# МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА

ФАКУЛЬТЕТ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ МАТЕМАТИКИ И КИБЕРНЕТИКИ КАФЕДРА СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА



Отчёт по практикуму

## «Задачи биоматематики»

Студент 515 группы Чэнь Цзюлун

Руководитель практикума асп. **В.В. Абрамова** 

## Содержание

1	Введение	3
<b>2</b>	Постановка задачи	4
3	Анализ задачи	4
	$3.1$ Отношения концентраций $p_3$ и $p_4$	5
	3.2 Поиск устойчивых точек	
4	Эксперименты	8
	4.1 Случай $k_3 < k_4$	9
	4.2 Случай $k_3 > k_4$	
	4.3 Случай $k_3 = k_4$	
5	Литература	10
6	Приложение	11
	6.1 Математическая деривация уравнения	11
	6.2 программ 1	
	6.3 программ 2	
	6.4 программ 3	

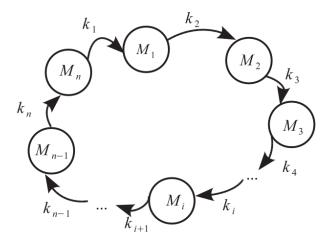


Рис. 1: Замкнутый цикл, в котором скорость роста  $M_i$  зависит от концентрации его предшественника  $M_{i-1}$ .

#### 1 Введение

В случае гиперциклической репликации (см. рис. 1) макромолекулы вида  $M_1$  являются катализаторами для молекул  $M_2$ , молекулы вида  $M_2$  - катализаторами для  $M_3$  и так далее. На последнем шаге  $M_n$  является катализатором для  $M_1$ , и мы получаем замкнутый цикл, в котором скорость роста  $M_i$  зависит от концентрации его предшественника  $M_{i-1}$ .

Эйгеном впервые предложил такой гиперцикл [2]. Он представляет собой простейшую форму взаимопомощи: каждый тип молекул, прямо или косвенно, извлекает пользу из всех других, находящихся в гиперцикле. В результате получается замкнутый цикл, в котором каждый тип молекул является катализатором для следующего типа молекулы.

Пусть  $k_i$  - скорость ингибирования репликации i+1 вида молекул (считая по модулю k),  $p_i = [M_i]$  - относительная концентрация i-го типа молекул. Тогда динамика системы описывается системой дифференциальных уравнений:

$$\dot{p}_i = p_i(k_i p_{i-1} - \sum_{j=1}^n k_j p_j p_{j-1})$$

Система обладает следующими свойствами [3]:

- а. Гиперциклическое уравнение имеет глобально устойчивое внутреннее положение равновесия, если  $k \leq 4$ . Если k > 4, то гиперциклическое уравнение имеет глобально устойчивый предельный цикл.
- b. Гиперциклическое уравнение является постоянным (биологически устойчивым).

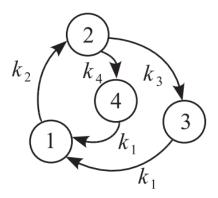


Рис. 2: Упражнение 10.2

#### 2 Постановка задачи

Упражнение 10.2: Рассмотрим гиперциклическую репликацию, граф которой представлен на рис. 2.

Доказать, что если  $k_3>k_4$ , то «выживает» цикл  $\Gamma 1$ :  $1\to 2\to 3\to 1$ , а если  $k_4>k_3$ , то — цикл  $\Gamma 2$ :  $1\to 2\to 4\to 1$ . Что произойдет, если  $k_4=k_3$ ?

Предполагая, что существует постоянный поток, выводящий излишки молекул за пределы системы, найдем, что  $f = k_2 p_1 p_2 + k_3 p_2 p_3 + k_4 p_2 p_4 + k_1 p_1 p_3 + k_1 p_1 p_4$ , и окончательно получим, что система для относительных концентраций макромолекул (квазивидов) принимает вид:

$$\begin{cases} \dot{p_2} = p_2(k_2p_1 - f) \\ \dot{p_3} = p_3(k_3p_2 - f) \\ \dot{p_4} = p_4(k_4p_2 - f) \\ \dot{p_1} = p_1(k_1p_3 + k_1p_4 - f) \end{cases}$$

Уравнение отражает динамику концентраций макромолекул в системе, учитывая влияние различных процессов взаимодействия. Константы  $k_1, k_2, k_3, k_4$  представляют собой параметры, описывающие скорости соответствующих химических реакций, а  $p_1, p_2, p_3, p_4$  - относительные концентрации соответствующих макромолекул.

Подробное объяснение математических шагов и выводов представлено в Приложении 6.1, где читатель может более подробно ознакомиться с процессом деривации данного уравнения.

## 3 Анализ задачи

В данном разделе мы представим два подхода к демонстрации Упражнения 10.2. Первый метод заключается в изучении изменений отношения концентраций  $p_3$  и  $p_4$ , в то время как второй метод направлен на поиск устойчивых точек. Важным

аспектом данного раздела является проведение аналитических выводов на основе использованных методов.

#### 3.1 Отношения концентраций $p_3$ и $p_4$

Для изучения динамики отношения концентраций  $p_3$  и  $p_4$  мы можем рассмотреть производную по времени этого отношения.

Во-первых, вычислим производную отношения  $p_3$  и  $p_4$  по времени, используя правило дифференцирования отношения:

$$\frac{d}{dt}\left(\frac{p_3}{p_4}\right) = \frac{\dot{p_3}p_4 - p_3\dot{p_4}}{p_4^2}$$

Затем подставим уравнения для  $\dot{p_3}$  и  $\dot{p_4}$  в полученное выражение:

$$\frac{d}{dt} \left( \frac{p_3}{p_4} \right) = \frac{(k_3 p_2 p_3 - p_3 f) p_4 - p_3 (k_4 p_2 p_4 - p_4 f)}{p_4^2}$$

Упростим это выражение:

$$\frac{d}{dt}\left(\frac{p_3}{p_4}\right) = \frac{(k_3 - k_4)p_2p_3p_4}{p_4^2}$$

1. В случае, если  $k_3 = k_4$ , получаем:

$$\frac{d}{dt}\left(\frac{p_3}{p_4}\right) = 0$$

Это означает, что отношение  $p_3$  и  $p_4$  является константой, и мы можем предположить, что  $p_3 = C \cdot p_4$ .

Получаем систему уравнений:

$$\begin{cases} \dot{p_1} = p_1(k_1p_4 - f) \\ \dot{p_2} = p_2(k_2p_1 - f) \\ \dot{p_4} = p_4(k_4p_2 - f) \end{cases}$$

где  $f = k_2 p_1 p_2 + k_4 p_2 p_4 + k_1 p_1 p_4$ .

Эта задача представляет собой классическую задачу гиперциклической репликации. Из свойств (а), указанных в разделе 1, мы получим глобально устойчивое внутреннее положение равновесия.

2. В случае  $k_3 > k_4$ , производная отношения  $p_3$  и  $p_4$  по времени положительна:

$$\frac{d}{dt}\left(\frac{p_3}{p_4}\right) = \frac{(k_3 - k_4)p_2p_3p_4}{p_4^2} > 0$$

Концентрация  $p_3$  по сравнению с  $p_4$  постоянно увеличивается, что означает, что при постоянном количестве реагентов концентрация  $p_4$  будет постепенно стремиться к нулю.

3. В случае  $k_3 < k_4$ , аналогично, но концентрация  $p_3$  будет постепенно стремиться к нулю.

#### 3.2 Поиск устойчивых точек

Будем искать устойчивые точки  $(\dot{p_i} = 0, i = 1, 2, 3, 4)$ :

$$\begin{cases} k_1 p_1 (p_3 + p_4) - p_1 f = 0 \\ k_2 p_1 p_2 - p_2 f = 0 \\ k_3 p_2 p_3 - p_3 f = 0 \\ k_4 p_2 p_4 - p_4 f = 0 \end{cases}$$

• Рассмотрим случай  $k_3 > k_4 \Rightarrow p_4 = 0$ :

$$\begin{cases} k_1(p_3 + p_4) = k_2 p_1 \\ k_2 p_1 = k_3 p_2 \\ k_2 p_1 = f \\ p_4 = 0 \end{cases}$$

Отсюда следует:

$$\begin{cases} p_3 = \frac{k_2}{k_1} p_1 \\ p_2 = \frac{k_2}{k_3} p_1 \\ k_2 p_1 = f \\ p_4 = 0 \end{cases}$$

Подставим  $p_2$ ,  $p_3$  в f:

$$k_2 p_1 = k_2 p_1^2 + \frac{k_2^2}{k_2} p_1^2 + \frac{k_2^2}{k_1} p_1^2$$

Так как  $p_1 \neq 0$ :

$$k_2 = k_2 p_1 + \frac{k_2^2}{k_3} p_1 + \frac{k_2^2}{k_1} p_1$$

$$p_1 = \frac{k_1 k_3}{k_1 k_2 + k_1 k_3 + k_2 k_3}$$

Тогда положение равновесия  $A = (p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4^*)$ :

$$\begin{cases} p_1^* = \frac{k_1 k_3}{k_1 k_2 + k_1 k_3 + k_2 k_3} \\ p_2^* = \frac{k_1 k_2}{k_1 k_2 + k_1 k_3 + k_2 k_3} \\ p_3^* = \frac{k_2 k_3}{k_1 k_2 + k_1 k_3 + k_2 k_3} \\ p_4^* = 0 \end{cases}$$

Найдем якобиан в точке А. (Вычисление представлено в Приложении 6.3)

$$\begin{bmatrix} -\frac{k_1^2k_2k_3(k_2+k_3)}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2} & -\frac{k_1k_2k_3^2(k_1+k_3)}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2} & \frac{k_1^3k_2k_3}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2} & \frac{k_1^2k_2k_3(k_1+k_3-k_4)}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2} \\ \frac{k_1k_2^3k_3}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2} & -\frac{k_1k_2^2k_3(k_1+k_3)}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2} & \frac{k_1^2k_2k_3(k_1+k_2)}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2} & \frac{k_1^2k_2k_3(k_1+k_2)}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2} \\ \frac{k_1k_2^2k_3(k_2+k_3)}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2} & -\frac{k_1k_2k_3^2(k_1+k_2)}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2} & \frac{k_1k_2k_3(k_1+k_2)}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2} \\ \frac{k_1k_2k_3(k_1+k_3)}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2} & -\frac{k_1k_2k_3(k_1+k_3+k_2k_3)^2}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2} & \frac{k_1k_2(-k_3+k_4)}{k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{k_1k_2(-k_3+k_4)}{k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3} \end{bmatrix}$$

Каждый элемент этой матрицы имеет общий множитель, а именно

$$\frac{k_1 k_2 k_3}{\left(k_1 k_2 + k_1 k_3 + k_2 k_3\right)^2}$$

Мы можем извлечь этот общий фактор, а затем упростить матрицу. Матрица после извлечения общих факторов выглядит следующим образом:

$$\frac{k_1k_2k_3}{\left(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3\right)^2} \begin{bmatrix} -k_1\left(k_2+k_3\right) & -k_3\left(k_1+k_3\right) & k_1^2 & k_1\left(k_1+k_3-k_4\right) \\ k_2^2 & -k_2\left(k_1+k_3\right) & -k_1\left(k_1+k_2\right) & -k_1\left(k_1k_3+k_2k_4\right) \\ -k_2\left(k_2+k_3\right) & k_3^2 & -k_3\left(k_1+k_2\right) & -k_2\left(k_1k_3+k_2k_4\right) \\ 0 & 0 & 0 & \frac{k_1k_2\left(-k_3+k_4\right)}{k_1k_2k_3} \end{bmatrix}$$

Так как умножение на положительные константы не влияет на устойчивость матрицы, мы можем вынести константу  $\frac{k_1k_2k_3}{(k_1k_2+k_1k_3+k_2k_3)^2}$ . Из формы матрицы следует, что  $\lambda_1=\frac{k_1k_2(-k_3+k_4)}{k_1k_2k_3}$  - это вещественное отрицательное число (поскольку k3>k4). мы сначала удаляем последний столбец и последнюю строку, чтобы получить матрицу 3\*3.

$$B = \begin{bmatrix} -k_1 (k_2 + k_3) & -k_3 (k_1 + k_3) & k_1^2 \\ k_2^2 & -k_2 (k_1 + k_3) & -k_1 (k_1 + k_2) \\ -k_2 (k_2 + k_3) & k_3^2 & -k_3 (k_1 + k_2) \end{bmatrix}$$

$$\begin{vmatrix} -k_1(k_2+k_3) - \lambda & -k_3(k_1+k_3) & k_1^2 \\ k_2^2 & -k_2(k_1+k_3) - \lambda & -k_1(k_1+k_2) \\ -k_2(k_2+k_3) & k_3^2 & -k_3(k_1+k_2) - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Через библиотеку Sympy Python (см. 6.4) мы получаем:

$$\lambda_{2} = -k_{1}k_{2} - k_{1}k_{3} - k_{2}k_{3}$$

$$\lambda_{3} = -\frac{k_{1}k_{2}}{2} - \frac{k_{1}k_{3}}{2} - \frac{k_{2}k_{3}}{2} - \frac{\sqrt{3}ik_{1}k_{2}}{2} - \frac{\sqrt{3}ik_{1}k_{3}}{2} - \frac{\sqrt{3}ik_{2}k_{3}}{2}$$

$$\lambda_{4} = -\frac{k_{1}k_{2}}{2} - \frac{k_{1}k_{3}}{2} - \frac{k_{2}k_{3}}{2} + \frac{\sqrt{3}ik_{1}k_{2}}{2} + \frac{\sqrt{3}ik_{1}k_{3}}{2} + \frac{\sqrt{3}ik_{2}k_{3}}{2}$$

$$(1)$$

Из положительных значений параметров  $k_i$ , где i=1,2,3,4, следует отрицательность вещественных частей всех собственных значений якобиана. Таким образом, положение равновесия  $A=(p_1^*,p_2^*,p_3^*,p_4^*)$  является устойчивым.

- В случае  $k_3 < k_4$ , аналогично.
- Учитывая, что  $\sum_{j=1}^4 p_j = 1$ ,  $p_i \ge 0$ , i = 1, 2, 3, 4, будем искать особые точки на симплексе. Рассмотрим внутренние особые точки. Получим:

$$\begin{cases} k_1(p_3 + p_4) = f \\ k_2p_1 = f \\ k_3p_2 = f \\ k_4p_2 = f \end{cases}$$

Из системы уравнений следует, что внутренняя особая точка на симплексе будет существовать только при  $k_3 = k_4$ . В таком случае мы можем рассматривать 3 и 4 как один и тот же вид с популяцией  $N_5 = N_3 + N_4$ . Покажем это, рассмотрев производную отношения количества молекул этих видов:

$$\frac{d}{dt}\left(\frac{N_3}{N_4}\right) = \frac{\dot{N_3}N_4 - N_3\dot{N_4}}{N_4^2} = \frac{k_3N_4N_2N_3 - k_4N_3N_2N_4}{N_2^4} = 0.$$

Тогда система принимает вид:

$$\begin{cases} \dot{N}_1 = k_1 N_1 N_5 \\ \dot{N}_2 = k_2 N_1 N_2 \\ \dot{N}_5 = k_3 N_2 N_5 \end{cases}$$

Данная задача является классической задачей гиперциклической репликации. Из свойств (a), указанных в разделе 1, мы получим глобально устойчивое внутреннее положение равновесия.

### 4 Эксперименты

Для решения данной системы уравнений мы применяем метод численного интегрирования, в частности, метод Рунге-Кутты.

Теперь давайте рассмотрим следующий случай:

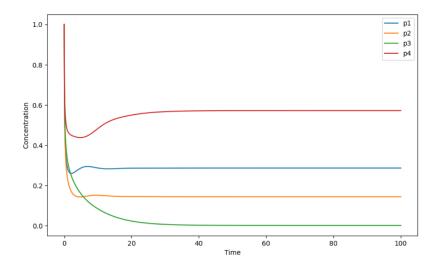


Рис. 3: График зависимости концентрации от времени при условии  $k_3 < k_4$ 

#### **4.1** Случай $k_3 < k_4$

Предположим, что начальное значение  $k_3$  равно 3, а начальное значение  $k_4$  равно 4. Также предположим, что начальные значения  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$  и  $p_4$  равны 1. Мы устанавливаем временной интервал от 0 до 100 с шагом 0,01.

С использованием алгоритма Рунге-Кутты (см. 6.2), мы обнаруживаем, что если  $k_3 < k_4$ , то цикл  $\Gamma 2$ :  $1 \to 2 \to 4 \to 1$  будет устойчивым (см. рис. 3). Это означает, что концентрации других типов макромолекул, не принадлежащих  $\Gamma 2$ , стремятся к нулю. Таким образом,  $\Gamma 2$  выигрывает конкуренцию у  $\Gamma 1$ .

#### **4.2** Случай $k_3 > k_4$

Допустим, что начальные значения  $k_3$  и  $k_4$  равны 4 и 3 соответственно, а начальные значения  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$  и  $p_4$  равны 1. Мы рассматриваем временной интервал от 0 до 100 с шагом 0,01.

Применяя алгоритм Рунге-Кутты , мы обнаруживаем, что если  $k_3 > k_4$ , то цикл  $\Gamma 1$ :  $1 \to 2 \to 3 \to 1$  становится устойчивым (см. рис. 4). Это означает, что концентрации других типов макромолекул, не принадлежащих  $\Gamma 1$ , стремятся к нулю. Таким образом,  $\Gamma 1$  выигрывает конкуренцию у  $\Gamma 2$ .

#### **4.3** Случай $k_3 = k_4$

Для более четкого отображения графика, мы сокращаем время реакции и устанавливаем интервал времени от 0 до 20 с шагом 0,001. Для построения графика 5а, мы предполагаем, что начальные значения  $k_3$  и  $k_4$  равны 3, а начальные значения концентраций  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$  и  $p_4$  равны 1. Для построения графика 5b, мы также

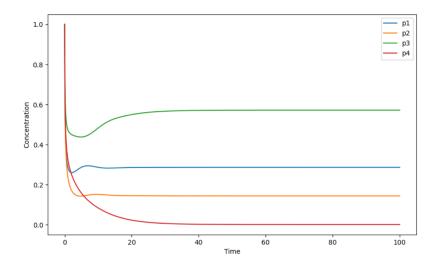


Рис. 4: График зависимости концентрации от времени в случае  $k_3 > k_4$ 

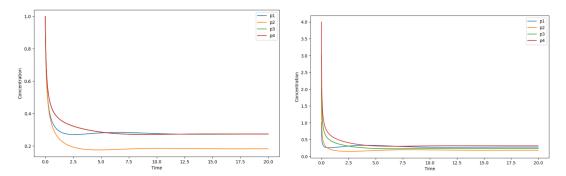
предполагаем, что начальные значения  $k_3$  и  $k_4$  равны 3, но начальные значения концентраций различаются:  $p_1=1, p_2=2, p_3=3, p_4=4.$ 

Из графика (см. рис. 5) мы можем наблюдать, что в случае равенства  $k_3$  и  $k_4$ , оба цикла  $\Gamma 1$  и  $\Gamma 2$  оказываются устойчивыми. Однако, при равных начальных значениях концентраций  $p_1=p_2=p_3=p_4=1$ , в конечном итоге мы получаем, что  $p_3=p_4=0.27$ . В то время как при различных начальных значениях концентраций  $p_1=1,\ p_2=2,\ p_3=3,\ p_4=4$ , в конечном итоге мы получаем, что  $p_3=0.23$ , а  $p_4=0.31$ . Это подчеркивает важность начальных условий в динамике системы.

#### 5 Литература

#### Список литературы

- [1] Абрамова В. В. Курс "Прикладные задачи системного анализа: задачи биоматематики". 2023.
- [2] Eigen M. and Schuster P. The hypercycle: A principle of natural self-organisation. Berlin-Heidelberg: Springer, 1979.
- [3] Братусь А.С., Новожилов А.С., Платонов А.П. Динамические системы и модели биологии: учебное пособие. Москва: Физматлит, 2009.



(a) Концентрации от времени при начальных (b) Концентрации от времени при начальных значениях  $p_1=p_2=p_3=p_4=1$  значениях  $p_1=1, p_2=2, p_3=3, p_4=4$ 

Рис. 5: рафик зависимости концентрации от времени, когда  $k_3=k_4$ 

### 6 Приложение

#### 6.1 Математическая деривация уравнения

Пусть  $N_i(t)$  - количество молекул i в момент времени t. Уравнения динамики системы могут быть записаны следующим образом:

$$\begin{cases} \dot{N}_2 = k_2 N_1 N_2 \\ \dot{N}_3 = k_3 N_2 N_3 \\ \dot{N}_4 = k_4 N_2 N_4 \\ \dot{N}_1 = k_1 N_1 (N_3 + N_4) \end{cases}$$

Рассмотрим  $p_i(t) = \frac{N_i(t)}{\sum_{j=1}^n N_j}$ , где  $p_i(t)$  - концентрация молекул i-ого в момент времени t. Тогда:

$$\dot{p}_i = \frac{\dot{N}_i}{\sum_{j=1}^4 N_j(t)} - \frac{N_i \sum_{j=1}^4 \dot{N}_j(t)}{\sum_{j=1}^4 N_j}$$

Рассмотрим  $\dot{p_1}$ :

$$\dot{p_1} = \frac{k_1 N_1 (N_3 + N_4)}{\sum_{j=1}^4 N_j} - \frac{N_1 \sum_{j=1}^4 \dot{N_j}(t)}{\sum_{j=1}^4 \dot{N_j}} = (k_1 p_1 (p_3 + p_4) - p_1 \frac{\sum_{j=1}^4 \dot{N_j}(t)}{\sum_{j=1}^4 N_j}) \sum_{j=1}^4 N_j$$

Воспользуемся заменой  $\frac{dp_1}{d\tau}=\frac{dp_1}{dt}\cdot\frac{dt}{d\tau}$ , где  $\frac{dt}{d\tau}=\frac{1}{\sum_{j=1}^4N_j}$ . Обозначим  $f=\frac{\sum_{j=1}^4\dot{N_j}}{\sum_{j=1}^4N_j}=k_2p_1p_2+k_3p_2p_3+k_4p_2p_4+k_1p_1p_3+k_1p_1p_4$ . Тогда:

$$\dot{p_1} = k_1 p_1 (p_3 + p_4) - p_1 f$$

Аналогичными преобразованиями для  $\dot{p_2}$ ,  $\dot{p_3}$  и  $\dot{p_4}$  получим:

$$\begin{cases} \dot{p_2} = k_2 p_1 p_2 - p_2 f \\ \dot{p_3} = k_3 p_2 p_3 - p_3 f \\ \dot{p_4} = k_4 p_2 p_4 - p_4 f \\ \dot{p_1} = k_1 p_1 (p_3 + p_4) - p_1 f \end{cases}$$

#### **6.2** программ 1

```
import numpy as np
from scipy.integrate import odeint
import matplotlib.pyplot as plt
\# Define the system of differential equations
def model(p, t, k1, k2, k3, k4):
    p1, p2, p3, p4 = p
    f \ = \ k2 \ * \ p1 \ * \ p2 \ + \ k3 \ * \ p2 \ * \ p3 \ + \ k4 \ * \ p2 \ * \ p4 \ +
    k1 * p1 * p3 + k1 * p1 * p4
    dp1dt = p1 * (k1 * p3 + k1 * p4 - f)
    dp2dt = p2 * (k2 * p1 - f)
    dp3dt = p3 * (k3 * p2 - f)
    dp4dt = p4 * (k4 * p2 - f)
    return [dp1dt, dp2dt, dp3dt, dp4dt]
# Set initial conditions and time points
initial conditions = [1.0, 1.0, 1.0, 1.0]
t = np.linspace(0, 100, 1000) # Adjust the time points as needed
# Set parameter values
k1 \text{ val} = 1.0
k2 \text{ val} = 2.0
k3 \text{ val} = 3.0
k4 \text{ val} = 4.0
# Solve the system of differential equations
solution = odeint(model, initial conditions, t, args=(k1 val,
k2 val, k3 val, k4 val))
# Plot the results
plt. figure (figsize = (10, 6))
plt.plot(t, solution[:, 0], label='p1')
plt.plot(t, solution[:, 1], label='p2')
plt.plot(t, solution[:, 2], label='p3')
```

```
plt.plot(t, solution[:, 3], label='p4')
plt.xlabel('Time')
plt.ylabel('Concentration')
plt.legend()
plt.show()
```

#### 6.3 программ 2

```
import sympy as sp
# Define the variables
p1, p2, p3, p4 = sp.symbols('p1_p2_p3_p4')
k1, k2, k3, k4 = sp.symbols('k1_k2_k3_k4')
# Define the equilibrium points
p1 \text{ star} = k1*k3 / (k1*k2 + k1*k3 + k2*k3)
p2\_star \, = \, k1\!*\!k2 \ / \ (k1\!*\!k2 \, + \, k1\!*\!k3 \, + \, k2\!*\!k3)
p3 \text{ star} = k2*k3 / (k1*k2 + k1*k3 + k2*k3)
p4\_star = 0
# Define the functions
f \ = \ k2*p1*p2 \ + \ k3*p2*p3 \ + \ k4*p2*p4 \ + \ k1*p1*p3 \ + \ k1*p1*p4
dot p1 = p1*(k1*p3 + k1*p4 - f)
dot_p2 = p2*(k2*p1 - f)
dot p3 = p3*(k3*p2 - f)
dot p4 = p4*(k4*p2 - f)
\# Calculate the Jacobian matrix
J = sp. Matrix([dot p1, dot p2, dot p3, dot p4]).jacobian([p1, p2, p3, p4])
\# Substitute the equilibrium points into the Jacobian matrix
J_at_A = J.subs(\{p1: p1\_star, p2: p2\_star, p3: p3\_star, p4: p4\_star\})
# Convert the Jacobian matrix to LaTeX
latex code = sp. latex(J at A)
print(latex_code)
```

#### 6.4 программ 3

from sympy import Matrix, symbols, latex