

Об эквивалентности использования запаздывающих аргументов и уравнений переноса при моделировании динамических систем

В.А. Лихошвай , Т.М. Хлебодарова

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Разработка и совершенствование методов математического моделирования биологических систем – актуальное направление математической биологии. В статье рассмотрена система общего вида дифференциальных уравнений первого порядка с постоянными запаздывающими аргументами, широко используемая в качестве математического аппарата для описания и анализа динамики функционирования биологических систем практически на всех уровнях их организации. К основной особенности данного класса моделей относится то, что некоторые процессы, явно протекающие в биосистемах (например, стадии элонгации синтеза ДНК, РНК, белков), описываются в скрытой форме и в модели проявлены только через запаздывающие аргументы. В настоящей работе мы предлагаем алгоритм переписывания систем с постоянными запаздывающими аргументами в эквивалентной форме, представляющей систему дифференциальных уравнений в частных производных с уравнениями переноса. Алгоритм переписывания универсален, поскольку не накладывает каких-либо специальных условий на вид правых частей систем с запаздывающими аргументами. Предложенный алгоритм является многовариантным, т.е. позволяет по одной системе дифференциальных уравнений с запаздывающими аргументами выписывать несколько специальных систем дифференциальных уравнений в частных производных, которые на множестве решений эквивалентны исходной системе с запаздывающим аргументом. Полученные результаты демонстрируют, что постоянные запаздывающие аргументы и уравнения переноса с постоянными коэффициентами являются равноценными математическими аппаратами для описания всех типов динамических процессов переноса энергии и/или вещества в биологических, химических и физических системах. В то же время системы уравнений с частными производными позволяют описывать в явном виде, в форме уравнений переноса, те процессы, которые скрыты в запаздывающем аргументе. Это весьма важное свойство, если речь идет о моделировании молекулярно-генетических систем, в которых процессы синтеза ДНК, РНК и белков протекают с неравномерной скоростью и в определенных задачах требуют учета, что легко можно сделать в моделях, построенных с использованием математического аппарата частных производных.

Ключевые слова: обыкновенные дифференциальные уравнения; запаздывающий аргумент; уравнения в частных производных; уравнения переноса; моделирование; динамические системы; математическая биология.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. Об эквивалентности использования запаздывающих аргументов и уравнений переноса при моделировании динамических систем. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(1): 141-144. DOI 10.18699/VJ18.341

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. On the equivalence of delayed arguments and transfer equations for modeling dynamic systems. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(1):141-144. DOI 10.18699/VJ18.341 (in Russian)

Received 11.09.2017
Accepted for publication 03.11.2017
© AUTHORS, 2018

 e-mail: likho@bionet.nsc.ru

On the equivalence of delayed arguments and transfer equations for modeling dynamic systems

V.A. Likhoshvai , T.M. Khlebodarova

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

Development and improvement of mathematical methods used in modeling biological systems represents a topical issue of mathematical biology. In this paper, we considered a general form of a system of first-order delayed differential equations, traditionally used for describing the function of biological systems of different hierarchical levels. The main feature of this class of models is that some inherent processes (for example, elongation of DNA, RNA, and protein synthesis) are described in a subtle form and can be explicitly specified only through delayed arguments. In this paper, we propose an algorithm for rewriting systems with constant delayed arguments in an equivalent form that represents a system of partial differential equations with transfer equations. The algorithm is universal, since it does not impose any special conditions on the form of the right-hand parts of systems with delayed arguments. The proposed method is a multivariate algorithm. That is, based on one system of differential equations with delayed arguments, the algorithm allows writing out a number of special systems of partial differential equations, which are equivalent to the original system with delayed argument in the entire solution set. The results obtained indicate that delayed arguments and transfer equations are equivalent mathematical tools for describing all types of dynamic processes of energy and/or matter transfer in biological, chemical, and physical systems, indicating a deep-level similarity between properties of dynamic systems, regardless of their origin. At the same time, those processes that are subtle when retarded argument is used can be explicitly described in the form of transfer equations using systems of partial differential equations. This property is extremely important for the modeling of molecular genetic systems in which processes of DNA, RNA, and protein synthesis proceed at variable rates and need to be considered in certain problems, what can easily be done in models constructed using the mathematical tool of partial derivatives.

Key words: ordinary differential equations; delayed argument; partial differential equations; transfer equations; modeling; dynamical systems; mathematical biology.

Биохимическая природа биологических процессов позволяет моделировать динамику их функционирования системами дифференциальных уравнений первого порядка с запаздывающими аргументами (Лихошвай и др., 2003, 2004; Демиденко, Лихошвай, 2005; Likhoshvai et al., 2013). Этот подход широко используется при моделировании молекулярно-генетических процессов (Romond et al., 1999; Monk, 2003; Когай и др., 2015; Likhoshvai et al., 2015, 2016; Suzuki et al., 2016; Khlebodarova et al., 2017; Kogai et al., 2017), включая динамику клеточных циклов (Busenberg, Tang, 1994; Srividhya, Gopinathan, 2006; McIsaac et al., 2011; Gérard, Goldbeter, 2012; Yang, Ferrell, 2013; Gelens et al., 2015), а также инфекционные (Nelson et al., 2000; Nelson, Perelson, 2002), популяционные (Lu et al., 2017) и другие процессы (см. обзор (Bocharov, Rihan, 2000)). В общем случае такие системы имеют вид

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}x_i(t) = f_i(t, X(t), G_i(X(t))|_{T_i}), i = 1, \dots, n, \\ X(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t)), \\ G_i(X(t))|_{T_i} = (g_{i,1}(x_1(t - \tau_{i,1})), \dots, g_{i,n}(x_n(t - \tau_{i,n}))), \\ T_i = (\tau_{i,1}, \dots, \tau_{i,n}). \end{cases} \quad (1)$$

В системе уравнений (1) $X(t)$ представляет вектор динамических переменных, характеризующий состояние целевого биологического объекта в текущий момент времени t ; f_i и $g_{i,j}$ – управляющие сигналы, задающие закон изменения i -й переменной. Параметры $\tau_{i,j}$ описывают постоянные запаздывания по времени действия j -й переменной на i -й управляющий сигнал.

В настоящей работе предложен алгоритм эквивалентного представления постоянных запаздывающих аргументов τ уравнениями переноса в моделях динамических систем.

Алгоритм замены запаздывающих аргументов на уравнения переноса

Пусть $x_i(t)$ являются решением системы (1) с начальными функциями:

$$\begin{aligned} x_i(t - \tau_i) &= \phi_i(t), 0 \leq t \leq \tau_i, \\ \tau_i &= \max(\tau_{1,i}, \dots, \tau_{n,i}), i = 1, \dots, n. \end{aligned} \quad (2)$$

Выпишем систему

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} z_{i,j}(t, s_{i,j}) + \frac{\partial}{\partial s_{i,j}} z_{i,j}(t, s_{i,j}) = 0, \\ 0 \leq s_{i,j} \leq \tau_i, i, j = 1, \dots, n, \\ \frac{d}{dt} x_i(t) = f_i(t, X(t), z_{i,1}(t, \tau_{i,1}), \dots, z_{i,n}(t, \tau_{i,n})), i = 1, \dots, n. \end{cases} \quad (3)$$

В ней первые n^2 уравнений представляют классические уравнения переноса, в которых i -я переменная переноса изменяется на интервале $[0, \tau_i]$, $i = 1, \dots, n$, $(n^2 + 1)$ -е, ..., $(n^2 + n)$ -е уравнения выписываются на основе системы (1).

Зададим краевые условия

$$z_{i,j}(t, 0) = g_{i,j}(x_j(t)), i, j = 1, \dots, n \quad (4)$$

и начальные данные

$$\begin{aligned} x_i(0) &= \phi_i(\tau_i), z_{i,j}(0, s_{i,j}) = g_{i,j}(\phi_i(\tau_{i,j} - s_{i,j})), \\ 0 \leq s_{i,j} &\leq \tau_{i,j}, i, j = 1, \dots, n. \end{aligned} \quad (5)$$

Зададим вектор-функцию

$$\begin{cases} z_{i,j}(t, s_{i,j}) = g_{i,j}(x_j(t - s_{i,j})), t - s_{i,j} \geq 0, \\ t \geq 0, 0 \leq s_{i,j} \leq \tau_{i,j}, i, j = 1, \dots, n, \\ z_{i,j}(t, s_{i,j}) = g_{i,j}(\phi_j(\tau_{i,j} + (t - s_{i,j}))), -\tau_{i,j} \leq t - s_{i,j} \leq 0. \end{cases} \quad (6)$$

Прямой подстановкой убеждаемся, что функции (6) являются решением первых n^2 уравнений переноса из (3), а совместно с функциями $x_i(t)$, $i = 1, \dots, n$, являющимися решениями задачи Коши (1)–(2), функции (6) удовлетворяют $(n^2 + 1)$ -му, ..., $(n^2 + n)$ -му уравнениям из (3). Также без труда устанавливается, что $z_{i,j}(t, s_{i,j})$, $x_i(t)$, $i, j = 1, \dots, n$, удовлетворяют краевым и начальным условиям (4) и (5) и, следовательно, являются решением задачи Коши (3)–(5).

Аналогично устанавливается, что если $z_{i,j}(t, s_{i,j})$, $x_i(t)$, $i, j = 1, \dots, n$, являются решением задачи Коши (3)–(5), то $x_i(t)$, $i = 1, \dots, n$, являются решением задачи Коши (1)–(2).

Этим устанавливается эквивалентность использования запаздывающих аргументов и уравнений переноса при моделировании динамических процессов.

Многовариантность алгоритма

Представленный выше алгоритм перехода от системы с запаздывающими аргументами (1) к эквивалентной системе с уравнениями переноса (2) универсален, так как не накладывает каких-либо специальных условий на вид правой части системы (1).

Особенностью данного алгоритма является многовариантность выписывания задач Коши (3)–(5) на основании заданной задачи Коши (1)–(2). Продемонстрируем это свойство на конкретной модели матричного синтеза нерегулярных полимеров (белка, РНК, ДНК).

Его простейшей моделью является уравнение

$$\frac{dx}{dt} = V(x(t - \tau)) - \beta x, \quad (7)$$

которое мы взяли из работы (Лихошвай и др., 2004).

Здесь x обозначает концентрацию конечного (целевого) продукта синтеза; V – функция, управляющая скоростью инициации синтеза; τ – время, затрачиваемое на синтез целевого продукта; β – константа скорости его утилизации.

Пусть функция $x(t)$ является решением (7) на полуоси $t \geq 0$ с начальной функцией

$$x(s - \tau) = \phi(s), 0 \leq s \leq \tau. \quad (8)$$

Перепишем систему (3) с учетом (7):

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} z(t, s) + \frac{\partial}{\partial s} z(t, s) = 0, 0 \leq s \leq \tau, \\ \frac{dx(t)}{dt} = f(z(t, \tau)) - \beta x(t). \end{cases} \quad (9)$$

Положим $f(x) \equiv x$, $g(x) \equiv v(x)$. Тогда имеем следующую задачу Коши:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} z(t, s) + \frac{\partial}{\partial s} z(t, s) = 0, 0 \leq s \leq \tau, \\ \frac{dx(t)}{dt} = z(t, \tau) - \beta x(t), \\ z(t, 0) = v(x(t)), x(0) = \phi(\tau), z(0, s) = v(\phi(\tau - s)), 0 \leq s \leq \tau, \end{cases} \quad (10)$$

$\begin{cases} z_0(t, s) = v(x(t - s)), t - s \geq 0, \\ z_0(t, s) = v(\phi(\tau + t - s)), -\tau \leq t - s \leq 0, 0 \leq s \leq \tau, t \geq 0, \end{cases}$
эквивалентную задаче (7)–(8).

Теперь положим $f(x) \equiv v(x)$, $g(x) \equiv x$. Тогда задача Коши записывается в виде

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} z(t, s) + \frac{\partial}{\partial s} z(t, s) = 0, 0 \leq s \leq \tau, \\ \frac{dx(t)}{dt} = v(z(t, \tau)) - \beta x(t), \\ z(t, 0) = x(t), x(0) = \phi(\tau), z(0, s) = \phi(\tau - s), 0 \leq s \leq \tau, \\ z_0(t, s) = x(t - s), t - s \geq 0, \\ z_0(t, s) = \phi(\tau + t - s), -\tau \leq t - s \leq 0, 0 \leq s \leq \tau, t \geq 0. \end{cases} \quad (11)$$

Она также эквивалентна задаче (7)–(8). Очевидно, допускаются и иные системы вида (3), эквивалентные системе (1).

Выбор наиболее подходящего варианта представления системы (3) для моделирования конкретного динамического объекта требует уже учета его специфики. Для примера обратимся вновь к задаче (7)–(8) и эквивалентным задачам (10) и (11). Уравнение (7) используем для моделирования синтеза белка, являющегося авторегулятором эффективности инициации транскрипции гена, который кодирует его структуру. Тогда функция V описывает регуляторный механизм, действующий в точке инициации транскрипции на промоторе гена, а запаздывающий аргумент описывает время, необходимое для синтеза иницированной молекулы, приобретения ею активной формы и доставки ее к точке воздействия. В этом случае представление (10) адекватно учитывает специфику моделируемого объекта, состоящую в том, что управляющее воздействие производится в момент инициации синтеза, что и учтено в структуре краевого условия системы (10). Переменная $z(t, s)$ является функцией плотности концентрации промежуточных продуктов синтеза, имеющих условную длину s/τ и присутствующих в среде

в момент времени t , а $\int_{s_1}^{s_2} z(t, s) ds$ имеет смысл концентра-

ции промежуточных продуктов синтеза, условная длина которых (s/τ) заключена в интервале $[s_1/\tau, s_2/\tau]$. При подходящем подборе границ s_1 и s_2 это может быть концентрация синтезируемой молекулы РНК или полипептида определенной длины. Напротив, система (11) подобными свойствами не обладает. Рассмотренный пример позволяет сформулировать следующий полезный прием для выбора более адекватного представления системы (1)–(2) в виде системы (3)–(5). Для этого необходимо, чтобы моменты приложения управляющих функций в начально-краевой задаче (3)–(5) совпадали с точками их приложения в задаче Коши (1)–(2).

Обсуждение и заключение

Операторы дивергенции, входящие в уравнения переноса, являются традиционными членами дифференциальных уравнений математической физики. Они, например, использованы Максвеллом при построении электромагнитной теории и входят в уравнение Фоккера–Планка, которое впервые было применено для статистического описания броуновского движения частиц в воде, а в настоящее время широко используется при моделировании не только физических и химических процессов, но и

биологических, например популяционной плотности нейронов, внутриклеточного транспорта с помощью моторных белков и др. (Risken, 1996; Harrison et al., 2005; Bhat, Gopalakrishnan, 2016). Операторы дивергенции входят также в уравнение Колмогорова–Чепмена для вероятностей переходов в марковских процессах, которое применяется, в том числе, и для моделирования биологических процессов (Dayananda et al., 2004; Salapaka et al., 2012).

Запаздывающие аргументы введены в практику использования в математике в первой половине прошлого столетия (Мышкис, 1949; Эльсгольц, Норкин, 1971). Они являются традиционным аппаратом при моделировании процессов переноса, примером которых в биологических системах, на внутриклеточном уровне, служат матричные процессы (репликация, транскрипция, трансляция), в результате которых синтезируются нерегулярные полимеры – ДНК, РНК и белки, и такие процессы, как транспорт молекул, синтез метаболитов, сигнальные пути передачи информации и др. В настоящее время запаздывающие аргументы активно применяются в математических моделях вышеописанных процессов (Лихошвай и др., 2004; Srividhya, Gopinathan, 2006; McIsaac et al., 2011; Gérard, Goldbeter, 2012; Yang, Ferrell, 2013; Gelens et al., 2015; Likhoshvai et al., 2015, 2016; Suzuki et al., 2016; Khlebodarova et al., 2017; Kogai et al., 2017).

Полученные результаты показывают, что запаздывающие аргументы и уравнения переноса являются эквивалентными математическими аппаратами для описания всех типов динамических процессов переноса энергии и/или вещества в биологических, химических и физических системах, указывая на глубинное подобие свойств динамических систем независимо от природы их происхождения. В то же время системы уравнений с частными производными обладают следующим важным свойством: процессы, которые описываются в моделях с запаздывающими аргументами в скрытой форме, в виде запаздывающего аргумента, в моделях с частными производными описываются в явном виде в форме уравнений переноса. На наш взгляд, это весьма важное свойство, если речь идет о молекулярно-генетических системах, так как в общем случае такие процессы, как элонгация синтеза ДНК, РНК и белков, протекают с неравномерной скоростью и в определенных задачах требуют персонального учета, что можно легко сделать в моделях, построенных с использованием математического аппарата частных производных.

Acknowledgments

The authors are grateful to Academician S.K. Godunov and Corresponding Members of the RAS A.M Fedotov and E.Ya. Frisman for their bringing our attention to the problem of the conceptual similarity of retarded arguments and unidimensional divergence operators and motivating us to perform this study.

This work was supported by State Budgeted Project 0324-2016-0008 and the Russian Foundation for Basic Research, project 16-01-00237a.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Bhat D., Gopalakrishnan M. Transport of organelles by elastically coupled motor proteins. *Eur. Phys. J. E.* 2016;39(7):71. DOI 10.1140/epje/i2016-16071-0.
- Bocharov G.A., Rihan F.A. Numerical modelling in biosciences using delay differential equations. *J. Comput. Appl. Math.* 2000;125(1-2): 183-199.
- Busenberg S., Tang B. Mathematical models of the early embryonic cell cycle: the role of MPF activation and cyclin degradation. *J. Math. Biol.* 1994;32:573-596.
- Dayananda P.W., Kemper J.T., Shvartsman M.M. A stochastic model for prostate-specific antigen levels. *Math. Biosci.* 2004;190(2): 113-126.
- Demidenko G.V., Likhoshvai V.A. On differential equations with retarded argument. *Siberian Mathematical Journal.* 2005;46(3):417-430.
- El'sgol'ts L.E., Norkin S.B. *Vvedenie v teoriyu differentsial'nykh uravneniy s otklonyayushchimsya argumentom* [Introduction to the Theory of Differential Equations with Deviating Argument]. Moscow: Nauka Publ., 1971;296. (in Russian)
- Gelens L., Huang K.C., Ferrell J.E., Jr. How does the *Xenopus laevis* embryonic cell cycle avoid spatial chaos? *Cell Rep.* 2015;12(5): 892-900. DOI 10.1016/j.celrep.2015.06.070.
- Gérard C., Goldbeter A. Entrainment of the mammalian cell cycle by the circadian clock: modeling two coupled cellular rhythms. *PLoS Comput. Biol.* 2012;8(5):e1002516. DOI 10.1371/journal.pcbi.1002516.
- Harrison L.M., David O., Friston K.J. Stochastic models of neuronal dynamics. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2005; 360(1457):1075-1091.
- Khlebodarova T.M., Kogai V.V., Fadeev S.I., Likhoshvai V.A. Chaos and hyperchaos in simple gene network with negative feedback and time delays. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2017;15(2):1650042. DOI 10.1142/S0219720016500426.
- Kogai V.V., Khlebodarova T.M., Fadeev S.I., Likhoshvai V.A. Complex dynamics in alternative mRNA splicing systems: mathematical model. *Vychislitelnye tekhnologii = Computational Technologies.* 2015;20(1):38-52. (in Russian)
- Kogai V.V., Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Multiple scenarios of transition to chaos in the alternative splicing model. *Int. J. Bifurcat. Chaos.* 2017;27(2):1730006. DOI 10.1142/S0218127417300063.
- Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Demidenko G.V., Matushkin Yu.G. Modeling of multistage synthesis of a substance without branching by an equation with a retarded argument. *Sibirskiy zhurnal industrial'noy matematiki = Siberian Journal of Industrial Mathematics.* 2004; 7(1):73-94. (in Russian)
- Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Kogai V.V., Khlebodarova T.M. On the chaos in gene networks. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2013;11(1): 1340009. DOI 10.1142/S021972001340009.
- Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Alternative splicing can lead to chaos. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2015; 13:1540003. DOI 10.1142/S021972001540003X.
- Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Chaos and hyperchaos in a model of ribosome autocatalytic synthesis. *Sci. Rep.* 2016;6:38870. DOI 10.1038/srep38870.
- Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Fadeev S.I. Problems of the theory of gene networks functioning. *Sibirskiy zhurnal industrial'noy matematiki = Siberian Journal of Industrial Mathematics.* 2003;6:64-80. (in Russian)
- Lu H., Song H., Zhu H. A series of population models for *Hyphantria cunea* with delay and seasonality. *Math. Biosci.* 2017;292:57-66. DOI 10.1016/j.mbs.2017.07.010.
- McIsaac R.S., Huang K.C., Sengupta A., Wingreen N.S. Does the potential for chaos constrain the embryonic cell-cycle oscillator? *PLoS Comput. Biol.* 2011;7:e1002109.
- Monk N.A.M. Oscillatory expression of Hes1, p53, and NF- κ B driven by transcriptional time delays. *Curr. Biol.* 2003;13(16):1409-1413.
- Myshkis A.D. *General theory of delay differential equations. Uspekhi matematicheskikh nauk = Advances in Mathematical Sciences.* 1949;4(5(33)):99-141. (in Russian)
- Nelson P.W., Murray J.D., Perelson A.S. A model of HIV-1 pathogenesis that includes an intracellular delay. *Math. Biosci.* 2000;163(2): 201-215.
- Nelson P.W., Perelson A.S. Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection. *Math. Biosci.* 2002;179:73-94.
- Risken H. *The Fokker-Planck equation.* Berlin: Springer, 1996.
- Romond P.C., Rustici M., Gonze D., Goldbeter A. Alternating oscillations and chaos in a model of two coupled biochemical oscillators driving successive phases of the cell cycle. *Ann. NY Acad. Sci.* 1999;879:180-193.
- Salapaka S., Rowchowdhury S., Salapaka M. Modeling and role of feedback controlled stochastic ratchets in cellular transport. *Proc. of the 51st IEEE Conf. on Decision and Control.* 2012;6426263:374-379.
- Srividhya J., Gopinathan M.S. A simple time delay model for eukaryotic cell cycle. *J. Theor. Biol.* 2006;241:617-627.
- Suzuki Y., Lu M., Ben-Jacob E., Onuchic J.N. Periodic, quasi-periodic and chaotic dynamics in simple gene elements with time delays. *Sci. Rep.* 2016;6:21037. DOI 10.1038/srep21037.
- Yang Q., Ferrell J.E., Jr. The Cdk1-APC/C cell cycle oscillator circuit functions as a time-delayed, ultrasensitive switch. *Nat. Cell Biol.* 2013;15:519-525.