МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА, 2007, том 2, №2, с.347-360, http://www.matbio.org/downloads/Aponin2007(2_347).pdf

===================МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ===================

УДК 577:51-76

Иерархия моделей математической биологии и численно-аналитические методы их исследования

Апонин Ю.М[*]., Апонина Е.А.

Институт математических проблем биологии РАН
Россия, 142290, г. Пущино, Московская обл.

Аннотация. Рассматривается проблема отношений между математическими моделями биологических систем. Даётся краткий обзор некоторых механизмов генерации простых моделей из сложных (асимптотическая декомпозиция, самоорганизация, принцип сведения и др.). Рассматривается и обратный процесс построения сложной модели путём поэтапного усложнения некоторого исходного набора простых моделей, а также развёртывание иерархии моделей различной степени сложности. В связи с представлением об иерархии математических моделей обсуждаются понятия минимальной, максимальной и базовой модели. Подчёркивается важная роль аналитических методов исследования математических моделей.

Ключевые слова: *интермодельные отношения, иерархия моделей, минимальная модель, базовая модель, максимальная модель, генерация простых моделей из сложных, самоорганизация, принцип сведения, асимптотическая декомпозиция, агрегированные переменные, сингулярные возмущения, вычислительный алгоритм*

Появление ЭВМ в середине двадцатого века не только послужило толчком к теоретическому осмысливанию старых и созданию новых численных методов решения прикладных задач, но способствовало также дальнейшему развитию математики как языка науки, стимулировало возникновение новых математических теорий. Например, открывшаяся возможность построения машинных моделей функционирования сложных объектов явилась реальной предпосылкой для возникновения математической теории систем [1, 2], в которой обобщается и развивается формализм важнейшего для современной науки и техники класса математических моделей, получивших название динамических систем [3].

Множество абстрактных динамических систем, которые можно построить, сформулировать на языке современной математики, потенциально бесконечно. Некоторые из этих абстрактных систем становятся (или станут в ближайшее время) математическими моделями реальных систем, существующих в действительном мире. Другие абстрактные динамические системы, ещё не нашедшие своих прототипов в действительном мире, играют в «исчислении моделей» роль «идеальных элементов», из которых складываются весьма полезные иерархические цепочки, ведущие от простых абстрактных систем к сложным математическим моделям. При этом особое значение имеют модели, основные типы поведения которых можно выявить и глубоко изучить строгими методами математической дедукции с использованием, быть может, доказательных вычислений на ЭВМ [4]. Такие модели называются базовыми [5 – 10].

Простые базовые модели всегда играли важную роль в математической биологии [5, 7, 11 – 22]. В последнее время их роль существенно возрастает в связи с

[*] yma@impb.psn.ru

расширением фронта междисциплинарных исследований сложных систем с позиций синергетики и нелинейной динамики [6, 10, 23 – 25].

Но почему простые модели столь эффективны в мире сложных систем? Тому есть много причин. Одна из них состоит в том, что упрощённые модели оказываются весьма полезными как инструменты исследования сложных моделей. Например, простые модели могут возникать в результате аналитического исследования более сложных моделей с использованием так называемых процедур упрощения.

Перечислим некоторые «механизмы упрощения» сложных моделей, «процедуры генерации» простых моделей из сложных.

1. При исследовании сложной модели может оказаться весьма эффективным метод замены переменных [26]. Этот метод состоит в построении замен для искомых функций и независимых переменных, преобразующих уравнения исходной модели в новую систему уравнений, которая поддаётся детальному исследованию известными численно-аналитическими методами. Например, в преобразованной системе уравнений обнаруживается малый параметр ε, и тем самым расчищается путь для применения асимптотических методов. В некоторых случаях при $\varepsilon = 0$ оказывается возможной декомпозиция преобразованной системы на более простые подсистемы меньшей размерности [27].

2. Исследование математической модели большой размерности иногда удаётся упростить путём введения так называемых агрегированных переменных, или макропеременных, которых существенно меньше по сравнению с исходными. При этом относительно макропеременных получается (точно или приближённо) замкнутая система уравнений, которая и представляет собой существенно более простую малоразмерную модель, доступную для детального численно-аналитического исследования. Некоторые возникающие здесь проблемы (о правилах введения макропеременных, о потере информации, о точности упрощённой модели и др.) рассматриваются в [27, 28]. Аналогичный подход известен в теоретической физике как метод коллективных переменных, позволяющий в «многочастичных» задачах сократить число степеней свободы типа индивидуальных степеней свободы частиц [29].

3. Многие математические модели представляют собой системы обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка, которые после обезразмеривания содержат в некоторых уравнениях малые параметры при производных. В этом случае существенное упрощение модели (понижение её размерности) достигается методами теории сингулярных возмущений [30 – 34]. «По сути дела, производится построение упрощённых моделей изучаемых объектов, но при этом более простые модели с высокой степенью точности отражают поведение исходных моделей» ([35, стр. 3]). Один из таких методов широко используется в химической кинетике и получил название метода квазистационарных концентраций [5, 8, 15, 36].

Например, математические модели полиферментных систем живой клетки очень часто представляют собой большие системы обыкновенных дифференциальных уравнений, насчитывающие многие десятки переменных и параметров. Упрощение этих систем методами теории сингулярных возмущений позволяет получить такие же простые модели сложных мультиферментных комплексов, как и модели отдельных ферметативных реакций [16]. Такое «свёртывание сложной полиферментной системы к одной эквивалентной реакции открывает большие возможности для упрощения анализа клеточного метаболизма» ([16, стр. 90]).

4. Одна из процедур упрощения математических моделей высокой размерности основана на применении фундаментального принципа теории бифуркаций – принципа сведения. Суть его состоит в том, что вблизи некоторых бифуркационных

многообразий в пространстве параметров многомерной математической модели её исследование сводится к исследованию другой более простой модели существенно меньшей размерности.

Достаточно общая и строгая формулировка этого принципа сегодня известна, например, для локальных бифуркаций состояний равновесия. В этом случае его суть составляют две теоремы – теорема о центральном многообразии [24, 37] и теорема сведения Шошитайшвили [38].

Практическое значение рассматриваемого механизма упрощения сложных математических моделей связано с тем, что при эксплуатации некоторых биотехнологических систем максимум продуктивности достигается вблизи опасных границ области устойчивости в пространстве управляемых параметров. Возникающая там возможность более простого математического описания поведения сложной системы позволяет сформулировать эффективные критерии приближения к этим опасным границам [18, 21].

Существуют также соображения, согласно которым эволюционно зрелые биологические системы должны тяготеть к областям вблизи некоторых бифуркационных многообразий в пространстве параметров. Эти многообразия в пространстве эволюционирующих параметров интерпретируются как «критические моменты» биологической эволюции [28]. «В критических моментах эволюции структурная сложность биологических систем отступает на второй план. Ведущими оказываются сравнительно простые кинетические свойства, допускающие математическое описание» ([28, стр.77]).

5. Нельзя не коснуться ещё одного механизма генерации малоразмерных моделей из моделей большой размерности (и даже бесконечномерных), составляющего суть основного принципа синергетики – теории самоорганизации сложных систем. Концепция самоорганизации связана с представлением об эволюции сложных систем к финальным динамическим режимам, допускающим описание математическими моделями невысокой размерности.

«Почему простые модели и теории работают в нашем безумно сложном мире? Один из ответов, предлагаемых нелинейной наукой, таков: всё дело в том, что происходит самоорганизация. Сложные системы имеют очень много степеней свободы. Однако всё устроено так, что в процессе эволюции выделяются несколько главных, к которым подстраиваются все остальные. Эти главные степени свободы называются параметрами порядка. Когда этих параметров немного есть шанс описать сложную систему просто» ([39, стр. 36]).

Математическая суть эффекта самоорганизации заключается в том, что многомерное фазовое пространство сложной модели обычно разбивается на области притяжения аттракторов существенно меньшей размерности. Сужения исходной модели на этих аттракторах и представляют собой более простые малоразмерные модели.

Такая генерация упрощённых моделей возможна и в том случае, когда исходная модель бесконечномерна. Например, финальные режимы диссипативных полулинейных параболических дифференциальных уравнений в бесконечномерном гильбертовом пространстве допускают при определённых условиях описание с позиций конечномерной динамики [40].

Выше перечислены лишь некоторые механизмы возникновения простых моделей из сложных. Однако для математического моделирования характерным является и обратный переход – построение сложных моделей из некоторого набора простых базовых моделей, развёртывание иерархии моделей увеличивающейся сложности.

Это отчётливо проявляется, например, при последовательном применении так называемого «принципа минимального угла зрения» [41, 42]. Согласно этому принципу «при моделировании конкретного объекта следует начинать его рассмотрение с возможно более далёкого “расстояния” (с минимальным углом зрения), на котором ещё остаётся различимым лишь тот минимум свойств объекта, без учёта которого рассмотрение теряет смысл. Затем, осуществляя постепенное “приближение” к объекту, нужно увеличивать “угол зрения”, “останавливаясь” и разрабатывая новые модели объекта всякий раз, когда становятся “различимыми” более мелкие свойства или структуры объекта. Естественно, что учёт более тонкой структуры объекта даёт возможность получить более “богатую” модель, которая, однако, включает в себя особенности поведения модели меньшего угла зрения. Следовательно, создаваемый при таком постепенном “приближении” к объекту ряд моделей должен обладать свойством соответствия, т.е. набор свойств модели меньшего угла зрения должен вкладываться в набор свойств модели любого из бóльших углов зрения» ([42, стр. 33 - 34]).

При таком подходе модель минимального угла зрения является основой (т.е. базовой моделью) для построения более детальных моделей конкретной сложной системы. Однако эта базовая модель может быть использована и при построении моделей ещё более сложных систем реальности, включающих в себя данную конкретную систему в качестве своего элемента, своей относительно обособленной подсистемы. Несмотря на внутреннюю сложность этой подсистемы, её функционирование как элемента более сложной системы должно рассматриваться с «далёкого расстояния» (с минимальным углом зрения), т.е. должно описываться простой (базовой) математической моделью.

Например, при моделировании популяции взаимодействующих клеток достаточно использовать существенно упрощённые модели самих клеток. «По-видимому, даже когда отдельные элементы системы (например, живые клетки) обладают сложной внутренней структурой, вся их внутренняя сложность не проявляется во взаимодействиях между ними и, с точки зрения макросистемы, они функционируют как достаточно простые объекты с малым числом эффективных степеней свободы» ([19, стр. 5]).

Принцип минимального угла зрения включает в себя идею построения не только ряда моделей увеличивающейся сложности, но и иерархической сети моделей. «Вообще говоря, по мере приближения к объекту число возможных направлений для следующего “шага” возрастает и фактически есть возможность построения сети из организованных таким образом рядов моделей» ([41, стр. 104]). В зависимости от цели моделирования можно построить и другую сеть моделей того же самого объекта, выбрав в качестве исходной другую базовую модель, т.е. «приближаясь» к объекту как бы с другой стороны. Однако каждая такая иерархическая сеть представляет собой лишь фрагмент создаваемой сегодня иерархии моделей математической биологии.

Идея постепенного наступления на сложность, построения иерархии «вложенных» друг в друга математических моделей различной степени сложности вполне естественна и высказывалась ранее. Так в 1971 году один из пионеров кибернетики, автор теории Л–систем И.А. Полетаев писал: «Последовательное усложнение и наращивание моделей, составленных из уже изученных звеньев, позволит выделить и классифицировать типичные ситуации и даст в итоге прочную основу для суждений и прогнозов в практически важных задачах» (цит. по [22, стр. 19]).

Много примеров, иллюстрирующих эффективность построения иерархии моделей как метода познания сложных систем, даёт физика. «Совместными усилиями математиков и физиков было создано совершенное здание – современная система моделей физики. Что мне кажется здесь наиболее интересным и важным – это создание не просто совокупности моделей, а именно системы. Современная физика – это логически связанная система математических моделей. Огромную роль в этом процессе сыграло развитие асимптотического анализа. Новые модели, т.е. новые теории, не отвергали старые, а включали их как некоторый частный случай. Модели Навье –

Стокса включали в себя как частный случай модель Эйлера. Из модели Больцмана предельным переходом можно получить модель Навье – Стокса и т. д.» ([43, стр. 32 - 33]).

Однако именно в биологии, с характерной для её объектов многоуровневой структурно-функциональной организацией, идея построения иерархии математических моделей различной степени сложности становится важным методологическим принципом исследования сложных систем. Теоретической основой современной биологии является биофизика, «изучающая физические механизмы и явления на различных уровнях структурной организации живых систем. Биофизика – не описательная наука, одна из главных её идей – проникновение в сущность явлений путём построения иерархии математических моделей, выявляющих закономерности процессов, протекающих в живых системах» ([17, стр. 9]).

Следует отметить, что естественной иерархической структурой обладают некоторые известные классы математических моделей, например, вольтерровские модели математической экологии [44]. Иерархическая структура изначально присуща и более широким классам абстрактных динамических систем. Например, класс автономных систем обыкновенных дифференциальных уравнений, правые части которых являются рациональными функциями переменных, обладает естественной иерархией. Эта иерархия использовалась в работах А.Д. Базыкина и его сотрудников при исследовании экосистемы двух трофических уровней методом развёртывания иерархической сети упрощённых математических моделей [18, 21].

Строительство иерархической лестницы математических моделей может начинаться, так сказать, высоко в воздухе с некоторой исходной модели и разветвляться как по направлению вверх, так и вниз. Вверх разветвления могут расходиться в разные стороны к различным более сложным моделям. Необходимость продвижения вниз возникает в связи с потребностью более глубокого исследования исходной модели, например, путём асимптотической декомпозиции её на более простые модели меньшей размерности [45].

Таким образом, иерархия моделей – это не застывшее, а постоянно развивающееся образование. На каждом этапе своего развития её можно рассматривать как частично упорядоченное множество, в котором существуют непустые подмножества как минимальных, так и максимальных элементов*. Поэтому в рамках заданной иерархии моделей естественно вводятся понятия минимальной и максимальной модели.

Заметим, что базовая модель не обязательно является минимальной. Базовая модель – это математическая модель, основные свойства которой можно сформулировать точно в виде теорем, полученных строгими аналитическими методами. При этом, конечно, не исключается и применение доказательных вычислений, например, с помощью реализованных на ЭВМ вычислительных алгоритмов качественной теории дифференциальных уравнений, теории устойчивости и бифуркаций [49]. Поэтому в достаточно развитой иерархии математических моделей любая минимальная модель является базовой. Однако могут быть базовыми и некоторые другие модели, расположенные на более высоких ступенях иерархической лестницы.

Математическое моделирование существенно зависит от выбора подходящего класса абстрактных динамических систем, в котором разыскивается модель объекта.

---

* Удивительно просто и вполне строго частичная упорядоченность вводится на множестве моделей, построенных над неархимедовым полем гипердейcтвительных чисел с использованием аппарата нестандартного анализа [46, 47]. Надстроенную над этим полем суперструктуру можно рассматривать как универсальную иерархически организованную «файловую систему» для размещения в ней всевозможных математических моделей, которая постепенно заполняется по мере расширения математизации различных областей знания [48].

Этот выбор, конечно, в значительной степени определяется самим объектом моделирования. Например, при математическом моделировании динамики численности популяций с неперекрывающимися поколениями естественно использовать аппарат теории динамических систем с дискретным временем. На этом направлении получено много интересных и важных результатов [50 – 52].

Многие модели математической биологии построены на основе аппарата дифференциальных уравнений. Естественно выделяются два больших класса таких моделей: а) конечномерные модели, поведение которых описывается системами обыкновенных дифференциальных уравнений, и б) бесконечномерные модели, представляющие собой системы дифференциальных уравнений в частных производных. В литературе по математическому моделированию бесконечномерные (конечномерные) модели получили наименование распределённых (локальных, точечных) моделей [5, 15].

Распределённые модели представляют собой значительно более сложный объект для исследования по сравнению с локальными моделями. Однако ряд возникающих при этом задач сводится к исследованию систем обыкновенных дифференциальных уравнений. Поэтому при использовании дифференциальных уравнений в задачах математического моделирования важную роль играют математические модели следующего вида:

$$\frac{dx}{dt} = F(x,\alpha), \quad x = (x_1,\dots,x_n), \quad \alpha = (\alpha_1,\dots,\alpha_m), \tag{1}$$

где $x_1,\dots,x_n$ – переменные; $\alpha_1,\dots,\alpha_m$ – параметры; n, m – натуральные числа; t – время; $F = (F_1, \dots , F_n)$. В конкретных математических моделях правые части системы (1), т. е. компоненты вектора F, обычно являются аналитическими функциями переменных x и параметров α.

Математические методы исследования моделей вида (1) в значительной степени основываются на качественной теории дифференциальных уравнений, теории устойчивости и бифуркаций [53 – 56]. Эффективность этих методов при исследовании конкретных моделей биологических систем продемонстрирована в книгах [5, 7, 13, 15, 16, 18 – 22].

Напомним, что фазовый портрет системы (1) – это разбиение пространства состояний $\mathbb{R}^n$ на траектории данной системы. При малых изменениях параметров α изменяется и фазовый портрет системы (1), причем в наиболее типичных случаях происходят лишь количественные изменения фазового портрета, а его качественная, точнее топологическая, структура остаётся неизменной*. Однако в исключительных случаях при пересечении так называемых бифуркационных многообразий в пространстве параметров происходят качественные (топологические) перестройки фазового портрета системы (1). Поэтому пространство параметров системы (1) разбивается на множества, каждому из которых соответствует вполне определённая топологическая структура фазового портрета. Это разбиение пространства параметров называется параметрическим портретом системы (1).

Качественное исследование системы (1) состоит в построении её параметрического портрета с указанием полного набора соответствующих фазовых портретов. При этом, обычно, не интересуются свойствами, характеризующими фазовый и параметрический портреты с количественной стороны, такими, например, как точная форма траектории или бифуркационной линии, размер предельного цикла и др.

* Определение топологической структуры разбиения на траектории (т.е. топологической структуры фазового портрета) двумерной системы даётся на стр. 125 книги [54]. Это определение естественно обобщается и на многомерный случай.

Полное качественное исследование удаётся провести, например, для линейных систем. Это удаётся сделать и для некоторых нелинейных систем, обычно невысокой размерности, например, для вольтерровской системы двух дифференциальных уравнений [58].

Фазовый портрет одномерных (n = 1) систем вида (1) исчерпывается состояниями равновесия и соединяющими их траекториями. Поэтому в одномерном случае изучение фазового портрета сводится к исследованию поведения траекторий в окрестности состояний равновесия.

В двумерных системах (n = 2) общего положения качественная структура фазового портрета определяется расположением состояний равновесия, предельных циклов и сепаратрис, а также поведением траекторий в их малой окрестности. При этом фазовое пространство разбивается на области притяжения аттракторов двух типов – устойчивых состояний равновесия и устойчивых предельных циклов. Неустойчивые равновесия и предельные циклы лежат на границах этих областей, которые могут содержать и некоторые из сепаратрис.

В двупараметрических семействах двумерных систем (n = m = 2) вида (1) существуют четыре основные линии параметрического портрета: линия кратности K, линия нейтральности N, линия кратных сепаратрис K_S и линия кратных предельных циклов K_C.

Линии K и N соответствуют локальным бифуркациям состояний равновесия. Переход в плоскости параметров (α_1, α_2) через линию K сопровождается исчезновением или рождением пары состояний равновесия (одно из равновесий сливается с другим и они вместе исчезают, или же «из ничего» рождается пара состояний равновесия). Переход через линию N сопровождается локальным рождением или исчезновением предельного цикла при смене характера устойчивости одного из состояний равновесия (бифуркация Андронова – Хопфа).

При аналитическом исследовании линий K и N удобно рассматривать их как проекции на плоскость параметров (α_1, α_2) соответствующих линий, заданных в четырёхмерном фазово-параметрическом пространстве (x, α). В самом деле, обозначим через Δ и σ детерминант и след матрицы Якоби системы (1):

$$\Delta(x,\alpha) = \det\frac{\partial F}{\partial x}(x,\alpha), \qquad \sigma(x,\alpha) = \operatorname{tr}\frac{\partial F}{\partial x}(x,\alpha). \tag{2}$$

Тогда линия K совпадает с проекцией на плоскость параметров (α_1, α_2) линии в четырёхмерном пространстве (x_1, x_2, α_1, α_2), заданной следующими условиями:

$$F(x,\alpha) = 0, \qquad \Delta(x,\alpha) = 0. \tag{3}$$

Аналогично нейтральность N совпадает с проекцией линии

$$F(x,\alpha) = 0, \qquad \sigma(x,\alpha) = 0, \qquad \Delta(x,\alpha) > 0. \tag{4}$$

на плоскость параметров (α_1, α_2).

Линии K_S и K_C соответствуют нелокальным бифуркациям сепаратрис и предельных циклов. При $\alpha \in K_S$ система (1) имеет кратную сепаратрису, идущую из седла в седло, и при близких значениях параметров происходит её расщепление на две грубые сепаратрисы. Аналогично при $\alpha \in K_C$ в системе существует кратный (полуустойчивый) предельный цикл и при близких значениях параметров в одну сторону от линии K_C этот цикл исчезает, а по другую сторону – из него рождается пара грубых предельных циклов.

При исследовании конкретных систем вида (1) существование линий K_S и K_C иногда удаётся доказать аналитическими методами. Однако проследить ход этих линий в плоскости параметров (α_1, α_2) обычно удаётся только численными методами. В этой связи заметим, что линия K_S задаётся уравнением

$$g(\alpha_1, \alpha_2) = 0, \qquad (5)$$

где g – так называемая функция расщепления сепаратрис [59 – 61]. Существуют эффективные методы вычисления не только значений функции g, но и значений её производных по параметрам α_1, α_2 [60]. Поэтому при построении линии K_S, заданной уравнением (5), можно использовать метод продолжения по параметру, предложенный Д.Ф. Давиденко [62] (см. также гл. VIII из книги [63]). Некоторые алгоритмы численного построения сепаратрис на фазовой плоскости и отыскания точки на линии K_S описаны в [64]. Там же приводятся и тексты соответствующих программ, которые написаны на языке АНАЛИТИК для ЭВМ МИР-2. Для построения самой линии K_S можно использовать комплекс программ, описанный в [65].

Рассмотрим теперь кратко вопрос о численном построении линии K_C. Пусть $f(s, \alpha)$ – функция последования Пуанкаре для некоторой дуги без контакта, параметризованной параметром s и пересекающей предельный цикл. Тогда линия K_C получается как прекция на плоскость (α_1, α_2) следующей кривой в трёхмерном пространстве (s, α_1, α_2):

$$f(s, \alpha) - s = 0, \qquad \frac{\partial f}{\partial s}(s, \alpha) - 1 = 0. \qquad (6)$$

Как показано в работе [66], вместе с вычислением функции последования f можно эффективно вычислять и её производную $\partial f/\partial s$. Для этой цели достаточно решать численно задачу Коши для некоторой системы трёх обыкновенных дифференциальных уравнений, являющейся расширением исходной системы (1). Поэтому численное построение линии K_C сводится к использованию стандартной программы движения по кривой [67] применительно к линии, заданной уравнениями (6).

Состояниями равновесия и периодическими движениями исчерпываются все виды устойчивых по Пуассону движений двумерных динамических систем (n = 2) вида (1). При n = 2 любая устойчивая по Пуассону траектория системы (1) является либо состоянием равновесия, либо траекторией периодического движения. Эти траектории являются замкнутыми подмножествами фазовой плоскости.

Однако уже при n = 3 в динамических системах вида (1) могут существовать незамкнутые устойчивые по Пуассону траектории. Замыкание такой траектории представляет собой инвариантное множество, например, инвариантный тор вместе с всюду плотной на нём траекторией. Кроме того, в трёхмерных динамических системах вида (1) могут существовать аттракторы, содержащие бесконечное (счётное) число седловых предельных циклов. Эти циклы объединяются в сложные гомоклинические структуры, в окрестности которых существуют траектории движений, обладающих чертами случайного поведения [56, 68 – 71].

Заметим также, что в многомерных ($n \geq 3$) динамических системах вида (1) понятие грубости не играет той роли, которую оно играет для двумерных (n = 2) систем. Знаменитая система Лоренца является негрубой при определённых значениях своих параметров, причём эта негрубость сохраняется при любых малых изменениях правых частей уравнений (см. [57, стр. 471]). Таким образом в пространстве гладких динамических систем вида (1) размерности $n \geq 3$ существуют целые области, заполненные негрубыми (структурно неустойчивыми) системами.

Качественное исследование конкретных моделей вида (1) предполагает, прежде всего, нахождение состояний равновесия и предельных циклов, исследование характера их устойчивости и возможных бифуркаций при изменении параметров, а также построение сепаратрис и сепаратрисных поверхностей в фазовом пространстве. Методы решения этих задач во многих случаях легко алгоритмизируются и реализуются в виде соответствующих компьютерных программ. Целый ряд оригинальных программ такого рода был разработан уже между 1974 и 1983 годами в Научно-исследовательском вычислительном центре АН СССР в г. Пущино [64 – 67, 72 – 76]. Однако исследование любой конкретной системы вида (1) обычно начинается аналитическими методами.

Применение аналитических методов начинается с обезразмеривания системы и выявления малых безразмерных параметров. Во многих случаях удаётся получить явные формулы для координат состояний равновесия и вывести простые аналитические условия локальных бифуркаций в конкретной динамической системе. Критерии Бендиксона и Дюлака позволяют установить отсутствие предельных циклов [54, 57]. Напротив, аналитическое исследование состояний равновесия в конечной части фазовой плоскости и на бесконечности помогает иногда положительно решить вопрос о существовании предельного цикла и установить расположение сепаратрис. При аналитическом исследовании двумерных систем на фазовой плоскости оказываются полезными понятия циклов и кривых без контакта, свойства поворота векторного поля. Эффективность аналитических методов качественного исследования динамических систем второго порядка продемонстрирована на многочисленных примерах, приведённых в книгах [54, 55, 57].

Аналитические методы позволяют получить интересные и важные результаты и при исследовании многомерных математических моделей. Например, в работе [77] рассматривалась математическая модель функционирования антибиотика нигерицина в биологических мембранах. Соответствующая кинетическая модель включала в себя 32 элементарные реакции, а список реагирующих веществ содержал 18 компонентов. На основании аналитического исследования установлены существование и единственность состояния равновесия модели и предложен эффективный алгоритм для вычисления координат этого равновесия. С учётом результатов аналитического исследования разработана компьютерная программа для проведения массовых расчётов на ЭВМ интенсивности осуществляемого нигерицином K^+ / H^+ – обмена через бислойную липидную мембрану в зависимости от концентрации нигерицина и значений некоторых управляемых параметров. Проведённые расчёты показали, что модель описывает все наблюдаемые в эксперименте типы нелинейных и колеблющихся зависимостей трансмембранных потоков ионов калия и водорода от концентрации нигерицина в мембране и концентраций некоторых буферных соединений в окружающих её растворах [77].

В заключение заметим, что математическое моделирование на основе аппарата динамических систем вида (1) давно стало одним из важнейших инструментов биологических исследований на всех уровнях структурной организации живых систем, начиная от молекулярного и кончая экосистемным [5, 13, 15, 16, 21, 22]. Такого рода модели применяются в молекулярной биологии при описании динамики макромолекул [78] и биомолекулярных возбуждений [79, 80], в теории возникновения и эволюции молекулярно-генетических информационных систем [81 – 83], в биохимии и молекулярной генетике [16, 84, 85], в популяционной микробиологии и генетике популяций [50, 86, 87], в биотехнологии [88 – 90], при моделировании жизненно важных относительно обособленных подсистем многоклеточных организмов [91, 92], в радиобиологии и фармакокинетике [92 – 94], в экологии [18, 20 – 22, 95]. В настоящее время динамические системы вида (1) применяются и при моделировании социально-исторических процессов [96, 97].

Детальное исследование параметрического портрета проведено для некоторых базовых моделей химической и биохимической кинетики [16, 98], экологии [18, 21], а также для математических моделей культивирования микроорганизмов с учётом динамики малоинерционных переменных и обусловленной плазмидами гетерогенности микробных популяций [99 – 102].

В последние годы в связи с быстрым развитием информационных технологий и биоинформатики (*http://www.jcbi.ru*) становится актуальной разработка иерархической базы знаний по математическому моделированию биологических систем. Такая база знаний, очевидно, должна создаваться с учётом обсуждавшейся выше иерархии интермодельных отношений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калман Р., Фалб П., Арбиб М. *Очерки по математической теории систем*. М.: Мир. 1971. 400 с.
2. *Теория систем. Математические методы и моделирование*. Сборник статей. Пер. с англ. М.: Мир. 1989. 384 с.
3. Неймарк Ю.И. *Математические модели естествознания и техники. Цикл лекций. Выпуск 1*. Н. Новгород: Изд-во ННГУ. 1994. 84 с.
4. Бабенко К.И. *Основы численного анализа*. М.: Наука. 1986. 744 с.
5. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. *Математическая биофизика*. М.: Наука. 1984. 304 с.
6. Чернавский Д.С., Старков Н.И., Щербаков А.В. Динамическая модель поведения общества. Синергетический подход к макроэкономике. *Новое в синергетике. Взгляд в третье тысячелетие*. М.: Наука. 2002. 239 – 291.
7. Ризниченко Г.Ю. *Математические модели в биофизике и экологии*. М. – Иж.: ИКИ. 2003. 184 с.
8. Рубин А.Б. *Биофизика. Т. 1: Теоретическая биофизика*. М.: Изд-во МГУ, Изд-во Наука. 2004. 462 с.
9. Чернавский Д.С., Чернавская Н.М., Малков С.Ю., Малков А.С. Геополитические процессы как объект математического моделирования. *История и синергетика: Математическое моделирование социальной динамики*. М.: КомКнига. 2005. 103 – 116.
10. Малинецкий Г.Г. *Математические основы синергетики. Хаос, структуры, вычислительный эксперимент*. М.: КомКнига. 2005. 312 с.
11. *Теоретическая и математическая биология*. Сб. статей. Пер. с англ. М.: Мир. 1968. 448 с.
12. Фомин С.В. *Математика в биологии*. М.: Знание. 1969. 48 с.
13. Романовский Ю.М., Степанова Н.В, Чернавский Д.С. *Что такое математическая биофизика (Кинетические модели в биофизике)*. М.: Просвещение. 1971. 136 с.
14. Фомин С.В., Беркинблит М.Б. *Математические проблемы в биологии*. М.: Наука. 1973. 200 с.
15. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. *Математическое моделирование в биофизике*. М.: Наука. 1975. 344 с.
16. Иваницкий Г.Р., Кринский В.И., Сельков Е.Е. *Математическая биофизика клетки*. М.: Наука. 1978. 308 с.
17. Иваницкий Г.Р. *Борьба идей в биофизике*. М.: Знание. 1982. 64 с.
18. Базыкин А.Д. *Математическая биофизика взаимодействующих популяций*. М.: Наука. 1985. 182 с.
19. Лоскутов А.Ю., Михайлов А.С. *Введение в синергетику*. М.: Наука. 1990. 272 с.
20. Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. *Математические модели биологических продукционных процессов*. М.: МГУ. 1993. 302 с.
21. Базыкин А.Д. *Нелинейная динамика взаимодействующих популяций*. М. – Иж.: ИКИ. 2003. 368 с.
22. Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. *Биофизическая динамика продукционных процессов*. М. – Иж.: ИКИ. 2004. 464 с.
23. Чернавский Д.С. *Синергетика и информация*. М.: Наука. 2001. 244 с.
24. Малинецкий Г.Г., Потапов А.Б. *Нелинейная динамика и хаос. Основные понятия*. М.: КомКнига. 2006. 240 с.
25. Малинецкий Г.Г., Потапов А.Б., Подлазов А.В. *Нелинейная динамика. Подходы, результаты, надежды*. М.: КомКнига. 2006. 280 с.

26. Гребеников Е.А., Рябов Ю.А. *Конструктивные методы анализа нелинейных систем*. М.: Наука. 1979. 432 с.
27. Цурков В.И. *Динамические задачи большой размерности*. М.: Наука. 1988. 288 с.
28. Молчанов А.М. *Нелинейности в биологии*. Пущино: ОНТИ ПНЦ РАН. 1992. 222 с.
29. Бом Д. *Общая теория коллективных переменных*. М.: Мир. 1964. 152 с.
30. Васильева А.Б., Бутузов В.Ф. *Асимптотические разложения решений сингулярно возмущённых уравнений*. М.: Наука. 1973. 272 с.
31. Васильева А.Б., Бутузов В.Ф. *Асимптотические методы в теории сингулярных возмущений*. М.: Высш. Школа. 1990. 208 с.
32. Мищенко Е.Ф., Розов Н.Х. *Дифференциальные уравнения с малым параметром и релаксационные колебания*. М.: Наука. 1975. 248 с.
33. Мищенко Е.Ф., Колесов Ю.С., Колесов А.Ю., Розов Н.Х. *Периодические движения и бифуркационные процессы в сингулярно возмущённых системах*. М.: Физматлит. 1995. 336 с.
34. Боголюбов Н.Н., Митропольский Ю.А. *Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний*. М.: Наука. 1974. 504 с.
35. Стрыгин В.В., Соболев В.А. *Разделение движений методом интегральных многообразий*. М.: Наука. 1988. 256 с.
36. Жаботинский А.М. *Концентрационные автоколебания*. М.: Наука. 1974. 179 с.
37. Гукенхеймер Дж., Холмс Ф. *Нелинейные колебания, динамические системы и бифуркации векторных полей*. М. – Иж.: ИКИ. 2002. 560 с.
38. Шошитайшвили А.Н. Бифуркации топологического типа векторного поля вблизи особой точки. *Тр. семинаров им. И.Г. Петровского*. 1975. 279 – 309.
39. Капица С.П., Курдюмов С.П., Малинецкий Г.Г. *Синергетика и прогнозы будущего*. М.: Едиториал УРСС. 2003. 288 с.
40. Романов А.В. Эффективная конечная параметризация в фазовых пространствах параболических уравнений. *Изв. РАН. Сер. матем*. 2006. **70** (5). 163 – 178.
41. Галицкий В.В. О моделировании продукционного процесса в растительном сообществе. *Моделирование биогеоценотических процессов*. М.: Наука. 1981. 104 – 118.
42. Галицкий В.В., Тюрюканов А.Н. О методологических предпосылках моделирования в биогеоценологии. *Моделирование биогеоценотических процессов*. М.: Наука. 1981. 29 – 47.
43. Моисеев Н.Н. *Математика ставит эксперимент*. М.: Наука 1979. 224 с.
44. Вольтерра В. *Математическая теория борьбы за существование*. М.: Наука. 1976. 288 с.
45. Андрианов И.В., Баранцев Р.Г., Маневич Л.И. *Асимптотическая математика и синергетика: путь к целостной простоте*. М.: Едиториал УРСС. 2004. 304 с.
46. Успенский В.А. *Что такое нестандартный анализ?* М.: Наука. 1987. 128 с.
47. Альбеверио С., Фенстад Й., Хеэг – Крон Р., Линдстрём Т. *Нестандартные методы в стохастическом анализе и математической физике*. М.: Мир. 1990. 616 с.
48. Апонин Ю.М., Апонина Е.А. Нестандартный анализ как язык математического отображения и моделирования реальности. *VII Международная конф. серии «Нелинейный мир». Языки науки – языки искусства*. Ижевск: НИЦ Регул. и хаот. динамика. 2002. 10.
49. Хибник А.И., Шноль Э.Э. *Программы для качественного исследования дифференциальных уравнений. Информационный материал*. Пущино: ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1982. 16 с.
50. Фрисман Е.Я., Шапиро А.П. *Избранные математические модели дивергентной эволюции популяций*. М.: Наука. 1977. 151 с.
51. Скалецкая Е.И., Фрисман Е.Я., Шапиро А.П. *Дискретные модели динамики численности популяций и оптимизация промысла*. М.: Наука. 1979. 166 с.

52. Шапиро А.П., Луппов С.П. *Рекуррентные уравнения в теории популяционной биологии*. М.: Наука. 1983. 134 с.
53. Немыцкий В.В., Степанов В.В. *Качественная теория дифференциальных уравнений*. М. – Иж.: НИЦ «Регул. и хаот. динамика». 2004. 456 с.
54. Андронов А.А., Леонтович Е.А., Гордон И.И., Майер А.Г. *Качественная теория динамических систем второго порядка*. М.: Наука. 1966. 568 с.
55. Андронов А.А., Леонтович Е.А., Гордон И.И., Майер А.Г. *Теория бифуркаций динамических систем на плоскости*. М.: Наука. 1967. 488 с.
56. Арнольд В.И., Афраймович В.С., Ильяшенко Ю.С., Шильников Л.П. Теория бифуркаций. *ИНТ, Современные проблемы математики. Фундаментальные направления*. М.: ВИНИТИ АН СССР. 1985. **5**. 5 – 218.
57. Баутин Н.Н., Леонтович Е.А. *Методы и приёмы качественного исследования динамических систем на плоскости*. М.: Наука. 1990. 488 с.
58. Серебрякова Н.Н. *Качественное исследование одной системы дифференциальных уравнений теории колебаний*. ПММ. 1963. **27** (1). 160 – 166.
59. Апонин Ю.М. *Асимптотические формулы для предельного цикла при рождении из петли сепаратрисы*. ВИНИТИ. Пущино. 1976. 46 с.
60. Апонин Ю.М. *Об аналитической характеристике изменения сепаратрисы и предельного цикла в зависимости от параметра*. ВИНИТИ. Пущино. 1978. 25 с.
61. Апонин Ю.М. *О некоторых асимптотических оценках и вычислительных алгоритмах для исследования предельных циклов и сепаратрис систем двух обыкновенных дифференциальных уравнений*. Автореферат канд. диссертации. Горький. 1979. 16 с.
62. Давиденко Д.Ф. О новом методе численного решения систем нелинейных уравнений. *ДАН СССР.* 1953. **88 (**4). 601 – 602.
63. Лобанов А.И., Петров И.Б., Старожилова Т.К. *Вычислительные методы для анализа моделей сложных динамических систем*. Ч. II: Учебное пособие. Долгопрудный: ФИЗТЕХ-ПОЛИГРАФ. 2002. 155 с.
64. Апонин Ю.М., Апонина Е.А. *Избранные алгоритмы и программы для ЭВМ МИР-2. Сепаратрисы системы двух дифференциальных уравнений*. Пущино. ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1976. 36 с.
65. Кузнецов Ю.А. *Одномерные сепаратрисы системы обыкновенных дифференциальных уравнений, зависящей от параметров*. *Материалы по математическому обеспечению ЭВМ*. Пущино. ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1983. 48 с.
66. Апонина Е.А., Апонин Ю.М., Крейцер Г.П., Шноль Э.Э. *Избранные алгоритмы и программы для ЭВМ МИР-2. Предельные циклы системы двух дифференциальных уравнений*. Пущино. ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1974. 46 с.
67. Балабаев Н.К., Луневская Л.В. *Движение по кривой в n – мерном пространстве. Материалы по математическому обеспечению ЭВМ*. Пущино. ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1978. 52 с.
68. Неймарк Ю.И. *Метод точечных отображений в теории нелинейных колебаний*. М.: Наука. 1972. 472 с.
69. Бутенин Н.В., Неймарк Ю.И., Фуфаев Н.А. *Введение в теорию нелинейных колебаний*. М.: Наука. 1976. 384 с.
70. Неймарк Ю.И., Ланда П.С. *Стохастические и хаотические колебания*. М.: Наука. 1987. 424 с.
71. Ильяшенко Ю.С., Ли Вейгу. *Нелокальные бифуркации*. М.: МЦ НМО, ЧеРо. 1999. 416 с.
72. Березовская Ф.С., Крейцер Г.П. *Избранные алгоритмы и программы для ЭВМ МИР-2. Сложные особые точки системы двух дифференциальных уравнений*. Пущино. ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1975. 56 с.

73. Крейцер Г.П. *Избранные алгоритмы и программы для ЭВМ МИР-2. Простые особые точки системы двух дифференциальных уравнений*. Пущино. ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1976. 48 с.
74. Зархин Ю.Г., Коваленко В.Н. *Нахождение решений системы двух алгебраических уравнений. Материалы по математическому обеспечению ЭВМ*. Пущино. ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1978. 44 с.
75. Хибник А.И. *Периодические решения системы n дифференциальных уравнений. Алгоритмы и программы на ФОРТРАНЕ*. Пущино. ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1979. 72 с.
76. Борисюк Р.М. *Стационарные решения системы обыкновенных дифференциальных уравнений, зависящей от параметра. Материалы по математическому обеспечению ЭВМ*. Пущино. ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1981. 68 с.
77. Апонин Ю.М., Антоненко Ю.Н., Апонина Е.А., Ковбаснюк О.Н., Ягужинский Л.С. Неэлектрогенный K^+ / H^+ – обмен, включающий стадию обмена протонами между переносчиком и кислотно-основными группировками фосфолипидов на поверхности мембраны. Сравнение теории и эксперимента. *Биологические мембраны.* 1996. **13** (3). 258 – 270.
78. Балабаев Н.К. Методика моделирования динамики полимеров. *Метод молекулярной динамики в физической химии.* М.: Наука. 1996. 257 – 278.
79. Лахно В.Д. Динамика переноса дырки в нуклеотидных последовательностях. *Компьютеры и суперкомпьютеры в биологии.* М. – Ижевск: Институт компьютерных исследований. 2002. 137 – 171.
80. Лахно В.Д. Моделирование первичных процессов переноса заряда в реакционном центре фотосинтеза. *Компьютеры и суперкомпьютеры в биологии.* М. – Ижевск: Институт компьютерных исследований. 2002. 195 – 208.
81. Эйген М. *Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул.* М.: Мир. 1973. 216 с.
82. Эйген М., Шустер П. *Гиперцикл. Принципы самоорганизации макромолекул.* М.: Мир. 1982. 272 с.
83. Редько В.Г. *Эволюционная кибернетика.* М.: Наука. 2001. 156 с.
84. Гудвин Б. *Временная организация клетки.* М.: Мир. 1966. 251 с.
85. Елькин Ю.Е. *Генные сети. http: //www. mathcell.ru/ru/obzors/obzor Elkin.shtml*
86. Печуркин Н.С. *Популяционная микробиология.* Новосибирск: Наука. 1978. 278 с.
87. Свирежев Ю.М., Пасеков В.П. *Основы математической генетики.* М.: Наука. 1982. 512 с.
88. Станишкис Ю.-К.Ю. *Оптимальное управление биотехнологическими процессами.* Вильнюс: Мокслас. 1984. 256 с.
89. Варфоломеев С.Д., Калюжный С.В. *Биотехнология: Кинетические основы микробиологических процессов.* М.: Высш. шк. 1990. 296 с.
90. Печуркин Н.С., Брильков А.В., Марченкова Т.В. *Популяционные аспекты биотехнологии.* Новосибирск: Наука. 1990. 173 с.
91. Балантер Б.И., Ханин М.А., Чернавский Д.С. *Введение в математическое моделирование патологических процессов.* М.: Медицина. 1980. 264 с.
92. Смирнова О.А. *Радиация и организм млекопитающих: модельный подход.* М. – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика». 2006. 224 с.
93. Иванов В.К. *Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии опухолей.* М.: Энергоатомиздат. 1986. 144 с.
94. Беллман Р. *Математические методы в медицине.* М.: Мир. 1987. 200 с.
95. Свирежев Ю.М., Логофет Д.О. *Устойчивость биологических сообществ.* М.: Наука. 1978. 352 с.

96. Коротаев А.В., Малков А.С., Халтурина Д.А. *Законы истории: Математическое моделирование развития Мир – Системы. Демография, экономика, культура.* М.: КомКнига. 2007. 224 с.
97. Бородкин Л.И. Нелинейная динамика социально-политических процессов прошлого: методологические проблемы моделирования неустойчивого развития. *История и Математика: Анализ и моделирование социально-исторических процессов.* М.: КомКнига. 2007. 8 – 48.
98. Быков В.И. *Моделирование критических явлений в химической кинетике.* М.: КомКнига. 2006. 328 с.
99. Апонин Ю.М., Ванякин Е.Н., Осипов В.В. Математическое моделирование процессов периодического культивирования микроорганизмов с учётом динамики растворённых газов. *Математика и моделирование. Сборник научных трудов.* Пущино: ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1990. 222 – 232.
100. Апонин Ю.М. *Популяционная динамика бактериальных плазмид в условиях хемостатного культивирования.* Пущино: ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1982. 18 с.
101. Апонин Ю.М., Апонина Е.А., Вельков В.В. *Математическое моделирование процессов непрерывного культивирования микроорганизмов, содержащих нестабильные гибридные плазмиды.* Пущино: ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1984. 21 с.
102. Апонин Ю.М., Апонина Е.А., Ванякин Е.Н. *Математическое моделирование процессов непрерывного культивирования с учётом гетерогенности микробных популяций.* Пущино: ОНТИ НЦБИ АН СССР. 1989. 32 с.

Материал поступил в редакцию 29.11.2007, опубликован 14.12.2007