

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
АМУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
(ФГБОУ ВО «АмГУ»)

Факультет математики и информатики
Кафедра математического анализа и моделирования
Направление подготовки – 01.03.02 Прикладная математика и информатика

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ
И.о. зав. кафедрой
_____ Н.Н. Максимова
« ___ » _____ 2021 г.

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему: Эффекты запаздывания в дифференциальных моделях биосистем

Исполнитель
студент группы 752об

(подпись, дата)

С.И. Антоненко

Руководитель
профессор, д-р физ.-мат. наук

(подпись, дата)

А.Г. Масловская

Нормоконтроль
доцент, канд. физ.-мат. наук

(подпись, дата)

Е.М. Веселова

Благовещенск 2021

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
АМУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
(ФГБОУ ВО «АмГУ»)

Факультет математики и информатики
Кафедра математического анализа и моделирования

УТВЕРЖДАЮ
И.о. зав. кафедрой
_____ Н.Н. Максимова
« ____ » _____ 2021 г.

З А Д А Н И Е

К бакалаврской работе студента: Антоненко Сергея Ивановича

1. Тема бакалаврской работы: Эффекты запаздывания в дифференциальных моделях биосистем (утверждена приказом от 23.04.2021 №812-уч)
2. Срок сдачи студентом законченной работы: 23.06.2021 г.
3. Исходные данные к бакалаврской работе: отчет по преддипломной практике, научные статьи, учебно-методические пособия, среда разработки ППП Matlab
4. Содержание бакалаврской работы (перечень подлежащих разработке вопросов): фундаментальные основы моделирования популяционной динамики микроорганизмов, численные методы и программные средства для реализации моделей динамических систем, математическое и программное обеспечение для реализации динамики численной популяции бактерий
5. Перечень материалов приложения: листингвычислительных программ
6. Консультанты по бакалаврской работе: нормоконтроль – Веселова Е.М., доцент, канд. физ.-мат. наук
7. Дата выдачи задания: 07.05.2021 г.

Руководитель бакалаврской работы: Масловская Анна Геннадьевна, профессор, д-р физ.-мат. наук

Задание принял к исполнению (07.05.2021): _____ Антоненко С.И.

РЕФЕРАТ

Бакалаврская работасодержит 53 с., 10рисунков, 2 таблицы, 6 приложений, 21 источник.

ДИНАМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ,МОДЕЛЬ КОММУНИКАЦИИ БАКТЕРИЙ, ЭФФЕКТ ЗАПАЗДЫВАНИЯ, СИСТЕМА ОБЫКНОВЕННЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ, ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

Бакалаврская работа посвящена моделированию динамических систем с учетом эффекта запаздывания в приложении к описанию биологических систем. Рассмотрена модификация математической модели, описывающей чувство кворума в бактериальном сообществе. Математическая модель формализована в виде задачи Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздыванием. Предложена модификация модели, включающая запаздывание в уравнение динамики бактериальной популяции.

Реализация математической модели основана на применении встроенных средств Matlab для реализации модели с учётом эффекта запаздывания, а также на применении численных методов Эйлера и Рунге-Кутты 4-го порядка. Предложена программная реализация модели коммуникации бактерий, описывающей численность бактериальной популяции и изменение характеристик химических субстанций, определяющих уровень кворума сообщества. Представлены результаты вычислительных экспериментов при варьировании параметров модели.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	6
1 Фундаментальные основы моделирования популяционной динамики микроорганизмов	9
1.1 Дифференциальные модели биологических систем	9
1.1.1 Система Лотки-Вольтерры «Хищник-жертва»	9
1.1.2 Модель Мальтуса	10
1.1.3 Модель развития эпидемии	11
1.1.4 Модель инфекционного заболевания Марчука	13
1.1.5 Модель Хатчинсона	15
1.1.6 Модель Николсона с запаздыванием	16
1.1.7 Модель кроветворения Мэкки-Гласса	16
1.1.8 Модель динамики популяций	17
1.2 Формализованное представление процесса коммуникации бактерий	18
1.3 Базовые математические модели чувства кворума бактерий	19
1.4 Эффект запаздывания в динамических моделях биологических систем	22
2 Численные методы и программные средства для реализации моделей динамических систем	25
2.1 Теоретические основы моделирования динамических систем	25
2.2 Численные методы решения задач Коши для обыкновенных дифференциальных уравнений	27
2.3 Инструментарий ППП Matlab для решения обыкновенных дифференциальных уравнений	30
3 Математическое и программное обеспечение для реализации ди-	34

динамики численной популяции бактерий	
3.1 Постановка задачи моделирования	34
3.2 Алгоритмизация и программная реализация моделей ППП Matlab	36
3.3 Вычислительные эксперименты и анализ результатов	37
Заключение	41
Библиографический список	42
Приложение А Листинг программы моделирования системы ти- па «хищник – жертва» с запаздыванием	45
Приложение Б Листинг программы решения модели Хатчинсона	47
Приложение В Листинг программы решения задачи Коши для си- стемы дифференциальных уравнений	48
Приложение Г Листинг программы решения задачи Коши для си- стемы дифференциальных уравнений с учётом эф- фекта запаздывания	49
Приложение Д Листинг программы решения задачи Коши для си- стемы дифференциальных уравнений численным методом Эйлера	51
Приложение Е Листинг программы решения задачи Коши для си- стемы дифференциальных уравнений численным методом Рунге-Кутты 4-го порядка	52

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, в современной научной и инженерной практике математический аппарат дифференциальных уравнений лежит в основе моделирования многих динамических систем. В числе динамических систем можно выделить класс систем, для которых очень важным является учет эффекта запаздывания. Под запаздыванием понимают отставание во времени с определённой продолжительностью, то есть такой режим реализации процесса, при котором отклик системы на изменение величин её управляющих переменных происходит не сразу, а через некий временной интервал (запаздывание).

В числе важнейших областей приложения моделирования динамических процессов с запаздыванием можно выделить биологические системы. Как правило, при моделировании живых систем учет запаздывания оказывается значительным фактором адекватного описания таких систем. И во многих случаях при моделировании биологических объектов и процессов запаздыванием в системе пренебречь нельзя. Фактор реакции системы на воздействие или изменение состояния с запаздыванием особенно важен, так как он позволяет более точно интерпретировать взаимосвязь различных биологических процессов.

Интересным объектом математической биологии и *insilico* исследований являются микроорганизмы, в том числе бактериальные популяции. Живущий в «бактериальном мире» человек каждый день сталкивается с различными видами полезных и патогенных бактерий. Важнейшей особенностью бактериальных сообществ является способность группового реагирования на внешнее возбуждение. Так называемое «чувство кворума» представляет ключевой механизм процесса коммуникации бактерий. Именно чувство кворума обуславливает резистентность многих видов патогенных бактерий к действию антибактериальных препаратов. Благодаря коммуникации, бактерии способны образовывать устойчивые поверхностные и пространственные

структуры. Поэтому исследование законов поведения подобных живых систем и формирование их коллективного отклика на меняющиеся внешние условия являются современными актуальными направлениями.

Для моделирования процессов коммуникации бактерий применяют различные подходы, в том числе аппарат дифференциальных уравнений. В общем случае рассматриваемые классы задач относят к задачам Коши для нелинейных систем обыкновенных дифференциальных уравнений. В связи с чем, для компьютерной реализации таких моделей задействуют аппарат численного анализа. Поскольку запаздывание является важнейшим фактором динамической системы, определяющей режимы ее работы, особый фокус внимания настоящей работы направлен на реализацию именно таких модификаций.

Цель работы – разработка программных решений и проведение вычислительных экспериментов по исследованию поведения биосистем с учетом запаздывания в приложении к задаче моделирования коммуникации бактерий.

Для достижения указанной цели были сформулированы следующие задачи.

1. Обзор динамических моделей биологических сообществ с запаздыванием и моделей бактериальной коммуникации.
2. Модификация базовой дифференциальной модели, описывающей чувство кворума бактерий, с учетом запаздывания при динамике численности популяции.
3. Разработка прикладной программы в пакете Matlab, предназначенной для реализации дифференциальной модели коммуникации бактерий с учетом запаздывания.
4. Проведение ряда вычислительных экспериментов по оценке изменения концентраций субстанций, характеризующих коммуникацию бактериального сообщества.

5. Анализ результатов моделирования характеристик динамики бактериальной популяции при варьировании внешних условий.

Текст работы включает три главы, первая из которых является обзорной, вторая – методическая; результаты исследований автора представлены в третьей главе.

Результаты бакалаврской работы были представлены очно и обсуждались на научных конференциях «День науки АмГУ 2020», «День науки АмГУ 2021».

1 ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ДИНАМИКИ МИКРООРГАНИЗМОВ

1.1 Дифференциальные модели биологических систем

1.1.1 Система Лотки-Вольтерры «хищник-жертва»

Популяция – (ср. лат. *populatio*, от лат. *populus* народ, население), совокупность особей одного вида, обладающих общим генофондом и занимающих определённую территорию. Одной из первых математических моделей взаимодействующих популяций является система обыкновенных дифференциальных уравнений, которая была предложена Вольтеррой. Данная модель описывает взаимосвязь двух видов, причём один из них является хищником, второй жертвой. Примерами таких видов, являются гепарды-антилопы, лисы-зайцы и множество других представителей животной фауны.

Предположим, что $N(t)$ – численность жертв, $P(t)$ – численность хищников в момент времени t . Следовательно, модель Лотки-Вольтерры примет вид

$$\dot{N} = aN - bNP, \quad \dot{P} = -dP + cNP, \quad (1.1)$$

где a, b, c, d – положительные постоянные. [8]

Основные гипотезы данной модели:

1. При условии отсутствия хищников жертвы размножаются без ограничений $\dot{N} = aN$;
2. Хищники в условиях отсутствия жертв постепенно вымирают $\dot{P} = -dP$;
3. Слагаемые, которые пропорциональны члену NP , рассматриваются как закон сохранения энергии.

Модель «хищник-жертва» используется во многих приложениях с целью описания процессов конкуренции. Также применяется при решении различных экономических задач, в том числе для определения оптимального

уровня государственного сектора экономики. В качестве примера подобных моделей можно привести следующие модели: модель финансовой пирамиды, модель классовой борьбы Гудвина.

Модель «хищник-жертва» – пример структурно неустойчивой модели. Здесь даже незначительное изменение правой части одного из уравнений может привести к принципиальному изменению ее фазового портрета.

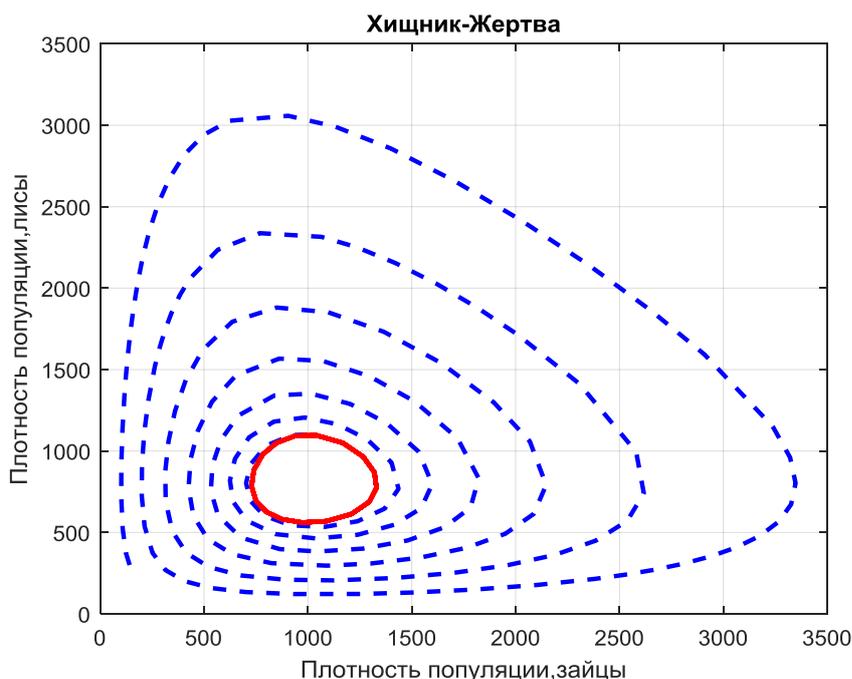


Рисунок 1.1 – Визуализация результата реализации модели хищник-жертва

По результатам реализации данной модели также можно прийти к выводу, позволяющему заключить, что неповторяющееся прореживание хищников не оказывает никакого влияния на средние значения (просто выбирается другая траектория, с тем же средним значением) [12].

1.1.2 Модель Мальтуса

Одной из наиболее известных историй моделей является формула Мальтуса, назначение которой, описать размножение популяции со скоростью, пропорциональной её текущему размеру популяции. Другими словами, описывается дифференциальным уравнением:

$$\dot{x} = ax, \tag{1.2}$$

где a – параметр, который определяется разностью между рождаемостью и смертностью.

Если рождаемость превышает смертность ($a > 0$), то число способных к размножению особей в данной популяции неограниченно и стремительно возрастает. На самом деле это не может происходить из-за лимита ресурсов. При достижении определённого критического объёма популяции модель прекращает быть адекватной, ведь она не учитывает ограниченность ресурсов. Уточнением модели Мальтуса может служить логистическая модель, которая может быть описана дифференциальным уравнением Ферхюльста:

$$\dot{x} = a \cdot \left(1 - \frac{x}{x_s}\right) \cdot x, \quad (1.3)$$

где x – размер популяции, при котором рождаемость уравнивается смертностью.

Закон Мальтуса, представленный в дискретном виде, представляет собой геометрическую прогрессию. Для дискретных моментов времени t_n зависимость между числом организмов, относящихся к одной популяции в моменты времени t_n и t_{n+1} определяется формулой $N_{t+1} = qN_t$ или $N_{t+1} = q^n N_0$. Данный закон представляет собой модель экспоненциального роста популяции, т.е. возрастания величины, когда скорость роста пропорциональна значению самой величины. И при этом хорошо описывает рост клеточных популяций в отсутствие какого-либо ограничения:

$$\frac{dx}{dt} = rx. \quad (1.4)$$

В данном случае r – константа собственной скорости популяционного роста, которая отражает её генетический потенциал [16].

1.1.3 Модель развития эпидемии

Исторически сложилось, что возникают различные эпидемии. В связи с этим, появляется необходимость их прогнозирования. Математическое моделирование эпидемий – это описание процесса эпидемий с помощью матема-

тических соотношений, функций и т.п. Имеет значение насколько точно различные математические факторы описывают процесс развития эпидемий. В моделировании существует несколько классов:

- 1) формальная аппроксимация;
- 2) формальная экстраполяция;
- 3) содержательное моделирование эпидемического процесса с дискретным или непрерывным течением времени.

При построении модели развития эпидемии различают несколько этапов.

1. Устанавливается структура модели на основе собранных фактических данных о параметрах процесса эпидемий. К таким параметрам можно отнести: восприимчивость, период инкубации, продолжительность болезни, и др.).

2. Формулируется математическая постановка задачи моделирования;

3. Проводится реализация на ЭВМ ряда вариантов процесса эпидемий, при включении различных условий, влияющих на распространение инфекции, с целью выбора оптимального [8].

Эпидемическим процессом называется передача инфекционного заболевания от одного биологического носителя к другому. Рассмотрим проявления эпидемического процесса. Эндемическая заболеваемость – это заболеваемость, привязанная к определенной местности, которая может быть обусловлена природными и социальными условиями. Экзотическая заболеваемость. Такая заболеваемость не свойственна определённой местности. Спорадическая заболеваемость – редкие, не связанные заболевания. Эпидемическая вспышка – это групповые заболевания, которые исходят из одного источника, в относительно небольших группах. Эпидемия – это широкомасштабное распространение инфекционной болезни в пределах страны или даже нескольких стран. Пандемия – это эпидемия, которая довольно интенсивно распространяется не только в нескольких странах, но и в планетарном масштабе. Например, актуальный на сегодняшний день COVID-19.

Рассмотрим простейшую математическую модель распространения эпидемии [11].

Итак, пусть имеется N – здоровых людей, и в момент времени $t = 0$ в эту группу попадает один заболевший человек – носитель инфекции. Будем предполагать, что никакого удаления заболевших из группы не происходит. Считаем также, что человек становится носителем инфекции сразу же после того, как он сам заразится.

Допустим в некоторый момент времени t :

$X(t)$ – количество носителей инфекции,

$Y(t)$ – количество людей, которые могут заболеть,

Тогда имеем $X(t) + Y(t) = N + 1$ в любой момент времени. Проведя ряд вычислений получим:

$$X(t) = \frac{N + 1}{Ne^{-at(N+1)} + 1}. \quad (1.5)$$

1.1.4 Модель инфекционного заболевания Марчука

Перечислим главные действующие факторы инфекционного заболевания во временной момент t :

- 1) Концентрация патогенных размножающихся антигенов $I(t)$;
- 2) Концентрация антител $K(t)$. Антитела в данном случае, это субстраты иммунной системы, нейтрализующие антигены.
- 3) Концентрация плазматических клеток $E(t)$. Имеется в виду популяция носителей и продуцентов антител.
- 4) Относительная характеристика $d(t)$ организма в результате поражения.

Первое уравнение представляет собой изменение количества антигенов (вирусов) в организме: [9]

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta \cdot I(t) - \gamma \cdot K(t) \cdot I(t), \quad (1.6)$$

где $I(t)$ – прирост вирусов; β – показатель размножения антигенов.

Следующее уравнение описывает рост плазматических клеток:

$$\frac{dE(t)}{dt} = a \cdot K(t - \tau) \cdot I(t - \tau) - \mu_c (E(t) - E^*), \quad (1.7)$$

где τ – время, в течение которого осуществляется формирование каскада плазматических клеток; a – показатель, определяющий вероятность встречи антиген. Следующее слагаемое описывает спад количества плазматических клеток из-за старения. μ_c – показатель, равный обратной величине их жизненного цикла, E^* – стабильный уровень плазматических клеток в здоровом организме.

Последующее уравнение характеризует изменение количества антител:

$$\frac{dK(t)}{dt} = p \cdot E(t) - \mu_f \cdot K(t) - \eta \cdot \gamma \cdot I(t) \cdot K(t), \quad (1.8)$$

где p – скорость производства антител одной плазматической клеткой. Следующее слагаемое характеризует сокращение антител в результате старения, μ_f – коэффициент, обратно пропорциональный времени распада антител. Третье слагаемое показывает уменьшение антител за счет связи с антигенами.

И последнее уравнение, которое представлено в виде:

$$\frac{dq(t)}{dt} = \lambda \cdot I(t) - \mu_q \cdot q(t). \quad (1.9)$$

В данном уравнении λ – некоторая постоянная, причём для каждого заболевания своя. Уменьшение $q(t)$ – происходит в результате выздоровления организма.

Была получена следующая система уравнений

$$\begin{aligned}
\frac{dI(t)}{dt} &= \beta \cdot I(t) - \gamma \cdot K(t) \cdot I(t), \\
\frac{dE(t)}{dt} &= a \cdot K(t - \tau) \cdot I(t - \tau) - \mu_c (E(t) - E^*), \\
\frac{dK(t)}{dt} &= p \cdot E(t) - \mu_f \cdot K(t) - \eta \cdot \gamma \cdot I(t) \cdot K(t), \\
\frac{dq(t)}{dt} &= \lambda \cdot I(t) - \mu_q \cdot q(t).
\end{aligned}
\tag{1.10}$$

1.1.5 Модель Хатчинсона

Весьма популярное в математической экологии уравнение Хатчинсона— аналог логистического уравнения – учитывает, что особи могут размножаться лишь при достижении определенного возраста. Оно представлено в виде:

$$\frac{dN}{dt} = r \cdot N \cdot \left(1 - \frac{N_{t-z}}{K} \right),
\tag{1.11}$$

где N – численность популяции; r – коэффициент экспоненциального роста; K – равновесная численность вида; z – возраст половой зрелости.

Смысл данной модели заключается в том, что уровень лимитирования зависит не только от общей численности популяции в данный момент времени, определяемый ёмкостью среды, но и от количества половозрелых особей в момент времени $t - z$ [16].

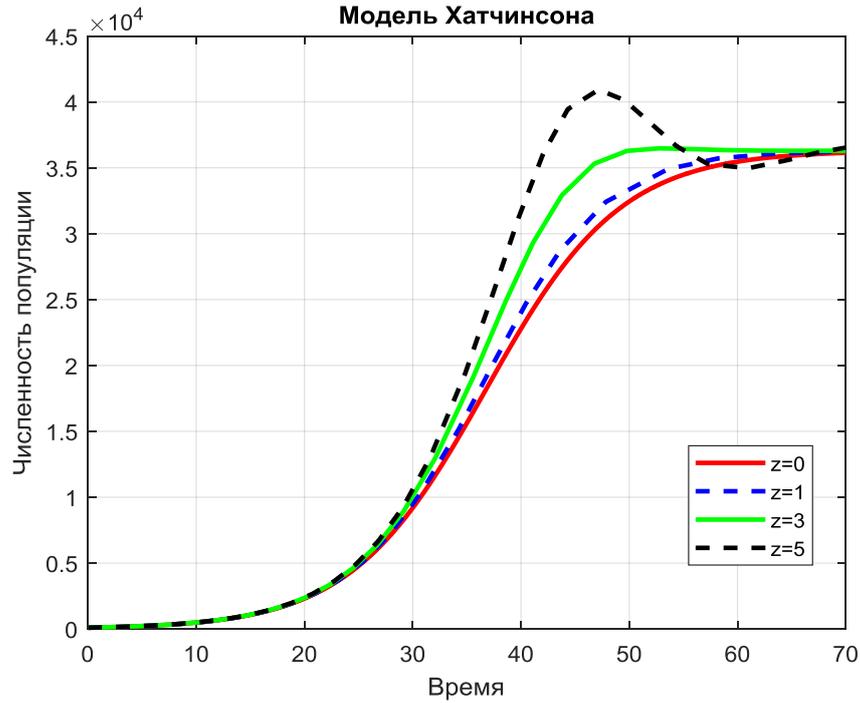


Рисунок 1.2 – Визуализация результата реализации модели Хатчинсона

Уравнение (1.12) моделирует весьма простую ситуацию, во время однородности среды обитания, не учтены факторы миграции, довольно слабое влияние хищников, а число доступной пищи периодически восстанавливается до определённого уровня.

1.1.6 Модель Николсона с запаздыванием

Модель Николсона динамики численности популяции описывается дифференциальным уравнением с запаздыванием при $\tau > 0$:

$$\frac{dx(t)}{dt} = R \cdot x(t - \tau) \cdot K^{-ax(t-\tau)} - \delta \cdot x(t), \quad t \geq 0,$$

$$x(s) = \varphi(s) \text{ для } s \in [-\tau, 0], \tag{1.12}$$

$$\varphi \in C([-\tau, 0], P^+) \text{ и } \varphi(0) > 0,$$

где $x(t)$ – численность популяции в момент времени t ; $R > 0$ – показатель рождаемости; $\tau > 0$ – период взросления особи, $a > 0$ – показатель системы; $\delta > 0$ – показатель смертности; $\varphi(s)$ – первоначальная функция.

При исследовании решений моделей, которые описывают популяционную численность, играет важную роль определение условий отделения решений от нуля, что влияет на сохранность популяции[19].

1.1.7 Модель кроветворения Мэки-Гласса

Модель кроветворения Мэки-Гласса описана следующим уравнением:

$$\frac{dx(t)}{dt} = -a \cdot x(t) + \frac{\beta_0 \theta^n x(t - \tau)}{\theta^n + x^n(t - \tau)}, \quad (1.13)$$

где $x(t)$ – число эритроцитов в период времени t ; $-a \cdot x(t)$ – описывает быстроту гибели, $\frac{\beta_0 \theta^n x(t - \tau)}{\theta^n + x^n(t - \tau)}$ – описывает темп воспроизведения новых клеток.[9]

В соответствии с экспериментальными данными выполняются условия

$$\beta_0 > a > 0, \quad nB > 2, \quad \beta_0 B > \beta_0, \quad B = \frac{\beta_0 - a}{\beta_0}. \quad (1.14)$$

Данная модель имеет лишь одно нетривиальное положение равновесия

$$x^0 = \left(\frac{\beta_0}{a} - 1 \right)^{1/n} \theta. \quad (1.15)$$

1.1.8 Модель динамики популяций

В динамике популяций период запаздывания τ как правило отвечает за время взросления, в течении которого особи не готовы к размножению и вполне могут быть неподвижны. Рост численности популяции во временной момент t может зависеть от текущей плотности популяции $v = v(x, t)$ в то же время и от плотности старших особей $u = v(x, t - \tau)$ в предыдущий момент времени $t - \tau$.

В качестве примера достаточно рассмотреть задачу, применяемую для диффузионного логистического уравнения с эффектом запаздывания

$$v_t = a \cdot v_{xx} + b \cdot v \cdot (1 - u) + f(x, t), \quad 0 < x < l, \quad t > 0, \quad (1.16)$$

с начальными и граничными условиями

$$\begin{aligned} v(0,t) &= g_1(t), \quad v(l,t) = g_2(t), \quad t > 0; \\ v(x,t) &= p(x,t), \quad 0 \leq x \leq l, \quad -\tau \leq t \leq 0. \end{aligned} \tag{1.17}$$

Тут формируется взаимозависимость собственной скорости роста популяции $v(t)$ от текущей плотности популяции $v(x,t)$, рост которой замедляется эффектами насыщения, зависящими, в свою очередь, от популяционной плотности прошлым $u(x,t) = u(x,t - \tau)$. Показатель диффузии a во множестве вариантов считается довольно небольшим и отвечает за эффективность перехода из состояния со значительной плотностью особей в состояние с небольшой плотностью. Подчеркнём, что словом «особь» подразумевается не только как определенный живой организм, но и клетка крови.

В литературных источниках попадаются разнообразные наименования уравнения (5): логистическое диффузионное уравнение с запаздыванием, уравнение Хатчинсона и Фишера с эффектом запаздывания.

1.2 Формализованное представление процесса коммуникации бактерий

В последнее время меняется мнение о бактериях, а именно о том, что их перестают воспринимать, как одноклеточные организмы. Теперь же их считают сообществами или колониями, которые, в зависимости от изменения условий среды, могут приспосабливаться к ней. Причём такая особенность может проявляться практически у всех видов бактерий.

В 1994 году было предложено понятие QuorumSensing (чувство кворума). QuorumSensing описывает свойство некоторых микроорганизмов общаться и отслеживать свою плотность популяции.

Впервые чувство кворума было обнаружено у морских бактерий, которые носят названия *Vibriofishery*. Эти бактерии помимо моря могут «проживать» в живых организмах, например, в кальмарах. Они люминесцируют, или другими словами, производят свет, но только если они имеют высокую клеточную плотность.

Системы QuorumSensing содержат два обязательных компонента: низкомолекулярный регулятор или, другими словами, аутоиндуктор, который без особых усилий, диффундирует через клеточную стенку, а также рецепторный регуляторный белок, который взаимодействует с аутоиндуктором.

Зависимая от чувства от чувства кворума коммуникация заключается в том, что по концентрации сигнального вещества колония микроорганизмов оценивает свою плотность. Если же эта плотность достигла определенного порогового значения (кворума), то предпринимаются те или иные коллективные действия [2].

Микроорганизмы взаимодействуют посредством сигналов. Они используют чувство кворума для регуляции свойств вирулентности. Вирулентность (от лат. *virulentus* – «ядовитый») – степень способности штамма микроорганизма или вируса вызывать заболевание или возможную гибель организма. Вирулентность является мерой патогенности. Анализ показывает, что чувство кворума у микроорганизмов, имеющих свойство патогенности, способствует их «привыканию» ко многим антибактериальным препаратам. [7]

Исследуя подобные процессы, можно внести вклад в разрешение проблем медицины, предугадать и исключить возможность появления болезней, которые были вызваны микроорганизмами, а также иначе смотреть на процесс межвидовых взаимодействий бактерий.

1.3 Базовые математические модели чувства кворума бактерий

На сегодняшний день становится актуальной реализация математических моделей, которые описывают системы вида «реакция-диффузия» и подобным моделям уделяется огромный интерес в современной науке. Это предопределенно тем, что происходит адаптация биологических сообществ к среде обитания.

В связи с тем, что бактерии имеют способность приспосабливаться к воздействию антибиотиков, идёт активное изучение «quorum-sensing» – чувства кворума (способности колоний микроорганизмов коллективно реагиро-

вать на внешние возбудители). К тому же, важную роль играет прогнозирование реакции сообщества микроорганизмов на внешние воздействия [13].

Этот механизм использует молекулы, которые производятся и ощущаются бактериями. Бактерии – естественная область применения уравнений реакции-диффузии. Уравнения реакции-диффузии в точности повторяют эту идею: позволяют сочетать процессы реакции и диффузии. [4]

Рассмотрим некоторые модели чувства кворума бактерий:

Обратимся к статье [12]. Давайте сначала рассмотрим типичную систему определения кворума грамотрицательной бактерии. Она часто обозначается типом *lux*, следуя названию первой обнаруженной системы регулирования люминесценции. Многие другие грамотрицательные бактериальные системы используют системы с той же архитектурой, что приводит нас к тому же типу математических моделей для всех из них. В качестве сигнальных молекул эти системы относятся к классу так называемых “аминокислот” (*AHLs*), мы будем использовать короткую нотацию *AHL* в следующем вместо более общих сигнальных молекул.

Бактерии не только производят сигнальные молекулы, посылают их и позволяют им диффундировать (смешиваться путём диффузии), но и снова принимают их и используют «чувствительный механизм». Если концентрация *AHL* превышает определенный внутриклеточный порог, то активируются несколько генов, часто включая также продукцию *AHL*, что приводит к положительной обратной связи.

На рисунке 1.3 показана архитектура лежащего в основе процесса регуляции для системы типа *Lux rpi* на примере бактерии типа *Lux* – почвенной бактерии *Pseudomonas putida*. Представлена цитоплазма бактериальной клетки. Бактерии продуцируют молекулы *AHL* с приблизительно постоянной скоростью. *AHL*, которая является сигнальной молекулой, может диффундировать наружу и внутрь клетки; в цитоплазме клетки она может образовывать комплекс с *LuxR*. *AHL* может диффундировать из клетки и обратно.

Лактоназа – это фермент, который может разрушать молекулы *AHL*. Данная особенность лактоназы приводит к быстрому снижению *AHL*, вскоре после её возрастания. Благодаря наличию лактоназы в системе появляется отрицательная обратная связь. Выработка лактоназы задерживается примерно на 1-2 ч по сравнению с увеличением выработки *AHL*. Такое поведение может быть описано несколькими математическими подходами [2].

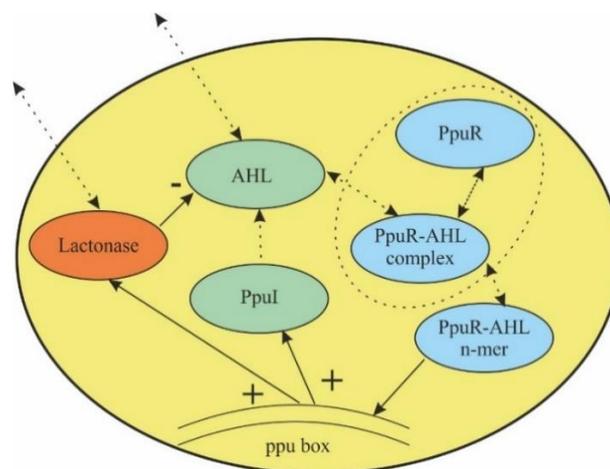


Рисунок 1.3 – Схема регулирующей системы quorum-sensing. Модели Quorum Sensing ещё называют моделями биохимии автоиндукторной регуляции.

Математическое моделирование Quorum Sensing началось с нескольких публикаций. Ознакомимся с ними: [5]

Dockery и Keener в 2001 году представили математическую модель, которая исследует Quorum Sensing *Pseudomonas aeruginosa*, патогена человека. Данные бактерии обладают регуляторными системами *Las* и *Phl*. В своей работе Dockery и Keener описали кинетику системы *Las* и в то же время они описали её, благодаря системе ODE с учётом равенства Михаэлиса-Ментгена.

Поработав над системой ОДУ, изучив временные границы некоторых химических реакций, они пришли к выводу, что ферменты *LasR* и *LasI* имеют большую продолжительность жизни, нежели их производители *lasR mRNA* и *lasI mRNA*.

Помимо сказанного, они изменили модель, расширив её, которая находилась в однородной среде к модели, наиболее близкую к реальности, добавив для этого пространственную переменную.

В том же 2001 году выходит ещё одна статья, автором, которой является Ward. Была разработана модель системы *QuorumSensingV. fischery*, исследующая рост численности бактерий, но не биохимический процесс системы *QuorumSensing*.

Они пришли к выводу, что производство *AIs* происходит значительно быстрее, чем в колонии бактерий с повышенным регулированием.

Для системы *QuorumSensingV. fischery*, была также разработана модель Джеймса, которая приняла детерминированную форму и сконцентрировалась на регуляторной системе не выходящую за пределы одной клетки. При этом она учитывает клеточную и внеклеточную концентрацию *AIs*. Уравнения пребывают в двух устойчивых метаболических состояниях, которые соответствуют выражению люминесцентного и нелюминесцентного фенотипов.

1.4 Эффект запаздывания в динамических моделях биологических систем

Открытие эффекта запаздывания, который устанавливает закономерность поведения биосистем природы, является одним из наиболее ценных открытий минувшего столетия.

На сегодняшний день мир ещё не до конца оценил важность этого открытия, и потребуется ещё не мало времени, чтобы трактовки этого законы были изложены в литературе, например, в научной, методических пособиях или учебной [20].

В реальных экосистемах процессы размножения и гибели происходят в разные моменты времени. Это означает, что в уравнениях темп перемены количества популяции должен зависеть от величины численности не в тот же, а в предыдущий момент времени.

Отклик системы на изменение величин её переменных происходит не сразу, а через некий временной интервал τ (запаздывание).

В экосистемах это связано прежде всего с периодом вынашивания плода и развития особи.

Если время развития взрослой особи составляет τ , то уравнение, описывающее в общем виде динамику численности взрослых особей: $\dot{x} = f(x)$ следует заменить уравнением $\dot{x} = f(x_{t-\tau})$, где $x_{t-\tau}$ является численностью особей в половой зрелости во временной момент $t - \tau$.

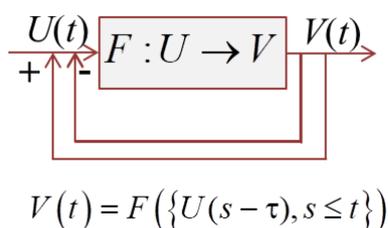


Рисунок 1.4– Схема системы с запаздыванием

На данном рисунке представлена схема системы с запаздыванием, где положительная обратная связь – это рост *AHL* при росте лактоназы, отрицательная – падение аминокислоты при росте лактоназы.

Всегда имеется некоторое запаздывание в численной регуляции, которое бывает вызвано рядом причин, в зависимости от рассматриваемой модели.

Имеет значение и тот факт, в каких возрастных группах проявляется интенсивность гибели и размножения. В качестве примера достаточно привести насекомых, у которых соперничество более выражено на стадии личинок [16].

Решение уравнений с запаздыванием экспонирует блестящее разнообразие динамических режимов, включая колебательные и квазистохастические [15].

Запаздывание в регуляции систем крайне способно являться источником возникновения колебаний переменных.

Эффект запаздывания мало проявляется в системах, если его время значительно меньше характерного времени системы, и в то же время оказывает ослабляющее воздействие, в обратном случае.

Самые незначительные времена запаздывания наиболее чреватые для стабильности системы. [14]

Подсчёт запаздывания в моделях взаимодействующих разновидностей приводит к концепциям уравнений, исследование существования и устойчивости которых предполагает серьёзную проблему в математике, а сами решения, описывающие численную динамику, могут носить не только колебательный, но и квазистохастический характер.

Устойчивость или неустойчивость модели способны зависеть от этапа запаздывания, и зависимость эта может быть неоднообразной. Ныне для систем с запаздыванием используется понятие абсолютной устойчивости, объективное для систем, которые локально устойчивы вне зависимости от величины запаздывания.

Как правило не все члены уравнений содержат запаздывание. Например, повышение численности популяции способно отразиться на скорости роста лишь через определенное время, когда молодые особи достигнут репродуктивного возраста, а хищничество уменьшает численность жертв в тот же момент времени и не содержит запаздывания.

Исследование предусматривающих эти обстоятельства моделей демонстрирует, что саморегулирование жертв сбалансирует систему, а запаздывание в реакции хищников – ослабляет.

Краткие периоды запаздывания в размножении как хищника, так и жертвы могут как сбалансировать, так и ослабить систему.

Конечный вывод отрицает общепризнанное прежде понимание о том, что небольшое запаздывание недостаточно влияет на поведение системы. Подсознательное понимание об этом, что чем выше запаздывание, тем выше его дестабилизирующий эффект, неверно.

2 ЧИСЛЕННЫЕ МЕТОДЫ И ПРОГРАММНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ МОДЕЛЕЙ ДИНАМИЧЕСКИХ СИСТЕМ

2.1 Теоретические основы моделирования динамических систем

Определение динамической системы является математической формализацией единой концепции детерминированного процесса. Процесс называется детерминированным, если весь его предстоящий процесс и всё его прошлое однозначно определяется состоянием в настоящий период времени.

В некоторых случаях рассматриваются полудетерминированные (необратимые) процессы, для которых настоящее состояние определяет лишь будущее, но не прошлое. Будущее состояние многих физических, химических, биологических, экологических, экономических и даже общественных систем может быть предсказано в конкретных границах если известно настоящее состояние и закон, который управляет их эволюцией. При условии, что этот закон не изменяется с течением времени, поведение таких систем рассматривается как полностью определённое их начальным состоянием. Следовательно, определение динамической системы включает большое число вероятных состояний системы (пространство состояний или фазовое пространство) и закон эволюции системы во времени.

Методы исследования динамических систем можно разделить на две категории: математическое и физическое моделирование.

Исследование динамики работы оборудования при физическом моделировании выполняется на модели или реальной машине путем экспериментального измерения физиологических характеристик компонентов машины во времени (скоростей, перемещений и др.).

Достоинством данного подхода является высокая точность полученных данных. Недостатки заключаются в узкой специализации исследований, ограниченной возможности изменения конструктивных параметров объекта, довольно значительной трудоемкости проведения экспериментов. Значи-

тельные трудности возникают при изучении критических режимов работы оборудования из-за возможности его поломки.

В научной работе [17, с.21-23] говорится о том, что для построения моделей динамических систем используются несколько типов переменных: время, уровень, темп и вспомогательные переменные.

Значение переменной «время» генерируется системным таймером и изменяется дискретно.

Переменная типа «уровень» равна количеству некоторого программного продукта, который был накоплен в определённом хранилище за время жизненного цикла модели.

Переменная типа «темп» равна объёму продукта, извлекаемого из соответствующего уровня в единицу модельного периода. Также применяются вспомогательные переменные, которые могут быть равны константам или значениям математических функций от других переменных.

Различают аналитическое и имитационное математическое моделирование. В аналитической модели выход функционально зависит от входа (набора параметров).

Имитационное моделирование – метод, позволяющий строить модели, описывающие процессы так, как они проходили бы в действительности.

В процессе имитационного моделирования экспериментатор имеет дело с четырьмя основными элементами.

1. Реальная система.
2. Логико-математическая модель моделируемого объекта.
3. Имитационная (машинная) модель.
4. ЭВМ, на которой осуществляется имитация – направленный вычислительный эксперимент.

При имитационном моделировании структура моделируемой системы адекватно отображается в модели, а процессы ее функционирования имитируются на построенной модели. Поэтому построение имитационной модели

заключается в описании структуры и процессов функционирования моделируемого объекта или системы.

Для описания динамики моделируемых процессов в имитационном моделировании реализован механизм задания модельного времени. Этот механизм встроен в управляющие программы системы моделирования.

Чтобы обеспечить имитацию параллельных событий реальной системы вводят некоторую глобальную переменную (обеспечивающую синхронизацию всех событий в системе) t_0 которую называют модельным (или системным) временем. С помощью механизма модельного времени решаются следующие задачи:

1. Отображается переход моделируемой системы из одного состояния в другое;
2. Производится синхронизация работы компонент модели;
3. Изменяется масштаб времени «жизни» (функционирования) исследуемой системы;
4. Производится управление ходом модельного эксперимента;
5. Моделируется квазипараллельная реализация событий в модели.

Имитационное моделирование позволяет получить представление о поведении системы в заданном горизонте модельного времени (горизонте моделирования).

Горизонт моделирования – это моделируемое время работы системы. При этом будет определено ожидаемое состояние недетерминированной системы.

2.2 Численные методы решения задач Коши для обыкновенных дифференциальных уравнений

Задачей с начальными условиями или задачей Коши называется обыкновенное дифференциальное уравнение первого порядка вида

$$y' = f(t, y), \quad t \in [t_0, b] \tag{2.1}$$

$$\text{с начальным условием: } y(t_0) = y_0, \tag{2.2}$$

где $f(t, y)$ – некоторая заданная нелинейная функция двух переменных.

Численные методы предполагают получение набора приближённых значений y_i искомого решения $y(t)$ на некоторой сетке аргументов $t \in [t_0, b]$.

Существует разделение численных методов на одношаговые и многошаговые, на явные и неявные. Рассмотрим некоторые из них.

Метод Адамса – конечноразностный многошаговый метод численного интегрирования обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка. В отличие от метода Рунге-Кутты использует для вычисления очередного значения искомого решения не одно, а несколько значений, которые были вычислены в предыдущих точках.

Метод Адамса первого порядка: [19]

$$\begin{cases} \tilde{y}_{n+1} = y_n + hf(x_n, y_n) \\ y_{n+1} = y_n + hf(x_n, y_n) \end{cases}, \quad (2.3)$$

Второго порядка:

$$\begin{cases} \tilde{y}_{n+1} = y_n + \frac{h}{2}(3f(x_n, y_n) - f(x_{n-1}, y_{n-1})) \\ y_{n+1} = y_n + \frac{h}{2}(f(x_n, y_n) + f(x_{n+1}, y_{n+1})) \end{cases}, \quad (2.4)$$

Третьего порядка:

$$\begin{cases} \tilde{y}_{n+1} = y_n + \frac{h}{12}(23f(x_n, y_n) - 16f(x_{n-1}, y_{n-1}) + 5f(x_{n-2}, y_{n-2})) \\ y_{n+1} = y_n + \frac{h}{12}(8f(x_n, y_n) + 5f(x_{n-1}, y_{n-1}) - 5f(x_{n-1}, y_{n-1})) \end{cases}, \quad (2.5)$$

Метод Эйлера – это явный, одношаговый метод первого порядка точности. Основан на аппроксимации интегральной кривой кусочно-линейной функцией, так называемой ломаной Эйлера. На следующем рисунке изображена ломаная Эйлера (синяя линия) – приближённое решение в пяти узлах задачи Коши и точное решение этой задачи (выделено чёрным цветом).

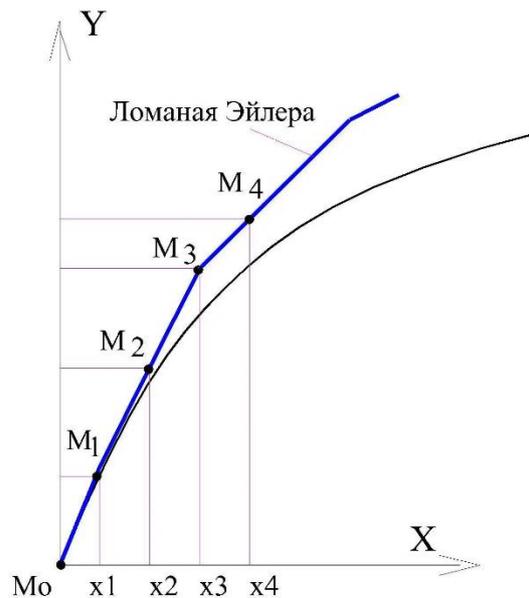


Рисунок2.1 – Точное решение задачи и ломаная Эйлера[18]

Итерационный процесс метода Эйлера строится следующим образом:

$$y_{n+1} = y_n + hf(x_n, y_n), \quad i = 0, 1, 2, \dots, n, \quad (2.6)$$

В этом методе используется следующий порядок вычисления:

$$y_{n+1}^* = y_n + hf(x_n, y_n), \quad y_{n+1} = y_n + h \frac{f(x_n, y_n) + f(x_{n+1}, y_{n+1}^*)}{2}, \quad (2.7)$$

Рассмотрим модификацию метода Эйлера с пересчётом.

Повысить устойчивость и точность можно, прибегнув к помощи неявного метода Эйлера.

$$\tilde{y}_n = y_{n-1} + (x_n - x_{n-1})f(x_{n-1}, y_{n-1}), \quad (2.8)$$

$$\tilde{y}_n = y_{n-1} + (x_n - x_{n-1}) \frac{f(x_{n-1}, y_{n-1})}{2}, \quad (2.9)$$

Метод Рунге-Кутты 4-го порядка точности является одношаговым, имеет явную схему, но из минусов он не всегда устойчив. К классу методов Рунге-Кутты относятся явный метод Эйлера и модификация метода Эйлера с пересчётом. Они представляют из себя метода первого и второго порядка точности. Данный метод нашёл своё применение в разных математических пакетах таких как Maple, MathCAD, Maxima, MATLAB. Для более точного

результата применяются методы, имеющие пятый и шестой порядок точности.

Метод Рунге-Кутты четвертого порядка получил довольно широкое распространение. Приведём математическое описание этого метода.

Возьмём во внимание задачу Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка

$$y' = f(x, y), \quad y(x_0) = y_0. \quad (2.10)$$

В последующих точках приближённое значение вычисляется по следующей формуле:

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{6} \cdot (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (2.11)$$

Далее следует вычисление нового значения. Оно проходит в несколько стадий.

$$\begin{aligned} K_1 &= f(x_n, y_n), \\ K_2 &= f\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{h}{2}K_1\right), \\ K_3 &= f\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{h}{2}K_2\right), \\ K_4 &= f(x_n + h, y_n + hK_3). \end{aligned} \quad (2.12)$$

где h – величина, равная шагу сетки по x .

2.3 Инструментарий ППП Matlab для решения обыкновенных дифференциальных уравнений

Порой, когда аналитическое решение некоторых задач затруднительно, прибегают к их решению с помощью программных средств. Одним из таких средств является Matrix Laboratory или, как его ещё называют, Matlab.

Matlab является высокоуровневым языком программирования, интерактивной средой для аналитических расчетов, визуализации и программирования.

Достаточно обширен перечень возможностей Matlab, но проанализируем только лишь инструментарий, разработанный для решения обыкновенных

дифференциальных уравнений. Для их решения используются встроенные функции `odei` и `dde`.

Решатели `ode23`, а также `ode45` предназначены для численного интегрирования систем обыкновенных дифференциальных уравнений. Они применимы не только для решения довольно простых дифференциальных уравнений, но также для моделирования сложных динамических систем. Аналогичные функции могут решать уравнения неявного вида

$$F(t, y, y') = 0. \quad (2.13)$$

Некоторые решатели являются одношаговыми (`ode45`, `ode23`, `ode23s`), а некоторые многошаговыми (`ode133`, `ode15s`). Также могут быть явными (`ode45`, `ode23`) и неявными (`ode23tb`).

Рассмотрим некоторые из них:

`ode45` – В большинстве применений он дает качественные результаты;

`ode23` – Довольно быстрый в реализации, но имеет низкую точность решения. `ode133` – метод, обеспечивающий высокую точность;

`ode23s` – аналогичен `ode23`. Метод, применяющий формулу Розенброка, которая имеет 2-го порядок и является модифицированной.

`ode23tb` – При довольно низкой точности данный метод может оказаться продуктивнее, чем `ode15s`.

ППП MATLAB включает в себя функции, позволяющие ему получать доступ к другим приложениям операционной среды Windows, производителем которой является компания Microsoft, так и этим приложениям получать доступ к данным MatrixLabotary, благодаря технологии динамического обмена данными (DDE). Каждое приложение, которое может быть DDE-сервером, имеет свой отличный от других идентификатор. Для MATLAB идентификатором является – Matlab.

Рассмотрим пример использования этих некоторых решателей на примере классической модели «хищник-жертва». Для этого обратимся к методическому пособию [11].

Опишем реализацию модели Лотки-Вольтерры «хищник-жертва». Классическая модель соперничества описывается задачей Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} y_1' = P \cdot y_1 - p \cdot y_1 \cdot y_2 \\ y_2' = -R \cdot y_2 + r \cdot y_1 \cdot y_2 \end{cases}, \quad \begin{bmatrix} y_1(0) \\ y_2(0) \end{bmatrix}, \quad (2.14)$$

где y_1 – число жертв, y_2 – число хищников, P – параметр, который отвечает за увеличение числа жертв в отсутствие хищников, R – параметр, который отвечает за увеличение числа хищников в отсутствие жертв. Вероятность поедания хищником жертвы пропорциональна числу $y_1 \cdot y_2$ – слагаемое $-P \cdot y_1 \cdot y_2$ – соответствует вымиранию жертв, $r \cdot y_1 \cdot y_2$ – появлению хищников.

Реализацию этой модели проведем с помощью встроенной функции пакета `ode23s`.

Модификация этой модели предполагает, что увеличение числа хищников происходит не в тот же момент, а по истечении некоторого времени τ после встречи хищника и жертвы. Модель трансформируется в систему дифференциальных уравнений с запаздыванием по аргументу:

$$\begin{cases} y_1' = P \cdot y_1(t) - p \cdot y_1(t) \cdot y_2 \\ y_2' = -R \cdot y_2 + r \cdot y_1(t - \tau) \cdot y_2(t - \tau) \end{cases}, \quad \begin{bmatrix} y_1(0) \\ y_2(0) \end{bmatrix}, \quad (2.15)$$

Для реализации модели с запаздыванием воспользуемся встроенной функцией пакета `dde23`, входными аргументами которой являются: функция правой части системы, моменты запаздывания, функция предыстории, границы отрезка рассмотрения решения.

Результатом вызова является – структура `sol`, которая состоит из:

`sol.x` – вектор-строка со значениями независимой переменной t , для которых найдено приближенное решение,

`sol.y` – массив со значениями y , каждая строка содержит его компоненты,

`sol.yp` – массив со значениями компонент производных от y .

Листинг инициализации вектор-функций правых частей уравнений системы, функция предыстории и вызовы солвером, приведен в приложении.

Результат можно увидеть на рисунке 4

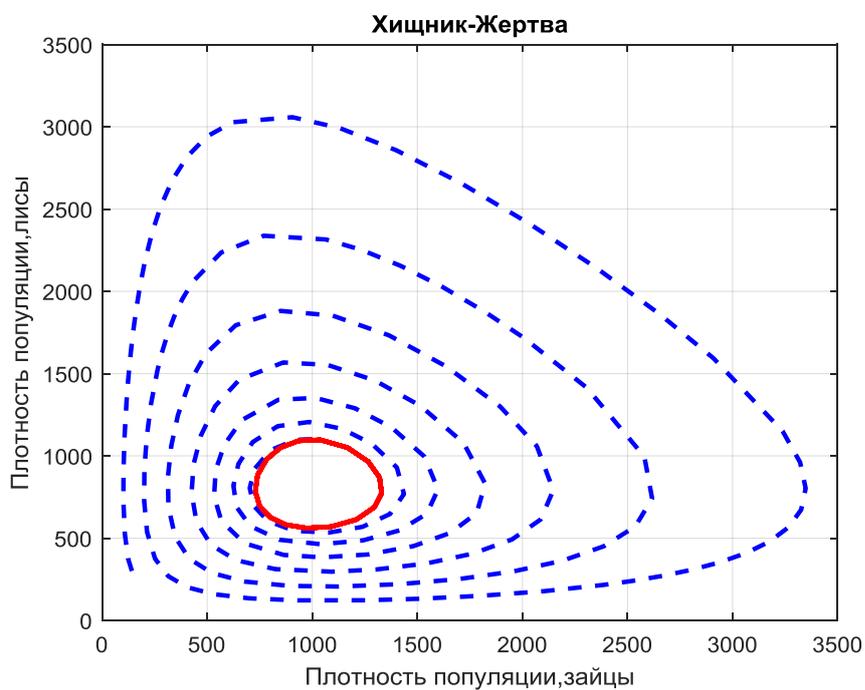


Рисунок2.2 – Визуализация результата реализации модели хищник-жертва

3 МАТЕМАТИЧЕСКОЕ И ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ДИНАМИКИ ЧИСЛЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ БАКТЕРИЙ

3.1 Постановка задачи моделирования

Рассмотрим модель динамики процесса коммуникации в сообществе бактерий [21]:

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = \gamma_n N(t) \cdot \left(1 - \frac{N(t)}{K_n}\right) \\ \frac{dA(t)}{dt} = N(t) \cdot \left(\alpha + \beta \frac{A^{n_1}(t)}{A_{c_0}^{n_1} + A^{n_1}(t)}\right) - \gamma_c A(t) - \gamma_{K_1} A(t)L(t) \\ \frac{dL(t)}{dt} = \alpha_1 N(t) \cdot \frac{A^{n_2}(t)}{A_{c_1}^{n_2} + A^{n_2}(t)} - \gamma_L L(t), \end{cases} \quad (3.1)$$

с начальными условиями:

$$\begin{aligned} N_0 &= 100, \\ A_0 &= 30, \\ L_0 &= 0, \\ t &\in [0, 50]. \end{aligned} \quad (3.2)$$

На основе математической модели динамики процесса коммуникации в сообществе бактерий, была сформулирована постановка задачи в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздыванием:

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = \gamma_n N(t) \cdot \left(1 - \frac{N(t-\tau)}{K_n}\right) \\ \frac{dA(t)}{dt} = N(t) \cdot \left(\alpha + \beta \frac{A^{n_1}(t)}{A_{c_0}^{n_1} + A^{n_1}(t)}\right) - \gamma_c A(t) - \gamma_{K_1} A(t)L(t) \\ \frac{dL(t)}{dt} = \alpha_1 N(t-\tau) \cdot \frac{A^{n_2}(t-\tau)}{A_{c_1}^{n_2} + A^{n_2}(t-\tau)} - \gamma_L L(t), \end{cases} \quad (3.3)$$

с заданной предысторией процесса:

$$N(t) = N_0,$$

$$A(t) = A_0, \quad (3.4)$$

$$L(t) = L_0,$$

$$t \in (-\tau; 0],$$

где τ – время запаздывания, час; N – концентрация бактерий, клетки/микролитр; A – клеточная концентрация аминокислоты (AHL), нмоль/микролитр; L – концентрация лактоназы, ед./микролитр.

Приведём более подробное описание переменных модели.

Таблица 1 – Переменные модели

Переменная	Описание	Единица измерения	Примечание
N	Размер популяции бактерий	нмоль/микролитр	В соответствии с законами популяционной динамики (логистический рост)
A	Концентрация аминокислоты (AHL)	нмоль/микролитр	N Ацил-гомосериновые лактоны – класс сигнальных молекул, участвующих в определении бактериального кворума
L	ед. актив. Ферм. /литр (или катал/литр)	ед. актив. Ферм. /микролитр	Лактоназа – фермент, вызывающий разрушение AHL – молекул (введение в модель – учет обратной связи в динамической системе)

Описание параметров моделей (3.1 и 3.3) и их численные значения, используемые при компьютерном моделировании, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Параметры модели

Параметр	Определение	Значение	Единица измерения
γ_n	Скорость бактериального роста	0.16	1/час
K_n	Пропускная способность мембраны	$3.63 \cdot 10^4$	бактерии/микролитр
α	Базовая производительность <i>AHL</i>	$3.31 \cdot 10^{-4}$	нмоль/ (бактерии·час)
β	Производительность <i>AHL</i> с обратной связью	0.31	нмоль/ (бактерии·час)
n_1	Коэффициент Хилла в аминокислоте	2.3	-
A_{c0}	Порог положительной обратной связи в <i>AHL</i>	590.88	нмоль/литр
γ_c	Скорость распада <i>AHL</i>	$1.1 \cdot 10^{-3}$	1/час
γ_{k1}	Лактоназо-зависимая скорость деградации	10.68	ед./((бактерии·*час)
α_1	Скорость производства лактоназы	$1.91 \cdot 10^{-5}$	ед./((бактерии*час)
n_2	Коэффициент Хилла в лактоназе	2.5	-
A_{c1}	Порог положительной обратной связи в лактоназе	$1.56 \cdot 10^3$	нмоль/литр
γ_L	Скорость распада лактоназы	$7.9 \cdot 10^{-3}$	1/час

3.2 Алгоритмизация и программная реализация модели в ППП Matlab

Для решения системы обыкновенных дифференциальных уравнений было решено использовать встроенные функции ППП Matlab, такие как `odei` и `dde`. Отличительная особенность этих функций заключается в том, что `odei` предназначена для решения систем обыкновенных дифференциальных уравнений, в то время как `dde` используют для уравнений, которые связаны с эффектом запаздывания.

Помимо встроенных возможностей были применены численные методы Эйлера и Рунге-Кутты 4-го порядка. Применение этих методов обуслов-

лено тем, что они необходимы для быстрого и качественного решения дифференциальных уравнений. В то же время они нужны для проверки адекватности модели.

3.3 Вычислительные эксперименты и анализ результатов

Выполним ряд вычислительных экспериментов по исследованию основных характеристик процесса коммуникации бактерий в рамках рассмотренной модели. Допустим варьирование некоторых параметров модели, принимающих значения, указанные в таблице 2. В каждом случае на первом рисунке будут приведены графики изменения концентраций бактерий $N(t)$, на втором – концентрации аминокислоты $A(t)$, на третьем – концентрации лактоназы $L(t)$.

Вычислительный эксперимент № 1. Выполним реализацию дифференциальной базовой математической модели, формализуемой (3.1), с помощью встроенного солвера ППП Matlabode. Результат вычислительного эксперимента приведён на рисунке 3.1.

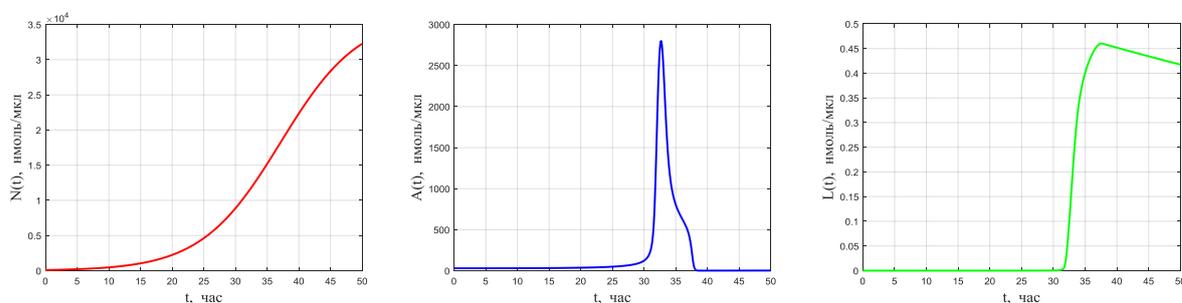


Рисунок 3.1 – Динамические зависимости, характеризующие процесс коммуникации бактериального сообщества

Изменение числа популяции $N(t)$ соответствует закону логистического роста. Можно заметить, что за время 50 часов бактериальное сообщество по численности только начинает «выходить» на уровень насыщения.

В момент времени около 32 часов наступает период резкого роста аминокислоты AHL , характеризующий уровень кворума. Вследствие отрицательной обратной связи одновременно начинает расти фермент – лактоназа, снижающий уровень кворума популяции. И в момент времени 38 часов уро-

вень AHL уменьшается. Модель была реализована также с помощью программирования алгоритмов метода Эйлера и метода Рунге-Кутты IV-го порядка. Точность результата, полученного с помощью решателя `ode45` и метода Рунге-Кутты IV-го порядка совпадают.

Вычислительный эксперимент № 2. Для реализации дифференциальной модели коммуникации бактерий с учетом запаздывания в постановке (3.3) в ППП Matlab используем встроенный решатель `dde`. Результат вычислительного эксперимента приведён на рисунке 3.2. Пунктирные линии соответствуют реализации модели с учётом запаздывания при времени запаздывания $\tau=1$ час, сплошные кривые – реализации базовой модели.

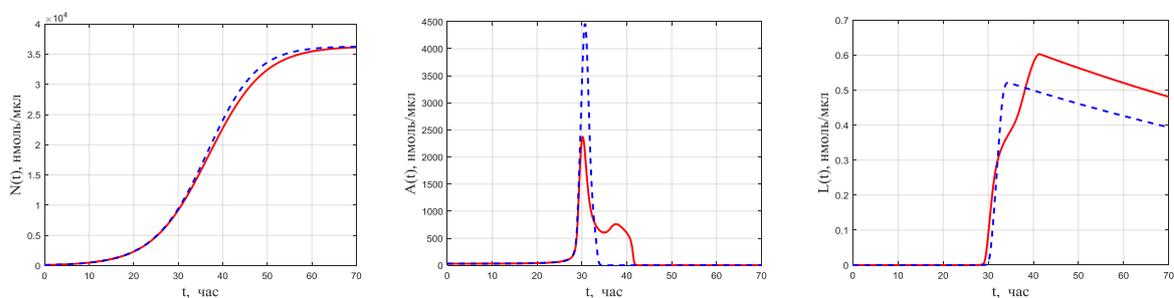


Рисунок 3.2 – Динамические зависимости, характеризующие процесс коммуникации бактериального сообщества

Учёт эффекта запаздывания, характерный для всех биосистем, приводит к изменению поведения динамических характеристик модели. Биосообщество реагирует на изменение количества членов популяции с временным лагом, что выражается в запаздывании динамического отклика. Уровень AHL падает почти вдвое и окончательно снижается к нулевому значению спустя 42 часа.

Вычислительный эксперимент № 3. Выполним реализацию в ППП Matlab дифференциальной модели (3.3) с помощью встроенной функции `dde` при варьировании значений времени запаздывания. Результат вычислительного эксперимента показан на рисунке 3.3. Пунктирные линии соответствуют реализации модели с учётом запаздывания при временах запаздывания $\tau=3$

час, $\tau=5$ час, сплошные кривые красного цвета отражают результаты расчетов на основе базовой модели.

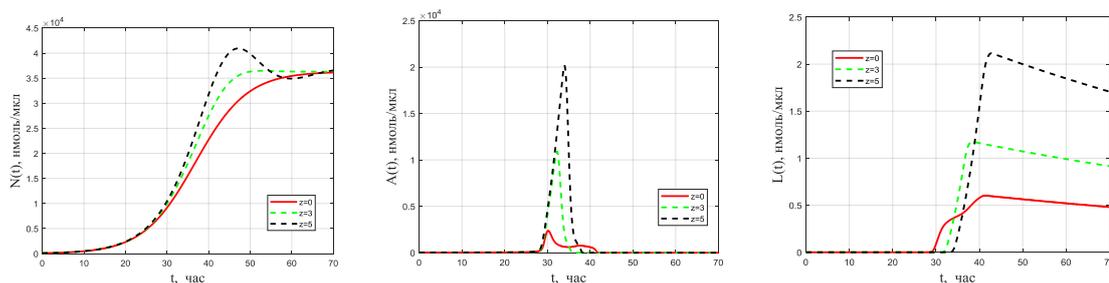


Рисунок 3.3 – Динамические зависимости, характеризующие процесс коммуникации бактериального сообщества

Биологическое сообщество реагирует на изменение количества членов популяции с временным лагом, что выражается в запаздывании динамического отклика. И при этом, чем больше время запаздывания, тем сильнее проявляется временной лаг.

Вычислительный эксперимент № 4. Проанализируем изменение поведения управляющих характеристик при изменении некоторых ключевых параметров модели. Поскольку скорость роста бактерий часто определяется наличием благоприятной питательной среды (в *invivo* эксперименте), ослабленным иммунитет (для патогенов в организме человека и животных), то представляет интерес расчет характеристик чувства кворума при увеличении скорости роста биомассы.

Искусственно увеличим скорость роста бактериальной колонии до $\gamma_n=1.16$ 1/час. Результат выполнения приведён на рисунке 3.4.

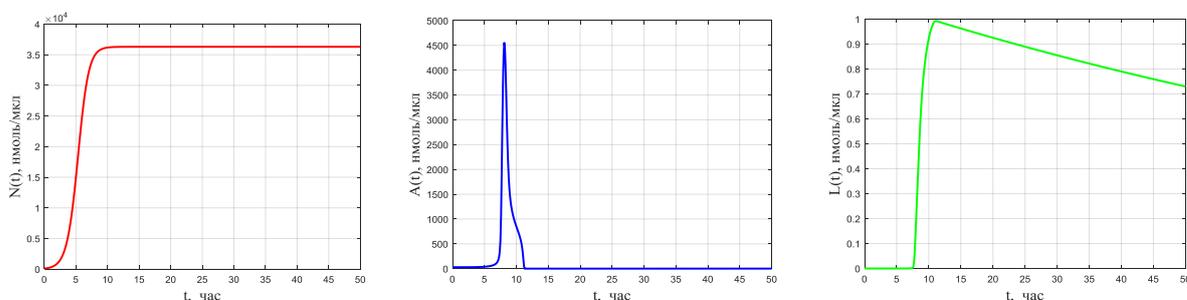


Рисунок 3.4 – Динамические зависимости, характеризующие процесс коммуникации бактериального сообщества, при увеличении значения

скорости бактериального роста

С момента времени 7 часов можно наблюдать выход на насыщение численности популяции. Он достигает своего уровня $4 \cdot 10^4$ нмоль/мкл. При этом *AHL* достигает максимума в момент времени 8 часов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В бакалаврской работе были рассмотрены ряд биосистем, обладающих эффектом запаздывания, и приведена программная реализация некоторых из них. Детально изучена базовая модель процесса коммуникации бактерий. Проведён обзор программных средств и численных методов решения задачи в постановке задачи Коши для обыкновенного дифференциального уравнения.

Предложена модификация модели чувства кворума на основе введения временного лага в уравнение динамики популяции, которую можно интерпретировать как аналог модели Хатчинсона.

Построена вычислительная схема для решения системы обыкновенных дифференциальных уравнений и проведена программная реализация дифференциальной модели динамики бактериальной популяции.

Проведена реализация данной модели с учётом эффекта запаздывания.

Проведены вычислительные эксперименты по оценке изменения концентрации аминокислоты, производимой бактериями, в рамках дифференциальной модели при варьировании значений переменных и проанализированы результаты моделирования динамики бактериальной популяции.

При исследовании дифференциальной модели коммуникации бактерий можно сделать вывод, что концентрация бактерий возрастает по логистическому закону. Концентрация лактоназы растёт до определенного уровня, а затем постепенно снижается. Это происходит в связи с тем, что со временем увеличивается клеточная концентрация аминокислоты, которая нейтрализует лактоназу.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1 Yamazaki, K. Global stability and uniform persistence of the reaction-convection-diffusion cholera epidemic model. / K. Yamazaki, X. Wang // *Mathematical Biosciences & Engineering*, 2017, 14 (2): 559-579 с.
- 2 Kuttler, C. *Methods and Models in Mathematical Biology* / Ch. Kuttler, J. Muller // Springer Berlin Heidelberg, 2014. – P.638
- 3 Kuttler, Ch. Reaction-diffusion equations and their application on bacterial communication / Ch. Kuttler // In: *Handbook of Statistics* (Chapter 4), 2017. – С. 55-91.
- 4 Muller, J. Communication by quorum sensing and dimension-reduction / J. Muller, Ch.Kuttler, B. Hense// *Journal of Mathematical biology*, 2006. – V. 53(4). – P.672-702.
- 5 Pérez-Velázquez, J. Mathematical Modelling of Bacterial Quorum Sensing: A Review / J. Pérez-Velázquez, M. Gölgeci, García-Contreras // *Society for Mathematical Biology*, 2016. – P.11.
- 6 Wiedmer, L. Mathematical modelling of Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa* / L. Wiedmer, geb. Kleinknecht // Bern, – 2017. – P.67
- 7 Williams, P. Look who's talking: communication and quorum sensing in the bacterial world. / P. Williams, K. Winzer, W.C. Chan, M. Camara // *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 2007. – V. 362(1). – P.1119-1134.
- 8 Братусь, А.С. Динамические системы и модели биологии / А.С. Братусь, А.С. Новожилов, А.П. Платонов // Драфт, 2011. – 436 с.
- 9 Долгий, Ю.Ф. Математические модели динамических систем с запаздыванием; учеб. пособие / Ю. Ф. Долгий, П. Г. Сурков // Екатеринбург: Изд-во Урал, ун-та, 2012. - 122 с.
- 10 Лобанов, А.И. Математические модели биологических систем, описываемые уравнениями «реакция-диффузия-конвекция» / А.И. Лобанов. - М.:

Изд-во «Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН», 2001. – 48 с.

11 Масловская, А.Г. Компьютерное моделирование экономических систем и процессов: Практикум в ППП Matlab / А.Г. Масловская. – Благовещенск: Амурский гос. ун-т, 2017. – 73 с.

12 Масловская, А.Г. Математическое моделирование процессов типа «реакция-диффузия» в приложениях к биологическим и физическим системам / Отчет о НИОКР. Регистрационный номер АААА-А19-119090290002-3, Благовещенск, 2020 – 66 с.

13 Масловская, А.Г. Математический взгляд на коммуникацию бактерий: Реакционно-диффузионная модель биологического сообщества / А.Г. Масловская, Kuttler Ch., // Сборник материалов по результатам исследовательских стажировок в рамках программ «Михаил Ломоносов» и «Иммануил Кант» 2019-2020 года. – Москва: ФЛИНТА, 2020. – Вып. 16. – С. 110-115.

14 Полянин, А.Д. Реакционно-диффузионные уравнения с запаздыванием: математические модели и качественные особенности / А.Д. Полянин, В.Г. Сорокин // Вестник НИЯУ МИФИ. – 2017. – С. 3-5. – Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/319853828_reakcionno-diffuzionnye_uravnenia_s_zapazdyvaniem_matematiceskie_modeli_i_kacestvenny_e_osobennosti

15 Ризниченко, Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии / Г.Ю. Ризниченко. – 2010. – С. 54-55. Режим доступа: <http://www.dmb.biophys.msu.ru/registry?article=89>

16 Ризниченко, Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. — 2-е изд. испр. и доп. / Г.Ю. Ризниченко. – М.– Ижевск: Институт компьютерных исследований, НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2010. – 560 с.

17 Соболев, В.А. Исследование и реализация методов численного решения дифференциальных уравнений в программе моделирования динамиче-

ских систем DELTA / В.А. Соболев. – Томск: Томский Государственный Университет, 1999. – 100 с.

18 Тепляков, А.Д. Решение дифференциальных уравнений численными методами // А.Д Тепляков. – Санкт-Петербург: 2012. – С. 5-6. – Режим доступа: <https://studfile.net/preview/2543941/page:2/>

19 Формалев, В.Ф. Численные методы / В.Ф. Формалев, Д.Л. Ревизников // Физмалит, 2004. – 400 с.

20 Хохлов, А.Д. Условия выживания популяции в моделях Николсона с запаздыванием / А.Д. Хохлов // Вестник ЮУрГУ. - №30. – 2010 Южно-Уральский Государственный университет, - С. 3-5. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/usloviya-vyzhivaniya-populyatsii-v-modelyah-nikolsona-s-zapazdyvaniem/viewer>

21 Юшкевич, П.А. Численное моделирование популяционной динамики бактерий с учётом эффекта запаздывания. / П.А Юшкевич., А.Г Масловская // Материалы II Всероссийской национальной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. - Комсомольск-на-Амуре: Комсомольский-на-Амуре государственный университет, 2019. – С. 517-520.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Листинг инициализации вектор-функций правых частей уравнений системы, функция предыстории и вызовы солвером для системы хищник -жертва

```
function F=osc(t,y)
% вектор-функция правых частей СОДУ
P=0.8;
R=1;
p=0.001;
r=p;
F=[P*y(1)-p*y(1)*y(2); -R*y(2)+r*y(1)*y(2)];
```

```
function z=delay(t,y,Z)
% вектор-функция правых частей СОДУ с запаздыванием
P=0.8;
R=1;
p=0.001;
r=p;
z=[P*y(1)-p*y(1)*y(2); -R*y(2)+r*Z(1)*Z(2)];
```

```
function H=OsHist(t)
% вектор предыстории – будем считать предысторию постоянной
H=[1000; 1100];
```

```
% вызов солверов и построение графиков
sol=dde23('delay',0.1,'OsHist',[0 50]);
[T,Y]=ode23s('osc',[0 50],[1000 1100]);
% фазовый портрет решения задачи с запаздыванием
plot(sol.y(1,:),sol.y(2:),'b')
hold on
% фазовый портрет решения задачи для классической модели
plot(Y(:,1),Y(:,2),'r-')
grid on;
```

Продолжение ПРИЛОЖЕНИЯ А

Листинг инициализации вектор-функций правых частей уравнений системы, функция предыстории и вызовы солвером для системы хищник -жертва

```
title('Хищник-Жертва')  
xlabel('Плотность популяции, зайцы')  
ylabel('Плотность популяции, лисы')  
hA = get(gca, 'Children');  
set(hA, 'LineWidth', 2, 'MarkerSize', 10)
```

ПРИЛОЖЕНИЕБ

Листинг программы решения модели Хатчинсона

```
function F=bact(t,y)
r=0.16;
K=3.63*(10^4);
F=r*y.*(1-y./K);
End

% функция с запаздыванием
function F = d_bact(t,y,z)
r=0.16;
K=3.63*(10^4);
F=r*y.*(1-z./K);
end

function H=Hist(t)
H=100;

[T,Y]=ode23s('bact',0:0.001:70,100);
sol1=dde23('d_bact',1,'Hist',[0 70]);
sol2=dde23('d_bact',3,'Hist',[0 70]);
sol3=dde23('d_bact',5,'Hist',[0 70]);
figure (1)
plot(T,Y,'r',sol1.x,sol1.y,'b--',sol2.x,sol2.y,'g-',sol3.x,sol3.y,'k--');grid on;
legend('z=0','z=1','z=3','z=5')
grid on;
title('МодельХатчинсона')
ylabel('Численность популяции')
xlabel('Время')
hA = get(gca,'Children');
set(hA,'LineWidth',2, 'MarkerSize',10)
```

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Листинг программы решения задачи Коши для системы дифференциальных уравнений

```
function F=bacteria2(t,Y)
global r K al_a beta Athgam_agam_Laal_Lgam_L Ath_1

F=[r.*Y(1).*(1-Y(1)./K);
   (al_a+beta.*(Y(2).^2.5)./((Ath.^2.5)+Y(2).^2.5)).*Y(1)-gam_a*Y(2)-
   gam_La.*Y(2).*Y(3);
   al_L.*((Y(2).^2.5)./(Ath_1.^2.5+Y(2).^2.5)).*Y(1)-gam_L*Y(3)];

%исходные данные
clearall;
clc;
close all;
global r K al_a beta Athgam_agam_Laal_Lgam_L Ath_1
r=0.16;
K=3.63.*(10.^4);
al_a=3.31*10.^(-4);
beta=0.31;
Ath=590.88;
gam_a=1.1*10.^(-3);
gam_La=10.68;
al_L=1.91*10.^(-5);
gam_L=7.9*10.^(-3);
Ath_1=1.56*10.^3;
Y0=[100; 30; 0];
[T,Y]=ode23s('bacteria2',[0 50],Y0);
figure
plot(T,Y(:,1),'r-');
grid on;
figure
plot(T,Y(:,2),'k-');grid on
figure
plot(T,Y(:,3),'b-'); grid on
```

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Листинг программы решения задачи Коши для системы дифференциальных уравнений с учётом эффекта запаздывания

```
[T,Y]=ode23s('bacteria',0:0.001:50,[100 30 0]);
sol=dde23('d_bacteria',[2,2],'Hist',[0 50]);
figure (1)
plot(T,Y(:,1),'r',sol.x,sol.y(1,:),'b--');grid on;
figure (2)
plot(T,Y(:,2),'r',sol.x, sol.y(2,:),'b--'); grid on;
figure (3)
plot(T,Y(:,3),'r',sol.x, sol.y(3,:),'b--');grid on;

function F=bacteria(t,y)
gam_n=0.16; % скорость роста бактерий
K_n=3.63*(10^4); % пропускная способность мембраны
alfa=3.31*(10^-4); % базовая производительность аминокислоты
beta=0.31; % производительность аминокислоты с обратной связью
n1=2.3; % коэффициент Хилла в аминокислоте
Ac0=590.88; % порог положительной обратной связи в АНЛ
gam_C=1.1*(10^-3); % скорость распада АНЛ
gam_K1=10.68; % лактоназно-зависимая скорость деградации
al1=1.91*(10^-5); % скорость производства лактоназы
n2=2.5; % коэффициент Хилла в лактоназе
Ac1=1.56*(10^3); % коэффициент положительной обратной связи в лактоназе
gam_L=7.9*(10^-3); % скорость распада лактоназы

F=[gam_n*y(1).*(1-y(1)./K_n); y(1)*(alfa+beta*(y(2)^n1)./(Ac0^n1+y(2)^n1))-
gam_C*y(2)-gam_K1*y(2).*y(3); al1*y(1).*(y(2).^n2)./(Ac1.^n2+y(2).^n2)-
gam_L*y(3)];

function H=Hist(t)
H=[100 30 0];

% функциясзапаздыванием
function F = d_bacteria(t,y,z)
Nlag=z(1);
Alag=z(2);
```

$\gamma_{n=0.16}$; % скорость роста бактерий

Продолжение ПРИЛОЖЕНИЯ Г

Листинг программы решения задачи Коши для системы дифференциальных уравнений с учётом эффекта запаздывания

```
K_n=3.63*(10^4); % пропускная способность мембраны
alfa=3.31*(10^-4); % базовая производительность аминокислоты
beta=0.31; % производительность аминокислоты с обратной связью
n1=2.3; % коэффициент Хилла в аминокислоте
Ac0=590.88; % порог положительной обратной связи в АНЛ
gam_C=1.1*(10^-3); % скорость распада АНЛ
gam_K1=10.68; % лактоназно-зависимая скорость деградации
a11=1.91*(10^-5); % скорость производства лактоназы
n2=2.5; % коэффициент Хилла в лактоназе
Ac1=1.56*(10^3); % коэффициент положительной обратной связи в лактоназе
gam_L=7.9*(10^-3); % скорость распада лактоназы

F=[gam_n*y(1).*(1-y(1)./K_n); y(1)*(alfa+beta*(y(2)^n1)./(Ac0^n1+y(2)^n1))-
gam_C*y(2)-gam_K1*y(2).*y(3); a11*Nlag.*(Alag.^n2)./(Ac1.^n2+Alag.^n2)-
gam_L*y(3)];

end
```

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Листинг программы решения задачи Коши для системы дифференциальных уравнений численным методом Эйлера

```
clear all; clc; close all;
%исходныеданные
global r K al_a beta Athgam_agam_Laal_Lgam_L Ath_1
r=0.16;          %Скорость бактериального роста
K=3.63*(10.^4); %Пропускная способность мембраны
al_a=5.31*10.^(-4); %Скорость продуцирования АНЛ
beta=0.31;      %Производительность аминокислоты (Учёт обратной связи)
Ath=590.88;     %Пороговое значение АНЛ
gam_a=1.1*10.^(-3); %Естественная деградация АНЛ
gam_La=10.68;   %Деградация АНЛ лактоназой
al_L=1.91*10.^(-5); %Скорость продуцирования лактоназы
gam_L=7.9*10.^(-3); %Естественная деградация лактоназы
Ath_1=1.56*10.^3; %Порог положительной обратной связи в лактоназе
dt=0.1;
t=0:dt:50;
N=length(t);
y=zeros(N,3);
y(1,1)=100;
y(1,2)=30;
y(1,3)=0;
teta1=zeros(N,3);
% bacteria2(t(1),y(1,:))
fori=2:N
    for j=1:3
        UU=bacteria2(t(i-1),y(i-1,:));
    teta1(i,j)=UU(j);
        y(i,j)=y(i-1,j)+dt*(teta1(i,j));
    end
end
figure
plot(t,y(:,1),'r');
figure
plot(t,y(:,2),'b');
figure
plot(t,y(:,3),'g');
gridon
```

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Листинг программы решения задачи Коши для системы дифференциальных уравнений численным методом Рунге-Кутты 4-го порядка

```
function F=bacteria2(t,Y)
global r K al_a beta Athgam_agam_Laal_Lgam_L Ath_1

F=[r.*Y(1).*(1-Y(1)./K);
   (al_a+beta.*(Y(2).^2.5)./((Ath.^2.5)+Y(2).^2.5)).*Y(1)-gam_a*Y(2)-
   gam_La.*Y(2).*Y(3);
   al_L.*((Y(2).^2.5)./(Ath_1.^2.5+Y(2).^2.5)).*Y(1)-gam_L*Y(3)];

clear all; clc; close all;
%исходныеданные
global r K al_a beta Athgam_agam_Laal_Lgam_L Ath_1
r=0.16;          %Скорость бактериального роста
K=3.63.*(10.^4); %Пропускная способность мембраны
al_a=3.31*10.^(-4); %Скорость продуцирования АНЛ
beta=0.31;       %Производительность аминокислоты (Учёт обратной связи)
Ath=590.88;      %Пороговое значение АНЛ
gam_a=1.1*10.^(-3); %Естественная деградация АНЛ
gam_La=10.68;    %Деградация АНЛ лактоназой
al_L=1.91*10.^(-5); %Скорость продуцирования лактоназы
gam_L=7.9*10.^(-3); %Естественная деградация лактоназы
Ath_1=1.56*10.^3; %Порог положительной обратной связи в лактоназе
dt=0.1;
t=0:dt:50;
N=length(t);
% y0=[100; 30; 0];
y=zeros(N,3);
y(1,1)=100;
y(1,2)=30;
y(1,3)=0;
teta1=zeros(N,3);
fori=2:N
    for j=1:3
        UU=bacteria2(t(i-1),y(i-1,:));
        teta1(i,j)=UU(j);
        Q1=bacteria2(t(i-1)+dt/2,y(i-1,:)+dt*UU/2);
```


Продолжение ПРИЛОЖЕНИЯЕ

Листинг программы решения задачи Коши для системы дифференциальных уравнений численным методом Рунге-Кутты 4-го порядка

```
teta2(i,j)=Q1(j);
    Q2=bacteria2(t(i-1)+dt/2,y(i-1,:)+dt*Q1/2);
teta3(i,j)=Q2(j);
    Q3=bacteria2(t(i-1)+dt,y(i-1,:)+dt*Q2);
teta4(i,j)=Q3(j);
    y(i,j)=y(i-1,j)+(1/6)*dt*(teta1(i,j)+2*teta2(i,j)+2*teta3(i,j)+teta4(i,j));
%    y(i,j)=y(i-1,j)+dt*(teta1(i,j));

    end
end

figure
plot(t,y(:,1),'r');
figure
plot(t,y(:,2),'b');
figure
plot(t,y(:,3),'g');
grid on
```