

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М. В. ЛОМОНОСОВА
ФАКУЛЬТЕТ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ МАТЕМАТИКИ И КИБЕРНЕТИКИ

На правах рукописи

Якушкина Татьяна Сергеевна

**Исследование математических моделей эволюции,
основанных на репликаторных системах**

Специальность 05.13.18 —

«Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата физико–математических наук

Научный руководитель:
д.ф.-м.н., Саакян Давид Багратович

Москва — 2017

Оглавление

Введение	4
Обзор литературы	11
Глава 1 Модели эволюции при наличии гена-мутатора	21
1.1 Введение	22
1.1.1 Предпосылки к построению модифицированных моделей: гены-мутаторы и мутаторный эффект	22
1.1.2 Классические модели эволюции	24
1.2 Постановка задачи	32
1.3 Методы и результаты: вычисление стационарных характеристик системы	37
1.3.1 Модель Кроу—Кимуры с геном-мутатором	37
1.3.2 Модель Эйгена с геном-мутатором	47
1.4 Методы и результаты: динамика эволюционной модели с геном-мутатором	51
1.5 Заключение к главе	56
1.6 Основные обозначения	59
1.7 Таблицы и иллюстрации	60
Глава 2 Модель эволюции в теоретико-игровой постановке с переменной матрицей выплат	67
2.1 Введение	67
2.2 Постановка задачи	69
2.3 Методы и результаты	70
2.3.1 Динамика эволюционной модели с интенсивностями перехода общего вида	70
2.3.2 Модель эволюции, основанная на играх в нормальной форме 2×2	74
2.4 Заключение к главе	83
2.5 Основные обозначения	85
2.6 Иллюстрации	86

Глава 3	Распределенные репликаторные системы	89
3.1	Введение	89
3.2	Постановка задачи	90
3.3	Методы и результаты	93
3.3.1	Исследование распределенной системы общего вида	93
3.3.2	Репликаторные системы с матрицами 2×2 :	100
3.4	Заключение к главе	102
3.5	Основные обозначения	103
3.6	Иллюстрации	104
Глава 4	Численные методы	106
4.1	Постановка задачи	106
4.2	Пространственно-распределенная модель репликации	107
4.3	Модель описывающая мутаторный эффект	108
4.4	Численные методы и результаты моделирования	110
4.5	Заключение к главе	113
	Заключение	115
	Список терминов и сокращений	118
	Список литературы	120
	Список иллюстраций	142
	Список таблиц	144
Приложение А	Численное моделирование и листинги программ	145
A.1	Распределенная система репликаторных уравнений	145
A.2	Система репликаторных уравнений с мутатор геном	148

Введение

За последние десятилетия количество научных работ, посвященных моделированию эволюции, значительно увеличилось. В этой области развиваются существующие и появляются новые направления исследования: предбиологическая эволюция, теория квазивидов, нейтральная эволюция, популяционная генетика, искусственная жизнь, эволюционные алгоритмы. Различные приложения эволюционных моделей (такие как онкология и вирусология [1–3], лингвистика [4;5], экономика и финансы [6–9]) повышают интерес к поиску не только численных, но и аналитических решений. Модели, лежащие в основе современных исследований, были предложены еще в 70–80е годы прошлого столетия: модели Эйгена [10;11], Кроу–Кимуры [12], теоретико-игровые модели с репликаторными уравнениями [13;14] и другие. При этом многие аналитические результаты для классических эволюционных моделей были получены значительно позже [15–20].

Среди множества подходов к математической формализации эволюционных процессов особое место занимает описание динамики в виде систем дифференциальных уравнений в частных производных. Дарвиновская методология [21–24] предполагает определение единицы эволюции — репликатора — и ее основных движущих сил: мутации и отбора. В зависимости от того, каким образом эти силы представлены в моделях, возникают различные классы репликаторных систем. Если рассматривать только действие отбора, которое выражается в модели в приспособленности (то есть в интенсивности воспроизводства) репликатора, то возможны два случая: постоянные величины приспособленности, как в модели Мальтуса [25], и функциональная зависимость значения приспособленности от типа репликатора [15]. Аналогичные случаи возникают и в моделях с мутацией: модели квазивидов [10] и репликации-мутации [26]. Такой подход накладывает ряд ограничений на область применимости и адекватность модели, поскольку не учитывает характеристики реальных репликаторных систем, среди которых выделим несколько: изменчивость функции приспособленности и интенсивности мутации под влиянием как внутренних, так и внешних факторов, и пространственную распределенность.

Под внутренней нестабильностью репликаторной системы понимают изменчивость параметров эволюции в результате ошибочного копирования репликатора: возникающие типы репликаторов могут демонстрировать новое поведение под действием как отбора, так и мутации. Наиболее яркий пример такого поведения — мутаторный эффект в геноме, внимание к которому было привлечено более сорока лет назад после работы Л. Леба [27]. Предполагается, что нарушения в гене-мутаторе, отвечающем за точность репликации, приводят к существенному повышению интенсивности мутации и, как следствие, к большому количеству генетических изменений в новых поколениях репликаторов, что характерно для раковых клеток [2; 28–30]. Данный феномен был исследован методами статистической физики, а для некоторых постановок моделей с геном-мутатором были получены приближенные результаты [31; 32]. Первые аналитические выражения для стационарного состояния мутаторной системы получены А. Нагар и К. Джейн для частного случая — линейной функции приспособленности [33]. Существующие результаты для классических эволюционных моделей [17; 34–37] дают основание полагать, что применение формализма Гамильтона—Якоби будет успешно и для данной проблемы и позволит получить точные решения. В работах [38] и [39] предложена новая модель с геном-мутатором, исследование которой легло в основу Главы 1.

Другое направление исследований связано с изменчивостью внешней среды репликаторной системы и, соответственно, параметров эволюционных моделей. В отличие от предыдущего класса задач, изменения не являются эндогенными, а наступают с некоторой вероятностью или характеризуются временными циклами. В биологической интерпретации это означает, что структура генома или популяции в явном виде не затрагивается, но вся система подвергается новым условиям эволюционной борьбы. В частности, при частотнозависимом отборе, может меняться тип функции приспособленности. В данной работе будем полагать, что эволюционный процесс протекает в двух различных глобальных состояниях в конечной популяции, которые меняются с некоторой вероятностью, как в модели с генным саморегулированием [40]. Для теоретико-игровой постановки проблемы разрабатывается новая математическая модель [41], представляющая собой обобщение для классической репликаторной системы на случай двух различных случайно меняющихся режимов поведения. Следуя работе [42], в которой были получены результаты для модификаций основного

уравнения химической кинетики, используем метод уравнений Гамильтона—Якоби [17] для анализа усредненных характеристик системы. Близкая проблема в теории игр связана с парадоксом Паррондо [43]: построение выигрышной стратегии за счет манипулирования очередностью между двумя потенциально проигрышными. Основные результаты, полученные для динамики предложенной модели, представлены в Главе 2.

Еще в 1994 году Р. Дурретт и С. Левин в работе [44] обсуждали различные подходы к моделированию пространственной динамики на примере популяционной задачи “ястребы-голуби” [14]. В качестве базового и наиболее простого подхода рассматривается метод самосогласованного поля (с использованием обыкновенных дифференциальных уравнений), при котором полагается, что попарное взаимодействие индивидов в достаточно большой и однородной популяции равновероятно. К моделям, учитывающим влияние пространства, авторы отнесли три основных типа, исследование которых последующие десятилетия привлекало внимание ученых: островные модели [45; 46], к которым можно отнести и модели на графах [47; 48]; модели реакции-диффузии [49; 50]; системы взаимодействующих частиц, в которых индивиды рассматриваются дискретно при явно заданном пространстве [51; 52]. Большая часть работ в этой области посвящена установлению связи между характеристиками базовых моделей и их пространственных аналогов, а также выявлению новых свойств, которые могут появиться в системе под влиянием пространственной структуры. Так, в статье [51] на примере ряда популяционных задач показывается, что возможность сосуществования видов в пространственно распределенном случае можно определить из свойств соответствующей динамической системы. В настоящем исследовании рассматривается модель реакции-диффузии [53] для асимметричных биматричных эволюционных игр, основные результаты для которых изложены в Главе 3.

Целью данной работы является исследование модификаций классических эволюционных моделей, позволяющих учитывать такие свойства реальных репликаторных систем, как пространственная распределенность, изменчивость внешней среды и внутренняя нестабильность.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Анализ существующих исследований по моделированию репликаторных систем.
2. Исследование влияния гена-мутатора на свойства репликаторных систем.
3. Исследование влияния неустойчивости внешней среды на свойства репликаторных систем. Пример теоретико-игровой задачи с переменной матрицей выплат.
4. Исследование влияния пространственной распределенности на свойства репликаторных систем.
5. Разработка пакета компьютерных программ для численного моделирования эволюции репликаторных систем.

Научная новизна:

1. Впервые для функции приспособленности общего вида были предложены и исследованы математические модели эволюции ДНК с геном-мутатором, основанные на классических моделях Эйгена и Кроу—Кимуры. Модели представлены в виде систем дифференциальных уравнений большой размерности. При бесконечно большой длине генома предложен континуальный аналог модели, основанный на уравнениях Гамильтона—Якоби. Вычислены стационарные характеристики системы: средняя приспособленность в популяции и среднее состояние гена в популяции. Получен параметрический портрет системы.
2. Для континуального аналога предложенной эволюционной модели с геном-мутатором с помощью метода характеристик была вычислена динамика среднего значения распределения в популяции.
3. Разработана и исследована теоретико-игровая эволюционная модель с переменной матрицей выплат, для которой в рамках формализма Гамильтона—Якоби получены уравнения для динамики среднего значения распределения и дисперсии распределения в популяции.
4. Исследована пространственно распределенная модель репликаторной системы, описывающей асимметричную биматричную игру. Проведен анализ устойчивости пространственно однородного решения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В континуальной модели эволюции ДНК с геном-мутатором, построенной на основе классической модели Кроу—Кимуры, вычислены стационарные

- нарные характеристики системы: средняя приспособленность и среднее состояние гена в популяции.
2. С помощью численного решения систем дифференциальных уравнений Кроу—Кимуры большой размерности с геном-мутатором доказана высокая точность решений континуального аналога построенной модели.
 3. Для теоретико-игровой задачи с переменной матрицей выплат разработан модель, основанная на системе основных дифференциальных уравнений химической кинетики, для которой получено численное решение. Построен континуальный аналог модели, вычислены динамические характеристики системы: динамика среднего распределения и дисперсии распределения.
 4. Разработана пространственно распределенная модель типа реакция-диффузия для репликаторной системы, описывающей асимметричную биматричную игру. Доказана теорема сохранения устойчивости пространственно однородного решения.

Интерпретация и практическая значимость полученных результатов:

- На основании работ других авторов, посвященных мутаторному эффекту, можно сделать вывод о применимости исследованной модели с геном-мутатором к анализу эволюции рака и вирусов. В данной работе доказано, что фазы соответствующей системы зависят от двух различных параметров мутации, а не от одного, как в случае классической модели квазивидов. Это позволяет предложить более точную версию терапии в рамках концепции летального мутагенеза, в которой управляющее воздействие переводит систему из неблагоприятной фазы в потенциально безопасную.
- Исследованная теоретико-игровая модель с переменной матрицей выплат расширяет границы применимости классических игровых задач на случай изменчивой внешней среды. Полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования поведения агентов и состояния системы.
- Пространственно распределенные эволюционные модели являются более реалистичными, чем сосредоточенные. Пространственно однородные решения помогают прогнозировать характерные паттерны поведе-

ния во всей популяции. Возможность вычислить пространственно неоднородные решения позволяет исследовать эволюционное разнообразие, которому благоприятствует неоднородность популяции.

- Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на:
- секции “Математика и механика” XVIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых “Ломоносов–2011” (Москва, МГУ имени М. В. Ломоносова, 11–15 апреля 2011 г.);
 - IV международной конференции “Математические модели и численные методы в биоматематике” (Москва, ИВМ РАН, 11–12 октября 2012 г.);
 - секции “Системный анализ” научной конференции “Тихоновские чтения 2014” (Москва, МГУ имени М. В. Ломоносова, 27–30 октября 2014);
 - международной конференции “Mathematical Models in Ecology and Evolution” (Париж, 7–10 июля 2015);
 - секции “Системный анализ” научной конференция "Тихоновские чтения 2015" (Москва, МГУ имени М. В. Ломоносова, 27–30 ноября 2015);
 - VII международной конференции “Математические модели и численные методы в биологии и медицине” (Москва, ИВМ РАН, 30 октября – 3 ноября 2015 г.);
 - научно-исследовательском семинаре “Прикладные задачи системного анализа” кафедры системного анализа факультета ВМиК МГУ имени М. В. Ломоносова под руководством академика РАН, профессора А. Б. Куржанского (ноябрь 2015 г.);
 - XXIII Международной конференции “Математика. Компьютер. Образование” (Дубна, ОИЯИ, 25–30 января 2016).

Личный вклад. Личный вклад автора состоит в разработке математических моделей, представленных в первых трех главах диссертации, разработке численного метода решения соответствующих систем уравнений и его программной реализации, описанных в Главе 4 и Приложении А. Постановка и ход научных исследований в рамках первых двух глав осуществлялись под руководством д.ф.-м.н. Саакяна Д. Б. Все основные результаты этих глав опубликованы в статьях [38;39;41] в соавторстве с проф. Ху Ч.-К. и проф. д.ф.-м.н. Братусем А. С., участвовавших в обсуждении результатов и вносящих ценные замечания. Постановка задач третьей главы диссертации осуществлялась проф. д.ф.-м.н. Братусем А. С. Результаты четвертой главы опубликованы в [54] в соавтор-

стве с Ериклинцевым И. В., консультировавшим автора в области численных методов и оптимизации программного средства, разработанного для моделирования репликаторных систем. В работах, опубликованных с соавторами, вклад диссертанта был определяющим.

Публикации. Основные результаты по теме диссертации изложены в 7 печатных изданиях, 5 из которых изданы в журналах, рекомендованных ВАК [38; 39; 41; 53; 54], 2 — в тезисах докладов [55; 56].

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения и двух приложений. Полный объём диссертации составляет 150 страниц с 25 рисунками и 3 таблицами. Список литературы содержит 229 наименований.

Обзор литературы

В естественных науках способность к воспроизводству относят к фундаментальным свойствам жизни. Живые системы развиваются и эволюционируют под действием многих факторов. В борьбе за выживание и право оставить потомство биологические единицы этих систем (многоклеточные организмы, вирусы или клетки) конкурируют и кооперируются между собой, взаимодействуют с внешней средой и приспосабливаются к ее условиям. Принципы, описывающие, как это сложное поведение элементов приводит к многообразию форм живых систем, легли в основу эволюционной теории. Ч. Дарвин в своей знаменитой работе о происхождении видов [21] выделил три основных механизма: наследственность, изменчивость и естественный отбор. С точки зрения современной биологии, эти механизмы заключаются в передаче генетической информации при размножении организмов, ошибках копирования этой информации и влиянии ее на репродуктивный успех носителя.

Понятие репликации (от лат. *replicatio* — возобновление, повторение) является центральным в дарвинизме и определяет границу между живым и неживым в природе. Под репликацией в общем смысле понимают копирование или удвоение, применяя этот термин не только к ДНК или РНК, но и к объектам различной природы [57]. Сам объект, способный воспроизводиться и обладающий наследственной изменчивостью, называется репликатором [58, стр. 24]. Несмотря на кажущуюся простоту последнего термина, существуют несколько подходов к его определению, задающих различные эволюционные онтологии.

Эволюционный биолог Р. Докинз определяет репликатор как любую сущность во вселенной, с которой сделаны копии (например, в [59]). Под такое определение попадают и сущности, не эволюционирующие в классическом смысле (книги при тиражировании, многие химические соединения при автокатализе и т.д.). Чтобы конкретизировать тип рассматриваемой сущности, Докинз вводит две классификации: “активные” и “пассивные” репликаторы, “зародышевого” и “тупикового” пути. Первое деление отражает вовлеченность репликатора в собственное копирование, второе — возможность оставить неограниченно длинную линию потомков. Когда в работах по эволюционной биологии репликатор

позиционируется как единица естественного отбора, имеется в виду “активный репликатор зародышевого пути” на языке Докинза.

Другой известный популяризатор науки Д. Дойч в работе “Структура реальности” [60] предлагает называть репликатором любой объект, который побуждает определенные среды его копировать. При этом Дойч подчеркивает, что репликаторы не обязаны иметь биологическое происхождение, приводя в пример компьютерные вирусы. Такое абстрактное понимание эволюционного процесса, позволяющее использовать общую эволюционную методологию для различных областей знания, восходит к работам Д. Т. Кэмпбелла [61; 62]. Впоследствии эта концепция получила название “универсального дарвинизма” [22] и породила волну дискуссий философов науки о границах применимости дарвиновских принципов вне биологического контекста. В частности, авторы работ [23; 63] предложили версию “генерализованного дарвинизма” для общественно-экономических процессов. По их мнению, дарвинизм включает в себя общую теорию эволюции всех открытых сложных систем, а его основные идеи применимы ко всем уровням, где возникает дарвиновская триада. За подробным историческим и философским анализом “дарвиновской метафизики” можно обратиться к работе М. фон Сюдова [24].

С эпистемологической точки зрения сложный процесс эволюции сводится к некоторым универсальным схемам и общей системе категорий. Возникает вопрос, можно ли обобщенно описать эволюционный феномен, выявляя качественные и количественные закономерности? В теоретической физике аналогичные вопросы получили положительный ответ значительно раньше, чем в биологии, во многом благодаря математическому моделированию. Математические модели позволяют систематизировать накопленный экспериментальный опыт и формулировать фундаментальные законы, а с развитием кибернетики еще и имитировать те процессы, время протекания которых слишком велико для наблюдений.

В математической биологии модели эволюции можно разделить на два класса в зависимости от типа репликатора: модели молекулярной эволюции и модели популяционной динамики. Первый класс задач связан с копированием генетической информации (ДНК или РНК в виде нуклеотидной последовательности) в результате бесполого или полового размножения. Информационный аспект жизни впервые привлек внимание биологов в середине прошлого столетия

под влиянием книги Э. Шредингера [64], в которой были развиты и популяризированы идеи Н. В. Тимофеева–Ресовского и соавторов [65] о механизмах наследственности и мутации. Шредингер заложил традицию говорить о биологических процессах в терминах статистической физики и обозначил возникшее направление исследований вопросом: “Как могут физика и химия объяснить те явления в пространстве и времени, которые имеют место внутри живого организма?” Позже, после книги Д. К. Уильямса [66], гены стали интерпретироваться как информация, обладающая двумя базовыми свойствами: самовоспроизводство и участие в формировании фенотипа носителя. В дальнейшем теория Докинза, изложенная в книге “Эгоистичный ген” [67], постулировала доминирующую роль генов в эволюции. При этом носители генетической информации были отнесены в категорию транспортных средств, участвующих в эволюционном процессе под воздействием “интереса” генов. В постановке, сложившейся в описанной субпарадигме, репликатором является ген или фрагмент генома, а интерес для исследования представляет изменение информации и соответствующего фенотипа через ошибки копирования. Особенностью этого взгляда на эволюцию является внимание к физической структуре репликатора, характерное для моделей квазивидов [10; 11], гиперцикла [68] или нейтральной эволюции [69], рассматривающихся в данной работе.

Второй обширный класс задач связан с динамикой структуры неоднородных популяций. В этом случае исследуется изменение относительной численности типов в популяции, выделяющихся в соответствии с фенотипом особей. При этом изменения генотипа особей явно не учитываются, а эффективность размножения напрямую зависит от фенотипа. Большинство моделей популяционной динамики [25; 70] описывают воспроизводство типов без учета наследственной изменчивости. Особую роль в этом классе играют методы теории игр, применение которых к биологическим проблемам дало начало целому направлению исследований — эволюционной теории игр [15; 71; 72]. Наиболее ранние попытки в этом направлении были предприняты еще в первой половине 20-го века Р. Фишером [73] для анализа балансового соотношения полов в популяции, но его идеи не были изложены в теоретико-игровой терминологии. Первые динамические модели в этой области были изучены Р. Левонтиным [74], а позже детально исследованы в работах Д. Мейнарда Смита [14; 75; 76] и Р. Аксельрода [77; 78]. В рассматриваемой постановке реплицируются стратегии особей,

наиболее успешные из которых закрепляются в популяции под действием отбора. В настоящей работе будут рассмотрены системы данного класса, описываемые репликаторными уравнениями (описание которых изложено ниже).



Рисунок 1 — Условная схема модели эволюции Ч. Дарвина [79].

Оба описанных выше класса соответствуют общей дарвиновской модели, которую можно представить в виде условной схемы на рисунке 1, предложенной В. В. Курейчиком и В. М. Курейчиком в [79, Гл.1].

Таким образом, для математической формализации эволюционного процесса необходимо задать репликатор и закон, определяющий интенсивность его копирования, учесть частоту ошибок, а также включить в рассмотрение дополнительные факторы, такие как пространственная распределенность, рекомбинации и делеции, в зависимости от цели моделирования.

Данную методологию можно расширить, если рассматривать несколько уровней биологической иерархии, на которых ведется естественный отбор [80; 81]. После работы Р. Левонтина [82] обсуждаются различные объекты селекции: молекулы, клетки, индивиды и популяции, виды и сообщества. Частный случай теории многоуровневой селекции был предложен и разработан философом Д. Л. Халлом [83–85], добавившим наряду с репликатором вторую атомарную единицу эволюции — интерактор, имеющую смысл транспортного средства. Хотя существует и противоположная тенденция: в работе [86] анализируется разделенный репликатор, а процесс репликации определяется через

различные комбинации трех компонент: “взаимодействие”, “синтез” и “память” (модель ISM). В другой серии исследований [87–89] оспаривается необходимость определять какую-либо сущность как репликатор для задания эволюционного процесса.

Процессы репликации возникают во многих областях, помимо биологии: экономике, культуре, лингвистике. Разнообразие и несхожесть этих контекстов ставит под сомнение универсальность применения эволюционных моделей. Согласно работе [63], репликация в любой сфере может быть корректно описана, если выполнены четыре условия: причинная обусловленность, подобие, передача информации и обусловленность механизмов воспроизводства. То есть предполагается, что сущность должна иметь отношение к причине своего копирования, по крайней мере, без ее участия копия невозможна. Механизмы копирования реплицируются вместе с самой сущностью и также подвержены ошибкам копирования. Такие механизмы представляют собой “программы”, реагирующие на входные сигналы с информацией о конкретном окружении и регулирующие передачу инструкций от репликатора к интерактору.

Вне зависимости от природы, репликатор можно трактовать как “самовоспроизводящуюся, самодовлеющую, структурированную, относительно изменчивую информационную целостность (т.е. Gestalt)” [90]. Б. Н. Пойзнер и Э. А. Соснин [91, стр. 54] выделяют классы репликаторов по четырем уровням распространения информации: на физическом уровне (синергетическая информация), на уровне РНК и ДНК (генетическая информация), на уровне нервных клеток (поведенческая информация), на уровне языка как основы коммуникации (логическая информация). Таким образом, репликатор может быть унифицированным понятием дарвинизма и выступать как “многосторонний методологический посредник”, общая категория для синтезирующих наук таких, как нелинейная динамика, теория нейронных сетей, меметика и некоторых других.

Одно из направлений исследований эволюции небиологических систем — упомянутая выше меметика — вдохновлено введенным Р. Докинзом [67] понятием мема как единицы культурной информации. Значительный вклад в развитие этой предметной области внесли Д. К. Деннет [92] и С. Блэкмор [93], идеи которых активно подвергаются критике [94; 95]. Блэкмор называет первым репликатором ген, а мем — вторым, определяя его как любую информацию, скопированную от одного индивида к другому: привычки, навыки, шутки, песни

и истории. Позже была предложена концепция третьего репликатора [96], основанная на технологических эволюционных процессах. В литературе можно встретить и другие примеры необычных репликаторов: реакция иммунной системы на антигены [85], юнгеровские архетипы в когнитивной психологии или “языковые игры” у Л. Витгенштейна [91], гипотезы в науке, фонемы, слова или синтаксические конструкции в языках, финансовые операции в экономике [97].

Типы репликаторных моделей.

Для упрощения по умолчанию будет использоваться биологическая интерпретация эволюционного процесса, но полагается, что аналогичные модели могут быть предложены для репликаторов другого типа. В данной работе понятие репликатора будет применяться в терминологии А. В. Маркова [58], а вне биологического контекста будет определяться отдельно. Под репликаторной системой будем понимать множество репликаторов в определенных условиях внешней среды с заданным механизмом взаимодействия между репликаторами. Успех того или иного репликатора выражается средним количеством его копий в следующем поколении, которое обычно задается с помощью функции приспособленности. То есть типу репликатора ставится в соответствие его интенсивность воспроизводства, заданная постоянной величиной или зависящая от структуры популяции. Процесс изменения во времени распределения частот репликаторов в таких системах называют репликаторной динамикой. Рассмотрим далее основные математические подходы к описанию такой динамики [98].

А. Уравнения репликации-мутации.

В этом классе описываются эволюционные процессы, протекающие под влиянием обоих базовых факторов: мутации и отбора. При этом отбор в общем случае зависит от распределения разных генотипов в популяции, что выражается с помощью частотнозависимой функции приспособленности. Если считать репликаторы геномами, обозначить их количество в системе равным n и частоту генома с номером i за x_i , то структура популяции имеет вид $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$. Уравнение динамики такой системы имеет вид:

$$\dot{x}_i = \sum_{j=1}^n x_j f_j(\mathbf{x}) q_{ji} - x_i \phi. \quad (1)$$

Здесь и далее \dot{x}_i обозначает производную по времени, $f_i(\mathbf{x})$ — функция приспособленности, то есть репродуктивный успех, соответствующий геному с но-

мером i , q_{ji} задает вероятность мутации из одного генотипа в другой: $j \rightarrow i$, а $\phi = \sum_{j=1}^n x_j f_j(\mathbf{x})$ — среднюю приспособленность в популяции. Такая постановка используется в различных приложениях: популяционной генетике [99], автокаталитических системах [100], эволюционной теории игр [101] и теории эволюции языка [102].

В. Уравнения квазивидов.

Название класса берет начало от работ М. Эйгена [10;11], в которых предложена гипотеза возникновения макромолекул РНК. Предполагается, как и в предыдущем случае, что эволюционный процесс определяется мутацией и отбором, но их интенсивности заданы некоторыми известными величинами. Схематически это может быть представлено, как на рисунке 2 [79]. В результате наблюдается распределение последовательностей, близких к оптимальной с точки зрения приспособленности. Такая полиморфная популяция была названа квазивидом.

Если в уравнении репликации–мутации (1) положить $f_j(\mathbf{x}) = f_j, \forall j$, получим

$$\dot{x}_i = \sum_{j=1}^n x_j f_j q_{ji} - x_i \phi. \quad (2)$$



Рисунок 2 — Условная схема эволюции в модели квазивидов [79].

Эти модели демонстрируют, как динамические системы с относительно простыми параметрами и взаимосвязями могут иметь контринтуитивное поведение [86]. Для них характерны два различных режима: (i) репликаторы с

максимальным значением приспособленности и их ближайшие мутантные копии составляют большинство в популяции, (ii) приспособленность не влияет на относительную численность репликатора. Фазовый переход между этими режимами соответствует критическому значению интенсивности мутаций, называемому порогом ошибок [68].

С. Репликаторные уравнения.

Тип уравнений, описывающий механизмы естественного отбора через теоретико-игровой подход, был предложен в работе [13] и широко представлен во многих исследованиях [15; 72; 103]. В общем виде, если в уравнении (1) исключить эффект мутации, имеем

$$\dot{x}_i = x_i(f_i(\mathbf{x}) - \phi). \quad (3)$$

Заметим, что приспособленность отдельного генотипа зависит от структуры популяции и, в частности, может быть задана как линейная функция. Если рассматривать игру в нормальной форме с матрицей выплат \mathbf{A} размера $n \times n$, характеризующей попарное взаимодействие репликаторов в популяции (в зависимости от генотипа), то приспособленность для i -го типа можно записать как $f_i(\mathbf{x}) = \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j$, а средняя приспособленность будет иметь вид $\phi = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n x_i a_{ij} x_j$.

В работе [104] термин “репликаторное уравнение” применяется к дифференциальным уравнениям вида (3) с точностью до нормировочной константы $c = \sum_{i=1}^n x_i$, $c > 0$. При этом если $f_i(\mathbf{x})$ — полином порядка k , то репликаторное уравнение считается порядка k . Частные случаи уравнения первого порядка [104]: уравнение Фишера для закона Харди–Вайнберга, уравнение Лотки–Вольтерры и уравнение гиперциклической реакции.

Д. Адаптивная динамика.

Подход, обобщающий динамику, основанную на репликаторных уравнениях [15]. Структура популяции \mathbf{x} определяется распределением по типам или стратегиям, заданным непрерывными переменными. При этом популяция считается однородной: большинство использует стратегию \mathbf{x} , кроме некоторых индивидов, имеющих стратегию $\mathbf{y} = \mathbf{x} + \mathbf{h}$. Если выплату последних обозначить $\mathbf{A}(\mathbf{y}, \mathbf{x})$, то их относительное преимущество будет равно $\mathbf{A}(\mathbf{y}, \mathbf{x}) - \mathbf{A}(\mathbf{x}, \mathbf{x})$. То-

гда динамика системы определяется уравнениями:

$$\dot{x}_i = \frac{\partial}{\partial y_i} \mathbf{A}(\mathbf{y}, \mathbf{x}), \quad (4)$$

где производная вычисляется в точке $\mathbf{y} = \mathbf{x}$. Таким образом, некоторое количество “мутантов” в популяции пробуют применить новые стратегии, близкие к \mathbf{x} и вся популяция эволюционирует в наиболее перспективном направлении. Более общая постановка:

$$\dot{\mathbf{p}} = \left. \frac{\partial f(\mathbf{y}, \mathbf{p})}{\partial \mathbf{y}} \right|_{\mathbf{p}=\mathbf{y}}, \quad (5)$$

где \mathbf{p} — величина, характеризующая какой-либо признак или генотип, меняющаяся в соответствии с градиентом отбора. Приспособленность задается функцией попарного сравнения таких величин $f(\mathbf{y}, \mathbf{p})$.

Е. Уравнение Прайса.

Подход, предложенный Р. Г. Прайсом [105;106], позволяет работать с эволюционным процессом на разных уровнях действия отбора. В частности, уравнение такого типа было предложено в основополагающей работе по родственному отбору [107]. Основное уравнение имеет вид:

$$\dot{E}(\mathbf{p}) = Cov(f, \mathbf{p}) + E(\dot{\mathbf{p}}), \quad (6)$$

$\mathbf{p} = (p_1, \dots, p_n)$ имеет тот же смысл, что при адаптивной динамике: p_i — численное значение некоторого признака индивида i , проявляющегося с частотой x_i . Здесь $\bar{\mathbf{p}} = E(\mathbf{p}) = \sum_{j=1}^n x_j p_j$ — среднее значение рассматриваемого признака по популяции, $Cov(f, \mathbf{p}) = \sum_{j=1}^n x_j f_j p_j - \bar{f} \cdot \bar{\mathbf{p}}$ — ковариация между значением признака и приспособленностью, задающая действие отбора. При этом $E(\mathbf{p})$ отражает влияние изменений внешней среды.

Если, помимо отбора, включить в уравнение (6) мутацию, получим:

$$\dot{E}(\mathbf{p}) = Cov(f, \mathbf{p}) + E(\dot{\mathbf{p}}) + E(f \Delta_m \mathbf{p}), \quad (7)$$

где $E(f \Delta_m \mathbf{p}) = \sum_j x_j f_j \Delta_m p_j$ — среднее значение мутации, $\Delta_m p_j = \sum_i q_{ij} (p_i - p_j)$ — ожидаемое изменение признака при мутации $i \rightarrow j$.

Заметим, тем не менее, что обозначения, используемые в (6), были сформулированы в оригинальной работе иначе. В качестве $x_i(t)$ предлагалось рас-

сма́тривать относительную численность индивидов в момент времени t , полученных из типа i в момент 0. Такая постановка позволяет учитывать любые формы мутации и селекции непосредственно в (6). В работе [108] показана эквивалентность такого типа уравнению репликации-мутации, при этом (6) названо уравнением Прайса в репликаторной форме.

На рисунке 3 показана карта взаимосвязей между типами уравнений [108], где все двунаправленные стрелки означают эквивалентность. Обоснование всех переходов можно найти в том же исследовании.

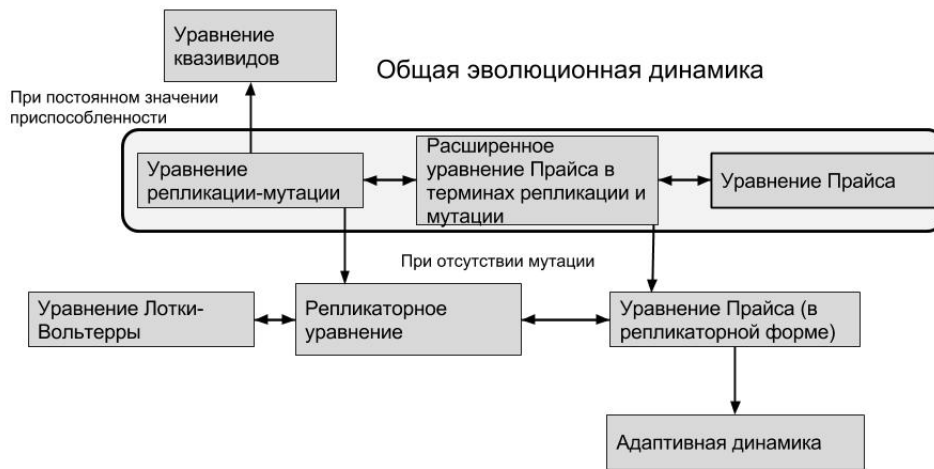


Рисунок 3 — Взаимосвязь различных уравнений, описывающих репликаторные системы [108].

Данное исследование посвящено двум типам систем **B** и **C**, позволяющим учесть независимо влияние мутации и влияние структуры популяции на приспособленность. Для этих систем будет предложен ряд модификаций, расширяющих область их применения за счет таких черт реальных задач, как пространственная распределенность, изменчивость состояний природы и внутренняя неустойчивость.

Глава 1. Модели эволюции при наличии гена-мутатора

В данной главе предложены и исследованы модификации эволюционных моделей Эйгена и Кроу—Кимуры [38], позволяющие описать мутаторный эффект: существенное влияние гена-мутатора как на интенсивности мутации, так и на ландшафт приспособленности. Предпосылки к подобным модификациям изложены в параграфе 1.1.1 в терминах возможных биомедицинских приложений. Актуальный обзор основных результатов, полученных для классических моделей Эйгена и Кроу—Кимуры, можно найти в статье [109]. Также существуют варианты моделей, учитывающие различные свойства эволюционных процессов: рекомбинации [35; 110–112], летальные мутации и отсекающий отбор [113–115], многомерный ландшафт приспособленности [116], делеции и инсерции [117]. Многочисленные работы посвящены применению статистической механики к поиску решения в эволюционных моделях данного класса [16; 118–128].

Предложенная нами модель описывается системой нелинейных дифференциальных уравнений большой размерности с функцией приспособленности общего вида и дополнительным параметром мутации. В исследуемой системе применяется переход к континуальному аналогу и формализму Гамильтона—Якоби, что позволяет получить аналитические результаты для стационарных характеристик и параметрического портрета системы, а также динамики распределения в популяции. Выделены три возможные фазы: неселективная, смешанная и мутаторная. При этом показано, что интенсивности мутации в гене-мутаторе необходимо задавать независимо от интенсивности мутации в основной части генома: именно варьирование комбинации этих параметров обеспечивает переход системы в неселективную фазу, которая ассоциируется с доброкачественным типом опухоли в онкологии. Также для стационарного состояния вычисляется доля мутаторного аллеля в популяции. Получено, что дикий и мутаторный типы могут доминировать в популяции в смешанной фазе в зависимости от длины генома. Основные обозначения, использованные в Главе 1, представлены в таблице параграфа 1.6.

1.1 Введение

1.1.1 Предпосылки к построению модифицированных моделей: гены-мутаторы и мутаторный эффект

В реальных биологических системах гены-мутаторы, как уже было сказано выше, оказывают сильное воздействие на эволюционную динамику, меняя интенсивности как мутации, так и репликации. В сущности, модель, подходящая для описания мутаторного эффекта, должна охватывать два явления: геномной нестабильности [2; 27–29; 129; 130] и клональной эволюции [131–133]. Анализ этих явлений имеет важное прикладное значение: позволяет глубже понять причины и механизмы развития рака. С первым явлением связано одно из центральных направлений применения моделей статистической физики в онкологии [134]. Модели клональной эволюции (к которым относят все модели репликации, не учитывающие структурные изменения последовательности, в частности, рассмотренные версии моделей квазивидов) широко представлены в литературе, от ранних работ Эйгена и Кимуры [10–12; 68] до более сложных нелинейных задач для онкологических приложений [131–133; 135].

Гипотеза мутаторного эффекта была предложена Л. Лебом еще в середине 70-х годов [27]. Полагается, что если развитие рака происходит в следствие одной или двух мутаций, как при наследственной ретинобластоме, то применимы модели с относительно простой эволюционной динамикой. Но для большей части злокачественных образований требуется минимум три мутации-водителя, а клинически диагностируемая раковая опухоль характеризуется сильной неоднородностью и огромными значениями числа накопленных мутаций: $10^4 - 10^5$ [30]. Такая нестабильность объясняется изменениями в гене, участвующем в репликации или репарации (гене-мутаторе), то есть отвечающем за точность копирования или за исправление ошибок в геноме, что приводит к высокой интенсивности мутации других генов [136] и ускоренной эволюции раковых клеток по сравнению с нормальными.

Попытки предложить и проанализировать модели, описывающие эволюционную динамику при наличии гена-мутатора, предпринимались в более ран-

них работах [31; 33; 137]. В работе Д. Кесслера и Г. Левина [31], вдохновленной экспериментальными результатами для *E. coli* [138], обсуждается, как в естественных популяциях отбор может благоволить к более высоким темпам мутации. Авторы предлагают упрощенную модель с линейной функцией приспособленности, в которой исследуются условия, приводящие к отбору против или в пользу мутаторного типа (генотипа с мутаторным аллелем). Таким образом, впервые ставится вопрос о переходе системы в различные состояния под воздействием гена-мутатора и выводятся некоторые приближенные результаты для стационарного распределения популяции.

В более поздней статье А. Нагар и К. Джейн [33] рассматривается модификация модели квазивидов со специальным типом функции приспособленности — мультипликативной функцией. Классическая теория квазивидов [10; 12], уже обсуждавшаяся во введении и более подробно описанная в разделе 1.1.2, моделирует эволюцию бесконечной популяции бинарных последовательностей под действием двух движущих сил: мутации и отбора. Наиболее значимый результат этой теории — существование фазового перехода в системе при изменении интенсивности мутации [10; 139], известного в литературе как “порог ошибок”, для некоторых типов ландшафта приспособленности. Если интенсивность мутации мала, наблюдается селективная фаза, в которой геномные последовательности организуются в квазивид в окрестности последовательности с максимальной приспособленностью. Если интенсивность мутации возрастает, эволюционное движение к пику приспособленности заменяется “размыванием” популяции по всему пространству последовательностей (неселективная фаза). Возвращаясь к обсуждению работы [33], в которой была предпринята попытка описать возможные состояния системы с геном-мутатором, заметим, что термин “фаза” использовался авторами менее формально. Основным критерием для выделения фаз авторы выбрали долю мутаторных последовательностей в популяции: в нормальной фазе популяция полностью состоит из последовательностей дикого типа (вырожденный случай, соответствующий классическим моделям квазивидов без мутации в гене-мутаторе), в смешанной фазе сосуществуют оба типа (дикий и мутаторный), в мутаторной фазе популяция состоит из мутаторных последовательностей. Было показано, что малые интенсивности мутаций гена-мутатора приводят к так называемой смешанной фазе с низкой долей мутаторов в популяции, тогда как увеличение интенсивности мутации гена-мутатора при-

водит к мутаторной фазе, при которой большинство популяции характеризуется мутаторным аллелем. Упрощенная феноменологическая модель с постоянными интенсивностями мутации была изучена в [137], кроме того, можно упомянуть недавний обзор по теме [140]. Описанные подходы к анализу возможных состояний системы приводят к новой идее: исследовать возможные фазовые переходы в системе и составить параметрический портрет, учитывая и параметр мутации в основной части (как в теории квазивидов), и мутацию гена-мутатора (как в работе [33]).

1.1.2 Классические модели эволюции

Модель Эйгена в непрерывном времени.

Эволюционные модели Эйгена и Кроу—Кимуры относятся к классу микроскопических моделей с бесконечными популяциями. Каждая из них может быть формализована в виде линейной системы дифференциальных уравнений с ненормированными переменными или нелинейной системы основных кинетических уравнений для относительных численностей. Первоначально дискретная модель Эйгена [10] была предложена для репликации макромолекул в процессе рождения жизни.

Рассмотрим модель подробнее, используя ее в более широком контексте для описания последовательного независимого действия мутации и отбора на репликатор, и приведем ее детальную формализацию. В биологической интерпретации задачи описывается процесс эволюции молекулы ДНК (или РНК), представленной в виде нуклеотидной цепочки длины L . Каждый нуклеотид кодируется одним из значений ± 1 : $\xi_\theta = +1$ для пуринов (А, Г), $\xi_\theta = -1$ для пиримидинов (Т, Ц), $\theta = 1, \dots, L$. Заметим, что двухсимвольный алфавит используется для упрощения и значения ξ_θ могут быть заданы на всем наборе из четырех возможных нуклеотидов [141]. Отдельный генотип ассоциируется с бинарной последовательностью $S_i \equiv (\xi_1^i, \dots, \xi_L^i)$, $i = 1, \dots, 2^L$, а мутации в нуклеотидной цепочке — с изменением значений элементов такой последовательности. Количество изменений элементов ξ_θ , которое требуется для перехода из состояния S_j в S_i , выражается расстоянием Хэмминга $d_{ji} \equiv d_{ij} = (L - \sum_{\theta=1}^L \xi_\theta^i \xi_\theta^j) / 2$.

Иными словами, число мутаций, переводящих j -й генотип в i -й, равно d_{ij} . Пространство последовательностей \mathbf{S} состоит из всех 2^L возможных цепочек определенной длины. В реальных биологических приложениях число нуклеотидов L имеет порядок, равный 10^3 для участков генома при секвенировании [142], $10^5 - 10^6$ для ряда бактерий [143], 10^9 для генома человека [144] или некоторых видов растений [145], что позволяет использовать непрерывные аналоги модели с $L \rightarrow \infty$.

Пусть $n_i(t)$ — численность последовательностей типа i в момент времени t , тогда эволюционный процесс описывается системой уравнений:

$$\frac{dn_i}{dt} = \sum_{j=1}^M Q_{ji} r_j n_j(t), \quad i = 1, \dots, M, \quad (1.1)$$

при известных начальных данных $n_i(0)$ и $M = 2^L$. Функция приспособленности i -ой последовательности принимает постоянные по времени значения $r_i = f(S_i)$. Матрица перехода \mathbf{Q} задана элементами Q_{ji} , равными вероятностям мутации из одного состояния в другое $S_j \rightarrow S_i$. Если обозначить за w вероятность безошибочной репликации одного нуклеотида и предположить, что различные позиции копируются независимо, то $Q_{ji} = w^{L-d_{ij}}(1-w)^{d_{ij}}$. Точное копирование последовательности определяется диагональными элементами $Q_{ii} \equiv w^L = e^{-\gamma}$, где $\gamma = -L \ln w \approx L(1-w)$ — параметр мутации модели Эйгена.

Если ввести относительные численности $p_i(t) = \frac{n_i(t)}{\sum_j n_j(t)}$ при соответствующих начальных значениях $p_i(0)$, получим систему уравнений:

$$\frac{dp_i}{dt} = \sum_{j=1}^M Q_{ji} r_j p_j(t) - p_i(t) \left(\sum_{j=1}^M r_j p_j(t) \right). \quad (1.2)$$

Переменные p_i удовлетворяют условию $\sum_{i=1}^M p_i = n \equiv const$ в произвольный момент времени t . Не ограничивая общности, положим $n = 1$. Тогда $p_i(t)$ — вероятность обнаружить систему в состоянии i в момент времени t — задает распределение на всем пространстве последовательностей \mathbf{S} . Обозначим и рассмотрим в дальнейшем среднюю приспособленность, то есть математическое ожидание значения приспособленности в популяции в некоторый момент вре-

мени, за $R(t)$:

$$R(t) = \sum_{i=1}^M p_i(t)r_i. \quad (1.3)$$

Запишем систему (1.2) в матричной форме:

$$\dot{\mathbf{p}} = \mathbf{QW}\mathbf{p} - R\mathbf{p},$$

где $\mathbf{p} = (p_1, \dots, p_M)^T$, R — средняя приспособленность (1.3). Тогда положение равновесия этой системы определяется уравнением:

$$\mathbf{QW}\mathbf{p} = R\mathbf{p}.$$

Из теоремы Фробениуса—Перрона следует, что существует наибольшее неотрицательное вещественное значение R и соответствующий ему собственный вектор $\mathbf{p} > 0$. Тогда решение \mathbf{p} называется *квазивидом*. То есть для этой модели показано, что в эволюционной перспективе в общем случае выживает не только “самый приспособленный”, но и некоторое количество близких к нему типов.

Дискретная модель Эйгена.

Если в описанной выше модели ввести вероятности p_i не в непрерывном времени, а задать дискретную последовательность моментов $n \geq 0$, динамика $p_i(n)$ примет вид [122]:

$$p_i(n+1) = \frac{\sum_{j=1}^M Q_{ji}\hat{r}_j p_j(n)}{\sum_{j=1}^M \hat{r}_j p_j(n)}. \quad (1.4)$$

Здесь значение приспособленности i -го типа репликатора обозначено как \hat{r}_i . Линейная часть имеет вид:

$$p_i(n+1) = \sum_{j=1}^M Q_{ji}\hat{r}_j p_j(n).$$

Если положить n достаточно большим, при этом ввести матрицу

$$\hat{\mathbf{A}} \equiv \{\hat{A}_{ij}\} = \{Q_{ij}\hat{r}_j\},$$

то при $K \gg 1$

$$p_i(n + K) = \hat{A}_{ij} p_j(n) \sim \lambda_{\max}^K, \quad (1.5)$$

где λ_{\max} — максимальное собственное значение матрицы \hat{A} , равное значению средней приспособленности в стационарном состоянии [11; 123].

Модель Кроу—Кимуры.

В классической постановке модель Кроу—Кимуры [12] описывает параллельный процесс мутации и отбора. Используем те же обозначения для последовательностей и приспособленности, что и для модели Эйгена. Тогда уравнения для вероятностей $p_i(t)$ обнаружения i -й последовательности в момент t можно записать в форме:

$$\frac{dp_i}{dt} = p_i(t) \left(r_i - \sum_{j=1}^M r_j p_j(t) \right) + \sum_{j=1}^M \mu_{ji} p_j(t), \quad (1.6)$$

где $1 \leq i \leq M = 2^L$, как и в предыдущем случае, $r_i = f(S_i)$ — значения приспособленности S_i , а мутация введена в модель через элементы μ_{ji} (интенсивности мутации из S_j в S_i). Будем считать, что возможно изменение только одной позиции одновременно, то есть расстояние Хэмминга между последовательностями S_i и S_j равно 0 или 1. Если $d_{ij} = 1$, то $\mu_{ji} = \mu_0$. При $d_{ij} = 0$ все нуклеотиды копируются без ошибок, тогда $\mu_{ii} = -\mu_0 L$. В остальных случаях $\mu_{ji} = 0$, причем $\sum_i \mu_{ji} = 0$.

Можно осуществить переход от дискретной модели Эйгена к модели Кроу—Кимуры [123], если использовать в (1.4) подстановку $p_i(n\Delta t) = p_i(n)$, $\gamma = \mu_0 \Delta t$, $\hat{r} = \exp(r_i \Delta t)$, где Δt обозначает длину каждого временного интервала.

Как уже было отмечено, количество уравнений в модели равно 2^L , где L — длина нуклеотидной цепочки. Если предположить, что ландшафт приспособленности симметричен, количество уравнений снизится до $L + 1$. То есть допустим, что изменения приспособленности репликатора зависят только от общего количества произошедших мутаций, а не от позиций, в которых произошли эти нуклеотидные замены. Более формально, пусть существует некоторая опорная конфигурация генома, которая без ограничения общности может быть задана как $S_1 \equiv \{+1, \dots, +1\}$. Расстояние Хэмминга от последовательности с номером i до опорной будет равно $d_{1i} = L(1 - x^i)/2$ (то есть число мутаций,

разделяющих S_1 и S_i), где параметр $x^i = \sum_{\theta=1}^L \xi_{\theta}^i / L$. Это значение x^i имеет смысл среднего состояния одного элемента последовательности и линейно зависит от d_{1i} . Соответственно, приспособленность S_i зависит только от x^i [11]: $f(S_i) = Lf_0(x^i)$, где f_0 — некоторая функция одной переменной.

Количество мутаций $l = 0, 1, \dots, L$, отделяющих произвольную последовательность от опорной, задает классы эквивалентности на пространстве последовательностей (классы Хэмминга). Обозначим соответствующие значения параметра $x^i \equiv x_l = 1 - 2l/L$. Всему классу с номером l ставятся в соответствие вероятности последовательностей S_i из этого класса: $P_l = \frac{L!}{l!(L-l)!} p_i$, а приспособленность для всего класса одинакова и равна $Lf_0(x_l)$. В уравнении (1.6) сумма $\sum_{j=1}^M \mu_{ji} p_j$ содержит один ненулевой элемент для перехода $l \rightarrow l$ и l и $L - l$ ненулевых элементов для $(l - 1) \rightarrow l$ и $(l + 1) \rightarrow l$ соответственно. Система уравнений для $P_l(t), l = 0, \dots, L$, имеет вид [16]:

$$\frac{dP_l}{dt} = P_l(t) (Lf_0(x_l) - \mu_0 L - R(t)) + \mu_0 ((L - l + 1)P_{l-1}(t) + (l + 1)P_{l+1}(t)). \quad (1.7)$$

Перепишем уравнение (1.7) в матричной форме. Тогда отбор представлен в системе диагональной матрицей с элементами $r_l = f_0(x_l)$:

$$\mathbf{W} = \text{diag}(r_0, \dots, r_N).$$

При этом матрица мутации в системе имеет вид:

$$\mu_0 \mathbf{Q} = \mu_0 \begin{pmatrix} -N & 1 & 0 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ N & -N & 2 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & N - 1 & -N & 3 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & 0 & N - 2 & -N & \dots & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 0 & 0 & \dots & \dots & 2 & -N & N \\ 0 & 0 & \dots & \dots & 0 & 1 & -N \end{pmatrix}$$

Система Кроу—Кимуры матричной форме:

$$\dot{\mathbf{P}} = (\mathbf{W} + \mu_0 \mathbf{Q})\mathbf{P} - R\mathbf{P},$$

где $\mathbf{P} \equiv \mathbf{P}(t) = (P_0(t), \dots, P_N(t))$ и известно $\mathbf{P}(0)$.

Основные результаты для моделей Эйгена и Кроу—Кимуры.

Приведем обзор известных результатов, представленных в литературе для классических моделей.

1. Одна из целей исследования моделей Эйгена и Кроу—Кимуры — вычисление стационарных характеристик (средней приспособленности и стационарного распределения в популяции) и динамики распределения. Существует ряд альтернативных подходов к вычислению средней приспособленности [109]: в [125] используются алгебраические методы в модели Кроу—Кимуры, а работы [127; 128] применяют методы квантовой статистической механики. В статье [123] от уравнения (1.6) авторы перешли к уравнению Шредингера в мнимом времени:

$$\frac{d}{dt} \sum_i p_i(t) |\mathbf{S}\rangle = -H \sum_i p_i(t) |\mathbf{S}\rangle, \quad (1.8)$$

где \mathbf{S} — конфигурация L спинов ± 1 , σ^x, σ^z — матрицы Паули:

$$\sigma^x = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad \sigma^z = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix},$$

действующие на возможные состояния спина: $\begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$ и $\begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$.

Гамильтониан в этом случае имеет вид:

$$-H = f(\sigma_1^z, \dots, \sigma_L^z) + \mu_0 \sum_{i=1}^L (\sigma_i^x - 1). \quad (1.9)$$

Если задано начальное распределение p_i^0 , то в момент t можно вычислить:

$$p_j(t) = \frac{\sum_i p_i^0 \langle S_j | e^{-Ht} | S_i \rangle}{Z},$$

$$Z = \sum_{ij} p_i(0) Z_{ij}, \quad Z_{ij} = \langle S_j | e^{-Ht} | S_i \rangle.$$

Средняя приспособленность вычисляется как $R = \lim_{\beta \rightarrow \infty} \frac{\text{Tr exp}[-\beta H]}{\beta}$, при этом используется метод Сузуки-Троттера [146; 147]. Выражение,

полученное в рамках этого подхода, совпадает с приведенным ниже результатом метода уравнений Гамильтона—Якоби.

2. Перепишем (1.6) в виде

$$\frac{dp_i}{dt} = \sum_{j=1}^M A_{ij} p_j - p_j \sum_{j=1}^M p_j r_j, \quad (1.10)$$

где $A_{ij} = \delta_{ij} r_i + \mu_{ji}$, а δ_{ij} — символ Кронекера. Системы нелинейных уравнений (1.2) и (1.6) могут быть линеаризованы с помощью преобразования, предложенного в [148; 149]:

$$p_i(t) = \hat{p}_i(t) \exp\left(-\int_0^t R(\xi) d\xi\right),$$

где R — средняя приспособленность (1.3). Здесь за \hat{p}_j обозначены решения линейной части уравнений:

$$\frac{d\hat{p}_i}{dt} = \sum A_{ij} \hat{p}_j,$$

при этом переменные связаны равенством:

$$p_i(t) = \frac{\hat{p}_i(t)}{\sum_{j=1}^M \hat{p}_j(t)}.$$

В работе [11] была предложена асимптотическая формула в пределе бесконечного времени:

$$\hat{p}_i(t) \sim \exp(Rt). \quad (1.11)$$

Методами статистической физики (независимо от алгебраических, обсуждавшихся выше) было получено, что значение средней приспособленности R в стационарном состоянии $\frac{dp_i}{dt} = 0$ можно вычислить как максимальное собственное значение матрицы \mathbf{A} [16].

3. В детерминированном случае для симметричного ландшафта можно оценить распределение особей в квазивиде, скорость сходимости к этому распределению и условия, при которых стационарное распределение имеет оптимальную приспособленность [150]. Для системы разностных

уравнений [151]:

$$X_l(t+1) = K \sum_{\sigma} \mu_{\sigma l} f_{\sigma} X_{\sigma}(t), \quad (1.12)$$

где X_l — число особей в классе Хэмминга l , t — номер поколения, K — коэффициент, обеспечивающий постоянство численности популяции, $f_{\sigma} = \exp(-\beta d_{\sigma 1})$ — приспособленность особей в соответствующем классе при интенсивности отбора β и $\mu_{\sigma\rho}$ — элементы матрицы мутации между классами Хэмминга σ и l . В приближении малых интенсивностей мутации и отбора ($1 \gg \beta \geq p_1 = pN/2$, где p_1 — вероятность однократных мутаций) и случайного начального распределения верно, что квазивид может быть описан решением

$$X_l = n[l!]^{-1} (p_1/\beta)^l \exp(-p_1/\beta),$$

при этом оценка времени сходимости к квазивиду: $t_{ev} = 2/\beta$.

4. В данной работе будет использоваться метод перехода к уравнению Гамильтона—Якоби, предложенный в [17; 128] и обобщающий идеи, описанные в предыдущих пунктах. Осуществляется подстановка:

$$P_l(t) \equiv P(x,t) = \exp[Lu(x,t)], \quad (1.13)$$

где $x = 1 - 2l/L \in [-1,1]$. Получаем:

$$\frac{P_{l\pm 1}}{P_l} = \mp 2 \frac{\partial u(x,t)}{\partial x} (1 + o(1)). \quad (1.14)$$

Тогда (1.7) переходит в уравнение Гамильтона—Якоби для $u(x,t)$ [17; 34]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u(x,t)}{\partial t} = f_0(x) - \mu_0 + \mu_0 & \left[\frac{(1+x)}{2} \exp\left(-2 \frac{\partial u(x,t)}{\partial x}\right) \right. \\ & \left. + \frac{(1-x)}{2} \exp\left(2 \frac{\partial u(x,t)}{\partial x}\right) \right], \end{aligned} \quad (1.15)$$

$$R = \max_{-1 \leq x \leq 1} \left(\sqrt{1-x^2} - 1 + f_0(x) \right). \quad (1.16)$$

Аналогично, для модели Эйгена выведено выражение вида:

$$R = \max_{-1 \leq x \leq 1} \left(f(x) e^{\gamma(\sqrt{1-x^2}-1)} \right). \quad (1.17)$$

В этом случае в системе наблюдаются две фазы: селективная фаза с $x \neq 0$ и неселективная фаза с нулевым значением $x = 0$ и средней приспособленностью

$$R = f_0(0), \quad (1.18)$$

где можно положить $f_0(0) = 1$. В селективной фазе популяция концентрируется на расстоянии Хэмминга $L(1-s)/2$ от пиковой последовательности, где s задается уравнением [123]:

$$R = f_0(s). \quad (1.19)$$

Эйгеновский порог ошибок определяется параметрами, при которых значение R (1.18) делает скачок к выражению (1.19).

1.2 Постановка задачи

Формализуем модификации моделей Эйгена и Кроу—Кимуры для описания мутаторного эффекта. Для этого класса моделей эволюции построим континуальный аналог и проведем анализ статических и динамических характеристик системы для функции приспособленности общего вида. Рассмотрим, как меняется параметрический портрет системы по сравнению с классическими моделями, выделим фазы и подфазы системы. Все полученные результаты сопоставим с численными расчетами.

Модификация модели Кроу—Кимуры.

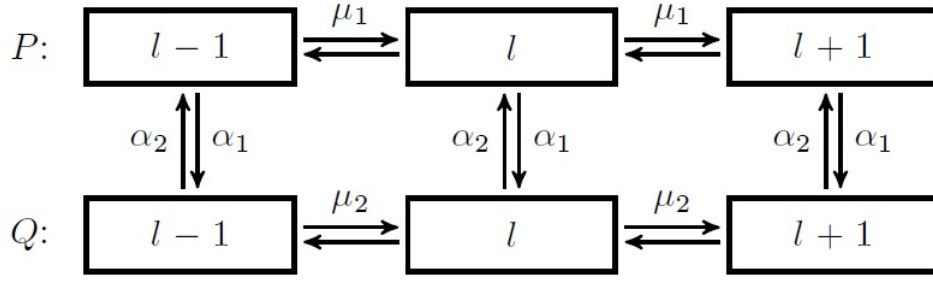
Во введении к данной главе мутаторный эффект уже был описан как изменение интенсивности мутации в геноме, вызванное мутацией в специальном гене — гене-мутаторе. В этом случае с помощью ± 1 проще кодировать не отдельные нуклеотиды, а гены целиком, чтобы отражать непосредственно, в каком состоянии (диком или мутантном) находится интересующий нас ген и

его окружение. При этом размерность системы существенно снижается: оценка минимальной длины генома — 151 [152] или 206 [143] генов, а геном человека содержит 20000—25000 белок-кодирующих генов [144].

Пусть геном задается последовательностью из $(L + 1)$ гена, которую формально можно разбить на две части: основную часть генома, содержащую L генов, и один ген-мутатор, изменения в котором приводят к увеличению интенсивности мутации в основной части генома. Каждый ген имеет два аллеля, кодируемых одним из двух символов $\xi_\theta = \pm 1, \theta = 0, \dots, L$. Последовательности $S_i = (\xi_1, \dots, \xi_L)$, $i = 1, \dots, 2^L$, обозначают основную часть генома. Ген-мутатор может находиться в одном из двух состояний: $\xi_0 = +1$ кодирует дикий тип гена-мутатора и соответствует нормальной динамике в основной части генома с интенсивностью мутации μ_1 ; если же состояние меняется на $\xi_0 = -1$, соответствующее мутантному типу, то интенсивность мутации в основной части возрастает до μ_2 . Изменение состояния самого гена-мутатора происходит с интенсивностями мутации $\alpha_1 (\xi_0 : +1 \rightarrow -1)$ и $\alpha_2 (\xi_0 : -1 \rightarrow +1)$.

Мы предполагаем, что ландшафт приспособленности симметричный, то есть приспособленность зависит только от количества мутаций l , отделяющих геном от опорной последовательности (без ограничения общности опорная последовательность, как и в классической модели Кроу—Кимуры, может быть взята как $S_1 = (+1, \dots, +1)$). Изменения в основной части генома вычисляются через расстояние Хэмминга между S_1 и S_i : $l \equiv d_{1i} = (L - \sum_{\theta=1}^L \xi_\theta)/2$, а все последовательности в одном классе Хэмминга имеют одинаковое значение приспособленности. Для упрощения дальнейших выводов введем переменную $x_l = \sum_{\theta=1}^L \xi_\theta / L$, $x_l \in [-1, 1]$, имеющую смысл усредненного состояния гена в геноме. Состояние системы описывается двумя вероятностными распределениями. Вероятности обнаружить нормальную (с аллелем дикого типа гена-мутатора) и мутаторную последовательности в классе Хэмминга с номером l в момент времени t обозначим $\hat{P}_l(t)$ и $\hat{Q}_l(t)$ соответственно, $\forall t : \sum_l (\hat{P}_l(t) + \hat{Q}_l(t)) = 1$. Все допустимые переходы в системе могут быть представлены условной схемой, изображенной на рисунке 1.1 стрелками.

Эволюция рассматриваемого вероятностного распределения $\hat{P}_l(t), \hat{Q}_l(t)$ во времени описывается следующей системой из $2(L+1)$ дифференциального урав-



Верхняя цепочка соответствует геному с неактивным геном-мутатором (дикий тип); нижняя — геному с увеличенной интенсивностью мутации (мутаторный тип). Состояние системы описывается через переменную l — число мутаций в основной части генома.

Рисунок 1.1 — Схема возможных переходов между состояниями системы с геном-мутатором.

нения:

$$\begin{aligned}
 \frac{d\hat{P}_l(t)}{Ldt} &= \alpha_2\hat{Q}_l + \hat{P}_l(f(x_l) - (\mu_1 + \alpha_1)) \\
 &\quad + \mu_1 \left(\hat{P}_{l-1} \frac{L-l+1}{L} + \hat{P}_{l+1} \frac{l+1}{L} \right) - \hat{P}_l R(t), \\
 \frac{d\hat{Q}_l(t)}{Ldt} &= \alpha_1\hat{P}_l + \hat{Q}_l(g(x_l) - (\mu_2 + \alpha_2)) \\
 &\quad + \mu_2 \left(\hat{Q}_{l-1} \frac{L-l+1}{L} + \hat{Q}_{l+1} \frac{l+1}{L} \right) - \hat{Q}_l R(t), \\
 R(t) &= \sum_l \left(\hat{P}_l(t) f(x_l) + \hat{Q}_l(t) g(x_l) \right), \\
 x_l &= 1 - 2l/L, \quad 0 \leq l \leq L,
 \end{aligned} \tag{1.20}$$

при известных начальных данных $\hat{P}_l(0), \hat{Q}_l(0)$. Коэффициенты $(L-l+1)$ и $(l+1)$ появляются в уравнении (1.20) в компонентах перехода в соответствии с комбинаторными формулами для классов Хэмминга [16; 121]. Здесь $f(x_l)$ является функцией приспособленности основной части генома дикого типа, $g(x_l)$ — мутаторного типа. Поскольку изменения в гене-мутаторе влияют не только на интенсивность мутации в геноме, но и на приспособленность, функции $f(x_l)$ и $g(x_l)$ могут отличаться. Заметим, что в ряде случаев μ_2 может в 10–100 превосходить μ_1 [2; 29]. Кроме того, интенсивности мутации α_1 и μ_1 отличаются, поскольку α_1 пропорционально количеству мутагенных локусов в геноме.

Можно переписать (1.20) в матричной форме для вектора переменных $\mathbf{P}(t) = (\hat{P}_0(t), \dots, \hat{P}_N(t), \hat{Q}_0(t), \dots, \hat{Q}_N(t))$, удобной для анализа стационарного положения и последующего численного моделирования. Отбор вводится диагональной матрицей с элементами, равными приспособленностям соответствующих классов $f_l = f(x_l), g_l = g(x_l)$:

$$\mathbf{W} = \text{diag}(f_0, \dots, f_N, g_0, \dots, g_N).$$

Мутациям соответствует блочная матрица ($\mathbf{A}_i, \mathbf{D}_i$ — квадратные матрицы порядка $(N+1) \times (N+1)$)

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix} \mathbf{A}_1 & \mathbf{D}_2 \\ \mathbf{D}_1 & \mathbf{A}_2 \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{D}_i = \text{diag}(\underbrace{\alpha_i, \dots, \alpha_i}_{N+1})$$

$$A_i = \begin{pmatrix} l=0 & l=1 & l=2 & \dots & l=N \\ -N(\alpha_i + \mu_i) & \mu_i & 0 & \dots & 0 \\ \mu_i N & -N(\alpha_i + \mu_i) & 2\mu_i & \dots & 0 \\ 0 & \mu_i(N-1) & -N(\alpha_i + \mu_i) & \dots & 0 \\ 0 & 0 & \mu_i(N-2) & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & N\mu_i \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -N(\alpha_i + \mu_i) \end{pmatrix}$$

$$\dot{\mathbf{P}} = (\mathbf{W} + \mathbf{M})\mathbf{P} - \bar{r}\mathbf{P}, \quad \mathbf{P}(0) = \mathbf{P}^0. \quad (1.21)$$

Как и в случае классической системы (1.1), можно исследовать систему (1.20) в ненормированных переменных, имеющих смысл численностей подпопуляций с геномом из соответствующего класса Хэмминга: $\hat{P}_l = \frac{P_l}{\sum_l (P_l + Q_l)}$, $\hat{Q}_l = \frac{Q_l}{\sum_l (P_l + Q_l)}$. При известных начальных значениях $P_l(0), Q_l(0)$ получим:

$$\frac{dP_l(t)}{Ldt} = \alpha_2 Q_l + P_l (f(x_l) - (\mu_1 + \alpha_1)) + \mu_1 \left(P_{l-1} \frac{L-l+1}{L} + P_{l+1} \frac{l+1}{L} \right),$$

$$\frac{dQ_l(t)}{Ldt} = \alpha_1 P_l + Q_l (g(x_l) - (\mu_2 + \alpha_2)) + \mu_2 \left(Q_{l-1} \frac{L-l+1}{L} + Q_{l+1} \frac{l+1}{L} \right). \quad (1.22)$$

В данной главе исследуются стационарные характеристики системы (1.20): средняя приспособленность популяции R , среднее значение состояния гена в популяции s , среднее значение состояния гена в последовательностях дикого типа s_1 , среднее значение состояния гена в последовательностях мутаторного типа s_2 , доля q мутаторных последовательностей в популяции.

$$\begin{aligned} R &= \frac{\sum_l (P_l f(x_l) + Q_l g(x_l))}{\sum_l (P_l + Q_l)}, & s &= \frac{\sum_l (P_l + Q_l) x_l}{\sum_l (P_l + Q_l)}, \\ s_1 &= \frac{\sum_l P_l x_l}{\sum_l P_l}, & s_2 &= \frac{\sum_l Q_l x_l}{\sum_l Q_l}, & q &= \frac{\sum_l Q_l}{\sum_l (P_l + Q_l)}. \end{aligned} \quad (1.23)$$

Заметим, что говоря о стационарном состоянии, можно иметь в виду как систему (1.20) при $\frac{d\hat{P}_l}{dt} = 0$, $\frac{d\hat{Q}_l}{dt} = 0$, так и асимптотику системы (1.22) $\frac{dP_l}{Ldt} = RP_l$, $\frac{dQ_l}{dt} = RQ_l$.

В терминах эволюционного процесса s показывает среднее количество накопленных мутаций на индивида в популяции \bar{l} : $\bar{l} = (1 - s)L/2$. Максимум распределения P_l и Q_l достигается в $L(1 - s_1)/2$ и $L(1 - s_2)/2$ соответственно, как показано в работе [36]. Следовательно, среднее значение приспособленности для дикого типа равно $f(s_1)$, а для мутаторного типа — $g(s_2)$. Получим из (1.23):

$$R = qg(s_2) + (1 - q)f(s_1). \quad (1.24)$$

Вычисление средней приспособленности растущей популяции имеет ключевое значение для понимания эволюционной динамики и является основным предметом исследования первой части этой главы. В зависимости от параметров модели, можно получить разные выражения для средней приспособленности, соответствующие различным фазам системы. В этой части главы поставлены следующие вопросы:

- А. Наблюдаются ли селективная и неселективная фазы в системе и фазовый переход между ними, как в классических моделях Эйгена и Кроу—Кимуры?
- В. Зависит ли среднее число накопленных мутаций в популяции от состояния гена-мутатора, то есть совпадает ли среднее состояние гена для дикого и мутаторного типов ($s_1 = s_2$)?

C. Возможна ли значительная доля нормальных геномов в популяции в стационарном состоянии: $1 - q > 0$?

D. Требуются ли поправки конечной длины L для доли мутаторных последовательностей в популяции q при $L \sim 10^4$?

Указанные вопросы обсуждаются в параграфе 1.3, в котором показано, что возможны как положительные, так и отрицательные ответы на каждый из них. В отличие от классических моделей квазивидов, в данном случае эволюционная картина зависит от длины генома.

Заметим, что эквивалентную систему с геном-мутатором для симметричного ландшафта приспособленности можно предложить на основе модели Эйгена.

1.3 Методы и результаты: вычисление стационарных характеристик системы

1.3.1 Модель Кроу—Кимуры с геном-мутатором

Метод уравнений Гамильтона—Якоби.

Перейдем к континуальному аналогу системы (1.22) в пределе большой длины генома, для которого применим метод уравнений Гамильтона—Якоби. Используем в уравнениях (1.22) модифицированную подстановку [17; 36; 42]:

$$P_l(t) \equiv P(x,t) = v_1(x,t)e^{Lu(x,t)}, \quad Q_l(t) \equiv Q(x,t) = v_2(x,t)e^{Lu(x,t)}, \quad (1.25)$$

где $x = 1 - 2l/L$, а функции в правой части подстановки дифференцируемы по обоим переменным (x,t) . При этом по сравнению с (1.13) вводятся весовые функции v_1, v_2 . Полагая вклад v_{1t}', v_{2t}' незначительным и опуская члены порядка $\mathcal{O}(1/L)$, получим:

$$\begin{aligned} v_1 \left(-u_t' + f(x) - \alpha_1 + \mu_1 \left(\frac{1+x}{2} e^{2u_x'} + \frac{1-x}{2} e^{-2u_x'} - 1 \right) \right) + v_2 \alpha_2 &= 0, \\ v_2 \left(-u_t' + g(x) - \alpha_2 + \mu_2 \left(\frac{1+x}{2} e^{2u_x'} + \frac{1-x}{2} e^{-2u_x'} - 1 \right) \right) + v_1 \alpha_1 &= 0. \end{aligned} \quad (1.26)$$

Где использовались равенства, аналогичные (1.14), $P_{l\pm 1} = v_1 e^{Lu \pm 2u'_x} (1 + o(1))$ и $Q_{l\pm 1} = v_2 e^{Lu \pm 2u'_x} (1 + o(1))$, при этом обозначим $p \equiv u'_x = \frac{\partial u(x,t)}{\partial x}$ и $q \equiv \frac{\partial u(x,t)}{\partial t} = u'_t$. Рассматривая (1.26) как однородную систему уравнений относительно переменных v_1 и v_2 , используем условие совместности, требуя, чтобы определитель системы равен 0 при невырожденном решении v_1, v_2 . Из последнего условия можно получить u'_t : $u'_t + H_{\pm}(x, u'_x) = 0$, обозначая гамильтониан системы как H_{\pm} . На корректность выбранной подстановки указывает отсутствие параметра L длины генома в уравнении Гамильтона—Якоби в пределе больших L . Для вывода выражения для средней приспособленности в популяции в стационарном состоянии системы используется гамильтониан, при этом решение этого уравнения в явном виде не требуется.

Для общего случая имеем функцию Гамильтона:

$$-H_{\pm} = \frac{f(x) + g(x)}{2} - \frac{\alpha_1 + \alpha_2}{2} + \frac{\mu_1 + \mu_2}{2} Z(x, u'_x) \pm \frac{1}{2} \sqrt{(f(x) - g(x) - (\alpha_1 - \alpha_2) + (\mu_1 - \mu_2) Z(x, u'_x))^2 + 4\alpha_1 \alpha_2}, \quad (1.27)$$

где

$$Z(x, u'_x) = \left(-1 + \frac{1+x}{2} e^{2u'_x} + \frac{1-x}{2} e^{-2u'_x} \right).$$

Заметим, что если $f(x) = g(x)$, $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha$, $\mu_1 = 1$, $\mu_2 = \mu$, то выражение сильно упрощается:

$$-H_{\pm} = f(x) - \alpha + \frac{1+\mu}{2} Z(x, u'_x) \pm \frac{1}{2} \sqrt{(1-\mu)^2 Z(x, u'_x)^2 + 4\alpha^2}. \quad (1.28)$$

Следуя идее [17], будем ассоциировать среднюю приспособленность системы с ее потенциальной энергией, при этом потенциальная функция имеет вид:

$$V_{\pm}(x) = \min_p [-H_{\pm}(x, p)]. \quad (1.29)$$

Наличие прямой и обратной мутации гена-мутатора в системе Кроу—Кимуры с геном-мутатором.

Рассмотрим гладкое решение системы (1.22) в пределе $L \rightarrow \infty$ и при условии, что возможны обратные мутации гена-мутатора $\alpha_1 \neq 0$, $\alpha_2 \neq 0$. Для континуализации используем метод, описанный выше: подстановку (1.22) и Гамильтониан системы (1.27). Для средней приспособленности R в стационарном

состоянии системы получим выражение, основанное на максимизации потенциальной функции по значению среднего состояния гена V_{\pm} (1.29) [36]:

$$R = \max_x [V_+(x)],$$

$$V_{\pm}(x) = \frac{f(x) + g(x)}{2} - \frac{1 + \mu}{2} - \frac{\alpha_1 + \alpha_2}{2} + \frac{1 + \mu}{2} \sqrt{1 - x^2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{A(x)^2 + 4\alpha_1\alpha_2}, \quad (1.30)$$

где $\mu_1 = 1$, $\mu_2 = \mu$, и $A(x) = f(x) - g(x) - \alpha_1 + \alpha_2 + (1 - \mu)(\sqrt{1 - x^2} - 1)$. Выбор знака в выражении (1.30) аналогичен проведенному в [17]. Численное моделирование системы (1.22) (более подробно обсуждающееся в Главе 4) демонстрирует точность выражения (1.30). Пример сравнения численного результата для средней приспособленности системы (1.22) и аналитического результата (1.30) для квадратичной функции приспособленности представлен в Таблице 1.1.

Рассмотрим распределение типов в популяции, характеризующееся в континуальной версии системы функцией $u(x, t)$. В точке максимума выполнено $u'_x = 0$, $u'_t = -H_+ = R$ при $x = s$. Подставив это в уравнение (1.27), получим выражение, связывающее среднюю приспособленность и среднее состояние гена в популяции:

$$R = \frac{f(s) + g(s) - \alpha_1 - \alpha_2}{2} + \frac{1}{2} \sqrt{(f(s) - g(s) - \alpha_1 + \alpha_2)^2 + 4\alpha_1\alpha_2}. \quad (1.31)$$

Уравнение (1.31) имеет место вне зависимости от выполнения равенства $s_1 = s_2$. Тем не менее, для случая $\alpha_1 \cdot \alpha_2 \neq 0$ численно подтверждено, что верно $s_1 = s_2$. Подставляя выражения для R в (1.26), имеем для s и $\frac{v_2(s)}{v_1(s)}$ в стационарном состоянии:

$$R = f(s) - \alpha_1 + \frac{v_2(s)}{v_1(s)}\alpha_2,$$

$$R = g(s) - \alpha_2 + \frac{v_1(s)}{v_2(s)}\alpha_1. \quad (1.32)$$

Здесь при $t \rightarrow \infty$ использовано обозначение $v_k(x) \equiv v_k(x, t)$, $k = 1, 2$. В пределе по времени и при больших L , имеем $q = \frac{v_2(s)}{v_1(s) + v_2(s)}$. Для $f(x) \equiv g(x)$, получим

достаточно простое выражение из (1.32):

$$q = \frac{\alpha_1}{\alpha_1 + \alpha_2}. \quad (1.33)$$

Утверждение 1. Пусть выполнены условия на параметры модели: $\alpha_1 \neq 0$, $\alpha_2 \neq 0$, $\mu_1 = 1$, $\mu_2 = \mu$. Тогда для стационарного состояния континуального аналога системы с геном-мутатором (1.22), полученного с помощью подстановки (1.25), значения средней приспособленности R и среднего состояния гена s определяются уравнениями:

$$R = \max_x \left[\frac{f(x) + g(x)}{2} - \frac{1 + \mu}{2} - \frac{\alpha_1 + \alpha_2}{2} + \frac{1 + \mu}{2} \sqrt{1 - x^2} + \frac{1}{2} \sqrt{A(x)^2 + 4\alpha_1\alpha_2} \right],$$

где $A(x) = f(x) - g(x) - \alpha_1 + \alpha_2 + (1 - \mu)(\sqrt{1 - x^2} - 1)$.

$$R = \frac{f(s) + g(s) - \alpha_1 - \alpha_2}{2} + \frac{1}{2} \sqrt{(f(s) - g(s) - \alpha_1 + \alpha_2)^2 + 4\alpha_1\alpha_2}.$$

Система Кроу—Кимуры без обратной мутации гена-мутатора.

В реальных задачах вероятность обратной мутации, позволяющей вернуться от мутаторного типа к дикому, мала и может быть опущена из рассмотрения. Положим, что в исследуемой модели с геном-мутатором $\alpha_2 = 0$, $\alpha_1 = a > 0$ ($\mu_1 = 1$, $\mu_2 = \mu$). В таком случае выражения для потенциальной функции $V_{\pm}(x)$ сохраняются как в (1.30), несколько упрощаясь, но для решения требуются оба знака V_+ и V_- , а средняя приспособленность рассчитывается как максимум этих функций.

При $V_-(x)$ в уравнении (1.30) дает **фазу мутатора** (здесь используем терминологию работы [33], но для строгого выделения фаз, как в работах М. Эйгена — по значению средней приспособленности):

$$\begin{aligned} R &= \max_x [g(x) + \mu(\sqrt{1 - x^2} - 1)], \\ g(s) &= R. \end{aligned} \quad (1.34)$$

Если положить $V_+(x)$ в уравнении (1.30), то выражения для средней приспособленности и среднего состояния гена в **смешанной фазе** будет иметь

вид:

$$\begin{aligned} R &= \max_x [f(x) - a + \sqrt{1 - x^2} - 1], \\ f(s) &= R. \end{aligned} \quad (1.35)$$

Следует ожидать, что независимое увеличение параметра α будет провоцировать переход в фазу мутатора, а увеличение параметра μ — напротив, сделает дикий тип эволюционно более перспективным. Кроме того, заметим, что в смешанной фазе средняя приспособленность определяется функцией приспособленности и интенсивностью мутации дикого типа. Тем не менее, численное моделирование для линейного ландшафта приспособленности $f(x) = kx$ или простой формы квадратичного ландшафта $f(x) = kx^2/2$ показывают, что большая часть популяции имеет мутаторный аллель при достаточно большой длине генома ($q > 0.5$). Рисунок 1.3 демонстрирует соответствие аналитического решения для R численному эксперименту. В Таблице 1.2 приведены примеры расчетов для простых функций приспособленности. В рассмотренных примерах мутаторной фазе доминирует мутаторный тип, при этом среднее состояние гена в популяции определяется значением s_2 . Во втором примере, рассмотренном в Таблице 1.2, s_2 падает от 0.9905 при низкой интенсивности мутации μ до значения 0.63815 при приближении к фазовому переходу, а уже в смешанной фазе имеем s_1 , близкое к единице.

Вторые уравнения в (1.34), (1.35) для среднего состояния гена имеют тот же вид, что и для классического уравнение Кроу—Кимуры [16]. Например, для фазы мутатора оно может быть выведено непосредственно из системы (1.20), если предположить, что большая часть популяции обладает мутаторным фенотипом, и опустить влияние члена P_l во втором уравнении системы (1.20).

Если для смешанной фазы при заданных параметрах считать $f(x) = g(x)$, то использование подстановки вида $P_l = \exp[Lu(x,t)]$ для первого уравнения системы (1.20) дает:

$$u'_t = f(x) - a + \frac{1+x}{2} e^{2u'_x} + \frac{1-x}{2} e^{-2u'_x} - 1, \quad (1.36)$$

и отсюда в точке максимума стационарного состояния: $R = f(s)$.

Заметим, что в работе [33] были получены две фазы для модели Эйгена с дискретным временем, в которой средняя приспособленность была вычисле-

на для частного случая $f(x) = k(x - 1)$, $k \gg 1$. В пределе большой длины генома L такая модель эквивалентна модели Кроу—Кимуры с фиксированной интенсивностью мутации одного генома.

Утверждение 2. Пусть выполнены условия на параметры модели: $\alpha_2 = 0$, $\alpha_1 \neq 0 = a$, $\mu_1 = 1, \mu_2 = \mu$. Тогда для стационарного состояния континуального аналога системы с геном-мутатором (1.22), полученного с помощью подстановки (1.25), наблюдаются различные фазы системы, которым соответствуют различные значения средней приспособленности R и среднего состояния гена s .

В мутаторной фазе:

$$R = \max_x [g(x) + \mu(\sqrt{1 - x^2} - 1)], \quad g(s) = R.$$

В смешанной фазе:

$$R = \max_x [f(x) - a + \sqrt{1 - x^2} - 1], \quad f(s) = R.$$

Пример модели без обратной мутации гена-мутатора: однопиковая функция приспособленности.

Рассмотрим случай однопиковой функции приспособленности, когда значение функции равно нулю для любой последовательности, кроме принадлежащих классу Хэмминга $l = 0$: $f(1) = g(1) = J$ и $f(x \neq 1) = g(x \neq 1) = 0$. В стационарном состоянии системы существует три различные фазы. Обозначим выражения для средней приспособленности каждой фазы: мутаторной фазы R_{mi} , смешанной фазы R_{mix} и неселективной фазы R_{ns} , см. Рисунок 1.2.

$$R_{mix} = J - 1 - a, \quad R_{mi} = J - \mu, \quad R_{ns} = 0. \quad (1.37)$$

Вычислим сначала P_0 , используя уравнение для dP_0/dt системы (1.22) и опуская член P_1 . Доля дикого типа популяции в классе Хэмминга с номером l равна $P_l = P_0(1/J)^l$, что может быть выведено из уравнения (55) работы [127]; поэтому доля популяции во всех классах Хэмминга с нормальным геном-мутатором (дикий тип) равна $\sum_{l=0}^L P_l = \frac{P_0 J}{J-1}$. Рассматривая аналогично уравнение для dQ_0/dt и опуская член Q_1 , получим $Q_0 = -P_0 \frac{a}{J-\mu-R} = P_0 \frac{a}{\mu-1-a}$. С другой стороны, из определения средней приспособленности R : $P_0 + Q_0 =$

$\frac{R_{mix}}{J} = \frac{(J-a-1)}{J}$. Отсюда получим уравнение для P_0 :

$$P_0 = \frac{(J-a-1)(\mu-a-1)}{J(\mu-1)}. \quad (1.38)$$

Данное выражение позволяет вычислить вероятность мутаторного аллеля в популяции q , используя равенство $\sum_{l=0}^L Q_l = 1 - \sum_{l=0}^L P_l$:

$$q = 1 - P_0 \frac{J}{J-1} \approx \frac{a}{J-1} + O\left(\frac{1}{\mu}\right). \quad (1.39)$$

При $L = 5000$ точность аналитического решения составляет примерно 0.1%, как показано на Рис. 1.4.

Модель без обратной мутации гена-мутатора с гладким ландшафтом приспособленности: вычисление доли мутаторного типа в популяции.

Как было отмечено выше, смешанная и мутаторная фазы наблюдаются в системе при функции приспособленности общего вида при $\alpha_2 = 0$. Мутаторная фаза характеризуется доминированием мутаторного аллеля в популяции, что получено в результате численного моделирования: вероятность обнаружения мутаторного типа в популяции близка к $q = 1$ даже при конечном L . Таким образом, в этой фазе можно свести систему из двух цепочек превращений к классической модели Кроу—Кимуры, игнорируя верхнюю цепочку переходов и полагая интенсивность мутации равной μ_2 и функцию приспособленности, равную $g(x)$.

Рассмотрим смешанную фазу системы. Если $\alpha_1 = a, \alpha_2 = 0$, то уравнение (1.32) дает $q \rightarrow 1$. Используя подстановку $P_l(t) \equiv P(x,t) = \exp(Lu(x,t))$, получим:

$$R = f(s_1) - a. \quad (1.40)$$

На рисунках 1.5 и 1.6, полученных с помощью численного моделирования, видно, что выражение $(1 - q)$ для системы с гладкой функцией приспособленности общего вида и параметрами a и μ зависит от L . При конечной длине генома L (рисунок 1.7) численные результаты дают линейную зависимость q от интен-

сивности мутации a :

$$q \sim a. \quad (1.41)$$

Из работы [137] следует, что при достаточно больших значениях L верно $1 - q \ll 1$.

Исследуем случай, когда среднее состояние гена отличается в нормальной и мутаторной подпопуляциях ($s_1 \neq s_2$) при параметрах мутации $\alpha_1 = a$, $\alpha_2 = 0$, $\mu_1 = 1$, $\mu_2 = \mu$ и функциях $f(x) = g(x)$. Если значения Q_l и P_l близки, то рассмотрим в стационарном состоянии второе уравнение в системе (1.20) после подстановки $P_l = \exp[Lu(x,t)]$. Выражение для Q_l имеет вид:

$$RQ_l = a \exp[Lu(x,t)] + Q_l g(x) + \mu \left(Q_{l-1} \frac{L-l+1}{L} + Q_{l+1} \frac{l+1}{L} - 1 \right). \quad (1.42)$$

Можно записать приближенное решение (1.42) для Q_l :

$$Q_l \sim \frac{a \exp[Lu(x,t)]}{\mu}. \quad (1.43)$$

Если $P_l \ll Q_l$, то при подстановке $Q_l = \exp[L\hat{u}(x,t)]$ имеем для \hat{u} :

$$R = f(x) + \mu \left(\frac{1+x}{2} e^{2\hat{u}'_x} + \frac{1-x}{2} e^{-2\hat{u}'_x} - 1 \right). \quad (1.44)$$

Заметим, что значение среднего состояния гена для мутаторной подпопуляции s_2 можно получить из равенства $R = f(s_2)$. Рассмотрим решение (1.36) в интервале $[s_3, 1]$ (где s_3 — точка переключения между s_1 и s_2) и решение (1.44) в интервале $[s_1, s_3]$. Мы используем склейку этих двух решений, предполагая гладкость производной $u'_x(s_3) = \hat{u}'_x(s_3)$, получим уравнение для s_3 :

$$R - f(s_3) + a = \frac{R - f(s_3)}{\mu}. \quad (1.45)$$

Используя условия $u(s_1) = 0$ (что эквивалентно условию $\sum_l P_l = 1$) и $\sum_l Q_l \sim Q_{l_0}$, $l_0 = \frac{1+s_2}{2}L$, приходим к оценке:

$$1 - q \sim \frac{a}{\mu} \exp \left[L \left(\int_{s_1}^{s_3} u'_x(x) - \int_{s_2}^{s_3} \hat{u}'_x(x) \right) \right], \quad (1.46)$$

где u'_x, \hat{u}'_x вычислено с использованием (1.36) и (1.44) соответственно. Выражение в показателе (1.46) является точным в пределе $L \rightarrow \infty$.

Эти оценки позволяют определить, какой аллель гена-мутатора будет доминировать в популяции. Как видно из Таблицы 1.3, при $K \equiv \exp \left[L \left(\int_{s_1}^{s_3} u'_x(x) dx - \int_{s_2}^{s_3} \hat{u}'_x(x) dx \right) \right] \ll 1$ мутаторный тип доминирует. Если же $1 - K \ll 1$, то дикий тип доминирует в популяции.

Случай малых интенсивностей мутаций a

Предположим, что интенсивность прямой мутации в гене-мутаторе a достаточно мала. Это предположение приводит к уравнениям:

$$\begin{aligned} s_2 - s_1 &= \frac{a}{f'(s_1)}, u''_{xx}(s_1) = \frac{f'(s_1)}{s_1}, \\ \hat{u}''_{xx}(s_2) &= \frac{f'(s_2)}{\mu s_2}. \end{aligned} \quad (1.47)$$

Из (1.45) получим:

$$s_1 - s_3 = \frac{a}{\mu f'(s_1)} \quad (1.48)$$

При больших значениях μ можно заменить s_3 на s_1 , тогда:

$$\left(\int_{s_1}^{s_3} u'_x(x) dx - \int_{s_2}^{s_3} \hat{u}'_x(x) dx \right) = \frac{-\hat{u}''_{xx}(s_2 - s_3)^2}{2}. \quad (1.49)$$

Отсюда:

$$1 - q = \exp \left[\frac{-La^2}{2f'(s_1)s_1\mu} \right]. \quad (1.50)$$

Для линейной функции приспособленности $f(x) = kx$ получим выражение:

$$1 - q = \exp \left[\frac{-La^2}{2(\sqrt{k^2 + 1} - 1)\mu} \right]. \quad (1.51)$$

Данный результат хорошо согласуется с численным моделированием, как показано на рисунке 1.5 и в Таблице 1.3; значение $1 - q \ll 1$, если показатель равен большому по модулю отрицательному числу. Переключение между ситуациями (1.41) и (1.51) происходит при таких значениях L , что величина в показателе (1.51) стремится к 1.

Решение (1.50) корректно при выполнении условия:

$$s_1 \gg \frac{\alpha}{\mu k}. \quad (1.52)$$

В популяционной генетике вариация приспособленности по одной мутации обозначается как S и соответствует линейному коэффициенту k ; U отвечает за общее число мутаций за поколение. Мы используем равенства $U = \varepsilon\mu_1$, $S = \varepsilon 2k/L$, $h = \varepsilon\alpha_1$, где ε соответствует дискретному шагу по времени для одного поколения, а h — вероятность перехода к мутаторному аллелю за одно поколение. Применяя модель Эйгена с дискретным временем, получим:

$$\frac{L\alpha_1^2}{\mu_2 k} \equiv \frac{2h^2}{U\mu S} \gg 1. \quad (1.53)$$

Иначе численные расчеты дают $q \ll 1$ вместо уравнения (1.51).

Если рассматривается линейная функция приспособленности, то можно вывести точное решение для такой постановки. Введем функцию $Q(z) = \sum_l Q_l z^l$, $P(z) = \sum_l P_l z^l$, перепишем в таких переменных систему (1.20), что приводит к новой системе относительно введенных функций $P(z)$, $Q(z)$:

$$\begin{aligned} L(R - k + a + (1 - z))P &= (-2kz + 1 - z^2)P', \\ (R - k + \mu(1 - z))Q - aP &= (-2kz + \mu(1 - z^2))Q'. \end{aligned} \quad (1.54)$$

Из первого уравнения можно вычислить R , полагая, что $P(z)$ является полиномом порядка L . Другое ограничение состоит в условии постоянства частот: $P(1) + Q(1) = 1$. Решая данную систему, получим выражения для P_l, Q_l с отно-

сительной точностью $O(1/\sqrt{L})$. Близкий метод уже применялся ранее к некоторым случаям модели Кроу—Кимуры [153].

Средняя приспособленность в эволюционной модели с d -мерным ландшафтом приспособленности и геном-мутатором.

Многомерная модель эволюции была предложена и проанализирована в [154], где рассматривались две части генома: с летальными мутациями и делециями и с благоприятными мутациями. Геном формально разделяется на d частей длиной Ly_i каждая. Для дикого типа приспособленность одной кодирующей геном последовательности равна $\sum_i f(x_i)$, для мутантного типа — $\sum_i g(x_i)$, где $x_i = 1 - 2l_i/(Ly_i)$ и l_i число “−1” состояний гена в i -й части генома. Интенсивности мутаций отдельных частей генома обозначаются μ_i для дикого типа и ν_i для мутантного. Подробный анализ модели с многомерным ландшафтом, но без гена-мутатора представлен в [42]. Для таких определений, заданных для многомерного случая, средняя приспособленность R как максимум потенциальной функции V_{\pm} вида:

$$V_{\pm}(x) = \frac{\sum_i (f_i(x_i) + g_i(x_i) - y_i(\mu_i + \nu_i + \alpha_1 + \alpha_2))}{2} + \sum_i y_i \frac{\mu_i + \nu_i}{2} \sqrt{1 - x_i^2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{(A - \alpha_1 + \alpha_2)^2 + 4\alpha_1\alpha_2},$$

$$A = \sum_i \left(f_i(x_i) - g_i(x_i) + y_i(\mu_i - \nu_i) \left(\sqrt{1 - x_i^2} - 1 \right) \right), \quad (1.55)$$

где α_1, α_2 имеют такой же смысл, как в (1.20). В исследовании [154] рассматривалась модель с параметрами: $d = 2$, $f_1(1) = g_1(1) = 0$, $f_1(x) = g_1(x) = -\infty$ при $-1 \leq x < 1$, $f_2(x) = g_2(x) = k_2(1 - x)$, для конечной популяции.

1.3.2 Модель Эйгена с геном-мутатором

Модель Эйгена с геном-мутатором и случайным ландшафтом приспособленности.

Пусть задано распределение вероятностей на пространстве последовательностей в модели Эйгена как p_i и q_i для дикого и мутаторного типа соответствен-

но, $0 \leq i < 2^L$. Рассмотрим следующую систему уравнений:

$$\begin{aligned}\frac{dp_i(t)}{dt} &= \sum_j p_j r_j e^{-h} Q_{ij} - p_i \sum_j r_j (p_j + q_j), \\ \frac{dq_i(t)}{dt} &= \sum_j q_j r_j \hat{Q}_{ij} + \sum_j p_j r_j (1 - e^{-h}) Q_{ij} - q_i \sum_j r_j (p_j + q_j),\end{aligned}\quad (1.56)$$

где r_i — значения приспособленности, Q_{ij} и \hat{Q}_{ij} — вероятности мутаций из состояния S_j в S_i для дикого и мутаторного типов, $Q_{ij} = w^{L-d(i,j)}(1-w)^{d(i,j)}$, w — вероятность безошибочной репликации одного гена для дикого типа, $1 - e^{-h} \approx h$ задает вероятность мутации для гена-мутатора. Диагональные члены матрицы мутаций равны $Q_{ii} = w^L \equiv Q \equiv e^{-\gamma}$, где $\gamma = -L \ln(w) \approx L(1-w)$ — параметр мутации в модели Эйгена. При этом $\hat{Q}_{ij} = \hat{w}^{L-d(i,j)}(1-\hat{w})^{d(i,j)}$, \hat{w} — вероятность безошибочной репликации одного гена в последовательности с мутаторным аллелем. Параметр мутации в этом случае равен $\hat{\gamma} = L(1-\hat{w})$. Здесь, как и ранее, $d(i,j)$ — расстояние Хэмминга между S_i и S_j .

Модель Эйгена с геном-мутатором: однопиковая функция приспособленности.

Покажем, что для однопиковой функции приспособленности при $r_0 = A$ и $r_i = 1, i \geq 1$ средняя приспособленность аналогична полученной в модели Кроу–Кимуры: $Q A e^{-h}$ в смешанной фазе, $\hat{Q} A$ в фазе мутатора и 1 в неселективной фазе. Случайный ландшафт приспособленности (при котором функция приспособленности задана некоторым вероятностным распределением) в данной постановке дает разумное приближение для реальных биологических ситуаций [155]. Однако было показано, что решение в этом случае аналогично решению для однопиковой функции [156]. Если рассмотреть логнормальное распределение райтовской приспособленности r_i (следуя теории Сьюэла Райта):

$$\rho(r_i) \sim \exp \left[-L \frac{(\ln r_i)^2}{c^2} \right], \quad (1.57)$$

тогда для максимума приспособленности $A = c\sqrt{\ln 2}$ [156], при этом большинство популяции имеет приспособленность, равную 1.

Рассмотрим первое уравнение системы (1.56) как проблему собственного значения R . По сравнению с классической моделью Эйгена, матрица линейной системы умножена на e^{-h} . Поэтому мы можем использовать результаты, полу-

ченые в [128] для базовой модели, и выражение для средней приспособленности в смешанной фазе при $r_i = f(x)$:

$$R = \max_m \left[e^{-h} f(m) e^{\gamma(\sqrt{1-m^2}-1)} \right]. \quad (1.58)$$

Для однопиковой функции приспособленности среднее значение в смешанной фазе аналогично значению для селективной фазы [128]:

$$R = QAe^{-h}. \quad (1.59)$$

В неселективной фазе верно, что $R = 1$. В мутаторной фазе первое уравнение в системе (1.56) можно игнорировать, а значение R будет иметь вид:

$$R = \max_m \left[f(m) e^{\hat{\gamma}(\sqrt{1-m^2}-1)} \right]. \quad (1.60)$$

Исследуем распределение популяции при однопиковой функции приспособленности. Не учитывая обратные мутации в уравнении для q_0 , которые дают компоненты порядка $\mathcal{O}(1/L)$, получим:

$$q_0 = \frac{(1 - e^{-h})QA}{A(Qe^{-h} - \hat{Q})} p_0. \quad (1.61)$$

Так как все последовательности, кроме p_0, q_0 , имеют приспособленность, равную 1, уравнение имеет вид $(q_0 + p_0)A + (1 - q_0 - p_0) = R$. Отсюда:

$$p_0 + q_0 = \frac{QAe^{-h} - 1}{(A - 1)}. \quad (1.62)$$

В итоге приходим к выражению:

$$p_0 = \frac{QAe^{-h} - 1}{(A - 1) \left[1 + \frac{(1-e^{-h})Q}{(Qe^{-h}-\hat{Q})} \right]}. \quad (1.63)$$

В классической модели Эйгена имеет место равенство:

$$\frac{\sum_l p_l}{p_0} = \frac{A - 1}{QA - 1}. \quad (1.64)$$

Данное уравнение верно и для модели с геном-мутатором, так как все выражения для дикого типа (1.56) выведены из основной модели [128] умножением на e^{-h} . Кроме того, $Re^h = QA$, что вместе с (1.64) дает:

$$q = 1 - \frac{QAe^{-h} - 1}{QA - 1} \frac{1}{1 + \frac{Q(1-e^{-h})}{Qe^{-h} - \hat{Q}}} \approx \frac{QA h}{QA - 1}, \quad (1.65)$$

где опущены члены порядка h/μ . Стационарное распределение совпадает с полученным для модели Эйгена с непрерывным временем. При малых $h \ll 1$, $U \equiv \gamma = L(1 - q) \ll 1$, и $(A - 1) \equiv S \ll 1$ получим:

$$q = \frac{h}{S - U}. \quad (1.66)$$

Уравнение (1.66) совпадает с результатом (1.39) для случая Кроу–Кимуры, если учесть равенства $\tau J = 1 + S$, $U = \tau$, $h = a\tau$, где τ характеризует растущую временную шкалу репликатора.

Можно заметить, полученные выражения не зависят от μ . При сильном действии отбора, $s \gg U$, в системе будет наблюдаться значение $q \ll h/U$, как и в работах [157], [158]. В соответствии с [157] (Таблица 1.3) имеем $U = 0.003$, $q = 0.00001$ и $h/U = 0.0001$, а в работе [158] значения равны $q = 3/10^5$, $h = 5/10^6$.

В модели Эйгена с дискретным временем распределение $p_i(n)$, $q_i(n)$ описывается следующей системой:

$$\begin{aligned} p_i(n+1) &= \frac{\sum_j p_j(n) e^{-h} Q_{ji}}{\sum_i r_i(p_i(n) + q_i(n))}, \\ q_i(n+1) &= \frac{\sum_j q_j(n) \hat{Q}_{ji} + \sum_j p_j(n) (1 - e^{-h}) Q_{ji}}{\sum_i r_i(p_i(n) + q_i(n))}. \end{aligned} \quad (1.67)$$

1.4 Методы и результаты: динамика эволюционной модели с геном-мутатором

Рассмотрим модификацию (1.22) классической модели Кроу—Кимуры [12; 16; 36; 127]. Основная цель этой части главы — вычисление динамики максимума распределения в модели. Множество исследований последних десятилетий посвящены эволюционной динамике биологических систем. Два основных метода, которые используются в научной литературе, — теория усредненного поля [18–20; 20; 127; 159] и уравнения Гамильтона—Якоби [17; 34–37]. Результаты, полученные в рамках формализма Гамильтона—Якоби, были подтверждены методами квантовой теории поля в [160]. Для исследования системы (1.22) используем Гамильтониан (1.26) в виде:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u(x,t)}{\partial t} &= f(x) - \alpha_1 + \mu_1 \left(\frac{1+x}{2} e^{2p} + \frac{1-x}{2} e^{-2p} - 1 \right) + \frac{v_2}{v_1} \alpha_2, \\ \frac{\partial u(x,t)}{\partial t} &= g(x) - \alpha_2 + \mu_2 \left(\frac{1+x}{2} e^{2p} + \frac{1-x}{2} e^{-2p} - 1 \right) + \frac{v_1}{v_2} \alpha_1.\end{aligned}\quad (1.68)$$

Здесь p — производная от $u(x,t)$ по x : $\frac{\partial u(x,t)}{\partial x} \equiv p$.

Стандартная динамика: интенсивность мутации не меняется.

Рассмотрим вырожденный случай, когда мутаторный эффект не наблюдается: предположим, что в модифицированной нами модели интенсивности мутаций равны $\mu_1 = \mu_2 = 1$, $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha$, но функции приспособленности при этом отличаются. Тогда выражение для гамильтониана (1.27) имеет вид H_{\pm} :

$$\begin{aligned}\frac{\partial u(x,t)}{\partial t} + H_{\pm}(x,p) &= 0, \\ -H_{\pm} &= F_{\pm}(x) + \frac{1+x}{2} e^{2p} + \frac{1-x}{2} e^{-2p} - 1,\end{aligned}\quad (1.69)$$

при обозначении:

$$F_{\pm}(x) = \frac{f(x) + g(x)}{2} - \alpha \pm \frac{\sqrt{(f(x) - g(x))^2 + 4\alpha^2}}{2},\quad (1.70)$$

$F_{\pm}(x)$ — функция эффективной приспособленности. Если $f(x) = g(x)$, то $F_+(x) = f(x) = g(x)$.

Рассмотрим динамику максимума распределения в системе $x^*(t)$, используя следующие подстановки:

$$\begin{aligned} u &= -K(t) \frac{(x - x^*(t))^2}{2}, \\ K(t) &\equiv \frac{\partial^2 u(t, x^*(t))}{\partial x^2}, \end{aligned} \quad (1.71)$$

где $1/(K(t)L)$ — дисперсия распределения. Из уравнения (1.69) получим:

$$\frac{dx^*(t)}{dt} = \frac{-2xK(t) + F'_\pm(x)}{K(t)}. \quad (1.72)$$

Функция приспособленности $f(x)$ предполагается монотонной в интервале $0 < x < 1$. Первый член числителя $-2xK(t)$ соответствует дисперсии. Если дисперсия мала (то есть $K(t)$ велико), $x^*(t)$ и средняя приспособленность монотонно убывают. После некоторого критического значения дисперсии функция $F'_\pm(x)$, средняя приспособленность и среднее состояние гена $x^*(t)$ начнут расти.

Для решения уравнения в частных производных (1.69) используем обыкновенные дифференциальные уравнения: уравнения Гамильтона [161; 162]. Линии, описываемые этими уравнениями, — характеристики уравнения (1.69). Гамильтониан не зависит от времени, поэтому величина $q \equiv \frac{\partial u(x,t)}{\partial t}$ постоянна вдоль характеристик, определенных из уравнений Гамильтона. Запишем уравнение для x [161; 162]:

$$\dot{x} = -\frac{dH}{dp} = (1+x)e^{2p} - (1-x)e^{-2p}. \quad (1.73)$$

Учитывая равенство $q = -H$, перепишем уравнение (1.73) как:

$$\dot{x} = \pm 2\sqrt{(q - F_\pm + 1)^2 - (1 - x^2)}. \quad (1.74)$$

Принимая во внимание все возможные комбинации знаков в системе (1.74), получим четыре различные характеристики.

В точке максимума (x^*, t^*) выполнено $p = 0$, следовательно для вычисления динамики максимума требуется выполнения условия $q = F_+$, согласно уравнению (1.69). Интегрируя уравнение (1.74), получим время, которое требу-

ется, чтобы достичь x^* из начальной точки x_0 :

$$t = \left| \frac{1}{2} \int_{x_0}^{x^*} \frac{1}{\sqrt{(F_+(x^*) - F_+(\xi) + 1)^2 - (1 - \xi^2)}} d\xi \right|. \quad (1.75)$$

Решение уравнения (1.75) дает $s \equiv x^*$ как функцию t . Полученные результаты показаны на рисунке 1.8, на котором продемонстрировано, как аналитическое решение согласуется с непосредственным численным моделированием системы (1.22).

Альтернативное решение также допустимо. При интегрировании (1.75) вдоль характеристики обозначим точку, в которой $dx/dt = 0$, как x_1 . В этом случае требуется знак “—” в правой части уравнения (1.75) после точки поворота x_1 . Таким образом, x_1 можно представить как решение уравнения:

$$(F_+(x^*) - F_+(x_1) + 1 + \alpha)^2 - (1 - x_1^2) = 0. \quad (1.76)$$

Если учитывать возможность смены знака в уравнении (1.75), получим:

$$t = \left| \frac{1}{2} \int_{x_0}^{x_1} \frac{1}{\sqrt{(F_+(x^*) - F_+(\xi) + 1)^2 - (1 - \xi^2)}} d\xi \right| + \left| \frac{1}{2} \int_{x_1}^{x^*} \frac{1}{\sqrt{(F_+(x^*) - F_+(\xi) + 1)^2 - (1 - \xi^2)}} d\xi \right|. \quad (1.77)$$

Решение (1.75) корректно для $t < T$, где T получено из (1.75), если предположить, что $x_1 \equiv x_0$. То есть:

$$(F_+(x^*) - F_+(x_0) + 1)^2 - (1 - x_0^2) = 0. \quad (1.78)$$

Переключение между двумя решениями происходит в точке $x_0 = x_c$, последняя переменная обозначает величину, максимизирующую выражение:

$$x_c : \max_x [F_+(x) + \sqrt{(1 - x^2)} - 1] = F_+(x_c) + \sqrt{(1 - (x_c)^2)} - 1. \quad (1.79)$$

Следовательно, для $x > x_c$ необходимо использовать уравнение (1.75), тогда как для $x < x_c$ требуются решения (1.75) и (1.77). На рисунке 1.9 приведен пример этого случая.

Мутаторная динамика: различные интенсивности мутаций.

Рассмотрим систему с совпадающими функциями приспособленности $f(x) = g(x)$ и интенсивностью прямой мутации α в гене-мутаторе, но различными интенсивностями мутации в основной части генома. Возьмем для удобства $\mu_1 = 1$ и $\mu_2 = \mu$.

Гамильтониан имеет вид:

$$\begin{aligned} -H_{\pm} &= f(x) - \alpha + \frac{1 + \mu}{2} \left(-1 + \frac{1 + x}{2} e^{2p} + \frac{1 - x}{2} e^{-2p} \right) \\ &\quad \pm \frac{1}{2} \sqrt{(1 - \mu)^2 \left(-1 + \frac{1 + x}{2} e^{2p} + \frac{1 - x}{2} e^{-2p} \right)^2 + 4\alpha^2}. \end{aligned} \quad (1.80)$$

Уравнения Гамильтона в этом случае записываются в форме:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -\frac{dH}{dp} = \left(\frac{1 + x}{2} e^{2p} - \frac{1 - x}{2} e^{-2p} \right) \times \\ &\quad \left((\mu + 1) \pm \frac{(\mu - 1)^2 (-2 + (1 + x)e^{2p} + (1 - x)e^{-2p})}{\sqrt{(1 - \mu)^2 (-2 + (1 + x)e^{2p} + (1 - x)e^{-2p})^2 + 16\alpha^2}} \right). \end{aligned} \quad (1.81)$$

Введем обозначения:

$$\begin{aligned} K_+(q, x) &= \frac{1 + x}{2} e^{2p} + \frac{1 - x}{2} e^{-2p}, \\ K_-(q, x) &= \frac{1 + x}{2} e^{2p} - \frac{1 - x}{2} e^{-2p}. \end{aligned} \quad (1.82)$$

В этих обозначениях (1.81) имеет вид:

$$\dot{x} = K_-(q, x) \times \left((\mu + 1) \pm \frac{(\mu - 1)^2 (K_+(q, x) - 1)}{\sqrt{(\mu - 1)^2 (K_+(q, x) - 1)^2 + 4\alpha^2}} \right). \quad (1.83)$$

Из (1.82) можно получить равенство:

$$K_-(q, x) = \pm \sqrt{K_+^2(q, x) - (1 - x^2)}. \quad (1.84)$$

Подставляя K_- в уравнение (1.80), получаем уравнение относительно K_+ :

$$q = f(x) - \alpha + \frac{1 + \mu}{2} (K_+(q, x) - 1) \pm \frac{1}{2} \sqrt{(1 - \mu)^2 (K_+(q, x) - 1)^2 + 4\alpha^2}. \quad (1.85)$$

Что приводит к квадратному уравнению относительно $(K_+(q,x) - 1)$:

$$\begin{aligned} \mu(K_+(q,x) - 1)^2 - (q - f(x) + \alpha)(1 + \mu)(K_+(q,x) - 1) \\ + (q - f(x) - \alpha)^2 - \alpha^2 = 0. \end{aligned} \quad (1.86)$$

Решение которого дает:

$$K_+(q,x) = 1 + \frac{1}{2\mu}((q + \alpha - f(x))(1 + \mu) \pm \sqrt{D}), \quad (1.87)$$

здесь D — дискриминант уравнения (1.86):

$$D = (q + \alpha - f(x))^2(1 - \mu)^2 + 4\mu\alpha^2. \quad (1.88)$$

Таким образом, выводим два разных выражения для динамики максимума. Можно показать, что q в точке максимума x^* имеет вид:

$$q = f(x^*). \quad (1.89)$$

Для простого случая, когда траектория максимума лежит в одной из характеристик (см. Рисунок 1.10), используем (1.89) и выведем следующее:

$$t = \int_{x_0}^{x^*} \frac{dy}{K_-(f(x^*),y) \left(\mu + 1 + \frac{M^2(K_+(f(x^*),x) - 1)}{\sqrt{M^2(K_+(f(x^*),x) - 1)^2 + 4\alpha^2}} \right)}, \quad (1.90)$$

здесь $M \equiv \mu - 1$. Это решение корректно при $x_0 > x_c$, где x_c — точка максимума выражения:

$$\max_x \left[f(x) - \alpha + \frac{1 + \mu}{2}(-1 + \sqrt{1 - x^2}) + \frac{1}{2} \sqrt{(1 - \mu)^2(-1 + \sqrt{1 - x^2})^2 + 4\alpha^2} \right]. \quad (1.91)$$

Для $x_0 < x_c$ (см. Рисунок 1.11) требуется использовать следующее выражение для $t < T$, где T можно получить из (1.90) при x^* , заданном уравнением:

$$K_-(f(x^*),x_0) = 0. \quad (1.92)$$

При $t > T$ используем:

$$t = \left| \int_{x_0}^{x_1} \frac{dy}{K_-(f(x^*),y) \left(\mu + 1 + \frac{M^2(K_+(f(x^*),y) - 1)}{\sqrt{M^2(K_+(f(x^*),y) - 1)^2 + 4\alpha^2}} \right)} \right| \quad (1.93)$$

$$+ \left| \int_{x_1}^{x^*} \frac{dy}{K_-(f(x^*),y) \left(\mu + 1 + \frac{M^2(K_+(f(x^*),y) - 1)}{\sqrt{M^2(K_+(f(x^*),y) - 1)^2 + 4\alpha^2}} \right)} \right|.$$

Здесь x_1 — решение уравнения:

$$K_-(f(x^*),x_1) = 0. \quad (1.94)$$

Время поворота t может быть получено из $dx^*/dt = 0$, где $x^*(t)$ — из уравнения (1.93).

1.5 Заключение к главе

В данной главе был рассмотрен так называемый мутаторный эффект: влияние активности гена-мутатора на эволюционный процесс при постоянном окружении и конечном размере популяции. Модель с прямой мутацией гена-мутатора (дикий тип \rightarrow мутантный) и линейной мальтузианской функцией приспособленности в одномерном пространстве была рассмотрена в более ранних работах. Хотя теоретическое рассмотрение мутаторной и смешанной фаз было предложено ранее для более простых случаев, подход был продолжен и развит в данном исследовании. Впервые были найдены фазовые переходы и соответствующий параметрический портрет для модели с функцией приспособленности общего вида, аналитическое выражение для средней приспособленности, среднего состояния гена. Во второй части главы вычислены траектории системы, что является целью многих исследований в последние десятилетия [17–20; 34; 36; 37; 127; 159]. Показано, что результаты можно обобщить на d -мерное пространство. Получена приближенная формула для доли мутаторов

в популяции q , корректная при достаточно больших длинах генома. Заметим, что рассматриваемая математическая проблема нетривиальна, так как система носит непертурбативный характер благодаря отсутствию обратной мутации: как показано в уравнениях (1.32), (1.33), (1.51). Выражение (1.51) демонстрирует, что мутаторный тип превалирует в популяции, если рассматривать модель с линейной приспособленностью. Подобный эффект был замечен в серии экспериментальных работ [138; 163], но не получил теоретического обоснования.

В работе [33] с линейной функцией приспособленности выражение для вероятности мутаторного аллеля было получено при условии, что изначально мутаторный тип был в меньшинстве. В настоящей главе подтверждены и обобщены результаты, полученные в [33], более того, предлагается универсальный аналитический метод для моделей этого класса. При нарушении условия (1.53), нормальный аллель преобладает в популяции, что также согласуется с экспериментальными результатами [158]. Значение q меняется в зависимости от длины генома ($q \ll 1$ или $1 - q \ll 1$), а для среднего состояния генома отличаются два случая: $s_1 = s_2$ и $s_1 \neq s_2$. Поправки конечной длины генома для q могут быть существенными даже для $L \sim 10^4$ и их вычисление станет отправной точкой для развития данного исследования.

Всестороннее изучение эволюционных моделей необходимо как для интерпретации экспериментальных данных, так и для корректных биомедицинских приложений. Рассмотрение параметров порядка при анализе фаз системы, являющейся непрерывным аналогом исходной, обеспечивает необходимый уровень точности решения. Так как рак считается коллективным феноменом (более того, существует предположение о существовании некоторого коллективного интеллекта раковых клеток [164]), при описании его развития необходимо использовать аналитические методы для сложных систем. Предыдущие теоретические результаты для порога катастроф [128] имели практическое значение для исследования эволюции вирусов и рака, а в ряде работ было предложено использовать данные о пороге катастроф в терапии как одну из стратегий лечения солидных опухолей [2; 165] или антибактериальной терапии [166]. Параметрический портрет на Рисунке 1.2 количественно описывает различные стадии развития рака: смешанная фаза $s \neq 0$ характеризует раннюю неагрессивную стадию, фаза мутатора — клинически диагностируемую, агрессивную стадию в роста опухоли, возможно сопряженную с метастазированием. Одна из страте-

гий лечения рака, предложенная в [29], состоит в переходе процесса развития в неселективную фазу $s = 0$. Как показано на 1.2, возможны 4 различные ситуации. В смешанной II подфазе изменение только одного параметра α_1 , отвечающего за интенсивность прямой мутации в гене-мутаторе, позволит перевести систему в неселективную фазу. В подфазе I мутаторной фазы увеличение только интенсивности мутации μ приведет к нужному результату. В мутаторной II и смешанной I подфазах необходимо варьировать два параметра. Важно, что параметрический портрет системы может быть построен для любой случайной функции приспособленности и для гладких функций.

Дальнейшие исследования в этой области могут быть направлены на вычисление поправок для конечной длины генома и конечного размера популяции, что может значительно повлиять на эволюционную динамику [129]. Данный вопрос уже привлек определенное внимание исследователей [154], но решение еще не было предложено.

1.6 Основные обозначения

L	Длина генома.
l	Количество мутаций в геноме.
$\xi_\theta, \theta = 0, 1, \dots, L$	$\xi_0 = \pm 1$ — состояние гена-мутатора, $\xi_\theta = \pm 1$ ($1 \leq \theta \leq L$) — состояние генов в основной части генома.
$S_i, i = 1, \dots, 2^L$	Геномная последовательность.
S	Пространство последовательностей.
r_l	Значение приспособленности генома, полученного в результате l мутаций в модели Кроу—Кимуры.
$d_{ij} = d(i, j)$	Расстояние Хэмминга между i -й и j -й геномной последовательностью.
P_l, Q_l	Вероятности обнаружения в популяции дикого и мутаторного типов генома с l мутациями соответственно.
$x_l = 1 - 2l/L$	Среднее состояние гена в геномной последовательности с l мутациями.
$f(x_l), g(x_l)$	Функции приспособленности дикого и мутаторного типов, ставящие в соответствие среднему состоянию гена x_l в геноме интенсивность репликации.
μ_1, μ_2	Интенсивности мутации основной части генома дикого и мутаторного типов соответственно.
μ	Параметр мутации в случае подстановки: $\mu_2 = \mu, \mu_1 = 1$.
α_1, α_2	Интенсивности прямой и обратной мутации в гене-мутаторе.
α	Параметр мутации в случае подстановки: $\alpha_1 = \alpha, \alpha_2 = 0$.
s	Среднее состояние гена в популяции.
s_1, s_2	Среднее состояние гена в подпопуляциях дикого и мутаторного типов соответственно.
\bar{l}	Среднее число мутаций в популяции, равное $(1 - s)L/2$.

q	Доля мутаторного типа генома в популяции.
R	Средняя приспособленность в популяции.
k	Коэффициент линейной функции приспособленности, $f(x) = kx$.
J	Максимальное значение однопиковой функции приспособленности в модели Кроу—Кимуры.
p_i, q_i	Вероятности обнаружения последовательности с номером i дикого и мутаторного типов соответственно в модели Эйгена.
Q_{ij}, \hat{Q}_{ij}	Интенсивности мутаций последовательностей дикого и мутаторного типов в модели Эйгена.
w, \hat{w}	Вероятности безошибочной репликации одного нуклеотида в последовательности дикого и мутаторного типов соответственно.
γ	Параметр мутации в модели Эйгена: $\gamma = -L \ln w \approx L(1 - w)$.
Q, \hat{Q}	Вероятности безошибочной репликации генома в последовательности дикого и мутаторного типов соответственно.
A	Максимальное значение однопиковой функции приспособленности в модели Эйгена.
y_i	Относительная длина i -го участка генома в многомерной модели эволюции.

1.7 Таблицы и иллюстрации

Таблица 1.1

Сравнение результата численного моделирования и аналитического решения: прямая и обратная мутации.

Параметры: $f(x) = g(x) = 3x^2/2, \mu_1 = 1, \mu_2 = \mu, \alpha_1 = \alpha_2 = 1, L = 400$. R_{num} получено в результате численного моделирования и R_{th} задано уравнением (1.30).

μ	3.5	3.	2.5	2.	1.5	1.	0.5
R_{num}	0.1907	0.2514	0.32405	0.4127	0.5240	0.6684	0.8626
R_{th}	0.1811	0.2436	0.3180	0.4084	0.5212	0.6666	0.8615

Таблица 1.2

Сравнение результата численного моделирования и аналитического решения: прямая мутация.

1) Параметры: $f(x) = 1.2(x + 1)$, $g(x) = (x + 1)$, $\mu_1 = 0.01$, $L = 300$. R_{num} получено в результате численного моделирования; R_{mut} и R_{mix} задано уравнениями (1.34) и (1.35) соответственно. При $\mu_2 = 0.1$ и изменении α :

α	0.01	0.05	0.19	0.3	0.5	0.7
R_{num}	2.38004	2.34004	2.20004	2.09004	1.90499	1.90499
R_{th}	2.38(mix)	2.34(mix)	2.2(mix)	2.09(mix)	1.90411(mut)	1.90411(mut)

2) При $\alpha = 0.2$, $f(x) = (x + 1)$, $g(x) = 1.1(x + 1)$ и изменении μ :

μ	0.01	0.21	0.51	0.56	0.61
R_{num}	2.19005	2.00987	1.80248	1.79005	1.79005
R_{th}	2.19(mut)	2.00979(mut)	1.80245(mut)	1.79005(mix)	1.79005(mix)

3) Параметры: $f(x) = 2(x + 1)^2$, $g(x) = (x + 1)^2$, $\mu_1 = 0.01$, $\mu_2 = 0.1$, $L = 300$. R_{num} получено в результате численного моделирования; R_{mut} и R_{mix} задано уравнениями (1.34) и (1.35) соответственно.

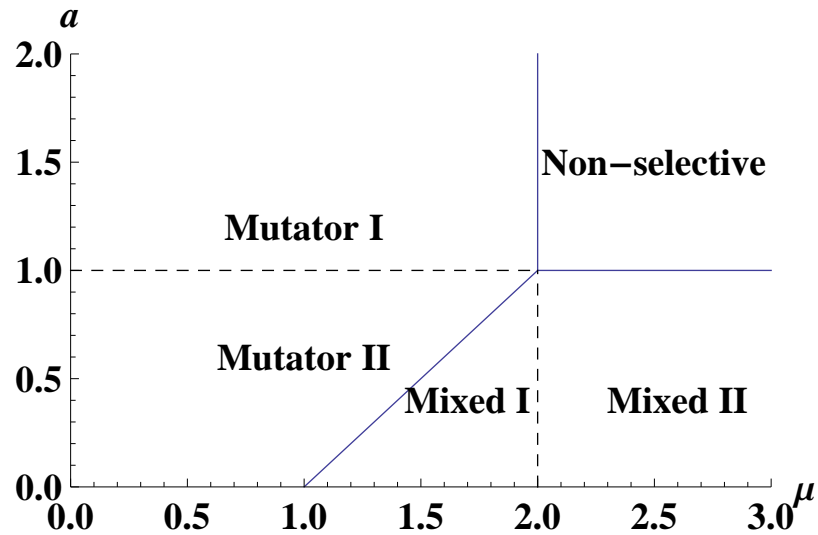
α	0.01	0.41	2.01	2.41	2.81
R_{num}	5.98002	5.58001	3.98001	3.90125	3.90125
R_{th}	5.98(mix)	5.58(mix)	3.98(mix)	3.9(mut)	3.9(mut)

Таблица 1.3

Сравнение результата численного моделирования и аналитического решения при линейной функции приспособленности.

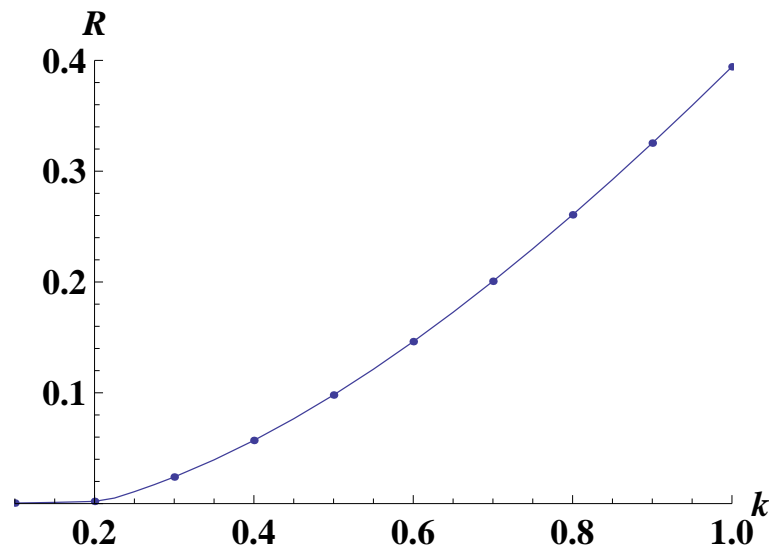
Результаты моделирования для параметров: $f(x) = g(x) = kx$, $\mu_1 = 1$, $\mu_2 = \mu$, $\alpha_1 = a$, $\alpha_2 = 0$. $K = \exp[L(\int_{s_1}^{s_3} u'_x(x)dx - L \int_{s_2}^{s_3} \hat{u}'_x(x)dx)]$. R_n — результат численного моделирования.

L	1000	1000	1000	1000
k	0.3	0.3	0.3	1
a	0.0001	0.001	0.01	0.3
R_n	0.0439	0.0430	0.0340	0.1142
R	0.0439	0.0430	0.0340	0.1142
$1 - q$	0.9945	0.9460	0.530	$6/10^7$
K	$1-4/10^6$	0.9994	0.930	$1/10^5$



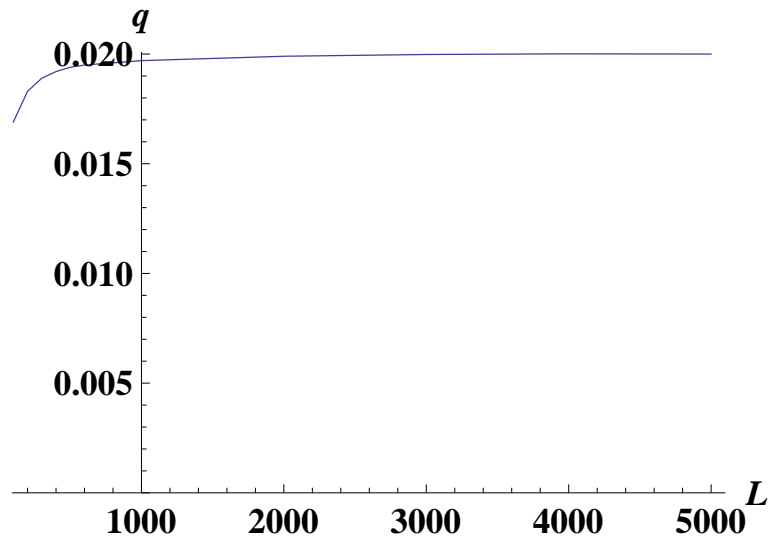
Параметры: $\alpha_1 = a, \alpha_2 = 0, \mu_1 = 1, \mu_2 = \mu$. Выделены три фазы: смешанная при $0 < s < 1, 0 < q < 1$, неселективная при $s = 0, 0 < q \leq 1$, и мутаторная при $0 < s, q = 1$. Граница между неселективной и мутаторной фазами определяется равенством $\mu = J$, между неселективной и смешанной фазами — $a = J - 1$, между смешанной и мутаторной фазами — $a + 1 = \mu$. Выделены подфазы в мутаторной фазе и в смешанной. Если система в мутаторной подфазе I, увеличение единственного параметра μ переведет систему в неселективную фазу. Если система в смешанной фазе II, увеличение параметра $a \equiv \alpha_1$ переведет систему в неселективную фазу.

Рисунок 1.2 — Параметрический портрет системы при однопиковом ландшафте приспособленности.



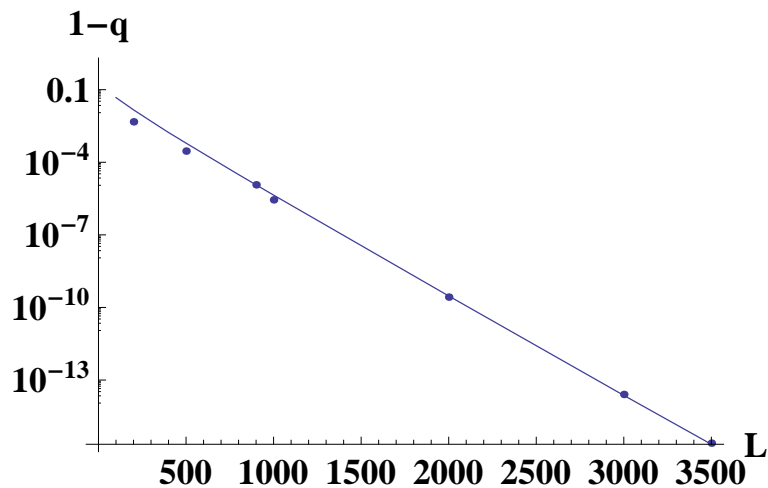
Параметры: $\mu_1 = 1, \mu_2 = 10, \alpha_2 = 0, \alpha_1 = 0.02$. Смешанная фаза определяется выражением $R = \sqrt{k^2 + 1} - \alpha_1 - 1$, мутаторная фаза — $R = \sqrt{k^2 + (\mu_2)^2} - \mu_2, q = 1$. Граница задана как $\alpha_1 = \mu_2 - 1 + \sqrt{k^2 + 1} - \sqrt{k^2 + (\mu_2)^2}$. Точка пересечения: $k_c \approx 0.212$.

Рисунок 1.3 — Изменение средней приспособленности R относительно коэффициента k линейной функции приспособленности $f(x) = kx$.



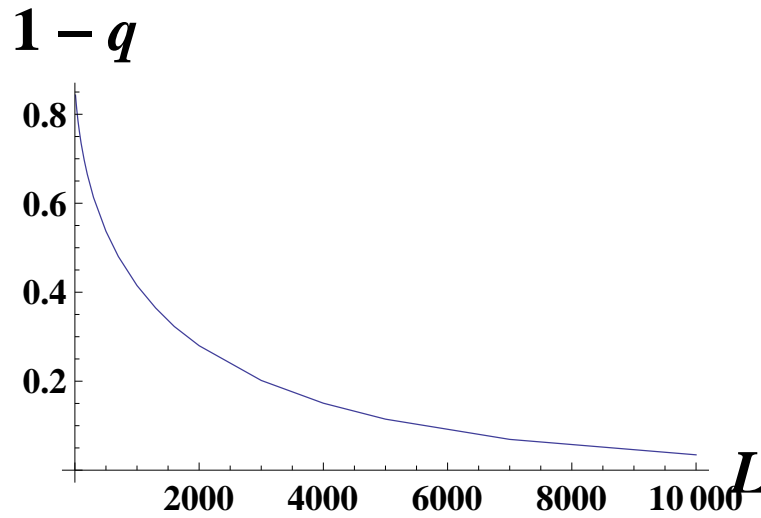
Параметры: $J = 1.05$, $\mu_1 = 1$, $\mu_2 = 10$, $\alpha_1 = 0.001$. При $L = 5000$ численные результаты совпадают с полученными аналитическими для $L = \infty$ с точностью 0.1%.

Рисунок 1.4 — Зависимость вероятности мутаторного типа в популяции q от размера генома L . Параметры модели с однопиковым ландшафтом.



Параметры: $f(x) = kx$, $k = 1$, $\mu_1 = 1$, $\mu_2 = 10$, $\alpha_2 = 0$, $\alpha_1 = 0.3$. Сплошная линия на рисунке соответствует численным результатам, точки — аналитическим.

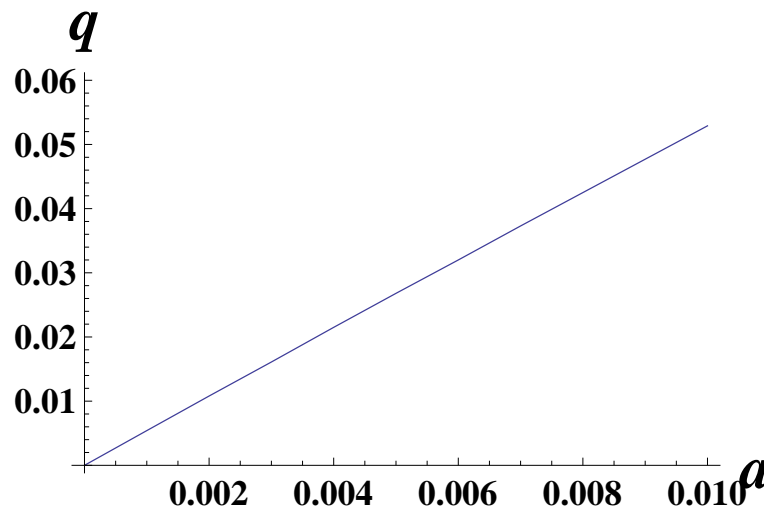
Рисунок 1.5 — Зависимость вероятности мутаторного типа в популяции q от длины генома L при линейной функции приспособленности.



Вычисления проведены для линейной функции приспособленности:

$$f(x) = kx, \quad k = 1, \quad \mu_1 = 1, \quad \mu_2 = 10, \quad \alpha_2 = 0, \quad a = \alpha_1 = 0.05.$$

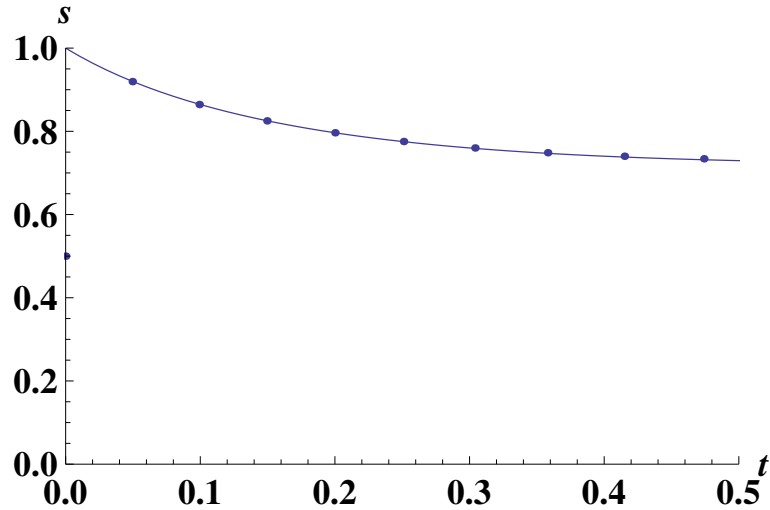
Рисунок 1.6 — Зависимость доли мутаторного типа в популяции q от длины генома L при $10 < L < 10000$.



Вычисления проведены для линейной функции приспособленности:

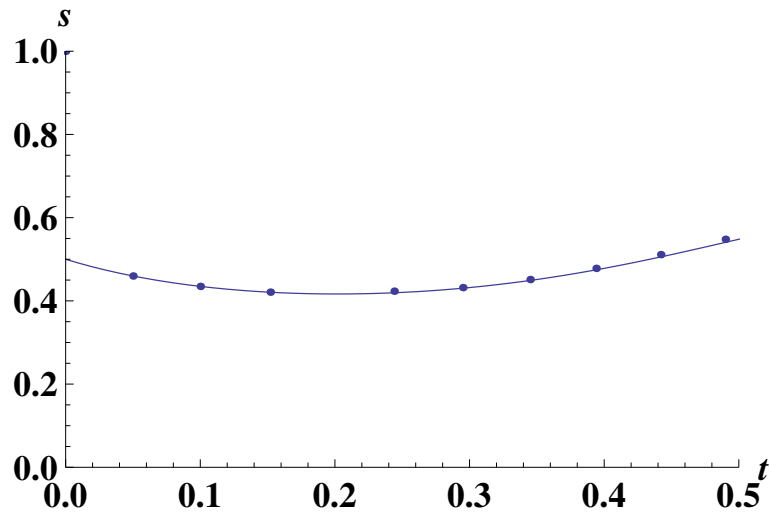
$$f(x) = kx, \quad k = 1, \quad \mu_1 = 1, \quad \mu_2 = 10, \quad \alpha_2 = 0, \quad L = 1000.$$

Рисунок 1.7 — Зависимость доли мутаторного типа в популяции q от интенсивности мутации $a = \alpha_1$.



Параметры: $\mu_1 = \mu_2 = \mu = 1$, $f(x) = 3x^2/2$, $g(x) = 2x^2$. Параметры: $L = 100$ и $s(0) = 1$. Получено $x_c \approx 0.96$. Аналитическое выражение (1.75) представлено точками на графике, численное решение — сплошной линией.

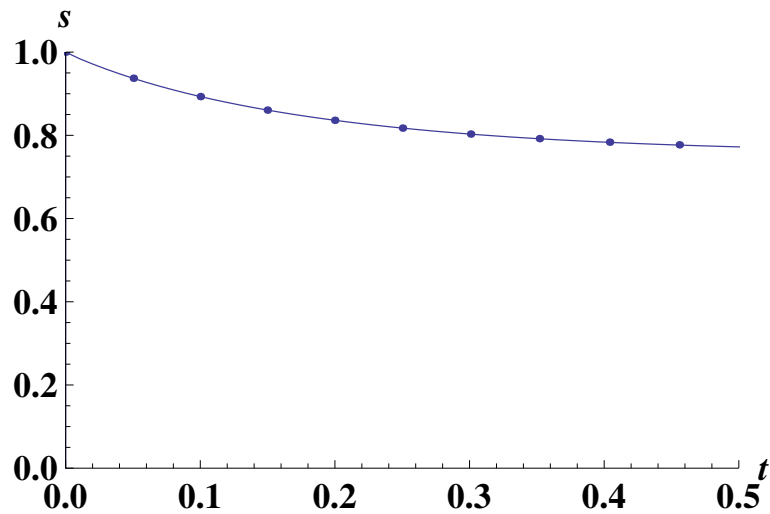
Рисунок 1.8 — Динамика максимума распределения $s \equiv x^*$ по времени t в случае совпадающих значений интенсивности мутаций и разных функций приспособленности.



Параметры: $\mu_1 = \mu_2 = \mu = 1$, $f(x) = 3x^2/2$, $g(x) = 2x^2$, $L = 100$ и $s(0) = 0.5$.

Получено $T \approx 0.2$ и $s(T) \approx 0.417154$, соответствующие минимуму кривой. Аналитическое выражение (уравнения (1.75) и (1.77)) представлено точками на графике, численное решение — сплошной линией. Средняя приспособленность $R(t)$ равна $f(s(t))$.

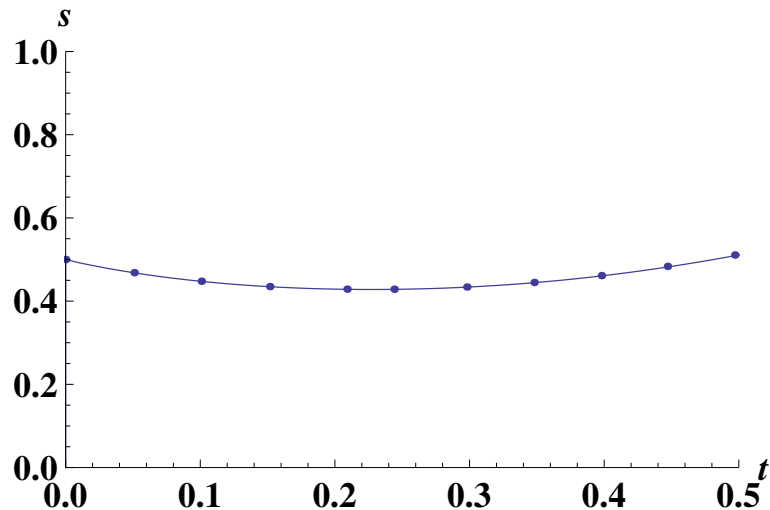
Рисунок 1.9 — Динамика максимума распределения $s \equiv x^*$ по времени t в случае совпадающих значений интенсивности мутаций и разных функций приспособленности.



Параметры: $\mu_1 = 1$, $f(x) = g(x) = 3x^2/2$, $\mu_2 = 0.5$ при $L = 200$ и $s(0) = 1$.

Аналитическое решение (обозначено точками) уравнения (1.90) хорошо согласовано с численным результатом для (1.22). Под влиянием дисперсии s монотонно убывает по времени t .

Рисунок 1.10 — Динамика максимума s относительно времени t .



Параметры: в случае $\mu_1 = 1$, $f(x) = g(x) = 3x^2/2$, $\mu_2 = 0.5$ при $L = 200$ and $s(0) = 1$. Аналитическое решение (обозначено точками) уравнений (1.90) и (1.93) по сравнению с численным решением для (1.22). Заметим, что x не строго монотонная функция по времени t .

Рисунок 1.11 — Динамика максимума s относительно t .

Глава 2. Модель эволюции в теоретико-игровой постановке с переменной матрицей выплат

2.1 Введение

В настоящей главе предложена и исследована математическая модель эволюции репликаторной системы с переменной матрицей выплат, определяющей значение приспособленности. Полагается, что изменчивость внешней среды влияет на направление отбора и, как следствие, на характеристики системы. Таким образом, для анализа этого эффекта был выбран тип модели, не включающий мутации в явном виде и сводящийся с точностью до множителя к репликаторным уравнениям, обсуждавшимся в обзоре литературы. В основе дискретной версии разрабатываемой модели лежит система основных кинетических уравнений (chemical master equation) [167], для общего вида которых был получен ряд аналитических результатов в литературе [42; 168; 169].

Как было отмечено, для формализации отбора в данной задаче применяется эволюционная теория игр [14; 71; 72] — методология описания эволюционных процессов, характеризующихся частотнозависимым отбором, то есть отбором, при котором приспособленность типа зависит от структуры всей популяции. Под игрой понимается попарное взаимодействие индивидов в популяции, при этом для игр в нормальной форме предполагается заданным конечный набор стратегий и матрица соответствующих выплат. Параметры игры определяют приспособленность особей в зависимости от выбранной стратегии. На данный момент это один из самых распространенных математических подходов к анализу динамики неоднородных популяций в теории эволюции.

Численно-аналитическое исследование различных игр в конечных популяциях представлено во многих работах, например в [170–175]. Основной массив литературы, посвященный эволюционной теории игр, рассматривает модели с фиксированной матрицей выплат, некоторые исследования сфокусированы на моделях со стохастическим заданием матрицы выплат [176], частотнозависимой динамикой матриц выплат [177] или эволюционным выбором матриц [178]. Актуальность использования моделей эволюционной теории игр обусловлена ши-

роким спектром различных приложений: эволюция раковых клеток [179; 180] и бактерий [181; 182], теория биологического полиморфизма [183], теория транспортных сетей [184], эволюция социо-экономических систем [7; 185] и финансовых рынков [186]. В частности, анализ эффекта социальной кооперации раковых клеток используется при построении терапевтической стратегии в онкологии [187].

В данной работе считаем, что эволюционный процесс протекает в двух различных глобальных состояниях, которые меняются с некоторой частотой, как в модели с геным саморегулированием [40]. Каждому из состояний соответствует матрица выплат (\mathbf{A} или \mathbf{B}), задающая количественную оценку взаимодействия индивидов в конечной популяции. Пусть число m — количество стратегий в системе, а общее число индивидов равно N . Индекс i определяет конкретную стратегию и все игроки с i -й стратегией составляют подпопуляцию размера X_i . В пределе больших значений N каждое из глобальных состояний в отдельности сводится к модели, основанной на репликаторных уравнениях, упоминавшихся в обзоре литературы (3):

$$\dot{x}_i = x_i((A\mathbf{x})_i - (x, A\mathbf{x})), \quad (2.1)$$

где $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_m)$, $x_i = X_i/N$, $N = \sum_{k=1}^m X_k$, и A — матрица выплат размера $m \times m$. Такие системы хорошо изучены [15; 72], что позволяет прогнозировать структуру популяции в стационарном состоянии и динамические свойства рассматриваемой системы.

С учетом названных предположений, разрабатывается дискретная модель для конечной популяции с переменной матрицей выплат. Следуя работе [42], в которой были получены результаты для модификаций основного уравнения химической кинетики, для анализа модели используем ее континуальный аналог и метод уравнений Гамильтона—Якоби (НЈЕ) [17; 34–36]. Аналитически выводятся выражения для динамики среднего и дисперсии распределения. Исходная модель решается численно, а полученное решение сравнивается с аналитическим. Основные приведенные результаты опубликованы в статье [41]. Список обозначений Главы 2 можно найти в параграфе 2.5.

2.2 Постановка задачи

Пусть заданы постоянные матрицы выплат, определяющие два различных состояния внешней среды: $\mathbf{A} = \{a_{ij}\}$, $\mathbf{B} = \{b_{ij}\}$, где $i, j = 1, 2, \dots, m$ — номера стратегий взаимодействующих индивидов. Общий размер популяции равен N , а переменная X соответствует числу индивидов с первой стратегией. Таким образом, система может находиться в одном из двух глобальных состояний, при этом “внутреннее” состояние репликаторной системы характеризуется распределением популяции по выбранным стратегиям. Если эволюционный процесс, зависящий от матрицы \mathbf{A} , протекает без изменений внешней среды, то система описывается классическими законами [15; 72]. Если окружение меняется с некоторой частотой, то для описания эволюционной динамики введем вероятности $P(X, \tau)$ и $Q(X, \tau)$ обнаружения системы в состоянии \mathbf{A} с X игроками с первой стратегией в момент времени τ и \mathbf{B} с X игроками с первой стратегией в момент времени τ соответственно. Переходы между различными состояниями системы могут быть представлены схемой 2.1 и описаны системой уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dP(X, t)}{Ndt} &= P(X-1, t)R_{+1}^A(X-1) + P(X+1, t)R_{-1}^A(X+1) \\ &\quad + P(X, t)R_0^A(X) + Q(X, t)R^{BA}(X), \\ \frac{dQ(X, t)}{Ndt} &= Q(X-1, t)R_{+1}^B(X-1) + Q(X+1, t)R_{-1}^B(X+1) \\ &\quad + Q(X, t)R_0^B(X) + P(X, t)R^{AB}(X), \end{aligned} \tag{2.2}$$

при некотором известном начальном распределении в момент $t = 0$. Здесь интенсивности перехода обозначены неотрицательными функциями R_{+1}^A , R_{-1}^A (R_{+1}^B , R_{-1}^B) и характеризуют увеличение или уменьшение численности игроков с первой стратегией в рамках одного глобального состояния, а интенсивности R^{AB} и R^{BA} — переход между состояниями \mathbf{A} и \mathbf{B} . Описанные интенсивности для обеих цепочек соответствуют приспособленности типа игроков в каждой из ситуаций. Для любого момента времени τ выполнено условие:

$$\sum_{0 \leq X \leq N} (P(X, \tau) + Q(X, \tau)) = 1 \tag{2.3}$$

Кроме того, полагаем:

$$\begin{aligned} R_{-1}^A(X) + R_{+1}^A(X) + R_0^A(X) + R^{AB}(X) &= 0, \\ R_{-1}^B(X) + R_{+1}^B(X) + R_0^B(X) + R^{BA}(X) &= 0. \end{aligned} \quad (2.4)$$

Система (2.2) модифицируется на границах: для $X = 0$ остаются только члены R_0^A, R_1^A , а для $X = N$ остаются R_0^A, R_{-1}^A в системе (2.2).

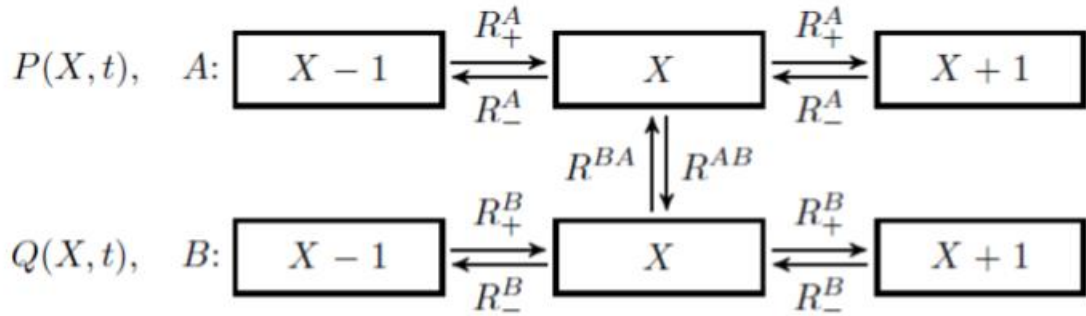


Рисунок 2.1 — Допустимые переходы в системе (обозначены стрелками). Верхняя цепочка переходов соответствует матрице выплат **A**, нижняя — матрице **B**.

2.3 Методы и результаты

2.3.1 Динамика эволюционной модели с интенсивностями перехода общего вида

Следуя методу работ [42; 169], рассмотрим систему уравнений (2.2) в пределе $N \gg 1$. Перейдем к континуальному аналогу модели с помощью следующей подстановки [17]:

$$P(X, t) = v_1 \exp[Nu(x, t)], \quad Q(X, t) = v_2 \exp[Nu(x, t)]. \quad (2.5)$$

Где введены обозначения: $x = X/N$ — непрерывная переменная доли первой стратегии в популяции, $r_l^A(x), r_l^B(x), r^{AB}(x), r^{BA}(x)$ — функции приспособленности новой переменной x :

$$\begin{aligned} R_l^A(X) &= r_l^A(x), & R_l^B(X) &= r_l^B(x), & l &= -1, 0, 1, \\ R^{AB}(X) &= r^{AB}(x), & R^{BA}(X) &= r^{BA}(x). \end{aligned} \quad (2.6)$$

При этом полагаем $r_l^A(x), r_l^B(x), r^{AB}(x), r^{BA}(x)$ гладкими функциями от x .

Уравнение (2.4) в новых обозначениях приводит к виду:

$$\begin{aligned} r_0^A(x) &= -r_+^A(x) - r_-^A(x) - r^{AB}(x), \\ r_0^B(x) &= -r_+^B(x) - r_-^B(x) - r^{BA}(x). \end{aligned} \quad (2.7)$$

Подставляя (2.5) в систему (2.2) и опуская члены $\frac{dv_i}{dt}, i = 1, 2$, получим систему уравнений:

$$\begin{aligned} v_1 q &= v_1(r_+^A(x)e^{-p} + r_-^A(x)e^p + r_0^A(x)) + v_2 r^{BA}(x), \\ v_2 q &= v_2(r_+^B(x)e^{-p} + r_-^B(x)e^p + r_0^B(x)) + v_1 r^{AB}(x), \end{aligned} \quad (2.8)$$

в которой использованы обозначения:

$$u' = \frac{\partial u(x, t)}{\partial x} \equiv p, \quad q \equiv \frac{\partial u(x, t)}{\partial t}.$$

Условие совместности системы (2.8) как линейной относительно переменных v_1 и v_2 и условие постоянства частот (2.7) дают:

$$\det[M_{ij}(x, p) - q\delta_{ij}(x)] = 0, \quad (2.9)$$

где

$$\begin{aligned} M_{11} &= r_+^A(e^{-p} - 1) + r_-^A(e^p - 1) - r^{AB}, \\ M_{22} &= r_+^B(e^{-p} - 1) + r_-^B(e^p - 1) - r^{BA}, \\ M_{12} &= r^{BA}, \quad M_{21} = r^{AB} \end{aligned} \quad (2.10)$$

Уравнения (2.9) и (2.10) приводят к равенству:

$$\det[M_{ij}(x, 0)] = 0. \quad (2.11)$$

Раскладывая левую часть уравнения (2.9) по степеням q , получим:

$$H_0 - qH_1 + q^2H_2 = 0, \quad (2.12)$$

где H_0 и H_1 определяются уравнениями (2.16), приведенными ниже, $H_2 = 1$.

Тогда уравнение Гамильтона—Якоби $q = -H(x,p)$ имеет гамильтониан:

$$H = \frac{H_1 \pm \sqrt{H_1^2 - 4H_0H_2}}{2H_2}. \quad (2.13)$$

Из уравнения (2.11) имеем:

$$H_0(x,p) \Big|_{p=0} = 0. \quad (2.14)$$

Для точного решения динамики максимума распределения и дисперсии разложим выражение (2.13) со знаком “-” :

$$H = \frac{H_1 - \sqrt{H_1^2 - 4H_0}}{2} \approx \frac{H_0}{H_1} + \frac{H_0^2}{H_1^3}, \quad (2.15)$$

где

$$\begin{aligned} H_0 &= \det[M_{ij}], \\ H_1 &= -\frac{d}{dq} \det[M_{ij}(x,p) - q\delta_{ij}] \Big|_{q=0}. \end{aligned} \quad (2.16)$$

Используем подстановку:

$$u(x,t) = -\frac{V(t)}{2} [x - y(t)]^2 + \mathcal{O}([x - y(t)]^3), \quad (2.17)$$

где $y(t)$ — среднее число игроков с первой стратегией в момент времени t .

Продифференцируем (2.12) по x в точке $x = y(t)$. Применяя подстановку (2.17) и обозначения для частных производных вида $H'_{0,p}(x,p) = \frac{\partial H_0(x,p)}{\partial p}$ и

$q'_x = \frac{\partial q}{\partial x} = \frac{\partial^2 u}{\partial x \partial t}$, получим:

$$[-V H'_{0,p}(x,p) - q'_x H_1(x,p)] \Big|_{p=0} = 0. \quad (2.18)$$

Подставляя $H_0(x,0)$, приходим к уравнению для динамики среднего распределения:

$$\frac{dy(t)}{dt} = -\frac{H'_{0,p}(y,0)}{H_1(y,0)} \equiv b(y). \quad (2.19)$$

Вычислим необходимые компоненты для этого выражения, используя (2.10) и (2.16) :

$$\begin{aligned} H_0 &= Z^A(x,p)Z^B(x,p) - r^{BA}(x)Z^A(x,p) - r^{AB}(x)Z^B(x,p), \\ Z^\tau(x,p) &= r^*_+(x)(e^{-p} - 1) + r^*_-(x)(e^p - 1), \tau = A, B. \end{aligned}$$

Заметим, что $Z^\tau(y,0) = 0$, $H_0(y,0) = 0$. Обозначим $\Delta r^\tau(x) = r^*_+(x) - r^*_-(x)$. Имеем:

$$\begin{aligned} H'_{0,p}(y,0) &= r^{BA}(y)\Delta r^A(y) + r^{AB}(y)\Delta r^B(y), \\ H_1(y,p) &= -r^{AB}(y) - r^{BA}(y) + Z^A(y,p) + Z^B(y,p), \\ H_1(y,0) &= -r^{AB}(y) - r^{BA}(y). \end{aligned} \quad (2.20)$$

Отсюда

$$b(y) \equiv H'_{0,p}(y,0) = \sigma \Delta r^A(y) + (1 - \sigma) \Delta r^B(y), \quad (2.21)$$

где $\sigma = \frac{r^{BA}(y)}{r^{BA}(y) + r^{AB}(y)}$.

Рассмотрим динамику дисперсии $V(t)$, обозначим $Q(t) = \frac{1}{V(t)}$ и учтем, что $\frac{dQ}{dt} = \frac{dQ}{dy}b(y)$. Следуя работе [42], для дисперсии имеем:

$$Q(y) = b(y) \int_{y_0}^y \frac{c(x)dx}{b(x)^3}, \quad c(x) = -H''_{pp}(x,0). \quad (2.22)$$

Уравнение (2.15) дает:

$$c(x) = -H''_{pp}(x,0) = -\frac{H''_0}{H_1} + 2\frac{H'_0 H'_1}{H_1^2} - 2\frac{(H'_0)^2}{H_1^2}, \quad (2.23)$$

где

$$\begin{aligned} H'_{1p}(x,0) &= -\Delta r^A - \Delta r^B \\ H''_{0pp}(x,0) &= 2\Delta r^A \Delta r^B - r^{BA}(r_+^A + r_-^A) - r^{AB}(r_+^B + r_-^B). \end{aligned}$$

Заметим, что выражения (2.21) и (2.23) получены при произвольном типе зависимости интенсивностей перехода от параметров задачи.

Следующий параграф 2.3.2 посвящен выводу выражений, которые могут быть использованы в качестве интенсивностей перехода в теоретико-игровой постановке.

2.3.2 Модель эволюции, основанная на играх в нормальной форме

2×2

Динамика конечных популяций в постановке процесса Морана.

В рамках теоретико-игрового подхода существуют различные способы определить функции R_m^τ ($\tau = A, B, m = \pm 1$) для кинетического уравнения (2.2) и функции r_m^τ ($\tau = A, B, m = \pm 1$) в уравнениях Гамильтона—Якоби. В данном разделе рассмотрим действие отбора в играх с двумя стратегиями, где двумерные матрицы выплат обозначены как \mathbf{A} и \mathbf{B} . Интенсивности перехода в дискретной постановке и при больших размерах популяции N будут заданы в двух вариантах, как предложено в [171]. В первой постановке каждая цепочка перехода в схеме (2.2) рассматривается как частотно-зависимый процесс Морана в конечной популяции, что позволяет описать стохастический процесс рождение-смерть в популяции на микроскопическом уровне.

Рассмотрим двумерные матрицы с постоянными коэффициентами: $\mathbf{A} = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix}$, $\mathbf{B} = \begin{bmatrix} e & f \\ g & k \end{bmatrix}$. Пусть индексы 1 и 2 обозначают номера стратегий. В момент времени t система может находиться или в состоянии \mathbf{A} с X игроками, использующими первую стратегию, или в состоянии \mathbf{B} с X игроками, использующими первую стратегию. Тогда выплаты в каждом из случаев

имеют вид:

$$\begin{aligned}\pi_1^A(X) &= \frac{a(X-1) + b(N-X)}{N-1}, \quad \pi_2^A(X) = \frac{cX + d(N-X-1)}{N-1}, \\ \pi_1^B(X) &= \frac{e(X-1) + f(N-X)}{N-1}, \quad \pi_2^B(X) = \frac{gX + k(N-X-1)}{N-1}.\end{aligned}\quad (2.24)$$

Вероятность, что количество индивидов в ситуации **A** и первой стратегией увеличится с X до $X+1$ равна:

$$R_+^A(X) = \frac{1-w + w\pi_1^A(X)}{1-w + w\langle\pi^A(X)\rangle} \cdot \frac{X}{N} \cdot \frac{N-X}{N}, \quad (2.25)$$

где параметр w задает интенсивность отбора [171]. Уменьшение численности таких индивидов происходит с вероятностью:

$$R_-^A(X) = \frac{1-w + w\pi_2^A(X)}{1-w + w\langle\pi^A(X)\rangle} \cdot \frac{X}{N} \cdot \frac{N-X}{N}. \quad (2.26)$$

В обоих случаях средняя выплата в популяции обозначена как:

$$\langle\pi^A(X)\rangle = \frac{\pi_1^A(X)X + \pi_2^A(X)(N-X)}{N}. \quad (2.27)$$

Так как рассматривается модель с двумя стратегиями, для типа **A** уменьшение на единицу количества индивидов, использующих первую стратегию, означает увеличение количества индивидов, использующих вторую стратегию, и наоборот. Для большего числа стратегий при вычислении параметров в процессе Морана потребуется информация о всем распределении в популяции. Для ситуации **B** можно записать аналогичные (2.25), (2.26) выражения с подстановкой другой матрицы выплат.

При $N \rightarrow \infty$ имеем:

$$\begin{aligned}\pi_1^A(x) &= ax + b(1-x), \quad \pi_2^A(x) = cx + d(1-x) \\ \pi_1^B(x) &= ex + f(1-x), \quad \pi_2^B(x) = gx + k(1-x).\end{aligned}\quad (2.28)$$

Уравнения для изменения плотности каждого типа ($\tau = A, B$):

$$\begin{aligned} r_+^\tau(x) &= \lim_{N \rightarrow \infty} \left(\frac{\pi_1^\tau(X) - \pi_2^\tau(X)}{\Gamma + \langle \pi^\tau(x) \rangle} \cdot \frac{X}{N} \cdot \frac{N-X}{N} \right) = \\ &= \frac{x}{\Gamma + \langle \pi^\tau(x) \rangle} (\pi_1^\tau(x) - \langle \pi^\tau(x) \rangle), \end{aligned} \quad (2.29)$$

где $\langle \pi^\tau(x) \rangle = x\pi_1^\tau(x) + \pi_2^\tau(x)(1-x)$, $\Gamma = \frac{1-w}{w}$ — базовая приспособленность (относительная сила отбора). Аналогично получим:

$$r_-^\tau(x) = \frac{x}{\Gamma + \langle \pi^\tau(x) \rangle} (\pi_2^\tau(x) - \langle \pi^\tau(x) \rangle). \quad (2.30)$$

Что приводит к скорректированной репликаторной динамике [171]

$$r_+^A(x) = x \left(\frac{(\mathbf{Ax})_1}{(\mathbf{x}, \mathbf{Ax})} - 1 \right), \quad r_-^A(x) = x \left(\frac{(\mathbf{Ax})_2}{(\mathbf{x}, \mathbf{Ax})} - 1 \right), \quad (2.31)$$

где скобки $(\mathbf{x}, \mathbf{Ax})$ — скалярное произведение соответствующих элементов. Для матрицы \mathbf{B} интенсивности r_+^B и r_-^B имеют тот же вид, что (2.31). Следовательно:

$$\begin{aligned} \Delta r^A(x) &= x \left(\frac{(\mathbf{Ax})_1 - (\mathbf{Ax})_2}{(\mathbf{x}, \mathbf{Ax})} \right), \\ \Delta r^B(x) &= x \left(\frac{(\mathbf{Bx})_1 - (\mathbf{Bx})_2}{(\mathbf{x}, \mathbf{Bx})} \right). \end{aligned} \quad (2.32)$$

Динамика конечных популяций в постановке механизма локального регулирования.

Рассмотрим еще один возможный подход к вычислению интенсивностей перехода в нашей модели: механизм локального регулирования. Рассмотрим, как и в предыдущем пункте, $\pi_i^\tau, i = 1, 2, \tau = A, B$. Вероятности изменения количества индивидов, использующих первую стратегию, в этом случае будут:

$$R_+^A(X) = \left(\frac{1}{2} + \frac{w}{2} \frac{\pi_1^A(X) - \pi_2^A(X)}{\Delta \pi_{\max}^A} \cdot \frac{X}{N} \cdot \frac{N-X}{N} \right), \quad (2.33)$$

$$R_-^A(X) = \left(\frac{1}{2} + \frac{w}{2} \frac{\pi_2^A(X) - \pi_1^A(X)}{\Delta \pi_{\max}^A} \cdot \frac{X}{N} \cdot \frac{N-X}{N} \right). \quad (2.34)$$

При $N \rightarrow \infty$ ($\tau = A, B$):

$$\begin{aligned} r_+^\tau(x) &= \lim_{N \rightarrow \infty} \left(\frac{1}{2} + \frac{w}{2} \frac{\pi_1^\tau(X) - \pi_2^\tau}{\Delta\pi_{\max}^{A\tau}} \right) \cdot \frac{X}{N} \cdot \frac{N-X}{N} = \\ &= \kappa x (\pi_1^\tau - \langle \pi^\tau(x) \rangle), \end{aligned} \quad (2.35)$$

где $\kappa = \frac{w}{\Delta\pi_{\max}}$.

$$r_-^\tau(x) = \kappa x (\pi_2^\tau - \langle \pi^\tau(x) \rangle). \quad (2.36)$$

Для матриц порядка 2×2 :

$$\begin{aligned} r_+^A(x) &= \kappa x ((\mathbf{Ax})_1 - (\mathbf{x}, \mathbf{Ax})), \\ r_-^A(x) &= \kappa x ((\mathbf{Ax})_2 - (\mathbf{x}, \mathbf{Ax})). \end{aligned} \quad (2.37)$$

Откуда:

$$\begin{aligned} \Delta r^A(x) &= x \kappa_1 ((\mathbf{Ax})_1 - (\mathbf{Ax})_2), \\ \Delta r^B(x) &= x \kappa_2 ((\mathbf{Bx})_1 - (\mathbf{Bx})_2). \end{aligned} \quad (2.38)$$

Различные типы игр в нормальной форме.

В данном параграфе обсудим частные случаи игр в нормальной форме и их комбинации в случае переменной матрицы выплат. Рассмотрим классическую постановку с матрицей $\mathbf{A} = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix}$. Тогда на симплексе $S_2 = \{e_1, e_2\}$ определены относительные численности обеих стратегий $p = (p_1, p_2) \in S_2$. Динамика системы, подробно описанная во многих работах по эволюционной теории игр [72], определяется уравнением:

$$\begin{aligned} \dot{p}_1 &= p_1(e_1 \cdot \mathbf{A}p - p \cdot \mathbf{A}p) \\ &= p_1(1 - p_1)((a - c + d - b)p_1 + b - d), \end{aligned} \quad (2.39)$$

упрощенным с учетом равенства $p_2 = 1 - p_1$.

Существует три качественно разных класса двумерных систем, отличающихся в классической репликаторной динамике типом фазового портрета. Множество положений равновесия (то есть точки $0 \leq p_1 \leq 1$, для которых $\dot{p}_1 = 0$) всегда включают $p_1 = 0$ и $p_1 = 1$, соответствующие чистым стратегиям. Внут-

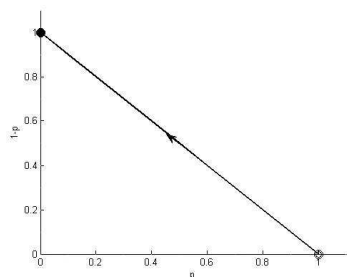
ренное положение равновесия, если такое существует, находится из уравнения

$$(a - c + d - b)p_1 = d - b.$$

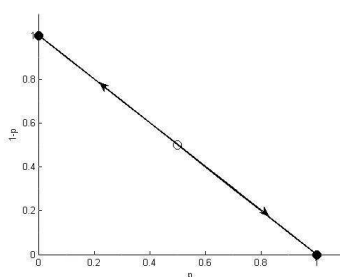
В теории биологического полиморфизма, если рассматривать только два допустимых фенотипа в популяции, положения равновесия $p = 0$ и $p = 1$ свидетельствуют от существования только одного из фенотипов, тогда как наличие внутреннего положения равновесия — о сосуществовании обоих фенотипов [183].

В зависимости от значений постоянных a, b, c, d , получим один из трех классов [72]:

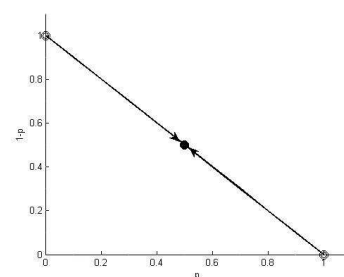
- Класс “Дилемма заключенного”(PD). Выплаты соответствуют условию $(a - c)(d - b) \leq 0$. Для этого класса траектория, выпущенная из любой начальной точки, монотонно стремится к 0 или 1, что означает, что популяция в конечном итоге состоит только из одного типа индивидов.
- Класс “Координационные игры” (CO). Выплаты удовлетворяют неравенствам $a > c, d > b, (a - c)(d - b) > 0$. Различные сходящиеся траектории могут стремиться к разным устойчивым положениям равновесия, внутреннее положение равновесия неустойчиво.
- Класс “Ястребы-голуби” (HD). Выплаты в системах этого класса таковы, что $a < c, d < b$, а при любой внутренней начальной точке траектория системы сходится к внутреннему положению равновесия (устойчивому). Этот класс интерпретируется как сосуществование обоих типов игроков.



а) Дилемма заключенного



б) Координационная игра



в) Ястребы-голуби

Рисунок 2.2 — Возможные варианты фазовых портретов в двумерных играх [72]

Комбинации матриц выплат.

Проанализируем результаты (2.19) для двумерных матриц \mathbf{A} и \mathbf{B} . Рассмотрим 6 различных комбинаций классов систем для (2.21).

1. **PD+PD.** Класс “Дилемма заключенного” получил свое название от хорошо известной в теории игр задачи, когда игроки могут выбрать одну из двух стратегий: кооперироваться или уклоняться. Выплаты определяются пропорционально вкладу в приспособленность игрока при выборе стратегии (или отражают влияние на выживаемость или репродуктивный успех) [77], часто их обозначают “искушение” (T), “вознаграждение”(R), “наказание”(P) и “проигрыш”(S). Мы рассматриваем случай, когда в конфликте типа PD выплаты могут определяться одной из матриц \mathbf{A} и \mathbf{B} . Например, при изменении внешних условий кооперация может стать более выгодной, но при больших потерях в случае предательства. Структура матриц имеет вид:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} R & S \\ T & P \end{bmatrix}.$$

2. **HD+HD.** В случае с играми типа HD [14] игроки соревнуются за общий ресурс с некоторым значением V (предполагаем, что приспособленность игрока, обладающего ресурсом, растет пропорционально его объему). В качестве такого ресурса для животных могут выступать территория или предпочтительный ареал. Если в борьбе за ресурс кооперация не достигается, то конфликт наносит сторонам ущерб, уменьшающий приспособленность на некоторую величину C . Название класса идет от одной из интерпретации ролей в игре такого типа, полагается, что игрок имеет две стратегии: “Ястреб”, если игрок инициирует конфликт пока не пострадает сам или не отпугнет противника, или “Голубь”, если игрок избегает конфликта.

Рассматриваем ситуацию с двумя возможными матрицами выплат. Мы предполагаем, что популяция делит общую территорию с двумя доступными ресурсами (со значениями для приспособленности V_1 и V_2 : $V_1 < V_2$). Например, мы можем ассоциировать эти ресурсы с конкретными областями территории. Игроки соревнуются за ресурсы, вступая в конфликт за один из двух вариантов. Таким образом, одновременно стратегию игрока определяет только одна из двух матриц: $\mathbf{A}_1(V_1)$ или

$\mathbf{A}_2(V_2)$. В описанных терминах матрицы принимают вид:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \frac{V-C}{2} & V \\ 0 & \frac{V}{2} \end{bmatrix}$$

3. **CO+CO**. В классе CO наиболее известным примером изученной игры служит “Борьба полов” [72], в которой игроки взаимно заинтересованы в кооперации, означающей успешное выведение потомства. Но каждому из игроков предпочтительней разные стратегии. В версии с двумя матрицами выплат (\mathbf{A} и \mathbf{B}) в зависимости от окружения может измениться затратность выведения потомства, а с ней и риск ухода противника.

Самый простой пример матриц в этом классе (с положительными диагональными элементами):

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} a & 0 \\ 0 & d \end{bmatrix}.$$

4. **PD+HD** или **PD+CO**. Рассмотрим PD игру с матрицей $\mathbf{A}_{PD} = \begin{bmatrix} R & S \\ T & P \end{bmatrix}$, где $T > R > P > S$. Мы предполагаем, что выплаты S могут расти: $S_1 > P$, тогда кооперация (первая стратегия) станет доминирующей. Матрица $\mathbf{B}_{HD} = \begin{bmatrix} R & S_1 \\ T & P \end{bmatrix}$ представляет HD класс.

Если S не изменится, а R возрастет ($R_2 > T$), получим игру типа CO

$$\mathbf{C}_{CO} = \begin{bmatrix} R & S_1 \\ T & P \end{bmatrix}.$$

5. **HD+CO**.

Рассмотрим случай HD-HD с матрицей, как во втором пункте, и значениями выплат V_1, V_2 . Если поменять набор стратегий для второй матрицы и предложить “Выбрать V_1/V_2 ” вместо “Hawk/Dove”, то получим

игру CO: $\mathbf{A}_2 = \begin{bmatrix} V_1 & 0 \\ 0 & V_2 \end{bmatrix}$ Такой переход означает, что игроки либо конфликтуют за территорию, либо кооперируются.

Процесс Морана.

Рассмотрим процесс Морана [171], который позволяет описать динамику конечной популяции в популяционной генетике [188]. Чтобы организовать итерационный цикл эволюционного процесса, необходимо вычислить прирост численности игроков с определенной стратегией, пропорциональный приспособленности этой стратегии, затем скорректировать размывание популяции для поддержания постоянного размера. Для вычисления одного шага потребуется полная информация о распределении в популяции. Используем (2.32) в выражении (2.21). В общем случае получим тривиальные положения равновесия в уравнении максимума $y = 0$ и $y = 1$, удовлетворяющие $b(y) = 0$ (за исключением случая, когда базовая приспособленность равна $w = 1$ или специальных видов матрицы выплат, которые будут рассмотрены отдельно). Для некоторых матриц \mathbf{A} и \mathbf{B} , существует внутренне положение равновесия $y^* \in (0,1)$. Для упрощения будем считать, что интенсивности перехода постоянны ($r^{AB}, r^{BA} = const$). Пусть p^* — положение равновесия для динамики цепочки \mathbf{A} и q^* — для \mathbf{B} . Рассмотрим тип этого положения равновесия в зависимости от типов обеих матриц выплат.

1. \mathbf{A}, \mathbf{B} нуль-диагональные В этом случае $\dot{y} = b(y)$ принимает вид

$$b(y) = \frac{1}{y-1} \left(\sigma \frac{c}{b+c} + (1-\sigma) \frac{g}{f+g} \right) + 1.$$

(a) **PD+PD**. Положение равновесия или отсутствует, или существует внутреннее положение равновесия.

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} 0 & -3 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}, \mathbf{B} = \begin{bmatrix} 0 & -1 \\ 2 & 0 \end{bmatrix},$$

Получим $y^* = 0.25$.

(b) **HD+HD или CO+CO, HD+CO**. Всегда существует внутреннее положение равновесия.

(c) **PD+HD или PD+CO**. Внутреннее положение равновесия может не существовать. Например, \mathbf{A} задает тип PD, \mathbf{B} —

$$\text{HD. Если } \mathbf{A} = \begin{bmatrix} 0 & -3 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}, \mathbf{B} = \begin{bmatrix} 0 & -1 \\ -2 & 0 \end{bmatrix}, \text{ тогда } y^* \approx 0.41.$$

Но если $\mathbf{B} = \begin{bmatrix} 0 & -4 \\ -1 & 0 \end{bmatrix}$, тогда внутреннего положения равновесия в $(0,1)$ нет.

2. **A** и **B** *общего вида*. Теперь $y = 0$ и $y = 1$ — положения равновесия для любых случаев, когда $a_{22} \neq 0, b_{22} \neq 0$. Для всех возможных комбинаций типов возможно подобрать такие матрицы A, B , чтобы внутренних положений равновесия не было или, напротив, можно было найти такое равновесие.

Механизм локального регулирования.

Рассмотрим механизм локального регулирования [171], который не требует полной информации о популяции для каждой итерации вычислений, а использует попарное сравнение репликаторов. Имеем:

$$b(y) = \sigma y \kappa_1 ((\mathbf{A}\bar{y})_1 - (\mathbf{A}\bar{y})_2) + (1 - \sigma) y \kappa_2 ((\mathbf{B}\bar{y})_1 - (\mathbf{B}\bar{y})_2) \quad (2.40)$$

Из уравнения (2.40) следует, что тривиальные положения равновесия $y = 0$ (и $y = 1$) всегда присутствуют. Так как правая часть имеет квадратичный порядок, то внутренне положение равновесия может как иметься, так и отсутствовать.

1. **PD+PD**. Внутреннего положения равновесия нет, если **A** и **B** совпадают в доминирующей стратегии (точки покоя репликаторного уравнения равны 1 или 0). Рассмотрим случай, когда тип, задаваемый матрицами **A** и **B** соответствует PD, но с разными устойчивыми стратегиями.

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -1 & -2 \\ -0.9 & -1.5 \end{bmatrix}, \mathbf{B} = \begin{bmatrix} -2 & -7 \\ -2.5 & -7.1 \end{bmatrix}.$$

Для **A** доминирует вторая стратегия, для **B** — первая, внутренне положение равновесия $y^* = 0.5$.

Для иллюстрации поведения такой системы приведены рисунки 2.5, 2.6 и 2.7 в трех случаях: $\sigma = 1$ — чистая **A**-матричная игра, $\sigma = 0$ — **B**-матричная игра и $\sigma = 0.5$, игра смешанного типа. На каждой иллюстрации эволюционный процесс задан $y(t) = \sum_X [P(X,t) + Q(X,t)] \frac{X}{N}$ (доля игроков с первой стратегией в популяции) при разных начальных условиях.

2. **ND+ND** или **CO+CO**. Всегда существует внутреннее положение равновесия, которое может быть как устойчивым так и неустойчивым.

3. **PD+HD** или **PD+CO**. Внутренних равновесий может не быть. Например, \mathbf{A} — PD типа, \mathbf{B} — HD типа. $\mathbf{A} = \begin{bmatrix} 0 & -3 \\ 6 & 0 \end{bmatrix}$, $\mathbf{B} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 6 & 0 \end{bmatrix}$, нет внутреннего положения равновесия в интервале $(0,1)$.

Но для матриц $\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -1 & -2 \\ -1.1 & -2.5 \end{bmatrix}$, $\mathbf{B} = \begin{bmatrix} -3 & -3 \\ -3.5 & -2 \end{bmatrix}$, имеем точку покоя $y^* = 0.4545$.

4. **HD+CO**. Рассмотрим два случая (существование и отсутствие внутреннего положения равновесия). $\mathbf{A} = \begin{bmatrix} 8 & 0 \\ 1 & 1 \end{bmatrix}$, $\mathbf{B} = \begin{bmatrix} 0 & 5 \\ 3 & 1 \end{bmatrix}$, нет положения равновесия в интервале $(0,1)$.

Берем $\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -1 & -2 \\ -2 & -0.5 \end{bmatrix}$, $\mathbf{B} = \begin{bmatrix} -2 & -9 \\ -1.5 & -10 \end{bmatrix}$, дает положение равновесия $y^* = 0.5$.

2.4 Заключение к главе

В данной главе была предложена новая версия эволюционных игр для конечных популяций. Предполагается, что эволюционирующая система может находиться в одном из двух состояний, заданных разными матрицами выплат, переход между которым происходит с некоторой вероятностью. Близкая проблема была рассмотрена в модели Паррондо [43].

Одно из направлений, в котором широко применится эволюционная теория игр, — моделирование кооперации в сложных системах различной природы. В частности, взаимодействие систем бактерий или раковых клеток может быть формализовано в рамках этого подхода. Кооперация раковых клеток является одним из актуальных предметов исследования в онкологии, поскольку применяется в некоторых видах терапии [187]. Предложенная нами модификация эволюционной игры позволяет учесть изменение среды или некоторых условий, влияющих на результат попарного взаимодействия.

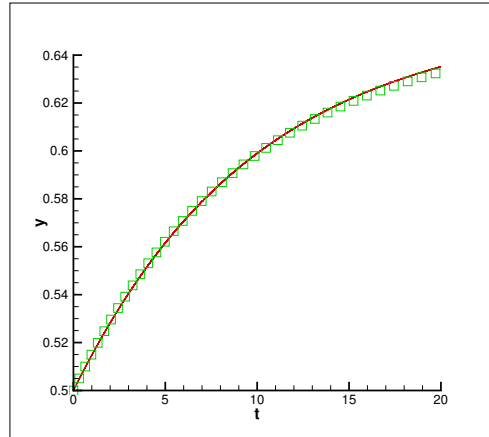
За основу для описания динамики конечных популяций в качестве примера были взяты модели процесса Морана и механизм локального регулирования. Был применен метод уравнений Гамильтона—Якоби, позволивший пе-

рейти от системы дифференциальных уравнений большой размерности. Как и в предыдущей главе, для вывода уравнения (2.8) были опущены члены $(dv_1/dt)/N, (dv_2/dt)/N$, что позволило вычислить максимум и дисперсию полного распределения $P(X,t) + Q(X,t)$. Предложенный подход можно обобщить на большее количество матриц выплат, участвующее в переключении, причем при трех матрицах выплат возможны осцилляции.

2.5 Основные обозначения

$\mathbf{A} = \{a_{ij}\}, \mathbf{B} = \{b_{ij}\},$ $i, j = 1, \dots, m$	Матрицы выплат, i, j — номера стратегий.
N	Общий размер популяции.
X	Численность подпопуляции, использующей первую стратегию.
$P(X, \tau), Q(X, \tau)$	Вероятности обнаружения системы в состояниях \mathbf{A} и \mathbf{B} соответственно с X индивидами с первой стратегией в момент времени τ .
$R_{\pm}^A(X), R_{\pm}^B(X)$	Интенсивность изменения численности X в состояниях \mathbf{A} и \mathbf{B} соответственно, где индекс $+1$ обозначает рост численности, индекс -1 обозначает уменьшение численности.
$R^{AB}(X), R_{\pm}^{BA}(X)$	Интенсивность изменения состояния системы X с \mathbf{A} на \mathbf{B} и обратно.
x	Переменная $x = X/N$ — доля первой стратегии в популяции.
$H(x, t)$	Гамильтониан системы после подстановки $P(X, t) = v_1 \exp[Nu(x, t)], Q(X, t) = v_2 \exp[Nu(x, t)].$
q, p	Переменные уравнений Гамильтона: $p = u' = \frac{\partial u(x, t)}{\partial x}, q = \frac{\partial u(x, t)}{\partial t}.$
$r_l^A, r_l^B, r_l^{AB}, r_l^{BA}$	Интенсивности перехода в уравнениях Гамильтона—Якоби, $l = \{-1, 0, +1\}.$
$y(t)$	Среднее значение общего распределения в системе.
$V(t)$	Дисперсия общего распределения в системе, при этом переменная $Q = 1/V.$

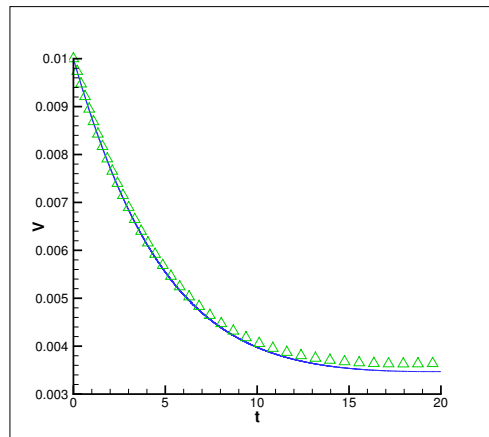
2.6 Иллюстрации



Численное решение $y = \sum_X [P(X,t) + Q(X,t)] \frac{X}{N}$ показано сплошной линией на графике и соответствует уравнению (2.2) при $N = 1000$. Аналитическое решение изображено квадратами и соответствует уравнению (2.19).

Параметры моделирования: $r^{AB} = 0.5$, $r^{BA} = 1$, $\mathbf{A} = [3 \ 1, 3.2 \ 1.5]$,
 $\mathbf{B} = [7 \ 0.1, 7.5 \ 0.3]$

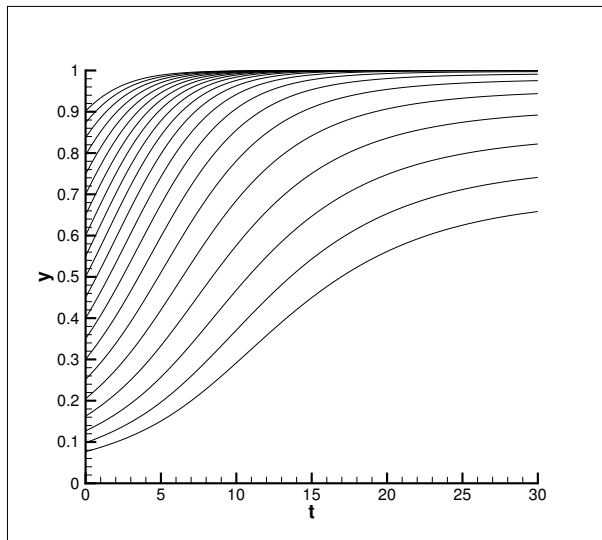
Рисунок 2.3 — PD+PD: Максимум распределения $y(t)$ как функция времени t , полученная для процесса Морана.



Численное решение Q при $V = \sum_X [P(X,t) + Q(X,t)] (\frac{X}{N} - 1)^2$ показано сплошной линией на графике и соответствует уравнению (2.2) при $N = 1000$.

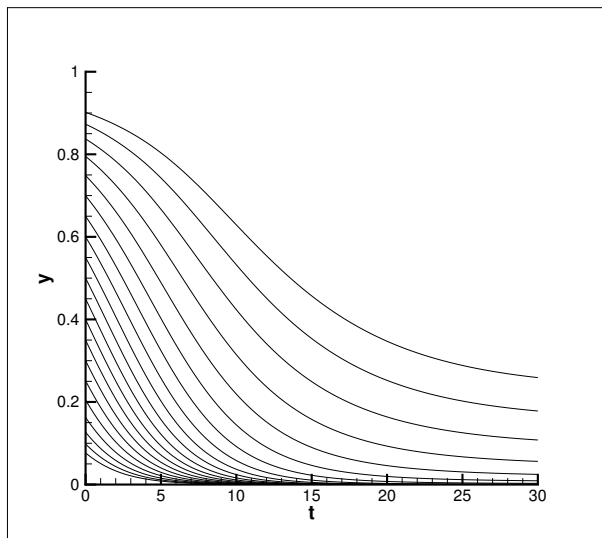
Аналитическое решение изображено треугольниками и соответствует уравнениям (2.22) и (2.23). Параметры моделирования: $r^{AB} = 0.5$, $r^{BA} = 1$,
 $\mathbf{A} = [3 \ 1, 3.2 \ 1.5]$, $\mathbf{B} = [7 \ 0.1, 7.5 \ 0.3]$

Рисунок 2.4 — PD+PD: Дисперсия распределения $V = 1/Q$ как функция времени t , полученная для процесса Морана.



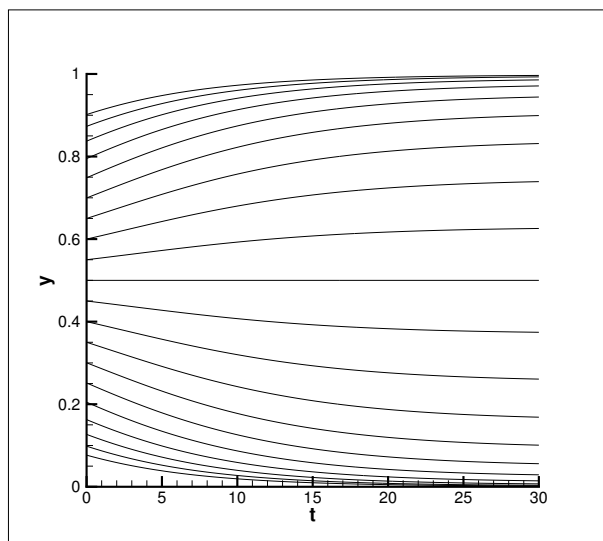
Численное решение получено для $N = 1000$ и $\sigma = 1$. Первая стратегия доминирует, внутренних положений равновесия нет.

Рисунок 2.5 — PD+PD. Максимум распределения $y(t)$ как функция времени t , соответствующая механизму локального регулирования, для разных начальных распределений.



Численное решение получено для $N = 1000$ и $\sigma = 0$. Вторая стратегия доминирует, внутренних положений равновесия нет.

Рисунок 2.6 — PD+PD. Максимум распределения $y(t)$ как функция времени t , соответствующая механизму локального регулирования, для разных начальных распределений.



Численное решение получено для $N = 1000$ и $\sigma = 0.5$. Положение равновесия в $y = 0.5$.

Рисунок 2.7 — PD+PD. Максимум распределения $y(t)$ как функция времени t , соответствующая механизму локального регулирования, для разных начальных распределений.

Глава 3. Распределенные репликаторные системы

3.1 Введение

Модели эволюционной теории игр находят широкое применение во многих областях, среди которых выделяют две основные категории [72]: биологические и экономические. Одним из самых распространенных и универсальных инструментов описания эволюционных процессов являются репликаторные уравнения, используемые в популяционной генетике [15] и в теории предбиологической эволюции [68; 189]. Подавляющее большинство исследований эволюции кооперации также основаны на репликаторной динамике [170; 190]. Один из стандартных способов записи репликаторных уравнений [103] имеет вид

$$\dot{v}_i(t) = v_i(f_i(\mathbf{v}) - \mathbf{f}^l(\mathbf{v})), \quad \mathbf{i} = \mathbf{1}, \dots, \mathbf{n}, \quad (3.1)$$

где $\mathbf{v} = (\mathbf{v}_1(\mathbf{t}), \dots, \mathbf{v}_n(\mathbf{t}))^T$ — вектор, описывающий состояние системы (например, распределение вероятностей выбора стратегий в игре в нормальной форме). Взаимодействие элементов системы формирует функции приспособленности (фитнеса) $f_i(\mathbf{v})$ отдельных элементов, а выражение $\mathbf{f}^l(\mathbf{v})$ является усредненной характеристикой этого взаимодействия. Многие модели используют матричную форму записи для описания взаимодействия: если \mathbf{A} — матрица выплат, то $f_i = \sum_{j=1}^n a_{ij}v_j$.

Основное допущение, которое позволяет использовать сосредоточенные репликаторные системы вида (3.1), — отсутствие пространственной зависимости в системе. Но предположение, что все элементы взаимодействуют с равной вероятностью друг с другом, зачастую не характерно для реальных биологических систем. Существуют различные подходы, позволяющие учесть пространственную структуру в репликаторных уравнениях: использование пространственных решеток [191; 192], случайных графов [47] и систем реакция–диффузия [193; 194]. Большинство работ, посвященных исследованию распределенных репликаторных систем, рассматривают модификации системы (3.1) с одной матрицей. В данной работе рассматривается биматричный случай репли-

каторных систем, для анализа которых выбран подход, предложенный в [49]. Таким образом, исследуется устойчивость распределенных репликаторных систем при условии глобального регулирования для задач с двумя матрицами, выводится связь между теоретико–игровыми понятиями и понятием устойчивости при учете пространства и демонстрируется существование пространственно–неоднородных решений. Основные используемые обозначения представлены в таблице в параграфе 3.5.

3.2 Постановка задачи

В одной из возможных биологических постановок задачи [70] рассматривается система взаимодействия двух популяций, каждая из которых состоит из n типов. Если абсолютная численность отдельных типов обозначена x_i, y_j , то состояния системы описываются наборами $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$, $\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_n) \in \mathbb{R}_+^n$. При этом $\mathbf{x}(t), \mathbf{y}(t)$ — дифференцируемы по вещественной переменной $t > 0$, имеющей смысл времени. Полагается, что попарное взаимодействие типов с номерами i и j , относящихся к разным популяциям, происходит случайным образом и характеризуется матрицами взаимодействия \mathbf{A} и \mathbf{B} с постоянными элементами $\{a_{ij}\}, \{b_{ji}\}, i, j = 1, \dots, n$. Интенсивность роста численности отдельного типа пропорциональна эволюционному успеху этого типа, поэтому закон воспроизводства популяций запишется в виде

$$\dot{x}_i = x_i(\mathbf{A}\mathbf{y})_i, \quad \dot{y}_j = y_j(\mathbf{B}\mathbf{x})_j, \quad (3.2)$$

где $(\mathbf{A}\mathbf{y})_i = \sum_{k=1}^n a_{ik}y_k$, $(\mathbf{B}\mathbf{x})_j = \sum_{k=1}^n b_{jk}x_k$. Считая суммарную численность каждой из популяций достаточно большой постоянной величиной, введем частоты (относительные численности) типов:

$$u_i = x_i \left/ \sum_{k=1}^n x_k \right., \quad v_j = y_j \left/ \sum_{k=1}^n y_k \right., \quad i, j = 1, \dots, n, \quad (3.3)$$

тогда вектор-функции $\mathbf{u}(t), \mathbf{v}(t)$ принадлежат симплексам вида

$$S_n = \left\{ \mathbf{s}(t) : \sum_{i=1}^n s_i(t) = 1, \quad s_i(t) \geq 0, \quad i = 1, \dots, n \right\}.$$

Используя выражения (3.2) и дифференцируя (3.3), получим биматричную репликаторную систему:

$$\begin{aligned} \dot{u}_i &= u_i ((\mathbf{A}\mathbf{v})_i - (\mathbf{u}, \mathbf{A}\mathbf{v})), \\ \dot{v}_j &= v_j ((\mathbf{B}\mathbf{u})_j - (\mathbf{v}, \mathbf{B}\mathbf{u})), \quad i, j = 1, \dots, n. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Здесь под выражениями $(\mathbf{A}\mathbf{v})_i = \sum_{k=1}^n a_{ik}v_k$, $(\mathbf{B}\mathbf{u})_i = \sum_{k=1}^n b_{ik}u_k$ понимается приспособленность типа, называемая *фитнесом*. Тогда средняя приспособленность (фитнес) представляется в виде: $(\mathbf{u}, \mathbf{A}\mathbf{v}) = \sum_{i=1}^n u_i (\mathbf{A}\mathbf{v})_i$, $(\mathbf{v}, \mathbf{B}\mathbf{u}) = \sum_{i=1}^n v_i (\mathbf{B}\mathbf{u})_i$.

Система (3.4) согласуется с одним из базовых принципов дарвинизма: репродуктивный успех индивида или группы зависит от преимущества собственной приспособленности перед средней приспособленностью по популяции. Приведем основные характеристики репликаторных систем типа (3.4), которые потребуются при исследовании распределенных систем.

- Точки покоя системы (3.4) определяются из уравнений:

$$(\mathbf{A}\mathbf{v})_1 = (\mathbf{A}\mathbf{v})_2 = \dots = (\mathbf{A}\mathbf{v})_n = \beta_1, \quad (\mathbf{B}\mathbf{u})_1 = (\mathbf{B}\mathbf{u})_2 = \dots = (\mathbf{B}\mathbf{u})_n = \beta_2.$$

Матрица Якоби в точке покоя в общем виде [15]: $J = \begin{bmatrix} \Theta & C \\ D & \Theta \end{bmatrix}$. Здесь под Θ понимаются нулевые подматрицы размера $(n-1) \times (n-1)$, под C, D — подматрицы некоторых постоянных коэффициентов.

- Характеристический многочлен системы имеет вид $p(\lambda) = \det(\lambda^2 I - DC)$. Если λ — собственное значение, то и $(-\lambda)$ — собственное значение. Используем этот факт в дальнейшем при анализе устойчивости положения равновесия (из которого следует, в частности, что в двумерном случае система не может иметь точку покоя типа фокус или узел).

2.1. Репликаторные системы в теории игр. Теоретико-игровая интерпретация системы (3.4) основана на игре в нормальной форме с двумя игроками, имеющими разные конечные наборы стратегий и разные матрицы вы-

плат \mathbf{A}, \mathbf{B} (игры такого типа называют биматричными). В такой постановке задачи n обозначает число чистых стратегий игроков, а $\mathbf{u}, \mathbf{v} \in S_n$ — смешанные стратегии игроков. Доминирование одного типа в популяции соответствует чистым стратегиям, возможное сосуществование нескольких типов одновременно — смешанным. Далее будем рассматривать систему в виде (3.4), учитывая, что равновесие по Нэшу в биматричной игре с матрицами выплат \mathbf{A}, \mathbf{B} является точкой покоя системы (3.4) (обратное, вообще говоря, неверно) [103].

3. Распределенная репликаторная система. Рассмотрим репликаторную систему с диффузией:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_i}{\partial t} &= u_i ((\mathbf{A}\mathbf{v})_i - f^A(t)) + d_i^A \frac{\partial^2 u_i}{\partial x^2}, \quad i = 1, \dots, n, \\ \frac{\partial v_j}{\partial t} &= v_j ((\mathbf{B}\mathbf{u})_j - f^B(t)) + d_j^B \frac{\partial^2 v_j}{\partial x^2}, \quad j = 1, \dots, n, \end{aligned} \quad (3.5)$$

где d_i^A, d_j^B — положительные коэффициенты диффузии. Для данной системы $u_i = u_i(x, t)$, $v_j = v_j(x, t)$, где x — пространственная переменная, $t > 0$, $f^A(t), f^B(t)$ — фитнесы каждого игрока. Исходя из биологической и теоретико-игровой предпосылок модели имеет смысл рассматривать ограниченную область определения пространственной переменной: $D \in \mathbb{R}^k$ с кусочно-гладкой границей Γ , $x \in D$ ($k = 1, 2$ или 3). Положим, что $u_i(x, t)$, $v_j(x, t)$ дифференцируемы по t при любых $x \in D$ и принадлежат пространству Соболева $W_2^1(D)$ при $D \in \mathbb{R}^1$ или W_2^2 при $D \in \mathbb{R}^2 (D \in \mathbb{R}^3)$ как функции от x при фиксированном времени. Составим условие, аналогичное условию постоянства частот для сосредоточенной системы (3.4):

$$\forall t : \sum_{i=1}^n \int_D u_i(x, t) dx = 1, \quad \sum_{j=1}^n \int_D v_j(x, t) dx = 1.$$

Тогда фитнесы обеих популяций имеют вид $f^A = \int_D (\mathbf{u}, \mathbf{A}\mathbf{v}) dx$, $f^B = \int_D (\mathbf{v}, \mathbf{B}\mathbf{u}) dx$. На границе Γ множества D зададим однородное условие Неймана:

$$\left. \frac{\partial u_i}{\partial n} \right|_{x \in \Gamma} = 0, \quad \left. \frac{\partial v_j}{\partial n} \right|_{x \in \Gamma} = 0, \quad \text{где } n \text{ — внешняя нормаль к границе множества.}$$

В момент времени $t = 0$ заданы условия Коши: $\mathbf{u}(x, 0) = \phi^A(x)$, $\mathbf{v}(x, 0) = \phi^B(x)$.

Введем обозначение $D_t = D \times [0; \infty)$, $S_n(D_t)$ — множество неотрицательных

вектор-функций $\mathbf{y}(x, t)$ с нормой элементов

$$\|y_i\|_S = \max_{t \geq 0} \left\{ \|y_i(x, t)\|_{W_2^k} + \left\| \frac{\partial y_i(x, t)}{\partial t} \right\|_{W_2^k} \right\}.$$

Решение поставленной начально-краевой задачи будем искать в классе $S_n(D_t)$ функций, удовлетворяющих выражениям

$$\begin{aligned} \int_0^\infty \int_D \frac{\partial u_i}{\partial t} \eta(x, t) dx dt &= \int_0^\infty \int_D u_i [(A\mathbf{v})_i - f^A(t)] \eta(x, t) dx dt - d_i^A \int_0^\infty \int_D (\nabla u_i, \nabla \eta) dx dt, \\ \int_0^\infty \int_D \frac{\partial v_i}{\partial t} \eta(x, t) dx dt &= \int_0^\infty \int_D v_i [(\mathbf{B}\mathbf{u})_i - f^B(t)] \eta(x, t) dx dt - d_i^B \int_0^\infty \int_D (\nabla v_i, \nabla \eta) dx dt, \end{aligned}$$

выполненным при любых дифференцируемых по t функциях $\eta(x, t)$ с компактным носителем на $[0, +\infty)$, принадлежащих к соответствующему пространству Соболева по x .

3.3 Методы и результаты

3.3.1 Исследование распределенной системы общего вида

В качестве положений равновесия динамической системы (3.5) рассмотрим решения $\mathbf{w}^A(x)$, $\mathbf{w}^B(x)$ уравнений

$$\begin{aligned} d_i^A \Delta \mathbf{w}^A(x) + w_i^A ((\mathbf{A}\mathbf{w}^B)_i - f^A) &= 0, \quad i = \overline{1, n}, \\ d_j^B \Delta \mathbf{w}^B(x) + w_j^B ((\mathbf{B}\mathbf{w}^A)_j - f^B) &= 0, \quad j = \overline{1, n}, \end{aligned} \quad (3.6)$$

с граничными условиями $\frac{\partial w_i^A}{\partial n} = 0$, $\frac{\partial w_i^B}{\partial n} = 0$, условиями баланса $\sum_{i=1}^n \int_D w_i^\tau dx = 1$, $\tau = A, B$. Множество неотрицательных функций $w_i^\tau(x)$, $\tau = A, B$, принадлежащих соответствующему пространству Соболева при $i = 1, \dots, n$, удовлетворяющих последнему условию, будем обозначать $S_n(D)$. Сред-

ние фитнесы в этом случае постоянны, так как принимают вид $f^A = \int_D (\mathbf{w}^A, \mathbf{A}\mathbf{w}^B) dx$; $f^B = \int_D (\mathbf{w}^B, \mathbf{B}\mathbf{w}^A) dx$. Точки покоя исходной системы без диффузии удовлетворяют стационарным уравнениям системы (3.6), такие решения будем называть пространственно однородными решениями системы (3.5). Причем обратное тоже верно: пространственно однородные решения системы (3.6) также будут точками покоя исходной системы (3.4). Для анализа устойчивости стационарных решений системы (3.5) введем определение.

Определение 1. Будем говорить, что стационарное решение системы (3.6) $\mathbf{w}^*(x) = (\mathbf{w}^{A*}, \mathbf{w}^{B*}) \in S_n \times S_n$ устойчиво по Ляпунову, если для любого $\varepsilon > 0$ существует такая окрестность

$$U^\delta = \left\{ (\mathbf{w}^A(x), \mathbf{w}^B(x)) \in S_n \times S_n, \quad \sum_{i=1}^n \|w_i^{\tau*}(x) - w_i^\tau(x)\|_{W_2^k} < \delta^2, \quad \tau = A, B, \right\}$$

пары $(\mathbf{w}^{A*}(x), \mathbf{w}^{B*}(x))$, что при любых начальных условиях системы (3.5), принадлежащих окрестности U^δ , будет выполнено

$$\sum_{i=1}^n \|u_i(x, t) - w_i^{A*}(x)\|_S \leq \varepsilon^2, \quad \sum_{i=1}^n \|v_i(x, t) - w_i^{B*}(x)\|_S \leq \varepsilon^2,$$

при любом $t \geq 0$. Здесь под $u_i(x, t), v_i(x, t)$ понимается соответствующее решение системы (3.5) с начальными условиями $w_i^A(x), w_i^B(x)$, $i = 1, \dots, n$. Здесь $\|u\|_{\mathbb{B}} = \max_{t \geq 0} \{ \|u(x, t)\|_{W_2^k} + \|\frac{\partial u(x, t)}{\partial t}\|_{W_2^k} \}$.

Рассмотрим следующую краевую задачу на собственные значения:

$$\Delta\psi(x) + \lambda\psi(x) = 0, \quad x \in D, \quad \partial_n\psi|_{x \in \Gamma} = 0. \quad (3.7)$$

При $\psi_0(x) = 1$, $\{\psi_i(x)\}_{i=1}^\infty$ — полная система в пространстве Соболева W_2^1 , такая, что

$$\langle \psi_i(x), \psi_j(x) \rangle = \int_D \psi_i(x)\psi_j(x) dx = \delta_{ij}, \quad (3.8)$$

где под δ_{ij} подразумевается символ Кронекера. Соответствующие собственные значения удовлетворяют условию [195]: $0 = \lambda_0 < \lambda_1 \leq \dots \leq \lambda_i \leq \dots \leq \lim_{i \rightarrow \infty} = +\infty$.

Теорема 1. Пусть пара $(\mathbf{u}^*, \mathbf{v}^*) \in \text{int}(S_n \times S_n)$ является устойчивым по Ляпунову положением равновесия системы (3.4), тогда для любых положительных значений коэффициентов диффузии d_i^A, d_i^B , $i = 1, \dots, n$, это положение дает устойчивое пространственно однородное стационарное решение распределенной системы (3.5).

Будем искать решение системы (3.5) в виде

$$u_i(x, t) = u_i^* + w_i^A(x, t), \quad v_i(x, t) = v_i^* + w_i^B(x, t), \quad (3.9)$$

$$w_i^A(x, t) = C_0^i(t) + \sum_{k=1}^{\infty} C_k^i(t) \psi_k(x), \quad w_i^B(x, t) = E_0^i(t) + \sum_{k=1}^{\infty} E_k^i(t) \psi_k(x),$$

где $(\mathbf{u}^*, \mathbf{v}^*)$ — положение равновесия исходной системы без диффузии (3.4), $C_k^i(t), E_k^i(t)$ — гладкие функции, стремящиеся к нулю при $t \rightarrow \infty$, при этом ψ_i удовлетворяют (3.7) и (3.8) при всех i . Используя условия Коши и постоянства частот, получим

$$\sum_{i=1}^n u_i^* = 1, \quad \sum_{i=1}^n v_i^* = 1 \Rightarrow \sum_{i=1}^n C_0^i(t) = 0, \quad \sum_{i=1}^n E_0^i(t) = 0. \quad (3.10)$$

1. Положим $k = 0$ и подставим решение вида (3.9) в систему (3.5), учитывая, что в положении равновесия выполнено $(\mathbf{A}\mathbf{v}^*)_i - (\mathbf{u}^*, \mathbf{A}\mathbf{v}^*) = 0$ и $(\mathbf{A}\mathbf{v}^*, C_0) = 0$ (следствие условия (3.10)). Оставляя только линейные члены, получим (применяя аналогичную процедуру и для E_0)

$$\frac{d}{dt} C_0^i(t) = u_i^* ((\mathbf{A}\bar{E}_0)_i - (\mathbf{A}^T \mathbf{u}^*, \bar{E}_0)), \quad (3.11)$$

$$\frac{d}{dt} E_0^i(t) = v_i^* ((\mathbf{B}\bar{C}_0)_i - (\mathbf{B}^T \mathbf{v}^*, \bar{C}_0)), \quad (3.12)$$

где $\bar{E}_0 = (E_0^1, \dots, E_0^n), \bar{C}_0 = (C_0^1, \dots, C_0^n)$. Якобиан исходной системы без диффузии (3.4), взятый в точке $(\mathbf{u}^*, \mathbf{v}^*)$, совпадает с матрицей этой системы (3.11): $J = \begin{bmatrix} 0 & C \\ D & 0 \end{bmatrix}$, где $C = \{c_{ij}\} : c_{ij} = a_{ij} u_i^* - u_i^* (\mathbf{A}\mathbf{u}^*)_i$, $D = \{d_{ij}\} : d_{ij} = b_{ij} v_i^* - v_i^* (\mathbf{B}\mathbf{v}^*)_i$. Таким образом, тривиальное положение равновесия системы (3.11) также будет устойчиво.

2. Умножая уравнения системы (3.5) на функции $\psi_k(x)$ и оставляя только линейные члены при подстановке (3.9) с учетом выражения (3.7) имеем

$$\frac{d}{dt}C_k^i(t) = u_i^*(\mathbf{A}\bar{E}_k)_i - \lambda_k d_i^A C_k^i(t), \quad \frac{d}{dt}E_k^i(t) = v_i^*(\mathbf{B}\bar{C}_k)_i - \lambda_k d_i^B E_k^i(t),$$

где λ_k — собственное значение задачи (3.7). Матрица Якоби последней системы: $J = \begin{bmatrix} \Lambda_1 & \mathbf{A}^* \\ \mathbf{B}^* & \Lambda_2 \end{bmatrix}$, где $\mathbf{A}^* = \{u_i^* a_{ij}\}$, $\mathbf{B}^* = \{v_i^* b_{ij}\}$, $\Lambda_1 = \{-d_i^A \lambda_k \delta_{ij}\}$, $\Lambda_2 = \{-d_i^B \lambda_k \delta_{ij}\}$, $\delta_{ij} = \begin{cases} 0, & i \neq j \\ 1, & i = j \end{cases}$. Получим выражение для следа якобиана:

$$\text{Tr}J = -\lambda_k \sum_i (d_i^A + d_i^B) < 0.$$

Следовательно, положение равновесия $(\mathbf{u}^*, \mathbf{v}^*)$ устойчиво.

3.2 Существование пространственно неоднородных решений. Рассмотрим систему (3.5), представив ее в виде

$$\begin{cases} \frac{dw_i^A}{dx} = p_i(x); \\ \frac{dp_i}{dx} = -\frac{1}{d_i^A} w_i^A ((\mathbf{A}w^B)_i - f^A); \\ \frac{dw_i^B}{dx} = q_i(x); \\ \frac{dq_i}{dx} = -\frac{1}{d_i^B} w_i^B ((\mathbf{B}w^A)_i - f^B); \end{cases}$$

где $f^A = \int_D (w^A, \mathbf{A}w^B)$; $f^B = \int_D (w^B, \mathbf{B}w^A)$. Причем $p_i(0) = q_i(0) = 0 \Rightarrow w_i^k = 0$; $k = A, B$; $i = \overline{1, n}$. Точка покоя такой системы определяется из уравнений:

$$p_i^* = 0, q_i^* = 0; \quad (\mathbf{A}w^B)_i = (w^A, \mathbf{A}w^B); \quad (\mathbf{B}w^A)_i = (w^B, \mathbf{B}w^A); \quad i = \overline{1, n}.$$

Более того, эта точка будет являться точкой покоя и для исходной системы без диффузии. Характеристический многочлен этой системы: $(-\lambda)^{4n} - |D^B| \cdot |C^A|$, C^A, D^B совпадают с введенными ранее блоками C, D с точностью до деления на соответствующие коэффициенты диффузии.

Введем некоторые специальные множества в фазовом пространстве. Обозначим за Σ множество, на котором p, q обращаются в ноль:

$$\Sigma = \{p \in \mathbb{R}^n, q \in \mathbb{R}^n; \quad p_i = 0; q_i = 0; i = \overline{1, n}\}.$$

Гиперплоскость, на которой w^A, w^B совпадает с u^*, v^* :

$$\Pi = \{(w^A, w^B) : w_i^A = u_i^*, w_i^B = v_i^*; i = \overline{1, n}\}.$$

$$U_- = \{(w^A, w^B) : (\mathbf{A}w^B)_i - f^A < 0\}; \quad V_- = \{(w^A, w^B) : (\mathbf{B}w^B)_i - f^B < 0\};$$

$$U_+ = \{(w^A, w^B) : (\mathbf{A}w^B)_i - f^A > 0\}; \quad V_+ = \{(w^A, w^B) : (\mathbf{B}w^A)_i - f^B > 0\}.$$

Пусть значение x увеличивается от нуля, так как $x = 0 : p(0) = q(0)$, то начало фазовой траектории лежит на гиперплоскости Σ . Пусть $w(0) = (w^A(0), w^B(0)) \in U_- \cap V_-$. Отсюда получим, что $p_i(x), q_i(x)$ возрастает по x в окрестности нуля $\forall i$. Таким образом, $p_i(x) > 0, q_i(x) > 0, \forall i$, что означает рост w_i^A, w_i^B . Если $(\mathbf{A}w^B(0))_i < (\mathbf{A}w^B(x))_i; \quad (\mathbf{B}w^A(0))_i < (\mathbf{B}w^A(x))_i$; то $(\mathbf{A}w^B)_i - f^A; (\mathbf{B}w^A)_i - f^B$ возрастают при увеличении x . Продолжая аналогичные рассуждения, приходим к выводу, что такой характер роста будет верным при всех x . Следовательно, найдется такая пара (w^A, w^B) , что будет достигнута гиперплоскость Π , после чего, в силу непрерывности функций, $(w^A, w^B) \in U_+ \cap V_+$ и $p_i(x), q_i(x)$ начнут убывать. Но тогда найдется такое x_i^* , что повторно будет достигнута гиперплоскость Σ . В $x_i^* = 1, \forall i = \overline{1, n}$. Но аналогичным образом можно уменьшить значение вдвое: фазовая траектория совершит цикл и попадет на гиперплоскость Π . Продолжая уменьшать выбранную величину, получим, что (3.6) имеет пространственно неоднородное решение.

3.1. Игровая динамика распределенных репликаторных уравнений.

Определение 2. Будем говорить, что пара $(\hat{w}^A(x), \hat{w}^B(x)) \in S_n(D) \times S_n(D)$ является распределенным равновесием по Нэш, если

$$\begin{aligned} \int_D (\mathbf{u}(x,t), \mathbf{A}\hat{w}^B(x)) dx &\leq \int_D (\hat{w}^A(x), \mathbf{A}\hat{w}^B(x)) dx, \\ \int_D (\mathbf{v}(x,t), \mathbf{B}\hat{w}^A(x)) dx &\leq \int_D (\hat{w}^B(x), \mathbf{B}\hat{w}^A(x)) dx, \\ \forall (\mathbf{u}(x,t), \mathbf{v}(x,t)) \in S_n(D) \times S_n(D) : &\quad \mathbf{u} \neq \hat{w}^A; \mathbf{v} \neq \hat{w}^B. \end{aligned}$$

Тогда если (\hat{w}^A, \hat{w}^B) — распределенное равновесие по Нэш, то оно является и равновесием по Нэш в классическом смысле:

$$\begin{aligned} \int_D (\mathbf{u}(x,t), \mathbf{A}\hat{w}^B(x)) dx &= (\bar{\mathbf{u}}(t), \mathbf{A}\hat{w}^B), \quad \bar{\mathbf{u}}(t) = \int_D u_i(x,t) dx, \\ \int_D (\mathbf{v}(x,t), \mathbf{B}\hat{w}^A(x)) dx &= (\bar{\mathbf{v}}(t), \mathbf{B}\hat{w}^A), \quad \bar{\mathbf{v}}(t) = \int_D v_i(x,t) dx. \end{aligned}$$

Так как $\forall t : \sum_{i=1}^n \int_D u_i(x,t) dx = 1, \quad \sum_{i=1}^n \int_D v_i(x,t) dx = 1$, то $\bar{\mathbf{u}}(t) \in S_n, \bar{\mathbf{v}}(t) \in S_n$.

Откуда

$$(\bar{\mathbf{u}}, \mathbf{A}\hat{w}^B) \leq (\hat{w}^A, \mathbf{A}\hat{w}^B), \quad (\bar{\mathbf{v}}, \mathbf{B}\hat{w}^A) \leq (\hat{w}^B, \mathbf{B}\hat{w}^A).$$

Теорема 2. Если $(\hat{w}^A(x), \hat{w}^B(x)) \in \text{int}(S_n \times S_n)$ является устойчивым по Ляпунову решением системы (3.5), тогда $(\hat{w}^A(x), \hat{w}^B(x))$ — распределенное равновесие по Нэш.

Доказательство аналогично приведенному в работе [49] для симметричных репликаторных систем. Пара $(\hat{w}^A(x), \hat{w}^B(x))$ по определению устойчива по Ляпунову:

$$\forall \varepsilon > 0 \quad \exists \begin{aligned} U_1^\delta &= \{w(x) \in S_n(\Omega) : \sum_{i=1}^n \|\hat{w}_i^A - w_i(x)\|_{W_2^1(\Omega)}^2 \leq \delta\}; \\ U_2^\delta &= \{w(x) \in S_n(\Omega) : \sum_{i=1}^n \|\hat{w}_i^B - w_i(x)\|_{W_2^1(\Omega)}^2 \leq \delta\} \end{aligned}$$

— окрестности $\hat{w}^A(x), \hat{w}^B(x)$, такие что $\forall t \geq 0$

$$\sum_{i=1}^n \|u_i(x,t) - \hat{w}_i^1(x)\|^2 \leq \varepsilon^2;$$

$$\sum_{i=1}^n \|v_i(x,t) - \hat{w}_i^2(x)\|^2 \leq \varepsilon^2.$$

Докажем от противного. Пусть $(\hat{w}^1(x), \hat{w}^2(x))$ не является равновесием по Нэшу в смысле распределенной системы. Учитывая непрерывность скалярного произведения, $\exists i$ и

$$\exists \xi_1, \xi_2 = \text{const} > 0 :$$

$$\int_{\Omega} (\mathbf{A}v(x,t))_i dx - \int_{\Omega} (u(x,t), \mathbf{A}v(x,t)) dx > \xi_1;$$

$$\int_{\Omega} (\mathbf{B}u(x,t))_i dx - \int_{\Omega} (v(x,t), \mathbf{B}u(x,t)) dx > \xi_2.$$

Тогда для любых элементов из окрестности $(\hat{w}^1(x), \hat{w}^2(x))$ выполнено (исходя из системы без диффузии)

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \overline{\ln(u_i(t))} &= \int_{\Omega} ((\mathbf{A}v(x,t))_i - (u(x,t), \mathbf{A}v(x,t))) dx + d_i^A \int_{\Omega} \frac{\Delta u_i(x,t)}{u_i(x,t)} dx; \\ \frac{d}{dt} \overline{\ln(v_i(t))} &= \int_{\Omega} ((\mathbf{B}u(x,t))_i - (v(x,t), \mathbf{B}u(x,t))) dx + d_i^B \int_{\Omega} \frac{\Delta v_i(x,t)}{v_i(x,t)} dx; \end{aligned}$$

где $\overline{\ln(u_i(t))} = \int_{\Omega} \ln(u_i(x,t)) dx$; $\overline{\ln(v_i(t))} = \int_{\Omega} \ln(v_i(x,t)) dx$. Используем граничное условие Неймана:

$$\int_{\Omega} \frac{\Delta u_i(x,t)}{u_i(x,t)} dx = \sum_{i=1}^n \int_{\Omega} \frac{1}{u_i^2(x,t)} \left(\frac{\partial u_i(x,t)}{\partial x_k} \right)^2 dx \geq 0.$$

Для v аналогично.

$$\frac{d}{dt} \overline{\ln(u_i(t))} > \xi_1 > 0; \quad \frac{d}{dt} \overline{\ln(v_i(t))} > \xi_2 > 0.$$

$$\overline{\ln(u_i(t))} > \xi_1 t + k_i > 0; \quad \overline{\ln(v_i(t))} > \xi_2 t + k_i > 0; \quad i = \overline{1, n}.$$

Так как $u_i(x,t) > 0$; $v_i(x,t) > 0$; применим неравенство Йенсена

$$\overline{\ln(u_i(t))} \leq \ln(\overline{u_i(t)});$$

$$\overline{\ln(v_i(t))} \leq \ln(\overline{v_i(t)}); \quad i = \overline{1, n}.$$

Отсюда

$$\bar{u}_i(t) > C_0 \exp \xi_1 t; \quad \bar{v}_i(t) > C_0 \exp \xi_2 t; \quad t \geq 0.$$

Противоречие с предположением устойчивости по Ляпунову.

3.3.2 Репликаторные системы с матрицами 2×2 :

Родительский вклад

Рассмотрим системы (3.4) с двумя стратегиями, которые можно разделить на два класса в зависимости от типа положения равновесия [15]: центр или седло. Рассмотрим задачу, известную как “родительский вклад”, или “борьба полов”. В изначальной постановке [76] в задаче рассматривался вклад особей двух полов в выведение общего потомства, при наборе из двух стратегий (“охранять” или “покинуть”) и параметрах: вероятность выживания потомства при разных парах стратегий, вероятность завести потомство с еще одной женской особью для мужских особей, количество потомков у самки [14]. В другой интерпретации [196] также оценивается вклад родительских особей в выращивание общего потомства, но в расчет принимаются другие параметры и способы поведения [14;15]. Выбирается по два типа стратегии: женская особь может придерживаться так называемых “медленной” и “быстрой” стратегий (v_1, v_2) , мужская — “непостоянной” и “верной” (u_1, u_2) . Введем константы, характеризующие выплаты: G — успешное выращивание потомства, увеличивает фитнес обоих полов, $(-C)$ — если одна особь (женская) растит потомство в одиночестве, $(-/2)$ — если особи участвуют в равной мере в выведении потомства, $(-E)$ — затраты на длительный период ухаживания. Матрицы выплат \mathbf{A} (мужская особь) и \mathbf{B} (женская особь): $A = \begin{bmatrix} 0 & G \\ G - C/2 - E & G - C/2 \end{bmatrix}$, $\mathbf{B} = \begin{bmatrix} 0 & G - C/2 - E \\ G - C & G - C/2 \end{bmatrix}$. Причем $0 < E < G < C < 2(G - E)$. Положение равновесия системы (центр) имеет вид $F = \left(\frac{E}{C - G + E}; \frac{G - C}{G - C - E}; \frac{C}{2(G - E)}; \frac{G - C/2 - E}{G - E} \right)$. Таким образом, данная упрощенная модель взаимодействия полов является примером естественного биологического осциллятора.

Численно данная задача интегрировалась по явной схеме Эйлера первого порядка, производные аппроксимировались центральными разностями. Для численного моделирования были выбраны конкретные значения затрат $G = 1.0$, $C = 1.1$ и $E = 0.1$ и построены соответствующие матрицы. На рис. 3.3 приведен

фазовый портрет данной системы. При включении механизма диффузии происходит постепенное устранение пространственной неоднородности, на рис. 3.4 показан процесс изменения $u_1(t, x)$ при коэффициентах диффузии $d_i^A = d_i^B = 0.02$ и пространственно неоднородном начальном распределении.

5. Репликаторные системы с матрицами 2×2 : “ястребы–голуби”.

Рассмотрим еще один классический пример. Две особи (два вида) конкурируют за территорию или полезный ресурс. Каждый игрок может выбрать одну из стратегий: “ястреб” или “голубь”. Названия стратегий условные, обозначающие лишь два типа поведения: вступить в агрессивный конфликт или отступить. В асимметричной форме игры будем считать ущерб игроков различным в случае, если они выбирают разные стратегии. Пусть первый игрок — “владелец”, второй — “захватчик”. Если оба выбирают агрессивное поведение, ущерб будем считать одинаковым и равным a , если оба отступили — 0 . В случае атаки “захватчика” ущерб соответственно $e \leq c$; агрессивного поведения “владельца” — $b \leq d$. Причем $a \leq c \leq e$, $a \leq d \leq b$, $\mathbf{A} = \begin{bmatrix} a & b \\ c & 0 \end{bmatrix}$, $\mathbf{B} = \begin{bmatrix} a & d \\ e & 0 \end{bmatrix}$. Данный класс задач, но с различными интерпретациями, крайне распространен. В теории игр аналогичными ему являются “дилемма заключенного” и координационная игра. В любом варианте внутренняя точка покоя, если она есть, — седло.

Рассматриваемая задача также была исследована численно для следующих значений параметров : $a = 1$, $b = 3$, $c = 4$, $d = 5$, $e = 3$. Фазовый портрет системы изображен на рис. 3.1. При значении всех коэффициентов диффузии равном 0.02 пространственно неоднородные начальные условия со временем переходят в пространственно однородные (рис. 3.2). Причем устойчивость достигнутого положения равновесия это проявление стабилизирующего эффекта диффузии (в обычном случае это неустойчивое равновесие). При достаточно больших коэффициентах диффузии получен стабилизирующий эффект.

3.4 Заключение к главе

В данной главе рассмотрена пространственно распределенная версия репликаторной системы, соответствующей биматричной игре. Исследовано предельное поведение пространственно однородных решений, доказана теорема о сохранении устойчивости. Предложено обобщение теоретико-игровой терминологии на случай распределенной системы и установлена связь между равновесием по Нэшу и устойчивостью по Ляпунову.

Основной результат этой главы согласуется с теорией Р. Дурретт и С. Левин [44], где авторы обсуждали различные подходы к моделированию пространственной динамики. В рассмотренной задаче методу самосогласованного поля, при котором полагается, что попарное взаимодействие индивидов в достаточно большой и однородной популяции равновероятно, соответствует классическая биматричная репликаторная система. В качестве модели с явно заданным пространством взята модель типа реакция-диффузия [49; 50]. Как было показано в [51] на примере ряда популяционных задач, что возможность сосуществования видов в пространственно распределенном случае можно определить из свойств соответствующей динамической системы. Это предположение подтверждается на примере устойчивых пространственно однородных решений. Тем не менее, неустойчивые решения также могут стабилизироваться. Кроме того, существуют пространственно неоднородные решения, для которых нет аналогов в исходных динамических системах.

3.5 Основные обозначения

$\mathbf{A} = \{a_{ij}\}, \mathbf{B} = \{b_{ij}\},$ $i, j = 1, \dots, m$	Матрицы выплат, i, j — номера стратегий.
x_i, y_i	Численности подпопуляций, использующих стратегию с номером i первого и второго типов (игроков) соответственно.
\mathbf{x}, \mathbf{y}	Векторы распределения популяции по стратегиям: $\mathbf{x} = (\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n), \mathbf{y} = (\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_n).$
x	Пространственная переменная.
$u_i(x, t), v_i(x, t)$	Плотности вероятности выбора i -й стратегии в момент времени t .
$f^A(x), f^B(x)$	Функции приспособленности первого и второго игроков соответственно.

3.6 Иллюстрации

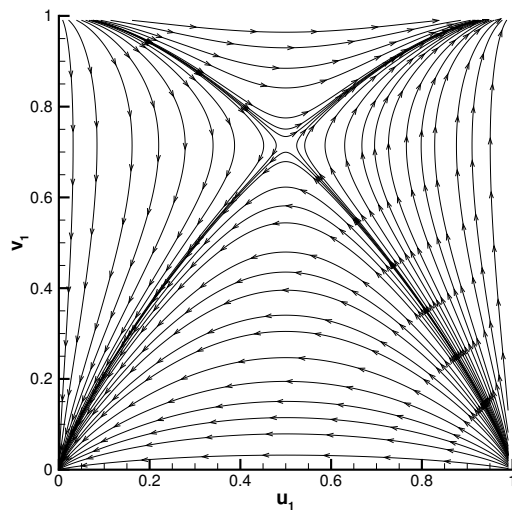


Рисунок 3.1 — Фазовый портрет системы “владелец–захватчик” без диффузии

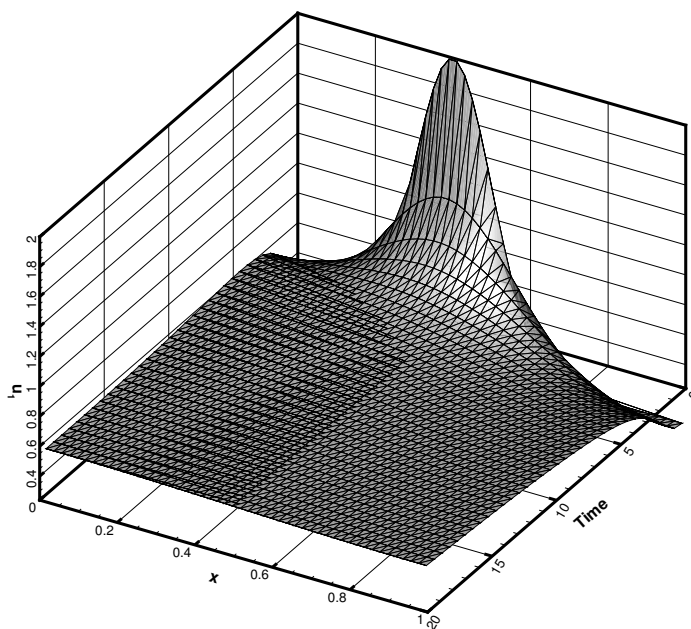


Рисунок 3.2 — Стабилизирующий эффект в распределенной репликаторной системе “владелец–захватчик”

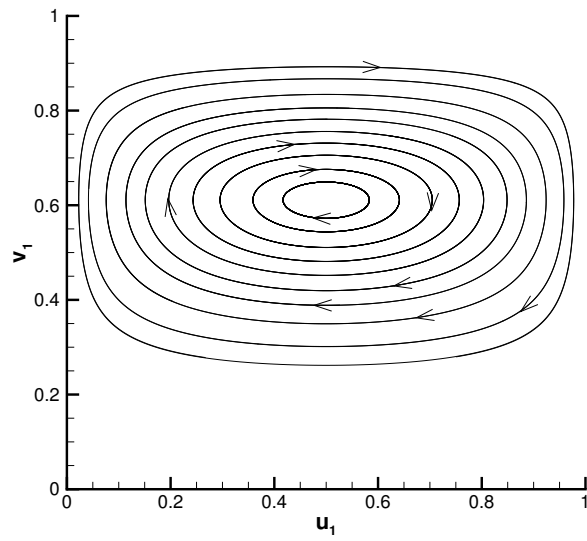


Рисунок 3.3 — Фазовый портрет системы “борьба полов” без диффузии

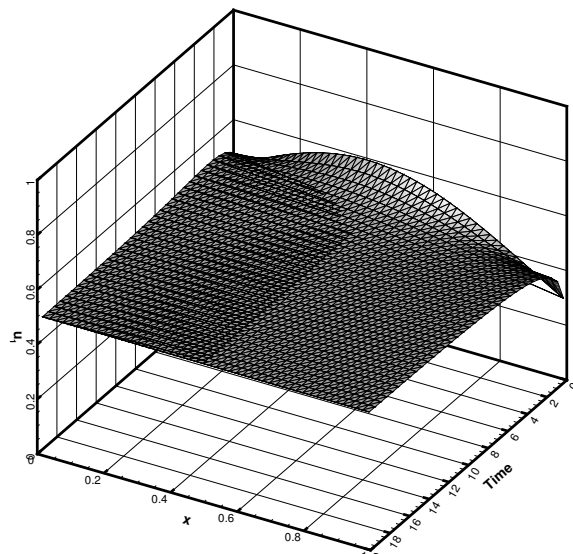


Рисунок 3.4 — Решение распределенной репликаторной системы “борьба полов” в зависимости от времени

Глава 4. Численные методы

4.1 Постановка задачи

В данной главе рассматриваются численные методы анализа репликаторных систем на примере двух моделей: пространственно распределенных репликаторных уравнений и модели квазивидов с мутаторным эффектом. Необходимость использования численных методов для исследования данного типа систем обусловлена отсутствием, за небольшим исключением, точных аналитических решений для систем общего вида (более подробно проблема обсуждается, например, в [16; 17]). Более того, системы дифференциальных уравнений, возникающие в результате формализации эволюционных процессов, имеют большую размерность и большой разброс характерного времени протекающих процессов. В результате большая часть исследователей использует методы стохастического моделирования (варианты метода Монте-Карло), берущие начало в знаменитой работе Гиллеспи [197]. Обзор недавних достижений в этом направлении может быть найден в его работе [198]. Такие методы, хотя и позволяют моделировать практически любую систему, описание которой возможно в рамках общих уравнений химической кинетики, являются очень ресурсоемкими.

Данная глава посвящена описанию более эффективных с вычислительной точки зрения методов решения нелинейных систем уравнений в частных производных, применяемых в эволюционных моделях и использованных для исследования в работах одного из авторов статьи [38; 41; 53]. Структура главы следующая: в части 4.2 описываются эволюционные модели, учитывающие пространство, в части 4.3 – модели с изменяющейся интенсивностью мутации, в части 4.4 – численные методы и результаты моделирования.

Репликаторные уравнения, подробно обсуждавшиеся в обзоре литературы и Главе 3, представляют собой частный случай репликаторных систем и являются одними из самых изученных среди моделей биоматематики и эволюционной теории игр систем обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ). Приведем здесь снова классическую постановку [14] системы уравнений:

$$\dot{u}_i = u_i(f_i(\mathbf{u}) - \phi(\mathbf{u})), i = 1, \dots, n, \quad (4.1)$$

где u_i – относительная численность некоторого типа в популяции (генотипа или типа макромолекул), $\mathbf{u} = (u_1, \dots, u_n)$. Эффективность репликации отдельного типа выражается через функцию приспособленности, которая в задачах, связанных с теоретико-игровой динамикой с матрицей выплат $\mathbf{A} = \{a_{ij}\}, i, j = 1, \dots, n$, имеет вид $f_i(\mathbf{u}) = \sum_{j=1}^n a_{ij}u_j$. Тогда средняя приспособленность задается с помощью стандартного скалярного произведения как $\phi(\mathbf{u}) = (\mathbf{u}, \mathbf{A}\mathbf{u})$. Основные допущения, заложенные в модели, заключаются в случайности попарного взаимодействия типов и в бесконечном размере популяции. Для численного интегрирования систем дифференциальных уравнений вида 4.1 используются различные численные методы. В первую очередь, явные и неявные методы Рунге-Кутты и их модификации [199–201], учитывающие структуру решения однородной задачи. Актуальный обзор и сравнительный анализ основных методов данного класса можно найти в статье [202].

4.2 Пространственно-распределенная модель репликации

В реальных биологических задачах даже те популяции, размер которых можно считать достаточно большим, распределены в пространстве, что существенно влияет на динамику распределения типов в популяции [49; 203–205]. В работах [49; 50] был рассмотрен и проанализирован распределенный вариант системы:

$$\dot{u}_i = u_i(f_i(u) - f^s(u)) + d_i\delta_x u_i, i = 1, \dots, n. \quad (4.2)$$

, с аналогичными классическим функциями приспособленности, интегральным значением $f^s(u(x)) = \int(Au, u)dx$, ответственным за механизм глобального регулирования, и постоянными коэффициентами диффузии d_i .

Системы уравнений вида 4.2 относятся к типу реакция-диффузия и требуют для своего решения методов, явным образом учитывающих возможную пространственную неоднородность решения. В данной области можно выделить две основные группы методов. Во-первых, варианты метода конечных объемов [206]. Во-вторых, спектральные методы (методы конечных элементов) на основе разрывного метода Галеркина и других возможных аппроксимаций пространства решений [207].

Сосредоточенный вариант биматричной репликаторной системы, которой с матрицами выплат $A_{n \times n}, B_{n \times n}$ имеет вид [207; 208]:

$$\begin{aligned}\dot{u}_i &= u_i((Au)_i - (u, Av)), \\ \dot{v}_j &= v_j((Bv)_j - (v, Bu)),\end{aligned}$$

где $u_i(t), v_i(t)$, — относительные численности типов популяций, $(Au)_i = \sum_{j=1}^n a_{ij}u_j$, $(Bv)_i = \sum_{j=1}^n b_{ij}v_j$. Тогда пространственно распределенная постановка биматричной задачи имеет вид:

$$\begin{aligned}\partial_t u_i &= u_i((Au)_i - f^A(u, v)) + d_i^A \delta_x u_i, \\ \partial_t v_j &= v_j((Bv)_j - f^B(u, v)) + d_j^B \delta_x v_j.\end{aligned}\tag{4.3}$$

В этой модели предполагается, что набор коэффициентов диффузии $d_i^{A,B}$ постоянен, функции $u_i(x, t), v_i(x, t)$ заданы на временном полуинтервале $[0, +\infty)$ и некотором замкнутом многообразии $x \in \Omega$.

4.3 Модель описывающая мутаторный эффект

Воспроизведем в этом параграфе некоторые условия, сформулированные в Главе 1. А именно, рассмотрим модификацию модели Кроу-Кимуры [12; 17] для эволюционного процесса с учетом влияния гена-мутатора [38]. Исследования эволюционных моделей, описывающих мутаторный эффект, играют важную роль в понимании эволюции рака и РНК-вирусов [27; 28; 134]. Численно-аналитические исследования для моделей Эйгена и Кроу-Кимуры с мутаторным эффектом были предложены в [33; 209], но учитывали только функции приспособленности специального вида.

В предлагаемой модели положим, что геном представлен цепочкой из $N+1$ гена, при этом 2 аллеля каждого гена кодируются символами ± 1 : $s_\tau = \pm 1$, где $\tau = 0, \dots, N$. Первый ген в цепочке соответствует гену-мутатору, биохимическая активность которого влияет на интенсивность мутации в геноме. Если ген-мутатор находится в нормальном состоянии (дикий тип генома: $s_0 = +1$), то интенсивность мутации в основной части генома $S_i = (s_0, \dots, s_N), i = 1, \dots, 2^N$

равна μ_1 . Если же мутация происходит в гене-мутаторе и $s_0 = -1$ (мутаторный тип генома), то интенсивность мутации в основной части генома увеличивается до μ_2 . Интенсивность мутации самого гена-мутатора задается отдельно и равняется: α_1 для перехода $s_0 : +1 \rightarrow -1$ и α_2 для обратного перехода $s_0 : -1 \rightarrow +1$. Положим, что задана опорная последовательность, без ограничения общности можем считать, что она имеет вид $S = (+1, +1, \dots, +1)$. Таким образом, расстояние Хэмминга от нее до некоторой последовательности S_i определяется минимальным количеством мутаций $l \equiv d(S, S_i) = (N - \sum_{\tau=1}^N s_\tau)/2$, необходимым, чтобы перевести опорную последовательность в состояние S_i .

Допустим, как и в классической модели Кроу-Кимуры, что ландшафт приспособленности симметричен, то есть значение функции приспособленности определяется только параметром l . Тогда для распределения количества последовательностей по классам Хэмминга $P_l(t), Q_l(t)$ для дикого и мутаторного типов соответственно, система уравнений имеет вид:

$$\begin{aligned} \frac{dP_l(t)}{Ndt} &= \alpha_2 Q_l + P_l(f(x_l) - (\mu_1 + \alpha_1)) \\ &+ \mu_1 \left(P_{l-1} \frac{N-l+1}{N} + P_{l+1} \frac{l+1}{N} \right) - P_l R, \\ \frac{dQ_l(t)}{Ndt} &= \alpha_1 P_l + Q_l(g(x_l) - (\mu_2 + \alpha_2)) \\ &+ \mu_2 \left(Q_{l-1} \frac{N-l+1}{N} + Q_{l+1} \frac{l+1}{N} \right) - Q_l R, \\ R(t) &= \sum_l (P_l(t)f(x_l) + Q_l(t)g(x_l)), \\ x_l &= 1 - \frac{2l}{N}, 0 \leq l \leq N, \end{aligned} \tag{4.4}$$

где $f(x_l)$ — функция приспособленности последовательностей дикого типа, с нормальным геном-мутатором, $g(x_l)$ — функция приспособленности последовательностей мутаторного типа. Заметим, что функции приспособленности могут отличаться, а v может на несколько порядков превосходить (например, в 10-100 раз [29]).

4.4 Численные методы и результаты моделирования

В связи с необходимостью численно решать системы уравнений 4.3 и 4.4 автором был разработан код, написанный на языке программирования C++. Детали реализации, так же как и отрывки исходного кода программ приведены в приложении А

Исследуемые эволюционные модели приводят к системам обыкновенных дифференциальных уравнений большой размерности. В случае модели Кроу-Кимуры размерность системы растет линейно с ростом количества генов (или длины макромолекул, в зависимости от биологической интерпретации), тогда как в модели Эйгена размерность растет экспоненциально (пример так называемого “проклятия размерности”). Для решения такого рода систем ОДУ активно разрабатываются новые численные методы [210; 211]. Можно отметить метод FSP (finite state projection), впервые предложенный в работе [29; 212] и получивший развитие в работе [211], непосредственно понижающий размерность исходной системы.

В качестве численного метода был использован метод конечных объемов, который сформулирован для решения систем дифференциальных уравнений общего вида:

$$\frac{\partial}{\partial t}u(x,t) + \frac{\partial}{\partial x}f(u) = S(u,x), x \in \Omega, t \in [0; +\infty),$$

где Ω — замкнутая область евклидова пространства (далее для простоты ограничимся одномерным случаем), $u = u(x,t)$ — вектор переменных, задающих состояние системы, $f = f(u)$ — тензор потоков, задающих направление и интенсивность изменения состояния в пространстве, член $S = S(u,x)$ определяет возникновение, уничтожение и взаимное превращение переменных состояния.

Все упомянутые ранее системы уравнений могут быть приведены к данному виду. С примером успешного применения метода данного типа для уравнения Фоккера-Планка можно ознакомиться в статье [213]. Ниже приводится детальное описание реализованного метода.

В дальнейшем мы ограничимся случаем $S(u,x) = S(u)$, тогда данная система нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных,

снабженная необходимыми начальными условиями, будет иметь вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}u(x,t) + \frac{\partial}{\partial x}f(u) &= S(u,x), \\ u(x,0) &= u_0(x). \end{aligned} \quad (4.5)$$

Стоит отметить, что прямым следствием наличия ненулевой правой части является появление пространственно неоднородных стационарных решений, а именно решений $\tilde{u} = \tilde{u}(x)$ неоднородной системы уравнений:

$$\frac{\partial}{\partial x}f(\tilde{u}) = S(\tilde{u}),$$

как, например, в случае распределенной репликаторной системы 4.3. В методе конечных объемов, область пространства Ω полностью разбивается на ячейки $\Omega_i = [x_{i-1/2}, x_{i+1/2}]$ (контрольные объемы), которые имеют с соседними ячейками общую границу меры ноль. Осредненные внутри каждой пространственной ячейки Ω_i , имеющей размер $\delta x = x_{i+1/2} - x_{i-1/2}$, значения переменных $u = u(x, t)$ в момент времени t^n определяются следующим образом:

$$u_i^n = \frac{1}{\delta x_i} \int_{x_{i-1/2}}^{x_{i+1/2}} u(x, t^n) dx. \quad (4.6)$$

Далее мы вводим понятие пространственно-временной ячейки $\Omega_i^n = [x_{i-1/2}, x_{i+1/2}] \times [t^n, t^{n+1} + \delta t]$, заметаемой отрезком Ω_i в течение временного шага $\delta t = t^{n+1} - t^n$. Затем в каждой такой ячейке вводим локальную систему координат (ξ, τ) , определяемую соотношениями $x = x_{i-1/2} + \xi \delta x_i$ и $t = t^n + \tau \delta t$.

Будем обозначать численное решение задачи 4.5, определенное внутри каждой ячейки Ω_i^n , как $u_i(\xi, \tau)$. Интегрируя уравнение 4.5 по каждому пространственно-временному объему, получим классическую формулировку метода конечных объемов:

$$u_i^{n+1} = u_i^n - \frac{\delta t}{\delta x_i} (f_{i+1/2} - f_{i-1/2}) + \delta t S_i, \quad (4.7)$$

где введены следующие обозначения:

$$f_{i+1/2} = \int_0^1 f_h(u_i(1,\tau), u_{i+1}(0,\tau)) d\tau,$$

$$S_i = \int_0^1 \int_0^1 S(u_i(\xi,\tau)) d\xi d\tau.$$

Здесь f_h это функция численного потока зависящая только от значений, экстраполированных на границу между ячейками. Переход с текущего временного слоя на новый временной слой происходит в соответствии с 4.7. Выбор конкретного способа вычисления интегралов в правой части выражений завершает формулировку численного метода. Явный метод первого порядка точности по времени и пространству, будет иметь вид:

$$f_{i+1/2} = \int_0^1 f_h(u_i(1,\tau), u_i(0,\tau)) d\tau \approx f_h(u_i^n, u_{i+1}^n) \delta t,$$

$$S_i = \int_0^1 \int_0^1 S(u_i(\xi,\tau)) d\xi d\tau \approx S(u_i^n) \delta x_i \delta t.$$

Основным преимуществом данного метода является простота и эффективность реализации, так как отсутствует необходимость решать на каждом шаге, в общем случае нелинейную, систему уравнений относительно неизвестных значений u_i^{n+1} . Несмотря на свою простоту и невысокую вычислительную стоимость, данный метод обладает рядом существенных недостатков. Во-первых, явный характер схемы накладывает жесткое ограничение на возможную величину шага по времени, не позволяя вести счет с шагом по времени, превышающим минимальный из временных масштабов, присутствующих в системе. Это ограничение носит названия условия Куранта-Фридрихса-Леви, и его точный вид меняется в зависимости от рассматриваемой задачи. Во-вторых, следует отметить, что наличие жесткого члена $S(u)$ в правой части уравнения 4.2 может привести к тому, что исходная система будет асимптотически стремиться к редуцированной системе уравнений, в общем случае имеющей другую математическую структуру. Что продемонстрировано, например, в работе [214] для

гиперболической системы уравнений Эйлера, которая в жестком пределе переходит в параболическую систему уравнений переноса в пористой среде.

Распределенная репликаторная система решается после приведения системы уравнений 4.3 к общему виду 4.5 путем введения следующих обозначений:

$$\begin{aligned} u &= (u_1, \dots, u_n, v_1, \dots, v_n), f = (f^A, f^B), \\ f(u) &= -(d_1^A \nabla u_1, \dots, d_n^A \nabla u_n, d_1^B \nabla v_1, \dots, d_n^B \nabla v_n), \\ S(u) &= u((Au) - f(u)), \end{aligned} \quad (4.8)$$

В качестве граничных условий ставились условия Неймана, задающие отсутствие потока через границу области. В ходе расчетов были получены пространственно неоднородные решения (Рис. 1) распределенной системы (аналитическое исследование и некоторые результаты моделирования приведены в [53]), в том числе локальные а также показано влияние малых коэффициентов диффузии на устойчивость однородного стационарного решения.

Уравнения модели эволюции 4.4 в присутствии гена-мутатора, также сводятся к виду 4.5 с помощью замены:

$$u = (P_0, \dots, P_n, Q_0, \dots, Q_n).$$

В этом случае $f(u) \equiv 0$, а полученный метод в точности совпадает с явным методом Эйлера. Основные результаты численного моделирования данной задачи опубликованы в [38], и использовались для проверки аналитических гипотез сформулированных в той же работе.

4.5 Заключение к главе

В данной главе был изложен метод численного моделирования для широкого класса репликаторных систем. Приведены математические постановки для пространственно распределенных систем и систем с изменяющимися параметрами мутации, для которых детально описан численный метод, примененный для исследования в работах одного из авторов. Продемонстрирована адекватность метода для моделирования распределенной репликаторной систе-

мы, описывающей биматричную игровую динамику для случая одномерного пространства. Представлен обзор существующих на данный момент численных методов, используемых для моделирования рассмотренных в работе систем и для решения уравнений в частных производных. В приложении А приведены элементы исходного кода, разработанного для численной реализации задач 1–3 глав и дана ссылка размещенный в сети интернет проект.

В дальнейшем исследовании планируется реализация полужавного метода произвольной степени точности по времени и пространству, предложенного в работах [215; 216] для решения уравнений движения сплошной среды. Данный метод использует локально неявный разрывный метод Галеркина для решения проблем, обозначенных выше, и вызванных жесткостью члена, стоящего в правой части. Это должно помочь уменьшить время расчета за счет повышения порядка реконструкции локального решения внутри пространственно-временных ячеек, а значит и уменьшения общего их количества при сохранении необходимой нам точности.

Заключение

Репликаторные системы лежат в основе наиболее значимых моделей, применяемых для описания как биологической эволюции [72; 98; 217], так и эволюции социокультурных феноменов: развития языка [4; 5], межгруппового взаимодействия [218], кооперации [219; 220]. При этом возможность построения общей методологии моделирования эволюционных процессов зависит от заданной онтологии, о универсальности которой ведутся споры математических биологов, специалистов по эволюции и философов науки. В обзоре литературы данной работы обсуждались основные подходы к определению понятий репликатора и репликаторной системы, а также возможности формализации дарвиновской триады. Была сформулирована схема построения эволюционной модели и рассмотрены основные классы систем, описывающих репликаторную динамику: модели квазивидов [10; 12; 36; 221], репликаторные уравнения [13; 103; 222], модели репликации-мутации [223; 224], модели адаптивной динамики [225–227] и уравнения Прайса [228; 229]. В каждом из указанных классов динамика репликаторной системы определялась действием одного или двух факторов: или отбором, или комбинацией мутации и отбора. Для дальнейшего анализа взяты первые два класса, для которых ставился вопрос: как включить в модели такие свойства реальных репликаторных систем и как это отразится на предсказаниях моделей?

Основные результаты работы заключаются в следующем.

1. В Главе 1 представлена разработанная модификация классических моделей Эйгена и Кроу—Кимуры для описания внутренней нестабильности системы, вызванной влиянием гена-мутатора. Построен континуальный аналог модели, для которого получены выражения для стационарных характеристик системы (средней приспособленности и среднего состояния гена) и уравнения для динамики среднего распределения в популяции. Получена асимптотическая формула для доли мутаторов в популяции q , корректная при достаточно больших длинах генома. Доказано, что различные аналитические выражения, полученные для средней приспособленности, зависят от двух независимых параметров мутации и определяют различные фазы репликаторной системы: несе-

лективную, смешанную и мутаторную. Полученный результат может быть использован в концепции летального мутагенеза — варианта терапии рака, который основана на применении фазовых переходов системы в теории квазивидов. Дальнейшие исследования в этой области могут быть направлены на вычисление поправок конечного объема, так как конечный размер популяции может значительно повлиять на эволюционную динамику, а также усложнение разработанной модификации модели: включение рекомбинации, горизонтального переноса генов, летальных мутаций.

2. Глава 2 посвящена исследованию репликаторных систем с изменчивой внешней средой на примере теоретико-игровой задачи с переменной матрицей выплат. Разработана модель, основанная на системе основных уравнений химической кинетики, для системы дифференциальных уравнений которой получено численное решение. Построен континуальный аналог модели, вычислены динамические характеристики системы: динамика среднего распределения и дисперсии распределения. С помощью численного решения системы дифференциальных уравнений, соответствующих исходной постановке предложенной модели, была доказана высокая точность аналитического решения континуального аналога.

Постановка задачи, рассмотренная в данной главе, расширяет границы применимости классических репликаторных систем, описывающих игру в нормальной форме. В эволюционной теории игр основная задача состоит в прогнозировании поведения игроков и структуры популяции, что обеспечивается предложенной моделью в условиях переменной внешней среды. Исследование, представленное в данной главе, может быть продолжено в разных направлениях: для игр к конечным популяциям необходимо исследовать эффекты малых размеров популяции и вычислить соответствующие поправки; для матриц большей размерности можно рассмотреть допустимые комбинации типов игр; разработать версию с большим количеством вариантов переключений внешней среды.

3. В Главе 3 разработана пространственно распределенная модель типа реакция-диффузия для репликаторной системы, описывающей асим-

- метричную биматричную игру. Доказана теорема сохранения устойчивости пространственно однородного решения. Получены численные решения исходной системы дифференциальных уравнений типа реакция-диффузия, в том числе пространственно неоднородные. Модели с пространственной распределенностью более реалистичны и позволяют учитывать неравномерность взаимодействия популяции, которая, как правило, способствует эволюционному разнообразию. В частности, такие классические задачи, как “борьба полов”, становятся менее абстрактными и могут объяснять зависимость стратегий поведения полов разных видов от концентрации популяции в том или ином ареале.
4. Для выполнения поставленных задач был разработан пакет программ, позволяющий численно моделировать репликаторные системы в основных рассмотренных постановках: модели квазивидов, репликаторные уравнения, основные уравнения химической кинетики в теоретико-игровой форме. Используемые численные методы моделирования представлены в Главе 4.

Список терминов и сокращений

Аллель — вариант гена. В популяции ген может существовать в виде множества разных аллелей.

Гаплоидный — содержащий одинарный набор хромосом.

Ген — структурная и функциональная единица наследственности живых организмов: участок ДНК (или РНК), кодирующий какой-либо белок или функциональную молекулу РНК.

Гены-мутаторы — гены, биохимическая активность которых повышает частоту мутирования других генов. Аллели гена, несущие такие мутации, называют аллелями-мутаторами или просто мутаторами.

Геном — для прокариот и эукариот это совокупность всех молекул ДНК, содержащихся в одной хромосоме или гаплоидном наборе хромосом соответственно. Или все гены, находящиеся в хромосоме или хромосомном наборе. Для вирусов геном — цепочка ДНК или РНК или все гены, кодируемые ими.

Генотип — генетический состав клетки или организма. Иначе, совокупность всей наследственной информации, содержащейся в геноме.

Дикий тип — наиболее распространенный фенотип в популяции, признаки которого детерминированы немутантными аллелями, или фенотип, выбранный как “нормальный”.

Дикий тип гена — аллель гена, наиболее широко представленный в природной популяции. Кодировывает фенотипическую характеристику, свойственную дикому типу организма.

ДНК — биополимер, молекула которого представляет собой цепочку из множества последовательно соединенных дезоксирибонуклеотидов.

Ландшафт приспособленности — поверхность, задаваемая функцией приспособленности. Эволюционный процесс можно представить как движение по ландшафту приспособленности.

Мутация — наследуемое изменение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК (или РНК).

Мутагенез — процесс появления мутаций.

Мутаторный эффект — значительное повышение интенсивности мутации генов в результате изменения гена-мутатора, нормальная работа которого важна для точной репликации или репарации.

Нейтральные мутации — мутации, не влияющие на величину приспособленности.

Приспособленность — эффективность размножения или копирования репликатора.

Пространство последовательностей — пространство нуклеотидных цепочек определенной длины.

Рекомбинация — обмен участками между молекулами ДНК (или РНК).

Репарация — исправление ошибок (мутаций или разрывов), возникающих в молекуле ДНК.

Репликатор — объект, способный воспроизводиться и обладающий наследственной изменчивостью, единица эволюции.

Репликация — удвоение, размножение, копирование. В теории биологической эволюции термин применяется к процессу копирования молекул ДНК, в результате репликации которой получают две копии двойной спирали ДНК.

РНК — рибонуклеиновая кислота, биополимер, молекула которого представляет собой цепочку из множества последовательно соединенных рибонуклеотидов.

Фенотип — совокупность всех наблюдаемых характеристик клетки или организма, то есть всех морфологических, физиологических, биохимических и прочих признаков.

Фенотипический признак — проявление отдельной особенности фенотипа.

Функция приспособленности — функция многих переменных, заданная в пространстве последовательностей, то есть ставящая в соответствие кодирующей геном последовательности значение приспособленности (эффективности размножения, определяемой таким геномом).

Список литературы

1. Domingo E., Schuster P. Quasispecies: from theory to experimental systems. — Springer, 2016. — Vol. 392 of Current Topics in Microbiology and Immunology. — P. 357.
2. Loeb L. A. Human cancers express mutator phenotypes: origin, consequences and targeting // Nature Reviews Cancer. — 2011. — Vol. 11, no. 6. — P. 450–457.
3. Attolini C. S.-O., Michor F. Evolutionary theory of cancer // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2009. — Vol. 1168, no. 1. — P. 23–51.
4. Nowak M. A., Komarova N. L., Niyogi P. Computational and evolutionary aspects of language // Nature. — 2002. — Vol. 417, no. 6889. — P. 611–617.
5. Pagel M. Human language as a culturally transmitted replicator // Nature Reviews Genetics. — 2009. — Vol. 10, no. 6. — P. 405–415.
6. Evolutionary finance and dynamic games / R. Amir [et al.] // Mathematics and Financial Economics. — 2011. — Vol. 5, no. 3. — P. 161–184.
7. Wallast L. H. Evolvodynamics the mathematical theory of economic evolution. — Springer, 2013. — P. 280.
8. Andersen E. S. Evolutionary economics: post-Schumpeterian contributions. — Routledge, 2013. — P. 238.
9. Chen S.-H. Evolutionary computation in economics and finance. — Physica-Verlag Heidelberg, 2013. — Vol. 100. — P. 457.
10. Eigen M. Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules // Naturwissenschaften. — 1971. — Vol. 58, no. 10. — P. 465–523.
11. Eigen M., McCaskill J., Schuster P. The molecular quasi-species // Advances in Chemical Physics. — 1989. — Vol. 75. — P. 149–263.
12. Crow J. F., Kimura M. An introduction to population genetics theory. — New York, Evanston and London: Harper & Row, 1970. — P. 591.

13. Taylor P. D., Jonker L. B. Evolutionary stable strategies and game dynamics // *Mathematical biosciences*. — 1978. — Vol. 40, no. 1. — P. 145–156.
14. Maynard Smith J. *Evolution and the theory of games*. — New York : Cambridge University Press, 1982. — P. 234.
15. Hofbauer J., Sigmund K. *Evolutionary games and population dynamics*. — New York : Cambridge University Press, 1998. — P. 352.
16. Baake E., Wagner H. Mutation–selection models solved exactly with methods of statistical mechanics // *Genetical research*. — 2001. — Vol. 78, no. 1. — P. 93–117.
17. Saakian D. B. A new method for the solution of models of biological evolution: Derivation of exact steady-state distributions // *Journal of statistical physics*. — 2007. — Vol. 128, no. 3. — P. 781–798.
18. [Neves A. G. M. Detailed analysis of an Eigen quasispecies model in a periodically moving sharp-peak landscape // *Physical Review E*. — 2010. — Vol. 82, no. 3. — P. 031915–1–031915–9. DOI: \[10.1103/PhysRevE.82.031915\]\(https://doi.org/10.1103/PhysRevE.82.031915\).](#)
19. [Ancliff M., Park J.-M. Optimal mutation rates in dynamic environments: The Eigen model // *Physical Review E*. — 2010. — Vol. 82, no. 2. — P. 021904–1–021904–8. DOI: \[10.1103/PhysRevE.82.021904\]\(https://doi.org/10.1103/PhysRevE.82.021904\).](#)
20. Gill W. Dependence of the crossing time on the sequence length in the continuous-time mutation-selection model // *Journal of the Korean Physical Society*. — 2010. — Vol. 57, no. 2. — P. 287–295.
21. Darwin C. *The origin of species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life*. — London: John Murray, 1859. — P. 502.
22. Dawkins R. *Universal Darwinism // Evolution from molecules to man / Ed. by D.S. Bendall*. — New York : Cambridge University Press, 1983. — P. 403–429.
23. Hodgson G. M. Darwinism in economics: from analogy to ontology // *Journal of evolutionary economics*. — 2002. — Vol. 12, no. 3. — P. 259–281.

24. Von Sydow M. From Darwinian metaphysics towards understanding the evolution of evolutionary mechanisms. — Universitätsverlag Göttingen, 2012. — P. 471.
25. Базыкин А. Д., Молчанов А. М. Математическая биофизика взаимодействующих популяций. — М. : Наука, 1985. — С. 182.
26. Bürger R. Mathematical properties of mutation-selection models // *Genetica*. — 1998. — Vol. 102. — P. 279–298.
27. Loeb L. A., Springgate C. F., Battula N. Errors in DNA replication as a basis of malignant changes // *Cancer research*. — 1974. — Vol. 34, no. 9. — P. 2311–2321.
28. Loeb L. A., Loeb K. R., Anderson J. P. Multiple mutations and cancer // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2003. — Vol. 100, no. 3. — P. 776–781.
29. Fox E. J., Loeb L. A. Lethal mutagenesis: targeting the mutator phenotype in cancer. — Vol. 20. — Elsevier, 2010. — P. 353–359.
30. Loeb L. A. Human Cancers Express a Mutator Phenotype: Hypothesis, Origin, and Consequences // *Cancer research*. — 2016. — Vol. 76, no. 8. — P. 2057–2059.
31. Kessler D. A., Levine H. Mutator dynamics on a smooth evolutionary landscape // *Physical review letters*. — 1998. — Vol. 80, no. 9. — P. 2012–2015.
32. Gorodetsky P., Tannenbaum E. Effect of mutators on adaptability in time-varying fitness landscapes // *Physical Review E*. — 2008. — Vol. 77, no. 4. — P. 042901–1–042901–4. DOI: [10.1103/PhysRevE.77.042901](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.77.042901).
33. Nagar A., Jain K. Exact phase diagram of a quasispecies model with a mutation rate modifier // *Physical review letters*. — 2009. — Vol. 102, no. 3. — P. 038101–1–038101–4. DOI: [10.1103/PhysRevLett.102.038101](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.102.038101).
34. Sato K., Kaneko K. Evolution equation of phenotype distribution: general formulation and application to error catastrophe // *Physical Review E*. —

2007. — Vol. 75, no. 6. — P. 061909–1–061909–10. DOI: [10.1103/PhysRevE.75.061909](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.75.061909).
35. Saakian D. B., Kirakosyan Z., Hu C.-K. Diploid biological evolution models with general smooth fitness landscapes and recombination // *Physical Review E*. — 2008. — Vol. 77, no. 6. — P. 061907–1–061907–10. DOI: [:10.1103/PhysRevE.77.061907](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.77.061907).
36. Saakian D. B., Rozanova O., Akmetzhanov A. Dynamics of the Eigen and the Crow-Kimura models for molecular evolution // *Physical Review E*. — 2008. — Vol. 78, no. 4. — P. 041908–1–041908–4. DOI: [10.1103/PhysRevE.78.041908](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.78.041908).
37. Subbotina N. N., Shagalova L. G. Construction of a generalized solution to an equation that preserves the Bellman type in a given domain of the state space // *Proceedings of the Steklov Institute of Mathematics*. — 2012. — Vol. 277, no. 1. — P. 234–247.
38. Yakushkina T., Saakian D. B., Hu C.-K. Exact Dynamics for a Mutator Gene Model // *Chinese Journal of Physics*. — 2015. — Vol. 53, no. 5. — P. 100904–1–100904–14. DOI: [10.6122/CJP.20150910A](https://doi.org/10.6122/CJP.20150910A).
39. Saakian D. B., Yakushkina T., Hu C.-K. The rich phase structure of a mutator model // *Scientific Reports*. — 2016. — Vol. 6. — P. 34840–1–34840–15. DOI: [10.1038/srep34840](https://doi.org/10.1038/srep34840).
40. Assaf M., Roberts E., Luthey-Schulten Z. Determining the stability of genetic switches: explicitly accounting for mRNA noise // *Physical review letters*. — 2011. — Vol. 106, no. 24. — P. 248102–1–248102–4. DOI: [10.1103/PhysRevLett.106.248102](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.106.248102).
41. Evolutionary Games with Randomly Changing Payoff Matrices / T. Yakushkina [et al.] // *Journal of the Physical Society of Japan*. — 2015. — Vol. 84, no. 6. — P. 064802–1–064802–7. DOI: [10.7566/JPSJ.84.064802](https://doi.org/10.7566/JPSJ.84.064802).
42. Galstyan V., Saakian D. B. Dynamics of the chemical master equation, a strip of chains of equations in d-dimensional space // *Physical Review E*. —

2012. — Vol. 86, no. 1. — P. 0111251–0111251–9. DOI: [10.1103/PhysRevE.86.011125](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.86.011125).
43. Parrondo J. M.R., Harmer G. P., Abbott D. New paradoxical games based on Brownian ratchets // *Physical Review Letters*. — 2000. — Vol. 85, no. 24. — P. 5226–5229.
 44. Durrett R., Levin S. The importance of being discrete (and spatial) // *Theoretical population biology*. — 1994. — Vol. 46, no. 3. — P. 363–394.
 45. Ohtsuki H. Evolutionary games in Wright’s island model: kin selection meets evolutionary game theory // *Evolution*. — 2010. — Vol. 64, no. 12. — P. 3344–3353.
 46. Fu F., Nowak M. A. Global migration can lead to stronger spatial selection than local migration // *Journal of statistical physics*. — 2013. — Vol. 151, no. 3-4. — P. 637–653.
 47. Ohtsuki H., Nowak M. A. The replicator equation on graphs // *Journal of theoretical biology*. — 2006. — Vol. 243, no. 1. — P. 86–97.
 48. Allen B., Nowak M. A. Games on graphs // *EMS surveys in mathematical sciences*. — 2014. — Vol. 1, no. 1. — P. 113–151.
 49. Bratus A. S., Posvyanskii V. P., Novozhilov A. S. A note on the replicator equation with explicit space and global regulation. // *Mathematical bio-sciences and engineering: MBE*. — 2011. — Vol. 8, no. 3. — P. 659–676.
 50. Novozhilov A. S., Posvyanskii V. P., Bratus A. S. On the reaction–diffusion replicator systems: spatial patterns and asymptotic behaviour // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. — 2012. — Vol. 26, no. 6. — P. 555–564.
 51. Durrett R. Coexistence in stochastic spatial models // *The Annals of Applied Probability*. — 2009. — Vol. 19, no. 2. — P. 477–496.
 52. Liggett T. *Interacting particle systems*. — Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012. — P. 496.

53. Якушкина Т. С. О распределенной репликаторной системе, соответствующей биматричной игре // Вестник Московского университета. Серия 15: Вычислительная математика и кибернетика. — 2016. — № 1. — С. 19–27.
54. Якушкина Т. С., Ериклинцев И. В. Численное моделирование репликаторных систем специального вида // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Физико-математические науки. — 2016. — № 1(37). — С. 23–36.
55. Якушкина Т. С., Саакян Д. Б., Ху Ч.-К. Динамика и фазовые переходы в моделях эволюции с геном мутатором // Двадцать третья международная конференция “Математика. Компьютер. Образование”. Дубна, 25–30 января 2016. Тезисы. — 2016.
56. Якушкина Т. С. Исследование моделей биологической эволюции в рамках теории Гамильтона–Якоби // Научная конференция “Тихоновские чтения”, 27–31 октября 2014 г.: посвящается памяти А. Н. Тихонова : тезисы докладов. — 2014.
57. Wilkins J. S., Hull D. L. Replication and Reproduction // The Stanford Encyclopedia of Philosophy / Ed. by Edward N. Zalta. — Springer, 2014.
58. Марков А., Наймарк Е. Эволюция: Классические идеи в свете новых открытий. — АСТ, Corpus, 2014. — С. 656.
59. Dawkins R. The extended phenotype: the long reach of the gene. — Oxford : Oxford University Press, 1982. — P. 302.
60. Deutsch D. The fabric of reality. — New York: Allen Lane, 1997. — P. 390.
61. Campbell D. T. Methodological suggestions from a comparative psychology of knowledge processes // Inquiry. — 1959. — Vol. 2, no. 1-4. — P. 152–182.
62. Campbell D. T. Blind variation and selective retentions in creative thought as in other knowledge processes // Psychological review. — 1960. — Vol. 67, no. 6. — P. 380–400.
63. Hodgson G. M., Knudsen T. Darwin’s conjecture: The search for general principles of social and economic evolution. — University of Chicago Press, 2010. — P. 290.

64. Schrödinger E. What is life? The physical aspect of the living cell. — United Kingdom : Cambridge University Press, 1944. — P. 194.
65. Delbrück M., Timoféeff-Ressovsky N. W., Zimmer K. G. Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur // Nachr. Ges. Wiss. Göttingen Math.-Phys. Kl. — 1935. — Vol. 6. — P. 190–245.
66. Williams G. C. Adaptation and natural selection: A critique of some current evolutionary thought. Princeton Science Library. — Princeton University Press, 1966. — P. 328.
67. Dawkins R. The selfish gene. — New York : Oxford University Press, 1976. — P. 224.
68. Eigen M., Schuster P. The hypercycle. A principle of natural self-organization // Naturwissenschaften. — 1977. — Vol. 64, no. 11. — P. 541–565.
69. Kimura M. The neutral theory of molecular evolution. — Cambridge University Press, 1984. — P. 367.
70. Братусь А. С., Новожилов А. С., Платонов А. П. Динамические системы и модели биологии. — М.: Физматлит, 2010. — С. 400.
71. Weibull J. W. Evolutionary game theory. — MIT press, 1995. — P. 265.
72. Cressman R. Evolutionary dynamics and extensive form games. — MIT Press, 2003. — P. 330.
73. Fisher R. A. The genetical theory of natural selection. — Oxford at the Clarendon Press, 1930. — P. 308.
74. Lewontin R. C. Evolution and the theory of games // Journal of theoretical biology. — 1961. — Vol. 1, no. 3. — P. 382–403.
75. Maynard Smith J., Price George R. The Logic of Animal Conflict // Nature. — 1973. — Vol. 246. — P. 15–18.
76. Maynard Smith J. Parental investment: a prospective analysis // Animal Behaviour. — 1977. — Vol. 25. — P. 1–9.

77. Axelrod R., Hamilton W. D. The evolution of cooperation // *Science*. — 1981. — Vol. 211, no. 4489. — P. 1390–1396.
78. Axelrod R. *The evolution of cooperation*. — New York: Basic Books, 1984. — P. 241.
79. Бионические информационные системы и их практические применения / Под ред. Л. А. Зинченко, В. Г. Редько, В. М. Курейчик. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2011. — С. 288.
80. Kerr B., Godfrey-Smith P. Individualist and multi-level perspectives on selection in structured populations // *Biology and Philosophy*. — 2002. — Vol. 17, no. 4. — P. 477–517.
81. Okasha S. The levels of selection debate: philosophical issues // *Philosophy Compass*. — 2006. — Vol. 1, no. 1. — P. 74–85.
82. Lewontin R. C. The units of selection // *Annual review of ecology and systematics*. — 1970. — Vol. 1. — P. 1–18.
83. Hull D. L. Individuality and selection // *Annual review of ecology and systematics*. — 1980. — Vol. 11. — P. 311–332.
84. Hull D. L. Interactors versus vehicles // *The Role of Behavior in Evolution* / Ed. by Henry C. Plotkin. — MIT Press Cambridge, MA, 1988. — P. 19–50.
85. Hull D. L., Langman R. E., Glenn S. S. A general account of selection: Biology, immunology, and behavior // *Behavioral and brain sciences*. — 2001. — Vol. 24, no. 03. — P. 511–528.
86. Andersson C. Splitting the replicator: Generalized Darwinism and the place of culture in nature // *Journal of Economic Behavior & Organization*. — 2011. — Vol. 80, no. 3. — P. 657–669.
87. Godfrey-Smith P. The replicator in retrospect // *Biology and Philosophy*. — 2000. — Vol. 15, no. 3. — P. 403–423.
88. Nanay B. Replication without replicators // *Synthese*. — 2011. — Vol. 179, no. 3. — P. 455–477.

89. Wilkins J. S., Stanyon C., Musgrave I. Selection without replicators: the origin of genes, and the replicator/interactor distinction in etiobiology // *Biology & Philosophy*. — 2012. — Vol. 27, no. 2. — P. 215–239.
90. Пойзнер Б. Н. Репликатор — посредник между человеком и историей // *Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика*. — 1999. — Т. 7, № 6. — С. 83–104.
91. Соснин Э. А., Пойзнер Б. Н. Из небытия в бытие: творчество как целенаправленная деятельность. — STT Publishing, 2011. — С. 520.
92. Dennett D. C. The evolution of culture // *The Monist*. — 2001. — Vol. 84, no. 3. — P. 305–324.
93. Blackmore S. J. *The Meme Machine*. — Oxford University Press, 1999. — P. 264.
94. Darwinizing culture: the status of memetics as a science / Ed. by R. Aunger. — Oxford : Oxford University Press, 2001. — P. 256. — ISBN: [9780192632449](https://doi.org/10.1017/9780192632449).
95. Bribiesca L. B. Memetics: a dangerous idea // *Interciencia*. — 2001. — Vol. 26, no. 1. — P. 29–31.
96. Blackmore S. J. The third replicator is among us // *New Scientist*. — 2009. — Vol. 203, no. 2719. — P. 36–39.
97. Wilkins J. S. What's in a meme? Reflections from the perspective of the history and philosophy of evolutionary biology // *Journal of Memetics*. — 1998. — Vol. 2, no. 1. — P. 21–63.
98. Nowak M. A., Sigmund K. Evolutionary dynamics of biological games // *Science*. — 2004. — Vol. 303, no. 5659. — P. 793–799.
99. Hadeler K. P. Stable polymorphisms in a selection model with mutation // *SIAM Journal on Applied Mathematics*. — 1981. — Vol. 41, no. 1. — P. 1–7.
100. Stadler P. F, Schuster P. Mutation in autocatalytic reaction networks // *Journal of mathematical biology*. — 1992. — Vol. 30, no. 6. — P. 597–632.

101. Bomze I. M., Bürger R. Stability by mutation in evolutionary games // Games and Economic Behavior. — 1995. — Vol. 11, no. 2. — P. 146–172.
102. Nowak M. A., Komarova N. L., Niyogi P. Evolution of universal grammar // Science. — 2001. — Vol. 291, no. 5501. — P. 114–118.
103. Hofbauer J., Sigmund K. Evolutionary game dynamics // Bulletin of the American Mathematical Society. — 2003. — Vol. 40, no. 4. — P. 479–519.
104. Schuster P., Sigmund K. Replicator dynamics // Journal of theoretical biology. — 1983. — Vol. 100, no. 3. — P. 533–538.
105. Price G. R. Selection and covariance // Nature. — 1970. — Vol. 227, no. 5257. — P. 520–521.
106. Price G. R. Extension of covariance selection mathematics // Annals of human genetics. — 1972. — Vol. 35, no. 4. — P. 485–490.
107. Hamilton W. D. Selfish and spiteful behaviour in an evolutionary model // Nature. — 1970. — Vol. 228, no. 5277. — P. 1218–1220.
108. Page Karen M, Nowak M. A. Unifying evolutionary dynamics // Journal of theoretical biology. — 2002. — Vol. 219, no. 1. — P. 93–98.
109. [Saakian D. B., Hu C.-K. Mathematical models of quasi-species theory and exact results for the dynamics](#) // Quasispecies: from theory to experimental systems / Ed. by Esteban Domingo, P. Schuster. — Springer International Publishing, 2016. — P. 121–139. DOI: [10.1007/82_2015_471](https://doi.org/10.1007/82_2015_471).
110. Jacobi M. N., Nordahl M. Quasispecies and recombination // Theoretical population biology. — 2006. — Vol. 70, no. 4. — P. 479–485.
111. [Park J.-M., Deem M. W. Phase diagrams of quasispecies theory with recombination and horizontal gene transfer](#) // Physical review letters. — 2007. — Vol. 98, no. 5. — P. 058101–1–058101–4. DOI: [10.1103/PhysRevLett.98.058101](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.98.058101).
112. [Saakian D. B., Hu C.-K. Evolutionary advantage via common action of recombination and neutrality](#) // Physical Review E. — 2013. — Vol. 88, no. 5. — P. 052717–1–052717–9. DOI: [10.1103/PhysRevE.88.052717](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.88.052717).

113. Takeuchi N., Hogeweg P. Error-threshold exists in fitness landscapes with lethal mutants // *BMC Evolutionary Biology*. — 2007. — Vol. 7, no. 1. — P. 15–1–15–12. DOI: [10.1186/1471-2148-7-15](https://doi.org/10.1186/1471-2148-7-15).
114. Saakian D. B., Biebricher C. K., Hu C.-K. Phase diagram for the Eigen quasispecies theory with a truncated fitness landscape // *Physical Review E*. — 2009. — Vol. 79, no. 4. — P. 041905–1–041905–9. DOI: [10.1103/PhysRevE.79.041905](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.79.041905).
115. Saakian D. B., Biebricher C. K., Hu C.-K. Lethal mutants and truncated selection together solve a paradox of the origin of life // *PLoS One*. — 2011. — Vol. 6, no. 7. — P. e21904–1–12. DOI: [10.1371/journal.pone.0021904](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021904).
116. Казарян М., Якушкина Т. С., Саакян Д. Б. Эволюционная динамика для многомерного ландшафта приспособленности // *Компьютерные исследования и моделирование*. — 2015. — Т. 7, № 6. — С. 1269–1277.
117. Saakian D. B. Evolution models with base substitutions, insertions, deletions, and selection // *Physical Review E*. — 2008. — Vol. 78, no. 6. — P. 061920–1–061920–6. DOI: [10.1103/PhysRevE.78.061920](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.78.061920).
118. Swetina J., Schuster P. Self-replication with errors: a model for polynucleotide replication // *Biophysical chemistry*. — 1982. — Vol. 16, no. 4. — P. 329–345.
119. Редько В. Г. Спиновые стекла и эволюция // *Биофизика*. — 1990. — Т. 35, № 5. — С. 831–834.
120. Tarazona P. Error thresholds for molecular quasispecies as phase transitions: From simple landscapes to spin-glass models // *Physical Review A*. — 1992. — Vol. 45, no. 8. — P. 6038–6050.
121. Woodcock G., Higgs P. G. Population evolution on a multiplicative single-peak fitness landscape // *Journal of theoretical biology*. — 1996. — Vol. 179, no. 1. — P. 61–73.
122. Peliti L. Introduction to the statistical theory of Darwinian evolution. — 1997. — URL: arxiv.org/abs/cond-mat/9712027.

123. Baake E., Baake M., Wagner H. Ising quantum chain is equivalent to a model of biological evolution // *Physical Review Letters*. — 1997. — Vol. 78, no. 3. — P. 559–562.
124. Baake E., Gabriel W. Biological evolution through mutation, selection, and drift: an introductory review // *Annual Reviews of Computational Physics*. — 2000. — Vol. 7. — P. 203–264.
125. Mutation–selection balance: Ancestry, load, and maximum principle / J. Hermisson [et al.] // *Theoretical population biology*. — 2002. — Vol. 62, no. 1. — P. 9–46.
126. Park J.-M., Deem M. W. Schwinger boson formulation and solution of the Crow-Kimura and Eigen models of quasispecies theory // *Journal of statistical physics*. — 2006. — Vol. 125, no. 4. — P. 971–1011.
127. Saakian D. B., Hu C.-K. Solvable biological evolution model with a parallel mutation-selection scheme // *Physical Review E*. — 2004. — Vol. 69, no. 4. — P. 046121–1–046121–8. DOI: [10.1103/PhysRevE.69.046121](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.69.046121).
128. Saakian D. B., Hu C.-K. Exact solution of the Eigen model with general fitness functions and degradation rates // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2006. — Vol. 103, no. 13. — P. 4935–4939.
129. Raynes Y., Gazzara M. R., Sniegowski P. D. Contrasting dynamics of a mutator allele in asexual populations of differing size // *Evolution*. — 2012. — Vol. 66, no. 7. — P. 2329–2334.
130. Hanahan D., Weinberg R. A. The hallmarks of cancer // *Cell*. — 2000. — Vol. 100, no. 1. — P. 57–70.
131. Nowell P. C. The clonal evolution of tumor cell populations // *Science*. — 1976. — Vol. 194, no. 4260. — P. 23–28.
132. Cancer as an evolutionary and ecological process / L. M. F. Merlo [et al.] // *Nature Reviews Cancer*. — 2006. — Vol. 6, no. 12. — P. 924–935.

133. Greaves M., Maley C. C. Clonal evolution in cancer // *Nature*. — 2012. — Vol. 481, no. 7381. — P. 306–313.
134. What does physics have to do with cancer? / F. Michor [et al.] // *Nature Reviews Cancer*. — 2011. — Vol. 11, no. 9. — P. 657–670.
135. Solé R. V. Phase transitions in cancer // *New Challenges for Cancer Systems Biomedicine*. — Springer, 2012. — P. 35–51.
136. Ao P. Orders of magnitude change in phenotype rate caused by mutation // *Analytical Cellular Pathology*. — 2007. — Vol. 29, no. 1. — P. 67–69.
137. Desai M. M., Fisher D. S. The balance between mutators and nonmutators in asexual populations // *Genetics*. — 2011. — Vol. 188, no. 4. — P. 997–1014.
138. Evolution of high mutation rates in experimental populations of *E. coli* / P. D. Sniegowski [et al.] // *Nature*. — 1997. — Vol. 387, no. 6634. — P. 703–705.
139. Biebricher C. K., Eigen M. The error threshold // *Virus research*. — 2005. — Vol. 107, no. 2. — P. 117–127.
140. [Kussell E., Vucelja M. Non-equilibrium physics and evolution—adaptation, extinction, and ecology: a Key Issues review // Reports on Progress in Physics](#). — 2014. — Vol. 77, no. 10. — P. 102602–1–102602–15. DOI: [10.1088/0034-4885/77/10/102602](https://doi.org/10.1088/0034-4885/77/10/102602).
141. Hermisson J., Wagner H., Baake M. Four-state quantum chain as a model of sequence evolution // *Journal of Statistical Physics*. — 2001. — Vol. 102, no. 1-2. — P. 315–343.
142. Resolving the complexity of the human genome using single-molecule sequencing / M. J. P. Chaisson [et al.] // *Nature*. — 2015. — Vol. 517, no. 7536. — P. 608–611.
143. Determination of the core of a minimal bacterial gene set / R. Gil [et al.] // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. — 2004. — Vol. 68, no. 3. — P. 518–537.

144. Consortium International Human Genome Sequencing. Finishing the euchromatic sequence of the human genome // *Nature*. — 2004. — Vol. 431, no. 7011. — P. 931–945.
145. Sequencing and assembly of the 22-Gb loblolly pine genome / A. Zimin [et al.] // *Genetics*. — 2014. — Vol. 196, no. 3. — P. 875–890.
146. Suzuki M. Quantum Monte Carlo Methods in Equilibrium and Nonequilibrium Systems: Proceedings of the Ninth Taniguchi International Symposium, Susono, Japan, November 14–18, 1986. — Springer Science & Business Media, 2012. — Vol. 74.
147. Goldschmidt Y. Y. Solvable model of the quantum spin glass in a transverse field // *Physical Review B*. — 1990. — Vol. 41, no. 7. — P. 4858–4861.
148. Jones B. L., Enns R. H., Rangnekar S. S. On the theory of selection of coupled macromolecular systems // *Bulletin of Mathematical Biology*. — 1976. — Vol. 38, no. 1. — P. 15–28.
149. Thompson C. J., McBride J. L. On Eigen's theory of the self-organization of matter and the evolution of biological macromolecules // *Mathematical biosciences*. — 1974. — Vol. 21, no. 1. — P. 127–142.
150. Редько В. Г. Эволюция, нейронные сети, интеллект: Модели и концепции эволюц. кибернетики. — УРСС, 2005. — С. 224.
151. Редько В. Г. Оценка скорости эволюции в моделях Эйгена и Куна // *Биофизика*. — 1986. — Т. 31, № 3. — С. 511–516.
152. Forster A. C., Church G. M. Towards synthesis of a minimal cell // *Molecular systems biology*. — 2006. — Vol. 2, no. 1. — P. 45–1–45–10.
153. Bratus A. S., Novozhilov A. S., Semenov Y. S. Linear algebra of the permutation invariant Crow–Kimura model of prebiotic evolution // *Mathematical biosciences*. — 2014. — Vol. 256. — P. 42–57.
154. The fixation probability of rare mutators in finite asexual populations / C. S. Wylie [et al.] // *Genetics*. — 2009. — Vol. 181, no. 4. — P. 1595–1612.

155. Sanjuán R., Moya A., Elena S. F. The distribution of fitness effects caused by single-nucleotide substitutions in an RNA virus // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2004. — Vol. 101, no. 22. — P. 8396–8401.
156. Kirakosyan Z., Saakian D. B., Hu C.-K. Evolution models with lethal mutations on symmetric or random fitness landscapes // *Physical Review E*. — 2010. — Vol. 82, no. 1. — P. 011904–1–011904–5. DOI: [10.1103/PhysRevE.82.011904](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.82.011904).
157. Ninio J. Transient mutators: a semiquantitative analysis of the influence of translation and transcription errors on mutation rates. // *Genetics*. — 1991. — Vol. 129, no. 3. — P. 957–962.
158. The frequency of mutators in populations of *Escherichia coli* / L. Boe [et al.] // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. — 2000. — Vol. 448, no. 1. — P. 47–55.
159. Saakian D. B., Fontanari J. F. Evolutionary dynamics on rugged fitness landscapes: Exact dynamics and information theoretical aspects // *Physical Review E*. — 2009. — Vol. 80, no. 4. — P. 041903–1–041903–12. DOI: [10.1103/PhysRevE.80.041903](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.80.041903).
160. Ancliff M., Park J.-M. Dynamics of quasi-species models with a complex spin coherent state representation // *Journal of the Korean Physical Society*. — 2012. — Vol. 61, no. 11. — P. 1898–1905.
161. Melikyan A. Generalized characteristics of first order PDEs: applications in optimal control and differential games. — Springer Science & Business Media, 2012. — P. 310.
162. Evans L. C. Partial differential equations. — American Mathematical Society, 1998. — P. 662.
163. Chao L., Cox E. C. Competition between high and low mutating strains of *Escherichia coli* // *Evolution*. — 1983. — P. 125–134.

164. Systems biology of cancer: entropy, disorder, and selection-driven evolution to independence, invasion and “swarm intelligence” / M. Tarabichi [et al.] // *Cancer and Metastasis Reviews*. — 2013. — Vol. 32, no. 3-4. — P. 403–421.
165. Bielas J. H., Loeb K. R., Rubin B. P. others. Human cancers express a mutator phenotype // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2006. — Vol. 103, no. 48. — P. 18238–18242.
166. Stress-induced mutagenesis in bacteria / I. Bjedov [et al.] // *Science*. — 2003. — Vol. 300, no. 5624. — P. 1404–1409.
167. Ge H., Qian H. Chemical master equation // *Encyclopedia of Systems Biology* / Ed. by V. Brahmachari [et al.]. — Springer, 2013. — P. 396–399.
168. Jahnke T., Huisinga W. Solving the chemical master equation for monomolecular reaction systems analytically // *Journal of mathematical biology*. — 2007. — Vol. 54, no. 1. — P. 1–26.
169. Martirosyan A., Saakian David B. Exact results in the large system size limit for the dynamics of the chemical master equation, a one dimensional chain of equations // *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*. — 2011. — Vol. 84, no. 2. — P. 1–7.
170. Emergence of cooperation and evolutionary stability in finite populations / M. A. Nowak [et al.] // *Nature*. — 2004. — Vol. 428, no. 6983. — P. 646–650.
171. Traulsen A., Claussen J. C., Hauert C. Coevolutionary dynamics: from finite to infinite populations // *Physical review letters*. — 2005. — Vol. 95, no. 23. — P. 238701–1–238701–4. DOI: [10.1103/PhysRevLett.95.238701](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.95.238701).
172. Traulsen A., Iwasa Y., Nowak M. A. The fastest evolutionary trajectory // *Journal of theoretical biology*. — 2007. — Vol. 249, no. 3. — P. 617–623.
173. Black A. J., Traulsen A., Galla T. Mixing times in evolutionary game dynamics // *Physical Review Letters*. — 2012. — Vol. 109, no. 2. — P. 028101–1–028101–5. DOI: [10.1103/PhysRevLett.109.028101](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.109.028101).

174. Evolutionary game dynamics in finite populations / C. Taylor [et al.] // Bulletin of mathematical biology. — 2004. — Vol. 66, no. 6. — P. 1621–1644.
175. Berg J., Engel A. Matrix games, mixed strategies, and statistical mechanics // Physical Review Letters. — 1998. — Vol. 81, no. 22. — P. 4999.
176. Nowak M. A., Sigmund K. The evolution of stochastic strategies in the prisoner's dilemma // Acta Applicandae Mathematicae. — 1990. — Vol. 20, no. 3. — P. 247–265.
177. [Tomochi M., Kono M. Spatial prisoner's dilemma games with dynamic payoff matrices](#) // [Physical Review E](#). — 2002. — Vol. 65, no. 2. — P. 026112–1–026112. DOI: [10.1103/PhysRevE.65.026112](#).
178. Akçay E., Roughgarden J. The evolution of payoff matrices: providing incentives to cooperate // Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences. — 2011. — Vol. 278, no. 1715. — P. 2198–2206.
179. Axelrod R., Axelrod D. E., Pienta K. J. Evolution of cooperation among tumor cells // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2006. — Vol. 103, no. 36. — P. 13474–13479.
180. Societal interactions in ovarian cancer metastasis: a quorum-sensing hypothesis / J. Hickson [et al.] // Clinical & experimental metastasis. — 2009. — Vol. 26, no. 1. — P. 67–76.
181. Social evolution theory for microorganisms / S. A. West [et al.] // Nature Reviews Microbiology. — 2006. — Vol. 4, no. 8. — P. 597–607.
182. Bacterial charity work leads to population-wide resistance / H. H. Lee [et al.] // Nature. — 2010. — Vol. 467, no. 7311. — P. 82–85.
183. [Allahverdyan A. E., Hu C.-K. Replicators in a fine-grained environment: adaptation and polymorphism](#) // [Physical review letters](#). — 2009. — Vol. 102, no. 5. — P. 058102–1–058102–4. DOI: [10.1103/PhysRevLett.102.058102](#).
184. A manipulator game model of urban public traffic network / H. Chang [et al.] // Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. — 2014. — Vol. 416. — P. 378–385.

185. Friedman D. On Economic Applications of Evolutionary Game Theory // Journal of Evolutionary Economics. — 1998. — Vol. 8, no. 1. — P. 15–43.
186. Friedman D. Towards evolutionary game models of financial markets. — 2001. — Vol. 1, no. 1. — P. 177–185.
187. Pepper J. W. The evolution of bacterial social life From the ivory tower to the front lines of public health // Evolution, medicine, and public health. — 2014. — Vol. 2014, no. 1. — P. 65–68.
188. Ewens W. J. Mathematical population genetics. — Springer-Verlag New York, 2004. — P. 418.
189. Bratus A. S., Posvyanskii V. P., Novozhilov A. S. Existence and stability of stationary solutions to spatially extended autocatalytic and hypercyclic systems under global regulation and with nonlinear growth rates // Nonlinear Analysis: Real World Applications. — 2010. — Vol. 11, no. 3. — P. 1897–1917.
190. Doebeli M., Hauert C. Models of cooperation based on the Prisoner's Dilemma and the Snowdrift game // Ecology Letters. — 2005. — Vol. 8, no. 7. — P. 748–766.
191. Brauchli K., Killingback T., Doebeli M. Evolution of cooperation in spatially structured populations // Journal of Theoretical Biology. — 1999. — Vol. 200, no. 4. — P. 405–417.
192. Hauert C., Szabó G. Game theory and physics // American Journal of Physics. — 2005. — Vol. 73, no. 5. — P. 405–414.
193. Fisher Ronald A. The wave of advance of advantageous genes // Annals of eugenics. — 1937. — Vol. 7, no. 4. — P. 355–369.
194. Haderler K. P. Diffusion in Fisher's population model // Rocky Mountain Journal of Mathematics. — 1981. — Vol. 11, no. 1. — P. 39–46.
195. Коллатц Л. Задачи на собственные значения. — М.: Наука, 1968. — С. 504.
196. Dawkins R., Carlisle Tamsie R. Parental investment, mate desertion and a fallacy // Nature. — 1976. — Vol. 262. — P. 131 – 133.

197. Gillespie D. T. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions // *Journal of computational physics*. — 1976. — Vol. 22, no. 4. — P. 403–434.
198. Gillespie D. T. Stochastic simulation of chemical kinetics // *Annual Review of Physical Chemistry*. — 2007. — Vol. 58. — P. 35–55.
199. Rainwater G., Tokman M. A new class of split exponential propagation iterative methods of Runge–Kutta type (sEPIRK) for semilinear systems of ODEs // *Journal of Computational Physics*. — 2014. — Vol. 269. — P. 40–60.
200. Tokman M. A new class of exponential propagation iterative methods of Runge–Kutta type (EPIRK) // *Journal of Computational Physics*. — 2011. — Vol. 230, no. 24. — P. 8762–8778.
201. Hochbruck M., Ostermann A. Exponential integrators // *Acta Numer.* — 2010. — Vol. 19. — P. 209–286.
202. Loffeld J., Tokman M. Comparative performance of exponential, implicit, and explicit integrators for stiff systems of ODEs // *Journal of Computational and Applied Mathematics*. — 2013. — Vol. 241. — P. 45–67.
203. Dieckmann U., Law R. *The geometry of ecological interactions: simplifying spatial complexity*. — Cambridge University Press, 2000. — P. 580.
204. Roca C. P., Cuesta J. A., Sánchez A. Evolutionary game theory: Temporal and spatial effects beyond replicator dynamics // *Physics of life reviews*. — 2009. — Vol. 6, no. 4. — P. 208–249.
205. Ferriere R., Michod R. E. [et al.]. Wave patterns in spatial games and the evolution of cooperation // *The Geometry of Ecological Interactions: Simplifying Spatial Complexity* / Ed. by U. Dieckmann, R. Law, J. A. J. Metz. — 2000. — P. 318–339.
206. Owolabi K. M., Patidar K. C. Higher-order time-stepping methods for time-dependent reaction–diffusion equations arising in biology // *Applied Mathematics and Computation*. — 2014. — Vol. 240. — P. 30–50.

207. Cressman R. Beyond the symmetric normal form: Extensive form games, asymmetric games and games with continuous strategy spaces // Evolutionary Game Dynamics, Proceedings of Symposia in Applied Mathematics. — Vol. 69. — 2011. — P. 27–59.
208. Gaunersdorfer A., Hofbauer J., Sigmund K. On the dynamics of asymmetric games // Theoretical Population Biology. — 1991. — Vol. 39, no. 3. — P. 345–357.
209. Huang W., Traulsen A. Fixation probabilities of random mutants under frequency dependent selection // Journal of theoretical biology. — 2010. — Vol. 263, no. 2. — P. 262–268.
210. Tranquilli P., Sandu A. Rosenbrock–Krylov Methods for Large Systems of Differential Equations // SIAM Journal on Scientific Computing. — 2014. — Vol. 36, no. 3. — P. A1313–A1338.
211. A Krylov-based finite state projection algorithm for solving the chemical master equation arising in the discrete modelling of biological systems / K. Burrage [et al.] // Proc. of The AA Markov 150th Anniversary Meeting. — 2006. — P. 21–37.
212. [Munsky B., Khammash M. The finite state projection algorithm for the solution of the chemical master equation // The Journal of chemical physics.](#) — 2006. — Vol. 124, no. 4. — P. 044104–1–044104–13. DOI: [10.1063/1.2145882](#).
213. Sjöberg P., Lötstedt P., Elf J. Fokker–Planck approximation of the master equation in molecular biology // Computing and Visualization in Science. — 2009. — Vol. 12, no. 1. — P. 37–50.
214. Chen G.-Q., Levermore C. D., Liu T.-P. Hyperbolic conservation laws with stiff relaxation terms and entropy // Communications on Pure and Applied Mathematics. — 1994. — Vol. 47, no. 6. — P. 787–830.
215. Dumbser M., Eaux C., Toro E. F. Finite volume schemes of very high order of accuracy for stiff hyperbolic balance laws // Journal of Computational Physics. — 2008. — Vol. 227, no. 8. — P. 3971–4001.

216. A unified framework for the construction of one-step finite volume and discontinuous Galerkin schemes on unstructured meshes / M. Dumbser [et al.] // *Journal of Computational Physics*. — 2008. — Vol. 227, no. 18. — P. 8209–8253.
217. Karev G. P., Kareva I. G. Replicator equations and models of biological populations and communities // *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*. — 2014. — Vol. 9, no. 3. — P. 68–95.
218. [Evolutionary dynamics of group interactions on structured populations: a review](#) / M. Perc [et al.] // *Journal of The Royal Society Interface*. — 2013. — Vol. 10, no. 80. — P. 20120997–1–20120997–17. DOI: [10.1098/rsif.2012.0997](https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0997).
219. Sigmund K. *The calculus of selfishness*. — Princeton University Press, 2010. — P. 184.
220. Nowak M. A. Five rules for the evolution of cooperation // *Science*. — 2006. — Vol. 314, no. 5805. — P. 1560–1563.
221. Wilke C. O., Ronnewinkel C., Martinetz T. Dynamic fitness landscapes in molecular evolution // *Physics Reports*. — 2001. — Vol. 349, no. 5. — P. 395–446.
222. Karev G. P. How to explore replicator equations? — 2008. — URL: arxiv.org/abs/0812.4295.
223. Komarova N. L. Replicator–mutator equation, universality property and population dynamics of learning // *Journal of Theoretical Biology*. — 2004. — Vol. 230, no. 2. — P. 227–239.
224. Pais D., Leonard N. E. Limit cycles in replicator-mutator network dynamics // *Decision and Control and European Control Conference (CDC-ECC), 2011 50th IEEE Conference on / IEEE*. — 2011. — P. 3922–3927.
225. Adaptive dynamics, a geometrical study of the consequences of nearly faithful reproduction / J. A. J. Metz [et al.] // *Stochastic and spatial structures of dynamical systems*. — 1996. — Vol. 45. — P. 183–231.

226. Ernande B., Dieckmann U. The evolution of phenotypic plasticity in spatially structured environments: implications of intraspecific competition, plasticity costs and environmental characteristics // *Journal of evolutionary biology*. — 2004. — Vol. 17, no. 3. — P. 613–628.
227. Impact of environmental covariation in growth and mortality on evolving maturation reaction norms / L. Marty [et al.] // *The American Naturalist*. — 2011. — Vol. 177, no. 4. — P. E98–E118.
228. Kerr B., Godfrey-Smith P. On Price's equation and average fitness // *Biology and Philosophy*. — 2002. — Vol. 17, no. 4. — P. 551–565.
229. Page K. M., Nowak M. A. Unifying evolutionary dynamics // *Journal of theoretical biology*. — 2002. — Vol. 219, no. 1. — P. 93–98.

Список иллюстраций

1	Условная схема модели эволюции Ч. Дарвина [79].	14
2	Условная схема эволюции в модели квазивидов [79].	17
3	Взаимосвязь различных уравнений, описывающих репликаторные системы [108].	20
1.1	Схема возможных переходов между состояниями системы с геном-мутатором.	34
1.2	Параметрический портрет системы при однопиковом ландшафте приспособленности.	62
1.3	Изменение средней приспособленности R относительно коэффициента k линейной функции приспособленности $f(x) = kx$	62
1.4	Зависимость вероятности мутаторного типа в популяции q от размера генома L . Параметры модели с однопиковым ландшафтом.	63
1.5	Зависимость вероятности мутаторного типа в популяции q от длины генома L при линейной функции приспособленности.	63
1.6	Зависимость доли мутаторного типа в популяции q от длины генома L при $10 < L < 10000$	64
1.7	Зависимость доли мутаторного типа в популяции q от интенсивности мутации $a = \alpha_1$	64
1.8	Динамика максимума распределения $s \equiv x^*$ по времени t в случае совпадающих значений интенсивности мутаций и разных функций приспособленности.	65
1.9	Динамика максимума распределения $s \equiv x^*$ по времени t в случае совпадающих значений интенсивности мутаций и разных функций приспособленности.	65
1.10	Динамика максимума s относительно времени t	66
1.11	Динамика максимума s относительно t	66

2.1	Допустимые переходы в системе (обозначены стрелками). Верхняя цепочка переходов соответствует матрице выплат \mathbf{A} , нижняя — матрице \mathbf{B}	70
2.2	Возможные варианты фазовых портретов в двумерных играх [72]	78
2.3	PD+PD: Максимум распределения $y(t)$ как функция времени t , полученная для процесса Морана.	86
2.4	PD+PD: Дисперсия распределения $V = 1/Q$ как функция времени t , полученная для процесса Морана.	86
2.5	PD+PD. Максимум распределения $y(t)$ как функция времени t , соответствующая механизму локального регулирования, для разных начальных распределений.	87
2.6	PD+PD. Максимум распределения $y(t)$ как функция времени t , соответствующая механизму локального регулирования, для разных начальных распределений.	87
2.7	PD+PD. Максимум распределения $y(t)$ как функция времени t , соответствующая механизму локального регулирования, для разных начальных распределений.	88
3.1	Фазовый портрет системы “владелец–захватчик” без диффузии .	104
3.2	Стабилизирующий эффект в распределенной репликаторной системе “владелец–захватчик”	104
3.3	Фазовый портрет системы “борьба полов” без диффузии	105
3.4	Решение распределенной репликаторной системы “борьба полов” в зависимости от времени	105

Список таблиц

1.1	<i>Сравнение результата численного моделирования и аналитического решения: прямая и обратная мутации.</i>	60
1.2	<i>Сравнение результата численного моделирования и аналитического решения: прямая мутация.</i>	61
1.3	<i>Сравнение результата численного моделирования и аналитического решения при линейной функции приспособленности.</i>	61

Приложение А

Численное моделирование и листинги программ

В этом разделе приведены детали реализации и отрывки из исходного кода программ, использовавшихся для численного моделирования репликаторной распределенной системы и системы моделирующей мутаторный эффект. Реализация всех численных методов выполнена на языке программирования C++, для визуализации результатов использовались специализированные комплексы программ Matlab и TecPlot.

А.1 Распределенная система репликаторных уравнений

Полный исходный код использовавшийся для численного моделирования размещен в сети интернет и доступен по ссылке (<https://github.com/mrpejker/ReplicatorNKT>). Ниже на листинге А.1 приводится код функции реализующей вычисление значений на новом временном слое для распределенной системы.

Листинг А.1

Фрагмент файла ReplicatorModel.h

```

//Compute residual
void ComputeResidual(std::vector<double>& R, const std::vector<
  double> U) {
  // "conservative part"
5  if (_method == IntegrationMethod::ExplicitEuler) {
    // We compute average fitness for each specie and each game
    _avgFitness.clear();
    for (int i = 0; i<_nSpecies; i++) { //Species
      std::map<int, double> avgF;
10   avgF.clear();
      for(auto game : _games[i]) { //Games
        double avgGame = 0;
        double sumS = 0;
        int sp2Ind = game.first;

```

```

15 DenseMatrix& A = game.second;
for (int j = 0; j<_nCells; j++) { //Vertices
    double S = _vertices[j].h;
    int player1 = _getIndex(j, i, 0);
    int player2 = _getIndex(j, sp2Ind, 0);

20
    std::vector<double> u1(&U[player1], &U[player1] +
        _nStrategies[i]);
    std::vector<double> u2(&U[player2], &U[player2] +
        _nStrategies[sp2Ind]);
    double u1norm = 0;
    for (double& value : u1) u1norm += value;
25
    double u2norm = 0;
    for (double& value : u2) u2norm += value;
    double localFitness = mult(&U[player1], &(A * (&U[
        player2]))) [0], _nStrategies[i]);
    avgGame += S * localFitness;
    sumS += S;
30
};
avgGame /= sumS;
avgF[sp2Ind] = avgGame;
};
_avgFitness.push_back(avgF);
35
};

//Compute residual for each cell
double sumR = 0;
R.resize(_nCells * _nVariables);
40
//"convective" part of residual
for (int cellInd = 0; cellInd < _nCells; cellInd++) {
    Vertex& cell = _vertices[cellInd];
    int startInd = _getIndex(cellInd, 0, 0);

45
    //Initialize
    for (int i = 0; i<_nVariables; i++) R[startInd + i] = 0;
    for (int iSp = 0; iSp < _nSpecies; iSp++) {
        for (int iSt = 0; iSt < _nStrategies[iSp]; iSt++) {
            int index = _getIndex(cellInd, iSp, iSt);
50
            for (auto game : _games[iSp]) { //Games
                int iSp2 = game.first;
                int player2 = _getIndex(cellInd, iSp2, 0);

```

```

DenseMatrix& A = game.second;

55     std::vector<double> u2(&U[player2], &U[player2] +
        _nStrategies[iSp2]);
        double u2norm = 0;
        for (double& value : u2) u2norm += value;
        double localFittnes = (A * (&U[player2]))[iSt];
        double u = U[index];
60     R[index] = u * (localFittnes - _avgFitness[iSp][
        iSp2]);
        sumR += R[index];
    };
};
};
65 };

///diffusion term
///between each pair of cells
for (int cellInd = 0; cellInd < _nCells - 1; cellInd++) {
70     double dx = _vertices[cellInd].x - _vertices[cellInd+1].x;
        for (int iSp = 0; iSp < _nSpecies; iSp++) {
            for (int iSt = 0; iSt < _nStrategies[iSp]; iSt++) {
                int leftIndex = _getIndex(cellInd, iSp, iSt);
                int rightIndex = _getIndex(cellInd+1, iSp, iSt);
75

                ///Compute gradient
                double dU = U[leftIndex] - U[rightIndex];
                double dUdx = dU / dx;

                ///Compute diffusion
80                 double d = _d[iSp][iSt];
                double S = 1.0;
                double dFlux = S * d * dUdx;

                ///Distribute
85                 R[leftIndex] += dFlux / _vertices[cellInd].h ;
                R[rightIndex] -= dFlux / _vertices[cellInd+1].h;
            };
        };
};
90 };
};

```

```

    return;
};

```

A.2 Система репликаторных уравнений с мутатор геном

Полный исходный код использовавшийся для численного моделирования размещен в сети интернет и доступен по ссылке (<https://github.com/mrpejker/MutatorModel>). Ниже на листинге A.2, приводится код функции реализующей вычисление значений на новом временном слое для системы описывающей эволюцию популяции и учитывающей наличие мутатор гена.

Листинг A.2

Фрагмент файла MutatorModel.cpp

```

//Functor behaviour, specifies residual computation step
int operator()(const Eigen::VectorXd &x, Eigen::VectorXd &fvec)
    const
{
5   //Compute average fitness
    double R = 0.0;
    for (auto i = 0; i <= GenomeLenght_; i++) {
        int ip = i;
        int iq = i + GenomeLenght_ + 1;
10    R += f_[i] * x(ip) + g_[i] * x(iq);
        fvec(ip) = 0.0;
        fvec(iq) = 0.0;
    };

15    //Compute source term
    for (int i = 0; i <= GenomeLenght_; i++) {
        int ip = i;
        int iq = i + GenomeLenght_ + 1;

20    //Compute mutation process
        if ((i + 1) <= GenomeLenght_) {
            fvec(ip) += x(ip+1) * mutation_rate_P_ * (i + 1) /
                GenomeLenght_;

```

```

    fvec(iq) += x(iq+1) * mutation_rate_Q_ * (i + 1) /
        GenomeLenght_;
};
25 if ((i - 1) >= 0) {
    fvec(ip) += x(ip - 1) * mutation_rate_P_ * (GenomeLenght_
        - i + 1) / GenomeLenght_;
    fvec(iq) += x(iq - 1) * mutation_rate_Q_ * (GenomeLenght_
        - i + 1) / GenomeLenght_;
};

30 //Functor behaviour
int operator()(const Eigen::VectorXd &x, Eigen::VectorXd &fvec
    ) const
{
    //Compute average fitness
    double R = 0.0;
35 for (auto i = 0; i <= GenomeLenght_; i++) {
    int ip = i;
    int iq = i + GenomeLenght_ + 1;
    R += f_[i] * x(ip) + g_[i] * x(iq);
    fvec(ip) = 0.0;
40    fvec(iq) = 0.0;
};

    //Compute source term
    for (int i = 0; i <= GenomeLenght_; i++) {
45        int ip = i;
        int iq = i + GenomeLenght_ + 1;
        //Compute mutation process
        if ((i + 1) <= GenomeLenght_) {
            fvec(ip) += x(ip+1) * mutation_rate_P_ * (i + 1) /
                GenomeLenght_;
50            fvec(iq) += x(iq+1) * mutation_rate_Q_ * (i + 1) /
                GenomeLenght_;
        };
        if ((i - 1) >= 0) {
            fvec(ip) += x(ip - 1) * mutation_rate_P_ * (
                GenomeLenght_ - i + 1) / GenomeLenght_;
            fvec(iq) += x(iq - 1) * mutation_rate_Q_ * (
                GenomeLenght_ - i + 1) / GenomeLenght_;
55        };
    };
};

```

```

60  ///! Compute mutator gene switching process
    fvec(ip) += x(iq) * mutator_gene_transition_rate_Q_to_P_;
    fvec(iq) += x(ip) * mutator_gene_transition_rate_P_to_Q_;

    ///! Compute replication process
    fvec(ip) += x(ip) * (f_[i] - (mutation_rate_P_ +
        mutator_gene_transition_rate_P_to_Q_));
    fvec(iq) += x(iq) * (g_[i] - (mutation_rate_Q_ +
        mutator_gene_transition_rate_Q_to_P_));

65  ///! Compute selection and normalization term
    fvec(ip) -= x(ip) * R;
    fvec(iq) -= x(iq) * R;

70  //std::cout << fvec;
};

// Boundary conditions
for (auto i = 0; i <= GenomeLenght_; i++) {
75  int ip = i;
    int iq = i + GenomeLenght_ + 1;
    if (x(ip) < 0) fvec(ip) = x(ip)*x(ip);
    if (x(ip) > 1.0) fvec(ip) = (x(ip)-1.0)*(x(ip)-1.0);
    if (x(iq) < 0) fvec(iq) = x(iq)*x(iq);
    if (x(iq) > 1.0) fvec(iq) = (x(iq) - 1.0)*(x(iq) - 1.0);

```