

Изучение симбиотических и антагонистических взаимоотношений в биосистеме “микроб–хозяин” с использованием математической модели “хищник–жертва”

Р.Р. Гюлбудагян, С.П. Кочарян, А.М. Мхитарян

Лаборатория хронобиологии и хронопатологии НИЦ ЕрГМУ

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: симбиоз, антагонизм, микроб, колебания, периодичность

Еще в 1964 г. Ф. Бернетом [1] была выдвинута гипотеза, по которой фатальные инфекционные болезни представляют собой экологические катастрофы, которые имеют случайный характер. В процессе эволюции в организме хозяина паразиты-микроорганизмы не стремятся к экстремальным мерам, так как болезнь и тем более смерть макроорганизма хозяина угрожает их существованию.

Исходя из полученных коллективом НИЦ ЕрГМУ многочисленных экспериментальных данных на уровне анаэробных микроорганизмов (сапрофиты, условнопатогенная микрофлора), выдвигается модель “хозяин–микроб”, которая основана, по крайней мере, на двух основополагающих принципах, выдвинутых А. В. Зильфяном [2], заключающаяся в том, что в пределах конкретных межмикробных ассоциаций в симбиотических и антагонистических взаимоотношениях микроорганизмов, инфекционный процесс является следствием нарушения “динамического” равновесия их эволюционного формирования связей:

1. В свою очередь, изменения гомеостаза, которые вызваны разными экзо- и эндогенными факторами неинфекционного типа, могут привести во взаимоотношениях как на уровнях микробных ассоциаций, так и микро- и макроорганизмов к индукции процессов инфекции.

2. Существует биологическая выгода состояния мирного сосуществования между микробными ассоциациями и живым организмом, которое сформировано в процессе эволюции и сохраняет оптимальные условия функционирования микроорганизмов, с одной стороны, и обеспечивает устойчивость интегративных функций организма хозяина – с другой.

Для описания и доказательства этих принципов целесообразно, на наш взгляд, использование математической модели [5–8].

Применяемые модели могут быть самыми разнообразными – от описательных эмпирического типа, до моделей общего характера, которые описываются

дифференциальными уравнениями. В свою очередь, эти модели могут иметь характер одновидовых, двухвидовых и, в общем случае, – N-видовых в зависимости от соответствующей биосистемы, которая подлежит исследованию. Для изучения популяционных свойств в биосистеме “микроб–хозяин” можно использовать модели одного вида, как, например, широко известная модель Мальтуса. Модели для одного вида позволяют внести некоторую ясность в механизм возбуждения колебаний, например, – в механизмы саморегуляции плотности популяции. Совершенно очевидно, однако, что никакой организм не может жить в полной изоляции от других, а существуя в одной биосистеме хозяина, микробы часто конкурируют. Конкуренция происходит из-за таких ограниченных ресурсов, как пища, пространство, вода и т. д., и в некоторых случаях один вид может уничтожить другой, скорее, с целью защиты, а не для использования в качестве источника пищи.

Своеобразные проявления межвидовых взаимодействий свойств в биосистеме “микроб–хозяин” иллюстрируются на примере двухвидовых моделей “хищник – жертва”.

Одно из важных проявлений межвидовых взаимодействий – это выявление условий, при которых между видами устанавливается состояние мирного сосуществования. Причем наибольший интерес представляет тот факт, что выявленное состояние мирного сосуществования видов имеет в определенных условиях асимптотически устойчивый характер.

Другим важным фактом является то обстоятельство, что динамика изменения в реальном времени численности или биомассы жертв и биомассы хищников обладает свойством периодичности.

Все эти утверждения могут быть распространены на конкретные биосистемы лишь в том случае, когда существует достаточная адекватность биосистемы и математической модели, описывающей эту биосистему. Иными словами, появляется необходимость пра-

вильного выбора объекта исследования.

В работе построен математический формализм в виде математической модели, описываемой конкретным дифференциальным уравнением. Выбранная система дифференциальных уравнений решена двумя математическими способами.

Первый способ заключается в применении готовой математической программы (пакет "Математика-3")

для решения дифференциальных уравнений.

Второй способ заключается в построении математического алгоритма решения выбранного дифференциального уравнения.

Модель "хищник-жертва" описывается системой двух дифференциальных уравнений первого порядка и имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= N - \nu N^2 - P\Phi(N), \\ \frac{dP}{dt} &= -\gamma P + \delta P\Phi(N).\end{aligned}\quad (1)$$

В уравнениях (1) сделаны следующие обозначения:

N – биомасса или численность "жертв";

P – биомасса или численность "хищников".

В данной модели учтена конкуренция между "жертвами". Эта конкуренция описывается функцией $\Phi(N)$, которая имеет в данном случае следующий вид:

$$\Phi(N) = \frac{N}{1 + \alpha N}.$$

Таким образом, α – коэффициент конкуренции между "жертвами".

$\nu, \gamma, \delta, \alpha$ – положительные константы.

Отметим, что модель (1) является модификацией

классической модели Вольтерры.

Вычислено значение параметра бифуркации ν , при переходе которого через критическое значение

$$\nu_c = \frac{\delta N * \Phi' - \gamma}{N * (\delta N * \Phi' - 2\gamma)} > 0, \quad (2)$$

в сторону $\nu < \nu_c$ происходит бифуркация рождения цикла, причем предполагается, что коэффициенты, входящие в систему дифференциальных уравнений (1), таковы, что ν_c существует и имеет положительное значение.

С применением теории бифуркации рождения цикла [8] решена система дифференциальных уравнений относительно биомассы "жертв" N и "хищников" P и получен следующий алгоритм:

$$N = N_* + \varepsilon \cos \frac{2\pi}{T} \frac{\varepsilon^2}{12} \left(\frac{\Phi''}{2\Phi'} - \frac{2\delta}{\gamma} \Phi' \right) \cos \frac{4\pi}{T} \frac{\varepsilon^2}{3\omega_0} * \left(\nu_c + \frac{1}{2} \tilde{P}_* \Phi'' - \frac{1}{2} \delta \Phi' \right) \sin \frac{4\pi}{T} \frac{\varepsilon^2}{4} \frac{\Phi''}{\Phi'}, \quad (3)$$

$$P(t) = \tilde{P}_* + \frac{\delta \tilde{P}_* \Phi'}{\omega_0} \text{Im } z. \quad (4)$$

Определен также период устойчивых колебаний $N(t)$ и $P(t)$, который имеет следующий вид:

$$T = \frac{2\pi}{\omega_0} (1 + \tau_2 \varepsilon^2 + O(\varepsilon^4)). \quad (5)$$

Первым способом с применением известного пакета программы "Математика-3" решена дифференци-

альная система и получены графические образы решения.

Соответствующие графики приведены на рис. 1, 2. На этих графических рисунках даны значения коэффициентов ν , γ , δ , α , которые выбираются эмпирическим путем, чтобы выявить антагонистический характер поведения "хищника" и "жертвы", которые являются следствием фактора конкуренции между "жертвами", причем количественной характеристикой конкуренции является коэффициент α .

Как видно из рис. 1, вследствие антагонизма "жертвы" N исчезают, и остаются "хищники" P .

Из рис. 2 следует, что "хищники" и "жертвы" имеют устойчивый периодический характер, который со

временем преобразуется к постоянному виду.

Однако, как следует из рисунка, отношения между видами начинают развиваться по сценарию "мирного сосуществования", иными словами, проявляется их симбиотический характер, который выражается почти устойчивым периодическим изменением как "хищников", так и "жертв". Иначе говоря, "хищники" и "жертвы" дополняют друг друга.

Надо отметить, что все эти процессы зависят от начальной численности "жертв" – $N(0)$ и "хищников" – $P(0)$, где $N(0)$ и $P(0)$ – их соответствующие значения в начальный момент реального времени ($t=0$).

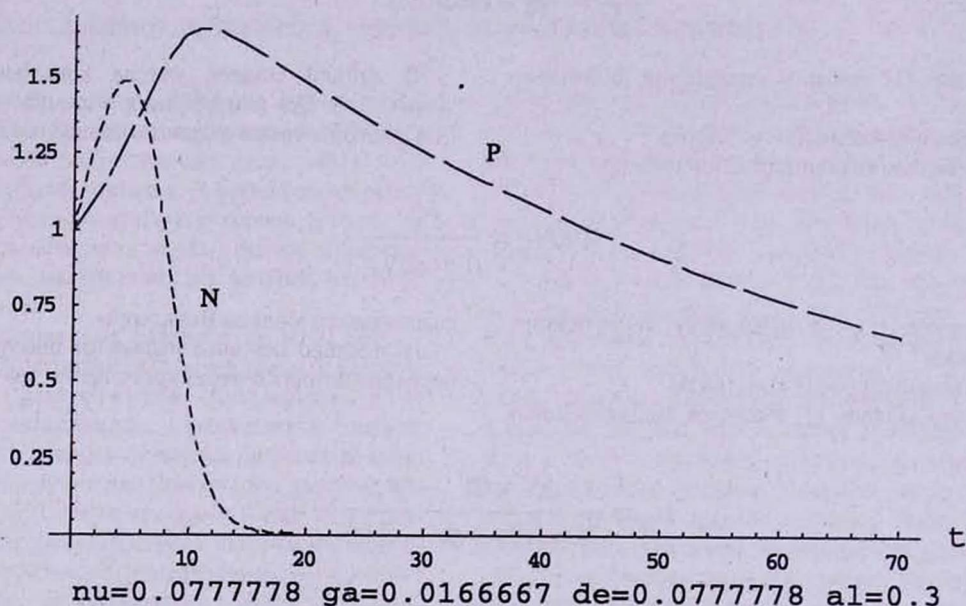


Рис. 1

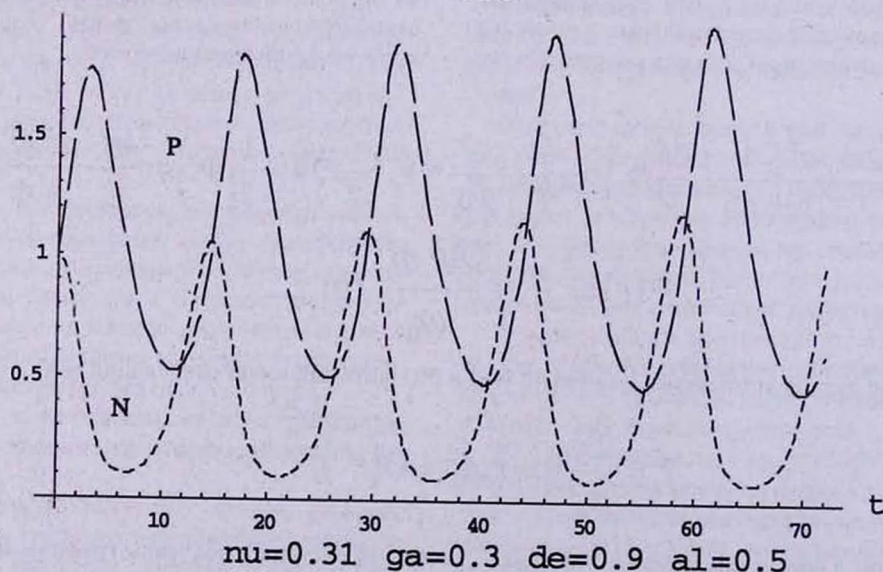


Рис. 2

Все указанные результаты поведения антагонистического и симбиотического характера получены первым способом с применением программного пакета "Математика-3".

Однако несмотря на важность полученных результатов при изучении антагонизма нужно отметить некоторые недостатки этого метода. Во-первых, все указанные сценарии, приведенные на рис. 1, 2, зависят от начальных условий $N(0)$ и $P(0)$. Во-вторых, устойчивость решений биомасс "хищников" – $P(t)$ и "жертв" – $N(t)$ не гарантирована. В-третьих, аналитически не вычисляется период динамики изменения решений видов при симбиозе.

Все эти ограничения снимаются при исследовании симбиотических сценариев вторым способом с применением алгоритма (2)–(5), построенного автором статьи.

На основе алгоритма (2)–(5) реализована математическая программа с применением пакета "Математика", что позволяет решать систему дифференциальных уравнений (1) относительно биомасс "хищников" – $P(t)$ и "жертв" – $N(t)$ в зависимости от коэффициентов ν , γ , δ , α .

Отметим, что указанный алгоритм, заложенный в основу математической программы, также позволяет исследовать в биосистеме "хищник-жертва" условия, при которых между видами возможно "мирное сосуществование", причем это состояние имеет асимптотически устойчивый характер, и аналитически вычислить период изменения численности "жертв" и "хищников".

Из асимптотической устойчивости решений $N(t)$ и $P(t)$ следует, что эти решения не зависят от начальных условий – $N(0)$ и $P(0)$.

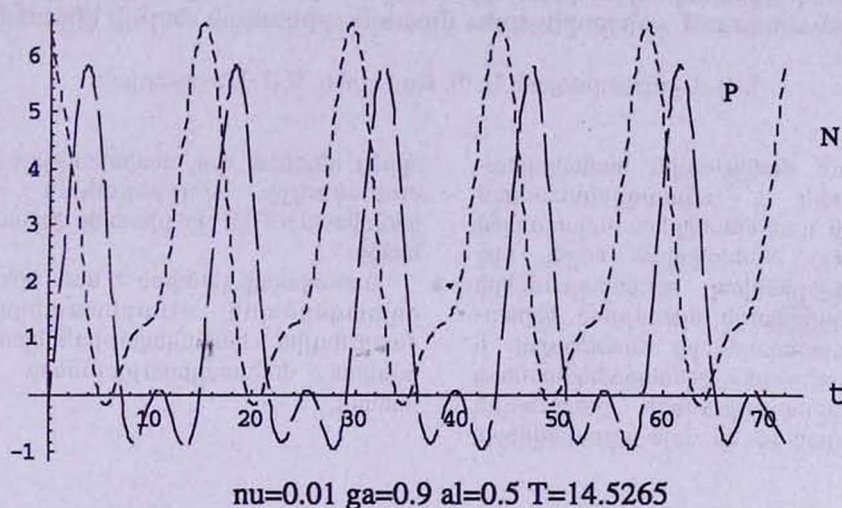


Рис. 3

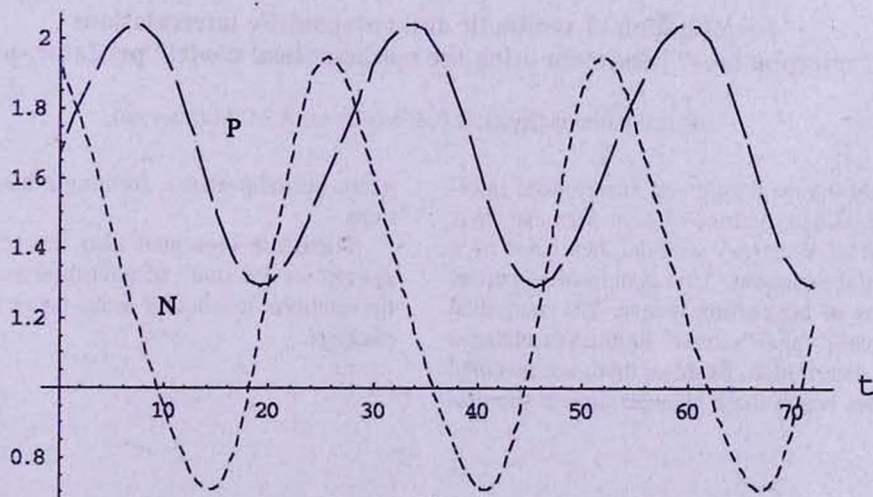


Рис. 4

С использованием построенной программы получены графические решения $N(t)$ и $P(t)$ при определенных значениях коэффициентов $\nu, \gamma, \delta, \alpha$. Эти результаты приведены на рис. 3, 4. На этих графиках указаны вычисленные значения периодов, которые соответственно равны $T = 14,5265$ и $26,3386$.

Таким образом, разработана математическая программа для исследования симбиотических взаимоотношений в биосистеме "хищник-жертва", иными словами, построен математический автоматизированный

формализм.

В заключение отметим, что построенный математический формализм на уровне математической модели "хищник-жертва" на разных биосистемах "микроб-хозяин", в частности, "резидентные микробы-хозяин" в биосистеме при экстремальных условиях может описать симбиотические и антагонистические взаимоотношения и выявить характер возникновения инфекционных болезней.

Поступила 18.09.03

Միմիոտիկ և անտագոնիստական փոխազդեցությունների հետազոտությունը «մանրէ-տեր» կենսահամակարգում «գիշարիչ-զոհ» մաթեմատիկական մոդելի կիրառմամբ

Ռ. Ռ. Գյուլբուդաղյան, Ս. Պ. Զոհարյան, Ա.Մ. Մխիթարյան

Տիրոջ օրգանիզմում մանրէմային համակեցություններում սիմբիոտիկ և անտագոնիստական փոխազդեցություններն ուսումնասիրելու նպատակով մշակվել է Վոլտերայի ձևափոխված մոդել, որը նկարագրում է դիֆերենցիալ հավասարումների համակարգով: Բիֆուրկացիայի տեսության կիրառմամբ լուծվել է հավասարումների համակարգը և որոշվել են «գիշարիչ», «զոհ» կենսազանգվածների ժամանակային փոփոխությունների բացահայտ տեսքերը և բացահայտված են այն պայմանները,

որոնց դեպքում այդ փոփոխություններն ունեն միաժամանակյա պարբերական բնույթ, որոնք հանդիսանում են սիմբիոտիկ փոխազդեցությունների հիմքը:

Համակարգը լուծված է մաև երկրորդ եղանակով, օգտագործելով «Մաթեմատիկա-4» փաթեթը, մանրէմային համակեցություններում անտագոնիստական փոխազդեցությունները ուսումնասիրելու համար:

Investigation of symbiotic and antagonistic interrelations in "microbe-host" biosystem using the mathematical model "predator-prey"

R.R. Gyulbudaghyan, S.P. Kocharyan, A.M. Mkhitryan

In order to study the symbiotic and antagonistic interrelations in microbial associations of host organism it is designed the modified Volterra's model, described by a system of differential equations. This system of equations is solved by means of bifurcation theory. The analytical form of the "predator" and "victim" biomasses changes during the time is determined. Besides, there are revealed the conditions under which these changes have a simulta-

neous periodic nature, forming a base for symbiotic relations.

There are presented also the solutions of equations system for the study of microbial associations' antagonistic relations in another way, using the "Mathematics-4" package.

Литература

1. Бернет Ф. В кн.: Целостность организма и иммунитет. М., 1964.
2. Зильфян А.В. Медицинская наука Армении, 1996, XXXVI, 3-4, с. 154.
3. Некоторые показатели неспецифической и специфической резистентности при аэробном и анаэробном раневом процессе в условиях местного введения лимфоцитарных медиаторов. Сб. трудов ЕРГМУ (под ред. А.В. Зильфяна). Ереван, 1993, с. 52.
4. Структурные сдвиги в органах иммуногенеза при моделировании аэробного раневого процесса в условиях местного введения лимфоцитарных медиаторов. Сб. трудов ЕРГМУ (под ред. А. В. Зильфяна). Ереван, 1993, с. 38.
5. Вольтерра В. Математическая теория борьбы за существование. М., 1976.
6. Гюлбудагян Р.Р. Международная конференция "Computer Science and Information Technologic Conference" (CSIT), 17-22 August. Yerevan, 1999, p. 491.
7. Гюлбудагян Р.Р., Кочарян С.П., Айрапетян Т.В., Даллакян В.Л. Междунар. симпозиум "Диагностическая медицина". Ереван, 1999, с. 68.
8. Кочарян С.П., Гюлбудагян Р.Р. Способ определения биоритмов в биологических системах. Патент на изобретение № 1009, выданный Армпатентом 17.09.2001.
9. Хэссард Б., Казаринов Н., Вэн И. Теория приложения бифуркации рождения цикла. М., 1985.