak, aby podíl $\frac{(\Delta x)^2}{\Delta t}$ byl konečný. Na levé straně (24) tak vznikne první parciální derivace funkce p podle času t . První zlomek na pravé straně je roven difuznímu koeficientu D . Limita druhého

zlomku na pravé straně je rovna druhé parciální derivaci funkce p vzhledem k prostorové proměnné x , jde o hlavní člen tzv. třibodové formule. Vztah (24) tak uvedeným limitním přechodem přejde na rovnici

$$\frac{\partial p(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 p(x, t)}{\partial x^2}, \quad (25)$$

kteřou nazýváme rovnicí difuze. Není náhodou, že tuto parciální diferenciální rovnici splňuje právě hustota normálního rozdělení pravděpodobnosti (20).

2 Makroskopický pohled a Fickův zákon

V předchozí části jsme zkoumali mikroskopický pohyb jedné konkrétní částice. Proces difuze jsme modelovali zobecněnou náhodnou procházkou, rovnicí difuze a její obecné řešení jsme našli zkoumáním pravděpodobnostních vlastností tohoto modelu. V této části rovnici difuze odvodíme pomocí makroskopické teorie difuze. Prostředkem matematického modelování difuze bude popis koncentrace zkoumaných částic (objektů) a jejich změn v čase a prostoru. Při odvození se opět omezíme na jednorozměrný prostor, reprezentovaný dutým válcem o konstantním průřezu S umístěným podél x -ové osy.

Než odvodíme tzv. Fickův zákon a rovnici difuze, popíšeme si použité fyzikální veličiny. Koncentrací $C(x, t)$ rozumíme počet částic na jednotkový objem v místě x a čase t . Počet částic v určité oblasti je pak rovný součinu koncentrace a objemu oblasti, za předpokladu, že koncentrace je ve všech místech stejná, což bude splněno např. když oblast bude dostatečně malá. Počet částic v části dutého válce o průřezu S umístěného podél x -ové osy a o dostatečně malé délce Δx je tedy přibližně roven

$$C(x, t) S \Delta x.$$

Rychlostí ryzího vzniku rozumíme veličinu $Q(x, t)$, udávající rozdíl počtu nově vzniklých (dodaných) a zaniklých (odebraných) částic na jednotkový objem a jednotkový čas v místě x a čase t . Je-li $Q(x, t) > 0$, částice v dané oblasti vznikají, je-li $Q(x, t) < 0$, částice v dané oblasti zanikají. Rozdíl počtu vzniklých a zaniklých částic v části dutého válce o průřezu S a dostatečně malé délce Δx za časový interval Δt je přibližně roven součinu rychlosti ryzího vzniku,

objemu oblasti a délky časového intervalu,

$$Q(x, t) S \Delta x \Delta t.$$

Veličina *čistý tok* $J(x_0, t)$ popisuje množství částic, které za jednotku času překročí plochu o jednotkovém obsahu kolmou na osu x v daném místě x_0 a čase t , přičemž částice procházející touto plochou ve směru kladné x -ové poloosy se započítávají s kladným znaménkem a částice procházející ve směru opačném se započítávají se znaménkem záporným. Je-li $J(x_0, t) > 0$, větší množství částic se pohybuje přes plochu $x = x_0$ v kladném směru, pokud $J(x_0, t) < 0$, větší množství částic se pohybuje přes plochu $x = x_0$ ve směru záporném. Rozdíl počtu částic, které projdou plochou o obsahu S kolmou na osu x v bodě x_0 za časový interval délky Δt v kladném a záporném směru, je pak rovný součinu

$$J(x_0, t) S \Delta t.$$

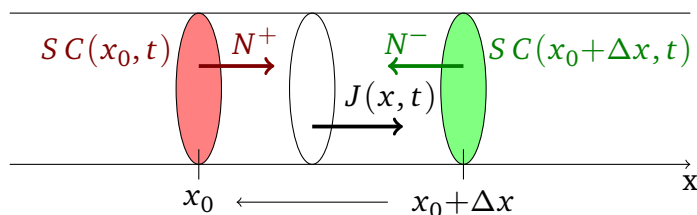
Z uvedených vyjádření lze již nyní určit jednotky uvedených veličin. Zůstaneme u obvyklého vyjádření počtu částic pomocí molárního množství, tedy jednotkou mol. Budeme-li délku Δx vyjadřovat v centimetrech a obsah S v cm^2 , koncentrace $C(x, t)$ vyjadřující počet částic v jednotkovém objemu bude mít jednotku mol cm^{-3} . Aby platily výše uvedené vztahy, musí pak mít rychlost ryziho vzniku $Q(x, t)$ jednotku $\text{mol cm}^{-3} \text{s}^{-1}$ a čistý tok $J(x, t)$ musí být vyjádřen v jednotkách $\text{mol cm}^{-2} \text{s}^{-1}$.

Vezměme si dvě nepříliš vzdálená místa trubice, x_0 a $x_0 + \Delta x$, $\Delta x > 0$. Předpokládejme, že známe koncentrace částic v těchto místech v čase t a klademe si otázku, kolik částic se přemístí přes jednotkovou plochu mezi těmito dvěma body za časový okamžik $\Delta t > 0$. Jaký je čistý tok $J(x, t)$ trubicí v prostoru mezi uvažovanými dvěma body? Sledujme schéma na Obr. 2. Pohyb částic modelujeme symetrickou zobecněnou náhodnou procházkou. Během časového intervalu $[t, t + \Delta t)$ se polovina částic z bodu x_0 přesune do bodu $x_0 + \Delta x$, tedy v kladném směru osy x , těch je

$$N^+ = \frac{1}{2} S \Delta x C(x_0, t).$$

Naopak polovina částic původně v místě $x_0 + \Delta x$ se dostane do bodu x_0 , tedy v záporném směru osy x , jejich počet je

$$N^- = \frac{1}{2} S \Delta x C(x_0 + \Delta x, t).$$



Obrázek 2: Schéma k odvození 1. Fickovy rovnice, (28). Uvažujeme válec o průřezu S a délce Δx umístěný podél x -ové osy, s čely v bodech x_0 a $x_0 + \Delta x$. V místě levého čela je $S C(x_0, t)$ částic na jednotkovou délku válce, analogicky v místě pravého čela je $S C(x_0 + \Delta x, t)$ částic na jednotkovou délku válce. Za dobu Δt přejde N^+ částic z levého čela doprava a N^- částic z pravého čela směrem doleva. Tok $J(x, t)$ částic bodem x uvnitř válce obdržíme uvážením chování při limitního zkrácení válce na nulovou délku.

Čistý tok válcem mezi body x_0 a $x_0 + \Delta x$ je dán rozdílem $N^+ - N^-$ vyděleným plochou S průřezu válce a délkou Δt časového intervalu,

$$J(x, t) = \frac{1}{S \Delta t} [N^+ - N^-] = \frac{1}{2S \Delta t} [C(x_0, t) S \Delta x - C(x_0 + \Delta x, t) S \Delta x]. \quad (26)$$

Zlomky na pravé straně zkrátíme obsahem průřezu S a rozšíříme členem Δx . Po přeuspořádání dostaneme

$$J(x, t) = - \frac{(\Delta x)^2}{2 \Delta t} \frac{C(x_0 + \Delta x, t) - C(x_0, t)}{\Delta x}. \quad (27)$$

Provedeme limitní přechod $\Delta x \rightarrow 0+$, $\Delta t \rightarrow 0+$ tak, aby podíl $\frac{(\Delta x)^2}{\Delta t}$ zůstal konečný. Tím přejde bod x uvnitř uvažovaného intervalu do bodu x_0 . V prvním zlomku na pravé straně (27) rozpoznáme difuzní koeficient (13), druhý zlomek přejde v parciální derivaci koncentrace podle x v bodě x_0 . Po formálním přeznačení x_0 na obecný bod x (na volbě polohy uvažované části válce nezáleží) obdržíme tzv. 1. Fickovu rovnici

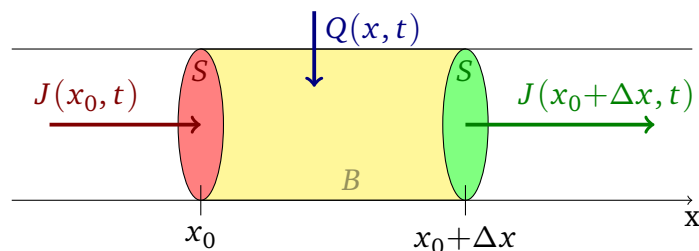
$$J(x, t) = -D \frac{\partial C(x, t)}{\partial x}. \quad (28)$$

Ta vyjadřuje tzv. Fickův zákon, který říká, že čistý tok v bodě x a čase t je úměrný prostorové derivaci koncentrace v tomto bodě, přičemž konstanta úměrnosti je zápornou hodnotou difuzního koeficientu, $-D$. Všimněme si záporného

znaménka, které vyjadřuje že kladný tok směřuje do místa s nižší koncentrací. Zároveň je zřejmé zahrnutí faktoru $1/2$ do definice difuzního koeficientu D dle (13), aby zápis (28) by co nejjednodušší. Z (28) také lehce ověříme, že jednotkou D musí být $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$. Poznamenejme, že obecně může být difuzní koeficient funkcí koncentrace $C(x, t)$, resp. polohy x a času t . V takovém případě se často používá k aproximaci závislosti D na $C(x, t)$ Taylorova rozvoje vhodného řádu.

Pokud je parciální derivace koncentrace částic v bodě x_0 podle x nulová, je v bodě x_0 tok nulový, $J(x_0, t) = 0$. Prostorové rozložení částic v okolí bodu x_0 se nemění, systém je v rovnováze. Zdůrazněme, že rozložení částic se však stále může měnit v čase, parciální derivace vzhledem k t není nijak omezena. Pokud je v pevném čase t_0 tok v bodě x_0 konstantní, $J(x_0, t_0) = a$, má v tomto čase prostorové rozložení koncentrace částic v okolí bodu x_0 tvar lineární funkce $C(x, t_0) = -ax + b$.

Pro další odvození budeme opět uvažovat část B válce mezi body x_0 a $x_0 + \Delta x$, umístěného podél x -ové osy, jak je ukázáno na Obr. 3. Obě čela (podstavy) válce mají obsah S . Objem zkoumané části válce je tak rovný $S \Delta x$. Obecný zákon rovnováhy říká, že změna počtu částic v B o objemu $S \Delta x$ za dobu Δt je rovna součtu počtu nově vzniklých částic uvnitř B a čistého počtu částic, které přešly přes obě čela (hranice) dovnitř B .



Obrázek 3: Schéma k odvození 2. Fickovy rovnice, (33). Uvažujeme válec B o průřezu S a délce Δx umístěný podél x -ové osy, s čely v bodech x_0 a $x_0 + \Delta x$. Toky částic čely válce B jsou rovny $J(x_0, t)$, resp. $J(x_0 + \Delta x, t)$, čistá rychlost vzniku částic (vnější příčinou) v bodě x uvnitř B je rovna $Q(x, t)$.

Počet částic v B je (obecně při nekonstantní koncentraci) rovný

$$N(t) = S \int_{x_0}^{x_0+\Delta x} C(x, t) dx.$$

Změna počtu částic za časový interval $[t, t + \Delta t)$ je rovna rozdílu

$$N(t + \Delta t) - N(t).$$

Čistý počet nově vzniklých částic uvnitř B za dobu Δt je dán výrazem

$$S \Delta t \int_{x_0}^{x_0+\Delta x} Q(x, t) dt.$$

Čistý počet částic, které přešly přes čelo $x = x_0$ dovnitř B je rovný $J(x_0, t) S \Delta t$. Analogicky, přes čelo $x = x_0 + \Delta x$ přejde $-J(x_0 + \Delta x, t) S \Delta t$ částic dovnitř B . Záporné znaménko je zde proto, že tok částic čelem $x = x_0 + \Delta x$ dovnitř B je v negativním směru osy x . Matematický zápis zákona rovnováhy je tedy tvaru

$$\begin{aligned} S \int_{x_0}^{x_0+\Delta x} C(x, t + \Delta t) dx - S \int_{x_0}^{x_0+\Delta x} C(x, t) dx = \\ = A \Delta t \int_{x_0}^{x_0+\Delta x} Q(x, t) dx + J(x_0, t) S \Delta t - J(x_0 + \Delta x, t) S \Delta t. \quad (29) \end{aligned}$$

Rovnici vydělíme výrazem $S \Delta t$, čímž přejde do tvaru

$$\begin{aligned} \frac{1}{\Delta t} \left[\int_{x_0}^{x_0+\Delta x} C(x, t + \Delta t) dx - \int_{x_0}^{x_0+\Delta x} C(x, t) dx \right] = \\ = \int_{x_0}^{x_0+\Delta x} Q(x, t) dx + J(x_0, t) - J(x_0 + \Delta x, t). \quad (30) \end{aligned}$$

Za předpokladu spojitosti použitých funkcí použijeme ve všech třech integrálech Lagrangeovu větu o střední hodnotě. Podle ní existují tři (ne nutně různé) body $x_1, x_2, x_3 \in [x_0, x_0 + \Delta x]$ takové, že (30) lze napsat ve formě

$$\frac{C(x_1, t + \Delta t) \Delta x - C(x_2, t) \Delta x}{\Delta t} = Q(x_3, t) \Delta x + J(x_0, t) - J(x_0 + \Delta x, t). \quad (31)$$

Celou rovnici vydělíme Δx ,

$$\frac{C(x_1, t + \Delta t) - C(x_2, t)}{\Delta t} = Q(x_3, t) - \frac{J(x_0 + \Delta x, t) - J(x_0, t)}{\Delta x}, \quad (32)$$

a provedeme limitní přechod $\Delta x \rightarrow 0+$, $\Delta t \rightarrow 0+$. Tím body x_1, x_2, x_3 přejdou v x_0 , na levé straně dostaneme parciální derivaci koncentrace podle času a na pravé straně parciální derivaci toku podle x . Po přeznačení x_0 na obecné x dostáváme tzv. 2. Fickovu rovnici

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = Q(x, t) - \frac{\partial J(x, t)}{\partial x}. \quad (33)$$

Dosazením (28) do pravé strany (33) a za podmínky $Q(x, t) \equiv 0$ obdržíme

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C(x, t)}{\partial x^2}, \quad (34)$$

což je tzv. rovnice difuze. Porovnáním s (25) zjistíme, že se matematicky jedná o tu samou diferenciální rovnici. Tvar (25) jsme však odvodili pro pravděpodobnost výskytu jedné částice, zatímco (34) popisuje koncentraci všech částic v daném místě a čase. Obecný tvar řešení této parciální diferenciální rovnice je uveden v úkolu 1, více se mu pak budeme věnovat v následující kapitole.

S touto rovnicí se lze setkat nejen u difuze. Pokud veličina $C(x, t)$ popisuje teplotu tyče v daném místě a čase, nazývá se (34) rovnicí vedení tepla. Kromě modelování biochemických a biofyzikálních procesů se rovnice difuze využívá např. také ve finanční matematice pro popis závislosti ceny akcie a opce. Z pohledu matematické analýzy se jedná o parciální diferenciální rovnici 2. řádu parabolického typu. Jako u jedné z mála parciálních diferenciálních rovnic známe exaktní postupy pro nalezení řešení za různých počátečních, koncových a okrajových podmínek. Tvary řešení některých z těchto situací si ukážeme v další kapitole tohoto výukového materiálu.

Ve vyšších dimenzích prostoru se difuzní rovnice odvozuje analogicky, přičemž výše uvedené principy se aplikují složky pohybu částic ve směrech jednotlivých os. Ve dvourozměrném prostoru tak má rovnice difuze pro koncentraci $C(x, y, t)$ v bodě (x, y) a čase t tvar

$$\frac{\partial C(x, y, t)}{\partial t} = D \left[\frac{\partial^2 C(x, y, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C(x, y, t)}{\partial y^2} \right]. \quad (35)$$

Podobně, ve třírozměrném prostoru se rovnice difuze pro popis koncentrace částic $C(x, y, z, t)$ obvykle zapisuje ve tvaru

$$\frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial t} = D \nabla^2 C(x, y, z, t), \quad (36)$$

kde vystupuje tzv. Laplaceův operátor ∇^2 (*nabla* na druhou),

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}. \quad (37)$$

Na závěr uvedeme ještě speciální, ale v praxi častý, případ difuze v třírozměrném prostoru. Jedná se o sféricky symetrický model, kdy jsou podmínky difuze stanoveny tak, aby koncentrace částic v prostoru byla vždy v konkrétním čase konstantní na celé sféře kolem počátku. Pro popis modelu pak místo tří prostorových souřadnic x, y, z stačí jen jedna proměnná, a to vzdálenost od počátku

$$r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} \geq 0.$$

Rovnice (36) se klasickou transformací z kartézských do sférických souřadnic převede na tvar

$$\frac{\partial C(r, t)}{\partial t} = D \left[\frac{2}{r} \frac{\partial C(r, t)}{\partial r} + \frac{\partial^2 C(r, t)}{\partial r^2} \right]. \quad (38)$$

Obecný tvar řešení této parciální diferenciální rovnice je uveden v úkolu 2, vrátíme se k němu i v následující kapitole.

Úkoly

1. Ověřte, že hustota normálního rozdělení pravděpodobnosti $N(0, 4Dt)$,

$$f(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right),$$

řeší pro $x \in \mathbb{R}$, $t \geq 0$, $D > 0$ parciální diferenciální rovnici difuze

$$\frac{\partial f(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 f(x, t)}{\partial x^2}.$$

2. Ověřte, že funkce

$$f(r, t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi Dt)^3}} \exp\left(-\frac{r^2}{4Dt}\right)$$

řeší pro $r \geq 0$, $t \geq 0$, $D > 0$ parciální diferenciální rovnici

$$\frac{\partial f(r, t)}{\partial t} = D \left[\frac{2}{r} \frac{\partial f(r, t)}{\partial r} + \frac{\partial^2 f(r, t)}{\partial r^2} \right].$$

Řešení rovnice difuze, 1. část

Předpoklady

Pro studium této výukové jednotky je potřebná znalost

- základních principů řešení diferenciálních rovnic
- tvaru a odvození parciální diferenciální rovnice difuze

Výstupy z učení

Studenti se naučí

- používat Diracovu delta-funkci
- porozumět řešení rovnice difuze v 1D

1 Úvod

Náš výklad řešení rovnice difuze pro jednorozměrný prostor začneme nejjednodušším případem, kdy předpokládáme, že chceme popsat časový vývoj koncentrace částic v jednotlivých místech nekonečně dlouhé trubice. Ačkoliv se na první pohled může zdát, že tato situace je ryze teoretická a pro praxi nepoužitelná, ukazuje se, že je i dobrou aproximací situace, kdy trubice je sice konečné délky, ale ta část trubice, která je zájmem modelování, je natolik vzdálena od konců trubice, že vliv tzv. okrajových podmínek můžeme zanedbat. Matematicky přesné řešení rovnice difuze ponecháme až zcela na závěr, ukáže se tak totiž, jak principiálně jiné a na výpočet mnohem náročnější je přesné řešení s uvažovanými okrajovými podmínkami.

Připomeňme parciální diferenciální rovnici 2. řádu (DIF.34), resp. (DIF.25). V této difuze, nazývané též rovnicí vedení tepla,

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C(x, t)}{\partial x^2}, \quad t > 0 \quad (1)$$

vystupuje jedna prostorová proměnná, x , a časová proměnná, $t \geq 0$. Konstanta $D > 0$ značí difuzní parametr, který kvantifikuje, jak rychle se částice v uvažovaném objektu (trubicí) šíří.

V našem výkladu se nebudeme zabývat řešením uvedené diferenciální rovnice, které je z velké míry založeno na Laplaceově a Fourierově transformaci a jisté dávce praktických zkušeností s využitím těchto integrálních transformací. Zvědavého čtenáře odkazujeme na některou z monografií či skripta o partiálních diferenciálních rovnicích.

Naopak se více zaměříme na interpretaci řešení a vliv parametrů pro několik praktických počátečních, resp. okrajových, úloh. Dále si všimneme, že v řešení většiny úloh určitým způsobem figuruje hustota nebo distribuční funkce normálního (Gaussova) rozdělení pravděpodobnosti. Předpokládáme, že s těmito pojmy se čtenář dosud setkával výhradně v kurzech pravděpodobnosti a matematické statistiky, tedy ve spojení s náhodnými veličinami. Zde však žádná náhoda není, tvar rovnice difuze i počáteční, příp. podmínky, jsou jednoznačně zadány. I přesto hraje normální (Gaussovo) rozdělení velkou roli v řešení rovnice difuze. Základ tohoto možná poněkud překvapivého propojení hledejme v závěrečné části předchozí kapitoly. Právě tam jsme si ukázali dva matematicky ekvivalentní pohledy na difuzi: mikroskopický, založený na náhodné procházce, resp. Brownově pohybu, jednotlivých částic, a makroskopický, popisující koncentraci částic v určitém místě a čase.

K matematickému popisu některých podmínek budeme potřebovat pojem tzv. **Diracovy delta-funkce** (či jen *delta-funkce*) $\delta(x)$. Jednou z možností je definovat tuto funkci jako limitu hustoty pravděpodobnosti rovnoměrného rozdělení pravděpodobnosti na intervalu $[a-h, a+h]$, $a \in \mathbb{R}$, $h > 0$, pro $h \rightarrow 0+$,

$$\delta(x-a) = \lim_{h \rightarrow 0+} \begin{cases} \frac{1}{2h}, & |x-a| \leq h \\ 0, & |x-a| > h \end{cases}. \quad (2)$$

Alternativní definice Diracovy delta-funkce je ve tvaru hustoty pravděpodobnosti singulárního normálního rozdělení pravděpodobnosti, tedy jako limitní případ normálního rozdělení se střední hodnotou $a \in \mathbb{R}$ a s rozptylem σ^2 konvergujícím k nule,

$$\delta(x-a) = \lim_{\sigma \rightarrow 0+} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left[-\frac{(x-a)^2}{2\sigma^2}\right]. \quad (3)$$

Z obou definic je patrné, že Diracova delta-funkce není funkcí v klasickém pojetí,

neboť pro $x = a$ nabývá nekonečné hodnoty (není reálným číslem),

$$\delta(x-a) = \begin{cases} +\infty, & x = a \\ 0, & x \neq a \end{cases}. \quad (4)$$

Navzdory nekonečné hodnotě integrandu v jednom bodě však v důsledku definic založených na hustotách pravděpodobnosti pro Lebesgueův integrál delta-funkce platí

$$\int_{-\infty}^{\infty} \delta(x-a) dx = 1. \quad (5)$$

Při řešení rovnice difuze za různých podmínek budeme dále využívat následující vlastnost delta-funkce, nazývanou *sampling property*. Pro spojitou funkci $f(x)$ platí

$$\int_{-\infty}^{\infty} f(x) \delta(x-a) dx = f(a), \quad (6)$$

tedy integrál součinu funkce $f(x)$ s delta-funkcí $\delta(x-a)$ je rovný hodnotě $f(a)$ této funkce v bodě a .

Pro přehlednost a zjednodušení zápisu budeme v celé této kapitole dále používat značení $f(x, t)$ pro hustotu centrovaného normálního rozdělení pravděpodobnosti s rozptylem $2Dt$,

$$f(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp\left[-\frac{x^2}{4Dt}\right], \quad (7)$$

a $F(x, t)$ pro odpovídající distribuční funkci,

$$F(x, t) = \int_{-\infty}^x f(u, t) du. \quad (8)$$

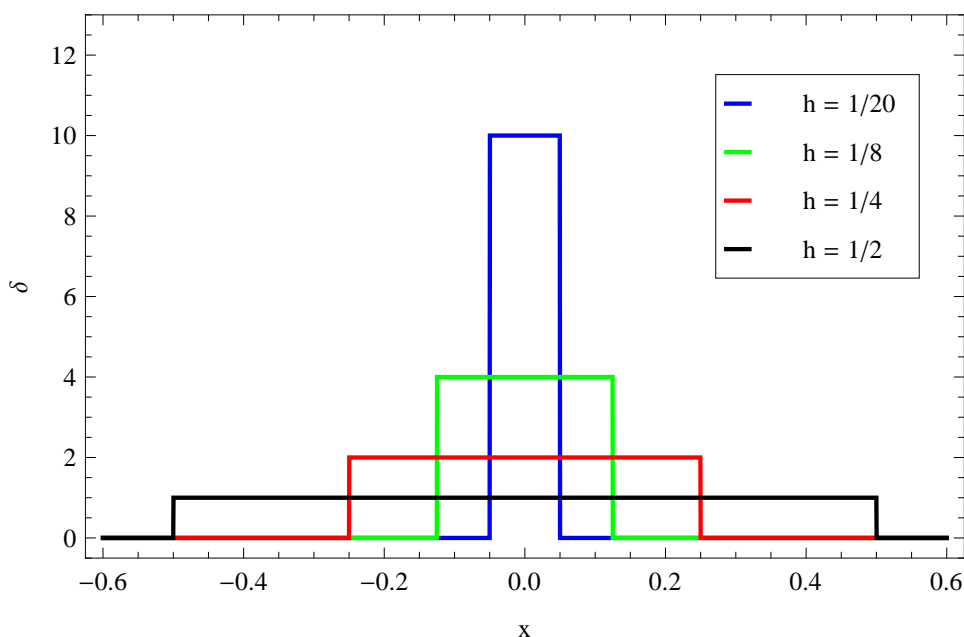
2 Nekonečná trubice

Uvažujeme nekonečně dlouhou trubici, přičemž počáteční koncentrace částic v ní je popsána funkcí $g(x)$,

$$C(x, 0) = g(x), \quad x \in \mathbb{R}. \quad (9)$$

Difuzní rovnice (1) pro $x \in \mathbb{R}$ s počáteční podmínkou (9) má řešení

$$C(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left[-\frac{(x-u)^2}{4Dt}\right] g(u) du. \quad (10)$$

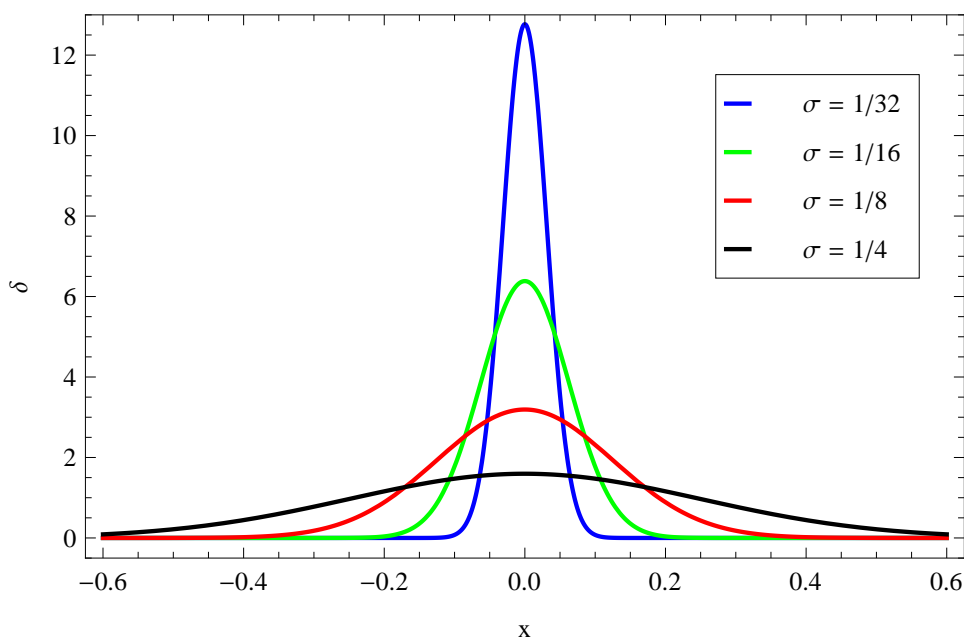


Obrázek 1: Schéma konvergence hustoty rovnoměrného rozdělení k delta-funkci. Obsah obdélníka je stále rovný jedné, při zmenšující se šířce ($2h$) tak jeho výška ($1/2h$) konverguje k nekonečnu.

Všimněme si, že člen s odmocninou a exponenciální funkce má tvar hustoty normálního rozdělení pravděpodobnosti se střední hodnotou u a rozptylem $2Dt$. V souladu se zavedeným označením (7) tedy lze psát

$$C(x, t) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x-u, t) g(u) du. \quad (11)$$

Všimněme si rozměrů zde vystupujících veličin. Délkové míry budeme uvádět v centimetrech a čas v sekundách. Koncentrace $C(x, t)$ a $g(x)$ mají rozměr mol cm^{-3} , což odpovídá chemické jednotce molární koncentrace 1000 M. Veličina (7) vystupující v (11) pak musí mít rozměr cm^{-1} . Zdůrazněme, že hustota pravděpodobnosti není bezrozměrnou veličinou, v praxi má vždy rozměr rovný převrácené hodnotě jednotky veličiny v argumentu hustoty, v našem případě délky. Teprve její integrál, distribuční funkce (8), je bezrozměrnou veličinou nabývající hodnot z intervalu $[0, 1]$.



Obrázek 2: Schéma konvergence hustoty normálního rozdělení k delta-funkci. Obsah plochy pod křivkou je stále rovný jedné, rozptyl σ^2 však klesá k nule.

Uvažujme dále speciální případ počáteční podmínky

$$g(x) = \frac{N_0}{S} \delta(x-a), \quad (12)$$

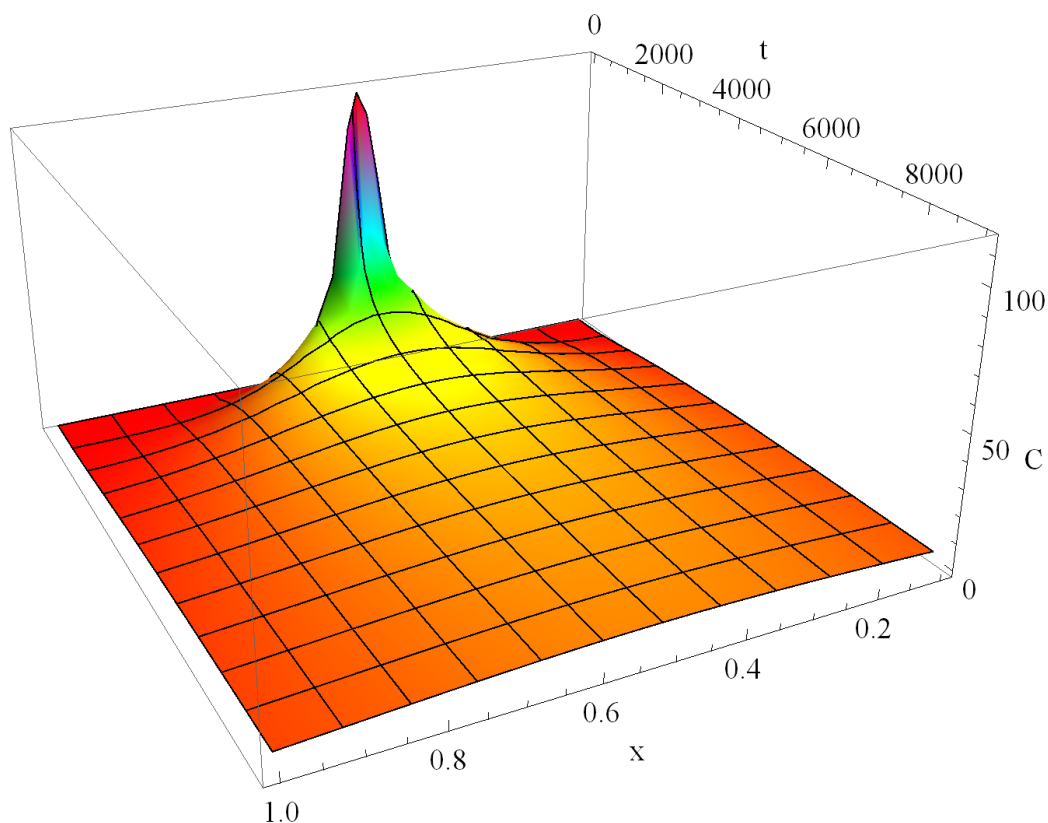
kdy, v jinak prázdné trubici s plochou průřezu S , je v čase $t = 0$ vypuštěno N_0 částic v místě a trubice. Množství částic N_0 předpokládáme uváděné v molech, plochu průřezu trubice v cm^2 , tedy delta-funkce musí mít rozměr cm^{-1} . Je to v souladu s definicí delta-funkce jako limitního případu hustoty pravděpodobnosti. Delta-funkce v počáteční podmínce určuje prostorovou polohu zdroje na x -ové ose, má tedy rozměr převrácené hodnoty jednotky délky. Dosadíme (12) do (11) a obdržíme

$$C(x, t) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x-u, t) \frac{N_0}{S} \delta(x-a) du, \quad (13)$$

což s využitím (6) dává řešení

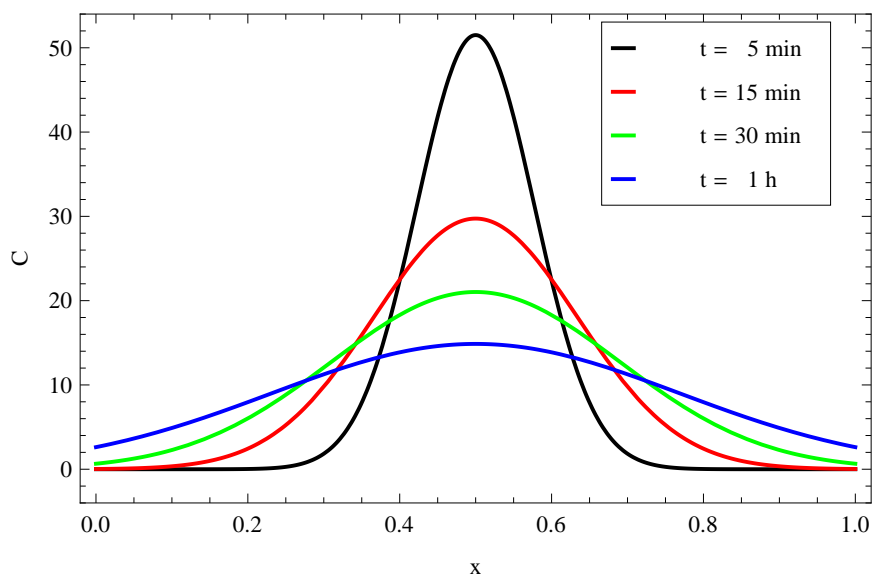
$$C(x, t) = \frac{N_0}{S} f(x-a, t) = \frac{N_0}{S\sqrt{4\pi Dt}} \exp\left[-\frac{(x-a)^2}{4Dt}\right]. \quad (14)$$

ve tvaru N_0/S -násobku hustoty normálního rozdělení se střední hodnotou a a rozptylem $2Dt$. Graf řešení je je zobrazen v Obr. 3. Rozložení koncentrace v trubici v několika časových okamžicích je zachyceno v Obr. 4. Koncentrace má v každém čase přesně tvar hustoty normálního rozdělení se střední hodnotou a a rozptylem $2Dt$ lineárně rostoucím v čase. Časové vývoje koncentrace v několika místech trubice jsou zachyceny v Obr. 5. V místě zdroje, a , v trubici koncentrace exponenciálně klesá, v ostatních místech nejdříve roste a později klesá. Nejvyšší koncentrace je vždy v místě zdroje, a , směrem od tohoto místa symetricky klesá.

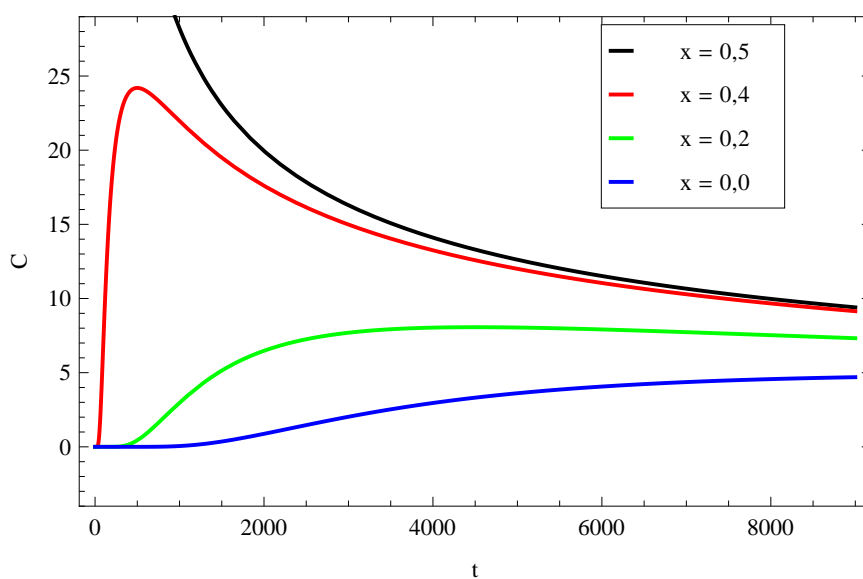


Obrázek 3: Koncentrace $C(x, t)$ v $\text{mM} = 10^{-6} \text{ mol cm}^{-3}$ dle (14) v závislosti na prostorové souřadnici $x \in \mathbb{R}$ v cm a na čase $t \geq 0$ v sekundách. Na počátku je v místě $a = 0,5 \text{ cm}$ vypuštěno $N_0 = 10^{-6} \text{ mol}$ částic, jejichž difuzní koeficient je roven $D = 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$. Trubice má konstantní průřez o ploše $S = 0,1 \text{ cm}^2$.

Uvažujme další příklad, se dvěma počátečními zdroji, s N_1 částicemi v bodě



Obrázek 4: Rozložení $C(x, t)$ v mM z Obr. 3 v závislosti na x (v cm) dle (14) v několika časových okamžicích.



Obrázek 5: Vývoj $C(x, t)$ v mM z Obr. 3 v čase (v sekundách) dle (14) v čase t v několika místech (v centimetrech) trubice.

a_1 a s N_2 částicemi v bodě a_2 trubice. Řešíme tedy (1) na $x \in \mathbb{R}$ s počáteční podmínkou

$$g(x) = \frac{N_1}{S} \delta(x - a_1) + \frac{N_2}{S} \delta(x - a_2). \quad (15)$$

Parciální diferenciální rovnice difuze je lineární, tzn. pro řešení platí tzv. *princip superpozice*. Při lineární kombinaci počátečních podmínek získáme řešení stejnou kombinací řešení, které odpovídají jednotlivým počátečním podmínkám. V tomto případě tedy zkombinujeme dvě řešení tvaru (14) a obdržíme řešení úlohy (1), (15) ve tvaru

$$C(x, t) = \frac{N_1}{S} f(x - a_1, t) + \frac{N_2}{S} f(x - a_2, t). \quad (16)$$

Jeho průběh je zobrazen na grafu v Obr. 6. Rozložení koncentrace v trubici v několika časových okamžicích je zachyceno v Obr. 7. Řešení (16) je směsí násobků hustot normálních rozdělení se středními hodnotami a_1 a a_2 a s rozptyly lineárně rostoucími v čase. Prostorový průběh koncentrace se postupně vyhlazuje, po určitém čase (v závislosti na vzdálenosti zdrojů) dojde ke změně z bimodálního tvaru na tvar unimodální.

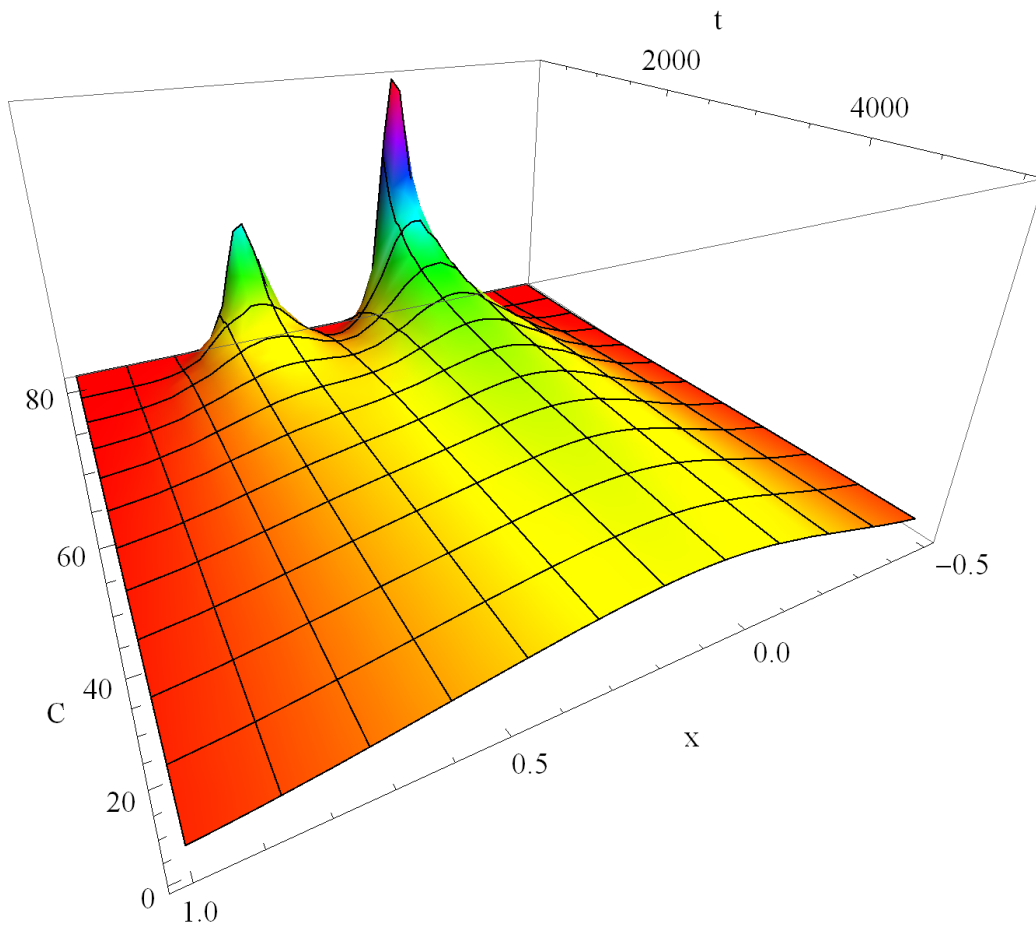
Předchozí úlohu se dvěma zdroji lze principem superpozice zobecnit na případ nejvýše spočetně mnoha zdrojů, které na počátku pozorování vypustí požadované koncentrace částic v daných místech trubice. Řešení (16) pak bude tvořeno součtem hodnot hustot $N(a_i, 2Dt)$ rozdělení pravděpodobnosti násobených plošnými koncentracemi N_i/S .

3 Nekonečná trubice s podélným zdrojem

Jak se řešení (16) změní, když budou zdroje rozmístěny v nespočetně mnoha bodech trubice? Představme si, že na počátku bude zajištěna koncentrace C_0 částic v celém úseku trubice mezi dvěma body, a a b , $-\infty < a < b < \infty$. Hledáme tedy řešení difuzní rovnice (1) pro $x \in \mathbb{R}$ s počáteční podmínkou

$$C(x, 0) = g(x) = \begin{cases} C_0, & a \leq x \leq b \\ 0, & x < a \text{ nebo } x > b \end{cases}. \quad (17)$$

I v tomto případě lze díky linearitě difuzní rovnice využít princip superpozice. Nyní však součet hodnot hustot v nespočetně mnoha bodech přejde v integrál

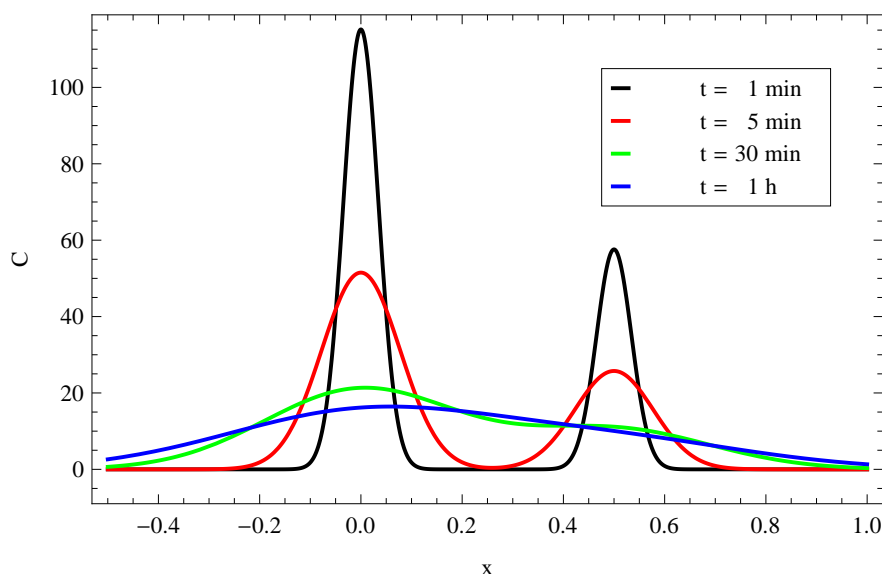


Obrázek 6: Koncentrace $C(x, t)$ v mM dle (16) v závislosti na prostorové souřadnici $x \in \mathbb{R}$ v cm a na čase $t \geq 0$ v sekundách. Na počátku je v místě $a_1 = 0$ cm vypuštěno $N_1 = 10^{-6}$ mol částic a v místě $a_2 = 0,5$ cm množství $N_2 = 0,5 \cdot 10^{-6}$ mol částic, jejichž difuzní koeficient je roven $D = 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$. Trubice má konstantní průřez o ploše $S = 0,1 \text{ cm}^2$.

hustoty $f(x-u, t)$ rozdělení $N(u, 2Dt)$ v uvedených mezích,

$$C(x, t) = C_0 \int_b^a f(x-u, t) du = -C_0 \int_a^b f(x-u, t) du. \quad (18)$$

Z vlastností spojitých náhodných veličin víme, že určitý integrál hustoty pravděpodobnosti je roven rozdílu hodnot distribuční funkce, řešení difuzní rovnice



Obrázek 7: Rozložení $C(x, t)$ v mM z Obr. 16 v závislosti na x (v cm) v několika časových okamžicích.

s podélným počátečním zdrojem tak lze zapsat také ve tvaru

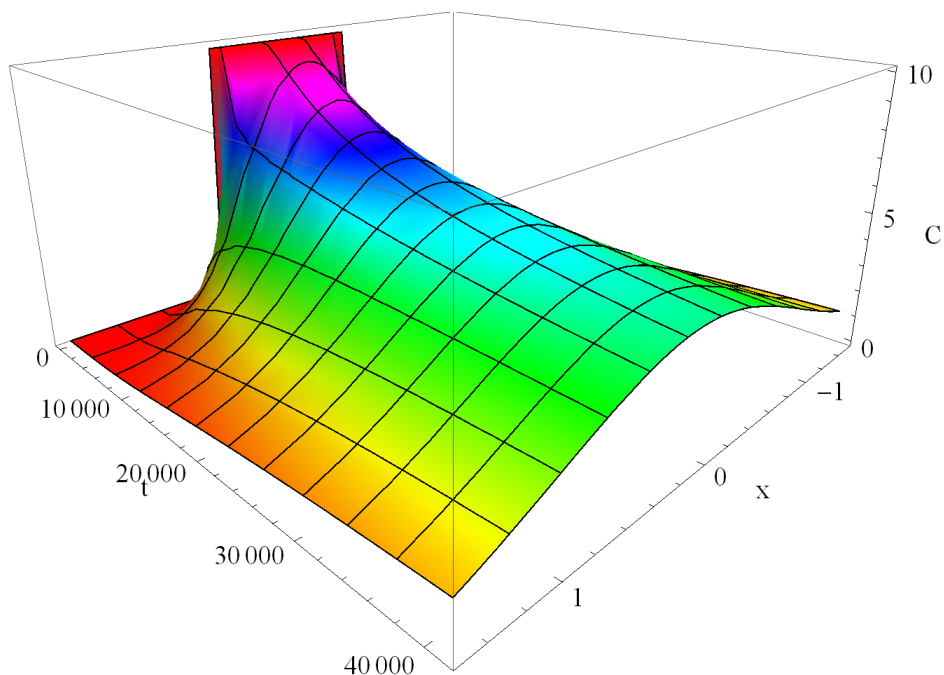
$$C(x, t) = C_0 [F(x - a, t) - F(x - b, t)] \quad (19)$$

s distribuční funkcí F podle (8). Opět připomeňme rozměry veličin. Koncentrace $C(x, t)$ i C_0 mají jednotky mol cm^{-3} , distribuční funkce F je bezrozměrnou veličinou. Pokud bychom počáteční koncentraci chtěli specifikovat pomocí množstvím částic, podobně jako u bodového zdroje, můžeme psát

$$C_0 = \frac{N_0}{(b - a)S}.$$

Tento zápis však v praxi není obvyklý, zejména proto, že umožňuje pracovat jen se zdrojem konečné délky $(b - a)$.

Průběh řešení je zachycen v grafu v Obr. 8. Rozložení koncentrace v trubici v několika časových okamžicích je pak zobrazeno v Obr. 9. V čase $t = 0$ je $C(x, t)$ rovno počáteční podmínce $g(x)$ ve tvaru funkce se skoky v bodech a a b . Pro $t > 0$ je již rozložení koncentrace hladkou funkcí ve tvaru rozdílu hodnot distribuční funkce regulárního normálního rozdělení pravděpodobnosti. S rostoucím časem se tvar řešení dále více vyhlazuje, neboť roste rozptyl $2Dt$.



Obrázek 8: Koncentrace $C(x, t)$ v mM dle (19) v závislosti na prostorové souřadnici $x \in \mathbb{R}$ v cm a na čase $t \geq 0$ v sekundách. Na počátku je mezi body $a = -0,5$ cm a $b = 0,5$ cm koncentrace částic rovna $C_0 = 10^{-5}$ mol cm^{-3} . Difuzní koeficient je roven $D = 10^{-5}$ $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$.

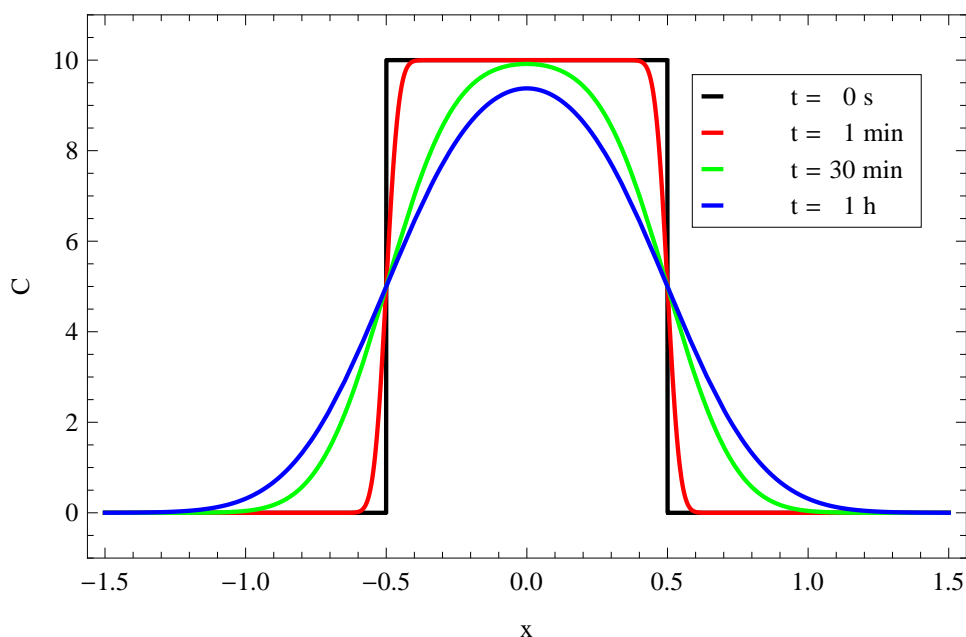
Počáteční úlohu nyní zobecníme na nekonečně dlouhý počáteční zdroj, který je umístěn podél trubice od daného bodu $a \in \mathbb{R}$. Uvažujme tedy počáteční podmínku ve tvaru

$$C(x, 0) = g(x) = \begin{cases} C_0, & x \geq a \\ 0, & x < a \end{cases}. \quad (20)$$

Tato skoková funkce je (pro $c_0 = 1$) známá pod názvem *Heavisideova funkce* (zprava spojitá). Řešení počáteční úlohy (1), (20) lehce obdržíme z řešení (18) limitním přechodem $b \rightarrow \infty$,

$$C(x, t) = -C_0 \int_a^\infty f(x-u, t) du = C_0 F(x-a, t). \quad (21)$$

Vidíme, že řešením je C_0 -násobek hodnoty distribuční funkce F normálního rozdělení pravděpodobnosti se střední hodnotou a a rozptylem $2Dt$.

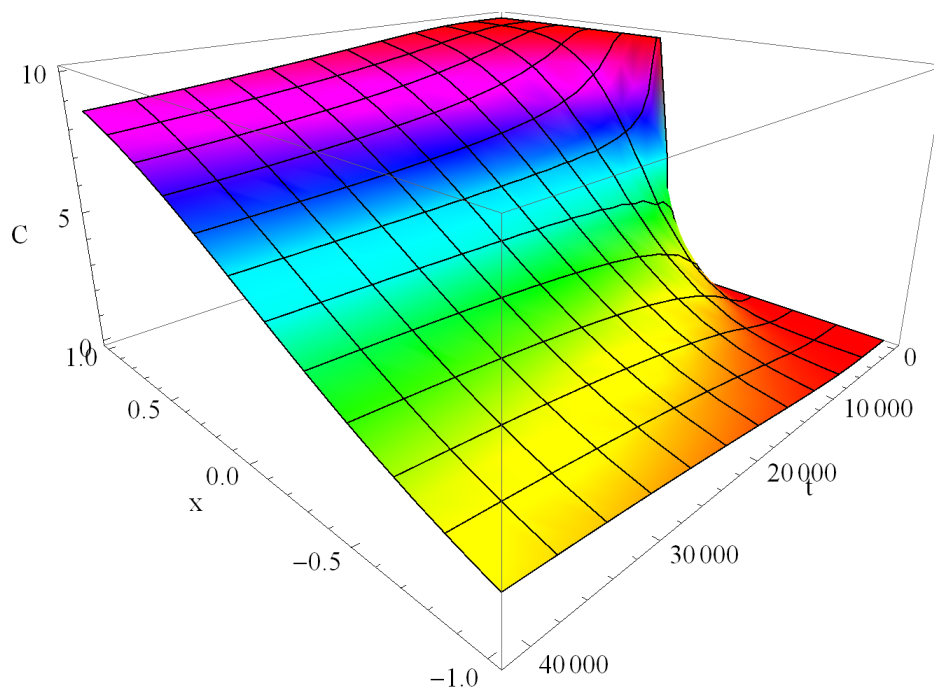


Obrázek 9: Rozložení $C(x, t)$ v mM z Obr. 8 v závislosti na x (v cm) v několika časových okamžicích.

Průběh řešení je pro volbu $D = 0,05$, $c_0 = 1$, $a = 0$ zachycen v grafu v Obr. 10. Rozložení koncentrace v trubici v několika časových okamžicích je pak zobrazeno v Obr. 11. Vidíme tvary distribuční funkce normálního rozdělení s rozptylem lineárně rostoucím v čase. Počáteční podmínce $t = 0$ odpovídající Heavisideova funkce je také distribuční funkcí, a to tzv. singulárního normálního rozdělení pravděpodobnosti (jemu odpovídající hustota je δ -funkce). Již nás nepřekvapí, že s rostoucím časem se počáteční rozložení koncentrace částic v trubici vyhlazuje.

4 Trubice s nulovou koncentrací na okraji

Přejdeme nyní k úlohám o trubici s jedním okrajem, který pro zjednodušení zápisu obvykle umístován do bodu 0. Podobně jako u nekonečně dlouhé trubice lze i tento model s určitou nepřesností použít v případě trubice konečné délky, kdy druhý okraj je buď dostatečně vzdálený nebo koncentrace částic na něm není vnějším prostředím ovlivňována.



Obrázek 10: Koncentrace $C(x, t)$ v mM dle (21) v závislosti na prostorové souřadnici $x \in \mathbb{R}$ v cm a na čase $t \geq 0$ v sekundách. Parametry mají hodnoty $a = 0$ cm, $C_0 = 10^{-5}$ mol cm $^{-3}$, $D = 10^{-5}$ cm 2 s $^{-1}$.

Uvažujeme tedy trubici s jedním okrajem, přičemž počáteční koncentrace částic v ní je popsána funkcí $g(x)$,

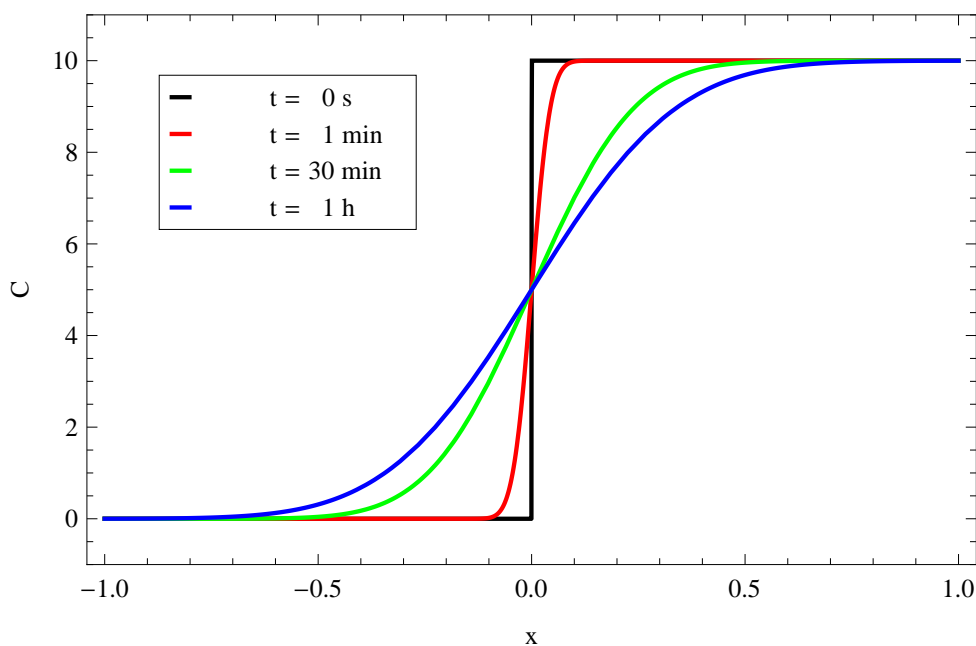
$$C(x, 0) = g(x), \quad x > 0. \quad (22)$$

Na okraji trubice je koncentrace částic stále udržována na nulové hodnotě, tedy tzv. *okrajová podmínka* je tvaru

$$C(0, t) = 0, \quad t > 0. \quad (23)$$

Řešení difuzní rovnice (1) pro $x \geq 0$ s počáteční podmínkou (22) a okrajovou podmínkou (23) je obvykle uváděno jako

$$C(x, t) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x-u, t) \bar{g}(u) du, \quad (24)$$



Obrázek 11: Rozložení $C(x, t)$ v mM z Obr. 10 v závislosti na x (v cm) v několika časových okamžicích.

kde \bar{g} je tzv. liché rozšíření funkce g ,

$$\bar{g}(x) = \begin{cases} g(x), & x > 0 \\ 0, & x = 0 \\ -g(-x), & x < 0 \end{cases} \quad (25)$$

Můžeme si virtuálně představit nekonečnou trubici, v níž je v bodě a zdroj počáteční koncentrace a v bodě $-a$, tedy symetricky vzhledem k okraji skutečné trubice, je místo, z něhož jsou částice stejnou rychlostí odčerpávány. Tato konfigurace zajistí nulovou koncentraci částic v bodě 0, tedy splnění okrajové podmínky, díváme-li se jen na polovinu trubice. Tvar řešení je principiálně stejný jako řešení (11), ale vystupuje v něm liché rozšíření počáteční podmínky.

Aby byl vliv lichého rozšíření na řešení více patrný, rozdělíme (24) na dva integrály a využijeme (25),

$$C(x, t) = \int_{-\infty}^0 -f(x-u, t) g(-u) du + \int_0^{\infty} f(x-u, t) g(u) du.$$

V prvním integrálu následně provedeme substituci $-u \mapsto u$ a zaměníme meze. Tím budou oba integrály přes interval $[0, \infty)$ a lze řešení lze přepsat do tvaru

$$C(x, t) = \int_0^{\infty} [f(x-u, t) - f(x+u, t)] g(u) du. \quad (26)$$

Vidíme, že v integrandu vystupuje rozdíl hodnot dvou hustot normálního rozložení pravděpodobnosti: *reálné* $N(u, 2Dt)$ a *zdánlivé*, umístěné symetricky vzhledem k okraji trubice, $N(-u, 2Dt)$. Právě tento princip zajistí nulovou koncentraci částic na okraji trubice, tedy platnost okrajové podmínky.

Uvažujme dále speciální případ

$$g(x) = \frac{N_0}{S} \delta(x-a), \quad (27)$$

kdy je v čase $t = 0$ vypuštěno množství N_0 částic v místě $a > 0$ trubice o ploše průřezu S . Liché rozšíření této počáteční podmínky je zřejmě (např. si načrtněte graf)

$$\bar{g}(x) = \frac{N_0}{S} [\delta(x-a) - \delta(x+a)] \quad (28)$$

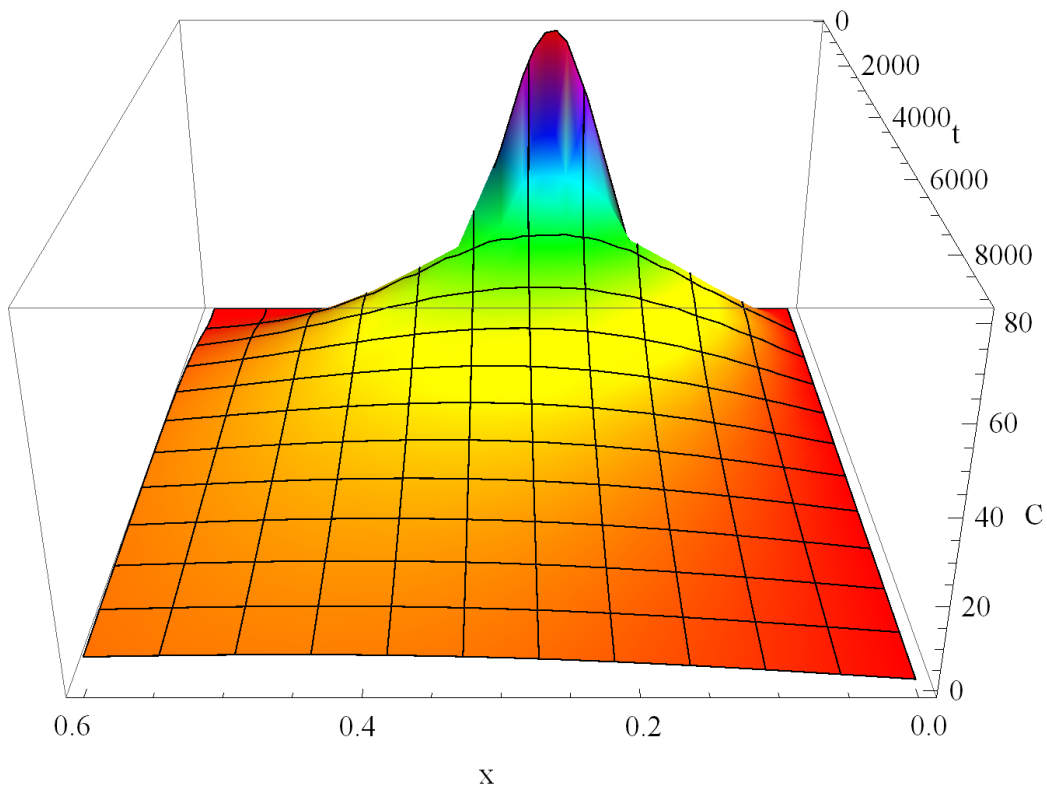
a řešení pak dle (24) či (26) s pomocí (6) nalézáme ve tvaru násobku rozdílu hodnot hustoty normálního rozdělení se střední hodnotou a (poloha *reálného* zdroje) a rozptylem $2Dt$ a hustoty normálního rozdělení se střední hodnotou $-a$ (poloha *zdánlivého* zdroje) a stejným rozptylem,

$$C(x, t) = \frac{N_0}{S} [f(x-a, t) - f(x+a, t)]. \quad (29)$$

Řešení je zobrazeno na grafu v Obr. 12. Rozložení koncentrace v trubici v několika časových okamžicích je zachyceno v Obr. 13. Průběh řešení je podobný řešení pro nekonečnou trubici, zde však máme řešení jen na poloprostoru a navíc je reflektována okrajová podmínka nulové koncentrace.

5 Trubice s podélným zdrojem a nulovou koncentrací na okraji

Předchozí počáteční podmínku nyní rozšíříme na podélný zdroj o koncentraci C_0 v intervalu mezi body a a b , $0 < a < b < \infty$, podél trubice. Máme tedy trubici s jedním okrajem, přičemž počáteční koncentrace částic v ní je popsána



Obrázek 12: Koncentrace $C(x, t)$ v mM dle (29) v závislosti na prostorové souřadnici $x \geq 0$ v cm a na čase $t \geq 0$ v sekundách. Hodnoty parametrů jsou $a = 0,25$ cm, $N_0 = 10^{-6}$ mol, $S = 0,1$ cm², $D = 10^{-5}$ cm² s⁻¹.

funkcí

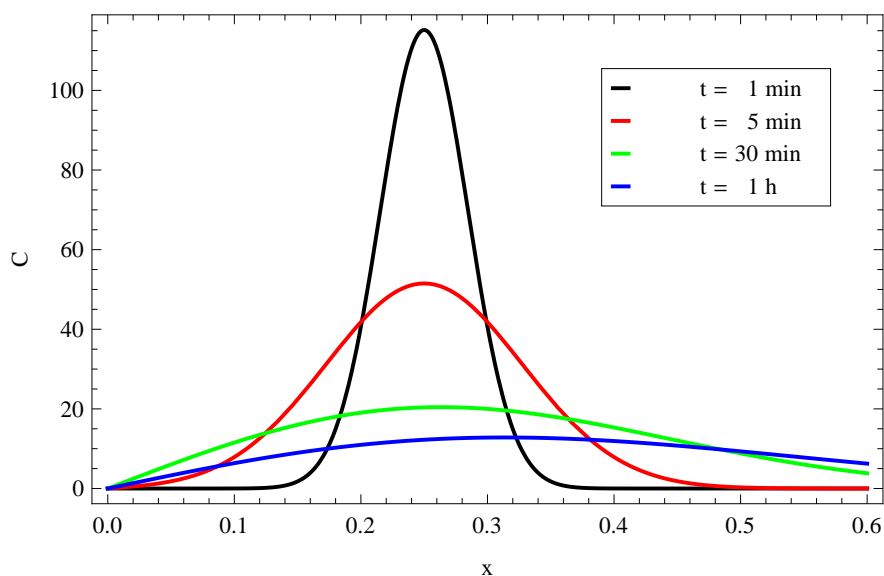
$$C(x, 0) = g(x) = \begin{cases} C_0, & a \leq x \leq b \\ 0, & 0 < x < a \text{ nebo } x > b \end{cases}. \quad (30)$$

Liché rozšíření počáteční podmínky je přitom zřejmé

$$\bar{g}(x) = \begin{cases} C_0, & a \leq x \leq b \\ 0, & x < -b \text{ nebo } -a < x < a \text{ nebo } x > b \\ -C_0, & -b \leq x \leq -a \end{cases}. \quad (31)$$

Řešení difuzní rovnice (1) pro $x \geq 0$ s počáteční podmínkou (30) a okrajovou podmínkou (23) obdržíme dosazením do (24),

$$C(x, t) = -C_0 \int_{-b}^{-a} f(x-u, t) du + C_0 \int_a^b f(x-u, t) du.$$

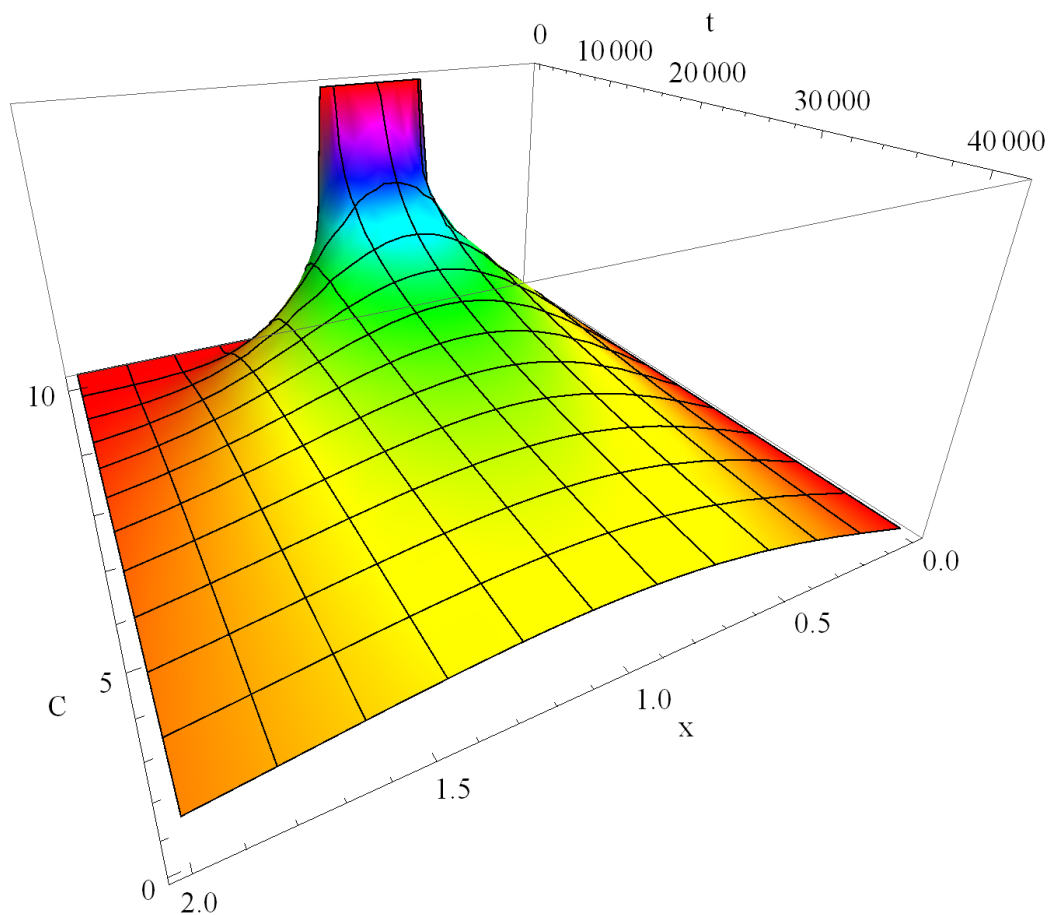


Obrázek 13: Rozložení $C(x, t)$ v mM z Obr. 12 v závislosti na $x \geq 0$ (v cm) v několika časových okamžicích.

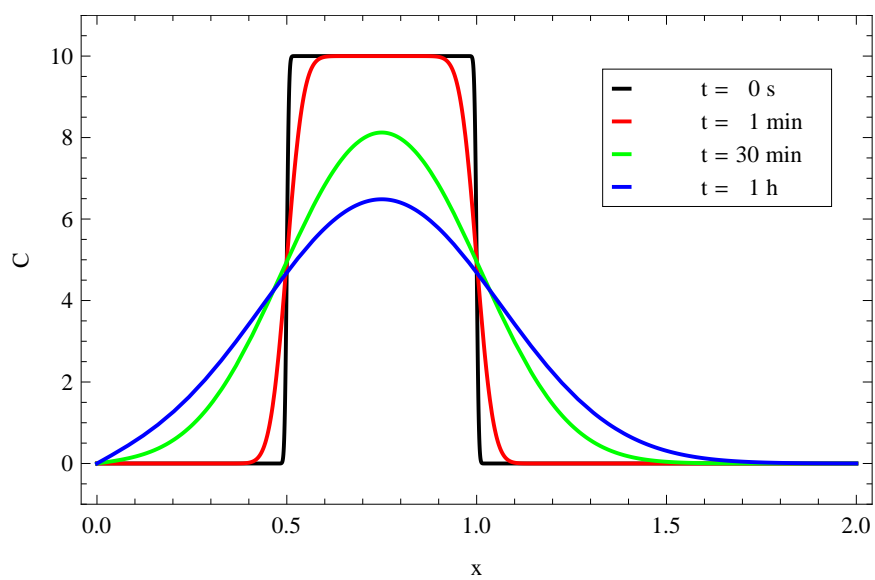
V integrálech provedeme substituci $v = x - u$ a oba integrály poté s využitím (8) přepíšeme jako rozdíly distribučních funkcí. Obdržíme výsledek

$$C(x, t) = C_0 [-F(x + b, t) + F(x + a, t) + F(x - a, t) - F(x - b, t)] \quad (32)$$

ve tvaru kombinace hodnot distribučních funkcí normálních rozdělání se středními hodnotami $-b, -a, a, b$ a stejným rozptylem $2D t$. Řešení je zobrazeno na grafu v Obr. 14. Rozložení koncentrace v trubici v několika časových okamžicích je zachyceno v Obr. 15. Je patrné vyhlazování prostorového rozložení s rostoucím časem, současně je reflektována okrajová podmínka nulové koncentrace.



Obrázek 14: Koncentrace $C(x, t)$ v mM dle (32) v závislosti na prostorové souřadnici $x \geq 0$ v cm a na čase $t \geq 0$ v sekundách. Podélný počáteční zdroj částic o koncentraci $C_0 = 10^{-5} \text{ mol cm}^{-3}$ je umístěn mezi body $a = 0,5 \text{ cm}$ a $b = 1 \text{ cm}$. Difuzní koeficient je roven $D = 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$.



Obrázek 15: Rozložení $C(x, t)$ v mM z Obr. 14 v závislosti na $x \geq 0$ (v cm) v několika časových okamžicích.

Řešení rovnice difuze, 2. část

Předpoklady

Pro studium této výukové jednotky je potřebná znalost

- základních principů řešení diferenciálních rovnic
- tvaru a odvození parciální diferenciální rovnice difuze

Výstupy z učení

Studenti se naučí

- používat Diracovu delta-funkci
- porozumět řešení rovnice difuze v 1D
- porozumět řešení rovnice difuze při radiální difuzi

1 Trubice s nulovým tokem na okraji

V této a následující části prozkoumáme řešení rovnice difuze

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C(x, t)}{\partial x^2}, \quad t > 0 \quad (1)$$

za podmínky nulového toku na okraji trubice. Počáteční podmínku přitom stále předpokládáme ve tvaru

$$C(x, 0) = g(x), \quad x > 0. \quad (2)$$

Nulový tok znamená, že první derivace koncentrace částic vzhledem k prostorové souřadnici je na okraji trubice nulová. V každém čase je tedy koncentrace částic v nějakém malém, ale celém, okolí okraje konstantní, čímž zde nedochází k difuzi. To však neznamená, že koncentrace je také konstantní v čase. Nikoliv, během času se může měnit, ale tak, aby se v celém, malém, okolí okraje měnila stejným způsobem. Okrajová podmínka je tedy matematicky zapsána ve tvaru

$$\frac{\partial C}{\partial x}(0, t) = J(0, t) = 0, \quad t > 0. \quad (3)$$

Nulovost toku na okraji trubice, tzn. platnost (3) lze, podobně tomu bylo jako u nulové koncentrace na okraji, zajistit trikem. Symetricky vzhledem k okraji,

tn. bodu 0, umístíme *zdánlivý* zdroj(e) stejné koncentrace, jako je zadáno počáteční podmínkou. Počítáme tedy nyní s tzv. sudým rozšířením \tilde{g} funkce g ,

$$\tilde{g}(x) = g(|x|), \quad (4)$$

pomocí níž lze řešení difuzní rovnice (1) pro $x \geq 0$ s počáteční podmínkou (2) a okrajovou podmínkou (3) zapsat jako

$$C(x, t) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x-u, t) \tilde{g}(u) du. \quad (5)$$

Abychom prozkoumali vliv sudého rozšíření, rozdělíme (5) na dva integrály a využijeme (4),

$$C(x, t) = \int_{-\infty}^0 f(x-u, t) g(|u|) du + \int_0^{\infty} f(x-u, t) g(u) du.$$

V prvním integrálu provedeme substituci $-u \mapsto u$ a zaměníme meze. Tím budou oba integrály přes interval $[0, \infty)$ a lze řešení přepsat do tvaru

$$C(x, t) = \int_0^{\infty} [f(x-u, t) + f(x+u, t)] g(u) du. \quad (6)$$

Vidíme, že v integrandu vystupuje součet hodnot dvou hustot normálního rozložení pravděpodobnosti: *reálné* $N(u, 2Dt)$ a *zdánlivé*, umístěné symetricky vzhledem k okraji trubice, $N(-u, 2Dt)$. Tento princip zajistí nulový tok částic na okraji trubice, tedy platnost okrajové podmínky.

Stejně jako úlohách z předchozí kapitoly dále prozkoumáme speciální počáteční podmínku

$$g(x) = \frac{N_0}{S} \delta(x-a). \quad (7)$$

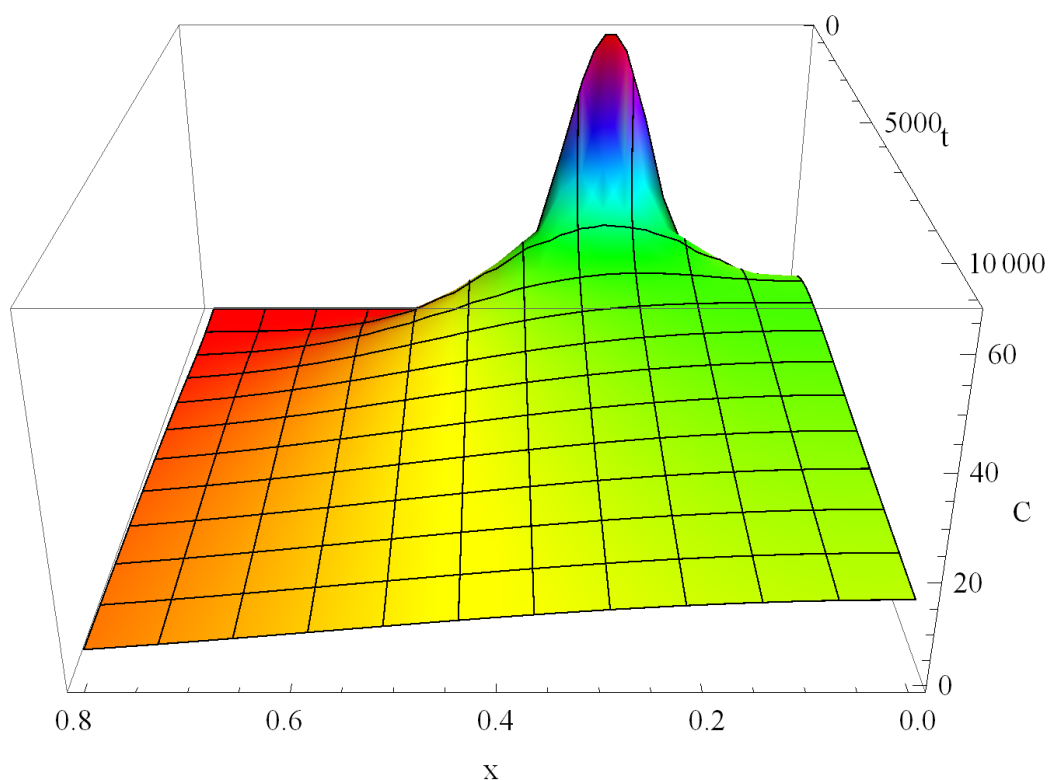
Sudé rozšíření této počáteční podmínky je zřejmě

$$\tilde{g}(x) = \frac{N_0}{S} [\delta(x-a) + \delta(x+a)] \quad (8)$$

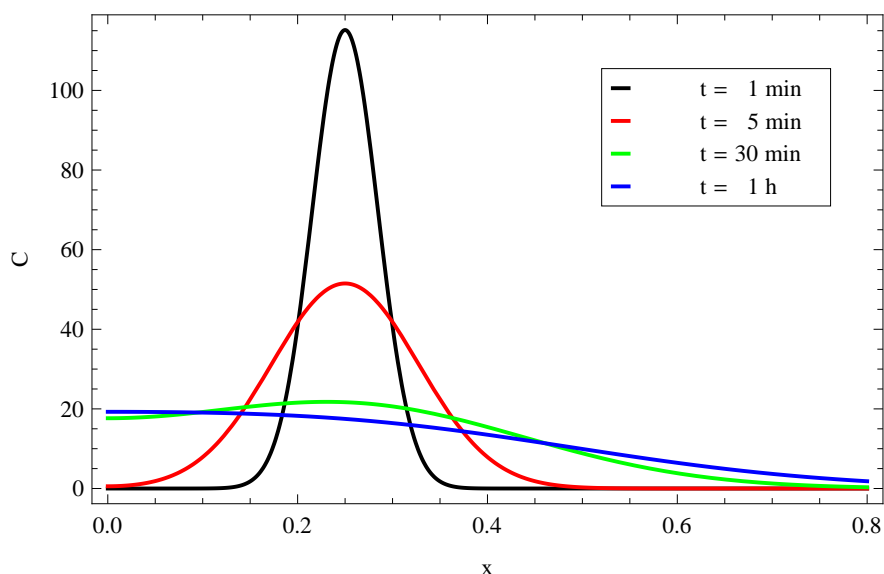
a řešení pak dle (5) či (6) s pomocí (6) nalézáme ve tvaru N_0/S -násobku součtu hodnot hustoty normálního rozdělení se střední hodnotou a (poloha *reálného* zdroje) a rozptylem $2Dt$ a hustoty normálního rozdělení se střední hodnotou $-a$ (poloha *zdánlivého* zdroje) a stejným rozptylem,

$$C(x, t) = \frac{N_0}{S} [f(x-a, t) + f(x+a, t)]. \quad (9)$$

Řešení je zobrazeno v grafu na Obr. 1. Rozložení koncentrace v trubici v několika časových okamžicích je pak zachyceno v Obr. 2. Na průbězích z Obr. 2 si zejména všimněme, že koncentrace na okraji, tzn. v bodě 0, není nulová, dokonce se v čase mění. Jako funkce prostorové proměnné, x , však koncentrace na okraji dosahuje lokálního extrému, první parciální derivace koncentrace vzhledem k x je zde skutečně nulová. Je zde tedy nulový tok, jak je předepsáno okrajovou podmínkou (3).



Obrázek 1: Koncentrace $C(x, t)$ v mM dle (9) v závislosti na prostorové souřadnici $x \geq 0$ v cm a na čase $t \geq 0$ v sekundách. Okrajovou podmínkou je stanoven nulový tok na okraji, $x = 0$, na počátku je v bodě $a = 0,25$ cm vloženo množství $N_0 = 10^{-6}$ mol částic. Průřez trubice má obsah $S = 0,1$ cm², difuzní koeficient má hodnotu $D = 10^{-5}$ cm² s⁻¹.



Obrázek 2: Rozložení $C(x, t)$ v mM z Obr. 1 v závislosti na $x \geq 0$ (v cm) v několika časových okamžicích. Koncentrace na okraji není obecně nulová, ale vzhledem k prostorové proměnné zde má nulovou derivaci.

2 Trubice s podélným zdrojem a nulovým tokem na okraji

Počáteční podmínku bodového zdroje na trubici s nulovým tokem na okraji opět rozšíříme na podélný zdroj o koncentraci C_0 v intervalu mezi body a a b , $0 < a < b < \infty$. Sudé rozšíření této počáteční podmínky,

$$C(x, 0) = g(x) = \begin{cases} C_0, & a \leq x \leq b \\ 0, & 0 < x < a \text{ nebo } x > b \end{cases}, \quad (10)$$

je rovné

$$\tilde{g}(x) = \begin{cases} C_0, & -b \leq x \leq -a \text{ nebo } a \leq x \leq b \\ 0, & x < -b \text{ nebo } -a < x < a \text{ nebo } x > b \end{cases}. \quad (11)$$

Po prostudování předchozích kapitoly již čtenář patrně intuitivně očekává tvar řešení difúzní rovnice (1) pro $x \geq 0$ s počáteční podmínkou (10) a okrajovou podmínkou (3),

$$C(x, t) = C_0 [F(x + b, t) - F(x + a, t) + F(x - a, t) - F(x - b, t)], \quad (12)$$

ve tvaru kombinace hodnot distribučních funkcí normálních rozdělání se středními hodnotami $-b, -a, a, b$ a stejným rozptylem $2Dt$. Rozdíl od (ŘRD1.32) je jen v opačných znaménkách *zdánlivého* zdroje. Formální výpočet spočívá v dosazení (11) do (5),

$$C(x, t) = C_0 \int_{-b}^{-a} f(x-u, t) du + C_0 \int_a^b f(x-u, t) du,$$

následné substituci $v = x - u$ v obou integrálech a využití (ŘRD1.8). Detaily tohoto výpočtu a úpravu na tvar (12) již ponecháváme čtenáři jako cvičení.

Řešení $C(x, t)$ je zobrazeno na grafu v Obr. 3, rozložení koncentrace v trubici v několika časových okamžicích je pak zachyceno v Obr. 4. Je vidět postupné vyhlazování prostorového rozložení s rostoucím časem. Současně je patrné dosažení lokálního extrému prostorových průběhů koncentrací v bodě $x = 0$, tedy nulovost toku na okraji.

3 Trubice s trvalým zdrojem na okraji

Dalším, v praxi častým, typem úlohy je difuze v trubici, na jejímž okraji je po celou dobu experimentu udržována předepsaná konstantní koncentrace C_0 částic, které jsou na okraji technickým zařízením dodávány, nebo naopak odčerpávány. Řešíme tedy difuzní rovnici (1) pro $x > 0$ s počáteční podmínkou

$$C(x, 0) = 0, \quad x > 0, \quad (13)$$

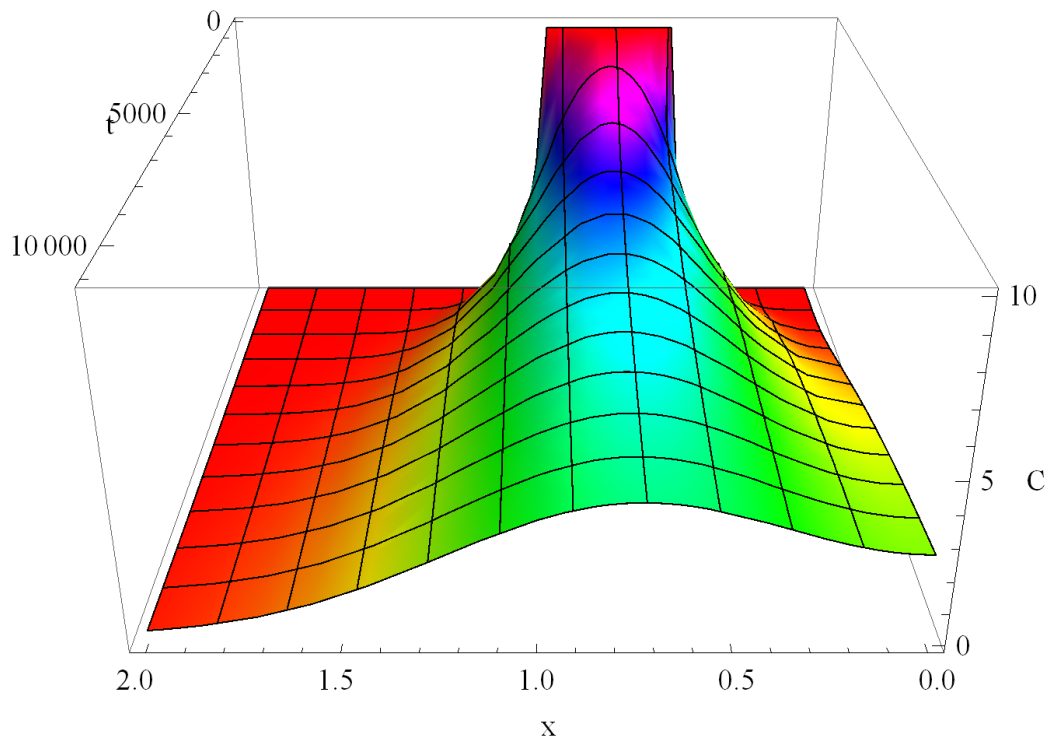
a okrajovou podmínkou

$$C(0, t) = C_0, \quad t \geq 0. \quad (14)$$

Difuzní rovnice má za těchto podmínek řešení

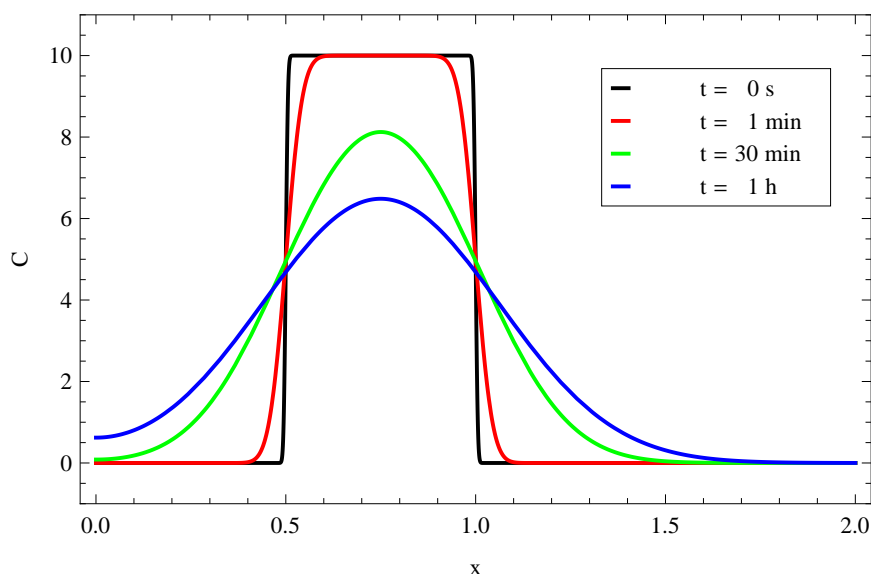
$$C(x, t) = 2C_0 [1 - F(x, t)] = 2C_0 \left[1 - \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \int_{-\infty}^x \exp\left(-\frac{u^2}{4Dt}\right) du \right], \quad (15)$$

přičemž F označuje distribuční funkci (ŘRD1.8). Výraz v hranatých závorkách v (15) je tedy funkcí přežití a grafem závislosti koncentrace $C(x, t)$ na x je $2C_0$ -násobek pravé poloviny grafu funkce přežití normálního rozdělání.



Obrázek 3: Koncentrace $C(x, t)$ v mM dle (12) v závislosti na prostorové souřadnici $x \geq 0$ v cm a na čase $t \geq 0$ v sekundách. Okrajovou podmínkou je stanoven nulový tok na okraji, $x = 0$, na počátku jsou do části trubice mezi body $a = 0,5$ cm a $b = 1$ cm vloženy částice o koncentraci $C_0 = 10^{-5}$ mol cm^{-3} . Průřez trubice má obsah $S = 0,1$ cm^2 , difuzní koeficient má hodnotu $D = 10^{-5}$ $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$.

Průběh koncentrace částic odpovídající řešení této úlohy je zobrazeno na grafu v Obr. 5. Pozorujeme, že na okraji je, v souladu s okrajovou podmínkou, koncentrace částic konstantní v čase. Rozložení koncentrace v trubici v několika časových okamžicích je zachyceno v Obr. 6. Prostorová rozložení koncentrace mají tvar konvexních funkcí klesajících z hodnoty C_0 asymptoticky k nule.



Obrázek 4: Rozložení $C(x, t)$ v mM z Obr. 3 v závislosti na $x \geq 0$ (v cm) v několika časových okamžicích. Koncentrace na okraji není obecně nulová, ale vzhledem k prostorové proměnné zde má nulovou derivaci.

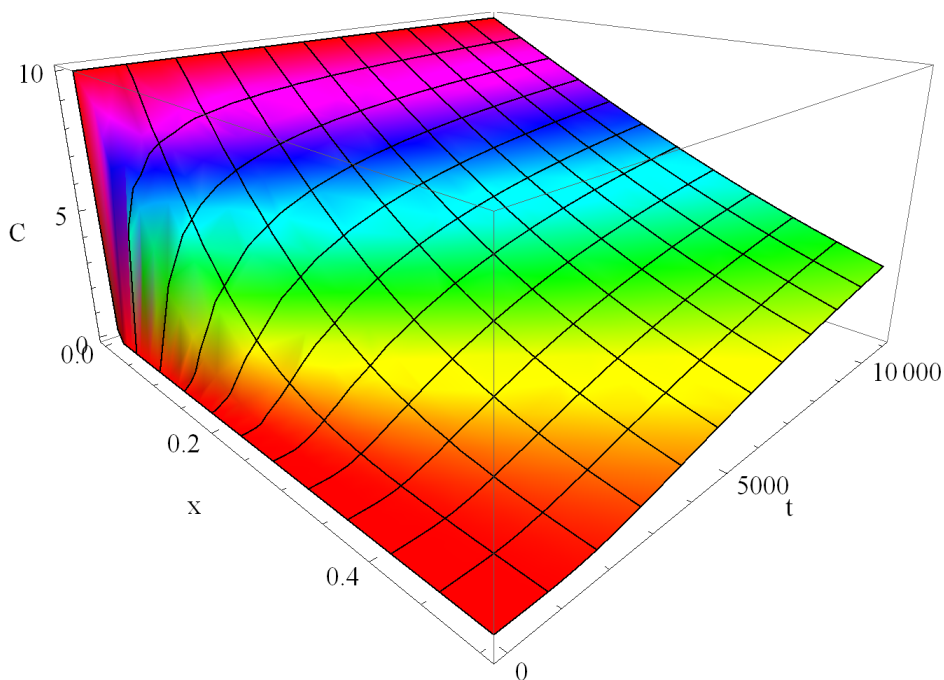
4 Trubice s bodovým zdrojem a nulovou koncentrací na okrajích

Jako poslední z úloh na řešení jednodimenzionální rovnice difuze si ukážeme řešení pro trubici konečné délky a tedy se specifikovanými dvěma okrajovými podmínkami. Tato úloha, ač možná z prvního pohledu prakticky nejčastější, je z matematického hlediska mnohem složitější, než všechny předchozí. Současná specifikace obou okrajových podmínek, tedy hodnot koncentrace ve dvou bodech, je značně omezující a řešení takové úlohy je tak možné pouze ve tvaru Fourierovy řady, tedy nekonečné řady goniometrických funkcí.

Uvažujeme trubici délky L , $0 < L < \infty$, jejíž jeden konec pro jednoduchost umístíme do počátku souřadnicového systému. Prostorovou souřadnici tedy uvažujeme v intervalu $x \in [0, L]$. Předpokládáme, že počáteční koncentrace částic v trubici je popsána funkcí $g(x)$,

$$C(x, 0) = g(x), \quad x \in [0, L], \quad (16)$$

a že koncentrace částic na obou koncích trubice je trvale udržována na nulové



Obrázek 5: Koncentrace $C(x, t)$ v mM dle (15) v závislosti na prostorové souřadnici $x \geq 0$ v cm a na čase $t \geq 0$ v sekundách. Na okraji ($x = 0$) je stále udržována koncentrace částic na hodnotě $C_0 = 10^{-5} \text{ mol cm}^{-3}$. Difuzní koeficient má hodnotu $D = 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$.

hodnotě,

$$C(0, t) = C(L, t) = 0, \quad t > 0. \quad (17)$$

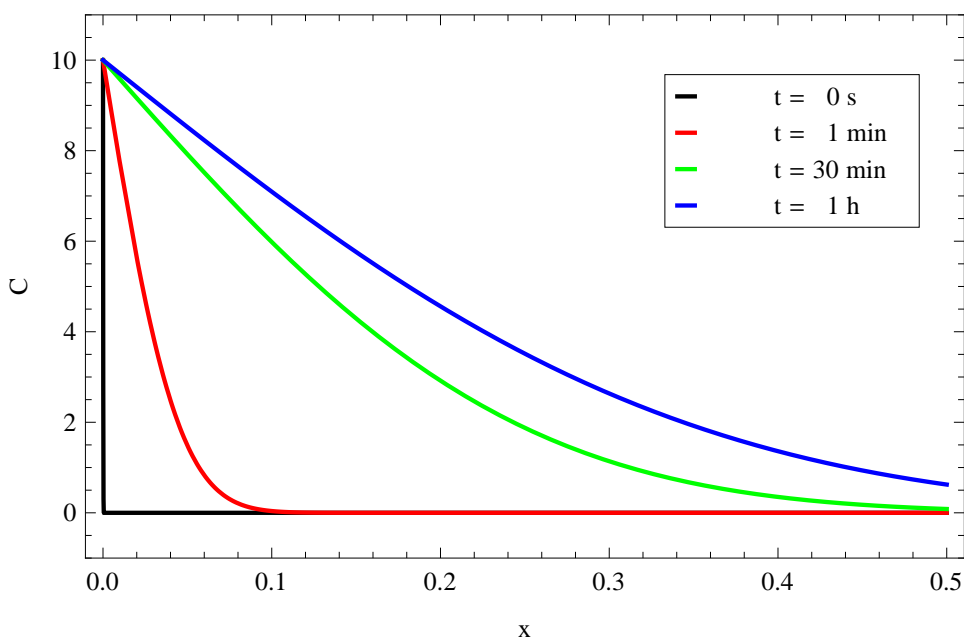
Difuzní rovnice (1) s počáteční podmínkou (16) a okrajovými podmínkami (17) má řešení

$$C(x, t) = \frac{2}{L} \sum_{k=1}^{\infty} \sin\left(\frac{k\pi x}{L}\right) \exp\left[-\frac{k^2\pi^2 D t}{L^2}\right] \int_0^L g(u) \sin\left(\frac{k\pi u}{L}\right) du \quad (18)$$

ve tvaru Fourierovy řady, nekonečné řady funkcí, kde jsou za báze funkce voleny goniometrické funkce (zde konkrétně sinus) s proměnlivými periodami.

Pro jednoduchost uvažujme opět speciální případ, kdy na počátku jsou vypuštěno množství N_0 částic v místě uprostřed trubice,

$$g(x) = \frac{N_0}{S} \delta\left(x - \frac{L}{2}\right), \quad x \in [0, L]. \quad (19)$$



Obrázek 6: Rozložení $C(x, t)$ v mM z Obr. 5 v závislosti na $x \geq 0$ (v cm) v několika časových okamžicích.

Integrály v (18) jsou pak rovny

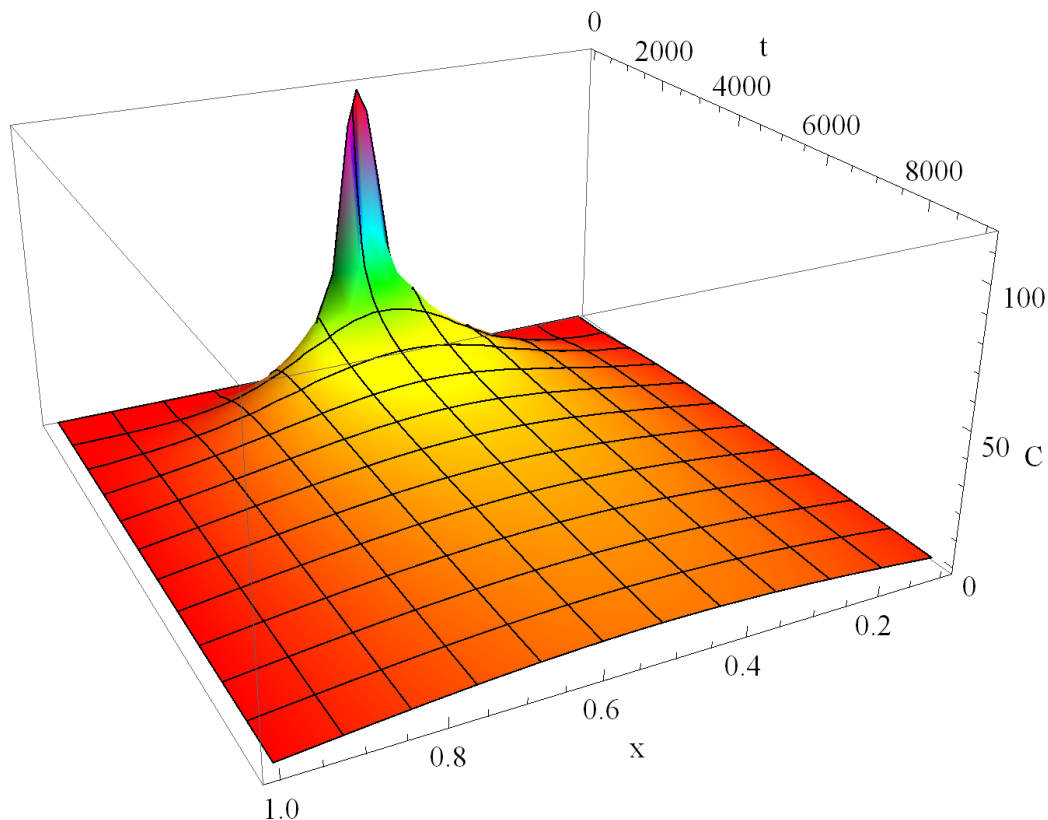
$$\int_0^L \frac{N_0}{S} \delta\left(x - \frac{L}{2}\right) \sin\left(\frac{k\pi u}{L}\right) du = \frac{N_0}{S} \sin\frac{k\pi L}{2L} = \begin{cases} \frac{N_0}{S}, & k = 1, 5, 9, \dots \\ 0, & k = 2, 4, 6, \dots \\ -\frac{N_0}{S}, & k = 3, 7, 11, \dots \end{cases}$$

a řešení této speciální úlohy je ve tvaru nekonečné řady

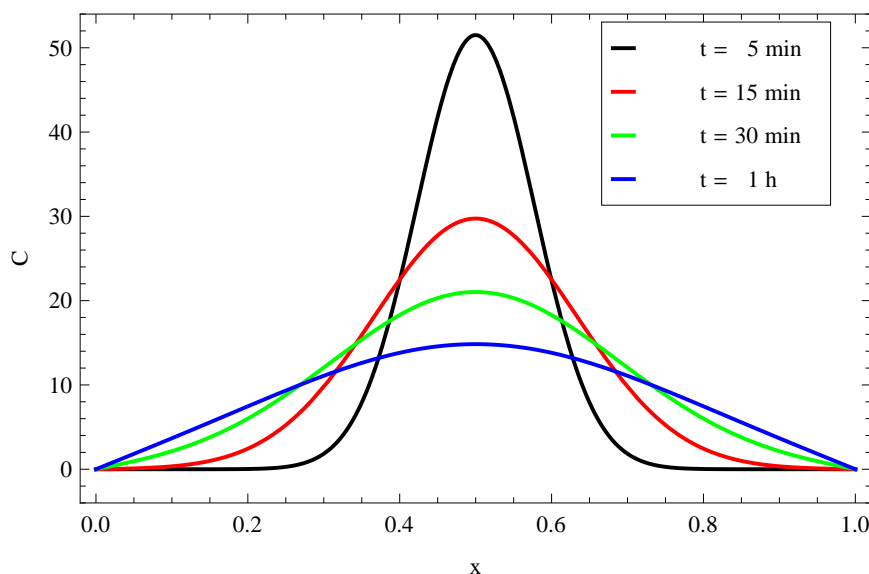
$$C(x, t) = \frac{2N_0}{SL} \sum_{j=1}^{\infty} (-1)^{j-1} \sin\left[\frac{(2j-1)\pi x}{L}\right] \exp\left[-\frac{(2j-1)^2 \pi^2 Dt}{L^2}\right]. \quad (20)$$

Graf řešení (20) je zobrazen v Obr. 7. Při numerických výpočtech je nutno vzít dostatečně členů nekonečné řady, řádově několik set, aby na grafu koncentrace nebyly patrné artefakty vlnění o vysoké frekvenci v důsledku skládání řešení z goniometrických funkcí. Rozložení koncentrace v trubici v několika časových okamžicích je zachyceno v Obr. 8. Krátce po začátku je rozložení podobné Gaussově křivce s chvosty rovnými nule na okrajích trubice. S narůstajícím časem se tvar postupně mění na tvar vlny jakožto části průběhu goniometrických funkcí. Časové vývoje koncentrace v několika místech trubice jsou

zachyceny v Obr. 9. Uprostřed trubice, tzn. v bodě $x = L/2 = 0,5$, koncentrace exponenciálně klesá, v jiných částech trubice nejdříve roste, později také povolna klesá. Nejvyšší koncentrace je v každém časovém okamžiku uprostřed trubice, směrem k okrajům trubice klesá, na okrajích je v souladu s okrajovými podmínkami (17) udržována nulová hodnota.



Obrázek 7: Koncentrace $C(x, t)$ v mM dle (20) v závislosti na prostorové souřadnici $x \in [0, 1]$ v cm a na čase $t \geq 0$ v sekundách v trubici jednotkové délky, $L = 1$ cm. Okrajové podmínky stanovují nulovou koncentraci na obou okrajích, počáteční podmínkou je dáno množství N_0 částic vložených v čase $t = 0$ do středu trubice, tedy místa $x = L/2 = 0,5$ cm. Trubice má průřez o obsahu $S = 0,1 \text{ cm}^2$, difuzní koeficient má hodnotu $D = 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$.



Obrázek 8: Rozložení $C(x, t)$ v mM z Obr. 7 v závislosti na $x \in [0, 1]$ (v centimetrech) v několika časových okamžicích. Na počátku má rozložení koncentrace přibližně tvar Gaussovy funkce, s rostoucím časem se postupně mění na tvar půlvlny grafy goniometrických funkcí, avšak vždy s nulovými hodnotami na obou okrajích.

5 Radiální difuze z mikropipety

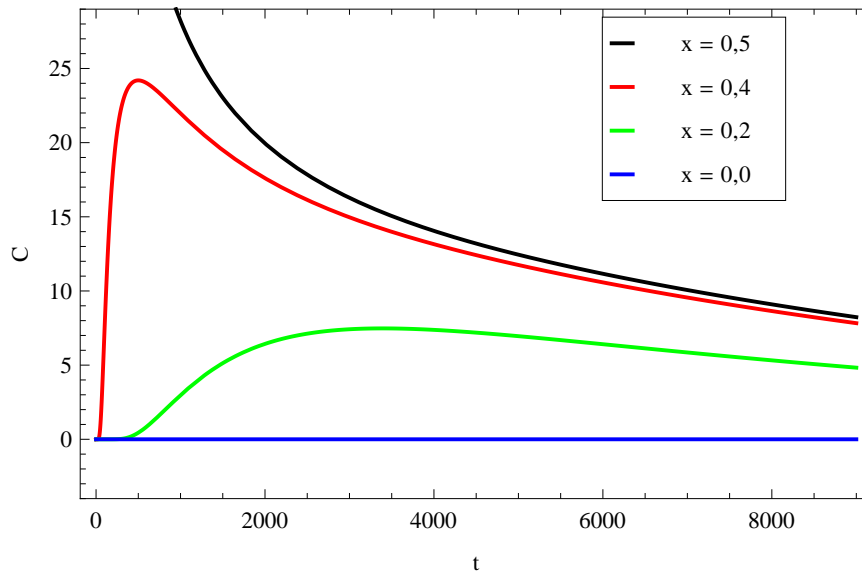
Na závěr si ukážeme řešení triviálního případu difuze v třírozměrném prostoru. Mikropipeta je naplněna částicemi fluorescenční látky a její konec je vložen přibližně do středy nádoby s vodou. V čase $t = 0$ do vodního prostředí vstříknuto množství N_0 fluorescenční látky a ta se difuzí šíří rovnoměrně všemi směry. Sledujeme vývoj koncentrace v čase v okolí tohoto místa.

Vzhledem k tomu, že vlastnosti vodního prostředí jsou ve všech směrech stejné, jedná se o sféricky symetrickou úlohu (DIF.38). Řešíme tedy rovnici

$$\frac{\partial C(r, t)}{\partial t} = D \left[\frac{2}{r} \frac{\partial C(r, t)}{\partial r} + \frac{\partial^2 C(r, t)}{\partial r^2} \right], \quad (21)$$

pro čas $t \geq 0$ a proměnnou $r \geq 0$, popisující vzdálenost od místa vstříknutí fluorescenční látky. Počáteční podmínka je matematicky zapsána ve tvaru

$$C(r, 0) = N_0 \delta^3(r), \quad (22)$$



Obrázek 9: Vývoj koncentrace $C(x, t)$ v mM z Obr. 7 v čase, t , (v sekundách) v několika místech trubice, $x \in [0, 1]$ (v centimetrech). V pravé části trubice jsou průběhy symetrické vzhledem ke středu trubice. Na obou okrajích, tzn pro $x = 0$ cm a $x = L = 1$ cm, je koncentrace nulová.

kde δ^3 je třírozměrná delta-funkce. Ta je odlišná od jednorozměrné delta-funkce, neboť je definována jako limitní případ třírozměrného rovnoměrného, resp. třírozměrného normálního rozdělení pravděpodobnosti. Pro popis třírozměrné delta-funkce nám však bude stačit následující vyjádření pomocí jednorozměrné delta-funkce,

$$\delta^3(r) = \frac{\delta(r)}{2\pi r^2}, \quad (23)$$

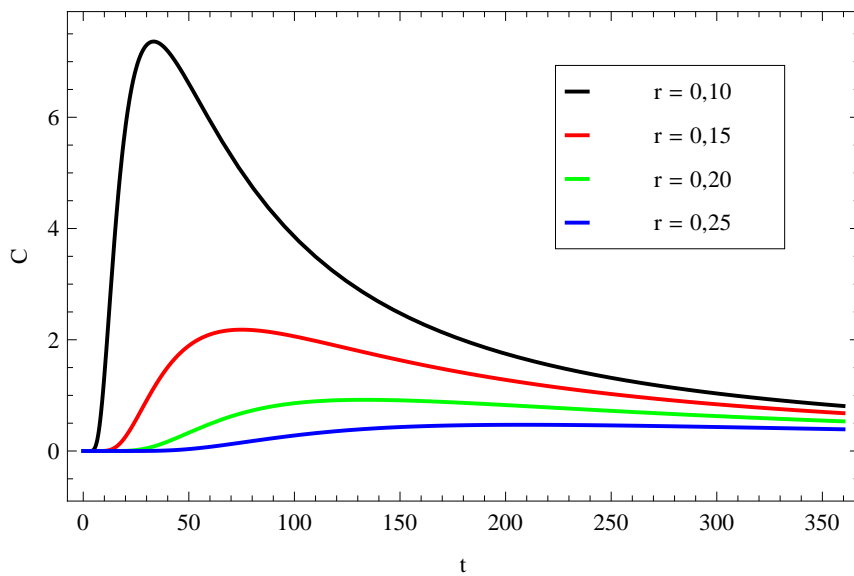
z něhož je patrné, že rozměr funkce δ^3 je rovný převrácené hodnotě třetí mocniny jednotky veličiny r .

Difuzní rovnice (21) s počáteční podmínkou (22) má řešení tvaru

$$C(r, t) = \frac{N_0}{\sqrt{(4\pi Dt)^3}} \exp\left(-\frac{r^2}{4Dt}\right). \quad (24)$$

Jedná se vlastně o hustotu pravděpodobnosti centrovaného třírozměrného normálního rozdělení pravděpodobnosti s diagonální kovarianční maticí a homogenním rozptylem, kde místo proměnných x , y , z vystupuje pouze veličina

$r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$. Časový vývoj koncentrace na sférách v několika vzdálenostech od počátku je zobrazen v grafu na Obr. 10. Pozorujeme obecně podobný tvar jako v Obr. 9, ve třírozměrném prostoru je však pokles koncentrace po dosažení maxima rychlejší.



Obrázek 10: Průběh koncentrace $C(r, t)$ (v M) v třírozměrném prostoru podle (24) v závislosti na čase (v sekundách) na sférách o vzdálenosti r (v centimetrech) od místa, kde bylo na počátku experimentu vstříknuto $N_0 = 0,1$ mol fluorescenční látky o difuzním koeficientu $D = 5 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$.

Jak se průběh koncentrace změní, když látka nebude vstříknuta najednou, ale celé množství N_0 bude z mikropipety uvolňováno rovnoměrně, rychlostí N_0/t_0 během intervalu délky t_0 ? Řešíme tak difuzní rovnici (21) s podmínkou na rychlost $I(x, t)$ přidávání částic v bodě $x = 0$ a čase t ,

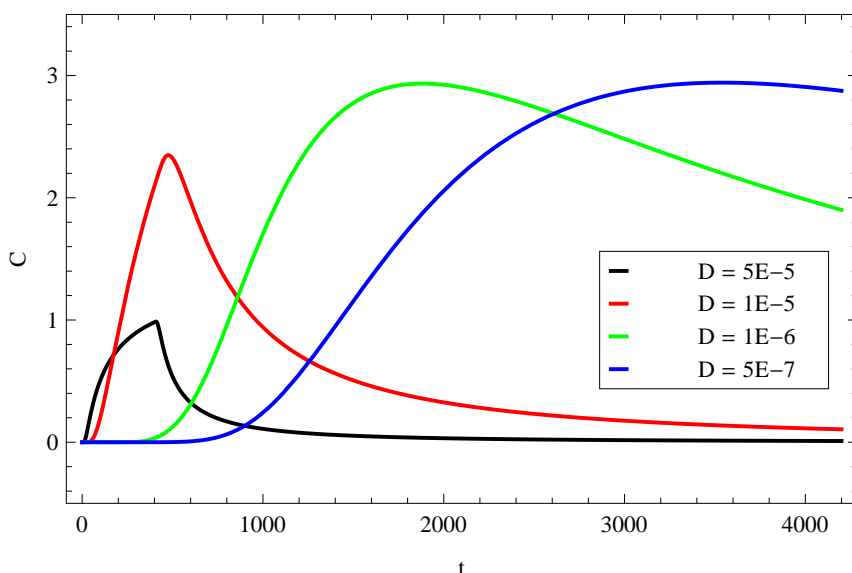
$$I(0, t) = \begin{cases} \frac{N_0}{t_0}, & 0 \leq t \leq t_0 \\ 0, & t > t_0 \end{cases}. \quad (25)$$

Závislost koncentrace na čase a vzdálenosti od počátku získáme integrováním

(24) přes časovou proměnnou v intervalu $[0, t_0]$. Obdržíme výsledek

$$C(r, t) = \begin{cases} \frac{N_0}{2\pi D r t_0} [1 - F(r, t)], & 0 \leq t \leq t_0 \\ \frac{N_0}{2\pi D r t_0} [F(r, t - t_0) - F(r, t)], & t > t_0 \end{cases} \quad (26)$$

v němž vystupují hodnoty distribuční funkce F podle (ŘRD1.8). Závislosti $C(r, t)$ na čase jsou vykresleny v Obr. 11 pro několik různých hodnot difuzního koeficientu D . Pro velké hodnoty D koncentrace $C(r, t)$ velmi rychle reaguje na ukončení vstřikování látky v čase t_0 . Pro malé hodnoty D je difuze pomalá, a dosažení čas dosažení maximální koncentrace je několikanásobně delší, než doba t_0 .



Obrázek 11: Průběh koncentrace $C(r, t)$ (v M) v třírozměrném prostoru podle (24) v závislosti na čase (v sekundách) na sféře o vzdálenosti $r = 1$ mm od místa, kde bylo po dobu $t_0 = 400$ sekund od počátku experimentu rovnoměrnou rychlostí vstřikováno celkové množství $N_0 = 0,1$ mmol fluorescenční látky. Závislosti jsou uvedeny pro různé hodnoty difuzního koeficientu D (v $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$).

Vybraná témata z teorie informace

Předpoklady

Pro studium této výukové jednotky je potřebná znalost

- základních pojmů z teorie pravděpodobnosti

Výstupy z učení

Studenti se naučí

- rozumět a interpretovat pojem entropie
- počítat entropii diskrétních a spojitých rozdělání pravděpodobnosti

1 Úvod do teorie informace

Zájemcům o hlubší pochopení principů teorie informace doporučujeme následující standardní literaturu, Ash (1965), Cover (1991), Gallager (1968) a Svešnikov (1971). Uvedené zdroje zároveň sloužily jako zdroj textu této kapitoly.

Základní problematika teorie informace byla vymezena americkým matematikem Claude Elwood Shannonem (1916–2001) v jeho práci *A mathematical theory of communication* z roku 1948, ve které dokázal klíčové teoremy o přenosu a reprezentaci informace. Shannonovou motivací byla snaha exaktně popsat *komunikaci*, tedy způsob, jak ve zvoleném místě reprodukovat (přesně nebo přibližně) *sdělení* či signál vyslaný z jiného místa.

Teorie informace ukazuje, že existují omezení na efektivitu *reprezentace* a *spolehlivé komunikace* sdělení:

(a) Reprezentace informace:

Sdělením, či signálem, mohou být hodnoty nějaké fyzikální veličiny (elektrického pole, frekvence zvuku, atp.) či symbolické abstrakce (písmena abecedy). Shannon ukázal, že sdělení lze popsat jako náhodný proces a přiřadit mu *informační obsah* v jednotkách *bit* (z anglického binary digit). V nejjednodušším případě je sdělení modelováno jako posloupnost *nezávislých* pozorování diskrétní náhodné veličiny U s konečnou množinou

stavů $\{u_1, u_2, \dots, u_M\}$ a pravděpodobnostní funkcí,

$$p(u_i) = P\{U = u_i\}, \quad i = 1, 2, \dots, M. \quad (1)$$

Průměrný *informační obsah* (v bitech) na jeden symbol takového sdělení je definován jako *entropie* veličiny U ,

$$H(U) = - \sum_{i=1}^M p(u_i) \log_2 p(u_i). \quad (2)$$

Význam entropie a zdůvodnění pojmu *informační obsah* spočívá v tom, že sdělení realizované veličinou U *nelze* popsat méně než $H(U)$ bity na symbol. Entropie tedy mimo jiné určuje *dolní mez* na *bezeztrátovou kompresi* dat, při nižší velikosti dat by již komprese musela být ztrátová.

(b) Spolehlivost komunikace:

Sdělení je přenášeno mezi *zdrojem* a *cílem* (příjemcem informace) tzv. *informačním kanálem*. Informační kanál je reprezentován např. kovovým drátem v případě elektronické komunikace, atmosférou v případě zvuku, atp. Vlastní přenos informace kanálem je typicky ovlivněn *šumem*, kdy výstup z kanálu má stochastický (náhodný) charakter. V nejjednodušším případě je diskrétní informační kanál popsán svou vstupní abecedou $\mathcal{X} = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$, výstupní abecedou $\mathcal{Y} = \{y_1, y_2, \dots, y_m\}$ a podmíněnou *pravděpodobností*

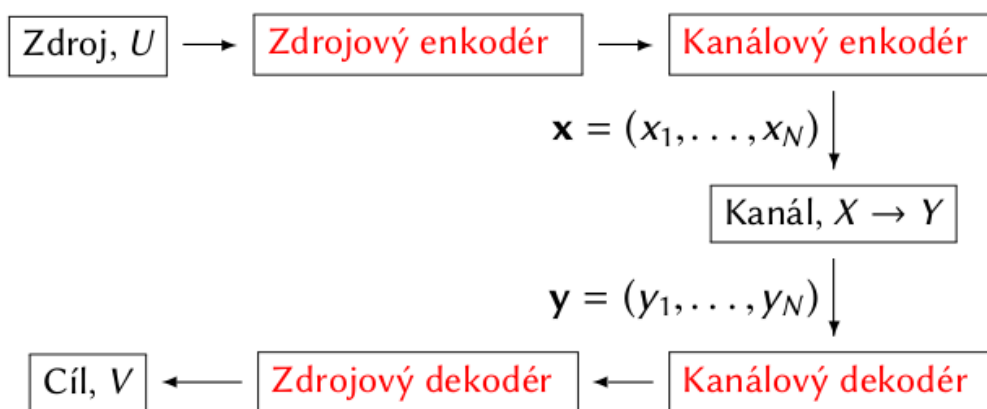
$$f(y_i|x_k) = P\{Y = y_i|X = x_k\}, \quad i = 1, \dots, m; \quad k = 1, \dots, n, \quad (3)$$

tedy pravděpodobností, že y_i byl přijatý signál za podmínky, že x_k byl signál vyslaný. Kritická je zejména situace, kdy dvě různá vstupní sdělení *nelze* po přenosu rozlišit. Před Shannonovou teorií bylo široce přijímáno, že stochastickým (a tedy nespolehlivým) informačním kanálem *nelze* přenášet informaci s libovolně malou tolerancí na chybu přenosu, tedy, že současně s snižováním hranice na pravděpodobnost chyby při přenosu bude klesat i informace na jeden symbol („jedno užití“ kanálu). Shannon však dokázal, že existuje způsob jak informačním kanálem přenášet nenulovou informaci na symbol i když pravděpodobnost chyby je

libovolně malá. Toto množství informace se nazývá *kapacita kanálu*, C , a je definováno jako

$$C = \max_{p(x_k)} \sum_{k=1}^n \sum_{i=1}^m p(x_k) f(y_i|x_k) \log_2 \frac{f(y_i|x_k)}{p(y_i)}, \quad (4)$$

kde $p(y_i) = \sum_{k=1}^n p(x_k) f(y_i|x_k)$ a maximum je bráno přes všechna možná pravděpodobnostní rozdělení na vstupní abecedě \mathcal{X} .



Obrázek 1: Schéma přenosu informace dle C. E. Shannona.

Celý systém komunikující sdělení ze *zdroje* do *cíle* je znázorněn na Obr. 1. Sdělení realizované náhodnou veličinou U je nejprve *zdrojovým enkodérem* komprimováno, v praxi často do podoby *binárního řetězce*. Tento binární řetězec je *kanálovým enkodérem* převeden na vstup do informačního kanálu. Sekvence N vstupních symbolů $\{x_1, \dots, x_N\}$ (tzv. blokový kanálový kód) je kanálem zobrazena na N výstupních symbolů, přičemž úkolem *kanálového dekodéru* je určit vstupní sekvenci s minimální pravděpodobností chyby. Výstup je v cíli dekomprimován *zdrojovým dekodérem*. Teoreticky lze v případě $H(U) < C$ takovým systémem přenášet $H(U)$ bitů na symbol a přitom zajistit, aby pravděpodobnost že zdrojové a cílové sdělení se liší byla libovolně malá. V praxi nebývá teoretických limitů dosaženo z důvodů přílišné výpočetní složitosti, zejména kanálového dekódování.

2 Axiomatické odvození Shannonovy entropie

Vzorec pro Shannonovu entropii (2) lze odvodit na základě minimálně omezujících a intuitivních axiomů. Entropie zde hraje roli *míry nejistoty*, náhodnosti či predikovatelnosti pozorování generovaných diskrétní náhodnou veličinou X . Poznamenejme, že entropie je definována rovnicí (2) i pokud $M = \infty$.

Předpokládejme, že X je diskrétní náhodná veličina s konečnou množinou stavů $\{x_1, x_2, \dots, x_M\}$ a příslušnými pravděpodobnostmi $\{p_1, p_2, \dots, p_M\}$. Předpokládejme, že pro funkci $H(X) \equiv H(p_1, \dots, p_M)$ platí následující axiomy:

(i) $f(M) = H\left(\frac{1}{M}, \dots, \frac{1}{M}\right)$ je rostoucí funkcí vzhledem k M ,

(ii) pro pozorování $\{y_1, \dots, y_L\}$ náhodné veličiny Y nezávislé na X platí

$$f(ML) = f(M) + f(L),$$

(iii) tzv. seskupovací axiom: pro $r = 1, \dots, M$ platí

$$\begin{aligned} H(p_1, \dots, p_M) &= H(p_1 + \dots + p_r, p_{r+1} + \dots + p_M) + \\ &+ (p_1 + \dots + p_r) H\left(\frac{p_1}{\sum_{i=1}^r p_i}, \dots, \frac{p_r}{\sum_{i=1}^r p_i}\right) + \\ &+ (p_{r+1} + \dots + p_M) H\left(\frac{p_{r+1}}{\sum_{i=r+1}^M p_i}, \dots, \frac{p_M}{\sum_{i=r+1}^M p_i}\right), \end{aligned} \quad (5)$$

(iv) $H(p, 1-p)$ je funkce spojitá v proměnné p , $p \in [0, 1]$.

Pak jediná funkce splňující všechny čtyři výše uvedené axiomy je tvaru

$$H(X) = -c \sum_{i=1}^M p_i \log_a p_i, \quad (6)$$

kde $c > 0$ a pro základ logaritmu platí $a > 1$.

Ještě než přistoupíme k vlastnímu důkazu, všimněme si podmínek (i)–(iv). Heuristicky se často (i) označuje jako extensivita, (ii)+(iii) jako aditivita a (iv)

jako spojitost entropie. Uvažujme náhodný experiment se dvěma nezávislými náhodnými veličinami, $X = \{x_1, \dots, x_M\}$ a $Y = \{y_1, \dots, y_L\}$, Současné pozorování realizace (X, Y) pak nabývá jedné z ML stejně pravděpodobných možností, tedy průměrná *nejistota* v předpovědi výsledku sdruženého experimentu je $f(ML)$. V případě že známe výsledek pozorování X , celá „nejistota“ či *náhodnost* v experimentu je dána pouze výsledkem pozorování Y . Z důvodu nezávislosti X a Y pak očekáváme, že průměrná nejistota v predikci výsledku sdruženého experimentu (X, Y) mínus nejistota získaná ze znalosti výsledku X , musí dát nejistotu experimentu zahrnujícího jen pozorování Y . Z tohoto pohledu je axiom (ii) zcela přirozený.

Nyní k vlastnímu důkazu tvrzení. Z (ii) plyne $f(1 \cdot 1) = f(1) + f(1)$, takže musí platit $f(1) = 0$. Tento výsledek intuitivně koresponduje s představou, že míra náhodnosti v experimentu s diskrétní náhodnou veličinou s rozdělením $p_1 = P\{X = x_1\} = 1$ s jediným možným výsledkem je nulová. Zároveň máme $f(M^k) = kf(M)$, takže intuitivní volbou pro f je logaritmická funkce, což dokážeme následujícím způsobem. Necht' $M > 1$ je celé číslo a r je libovolné přirozené číslo. Pak musí existovat číslo $k \in \mathbb{N}_0$ takové, že

$$M^k \leq 2^r < M^{k+1}. \quad (7)$$

Jelikož f má být rostoucí, musí platit také

$$kf(M) \leq rf(2) < (k+1)f(M),$$

neboli, po vydělení výrazem $rf(M)$,

$$\frac{k}{r} \leq \frac{f(2)}{f(M)} < \frac{(k+1)}{r}. \quad (8)$$

Provedeme-li stejnou úvahu pro funkci $f(x) = \log_a(x)$, přičemž podmínka rostoucí funkce implikuje $a > 1$, dostáváme

$$\frac{k}{r} \leq \frac{\log_a(2)}{\log_a(M)} < \frac{(k+1)}{r}. \quad (9)$$

Abychom ukázali že $f(x) = \log_a(x)$, všimneme si, že oba podíly v (8) a (9) leží ve stejných mezích a tedy pro jejich rozdíl platí

$$\left| \frac{f(2)}{f(M)} - \frac{\log_a(2)}{\log_a(M)} \right| < \frac{1}{r}. \quad (10)$$

Jelikož r je libovolné, můžeme položit $r \rightarrow \infty$, a tedy oba dva členy na levé straně nerovnosti (10) jsou si rovny, čímž dostáváme

$$f(M) = c \log_a M, \quad (11)$$

kde $c = f(2)/\log_a 2 > 0$, protože $f(1) = 0$ a f má být rostoucí funkce.

Dále, nechť $p = r/s$ je racionální číslo dané nějakými přirozenými čísly $r < s$. Z axiomu (iii) plyne

$$\begin{aligned} H\left(\underbrace{\frac{1}{s}, \dots, \frac{1}{s}}_r, \underbrace{\frac{1}{s}, \dots, \frac{1}{s}}_{s-r}\right) &= f(s) = \\ &= H\left(\frac{r}{s}, \frac{s-r}{s}\right) + \frac{r}{s} f(r) + \frac{s-r}{s} f(s-r). \end{aligned} \quad (12)$$

Poznamenejme, že platí

$$f(r) = H\left(\underbrace{\frac{1}{r}, \dots, \frac{1}{r}}_r\right) = H\left(\frac{1/s}{r/s}, \dots, \frac{1/s}{r/s}\right). \quad (13)$$

Při označení $p = \frac{r}{s}$ můžeme psát $\frac{s-r}{s} = 1-p$, a podle (ii) a (11), lze výraz (12) zapsat ve tvaru

$$c \log_a s = H(p, 1-p) + c p \log_a r + c (1-p) \log_a (s-r), \quad (14)$$

z čehož plyne

$$H(p, 1-p) = -c [p \log_a r - \log_a s + (1-p) \log_a (s-r)]. \quad (15)$$

Odečtením a přičtením výrazu $p \log_a s$ k pravé straně (15) obdržíme

$$H(p, 1-p) = -c [p \log_a p + (1-p) \log_a (1-p)]. \quad (16)$$

Rovnice (16) pak platí pro všechna $p \in [0, 1]$ podle axiomu (iv).

Rovnici (6) pak dokážeme matematickou indukcí. Její platnost pro $M = 1$ a $M = 2$ jsme si již ukázali výše. Pro $M > 2$ využijeme axiom (iii), pro rozdělení na pravděpodobnosti $q = \sum_{i=1}^{M-1} p_i$ a p_M ,

$$H(p_1, \dots, p_M) = H(q, p_M) + q H\left(\frac{p_1}{q}, \dots, \frac{p_{M-1}}{q}\right) + p_M H(1). \quad (17)$$

Předpokládejme, že rovnice (6) platí pro všechna přirozená čísla menší nebo rovna $M - 1$, a dokážeme její platnost pro M . Z (17) máme

$$H(p_1, \dots, p_M) = -c[q \log_a q + p_M \log_a p_M] - c q \sum_{i=1}^{M-1} \frac{p_i}{q} \log_a \frac{p_i}{q} + p_M \cdot 0, \quad (18)$$

čímž je platnost (6) indukci dokázána, neboť

$$q \sum_{i=1}^{M-1} \frac{p_i}{q} \log_a \frac{p_i}{q} = \sum_{i=1}^{M-1} p_i \log_a p_i - q \log_a q. \quad (19)$$

Pro základ logaritmu se často, zejména ve spojení s informačními technologiemi, volí $a = 2$ a $c = 1$, jednotkou entropie je pak *bit*. Lze se setkat i se základem $a = 10$, kdy je jednotkou entropie tzv. *dit*. V matematice má výsadní postavení přirozený logaritmus $\log_e = \ln$, tedy logaritmus o základu $a = e$, kdy se jednotka entropie nazývá *nat*.

Všimněme si ještě, že axiom (ii) plyne z (iii), protože $H(1/ML, \dots, 1/ML)$ můžeme seskupit do M segmentů délky L , takže $\sum_{i=1}^L p_i = 1/M$, a následně

$$\begin{aligned} f(ML) &= H\left(\frac{1}{ML}, \dots, \frac{1}{ML}\right) = \\ &= H\left(\frac{1}{M}, \dots, \frac{1}{M}\right) + \sum_{j=1}^M \frac{1}{M} H\left(\frac{M}{ML}, \dots, \frac{M}{ML}\right) = f(M) + f(L). \end{aligned} \quad (20)$$

Přesněji, axiomy (ii) + (iii) lze nahradit jediným axiomem

$$\begin{aligned} H(\underbrace{p_1, \dots, p_{r_1}}_{r_1}, \underbrace{p_{r_1+1}, \dots, p_{r_2}}_{r_2}, \dots, \underbrace{p_{r_{k-1}+1}, \dots, p_{r_k}}_{r_k}) &= \\ &= H(q_1, q_2, \dots, q_k) + \sum_{i=1}^k q_i H\left(\frac{p_{r_{i-1}+1}}{q_i}, \dots, \frac{p_{r_i}}{q_i}\right) \end{aligned} \quad (21)$$

pro k skupin, každou o r_k prvcích (položme $r_0 = 0$), přičemž součet pravděpodobností v i -té skupině označíme $q_i = \sum_{j=r_{i-1}+1}^{r_i} p_j$.

Na závěr poznamenejme, že funkce (6) není definována pro události x_k s nulovou pravděpodobností, $P\{X = x_k\} = 0$. Prostým dosazením dostáváme neurčitý výraz „ $0 \cdot \infty$ “. Funkci však můžeme snadno dodefinovat limitou, neboť z l'Hospitalova pravidla plyne

$$\lim_{p \rightarrow 0^+} p \log_a p = 0, \quad (22)$$

tedy události s nulovou pravděpodobností k entropii nepřispívají.

3 Kvantizace a entropie spojité náhodné veličiny

Shannonova entropie ve vzorci (2) je definována pouze pro diskrétní náhodné veličiny. Uvažujme nyní spojitou náhodnou veličinu X s Riemannovsky integrabilní hustotou pravděpodobnosti $f(x)$, a najděme entropii její jednoduché kvantizace.

Obor hodnot náhodné veličiny X rozdělíme na ekvidistantní intervaly

$$[(i-1)\Delta, i\Delta),$$

přičemž předpokládáme, že hustota $f(x)$ je na těchto intervalech spojitá. Z Lagrangeovy věty o střední hodnotě plyne, že v každém dělicím intervalu existuje takové x_i , že

$$f(x_i)\Delta = \int_{(i-1)\Delta}^{i\Delta} f(x) dx. \quad (23)$$

Definujeme kvantizovanou diskrétní náhodnou veličinu X_Δ tak, že

$$X_\Delta = x_i \quad \text{pro } (i-1)\Delta \leq X < i\Delta, \quad (24)$$

s pravděpodobností funkcí

$$P\{X_\Delta = x_i\} = f(x_i)\Delta. \quad (25)$$

Entropie náhodné veličiny X_Δ je pak rovna

$$\begin{aligned} H(X_\Delta) &= - \sum_{i=-\infty}^{\infty} f(x_i)\Delta \log_a[f(x_i)\Delta] = \\ &= -\log_a \Delta - \sum_{i=-\infty}^{\infty} f(x_i)\Delta \log_a f(x_i), \end{aligned}$$

jelikož $\sum_{i=-\infty}^{\infty} f(x_i)\Delta = 1$. Navíc z Riemannovské integrability $f(x)$ plyne

$$\lim_{\Delta \rightarrow 0^+} \sum_{i=-\infty}^{\infty} f(x_i)\Delta \log_a f(x_i) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x) \log_a f(x) dx. \quad (26)$$

Definujeme pak *diferenciální entropii* $h(X)$ spojité náhodné veličiny X výrazem

$$h(X) = - \int_{-\infty}^{\infty} f(x) \log_a f(x) dx. \quad (27)$$

Všimněme si analogie (27) s (2), resp. (6). Avšak zatímco pro entropii obecně platí $H(X) \geq 0$, diferenciální entropie $h(X)$ může nabývat i hodnot záporných a tedy *není* ekvivalentem Shannonovy entropie. Pro $\Delta \rightarrow 0+$ však můžeme položit $h(X) \approx H(X_\Delta) + \log_2 \Delta$. Zvolíme-li $\Delta = 2^{-n}$, pak lze tvrdit, že entropie n -bitové kvantizace X je přibližně $h(X) + n$.

Úkoly

1. Mějme alternativní rozložení s pravděpodobnostní funkcí $P\{X = 0\} = p$ a $P\{X = 1\} = 1 - p$, kde $0 \leq p \leq 1$. Určete Shannonovu entropii jako funkci parametru p .

2. Mějme náhodnou veličinu X s Gaussovým (normálním) rozdělením s nulovou střední hodnotou a rozptylem σ^2 , tzn. s hustotou

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left(-\frac{x^2}{2\sigma^2}\right).$$

Určete diferenciální entropii $h(X)$ náhodné veličiny X jakožto funkci směrodatné odchylky $\sigma > 0$.

3. Střelec střílí do dvou terčů, do velkého terče dvakrát a do malého terče třikrát. Pravděpodobnosti zásahu v každém pokusu jsou rovny $1/2$ při střelbě do velkého a $1/3$ při střelbě do malého terče. Do kterého z terčů je výsledek střelby, daný počtem zásahů, méně neurčitý? Který terč má menší směrodatnou odchylku počtu zásahů? Spočítejte i střední hodnoty obou veličin.

4. Pokračujme v příkladu 3 se střelbou do dvou terčů. Za každý zásah do malého terče se vyplácí odměna 100 Kč, za každý zásah do velkého terče pak 50 Kč. Náhodná veličina U udává celkovou výhru střelce na malém terči, náhodná veličina V pak celkovou výhru na velkém terči. Spočítejte střední hodnoty obou náhodných veličin. Která z veličin U , V je méně neurčitá? Která z veličin U , V má menší směrodatnou odchylku?

5. Spočítejte entropii diskrétního rovnoměrného rozdělení pravděpodobnosti X na množině $\{x_1, \dots, x_N\}$.

6. Spočítejte diferenciální entropii exponenciálního rozdělení pravděpodobnosti X jako funkci intenzity $\lambda > 0$.

7. Spočítejte diferenciální entropii rovnoměrného spojitého rozdělení pravděpodobnosti X na intervalu $[a, b]$, $-\infty < a < b < \infty$.

Matematické modely neuronu

Předpoklady

Pro studium této výukové jednotky je potřebná znalost

- základních matematicko-logických funkcí

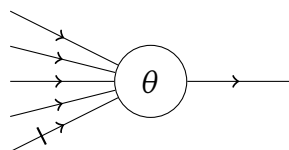
Výstupy z učení

Studenti se naučí

- vysvětlit pojem logického neuronu
- rozumět jednoduchým matematickým modelům neuronu
- popsat dynamiku modelu reálného neuronu

1 Logický neuron

Nejnámějším matematickým modelem neuronu je tzv. **logický neuron** nazývaný též *McCullochův-Pittsův* logický neuron. Americký neurofyziolog a kybernetik Warren Sturgis McCulloch (1898–1969) a Walter Harry Pitts Jr. (1923–1969), zabývající se matematickou logikou a početními neurovědami, tento model poprvé popsali roku 1943 v článku *A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity* v odborném časopise *Bulletin of Mathematical Biophysics*.



Obrázek 1: Logický neuron s prahem θ , se čtyřmi excitačními vstupy a jedním inhibičním vstupem.

McCullochův-Pittsův logický neuron bývá schematicky znázorňován tak, jak je ukázáno na Obr. 1. Ve své nejjednodušší podobě můžeme takový neuron chápat jako zařízení s několika vstupy a jedním výstupem. Vstupy jsou kresleny

jako spojnice s šipkami směřujícími do neuronu, výstup je reprezentován jednou spojnici vycházející ze symbolu neuronu. Výstup se však může dělit a může být následně napojen do většího počtu (jiných) neuronů. Vstupy mohou být buď *excitační*, kreslené klasickou šipkou, anebo *inhibiční*, u nichž se ve schématu doplňuje kolmá čárka. Na výstupu se přitom objeví signál právě tehdy, když se současně signály objeví na určitém počtu vstupů. Tento minimální počet aktivních vstupů je nazýván *práh* a obvykle značen θ . V nejjednodušším modelu může být práh θ rovný jakémukoliv nezápornému číslu.

Logický neuron je idealizací reálného neuronu a zachovává tak nejdůležitější charakteristické vlastnosti skutečného neuronu. Předpokládáme, že logický neuron může změnit svůj stav jen v diskrétních ekvidistantně vzdálených časových okamžicích. Výstup z jednoho neuronu se na vstupu napojených neuronů objeví v bezprostředně následujícím časovém kroku. Síť logických neuronů se chová synchronizovaně, okamžiky možné změny stavu jsou pro všechny neurony v síti totožné.

Biologové a neurofyziologové mohou tento model neuronu kritizovat pro přílišně až nereálné zjednodušení, zvláště kvůli výše popsané časové závislosti. Na druhou stranu, obrovská výhoda logického neuronu je právě jeho jednoduchost. Ta často umožňuje analýzu očekávaného chování neuronové sítě, která by při zahrnutí jiných fyziologických parametrů neuronů byla příliš složitá. Logický neuron zachovává podstatné rysy chování reálného neuronu. Daní za jednoduchost modelu je zanedbání méně podstatných charakteristik reálného neuronu. Jedná se o obvyklý postup matematického modelování reálného světa. Často si musíme realitu zjednodušovat, abychom dokázali matematický model schůdně analyzovat a modelovat. Na provedená zjednodušení však přitom nezapomínáme, a jejich možný vliv na chování modelu diskutujeme.

Nyní podáme formální definici logického neuronu.

- (i) Logický neuron se může nacházet v jednom ze dvou stavů, které nazveme *aktivní* a *neaktivní*.
- (ii) Logický neuron má jeden výstup, který může být současně napojen do jednoho nebo více jiných neuronů nebo také zpět do stejného neuronu. V každém okamžiku je na všech těchto napojeních stejný výstup.
- (iii) Logický neuron má celkem $n_e + n_i$ vstupů, z nichž je n_e *excitačních* a n_i

inhibičních. Počty excitačních i inhibičních vstupů mohou nabývat hodnot jakéhokoli nezáporných celých čísel.

- (iv) Logický neuron má *práh* θ . V nejjednodušší podobě požadujeme $\theta \in \mathbb{N}_0$, obecně stačí $\theta \geq 0$.
- (v) Čas je *kvantizován*, stav logického neuronu se může změnit pouze v diskrétních časových okamžicích (krocích), $t = k \Delta, k = 0, 1, \dots$. Stav logického neuronu zůstává nezměněn v časovém intervalu $[k \Delta, (k + 1)\Delta)$. Délka časového kroku Δ je stejná pro všechny neurony v síti, neuronová síť je synchronizovaná.
- (vi) Daný vstup je aktivní v čase $(k + 1)\Delta$ právě tehdy, když neuron, jehož výstupem uvažované spojení je, byl aktivní v čase $k \Delta$. Označujeme $N_e(t)$ počet aktivních excitačních vstupů a $N_i(t)$ počet aktivních inhibičních vstupů v čase t . Zřejmě platí $N_e(t) \leq n_e, N_i(t) \leq n_i$ v každém čase t .
- (vii) Logický neuron je aktivní v čase $t = k \Delta$, tedy přesněji ve všech časech $t \in [k \Delta, (k + 1)\Delta)$, právě když

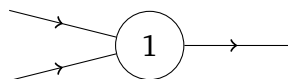
$$N_e(k \Delta t) - \phi N_i(k \Delta t) \geq \theta. \quad (1)$$

Konstanta $\phi \geq 0$ charakterizuje požadovaný poměr mezi počtem aktivních excitačních a aktivních inhibičních vstupů pro dosažení aktivního výstupu neuronu. Často je $\phi \in \mathbb{N}_0$, resp. v nejjednodušším případě $\phi = 1$.

Logický neuron je binárním zařízením, protože se vždy nachází právě v jednom ze dvou možných stavů, aktivním, anebo neaktivním. V matematické či logické notaci často označujeme aktivní stav hodnotou 1 a neaktivní stav hodnotou 0. Máme-li síť m neuronů označených čísly od 1 do m , můžeme stav všech neuronů v této síti v každém čase jednoznačně reprezentovat binárním číslem délky m , kdy stav i -tého neuronu je kódován číslicí na i -tém místě binárního zápisu. Počet všech možných stavů celé sítě je rovný 2^m .

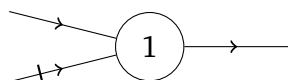
Nyní si uvedeme několik příkladů logických neuronů a jednoduchých neuronových sítí, na kterých ukážeme, že i takto jednoduchý model neuronu stačí k vytvoření primitivního mozku nebo oscilujícího systému. Zdůrazněme hned

na počátku, že se jedná jen o velmi jednoduché ukázky pro pochopení funkce logických neuronů. V reálném mozku je totiž řádově 10^{10} neuronů, každý s nejméně 10^4 vstupy.



Obrázek 2: Logický neuron s prahem 1 a dvěma excitačními vstupy.

Na Obr. 2 je neuron s $n_e = 2$ excitačními a $n_i = 0$ inhibičními vstupy a prahovou hodnotou $\theta = 1$. Tento neuron je dle (1) aktivní, pokud $n_e \geq 1$, tj. pokud je aktivní alespoň jeden z jeho (excitačních) vstupů. Pokud by tento neuron měl prahovou hodnotu $\theta = 0$, může být aktivní, přestože by nebyl aktivní žádný z jeho vstupů. Takový neuron je někdy nazýván *spontánně aktivní*.



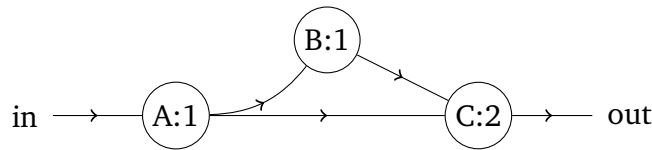
Obrázek 3: Logický neuron s prahem 1, jedním excitačním vstupem a jedním inhibičním vstupem.

Na Obr. 3 vidíme neuron s $n_e = 1$ excitačním a $n_i = 1$ inhibičním vstupem a prahovou hodnotou $\theta = 1$. Předpokládejme $\phi = 1$ a vypišme si možné případy aktivních a neaktivních vstupů spolu s hodnotou $N_e - \phi N_i$. Výsledek je v Tabulce 1. Podmínka (1) je splněna pouze v případě $N_e = 1, N_i = 0$, neuron je tedy aktivní pouze tehdy, když je excitační vstup aktivní a inhibiční vstup neaktivní. Pokud by neuron měl práh $\theta = 0$, byl by spontánně aktivní, ale bylo by možné jej udržet v neaktivním stavu při aktivním inhibičním a neaktivním excitačním vstupu.

Schéma na Obr. 4 představuje síť 3 neuronů s pouze excitačními vstupy, $\phi = 1$, jedním externím vstupem (in) a výstupem (out). Chování této sítě v závislosti na časovou posloupnost aktivity vstupu uvádí Tabulka 2. Je zřejmé, že výstup je aktivní pouze tehdy, když v předchozích (alespoň) dvou po sobě jdoucích krocích byl vstup aktivní. Tato jednoduchá neuronová síť tak může představovat velice primitivní mozek, jehož funkcí je reagovat na bezprostředně opakovanou aktivitu na vstupu.

N_e	N_i	$N_e - N_i$
0	0	0
0	1	-1
1	0	1
1	1	0

Tabulka 1: Funkce logického neuronu z Obr. 3 pro $\phi = 1$.



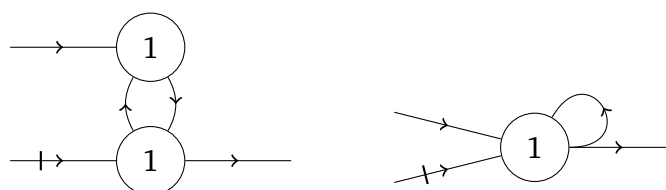
Obrázek 4: Primitivní mozek ze sítě 3 logických neuronů, reagující (out) na bezprostředně opakovanou aktivitu na vstupu (in).

Na Obr. 5 jsou dva příklady tzv. *self-re-excitujících* neuronových sítí. Aktivní excitační vstup v jediném čase způsobí, že výstup těchto systémů se stane aktivním a zůstane aktivním i bez dalších aktivních vstupů. Výstup lze pak deaktivovat jedině aktivováním inhibičního vstupu, přičemž výstup zůstane neaktivní opět až do aktivování excitačního vstupu. Výstup tedy může být měněn na dlouhou dobu pomocí aktivního vstupu v jediném čase. Takové systémy mohou představovat primitivní paměť.

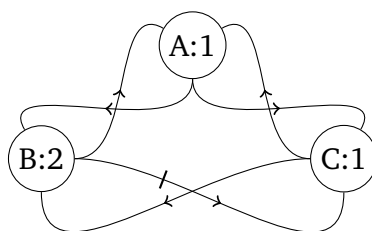
Tři logické neurony spojené podle schématu na Obr. 6 tvoří izolovanou síť. Neurony A a C mají prahovou hodnotu rovnu 1, neuron B má prahovou hod-

k	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
in($k \Delta t$)	0	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1
B: $N_e(k \Delta t)$	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0
C: $N_e(k \Delta t)$	0	1	2	1	1	2	2	1	0	1	1	1
out($k \Delta t$)	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0

Tabulka 2: Odpověď primitivního mozku (out) ze sítě tří logických neuronů podle Obr. 4 pro $\phi = 1$ jako reakce na časovou řadu (in), k značí pořadí kroků. Tento primitivní mozek dokáže rozeznat (aktivní out) aktivní vstup (in) ve dvou po sobě jdoucích časových krocích.

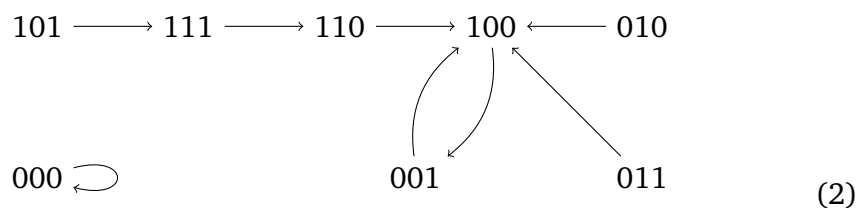


Obrázek 5: *Self-re-excituující* systémy jako modely primitivní paměti.



Obrázek 6: Síť logických neuronů tvořící oscilující systém.

notu rovnou 2. Vstup z B do C je inhibiční, ostatní vstupy jsou excitační a předpokládáme $\phi = 1$. Jaký bude vývoj aktivity této sítě, když ji začneme pozorovat v některém z možných stavů? Využijeme zápisu pomocí binárního zápisu. Ciferný zápis čísla ABC ve dvojkové soustavě kóduje po řadě stav neuronu A, B, a C. Např. 101 značí stav, kdy neurony A a C jsou aktivní, neuron B je neaktivní. Uvedená síť se může nacházet v kterémkoliv z $2^3 = 8$ možných stavů. Přechodový diagram (ověření přenecháváme čtenáři jako cvičení)



popisuje vývoj aktivity sítě v čase, každá šipka znázorňuje změnu stavu za krok délky Δt . Vidíme, že pokud síť začne pracovat v kterémkoliv stavu jiném než 000 (všechny neurony neaktivní), po několika krocích dospěje k oscilačnímu chování, kdy se pravidelně budou měnit stavy 001 a 100, tedy aktivní bude střídavě vždy pouze neuron A a C, neuron B bude neaktivní.

2 Logický neuron a logické funkce

McCulloch a Pitts ve svém článku z roku 1943 upozornili také na to, že logické neurony definované dle (i)–(vii) mohou jednoznačně reprezentovat funkce matematické logiky. Tento poznatek tehdy vzbudil značnou pozornost a předpokládalo se, že neurony i mozek fungují právě na principu binárních logických funkcí. Početní neurovědy na současném stupni poznání již toto chování považují za nereálné, především z důvodu obrovského počtu neuronů a spojení a s tím spojené těžkopádnosti takového mozku.

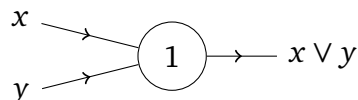
Spojení logického neuronu a funkcí matematické logiky nicméně zůstává zajímavou částí matematického modelování. Aktivní vstup či výstup reprezentuje logickou hodnotu *true* (pravda) označovanou číslem 1, neaktivní vstup či výstup znamená logickou hodnotu *false* (nepravda) označovanou číslem 0. Aktivita výstupu logického neuronu je dána pomocí logické funkce vstupů neuronu v bezprostředně předcházejícím časovém kroku. Ukážeme alespoň pár příkladů reprezentace základních logických funkcí, složitější funkce k procvičení čtenář nalezne v úkolech na konci kapitoly.

x	y	$x \vee y$	$x \wedge y$	$\neg x$	$x \Rightarrow y$
0	0	0	0	1	1
0	1	1	0	1	1
1	0	1	0	0	0
1	1	1	1	0	1

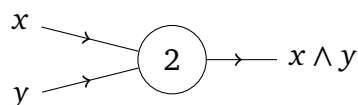
Tabulka 3: Tabulka logických operací, zleva doprava logický součet, logický součin, logická negace a implikace.

Logický součet (*or*, nebo) je funkce, která nabývá hodnoty 1 právě když alespoň jeden ze dvou vstupů má hodnotu 1. Logický součin (*and*, a) je funkce, která nabývá hodnoty 1 právě když oba vstupy mají současně hodnotu 1. Logická negace (*not*, ne) je unární funkce, která mění vstupní hodnotu 1 na výstupní 0 a naopak. Implikace je binární logickou funkcí funkcí, na jejímž výstupu je hodnota 0 právě tehdy, když první vstup má hodnotu 0 a druhý hodnotu 1. Definice těchto funkcí shrnuje Tabulka 3. Není těžké ověřit, že uvedené logické funkce lze modelovat pomocí logických neuronů podle následujících schémat: logický součet na Obr. 7, logický součin na Obr. 8, negaci podle

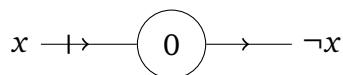
Obr. 9 a implikaci podle Obr. 10.



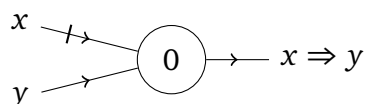
Obrázek 7: Logický součet (*or*, nebo).



Obrázek 8: Logický součin (*and*, a).



Obrázek 9: Logická negace (*not*, ne).



Obrázek 10: Logická implikace.

3 Model reálného neuronu

Logický neuron má řadu vlastností reálného neuronu. Jednou z těch pro reálné neurony typických, které však logický neuron postrádá, je spojitost času, tedy to, že neuron může svým výstupem reagovat na vstup v kterémkoliv časovém okamžiku, nejen v časových krocích délky Δt . V této kapitole se přidržíme mj. popisu modelu neuronu z úvodu monografie Gerstner & Kistler (2002).

U reálného neuronu rozlišujeme tři funkčně odlišné části, analogické logickému neuronu. Vstupy jsou označovány *dendrity*, tělo neuronu jako *soma* a výstup je nazýván *axon*. Soma je považována za výpočetní jednotku, která na

základě určité, obecně nelineární, funkce převádí signál z dendritů na axon. Pokud celkový součet signálů na dendritech překročí prahovou hodnotu θ , na axonu je vygenerována výstupní signál.

Spojení mezi neurony je nazýváno *synapse*. Neuron, který signál vysílá, je nazýván *presynaptický*, neuron přijímající signál je označován jako *postsynaptický*. Typický neuron v mozkové kůře obratlovců je napojen na více než 10^4 postsynaptických neuronů.

Neuronální signál je tvořen krátkými elektrickými impulsy. Každý takový impuls je nazýván *akční potenciál* (*action potential*), častěji *spike*. Posloupnost spiků tvořící signál je označována jako *spike train*.

Spiky mají typicky amplitudu cca 100 mV a trvání 1 až 2 ms. Spiky generované stejným neuronem mají vždy stejný tvar a tento tvar zůstává neměnný i při šíření axonem. Protože všechny spiky generované neuronem vypadají stejně, nenesou informaci. Předpokládá se tak, že jednotkou informace přenášené mezi neurony je jeden akční potenciál (spike) a signál je nějakým způsobem zakódována ve spike trainu, konkrétně v rozložení po sobě jdoucích spiků.

Akční potenciály ve spike trainu jsou obvykle jasně oddělené. I při velmi silném vstupu neuron nedokáže generovat další akční potenciál ve chvíli generování prvního spiku a po určité době po něm. Minimální časový odstup mezi dvěma po sobě následujícími akčními potenciály je nazýván *refraktorní periodou*.

Vliv akčního potenciálu na postsynaptický neuron je experimentálně zjišťován pomocí elektrody umístěné blízko soma nebo axonu neuronu. Tou se měří potenciál V , tedy rozdíl elektrického napětí mezi vnitřkem neuronu a jeho blízkým okolím; přesněji se nazývá *membránový potenciál*. Bez přítomnosti akčních potenciálů na vstupech neuronu je membránový potenciál udržován na konstantní, tzv. klidové hodnotě $U_r = -70$ mV. Při příchodu akčního potenciálu na vstup neuronu se membránový potenciál změní a poté se vrátí na klidovou hodnotu. Přitom akční potenciál na excitačním vstupu vyvolává kladnou změnu membránového potenciálu, akční potenciál na inhibičním vstupu vyvolává zápornou změnu membránového potenciálu.

Dynamika neuronu je popsána pomocí závislosti membránového potenciálu $V(t)$ na čase, t , a jeho reakce na příchod akčního potenciálu na některý ze

vstupů. Tzv. *spike response model (SRM)* předpokládá časovou závislost membránového potenciálu ve tvaru

$$V(t) = V_r + \sum_i \sum_j \epsilon_i(t - \hat{t}, t - t_{i,j}) + \eta(t - \hat{t}). \quad (3)$$

Konstanta V_r je klidový potenciál. Funkce ϵ_i je změna vyvolaná příchozími akčními potenciály na vstupech od presynaptického neuronu i , tzv. postsynaptický potenciál (PSP). Pokud je vstup od presynaptického neuronu i excitační, jedná se o excitační postsynaptický potenciál (EPSP), pokud je vstup inhibiční, označuje se jako inhibiční postsynaptický potenciál (IPSP) a příslušné ϵ_i má zápornou hodnotu. Ve vyjádření závislosti $V(t)$ vystupuje součet postsynaptických potenciálů ze všech neuronů, jejichž axony jsou synapsemi napojeny na dendrity sledovaného neuronu. Čas $t_{i,j}$ označuje okamžik j -tého akčního potenciálu na axonu neuronu i , čas \hat{t} pak představuje okamžik posledního akčního potenciálu generovaného sledovaným neuronem do času t ,

$$\hat{t} = \max\{\hat{t}_j ; \hat{t}_j < t\}. \quad (4)$$

Zde \hat{t}_j značí okamžik j -tého akčního potenciálu sledovaného neuronu. Jako poslední člen ve $V(t)$ vystupuje funkce η , která modeluje nelineární chování membránového potenciálu, vyvolané překročením prahové hodnoty θ a generováním akčního potenciálu.

Excitační postsynaptický potenciál $\epsilon_i(t - \hat{t}, s)$ je jako funkce proměnné s obvykle uvažován ve tvaru unimodální funkce, která v okamžiku generování akčního potenciálu presynaptického neuronu roste z nulové hodnoty, nabývá maxima a poté asymptoticky klesá k nulové hodnotě. Analogicky to platí pro IPSP $-\epsilon_i$. Tvar závislosti PSP je přitom pro daný neuron neměnný. První proměnná, $t - \hat{t}$ je čas od posledního akčního potenciálu, PSP bývá neklesající funkcí této proměnné, pro velmi malé hodnoty $t - \hat{t}$ PSP nabývá malých hodnot (v absolutní hodnotě).

Pokud je příchozích akčních potenciálů málo, je chování membránového potenciálu lineární, $V(t)$ je součet PSP všech presynaptických neuronů. Pokud počet akčních potenciálů na dendritech sledovaného neuronu překročí jistou mez, chování $V(t)$ se změní na nelineární. Pokud hodnota membránového potenciálu při svém růstu překročí prahovou hodnotu θ v čase $t = \hat{t}$, tedy za

podmínky

$$V(t) = \theta \quad \text{a} \quad \frac{dV(t)}{dt} > 0, \quad (5)$$

dojde k vygenerování akčního potenciálu. Chování $V(t)$ se přitom zásadně změní, hlavní roli převezme poslední člen v (3). Dojde k rychlému nárůstu potenciálu, který je následován poklesem až pod klidovou hodnotu V_r s následným exponenciálním přiblížením k V_r . Často je tvar η popisován funkcí

$$\eta(t) = \begin{cases} \frac{1}{\Delta t}, & 0 \leq t \leq \Delta t \\ -\eta_0 \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right), & t > \Delta t \end{cases}. \quad (6)$$

Zde vystupující konstanty jsou dané typem neuronu, Δt určuje délku intervalu, během níž je hodnota η a tím i $V(t)$ velmi vysoká, větší než θ , n_0 udává minimální potenciál po vygenerování akčního potenciálu, τ pak určuje rychlost přiblížení ke klidovému potenciálu. Výška skoku $1/\Delta t$ se často uvádí kolem 100 mV. V jednoduchých modelech se často klade $\Delta t \rightarrow 0+$, čímž dojde k vytvoření krátkého impulsu nekonečné hodnoty, který matematicky popisujeme Diracovou delta-funkcí, viz (ŘRD.2),

$$\eta(t) = \delta(t) - \eta_0 \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right). \quad (7)$$

Po dobu Δt a také po jistou dobu, kdy je $\eta(t - \hat{t}) < \theta$, je vliv PSP ϵ_{i_i} na potenciál $V(t)$ velmi malý, čímž je modelována refraktorní perioda neuronu.

V reálných neuronech je bývá délka refraktorní periody rovna 2 až 4 ms. Prahová hodnota neuronů bývá asi o 20 mV vyšší než klidový potenciál V_r , tzn. okolo hodnoty $\theta = -50$ mV. Amplituda PSP (v absolutní hodnotě) je však typicky jen 1 až 2 mV. Ke splnění podmínky (5) a vygenerování akčního potenciálu je tak potřeba příchod 20 až 50 akčních potenciálů na vstupy sledovaného neuronu v dostatečně krátkém časovém intervalu.

Více či méně komplexním matematických modelů reálného neuronů je více. Pro jejich složitost jim zde nebudeme věnovat pozornost, zmiňme však alespoň jejich názvy. Tzv. *leaky integrate-and-fire* model je založen na popisu pomocí elektrického obvodu a diferenciálních rovnic pro membránový potenciál a proud. Jiným modelem je *Hodgkinův-Huxleyův* model, který k popisu membránového potenciálu využívá soustavu dvou diferenciálních rovnic.

Tuto kapitolu ukončíme velmi jednoduchým modelem, který je postaven na vlastnostech závislosti $V(t)$. Tento model předpokládá, že chování membránového potenciálu je v každém čase dáno vždy právě jednou z následujících možností:

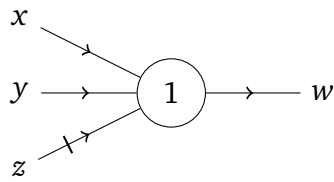
- (a) Pokud presynaptický neuron generoval akční potenciál v čase t , potom se hodnota potenciálu V v čase $t + \Delta t$ zvýší o konstantu η . Konstanta η zde představuje amplitudu EPSP (pokud je kladná), resp. amplitudu IPSP (je-li záporná). Časový posun Δt reprezentuje zpoždění mezi okamžikem generování akčního potenciálu presynaptickým neuronem a okamžikem příchodu maxima EPSP, resp. minima IPSP, na dendrit sledovaného neuronu.
- (b) V čase \hat{t} , pro nějž platí (5), dojde k vygenerování akčního potenciálu. Po dobu délky $R > 0$ po jeho vygenerování, tedy v intervalu $t \in [\hat{t}, \hat{t} + R)$, klademe $V(t) = \infty$. To odpovídá volbě (7) v SRM modelu. Dále klademe $V(\hat{t} + R) = V_r$. Konstanta R tedy odpovídá refraktorní periodě neuronu.
- (c) Ve všech ostatních případech nepopsaných pravidly (a) a (b) membránový potenciál exponenciálně klesá, přesněji jeho časový vývoj je popsán diferenciální rovnicí

$$\frac{dV(t)}{dt} = -a V(t),$$

kde $a > 0$ je průměrná časová konstanta rychlosti konvergence PSP k nule. Uvádí se, že $1/a$ má hodnotu jednotek milisekund.

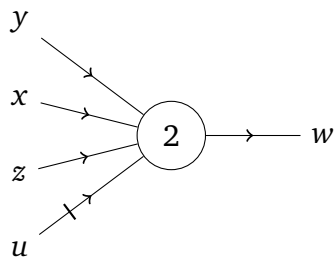
Úkoly

1. Jaká logická funkce vstupů x, y, z je na výstupu w reprezentována logickým neuronem na Obr. 11? Uvažujte $\phi = 1$.



Obrázek 11: Logický neuron k Úkolu 1.

2. Jaká logická funkce vstupů x, y, z, u je na výstupu w reprezentována logickým neuronem na Obr. 12? Uvažujte nejprve $\phi = 1$, a poté $\phi = 2$.



Obrázek 12: Logický neuron k Úkolu 2.

Použité zdroje a literatura k dalšímu studiu

- Linda J. S. Allen: *An Introduction to Stochastic Processes with Applications to Biology*. Chapman & Hall/CRC, 2011.
- Robert B. Ash: *Information Theory*. Dover, New York, 1965.
- Howard C. Berg: *Random Walks in Biology*. Princeton University Press, 1993.
- Thomas M. Cover, Joy A. Thomas: *Elements of Information Theory*. John Wiley and Sons, Inc., New York, USA, 1991.
- Robert G. Gallager: *Information theory and reliable communication*. John Wiley and Sons, Inc., New York, USA, 1968.
- Wulfram Gerstner, Werner M. Kistler: *Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity*. Cambridge University Press, 2002.
- James Keener, James Sneyd: *Mathematical Physiology, I. Cellular Physiology*. Springer, 2009.
- James D. Murray: *Mathematical Biology, I. An Introduction*. Springer, 2002.
- Lee A. Segel: *Modeling Dynamic Phenomena in Molecular and Cellular Biology*. Cambridge University Press, 1984.
- A. A. Svešnikov a kol.: *Sbírka úloh z teorie pravděpodobnosti, matematické statistiky a teorie náhodných funkcí*. Překlad Jiří Anděl, Karel Zvára. SNTL, 1971.