DOI: 10.20537/2076-7633-2021-13-1-87-104

МОДЕЛИ В ФИЗИКЕ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК: 519.245+532.72

Стохастическое моделирование химических реакций в субдиффузионной среде

Д.А. Зенюк

Институт прикладной математики им. М. В. Келдыша РАН, 125047, г. Москва, Миусская пл., д. 4

E-mail: eldrich@yandex.ru

Получено 09.11.2020, после доработки — 14.12.2020. Принято к публикации 15.12.2020.

В последние десятилетия активно развивается теория аномальной диффузии, объединяющая различные транспортные процессы, в которых характерное среднеквадратичное рассеяние растет со временем по степенному закону, а не линейно, как для нормальной диффузии. Так, к примеру, диффузия жидкостей в пористых телах, перенос зарядов в аморфных полупроводниках и молекулярный транспорт в вязких средах демонстрируют аномальное «замедление» по сравнению со стандартной моделью.

Удобным инструментом исследования таких процессов является прямое стохастическое моделирование. В работе описана одна из возможных схем такого рода, в основе которой лежит процесс восстановления с временами ожидания, имеющими степенную асимптотику. Аналитические построения показывают тесную связь между рассмотренным классом случайных процессов и уравнениями с производными нецелого порядка. Этот подход легко можно распространить (соответствующий алгоритм представлен в тексте) на системы, в которых, помимо транспорта, возможны химические реакции. Актуальность исследований в этой области продиктована тем, что точный вид интегро-дифференциальных уравнений, описывающих химическую кинетику в системах с аномальной диффузией, остается пока предметом дискуссии.

Поскольку рассматриваемый класс случайных процессов не обладает марковским свойством, здесь возникают принципиально новые проблемы по сравнению с моделированием химических реакций при нормальной диффузии. Главная из них заключается в способе, которым определяется, какие молекулы должны «погибнуть» в ходе реакции. Поскольку точная схема, отслеживающая каждую возможную комбинацию реактантов, неприемлема с вычислительной точки зрения из-за слишком большого числа таких комбинаций, было предложено несколько простых эвристических процедур. Серия вычислительных экспериментов показала, что результаты весьма чувствительны к выбору одной из этих эвристик.

Ключевые слова: аномальная диффузия, химическая кинетика, метод Монте-Карло

MODELS IN PHYSICS AND TECHNOLOGY

UDC: 519.245+532.72

Stochastic simulation of chemical reactions in subdiffusion medium

D.A. Zenyuk

Keldysh Institute of Applied Mathematics, 4 Miusskaya square, Moscow, 125047, Russia

E-mail: eldrich@yandex.ru

Received 09.11.2020, after completion – 14.12.2020. Accepted for publication 15.12.2020.

Theory of anomalous diffusion, which describe a vast number of transport processes with power law mean squared displacement, is actively advancing in recent years. Diffusion of liquids in porous media, carrier transport in amorphous semiconductors and molecular transport in viscous environments are widely known examples of anomalous deceleration of transport processes compared to the standard model.

Direct Monte Carlo simulation is a convenient tool for studying such processes. An efficient stochastic simulation algorithm is developed in the present paper. It is based on simple renewal process with interarrival times that have power law asymptotics. Analytical derivations show a deep connection between this class of random process and equations with fractional derivatives. The algorithm is further generalized by coupling it with chemical reaction simulation. It makes stochastic approach especially useful, because the exact form of integrodifferential evolution equations for reaction — subdiffusion systems is still a matter of debates.

Proposed algorithm relies on non-markovian random processes, hence one should carefully account for qualitatively new effects. The main question is how molecules leave the system during chemical reactions. An exact scheme which tracks all possible molecule combinations for every reaction channel is computationally infeasible because of the huge number of such combinations. It necessitates application of some simple heuristic procedures. Choosing one of these heuristics greatly affects obtained results, as illustrated by a series of numerical experiments.

Keywords: anomalous diffusion, chemical kinetics, Monte Carlo methods

Citation: Computer Research and Modeling, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 87–104 (Russian).

Введение

Стохастические модели для описания коллективной динамики системы химических веществ, способных вступать в реакции, появились относительно давно, в середине 70-х годов прошлого века [Gillespie et al., 2013]. Потребность в развитии этого инструментария объясняется тем, что стандартный к тому времени аппарат для исследования таких систем — автономные системы дифференциальных уравнений (*reaction rate equation, RRE*) — не мог дать адекватное описание в тех случаях, когда количество молекул некоторых реактантов было мало. Оказалось, что во многих системах, в первую очередь биохимических, случайные флуктуации количества молекул могут играть критически важную роль [Tsimring, 2014]. В качестве примеров можно привести экспрессию генов, которая осуществляется с помощью всего лишь одной или двух мРНК, или первичные этапы некоторых сигнальных путей. В результате все большее количество работ было посвящено развитию стохастических методов моделирования химической кинетики, а также сопутствующих вычислительных техник.

Использование стохастических моделей для описания химической кинетики в мультистабильных системах более адекватно из теоретических соображений. Автономная система дифференциальных уравнений может обладать несколькими устойчивыми аттракторами, каждый из которых имеет свою область притяжения: в зависимости от начального состояния система после некоторого переходного периода окажется в одном из устойчивых состояний, покинуть которое она уже не сможет. Напротив, в рамках стохастического подхода случайные флуктуации могут индуцировать переходы с одного устойчивого состояния на другое. Детерминированные модели химической кинетики, по крайней мере записанные на основе закона действующих масс, не способны воспроизвести этот эффект. Помимо этого, рандомизированные модели позволяют естественным образом учитывать стохастический резонанс (подробнее об этом механизме см. в [Wellens et al., 2003]). Согласно одной из гипотез [Paulsson et al., 2000], многие внутриклеточные процессы в процессе эволюции были адаптированы таким образом, чтобы максимально использовать способность стохастического резонанса для усиления внешних сигналов.

Помимо отмеченных теоретических аспектов, стохастические имитационные модели имеют ряд преимуществ с вычислительной точки зрения. Криволинейные границы, наличие субструктурных элементов (обладающих какими-либо выделенными свойствами), запаздывающий отклик системы на происходящие в ней события (например, готовая молекула мРНК появляется спустя некоторое время после того, как была инициирована транскрипция ДНК) — включение всех этих дополнительных механизмов в детерминированную модель на основе дифференциальных уравнений может потребовать ее существенной модификации или использования более сложных вычислительных методов. Вероятностный подход в этом смысле гораздо более удобен.

Один из наиболее известных стохастических алгоритмов имитации химической кинетики был предложен Д. Гиллеспи в 1976 году [Gillespie, 1977]. Отталкиваясь от первичных принципов молекулярно-кинетической теории, он показал, что для реакций в «хорошо перемешанной» газовой среде коллективная динамика может быть представлена в виде марковского процесса с дискретными состояниями и непрерывным временем. Заметно позже, в 2009 году, этот анализ был обобщен на случай жидкой среды при условии, что молекулы растворителя меньше, чем молекулы реактантов. Под хорошо перемешанной здесь следует понимать среду, в которой любая молекула с примерно равной вероятностью может быть обнаружена в любой подобласти. Заметим, что это никак не связано с количеством самих молекул и не требует какой-либо регулярности в их размещении. Кроме того, совокупный объем всех молекул должен быть много меньше объема самого домена.

Эволюция любой такой марковской системы может быть описана с помощью системы дифференциальных уравнений, выражающих изменение вероятностей нахождения в каждом из возможных состояний. Эти системы называются основным кинетическим уравнением (*chemical* *master equation*, *CME*). При выполнении некоторых дополнительных предположений из CME могут быть получены приближенные модели: химическое уравнение Фоккера–Планка (*chemical Focker–Planck equation*) и ассоциированное с ним химическое уравнение Ланжевена (*chemical Langevin equation*, *CLE*), а также уравнения метода ван Кампена (*system size expansion*) [Schnoerr et al., 2017]. Все эти конструкции используют нотацию непрерывных состояний, то есть переходят от подсчета молекул к концентрациям. Наконец, было показано, что в термодинамическом пределе, когда количество молекул стремится к бесконечности, CLE превращаются в хорошо известные автономные системы уравнений химической кинетики RRE.

Предположения об однородности среды, необходимые для обоснования алгоритма Гиллеспи и его дальнейших обобщений, в некоторых ситуациях оказываются излишне ограничивающими. Например, наличие клеточных компартментов, то есть выделенных отсеков внутриклеточного пространства, обычно имеющих собственную липидную мембрану, и других субьединиц, в которых локализованы определенные биохимические процессы, требует учитывать пространственную структуру. В детерминированных моделях это обычно достигается за счет перехода к системам параболических уравнений с источниками. Начиная с работы А. Тьюринга модели такого типа стали базовым объектом для изучения процессов формирования сложных пространственно-временных паттернов [Cross, Hohenberg, 1993; Hoyle, 2006]. Стохастические модели, которые могут описывать совместное действие диффузионного транспорта и химических реакций, также известны [Erban, Chapman, 2020]: все они используют тот факт, что диффузия также является марковским процессом.

За последние десятилетия был накоплен значительный объем экспериментальных данных [Klages et al., 2008], указывающих, что во многих системах типичная картина диффузии, основанная на теории Эйнштейна–Смолуховского, нарушается. Соответствующие транспортные процессы были объединены под названием аномальной диффузии. Формально характеристической особенностью этих процессов является степенная зависимость среднеквадратичного рассеяния от времени: $\langle X^2(t) \rangle \sim t^{\alpha}$. Случай $0 < \alpha < 1$ соответствует субдиффузии, $1 < \alpha < 2$ супердиффузии. В ряде исследований отмечается, что субдиффузия играет важную роль во многих внутриклеточных процессах. Так, в [Weiss et al., 2004] с помощью техники флуоресцентной корреляционной спектроскопии было установлено, что транспорт макромолекул в цитозоле является субдиффузионным, с показателем $\alpha = 0.526$. Разумеется, аномальная диффузия не ограничена только лишь биохимическими системами: другими характерными примерами являются транспорт носителей заряда в аморфных полупроводниках или динамика жидкостей в пористых и губчатых телах.

Физические теории, объясняющие аномальный характер диффузии, весьма разнообразны. К примеру, в контексте молекулярной биологии отмечают три ключевых фактора [Bressloff, 2014]. Первым является скученность макромолекул в цитозоле и внутриклеточных компартментах (например, эндоплазматическом ретикулуме и митохондриях): большое количество макромолекул, которые не обязательно участвуют в рассматриваемых реакциях, могут тем не менее занимать до половины всего объема. Из-за этого молекулы реактантов встречают множество препятствий на своем пути, что приводит к наблюдаемому замедлению диффузионного транспорта, а само пространство, в котором они движутся, становится отчасти похожим на фрактал. Вторым фактором являются диффузионные ловушки, на некоторое время обездвиживающие молекулы реактантов, как это происходит, например, при связывание лигандов с клеточными рецепторами. Наконец, субдиффузионное поведение может объясняться наличием памяти: цитозоль является достаточно вязкой средой, которая демпфирует свободное движение молекул и вносит в их движение значительную дальнюю корреляцию (*long-range dependency*).

Известно [Meershaert, Sikorskii, 2019], что адекватным математическим формализмом для описания аномальной диффузии является аппарат производных нецелого порядка. Эти производ-

КОМПЬЮТЕРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЕ

ные представляют собой нелокальные интегродифференциальные операторы, причем интеграл в них имеет форму свертки со слабосингулярной степенной функцией. Теория уравнений с производными такого типа пока еще только развивается, однако ряд результатов уже получен на достаточном уровне строгости (см., например, [Kilbas et al., 2006]).

Уже неоднократно предпринимались попытки обобщить модель реакции–диффузии на случай субдиффузионного транспорта. Попытки эти, однако, натолкнулись на ряд трудностей (см. обсуждение в [Yuste et al., 2012]). Например, остается неясным, должны ли дробные операторы действовать на оба слагаемых — диффузионное и реактивное — или только на одно из них. Предположительно [Volpert et al., 2013] это зависит от того, должны ли физические механизмы, замедляющие диффузию, в равной мере изменять и скорость протекания реакций. Помимо этого, оказалось, что даже для простейших линейных двухкомпонентных систем с производными нецелого порядка решения могут становиться отрицательными [Henry et al., 2006].

В такой ситуации кажется вполне оправданным использовать стохастические имитационные модели, дающие возможность напрямую задавать правила эволюции системы и описать конкуренцию между транспортом и химическими реакциями. Один из возможных подходов к построению такой рандомизированной модели будет представлен в настоящей работе. Предложенный алгоритм во многом аналогичен тому, что был кратко описан в [Chiu, Chiam, 2008]. В настоящей работе, однако, основной акцент будет сделан на процедуре предельного перехода для стохастической аппроксимации субдиффузии, демонстрирующего связь с дифференциальными уравнениями нецелого порядка, а также на проблеме отбора реагирующих молекул. Как будет показано далее, второй аспект играет критически важную роль.

Имитационная модель субдиффузии

Рассмотрим два вспомогательных случайных процесса. Первый из них представляет собой обычную цепь Маркова X_n , $n \in \mathbb{N}$, пространство состояний которой *S* является подмножеством (возможно, неограниченным) \mathbb{Z} . Если *S* совпадает с \mathbb{Z} , то переходные вероятности имеют вид

$$p_{ij} = \mathbb{P}(X_{n+1} = j | X_n = i) = \begin{cases} p, & j = i+1, \\ 1 - p - q, & j = i, \\ q, & j = i-1. \end{cases}$$
(1)

При этом должно выполняться $0 \le p, q \le 1$ и $p + q \le 1$. Если же *S* ограничено, то переходы между внутренними состояниями описываются теми же соотношениями (1), а поведение в «граничных» состояниях необходимо рассматривать отдельно. Для определенности будем считать, что $S = \{0, 1, ..., M\}$. Тогда, например, если границы области являются отражающими, то $p_{00} = 1 - p$, $p_{01} = p, p_{MM} = 1 - q$ и $p_{M,M-1} = q$. Еще один возможный сценарий — периодические условия на границах с $p_{0,M} = q, p_{M,0} = p$. Наконец, мы можем рассматривать случай поглощающих границ: для этого расширим пространство состояний до $S \cup \Lambda$ и доопределим вероятности перехода соотношениями $p_{0,\Lambda} = p, p_{M,\Lambda} = q$, и $p_{\Lambda,\Lambda} = 1$. Это означает, что попытка выйти за пределы множества *S* прерывает процесс, переводя его в формальное состояние Λ , которое уже нельзя покинуть. Границы также могут быть реактивными, то есть с фиксированной вероятностью на них может происходить поглощение, а в противном случае — отражение.

Второй процесс, T_n , представляет собой случайное блуждание вида $T_n = \theta_1 + \ldots + \theta_n$, где θ_i — независимые в совокупности и одинаково распределенные неотрицательные абсолютно непрерывные случайные величины. Для удобства обозначений введем также случайную величину θ , имеющую такое же распределение, как и все θ_i . С этим процессом ассоциирован еще один случайный процесс $N(t) = \max\{n: T_n \leq t\}$, который является обратным к T_n :

$$\mathbb{P}\left(T_n \ge t\right) = \mathbb{P}\left(N(t) \le n\right).$$

Легко видеть, что процесс N(t) подсчитывает количество некоторых событий (природа которых сейчас не важна) к моменту времени t, а величины θ_i можно интерпретировать как времена ожидания между последовательными событиями. Хорошо известным примером процессов такого типа является однородный процесс Пуассона — в этом случае θ_i распределены экспоненциально. Для произвольных распределений времен ожидания он называется процессом восстановления (*renewall process*); см., например, [Grimmet, Sterzaker, 2001]. Следует подчеркнуть, что T_n всегда обладает марковским свойством (то есть T_n зависит только от T_{n-1}), но обратный к нему процесс N(t) будет марковским, если и только если θ_i распределены экспоненциально.

Из этих двух процессов мы теперь сконструируем более сложный процесс с непрерывным временем: $Z(t) = X_{N(t)}$. Его динамика вполне понятна: через случайные промежутки времени θ_i система, пространство состояний которой совпадает с *S*, перемещается в одно из соседних (или так, как это предписано для граничных точек) с текущим состоянием. Сам процесс Z(t) будет марковским, если таковым будет N(t). В общем же случае его можно классифицировать лишь как полумарковский (см. [Королюк, Турбин, 1976]).

Пусть $U_i(t) = \mathbb{P}(Z(t) = i)$, а $Q_i(t, k)$ обозначает вероятность «прибытия» процесса в состояние *i* в момент времени *t* в точности за *k* скачков. Тогда

$$\begin{aligned} Q_i(t,k) &= \sum_{j \in S} \mathbb{P} \left(X_{k-1} = j, X_k = i, N(t) = k \right) = \\ &= \sum_{j \in S} \mathbb{P} \left(X_k = i | X_{k-1} = j, N(t) = k \right) \mathbb{P} \left(X_{k-1} = j, N(t) = k \right) = \\ &= \sum_{j \in S} p_{ji} \int_0^t \mathbb{P} \left(X_{k-1} = j, N(t-s) = k-1 \right) w(s) ds = \sum_{j \in S} p_{ji} \int_0^t Q_j (t-s,k-1) w(s) ds, \end{aligned}$$

где w — плотность распределения θ . Здесь мы воспользовались независимостью процессов X_n и N(t), а также обобщенной теоремой о полной вероятности (см., например, [Grimmet, Sterzaker, 2001]). Интеграл в этом соотношении выражает полную вероятность того, что за k - 1 скачков мы прибыли в j к моменту времени t - s и время ожидания до следующего скачка в точности равно s. Поскольку прибытия в состояние i ровно за k скачков при разных k являются несовместными событиями, мы можем определить полную вероятность прибытия в состояние i к моменту времени t как $Q_i(t) = \sum Q_i(t, k)$. Заметим также, что

$$Q_i(t) = Q_i(t,0) + \sum_{k=1}^{+\infty} \sum_{j \in S} p_{ji} \int_0^t Q_j(t-s,k-1)w(s)ds = Q_i(t,0) + \sum_{j \in S} p_{ji} \int_0^t Q_j(t-s)w(s)ds.$$

Значение $Q_i(t, 0)$ определяется начальным состоянием процесса. Для определенности будем считать, что с вероятностью 1 оно равно какому-нибудь фиксированному числу $i_* \in S$.

Для любого t > 0 справедливо

$$U_{i}(t) = \sum_{k=0}^{+\infty} \mathbb{P}\left(X_{k} = i, T_{k} \leq t, T_{k+1} > t\right) = \int_{0}^{t} Q_{i}(s)W(t-s)ds.$$
(2)

Величина W(t - s) здесь равна вероятности того, что за временной промежуток длиной t - s не произойдет ни одного скачка:

$$W(t) = \mathbb{P}(\theta > t) = \int_{t}^{+\infty} w(s)ds = 1 - \int_{0}^{t} w(s)ds, \quad W'(t) = -w(t)$$

КОМПЬЮТЕРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ____

Соотношение (2) имеет следующий смысл: мы рассматриваем все возможные сценарии, при которых система прибывает в состояние *i* в промежуточный момент времени *s* и остается в нем же вплоть до момента времени *t*. Предполагая, что подынтегральное выражение удовлетворяет необходимым требованиям, выполним дифференцирование по *t*:

$$\frac{dU_i}{dt} = Q_i(t)W(0) + \int_0^t Q_i(s)w(t-s)ds = \\ = \sum_{j \in S} p_{ji} \int_0^t Q_j(t-s)w(s)ds - \int_0^t Q_i(s)w(t-s)ds = \sum_{j \in S} \left(p_{ji} - \delta_{ij}\right) \int_0^t Q_j(s)w(t-s)ds$$

Здесь δ_{ij} — символ Кронекера, и мы воспользовались тем, что W(0) = 1, поскольку θ абсолютно непрерывны и неотрицательны.

Для дальнейшего анализа удобнее всего будет использовать интегральное преобразование Лапласа по t. Будем обозначать образ функции f(t) как $\widehat{f}(s)$ или соотношением $f \neq \widehat{f}$. Из (2) и теоремы об изображении свертки следует $\widehat{U}_i = \widehat{Q}_i \widehat{W}$, что, в свою очередь, позволяет записать

$$\int_{0}^{t} Q_{j}(s)w(t-s)ds \rightleftharpoons \widehat{Q}_{j}\widehat{w} = \frac{\widehat{U}_{j}\widehat{w}}{\widehat{W}} = \widehat{U}_{j}\widehat{K}, \quad \widehat{K} = \frac{s\widehat{w}(s)}{1-\widehat{w}(s)},$$

в предположении, что оригинал *K*(*t*) существует. Окончательно для величин *U_i* получим систему интегро-дифференциальных уравнений

$$\frac{dU_i}{dt} = \sum_{j \in S} \left(p_{ji} - \delta_{ij} \right) \int_0^t U_j(s) K(t-s) ds$$
(3)

с начальными условиями $U_i(0) = \delta_{0,i_*}$.

Решение системы (3) при определенных дополнительных предположениях о функции памяти *K* (*memory kernel*) можно получить, используя технику интегральных преобразований или, в некоторых случаях, производящие функции. Нас, однако, больше будет интересовать процедура предельного перехода, позволяющая свести эту систему к уравнению, похожему на обычное уравнение диффузии, с той лишь разницей, что оно будет содержать производную Капуто по времени (ее определение будет дано ниже). Для этого изменим масштаб времен ожидания, умножив T_n на $\tau > 0$, и положим $U_i(t) = u(x, t)$, где $i = \lfloor x/h \rfloor$ обозначает ближайшее снизу к x/hцелое число, h > 0. Времена ожидания теперь будут иметь плотность распределения $w(\tau t)/\tau$. Тогда после применения к (3) преобразования Лапласа получим

$$s\widehat{U}_i(s) - U_i(0) = \sum_{j \in S} \left(p_{ji} - \delta_{ij} \right) \widehat{K}(s) \widehat{U}_j(s).$$

Разложение в ряд Тейлора для $U_{i\pm 1}(t)$ и явное выражение для переходных вероятностей p_{ji} позволяют переписать это уравнение в виде

$$\widehat{su}(x,s) - u(x,0) = \widehat{K}(s) \left[\frac{\partial \widehat{u}}{\partial x}(p-q)h + \frac{\partial^2 \widehat{u}}{\partial x^2} \frac{(p+q)h^2}{2} + O(h^3) \right].$$
(4)

Всюду далее будем считать, что случайное блуждание X_n является симметричным, то есть p = q и адвективное слагаемое в (4) исчезает.

2021, T. 13, № 1, C. 87–104

Чтобы продвинуться дальше, мы должны выбрать конкретный закон распределения времен ожидания. Начнем с одной из самых простых схем, где θ имеет стандартное экспоненциальное распределение:

$$w(t) = e^{-t}, \quad \widehat{w}(s) = \frac{1}{1+s}, \quad \widehat{K}(s) = \frac{s\widehat{w}(\tau s)}{1-\widehat{w}(\tau s)} = \frac{1}{\tau}.$$

Подстановка в (4) приводит к

$$\widehat{su}(x,s) - u(x,0) = D_{h,\tau} \frac{\partial^2 \widehat{u}}{\partial x^2} + \tau^{-1} O(h^3), \quad D_{h,\tau} = \frac{ph^2}{\tau}.$$

Устремив теперь h и τ к нулю так, чтобы существовал конечный предел $D_{h,\tau}$, и обращая преобразование Лапласа, мы получим хорошо знакомое уравнение диффузии. К точно такому же результату, с несколько другим соотношением для коэффициента диффузии, приведет схема, в которой времена ожидания будут иметь Г-распределение с параметром α :¹

$$w(t) = \frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)}e^{-t}, \quad \widehat{w}(s) = \frac{1}{(1+s)^{\alpha}}, \quad \widehat{K}(s) = \frac{s}{(1+\tau s)^{\alpha}-1} \sim \frac{1}{\alpha\tau}, \quad D_{h,\tau} = \frac{ph^2}{\alpha\tau}.$$

Более интересен случай, когда θ имеет распределение Миттаг-Леффлера:

$$w(t) = -\frac{d}{dt}E_{\alpha}(-t^{\alpha}), \quad E_{\alpha}(z) = \sum_{k=0}^{+\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\alpha k+1)}, \quad \widehat{w}(s) = \frac{1}{1+s^{\alpha}}$$

с 0 < α < 1. Детальное описание свойств функции Миттаг-Леффлера E_{α} и обширную библиографию можно найти в [Gorenflo et al., 2014]. Образ функции памяти имеет вид $\widehat{K}(s) = s^{1-\alpha}/\tau^{\alpha}$, откуда следует

$$s^{\alpha}\widehat{u}(x,s) - s^{\alpha-1}u(x,0) = D_{h,\tau}\frac{\partial^{2}\widehat{u}}{\partial x^{2}} + \tau^{-\alpha}O(h^{3}), \quad D_{h,\tau} = \frac{ph^{2}}{\tau^{\alpha}}.$$
(5)

Известно [Kilbas et al., 2006], что выражение в левой части (5) является преобразованием Лапласа от производной Капуто:

$$\left(\mathcal{D}_{0+}^{\alpha}u\right)(x,t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)}\int_{0}^{t}\frac{f'(x,s)ds}{(t-s)^{\alpha}}, \quad 0 < \alpha < 1.$$

Подробное изложение теории интегро-дифференциальных операторов нецелого порядка, к которым относится и производная Капуто, выходит далеко за рамки настоящей работы, заинтересованный читатель сможет найти его в [Samko et al., 1993; Kilbas et al., 2006]. Возвращаясь к (5), окончательно получим дробное² уравнение диффузии:

$$\left(\mathcal{D}_{0+}^{\alpha}u\right)(x,t) = D\frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \quad D = \lim_{\tau,h\to+0} D_{\tau,h}.$$
(6)

Определенное неудобство распределения Миттаг-Леффлера связано с тем, что для него нет эффективных процедур генерации выборочных совокупностей. Вместо него можно использовать и другие вероятностные законы, например распределение Парето с носителем $[0, +\infty)$:

$$w(t) = \frac{\alpha}{(1+t)^{\alpha+1}}, \quad 0 < \alpha < 1, \quad \widehat{w}(s) = \alpha s^{\alpha} e^{s} \Gamma(-\alpha, s),$$

¹ Поскольку масштабный коэффициент *т* уже учтен, распределения времен ожидания будут рассматриваться в стандартизованной форме, с точностью до параметров, задающих масштаб.

² Термин «дробный» (*fractional*) является общеупотребительным, хотя и не совсем точным, для обозначения интегродифференциальных операторов нецелого порядка и содержащих их уравнений.

где Г(-*a*, *s*) — верхняя неполная Г-функция. Для нее известно [Bateman, Erdélyi, 1953] представление в виде степенного ряда

$$\Gamma(-\alpha, s) = \Gamma(-\alpha) - \sum_{k=0}^{+\infty} \frac{(-1)^k s^{k-\alpha}}{k!(k-\alpha)},$$

которое справедливо при всех $\alpha \neq 0, 1, 2...$ и *s*. Заменив экспоненту рядом Маклорена, получим

$$\alpha s^{\alpha} e^{s} \Gamma(-\alpha, s) = \alpha s^{\alpha} \left[1 + s + \frac{s^{2}}{2} + \dots \right] \left[\Gamma(-\alpha) - \frac{s^{-\alpha}}{0 - \alpha} + \frac{s^{1-\alpha}}{1 - \alpha} + \dots \right] =$$
$$= \alpha \left[s^{\alpha} \Gamma(-\alpha) + \frac{1}{\alpha} + \frac{s}{1 - \alpha} + s^{1+\alpha} \Gamma(-\alpha) + \frac{s}{\alpha} + \dots \right] = 1 - s^{\alpha} \Gamma(1 - \alpha) + \frac{s}{1 - \alpha} + \dots$$

Здесь мы воспользовались тождеством $\Gamma(1 - \alpha) = -\alpha \Gamma(-\alpha)$. Хорошо видно, что если $0 < \alpha < 1$, то при $\tau \to +0$ выполняется $\widehat{K} \sim s^{1-\alpha}/[\tau^{\alpha}\Gamma(1-\alpha)]$, и мы получим уравнение (6) с $D_{\tau,h} = ph^2/[\tau^{\alpha}\Gamma(1-\alpha)]$. Если же $\alpha > 1$, то $\widehat{K} \sim (\alpha - 1)/\tau$, и предельный переход приводит к обычному уравнению диффузии.

Рассмотрим теперь схему с устойчивыми временами ожидания. В нотации [Nolan, 2020] мы используем $\theta \sim S(\alpha, 1, 1, 0)$ с $0 < \alpha < 1$. В этом классе распределений лишь при $\alpha = 1/2$ плотность может быть выражена в элементарных функциях — это распределение Леви–Смирнова с плотностью $w(t) = e^{-0.5/t} / \sqrt{2\pi t^3}$. Тем не менее преобразование Лапласа этих плотностей имеет достаточно простой вид: $\widehat{w}(s) = e^{-(s/\gamma)^{\alpha}}$, $\gamma^{\alpha} = \cos \alpha \pi/2$. Тогда

$$\widehat{K}(s) = \frac{s}{e^{(\tau s/\gamma)^{\alpha}} - 1} \sim s^{1-\alpha} \frac{\cos \alpha \pi/2}{\tau^{\alpha}}, \quad D_{h,\tau} = \frac{ph^2 \cos \alpha \pi/2}{\tau^{\alpha}}.$$
(7)

Следует обратить внимание, что все распределения, приводящие к уравнению нецелого порядка (6), имеют степенную асимптотику для вероятностей больших значений, а именно: $\mathbb{P}(\theta > t) \sim t^{-\alpha} c \ 0 < \alpha < 1$ при больших t. Разумеется, это не может быть простым совпадением. Из теоремы Караматы [Bingham et al., 1987] следует, что если функция распределения W удовлетворяет при $t \to +\infty$ соотношению $1 - W(t) \sim Ct^{-\beta}/\beta$, где $0 < \beta < 1$ и C > 0, то

$$1 - \widehat{w}(s) \sim A s^{\beta}, \quad A = \frac{C\pi}{\Gamma(1+\beta)\sin\beta\pi}, \quad s \to +0.$$

В таком случае образ функции памяти эквивалентен $s^{1-\beta}/(A\tau^{\beta})$, что приводит к появлению оператора Капуто. В качестве примера рассмотрим распределение Фиска, которое имеет случайная величина, логарифм которой распределен по логистическому закону. Его плотность равна

$$w(t) = \frac{\alpha t^{\alpha - 1}}{\left(1 + t^{\alpha}\right)^2}, \quad 0 < \alpha < 1.$$

Преобразование Лапласа для нее в явном виде неизвестно, однако с помощью приведенного выше результата мы можем показать, что результат предельного перехода будет точно таким же, как и для распределения Парето. Действительно, $W(t) = (1 + t)^{-\alpha} \sim t^{-\alpha}$, так что $C = \alpha$ и

$$D_{h,\tau} = \frac{ph^2}{A\tau^{\alpha}} = \frac{ph^2\Gamma(1+\alpha)\sin\alpha\pi}{\tau^{\alpha}\alpha\pi} = \frac{ph^2\Gamma(\alpha)\sin\alpha\pi}{\tau^{\alpha}\pi} = \frac{ph^2\Gamma(1-\alpha)}{\tau^{\alpha}}$$

где мы воспользовались формулой дополнения Эйлера для Г-функций.

Остановимся кратко на граничных условиях. Для определенности будем рассматривать левую отражающую границу: при попытке перейти «влево» из состояния 0 процесс должен остаться в 0. Основное уравнение (3) для i = 0 принимает вид

$$\frac{dU_0}{dt} = \int_0^t \left[qU_1(s) - pU_0(s) \right] K(t-s) ds.$$

Если же мы запишем соотношение (3) формально в отсутствие границы, то оно бы выглядело как

$$\frac{dU_0}{dt} = \int_0^t \left[pU_{-1}(s) - (p+q)U_0(s) + qU_1(s) \right] K(t-s) ds.$$

Отсюда следует, что при любом t должно выполняться условие $U_0(t) = U_{-1}(t)$, при выводе которого необходимо помнить, что мы рассматриваем только симметричные блуждания X_n с p = q. Предельный переход приводит к

$$u(0,t) - u(0,t) + h \frac{\partial u}{\partial x}\Big|_{x=0} + O(h^2) = 0.$$

Поскольку h положительно, отсюда немедленно выполняется обычное условие отсутствия потока на границе x = 0. Граничные условия других типов рассматриваются аналогично. Более общий подход к выводу граничных условий см. в [Weiss, 1994, гл. 5].

На рис. 1 показаны результаты усреднения 10^6 траекторий рассмотренного выше случайного процесса при малых h и τ при различном выборе параметров. Для этого вычислительного эксперимента удобно задать фиксированные значения коэффициента диффузии D и шага разбиения h и по ним определить подходящий временной масштаб. Например, для времен ожидания с односторонним α -устойчивым распределением получим

$$\tau = \left(\frac{ph^2 \cos \alpha \pi/2}{D}\right)^{1/\alpha}$$

Если заданы граничные условия, то значение h связано с количеством состояний M соотношением h = 1/M, так что расчетный домен всегда совпадает с отрезком [0, 1].

Точное решение задачи Коши для уравнения (6) с начальным условием $u(x, 0) = \delta(x)$ известно [Meershaert, Sikorskii, 2019]: оно представляет собой свертку

$$u(x,t) = \int_{0}^{+\infty} \phi(x)g(r)dr,$$
(8)

где ϕ — плотность распределения Гаусса с нулевым средним и дисперсией $2D(t/r)^{\alpha}$, g — плотность одностороннего α -устойчивого распределения с преобразованием Лапласа $e^{-s^{\alpha}}$.¹ Решения начально-краевых задач для уравнения (6) можно получить с помощью разделения переменных: они совпадают с решениями уравнений с обычными производными, с той лишь разницей, что вместо экспонент будут содержать функции Миттаг-Леффлера. Так, например, решение задачи с однородными условиями Неймана и начальным условием u(x, 0) = 6x(1 - x) на отрезке [0, 1] будет иметь вид

$$u(x,t) = 1 - 12 \sum_{k=1}^{+\infty} \frac{(-1)^k + 1}{k^2 \pi^2} E_\alpha \left(-Dk^2 \pi^2 t^\alpha \right) \cos k\pi x.$$
(9)

¹ Обращаем внимание, что здесь параметризация отлична от той, что была использована в (7). Вообще, для устойчивых распределений известно не менее десяти различных схем обозначений, что необходимо учитывать при работе с ними.



Рис. 1. Эмпирические плотности распределений для стохастической модели субдиффузии с α -устойчивыми временами ожидания при $\alpha = 0.6$, D = 0.1, h = 1/201. Слева: задача Коши при t = 0.4, справа: вторая краевая задача с однородными граничными условиями при t = 0.1. Пунктиром показаны соответствующие точные решения для нормальной диффузии

Начальные состояния для стохастической модели задавались как $\lfloor \eta/h \rfloor$, где η — реализация случайной величины с плотностью распределения u(x, 0).

Абсолютная ошибка в обоих случаях не превосходила 0.044, то есть достаточно близка к *h*. Для сравнения на этом рисунке также приведены точные решения соответствующих задач для уравнения нормальной диффузии. Интересно, что в обоих случаях рассеяние при субдиффузии оказалось более сильным, чем при нормальной диффузии. Противоречия здесь нет: аномальное замедление субдиффузионного транспорта является асимптотической характеристикой и может не проявляться на небольших временах.

В заключение отметим, что стохастическую модель субдиффузии можно сконструировать другими способами, сохраняя основную идею: перемещения блуждающей частицы должны быть локальными (в том смысле, что вероятность больших уклонений убывает экспоненциально), а времена ожидания между ними должны иметь распределения со степенной (в дискретном случае примерами могут служить ζ -распределение и распределение Юла–Саймона) асимптотикой. Например, в [Nichols et al., 2018] была рассмотрена модель с дискретным временем, в которой θ имеет распределение

$$\mathbb{P}(\theta_i = m) = \frac{\alpha}{m} \prod_{k=1}^{m-1} \left(1 - \frac{\alpha}{k}\right)$$

с 0 < α < 1. Также хорошо известна и подробно изучена модель, в которой X_n представляет собой случайное блуждание $X_n = \xi_1 + ... + \xi_n$, приращения которого имеют нормальное распределение с нулевым средним. В [Meershaert, Sikorskii, 2019] было показано, что при выполнении предельного перехода, весьма похожего на рассмотренный в этом разделе, такой процесс сходится с точностью по постоянного множителя к B(R(t)), где B(r) — процесс Винера, а R(t) — процесс, обратный к α -устойчивому субординатору. Подробнее о субординаторах см. в [Applebaum, 2009, раздел 1.3.2]. Все упомянутые конструкции приводят к одному и тому же уравнению (6) с производными нецелого порядка.

Совместное моделирование субдиффузии и химических реакций

Рассмотрим теперь систему, в которой, помимо субдиффузии, могут протекать химические реакции. Один из возможных подходов к решению этой задачи заключается в том, что расчетный домен разбивается на некоторое количество непересекающихся областей — компартментов¹, — достаточно малых для того, чтобы считать все реагирующие вещества в каждом из них хорошо перемешанными [Erban, Chapman, 2020]. Эволюция системы определяется конкуренцией двух динамических процессов: аномального диффузионного транспорта, перемещающего молекулы веществ между компартментами, и химических реакций, в результате которых может меняться количество молекул в каждом компартменте.

Как уже было отмечено во введении, удобным инструментом моделирования химических реакция являются алгоритм Гиллеспи и его многочисленные модификации. В них совокупность всех химических реакций рассматривается как суперпозция неоднородных пуассоновских процессов. Вероятность того, что в течение промежутка времени [t, t + dt) исчезающе малой длины произойдет реакция *j*-го типа, равна $\lambda_j(t)dt$. Функции интенсивности λ_j (в англоязычной литературе они обычно называются *propensity functions*) зависят от количества молекул реактантов в соответствующем компартменте, постоянной скорости реакции *k*, которая содержит в себе все актуальные физико-химические параметры, и «меры» компартмента Ω (в зависимости от размерности расчетного домена это может быть длина, площадь или объем). Зависимость от геометрического параметра Ω возникает из-за того, что изначально величины *k* определяются для концентраций, а не для количества молекул. Ниже приведены функции интенсивности для наиболее часто встречающихся реакций:

$$\begin{split} \varnothing &\to A \colon k\Omega, & A \to \varnothing \colon A(t)k, \\ 2A \to \varnothing \colon A(t) (A(t) - 1) k/\Omega, & A + B \to \varnothing \colon A(t)B(t)k/\Omega, \\ 3A \to \varnothing \colon A(t) (A(t) - 1) (A(t) - 2) k/\Omega^2, & 2A + B \to \varnothing \colon B(t)A(t) (A(t) - 1) k/\Omega^2. \end{split}$$

Символ Ø здесь означает вещества, которые не представляют для нас интереса. Считается, что они всегда присутствуют в необходимом количестве. Величины A(t) и B(t) обозначают количество молекул реактантов соответствующего типа в момент времени t. Функции λ_j не зависят от продуктов реакции, поэтому везде, кроме реакции синтеза, они обозначены как Ø. Следует подчеркнуть, что зависимость от меры компартмента будет разной для реакций разного порядка (для простых реакций порядком называется количество участвующих молекул), что вполне ожидаемо. Понятно, что вероятность реакций, требующих столкновения двух и более молекул, с увеличением Ω должна убывать. Отметим также, что выражения для интенсивностей являются стохастическим аналогом закона действующих масс. Известны, однако, и другие зависимости, связывающие количество молекул со скоростями протекания реакций, например закон Михаэлиса–Ментен. С другой стороны, эти механизмы активации почти всегда можно переформулировать как простые реакции с некоторым количеством промежуточных продуктов.

Известно [Erban, Chapman, 2020], что модели реакции–диффузии с компартментами требуют тщательного выбора параметра, контролирующего степень разбиения домена. С одной стороны, адекватная аппроксимация диффузии требует малого размера компартментов, чтобы как можно более точно определять положение молекул. Однако точность моделирования химических реакций может при этом, наоборот, уменьшаться, поскольку интенсивность реакций разного порядка по-разному масштабируются при изменении Ω . Если характерный размер компартмента станет меньше, чем диаметр молекул реактантов, то сама стохастическая модель становится непригодной для реакций, требующих двух и более молекул, поскольку эти молекулы почти

¹ В биохимии этот термин используется в другом смысле, как это было указано во введении. Поскольку это не приведет к противоречиям, мы всюду далее будем пользоваться им.

никогда не смогут оказаться в одном компартменте одновременно. Кроме того, при слишком сильном уменьшении Ω в модели начнут доминировать события, связанные с диффузионным транспортом, что также приведет к систематическому смещению результатов.

Известно несколько подходов, позволяющих обойти это препятствие в случае нормальной диффузии. Все эти подходы можно разделить на две большие подгруппы. Первая использует прямую модификацию функций интенсивности. Например, в [Erban, Chapman, 2020] были указаны поправки для бимолекулярных реакций, основанные на требовании инвариантности стационарных решений соответствующих основных кинетических уравнений при изменении параметра, задающего размер компартмента. Определенная трудность этого подхода связана с тем, что эти поправки существенно зависят от геометрии расчетной области и компартментов, а также от заданных граничных условий, поэтому для каждой конкретной задачи их приходится выводить заново. Вторая группа методов основана на гибридных моделях, где в областях, требующих большого пространственного разрешения, используются модели молекулярной динамики, а во всех остальных областях — обычная компартмент-модель. Более подробное обсуждение этого вопроса и библиографию см. в [Gillespie et al., 2013; Erban, Chapman, 2020].

Рассмотрим модель с M компартментами, в которой могут протекать R различных реакций. Объединяя базовый алгоритм Гиллеспи и описанную в предыдущем разделе стохастическую аппроксимацию субдиффузии в одномерном пространстве, мы можем предложить следующую итерационную процедуру для моделирования реакций в субдиффузионной среде.

- 1. Определить индекс следующей реакции в системе и ее время активации¹. Индекс реакции включает в себя ее тип и номер компартмента, в котором она произойдет. Для этого в каждом компартменте вычисляются интенсивности каждой реакции, λ_j , $j = 1, 2, ..., M \cdot R$. Время активации θ_R имеет экспоненциальное распределение с параметром $\lambda_0 = \sum \lambda_j$, а вероятность того, что это будет реакция с индексом j, равна λ_j/λ_0 .
- 2. Вычислить наименьшее среди времен ожиданий, *θ*_D, связанных с субдиффузионным транспортом.
- 3. Вычислить $\Theta = \min\{\theta_R, \theta_D\}$ и определить следующее событие в системе: если $\theta_R < \theta_D$, это будет химическая реакция соответствующего типа, в противном случае «акт» транспорта.
- 4. Уменьшить все времена ожидания, связанные с субдиффузией, на Θ. Увеличить «инструментальное» время *T* на Θ.
- 5. В зависимости от того, какое событие наступило, изменить количество молекул в соответствующих компартментах. Так, если событие связано с транспортом молекулы, которая находилась в *i*-м компартменте, необходимо дополнительно выбрать направление перемещения (с учетом выбранных граничных условий), уменьшить на 1 количество молекул в *i*-м компартменте и увеличить на 1 в том компартменте, куда она прибывает, после чего получить для этой молекулы новую реализацию времени ожидания. Если событие связано с реакцией, то необходимо уменьшить количество молекул реактантов и увеличить количество молекул продуктов в соответствии со схемой реакции.

Для инициализации алгоритма необходимо задать начальное количество молекул каждого типа в каждом компартменте и получить для каждой из молекул реализацию времени ожидания до следующего транспортного «акта». Инструментальное время T логично положить равным нулю. Критерий останова — выполнение условия $T > T_{\text{max}}$, где T_{max} — заранее заданное терминальное время.

¹ Термин введен для удобства, чтобы отличать эти времена от времен ожидания, связанных с субдиффузионным транспортом.

В приведенном алгоритме не указано, как выбирать молекулы, которые должны «погибнуть» в результате реакции. В случае нормальной диффузии этот выбор не имеет значения, так как соответствующий стохастический процесс является марковским и лишен памяти. Поскольку экспоненциальное распределение обладает свойством отсутствия последействия, времена ожидания молекул до следующего перемещения под действием диффузии можно вообще не хранить, а генерировать заново на каждой итерации. Для субдиффузии ситуация существенно отличается, процесс не является марковским и память о временах ожидания играет ключевую роль. Строго говоря, мы должны были бы отслеживать время активации для каждой возможной комбинации реагирующих молекул в каждом компартменте. Понятно, однако, что даже в относительно простых системах это приведет к «комбинаторному взрыву».

Поэтому необходимо использовать другие, не столь затратные с вычислительной точки зрения способы отбора. Будем рассматривать четыре эвристических механизма: удаление последних по счету (то есть добавленных позже всего) молекул, удаление наудачу, удаление молекул с наибольшими временами ожидания, удаление молекул с наименьшими временами ожидания. Первый вариант проще всего реализовать программно. Последние два, напротив, требуют дополнительных вычислений, связанных с поиском экстремальных элементов массива, содержащего времена ожидания. Пока остается неясным, имеет ли хоть один из этих механизмов обоснование с позиций физической химии. Использовать критерии, основанные на величине кинетической энергии молекул, не удастся, поскольку в текущем виде модель никак не позволяет оценить эту энергию. Понятно также, что результаты моделирования будут весьма чувствительны к способу отбора покидающих систему молекул (см. рис. 3 и пояснения ниже). Например, систематическое удаление молекул с наибольшими временами ожидания может разрушить характерную картину субдиффузии, поскольку она во многом определяется именно редкими, но очень большими временами ожидания.

В качестве примера рассмотрим идеализированную модель Шнакенберга (*Schnakenberg*) с тримолекулярной автокаталитической реакцией:

$$2X + Y \to 3X$$
, $\emptyset \to X$, $\emptyset \to Y$, $X \to \emptyset$.

Постоянные скоростей были выбраны следующим образом:

$$k_1 = m^{-2}, \quad k_2 = A \cdot m, \quad k_3 = B \cdot m, \quad k_4 = 1.$$

Здесь *m*, *A* и *B* — фиксированные параметры. Если бы система состояла только из одного компартмента и в ней действовали только химические реакции, то в термодинамическом пределе стационарные значения количества молекул должны были бы удовлетворять уравнениям

$$k_2 - k_4 x + k_1 x^2 y = 0, \quad k_3 - k_1 x^2 y = 0,$$

решение которых имеет вид x = m, $y = B \cdot m$. Отталкиваясь от этого, будем считать, что начальные значения количества молекул в каждом компартменте равны [m/M] для X и [mB/M] для Y, где [z] означает целую часть числа z. Расчетный домен совпадает с отрезком [0, 1]. Времена ожидания распределены по Парето. На рис. 2 приведены результаты вычислений при нескольких различных сочетаниях параметров. Темные области соответствуют большему количеству молекул. В качестве механизма удаления реактантов использовался простейший подход удаления последних. На рисунках хорошо виден процесс формирования стационарных паттернов Тьюринга.

Для того чтобы исследовать чувствительность алгоритма к способу отбора реагирующих молекул, необходимо исключить влияние случайных флуктуаций. Поэтому для этих расчетов посев (*random seed*) был фиксированным, так что последовательность обращений к генератору случайных чисел, с помощью которого получены реализации всех необходимых случайных

КОМПЬЮТЕРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ____



Рис. 2. Количество молекул X в системе с периодическими краевыми условиями, A = 0.1, B = 0.9, $D_1 = 10^{-4}$, m = 5000 и $M = 2^6$. Слева: $D_2 = 10^{-2}$ и $\alpha = 0.9$. В середине: $D_2 = 10^{-2}$ и $\alpha = 0.8$. Справа: $D_2 = 5 \cdot 10^{-3}$ и $\alpha = 0.8$



Рис. 3. Количество молекул X в системе с периодическими краевыми условиями, A = 0.1, B = 0.9, $D_1 = 10^{-4}$, $D_2 = 10^{-2}$, $M = 2^6$ и m = 5000. Слева: удаление молекул наудачу. В середине: удаление молекул с максимальным временем ожидания. Справа: удаление молекул с минимальным временем ожидания

величин, давала один и тот же результат. Результаты приведены на рис. 3. Оказалось, что во всех случаях паттерн, наблюдавшийся на рис. 2 (в центре), разрушен. Наиболее внушительные отличия наблюдались при удалении из системы молекул с минимальными временами ожидания. Из 5 052 951 событий лишь 7503 было связано с субдиффузией *X*. Для модели с удалением последних молекул соответствующие числа равны 6 755 783 и 122 071. Таким образом, при удалении молекул с наименьшими временами ожидания транспорт *X* почти прекратился, чем и вызвано столь сильное изменение картины.

Заключение

Предложенный здесь прямой подход к стохастическому моделированию химических реакций в субдиффузионной среде прост в реализации и может служить в качестве инструмента для изучения процессов формирования сложной пространственно-временной упорядоченности в системах, где случайными флуктуациями количества молекул нельзя пренебречь. Описанный алгоритм имеет и достаточно твердое теоретическое обоснование, которое использует связь между широким классом полумарковских процессов и уравнениями с дробными производными Капуто. В то же время была обнаружена проблема сильной зависимости результатов от способа выбора реагирующих молекул, которая требует дальнейшего изучения.

В настоящей работе в качестве иллюстрации была выбрана небольшая идеализированная система. Для того чтобы алгоритм можно было применять к более реалистичным проблемам, потребуется решить целый ряд дополнительных задач. Понятно, что одним из основных источников вычислительной сложности представленного алгоритма является рутинное вычисление минимумов. Использование различных нетривиальных структур данных, например бинарной кучи (binary heap), и других алгоритмических «трюков» могло бы существенно ускорить вычисления. Известно [Gillespie et al., 2013], что сам алгоритм Гиллеспи можно значительно ускорить, немного пожертвовав точностью моделирования. Это особенно актуально в тех случаях, когда времена между событиями столь малы, что общее количество этих событий, происходящее на заданном временном отрезке, становится слишком большим. Специальные техники необходимо использовать для корректного моделирования систем, в которых реакции имеют существенно разные временные масштабы: одни являются очень быстрыми, другие, напротив, очень медленными. При наивном применении алгоритма в этом случае вычислительная сложность вырастет за счет большого количества быстрых реакций, которые обычно не представляют интереса. Для систем с нормальной диффузией большинство из этих вопросов уже успешно решены. Адаптация этих подходов и техник к субдиффузионным процессом может оказаться весьма сложной из-за эффекта памяти.

Еще одна группа вопросов связана с разбиением расчетной области на компартменты. В одномерном случае компарменты всегда представляют собой отрезки, однако в пространствах большей размерности мы можем использовать либо регулярные разбиения (на одинаковые квадратные или кубические компартменты), либо неструктурированные сетки (например, получаемые с помощью триангуляции Делоне). Отметим также, что наблюдение паттернов иногда требует, чтобы коэффициенты диффузии разных молекул отличались на порядок. Как было показано в [Сао, Erban, 2014] на примере стандартной диффузии, в такой ситуации может быть целесообразно использовать разномасштабные сетки, укрупняя компартменты для молекул с наибольшим значением *D*. Представляется важным исследовать возможную зависимость результатов от этих геометрических аспектов модели.

Список литературы (References)

Королюк В. С., Турбин А. Ф. Полумарковские процессы и их приложения. — Киев: Наукова думка, 1976. — 184 с.

Korolyuk V.S., Turbin A.F. Polumarkovskie protsessy i ikh prilozheniya [Semi-Markov processes and their applications]. – Kiev: Naukova Dumka, 1976. – 184 p. (in Russian).

- Applebaum D. Lévy processes and stochastic calculus. Cambridge: Cambridge University Press, 2009. 460 p.
- Bateman H., Erdélyi A. Higher Transcendental Functions. Vol. 2. New York: McGraw-Hill, 1953. 396 p.

КОМПЬЮТЕРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЕ _

- Bingham N. H., Goldie C. M., Teugels J. L. Regular variation. Cambridge: Cambridge University Press, 1987. 494 p.
- Bressloff P. C. Stochastic processes in cell biology. Heidelberg: Springer, 2014. 679 p.
- *Cao Y., Erban R.* Stochastic Turing patterns: analysis of compartment-based approaches // Bulletin of mathematical biology. 2014. Vol. 76, No. 12. P. 3051–3069.
- *Chiu J. W., Chiam K. H.* Monte Carlo simulation and linear stability analysis of Turing pattern formation in reaction-subdiffusion systems // Physical Review E. 2008. Vol. 78, No. 5. P. 056708.
- *Cross M. C., Hohenberg P. C.* Pattern formation outside of equilibrium // Reviews of modern physics. 1993. Vol. 65, No. 3. P. 851.
- *Erban R., Chapman S.J.* Stochastic modelling of reaction–diffusion processes. Cambridge: Cambridge University Press, 2020. 307 p.
- *Gillespie D. T.* Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions // Journal of physical chemistry. 1977. Vol. 81, No. 25. P. 2340-2361.
- *Gillespie D. T., Hellander A., Petzold L. R.* Perspective: stochastic algorithms for chemical kinetics // Journal of chemical physics. 2013. Vol. 138, No. 17. P. 05B201.
- Gorenflo R., Kilbas A. A., Mainardi F., Rogosin S. V. Mittag-Leffler functions, related topics and applications. Berlin: Springer, 2014. 441 p.
- *Grimmet G. R., Sterzaker D. R.* Probability and random processes. New York: Oxford University Press, 2001. 596 p.
- Henry B. I., Langlands T. A. M., Wearne S. L. Anomalous diffusion with linear reaction dynamics: from continuous time random walks to fractional reaction–diffusion equations // Physical Review E. – 2006. – Vol. 74, No. 3. – P. 031116.
- Hoyle R. Pattern formation. New York: Cambridge University Press, 2006. 422 p.
- *Kilbas A.A., Srivastava H.M., Trujillo J.J.* Theory and applications of fractional differential equations. Amsterdam: Elsevier, 2006. 541 p.
- Anomalous transport / ed. by R. Klages, G. Radons and I. M. Sokolov. Weinheim: Wiley, 2008. 594 p.
- Meerschaert M. M., Sikorskii A. Stochastic models for fractional calculus. Berlin: De Gruyter, 2019. 325 p.
- Nichols J. A., Henry B. I., Angstmann C. N. Subdiffusive discrete time random walks via Monte Carlo and subordination // Journal of Computational Physics. 2018. Vol. 372. P. 373–384.
- Nolan J. P. Univariate stable distributions: models for heavy tailed data. Heidelberg: Springer, 2020. 333 p.
- Paulsson J., Berg O.G., Ehrenberg M. Stochastic focusing: fluctuation-enhanced sensitivity of intracellular regulation // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2000. – Vol. 97, No. 13. – P. 7148–7153.
- Samko S. G., Kilbas A. A., Marichev O. I. Fractional integrals and derivatives. Yverdon: Gordon and Breach Science Publishers, 1993. 1006 p.
- Schnoerr D., Sanguinetti G., Grima R. Approximation and inference methods for stochastic biochemical kinetics: a tutorial review // Journal of Physics A. – 2017. – Vol. 50, No. 9. – P. 093001.
- *Tsimring L. S.* Noise in biology // Reports on Progres in Physics. 2014. Vol. 77, No. 2. P. 026601.

- *Volpert V.A., Nec Y., Nepomnyashchy A.A.* Fronts in anomalous diffusion-reaction systems // Philosophical Transactions of the Royal Society A. 2013. Vol. 371, No. 1982. P. 20120179.
- Weiss G. H. Aspect and applications of the random walk. Amsterdam: Elsevier, 1994. 361 p.
- Weiss M., Elsner M., Kartberg F., Nilsson T. Anomalous subdiffusion is a measure for cytoplasmic crowding in living cells // Biophysical journal. 2004. Vol. 87, No. 5. P. 3518–3524.
- Wellens T., Shatokhin V., Buchleitner A. Stochastic resonance // Reports on progress in physics. 2003. Vol. 67, No. 1. P. 45.
- *Yuste S. B., Abad E., Lindenberg K.* Reactions in subdiffusive media and associated fractional equations // Fractional dynamics: recent advances / ed. by J. Klafter, S. C. Lim, and R. Metzler. Singapore: World Scientific, 2012. P. 77–106.