

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ СТРУКТУРИРОВАННОЙ ПО ВОЗРАСТУ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ КЛЕТОК НА ПАРАМЕТРИЗИРОВАННОМ МНОЖЕСТВЕ АЛГЕБРАИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ¹

Аннотация. С помощью аналитического подхода и численного моделирования исследуется динамика популяции биологических клеток на основе структурированной по возрасту полициклической модели. Начально-краевая задача для уравнения переноса сводится к интегральному уравнению Вольтерры второго рода, которое решается с помощью резольвенты (представленной в виде бесконечного ряда). Для начально-краевой задачи для уравнения переноса разработана явная двухслойная разностная схема со вторым порядком аппроксимации по времени и первым порядком по возрасту, с явной рекурсивной формулой для предельного интегрального условия. Основные биологические параметры системы рассмотрены на множестве параметризованных алгебраических функций с компактной областью определения. Проблема идентификации параметров системы решена для приближенных аналитических решений задачи для фракционной клеточной биомассы хмеля, наблюдавшихся в течение трех лет. Поскольку максимальная относительная погрешность отклонения модельной функции от экспериментальных данных составила менее 11 %, можно сделать вывод, что структурированная по возрасту полициклическая модель популяции достаточно эффективна для решения прикладных задач в биологических системах.

Ключевые слова: структурированная по возрасту модель, популяция, эволюционная динамика, уравнение переноса, нелокальные граничные условия, аналитическое решение, численное моделирование, идентификация параметров.

ВВЕДЕНИЕ

Структурированные по возрасту модели популяций относятся к задачам биокинетики и описывают эволюционную динамику биологических систем с учетом процесса деления биологических клеток или рождения живых организмов. В 1974 г. модель М. Gurtin и R.C. Massam [1] фактически была отправной точкой для многих публикаций, связанных с математическими методами анализа и решения системы линейных и квазилинейных уравнений переноса с нелокальными граничными условиями для структурированных по возрасту моделей популяционной динамики [2–5]. В настоящее время теоретические и прикладные исследования на основе процесса размножения биологических клеток и организмов являются центральным аспектом большинства биологических процессов, среди которых динамика популяции бактерий (M. Gyllenberg и др. [6, 7]), моделирование роста раковых клеток и лечение раковых заболеваний (M. Gyllenberg, G. Webb [8], R. Axelrod и др. [9], G. Webb и др. [8, 10]), эволюция инфекционных заболеваний (E. Massad и др. [11]), рост эпидермиса (A. Gandolfi и др. [12]), самоистощение и устойчивый рост растений (F. Dercole и др. [13]), моноклональные переходы во внутренних органах человека (P.K. Maini и др. [14]), синхронизация динамики роста клеток в биологических циклах (J. Clairambault и др. [15]), моделирование динамики структурированных метками популяций различного типа (J. Hasenauer и др. [16], H.T. Banks и др. [17], С.И. Ляшко и др. [18], Ю.М. Онопчук и др. [19], В.П. Марценюк [20]) и др.

В [21–23] рассматривались задачи моделирования, оценки параметров и оптимального управления для идеализированных моноциклических структурированных по возрасту моделей популяции клеток на примере циклического (сезонного) роста трехлетних растений. Соответствующие исследования можно приме-

¹ Данный материал частично докладывался на конференции “Models in Population Dynamics and Ecology” — MPDE’13, 2013, University of Osnabrück, Germany.

нять и для моделирования биологических развивающихся систем на клеточном уровне. Эти модели основаны на начально-краевых задачах для линейных уравнений гиперболического типа — уравнений переноса со специальными нелокальными граничными условиями. В частном случае линейной системы для распределения плотности клетки получено аналитическое решение как суперпозиция отраженных и неотраженных волн [21]. С его помощью проанализированы основные законы поведения биологических макропараметров хмеля [21], решены задачи идентификации его биологических параметров [22] и оптимального управления ростом [23], а также получены явные решения для конкретных случаев прикладных систем.

В настоящей статье рассмотрена структурированная по возрасту модель популяции клеток с более общим нелокальным граничным условием — полициклическая структурированная по возрасту модель. Интегральное граничное условие означает, что процесс деления клетки происходит с заданной вероятностью в любой точке по возрасту. Используя метод распространяющихся волн, начально-краевая задача для уравнения переноса сведена к уравнению Вольтерры второго рода, решение которого получено в аналитическом виде с помощью сходящегося бесконечного ряда с дополнительными условиями сглаживания для начальной функции и коэффициентов уравнения. Использование аналитического решения в виде бесконечного ряда со специальными дополнительными условиями гладкости может вызвать трудности для некоторых биологических прикладных моделей. Поэтому также рассмотрен альтернативный численный метод решения задачи на основе явной двухслойной разностной схемы с явной рекуррентной формулой для граничного условия, аппроксимирующей исходную задачу со вторым порядком точности по времени и первым порядком точности по возрастной переменной. Полученная разностная схема монотонная и удовлетворяет теореме принципа максимума [24].

На основе аналитического и численного решения проведены численные эксперименты по моделированию динамики роста клеточной биомассы хмеля на параметрическом классе алгебраических функций — параметров начально-краевой задачи. Этот класс функций определен на компактном множестве и является формализацией экспертных оценок, которые на качественном уровне описывают основные закономерности поведения растений. Рассмотрена также проблема идентификации биологических параметров хмеля для параметризованного класса алгебраических функций в виде задачи поиска глобального минимума на компактном множестве для отклонений моделируемой функций биомассы клеток от наблюдаемых экспериментальных данных (высушенной клеточной биомассы хмеля, собираемой в разное время в течение жизненного цикла растения — трех лет (сезонов) [22]). Поскольку рассматривается задача оптимизации на большом множестве параметров (14 параметров), для построения численного алгоритма минимизации используется системный подход [25] и применяется адаптивный метод стохастической оптимизации [23, 26] для решения соответствующей вариационной задачи.

Практическая эффективность моноциклической структурированной по возрасту модели популяционной динамики применительно к задаче идентификации биологических параметров хмеля в течение нескольких сезонов показана в работе [22]. Так как в данной статье рассматривается более общая полициклическая структурированная по возрасту модель, область применения полученных результатов расширена для более широкого класса биологических объектов и, следовательно, улучшаются математические инструментальные средства для прикладных научных исследований. Относительные ошибки отклонения вычисленных модельных значений биомассы от данных наблюдений составляли меньше 1%. Отсюда можно сделать вывод, что полициклические структурированные по возрасту модели популяции биологических клеток достаточно эффективно описывают динамику роста растений. Разработанные в данной статье математические методы и алгоритмы способствуют решению биологических прикладных задач эволюционной динамики живых организмов.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ И АНАЛИТИЧЕСКОЕ РЕШЕНИЕ

Рассмотрим модель McKendrick–Von Foerster’s, широко используемую для моделирования жизненного цикла биологических клеток, для изолированной биологической системы Пусть $w(\tau, t)$ — плотность распределения клеток по биологическому возрасту $\tau \in [0, \tau_m]$ в момент времени $t \in [0, T]$ с областью определения $Q_T = \{(\tau, t) : 0 \leq \tau \leq \tau_m, 0 \leq t \leq T\}$. Проанализируем начально-краевую задачу для уравнения переноса:

$$w_t = -(\bar{s}(\tau, t) + l_0\theta(\tau, t))w - l_0 w_\tau, \quad (\tau, t) \in Q_T, \quad (1)$$

$$w(0, t) = \gamma \int_0^{\tau_d} w(\tau, t)\theta(\tau, t) d\tau, \quad w(\tau, 0) = \varphi(\tau). \quad (2)$$

Здесь $0 \leq \theta(\tau, t) < \theta_0$ — весовая функция, $\theta(0, t) = \theta(\tau_m, t) = 0$; $\gamma > 0$ — показатель воспроизводства клеток; $0 \leq \bar{s}(\tau, t) \leq s_0$ — коэффициент смертности клеток, $\bar{s}(0, t) = 0$; $l_0 = \text{const} > 0$ — скорость взросления клетки; $0 \leq \varphi(\tau) \leq \varphi_0$ — начальное распределение плотности клеток. Предположим, что временной отрезок $[0, T]$ можно разбить на множество последовательных отрезков: $[t_{k-1}, t_k]$, $t_k = k\tau_m / l_0$, $k = 1, K$, $t_0 = 0$, $t_K = T$, $Q_k = \{(\tau, t) | 0 \leq \tau \leq \tau_m, t_{k-1} \leq t \leq t_k\}$. Тогда вместо задачи (1), (2) рассмотрим множество последовательных упорядоченных задач:

$$w_t^{(k)} = -(\bar{s}(\tau, t) + l_0\theta(\tau, t))w^{(k)} - l_0 w_\tau^{(k)}, \quad (3)$$

$$w^{(k)}(0, t) = \gamma \int_0^{\tau_m} \theta(\tau, t)w^{(k)}(\tau, t) d\tau, \quad w^{(k)}(\tau, t_{k-1}) = w^{(k-1)}(\tau, t_{k-1}), \quad (4)$$

$$w^{(0)}(\tau, 0) = \varphi(\tau). \quad (5)$$

С помощью известного подхода из [1, 7, 21] рассмотрим задачи (3)–(5) вдоль характеристик (в новых координатах $v = \tau - l_0 t$, $t' = t$ для любого фиксированного k) и сведем их к задаче Коши для обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$w_{t'}^{(k)} = -s(v + l_0 t', t')w^{(k)}, \quad w^{(k)}(v, t_{k-1}) = w^{(k-1)}(v, t_{k-1}), \quad (6)$$

$$s(\tau, t) = \bar{s}(\tau, t) + l_0\theta(\tau, t), \quad v \in [-l_0 t_k, \tau_d - l_0 t_{k-1}], \quad t' \in [t_{k-1}, t_k], \quad (7)$$

с дополнительным условием (2). Отметим, что $s(0, t) = \bar{s}(0, t) + \theta(0, t) = 0$. Решение задач (6), (7) в прежних координатах имеет вид [1, 7, 21]:

$$w^{(k)}(\tau, t) = \begin{cases} w^{(k-1)}(\tau - l_0(t - t_{k-1}), t_{k-1}) \exp\left(-\int_{t_{k-1}}^t s(\tau - l_0 t + l_0 \xi, \xi) d\xi\right), \\ \text{если } t \in [t_{k-1}, t_{k-1} + \tau / l_0], \tau \in [0, \tau_d], \\ F^{(k)}(\tau - l_0(t - t_{k-1})) \exp\left(-\int_{t-\tau/l_0}^t s(\tau - l_0 t + l_0 \xi, \xi) d\xi\right), \\ \text{если } t \in [t_{k-1} + \tau / l_0, t_k], \tau \in [0, \tau_d], \end{cases} \quad (8)$$

где функции $F^{(k)}(v)$ определяются из (4) и, как следствие, из интегрального уравнения Вольтерры второго рода (renewal equation):

$$F^{(k)}(-l_0(t - t_{k-1})) = \int_0^{l_0(t-t_{k-1})} \gamma\theta(\tau, t)F^{(k)}(\tau - l_0(t - t_{k-1})) \times \\ \times \exp\left(-\int_{t-\tau/l_0}^t s(\tau - l_0 t + l_0 \xi, \xi) d\xi\right) d\tau +$$

$$+ \int_{l_0(t-t_{k-1})}^{\tau_m} \gamma\theta(\tau, t) \exp \left(- \int_{t_{k-1}}^t s(\tau - l_0 t + l_0 \xi, \xi) d\xi \right) w^{(k-1)}(\tau - l_0(t - t_{k-1}), t_{k-1}) d\tau. \quad (9)$$

Определим новые более удобные переменные: $u = -l_0(t - t_{k-1})$, $q = \tau - l_0(t - t_{k-1})$, $u \in [-\tau_m, 0]$, $q \in [0, \tau_m]$. Преобразуем уравнение (9) к следующему виду:

$$F^{(k)}(u) = \int_0^0 \tilde{\theta}^{(k)}(u, q) F^{(k)}(q) dq + \Phi_1^{(k)}(u), \quad (10)$$

$$\Phi_1^{(k)}(u) = \int_0^{\tau_d + u} \gamma\theta(q - u, -u/l_0 + t_{k-1}) \times \exp \left(- \int_{t_{k-1}}^{-u/l_0 + t_{k-1}} s(q - l_0 t_{k-1} + l_0 \xi, \xi) d\xi \right) w^{(k-1)}(q, t_{k-1}) dq, \quad (11)$$

$$\tilde{\theta}^{(k)}(u, q) = \gamma\theta(q - u, -u/l_0 + t_{k-1}) \exp \left(- \int_{-q/l_0 + t_{k-1}}^{-u/l_0 + t_{k-1}} s(q - l_0 t_{k-1} + l_0 \xi, \xi) d\xi \right). \quad (12)$$

Решение уравнения Вольтерры второго рода (10) определим на основе известной методики [27, 28] с помощью бесконечного ряда

$$F^{(k)}(u) = \sum_{p=1}^{\infty} \Phi_p^{(k)}(u), \quad u \in [-\tau_m, 0], \quad (13)$$

$$\Phi_p^{(k)}(u) = \int_u^0 \tilde{\theta}^{(k)}(u, q) \Phi_{p-1}^{(k)}(q) dq, \quad p > 1. \quad (14)$$

Используя формализм резольвенты из [27, 28], запишем решение уравнения (10) в другой эквивалентной форме:

$$F^{(k)}(u) = \Phi_1^{(k)}(u) + \int_0^0 R^{(k)}(u, v) \Phi_1^{(k)}(v) dv, \quad (15)$$

$$R^{(k)}(u, v) = \sum_{p=1}^{\infty} R_p^{(k)}(u, v), \quad (16)$$

$$R_1^{(k)}(u, v) = \tilde{\theta}(u, v), \quad R_{p+1}^{(k)}(u, v) = \int_u^v \tilde{\theta}(u, s) R_p^{(k)}(s, v) ds, \quad p \geq 1. \quad (17)$$

где $R^{(k)}(u, v)$ — резольвента интегрального оператора (10). Если функции, входящие в $\tilde{\theta}^{(k)}(u, q)$ и $\Phi_1^{(k)}(u)$, непрерывны по совокупности своих аргументов для каждого фиксированного $k = \overline{1, K}$, то бесконечные функциональные ряды в (13), (16) являются равномерно сходящимися и решение уравнения (10), записанное в виде (13) или (15), существует и единственно [28].

Две ветви (волны) решения (8) должны быть объединены условиями гладкости для $w^{(k)}(\tau, t)$. Первое ограничение связано с условием $w(\tau, t) \in C(Q_T)$ на характеристиках $\tau = l_0(t - t_{k-1})$ в направлениях $\tau = \text{const}$, $t = \text{const}$:

$$\lim_{\tau=l_0(t-t_{k-1})-0} w^{(k)}(\tau, t) = \lim_{\tau=l_0(t-t_{k-1})+0} w^{(k)}(\tau, t),$$

$$\lim_{t=t_{k-1}+\tau/l_0-0} w^{(k)}(\tau, t) = \lim_{t=t_{k-1}+\tau/l_0+0} w^{(k)}(\tau, t).$$

Используя (8), (10)–(12), для этих условий получаем следующее выражение:

$$F^{(k)}(0) = \int_0^{\tau_m} \gamma \theta(q_1, t_{k-1}) w^{(k-1)}(q_1, t_{k-1}) dq_1 = w^{(k-1)}(0, t_{k-1}). \quad (18)$$

Из (18) и условий (4), (5) следует ограничение на начальную функцию

$$\varphi(0) = \int_0^{\tau_m} \gamma \theta(\tau, 0) \varphi(\tau) d\tau. \quad (19)$$

Следующее ограничение связано с условием $w^{(k)}(\tau, t) \in C^{(1)}(Q_T)$ на характеристиках $\tau = l_0(t - t_{k-1})$ в направлениях $\tau = \text{const}$, $t = \text{const}$:

$$\lim_{\tau=l_0(t-t_{k-1})-0} w_{\tau}^{(k)} = \lim_{\tau=l_0(t-t_{k-1})+0} w_{\tau}^{(k)}, \quad \lim_{t=t_{k-1}+\tau/l_0-0} w_t^{(k)} = \lim_{t=t_{k-1}+\tau/l_0+0} w_t^{(k)} \quad (20)$$

Рассмотрим сначала частные производные по τ в (20), используя (8):

$$\begin{aligned} w_{\tau}^{(k)} \Big|_{\tau=l_0(t-t_{k-1})-0} &= w_{\tau}^{(k-1)}(0, t_{k-1}) \exp \left(- \int_{t_{k-1}}^t s(l_0(\xi - t_{k-1}), \xi) d\xi \right) - \\ &- w^{(k-1)}(0, t_{k-1}) \exp \left(- \int_{t_{k-1}}^t s(l_0(\xi - t_{k-1}), \xi) d\xi \right) \int_{t_{k-1}}^t s_{\tau}(l_0(\xi - t_{k-1}), \xi) d\xi, \\ w_{\tau}^{(k)} \Big|_{\tau=l_0(t-t_{k-1})+0} &= F_u^{(k)}(0) \exp \left(- \int_{t_{k-1}}^t s(l_0(\xi - t_{k-1}), \xi) d\xi \right) - \\ &- F^{(k)}(0) \exp \left(- \int_{t_{k-1}}^t s(l_0(\xi - t_{k-1}), \xi) d\xi \right) \left(\int_{t_{k-1}}^t s_{\tau}(l_0(\xi - t_{k-1}), \xi) d\xi + s(0, t_{k-1})/l_0 \right). \end{aligned}$$

Приравнявая полученные выражения и используя (18), можно записать следующее соотношение:

$$w_{\tau}^{(k-1)}(0, t_{k-1}) = F^{(k)(0)} - F^{(k)}(0) s(0, t_{k-1})/l_0. \quad (21)$$

Из (8) также можно получить

$$w_{\tau}^{(k-1)}(0, t_{k-1}) = F^{(k-1)(0)} - F^{(k-1)}(0) s(0, t_{k-1})/l_0. \quad (22)$$

Поскольку $s(0, t) = 0$, из (21) и (22) следует окончательное выражение для любого $k = \overline{1, K}$:

$$F^{(K)'}(0) = \dots = F^{(k)'}(0) = F^{(k-1)'}(0) = \dots = F^{(1)'}(0) = \varphi'(0), \quad (23)$$

$$\begin{aligned} F^{(k)'}(0) &= \Phi_1^{(k)'}(0) = \gamma l_0^{-1} \int_0^{\tau_m} (s(q_1, t_{k-1}) \theta(q_1, t_{k-1}) - l_0 \theta_{\tau}(q_1, t_{k-1}) - \theta_t(q_1, t_{k-1})) \times \\ &\times w^{(k-1)}(q_1, t_{k-1}) dq_1 + \gamma \theta(\tau_m, t_{k-1}) w^{(k-1)}(\tau_m, t_{k-1}). \end{aligned} \quad (24)$$

Как следует из (23), (24) и равенства $\theta(\tau_m, t_{k-1}) = 0$, производная $\varphi'(0)$ для каждого k должна удовлетворять следующему выражению:

$$\begin{aligned} \varphi'(0) &= \gamma l_0^{-1} \int_0^{\tau_m} ((\bar{s}(q_1, t_{k-1}) + l_0 \theta(q_1, t_{k-1})) \theta(q_1, t_{k-1}) - l_0 \theta_{\tau}(q_1, t_{k-1}) - \\ &- \theta_t(q_1, t_{k-1})) w^{(k-1)}(q_1, t_{k-1}) dq_1, \end{aligned} \quad (25)$$

$$\varphi(\tau) \in C^{(1)}([0, \tau_m]), \quad \theta(\tau, t) \in C^{(1)}([0, \tau_m] \times [0, T]). \quad (26)$$

Те же условия гладкости следуют из второго выражения в (20) для частных производных по переменной t . Ограничение (19) отражает основное свойство биологической системы — условие размножения для начального распределения плотности клеток, и может применяться к конкретным биологическим системам. Ограничения (25), (26) означают искусственные математические требования модели и могут вызвать трудности при реализации в некоторых прикладных биологических системах. На основе изложенного материала сформулируем следующую теорему.

Теорема 1. Пусть коэффициенты задач (3)–(5) удовлетворяют условиям гладкости, достаточным для существования и единственности классических решений $w^{(k)}(\tau, t) \in C^{(1)}(Q_k)$, $k = 1, \overline{K}$, и удовлетворяют условиям (19), (25), (26), величина $T > \tau_m$, тогда решение задачи (3)–(5) для каждого $k = 1, \overline{K}$ имеет вид

$$w^{(k)}(\tau, t) = \begin{cases} w^{(k-1)}(\tau - l_0(t - t_{k-1}), t_{k-1}) \exp\left(-\int_{t_{k-1}}^t s(\tau - l_0 t + l_0 \xi, \xi) d\xi\right), \\ \text{если } t \in [t_{k-1}, t_{k-1} + \tau / l_0], \tau \in [0, \tau_d], \\ F^{(k)}(\tau - l_0(t - t_{k-1})) \exp\left(-\int_{t - \tau / l_0}^t s(\tau - l_0 t + l_0 \xi, \xi) d\xi\right), \\ \text{если } t \in [t_{k-1} + \tau / l_0, t_k], \tau \in [0, \tau_d]. \end{cases} \quad (27)$$

Здесь $s(\tau, t) = \bar{s}(\tau, t) + l_0\theta(\tau, t)$, функции $F^{(k)}(u)$ являются пределами сходящихся рядов:

$$F^{(k)}(u) = \sum_{p=1}^{\infty} \Phi_p^{(k)}(u), \quad \Phi_p^{(k)}(u) = \int_u^0 \tilde{\theta}^{(k)}(u, q_n) \Phi_{p-1}^{(k)}(q_n) dq_n, \quad p > 1, \quad (28)$$

$$\begin{aligned} \Phi_1^{(k)}(u) &= \int_0^{\tau_m + u} \gamma \theta(q_1 - u, -u / l_0 + t_{k-1}) \times \\ &\times \exp\left(-\int_{t_{k-1}}^{-u/l_0 + t_{k-1}} s(q_1 - l_0 t_{k-1} + l_0 \xi, \xi) d\xi\right) w^{(k-1)}(q_1, t_{k-1}) dq_1, \end{aligned} \quad (29)$$

$$\tilde{\theta}^{(k)}(u, q_n) = \gamma \theta(q_n - u, -u / l_0 + t_{k-1}) \exp\left(-\int_{-q_n/l_0 + t_{k-1}}^{-u/l_0 + t_{k-1}} s(q_n - l_0 t_{k-1} + l_0 \xi, \xi) d\xi\right). \quad (30)$$

Используя резольвенту интегрального оператора, функции $F^{(k)}(u)$ запишем в другой форме с помощью сходящихся рядов:

$$F^{(k)}(u) = \Phi_1^{(k)}(u) + \int_u^0 \Phi_1^{(k)}(v) \sum_{p=1}^{\infty} R_p^{(k)}(u, v) dv, \quad (31)$$

$$R_1^{(k)}(u, v) = \tilde{\theta}(u, v), \quad R_{p+1}^{(k)}(u, v) = \int_u^v \tilde{\theta}(u, s) R_p^{(k)}(s, v) ds, \quad p \geq 1. \quad (32)$$

Если величина $T \leq \tau_m$, то решение задачи (3), (4) совпадает с решением задачи (1), (2) и определяется частным случаем (27) для $k = 1$, $w^{(0)}(\tau, 0) = \varphi(\tau)$ и с условиями гладкости (19), (25), (26). Решение можно записать также в виде (31), (32) для $k = 1$.

Замечание 1. Частный случай $T \leq \tau_m$ может быть важным и удобным при моделировании динамики популяции в прикладных биологических системах ввиду более простой формы условий гладкости для производных решения (25):

$$\varphi'(0) = \gamma l_0^{-1} \int_0^{\tau_m} ((\bar{s}(q_1, 0) + l_0 \theta(q_1, 0)) \theta(q_1, 0) - l_0 \theta_\tau(q_1, 0) - \theta_t(q_1, 0)) \varphi(q_1) dq_1. \quad (33)$$

Максимальный возраст клетки τ_m может рассматриваться как формальный параметр модели, принимающий значение большее, чем максимальный возраст клетки или другого члена популяции. Во многочисленных научных публикациях [1–17]. авторы рассматривают возрастные структурные модели с бесконечной величиной $\tau_m = \infty$. При этом начальное распределение плотности клеток в (33) может быть ограниченной функцией с компактными подмножествами определения на луче $\tau \in [0, \infty)$ для ее ненулевых значений.

РАЗНОСТНАЯ СХЕМА

Условия гладкости для параметров $\varphi(\tau)$, $\theta(\tau, t)$, $s(\tau, t)$ в теореме 1, рассмотренные как достаточные условия существования и единственности классического решения $w(\tau, t) \in C^{(1)}(Q_T)$, могут и не выполняться для некоторых прикладных биологических задач. Альтернативным методом решения задачи (1), (2) для широкого класса коэффициентов и начальных функций (включая классы разрывных функций) является численное моделирование. Так как задача (1), (2) имеет нелокальное граничное условие, используем двухслойную явную монотонную разностную схему для построения экономного, быстрого и достаточно точного численного алгоритма. Такие схемы показали хорошие результаты в моделировании различных классов процессов для моделей, основанных на линейных и квазилинейных многомерных уравнениях переноса [24].

Аппроксимируем задачу (1), (2) с помощью однородной разностной сетки $\bar{\omega}_{h,v} = \{(\tau_i, t_j) \mid \tau_i = ih, h = \tau_m / N, i = 0, N, t_j = jv, v = T / J, j = 0, J\}$ и рассмотрим интерполяцию функции $w(\tau, t)$ в ячейках $Q_{ij} = \{(\tau, t) \mid \tau \in [\tau_{i-1}, \tau_i], t \in [t_{j-1}, t_j]\}$ ($i = 1, N, j = 1, J$):

$$w(\tau, t) \approx 0.5(W_i^j + W_i^{j-1}) + 0.5h^{-1}(\tau - \tau_{i-1})(W_i^j - W_{i-1}^j + W_i^{j-1} - W_{i-1}^{j-1}) + v^{-1}(t - (t_j - 0.5v))(W_i^j - W_i^{j-1}). \quad (34)$$

Здесь W_i^j — сеточная функция, определенная на $\bar{\omega}_{h,v}$. Проинтегрируем (3) по областям Q_{ij} , подставим (34) в интеграл и исключим члены порядка выше $O(h + v^2)$. После алгебраических преобразований получаем разностную схему:

$$W_i^j = a_i^j W_i^{j-1} + b_i^j W_{i-1}^{j-1} + b_i^j W_{i-1}^j, \quad (35)$$

$$a_i^j = (1 - 0.5v\eta_i^j - 0.5r) / c_i^j, \quad b_i^j = 0.5r / c_i^j, \quad (36)$$

$$c_i^j = (1 + 0.5v\eta_i^j + 0.5r), \quad r = l_0 v / h, \quad (37)$$

$$\eta_i^j = (vh)^{-1} \int_{t_{j-1}}^{t_j} \int_{\tau_{i-1}}^{\tau_i} (\bar{s}(\tau, t) + \theta(\tau, t)) d\tau dt, \quad \theta_i^j = h^{-1} \int_{\tau_{i-1}}^{\tau_i} \theta(\tau, t_j) d\tau. \quad (38)$$

Начальную функцию $\varphi(\tau)$ аппроксимируем с помощью гладкой сплайн-интерполяции

$$W_i^0 = \tilde{\varphi}_i = \tilde{\varphi}(\tau_i), \quad (i = 0, N). \quad (39)$$

Граничное условие (4) аппроксимируем с помощью формулы правых прямоугольников:

$$W_0^j = \gamma \sum_{i=1}^N \theta_i^j W_i^j h = \gamma \sum_{i=1}^N (p_i^j \tau_m^{-1} h) W_i^j, \quad (40)$$

где $\theta_i^j = \theta(\tau_i, t_j)$ — сеточная функция показателя воспроизводства, величина $\theta_i^j h = p_i^j \tau_m^{-1} h \leq 1$ является вероятностью деления клеток в возрастном периоде $\tau \in [\tau_{i-1}, \tau_i]$ в момент времени t_j ; $p_i^j = \theta_i^j \tau_m^{-1}$ — безразмерная сеточная функция. Схема (35)–(40) принадлежит классу явных двухслойных схем с порядком аппроксимации $\psi = O(h + \nu^2)$. Она удовлетворяет теореме принципа максимума для разностных схем [24] и относится к монотонным схемам, если коэффициенты из (36)–(38) удовлетворяют дополнительным ограничениям

$$v (\|\eta\|_C + l_0 h^{-1}) \leq 2, \quad r = l_0 \nu h^{-1} = C_1 \leq 1, \quad (41)$$

где $0 < C_1 = \text{const} \leq 1$ — заданная фиксированная константа, $\|\eta\|_C = \max_{\substack{0 \leq i \leq N \\ 0 \leq j \leq J}} |\eta_i^j|$.

Определим W_k^j ($k > 0, j > 0$) в зависимости от граничного условия W_0^j , используя явную схему (35):

$$\begin{aligned} W_k^j &= (a_k^j W_k^{j-1} + b_k^j W_{k-1}^{j-1}) + b_k^j W_{k-1}^j = (a_k^j W_k^{j-1} + b_k^j W_{k-1}^{j-1}) + b_k^j \times \\ &\quad \times (a_{k-1}^j W_{k-1}^{j-1} + b_{k-1}^j W_{k-2}^{j-1}) + b_k^j b_{k-1}^j W_{k-2}^j = \dots \\ &\quad \dots = \sum_{i=0}^{k-1} (a_{k-i}^j W_{k-i}^{j-1} + b_{k-i}^j W_{k-i-1}^{j-1}) \prod_{p=0}^{i-1} b_{k-p}^j + \prod_{p=0}^{k-1} b_{k-p}^j W_0^j. \end{aligned} \quad (42)$$

Предположим, что для любых значений a_p и отрицательного целого $m < 0$ операция $\prod_{p=0}^m a_p = 1$. Подставим W_k^j в граничное условие (40) и определим W_0^j :

$$W_0^j = \gamma h \left(1 - \gamma h \sum_{k=1}^N \theta_k^j \prod_{p=0}^{k-1} b_{k-p}^j \right)^{-1} \sum_{k=1}^N \theta_k^j \sum_{i=0}^{k-1} (a_{k-i}^j W_{k-i}^{j-1} + b_{k-i}^j W_{k-i-1}^{j-1}) \prod_{p=0}^{i-1} b_{k-p}^j, \quad (43)$$

где коэффициенты (36)–(38) удовлетворяют дополнительным ограничениям

$$\gamma h \sum_{k=1}^N \theta_k^j \prod_{p=0}^{k-1} b_{k-p}^j \leq 1 - C_2, \quad (44)$$

$0 < C_2 = \text{const} < 1$ — заданная фиксированная константа. Условие (44) гарантирует неотрицательные значения $W_0^j \geq 0$. Условия (41), (44) определяют ограничения на параметры ν, h разностной сетки $\bar{\omega}_{h,\nu}$ и гарантируют монотонное и устойчивое поведение функции W_i^j , определяемой схемой (35)–(38), (43). Действительно, так как параметры (42) удовлетворяют ограничению (41), коэффициенты a_i^j, b_i^j удовлетворяют принципу максимума [24] и следующим неравенствам:

$$a_i^j > 0, \quad b_i^j > 0, \quad a_i^j + 2b_i^j \leq 1.$$

Отсюда следует оценка для разностной функции W_k^j , определенной в (28):

$$\begin{aligned} 0 < W_k^j &\leq \max(W_k^{j-1}, W_{k-1}^{j-1}, W_{k-1}^j) \leq \max(W_k^{j-1}, W_{k-1}^{j-1}, W_{k-2}^{j-1}, W_{k-2}^j) \leq \dots \\ &\dots \leq \max(\|\mathcal{W}^{j-1}\|_C, W_0^j), \end{aligned} \quad (45)$$

где $\|W^{j-1}\|_C = \max_{0 \leq i \leq N} |W_i^{j-1}|$. Из (41) следует, что $\tilde{r} = 0.5r(1+0.5r)^{-1}$, $0 < \tilde{r} \leq 1/3$. Определим оценки для вспомогательных выражений:

$$\begin{aligned} 0 < \sum_{k=1}^N \prod_{p=0}^{k-1} b_{k-p}^j &\leq \sum_{k=1}^N \tilde{r}^k = \sum_{k=0}^N \tilde{r}^k - 1 = \tilde{r}(1 - \tilde{r}^N)(1 - \tilde{r})^{-1} \leq 1.5\tilde{r}, \\ 0 < \sum_{k=1}^{N-1} (1 + a_k^j) \sum_{p=1}^{N-k} \prod_{l=1}^p b_{l+k}^j &\leq 2 \sum_{k=1}^{N-1} \sum_{p=1}^{N-k} \tilde{r}^p = 2 \sum_{k=1}^{N-1} \left(\sum_{p=0}^{N-k} \tilde{r}^p - 1 \right) = \\ &= 2 \sum_{k=1}^{N-1} ((\tilde{r} - \tilde{r}^{N-k+1})(1 - \tilde{r})^{-1}) = 2(1 - \tilde{r})^{-1} \left(\tilde{r}(N-1) - \tilde{r}^{N+1} \sum_{k=1}^{N-1} \tilde{r}^{-k} \right) = \\ &= 2\tilde{r}(1 - \tilde{r})^{-1} ((N-1) - (1 - \tilde{r}^{N-1})(1 - \tilde{r})^{-1}) \leq 3\tilde{r}(N-1). \end{aligned}$$

Отсюда следует, что условие (44) может быть окончательно преобразовано в ограничение

$$\gamma h \sum_{k=1}^N \theta_k^j \prod_{p=0}^{k-1} b_{k-p}^j \leq 1.5\tilde{r}\gamma h \|\theta\|_C \leq \nu l_0 \gamma \|\theta\|_C \leq 1 - C_2, \quad (46)$$

где $\|\theta\|_C = \max_{\substack{0 \leq i \leq N \\ 0 \leq j \leq J}} |\theta_i^j|$. Отсюда и из (29) следует оценка для граничного условия W_0^j :

$$\begin{aligned} 0 < W_0^j &\leq \gamma h \|\theta\|_C \left(1 - \gamma h \|\theta\|_C \sum_{k=1}^N \prod_{p=0}^{k-1} b_{k-p}^j \right)^{-1} \|W^{j-1}\|_C \times \\ &\times \left(\sum_{k=1}^N \prod_{p=0}^{k-1} b_{k-p}^j + a_1^j + a_N^j + \sum_{k=1}^N (1 + a_k^j) \sum_{p=1}^{N-k} \prod_{l=1}^p b_{l+k}^j \right) \leq \\ &\leq \gamma C_2^{-1} \|\theta\|_C \|W^{j-1}\|_C (1.5\tilde{r}h + 2h + 3\tilde{r}\tau_m) \leq \\ &\leq (1 + h\gamma C_2^{-1} \|\theta\|_C (1.5\tilde{r} + 2)) \|W^{j-1}\|_C \leq \exp(hM) \|W^{j-1}\|_C \end{aligned} \quad (47)$$

с дополнительным ограничением

$$\tilde{r} \leq r = C_1 \leq \min(1, C_2(3\tau_m \gamma \|\theta\|_C)^{-1}), \quad (48)$$

где $M = 3\gamma \|\theta\|_C C_2^{-1}$. Подставляя (47) в (45), получаем окончательную оценку для W_k^j :

$$\|W^j\|_C \leq \exp(C_1^{-1} l_0 T M) \|\tilde{\varphi}\|_C. \quad (49)$$

Исходя из сказанного, сформулируем следующую теорему.

Теорема 2. Пусть коэффициенты задачи (1), (2) удовлетворяют условиям гладкости, достаточным для существования и единственности классического решения $w(\tau, t) \in C^{(1)}(Q_T)$. Тогда линейная разностная схема (35)–(40), определенная на однородной сетке $\bar{\omega}_{h,\nu}$ с ограничениями (41), (46), (48) и аппроксимирующая задачу (1), (2) с порядком $\psi = O(h + \nu^2)$, удовлетворяет принципу максимума, имеет ограниченное решение W_i^j , которое удовлетворяет оценке (49), и сходится к $w(\tau, t)$ со скоростью $O(h + \nu^2)$.

Замечание 2. Условие (41), известное как условие Куранта–Фредерикса–Леви (CFL), ограничивает величину разностного числа Куранта r . Это ограничение обычно применяется к явным разностным схемам, которые аппроксимируют уравнение переноса. Дополнительное требование $r = C_1 = \text{const}$ при $\nu \rightarrow 0$,

$h \rightarrow 0$ означает условную сходимость численного решения к аналитическому решению задачи (1), (2), когда считается, что малый параметр v имеет тот же бесконечно малый порядок, как и малый параметр $h: v = O(h)$. Условная сходимость часто используется также для построения разностных схем для параболических и гиперболических уравнений с конвективным членом.

Замечание 3. Условие (46) ограничивает величину шага по времени v и связано с управлением устойчивостью разностной схемы, обусловленной процессом размножения. Это ограничение зависит от показателя воспроизводства клеток γ и не должно вызывать трудности при моделировании динамики популяции клеток при $\gamma \leq 3$.

Замечание 4. Условие (48) может быть наиболее жестким по сравнению с другими условиями в прикладных биологических моделях, поскольку оно ограничивает разностное число Куранта параметрами процесса размножения γ, θ . Следует отметить, что оценка (49) для числа Куранта грубая и преувеличенная. Можно выбрать оптимальные значения сеточных параметров v и h с помощью сравнения разностного решения задач (3)–(5) с аналитическим решением на некотором определенном классе параметров $\theta(\tau, t), \bar{s}(\tau, t), \varphi(\tau)$. Основные свойства поведения численных решений для различных параметров разностной сетки при моделировании роста растений и идентификация биологических параметров растений в течение трех лет для наблюдаемых значений биомассы хмеля рассматриваются в следующих разделах.

ЧИСЛЕННЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ НА МНОЖЕСТВЕ ПАРАМЕТРИЗИРОВАННЫХ АЛГЕБРАИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

Для исследования эволюционной динамики популяции клеток для полициклической структурированной по возрасту модели (3)–(5) рассмотрим два альтернативных подхода: аналитическое решение (29)–(32) и численное решение задачи по разностной схеме (35)–(40). Используя данные по физиологии растений [29, 30], определим максимальный возраст клетки $\tau_m = 14$ дней и максимальное время моделирования $T = 1000$ дней. Временной отрезок $[0, T]$ разбит на $K = 72$ отрезка $[(k-1)\tau_m / l_0, k\tau_m / l_0]$, ($k = 1, K$). Параметры системы (3)–(5) рассматриваются на следующих классах алгебраических функций:

$$\theta(\tau, t) = q_0 \sin(\pi \tau \tau_m^{-1}) \exp(-\beta \tau) (0.5 \sin(r_1 t + r_2) + r_3), \quad (50)$$

$$\bar{s}(\tau, t) = d_0 \tau + d_1 \tau^2 + d_2 \tau \sin(2\pi t / 365 + r_4) + d_3 \tau, \quad (51)$$

$$\varphi(\tau) = (v_0 + v_1 \sin(r_5 \tau)) \exp(-b_1 \tau) + v_2 \cos(0.5\pi \tau \tau_m^{-1}) \exp(-b_2 \tau). \quad (52)$$

Эти классы функций — результат формализации экспертных оценок основных закономерностей поведения биологических параметров роста растений. Функции (50)–(52) содержат наборы неопределенных параметров, которые вычислены ниже как результат решения задачи идентификации параметров для точной биомассы хмеля. Параметры (50)–(52) удовлетворяют условиям (19) и (33), если коэффициенты v_1 и v_2 из (52) зависят от других параметров, посредством следующей системы линейных уравнений:

$$\begin{cases} a_1 v_1 + a_2 v_2 = a_3 v_0, \\ a_4 v_1 + a_5 v_2 = a_6 v_0; \end{cases}$$

$$a_1 = 0.5k_1 \left(\int_0^{\tau_m} \exp(-(\beta + b_1)\tau) \cos((r_5 - \pi \tau \tau_m^{-1})\tau) d\tau - \int_0^{\tau_m} \exp(-(\beta + b_1)\tau) \cos((r_5 + \pi \tau \tau_m^{-1})\tau) d\tau \right);$$

$$a_2 = 0.5k_1 \left(\int_0^{\tau_m} \exp(-(\beta + b_2)\tau) \sin(1.5\pi \tau \tau_m^{-1}) d\tau + \int_0^{\tau_m} \exp(-(\beta + b_2)\tau) \sin(0.5\pi \tau \tau_m^{-1}) d\tau \right);$$

$$a_3 = 1 - k_1 \int_0^{\tau_m} \exp(-(\beta + b_1)\tau) \sin(\pi\tau\tau_m^{-1}) d\tau;$$

$$a_4 = r_5 - k_1 \int_0^{\tau_m} X(\tau) \exp(-b_1\tau) \sin(r_5\tau) d\tau;$$

$$a_5 = -b_2 - k_2 - k_1 \int_0^{\tau_m} X(\tau) \exp(-b_2\tau) \cos(0.5\pi\tau\tau_m^{-1}) d\tau;$$

$$a_6 = b_1 + k_2 + k_1 \int_0^{\tau_m} X(\tau) \exp(-b_1\tau) d\tau;$$

$$X(\tau) = l_0^{-1} (d_0\tau + d_1\tau^2 + d_2\tau \sin(r_4)) \exp(-\beta\tau) \sin(\pi\tau\tau_m^{-1}) +$$

$$+ k_1\gamma^{-1} (\exp(-\beta\tau) \sin(\pi\tau\tau_m^{-1}))^2 - \pi\tau_m^{-1} \exp(-\beta\tau) \cos(\pi\tau\tau_m^{-1}),$$

$$k_1 = \gamma q_0 (0.5 \sin(r_2) + r_3), \quad k_2 = \beta - 0.5 \cos(r_2) r_1 (l_0 (0.5 \sin(r_2) + r_3))^{-1}.$$

Для построения аналитического решения (32) нужно вычислить функции $\Phi_p^{(k)}(u)$, $p \in N$, используя (27)–(29). Подставим (50)–(52) в (27)–(29):

$$\int_a^z s(q_1 + l_0\xi, t_0 + \xi) d\xi = (d_0q_1 + d_1q_1^2 + d_3q_1t_0)(z - a) +$$

$$+ (l_0d_0 + 2l_0d_1q_1 + d_3(l_0t_0 + q_1))0.5(z^2 - a^2) + (d_1l_0^2 + l_0d_3)(z^3 - a^3)/3 +$$

$$+ 365d_2q_1(2\pi)^{-1} (\cos(2\pi(a + t_0)/365 + r_4) - \cos(2\pi(z + t_0)/365 + r_4)) + S_1 + S_2;$$

$$S_1 = l_0d_2(365a(2\pi)^{-1} \cos(2\pi(a + t_0)/365 + r_4) - 365z(2\pi)^{-1} \times$$

$$\times \cos(2\pi(z + t_0)/365 + r_4) + 365^2(2\pi)^{-2} (\sin(2\pi(z + t_0)/365 + r_4) -$$

$$- \sin(2\pi(a + t_0)/365 + r_4));$$

$$S_2 = l_0q_0 \exp(-\beta q_1)(0.25I_2(a, z, \beta l_0, \pi l_0\tau_m^{-1} - r_1, \pi\tau_m^{-1}x - r_2 - r_1t_0) -$$

$$- 0.25I_2(a, z, \beta l_0, \pi l_0\tau_m^{-1} + r_1, \pi\tau_m^{-1}x + r_2 + r_1t_0) + r_4I_1(a, z, \beta l_0, \pi l_0\tau_m^{-1}, \pi\tau_m^{-1}x));$$

$$I_1(a, z, \mu, c_0, c_1) = (\mu \exp(-\mu a) \sin(c_0a + c_1) - \mu \exp(-\mu z) \sin(c_0z + c_1) -$$

$$- c_0 \exp(-\mu z) \cos(c_0z + c_1) - c_0 \exp(-\mu a) \cos(c_0a + c_1))(\mu^2 + c_0^2)^{-1};$$

$$I_2(a, z, \mu, c_0, c_1) = (\mu \exp(-\mu a) \cos(c_0a + c_1) - \mu \exp(-\mu z) \cos(c_0z + c_1) +$$

$$+ c_0 \exp(-\mu z) \sin(c_0z + c_1) - c_0 \exp(-\mu a) \sin(c_0a + c_1))(\mu^2 + c_0^2)^{-1}.$$

Вместо точных значений функций $F^{(k)}(u)$, определяемых с помощью бесконечных рядов (27), вычислим приближенные величины $F^{(k)(P)}(u) = \sum_{p=1}^P \Phi_p^{(k)}(u)$

с соответствующими приближенными решениями $w^{(k)(P)}(\tau, t)$ (32). Отклонения приближенных аналитических решений для различных значений P оцениваются с помощью безразмерных функционалов

$$\delta_L(x(\tau, t), y(\tau, t)) = \sum_{j=0}^J \sum_{i=0}^N |x(\tau_i, t_j) - y(\tau_i, t_j)| \left(\sum_{j=0}^J \sum_{i=0}^N x(\tau_i, t_j) \right)^{-1}, \quad (53)$$

$$\delta_C(x(\tau, t), y(\tau, t)) = \max_{\substack{0 \leq i \leq N \\ 0 \leq j \leq J}} |x(\tau_i, t_j) - y(\tau_i, t_j)| \left(\max_{\substack{0 \leq i \leq N \\ 0 \leq j \leq J}} |x(\tau_i, t_j)| \right)^{-1}. \quad (54)$$

Вычислим величины приближенного аналитического решения для функций (50)–(52) со значениями констант:

$$l_0 = 1.0, \beta_1 = 0.308, v_0 = 55.67, N_1 = -6.179, N_2 = -55.14, \quad (55)$$

$$d_0 = 0.00206, d_1 = 0.00145, d_2 = 0.0015, d_3 = 1.92 \cdot 10^{-6};$$

$$\alpha = 0.175, r_1 = 0.017, r_2 = 0.291, r_3 = 2.09, r_4 = 2.295, r_5 = 0.726, \quad (56)$$

$$q_0 = 0.2464, b_1 = 1.03, b_2 = 1.123,$$

для различных значений P . Процесс размножения клеток рассматривается как результат деления материнской клетки на новые $\gamma = 2$ клетки с нулевым возрастом ($\tau = 0$). Значения безразмерных функционалов (53), (54) для различных вычисленных значений $w^{(k)(P)}(\tau, t)$ представлены в табл. 1. Следует отметить достаточно быструю сходимость приближенных решений для $P > 10$ с относительной ошибкой вычислений менее чем 0.1 %. Значит, приближенное аналитическое решение для $P = 14$ можно использовать с хорошей точностью как эталон для исследования основных свойств и поведения численного решения.

Рассмотрим линейную разностную схему (35)–(40), заданную на равномерной сетке $\bar{\omega}_{h,v}$ на множестве параметров-функций (50)–(52) с набором констант из формул (55), (56). Для фиксированной константы $C_2 = 0.99$ условия (46) и (48) приводят к ограничениям на шаг по времени $v \leq 0.03$ и константу $C_1 \leq 0.074$. Эти значения констант C_1, C_2 используем для различных значений параметров разностной сетки h, v , удовлетворивших условиям (41) и (48) для исследований сходимости разностного решения $W_i^{j(N,J)}$ (которое вычисляется при фиксированных значениях N и J) к эталонному аналитическому решению $w^{(k)(14)}(\tau, t)$.

Таблица 1

Безразмерный функционал	Значения безразмерных функционалов (53), (54) для P			
	$P = 8$	$P = 10$	$P = 12$	$P = 14$
$\delta_L(w^{(k)(P-2)}(\tau, t), w^{(k)(P)}(\tau, t))$	2.89	0.081	0.0016	0.00002
$\delta_C(w^{(k)(P-2)}(\tau, t), w^{(k)(P)}(\tau, t))$	2.331	0.1217	0.00236	0.00002

Отклонения разностных решений от эталонного аналитического решения для различных значений N и J оценивались с помощью безразмерных функционалов (53), (54). Результаты вычислений представлены в табл. 2 (Сходимость разностных решений $W_i^{j(N,J)}$ к эталонному аналитическому решению по параметрам N, J для $C_1 = 0.074, C_2 = 0.99$.) Следует отметить достаточно быструю сходимость разностных решений к эталонному аналитическому решению для возрастающих параметров N и J . Для $N = 500$ (шаг по возрастной переменной — приблизительно 40 мин. для максимального возраста клетки — 14 дней) численный алгоритм показывает разные результаты: максимальное относительное отклонение разностных решений от эталонного аналитического решения меньше 4 % (последние два правых столбца в табл. 2). Как отмечалось в замечании 4, условие (48) сильно ограничивает шаг по времени, что приводит к значительным затратам вычислительных ресурсов (параметр $J = 2 \times 10^5, 5 \times 10^5$). При этом ограничения (48) грубые и завышенные. Выбираем оптимальные значения шага по времени v из численного эксперимента для рассмотренного класса алгебраических функций (50)–(52). В последней строке табл. 2 приведены результаты вычисления для одного варианта выбранных экспериментально оптимальных значений

параметров $J = 5 \times 10^4$, $v = 0.02$, которые удовлетворяют условиям (41), (46) и не удовлетворяют условию (48). Несмотря на это, максимальное относительное отклонение численных решений от эталонного аналитического составило меньше 3 %. Относительные безразмерные оценки δ_L , δ_C для полученного в этом случае результата меньше, чем для $J = 5 \times 10^5$, $v = 0.002$ (две последних строки в табл. 2). Это можно объяснить большим числом вычислительных операций для $J = 5 \times 10^5$, что привело к накоплению вычислительной ошибки, связанной с ограниченным представлением чисел с плавающей точкой в памяти компьютера.

Таблица 2

Параметры				Безразмерный функционал	
N	J	h	v	$\delta_L(W_i^{j(N,J)}, w^{(k)(14)}(\tau, t))$	$\delta_C(W_i^{j(N,J)}, w^{(k)(14)}(\tau, t))$
50	$5 \cdot 10^4$	0.28	0.02	2.22	1.93
100	10^5	0.14	0.01	0.67	1.02
200	$2 \cdot 10^5$	0.07	0.005	0.15	0.32
500	$5 \cdot 10^5$	0.028	0.002	0.026	0.039
500	$5 \cdot 10^4$	0.028	0.02	0.019	0.031

Поскольку здесь сравнивается два решения одной и той же задачи, полученные двумя разными методами, можно сделать вывод о сходимости приближенных аналитических решений $w^{(k)(P)}(\tau, t)$ при $P \rightarrow \infty$ к $w^{(k)}(\tau, t)$ для $k = \overline{1, K}$ и сходимости разностных решений W_i^j при $h \rightarrow 0$, $\tau \rightarrow 0$ к ограниченной функции $w^{(k)}(\tau, t)$, что означает сходимость обоих приближенных решений к решению задач (3), (4). Величины относительных ошибок δ_L , δ_C для рассчитанных решений составили меньше 4 %. Можно сделать вывод, что оба решения — эталонное аналитическое и разностное решения для задач (3), (4) — могут использоваться с хорошей точностью в качестве математического инструментария для исследования динамики полициклических популяций, включая процесс размножения. Для решения задачи идентификации биологических параметров хмеля в следующем разделе используем эталонное аналитическое решение, поскольку оно аппроксимирует решение задач (2), (3) с высокой точностью, требует минимального объема вычислительных операций и удовлетворяет условию сглаживания (19), (33) для рассмотренного параметрического класса алгебраических функций (50)–(52).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ХМЕЛЯ

Полученные ранее математические инструментальные средства для моделирования динамики популяции клеток используются в данном разделе для решения задачи идентификации биологических параметров хмеля на основе наблюдаемых в течение трех лет (сезонов) данных. Приближенные эталонные аналитические решения $w^{(k)(14)}(\tau, t)$ используются для определения функции биомассы растений

$$H(t) = \int_0^{\tau_m} w^{(k)(14)}(\tau, t) G(\tau) d\tau, \quad (57)$$

где $G(\tau)$ — весовая функция, заданная как

$$G(\tau) = w_0 + (w_m - w_0) \exp(-\alpha\tau), \quad (58)$$

w_0 , w_m — минимальный и максимальный относительный клеточный вес, $0 \leq w_0 < w_m$, $\alpha > 0$ — темп прироста. Можно определить день как единицу вре-

мени и, не теряя общности, определить $w_0 = \gamma^{-1}$, $w_m = 1$. Задача идентификации биологических параметров хмеля сформулирована в виде

$$\bar{c}^* = \arg \min_{\bar{c} \in C} J(\bar{c}) = \arg \min_{\bar{c} \in C} \left(\left(N_h \max_{i=1, N_h} |H_i^h| \right)^{-1} \sum_{i=1}^{N_h} |H(t_i, \bar{c}) - H_i^h| \right), \quad (59)$$

где H_i^h — данные фракционной (высушенной) биомассы растений, наблюдаемые в точках $t_i \in [0, T]$, $i = \overline{1, N_h}$, в течение трех лет.

Компактное множество определения параметров задачи (59) задано в виде

$$C = \{ \bar{c} \mid \bar{c} = (l_0, \beta, v_0, d_0, d_1, d_2, d_3, r_1, r_2, r_3, r_4, r_5, q_0, b_1, b_2, \alpha), \\ 0.8 \leq l_0^{\min} \leq l_0 \leq l_0^{\max} \leq 1.1, \beta^{\min} \leq \beta \leq \beta^{\max}, v_0^{\min} \leq v_0 \leq v_0^{\max}, \\ 0 \leq d^{\min} \leq d_0, d_1, d_2, d_3 \leq d^{\max}, d_2 \leq d_0, 0 \leq q_0 \leq q_0^{\max}, \\ 0 \leq r_1, r_2, r_3, r_4, r_5 \leq r^{\max}, 0 \leq b_1, b_2 \leq b^{\max}, 0 \leq \alpha \leq \alpha^{\max} \}.$$

В течение трех сезонов (18 месяцев) определялось среднее значение фракционной (высушенной) клеточной биомассы одного кустарника хмеля H_i^h и сравнивалось с рассчитанными значениями $H(t_i)$ ($N_h = 18$, $i = \overline{1, 18}$) (табл. 3), где время t_i , измеряется количеством дней после посадки растений.

Таблица 3

Годы наблюдения	Фракционные и рассчитанные показатели	Средние значения фракционной клеточной биомассы кустарника хмеля и рассчитанные значения, г					
		Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь
1-й год, $t_1 \div t_6$	H_i^h	10	21	184	1090	1100	639
	$H(t_i)$	19.2	81.2	308.1	788.9	1084.1	722.0
2-й год, $t_7 \div t_{12}$	H_i^h	20	68	201	1129	1086	402
	$H(t_i)$	42.9	153.7	486.4	1036.7	1216.8	722
3-й год, $t_{13} \div t_{18}$	H_i^h	25	56	120	1200	1100	625
	$H(t_i)$	59.2	199.2	586.8	1108.5	1099.8	537.5

Для решения задачи (59) применялся адаптивный метод случайного поиска решения задачи глобальной оптимизации на компактном 14-мерном пространстве [22, 25, 26]. Модифицированный алгоритм стохастической оптимизации позволил определить биологические параметры модели для хмеля с минимальным значением функционала качества $J^*(\bar{c}) = 0.11$. Величины рассчитанных параметров приведены в формулах (55), (56).

На рис. 1, 2 показаны графики показателя клеточной смертности $\bar{s}(\tau, t)$ (51) и весовой функции $\theta(\tau, t)$ (50) для оптимальных рассчитанных значений параметров согласно (55), (56). Функции показывают сезонные колебания с максимальными значениями в середине летнего периода в течение каждого сезона при фиксированных значениях возраста. Показатель смерти клетки $\bar{s}(\tau, t)$ — монотонно возрастающая функция по возрасту в фиксированный момент времени (см. рис. 1). Весовая функция $\theta(\tau, t)$, которая определяет вероятность деления клеток, является выпуклой неотрицательной функцией с одним положительным максимумом по возрасту τ в каждый фиксированный момент времени t (см. рис. 2). Существование единственного максимума этой функции по возрасту τ свидетельствует о целе-

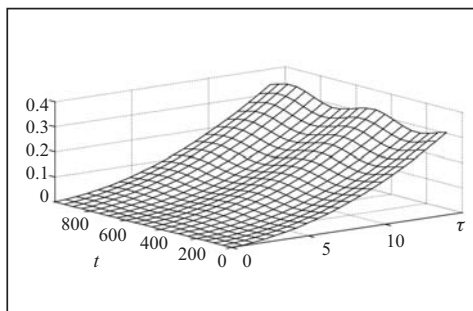


Рис. 1. График функций $\bar{s}(\tau, t)$

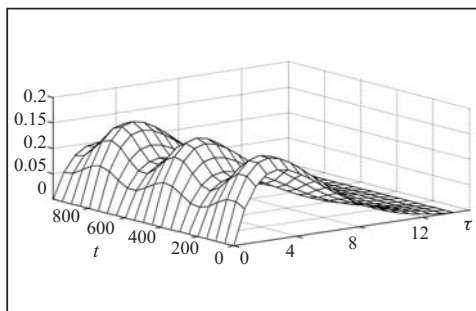


Рис. 2. График функций $\theta(\tau, t)$

сообразности применения упрощенной моноциклической модели популяции [21–23] вместо полициклической, как эффективном методе исследования процессов динамики популяций растений с учетом процесса деления клеток в фиксированном возрасте (аргумент максимального значения функции по возрасту в фиксированный момент времени). Моноциклическая модель популяции может рассматриваться как важный частный случай полициклической модели, при котором можно получить в явном виде точное решение задачи. Это позволяет улучшить понимание основных закономерностей динамики популяций с учетом процессов размножения.

На рис. 3, 4 показаны графики начального распределения плотности клеток $\varphi(\tau)$ (52) и вычисленное значение эталонного приближенного аналитического решения $w^{(k)(14)}(\tau, t)$ для оптимальных значений рассчитанных параметров согласно (55), (56). Подчеркнем, что максимальная величина (амплитуда) неотрицательной функции $\varphi(\tau)$ приблизительно составляет всего 0.3 % максимального значения неотрицательной функции $w^{(k)(14)}(\tau, t)$. Начальное распределение плотности клеток $\varphi(\tau)$ на рис. 4 фактически равно нулю в масштабе графика $w^{(k)(14)}(\tau, t)$. При этом поведение $\varphi(\tau)$ является достаточно важным для удовлетворения условий гладкости (19), (33) аналитического решения (32)–(29). Таким образом, для рассмотренной биологической системы поведение начального распределения плотности клеток является весьма важным, скорее, для математической модели, нежели для экспериментальных и прикладных биологических задач. Условия (19) и (33) могут быть легко удовлетворены в математических моделях за счет выбора подходящего класса параметризованных начальных функций и использования численных алгоритмов для определения оптимальных значений параметров.

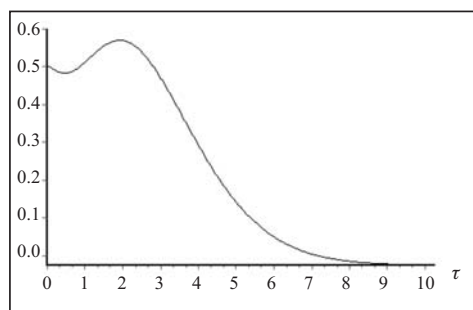


Рис. 3. График функции $\varphi(\tau)$

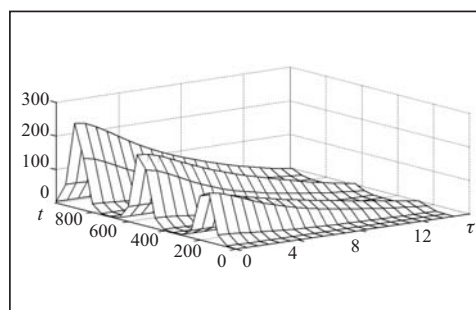


Рис. 4. График распределения плотности клеток $w^{(k)(14)}(\tau, t)$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей статье получили развитие теоретические и математические методы исследования свойств динамики популяций для структурированной по возрасту модели эволюции биологических клеток. Рассмотрены два альтернативных подхода: аналитический метод решения начально-краевой задачи для уравнения переноса (линейного двумерного гиперболического уравнения первого порядка) с нелокальным интегральным граничным условием и численный метод, основанный на построении явной двухслойной разностной схемы для численного моделирования данного процесса.

Аналитический метод, основанный на решении типа «бегущей волны», позволил свести исходную задачу к интегральному уравнению Вольтерры второго рода. С помощью классического подхода теории интегральных уравнений получено общее решение данного уравнения только в форме бесконечного ряда. Следуя классическим методам теории интегральных уравнений, это решение записано в двух различных, но эквивалентных формах: сначала используя бесконечную последовательность интегральных операций к свободному члену (функции) уравнения и во втором случае используя формализм резольвенты интегрального оператора. Подчеркнем, что для сохранения типа интегрального уравнения необходимо разбить временной отрезок $t \in [0, T]$ на множество меньших отрезков: $t \in [(k-1)\tau_m / l_0, k\tau_m / l_0]$, ($k = 1, K$). Этот подход позволил применить традиционную математическую технику для получения аналитического решения интегрального уравнения Вольтерры второго рода.

Следует отметить, что аналитическое решение, полученное ранее в [21] для моноциклической популяции (агрегации) клеток по сравнению с решением, полученным в данной статье, не содержит бесконечных рядов и может быть записано в более простой форме, использующей простые алгебраические операции с коэффициентами уравнений, граничных и начальных функций. Исследована сходимость бесконечных рядов в полученных аналитических решениях на множестве экспертных параметризованных алгебраических функций для ключевых биологических параметров системы — смертности клеток, начальной плотности распределения клеток и весовой функции — ядра интегрального условия деления клеток. Сумма первых 14 членов бесконечного ряда обеспечила аппроксимацию аналитического решения с относительным отклонением менее 10^{-4} %. В дальнейшем это приближенное решение использовано для успешного решения задачи идентификации биологических параметров хмеля.

Условие гладкости аналитического решения привело к формулировке специальных, достаточно сложных функциональных ограничений для параметров модели. Полученные ограничения могут быть сложны для моделирования и анализа некоторых прикладных биологических систем. Поэтому в качестве альтернативного метода использовано численное моделирование процесса динамики популяции на основе теории разностных схем. Разработаны явные двухслойные разностные схемы со вторым порядком аппроксимации по времени, первым порядком по возрастной переменной совместно с явной рекуррентной формулой для интегрального граничного условия. Доказаны достаточные условия устойчивости и сходимости разностного решения к аналитическому решению, используя специальные ограничения на параметры разностной сетки. Сходимость численного решения исследована на сгущающихся сетках. Получен достаточно убедительный результат сходимости разностного решения, когда для 500 точек по возрастной переменной и 5×10^4 точки по времени (CFL-условие: $r \approx 0.7$) относительное отклонение численного решения от эталонного аналитического было менее 4 %. На основе полученных результатов можно сделать вывод, что разработанный численный метод может успешно использоваться для анализа динамики структурных по возрасту моделей полициклических популяций клеток.

Однако разработанный численный алгоритм для рассмотренной задачи требует намного большего числа вычислительных операций (в 3–4 раза больше), чем алгоритм для расчета эталонного приближенного аналитического решения $w^{(k)(14)}(\tau, t)$. Этот вопрос достаточно важен относительно быстродействия алгоритмов решения задач идентификации параметров или оптимального управления для прикладных биологических систем, которые связаны с применением методов глобальной оптимизации. Эти методы, как правило, используют многократное повторное вычисление решения начальной задачи моделирования для построения минимизирующей или максимизирующей последовательности решений. Для верификации разработанных теоретических и математических инструментальных средств решена задача идентификации ключевых биологических параметров хмеля для наблюдаемых в течение жизненного цикла растения (три года) данных измерений фракционной клеточной части биомассы растения.

Для решения этой задачи выбрано наиболее быстрое эталонное приближенное аналитическое решение системы (3), (4). Использована сумма первых 14 членов бесконечного ряда с дополнительными ограничениями гладкости на параметры модели. Модель динамики популяции рассматривалась на параметризованном классе алгебраических функций. Задача идентификации биологических параметров хмеля сведена к задаче глобальной оптимизации на компактном подмножестве 14-мерного евклидова пространства R^{14} для определения 14-ти неизвестных параметров алгебраических функций. Для решения задачи использовался метод стохастической оптимизации и получены оптимальные величины параметров, для которых значение функционала качества, характеризующего максимальные относительные отклонения моделируемого решения от экспериментальных данных, было меньше 0.11. Полученные результаты верификации для разработанных в статье математических методов и алгоритмов, инструментальных программных средств для линейной структурированной по возрасту полициклической модели популяции может эффективно использоваться для моделирования и решения задач идентификации параметров различных биологических систем.

Авторы выражают благодарность профессору Philip K. Maini за полезные и плодотворные дискуссии по теме данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gurtin M., MacCamy R.C. Nonlinear age-dependent population dynamics // *Archive for Rational Mechanics and Analysis*. — 1974. — **54**, N 3. — P. 281–300.
2. Hoppensteadt F. *Mathematical theory of population demographics, genetics and epidemics* // SIAM: CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics. — 1975. — N 20. — 73 p.
3. Arino O. A survey of structured cell population dynamics // *Acta Biotheoretica*. — 1995. — **43**, N 1. — P. 3–25.
4. Webb G.F. *Population models structured by age, size and spatial position* // *Structured Population Models in Biology and Epidemiology*. — Springer, 2008. — 306 p.
5. Iannelli M., Martcheva M., Milner F.A. *Gender-structured population modeling: mathematical methods, numerics and simulations* // SIAM: *Frontiers in Applied Mathematics*, 2005. — 175 p.
6. Gyllenberg M. The size and scar distributions of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* // *Journal of Mathematical Biology*. — 1986. — **24**, N 1. — P. 81–101.
7. Gyllenberg M., Osipov A., Päiväranta L. The inverse problem of linear age-structured population dynamics // *Journal of Evolution Equations*. — 2002. — **2**, N 2. — P. 223–239.
8. Gyllenberg M., Webb G.F. A nonlinear structured cell population model of tumor growth with quiescence // *Journal of Mathematical Biology*. — 1990. — **28**, N 6. — P. 671–694.
9. Axelrod R., Axelrod D.E., Pienta K.J. Evolution of cooperation among tumor cells // *Proc. of the National Academy of Sciences USA*. — 2006. — **103**, N 36. — P. 13474–13479.

10. The contribution of age structure to cell population responses to targeted therapeutics / P. Gabriel, S.P. Garbett, V. Quaranta, D.R. Tyson, G.F. Webb // *Journal of Theoretical Biology*. — 2012. — **311**, N 21. — P. 19–27.
11. Vaccination against rubella: Analysis of the temporal evolution of the age-dependent force of infection and the effects of different contact patterns / M. Amaku, F.A.B. Coutinho, R.S. Azevedo, M.N. Burattini, L.F. Lopez, E. Massad // *Physical Review E*. — 2003. — **67**, N 5. — P. 51907–51917.
12. Gandolfi A., Iannelli M., Marinoschi G. An age-structured model of epidermis growth // *Bulletin of Mathematical Biology*. — 2011. — **62**, N 1. — P. 111–141.
13. Dercole F., Niklas K., Rand R. Self-thinning and community persistence in a simple size-structured dynamical model of plant growth // *Journal of Mathematical Biology*. — 2005. — **51**, N 3. — P. 333–354.
14. Mirams G.R., Fletcher A.G., Maini P.K., Byrne H.M. A theoretical investigation of the effect of proliferation and adhesion on monoclonal conversion in the colonic crypt // *Journal of Theoretical Biology*. — 2012. — **312**, N 7. — P. 143–56.
15. Age-structured cell population model to study the influence of growth factors on cell cycle dynamics / F. Billy, J. Clairambault, F. Delaunay, C. Feillet, N. Robert // *Mathematical Biosciences and Engineering*. — 2013. — **10**, N 1. — P. 1–17.
16. Hasenauer J., Schittler D., Allgöwer F. Analysis and simulation of division- and label-structured population models // *Bulletin of Mathematical Biology*. — 2012. — **74**, N 6. — P. 2692–2732.
17. Banks H.T., Thompson W.C. A division-dependent compartmental model for computing cell numbers in CFSE-based lymphocyte proliferation assays // *Mathematical Biosciences and Engineering*. — 2012. — **9**, N 4. — P. 699–736.
18. Liashko S.I., Semenov V.V., Kliushyn D.A., Nomirovskyi D.A. Identification of age-structured contamination sources in ground water // *Optimal Control of Age-Structured Populations in Economy, Demography, and the Environment* (R. Boucekkinie, N. Hritonenko, Y. Yatsenko (Eds.)). — Routledge (UK), 2010. — P. 277–292
19. Ключин Д.А., Ляшко Н.И., Онопчук Ю.М. Математическое моделирование и оптимизация внутриопухольного распределения лекарств // *Кибернетика и системный анализ*. — 2007. — № 6. — С. 147–154.
20. Марценюк В.П. Построение и изучение устойчивости модели противоопухолевого иммунитета // Там же. — 2004. — № 5. — С. 177–182.
21. Акименко В.В., Загородний Ю.В. Моделирование динамики системы моноциклической агрегации клеток // Там же. — 2011. — № 1. — С. 34–49.
22. Akimenko V.V., Zahorodnii Yu.V., Boyko A.L. Identification of parameters of evolutionary model of monocyclic cells aggregation with the hop plants example // *Computers & Mathematics with Applications*. — 2013. — **66**, N 9. — P. 1547–1553.
23. Акименко В.В., Загородний Ю.В., Романенко В.В. Задача оптимального управления моноциклической агрегацией биологических клеток. // *Международный научно-технический журнал «Проблемы управления и информатики»*. — 2010. — № 5. — С. 42–51.
24. Акименко В.В. Моделирование двухмерных процессов переноса при помощи нелинейных монотонных схем второго порядка // *Кибернетика и системный анализ*. — 2003. — № 6. — С. 75–93.
25. Chou I-C., Voit E.O. Recent developments in parameter estimation and structure identification of biochemical and genomic systems // *Mathematical Biosciences*. — 2009. — **219**. — P. 57–83.
26. Moles C.G., Mendes P., Banga J.R. Parameter estimation in biochemical pathways: a comparison of global optimization methods // *Genome Research*. — 2003. — **13**, N 11. — P. 2467–2474.
27. Земуан S.M. The classical theory of integral equations. — Springer Science+Business Media: LLC, 2012. — 324 p.
28. Верлань А.Ф., Сизиков В.С. Интегральные уравнения: методы, алгоритмы, программы. — К.: Наук. думка, 1986. — 544 с.
29. Мусієнко М.М. Фізіологія рослин. — К.: Фітосоціоцентр, 2001. — 392 с.
30. Загородній Ю.В., Бойко А.Л. Математичні моделі в дослідженні вірусів рослин. — К.: ЕксОб, 2001. — 152 с.

Поступила 09.10.2013

После доработки 05.12.2013