

Т. С. Якушкина, И. В. Ериклинцев

## ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕПЛИКАТОРНЫХ СИСТЕМ СПЕЦИАЛЬНОГО ВИДА<sup>1</sup>

### Аннотация.

*Актуальность и цели.* Целью данной работы является построение численного метода, который может быть использован для моделирования динамики двух репликаторных систем: модели биологической эволюции при наличии гена-мутатора и пространственно распределенной модели популяционной динамики в теоретико-игровой постановке для биматричного случая.

*Результаты.* В работе дан обзор существующих на данный момент подходов к численному моделированию различных репликаторных систем. Приведены математические постановки для двух интересующих нас репликаторных систем. Полученные системы дифференциальных уравнений в частных производных приведены к общему виду, для которого сформулирован численный метод на основе метода конечных объемов.

*Выводы.* Предложенный численный метод представляет собой эффективный способ интегрирования дифференциальных уравнений в частных производных и подходит для изучения репликаторных систем. Это продемонстрировано на примере двух систем специального вида.

**Ключевые слова:** репликаторные уравнения, системы реакция-диффузия, биматричные игры, модель Кроу-Кимуры, численное моделирование, метод конечных объемов, системы уравнений в частных производных.

T. S. Yakushkina, I. V. Eriklintsev

## NUMERICAL SIMULATION OF REPLICATOR SYSTEMS

### Abstract.

*Background.* Replicator systems often arise when evolution is concerned. Mathematical models of population dynamics, game theory, economics and biological and molecular evolution lead to systems of partial differential equations. Due to the absence of analytical solutions for a vast majority of such problems, approximate solutions obtained via numerical simulation are required. Hence, construction of efficient algorithms for solving spatial and time-dependent replicator systems is crucial for understanding the dynamics and properties of evolution.

*Results.* We gave an overview of the existing approaches to numerical simulation of replicator systems arising in various fields. We described a mathematical model of population dynamics with explicit space in game theory setting with an asymmetric conflict and a model of biological evolution in presence of a mutator-gene. Both models led to nonlinear systems of partial differential equations that we reduced to the same general form. Then we described the numerical method based on the finite volume framework to solve the system, and provided some numerical examples that demonstrate the method's validity.

*Conclusions.* We conclude that the constructed numerical method is suitable for simulation of replicator systems of general form.

---

<sup>1</sup> Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (Соглашение № 14-11-00719).

**Key words:** replicator equations, reaction-diffusion systems, bimatrix games, Crow-Kimura model, numerical simulation, finite volume method, partial differential equations.

### **Введение**

Репликаторные системы лежат в основе наиболее значимых моделей, применяемых для описания как биологической эволюции [1–5], так и эволюции социокультурных феноменов: развития языка [6, 7], межгруппового взаимодействия [8], кооперации [9, 10]. Под репликацией понимают копирование или самовоспроизведение информации, в биологическом контексте выраженное удвоением молекул ДНК. Тогда любой организм, клетка или нуклеотидная последовательность, являющиеся носителем информации, будут считаться репликатором, а процесс возникновения ошибок при копировании – мутацией [11]. Основные классы систем, описывающих репликаторную динамику: модели квазивидов [4, 5, 12, 13], репликаторные уравнения [14–16], модели репликации-мутации [17, 18], модели адаптивной динамики [19–21] и уравнения Прайса [22, 23]. В данной работе рассматриваются численные методы анализа систем первых двух типов на примере двух моделей: пространственно распределенных репликаторных уравнений и модели квазивидов с мутаторным эффектом.

Необходимость использования численных методов для исследования данного типа систем обусловлена отсутствием, за небольшим исключением, точных аналитических решений для систем общего вида (более подробно проблема обсуждается, например, в [24, 25]). Более того, системы дифференциальных уравнений, возникающие в результате формализации эволюционных процессов, имеют большую размерность и большой разброс характерного времени протекающих процессов. В результате большая часть исследователей использует методы стохастического моделирования (варианты метода Монте-Карло), берущие начало в знаменитой работе Гиллеспи [26]. Обзор недавних достижений в этом направлении может быть найден в его работе [27]. Такие методы, хотя и позволяют моделировать практически любую систему, описание которой возможно в рамках общих уравнений химической кинетики, являются очень ресурсоемкими. Данная работа посвящена описанию более эффективных с вычислительной точки зрения методов решения нелинейных систем уравнений в частных производных, применяемых в эволюционных моделях и использованных для исследования в работах одного из авторов статьи [28–30].

### **1. Пространственно распределенные модели репликации**

Репликаторные уравнения [31] представляют собой частный случай репликаторных систем и являются одними из самых изученных среди моделей биоматематики и эволюционной теории игр систем обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ). Классическая постановка [32] приводит к следующей системе уравнений:

$$\dot{u}_i = u_i(f_i(\mathbf{u}) - f^l(\mathbf{u})), \quad i = 1, \dots, n, \quad (1)$$

где  $u_i$  – относительная численность некоторого типа в популяции (генотипа или типа макромолекул),  $\mathbf{u} = (u_1, \dots, u_n)$ . Эффективность репликации отдель-

ного типа выражается через функцию приспособленности  $f_i(\mathbf{u})$ , которая в задачах, связанных с теоретико-игровой динамикой с матрицей выплат  $\mathbf{A}=\{a_{ij}\}, i, j = 1, \dots, n$ , имеет вид  $f_i(\mathbf{u}) = \sum_{j=1}^n a_{ij}u_j$ . Тогда средняя приспособленность задается с помощью стандартного скалярного произведения как  $f^l(\mathbf{u}) = (\mathbf{u}, \mathbf{A}\mathbf{u})$ . Основные допущения, заложенные в модели, заключаются в случайности попарного взаимодействия типов и в бесконечном размере популяции.

Для численного интегрирования систем дифференциальных уравнений вида (1) используются различные численные методы. В первую очередь явные и неявные методы Рунге-Кутты и их модификации [33–35], учитывающие структуру решения однородной задачи. Актуальный обзор и сравнительный анализ основных методов данного класса можно найти в статье [36].

В реальных биологических задачах даже те популяции, размер которых можно считать достаточно большим, распределены в пространстве, что существенно влияет на динамику распределения типов в популяции [37–40]. В работах [39, 41] был рассмотрен и проанализирован распределенный вариант системы:

$$\dot{u}_i = u_i(f_i(\mathbf{u}) - f^S(\mathbf{u})) + d_i \Delta_x u_i, \quad i = 1, \dots, n, \quad (2)$$

с аналогичными классическим функциями приспособленности, интегральным значением  $f^S(\mathbf{u}(x)) = \int (\mathbf{A}\mathbf{u}, \mathbf{u}) dx$ , ответственным за механизм глобального регулирования, и постоянными коэффициентами диффузии  $d_i$ .

Системы уравнений вида (2) относятся к типу реакция–диффузия и требуют для решения методов, явным образом учитывающих возможную пространственную неоднородность решения. В данной области можно выделить две основные группы методов. Во-первых, варианты метода конечных объемов [42]. Во-вторых, спектральные методы (методы конечных элементов) на основе разрывного метода Галеркина и других возможных аппроксимаций пространства решений [43].

В части 3 данной работы описывается численный метод, применявшийся в [29] для исследования биматричной репликаторной системы, сосредоточенный вариант которой с матрицами выплат  $\mathbf{A}_{n \times n}, \mathbf{B}_{n \times n}$  имеет вид [44, 45]:

$$\begin{cases} \dot{u}_i = u_i((\mathbf{A}\mathbf{u})_i - (\mathbf{u}, \mathbf{A}\mathbf{v})), \\ \dot{v}_i = v_i((\mathbf{B}\mathbf{v})_i - (\mathbf{v}, \mathbf{B}\mathbf{u})), \end{cases} \quad (3)$$

где  $u_i(t), v_i(t)$  – относительные численности типов популяций,  $(\mathbf{A}\mathbf{u})_i = \sum_{j=1}^n a_{ij}u_j, (\mathbf{B}\mathbf{v})_i = \sum_{j=1}^n b_{ij}v_j$ . Тогда пространственно распределенная постановка биматричной задачи имеет вид

$$\begin{cases} \partial_t u_i = u_i((\mathbf{A}\mathbf{u})_i - f^A(\mathbf{u}, \mathbf{v})) + d_i^A \Delta_x u_i, \\ \partial_t v_j = v_j((\mathbf{B}\mathbf{v})_j - f^B(\mathbf{u}, \mathbf{v})) + d_j^B \Delta_x v_j, \end{cases} \quad i, j = 1, \dots, n. \quad (4)$$

В этой модели предполагается, что набор коэффициентов диффузии  $d_i^{A,B}$  постоянен, функции  $u_i(x,t), v_i(x,t)$  заданы на временном полуинтервале  $[0, +\infty)$  и некотором замкнутом многообразии  $x \in \Omega$ .

## 2. Модель эволюции, описывающая мутаторный эффект

Рассмотрим модификацию модели Кроу-Кимуры [5, 25] для эволюционного процесса с учетом влияния гена-мутатора [28]. Исследования эволюционных моделей, описывающих мутаторный эффект, играют важную роль в понимании эволюции рака и РНК-вирусов [46–48]. Численно-аналитические исследования для моделей Эйгена и Кроу-Кимуры с мутаторным эффектом были предложены в [49, 50], но учитывали только функции приспособленности специального вида.

Данные эволюционные модели приводят к системам обыкновенных дифференциальных уравнений большой размерности. В случае модели Кроу-Кимуры размерность системы растет линейно с ростом количества генов (или длины макромолекул, в зависимости от биологической интерпретации), тогда как в модели Эйгена размерность растет экспоненциально (пример так называемого «проклятия размерности»). Для решения такого рода систем ОДУ активно разрабатываются новые численные методы [51, 52]. Можно отметить метод FSP (finite state projection), впервые предложенный в работе [53] и получивший развитие в [52], непосредственно понижающий размерность исходной системы.

В предлагаемой модели положим, что геном представлен цепочкой из  $N + 1$  гена, при этом два аллеля каждого гена кодируются символами  $\pm 1$ :  $s_\tau = \pm 1$ , где  $\tau = 0, \dots, N$ . Первый ген в цепочке соответствует гену-мутатору, биохимическая активность которого влияет на интенсивность мутации в геноме. Если ген-мутатор находится в нормальном состоянии (дикий тип генома:  $s_0 = +1$ ), то интенсивность мутации в основной части генома  $S_i = (s_0, \dots, s_N)$ ,  $i = 1, \dots, 2^N$ , равна  $\mu_1$ . Если же мутация происходит в ген-мутаторе и  $s_0 = -1$  (мутаторный тип генома), то интенсивность мутации в основной части генома увеличивается до  $\mu_2$ . Интенсивность мутации самого гена-мутатора задается отдельно и равняется:  $\alpha_1$  для перехода  $s_0 : +1 \rightarrow -1$  и  $\alpha_2$  для обратного перехода  $s_0 : -1 \rightarrow +1$ . Положим, что задана опорная последовательность, без ограничения общности можем считать, что она имеет вид  $S = (+1, +1, \dots, +1)$ . Таким образом, расстояние Хэмминга от нее до некоторой последовательности  $S_i$  определяется минимальным количеством мутаций  $l \equiv d(S, S_i) = (N - \sum_{\tau=1}^N s_\tau) / 2$ , необходимых, чтобы перевести

опорную последовательность в состояние  $S_i$ .

Допустим, как и в классической модели Кроу-Кимуры, что ландшафт приспособленности симметричен, т.е. значение функции приспособленности определяется только параметром  $l$ . Тогда для распределения количества последовательностей по классам Хэмминга  $P_l(t), Q_l(t)$  для дикого и мутаторного типов соответственно, система уравнений имеет вид [28]:

$$\begin{aligned} \frac{dP_l(t)}{Ndt} &= \alpha_2 Q_l + P_l (f(x_l) - (\mu_1 + \alpha_1)) + \mu_1 \left( P_{l-1} \frac{N-l+1}{N} + P_{l+1} \frac{l+1}{N} \right) - P_l R, \\ \frac{dQ_l(t)}{Ndt} &= \alpha_1 P_l + Q_l (g(x_l) - (\mu_2 + \alpha_2)) + \mu_2 \left( Q_{l-1} \frac{N-l+1}{N} + Q_{l+1} \frac{l+1}{N} \right) - Q_l R, \\ R(t) &= \sum_l (P_l(t)f(x_l) + Q_l(t)g(x_l)), \\ x_l &= 1 - \frac{2l}{N}, \quad 0 \leq l \leq N. \end{aligned} \quad (5)$$

где  $f(x_l)$  – функция приспособленности последовательностей дикого типа с нормальным геном-мутатором;  $g(x_l)$  – функция приспособленности последовательностей мутаторного типа. Заметим, что функции приспособленности могут отличаться, а  $\mu_2$  может на несколько порядков превосходить  $\mu_1$  (например, в 10–100 раз [54]).

### 3. Численные методы и результаты моделирования

В связи с необходимостью численно решать системы уравнений (4) и (5) авторами данной статьи был разработан код, написанный на языке программирования C++. В качестве численного метода был использован метод конечных объемов, который сформулирован для решения систем дифференциальных уравнений общего вида:

$$\frac{\partial}{\partial t} \mathbf{u}(x, t) + \frac{\partial}{\partial x} \mathbf{f}(\mathbf{u}) = \mathbf{S}(\mathbf{u}, x), \quad x \in \Omega, \quad t \in [0; +\infty), \quad (6)$$

где  $\Omega$  – замкнутая область евклидова пространства (далее для простоты ограничимся одномерным случаем),  $\mathbf{u} = \mathbf{u}(x, t)$  – вектор переменных, задающих состояние системы,  $\mathbf{f} = \mathbf{f}(\mathbf{u})$  – тензор потоков, задающих направление и интенсивность изменения состояния в пространстве, член  $\mathbf{S} = \mathbf{S}(\mathbf{u}, x)$  определяет возникновение, уничтожение и взаимное превращение переменных состояния.

Все упомянутые ранее системы уравнений могут быть приведены к данному виду. С примером успешного применения метода данного типа для уравнения Фоккера – Планка можно ознакомиться в статье [55]. Ниже приводится детальное описание реализованного метода.

В дальнейшем мы ограничимся случаем  $\mathbf{S}(\mathbf{u}, x) = \mathbf{S}(\mathbf{u})$ , тогда данная система нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных, снабженная необходимыми начальными условиями, будет иметь вид

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} \mathbf{u}(x, t) + \frac{\partial}{\partial x} \mathbf{f}(\mathbf{u}) = \mathbf{S}(\mathbf{u}, x), \\ \mathbf{u}(x, 0) = \mathbf{u}_0(x). \end{cases} \quad (7)$$

Стоит отметить, что прямым следствием наличия ненулевой правой части является появление пространственно неоднородных стационарных решений, а именно решений  $\tilde{\mathbf{u}} = \tilde{\mathbf{u}}(x)$  неоднородной системы уравнений

$$\frac{\partial}{\partial x} \mathbf{f}(\tilde{\mathbf{u}}) = \mathbf{S}(\tilde{\mathbf{u}}),$$

как, например, в случае распределенной репликаторной системы (4).

В методе конечных объемов область пространства  $\Omega$  полностью разбивается на ячейки  $\Omega_i = [x_{i-1/2}, x_{i+1/2}]$  (контрольные объемы), которые имеют с соседними ячейками общую границу меры ноль. Осредненные внутри каждой пространственной ячейки  $\Omega_i$ , имеющей размер  $\Delta x = x_{i+1/2} - x_{i-1/2}$ , значения переменных  $\mathbf{u} = \mathbf{u}(x, t)$  в момент времени  $t^n$  определяются следующим образом:

$$\mathbf{u}_i^n = \frac{1}{\Delta x_i} \int_{x_{i-1/2}}^{x_{i+1/2}} \mathbf{u}(x, t^n) dx.$$

Далее мы вводим понятие пространственно-временной ячейки  $\Omega_i^n = [x_{i-1/2}, x_{i+1/2}] \times [t^n, t^{n+1} + \Delta t]$ , заметаемой отрезком  $\Omega_i$  в течение временного шага  $\Delta t = t^{n+1} - t^n$ . Затем в каждой такой ячейке вводим локальную систему координат  $(\xi, \tau)$ , определяемую соотношениями  $x = x_{i-1/2} + \xi \Delta x_i$  и  $t = t^n + \tau \Delta t$ .

Будем обозначать численное решение задачи (7), определенное внутри каждой ячейки  $\Omega_i^n$ , как  $\mathbf{u}_i(\xi, \tau)$ . Интегрируя уравнение (7) по каждому пространственно-временному объему, получим классическую формулировку метода конечных объемов:

$$\mathbf{u}_i^{n+1} = \mathbf{u}_i^n - \frac{\Delta t}{\Delta x_i} (\mathbf{f}_{i+1/2} - \mathbf{f}_{i-1/2}) + \Delta t \mathbf{S}_i, \quad (8)$$

где введены следующие обозначения:

$$\mathbf{f}_{i+1/2} = \int_0^1 \mathbf{f}_h(\mathbf{u}_i(1, \tau), \mathbf{u}_{i+1}(0, \tau)) d\tau, \quad (9)$$

$$\mathbf{S}_i = \int_0^1 \int_0^1 \mathbf{S}(\mathbf{u}_i(\xi, \tau)) d\xi d\tau. \quad (10)$$

Здесь  $\mathbf{f}_h$  – функция численного потока, зависящая только от значений, экстраполированных на границу между ячейками.

Переход с текущего временного слоя на новый временной слой происходит в соответствии с (8). Выбор конкретного способа вычисления интегралов в правой части выражений (9) и (10) завершает формулировку численного метода. На момент написания статьи был реализован явный метод первого порядка точности по времени и пространству, а именно:

$$\mathbf{f}_{i+1/2} = \int_0^1 \mathbf{f}_h(\mathbf{u}_i(1, \tau), \mathbf{u}_i(0, \tau)) d\tau \approx \mathbf{f}_h(\mathbf{u}_i^n, \mathbf{u}_{i+1}^n) \Delta t,$$

$$\mathbf{S}_i = \int_0^1 \int_0^1 \mathbf{S}(\mathbf{u}_i(\xi, \tau)) d\xi d\tau \approx \mathbf{S}(\mathbf{u}_i^n) \Delta x_i \Delta t.$$

Основным преимуществом данного метода является простота и эффективность реализации, так как отсутствует необходимость решать на каждом шаге (в общем случае нелинейную) систему уравнений относительно неизвестных значений  $\mathbf{u}_i^{n+1}$ . Несмотря на свою простоту и невысокую вычислительную стоимость, данный метод обладает рядом существенных недостатков. Во-первых, явный характер схемы накладывает жесткое ограничение на возможную величину шага по времени, не позволяя вести счет с шагом по времени, превышающим минимальный из временных масштабов, присутствующих в системе. Это ограничение носит названия условия Куранта – Фридрикса – Леви, и его точный вид меняется в зависимости от рассматриваемой задачи. Во-вторых, следует отметить, что наличие жесткого члена  $\mathbf{S}(\mathbf{u})$  в правой части уравнения (2) может привести к тому, что исходная система будет асимптотически стремиться к редуцированной системе уравнений, в общем случае имеющей другую математическую структуру. Что продемонстрировано, например, в работе [56] для гиперболической системы уравнений Эйлера, которая в жестком пределе переходит в параболическую систему уравнений переноса в пористой среде. Ниже мы показываем, как именно данный метод применялся для интегрирования каждой из описанных систем, приводим результаты численных расчетов.

### 3.1. Распределенная репликаторная система

Уравнения (4) приводятся к виду (6) путем введения следующих обозначений:

$$\begin{aligned} \mathbf{u} &= (u_1, \dots, u_n, v_1, \dots, v_n), \quad f = (f^A, f^B), \\ \mathbf{f}(\mathbf{u}) &= -(d_1^A \nabla u_1, \dots, d_n^A \nabla u_n, d_1^B \nabla v_1, \dots, d_n^B \nabla v_n), \\ \mathbf{A} &= \begin{pmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{B} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{S}(\mathbf{u}) = \mathbf{u}((\mathbf{A}\mathbf{u}) - f(\mathbf{u})). \end{aligned} \quad (11)$$

В качестве граничных условий ставились условия Неймана, задающие отсутствие потока через границу области. В ходе расчетов были получены пространственно неоднородные решения (рис. 1) распределенной системы (аналитическое исследование и некоторые результаты моделирования приведены в [29]), в том числе локальные а также показано влияние малых коэффициентов диффузии на устойчивость однородного стационарного решения.

### 3.2. Модель эволюции при наличии гена-мутатора

Уравнения эволюции (5) в присутствии гена-мутатора сводятся к виду (6) с помощью замены:

$$\mathbf{u} = (P_0, \dots, P_n, Q_0, \dots, Q_n). \quad (12)$$

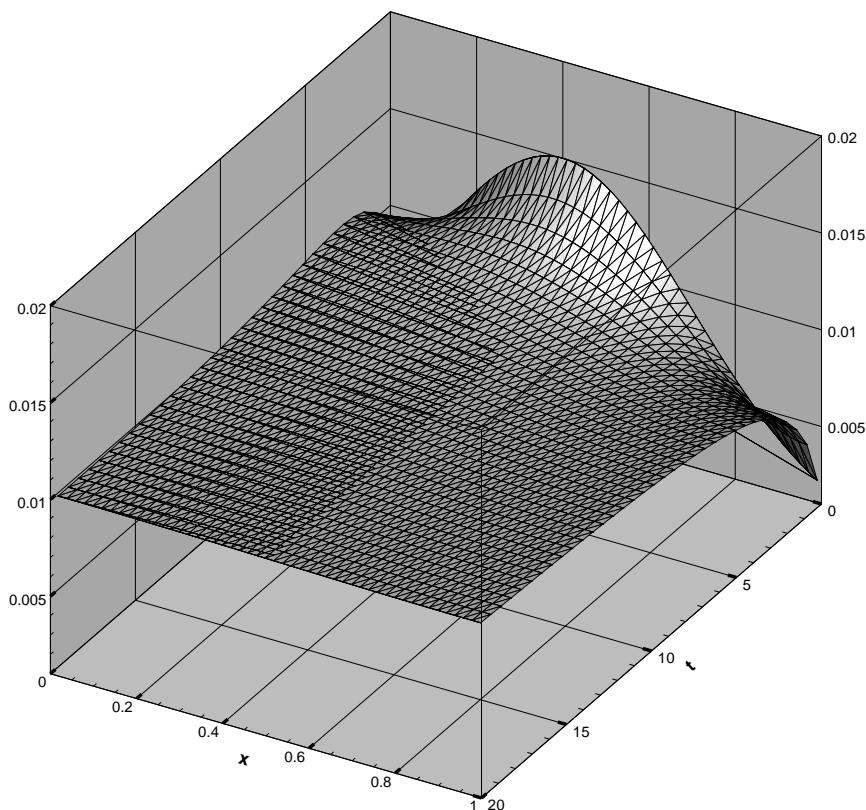


Рис. 1. График функции  $u_1 = u_1(x, t)$ , полученный в результате численного моделирования. График отражает ход процесса установления стационарного решения для задачи о биматричном распределенном репликаторе

В этом случае  $\mathbf{f}(\mathbf{u}) \equiv 0$ , а полученный метод в точности совпадает с явным методом Эйлера. Основные результаты численного моделирования данной задачи опубликованы в [28] и использовались для проверки аналитических гипотез, сформулированных в той же работе.

### Заключение

В данной статье был предложен метод численного моделирования для широкого класса репликаторных систем. Приведены математические постановки для пространственно распределенных систем и систем с изменяющимися параметрами мутации, для которых детально описан численный метод, примененный для исследования в работах одного из авторов. Продемонстрирована адекватность метода для моделирования распределенной репликаторной системы, описывающей биматричную игровую динамику для случая одномерного пространства. Представлен обзор существующих на данный момент численных методов, используемых для моделирования рассмотренных в работе систем и для решения уравнений в частных производных.

В дальнейшем исследовании планируется реализация полужавного метода произвольной степени точности по времени и пространству, предложенного в работах [57, 58] для решения уравнений движения сплошной среды.



Данный метод использует локально неявный разрывный метод Галеркина для решения проблем, обозначенных выше, и вызванных жесткостью члена, стоящего в правой части. Мы считаем, что это должно помочь уменьшить время расчета за счет повышения порядка реконструкции локального решения внутри пространственно-временных ячеек, а значит, и уменьшения общего их количества при сохранении необходимой нам точности.

### Список литературы

1. **Cressman, R.** Evolutionary Dynamics and Extensive Form Games (Economic Learning and Social Evolution) / R. Cressman. – MIT Press, 2003 – 327 p.
2. **Karev, G. P.** Replicator Equations and Models of Biological Populations and Communities / G. P. Karev and I. G. Kareva // Math. Model. Nat. Phenom. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. 68–95.
3. **Nowak, M.** Evolutionary Dynamics of Biological Games / M. Nowak // Science. – 2004. – Vol. 303, № 5659. – P. 793–799.
4. **Eigen, M.** Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules / M. Eigen // Naturwissenschaften. – 1971. – Vol. 58, № 10. – P. 465–523.
5. **Crow, J. F.** An Introduction to Population Genetics Theory / J. F. Crow and M. Kimura. – Cours l'University Oslo Dep. Informatics, 1970. – P. 591.
6. **Pagel, M.** Human language as a culturally transmitted replicator / M. Pagel // Nat. Rev. Genet. – 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 405–415.
7. **Nowak, M.** Computational and evolutionary aspects of language / M. Nowak, N. L. Komarova and P. Niyogi // Nature. – 2002. – Vol. 417, № 6889. – P. 611–617.
8. Evolutionary dynamics of group interactions on structured populations: a review. / M. Perc, J. Gomez-Gardenes, A. Szolnoki, L. M. Floria, and Y. Moreno // J. R. Soc. Interface. – 2013. – Vol. 10, № 80. – P. 20120997.
9. **Sigmund, K.** The Calculus of Selfishness / K. Sigmund. – Princeton University Press, 2010.
10. **Nowak, M.** Five rules for the evolution of cooperation / M. Nowak // Science. – 2006. – Vol. 314, № 5805. – P. 1560–1563.
11. **Марков, А.** Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий / А. Марков, Е. Наймарк. – М. : АСТ, Corpus, 2014. – 656 с.
12. **Saakian, D. B.** Dynamics of the Eigen and the Crow-Kimura models for molecular evolution / D. B. Saakian, O. Rozanova and A. Akmetzhanov // Phys. Rev. E. – Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys. – 2008. – Vol. 78. – P. 1–6.
13. **Wilke, C. O.** Dynamic fitness landscapes in molecular evolution / C. O. Wilke, C. Ronnewinkel and T. Martinetz – 2001. – Vol. 349, № 5. – P. 395–446.
14. **Taylor, P. D.** Evolutionarily stable strategies and game dynamics / P. D. Taylor and L. B. Jonker // Mathematical Biosciences. – 1978. – Vol. 40, № 1–2. – P. 145–156.
15. **Hofbauer, J.** Evolutionary game dynamics / J. Hofbauer and K. Sigmund // Bull. Am. Math. Soc. – 2003. – Vol. 40, № 4. – P. 479–519.
16. Karev, G. P. How to explore replicator equations? / G. P. Karev. – preprint, arxiv:0812.4295, 2008.
17. **Komarova, N. L.** Replicator-mutator equation, universality property and population dynamics of learning / N. L. Komarova // J. Theor. Biol. – 2004. – Vol. 230, № 2. – P. 227–239.
18. **Pais, D.** Limit cycles in replicator-mutator network dynamics / D. Pais and N. E. Leonard // Proc. IEEE Conf. Decis. Control, 2011. – P. 3922–3927.
19. Adaptive dynamics, a geometrical study of the consequences of nearly faithful reproduction / J. a J. Metz, S. a H. Geritz, G. Meszena, F. J. a Jacobs, and J. S. van Heerwaarden // In Stochastic and Spatial Structures of Dynamical Systems. Proceedings of the Royal Dutch Academy of Science, 1996. – P. 183–231.

20. **Ernande, B.** The evolution of phenotypic plasticity in spatially structured environments: implications of intraspecific competition, plasticity costs and environmental characteristics / B. Ernande and U. Dieckmann // *J. Evol. Biol.* – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 613–628.
21. **Marty, L.** Impact of environmental covariation in growth and mortality on evolving maturation reaction norms / L. Marty, U. Dieckmann, M.-J. Rochet, and B. Ernande // *Am. Nat.* – 2011. – Vol. 177, № 4. – P. E98–E118.
22. **Kerr, B.** On price's equation and average fitness / B. Kerr and P. Godfrey-Smith // *Biol. Philos.* – 2002. – Vol. 17, № 4. – P. 551–565.
23. **Page, K. M.** Unifying evolutionary dynamics / K. M. Page and M. A. Nowak // *J. Theor. Biol.* – 2002. – Vol. 219, № 1. – P. 93–98.
24. **Baake, E.** Mutation-selection models solved exactly with methods of statistical mechanics / E. Baake and H. Wagner // *Genet. Res.* – 2001. – Vol. 78, № 1. – P. 93–117.
25. **Saakian, D. B.** A new method for the solution of models of biological evolution: Derivation of exact steady-state distributions / D. B. Saakian // *J. Stat. Phys.* – 2007. – Vol. 128, № 3. – P. 781–798.
26. **Gillespie, D. T.** A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions / D. T. Gillespie // *J. Comput. Phys.* – 1976. – Vol. 22. – P. 403–434.
27. **Gillespie, D. T.** Stochastic Simulation of Chemical Kinetics / D. T. Gillespie // *Annu. Rev. Phys. Chem.* – 2007. – Vol. 58, № 1. – P. 35–55.
28. **Yakushkina, T.** Exact dynamics for a mutator gene model / T. Yakushkina, D. B. Saakian, and C. K. Hu // *Chinese J. of Physics.* – 2015. – Vol. 53, № 5.
29. **Якушкина, Т. С.** О распределенной репликаторной системе, соответствующей биматричной игре / Т. С. Якушкина // *Вестник Московского университета. Сер. 15: Вычислительная математика и кибернетика.* – 2016.
30. **Yakushkina, T.** Evolutionary Games with Randomly Changing Payoff Matrices / T. Yakushkina, D. B. Saakian, A. Bratus, and C. Hu // *Journal of the Physical Society of Japan.* – 2015. – Vol. 84, № 6.
31. **Hofbauer, J.** Evolutionary Games and Population Dynamics / J. Hofbauer and K. Sigmund. – Cambridge University Press, 1998.
32. **Smith, J. M.** Evolution and the Theory of Games / J. Maynard Smith. – Cambridge University Press, 1982. – 224p.
33. **Rainwater, G.** A new class of split exponential propagation iterative methods of Runge-Kutta type (sEPIRK) for semilinear systems of ODEs / G. Rainwater and M. Tokman // *J. Comput. Phys.* – 2014. – Vol. 269, P. 40–60.
34. **Tokman, M.** A new class of exponential propagation iterative methods of Runge-Kutta type (EPIRK) / M. Tokman // *J. Comput. Phys.* – 2011. – Vol. 230, № 24. – P. 8762–8778.
35. **Hochbruck, M.** Exponential integrators / M. Hochbruck and A. Ostermann. – 2010. – Vol. 19. – P. 209–286.
36. **Loffeld, J.** Comparative performance of exponential, implicit, and explicit integrators for stiff systems of ODEs / J. Loffeld and M. Tokman // *J. Comput. Appl. Math.* – 2013. – Vol. 241, № 1. – P. 45–67.
37. **Dieckmann, U.** The Geometry of Ecological Interactions / U. Dieckmann, R. Law, and J. A. J. Metz. – Cambridge University Press, 2000.
38. **Roca, C. P.** Evolutionary game theory: Temporal and spatial effects beyond replicator dynamics / C. P. Roca, J. A. Cuesta, and A. Sánchez // *Phys. Life Rev.* – 2009. – Vol. 6, № 4. – P. 208–249.
39. **Bratus, A. S.** A note on the replicator equation with explicit space and global regulation / A. S. Bratus, V. P. Posvyanskii, and A. S. Novozhilov // *Math. Biosci. Eng.* – 2011. – Vol. 8. – P. 659–676.

40. **Michod, R. E.** Wave Patterns in Spatial Games and the Evolution of Cooperation / R. E. Michod and R. Ferrière // *Evolution*. – N. Y., 2000. – P. 318–335.
41. **Novozhilov, A. S.** On the reaction-diffusion replicator systems: Spatial patterns and asymptotic behaviour / A. S. Novozhilov, V. P. Posvyanskii, and A. S. Bratus // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Model.* – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 555–564.
42. **Owolabi, K. M.** Higher-order time-stepping methods for time-dependent reaction-diffusion equations arising in biology / K. M. Owolabi and K. C. Patidar // *Appl. Math. Comput.* – 2014. – Vol. 240. – P. 30–50.
43. **Kirby, R. M.** To CG or to HDG: A Comparative Study / R. M. Kirby, S. J. Sherwin, and B. Cockburn // *J. Sci. Comput.* – 2012. – Vol. 51, № 1. – P. 183–212.
44. **Cressman, R.** Beyond the Symmetric Normal Form: Extensive Form Games, Asymmetric Games and Games with Continuous Strategy Spaces / R. Cressman // *Game Dynamics, Proceedings of Symposia in Applied Mathematics*. – 2011. – Vol. 69. – P. 27–59.
45. **Gaunersdorfer, A.** On the dynamics of asymmetric games / A. Gaunersdorfer, J. Hofbauer, and K. Sigmund // *Theor. Popul. Biol.* – 1991. – Vol. 39, № 3. – P. 345–357.
46. **Loeb, L. A.** Errors in DNA replication as a basis of malignant changes / L. A. Loeb, C. F. Springgate, and N. Battula // *Cancer Res.* – 1974. – Vol. 34, № 9. – P. 2311–2321.
47. **Loeb, L. A.** Multiple mutations and cancer. / L. A. Loeb, K. R. Loeb, and J. P. Anderson // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2003. – Vol. 100, № 3. – P. 776–781.
48. **Michor, F.** What does physics have to do with cancer? / F. Michor, J. Liphardt, M. Ferrari, and J. Widom // *Nat. Rev. Cancer*. – 2011. – Vol. 11, № 9. – P. 657–670.
49. **Nagar, A.** Exact phase diagram of a quasispecies model with a mutation rate modifier. / A. Nagar and K. Jain // *Phys. Rev. Lett.* – 2009. – Vol. 102, № 3. – P. 038101.
50. **Huang, W.** Fixation probabilities of random mutants under frequency dependent selection / W. Huang and A. Traulsen // *J. Theor. Biol.* – 2010. – Vol. 263, № 2. – P. 262–268.
51. **Tranquilli, P.** Rosenbrock–Krylov Methods for Large Systems of Differential Equations / P. Tranquilli and A. Sandu // *SIAM J. Sci. Comput.* – 2014. – Vol. 36, № 3. – P. A1313–A1338.
52. **Burrage, K.** A Krylov-based finite state projection algorithm for solving the chemical master equation arising in the discrete modelling of biological systems / K. Burrage, M. Hegland, S. Macnamara, and R. Sidje // *Proc. of The A. A. Markov 150th Anniversary Meeting*. – 2006. – P. 21–37.
53. **Munsky, B.** The finite state projection algorithm for the solution of the chemical master equation / B. Munsky and M. Khammash // *J. Chem. Phys.* – 2006. – Vol. 124, № 4. – P. 044104.
54. **Fox, E. J.** Lethal Mutagenesis: Targeting the Mutator Phenotype in Cancer / E. J. Fox and L. A. Loeb // *Semin. Cancer Biol.* – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 353–359.
55. **Sjöberg, P.** Fokker-Planck approximation of the master equation in molecular biology / P. Sjöberg, P. Lötstedt, and J. Elf // *Comput. Vis. Sci.* – 2009. – Vol. 12. – P. 37–50.
56. **Chen, G.-Q.** Hyperbolic conservation laws with stiff relaxation terms and entropy / G.-Q. Chen, C. D. Levermore, and T.-P. Liu // *Commun. Pure Appl. Math.* – 1994. – Vol. 47, № 6. – P. 787–830.
57. **Dumbser, M.** Finite volume schemes of very high order of accuracy for stiff hyperbolic balance laws / M. Dumbser, C. Enaux, and E. F. Toro // *J. Comput. Phys.* – 2008. – Vol. 227, № 8. – P. 3971–4001.
58. **Dumbser, M.** A unified framework for the construction of One-Step Finite-Volume and discontinuous Galerkin schemes / M. Dumbser, D. Balsara, E. F. Toro, and C. D. Munz // *J. Comput. Phys.* – 2008. – Vol. 227. – P. 8209–8253.

**References**

1. Cressman R. *Evolutionary Dynamics and Extensive Form Games (Economic Learning and Social Evolution)*. MIT Press, 2003, 327 p.
2. Karev G. P. and Kareva I. G. *Math. Model. Nat. Phenom.* 2014, vol. 9, no. 3, pp. 68–95.
3. Nowak M. *Science*. 2004, vol. 303, no. 5659, pp. 793–799.
4. Eigen M. *Naturwissenschaften* [Natural sciences]. 1971, vol. 58, no. 10, pp. 465–523.
5. Crow J. F. and Kimura M. *An Introduction to Population Genetics Theory*. Cours l'University Oslo Dep. Informatics, 1970, p. 591.
6. Pagel M. *Nat. Rev. Genet.* 2009, vol. 10, no. 6, pp. 405–415.
7. Nowak M., Komarova N. L. and Niyogi P. *Nature*. 2002, vol. 417, no. 6889, pp. 611–617.
8. Perc M., Gomez-Gardenes J., Szolnoki A., Floria L. M. and Moreno Y. *J. R. Soc. Interface*. 2013, vol. 10, no. 80, p. 20120997.
9. Sigmund K. *The Calculus of Selfishness*. Princeton University Press, 2010.
10. Nowak M. *Science*. 2006, vol. 314, no. 5805, pp. 1560–1563.
11. Markov A., Naymark E. *Evolutsiya. Klassicheskie idei v svete novykh otkrytiy* [Evolution. Classic ideas in the light of new discoveries]. Moscow: ACT, Corpus, 2014, 656 p.
12. Saakian D. B., Rozanova O. and Akmetzhanov A. *Phys. Rev. E. Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.* 2008, vol. 78, pp. 1–6.
13. Wilke C. O., Ronnewinkel C. and Martinetz T. *Dynamic fitness landscapes in molecular evolution*. 2001, vol. 349, no. 5, pp. 395–446.
14. Taylor P. D. and Jonker L. B. *Mathematical Biosciences*. 1978, vol. 40, no. 1–2, pp. 145–156.
15. Hofbauer J. and Sigmund K. *Bull. Am. Math. Soc.* 2003, vol. 40, no. 4, pp. 479–519.
16. Karev G. P. *How to explore replicator equations?* Preprint, arxiv:0812.4295, 2008.
17. Komarova N. L. *J. Theor. Biol.* 2004, vol. 230, no. 2, pp. 227–239.
18. Pais D. and Leonard N. E. *Proc. IEEE Conf. Decis. Control*, 2011, pp. 3922–3927.
19. Metz J. a J., Geritz S. a H., Meszner G., F. J. a Jacobs and Van Heerwaarden J. S. *In Stochastic and Spatial Structures of Dynamical Systems. Proceedings of the Royal Dutch Academy of Science*, 1996, pp. 183–231.
20. Ernande B. and Dieckmann U. *J. Evol. Biol.* 2004, vol. 17, no. 3, pp. 613–628.
21. Marty L., Dieckmann U., Rochet M.-J. and Ernande B. *The Am. Nat.* 2011, vol. 177, no. 4, pp. E98–E118.
22. Kerr B. and Godfrey-Smith P. *Biol. Philos.* 2002, vol. 17, no. 4, pp. 551–565.
23. Page K. M. and Nowak M. A. *J. Theor. Biol.* 2002, vol. 219, no. 1, pp. 93–98.
24. Baake E. and Wagner H. *Genet. Res.* 2001, vol. 78, no. 1, pp. 93–117.
25. Saakian D. B. *J. Stat. Phys.* 2007, vol. 128, no. 3, pp. 781–798.
26. Gillespie D. T. *J. Comput. Phys.* 1976, vol. 22, pp. 403–434.
27. Gillespie D. T. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2007, vol. 58, no. 1, pp. 35–55.
28. Yakushkina T., Saakian D. B. and Hu C. K. *Chinese J. of Physics*. 2015, vol. 53, no. 5.
29. Yakushkina T. S. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Ser. 15: Vychislitel'naya matematika i kibernetika* [Bulletin of Moscow University. Series 15: Calculus mathematics and cybernetics]. 2016.
30. Yakushkina T., Saakian D. B., Bratus A. and Hu C. *Journal of the Physical Society of Japan*. 2015, vol. 84, no. 6.
31. Hofbauer J. and Sigmund K. *Evolutionary Games and Population Dynamics*. Cambridge University Press, 1998.
32. Smith J. M. *Evolution and the Theory of Games*. Cambridge University Press, 1982, 224 p.
33. Rainwater G. and Tokman M. *J. Comput. Phys.* 2014, vol. 269, pp. 40–60.
34. Tokman M. *J. Comput. Phys.* 2011, vol. 230, no. 24, pp. 8762–8778.

35. Hochbruck M. and Ostermann A. *Exponential integrators*. 2010, vol. 19, pp. 209–286.
36. Loffeld J. and Tokman M. *J. Comput. Appl. Math.* 2013, vol. 241, no. 1, pp. 45–67.
37. Dieckmann U., Law R. and Metz J. A. J. *The Geometry of Ecological Interactions*. Cambridge University Press, 2000.
38. Roca C. P., Cuesta J. A. and Sánchez A. *Phys. Life Rev.* 2009, vol. 6, no. 4, pp. 208–249.
39. Bratus A. S., Posvyanskii V. P. and Novozhilov A. S. *Math. Biosci. Eng.* 2011, vol. 8, pp. 659–676.
40. Michod R. E. and Ferrière R. *Evolution*. New York, 2000, pp. 318–335.
41. Novozhilov A. S., Posvyanskii V. P. and Bratus A. S. *Russ. J. Numer. Anal. Math. Model.* 2012, vol. 26, no. 1, pp. 555–564.
42. Owolabi K. M. and Patidar K. C. *Appl. Math. Comput.* 2014, vol. 240, pp. 30–50.
43. Kirby R. M., Sherwin S. J. and Cockburn B. *J. Sci. Comput.* 2012, vol. 51, no. 1, pp. 183–212.
44. Cressman R. *Game Dynamics, Proceedings of Symposia in Applied Mathematics*. 2011, vol. 69, pp. 27–59.
45. Gaunersdorfer A., Hofbauer J. and Sigmund K. *Theor. Popul. Biol.* 1991, vol. 39, no. 3, pp. 345–357.
46. Loeb L. A., Springgate C. F. and Battula N. *Cancer Res.* 1974, vol. 34, no. 9, pp. 2311–2321.
47. Loeb L. A., Loeb K. R. and Anderson J. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003, vol. 100, no. 3, pp. 776–781.
48. Michor F., Liphardt J., Ferrari M. and Widom J. *Nat. Rev. Cancer.* 2011, vol. 11, no. 9, pp. 657–670.
49. Nagar A. and Jain K. *Phys. Rev. Lett.* 2009, vol. 102, no. 3, p. 038101.
50. Huang W. and Traulsen A. *J. Theor. Biol.* 2010, vol. 263, no. 2, pp. 262–268.
51. Tranquilli P. and Sandu A. *SIAM J. Sci. Comput.* 2014, vol. 36, no. 3, pp. A1313–A1338.
52. Burrage K. A., Hegland M., Macnamara S. and Sidje R. *Proc. of The AA Markov 150th Anniversary Meeting*. 2006, pp. 21–37.
53. Munsky B. and Khammash M. *J. Chem. Phys.* 2006, vol. 124, no. 4, p. 044104.
54. Fox E. J. and Loeb L. A. *Semin. Cancer Biol.* 2010, vol. 20, no. 5, pp. 353–359.
55. Sjöberg P., Lötstedt P. and Elf J. *Comput. Vis. Sci.* 2009, vol. 12, pp. 37–50.
56. Chen G.-Q., Levermore C. D. and Liu T.-P. *Commun. Pure Appl. Math.* 1994, vol. 47, no. 6, pp. 787–830.
57. Dumbser M., Eaux C. and Toro E. F. *J. Comput. Phys.* 2008, vol. 227, no. 8, pp. 3971–4001.
58. Dumbser M., Balsara D., Toro E. F. and Munz C. D. *J. Comput. Phys.* 2008, vol. 227, pp. 8209–8253.

**Якушкина Татьяна Сергеевна**

ассистент, кафедра моделирования  
и оптимизации бизнес-процессов,  
Национальный исследовательский  
университет «Высшая школа экономики»  
(Россия, г. Москва, ул. Кирпичная, 33)

E-mail: tyakushkina@hse.ru

**Yakushkina Tat'yana Sergeevna**

Assistant, sub-department of business  
processes modeling and optimization,  
National Research University “Higher  
School of Economics” (33 Kirpichnaya  
street, Moscow, Russia)

**Ериклинцев Илья Витальевич**

младший научный сотрудник,  
Институт автоматизации проектирования  
РАН (Россия, г. Москва, 2-я Брестская  
улица, 19/18с1)

E-mail: erik.lite@gmail.com

**Eriklintsev Ilya Vital'evich**

Junior researcher, Institute of Computer  
Aided Design of RAS (19/18с1,  
2 Brestskaya street, Moscow, Russia)

---

УДК 519.63, 519.837.4, 51-76537.84:532.59

**Якушкина, Т. С.**

**Численное моделирование репликаторных систем специального вида** / Т. С. Якушкина, И. В. Ериклинцев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Физико-математические науки. – 2016. – № 1 (37). – С. 23–36.