

УДК 519.17

Моделирование явлений алеаторической неопределенности в биосистемах на основе возмущенных уравнений с запаздыванием

Переварюха А.Ю.

Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН

Аннотация: В докладе рассмотрен подход к моделированию явлений с вероятностной компонентой в биосистемах, определенных как ситуации при алеаторической (стадийно-случайной) неопределенности. Случайности играют роль на отдельных стадиях их развития. Исследуемые ситуации возникают в изменяющихся биофизических процессах, когда заранее в начальном состоянии не предопределен выбор из возможного набора вариантов развития. Так при распространении COVID-19 оказались очень вариативны в одной субпопуляции течение инфекционного заболевания, скорость и спектр выработки иммунного ответа, длительность сохранения иммунитета после заболевания. По неясным пока причинам долгоживущие клетки иммунной памяти у одних вакцинированных формируются, а у других нет. Эволюция коронавируса и запуск новых волн заражения COVID-19 испытывают действие случайных факторов, но это не стохастические процессы и не описываются включением в уравнения возмущения «белого шума». В работе моделирование аспектов интервально ограниченной неопределенности в динамике ситуаций проводится на основе уравнений с возмущенным запаздыванием, генерирующих переходные колебательные режимы заражений.

Ключевые слова: уравнения с запаздыванием, волны эпидемий, локальная стадийно-случайная неопределенность, вероятностная компонента процессов эволюции.

1. Алеаторические биофизические процессы и их свойства

Фрагментарно детерминированным или алеаторическим назовем процесс со случайным выбором одной из его характеристик из конечного набора возможных в данный момент вариантов. Выбор некоторых вариантов может приводить к различным асимптотическим состояниям, например, летальный исход инфекционного заболевания. Алеаторика – термин музыкальной теории, когда исполнителю части музыкального произведения доступен случайный выбор «по усмотрению», например, смена тональности. Музыканты, развлекавшие на балах публику в XVIII в., могли бросанием игральной кости сформировать новое произведение из известных им фрагментов. Эволюция гриппа проходит по аналогичному принципу при случайной реассортации генов. Аналогично иммунная система имеет возможность выбора при презентации антигенов, а поскольку идентичных иммунных систем у взрослых людей не существует, то возникает естественная неопределенность исходов в популяции при противоборстве с вирусом. Для пандемии COVID-19 фактор индивидуальных различий стал чрезвычайно значимым.

Необходимы специальные методы моделирования «алеаторических процессов» как не полностью предопределенных при их стадийном развитии. В ходе эволюции описываемый детерминированной функцией биофизический процесс сопровождается стохастическим выбором вариантов нелинейности при переходе к следующей стадии.

Процессы выработки реакции на воздействие в биосистемах содержат случайную компоненту выбора из ограниченного набора вариантов, что не делает их стохастическими. Например, у некоторых видов такой случайный фактор, как температура инкубации яиц, может определять пол эмбриона – путь развития самец/самка. Для иммунного ответа отличаются и время активации лимфоцитов, и выбор эпитопов вируса, на которые вырабатываются антитела. Даже близкие родственники различно отвечают на заражение коронавирусом, но можно выделить типы таких ответов. Эпидемический процесс COVID-волн и инвазии чужеродных видов в регионах различаются, но варианты поведения ограничены – различные сменяющиеся формы колебательных режимов. Возникает проблема введения в модель локально действующего стохастического фактора. Ситуацию автор сравнил со случайным выбором тактового размера и тональности для частей музыкального произведения, когда не меняя нот партитуры исполнять его можно различно. Автор развивает метод динамического изменения характеристик колебательного режима в уравнениях с репродуктивным r -параметром $\dot{N} = rF(N(t - \tau)) - \Psi(N(t - \tau_2))$, $r = \text{const}$ при возмущении запаздывания в репродуктивной компоненте F с τ либо в демпфирующей функции Ψ с включением τ_2 согласно ситуации.

2. Модели алеаторического развития с локально возмущенным запаздыванием

Для анализа алеаторических (фрагментарно детерминированы или событийно случайных) свойств развития ситуации определено равномерное возмущение σ на отрезке $[0, 1]$ запаздывания активации $x(t - \tau \times \sigma)$. Включенный в модель временной фактор последствия τ в трактовке автора – агрегированная характеристика конкурирующих процессов [1], как возобновление истощенных ресурсов, формирование новых генераций или выработка адаптации.

Модификации моделей с запаздыванием значимы для исследования редких сценариев в биофизике, относящихся к типу агрессивных и не балансируемых путем саморегуляции.

В предложенной ранее модели получен актуальный вариант разрушения колебаний без необходимости дальнейшего увеличения r . В новую модель включим эффект действия предпороговой величины для текущего числа зараженных $H = \frac{1}{3}K$ и $N(t) \rightarrow K, N(0) < K$ усиливает вспышку эпидемии в уравнении:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N(t - \tau \times \sigma)}{K} \right) (H - N(t - \gamma)), \quad \gamma < \tau. \quad (1)$$

Модель основана на авторской идее, значимости перехода $N(t - \gamma)$ через предкритический порог H для механизмов контроля. Величина H трактовалась как мягкое пороговое состояние «преднасыщения» среды, когда при $N(t) \rightarrow H + \epsilon$ популяция вселенца [2] начинает разрушительно воздействовать на среду [3]. В сценарии на динамику инвазионного процесса оказывает влияние отклонение $[H - N(t - \gamma)]$, притом величина отклонения может быть как положительной, так и отрицательной. В иммунологической трактовке при такой вирусной нагрузке организм через небольшой интервал задержки сталкивается опасными симптомами. Модель описала вычислительный сценарий с выбросом траектории из окрестности цикла. После образования колебаний при превышении значения в момент $\max N_*(t_{max}; r\tau\gamma)$ образуется состояние предельного для биосистемы уровня воздействия. Траектория решения далее $N(t) \rightarrow \infty$, что вызывает остановку расчетов в сценарном эксперименте.

В новой модели релаксационный цикл оказывается переходным режимом существования, а образование неограниченной траектории оценивается, как катастрофическая динамика. Пусть темп активации нового штамма вероятностно вариативен: $[\tau_1, \tau_1 + \Delta]$. С учетом стохастического возмущения τ_1 случайной величиной γ в диапазоне $\gamma(\omega) \in [1, 2]$ опишем с возмущенным равномерной случайной величиной запаздыванием $(t - \tau_1\gamma)$ волн эпидемии при появлении нового доминирующего штамма с высокой аффинностью, темпом репликации [4] и набором опасных мутаций:

$$\begin{cases} \frac{dY}{dt} = R_2 Y(t) \exp(-\varsigma Y(t - \gamma\tau) - \varepsilon \sqrt{(J - N(t - \tau))^2}), \\ \frac{dN}{dt} = R_1 N(t) \ln \left(\frac{\mathcal{K}}{N(t - \tau\gamma)} \right) - \frac{\delta N^2(t - \tau_1\gamma)}{(J - Y(t))^2} - \varphi Y(t), \delta > q. \end{cases} \quad (2)$$

В переопределяемой системе (2) учтено влияние вероятностной конкуренции штаммов при их эволюции на уклонение от связывания с антителами IgG3. При $Y(0) < J < \mathcal{K}$ $N(t) \rightarrow 0 + \epsilon$ происходит смена характеристик осцилляционного режима. Положение экстремумов колебаний $N(t) \rightarrow N_*(t)$, $\max N_*(t) < J$, $\min N_*(t)$ зависит от возмущения запаздывания. Формирование антител IgG3 вакцинами, содержащими один белок, стало фактором эволюционного отбора штаммов. Их разнообразие поддерживает конвергенция. Предложенные уравнения предназначены для формализации в формате расширенного гибридного автомата, где происходят предикативные переключения между режимами изменения состояния [5], что представлены формами субпроцессов на кадрах модельного времени $[T_{i-1}, T_i]$ и для каждого субпроцесса колебаний выбирается меняющаяся форма правой части.

На основе представления об алеаторическом развитии иммунных процессов и случайных факторах при импульсной эволюции коронавируса предложен событийный подход для построения моделей сложных эпидемических процессов с повторным возникновением волн. Модели строятся на основе системы уравнений с включением интервально заданных возмущений в величину запаздывания. Модельные уравнения строятся из баланса функций репродукции и демпфирования волн, где возможны изменения формы нелинейности, отражающие появления новых сильно мутировавших вариантов возбудителя. Модели организованы в форме гибридных структур и описывают свойства нестационарных колебательных режимов и возникавших повторных волн эпидемии из-за новых штаммов Omicron. При случайной эволюции, но не случайном отборе мутаций вирусу необходимо соблюдать баланс между эффективной репликацией, аффинностью связывания RBD-домена S-белка с рецептором ACE2 и уклонением от связывания S-белка с антителами IgG, IgM. Вырабатываемые активированными иммунными В-клетками антитела устаревают, но Т-клеточный ответ сохраняет актуальность, что ведет для коронавируса ситуацию эволюционного цугцванга.

Литература

1. Переварюха А. Ю. Интерпретация поведения моделей динамики биоресурсов и моментальная хаотизация в новой модели // *Нелинейный мир*. 2012. Т. 10, № 4. С. 255-262.
2. Переварюха А. Ю. Хаотические режимы в моделях теории формирования пополнения популяций // *Нелинейный мир*. 2009. Т. 10, № 4. С. 925-932.

3. Михайлов В. В., Трофимова И. В. Principles of simulation of invasion stages with allowance for solar cycles // Письма в Журнал технической физики. 2023. Т. 49, № 9. С. 97-105.
4. Михайлов В. В., Трофимова И. В. Computational modeling of the nonlinear metabolism rate as a trigger mechanism of extreme dynamics of invasion processes // Письма в Журнал технической физики. 2022. Т. 48, № 12. С. 301-304.
5. Борисова Т. Ю., Переварюха А. Ю. On the physicochemical method of analysis of the formation of secondary immunodeficiency as a bioindicator of the state of ecosystems using the example of seabed biota of the Caspian Sea // Письма в Журнал технической физики. 2022. Т. 48, № 7. С. 251-257.

MSC 90C99

Modeling of aleatoric uncertainty phenomena in biosystems based on perturbed equations with delay

A.Yu. Perevaryukha

St. Petersburg Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences

Abstract: The report considers an approach to modeling phenomena with a probabilistic component in biosystems, which we define as situations under aleatoric uncertainty. Randomness plays a role at certain stages of their development. The situations under study arise in changing biophysical processes, when the choice from a possible set of development options is not predetermined in the initial state. Thus, during the spread of COVID-19, the course of the infectious disease, the rate and spectrum of immune response production, and the duration of immunity after the disease turned out to be very different in one subpopulation. For reasons that are still unclear, long-lived immune memory cells are formed in some vaccinated people, but not in others. The evolution of the coronavirus and the launch of new waves of COVID-19 infection are affected by random factors, but these are not stochastic processes and are not described by including white noise in the perturbation equations. In the paper, aspects of interval-bounded uncertainty in the dynamics of situations are modeled based on equations with perturbed delay that generate transient oscillatory modes.

Keywords: delay equations, epidemic waves, local uncertainty, probabilistic component of processes.

References

1. Perevaryukha A. Yu. Interpretatsiya povedeniya modelei dinamiki bioresursov i momentnaya khaotizatsiya v novoi modeli [Interpretation of bioresource dynamics models behavior and instant chaos in a new model] // Nelineinyi mir [Nonlinear World]. 2012. Vol. 10, no. 4. P. 255-262. (in Russian)
2. Perevaryukha A. Yu. Khaoticheskie rezhimy v modelyakh teorii formirovaniya popolneniya populyatsii [Chaotic regimes in models of population recruitment theory] // Nelineinyi mir [Nonlinear World]. 2009. Vol. 10, no. 4. P. 925-932. (in Russian)
3. Mikhailov V. V., Trofimova I. V. Principles of simulation of invasion stages with allowance for solar cycles // Technical Physics Letters. 2023. Vol. 49, no. 9. P. 97-105.
4. Mikhailov V. V., Trofimova I. V. Computational modeling of the nonlinear metabolism rate as a trigger mechanism of extreme dynamics of invasion processes // Technical Physics Letters. 2022. Vol. 48, no. 12. P. 301-304.
5. Borisova T. Yu., Perevaryukha A. Yu. On the physicochemical method of analysis of the formation of secondary immunodeficiency as a bioindicator of the state of ecosystems using the example of seabed biota of the Caspian Sea // Technical Physics Letters. 2022. Vol. 48, no. 7. P. 251-257.