

1. Коломиец В. Г. // Мат. физика и нелинейная механика. 1987. Вып. 7(41). С. 1.
2. Рубаник В. П. Колебания сложных квазилинейных систем с запаздыванием. Мн., 1985.
3. Митропольский Ю. А., Нгуен Ван Дао, Нгуен Донг Ань. Нелинейные колебания в системах произвольного порядка. Киев, 1992.
4. Стратонович Р. Л. Избранные вопросы теории флуктуаций в радиотехнике. М., 1961.
5. Болотин В. В. Случайные колебания упругих систем. М., 1979.
6. Диментберг М. Ф. Нелинейные стохастические задачи механических колебаний. М., 1980.
7. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике для научных работников и инженеров. М., 1984.

Поступила в редакцию 16.09.94

УДК 577.3

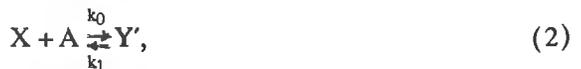
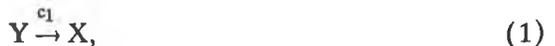
Г. В. ГРУШЕВСКАЯ, Г. Г. КРЫЛОВ, А. И. ХМЕЛЬНИЦКИЙ

НЕЛИНЕЙНАЯ ДИНАМИКА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ С СИНГУЛЯРНЫМ ИСТОЧНИКОМ, ОПИСЫВАЮЩИХ МОЛЕКУЛЯРНОЕ УЗНАВАНИЕ

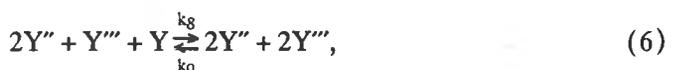
The aperiodically singularly disturbed system of ordinary differential equations describing the molecular level immune reaction has been analyzed. The numerical simulations have shown that there are solutions, that correspond to the primary Hopf's bifurcation and subsequent finite number of Feigenbaum's period-doubling bifurcations leading to chaotization of the system.

В последнее время большой интерес вызывают уравнения с сингулярно возмущенными членами. Это связано с тем, что в этих системах возникают качественно новые решения, включающие переход от одного устойчивого решения к другому [1, 2]. Нами анализируется аperiodически сингулярно возмущаемая система обычных дифференциальных уравнений, моделирующих иммунный отклик на молекулярном уровне. Функционирование иммунной системы организма характеризуется наличием обратной связи [3]. Причины нелинейного поведения иммунного отклика на молекулярном уровне не выяснены. Целью данной работы является математическое моделирование иммунохимических реакций.

Предполагается, что взаимодействие «антиген — антитело» протекает в две стадии — молекулярное узнавание и кластеризация. На стадии молекулярного узнавания происходит специфическое связывание антигена с антителом с образованием их комплекса. Последующее взаимодействие специфически связанных комплексов «антиген — антитело» приводит, как правило, к формированию пятизвенных замкнутых кластеров. Предположим, что стадия молекулярного узнавания описывается следующей системой химических реакций:



а стадия кластеризации — системой:





Здесь X — свободная F_{ab}-субъединица антитела, Y' — F_{ab}-субъединица, связанная с антигеном, у которого свободно второе место связывания; Y — F_{ab}-субъединица антитела, связанная с антигеном, у которого второй центр взаимодействия также связан; Y'' — антитело, соединенное с другим антителом по центру связывания, открывающемуся на F_c-субъединице после специфического связывания с антигеном; Y''' — антитело, у которого заняты два центра связывания на F_c-субъединице; Z — специфически связанный кластер антител, A — антиген; k₀ — k₁₁, c₁ — константы скоростей соответствующих химических реакций. Отметим, что в рассматриваемой системе антиген содержится в избытке.

Реакция (1) описывает приток антител в реакционную среду. Она характеризует обратную связь в системах (1—8). Реакция (8) описывает отток продукта из реакционной среды. Будем считать, что процессы, протекающие на стадии кластеризации, медленные по сравнению с процессом молекулярного узнавания. Тогда скорости изменения субстратов Y'', Y''', Z приблизительно равны нулю:

$$\frac{dY''}{dt} = k_4 Y^2 - k_5 Y''^2 \approx 0,$$

$$\frac{dY'''}{dt} = k_6 Y''^2 Y - k_7 Y''^2 Y''' + (k_8 + k_{10} Y''') Y''^2 Y''' Y - k_9 Y''^2 Y'''^2 - k_{11} Y'''^5 \approx 0,$$

$$\frac{dZ}{dt} = k_{11} Y'''^5 \approx 0.$$

Далее находим, что

$$Y'' = \sqrt{k_4/k_5} Y, \quad (9)$$

$$Y''' = \frac{(k_8 Y - k_7) \pm \sqrt{(k_8 Y - k_7)^2 + 4k_6 Y (k_9 - k_{10} Y)}}{2(k_9 - k_{10} Y)}. \quad (10)$$

Из систем (1—8) с учетом уравнений (9, 10) и при сохранении нелинейности, определяемой только слагаемыми, содержащими Y², следует, что скорость изменения субстрата Y описывается уравнением:

$$\frac{dY}{dt} = 2k_2 XY' - 2 \left(k_3 + \frac{k_4}{k_5} (k_8 Y - k_7) Y''' \right) Y^2. \quad (11)$$

Тогда остальные реакции описываются уравнениями:

$$\frac{dX}{dt} = -k_0 XA + k_1 Y' - k_2 XY' + k_3 Y^2 + c_1 Y, \quad (12)$$

$$\frac{dY'}{dt} = 2k_0 XA - 2k_1 Y' - k_2 XY' + k_3 Y^2, \quad (13)$$

$$\frac{dA}{dt} = -k_0 XA + k_1 Y'. \quad (14)$$

Проанализируем на устойчивость решения системы уравнений (11—14) в окрестности стационарного решения в линейном приближении. Стационарное решение удовлетворяет системе уравнений:

$$-k_0 XA + k_1 Y' - k_2 XY' + k_3 Y^2 + c_1 Y = 0,$$

$$2k_0 XA - 2k_1 Y' - k_2 XY' + k_3 Y^2 = 0$$

$$2k_2 XY' - 2k_3 Y^2 = 0,$$

$$-k_0 XA + k_1 Y' = 0$$

и имеет вид:

$$X_{st} = Y_{st} \sqrt{\frac{k_1 k_3}{k_0 k_2 A}}$$

$$Y_{st}' = \frac{k_0}{k_1} X_{st} A,$$

где \bar{k}_3 определяется выражением

$$\bar{k}_3 = k_3 + \frac{k_3}{k_5} (k_8 Y - k_7) Y''.$$

Отметим, что A может принимать произвольные значения. Стационарное значение Y находится из уравнения:

$$\frac{k_4}{k_5} (k_8 Y - k_7) Y'' Y^2 - c_1 Y = 0.$$

Вектор отклонения $\Psi = (\Delta Y, \Delta Y', \Delta X)$ от стационарных решений удовлетворяет матричному уравнению:

$$\frac{d\Psi}{dt} = K\Psi, \quad (15)$$

где K — матрица вида:

$$K = \begin{pmatrix} -k_0 A - k_2 Y_{st}' & k_1 - k_2 X_{st} & 2k_3 Y_{st} + c_1 \\ 2k_0 A - k_2 Y_{st}' & -2k_1 - k_2 X_{st} & 2k_3 Y_{st} \\ 2k_2 Y_{st}' & 2k_2 X_{st} & 4\bar{k}_3 Y_{st} \end{pmatrix}$$

Собственные значения λ системы (15) удовлетворяют алгебраическому уравнению третьей степени, которое в случае действительных коэффициентов и отрицательного дискриминанта имеет два сопряженных мнимых корня, а третий корень — действительное число. Следовательно, согласно теореме Холфа [4] возможны автоколебания концентрации двух компонент иммунохимической реакции: свободных и специфически связанных антител. Результаты численного расчета приведены на рис. 1. Как видно из рисунка, в нелинейной системе (1—8) происходит бифуркация рождения цикла — бифуркация Хопфа.

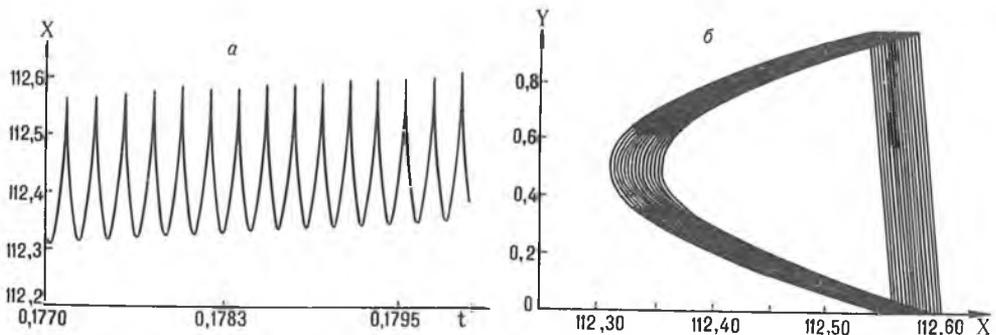


Рис. 1. Временная зависимость X -компоненты (а) и фазовый портрет $V(X)$ (б) для автоколебательного режима

В регулярной области поведения данная система численно решалась методом Рунге — Кутта 4-го порядка. В аномальной области поведения рассматриваемой системы критерий применимости конечно-разностной схемы Рунге—Кутта не выполняется. В этом случае стандартный подход к нахождению численных решений при малых ϵ состоит в использовании асимптотических разложений по ϵ . Однако это часто ведет к громоздким вычислениям. Поэтому в работе используется конечно-разностная схема с переменным шагом интегрирования, которая заключается в следу-

ющем. Хотя скорость изменения субстратов реакций иммунного отклика может быть бесконечно большой, в силу физичности задачи скачок их значений конечен. Тогда, согласно теореме Пеано [5], существует разбиение λ шага интегрирования Δt такое, что интеграл по мере, зависящей от этих величин, сходится. В работе λ выбиралось пропорциональным наибольшему коэффициенту $\Delta t_i < \Delta t/\lambda$.

В численных расчетах использовались следующие значения параметров: $k_0 = 0,001297$, $k_1 = 0,001$, $k_2 = 0,3$, $k_3 = 0,0002$, $k_6 = 25 \cdot 10^{-4}$, $k_7 = 5 \cdot 10^{-3}$, $k_8 - k_{10} = 1$. Численное моделирование показало, что рассматриваемая система имеет решения, которые соответствуют сначала бифуркации Хопфа, а затем последовательности конечного числа бифуркаций удвоения цикла Фейгенбаума с последующей хаотизацией (рис. 2). Таким образом, аналитически показана возможность существования периодических решений и численно промоделирована бифуркация Хопфа для иммунного отклика на молекулярном уровне.

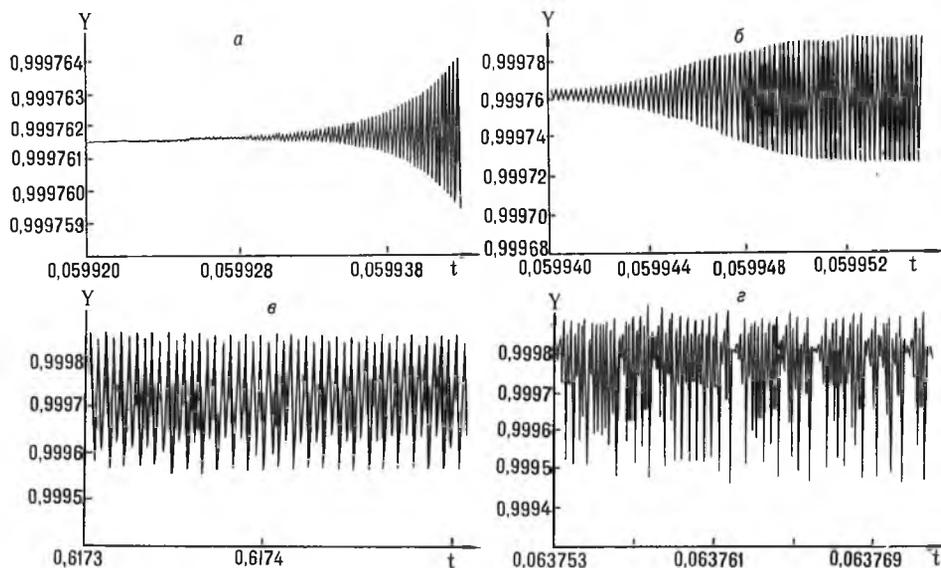


Рис. 2. Сценарий перехода к хаосу в реакциях иммунного отклика: а — бифуркация Хопфа; б — демонстрация стабилизации амплитуды колебаний концентрации компоненты Y; в — бифуркация удвоения периода; г — хаотическое поведение

1. Асимптотические методы математической физики. Сб. науч. тр. Киев, 1988.
2. Грушевская Г. В., Крылов Г. Г., Хмельницкий А. И., Черенкевич С. Н. // Nonlinear phenomena in complex systems. Polatsk, 1992. P. 202.
3. Кузнецов В. А. // Мат. биофизика. Красноярск, 1988. С. 103.
4. Хэссард Б., Казаринов Н., Вэн И. Теория и приложения бифуркации рождения цикла. М., 1985.
5. Альбеверио С., Фенстад Й., Хеэг-Крон Р., Линдстрем Т. Нестандартные методы в стохастическом анализе и математической физике. М., 1990.

Поступила в редакцию 04.07.94