УДК 519.8

Эволюционная оптимальность в структурированных системах и её приложения к медицинским и биологическим проблемам

В. Н. Разжевайкин

Вычислительный центр им. А.А. Дородницына РАН
ул. Вавилова, д. 40, Москва, Россия, 119991

Сформулирован хорошо известный специалистам в области математической биологии принцип эволюционной оптимальности, восходящий к дарвиновским концепциям естественного отбора, основанного на механизмах выживания сильнейших. Выраженный в терминах устойчивости установившихся равновесных состояний моделирующей системы, этот принцип допускает обобщение на системы, описывающиеся математическими моделями, включающими как интегро-дифференциальные уравнения, так и уравнения с частными производными. В работе указываются пути использования построенной автором теории эволюционной оптимальности для случая динамических систем в банаховых пространствах к нахождению оптимизируемых функционалов отбора для ряда структурированных биологических систем. Рассмотрены случаи сообществ с возрастной и с пространственной структурой, для которых построенные функционалы имеют вполне естественную биологическую интерпретацию. В качестве практического приложения построенной теории приведён пример, представляющий собой центральный результат теории корреляционной адаптометрии.

Ключевые слова: эволюционная оптимальность, устойчивость, функционалы отбора, корреляционная адаптометрия.

1. Введение

В построенной ранее теории (см. обзор основных результатов в [1]) автор предложил конструкцию, связывающую свойства устойчивости стационарных режимов распределённых биологических систем со свойствами экстремальности значений наследуемых характеристик у видов, выживших в этих режимах.

На примере простейшей модели конкуренции $\dfrac{\mathrm{d}x_i}{\mathrm{d}t} = x_i f_i(x)$, $i = 1, \dots, n$, $x = (x_1, \dots, x_n)$ находим необходимое условие устойчивости положения равновесия $\bar{x} = (\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_m, 0, \dots, 0)$; $\bar{x}_i > 0$, $i = 1, \dots, m$ равенство: $f_i(\bar{x}) = \max(f_j(\bar{x}))$, $1 \leqslant i \leqslant m$, $1 \leqslant j \leqslant n$. Оно является экстремальным соотношением и называется *принципом эволюционной оптимальности*. Его биологический смысл заключается в том, что выжившие в равновесном состоянии виды обязаны иметь максимальные значения мальтузианских коэффициентов среди всех потенциально допустимых в этом же состоянии.

Поскольку в положении равновесия $\bar{x}$ виды с номерами $m + 1 \leqslant j \leqslant n$ отсутствуют, то их можно считать виртуальными, т.е. добавить к их совокупности любые другие виды, имеющие гипотетическую возможность оказаться в исходном наборе. При этом параметры, различающие виды, могут выбираться из некоторой области Λ пространства параметров, так что задача оптимизации будет решаться уже в ней. Найденные в результате наборы значений $\bar{\lambda} \in \Lambda$ могут рассматриваться как допустимые.

В моделях структурированных биологических систем наибольшую трудность вызывает построение максимизируемых функционалов, роль которых в рассмотренном точечном примере исполняют мальтузианские функции. При их обнаружении аналоги результатов, изложенных выше, могут быть почерпнуты из общей теории связи устойчивости и оптимальности для случая распределённых квазилинейных задач, построенной автором. Здесь автор приводит в качестве примеров некоторые из её приложений к таким системам.

Статья поступила в редакцию 27 сентября 2013 г.

Работа выполнена при поддержке РФФИ. Проект №.12-07-00789.

2. Модели с непрерывной возрастной структурой

Система уравнений с возрастной структурой, имеет вид:

$$\partial x_\lambda = -m_\lambda x_\lambda,\ \lambda \in \Lambda, \quad x_\lambda(0,t) = \int\limits_0^\infty b_\lambda(a) x_\lambda(a,t) \mathrm{d}a,\ \lambda \in \Lambda \tag{1}$$

с подходящими начальными условиями. Здесь t — время, a — возраст, $\partial_t = \dfrac{\partial}{\partial t}$, $\partial = \partial_t + \partial_a$, λ — номер (возможно, из несчётного набора Λ) вида с плотностью (по возрасту) $x_\lambda = x_\lambda(a,t)$. Система считается автономной во времени, так что коэффициенты смертности $m_\lambda = m_\lambda(a,x)$ предполагаются зависящими лишь от текущих значений вектора распределений $x = \{x_\lambda(\cdot,t)\}$, $\lambda \in \Lambda$, включая функциональную зависимость коэффициентов смертности от векторов распределений. Коэффициенты рождаемости $b_\lambda(a)$ от текущего вида распределений предполагаются независящими. В применении к рассматриваемой системе с возрастной структурой основной результат можно сформулировать следующим образом.

Если система (1) имеет устойчивое стационарное положение равновесия $\bar{x}$, то для $\bar{\lambda} \in \Lambda : \bar{x}_{\bar{\lambda}} \neq 0$ выполнено соотношение $\varphi\left(\bar{\lambda}\right) = \max_{\lambda \in \Lambda}\left(\varphi\left(\lambda\right)\right)$, с функционалом

$$\varphi\left(\lambda\right) = \int\limits_0^\infty b_\lambda(a) \exp\left(-\int\limits_0^a m_\lambda(s,\bar{x})\,\mathrm{d}s\right) \mathrm{d}a. \tag{2}$$

С практической точки зрения это означает, что для нахождения тех значений набора параметров λ, которые реализуются для априори известного установившегося стационарного распределения $\bar{x}$, следует решить задачу максимизации функционала (2). Заметим, что теоретическое максимальное значение этого функционала должно быть равно единице. Содержательно функционал (2), построенный впервые у Лотки [2], представляет собой среднее число новорождённых в расчёте на одну особь.

3. Модели с непрерывной пространственной структурой

Для пространственно распределённых биологических систем, описывающихся системами квазилинейных параболических уравнений второго порядка с однородными условиями на границе рассматриваемой пространственной области, для нахождения значений параметров в случае априори известного реализующегося стационарного распределения биологических видов удаётся построить задачу минимизации подходящего интегрального функционала, задающего экстремальное описание соответствующей эллиптической краевой задачи.

Исходная система уравнений имеет вид:

$$\partial_t x_\lambda = h_\lambda x_\lambda + \hat{a}_\lambda(x) x_\lambda, \qquad \lambda \in \Lambda, \tag{3}$$

где $x_\lambda = x_\lambda(\xi,t)$ — пространственная плотность биомассы эволюционирующего вида в точке пространства $\xi \in \Omega \subset \mathbf{R^n}$ в момент времени t, h_λ — эллиптические операторы вида $h_\lambda x_\lambda = \mathrm{div}\ (\mathrm{A}_\lambda(\xi)\,(\mathrm{grad\,x_\lambda + x_\lambda grad\,q_\lambda(\xi)}))$ с достаточно гладкими коэффициентами $a_\lambda^{\iota\kappa}(\xi)$, $g_\lambda(\xi)$, ι, $\kappa = 1,\ldots,n$, в замыкании связной ограниченной области $\Omega \subset \mathbf{R^n}$, причём симметричные матрицы $A_\rho\left(\xi\right) = \left\|a_\rho^{\iota\kappa}(\xi)\right\|$ считаются равномерно в области Ω положительно определёнными (т.е. $\left(A_\lambda\left(\xi\right)\zeta,\zeta\right) \geqslant k_\lambda\left(\zeta,\zeta\right) > 0$ для $\zeta \in \mathbf{R^n}\setminus\{0\}$). Здесь дивергенция и градиент вычисляются по пространственным переменным $\xi \in \Omega \subset \mathbf{R^n}$, использовано также стандартное обозначения для скалярного произведения в $\mathbf{R^n}$ в виде $(u,v) = \sum\limits_{i=1}^n u_i v_i$.

На считающейся гладкой границе $\partial\Omega$ области Ω предполагаются выполненными условия её непроницаемости

$$(\operatorname{grad} x_\lambda + x_\lambda \operatorname{grad} q_\lambda(\xi), \nu) = 0, \tag{4}$$

где ν — вектор нормали к границе в её точке $\xi \in \partial\Omega$.

Оператор $\hat{a}_\lambda(x)$ задаёт поточечное (по ξ) умножение функции $x_\lambda(\xi, t)$ на функцию (точнее, функционал) $a_\lambda(x(\cdot, t), \xi)$, в котором использовано обозначение для вектора $x = x(\cdot, t) = \{x_\lambda(\cdot, t)\}$, $\lambda \in \Lambda$.

В применении к рассматриваемой системе с пространственной структурой основной результат здесь формулируется следующим образом. Если система (3), (4) имеет устойчивое стационарное положение равновесия $\bar{x}$, то для $\bar{\lambda} \in \{\lambda \in \Lambda : \bar{x}_\lambda \neq 0\}$ выполнено соотношение $\varphi\left(\bar{\lambda}\right) = \min_{\lambda\in\Lambda} \varphi\left(\lambda\right)$ с

$$\varphi\left(\lambda\right) = \frac{\int\limits_\Omega \mathrm{e}^{q_\lambda(\xi)} \left[(w_\lambda(\xi), A_\lambda(\xi) w_\lambda(\xi)) - \hat{a}_\lambda(\bar{x})\bar{x}_\lambda^2(\xi)\right] \mathrm{d}\xi}{\int\limits_\Omega \mathrm{e}^{q_\lambda(\xi)} \bar{x}_\lambda^2(\xi)\, \mathrm{d}\xi}, \tag{5}$$

где введено обозначение $w_\lambda(\xi) = \operatorname{grad} \bar{x}_\lambda(\xi) + \bar{x}_\lambda(\xi) \operatorname{grad} q_\lambda(\xi)$.

Содержательно выражение (5) представляет собой адаптированный к сносу по градиенту $q_\lambda(\xi)$ пространственный функционал соответствующей эллиптической краевой задачи. При фиксированном λ он достигает минимального значения $\varphi_{\min}(\lambda)$ на собственных функциях $\bar{x}_\lambda(\xi)$ дифференциального оператора в правой части в (3), соответствующих его максимальному собственному значению, равному $-\varphi_{\min}(\lambda)$. При этом дифференциальный оператор оказывается самосопряжённым в норме, задаваемой знаменателем в (5).

4. Задача корреляционной адаптометрии

Использование методики, описанной в предыдущем разделе, позволило обосновать построение (см. [3]) модели широко применяемой в медицинской и биологической практике техники корреляционной адаптометрии. Основой тому являются изменения уровня корреляций между физиологическими параметрами организмов при наличии внешнего воздействия на популяцию. Один из подходов к оценке этого воздействия базируется на следующей диффузионной модели.

Рассмотрим некоторую популяцию, особи которой могут отличаться друг от друга значениями некоторых индивидуальных параметров. Считается, что каждый их набор может быть описан элементом $\xi \in \Omega \subset \mathbf{R}^\mathbf{n}$ (область гомеостазиса). При этом индивидуальные изменения параметров подчиняются диффузионным марковским процессам, так что для средней плотности распределения популяции $u = u(\xi, t)$ выполнено уравнение

$$\partial_t u = a\Delta u - (\mathbf{b}, \operatorname{grad} u), \tag{6}$$

где $a > 0$ — коэффициент подвижности особей, а $\mathbf{b} = -b\mathrm{e}_\mathrm{n}$ — вектор по направлению $-\mathrm{e}_\mathrm{n}$ с $b \geqslant 0$ действующей на популяцию нагрузки. Оператор Лапласа и градиент вычисляются по пространственным переменным.

Далее используется гипотеза о непроницаемости границы:

$$(\mathbf{b}u - a\nabla u, \nu)|_{\partial\Omega} = 0. \tag{7}$$

Её обоснование в рамках модели, построенной в предыдущем разделе, можно найти в [3]. Считается, что на границе области существует единственная точка $s(\mathbf{b}) \in \partial\Omega$, такая что вектор внешней нормали ν к границе в этой точке совпадает как по направлению, так и по знаку с вектором $\mathbf{b}$, причём вся область находится по одну сторону от $s(\mathbf{b})$ по направлению $\mathbf{b}$. В предположении, что ортогональная система координат в $\mathbf{R^n}$ выбрана таким образом, что $s(\mathbf{b})$ находится в её начале, а положительное направление ξ_n совпадает с направлением вектора $\mathrm{e_n}$, задача (6), (7) имеет единственное с точностью до множителя стационарное решение вида

$$u(\xi) = v(\xi_n) = v_0 e^{-\frac{b\xi_n}{a}}. \tag{8}$$

Математической моделью измеряемых в задачах корреляционной адаптометрии величин являются функции $\varphi = \sum\limits_{i=1}^{n} \varphi_i \xi_i$, $\psi = \sum\limits_{i=1}^{n} \psi_i \xi_i$ с ненулевым набором компонент, а моделью определяющих значимые свойства адаптации статистических характеристик (вес корреляционного графа и т. п.) — их коэффициенты корреляции по распределению (8):

$$K(\varphi, \psi) = \frac{M[(\varphi - M\varphi)(\psi - M\psi)]}{\sqrt{M[(\varphi - M\varphi)^2]M[(\psi - M\psi)^2]}}, \tag{9}$$

$$M\varphi(\xi_1, ..., \xi_n) = \frac{\int\limits_{\Omega} \varphi(\xi) u(\xi)\,\mathrm{d}\xi}{\int\limits_{\Omega} u(\xi)\,\mathrm{d}\xi}.$$

В грубом случае в окрестности точки $s(\mathbf{b})$ граница области $\partial\Omega$ может быть представлена в виде

$$\partial\Omega = \left\{ \xi : \ \xi_n = \sum_{i=1}^{n-1} a_i \xi_i^2 + o\left(\xi^2\right) \right\},$$

где все $a_i > 0, \ i = 1, ..., n-1$.

Положим $\bar{\varphi} = \left(\dfrac{\varphi_1}{\sqrt{a_1}}, ..., \dfrac{\varphi_{n-1}}{\sqrt{a_{n-1}}}, 0 \right)$. Основой теории корреляционной адаптометрии является следующая теорема.

Теорема. *Для ненулевых $\bar{\varphi}$ и $\bar{\psi}$ при $b \to \infty$ имеет место сходимость*

$$K(\varphi, \psi) \to \frac{(\bar{\varphi}, \bar{\psi})}{\sqrt{(\bar{\varphi}, \bar{\varphi})\,(\bar{\psi}, \bar{\psi})}}.$$

Поскольку при $b = 0$ распределение (8) является постоянным, так что коэффициенты корреляции (9) отслеживают только форму области Ω, обнуляясь, например, в случае шара, то последние могут выполнять роль средства измерения уровня внешнего воздействия на популяцию, что и используется на практике (см. примеры в [3]).

Литература

1. *Разжевайкин В. Н.* Функционалы отбора в автономных моделях биологических систем с непрерывной возрастной и пространственной структурой // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2010. — Т. 50, № 2. — С. 338–346. [Razzhevaikin V. N. Selection Functionals in Autonomous Models of Biological Systems with Continuous Age and Spatial Structure // Computational Mathematics and Mathematical Physics. — 2010. — Vol. 50, No 2. — Pp. 322–329.]
2. *Lotka A. J.* Elements of Mathematical Biology. — N.Y.: Dover, 1956.

3. *Разжевайкин В. Н., Шпитонков М. И.* Модельное обоснование корреляционной адаптометрии с применением методов эволюционной оптимальности // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2003. — Т. 43, № 2. — С. 318–330. [Razzhevaikin V. N., Shpitonkov M. I. Substantiation of a Correlation Adoptometry Based on Evolutionary Optimality Methods // Computational Mathematics and Mathematical Physics. — 2010. — Vol. 43, No 2. — Pp. 296–308.]

UDC 519.8

Evolutionary Optimality in Structured Systems and its Applications to Biological and Medical Problems

V. N. Razzhevaikin

Dorodnicyn Computing Centre of RAS
40, Vavilov str., Moscow, Russia, 119991

The well known to specialist in the field of mathematical biology principle of evolutionary optimality, rising to darvinian concept of natural selection, which is based upon mechanisms of survival of the most strong is formulated. Expressed in term of stability of established equilibria in model system, this principle allows to generalize it to the systems, which can be described by mathematical models, including both integro- and partial differential equations. In the presented article the ways to use the author's evolutionary optimality theory, which initially was constructed for the dynamical systems in Banach spaces, for to find the selection functional, which are to be optimized, for several structured biological systems are indicated. Particularly it is shown that in the case of communities with age and with spatial structure the constructed functionals have a real biological interpretation. As a practical application of the constructed theory the central result of the theory of correlation adaptometry is formulated.

Key words and phrases: evolutionary optimality, stability, selection functionals, correlation adaptometry.