

КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Вервейко Дарья Вячеславовна

**Математическое моделирование эффектов
конечного объёма при автоволновых
процессах в химическом реакторе**

Специальность 05.13.18 – Математическое моделирование, численные
методы и комплексы программ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель
доктор физико-математических наук,
доцент Постников Е.Б.

Курск – 2014

Содержание

Введение	4
Глава 1. Математическое моделирование автоволновых процессов и экспериментальные исследования гликолитической реакции в открытом пространственном реакторе .	11
1.1. Автоволновые процессы	11
1.2. Математические модели автоволн	13
1.3. Математическое моделирование автоволн в химических и биохимических реакциях	17
1.4. Автоволны в гликолизе	21
1.5. Математическое моделирование гликолитических автоволн	31
1.6. Постановка задач математического моделирования эффектов конечного объёма при автоволновых процессах в химическом реакторе	36
Глава 2. Исследование математической модели гликолитической реакции в открытом пространственном реакторе	37
2.1. Введение	37
2.2. Пространственная модель гликолитической реакции в трёхмерном реакторе	39
2.3. Численное моделирование	45
2.4. Результаты моделирования	47
2.5. Диффузия в открытом пространственном реакторе	55
2.6. Реактор с барьером	59
2.7. Выводы	61
Глава 3. Анализ влияния диффузии на процессы синхрони-	

зации и десинхронизации в распределённой системе Сель-	
кова	63
3.1. Введение	63
3.2. Алгоритм анализа распределённой системы	64
3.3. Детали моделирования	69
3.4. WAVE-вейвлет	71
3.5. Результаты вейвлет-анализа	73
3.6. Поведение локальной системы при отклонениях от пре-	
дельного цикла	80
3.7. Влияние диффузии на колебания точек распределённой	
системы	83
3.8. Анализ динамики распределённой системы	87
3.9. Выводы	95
Заключение	97
Литература	98
Приложение А. Трёхмерная модель гликолитической реак-	
ции в открытом трёхмерном реакторе	109
Приложение Б. Вейвлет-анализ численного решения рас-	
пределённой системы гликолитических осцилляторов .	120

Введение

Актуальность темы. Одним из важных типов динамических структур, возникающих в распределенных активных средах (т.е. открытых системах, далёких от равновесия), являются автоволны. Они возникают в разнообразных физических, химических и биологических процессах (например, в реакции Белоусова–Жаботинского, процессах горения, распространении нервного импульса, живых тканях при морфогенезе) в виде бегущих, спиральных, стоячих волн, синхронных автоколебаний в пространстве и т.п. Универсальность данного явления обуславливает актуальность математического моделирования автоволновых процессов, создания численных методов анализа и их программную реализацию актуальной задачей.

Существующие математические модели, описывающие бегущие волны, обычно не учитывают толщину реактора, что в частности связано со сложностью численного моделирования трехмерных систем. Однако точное описание химических реакций должно учитывать конечность объёма, доступного для протекания реакции (P. De Kepper), так как причиной возникновения автоволн могут служить возмущения концентраций реагентов в объёме или изменения формы реактора (J. Voissonade), а также обмен реагентами с внешней средой на его границе (O. Nekhamkina). Поэтому необходима разработка новых математических моделей, наиболее точно описывающих процесс возникновения и динамику распространения автоволн с учетом эффектов конечного объёма, численных методов и создание на их основе комплексов программ имитационного моделирования, имеющих практический выход для решения современных биофизических задач.

Характерным свойством нелинейных моделей типа «реакция-диф-

фузия» является возникновение пространственных периодичностей (механизм Тьюринга) при существенно различных коэффициентах диффузии. Однако ряд современных экспериментов (S. Vagyan, T. Mair) детектирует подобное структурообразование при равенстве, что делает актуальной задачу разработки математической теории нетьюринговских неустойчивостей и разработки численных методов для их идентификации.

Работа соответствует тематическому плану 1.1.10 Курского государственного университета на 2010–2013 гг. по заданию Минобрнауки РФ (№ гос. рег. 01201151424) и направлению исследований Курского государственного университета в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки РФ № 2014/349 на 2014 г. (проект № 1391).

Цель диссертационной работы. Разработка методики исследования математической модели автоволн и их пространственной динамики для трёхмерной аксиально-симметричной системы типа «реакция-диффузия» с кубическим автокаталитическим однонаправленным реакционным членом в открытом пространственном химическом реакторе и алгоритмов исследования структурообразования на основе адаптированных к данной задаче численных методов и программного обеспечения.

В рамках данной цели выделены следующие **задачи**:

1) развитие качественных аналитических и приближённых аналитических методов исследования математических моделей гликолитической реакции в открытом пространственном реакторе;

2) комплексные исследования научных и технических проблем, связанных с изучением диффузионных механизмов в сочетании с геометрическими характеристиками химического реактора конечного объёма, приводящих к возникновению бегущих автоволн, с применением современной технологии математического моделирования и вычислительного

эксперимента, включая проверку адекватности математической модели данного объекта на основе данных натурального эксперимента;

3) реализация эффективных численных методов и алгоритмов в виде имитационной компьютерной модели и комплекса проблемно-ориентированных программ для проведения вычислительного эксперимента, связанного с решениями задачи п.2.

Методы исследования основаны на использовании математического моделирования, теории динамических систем, математической физики, спектрального анализа, а также теории численных методов.

Область исследования соответствует п. 2 «Развитие качественных и приближенных аналитических методов исследования математических моделей», п. 4 «Реализация эффективных численных методов и алгоритмов в виде комплексов проблемно-ориентированных программ для проведения вычислительного эксперимента», п. 5 «Комплексные исследования научных и технических проблем с применением современной технологии математического моделирования и вычислительного эксперимента», п. 7 «Разработка новых математических методов и алгоритмов интерпретации натурального эксперимента на основе его математической модели» паспорта специальности 05.13.18 — «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Результаты, выносимые на защиту, и их научная новизна

В работе получены следующие результаты, характеризующиеся научной новизной:

1. Комплексное численное и аналитическое исследование трёхмерной аксиально-симметричной модели типа «реакция-диффузия» с кубическим автокаталитическим однонаправленным реакционным членом, включающее: а) анализ особенностей динамики распространения реагентов по объёму моделируемой области, обосновывающий кинематический

характер наблюдаемых в натурном эксперименте автоволн; б) аналитические редукции исходной системы уравнений в частных производных к ОДУ для среднеполевого случая с распределённым параметром и бесконечно тонкого слоя, доказывающие существование предельного перехода к классическим автоколебательным системам.

2. Новая математическая модель процесса структурообразования нетьюринговского типа в виде фазовых кластеров.

3. Программный комплекс для имитационного моделирования автоволн в открытом химическом реакторе, основанный на предложенном алгоритме описания задачи на основе концепции семантического программирования.

4. Новый численный метод вейвлет-бифуркационного анализа структурообразования в пространственно-распределённых системах, позволяющий выявлять точки отклонения от линейной пространственной параметризации вдоль предельного цикла при временной эволюции системы.

5. Комплекс программ для реализации предложенного метода вейвлет-бифуркационного анализа, осуществляющий решение системы дифференциальных уравнений в частных производных и вейвлет-анализ его фазового распределения.

Практическая значимость. Результаты исследования моделей возникновения бегущих автоволн в открытом пространственном реакторе, алгоритмы и программное обеспечение, прошедшее процесс государственной регистрации библиотеки программ для ЭВМ, а также предложенный численный вейвлет-бифуркационный метод могут быть использованы для теоретического анализа процессов, протекающих в открытых реакторах, и планирования дальнейших биофизических экспериментов и разработки биотехнологических процессов.

Результаты диссертационной работы используются в ФГБОУ ВПО

«Курский государственный университет» как в научной работе (методы анализа математических моделей и программное обеспечение используются в исследованиях, проводимых в НИЦ физики конденсированного состояния КГУ), так и в учебном процессе – при чтении специальных дисциплин и выполнении курсовых и выпускных квалификационных работ.

Апробация работы.

Результаты по теме диссертации были лично доложены автором на научных конференциях:

- 3rd IEEE Multi-conference on Systems and Control 2009 (Saint-Petersburg, July 8–10, 2009);
- The 8th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications (Germany, Dresden, May 25–28, 2010);
- всероссийская конференция «Необратимые процессы в природе и технике» (Москва, 26–28 января 2011);
- 2nd International Symposium on Rare Attractors and Rare Phenomena in Nonlinear Dynamics RA'11 (Latvia, Riga–Jurmala, May 16–20, 2011);
- Turing Centenary Conference: Computability in Europe 2012 — How the World Computes (United Kingdom, Cambridge, June 18–23, 2012) (*грант Elsevier "Women in Computability грант РФФИ 12-01-09260-моб_з*);
- XX Международная конференция «Математика. Компьютер. Образование» (Пушино, 28 января – 2 февраля 2013);
- International Conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences BIOMATH 2013 (Bulgaria, Sofia, June 16–21, 2013) (*грант ESMTB Financial Support of Travels to Mathematical/Theoretical Biology Meetings 2013*).

Помимо этого, результаты работы докладывались на семинарах кафедры статистической физики, нелинейной динамики и стохастических процессов Берлинского университета имени Гумбольдтов (Германия), сектора информатики и биофизики сложных систем кафедры биофизики биологического факультета МГУ, лаборатории информационных технологий Объединенного института ядерных исследований г. Дубна.

Публикации. Материалы диссертации опубликованы в 12 печатных работах, из них 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК [1–6]; статья в сборнике трудов конференции [7], которая проиндексирована в Web of Science, 4 тезиса докладов [8–11] и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ [12].

В работах, опубликованных в соавторстве, лично соискателю принадлежит: [1] — проведено комплексное численное и аналитическое исследование трехмерной аксиально-симметричной модели типа «реакция-диффузия» с кубическим автокаталитическим однонаправленным реакционным членом; [2] — предложена новая математическая модель процесса структурообразования нетьюринговского типа в виде фазовых кластеров; [3, 7] — на основе численного моделирования выявлены особенности динамики распространения реагентов по объему моделируемой области; [4, 6, 8, 9, 11] — предложен новый численный метод вейвлет-бифуркационного анализа структурообразования в пространственно-распределённых системах, позволяющий выявлять точки отклонения от линейной пространственной параметризации вдоль предельного цикла при временной эволюции системы; [5] — показаны существенные разности скоростей распространения возмущений концентраций от границы области в ее объем и средних по сечениям этого объема отклонений функций распределения концентраций от линейности в вертикальном и латеральном направлениях; [10] — алгоритм описания исследуемой задачи на основе концепции

семантического программирования.

Структура и объём работы. Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения и двух приложений. Текст изложен на 127 страницах, включая 40 рисунков и 1 таблицу. Список цитируемой литературы состоит из 88 наименований.

Математическое моделирование автоволновых процессов и экспериментальные исследования гликолитической реакции в открытом пространственном реакторе

1.1. Автоволновые процессы

Автоволны — самоподдерживающиеся нелинейные волны, возникающие в активных средах и имеющие устойчивые к конечному изменению начальных и, при удалении от границ среды, граничных условий параметры (например, скорость распространения, амплитуда, форма импульса). Термин «автоволны» появился по аналогии с ранее предложенным А.А. Андроновым термином «автоколебания». Изучение автоволновых процессов тесно связано с исследованием автоколебательных систем. В ряде случаев автоволны могут быть рассмотрены как пространственное обобщение автоколебаний в сосредоточенных системах.

Активные среды содержат распределённые источники энергии и могут находиться в двух существенно различных энергетических состояниях — высоко- и низкоэнергетическом. При прохождении автоволны элементы среды переходят из высокоэнергетического состояния в низкоэнергетическое, при этом выделяется часть энергии, которая используется для перехода на более низкий энергетический уровень следующих элементов среды на пути волнового фронта. Если активная среда способ-

на к восстановлению, энергия элементов среды, затронутых прохождением волны, со временем восстанавливается за счёт внешних источников энергии и по истечении абсолютного рефрактерного периода становится возможным повторное распространение волны. В качестве активных сред могут рассматриваться распределенные химические, физические, искусственные и биологические системы, например, нейронные структуры, нервные и мышечные волокна, популяции организмов и др.

Элементы однородных активных сред могут относиться к одному из трёх основных типов: возбудимые, бистабильные (триггерные) и автоколебательные.

Возбудимый элемент имеет единственное устойчивое стационарное состояние, из которого он может быть выведен внешним воздействием, превышающим некоторый пороговый уровень. При возбуждении элемент среды может повлиять на другой, связанный с ним, и вызвать тем самым распространение волны возбуждения. Большинство биологических систем относятся к возбудимым средам.

Бистабильный элемент может находиться в двух устойчивых стационарных состояниях. Достаточное по интенсивности внешнее воздействие способно «переключать» элемент между двумя этими состояниями. В качестве примера можно привести распространение волны горения в воспламеняемой среде, которая может находиться в двух стационарных состояниях — до и после прохождения волны.

Элементы автоколебательной среды не имеют стационарных состояний и постоянно совершают автоколебания после возмущения внешним воздействием.

Автоволновые явления имеют место в колебательных химических и биохимических реакциях (реакция Белоусова – Жаботинского [13]), нервных и мышечных волокнах при распространении импульса возбуждения,

в процессах горения, при морфогенезе, фотосинтезе, реакции гликолиза и т.д.

В настоящее время известно большое количество примеров автоволн, которые на основе их наглядного физического представления могут быть классифицированы следующим образом [14]: распространяющийся уединенный фронт возбуждения и бегущий фронт; распространяющийся импульс стабильной формы; автономные локализованные источники волн; стоячие волны; ревербератор; синхронные автоколебания в пространстве; квазистохастические волны; диссипативные структуры.

1.2. Математические модели автоволн

Автоволны имеют ряд существенных отличий от линейных волн, описываемых гиперболическими уравнениями. Эти отличия выражаются в виде аннигиляции при столкновении, отсутствии принципа суперпозиции и связанных с ним явлений интерференции и отражения от препятствий.

Поэтому при исследовании автоволновых процессов в основе математического моделирования лежат методы теории нелинейных колебательных систем и теории дифференциальных уравнений в частных производных, представляющих собой параболические уравнения второго и выше порядка с нелинейными членами.

Классическое уравнение диффузии не имеет решения в виде бегущих волн, имеющего физический смысл. Однако добавление нелинейного члена позволяет описать автоволновые процессы системами уравнений вида

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = F_i(x_1, \dots, x_n) + \sum_{j=1}^n \frac{\partial^2 x_j}{\partial r^2} D_{ij}, i = 1, 2, \dots, n. \quad (1.1)$$

Следует отметить, что геометрия моделируемых автоволн определяет минимальное количество уравнений, необходимых для их описания. Так, для описания одномерного волнового фронта достаточно одного уравнения, а для автоколебательных систем с двумерными предельными циклами уже необходима система из двух уравнений, так как именно двумерность системы может обеспечить замкнутость орбиты. Для описания любых хаотических процессов (фазовый портрет — странный аттрактор) минимальное количество дифференциальных уравнений равно трём [15].

В настоящее время известно большое количество математических моделей, описывающих процесс формирования и динамику распространения автоволн различных процессов.

Простейшей математической моделью, описывающей образование волн переброса, являются уравнения типа Фишера–Колмогорова–Петровского–Пискунова (ФКПП), представляющие собой нелинейные уравнения параболического типа реакции с диффузией

$$\frac{\partial u}{\partial t} = F(u) + D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \quad (1.2)$$

где $F(u)$ — функция, удовлетворяющая условию $F(0) = F(a) = 0$, a — некоторое число. Частным случаем данной модели является уравнение Фишера–Колмогорова, предложенное независимо Фишером [16] для описания пространственного распространения гена в популяции и Колмогоровым [17] в качестве модели логистического роста популяции, в которой $F(u) = ku(1 - u)$. Кроме того, к модели Фишера–Колмогорова сводится модель распространения бегущих волн в химических реакциях, предложенная ранее в 1906 году Лютером [18]. Лютер описал изотермические бегущие волны, возникающие в гомогенной автокаталитической реакции раствора серной и щавелевой кислоты с раствором перманганата калия,

и предложил формулу для определения скорости автоволн $v = a\sqrt{kD}$, где D — коэффициент диффузии, k — константа скорости псевдопервого порядка, a — коэффициент пропорциональности.

В зависимости от вида функции $F(u)$ уравнение (1.3) может быть использовано для описания процессов различной природы. Так, например, при $F(u) = ku^2(1 - u)$ модель используется для описания распространения пламени и называется уравнением Зельдовича–Франк-Каменецкого. Если $F(u)$ имеет три корня на $[0, a]$, (1.3) называют уравнением Семенова и используют в математических моделях при описании автокаталитических цепных реакций.

Ввод дополнительной переменной в уравнение (1.3) позволяет обобщить модель на случай, когда среда восстанавливает свои свойства после прохождения возмущения. Примером такой модели является модель распространения нервных импульсов Фитц Хью–Нагумо [19–21]:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= u - u^3 - v + D\frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= -\varepsilon(b + v + au).\end{aligned}\tag{1.3}$$

Дополнительная переменная v в модели Фитц Хью–Нагумо отвечает за восстановление свойств среды.

Помимо большого количества моделей, основанных на уравнениях типа ФКПП, большое количество моделей основано на уравнении Курamoto–Сивашинского [22, 23], представляющего собой дифференциальное уравнение в частных производных и в одномерном случае в обобщённом виде записываемое в виде

$$\frac{\partial u}{\partial t} + u^n \frac{\partial u}{\partial x} + \alpha \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \beta \frac{\partial^3 u}{\partial x^3} + \gamma \frac{\partial^4 u}{\partial x^4} = 0.\tag{1.4}$$

Применение данной модели позволяет смоделировать распространение нелинейных автоволн при горении, уединённых автоволн в вязкой

жидкости, стекающей по наклонной плоскости, распространение концентрации в диссипативных средах при некоторых химических реакциях и др.

При моделировании автоволновых процессов в системах типа «реакция-диффузия» часто также применяются впервые разработанные независимо друг от друга Джоном фон Нейманом и Конрадом Цусе математические модели клеточных автоматов, представляющие собой дискретные модели, состоящие из набора ячеек с заданными начальными условиями и правилами перехода ячеек из одного состояния в другое. Применение клеточных автоматов часто не требует детальных знаний о кинетике реальных процессов. На основе таких моделей описаны автоколебания различных типов. Так, например, одной из первых моделей клеточных автоматов является модель возбудимой среды Винера – Розенблюта [24], которая описывает процесс формирования и распространения импульсов в сердечной мышце, а также показывает возможность существования решения в виде спиральной волны. Клеточные автоматы применяются при моделировании различных структур (например, структур Тьюринга), при анализе процессов формирования автоволн в системах типа «реакция-диффузия», процессов горения и т.д. (см. обзор [25, 26])

Автоволновые процессы являются следствием самоорганизации систем. Диссипативные структуры, представляющие собой стационарные во времени и неоднородные в пространстве распределения компонент, рассматриваемых в качестве волн с нулевой скоростью, являются частным случаем автоволн. Один из классических примеров автоволновых структур, устойчивых во времени и периодических в пространстве, — структуры Тьюринга, позволяющие объяснить периодическое строение многих живых организмов (кишечнополостных, червей, многоножек и т.д.).

Тьюринг также предложил модель для объяснения явления морфогенеза [27]

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= f(u, v) + D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= g(u, v) + D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2},\end{aligned}\tag{1.5}$$

в рамках которой показал, что взаимодействие химической реакции и диффузии может привести к образованию устойчивых во времени пространственных структур, сформированных чередованием областей высокой и низкой концентрации реагентов-морфогенов. В дальнейшем модель Тьюринга способствовала появлению целого класса моделей реакционно-диффузионного типа.

Описание основных существующих методов контроля автоколебательных систем, а также примеры управления могут быть найдены в работах [14, 28, 29].

1.3. Математическое моделирование автоволн в химических и биохимических реакциях

В настоящее время математическое моделирование автоволновых структур, возникающих в биохимических реакциях, является актуальной задачей, решение которой позволяет объяснить огромное количество нелинейных явлений, протекающих в живых организмах.

Сложность математического моделирования биохимических автоволн связана с тем, что в большинстве случаев биохимические реакции представляют собой комплекс большого числа стадий, математическое моделирование которых и анализ оказываются достаточно сложными. Однако, согласно принципу лимитирующей стадии, в связи с тем, что динамика биохимической реакции определяется скоростью самых мед-

ленных её стадий, в большинстве случаев модель сложной реакции может быть упрощена путём моделирования только одной или нескольких стадий.

Так, например, часто первоначальная модель реакции может быть сведена к более простой с использованием метода квазистационарных концентраций. Если в системе, описывающей химическую реакцию, присутствуют «медленные» и «быстрые» переменные, т.е. концентрация последних достигает своего стационарного значения за промежуток времени, гораздо меньший по сравнению с временем протекания реакции с участием реагентов, описываемых «медленными» переменными, то может быть сделано допущение о стационарности концентраций «быстрых» переменных. Поэтому при моделировании сложных реакций не рассматриваются быстрые реакции (приближение квазистационарного состояния), так как переменные дифференциальных уравнений, описывающие их, достигают своих стационарных значений практически мгновенно по сравнению с более медленными [30].

Большинство биохимических реакций, в которых возникают автоволны, являются ферментативными, т.е. реакциями, протекающими в присутствии ферментов — белковых молекул или молекул РНК (рибонуклеиновой кислоты) или их комплексов, ускоряющих (ферменты-активаторы) или замедляющих (ферменты-ингибиторы) реакцию. Ферменты реагируют только с определёнными химическими соединениями — субстратами, к которым они присоединяются строго определённым образом, образуя фермент-субстратный комплекс. В зависимости от типа фермента фермент-субстратный комплекс обладает меньшей или большей энергией активации, что позволяет ускорить или замедлить реакцию.

Ферменты выступают в роли катализаторов практически во всех биохимических реакциях, протекающих в живых организмах, и играют

ключевую роль в регуляции обмена веществ (физические аспекты и механизмы ферментативного катализа подробно рассмотрены в [31, 32]). Особенностью ферментативных реакций является то, что в них практически всегда концентрация субстрата намного превышает концентрацию фермента, в результате чего мгновенная скорость изменения концентрации субстрата намного меньше мгновенной скорости изменения концентрации фермент-субстратного комплекса. Поэтому, в связи со всем вышесказанным, при математическом моделировании биохимических реакций допустимо не учитывать концентрации ферментов и их комплексов.

Первые экспериментальные наблюдения автоволн в химических реакциях были проведены в реакции Белоусова–Жаботинского [13, 33]. Протекание реакции Белоусова–Жаботинского первоначально изучалось в одномерных (протяжённых трубках) и двумерных реакторах. В качестве двумерного реактора использовались невысокие цилиндрические сосуды — чашки Петри, впоследствии в них также экспериментально рассматривалось протекание и ряда других колебательных реакций. Первые экспериментальные исследования реакции Белоусова–Жаботинского проводились в закрытом реакторе, вследствие чего наблюдаемые колебания затухали при расходе реагентов. Незатухающие колебания были получены в более поздних опытах в открытом химическом реакторе, обеспечивающем непрерывный приток реагентов, что сделало возможным изучение автоволнового режима [34].

Для математического описания реакции Белоусова–Жаботинского Филдом и Нойесом [35] была предложена модель трёх переменных — орегонатор. Несмотря на то что реакция Белоусова–Жаботинского относится к классу химических осцилляторов, она может быть использована как удобная модель для биологических колебаний. Например, она была использована Уинфри при моделировании трёхмерной активности

желудочков сердца [36].

По мере накопления данных о существовании колебательных реакций, которые, тем не менее, были обнаружены благодаря удачному стечению обстоятельств или перебором вариантов, возникал вопрос о необходимых условиях возникновения и критериях отбора потенциально колебательных реакций с целью их системного поиска и понимания механизмов возникновения автоволновых режимов.

В 1976 г. группа учёных из исследовательского центра им. Поля Паскаля г. Бордо предложила использовать в качестве открытого химического реактора, в котором происходит колебательная реакция, проточный реактор непрерывного перемешивания [37] (continuous-flow stirred-tank reactor — CSTR). CSTR-реактор обеспечивал непрерывный приток субстрата и выход продукта реакции и позволял поддерживать систему вдали от состояния термодинамического равновесия достаточно долгое для наблюдения за динамикой процесса время.

De Kepper и Boissonade разработали абстрактную модель, которая позволила объяснить возникновение колебаний в CSTR-реакторе вследствие возмущения бистабильной химической системы [38]. В дальнейшем De Kepper et al., основываясь на общей математической модели [38] и используя в своих экспериментальных работах CSTR-реактор для исследования набора предположительно колебательных неорганических реакций, сформулировали ряд экспериментальных принципов, которые обеспечивали существование химического осциллятора [39]. Среди таких необходимых условий существования автоволновых режимов было наличие нелинейной обратной связи в экспериментальном реакторе. Эти исследования послужили основой для поиска других колебательных реакций в гомогенных средах.

CSTR-реактор является мощным инструментом для изучения вре-

менных колебаний, но постоянное перемешивание делает невозможным изучение пространственных автоволновых структур. В конце 1980-х гг. было предложено несколько моделей проточных реакторов без перемешивания (continuously fed unstirred reactor — CFUR) [40, 41]. В качестве реакционной среды в CFUR-реакторе используют плотный гель, при этом реагенты диффундируют через мембрану в гель, большая плотность геля препятствует конвекционному движению, которое может вызвать возмущение образующихся пространственных структур. Другой подход связан с использованием в качестве области реакции пространства между двумя коаксиальными цилиндрами, один из которых вращается с регулируемой скоростью, определяющей величину коэффициента диффузии [42].

1.4. Автоволны в гликолизе

Примером процесса, при протекании которого в пространственно-распределенной среде возможно формирование разнообразных автоволновых структур, является гликолитическая реакция. Гликолиз является одним из важнейших биофизических процессов, который играет центральную роль в метаболизме энергии почти любых живых организмов.

В процессе гликолиза происходит процесс последовательного ферментативного расщепления глюкозы на углекислый газ, воду и молекулы АТФ (аденозинтрифосфата) — нуклеотида, играющего исключительную роль в обмене энергии и вещества в живых организмах, — и других соединений. Гликолитический путь состоит из 10 последовательных реакций, схематическое изображение которых дано на рис. 1.1. Возникновение экспериментально наблюдаемых автоволн в процессе гликолиза связано с ключевым ферментом гликолитического пути — фосфофруктокиназой

(ФФК), в связи с этим большинство простых моделей гликолиза основано на моделировании фосфофруктокиназного этапа гликолитического пути (см., например, [43–46] и др.).

Первые наблюдения автоколебаний в гликолизе были сделаны в 50-х годах XX века [47, 48]. В дальнейшем экспериментальные исследования показали, что при определённых условиях гликолитическая реакция сопровождается временными колебаниями концентраций метаболитов и формированием пространственно-временных структур в пространственно-распределённых системах. Данные явления наблюдались в различных биологических системах, включая экстракты дрожжей [49], скелетные мышцы [50], клетки сердца [51] и др.

В настоящее время показано, что гликолитическая реакция при определённых условиях сопровождается возникновением большого числа таких нелинейных явлений, как временные колебания метаболитов, пространственно-временные волны, глобальные колебания и хаотические режимы [52–55]. Пространственно-временные структуры в ходе реакции гликолиза возникают при взаимодействии реакционного потока и переноса вещества вследствие диффузии [44], что ведёт к более сложным процессам синхронизации и десинхронизации [56, 57].

Например, в ходе экспериментов, в которых в экстракте дрожжей возбуждался колебательный режим гликолиза, наблюдались бегущие волны концентрации НАДН и протонные волны [58]. Внутриклеточные бегущие протонные волны наблюдались также в клетках нейтрофилов при колебательном режиме гликолиза [59]. Также в ходе реакции гликолиза могут возникать фазовые волны как концентрической, так и спиральной формы [55]. В работе [60] показано, что процесс синхронизации контролируется ацетальдегидом — продуктом спиртового брожения, образующимся в клетках в процессе расщепления сахаров в ходе реакции

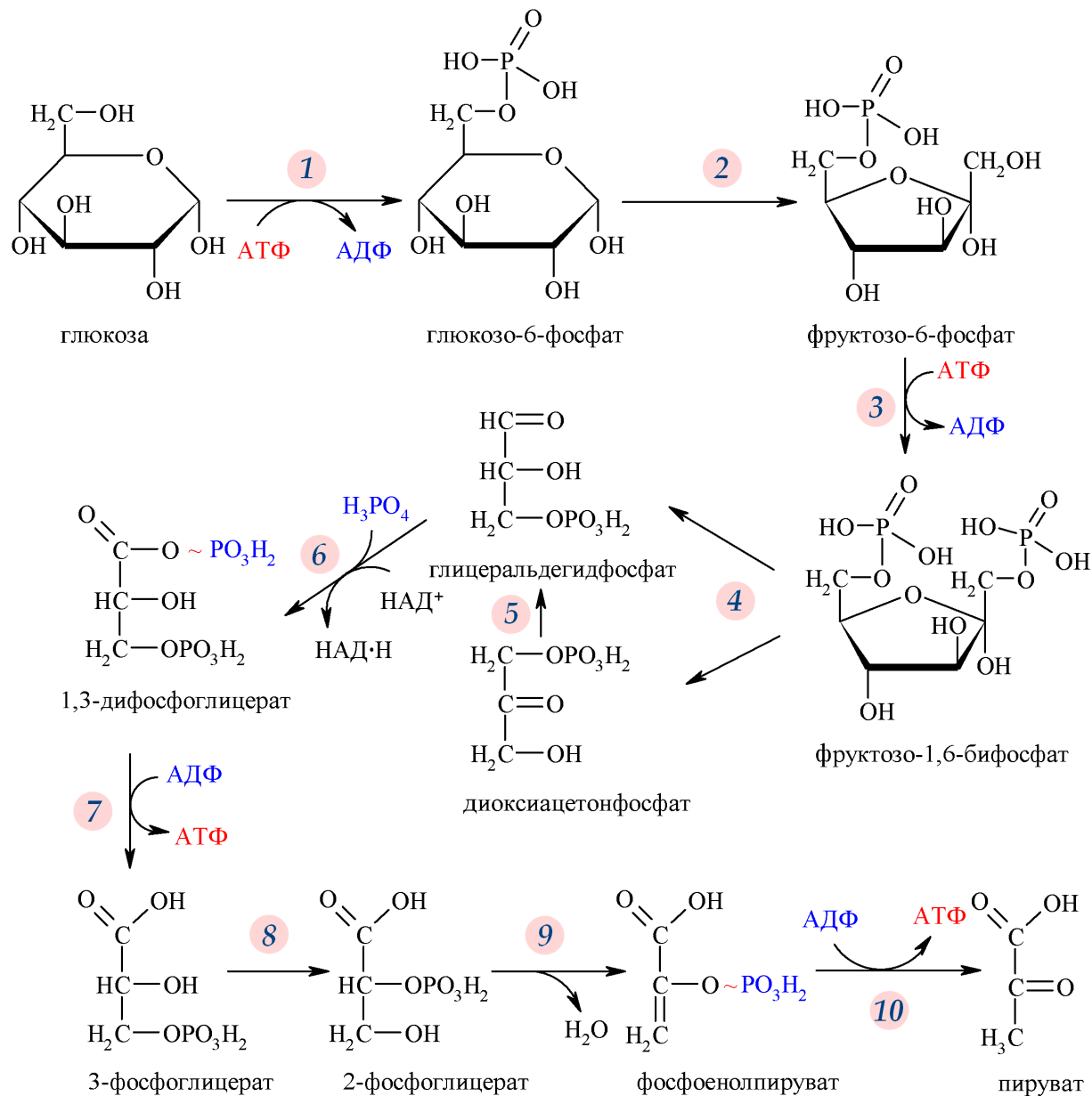


Рис. 1.1. Схематическое изображение гликолитического пути

гликолиза.

Эксперименты, проводившиеся в проточном реакторе с непрерывным перемешиванием (CSTR), показали, что поступающий субстрат гликолитического пути, т.е. глюкоза, также может оказывать влияние на процесс синхронизации [61]. Интенсивность гликолитических колебаний зависит от плотности числа клеток [62]. При увеличении межклеточного пространства в экстрактах с небольшой плотностью клеток амплитуда колебаний концентрации ацетальдегида в межклеточной среде уменьшается [63], т.е. в хорошо перемешиваемой среде на синхронизацию гликолитических осцилляторов основное влияние оказывают плотность расположения клеток, концентрация ацетальдегида и скорость поступления субстрата реакции — глюкозы. Примеры некоторых экспериментально обнаруженных автоволновых структур приведены на рис.1.2.

Несмотря на то, что автоволны активно исследовались, как теоретически, так и экспериментально, в качестве биологической модели колебательной системы, роль автоволн в биологических системах долгое время оставалась неясной. В связи с тем, что скорость, форма, направление распространения автоволн в живых клетках (например, нейтрофилах и дрожжах) зависят как от состояния внутриклеточной, так и от состояния межклеточной среды (в частности, распределение метаболитов, ферментативная активность и многие другие факторы, определяющие процессы в живых клетках), в настоящее время предполагается, что гликолитические волны в живых клетках играют важную роль в передаче сигнала и контроле энергии [59, 66].

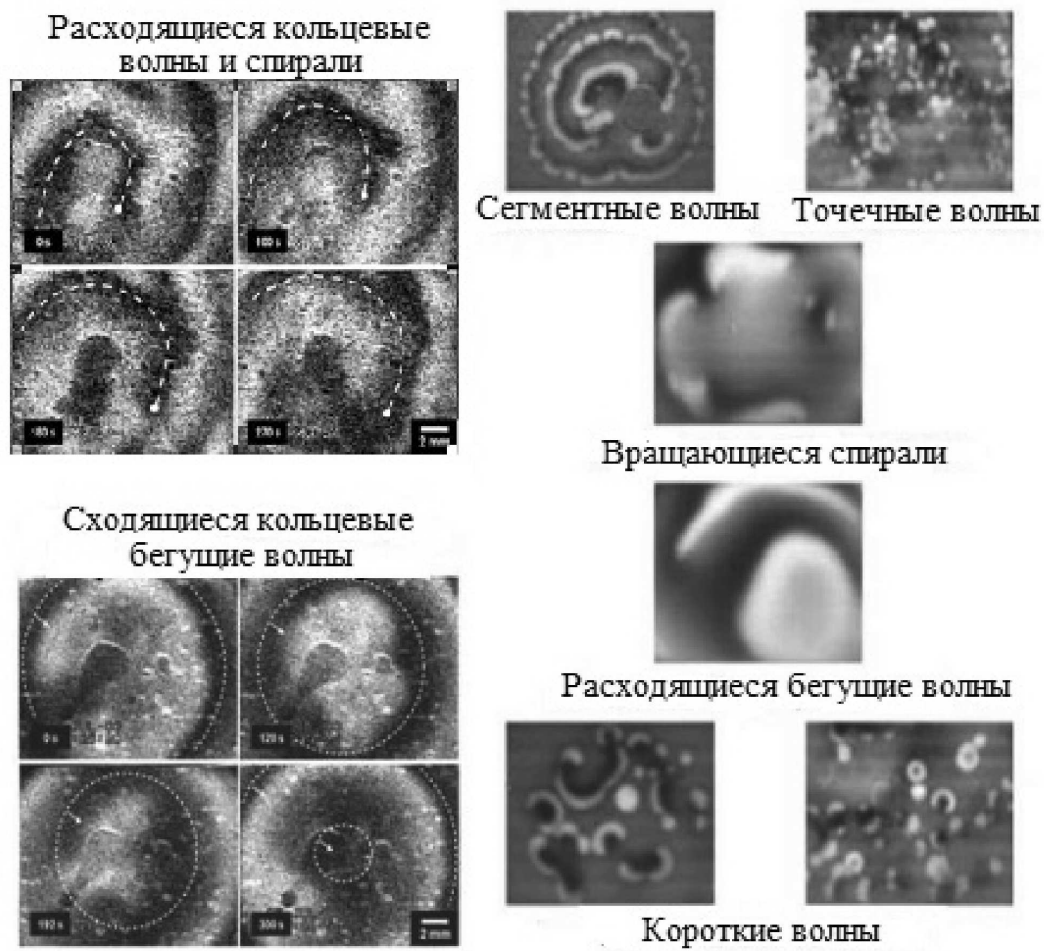


Рис. 1.2. Примеры автоволновых структур, возникающих в процессе гликолитической реакции [64, 65]

1.4.1. Бегущие гликолитические волны в открытом пространственном реакторе

Последние эксперименты, выполненные на дрожжевых экстрактах, демонстрируют сложную динамику, одной из характерных особенностей которой является переменность направления распространения волн. В ходе эксперимента [64] при низкой концентрации протеинов в экстракте дрожжей *Saccharomyces carlsbergensis* наблюдались внутренние концентрические волны, которые затем сменялись внешними спиральными. Переход сопровождался спонтанным появлением и исчезновением спиральных волн.

В работе [55] проводилось исследование волн флуоресценции НАДН с помощью преобразования Карунена – Лоэва, которое показало, что причиной перехода является десинхронизация локальных осцилляторов, сосредоточенных на достаточно больших пространственных масштабах. Рассмотрим основные детали экспериментального исследования, описанного в работе [55], которое проводилось в 2008 г. на кафедре биофизики Института экспериментальной физики Магдебургского университета им. О. фон Герике [55]. В дальнейшем данный эксперимент будет использован для верификации модели, исследуемой в данной работе.

Экспериментальная установка

- нижняя часть — проточный реактор (CSTR — continuously stirred tank reactor), в который растворы субстрата и коферментов гликолиза поступают непрерывно с помощью перистальтического насоса и постоянно смешиваются магнитной мешалкой (объём 3.2 мл);
- верхняя часть — экстракт дрожжей, зафиксированный в агарозном геле (OSFR — one side fed gel reactor), имеющем 24 мм в диаметре

и 1.3 мм в толщине (объём 590 мл).

В качестве модели, удобной для теоретического и экспериментального исследования, может рассматриваться экстракт дрожжей в открытом пространственном реакторе. Открытый пространственный реактор характеризуется постоянным притоком субстрата для реакции преобразования его в продукт, который затем необратимо удаляется из системы. Для простоты рассматривается только часть системы, связанная с реактором. Другая часть, которая поддерживает поступление субстрата и удаляет продукт, относится к внешней среде [59]. Эти условия являются также справедливыми в случае экспериментов с реакциями в изолированной клетке, помещенной в межклеточную среду.

Эксперимент [55] проводился с экстрактом клеток дрожжей *Saccharomyces carlsbergensis* в открытом пространственном реакторе (OSR), состоящем из двух частей (рис. 1.3).

Между гелем и CSTR расположен набор из двух круглых мембран: тёмная мембрана из нитроцеллюлозы с размером пор 0.8 нм из ультратонкого фильтра плотно прилегает к целлюлозной белой мембране. Роль мембран заключается в удержании ферментов в геле и в разделении содержимого геля и содержимого проточного реактора.

Гликолитические колебания идентифицируются по флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (НАДН). Тёмная мембрана уменьшает свечение от слабо флуоресцирующей белой мембраны и существенно улучшает выявление свечения НАДН из экстракта [46] дрожжей.

Перед экспериментом тёмная нитроцеллюлозная мембрана и белая целлюлозная замачивались в деионизованной воде в течение 2 часов. Экстракт дрожжей, зафиксированный в геле, помещался над мембранами и



Рис. 1.3. Схематическое изображение открытого пространственного реактора. Нижняя часть реактора представляет собой проточный реактор, верхняя часть состоит из зафиксированного в геле экстракта дрожжей

устанавливался в реактор. На верхнюю поверхность геля устанавливалось кварцевое стекло. За начало эксперимента принято время начала втока растворов субстрата и коферментов гликолиза в CSTR. Скорость втока 6.2 мл/ч, скорость перемешивания 500 об/мин, время пребывания в реакторе 30 мин. Температура в реакторе поддерживалась постоянной и равной 21°C (с помощью криостата).

Пространственно-временная динамика гликолиза в экстракте дрожжей исследовалась с помощью оптической установки, представленной на рис. 1.4. Белый свет от ксеноновой лампы проходит через широкополосный фильтр, центрированный на 340 нм. Луч света на выходе отражается от дихроматического зеркала и попадает на экстракт дрожжей. Флуоресцентный свет от НАДН в геле проходит через зеркало к усиливающей камере, содержащей щелочной фотокатод. Для снижения уровня шума от отражающегося света использовался фильтр (460 нм), расположенный прямо перед объективом камеры. Оптическая установка

основана на принципе освещения Кёлера, позволяющем создать однородное освещение некоторого участка и независимо регулировать яркость и размер освещаемого участка. Аналоговый сигнал от камеры захватывался устройством и оцифровывался в *.tif изображение с помощью среды LabView. Каждые 10 изображений усреднялись в одно, которое сохранялось в базу изображений. Временная динамика системы изучалась методом локальных изменений свечения НАДН в геле. С этой целью серые уровни выбранного участка усреднялись и их арифметическое значение изображалось как функция времени.

Результаты эксперимента

Через 10 минут [55] после начала эксперимента в системе возникают бегущие волны, распространяющиеся от краев геля к его центру или от центра к краям. В ряде случаев картина оказывается более сложной. Спустя некоторое время после возникновения бегущих волн, распространяющихся в одном направлении, наступает период малоупорядоченных колебаний по всей поверхности экстракта дрожжей в геле. Затем направление распространения волн меняется на противоположное, оставаясь неизменным в пределах длительности эксперимента.

Типичные фотографии такого экспериментально наблюдаемого явления приведены на рис. 1.5 и рис. 1.6 [64]. Рис. 1.5 представляет собой последовательность четырех фаз стабильной круговой волны, сходящейся к центру геля в начале процесса (приведённое на фотографиях время отсчитывается от фазы волны на первом снимке). Рис. 1.6 — та же последовательность в установившемся режиме после смены направления распространения (время, аналогично рис. 1.5, отсчитано от фазы на первой из фотографий; нарушение циркулярности структуры, по-видимо-

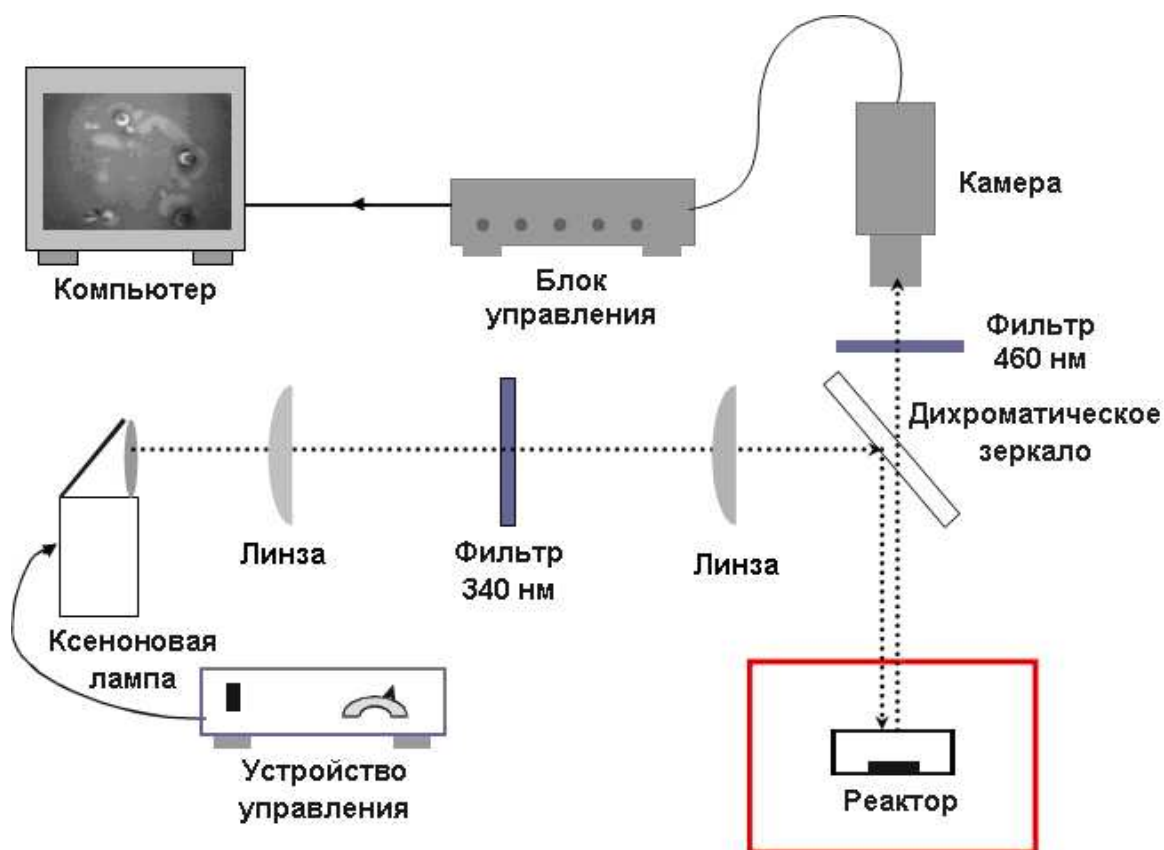


Рис. 1.4. Схематическое изображение оптической установки для наблюдения за пространственно-временной динамикой изменения концентрации НАДН [55]

му, связано с возникновением неоднородности геля за счет накопления побочных продуктов реакции).

В качестве ещё одного эксперимента, направленного на изучение гликолитической реакции, был рассмотрен эксперимент [65], в котором изучалось влияние непроницаемого барьера на распространение волн в реакторе. В данном эксперименте гель разделяется на две части (Рис. 1.7 б–в), между которыми помещается каучуковый полукруг диаметром 1 мм и длиной 37 мм (Рис. 1.7 г), после чего гель помещается в реактор, как было описано выше.

В результате эксперимента было обнаружено, что барьер не меняет качественно картину круговых бегущих волн, распространяющихся от границ к центру гелевого диска (Рис. 1.8 – Fig. 4.17 из [65]). Это позво-

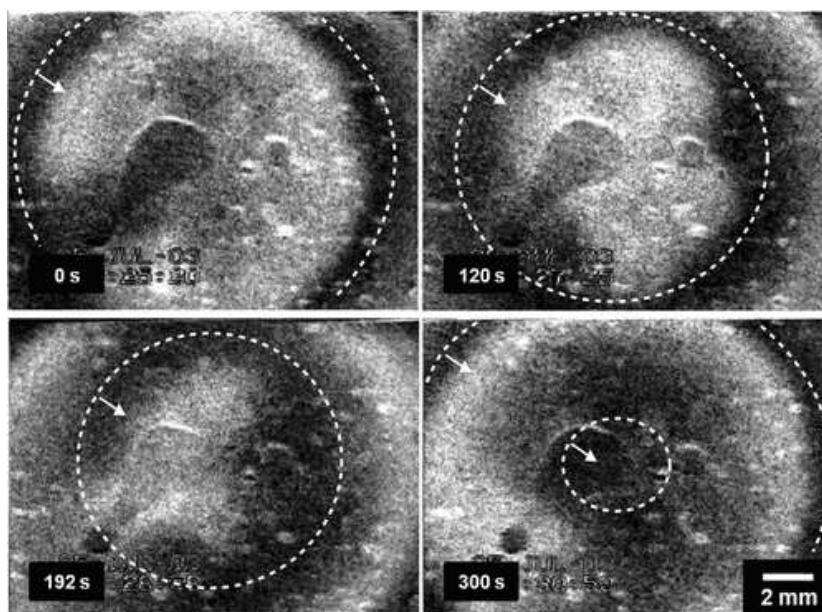


Рис. 1.5. Эксперимент: сходящиеся гликолитические волны на первом временном этапе протекания реакции [55]

ляет предположить, что сходящиеся волны являются фазовыми волнами и их распространение связано с фазовым смещением колебаний.

1.5. Математическое моделирование

ГЛИКОЛИТИЧЕСКИХ АВТОВОЛН

К настоящему моменту предложено большое количество моделей, описывающих гликолитическую реакцию с разной степенью детальности [43, 67–71]. Однако перечисленные модели описывают временное поведение гликолиза и не принимают во внимание пространственные эффекты процесса, что не позволяет использовать их для моделирования гликолитических автоволн.

Первая теоретическая модель, которая принимала во внимание пространственные эффекты гликолитической реакции, была построена Гольдбетером [44] и основывалась на аллостерическом регулировании

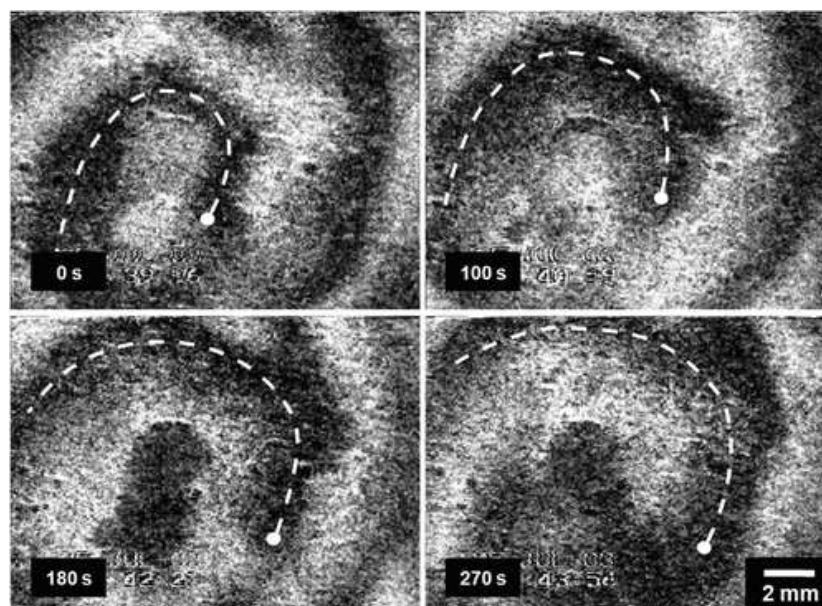


Рис. 1.6. Эксперимент: расходящиеся гликолитические волны на втором временном этапе протекания реакции [55]

фосфофруктокиназы. Учёт диффузии реагентов позволил смоделировать формирование пространственно-временных структур различных типов, например, стационарных структур и концентрационных волн. Дальнейшее развитие пространственной модели Гольдбетера позволило провести моделирование и других пространственно-временных структур [56], в частности асинхронных и синхронных глобальных колебаний, пространственно-временного хаоса.

Для моделирования гликолитической реакции, протекающей в системе, состоящей из нескольких клеток, связанных через общую среду, в работе [45] была предложена модель, представляющая собой пространственное расширение модели Селькова [43]. В данной модели предполагалось, что реакционная среда однородна и сильно перемешивается, в связи с этим диффузионные процессы метаболитов в среде не принимались во внимание. В модели учитывалась исключительно трансмембранная диффузия — обмен реагентов между клеткой и средой, в зависимости от значений параметров в системе наблюдались либо синхронные, либо

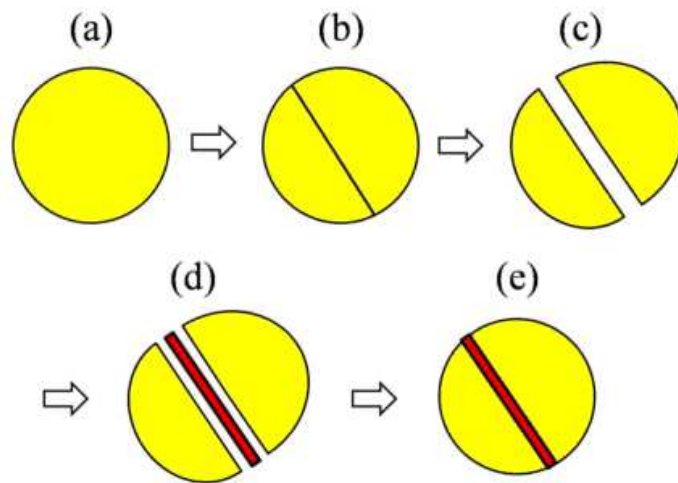


Рис. 1.7. Схема приготовления геля с диффузионным барьером. а) гель, б-в) разделение геля на две части, г) между частями геля помещается каучуковый сегмент, д) гель с барьером

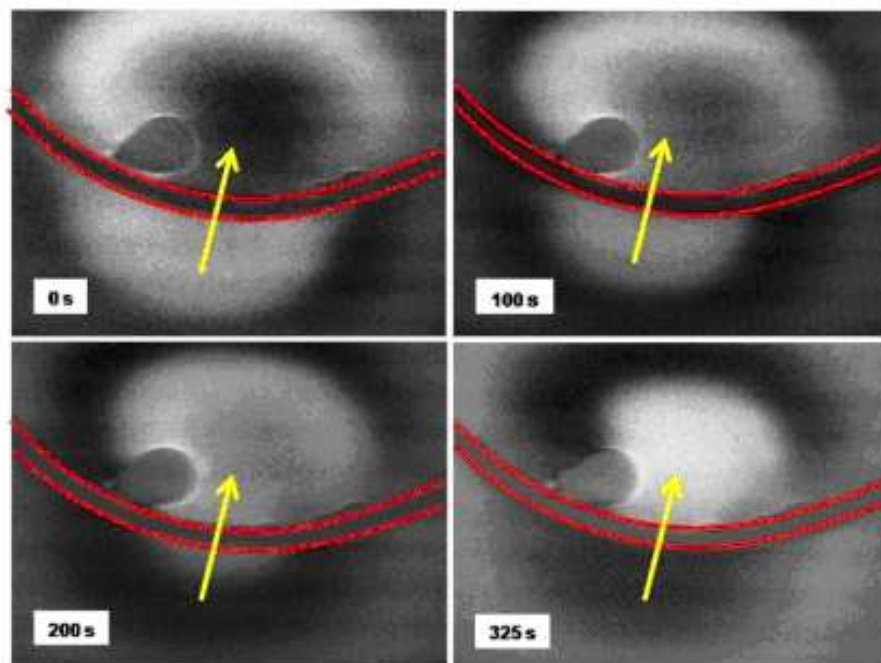


Рис. 1.8. Сходящиеся НАДН-волны в геле с барьером. Каучуковый барьер ограничен дуговыми серыми линиями. Стрелки указывают, как волны пересекают барьер и распространяются от нижней части к верхней части геля. Размеры изображения – 15.1 мм на 12 мм

асинхронные колебания, что хорошо согласовывалось с экспериментальными данными [60].

Несмотря на это, некоторые явления, связанные с автоволнами, возникающими в процессе гликолиза [64, 66], до сих пор не имеют приемлемого объяснения, основанного на реакционно-диффузионных моделях. Сложность моделирования описанных ранее экспериментов [64, 66] связана с высокой плотностью геля, в котором фиксировался экстракт дрожжей. Диффузия больших молекул АТФ и АДФ в геле гораздо меньше, чем в классических реакционно-диффузионных моделях, которые описывали гликолитические автоволны в однородной среде. Причиной возникновения автоволн, описываемых существующими моделями гликолиза, является диффузия, при столкновении такие волны взаимно аннигилируют [72], что противоречит поведению экспериментально наблюдаемых автоволн [52]. В связи с этим возникает необходимость объяснения дополнительного влияния трехмерности реактора на их распространение.

Кроме того, в силу сложности динамики автоволн в зависимости от условий среды большой интерес представляет изучение влияния диффузии на синхронизацию гликолитических осцилляторов. Анализ условий существования гликолитических волн показывает, что возникновение и вид волн реакции-диффузии могут эффективно контролироваться изменением скорости втока субстрата и оттока продукта. Как отмечалось ранее, одним из хорошо изученных типов автоволн являются структуры Тьюринга [27]. Формирование таких структур происходит в диссипативных системах типа реакция-диффузия, в которых коэффициенты диффузии реагентов не равны. Неравенство коэффициентов дестабилизирует систему, в результате чего возникают участки неоднородности, рост которых продолжается до тех пор, пока нелинейные эффекты их не стабилизируют. Различные примеры математических моделей форми-

рования структур Тьюринга в различных процессах приведены в работах [73–75]. Долгое время считалось, что формирование структур Тьюринга невозможно при равных значениях диффузии.

Однако последние исследования показывают, что структуры могут возникать и при равных коэффициентах диффузии. В работе [76] было показано, что постоянные граничные возмущения могут привести к формированию устойчивых периодических структур в модели брюсселятора, авторы [77] провели анализ механизмов формирования бегущих и устойчивых волн в модели Лотки–Вольтерра при равных значениях диффузий. Причины формирования устойчивых структур в работах [76–78] связаны с особенностями формы изоклины равновесного состояния и специфическими значениями параметров, которые приводили к необходимой разнице в концентрациях реагентов.

Авторы [79] использовали пятипеременную версию модели Селькова с шестью параметрами при равных значениях коэффициентов диффузии. Моделирование позволило обнаружить структуры Тьюринга, однако их возникновение связано с тем, что эффективные значения диффузий были не равны из-за специфического выбора значений параметров системы. В связи с этим возникает вопрос о возможности возникновения структур Тьюринга при равных значениях диффузии в двухпеременной модели Селькова.

1.6. Постановка задач математического моделирования эффектов конечного объёма при автоволновых процессах в химическом реакторе

Таким образом, существующие математические модели гликолитической реакции не объясняют причину и динамику поведения бегущих гликолитических волн, экспериментально наблюдаемых в открытом пространственном реакторе в экстрактах дрожжей, помещённых в плотный гель. Кроме того, не проведён анализ синхронизации пространственно-распределённых гликолитических осцилляторов.

В качестве математической модели, которая будет использована для исследования динамики формирования автоволн в экстракте дрожжей, помещённом в гель, будет использована модель, основанная на классической двухпеременной модели Селькова [43]. Преимуществом модели Селькова над большинством современных моделей является её относительная простота, что делает её достаточно удобной для аналитического исследования и практического приложения.

Таким образом, объединяя всё вышесказанное, можно выделить следующие основные задачи исследования:

- моделирование внутренних и внешних бегущих волн, возникающих в открытом гликолитическом реакторе, их численное исследование и анализ причин возникновения;
- исследование процессов синхронизации гликолитических автоволн в распределённой системе гликолитических осцилляторов, анализ причин возникновения фазовых структур в зависимости от коэффициентов диффузии.

Исследование математической модели гликолитической реакции в открытом пространственном реакторе

2.1. Введение

Математические модели процессов, в которых возникают бегущие волны и другие автоволновые структуры, обычно не принимают во внимание объёмность реактора, в котором протекает процесс. Однако точное описание реакторов должно учитывать размерности их частей [80]. Более того, в работе [81] было показано, что возникновение релаксационных колебаний возможно и в неколебательных химических реакциях при определённых изменениях объёма и формы реакторов.

Кроме того, возникновение пространственно-временных структур может быть связано с обменом реагентов с внешней средой на границе реактора. Хорошо известным примером такого поведения является образование волновых пакетов в распределённой системе Фитц Хью – Нагумо при неоднородных граничных условиях [82]. Тем не менее этот пример связан исключительно с положительной и отрицательной обратными связями реакционных членов.

В случае описанного в первой главе эксперимента [55] в гликолитической реакции члены с положительной и отрицательной обратными связями относятся к различным участкам реактора, в связи с этим рассматриваемый процесс обладает важной особенностью: монотонная неколебательная реакция, протекающая при специфических граничных усло-

виях приводит к формированию бегущих волн.

Авторы статьи [83] использовали упрощённую модель Грэя – Скотта, расширенную диффузионными членами, для описания пространственных структур, наблюдаемых в эксперименте. Однако в [83] было использовано сведение системы дифференциальных уравнений в частных производных к квазидискретной системе типа клеточных автоматов без учёта граничных условий.

В качестве основы для моделирования гликолитической реакции в открытом пространственном реакторе [55] в данной работе будет использоваться модель Селькова, описывающая фосфофруктокиназную фазу гликолитической реакции [43]:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \nu - xy^2, \\ \frac{dy}{dt} &= xy^2 - wy.\end{aligned}\tag{2.1}$$

Здесь x — концентрация субстрата (АТФ), который полностью преобразуется в продукт (АДФ), концентрация которого обозначена через y . Параметр ν определяет вток субстрата, а w — величину оттока продукта. Известно, что в пределах структуры этой модели могут быть описаны гармонические и релаксационные автоколебания в зависимости от данных параметров.

Однако уравнение (2.1) не принимает во внимание пространственное распределение метаболитов и вероятность пространственной неоднородности притока/оттока. В работе [46] рассматривалась модель, представляющая собой модификацию модели Селькова (2.1) путём добавления диффузионных членов:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= D_1 \nabla^2 x + \nu - xy^2, \\ \frac{dy}{dt} &= D_2 \nabla^2 y + xy^2 - wy.\end{aligned}\tag{2.2}$$

Коэффициенты диффузии D_1 и D_2 равны и нормированы к единице. Несмотря на простоту модифицированной модели Селькова (2.2), она эффективно воспроизводит и объясняет большое число пространственно-временных структур [84, 85].

Тем не менее, система (2.2), используемая в указанных работах, в правых частях уравнений объединяет как члены, описывающие процессы обмена с внешней средой, так и члены, описывающие непосредственно реакцию. Таким образом, данная модель не учитывает объёмность реактора: реакцию в толщине реактора и обмен веществ на границе реактор–внешняя среда. Кроме того, отток продукта в модели (2.2) описывает исключительно отток продукта из самой гликолитической реакции, но не из геля, как происходит в рассматриваемом эксперименте. В связи с этим модель (2.2) не может быть использована для описания гликолитической реакции в открытом пространственном реакторе [55].

2.2. Пространственная модель гликолитической реакции в трёхмерном реакторе

В экспериментальном реакторе [55] обмен реагентами с внешней средой происходил только через нижнее основание OSFR. Система уравнений (2.1) описывает локальную гликолитическую реакцию (т.е. реакцию в точке), её пространственно-распределённая модификация (2.2) не учитывает конечность толщины реального реактора, в объёме которого протекает сама реакция, и возможность обмена со средой только по границам реактора. В объёме реального реактора отсутствует какой-либо приток/отток вещества извне, внутри реактора протекает лишь сама реакция и диффузия реагентов. В связи с этим уравнения системы (2.2) необходимо разделить на две группы (рис. 2.1).

Первая группа должна включать в себя только члены $\pm xy^2$ (знаки «+» и «-» соответствуют увеличению концентрации продукта и уменьшению концентрации субстрата), описывающие необратимую химическую реакцию с диффузионным переносом продукта и субстрата внутри объёма геля.

Вторая группа будет содержать члены, описывающие вток субстрата ν и отток продукта реакции wy через нижнее основание реактора (перпендикулярно плоскости $z = 0$). Члены системы (2.2), отвечающие за обмен веществом с внешней средой, должны быть отнесены в качестве граничных условий только к проницаемой грани реактора. Предположим, что в пространственном реакторе реакция регулируется неоднородным притоком, поступающим через основание и определяемым как граничное условие для субстрата по направлению внешней нормали (см. рис. 2.1) $\partial_z x = -\nu(r)$, где r — радиальная координата. Неоднородный приток может быть обусловлен в открытом трёхмерном реакторе течением Пуазейля вблизи границ или неоднородным увеличением количества субстрата во внешней среде. Избыточная часть субстрата полностью расходуется внутри реактора при гликолитической реакции, происходящей в фиксированном в геле экстракте дрожжей, поэтому отток субстрата из реактора отсутствует. Существует только отток продукта через мембраны, расположенные на границе OSFR/CSTR. Через основание происходит также отток продукта, описываемый ещё одним граничным условием по направлению внешней нормали: $\partial_z y = wy$. На полуинтервале $r \in [0, R - \varepsilon)$, где $\varepsilon \ll R$, $\nu(r)$ равно некоторой функции $f(r)$ и $w(r) = w_1 = const$, на отрезке $r \in [R - \varepsilon, R]$ функции $w(r)$ и $\nu(r)$ монотонно убывают до нуля, а при $r \in [0, R]$ функции $w(r)$ и $\nu(r)$ непрерывны вместе со своими производными первого и второго порядков. На остальные грани накладываются условия непроницаемости: $\partial x / \partial n = \partial y / \partial n = 0$, где n —

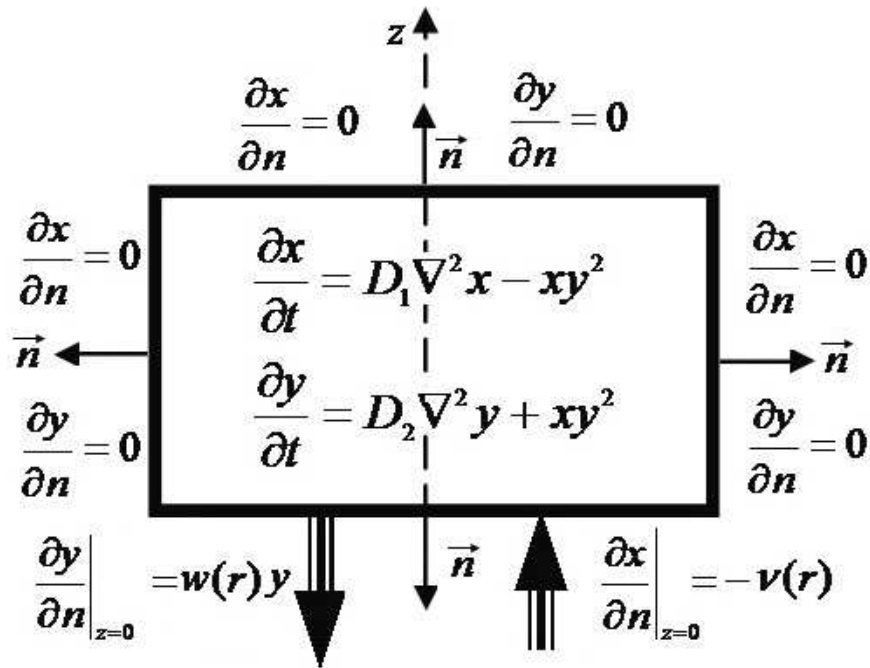


Рис. 2.1. Схема моделируемого реактора: вертикальное сечение (соотношение между шириной и высотой реактора не точно по очевидным причинам). Кроме того, показаны система дифференциальных уравнений с частными производными и граничные условия втока субстрата

нормаль.

Начальные условия берутся в виде равномерного распределения: $x = x_0$, $y = y_0$. Таким образом, краевая задача для гликолитической реакции в открытом пространственном реакторе, имеющем форму цилиндра, принимает следующий вид (рис. 2.1) в цилиндрических координатах: система нелинейных уравнений

$$\begin{aligned} \frac{\partial x}{\partial t} &= D_1 \nabla^2 x - xy^2, \\ \frac{\partial y}{\partial t} &= D_2 \nabla^2 y + xy^2, \end{aligned} \tag{2.3}$$

удовлетворяющая граничным условиям в цилиндрической области решения, взятым на нижнем основании цилиндра в направлении внешней

нормали к нему

$$\partial_z x|_{z=0} = -\nu(r), \quad \partial_z y|_{z=0} = w(r)y. \quad (2.4)$$

и нулевым граничным условиям на остальной поверхности цилиндра

$$\partial_z x|_{z=h} = \partial_z y|_{z=h} = \partial_r x|_{r=R} = \partial_r y|_{r=R} = 0, \quad (2.5)$$

а также начальным условиям

$$x(r, z, 0) = x_0, \quad y(r, z, 0) = y_0. \quad (2.6)$$

Теорема: *система Селькова (2.2) является результатом предельного перехода $h \rightarrow 0$ системы (2.3) при условиях $\lim_{h \rightarrow 0} D_1 h^{-1} \nu = \tilde{\nu}$, $\lim_{h \rightarrow 0} D_2 h^{-1} w = \tilde{w}$.*

Доказательство. Разобьём в вертикальном направлении область трёхмерного реактора на две части плоскостью $z = h/2$. Будем считать, что высота реактора h достаточно мала. Тогда в связи с осевой симметрией операторы Лапласа в системе (2.3) в цилиндрическом представлении запишутся в виде

$$D_1 \nabla^2 x = D_1 \left(\frac{\partial}{r \partial r} \left(r \frac{\partial x}{\partial r} \right) \right) + D_1 \frac{\partial^2 x}{\partial z^2} + D_1 \frac{\partial^2 x}{r^2 \partial \phi^2}, \quad (2.7)$$

$$D_2 \nabla^2 y = D_2 \left(\frac{\partial}{r \partial r} \left(r \frac{\partial y}{\partial r} \right) \right) + D_2 \frac{\partial^2 y}{\partial z^2} + D_2 \frac{\partial^2 y}{r^2 \partial \phi^2}.$$

В связи с осевой симметрией реактора и граничных условий (2.4–2.5) $\partial_{\phi\phi}^2 x = \partial_{\phi\phi}^2 y = 0$. Для сечения реактора плоскостью $z = h/2$ представим $\partial_{zz}^2 x$ и $\partial_{zz}^2 y$ с помощью формул центральной конечной разности:

$$\frac{\partial^2 x}{\partial z^2} = \frac{\partial_z x|_{z=h} - \partial_z x|_{z=0}}{h} + o(h^2), \quad (2.8)$$

$$\frac{\partial^2 y}{\partial z^2} = \frac{\partial_z y|_{z=h} - \partial_z y|_{z=0}}{h} + o(h^2), \quad (2.9)$$

где $o(h^2)$ указывает на то, что погрешность имеет второй порядок малости при условии $h \rightarrow 0$.

Тогда, используя граничные условия (2.4), можно переписать (2.7) в виде

$$D_1 \nabla^2 x = \nabla_r^2 x + D_1 h^{-1} \nu(r) + o(h^2), \quad (2.10)$$

$$D_2 \nabla^2 y = \nabla_r^2 y - D_2 h^{-1} w y + o(h^2).$$

Опуская члены порядка h^2 как малые, после подстановки (2.10) в систему (2.3) приходим к системе дифференциальных уравнений

$$\partial_t x = \nabla_r^2 x + D_1 h^{-1} \nu(r) - x y^2, \quad (2.11)$$

$$\partial_t y = \nabla_r^2 y - D_2 h^{-1} w y + x y^2.$$

При предельном переходе $h \rightarrow 0$ в связи с условием сохранения конечной плотности распределения реагентов объёмные плотности переходят в поверхностные $\lim_{h \rightarrow 0} x = \tilde{x}$, $\lim_{h \rightarrow 0} y = \tilde{y}$. С учётом условий $\lim_{h \rightarrow 0} D_1 h^{-1} \nu = \tilde{\nu}$, $\lim_{h \rightarrow 0} D_2 h^{-1} w = \tilde{w}$ система (2.11) принимает вид

$$\partial_t \tilde{x} = \nabla_r^2 \tilde{x} + \tilde{\nu}(r) - \tilde{x} \tilde{y}^2, \quad (2.12)$$

$$\partial_t \tilde{y} = \nabla_r^2 \tilde{y} - \tilde{w} y + \tilde{x} \tilde{y}^2,$$

где $\tilde{\nu}(r) = D_1 \nu(r)$, $\tilde{w} = D_2 w$ — параметры.

Примечание. С точки зрения реального биофизического процесса, в системе уравнений (2.11), описывающей реакцию в трёхмерном реакторе, величина втока продукта ν имеет размерность $[\text{кг}/(\text{с} \cdot \text{м}^2)]$, величины x и y , представляющие собой объёмные плотности концентрации продукта и субстрата, — $[\text{кг}/\text{м}^3]$. Размерности \tilde{x} и \tilde{y} — $[\text{кг}/\text{м}^2]$.

Таким образом, доказано, что распределённая система Селькова

(2.2) является результатом предельного перехода при $h \rightarrow 0$ системы (2.3). ■

Следует отметить, что уравнения системы (2.3) описывают только однонаправленную реакцию и не учитывают связь с внешней средой, а потому сами по себе не могут описывать возникновение автоколебательных решений. Автоколебания могут возникать только в результате взаимодействия с внешней средой на нижней грани. Для того чтобы определить условия возникновения автоколебаний, введём новую переменную $c = x + y$, представляющую собой полную концентрацию. Суммируя уравнения системы (2.3), при равных значениях диффузии $D_1 = D_2 = D$ получаем, что скорость изменения полной концентрации веществ в реакторе представляет собой простое линейное уравнение диффузии:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c. \quad (2.13)$$

Сумма граничных условий для субстрата и продукта $\partial_z c = v(r) - wy$ задаёт граничное условие для полной концентрации и определяет полный обмен с внешней средой.

Таким образом, динамика продукта определяется дифференциальным уравнением в частных производных

$$\frac{\partial y}{\partial t} = D \nabla^2 y + (c - y) y^2, \quad (2.14)$$

которое принадлежит к типу уравнений Фишера–Колмогорова [16, 17]. Как отмечалось ранее, такие уравнения могут иметь решения в форме устойчивых бегущих волн. Следовательно, концентрация субстрата также будет распространяться как волна, определяемая разностью $x = c - y$. Поэтому предложенное пространственное обобщение системы Селькова обладает теоретическими свойствами, обеспечивающими возможность существования бегущей волны.

2.3. Численное моделирование

В общем случае конечного ненулевого значения высоты h аналитическое решение начально-краевой задачи (2.3)–(2.6) невозможно, вследствие чего исследование системы выполнялось путем численного моделирования на основе разработанного алгоритма (рис. 2.2), реализованного при помощи созданной специализированной программы имитационного моделирования (листинг и описание программы см. в Приложении А), использующей среду FlexPDE, основной особенностью которой является декларативность описания задач математической физики на основе концепции семантического программирования. Разработанный программный код использует описание модели в форме, близкой к естественной математической постановке задачи и затем транслируется встроенными средствами FlexPDE в низкоуровневое представление, обрабатываемое решателем, базирующимся на методе конечных элементов Галёркина. Семантическое описание программного кода заключается в описании параметров моделируемой области (параметров трёхмерного реактора), а также непосредственно начально-краевой задачи (системы дифференциальных уравнений в частных производных, начальных и граничных условий, а также параметров моделируемой системы).

Среда FlexPDE использует неявные обратные разностные методы с адаптивной сеткой и уточняющимся временным шагом. Финальная стадия численного метода использует преобразование матриц, содержащих информацию о локализации геометрических конечных элементов и значений переменных в них, к формату VTK, допускающему визуализацию соответствующими программными средствами. Таким образом, разработанный на основе данного метода численного моделирования комплекс программ, получивший свидетельство о государственной регистрации,



Рис. 2.2. Схема расчёта численного решения начально-краевой задачи (2.3)–(2.6) в среде FlexPDE

предоставляет естественный интерфейс для конечного прикладного пользователя при использовании ресурсов современного программного обеспечения.

Однородное начальное распределение продукта и субстрата бралось в виде $x = y = 3$. Моделирование проводилось в случае пространственно-распределённого граничного условия (2.4) с функцией, задающей осесимметричный параболоид $\nu(r) = \nu_0 + (\nu_1 - \nu_0) r^2$ на полуинтервале $[0, R - \varepsilon)$ (при численных расчётах краевые точки исключаются из сетки разбиения).

Значения параметров представлены в табл. 2.1. Эти значения, в частности вток субстрата и отток продукта, выбраны таким образом, чтобы обеспечить существование устойчивой гликолитической волны.

Таблица 2.1. Параметры моделируемого реактора

Величина	Значение
Радиус цилиндра	$\sqrt{0.5}$
Высота цилиндра	0.15
Коэффициент диффузии	0.05
Параметры моделирования расходящихся волн:	
Параметр параболоида втока v_0	1.52
Параметр параболоида втока v_1	1.02
Отток продукта w	5.5
Параметры моделирования сходящихся волн:	
Параметр параболоида втока v_0	1.02
Параметр параболоида втока v_1	1.52
Отток продукта w	2.35

2.4. Результаты моделирования

В силу доказанной выше теоремы, при малой толщине реактора возникает локальная неустойчивость вследствие бифуркации Хопфа, результатом чего является зависимость параметров локального предельного цикла от величины втока $\nu(r)$. Качественно данный тип динамики сохраняется и при переходе к конечным значениям высоты реактора. При этом уменьшение количества субстрата и образование продукта, описываемое вторыми слагаемыми в уравнении (2.3), компенсируется их диффузионным распространением вверх и вниз соответственно и прито-

ком/оттоком, определяемым граничными условиями (2.4).

Рассмотрим динамику процесса при двух наборах значений параметров функции притока (см. табл. 2.1). При описанных условиях в открытом пространственном реакторе возникают бегущие волны. В первом случае параболический приток субстрата имеет максимум в центре реактора, а во втором — наоборот, минимум наблюдается в центре, но с той же самой кривизной. В обеих ситуациях процесс включает в себя три стадии.

В начале процесса (приблизительно первые 0.2 безразмерные единицы времени) начальное гомогенное распределение субстрата и продукта в реакторе нарушается из-за необратимой химической реакции: концентрация субстрата в реакторе уменьшается, а концентрация продукта растёт (см. уравнения (2.3)). Малое значение коэффициентов диффузии позволяет пренебречь распространением веществ в течение начального периода времени. Спустя некоторое время диффузионные процессы начинают существенно влиять на протекание реакции. На данном этапе (следующие 0.5 – 0.7 ед. времени) сформировавшееся неоднородное распределение вещества в вертикальном направлении начинает выравниваться. В то же самое время приток/отток через нижнее основание реактора начинает оказывать воздействие на распределение реагентов внутри всего объема цилиндра: концентрация субстрата в вертикальном направлении уменьшается, а концентрация продукта растёт по направлению к верхнему основанию реактора.

В результате возникают незатухающие волновые колебания (третья стадия), которые будут продолжаться до тех пор, пока имеется постоянный приток/отток вещества. На рис. 2.3 показаны результаты численного решения начально-краевой задачи (2.3)–(2.6) в открытом пространственном реакторе ($t = 8.3735$). Тёплые цвета соответствуют большим

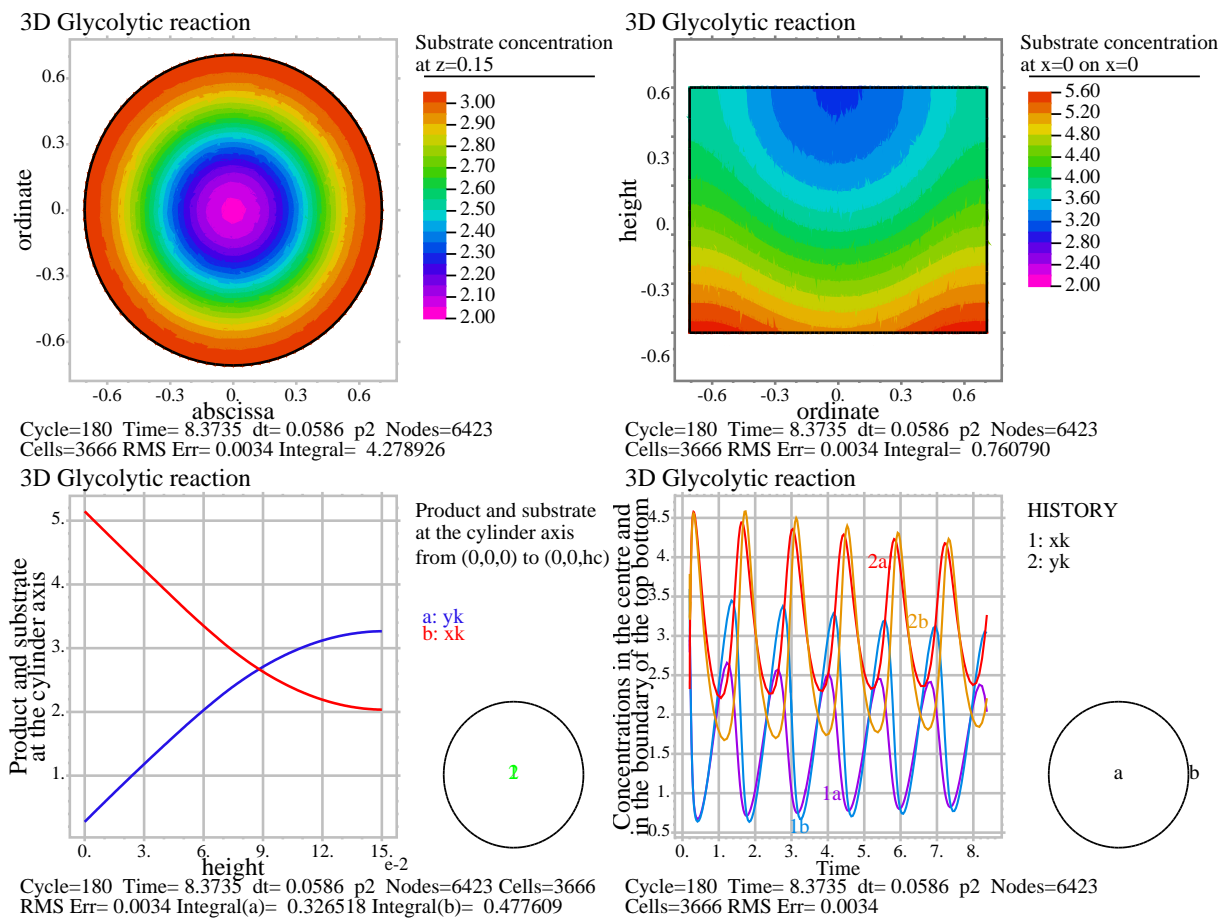


Рис. 2.3. Результаты численного решения системы (2.3)–(2.4) в момент Time=8.3735

значениям концентрации. Левый верхний график описывает гликолитические волны на верхнем основании цилиндра, на правом верхнем графике изображено вертикальное сечение реактора. Левый нижний рисунок позволяет сравнить концентрации продукта и субстрата на оси цилиндра. Наконец, правый нижний график позволяет проследить во времени динамику взаимного изменения концентраций продукта и субстрата реакции в разных точках верхнего основания реактора.

Таким образом, периодически происходит возврат к первоначальному состоянию радиального распределения концентраций реагентов, что и приводит к наблюдаемым волнам, распространяющимся от центра к границам цилиндра в случае максимума $\nu(r)$ на оси цилиндра. Взаимо-

действие реакции и диффузии порождает волны, распространяющиеся от центра к границам цилиндра, как показано на рис. 2.4а. В то же время уменьшение количества субстрата и образование продукта компенсируется их распространением вверх и вниз соответственно. Процесс поддерживается постоянным притоком/оттоком, определяемым граничными условиями. Таким образом, периодически происходит возврат к первоначальному состоянию с распределением концентраций реагентов, соответствующим началу движения волны от центра цилиндра, процесс повторяется, что приводит к возникновению наблюдаемого колебательного режима. Все стадии приведены на рис. 2.4а. Три сечения описывают случай максимума волны, приходящего к границам. Максимум концентрации продукта (красное кольцо) со временем перемещается от центра реактора к оси реактора. Об этом также свидетельствует исчезновение фиолетового кольца (минимальное значение) на границе реактора и появление нового синего кольца в центре реактора, где возникает новая бегущая волна.

Если вток субстрата $\nu(r)$ будет иметь минимум в центре реактора, тот же самый механизм генерирует волны, распространяющиеся в направлении оси цилиндра. Соответствующая картина представлена на рис. 2.4б. На рис. 2.5 изображены концентрации субстрата реакции x в поперечном сечении реактора для обоих случаев. Этот факт позволяет объяснить зависимость бегущих волн от изменения биохимических реагентов в межклеточной среде, обнаруженную в экспериментах с дрожжами, а также с нейтрофилами.

Рассмотренная модель позволяет предположить, что и соответствующие волны в живых клетках, в которых отмечается зависимость направления распространения волны во внутриклеточной среде от положения поступающего извне химического сигнала, имеют аналогичную

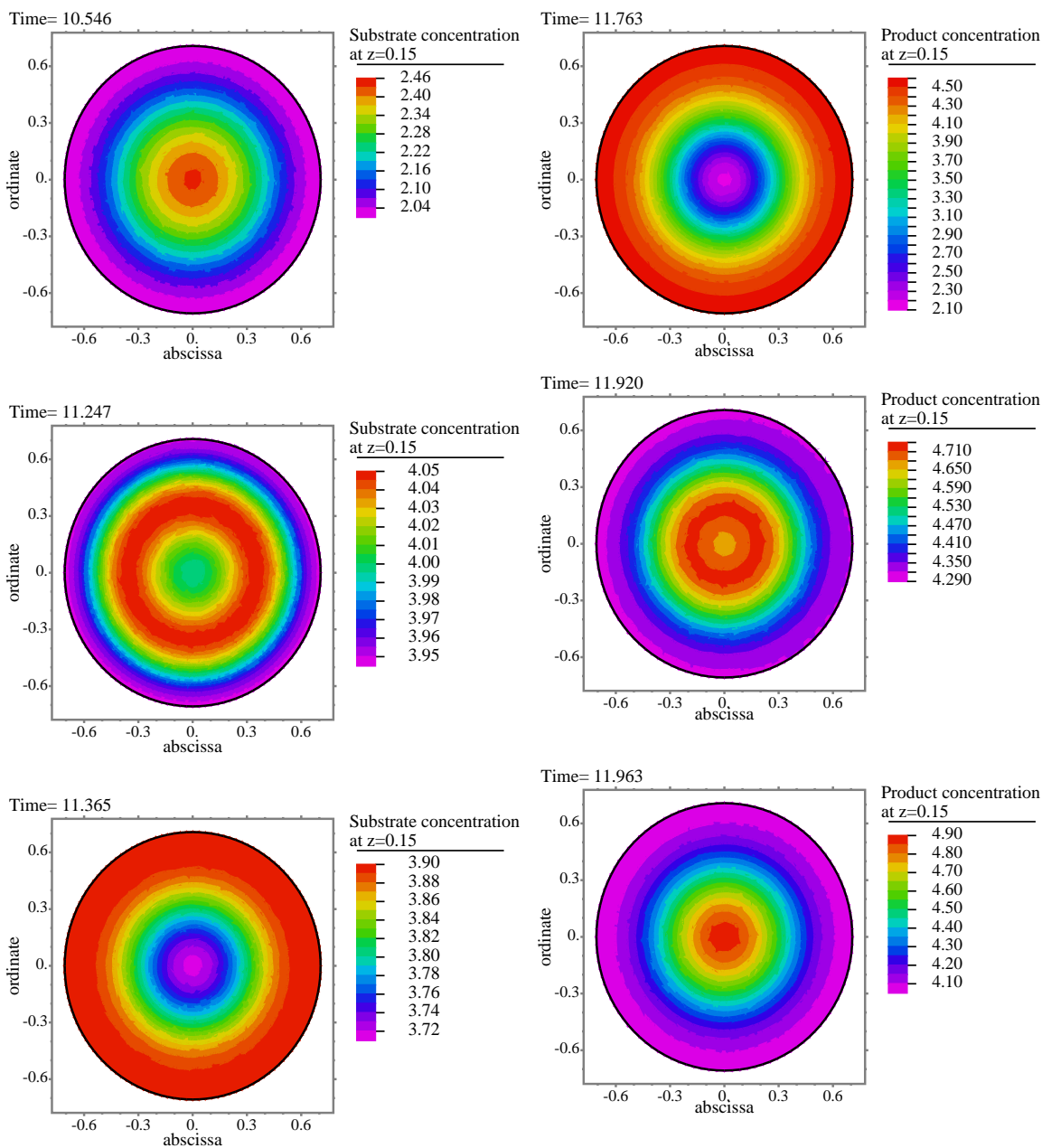


Рис. 2.4. Гликолитические волны, возникающие при взаимодействии реакции гликолиза и диффузии вещества: а) приток вещества происходит интенсивнее в центре основания цилиндра, чем на его границах, — волны направлены от центра к границам цилиндра; б) приток вещества происходит интенсивнее на границах реактора, чем в центре его основания (волны направлены от границ к центру цилиндра)

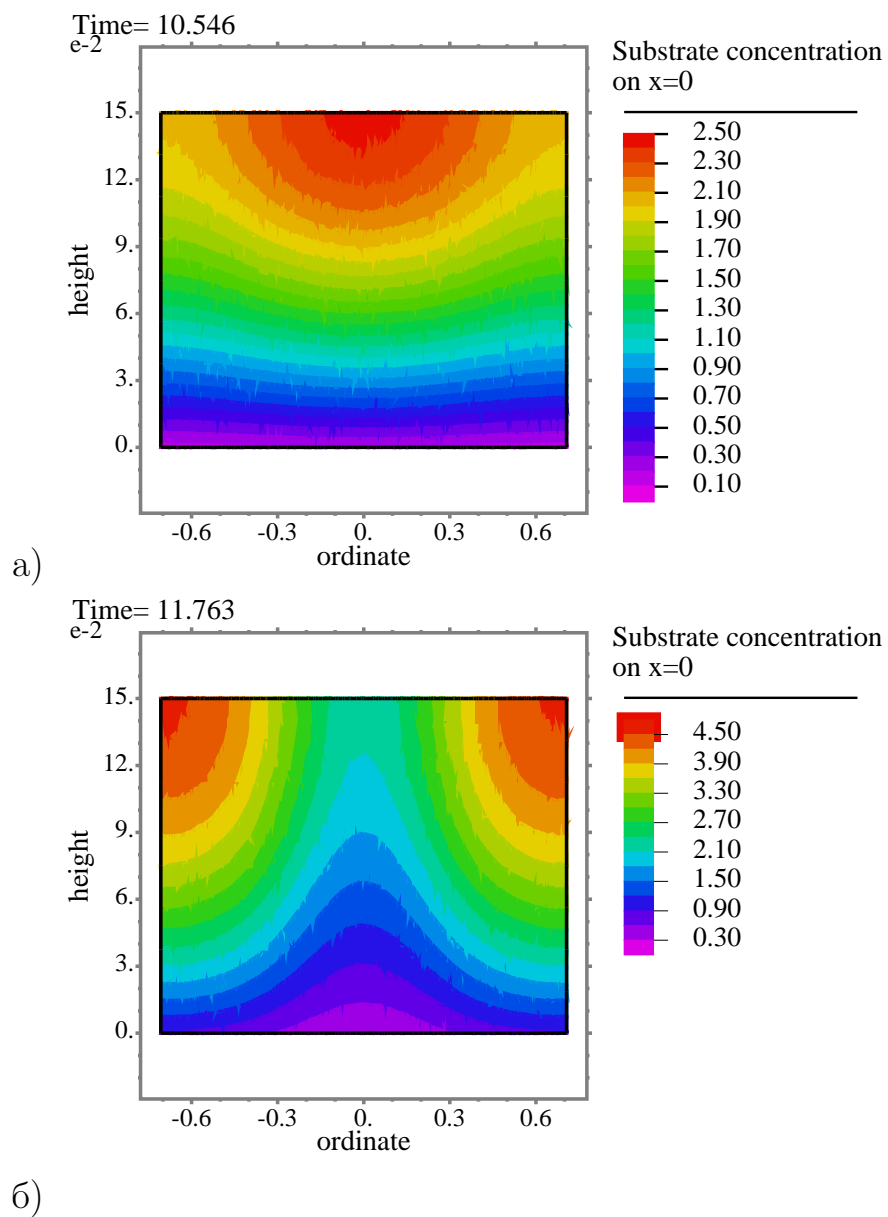


Рис. 2.5. Концентрация субстрата в продольном сечении реактора: а) приток вещества происходит интенсивнее в центре основания цилиндра, чем на его границах; б) приток вещества происходит интенсивнее на границах реактора. Время соответствует верхним снимкам на рис. 2.4

причину возникновения. В частности, существует предположение, что описанные явления играют важную роль в межклеточном переносе сигналов и передаче информации [86]. Предложенный при изучении процесса возникновения бегущих волн подход может служить объяснением важных динамических явлений в живых организмах, в которых не ясен ряд деталей, обнаруженных в биохимических экспериментах *in vitro*, направленных на анализ метаболических процессов [64].

На основе данных, полученных в среде FlexPDE, с помощью системы визуализации VisIt было построено трёхмерное графическое изображение динамики моделируемого процесса.

Как отмечалось выше, гликолитические волны наблюдаются при определённом соотношении параметров v_0 , v_1 и w . Для того чтобы определить зависимость между этими параметрами, зафиксируем значение параметра v_1 и затем, изменяя значения параметра оттока продукта w , произведём поиск значений параметра v_0 , при которых возникают устойчивые гликолитические волны. Для фиксированного v_1 волны возникают для всех v_0 , принадлежащих некоторому небольшому интервалу (v_{0min}, v_{0max}) . Меньшее значение v_{0min} соответствует ситуации, когда значение субстрата меняется в диапазоне от 0 до некоторого максимального значения, при этом при меньших значениях v_0 волна исчезает: концентрация субстрата (соответственно и полная концентрация вещества) неограниченно растёт, а концентрация продукта стремится к нулю. При правом (большем) значении v_0 волна стабилизируется и через некоторое время после начала реакции x , y (следовательно, и c) принимают некоторые постоянные во времени значения. Вне данного интервала устойчивая во времени реакционная волна не наблюдается. Для фиксированного значения $v_1 = 1$ графики показаны на рис. 2.6. Анализируя полученные данные, видим, что при увеличении w соответствующие значения v_{0min}

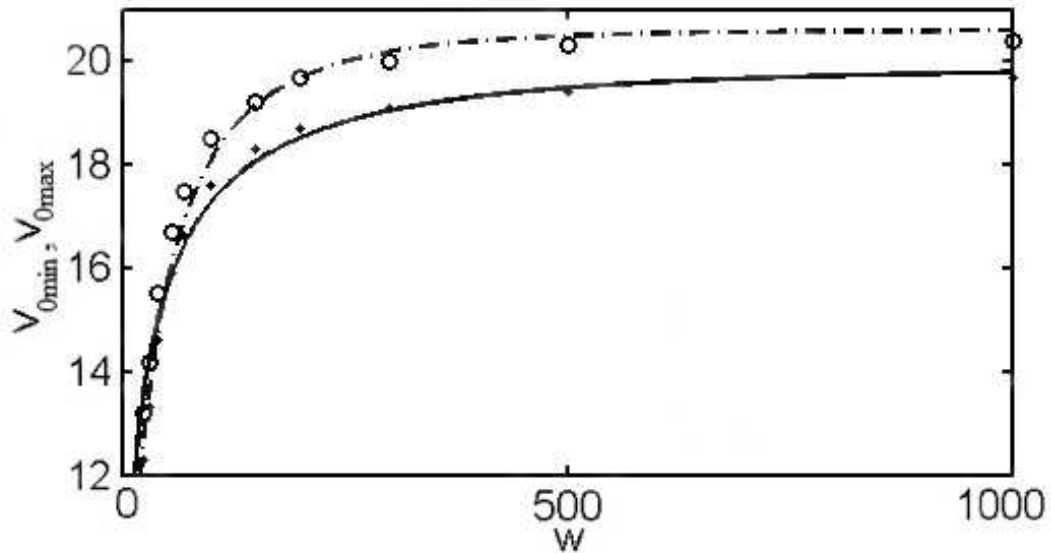


Рис. 2.6. Графики зависимости параметров гликолитической реакции ($v_1 = 1$)

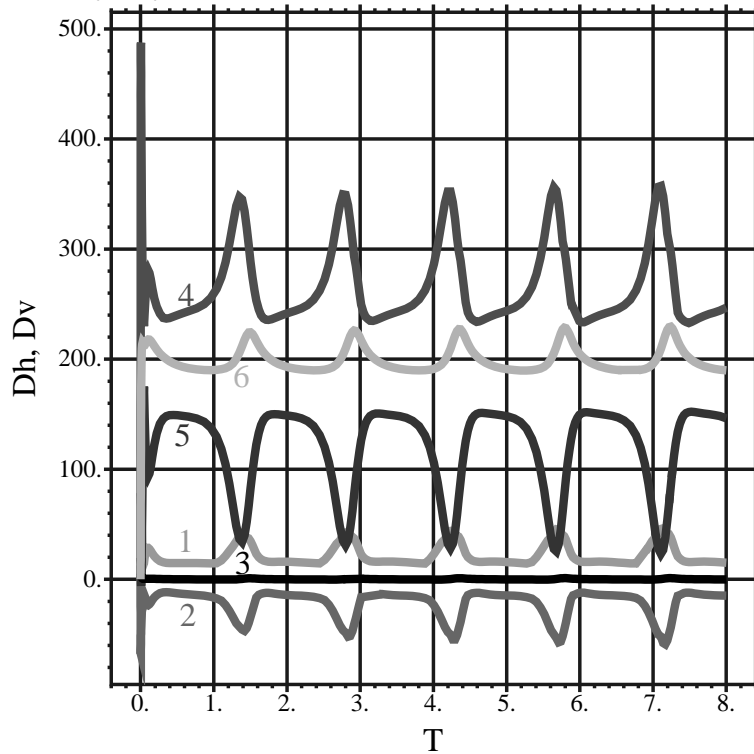
и v_{0max} растут до достижения некоторого значения, вследствие чего можно сделать вывод о существовании у графиков $v_0(w)$ асимптот.

График $v_0(w)$ является графиком функции вида $v = k(1 - e^{-\beta w^\alpha})$, где $v = k$ — асимптота графика функции $v_0(w)$. Считая, что для функции v_{0min} $k = 19.91$, а для функции v_{0max} $k = 20.71$ найдём коэффициенты α и β . Для этого разделим обе части уравнения на k и изолируем экспоненту, затем прологарифмируем и умножим обе части полученного равенства на -1 и вновь прологарифмируем, получим:

$$\ln(-\ln(1 - v/k)) = \ln(-\beta) + \alpha \ln w.$$

Обозначим $y = \ln(-\ln(1 - v/k))$, $b = \ln(-\beta)$, $a = \alpha$, $x = \ln w$, получаем $y = ax + b$. Теперь, находя a и b методом наименьших квадратов как коэффициенты приближающей функции в виде линейной регрессии, получаем значения a и b . При $v_1 = 1$ функция $v_{0min}(w)$ аппроксимируется функцией $v_{0min} = 19.91(1 - \exp(-0.295x^{0.404}))$, а $v_{0max}(w)$ — функцией $v_{0max} = 20.71(1 - \exp(-0.1399x^{0.5608}))$. Аналогичные функции могут быть легко найдены для любых фиксированных значений v_1 .

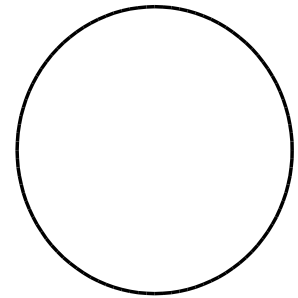
3D Glycolytic reaction



FlexPDE

HISTORY

- 1: globalmax(Dh)
- 2: globalmin(Dh)
- 3: Dhsr
- 4: globalmax(Dv)
- 5: globalmin(Dv)
- 6: Dvsr



Final: Cycle=202 Time=8.0008 dt=0.0900 p2 Nodes=1342 Cells=623 RMS Err=0.0151

Рис. 2.7. Динамика изменения средней кривизны функции распределения субстрата в вертикальном D_v (D_{vsr}) и радиальном направлениях D_h (D_{hsr}), а также глобальные минимумы ($globalmin(D_v)$, $globalmin(D_h)$) и максимумы ($globalmax(D_v)$, $globalmax(D_h)$) членов, содержащих вторую производную, в уравнениях (2.3)

2.5. Диффузия в открытом пространственном реакторе

Утверждение: бегущие радиальные волны, описываемые моделью реактора с конечной ненулевой толщиной (2.3–2.6), являются кинематическими, а диффузия играет роль только в перераспределении вещества в вертикальном направлении.

Доказательство. Для доказательства данного утверждения рассмотрим диффузию реагентов в открытом пространственном реакторе.

Для вычисления кривизны кривой распределения изменения переменных введём две вспомогательные переменные $D_v = \partial^2 x / \partial z^2$ и $D_h = \partial^2 x / \partial r^2$, представляющие собой вторые производные переменной концентрации субстрата реакции x по вертикальному и горизонтальному направлениям соответственно (в силу осевой симметрии цилиндра будем рассматривать в горизонтальной плоскости кривизну по оси абсцисс).

Для сравнения величин диффузии реагентов необходимо определить минимальные, максимальные и средние значения функций D_v и D_h во всём объёме цилиндра. Среднее значение некоторой функции трёх переменных $f(x, y, z)$ можно вычислить, воспользовавшись теоремой о среднем значении для тройного интеграла, согласно которой для любой функции $f(x, y, z)$, непрерывной в кубиркуемой замкнутой области объёмом V , являющейся линейно связанным множеством, в области существует точка (x_0, y_0, z_0) , такая что

$$\int_V f(x, y, z) dV = f(x_0, y_0, z_0) V.$$

При этом значение $f(x_0, y_0, z_0)$ в правой части этого равенства представляет собой среднее значение функции $f(x, y, z)$ в рассматриваемой области. Т.е. среднее значение функции $f(x, y, z)$ найдём по формуле

$$f(x_0, y_0, z_0) = \frac{\int_V f(x, y, z) dV}{V}.$$

В случае цилиндрического реактора объём вычисляется по формуле $V = \pi r^2 h$. Таким образом, средняя кривизна функции $x(r, z)$ в радиальном направлении запишется в виде $D_h = (\pi R^2 h)^{-1} \int_V \partial_{rr}^2 x dV$, а в вертикальном $D_v = (\pi R^2 h)^{-1} \int_V \partial_{zz}^2 x dV$.

Рассмотрим динамику изменения минимального, максимального и среднего значений D_v и D_h . Интегрирование системы (2.3) по вертикаль-

ному направлению на отрезке $[0; h]$ приводит к системе

$$\int_0^h \partial_t x dz = \int_0^h \left(D_1 \left(\frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial x}{\partial r} \right) \right) + D_1 \frac{\partial^2 x}{\partial z^2} \right) dz + \int_0^h xy^2 dz, \quad (2.15)$$

$$\int_0^h \partial_t y dz = \int_0^h \left(D_2 \left(\frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial y}{\partial r} \right) \right) + D_2 \frac{\partial^2 y}{\partial z^2} \right) dz + \int_0^h xy^2 dz,$$

Результаты моделирования, выполненного при помощи разработанного программного комплекса, описанного выше, представлены на рис. 2.7 и демонстрируют, что средняя кривизна кривой распределения субстрата реакции в радиальном направлении близка к нулю, в то время как средняя кривизна в вертикальном направлении велика и незначительно колеблется вблизи значения 190. Тогда интегрирование оператора Лапласа приведёт систему (2.15) к виду

$$\int_0^h \partial_t x dz = \int_0^h D_1 \frac{\partial^2 x}{\partial z^2} dz + \int_0^h xy^2 dz, \quad (2.16)$$

$$\int_0^h \partial_t y dz = \int_0^h D_2 \frac{\partial^2 y}{\partial z^2} dz + \int_0^h xy^2 dz,$$

То есть для радиального сечения система (2.3) в среднем описывается системой дифференциальных уравнений

$$\partial_t \bar{x}(r, t) = D_1 (\partial_z x|_{z=h} - \partial_z x|_{z=0}) + \overline{x(r, t)y^2(r, t)}, \quad (2.17)$$

$$\partial_t \bar{y}(r, t) = D_2 (\partial_z y|_{z=h} - \partial_z y|_{z=0}) + \overline{x(r, t)y^2(r, t)},$$

где $\bar{x}(r, t)$ и $\bar{y}(r, t)$ — средние значения переменных x и y .

Учитывая граничные условия (2.4–2.5) и вводя параметры $\bar{\nu}(r) = D_1 \nu(r)$, $\bar{w} = D_2 w$, систему (2.17) можно переписать в виде, описывающем среднюю динамику поведения процесса в объёме трёхмерного реактора:

$$\partial_t \bar{x}(r, t) = \bar{\nu}(r) + \overline{x(r, t)y^2(r, t)}, \quad (2.18)$$

$$\partial_t \bar{y}(r, t) = \overline{x(r, t)y^2(r, t)} - \bar{w}\bar{y}(r, t).$$

Данная система представляет собой систему Селькова, имеющую решения типа предельный цикл, характеристики которого различны для каждой радиальной координаты r , что глобально приводит к видимому фазовому сдвигу колебаний в соседних точках, т.е. фазовой (кинематической) бегущей волне. В свою очередь существенно ненулевой средний оператор второй производной по z задаёт неоднородное распределение веществ в вертикальном направлении, которое сглаживается из-за диффузии. Таким образом, диффузия главным образом способствует распространению реагентов от нижнего основания реактора по его объёму, в то время как диффузия реагентов в поперечном направлении не приводит к перераспределению вещества в объёме реактора. Это означает, что наблюдаемые в поперечном сечении реактора бегущие волны являются кинематическими волнами. ■

Наблюдаемые химические волны реакции гликолиза в экстракте дрожжей также имеют фазовый характер, связанный с пространственной неоднородностью поступления субстрата реакции, что согласуется с конструкцией экспериментальной установки. Действительно, помимо собственно субстрата, дрожжевой экстракт содержит также коферменты и ферменты, сопутствующие всей сложности реакции гликолиза. Наличие этих компонентов в смеси может приводить к её неоднородности относительно субстрата (АТФ), концентрация которого косвенно детектируется в эксперименте (колебания концентрации НАДН, напрямую регистрируемые в эксперименте, находятся в синфазе с колебаниями концентрации АДФ и в противофазе с АТФ) и моделируется системой Сель-

кова (2.1).

Существенная анизотропия распространения отличает наблюдаемые автоволны в открытом пространственном реакторе от бегущих волн типа реакция-диффузия, возникающих в модели Фишера–Колмогорова, что подтверждается также сравнительным анализом модельных и экспериментальных данных. В моделируемом процессе, так же как и в случае процесса Фишера–Колмогорова, наблюдаемое распространение волн от центра к границам реактора представляет собой результат взаимодействия реакции и диффузии. Однако в рассматриваемом случае возникновение волн связано с диффузией реагентов в продольном направлении реактора (т.е. с распространением реагентов от нижнего основания реактора по его объёму). Реакция создаёт неоднородное распределение веществ в вертикальном направлении, которое сглаживается из-за диффузии. Тем не менее, значения скорости изменения величин концентрации субстрата в горизонтальном и вертикальном направлениях D_h и D_v (аналогично для продукта) показывают, что величина D_h всегда меньше D_v . Это приводит к тому, что распространение волн в вертикальном направлении происходит быстрее, чем в горизонтальном. Следовательно, влияние диффузии, в основном уравнивающей значения реагентов внутри объёма реактора, не столь существенно, как влияние втока субстрата, приводящее к возникновению автоволновых колебаний.

2.6. Реактор с барьером

Для доказательства данного утверждения в рамках предложенной модели было смоделировано разбиение реактора на две независимые части. Параметры расположения барьера брались аналогичными тем, что были в эксперименте. На рис. 2.8 показаны результаты моделирования

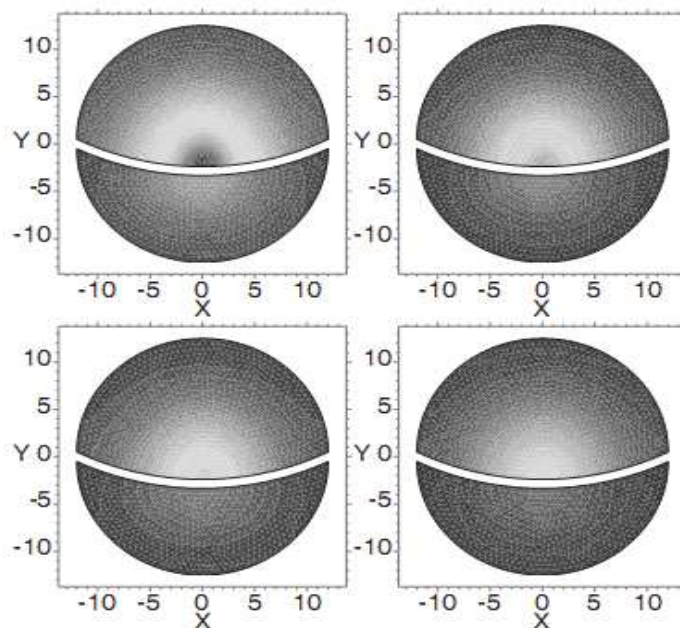


Рис. 2.8. Модель распространения бегущих волн внутри реактора, разделённого на две независимые части (вид сверху). Светлые участки соответствуют большей концентрации продукта, так же, как это было в эксперименте (рис. 1.8)

при тех же фазах, что и на рис. 1.8. Видно, что обе части реактора состоят из дуговых по яркости участков, которые представляют собой части кольцевых бегущих волн, распространяющихся к центру реактора. Эти дуги одновременно исчезают в центральной точке реактора. На нижних картинках рис. 2.8 присутствуют яркие пятна в центре реактора, несмотря на то, что реактор состоит из двух частей. Всё это полностью совпадает с экспериментально наблюдаемым поведением на рис. 1.8. «Волны, формирующиеся под барьером, пересекают барьер и распространяются в верхнюю часть геля» [65]. Автор указанной работы рассматривает такое поведение как экспериментальное доказательство предположения о том, что сходящиеся волны являются фазовыми волнами и распространяются по причине фазового смещения колебаний.

Предложенная модель подтверждает гипотезу, что сходящиеся волны являются фазовыми волнами, формируемыми в результате неодно-

родного втока. Таким образом, хорошее соответствие между экспериментом и результатами модели является доказательством правильности физического объяснения явления и адекватности предложенной простой модели.

2.7. Выводы

На основе численного моделирования выявлены особенности динамики распространения реагентов по объему моделируемой области, в частности, показаны существенные разности скоростей распространения возмущений их концентраций от границы области по её объему и средних по сечениям этого объёма отклонений функций распределения концентраций от линейности в вертикальном и латеральном направлениях.

Исследуемая модель эффективно описывает возникновение экспериментально наблюдаемых бегущих гликолитических волн. Возникновение и направление распространения волн целиком определяются неоднородностью втока субстрата в реактор. Модель описывает динамические явления, наблюдаемые в эксперименте, как для волн, распространяющихся от границ к центру, так и для волн обратного направления. Если приток соответствует большей начальной концентрации субстрата в центре, то происходит распространение волны в направлении границ реактора и наоборот, если в центре основания реактора существует дефицит субстрата.

Обнаружено, что автоколебания могут возникать в системах, в которых присутствует только автокаталитическая реакция. В рассмотренном случае требуемый обратный отклик заменяется специфическим граничным условием. А именно, граничные условия второго рода создают отток продукта реакции, который зависит от изменений концентрации внутри всего объёма реактора. Режим автоколебаний возникает при определён-

ных значениях параметров системы (ν, w, h) .

Произведена аналитическая редукция исходной системы уравнений в частных производных к среднеполевой модели в виде обыкновенных дифференциальных уравнений для концентраций, усредненных по вертикали, и содержащих радиальную координату в качестве параметра, который обеспечивает радиальную зависимость локальных значений частот автоколебаний, что соответствует наблюдаемым фазовым автоволнам; валидность предсказаний такой модели проверена их сравнением с результатами численного и эксперимента. Таким образом, обоснован вывод о том, что наблюдаемые в натурном эксперименте автоволны являются кинематическими.

Аналитически доказано, что предельный переход к бесконечно тонкому слою имеет результатом сведение исследуемой модели к уравнениям Селькова на плоскости. Определена верхняя граница отношения высоты и радиуса расчетной области, при которой её толщиной можно пренебречь; данные выводы подтверждены численным моделированием.

Разработан комплекс программ для имитационного моделирования автоволн в открытом химическом реакторе для процессов, описываемых системой «реакция-диффузия» с однонаправленным кубическим автокатализом, основанный на предложенном алгоритме описания задачи на основе концепции семантического программирования, дающего наглядное представление модели для конечного прикладного пользователя и образующего интерфейс с современными средами, реализующими конечно-разностные схемы и визуализацию решения.

Рассмотренные теоретические и численные модели могут успешно использоваться как подходящий инструмент для управления внутриклеточным состоянием живых клеток посредством возмущения внешней среды, связанной с клеткой, и для планирования новых экспериментов.

Анализ влияния диффузии на процессы синхронизации и десинхронизации в распределённой системе Селькова

3.1. Введение

Причина возникновения бегущих гликолитических волн, математическая модель которых исследовалась в предыдущей главе, связана с неоднородностью втока и объёмностью реактора. Другим важным вопросом, связанным с образованием автоволновых структур в конечных объёмах, в частности с синхронизацией взаимодействующих осцилляторов, является исследование влияния диффузии реагентов на динамику процесса.

В качестве математической модели для исследования механизма образования автоволновых структур рассматриваемого процесса возьмём двухпеременную модель гликолитической реакции Селькова (2.1), модифицированную Вольф [46] с учётом пространственной координаты:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \nu - xy^2 + D_1 \nabla^2 x, \\ \frac{dy}{dt} &= xy^2 - wy + D_2 \nabla^2 y.\end{aligned}\tag{3.1}$$

Рассматриваемая модель задаётся системой дифференциальных уравнений (3.1) с постоянным втоком субстрата на одномерном пространственном интервале (отрезке длиной $r = 1$), т.е. при условии $\nabla^2 \equiv \partial_{rr}$, при этом его границы являются непроницаемыми. Другими словами предполагается, что гликолитическая реакция протекает в распределён-

ной среде. В качестве распределённой среды рассмотрим одномерную систему, т.е. предположим, что реакция происходит в однородной среде в длинной трубке с безразмерной координатой $r = [0, 1]$, непроницаемой с обоих концов:

$$\frac{\partial x}{\partial r}(0, \tau) = \frac{\partial x}{\partial r}(1, \tau) = \frac{\partial y}{\partial \tau}(0, \tau) = \frac{\partial y}{\partial \tau}(1, \tau) = 0. \quad (3.2)$$

Пространство $r = [0, 1]$ разделим на большое количество узлов N так, чтобы каждый малый объём в пространстве представлял собой точечный осциллятор.

Коэффициенты диффузии равны $D_1 = D_2 = D$. Соответствующая оценка безразмерного диапазона коэффициента диффузии, основанная на экспериментальных данных [58], даёт $D_1 = D_2 \approx 10^{-2} - 10^{-5}$. В главе 2 было показано, что к системе (3.1) сводится модель (2.3–2.6) при условии малой толщины реактора (т.е. при быстром установлении практически однородного вертикального распределения реагентов) в условиях слабой диффузионной связи в режиме релаксационных колебаний. В этом случае можно пренебречь разбиением системы на граничные вертикальные условия и реакцию в толще вещества и рассматривать только горизонтальные процессы диффузии.

3.2. Алгоритм анализа распределённой системы

Численный анализ двумерных автоколебательных динамических систем стандартными методами обладает рядом недостатков. Необходимость разработки нового алгоритма связана с тем, что, в отличие от бифуркационного анализа обыкновенных дифференциальных уравнений, анализ режимобразования распределённых двумерных автоколебательных динамических систем стандартными методами обладает рядом недо-

статков. В частности, требуется многократное численное решение заданной системы с различными начальными условиями, что сопровождается большим временем расчета и затратами памяти на хранение всей совокупности решений. Кроме того, дальнейший анализ полученных решений стандартными методами сам по себе является достаточно трудоёмким процессом. Так, в случае релаксационных автоколебаний небольшие отклонения (вызванные, например, малыми возмущениями) от предельного цикла могут приводить к мгновенному изменению динамики системы, что требует дополнительных усреднений по реализациям; графическое представление бифуркационных диаграмм существенно многомерно, то есть ненаглядно.

Для анализа процесса структурообразования динамических систем предложен новый численный метод (блок-схема приведена на рис. 3.1), основанный на использовании непрерывного вейвлет-анализа (в частности с использованием Wave-вейвлета). Данный подход представляется более перспективным, так как позволяет исследовать с малыми временными затратами изменения фазовых траекторий динамических систем.

Предлагаемый метод состоит из следующих шагов.

1. Задание начальных условий для переменных x , y таким образом, чтобы на отрезке, на котором ищется решение, они равномерно заполняли кривую предельного цикла локального осциллятора (например, в форме обобщённого уравнения Рэля, см. далее), и решение системы дифференциальных уравнений в частных производных одним из известных методов (например, метод прямых). При этом распределение фаз между соседними точками выбирается линейным.

2. Определение фаз точек и дальнейшее применение к ним вейвлет-преобразования. При этом вейвлет-анализ позволяет детектировать возникающие отклонения распределения фаз от линейного закона, кроме



Рис. 3.1. Схема алгоритма численного исследования динамических систем на основе вейвлет-анализа

того, любые быстрые изменения фазы по каждому временному слою (являющиеся признаком разрывности производной функции фазы) будут сглаживаться, что позволит определить динамику изменения режима моделируемого процесса.

Вейвлет-анализ кривой распределения фаз проводится на каждой



Рис. 3.2. Структурная схема комплекса программ на языке MATLAB практической реализации предложенного алгоритма

временной итерации численного решения дифференциального уравнения в частных производных, что позволяет провести весь расчет за один проход решения (т.е. количество операций увеличивается на малый численный множитель). Задание в алгоритме начального условия в виде, соответствующем одному полному периоду изменения фазы, позволяет применить для расчёта вейвлет-преобразования с фиксированным масштабом a (на основании теоремы о свертке) промежуточные прямое и обратное быстрые преобразования Фурье.

Таким образом, последовательно с вычислением пространственного распределения переменных на каждом временном слое вычисляется распределение вейвлет-коэффициентов, отклонение значений которых от константы детектирует отклонения распределения фаз от линейного за-

кона (т.е. возникновение бифуркации рождения вложенного пространственного колебания), при этом диффузионное сглаживание на масштабах порядка a убирает шумовые погрешности, а применение вейвлет-преобразования к каждому новому временному слою позволяет избежать эволюционного накопления численных ошибок начального условия.

3. «Сборка» двумерной матрицы сглаженных скачков фазы решения дифференциального уравнения (т.е. результатов действия Wave-вейвлета с заданным масштабом), имеющей взаимно-однозначное соответствие с численным решением самой системы.

Предложенный численный метод бифуркационного анализа динамики структурообразования нетьюринговского типа в динамических системах был практически реализован на примере распределённой системы Селькова в виде комплекса программ, написанных на языке MatLAB. Структура программного комплекса отображена на рис. 3.2. Библиотека представляет собой совокупность одной файл-программы и двух файл-функций. В файл-программе `selk_distr_draw.m` задаются входные данные (параметры моделируемой системы, начальные условия), после чего происходит вызов файл-функции `selk_distr.m`, решающей заданную систему дифференциальных уравнений в частных производных с помощью метода прямых. На основе результатов решения в программе `selk_distr_draw.m` определяются фазы и задаются параметры вейвлет-преобразования с использованием Wave-вейвлета, которое осуществляется с помощью теоремы о свёртке функцией `FFT_Gauss1.m`. Работа комплекса завершается графическим выводом результатов решения. Программный код комплекса программ и его подробное описание приведены в приложении Б.

3.3. Детали моделирования

Для определения начальных условий задачи (3.1)–(3.2) рассмотрим локальную систему Селькова (2.1). Стационарная точка данной системы $x_s = w^2/\nu$, $y_s = \nu/w$. Точка бифуркации Хопфа $\nu = w\sqrt{w}$. В зависимости от параметров ν и w в локальной системе Селькова возможно возникновение двух периодических типов колебаний — гармонических и релаксационных. Для $w = 2$ точкой бифуркации Хопфа будет $\nu \approx 2.83$, т.е. при $\nu < 2.83$ стационарная точка является неустойчивым фокусом и решение системы (3) имеет вид предельного цикла [43]. С уменьшением ν гармонические колебания сменяются релаксационными, затем стационарная точка меняет свой тип сначала на неустойчивый узел, а затем — на седло, в результате чего предельный цикл исчезает.

Для системы (3.1) выберем значения параметров ν и w такими, чтобы решение локальной системы (2.1) представляло собой предельный цикл.

В работе [84] было показано, что влияние поперечных диффузионных процессов реакции незначительно, если локальные колебания являются квазигармоническими. Однако в режиме сильной нелинейности диффузия может привести к синхронизации пространственно распределенных колебаний. Поэтому в дальнейшем будем рассматривать систему в релаксационном режиме.

Для выбора начальных условий определим понятие фаз точек фазового портрета решения системы (2.1). Для локальной системы Селькова стационарная точка не является началом координат, а сама точка начала координат не лежит внутри предельного цикла. В связи с этим обычное определение фазы точек цикла с помощью угла между осью абсцисс и прямой, соединяющей начало координат и точку на цикле, применять

нельзя. Для определения фаз точек воспользуемся преобразованием системы Селькова к виду обобщённого уравнения Рэля, алгоритм которого описан в работе [85].

Введём новые переменные. Пусть $z = x + y$ — сумма значений фазовых переменных (полная концентрация) x и y , а $z_s = w^2/\nu + \nu/w$ — сумма стационарных значений системы (2.1). Тогда переменная $\xi = x + y - (w^2/\nu + \nu/w) = z - z_s$ представляет собой отклонение полной концентрации от своего стационарного значения, очевидно, что $d\xi/dt = dz/dt$. Складывая уравнения системы (2.1) и вводя новую переменную $u = \nu - wy$, получим:

$$\frac{d\xi}{dt} = u. \quad (3.3)$$

Выражая переменные x и y через u и ξ и подставляя полученные выражения во второе уравнение системы (2.1), получим второе уравнение:

$$\begin{aligned} -\frac{1}{w} \frac{du}{dt} &= \left(\xi + z_s - \frac{\nu - u}{w} \right) \left(\frac{\nu - u}{w} \right)^2 - w \frac{\nu - u}{w} \Leftrightarrow \\ \frac{du}{dt} &= w(\nu - u) - \left(\xi + z_s - \frac{\nu - u}{w} \right) \frac{(\nu - u)^2}{w} \Leftrightarrow \\ \frac{du}{dt} &= w(\nu - u) - \xi \frac{(\nu - u)^2}{w} - z_s \frac{(\nu - u)^2}{w} + \frac{(\nu - u)^3}{w^2} \Leftrightarrow \\ \frac{du}{dt} &= w\nu - \frac{z_s \nu^2}{w} + \frac{\nu^3}{w^2} - \xi \frac{(\nu - u)^2}{w} - u \left(w - \frac{2\nu z_s}{w} + \frac{3\nu^2}{w^2} \right) \\ &\quad - u^2 \left(\frac{z_s}{w} - \frac{3\nu}{w^2} \right) - \frac{u^3}{w^2}. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Свободный от ξ и u член обращается в нуль при подстановке $z_s = w^2/\nu + \nu/w$:

$$w\nu - \frac{z_s \nu^2}{w} + \frac{\nu^3}{w^2} = w\nu - \left(\frac{w^2}{\nu} + \frac{\nu}{w} \right) \frac{\nu^2}{w} + \frac{\nu^3}{w^2} = 0. \quad (3.5)$$

В результате второе уравнение приобретает вид

$$\frac{du}{dt} = -\xi \frac{\nu^2 (1 - \nu^{-1}u)^2}{w} - u \left(-w + \frac{\nu^2}{w^2} \right) - u^2 \left(\frac{w}{\nu} - \frac{2\nu}{w^2} \right) - \frac{u^3}{w^2}. \quad (3.6)$$

После переобозначения констант в правой части последнего уравнения получим систему Селькова в форме обобщённого уравнения Рэля (2.1):

$$\begin{aligned} \frac{d\xi}{dt} &= u, \\ \frac{du}{dt} &= 2\lambda (1 + c_1u - c_2u^2) u - [\Omega (1 - \nu^{-1}u)]^2 \xi. \end{aligned} \quad (3.7)$$

Стационарная точка системы Селькова (2.1), представленной в форме обобщённого уравнения Рэля (3.7), является началом координат на фазовой плоскости ($u_s = 0, \xi_s = 0$), что позволяет определить фазовый угол каждой точки предельного цикла по известной формуле [87]:

$$\varphi = \arg(\xi + iu) = 2 \arctg \frac{u}{\xi + \sqrt{\xi^2 + u^2}}. \quad (3.8)$$

Начальные значения в узлах моделируемой распределённой системы выберем из значений полного предельного цикла (см. рис. 3.3) локальной системы Селькова (2.1) так, чтобы величины фаз выбранных точек в форме Рэля изменялись линейно (от 0 до 2π).

3.4. WAVE-вейвлет

Для анализа процесса структуризации рассматриваемой системы воспользуемся непрерывным вейвлет-преобразованием с помощью WAVE-вейвлета, представляющего собой первую производную гауссиа-

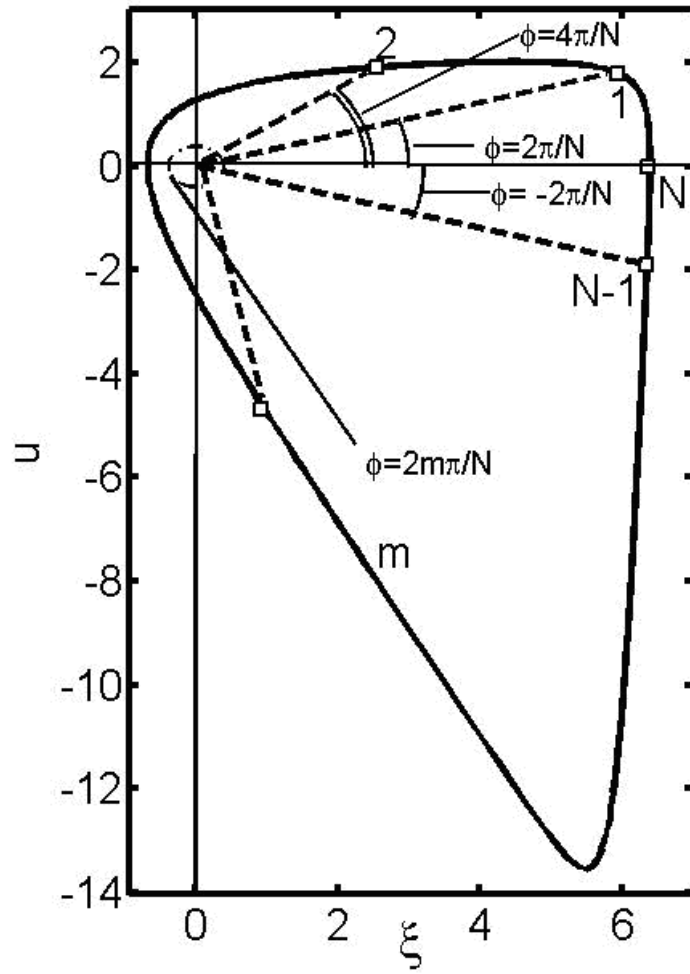


Рис. 3.3. Выбор начальных условий для распределённой системы Селькова

ны:

$$\begin{aligned}
 w(z, a) &= -a \frac{\partial}{\partial z} \int_{-\infty}^{+\infty} f(z') e^{-\frac{(z-z')^2}{2a^2}} \frac{dz'}{a\sqrt{2\pi}} \\
 &= \int_{-\infty}^{+\infty} f(z') \frac{(z-z')}{a} e^{-\frac{(z-z')^2}{2a^2}} \frac{dz'}{a\sqrt{2\pi}}
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

Способ выбора начальных условий для узлов распределённой системы в форме полного периода изменения фазы обеспечивает гладкость функции фаз точек системы, что позволяет применить для нахождения вейвлет-преобразования (3.9) алгоритм, основанный на быстром преобразовании Фурье. Периодичность сигнала во время быстрого преобразования Фурье согласовывается с характером выбора начальных условий и не вносит никаких посторонних возмущений. В связи с тем, что производная линейной функции (в рассматриваемом случае фазы) является константой, любое отклонение распределения фаз от линейного закона будет легко обнаруживаться с помощью используемого вейвлет-преобразования.

Переменная масштаба a вейвлет-преобразования (3.9) определяет величину сглаживания. Другими словами, a является характеристикой ширины окна гауссианы, в котором происходит усреднение анализируемой функции. Это позволяет пренебречь незначительными шумовыми отклонениями фазы, которые меньше выбранного масштаба. На рис. 3.4 показаны результаты вейвлет-преобразования значений фазовых углов распределённой системы в начальный момент времени ($a = 15$).

3.5. Результаты вейвлет-анализа

Для начала рассмотрим цепочку пространственно несвязанных осцилляторов ($D = 0$). Результаты численного решения системы (3.1) с гра-

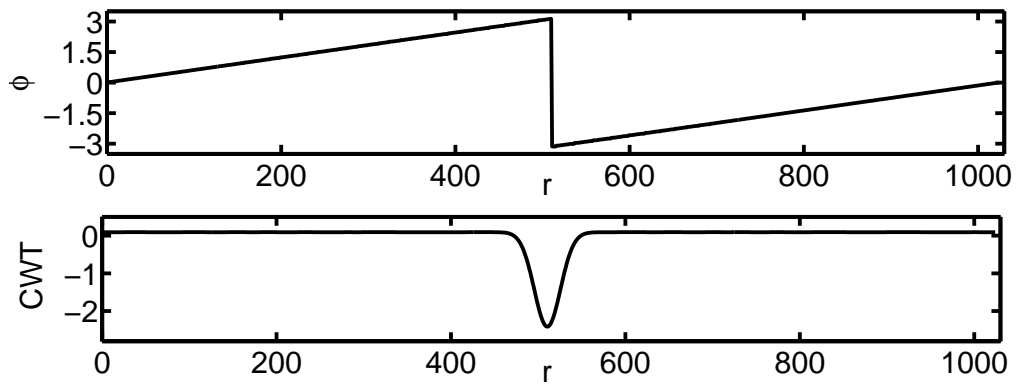


Рис. 3.4. Вейвлет-преобразование значений фазовых углов распределённой системы (Time=0)

ничными условиями (3.2) для концентраций субстрата представлены на рис. 3.5. Из-за отсутствия связи между осцилляторами пространственно-временной график изменения концентрации продукта не меняется со временем: наблюдается последовательность равномерно расположенных наклонных линий. Соответствующее вейвлет-преобразование (рис. 3.6) остаётся неизменным в течение всего времени, скачку фазы от $-\pi$ до π соответствует вертикальная линия в центре графика.

Теперь рассмотрим поведение системы при небольшом коэффициенте диффузии $D = 10^{-4}$ (рис. 3.7). В этом случае график пространственно-временной динамики изменения фаз точек распределённой системы полностью меняется. Линейность фаз в начале процесса быстро исчезает из-за диффузионного обмена между соседними точками системы. Анализируя расположение точек, в которых начинается процесс исчезновения линейности фаз, можно заметить, что такими точками являются точки, соответствующие участкам перехода от быстрого движения к медленно на предельном цикле системы и наоборот. В дальнейшем возникают новые «центры» отклонений, структура системы усложняется, формируется определённая иерархия фазовых кластеров.

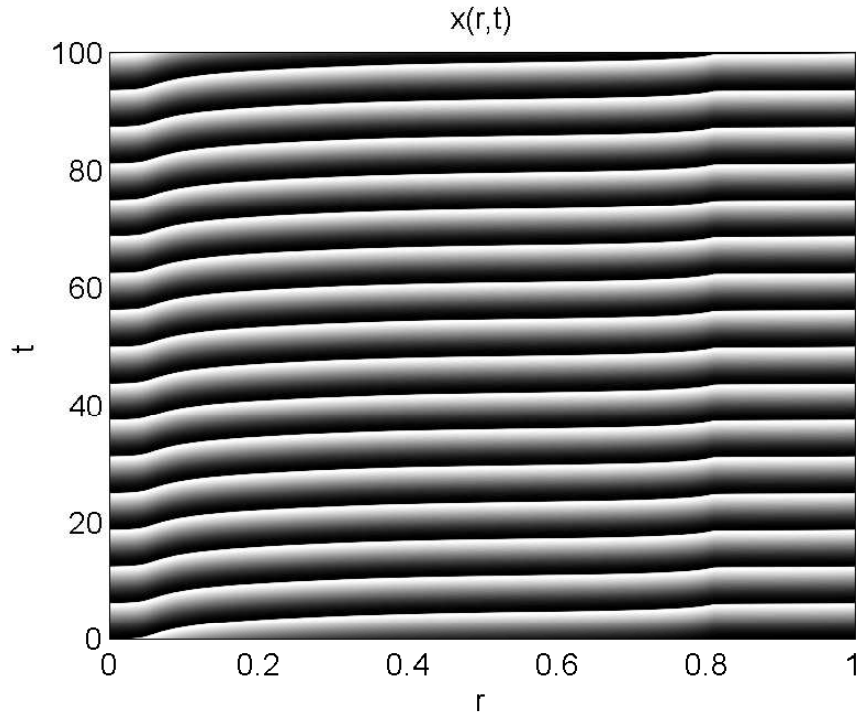


Рис. 3.5. Динамика независимых колебаний ($D = 0$)

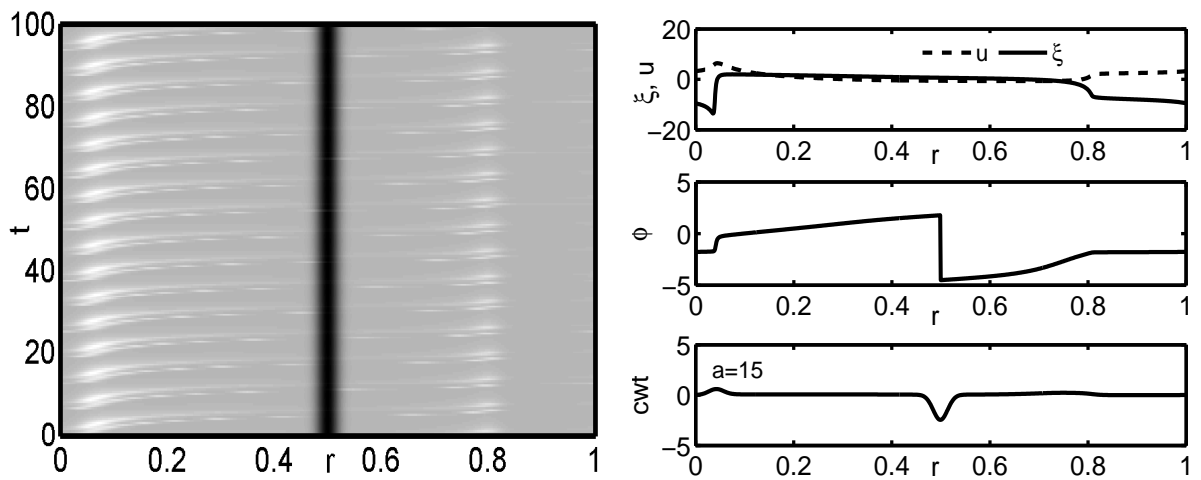


Рис. 3.6. Фазовая динамика независимых осцилляторов Селькова. Слева: результат вейвлет-преобразования ($a = 15$). Справа: пространственное распределение переменных в форме Рэля u (сплошная линия) и ξ (пунктирная линия), распределение фазовых углов и соответствующий вейвлет в момент времени ($Time = 100$)

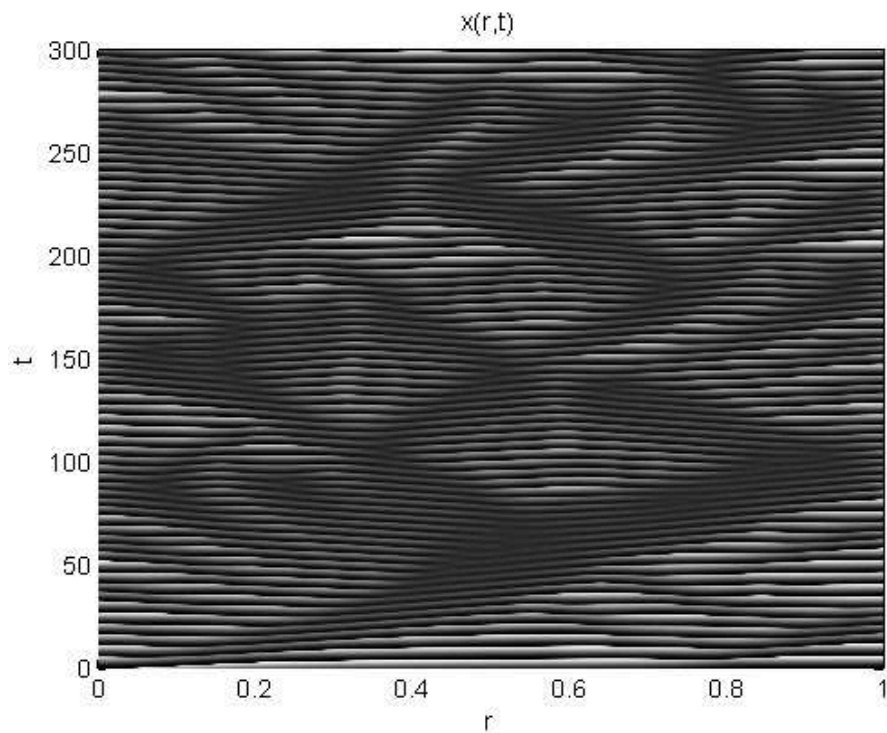


Рис. 3.7. Пространственно-временная динамика формирования нетьюринговских структур при $D = 10^{-4}$

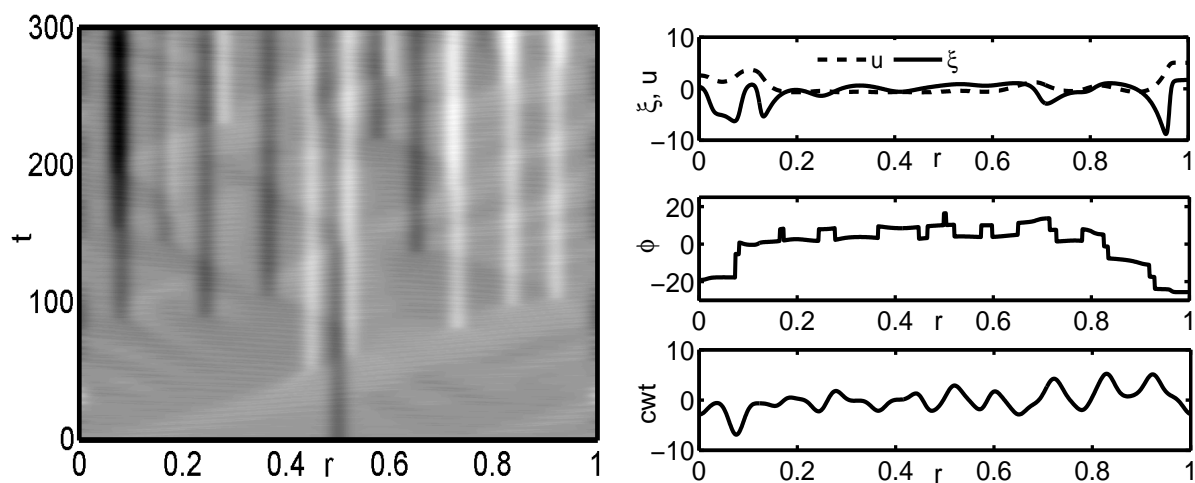


Рис. 3.8. Слева: вейвлет-преобразование: процесс бифуркационного каскада ($a = 15$, $D = 10^{-4}$). Справа: распределения переменных, фаз и вейвлет-преобразование в момент $Time = 300$ (линии помечены так же, как на рис. 3.6, начальные распределения соответствуют правым графикам на рис. 3.6).

Вейвлет-анализ позволяет изучить процесс формирования структур более детально (рис. 3.8). Рассмотрим левую часть графика, соответствующую изменению начальных фаз от $-\pi$ до 0. В начале процесса на данном участке располагались точки предельного цикла в релаксационном режиме, соответствующие участку перехода от медленных движений к быстрым. В силу высокой чувствительности данного участка к любым небольшим отклонениям диффузия приводит к нарушению линейности фазы, при этом возникает два участка линейного изменения фазы.

Графики справа на рис. 3.8 показывают конечный момент моделируемого процесса (в начальный момент времени соответствующие графики, очевидно, такие же, как правые графики на рис. 3.6). Видно, что конечные распределения представляют собой периодичные структуры, то есть интервалы периодического изменения фаз следуют друг за другом. Нижний график, представляющий собой горизонтальное сечение вейвлет-диаграммы слева, позволяет провести соответствие между максимумами и минимумами коэффициентов вейвлет-преобразования и графиком фазового распределения. Коэффициент диффузии в данном случае слишком мал для того, чтобы процесс стабилизировался, поэтому наблюдается непрерывный бифуркационный каскад.

Рассмотрим поведение распределённой системы при больших коэффициентах диффузии $D = 10^{-3}$ (рис. 3.9). Данная ситуация обладает рядом новых характерных особенностей. Временная динамика процесса может быть условно разделена на две стадии. В начале процесса по-прежнему нарушается линейность фазового распределения, как и в предыдущем случае. Однако через некоторое конечное время ($Time = 140$) наблюдается стабилизация процесса.

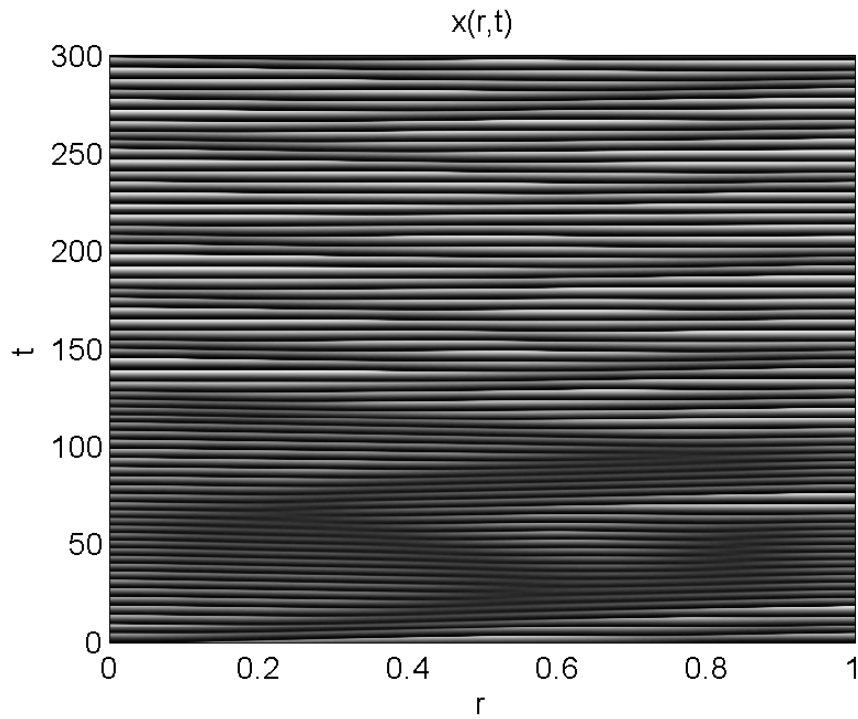


Рис. 3.9. Пространственно-временная динамика формирования нетьюринговских структур при большом коэффициенте диффузии $D = 10^{-3}$

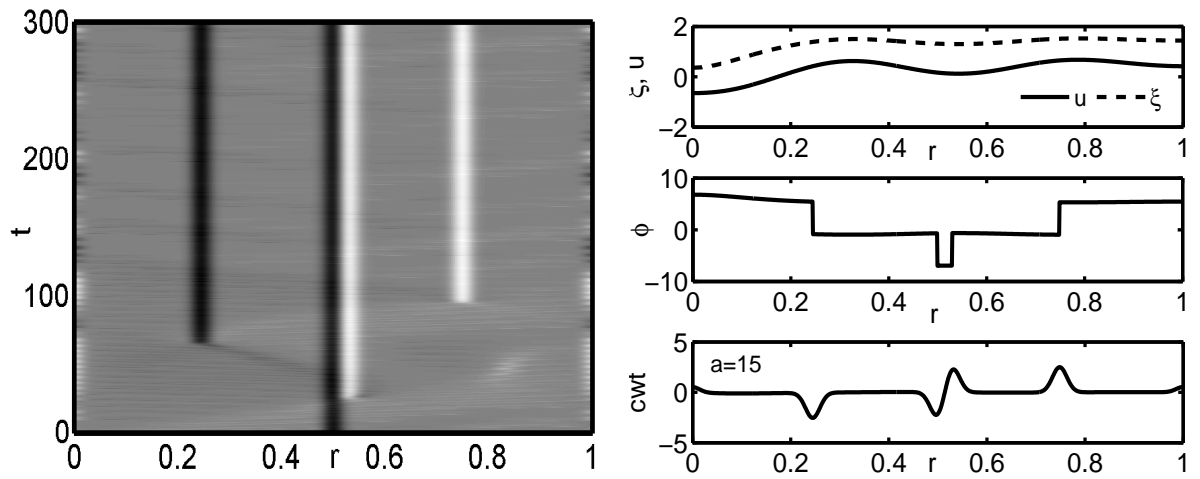


Рис. 3.10. Вейвлет-анализ нетьюринговских бифуркаций и дальнейшего процесса синхронизации при $D = 10^{-3}$ (параметры, значения переменных и обозначения те же, что и на рис. 3.8)

Результаты вейвлет-преобразования (рис. 3.10) показывают, что происходит только один этап образования разрыва в фазовом распределении (появляется дополнительный максимум в середине каждой половины системы), после этого процесс стабилизируется. Правые графики рис. 3.10 подтверждают то, что за моделируемое время произошёл только один этап формирования бифуркационного каскада. Конечное фазовое распределение (средний график справа на рис. 3.10) можно представить в виде сжатого и удвоенного начального фазового распределения (рис. 3.6).

При очень малом значении диффузии $D = 10^{-5}$ (рис. 3.11) наблюдается бифуркационная лестница, похожая на наблюдаемую в случае $D = 10^{-4}$, но отличающаяся от неё отсутствием стабилизации процесса. В данном случае происходит образование неупорядоченной системы, о чём также свидетельствует соответствующее вейвлет-преобразование (рис. 3.12).

Таким образом, в зависимости от значений коэффициентов диффузии в рассматриваемой распределённой системе Селькова, описываемой системой дифференциальных уравнений (3.1) с граничными условиями 3.2, возможно образование синхронизированных кластеров.

Утверждение: формирование структур в распределённой системе (3.1) не связано с механизмом Тьюринга.

Доказательство данного факта основывается на том, что структуры Тьюринга возникают в системах с неравными коэффициентами диффузии, а в рассматриваемом случае коэффициенты равны. Таким образом, механизм процесса формирования наблюдаемых кластеров не может быть механизмом Тьюринга.

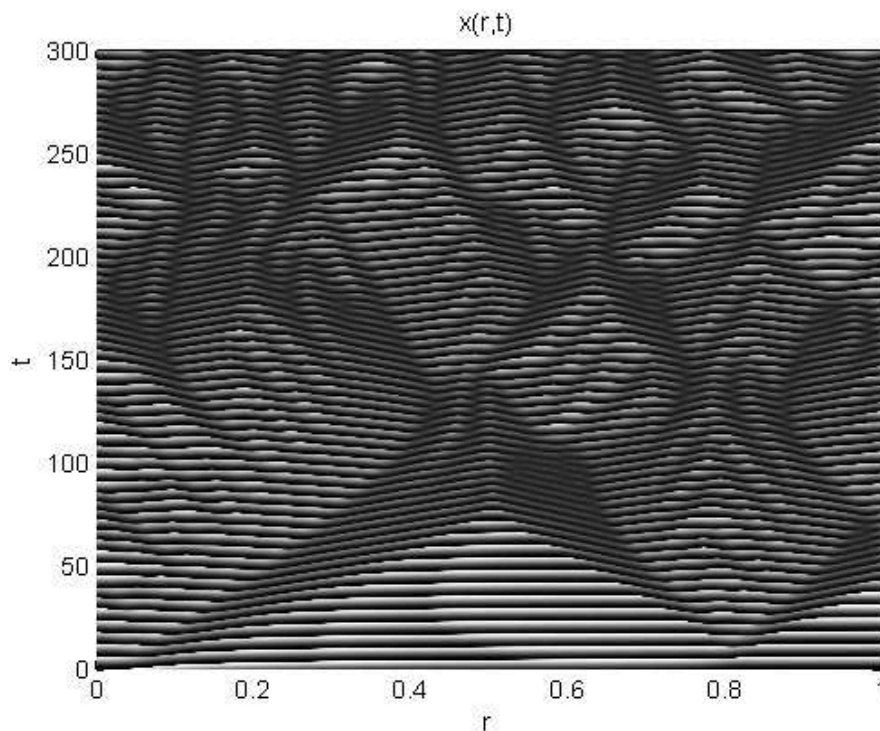


Рис. 3.11. Пространственно-временная динамика формирования нетьюринговских структур при очень малом коэффициенте диффузии $D = 10^{-5}$

3.6. Поведение локальной системы при отклонениях от предельного цикла

Проведём анализ механизма фазовой кластеризации с помощью анализа движения точек системы по локальному предельному циклу. Необходимо отметить, что релаксационные колебания принадлежат к классу сильно нелинейных колебаний неконсервативных систем, для которых можно выделить интервалы с качественно различным характером изменения переменных — участки быстрых и медленных движений [88]. Скорость изменения переменных на быстрых участках почти во всех точках фазового пространства много больше скорости изменения на медленных участках, при этом точки фазового пространства притягиваются к участку медленного движения.

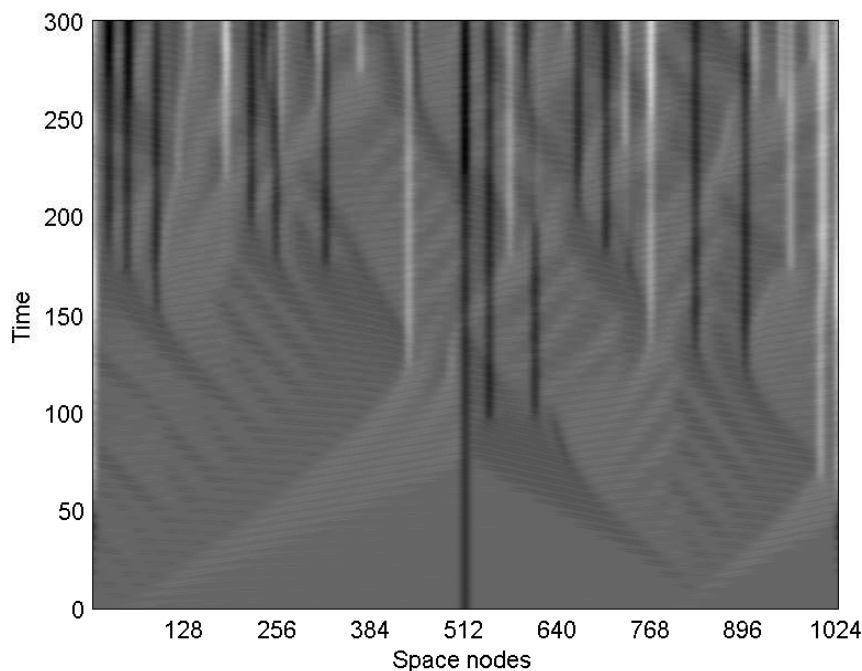


Рис. 3.12. Вейвлет-анализ нетьюринговских бифуркаций и дальнейшего процесса синхронизации при $D = 10^{-5}$ (параметры, значения переменных и обозначения те же, что и на рис. 3.8). Масштаб вейвлет-преобразования $a = 5$

На рис. 3.13 показан предельный цикл релаксационных колебаний локальной системы Селькова в форме Рэля (здесь и далее используются следующие параметры системы: $\nu = 2.55$, $w = 2$). Цикл разделён на участки быстрого (штриховая линия) и медленного (сплошная линия) движений, кроме того, условно выделены участки перехода от медленного движения к быстрому (штрихпунктирная линия) и от быстрого к медленному (пунктирная линия).

Небольшие отклонения фазовых переменных на различных участках предельного цикла приводят к различным изменениям движения (рис. 3.14).

1. Небольшие отклонения на участке быстрого движения (рис. 3.14а) и на участке перехода от быстрых движений к медленным (рис. 3.14б, в дальнейшем — БМ-переход) не вносят существенного изменения в харак-

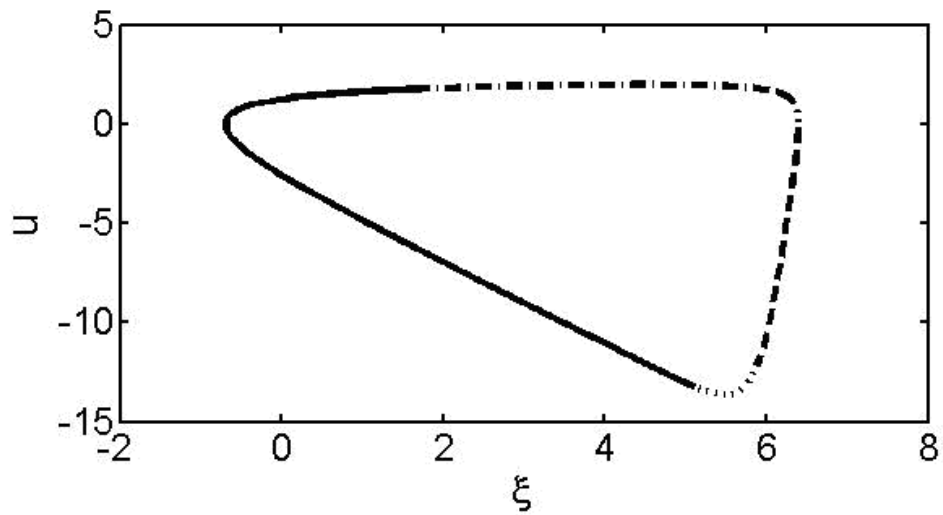


Рис. 3.13. Предельный цикл релаксационных колебаний локальной системы Селькова в форме Рэля с участками медленного движения (сплошная линия) и быстрого (штриховая) движения и переходов от быстрого к медленному движению (пунктирная) и наоборот (штрихпунктирная). Стрелкой показано направление движение фазовой точки по предельному циклу

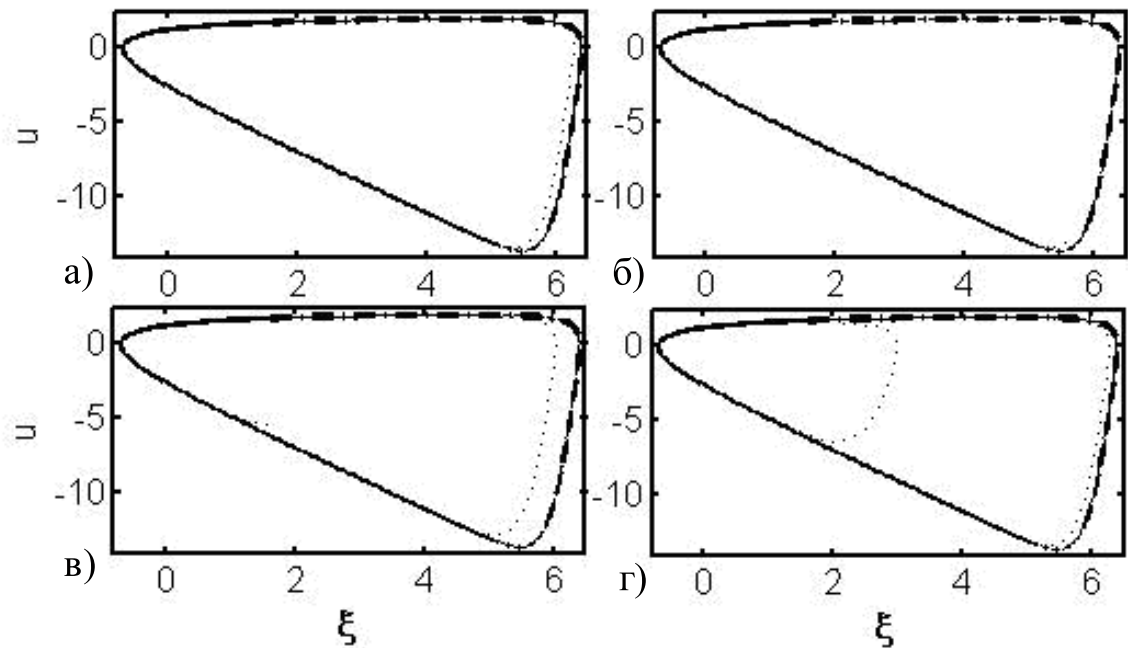


Рис. 3.14. Отклонения от предельного цикла на различных участках движения

тер колебаний. Точка на фазовой плоскости быстро попадает в окрестность участка медленных движений и динамика системы определяется

в дальнейшем только медленными движениями.

2. В случае небольших отклонений на участке медленного движения (рис. 3.14в и на участке перехода от медленных движений к быстрым (рис. 3.14г, в дальнейшем — МБ-переход) возвращение на предельный цикл происходит не сразу, а после совершения некоторого количества дополнительных оборотов. При этом сближение с предельным циклом происходит на участках медленного движения, а при переходе к быстрому движению отклонение вновь растёт.

Таким образом, к наибольшим отклонениям от предельного цикла приводят отклонения на участках МБ-перехода и медленного движения.

3.7. Влияние диффузии на колебания точек распределённой системы

Вернёмся к рассмотрению распределенной системы из $N = 1024$ осцилляторов в форме модифицированной системы Селькова (3.1). Разобьем условно распределённую систему на 4 участка в зависимости от принадлежности точек в начальный момент времени к участкам предельного цикла (рис. 3.15) и проанализируем влияние диффузии на колебательные процессы на каждом участке системы.

1. Отклонения на участке МБ-перехода (рис. 3.16).

На рис. 3.16б изображены колебания трёх последовательных точек распределённой системы, находящихся в начальный момент времени на участке МБ-перехода, а также колебания локальной системы (2.1) с соответствующими начальными условиями. Из выбора начальных условий следует, что в начале процесса фаза точки, находящейся между двумя другими, опережает предыдущую и отстаёт от следующей (см. рис. 3.13): $\varphi_{i+1} < \varphi < \varphi_{i-1}$. На участке МБ-перехода модуль разности значений

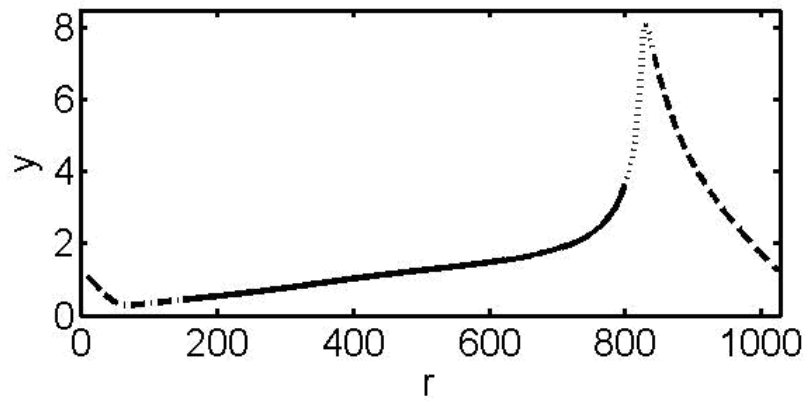


Рис. 3.15. Выбор начальных условий для распределённой системы Селькова

y соседних точек не равен нулю, поэтому, в соответствии с (3.8), средняя точка вплоть до перехода на участок быстрых движений получает некоторую дополнительную величину $\Delta y = y_{i+1} - 2y_i + y_{i-1}$, $\Delta y > 0$. Диффузия способствует переходу фазовой точки во внутреннюю часть предельного цикла, а значит, и более быстрому переходу на участок быстрого движения. При этом фаза уменьшается. После перехода на участок быстрого движения по-прежнему $\Delta y > 0$ (рис. 3.16 б). В точке перехода значения фаз соседних точек сравниваются, но после выхода на участок быстрых движений разница фаз быстро увеличивается. Диффузия не позволяет точке вернуться на предельный цикл. В результате создаётся большая разница фаз между точками, прошедшими участок МБ-перехода, и точками, к нему приближающимися.

2. Отклонения на участке медленного движения (рис. 3.17).

Данный случай схож с МБ-переходом, но из-за того, что кривизна графиков гораздо меньше, отклонение от локальных графиков небольшое, достигает наибольшего значения вблизи БМ-перехода, где $\Delta y > 0$ (рис. 3.17б, левая часть графика). В дальнейшем, из-за притяжения точек к предельному циклу на участке медленных движений, колебания стремятся вернуться на предельный цикл (см. рис. 3.14), происходит вы-

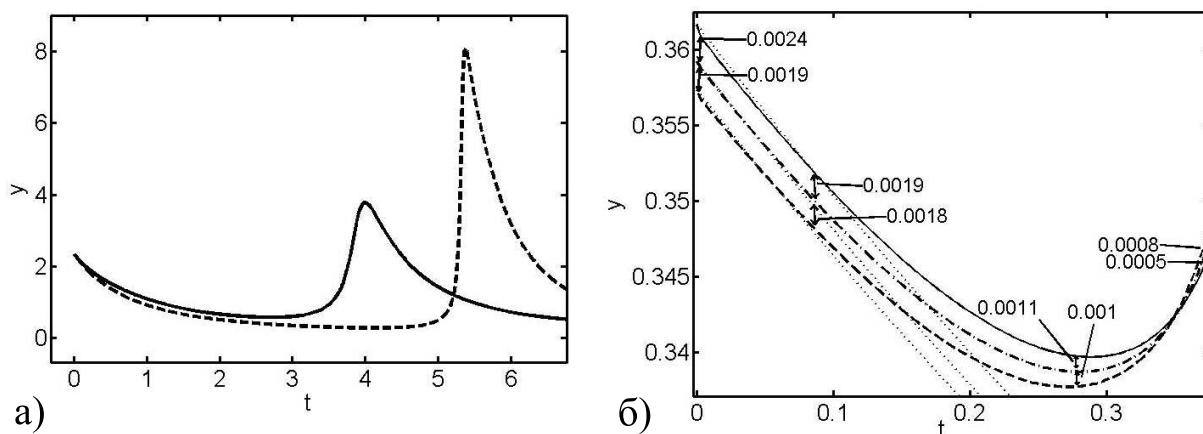


Рис. 3.16. а) Отклонения колебаний продукта реакции на участке МБ-перехода распределённой системы (сплошная линия) от локальных колебаний (пунктирная линия); б) разница значений трёх последовательных точек распределённой системы (в начале процесса бóльшая фаза точки изображена пунктирной линией (y_{i+1}), далее – штрихпунктирной (y_i) и сплошной (y_{i-1})) от соответствующих значений локального цикла (штриховые линии)

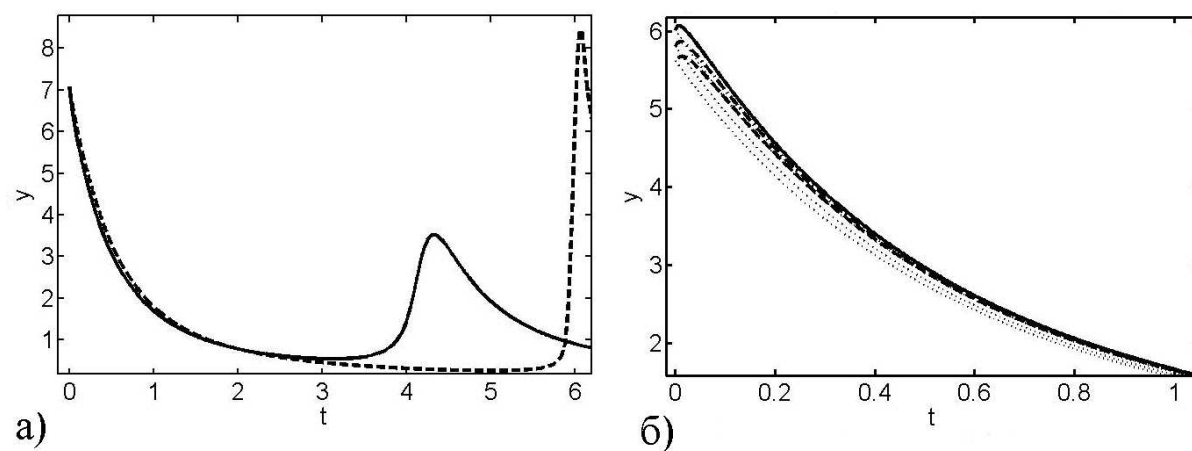


Рис. 3.17. Поведение распределённой системы при отклонениях колебаний продукта реакции на участке медленного движения (все обозначения такие же, как на рис. 3.16)

равнивание значений y соседних точек распределённой системы. Фазы соседних точек сравниваются.

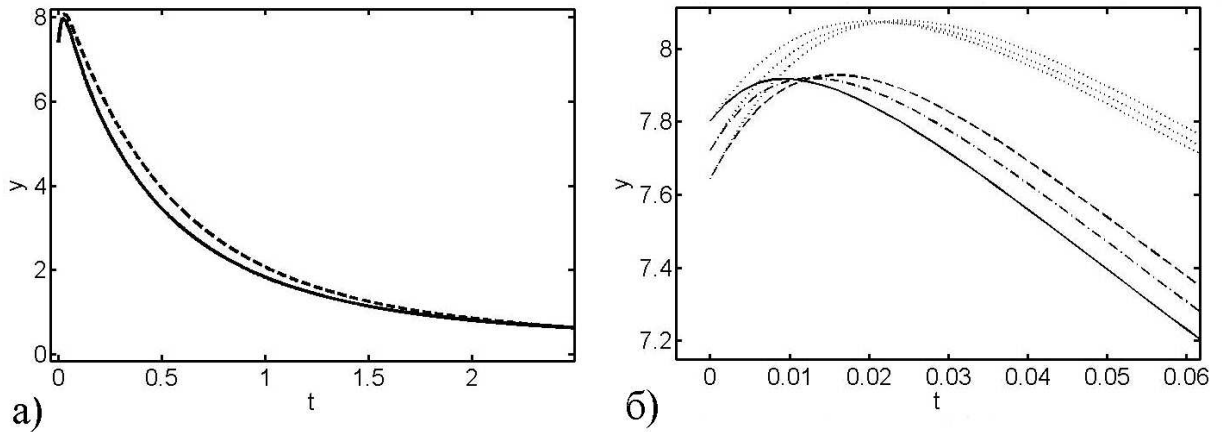


Рис. 3.18. Поведение распределённой системы при отклонениях колебаний продукта реакции на участке БМ-перехода (все обозначения такие же, как на рис. 3.16)

3. Отклонения на участке БМ-перехода (рис. 3.18).

По аналогичным причинам диффузия уменьшает y ($\Delta y < 0$), происходит переход во внутренность предельного цикла. Сдвиг y способствует уменьшению значения фаз точек (менее значительному по сравнению с МБ-переходом), большой коэффициент диффузии не позволяет вернуться на предельный цикл.

4. Отклонения на участке быстрого движения (рис. 3.19).

Здесь разница Δy незначительна, а потому графики колебаний соседних точек двигаются параллельно друг другу, практически не отдаляясь. Линейность изменения фазы между соседними точками не нарушается.

Суммируя всё вышесказанное, получаем следующую классификацию влияния участков предельного цикла на ход процесса:

- МБ-переход: отклонение точек внутрь предельного цикла, уменьшение фаз приводит к большой разнице фаз с точками соседних участков;

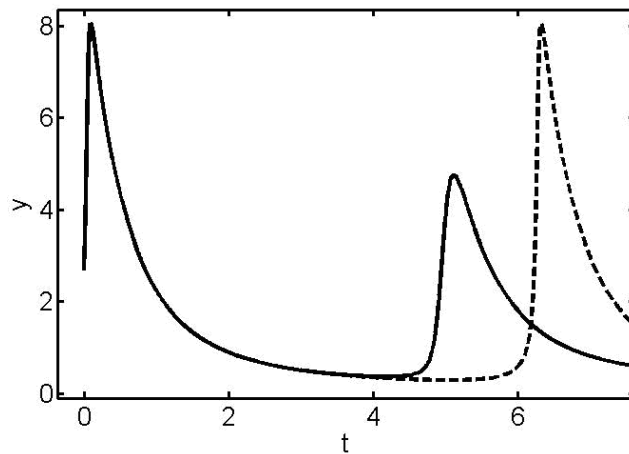


Рис. 3.19. Отклонения колебаний продукта реакции на участке быстрого движения распределённой системы (сплошная линия) от локальных колебаний (пунктирная линия)

- БМ-переход: отклонение точек внутрь предельного цикла, уменьшение фаз соседних точек;
- участок медленного движения: возврат на предельный цикл, уменьшение разницы фаз соседних точек;
- участок быстрого движения: диффузия на фазу не влияет.

3.8. Анализ динамики распределённой системы

Основываясь на описанных закономерностях, рассмотрим процесс фазовой кластеризации распределённой системы. Под фазовым кластером понимается участок системы, на котором разница фаз точек совершает полное колебание.

Для начала рассмотрим динамику процесса при большом значении диффузии $D = 10^{-3}$. В связи с описанными закономерностями поведения системы на различных участках предельного цикла динамика изменения фаз точек распределённой системы оказывается неоднородной

(рис. 3.20). Видно, что отклонения от локального цикла происходят на всех участках, кроме медленного движения и быстрого движения. Период локальных колебаний $P \approx 6.3$. Рассмотрим изменения по участкам в момент Time=1 (рис. 3.20, графики второго столбца).

1. На участке медленного движения (r около 200–800) происходит выравнивание значений фаз соседних точек, в результате угол наклона графика фаз уменьшается, появляется небольшая разница фаз вблизи МБ-перехода (рис. 3.20 в).
2. Наибольшее и увеличивающееся со временем значение отклонения от локального цикла происходит на участке перехода от медленных движений к быстрым (r около 200 — скачкообразный участок). Его возникновение связано с тем, что фаза на переходе меняется быстрее, так как точки оказываются смещёнными внутрь цикла и переходят к быстрому движению быстрее, чем точки на предельном цикле. В результате возникает участок быстрого изменения фаз точек, прошедших переход и находящихся на участке быстрого движения.
3. Точки участка быстрого движения быстро проходят его без изменений фаз и попадают на участок БМ-перехода (r около 800–1024 и 1–180).
4. На участке БМ-перехода из-за различной кривизны траекторий движения точек график перестаёт быть линейным, как в случае медленного движения, на переходе возникает разница фаз (r около 800).

В дальнейшем (Time=3–4) продолжают те же процессы. К участку МБ-перехода (Time=3) точки подходят с практически равными зна-

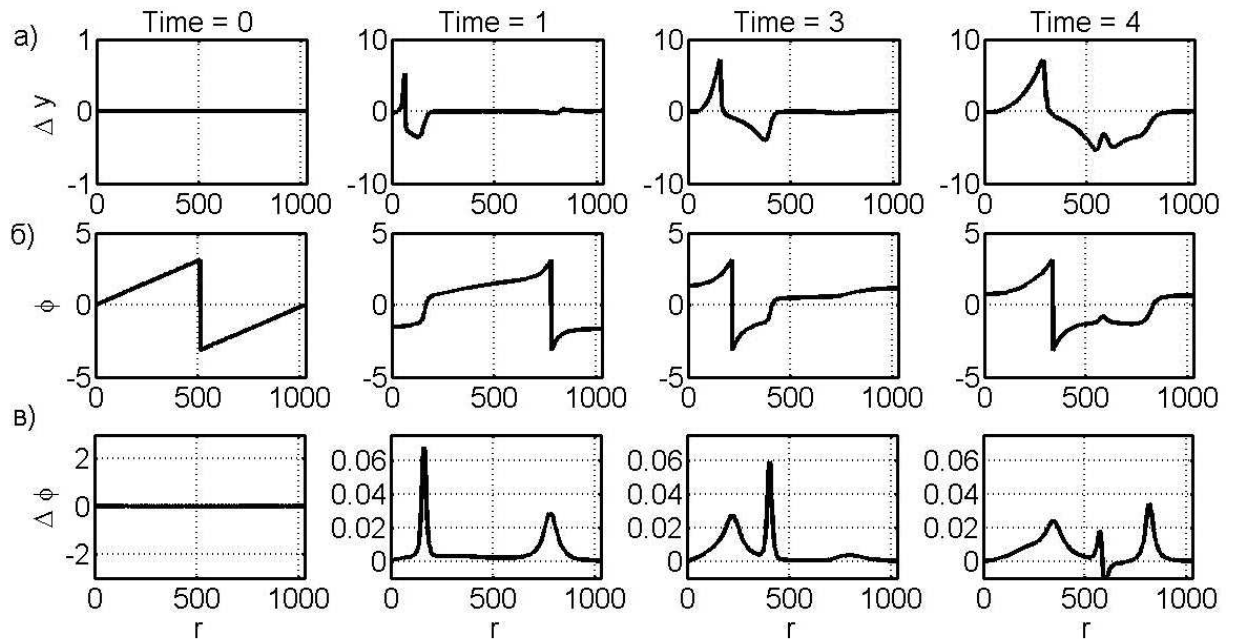


Рис. 3.20. Начало процесса фазовой синхронизации распределённой системы при $D = 10^{-3}$. а) разница значений продукта распределённой системы и локальной; б) значения фаз точек распределённой системы; в) разница фаз соседних точек распределённой системы

чениями фаз (на участке медленного движения значения фаз сравниваются), вследствие чего они одновременно попадают на данный участок, при этом участок медленного движения соответственно уменьшается (Time=4). Участок БМ-перехода расширяется, т.к. точки участка быстрого движения быстро переходят в область БМ-перехода, а в момент Time=4 видно появление небольшого участка убывания фазы (и отрицательной разности фаз) как результата одновременного перехода большого количества точек медленного движения через МБ-переход на участок быстрого движения. Здесь диффузия не успевает выровнять значения фаз большого количества перешедших точек и уже находившихся на МБ-переходе, поэтому разница фаз соседних точек отрицательна.

Далее (рис. 3.20) процесс выравнивания значений фаз соседних точек продолжается: на участке медленного движения диффузия выравни-

вает значения фаз соседних точек, которые затем совершают МБ-переход синхронно. Это приводит к тому, что со временем ($\text{Time}=150$) возникает ситуация, когда все точки системы будут одновременно находиться на одном и том же участке предельного цикла. При этом система условно делится на два участка, фазовых кластера, на которых разность фаз совершает два колебания (рис. 3.20б). На участке медленного движения фазы всех точек системы практически равны, а значит, и разность фаз близка к нулю, система делится на два чётко выраженных кластера (рис. 3.21в).

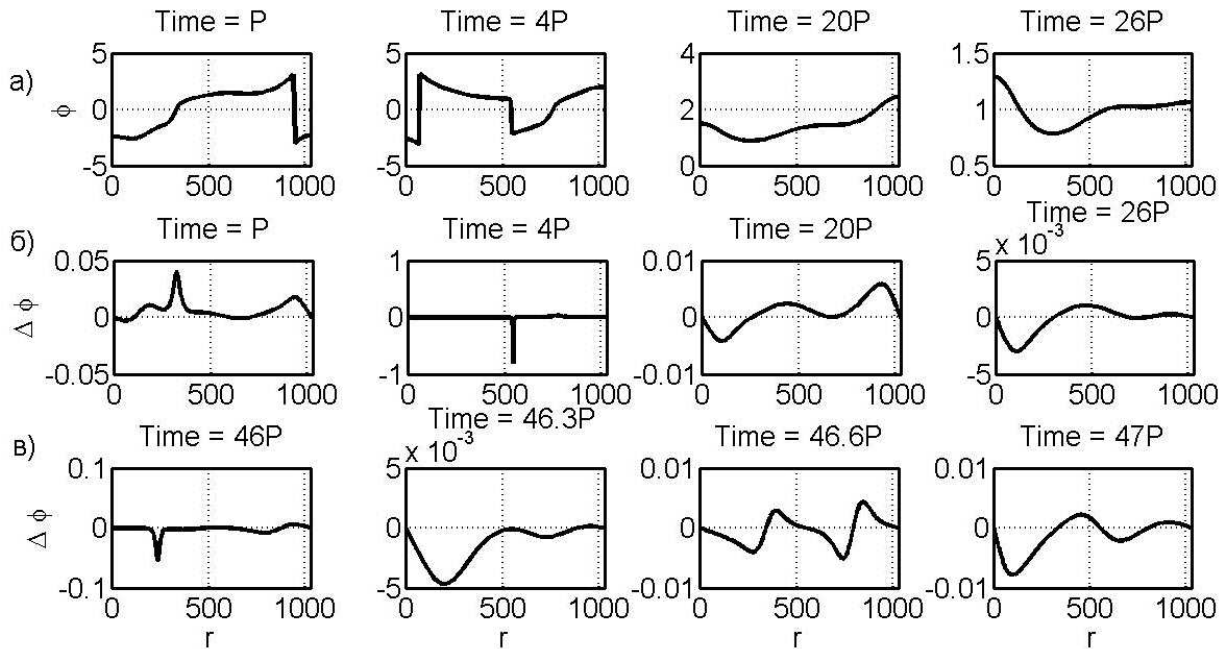


Рис. 3.21. Процесс фазовой синхронизации распределённой системы при $D = 10^{-3}$. а) значения фаз точек распределённой системы; б-в) разность фаз соседних точек распределённой системы

Рассмотрим поведение распределённой системы с малыми коэффициентами диффузии ($D = 10^{-5}$). На рис. 3.22 изображена динамика расхождения колебаний точки распределённой системы от колебаний в локальной системе. В связи с малой диффузией отклонения от предельного

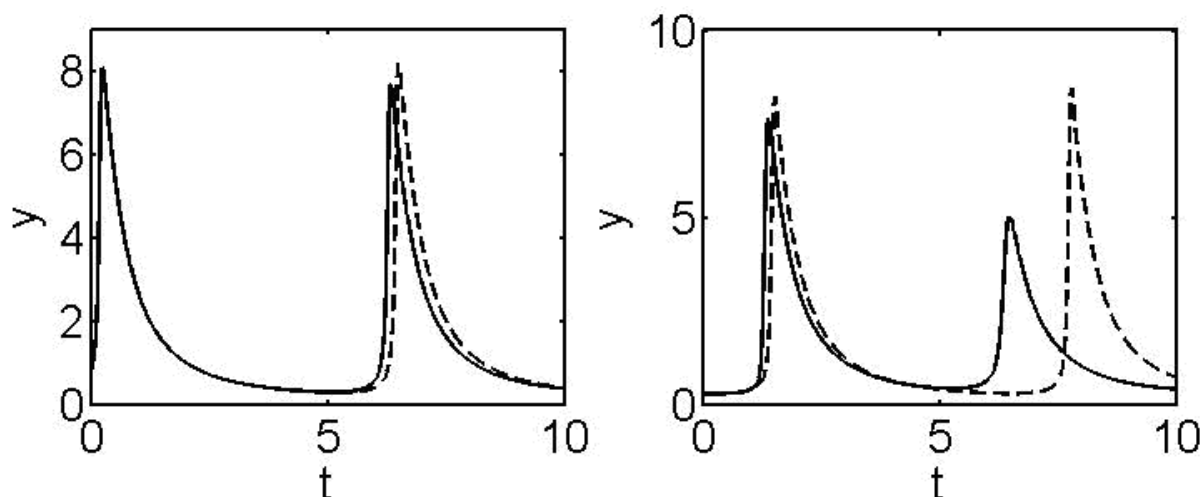


Рис. 3.22. Отклонения колебаний продукта реакции при $D = 10^{-5}$

цикла возникают только на участке перехода от медленных движений к быстрым, где кривизна траектории наибольшая, на остальных участках траектории диффузия не способна значительно отклонить значение y от предельного цикла.

Это видно на рис. 3.23, соответствующем рис. 3.20. Процессы здесь аналогичны диффузии $D = 10^{-3}$. Как и ранее, формируется небольшой участок (на МБ-переходе) с существенным отклонением фаз от линейного закона, расширяющийся со временем. Малый коэффициент диффузии не способен выровнять эту разницу на участках БМ-перехода и медленного движения, как это происходило в предыдущем случае. Отклонённые от предельного цикла точки не возвращаются на него, а остаются внутри цикла, где любые отклонения способны существенно изменить фазу. В связи с этим даже соседние точки подходят к участку МБ-перехода в разное время, а потому появляются новые участки нелинейного изменения фаз, процесс со временем не останавливается, наступает полная расфазировка (рис. 3.24).

Итак, анализ распределённой системы Селькова показал, что при

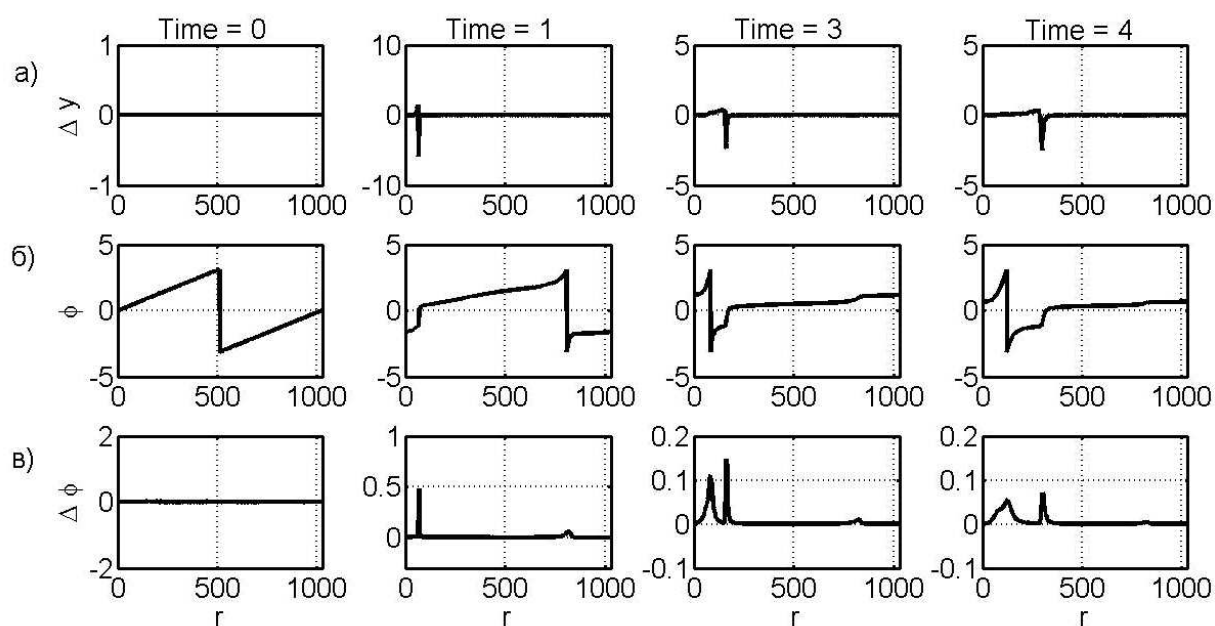


Рис. 3.23. Поведение распределённой системы при $D = 10^{-5}$

(а)–в) – см. соответствующие подписи к рис. 3.20)

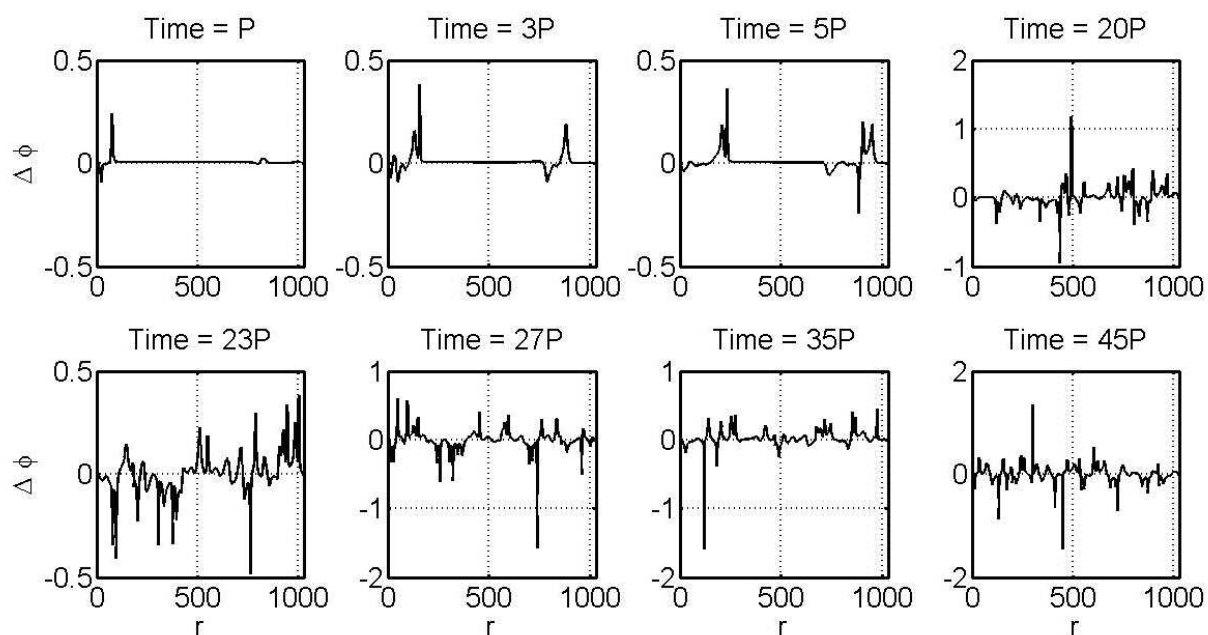


Рис. 3.24. Разница фаз соседних точек распределённой системы при $D = 10^{-5}$

больших коэффициентах происходит выравнивание значений реагентов на участке медленного движения, приводящее к тому, что в системе по-

является область, на которой разность фаз соседних точек невелика, а потому они синхронно переходят через МБ-переход, участок быстрого движения, БМ-переход и вновь попадают на участок медленного движения. При этом, из-за того что в начале процесса точки подходят к участку МБ-перехода неравномерно, происходит разделение системы на участки разнонаправленного изменения фаз. В дальнейшем участки расширяются, образуются кластеры, на каждом из которых фаза совершает одно полное колебание. Большой коэффициент диффузии не позволяет продолжить процесс кластеризации, выравнивания дальнейшие отклонения фаз.

При малых диффузиях такого не происходит, так как значения точек системы не выравниваются на участке медленного движения. Поэтому происходит непрерывное образование разнонаправленных изменений фазы — бифуркационный каскад, то есть образование неустойчивых пространственных кластеров, на которых фаз совершает одно полное колебание, которые через некоторое время разбиваются на два новых кластера и т.д. В случае бифуркационного каскада малая диффузия не способна синхронизировать процесс.

Утверждение: возникновение и качественный характер наблюдаемых фазовых структур определяется величиной коэффициента диффузии, при этом увеличение последнего приводит к повышению регулярности с его ростом.

Как было показано ранее, данное утверждение подтверждается результатами численного эксперимента. Кроме того, согласно теоретическим аналитическим оценкам, характерное время установления синхронизации связанных автоколебательных систем на единичном интервале может быть оценено формулой $t_S \sim l/(\delta D)^{1/2}$ (см. [88]), где l — длина системы (в нашем случае длина реактора $l = 1$), δ — характерное

время притяжения к предельному циклу точки на фазовой плоскости, находящейся в его окрестности, другими словами, это величина, характеризующая скорость приближения амплитуды колебаний, вызванных некоторым малым возмущением, к амплитуде автоколебательного решения.

В исследуемом случае в связи с присутствием ненулевой диффузионной связи фазовые портреты связанных осцилляторов будут отклонены от предельного цикла каждого из них. В результате в начале процесса происходит разделение системы на расширяющиеся со временем участки разнонаправленного изменения фаз, со временем образуются кластеры, на каждом из которых фаза совершает одно полное колебание. При этом оценка отклонения показывает, что при $D \geq 10^{-3}$ время установления синхронизации существенно меньше каждого из периодов колебаний, вследствие чего происходит выравнивание значений реагентов на участке медленного движения, приводящее к тому, что в системе появляется область, на которой разность фаз соседних точек невелика и пространственная структура стабилизируется. Финальная структура представляет собой кинематические автоволны: суммарный перенос вещества между точками системы после наступления синхронизации в среднем равен нулю и видимая структура соответствует сдвинутым по фазе локальным колебаниям. При малых значениях диффузии такого не происходит, так как характерное время синхронизации превышает период колебаний и значения фазовых переменных системы на участке медленного движения вдоль одного предельного цикла выравниваются незначительно. В результате происходит непрерывное образование разнонаправленных изменений фазы – непрерывный бифуркационный каскад.

Непосредственным следствием указанного критерия и проведённого численного исследования является *утверждение*, что локализация точек

возникновения пространственного бифуркационного каскада структурообразования соответствует выделенным областям переходов быстрого и медленного движений по релаксационному предельному циклу.

Данное утверждение было проверено путем экстенсивного численного расчёта при помощи разработанного комплекса MATLAB-программ, в ходе которого выделены участки быстрых и медленных движений на предельном цикле в форме Рэлее (рис. 3.3) и проведено их сопоставление с локализацией точек бифуркационного каскада (рис. 3.23, 3.24) при образовании фазовых кластеров.

3.9. Выводы

Предложенная в главе новая математическая модель процесса структурообразования нетьюринговского типа в виде фазовых кластеров, исследованная на примере распределённых уравнений Селькова основана на анализе возмущений начальных условий при малых отклонениях от предельного цикла индивидуальных диффузионно-связанных осцилляторов для различных значений параметра связи.

Анализ распределённой системы показывает, что образование в ней фазовых структур определяется величиной коэффициента диффузии. В случае больших значений коэффициента пространственной связи процесс разделения системы на участки разнонаправленного изменения фаз быстро прекращается из-за выравнивающей роли диффузии, в то время как малая связь не способна синхронизировать систему, что приводит к бифуркационному каскаду.

Моделируемые автоволны являются кинематическими волнами, распространяющимися в виде сдвинутых по фазе колебаний. Однако, несмотря на данный факт, именно диффузия на начальном этапе реак-

ции приводит к формированию фазовых кластеров. Выравнивание значений фазовых переменных соседних точек фазовой системы в случае достаточно большого коэффициента диффузии приводит к тому, что суммарный перенос вещества между точками системы в дальнейшем в среднем равен нулю, то есть влиянием диффузии можно пренебречь. Движение фазовых точек распределённой системы приобретает кинематический характер и сохраняется во времени.

Предложенный новый численный метод вейвлет-бифуркационного анализа влияния возмущений начальных условий в окрестности релаксационного предельного цикла на динамику связанных нелинейных осцилляторов позволил определять локализацию отклонений от линейности в распределении фаз по предельному релаксационному циклу.

Программный комплекс для реализации предложенного метода даёт возможность провести численное исследование механизмов формирования фазовых структур в распределённой системе Селькова, осуществляя решение системы дифференциальных уравнений в частных производных и вейвлет-анализ его фазового распределения.

Заключение

1. Математическая модель типа «реакция-диффузия» в области конечного объёма с кубическим автокаталитическим однонаправленным реакционным членом и граничными условиями второго рода (задача Неймана) допускает решения в виде кинематических автоволн с существенной анизотропией распространения и может быть использована для моделирования динамики реагентов широкого класса биохимических систем, допуская также предельный переход при редукции пространственной размерности к их ранее апробированным моделям.

2. Разработанный комплекс программ на основе оригинального алгоритмического подхода семантического программирования позволил успешно выполнить имитационное моделирование процессов в открытом химическом реакторе и провести интерпретацию натурального эксперимента с гликолитическими автоволнами.

3. Предложенная математическая модель процесса структурообразования нетьюринговского типа объясняет возникновение фазовых кластеров как следствие возмущений начальных условий при малых отклонениях от релаксационного предельного цикла индивидуальных диффузионно-связанных осцилляторов для различных значений параметра связи.

4. Предложенный численный метод вейвлет-бифуркационного анализа, реализованный в оригинальном программном комплексе, позволяет выявлять точки отклонения от линейной пространственной параметризации фазы вдоль предельного цикла при временной эволюции системы одновременно с решением моделируемой системы уравнений.

Литература

1. Self-sustained biochemical oscillations and waves with a feedback determined only by boundary conditions / E. B. Postnikov, A. Yu. Verisokin, D. V. Verveyko, A. I. Lavrova // *Phys. Rev. E*. — 2010. — Vol. 81. — P. 052901.
2. Verisokin, A. Yu. Non-Turing mechanism of self-sustained structures formation / A. Yu. Verisokin, D. V. Verveyko // *Int. J. Bif. Chaos*. — 2013. — Vol. 23. — P. 1350037.
3. Вервейко, Д. В. Трёхмерная математическая модель гликолитической реакции в открытом реакторе / Д. В. Вервейко, А. Ю. Верисокин // *Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета*. — 2009. — Т. 3(11). — № гос. регистрации 0420900068\0041. <http://scientific-notes.ru/pdf/011-2.pdf>.
4. Верисокин, А. Ю. Синхронизация релаксационных колебаний в распределенной модели Селькова / А. Ю. Верисокин, Д. В. Вервейко // *Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета*. — 2010. — Т. 2(14). — № гос. регистрации 0421000068\0019. <http://scientific-notes.ru/pdf/014-3.pdf>.
5. Verveyko, D. V. Computational analysis of glycolytic reaction in open spatial reactor / D. V. Verveyko, A. Yu. Verisokin // *Applied Mathematical Modelling*. — 2014. doi:10.1016/j.apm.2014.03.024.
6. Wavelet analysis of phase clusters in a distributed biochemical system / A. Yu. Verisokin, D. V. Verveyko, E. B. Postnikov, A. I. Lavrova // *Dynamical Systems*. — 2011. — Vol. S 2011. — Pp. 1404–1412.

7. Model of glycolytic traveling waves control in 3D spatial reactor / A.Yu. Verisokin, D.V. Verveyko, E.B. Postnikov, A.I. Lavrova // *IEEE Control Applications, (CCA) and Intelligent Control, (ISIC)*. — 2009. — Pp. 194–198.
8. Study of phase clusters in a distributed Selkov system / A. Yu. Verisokin, D. V. Verveyko, E. B. Postnikov, A. I. Lavrova // Abstracts of the 8th AIMS International Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications. — Drezden, Germany: 2010. — P. 326.
9. Фазовые кластеры в распределённой модели Селькова / А. Ю. Верисокин, Д. В. Вервейко, Е. Б. Постников, А. И. Лаврова // Тезисы международной конференции «Математика. Компьютер. Образование». — Пущино: 2011. — P. 24.
10. *Verveyko, D. V.* Computer simulation of three-dimensional reaction-diffusion models. case study: glycolytic reaction in open spatial reactor / D. V. Verveyko, A. Yu. Verisokin // Abstracts of Turing Centenary Conference CiE 2012: How the World Computes. — Cambridge, Great Britain: 2012. — P. 138.
11. *Verveyko, D. V.* Diffusion influence on phase synchronization in the glycolytic reaction in a distributed medium / D. V. Verveyko, A. Yu. Verisokin // BIOMATH 2013. Int. Conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences. — Sofia, Bulgaria: 2013. — P. 93.
12. *Вервейко, Д. В.* Имитационная трёхмерная модель открытого химического реактора для исследования гликолитических автоволновых процессов / Д. В. Вервейко // *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2013611619 от 29. 01. 2013.*

13. Белоусов, Б. П. Периодически действующая реакция и её механизм / Б. П. Белоусов // Сб. рефератов по радиационной медицине. — Москва: 1959. — С. 145–148.
14. Васильев, В. А. Автоволновые процессы / В. А. Васильев, Ю. М. Романовский, В. Г. Яхно. — Москва: Наука, 1987.
15. Tabor, M. Chaos and Integrability in Nonlinear Dynamics / M. Tabor. — New York: J. Wiley, 1984.
16. Fisher, R. A. The wave of advance of advantageous genes / R. A. Fisher // *Ann. Eugenics*. — 1937. — Vol. 7. — Pp. 353–369.
17. Колмогоров, А. Н. Исследование уравнения диффузии, соединённой с возрастанием вещества, и его применение к одной биологической проблеме / А. Н. Колмогоров, И. Г. Петровский, Н. С. Пискунов // *Бюлл. МГУ*. — 1937. — Т. 6. — С. 1–26.
18. Luther, R. Räumliche ausbreitung chemischer reaktionen / R. Luther // *Zeitschrift für Elektrochemie*. — 1906. — Vol. 12. — Pp. 596–600.
19. Fitz Hugh, R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane / R. Fitz Hugh // *Biophysical J.* — 1961. — Vol. 1. — Pp. 445–466.
20. Fitz Hugh, R. Mathematical models of excitation and propagation in nerve / R. Fitz Hugh // *Biological Engineering*, ed by H. P. Schwan. — New York: 1969. — Pp. 1–85.
21. Nagumo, R. An active pulse transmission line simulating nerve axon / R. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa // *Proc. IRE*. — Vol. 50. — 1962. — Pp. 2061–2070.

22. *Sivashinsky, G. I.* Instabilities, pattern formation, and turbulence in flames / G. I. Sivashinsky // *Ann. Rev. Fluid Mech.* — 1983. — Vol. 15. — Pp. 179–199.
23. *Kuramoto, Y.* Chemical Oscillations, Waves and Turbulence / Y. Kuramoto. — Berlin: Springer, 1984.
24. *Wiener, N.* The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle / N. Wiener, A. Rosenblueth // *Arch Inst Cardiol Mex.* — 1946. — Vol. 16(3). — Pp. 205–265.
25. *Ванаг, В. К.* Исследование пространственно распределённых динамических систем методами вероятностного клеточного автомата / В. К. Ванаг // *Успехи физ. наук.* — 1999. — Т. 169 (5). — С. 481–505.
26. *Wolfram, St.* A New Kind of Science / St. Wolfram. — US: Wolfram Media, 2002.
27. *Turing, A. M.* The chemical basis of morphogenesis. / A. M. Turing // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* — 1952. — Vol. 237(641). — Pp. 37–72.
28. *Murray, J. D.* Mathematical Biology: I. An Introduction / J. D. Murray. — New York: Springer-Verlag, 2003.
29. *Murray, J. D.* Mathematical Biology: II. Spatial Models and Biomedical Applications / J. D. Murray. — New York: Springer-Verlag, 2003.
30. *Рубин, А. Б.* Биофизика. Том 1 / А. Б. Рубин. — Москва: МГУ, Наука, 2004.
31. *Корниш-Боуден, Э.* Принципы ферментативной кинетики / Э. Корниш-Боуден. — Москва: Мир, 1979.

32. *Roberts, D. V.* Enzyme Kinetics / D. V. Roberts. — Cambridge: Cambridge University Press, 1977.
33. *Zhabotinsky, A. M.* Autowave processes in a distributed chemical system / A. M. Zhabotinsky, A. N. Zaikin // *J. theor. Biol.* — 1973. — Vol. 40. — Pp. 45–61.
34. *Вавилин, В. В.* Воздействие ультрафиолетового излучения на автоколебательное окисление производных малоновой кислоты / В. В. Вавилин, А. М. Жаботинский, А. Н. Заикин // *Журн. физ. хим.* — 1968. — Т. 42. — С. 3091.
35. *Field, R. J.* Oscillations in chemical systems. iv. Limit cycle behavior in a model of a real chemical reaction / R. J. Field, R. M. Noyes // *J. Chem. Phys.* — 1974. — Vol. 60. — Pp. 1877–1884.
36. *Winfree, A. T.* The timing of biological clocks / A. T. Winfree. — New York: Sc. Am. Lib., 1987.
37. *Pacault, A.* Chemical evolution far from equilibrium / A. Pacault // *Synergetics.* — 1977. — Vol. 2. — Pp. 133–154.
38. *Boissonade, J.* Transitions from bistability to limit cycle oscillations. Theoretical analysis and experimental evidence in an open chemical system / J. Boissonade, P. De Kepper // *J. Phys. Chem.* — 1980. — Vol. 84. — Pp. 501–506.
39. *Kepper, P. De.* A systematically designed homogeneous oscillating reaction: The arsenite-iodatechlorite system / P. De Kepper, I. R. Epstein, K. Kustin // *J. Am. Chem. Soc.* — 1981. — Vol. 103. — P. 2133.

40. Experimental evidence of a sustained standing Turing-type nonequilibrium chemical pattern / V. Castets, E. Dulos, J. Boissonade, P. De Kepper // *Phys. Rev. Lett.* — 1990. — Vol. 64. — Pp. 2953–2956.
41. Sustained spiral waves in a continuously fed unstirred chemical reactor / W. Y. Tam, W. Horsthemke, Z. Noszticzius, H. L. Swinney // *J. Chem. Phys.* — 1988. — Vol. 88. — Pp. 3395–3396.
42. Sustained patterns in chlorite–iodide reactions in a one-dimensional reactor / Q. Ouyang, V. Castets, J. Boissonade et al. // *J. Chem. Phys.* — 1991. — Vol. 95. — P. 351.
43. *Selkov, E. E.* Self-oscillations in glycolysis. i. A simple kinetic model / E. E. Selkov // *Eur. J. Biochem.* — 1968. — Vol. 4. — Pp. 79–86.
44. *Goldbeter, A.* Patterns of spatiotemporal organization in an allosteric enzyme model / A. Goldbeter // *PNAS.* — 1973. — Vol. 70. — Pp. 3255–3259.
45. *Wolf, J.* Effect of cellular interaction of glycolytic oscillations in yeast: a theoretical investigation / J. Wolf, R. Heinrich // *Biochem. J.* — 2000. — Vol. 345. — Pp. 321–334.
46. *Wolf, J.* Dynamics of two-component biochemical systems in interacting cells: Synchronization and desynchronization of oscillations and multiple steady states / J. Wolf, R. Heinrich // *BioSystems.* — 1997. — Vol. 43. — Pp. 1–24.
47. *Duysens, L. N.* Fluorescence spectrophotometry of reduced phosphopyridine nucleotide in intact cells in the near-ultraviolet and visible region. / L. N. Duysens, J. Ames // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1957. — Vol. 24. — Pp. 19–26.

48. *Ghosh, A.* Oscillations of glycolytic intermediates in yeast cells / A. Ghosh, B. Chance // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1964. — Vol. 16. — Pp. 174—181.
49. *Hess, B.* Continuous oscillations in a cell-free extract of *S. carlsbergensis* / B. Hess, K. Brand, K. Pye // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1966. — Vol. 23. — Pp. 102—108.
50. *Tornheim, K.* The purine nucleotide cycle. 3. Oscillations in metabolite concentrations during the operation of the cycle in muscle extracts / K. Tornheim, J. M. Lowenstein // *J. Biol. Chem.* — 1973. — Vol. 248. — Pp. 2670–2677.
51. Metabolic oscillations in heart cells / B. O'Rourke, B. M. Ramza, D. N. Romashko, E. Marban // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1995. — Vol. 382. — Pp. 165–174.
52. *Petty, H. R.* Dissipative metabolic patterns respond during neutrophil transmembrane signaling / H. R. Petty, A. L. Kindzelskii // *PNAS.* — 2001. — Vol. 98. — Pp. 3145—3149.
53. *Chance, B.* DPNH oscillations in a cell-free extract of *s. carlsbergensis* / B. Chance, B. Hess, A. Betz // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1964. — Vol. 16. — Pp. 182–187.
54. *Mair, T.* Spatio-temporal dynamics in glycolysis / T. Mair, C. Warnke, S. C. Müller // *Faraday Discuss.* — 2001. — Vol. 120. — Pp. 249–259.
55. Glycolytic oscillations and waves in an open spatial reactor: Impact of feedback regulation of phosphofructokinase / S. Bagyan, T. Mair, E. Dullos et al. // *Biophys. Chem.* — 2005. — Vol. 116. — Pp. 67–76.

56. Simple and complex spatiotemporal structures in glycolytic allosteric enzyme model / Lu Zhang, Q. Gao, Q. Wang, X. Zhang // *Biophys. Chem.* — 2007. — Vol. 125. — Pp. 112–116.
57. *Battogtokh, D.* Turbulence near cyclic fold bifurcations in birhythmic media / D. Battogtokh, J. J. Tyson // *Phys. Rev. E.* — 2004. — Vol. 70. — P. 026212.
58. *Mair, T.* Traveling NADH and proton waves during oscillatory glycolysis in vitro / T. Mair, S. C. Müller // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271. — Pp. 627–630.
59. *Petty, H. R.* Imaging sustained dissipative patterns in the metabolism of individual living cells / H. R. Petty, R. G. Worth, A. L. Kindzelskii // *Phys. Rev. Lett.* — 2000. — Vol. 84. — Pp. 2754–2757.
60. Acetaldehyde mediates the synchronization of sustained glycolytic oscillations in populations of yeast cells / P. Richard, B. M. Bakker, B. Teusink et al. // *Eur J Biochem.* — 1996. — Vol. 235. — Pp. 238–241.
61. *Danø, S.* Sustained oscillations in living cells / S. Danø, P. G. Sørensen, Hynne F. // *Nature.* — 1999. — Vol. 402. — Pp. 320–322.
62. *Poulsen, A.* Single cell studies and simulation of cell-cell interactions using oscillating glycolysis in yeast cells / A. Poulsen, M. O. Petersen, L. F. Olsen // *Biophys Chem.* — 2007. — Vol. 125. — Pp. 275—280.
63. *Danø, S.* Quantitative characterization of cell synchronization in yeast / S. Danø, M. F. Madsen, P. G. Sørensen // *PNAS.* — 2007. — Vol. 104. — Pp. 12732—12736.

64. Spatial desynchronization of glycolytic waves as revealed by Karhunen–Loève analysis / S. Bagyan, T. Mair, Y. Sukhorski et al. // *J. Phys. Chem. B.* — 2008. — Vol. 112. — Pp. 14334–14341.
65. *Vermeer (geb. Bagyan), S.* Spatio-temporal dynamics of glycolysis in an open spatial reactor: Ph.D. thesis / Magdeburg Univ. — 2008.
66. *Mair, T.* Propagating waves of biological activity / T. Mair, S. C. Müller // *Rec. Devel. Biophys. Chem.* — 2005. — Vol. 1. — Pp. 105–121.
67. *Higgins, J.* A chemical mechanism for oscillation of glycolytic intermediates in yeast cells / J. Higgins // *PNAS.* — 1964. — Vol. 51. — Pp. 989–994.
68. *Goldbeter, A.* Dissipative structures for an allosteric model. Application to glycolytic oscillations / A. Goldbeter, R. Lefever // *Biophys. J.* — 1972. — Vol. 12. — Pp. 1302–1315.
69. *Madsen, M. F.* On the mechanisms of glycolytic oscillations in yeast / M. F. Madsen, S. Dano, P. G. Sorensen // *FEBS Journal.* — 2005. — Vol. 272. — Pp. 2648–2660.
70. Transduction of intracellular and intercellular dynamics in yeast glycolytic oscillations / J. Wolf, J. Passarge, O. J. G. Somsen et al. // *Biophys. J.* — 2000. — Vol. 78. — Pp. 1145–1153.
71. *Teusink, B.* Control of frequency and amplitudes is shared by all enzymes in three models for yeast glycolytic oscillations / B. Teusink, B. M. Bakker, H. V. Westerhoff // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1996. — Vol. 1275. — Pp. 204–212.

72. *Slaby, O.* Oscillatory NAD(P)H waves and calcium oscillations in neutrophils? A model study of feasibility / O. Slaby, D. Lebiedz // *Biophys. J.* — 2009. — Vol. 96. — Pp. 417—428.
73. *Г. Николис, И. Пригожин.* Самоорганизация в неравновесных системах / И. Пригожин Г. Николис. — Москва: Мир, 1979. — С. 512.
74. *Murray, J. D.* Lectures on nonlinear differential equations. Models in biology / J. D. Murray. — Oxford: Clarendon Press, 1977.
75. *Field, R. J.* Oscillations in chemical system / R. J. Field, E. Koros, R. M. Noyes // *J. Am. Chem. Soc.* — 1972. — Vol. 94. — Pp. 8649–8664.
76. Stationary space-periodic structures with equal diffusion coefficients / P. Andresen, M. Bache, E. Mosekilde, et al. // *Phys. Rev. E.* — 1999. — Vol. 60. — Pp. 297–301.
77. *Robertson, N. I.* Patterns in a non-local reaction diffusion equation / N. I. Robertson, A. C. Skeldon // (*Submitted*).
78. Chemical pattern formation with equal diffusion coefficients / J. A. Vastano, J. E. Pearson, W. Horsthemke, et al. // *Phys. Let. A.* — 1987. — Vol. 124. — Pp. 320–324.
79. *Strier, D. E.* Turing patterns inside cells / D. E. Strier, S. P. Dawson // *PLoS ONE* 2. — 2007. — Vol. 10. — P. e1053.
80. Reaction–diffusion patterns in confined chemical systems / P. De Kepper, P. E. Dulos, J. Boissonade et al. // *J. Stat. Phys.* — 2000. — Vol. 101. — Pp. 495–508.
81. *Boissonade, J.* Simple chemomechanical process for self-generation of

- rhythms and forms / J. Boissonade // *Phys. Rev. Lett.* — 2003. — Vol. 90. — P. 188302.
82. *Nekhamkina, O.* Boundary-induced spatiotemporal complex patterns in excitable systems / O. Nekhamkina, M. Sheintuch // *Phys. Rev. E.* — 2006. — Vol. 73. — P. 066224.
83. *Abe, Y.* Dancing waves in reaction-diffusion systems / Y. Abe, R. Yoshida // *J. Phys. Chem. A.* — 2005. — Vol. 119. — Pp. 3773–3776.
84. Modeling of glycolytic wave propagation in an open spatial reactor with inhomogeneous substrate influx / A. I. Lavrova, S. Bagyan, T. Mair et al. // *BioSystems.* — 2009. — Vol. 97. — Pp. 127–133.
85. *Lavrova, A. I.* Phase reversal in the Selkov model with inhomogeneous influx / A. I. Lavrova, L. Schimansky-Geier, E. B. Postnikov // *Phys. Rev. E.* — 2009. — Vol. 79. — P. 057102.
86. *Petty, H. R.* Spatiotemporal chemical dynamics in living cells: From information trafficking to cell physiology / H. R. Petty // *BioSystems.* — 2006. — Vol. 83. — Pp. 217–224.
87. *Кузнецов, А.П.* Нелинейные колебания / А.П. Кузнецов, С.П. Кузнецов, Н.М. Рыскин. — Москва: Физматлит, 2005.
88. *Романовский, Ю. М.* Математическое моделирование в биофизике / Ю. М. Романовский, Н. В. Степанова, Д. С. Чернавский. — Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2003.

Приложение А

Трёхмерная модель гликолитической реакции в открытом трёхмерном реакторе

А.0.1. Функциональное назначение программы, область её применения

Программная реализация математической модели процессов, протекающих в открытом (проницаемое для подвода субстрата и оттока продукта дно) химическом реакторе в ходе реакции гликолиза, выполнена для среды численного решения дифференциальных уравнений в частных производных FlexPDE. Программа представляет собой декларативный код, позволяющий пользователю естественным образом указывать значения контролируемых параметров и после выполнения расчёта анализировать и визуализировать процессы, происходящие в реакторе, в частности наиболее важные для технологических и биохимических приложений режимы автоколебаний и бегущих волн, а также проводить анализ влияния диффузии веществ в объёме реактора на динамику процесса.

Программа позволяет осуществить:

- моделирование временной динамики изменения концентраций реагентов в продольном и поперечном сечениях реактора;
- построение графиков изменения концентраций реагентов с течением времени в выбранной точке реактора;
- построение сравнительных графиков горизонтальной и вертикальной кривизны распределения реагентов.

При внесении соответствующих изменений программа может быть также использована как удобное средство для исследования большого

числа схожих математических моделей в физике, химии, биологии и других смежных областях, связанных с системами дифференциальных уравнений в частных производных типа «реакция-диффузия». Результаты численного решения моделей с помощью среды FlexPDE позволяют проводить оценку соответствия данных моделей экспериментально наблюдаемым явлениям, а также осуществлять планирование новых экспериментов.

A.0.2. Техническое описание программы

В поле `TITLE` указано название исследуемой задачи: `TITLE '3D Glycolytic reaction'`. В разделе `SELECT` выбрана плотность сетки (`ngrid`).

Так как рассматриваемый процесс происходит в пространственном реакторе, была задана трёхмерная декартова система координат: `COORDINATES cartesian3`.

Концентрации субстрата x и продукта y были обозначены через `xk` и `yk` соответственно:

`VARIABLES`

`xk (threshold=0.001)`

`yk (threshold=0.001)`

Параметр `threshold` определяет уровень точности определения переменной (значение, меньше которого не следует проводить уточнение деталей решения).

В разделе `DEFINITIONS` проводится инициализация пользовательских констант и функций. Коэффициенты диффузий для продукта и субстрата брались равными $D_1 = D_2 = 0.05$, коэффициент скорости оттока

продукта $w = 5.5$. Неоднородный приток субстрата смоделирован осесимметричным параболоидом, который в декартовых координатах имеет вид $\nu = \nu_0 + (\nu_1 - \nu_0)(x^2 + y^2)$ с параметрами ν_0 и ν_1 : $\nu_0 = 1.52$, $\nu_1 = 1.02$. Радиус оснований и высота цилиндра задаются значениями $rc = \text{sqrt}(0.5)$ и $hc = 0.15$. Центр реактора-цилиндра расположен в начале координат.

В разделе **INITIAL VALUES** определяем начальные значения для концентраций субстрата и продукта.

В разделе **EQUATIONS** заданы дифференциальные уравнения, описывающие автокаталитическую реакцию.

Рассматриваемый трёхмерный реактор имеет форму цилиндра. Цилиндр состоит из двух оснований и боковой поверхности. Трёхмерные объекты такого типа в среде FlexPDE необходимо задавать с помощью раздела **EXTRUSION** — «растяжение». Экструзия представляет собой тело, полученное проведением контура вдоль некоторого пути. Путь экструзии в случае цилиндра задаётся его основаниями, которые представляют собой часть плоскости. Для задания таких областей используется команда **Surface: Surface 'Bottom'** и **Surface 'Top'** — нижнее ($z=0$) и верхнее ($z=hc$) основания соответственно. Боковая поверхность цилиндра, контур которой задаётся в разделе **BOUNDARIES**, определена с помощью команды **layer 'Gran'**.

Геометрия области, в которой будет производиться поиск решения, описывается в разделе **BOUNDARIES**. Здесь же указываются граничные условия для дифференциальных уравнений. Для рассматриваемой задачи все граничные условия являются условиями второго рода, для задания которых в FlexPDE используется функция **natural**. Описание контура каждой области должно начинаться с команды **REGION #**, где **#** — номер области. Боковая поверхность (**layer 'Gran'**) имеет форму окружности с центром в начале координат и радиусом **rc**, для её определе-

ния выбираем начальную точку (любую точку, расположенную на этой окружности) — `start(rc,0)` и с помощью команды `arc(center=0,0) angle 360` строим окружность с центром в точке $(0,0)$. Команда `close` означает, что контур замыкается.

Наконец, в разделе `TIME` указывается интервал времени, на котором будет решаться задача, и начальный временной шаг: `TIME 0 to 50 by 0.01`.

На этом задание условий краевой задачи заканчивается.

Разделы `PLOT` и `HISTORIES` используются для графического вывода результатов решения задачи и сохранения данных в файл.

В среде FlexPDE для вывода графиков полученного решения, а также сохранения численных результатов в файл пользуются разделом `PLOTS`. Для нестационарных задач необходимо после заголовка использовать один из операторов, указывающих, когда следует перерисовывать график. Так как нас интересует динамика процесса на всём промежутке вычисления, используется команда `for cycle=#`: график будет перерисовываться на каждом #-ом шаге пересчёта. Оператор `contour(xk)` определяет тип графика — контурный график величины концентрации субстрата `xk`; `painted` — цветной график; `on z=hc` — график представляет собой сечение реактора на высоте `z=hc`; `as 'Substrate concentration at z=0.15'` — название графика.

В случае если необходимо построить одномерный вдоль отрезка график, следует использовать оператор `elevation (f) from () to ()`, с указанием в скобках концов отрезка, на котором требуется построить график функции `f` (например, для построения функции распределения втока вдоль нижнего основания реактора необходимо использовать закомментированную команду `elevation(v) from (-rc,0,0) to (rc,0,0) as 'Influx rate'`). Кроме того, вдоль линии можно одновре-

менно построить несколько графиков, используя перечень аргументов.

Графики динамики изменения с течением времени значений x_k и y_k в центре и на границе верхнего основания генерируются разделом HISTORIES.

Рассмотрим диффузию реагентов в открытом пространственном реакторе. Для вычисления кривизны кривой распределения переменных концентраций введём две вспомогательные переменные Dv и Dh в разделе DEFINITIONS. Эти переменные представляют собой вторые производные по вертикальному и горизонтальному направлениям соответственно (в силу осевой симметрии цилиндра будем рассматривать в горизонтальной плоскости кривизну по оси абсцисс) функции концентрации субстрата реакции x_k :

$$Dv = d^2z / dz^2(x_k)$$

$$Dh = d^2x / dx^2(x_k)$$

Для сравнения величин диффузии реагентов нас будут интересовать средние значения функций Dv и Dh во всём объёме цилиндра. Среднее значение некоторой функции трёх переменных $f(x, y, z)$ можно вычислить, воспользовавшись теоремой о среднем значении для тройного интеграла, согласно которой для любой функции $f(x, y, z)$, непрерывной в кубической замкнутой области Q объёмом V , являющейся линейно связанным множеством, в области Q существует точка (x_0, y_0, z_0) , такая что

$$\int_Q f(x, y, z) dV = f(x_0, y_0, z_0) V.$$

При этом значение $f(x_0, y_0, z_0)$ в правой части этого равенства представляет собой среднее значение функции $f(x, y, z)$ в Q . Т.е. среднее значение функции $f(x, y, z)$ найдём по формуле

$$f(x_0, y_0, z_0) = \frac{\int_Q f(x, y, z) dV}{V}.$$

В FlexPDE для интегрирования используется функция `INTEGRAL`. В нашем случае требуется найти тройной интеграл в объёме цилиндра, шаблон такого интеграла имеет вид `INTEGRAL(integrand, region)`, где `integrand` — интегрируемая функция, `region` — область, в которой будет происходить интегрирование (в исследуемой модели это область цилиндра, т.е. значение `region` равно 1). Учитывая, что объём цилиндра вычисляется по формуле $V = \pi r^2 h$, определим средние значения переменных Dv и Dh :

```
Dhsr=INTEGRAL(Dh,1)/(pi*rc^2*hc)
```

```
Dvsr=INTEGRAL(Dv,1)/(pi*rc^2*hc)
```

Минимальное и максимальное значения определяются с помощью функций `GLOBALMAX()` и `GLOBALMIN()`. Динамика изменения минимального, максимального и среднего значений Dv и Dh строится в разделе `HISTORIES`:

В случае пространственно неоднородно распределённой диффузии необходимо использовать закомментированные команды, использующие для задания коэффициентов диффузии генератор случайных чисел `random`. При таком задании коэффициентов диффузии возможно моделирование структур Тьюринга.

Команда `END` указывает на завершение текста программы.

A.0.3. Листинг 1

! Copyright 2013 D.V. Verveyko,

! Kursk State University

TITLE '3D Glycolytic reaction'

SELECT

 nominmax

 regrid=off

 ngrid=15

COORDINATES

 cartesian3

VARIABLES

! xk, yk - субстрат и продукт реакции

 xk (threshold=0.001)

 yk (threshold=0.001)

! D1 и D2 - переменные для неоднородно распределённой

! диффузии в реакторе

! D1 (threshold=0.1)

! D2 (threshold=0.1)

DEFINITIONS

! параметры математической модели

! коэффициенты диффузии

 D1=0.05

```

D2=0.05
! параметры втока/оттока реагентов реакции
v0=1.52
v1=1.02
v=v0+(v1-v0)*(x^2+y^2)
w=5.5

! параметры моделируемого реактора (цилиндра)
! радиус цилиндра
rc=sqrt(0.5)
! высота цилиндра
hc=0.15

! кривизна кривой распределения концентрации субстрата (xk)
! в вертикальном (Dv) и горизонтальном (Dh) направлениях
Dh=dxx(xk)
Dv=dzz(xk)

! средние значения Dh и Dv в объёме реактора
Dhsr=integral (Dh, 1)/(pi*rc^2*hc)
Dvsr= integral (Dv, 1)/(pi*rc^2*hc)

! параметр распределения переменных D1 и D2
RndArg=0.05

```

INITIAL VALUES

```

xk = 2+random(2)
yk = 2+random(2)

```

! D1=0.025

! D2=0.026

EQUATIONS

! D1: D1=random(RndArg)

! D2: D2=random(RndArg)

! задание системы нелинейных дифференциальных уравнений

! в частных производных

xk: $\text{div}[D1*\text{grad}(xk)] - xk*(yk^2) = dt (xk)$

yk: $\text{div}[D2*\text{grad}(yk)] + xk*(yk^2) = dt (yk)$

! задание моделируемого реактора

EXTRUSION

! задание цилиндра с помощью экструзии

surface 'Bottom' z=0

layer 'Gran'

surface 'Top' z=hc

BOUNDARIES

! задание поверхностей цилиндра

! (нижнее и верхнее основания - 'Bottom' и 'Top' соответственно,

! боковая поверхность - 'Gran') и граничных условий

Surface 'Bottom'

natural(xk)=v ! influx of the substrate z=0

```

    natural(yk)=-w*yk  ! outflux of the product  z=0
Surface  'Top'
    natural(xk)=0      ! substate z=z0
    natural(yk)=0      ! product  z=z0
Region 1
layer  'Gran'
start(rc,0)
arc(center=0,0) angle 360 to close
    natural (xk)=0
    natural (yk)=0

TIME 0 to 1000 by 0.01

! построение требуемых графиков
PLOTS
for cycle=1
contour(xk) painted on z=hc
    as 'Substrate concentration at z=0.15'
contour(yk) painted on z=hc
    as 'Product concentration at z=0.15'
contour(xk) painted on x=0
    as 'Substrate concentration at x=0'
elevation(yk) from (-rc,0,hc) to (rc,0,hc)
    as 'Product' !export
elevation(xk) from (-rc,0,hc) to (rc,0,hc)
    as 'Substrate'!export
elevation(v) from (-rc,0,0) to (rc,0,0)
    as 'Influx rate'!export

```

```
contour(Dh) painted on z=hc
contour(Dv) painted on x=0
HISTORIES
history(xk,yk) at (0,0,hc), (rc,0,hc) as
'Concentrations in the center and
in the boundary of the top bottom'
history (globalmax(Dh), globalmin (Dh), globalmax (Dv),
        globalmin (Dv), Dhsr, Dvsr)
! history (D2) at (0,0,hc), (rc,0,hc), (0.1,0.2,0.1)

END
```

Приложение Б

Вейвлет-анализ численного решения распределённой системы гликолитических осцилляторов

Б.0.4. Функциональное назначение программы, область её применения

Библиотека программ предназначена для вейвлет-анализа численных решений связанных распределённых динамических систем на примере системы гликолитических осцилляторов. Библиотека позволяет исследовать характер динамики взаимодействующих осцилляторов и проводить анализ процессов структуризации рассматриваемой системы в зависимости от коэффициентов диффузии.

Программа позволяет осуществить:

- моделирование распределённой системы Селькова при различных значениях параметра связи (коэффициента диффузии);
- определение фаз колебаний;
- непрерывное вейвлет-преобразование численного решения с помощью WAVE-вейвлета (первая производная гауссианы)

Внесение соответствующих изменений (в частности, описание требуемой модели) даёт возможность использования программы для анализа широкого класса распределённых динамических систем.

Б.0.5. Техническое описание программы

Библиотека программ написана на языке MATLAB и представляет собой совокупность 1 файл-программы и 2 файл-функций, исполнимых

в среде MATLAB. Синтаксис всех используемых функций является стандартным для языка MATLAB.

Краткая характеристика программ и функций, входящих в библиотеку

1. Файл-программа `selk_distr_draw.m`

Выполняет чтение файла заданных начальных условий для каждого узла моделируемой системы с именем `InCon` и создаёт в рабочей среде MATLAB массивы `xx0` и `yy0`. Кроме того, в программе задаются параметры моделируемой системы — диффузия D , параметры ν и w , время решения системы `Tmax` и число временных промежутков `Nt`. В дальнейшем вызывается файл-функция `selk_distr.m`, которая осуществляет поиск численного решения рассматриваемой модели. Результаты решения записываются в массивы пространственной координаты \mathbf{r} , времени \mathbf{t} и фазовых переменных системы x, y . Программа строит пространственно-временной график найденного решения.

Для каждой фазовой переменной вычисляются значения фаз (для системы Селькова фаза определяется в виде фазы точки в представлении обобщённого уравнения Рэля (3.7)) и с помощью функции `unwrap` удаляется скачок от π до $-\pi$. Результат записывается в двумерный массив `tg`. Фазовая переменная интерполируется кубическими сплайнами (функция `spline`) таким образом, чтобы количество временных узлов `nodes` было равным 1024 (2^{10}) для возможности применения быстрого преобразования Фурье. Результат записывается в двумерный массив `ttg`. Далее задаётся масштаб вейвлет-преобразования `a` и в цикле `for — end` вызывается файл-функция `FFT_Gauss1.m`, которая возвращает результат вейвлет-преобразования массива `ttg` для каждого узла распределённой

системы — двумерный массив `cwt`. Программа строит пространственно-временной график вейвлет-преобразования и сохраняет результаты решения распределённой системы и вейвлет-преобразования фаз в файл `Solution.mat`

2. Файл-функция `selk_distr.m`

Файл-функция реализует решение распределённой модели Селькова. Входные параметры файл-функции: `Nr` — число пространственных узлов распределённой системы, `Nt` — число временных промежутков, на которые делится время вычисления `Tmax`, `D` — коэффициент диффузии системы (3.1) и параметры системы Селькова — `v1`, `w`.

Функция использует солвер систем дифференциальных уравнений `pdepe`. При этом задаются функции `pdex1pde` (выходные параметры: массив `s`, содержащий правые части системы (2.1); массив `f`, описывающий диффузионную часть, и массив коэффициентов левой части системы (3.1) `c`), `pdex1ic` (на выходе массив начальных условий `u0`), `pdex1bc` (задаёт граничные условия второго рода в виде массивов `p1,q1,pr,qr`) и `nu` (задаёт значение параметра `v` для каждого узла системы).

Выходными параметрами файл-функции `selk_distr.m` являются двумерные массивы `x` и `y`, элементы которых представляют собой решения распределённой системы, а также одномерные массивы узлов распределённой системы `r` и временной сетки `t`.

3. Файл-функция `FFT_Gauss1.m`

Файл-функция осуществляет поиск вейвлет-преобразования с помощью WAVE-вейвлета на основании теоремы о свёртке. Входные параметры файл-функции: `x` — массив пространственных узлов преобразования, `u` — массив данных, над которым будет осуществляться вейвлет-преобразование, `a` — масштаб вейвлет-преобразования.

Функция проверяет размерность массива `x`. Если он не кратен 2^N ,

то выдаётся сообщение об ошибке, так как применение теоремы о свёртке с быстрым преобразованием Фурье оказывается невозможным. В случае отсутствия ошибки находится быстрое преобразование Фурье от массива `u`, результат записывается в массив `xfur`. Далее производится поиск фильтрующего произведения в Фурье пространстве с соответствующими нормировочными коэффициентами, к результату произведения `window` применяется обратное преобразование Фурье. Выходной параметр файл-функции `FFT_Gauss1.m` — массив результатов вейвлет-преобразования `cwt`.

Б.0.6. Листинг 2

1. Файл-программа `selk_distr_draw.m`

```
clear all
close all
clc
global xx0 yy0
load('InCon'); % задание начальных условий
[i,Grid]=size(xx0);
xx0=xx0';
yy0=yy0';
D=0.001; % коэффициент диффузии
w=2; % величина оттока субстрата
v=2.55; % величина втока продукта
Nt=20; % число временных промежутков
Tmax=150; % время вычисления
[r,t,x,y]=selk_distr(Grid,Nt,Tmax,D,w,v);
```

```

pcolor(r,t,x);
shading flat;
colormap(jet);
% определение фаз и фазового угла
clear i
z0=w^2/v+v/w; % стационарное значение для полной концентрации
xi=x+y-z0; % отклонение от стационарной полной концентрации
u=v-w*y; % полный поток
phi=angle(xi+i*u); % фаза
% удаление разрыва от pi до (-pi)
tg=unwrap(phi);
% интерполяция сплайнами - уменьшение числа временных узлов
tt=[0:0.5:t(end)];
for k=1:1024;
    ttg(:,k)=spline(t,tg(:,k),tt);
end;
% вейвлет-анализ с помощью WAVE-wavelet
nodes=1:1024;
% масштаб вейвлет-преобразования
a=15;
% вейвлет-преобразование
for j=1:length(tt);
    cwt(j,:)=FFT_Gauss1(nodes,ttg(j,:),a);
end;
% отображение результата
pcolor(nodes,tt,cwt); shading flat; colormap(gray);
xlabel('Space nodes'); ylabel('Time');
set(gca,'XTick',[0 128 256 384 512 640 768 896 1024]); grid on

```

```
save('Solution','x','y','t','tt','cwt');
```

2. Файл-функция selk_distr.m

```
function [r,t,x,y]=selk_distr(Nr,Nt,Tmax,D,w,v1);  
% selk_distr  
% Nr - число пространственных узлов-"генераторов"  
% Nt - число временных промежутков  
% Tmax - время вычисления  
% D - коэффициент диффузии  
% (x,y) - значения концентраций субстрата (x) и продукта (y)  
% в момент времени t в узле r распределённой системы Селькова  
%-----  
global w D s  
%-----  
% Описание системы  
r = linspace(0,1,Nr);  
t = linspace(0,Tmax,Nt);  
%-----  
s=1;  
% решение PDE  
m = 0;  
sol = pdepe(m,@pdex1pde,@pdex1ic,@pdex1bc,r,t);  
x=sol(:,:,1);  
y=sol(:,:,2);  
%-----  
% описание системы PDE  
function [c,f,s] = pdex1pde(r,t,X,DXDr)
```

```

global D w
c = [1;1];          % левая часть
f = D*DxDr;        % диффузионная часть
% часть, описывающая реакцию
s = [nu(r,t)-X(1)*X(2)^2;X(1)*X(2)^2-w*X(2)];
%-----
% начальные условия
function u0 = pdex1ic(r)
global xx0 yy0 s
u0=[xx0(s);yy0(s)]; s=s+1;
%-----
% граничные условия
function [pl,ql,pr,qr] = pdex1bc(xl,ul,xr,ur,t)
pl = [0;0];
ql = [1;1];
pr = [0;0];
qr = [1;1];
%-----
% вток
function v=nu(r,t);
v=v1;

```

3. Файл-функция FFT_Gauss1.m

```

function cwt=FFT_Gauss1(x,u,a);
% FFT_Gauss1 реализует быстрое вейвлет-преобразование
% с использованием Wave-вейвлета (первая производная гауссианы)
% x - массив узлов преобразования (количество узлов - 2^N)

```

```

% u - массив данных, подвергаемых вейвлет-преобразованию
% a - масштаб вейвлет-преобразования
% cwt - результат вейвлет-преобразования
if mod(length(x),2)==0
    a=a/(x(2)-x(1));
    y=u(1,:);
n = length(y);
xfur = fft(y);
    xi = [ (0: (n/2)) (((-n/2)+1):-1) ] .* (2*pi/n);
    cwt = zeros(n,length(a));

    for j=1:length(a)
        omega_s=a(j)*xi;
        window = i*omega_s.*exp(-omega_s.^2./2);
wfur = window .* xfur;
w = ifft(wfur);
cwt(1:n,j) = w';
    end
cwt=real(cwt)';
else
    error('Sample length must have 2^N nodes')
end

```