

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М. В. ЛОМОНОСОВА  
ФАКУЛЬТЕТ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ МАТЕМАТИКИ И КИБЕРНЕТИКИ

*На правах рукописи*

**Якушкина Татьяна Сергеевна**

**ИССЛЕДОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ  
МОДЕЛЕЙ ЭВОЛЮЦИИ, ОСНОВАННЫХ  
НА РЕПЛИКАТОРНЫХ СИСТЕМАХ**

Специальность 05.13.18 —  
«Математическое моделирование, численные методы и  
комплексы программ»

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Москва — 2017

Работа выполнена на кафедре системного анализа факультета вычислительной математики и кибернетики МГУ имени М. В. Ломоносова.

Научный руководитель: **Саакян Давид Багратович**,  
доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Национальной научной лаборатории имени А. Алиханяна (Ереванский Физический Институт)

Официальные оппоненты: **Бочаров Геннадий Алексеевич**,  
доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Института вычислительной математики (ИВМ) Российской академии наук

**Полежаев Андрей Александрович**,  
доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией нелинейной динамики и теоретической биофизики Физического института им. П.Н. Лебедева Российской академии наук

**Редько Владимир Георгиевич**,  
доктор физико-математических наук, профессор, заместитель руководителя Центра оптико-нейронных технологий Научно-исследовательского института системных исследований Российской академии наук

Защита состоится DD mmmmmmmm YYYY г. в XX часов на заседании диссертационного совета МГУ.01.09 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д.1, строение 52, факультет ВМК, комната 685.

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д.27) и на сайте ИАС "Истина": <http://istina.msu.ru/dissertations/> Автореферат разослан

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 501.001.43,  
доктор физико-математических наук,  
профессор

Захаров Е. В.

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** За последние десятилетия количество научных работ, посвященных моделированию эволюции, значительно увеличилось. В этой области развиваются существующие и появляются новые направления исследования: предбиологическая эволюция, теория квазивидов, нейтральная эволюция, популяционная генетика, искусственная жизнь, эволюционные алгоритмы. Различные приложения эволюционных моделей, такие как онкология и вирусология, лингвистика, экономика и финансы, повышают интерес к поиску не только численных, но и аналитических решений. Примеры таких исследований можно найти в работах М. Эйгена, Д. Кроу, М. Кимуры, П. Шустера, С. Левина, Р. Дуррета, М. А. Новака, Д. Хофбауэра, К. Зигмунда, Д. Мейнарда Смита, Р. Аксельрода, Р. Крессмана, Э. Баак, Л. Леба, А. Траулсена, Н. Л. Комаровой, В. Г. Редько, К. Сато, К. Канеко, К. Хаурта, Р. Соле, Д. Кесслера, А. С. Братуся, Д. Б. Саакяна и многих других авторов. Ряд моделей, лежащих в основе современных исследований, были предложены еще в 70–80е годы прошлого столетия: модели Эйгена, Кроу–Кимуры, теоретико-игровые модели с репликаторными уравнениями и близкие к ним. При этом большая часть аналитических результатов для таких классических эволюционных моделей была получена значительно позже.

Среди множества подходов к математической формализации эволюции особое место занимает описание динамики в виде систем дифференциальных уравнений в частных производных. Дарвиновская методология описания эволюционного процесса, переосмысленная в работах Р. Докинза, Д. М. Ходгсона, Д. К. Деннета и М. фон Сюдова, предполагает определение единицы эволюции — репликатора — и ее основных движущих сил: мутации и отбора. В зависимости от того, каким образом эти силы представлены в моделях, возникают различные классы репликаторных систем. Если рассматривать только действие отбора, которое выражается в модели в приспособленности (то есть в интенсивности воспроизводства) репликатора, то возможны два случая: постоянные величины приспособленности, как в модели Мальтуса, и функциональная зависимость значения приспособленности от типа репликатора, как в эволюционной теории игр. Аналогичные случаи возникают и в моделях с мутацией: модели квазивидов и репликации-мутации. Такой подход накладывает ограничения на область применимости и адекватность модели,

поскольку не учитывает многие характеристики реальных репликаторных систем, среди которых выделим несколько: изменчивость функции приспособленности и интенсивности мутации под влиянием как внутренних, так и внешних факторов, и пространственную распределенность.

Под внутренней нестабильностью репликаторной системы понимают изменчивость параметров эволюции в результате ошибочного копирования репликатора: возникающие типы репликаторов могут демонстрировать новое поведение как по отношению к отбору, так и к мутации. Наиболее яркий пример такого поведения — мутаторный эффект в геноме, внимание к которому было привлечено более сорока лет назад после работы Л. Леба. Предполагается, что нарушения в гене-мутаторе, отвечающем за точность репликации, приводят к существенному повышению интенсивности мутации и, как следствие, к большому количеству генетических изменений в новых поколениях репликаторов, что характерно для раковых клеток. Данный феномен был исследован методами статистической физики, а для некоторых постановок моделей с геном-мутатором были получены приближенные результаты. Первые аналитические выражения для стационарного состояния мутаторной системы получены А. Нагар и К. Джейн для частного случая — линейной функции приспособленности. Существующие результаты Э. Баак, К. Сато, К. Канеко и Д. Б. Саакяна для классических эволюционных моделей дают основание полагать, что применение формализма Гамильтона—Якоби будет успешно и в этом случае и позволит получить точные решения для данной системы. В работах [1] и [2] предложена математическая модель с геном-мутатором и функцией приспособленности общего вида, исследование которой легло в основу Главы 1.

Другое направление развития эволюционных моделей связано с изменчивостью внешней среды. Полагаем, что в конечной популяции эволюционный процесс протекает в двух различных глобальных состояниях, которые меняются с некоторой вероятностью, как в модели с геным саморегулированием М. Ассафа и соавторов. В работе [3] разрабатывается новая математическая модель, представляющая собой обобщение для репликаторной системы в теоретико-игровой постановке на случай двух различных случайно меняющихся режимов поведения. Следуя работе В. Галстяна и Д. Б. Саакяна, в которой были получены результаты для модификаций основного уравне-

ния химической кинетики, используем метод уравнений Гамильтона—Якоби. Основные результаты, полученные для динамических характеристик предложенной модели, представлены в Главе 2.

Еще в 1994 году Р. Дурретт и С. Левин обсуждали различные подходы к моделированию пространственной динамики на примере популяционной задачи “ястребы-голуби”. В качестве базового и наиболее простого подхода рассматривается метод самосогласованного поля (с использованием обыкновенных дифференциальных уравнений), при котором полагается, что попарное взаимодействие индивидов в достаточно большой и однородной популяции равновероятно. К моделям, учитывающим влияние пространства, авторы отнесли три основных типа, исследование которых последующие десятилетия привлекало внимание ученых: островные модели, к которым можно отнести и модели на графах; модели реакции-диффузии; системы взаимодействующих частиц, в которых индивиды рассматриваются дискретно при явно заданном пространстве. Большая часть работ в этой области посвящена установлению связи между характеристиками базовых моделей и их пространственных аналогов, а также выявлению новых свойств, которые могут появиться в системе под влиянием пространственной структуры. Так, в статье Р. Дурретта 2009 года на примере ряда популяционных задач показывается, что возможность сосуществования видов в пространственно распределенном случае можно определить из свойств соответствующей динамической системы. В данной работе рассматривается модель реакции-диффузии для асимметричных биматричных эволюционных игр [5], основные результаты для которой изложены в Главе 3.

**Целью** данной работы является исследование модификаций классических эволюционных моделей, позволяющих учитывать такие свойства реальных репликаторных систем, как пространственная распределенность, изменчивость внешней среды и внутренняя нестабильность.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Анализ существующих исследований по моделированию репликаторных систем.
2. Исследование влияния гена-мутатора на свойства репликаторных систем.

3. Исследование влияния неустойчивости внешней среды на свойства репликаторных систем. Пример теоретико-игровой задачи с переменной матрицей выплат.
4. Исследование влияния пространственной распределенности на свойства репликаторных систем.
5. Разработка пакета компьютерных программ для численного моделирования эволюции репликаторных систем.

#### **Научная новизна:**

1. Впервые для функции приспособленности общего вида были предложены и исследованы математические модели эволюции ДНК с геном-мутатором, основанные на классических моделях Эйгена и Кроу—Кимуры. Модели представлены в виде систем дифференциальных уравнений большой размерности. При бесконечно большой длине генома предложен континуальный аналог модели, основанный на уравнениях Гамильтона—Якоби. Вычислены стационарные характеристики системы: средняя приспособленность в популяции и среднее состояние гена в популяции. Получен параметрический портрет системы.
2. Для континуального аналога предложенной эволюционной модели с геном-мутатором с помощью метода характеристик была вычислена динамика среднего значения распределения в популяции.
3. Разработана и исследована теоретико-игровая эволюционная модель с переменной матрицей выплат, для которой в рамках формализма Гамильтона—Якоби получены уравнения для динамики среднего значения распределения и дисперсии распределения в популяции.
4. Исследована пространственно распределенная модель репликаторной системы, описывающей асимметричную биматричную игру. Проведен анализ устойчивости пространственно однородного решения.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В континуальной модели эволюции ДНК с геном-мутатором, построенной на основе классической модели Кроу—Кимуры, вычис-

лены стационарные характеристики системы: средняя приспособленность и среднее состояние гена в популяции.

2. С помощью численного решения систем дифференциальных уравнений Кроу—Кимуры большой размерности с геном-мутатором доказана высокая точность решений континуального аналога построенной модели.
3. Для теоретико-игровой задачи с переменной матрицей выплат разработана модель, основанная на системе основных дифференциальных уравнений химической кинетики, для которой получено численное решение. Построен континуальный аналог модели, вычислены динамические характеристики системы: динамика среднего распределения и дисперсии распределения.
4. Разработана пространственно распределенная модель типа реакция-диффузия для репликаторной системы, описывающей асимметричную биматричную игру. Доказана теорема сохранения устойчивости пространственно однородного решения.

**Интерпретация и практическая значимость** полученных результатов:

- На основании работ других авторов, посвященных мутаторному эффекту, можно сделать вывод о применимости исследованной модели с геном-мутатором к анализу эволюции рака и вирусов. Доказано, что фазы соответствующей системы зависят от двух различных параметров мутации, а не от одного, как в случае классической модели квазивидов. Это позволяет предложить более точную версию терапии в рамках концепции летального мутагенеза, в которой управляющее воздействие переводит систему из неблагоприятной фазы в потенциально безопасную.
- Исследованная теоретико-игровая модель с переменной матрицей выплат расширяет границы применимости классических игровых задач на случай изменчивой внешней среды. Полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования поведения агентов и состояния системы.
- Пространственно распределенные эволюционные модели являются более реалистичными, чем сосредоточенные. Пространственно одно-

родные решения помогают прогнозировать характерные паттерны поведения во всей популяции. Возможность вычислить пространственно неоднородные решения позволяет исследовать эволюционное разнообразие, которому благоприятствует неоднородность популяции.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на:

- секции “Математика и механика” XVIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых “Ломоносов-2011” (Москва, МГУ имени М. В. Ломоносова, 11–15 апреля 2011 г.);
- IV международной конференции “Математические модели и численные методы в биоматематике” (Москва, ИВМ РАН, 11–12 октября 2012 г.);
- секции “Системный анализ” научной конференции “Тихоновские чтения 2014” (Москва, МГУ имени М. В. Ломоносова, 27–30 октября 2014);
- международной конференции “Mathematical Models in Ecology and Evolution” (Париж, 7–10 июля 2015)
- секции “Системный анализ” научной конференция "Тихоновские чтения 2015" (Москва, МГУ имени М. В. Ломоносова, 27–30 ноября 2015);
- VII международной конференции “Математические модели и численные методы в биологии и медицине” (Москва, ИВМ РАН, 30 октября – 3 ноября 2015 г.);
- научно-исследовательском семинаре “Прикладные задачи системного анализа” кафедры системного анализа факультета ВМиК МГУ имени М. В. Ломоносова под руководством академика РАН, профессора А. Б. Куржанского (ноябрь 2015 г.);
- XXIII Международной конференции “Математика. Компьютер. Образование” (Дубна, ОИЯИ, 25–30 января 2016).

**Личный вклад.** Личный вклад автора состоит в разработке математических моделей, представленных в первых трех главах диссертации, разработке численного метода решения соответствующих систем уравнений и его программной реализации, описанных в Главе 4 и приложении. Постановка и ход

научных исследований в рамках первых двух глав осуществлялись под руководством д.ф.-м.н. Саакяна Д. Б. Все основные результаты этих глав опубликованы в статьях [1–3] в соавторстве с проф. Ху Ч.-К. и проф. д.ф.-м.н. Братусем А. С., участвовавших в обсуждении результатов и вносящих ценные замечания. Постановка задач третьей главы диссертации осуществлялась проф. д.ф.-м.н. Братусем А. С. Результаты четвертой главы опубликованы в [4] в соавторстве с Ериклинцевым И. В., консультировавшим автора в области численных методов и оптимизации программного средства, разработанного для моделирования репликаторных систем.

**Публикации.** Основные результаты по теме диссертации изложены в 7 печатных изданиях, 5 из которых изданы в журналах, рекомендованных ВАК [1–5], 2 — в тезисах докладов [6; 7].

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и приложения. Полный объем диссертации **149** страниц текста с **25** рисунками и 5 таблицами. Список литературы содержит **228** наименований.

## Содержание работы

Во **введении** обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы, приводится обзор научной литературы по изучаемой проблеме, формулируется цель, ставятся задачи работы, сформулированы научная новизна и практическая значимость представляемой работы.

**В обзоре литературы** обсуждаются подходы к формализации эволюционных процессов различной природы и границы применимости генерализованного дарвинизма как методологии. В этой части работы рассматривается, как идеи Ч. Дарвина повлияли на эволюционные концепции биологов, философов науки и математиков: Р. Докинза, Д. Л. Халла, Д. С. Уилкинса, С. Д. Гульда, Р. Левонтина, Д. Т. Кэмпбэлла, Д. М. Ходжсона, Д. Мейнарда Смита и многих других. Предлагается определение репликатора как единицы эволюции или, следуя работам А. В. Маркова, как объекта, способного воспроизводиться и обладающего наследственной изменчивостью. Под репликаторной системой в работе понимается множество репликаторов в определенных условиях внешней среды с заданным механизмом взаимодействия между

репликаторами. Таким образом, для перехода к математическому моделированию эволюции необходимо задать сам репликатор и законы, определяющие интенсивность и точность его копирования. Способ формализации этих движущих сил эволюции (отбора и мутации), становится критерием для классификации моделей, описывающих динамику репликаторных систем.

Модели Эйгена, Кроу—Кимуры и репликаторные уравнения эволюционной теории игр являются частными случаями модели репликации-мутации. Если популяция состоит из  $n$  различных типов репликаторов, при этом  $x_i$  — частота репликатора с типом  $i$ , то структура популяции выражается вектором  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$ . Динамика системы в этом случае описывается уравнениями:

$$\dot{x}_i = \sum_{j=1}^n x_j f_j(\mathbf{x}) q_{ji} - x_i \phi, i = 1, \dots, n. \quad (1)$$

Здесь  $\dot{x}_i$  обозначает производную по времени,  $f_i(\mathbf{x})$  — функция приспособленности, репродуктивный успех, соответствующий геному с номером  $i$ ,  $q_{ji}$  задает вероятность мутации из одного генотипа в другой:  $j \rightarrow i$ , а  $\phi = \sum_{j=1}^n x_j f_j(\mathbf{x})$  — среднюю приспособленность в популяции.

В первых трех главах настоящей работы строятся и исследуются математические модели эволюции, описывающие одну из характеристик реальных репликаторных систем: пространственную распределенность, внутреннюю или внешнюю нестабильность.

Первая глава посвящена модификациям эволюционных моделей Эйгена и Кроу—Кимуры, позволяющим описать мутаторный эффект: существенное влияние гена-мутатора как на интенсивности мутации, так и на ландшафт приспособленности. Предлагается континуальный аналог модели с функцией приспособленности общего вида, который рассматривается в рамках формализма Гамильтона—Якоби. Это позволяет получить аналитические результаты для стационарных характеристик системы, параметрического портрета и динамики распределения.

В классической теории квазивидов М. Эйгена показано, что при эволюции бесконечной популяции бинарных последовательностей под действием двух движущих сил, мутации и отбора, существует фазовый переход, известный в литературе как “порог ошибок”. В таком случае наблюдается селективная фаза, в которой геномные последовательности организуются в квазивид в

окрестности последовательности с максимальной приспособленностью и не селективная фаза, с “размыванием” популяции по всему пространству последовательностей. Позже А. Нагар и К. Джейн включили мутаторный эффект в модель квазивидов с линейной функцией приспособленности и ввели понятия смешанной и мутаторной фазы в зависимости от доли последовательностей с мутаторным аллелем в популяции. Таким образом, одна из главных задач этой главы состояла в строгом обосновании фазовых переходов в системе, учитывая и параметр мутации в основной части (как в теории квазивидов), и мутацию гена-мутатора (как в работе Нагар и Джейн), что и было получено.

Пусть геном задается последовательностью из  $(L + 1)$  гена: основная часть, содержащая  $L$  генов, и один ген-мутатор, изменения в котором приводят к увеличению интенсивности мутации в основной части генома. Каждый ген имеет два аллеля, кодируемых  $\xi_\theta = \pm 1, \theta = 0, \dots, L$ . Последовательности  $S_i = (\xi_1, \dots, \xi_L), i = 1, \dots, 2^L$ , обозначают основную часть генома. Ген-мутатор может находиться в одном из двух состояний:  $\xi_0 = +1$  кодирует дикий тип гена-мутатора и соответствует нормальной динамике в основной части генома с интенсивностью мутации  $\mu_1$ ; если же состояние меняется на  $\xi_0 = -1$ , соответствующее мутантному типу, то интенсивность мутации в основной части возрастает до  $\mu_2$ . Изменение состояния самого гена-мутатора происходит с интенсивностями мутации  $\alpha_1 (\xi_0 : +1 \rightarrow -1)$  и  $\alpha_2 (\xi_0 : -1 \rightarrow +1)$ . Мы предполагаем, что ландшафт приспособленности симметричный. То есть изменения в основной части генома вычисляются через расстояние Хэмминга между  $S_1$  и  $S_i : l \equiv d_{1i} = (L - \sum_{\theta=1}^L \xi_\theta)/2$ , а все последовательности в одном классе Хэмминга имеют одинаковое значение приспособленности. Для упрощения введем  $x_l = \sum_{\theta=1}^L \xi_\theta/L, x_l \in [-1, 1]$  — усредненное состояние гена в геноме. Состояние системы описывается двумя вероятностными распределениями. Вероятности обнаружить нормальную (с аллелем дикого типа гена-мутатора) и мутаторную последовательности в классе Хэмминга с номером  $l$  в момент времени  $t$  обозначим  $\hat{P}_l(t)$  и  $\hat{Q}_l(t)$  соответственно,  $\forall t : \sum_l (\hat{P}_l(t) + \hat{Q}_l(t)) = 1$ .

Эволюция рассматриваемого вероятностного распределения  $P_l(t), Q_l(t)$  во времени описывается следующей системой из  $2(L + 1)$

дифференциального уравнения:

$$\begin{aligned}
\frac{d\hat{P}_l(t)}{Ldt} &= \alpha_2\hat{Q}_l + \hat{P}_l(f(x_l) - (\mu_1 + \alpha_1)) \\
&\quad + \mu_1 \left( \hat{P}_{l-1}\frac{L-l+1}{L} + \hat{P}_{l+1}\frac{l+1}{L} \right) - \hat{P}_l R(t), \\
\frac{d\hat{Q}_l(t)}{Ldt} &= \alpha_1\hat{P}_l + \hat{Q}_l(g(x_l) - (\mu_2 + \alpha_2)) \\
&\quad + \mu_2 \left( \hat{Q}_{l-1}\frac{L-l+1}{L} + \hat{Q}_{l+1}\frac{l+1}{L} \right) - \hat{Q}_l R(t), \\
R(t) &= \sum_l \left( \hat{P}_l(t)f(x_l) + \hat{Q}_l(t)g(x_l) \right), \\
x_l &= 1 - 2l/L, \quad 0 \leq l \leq L,
\end{aligned} \tag{2}$$

при известных начальных данных  $\hat{P}_l(0), \hat{Q}_l(0)$ . Здесь  $f(x_l)$  является функцией приспособленности основной части генома дикого типа,  $g(x_l)$  — мутаторного типа. В работе с уравнением (2) используются ненормированные переменные, имеющие смысл численностей подпопуляций с геномом из соответствующего класса Хэмминга:  $\hat{P}_l = \frac{P_l}{\sum_l(P_l+Q_l)}$ ,  $\hat{Q}_l = \frac{Q_l}{\sum_l(P_l+Q_l)}$ .

В данной главе исследуются характеристики в стационарном состоянии системы (2): средняя приспособленность популяции  $R$ , среднее значение состояния гена в популяции  $s$ :  $R = \frac{\sum_l(P_l f(x_l) + Q_l g(x_l))}{\sum_l(P_l + Q_l)}$ ,  $s = \frac{\sum_l(P_l + Q_l)x_l}{\sum_l(P_l + Q_l)}$ . Кроме того, вычисляется доля мутаторного типа в популяции  $q = \frac{\sum_l Q_l}{\sum_l(P_l + Q_l)}$ , и динамика  $s(t)$ . Аналитическое исследование системы (2) проводится методом уравнений Гамильтона—Якоби. Используя в уравнениях (2) подстановку при  $L \rightarrow \infty$ , предложенную в работах Д. Б. Саакяна :

$$P_l(t) \equiv P(x,t) = v_1(x,t)e^{Lu(x,t)}, \quad Q_l(t) \equiv Q(x,t) = v_2(x,t)e^{Lu(x,t)}, \tag{3}$$

где  $x = 1 - 2l/L \in [-1,1]$ , получим с точностью  $\mathcal{O}(1/L)$ :

$$\begin{aligned}
v_1 \left( -u'_t + f(x) - \alpha_1 + \mu_1 \left( \frac{1+x}{2}e^{2u'_x} + \frac{1-x}{2}e^{-2u'_x} - 1 \right) \right) + v_2\alpha_2 &= 0, \\
v_2 \left( -u'_t + g(x) - \alpha_2 + \mu_2 \left( \frac{1+x}{2}e^{2u'_x} + \frac{1-x}{2}e^{-2u'_x} - 1 \right) \right) + v_1\alpha_1 &= 0.
\end{aligned} \tag{4}$$

Где  $p \equiv u'_x = \frac{\partial u(x,t)}{\partial x}$  и  $q \equiv \frac{\partial u(x,t)}{\partial t} = u'_t$ . Рассматривая (4) как однородную систему уравнений относительно переменных  $v_1$  и  $v_2$ , используем условие совместности и получим уравнение  $u'_t + H_{\pm}(x, u'_x) = 0$ , обозначая гамильтониан системы как  $H_{\pm}$ . В зависимости от параметров модели, верны следующие утверждения.

**Утверждение 1.** Пусть выполнены условия на параметры модели:  $\alpha_1 \neq 0$ ,  $\alpha_2 \neq 0$ ,  $\mu_1 = 1$ ,  $\mu_2 = \mu$ . Тогда для стационарного состояния континуального аналога системы с геном-мутатором (2), полученного с помощью подстановки (3), значения средней приспособленности  $R$  и среднего состояния гена  $s$  определяются уравнениями:

$$R = \max_x \left[ \frac{f(x) + g(x)}{2} - \frac{1 + \mu}{2} - \frac{\alpha_1 + \alpha_2}{2} + \frac{1 + \mu}{2} \sqrt{1 - x^2} + \frac{1}{2} \sqrt{A(x)^2 + 4\alpha_1\alpha_2} \right],$$

где  $A(x) = f(x) - g(x) - \alpha_1 + \alpha_2 + (1 - \mu)(\sqrt{1 - x^2} - 1)$ .

$$R = \frac{f(s) + g(s) - \alpha_1 - \alpha_2}{2} + \frac{1}{2} \sqrt{(f(s) - g(s) - \alpha_1 + \alpha_2)^2 + 4\alpha_1\alpha_2}.$$

**Утверждение 2.** Пусть выполнены условия на параметры модели:  $\alpha_2 = 0$ ,  $\alpha_1 \neq 0 = a$ ,  $\mu_1 = 1$ ,  $\mu_2 = \mu$ . Тогда для стационарного состояния континуального аналога системы с геном-мутатором (2), полученного с помощью подстановки (3), наблюдаются различные фазы системы, которым соответствуют различные значения средней приспособленности  $R$  и среднего состояния гена  $s$ .

*В мутаторной фазе:*

$$R = \max_x [g(x) + \mu(\sqrt{1 - x^2} - 1)], \quad g(s) = R.$$

*В смешанной фазе:*

$$R = \max_x [f(x) - a + \sqrt{1 - x^2} - 1], \quad f(s) = R.$$

При  $\alpha_2 = 0$  рассмотрен случай однопиковой функции приспособленности:  $f(1) = g(1) = J$ ,  $f(x \neq 0) = g(x \neq 0) = 0$ . Обозначим выражения для средней приспособленности каждой фазы: мутаторной фазы  $R_{mi}$ , смешанной фазы  $R_{mix}$  и неселективной фазы  $R_{ns}$ , см. Рис. 1. Выделены подфазы в

мутаторной фазе и в смешанной: если система в мутаторной подфазе I, увеличение единственного параметра  $\mu$  переведет систему в неселективную фазу, а в смешанной фазе II — увеличение параметра  $a \equiv \alpha_1$  переведет систему в неселективную фазу.

$$R_{mix} = J - 1 - a, \quad R_{mu} = J - \mu, \quad R_{ns} = 0. \quad (5)$$

Для этого случая вычислена доля мутаторного типа в стационарном состоянии:

$$q = 1 - P_0 \frac{J}{J-1} \approx \frac{a}{J-1} + O\left(\frac{1}{\mu}\right). \quad (6)$$

При  $L = 5000$  точность аналитического решения составляет 0.1%,

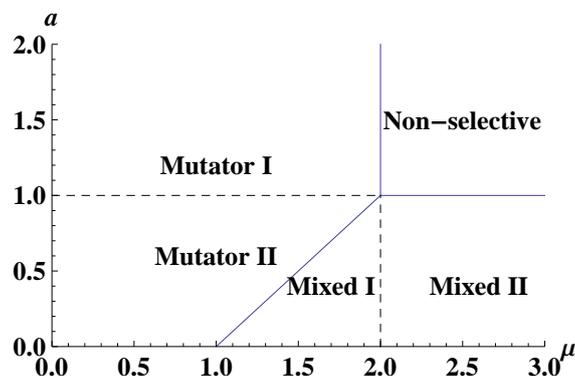


Рисунок 1 — Параметрический портрет системы при однопиковом ландшафте приспособленности,  $\alpha_1 = a, \alpha_2 = 0, \mu_1 = 1, \mu_2 = \mu$ . Выделены три фазы: смешанная при  $0 < s < 1, 0 < q < 1$ , неселективная при  $s = 0, 0 < q \leq 1$ , и мутаторная при  $0 < s, q = 1$ .

Более того, в параграфе 1.3.1 для доли мутаторного типа в стационарном распределении получена оценка в случае функции приспособленности общего вида и выражение для случая линейной функции приспособленности. Показано, что дикий и мутаторный типы доминируют в популяции в смешанной фазе в зависимости от длины генома, что нехарактерно для классических моделей. В параграфе 1.3.2 рассматривается стационарное состояние для модификации модели Кроу–Кимуры. В 1.4 с помощью метода характеристик получены уравнения для динамики среднего распределения  $s(t)$ .

**Вторая глава** посвящена исследованию теоретико-игровой модели со случайно меняющейся матрицей выплат. Пусть заданы постоянные матри-

цы выплат:  $\mathbf{A} = \{a_{ij}\}, \mathbf{B} = \{b_{ij}\}, i, j = 1, 2, \dots, m$ . Общий размер популяции равен  $N$ , а переменная  $X$  соответствует числу игроков с первой стратегией. Система может находиться в одном из двух глобальных состояний: либо эволюционный процесс зависит от матрицы  $\mathbf{A}$ , либо окружение меняется и матрица выплат равна  $\mathbf{B}$ . Для любого момента времени  $\tau$ :  $\sum_{0 \leq X \leq N} (P(X, \tau) + Q(X, \tau)) = 1$ , где  $P(X, \tau)$  — вероятность обнаружения системы в состоянии  $\mathbf{A}$  и  $X$  игроками с первой стратегией, а  $Q(X, \tau)$  — в состоянии  $\mathbf{B}$  и  $X$  игроками с первой стратегией. Динамика такой системы описывается уравнениями:

$$\begin{aligned} \frac{dP(X, t)}{Ndt} &= P(X-1, t)R_{+1}^A(X-1) + P(X+1, t)R_{-1}^A(X+1) \\ &\quad + P(X, t)R_0^A(X) + Q(X, t)R^{BA}(X), \\ \frac{dQ(X, t)}{Ndt} &= Q(X-1, t)R_{+1}^B(X-1) + Q(X+1, t)R_{-1}^B(X+1) \\ &\quad + Q(X, t)R_0^B(X) + P(X, t)R^{AB}(X), \end{aligned} \quad (7)$$

при известных значениях  $P(X, 0), Q(X, 0)$ . Заданы неотрицательные функции интенсивности  $R_{+1}^A, R_{-1}^A (R_{+1}^B, R_{-1}^B)$ , и интенсивности перехода между состояниями  $R^{AB}$  и  $R^{BA}$ . Система (7) модифицируется на границах: для  $X = 0$  остаются только члены  $R_0^A, R_1^A$ , а для  $X = N$  остаются  $R_0^A, R_{-1}^A$  в системе (7). Полагаем:  $R_{-1}^A(X) + R_{+1}^A(X) + R_0^A(X) + R^{AB}(X) = 0, R_{-1}^B(X) + R_{+1}^B(X) + R_0^B(X) + R^{BA}(X) = 0$ . Рассмотрим (7) в пределе  $N \gg 1$  со следующей подстановкой:

$$P(X, t) = v_1 \exp[Nu(x, t)], \quad Q(X, t) = v_2 \exp[Nu(x, t)], \quad (8)$$

где  $x = X/N$  и введены обозначения  $r_l^A(x), r_l^B(x), r^{AB}(x), r^{BA}(x)$  для интенсивностей перехода как гладких функций новой непрерывной переменной  $x$ . Подставляя (8) в систему (7) и опуская члены  $\frac{dv_i}{dt}, i = 1, 2$ , получим систему уравнений:

$$\begin{aligned} v_1 q &= v_1 (r_+^A(x)e^{-p} + r_-^A(x)e^p + r_0^A(x)) + v_2 r^{BA}(x), \\ v_2 q &= v_2 (r_+^B(x)e^{-p} + r_-^B(x)e^p + r_0^B(x)) + v_1 r^{AB}(x), \end{aligned} \quad (9)$$

в которой использованы обозначения:  $u' = \frac{\partial u(x,t)}{\partial x} \equiv p$ ,  $q \equiv \frac{\partial u(x,t)}{\partial t}$ . Условия совместности системы (9) приводит к уравнению Гамильтона—Якоби  $q = -H(x,p)$ . С помощью компонентов гамильтониана  $H \approx \frac{H_0}{H_1} + \frac{H_0^2}{H_1^3}$ , и подстановки  $u = -\frac{V(t)}{2}[x - y(t)]^2 + \mathcal{O}([x - y(t)]^3)$  выводится уравнение для динамики среднего значения  $y(t)$  и дисперсии  $V(t)$  распределения используем подстановку. Приведем ниже результат  $y(t)$ , уравнение для дисперсии представлено в параграфе 2.3.1.

**Утверждение 3.** В континуальном аналоге модели эволюции 7 с матрицами  $\mathbf{A}$  и  $\mathbf{B}$  динамика среднего значения  $y(t)$  распределения описывается уравнением:

$$\frac{dy(t)}{dt} \equiv H'_{0,p}(y,0)\sigma\Delta r^A(y) + (1 - \sigma)\Delta r^B(y), \quad (10)$$

где  $H'_p$  — производная гамильтониана,  $\sigma = \frac{r^{BA}(y)}{r^{BA}(y) + r^{AB}(y)}$ ,  $\Delta r^\tau(x) = r^*_+(x) - r^*_-(x)$ .

Для механизма локального регулирования с двумерными матрицами  $\mathbf{A}$ ,  $\mathbf{B}$  и коэффициентом отбора  $\kappa$  в уравнении (10) имеем:

$$\begin{aligned} \Delta r^A(x) &= x\kappa_1 ((\mathbf{A}\bar{x})_1 - (\mathbf{A}\bar{x})_2), \\ \Delta r^B(x) &= x\kappa_2 ((\mathbf{B}\bar{x})_1 - (\mathbf{B}\bar{x})_2). \end{aligned} \quad (11)$$

В параграфе 2.3.2 подробно рассмотрены два способа вычисления интенсивностей перехода для игр  $2 \times 2$ , а также проведен анализ возможных комбинаций типов игр, определяемых матрицами  $\mathbf{A}$  и  $\mathbf{B}$ .

**Третья глава** посвящена исследованию пространственно распределенных репликаторных систем, соответствующих асимметричным биматричным играм. Во введении к главе приведен обзор существующих результатов, полученных для классических репликаторных уравнений как в случае симметричных, так и асимметричных игр. Изучены различные подходы, позволяющие учесть пространственную структуру в таких системах: использование пространственных решеток, случайных графов и систем реакция–диффузия.

Сосредоточенная система формализуется следующим образом. Рассматривается система взаимодействия двух популяций, каждая из которых состоит из  $n$  типов. Если абсолютная численность отдельных типов обозначе-

на  $x_i, y_j$ , то состояния системы описываются наборами  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$ ,  $\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_n) \in \mathbb{R}_+^n$ . При этом  $\mathbf{x}(t), \mathbf{y}(t)$  — дифференцируемы по вещественной переменной  $t > 0$ , имеющей смысл времени. Полагается, что попарное взаимодействие типов с номерами  $i$  и  $j$ , относящихся к разным популяциям, происходит случайным образом и характеризуется матрицами взаимодействия  $\mathbf{A}$  и  $\mathbf{B}$  с постоянными элементами  $\{a_{ij}\}, \{b_{ji}\}, i, j = 1, \dots, n$ . Введем частоты (относительные численности) типов:  $u_i = x_i / \sum_{k=1}^n x_k, v_j = y_j / \sum_{k=1}^n y_k$ , тогда вектор-функции  $\mathbf{u}(t), \mathbf{v}(t)$  принадлежат симплексам вида

$$S_n = \left\{ \mathbf{s}(t) : \sum_{i=1}^n s_i(t) = 1, \quad s_i(t) \geq 0, \quad i = 1, \dots, n \right\}.$$

Биматричная система репликаторных уравнений имеет вид:

$$\begin{aligned} \dot{u}_i &= u_i ((\mathbf{A}\mathbf{v})_i - (\mathbf{u}, \mathbf{A}\mathbf{v})), \\ \dot{v}_j &= v_j ((\mathbf{B}\mathbf{u})_j - (\mathbf{v}, \mathbf{B}\mathbf{u})), \quad i, j = 1, \dots, n. \end{aligned} \quad (12)$$

Здесь под выражениями  $(\mathbf{A}\mathbf{v})_i = \sum_{k=1}^n a_{ik}v_k, (\mathbf{B}\mathbf{u})_i = \sum_{k=1}^n b_{ik}u_k$  понимается приспособленность типа. Тогда средняя приспособленность представляется в виде:  $(\mathbf{u}, \mathbf{A}\mathbf{v}) = \sum_{i=1}^n u_i(\mathbf{A}\mathbf{v})_i, (\mathbf{v}, \mathbf{B}\mathbf{u}) = \sum_{i=1}^n v_i(\mathbf{B}\mathbf{u})_i$ .

Тогда аналогичная система, но с учетом пространственного эффекта, записывается как:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_i}{\partial t} &= u_i ((\mathbf{A}\mathbf{v})_i - f^A(t)) + d_i^A \frac{\partial^2 u_i}{\partial x^2}, \quad i = 1, \dots, n, \\ \frac{\partial v_j}{\partial t} &= v_j ((\mathbf{B}\mathbf{u})_j - f^B(t)) + d_j^B \frac{\partial^2 v_j}{\partial x^2}, \quad j = 1, \dots, n, \end{aligned} \quad (13)$$

где  $d_i^A, d_j^B$  — положительные коэффициенты диффузии. Для данной системы  $u_i = u_i(x, t), v_i = v_i(x, t)$ , где  $x$  — пространственная переменная,  $t > 0$ ,  $f^A(t), f^B(t)$  — фитнесы каждого игрока. Исходя из биологической и теоретико-игровой предпосылок модели имеет смысл рассматривать ограниченную область определения пространственной переменной:  $D \in \mathbb{R}^k$  с кусочно-гладкой границей  $\Gamma, x \in D$  ( $k = 1, 2$  или  $3$ ). Положим, что  $u_i(x, t), v_i(x, t)$  дифференцируемы по  $t$  при любых  $x \in D$  и принадлежат пространству Соболева  $W_2^1(D)$  при  $D \in \mathbb{R}^1$  или  $W_2^2$  при  $D \in \mathbb{R}^2 (D \in \mathbb{R}^3)$  как

функции от  $x$  при фиксированном времени.

$$\forall t : \sum_{i=1}^n \int_D u_i(x,t) dx = 1, \quad \sum_{i=1}^n \int_D v_i(x,t) dx = 1.$$

Приспособленности:  $f^A = \int_D (\mathbf{u}, \mathbf{A}\mathbf{v}) dx$ ,  $f^B = \int_D (\mathbf{v}, \mathbf{B}\mathbf{u}) dx$ . На границе  $\Gamma$  множества  $D$  — однородное условие Неймана:  $\frac{\partial u_i}{\partial n} \Big|_{x \in \Gamma} = 0$ ,  $\frac{\partial v_i}{\partial n} \Big|_{x \in \Gamma} = 0$ , где  $n$  — внешняя нормаль к границе множества. В момент времени  $t = 0$  заданы условия Коши:  $\mathbf{u}(x,0) = \phi^A(x)$ ,  $\mathbf{v}(x,0) = \phi^B(x)$ . Введем обозначение  $D_t = D \times [0, \infty)$ ,  $S_n(D_t)$  — множество неотрицательных вектор-функций  $\mathbf{y}(x,t)$  с нормой элементов  $\|y_i\|_S = \max_{t \geq 0} \left\{ \|y_i(x,t)\|_{W_2^k} + \left\| \frac{\partial y_i(x,t)}{\partial t} \right\|_{W_2^k} \right\}$ . Решение поставленной начально-краевой задачи будем искать в классе  $S_n(D_t)$  функций, удовлетворяющих выражениям

$$\begin{aligned} \int_0^\infty \int_D \frac{\partial u_i}{\partial t} \eta(x,t) dx dt &= \int_0^\infty \int_D u_i [(\mathbf{A}\mathbf{v})_i - f^A(t)] \eta(x,t) dx dt - d_i^A \int_0^\infty \int_D (\nabla u_i, \nabla \eta) dx dt, \\ \int_0^\infty \int_D \frac{\partial v_i}{\partial t} \eta(x,t) dx dt &= \int_0^\infty \int_D v_i [(\mathbf{B}\mathbf{u})_i - f^B(t)] \eta(x,t) dx dt - d_i^B \int_0^\infty \int_D (\nabla v_i, \nabla \eta) dx dt, \end{aligned}$$

выполненным при любых дифференцируемых по  $t$  функциях  $\eta(x,t)$  с компактным носителем на  $[0, +\infty)$ , принадлежащих к соответствующему пространству Соболева по  $x$ .

В качестве положений равновесия динамической системы (13) рассмотрим решения  $\mathbf{w}^A(x)$ ,  $\mathbf{w}^B(x)$  уравнений

$$\begin{aligned} d_i^A \Delta \mathbf{w}^A(x) + w_i^A ((\mathbf{A}\mathbf{w}^B)_i - f^A) &= 0, \quad i = \overline{1, n}, \\ d_j^B \Delta \mathbf{w}^B(x) + w_j^B ((\mathbf{B}\mathbf{w}^A)_j - f^B) &= 0, \quad j = \overline{1, n}, \end{aligned} \quad (14)$$

с граничными условиями  $\frac{\partial w_i^A}{\partial n} = 0$ ,  $\frac{\partial w_i^B}{\partial n} = 0$ , условиями баланса  $\sum_{i=1}^n \int_D w_i^\tau dx = 1$ ,  $\tau = A, B$ . Множество неотрицательных функций  $w_i^\tau(x)$ ,  $\tau = A, B$ , принадлежащих соответствующему пространству Соболева при  $i = 1, \dots, n$ , удовлетворяющих последнему условию, будем обозначать  $S_n(D)$ .

Средние фитнесы в этом случае постоянны, так как принимают вид  $f^A = \int_D (\mathbf{w}^A, \mathbf{A}\mathbf{w}^B) dx$ ,  $f^B = \int_D (\mathbf{w}^B, \mathbf{B}\mathbf{w}^A) dx$ . Точки покоя исходной системы без диффузии удовлетворяют стационарным уравнениям системы (14), такие решения будем называть пространственно однородными решениями системы (13). Причем обратное тоже верно: пространственно однородные решения системы (14) также будут точками покоя исходной системы (12).

**Определение 1.** Будем говорить, что стационарное решение системы (14)  $\mathbf{w}^*(x) = (\mathbf{w}^{A*}, \mathbf{w}^{B*}) \in S_n \times S_n$  устойчиво по Ляпунову, если для любого  $\varepsilon > 0$  существует такая окрестность

$$U^\delta = \left\{ (\mathbf{w}^A(x), \mathbf{w}^B(x)) \in S_n \times S_n, \sum_{i=1}^n \|w_i^{\tau*}(x) - w_i^\tau(x)\|_{W_2^k} < \delta^2, \tau = A, B, \right\}$$

пары  $(\mathbf{w}^{A*}(x), \mathbf{w}^{B*}(x))$ , что при любых начальных условиях системы (13), принадлежащих окрестности  $U^\delta$ , будет выполнено

$$\sum_{i=1}^n \|u_i(x, t) - w_i^{A*}(x)\|_S \leq \varepsilon^2, \quad \sum_{i=1}^n \|v_i(x, t) - w_i^{B*}(x)\|_S \leq \varepsilon^2,$$

при любом  $t \geq 0$ . Здесь под  $u_i(x, t), v_i(x, t)$  понимается соответствующее решение системы (14) с начальными условиями  $w_i^A(x), w_i^B(x)$ ,  $i = 1, \dots, n$ . Здесь  $\|u\|_{\mathbb{B}} = \max_{t \geq 0} \{ \|u(x, t)\|_{W_2^k} + \|\frac{\partial u(x, t)}{\partial t}\|_{W_2^k} \}$ .

**Теорема 1.** Пусть пара  $(\mathbf{u}^*, \mathbf{v}^*) \in \text{int}(S_n \times S_n)$  является устойчивым по Ляпунову положением равновесия системы (12), тогда для любых положительных значений коэффициентов диффузии  $d_i^A, d_i^B$ ,  $i = 1, \dots, n$ , это положение дает устойчивое пространственно однородное стационарное решение распределенной системы (13).

**Определение 2.** Будем говорить, что пара  $(\hat{\mathbf{w}}^A(x), \hat{\mathbf{w}}^B(x)) \in S_n(D) \times S_n(D)$  является распределенным равновесием по Нэшу, если

$$\begin{aligned} \int_D (\mathbf{u}(x,t), \mathbf{A}\hat{\mathbf{w}}^B(x)) dx &\leq \int_D (\hat{\mathbf{w}}^A(x), \mathbf{A}\hat{\mathbf{w}}^B(x)) dx, \\ \int_D (\mathbf{v}(x,t), \mathbf{B}\hat{\mathbf{w}}^A(x)) dx &\leq \int_D (\hat{\mathbf{w}}^B(x), \mathbf{B}\hat{\mathbf{w}}^A(x)) dx, \\ \forall (\mathbf{u}(x,t), \mathbf{v}(x,t)) \in S_n(D) \times S_n(D) : &\quad \mathbf{u} \neq \hat{\mathbf{w}}^A, \mathbf{v} \neq \hat{\mathbf{w}}^B. \end{aligned}$$

Тогда если  $(\hat{\mathbf{w}}^A, \hat{\mathbf{w}}^B)$  — распределенное равновесие по Нэшу, то оно является и равновесием по Нэшу в классическом смысле:

$$\begin{aligned} \int_D (\mathbf{u}(x,t), \mathbf{A}\hat{\mathbf{w}}^B(x)) dx &= (\bar{\mathbf{u}}(t), \mathbf{A}\hat{\mathbf{w}}^B), \quad \bar{\mathbf{u}}(t) = \int_D u_i(x,t) dx, \\ \int_D (\mathbf{v}(x,t), \mathbf{B}\hat{\mathbf{w}}^A(x)) dx &= (\bar{\mathbf{v}}(t), \mathbf{B}\hat{\mathbf{w}}^A), \quad \bar{\mathbf{v}}(t) = \int_D v_i(x,t) dx. \end{aligned}$$

Так как  $\forall t : \sum_{i=1}^n \int_D u_i(x,t) dx = 1, \quad \sum_{i=1}^n \int_D v_i(x,t) dx = 1$ , то  $\bar{\mathbf{u}}(t) \in S_n, \bar{\mathbf{v}}(t) \in S_n$ .

Откуда

$$(\bar{\mathbf{u}}, \mathbf{A}\hat{\mathbf{w}}^B) \leq (\hat{\mathbf{w}}^A, \mathbf{A}\hat{\mathbf{w}}^B), \quad (\bar{\mathbf{v}}, \mathbf{B}\hat{\mathbf{w}}^A) \leq (\hat{\mathbf{w}}^B, \mathbf{B}\hat{\mathbf{w}}^A).$$

**Теорема 2.** Если  $(\hat{\mathbf{w}}^A(x), \hat{\mathbf{w}}^B(x)) \in \text{int}(S_n \times S_n)$  является устойчивым по Ляпунову решением системы (13), тогда  $(\hat{\mathbf{w}}^A(x), \hat{\mathbf{w}}^B(x))$  — распределенное равновесие по Нэшу.

В четвертой главе приведено описание численных методов анализа репликаторных систем на примере двух моделей: пространственно распределенных репликаторных уравнений и модели квазивидов с мутаторным эффектом. Элементы программной реализации можно найти в Приложении. Приведены математические постановки для пространственно распределенных систем и систем с изменяющимися параметрами мутации, для которых детально описан численный метод, примененный для исследования. Продемонстрирована адекватность метода для моделирования распределенной репликаторной системы, описывающей биматричную игровую динамику для случая одномерного пространства. Представлен обзор существующих на дан-

ный момент численных методов, используемых для моделирования рассмотренных в работе систем и для решения уравнений в частных производных.

В **заклучении** приведены основные результаты работы, которые заключаются в следующем:

1. В Главе 1 представлена разработанная модификация классических моделей Эйгена и Кроу—Кимуры для описания внутренней неустойчивости системы, вызванной влиянием гена-мутатора. Построен континуальный аналог модели, для которого получены выражения для стационарных характеристик системы (средней приспособленности и среднего состояния гена) и уравнения для динамики среднего распределения в популяции. Получена асимптотическая формула для доли мутаторов в популяции  $q$ , корректная при достаточно больших длинах генома. Доказано, что различные аналитические выражения, полученные для средней приспособленности, зависят от двух независимых параметров мутации и определяют различные фазы репликаторной системы: неселективную, смешанную и мутаторную. Полученный результат может быть использован в концепции летального мутагенеза — варианта терапии рака, которая основана на применении фазовых переходов системы в теории квазивидов. Дальнейшие исследования в этой области могут быть направлены на вычисление поправок конечного объема, так как конечный размер популяции может значительно повлиять на эволюционную динамику, а также усложнение разработанной модификации модели: включение рекомбинации, горизонтального переноса генов, летальных мутаций.
2. Глава 2 посвящена исследованию репликаторных систем с изменчивой внешней средой на примере теоретико-игровой задачи с переменной матрицей выплат. Разработана модель, основанная на системе основных уравнений химической кинетики, для системы дифференциальных уравнений которой получено численное решение. Построен континуальный аналог модели, вычислены динамические характеристики системы: динамика среднего распределения и дисперсии распределения. С помощью численного решения системы дифференциальных уравнений, соответствующих исходной поста-

новке предложенной модели, была доказана высокая точность аналитического решения континуального аналога.

Постановка задачи, рассмотренная в данной главе, расширяет границы применимости классических репликаторных систем, описывающих игру в нормальной форме. В эволюционной теории игр основная задача состоит в прогнозировании поведения игроков и структуры популяции, что обеспечивается предложенной моделью в условиях переменной внешней среды. Исследование, представленное в данной главе, может быть продолжено в разных направлениях: для игр к конечным популяциям необходимо исследовать эффекты малых размеров популяции и вычислить соответствующие поправки; для матриц большей размерности можно рассмотреть допустимые комбинации типов игр; разработать версию с большим количеством вариантов переключений внешней среды.

3. В Главе 3 разработана пространственно распределенная модель типа реакция-диффузия для репликаторной системы, описывающей асимметричную биматричную игру. Доказана теорема сохранения устойчивости пространственно однородного решения. Получены численные решения исходной системы дифференциальных уравнений типа реакция-диффузия, в том числе пространственно неоднородные. Модели с пространственной распределенностью более реалистичны и позволяют учитывать неравномерность взаимодействия популяции, которая, как правило, способствует эволюционному разнообразию. В частности, такие классические задачи, как “борьба полов”, становятся менее абстрактными и могут объяснять зависимость стратегий поведения полов разных видов от концентрации популяции в том или ином ареале.
4. Для выполнения поставленных задач был разработан пакет программ, позволяющий численно моделировать репликаторные системы в основных рассмотренных постановках: модели квазивидов, репликаторные уравнения, основные уравнения химической кинетики в теоретико-игровой форме. Используемые численные методы моделирования представлены в Главе 4.

В заключение автор выражает благодарность доктору физико-математических наук А. С. Братусю и доктору физико-математических наук Д. Б. Саакяну, а также всем сотрудникам кафедры системного анализа ВМК МГУ за помощь и поддержку.

## Публикации и список литературы:

1. Yakushkina T., Saakian D. B., Hu C.-K. Exact Dynamics for a Mutator Gene Model // *Chinese Journal of Physics*. — 2015. — Vol. 53, no. 5. — P. 100904–1–100904–14. DOI: [10.6122/CJP.20150910A](https://doi.org/10.6122/CJP.20150910A).
2. Saakian D. B., Yakushkina T., Hu C.-K. The rich phase structure of a mutator model // *Scientific Reports*. — 2016. — Vol. 6. — P. 34840–1–34840–15. DOI: [10.1038/srep34840](https://doi.org/10.1038/srep34840).
3. Evolutionary Games with Randomly Changing Payoff Matrices / T. Yakushkina [et al.] // *Journal of the Physical Society of Japan*. — 2015. — Vol. 84, no. 6. — P. 064802–1–064802–7. DOI: [10.7566/JPSJ.84.064802](https://doi.org/10.7566/JPSJ.84.064802).
4. Якушкина Т. С., Ериклинцев И. В. Численное моделирование репликаторных систем специального вида // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Физико-математические науки*. — 2016. — № 1(37). — С. 23–36.
5. Якушкина Т. С. О распределенной репликаторной системе, соответствующей биматричной игре // *Вестник Московского университета. Серия 15: Вычислительная математика и кибернетика*. — 2016. — № 1. — С. 19–27.
6. Якушкина Т. С., Саакян Д. Б., Ху Ч.-К. Динамика и фазовые переходы в моделях эволюции с геном мутатором // *Двадцать третья международная конференция “Математика. Компьютер. Образование”*. Дубна, 25–30 января 2016. Тезисы. — 2016.
7. Якушкина Т. С. Исследование моделей биологической эволюции в рамках теории Гамильтона–Якоби // *Научная конференция “Тихоновские чтения”, 27–31 октября 2014 г.: посвящается памяти А. Н. Тихонова : тезисы докладов*. — 2014.