



*Kann'omepne
noget'obanna
b' Eraroiu'*

Kuüb 2012

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Навчальний посібник з курсу
«Комп'ютерне моделювання в біології»
для студентів
ННЦ «Інститут біології»
Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Київ - 2012

**Комп'ютерне моделювання в біології / Упорядники О.В. Оглобля,
М.С. Мірошніченко, С.О. Костерін. –
К.: Видавничий центр «Азбука», 2012. – 120 с.**

Рецензенти:

Н.Б. Філімонова, к.ф.-м.н., ст.н. співробітник,
О.В. Антонюк, к.ф.-м.н., ст.н. співробітник.

Затверджено вченою радою
ННЦ «Інститут біології»

12 листопада 2012 року

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА.....	- 5 -
1. ПРИЙОМИ ДИСКРЕТНОЇ МАТЕМАТИКИ. ЧИСЕЛЬНЕ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ, ІНТЕГРУВАННЯ ТА РОЗВ'ЯЗОК ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ.....	- 6 -
1.1 Послідовність чисел, задана рекурентно. Числа Фібоначі.....	- 6 -
1.2 Чисельне представлення функцій, заданої аналітичним виразом.....	- 7 -
1.3 Чисельне диференціювання.....	- 7 -
1.4 Чисельне інтегрування.....	- 8 -
1.5 Чисельний розв'язок диференціальних рівнянь.....	- 10 -
1.6 Побудова аналітичної формули для рекурентної послідовності.....	- 11 -
2. МЕТОДИ АНАЛІЗУ МОДЕЛЕЙ БІОЛОГІЧНИХ СИСТЕМ.....	- 12 -
2.1 Поняття математичної моделі.....	- 12 -
2.2 Загальні підходи до опису динаміки біологічних процесів.....	- 14 -
2.3 Основи роботи в програмі <i>Mathematica</i>	- 17 -
2.4 Дослідження диференціального рівняння першого порядку.....	- 21 -
2.5 Методи дослідження системи двох диференціальних рівнянь.....	- 23 -
3. МОДЕЛЮВАННЯ ФЕРМЕНТАТИВНИХ РЕАКЦІЙ.....	- 31 -
3.1 Проста ферментативна реакція.....	- 31 -
3.2 Ферментативна реакція з конкурентним інгібуванням.....	- 38 -
3.3 Ферментативна реакція з неконкурентним інгібуванням.....	- 45 -
3.4 Кооперативні властивості ферментів.....	- 52 -
4. ФАЗОВІ ПЕРЕХОДИ В АВТОКАТАЛІТИЧНИХ РЕАКЦІЯХ.....	- 59 -
4.1 Фазовий перехід першого роду в автокаталітичних реакціях.....	- 59 -
4.2 Фазовий перехід другого роду в автокаталітичних реакціях.....	- 62 -
5. ПОПУЛЯЦІЙНА ДИНАМІКА.....	- 64 -
5.1 Математичні моделі росту чисельності популяції.....	- 64 -
5.2 Модель природного росту чисельності популяції (модель Мальтуса).....	- 65 -
5.3 Модель чисельності популяції з урахуванням конкуренції між особинами (модель Ферхюльста).....	- 67 -
5.4 Модель «хижак-жертва» (модель Вольтера).....	- 70 -
5.5 Класична модель епідемії грипу.....	- 75 -
5.6 Математична модель гуморального імунітету.....	- 79 -
6. САМООРГАНІЗАЦІЯ ТА ХАОТИЧНІ СИСТЕМИ.....	- 86 -
6.1 Синергетика.....	- 86 -
6.2 Автоколивання при гліколізі.....	- 87 -
6.3 Брюсселятор.....	- 91 -
6.4 Фрактали та динамічний хаос.....	- 95 -

7. ПРИКЛАДИ МОДЕЛЮВАННЯ ФІЗИЧНИХ ТА БІОФІЗИЧНИХ ЯВИЩ	- 100 -
7.1 Проходження та відбивання хвиль на стрибку потенціалу	- 100 -
7.2 Ламінарне обтікання рідини навколо тіла сталої форми	- 101 -
7.3 Еквіпотенціальні лінії біля границі конденсатора	- 102 -
7.4 Задача трьох тіл.....	- 103 -
7.5 Залежність сила-довжина волокна, закрученого в спіраль	- 105 -
7.6 Розрахунок електронних рівнів та електронної густини в методі МО-ЛКАО для бутадієну	- 106 -
8. НЕТОЧКОВІ СИСТЕМИ	- 108 -
8.1 Рівняння дифузії	- 109 -
8.2 Хвильове рівняння.....	- 113 -
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	- 119 -

ПЕРЕДМОВА

Цей навчальний посібник призначений для студентів магістрів ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, які вивчають «Комп'ютерне моделювання в біології» упродовж двох семестрів.

У посібнику коротко викладено матеріал з комп'ютерного моделювання біологічних процесів. Значна увага приділена математичному апарату – теорії диференціальних рівнянь та розвитку навичок, необхідних для застосування цього апарату з використанням комп'ютерів, тобто основам програмування в системі обчислювальної математики *Mathematica*. Кожна теоретична модель ілюструється програмою, яка розраховує та будує залежності, які передбачає модель. Приділена увага сучасним напрямкам математики – теорії фракталів та хаотичних систем.

Це навчальне видання може бути також корисним при вивченні загального курсу «Біофізика» та інших спецкурсів з моделювання біологічних процесів різної природи.

1. ПРИЙОМИ ДИСКРЕТНОЇ МАТЕМАТИКИ. ЧИСЕЛЬНЕ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ, ІНТЕГРУВАННЯ ТА РОЗВ'ЯЗОК ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ.

1.1 Послідовність чисел, задана рекурентно. Числа Фібоначі

Розглянемо задачу про поповнення чисельності кроликів: кролики розмножуються кожен цикл розмноження (1 рік), через такий самий час настає статева зрілість новонародженого потомства. На кожному етапі пара різностатевих кролів народжує пару різностатевих кроленят. Тоді якщо в початковий момент часу була лише 1 пара кроленят, через 1 цикл їх буде 2, але одна пара – новонароджені, які повинні дозріти, щоб мати потомство. На рис 1 показані пари кролів (точками), народження нової пари (пунктиром).

Позначимо кількість пар кролів у початковий момент часу $a_1 = 1$, а через один крок розмноження $a_2 = 2$. Через n циклів розмноження кількість кроликів позначимо a_n , легко бачити, що $a_{n+1} = a_n + a_{n-1}$.

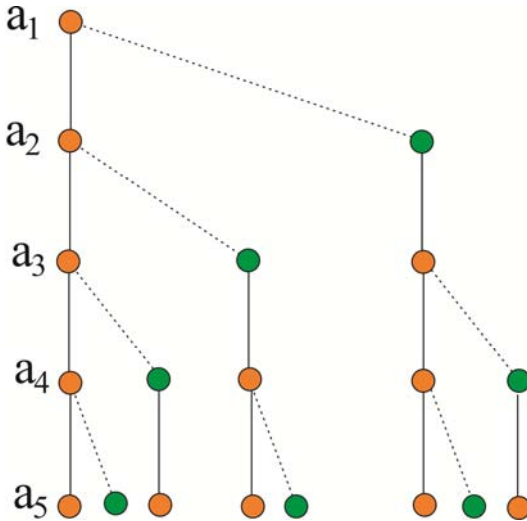


Рис. 1.1 Схема збільшення чисельності кроликів.

Задавши $a_1 = 1$, $a_2 = 2$ та формулу $a_{n+1} = a_n + a_{n-1}$ ми однозначно задаємо послідовність чисел (рекурентно задаємо послідовність). Ця послідовність називається послідовністю чисел Фібоначі. Зручно ввести $a_0 = 1$, тоді a_2 буде розраховуватись по тій самій формулі. Числа

Фібоначі будемо визначати саме так: $a_0 = 1$, $a_1 = 1$,
 $a_{n+1} = a_n + a_{n-1}$. Проілюструємо, як можна побудувати таку
послідовність, використовуючи найдоступніше програмне забезпечення
(MS Excel) і не маючи жодних навичок програмування (не знаючи мов
програмування).

Приклад 1. В перші дві комірки стовпчику А занесіть 1. В комірці А3
наберіть =A1+A2, комп'ютер розрахує А3 за формулою A1+A2, в комірці
А3 з'явиться число 2. Наведіть курсор на правий нижній кут А3 (курсор
змінить форму), натисніть ліву кнопку миші та потягніть донизу, -
з'явиться стовпчик чисел, це і є числа Фібоначі.

1.2 Чисельне представлення функції, заданої аналітичним виразом

Надалі нам потрібно буде вміти будувати чисельне представлення
функції, заданої аналітичним виразом, шляхом її оцифровки з деяким
достатньо малим кроком Δ . Пояснимо, як це можна зробити в MS Excel
на прикладі оцифровки функції $\sin(x)$ на інтервалі $[0,10]$ з кроком
 $\Delta = 0.1$.

Приклад 2. В А1 введіть 0, в А2 введіть 0.1. Виділіть обидві комірки і
наведіть курсор на їх правий нижній кут та потягніть донизу, зупиніть
курсор на 101-ому рядку. В стовпчику А з'явиться чисельна сітка – числа
від 0 до 10 з кроком 0.1. В стовпчику В розрахуємо значення функції від
значень стовпчика А. Для цього в комірці В1 наберемо =sin(A1), в ній
(після натиску Enter) з'явиться число. Наведемо на нього курсор і
потягнемо за правий нижній кут на сто рядків донизу. З'явиться стовпчик
чисел. Якщо побудувати на площині ХУ точки, координати яких (х,у) є
пари чисел, взятих з стовпчиків А та В відповідно, то ми отримаємо графік
функції $y=\sin(x)$. В MS Excel побудова графіку виконується за допомогою
майстру діаграм, тип діаграми – точкова. Треба виділити обидва стовпчики
та викликати майстер діаграм.

1.3 Чисельне диференціювання

Для функції, заданої чисельно стовпчиком У чисел $y_1, y_2, y_3 \dots y_n$ (в
попередньому прикладі це був стовпчик В) розрахуємо стовпчик чисел за
формулою

$$y'_n = \frac{y_{n+1} - y_n}{\Delta} \quad (1.3.1)$$

Це кінцево-різницева формула для чисельного диференціювання. Проілюструємо сказане прикладом: нехай потрібно чисельно продиференціювати оцифровану функцію з прикладу №2.

Приклад 3. Візьмемо стовпчик чисел з прикладу №2. В комірку C1 наберемо $=(B2-B1)/0.1$, це кінцево-різницева формула, де використаний крок $\Delta=0.1$. В комірці C1 з'явиться число, потягнувши його донизу за правий нижній кут отримаємо стовпчик чисел, що є чисельною похідною від стовпчика B. Побудувавши графік по значенням стовпчику C (за допомоги майстру діаграм) впізнаємо в ньому функцію $\cos(x)$, як і повинно бути, бо похідна від $(\sin(x))'=\cos(x)$. Наведемо формулу для другої похідної. Ця формула отримується чисельним диференціюванням стовпчику з першою похідною, тобто дворазовим використанням формули (1.3.1):

$$y''_n = \frac{y'_{n+1} - y'_n}{\Delta} = \left(\frac{y_{n+2} - y_{n+1}}{\Delta} - \frac{y_{n+1} - y_n}{\Delta} \right) / \Delta = \frac{y_{n+2} - 2y_{n+1} + y_n}{\Delta^2} \quad (1.3.2)$$

1.4 Чисельне інтегрування

Припустимо, що ми маємо стовпчик зі значеннями деякої неперервної функції, оцифрованої на відрізку $[a, b]$ з кроком Δ , тобто задані значення функції у рівновіддалених точках $x_i = x_0 + i\Delta$ ($i = 1, 2, \dots, n-1$), та

$$x_0 = a, x_n = b \text{ з кроком } \Delta = \frac{b-a}{n}; y_i = y(x_i).$$

Найпростішою формулою чисельного інтегрування є вираз для площі під ламаною, що з'єднує точки чисельного представлення функції, тобто вираз, в якому площа під функцією між точками розбиття замінюється площею під прямою, що з'єднує найближчі точки, в яких функція була оцифрована,

тобто точки (x_i, y_i) та (x_{i+1}, y_{i+1}) :

$$\int_{x_i}^{x_i+\Delta} y(x) dx = \frac{y(x_i) + y(x_i + \Delta)}{2} \Delta = \frac{y_i + y_{i+1}}{2} \Delta, \quad (1.4.1)$$

ця формула називається формулою трапеції, точність такої формули $O(\Delta^3 y''(\xi))$, де ξ деяка точка з інтервалу (x_i, x_{i+1}) .

Використаємо цю формулу і знайдемо

$$\begin{aligned} \int_a^b y(x) dx &= \sum_{i=0}^{i=n-1} \frac{y_i + y_{i+1}}{2} \Delta = \Delta \left(\frac{y_0}{2} + \sum_{i=1}^{i=n-1} y_i + \frac{y_n}{2} \right) \\ &= \Delta \sum_{i=0}^{i=n} y_i - \Delta \frac{y_0 + y_n}{2} \end{aligned} \quad (1.4.2)$$

Для оцінки інтегралу інколи точність $O(\Delta^3 y'''(\xi))$, де ξ деяка точка з інтервалу (x_i, x_{i+1}) є зavelикою, тому можна ще більше спростити формулу, але, звісно, заплативши за це точністю:

$$\int_a^b y(x) dx = \Delta \sum_{i=0}^{i=n} y_i, \quad (1.4.3)$$

точність цього виразу дається підсумованими похибками $O(\Delta y(\xi))$ для граничних інтервалів і $O(\Delta^3 y'''(\xi))$ для внутрішніх, тут ξ деяка точка, що належить відповідному інтервалу. Як приклад чисельно оцінимо визначений інтеграл $\int_0^{10} \sin(x) dx$ за формулою (1.4.3).

Приклад 4. Візьмемо стовпчик В з прикладу №2. Підсумуємо його значення. Це можна зробити за допомогою майстру функцій, обравши функцію «сума» і вказавши їй аргументом весь стовпчик В. Отримане число згідно формулі (1.4.3) залишається помножити на $\Delta=0.1$, це число і буде оцінкою інтегралу $\int_0^{10} \sin(x) dx$. Одною з найбільш відомих є формула Сімпсона для чисельного інтегрування:

$$\int_{x_i}^{x_i+2\Delta} y(x) dx = \frac{y(x_i) + 2y(x_i + \Delta) + 3y(x_i + 2\Delta)}{3} \Delta =$$
$$\frac{y_i + 2y_{i+1} + y_{i+2}}{3} \Delta$$

яка є достатньо простою і в той же час достатньо точною, її точність $O(\Delta^5 y^{(4)}(\xi))$, де ξ деяка точка з інтервалу (x_i, x_{i+2}) .

1.5 Чисельний розв'язок диференціальних рівнянь

Найпростішою є ситуація, коли, використовуючи формули для чисельного диференціювання, після підстановки у диференціальне рівняння, що потрібно розв'язати, вдається отримати рекурентну формулу, що пов'язує члени послідовності чисел, що є чисельним розв'язком диференціального рівняння. Проілюструємо сказане на прикладі. Нехай потрібно розв'язати Задачу Коші

$$y'' + y = 0, y(0) = 0.1, y'(0) = 0.5, \text{ на інтервалі } x \in [0, 10].$$

Після підстановки кінцево-різницевої формул замість похідних,

$$\text{одержуємо } \frac{y_{n+2} - 2y_{n+1} + y_n}{\Delta^2} + y_n = 0, \text{ звідки можна виразити } y_{n+2}$$

$$: y_{n+2} = 2y_{n+1} - (1 + \Delta^2)y_n \quad (1.5.1)$$

Для побудови чисельного розв'язку візьмемо $\Delta = 0.01$. Очевидно, що перше число в чисельному розв'язку $y_1 = y(0) = 0.1$, друге знайдемо з другої

$$\text{початкової умови } y'(0) = 0.5 = \frac{y_2 - y_1}{\Delta} = \frac{y_2 - 0.1}{0.01}, \text{ звідки знаходимо}$$

$y_2 = 0.105$. Далі по рекурентній формулі (1.5.1) будуємо послідовність чисел, що і будуть чисельним представленням функції, яка є розв'язком поставленої задачі Коші. В наведеному алгоритмі залишилось без відповіді запитання, чи достатньо малим є обране значення кроку Δ , щоб отриманий розв'язок був правильним. Щоб у цьому впевнитись, потрібно провести розрахунок за ще менших значень Δ і переконатись, що чисельне представлення у всіх точках числової сітки зміниться (уточниться) досить незначно (не більше ніж на величину допустимої похибки).

Приклад 5. Побудуємо цей розв'язок в MS Excel. В стовпчику А будуємо чисельну сітку від 0 до 10 з кроком $\Delta = 0.01$, за тою ж методикою, що в прикладі №2. В комірку В1 вводимо 0.1 в комірку В2 вводимо 0.105. В комірку В3 вводимо формулу $=2*B2-(1+0.01*0.01)*B1$, з'явиться число, яке потрібно потягнути за правий нижній кут донизу (цей прийом називається автоматичне продовження формули). Згенерований стовпчик чисел є розв'язком поставленої задачі. Побудувавши графік по даним стовпчиків А та В (за допомогою майстру діаграм) отримаємо гармонійне коливання, що ми і очікували, знаючи аналітичний розв'язок цього рівняння $y = A \sin(\omega x + \varphi)$.

Бачимо, що чисельний розв'язок диференціального рівняння зводиться до побудови послідовності чисел за рекурентною формулою. Як ми побачимо далі, в деяких випадках вдається знайти аналітичну формулу для рекурентної послідовності, розв'язавши відповідне диференціальне рівняння.

1.6 Побудова аналітичної формули для рекурентної послідовності

Нехай ми не маємо під рукою комп'ютера, щоб підсумувати 1000 чисел і знайти 1000-не число Фібоначі. Чи можна зробити це за таких умов? Можна, оскільки можна отримати явну формулу для n -того числа Фібоначі.

Пояснимо, як цю формулу можна отримати. Нехай числа Фібоначі є коефіцієнтами розкладу в ряд Макларена деякої неперервної разом зі своїми похідними функції $a(x)$. Тобто

$$a(x) = a_0 + a_1x + \frac{a_2x^2}{2} + \dots + \frac{a_nx^n}{n!}, \quad \text{очевидно} \quad a_n = a^{(n)}(0),$$

$n=0,1,2,3,\dots$ (тут використана загальноприйнята домовленість, що 0-ва похідна від функції - це сама функція). Які умови на функцію $a(x)$ накладає рекурентне співвідношення $a_{n+1} = a_n + a_{n-1}$? Очевидно це умови на її похідні, тобто щоб знайти $a(x)$, потрібно розв'язати диференціальне рівняння: $a''(x) = a'(x) + a(x)$, це рівняння отримано з рекурентного співвідношення $a_{n+1} = a_n + a_{n-1}$ коли n покласти 1. Продиференціювавши співвідношення

$$a''(x) = a'(x) + a(x) \quad \text{маємо}$$

$a'''(x) = a''(x) + a'(x)$, тобто $a_{n+1} = a_n + a_{n-1}$ виконується, коли n покласти 2. Диференціюючи далі, переконаємось, що $a_{n+1} = a_n + a_{n-1}$ виконується при всіх n , якщо функція $a(x)$ є розв'язком диференціального рівняння $a''(x) = a'(x) + a(x)$, і a_n - її коефіцієнти в ряді Макларена. Скориставшись методами теорії лінійних диференціальних рівнянь, можна знайти розв'язок цього рівняння:

$$a(x) = C_1 e^{\lambda_1 x} + C_2 e^{\lambda_2 x}, \quad \text{тут } \lambda \text{ розв'язок характеристичного}$$

рівняння $\lambda^2 = \lambda + 1$, звідки $\lambda_{1/2} = \frac{1 \pm \sqrt{5}}{2}$. C_1 та C_2 довільні

константи, які потрібно знайти, враховуючи початкові умови $a(0) = a_0 = 1$ та $a'(0) = a_1 = 1$. Тоді остаточно дістанемо

$$a(x) = \frac{1 + \sqrt{5}}{2\sqrt{5}} e^{\frac{1 + \sqrt{5}}{2}x} - \frac{1 - \sqrt{5}}{2\sqrt{5}} e^{\frac{1 - \sqrt{5}}{2}x}.$$

Знайшовши n -ту похідну від $a(x)$ в нулі можна знайти формулу для n -того числа Фібоначі:

$$a_n = a^{(n)}(0) = \frac{1}{\sqrt{5}} \left(\frac{1 + \sqrt{5}}{2} \right)^{n+1} - \frac{1}{\sqrt{5}} \left(\frac{1 - \sqrt{5}}{2} \right)^{n+1},$$

В правильності цієї формули легко переконатись, розрахувавши декілька перших чисел Фібоначі.

2. МЕТОДИ АНАЛІЗУ МОДЕЛЕЙ БІОЛОГІЧНИХ СИСТЕМ

2.1 Поняття математичної моделі

Моделювання - один з основних методів природничих наук. В біології моделювання використовується на всіх рівнях вивчення живих систем: на рівні молекулярної біофізики, біофізики мембран, біофізики клітини та органів та біофізики складних систем.

Процеси, що протікають у живому організмі, є дуже складними, таким чином неможливо одержати повний опис такої системи. Тому необхідно використовувати метод моделювання, тобто замінити деякий об'єкт (процес, явище) внаслідок його складності моделлю, тобто об'єктом, подібним йому, але свідомо спрощеним.

При вивченні складних систем досліджуваній об'єкт замінюють іншим, більш простим, але таким, що зберігає основні, істотні для даного дослідження, властивості. Такий спрощений об'єкт дослідження називається моделлю. Модель - це завжди якоесь спрощення об'єкта дослідження. Модель обов'язково відбиває основні властивості, які цікавлять дослідника. Модель – дуже широке поняття, що включає в себе безліч способів подання досліджуваної реальності. Етапи вирішення будь-якої наукової або виробничої задачі можна подати ланцюгом: “реальний об'єкт - модель - алгоритм - програма – результати роботи програми - реальний об'єкт”. У цьому ланцюгу дуже важливу роль відіграє ланка “модель” як обов'язковий та необхідний етап вирішення поставленої задачі. Під моделлю при цьому розуміється деякий уявний образ реального об'єкта (системи), що відбиває істотні властивості об'єкта й заміняє його в процесі вирішення поставленої задачі.

Моделі можна поділити на матеріальні та абстрактні. Матеріальні моделі ґрунтуються на речах, що об'єктивно існують незалежно від людської свідомості у певних тілах або процесах. Матеріальні в свою чергу можна поділити на фізичні (наприклад, гемодинамічна модель, модель м'язового скорочення) і аналогові. Фізичні моделі використовують фізичні закони та формули для опису досліджуваного явища. Аналогові моделі ґрунтуються на процесах, аналогічних у певному відношенні до процесу, що досліджується (наприклад, процеси в електричних колах виявляються аналогічними багатьом механічним, хімічним, біологічним і навіть соціальними процесам). Розділити фізичні й аналогові моделі можна досить приблизно.

Моделювання - це метод, при якому відбувається заміна вивчення деякого складного об'єкта (процесу, явища) дослідженням його моделі.

На моделюванні базується будь-який метод наукового дослідження.

Серед етапів моделювання слід зазначити наступні:

1. *Первинний збір інформації.* Збирається якнайбільше інформації про різноманітні характеристики реального об'єкта: його властивості, які проявляються при різних процесах за різних умов проведення дослідження.

2. *Постановка завдання.* Формулюється мета дослідження, основні його завдання, визначається, які нові знання в результаті проведеного дослідження має одержати дослідник. Цей етап є одним з найбільш важливих і трудомістких.

3. *Обґрунтування основних припущень.* Реальний об'єкт спрощується, з його характеристик обирають ті, що неістотні для цілей дослідження і якими можна знехтувати.

4. *Створення моделі, її дослідження.* Якщо модель матеріальна – вона виготовляється, якщо абстрактна - пишеться комп'ютерна програма. Отримана модель тестується (матеріальна - випробовується, комп'ютерна програма – відлагоджується та тестується за різних вхідних даних).

5. *Перевірка адекватності моделі реальному об'єкту.* Перевіряється, за яких умов модель описує досліджуваний об'єкт, тобто виявляється границі застосовності моделі.

Будемо класифікувати моделі в такий спосіб.

Фізична модель має фізичну природу, часто ту ж, що й досліджуваний об'єкт. Наприклад, плин крові по судинах моделюється рухом рідини по трубах (з жорсткими або еластичними стінками). Для вивчення процесів проникності іонів через біологічні мембрани, реальна мембрана замінюється штучною (наприклад, ліпосоною). При моделюванні електричних процесів у серці, його розглядають як електричний струмовий диполь. Фізичні пристрої, що тимчасово замінюють органи живого організму, також можна віднести до фізичних моделей: кардіостимулятор - модель процесів у синусовому вузлі серця, штучна нирка - модель нирки, апарат штучного дихання - модель легенів.

Біологічні моделі являють собою біологічні об'єкти, зручні для експериментальних досліджень, на яких вивчаються властивості, закономірності біофізичних процесів у реальних складних об'єктах. Наприклад, закономірності виникнення й поширення потенціалу дії в нервових волокнах були вивчені тільки після знаходження такої вдалої біологічної моделі, як гігантський аксон кальмара. Закономірності скорочування міокарда встановлюють на основі модельних експериментів на папілярному м'язі.

Математичні моделі - опис процесів у реальному об'єкті за допомогою математичних рівнянь, як правило, диференціальних. Для реалізації математичних моделей широко використовуються комп'ютери. За допомогою комп'ютерів проводять так звані "числові експерименти" при дослідженні розвитку епідемій, дослідженні імунних процесів на рівні організму, і т.д. При цьому можна легко змінювати масштаб за часом: прискорити або сповільнити плин процесу, розглянути процес у стаціонарному режимі. Змінюючи коефіцієнти або вводячи нові члени у

диференціальні рівняння, можна враховувати ті або інші властивості об'єкту. Так, за допомогою комп'ютеру можна вирішити складні рівняння й зробити прогноз поведінки системи: плин у захворювання, ефективності того чи іншого лікування і т.д.

Якщо процеси у моделі мають іншу фізичну природу, ніж оригінал, але описуються тим самим математичним апаратом (як правило, однаковими диференціальними рівняннями), то така модель називається аналоговою. Частіше за все у якості аналогової моделі використовують електричні кола. Наприклад, аналоговою моделлю судинної системи є електричне коло з опорів, ємностей і індуктивностей.

Основні вимоги, яким повинна відповідати модель.

1. *Адекватність*. Адекватність - відповідність моделі об'єкту, тобто модель повинна з заданим ступенем точності відтворювати закономірності досліджуваних явищ. Аналіз адекватності повинен проводитись при виборі моделі і при порівнянні результатів моделювання з поведінкою об'єкту.

2. *Межі застосовності*. Повинні бути встановлені межі застосовності моделі, тобто чітко задані умови, при яких використана модель адекватна досліджуваному об'єкту. Межі застосовності визначаються тими припущеннями, які робляться при створенні моделі. Чим більше припущень, тим вужчі межі застосовності. Так, ліпосома є адекватною моделлю біологічної мембрани, якщо вивчається проникність ліпідного бішару для різних речовин. Якщо ж мета дослідження – електрогенез у клітинах, то в цьому випадку ліпосома - неадекватна модель, межі її застосовності не задовольняють цілям дослідження.

У медико-біологічних дослідженнях інколи застосовується метод "чорної скриньки". При цьому вивчаються тільки вхідні й вихідні параметри досліджуваної системи, без врахування її внутрішньої структури та процесів, що там відбуваються. У цьому випадку вивчаються залежності вихідних параметрів від вхідних, так звані передаточні функції. Прикладом може бути "формальний нейрон", що знайшов чисельні застосування в нейрокібернетиці (нейронні мережі).

2.2 Загальні підходи до опису динаміки біологічних процесів

Кінетична система описується як сукупність змінних та параметрів. Параметри - це величини, незмінні за час спостереження над системою. В різних біологічних системах в якості змінних можуть бути обрані різні величини: в біофізиці мембран – мембранні потенціали, в мікробіології – кількості мікроорганізмів, в біохімії – концентрації хімічних речовин, в екології – чисельність виду. Такі змінні, що однозначно характеризують стан системи, будемо називати динамічними змінними. Як параметри можуть виступати температура, вологість, рН, електрична провідність мембрани та інші.

Припустимо, що система описується n -різними динамічними змінними $(c_i, i = 1, 2, \dots, n)$, які для визначеності будемо вважати

концентраціями деяких хімічних речовин, що перетворюються одна в одну. Концентрація кожної речовини змінюється з часом $c_i = c_i(t)$ внаслідок взаємодії з рештою хімічних речовин:

$$\frac{dc_1(t)}{dt} = f_1(c_1(t), c_2(t), \dots, c_n(t))$$

$$\frac{dc_2(t)}{dt} = f_2(c_1(t), c_2(t), \dots, c_n(t))$$

.....

$$\frac{dc_n(t)}{dt} = f_n(c_1(t), c_2(t), \dots, c_n(t)) \quad (2.2.1)$$

Біологічним системам притаманний гетерогенний характер їх структурно-функціональної організації і різна швидкість плину функціональних процесів. Наприклад, швидким можна назвати ферментативний каталіз (час обороту ферменту по порядку $10^{-1} - 10^{-5}$ с). Більш тривалими є фізіологічні процеси з характерним часом порядку хвилини. Ще більш тривалими є репродуктивні процеси з характерним часом, більшим за хвилину.

В більшості випадків працює принцип вузького місця: якщо час протікання однієї з стадій багатостадійного процесу набагато більший за інші $T_k \gg T_1, T_2, \dots, T_{k-1}, T_{k+1}, \dots, T_n$ то тривалість всього процесу наближено визначається саме цим часом $T = T_1 + T_2 + \dots + T_{k-1} + T_k + T_{k+1} + \dots + T_n \approx T_k$.

Відкладемо в n – мірному просторі точку з координатами $M(c_1, c_2, \dots, c_n)$, цю точку назвемо відображаючою точкою. Простір, в якому відкладено цю точку, називається фазовим простором. З часом стан системи змінюється – змінюються координати точки M , що є функціями часу $c_i = c_i(t)$ і точка рухається у фазовому просторі по деякій лінії, яку називають фазовою траєкторією.

Основною властивістю відкритих систем є встановлення в них стаціонарного стану. Тому важливо дослідити властивості стаціонарних станів: кількість стаціонарних станів у системі, можливість переходу системи з одного стану в інший, характер стійкості кожного стаціонарного стану в залежності від параметрів системи. Методи теорії диференціальних рівнянь дозволяють знайти відповіді на ці запитання.

Стаціонарним станом називається стан системи $S(\bar{c}_1, \bar{c}_2, \dots, \bar{c}_n)$, в якому всі швидкості зміни динамічних змінних

(похідні по часу) дорівнюють нулеві: $\frac{dc_i(t)}{dt} = 0, i = 1, \dots, n$. Точку в

фазовому просторі, що зображує стаціонарний стан, називають стаціонарною точкою. Стаціонарну точку ще називають особливою точкою або точкою рівноваги системи. За стаціонарних значень $\bar{c}_1, \bar{c}_2, \dots, \bar{c}_n$ праві частини рівняння (2.2.1) повинні дорівнювати нулеві, бо ліві рівні нулю в силу визначення стаціонарної точки:

$$0 = f_1(\bar{c}_1, \bar{c}_2, \dots, \bar{c}_n)$$

$$0 = f_2(\bar{c}_1, \bar{c}_2, \dots, \bar{c}_n)$$

.....

$$0 = f_n(\bar{c}_1, \bar{c}_2, \dots, \bar{c}_n) \tag{2.2.2}$$

Це алгебраїчна система рівнянь, розв'язуючи яку і знаходять стаціонарні значення $\bar{c}_1, \bar{c}_2, \dots, \bar{c}_n$.

Розглянуті вище динамічні системи мають однакову концентрацію кожної речовини $c_i, i = 1, 2, \dots, n$ у всіх точках простору в будь-який момент часу. Таке припущення справедливе, якщо усереднення по простору (дифузійне вирівнювання концентрації кожної речовини) відбувається набагато швидше самих хімічних реакцій. Такі системи, в яких можна не враховувати просторову неоднорідність, називаються точковими.

Частіше зустрічається ситуація, коли разом з реакцією реагенти дифундують. В цьому разі треба вважати динамічні змінні також ще і функціями просторових координат $c_i = c_i(\vec{r}, t)$. Тут $\vec{r} = (x, y, z)$ радіус-вектор точки простору з декартовими координатам (x, y, z) . Рівняння на такі динамічні змінні мають вигляд:

$$\frac{dc_1(\vec{r}, t)}{dt} = f_1(c_1(\vec{r}, t), c_2(\vec{r}, t), \dots, c_n(\vec{r}, t)) + D_{c_1} \Delta c_1(\vec{r}, t)$$

$$\frac{dc_2(t)}{dt} = f_2(c_1(t), c_2(t), \dots, c_n(t)) + D_{c_2} \Delta c_2(\vec{r}, t) ,$$

.....

$$\frac{dc_n(t)}{dt} = f_n(c_1(t), c_2(t), \dots, c_n(t)) + D_{c_n} \Delta c_n(\vec{r}, t) \tag{2.2.3}$$

тут Δ - оператор Лапласа, рівний $\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$, D_{c_i} -

коефіцієнт дифузії компоненту C_i . Такі системи, на відміну від точкових, називають *розподіленими*. Розгляд розподілених систем дозволяє пояснити процеси самоорганізації (автохвильові режими поведінки, біологічний морфогенез).

При дослідженні диференціальних рівнянь важливим є прийом обезрозмірення. Він дозволяє зменшити число параметрів і спростити дослідження. Навіть у випадку розв'язання задачі на комп'ютері цей прийом є незамінним, щоб позбавитись від незручних параметрів (що мають велике абсолютне значення, наприклад 10^9) і спричиняють чисельну нестійкість при намаганні чисельно розв'язати необезрозмірені рівняння на комп'ютері. Приклади обезрозмірення наведено в розділі, присвяченому ферментативним реакціям.

2.3 Основи роботи в програмі *Mathematica*

Розглянемо програмні засоби пакету *Mathematica* на прикладі вирішення простої геометричної задачі. Весь подальший розгляд спрямований на останню, на момент написання підручника, версію 8.0 хоча з невеликими змінами програми можуть бути адаптовані до версій не нижче 5.1.

Нехай з центру O кола радіусу R проведено два променя з кутом між ними α (див. Рис. 2.1). Позначимо точки перетину цих променів з колом через A та B . Побудуємо дотичні до кола в цих точках та позначимо їх точку перетину через C . Легко переконатись, що через ці чотири точки O , A , B , C можна провести лише одне коло. Очевидно в силу симетрії центр кола повинен лежати на прямій OC .

Обравши центр кола за початок відліку декартової системи координат і спрямувавши вісь OX уздовж OC , з простих геометричних міркувань отримаємо, що зазначені точки мають координати:

$$A(R \cos(\alpha/2), R \sin(\alpha/2)), \quad B(R \cos(\alpha/2), -R \sin(\alpha/2)), \\ C\left(\frac{R}{\cos(\alpha/2)}, 0\right), \quad O(0,0),$$

Причому раз коло проходить через точки O, C , що лежать на одній прямій, очевидно його центр лежить на середині відрізка OC . І його радіус дорівнює $OC/2$, тобто $\frac{R}{2 \cos(\alpha/2)}$.

Позначимо цей радіус r . Цим вичерпується аналітичний розв'язок задачі.

Нашою задачею буде написати програму, яка б при заданих R, α виконувала побудову до цієї задачі, тобто зображувала два кола (з радіусами R, r), та чотири відрізки OA, AC, CB, BO.

Для дотримання синтаксису програми *Mathematica* слід запам'ятати наступне:

- Назви всіх команд та функцій слід записувати з великої літери, а їх аргументи вказувати після назви в квадратних дужках (за виключенням так званої префіксної форми, де аргумент записується перед назвою функції і відокремлюється від назви двома нахильними рисками: $\pi // N$). Наприклад: $N[\pi]$, $Sin[\pi]$, $N[Sin[1]]$.
- Аргументом деяких команд може бути послідовність (ітератор) якоїсь змінної, він записується як $\{x, x_{\min}, x_{\max}, step\}$, тут x – назва змінної, x_{\min} – її найменше значення, тобто значення, починаючи з якого будується арифметична послідовність, x_{\max} – найбільше можливе значення, або величина, більше за яку послідовність не може приймати значення, $step$ – крок арифметичної послідовності, тобто різниця між двома послідовними (тими що йдуть підряд) членами послідовності. Наприклад $\{x, 1, 2, 0.1\}$ як ітератор представляє послідовність 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2. Її можна згенерувати командою *Table*, де цей ітератор буде другим аргументом: $Table[x, \{x, 1, 2, 0.1\}]$.
- Аргументом може бути інша команда, це слід розуміти як те, що на місце аргументу буде підставлено результат виконання (тобто те, що ця команда вивела б на екран якщо її виконати в окремій комірці) цієї команди. Наприклад: $Table[Table[i * j, \{i, 1, 2, 0.1\}], \{j, 1, 2\}]$, що звісно можна було записати і за допомоги однієї команди *Table*: $Table[i * j, \{i, 1, 2, 0.1\}, \{j, 1, 2\}]$. В цьому поясненні ми опускаємо технічні деталі, пов'язані з тим, що функціям на низькому програмному рівні зазвичай передаються вказівники на об'єкт, аніж сам об'єкт.
- Деякі команди можуть містити необов'язкові аргументи – опції, їх записують у спосіб „назва опції” -> ”значення”. Тут стрілка набирається як мінус а потім знак більше. Ці опційні аргументи не обов'язкові, бо якщо їх не вказати, будуть використані вбудовані

значення. Для зміни вбудованих значень використовують команду *SetOptions*.

- Результат роботи команди, за якою стоїть крапка з комою, не виводиться на екран, якщо сама команда нічого на екрані не буде. Наприклад: $\text{Cos}[\pi]$; - не виведе нічого а $\text{Cos}[\pi]$ - поверне „-1”.
- Даними в програмі *Mathematica* можуть бути списки. Список це складовий тип даних, що складається з набору елементів іншого типу (чисел, графіків, ..., або також списків) розділених комами та взятих у фігурні дужки: $\{1,2,3,4\}$, $\{\{1,2\},\{2,3\}\}$ - останній це список списків, що в звичайній математиці розглядається як матриця, де список, що є першим елементом цього списку списків ($\{1,2\}$) є першим рядком матриці, що стає очевидним, якщо подивитись на результат роботи цієї команди: $\{\{1,2\},\{2,3\}\} // \text{MatrixForm}$.

Цей короткий перелік основ програмування в пакеті *Mathematica* разом з гарною документацією, що постачається разом з цією програмою, допоможе читачеві розібратись в програмі, що виконує поставлену на початку параграфу задачу:

Програма 1.

```
R=1;Table[alpha=degree*Pi/180;r=R/(2*Cos[alpha/2]);  
a={R*Cos[alpha/2],R*Sin[alpha/2]};b={R*Cos[alpha/2],-  
R*Sin[alpha/2]};  
c={2*r,0};Show[Graphics[{{Green,Circle[{0,0},R]},  
{Red,Circle[  
{r,0},r]},  
{Blue,Line[{0,0},a]},  
{Blue,Line[{0,0},b]},  
{Blue,Line[{0,0},c]}],  
{Blue,Line[{a,c]},  
{Blue,Line[{b,c]}}],PlotRange->{{-2*R,2*R},  
{-2*R,2*R}},ImageSize->900]],{degree,0,360,1}]]//ListAnimate
```

Розглянемо задачу, яка потребує чисельного розв'язку системи диференціальних рівнянь. Нехай потрібно розв'язати задачу Коші

$$\frac{d}{dt}x(t) = p(t), \quad x(0) = x_0, \quad (2.3.1)$$

$$\frac{d}{dt}p(t) = -\omega^2 x(t), \quad p(0) = p_0$$

для значення параметру $\omega = 3$, $x_0 = 1$, $p_0 = 0$.

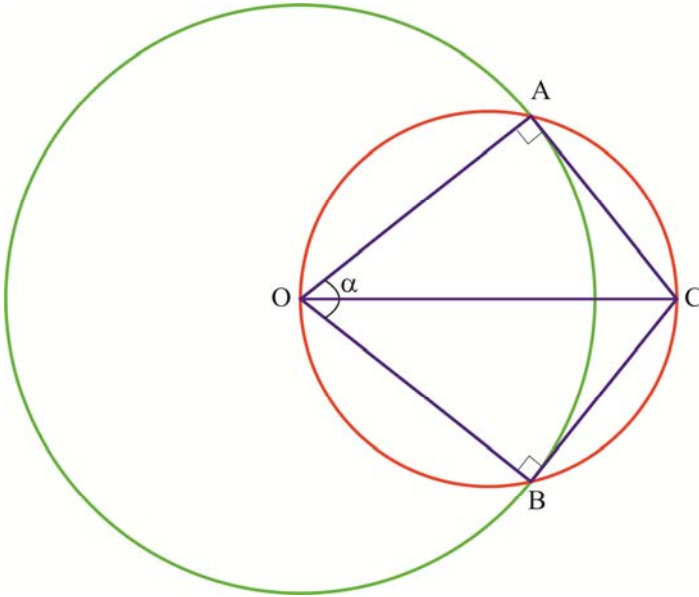


Рис. 2.1 Один з серії малюнків який буде наведена вище програма

Ця система еквівалентна одному рівнянню $x''(t) + \omega^2 x(t) = 0$, $x(0) = 1$, $x'(0) = 0$ - рівнянню, що описує малі коливання. Це рівняння добре відоме з курсу фізики і його розв'язок також $x(t) = \cos(\omega t)$. В цьому легко переконатись безпосередньою підстановкою: функція $\cos(\omega t)$ задовольняє диференціальне рівняння а також початкові умови. Згідно з першого рівняння (2.3.1) $\frac{d}{dt} x(t) = p(t)$ тому

$$p(t) = \frac{d}{dt} x(t) = \frac{d}{dt} \cos(\omega t) = -\omega \sin(\omega t). \quad \text{Тобто}$$

$x(t) = \cos(\omega t)$, $p(t) = -\omega \sin(\omega t)$ розв'язок поставленої задачі Коші. Тепер отримаємо той самий результат шляхом чисельного інтегрування поставленої задачі в програмі *Mathematica*. Цей шлях є єдиним, коли не вдається внаслідок значної складності аналітично розв'язати поставлену задачу Коші. На цьому прикладі ми проілюструємо основні команди програми *Mathematica* для чисельного вирішення задачі

Коші, побудови графіків розв'язку та фазової траєкторії. Цей приклад може бути використаний як шаблон для інших задач комп'ютерного моделювання в формалізмі диференціальних рівнянь.

Наведена нижче програма складається з трьох частин: ініціалізації, розв'язку диф. рівнянь, побудови графіків. В разі наявності в програмі помилок її слід відлагоджувати. Для цього її слід розбити на логічні блоки (тут це блоки ініціалізації, розв'язку диф. рівнянь, побудови графіків) та помістити кожен блок в окрему комірку програми *Mathematica*. Праворуч тексту кожного такого блоку повинна стояти велика квадратна дужка. Програма *Mathematica* - інтерпретатор, тому саме код того блоку, в якому знаходиться курсор, і виконується при натисненні shift-enter або тільки enter на правій додатковій клавіатурі (у лаптопів вона відсутня). Запустивши окремо кожен блок, побачимо, під яким блоком *Mathematica* видасть помилки - саме там і слід шукати помилку. Навіть після усунення помилки програма може не запрацювати - це пов'язано з тим, що вона як інтерпретатор запам'ятовує всі попередні виконані команди, в тому числі помилкові. Щоб очистити пам'ять програми *Mathematica* від результатів виконання хибних команд, слід зберігти написану програму на жорсткий диск. Закрити повністю програму *Mathematica* і тільки потім спробувати виконати виправлену програму, завантаживши її з диску та натиснувши shift-enter. Якщо помилка дійсно була усунена, програма запрацює.

Програма 2.

```
(* Початок блоку ініціалізації *)
w=3;xo=1;po=0;T=10;
(***** кінець блоку *****)
(* Чисельний розв'язок диф. рівнянь*)
sol=NDSolve[
x'[t]==p[t],x[0]==xo,
p'[t]==-w^2x[t],p[0]==po
},{x,p},{t,0,T}];
(***** кінець блоку *****)
(* Побудова графіків *)
graph1=Plot[Evaluate[{x[t],p[t]}.sol],{t,0,T}];
graph2=ParametricPlot[Evaluate[{x[t],p[t]}.sol],{t,0,T}];
Show[GraphicsArray[{graph1,graph2}]]
(***** кінець блоку *****)
```

2.4 Дослідження диференціального рівняння першого порядку

Для найпростішої математичної моделі з одним диференціальним рівнянням

$$\frac{d}{dt}x(t) = f(x(t)) \quad (2.4.1)$$

стан системи в кожний момент часу задається значенням лише однієї змінної $x(t)$. Спочатку знайдемо стаціонарні точки, розв'язавши рівняння $0 = \frac{d}{dt}x(t) = f(x)$, тобто алгебраїчне рівняння $f(x) = 0$ відносно x . Його розв'язки позначимо $x_{cm,i}$ де індекс i - номер кореня. В найпростішому випадку лише одного кореня індекс не потрібен - маємо лише один стаціонарний розв'язок x_{cm} .

Якщо при достатньо малому початковому відхиленні від положення рівноваги (стаціонарної точки) система ніколи не віддаляється далеко від нього, стан рівноваги називається стійким і поведінка в його околі - стійкою поведінкою. Якщо ж система після виведення зі стану рівноваги буде віддалятися від нього, то стан рівноваги називається нестійким і відповідно поведінка в його околі - нестійкою.

У випадку системи, що описується рівнянням (2.4.1), легко з'ясувати поведінку в околі стаціонарної точки x_{cm} . Нехай ми розклали функцію в ряд в околі стаціонарної точки

$$f(x) = f(x_{cm}) + f'(x_{cm})(x - x_{cm}) + f''(x_{cm})\frac{(x - x_{cm})^2}{2!} + \dots$$

переходячи до змінної $\xi(t) = x(t) - x_{cm}$ отримаємо

$$\frac{d}{dt}\xi(t) = f(x_{cm}) + f'(x_{cm})\xi(t) + f''(x_{cm})\frac{\xi(t)^2}{2!} + \dots$$

Враховуючи, що функція $f(x)$ в точці x_{cm} за визначенням стаціонарної точки дорівнює нулеві $f(x_{cm}) = 0$ і вважаючи малою $\xi(t) \ll 1$, що дозволяє знехтувати квадратною та більш високими ступенями $\xi(t)$ (якщо $f'(x_{cm}) = 0$ квадратичний доданок слід залишити), запишемо

$$\frac{d}{dt}\xi(t) = f'(x_{cm})\xi(t) \text{ - це так зване лінеаризоване рівняння}$$

або рівняння першого наближення, його розв'язок $\xi(t) = C \exp(\lambda t)$, де $\lambda = f'(x_{cm})$ і C деяка константа. Якщо $\lambda < 0$, то початкове відхилення від положення рівноваги згасає, бо при $t \rightarrow \infty$ відхилення $\xi \rightarrow 0$ і стан є стійким. Навпаки, при $\lambda > 0$ відхилення зростає і стан рівноваги є нестійким. У випадку $\lambda = 0$ перше наближення не дає

змоги дати відповідь на питання про стійкість положення рівноваги. При $\lambda = 0$ треба зберегти квадратичну ступінь $\xi^2(t)$ в рівнянні і досліджувати це рівняння.

2.5 Методи дослідження системи двох диференціальних рівнянь

Розглянемо систему двох диференціальних рівнянь першого порядку (загальний випадок):

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}x(t) &= P(x(t), y(t)) \\ \frac{d}{dt}y(t) &= Q(x(t), y(t)) \end{aligned}, \quad (2.5.1)$$

тут $P(x, y), Q(x, y)$ - деякі функції двох змінних.

В залежності від моделі обрані змінні мають конкретне біологічне значення (концентрація речовин, чисельність виду) і на них накладають деякі обмеження, виходячи з відомих властивостей біологічної системи, наприклад, біологічні змінні – концентрація речовин, чисельність виду – не можуть бути від'ємними.

Розглянемо площину з відкладеними по осями координат змінними x, y . Кожна точка A цієї площини з координатами (x, y) відповідає стану системи у певний момент часу. Як було зазначено вище, така площина називається фазовою площиною (або площиною станів). А сукупність відображаючих точок $A(x, y)$ для різних моментів часу – фазовою траєкторією. Форма фазових траєкторій відображає поведінку системи з часом. Сукупність всіх можливих фазових траєкторій (що починаються з будь-якої точки) називається фазовим портретом. Фазовий портрет несе всю інформацію про поведінку системи за будь-яких початкових умов.

Отримасмо рівняння, яке містить змінні x, y , але не містить часу t в явному вигляді. Для цього розділимо друге рівняння (2.5.1) на перше, в результаті отримаємо

$$\frac{dy}{dx} = \frac{Q(x, y)}{P(x, y)}. \quad (2.5.2)$$

Розв'язок рівняння $y = y(x, C)$, де C - стала інтегрування, дає сімейство інтегральних кривих – фазових траєкторій системи (2.5.1) на площині (x, y) .

Для побудови фазового портрету системи часто використовують метод ізоклін – на фазову площину наносять лінії, що перетинають інтегральні криві під певним фіксованим кутом. Розглядаючи сукупність ізоклін, можна поновити самі інтегральні криві.

Рівняння ізоклін легко отримується з рівняння (2.5.2). Покладемо $dy/dx = R$, де R - визначена стала величина. Значення R відповідає тангенсу кута нахилу дотичної до фазової траєкторії. Підставляючи в (2.5.2) замість dy/dx величину R , отримаємо рівняння ізоклін:

$$R = \frac{Q(x, y)}{P(x, y)} \quad (2.5.3)$$

Це рівняння визначає в кожній точці єдину дотичну до відповідної інтегральної кривої. Винятком є точки перетину всіх ізоклін. Зараз для спрощення будемо вважати, що така точка одна, і позначимо її координати (\bar{x}, \bar{y}) . В цій точці напрямок дотичної стає невизначеним внаслідок невизначеності в цій точці значення похідної:

$$\frac{dy}{dx} = \frac{Q(\bar{x}, \bar{y})}{P(\bar{x}, \bar{y})} = \frac{0}{0} \quad (2.5.4)$$

Точки, в яких одночасно перетворюються на нуль похідні за часом від змінних $x(t), y(t)$ і в яких напрямок дотичних до інтегральних кривих невизначений

$$dx(t)/dt = P(\bar{x}, \bar{y}) = 0, \quad dy(t)/dt = Q(\bar{x}, \bar{y}) = 0 \quad (2.5.5)$$

називаються особливими або стаціонарними точками. Ці точки відповідають стаціонарному стану системи, оскільки швидкості змін змінних $x(t), y(t)$ нульові і система, що спочатку знаходиться в цьому стані, в ньому і залишиться з плином часу.

Для грубого вивчення поведінки системи часто обмежуються побудовою лише головних ізоклін на фазовій площині: $dy/dx = 0$ - ізокліна горизонтальних дотичних до фазових траєкторій її рівняння $Q(x, y) = 0$, та ізокліна вертикальних дотичних $dy/dx = \infty$ з рівнянням $P(x, y) = 0$. Будуючи головні ізокліни та визначаючи їх точку перетину (\bar{x}, \bar{y}) , в якій $P(\bar{x}, \bar{y}) = 0, \quad Q(\bar{x}, \bar{y}) = 0$, тим самим знаходять точку перетину всіх ізоклін фазової площини. Це і є особлива точка, що відповідає стаціонарному стану системи (Рис. 2.2).

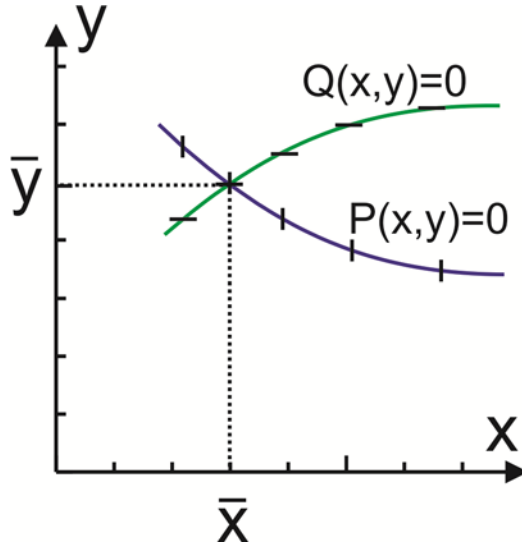


Рис. 2.2. Стаціонарний стан визначається точкою перетину головних ізоклін системи (ізокліни горизонтальних дотичних – зеленої та ізокліни вертикальних дотичних - синьої).

На Рис. 2.2 розглянуто випадок однієї стаціонарної точки, що є перетином двох головних ізоклін. Також показані напрямки дотичних до фазових траєкторій на фазовій площині (вертикальні та горизонтальні відрізки). Система рівнянь (2.5.1) має стільки стаціонарних станів, скільки існує точок перетину її головних ізоклін.

У природі реалізуються лише стійкі стаціонарні стани. Тому стійкість стаціонарного стану системи рівнянь, які представляють математичну модель реальної системи – один з основних критеріїв її адекватності об'єкту, що моделюється.

Дослідження стійкості стану пов'язане з розглядом характеру рухів відображаючої точки $A(x, y)$ при відхиленні від стану рівноваги. Введемо нові змінні $\xi(t), \eta(t)$, визначивши їх як зміщення відносно положення рівноваги:

$$x(t) = \bar{x} + \xi(t), \quad y(t) = \bar{y} + \eta(t) \quad (2.5.6)$$

Тобто перенесемо початок відліку нової системи координат $\xi(t), \eta(t)$ в стаціонарну точку.

Підставивши ці вирази в (2.5.1), отримаємо:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \xi(t) &= P(\bar{x} + \xi(t), \bar{y} + \eta(t)) \\ \frac{d}{dt} \eta(t) &= Q(\bar{x} + \xi(t), \bar{y} + \eta(t)) \end{aligned}, \quad (2.5.7)$$

Розкладемо праві частини в ряд Тейлора за змінними $\xi(t), \eta(t)$ в околі точки (\bar{x}, \bar{y}) і відкинемо нелінійні члени.

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \xi(t) &= a\xi(t) + b\eta(t) \\ \frac{d}{dt} \eta(t) &= c\xi(t) + d\eta(t) \end{aligned}, \quad (2.5.8)$$

Ми отримали систему лінійних диференціальних рівнянь, де коефіцієнти a, b, c, d - значення частинних похідних від функцій $P(x, y), Q(x, y)$ в точці (\bar{x}, \bar{y}) :

$$\begin{aligned} a &= \left. \frac{\partial P(x, y)}{\partial x} \right|_{\substack{x=\bar{x} \\ y=\bar{y}}}, & b &= \left. \frac{\partial P(x, y)}{\partial y} \right|_{\substack{x=\bar{x} \\ y=\bar{y}}}, \\ c &= \left. \frac{\partial Q(x, y)}{\partial x} \right|_{\substack{x=\bar{x} \\ y=\bar{y}}}, & d &= \left. \frac{\partial Q(x, y)}{\partial y} \right|_{\substack{x=\bar{x} \\ y=\bar{y}}} \end{aligned}$$

Система рівнянь (2.5.8) називається лінеаризованою. Вона допускає аналітичний розв'язок у вигляді:

$$\xi(t) = C_1 e^{\lambda t}, \quad \eta(t) = C_2 e^{\lambda t}, \quad (2.5.9)$$

Підставивши ці вирази в (2.5.8) і скоротивши на $e^{\lambda t}$, отримаємо:

$$\lambda C_1 = aC_1 + bC_2, \quad \lambda C_2 = cC_1 + dC_2, \quad (2.5.10)$$

або

$$\begin{aligned} 0 &= (a - \lambda)C_1 + bC_2 \\ 0 &= cC_1 + (d - \lambda)C_2 \end{aligned}. \quad (2.5.11)$$

Алгебраїчна система рівнянь з невідомими величинами C_1, C_2 має, як відомо, нетривіальний (ненульовий) розв'язок лише тоді, коли її визначник, складений з коефіцієнтів при невідомих C_1, C_2 , дорівнює нулю:

$$\begin{vmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (2.5.12)$$

Розкривши цей визначник, отримаємо так зване характеристичне рівняння системи:

$$\lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) = 0 \quad (2.5.13)$$

Його розв'язок дає два значення $\lambda_{1,2}$ для показника λ , за яких існує нетривіальний розв'язок системи (2.5.11):

$$\lambda_{1,2} = \frac{a + d}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{a + d}{2}\right)^2 + bc - ad} \quad (2.5.14)$$

Проаналізуємо розв'язки (2.5.14). Тут можливі наступні варіанти. Якщо підкореневий вираз (2.5.14) від'ємний, то $\lambda_{1,2}$ - комплексно-спряжені числа. Припустимо, що обидва корені $\lambda_{1,2}$ мають різні дійсні частини $\text{Re}(\lambda_{1,2}) \neq 0$ тобто немає кратних коренів. Тоді загальний розв'язок системи (2.5.8) записується у вигляді лінійної комбінації експонент з показниками λ_1, λ_2 :

$$\xi(t) = C_{11}e^{\lambda_1 t} + C_{12}e^{\lambda_2 t}, \quad \eta(t) = C_{21}e^{\lambda_1 t} + C_{22}e^{\lambda_2 t} \quad (2.5.15)$$

Поведінка змінних $\xi(t), \eta(t)$ і відповідно поведінка змінних $x(t), y(t)$ в околі особливої точки (\bar{x}, \bar{y}) залежить від вигляду показників експонент λ_1, λ_2 . У випадку, коли показники λ_1, λ_2 є дійсними і одного знаку, особлива точка носить назву вузла (Рис. 2.3). Такий «безколивальний» перехід з початкового стану в стаціонарний притаманний багатьом біологічним системам.

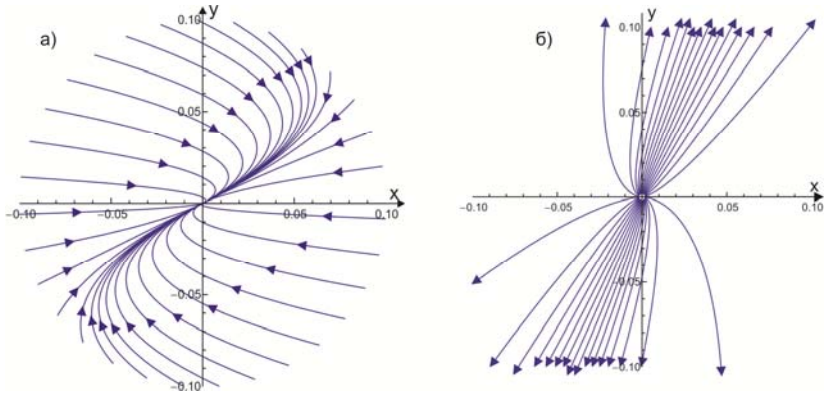


Рис. 2.3 а) стійкий ($\lambda_{1,2} < 0$) та б) нестійкий ($\lambda_{1,2} > 0$) вузли на фазовій площині.

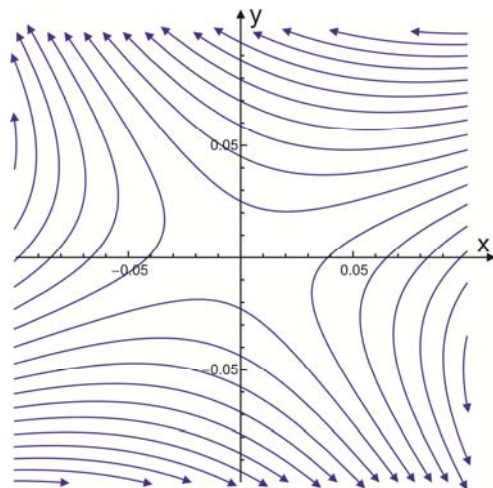


Рис. 2.4 Особлива точка типу «сідло» на фазовій площині.

У випадку, коли корені $\lambda_{1,2}$ дійсні, але різного знаку, фазові траєкторії в околі стаціонарної точки представляють собою гіперболічні криві (Рис. 2.4). Така особлива точка є нестійкою і називається особливою точкою типу «сідло». Особливі точки типу «сідло» відіграють важливу роль у так званих тригерних біологічних системах.

У випадку, коли $\lambda_{1,2}$ комплексно-спряжені, зміна змінних $x(t), y(t)$ з часом носить коливальний характер, а фазові траєкторії представляють собою спіралі (Рис. 2.5). Особлива точка в цьому випадку називається фокусом. При цьому якщо дійсні частини $\lambda_{1,2}$ від'ємні, тобто $\text{Re}(\lambda_{1,2}) < 0$, коливання згасають, і положенням рівноваги є стійкий фокус.

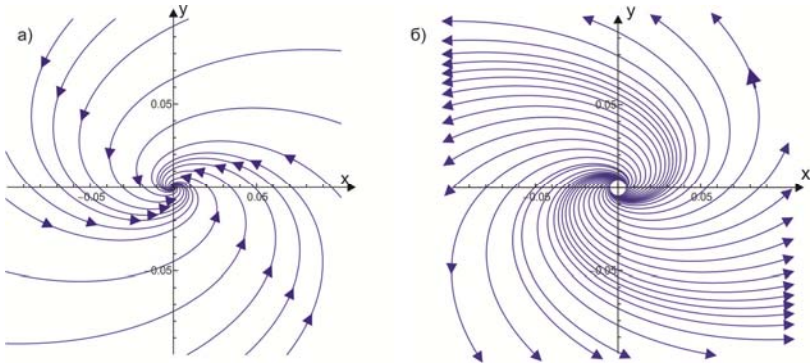


Рис. 2.5 а) стійкий ($\text{Re}(\lambda_{1,2}) < 0$) та б) нестійкий ($\text{Re}(\lambda_{1,2}) > 0$) фокус $\text{Im}(\lambda_{1,2}) \neq 0$ на фазовій площині.

У випадку, коли дійсні частини $\lambda_{1,2}$ рівні нулю, тобто $\text{Re}(\lambda_{1,2}) = 0$, фазові траєкторії в околі особливої точки є еліпсами (Рис. 2.6). Через цю особливу точку, яка називається центром, не проходить жодна інтегральна крива.

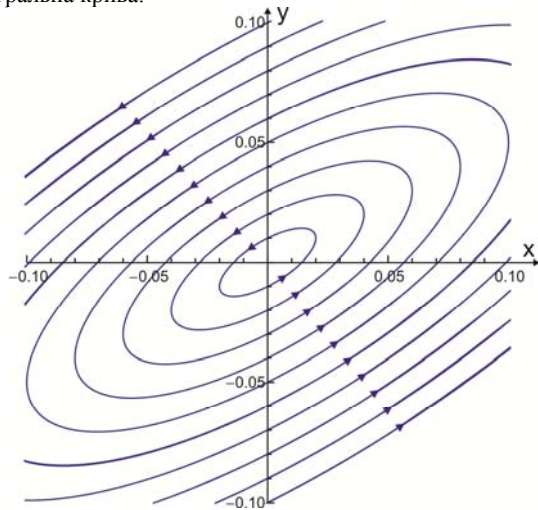


Рис. 2.6 Особлива точка типу «центр» на фазовій площині.

Сформулюємо введену класифікацію поведінки динамічної системи в околі особливих точок системи диференціальних рівнянь (2.5.1). У випадку відсутності виродження ($ad - bc \neq 0$) можливі шість типів станів рівноваги в залежності від характеру коренів характеристичного рівняння (2.5.14):

- 1) стійкий вузол (λ_1, λ_2 - дійсні та від'ємні) Рис. 2.3а.
- 2) нестійкий вузол (λ_1, λ_2 - дійсні та додатні) Рис. 2.3б.
- 3) сідло (λ_1, λ_2 - дійсні та різних знаків) Рис. 2.4.
- 4) стійкий фокус (λ_1, λ_2 комплексні та $\text{Re}(\lambda_{1,2}) < 0$) Рис. 2.5а.
- 5) нестійкий фокус (λ_1, λ_2 комплексні та $\text{Re}(\lambda_{1,2}) > 0$) Рис. 2.5б.
- 6) центр (λ_1, λ_2 комплексні та $\text{Re}(\lambda_{1,2}) = 0$) Рис. 2.6.

Вище наведені рисунки 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, згенеровані наведеними нижче програмами. Як завдання, читачеві пропонується скористатися наведеними нижче текстами програм і згенерувати фазові портрети для шістьох можливих поведінок системи в околі особливої точки для системи з двох диференціальних рівнянь.

(*Стійкий вузол*)

```
T=10;a=-2;b=2;c=0;d=-1;
{(a+d)/2+Sqrt[((a+d)/2)^2+b*c-a*d],(a+d)/2-Sqrt[((a+d)/2)^2+b
c-a d]}
Table[sol=NDSolve[{x'[t]==a x[t]+b y[t],x[0]==0.1Cos[s],
y'[t]==c x[t]+d y[t] ,y[0]==0.1 Sin[s] },{x,y},{t,0,T}];
ParametricPlot[Evaluate[{x[t],y[t]}/.sol],{t,0,T},
PlotRange->{{-0.1,0.1},{-0.1,0.1}},{s,0,2[Pi],0.2}]/Show
```

(* Нестійкий вузол *)

```
T=10;a=0.6;b=0.2;c=0;d=1;
{(a+d)/2+Sqrt[((a+d)/2)^2+b*c-a*d],(a+d)/2-Sqrt[((a+d)/2)^2+b
c-a d]}
Table[sol=NDSolve[{x'[t]==a x[t]+b y[t],x[0]==0.002Cos[s],
y'[t]==c x[t]+d y[t] ,y[0]==0.002 Sin[s] },{x,y},{t,0,T}];
ParametricPlot[Evaluate[{x[t],y[t]}/.sol],{t,0,T},
PlotRange->{{-0.1,0.1},{-0.1,0.1}},{s,0,2[Pi],0.2}]/Show
```

(*Сідло*)

```
T=5;a=-1;b=-2;c=-1;d=1;
{(a+d)/2+Sqrt[((a+d)/2)^2+b*c-a*d],(a+d)/2-
Sqrt[((a+d)/2)^2+b c-a d]}
Table[sol=NDSolve[{x'[t]==a x[t]+b y[t],x[0]==0.2Cos[s],
y'[t]==c x[t]+d y[t] ,y[0]== 0.2Sin[s] },{x,y},{t,0,T}];
ParametricPlot[Evaluate[{x[t],y[t]}/.sol],{t,0,T},
```

```
PlotRange->{{-0.1,0.1},{-0.1,0.1}},{s,0,2\[\Pi],0.02}]/Show
```

(* Стійкий фокус *)

```
T=20;a=-1;b=-2;c=1;d=-1;
```

```
{(a+d)/2+Sqrt[((a+d)/2)^2+b*c-a*d],(a+d)/2-Sqrt[((a+d)/2)^2+b  
c-a d]}
```

```
Table[sol=NDSolve[{x'[t]==a x[t]+b y[t],x[0]==Cos[s],
```

```
y'[t]==c x[t]+d y[t],y[0]==Sin[s]},{x,y},{t,0,T}];
```

```
ParametricPlot[Evaluate[{x[t],y[t]}/.sol],{t,0,T},
```

```
PlotRange->{{-0.1,0.1},{-0.1,0.1}},{s,0,2\[\Pi],0.5}]/Show
```

(* Нестійкий фокус *)

```
T=10;a=1;b=-2;c=1;d=1;
```

```
{(a+d)/2+Sqrt[((a+d)/2)^2+b*c-a*d],(a+d)/2-Sqrt[((a+d)/2)^2+b  
c-a d]}
```

```
Table[sol=NDSolve[{x'[t]==a x[t]+b y[t],x[0]==0.005Cos[s],
```

```
y'[t]==c x[t]+d y[t],y[0]==0.005Sin[s]},{x,y},{t,0,T}];
```

```
ParametricPlot[Evaluate[{x[t],y[t]}/.sol],{t,0,T},
```

```
PlotRange->{{-0.1,0.1},{-0.1,0.1}},{s,0,2\[\Pi],0.2}]/Show
```

(* Центр *)

```
T=10;a=1;b=-2;c=1;d=-1;
```

```
{(a+d)/2+Sqrt[((a+d)/2)^2+b*c-a*d],(a+d)/2-Sqrt[((a+d)/2)^2+b  
c-a d]}
```

```
Table[sol=NDSolve[{x'[t]==a x[t]+b y[t],x[0]==0,
```

```
y'[t]==c x[t]+d y[t],y[0]==s},{x,y},{t,0,T}];
```

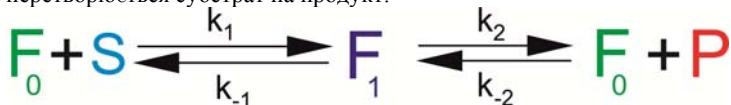
```
ParametricPlot[Evaluate[{x[t],y[t]}/.sol],{t,0,T},
```

```
PlotRange->{{-0.1,0.1},{-0.1,0.1}},{s,-0.1,0.1,0.01}]/Show
```

3. МОДЕЛЮВАННЯ ФЕРМЕНТАТИВНИХ РЕАКЦІЙ

3.1 Проста ферментативна реакція

Розглянемо просту ферментативну реакцію, в якій перетворюється субстрат на продукт:



тут F_0 - вільний фермент, S - субстрат, F_1 - фермент-субстратний комплекс (ФСК), P - продукт, k_1 , k_2 , k_{-1} , k_{-2} - константи швидкостей реакцій. Для спрощення знехтуємо k_{-2} , тобто вважаємо що $k_{-2} = 0$ і лише відбуваються реакції:



Запишемо кінетичні рівняння для концентрацій F_1, S

$$\begin{aligned} F_1'(t) &= k_1 F_0(t) S(t) - (k_{-1} + k_2) F_1(t), \\ S'(t) &= k_{-1} F_1(t) - k_1 F_0(t) S(t) \end{aligned} \quad (3.1.1)$$

При складанні диференціальних рівнянь використовуємо наступне правило: записуємо швидкість зміни концентрації, що нас цікавить, наприклад $S'(t)$, ставимо знак «дорівнює» і дивимось по схемі реакції, який процес (стрілка) збільшує цю концентрацію, в даному випадку це стрілка, над якою стоїть k_{-1} , записуємо зі знаком «плюс» добуток швидкості (того що стоїть над стрілкою) на добуток концентрацій речовин, що стоять з тупого кінця стрілки, у нас це лише $F_1(t)$. Тоді в даному випадку додатній внесок у швидкість, це $k_{-1} F_1(t)$. Далі дивимось по схемі реакції, який процес (стрілка) зменшує концентрацію, що нас цікавить, в даному випадку це стрілка, над якою стоїть k_1 , записуємо зі знаком «мінус» добуток швидкості (того що стоїть над стрілкою) на добуток концентрацій речовин, що стоять з тупого кінця стрілки, у нас це $F_0(t)$ та $S(t)$. Тоді в даному випадку додатній внесок у швидкість це $-k_1 F_0(t) S(t)$. Добуток концентрацій береться, бо відповідна швидкість утворення комплексу пропорційна ймовірності зустрічі молекул, яка в свою чергу пропорційна добутку концентрацій молекул, що зустрічаються. Збираючи ці два внески до купи, отримаємо друге рівняння (3.1.1): $S'(t) = k_{-1} F_1(t) - k_1 F_0(t) S(t)$. Перше отримується аналогічно.

Очевидно, що сумарна концентрація ферменту у вільній формі та у стані ФСК постійна, тобто $F_0(t) + F_1(t) = const$. В цьому можна було переконатись і з рівнянь, записавши ще рівняння для $F_0'(t)$: $F_0'(t) = (k_{-1} + k_2) F_1(t) - k_1 F_0(t) S(t)$ і підсумовуючи його з першим рівнянням (3.1.1), бачимо, що $F_0'(t) + F_1'(t) = 0$, звідки і випливає $F_0(t) + F_1(t) = const$. Вважаючи, що ФСК в початковий момент немає і записуючи попереднє співвідношення, знаходимо

$F_0(t) + F_1(t) = F_0(0) + F_1(0) = F_0(0)$. Константу $F_0(0)$ позначимо як F^0 , тоді маємо таку рівність $F_0(t) + F_1(t) = F^0$. Це співвідношення (закон збереження) дозволяє після виключення $F_0(t)$ з рівняння (3.1.1) і зафіксувавши початкові умови, поставити для функцій $F_1(t), S(t)$ задачу Коші

$$\begin{aligned} F_1'(t) &= k_1 S(t)(F^0 - F_1(t)) - (k_{-1} + k_2) F_1(t), F_1(0) = 0, \\ S'(t) &= k_{-1} F_1(t) - k_1 S(t)(F^0 - F_1(t)), S(0) = S^0 \end{aligned} \quad (3.1.2)$$

Початкові умови вибрано так, що у початковий момент ФСК відсутній і є деяка концентрація субстрату S^0 (моль/л).

Цю задачу Коші можна розв'язати чисельно в програмі *Mathematica* (див. приклад). Зараз знайдемо швидкість утворення продукту. З реакції бачимо

$$V(t) = P'(t) = k_2 F_1(t) \quad (3.1.3)$$

що дозволяє, знаючи в будь-який момент часу концентрацію ФСК $F_1(t)$, розрахувати $V(t)$.

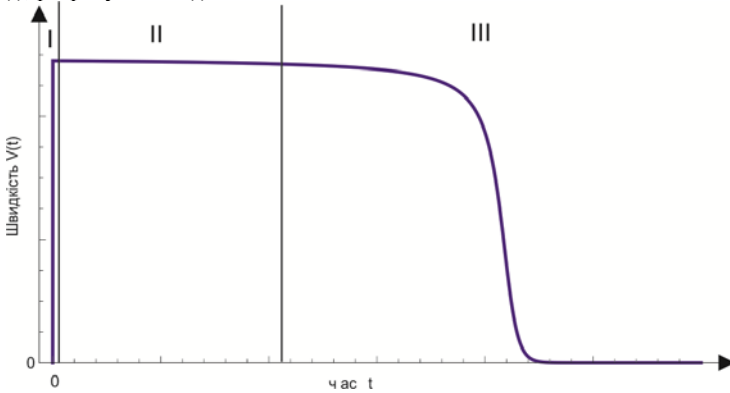


Рис. 3.1 Залежність швидкості утворення продукту V від часу

Можна проаналізувати стаціонарну кінетику $V'(t) = 0$. Забігаючи наперед, проаналізуємо розв'язок задачі Коші (3.1.2), наведений на Рис. 3.1: кількість ФСК, а з ним і швидкість ферментативної реакції (в силу 3.1.3) стає постійною $V(t) = const$ через певний час після початку реакції і триває, доки концентрація субстрату є достатньо великою, що, очевидно, відноситься до початкових моментів, за виключенням відрізка стрімкого наростання швидкості (ділянка I), що має тривалість мілісекунд і

триває (ділянка II), доки субстрат не починає випрацьовуватися (ділянка III). Для цього інтервалу часу (інтервалу стаціонарної кінетики) концентрацію субстрату можна вважати сталою $S(t) = S$, і з першого рівняння (3.1.2) знаходимо рівноважну концентрацію F_1

$$0 = F_1'(t) = k_1 S (F^0 - F_1(t)) - (k_{-1} + k_2) F_1(t)$$

або

$$F^0 - F_1(t) = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \frac{F_1(t)}{S},$$

зручно позначити $\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_M$ (константа Міхаеліса).

Знаходимо $F_1 = \frac{F^0}{1 + K_M / S}$; тут ми опустили біля $F_1(t)$ залежність

від часу, бо за досліджуваних умов це константа. З формули (3.1.3)

$$V = k_2 F_1 = \frac{k_2 F^0}{1 + K_M / S}.$$

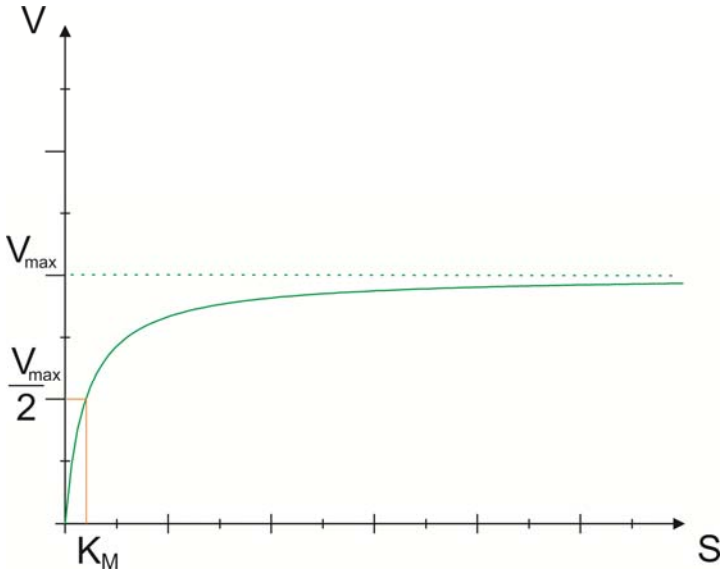


Рис. 3.2 Залежність швидкості утворення продукту V від концентрації субстрату S

Тобто швидкість на ділянці стаціонарної кінетики це стала, що залежить від кількості субстрату на цьому часовому інтервалі (що наближено дорівнює початковій кількості субстрату) та від початкової кількості ферменту і від коефіцієнтів швидкостей реакції k_2 ,

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}. \text{ Ця залежність (Рис. 3.2) не має особливостей і}$$

асимптотично прямує до свого максимального значення при $S \rightarrow \infty$:

$$V_{\max} = \lim_{S \rightarrow \infty} \frac{k_2 F^0}{1 + K_M / S} = k_2 F^0, \text{ тоді } V = \frac{V_{\max} S}{K_M + S}.$$

Це і є закон Міхаеліса-Ментен. Щоб краще усвідомити факт виходу кількості ФСК на плато, наведемо яскраву аналогію: нехай велика кількість солдат по команді «підйом» взувається, ставлячи ногу на табуретку, кількість яких менша ніж солдат. Тоді досить швидко майже всі табуретки будуть зайняті. Але не всі, бо в кожен момент часу будуть існувати табуретки, з яких один солдат прибрав ногу, а інший солдат ще не встиг поставити. Очевидно такий стан майже повної зайнятості табуреток буде тривати певний час, а потім поступово всі табуретки звільняться. В цій ілюстрації зайнята табуретка – це аналог ФСК.

На підставі аналізу експериментальних даних, що були накопичені у дослідах із дослідження великої кількості ферментативних реакцій, були побудовані густини функцій розподілу значень кінетичних констант (*И.В.Березин, С.Д.Варфоломеев. Биокинетика. „Наука”. М., 1979. 312 с.*). Ці дослідження дозволяють говорити про типові значення кінетичних констант, концентрацій ферменту та інгібітора в біохімічних експериментах:

$$k_1 = 10^3 - 10^9 \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1} \text{ (найвірогідніше значення } 10^7 \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1});$$

$$k_{-1} = 10 - 10^5 \text{ с}^{-1} \text{ (найвірогідніше значення } 10^4 \text{ с}^{-1});$$

$$k_2 = 1 - 10^5 \text{ с}^{-1} \text{ (найвірогідніше значення } 10^2 \text{ с}^{-1});$$

$$K_M \text{ (константа Міхаеліса)} = 10^{-2} - 10^{-7} \text{ М}$$

$$\text{(найвірогідніше значення } -10^{-4} \text{ М);}$$

$$F^0 \text{ (загальна концентрація ферменту)} = 10^{-8} - 10^{-6} \text{ М;}$$

$$S^0 \text{ (загальна концентрація субстрату)} = 10^{-5} - 10^{-2} \text{ М.}$$

$$\text{Формула Міхаеліса-Ментен } V = \frac{V_{\max} S}{K_M + S} \text{ описує лише тільки}$$

певну ділянку часу, причому в цій формулі S не є точно визначеним і лише наближено його можна прийняти рівним початковій кількості субстрату, тобто вважати $S = S(0) = S^0$. Все це вказує на необхідність точно розв'язувати систему рівнянь (3.1.2). Але якщо спробувати розв'язати систему (3.1.2) в представленою вигляді на комп'ютері, то

скоріше за все нічого не вийде, бо типові значення швидкостей досить великі (наприклад типове $k_1 = 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$) і це призведе до чисельної нестійкості під час розв'язку такого рівняння.

Щоб здолати цю перешкоду, нам буде потрібно обезрозмірити систему рівнянь (3.1.2), для цього перейдемо від змінних $F_1(t), S(t), t$ до нових безрозмірних змінних: безрозмірного часу $\tau = t/\theta$ та безрозмірних концентрацій $f(\tau) = F_1(t/\theta)/\varphi$, $s(\tau) = S(t/\theta)/\varphi$, $f^0 = F^0/\varphi$, $s^0 = S^0/\varphi$ тоді рівняння (3.1.2) набудуть форми:

$$\begin{aligned} \frac{dF_1(t)}{dt} &= \frac{d(f_1(\tau)\varphi)}{d(\tau\theta)} = k_1 s(\tau)\varphi(f^0\varphi - f_1(\tau)\varphi) - \theta(k_{-1} + k_2)f_1(\tau)\varphi, f_1(0) = 0 \\ \frac{dS(t)}{dt} &= \frac{d(s(\tau)\varphi)}{d(\tau\theta)} = k_{-1}f_1(\tau)\varphi - k_1 s(\tau)\varphi(f^0\varphi - f_1(\tau)\varphi), s(0) = s^0 \end{aligned}$$

Помноживши праві та ліві частини рівнянь на $\frac{\theta}{\varphi}$, отримаємо:

$$\begin{aligned} \frac{df_1(\tau)}{d\tau} &= \theta k_1 \varphi s(\tau)(f^0 - f_1(\tau)) - \theta(k_{-1} + k_2)f_1(\tau), f_1(0) = 0 \\ \frac{ds(\tau)}{d\tau} &= \theta k_{-1} f_1(\tau) - \theta \varphi k_1 s(\tau)(f^0 - f_1(\tau)), s(0) = s^0 \end{aligned} \quad (3.1.4)$$

Щоб спростити рівняння покладемо $\theta(k_{-1} + k_2) = 1$, тобто оберемо $\theta = \frac{1}{k_{-1} + k_2}$. Також оберемо φ так, щоб виконувалось

співвідношення $\theta \varphi k_1 = 1$ тобто оберемо $\varphi = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_M$.

Рівняння (2.1.4) набувають обезрозміреного виду

$$\begin{aligned} \frac{df_1(\tau)}{d\tau} &= s(\tau)(f^0 - f_1(\tau)) - f_1(\tau), f_1(0) = 0 \\ \frac{ds(\tau)}{d\tau} &= \chi f_1(\tau) - s(\tau)(f^0 - f_1(\tau)), s(0) = s^0 \end{aligned} \quad (3.1.5)$$

тут введено позначення $\chi = \theta k_{-1} = \frac{k_{-1}}{k_{-1} + k_2}$. Оскільки типове значення

k_{-1} на два порядки більше k_2 , типове значення χ по порядку величини лежить в межах 10^{-1} - 10 . Оцінимо типові безрозмірені концентрації субстрату та ферменту: $f^0 = F^0 / K_M$ по порядку 10^{-3} - 10^{-2} , $s^0 = S^0 / K_M$ по порядку 10^{-1} - 10 . Типове значення одиниці часу

$\theta = \frac{1}{k_{-1} + k_2}$ по порядку 10^{-3} - 10^{-5} с.

Задачі для практичної роботи

Задача Розв'яжіть наведену задачу Коші (2.1.5) прийнявши $k_1=10^8$, $k_2=10^2$, $k_{-1}=10^4$, $F_0(0)=5 \cdot 10^{-5}$, $S(0)=10^{-2}$.

Програма 2.

```
k1=10^8;k2=10^2;km1=10^4;Fo=5*10^-5;So=10^-2;
T=3;(*Час спостереження в секундах*);
Km=(km1+k2)/k1;theta=1/(km1+k2);xi=km1/(km1+k2);
fo=Fo/Km;so=So/Km;solution=NDSolve[
{f1'[tau]==s[tau](fo - f1[tau]) - f1[tau],f1[0]==0,
s'[tau]==xi*f1[tau] - s[tau](fo - f1[tau]),s[0]==so},
{f1,s},{tau,0,T/theta}];
SetOptions[ParametricPlot,FrameLabel->{"час t,
с", "концентрація/Km"},
Frame->True,Axes->False,AxesOrigin->{0,0},
PlotRange->{Automatic,{0,1.1*so}},
DisplayFunction->$DisplayFunction,AspectRatio->1];
graph1=ParametricPlot[{tau*
theta,Evaluate[{s[tau]}/.solution]},{tau,0,T/theta},
PlotStyle->{Red,Thickness[0.005],Dashing[{0.01,0.01]}}];
graph2=ParametricPlot[{tau*theta,100*Evaluate[{f1[tau]}/.solu
tion]},{tau,0,T/theta},PlotStyle-
->{Blue,Thickness[0.005]}}];T=10^-5;
(* Будуємо другий графік на меньшому часовому
інтервалі *)
graph3=ParametricPlot[{tau*theta,Evaluate[{s[tau]}/.solution]
},{tau,0,T/theta},
PlotStyle->{Red,Thickness[0.005],Dashing[{0.01,0.01]}}];
graph4=ParametricPlot[{tau*theta,100*Evaluate[{f1[tau]}/.solu
tion]},{tau,0,T/theta},PlotStyle->{Blue,Thickness[0.005]}}];
Show[GraphicsRow[{Show[graph1,graph2],Show[graph3,gra
ph4]}],
DisplayFunction->$DisplayFunction,ImageSize->900]
```

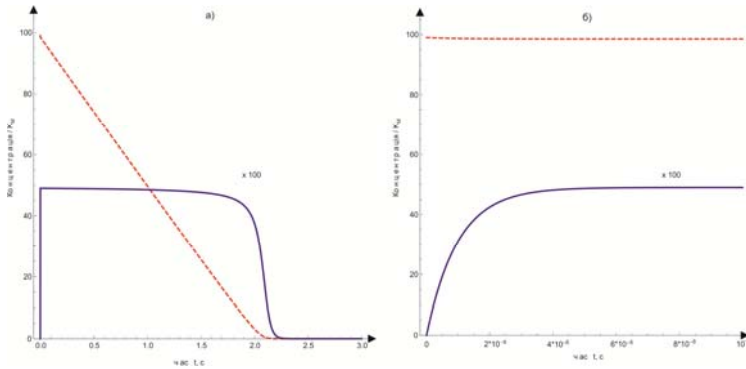


Рис. 3.3 Результат роботи програми. Червона лінія концентрація f_1 - (ФСК), синя лінія концентрація s – субстрату збільшена в сто разів ($\times 100$)

3.2 Ферментативна реакція з конкурентним інгібуванням

Існують певні речовини, що сповільнюють перебіг реакції. Такі речовини називають інгібіторами реакції. Речовина, що прискорює перебіг реакції – активатор. Позначимо концентрацію інгібітора I . Розглянемо одну з двох найпростіших можливостей – конкурентне інгібування. При конкурентному інгібуванні фермент, крім ФСК, може утворити з інгібітором неактивний комплекс, який позначимо F_2 . Назва «конкурентне інгібування» продиктована тим, що інгібітор конкурує з субстратом, зв'язуючись з активним центром ферменту. Схема такої реакції наведена на рис.4.

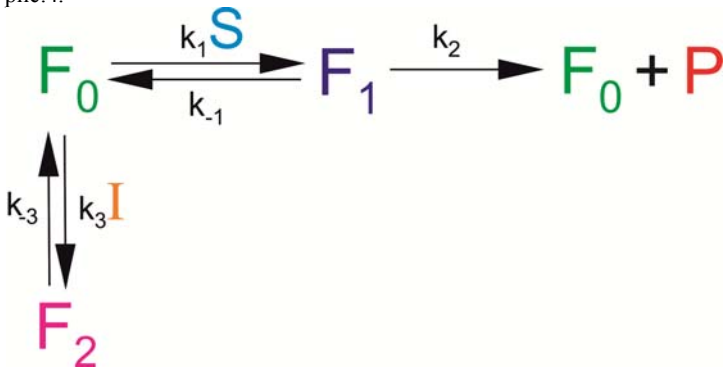


Рис. 3.4 Схема реакції з конкурентним інгібуванням

Тут замість $A + B \xrightarrow{k_1} C$ використано скорочене позначення $A \xrightarrow{k_1 B} C$ еквівалентне з точки зору кінетичних рівнянь для А та С. Очевидно, що сумарна концентрація ферменту у вільній формі та у стані ФСК та комплексу з інгібітором постійна, тобто $F_0(t) + F_1(t) + F_2(t) = const$. Вважаючи, що ФСК та комплексу з інгібітором в початковий момент немає і записуючи попереднє співвідношення, знаходимо $F_0(t) + F_1(t) + F_2(t) = F_0(0) + F_1(0) + F_2(0) = F_0(0)$. Константу $F_0(0)$ позначимо як F^0 , тоді маємо таку рівність $F_0(t) + F_1(t) + F_2(t) = F^0$. Це співвідношення відбиває той факт, що кількість ферменту незмінна, вона лише по-різному розподіляється між його різноманітними формами (F_0 - вільна форма, F_1 - ФСК, F_2 -комплекс з інгібітором). Також існує інший закон збереження $I(t) + F_2(t) = const$, бо сумарна концентрація інгібітору у вільній формі та у стані комплексу з ферментом стала. $F_0(t) + F_1(t) + F_2(t) = const$. Вважаючи, що комплекс з інгібітором в початковий момент часу відсутній і записуючи попереднє співвідношення, знаходимо $I(t) + F_2(t) = I(0) + F_2(0) = I(0)$. Константу $I(0)$ позначимо як I^0 , тоді маємо таку рівність $I(t) + F_2(t) = I^0$. Ці закони збереження дозволяють не записувати рівняння для F_0 та F_2 бо $F_2(t) = I^0 - I(t)$ і $F_0(t) = F^0 - F_1(t) - F_2(t) = F^0 - F_1(t) - I^0 + I(t)$.

Кінетичні рівняння для S, I та F₁ мають вигляд

$$\begin{aligned}
 F_1'(t) &= k_1 F_0(t) S(t) - k_{-1} F_1(t) - k_2 F_1(t) \\
 I'(t) &= k_{-3} F_2(t) - k_3 F_0(t) I(t) \\
 S'(t) &= k_{-1} F_1(t) - k_1 F_0(t) S(t)
 \end{aligned}
 \tag{3.2.1}$$

Використаємо зв'язок $F_0(t) = F^0 + I(t) - F_1(t) - I^0$ та $F_2(t) = I^0 - I(t)$ перепишемо попередні рівняння у вигляді:

$$F_1'(t) = k_1 S(t)(F^0 + I(t) - F_1(t) - I^0) - k_{-1} F_1(t) - k_2 F_1(t)$$

$$I'(t) = k_{-3}(I^0 - I(t)) - k_3 I(t)(F^0 + I(t) - F_1(t) - I^0)$$

$$S'(t) = k_{-1} F_1(t) - k_1 S(t)(F^0 + I(t) - F_1(t) - I^0)$$

Зафіксувавши початкові умови, отримаємо задачу Коші:

$$F_1'(t) = k_1 S(t)(F^0 + I(t) - F_1(t) - I^0) - (k_{-1} + k_2) F_1(t), F_1(0) = 0$$

$$I'(t) = k_{-3}(I^0 - I(t)) - k_3 I(t)(F^0 + I(t) - F_1(t) - I^0), I(0) = I^0$$

$$S'(t) = k_{-1} F_1(t) - k_1 S(t)(F^0 + I(t) - F_1(t) - I^0), S(0) = S^0$$

(3.2.2)

Початкові умови вибрано так, що у початковий момент ФСК та комплекс з інгібітором відсутні і є деяка концентрація субстрату S^0 (моль/л) та інгібітору I^0 (моль/л).

Цю задачу можна спробувати чисельно розв'язати в представленому вигляді на комп'ютері, але скоріше за все нічого не вийде, бо типові значення швидкостей досить великі (наприклад типове $k_1 = 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$) і це призведе до чисельної нестійкості під час розв'язку такого рівняння. Тому, як і у випадку простої ферментативної реакції, цю систему потрібно обезрозмірити.

Повернімось до аналітичного аналізу системи. У випадку $S^0 \gg F^0$, $I^0 \gg F^0$, концентрацію субстрату та інгібітору можна вважати сталою на певному інтервалі часу, що відповідає стаціонарній кінетиці. Аналогічно до простої ферментативної реакції, концентрації комплексів майже миттєво встановлюються, набуваючи сталого значення. Ці сталі концентрації позначимо $I(t) = I$ та $S(t) = S$. В першому наближенні їх можна ототожнити з I^0 та S^0 , але ми цього не будемо робити. Для даного аналізу візьмемо останнє з рівнянь (3.2.5) та запишемо аналогічне рівняння для $F_2'(t)$:

$$F_1'(t) = k_1 F_0(t) S(t) - (k_{-1} + k_2) F_1(t)$$

$$F_2'(t) = k_3 F_0(t) I(t) - k_{-3} F_2(t)$$

Підставимо замість $F_0(t) = F_0 - F_1(t) - F_2(t)$ його вираз в закони збереження:

$$F_1'(t) = k_1 (F^0 - F_1(t) - F_2(t)) S(t) - (k_{-1} + k_2) F_1(t)$$

$$F_2'(t) = k_3 (F^0 - F_1(t) - F_2(t)) I(t) - k_{-3} F_2(t)$$

За умов рівняння стаціонарної кінетики $F_1'(t) = 0$ та $F_2'(t) = 0$, тому:

$$F_1'(t) = 0 = k_1(F^0 - F_1 - F_2)S - (k_{-1} + k_2)F_1$$

$$F_2'(t) = 0 = k_3(F^0 - F_1 - F_2)I - k_{-3}F_2$$

звідки знаходимо

$$F^0 - F_1 - F_2 = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \frac{F_1}{S} = \frac{k_{-3}}{k_3} \frac{F_2}{I}. \quad (3.2.3)$$

Тут ми опустили біля $F_1(t)$ та $F_2(t)$ залежність від часу, бо за досліджуваних умов це константа.

Зручно позначити $\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_M$ (константа Міхаеліса),

$\frac{k_{-3}}{k_3} = K_I$. З (3.2.3) знаходимо

$$F_1 = \frac{F^0 S}{S + K_M + IK_M / K_I},$$

$$F_2 = \frac{F^0 I (K_M / K_I)}{S + K_M + I (K_M / K_I)} \quad (3.2.4)$$

З схеми реакції видно, що швидкість утворення продукту

$$V(t) = P'(t) = k_2 F_1(t), \quad \text{тому} \quad V = \frac{k_2 F^0 S}{S + K_M + IK_M / K_I}.$$

Максимальна швидкість не змінилася в порівнянні з простою ферментативною реакцією:

$$V_{\max} = \lim_{S \rightarrow \infty} V = k_2 F^0.$$

Формулу для швидкості ферментативної реакції з конкурентним інгібуванням легше інтерпретувати, якщо ввести позначення $\tilde{K}_M = K_M(1 + I / K_I)$, так звану уявну константу Міхаеліса. Тоді співвідношення для швидкості набуває знайомої нам з попереднього параграфу форми:

$$V = \frac{V_{\max} S}{S + \tilde{K}_M}.$$

Уявна константа Міхаеліса за більших концентрацій інгібітору має більші значення, тому швидкість при малих S менша, при наявності інгібітору.

Для розв'язку на комп'ютері систему рівнянь (3.2.2) потрібно обезрозмірити. Для цього від змінних F_1 , I , S , t перейдемо до змінних $\tau = t/\theta$, $f_1(\tau) = F_1(\tau)/\varphi$, $i(\tau) = I(\tau)/\varphi$, $f^0 = F^0/\varphi$, $i^0 = I^0/\varphi$. Тоді рівняння (3.2.2) набудуть вигляду:

$$\frac{d(f_1(\tau)\varphi)}{d(\tau\theta)} = k_1\varphi s(\tau)(f^0\varphi + i(\tau)\varphi - f_1(\tau)\varphi - i^0\varphi) - (k_{-1} + k_2)\varphi f_1(\tau), f_1(0) = 0$$

$$\frac{d(i(\tau)\varphi)}{d(\tau\theta)} = k_{-3}(i^0\varphi - i(\tau)\varphi) - k_3\varphi i(\tau)(f^0\varphi + i(\tau)\varphi - f_1(\tau)\varphi - i^0\varphi), i(0) = i^0$$

$$\frac{d(s(\tau)\varphi)}{d(\tau\theta)} = k_{-1}\varphi f_1(\tau) - k_1\varphi s(\tau)(f^0\varphi + i(\tau)\varphi - f_1(\tau)\varphi - I^0\varphi), s(0) = s^0$$

Помноживши праві та ліві частини рівнянь на $\frac{\theta}{\varphi}$, отримаємо:

$$\frac{d}{d\tau} f_1(\tau) = \theta\varphi k_1 s(\tau)(f^0 + i(\tau) - f_1(\tau) - i^0) - \theta(k_{-1} + k_2)f_1(\tau), f_1(0) = 0$$

$$\frac{d}{d\tau} i(\tau) = \theta k_{-3}(i^0 - i(\tau)) - \theta\varphi k_3 i(\tau)(f^0 + i(\tau) - f_1(\tau) - i^0), i(0) = i^0$$

$$\frac{d}{d\tau} s(\tau) = \theta k_{-1} f_1(\tau) - \theta\varphi k_1 s(\tau)(f^0 + i(\tau) - f_1(\tau) - i^0), s(0) = s^0$$

Як і у випадку простої ферментативної реакції, покладемо

$$\theta(k_{-1} + k_2) = 1, \text{ тобто оберемо } \theta = \frac{1}{k_{-1} + k_2}, \text{ та } \theta\varphi k_1 = 1, \text{ тобто}$$

оберемо $\varphi = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_M$. В рівнянні залишаться три константи

$$\chi = \theta k_{-1} = \frac{k_{-1}}{k_{-1} + k_2}, \quad \alpha = \theta k_{-3} = \frac{k_{-3}}{k_{-1} + k_2},$$

$$\beta = \theta\varphi k_3 = \frac{k_3}{k_{-1} + k_2} K_M = \frac{k_3}{k_1}.$$

Остаточно маємо систему рівнянь:

$$\begin{aligned} \frac{df_1(\tau)}{d\tau} &= s(\tau)(f^0 + i(\tau) - f_1(\tau) - i^0) - f_1(\tau), f_1(0) = 0 \\ \frac{di(\tau)}{d\tau} &= \alpha(i^0 - i(\tau)) - \beta i(\tau)(f^0 + i(\tau) - f_1(\tau) - i^0), i(0) = i^0 \\ \frac{ds(\tau)}{d\tau} &= \chi f_1(\tau) - s(\tau)(f^0 + i(\tau) - f_1(\tau) - i^0), s(0) = s^0 \end{aligned} \quad (3.2.5)$$

Оцінімо типові значення констант α, β . Типове значення констант k_3 по порядку таке ж як k_1 , і типове значення k_{-3} по порядку таке ж як k_{-1} , тому типове значення α по порядку величини лежить в межах $10^{-1}-10^1$, типове значення β по порядку величини лежить в межах 10^2-10^4 , типове значення i_0 таке ж як f^0 , тобто по порядку величини лежить в межах $10^{-3}-10^{-2}$.

Задачі для практичної роботи

Задача Розв'яжіть наведену задачу Коші (2.2.5) прийнявши

$$\begin{aligned} k_1 &= 10^8 M^{-1} c^{-1}, k_2 = 10^2 c^{-1}, k_{-1} = 10^4 c^{-1}, k_3 = 10^8 c^{-1}, \\ k_{-3} &= 5 * 10^3 c^{-1}. \text{ Використайте } F_0(0) = 5 * 10^{-5} M, \\ I(0) &= 6 * 10^{-5} M, S(0) = 10^{-2} M. \end{aligned}$$

Програма 3.

```

k1=10^8;k2=10^2;km1=10^4;k3=10^8;km3=5*10^3;
Fo=5*10^-5;Io=6*10^-5;So=10^-2;
T=3;(*Час спостереження в секундах*);
Km=(km1+k2)/k1;theta=1/(km1+k2);xi=km1/(km1+k2);a=km3/(
km1+k2);
b=k3/k1;fo=Fo/Km;io=Io/Km;so=So/Km;
solution=NDSolve[
{(s'[tau]==xi* f1[tau] -s[tau](fo+i[tau]-f1[tau]-io),s[0]==so,
(i'[tau]==a*(io-i[tau]) -b*i[tau](fo+i[tau]-f1[tau]-io),i[0]==io,
(f1'[tau]==s[tau](fo+i[tau]-f1[tau]-io)- f1[tau],f1[0]==0),
{s,i,f1},{tau,0,T/theta}};SetOptions[ParametricPlot,
FrameLabel->{"час t, c","концентрація/Km"},Frame-
>True,Axes->False,
AxesOrigin->{0,0},PlotRange->{Automatic,{0,1.1*so}},
DisplayFunction->$DisplayFunction,AspectRatio->1];
graph1=ParametricPlot[{tau
theta,Evaluate[{s[tau]}/.solution]},{tau,0,T/theta},

```

```
PlotStyle->{Red,Thickness[0.005],Dashing[{0.01,0.01}]];
graph2=ParametricPlot[{tau*theta,100*Evaluate[{f1[tau]}/.solution]},
{tau,0,T/theta},PlotStyle->{Green,Thickness[0.005]};
graph3=ParametricPlot[{tau*theta,100*Evaluate[{f1[tau]}/.solution]},
{tau,0,T/theta},PlotStyle->{Blue,Thickness[0.005]};
T=10^-5;(*Будуємо другий графік на меньшому часовому
інтервалі *)
graph4=ParametricPlot[{tau
theta,Evaluate[{s[tau]}/.solution]},{tau,0,T/theta},
PlotStyle->{Red,Thickness[0.005],Dashing[{0.01,0.01}]}];
graph5=ParametricPlot[{tau*theta,100*Evaluate[{f1[tau]}/.solution]},
{tau,0,T/theta},PlotStyle->{Green,Thickness[0.005],Dashing[{0.01,0.01}]}];
graph6=ParametricPlot[{tau*theta,100*Evaluate[{f1[tau]}/.solution]},
{tau,0,T/theta},PlotStyle->{Blue,Thickness[0.005]};
Show[GraphicsRow[{Show[graph1,graph2,graph3],Show[graph4,graph5,graph6]}],DisplayFunction->$DisplayFunction,ImageSize->900]
```

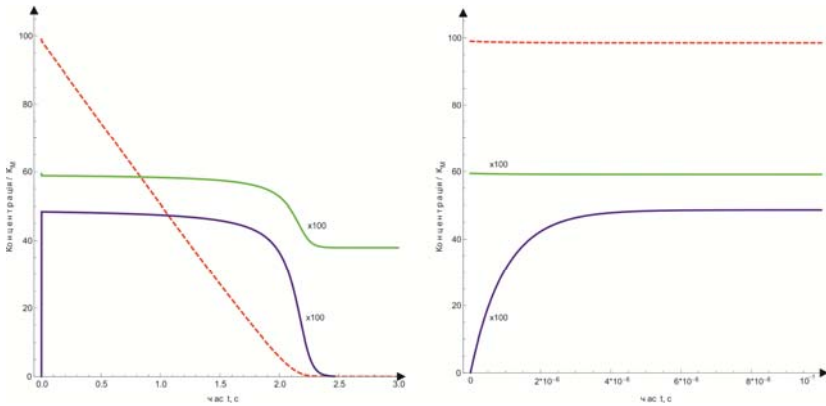


Рис. 3.5 Результат роботи програми. Червона лінія концентрація субстрату $S(t)$, зелена лінія інгібітору $i(t)$ збільшена в сто разів ($\times 100$), синя ФСК $f_1(t)$ збільшена в сто разів ($\times 100$)

Для наведеної задачі $\chi \approx 1$, $\alpha \approx 0.5$, $\beta \approx 1$, $s^0 \approx 100$, $i^0 \approx 0.5$, $f^0 \approx 0.5$. Розглянемо тепер нетипові значення констант $k_1 = 10^8 M^{-1} c^{-1}$, $k_2 = 5 * 10^2 c^{-1}$,

$k_{-1} = 10^4 c^{-1}$, $k_3 = 10^9 c^{-1}$, $k_{-3} = 5 \cdot 10^2 c^{-1}$. Використаємо $F_0(0) = 5 \cdot 10^{-5} M$, $I(0) = 10^{-4} M$, $S(0) = 10^{-3} M$. Для цих значень: $\chi \approx 1$, $\alpha \approx 0.05$, $\beta \approx 10$, $s^0 \approx 10$, $i^0 \approx 1$, $f^0 \approx 0.5$. Розрахунки, виконані для цих значень, дають:

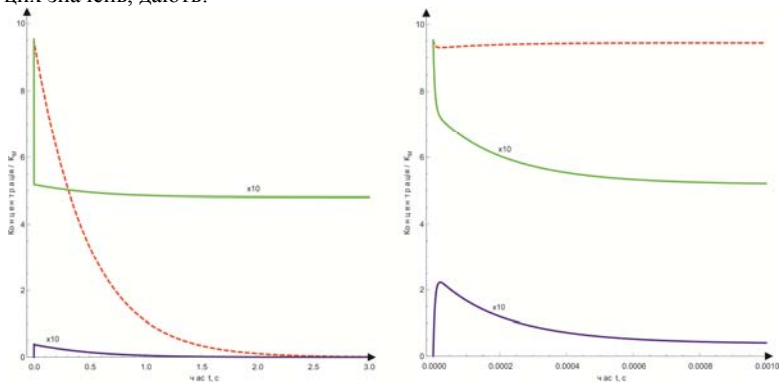


Рис. 3.6 Червона лінія концентрація субстрату $S(t)$, зелена лінія інгібітору $I(t)$ збільшена в десять разів ($\times 10$), синя ФСК $f_1(t)$ збільшена в десять разів ($\times 10$)

3.3 Ферментативна реакція з неконкурентним інгібуванням

Позначимо концентрацію інгібітору I . При неконкурентному інгібуванні неактивний комплекс утворюється при приєднанні інгібітору до ФСК. Позначимо його F_2 . Схема такої реакції наведена на Рис. 3.7.

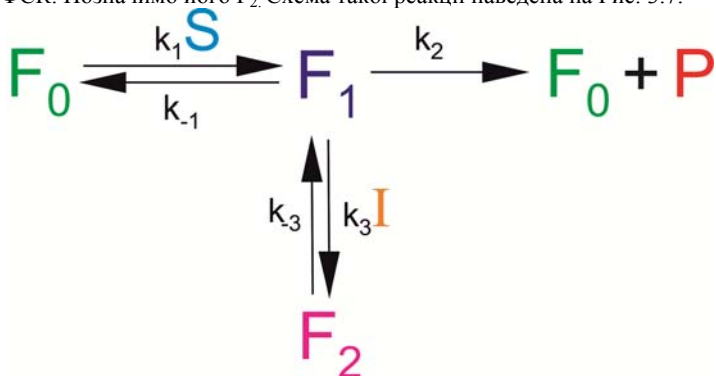


Рис. 3.7 Схема реакції з неконкурентним інгібуванням

Так як і раніше, вважаємо, що в початковий момент будь-які комплекси відсутні, тобто $F_1(0) = 0$, $F_2(0) = 0$. Опустимо рівняння для F_1 , бо воно має найбільшу кількість доданків. Це можна зробити, бо існує очевидний закон збереження $F_0(t) + F_1(t) + F_2(t) = F_0(0) = F^0$.

Цей зв'язок дозволяє виразити F_1 : $F_1(t) = F^0 - F_0(t) - F_2(t)$. Тут F^0 – загальна кількість ферменту. Інший закон збереження $I(t) + F_2(t) = I(0) = I^0$ відповідає за сталість кількості молекул інгібітору, які можуть бути у вільній формі або у формі комплексу з ФСК. Виразимо з нього F_2 : $F_2(t) = I^0 - I(t)$, а з першого F_1 : $F_1(t) = F^0 - F_0(t) - F_2(t) = F^0 - I^0 - F_0(t) + I(t)$. Запишемо

рівняння для F_0, I, S :

$$\begin{aligned} F_0'(t) &= (k_2 + k_{-1})F_1 - k_1SF_0, \\ I'(t) &= k_{-3}F_2(t) - k_3I(t)F_1(t), \\ S' &= k_{-1}F_1(t) - k_1S(t)F_0(t) \end{aligned} \quad (3.3.1)$$

Скористаємось зазначеними законами збереження та зафіксуємо початкові умови:

$$\begin{aligned} F_0'(t) &= (k_2 + k_{-1})(F^0 - I^0 - F_0(t) + I(t)) - k_1S(t)F_0(t), F_0(0) = F^0 \\ I'(t) &= k_{-3}(I^0 - I(t)) - k_3I(t)(F^0 - I^0 - F_0(t) + I(t)), I(0) = I^0 \\ S' &= k_{-1}(F^0 - I^0 - F_0(t) + I(t)) - k_1S(t)F_0(t), S(0) = S^0 \end{aligned} \quad (3.3.2)$$

Цю задачу Коші можна чисельно розв'язати в програмі *Mathematica*. Але спочатку аналітично дослідимо цю систему диференціальних рівнянь для випадку великої кількості субстрату та інгібітору $S \gg F^0$, $I \gg F^0$. За цих умов концентрації субстрату та інгібітору можна вважати сталими в певному інтервалі часу $S(t) = S$, $I(t) = I$. Тоді записуючи рівняння для F_0 та F_2 і використовуючи закон збереження у формі $F_1(t) = F^0 - F_0(t) - F_2(t)$ отримаємо

$$0 = F_0'(t) = (k_2 + k_{-1})(F^0 - F_0(t) - F_2(t)) - k_1SF_0(t)$$

$$0 = F_2'(t) = k_3I(F^0 - F_0(t) - F_2(t)) - k_{-3}F_2(t)$$

або

$$F^0 - F_0 - F_2 = \frac{k_1}{k_2 + k_{-1}} SF_0 = \frac{k_{-3}}{k_3} \frac{F_2}{I} \quad (3.3.3)$$

Тут ми опустили біля $F_0(t)$ та $F_2(t)$ залежність від часу, бо за досліджуваних умов це константа.

Зручно позначити $\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_M$ (константа Міхаеліса) та

$$\frac{k_{-3}}{k_3} = K_I. \quad (2.3.3) \quad \text{знаходимо} \quad F_0 = \frac{F^0 K_M}{K_M + S + SI / K_I},$$

$$F_2 = \frac{F^0 SI / K_I}{K_M + S + SI / K_I}. \quad \text{I} \quad \text{використовуючи} \quad \text{зв'язок}$$

$$F_1 = F^0 - F_0 - F_2, \text{ знаходимо } F_1 = \frac{F^0 S}{K_M + S + SI / K_I}$$

З схеми реакції випливає, що швидкість утворення продукту

$$V(t) = P'(t) = k_2 F_1(t), \quad \text{тому} \quad V = \frac{k_2 F^0 S}{K_M + S + SI / K_I}.$$

Максимальна швидкість становить

$$V_{\max} = \lim_{S \rightarrow \infty} V = \lim_{S \rightarrow \infty} \frac{k_2 F^0}{\frac{K_M}{S} + 1 + I / K_I} = \frac{k_2 F^0}{1 + I / K_I}, \quad \text{як бачимо,}$$

максимальна швидкість зменшується в порівнянні з конкурентним інгібуванням.

Систему рівнянь (2.3.2) потрібно обезрозмірити. Для цього від змінних F_0, I, S, t перейдемо до змінних $\tau = t / \theta$, $f_0(\tau) = F_0(\tau) / \varphi$, $i(\tau) = I(\tau) / \varphi$, $f^0 = F^0 / \varphi$, $i^0 = I^0 / \varphi$, $s^0 = S^0 / \varphi$. Тоді рівняння (2.3.2) набудуть вигляду:

$$\begin{aligned} \frac{d(f_0(\tau)\varphi)}{d(\tau\theta)} &= (k_2 + k_{-1})(f^0\varphi - i^0\varphi - f_0(\tau)\varphi + i(\tau)\varphi) - k_1 s(\tau) f_0(\tau)\varphi^2, f_0(0) = f^0 \\ \frac{d(i(\tau)\varphi)}{d(\tau\theta)} &= k_{-3}(i^0\varphi - i(\tau)\varphi) - k_3 i(\tau)\varphi(f^0\varphi - i^0\varphi - f_0(\tau)\varphi + i(\tau)\varphi), i(0) = i^0 \\ \frac{d(s(\tau)\varphi)}{d(\tau\theta)} &= k_{-1}(f^0\varphi - i^0\varphi - f_0(\tau)\varphi + i(\tau)\varphi) - k_1 s(\tau) f_0(\tau)\varphi^2, s(0) = s^0 \end{aligned} \quad (3.3.4)$$

Помноживши праві та ліві частини рівнянь на $\frac{\theta}{\varphi}$, отримаємо:

$$\begin{aligned} \frac{d}{d\tau} f_0(\tau) &= \theta(k_2 + k_{-1})(f^0 - i^0 - f_0(\tau) + i(\tau)) - \theta\varphi k_1 s(\tau) f_0(\tau), f_0(0) = f^0 \\ \frac{d}{d\tau} i(\tau) &= \theta k_{-3}(i^0 - i(\tau)) - \theta\varphi k_3 i(\tau)(f^0 - i^0 - f_0(\tau) + i(\tau)), i(0) = i^0 \\ \frac{d}{d\tau} s(\tau) &= \theta k_{-1}(f^0 - i^0 - f_0(\tau) + i(\tau)) - \theta\varphi k_1 s(\tau) f_0(\tau), s(0) = s^0 \end{aligned} \quad (3.3.5)$$

Як і у випадку простої ферментативної реакції, покладемо

$$\theta(k_{-1} + k_2) = 1, \text{ тобто оберемо } \theta = \frac{1}{k_{-1} + k_2}, \text{ та } \theta\varphi k_1 = 1, \text{ тобто}$$

оберемо $\varphi = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_M$. В рівнянні залишаться три константи

$$\chi = \theta k_{-1} = \frac{k_{-1}}{k_{-1} + k_2}, \quad \alpha = \theta k_{-3} = \frac{k_{-3}}{k_{-1} + k_2},$$

$$\beta = \theta\varphi k_3 = \frac{k_3}{k_{-1} + k_2} K_M = \frac{k_3}{k_1}.$$

Остаточно маємо систему рівнянь:

$$\begin{aligned} \frac{d}{d\tau} f_0(\tau) &= f^0 - i^0 - f_0(\tau) + i(\tau) - s(\tau) f_0(\tau), f_0(0) = f^0 \\ \frac{d}{d\tau} i(\tau) &= \alpha(i^0 - i(\tau)) - \beta i(\tau)(f^0 - i^0 - f_0(\tau) + i(\tau)), i(0) = i^0 \\ \frac{d}{d\tau} s(\tau) &= \chi(f^0 - i^0 - f_0(\tau) + i(\tau)) - s(\tau) f_0(\tau), s(0) = s^0 \end{aligned} \quad (3.3.6)$$

Оцінимо типові значення констант α, β . Типове значення констант k_3 по порядку таке ж як k_1 і типове значення k_{-3} по порядку таке ж як k_{-1} , тому типове значення α по порядку величини лежить в межах $10^{-1}-10^1$, типове значення β по порядку величини лежить в межах 10^2-10^4 , типове значення i_0 таке ж як f^0 , тобто по порядку величини лежить в межах $10^{-3}-10^{-2}$.

Задачі для практичної роботи

Задача Розв'яжіть наведену задачу Коші (2.3.6), прийнявши

$$k_1 = 10^8 M^{-1} c^{-1}, k_2 = 10^2 c^{-1}, k_{-1} = 10^4 c^{-1}, k_3 = 10^8 c^{-1},$$

$$k_{-3} = 5 * 10^3 c^{-1}. \text{ Використайте } F_0(0) = 5 * 10^{-5} M,$$

$$I(0) = 6 * 10^{-5} M, S(0) = 10^{-2} M.$$

Програма 4.

$$k1=10^8;k2=10^2;k_{m1}=10^4;k3=10^8;k_{m3}=5*10^3;$$

$$F_0=5*10^{-5};I_0=6*10^{-5};S_0=10^{-2};K_m=(k1+k2)/k1;\theta=1/(k1+k2);$$

$$\xi=k_{m1}/(k1+k2);a=k_{m3}/(k1+k2);b=k3/k1;$$

$$f_0=F_0/K_m;i_0=I_0/K_m;s_0=S_0/K_m;$$

$$T=5;(*\text{Час спостереження в секундах}^*);$$

`solution=NDSolve[`

```
{f0'[tau]==f0-io-f0[tau]+i[tau]-s[tau]f0[tau],f0[0]==f0,
i'[tau]==a*(io-i[tau])-b*i[tau](f0-io-f0[tau]+i[tau]),i[0]==io,
s'[tau]==xi*(f0-io-f0[tau]+i[tau])-s[tau]f0[tau],s[0]==s0
},{f0,i,s},{tau,0,T/theta};
```

```
SetOptions[ParametricPlot, FrameLabel->{"час t,
c","концентрація/Km"}, Frame->True, Axes->False, AxesOrigin->{0,0},
```

```
PlotRange->{Automatic, {0,1.1*so}}, DisplayFunction->
$DisplayFunction, AspectRatio->1];
```

```
graph1=ParametricPlot[{tau theta,
```

```
Evaluate[{s[tau]}/.solution]},{tau,0,T/theta},PlotStyle->
{Red,Thickness[0.005],Dashing[{0.01,0.01}]}];
```

```
graph2=ParametricPlot[{tau
theta,100*Evaluate[{i[tau]}/.solution]},{tau,0,T/theta},PlotStyle->
{Green,Thickness[0.005]}];
```

```
graph3=ParametricPlot[{tau theta,100*Evaluate[{f0-io-
f0[tau]+i[tau]}/.solution]},{tau,0,T/theta},PlotStyle->
{Blue,Thickness[0.005]}];
```

$T=10^{-5};(*\text{Будуємо другий графік на меншому часовому інтервалі}^*)$

```
graph4=ParametricPlot[{tau
theta,Evaluate[{s[tau]}/.solution]},{tau,0,T/theta},PlotStyle->
{Red,Thickness[0.005],Dashing[{0.01,0.01}]}];
```

```
graph5=ParametricPlot[{tau
theta,100*Evaluate[{i[tau]}/.solution]},{tau,0,T/theta},PlotStyle->
{Green,Thickness[0.005],Dashing[{0.01,0.01}]}];
```

```
graph6=ParametricPlot[{tau theta,100*Evaluate[{f0-io-
f0[tau]+i[tau]}/.solution]},{tau,0,T/theta},PlotStyle->
{Blue,Thickness[0.005]}];
```

```
Show[GraphicsRow[{Show[graph1,graph2,graph3],Show[graph4,graph5,graph6]}],
DisplayFunction->$DisplayFunction,ImageSize->900]
```

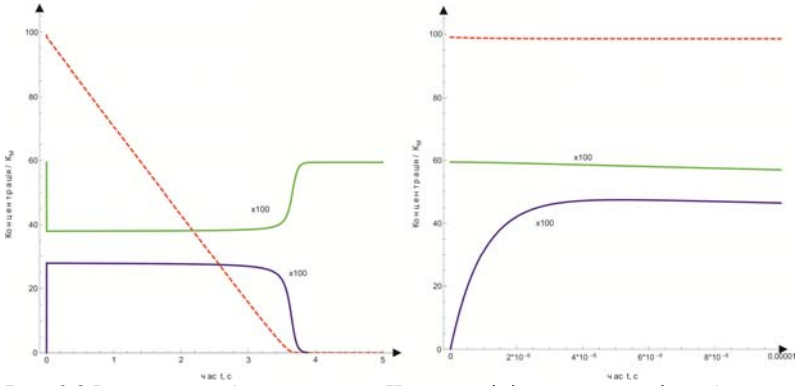


Рис. 3.8 Результат роботи програми. Червона лінія концентрація субстрату $S(t)$, зелена лінія інгібітору $i(t)$ збільшена в сто разів ($\times 100$), синя ФСК збільшена в сто разів ($\times 100$)

Для наведеної задачі $\chi \approx 1$, $\alpha \approx 0.5$, $\beta \approx 1$, $s^0 \approx 100$, $i^0 \approx 0.5$, $f^0 \approx 0.5$. Розглянемо тепер не зовсім типові значення констант $k_1 = 10^8 M^{-1} c^{-1}$,

$$k_2 = 5 * 10^2 c^{-1}, k_{-1} = 10^4 c^{-1}, k_3 = 10^9 c^{-1}, k_{-3} = 5 * 10^2 c^{-1}.$$

Використаємо $F_0(0) = 5 * 10^{-5} M$, $I(0) = 10^{-4} M$, $S(0) = 10^{-3} M$.

Для цих значень: $\chi \approx 1$, $\alpha \approx 0.05$, $\beta \approx 10$, $s^0 \approx 10$, $i^0 \approx 1$, $f^0 \approx 0.5$. Розрахунки, виконані для цих значень, дають:

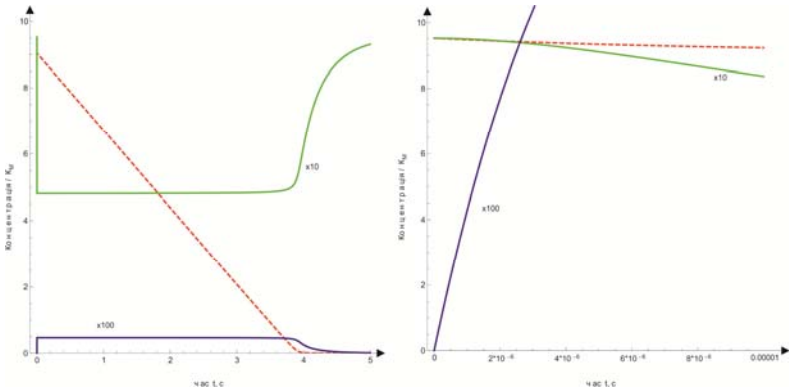


Рис. 3.9 Червона лінія концентрація субстрату $S(t)$, зелена лінія інгібітору $i(t)$ збільшена в десять разів ($\times 10$), синя ФСК $f_1(t)$ збільшена в десять разів ($\times 10$)

Наостанок розглянемо дуже нетипові значення констант $k_1 = 10^8 M^{-1} c^{-1}$, $k_2 = 5 * 10^2 c^{-1}$, $k_{-1} = 10^3 c^{-1}$, $k_3 = 3 * 10^7 c^{-1}$, $k_{-3} = 10^4 c^{-1}$. І використаємо $F_0(0) = 5 * 10^{-5} M$, $I(0) = 10^{-4} M$, $S(0) = 10^{-3} M$. За цих значень: $\chi \approx 0.6$, $\alpha \approx 7$, $\beta \approx 0.3$. Побудуємо швидкість ферментативної реакції для випадку конкурентного та неконкурентного інгібування.

Програма 5.

```
k1=10^8;k2=5*10^2;k3=3*10^7;k4=10^4;
Fo=5*10^-5;Io=10^-4;So=10^-3;T=0.09;(*Час спостереження в
секундах*);
Km=(k1+k2)/k1;theta=1/(k1+k2);
xi=k1/(k1+k2);a=k3/(k1+k2);b=k3/k1;
fo=Fo/Km;io=Io/Km;so=So/Km;
solution=NDSolve[
{s'[tau]==xi* f1[tau] -s[tau](fo+i[tau]-f1[tau]-io),s[0]==so,
i'[tau]==a* (io-i[tau]) -b*i[tau](fo+i[tau]-f1[tau]-io),i[0]==io,
f1'[tau]==s[tau](fo+i[tau]-f1[tau]-io)- f1[tau],f1[0]==0},
{s,i,f1},{tau,0,T/theta}];SetOptions[ParametricPlot,
FrameLabel->{"час t, c","концентрація/Km"},Frame->True,Axis->False,
AxisOrigin->{0,0},PlotRange->{Automatic,{0,10*so}},DisplayFunction-
->$DisplayFunction,AspectRatio-
->1];graphKonkurent=ParametricPlot[{tau*
theta,100*Evaluate[{f1[tau]}/.solution]},{tau,0,T/theta},PlotStyle->
{Blue,Thickness[0.005]}];
solution=NDSolve[
{f0'[tau]==fo-io-f0[tau]+i[tau]- s[tau]f0[tau],f0[0]==fo,
I'[tau]==a* (io-i[tau]) -b*i[tau](fo-io-f0[tau]+i[tau]),i[0]==io,
s'[tau]==xi*(fo-io- f0[tau]+i[tau]) -s[tau]f0[tau],s[0]==so
},{f0,i,s},{tau,0,T/theta}];
graphNeKonkurent=ParametricPlot[{tau theta,100*Evaluate[{(fo-io-
f0[tau]+i[tau])}/.solution]},{tau,0,T/theta},PlotStyle-
->{Red,Thickness[0.005]}];
Show[{graphKonkurent,graphNeKonkurent}]
```

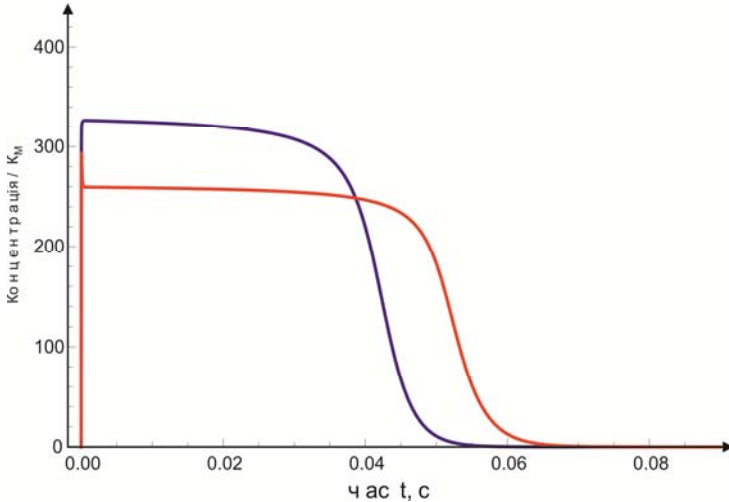


Рис. 3.10 Швидкість ферментативної реакції з конкурентним інгібуванням (синя лінія) та неконкурентним інгібуванням (червона лінія).

З порівняння чисельних результатів Рис. 3.10, отриманих для однакових констант швидкостей реакцій та початкових умов, але різних типів інгібування, бачимо, що максимум графіка швидкості для неконкурентного інгібування має гостріший профіль і максимальна швидкість, що спостерігається в реакції з неконкурентним інгібуванням, є меншою, ніж в реакції з конкурентним інгібуванням, що повністю узгоджується з теоретичними передбаченнями, зробленими для стаціонарної кінетики.

3.4 Кооперативні властивості ферментів

Розглянемо фермент, що містить дві субодиниці з активним центром на кожній. Для спрощення вважатимемо їх однаковими, звідси маємо однаковість швидкостей реакцій, які каталізуються кожною з цих субодиниць. Фермент, що містить 2 незайняті сайти зв'язування субстрату, позначимо як F_{00} , один з сайтів зайнятий (правий чи лівий відповідно) - F_{01} , F_{10} , обидва зайняті - F_{11} . Якщо на мить забути про існування одного з центрів, то могла б відбутися проста ферментативна реакція, швидкість якої дається формулою Міхаеліса-Ментен. У випадку двох активних центрів можливими є реакції, що наведені на рис. 3.11.

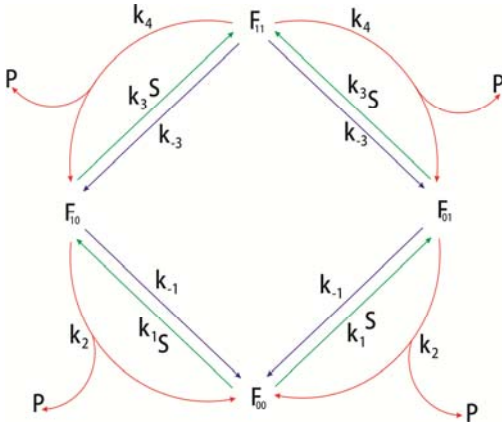


Рис. 3.11 Схема реакції за участю ферменту з двома активними центрами

Будемо вважати, що у початковий момент часу всі активні центри ферменту незайняті, тобто

$$F_{10}(0) = F_{01}(0) = F_{11}(0) = 0$$

і в системі разом з певною кількістю субстрату

$S(0) = S^0$ міститься певна кількість ферменту

$F_{00}(0) = F^0$. Однаковість коефіцієнтів швидкостей реакцій для кожного

активного центру (схема реакцій є дзеркально симетричною) і симетрія

початкових умов для $F_{10}(0) = F_{01}(0) = 0$ вимагає рівності

$F_{10}(t) = F_{01}(t)$ в наступні моменти часу. Запишемо кінетичні реакції для

динаміки концентрацій F_{00} та F_{11} у часі:

$$\begin{aligned} F_{00}'(t) &= 2(k_{-1} + k_2)F_{10}(t) - 2k_1S(t)F_{00}(t), \\ F_{11}'(t) &= 2k_3S(t)F_{10}(t) - 2(k_{-3} + k_4)F_{11}(t) \end{aligned} \quad (3.4.1)$$

В будь-який момент часу

$F_{00} + F_{10} + F_{01} + F_{11} = F_{00} + 2F_{10} + F_{11} = F^0$, початкова кількість ферменту є незмінною (він не витрачається при ферментативних реакціях), змінюється лише зайнятість його активних центрів. Це співвідношення дозволяє знайти $F_{10}(t) = (F^0 - F_{00}(t) - F_{11}(t))/2$, тому рівняння для

$F_{10}'(t)$ не є потрібним. Знайдемо стаціонарні концентрації, до яких

прямує система при великій кількості субстрату S , що дозволяє вважати S константою:

$$\begin{aligned} 0 &= F_{00}' = (k_{-1} + k_2)(F^0 - F_{00} - F_{11}) - 2k_1SF_{00}, \\ 0 &= F_{11}' = k_3S(F^0 - F_{00} - F_{11}) - 2(k_{-3} + k_4)F_{11} \end{aligned} \quad (3.4.2)$$

тут враховано, що $F_{10} = (F^0 - F_{00} - F_{11})/2$. Звідси випливає

$$F^0 - F_{00} - F_{11} = \frac{2k_1}{k_{-1} + k_2} SF_{00},$$

$$F^0 - F_{00} - F_{11} = \frac{2(k_{-3} + k_4)}{k_3} \frac{F_{11}}{S} \quad (3.4.3)$$

Введемо позначення $\frac{k_1}{k_{-1} + k_2} = A$, $\frac{k_{-3} + k_4}{k_3} = B$ і

розв'яжемо систему (3.4.3) відносно F_{00} , F_{11} :

$$F_{00} = \frac{BF^0}{AS^2 + 2ABS + B}, F_{11} = \frac{AS^2F^0}{AS^2 + 2ABS + B},$$

$$F_{10} = (F^0 - F_{00} - F_{11})/2 = \frac{ABSF^0}{AS^2 + 2ABS + B}$$

З схеми ферментативної реакції (Рис. 3.11) легко бачити, що швидкість утворення продукту $V = 2k_2F_{10} + 2k_4F_{11}$. Підставивши стаціонарні значення F_{10} та F_{11} , знаходимо:

$$V = 2k_2F_{10} + 2k_4F_{11} =$$

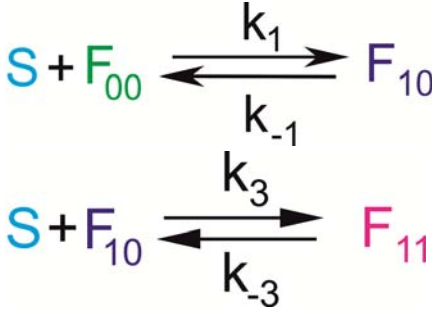
$$\frac{2k_2ABSF^0 + 2k_4AS^2F^0}{AS^2 + 2ABS + B} = 2k_2F^0S \frac{B + \frac{k_4}{k_2}S}{S^2 + 2BS + \frac{B}{A}}$$

Кооперативність, тобто взаємодія двох активних центрів, пов'язана з відмінністю k_4/k_2 та B/A від одиниці. За умови $k_4/k_2 = B/A = 1$:

$$V = 2k_2F^0S \frac{B + S}{(S + B)^2} = \frac{V_{\max}S}{B + S}, \text{ тобто маємо кінетику Міхаеліса-}$$

Ментен.

Для розрахунку нестационарного стану, очевидно, рівнянь (3.4.1) недостатньо і потрібне рівняння для S , яке легко записати, виходячи з рис. 3.11, оскільки S витрачається в реакціях:



та ще в двох, де замість F_{10} стоїть F_{01} то:

$$S'(t) = 2(k_{-1} - k_3 S(t))F_{10}(t) + 2k_{-3}F_{11}(t) - 2k_1 S(t)F_{00}(t).$$

Цього рівняння та двох рівнянь (2.4.1) разом з початковими умовами достатньо, щоб поставити задачу Коші:

$$\begin{aligned}
 F'_{00}(t) &= (k_{-1} + k_2)(F^0 - F_{00}(t) - F_{11}(t)) - 2k_1 S(t)F_{00}(t), F_{00}(0) = F^0 \\
 S'(t) &= (k_{-1} - k_3 S(t))(F^0 - F_{00}(t) - F_{11}(t)) + 2k_{-3}F_{11}(t) - 2k_1 S(t)F_{00}(t), S(0) = S^0 \\
 F'_{11}(t) &= k_3 S(t)(F^0 - F_{00}(t) - F_{11}(t)) - 2(k_{-3} + k_4)F_{11}(t), F_{11}(0) = 0
 \end{aligned} \tag{3.4.4}$$

тут враховано, що $F_{10} = (F^0 - F_{00} - F_{11}) / 2$. Ця задача може бути розв'язана на комп'ютері в системі обчислювальної математики *Mathematica*.

Далі використаємо скорочені позначення: замість $F_{00}(t)$ та $F_{11}(t)$ використаємо позначення $F_0(t)$ та $F_1(t)$, що не призведе до плутанини і дозволить зробити рівняння більш компактними:

$$\begin{aligned}
 F'_0(t) &= (k_{-1} + k_2)(F^0 - F_0(t) - F_1(t)) - 2k_1 S(t)F_0(t), F_0(0) = F^0 \\
 S'(t) &= (k_{-1} - k_3 S(t))(F^0 - F_0(t) - F_1(t)) + 2k_{-3}F_1(t) - 2k_1 S(t)F_0(t), S(0) = S^0 \\
 F'_1(t) &= k_3 S(t)(F^0 - F_0(t) - F_1(t)) - 2(k_{-3} + k_4)F_1(t), F_1(0) = 0
 \end{aligned} \tag{3.4.5}$$

Обезрозміримо цю систему, перейшовши до змінних $\tau = t / \theta$,
 $f_0(\tau) = F_0(\tau) / \varphi$, $f_1(\tau) = F_1(\tau) / \varphi$, $s(\tau) = S(\tau) / \varphi$
 $f^0 = F^0 / \varphi$, $s^0 = S^0 / \varphi$. Тоді рівняння (2.4.5) набудуть вигляду:

$$\frac{d(f_0(\tau)\varphi)}{d(\tau\theta)} = (k_{-1} + k_2)(f^0\varphi - f_0(\tau)\varphi - f_1(\tau)\varphi) - 2k_1s(\tau)\varphi f_0(\tau)\varphi, f_0(0) = f^0$$

$$\frac{d(s(\tau)\varphi)}{d(\tau\theta)} = (k_{-1} - k_3s(\tau)\varphi)(f^0\varphi - f_0(\tau)\varphi - f_1(\tau)\varphi) + 2k_{-3}f_1(\tau)\varphi - 2k_1s(\tau)\varphi f_0(\tau)\varphi, s(0) = s^0$$

$$\frac{d(f_1(\tau)\varphi)}{d(\tau\theta)} = k_3s(\tau)\varphi(f^0\varphi - f_0(\tau)\varphi - f_1(\tau)\varphi) - 2(k_{-3} + k_4)f_1(\tau)\varphi, f_1(0) = 0$$

Помноживши праві та ліві частини рівнянь на $\frac{\theta}{\varphi}$, отримаємо:

$$\frac{d}{d\tau} f_0(\tau) = \theta(k_{-1} + k_2)(f^0 - f_0(\tau) - f_1(\tau)) - 2\theta\varphi k_1 s(\tau) f_0(\tau), f_0(0) = f^0$$

$$\frac{d}{d\tau} s(\tau) = \theta k_{-1}(f^0 - f_0(\tau) - f_1(\tau)) + 2\theta k_{-3} f_1(\tau) - \theta\varphi k_3 s(\tau)(f^0 - f_0(\tau) - f_1(\tau)) - 2\theta\varphi k_1 s(\tau) f_0(\tau), s(0) = s^0$$

$$\frac{d}{d\tau} f_1(\tau) = \theta\varphi k_3 s(\tau)(f^0 - f_0(\tau) - f_1(\tau)) - 2\theta(k_{-3} + k_4) f_1(\tau), f_1(0) = 0$$

Як і у випадку простої ферментативної реакції, покладемо

$$\theta(k_{-1} + k_2) = 1, \text{ тобто оберемо } \theta = \frac{1}{k_{-1} + k_2}, \text{ та } \theta\varphi k_1 = 1 \text{ тобто}$$

оберемо $\varphi = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_M$. В рівнянні залишаться три константи

$$\chi = \theta k_{-1} = \frac{k_{-1}}{k_{-1} + k_2},$$

$$\alpha = \theta k_{-3} = \frac{k_{-3}}{k_{-1} + k_2}, \beta = \theta\varphi k_3 = \frac{k_3}{k_{-1} + k_2} K_M = \frac{k_3}{k_1},$$

$$\gamma = \theta(k_{-3} + k_4) = \frac{k_{-3} + k_4}{k_{-1} + k_2}.$$

$$\frac{d}{d\tau} f_0(\tau) = f^0 - f_0(\tau) - f_1(\tau) - 2s(\tau)f_0(\tau), f_0(0) = f^0$$

$$\frac{d}{d\tau} s(\tau) = \chi(f^0 - f_0(\tau) - f_1(\tau)) + 2\alpha f_1(\tau) - \beta s(\tau)(f^0 - f_0(\tau) - f_1(\tau)) - 2s(\tau)f_0(\tau), s(0) = s^0$$

$$\frac{d}{d\tau} f_1(\tau) = \beta s(\tau)(f^0 - f_0(\tau) - f_1(\tau)) - 2\gamma f_1(\tau), f_1(0) = 0$$

або

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} f_0(\tau) &= f^0 - f_0(\tau) - f_1(\tau) - 2s(\tau)f_0(\tau), f_0(0) = f^0 \\ \frac{d}{dt} s(\tau) &= \chi(f^0 - f_0(\tau)) + (2\alpha - \chi)f_1(\tau) - \beta s(\tau)(f^0 - f_1(\tau)) + (\beta - 2)s(\tau)f_0(\tau), s(0) = s^0 \\ \frac{d}{dt} f_1(\tau) &= \beta s(\tau)(f^0 - f_0(\tau) - f_1(\tau)) - 2\gamma f_1(\tau), f_1(0) = 0 \end{aligned} \quad (3.4.6)$$

Задачі для практичної роботи

Задача Побудуйте графіки швидкості реакції, що відбувається по схемі Рис. 3.11, розв'язавши наведену задачу Коші (3.4.6) та прийнявши

$k_1 = k_3 = 10^7 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$, $k_2 = 1.3 \cdot 10^3 \text{ с}^{-1}$, $k_{-1} = k_{-3} = 10^4 \text{ с}^{-1}$ та за різних значень $k_4 = 10^2 \text{ с}^{-1}$, $k_4 = 5 \cdot 10^2 \text{ с}^{-1}$, $k_4 = 9 \cdot 10^2 \text{ с}^{-1}$,

$k_4 = 1.3 \cdot 10^3 \text{ с}^{-1}$ і переконайтесь, що у всіх випадках, крім останнього швидкість реакції має максимум, оскільки за таких констант

$k_4/k_2 = B/A \neq 1$, і тільки коли $k_4 = 1.3 \cdot 10^3$, то $k_4/k_2 = B/A = 1$. Використайте $S(0) = 10^{-2} \text{ М}$, $F^0 = 5 \cdot 10^{-3} \text{ М}$.

Програма 6.

```

km1=10^4;k1=10^7;k2=13*10^2;k3=10^7;k4=10^2;km3=10^4;
Col={Red,Green,Blue,Black};k=1;
Table[Fo=5*10^-3;So=10^-2;
T=0.005>(*Час спостереження в секундах*);
Km=(km1+k2)/k1;theta=1/(km1+k2);
xi=km1/(km1+k2);b=(km3+k4)/(km1+k2);a=k3/k1;c=km3/(km1+k
2);
fo=Fo/Km;so= So/Km;
solution=NDSolve[{f0'[tau]==fo-f0[tau]-f1[tau]-2s[tau] f0[tau]
,f0[0]==fo,
s'[tau]==xi (fo-f0[tau])+(2c-xi)f1[tau]-a s[tau](fo-f1[tau])+(a-2)
s[tau]f0[tau],s[0]==so,f1'[tau]==a s[tau](fo-f0[tau]-f1[tau])-2b
f1[tau],f1[0]==0},
{f0,s,f1},{tau,0,T/theta}];SetOptions[ParametricPlot,AspectRatio-
>1,
FrameLabel->{"час t, c", "швидкість"},Frame->True,Axes-
>False,DisplayFunction->Identity,PlotRange-
>{Automatic,{0,10}}];
graph1=ParametricPlot[{t theta,Evaluate[{k2 Km (fo-f0[t]-f1
t)]+2 k4 Km f1[t ]}/.solution},{t,0,T/theta},
AxesOrigin->{-0.0001,0},PlotStyle-
>{Col[[k]],Thickness[0.005]}];T=T/50;

```

```
graph2=ParametricPlot[{t theta, Evaluate[{k2 Km (fo-f0[t ]-f1[t])+2 k4 Km f1[ t ]/.solution}],{t,0,T/theta},  
AxesOrigin->{-0.000001,0},PlotStyle->{Col[[k]],Thickness[0.005]];k=k+1;  
Show[GraphicsArray[{graph1,graph2}],  
DisplayFunction->$DisplayFunction,ImageSize->600],  
{k4,13*10^2,10^2,-4*10^2}]/Show
```

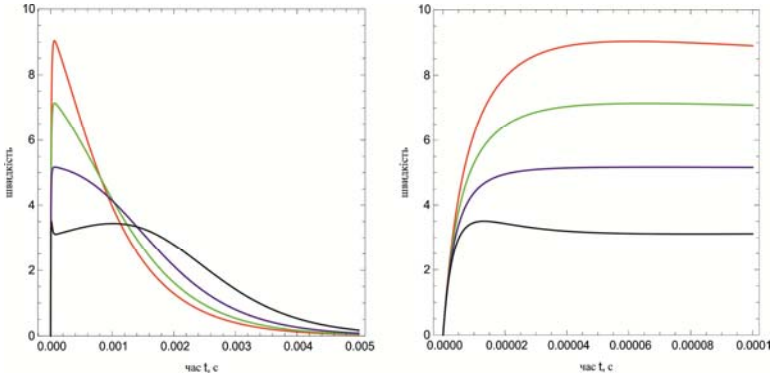


Рис. 3.12 Результат роботи програми за параметрів $k_1 = k_3 = 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, $k_2 = 1.3 * 10^3 \text{ c}^{-1}$, $k_{-1} = k_{-3} = 10^4 \text{ c}^{-1}$ та за різних значень $k_4 = 10^2 \text{ c}^{-1}$ (чорна лінія), $k_4 = 5 * 10^2 \text{ c}^{-1}$ (синя), $k_4 = 9 * 10^2 \text{ c}^{-1}$ (зелена), $k_4 = 1.3 * 10^3 \text{ c}^{-1}$ (червона).

Зміна параметрів призводить до кооперативної поведінки (Рис. 3.12). Найбільш яскраво це помітно при сильному відхиленні відношення k_4/k_2 від одиниці, для наведених залежностей найбільша відмінність спостерігається для чорної лінії. Бачимо, що навіть на початку реакції, коли субстрату достатньо, на кривій залежності швидкості утворення продукту (чорна лінія) є максимум.

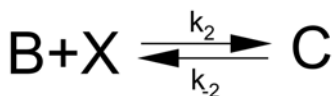
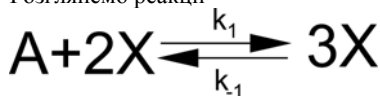
4. ФАЗОВІ ПЕРЕХОДИ В АВТОКАТАЛІТИЧНИХ РЕАКЦІЯХ

В термодинамічно рівноважних умовах виникнення статистичного порядку з хаосу завжди відбувається шляхом фазового переходу. При фазовому переході першого роду основні термодинамічні величини – ентропія, ентальпія, об'єм – мають розрив. При фазових переходах другого роду стан системи змінюється неперервно, але стрибком змінюється симетрія системи. Розрив мають не основні термодинамічні величини, а їх похідні – теплоємність, коефіцієнт розширення. Відомо, що переходи з виникненням просторової або часової впорядкованості далеко від рівноважного стану також відбуваються стрибкоподібно і пов'язані з нестійкістю вихідних станів.

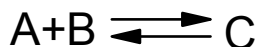
4.1 Фазовий перехід першого роду в автокаталітичних реакціях

Звернемось до автокаталітичних хімічних реакцій. На прикладі брусселлятора ми бачили, що такі хімічні процеси можуть призвести до виникнення динамічного впорядкування.

Розглянемо реакції



Сумарна реакція це



Запишемо кінетичне рівняння для $X(t)$:

$$X'(t) = k_{-2}C - k_2B \cdot X(t) + k_1A \cdot X(t)^2 - k_{-1}X(t)^3 \quad (4.1.1)$$

Оберемо одиниці вимірювання концентрації $X(t)/\chi = x(t)$ та часу $t/\theta = \tau$ так, щоб кубічний по $x(t)$ коефіцієнт в кінетичному рівнянні був 1 а квадратичний 3, ці умови однозначно фіксують χ, τ :

$$\chi = \frac{k_1A}{3k_{-1}}, \quad \theta = \frac{1}{k_{-1}\chi^3} \quad \text{і рівняння (6.1.1) набуває вигляду:}$$

$$\frac{d}{d\tau} x(t) = -x(t)^3 + 3x(t)^2 - f \cdot x(t) + g, \quad \text{де } g = k_{-2}C\theta,$$

$$f = k_2B\theta\chi. \quad \text{В стаціонарному стані } x'(t) = 0, \quad \text{або}$$

$$g = x^3 - 3x^2 + f \cdot x, \quad \text{позначимо функцію}$$

$x^3 - 3x^2 + f \cdot x \equiv y(x)$, розв'язок рівняння $y(x) = g$ має три корені, які співпадуть при значенні $f = 3$, яке позначимо $f_{кр}=3$. При $f=f_{кр}$ і $g=1$: $x_{кр}=1$.

З рис. 4.1 можна бачити, які корені будуть за різних значень параметрів моделі f, g . Три різних кореня будуть лише при $f < f_{кр}$. Розв'язки x_1, x_2 – стійкі. Оскільки $\frac{d}{dt} x(t) = g - y(x(t))$, корінь x_3 нестійкий, бо

для нього $y'(x_3) < 0$. Ця ситуація дуже схожа на діаграму стану газ-рідина, відому з курсу фізики. При цьому $x(t)$ відіграє роль оберненого об'єму V^{-1} , g – відповідає тиску p , а величина f – питомій енергії $R \cdot T$ ($R \cdot T$ має розмірність Дж/моль). R – універсальна газова стала, T – температура. В цих величинах

$$g = \frac{R \cdot T}{V} - \frac{3}{V^2} + \frac{1}{V^3}.$$

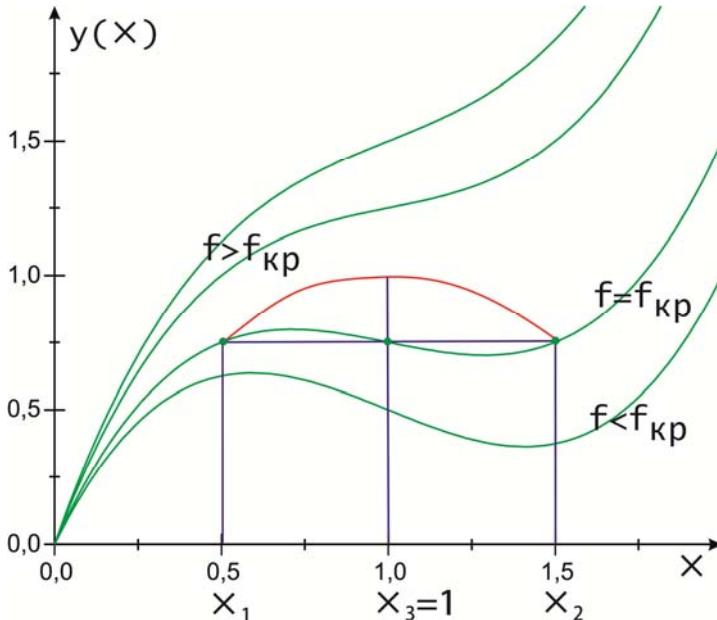


Рис. 4.1 Фазовий перехід першого роду в автокаталітичній хімічній реакції

Маємо повну аналогію до віріального рівняння стану, що отримується розкладом в ряд по параметру b рівняння Ван-дер-Ваальса:

$$p = \frac{RT}{V-b} - \frac{a}{V^2}; \quad p \approx \frac{RT}{V} - \frac{a_1}{V^2} + \frac{a_2}{V^3}.$$

Тут коефіцієнти a_1, a_2 не залежать від температури T . Таким чином у автокаталітичній реакції, що розглядається, відбувається перехід між двома стійкими стаціонарними станами X_1, X_2 , схожий до фазового переходу першого роду. Зовнішнім умовам, що задаються параметрами f, g , відповідають два конкуруючих стани X_1, X_2 , між якими відбувається перехід при зміні параметрів f та g .

Задачі для практичної роботи

Задача Чисельно знайдіть, за яких значень параметру g при фіксованих початкових умовах $x(0)=2$ буде реалізовуватись X_1 , а за яких X_2 . Візьміть $f = 2$ та $g \in [0.5, 1]$.

Програма 7.

```
f = 2; xo = 0.4; T = 15; list = {};  
SetOptions[{Plot, ListPlot}, PlotStyle -> {{Dashing[{0, 0]}}, Dashing[{0.01, 0.01]}},  
FrameLabel -> {"час t", "концентрація"}, Frame -> True, Axes -> False,  
AxesOrigin -> {0, 0}, DisplayFunction -> Identity, PlotRange -> {0, yo}];  
SetOptions[ListPlot, FrameLabel -> {"g", "x"}];  
Table[solution = NDSolve[{x'[t] == -x[t]^3 + 3*x[t]^2 - f*x[t] + g, x[0] ==  
xo}, {x}, {t, 0, T}]; graph1 = Plot[Evaluate[{x[t]} /. solution], {t, 0, T},  
PlotPoints -> 1000];  
Show[graph1, DisplayFunction -> $DisplayFunction]; list = Join[list, {{g,  
Evaluate[x[T] /. solution][[1]]}}, {g, 0.1, 1, 0.01}]; graph2 = ListPlot[list];  
Show[GraphicsArray[{graph1, graph2}], DisplayFunction ->  
$DisplayFunction, ImageSize -> 900];
```

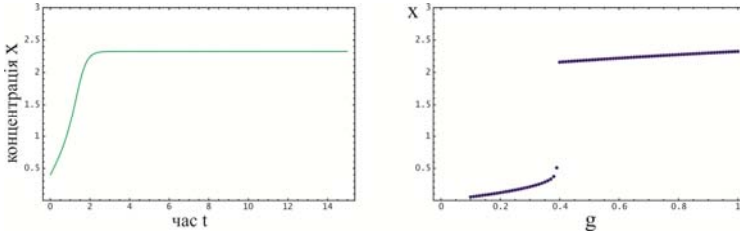
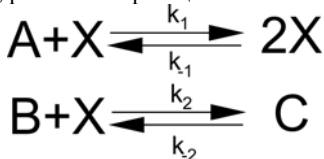


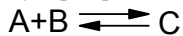
Рис. 4.2 Результат роботи програми. Залежність $x(t)$ (ліворуч) при параметрах $f=2$, $g=1$ та при фіксованому $f=2$. Праворуч залежність $x(15)$ при різних значеннях g . При $g \approx 0.4$ відбувається стрибковий перехід від одного стійкого положення до іншого.

4.2 Фазовий перехід другого роду в автокаталітичних реакціях

У нелінійних автокаталітичних реакціях можуть спостерігатись нерівноважні переходи, схожі на фазові переходи другого роду. Як приклад, розглянемо реакції



Сумарна реакція це



Запишемо кінетичне рівняння для $X(t)$:

$$X' = k_{-2}C - k_2B \cdot X(t) + k_1A \cdot X(t) - k_{-1}X(t)^2 \quad (4.2.1)$$

Оберемо одиниці вимірювання концентрації $X(t)/\chi = x(t)$ та часу $t/\theta = \tau$ так, щоб квадратичний по $x(t)$ коефіцієнт в кінетичному рівнянні був 1, а один з лінійних по $x(t)$ доданків 1, ці умови однозначно фіксують χ, τ :

$$\chi = \frac{k_1A}{k_{-1}}, \quad \theta = \frac{1}{k_{-1}\chi^2} \quad \text{і рівняння}$$

(6.2.1) набуває вигляду

$$\frac{d}{d\tau} x(t) = -x(t)^2 + (1-f)x(t) + g, \quad \text{де } g = k_{-2}C\theta,$$

$$f = k_2B\theta\chi. \quad \text{В стаціонарному стані } x'(t) = 0, \quad \text{або}$$

$g = x^2 + (f - 1)x$. Позначимо функцію $x^2 + (f - 1)x \equiv y(x)$, розв'язок рівняння $y'(x) = g$ має два корені, які задають стаціонарні

точки. Оскільки $\frac{d}{d\tau} x(t) = g - y(x(t))$, більший корінь x_2 є стійким,

бо в ньому похідна $y'(x_2) > 0$ і похідна від правої частини рівняння

$\frac{d}{d\tau} x(t) = g - y(x(t))$ від'ємна. Якщо $g=0$, система має наступну

стаціонарну точку

$$x_{cm} = \begin{cases} 1 - f, & f < 1 \\ 0, & f \geq 1 \end{cases}$$

Така поведінка величини $x_{ст}$ характерна для фазового переходу другого роду. При значенні $f = f_{кр} = 1$ маємо злам лінії (див рис. 6.3), тому похідна $X_{ст}'(f)$ має розрив в точці $f = f_{кр} = 1$. Поведінка модельної хімічної системи, подібно до фазового переходу, зумовлена її колективними властивостями. Перехід має характер „все або нічого”. Різноманітні біологічні явища мають характер, подібний до фазових переходів, наприклад, в ряді мембранних процесів, зокрема, при генерації нервового імпульсу.

Задачі для практичної роботи

Задача Чисельно знайдіть залежність значення стаціонарного стійкого стану від параметру f та при різних значеннях параметру g (визьміть $g=0$, $g=0.25$, $g=0.5$). Початкову умову можна обрати довільно, бо в системі існує лише одна стійка стаціонарна точка і $x(t)$ досить швидко до неї прямує.

Програма 8.

```
g = 0; xo = 0.4; T = 150; GraphList = {}; SetOptions[ListPlot, FrameLabel -> {"f", "x"}, Frame -> True, Axes -> False, AxesOrigin -> {0, 0}, DisplayFunction -> Identity, PlotRange -> All, PlotJoined -> True]; Table[list = {}; Table[solution = NDSolve[{Derivative[1][x][t] == -x[t]^2 + (1 - f)*x[t] + g, x[0] == xo}, {x}, {t, 0, T}]; list = Join[list, {{f, Evaluate[x[T] /. solution][[1]]}}, {f, 0.1, 2, 0.005}]; graph = ListPlot[list]; GraphList = Join[{graph}, GraphList], {g, 0, 0.5, 0.25}]; Show[GraphList, DisplayFunction -> $DisplayFunction, ImageSize -> 900];
```

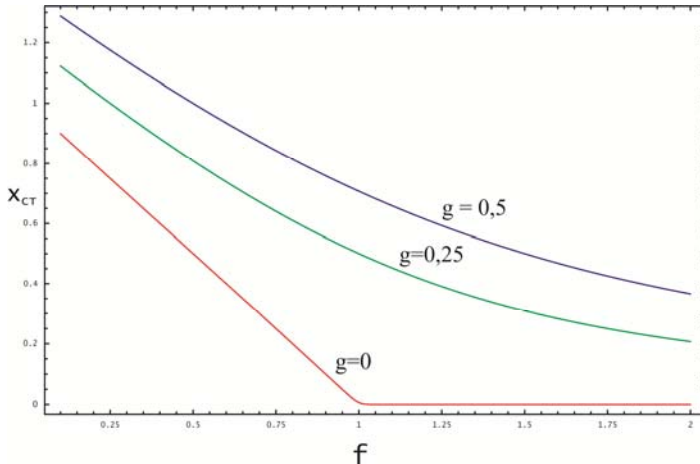


Рис. 4.3 Результат роботи програми. Залежність стійкого положення $x_{ст}$ від параметру f при $g=0$, $g=0.25$, $g=0.5$. При $g=0$ в точці $f=1$ спостерігається стрибок похідної $X_{ст}'(f)$.

5. ПОПУЛЯЦІЙНА ДИНАМІКА

5.1. Математичні моделі росту чисельності популяції

Всі живі істоти народжуються, ростуть та вмирають, тобто приймають участь у динамічних процесах. Це в повному обсязі відноситься до росту популяцій. Під популяцією розуміють сукупність певного числа особин (можливо різних за віком та статтю). Кількість організмів у популяції являє собою лише один аспект у нескінченній кількості всіх рис всіх особин. Тим не менш, ця величина є важливим ключем до розуміння поведінки усєї групи в цілому. В багатьох роботах досліджуються такі проблеми, як розвиток та еволюція видів, конкуренція між видами, вплив факторів оточуючого середовища, розповсюдження епідемій. Але ні одне з цих досліджень не може бути точним, якщо воно не починається з побудови адекватної математичної моделі популяції, що розглядається. При цьому треба йти на компроміс між двома крайностями: дуже прості моделі легко побудувати математично, але вони нереалістичні, а з дуже складною моделлю, яка значно ближча до реальності, важко працювати. Наприклад, при аналізі динаміки популяції більш реалістичною є модель, що враховує вікову неоднорідність особин, тобто оперує густиною розподілу популяції за віком і ця густина змінюється в часі, що призводить до диференціальних рівнянь в частинних похідних.

Об'єктом моделювання в цієї задачі є процес зміни чисельності популяцій, що розвиваються відокремлено або невідривно одна від одної. Чисельність виду залежить від різних факторів: народжуваності, смертності, виживання в звичних природних умовах. Прогноз розвитку біологічних популяцій дозволяє керувати чисельністю окремих видів та передбачити вплив факторів, що загрожують їх розмноженню.

Основоположником популяційних моделей прийнято вважати Т. Мальтуса. Ним був запропонований експоненціальний закон росту популяції. Цей закон працює лише на обмеженому часовому інтервалі, бо чисельність популяції не може сягнути нескінченності. Надалі були запропоновані моделі, що передбачають часто спостережувану в природі стабілізацію чисельності популяції, наприклад, за рахунок внутрішньовидової конкуренції (модель Ферхюльста). Наступним великим кроком вважається моделювання взаємодії двох і більше видів. Це модель міжвидової конкуренції (20-ті роки ХХ-го сторіччя роботи А. Лотки й В. Вольтера).

Процеси в угрупованнях живих об'єктів відбуваються в часі та просторі. В ряді випадків просторовою залежністю можна знехтувати, тобто вважати чисельність у всіх місцях ареалу однаковою. У цьому випадку маємо найпростішу точкову модель, що описуються системою диференціальних рівнянь:

$$\frac{dx_i}{dt} = F(x_1, x_2, \dots, x_n) \quad , \quad (i = 1, 2, \dots, n)$$

де x_i - чисельність i -ої популяції. Величини $F(x_1, x_2, \dots, x_n)$ - нелінійні функції. Як правило, вони складаються з декількох додатків. Позитивні члени описують прибуток компонента, негативні - його збиток.

Розглянемо три математичні моделі, що дозволяють знайти залежність чисельності популяції від часу для різних умов функціонування системи.

5.2 Модель природного росту чисельності популяції (модель Мальтуса)

Розглянемо деяку популяцію одного виду (мікроорганізми, дріжджі, зайці й т.п.). Поставимо задачу знайти закон зміни чисельності популяції в часі. Для вирішення поставленої задачі зробимо наступні припущення: а) існують тільки процеси розмноження й природної загибелі, швидкості яких пропорційні чисельності особин у даний момент часу; б) не враховуються біохімічні, фізіологічні процеси; в) відсутня боротьба між особинами за місце проживання, за їжу (припускається наявність великого простору для проживання та великої кількості їжі); г) розглядається тільки одна популяція без хижаків.

В основу моделі покладено уявлення про те, що швидкість росту популяції пропорційна її чисельності:

$$\frac{d}{dt}x(t) = \varepsilon x(t) \quad , \quad (5.2.1)$$

де $\frac{d}{dt}x(t)$ - швидкість зміни чисельності особин; $x(t)$ - чисельність популяції в момент t ; ε - так звана питома швидкість росту чисельності або коефіцієнт росту, який можна представити у вигляді $\varepsilon = \alpha - \delta$, де α - коефіцієнт розмноження, δ - коефіцієнт природної загибелі. Тоді швидкість зміни чисельності особин $\frac{d}{dt}x(t)$ визначається різницею в кількості особин, що народжуються за одиницю часу та помирають:

$$\frac{d}{dt}x(t) = \alpha x(t) - \delta x(t) \quad , \quad (5.2.2)$$

де $\alpha x(t)$ - швидкість розмноження, $\delta x(t)$ - швидкість природної загибелі.

Зінтегруємо рівняння (5.2.1):

$$x(t) = x(0) \cdot e^{\varepsilon t} \quad , \quad (5.2.3)$$

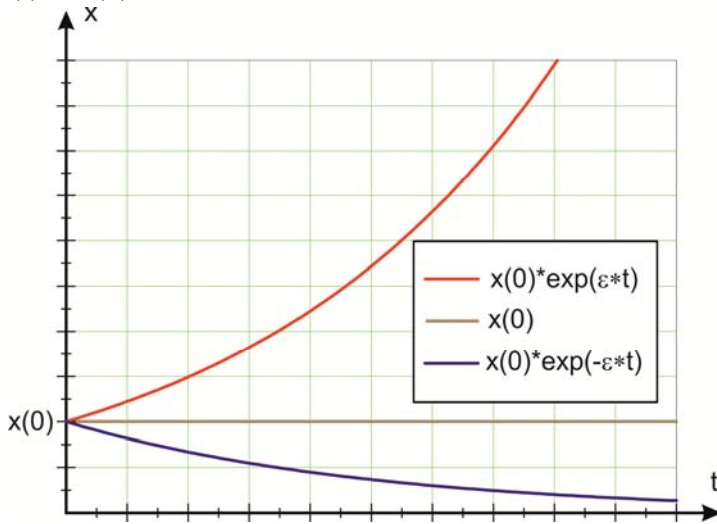


Рис. 5.1 Зміна популяції в моделі Мальтуса при $\varepsilon > 0$ (червона), при $\varepsilon=0$ (коричнева), при $\varepsilon < 0$ (синя)

Проаналізуємо цей розв'язок а) при $\varepsilon > 0$ (тобто при $\alpha > \delta$) - швидкість розмноження більше швидкості загибелі і чисельність особин необмежено зростає з часом (Рис. 5.1 червона лінія); б) при $\varepsilon=0$ (тобто при

$\alpha = \delta$) - швидкість загибелі дорівнює швидкості розмноження і чисельність особин не змінюється, залишаючись на початковому рівні (Рис. 5.1 коричнева лінія); в) при $\varepsilon < 0$ (тобто при $\delta > \alpha$) - швидкість загибелі більше швидкості розмноження і чисельність особин згодом впаде до нуля (Рис. 5.1 синя лінія).

Ситуація, коли розмноження перевищує природну загибель, тобто $\varepsilon > 0$ відповідає реальності лише до певного моменту часу, бо в реальній ситуації чисельність популяції не може зростати нескінченно. При значному збільшенні кількості особин відбувається зменшення їхньої чисельності за рахунок механізмів, що не враховує дана модель (наприклад, за рахунок боротьби за місце проживання та за їжу).

5.3 Модель чисельності популяції з урахуванням конкуренції між особинами (модель Ферхюльста)

Як правило, чисельність популяції залежить не тільки від народжуваності та смертності, але й від обмеженості харчових та інших ресурсів. Невдовзі після створення моделі Мальтуса, бельгійський математик Ферхюльст задався питанням: чи буде населення Бельгії зростати необмежено. Відповіддю на це питання було створення ним нової моделі динаміки чисельності популяції за умови обмеження в ресурсах.

Для одержання рішення, яке більш точно описує досліджуваний об'єкт, зніmemo припущення в) моделі Мальтуса. Врахуємо існування боротьби між особинами, наприклад, за місце перебування, додаючи додаткове джерело загибелі. Вважаючи, що швидкість загибелі за рахунок конкуренції між особинами пропорційна ймовірності зустрічі двох особин, можна написати доданок $-\gamma x(t)x(t)$, що враховує загибель за рахунок конкуренції між особинами (γ - коефіцієнт пропорційності). Тоді рівняння балансу чисельності особин:

$$\frac{d}{dt}x(t) = \alpha x(t) - \delta x(t) - \gamma x^2(t) \quad , \quad (5.3.1)$$

Або

$$\frac{d}{dt}x(t) = \varepsilon x(t) - \gamma x^2(t) \quad , \quad (5.3.2)$$

Це нелінійне диференціальне рівняння.

Перепишемо рівняння (4.3.2) таким чином:

$$\frac{d}{dt}x(t) = x(t)(\varepsilon - \gamma x(t)) \quad , \quad (5.3.3)$$

Вираз в дужках – це питома швидкість росту популяції. Причому чим більша чисельність популяції $x(t)$, тим менше швидкість росту. Якщо в правій частині рівняння винести за дужки виразу ε , то:

$$\frac{d}{dt} x(t) = x(t) \cdot \varepsilon \cdot \left(1 - \frac{\gamma}{\varepsilon} x(t)\right), \quad (5.3.4)$$

після позначення γ / ε як $1/K$ рівняння (4.3.4) можна переписати таким чином:

$$\frac{d}{dt} x(t) = \varepsilon \cdot x(t) \left(1 - \frac{x(t)}{K}\right), \quad (5.3.5)$$

При малих $x(t)$ значенням $x(t)/K$ можна знехтувати. Тоді чисельність описується експоненціальним законом. При зростанні $x(t)$ та незмінному K ріст чисельності буде гальмуватись, і при $x(t)$ близькому до K ріст зупиниться. Величина K називається ємністю середовища. Вона відображає можливість середовища проживання надавати популяції потрібні для її росту ресурси.

Знайдемо аналітичний розв'язок рівняння (5.3.4) шляхом розділення змінних:

$$\frac{dx}{\gamma \cdot x(x - \varepsilon/\gamma)} = -dt, \quad (5.3.6)$$

Беремо інтеграл від обох частин:

$$\frac{1}{\gamma} \int \frac{dx}{x(x - \varepsilon/\gamma)} = - \int dt, \quad (5.3.7)$$

Інтеграл ліворуч - це інтеграл від раціональної функції. Тому розкладемо його на два інтеграли, використовуючи тотожність

$$\frac{1}{x(x - \varepsilon/\gamma)} = \frac{\gamma/\varepsilon}{x - \varepsilon/\gamma} - \frac{\gamma/\varepsilon}{x} :$$

$$\int \frac{dx}{x(x - \varepsilon/\gamma)} = \int \frac{\gamma/\varepsilon}{x - \varepsilon/\gamma} dx - \int \frac{\gamma/\varepsilon}{x} dx = \frac{\gamma}{\varepsilon} \ln \left| x - \frac{\varepsilon}{\gamma} \right| - \frac{\gamma}{\varepsilon} \ln |x| = \frac{\gamma}{\varepsilon} \ln \left| \frac{x - \varepsilon/\gamma}{x} \right| \quad (5.3.8)$$

З урахуванням (5.3.8) для (5.3.7) маємо:

$$\frac{1}{\varepsilon} \ln \left| \frac{x - \frac{\varepsilon}{\gamma}}{x} \right| = -t + C^* \quad \text{або} \quad \ln \left| \frac{x - \frac{\varepsilon}{\gamma}}{x} \right| = -\varepsilon t + C,$$

де $C = \varepsilon C^*$. Для знаходження C врахуємо початкову умову

$$x(0) = x_0.$$

$$\ln \left| \frac{x_0 - \frac{\varepsilon}{\gamma}}{x_0} \right| = -\varepsilon \cdot 0 + C \quad \text{звідки} \quad C = \ln \left| \frac{x_0 - \frac{\varepsilon}{\gamma}}{x_0} \right|$$

З урахуванням знайденого значення C та після спрощення отримуємо:

$$x(t) - \frac{\varepsilon}{\gamma} = e^{-\varepsilon t} \frac{x_0 - \frac{\varepsilon}{\gamma}}{x_0} x(t)$$

Звідси залежність чисельності популяції від часу набуває наступного вигляду:

$$x(t) = \frac{x_0 \varepsilon}{\gamma x_0 + (\varepsilon - \gamma x_0) \cdot e^{-\varepsilon t}}, \quad (5.3.9)$$

Оскільки $\lim_{t \rightarrow \infty} \exp(-\varepsilon t) = 0$, то у цьому

випадку $x(\infty) = \frac{\varepsilon}{\gamma} = x_{cm}$. Графік залежності (5.3.9) представлений на

рис. 5.2. Ця крива називається логістичною кривою, а ріст чисельності, що відповідає рівнянню (5.3.9) – логістичним. З рис. 5.2 видно, що з плином

часу $x(t)$ виходить на стаціонарний рівень $x_{cm} = \frac{\varepsilon}{\gamma}$.

Логістичні криві широко використовуються при описі росту популяцій мікроорганізмів, тварин та людей, а також при вивченні впливу зовнішніх полів на людину.

Моделі Мальтуса та Ферхюльста складають основу моделювання процесів у біотехнології (наприклад, для встановлення оптимальних режимів вирощування різних мікроорганізмів).

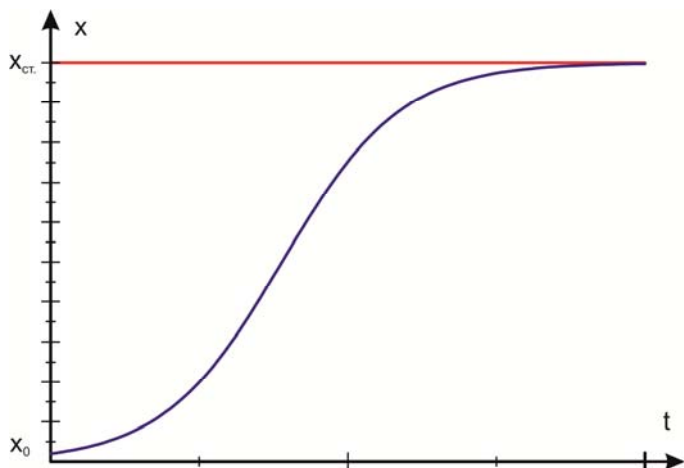


Рис. 5.2 Зміна чисельності популяції з урахуванням конкуренції між особинами

5.4 Модель «хижак-жертва» (модель Вольтера)

Нехай в деякому районі мешкають два види, які будемо називати «хижаки» та «жертви». Хижаки харчуються виключно жертвами, які в свою чергу харчуються рослинною їжею, наявною завжди в достатній кількості. У обох видів відсутня внутрішньовидова боротьба. Позначимо кількість хижаків $X(t)$ та жертв $Y(t)$.

Динаміка популяції жертв, з врахуванням їх народження та загибелі описується диференціальним рівнянням:

$$\frac{d}{dt} Y(t) = \eta Y(t) - \mu Y(t) - \beta X(t)Y(t),$$

де $\eta Y(t)$ - швидкість розмноження; $\mu Y(t)$ - швидкість природної загибелі; $\beta X(t)Y(t)$ - швидкість загибелі за рахунок зустрічі з хижаком.

Динаміка популяції хижаків описується рівнянням:

$$\frac{d}{dt} X(t) = \gamma \beta X(t)Y(t) - \delta X(t),$$

тут $\gamma \beta X(t)Y(t)$ - швидкість розмноження хижаків; $\delta X(t)$ - швидкість природної загибелі хижаків.

Динаміка популяції хижаків та жертв може бути описана, згідно Вольтера, системою нелінійних диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} Y'(t) &= \alpha Y(t) - \beta X(t)Y(t) \\ X'(t) &= \gamma \beta X(t)Y(t) - \delta X(t) \end{aligned} \quad (5.4.1)$$

константа $\alpha = \eta - \mu$ описує розмноження жертв з урахуванням їх природної загибелі, β - їх зменшення внаслідок зустрічі з хижаками («ефективність полювання»), γ - коефіцієнт засвоєння їжі хижаками, що характеризує розмноження хижаків, δ - коефіцієнт, що враховує вимирання хижаків. Знайдемо стаціонарні значення з співвідношення $X'(t) = Y'(t) = 0$:

$$Y^0 = \frac{\delta}{\gamma\beta}, \quad X^0 = \frac{\alpha}{\beta}$$

Зручно обеззмірити систему рівнянь заміною змінних $X(t) = X^0 x(t)$ та $Y(t) = Y^0 y(t)$ на функції $x(t), y(t)$, що приводить до рівнянь

$$\begin{aligned} y'(t) &= \alpha y(t)(1 - x(t)) \\ x'(t) &= \delta x(t)(y(t) - 1) \end{aligned} \quad (5.4.2)$$

Можна показати, що ця система рівнянь має інтеграл руху (існує функція від $x(t)$ та $y(t)$, що залишається постійною під час руху). Легко перевірити, що

$$E = \alpha(\ln(x(t)) - x(t)) + \delta(\ln(y(t)) - y(t)) = const$$

або після потенціювання

$$e^E = \left(\frac{x(t)}{e^{x(t)}} \right)^\alpha \left(\frac{y(t)}{e^{y(t)}} \right)^\delta = const, \quad (5.4.3)$$

Без застосування спеціальних функцій застосувати цей зв'язок для аналітичного розв'язку (в квадратурах) не вдається, тому систему (5.4.2) потрібно розв'язувати чисельно.

Визначимо поведінку системи поблизу особливої точки за методом Ляпунова. Для цього перенесемо початок відліку в цю точку, заміною $x(t) = 1 + m(t)$, $y(t) = 1 + n(t)$ та лінеаризуємо отриману систему по змінних $m(t), n(t)$, які є відхиленнями від стаціонарної точки, вважаючи їх малими $m, n \ll 1$ і нехтуючи квадратичними та більш високими по m, n доданками. Отримаємо:

$$\begin{aligned} n'(t) &= -\alpha m(t) \\ m'(t) &= \delta n(t) \end{aligned} \quad (5.4.4)$$

Використовуючи підстановку $m(t) = \chi \exp(\lambda t)$, $n(t) = \mu \exp(\lambda t)$ отримаємо характеристичне

рівняння $\begin{cases} \lambda\mu = -\alpha\chi \\ \lambda\chi = \delta\mu \end{cases}$ або в матричному вигляді

$$\lambda \begin{pmatrix} \mu \\ \chi \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\alpha \\ \delta & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu \\ \chi \end{pmatrix} \quad \text{чи} \quad \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda & \alpha \\ -\delta & \lambda \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu \\ \chi \end{pmatrix}. \quad \text{Нетривіальний}$$

розв'язок відносно $\begin{pmatrix} \mu \\ \chi \end{pmatrix}$ можливий тільки тоді, коли визначник

$$\begin{pmatrix} \lambda & \alpha \\ -\delta & \lambda \end{pmatrix} \text{дорівнює нулеві. Тобто } \lambda^2 = -\alpha\delta. \text{ Бачимо що } \lambda \text{ - чисто}$$

уявне число $\lambda = \pm i\varpi$, тут $\varpi = \sqrt{\alpha\delta}$. Тобто маємо в околі стаціонарної точки розв'язок типу центр.

Той самий висновок легко отримати відразу. Продиференціюємо перше рівняння (5.4.4) і підставимо в нього друге рівняння (5.4.4), що дасть одне диференціальне рівняння другого порядку: $n''(t) + \alpha\delta \cdot n(t) = 0$. Це рівняння гармонійних коливань добре відоме з загального курсу фізики. Його розв'язок $n(t) = A \sin(\varpi t + \varphi_0)$. Підставивши його в перше рівняння (5.4.4), знайдемо

$$m(t) = n'(t) / \alpha = A \frac{\varpi}{\alpha} \cos(\varpi t + \varphi_0) = A \sqrt{\frac{\delta}{\alpha}} \sin(\varpi t + \varphi_0 + \frac{\pi}{2})$$

, тут A, φ_0 - деякі сталі, що визначаються з початкових умов (A - амплітуда коливань, φ_0 - фаза) та $\varpi = \sqrt{\alpha\delta}$. Ці співвідношення описують рух по еліпсу з круговою частотою $\varpi = \sqrt{\alpha\delta}$, тобто поведінка системи є періодичною, причому період залежить лише від двох констант α, δ .

Таким чином, чисельності популяцій $x(t)$ та $y(t)$ характеризуються гармонійними коливаннями відносно стаціонарних значень із однаковою частотою $\varpi = \sqrt{\alpha\delta}$, але зміщеними за фазою на $\pi/2$. Періодичність зміни чисельності хижаків і жертв спостерігається й на практиці в різноманітних біоценозах.

Необхідно підкреслити, що синусоїдальний розв'язок можливий

лише при малих відхиленнях m і n відносно стаціонарних значень. При більших відхиленнях закон не буде гармонійним. Проте дана модель цілком адекватна дійсності: коливання чисельності хижаків і жертв відбуваються з однаковою частотою, спостерігається зсув коливань по фазі.

Нагадаємо, що у термінології математичної теорії динамічних систем змінні (x та y), динаміка яких описується системою диференціальних рівнянь (динамічної системи), називаються фазовими змінними (або змінними стану), а простір цих змінних – фазовим простором (або простором станів). Траєкторія, яку проходить точка $(x(t), y(t))$ з плином часу в фазовому просторі, називається фазовою траєкторією. Сімейство таких траєкторій, що породжені різними початковими точками – фазовим портретом динамічної системи.

Для отриманих періодичних залежностей фазова траєкторія має вигляд еліпса (рис. 4.3), центр якого відповідає стаціонарним значенням.

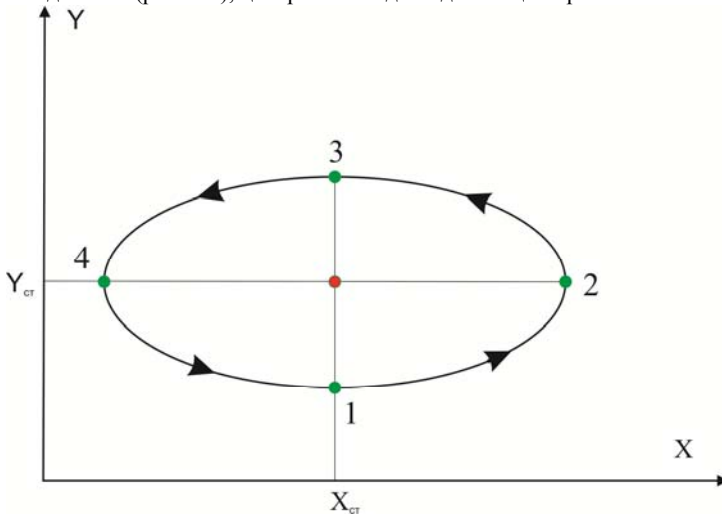


Рис. 5.3 Фазовий портрет системи при малих відхиленнях чисельності хижаків і жертв від стаціонарних значень

Припустимо, що відбулося відхилення чисельності жертв від стаціонарного значення ($1 \rightarrow 2$). Якщо число жертв зросло, то число хижаків також збільшується, але кількість жертв при цьому поступово почне зменшуватися (точка 3). Це спричинить зменшення числа хижаків (точка 4), а отже збільшення числа жертв (точка 1).

Модель «хижак-жертва» знайшла застосування в медицині. Так, при моделюванні онкологічних захворювань, пухлинні клітини розглядаються як жертви, а лімфоцити, які можуть їх знищувати, як хижаки. У цьому випадку моделювання дозволяє одержати нові знання про процеси

міжклітинної взаємодії при таких патологіях, знаходити шляхи оптимальної стратегії лікування, створювати нові засоби боротьби з хворобами.

В дійсності популяції можуть збільшуватись лише до певної межі, позначимо максимальну кількість жертв Y^m . Тоді рівняння згідно з Ферхюльстом можна вдосконалити

$$Y'(t) = \alpha \cdot Y(t) \frac{Y^m - Y(t)}{Y^m} - \beta \cdot X(t)Y(t)$$

$$X'(t) = \gamma\beta \cdot X(t)Y(t) - \delta X(t)$$

Як бачимо, все удосконалення в доданку $\beta Y(t) \frac{Y^m - Y(t)}{Y^m}$

який записано замість доданку $\alpha Y(t)$, що фігурував у простій моделі (4.4.1). Бачимо, що народжуваність жертв зменшується при зростанні чисельності жертв, чим і забезпечується обмеження чисельності жертв. Ця система вже не є консервативною. Її розв'язок також вимагає застосування комп'ютеру.

Задачі для практичної роботи

Задача Чисельно розв'яжіть наведену задачу Коші (5.4.1), прийнявши $\alpha = 0.9$, $\beta = 0.8$, $\gamma = 0.9$, $k_4 = 0.7$. Використайте $X(0) = 0.5$, $Y(0) = 2$, також перевірте, що під час руху величина E зберігається.

Програма 9.

```
a= 0.9; b = 0.8; g = 0.9; d = 0.7; Xc = a/b; Yc = d/(b*g);
xo = 0.5/Xc; yo = 2/Yc; T = 30; solution = NDSolve[{
x'[t] == d*x[t]*(y[t] - 1), x[0] == xo, y'[t] == a*y[t]*(1 - x[t]), y[0]
== yo}, {x, y}, {t, 0, T}, Method -> ExplicitRungeKutta];
SetOptions[Plot, FrameLabel -> {Style["час t",FontSize-
>16], Style["кількість",FontSize->16]}, Frame -> True, Axes
-> False,
AxesOrigin -> {0, 0},PlotRange -> {0, 2*yo},
PlotStyle-
>{{Red,Thickness[0.005]}, {Green,Thickness[0.005]}}];
graph = Plot[Evaluate[{Xc*x[t], Yc*y[t]} /. solution], {t, 0, T}];
Plot[Evaluate[{{(x[t]/E^x[t])^a*(y[t]/E^y[t])^d} /. solution}], {t, 0, T
}],
DisplayFunction->$DisplayFunction,PlotRange->{0,0.2}
Show[graph, DisplayFunction -> Identity, ImageSize -> 900]
```

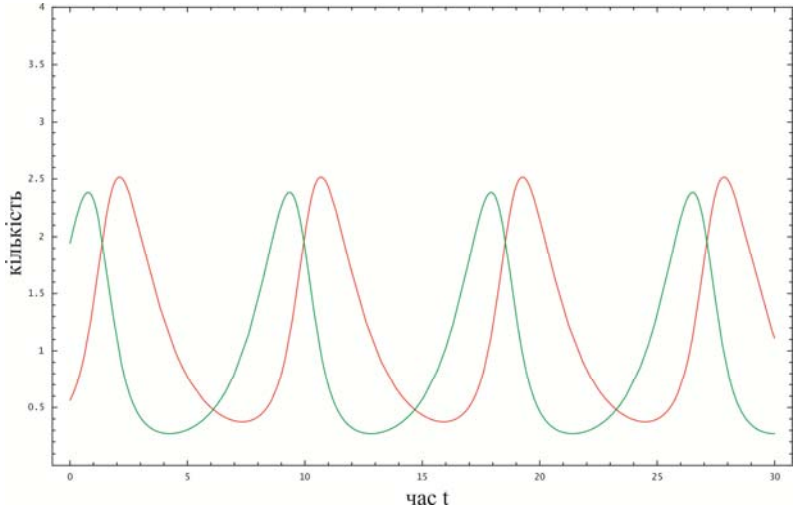


Рис. 5.4 Результат роботи програми. Червона лінія $X(t)$, зелена лінія $Y(t)$

Задача 5* (на самостійну роботу) Чисельно розв'яжіть рівняння з обмеженням максимальної чисельності жертв $Y^m = 2$ та тими ж параметрами і початковими умовами, що в задачі 5.

5.5 Класична модель епідемії грипу

Проаналізуємо розповсюдження деякої вірусної інфекції, наприклад грипу. Цей процес відбиває зміни в кількості трьох груп (здорових, хворих і тих, хто перехворів). Тому, очевидно, може існувати система трьох популяцій, для якої ця модель буде популяційною. Саме тому ми включили її до цього розділу.

Розглянемо досить спрощену ситуацію: всіх людей, які мешкають на певній території (і з неї не виїжджають), наприклад, в країні, можна поділити на людей, що не хворіли цією інфекцією, і відповідно можуть захворіти; на хворих, які врешті-решт одужують (від хвороби не помирають, як і внаслідок старіння, тобто характерний час процесу вважаємо набагато меншим від часу життя людини); люди, які одужали, вже не можуть захворіти повторно – в них виробився постійний імунітет до цієї інфекції. Позначимо ці три категорії людей X , Y , Z .

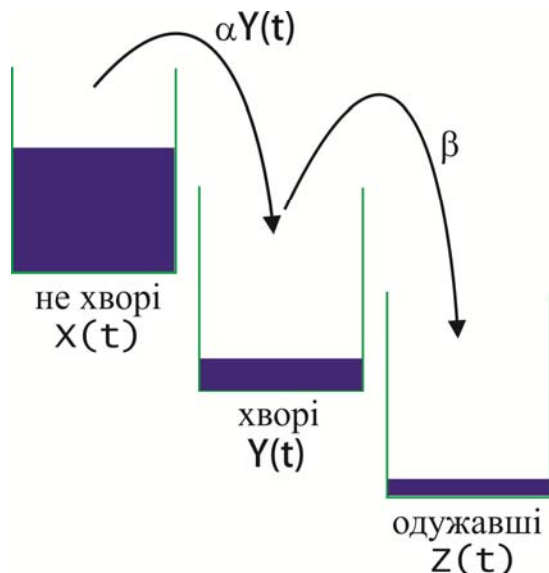
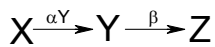


Рис. 5.5 Схема класичної моделі епідемії грипу

Якщо кількості людей поставити у відповідність об'єм рідини, то процесам захворювання та одужання можна поставити у відповідність переливання з однієї посудини до іншої (див. рис. 5.5) Очевидно, що швидкість переходу $X \rightarrow Y$ (тобто захворювання) пропорційна Y а сам вклад у $Y'(t)$ від цього процесу буде $\alpha \cdot X(t)Y(t)$. Це пояснюється тим, що ймовірність зустрітися хворий (Y) та не хворий (X) людині пропорційна $X(t)Y(t)$, а ймовірність захворіти буде відповідно $\alpha \cdot X(t)Y(t)$, де α - вірулентність або ймовірність захворіти не хворій людині при зустрічі з хворою. Коефіцієнт β - характеризує процес одужання ($Y \rightarrow Z$) і називається ефективністю лікування. Якщо процес, представлений на рис. 7.1, записати у вигляді хімічної реакції, то отримаємо



Для цього процесу запишемо кінетичні рівняння

$$X' = -\alpha XY$$

$$Y' = \alpha XY - \beta Y \tag{5.5.1}$$

$$Z' = \beta Y$$

Очевидно, існує інтеграл руху (закон збереження), а саме $X'(t) + Y'(t) + Z'(t) = 0$, або $X(t) + Y(t) + Z(t) = const$, тобто загальна кількість людей незмінна (люди не помирають і не народжуються) і цю кількість позначимо $E = X(t) + Y(t) + Z(t)$. Знайдемо звідси $Y(t) = E - X(t) - Z(t)$ і залишимо перше і третє рівняння, оскільки вони мають найпростішу форму. Підставивши замість $Y(t) = E - X(t) - Z(t)$, отримаємо:

$$\begin{aligned} X'(t) &= -\alpha X(E - X(t) - Z(t)), X(0) = X_0 \\ Z'(t) &= \beta(E - X(t) - Z(t)), Z(0) = 0 \end{aligned} \quad (5.5.2)$$

Цю систему диференціальних рівнянь з початковими умовами, які обрано так, що в початковий момент людей, що перехворіли, не було $Z(0)=0$, та здорових була певна кількість $X_0=X(0)$ можна чисельно розв'язати в системі обчислювальної математики *Mathematica*.

Наведену систему рівнянь можна розв'язати в квадратурах.

Помножимо друге рівняння на $-\frac{\alpha}{\beta} X(t)$, тоді отримаємо

$$-\frac{\alpha}{\beta} X(t)Z'(t) = -\alpha X(t)(E - X(t) - Z(t)) = X'(t)$$

$$\text{або } -\frac{\alpha}{\beta} Z'(t) = \frac{X'(t)}{X} \text{ чи } -\frac{\alpha}{\beta} Z(t) = \ln(X(t)) + C \Rightarrow$$

$$X(t) = Ce^{-\frac{\alpha}{\beta} Z(t)} \quad \text{Оскільки } X(0)=X_0 \text{ та } Z(0)=0 \text{ то обов'язково } C=X_0.$$

Підставимо цей зв'язок у друге рівняння системи (5.5.2), звідки знайдемо

$$t = \int_0^{Z(t)} \frac{d\xi}{E - X_0 e^{-\frac{\alpha}{\beta} \xi} - \xi} \quad (5.5.3)$$

Це співвідношення неявно задає функцію $Z(t)$ тобто розв'язок диференціального рівняння. Відповідь у такому вигляді (в квадратурах) є корисною для аналізу розв'язку, але для побудови залежності $Z(t)$ все одно доведеться використати комп'ютер, щоб чисельно розрахувати інтеграл (5.1.3). В прикладі наведена програма, що розраховує $Z(t)$ чисельно за формулою (5.1.3). Очевидно, що розв'язок задачі Коші (5.1.2) та розв'язок за допомогою рівняння (5.1.3) співпадає, що демонструє наступний приклад.

Задачі для практичної роботи

Задача Чисельно розв'яжіть наведену задачу Коші, прийнявши $\alpha = 1$, $\beta = 2$. Використайте $X(0)=9$, $Z(0)=0$, $E=10$. Також вирішіть задачу чисельно, знайшовши $Z(t)$ з рівняння (5.1.3).

Програма 10.

(*В круглих дужках вказано величини що перепозначаються*)

$a = 1$; (* α *) $b = 2$; (* β *) $ee = 10$; (* E *)

$x_0 = 9$; (* $X(0)$ *) $T = 10$; (*відрізок часу на якому шукається розв'язок*)

```
solution = NDSolve[{x'[t] == -a*x[t]*(ee - x[t] - z[t]), x[0] == x0,
```

```
z'[t] == b*(ee - x[t] - z[t]), z[0] == 0}, {x, z}, {t, 0, T}];
```

```
SetOptions[Plot, PlotStyle -> {{Dashing[{0.01, 0.01}]}, {Dashing[{0.02, 0.02}]}, {Dashing[{0, 0}]}}], FrameLabel -> {"час t", "кількість"}, Frame -> True, Axes -> False, AxesOrigin -> {0, 0}, DisplayFunction -> Identity, PlotRange -> {0, ee}];
```

```
graph = Plot[Evaluate[{x[t], ee - x[t] - z[t], z[t]} /. solution], {t, 0, T}];
```

```
Show[graph, DisplayFunction -> $DisplayFunction, ImageSize -> 900];
```

(*інший спосіб*)

```
ZZ[z_] := (1/b)*NIntegrate[1/(ee - x0*Exp[-(a/b)*zz] - zz), {zz, 0, z}];
```

```
list = Table[{ZZ[r], r}, {r, 0, ee - 0.1, 0.01}];
```

```
inv = Sort[list, #1[[1]] < #2[[1]] & ]; g0 = ListPlot[inv];
```

```
g1 = Plot[Evaluate[{z[t]} /. solution], {t, 0, 5}, DisplayFunction ->
```

```
$DisplayFunction];
```

```
Show[g0, g1];
```

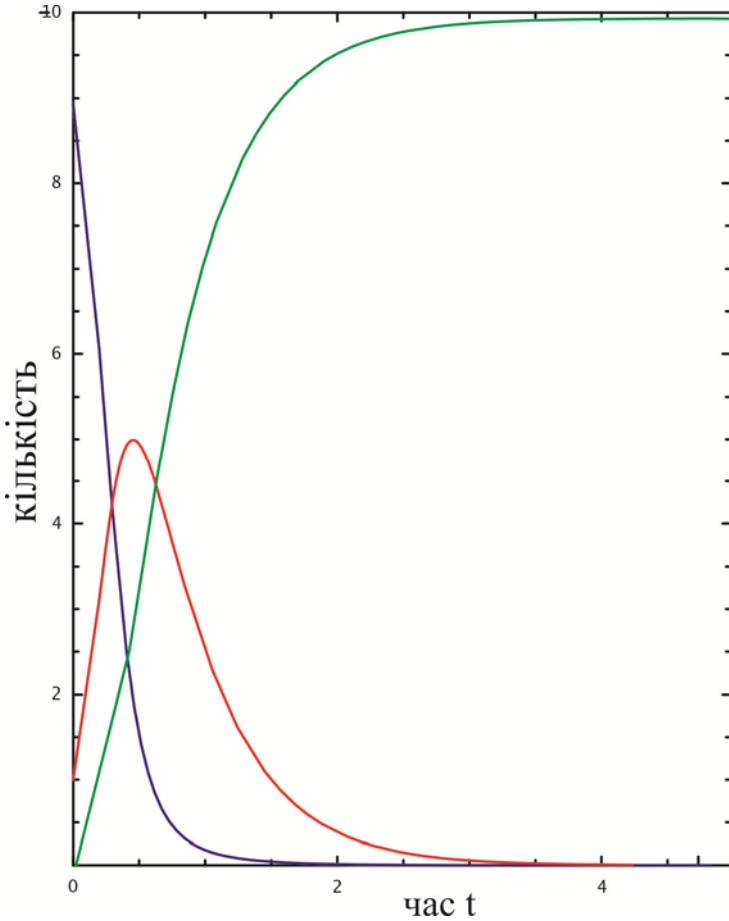


Рис. 5.6 Результат роботи програми. Синя лінія X, червона Y, зелена лінія Z

5.6 Математична модель гуморального імунітету

Захист організму від чужорідних біополімерів здійснюється за допомогою клітинного та гуморального імунітету. Цей процес відбиває зміни в чисельності певних популяцій клітин, тому, очевидно, може існувати система двох популяцій, для якої ця модель буде популяційною. Саме тому ми включили її до цього розділу.

Гуморальний імунітет визначається взаємодією антитіл (АТ – спеціальні білки, що продукуються лімфатичними клітинами) з чужорідними біополімерами, які називають антигенами (АГ). Імунний відгук (поява відповідних антитіл) є результатом впізнання АГ певними популяціями лімфоцитів. В цьому процесі, що відбувається на рівні організму, приймають участь різноманітні клітинні системи, що можуть навчатись, оскільки вони набувають пам'ять про введений антиген і відповідають на його повторну появу посиленою продукцією АТ. Будемо використовувати клон-селекційну теорію Берета (1949), що говорить про наявність лімфоцитів з рецепторами до одного АГ або до родини антигенів, навіть до тих, з якими організм не зустрічався. АТ – це білки, що відносяться до імуноглобулінів Ig. У людини є п'ять основних класів імуноглобулінів IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. В якості антитіл функціонують IgG. Їх молекулярна маса $M \sim 1.5 \cdot 10^5$ Да, константа седиментації $s = 7 S$ (S Сведеберг = 10^{-13} с).

Ландштейнер (1919) розробив метод добування штучних АГ. Цей метод ґрунтується на з'єднанні деазотованих ароматичних речовин з тирозином білка. Цим шляхом можна ввести в білок будь-який радикал R. R – фенілазобілок можна використовувати як антиген, стимулюючи виділення антитіл. Встановлено, що антигенна специфічність зумовлена радикалом R: АТ, отримане у відповідь на R-Б, реагує з R-Б', але не реагує з R'-Б. Тут R та R' - різні радикали, Б та Б' - різні білки. Антиген R-Б дає з АТ важкорозчинний осад. Якщо додати до реагуючого розчину R-АГ та АТ малі молекули, що містять ту саму групу R (ці малі молекули називають гаптенами), реакція R-АГ з АТ сповільнюється, і при збільшенні концентрації малих молекул, що містять ту саму групу R, реакція антиген-антитіло може взагалі зупинитись. Малі молекули не викликають утворення АТ, і тому не є антигенами, але вони реагують з раніше утвореними антитілами, утворюючи розчинні сполуки – це так звана гаптенова дія. Реакція АГ або гаптена з АТ відбувається за рахунок слабких взаємодій, але підкорюється закону діючих мас. Природні АГ полівалентні тобто вони містять декілька детермінантних (гаптенових) груп. Експерименти з електронної мікроскопії двохвалентного динітрофенільного гаптenu показали, що АТ містять два активних центра. Розмір активного центру ~ 10 нм. АТ – глобулярні білки, при денатурації їх здатність до зв'язування з антигеном зникає. Інколи їх вдається ренатурувати, і наявність гаптенів цьому сприяє.

Був знайдений метод отримання великої кількості моноклональних АТ: злиття мієломи (злоякісна пухлина імунної системи) з лімфоцитом-В. В результаті отримуються клітини - гібридами, які інтенсивно діляться.

Головна мета імунної системи - знищення чужорідних та мутантних клітин. На появу АГ в організмі виробляється клітинний імунітет (Т - лімфоцити) та АТ (гуморальний відгук). АГ діє як фактор селекції, що стимулює розвиток клонів імунно-активних клітин з

лімфоцитів, що мають рецептори до даного антигену. АТ продукуються зрілими плазматичними клітинами (z - клітинами). Специфічність АТ відповідає специфічності рецепторів клітин попередників.

В- клітини трансформуються в бласти (у - клітини) приблизно за 24-28 годин. Частина у-клітин дає початок клонам плазматичних z-клітин, даний клон z-клітин виробляє АТ. Зрілі z-клітини не діляться і існують декілька десятків годин.

Стимульовані антигеном В-лімфоцити можуть поряд з утворенням клону z-клітини привести до утворення клітин імунної пам'яті, завдяки яким відповідь на повторне введення АГ є більш швидкою та інтенсивною (імунна пам'ять). Це явище пов'язане зі збільшенням числа клітин, здатних відповідати на повторний АГ-стимул.

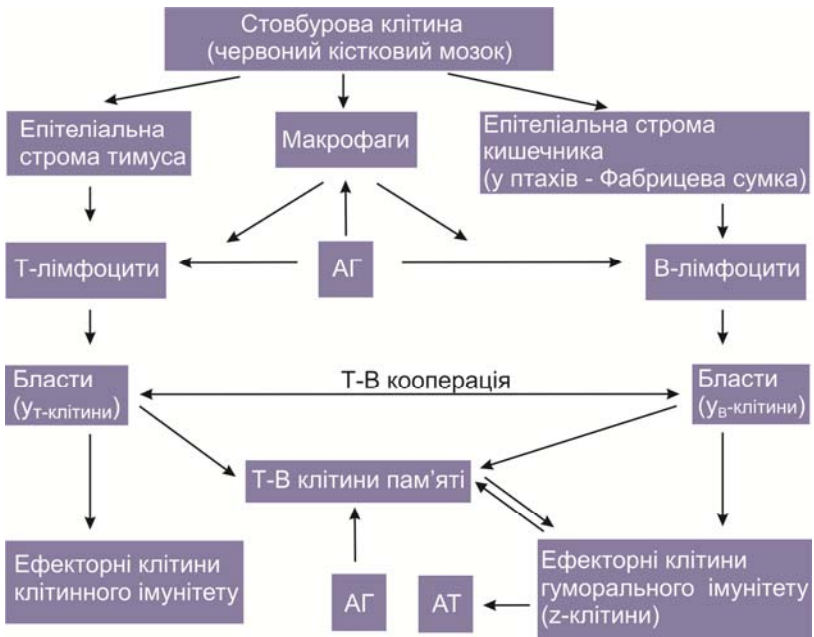


Рис. 5.7 Схема подій, яку викликає введення антигену

У відповідь на АГ частина Т-клітин диференціюється на кілери, хелпери та супресори. Хелпери та супресори відіграють регуляторну роль у розвитку гуморального імунітету. Існують, однак, тимус-незалежні антигени, здатні викликати нормальний імунний відгук без допомоги Т-клітин.

Розглянемо модель Діброва, Ліфшиця, Волькенштейна. Ця модель враховує запізнення виробки АТ відносно моменту стимуляції. Розвиток z-клітин з В-лімфоцитів потребує 3-4 доби. Швидкість виробки АТ пропорційна початковій кількості плазматичних клітин, яка визначається

числом В-лімфоцитів, стимульованих антигеном раніше на час запізнення T_r . Аналогічно, швидкість виробки клітин пам'яті визначається числом актів стимуляції В-лімфоцитів раніше на час запізнення T_m . Нехай K – константа швидкості розмноження антигенів. Цей процес описується системою диференціальних рівнянь з запізнюючим аргументом:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} x(t) &= J - x(t) / \tau_x - Px(t)g(t) + A_m x(t - t_m)g(t - t_m)\theta(t - t_m) \\ \frac{d}{dt} g(t) &= Kg(t) - Qh(t)g(t) \\ \frac{d}{dt} h(t) &= A_r x(t - t_r)g(t - t_r)\theta(t - t_r) - Rh(t)g(t) - h(t) / \tau_h \end{aligned} \quad ,$$

тут $x(t)$ - кількість В-лімфоцитів, $g(t)$ - кількість антигенів (мікроорганізмів, що розмножуються), $h(t)$ - кількість антитіл. J – константа швидкості утворення В-лімфоцитів. τ_x , τ_h - середній час

життя В-лімфоцитів та антитіл, $\theta(t) = \begin{cases} 0, & t < 0 \\ 1, & t \geq 0 \end{cases}$ - функція Хевісайда.

Доданок $A_m x(t - t_m)g(t - t_m)\theta(t - t_m)$ - збільшення за рахунок формування клітин пам'яті. Доданки $Px(t)g(t)$ та $Rh(t)g(t)$ - описують зменшення АГ та АГ внаслідок їх взаємодії. Всі параметри можуть залежати від динаміки регуляторних клітин, але у випадку тимус-незалежних АГ такої залежності не буде, в цьому випадку - це просто константи, звісно, свої для кожного організму.

Помітні кількості АГ спостерігаються через кілька днів після введення АГ, тому на початковому часовому інтервалі можна знехтувати відмінностями в кількості АГ від нуля тобто вважати $h(t) \approx 0$ тоді

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} x(t) &= J - x(t) / \tau_x - Px(t)g(t) + A_m g(t - t_m)\theta(t - t_m) \\ \frac{d}{dt} g(t) &= Kg(t) - \frac{A_r Q}{R} x(t - t_r)g(t - t_r)\theta(t - t_r) \end{aligned} \quad .$$

Ця система диференціальних рівнянь схожа на рівняння Вольтера (модель хижак-жертва). Відмінність полягає в наявності запізнення.

На другому часовому інтервалі можна вважати, що кількість В-лімфоцитів слабо змінюється з часом в організмі, тобто $x(t) \approx x(0)$. Тут за початок відліку часу обрано момент, коли таке наближення може

бути застосоване (десь 2-3 день, але для кожного організму це своє значення, яке можна знайти, аналізуючи неспрошену систему або з експерименту). Тоді

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} g(t) &= Kg(t) - Qh(t)g(t) \\ \frac{d}{dt} h(t) &= Ag(t - t_r)\theta(t - t_r) - Rh(t)g(t) - Sh(t) \end{aligned}, \quad (5.6.1)$$

тут позначено $S = 1/\tau_h$. Ця система має дві стаціонарні точки $(0,0)$ та (h_0, g_0) де $h_0 = K/Q$, $g_0 = SK/(AQ - KR)$. Стаціонарна точка $(0,0)$ - нестійка. Характер стійкості другої точки залежить від параметрів моделі.

В залежності від параметрів можливі такі типи розв'язків:

- а) стійкий фокус відповідає такому перебігу хвороби, коли, починаючи з деякого моменту, хвороба не прогресує але в крові весь час є певна кількість АГ, організм – носій інфекції;
- б) граничний цикл – періодичний перебіг хвороби, тобто весь час чергуються загострення та ремісія. При збільшенні часу запізнення зростає як період обходу граничного циклу, так і час, на протязі якого в крові мала кількість АГ;
- в) одужання, АГ повністю елімінуються;
- г) нестійка точка, необмежене зростання АГ – загибель організму.

В рамках детерміністських рівнянь повна елімінація АГ неможлива. При малих концентраціях АГ потрібно розглядати дискретний стохастичний процес, в якому АГ можуть бути повністю знищені. Наведена теорія обґрунтовує необхідність вводити штучні АТ в момент, коли в крові наявна максимальна кількість власних АТ. Це дає максимальну ефективність лікування. В той час як дуже раннє застосування штучних АТ (сироватки) послаблює власний імунний відгук, що підвищує ймовірність рецидиву. У випадку слабких хронічних інфекцій одним з шляхів лікування може бути переведення в гостру форму, що дозволяє активувати імунний відгук організму і тим самим збільшити ймовірність повної елімінації АГ з організму при застосуванні сироватки.

Задача 8. Чисельно розв'яжіть наведену задачу Коші (5.3.1) прийнявши $K = 1.1$, $A = 1.5$, $R = 1.25$, $S = 0.5$, $Q = 1.5$. Використайте початкові умови $g(0) = 0.7$, $h(0) = 0$.

Програма 11.

```
T=100;tr=1; K=1.1;A=1.5;R=1.25;S=0.5;Q=1.5;a=0;
{K/Q,(S K)/(A Q-K R)}
Go=0.7;Ho=0;F[t_]:=0;
graphs={};While[Go>10^-5&&a<T,solution=NDSolve[{
g'[t]==K*g[t]-Q*g[t]*h[t],g[a]==Go,
h'[t]==A*F[t]-R*g[t]*h[t]-S*h[t],h[a]==Ho},{g,h},{t,a,tr+a}];
H=h/.solution[[1]];G=g/.solution[[1]];Ho=H[a+tr];Go=G[a+tr];F[t_]:=G
[t-tr];
graphs=graphs~Join~{ParametricPlot[Evaluate[{h[t],g[t]}/.solution],{
t,a,a+tr},
DisplayFunction->Identity]};a=a+tr;];
Show[graphs,PlotRange->{{0,4},{0,6}},DisplayFunction-
>$DisplayFunction,AxesOrigin->{0,0},AspectRatio->1]
```

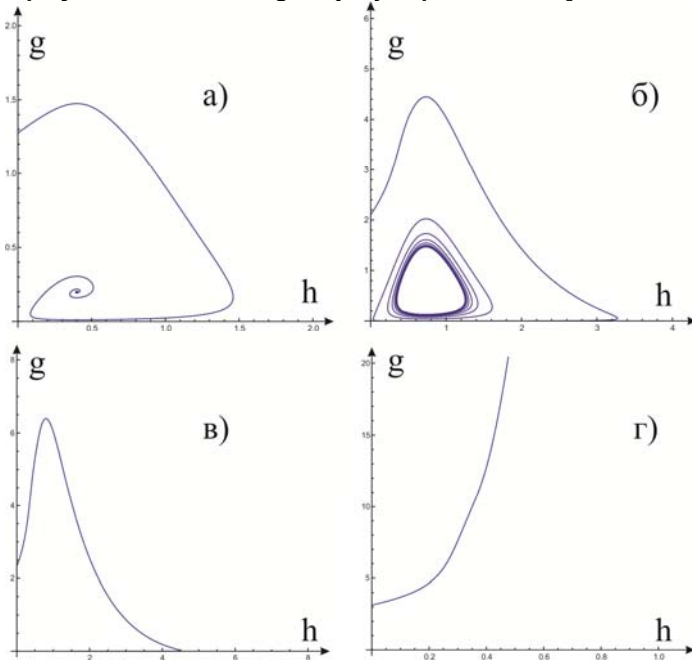


Рис. 5.8 Результат роботи програми. Фазові траєкторії з різного значення параметру K: а) K=0.6 (носій); б) K=1.1 (хронічний перебіг хвороби); в) K=1.2 (одужання); г) K=1.5 (загибель); Змінна h- концентрація антитіл, g- концентрація антигенів

Наведена нижче програма моделює застосування лікування – регулярне (раз на день) надходження штучних антитіл з постійною швидкістю (швидкість введення крапельницею) на протязі невеличкого

часового інтервалу (час застосування крапельниці). Ці параметри задають швидкість надходження штучних антитіл як функцію часу $L(t)$ - «лікувальна функція». За відсутності лікування $L(t) = 0$. Програма прогнозує одужання при п'ятиразовій ін'єкції штучних антитіл. Параметри організму та антигену обрані так, що за відсутності лікування $L(t) = 0$ організм стає носієм хвороби (рис. 5.8a).

Програма 12.

```
Table[tr=1;T=20;K=0.7;Q=1.4;A=1.1;R=2;S=0.1;
Go=2;Ho=0;F[t_]:=0;a=0;W[x_,T1_,T2_]:=Doza If[T1<x<T2,1,0];
L[t_]:=W[t,2,2.1]+W[t,3,3.1]+W[t,4,4.1]+W[t,5,5.1]+W[t,6,6.1];
graphs={};While[Go>10^-3&&a<T,
solution=NDSolve[{g'[t]==K*g[t]-Q*g[t]*h[t],g[a]==Go,h'[t]==A*F[t]-
R*g[t]*h[t]-S*h[t]+L[a+t],h[a]==Ho},{g,h},{t,a,tr+a}];
H=h/.solution[[1]];G=g/.solution[[1]];Ho=H[a+tr];
Go=G[a+tr];F[t_]:=G[t-tr];
graphs=graphs~Join~{ParametricPlot[Evaluate[{h[t],g[t]}/.solution],{
t,a,a+tr},
DisplayFunction->Identity]];a=a+tr;];
Show[graphs,PlotRange->{{0,3},{0,8}},DisplayFunction-
->$DisplayFunction,
AxesOrigin->{0,0},AspectRatio->1,{Doza,0,10,10}]
Doza=10;Plot[L[t],{t,0,10},PlotPoints->100,
DisplayFunction->$DisplayFunction]
```

6. САМООРГАНІЗАЦІЯ ТА ХАОТИЧНІ СИСТЕМИ

6.1 Синергетика

Існування живого організму проходить в умовах пристосування до оточуючого середовища. Рівень пристосування визначається гомеостазом та адаптаційними резервами організму, що в загальному випадку характеризує його функціональний стан. Функціональний стан – це системна відповідь організму, що робить його адекватним середовищу. Її здатність до пристосування і стабілізації впливає з відкритості системи, що надає їй якості самоорганізації.

Під час існування організм намагається зайняти стан, при якому життєдіяльність минає з мінімальними енергетичними витратами («принцип оптимуму»). Перехідний процес і є процесом адаптації. При цьому функціональні можливості організму буде визначати той фактор, який діє на орган з меншими адаптаційними можливостями («принцип мінімуму»). Загалом живі організми розглядають з позиції біологічних динамічних систем, які є частинним випадком динамічних систем. Тому при моделюванні процесів у живому організмі необхідно виходити з побудови моделі біологічної динамічної системи, в основу якої покладені принципи системного аналізу з урахуванням кібернетичної моделі самоорганізації при «ентропійному контролі» за процесами.

Ентропія є міра нестачі інформації в системі. З імовірнісної точки зору інформація усуває невизначеність. Високій ентропії відповідає практично зникаюча інформація. Напроти, відвід ентропії рівносильний надходженню в систему недовліку ентропії, пропорційному певній кількості інформації. Загалом, існує постійний рух ентропії та інформації.

На макрорівні вступає в дію принцип підпорядкування (slaving principle). Узгоджений рух мікросмін утворить великомасштабний рух, що захоплює всю систему, підкорює собі всі флуктуації, що виникли раніше. Таким чином, макроскопічний режим, що повільно еволюціонує, стає домінуючим в системі. За рахунок принципу підпорядкування забезпечується переростання неузгоджених мікросмін в узгоджений, когерентний рух елементів на макрорівні. Така динамічна впорядкованість властива усім складним відкритим системам, далеким від рівноваги. В таких системах (фізичних, хімічних, біологічних, екологічних) за певних умов можуть виникнути процеси самоорганізації в часі та просторі.

Наука, яка присвячена вивченню загальних закономірностей утворення впорядкованих часових і просторових макроструктур, називається синергетикою.

Термін «синергетика» походить від грецького synergetikos - спільна, погоджена, кооперативна дія.

Виникнення спонтанної просторово-часової впорядкованості на

макроскопічному рівні можливо тільки при сукупній, кооперативній взаємодії великої кількості об'єктів у складних відкритих системах.

Основою синергетики служить єдність явищ і моделей, з якими доводиться зіштовхуватися при дослідженні процесів виникнення порядку з хаосу (так званих дисипативних структур). На противагу класичній науці, синергетика доводить, що перехід до стійкого стану може відбуватися лише через нестійкий стан, а перехід до впорядкованості - через неупорядкованість.

6.2 Автоколивання при гліколізі

Система з субстратним інгібуванням при деяких умовах характеризується нестійкими стаціонарними станами і може стати автоколивною (Сельков).

При анаеробному перетворенні шестичленних цукрів у трикарбонові кислоти, яке супроводжується синтезом АТФ (гліколізі) спостерігаються періодичні автоколивні явища. На рис. 6.1 показана спрощена схема процесу. В експериментах Чанса, Гесса та співавторів були помічені незатухаючі коливання одного з продуктів гліколізу НАДН, що мали майже синусоїдальний вигляд.

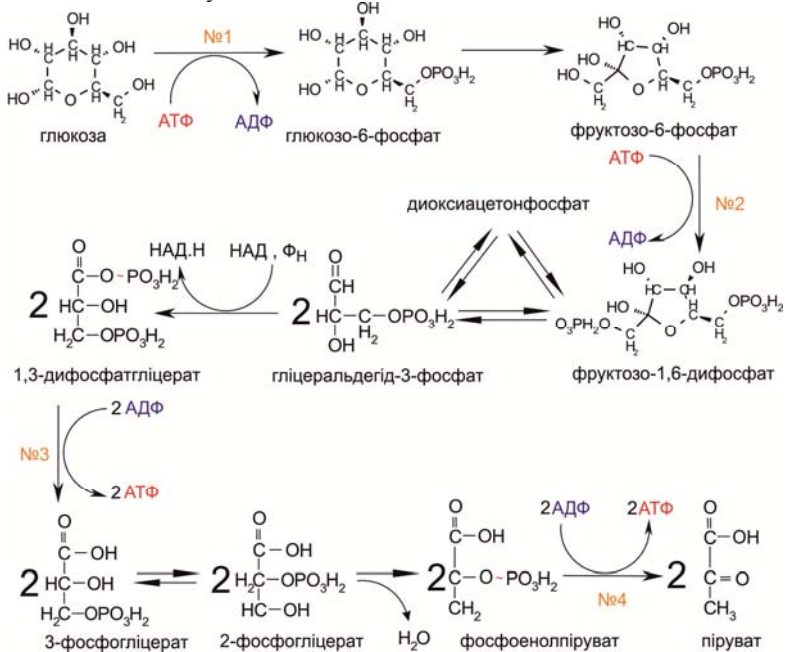


Рис. 6.1 Схема реакцій при гліколізі

Позначимо V_0 швидкість реакції №1. Реакція №1 каталізується гексокіназою (ГК). Реакція глюкозо-6-фосфат \rightleftharpoons фруктозо-6-фосфат швидка і зворотня, тому можна вважати концентрації цих гексоз пропорційними. Концентрація X будь-якої з цих двох речовин збільшується за рахунок V_0 і зменшується за рахунок реакції №2, що каталізується фосфоглюкокіназою (ФФК). Далі до реакції №3 відбуваються швидкі зворотні реакції, тому концентрації проміжних речовин пропорційні одна одній. Позначимо одну з них Y . ФФК активується продуктами своєї реакції, тобто Y . Тому збільшення Y залежить як від X так і від Y . Реакція №3 каталізується піруваткіназою (ПК). Зваживши на сказане та дивлячись на рис. 5.1, запишемо рівняння:

$$X' = V_0 - k_1 \frac{X}{K_X + X} \frac{Y}{K_Y + Y} \quad , \quad (6.2.1)$$

$$Y' = k_1 \frac{X}{K_X + X} \frac{Y}{K_Y + Y} - k_2 \frac{Y}{K + Y}$$

Автоколивний режим зберігається і при подальшому спрощенні. Якщо вважати, що $K_X \gg X$, то очевидно в знаменнику, де X підсумовується з K_X , змінною X можна знехтувати; також припустимо, що $K_Y \gg Y$, тоді в знаменнику, де Y підсумовується з K_Y , змінною Y також можна знехтувати:

$$X' = V_0 - \tilde{k}_1 XY$$

$$Y' = \tilde{k}_1 XY - \tilde{k}_2 \frac{Y}{1 + Y/K} \quad , \quad (6.2.2)$$

тут $\tilde{k}_1 = \frac{k_1}{K_X K_Y}$, $\tilde{k}_2 = k_2 / K$. V_0 - пропорційне вмісту

ГК, \tilde{k}_1 - вмісту ФФК, \tilde{k}_2 - вмісту ПК. Стаціонарні концентрації X та Y дорівнюють

$$X^0 = \frac{\tilde{k}_2 - V_0 / K}{\tilde{k}_1}, \quad Y^0 = \frac{V_0}{\tilde{k}_2 - V_0 / K} \quad .$$

Зафіксувавши початкові умови, систему (6.2.2) диференціальних рівнянь можна розв'язати в системі *Mathematica*.

В обезрозмірених змінних

$$x = X / X^0, y = Y / Y^0, \tau = \tilde{k}_1 Y^0 t$$

рівняння (5.1.2) набуває більш простого виду

$$\frac{dx}{d\tau} = 1 - xy, \quad \frac{dy}{d\tau} = qy \left(x - \frac{1+r}{1+ry} \right), \quad (6.2.3)$$

$$\text{де } q = \frac{(\tilde{k}_2 - V_0 / K)^2}{V_0 \tilde{k}_1}, \quad r = Y^0 / K.$$

Лінеаризуючи рівняння (6.2.3), підставивши $x(t) = 1 + \tilde{x}(t)$, $y(t) = 1 + \tilde{y}(t)$ отримаємо:

$$\frac{d\tilde{x}}{d\tau} = -\tilde{x} - \tilde{y}, \quad \frac{d\tilde{y}}{d\tau} = q\tilde{x} + \frac{qr}{1+r} \tilde{y}, \quad (6.2.4)$$

Визначаємо характер особливої точки O, координати якої (X^0, Y^0) або в обезрозмірених змінних (1,1). Корені характеристичного рівняння дорівнюють

$$\lambda_{1,2} = -\frac{1}{2} \left(1 - \frac{qr}{1+r} \right) \pm \frac{1}{2} \left[\left(1 - \frac{qr}{1+r} \right)^2 - \frac{4q}{1+r} \right]^{1/2}.$$

При $4q/(1+r) > (1 - qr/(1+r))^2$ - корені уявні, особлива точка - фокус. Якщо $qr/(1+r) < 1$ - фокус стійкий, якщо $qr/(1+r) > 1$ - фокус нестійкий і утворюється граничний цикл. При $qr/(1+r) = 1$ характеристичні корені чисто уявні

$\lambda_{1,2} = \pm i \left[\frac{q}{1+r} \right]^{1/2}$, відбувається біфуркація, спостерігається розв'язок

типу центр. Якщо $|qr/(1+r) - 1| \ll 1$ - спостерігаються майже незатухаючі коливання з приблизно тою ж частотою, що при розв'язку

типу центр $\omega \approx \sqrt{\frac{q}{1+r}}$. Таким чином, система (5.1.3) при певних умовах

є автоколивною. З формули для частоти автоколивань ω випливає, що збільшення параметру q веде до автоколивань з більшою частотою. З виразу для q випливає, що зменшення V_0 повинно викликати

самозбудження коливань. Такий же вплив має збільшення \tilde{k}_2 , тобто додавання ПК. Ці висновки добре узгоджуються з експериментальними даними.

Задачі для практичної роботи

Задача Чисельно розв'яжіть наведену задачу Коші (5.1.3) прийнявши $r = 1; q = 2$. Використайте початкові умови $x(0)=0.5, y(0)=2$.

Переконайтесь, що вийде розв'язок типу центр.

Програма 13.

```
r = 1; q = 2; xo = 0.5; yo = 2; T = 150;  
solution = NDSolve[{x'[t] == 1 - x[t]*y[t], x[0] == xo,  
y'[t] == q*y[t]*(x[t] - (1 + r)/(1 + r*y[t])), y[0] == yo}, {x, y}, {t,  
0, T},  
Method -> ExplicitRungeKutta]; SetOptions[Plot, PlotStyle -> {{Red, Thickness[0.005]}, {Blue,  
Thickness[0.005]}}, FrameLabel -> {Style["час t",  
FontSize->16], Style["концентрація", FontSize->16]},  
Frame -> True, Axes -> False, AxesOrigin -> {0, 0},  
DisplayFunction -> Identity, PlotRange -> {0, yo}];  
graph = Plot[Evaluate[{x[t], y[t]} /. solution], {t, 0, T},  
PlotPoints -> 1000]; Show[graph, DisplayFunction ->  
$DisplayFunction, ImageSize -> 900]
```

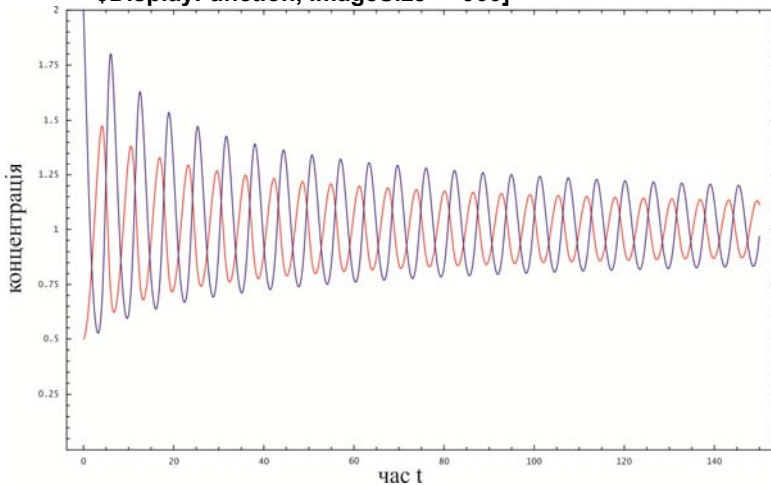


Рис. 6.2 Результат роботи програми. Червона лінія $x(t)$, синя лінія $y(t)$

6.3 Брюсселятор

Розглянемо значно більш складну автокаталітичну хімічну систему. Дослідимо так званий „брюсселятор” – модель Пригожина, Лефевра і Ніколаса. Маємо чотири спряжені реакції:

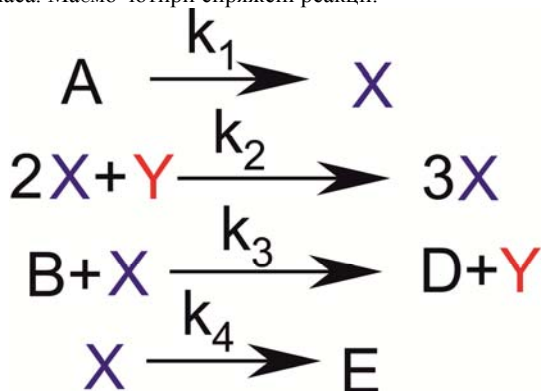


Рис. 5.3 Схема реакцій „брюсселятор”

Друга реакція автокаталітична. Кінетичні рівняння для проміжних речовин X та Y мають вигляд

$$\begin{aligned}
 X' &= k_1 A + k_2 X^2 Y - k_3 B X - k_4 X \\
 Y' &= k_3 B X - k_2 X^2 Y
 \end{aligned} \tag{6.3.1}$$

Проілюструємо прийом безрозмірності: оберемо $X = \chi x$, $Y = \gamma y$, $t = \theta \tau$, де χ , γ , θ задають нові одиниці, в яких вимірюються X, Y, t. Їх потрібно обрати таким чином, щоб система (6.3.1) спростилась. В нових одиницях (6.3.1) набуде вигляду

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{d\tau} &= \frac{\theta k_1 A}{\chi} + \theta k_2 \chi \gamma x^2 y - \theta k_3 B x - \theta k_4 x \\
 \frac{dy}{d\tau} &= \frac{\theta k_3 B \chi}{\gamma} x - \theta k_2 \chi^2 x^2 y
 \end{aligned}$$

Зручно обрати χ , γ , θ так, щоб коефіцієнти при x^2y були рівні одиниці: $\theta k_2 \chi^2 = 1$, $\theta k_2 \chi \gamma = 1$. Також можна покласти за одиницю ще один коефіцієнт, нехай це буде $\theta k_4 = 1$, тоді

$$\theta = 1/k_4, \chi = \gamma = \sqrt{k_4/k_2}, \text{ тоді приходимо до системи}$$

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= a + x^2 y - bx - x \\ \frac{dy}{d\tau} &= bx - x^2 y \end{aligned} \quad (6.3.2)$$

Такі ж рівняння отримуються при $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = 1$ та $\tau = t$. Знаходимо стаціонарний розв'язок: $x^0 = a, y^0 = b/a$.

Дослідимо це стаціонарне положення на стійкість. За Ляпуновим розв'язок біля стаціонарної точки треба шукати у вигляді $x = x^0 + \alpha \exp(\lambda\tau)$, $y = y^0 + \beta \exp(\lambda\tau)$ причому вважаємо $|\alpha| \ll a, |\beta| \ll b/a$. В лінійному наближенні отримаємо

$$\begin{cases} \lambda\alpha = (b-1)\alpha + a^2\beta \\ \lambda\beta = -b\alpha - a^2\beta \end{cases} \quad \text{або}$$

$$\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} b-1-\lambda & a^2 \\ -b & -a^2-\lambda \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}$$

і отримуємо характеристичне рівняння, вимагаючи щоб детермінант матриці дорівнював нулю $(a^2 + \lambda)(b - 1 - \lambda) = a^2 b$ або $\lambda^2 + (a^2 + 1 - b)\lambda + a^2 = 0$. Його корені:

$$\lambda_{1/2} = -\frac{1}{2}(a^2 + 1 - b) \pm \sqrt{(a^2 + 1 - b)^2 - 4a^2} \quad (6.3.3)$$

Оскільки $\lambda_1 \lambda_2 = a^2$ (теорема Вієта) додатне, то корені дійсні і мають однакові знаки, або комплексно спряжені. В першому випадку маємо вузол, у другому – фокус. Стійкість визначається знаком дійсної частини коренів, а саме коли $a^2 + 1 - b > 0$ – стійкі розв'язки, і $a^2 + 1 - b < 0$ – нестійкі (графік має вигляд параболи). Значення

$b_{кр} = a^2 + 1$ є критичним (біфуркаційним), воно відділяє стійкі розв'язки від нестійких. При $b > b_{кр} = a^2 + 1$ система має нестійкі вузли або фокуси, при $b < b_{кр} = a^2 + 1$ – стійкі вузли або фокуси. Самій параболі $b_{кр} = a^2 + 1$ відповідають центри (бо $\text{Re}(\lambda_{1/2})=0$), система виконує незатухаючі коливання. Криві, що відділяють область вузлів від області фокусів знаходимо з рівності нулю підкореневого виразу в (6.3.3). Отримаємо $b = (a \pm 1)^2$.

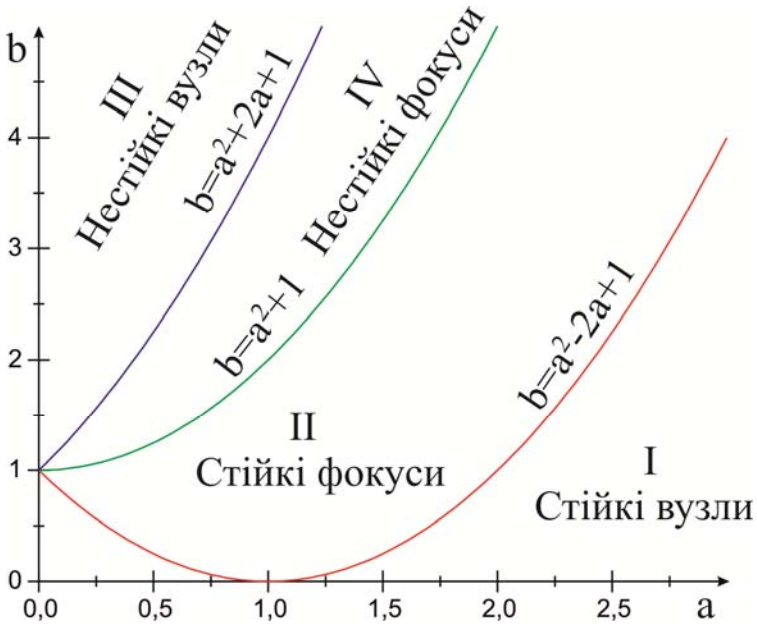


Рис. 6.3 Области значень a, b

Таким чином площина значень (a, b) розбивається на чотири області (рис. 6.3). Область I відповідає розв'язкам типу стійкі вузли, II – стійкі фокуси, III – нестійкі фокуси, IV – нестійкі вузли, лінія $b = a^2 + 1$ відповідає розв'язку типу центр. На рис.5 зображений розв'язок та фазова траєкторія за параметрів $a = 2$, $b = 10$, які відповідають ділянці IV нестійких вузлів. Фазова траєкторія має форму, близьку до трикутної. За цих параметрів автоколивання мають гострий релаксаційний характер.

Брюсселятор відрізняється від системи «хижак-жертва», яка за різних параметрів має різні періодичні розв'язки. Навпаки, в брюсселяторі в разі коли параметри відповідають області IV, спостерігається впорядкований в часі когерентний режим автоколивань, незалежний від початкових умов. Таким чином точкові автокаталітичні системи, прикладом яких є брюсселятор, здатні до переходу в стан, впорядкований у часі.

Задачі для практичної роботи

Задача Чисельно розв'яжіть наведену задачу Коші (6.3.2), прийнявши $a = 0.5$; $b = 2.5$. Використайте початкові умови $x(0)=3$, $y(0)=3$. Побудуйте фазову траєкторію. Переконайтесь що вийде розв'язок типу нестійкий вузол.

Програма 14.

```
a = 0.5; b = 2.5; xo = 3; yo = 3; T = 50;
solution = NDSolve[{x'[t] == a + x[t]^2*y[t] - b*x[t] - x[t], x[0]
== xo, y'[t] == b*x[t] - x[t]^2*y[t], y[0] == yo}, {x, y},
{t, 0, T}, Method -> ExplicitRungeKutta];SetOptions[{Plot,
ParametricPlot},
PlotStyle -> {{Red, Thickness[0.005]}, {Blue,
Thickness[0.005]}},
FrameLabel -> {Style["час t", FontSize -> 16],
Style["концентрація", FontSize -> 16]}, Frame -> True, Axes
-> False, AxesOrigin -> {0, 0}, DisplayFunction -> Identity,
PlotRange -> All, PlotPoints -> 1000];
SetOptions[ParametricPlot, FrameLabel -> {"x", "y"}];
graph1 = Plot[Evaluate[{x[t], y[t]} /. solution], {t, 0, T},
ImageSize->{400,400}];
graph2 = ParametricPlot[Evaluate[{x[t], y[t]} /. solution], {t,
0, T},
PlotRange -> All,ImageSize->{280,280},PlotStyle -> {Red,
Thickness[0.01]};
Show[GraphicsRow[{graph1, graph2}],
DisplayFunction -> $DisplayFunction]
```

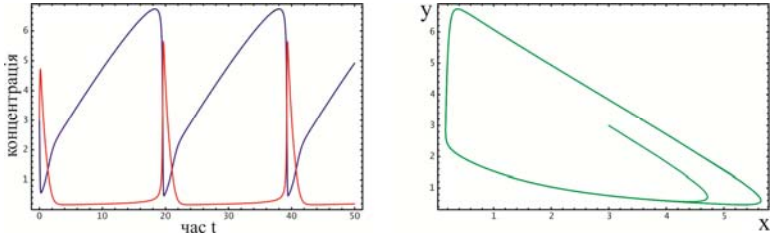


Рис. 6.4 Результат роботи програми. Залежність $x(t)$ (червона лінія) та $y(t)$ (синя) на рисунку ліворуч та відповідна фазова траєкторія праворуч

6.4 Фрактали та динамічний хаос

Розглянемо приклад, який наглядно демонструє, що таке хаотична динаміка. Едвард Лоренц з Масачусетського технологічного інституту в 1961 році займався чисельним моделюванням метеосистем, зокрема конвекційних потоків в атмосфері. Він написав програму для розв'язку системи диференціальних рівнянь

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = c(x - y) \\ \frac{dy}{dt} = ax - y - xz \\ \frac{dz}{dt} = xy - bz \end{cases} \quad (6.4.1)$$

Згідно опису чисельного експерименту, що належить самому Лоренцу, він знайшов розв'язок для достатньо великого інтервалу часу і зупинив розрахунки. Його зацікавила деяка особливість розв'язку, що виникла приблизно посередині часового інтервалу, і потім він повторив розрахунки, починаючи з цього моменту. Якщо б початкові значення були точно такі самі, як отримані для цього моменту часу в першому прогоні програми, то він очевидно отримав би той самий розв'язок, але він трішки зменшив ці значення, зменшивши кількість вірних десяткових знаків. Помилка, введена таким шляхом, була незначна. Новий розв'язок певний час узгоджувався з старим, але з часом розбіжність зростала і новий розв'язок зовсім не нагадував старий. Те, що він помітив, зараз називають суттєвою залежністю від початкових умов, або ще називають ефектом метелика. Остання назва спричинена статтею Лоренца: «Передбачуваність: чи може помах крилець метелика в Бразилії призвести до утворення торнадо в Техасі?», опублікованій в 1979 році.

Динамічні системи можна умовно поділити на два класи. У перших траєкторії руху стійкі і не можуть бути значно змінені малими

збуреннями. Для визначення майбутнього в цьому випадку достатньо знати рівняння руху і задати початкові умови. Невелика помилка в початкових умовах так само призведе до незначної помилки у прогнозі. До другого типу відносяться системи, в яких поведінка нестійка і будь-які скільки завгодно малі збурення початкових умов в масштабі часу, характерному для системи, призведуть до кардинальної зміни траєкторії руху, і таким чином прогнозування на довгий час втрачає сенс. Так само неможливою є і реконструкція минулого за умови відсутності фактів, що дозволили б відібрати правильну (що реалізувалась) траєкторію руху. Зрозуміло, що чим менш хаотична система, тим легше (потрібно менше інформації) реконструювати минуле.

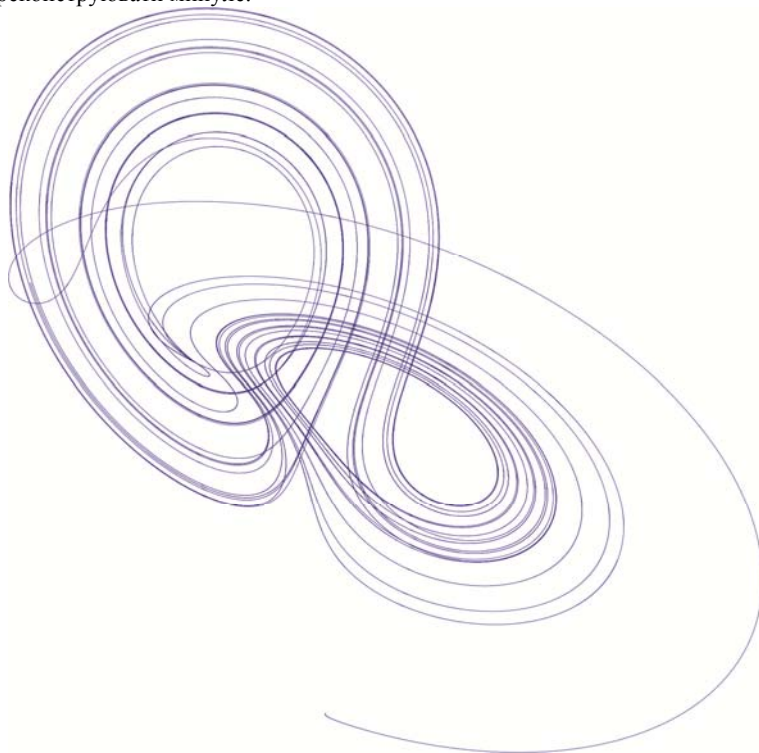


Рис. 6.5 Фазова траєкторія для рівняння (7.2.1) - аттрактор Лоренца. Розрахунок виконано за допомогою програми з прикладу 5. Використані параметри $a = 26.8$, $b = 1$, $c = -3$, $x(0) = 0$, $y(0) = 1$, $z(0) = 0$

Чи можна керувати хаосом? На перший погляд, природа хаосу не допускає ним керувати, але в дійсності все навпаки: нестійкість траєкторій хаотичних систем робить їх надзвичайно чутливими до керування. Нехай потрібно перевести хаотичну систему з одного стану в інший (перевести

фазову траєкторію з однієї ділянки простору в іншу). Ця задача може бути здійснена за заданий час шляхом незначної зміни параметрів системи, бо в хаотичній системі незначні відхилення можуть експоненційно зростати і призвести до потрібного результату – суттєвій корекції руху. При цьому траєкторія залишиться на тому ж хаотичному аттракторі.

Хаотичні системи демонструють і гарну керованість, і гарну гнучкість – вони, реагуючи на зовнішні збурення, зберігають тип руху. Як вважають дослідники, саме комбінація цих двох властивостей є причиною того, що хаотична динаміка характерна для поведінки багатьох систем живих організмів. Наприклад, хаотичний характер ритму серця дозволяє гнучко реагувати на зміну фізичних та емоційних навантажень, підбудовуючись під них. Відомо, що регуляризація ритму серця призводить через деякий час до загибелі. Впорядкування роботи серця є індикатором зниження хаотичності і в інших системах, з ним пов'язаних. Регулярність свідчить про зменшення опірності зовнішнім впливам.

Як же забезпечується цілісність та стійкість живих систем, якщо окремі їх частини ведуть себе хаотично? Виявляється, крім хаосу в складних системах є можливим і протилежне явище: у випадку, коли хаотичні системи пов'язані одна з одною, може відбутись їх спонтанне впорядкування. Найпростіший варіант такого впорядкування – хаотична синхронізація – спостерігається, коли кожна підсистема рухається хоч і хаотично, але синхронно з іншими підсистемами. Для успішної синхронізації важливим є наявність зв'язків не тільки між сусідніми підсистемами, а також і між віддаленими. З точки зору теорії інформації хаос продукує інформацію, причому швидкість цього процесу тим більша, чим більш хаотичною є система. Грунтуючись на цьому твердженні, теорія хаотичної синхронізації дозволяє зробити висновок, що чим інтенсивніше система генерує інформацію, тим складніше її синхронізувати, тобто примусити поводити себе по-іншому.

Теорія динамічного хаосу глибоко пов'язана з теорією фрактальних множин. Так рівняння систем з динамічним хаосом часто призводять до хаотичних розв'язків, хаотичних у значенні сильної нестійкості, при якій найменша неточність при заданні початкових умов так сильно впливає на поведінку системи, що її фактично неможливо передбачити. При цьому виявилось, що фрактали як геометричні об'єкти можуть бути вдало застосовані для опису траєкторій хаотичних систем. Більш того, можна стверджувати, що фрактал є геометричною формою хаосу.

Фрактальна геометрія - це геометрія хаосу і неупорядкованості. Так що таке фрактал? Фрактал по першому визначенню Мандельброта – це множина, хаусдорфова розмірність якої більша, ніж його топологічна розмірність. По другому визначенню фрактал - це геометрична фігура, фрагменти якої в якійсь мірі подібні самій структурі. Математичне поняття фракталу виділяє структури різного масштабу і в якійсь мірі відбиває ієрархію організації матерії в природі. Фрактальні об'єкти самосхожі і принципово не змінюються при роздивлянні в мікроскоп з будь-яким

збільшенням. Однак жодне з вище приведених визначень не дає змоги уявити, що таке фрактал. Це як раз той випадок, коли розгляд поняття треба починати не з його визначення, а з конкретних прикладів.

Зв'язок дробової розмірності та само схожості полягає у тому, що за допомогою само схожості можна найбільш просто сконструювати множину з дробовою розмірністю. Властивості фракталів та хаосу відкриваються при дослідженні ітеративних відображень. При аналізі дискретних моделей хаотичної динаміки можна легше всього прийти до поняття фракталу. Найразючішим є приклад множини Мандельброта – хаотичної динаміки в комплексній площині. Множина Мандельброта визначається як границя множини точок C комплексної площини, для яких нульова орбіта (послідовність чисел, згенерована за рекурентною формулою (7.2.2) при $z_0 = 0$) є обмеженою, і множини точок, для яких нульова орбіта необмежено зростає (в чисельному експерименті модуль комплексного числа C стає більше за будь-яке достатньо велике число, для множини Мандельброта можна взяти число 2).

$$z_{n+1} = z_n^2 + c \quad (6.4.2)$$

Задачі для практичної роботи

Задача Чисельно знайдіть розв'язок рівнянь Лоренца в інтервалі часу $[0,100]$ та з параметрами $a = 26.8$, $b = 1$, $c = -3$ і початкових умов $x(0) = z(0) = 0$ та $y(0) = 1$. Згенеруйте рисунок з роздільною здатністю (900x900) точок.

Програма 15.

```
a = 26.8; b = 1; c = -3; xo = 0; yo = 1; zo = 0; T = 50;  
SetOptions[ParametricPlot3D, Axes -> False, Boxed -> False,  
DisplayFunction -> Identity, PlotRange -> All, PlotPoints -> 20000];  
solution = NDSolve[{x'[t] == c*(x[t] - y[t]), y'[t] == (-x[t])*z[t] + a*x[t] - y[t],  
z'[t] == x[t]*y[t] - b*z[t], x[0] == xo, y[0] == yo, z[0] == zo}, {x, y, z}, {t, 0,  
T}, MaxSteps -> Infinity];  
graph = ParametricPlot3D[Evaluate[{x[t], y[t], z[t]} /. solution],  
{t, 0, T}]; Show[graph, DisplayFunction -> $DisplayFunction, ImageSize ->  
900, ViewPoint -> {50, 10, 50}];
```

Результат роботи програми зображено на рис. 6.5.

Задача Побудуйте фрактал Мандельброта без збільшення. Згенеруйте рисунок з роздільною здатністю (400x400) точок.

Програма 16.

```
Step = 400; rep = 10; a = -2; b = 1; c = -1.5; d = 1.5;  
dx = N[(b - a)/Step]; dy = N[(d - c)/Step]; Palette = Table[N[k/30], {k, 30, 1, -  
1}] - 0.3; Palette = Select[Palette, (# > 0.1) &]; ColorIndex[x_] := Module[{z, zn,  
o}, z = x;
```

```
For[o = 1, o <= 30, zn = z^2 + x; If[Abs[zn] > 2, Break[]; o++; z = zn]; If[o == 31, 30, o];  
ColorIndexCompiled = Compile[{{h, _Complex}}, ColorIndex[h]];  
Color[u_] := Palette[ColorIndexCompiled[u]];  
z = Table[x + I*y, {x, a, b, dx}, {y, c, d, dy}]; FractPicture = Map[Color, z, {2}];  
Show[Graphics[Raster[FractPicture, ColorFunction -> Hue], AspectRatio -> 1, ImageSize -> 900, Frame -> False, Axes -> False]
```

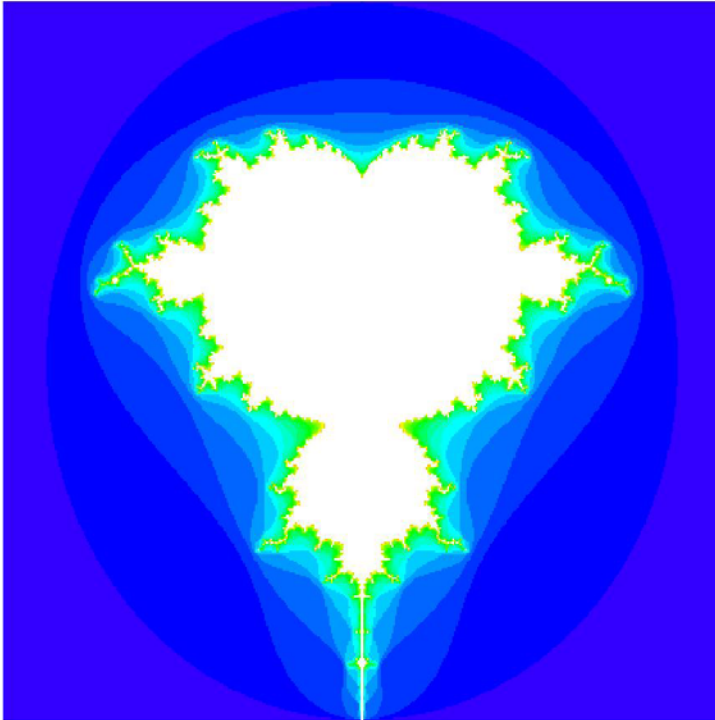


Рис. 6.6 Результат роботи програми. Фрактал Мандельброта

7. ПРИКЛАДИ МОДЕЛЮВАННЯ ФІЗИЧНИХ ТА БІОФІЗИЧНИХ ЯВИЩ

7.1 Проходження та відбивання хвиль на стрибку потенціалу

Проходження

Задача. Чисельно знайдіть імовірність знайти частинку з енергією 2.5 в різних точках простору (квадрат модуля хвильової функції) в процесі подолання стрибку потенціалу $U_1=1$ при $x>0$ та $U_2=2$ при $x<0$ в різні моменти часу (відразу перед та після проходження центром хвильового пакету границі стрибка потенціалу $x=0$).

Програма 17.

$U_1=1; U_2=2;$

$Y[e_x_]:=Module\{k_2,k_1,k_1=Sqrt[e-U_1];k_2=Sqrt[e-U_2];R=(k_1-k_2)/(k_1+k_2);S=(2 k_1)/(k_1+k_2);If[x>0,E^{(-I k_1 x)}+R E^{(I k_1 x)},S E^{(-I k_2 x)}];$

$F[k_]:=E^{(- 100 k^2)};$

$H[e_x_t_]:=Module\{k_1,k,F[k_]:=E^{(- 100 k^2)};k_1=Sqrt[e-U_1];NIntegrate[F[k-k_1]Y[k^2+U_1,x]E^{(-I (k^2+U_1) t)},\{k,k_1-0.5,k_1+0.5}\];Table[Plot[Abs[H[2.5,x,T]],\{x,-50,50},PlotRange->\{0,0.5\},\{T,-25,25,3}\]$

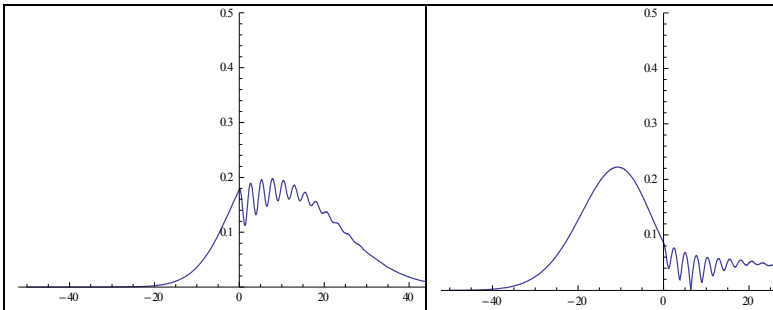


Рис. 7.1 Кадри, що генерує програма: а) хвиля рухається до бар'єру, б) пройшла крізь бар'єр і рухається ліворуч

Відбивання

Задача Чисельно знайдіть імовірність знайти частинку з енергією 1.5 в різних точках простору (квадрат модуля хвильової функції) в процесі відбивання від стрибку потенціалу $U_1=1$ при $x>0$ та $U_2=2$ при $x<0$ в різні моменти часу (відразу перед та після відбивання центру хвильового пакету від границі стрибка потенціалу $x=0$).

Програма 18.

U1=1;U2=2;

Y[e_,x_]:=Module[{A,xi2,k1},If[A=Sqrt[(e-U1)/(U2-U1)];k1=Sqrt[e-U1];xi2=Sqrt[U2-e];f=ArcTan[k1/xi2]/N;x>0,E^(-I k1 x)-E^(-I (k1 x+ f)),(2A)/E^(I f) E^(xi2 x)]];

F[k_]:=E^(-100 k^2);

H[e_,x_,t_]:=Module[{k1,k},F[k_]:=E^(-100 k^2);k1=Sqrt[e-U1];NIntegrate[F[k-k1]Y[k^2+U1,x]E^(-I (k^2+U1) t),{k,k1-0.5,k1+0.5}]];Table[Plot[Abs[H[1.5,x,T]],{x,-5,50},PlotRange->{0,0.5}],{T,-30,30,3}]

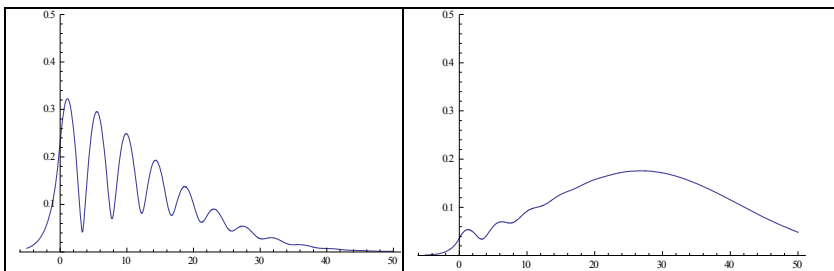


Рис. 7.2 Кадри, що генерує програма: а) хвиля рухається до бар'єру, б) відбилась і рухається праворуч

7.2 Ламінарне обтікання рідини навколо тіла сталої форми

Задача Чисельно знайдіть форму ліній току при ламінарному обтіканні ідеальною рідиною (нестисною та нев'язкою) тіла у формі нескінченного циліндру з напрямком течії, далеко від циліндру, перпендикулярно його осі.

Програма 19.

V=1;G=12;R=1;dt=10-2;

w[Z_]:=Conjugate[V(1-R2/Z2)+G/(2+ I Z)];

GRA={};

Do[GR= Table[

If[u<-1.1||u>1.1,Z0=I u;J={};

Do[Z0=Z0+w[Z0]dt/N;J=Join[J,{Z0}],{1000}];

ListPlot[{Re[J],Im[J]}/Transpose,AspectRatio->1,PlotJoined->True, PlotRange->{{-5,5},{-10,10}},

Z0= 1.2 EI + u;J={};

Do[Z0=Z0+w[Z0]dt/N;J=Join[J,{Z0}],{1000}];

```
ListPlot[{Re[J],Im[J]}//Transpose,AspectRatio->1,PlotJoined->True,  
PlotRange->{{-5,5},{-10,10}}],{u,-5,5,0.3};GRA=Join[GRA,{GR}];  
dt=-dt,{2};  
Select[Flatten[GRA],Head[#]@Graphics&]//Show
```

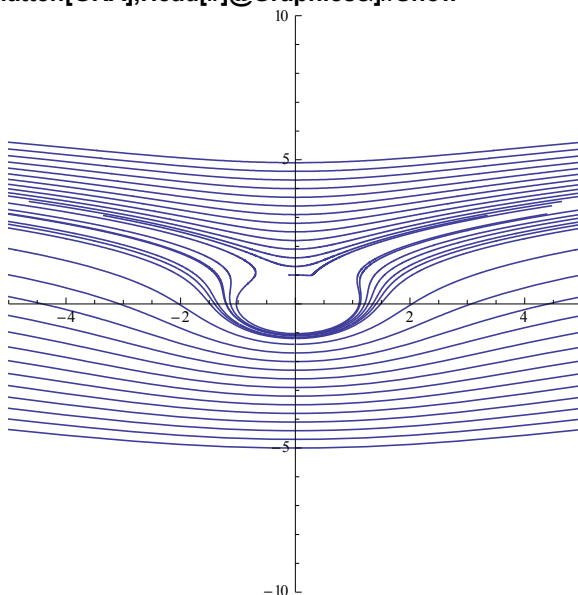


Рис. 7.3 Лінії току

7.3 Еквіпотенціальні лінії біля границі конденсатора

Задача. Чисельно знайдіть форму еквіпотенціальних ліній біля границі конденсатора, одна обкладинка якого - нескінченна площина $y=0$ (нижня), а інша - півплощина з краєм в точці $(0,1)$.

Програма 20.

```
t1=-2;t2=2;h=1;a=2/3;t=1;w=1/2;
```

```
G[t_,w_]:=h*NIntegrate[(1+x)^a/x,{x,-1,E^(Pi*(t+l w))}]/Pi+l h;
```

```
Table[ListPlot[
```

```
Table[{Re[G[t,w]],Im[G[t,w]]},{t,t1,t2,0.01}],
```

```
PlotRange->{{t1,t2},{0,3}}
```

```
],{w,0.1,0.9,0.1}]]//Show
```

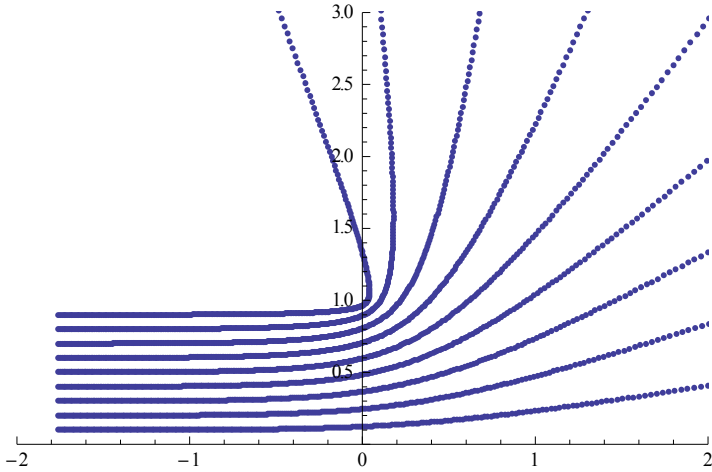


Рис. 7.4 Еквіпотенціальні лінії

7.4 Задача трьох тіл

Задача Чисельно розв'яжіть задачу трьох тіл та побудуйте анімацію їх руху в трьохвимірному просторі. Чи є серед розв'язків періодичні? Квазіперіодичні?

Програма 21.

$s=20$ $10-2$; $T=100$;

$v2x=-0.5$; $v2x=v2x*s$; $v2y=-0.6$; $v2y=v2y*s$; $v2z=0$; $v2z=v2z*s$;

$v3x=0.4$; $v3x=v3x*s$; $v3y=-0.4$; $v3y=v3y*s$; $v3z=0$; $v3z=v3z*s$;

$v1x=-(v2x+v3x)$; $v1y=-(v2y+v3y)$; $v1z=-(v2z+v3z)$;

$solution=NDSolve\{x1''[t]==(x2[t]-x1[t])/((x1[t]-x2[t])^2+(y1[t]-y2[t])^2+(z1[t]-z2[t])^2)^{3/2}+$

$(x3[t]-x1[t])/((x3[t]-x1[t])^2+(y3[t]-y1[t])^2+(z3[t]-z1[t])^2)^{3/2}, x1[0]==0, x1'[0]==v1x,$

$y1''[t]==(y2[t]-y1[t])/((x1[t]-x2[t])^2+(y1[t]-y2[t])^2+(z1[t]-z2[t])^2)^{3/2}+$

$(y3[t]-y1[t])/((x3[t]-x1[t])^2+(y3[t]-y1[t])^2+(z3[t]-z1[t])^2)^{3/2}, y1[0]==0, y1'[0]==v1y,$

$z1''[t]==(z2[t]-z1[t])/((x1[t]-x2[t])^2+(y1[t]-y2[t])^2+(z1[t]-z2[t])^2)^{3/2}+$

$(z3[t]-z1[t])/((x3[t]-x1[t])^2+(y3[t]-y1[t])^2+(z3[t]-z1[t])^2)^{3/2}, z1[0]==0, z1'[0]==v1z,$

$x2''[t]==(x1[t]-x2[t])/((x1[t]-x2[t])^2+(y1[t]-y2[t])^2+(z1[t]-z2[t])^2)^{3/2}+$

```
(x3[t]-x2[t])/((x3[t]-x2[t])^2+(y3[t]-y2[t])^2+(z3[t]-
z2[t])^2)^3/2,x2[0]==0,x2'[0]==v2x,
y2''[t]==(y1[t]-y2[t])/((x1[t]-x2[t])^2+(y1[t]-y2[t])^2+(z1[t]-
z2[t])^2)^(3/2)+
(y3[t]-y2[t])/((x3[t]-x2[t])^2+(y3[t]-y2[t])^2+(z3[t]-
z2[t])^2)^3/2,y2[0]==1,y2'[0]==v2y,
z2''[t]==(z1[t]-z2[t])/((x1[t]-x2[t])^2+(y1[t]-y2[t])^2+(z1[t]-
z2[t])^2)^(3/2)+
(z3[t]-z2[t])/((x3[t]-x2[t])^2+(y3[t]-y2[t])^2+(z3[t]-
z2[t])^2)^3/2,z2[0]==0,z2'[0]==v2z,
x3''[t]==(x1[t]-x3[t])/((x1[t]-x3[t])^2+(y1[t]-y3[t])^2+(z1[t]-
z3[t])^2)^(3/2)+
(x2[t]-x3[t])/((x3[t]-x2[t])^2+(y3[t]-y2[t])^2+(z3[t]-
z2[t])^2)^3/2,x3[0]==1,x3'[0]==v3x,
y3''[t]==(y1[t]-y3[t])/((x1[t]-x3[t])^2+(y1[t]-y3[t])^2+(z1[t]-
z3[t])^2)^(3/2)+
(y2[t]-y3[t])/((x3[t]-x2[t])^2+(y3[t]-y2[t])^2+(z3[t]-
z2[t])^2)^3/2,y3[0]==0,y3'[0]==v3y,
z3''[t]==(z1[t]-z3[t])/((x1[t]-x3[t])^2+(y1[t]-y3[t])^2+(z1[t]-
z3[t])^2)^(3/2)+
(z2[t]-z3[t])/((x3[t]-x2[t])^2+(y3[t]-y2[t])^2+(z3[t]-
z2[t])^2)^(3/2),z3[0]==0,z3'[0]==v3z,
{x1,y1,z1,x2,y2,z2,x3,y3,z3},{t,0,T},MaxSteps->Infinity];
Table[
Show[Graphics3D[{
{RGBColor[1,0,0],PointSize[0.02],Point[{x1[t],y1[t],z1[t]}/.solution[[1]
]}],
{RGBColor[0,1,0],PointSize[0.02],Point[{x2[t],y2[t],z2[t]}/.solution[[1]
]}],
{RGBColor[0,0,1],PointSize[0.02],Point[{x3[t],y3[t],z3[t]}/.solution[[1]
]}]
}],PlotRange->{{-10,10},{-10,10},{-10,10}}
], {t,0,T,0.1}]/ListAnimate
```

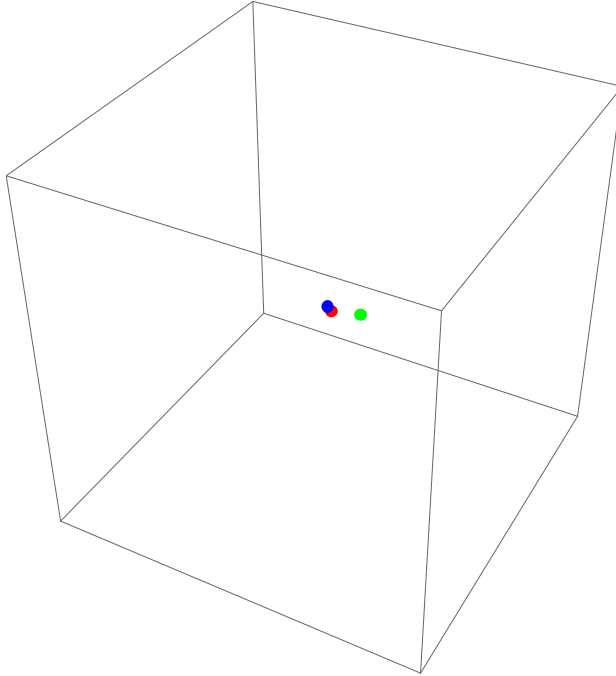


Рис. 7.5 Один з кадрів анімації, яку будує програма

7.5 Залежність сила-довжина волокна, закрученого в спіраль

Задача. На основі припущень про пружне волокно, зроблених в статті (О.В. Оглобля, Д.М. Ноздренко. Математична модель участі титіну у циклі процесів скорочення скелетних м'язів // Доповіді Національної академії наук України, 2008, N 1, P. 187-191) знайдіть залежність сила-довжина для такого волокна.

Програма 22.

```
Table[lo=800;zo=400;
```

```
Plot[(1+((lo-l)Sqrt[k^2+1]-Sqrt[lo^2+zo^2])/
```

```
Sqrt[l^2+(zo-k(lo-l))^2]),{l,0,lo},PlotRange->{0,40}],{k,0.2,0.4,0.1}]
```

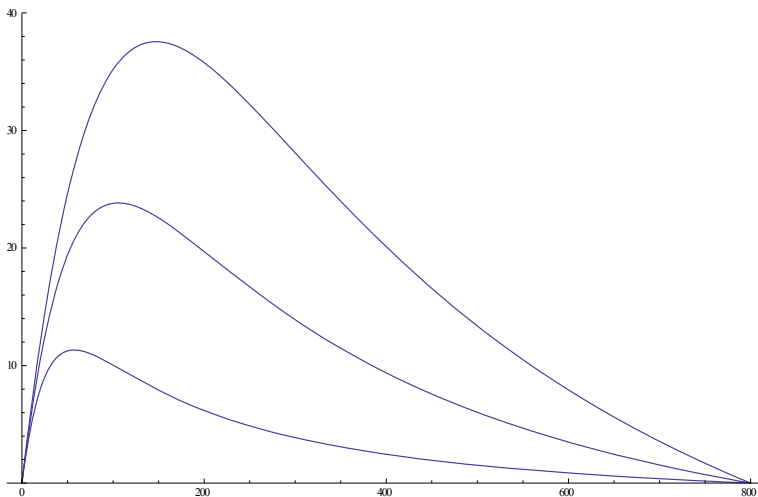


Рис. 7.6 Залежність сили від довжини філаменту за різної жорсткості (подано без підписів, бо в такому вигляді його генерує програма 22)

7.6 Розрахунок електронних рівнів та електронної густини в методі МО-ЛКАО для бутадієну

Задача Чисельно в наближенні сильного зв'язку з урахуванням взаємодії тільки найближчих сусідів (інтеграл перескоку між сусідніми атомарними хвильовими функціями p_z прийняти рівним 2.6 eV) та вважаючи базисні атомарні хвильові функції ортогональними (їх перекриття 0) застосуйте метод МО-ЛКАО та знайдіть енергетичні рівні π -орбіталі, що утворюється за рахунок делокалізації електронів. Знайдіть різницю між LUMO (найнижча незаповнена молекулярна орбіталь) і HOMO (найвища заповнена молекулярна орбіталь) та розрахуйте положення головного піку УФ поглинання. Відповідь наведіть в довжинах хвилі (в нанометрах).

Програма 23.

```
<<Graphics`ContourPlot3D`  
RES={};  
mat={{g-e,b,0,0},  
      {b,g-e,b,0},  
      {0,b,g-e,b},  
      {0,0,b,g-e}}/.g->0/.b->-1;mat//MatrixForm
```

```
Energy=Solve[Det[mat]==0,e]
Do[
eq=mat.Energy[[k]];
c={c1,c2,c3,c4};
RES=RES~Join~Solve[eq.Transpose[{c]}==Transpose[{{0,0,0,0}},c],
{k,1,4}];
res=RES/.c4->1;Z=6;r0=1;
Pz[phi_,theta_,r_]:=-(Z/r0)^(3/2) 1/(8Sqrt[Pi]) E^-((Z r)/(2 r0)) r/r0
E^(I phi) Sin[theta];
pz[x_,y_,z_]:=Pz[ArcTan[y/x],ArcCos[z/Sqrt[x^2+y^2+z^2]],Sqrt[x^2
+y^2+z^2]];
k=1;psi[x_,y_,z_]:=c1*pz[x,y,z]+c2*pz[x-3,y,z]+c3*pz[x-6,y,z]+pz[x-
9,y,z] /.res[[k]]/N;P[x_,y_,z_]:=Abs[psi[x,y,z]];
data=Table[P[x,y,z],{x,-1,10,0.25},{y,-5,5,0.25},{z,-5,5,0.25}];
Sle[dat_]:=If[Length[Select[dat,NumericQ]]==0,Table[0,{Length[data
[[1]][[1]]}],{1}]]];
Select[dat,NumericQ];re=Map[Sle,data,{2}];
ListContourPlot3D[re,Contours->{0.01,0.05},Lighting->False,
Axes->True,ContourStyle->{{RGBColor[0,1,0]},{RGBColor[1,0,0]}}
```

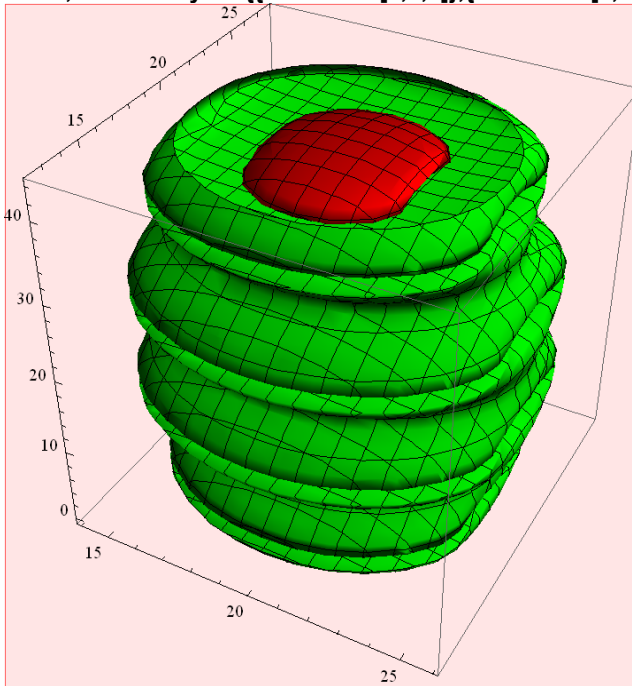


Рис. 7.7 Електронна густина бутадієну

8. НЕТОЧКОВІ СИСТЕМИ

Досі ми розглядали так звані точкові гомогенні системи, у яких зміна з часом відбувалась однаково в усіх точках простору, що займає система. Однак у реальних біологічних системах (мембранах, клітинах і тканинах) необхідно враховувати їх просторову неоднорідність. Отже, далі будемо розглядати системи, в яких стан є різним в різних точках простору і між просторово рознесеними точками існують «дифузійні зв'язки» (потоки речовини). У цих системах зміна концентрації речовини в часі відбувається за рахунок двох процесів: хімічних перетворень, які описуються точковими кінетичними моделями, і дифузії речовини з області з високою концентрацією до області з меншою концентрацією. Серед просторових ефектів в таких системах велике значення має поширення самопідтримуючихся хвиль збудження (наприклад, в нервових тканинах, в серцевому м'язі), які зберігають свої характеристики (амплітуду, період, форму, швидкість) за рахунок розподіленого в середовищі джерела енергії, роль якого виконують певні хімічні речовини. Саме через цю властивість такі системи отримали назву активних розподілених систем. Динамічні явища в активних розподілених системах називають автохвильовими процесами.

Важливу роль для збереження просторово-часової координації у біосистемах, що розвиваються, відіграють явища самоорганізації (самодовільне виникнення хвиль і структур в системі). Наприклад, просторова самоорганізація забезпечує початкові акти просторового диференціювання в ембріональних тканинах.

Відомо, що клітинне диференціювання проявляється в тому, що окремі клітини та цілі тканини здійснюють переходи від однієї соціалізації до іншої. Такі переходи – наслідок включення одних та виключення інших генів. На ранніх стадіях ембріогенезу клітини обмінюються між собою різним метаболітами, у тому числі регуляторами генетичної активності – морфогенами. У недиференційованих тканинах має місце однорідний розподіл морфогенів. Коли ж розподіл морфогенів по ансамблю клітин стає неоднорідним, утворюються морфологічні структури. Ключову роль у їх формуванні відіграє нестійкість, яка руйнує вихідний однорідний стан системи. Ця нестійкість виникає за рахунок випадкових просторово-часових флуктуацій (збурень) у системі. Зростання їх амплітуди стабілізують нелінійні ефекти. В результаті в системі сформується стаціонарний просторово неоднорідний розподіл реагентів (дисипативна структура), який обумовлює процес позиційного диференціювання тканини.

Питаннями самоорганізації, а саме про те, які механізми обумовлюють виникнення нестійкості і як відбувається перехід до нового впорядкованого стану, займається наука синергетика.

8.1 Рівняння дифузії

Якщо припустити, що швидкості хімічних реакцій залежать явно від координати та часу, то в одномірному випадку дифузія речовини описується рівняннями

$$\begin{aligned} \frac{\partial c_1(x,t)}{\partial t} &= f_1(c_1(x,t), c_2(x,t), \dots, c_n(x,t)) + D_{c_1} \frac{\partial^2 c_1(x,t)}{\partial x^2} \\ \frac{\partial c_2(x,t)}{\partial t} &= f_2(c_1(t), c_2(t), \dots, c_n(t)) + D_{c_2} \frac{\partial^2 c_2(x,t)}{\partial x^2} , \\ &\dots \\ \frac{\partial c_n(x,t)}{\partial t} &= f_n(c_1(t), c_2(t), \dots, c_n(t)) + D_{c_n} \frac{\partial^2 c_n(x,t)}{\partial x^2} \end{aligned} \quad (8.1.1)$$

тут D_{c_i} - коефіцієнт дифузії компоненту c_i . Формула (8.1.1) - частинний випадок (2.2.3).

В цьому частинному випадку вважається, що концентрації хімічних речовин суттєво змінюються лише в одному напрямку x , в інших дифузія відбувається настільки швидко, що їх концентрації можна вважати сталими, або система є квазіодновимірною: наприклад, дифузія в капілярі в неосьовому напрямку (система має малі розміри і її неоднорідністю в радіальному напрямку можна знехтувати). Тобто динамічні змінні є також ще функцією просторової координати $c_i = c_i(x, t)$.

До рівняння 8.1.1 потрібно додати початкові умови

$$c_i(\vec{r}, 0) = \varphi(\vec{r}) , \quad (8.1.2)$$

та граничні умови.

Граничні умови, зокрема, можуть бути такими:

- 1) умова непроникності границь області V , тобто вважається, що від границь області (стінок) частинки відбиваються:

$$\left. \frac{\partial c_i(\vec{r}, t)}{\partial \vec{n}} \right|_{\substack{\vec{r} \in V \\ t > 0}} = 0 \quad (8.1.3)$$

- 2) умова потоку речовини через границю області V :

$$\left. \frac{\partial c_i(\vec{r}, t)}{\partial \vec{n}} \right|_{\substack{\vec{r} \in V \\ t > 0}} = \Phi_i(\vec{r}) \quad (8.1.4)$$

- 3) умова поглинання на границі області V :

$$c_i(\vec{r}, t) \Big|_{\substack{\vec{r} \in V \\ t > 0}} = 0 \quad (8.1.5)$$

- 4) умова часткового поглинання (з коефіцієнтом α) і часткового відбивання (з коефіцієнтом β) на границі області V :

$$\alpha c_i(\vec{r}, t) + \beta \frac{\partial c_i(\vec{r}, t)}{\partial \vec{n}} \Big|_{\substack{\vec{r} \in V \\ t > 0}} = 0 \quad (8.1.6)$$

Очевидно, якщо область являє собою весь простір, граничні умови не потрібні.

Дослідимо стаціонарні розв'язки системи (8.1.1) з граничною умовою (8.1.3):

$$f_i(c_1(t), c_2(t), \dots, c_n(t)) + D_{c_i} \frac{\partial^2 c_i(x, t)}{\partial x^2} = 0 \quad (8.1.7)$$

Стаціонарні розв'язки точкової системи не залежать від x і тотожно задовольняють (9.1.7), тобто є одночасно стаціонарними розв'язками розподіленої системи, однорідними у просторі. Однак розподілені системи можуть мати стаціонарні неоднорідні в просторі розв'язки. Знайдемо їх.

Підстановкою $c(x, t) = \bar{c}(x) + \xi(x, t)$ (тут $\xi(x, t)$ - збурення відносно стаціонарного розв'язку $\bar{c}(x)$) отримаємо

$$\frac{\partial \xi(x, t)}{\partial t} = f(\bar{c}(x) + \xi(x, t)) + D \frac{\partial^2 \bar{c}(x)}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 \xi(x, t)}{\partial x^2} \quad (8.1.7)$$

Лінеаризуємо рівняння (8.1.7) поблизу особливої точки $\bar{c}(x)$, тобто підставимо $f(\bar{c}(x) + \xi(x, t)) \approx f(\bar{c}(x)) + Q\xi(x, t)$, де позначено $Q = f'(\bar{c}(x))$:

$$\frac{\partial \xi(x, t)}{\partial t} = f(\bar{c}(x)) + D \frac{\partial^2 \bar{c}(x)}{\partial x^2} + Q\xi(x, t) + D \frac{\partial^2 \xi(x, t)}{\partial x^2} \quad (8.1.8)$$

В силу визначення $\bar{c}(x)$: $f(\bar{c}(x)) + D \frac{\partial^2 \bar{c}(x)}{\partial x^2} = 0$, тому

рівняння (8.1.8) спрощується

$$\frac{\partial \xi(x, t)}{\partial t} = Q\xi(x, t) + D \frac{\partial^2 \xi(x, t)}{\partial x^2} \quad (8.1.9)$$

Для функції $\xi(x, t)$ справедливі ті самі граничні умови непроникності кінців одновимірної області V , що і для $c(x, t)$:

$$\frac{\partial \xi(0, t)}{\partial x} = \frac{\partial \xi(l, t)}{\partial x} = 0$$

Тут ми розглядаємо одновимірну ділянку з кінцями в 0 (лівий кінець) та l (правий кінець).

Для розв'язку (8.1.9) застосуємо метод розділення змінних

$$\xi(x, t) = R(x)T(t)$$

Тоді

$$\frac{1}{T(t)} \frac{dT(t)}{dt} = -\lambda_n \quad (8.1.10)$$

та

$$\frac{d^2 R(x)}{dx^2} + \frac{\lambda_n + Q}{D} R(x) = 0 \quad (8.1.11)$$

Розв'язок (8.1.10) очевидно такий:

$$T(t) = T_n e^{-\lambda_n t} \quad (8.1.12)$$

Рівняння (8.1.11) - це рівняння гармонічного осцилятора, його розв'язок

$$R(x) = R_n \cos\left(\sqrt{\frac{\lambda_n + Q}{D}} x\right) \quad (8.1.13)$$

$$\sqrt{\frac{\lambda_n + Q}{D}} = \frac{\pi n}{l} \text{ хвильове число } (n = 0, 1, 2, \dots)$$

Отже можемо записати загальний розв'язок рівняння (8.1.9)

$$\xi(x, t) = \sum_{n=0}^{\infty} A_n e^{\left(Q - D\left(\frac{n\pi}{l}\right)^2\right)t} \cos\left(\frac{n\pi}{l} x\right) \quad (8.1.14)$$

Тут величини $e^{\left(Q - D\left(\frac{n\pi}{l}\right)^2\right)t}$ задають часову залежність затухання (або наростання) початкового збурення $\xi(x, 0)$, а множники $\cos\left(\frac{n\pi}{l} x\right)$

визначають просторовий розподіл початкового відхилення вздовж x . Якщо $Q < 0$, то при будь-якому n збурення буде затухати, тобто функція $\xi(x, t) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$, яким би не було початкове відхилення $\xi(x, t)$ від стаціонарного однорідного розподілу $\bar{c}(x)$. Якщо $Q > 0$, то

існує кінцеве число гармонічних коливань виду $\cos\left(\frac{n\pi}{l}x\right)$, які

приводять до розвитку збурень стаціонарного розв'язку. Це такі гармонічні коливання, в яких показники експонент додатні, тобто при будь-якому n збурення буде затухати, тобто функція $\xi(x, t) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$, яким би не було початкове відхилення $\xi(x, t)$ від стаціонарного однорідного

розподілу $\bar{c}(x)$. $Q > D\left(\frac{n\pi}{l}\right)^2$. Незатухаючі коливання можуть, розвиваючись, віддаляти систему від вихідного однорідного стаціонарного стану і переводити її в інший режим, який передбачає виникнення автохвильових процесів або просторово неоднорідних дисипативних структур.

Задача Чисельно знайдіть розв'язок однокомпонентного рівняння дифузії (8.1.1) на просторовій ділянці $x \in [0, 5]$, прийнявши $D = 1$ та використавши граничні умови $c(t, 0) = \sin(t)$, $c(t, 5) = 0$ та початкову умову $c(0, x) = 0$.

Програма 24.

```
solution=NDSolve[{  
  D[c[t,x],t]==D[c[t,x],x,x],  
  c[0,x]==0,c[t,0]==Sin[t],c[t,5]==0  
},c,{t,0,20},{x,0,5}];Plot3D[Evaluate[c[t,x]/.solution],{t,0,20},{  
  x,0,5}, PlotRange->All]
```

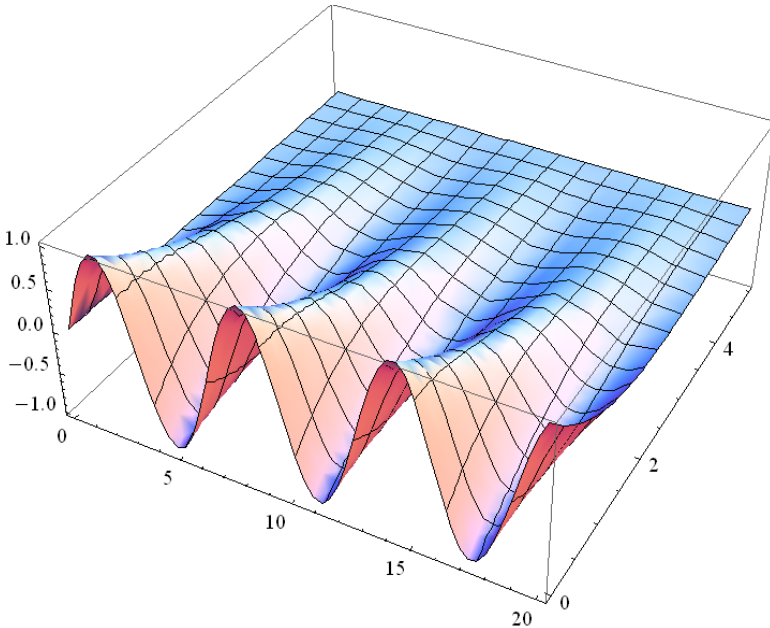


Рис. 8.1 Залежність $c(t, x)$

8.2 Хвильове рівняння

Біжучими хвилями називають хвилі, що переносять в просторі енергію. Перенос енергії хвилями характеризується вектором густини потоку енергії. Цей вектор для пружних хвиль називають вектором Умова (по імені російського вченого Н. А. Умова (1846—1915), який розв'язав задачу про розповсюдження енергії в середовищі). Напрямок вектора Умова співпадає з напрямком переносу енергії, а його модуль дорівнює енергії, що переноситься хвилею за одиницю часу крізь одиничну площу, розташовану перпендикулярно напрямку розповсюдження хвилі.

Для виведення рівняння біжучої хвилі — залежності зміщення частинки, що коливається, від координат та часу — розглянемо плоску хвилю, припустивши, що коливання носять гармонічний характер, а вісь x співпадає з напрямком розповсюдження хвилі (рис. 8.2).

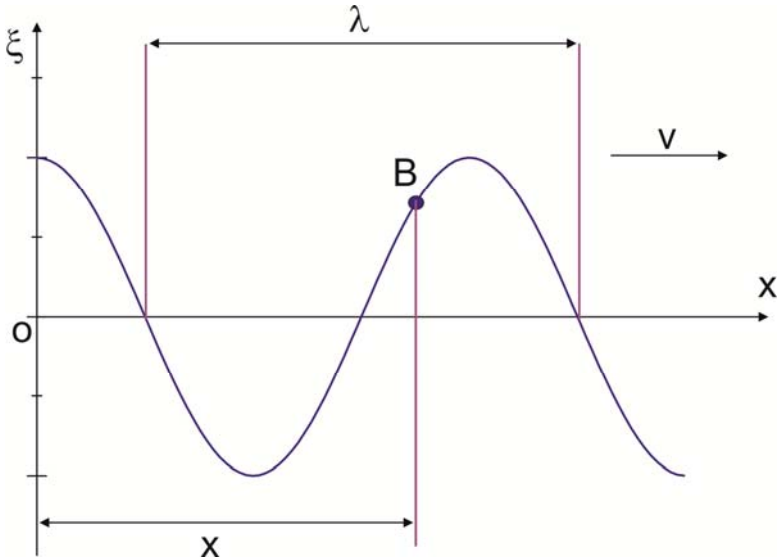


Рис. 8.2 Біжуча хвиля

В даному випадку хвильові поверхні перпендикулярні до осі x , а так як всі точки хвильової поверхні коливаються однаково, то зміщення ξ буде залежати лише від x та t , тобто $\xi = \xi(x, t)$.

На рис. 8.2 розглянемо деяку частинку B середовища, яка знаходиться на відстані x від джерела коливань O . Якщо коливання точок, що лежать в площині $x=0$, описуються функцією $\xi(0, t) = A \cos(\omega t)$, то частинка B середовища коливатиметься по тому самому закону, але її коливання будуть відставати по часу від коливань джерела на τ , так як проходження хвилею відстані x вимагає час $\tau = x/v$, де v — швидкість розповсюдження хвилі. Тоді рівняння коливань частинок, що лежать в площині x , мають вигляд

$$\xi(x, t) = A \cos(t - x/v), \quad (8.2.1)$$

Звідки випливає, що $\xi(x, t)$ є не тільки періодичною функцією часу але і періодичною функцією координати x .

Рівняння (8.2.1) це рівняння біжучої хвилі. Якщо біжуча плоска хвиля розповсюджується в протилежному напрямку, то її рівняння:

$$\xi(x, t) = A \cos(t + x / v) .$$

В загальному випадку рівняння плоскої хвилі, що розповсюджується вздовж позитивного напрямку вісі x в середовищі, яке не поглинає енергію, має вигляд

$$\xi(x, t) = A \cos(\omega(t - x / v) + \varphi_0), \quad (8.2.2)$$

де $A = \text{const}$ — амплітуда хвилі, ω — циклічна частота, φ_0 — початкова фаза хвилі, яка визначається в загальному випадку вибором початку відрілку x та t , $[\omega(t - x / v) + \varphi_0]$ — фаза плоскої хвилі.

Для характеристики хвиль використовують хвильове число

$$k = \frac{2\pi}{\lambda} = \frac{2\pi}{vT} = \frac{\omega}{v} \quad (8.2.3)$$

Враховуючи (8.2.3), рівняння (8.2.2) можна записати як

$$\xi(x, t) = A \cos(\omega t - kx + \varphi_0), \quad (8.2.4)$$

Рівняння хвилі, що розповсюджується вздовж від'ємного напрямку осі x , відрізняється від (8.2.4) тільки знаком члену kx .

Згідно формули Ейлера косинус дорівнює дійсній частині комплексного числа $\cos \varphi = \text{Re}[e^{i\varphi}]$, тому рівняння плоскої хвилі можна записати у вигляді

$$\xi(x, t) = A e^{i(\omega t - kx + \varphi_0)},$$

де фізичний зміст має лише дійсна частина цього комплексного числа. Припустимо, що при хвильовому процесі фаза постійна, тобто

$$\omega(t - x/v) + \varphi_0 = \text{const} \quad (8.2.5)$$

Продиференціювавши вираз (8.2.5) та скоротивши на ω , отримаємо

$$dt - \frac{1}{v} dx = 0, \text{ звідки}$$

$$\frac{dx}{dt} = v \quad (8.2.6)$$

Значить, швидкість v розповсюдження хвилі в рівнянні (8.2.6) є не що інше, як швидкість переміщення фази хвилі, і її називають фазовою швидкістю.

На відміну від плоскої хвилі з плоскими хвильовими поверхнями, сферична хвиля має хвильові поверхні у вигляді концентричних сфер. З аналогічних міркувань для сферичної хвилі можна показати, що її рівняння записується як

$$\xi(r, t) = \frac{A_0}{r} \cos(\omega t - kr + \varphi_0), \quad (8.2.7)$$

тут r — відстань від центру хвилі до точки середовища, що розглядається. Для випадку сферичної хвилі навіть для середовища, що не поглинає енергію, амплітуда коливань не залишається незмінною, а спадає з відстанню по закону $1/r$. Рівняння (8.2.7) вірне лише для r , що значно перевищує розміри джерела (тоді джерело коливань можна вважати точковим).

З виразу (8.2.3) випливає, що фазова швидкість

$$v = \omega/k \quad (8.2.8)$$

Якщо фазова швидкість хвилі в середовищі залежить від їх частоти, то це явище називають дисперсією хвиль, а середовище, в якому спостерігається дисперсія хвиль, називають диспергуючим середовищем.

Розповсюдження хвиль в однорідній ізотропному середовищі в загальному випадку описується хвильовим рівнянням — диференціальним рівнянням в частинних похідних

$$\frac{\partial^2 \xi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \xi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \xi}{\partial z^2} = \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 \xi}{\partial t^2} \quad \text{або} \quad \Delta \xi = \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 \xi}{\partial t^2} \quad (8.2.9)$$

де v — фазова швидкість, $\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ — оператор Лапласа.

Розв'язком рівняння (8.2.9) є рівняння будь-якої хвилі. Підстановкою можна переконатись, що рівняння (8.2.9) задовольняють, зокрема, плоска хвиля (див. (8.2.2)) та сферична хвиля (див. (8.2.7)). Для плоскої хвилі, що розповсюджується вздовж осі x , хвильове рівняння має вигляд

$$\frac{\partial^2 \xi}{\partial x^2} = \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 \xi}{\partial t^2} \quad (8.2.10)$$

Для багатокомпонентної системи з суттєвою просторовою залежністю лише в одному напрямку (вісь x) хвильове рівняння має вигляд

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 c_1(x, t)}{\partial t^2} &= f_1(c_1(x, t), c_2(x, t), \dots, c_n(x, t)) + v^2 \frac{\partial^2 c_1(x, t)}{\partial x^2} \\ \frac{\partial^2 c_2(t)}{\partial t^2} &= f_2(c_1(t), c_2(t), \dots, c_n(t)) + v^2 \frac{\partial^2 c_2(x, t)}{\partial x^2} \\ &\dots \dots \dots \\ \frac{\partial^2 c_n(t)}{\partial t^2} &= f_n(c_1(t), c_2(t), \dots, c_n(t)) + v^2 \frac{\partial^2 c_n(x, t)}{\partial x^2} \end{aligned} \quad (8.2.11)$$

Тут v - швидкість розповсюдження хвилі.

Задача Чисельно знайдіть розв'язок хвильового рівняння (8.2.10) на просторовій ділянці $x \in [-6, 6]$ прийнявши $v = 1$ та використавши

періодичну граничну умову $\xi(t, -6) = \xi(t, 6)$ та початкові умови

$$\xi(0, x) = e^{-x^2}, \quad \left. \frac{\partial \xi(t, x)}{\partial t} \right|_{t=0} = 0.$$

Програма 25.

```
NDSolve[  
  D[u[t,x],t,t]==D[u[t,x],x,x],  
  u[0,x]==Exp[-x^2],  
  Derivative[1,0][u][0,x]==0,  
  u[t,-6]==u[t,6]  
,u,{t,0,6},{x,-6,6};  
Plot3D[Evaluate[u[t,x]/.First[%]],{t,0,6},{x,-6,6},PlotPoints-  
>50]
```

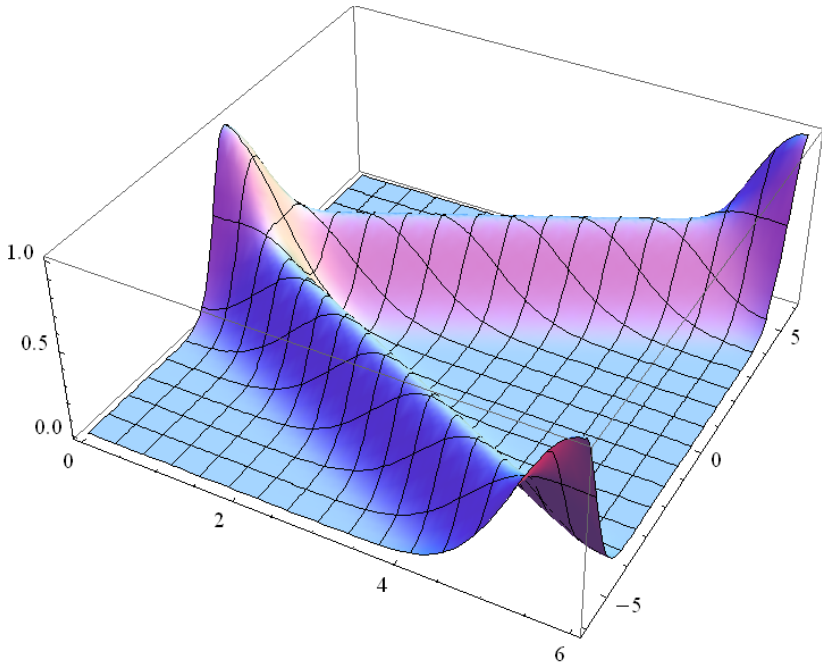


Рис. 8.3 Залежність $\xi(t, x)$

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. И. Пригожин, И. Стенгерс «Порядок из хаоса», М.: Прогресс, 1986. – 426 с.
2. А. Б. Рубин «Теоретическая биофизика», М.: МГУ, 2004. – 464 с.
3. Б.П. Демидович, И.А. Марон Основы вычислительной математики М.: „Наука”, 1970. – 664 с.
4. П.Г. Костюк, В.Л. Зима, І.С. Магура, М.С. Мірошниченко, М.Ф. Шуба «Біофізика», К.: ВПЦ КНУ, 2008. – 567 с.
5. О.В. Оглобля, М.С. Мірошниченко, С.О. Костерін «Комп’ютерне моделювання в біології», К.: Фітосоціоцентр, 2006. – 66 с.
6. Ю.І. Прилуцький, О.В. Оглобля, Ю.П. Склярів, К.І. Богущька «Математичні моделі в біології», К.: ВПЦ КНУ, 2002. – 64 с.
7. Я.Д. Самуилов, Е.Н. Черезова «Реакционная способность органических соединений», Учеб. пособие Казан. гос. технол. ун-т. Казань, 2003. - 419 с.
8. О. Солбриг, Д. Солбриг «Популяционная биология и эволюция», М.: Мир, 1982. – 488 с.
9. М.В. Волькенштейн «Биофизика», М.: “Наука”, 1988. – 590 с.
10. Ю.М. Романовский, Н.В. Степанова, Д.С. Чернавский «Математическая биофизика», М.: Наука, 1984.
11. Г. Хакен «Синергетика», М.: “Мир”, 1980.
12. И.В. Березин, С.Д. Варфоломеев «Биокинетика», М.: Наука, 1979. – 312 с.
13. Р.М. Кроновер «Фракталы и хаос в динамических системах. Основы теории», М.: Постмаркет, 2000. – 353 с.
14. С.В. Божокин, Д.А. Паршин «Фракталы и мультифракталы», Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2001. – 128 с.
15. Б. Мандельброт «Фрактальная геометрия природы», М.: Институт компьютерных исследований, 2002. – 656 с.
16. Дж. Глейк «Хаос: Создание новой науки», СПб.: Амфора, 2001. – 398 с.