Hopfo bifurkacija viename iš auglio modelių

Algis KAVALIAUSKAS (VU, VGTU)
el. paštas: algis.kavaliauskas@mif.vu.lt

Įvadas

Auglio ląstelės kai kada patenka į tokią aplinką, kurioje jos nebesugeba aktyviai daugintis, bet ir nežūva. Toks auglys cikliškai kinta tam tikrose ribose. Biologiškai – tai pulsuojantis auglys. Tokią aplinką gali sukurti ir chemoterapija bei švitinimas.

Auglio modelį aprašysime antrosios eilės diferencialinių lygčių sistema. Pradinį modelio variantą sudarė Rešinjo ir De Lizė (1977) [1, 4]. Šio modelio papildyme [2, 3] atsižvelgta į tai, kad limfocitai „suriša“ tik auglio paviršiuje esančias ląsteles. Taip sudarytas modelis priklauso nuo auglio formos. Ją modelyje atspindi parametras s.

Matematiškai pulsuojantis auglys reiškia dvimatėje fazinėje plokštumoje išsidėsčiusį ribinį ciklą. Jeigu jis nekerta koordinačių ašių ir yra stabilus, tai turime realų auglio pulsavimą. Straipsnyje nagrinėjama ribinio ciklo (pulsuojančiojo auglio) atsiradimo apie židinio tipo stacionarųjį tašką galimybė. Randamos tam tikrų parametrų sritys, kuriose tai galėtų būti. Uždavinio sprendimas paremtas Hopfo teorema apie bifurkaciją [1]. Suformuluosime ją.

Tegul sistema

$$\dot{x}_1 = X_1(x_1, x_2, \mu), \quad \dot{x}_2 = X_2(x_1, x_2, \mu),$$

priklausanti nuo parametro μ *turi koordinačių pradžioje stacionarųjį tašką esant bet kokiai realiai parametro* μ *reikšmei. Be to, tarkim, kad linearizuotos sistemos tikrinės reikšmės* $\lambda_1(\mu), \lambda_2(\mu)$ *yra grynai menamos, kai* $\mu = \mu_0$. *Jei tikrinių reikšmių realioji dalis* $\mathrm{Re}\,[\lambda_1(\mu)] = \mathrm{Re}\,[\lambda_2(\mu)]$ *tenkina sąlygą*

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}\mu}\mathrm{Re}\,[\lambda_1(\mu)]\Big|_{\mu=\mu_0} > 0,$$

ir koordinačių pradžia – asimptotoškai stabilus stacionarus taškas, kai $\mu = \mu_0$, *tai*

a) $\mu = \mu_0$ *yra sistemos bifurkacijos taškas;*
b) egzistuoja intervalas (μ_1, μ_0) *toks, kad, jei* $\mu \in (\mu_1, \mu_0)$, *tai koordinačių pradžia yra stabilus židinys;*
c) egzistuoja intervalas (μ_0, μ_2), *toks, kad, jei* $\mu \in (\mu_0, \mu_2)$, *tai koordinačių pradžia yra nestabilus židinys, aplink kurį išsidėstęs ribinis ciklas, kuris didėja didėjant* μ.

Šis straipsnis, tam tikra prasme, yra pradinis šioje kryptyje, todėl jame nagrinėjama galimybė atsirasti bifurkacijai tik apie stacionarųjį tašką, esantį koordinačių pradžioje.

Tokiu būdu nukenčia tiesioginis biologinis pritaikymas (nes ribinis ciklas kerta koordinačių ašis), tačiau šie rezultatai yra pagrindas tolesnio uždavinio sprendimui, t.y. nenulinio stacionaraus taško bifurkacinei analizei.

Auglio modelis ir jo bifurkacija koordinačių pradžioje

Tegul auglio modelį aprašo sistema

$$\begin{cases} \dot{x} = -a^2x + by + \alpha_1 xy^s\left(1 - \frac{x}{k}\right)/(1+x), \\ \dot{y} = -dx + c^2y - \alpha_2 xy^s/(1+x), \end{cases} \tag{1}$$

kurioje x yra santykinis limfocitų skaičius, y – santykinis auglio ląstelių skaičius. Raidės $a,\ b,\ \alpha_1,\ \alpha_2,\ s,\ k,\ d$ ir c žymi tam tikrus fiksuotus parametrus [2, 3].

Šiai sistemai pritaikysime Hopfo teoremą [1]. Stebėsime sistemos sprendinų kitimą parametro c^2 atžvilgiu (t.y. (1) sistemoje bus $\mu = c^2$).

Akivaizdu, kad (1) sistema turi stacionarųjį tašką (0; 0). Jo atžvilgiu atliksime visą tyrimą. Parametras s yra neneigiamas realusis skaičius, kurio dydis priklauso nuo auglio formos. Šiame darbe nagrinėsime tik sveikas neneigiamas s reikšmes.

Uždavinio sprendimo metodiką sukonkretinsime atvejui $s = 0$ (kitiems atvejams ji analogiška ir bus aptarta žemiau).

Taikome Hopfo teoremą (1) sistemai. Jos linerizacija koordinačių pradžioje (kai $s = 0$)

$$\begin{cases} \dot{x} = (-a^2 + \alpha_1)x + by, \\ \dot{y} = -(d - \alpha_2)x + c^2y. \end{cases} \tag{2}$$

Pažymėkime šios sistemos dešiniosios dalies koeficientų matricą raide A. Sistemos (2) charakteristinis polinomas yra

$$\det(A - \lambda E) = \lambda^2 + (a^2 - \alpha_1 - c^2)\lambda + c^2(\alpha_1 - a^2) + b(d + \alpha_2). \tag{3}$$

Todėl tikrinės reikšmės bus grynai menamos, kai $c^2 = a^2 - \alpha_1$ (bifurkacinė parametro μ reikšmė yra $\mu_0 = a^2 - \alpha_1$) ir

$$(a^2 - \alpha_1)^2 < b(d + \alpha_2). \tag{4}$$

Nelygybė (4) atspindi reikalavimą, kad charakteristinio polinomo diskriminantas būtų neigiamas.

Pagal Hopfo teoremą dar reikia rasti sąlygas, kurioms esant, koordinačių pradžia būtų asimptotiškai stabilus stacionarusis taškas, kai parametras $\mu = c^2$ įgyja bifurkacinę reikšmę $\mu_0 = a^2 - \alpha_1$. Iš linerizuotosios sistemos tiesiogiai nustatyti stacionaraus taško stabilumo negalima, nes jis yra centro tipo. Tam tikslui apskaičiuojame indeksą I [1].

Indeksas I

Iš pradžių reikia linerizuotą sistemą (2) (kai $c^2 = a^2 - \alpha_1$) suvesti į kanoninį pavidalą, t.y. rasti tokią neišsigimusią matricą M, kad

$$M^{-1}AM = \begin{bmatrix} 0 & \omega_0 \\ -\omega_0 & 0 \end{bmatrix},$$

nes matricos A tikrinės reikšmės yra $\lambda_{1,2} = \pm i\omega_0$, $\omega_0 > 0$. Po to sistemoje (1) įvedame naujuosius kintamuosius $(x, y)^T = M(z_1, z_2)^T$. Sistema (1), pakeitus kintamuosius, taps

$$\begin{cases} \dot{z}_1 = Y_1(z_1, z_2), \\ \dot{z}_2 = Y_2(z_1, z_2). \end{cases} \tag{5}$$

Tada apskaičiuojame indeksą

$$\begin{aligned} I = {} & \omega_0(Y^1_{111} + Y^1_{122} + Y^2_{112} + Y^2_{222}) + Y^1_{11}Y^2_{11} - Y^1_{11}Y^2_{12} \\ & + Y^2_{11}Y^2_{12} + Y^2_{22}Y^2_{12} - Y^1_{22}Y^1_{12} - Y^1_{22}Y^2_{22}, \end{aligned} \tag{6}$$

kur

$$Y^i_{jk} = \frac{\partial^2 Y_i(0,0)}{\partial z_i \partial z_k}, \quad Y^i_{jkl} = \frac{\partial^3 Y_i(0,0)}{\partial z_j \partial z_k \partial z_l}. \tag{7}$$

Jei indeksas I bus neigiamas, tai koordinačių pradžia bus asimptotiškai stabilus stacionarusis taškas.

Šiuo atveju

$$\omega_0 = \sqrt{b(d+\alpha_2) - (a^2 - \alpha_1)^2},$$

$$M = \begin{bmatrix} a^2 - \alpha_1 & -\sqrt{b(d+\alpha_2) - (a^2 - \alpha_1)^2} \\ d + \alpha_2 & 0 \end{bmatrix}.$$

Sistema (5) bus

$$\begin{aligned} \dot{z}_1 = {} & \frac{\alpha_2(a^2-\alpha_1)z_1 + d\sqrt{b(d+\alpha_2) - (a^2-\alpha_1)^2}z_2}{d+\alpha_2} \\ & - \frac{\alpha_2((a^2-\alpha_1)z_1 - \sqrt{b(d+\alpha_2) - (a^2-\alpha_1)^2}z_2)}{(d+\alpha_2)(1 + (a^2-\alpha_1)z_1 - \sqrt{b(d+\alpha_2) - (a^2-\alpha_1)^2}z_2)}; \\ \dot{z}_2 = {} & \frac{-b(d+\alpha_2)^2 + (a^2-\alpha_1)(2a^2\alpha_2 - \alpha_1\alpha_2 + a^2 d)}{(d+\alpha_2)\sqrt{b(d+\alpha_2) - (a^2-\alpha_1)^2}}z_1 + \frac{d\alpha_1 - a^2\alpha_2}{d+\alpha_2}z_2 \\ & + \frac{((a^2-\alpha_1)z_1 - \sqrt{b(d+\alpha_2) - (a^2-\alpha_1)^2}z_2)}{k(d+\alpha_2)\sqrt{b(d+\alpha_2) - (a^2-\alpha_1)^2}(1 + (a^2-\alpha_1)z_1 - \sqrt{b(d+\alpha_2) - (a^2-\alpha_1)^2}z_2} \end{aligned}$$

$$\cdot\,(-\alpha_2 k(a^2-\alpha_1)+\alpha_1(d+\alpha_2)(k-(a^2-\alpha_1)z_1+\sqrt{b(d+\alpha_2)-(a^2-\alpha_1)^2}z_2)).$$

Todėl indeksas

$$\begin{aligned}
I = 2\big(&-3d^2bk^2-3d^2bk+5d\alpha_1^2k^2-8d\alpha_1k^2a^2+7d\alpha_1^2k\\
&-10d\alpha_1ka^2-4dbk\alpha_2+3dka^4+3dk^2a^4-2a^2\alpha_1d\\
&-4dbk^2\alpha_2+2\alpha_1^2d+5\alpha_1^2k^2\alpha_2-bk\alpha_2^2+2\alpha_1^2\alpha_2\\
&-2a^2\alpha_1\alpha_2-8\alpha_1k^2\alpha_2a^2+3k\alpha_2a^4+3k^2\alpha_2a^4+7\alpha_1^2k\alpha_2\\
&-10\alpha_1k\alpha_2a^2-\alpha_2^2k^2b\big)\alpha_1b\Big/\left(k^2\sqrt{bd+b\alpha_2-a^4+2a^2\alpha_1-\alpha_1^2}\right).
\end{aligned}$$

Parametrų α_1 ir α_2 plokštumoje nustatome nelygybės $I<0$ galiojimo sritį. Iš $I<0$ ir sąlygos (4) gauname

$$\alpha_1<\frac{-(2bk+b)\alpha_2^2+(a^4(1+k)-bd(2+7k))\alpha_2+(a^4d-bd^2)(1+k)}{a^2(1+k)(d+\alpha_2)}.$$

Fiksavę parametrus a ir b ($a=b=1$), turėsime stabilumo sritį, apibrėžtą nelygybėmis

$$\begin{cases}\alpha_1<\frac{-K_0\alpha_2^2+K_1\alpha_1+K_2}{d+\alpha_2},\\ (1-\alpha_1)^2<d+\alpha_2,\end{cases}\tag{8}$$

kur $K_0=\frac{2k+1}{1+k}$, $K_1=\frac{1-2d+k(1-7d)}{1+k}$, $K_2=d(1-d)$. Nelygybės (8) apibrėžia ribinio ciklo atsiradimo sąlygas. Šias sritis patogu pavaizduoti plokštumoje $\alpha_1O\alpha_2$. Priklausomai nuo parametro d $\left(d\in(0;\frac{1+k}{2+7k})\text{ ar } d\in(\frac{1+k}{2+7k},1)\right)$ turime du kokybiškai skirtingus brėžinius. Šiuose brėžiniuose pavaizduotos bifurkacijos sritys.

Gauti rezultatai yra patvirtinti išsprendus diferencialinių lygčių sistemą MAPLE paketu ir fazinėje plokštumoje nubrėžus integralines kreives. Šiuose brėžiniuose matyti, kad kai $\mu<\mu_0$ koordinačių pradžia yra asimptotiškai stabilus židinys, o kai $\mu>\mu_0$ koordinačių pradžia yra nestabilus židinys, aplink kurį išsidėstęs stabilus ribinis ciklas.

Analogiški rezultatai gauti sistemai, kai $s=1$ ir $s=2$. Kada $s>3$ indekso I apskaičiavimas yra netikslingas, nes šiuo atveju visada $I=0$.

LITERATŪRA

1. Д. Эрроусмит, Л. Плейс, *Обыкновенные дифференциальные уравнения: качественная теория с приложениями*, М., Мир (1986).
2. A. Kavaliauskas, Analysis of one model of the immune system. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, **8**(2), 55–63 (2003).
3. A. Kavaliauskas, Imuninės sistemos tyrimas kokybiniais metodais, *Liet. matem. rink., LMD konferencijos darbai*, **42**(spec. nr.), 651–655 (2002).
4. G.W. Swan, *Some Current Mathematical Topics in Cancer Research*, Xerox University Microfilms, Ann Arbor, Michigan, MI (1977).

SUMMARY

A. Kavaliauskas. Hopf bifurcation on one of tumor models

The article deals with qualitative analysis of model of pulsing tumor. The model is described by the system of second order differential equations. The region of parameters is determined where the Hopf bifurcation of the stationary zero point is possible.

Keywords: pulsing tumor, Hopf bifurcation.