

УДК: 576.8; 577.3

## Принцип инвариантности Ла-Салля и математические модели эволюции микробных популяций

Ю. М. Апонин<sup>1</sup>, Е. А. Апонина<sup>1,а</sup>

<sup>1</sup>Институт математических проблем биологии РАН,  
Россия, 142290, г. Пущино, ул. Институтская, д. 4

E-mail: <sup>а</sup> yma@impb.psn.ru

Получено 11 мая 2011 г.

Построена математическая модель эволюции микробных популяций при длительном непрерывном культивировании на протоке. Модель представляет собой обобщение целого ряда известных математических моделей эволюции, в которых учитываются такие факторы генетической изменчивости как хромосомные мутации, мутации плазмидных генов, перенос плазмид между клетками микроорганизмов, потери плазмид при делении клеток и др. Для общей модели эволюции построена функция Ляпунова и на основании теоремы Ла-Салля доказано существование в пространстве состояний математической модели ограниченного, положительно инвариантного и глобально притягивающего множества. Дано аналитическое описание этого множества. Обсуждаются перспективы применения численных методов для оценки числа, местоположения и последующего исследования предельных множеств в математических моделях эволюции на протоке.

Ключевые слова: эволюция микробных популяций, математическое моделирование, функция Ляпунова, ограниченное глобально притягивающее множество

### The invariance principle of La-Salle and mathematical models for the evolution of microbial populations

Yu. M. Aponin<sup>1</sup>, E. A. Aponina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of mathematical problems of biology RAS, IMPB RAS, Institutskaja str. 4, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia

**Abstract.** – A mathematical model for the evolution of microbial populations during prolonged cultivation in a chemostat has been constructed. This model generalizes the sequence of the well-known mathematical models of the evolution, in which such factors of the genetic variability were taken into account as chromosomal mutations, mutations in plasmid genes, the horizontal gene transfer, the plasmid loss due to cellular division and others. Liapunov's function for the generic model of evolution is constructed. The existence proof of bounded, positive invariant and globally attracting set in the state space of the generic mathematical model for the evolution is presented because of the application of La-Salle's theorem. The analytic description of this set is given. Numerical methods for estimate of the number of limit sets, its location and following investigation in the mathematical models for evolution are discussed.

Key words: evolution of microbial populations, mathematical modeling, Liapunov's function, bounded globally attracting set

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2011, vol. 3, no. 2, pp. 177–189 (Russian).

## 1. Введение

При математическом моделировании систем и процессов различной природы естественно возникает вопрос о соотношении аналитических и численных методов исследования. Компьютерная революция породила у некоторых исследователей веру в неограниченные возможности компьютеров и заниженную оценку роли аналитических методов. В самом деле, если математическая модель представляет собой динамическую систему с дискретным временем и конечным числом состояний<sup>1</sup>, то ее полное исследование может быть проведено на компьютере с исчерпывающим описанием характера всех возможных в ней движений. Данное утверждение является следствием того простого факта, что любое движение такой системы является предельно периодическим (с периодом, не превосходящим число состояний системы), а множество различных ее движений конечно.

Однако в случае, когда в качестве модели используются дифференциальные уравнения, возникает множество задач, решение которых невозможно в рамках одних только компьютерных методов. Например, решение вопроса о существовании в пространстве состояний модели ограниченного глобально притягивающего множества возможно только аналитически. Между тем, аналитическое описание такого множества играет важную роль и в последующем компьютерном исследовании математической модели. Оно позволяет эффективно решать проблему выбора начального приближения при использовании стандартных алгоритмов и компьютерных программ для нахождения и исследования предельных множеств динамической системы – положений равновесия, предельных циклов, сепаратрисных контуров и др. [Апонина и др., 1974; Апонин, Апонина, 1976; Govaerts, Kuznetsov, Sijnave, 2000].

Аналитические методы незаменимы также при исследовании так называемых качественных или общих математических моделей, например, систем обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ), у которых в правых частях присутствуют произвольные функции. Эти функции не заданы явно в виде формул, а подчиняются лишь некоторым ограничениям качественного характера, таким как требования гладкости, ограниченности, неотрицательности и тому подобное. Одной из первых общих моделей математической экологии является модель системы «хищник–жертва», предложенная А. Н. Колмогоровым в работе [Kolmogoroff, 1936], где подчеркивалась важность исследования такого рода общих моделей, так как они «дают возможность получения качественных результатов из качественных предпосылок» (см. также [Колмогоров, 1972]).

Работа А. Н. Колмогорова [Kolmogoroff, 1936] опубликована еще до появления компьютеров. Однако появившиеся позже компьютеры оказались бесполезными при исследовании общих моделей – систем ОДУ, так как их правые части полностью не заданы и их невозможно запрограммировать для проведения компьютерных вычислений. Поэтому исследование таких моделей возможно только аналитическими методами на основе довольно тонких понятий и теорем теории ОДУ. Одной из них является теорема Ла-Салля о локализации предельных множеств динамических систем с помощью обобщенных функций Ляпунова [Руш, Абетс, Лалуа, 1980; Хенри, 1985, Шестаков, 2007].

В настоящей работе предложена общая математическая модель эволюции микробных популяций при длительном непрерывном культивировании на протоке. Модель описывает эволюцию генетической структуры популяции, то есть динамику численностей генетических вариантов популяции, различающихся по своим скоростям роста и размножения. Предложенная модель является обобщением целого ряда известных математических моделей, в которых учитываются такие факторы генетической изменчивости как мутационный процесс [Moser, 1958; Печуркин, Терсков, 1975; Печуркин, Брильков, Марченкова, 1990], горизонтальный перенос генетического материала [Stewart, Levin, 1977; Апонин, 1982], нестабильность его переносчи-

---

<sup>1</sup> Заметим, кстати, что и сам компьютер можно рассматривать как систему с конечным, хотя и очень большим, числом состояний.

ков – плазмид [Апонин, Апонина, Вельков, 1984; Апонин, Апонина, 1996; Апонин, Апонина, 2010] и др. [Апонин, Апонина, 2008].

Для общей модели эволюции на протоке построена функция Ляпунова и на основании теоремы Ла-Салля доказано существование ограниченного глобально притягивающего множества в ее пространстве состояний. Дано аналитическое описание этого множества как множества решений явно заданной конечной системы линейных неравенств. Такое описание может быть использовано при разработке вычислительных алгоритмов компьютерного исследования целого класса математических моделей эволюции, которые возникают из общей модели при конкретизации аналитических выражений для функций, характеризующих процессы роста, размножения и изменчивости микробной популяции.

## 2. Некоторые ключевые понятия и обозначения

Пусть  $\mathbb{R}$  – множество вещественных чисел,  $\mathbb{R}_+$  – множество неотрицательных вещественных чисел и  $m$  – натуральное число. Евклидову норму в пространстве  $\mathbb{R}^m$  обозначим через  $\|\cdot\|$ . Для любой точки  $u \in \mathbb{R}^m$  и любого непустого множества  $A \subseteq \mathbb{R}^m$  введем расстояние между точкой  $u$  и множеством  $A$ :

$$\rho(u, A) = \inf_{a \in A} \|u - a\|. \quad (1)$$

Замыкание в пространстве  $\mathbb{R}^m$  множества  $B \subseteq \mathbb{R}^m$  обозначим как  $\bar{B}$ .

Рассмотрим систему ОДУ

$$\dot{u} = F(u), \quad u \in G \subseteq \mathbb{R}^m, \quad (2)$$

заданную в некоторой области  $G \neq \emptyset$  евклидова пространства  $\mathbb{R}^m$ . Правая часть этой системы, то есть вектор-функция  $F: G \rightarrow \mathbb{R}^m$ , предполагается непрерывно-дифференцируемой. Точка в уравнении (2) над переменной  $u$  обозначает ее дифференцирование по времени  $t$ .

Для любой точки  $u \in G$  обозначим через  $\varphi_u(t)$  решение системы (2) с начальным состоянием  $u$ . Интервал существования этого решения обозначим через  $J_u$ . При этом предполагается, что  $J_u$  – максимальный интервал существования решения  $\varphi_u$ , то есть вектор-функцию  $\varphi_u: J_u \rightarrow G$  нельзя продолжить, как решение системы (2), на более широкий временной интервал. Таким образом,  $\varphi_u$  – непродолжаемое решение системы (2) (см. [Понтрягин, 1982]). Введем также  $J_u^+ = J_u \cap \mathbb{R}_+$  – правый полуинтервал существования решения  $\varphi_u(t)$ . Правую границу полуинтервала  $J_u^+$  обозначим через  $t_u^+$ , так что  $J_u^+ = [0, t_u^+)$ .

Для любого  $u \in G$  введем следующие множества в пространстве  $\mathbb{R}^m$ :

$$L_u = \{\varphi_u(t) \mid t \in J_u\}, \quad L_u^+ = \{\varphi_u(t) \mid t \in J_u^+\}, \quad (3)$$

$$\Omega_u = \bigcap_{v \in L_u} \bar{L}_v^+. \quad (4)$$

Общепринятыми являются следующие названия:  $L_u$  – траектория системы (2), проходящая через точку  $u$ ;  $L_u^+$  – положительная полутраектория с начальной точкой  $u$ ;  $\Omega_u$  – положительное предельное множество решения  $\varphi_u$ . Ради краткости  $\Omega_u$  будем называть предельным множеством решения  $\varphi_u$ .

Напомним также определения инвариантности и положительной инвариантности любого множества  $A \subseteq G$  относительно системы (2):

$$(A \text{ инвариантно}) \stackrel{\text{def}}{\longleftrightarrow} (\forall u \in A)(L_u \subseteq A), \quad (5)$$

$$(A \text{ положительно инвариантно}) \stackrel{\text{def}}{\longleftrightarrow} (\forall u \in A)(L_u^+ \subseteq A). \quad (6)$$

Для любых  $u \in G$ ,  $v \in \bar{G}$  истинно следующее утверждение

$$(v \in \Omega_u) \longleftrightarrow \left( \begin{array}{l} \text{существует такая последовательность } t_n \in J_u, \\ \text{что } t_n \rightarrow t_u^+ \text{ и } \varphi_u(t_n) \rightarrow v \text{ при } n \rightarrow +\infty \end{array} \right). \quad (7)$$

Свойство (7) иногда используется как определение предельного множества  $\Omega_u$  (см., например, [Хенри, 1985]).

Предельными множествами являются положение равновесия, предельный цикл, инвариантный тор, содержащий всюду плотную на нем траекторию, и некоторые другие более сложно устроенные инвариантные множества. Описание полного набора предельных множеств  $\{\Omega_u \mid u \in G\}$  конкретной системы вида (2) является важной задачей качественного исследования, при решении которой используются как аналитические, так и численные методы [Апонин, Апонина, 2007].

### 3. Обобщенная функция Ляпунова и теорема Ла-Салля

Эффективность использования компьютера при исследовании конкретных математических моделей вида (2) существенно зависит от возможности дать аналитическую оценку местоположения предельных множеств  $\Omega_u$ ,  $u \in G$ . Такую оценку можно получить с помощью функций Ляпунова на основании общих теорем прямого метода теории устойчивости. Еще совсем недавно, как указано в книге [Руш, Абетс, Лалуа, 1980], «очень многие из занимающихся приложениями не подозревали о полезности общих теорем или являлись жертвами мифа о неуловимости функции Ляпунова» (см. [Руш, Абетс, Лалуа, 1980], стр. 7). Однако в последние годы число математических моделей, при исследовании которых построены функции Ляпунова и использованы теоремы прямого метода теории устойчивости, быстро растет [Шестаков, 2007]. При этом для математического моделирования популяционной динамики особый интерес представляют теоремы Ла-Салля о локализации предельных множеств с помощью обобщенных функций Ляпунова [Руш, Абетс, Лалуа, 1980; Хенри, 1985; Шестаков, 2007]. Для формулировки одной из этих теорем потребуется следующее

**Определение 3.1.** *Отображение*

$$V : M \rightarrow \mathbb{R}, \text{ где } \emptyset \neq M \subseteq G, \quad (8)$$

*называется функцией Ляпунова для системы (2), iff оно непрерывно, множество  $M$   $n$ -инвариантно (то есть положительно инвариантно) и при любом  $u \in M$  функция*

$$V_u(t) \stackrel{\text{def}}{=} V(\varphi_u(t)), \quad t \in J_u^+, \quad (9)$$

*не возрастает на полуинтервале  $J_u^+$ .*

**Определение 3.2.** *Пусть отображение (8) является функцией Ляпунова для системы (2). Тогда отображение  $\dot{V} : M \rightarrow \mathbb{R} \cup \{-\infty\}$ , определенное формулой*

$$\dot{V}(u) = \overline{\lim}_{t \rightarrow 0^+} \frac{V_u(t) - V_u(0)}{t} \text{ при } u \in M, \quad (10)$$

называется орбитальной производной функции  $V$ . Множество нулей орбитальной производной:

$$N = \{u \in M \mid \dot{V}(u) = 0\} \quad (11)$$

называется нейтральным множеством функции Ляпунова  $V$ .

Приведем теперь формулировку одной из теорем Ла-Салля о локализации предельных множеств.

**Теорема 3.1.** Пусть отображение (8) является функцией Ляпунова для системы (2), множество  $M$  замкнуто и для любого  $u \in M$  полутраектория  $L_u^+$  ограничена. Тогда  $N \neq \emptyset$  и для любого  $u \in M$  истинны следующие утверждения:

$$\Omega_u \text{ не пусто, связно, компактно и инвариантно}; \quad (12)$$

$$J_u^+ = \mathbb{R}_+, \quad \rho(\varphi_u(t), \Omega_u) \rightarrow 0 \text{ при } t \rightarrow +\infty; \quad (13)$$

$$\Omega_u \subseteq N \subseteq M. \quad (14)$$

Доказательство этой теоремы приводится в книгах [Руш, Абетс, Лалуа, 1980; Хенри, 1985]. История вопроса и ссылки на оригинальные работы Ла-Салля даны в [Руш, Абетс, Лалуа, 1980; Шестаков, 2007].

Заметим, что утверждения (12) и (13) истинны независимо от условия существования функции Ляпунова (необходима только  $p$ -инвариантность множества  $M$ ). Эти утверждения составляют содержание так называемого принципа инвариантности, который, по-видимому, был известен еще Дж. Д. Биркгофу. Функция Ляпунова используется лишь при доказательстве утверждения (14), которое известно как утверждение о локализации предельных множеств.

#### 4. Общая математическая модель эволюции микробных популяций на протоке

Проточное культивирование микроорганизмов осуществляется в специальных аппаратах – ферментерах. В зону развития микробной популяции непрерывно с постоянной скоростью  $\Phi$  (л/ч) подается свежая питательная среда и одновременно с той же скоростью удаляется избыточная часть культуральной жидкости вместе с содержащимися в ней микроорганизмами. Объем  $\mathcal{V}$  (л) культуральной жидкости в ферментере интенсивно перемешивается и остается постоянным. Компоненты питательной среды подбираются таким образом, что рост микроорганизмов лимитируется количеством только одного субстрата. Все остальные элементы питания подаются в избытке [Moser, 1958; Печуркин, Терсков, 1975].

При длительном культивировании микроорганизмов на протоке начинает сказываться действие целого ряда известных факторов генетической изменчивости, например, спонтанных мутаций. Поэтому популяция микроорганизмов, даже если она изначально была генетически однородной, с течением времени неизбежно становится гетерогенной. В ней будут присутствовать клетки, которые могут существенно различаться по своим генотипам.

Пусть  $x_1, \dots, x_n$  – концентрации микробных клеток различных генетических вариантов, присутствующих в ферментере. Эти концентрации характеризуют генетическую структуру популяции. С течением времени они могут изменяться, и если при этом происходит изменение

распределения частот различных генетических вариантов в популяции, то говорят об эволюции генетической структуры или о микроэволюции популяции [Печуркин, Терсков, 1975].

Многие математические модели эволюции микробных популяций на протоке (см., например, [Moser, 1958; Печуркин, Терсков, 1975; Печуркин, Брильков, Марченкова, 1990; Stewart, Levin, 1977; Апонин, 1982; Апонин, Апонина, Вельков, 1984; Апонин, Апонина, 1996; Апонин, Апонина, 2010]) представляют собой системы ОДУ следующего вида:

$$\begin{cases} \dot{s} = D(s_0 - s) - l_1 \mu_1(s, x)x_1 - \dots - l_n \mu_n(s, x)x_n, \\ \dot{x}_i = [\mu_i(s, x) - D]x_i + f_i(s, x), \quad i = 1, \dots, n. \end{cases} \quad (15)$$

Здесь  $s$  и  $s_0$  – концентрации лимитирующего субстрата в ферментере и в свежей питательной среде,  $D = \Phi / \mathcal{V}$  – удельная скорость протока,  $l_i$  – стехиометрический коэффициент, характеризующий пищевые потребности генетического варианта  $i$ , а его удельная скорость роста обозначена через  $\mu_i = \mu_i(s, x)$ ;  $x = (x_1, \dots, x_n)$ . Точка над переменной означает дифференцирование по времени  $t$ . Функции  $f_1, \dots, f_n$  определяются интенсивностью процессов генетической изменчивости микробной популяции, например, спонтанных мутаций.

Пусть  $K$  – неотрицательный ортант пространства переменных  $s$  и  $x$ :  $K = \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+^n$ . Система (15) рассматривается в некоторой открытой области  $G$  пространства  $(s, x)$ , причем предполагается, что выполнены следующие условия:

$$K \subset G, \quad \mu_i, f_i \in C^1(G, \mathbb{R}) \quad \text{при } i = 1, \dots, n, \quad (16)$$

$$(\forall i = 1, \dots, n) \begin{cases} \mu_i(0, x) = 0 & \text{при } x \in \mathbb{R}_+^n \\ f_i(s, x) \geq 0 & \text{при } (s, x) \in K, \quad x_i = 0, \end{cases} \quad (17)$$

$$\sum_{i=1}^n f_i(s, x) = 0 \quad \text{при } (s, x) \in K, \quad (18)$$

$$(\forall i = 1, \dots, n) (\mu_i(s, x) \geq 0 \quad \text{при } (s, x) \in K). \quad (19)$$

Предполагается также, что управляемые параметры  $s_0, D$  и стехиометрические коэффициенты  $l_i$  постоянны и неотрицательны:

$$s_0 \geq 0, \quad D \geq 0, \quad (\forall i = 1, \dots, n) (l_i \geq 0). \quad (20)$$

Заметим, что при любом  $i = 1, \dots, n$  функция  $f_i$  – это скорость изменения концентрации  $x_i$  за счет внутривидовых переходов, вызванных такими факторами генетической изменчивости как хромосомные мутации, мутации плазмидных генов, перенос плазмид между клетками микроорганизмов, потери плазмид при делении клеток и другими [Апонин, Апонина, 2008]. Все эти процессы – внутривидовые, то есть они не влияют на суммарную концентрацию клеток микробной популяции:

$$X = x_1 + \dots + x_n. \quad (21)$$

Поэтому скорости  $f_i$  в сумме взаимно сокращаются и истинно тождество (18).

Здесь может возникнуть следующий вопрос: почему нужно вводить в рассмотрение открытую область  $G$ ? Ведь физический смысл имеют только неотрицательные значения переменных  $s$  и  $x_i$ , принадлежащие ортанту  $K$ . Суть дела в том, что множество  $K$  замкнуто, а все фундаментальные теоремы теории ОДУ обычно формулируются для систем, которые заданы на открытых множествах евклидова пространства  $\mathbb{R}^m$ , например, теоремы существования и единственности решений, теоремы о свойствах непродолжаемых решений и др. [Понтрягин, 1982].

Поэтому здесь и требуется, чтобы функции  $\mu_i$  и  $f_i$  можно было бы продолжить гладким образом из замкнутого множества  $K$  на некоторую охватывающую его открытую область  $G$ .

Система ОДУ (15) представляет собой общую математическую модель эволюции микробных популяций на протоке, так как функции  $\mu_i, f_i$  не заданы явно в виде формул, а подчиняются лишь общим условиям (16)–(19), допускающим широкий выбор конкретного вида этих функций. Выбирая конкретный вид функций  $\mu_i, f_i$  (в пределах, конечно, ограничений (16)–(19)), можно получить многие известные математические модели эволюции на протоке (см., например, [Moser, 1958; Печуркин, Терсков, 1975; Печуркин, Брильков, Марченкова, 1990; Stewart, Levin, 1977; Апонин, 1982; Апонин, Апонина, Вельков, 1984; Апонин, Апонина, 1996; Апонин, Апонина, 2010; Апонин, Апонина, 2008] и указанную там литературу).

Заметим, что при конкретизации общей модели (15) в выборе явных формул для функций  $\mu_i$  и  $f_i$  отражаются допущения конкретной модели относительно процессов роста, размножения и изменчивости клеток микробной популяции. В конкретном виде функций  $\mu_i, f_i$  как бы концентрируется информация о предполагаемых механизмах этих процессов.

## 5. Функция Ляпунова для общей математической модели эволюции на протоке

При построении функции Ляпунова нужно стремиться к тому, чтобы ее нейтральное множество  $N$  было бы как можно уже. Тогда более сильным будет утверждение (14) о локализации предельных множеств. С другой стороны, нужно стремиться к тому, чтобы множество  $M$ , на котором определена функция Ляпунова, было бы как можно шире. В этом смысле наилучшим для системы (15) является случай, когда  $M = K$ , то есть функция Ляпунова определена при всех имеющих физический смысл значениях переменных  $s$  и  $x_i$ . Согласно определению 3.1. для существования такой функции Ляпунова необходима  $n$ -инвариантность неотрицательного ортанта  $K$ .

**Предложение 5.1.** Пусть выполнены условия (16), (17) и (20). Тогда неотрицательный ортант  $K$  пространства  $(s, x)$  является  $n$ -инвариантным множеством системы (15), то есть вместе с каждой своей точкой множество  $K$  содержит и всю положительную полутраекторию, выходящую из этой точки.

Это предложение является простым следствием леммы 4.1 из книги [Красносельский, 1966].

**Замечание 5.1.** Систему (15), очевидно, можно представить в виде (2), полагая  $m = 1 + n$ ,  $u = (s, x)$  и так далее. В дальнейшем такое представление имеется ввиду всюду, где обозначения, введенные в разделе 2, без изменений используются и применительно к системе (15). В этом смысле, например,  $\varphi_u(t)$  нужно понимать как непродолжаемое решение системы (15), удовлетворяющее начальному условию  $\varphi_u(0) = u$ , при любом  $u = (s, x) \in G$ .

**Определение 5.1.** Введем функцию  $V: K \rightarrow \mathbb{R}$ , полагая

$$V(u) = \max(s_0 - s - l^+ X, 0, s + l^- X - s_0) \quad (22)$$

при любом  $u = (s, x) \in K$ , где  $l^- = \min(l_1, \dots, l_n)$ ,  $l^+ = \max(l_1, \dots, l_n)$ ,  $X$  – суммарная концентрация клеток микробной популяции (см. (21)).

Очевидно следующее

**Предложение 5.2.** При любых вещественных  $s_0, l_1, \dots, l_n$  функция  $V(u)$  непрерывна и имеет место

$$V(u) \geq 0 \text{ при всех } u = (s, x) \in K. \quad (23)$$

**Лемма 5.3.** Пусть выполнены условия (16)–(20) и функция  $V(u)$  определена согласно (22). Тогда для любого  $u = (s, x) \in K$  истинны утверждения

$$\left\{ \begin{array}{l} \varphi_u(t) \in K, \quad V_u(t) \geq 0 \\ \text{при всех } t \in J_u^+, \end{array} \right. \quad (24)$$

где  $V_u(t) = V(\varphi_u(t))$ . Кроме того, для любых  $u \in K, \tau \in J_u^+$  неравенство

$$V_u(\tau) > 0 \quad (25)$$

влечет дифференцируемость функции  $V_u(t)$  в точке  $t = \tau$  и истинность следующего неравенства:

$$\dot{V}_u(t) \leq -D V_u(t) \text{ при } t = \tau. \quad (26)$$

**Доказательство.** Утверждения (24) следуют из предложений 5.1 и 5.2. Для доказательства второй части леммы заметим, что в области  $G$  выполняется следующее тождество

$$\frac{d}{dt}(s + l^\pm X - s_0) = D(s_0 - s - l^\pm X) + \sum_{i=1}^n (l^\pm - l_i) \mu_i(s, x) x_i, \quad (27)$$

где дифференцирование по  $t$  понимается в силу системы (15).

Фиксируем теперь некоторые  $u \in K, \tau \in J_u^+$  и предположим, что истинно неравенство (25). Пусть  $(s(t), x(t))$  – координатное представление решения  $\varphi_u(t)$ :

$$(s(t), x(t)) = (s(t), x_1(t), \dots, x_n(t)) = \varphi_u(t) \text{ при } t \in J_u. \quad (28)$$

Положим

$$X(t) = x_1(t) + \dots + x_n(t) \text{ при } t \in J_u. \quad (29)$$

Тогда

$$\left\{ \begin{array}{l} V_u(t) = \max(s_0 - s(t) - l^+ X(t), 0, s(t) + l^- X(t) - s_0) \\ \text{при любом } t \in J_u. \end{array} \right. \quad (30)$$

Кроме того, из  $p$ -инвариантности органта  $K$  следует

$$(s(t), x(t)) \in K \text{ при } t \in J_u^+, \quad (31)$$

что влечет

$$0 \leq s(t) + l^- X(t) \leq s(t) + l^+ X(t) \text{ при } t \in J_u^+. \quad (32)$$

Поэтому в силу (25) возможны только следующие два случая:

$$s_0 < s(\tau) + l^- X(\tau) \text{ или } s(\tau) + l^+ X(\tau) < s_0. \quad (33)$$

В случае (33а) имеет место

$$s_0 < s(t) + l^+ X(t) \text{ при всех } t \in I, \quad (34)$$

где  $I$  – некоторый интервал, удовлетворяющий условиям  $\tau \in I \subseteq J_u$ . Поэтому из (30) следует

$$V_u(t) = s(t) + l^- X(t) - s_0 \text{ при } t \in I, \quad (35)$$

что влечет дифференцируемость функции  $V_u(t)$  на интервале  $I$  и, в частности, в момент времени  $t = \tau$ . Кроме того, из (35), с учетом (27), получаем

$$\dot{V}_u(t) = -DV_u(t) + \sum_{i=1}^n (l^- - l_i) \mu_i(s(t), x(t)) x_i(t) \text{ при всех } t \in I, \quad (36)$$

что, с учетом (19), влечет

$$\dot{V}_u(t) \leq -DV_u(t) \text{ при всех } t \in I \cap J_u^+. \quad (37)$$

Отсюда и следует неравенство (26). Случай (33b) рассматривается аналогично.  $\square$

Из леммы 5.3 с помощью теоремы Лагранжа о среднем значении производной легко выводится следующее

**Следствие 5.4.** В условиях леммы 5.3 для любого  $u \in K$  функция  $V_u(t)$  не возрастает на полуинтервале  $J_u^+$ .

**Теорема 5.5.** Пусть выполнены условия (16)–(20). Тогда функция  $V: K \rightarrow \mathbb{R}$ , определенная формулой (22), является функцией Ляпунова для системы (15). Кроме того, истинно следующее неравенство

$$\dot{V}(u) \leq -DV(u) \text{ при всех } u \in K, \quad (38)$$

где  $\dot{V}(u)$  – орбитальная производная функции  $V(u)$  (см. (10)). Множество нулей  $N_0$  функции  $V(u)$  лежит в ее нейтральном множестве  $N$ :

$$N_0 \subseteq N, \quad (39)$$

где

$$N_0 = \{u \in K \mid V(u) = 0\}, \quad N = \{u \in K \mid \dot{V}(u) = 0\}. \quad (40)$$

**Доказательство.** Из предложений 5.1 и 5.2 следует, что функция  $V: K \rightarrow \mathbb{R}$  непрерывна, а множество  $K$   $p$ -инвариантно. Кроме того, согласно следствию 5.4 при любом  $u \in K$  функция  $V_u(t)$  не возрастает на полуинтервале  $J_u^+$ . Поэтому в силу определения 3.1  $V(u)$  есть функция Ляпунова для системы (15).

Докажем неравенство (38). Пусть  $u \in K$ . Если  $V(u) = 0$ , то в силу невозрастания функции  $V_u(t)$  имеет место

$$V_u(t) = 0 \text{ при всех } t \in J_u^+. \quad (41)$$

Поэтому из (10) получаем  $\dot{V}(u) = 0$ , то есть при  $V(u) = 0$  истинно неравенство (38).

Если же  $V(u) > 0$ , то согласно лемме 5.3 функция  $V_u(t)$  дифференцируема в точке  $t = 0$  и имеет место

$$\dot{V}_u(0) \leq -DV_u(0) = -DV(u). \quad (42)$$

Отсюда из (10) вновь получаем неравенство (38).

Докажем теперь включение (39). Пусть  $u \in N_0$ , то есть  $V(u) = 0$ . Тогда  $V_u(0) = V(u) = 0$  и следствие 5.4 совместно с предложением 5.2 дают

$$V_u(t) = 0 \text{ при всех } t \in J_u^+. \quad (43)$$

Поэтому из (10) получаем  $\dot{V}(u) = 0$ , то есть  $u \in N$ .  $\square$

**Следствие 5.6.** Пусть выполнены условия (16)–(20) и  $D > 0$ . Тогда нейтральное множество  $N$  функции Ляпунова  $V: K \rightarrow \mathbb{R}$  совпадает с множеством ее нулей:

$$N = N_0. \quad (44)$$

**Доказательство.** В силу (39) достаточно доказать включение  $N \subseteq N_0$ . Пусть  $u \in N$ , то есть

$$u \in K, \quad \dot{V}(u) = 0. \quad (45)$$

Предположим противное, то есть  $u \notin N_0$ . Тогда в силу (23) имеет место  $V(u) > 0$ . Поэтому из (38) получаем

$$\dot{V}(u) \leq -D V(u) < 0, \quad (46)$$

что противоречит (45).  $\square$

## 6. Ограниченное $\pi$ -инвариантное глобально притягивающее множество системы (15)

Далее всюду через  $V(u)$  обозначается функция Ляпунова системы (15), определенная при любом  $u = (s, x) \in K$  согласно формуле (22). Чтобы использовать эту функцию в теореме Ла-Салля применительно к системе (15), необходимо доказать ограниченность полутраектории  $L_u^+$  при любом  $u = (s, x) \in K$ . Для этой цели полезно рассмотреть свойства следующего семейства множеств

$$N_c = \{u \in K \mid V(u) \leq c\}, \text{ где } c \in \mathbb{R}. \quad (47)$$

В силу неотрицательности функции  $V(u)$  из (47) следует

$$N_0 = \{u \in K \mid V(u) = 0\}, \quad (48)$$

то есть  $N_0$  – есть множество нулей функции  $V(u)$ , которое уже рассматривалось ранее (см. (40)).

**Предложение 6.1.** Пусть  $s_0, l_1, \dots, l_n \in \mathbb{R}_+$ . Тогда при любом  $c \in \mathbb{R}_+$  истинны следующие утверждения:

$$N_c = \{(s, x) \in K \mid s + \Gamma X - c \leq s_0 \leq s + l^+ X + c\}, \quad (49)$$

$$\emptyset \neq N_0 \subseteq N_c. \quad (50)$$

Кроме того, если  $\Gamma > 0$ , то

$$(\forall c \in \mathbb{R}_+) \text{ (множество } N_c \text{ ограничено)}. \quad (51)$$

**Доказательство.** С учетом определения (22) формулу (47) можно записать так:

$$N_c = \{(s, x) \in K \mid s_0 - s - l^+ X \leq c, \quad s + \Gamma X - s_0 \leq c\} \quad (52)$$

при любом  $c \in \mathbb{R}_+$ , что эквивалентно (49).

Из (49) получаем

$$N_0 = \{(s, x) \in K \mid s + l^- X \leq s_0 \leq s + l^+ X\}, \quad (53)$$

что влечет

$$(s, x) = (s_0, 0) \in N_0, \quad (54)$$

то есть  $N_0 \neq \emptyset$ . Включение  $N_0 \subseteq N_c$  следует непосредственно из определения (47).

Для доказательства утверждения (51) заметим, что из (49) следует

$$N_c \subseteq \{(s, x) \in K \mid s + l^- X \leq s_0 + c\}. \quad (55)$$

Но в силу  $l^- > 0$  правая часть (55) является ограниченным множеством. Поэтому и множество  $N_c$  ограничено.  $\square$

**Замечание.** Из (49) следует, что при любом  $c \in \mathbb{R}_+$  множество  $N_c$  можно рассматривать как множество решений конечной системы линейных неравенств, то есть  $N_c$  является полиэдром, см. [Рокафеллар, 1973].

**Предложение 6.2.** Пусть выполнены условия (16)–(20). Тогда для системы (15) истинны следующие утверждения:

$$(\forall u \in K) \left( \overline{L_u^+} \subseteq N_{V(u)} \right), \quad (56)$$

$$(\forall c \in \mathbb{R}_+) (N_c \text{ } n\text{-инвариантно}). \quad (57)$$

Кроме того, если  $l^- > 0$ , то для любого  $u \in K$  истинны и следующие утверждения:

$$\text{множество } \overline{L_u^+} \text{ ограничено, } J_u^+ = \mathbb{R}_+. \quad (58)$$

**Доказательство.** Пусть  $u \in K$ . Тогда в силу предложения 5.1 имеет место

$$\varphi_u(t) \in K \text{ при всех } t \in J_u^+. \quad (59)$$

Кроме того,

$$V(\varphi_u(t)) = V_u(t) \leq V_u(0) = V(u) \text{ при } t \in J_u^+, \quad (60)$$

где среднее неравенство следует из невозрастания функции  $V_u: J_u^+ \rightarrow \mathbb{R}_+$  (см. следствие 5.4). Из (60) следует

$$L_u^+ \subseteq N_{V(u)}. \quad (61)$$

Но множество  $N_{V(u)}$  замкнуто, так как функция  $V(u)$  непрерывна (см. предложение 5.2). Поэтому утверждение (61) влечет (56).

Докажем утверждение (57). Пусть  $c \in \mathbb{R}_+$  и  $u \in N_c$ . Тогда  $V(u) \leq c$  и, применяя (56) получим

$$L_u^+ \subseteq N_{V(u)} \subseteq N_c, \quad (62)$$

что и влечет (57).

Ограниченность множества  $\overline{L}_u^+$  следует из утверждений (56), (51) и влечет равенство  $J_u^+ = \mathbb{R}_+$ , которое легко доказывается с помощью предложения В на стр. 176 книги [Понтрягин, 1982].  $\square$

Напомним, что для любого  $u \in G$  предельное множество решения  $\varphi_u(t)$  обозначается как  $\Omega_u$  (см. (4) и замечание 5.1).

**Теорема 6.3.** Пусть выполнены условия (16)–(20) и

$$D > 0, \quad l^- > 0. \quad (63)$$

Тогда множество

$$N = \{(s, x) \in K \mid s + l^- X \leq s_0 \leq s + l^+ X\} \quad (64)$$

не пусто и является нейтральным множеством функции Ляпунова (22) системы (15).

Кроме того, множество  $N$  замкнуто, ограничено,  $n$ -инвариантно и для любого  $u = (s, x) \in K$  истинны следующие утверждения:

$$\emptyset \neq \Omega_u \subseteq N \subset K; \quad (65)$$

$$J_u^+ = \mathbb{R}_+, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} \rho(\varphi_u(t), \Omega_u) = 0; \quad (66)$$

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \rho(\varphi_u(t), N) = 0. \quad (67)$$

Последнее утверждение означает, что  $N$  есть глобально притягивающее в  $K$  множество системы (15).

**Доказательство.** Из (48), (49) и следствия 5.6 вытекает, что  $N$  есть нейтральное множество функции Ляпунова (22) системы (15).

Замкнутость множества  $N$  следует непосредственно из (64), его ограниченность и  $n$ -инвариантность следуют из  $N = N_0$  и утверждений (51), (57).

Утверждения (65, 66) являются следствием теоремы Ла-Салля (теорема 3.1), примененной к системе (15). Утверждение (67), очевидно, следует из (65) и (66).  $\square$

## 7. Заключение

Предложение 5.1, теорема 5.5 и теорема 6.3 являются общими в том смысле, что они применимы к любой конкретной модели эволюции на протоке (15) независимо от выбора конкретного вида функций  $\mu_i(s, x)$  и  $f_i(s, x)$ , характеризующих процессы роста, размножения и изменчивости в микробной популяции. Требуется только, чтобы эти функции удовлетворяли общим и естественным условиям (16)–(19). В частности, от выбора функций  $\mu_i, f_i$  не зависят функция Ляпунова  $V(s, x)$  и ее нейтральное множество  $N$ .

Из теоремы 6.3 следует, что любое решение системы (15) с начальным состоянием из ортанта  $K$  стремится к полиэдру  $N$  и, достигнув его, остается там в дальнейшем. Поэтому исследование любой конкретной модели вида (15) сводится к задаче ее исследования на множестве  $N$ . А это уже более простая задача, так как ограниченность и положительная инвариантность множества  $N$  позволяют эффективно использовать компьютер для нахождения и исследования полного набора предельных множеств системы (15), то есть семейства множеств  $\{\Omega_u \mid u \in K\}$ . В самом деле, естественна следующая трехэтапная схема использования компьютера для решения этой задачи.

На первом этапе строится конечное множество точек, равномерно распределенных по полиэдру  $N$ . Эта задача разрешима в силу ограниченности множества  $N$ . Причем плотность этого однородного облака точек можно выбрать сколь угодно большой, точнее, настолько большой, насколько позволяет мощность компьютера.

На втором этапе с помощью компьютера прослеживается эволюция этого облака точек в силу системы ОДУ (15). При этом оказывается возможным наблюдать, как с течением времени это изначально однородное облако точек становится неоднородным, как в нем постепенно формируются широкие области просветов, не содержащие точек этого облака. С другой стороны, оказывается возможным наблюдать, как в окрестности предельных множеств системы (15) формируются сгущения, уплотнения этого облака, которые и несут в себе информацию о числе и местоположении предельных множеств исследуемой системы.

Наконец, на третьем этапе, после того как приближенно установлено местоположение предельных множеств, используются стандартные компьютерные программы для их уточнения и дальнейшего исследования численными методами. Например, если это предельный цикл, то его уточнение проводится итерационным методом Ньютона применительно к отображению Пуанкаре на гиперплоскости, пересекающей этот цикл. Затем используются стандартные программы для слежения за предельным циклом при изменении параметра системы, нахождения критических значений параметра, при которых происходит вырождение предельного цикла в точку, в сепаратрисный контур и так далее. Соответствующие вычислительные алгоритмы и компьютерные программы разрабатывались в НИВЦ АН СССР еще в 1970-ые годы [Апонина и др., 1974; Апонин, Апонина, 1976].

## Список литературы

- Апонина Е. А., Апонин Ю. М., Крейцер Г. П., Шноль Э. Э. Предельные циклы системы двух дифференциальных уравнений. Пушкино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1974. – 45 с.
- Апонин Ю. М., Апонина Е. А. Сепаратрисы системы двух дифференциальных уравнений. Пушкино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1976. – 36 с.
- Govaerts W., Kuznetsov Yu. A. and Sijmave B. Continuation of codimension – 2 equilibrium bifurcations in CONTENT // In: Doedel E. and Tickerman L.S. (eds). Numerical methods for bifurcation problems and large-scale dynamical systems. Springer-Verlag, New-York, 2000. – P. 163–184.
- Kolmogoroff A. N. Sulla teoria di Volterra della lotta per l'esistenza // G. Ist. ital. attuar. – 1936. – Vol. 7. – P. 74–80.
- Колмогоров А. Н. Качественное изучение математических моделей динамики популяций // Пробл. кибернетики, 1972. – Т. 25, вып. 2. – С. 101–106.
- Руш Н., Абетс П., Лалуа М. Прямой метод Ляпунова в теории устойчивости. – М.: «Мир», 1980. – 304 с.
- Хенри Д. Геометрическая теория полулинейных параболических уравнений. – М.: «Мир», 1985. – 376 с.
- Шестаков А. А. Обобщенный прямой метод Ляпунова для систем с распределенными параметрами. – М.: КомКнига, 2007. – 320 с.
- Moser H. The dynamics of bacterial populations maintained in the chemostat. – Washington, 1958. – 155 p.
- Печуркин Н. С., Терсков И. А. Анализ кинетики роста и эволюции микробных популяций (в управляемых условиях). – Новосибирск: «Наука», 1975. – 216 с.
- Печуркин Н. С., Брильков А. В., Марченкова Т. В. Популяционные аспекты биотехнологии. – Новосибирск: «Наука», 1990. – 173 с.

- Stewart F. M., Levin B. R.* The population biology of bacterial plasmids: a priori conditions for the existence of conjugationally transmitted factors // *Genetics*, 1977. – V 87, № 2. – P. 209–228.
- Апонин Ю. М.* Популяционная динамика бактериальных плазмид в условиях хемостатного культивирования. Препринт. Пущино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1982. – 18 с.
- Апонин Ю. М., Апонина Е. А., Вельков В. В.* Математическое моделирование процессов непрерывного культивирования микроорганизмов, содержащих нестабильные гибридные плазмиды. Препринт. – Пущино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1984. – 21 с.
- Апонин Ю. М., Апонина Е. А.* О некоторых условиях устойчивого поддержания нестабильных плазмид в микробных популяциях при длительном непрерывном культивировании // Исследования по математической биологии. Сб. научн. трудов, посвященный памяти А. Д. Базыкина. – Пущино: ОНТИ ПНЦ РАН, 1996. – С. 32–48.
- Апонин Ю. М., Апонина Е. А.* Математическое моделирование эволюции бактериальных популяций в условиях длительного непрерывно-проточного культивирования // Шестые Курдюмовские чтения: «Синергетика в естественных науках». Материалы Межд. Междисцип. научн. конференции. – Тверь: Твер. гос. ун-т, 2010. – С. 26–29.
- Понтрягин Л. С.* Обыкновенные дифференциальные уравнения. – М.: «Наука», 1982. – 332 с.
- Апонин Ю. М., Апонина Е. А.* Иерархия моделей математической биологии и численно-аналитические методы их исследования // *Математическая биология и биоинформатика*. 2007. – Т. 2, – № 2. С. 347–360, [http://www.matbio.org/downloads/Aponin2007\(2\\_347\).pdf](http://www.matbio.org/downloads/Aponin2007(2_347).pdf)
- Апонин Ю. М., Апонина Е. А.* Математическое моделирование эволюции бактериальных популяций в непрерывной культуре с учетом немутационной изменчивости генома // *Биофизика*. 2008. – Т. 53, вып. 4. – С. 638–645.
- Красносельский М. А.* Оператор сдвига по траекториям дифференциальных уравнений. – М.: «Наука», 1966. – 332 с.
- Рокафеллар Р.* Выпуклый анализ. – М.: «Мир», 1973. – 471 с.